

新アミノ配糖体系抗生物質 KW-1070 (Fortimicin) の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外 科臨床応用について

中山一誠・岩井重富・鷹取睦美

秋枝洋三・神野大乗・田島華陽

川村弘志・川口 広・坂部 孝

日本大学医学部第3外科

KW-1070 (fortimicin) について基礎的臨床的検討を行なった。

抗菌スペクトルは広く, gentamicin と同等であるが, gentamicin 耐性セラチヤに対しても感受性を有する。外科病巣分離菌の抗菌力のうち, *S. aureus* では他のアミノ配糖体系抗生物質より多少劣る。*E. coli*, *K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* でも同様であるが, 耐性菌は認められなかった。*Enterobacter* sp., *S. marcescens* に対しては優れた抗菌力を示し, GM 耐性セラチヤに対しては特に抗菌力を示す。血中, 尿中濃度を健康成人3名に本剤を 200mg 筋注し *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする cup 法ならびに disc 法にて測定した。その結果, 血清中濃度は投与後 30 分でピークとなり平均 11.23 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。尿中濃度は投与後 1 時間でピークとなり平均 433.3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し 6 時間迄の平均尿中回収率は 42.27% であった。血清中濃度のデータを用い薬動学的検討をおこなった。 $K_{el}(\text{hr}^{-1})$: 0.42, $T_{1/2}(\text{hr})$: 2.08, $T\text{-max}$: 0.45 時間, $C\text{-max}$: 11.26 $\mu\text{g/ml}$, $V_d(\text{L})$: 14.6, AUC : 32.1 ($\mu\text{g/ml}$) hr の値を得た。生体内代謝について TLC, bioautogram を用いた人尿の成績では生体内では代謝されることなく排泄されることを証明した。臓器内濃度は SD シラットに 20mg/kg 筋注した成績では腎, 血清, 肺の順であった。臨床成績は外科感染症 16 症例に使用し有効 12 例, 無効 4 例であった。副作用に関しては GOT 2 例, GPT 1 例, BUN 3 例の上昇例を認めた。

KW-1070 (fortimicin) は本邦で開発された新しいアミノ配糖体系抗生物質で (Fig. 1) *Micromonospora olivovasterospora* により産生される¹⁻³⁾。本剤はグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示し, broad spectrum である。特にセラチヤに対して他剤耐性菌に対して抗菌力を有するが, 緑膿菌に対してはやや弱い。本剤の特徴の

一つは, アミノ配糖体不活化酵素 (AAC(3)-I) によって acetyl 化されるだけであり, 他の不活化酵素に安定である。したがって, gentamicin, amikacin, dibekacin などと交叉耐性がなく, これらの薬剤に対する耐性菌に対して期待が持たれる。

体内動態は他のアミノ配糖体系抗生物質と同様であり, 本剤は生体内で代謝されることなく, 腎排泄型の薬剤である。

腎毒性は amikacin よりも軽度であり, また聴器障害もアミノ配糖体系抗生物質の中で最も弱く, ribostamycin と同等もしくは, やや軽度である。

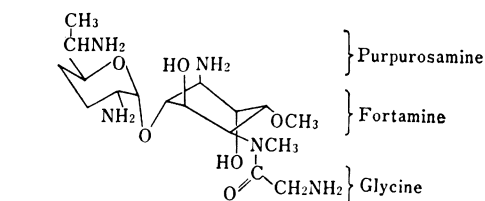
KW-1070 は水に溶けやすく, メタノールに溶けにくく, エタノール, エーテル, クロロホルムにほとんど溶けなく, 吸湿性である。本剤について昭和 54 年 6 月から, 昭和 55 年 12 月にかけて臨床応用に必要な基礎的検討とともに臨床検討を行なった。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌株に対する KW-1070 の抗菌力を検

Fig. 1 Chemical name and structure of KW-1070 (Fortimicin)



Molecular formula

$\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6$ (M W 405.49)

Chemical name

4-amino-3-O-(2,6-diamino-2,3,4,6,7-pentadeoxy- β -L-lyxoheptopyranosyl)-1,4-dideoxy-1-N-glycyl-6-O-methyl-1-methylamino-L-chiro-inositol

Table 1 Antimicrobial spectrum of KW-1070

Bacteria	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	KW-1070	GM
1. <i>S. aureus</i> JC-1	0.4	≤ 0.1
2. <i>S. aureus</i> 209-P	0.2	≤ 0.1
3. <i>S. aureus</i> TERAJIMA	0.8	≤ 0.1
4. <i>S. aureus</i> SMITH	0.2	≤ 0.1
5. <i>S. aureus</i> NEUMANN	0.2	0.2
6. <i>S. aureus</i> ATCC 6538	0.8	0.2
7. <i>Streptococcus</i> COOK	3.13	>100
8. <i>S. faecalis</i> ATCC 8043	6.25	>100
9. <i>M. lysodeikticus</i>	25	0.8
10. <i>M. luteus</i> ATCC 9341	50	1.56
11. <i>K. pneumoniae</i> PCI 602	0.8	0.4
12. <i>B. pumilus</i> IFO 3813	0.4	0.4
13. <i>B. subtilis</i> ATCC 6633	3.13	≤ 0.1
14. <i>B. cereus</i> var <i>mycoides</i> ATCC 9654	0.4	0.2
15. <i>B. cereus</i> var <i>mycoides</i> ATCC 11778	0.4	0.2
16. <i>Corynebacterium</i> Nozi	12.5	≤ 0.1
17. <i>E. coli</i> K-12	0.8	0.4
18. <i>E. coli</i> B	0.8	0.4
19. <i>E. coli</i> BMW	3.13	0.4
20. <i>E. coli</i> C-14	0.8	0.2
21. <i>E. coli</i> NIHJ	0.4	0.8
22. <i>E. coli</i> JC-2	1.56	0.4
23. <i>S. sonnei</i> 1	0.8	0.8
24. <i>E. aerogenes</i> IAM 1102	0.8	0.4
25. <i>P.morganii</i> No 1001	0.8	0.4
26. <i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	≤ 0.05	3.13
27. <i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	12.5	0.8

討した。方法は、bacto-peptone (Difco) 2.0ml に1白金耳の菌を接種し、37°C、24時間培養した菌液 (10^8 /ml) を用い、寒天平板希釈法⁴⁾ (agar plate dilution method) により、heart infusion agar (栄研) pH 7.4 を使用しミクロプランターにより接種し、37°C、18~20時間培養後の最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。

2. 病巣分離菌の感受性

抗菌スペクトルと同様の方法を用い、主として、外科病巣からの分離菌、黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクター、セラチャおよび緑膿菌について MIC を求めた。Inoculum size は全ての菌種について 10^8 /ml および 10^9 /ml の2段階について検討した。

3. KW-1070 の吸収、排泄

1) 標準曲線

KW-1070 の standard curve は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする cup 法⁵⁾ および disc 法で作製した。培地は heart infusion agar pH 7.4 を用い、菌液 10^8 /ml の single seed layer を用いた。血清中濃度の standard curve は Moni-trol I 血清により cup 法で、尿中濃度は pH 7.0, PBS による standard curve により、paper disc 法で測定した。

2) 血清中濃度、尿中濃度

血清中濃度、尿中濃度の測定は上述の方法に従い行なった。材料は、男子健康成人3名に本剤を 200mg 筋注し、1/4, 1/2, 1, 2, 4 および 6 時間後の血清中濃度、および尿中濃度を測定した。

3) KW-1070 の pharmacokinetics

血清中濃度のデータを用い、one compartment open model method により、pharmacokinetic parameter を求め、この parameter を用い、simulation curve を求めた。なお、使用機種には、NEC 社製、personal computer PC 8001 を使用した。

4. 生体内代謝

KW-1070 の生体内代謝を検討するために、薄層クロマトグラフィー (TLC) を用い、bioautogram による抗菌活性物質の検討と、代謝産物の有無について検討した。検体は、KW-1070, 200mg 投与後1時間の人尿を用いた。TLC の系は、支持体には、DC fertigplatten Kieselgel F 254 を溶媒系は $\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{conc. NH}_4\text{OH} = 1 : 1 : 1$ を用いた。検定菌には、*B. subtilis* ATCC 6633 株を、培地には、HIA を用い、37°C、18~20 時間培養後における抗菌スポットの R_f 値を計測した。

5. 臓器内濃度

Sprague-Dawley 系、雄、成熟ラット、生後 4~5 週令、体重 180~200g を用い、3匹1群として、KW-1070 を 20mg/kg 筋注し、その臓器移行性を検討した。KW-1070 投与後、1/4, 1/2, 1 および 2 時間後に屠殺し、断頭瀉血後、各臓器を別出し生理食塩水で洗滌後、pH 7.0 PBS を 2~3 倍量加え、テフロンホモジナイザーでホモジナイズし、その遠沈上清を被検液として、組織内濃度を paper disc 法で測定した。測定条件は、standard curve に記載した如くである。

6. 臨床検討

外科感染症 16 症例に本剤を使用し、臨床検討をおこなった。疾患別内訳は膿瘍 4 例、創感染 3 例、腹膜炎 2 例、菌血症 2 例、肛門周囲膿瘍 1 例、直腸腔膿 1 例、気管支炎 1 例、尿路感染 1 例および胆道感染 1 例の計 16 症

Table 2 Sensitivity distributions of clinical isolates from surgical field
S. aureus 26 strains

10 ⁸ cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
GM	1	5	1	1	16	2							
DKB		2	5		9	8	2						
TOB	4	3	6	5	6		1	1					
SISO	4	3		5	13	1							
AMK			2	4	1		9	7	2		1		
Netil	6	1	1	5	10	2	1						
Fortimicin	1	1		5	6	6	4	3					
Sagamicin		4	2		9	8	3						

Table 3 Sensitivity distributions of clinical isolates from surgical field
S. aureus 26 strains

10 ⁸ cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
GM	7		13	6									
DKB	2	5		12	7								
TOB	7	1	15	3									
SISO	5	2	9	9	1								
AMK	1		5		6	9	5						
Netil	7		11	7	1								
Fortimicin	1	1	3	3	12	6							
Sagamicin	1	4	1	14	6								

Table 4 Sensitivity distributions of clinical isolates from surgical field
E. coli 27 strains

10 ⁸ cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
GM					1	5	12	9					
DKB							24	2	1				
TOB				1		22	3	1					
SISO					3	9	13	2					
AMK						1	4	13	7	2			
Netil					2	17	8						
Fortimicin							2	14	9	2			
Sagamicin					1	13	6	7					

例である。年齢は 17 歳から 83 歳まで、平均 51 歳、性別は男性 13 例、女性 3 例である。

II. 成績

1. 抗菌スペクトル

グラム陽性菌およびグラム陰性桿菌に対して広範囲の

抗菌スペクトルを示した。特に、グラム陰性桿菌に抗菌力を有するが、緑膿菌に対してはやや弱い (Table 1)。

2. 病巣分離菌の感受性分布

1) 黄色ブドウ球菌

S. aureus 26 株に対し、gentamicin (GM), dibe-

kacin (DKB), tobramycin (TOB), sisomicin (SISO), amikacin (AMK), netilmicin (Netil) および sagamicin などと、その感受性分布を比較した。10⁸/ml では、KW-1070 は、 $\leq 0.05 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、0.4 $\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し、26 株中 17 株 (65.4%)

が分布した。10⁸/ml では、 $\leq 0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し 0.8 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し 26 株中 12 株 (46.2%) が分布した。100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌は、10⁸, 10⁸/ml の両方において、1 株も認められなかった。他剤との比較では、他剤とはほぼ同様の成績を示した (Table 2, 3)。

Table 5 Sensitivity distributions of clinical isolates from surgical field
E. coli 27 strains

10 ⁸ cells/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
GM					4	22	1						
DKB						8	19						
TOB				1	5	21							
SISO					12	15							
AMK						3	21	3					
Netil					13	14							
Fortimicin						3	21	3					
Sagamicin					2	21	4						

Table 6 Sensitivity distributions of clinical isolates from surgical field
Klebsiella 27 strains

10 ⁸ cells/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
GM				2	18	6	1						
DKB					1	14	5	7					
TOB					17	7	3						
SISO				4	18	3	2						
AMK					1	4	17	1	3	1			
Netil					6	12	9						
Fortimicin						1	4	16	6				
Sagamicin				1	1	16	9						

Table 7 Sensitivity distributions of clinical isolates from surgical field
Klebsiella 27 strains

10 ⁸ cells/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
GM			1	22	2	2							
DKB					1	23	2	1					
TOB				1	23	2	1						
SISO			25			2							
AMK					1	23	1	2					
Netil				1	16	8	2						
Fortimicin					1	11	13	2					
Sagamicin				11	14	2							

2) 大腸菌

E. coli 27 株に対し、*S. aureus* と同様の薬剤と比較検討した。10⁸/ml では、3.13~25 µg/ml に全株が分布し、また、10⁶/ml では、1.56~6.25 µg/ml に全株が分布した。100 µg/ml 以上の耐性株は、10⁸、10⁶/ml の両

方とも 1 株も認められなかった。他剤との比較では、AMK と同等の成績を示した (Table 4, 5)。

3) 肺炎桿菌

K. pneumoniae 27 株に対して、前述の薬剤について比較検討した。10⁸/ml では、1.56~12.5 µg/ml に全株

Table 8 Sensitivity distributions of clinical isolates from surgical field
Enterobacter 22 strains

10 ⁸ cells/ml	MIC (µg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
GM					16	3	2	1					
DKB						10	9			2	1		
TOB					14	5			2	1			
SISO				5	13	1	1	1	1				
AMK						5	17						
Netil					2	17			2	1			
Fortimicin									22				
Sagamicin					3	16			2	1			

Table 9 Sensitivity distributions of clinical isolates from surgical field
Enterobacter 22 strains

10 ⁶ cells/ml	MIC (µg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
GM				9	10	1	2						
DKB						14	5			3			
TOB					15	4			2	1			
SISO				9	10		2	1					
AMK						12	10						
Netil					3	16		1	2				
Fortimicin						1	21						
Sagamicin					14	5		1	2				

Table 10 Sensitivity distributions of clinical isolates from surgical field
Serratia 27 strains

10 ⁸ cells/ml	MIC (µg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
GM					2	11	5	1	2	2	1	1	2
DKB					1			2	8	3	1		12
TOB					1		7	6			5	2	6
SISO					1	5	6	3		2	4	1	5
AMK						1	5	10	3	4	1	2	1
Netil					1	1	6	2	4		3		10
Fortimicin									2	25			
Sagamicin						2	13	4	1		3	4	

が分布し、 10^6 /ml では、 $0.8\sim6.25\mu\text{g/ml}$ に全株が分布した。 $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌は、 10^8 、 10^9 /ml の両方において 1 株も認められなかった。他剤との比較では、1 段階程度劣る成績を示した (Table 6, 7)。

4) エンテロバクター

Enterobacter sp. 22 株について、前述の薬剤について比較検討した。 10^8 /ml では $12.5\mu\text{g/ml}$ に全株が分布した。 10^9 /ml では、 $1.56\sim3.13\mu\text{g/ml}$ に全株が分布した。 $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 1 株も認められなかった。他剤との比較では、他剤とはほぼ同様の成績を示した (Table 8, 9)。

5) セラチア

S. marcescens 27 株に対して、前述の薬剤について比較検討した。 10^8 /ml では、 $12.5\sim25\mu\text{g/ml}$ に全株が分布し、 10^9 /ml では、 $3.13\sim25\mu\text{g/ml}$ に全株が分布し、 $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 1 株も認められなかった。他剤との比較では、最も優れた感受性成績を示した

(Table 10, 11)。

6) 緑膿菌

P. aeruginosa 27 株に対して、前述の薬剤および、cefsulodin (CFS), cefoperazone に対して、その感受性分布を比較した。 10^8 /ml では、 $\leq 0.05\sim50\mu\text{g/ml}$ に分布しており、そのピークは、 $12.5\sim25\mu\text{g/ml}$ にあり、27 株中 16 株 (59.3%) が分布している。 10^9 /ml では、 $\leq 0.05\sim25\mu\text{g/ml}$ に分布しており、そのピークは、 $6.25\sim25\mu\text{g/ml}$ に 27 株中 26 株 (96.3%) が分布している。 10^8 、 10^9 /ml とともに、 $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌は 1 株も認められなかった。他剤との比較では、CFS より劣る成績を示したが、cefoperazone とは同等の成績を示した (Table 12, 13)。

3. KW-1070 の吸収、排泄

1) 標準曲線

Moni-trol I による cup 法では、 $20\sim1.25\mu\text{g/ml}$ において直線関係を示し、pH 7.0, PBS による disc 法で

Table 11 Sensitivity distributions of clinical isolates from surgical field
Serratia 27 strains

10 ⁶ cells/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
GM				1	11	8	1		2	2	2		
DKB					1	1	6	5	2	1	1	1	9
TOB					1	10	5		1	2	5	1	2
SISO				1	8	6	1	1		4	2	1	3
AMK						9	7	2	6	2	1		
Netil				1	1	9	4	1	1			5	5
Fortimicin							12	13	1	1			
Sagamycin					7	8	2	3		5	2		

Table 12 Sensitivity distributions of clinical isolates from surgical field
P. aeruginosa 27 strains

10 ⁸ cells/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
GM					1	4	10	11	1				
DKB					3	13	11						
TOB				4	13	10							
SISO				1	11	11	4						
AMK						2	5	12	8				
Netil						2	8	13	3	1			
Sagamycin						2	16	8	1				
Fortimicin	1							3	5	11	7		
CFS	1					7	2	16		1			
Cefoperazone								1	15	9	1	1	

Table 13 Sensitivity distributions of clinical isolates from surgical field
P. aeruginosa 27 strains

10 ⁶ cells/ml	MIC (μg/ml)											
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
GM					5	12	9	1				
DKB					7	15	5					
TOB			9	3	13	2						
SISO				4	17	6						
AMK						8	11	7	1			
Netil					1	5	13	7	1			
Sagamicin					1	13	11	2				
Fortimicin	1							6	11	9		
CFS	1				2	12	9	2	1			
Cefoperazone							2	10	12	2		1

Fig. 2 Standard curve of KW-1070

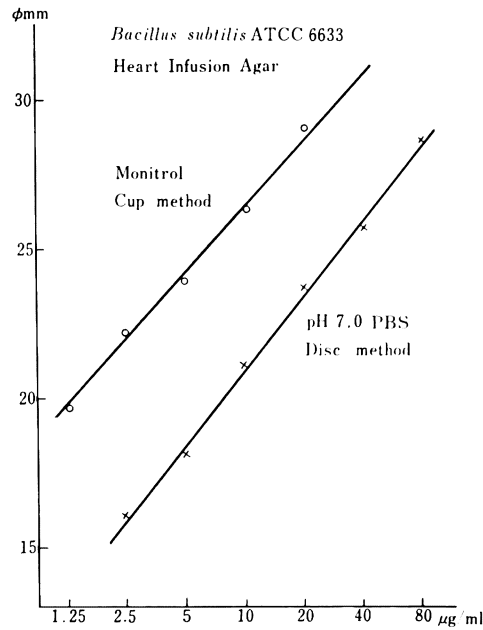
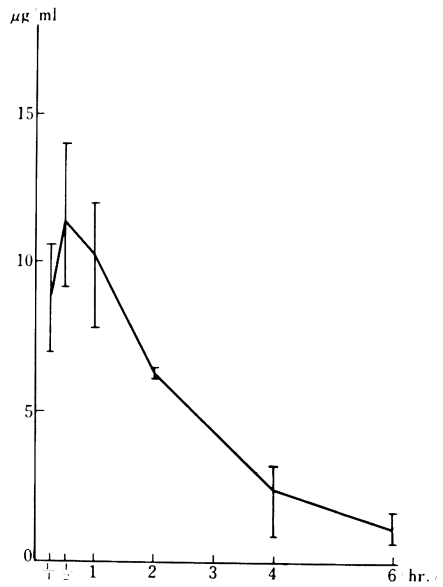


Fig. 3 Serum levels of KW-1070 (200mg i. m., n=3, Bioassay)



は、80~2.5μg/ml において直線関係を示した (Fig. 2)。

2) 血清中濃度

KW-1070, 200mg 筋注投与時の血清中濃度は、投与後 15 分で平均 8.75μg/ml, 30 分後でピークとなり 11.23μg/ml, 1 時間後 10.3μg/ml, 2 時間後 6.3μg/ml, 4 時間後 2.52μg/ml, 6 時間後でも 1.17μg/ml の濃度を示した (Table 14, Fig. 3)。

3) 尿中濃度

KW-1070 200mg 筋注投与時の尿中濃度は、投与後

30 分、平均 111.3μg/ml の濃度を示し、1 時間後でピークとなり 433.3μg/ml, 2 時間後 395.7μg/ml, 4 時間後 149.7μg/ml, 6 時間後でも 116.5μg/ml の濃度を示した。6 時間後までの平均尿中回収率は、42.27% であった (Table 15, Fig. 4)。

3) KW-1070 の pharmacokinetics

上述の bioassay による血清中濃度のデータを用いた pharmacokinetic parameter は、消失速度定数 *Kel* は 0.42, *T*1/2 は 2.08 時間, *V*_d(L) は 14.6, *T*-max 0.45 時間, *C*-max は、11.26μg/ml, *AUC* は、32.1

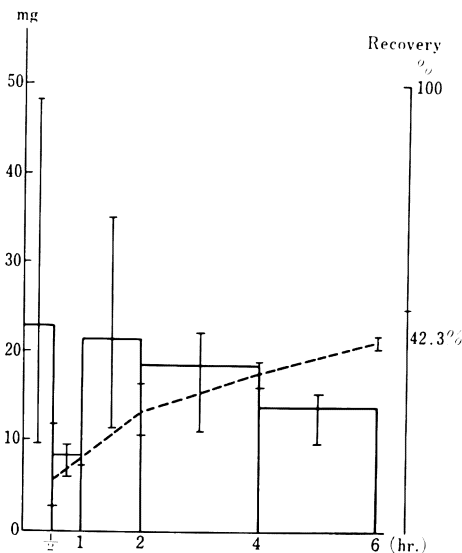
Table 14 Serum levels of KW-1070

200 mg i.m. Bioassay	1/4	1/2	1	2	4	6	hr.
H.K. (3.17 mg/kg)	10.5	10.5	12.0	6.4	3.25	1.65	$\mu\text{g/ml}$
F.T. (3.08 mg/kg)	8.75	9.2	11.2	6.3	3.4	1.18	$\mu\text{g/ml}$
G.M. (2.63 mg/kg)	7.0	14.0	7.8	6.2	0.92	0.69	$\mu\text{g/ml}$
Average	8.75	11.23	10.3	6.3	2.52	1.17	$\mu\text{g/ml}$

Table 15 Urinary excretions of KW-1070

200 mg i.m. Bioassay	1/2	1	2	4	6	hr.	Recovery
H.K. (3.17 mg/kg)	27.0 360 9.72	690 12 8.28	340 35 11.9	210 105 22.1	150 110 16.5	$\mu\text{g/ml}$ ml mg	68.5 mg 34.2%
F.T. (3.08 mg/kg)	142 74 10.5	390 24 9.36	700 50 35	110 108 11.9	89.5 108 9.7	$\mu\text{g/ml}$ ml mg	76.5 mg 38.2%
G.M. (2.63 mg/kg)	165 293 48.3	220 27.0 5.94	147 121 17.8	129 167 21.5	110 138 15.2	$\mu\text{g/ml}$ ml mg	108.7 mg 54.4%
Average	111.3 22.84	433.3 7.86	395.7 21.6	149.7 18.5	116.5 13.8	$\mu\text{g/ml}$ mg	84.6 mg 42.27%

Fig. 4 Urinary excretions of KW-1070
(200mg i.m., $n=3$, Bioassay)



($\mu\text{g/ml}$) hr であった (Table 16)。

血清中濃度の simulation curve を Fig. 5 に示した。

4. 生体内代謝

人尿3検体ともに、 R_f 値 0.4 に単一の抗菌活性のある spot を認め、standard の KW-1070 の spot と一致し、その他には、抗菌活性のある spot は認められな

かった。従って、KW-1070 は生体内では、代謝されることなく排泄されることを確認した (Fig. 6)。

5. 臓器内濃度

KW-1070 20mg/kg 筋注時の成績は、腎が最も高く、次いで心、血清、肺、脾、肝の順であった。腎は2時間後でも、17.7 $\mu\text{g/g}$ の濃度を示し、本剤は、腎排泄型と思われる (Table 17, Fig. 7)。

6. 臨床成績

外科感染症 16 症例に本剤を使用し、臨床検討をおこなった。疾患別内訳は膿瘍 4 例、創感染 3 例、腹膜炎 2 例、菌血症 2 例、肛門周囲膿瘍 1 例、直腸腔膿 1 例、気管支炎 1 例、尿路感染 1 例および胆道感染 1 例の計 16 症例である。年齢は 17 歳から 82 歳まで、平均 51 歳である。性別は男性 13 例、女性 3 例である。使用量は 1 回 200mg 筋注 1 日 2 回 13 症例、1 回 200mg 筋注 1 日 3 回 1 症例、1 回 300mg 筋注 1 日 2 回 2 症例である。投与総量は 2.0g から最高 26.4g、平均 5.3g である。投与日数は最低 5 日より最高 44 日で平均 11.4 日である。本剤使用症例の効果判定は教室の判定基準に従った⁶⁾。

16 症例中 13 例に菌検索を行なった。単独感染として *P. aeruginosa* の 2 例、*E. coli* 1 例、*Propionibacterium acnes* 1 例、no growth 1 例、混合感染としては 2 種混合感染 4 症例、4 種混合感染 5 症例である。

その結果、臨床効果は 16 症例中有効 12 例、無効 4

Fig.5 Simulation curve

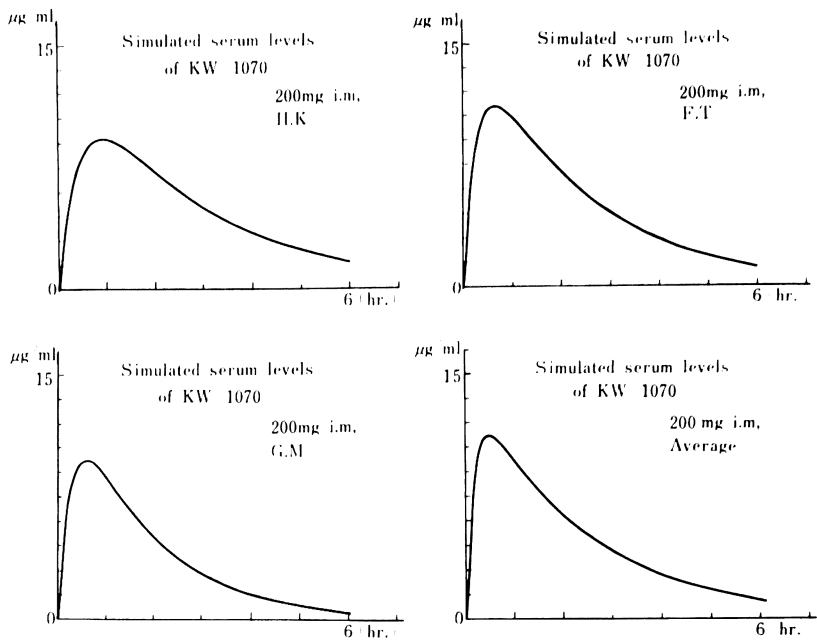


Table 16 Pharmacokinetic parameters of KW-1070

200 mg i.m.	Ka (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	$T_{1/2}$ (hr)	Vd (L)	T_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
H.K. (3.17 mg/kg)	2.4	0.38	2.7	15.2	0.9	9.28	34.3
F.T. (3.08 mg/kg)	3.7	0.43	2.26	13.6	0.65	11.1	34.1
G.M. (2.63 mg/kg)	3.99	0.57	1.78	14.8	0.57	9.76	23.6
Average (2.96 mg/kg)	6.38	0.42	2.08	14.6	0.45	11.26	32.1

Table 17 Tissue concentrations of KW-1070

20 mg/kg i.m. Bioassay	1/2	1	2	4	6	hr.
Brain	ND	ND	ND	ND	ND	$\mu\text{g/g}$
Heart	33.2	6.6	ND	ND	ND	$\mu\text{g/g}$
Liver	1.53	1.41	ND	ND	ND	$\mu\text{g/g}$
Kidney	45.0	34.5	27.0	22.5	17.7	$\mu\text{g/g}$
Lung	5.55	4.05	1.2	0.84	0.51	$\mu\text{g/g}$
Spleen	3.32	2.8	1.0	0.66	0.66	$\mu\text{g/g}$
Muscle	1.86	1.74	ND	ND	ND	$\mu\text{g/g}$
Muscle (inj.)	43.5	18.9	4.2	2.55	0.87	$\mu\text{g/g}$
Serum	21.0	11.5	5.3	0.93	0.2	$\mu\text{g/ml}$

Table 18 Clinical responses to KW-1070

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dose/day	Duration total	Organism	Efficacy	Side effects
1	T.T.	17	M	Postoperative wound abscess (Duodenal ulcer choledochal cyst)	200 mg × 2 i.m.	9 3.6 g	<i>E. cloacae</i> <i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. vulgaris</i>	good	none
2	S.A.	37	M	Postoperative wound abscess (Traumatic intestinal rupture, epilepsy)	200 mg × 2 i.m.	6 2.4 g	<i>E. aerogenes</i> <i>S. epidermidis</i>	good	none
3	K.W.	72	M	Postoperative wound abscess (Oesophageal cancer)	200 mg × 2 i.m.	15 6.0 g	<i>a.-strept.</i> <i>P.morganii</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i> <i>A. anitratus</i> <i>S. faecalis</i>	good	GOT GPT BUN
4	H.I.	27	F	Bacteremia (Malignant tumor of parotid gland)	200 mg × 2 i.m.	18 7.2 g	Blood ↓ <i>Propionibacterium acnes</i> Pus ↓ <i>S. epidermidis</i>	poor	none
5	S.S.	29	M	Bacteremia (Cholangitis)	200 mg × 3 i.m.	44 26.4 g	Bile ↓ <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>A. hydrophilia</i> ↓ <i>P.morganii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> Blood ↓ <i>P.morganii</i> <i>S. faecalis</i>	good	none
6	T.A.	82	M	Perforated peritonitis (Gastric cancer)	200 mg × 2 i.m.	15 6.0 g	Ascites ↓ (Anaerobic G.P.R. Anaerobic G.N.C.)	good	none
7	N.S.	28	F	Periproctal abscess	200 mg × 2 i.m.	7 2.8 g	<i>E. coli</i> <i>B. streptococcus</i> <i>B. fragilis</i> <i>Peptococcus</i>	good	none
8	B.S.	70	F	Wound infection (Postoperative colon cancer)	200 mg × 2 i.m.	5 2.0 g	unknown	good	none
9	S.H.	48	M	Tumor abscess (Sigmoid colon cancer)	200 mg × 2 i.m.	10 4.0 g	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	poor	none
10	I.I.	49	M	Peritonitis (Postoperative leakage of duodenal ulcer)	200 mg × 2 i.m.	15 6.0 g	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	good	none
11	H.N.	45	M	Bronchitis (Postoperative duodenal ulcer)	200 mg × 2 i.m.	5 2.0 g	unknown	good	none
12	M.S.	66	M	Wound infection	200 mg × 2 i.m.	5 2.0 g	<i>E. coli</i> ↓ <i>B. fragilis</i>	good	none
13	Y.A.	49	M	Wound infection	200 mg × 2 i.m.	5 2.0 g	no growth	good	none
14	I.T.	81	M	Complicated UTI	200 mg × 2 i.m.	12 4.8 g	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>Enterobacter</i>	failure	none
15	T.K.	34	M	Recto-vaginal fistula	300 mg × 2 i.m.	6 3.6 g	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>C. albicans</i> Anaerobe G.N.B.	good	BUN
16	T.A.	83	M	BTI	300 mg × 2 i.m.	6 3.6 g	<i>P. aeruginosa</i>	failure	GOT BUN

Fig.6 Bioautograms of KW 1070 (200mg i. m.)

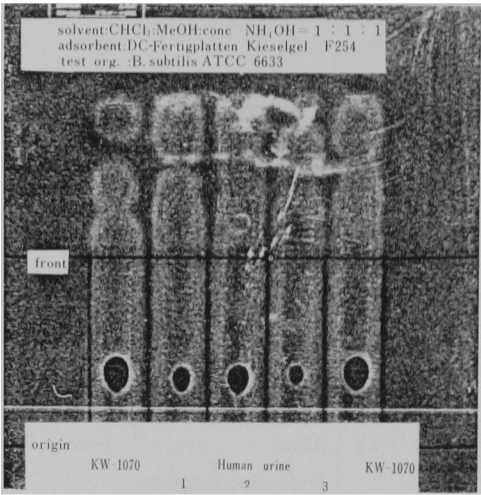


Fig.7 Tissue concentrations of KW-1070 (200mg/kg i. m., SD rats, n=3)

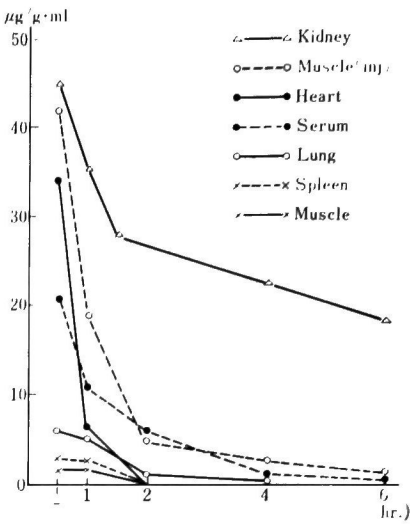


Fig.8 Laboratory findings (before and after administration of KW-1070)

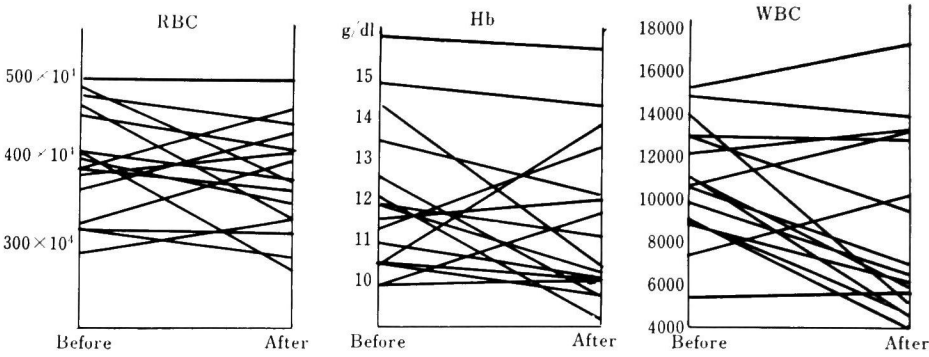
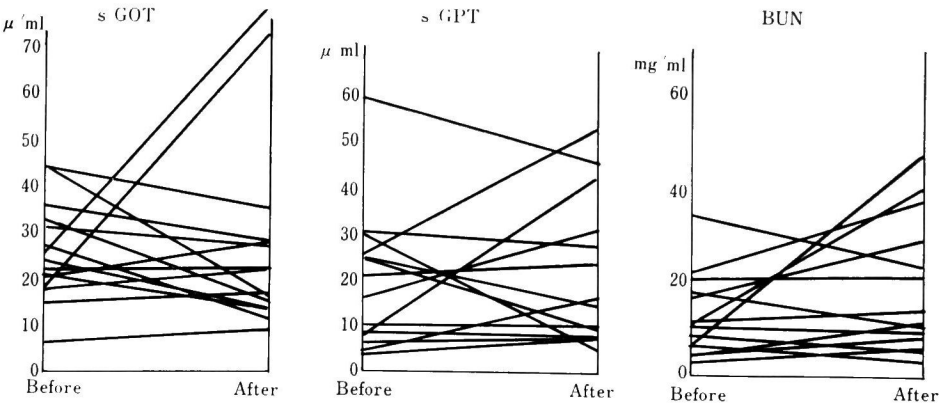


Fig.9 Laboratory findings (berore and after administration of KW-1070)



例で有効率 75% であった。また本剤使用中に菌交代を示した症例 5 症例を認めた (Table 18)。

7. 副作用

副作用に関しては, GOT の上昇 2 例, GPT の上昇 1 例, BUN の上昇 3 例を認めた (Fig. 8, 9)。

考 案

Fortimicin (KW-1070) の抗菌スペクトルは GM に類似しており, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有する。しかし *S. faecalis* および嫌気性菌に対しては適応がない^{1,7-9)}。外科病巣由来株に対しては, *S. aureus* では, 他のアミノ配糖体系抗生物質より多少劣るが, 耐性菌は 1 株も認められなかった¹⁾。*E. coli* に対しては, 全ての株は 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で阻止され, AMK と同等の感受性分布を示し, *S. aureus* と同様に耐性菌は認められなかった。*K. pneumoniae* に対しても, *E. coli* の成績と同様であるが, AMK よりは 1 段劣る感受性成績である^{1,7,9,10)}。

Enterobacter sp. については, 菌量の影響を受けるが耐性菌は認められず, 現在臨床上 *Enterobacter* sp. に対する抗生物質の少ない点, 本剤は選択剤となり得るが, その場合, 血中濃度の成績から, 1 回 400mg の筋注の必要があろう。*S. marcescens* についても同様の傾向にある^{1,12)}。特に本剤は, GM 耐性の *S. marcescens* に対しては第一選択剤と考えられる。*P. aeruginosa* に対しては, 抗菌力を有し耐性菌も認められないが, *sagamicin* より 1 段劣る成績を示した。*Proteus* group に対しては AMK と同等であるが, 耐性菌を認めない点の特徴である¹⁾。*Citrobacter* に対しても *Proteus* と同様の成績である¹⁾。

吸収排泄に関しては, 本剤 200mg 筋注時の成績では最高血中濃度は 14 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 前後の濃度を示すため, 臨床使用上は中等症感染症では 200mg 1 日 2 回, 重症感染症ないしは *S. marcescens*, *Enterobacter* sp., Indole (+) *Proteus*, および *Citrobacter* による感染症では 400mg 1 日 2 回の投与が必要と考える¹²⁾。

代謝に関しては, 本剤は生体内で代謝されることなく排泄される。薬動学的検討でも特に問題はなく, 投与回数は 1 日 2 回が原則であり 3 回迄可能と考える。臓器内濃度に関しては, 腎, 血清, 肝の順で高く分布しており, 他のアミノ配糖体系薬剤と同様である。胆汁中移行に関しては血清中濃度の 1/2~1/3 と考えられる。尿中移行に関しては本系統の薬剤は全て腎排泄型で高濃度に移行する。耐性機構に関しては本剤の化学構造上 AAC (3)-I だけで不活化を受ける。本剤の不活化酵素を産生

する菌種としては, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae* などが考えられる。使用方法に関しては, 中等症感染以上がその適応となる。使用量に関しては上述のようであり, 副作用に関しても特に問題はない。

文 献

- 1) 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
- 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., et al.: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics III. Structural identification. *J. Antibiotics* 30 : 552~563, 1977
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968 年度制定, 1976 年改訂)。 *Chemotherapy* 23(8) : 1~2, 1975
- 5) 岩本英男, 石山俊次: カップ法による検討。最新医学 27(2) : 287~292, 1972
- 6) 石山俊次, 坂部 孝, 潮沙都也, 古橋雅一, 高橋右一, 笠置 達, 長崎祥佑, 川上 郁, 坂本俊夫, 西岡伸也, 中山一誠, 岩井重富, 岩本英男: 合成 Cephalosporin C の臨床研究。 *J. Antibiotics Ser. B* 18(4) : 272~281, 1965
- 7) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 坂田育弘, 川村弘志, 水足裕子, 柴田賀代子: Amikacin (BB-K8) の抗菌力, 吸収, 排泄および外科における臨床応用。 *Chemotherapy* 23(6) : 2144~2149, 1975
- 8) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 坂田育弘, 川村弘志, 水足裕子: 外科における Tobramycin の抗菌力および吸収, 排泄, 代謝と臨床応用。 *Chemotherapy* 23(3) : 1151~1168, 1975
- 9) 石山俊次: Gentamicin-緑膿菌, 変形菌に対する新抗生物質。医学のあゆみ 53(10) : 605, 1965
- 10) 石山俊次, 坂部 孝, 潮沙都也, 古橋雅一, 高橋右一, 笠置 達, 長崎祥佑, 川上 郁, 西岡伸也, 中山一誠, 大島聰彦, 岩井重富, 岩本英男: Gentamicin の臨床研究。 *Chemotherapy* 15(4) : 361, 1967
- 11) 中山一誠: 病巣由来黄色ブドウ菌の各種抗生剤感受性分布およびそのフェージ型別との関係について。日大医誌 26(4) : 393~419, 1967
- 12) ISHIYAMA, S.; I. NAKAYAMA, H. IWAMOTO & S. IWAI: Clinical Use of Tobramycin in Patients with Surgical Infections to Gram-Negative Bacilli. *The Journal of Infectious Disease* 134 (suppl.) 178~181, 1976

KW-1070 (FORTIMICIN), A NOVEL BROAD-SPECTRUM
AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTIC: *IN VITRO* ANTIBACTERIAL
ACTIVITY, PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EVALUATION

ISSEI NAKAYAMA, SHIGETOMI IWAI, MUTSUMI
TAKATORI, KAYO TAJIMA, HIROSHI KAWAMURA,
HIROSHI KAWAGUCHI and TAKASHI SAKABE

The Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

We have examined the antibacterial activity and the pharmacokinetics as well as the therapeutic efficacy against surgical infections of KW-1070 (fortimicin), a novel aminoglycoside antibiotic.

The antibacterial activity of KW-1070 against gram-negative bacteria was similar to that of amikacin: it was slightly more active than amikacin against *S. marcescens*, but less active against *P. aeruginosa*. KW-1070 was active against isolates of *S. marcescens* multiply resistant to aminoglycoside antibiotics including gentamicin.

The pharmacokinetics of KW-1070 administered intramuscularly were studied in three healthy male volunteers. Volunteers given 200 mg of KW-1070 had peak serum concentration within 60 min ranging from 11.2 to 14.0 $\mu\text{g/ml}$. The pharmacokinetic parameters were calculated as follows: $T_{1/2}$ 2.08 h; Ke 0.42 h^{-1} ; T_{max} 0.45 h; C_{max} 11.3 $\mu\text{g/ml}$; V_d 14.6 l; AUC 32.1 ($\mu\text{g/ml}$) h.

The urinary excretion rate within 6 h was averaged 42.3% of the dose.

Twelve out of sixteen patients with various surgical infections responded well to the treatment with mainly 200 mg of KW-1070 twice a day for 7 to 14 days.

The elevation of transaminase in two cases and that of BUN in three cases were encountered during the therapy.