

## KW-1070 の基礎的・臨床的検討

二木 芳人・川西 正泰・矢木 晋・副島 林造

川崎医科大学呼吸器内科

新しいアミノ配糖体系抗生剤 KW-1070 について基礎的、臨床的検討を行なった。

臨床分離の各種細菌に対する MIC 値は、*P. aeruginosa* では従来のアミノ配糖体系抗生剤にやや劣る成績であったが、その他の菌種ではほぼ AMK のそれに匹敵するものであった。また、*S. marcescens* や *K. pneumoniae* の GM 耐性菌に対しては交叉耐性を認めず、いずれも 12.5~25 µg/ml 以下で全株発育を阻止された。

本剤 200mg の 1 回筋注後の血中濃度は 30 分後に最高 14.0~16.0 (平均 15.0) µg/ml となり、6 時間までの尿中排泄率は平均 45.7% であった。

臨床的検討は 3 例にすぎず 2 例は呼吸器感染症、1 例は尿路感染症であった。投与量は 1 回 100~200mg の 1 日 2 回投与とし、4~6 日間使用した結果、3 例中 2 例は有効、1 例はやや有効であった。3 例とも副作用や臨床検査値の異常を呈するものはなく、聴器毒性等も他剤に比べて低いようであり、特に GM 耐性菌による難治感染症等に有用性の高い薬剤であろうと考えられた。

KW-1070 (fortimicin) は、本邦で開発中のもので *Micromonospora olivoasterospora* から産生される新しいアミノ配糖体系抗生剤<sup>1)</sup>であり、グラム陰性桿菌を主とする広範な抗菌スペクトルを有し、GM, AMK など従来のアミノ配糖体系抗生剤とは交叉耐性がないとされている<sup>2)</sup>。さらに腎毒性や聴器毒性が軽度である事もその一つの特徴とされている。

今回、我々は、本剤について若干の基礎的検討を行ない、さらに少数例であるが臨床的検討を行なったので報告する。

## I. 研究方法

## 1. 抗菌力

使用菌種は *Staphylococcus aureus* 209P JC-1 株、寺島株、*Escherichia coli* NIHJ JC-2 株、*Klebsiella pneumoniae* ATCC 27736 株および患者由来の *Staphylococcus aureus*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Proteus mirabilis*、*Proteus vulgaris*、*Serratia marcescens*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Pseudomonas cepacia*、*Acinetobacter* であり、日本化学療法学会標準法に従い、heart infusion agar を用い平板希釈法により KW-1070 の MIC を測定し<sup>3)</sup>、同時に測定した GM, DKB, AMK のそれと比較した。

## 2. 血中濃度ならびに尿中排泄

肝・腎機能に異常の認められない呼吸器疾患患者 2 例を対象として KW-1070 200mg を筋注し、その後 15 分、30 分、1、2、4、6 時間ごとに採血して血清中濃度を測定した。測定は、pH 8.0 の heart infusion agar

を用い、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする平板カップ法で行なった。標準曲線は Moni-Trol 希釈にて求めた。同時に 2 時間ごとに分割採尿し 6 時間までの尿中排泄を測定した。

## 3. 臨床的検討

慢性閉塞性肺疾患に感染を合併した 2 例および複雑性尿路感染症 1 例の計 3 例に、本剤を 1 回 100~200mg、1 日 2 回筋注投与し 4~6 日間継続してその臨床効果ならびに副作用の発現など安全性についても検討を行なった。

## II. 成績

## 1. 抗菌力

Table 1 下段に標準菌種についての MIC を示したが *S. aureus* 209P JC-1 株は 0.39 µg/ml、寺島株は 0.78 µg/ml であり、*K. pneumoniae* ATCC 27736 株は 3.13 µg/ml、*E. coli* NIHJ JC-2 株は 6.25 µg/ml で発育阻止が認められた。

患者分離の *S. aureus*、*E. coli*、*P. mirabilis*、*S. marcescens* 各 50 株、*K. pneumoniae* 47 株、*P. aeruginosa* 48 株、*P. cepacia* 31 株、*P. vulgaris* 15 株、*Acinetobacter* 27 株に対する KW-1070 の感受性分布を Table 1 に示した。接種菌量はいずれも 10<sup>9</sup> cells/ml の原液接種とした。

*S. aureus* 50 株に対しては、3.13~25 µg/ml の間に MIC の分布がみられ、AMK とほぼ同等で、DKB, GM には劣っていた。

*E. coli* 50 株に対する抗菌力は、12.5 µg/ml 以下で

Table 1 Distribution of susceptibility of clinical isolates to KW-1070 and related antibiotics

Organisms	Drugs	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
			$\leq 0.1$	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$\geq 200$
<i>Staphylococcus aureus</i>	KW-1070	50						4	29	16	1			
	AMK						9	31	9	1				
	DKB						16	25	6	3				
	GM			1	5	40	2	1	1					
<i>Escherichia coli</i>	KW-1070	50						8	17	21	4			
	AMK							6	31	12	1			
	DKB							1	21	25	3			
	GM						2	24	22	1	1			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KW-1070	47				7		9	29	8				
	AMK					1	1	30	9	2	1		1	2
	DKB					1	27	10				1	2	6
	GM				1	11	21	5	1	3		2	2	1
<i>Proteus mirabilis</i>	KW-1070	50									6	43	1	
	AMK									1	25	24		
	DKB						3	2	2	7	30	1	1	4
	GM							1	20	19	5	4	1	
<i>Proteus vulgaris</i>	KW-1070	15							3	1	5	6		
	AMK							2	2	8	3	1		
	DKB						2	1	4	3	4	4	1	
	GM						2		4	4	4			1
<i>Serratia marcescens</i>	KW-1070	50							23	25	2			
	AMK							3	3	16	16	6	6	
	DKB							1	2	9	14	9	15	
	GM						2	21	17	6		4		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	KW-1070	48						1		4	4	10	19	10
	AMK							5	7	23	11	3		1
	DKB						6	34	2	3	3		1	1
	GM				1	4	15	19	6	1		1	1	1
<i>Pseudomonas cepacia</i>	KW-1070	31									1			30
	AMK													30
	DKB							1		1				30
	GM						1							30
<i>Acinetobacter</i>	KW-1070	27							1	8	8	2	2	6
	AMK						2	4	16	3	2			
	DKB						4	11	6	2	3	1		
	GM						15	7		3		1		

KW-1070    AMK    DKB    GM

*S. aureus* 209 PJC-1 ; 0.39    0.39    0.78    0.39

*S. aureus* TERASHIMA ; 0.78    1.56    0.19    0.19

*E. coli* NIHJ JC-2 ; 6.25    12.5    3.13    0.78

*K. pneumoniae* ATCC 27736 ; 3.13    3.13    1.56    0.78

46株92%が発育阻止され、DKBと同程度の成績であったが、GMには一段階程度劣っていた。

*K. pneumoniae* に対しては、MICの分布のピークは6.25  $\mu\text{g/ml}$ で、AMKの3.13  $\mu\text{g/ml}$ 、DKB、GMの1.56  $\mu\text{g/ml}$ よりはやや劣っていた。しかしGM、DKB、AMKで100  $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示した数株でも、すべて

12.5  $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止が認められた。

*S. marcescens*についても、本剤のMICのピークは12.5  $\mu\text{g/ml}$ であるが、この濃度以下で50株中48株、96%が発育阻止され、GMに対して50  $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した4株も6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止が認められた。DKB、AMKはいずれもKW-1070に劣る成

Fig.1 Correlogram between KW-1070 and GM

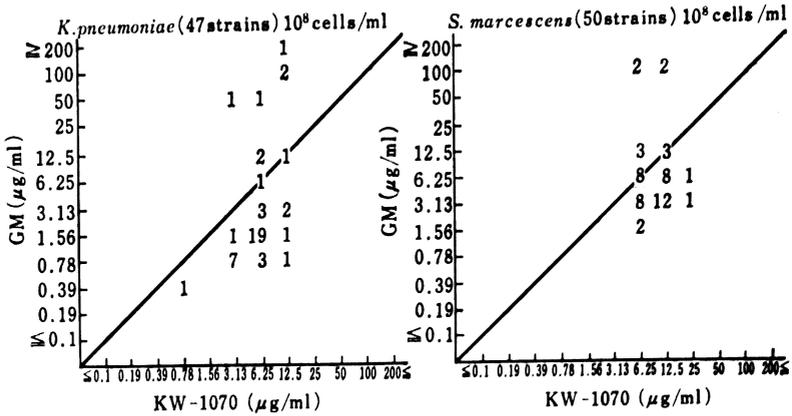


Fig.2 Correlogram between KW-1070 and DKB

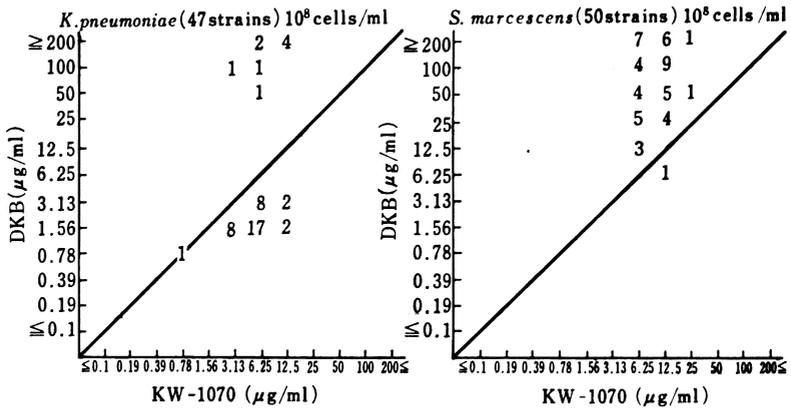
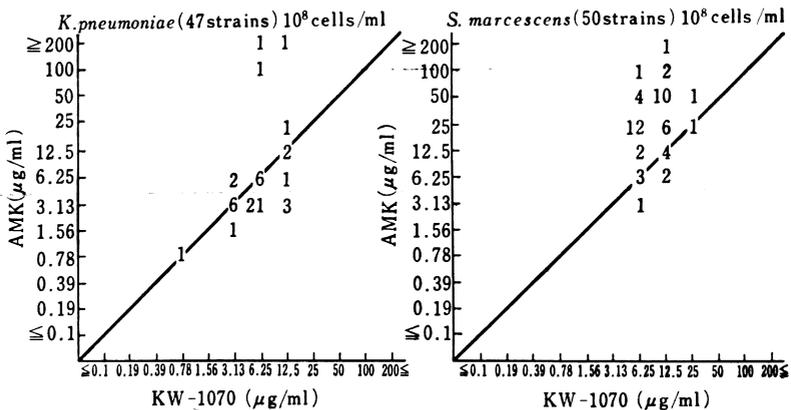


Fig.3 Correlogram between KW-1070 and AMK



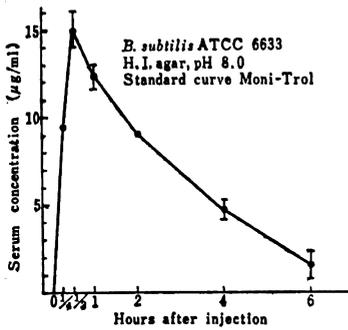
績であった。*K. pneumoniae* および *S. marcescens* の KW-1070 と他剤の correlogram は Fig.1~3 に示した。

*P. mirabilis* 50 株に対する MIC は、25~100 µg/ml

に分布を認め AMK とは同程度であるが GM,DKB よりは劣っていた。*P. vulgaris* 15 株でも 6.25 µg/ml 以上の MIC を示し、他剤と著差はみられなかった。

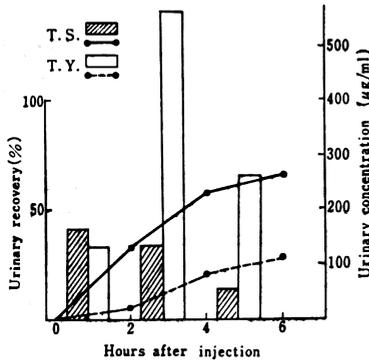
*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* については、他剤に

Fig. 4 Serum levels of KW-1070 (200mg i. m.)



Case	Sex	Age (yr)	Serum concentrations (µg/ml)					
			1/4	1/2	1	2	4	6 (hr.)
T.S.	M.	69	9.4	16.0	11.5	9.0	4.1	0.7
T.Y.	M.	55	9.4	14.0	13.0	9.0	5.3	2.4

Fig. 5 Urinary excretion of KW-1070 (200mg i. m.)



比べてやや抗菌力は不良で AMK よりさらに 2~3 段階劣っていた。

*P. cepacia* は殆どどの株が本剤も含め、今回検討のいずれの薬剤にも耐性を示した。

## 2. 血中濃度ならびに尿中排泄

KW-1070 200mg 筋注後の血中濃度推移を Fig. 4 に示した。最高血中濃度は 2 例とも 30 分後に得られ 14.0, 16.0 µg/ml であった。以後 2 時間値平均 9.0 µg/ml,

4 時間値平均 4.7 µg/ml と推移し、6 時間値は平均 1.6 µg/ml であった。同時に測定した尿中排泄を Fig. 5 に示した。1 例が 6 時間までに 64.2% の回収率であったが、もう 1 例は特に肝・腎機能に異常を認めなかったにもかかわらず 27.3% と低率であった。

## 3. 臨床的検討

Table 2 に本剤使用症例ならびにその臨床効果を呈示した。

症例 1 の気管支喘息の感染増悪例では、膿性痰の増加とともに喘息症状の悪化をみ、喀痰中には *P. aeruginosa* が認められていた。本剤投与で 2 日後には症状改善が認められ喀痰中の菌も陰性化した。しかし 5 日目より再び症状増悪、痰量増加し、*H. influenzae* が出現しており、ステロイド剤の併用により改善がみられているので本剤はやや有効とした。

症例 2 の慢性気管支炎の感染増悪例では、起炎菌不明のまま本剤を投与し、その後 *H. influenzae* が検出されたため、4 日間で本剤は投与中止し、以後 AMPC を用いたものであるが、4 日間の使用で喀痰量は著明に減少し喀痰、呼吸困難等の臨床症状の軽減も明らかであったため有効と判定した。

症例 3 は、慢性腎不全に敗血症を併発し、CZX (1.0g × 2/day, I.V.D.) で治療中に、*S. marcescens* による尿路感染症をみたものである。本剤 1 日 200mg の併用で、膿尿は改善を示し、尿中の *S. marcescens* も速やかに陰性化した。臨床症状や検査値の異常は敗血症の存続もあって明らかな改善を得なかったが、尿路感染症に対しては有効と判定した。

以上 3 例とも副作用と考えられる症状は認められず、本剤使用前後における臨床検査成績でも、Table 3 に示すように、症例 2 で使用後 Ht, Hb, RBC が軽度低下を示した以外には特に異常は認められなかった。症例 2 で投与後 RBC, Ht, Hb 等の低下がみられているが、使用前の脱水による血液濃縮と考えられ本剤によるものではないと判断した。

Table 2 Clinical effect of KW-1070

Case	Age Sex	Diagnosis	Causative organisms	Daily dose	Duration (days)	Evaluation		Side effects
						Bacteriological	Clinical	
1. T.Y.	55 M	Bronchial asthma Pulmonary emphysema	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	200 mg × 2	6	→ <i>H. influenzae</i>	Fair	—
2. T.S.	69 M	Chronic bronchitis	<i>Hemophilus influenzae</i>	200 mg × 2	4	Eradicated	Good	—
3. N.S.	51 M	Chronic cystitis Chronic renal failure	<i>Serratia marcescens</i>	100 mg × 2	6	Eradicated	Good	—

Table 3 Laboratory findings of patients treated with KW-1070

Items		T.Y.	T.S.	N.S.
Ht (%)	Before	40.5	40.3	16.2
	After	37.9	32.3	26.0
Hb (g/dl)	Before	13.6	13.6	5.8
	After	12.7	11.2	9.4
RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Before	422	416	269
	After	409	339	299
WBC (/mm <sup>3</sup> )	Before	10,200	6,000	10,200
	After	13,300	7,400	10,500
S-GPT (i.u.)	Before	14	13	29
	After	11	11	10
S-GOT (i.u.)	Before	11	16	70
	After	7	9	30
Al-Pase (i.u.)	Before	75	90	148
	After	97	70	121
BUN (mg/dl)	Before	16	10	75
	After	13	10	48
Creatinine (mg/dl)	Before	1.0	0.9	5.8
	After	0.8	0.8	4.9

### III. 考 察

KW-1070 は、GM, DKB, AMK 等の従来のアミノ配糖体系抗生剤と同様の抗菌スペクトルを有し、その抗菌力は *P. aeruginosa* を除きほぼ AMK のそれと同等のもので評価される。さらに本剤はアミノ配糖体系抗生剤の不活化酵素に対したただ一つ (AAC (3)-1) を除いて安定であり<sup>4)</sup>、従って、他剤と交叉耐性がないことが特徴の一つである。今回のわれわれの成績でも、*K. pneumoniae*, *S. marcescens* については数株の GM 耐性 (DKB, AMK 耐性) 株に対して好感受性が認められた。同様の成績は第 28 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム「KW-1070」で発表された集計成績<sup>4)</sup>でも、GM

耐性の *S. marcescens* あるいは *P. inconstans* に対して認められている。これらの特徴は、本剤の吸収・排泄・分布等の体内動態が他のアミノ配糖体系薬剤と同様であることも合わせて考えれば、近年増加の傾向を示しつつある、GM もしくは多剤耐性菌による難治性感染症に対して臨床の有効性を期待させるものである。

臨床的検討は 3 例で行なったのみであり、的確な評価は困難であるが、2 例で有効であり 1 例はやや有効であった。特に敗血症で CZX を投与中に併発した *S. marcescens* による尿路感染症に対しても、速やかな菌陰性化が得られており、本剤の有用性が示されているものと考えられる。

副作用ならびに検査値の異常を示したものもなく、新薬シンポジウムでの全国集計成績<sup>4)</sup>でも発現頻度は 947 例中 5 例、0.52% と低率であり、腎や聴器に対する毒性も、従来の同系統薬剤に比べて低く、安全性も高い薬剤であると考えられる。

以上の成績から KW-1070 は、その抗菌性の特徴を把握して、適切な症例に用いれば臨床効果も期待できる、有用性も高い薬剤であると考えられた。

### 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) 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
- 3) MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。 *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 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

## BASIC AND CLINICAL-STUDIES ON KW-1070

YOSHIHITO NIKI, MASAYOSHI KAWANISHI,

SUSUMU YAGI and RINZO SOEJIMA

Division of Respiratory Disease of Internal Medicine,  
Kawasaki Medical School

Fundamental and clinical studies of KW-1070, a new aminoglycoside, were carried out, and the results obtained were as follows.

1) Sensitivity of clinically isolated strains to KW-1070 was tested by agar plate dilution method, and compared with that of GM, DKB and AMK. The MICs of KW-1070 against clinically isolated gram-negative rods were similar to AMK, except for *P. aeruginosa* and *S. marcescens*. The antibacterial activity of KW-1070 against *P. aeruginosa* was inferior to that of GM, DKB and AMK, while against *S. marcescens*, KW-1070 showed superior activity even in resistant strains to GM.

2) The serum levels of 200 mg of KW-1070 with single intramuscular injection reached the peak after 30 minutes of administration and ranged from 14.0 to 16.0  $\mu\text{g/ml}$  with mean concentration of 15.0  $\mu\text{g/ml}$ .

Urinary excretion rate within 6 hours after administration was 27.3~64.2%.

3) KW-1070 was given to 2 patients with chronic respiratory infection and 1 patient with cystitis at a daily dosage of 100~200 mg $\times$ 2 for 4~6 days. The clinical effect of KW-1070 was good in 2 cases and fair in one. Adverse reaction and laboratory data abnormalities were not seen throughout the patients.