KW-1070 の抗菌力と臨床効果

徳永勝正・福田安嗣・青木隆幸・徳臣晴比古
熊本大学医学部第一内科

新しいアミノ配糖体系抗生剤である KW-1070 (fortimicin) について基礎的，臨床的検討を行った。本剤の抗菌力は AMK と同程度であった。血清中濃度は 200mg 筋注後急速に上昇し 30 分～1時間で14～16 μg/ml を示した。

臨床的に呼吸器感染症7例に使用し6例に有効であり，注目すべき副作用はなかった。

KW-1070 は本邦で開発中のアミノ配糖体系抗生剤で[1,2]，*Micromonospora olivoasterospora* より産生され，その構造式は Fig. 1 に示すごとくである。

今回われわれは KW-1070 の基礎的，臨床的検討を行う機会を得たのでその成績を報告する。

I. 抗　菌　力

測定方法

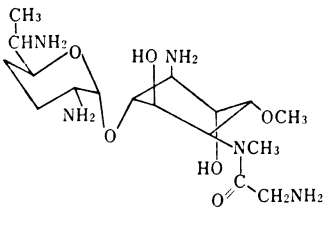
各種臨床分離株に対する KW-1070, amikacin(AMK) および，gentamicin (GM) の試験管内抗菌力を日本化学療法学会標準法に従って測定した。培地は Heart infusion ager (栄研)，測定範囲は 0.1～200 μg/ml，接種菌量を 10^6/ml とした。

臨床分離株の KW-1070, AMK および GM に対する感受性分布は Table 1 に示すとおりである。

結果：*S. aureus* 23株に対する KW-1070, AMK, および GM の MIC は Fig. 2 の如く MIC のピークは GM＞KW-1070＞AMK となっているが，KW-1070 には 200 μg/ml 以上に8株認められた。Fig. 3 の相関図に示す如く MIC が 6.25 μg/ml 以下では AMK と相関し，GM が優れていた。200 μg/ml 以上の8株については，GM と相関し，AMK が優れていた。

グラム陰性桿菌の *E. coli* 21 株，*K. pneumoniae* 20 株，*P. aeruginosa* 23 株，*S. marcescens* 19 株，*E. cloacae* 19 株，*P. mirabilis* 9株，*P. morgaii* 4株，*P. vulgaris* 8株，*P. rettgeri* 3株，に対する MIC の分布図と相関図は Fig. 4～15 に示す如くであり，GM が最も優れており，KW-1070 と AMK はほぼ同等の MIC を示した。

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070



$C_{17}H_{35}N_5O_6$(M.W.405.49)

II. 血 清 中 濃 度

測定方法

B. subtilis ATCC 6633 を検定菌とした薄層カップ法により行ない，標準希釈系列は人血清にて希釈したものを用いた。

呼吸器感染症患者2名を対象とし，KW-1070 200mg を筋注し，その後，15 分，30 分，1, 2, 4, 6, 8 時間目に採血し，測定を行なった。

結果：経時的に採血した2症例の成績を Fig. 16 に示した。投与後 15 分にて 9, 10 μg/ml と速やかに血清中に移行し，最高値は症例1が 11 時間で 14 μg/ml，症例2が 30 分で 16 μg/ml の値を示し，以後症例2は速やかに減少し，6時間目で 2 μg/ml となったが，症例1では6時間目で 8 μg/ml, 8時間目 4 μg/ml と高い値が続いた，本症例には腎機能の異常は認めていない。

III. 臨 床 成 績

肺炎3例，肺化膿症2例，気管支拡張症2例の計7例の呼吸器感染症に KW-1070 を1回 200～400mg 1日，2回筋注投与を行なった。投与期間は7～15日，投与総

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates (*S. aureus* 23 strains)

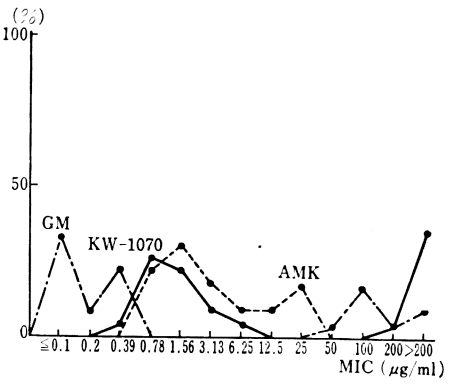


Table 1 Distribution of susceptibility of clinical isolated bacteria to KW-1070, AMK and GM

Organism	Anti-biotics	No. of strains tested	Number of strains inhibited (MIC μg/ml)												
			≦0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
S. aureus	KW-1070	23			1	6	5	2	1					1	7
	AMK					5	7	4	1	2	4				
	GM		8	2	5							1	4	1	2
E. coli	KW-1070	21					6	13	1	1					
	AMK					1	12	4	4						
	GM			1	13	5	1		1						
K. pneumoniae	KW-1070	20				1	15	3	1						
	AMK			1		3	12	4							
	GM		3	3	12	2									
P. aeruginosa	KW-1070	23					2	5	5	5	5				1
	AMK					1	12	5	4			1			
	GM			1	7	7	3	1					2	1	1
S. marcescens	KW-1070	19				1	4	7	5	1	1				
	AMK					1	5	6	7						
	GM			3	4	7	1	1	1	1	1				
E. cloacae	KW-1070	19				1	10	8							
	AMK					2	13	3	1						
	GM		1	6	8	3			1						
P. mirabilis	KW-1070	9			2		4	2		1					
	AMK		1	1			1	4		1		1			
	GM		3		2	1	1			1		1			
P. morganii	KW-1070	4					2	2							
	AMK						2	1		1					
	GM				2		1			1					
P. vulgaris	KW-1070	8		1			3	2	1		1				
	AMK			1	1	1	2	2	1						
	GM		2	1		5									
P. rettgeri	KW-1070	3					1	1	1						
	AMK						1	1	1						
	GM				1		1	1							

(Inoculum size 10^6/ml)

Table 2 Clinical result of KW-1070

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms		Treatment		Clinical effect	Side effect
						Pre	Post	Daily dose(g)	Duration (day)		
1	27	M	59.5	Pneumonia	(−)	*S. aureus*	Normal flora	0.4×2	7	Good	GOT↑ GPT↑
2	39	M	50	Pneumonia	Rhabdomyo-sarcoma	*S. aureus* *S. marcescens*	Normal flora	0.2×2	10	Good	None
3	56	M	50	Pneumonia	Lung cancer (SCC)	*E. coli*	*E. coli*	0.2×2	8	Good	None
4	62	M	61.5	Lung abscess (Septicaemia)	AI, M.S.I.	*H. influenzae*	*H. influenzae*	0.2×2	14	Good	None
5	69	M	34	Lung abscess	Pulm-TBC	*P. fluorescens*	Normal flora	0.2×2	15	Good	None
6	27	F	41	Bronchiectasis	(−)	*P. aeruginosa*	*P. aeruginosa*	0.2×2	10	Poor	None
7	41	F	43	Bronchiectasis	(−)	*P. aeruginosa* *H. influenzae*	Normal flora	0.2×2	14	Good	None

量は3.2～6.0gである。喀痰中からの分離菌はTable 2に見られるように各種細菌が分離されている。

効果判定は発熱，咳嗽，喀痰などの自覚症状の消失，胸部レ線所見の改善，検査成績上，炎症所見の消失，細菌学的効果のいずれも認めるものを著効，これらの臨床症状および他覚的所見の改善の程度によりそれぞれ有効，無効とした。

臨床効果は肺炎3例，肺化膿症2例，気管支拡張症1例の計6例が有効であり，有効率 85.7% であった。症例6は *P. aeruginosa* が喀痰より分離され，微熱が続

Fig. 3 Comparative susceptibility of *S. aureus* 23 strains to KW-1070, AMK and GM

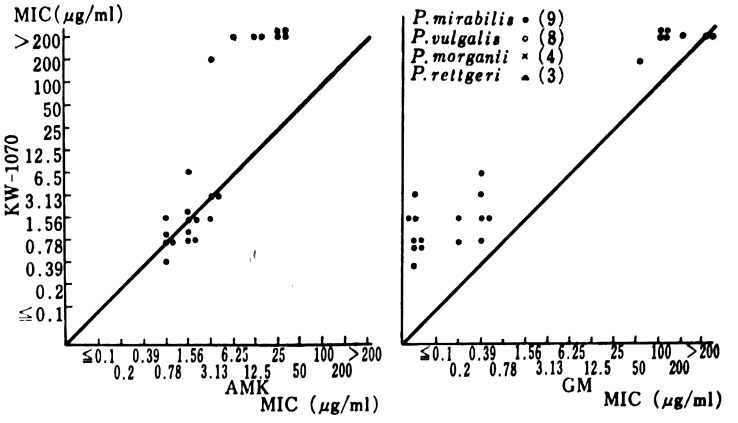


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates (*E. coli* 21 strains)

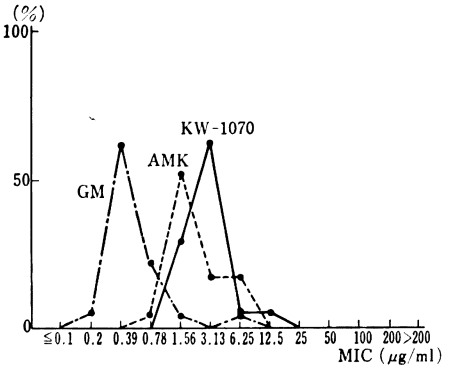


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates (*K. pneumoniae* 20 strains)

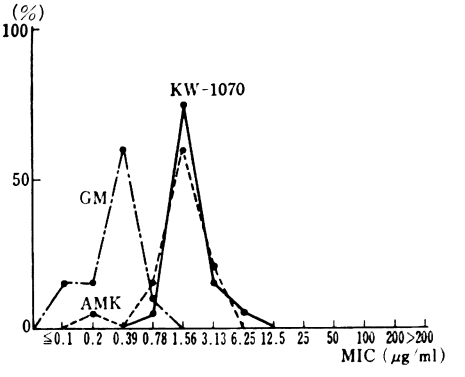


Fig. 5 Comparative susceptibility of *E. coli* 21 strains to KW-1070, AMK and GM

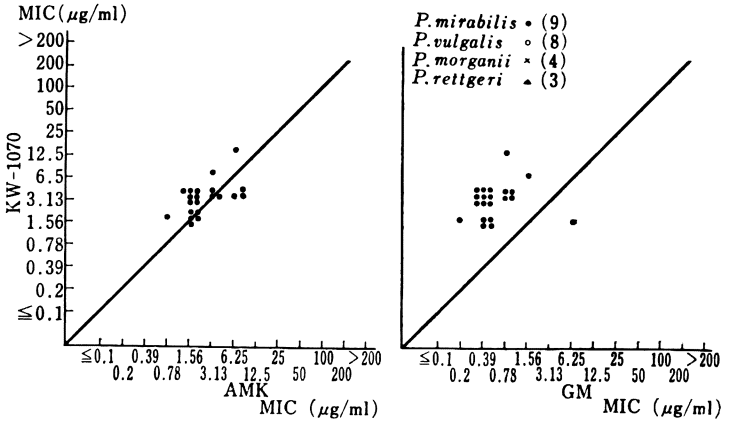


Fig. 7 Comparative susceptibility of *K. pneumoniae* 20 strains to KW-1070, AMK and GM

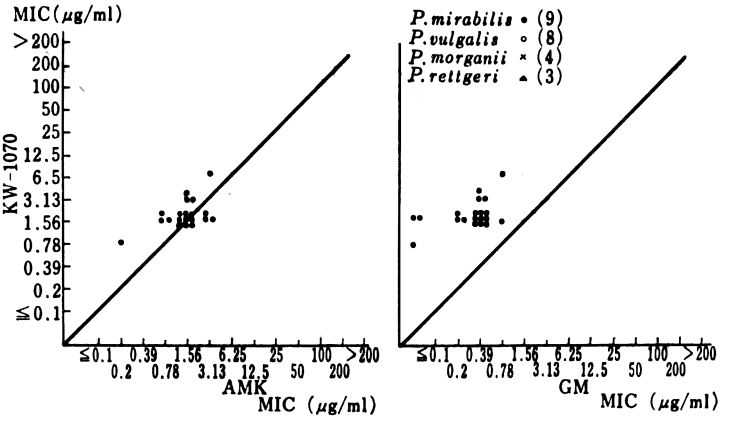


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates (*P. aeruginosa* 23 strains)

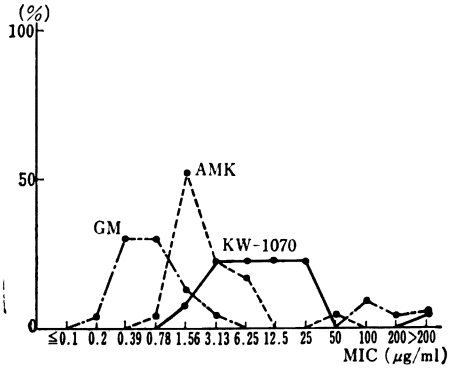


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates (*S. marcescens* 19 strains)

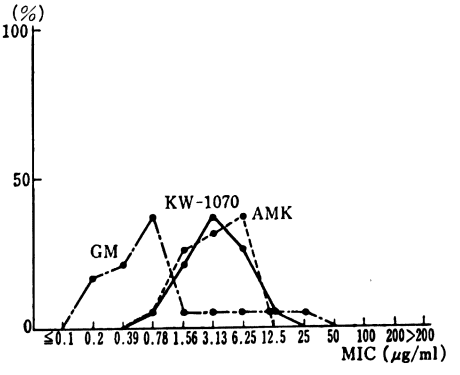


Fig. 9 Comparative susceptibility of *P. aeruginosa* 23 strains to KW-1070, AMK and GM

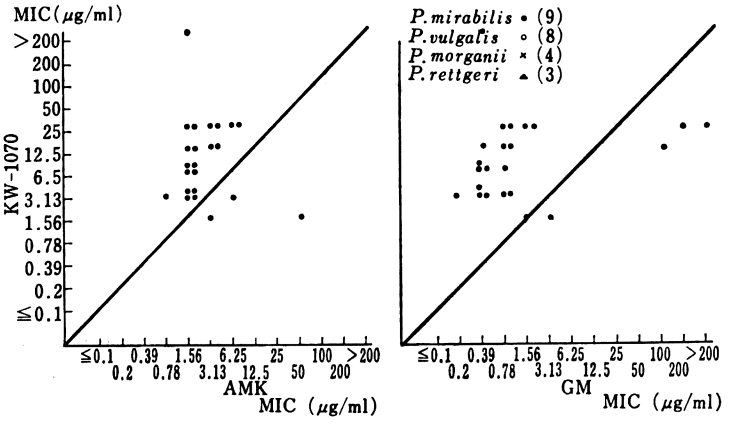


Fig. 11 Comparative susceptibility of *S. marcescens* 19 strains to KW-1070, AMK and GM

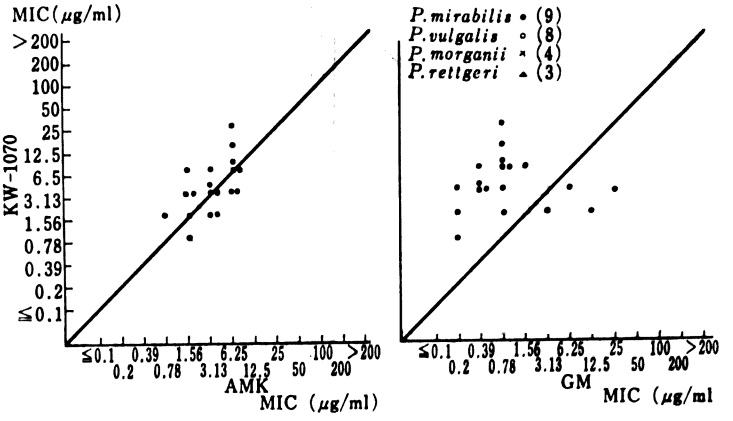


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates (*E. cloacae* 19 strains)

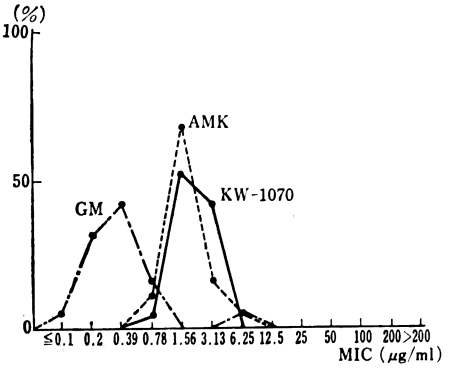


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates (*Proteus* sp. 24 strains)

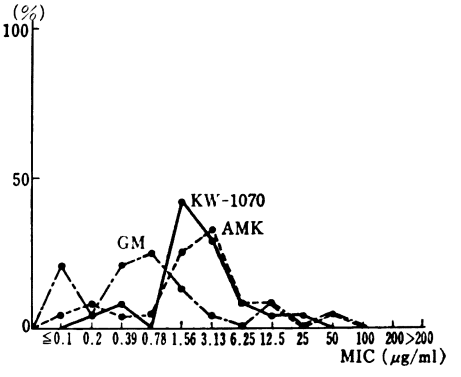


Fig. 13 Comparative susceptibility of *E. cloacae* 19 strains to KW-1070, AMK and GM

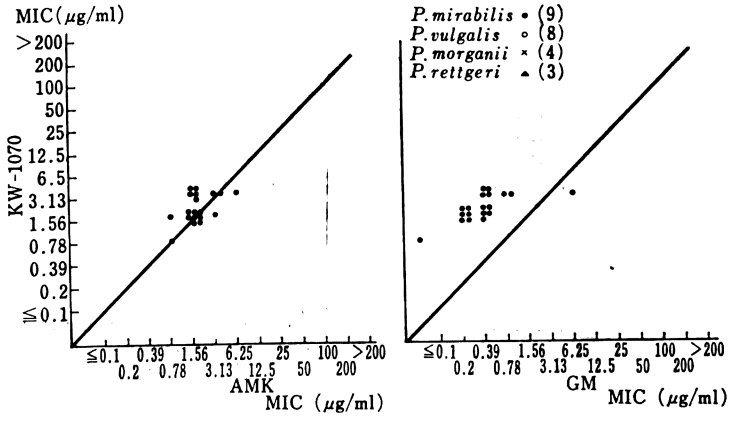
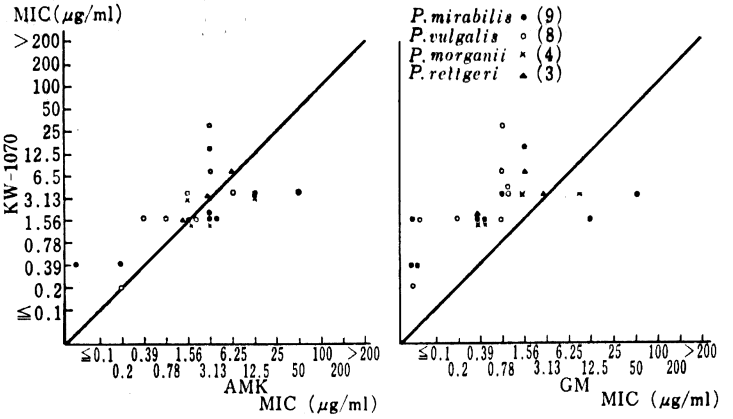
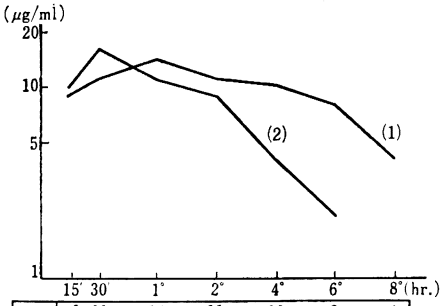


Fig. 15 Comparative susceptibility of *Proteus* sp. 24 strains to KW-1070, AMK and GM



いている症例であり自覚的改善及び，喀痰中の *P. aeruginosa* の減少も認められず無効と判定した。本症例は，この後各種の抗生剤を投与したが改善は認められなかった。

Fig. 16 Serum levels of KW-1070 after administration of 200mg,
(1) Pneumonia 39 y.o. 50kg;
(2) Lung abscess 62 y.o. 61kg



	15′	30	1°	2°	4°	6°	8°(hr.)
(1)	9	11	14	11	10	8	4
(2)	10	16	11	9	4	2	

(μg/ml)

細菌学的効果としては *S. aureus* 2株消失，*E. coli* 1株不変，*S. marcescens* 1株消失，*P. fluoresens* 1株消失，*P. aeruginosa* 1株消失，1株不変，*H. influenzae* 1株消失，1株不変であった。分離菌9株中消失は6株であった。

IV. 副 作 用

自覚的なものとしての耳鳴，難聴等の聴力障害を訴えた症例は認められず，また尿検査においても蛋白尿および血尿は認めなかった。

検査所見の異常として症例1の1日 800mg 投与にて GOT が 22 から 47，GPT が 29 から 94 と上昇を認めた。本症例については肝庇護療法を行ない正常に帰した。

他の症例においては肝機能，腎機能，末梢血液像に異常値は認められなかった。

Table 3 Laboratory findings before and after administration of KW-1070

Case	RBC (10^4/mm^3)		WBC (/mm^3)		ESR (1hr.)		CRP		S-GOT (KU)		S-GPT (KU)		Al-P (U)		BUN (mg/ml)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	445	469	5,900	7,500	42	21	4+	±	22	47	29	94	87	92	9	16	1.3	1.3
2	465	437	14,000	12,000	60	76	3+	2+	10	12	24	15	90	73	10	12	0.7	0.9
3	361	382	4,400	4,400	90	86	2+	+	16	16	20	17	104	112	6	8	0.6	0.7
4	435	429	7,000	6,800	20	18	+	+	22	24	15	24	102	98	11	10	1.3	1.1
5	380	387	4,800	5,500	55	60	4+	2+	24	25	32	12	70	60	15	16	1.3	1.4
6	403	378	7,400	7,300					18	14	15	10	98	70	12	14	0.7	1.2
7	461	440	7,400	5,700	44	20	+	−	20	22	18	17	86	74	11	10	0.8	0.9

B : before, A : after

V. 考　　按

呼吸器感染症の治療に際して，基礎疾患のある例や慢性閉塞性肺疾患の感染増悪に際して，GNB が分離され，起炎菌と思われる症例に，しばしば遭遇する。このような症例では，従来の経口抗生剤の投与では症状の改善は困難であり，ペニシリン系，セファロスポリン系抗生剤の経静脈的投与により治療することが多い。しかしこれら薬剤の単独療法では，宿主側の諸種の悪条件も加わった難治性呼吸器感染症では，その治療効果は満足すべきものは得られない。このような場合，アミノ配糖体系抗生剤の併用にて治療効果が相乗相加され優れた効果を示す。しかしアミノ配糖体系抗生剤は第8脳神経障害，腎障害が強いため，長期間，大量に使用することが困難であるというのが現況であった。

新しく開発された KW-1070 は従来のアミノ配糖体系抗生剤と同様に広範囲のスペクトルを有し，*P. inconstans*, *S. marcescens* に優れた抗菌力を示し[1,3]，アミノ配糖体系抗生剤不活化酵素の AAC(3)-I によってアセチル化されるが，他のすべての不活化酵素に安定であると云われ[3,4]，聴器毒性，腎毒性は従来のものより弱いとされている。しかも血清中に速やかに移行し高い値が得られる[4]。

このことは臨床的に本剤を使用して良い有効率が得られる理由と思われる。これらのことを基礎に今回われわれはその抗菌力並びに呼吸器感染症7例について臨床効果をみた。その結果 KW-1070 単独使用にもかかわらず，85.7%という高い有効率が得られた。また細菌学的にも 66.7 に菌消失が認められた。KW-1070 の副作用は聴力毒性，腎毒性に最も留意する必要があるが，我々の症例では認められなかった。

以上のことより，難治性の呼吸器感染症に対して，本剤の単独療法，もしくは，ペニシリン系，セファロスポリン系抗生剤との併用療法にて治療を行えばその臨床効果は充分期待し得るものと考えられる。

文　　献

1) 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
2) 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
3) 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. Antimicr. Agents & Chemoth. 17 : 138～143, 1980
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

ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND CLINICAL EFFICACY OF KW-1070

KATSUMASA TOKUNAGA, YASUTSUGU FUKUDA,
TAKAYUKI AOKI and HARUHIKO TOKUOMI
The First Department of Internal Medicine, Kumamoto
Medical School, Kumamoto University, Kumamoto

1) Antibacteriological activity

The antibacteriological activity of KW-1070 was slightly weaker than that of GM, but equal to that of AMK.

2) Concentrations in the serum

KW-1070 was transferred quickly in the serum. The highest consentrations were shown 30 and 60 minutes after 200 mg administration to two patients(14 and 16 μg/ml, respectively).

3) Clinical results

The drug was used in 7 cases of respiratory tract infection. The efficacy was good in 6 cases and poor in 1 case.

No side effects were observed, except for a slight elevation of GOT and GPT in 1 case.