

## KW-1070 (Fortimicin) にかんする研究

武田 元・田中 容・和田光一

森本隆夫・荒川正昭

新潟大学医学部第二内科学教室

関 根 理・青木 信 樹

信楽園病院内科

Pseudo-disaccharide という新しい化学構造式を持つ注射用 aminoglycoside 系抗生物質である KW-1070 (fortimicin) は、各種細菌に対する抗菌力において、gentamicin, dibekacin, amikacin よりもやや劣るが、腎および聴器毒性の低いことが特徴である。

私どもは KW-1070 と amikacin の家兎における腎毒性を比較検討し、amikacin よりも KW-1070 の毒性の低いことを確認した。また、大腸菌による急性腎盂腎炎の2例と起因菌不明の肺炎2例に KW-1070 を投与し、著効2例、有効1例、判定不能1例の臨床効果を得、副作用や臨床検査値の異常を全例に認めなかった。

KW-1070 は本邦で開発中の新しい注射用 aminoglycoside 系抗生物質である。本剤は pseudo-disaccharide という新しい化学構造式を持ち、広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に、多くのグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示すが、緑膿菌に対する抗菌力はやや弱い。

私共は KW-1070 と amikacin (AMK) の家兎における腎毒性を比較し、また、臨床効果について検討したので、その成績を報告する。

## I. 家兎における腎毒性について

## 1. 実験材料および方法

1) KW-1070: 協和醸酵工業株式会社より譲り受けた治験用 Lot. 2 F 015 EH, 1 瓶中 200mg (力価) の粉末を含有しているものを 100mg/ml となるように蒸留水で溶解して用いた。

2) AMK: 萬有製薬株式会社より市販されている 1 瓶中 100mg (力価) の粉末を含有しているものを蒸留水で 1ml となるように溶解して用いた。

体重 2.2~2.8kg の白色家兎を「おから」のみで飼育し、3羽を1群として、下記のように4群に分け、10日間連日 KW-1070 と AMK の筋注を行なった。

- 1) KW-1070: 150mg (力価)/kg/日筋注群
- 2) AMK: 150mg(力価)/kg/日筋注群
- 3) KW-1070: 300mg(力価)/kg/日筋注群
- 4) AMK: 300mg(力価)/kg/日筋注群

これら4群について、下記の事項を比較検討した。

1) 体重変動: 連日一定時刻に体重を測定し、その変動をみた。

2) 尿所見: 注射開始前から注射終了1日後までの11

日間連日尿量を測定し、Hemacombistix を用いて蛋白尿と血尿の有無を調べた。

3) 血清クレアチニン: 注射開始前、注射開始 5, 10 日後に耳動脈か耳静脈から採血し、測定した。

4) 腎組織像: 注射開始 10 日後に家兎の両腎を摘出し、その切片を 10% ホルマリン液で固定し、H.E. および PAS 染色を施し、顕像を観察した。

## 2. 実験成績

## 1) KW-1070 150mg/kg 筋注群

Fig. 1 左端のように、体重は2羽で軽度ながら減少し、1羽ではほとんど変動がなかった。蛋白尿と血尿はほとんど出現せず、血清クレアチニンの有意の上昇もみられなかった。腎組織像では、ところどころの近位尿細管上皮細胞の空胞化、腫大がみられ、また、尿管腔にガラス様円柱を容れているところもあった。

## 2) AMK 150mg/kg 筋注群

Fig. 1 右端のように、やはり体重は2羽で軽度ながら減少し、1羽ではほとんど変動がなかった。蛋白尿と血尿は全く出現せず、血清クレアチニンの有意の上昇もみられなかった。腎組織像では、近位尿細管上皮細胞の軽い空胞化、腫大がみられ、ごく稀に尿管腔にガラス様円柱が認められた。

## 3) KW-1070 300mg/kg 筋注群

Fig. 2 左端のように、体重は1羽で増減を認めたものの、実験開始時と終了時にはほとんど変わりなく、2羽で明らかな減少を認めた。蛋白尿と血尿は実験後半に3羽ともに明らかに出現した。しかし、血清クレアチニンは3羽共に有意の上昇を認めなかった。腎組織像では、

近位尿管上皮細胞の空胞化，腫大が著明であった。

4) AMK 300mg/kg 筋注群

Fig.2 右端のように，体重は1羽で明らかな減少を認

Fig. 1 Body weight, urinalysis and serum creatinine in the rabbits injected 150mg/kg/day of KW-1070 and amikacin (AMK) for 10 days

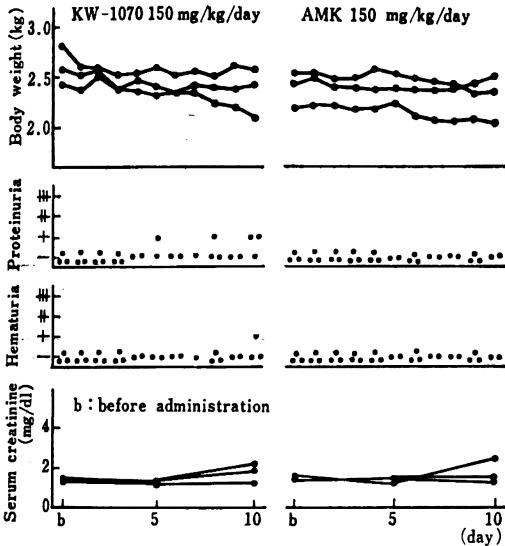
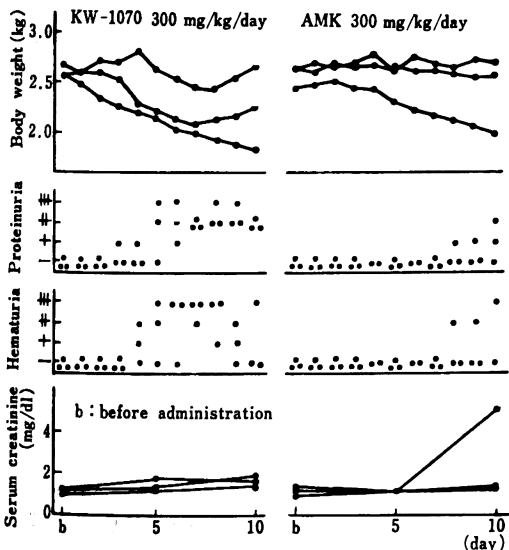


Fig. 2 Body weight, urinalysis and serum creatinine in the rabbits injected 300mg/kg/day of KW-1070 and amikacin (AMK) for 10 days



めたが，2羽ではほとんど変動をみなかった。蛋白尿は1羽で8日後より十〜廿に認め，同時に血尿も十〜廿に認めたが，他の2羽は蛋白尿，血尿ともにほとんど出現しなかった。血清クレアチニンは蛋白尿と血尿の出現をみた1羽で，10日後に5.2mg/dlと明らかな上昇を認めたが，他の2羽は全く上昇しなかった。腎組織像では，蛋白尿，血尿が出現し，血清クレアチニンの上昇した1羽で，主として近位尿管上皮細胞の空胞化，腫大が著明で，ところどころ壊死に陥っているところがみられた。また，多くの尿管腔にガラス様円柱を容れていた。残りの2羽では，近位尿管上皮細胞の空胞化，腫大が著明であったが，壊死はみられず，尿管腔のガラス様円柱もごく稀にしかみられなかった。

II. 臨床効果について

1. 症例および方法

症例はいずれも信楽園病院の入院患者で，細菌感染症と診断された4症例を対象に KW-1070 を投与し，その効果および副作用について検討した。

患者は68歳と83歳の肺炎の男性および26歳と56歳の急性腎盂腎炎の女性の4例であった。KW-1070の投与は全例筋注で行なわれ，1日投与量は200mg×2で，投与期間は8〜14日間であった。

効果の判定は，起因菌の明らかな腎盂腎炎の症例では細菌の消失の有無をみた細菌学的効果と自覚所見の改善度をみた臨床的効果の二面から実施し，起因菌を確定できなかった肺炎の症例では自覚所見の改善のみをみて行なった。臨床的効果については主治医の意見を採用し，著効，有効，やや有効，無効の4段階に分けて判定した。

また，アレルギー反応，腎障害，聴力障害，前庭機能障害などの副作用について注意深く観察し，定期的に検尿，検血，肝機能測定などを行い，KW-1070 療法前後の値を比較し，KW-1070 によると思われる異常値の有無を調べた。

2. 成績

各症例についての概要はTable 1に示した。肺炎の2例はいずれも脳梗塞で長期間入院臥床中の患者で，いずれも起因菌は明らかでなかった。そのうち，症例1は発熱，咳嗽と胸部X線写真での異常陰影を認め，cephaloridine 1日2gの筋注を9日間行なったが効果なく，KW-1070に変更したところ解熱し，咳嗽はほとんど消失した。また，KW-1070投与1週間後の胸部X線写真では，異常陰影はほぼ消失しており，臨床的効果は有効とした。症例2は嚥下性肺炎と考えられ，cefoperazone (CPZ) 1日2gの静注を12日間行なったが無効で，lincomycin 1日1.2gの筋注とKW-1070の併用を試

Table 1 Results of clinical trial with KW-1070

| Case No. | Name | Age | Sex | Diagnosis            | Underlying disease     | Organism       | Daily dosage | Duration (day) | Bacteriological effect | Clinical effect | Side effect |
|----------|------|-----|-----|----------------------|------------------------|----------------|--------------|----------------|------------------------|-----------------|-------------|
| 1        | J.Y. | 68  | M   | Pneumonia            | C.V.D.<br>Hypertention | Unknown        | 200 mg×2     | 7              | Unknown                | Good            | None        |
| 2        | M.T. | 83  | M   | Pneumonia            | C.V.D.                 | Unknown        | 200 mg×2     | 11             | Unknown                | Unknown         | None        |
| 3        | M.A. | 26  | F   | Acute pyelonephritis |                        | <i>E. coli</i> | 200 mg×2     | 11             | Eradicated             | Excellent       | None        |
| 4        | F.K. | 56  | F   | Acute pyelonephritis | D.M.                   | <i>E. coli</i> | 200 mg×2     | 14             | Eradicated             | Excellent       | None        |

Table 2 Laboratory tests before and after KW-1070 administration

| Case No. |   | RBC<br>(×10 <sup>9</sup> ) | Hb<br>(g/dl) | Ht<br>(%) | WBC    | Eosino.<br>(%) | Baso.<br>(%) | Neutro.<br>(%) | Lymph.<br>(%) | Mono.<br>(%) | Thrombocyte<br>(×10 <sup>9</sup> ) | GOT<br>(U) | GPT<br>(U) | Al-P<br>(K.A.U.) | S-Bili-<br>rubin<br>(mg/dl) | BUN<br>(mg/dl) | S-Crea-<br>tinine<br>(mg/dl) |
|----------|---|----------------------------|--------------|-----------|--------|----------------|--------------|----------------|---------------|--------------|------------------------------------|------------|------------|------------------|-----------------------------|----------------|------------------------------|
| 1        | B | 390                        | 10.1         | 33.0      | 22,700 | 1              | 0            | 87             | 10            | 2            | 37.5                               | 25         | 16         | 9.2              | 0.7                         | 18             | 0.4                          |
|          | A | 404                        | 11.0         | 35.5      | 11,500 | 2              | 0            | 78             | 17            | 3            | 37.3                               | 31         | 23         | 7.3              | 0.4                         | 9              | 0.4                          |
| 2        | B | 353                        | 9.9          | 31.0      | 6,700  | 4              | 0            | 68             | 22            | 6            | 26.4                               | 49         | 31         | 5.8              | 0.3                         | 10             | 0.6                          |
|          | A | 366                        | 10.4         | 32.5      | 6,800  | 1              | 3            | 65             | 22            | 9            | 27.6                               |            |            |                  |                             |                |                              |
| 3        | B | 400                        | 12.3         | 36.0      | 12,400 | 0              | 0            | 88             | 7             | 5            | 20.3                               | 17         | 13         | 4.8              | 0.8                         | 11             | 1.0                          |
|          | A | 386                        | 11.5         | 34.5      | 6,800  | 3              | 1            | 44             | 48            | 4            | 34.3                               | 14         | 17         | 5.4              | 0.3                         | 9              | 0.7                          |
| 4        | B | 497                        | 14.3         | 44.0      | 13,200 | 0              | 0            | 72             | 22            | 6            | 24.9                               | 17         | 10         | 8.1              | 0.4                         | 12             | 0.5                          |
|          | A | 496                        | 14.1         | 42.0      | 9,900  | 4              | 1            | 36             | 54            | 5            | 33.7                               | 7          | 7          | 6.3              | 0.3                         | 14             | 0.7                          |

B: Before administration, A: After administration

みた。しかし、解熱せず、胸部X線写真の異常陰影も縮小せず、KW-1070とCPZ 1日4gとの併用に変更した。その後、解熱傾向にあり、胸部X線写真の異常陰影の縮小もみられたが、併用抗生剤があったために臨床的効果は判定不能とした。

症例3, 4は大腸菌による急性腎盂腎炎で、いずれも入院前に他医でnalidixic acidやcephalexinを投与されていたが無効であった。2例ともにKW-1070筋注開始後2, 3日で解熱し、尿中大腸菌も消失した。臨床的効果は著効とした。

以上のとおり、KW-1070の効果を細菌学的効果と臨床的効果に分けて判定すると、細菌学的効果では、起因菌の明らかな急性腎盂腎炎の2例すべてが速かな菌の消失を認め、臨床的効果では、著効2例、有効1例、判定不能1例の成績であった。

副作用については、Table 1右端に示したとおり、4例ともに全く認められなかった。

KW-1070投与前後に行なった赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数、白血球像、血小板数、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ(Al-P)、血清総ビリルビン量、BUN、血清クレアチニン(S-Cre)、オージオグラムの結果をTable 2に示したが、KW-1070によるとと思われる検査値の異常は全くみられなかった。

### III. 考 察

Aminoglycoside系抗生物質に共通した毒性の1つに腎毒性があるが、私どもは現在市販されているすべてのaminoglycoside系抗生物質の家兎に対する腎毒性を比較してきた<sup>2-8)</sup>。この家兎に対する腎毒性の成績は、今までのところ、そのままヒトに対する腎毒性の強弱を表わしていると思われる。すなわち、最も腎毒性の強いグループはparomomycin, gentamicin, dibekacinで、次いで、tobramycin, sagamicin, sisomicinのグループ、3番目にはAMK, bekanamycin, lividomycin, kanamycin、最も腎毒性の弱いのはstreptomycin, ribostamycinであった。最も腎毒性の強いグループでは、家兎に100mg/kg/日を10日間連日筋注すると、血清クレアチニンは著明に上昇し、実験途中で死亡する家兎もみられた。腎毒性が2番目に強いグループでは、100~120mg/kg/日、10日間の投与では、血清クレアチニンの上昇をみない家兎が多かったが、腎組織像では近位尿細管上皮細胞の空胞化、腫大が著明で、一部壊死に陥っているところもみられた。腎毒性が3番目に強いグループでは、150mg/kg/日、10日間の投与でも、血清クレアチニンの上昇は全くみられず、300mg/kg/日、7~10日間の筋注では、血清クレアチニンが上昇し、薬剤によっては実験途中で死亡する家兎もみられた。最も腎

毒性の弱い streptomycin や ribostamycin は 500mg/kg/日, 10 日間連日の筋注でも BUN の上昇はほとんどみられず, 腎組織像では, 近位尿管上皮細胞の空胞化が主体で, 一部の家兎のところどころに壊死がみられたにすぎなかった。

今回の家兎における KW-1070 と AMK の腎毒性の比較では, KW-1070 の毒性がわずかに低いようであるが, 第3のグループに属すると思われた。

この家兎における腎毒性実験成績を臨床の立場からみると, 毒性の強い aminoglycoside 系抗生物質は一般に抗菌力も強く, 従って, 毒性の弱い抗生物質に比べて少ない投与量で十分な効果が期待できるはずで, 毒性が強いから使用を避けるという単純な思考であってはならない。抗生物質は少なくとも抗菌スペクトラムや抗菌力, 病巣内移行, 副作用の頻度と毒性の強さ, 宿主側の状態の4つを平等に評価し, 選択されるべきものであろう。

多くの細菌に対する KW-1070 の抗菌力は AMK などよりも劣るが, 腎毒性や聴器毒性<sup>10)</sup>が低く, 投与量を多くできると思われ, AMK などと同等の臨床効果が期待できよう。

私どもは KW-1070 を臨床に用いてみたが, 症例が少なく, その成績から KW-1070 の有用性を予測することは困難であった。しかし, 内科系の全国集計の細菌学的効果では, グラム陽性菌 85.7%, グラム陰性菌 76.3% の菌消失率を認め, 臨床的效果では, 呼吸器感染症78.5%, 尿路感染症 72.1% の有効率をみた<sup>11)</sup>。また, 副作用(発熱, 発疹, しびれ感, 耳鳴)の発現は947例中5例(0.5%)にすぎず, 臨床検査値異常例では, 好酸球増多が最も多く2.3%, 次いで GOT と GPT の上昇1.5% で, その他の異常値の発現率は1% 以下(0.1~0.7%)であった<sup>12)</sup>。これらの臨床成績より, KW-1070 の有用性は実証されたと思われる。

## 文 献

- 1) 上田 泰: 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
- 2) 木下康民, 山作房之輔, 土田 亮, 武田 元, 渡部 信, 薄田芳丸, 和田十次, 江部達夫, 北原克之, 荒井典弘, 山崎雅司: Aminodeoxykanamycin の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 17: 1689~1696, 1969
- 3) 武田 元: 抗生剤の腎毒性にかんする研究, 第1編, Kanamycin と 0.4% sodium alginate 液との併用による腎毒性増強について。日内会誌 59: 500~511, 1970
- 4) 山作房之輔, 和田十次, 土田 亮, 武田 元, 薄田芳丸, 庭山昌俊, 川島士郎, 木下康民: Vistamycin の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 20: 59~65, 1972
- 5) 山作房之輔, 武田 元, 庭山昌俊, 川島士郎, 和田十次, 下条文武, 木下康民, 関根 理, 薄田芳丸: Dideoxykanamycin B の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 22: 804~809, 1974
- 6) 山作房之輔, 武田 元, 庭山昌俊, 川島士郎, 岩永守登, 和田十次, 木下康民, 関根 理, 薄田芳丸: Amikacin (BB-K 8) の腎毒性と腎機能障害者の血中動態。Jap. J. Antibiotics 27: 366~369, 1974
- 7) 山作房之輔, 武田 元, 庭山昌俊, 川島士郎, 岩永守登, 土谷知子, 和田十次, 下条文武, 木下康民: Tobramycin の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 23: 934~945, 1975
- 8) 武田 元, 川島士郎, 和田十次, 庭山昌俊, 岩永守登, 満沢知子, 木下康民, 山作房之輔, 鈴木康稔: KW-1062 の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 25: 1943~1951, 1977
- 9) 武田 元: 老年者と腎・泌尿器一薬物による腎障害一。Geriat. Med. 18: 809~813, 1980
- 10) 秋吉正豊: 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, KW-1070—聴器毒性一, 1980
- 11) 原 耕平: 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, KW-1070—臨床, 内科一, 1980
- 12) 斎藤 玲: 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, KW-1070—副作用一, 1980

COMPARATIVE NEPHROTOXICITY OF KW-1070  
(FORTIMICIN) AND AMIKACIN IN  
RABBITS, AND CLINICAL EVALUATION OF KW-1070

HAZIMU TAKEDA, YO TANAKA, KOUICHI WADA,

TAKAO MORIMOTO and MASAOKI ARAKAWA

Department of Medicine (II), Niigata University,  
School of Medicine

OSAMU SEKINE and NOBUKI AOKI

Department of Medicine, Shinrakuen Hospital

The nephrotoxicity of KW-1070 was examined in rabbits, comparing with that of amikacin.

The rabbits were placed in individual cages and given only "okara" without water. Each of two aminoglycosides was administered intramuscularly to three rabbits at a dose of 150 mg and 300 mg/kg/day for 10 days. The rabbits injected 150 mg/kg/day of KW-1070 or amikacin did not cause marked proteinuria, hematuria, increase in serum creatinine and proximal tubular damage in light microscopy. On the other hand, some of rabbits injected 300 mg/kg/day recognized marked proteinuria and hematuria. Serum creatinine increased significantly in a rabbit injected amikacin, while it did not increase in the all rabbits injected KW-1070. The proximal tubular damage was more remarkable in the amikacin-injected group than in the KW-1070-injected group.

For the clinical evaluation of KW-1070, the drug was intramuscularly administered to 2 patients of cerebrovascular disease with pneumonia and 2 patients with acute pyelonephritis. The patients received KW-1070 in a dose of 400 mg/day for 8 to 14 days. Three patients responded well to the therapy. No side effect was observed in any patients.