

## 新アミノ配糖体系抗生剤 KW-1070 の基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・山本真志・吉田俊昭・渡辺貴和雄

長崎大学熱帯医学研究所内科

木村久男

福島労災病院内科

高杉良吉

岩手県立胆沢病院

今岡誠

長崎県立多良見療養所

松尾宗祐・王文雄

国立療養所川棚病院

新アミノ配糖体系抗生剤 KW-1070 (fortimicin) の基礎的・臨床的研究を、他のアミノ配糖体系抗生剤を対照として行なった。

抗菌力で *S. marcescens* に対して本剤は他剤に優り、*P. aeruginosa* に対してやや劣ったが、他のグラム陰性桿菌には同程度であった。

本剤 50mg/kg 筋注後のラット臓器内濃度は 15 分にピークがあり、血清で約 200 $\mu$ g/ml、腎で 80 $\mu$ g/g を示し、30 分後より腎内濃度は遷延化した。

本剤 200mg 筋注 2 時間後の局所痰中濃度の最高値は 10.4 $\mu$ g/ml で、喀痰中濃度は 1.68 $\mu$ g/ml であり、それぞれ血清中濃度のピーク値に対する割合は 50%、10% であった。

本剤 400 から 600mg を投与し、呼吸器感染症 14 例中著効 3 例、有効 10 例、無効 1 例であり、有効以上の有効率 93% であった。

本剤を投与した 24 症例で本剤によると思われる副作用は認めなかった。

以上より、本剤は *P. aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌性呼吸器感染症に対し極めて高い有用性が認められた。

アミノ配糖体系抗生剤は殺菌的・広域抗生物質という特徴をもち臨床的に緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌感染症の治療に広く用いられている。しかし、その副作用として血中濃度に平行した聴器・腎毒性が著明でありまた不活化酵素産生による耐性菌が存在すること、肺炎球菌や溶連菌に抗菌力が低いことから呼吸器感染症を対象とする場合 2 次的選択に限られているのが現状である。

さて、*Micromonospora olivoasterospora* の培養ろ液から抽出された新しい 2 糖体という構造をもつアミノ配糖体系抗生剤である KW-1070 (fortimicin) は本邦にて開発中で緑膿菌にはやや弱いが他のグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有し、また (AAC(3)-I) 以外の不活化酵素に安定で、そのうえ腎・聴器に対し極めて毒性が低いことから他のアミノ配糖体系抗生剤と異った臨床応用が考慮される。そこで、私どもはこの意味での本剤の臨床応用を検討する目的で基礎的・臨床的研究を行ない

若干の知見を得たので報告する。

## I. 方 法

## 1. 抗菌力の測定

呼吸器感染症より採取された喀痰の定量培養法で 10<sup>7</sup>/ml 以上検出された病原性の明確な細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法により平板希釈法にて測定した。MIC 測定のための培地はすべて Heart Infusion Agar (BBL) で、18 時間培養した被検菌を Heart Infusion で 10<sup>-2</sup> に希釈し、これをそれぞれ一白金耳接種した。対称とした薬剤は KW-1070 をはじめとした gentamicin (GM), dibekacin (DKB), amikacin (AMK), kanamycin (KM) 5 薬剤である。

## 2. 濃度測定法

## i. 臓器内濃度

実験動物における臓器内濃度の測定は、Wistar 系ラット雄、体重約 100g を 1 群 3 匹として用いた。薬剤をラットの大腿部に筋注し、各臓器は筋注後 15 分、30 分、

1時間, 2時間, 3時間, 4時間の各時間経時的に脱血屠殺後血清, 肺, 肝, 腎を摘出した。

血清は血液を4℃で凝固後に採取した。摘出された肺・肝・腎はそれぞれの臓器に対して2倍量の1/15 M, PBS, pH 7.2を加えた後に Universal homogenizer (日本精工)により乳化し, これらの遠心上清を検体とした。

濃度測定の前定菌としては *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を使用し, 測定法としては Trypticase Soy Agar (BBL) によるカップ法を用いた。

### ii. 臨床症例における血清および尿中濃度

本剤 200mg 筋注後 30分, 1時間, 2時間, 3時間, 4時間に血液および排泄された尿すべてを採取し, i. と同様の方法で血中濃度および尿中排泄を測定した。

### iii. 臨床例の喀痰・気管支分泌物中濃度

慢性気管支炎症例に本剤 200mg を筋注し, その後喀出された喀痰を経時的に採取した。200mg 筋注後に気管支局所採痰法で気道分泌物を採取し, 本剤の濃度をそれぞれ i. と同様の方法で測定した。また同一症例で血中濃度も同時に測定した。なお, それぞれの測定に際し標準液は血清・燐酸 Buffer を用いて作成した。

### 3. 臨床症例における検討

投与症例の年齢分布は 36歳から 87歳までにわたり, 疾患の内訳は呼吸器感染症および尿路感染症の計 24 症例であった。

臨床効果の判定は自覚症状, 所見の改善ならびに起炎菌の消失を重視し, その他臨床検査所見の改善などを加味して総合的に判定した。判定段階は著効・有効・やや有効・無効の4段階とした。副作用にかんする検討としては自覚症状ならびに肝・腎機能にかんする検討を行ない, さらに1部症例で聴器異常の有無についてオーディオグラムの測定を行なった。

## II. 成績

### 1. 呼吸器由来病原菌に対する抗菌力

#### i. *Serratia marcescens* 15株に対する抗菌力

Fig. 1 に各種薬剤に対する MIC の成績を示した。KW-1070 は他剤に比較して秀れた抗菌力があり, その MIC 分布は 1.56 から 6.25 にわたり, 表示のように 3.13 から 6.25 にピークがみられた。また GM 50  $\mu\text{g/ml}$  DKB 100  $\mu\text{g/ml}$  以上で耐性を示した2株に対し強い抗菌力を示した。なお, これら菌株の AMK に対する MIC は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。

#### ii. *Klebsiella pneumoniae* 25株に対する抗菌力

Fig. 2 に各種薬剤に対する MIC の成績を示した。KW-1070 の MIC 分布は 3.13 から 12.5  $\mu\text{g/ml}$  にわたり, そのピークは 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。GM と比較

Fig. 1 Cumulative percent of MICs against *S. marcescens* (15 strains) (inoculum size  $10^6$  cfu/ml)

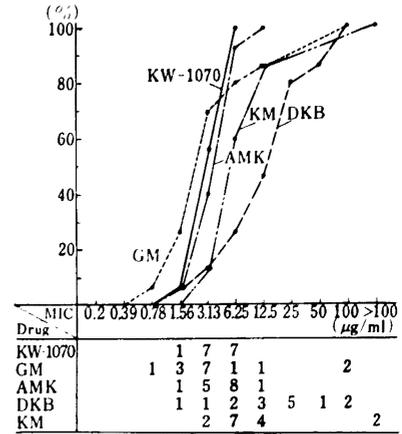
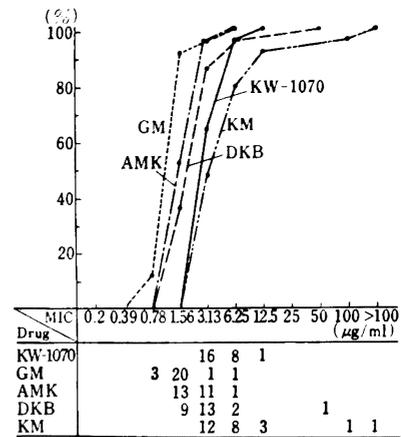


Fig. 2 Cumulative percent of MICs against *K. pneumoniae* (25 strains) (inoculum size  $10^6$  cfu/ml)



するとそのピーク値は1段階劣っていたが, DKBと同程度であった。

#### iii. *Escherichia coli* 9株に対する抗菌力

Fig. 3 に各種薬剤に対する MIC の成績を示した。KW-1070 の MIC 分布は 3.13 から 12.5  $\mu\text{g/ml}$  にあり, そのピークは 6.25  $\mu\text{g/ml}$  で他剤と比較し, ピーク値で1段階から2段階劣る傾向にあった。

#### iv. *Enterobacter* 10株に対する抗菌力

Fig. 4 に各種薬剤に対する MIC の成績を示した。KW-1070 の MIC 分布は 3.13 から 12.5 にあり, そのピークは 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。ピーク値でみると DKBと同程度であった。

#### v. *Proteus* (Indole positive) 7株に対する抗菌力

Fig.3 Cumulative percent of MICs against *E. coli* (9 strains) (inoculum size  $10^8$  cfu/ml)

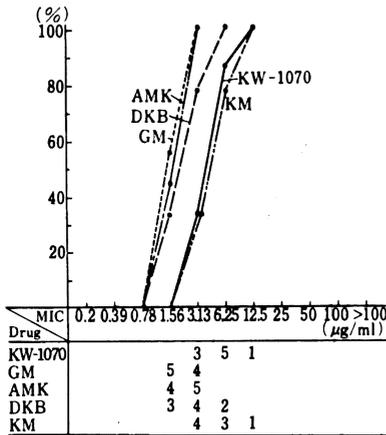


Fig.4 Cumulative percent of MICs against *Enterobacter* (10 strains) (inoculum size  $10^8$  cfu/ml)

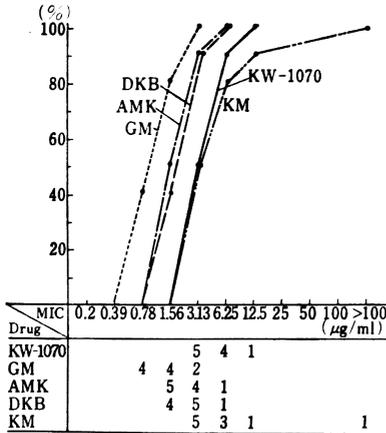


Fig.5 Cumulative percent of MICs against *Proteus* (Indole positive) (7 strains) (inoculum size  $10^8$  cfu/ml)

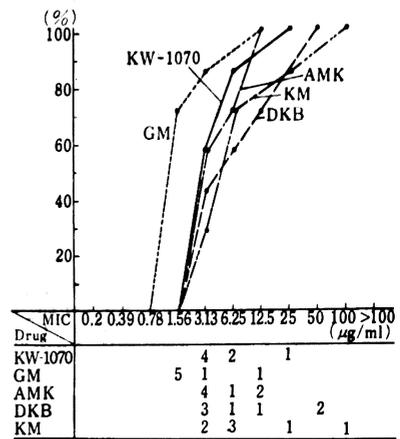


Fig.6 Cumulative percent of MICs against *Proteus* (Indole negative) (6 strains) (inoculum size  $10^8$  cfu/ml)

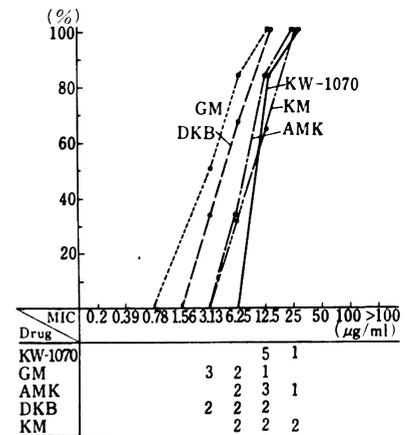


Fig.5 に各種薬剤に対する MIC の成績を示した。KW-1070 の MIC は 3.13 から 25  $\mu\text{g/ml}$  まで広く分布し、ピークは 3.13  $\mu\text{g/ml}$  にみられたが、1株のみ 25  $\mu\text{g/ml}$  で耐性菌が認められた。本株に対し AMK, GM は 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , DKB は 50  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した。

vi. *Proteus* (Indole negative) 6株に対する抗菌力 Fig.6 に各種薬剤に対する MIC の成績を示した。KW-1070 の MIC は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上にあり、他剤に比較して1段階から2段階劣る MIC 値を示した。

vii. *Pseudomonas aeruginosa* 33株に対する抗菌力

Fig.7 に各種薬剤に対する MIC の成績を示した。KW-1070 の MIC 分布は 1.56 から >100  $\mu\text{g/ml}$  にわ

たり、そのピークは 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。他剤に比較してそのピーク値は2段階から3段階劣った値を示した。

2. ラット臓器内濃度

KW-1070 50mg/kg 筋注後の臓器内濃度推移を Fig.8 に示した。各臓器におけるピークは筋注後 15 分であり、血清中濃度は約 200  $\mu\text{g/ml}$ , 腎で約 80  $\mu\text{g/g}$ , 次いで肺・肝で微量検出された。また腎では投与後 30 分から4時間にわたり約 30  $\mu\text{g/g}$  前後の濃度が平坦に持続し、他のアミノ配糖体系抗生剤と同様の傾向がみられた。

3. 臨床症例における血清中濃度

Fig.7 Cumulative percent of MICs against *P. aeruginosa* (33 strains) (inoculum size  $10^6$  cfu/ml)

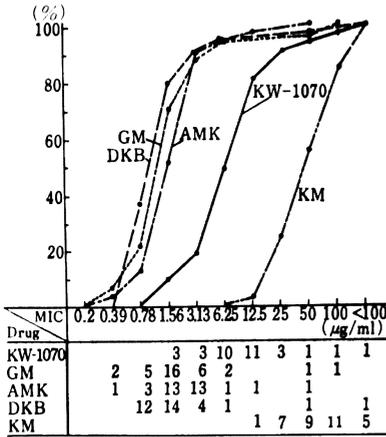


Fig.8 Tissue concentration of KW-1070 Wistar/JAC rat  $\delta$   $n=5$  i.m. 50 mg/kg. Bioassay cup method *B. subtilis* ATCC 6633

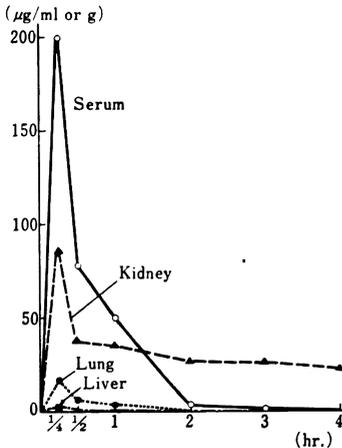


Fig.9 に 27 歳，女，体重 45kg の慢性腎盂腎炎の患者に本剤 200mg を筋注し，その後の経時的な血清中濃度および尿中排泄を示した。投与後 30 分にピークがあり，血清中濃度は 16.8  $\mu$ g/ml を示した。その半減期は 1.12 hr であり，4 時間目までの尿中排泄率は 75% であった。

4. 喀痰および局所痰中濃度

Fig.10, 11 に喀痰中濃度および局所痰中濃度の成績を示した。KW-1070 200mg 筋注後 2 時間後の局所痰中濃度は 8.4 から 10.4  $\mu$ g/ml を示し，同時に喀出された喀痰中濃度は 1.68  $\mu$ g/ml であった。投与後経時的に測定された血清中濃度のピーク値に対する局所痰中濃度

Fig.9-1 Serum concentration of KW-1070. Y.H. 27 y.o., F. 45kg Chronic pyelonephritis (200mg i.m.)

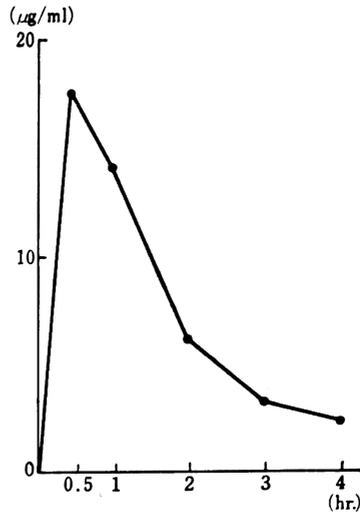
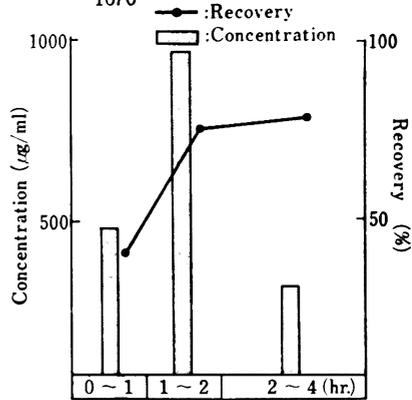


Fig.9-2 Urinary excretion of KW-1070



の割合は約 50%，喀痰中濃度は 10% であることが明らかであった。Fig.11 は本剤投与中の喀痰中濃度の推移であるが，矢印で示した本剤投与によって，その後の喀痰中濃度の増加傾向が認められた。

5. 臨床症例の検討

KW-1070 の臨床効果にかんする成績を Table 1 に示した。全症例は 24 症例であり，その内訳は呼吸器感染症 14 例，尿路感染症 10 例であった。

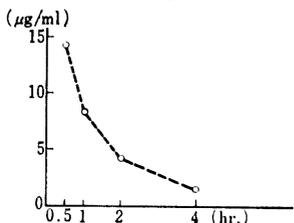
i. 呼吸器感染症

14 例の呼吸器感染症の内訳は急性気管支炎 2 例，慢性気管支炎 8 例，慢性肺気腫 2 例，珪肺症の肺感染合併例 2 例であった。

本剤の投与量は 1 日 200 から 600mg で，投与方法はす

Fig. 10 Serum and bronchial secretion level of KW-1070. Case 1 K.I. 36 y.o., M. 60kg Chronic bronchitis

KW-1070 200 mg×3/day i. m.



Bronchial secretion level

1. 10.4 µg/ml

2. 8.4 µg/ml

(2hr. after 200 mg i. m.)

Sputum level

1.68 µg/ml

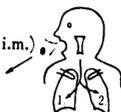
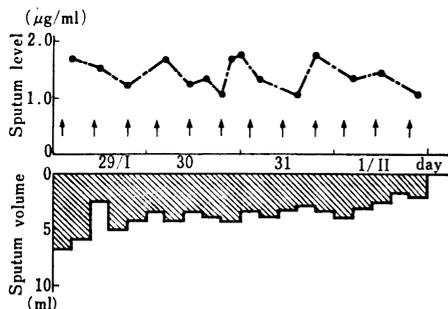


Fig. 11 Sputum level of KW-1070. Case 1 K.I. 36 y.o., M. 60 kg Chronic bronchitis

KW-1070 200 mg×3/day i. m.

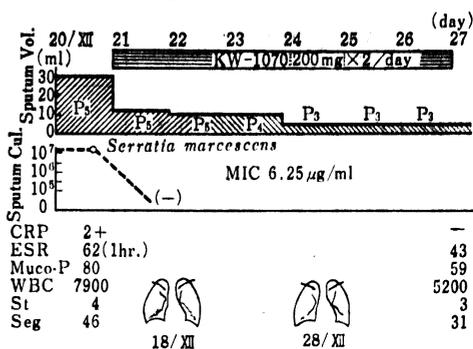


べて筋注であった。

呼吸器感染症 14 例中著効 3 例, 有効 10 例, 無効 1 例であった。また有効以上の有効率は約 93% であった。無効症例は症例 7 であり, 本剤投与前後で喀痰培養から起炎菌は検出されなかったが, 炎症所見・臨床症状に全く改善が認められなかったので無効とした。また起炎菌別に本剤の効果をみると, *P. maltophilia*, *S. marcescens* を起炎菌とする症例では著効, *H. influenzae* では著効と有効それぞれ 1 例ずつ, *K. pneumoniae* では 3 例ですべて有効であった。

*S. marcescens* を起炎菌とする著効例, 症例 2 について詳述する。Fig. 12 に経過表を示した。65 歳の男性, 体重 56 kg, 約 6 年前より咳嗽・喀痰がはじまり持続したが, 2ヶ月前より膿性喀痰の増加と息切れが著明となったため当科紹介入院となった。入院時喀痰は膿性で 1 日喀痰量は 30 から 40 ml みられ, 喀痰培養から *P. aeruginosa* が検出された。入院後, 抗緑膿菌抗生剤を

Fig. 12 Case 2 H. T. 65 y.o., M. 56 kg Chronic bronchitis



投与され臨床症状に改善がみられたが, その後再び喀痰量の増加とともに喀痰培養で *S. marcescens*  $10^7/ml$  以上が検出された。また局所痰から同菌が  $4 \times 10^8/ml$  検出され, さらに炎症反応の増悪もみられたので本菌による慢性気管支炎の再増悪と判断し本剤を投与した。本剤投与後, 起炎菌は速やかに消失し, 喀痰量の減少, 膿性度の低下, CRP をはじめとする炎症反応の低下と胸部異常陰影の改善が認められたので著効と判定した。また起炎菌 *S. marcescens* に対する本剤の MIC は  $6.25 \mu g/ml$  であり, 同時に施行した局所痰中濃度は  $10 \mu g/ml$  を越えていた。

ii. 尿路感染症

本剤の投与法はすべて筋注で, 1 日投与量は 400mg のみであった。10 例の尿路感染症中著効 5 例, 有効 3 例, やや有効 2 例で無効例はなかった。有効以上の効果を示した有効率は 80% である。やや有効は症例 18, 22 であった。なお症例 18 は起炎菌 *E. cloacae* に対して本剤が投与され, *E. cloacae* は消失したが *E. coli* に菌交代をした。両菌に対する本剤の MIC は *E. cloacae*  $3.13 \mu g/ml$ , *E. coli*  $12.5 \mu g/ml$  であった。また症例 22 は起炎菌 *P. mirabilis* に対して本剤が投与されたが, GPB 菌交代を起し臨床症状・炎症反応に軽度の改善がみられたのでやや有効とした。*P. mirabilis* に対する本剤の MIC は  $6.25 \mu g/ml$  であった。

6. 副作用

Table 2 に本剤投与全例の投与前後の検査成績を示した。対象とした 24 症例の 1 日投与量は 200mg から 600mg で, 投与期間は 5 日から 14 日間, 総投与量は 1,400 から 8,400mg であった。

検査成績上, 本剤の副作用と思われる異常検査値は認められなかった。また 24 例中自覚的に聴力異常を訴えた例はなく, さらに本剤投与前後における聴力検査が 3 例施行されたが, 検査上異常を認めなかった。

Table 1 Clinical results of KW-1070

No.	Name	Age (yr.)	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism (MIC : $\mu\text{g/ml}$ )	Method of administration	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dosage (mg)	Clinical effect	Side effect
1	K. I.	36	M	60	Chronic bronchitis	(-)	<i>P. maltophilia</i> , $10^7/\text{ml}$ →(-) (N.T.)	i.m.	200×3	7	4,200	Excellent	(-)
2	H. T.	65	M	56	Chronic bronchitis	(-)	<i>S. marcescens</i> , $10^7/\text{ml}$ →(-) (6.25)	i.m.	200×2	6	2,400	Excellent	(-)
3	S. T.	86	F	38	Chronic bronchitis	Lung cancer	<i>H. influenzae</i> , $10^7/\text{ml}$ →(-) (N.T.)	i.m.	200×3	6	3,600	Excellent	(-)
4	T. T.	68	M	50	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> , $12 \times 10^9/\text{ml}$ → $6 \times 10^9$ , (N.T.)	i.m.	200×3	7	3,800	Good	(-)
5	S. N.	69	M	50	Chronic bronchiolitis	(-)	N.T.	i.m.	200×3	6	3,600	Good	(-)
6	S. T.	44	F	49	Chronic bronchitis	(-)	N.T.	i.m.	200×3	14	8,400	Good	(-)
7	K. T.	69	M	47	Chronic bronchitis	(-)	Unknown	i.m.	200×2	8	3,200	Poor	(-)
8	S. K.	63	M	38	Chronic bronchitis	(-)	<i>K. pneumoniae</i> $5 \times 10^7/\text{ml}$ →(-), (N.T.)	i.m.	200×3	14	8,400	Good	(-)
9	H. T.	72	M	49	Silicosis with infection	(-)	<i>K. pneumoniae</i> (+)→(-), (N.T.)	i.m.	200×2	14	4,200	Good	(-)
10	H. K.	73	M	55	Silicosis with infection	(-)	<i>K. pneumoniae</i> (+)→(-), (N.T.)	i.m.	100×2	14	2,800	Good	(-)
11	T. I.	58	F	47	Acute bronchitis	(-)	Unknown	i.m.	200×1	7	1,400	Good	(-)
12	H. B.	57	M	58	Acute bronchitis	Chronic hepatitis	Unknown	i.m.	200×3	8	4,800	Good	(-)
13	K. M.	68	M	44	CPE with infection	(-)	Unknown	i.m.	200×3	13	7,800	Good	(-)
14	H. M.	61	M	46	CPE with infection	(-)	Unknown	i.m.	200×3	10	6,000	Good	(-)
15	N. K.	76	F	57	Cystitis	Diabetes mellitus	Unknown	i.m.	200×2	5	2,000	Good	(-)
16	T. N.	84	F	47	Cystitis	Anemia	Unknown	i.m.	200×2	5	2,000	Good	(-)
17	Y. N.	87	F	40	Cystitis	Bone fracture	<i>E. cloacae</i> , $>10^5/\text{ml}$ →(-), (N.T.)	i.m.	200×2	5	2,000	Good	(-)
18	K. M.	70	F	42	Cystitis	Chronic rheumatoid arthritis	<i>E. cloacae</i> , $>10^5/\text{ml}$ (3.13) → <i>E. coli</i> , $>10^5/\text{ml}$ , (12.5)	i.m.	200×2	5	2,000	Fair	(-)
19	F. Y.	83	F	50	Cystitis	Atrial fibrillation	<i>E. coli</i> , $>10^5/\text{ml}$ →(-), (3.13)	i.m.	200×2	5	2,000	Excellent	(-)
20	T. H.	59	F	52	Cystitis	Acute hepatitis	<i>E. coli</i> , $>10^5/\text{ml}$ <i>P. morganii</i> , $>10^5/\text{ml}$ <i>K. pneumoniae</i> , $>10^5/\text{ml}$ →(-), (N.T.)	i.m.	200×2	5	2,000	Excellent	(-)
21	S. N.	74	F	40	Cystitis	Vulva cancer	<i>E. coli</i> , $>10^5/\text{ml}$ →(-), (6.25)	i.m.	200×2	5	2,000	Excellent	(-)
22	T. H.	43	F	48	Cystitis	(-)	<i>P. mirabilis</i> , $>10^5/\text{ml}$ (6.25) →GPB	i.m.	200×2	5	2,000	Fair	(-)
23	Y. S.	69	F	56	Cystitis	(-)	<i>St. aureus</i> , $>10^5/\text{ml}$ →(-)	i.m.	200×2	5	2,000	Excellent	(-)
24	T. N.	53	F	63	Acute pyelonephritis	(-)	<i>E. coli</i> , $>10^5/\text{ml}$ →(-)	i.m.	200×2	6	2,400	Excellent	(-)

Table 2 Side effect of KW-1070

No.	Fever(°C)		ESR(1 <sup>st</sup> )		CRP		RBC( $\times 10^4$ )		Hgb(g/dl)		WBC		GOT		GPT		Al-P		BUN		S-Cr		U-Prot.		U-Sugar			
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	
1	-	-	2	3	-	-	487	503	15.8	15.8	6,500	6,100	19	17	10	14	121	127	20	18	0.7	0.7	-	-	-	-		
2	-	-	62	26	2+	-	510	496	13.7	13.6	7,900	5,200	15	14	6	11	160	142	17	15	1.0	1.0	-	-	-	-		
3	-	-	51	40	+	-	370	411	11.6	12.7	7,900	6,500	15	19	6	8	247	255	22	24	0.7	0.8	-	-	-	-		
4	37.4	-	100	68	3+	±	488	539	16.1	16.0	8,500	6,100	36	46	27	25	180	170	15	14	1.0	1.0	-	-	-	-		
5	-	-	117	85	2+	+	443	421	12.6	12.1	7,000	5,700	22	14	8	8	164	173	9	11	0.6	0.7	-	-	-	-		
6	37.8	-	41	11	2+	-	442	443	14.1	14.5	8,400	5,000	37	20	16	8	168	142	12	14	0.6	0.6	-	-	-	-		
7	-	-	17	30	-	+	451	454	12.8	12.1	5,900	6,500	27	25	20	15	150	183	18	13	1.2	1.2	-	-	-	-		
8	38.0	37.6	126	122	5+	3+	316	313	10.9	10.8	9,300	8,700	18	26	8	11	140	151	8	8	0.8	0.9	-	-	-	-		
9	38.2	36.9	37	16	5+	+	492	469	11.3	10.6	9,200	5,800	21	33	15	17	162	181	18	25	0.9	1.1	±	-	-	-		
10	37.8	-	35	19	2+	+	516	532	14.3	14.6	13,400	8,500	15	21	11	25	162	172	16	20	0.9	1.0	-	-	-	-		
11	39.4	-	72	18	4+	-	414	400	12.3	11.7	11,300	6,800	24	22	18	14	158	161	15	16	0.9	0.9	-	-	-	-		
12	38.4	-	95	56	6+	±	391	390	13.9	14.6	13,600	7,100	125	42	93	64	215	154	15	13	0.8	0.9	-	-	-	-		
13	37.8	-	44	11	3+	-	521	471	13.4	13.1	12,500	4,800	17	15	14	19	156	166	17	10	1.1	0.9	-	-	-	-		
14	38.2	-	N.T.	N.T.	4+	-	479	477	12.8	12.3	10,800	5,300	12	15	8	11	159	142	15	10	1.2	1.1	±	-	-	-		
15	37.6	-	101	100	6+	+	342	341	10.1	10.3	7,500	6,500	8	8	1	4	184	191	31	46	2.0	2.2	+	+	+	++		
16	-	-	57	40	2+	+	213	224	7.0	7.2	10,100	7,800	21	22	15	14	120	121	29	24	1.1	1.2	-	-	-	-		
17	37.5	-	30	15	2+	-	309	308	10.7	11.1	6,900	8,800	16	19	5	5	183	171	18	16	0.8	0.7	-	-	-	-		
18	37.8	-	42	47	2+	2+	514	531	16.2	17.2	9,800	7,100	16	13	10	5	N.T.	N.T.	20	20	1.0	1.1	+	+	-	-		
19	-	-	9	7	+	-	426	352	14.7	11.2	7,700	4,400	22	36	10	26	122	N.T.	20	14	1.1	1.1	+	+	-	+		
20	-	-	45	18	±	-	395	489	13.5	13.7	9,400	7,200	30	30	20	15	211	215	14	10	0.9	0.7	-	-	-	-		
21	37.2	-	44	90	3+	+	496	448	16.3	14.7	7,800	11,500	34	22	20	17	170	170	16	15	1.0	1.0	-	-	-	-		
22	-	-	N.T.	N.T.	-	-	408	398	13.1	12.4	5,000	3,900	25	34	27	140	145	11.5	15	1.0	1.3	-	-	-	-	-	-	
23	-	-	4	4	-	-	458	427	14.6	13.9	6,100	5,200	13	22	13	13	195	173	19	25	1.2	1.1	+	+	-	-	-	-
24	38.4	-	54	36	N.T.	N.T.	422	465	11.8	11.2	10,600	6,800	20	23	16	30	191	203	5	6	0.9	0.9	+	+	-	-	-	-

B : before, A : after.

## III. 考 察

近年、悪性腫瘍、白血病などの基礎疾患<sup>1)</sup>、ステロイド剤の連用、さらに老齢などによる宿主免疫機能低下に伴う *P. aeruginosa* をはじめとするグラム陰性桿菌感染の頻度が着実に増加している。これらグラム陰性桿菌感染症に対して各種  $\beta$ -lactam 剤、アミノ配糖体系抗生剤が開発されずで一般に用いられているが、これら薬剤の多用による耐性菌の出現、さらに菌交代による起炎菌の変化などが問題となっている。

本剤は *P. aeruginosa* にはやや弱い<sup>2)</sup>が、*Serratia* をはじめとする他のグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有し、さらに [AAC(3)-I] 以外のアミノ配糖体系抗生剤不活化酵素に安定かつ腎・聴器に対する極めて低い毒性が特徴として報告<sup>3,4)</sup>されている。

私どもの成績から本剤の抗菌力をみると、*P. aeruginosa* では他剤に比較して若干劣っているが、他のグラム陰性桿菌には同程度の抗菌力を有し、さらに *S. marcescens* に対しては他剤よりも秀れた抗菌力を示した。また GM, DKB 耐性 *S. marcescens* 2株に対し、本剤の MIC は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  と強い抗菌力を有していたが、この事実からも [AAC(3)-I] 以外のアミノ配糖体系抗生剤不活化酵素に安定であることの利点が細菌学的に推察された。またすでに成績の項で詳述したが、慢性気管支炎の *S. marcescens* による再増悪症例<sup>2)</sup> に対して本剤は極めて有効であり、細菌学的成績と一致していた。以上より *Serratia* 感染症に対して本剤は他剤が無効の場合に用いられる有用性のある薬剤と考えられる。

ラット臓器内濃度の推移は、生体内での吸収・排泄・代謝をある程度予測させるものと考えられるが、本剤のラット臓器内濃度は血清・腎・肺・肝の順に高濃度で、腎内濃度は遷延化した。この成績は他のアミノ配糖体系抗生剤とほぼ同等の結果といえる。

本剤の喀痰への移行は、TOB, AMK<sup>5,6)</sup> での私どもの成績とはほぼ一致する  $1.68 \mu\text{g/ml}$  を示したが、局所痰中濃度は AMK<sup>5)</sup> と比較して約2倍  $10.4 \mu\text{g/ml}$  の濃度を示した。この喀痰および局所痰濃度が直ちに臨床効果に反映されるものではないが、呼吸器感染症に本剤を用いる時ある程度示唆を与える成績と考えられる。

呼吸器感染症 14 例、尿路感染症 10 例の計 24 例に対し、本剤 200 から 600mg が投与されたが、有効以上の有効率は呼吸器感染症で 90% 以上、尿路感染症で 80% 以上の成績でありさらに呼吸器感染症では無効 1

例であった。この成績から呼吸器感染症での本剤の有用性は非常に高いと考えられるが、対象起炎菌としては *P. aeruginosa* 以外のグラム陰性桿菌に偏っており、通常の呼吸器感染症にそのまま適用できる成績とはいえない。今後多くの症例を重ねて検討する必要がある。

アミノ配糖体系抗生剤の副作用として、特に腎・聴器毒性に最も配慮されねばならないが、本剤投与によって自覚的に聴器に異常を訴えた者はなく、さらに本剤投与前後施行された聴力検査でも異常を認めなかった。また、BUN, クレアチニン、尿異常も認められなかった。本剤は最高 1 日 600mg 投与されているが、これらの症例で全く副作用を認めていないことから、1 日投与量の増加、さらには静注・点滴静注などの投与方法の検討も今後考える必要がある。また、投与量の増加、静注および点滴静注法の採用により、病巣部への本剤の移行を高めれば、それだけ本剤の適応範囲が拡大されるものと推測される。

## 文 献

- 1) 松本慶蔵：難治感染症，成因論。現代医療 12：1243~1249, 1980
- 2) 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
- 3) 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
- 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) 松本慶蔵, 木村久男, 野口行男, 宇塚良夫, 本田一陽, 西岡きみ: Amikacin(BB-K8) に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 23: 2073~2079, 1975
- 6) 松本慶蔵, 木村久男, 野口行男, 宇塚良夫, 西岡きよ, 山根誠久, 本田一陽: Tobramycin に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 23: 915~926, 1975

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF KW-1070

KEIZO MATSUMOTO, MASASHI YAMAMOTO,

TOSHIKI YOSHIDA and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine,  
Nagasaki University

HISAO KIMURA

Department of Internal Medicine, Fukushima Rosai Hospital

RYOKICHI TAKASUGI

Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Izawa Hospital

MAKOTO IMAOKA

Department of Internal Medicine, Nagasaki Prefectural Tarami Hospital

SOSUKE MATSUO and FUMIO OH

Department of Internal Medicine, National Kawatana Hospital

Labratory and clinical studies on a new aminoglycoside antibiotic KW-1070 (fortimicin) were performed, comparing the results with other aminoglycoside antibiotics (GM, AMK, TOB, KM).

The antimicrobial activities of these drugs were examined against several respiratory pathogenic organisms. The peak value of KW-1070 against *Serratia marcescens* was about twice that of the other aminoglycoside antibiotics. However, the antimicrobial activities of KW-1070 against *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Proteus*, and *Pseudomonas aeruginosa* were almost the same as those of the other aminoglycoside antibiotics. The peak value of KW-1070 against *Pseudomonas aeruginosa* was only about half that of the other aminoglycoside antibiotics.

When 50mg/kg intramuscular injections of KW-1070 were administered to rats, the tissue concentration attained the peak fifteen minutes after administration. The concentration was highest in the serum (200 µg/ml), followed in descending order by the kidney, lung and liver at their peak. High level concentration in the kidney remained even four hours after administration.

When 200mg of KW-1070 were given to young women with pyelonephritis, the serum peak level was reached thirty minutes after administration (16.8 µg/ml). And when 200mg intramuscular injections were administered to a patient with chronic bronchitis, the highest peak level of bronchial secretion was 10.4 µg/ml two hours after administration, and the sputum peak level was 1.68 µg/ml at the same time.

In the clinical study, KW-1070 was effective in 93% (13/14 cases) of the cases of respiratory infection.

Side effects of this drug were not observed in any of the cases. KW-1070 was evaluated to be very effective and safe, compared with the aminoglycoside antibiotics already in wide use.