

KW-1070 にかんする研究

国井乙彦・深谷一太・岩田渥一郎・小松 喬
渡辺迪男・田辺清勝・西谷 肇・三輪史朗

東京大学医科学研究所 内科

新しい aminoglycoside 系抗生物質 KW-1070 について検討を加えた。臨床材料分離の *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter* 等に対しすぐれた抗菌力を示した。

本剤を健常 Wistar 系雄ラットに 20mg/kg 筋注し、その血清および臓器内濃度を測定し、また尿中排泄についても検討した。他の aminoglycoside 系抗生物質と同様に吸収・排泄は良好で、腎に最も高濃度にみられ、以下血清、肺、脾の順で、肝では検出限界以下であった。

臨床的には肺線維症を基礎疾患にもつ慢性化膿性気管支炎の 1 例に使用しやや有効であり、特別の副作用は認められなかった。

KW-1070 は *Micromonospora* sp. MK-70 によって産生される新しい aminoglycoside 系抗生物質で、わが国の NARA によって発見されたものである¹⁾。その化学構造式は Fig. 1 に示すとおりである²⁾。

抗菌スペクトラムは kanamycin と同様に広く、特に *Serratia*, *Proteus inconstans* などのグラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を示し、また gentamicin を含む多剤耐性の *Staphylococcus aureus* およびグラム陰性桿菌に対し抗菌力を示すと報告されている^{1,3,4)}。本抗生物質についての若干の検討成績を報告する。

I. 方法ならびに成績

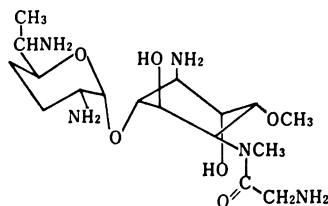
1. 感受性検査

当院において臨床材料から分離された各種グラム陰性桿菌について、日本化学療法学会標準法に準じて KW-

1070 に対する感受性検査を行ない dibekacin(DKB) のそれと比較した。ブイヨン 1 夜培養原液 (1×) とその 100 倍希釈液 (100×) をそれぞれ接種したときの感受性成績は Table 1 に示すとおりである。

大腸菌 (27 株) では原液の MIC は 1.6~25 μg/ml

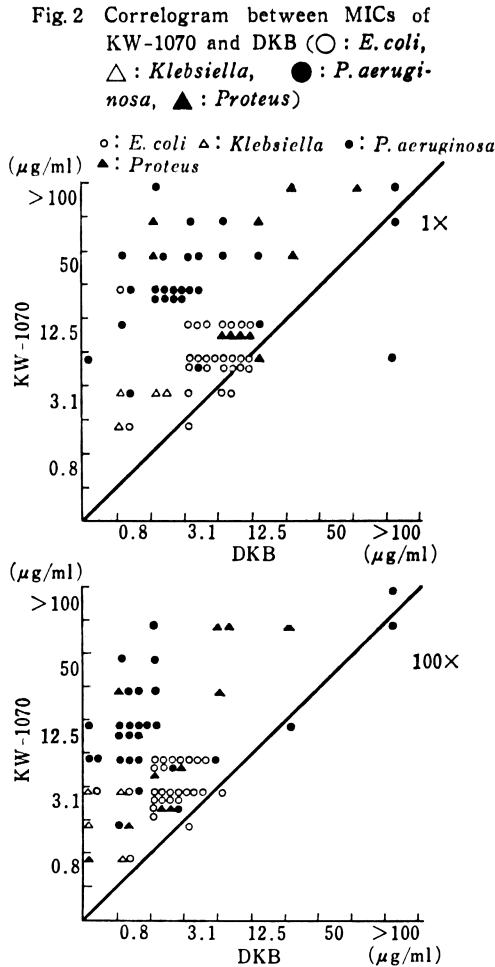
Fig. 1 Chemical structure of KW-1070



C₁₇H₃₅N₅O₆ (M.W.405.49)

Table 1 Susceptibility of clinical isolates to KW-1070

	No.		0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100 (μg/ml)
<i>E. coli</i>	27	1×		2	3	14	7	1			
		100×	1	1	16	9					
<i>Klebsiella</i>	8	1×		1	4			2	1		
		100×	1	3	3	1					
<i>P. aeruginosa</i>	28	1×			1	3	2	11	6	3	2
		100×		1	2	7	10	3	2	2	1
<i>Proteus</i>	11	1×				1	4		2	2	2
		100×	1	1	2	2		2	3		
<i>Serratia</i>	3	1×						3			
		100×		1	2						
<i>Enterobacter</i>	1	1×		1							
		100×		1							



に分布し、ピークは $6.3 \mu\text{g/ml}$ で、100 倍希釈液では $0.8 \sim 6.3 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは $3.1 \mu\text{g/ml}$ にあり、原液に比し 1~2 段階低い値を示した。*Klebsiella* (8 株) では原液接種 $1.6 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈液接種で $0.8 \sim 6.3 \mu\text{g/ml}$ の分布を示した。*Pseudomonas aeruginosa* (28 株) では原液 $3.1 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈液 $1.6 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ 、*Proteus* (11 株) では原液 $6.3 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈液 $0.8 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ の分布を示した。*Serratia* (3 株) は原液はすべて $25 \mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈で $1.6 \mu\text{g/ml}$ 1 株、 $3.1 \mu\text{g/ml}$ 2 株で、*Enterobacter* の 1 株は原液、100 倍希釈液ともに $1.6 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。全体的に 100 倍希釈液の MIC は原液のそれより 1~2 段階低い値を示した。

E. coli (27 株)、*Klebsiella* (4 株)、*Pseudomonas aeruginosa* (28 株)、*Proteus* (11 株) に対する本剤と DKB との MIC 相関は Fig. 2 に示すとおりで、DKB の MIC が 1~数段階低い値を示す株が多かった。

Fig. 3 Tissue distribution of KW-1070 in rats (20 mg/kg i. m.)

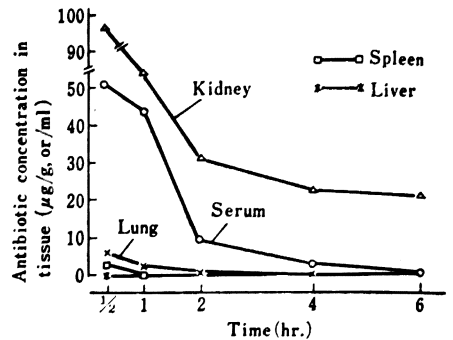


Table 2 Tissue concentration of KW-1070 in rats (20 mg/kg i. m.)

time (hr.)	1/2	1	2	4	6
serum	50.3*	43.7	9.1	2.0	0.2
kidney	97.3	54.7	30.8	22.2	20.8
lung	5.5	2.3	nd	nd	nd
spleen	2.4	nd	nd	nd	nd
liver	nd	nd	nd	nd	nd

nd : not detected, * : $\mu\text{g/g}$ or /ml

2. 血清中濃度、臓器内濃度、尿中排泄

健常 Wistar 系、体重 400g 前後の雄ラットを用い、本剤 20 mg/kg を大腿部に筋注後、血清中濃度、肝、腎、肺、脾の各臓器内濃度、および尿中排泄を測定した。注射後 30 分、1、2、4、6 時間で各群 3 匹の全採血を行ない屠殺後、各臓器を切除、氷冷生食水で洗浄後、氷冷した M/15 リン酸緩衝液 (pH=7.0) で、20% homogenate (weight/volume) を作り、その遠心 (3,000 rpm 20分) 上清を検体として使用した。尿は本剤を 20 mg/kg 筋注後 5 匹をそれぞれ別の metabolic cage に入れて 0~3 時間、3~6 時間、6~24 時間に分けて採取した。

体液内濃度測定は HI 寒天培地を用い、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法により施行した。標準曲線は M/15 リン酸緩衝液 (pH=7.0) にて薬剤を溶解希釈して作成した。血清はそのまま、尿は同緩衝液にて適宜希釈して検体とした。

平均血清中濃度、各臓器内濃度の推移を Fig. 3 に、その実測平均値を Table 2 に示した。血清中濃度は 20 mg/kg 筋注後 30 分で平均 $50.3 \mu\text{g/ml}$ に達し、以後漸減し、4 時間後になお $2.0 \mu\text{g/ml}$ を示した。臓器内濃度は腎が最も高く次いで肺、脾の順であり、肝では検出限界 ($0.2 \mu\text{g/g}$) 以下であった。尿中濃度および尿中排泄率

Fig. 4 Urinary recovery of KW-1070 in rats (20mg/kg i. m.)

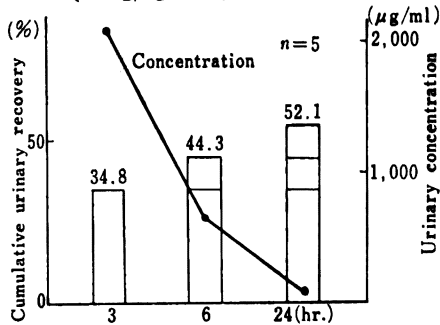


Fig. 5 Case R. M. 62 yr M. chr. bronchitis

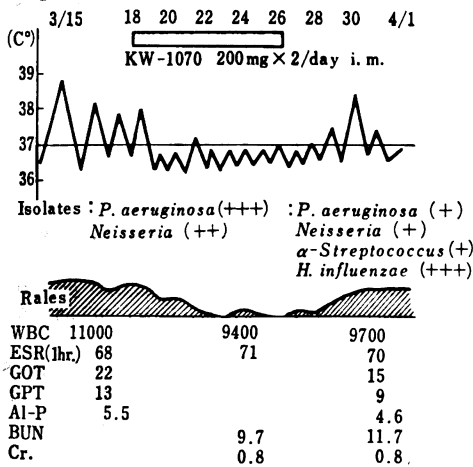
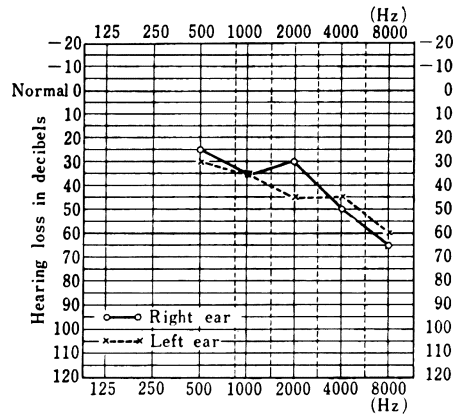


Table 3 Laboratory findings before, during and after KW-1070 therapy

Date	before	during	after
	3/17	3/24	4/1
Ht (%)	38.5	39.0	40.0
Hb (g/dl)	13.1	13.4	13.1
RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	366	356	421
WBC (/mm ³)	11,000	9,400	9,700
Baso (%)	0	0	0
Eosino	1	2	2
Neutro			
Stab	66	10	1
Seg	71	52	61
Lympho	21	24	34
Mono	1	10	2
ESR (mm/h)	68	71	70
BUN (mg/dl)		9.7	11.7
Creatinine (mg/dl)		0.8	0.8
GOT (u)	22		15
GPT (u)	13		9
Al-P (KKu)	5.5		4.6

Fig. 6 Audiogram of the case R. M. before administration of KW-1070



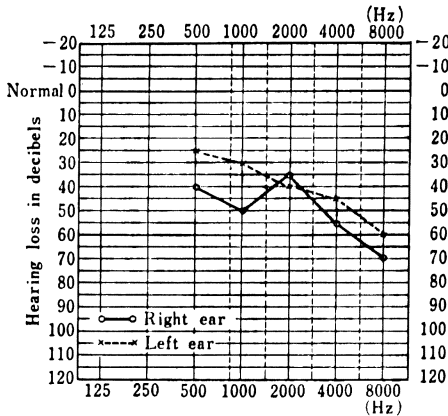
は Fig. 4 に示した。0~3 時間尿が最高値 2,086 $\mu\text{g/ml}$ を示し、3~6 時間尿は 651.7 $\mu\text{g/ml}$ 、6~24 時間尿は 81.9 $\mu\text{g/ml}$ を示した。6 時間までの尿中排泄率は 44.3%，24 時間では 52.1% であった。

3. 臨床成績

62歳男性の慢性化膿性気管支炎の1例に使用した。その経過は Fig. 5 に示すとおりである。この症例は基礎疾患として肺線維症があり、昭和 54 年春以来多量の膿性痰が喀出されるようになり、同年 11 月から 12 月の間に当院に入院し治療を受け軽快退院した。しかし昭和 55 年 1 月 29 日より 38°C 台の発熱があり、demethylchlortetracycline, amoxycillin 等使用したが解熱せず、呼吸困難増強したため 2 月 14 日再入院した。その後 SBPC, AMPC 等で一旦解熱したが投与中止後再び発熱、膿性喀痰をみ、本剤 200mg の筋注を朝・夕 2 回施行した。本剤使用後 2 日目より解熱し、自覚的にも呼吸困難の改善をみ、5 日目頃から痰の粘稠性が低下し、喀出し易くなり、量も次第に減少してきた。胸部湿性ラ音も次第に減少の傾向がみられた。喀痰の細菌学的検査

では *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus hemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Neisseria* 等が (卅)~(卅) 分離された。*Pseudomonas aeruginosa* の抗生物質感受性は 3 濃度ディスク法で GM (卅), SBPC (卅), であった。本剤を 8 $\frac{1}{2}$ 日間、総量 3,400mg で使用を中止した。前記のように、臨床症状の改善が明らかに認められたが、喀痰中の細菌消失を見るに至らず *Pseudomonas aeruginosa* 少数と *H. influenzae* が分離されているので、やや有効と判定した。本剤使用前後の胸部レ線写真所見では基礎疾患によるほぼ全肺野に及ぶ線維性陰影は変化が認められず、その他の臨床検査成績は Table 3 に示すとおりで、末梢白血球数 11,000→

Fig. 7 Audiogram of the case R.M. after administration of KW-1070



9,400→9,700 と増多症のわずかな回復が認められた以外には血液像、肝機能、腎機能等に著変は認められなかった。

聴力検査では本剤使用以前から両側の内耳性難聴があり、本剤使用後やや聴力低下が認められたが前後の差はそれほど大きなものとはいい難く (Fig. 6, 7), 本剤によるものかどうか明確な因果関係は不明である。なおこの症例では、本剤投与中止後4日目頃から再び発熱、喀痰の膿性化などがみられている。

II. 考 察

KW-1070 は新しい aminoglycoside 系抗生物質の一つで、GM あるいは AMK に耐性のグラム陰性桿菌に対してもすぐれた抗菌力を有するといわれているが^{1,3,4)}、今回われわれの検討した菌株は耐性株が少なかったため、この点は明かにし得なかった。*Serratia* および *Enterobacter* は株数が少ないが比較的すぐれた抗菌力を示した。*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* 等に対する MIC を DKB のそれと比較してみると、菌株数が少なく断定的なことはいえないが、本剤の方が1～数段階劣る成績であった。

動物 (ラット) における本剤の吸収・排泄は他の aminoglycoside 系抗生物質と同様に良好で、臓器内濃度も他の aminoglycoside 系抗生物質と類似の傾向を示し、

腎で最も高く、以下血清、肺、脾の順で肝でははきわめて低く検出限界 (0.2 μg/g) 以下であった。

臨床的には1例だけの使用経験であり多くをいうことはできないが、難治性の基礎疾患肺線維症に合併した慢性気管炎に使用し、速かな解熱、喀痰性状の改善 (膿性→漿液性)、喀痰量の減少、呼吸困難の改善、胸部湿性ラ音の減少などがみられ臨床的にはやや有効であった。しかし喀痰中細菌の消失をみるに至らず、本剤投与中止後再び発熱をみていることは、生体側の基礎にある肺線維症という悪条件によるものと考えられる。

本症例は、本剤使用前から聴力障害 (両側性内耳性) があり本剤使用に際しては充分注意をはらったが、本剤使用後わずかに聴力の低下を示す結果が得られた。しかしこれは本剤使用によるものか否かは不明である。そのほか臨床症状および検査成績の上で特別の副作用は認められなかった。

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: 533~540, 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: Fortimicin A and B, new aminoglycoside antibiotics. III. Structural identification. *J. Antibiotics* 30: 552~563, 1977
- 3) OKACHI, R.; S. TAKASAWA, T. SATO, S. SATO, M. YAMAMOTO, I. KAWAMOTO & T. NARA: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. II. Isolation, physico-chemical and chromatographic properties. *J. Antibiotics* 30: 541~551, 1977
- 4) GIROLAMI, R. L. & J. 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

STUDIES ON KW-1070

OTOHIKO KUNII, KAZUFUTO FUKAYA, KOICHIRO IWATA,
TAKASHI KOMATSU, MICHIO WATANABE,
KIYOMASA TANABE, HAJIME NISHITANI
and SHIRO MIWA

Department of Internal Medicine, Institute of Medical
Science, University of Tokyo

KW-1070, a new aminoglycoside antibiotic, was studied.

The antibiotic was found to demonstrate the strong antimicrobial activity against gram-negative bacilli such as *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia* and *Enterobacter*.

The disposition of the antibiotic was investigated in male Wistar rats administered 20 mg per kg of body weight intramuscularly. Its absorption and excretion was as good as other aminoglycoside antibiotics. The tissue level of the drug was highest in kidney, followed by serum, lung and spleen, but not detected in liver.

One case of chronic purulent bronchitis complicated with pulmonary fibrosis responded slightly to KW-1070 treatment without any adverse reaction.