

KW-1070 にかんする基礎的研究 (新鮮分離株に対する抗菌力)

青沼 清一・佐々木昌子・大沼 菊夫
渡辺 彰・大泉耕太郎・今野 淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

新しいアミノ配糖体系抗生剤である KW-1070 の新鮮臨床分離株に対する抗菌力を, Dynatech MIC 2000 を用いて検討した。被験菌は, *S. aureus* 19 株, *P. aeruginosa* 40 株, *K. pneumoniae* 45 株, *E. coli* 41 株, *S. marcescens* 16 株および *Enterobacter* spp. 45 株で, これらに対する本剤の MIC を gentamicin, dibekacin, tobramycin, amikacin と比較した。MIC の測定は臨床材料の分離したその日に行なった。

本剤の抗菌力は, 緑膿菌を除くと dibekacin, tobramycin, amikacin にすぐれ, gentamicin の抗菌力は本剤と同等ないしすぐれていた。本剤は緑膿菌に対しては活性が弱かった。

本剤は amikacin とは交叉耐性を示さず, *S. marcescens*, *Enterobacter* spp. では特にそれが顕著であり, 抗菌力がすぐれていた。

KW-1070 (fortimicin) は新しいアミノ配糖体系抗生剤で Fig. 1 の構造を有する^{1,2)}。本剤は AAC(3)-I によって不活化されるのみであり他の不活化酵素には安定である^{1,3)}。

今回, われわれは Dynatech MIC 2000 を用いて, 新鮮分離株に対する MIC を測定して, 本剤と他のアミノ配糖剤の抗菌力を比較検討した。

I. 実験方法

1) 供試菌株

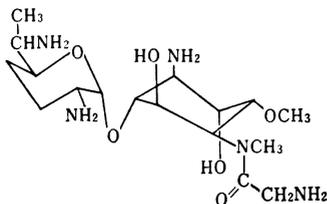
東北大学抗酸菌病研究所付属病院および仙台厚生病院において, 1980 年 12 月~1981 年 2 月に主に喀痰より分離された下記菌株, 合計 206 株である。

<i>Staphylococcus aureus</i>	19 株
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40 株
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	45 株
<i>Escherichia coli</i>	41 株
<i>Serratia marcescens</i>	16 株
<i>Enterobacter</i> spp.	45 株

2) MIC 測定法

MIC 測定は Dynatech MIC 2000 を用いた液体培地

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070



$C_{17}H_{35}N_5O_6$ (M.W.405.49)

希釈法により行なった。供試薬剤は KW-1070, GM, DKB, TOB, AMK である。あらかじめ各薬剤が 0.2~400 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で含まれている Heart infusion broth の培地のプレートを作製し, これを -80°C に保存しておいた。検査室において経日的に分離された菌を Trypticase soy broth で一夜培養したものを滅菌生食水で 100 倍に希釈し感受性測定用プレートに接種した (この時, 0.1 ml の薬剤含有培地に約 10^8 cells の接種菌量となる)。これを 37°C で 18 時間培養した後菌発育の有無を判定した。MIC 値は, 検査室においてディスク感受性成績が判明する日に求められることになる。また標準株を使って, -80°C に保存されたプレートの薬剤の力価が少なくとも 3 ヶ月間では低下しないことを確かめてある。

II. 実験結果

1) 黄色ブドウ球菌 19 株

S. aureus の成績を Table 1 に示した。本剤の MIC は 19 株中 18 株が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり 1 株だけ 400 $\mu\text{g/ml}$ と高度耐性を示した。少なくとも 50% の株の発育を抑える濃度を MIC 50, 70% の株の発育を抑える濃度を MIC 70 とすると, MIC 70 (MIC 50) は, 本剤 3.13 (1.56) $\mu\text{g/ml}$, GM 1.56 (0.78) $\mu\text{g/ml}$, DKB 6.25 (1.56) $\mu\text{g/ml}$, TOB 3.13 (1.56) $\mu\text{g/ml}$, AMK 12.5 (6.25) $\mu\text{g/ml}$ であり, GM より劣るが, TOB と同等, DKB および AMK より優れていた。GM, AMK と本剤との相関をみると, 本剤に 400 $\mu\text{g/ml}$ の高度耐性の 1 株は GM に 50 $\mu\text{g/ml}$, AMK に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 2~3)。

2) 緑膿菌 40 株

Table 1 Susceptibility of 19 strains of *S.aureus*

	MIC($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
KW-1070	1	3	4	3	3	4						1	
GM	4	2	6	4	1	1			1				
DKB	4	1	4	2	1	3	1	2	1				
TOB	4	1	3	2	3	2	2				2		
AMK			3	3		4	7	1	1				

Table 2 Susceptibility of 40 strains of *P.aeruginosa*

	MIC($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
KW-1070		1			1	3	18	8	4	3			2
GM	1	1	5	13	4	7	6			1			2
DKB	1	2	11	5	2	6	1	5	4			1	2
TOB	1	13	5	4	5		5	3	1			2	1
AMK		1	1	8	5	4	6	6	6	1	1	1	

Fig.2 Correlogram of MICs between KW-1070 and GM *S.aureus* 19 strains

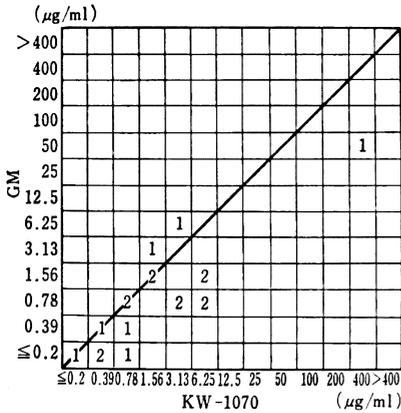
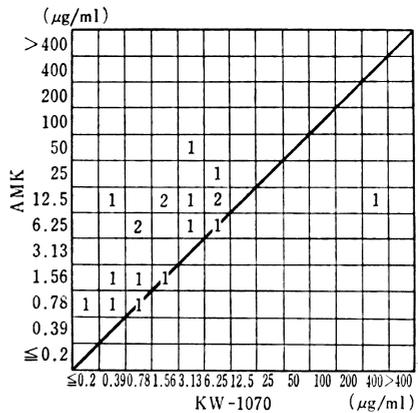


Fig.3 Correlogram of MICs between KW-1070 and AMK *S.aureus* 19 strains



P.aeruginosa の成績を Table 2 に示した。MIC 70 (MIC 50) は、本剤 25 (12.5) $\mu\text{g/ml}$, GM 6.25 (1.56) $\mu\text{g/ml}$, DKB 12.5 (3.13) $\mu\text{g/ml}$, TOB 3.13 (1.56) $\mu\text{g/ml}$, AMK 25 (12.5) $\mu\text{g/ml}$ であり, GM, DKB, TOB より劣り, AMK と同等であった。GM との相関をみると, GM に 100, >400 $\mu\text{g/ml}$ の 2 株は本剤に 25 $\mu\text{g/ml}$ であったが, 本剤に >400 $\mu\text{g/ml}$ の 2 株は GM に 1.56, >400 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig.4)。AMK との相関をみると, AMK に 100, 400 $\mu\text{g/ml}$ の 2 株は本剤に 25 $\mu\text{g/ml}$ であったが, 本剤に >400 $\mu\text{g/ml}$ の 2 株は AMK に 3.13, 200 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig.5)。

3) 肺炎桿菌 45 株

K.pneumoniae の成績を Table 3 に示した。MIC 70 (MIC 50) は、本剤 6.25 (3.13) $\mu\text{g/ml}$, GM 6.25 (0.78) $\mu\text{g/ml}$, DKB 25 (3.13) $\mu\text{g/ml}$, TOB 12.5 (1.56) $\mu\text{g/ml}$, AMK 25 (3.13) $\mu\text{g/ml}$ であり, 本剤以外はすべて MIC 50 と MIC 70 の間に乖離が大きい。MIC 70 でみると, 本剤は GM と同等で DKB, TOB, AMK より優れていた。GM との相関をみると, GM に 25, 100 $\mu\text{g/ml}$ の 2 株は本剤にそれぞれ 100, 200 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig.6)。AMK との相関をみると, AMK に 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 16 株のうち 12 株は本剤に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, また本剤に 100, 200 $\mu\text{g/ml}$ の 3 株は AMK に 25, 50, 400 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig.7)。

Fig. 4 Correlogram of MICs between KW-1070 and GM *P. aeruginosa* 40 strains

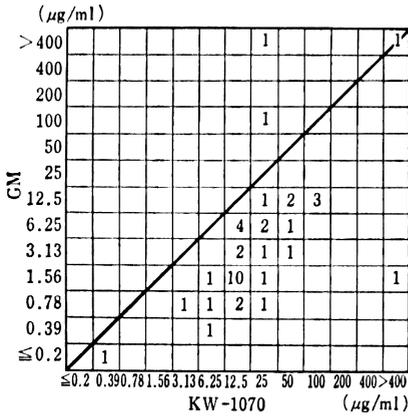


Fig. 5 Correlogram of MICs between KW-1070 and AMK *P. aeruginosa* 40 strains

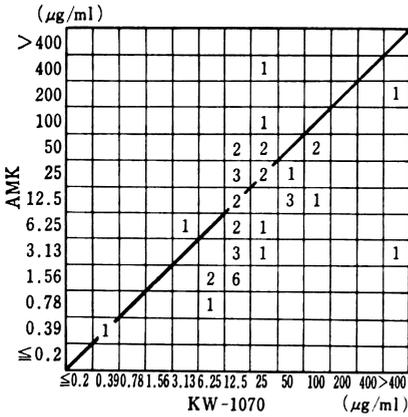


Fig. 6 Correlogram of MICs between KW-1070 and GM *K. pneumoniae* 45 strains

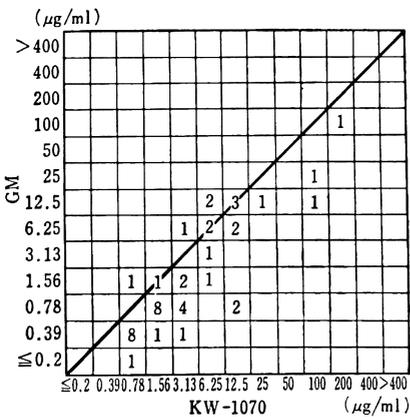


Fig. 7 Correlogram of MICs between KW-1070 and AMK *K. pneumoniae* 45 strains

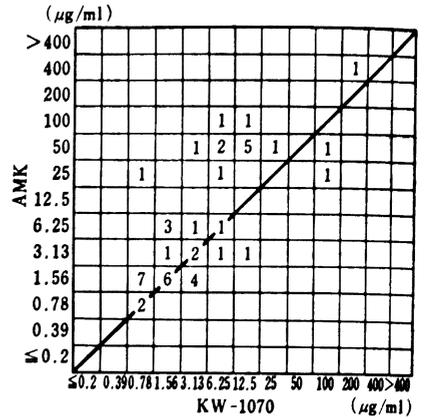


Fig. 8 Correlogram of MICs between KW-1070 and GM *E. coli* 41 strains

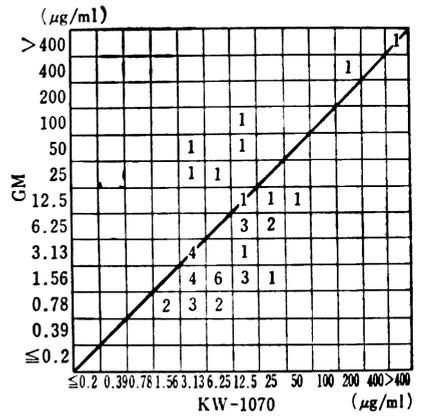


Fig. 9 Correlogram of MICs between KW-1070 and AMK *E. coli* 41 strains

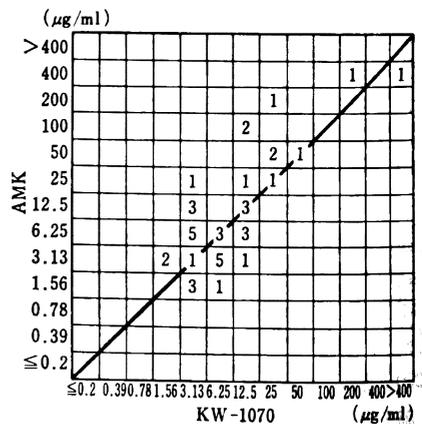


Table 3 Susceptibility of 45 strains of *K.pneumoniae*

	MIC($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
KW-1070			10	10	8	6	7	1		2	1		
GM	1	10	14	5	1	5	7	1		1			
DKB		2	13	6	5		4	3	7	3			2
TOB		8	11	5	1	4	7	5	2				2
AMK			2	17	5	5		3	10	2		1	

Table 4 Susceptibility of 41 strains of *E.coli*

	MIC($\mu\text{g/ml}$)						MIC($\mu\text{g/ml}$)						
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
KW-1070				2	13	9	10	4	1		1		1
GM			7	14	5	5	3	2	2	1		1	1
DKB			1	6	11	3	3	4	3	5	2	1	2
TOB	1		2	10	8	3	7		5	2	1		2
AMK				4	9	11	6	3	3	2	1	2	

4) 大腸菌 41 株

E.coli の成績を Table 4 に示した。MIC 70 (MIC 50) は、本剤 12.5 (6.25) $\mu\text{g/ml}$, GM 6.25 (1.56) $\mu\text{g/ml}$, DKB 50 (6.25) $\mu\text{g/ml}$, TOB 12.5 (3.13) $\mu\text{g/ml}$, AMK 12.5 (6.25) $\mu\text{g/ml}$ であり、本剤と AMK 以外の GM, DKB, TOB の MIC 50 と MIC 70 の乖離が大きい。MIC 70 でみると、本剤は GM より劣り、TOB, AMK と同等、DKB より優れていた。GM との相関をみると、GM に 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 7 株のうち 5 株は本剤に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった (Fig. 8)。AMK との相関をみると、AMK に 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 11 株のうち 4 株は本剤に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であるが、本剤に 200, >400 $\mu\text{g/ml}$ の 2 株はともに AMK に 400 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 9)。

5) セラチア 16 株

S.marcescens の成績を Table 5 に示した。本剤は 0.78~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、他の 4 剤の幅広い分布とは対照的であった。MIC 70 (MIC 50) は、本剤 6.25 (3.13) $\mu\text{g/ml}$, GM 6.25 (1.56) $\mu\text{g/ml}$, DKB 100 (12.5) $\mu\text{g/ml}$, TOB 25 (6.25) $\mu\text{g/ml}$, AMK 50 (6.25) $\mu\text{g/ml}$ であり、やはり他の 4 剤の MIC 50 と MIC 70 との乖離が大きい。MIC 70 でみると、本剤は GM と同等、DKB, TOB, AMK より優れていた。GM との相関をみると、GM に 25, 50 $\mu\text{g/ml}$ の 2 株は本剤にそれぞれ 0.78, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と良好な感受性を示し、また GM に >400 $\mu\text{g/ml}$ の 1 株は本剤に 25 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 10)。AMK との相関をみると、AMK に 25~100 $\mu\text{g/ml}$ の 4 株は本剤に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、また AMK に

400 $\mu\text{g/ml}$ の 2 株は共に本剤に 25 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 11)。

6) エンテロバクター 45 株

Enterobacter spp. の成績を Table 6 に示した。本剤は 1 株を除いて 0.78~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、DKB, TOB, AMK は幅広く分布していた。MIC 70 (MIC 50) は、本剤 12.5 (6.25) $\mu\text{g/ml}$, GM 6.25 (3.13) $\mu\text{g/ml}$, DKB 50 (25) $\mu\text{g/ml}$, TOB 25 (12.5) $\mu\text{g/ml}$, AMK 25 (12.5) $\mu\text{g/ml}$ であり、MIC 70 でみると、本剤は GM より劣り、DKB, TOB, AMK より優れていた。GM との相関をみると、GM に 25, >400 $\mu\text{g/ml}$ の 2 株は本剤にそれぞれ 3.13, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であるが、GM に 50, 100 $\mu\text{g/ml}$ の 2 株は本剤にそれぞれ 400, 50 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 12)。AMK との相関をみると、AMK に 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 22 株中 18 株は本剤に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であるが、本剤に 400 $\mu\text{g/ml}$ の 1 株は AMK に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 13)。

III. 考 按

KW-1070 はブドウ球菌およびグラム陰性桿菌に幅広いスペクトラムを持つが緑膿菌に対しては他のアミノ配糖体系抗生剤より抗菌力が弱い³⁾。しかし近年、日和見感染あるいは院内感染⁴⁾の原因菌の1つであるセラチアに対して強い抗菌力を有する。AMK にすら耐性を示し始めているセラチアに対して本剤の有用性は論を待たない。今回のわれわれの実験でも示されたように、他のアミノ配糖体系抗生剤に感性の株に対しては本剤の抗菌力は劣るが、他剤耐性株に対して交差耐性を持たないこと

Table 5 Susceptibility of 16 strains of *S.marcescens*

	MIC($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
KW-1070			1	4	3	4	2	2					
GM			3	6		4		1	1				1
DKB				1	3	2	3	2		2	1	1	1
TOB			1	2	3	4	1	1	1	2			1
AMK				1	6	1	2	1	2	1		2	

Table 6 Susceptibility of 45 strains of *Enterobacter* spp.

	MIC($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
KW-1070			5	4	9	10	11	2	3			1	
GM		5	9	7	4	8	8	1	1	1			1
DKB		1	5	7	2	1	4	9	10	2	1	1	2
TOB	2	3	9	1	2	4	8	11	1	1	1		2
AMK			1	7	6	3	6	11	7	1	1	2	

Fig. 10 Correlogram of MICs between KW-1070 and GM *S. marcescens* 16 strains

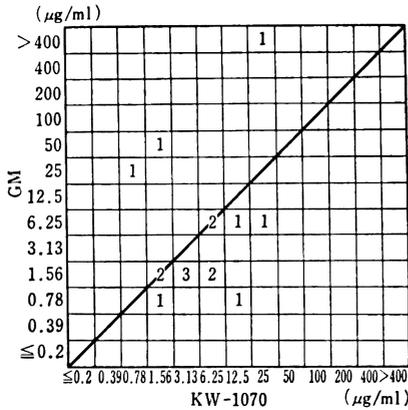
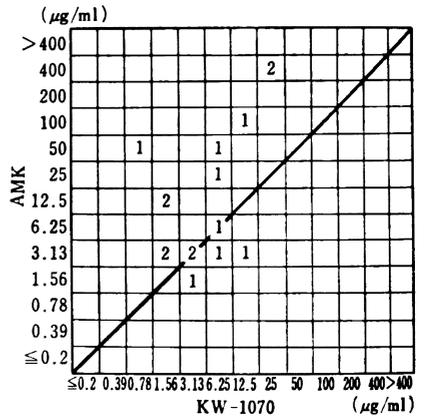


Fig. 11 Correlogram of MICs between KW-1070 and AMK *S. marcescens* 16 strains



は注目に値する。このことが MIC 50 と MIC 70 の乖離が小さいことにつながるものと思われる。またアミノ配糖体系抗生剤の欠点である耳毒性および腎毒性が弱いこともその有用性を高めるものである³⁾。

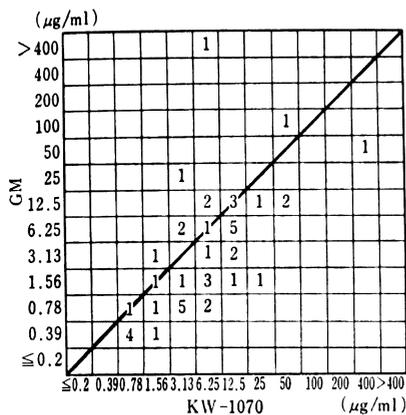
今回の実験では、Dynatech MIC 2000 を用いることにより、検査室で分離された菌を即日接種し、新鮮株の MIC を測定した。以前、新鮮株の MIC を測定し、同じ株を 2~3 ヶ月保存した後に測定した MIC を比較してみると、菌種および薬剤で多少の違いはあるが、総じて新鮮株の MIC は 1~数段階高い値を示していた(未発

表)。このことが臨床成績にどのような影響を及ぼすかについてはさらに検討を加える必要がある。

文 献

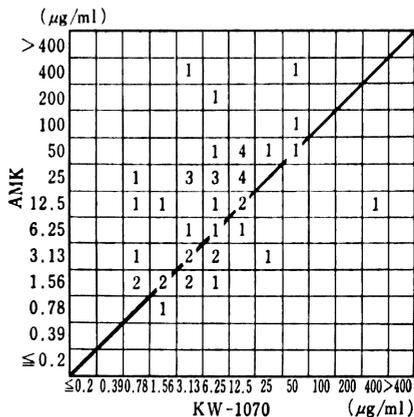
- 1) NARA, T.; M. YAMAMOTO, I. KAWAMOTO, K. TAKAYAMA, R. OKACHI, S. TAKASAWA, T. SATO & S. SATO: Fortimicins A and B, new amino-glycoside antibiotics I. Producing organism, fermentation and biological properties of fortimicins. *J. Antibiotics* 30: 533~540, 1977
- 2) EGAN, R. S.; R. S. STANASZEK, M. CIROVIC, S. L. MUELLER, J. TADANIER, J. R. MARTIN, P.

Fig. 12 Correlogram of MICs between KW-1070 and GM *Enterobacter* spp. 45 strains



COLLUM, A. W. GOLDSTEIN, R. L. DE VAULT, A. C. SINCLAIR, E. E. FAGER & L. A. MITSCHER: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics III. Structural identification. *J. Antibiotics* 30 : 552~563, 1977

Fig. 13 Correlogram of MICs between KW-1070 and AMK *Enterobacter* spp. 45 strains



- 3) 第 28 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, KW-1070, 1980
- 4) 林 泉: 当院における *Serratia* による院内感染について。Chemotherapy 28 : 872, 1980

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF KW-1070 AGAINST FRESHLY ISOLATED POTENTIAL PATHOGENS—COMPARISON WITH OTHER AMINOGLYCOSIDES

SEIICHI AONUMA, MASAKO SASAKI, KIKUO ONUMA, AKIRA WATANABE,
KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO

Department of Internal Medicine, The Research Institute for Chest
Disease and Cancer, Tokoku University

In vitro antimicrobial activities of KW-1070, a new aminoglycoside antibiotic, against clinically isolated potential pathogens were examined with Dynatech MIC 2000. Following 206 strains of various species were included in this study; 19 of *Staphylococcus aureus*, 40 of *Pseudomonas aeruginosa*, 45 of *Klebsiella pneumoniae*, 41 of *Escherichia coli*, 16 of *Serratia marcescens* and 45 of *Enterobacter* spp.

Minimum inhibitory concentrations against these strains were determined immediately on the day of the isolation of the microorganisms from clinical specimens. The three-month period of investigation lasted from December 1980 to February 1981.

The results of determination of MICs of KW-1070 were compared with those of gentamicin, dibekacin, tobramycin and amikacin. It was found that KW-1070 showed more potent antimicrobial activities than other aminoglycosides with an exception of gentamicin. The effect of gentamicin on gram-negative bacilli was almost equal to or stronger than KW-1070. However, KW-1070 was not so effective as other aminoglycosides on *Pseudomonas aeruginosa*.

No evident cross-sensitivity was found between KW-1070 and amikacin, especially when *Serratia marcescens* and *Enterobacter* spp. were used as test microbes.