

呼吸器感染症に対する KW-1070 の臨床検討

中西通泰・倉沢卓也・西山秀樹

藤本憲弘・前川暢夫

京都大学結核胸部疾患研究所 内科 1

入院中の呼吸器感染症の患者 5 例（気管支拡張症 3 例，肺膿瘍 2 例）に KW-1070 を使用し次の成績を得た。

KW-1070 の 200mg~400mg を 1 日 2 回，6~15 日間筋注投与したときの効果は，感染症状に乏しく，効果判定が困難であった 1 例を除き，4 例に有効であった。この 4 例では，起炎菌と思われるものは消失（2 例），減少（1 例）し，あるいは菌交代（1 例）を起こした。

副作用は全くなく，使用前後の臨床検査値にも，本剤によると思われる異常な変動はなかった。

KW-1070 は *Micromonospora olivoasterospora* の産生する新しいアミノ配糖体系抗生物質（fortimicin の硫酸塩）で，*Serratia marcescens*，*Proteus inconstans* を含むグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し，広範囲の抗菌スペクトルを有する¹⁻⁴⁾。また gentamicin, amikacin, dibekacin などと交叉耐性がなく，腎毒性は amikacin よりも軽度であり，聴器障害もアミノ配糖体系抗生物質の中では最も弱いという特徴を有する⁵⁾。

今回われわれは，5 例の呼吸器感染症に対して本剤を使用し，臨床的效果を検討したので成績を報告する。

I. 対 象

肺炎，肺膿瘍，感染増悪をきたした気管支拡張症などを対象疾患とし，セラチア，クレブシエラ，プロテウス，エンテロバクター，インフルエンザ菌などが分離された患者，あるいはこれら細菌による呼吸器感染症の疑われた患者で入院中のものから 5 例を選んで対象とし，本剤を単独投与した。対象の年齢は，18 歳から 74 歳にわたり，男 4 例，女 1 例である。

重篤な腎障害，肝障害を有する患者，本人またはその血族でストレプトマイシン難聴またはその他の難聴を有する患者は，原則として対象から除外した。アミノ配糖体系抗生物質に過敏なため対象から除外されたものは，今回の経験ではなかった。

II. 投与方法，投与量

注射用蒸留水で溶解（1バイアル 200mg）し，筋肉注射した。投与量は 1 回 200mg を 1 日 2 回（3 例），1 回 400mg を 1 日 2 回（1 例），1 回 200~300mg を 1 日 2 回（1 例）で，投与期間は 6 日間から 15 日間に，総投与量は 2,200mg から 12,000mg に及んだ。耳鳴，難聴，眩暈，耳閉塞感などの第 8 脳神経障害の出現には特に注意し，適宜聴力検査を行なった。

III. 効果判定

臨床症状の改善度に，赤沈値，白血球数，X線所見の変化などを勘案し，原因菌を分離し得たものではその消長を追ひ，総合臨床効果の度合いを，著効，有効，無効の 3 段階に分けて判定した。症例のまとめの表 Table 1 ではこれを＋，＋，－で示した。

IV. 治療成績

炎症所見に乏しく，効果判定が困難であった 1 例（症例 5）を除き，残り 4 例は有効と判定された（Table 1）。次に症例を略述する。

症例 1 N. J. 61 歳，男，気管支拡張症。

幼年期，肺炎に数回罹患。25 歳頃，約 3 ヶ月間肺結核のため療養。45 歳頃から咳と膿性痰が始まり，しだいに増強し，2~3 年前から血痰を伴う。昭和 55 年 6 月はじめから，熱，咳，膿性痰の増加，体重減少，呼吸困難が強くなり，55 年 7 月に入院した。

既往症に耳下腺炎，慢性中耳炎（結核性），鼻ポリープが，合併症に慢性副鼻腔炎がある。

入院後の気管支造影で，左肺中，下葉気管支に広範な気管支拡張が証明され，白血球増多，発熱，CRP 陽性，赤沈促進，多量の膿性痰，呼吸困難などがあったので，気管支拡張症の感染増悪と考え，本剤を 1 回 400mg，1 日 2 回，15 日間投与した。これにより 1 日量 200ml の膿性痰は粘液性痰 80ml にまで減少し，喀痰中に多数検出されたインフルエンザ菌は消失した。CRP は陰性化し，白血球数も正常化，咳，呼吸困難，ラ音などの諸症状も X 線所見とともに改善した。しかし赤沈値のみは改善しなかった。投与前後の臨床検査値を Table 2 に示した。

副作用および検査値の異常な変動はなかった。慢性中耳炎のため，投与前から中等度の難聴があったが，本剤

Table 1 Results of clinical trials with KW-1070

Case Sex. Age	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease complication	Isolated organism	Dose			Clinical response	Side effect
					Daily (mg)	Days	Total (mg)		
1. N.J. M. 61	54	Bronchiectasis	Chronic nasal sinusitis Nasal polyp	<i>○H. influenzae,</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	800	15	12,000	+	-
2. K.T. M. 55	39	Bronchiectasis	Chronic nasal sinusitis Gastroptosis Nasal polyp	<i>○Klebsiella pneumoniae,</i> <i>Enterobacter</i>	400	14	5,600	+	-
3. M.K. F. 18	43	Bronchiectasis	Chronic nasal sinusitis	<i>○H. influenzae</i>	400~ 600	13	6,300	+	-
4. H.S. M. 74	58	Lung abscess	Diabetes mellitus	<i>○Klebsiella pneumoniae,</i> <i>H. influenzae,</i> <i>Str. pneumoniae</i>	400	6	2,200	+	-
5. S.M. M. 52	73	Lung abscess	Bchcet's disease	-	400	7	2,600	?	-

Table 2 Laboratory findings before and after KW-1070 therapy

Case	RBC 10 ⁴ /mm ³	WBC 10 ² /mm ³	Hb g/dl	Ht %	PLT 10 ⁴ /mm ³	ESR mm/h	CRP	GOT	GPT	Al-P	BUN	S-Creat mg/dl	LDH	TP	ES mg/dl
1	b. 410	81	12.3	37	24.6	105	#	15	13	28	11	0.8	117	8.3	90
	a. 411	69	12.0	37	21.8	112	-	11	11	34	15	0.8	122	8.2	97
2	b. 469	95	13.9	44	23.4	24	±	12	5	11	9	0.9		7.6	91
	a. 455	65	13.8	42	25.8	20	-	12	10	15	11	0.9		7.5	98
3	b. 428	108	12.7	39	20	30	+	5	3	27	8	0.7	109	7.4	
	a. 431	101	12.3	37	30	13	-	9	6	23	11	0.6	90	7.5	93
4	b. 490	58	15.5	45	25.4	16	+	10	5	36	18	0.9	137	7.1	137
	a. 494	73	15.5	45	25.6	15	-	11	13	42	21	0.9	140		137
5	b. 416	75	12.9	38	24	15	-	13	7	30	13	0.8	166	6.7	100
	a. 445	53	13.8	40			-	11	11	30	12		170	6.9	98

b. before, a. after

Normal range 5~19 4~25 20~48 8~19 0.6~1.8

投与による聴力の低下はオーディオグラムでも認めなかった。

臨床総合効果は有効と判定した。

症例 2 K. T. 55 歳, 男, 気管支拡張症。

18歳頃に鼻ポリープの剔除術を受けており, その頃から咳, 膿性痰が始まったが, 48歳頃に胸部X線写真の異常を指摘され, その頃から咳, 痰が増強し, 血咳を伴うようになった。冬期にはしばしば気管支肺炎を起こし, 38~40°C の発熱があった。昭54年5月咯血, 全身衰弱, 呼吸困難, 発熱あり入院した。

慢性副鼻腔炎の合併があり, 膿性痰は多量で, 抗生物質投与により, 諸症状は一時点に寛解するが, 中止すると再燃し, これをくり返した。咯痰中に緑膿菌を検出せず, ほとんど常にインフルエンザ菌が証明された。

今回の本剤投与前には, 熱 37.8°C, 白血球数 9,500/

mm³, 膿性痰 120ml, 赤沈 1時間 24mm, ラ音聴取, 呼吸困難があり, 投与直前の咯痰中にはクレブシエラが検出された。

本剤 1回 200mg, 1日 2回の投与により, 翌日より下熱, 咯痰は減少し始め, 14日間の投与で咯痰量は 50ml まで減少し, ラ音, 呼吸困難は消失し, 白血球数, CRP はともに正常化した。副作用なく, 異常検出値の出現なく, 聴力, および前庭機能障害もなかった。総合臨床効果は有効と判定した。

症例 3 M. K. 18歳, 女, 気管支拡張症。

昭54年9月, 肺炎のため3週間入院, 気管支造影で気管支拡張症と診断され, 緑膿菌が検出されたという。55年3月, 再び肺炎に罹患し, 1週間入院した。55年7月, 咳, 膿性痰の増加, 全身倦怠感著明となり本院に入院した。慢性副鼻腔炎の合併があり, また, 咳, 痰は3歳頃

から始っていたという。

入院時、白血球数 12,400/mm³, CRP(+), 37.5°C の熱、赤沈1時間 30mm, 膿性痰多量、軽度の呼吸困難あり、両下背部でラ音を聴取した。喀痰中には緑膿菌は証明されず、インフルエンザ菌が分離された。この菌は ABPC, CBPC, GM に感受性を示した。

本剤1回 200mg を1日2回の投与で開始したところ4日目には喀痰量は半減して粘液性となり、平熱化とともに咳、呼吸困難は消失した。7日目より1回量を 300mg に増量して継続し、13日間の投与で治療を終了した。X線所見はほとんど不変であったが、諸症状はすべて改善し、CRP 陰性化、赤沈も正常化した。喀痰検査ではインフルエンザ菌は明らかに減少した。副作用および異常検査値の出現なく、臨床効果は有効と判定された。

症例 4 H. S. 74歳、肺膿瘍。

昭55年3月下旬、咳、血痰があり、胸部X線写真で左上肺野に異常を発見された。微熱、咳、喀痰が持続したので4月22日精査のため入院した。糖尿病の合併あり。

入院時、37.3°C の熱、CRP(+), 赤沈1時間 16mm 少量の粘液膿性痰などの他には著明な炎症症状はない。喀痰中結核菌陰性、断層写真では左上肺野に空洞を認められた。

本剤の投与は1回 200mg, 1日2回、6日間であったが、X線所見は改善し、喀痰消失、CRP は陰性化した。諸検査で悪性所見は得られなかったので外来に移り、以後の経過は良好であった。副作用、異常検査値の出現はともになく、投与前に認めた老人性難聴に対しても、オーディオグラムで変化はなかった。臨床効果は有効と判定した。

症例 5 S. M. 52歳、肺膿瘍。

Behcet 病で某院に通院中、昭55年2月末胸部X線写真で右下肺野に異常陰影を発見され、精査のため入院した。急性感染症の症状に乏しかったが、本剤1回 200mg, 1日2回、7日間の投与を行ない、X線所見は改善し、その後の経過も良好で、投与終了の2週後に退院した。入院中に気管支鏡検査、パンチ生検をくり返したが、悪性、結核、急性あるいは特異炎症のいずれの証拠も得られなかったため、臨床効果の判定は不明とした。副作用および臨床検査異常値の出現はなかった。

V. 副作用

5例の使用例で、本剤によると思われる副作用、臨床検査異常値の出現は全くなかった。投与前に2例に難聴(結核性中耳炎と老人性難聴)があったが、投与後のオーディオグラムで変化がなく、自覚的にも聴力の低下はなかった。

VI. 考 案

KW-1070 に関する新薬シンポジウム⁹⁾でのまとめをみると、内科領域での感染症 158 例のうち 109 例までが1日 400mg の投与で、投与期間はほとんどが5~14日であり、呼吸器感染症についてみると、臨床効果は全体で 78.5% の有効率であった。

これを疾患別にみると、肺炎、肺化膿症などの肺実質炎症では 90.5% の有効率ですぐれているが、併発肺感染症では 50% で、合計すると 81.5% となり、慢性気管支炎、気管支拡張症など慢性気道感染症では 72.2% となるが、いずれもすぐれた成績が報告されている。

われわれの今回の経験は、少数例ではあったが、判定困難であった1例を除いて、残り4例が総合臨床効果は有効であった。

副作用についてみると、同じく新薬シンポジウムのまとめで、947 症例中5例(0.5%)に出現したのみで、副作用は軽微であり、発生頻度も低い。われわれの症例では副作用は全く認めなかった。

以上のことは、本剤の有効性と有用性を示唆するものと考えられた。

文 献

- 1) NARA, T.; M. YAMAMOTO, 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: Fortimicins 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: Fortimicin 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
- 5) 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

CLINICAL STUDIES ON KW-1070 IN THE TREATMENT
OF RESPIRATORY INFECTIONS

MICHIYASU NAKANISHI, TAKUYA KURASAWA, HIDEKI NISHIYAMA,
KAZUHIRO FUJIMOTO and NOBUO MAEKAWA
First Department of Medicine, Chest Disease Research
Institute, Kyoto University

KW-1070, a new member of a series of aminoglycoside antibiotics, was applied to the treatment of five patients with respiratory infections.

The drug was administered intramuscularly, at a daily dose of 400 mg~800 mg six to fifteen days. The results obtained were good in four cases, and unassessable in one case due to the lack of inflammatory symptoms. No side effects were observed.