

KW-1070 (Fortimicin) の基礎的・臨床的研究

中村 孝・橋本伊久雄・沢田 康夫・三上 二郎

天使病院外科

戸次 英一

天使病院内科

葛西 洋一・中西 昌美

北海道大学医学部第一外科

KW-1070 (fortimicin) を急性、亜急性胆嚢炎 5 例、急性腹膜炎 9 例、皮膚、軟部組織感染症 5 例、外来における手術を行なわなかった急性虫垂炎 4 例の計 23 例の外科的感染症に使用して、著効 5 例、有効 16 例、やや有効 1 例、無効 1 例、有効以上 91.3% の成績を認めた。

本剤は全例筋注にて使用し、1 回量は 200~300mg、6 例は 1 日 1 回、他は 1 日 2 回投与した。使用日数は 3~13 日であった。

各種体液、組織内濃度は、胆嚢炎の 3 例、急性腹膜炎の 9 例、皮膚、軟部組織感染症の 2 例、さらに他疾患である胃潰瘍、自然気胸、甲状腺腫、軽症の虫垂炎などの 6 例、計 20 例の手術前に KW-1070 200~300mg を投与し、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Bioassay 法により測定した。

KW-1070 の炎症組織内移行は良好で、起炎菌の MIC を上回るものが多く、臨床効果より見ても本剤の有用性が認められた。

全例において特記すべき副作用はなく、臨床検査値の異常も認められず、腎、聴器などに対する異常も認められなかった。

最近の感染症において、現在主として使用されている ABPC, CBPC, SBPC などの合成 penicillin 系抗生剤および CET, CEX, CEZ などの cephalosporin 系抗生剤にも耐性を有する β -lactamase 産生菌が次第に増加してきている¹⁾。グラム陰性桿菌群がこれらの主役をなしており、その対策が大きな問題となってきた。

KW-1070 は、新しい aminoglycoside 系抗生剤であるが、腎毒性、聴器障害の少なく、かつ、他の aminoglycoside 系抗生剤と交叉耐性のない薬剤である²⁻⁴⁾。著者らは本剤を若干の患者に臨床的に試用し、さらに、手術時の各種体液内および組織内濃度について検索し、興味ある成績を認めたので報告する。

I. 研究方法

1. 使用薬剤および投与方法

KW-1070 は 1977 年、NARA らにより報告された⁵⁾ aminoglycoside 系抗生剤で、*Micromonospora olivasterospora* により産生され、化学構造上 pseudo-disaccharide なる特異な構造式を有している (Fig. 1)。

1 vial 中 200mg と 300mg の 2 種の vial があり、硫酸塩の白色の粉末で、水に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール、エーテル、クロロホルムにほ

とんど溶けない、吸湿性の薬剤である。

化学名は 4-amino-3-*o*-(2,6-diamino-2,3,4,6,7-pentadeoxy- β -L-lyxo-heptopyranosyl)-1,4-dideoxyl-N-glycyl-6-*o*-methyl-1-methylamino-L-chiro-inositol である。

本剤を外来および入院の感染症の患者に対して、1 回 200 ないし 300mg、1 日 1~2 回の筋注による投与を行なった。

2. 対象症例

1) 臨床的検討

昭和 55 年 7 月より 56 年 1 月までの 7 か月間に、天使病

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070

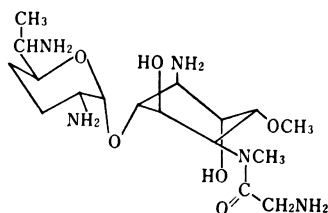
C₁₇H₃₅N₅O₆ (M.W.405.49)

Table 1 Clinical effect of KW-1070 for infectious diseases after i.m.

Case Age, Sex Body weight	Diagnosis, Remarks	KW-1070 Daily dose, Duration (i.m)	Total dose g	Organism MIC $\mu\text{g}/\text{ml}$ 10^8 10^6	Clinical effect	Adverse effect
1 K.M. 20 F 55 kg	Subacute cholecystitis cholecyst-choledocholithiasis	400 mg 200 \times 2 i.m. 8 days	3.0	No growth	Good	None
2 T.F. 54 M 60 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis	600 mg 300 \times 2 i.m. 7 days	4.2	No growth	Good	None
3 H.K. 45 F 58 kg	Subacute cholecystitis cholecyst-choledocholithiasis	400 mg 200 \times 2 i.m. 6 days	2.6	<i>S. faecalis</i> 25.0 12.5	Good	None
4 Y.H. 48 M 55 kg	Acute cholecystitis with lower leg TAO	600 mg 300 \times 2 i.m. 8 days	4.8	Unknown	Good	None
5 S.F. 25 F 46.5 kg	Acute cholecystitis, No gall stone	600 mg 300 \times 2 i.m. 6 days	3.6	Unknown	Good	None
6 K.Y. 28 F 63 kg	Phlegmous appendicitis localized peritonitis	400 mg 200 \times 2 i.m. 4 days	1.6	<i>E. coli</i> 12.5 6.25 <i>S. faecalis</i> 50.0 50.0	Excellent	None
7 T.K. 13 M 55 kg	Phlegmous empyemic appendicitis, localized peritonitis	400 mg 200 \times 2 i.m. 4 days	1.6	<i>E. coli</i> 3.13 1.56	Good	None
8 K.S. 35 M 56 kg	Intestinal obstruction, diffuse peritonitis	600 mg 300 \times 2 i.m. 6 days	3.5	<i>E. coli</i> 3.13 1.56	Excellent	None
9 S.I. 16 F 55 kg	Gangrenous appendicitis localized peritonitis	600 mg 300 \times 2 i.m. 4 days	2.3	<i>E. coli</i> 6.25 3.13 <i>S. faecalis</i> 50.0 50.0	Excellent	None
10 H.O. 27 M 73 kg	Gangrenous appendicitis localized peritonitis	600 mg 300 \times 2 i.m. 4 days	1.6	<i>E. coli</i> 3.13 1.56 <i>B. fragilis</i> 100.0 100.0	Excellent	None
11 C.I. 67 M 60 kg	Gangrenous appendicitis localized peritonitis	600 mg 300 \times 2 i.m. 7 days	4.1	<i>C. freundii</i> 6.25 3.13 <i>S. faecalis</i> 50.0 50.0	Good	None
12 M.S. 15 F 48 kg	Gangrenous perforate appendicitis with localized peritonitis	600 mg 300 \times 2 i.m. 5 days	2.9	<i>E. coli</i> 25.0 3.13	Excellent	None
13 E.O. 21 F 56 kg	ditto	600 mg 300 \times 2 i.m. 7 days	4.2	<i>K. pneumoniae</i> 12.5 6.25	Good	None
14 M.H. 13 M 73 kg	ditto	600 mg 300 \times 2 i.m. 6 days	3.2	<i>E. coli</i> 3.13 1.56	Good	None
15 C.F. 23 F 48 kg	Right neck cyst with abscess	400 mg 200 \times 2 i.m. 4 days	1.8	No growth	Good	None
16 T.O. 73 M 41.5 kg	Bilateral leg ASO with right leg necrosis	400 mg 200 \times 2 6 days 600 mg 300 \times 2 7 days	6.8	<i>A. faecalis</i> 200.0 50.0 <i>S. epidermidis</i> 0.39 0.39	Poor	None
17 H.H. 53 M 60 kg	Felon of left lat toe, TAO with gastric ulcer	200 mg 200 \times 1 6 days 300 mg 300 \times 1 5 days	2.7	No growth	Fair	None
18 K.S. 25 F 55 kg	Right knee infected wound	300 mg, 300 \times 1 i.m. 5 days	1.5	No growth	Good	None
19 F.Y. 17 F 55 kg	Left femoral abscess (Incision)	300 mg 300 \times 1 i.m. 3 days	0.9	<i>E. coli</i> 6.25 3.13	Good	None
20 M.F. 26 F 56 kg	Acute appendicitis with graviditas 6 months	400 mg 200 \times 2 i.m. 4 days	1.6	Unknown	Good	None
21 M.S. 14 F 40 kg	Acute appendicitis	200 mg 200 \times 1 i.m. 3 days	0.6	Unknown	Good	None
22 Y.U. 46 F 48 kg	Acute appendicitis	300 mg 300 \times 1 i.m. 4 days	1.2	Unknown	Good	None
23 Y.O. 33 F 48 kg	Acute appendicitis	300 mg 300 \times 1 i.m. 4 days	1.2	Unknown	Good	None

院外科および内科を受診せる感染症の患者のうち、外来7名、入院16名、計23名を対象とした。年齢は13歳より73歳まで、男性9名、女性14名である。

疾患別では、胆嚢炎5例、急性腹膜炎9例、皮膚および軟部組織感染症5例、急性虫垂炎にて手術を施行せず、外来にて治療を行なったもの4例の計23例であった。

2) 組織内濃度の検討

KW-1070の治療を行なった23例のうち、胆嚢炎3例、急性腹膜炎9例全例、皮膚および軟部組織感染症のうち2例の計14例は手術前にKW-1070 200~300mgを筋注し、術中採取した各種体液および組織内の濃度を測定し、検討を行なった。

このほかカタル性の急性虫垂炎3例、胃潰瘍1例、右特発性気胸1例、甲状腺腫1例の計6例についても同様に、各種組織内濃度を測定した。

3. 臨床効果の判定

治療効果の判定は自覚症状を主体にして、著効、有効、やや有効、無効の4区分とし、それぞれ次の基準によった。

著効 (Excellent) : 投与3日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効 (Good) : 4~5日以内に症状の半数以上が消褪または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失または減少著明のもの。

やや有効 (Fair) : 6~7日以内に症状の一部が消褪または軽快したもの。起炎菌が減少したもの。

無効 (Poor) : 7日以上経過しても症状が改善しないか、悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

細菌検査は病巣から採取した材料の培養により分離された菌株を日本化学療法学会標準法により本剤のMICを測定した。

4. 組織内濃度の試料採取法と濃度測定法

1) 試料採取法

KW-1070の組織内濃度測定のための試料採取は次の

とおり行なった。

手術前にKW-1070 200~300mgを筋注し、手術中に末梢血を採取して血中濃度の試料とし、胆嚢炎においては、胆管内胆汁 (A胆汁)、胆嚢内胆汁 (B胆汁)とも経時的に採取することを心掛けた。虫垂、胆嚢などの組織は、内腔を開き、血液、胆汁などの付着液をぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗浄して -20°C にて凍結保存した。虫垂などの一部は粘膜部、その他の部に分割して濃度測定を行なった。

2) 濃度測定法

試料はゆっくり融解後、血清、胆汁、腹水、膿汁は適宜希釈し、測定に供した。組織は秤量後、その重量の4倍量の0.1M phosphate buffer (pH8.0)を加え、NK Micronizerでhomogenateとし、3,000rpm 10分間遠心沈澱後、その上清を測定に供した。

測定法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層円筒平板法にて行なった。標準液として Monitor-I を用いた標準液系列を血中濃度に用い、腹水、胆汁、組織内濃度に対しては、0.1M phosphate buffer (pH8.0) で作製した標準液系列を用いた。この測定法の測定限界は $0.1\mu\text{g/ml}$ であった。

II. 検討成績

1. 臨床効果

Table 1, 2 に臨床効果検討例および疾患別臨床効果を示した。

臨床効果は著効5例、有効16例、やや有効1例、無効1例であった。

起炎菌の判明したものは12例で、うち5例は2種の菌による複数菌感染であった。

1) 胆嚢炎に対する検討

急性および亜急性胆嚢炎5例に対して全例有効との成績を得た。急性胆嚢炎の2例は症状軽快後、胆嚢造影にて結石もなく胆嚢機能も略正常と認められた。亜急性胆嚢炎の3例中2例は総胆管結石を合併していたが、この3例は症状軽快後、手術を行なった。

以下各症例について略記する。

Table 2 Summary of clinical effect after KW-1070 administration

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Cholecystitis	5		5			100
Acute peritonitis	9	5	4			100
Skin and soft tissue infection	5		3	1	1	60.0
Acute appenditis	4		4			100
Total	23	5	16	1	1	91.3

症例 1 K.M., 20 歳, 女性, 55kg

昭和55年7月末頃より右季肋下部痛があり, 胆石を発見されて8月19日入院した。8月20日より圧痛, 疼痛, 筋性防禦が現われ, KW-1070 200mg 1日2回の筋注8日間を行なった。2日目より症状が軽快, 臨床効果は有効であった。8月27日手術を行なった。胆嚢, 総胆管結石があり, 総胆管は拡張し, 胆嚢管の閉塞があり, 胆嚢内に大量の膿性胆汁を認めた。

症例 2 T.F., 54 歳, 男性, 60kg

昭和55年11月中旬より右上腹部痛があり, 胆石を発見され, 12月10日入院, 圧痛, 筋性防禦のためKW-1070 300mg 1日2回筋注を8日間施行, 3日にて軽快し有効と判定した。

症例 3 H.K., 45歳, 女性, 58kg

昭和55年7月より右上腹部痛にて胆嚢炎と診断され, 8月12日入院, 14日よりKW-1070 200mg 1日2回の筋注を行ない, 2日後症状は軽快し有効と判定された。B胆汁の培養により, 起炎菌として *Streptococcus faecalis* を得たが, その MIC は 10^8 で $25.0 \mu\text{g/ml}$, 10^6 で $12.5 \mu\text{g/ml}$ あった。KW-1070 治療前の菌検索ができなかったため, 他の菌が存在したか否かは不明である。

症例 4 Y.H., 48 歳, 男性, 55kg

昭和55年11月1日より右下肢の閉塞性動脈炎にて入院治療中, 11月26日突然右上腹部痛, 発熱, 筋性防禦著明となり, 急性胆嚢炎としてKW-1070 300mg 1日2回筋注により8日間治療を行なった。3日以下熱し, 症状は軽快し有効と判定した。右下肢の壊死があり, 胆嚢の手術は行なわなかった。治療後の胆嚢造影では結石は認められなかった。

症例 5 S.F., 25 歳, 女性, 46.5kg

昭和55年11月9日右上腹部痛, 嘔吐あり, 翌日入院した。筋性防禦, 圧痛著明で急性胆嚢炎として KW-1070 300mg 1日2回6日間の治療を行なった。3日で症状略消失し, 有効と判定された。治療後の胆嚢造影にて結石もなく, 手術を行わずに退院した。

2) 急性腹膜炎に対する検討

9例について検討を行なった。臨床効果は著効5例, 有効4例で, やや有効, 無効例はなかった。

一部の症例について略記する。

症例 8 K.S., 35 歳, 男性, 56kg

5年前腹部打撲症にて開腹手術を受けている。昭和55年11月30日腹痛, 嘔吐があり, 急性胃腸炎として治療を受けたが軽快せず, 12月2日入院, 急性虫垂炎の診断で開腹した。腹腔内に大量の混濁, 膿性腹水があり, 虫垂の変化も中等度であった。臍部に大網膜および小腸の腹壁への癒着があり, 小腸の狭窄によるイレウスを認め,

癒着を剝離し, 虫垂を切除, ドレナージを施行した。術後 KW-1070 300mg 1日2回の筋注を6日間施行した。腹水の培養により *Eschericia coli* を得たが, その MIC は 10^8 で $3.13 \mu\text{g/ml}$, 10^6 で $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。術後2日にて排膿は著明に減少, 3日以下熱し, 排膿培養も陰性となり著効と判定した。

症例 11 C.I., 67 歳, 男性, 60kg

前日より腹痛があり, 昭和55年12月2日入院, 筋性防禦, 圧痛著明で開腹した。虫垂は根部で穿孔し, 膿性腹水がやや多量にあり, 虫垂切除, ドレナージを施行した。腹水培養により, *Streptococcus faecalis* と *Citrobacter freundii* の複数菌を得たが, 後者の MIC は 10^8 で $6.25 \mu\text{g/ml}$, 10^6 で $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。

術後 KW-1070 300mg 1日2回の筋注により7日間治療を行なったが, 3日にて下熱, 排膿も著明に減少し有効と判定した。

3) 皮膚および軟部組織感染症に対する検討

外来3名, 入院2名の計5例に使用した。臨床効果は有効3例, やや有効1例, 無効1例であった。やや有効, 無効例は閉塞性動脈炎による循環障害例で, このため治療効果が不十分であったと考えられる。

一部の症例について記す。

症例 16 T.O., 73 歳, 男性, 41.5kg

昭和54年5月下旬より両下肢のチアノーゼがあり, 7月13日入院, 昭和55年2月12日右下腿切断, 断端部潰瘍および感染のため5月17日より1か月間 CBPC 1日5~10g による治療を行ない, 6月3日断端形成手術を施行, 一時軽快せるも再び感染し, 排膿のため8月19日より8日間 DOXY 100mg の静注を行ない, さらに8月26日より ABPC 1500mg の内服を行なうも再発し, 排膿が持続していた。起炎菌として膿の培養により, *Staphylococcus epidermidis* を得た。9月16日より KW-1070 200mg 1日2回の筋注を行なった。6日後, 排膿が持続するので1回300mg に増量し7日間施行したが, 排膿は一時減少せるも再び増加し, 臨床効果は無効と判定した。起炎菌として *Alcaligenes faecalis* および *Staphylococcus epidermidis* を得たが, 前者の MIC は 10^8 で $200.0 \mu\text{g/ml}$, 10^6 で $50.0 \mu\text{g/ml}$, 後者の MIC は 10^8 で $0.39 \mu\text{g/ml}$, 10^6 で $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。

4) 急性虫垂炎に対する検討

種々の事情により入院および手術が困難な4例の急性虫垂炎患者に KW-1070 筋注による外来治療を試みた。全例発症後間もなく, 軽症と思われる症例であるが, 症例20の妊娠6か月の例のみは1日2回の筋注を行なったが, 他の3例は1日1回の筋注により治療を行なった。臨床症状および白血球数の正常化は著明で, 3~4日

Table 3 KW-1070 concentration in plasma, A-bile, B-bile and wall of gall bladder from patients with acute or subacute cholecystitis after 200-300 mg intramuscular administration

Case No., Name		1. K.M.	2. T.F.	3. H.K.
KW-1070 dose, method		200 mg i.m.	300 mg i.m.	200 mg i.m.
Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	1*43'	8.4		
A-bile,	1*39'	0.53		
Time after	1*43'	3.0		
injection	2*15'		39.3	
($\mu\text{g/ml}$)	2*28'			1.1
	2*30'		13.8	
	2*32'			2.3
	2*40'	3.6	9.0 (diluted)	
	2*50'	2.8		
	3*40'			2.7
B-bile,	1*58'	5.6 (with pus)		
Time after	2*15'		98.0 (punctured)	
injection	2*30'			0.85 (punctured)
($\mu\text{g/ml}$)	2*35'		62.0	
	2*50'			1.4
Wall of gall	1*58'	6.8		
bladder	2*35'		2.4	
($\mu\text{g/g}$)	2*50'			1.2
Inflammatory degree		(+)	(+)	(+)
of gall bladder wall				
Cystic duct obstructed		(+)	(+)	(+)

間の治療により全例治癒し有効と判定された。

2. 組織内濃度

1) 胆嚢炎患者での検討

Table 3 に結果を示す。検討症例数は3症例であった。以下に各症例の濃度測定結果について略記する。

症例1: 胆嚢摘出, T-tube による総胆管ドレナージを施行したが, 術前 KW-1070 200mg を筋注し, 筋注後1時間39分のA胆汁内 KW-1070 濃度は $0.53 \mu\text{g/ml}$ であり, 4分後には $3.0 \mu\text{g/ml}$ に上昇し, 筋注後2時間40分時には $3.6 \mu\text{g/ml}$ となった。10分後には $2.8 \mu\text{g/ml}$ に低下した。また筋注後1時間58分に胆嚢を摘出したが, 膿性B胆汁内 KW-1070 濃度は $5.6 \mu\text{g/ml}$, 胆嚢壁は $6.8 \mu\text{g/g}$ を得た。

症例2: 12月18日手術を施行したが, KW-1070 300mg を術前に筋注した。胆嚢管は閉塞していたが, 胆嚢の炎症はやや軽度であった。筋注後2時間15分の穿刺によって得たB胆汁内濃度は $98.0 \mu\text{g/ml}$ の高値を示し, 同時刻のA胆汁内濃度も $39.3 \mu\text{g/ml}$ の高値であった。A胆汁内濃度は15分後には $13.8 \mu\text{g/ml}$ と低下したが, 筋注後2時間35分に摘出した胆嚢壁内濃度は $2.4 \mu\text{g/g}$, B胆汁内濃度は $62.0 \mu\text{g/ml}$ を得た。

症例3: 術前 KW-1070 200mg を筋注, 2時間28分

後のA胆汁内濃度は $1.1 \mu\text{g/ml}$ であった。2分後穿刺により得たB胆汁内濃度は $0.85 \mu\text{g/ml}$ であった。A胆汁内濃度は2時間32分には $2.3 \mu\text{g/ml}$ と上昇した。筋注後2時間50分に摘出した胆嚢壁内濃度は $1.2 \mu\text{g/g}$, B胆汁内濃度は $1.4 \mu\text{g/ml}$ であった。筋注後3時間40分のA胆汁内濃度は $2.7 \mu\text{g/ml}$ を得た。

2) 急性腹膜炎患者での検討

Table 4 に結果を示す。検討症例数は9症例であった。

虫垂内濃度の測定は全例 200mg 筋注後24分より5時間20分の間に採取して測定したが, $1.5 \mu\text{g/g}$ より $4.8 \mu\text{g/g}$ に分布していた。虫垂内膿汁の KW-1070 濃度は1時間16分後に測定した case 7 の1例であったが trace であった。膿性腹水内 KW-1070 濃度は3例で測定したのみであったが, 筋注後19分より2時間30分で $4.5 \sim 9.1 \mu\text{g/ml}$ であった。

3) 皮膚, 軟部組織炎症患者での検討

Table 5 に結果を示す。検討症例数は2症例であった。

以下に一部症例の結果を示す。

症例16: 昭和55年10月2日右大腿部切断を行なったが, 術前 KW-1070 200mg を筋注し, 1時間30分後の

Table 4 KW-1070 concentration in plasma, purulent ascites and appendix wall from patients with acute peritonitis after 200 mg intramuscular administration

Case No., Name		6. K.Y.	7. T.K.	8. K.S.	9. S.I.	10. H.O.
KW-1070 dose, method		200 mg i.m.	200 mg i.m.	200 mg i.m.	200 mg i.m.	200 mg i.m.
Plasma, Time after injection ($\mu\text{g/ml}$)	1'28' 1'32' 1'45' 2'30'		6.3		4.4	
				4.9		4.8
Appendix or others, Time after injection ($\mu\text{g/g}$ or ml)	40' 1'16' 1'23' 1'30' 2'27'	2.8(Mucous membrane) 4.0(Other part)	2.7(Appendix wall) trace (Pus in appendix)		3.4(Appendix wall)	
				3.9		4.5
Ascites with pus ($\mu\text{g/ml}$)	1'30'			9.1		
Case No., Name		11. C.I.	12. M.S.	13. E.O.	14. M.H.	
KW-1070 dose, method		200 mg i.m.	200 mg i.m.	200 mg i.m.	200 mg i.m.	
Plasma, Time after injection ($\mu\text{g/ml}$)	39' 1'25' 5'35'		6.3			
		2.6		13.0		
Appendix or others, Time after injection ($\mu\text{g/g}$ or ml)	24' 1'14' 2'30' 5'20'		4.1			
				4.8	2.1(Appendix wall) 1.6(Lymph node)	
Ascites with pus ($\mu\text{g/ml}$)	19' 2'30'		4.5		6.7	

Table 5 KW-1070 concentration in plasma and infected or other tissues from patients with infectious diseases of skin and soft tissues

Case No., Name		15. C.F.	16. T.O.
KW-1070 dose, method		200 mg i.m.	200 mg i.m.
Plasma, ($\mu\text{g/ml}$)	30' 1'45'	16.3	8.5
Tissues, Time after injection ($\mu\text{g/g}$ or ml)	30' 1'30' 1'45'	3.8 (Cyst wall) trace (Pus in cyst)	1.4 (Normal leg skin) 2.8 (Infected leg skin) 1.5 (Normal leg skin) 1.9 (Upper leg muscle) 2.1 (Arterial wall) 4.2 (Arterial thrombus) 2.2 (Venous wall) 2.8 (Ischiadic nerve)

Table 6 KW-1070 concentration in various body fluids and tissues from patients with infectious and other diseases after 200 mg intramuscular administration

Case, Name, Age, Sex, Body weight	Diagnosis, Remarks	Time after injection	KW-1070 concentration		Laboratory findings							
			Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Tissues or body fluids $\mu\text{g/g}$ or ml								
1. N.Y. 38 M 73.5 kg	Gastric ulcer, B-I Gastrectomy	50 min	7.8	Gastric wall	1.3	RBC 415×10^4 Hb 14.7 g/dl Ht 45.5% WBC 4,400 GOT 26 GPT 44 Al-P 8.7 BUN 10.1						
		1 hr 12 min		Duodenal wall	2.1							
				Omentum	1.8							
				Lymph node	1.5							
2. K.S. 40 M 60 kg	Right lung bulla, Spontaneous pneumothorax, Removed upper lobe of right lung	1 hr		Rib bone	4.6	RBC 410×10^4 Hb 14.5 g/dl Ht 43% WBC 4,900 GOT 24 GPT 18 Al-P 3.9 BUN 15.0						
		1 hr 20 min		Right lung	1.2							
3. K.T. 40 F 58 kg	Right thyroid tumor, Papillary adenoma, Right thyroidectomy	1 hr 28 min	8.2	Thyroid tumor		RBC 434×10^4 Hb 13.4 g/dl Ht 37% WBC 5,300 GOT 12 GPT 9 Al-P 3.9 BUN 8.6						
				center	2.4							
				periphery	2.8							
				Normal thyroid	2.9							
4. S.S. 12 M 45 kg	Catarrhal appendicitis, Appendectomy, Organism No growth	1 hr 1 hr 10 min	7.0	Appendix wall	Trace (0.2)	WBC 10,200						
5. K.O. 29 F 43.5 kg	Catarrhal appendicitis, Organism in appendix <i>Escherichia coli</i> KW-1070, 10^8 3.13 10^6 1.56 KW-1062 1.56 0.39 MIC GM 0.78 0.39 AMK 3.13 1.56 DKB 0.78 0.78 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> KW-1070, 10^8 50.0 10^6 25.0 KW-1062 12.5 6.25 MIC GM 6.25 3.13 AMK 12.5 6.25 DKB 6.25 1.56	3 hrs	4.2	Appendix wall	1.9	WBC 11,000						
6. Y.K. 18 F 53 kg	Catarrhal appendicitis with right ovarian bleeding, Peritonitis, Organism No growth	5 hrs		Appendix wall	2.1	WBC 17,600						

Table 7 Laboratory findings before and after KW-1070 administration

Case No.	Age Sex	RBC ($\times 10^9$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		S-GOT		S-GPT		Al-P		BUN	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	20 F	375	370	13.9	14.0	38.5	39.0	7,500	6,500	40	23	51	36	10.5	5.8	10.1	15.0
2	54 M	485	470	15.1	15.1	43	45	7,500	5,300	15	12	20	18	8.8	9.1	10.1	15.0
3	45 F	425	471	13.6	13.9	39	41	6,500	4,900	20	16	15	29	12.5	11.4	15.0	10.1
4	48 M	395	389	14.3	13.8	39	37.5	12,500	6,500	17	15	20	10	8.9	7.6	15.0	10.1
5	25 F	378	385	13.6	13.1	39.5	36.5	11,300	4,500	15	12	10	10	9.1	6.7	10.1	15.0
6	28 F	386	395	11.6	12.1	38.5	36	16,300	4,500	10	8	9	7	7.6	6.4	15.0	10.1
7	13 M	N.T.	380	N.T.	12.9	N.T.	38	16,500	5,500	N.T.	8	N.T.	7	N.T.	6.7	N.T.	10.1
8	35 M	450	425	15.1	14.6	45	39	10,800	5,300	24	12	18	10	9.2	8.1	18.1	15.0
9	16 F	N.T.	425	N.T.	13.1	N.T.	38	13,600	4,500	N.T.	10	N.T.	11	N.T.	6.7	N.T.	10.1
10	27 M	458	425	14.1	13.9	38.5	36.5	19,500	4,500	10	10	9	11	7.6	6.8	15.0	10.1
11	67 M	534	425	17.1	15.1	42	38	15,300	5,500	30	15	29	20	9.0	7.9	49.2	9.2
12	15 F	420	395	13.1	12.8	37	36.5	15,600	5,600	10	10	9	11	7.6	5.1	10.1	10.1
13	21 F	412	410	14.1	13.8	38.5	37	14,000	4,500	15	10	13	9	7.6	6.8	10.1	10.1
14	13 M	425	385	13.1	12.6	39.5	36.5	10,200	5,500	10	15	15	10	10.1	9.6	15.0	10.1
15	23 F	410	425	12.3	12.1	35	38	7,500	4,500	15	10	13	11	6.4	5.6	10.1	10.1
16	73 M	276	268	8.8	8.6	27	25	8,500	6,700	45	13	13	11	7.4	7.4	12.5	18.2
17	53 M	450	456	12.9	12.7	38	37.5	6,500	5,000	8	9	7	8	6.7	6.7	10.1	15.0
18	25 F	N.T.	385	N.T.	12.6	N.T.	38	N.T.	4,500	N.T.	8	N.T.	7	N.T.	8.1	N.T.	N.T.
19	17 F	450	451	13.1	13.0	38.5	38	7,500	4,300	N.T.	9	N.T.	8	N.T.	7.6	N.T.	N.T.
20	26 F	367	375	12.4	12.3	36.5	37.5	10,600	7,100	9	8	8	7	7.6	6.7	10.1	10.1
21	14 F	N.T.	412	N.T.	13.5	N.T.	38	10,600	5,500	N.T.	8	N.T.	7	N.T.	7.6	N.T.	10.1
22	46 F	N.T.	420	N.T.	13.6	N.T.	38	11,300	4,500	N.T.	12	N.T.	10	N.T.	8.7	N.T.	10.1
23	33 F	N.T.	395	N.T.	13.5	N.T.	38	9,800	5,300	N.T.	10	N.T.	9	N.T.	6.7	N.T.	10.1

B : before, A : after, N.T. : not tested.

正常皮膚内 KW-1070 濃度は $1.4 \mu\text{g/g}$ であった。筋注後 1 時間 45 分の血中濃度は $8.5 \mu\text{g/ml}$ 、炎症を起している潰瘍部皮膚は $2.8 \mu\text{g/g}$ 、正常皮膚は $1.5 \mu\text{g/g}$ 、大腿部筋肉 $1.9 \mu\text{g/g}$ 、股動脈壁 $2.1 \mu\text{g/g}$ 、動脈内血栓 $4.2 \mu\text{g/g}$ 、股静脈 $2.2 \mu\text{g/g}$ 、坐骨神経 $2.8 \mu\text{g/g}$ の KW-1070 濃度を得た。

4) その他の疾患の患者での検討

Table 6 にこの結果を示す。胃潰瘍 1 例、右肺上葉肺

嚢胞症および右自然気胸 1 例、右結節性甲状腺腫 1 例、カタル性虫垂炎 3 例の計 6 例である。全例術前 KW-1070 200mg を筋注し、50 分～5 時間後各種組織を採取し、KW-1070 濃度を測定した。全例感染がないか、または軽度炎症例である。炎症組織に比べて低濃度を示すものが多いが、自然気胸例の肋骨組織内濃度は 200mg 筋注後 1 時間で $4.6 \mu\text{g/g}$ を示し、比較的高濃度であった。1 時間 20 分後の肺組織は $1.2 \mu\text{g/g}$ であった。な

お甲状腺では papillary adenoma の腫瘍組織は 2.4~2.8 $\mu\text{g/g}$ 、正常組織では 2.9 $\mu\text{g/g}$ の濃度を示した。軽症の虫垂炎であるカタル性の3例は、炎症の高度な Table 4 の例に比べて低濃度であった。

3. 副作用

KW-1070 は全例筋注によって投与したが、注射時の疼痛もなく、局所痛、硬結などの障害もなかった。アレルギーテストにても異常はなく、投与後に臨床検査値の異常も認めなかった。また、腎機能、聴力障害も認められなかった。

III. 考 按

抗生剤の有用性を検討するにあたって、薬剤の吸収、排泄に関する研究が重要であることは論を待たないが、これに関しては現在血中濃度および尿中排泄による検索が主として行なわれている。しかし抗生剤にとってより重要と考えられるのは炎症組織への移行濃度および持続時間の動態であろう。しかし人体においてこの炎症組織内の濃度の検索は充分に行なわれているとは言い難い。

著者らは 1975 年以来、各種抗生剤について人体組織内濃度の検索を行ってきたが⁵⁻¹⁹⁾、今回さらに KW-1070 の組織内濃度を行なった。この検索結果をその患者の起炎菌の MIC 測定とともに臨床的に使用した結果と比較検討できれば極めて有意義であると言える。

胆嚢炎などの炎症性胆道系疾患について検討すると、aminoglycoside 系抗生剤の総胆管内胆汁への移行は他の薬剤に比べて不良であって、胆道系移行の悪い薬剤の1つとされ、従って胆道系疾患に対して2次的に使用すべき薬剤とされてきた²⁰⁾。KW-1070 の検索値を検討すると、症例1および3においては胆汁内移行は良好ではないが、症例2ではA胆汁内 KW-1070 濃度は 300 mg 筋注後2時間15分で 39.3 $\mu\text{g/ml}$ 、B胆汁内濃度はほぼ同時刻で 98.0 $\mu\text{g/ml}$ の高値を示した。KW-1070 が胆道系移行の良好な薬剤であるか否かは検討例が少ないので直ちに結論を出すことはできないが、今後さらに症例を重ねて検索する意義のある薬剤であると思われる。

主として急性虫垂炎による急性腹膜炎に対しては虫垂および膿性腹腔内滲出液中移行の良好性がうかがわれ、KW-1070 はグラム陰性桿菌に対する MIC は AMK と同程度で、GM, TOB, DKB よりはやや弱いようであるが²¹⁾、9例の急性腹膜炎全例に臨床効果で有効以上の成績が認められ、しかも著効例の多い点はこれを裏付けたものといえる。

皮膚、軟部組織疾患のうち1例はやや有効、1例は無効であったが、両例とも下肢閉塞性動脈疾患例であるために炎症部位への血行が不良であることが考えられる。

以上の経験により、本剤は外科領域の感染症、特に腹

膜炎、胆嚢炎などに対して有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 山口恵三, 原 耕平: 抗菌剤の選択とその臨床応用。グラム陰性桿菌感染症の薬剤選択と使い方。内科 48(3): 408~414, 1981
- OHASHI Y.; H. KAWABE, K. SATO, N. NAKAMURA, S. KURASHIGE & S. MITSUBASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KW-1070, a new aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 17(2): 138~143, 1980.
- 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(7): 533~540, 1977
- GIROLAMI R. L. & J. M. STAMM: Fortimicin A and B, a new aminoglycoside antibiotics, IV. *In vitro* study of Fortimicin A compared with other aminoglycosides. *J. Antibiotics* 30(7): 564~570, 1977
- NAKAMURA T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Dibekacin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 26(3): 377~378, 1978
- NAKAMURA T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Dibekacin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 27(S-4): 202~205, 1979
- 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫: Doxycycline の組織内濃度について。Jap. J. Antibiotics 28(6): 775~777, 1975.
- 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefmetazole の組織内濃度について——とくに炎症組織内濃度の経時的変化について。Chemotherapy 27(2): 275~282, 1979
- 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefmetazole の臨床的研究, 特に胆道系疾患について。Jap. J. Antibiotics 32(5): 606~611, 1979
- NAKAMURA T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. NAKAN'SHI, Y. KASAI & Y. SAHASHI: Cefmetazole concentration in infected tissues from patients after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. *Proceedings of the 11 th International Congress of Chemotherapy* 236~238, 1980
- 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 加藤 博, 松田繁雄: Cefamandole の組織内濃度について(特に炎症との関係について)。Chemotherapy 27(S-5): 340~347,

1979

- 12) 戸次英一, 平沢貞子, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 加藤 博, 松田繁雄: 抗生剤の胆道系組織内濃度について(Cefamandole の筋注による検索および内科的治療との関連について)。Chemotherapy 27 (S-5): 348~353, 1979
- 13) 葛西洋一, 中西昌英, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 笠井一弘, 重栖幹夫, 藤本和巳: Cefotaxime の人組織内濃度について (特に炎症組織内動態について)。Chemotherapy 28 (S-1): 81~88, 1980
- 14) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 笠井一弘, 重栖幹夫: Cefotaxime 静注剤の臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-1): 590~597, 1980
- 15) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 加藤 博, 松田繁雄: 6059-S の人組織内濃度について (特に筋注における組織内動態)。Chemotherapy 28 (S-7): 263~273, 1980
- 16) NAKAMURA T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, S. HIRABAWA, H. ABE & Y. WATANABE: Cefoperazone concentration in the bile and gall bladder wall following intravenous administration. Antimicrob. Agents & Chemoth. 18(12): 980~982, 1980
- 17) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎: Cefoperazone の臨床効果について。診療と新薬 17(12): 3395~3404, 1980
- 18) 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 渡辺泰雄: 急性胆嚢炎, 胆管炎における Cefoperazone の臨床的研究——治療効果と組織内濃度について。Jap. J. Antibiotics 33(12): 1294~1300, 1980
- 19) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 渡辺泰雄: 腹膜炎に対する Cefoperazone の臨床的検討——組織内濃度と臨床効果の関連。Jap. J. Antibiotics 33(12): 1301~1305, 1980
- 20) 岡本綾子: 抗菌剤の選択とその応用。原因菌不明症例の抗生剤選択と使い方 C. 胆道感染症。内科 48(3): 430~433, 1981
- 21) 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 FOR INFECTIOUS DISEASES FOLLOWING INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA
and JIROH MIKAMI

Department of surgery, St. Franciscan Tenshi Hospital

EICHI BEKKI

Department of Internal Medicine, St. Franciscan Tenshi Hospital

YOICHI KASAI and MASAMI NAKANISHI

First Surgical Department, School of Medicine, Hokkaido University
Sapporo, Japan

A new aminoglycoside antibiotic, KW-1070 (fortimicin) was administered intramuscularly to 23 patients; 5 with cholecystitis, 9 with acute peritonitis, 5 with infections of skin and soft tissue and 4 with acute appendicitis.

Clinical response was excellent in 5 cases, good in 16 cases, fair in 1 case and poor in 1 case. Effective rate was 91.3%.

In those patients, KW-1070 in a dose of 200~300mg was given, once or twice daily for 3~13 days.

For measurement of KW-1070 concentration in various body fluids and tissues, KW-1070 at a dose of 200~300mg was administered intramuscularly before the operation to 20 patients; 3 with cholecystitis, 9 with acute peritonitis, 2 with infectious skin and soft tissue diseases and 6 with others. KW-1070 concentration was measured by bioassay method with *Bacillus subtilis* ATCC 6633.

In most cases, KW-1070 concentrations in infectious tissues were good, and those were higher than the MICs of KW-1070 against causative bacteria.

No adverse effect was observed.

Therefore, KW-1070 was suggested to be useful drug for the treatment of surgical infections.