

## 血液疾患2次感染症（主として敗血症）に 対する KW-1070 の治療

外 山 圭 介・岡 本 真 一 郎

慶応大学医学部内科

岡 田 博

慶応大学医学部中央検査部

急性白血病，再生不良性貧血，多発性骨髄腫など血液疾患2次感染症患者に対し，新アミノ配糖体系抗生剤 KW-1070 (fortimicin) の単独あるいは他の抗生物質との併用にて治療した。KW-1070 は1回 200mg を Solita T<sub>3</sub> 200ml に溶解し1日2～4回の1時間点滴静注にて投与した。

上記患者1例にて，1回点滴静注時と筋注時の血中濃度を Radioimmunoassay 法にて測定した結果，最大血中濃度はともに1時間後にあり，その後の経時的推移も同様のパターンを示した。

4例の敗血症，4例の敗血症疑い患者，1例の尿路感染症の計9例中，4例が有効と判定された。特に，GM, DKB, AMK の MIC (10<sup>6</sup>/ml) がともに >100 µg/ml を示し，KW-1070 の MIC は 6.25 µg/ml を示した，*K. pneumoniae* による敗血症に対し CET との併用により優れた治療成績を示した。

9例のうち，難聴や腎不全は認められず，臨床検査値においても，本剤によると思われる異常値は認められなかった。

急性白血病や再生不良性貧血では，その病態および強力な抗白血病剤による加療のために，著しい好中球減少状態を経過することが多く，このような状態においてグラム陰性桿菌群による感染症が好発しやすいことは良く知られている<sup>1-3)</sup>。新しく本邦で開発されたアミノ配糖体系抗生剤である KW-1070 は，グラム陰性桿菌，中でも *Serratia marsescens*, *Proteus inconstans* に強い抗菌力を持つ事が報告されている<sup>4-7)</sup>。今回われわれは本剤について臨床的検討を行ない，血中濃度を測定し，9例の血液疾患患者における感染症合併例に使用する機会を得たので，その結果を報告する。

### I. 血清中濃度測定

#### 1) 対象と方法

腎機能正常な 52 歳女性症例 (Table 1, 症例 4)，腎機能障害を有する 47 歳女性 (Table 1, 症例 2 BUN 26.5 mg/dl, Cr. 2.2 mg/dl) に KW-1070 200mg を Solita T<sub>3</sub> 200ml に溶解し，1時間で点滴静注し，点滴開始時，開始後1時間，2時間，4時間，6時間後の血清中濃度を Radioimmunoassay<sup>8)</sup> にて測定した。同時に正常人に同量の KW-1070 を筋注した際の血清中濃度を測定し比較検討した。

#### 2) 測定結果

測定結果を Fig. 1 に示した。2例の点滴静注例では，投与開始1時間後の血清中濃度がおおの 14.7, 15.6

µg/ml に達し，筋注例では同値が 11.0 µg/ml であった。腎機能正常群では筋注でも点滴投与群でも6時間後に 3～4 µg/ml の血清中濃度を維持しており，腎機能障害例では，投与後6時間たった時点でも血清中濃度は 9.0 µg/ml と腎機能正常例に比し高値を示した。

### II. 臨床治療

#### 1) 対象症例および投与方法

慶大内科に 54 年 10 月から 55 年 7 月までに入院した 8 例の白血病患者 (急性骨髄性白血病 7 例，急性骨髄

Fig. 1 Serum level of KW-1070

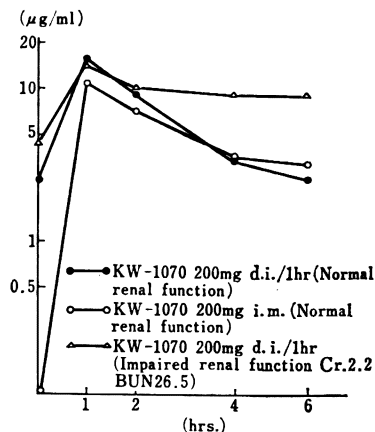


Table 1 Clinical results of KW-1070

| Case | Age | Sex | Infection         | Underlying disease | Pretreatment                                   | KW-1070 therapy<br>Daily dose & Duration                                  | Organism<br>isolated             | Clinical<br>effect | Side<br>effect |
|------|-----|-----|-------------------|--------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------|----------------|
| 1    | 74  | M   | Septicemia        | Aplastic<br>Anemia | —                                              | KW-1070<br>200 mg × 4 12 days                                             | <i>Klebsiella<br/>pneumoniae</i> | Good               | —              |
| 2    | 47  | F   | Cystitis          | Myeloma            | —                                              | KW-1070<br>200 mg × 2 13 days                                             | <i>E. coli</i>                   | Good               | —              |
| 3    | 62  | M   | Septicemia        | AML                | —                                              | KW-1070<br>200 mg × 4 12 days<br>CET 2 g × 4 12 days                      | <i>Klebsiella<br/>pneumoniae</i> | Good               | —              |
| 4    | 52  | F   | Septicemia        | AML                | ABPC 2 g/day<br>LCM 1.2 g/day                  | KW-1070<br>200 mg × 4 7 days<br>CEZ 2 g × 4 3 days                        | <i>E. coli</i>                   | Poor               | —              |
| 5    | 53  | F   | Septicemia<br>(?) | AML                | ABPC 6 g/day                                   | KW-1070<br>200 mg × 4 10 days                                             | Unknown                          | Good               | —              |
| 6    | 32  | M   | Septicemia        | AML                | CEZ 4 g/day                                    | KW-1070<br>200 mg × 4 5 days<br>CEZ 2 g × 4 5 days                        | <i>Klebsiella<br/>oxytoca</i>    | Poor               | —              |
| 7    | 49  | M   | Septicemia<br>(?) | AML                | —                                              | KW-1070<br>200 mg × 4 8 days<br>PIPC 2 g × 4 5 days                       | Unknown                          | Poor               | —              |
| 8    | 33  | M   | Septicemia<br>(?) | AML                | AMK 800 mg/day<br>SCE-1365 8 g/day             | KW-1070<br>200 mg × 4 4 days<br>CEZ 2 g × 4 4 days<br>SBPC 6 g × 4 4 days | Unknown                          | Poor               | —              |
| 9    | 60  | F   | Septicemia<br>(?) | AMMOL              | AMK 800 mg/day<br>CEZ 8 g/day<br>SBPC 18 g/day | KW-1070<br>200 mg × 4 8 days<br>6059-S 2 g × 4 8 days                     | Unknown                          | Poor               | —              |

単球形白血病1例), 1例の多発性骨髄腫患者の治療経過中に併発した感染症9例を対象としKW-1070を投与した。KW-1070は感染症が疑われた時点で、血液、喀痰、咽頭、尿培養を行ない直ちに投与を開始した。投与量は1回量200mgを1時間かけて点滴静注し、症状に応じて1日2〜4回の投与を試みた。また9例中6例ではペニシリン系、セファロsporin系抗生物質との併用投与を行なった。感染症の内容は、敗血症4例、敗血症の疑い4例、尿路感染症1例であった。

効果判定に関しては、今回の検討ではペニシリン系、セファロsporin系抗生物質と併用した症例が多く、本剤だけの治療効果を判定することは困難であるが、本剤投与前後において、原因菌の明らかな場合には、原因菌の消失と完全解熱を認めたもの、原因菌不明であっても、完全解熱を認め臨床症状の急速な改善を認めたもの

を有効と判定した。

## 2) 治療成績

KW-1070投与例の全症例をTable 1に示した。症例1, 3, 4, 6は急性白血病再生不良性貧血を基礎疾患として加療中、悪寒戦慄を伴って38℃以上の発熱を認め、血液培養にて原因菌を確認した敗血症例である。症例1, 3, 4では*Klebsiella pneumoniae*が、症例6では*E. coli*が、症例6では*Klebsiella oxytoca*がおのおの血中より分離同定された。

症例1については、KW-1070 800mg/日の単独投与にて菌陰性化と完全解熱が得られ有効と判定した。症例3についても、KW-1070 800mg/日とCET 8g/日の併用投与にて菌陰性化と完全解熱が得られ有効と判定した。症例4ではCEZ 8g/日・KW-1070 800mg/日の併用にて完全解熱が得られず無効と判定した。症例6では

KW-1070 800mg/日, CEZ 8g/日の併用にて完全解熱は得られず, 投与開始後4日目には血中より *Enterobacter cloacae* が検出されており無効と判定した。

症例7, 8, 9, は, 急性白血病経過中の加療による著しい好中球減少状態で 39°C 以上の発熱をきたし, 血液培養では菌は検出し得なかったが, 発熱の原因と考えられる臓器症状に乏しいことより, 敗血症を強く疑って加療した症例である。いずれの場合も他抗生剤との併用療法を行なっているが, 本剤投与前後において熱型に変化なく無効と判定した。症例5も同様に血中より菌を証明し得なかったが, 著しい好中球減少状態で 39°C の発熱を認め敗血症を強く疑った症例で, この例では KW-1070 800mg/日の単独投与にて完全解熱が得られ有効と

判定した。

症例2は多発性骨髄腫患者の *E. coli* による尿路感染症の症例である。KW-1070 400mg/日開始後3日目に菌は陰性化し, 10日目に完全解熱が得られ有効と判定した。

以上臨床効果を総括して Table 2 に示す。敗血症例中1例には単独投与にて有効, 1例には他抗生剤との併用投与にて有効, 2例に無効であった。敗血症の疑いの4例については, 単独投与の1例にて有効, 他3例では他抗生剤との併用投与にて無効であった。

以下症例を掲示する。

症例1 74歳, 男性 (Fig. 2)。

再生不良性貧血加療中に 38~39°C の発熱を認め, 血

Fig. 2 Case No. 1, 74 y. o. M. Septicemia

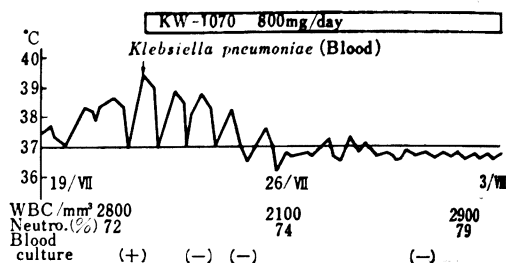


Table 2 Clinical effect classified by infection

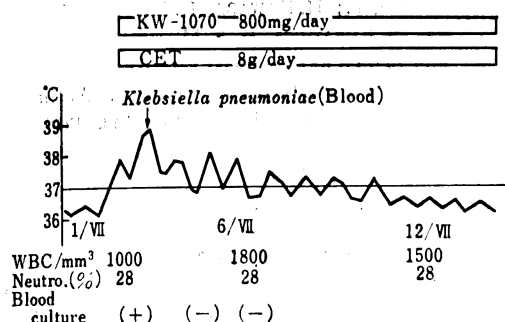
| Infection      | No. of cases | Clinical effect |      |
|----------------|--------------|-----------------|------|
|                |              | Good            | Poor |
| Septicemia     | 4            | 2               | 2    |
| Septicemia (?) | 4            | 1               | 3    |
| Cystitis       | 1            | 1               | 0    |
| Total          | 9            | 4               | 5    |

Table 3 Laboratory findings before and after KW-1070 administration

| Case No. |   | RBC<br>( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | Hb<br>(g/dl) | Ht<br>(%) | WBC<br>(/mm <sup>3</sup> ) | Pt.<br>( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | GOT<br>(I.U.) | GPT<br>(I.U.) | Al-P<br>(I.U.) | T. Bil<br>(mg/dl) | BUN<br>(mg/dl) | Cr.<br>(mg/dl) |
|----------|---|--------------------------------------|--------------|-----------|----------------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|
| 1        | P | 181                                  | 5.6          | 16.7      | 3,100                      | 3.2                                  | 192           | 297           | 285            | 1.0               | 26.2           | 2.0            |
|          | A | 194                                  | 6.4          | 17.9      | 4,000                      | 2.4                                  | 65            | 99            | 671            | 0.7               | 28.4           | 1.9            |
| 2        | P | 184                                  | 6.3          | 18.6      | 2,400                      | 3.5                                  | 23            | 11            | 146            | 0.4               | 26.1           | 2.0            |
|          | A | 240                                  | 8.2          | 23.6      | 2,400                      | 6.1                                  | 46            | 32            | 115            | 0.3               | 38.2           | 2.5            |
| 3        | P | 225                                  | 6.5          | 19.1      | 1,200                      | 38.1                                 | 26            | 19            | 164            | 0.4               | 14.9           | 1.1            |
|          | A | 276                                  | 8.2          | 24.2      | 1,900                      | 40.1                                 | 26            | 19            | 143            | 0.4               | 14.2           | 1.0            |
| 4        | P | 257                                  | 7.4          | 23.1      | 600                        | 3.1                                  | 16            | 14            | 104            | 0.4               | 11.5           | 1.0            |
|          | A | 278                                  | 8.4          | 24.8      | 1,500                      | 4.1                                  | 29            | 23            | 162            | 0.6               | 15.8           | 1.0            |
| 5        | P | 280                                  | 9.1          | 24.9      | 5,500                      | 14.1                                 | 13            | 11            | 183            | 0.8               | 11.1           | 0.7            |
|          | A | 294                                  | 8.4          | 23.1      | 7,400                      | 16.2                                 | 16            | 10            | 240            | 0.6               | 10.4           | 0.8            |
| 6        | P | 390                                  | 11.0         | 34.1      | 200                        | 3.9                                  | 60            | 40            | 385            | 1.4               | 24.3           | 1.1            |
|          | A | 298                                  | 8.5          | 26.3      | 200                        | 1.1                                  | 50            | 15            | 194            | 7.9               | 16.0           | 0.9            |
| 7        | P | 346                                  | 10.8         | 31.9      | 2,000                      | 7.5                                  | 81            | 95            | 134            | 1.0               | 16.6           | 1.1            |
|          | A | 311                                  | 9.8          | 29.2      | 1,100                      | 4.8                                  | 158           | 153           | 137            | 1.1               | 15.0           | 1.1            |
| 8        | P | 251                                  | 7.6          | 22.5      | 4,200                      | 5.6                                  | 24            | 14            | 116            | 0.3               | 11.7           | 0.9            |
|          | A | 200                                  | 6.3          | 18.2      | 5,100                      | 4.0                                  | 70            | 15            | 141            | 0.4               | 14.0           | 1.2            |
| 9        | P | 219                                  | 6.9          | 20.2      | 17,300                     | 18.5                                 | 20            | 2             | 187            | 0.4               | 9.7            | 0.8            |
|          | A | 273                                  | 8.4          | 25.0      | 600                        | 3.1                                  | 29            | 10            | 580            | 0.4               | 32.7           | 0.8            |

P: Prior to treatment, A: After treatment

Fig. 3 Case No. 3, 62 y. o. M. Septicemia



液培養にて *Klebsiella pneumoniae* を検出, KW-1070 800mg/日単独投与にて投与3日目より解熱傾向を認め菌は陰性化し, 8日目に完全解熱が得られた1例である。発熱時の好中球数は 2,000/cm<sup>3</sup>, 分離された *Klebsiella pneumoniae* の MIC は 10<sup>6</sup> 接種菌量で KW-1070, 6.25, GM 1.56, DKB 3.13, AMK 1.56 µg/ml であった。臨床経過を Fig. 2 に示した。

症例 3 62歳, 男性 (Fig. 3)。

急性白血病加療中の好中球減少状態 (好中球数 280/cmm) において, 悪寒戦慄を伴って 39°C の発熱を認め, 血液培養にて *Klebsiella pneumoniae* が検出された敗血症の症例である。発熱後直ちに KW-1070 800mg/日と CET 8g/日の併用投与を開始し, 翌日には解熱傾向が認められ, 10日後には完全解熱が得られた。分離された *Klebsiella pneumoniae* の MIC は 10<sup>6</sup> 接種菌量で KW-1070 6.25, GM 100<, DKB 100<, AMK 100< µg/ml であった。臨床経過を Fig. 3 に示した。

### III. 副作用

KW-1070 投与前後における臨床検査成績は Table 3 に示したとおりである。

Hb 値, 血小板数, 白血球数, GOT, GPT, Al-P, BUN 値に変化の認められた症例が認められたが, いずれも本剤と併用した抗白血病剤, あるいは輸血, 原病による影響とみなす方が妥当と考える。症例 9 では Al-P, BUN の上昇が見られるが, この患者は当時原病による消化管出血があり, BUN の上昇は creatinine の上昇がないことから消化管出血によるものと考えられ, また Al-P の上昇も種々考えられ本剤によるものとは考えがたい。

以上, 臨床検査値にて本剤により明らかな異常所見は全例認められなかった。特にアミノ配糖体系抗生剤で問題となる腎障害並びに聴力障害は全例に認められなかった。

### V. 考 按

急性白血病や再生不良性貧血経過中にしばしば遭遇する著明な好中球減少状態においては, グラム陰性桿菌群

による感染症が好発しやすく<sup>8)</sup>, さらに最近では GM 耐性のグラム陰性桿菌の増加が指摘され, このような感染症の治療を更に困難なものとしている。

KW-1070 はグラム陰性桿菌の中でも *Serratia marcescens*, *Proteus inconstans* に強い抗菌力を持ち, アミノ配糖体系抗生剤の不活化酵素のうち AAC(3)-I によってのみアセチル化されるという特徴を有し, 従って GM, AMK, DKB などに交叉耐性がなく, これら薬剤に耐性を示す諸菌種の感染症にも臨床効果が期待される<sup>6,7)</sup>。

本剤では 200mg 筋注, 1時間点滴静注のいずれでも 14 µg/ml 前後の血清中濃度が得られている。しかし, いずれの場合も 6 時間後では 3~4 µg/ml の濃度の低下を認めている。したがって, 重篤は敗血症には少なくとも毎 6 時間に KW-1070 を 200mg 宛投与する必要があると考えられる。今回, われわれの症例 3 では敗血症起炎菌 *Klebsiella pneumoniae* が GM, DKB, AMK には耐性であったが本剤には感受性であり, 本剤を使用して治療し得た。しかし, 本剤に対しても MIC は 6.25 µg/ml とやや高く, かつこのような著明な好中球減少のある例では, 他剤併用による相乗効果を利用して<sup>10,11)</sup>治療すべきで, 本例では CET と併用し著効を上げた。一方, 腎機能障害例では血清中濃度は 6 時間後も 10 µg/ml の高濃度に維持される。症例 1 では原因菌の MIC は症例 3 と同様であるが, おそらく腎障害のため血清中濃度が高度に維持されたためか, あるいは白血球減少状態が前者より軽度であるため本剤単独で有効であったものと考えられる。また, 本剤による腎毒性は GM, AMK よりもはるかに少ないといわれているが<sup>7)</sup>, 2 症例で経験したように, 腎機能障害のある患者に使用しても, 腎機能障害の進行は認められず, また, 大量点滴静注にもかかわらず腎機能障害を認めたものは 1 例もなく, かつ, 聴力障害の出現を見たものもない点, 臨床使用上非常に有利であるといえる。

いずれにせよ, 敗血症 4 例はいずれも宿主抵抗の減弱している血液疾患を基礎としており, こに症例 6 は急性白血病末期で, 末梢白血球数は 200/µl かつ無顆粒球状態であり, 宿主の抵抗は極端に低下しており, 本剤投与中に死亡している。このような極端なものを含めて, 4 例中 2 例の有効例を認めていること, さらに従来のアミノ配糖体系抗生剤抵抗性菌に有効である点を考慮すると, グラム陰性敗血症に対する KW-1070 の臨床効果は一応評価されるものと考えられる。

### 文 献

- 1) YOUNG, V. M.; S. C. SCHIMPF, W. SATTERLEE & A. SERPICK: Empiric therapy with carbenicillin

- in and gentamicin for febrile patient with cancer and granulocytopenia. *New Engl. J. Med.* 284 : 1061~1065, 1971
- 2) 富岡 一, 小林芳夫: 血液疾患に伴う感染症. 最新医学, 31 : 1342~1350, 1976
  - 3) DV PONT, H. L. & W. W. SPINK : Infections due to gram negative organism : An analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, *Medicine* 48 : 307~332, 1969
  - 4) 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
  - 5) 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
  - 6) OHASHI, Y.; H. KAWABE, K. SATO, N. NAKAMURA, S. KURASHIGE & S. MITSUHASHI : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KW-1070, a new aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 17 : 138~143, 1980
  - 7) 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
  - 8) 奥村修造, 出口隆志, 丸茂博太 :  $^3\text{H}$ -Fortimicins のラジオイムノアッセイ. *Jap. J. Antibiotics* 33(10) : 1125~1128, 1980
  - 9) 島田 肇他 (8施設) : ゲンタマイシン耐性菌の研究. *Chemotherapy* 23 : 2599~2064, 1975
  - 10) 真山三賀雄, 永田 弘, 青井いずみ : *In vitro* における Tobramycin と Cephalothin 又は Carbenicillin との併用効果. *Jap. J. Antibiotics* 31 : 151~165, 1978
  - 11) 長谷川弥人, 富岡 一, 小林芳夫 : グラム陰性桿菌敗血症の抗生物質に関する研究. Tobramycin とその併用療法の検討. *Chemotherapy* 23 : 970~975, 1975.

## TREATMENT OF SECONDARY INFECTION, ESPECIALLY SEPTICEMIA IN HEMATOLOGICAL PATIENTS WITH KW-1070

KEISUKE TOYAMA and SHINICHIRO OKAMOTO

Department of Internal Medicine, School of Medicine,

Keio University, Tokyo Japan

HIROSHI OKADA

Clinical Laboratory, Keio Hospital

Nine hematological patients as acute leukemia, aplastic anemia and multiple myeloma were treated with KW-1070, a new aminoglycoside, or in combination with other antibiotics. Maximum blood concentration measured by radioimmunoassay was about 14  $\mu\text{g/ml}$  when 200 mg of KW-1070 was given by one-hour drip intravenous infusion as well as by intramuscular injection. Out of 9 cases consisted of 4 cases with septicemia, 4 possible septicemia and 1 urinary tract infection, 4 cases were cured by treatment with KW-1070. Septicemia caused by *Klebsiella pneumoniae* in a case with acute leukemia was cured by treatment with KW-1070 and cephalothin, as *Klebsiella* isolated from the patient was sensitive to KW-1070 while not gentamicin or dibekacin. In none of 9 cases, any side effect such as hearing disturbance or impaired renal function was observed.