

KW-1070 の基礎的・臨床的検討

河合美枝子・神崎玲子・早川正勝
安達正則・今高国夫・中野正人
滝塚久志・岡山謙一・勝正孝

国立釧路病院 内科

奥井津二

国立釧路病院呼吸器科

新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質 KW-1070 の基礎的・臨床的検討を行なった。臨床分離の 13 菌種 34 株につき GM, AMK などと、その抗菌力を比較すると、本剤は緑膿菌を除き、グラム陰性桿菌には AMK と同等の抗菌力を示した。臨床的には糖尿病に併発した尿路感染症 6 例、呼吸器感染症 4 例に、1 日 400 mg~800 mg, 3~15 日間使用し、6 例に有効であった。副作用は認めず、臨床検査値異常出現例も認めなかった。

新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質 KW-1070 (fortimicin) は、本邦で発見されたもので、新規な構造を有する (Fig. 1)^{1,2)}。本剤は、その構造的特異性から、従来知られているアミノ配糖体系抗生物質の不活化酵素のうち AAC(3)I により不活化されるが、その他の不活化酵素には安定で、GM, AMK などと交叉耐性を示さず、緑膿菌に対する抗菌力は弱いセラチアなどのグラム陰性桿菌には強い抗菌力を示し、またアミノ配糖体系特有の腎毒性、聴器毒性はかなり軽減されていると報告されている^{1,3,4)}。

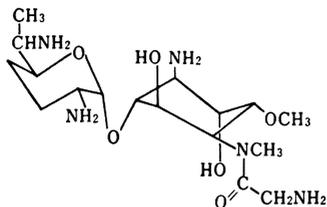
今回われわれは本剤の基礎的臨床的検討を行ない、以下の成績を得たので報告する。

I. 材料と方法

1. 抗菌力

最近の臨床分離株 12 株については、本剤および gentamicin (GM), amikacin (AMK), tobramycin (TOB), dibekacin (DKB), netilmicin の最小発育阻止濃度 (MIC) を、また本剤の臨床検討に際して得られた各種分離株 22 株については、本剤および GM, AMK の MIC を日本化学療法学会標準法⁵⁾に従い測定した。

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070



C₁₇H₃₅N₅O₆ (M.W. 405.49)

2. 臨床的検討

対象患者は、昭和 53 年 7 月から、昭和 55 年 1 月にかけて当院に入院加療の成人 10 症例である。年齢は 37 歳から 71 歳、性別では男性 2 例、女性 8 例である。対象とした疾患は、呼吸器感染症 3 例、尿路感染症 6 例、両疾患の合併例 1 例である。

投与方法は、KW-1070 を 1 回 200 mg, 1 日 2 回筋注とし、投与期間は 1~2 週間を原則とした。原因菌の検索は、呼吸器感染症では喀痰培養により、純培養状に検出しえたものを原因菌とし、尿路感染症では尿の定量培養により 1 ml 中 10⁵ 個以上証明しえたものを原因菌とした。

臨床効果は、原因菌の消長、臨床症状ならびに臨床検査所見から総合的に「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階に判定した。副作用については、自・他覚症状とともに、肝機能、腎機能などの臨床検査も実施し、判定した。

II. 成績

1. 抗菌力 (Table 1, 2)

KW-1070 の MIC は、*P. aeruginosa* と *S. faecalis* を除くと、1.56~6.25 μg/ml であり、本剤の抗菌力は GM と比較すると 1~3 管弱いものの、AMK, DKB とは、ほぼ同程度であり、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp. および *Acinetobacter* sp. と幅広い抗菌力を示した。しかし *P. aeruginosa* に対する抗菌力は他のアミノ配糖体系抗生物質に比して弱く、一般にアミノ配糖体系抗生物質に耐性を示す *S. faecalis* にも高い MIC を示した。

2. 臨床成績

KW-1070 の臨床治験例の一覧を Table 3 に示す。対

Table 1 Susceptibility of various clinical isolates to KW-1070 and other aminoglycoside antibiotics

Organism	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
	KW-1070	DKB	AMK	TOB	GM	Netilmicin
<i>E. coli</i> 1	3.12	3.12	1.56	1.56	0.39	0.39
2	3.12	3.12	1.56	1.56	0.39	0.39
3	3.12	3.12	3.12	1.56	0.78	0.39
4	3.12	3.12	1.56	1.56	0.39	0.39
5	3.12	3.12	1.56	1.56	0.78	0.39
<i>E. cloacae</i> 1	3.12	1.56	1.56	1.56	0.39	0.39
<i>E. aerogenes</i> 1	3.12	3.12	3.12	1.56	1.56	0.39
2	3.12	3.12	1.56	1.56	0.39	0.39
<i>K. pneumoniae</i> 1	3.12	3.12	3.12	1.56	0.78	0.39
2	3.12	3.12	3.12	1.56	0.78	0.39
<i>K. oxytoca</i> 1	3.12	1.56	3.12	0.78	0.78	0.39
<i>K. ozaenae</i> 1	3.12	3.12	3.12	1.56	1.56	0.39

(Inoculum size : $10^8/\text{ml}$)

Table 2 Susceptibility of various clinical isolates to KW-1070, GM and AMK

Organism	$10^8/\text{ml}$			$10^9/\text{ml}$		
	KW-1070	GM	AMK	KW-1070	GM	AMK
<i>E. coli</i> 1	1.56	0.78	1.56	1.56	0.78	1.56
2	3.12	1.56	1.56	3.12	1.56	1.56
3	6.25	3.12	6.25	6.25	3.12	6.25
4	3.12	1.56	1.56	3.12	1.56	1.56
<i>K. pneumoniae</i> 1	1.56	0.78	1.56	1.56	0.78	1.56
2	1.56	0.39	1.56	1.56	0.39	1.56
3	3.12	0.78	1.56	3.12	0.78	1.56
4	1.56	0.39	1.56	1.56	0.39	1.56
<i>A. calcoaceticus</i> 1	3.12	0.78	1.56	3.12	0.78	1.56
<i>C. freundii</i> 1	1.56	0.78	1.56	1.56	0.78	1.56
2	3.12	1.56	3.12	3.12	1.56	3.12
3	3.12	0.39	1.56	3.12	0.39	1.56
<i>E. aerogenes</i> 1	1.56	0.78	1.56	1.56	0.78	1.56
2	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	3.12
<i>E. cloacae</i> 1	1.56	0.78	1.56	1.56	1.56	1.56
<i>P. mirabilis</i> 1	1.56	1.56	1.56	6.25	3.12	3.12
<i>P.morganii</i> 1	6.25	0.78	3.12	6.25	0.78	3.12
<i>P. aeruginosa</i> 1	12.5	3.12	3.12	25	6.25	6.25
2	6.25	1.56	3.12	12.5	1.56	3.12
<i>Flavobacterium</i> sp. 1	6.25	12.5	25	12.5	12.5	25
<i>S. faecalis</i> 1	25	12.5	25	50	25	50
2	25	12.5	25	50	25	50

Table 3 Clinical results with KW-1070 therapy

No.	Sex Age	Diagnosis	Pathogens	Daily dose × Duration (day)	Clinical results	Complications	Adverse reactions	Remarks
1	F 41	Bronchitis	<i>Klebsiella</i>	400 mg × 15	Good	Pulmonary cyst	None	Superinfection (<i>Enterobacter</i> (<i>Haemophilus</i>))
2	M 49	Bronchial asthma	ND	400 mg × 7	Poor		None	Superinfection (<i>P. aeruginosa</i>)
3	M 46	Lung abscess	ND	400 mg × 4	Poor		None	
4	F 71	Bronchitis UTI	<i>H. parainfluenzae</i> <i>Citrobacter</i> 10 ⁶ /ml (1.56)*	400 mg × 14	Good Good		None	
5	F 69	UTI	<i>S. faecalis</i> (25) <i>Enterobacter</i> (1.56)	400 mg × 7	Poor	D.M.	None	
6	F 65	UTI	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml (1.56)	400 mg × 7	Good	Hypertension D.M.	None	
7	F 37	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml (3.12)	400 mg × 3	Poor	D.M.	None	Fever subsided with CEZ therapy
8	F 49	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml	400 mg × 7	Good	D.M.	None	
9	F 58	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml (6.25)	400 mg × 5	Good	D.M.	None	
10	F 65	Cystitis	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml (3.12)	800 mg × 8	Good	D.M.	None	

* Figures in parenthesis indicate MIC values of KW-1070

象とした10例のうち、呼吸器感染症は、肺化膿症1例、基礎疾患に伴う気管支炎2例と、尿路感染症に合併した気管支炎の1例であり、尿路感染症は、いずれも糖尿病を基礎疾患とする6例であった。

全体としては、有効6例、無効4例で、有効率は60%であった。疾患別には、気管支炎と尿路感染症を併発した例をそれぞれに集計すると、呼吸器感染症では4例中2例に有効で有効率50%、尿路感染症では7例中5例に有効で有効率71.4%であった。

3. 症例報告

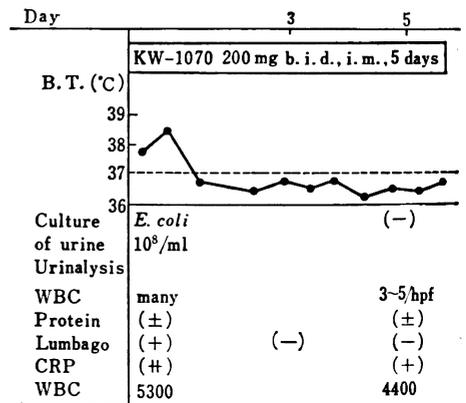
症例1: M.E. 41歳 F. 気管支炎(肺膿胞症)。38°C 発熱、咳嗽・膿性痰、胸痛を認め入院。

喀痰培養で *Klebsiella* を認めた。KW-1070 1回 200 mg 1日2回筋注し、3日後には、咳嗽、胸部ラ音も消失、膿性痰もなくなり、7日後の喀痰培養で *Klebsiella* も消失した。15日間投与後の喀痰培養で *Enterobacter*, *Haemophilus* を認めたが、症状の悪化を認めず有効と判定した。

症例3: T.S. 47歳 M. 肺化膿症。

39°C 発熱、強い咳嗽と膿性痰にて入院。KW-1070 1回 200mg 1日2回の筋注を開始するも、症状持続、解熱せず、胸部レ線上也悪化を認めたため、LCM, SBPC併用にて加療、改善をみた。喀痰培養にて菌は検出され

Fig. 2 Case 9, M.N. 58 y. o. F. Acute pyelonephritis



ず原因菌は不明であった。

症例7 T.M. 37歳 F. 急性腎盂腎炎(糖尿病)。

38°C を超る発熱にて入院。カテーテル尿にて *E. coli* を 10⁸/ml 検出した。KW-1070 1回 200mg 1日2回筋注3日後には尿培養陰性、膿尿・蛋白尿の改善を認めたが、解熱せず、CEZ (2g×2/日) に変更し解熱したため無効と判定した。

症例9 M.N. 58歳 F. 急性腎盂腎炎(糖尿病)。

Table 4 Laboratory findings

Case No.	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		
	B*	A**	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
Ht (%)	35	34	47		37		26		34	37	40	37	40					36.5	36.9	36.1	43.5
Hb (g/dl)	10.6	10.5			12.0		10.5		12.5	12.2	14.0	12.1	13.0					9.7	10.3	13.6	14.9
RBC ($\times 10^4$)	425	424	499		322		321		388	376	453	406	405					390	360	438	475
WBC	2,900	3,000			12,300		6,100		5,400	4,700	5,400	5,100	17,400					5,300	4,400	6,600	7,700
Ba	0	1.3			0.3		0		0	0.8	0	0.3	0.1				0.7	1.2	1.1	1.3	
Eo	0	2.0			0.1		1		0	1.3	7	1.0	0.1				0.1	0.5	1.2	0.8	
N	63	58			80.1		63		54	56.9	47	50.4	80.3				76.6	69.3	63.2	52.9	
L	36	31.4			10		34		43	34.9	42	41	9.3				22.2	28.2	29.9	37.3	
M	1	7.4			9.5		2		3	6.0	4	6.4	10.2				0.4	0.8	5.3	7.6	
Platelet ($\times 10^4$)	21.2	21.0	19.6						24.4	22.9							48.8	36.4	23.8	19.5	
ESR (1h/2h)	-/70	-/78	16/-	13/-	-/135		47/-	33/-						115/125	137/159	103/135	127/152	124/147			
CRP	+						#	-									+	+			
BUN (mg/dl)	10	9	19		19		15	15	18	12	20	19	10	10	10	16	13	14	15	11	15
S-Cr (mg/dl)	0.6	0.6	1.2		1.3		1.0	0.8	1.0	1.0	1.1	1.1	1.0	1.4	1.2	1.2	1.2	1.2	1.4	0.8	0.8
S-GOT (u/ml)	24	25	39		102		27	35	24	23	44	29	19	24	17	17	17	23	27	21	20
S-GPT (u/ml)	12	11	44		136		15	24	17	22	39	27	19	22	17	17	20	11	11	32	20
Al-P (u/ml)	93	97	69		178		90	56	127	96	117	84	184	175	96	84	112	102	90	99	99
LDH (u/ml)	219	197	253						175	180											
Protein	±	-	+		±		-	-	-	-	-	-	#	±	±	+	±	±	-	-	±
Glucose	-	-	-		-		-	-	-	-	±	-	##	#	#	#	#	-	-	#	-
RBC (/hpf)	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	20	0-2	0-2	0-2	0-2	8-10	3-10	-	0-1
Cast	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
WBC (/hpf)	0	1-2			0-1		-	-	Many	0-1	-	-	50-60	10-25	Many	4-5	Many	3-5	Many	0-1	0-1

* B : before treatment, ** A : After treatment

°C を超る発熱と腰痛にて入院。カテーテル尿にて *E. coli* 10^8 /ml 検出し、KW-1070 を投与した。翌日には解熱し、尿培養も陰性化、膿尿の改善を認め、有効であった。

III. 副作用

自・他覚症状、肝機能、腎機能などを各症例につき検討した。1例に1日800mg(1回400mg 1日2回筋注)、他の9例には1日400mg 使用したが、聴器症状も含め、副作用は認めなかった。臨床検査成績でも、検査しえた8例で異常は認めなかった (Table 4)。

IV. 考察

KW-1070 は *Serratia* をはじめとするグラム陰性桿菌に対して AMK と同程度の抗菌力を示し、高度耐性菌が少なく、GM, AMK などと交叉耐性を示さないと言われている^{2,4)}。

今回のわれわれの臨床分離菌株に対する検討では、緑膿菌、腸球菌を除くと、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* など広範囲のグラム陰性桿菌に 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、GM よりは弱いものの、DKB, AMK と同等の抗菌力を示していた。しかし、我々の臨床分離株では GM, AMK 耐性菌はなく、本剤の耐性菌に対する検討は出来なかった。

次に本剤を主として糖尿病に併発した尿路感染症に使用したが、尿路感染症で 71.4%、呼吸器感染症には 50% の有効率であり、一般のアミノ配糖体系抗生物質と同様、呼吸器感染症に対する効果はやや低率であった。

原因菌別に見ると、*E. coli* 5株は全て消失、*Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter* 各1株も消失し、*H. parainfluenzae*, *S. faecalis* 各1株が存続であり、菌の消失率は 80% と良好であった。MIC を測定しえたもの

のうち *S. faecalis* の 25 $\mu\text{g/ml}$ を除けばすべて 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、耐性菌は認めなかった。

また臨床検査成績を含め、副作用は1例にも認めず、比較的安全な薬剤と考えられた。

本剤は、その基礎的評価から腎毒性、聴器毒性が弱く、1日800mgの臨床応用が可能であるとされていることから⁴⁾、耐性菌による感染症などに今後の検討が期待される。

文 献

- 1) NARA, T.; M. YAMAMOTO, I. KAWAMOTO, K. TAKAYAMA, R. OKACHI, S. TAKASAWA, T. SATO & S. SATO: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics, I. Producing organism, fermentation and biological properties of fortimicins. *J. Antibiotics* 30: 553~540, 1977
- 2) EGAN, R. S.; R. S. STANASZEK, M. CIROVIC, S. L. MUELLER, J. TADANIER, J. R. MARTIN, P. 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
- 3) GIROLAMI, R. L. & T. M. STAMM: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics, IV. *In vitro* study of fortimicin A compared with other aminoglycosides. *J. Antibiotics* 30: 564~570, 1977
- 4) 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
- 5) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON KW-1070

MIEKO KAWAI, REIKO KANZAKI, MASAKATSU HAYAKAWA,
MASANORI ADACHI, KUNIO IMATAKA, MASATO NAKANO,
HISASHI TAKIZUKA, KENICHI OKAYAMA
and MASATAKA KATSU

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital
SHINJI OKUI

Department of Respiratory Disease, Kasumigaura National Hospital

The susceptibility of 34 strains of clinical isolates to KW-1070 was examined and the results were compared with those of amikacin, gentamicin and dibekacin. To evaluate the drug clinically, KW-1070 (200~400 mg) was given intramuscularly twice daily to 10 patients; 3 with respiratory tract infections, 6 with urinary tract infections and one with both infections.

Antimicrobial activities of KW-1070 against gram-negative bacilli were inferior to gentamicin, while comparable to amikacin and dibekacin except *P. aeruginosa*.

Clinical efficacy rate of KW-1070 therapy was 50% in respiratory tract infections and 71.4% in urinary tract infections.

No adverse reactions were seen in any cases.