

## KW-1070 (Fortimicin) にかんする基礎的・臨床的研究

田中 光・長沢正夫・渡辺 謙一  
張 景弘・伊藤直美・重野芳輝  
山口 恵三・泉川欣一・堤 恒雄  
中富昌夫・那須 勝・斎藤 厚  
原 耕平

長崎大学医学部第二内科学教室

猿渡勝彦・餅田親子・林 愛

北島幸子・菅原和行

長崎大学医学部附属病院検査部

新 aminoglycoside 系抗生剤 KW-1070 (fortimicin) について、基礎的・臨床的検討を加えたので報告する。標準株 22 株に対する MIC は、グラム陽性菌、陰性菌とも、gentamicin (GM) より 1~3 管劣っていた。臨床株 833 株については、グラム陽性球菌 *S. aureus* は GM と比べやや劣り、グラム陰性桿菌の *S. marcescens*, *P. rettgeri* および *P. inconstans* では本剤が GM より優れた抗菌力を示した。また *E. coli*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* を含むブドウ糖非醗酵菌, *Vibrio parahaemolyticus*, *Aeromonas hydrophila*, *H. influenzae* などでは GM が優分優れていた。12.5 µg/ml を感受性の限界とすると, *S. marcescens*, *K. aerogens*, *E. coli*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. vulgaris*, *P. morgani* の GM 耐性株のすべてに本剤は感受性を示した。

200mg 筋注後の血中ピーク値は 1/2~1 時間目にあり 16.5~26.0 µg/ml で、筋注後 6 時間目にも 3.2~11.0 µg/ml を示した。また喀痰内移行濃度のピーク値は 2.8~6.8 µg/ml であった。*E. cloacae* による膀胱炎に 400mg 筋注後尿中に 10<sup>8</sup>/ml 台に検出されていた本菌は、筋注後 6 時間目には 10<sup>3</sup>~10<sup>4</sup>/ml に減少した。

呼吸器感染症 20 例と尿路感染症 3 例に本剤 1 回 200~400mg 1 日 2 回、5~14 日間投与したときの有効率は 66.7% であった。副作用としては、2 例に軽度の S-GOT, S-GPT の上昇がみられた。

KW-1070 (fortimicin) は新しい aminoglycoside 系抗生剤で、*Micromonospora olivoasterospora* によって産生され、化学構造上新規成分 fortamine (Fig. 1) を有し、aminoglycoside 系抗生剤の不活化酵素の 1 つである AAC (3)-I によりアセチル化されるのみであり、他の不活化酵素には安定である<sup>1,2)</sup>。他の同系抗生剤と同様に、広域抗菌スペクトラムを示し、特にグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し、GM 耐性菌にも抗菌力を示し、また、本剤の毒性実験では、同系抗生剤共通の腎毒性は amikacin (AMK) よりも低く、聴器障害も aminoglycoside 系抗生剤の中で最も低いとされている<sup>3)</sup>。

今回われわれは本剤について、抗菌力、血中濃度、尿中排泄および尿中細菌数の消長および喀痰内移行などの基礎的研究、ならびに呼吸器感染症、尿路感染症に投与した場合の臨床効果、および副作用について検討したの

で報告する。

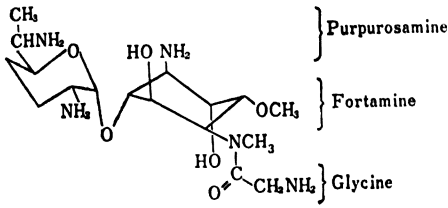
## I. 基礎的研究

## 1. 抗菌力

## 1) 材料と方法

教室保存の標準菌 22 株と各種臨床分離菌 833 株 (*Staphylococcus aureus* 53, *Citrobacter freundii* 27, *Escherichia coli* 53, *Klebsiella aerogenes* 54, *Enterobacter cloacae* 27, *E. aerogenes* 27, *Serratia marcescens* 54, *Proteus vulgaris* 54, *P. mirabilis* 54, *P. rettgeri* 27, *P. inconstans* 27, *P. morgani* 54, *Vibrio parahaemolyticus* 27, *Aeromonas hydrophila* 54, *Acinetobacter anitratus* 31, *Flavobacterium* sp. 23, *Pseudomonas aeruginosa* 53, *P. cepacia* 12, *P. maltophilia* 55, *P. putida* 13, *Haemophilus influenzae* 54) について、日本化学療法学会標準法<sup>4)</sup>に基づいて

Fig.1 Chemical structure of KW-1070



C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (M. W. 405.49)

KW-1070 の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定して, GM のそれと比較した。増菌用培地としては Trypticase Soy Broth (TBS, BBL), 測定用培地としては Heart Infusion Agar (HIA, BBL) を使用し, *Proteus* 群だけは BTB 寒天 (栄研) を用いた。接種菌量は 10<sup>6</sup> cells/ml で実施した。なお *H. influenzae* の使用培地としては 5% フィルデス消化血液加 DST 寒天培地を用い, 接種菌量は 10<sup>6</sup> cells/ml および 10<sup>8</sup> cells/ml の両者を用いた。  
2) 実験成績

標準株に対する抗菌力を Table 1 に示した。KW-1070 は GM と同様の広域抗菌スペクトラムを有し, その抗菌力は GM と比較して, グラム陽性菌, 陰性菌とも, 1~3 管程度劣る MIC を示した。供試した標準株は,

Table 1 Antibacterial activity against standard strains

| Strains                |            | MIC (μg/ml) |        |
|------------------------|------------|-------------|--------|
|                        |            | KW-1070     | GM     |
| <i>S. aureus</i>       | FDA-209P   | 0.39        | ≤ 0.20 |
| <i>S. aureus</i>       | SMITH      | 0.78        | ≤ 0.20 |
| <i>S. aureus</i>       | TERASHIMA  | 0.39        | ≤ 0.20 |
| <i>S. lutea</i>        | PCI 1001   | 0.39        | 0.39   |
| <i>S. lutea</i>        | ATCC 9341  | 0.78        | 0.39   |
| <i>B. subtilis</i>     | ATCC 6633  | 0.78        | ≤ 0.20 |
| <i>E. coli</i>         | NIHJ-JC-2  | 3.13        | 0.78   |
| <i>E. coli</i>         | BHN        | 3.13        | 0.39   |
| <i>E. coli</i>         | KP         | 0.78        | 0.39   |
| <i>Sal. typhi</i>      | H 901      | 1.56        | ≤ 0.20 |
| <i>Sh. dysenteriae</i> | EW-3       | 1.56        | 0.39   |
| <i>Sh. flexneri 2a</i> | EW-10      | 3.13        | 0.78   |
| <i>Sh. flexneri 3a</i> | EW-14      | 3.13        | 0.78   |
| <i>Sh. boydii</i>      | EW-25      | 3.13        | 0.78   |
| <i>Sh. sonnei</i>      | EW-35      | 3.13        | 0.78   |
| <i>K. pneumoniae</i>   | PCI-602    | 0.78        | 0.39   |
| <i>K. pneumoniae</i>   | DENKEN     | 0.78        | ≤ 0.20 |
| <i>A. liquefaciens</i> | Y-62       | 1.56        | 0.39   |
| <i>P. vulgaris</i>     | ATCC 21100 | 6.25        | 3.13   |
| <i>P. aeruginosa</i>   | KOBAYASHI  | 25.         | 3.13   |
| <i>P. aeruginosa</i>   | NCTC 10490 | 12.5        | 1.56   |
| <i>P. stutzeri</i>     |            | 0.78        | ≤ 0.20 |

Fig.2 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

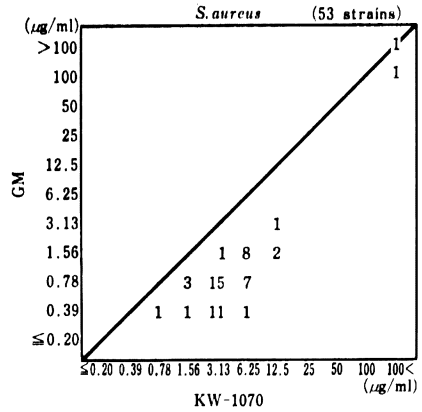


Fig.3 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

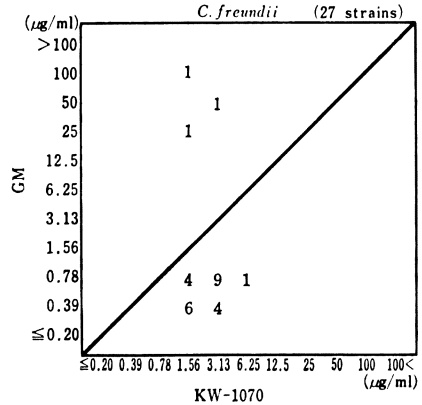


Fig.4 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

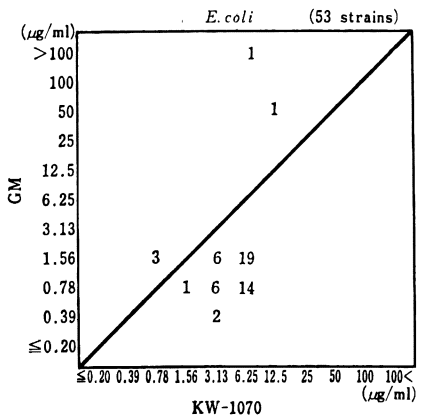


Table 2 Antibacterial activity against organisms isolated from clinical materials

| Strains                    | No. of strains | Drug          | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |        |         |          |         |          |         |         |         |         |         |
|----------------------------|----------------|---------------|--------------------------|--------|---------|----------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|
|                            |                |               | $\leq 0.20$              | 0.39   | 0.78    | 1.56     | 3.13    | 6.25     | 12.5    | 25      | 50      | 100     | >100    |
| <i>S. aureus</i>           | 53             | KW-1070<br>GM |                          | 14     | 1<br>25 | 4<br>11  | 27<br>1 | 16<br>1  | 3       |         |         | 1       | 2<br>1  |
| <i>E. coli</i>             | 53             | KW-1070<br>GM |                          | 2      | 3<br>21 | 1<br>28  | 14      | 34       | 1       |         | 1       | 1       |         |
| <i>C. freundii</i>         | 27             | KW-1070<br>GM |                          | 10     | 14      | 12       | 14      | 1        |         | 1       | 1       | 1       |         |
| <i>K. aerogenes</i>        | 54             | KW-1070<br>GM | 1                        | 23     | 2<br>23 | 27<br>2  | 25<br>1 |          | 1       | 1       |         |         | 2       |
| <i>E. cloacae</i>          | 27             | KW-1070<br>GM |                          | 6      | 17      | 1        | 26      |          |         |         | 3       |         |         |
| <i>E. aerogenes</i>        | 27             | KW-1070<br>GM |                          | 1      | 17      | 1        | 9<br>7  | 17       |         |         | 1       |         |         |
| <i>S. marcescens</i>       | 54             | KW-1070<br>GM |                          | 4      | 9       | 27<br>1  | 25<br>1 | 2        |         | 4       | 8       | 16      | 10      |
| <i>P. vulgaris</i>         | 54             | KW-1070<br>GM |                          | 6      | 1<br>13 | 19<br>12 | 27<br>4 | 7<br>6   | 4       | 6       | 3       |         |         |
| <i>P. mirabilis</i>        | 54             | KW-1070<br>GM | 1                        | 2      | 21      | 1<br>19  | 11<br>9 | 32<br>1  | 10<br>1 |         |         |         |         |
| <i>P. rettgeri</i>         | 27             | KW-1070<br>GM |                          |        | 5       | 2        | 5<br>5  | 13<br>1  | 9       | 1       | 1       | 5       | 7       |
| <i>P. inconstans</i>       | 27             | KW-1070<br>GM | 1                        | 2      | 1       | 10<br>3  | 8<br>1  | 7<br>2   | 1<br>2  | 4       | 3       |         | 1<br>8  |
| <i>P.morganii</i>          | 54             | KW-1070<br>GM | 1<br>1                   | 8      | 22      | 12       | 9       | 33<br>1  | 11<br>4 | 4       |         | 1       | 1       |
| <i>V. parahaemolyticus</i> | 27             | KW-1070<br>GM |                          |        | 8       | 1<br>17  | 17<br>2 | 9        |         |         |         |         |         |
| <i>A. hydrophila</i>       | 54             | KW-1070<br>GM | 3                        | 12     | 26      | 9<br>10  | 25<br>3 | 18       | 2       |         |         |         |         |
| <i>A. anitratus</i>        | 31             | KW-1070<br>GM | 2                        | 1      | 12      | 1<br>15  | 14      | 13       | 3       | 1       |         |         |         |
| <i>Flavobacterium</i> sp.  | 23             | KW-1070<br>GM |                          |        | 1       |          | 2<br>1  | 5<br>3   | 4<br>5  | 5<br>4  | 1<br>1  | 3       | 3<br>8  |
| <i>P. aeruginosa</i>       | 53             | KW-1070<br>GM |                          | 2      | 1       | 1<br>13  | 1<br>13 | 2<br>8   | 7<br>3  | 13      | 14<br>1 | 14<br>3 | 1<br>9  |
| <i>P. cepacia</i>          | 12             | KW-1070<br>GM |                          | 1      |         |          | 1       |          |         |         | 1       | 2       | 10<br>8 |
| <i>P. maltophilia</i>      | 55             | KW-1070<br>GM | 4                        | 2<br>2 | 4<br>5  | 9<br>6   | 5<br>11 | 11<br>13 | 8<br>11 | 13<br>2 | 2<br>1  | 1       |         |
| <i>P. putida</i>           | 13             | KW-1070<br>GM | 2<br>2                   | 1      |         | 2        |         | 2        | 4       | 3       | 1       | 1       | 8       |

*P. aeruginosa* KOBAYASHI 以外は、すべて KW-1070 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度で発育を阻止した。

各種の臨床材料分離菌に対する成績を Table 2 に示し、代表菌種の KW-1070 と GM との相関を Fig. 2~21 に図示した。グラム陽性菌の *S. aureus* は KW-1070 3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に 81%、GM の 0.39~0.78  $\mu\text{g/ml}$  に 74% 分布した。但し 2 株は、両剤ともに 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性を示した。グラム陰性桿菌において、KW-1070 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性菌は、*P. inconstans* 1 株、*Flavobacterium* 6 株、*P. aeruginosa* 15 株、*P. cepacia* 11 株、*P. maltophilia* 1 株にみられ、GM 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性菌は、*E. coli* 1 株、*C. freundii* 1 株、*K. aerogenes* 2 株、*S. marcescens* 26 株、*P. rettgeri* 12 株、*P. inconstans* 8 株、*P.morganii* 2 株、*Flavobacterium* sp. 8 株、*P. aeruginosa* 12 株、*P. cepacia* 10 株、*P. putida* 9 株にみられた。KW-1070  $\geq$  GM の抗菌力を示したものは、*S. aureus* 53 株中 1 株、*C. freundii* 27 株中 3 株、*E. coli* 53 株中 5 株、*K.*

*tans* 1 株、*Flavobacterium* 6 株、*P. aeruginosa* 15 株、*P. cepacia* 11 株、*P. maltophilia* 1 株にみられ、GM 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性菌は、*E. coli* 1 株、*C. freundii* 1 株、*K. aerogenes* 2 株、*S. marcescens* 26 株、*P. rettgeri* 12 株、*P. inconstans* 8 株、*P.morganii* 2 株、*Flavobacterium* sp. 8 株、*P. aeruginosa* 12 株、*P. cepacia* 10 株、*P. putida* 9 株にみられた。KW-1070  $\geq$  GM の抗菌力を示したものは、*S. aureus* 53 株中 1 株、*C. freundii* 27 株中 3 株、*E. coli* 53 株中 5 株、*K.*

Fig. 5 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

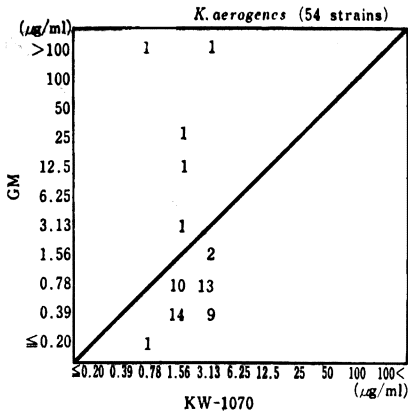


Fig. 8 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

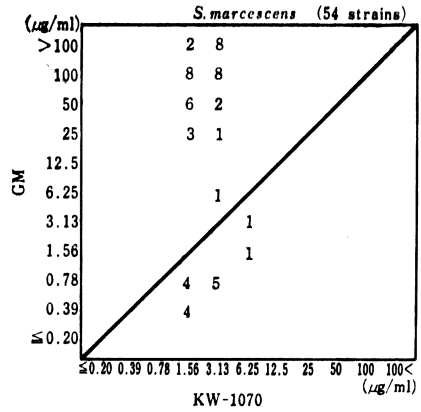


Fig. 6 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

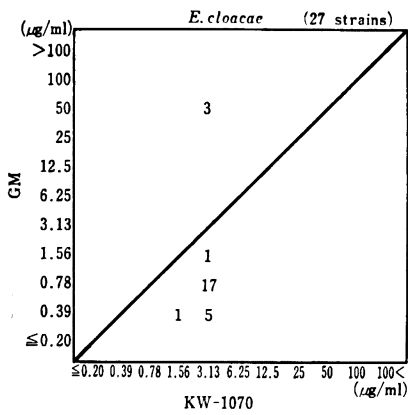


Fig. 9 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

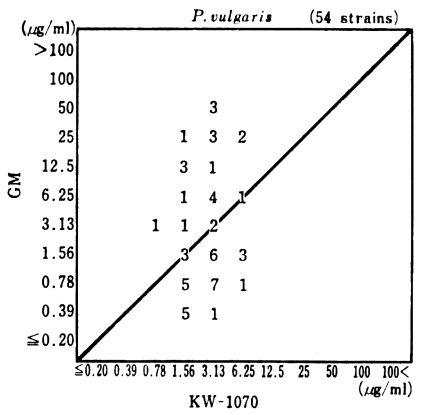


Fig. 7 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

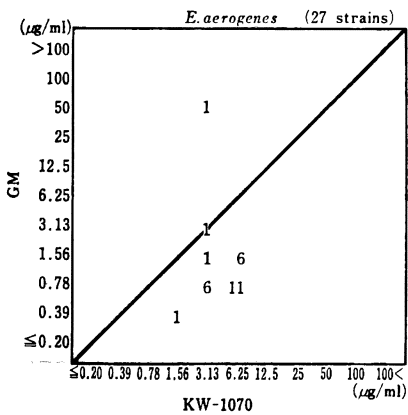


Fig. 10 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

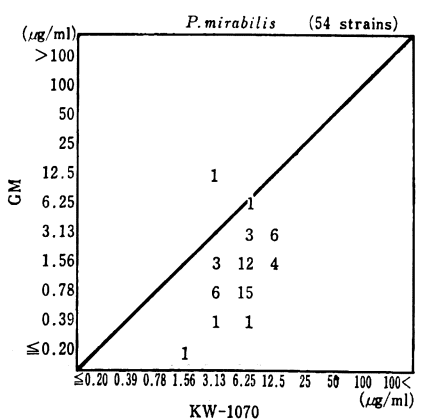


Fig. 11 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

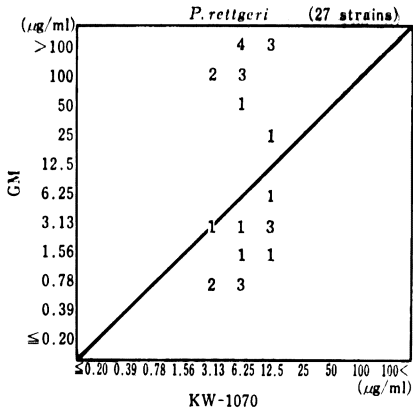


Fig. 14 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

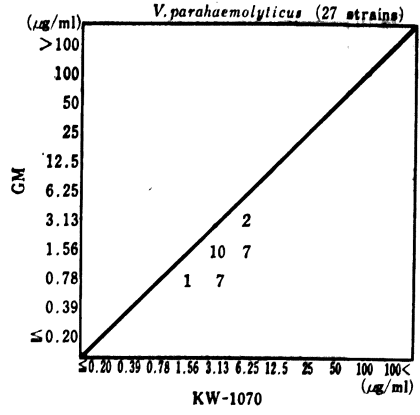


Fig. 12 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

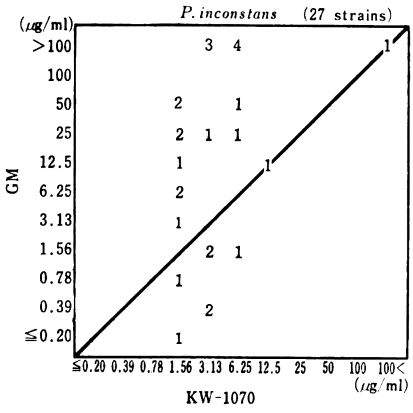


Fig. 15 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

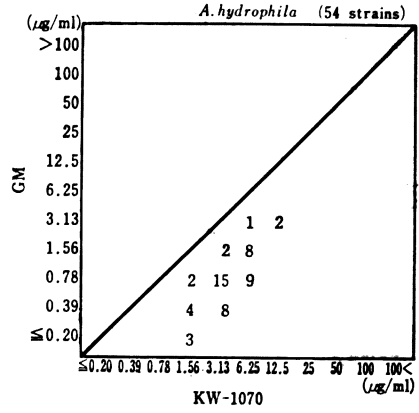


Fig. 13 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

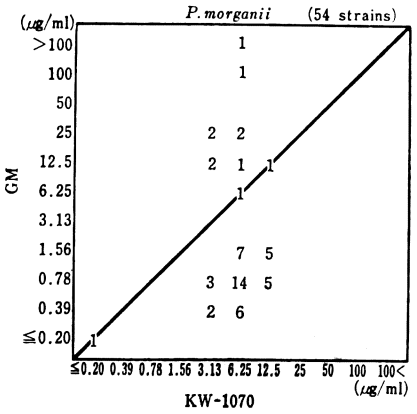


Fig. 16 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

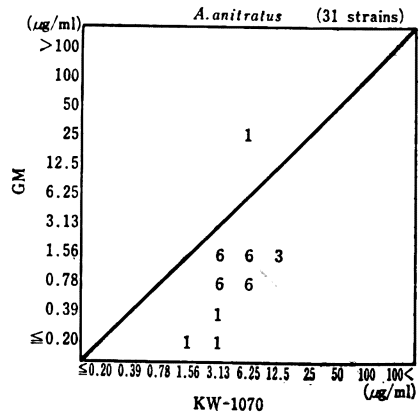


Fig. 17 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

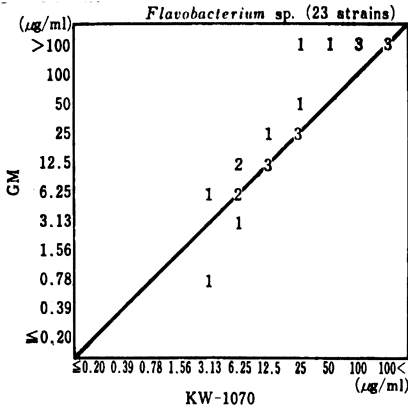


Fig. 20 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

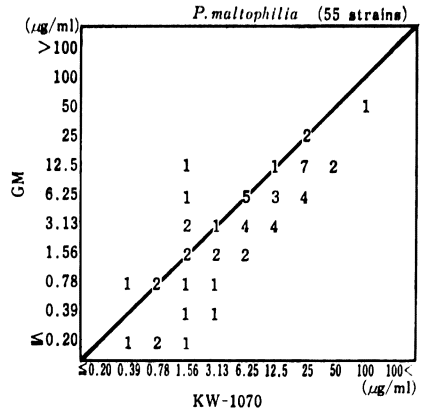


Fig. 18 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

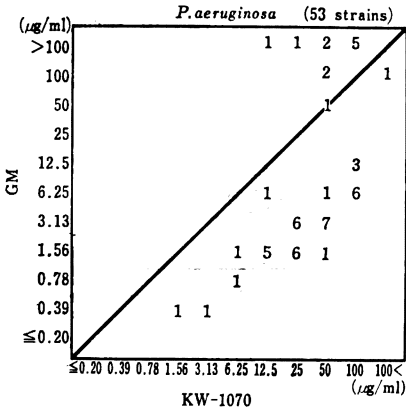


Fig. 21 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM

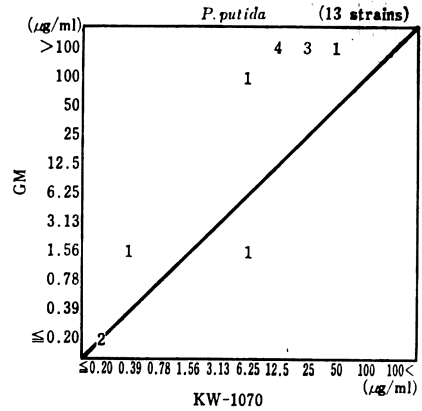
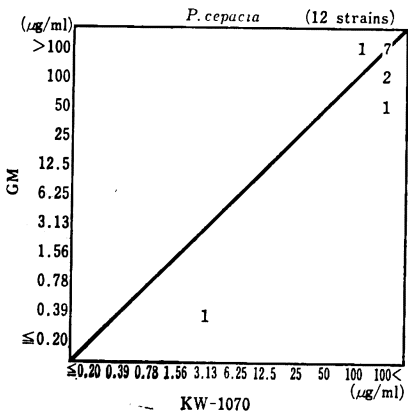


Fig. 19 Correlation of antibacterial activity between KW-1070 and GM



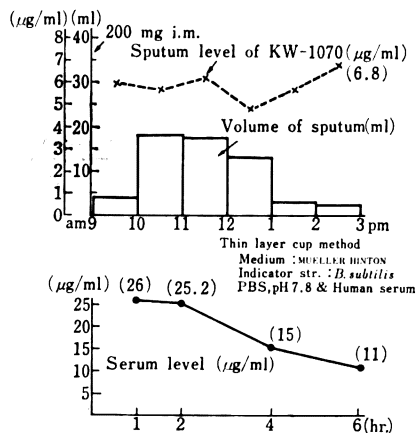
*aerogenes* 54 株中 5 株, *E. cloacae* 27 株中 3 株, *E. aerogenes* 27 株中 2 株, *S. marcescens* 54 株中 39 株, *P. vulgaris* 54 株中 26 株, *P. mirabilis* 54 株中 2 株, *P. rettgeri* 27 株中 15 株, *P. inconstans* 27 株中 20 株, *P. morgani* 54 株中 11 株, *Acinetobacter anitratus* 31 株中 1 株, *Flavobacterium sp.* 23 株中 21 株, *P. aeruginosa* 53 株中 12 株, *P. cepacia* 12 株中 8 株, *P. maltophilia* 55 株中 18 株. *P. putida* 13 株中 12 株にみられたが, *Vibrio parahaemolyticus*, *Aeromonas hydrophila* は全株 GM のほうが優れた抗菌力を示した。

12.5 μg/ml を感受性の限界として KW-1070 と GM を比較したところ, KW-1070 感受性で GM 耐性菌株は, *C. freundii* 3 株, *E. coli* 2 株, *K. aerogenes* 3 株, *E. cloacae* 3 株, *E. aerogenes* 1 株, *S. marcescens* 38 株, *P. vulgaris* 9 株, *P. rettgeri* 14 株, *P. inconstans*

Table 3 Minimum inhibitory concentration of KW-1070 and other aminoglycosides against *Haemophilus influenzae* (54 strains)

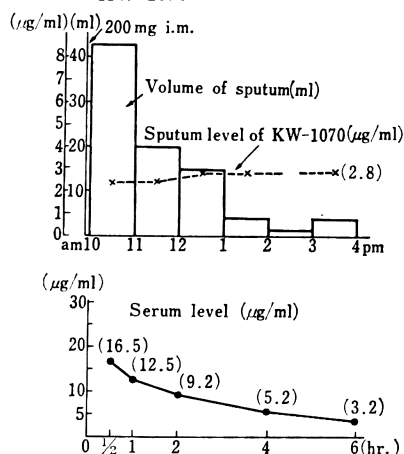
| Drugs   |                     | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |    |    |      |      |      |      |      |      |            |
|---------|---------------------|--------------------------|----|----|------|------|------|------|------|------|------------|
|         |                     | 100                      | 50 | 25 | 12.5 | 6.25 | 3.13 | 1.56 | 0.78 | 0.39 | 0.2 $\geq$ |
| KW-1070 |                     |                          | 1  |    | 4    | 21   | 25   | 2    | 1    |      |            |
| AMK     | 10 <sup>6</sup> /ml |                          | 1  |    | 3    | 12   | 34   | 3    |      |      | 1          |
| GM      |                     |                          |    |    | 1    |      |      | 3    | 36   | 11   | 3          |
| KW-1070 |                     |                          | 1  | 2  | 5    | 26   | 20   |      |      |      |            |
| AMK     | 10 <sup>6</sup> /ml |                          | 1  | 1  | 3    | 24   | 24   | 1    |      |      |            |
| GM      |                     |                          |    |    | 1    |      |      | 9    | 36   | 6    | 2          |

Fig. 22 Sputum and serum levels of KW-1070



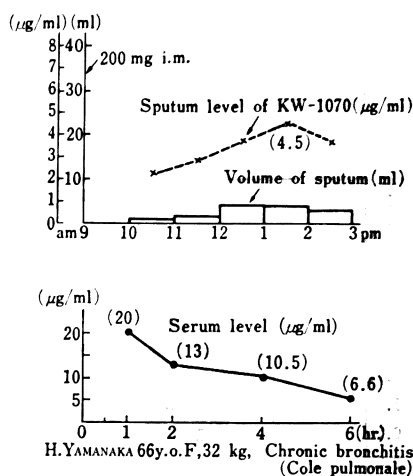
M. KATO 59y.o.F., 40.5 kg, Chronic bronchitis

Fig. 23 Sputum and serum levels of KW-1070



C. SHIGEMATSU 39y.o.F, 43 kg, Chronic bronchitis

Fig. 24 Sputum and serum levels of KW-1070



H. YAMANAKA 66y.o.F, 32 kg, Chronic bronchitis (Cole pulmonale)

*P. inconstans* 1株, *Flavobacterium* sp. 12株, *P. aeruginosa* 12株, *P. cepacia* 11株, *P. maltophilia* 3株, *P. putida* 4株であった。両剤に 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度な耐性を示した株は, *S. aureus* 2株, *P. inconstans* 1株, *Flavobacterium* 6株, *P. aeruginosa* 6株, *P. cepacia* 10株であった。*H. influenzae* 54株に対する KW-1070, AMK および GM の抗菌力を Table 3 に示した。*H. influenzae* は KW-1070 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に 85%, GM 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に 67% 分布した。KW-1070 は, AMK と同等の抗菌力を有し, GM と比べ 2~3 管劣る MIC を示した。12.5 $\mu\text{g/ml}$  を感受性の限界とすると, 耐性株は接種菌量 10<sup>6</sup>/ml において KW-1070 1株, AMK 1株であり, 接種菌量 10<sup>8</sup>/ml においては, KW-1070 3株, AMK 2株であった。GM には全て感受性を示した。

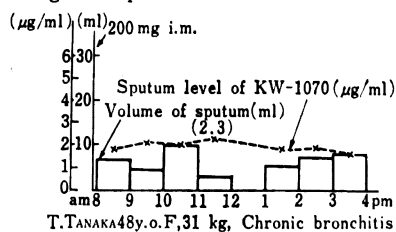
## 2. 血中濃度および喀痰内移行濃度

## 1) 材料と方法

長崎大学第二内科に入院した慢性気管支炎 4 例に本剤

14株, *P. morganii* 6株, *Acinetobacter anitratus* 1株, *Flavobacterium* sp. 1株, *P. aeruginosa* 1株, *P. putida* 5株であった。両剤ともに耐性株は, *S. aureus* 2株,

Fig. 25 Sputum level of KW-1070



200mg 筋注後、1例に 1/2, 1, 2, 4 および 6 時間目、2例に 1, 2, 4 および 6 時間目に経時的に採血し、また 1 時間ごとに全喀痰を蓄痰させ 6 時間目まで採取した。最後の 1 例は筋注後 1 時間ごとに全喀痰を蓄痰させ 8 時間目まで採取した。血中濃度測定には人血清を、喀痰内移行濃度には pH 7.8, 0.1 M リン酸緩衝液を用いて標準曲線を作製し、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした Cup 法で測定した。

2) 成績

本剤 200mg 筋注した場合の喀痰内移行を Fig. 22~24 の上段に、同時に測定した血中濃度を下段に示した。Fig. 25 には喀痰内移行のみ測定した例を示した。血中濃度のピーク値は 1/2~1 時間目にあり 16.5~26.0 µg/ml の値を得、徐々に下降して 6 時間目には 3.2~11.0 µg/ml の血中活性を示した。喀痰内移行濃度は 8 時間目まであまり変化なく、ピーク値は 2.3~6.8 µg/ml を示した。

3. 尿中排泄および尿中細菌数の動態

1) 材料と方法

尿路感染症の 2 例 (Table 4 の症例 15 および症例 17)

Fig. 26 Urine level of KW-1070

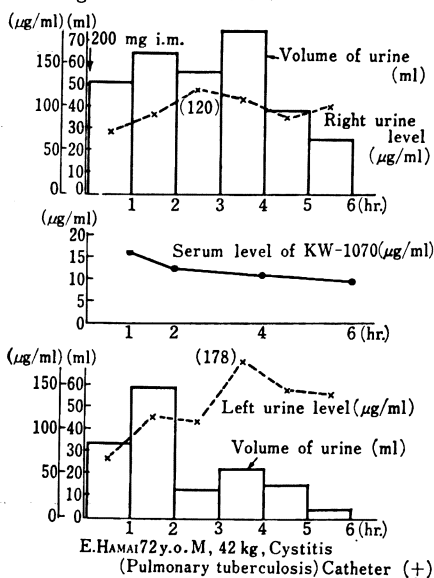
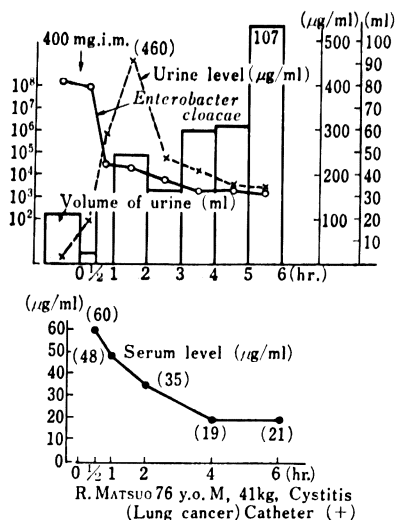


Fig. 27 Urine level of KW-1070 and viable number of *Enterobacter cloacae*



に本剤筋注後の血中濃度および尿中排泄とそれに伴う尿中細菌の消長を検討した。

72 歳男子 42kg のバルンカテーテル留置後の尿路感染症例 (症例 15) に本剤 200mg 筋注後 1, 2, 4 および 6 時間目に経時的に採血し、左右尿管より 1 時間ごとに 6 時間採尿した。また 76 歳男子 41kg バルンカテーテル留置後の尿路感染症 (症例 17) に本剤 400mg 筋注し、筋注後 1/2, 1, 2, 4 および 6 時間目に採血し、尿は 1/2, 1 時間目以後は 1 時間ごとに 6 時間採尿し、尿中 *E. cloacae* の生菌数を経時的に測定した。

尿中および血中濃度の測定は前述の薄層カップ法で行なったが、尿中内濃度測定は痰の場合と同様リン酸緩衝液を用いて作製した。

2) 成績

本剤 200mg 筋注の場合 (症例 15) の尿中排泄推移を Fig. 26 の上段に右尿管尿、下段に左尿管尿、中段に血中濃度を示した。右尿は尿中排泄濃度のピーク値は 2~3 時間にあり 120 µg/ml であった。左尿のピーク値は 3~4 時間にあり 178 µg/ml であった。本例に 1 回 200mg 1 日 2 回 5 日間筋注にて尿中 *P. rettgeri*, *S. marcescens* は消失し、効果は有効であった。

本剤 400mg 筋注 (症例 17) の尿中排泄推移と *E. cloacae* の生菌数を Fig. 27 の上段に、その血中濃度を下段に示した。尿中排泄濃度は筋注後 1~2 時間頃にピークがありその値は 460 µg/ml であった。筋注前 10<sup>8</sup>/ml 台に検出されていた *E. cloacae* は筋注後 1/2~1 時間より 10<sup>4</sup>~10<sup>5</sup>/ml 台へ減少し、筋注後 6 時間目には



Table 4 Clinical effect of KW-1070

| No. | Name<br>Age, Sex, Wt.       | Clinical<br>diagnosis                          | Dosis<br>(day)<br>Total | Bacteriology   | WBC, CRP, ESR                          | Chest<br>X-ray         | Effect | Side effect<br>Remarks              |
|-----|-----------------------------|--|-------------------------|--|--|------------------------|--------|-------------------------------------|
| 1   | M. SUGIMOTO<br>54, M. 51    | Lung abscess<br>(Cyst inf.)                    | 200×2<br>(10)<br>4.0g   | Normal flora<br>↓  | 7,200 (±) 6<br>↓ 6,000 3(+)<br>4       | Not<br>changed         | (+)    | (-)                                 |
| 2   | K. KOJIMA<br>27, F. 44      | Infarction<br>(Aortitis synd.)                 | 200×2<br>(10)<br>3.8g   | <i>P. aeruginosa</i> , few<br><i>H. influenzae</i> , few<br>↓                            | 7,000 4(+) 122<br>↓ 8,900 2(+)<br>82   | Almost<br>stable       | ?      | (-)                                 |
| 3   | F. TANIGUCHI<br>47, F. 46   | Pneumonia ?<br>(PIE)                           | 200×2<br>(8)<br>3.2g    | Normal flora<br>↓  | 10,450 4(+) 30<br>↓ 7,800 (±)<br>18    | Not<br>changed         | ?      | (-)                                 |
| 4   | K. NARITOMI<br>68, F. 46    | bronchopneumonia                               | 200×2<br>(14)<br>5.6g   | <i>S. pneumoniae</i> (++)<br>↓<br>Normal flora   | 17,100 6(+) 139<br>↓ 6,600 (-)<br>76   | Improved               | (++)   | (-)                                 |
| 5   | D. FUKUOKA<br>68, M. 43     | bronchopneumonia<br>(Prostate hyper.)<br>(CPE) | 200×2<br>(14)<br>5.6g   | <i>K. pneumoniae</i> ++<br><i>H. influenzae</i> (++)<br>↓<br>Normal flora                | 11,900 1(+) 29<br>↓ 7,300 (-)<br>18    | Improved               | (++)   | (-)                                 |
| 6   | C. SHIGEMATSU<br>39, F. 43  | Chr. bronchitis                                | 200×2<br>(7)<br>2.8g    | <i>P. aeruginosa</i> (++)<br>↓<br><i>P. aeruginosa</i> (++)                              | 6,500 1(+) 58<br>↓ 7,200 2(+)<br>60    | Not<br>changed         | (-)    | (-)                                 |
| 7   | T. MORIMOTO<br>39, M. 80    | Bronchopneumonia<br>(DM)                       | 200×2<br>(9)<br>3.6g    | <i>H. influenzae</i> (+)<br>↓<br>(-)   | 9,600 7(+) 68<br>↓ 6,500 (-)<br>14     | Improved               | (++)   | (+) <sup>HB-Ag(+)</sup><br>GOT39-51 |
| 8   | T. HASHIMOTO<br>69, M. 42   | Lung abscess<br>(Old PTB)                      | 200×2<br>(8)<br>3.2g    | Aspiration<br>material<br>No growth  | 11,700 5(+) 150<br>↓ 5,900 2(+)<br>140 | Moderately<br>improved | (++)   | (-)                                 |
| 9   | M. TAKAHASHI<br>48, F. 41   | Chr. bronchitis                                | 200×2<br>(7)<br>2.8g    | <i>H. influenzae</i> (++)<br>↓<br>(-)  | 11,200 3(+) 106<br>↓ 5,700 1(+)<br>63  | Improved               | (++)   | (-)                                 |
| 10  | Y. SATO<br>20, M. 55        | Pneumonia<br>(Mycoplasmal)                     | 400×2<br>(7)<br>5.6g    | Normal flora<br>↓<br>Normal flora  | 6,800 2(+) 53<br>↓ 7,300 (-)<br>21     | Improved               | (++)   | (-) Myco. CF<br>×128                |
| 11  | T. MIYAZAKI<br>72, F. 36    | Bronchopneumonia<br>(Bronchiectasis)           | 200×2<br>(7)<br>2.8g    | Normal flora<br>↓  | 3,400 (-) 56<br>↓ 5,000 (-)<br>51      | Slightly<br>improved   | (+)    | (-)                                 |
| 12  | S. KOBAYASHI<br>46, M. 48.5 | Lung abscess                                   | 200×2<br>(7)<br>2.8g    | Normal flora<br>↓  | 5,600 (+) 32<br>↓ 7,100 2(+)<br>42     | Not<br>changed         | (-)    |                                     |
| 13  | T. TANAKA<br>48, F. 31      | Chr. bronchitis                                | 200×2<br>(14)<br>5.6g   | Normal flora<br>↓<br>Normal flora  | 6,900 3(+) 80<br>↓ 8,200 3(+)<br>107   | Not<br>changed         | (+)    | (-)                                 |
| 14  | Y. MIURA<br>20, F. 47       | Cystitis<br>(KARTAGENER'S<br>syndrome)         | 400×2<br>(5)<br>4.0g    | <i>Enterococcus</i> (++)<br><i>P. mirabilis</i> (++)<br>↓<br><i>Enterococcus</i> , a few | 4,200 (-) 8<br>↓ 4,600 (-)<br>10       |                        | (+)    | (-)                                 |
| 15  | E. HAMAI<br>72, M. 42       | Cystitis<br>(pul. tbc)                         | 200×2<br>(5)<br>2.0g    | <i>P. rettgeri</i> (++)<br><i>S. marcescens</i> (++)<br>↓<br>(-)                         | 5,800 3(+) 90<br>↓ 6,800 2(+)<br>↓     |                        | (++)   | Balloon cath.<br>(-)                |
| 16  | F. IDE<br>71, M. 48         | Chr. bronchitis                                | 400×2<br>(7)<br>5.6g    | <i>H. influenzae</i> (++)<br>↓<br>No sputum  | 5,700 (-) ↓<br>5,500                   | Not<br>examined        | (++)   | (-)                                 |
| 17  | R. MATSUO<br>76, M. 41      | Cystitis<br>(Lung cancer)                      | 400×2<br>(5)<br>4.0g    | <i>E. cloacae</i> (++)<br>↓<br><i>albicans</i> , a few                                   | 13,000 55<br>↓ 8,800 48                |                        | (++)   | Balloon cath.<br>(-)                |
| 18  | S. KAWASAKI<br>41, F. 49    | Pneumonia<br>(Lung cancer)                     | 400×2<br>(10)<br>8.0g   | Normal flora<br>↓<br>Normal flora  | 8,700 (-) 22<br>↓ 6,400 (-)<br>32      | Slightly<br>improved   | (+)    | (-)                                 |
| 19  | I. YOSHIDA<br>39, M. 64     | Lung abscess                                   | 200×2<br>(8)<br>3.0g    | Normal flora<br>↓<br>Normal flora  | 8,200 (±) 28<br>↓ 5,600 (-)<br>20      | Slightly<br>improved   | (++)   | (-)                                 |

Table 4 Clinical effect of KW-1070 (Continued)

| No. | Name<br>Age, Sex, Wt. | Clinical<br>diagnosis | Dosis<br>(day)<br>Total | Bacteriology                             | WBC, CRP, ESR                             | Chest<br>X-ray | Effect | Side effect<br>Remarks        |
|-----|-----------------------|-----------------------|-------------------------|--|---|----------------|--------|-------------------------------|
| 20  | 25, M. 69             | Pneumonia             | 300×2<br>(8)<br>4.5g    | <i>H. influenzae</i> , a few<br>↓<br>(-) | 9200 (±)<br>↓<br>6100 (-)                 | Improved       | (+++)  | (+)<br>GOT 21→61<br>GPT 27→90 |
| 21  | 66, M. 60             | Pneumonia             | 300×2<br>(14)<br>8.4g   | <i>H. influenzae</i> (++)<br>↓<br>(-)    | 14500 8(+)<br>↓<br>6600 (±) 76<br>↓<br>40 | Improved       | (+++)  | (-)                           |
| 22  | 23, M. 60             | Pneumonia             | 200×2<br>(8)<br>3.2g    | Normal flora<br>↓                        | 6800 3(+)<br>↓<br>7500 (-)                | Improved       | (+++)  | (-)                           |
| 23  | 28, F. 48.5           | Pneumonia             | 300×2<br>(8)<br>4.8g    | Normal flora<br>↓                        | 9300 5(+)<br>↓<br>7300 (-) 56<br>↓        | Improved       | (+++)  | (-)                           |

Table 5 Summary of clinical effect of KW-1070

| Disease              | Response |      |     |     |     | Total |
|----------------------|----------|------|-----|-----|-----|-------|
|                      | (+++)    | (++) | (+) | (-) | (?) |       |
| Pneumonia            | 8        |      | 2   |     | 11  |       |
| Lung abscess         |          | 2    | 1   | 1   | 4   |       |
| Chronic bronchitis   | 1        | 1    | 1   | 1   | 4   |       |
| Pulmonary infarction |          |      |     |     | 1   |       |
| Cystitis             |          | 2    | 1   |     | 3   |       |
| Total                | 9        | 5    | 5   | 2   | 23  |       |

Efficacy rate : 14/21 × 100 = 66.7%

10<sup>8</sup>~10<sup>4</sup>/ml 台にまで減少した。なお本例には1回 400 mg 1日2回筋注にて5日間使用後 *E. cloacae* は消失し、効果は有効であった。

## II. 臨床的研究

### 1. 対象症例、投与方法および投与量

長崎大学第二内科および関連病院に入院した23例の呼吸器および尿路感染症を対象とした。対象症例の内訳はTable 4に一括して示した。23例中肺炎11、肺化膿症4、慢性気管支炎4、肺硬塞1および膀胱炎3であった。

投与方法は全例筋注で、1回投与量200~400mg、1日投与回数は2回を原則とした。投与期間は5~14日、投与総量は2.0~8.4gであった。

### 2. 効果判定基準

臨床効果の判定は、本剤投与前後の白血球数、CRP、血沈値、体温などの検査所見や、呼吸器感染症では胸部レ線像、咳嗽、喀痰、呼吸困難などの呼吸器症状や喀痰症状、喀痰内細菌の消長を、尿路感染症では回数、排尿痛などの自覚症状、尿中細菌の消長および沈渣所見などを参考にして、総合的に著効(++)、有効(++), やや有効(+), 無効(-)の4段階に判定して、retrospectiveに判定不能なもの(?)として記載した。

### 3. 臨床成績

各症例の総合的な臨床成績をTable 4の右側に示し、そのsummaryをTable 5に示した。肺炎11例中著効8、有効0、やや有効2、無効0および判定不能1で、従って有効以上は8例で、有効率は80.0%、肺化膿症では4例中有効2、やや有効1、無効1で、有効率は50.0%であった。慢性気管支炎は、4例中著効1、有効1、やや有効1、無効1で、有効率は50.0%であった。膀胱炎3例中、有効2、やや有効1で、有効率は66.7%であった。全体の有効率は21例の判定可能例中有効以上は14例で、66.7%であった。

### 4. 副作用

Table 4の右端に各症例の自・他覚的副作用を示した。症例7ではS-GOTの軽度の上昇がみられたがHBs抗原も同時に陽性であった。症例20でもS-GOT, S-GPTの軽度の上昇がみられたが、その他は著明な副作用は認められなかった。

### 5. 症例呈示

以下Table 4のなかより4症例の経過概要を述べる。

症例4 68歳、女。臨床診断：気管支肺炎  
昭和55年12月7日頃より発熱、咳嗽、喀痰(粘液性)が出現し、昭和55年12月11日胸部X線撮影の結果、異常陰影を指摘され当科へ入院した。胸部レ線像では右上肺野と下肺野に浸潤影が認められ、喀痰細菌検査では *S. pneumoniae* を検出した。検出菌の薬剤感受性成績は、ディスク法でGM(+), DKB(-), TOB(-), AMK(-), であった。KT 39°Cの発熱、CRP 6(+), 赤沈値1時間139mm、白血球17,100と炎症所見が著明であった。KW-1070 200mgを1日2回筋注を14日間行なった。臨床経過はFig. 28に示したように胸部レ線像、自覚症状および炎症所見の改善が認められ、喀痰中 *S. pneumoniae* も消失した。

副作用は特に認められなかった。

Fig. 28 No. 4 68 Y.O., F. 46kg, Dx Bronchopneumonia

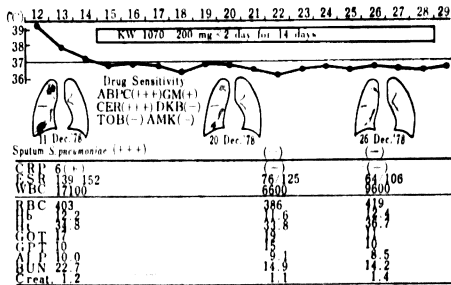


Fig. 30 No. 6 39 Y.O., F. 43kg, Dx Chronic bronchitis

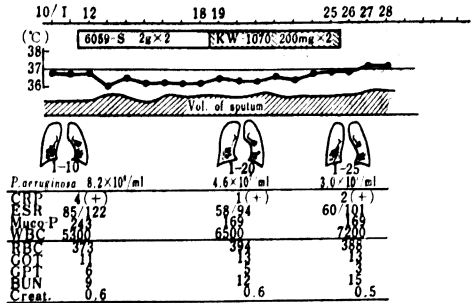


Fig. 29 No. 5 68 Y.O., M. 43kg, Dx Bronchopneumonia, CPE

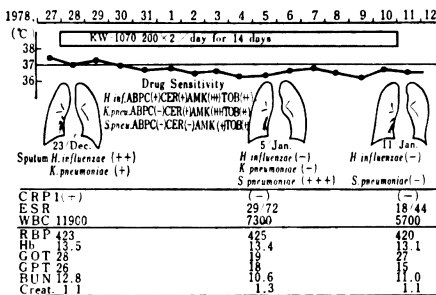
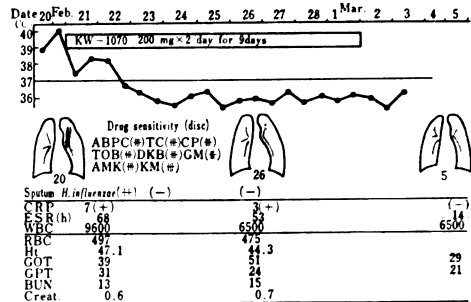


Fig. 31 No. 7 39 Y.O., M. 80kg. Dx Bronchopneumonia (Diabetes mellitus, HB-Ag(+))



症例 5 68歳，男。臨床診断：気管支肺炎

昭和 50 年 9 月頃より肺気腫にて当科外来を受診していた。昭和 55 年 12 月 10 日頃より咳嗽や喀痰(黄色)が増強し、12 月 23 日上記診断にて当科入院となった。胸部レ線像では右下肺野に浸潤影が認められ、喀痰細菌検査では *H. influenzae*, *K. pneumoniae* を検出した。入院時、KT 37°C 台の発熱と CRP(+), 白血球 11900 の炎症反応を認めた。KW-1070 1 回に 200mg 1 日 2 回筋注にて 14 日間使用した。

臨床経過は Fig. 29 に示したように胸部レ線像および炎症所見の改善が認められ、喀痰中の *H. influenzae*, *K. pneumoniae* の両菌とも除菌された。

ただし経過途中に *S. pneumoniae* を検出しておりその意義は不明である。

本例も副作用は認められなかった。

症例 6 39歳，女。臨床診断：慢性気管支炎

昭和 52 年 7 月～9 月慢性気管支炎にて第 1 回入院、又昭和 53 年 10 月～11 月第 2 回入院となった。昭和 54 年 1 月頃よりふたたび膿性痰 1 日約 80～100ml と増加し、咳嗽時に血痰も出現したため、昭和 54 年 1 月～10

月第 3 回目の入院となった。胸部レ線像は両中下肺野に線状索状影の増強がみられ、喀痰細菌検査では、*P. aeruginosa* を 10<sup>7</sup>/ml 以上に検出した。

臨床経過は Fig. 30 に示したように、菌量、炎症所見、喀痰量、胸部レ線の改善はみられず無効であった。なお本例の血中濃度および喀痰内移行濃度は Fig. 23 に示した。

副作用は認められなかった。

症例 7 39歳，男。臨床診断：気管支肺炎

昭和 54 年 2 月 17 日アルコール多飲後突然高熱、悪寒、咳嗽および喀痰が出現した。昭和 54 年 2 月 20 日当科入院となった。胸部レ線像では、左上肺野に気管支走行に一致して浸潤影がみられ、喀痰細菌検査では *H. influenzae* を検出した。入院後ただちに KW-1070 1 回 200mg 1 日 2 回筋注にて 9 日間使用した。

臨床経過は Fig. 31 に示したように、入院時 KT 40.0°C まで達した発熱も本剤使用 3 日目にて KT 36°C 台に下降した。また胸部レ線像および炎症反応も改善が認められ、喀痰中の *H. influenzae* も消失した。

本剤使用中に S-GOT 51 と軽度上昇を認めたが、使

用中止後 29 と正常範囲となった。なお本患者は HBs 抗原陽性の患者であった。

### III. 考 按

近年、抗生物質の発達はめざましく、aminoglycoside 系抗生剤は、緑膿菌感染症をはじめとするグラム陰性桿菌感染症、難治性感染症を目的として開発がすすめられている<sup>5,6)</sup>。

今回、わが国で開発された KW-1070 は、新規成分 fortamine を有していて、広い抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し、GM 耐性菌にも抗菌力を有し、腎毒性・聴器障害も低い抗生物質とされている。

私達は、本剤の抗菌力を GM を対照薬剤として教室保存の標準株と臨床材料からの分離株に対して比較検討を行なった。

標準株については、グラム陽性菌、陰性菌とも、GM に比べ本剤は 1~3 管程度劣っていた。各種臨床分離株に対する抗菌力は、グラム陽性球菌 *S. aureus* は GM と比べ 2~3 管劣る成績であった。グラム陰性桿菌については、*S. marcescens*, *P. rettgeri* および *P. inconstans* では本剤が GM に比べ優れている。12.5 µg/ml を感受性の限界とすると *S. marcescens* は、GM 耐性株もすべて 6.25 µg/ml 以下に分布し、*K. aerogenes* では、GM よりも 2 管程度劣る成績であったが、GM 耐性株も全て 3.13 µg/ml 以下に阻止していた。また他に *E. coli*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. vulgaris*, *P. morgani* の GM 耐性株もすべて感受性を示した。これは本剤が GM 耐性菌に抗菌力のあることを示している。しかし *P. aeruginosa*, *P. cepacia* および *Flavobacterium* sp. には 12.5 µg/ml 以上の耐性株が多いことより、近年増加している緑膿菌感染症に対しては効果はあまり期待できないものと思われる。*H. influenzae* は、GM に比べて 2~3 管劣る抗菌力を示した。

本剤 200mg 筋注した場合の血中濃度のピーク値は 1/2~1 時間目にあり 16.5~26.0 µg/ml で、筋注後 6 時間目にも 3.2~11.0 µg/ml の血中活性を示した。また喀痰内移行濃度のピーク値は 2.3~6.8 µg/ml と、喀痰への移行は良好であった。

*E. cloacae* による膀胱炎に対し 400mg 筋注後の尿中排泄推移は、筋注 1~2 時間頃にピーク値 460 µg/ml を示し 10<sup>8</sup>/ml 台に検出されていた本菌は筋注後 6 時間

目に 10<sup>8</sup>~10<sup>6</sup>/ml に減少した。

23 例の呼吸器感染症および尿路感染症に、1 回 200~400mg 1 日 2 回を 5~14 日間投与したときの臨床効果は、効果判定可能な 21 症例中 14 例が有効以上で、その有効率は 66.7% であった。

分離起炎菌別にみると、*H. influenzae* の 5 例、*S. pneumoniae* の 1 例、*K. pneumoniae* と *H. influenzae* の混合感染の 1 例、*P. rettgeri* と *S. marcescens* の混合感染の 1 例は除菌効果がみられ、*P. aeruginosa* の 1 例は除菌効果はみられなかった。

本剤投与前後の血液学的検査、肝機能検査および腎機能検査の検討では、S-GOT, S-GPT の軽度の上昇をみた 2 例のほかに著明な副作用はみとめられなかった。そのうち 1 例は HBs 抗原も同時に陽性であった。

以上の結果より、本剤は GM と比較して、抗菌力の点では幾分劣るが、GM 耐性のグラム陰性桿菌に抗菌力を有することと、毒性の少ない利点より、臨床的に有用な薬剤と考えられた。

### 文 献

- 1) EGAN, R. S.; R. S. STANASZEK, M. CIROVIC, S. L. MUELLER, J. TADANIER, J. R. MARTIN, P. COLLUM, A. W. GOLDSTEIN, R. LARRY 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
- 2) SATO, S.; T. IIDA, R. OKACHI, K. SHIRAHATA & T. NARA : Enzymatic acetylation of fortimicin A and seldomycin factor 5 by aminoglycoside 3-acetyltransferase I. : [AAC(3)-I] of *E. coli* KY 8348. J. Antibiotics 30 : 1025~1027, 1977
- 3) 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
- 4) MIC測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について. Chemotherapy 22 : 1126~1128, 1974
- 5) 那須 勝, 齊藤 厚, 森 信興, 泉川欣一, 堤 恒雄, 広田正毅, 岩永正明, 中富昌夫, 堀内信宏, 原 耕平: 新抗生物質 Amikacin に関する基礎的臨床的研究. Chemotherapy 23 : 2117~2127, 1975
- 6) 那須 勝, 中富昌夫, 堀内信宏, 森 信興, 齊藤 厚, 原 耕平, 猿渡勝彦, 餅田親子, 伊藤文秋, 林 愛, 糸賀 敬: アミノ配糖体系新抗生物質 KW-1062 に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用. Chemotherapy 25 : 2052~2061, 1977

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON KW-1070

HIKARU TANAKA, MASAO NAGASAWA, KOICHI WATANABE,  
KEIKO CHO, NAOMI ITO, YOSHITERU SHIGENO,  
KEIZO YAMAGUCHI, KINICHI IZUMIKAWA, TUNEO TSUTSUMI,  
MASAO NAKATOMI, MASARU NASU, ATSUSHI SAITO  
and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine,  
Nagasaki University School of Medicine

KATSUHIKO SAWATARI, CHIKAKO MOCHIDA, AI HAYASHI,  
SACHIKO KITAJIMA and KAZUYUKI SUGAWARA  
Department of Clinical Laboratory,  
Nagasaki University Hospital

Laboratory and clinical studies were made on KW-1070, a new aminoglycoside antibiotic with the following result.

The *in vitro* antibacterial activity of KW-1070 against 22 standard strains and 833 routine clinical isolates including gram-positive cocci, *Enterobacteriaceae* glucose non-fermentative gram-negative bacilli and *Haemophilus* species was compared with that of gentamicin. Against most of these organisms other than *Serratia marcescens*, *Proteus rettgeri* and *P. inconstans* KW-1070 had comparable levels of antimicrobial activity, generally slightly less than that of gentamicin. KW-1070 had relatively weak activity against *Pseudomonas aeruginosa* strains. KW-1070 showed good activity against gentamicin resistant organisms other than *Pseudomonas*.

KW-1070 was administered intramuscularly at a dose of 200 mg to four patients. The peak serum levels were 16.5~26.0  $\mu\text{g/ml}$  at half to one hour after injection. The level ranged from 3.2~11.0  $\mu\text{g/ml}$  at 6 hours.

*Enterobacter cloacae* in the urine of a patient with cystitis began to decrease from the initial  $10^8$  cells/ml to  $10^3$ ~ $10^4$  cells/ml for the first 6 hours after intramuscular injection of 400mg, and peak urine level was 460  $\mu\text{g/ml}$  in this patient.

Twenty patients with respiratory infections and three with urinary infections were treated with KW-1070 by intramuscular injection. Fourteen of the 21 patients responded satisfactorily to the treatment and the effectiveness rate was 66.7%.

Adverse reaction was noticed in only two cases with slight elevation of S-GOT and S-GPT.