

外科領域における KW-1070 の基礎的・臨床的検討

由良二郎・品川長夫・石川 周

高岡哲郎・早川義秋

名古屋市立大学第一外科

柴田 清人

名古屋市立大学

新しいアミノ配糖体系抗生剤である KW-1070 について、外科領域における基礎的・臨床的検討を行ない次の結果を得た。

- 1) KW-1070 は、*E. coli*, *Klebsiella* に対して amikacin (AMK) とほぼ同等の抗菌力を示し、*S. marcescens* に対しては gentamicin (GM), AMK より優れた抗菌力を示し、またいずれの菌株に対しても本剤は耐性菌を認めなかった。
- 2) KW-1070 のヒト胆汁中移行は他のアミノ配糖体系抗生剤と同様に低値を示した。
- 3) 外科的感染症 3 例に KW-1070 を使用し、有効 2 例、無効 1 例であった。副作用は認めなかった。

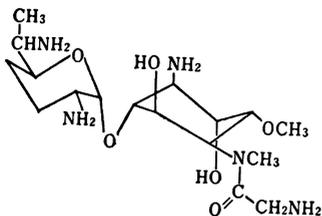
KW-1070 (fortimicin) は本邦で開発中の新しいアミノ配糖体系抗生剤で *Micromonospora olivoasterospora* により産生される。本剤は化学構造上 pseudo-disaccharide という今までのアミノ配糖体抗生剤とは全く異なった新規な構造式を持っている (Fig. 1)。

本剤の特徴はその構造からみて現在知られているアミノ配糖体系抗生剤の不活化酵素のうちただ一つ (AAC (3)-I) によってアセチル化されるだけであり、他の不活化酵素に安定であることである。したがって GM, AMK, dibekacin (DKB) などと交叉耐性がなく、これら薬剤に耐性を示す諸菌種にも良好な感受性が期待されると考えられる。特に *S. marcescens* に対して優れていると報告されている^{1,2)}。

また本剤の毒性試験、一般薬理試験などにおいて既にその安全性が確認されている^{1,3)}。

今回、われわれは本剤の外科領域における基礎的、臨床的検討を行ない、若干の成績を得たので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070



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

I. 材料および方法

1) 抗菌力：1980 年に外科病巣より分離された *E. coli* 20 株, *Klebsiella* 19 株, *S. marcescens* 14 株について、化学療法学会標準法⁴⁾に従って最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定し、あわせて、AMK, GM のそれと比較検討を行なった。

2) ヒト胆汁中移行：胆石症術後の総胆管 T-チューブドレナージの施行してある 71 歳、女性、体重 46.5 kg の症例において、KW-1070 の胆汁中濃度、血中濃度を測定した。投与方法は本剤 200mg を生食 3 ml に溶解して筋注投与した。測定方法は、*B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層カップ法にて行ない、スタンダードとして血清用には monitrol I を、胆汁用には 1/15M phosphate buffer (pH 8.0) を用いた。

3) 臨床使用：外科手術後の感染症 3 例に本剤を使用した。投与方法はいずれも筋注投与 1 回 200mg, 1 日 2 回で、投与日数は 5 日から 12 日である。

II. 成績

1) 抗菌力：*E. coli* 20 株に対する KW-1070 の MIC は 10^8 cells/ml 接種で 3.2 μ g/ml から 12.5 μ g/ml にあってそのピークは 6.3 μ g/ml であった。これに対して AMK の MIC は 6.3~25 μ g/ml に、GM では 0.8~ \geq 200 μ g/ml に分布していた。GM において 100 μ g/ml 以上の高度耐性株が 3 株みられた (Fig. 2)。 10^6 cells/ml 接種時においては、KW-1070 の MIC は AMK と同様に 1.6~12.5 μ g/ml にあり、GM では 0.8~ \geq 200 μ g/ml に分布し、GM において耐性菌を認めた (Fig. 3)。

Fig.2 Susceptibility of *E. coli* to 20 strains ($\times 10^8$)

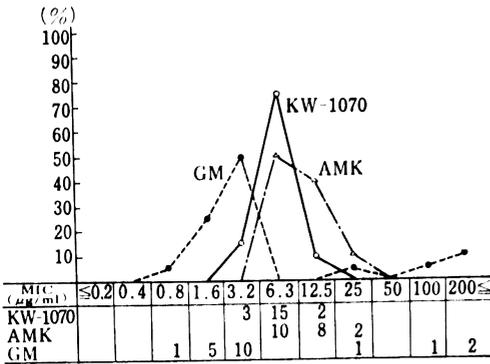


Fig.3 Susceptibility of *E. coli* to 20 strains ($\times 10^6$)

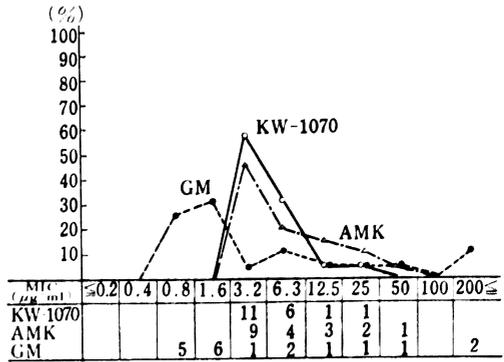


Fig.4 Susceptibility of *Klebsiella* to 19 strains ($\times 10^8$)

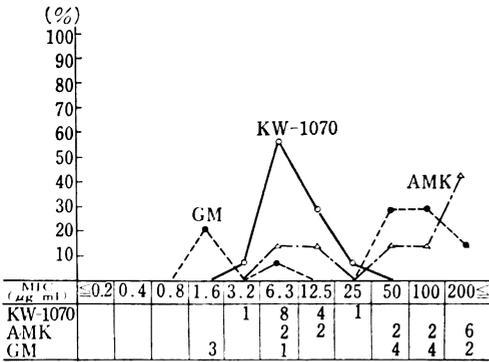


Fig.5 Susceptibility of *Klebsiella* to 19 strains ($\times 10^6$)

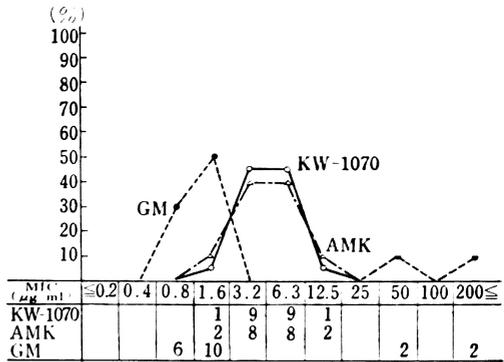


Fig.6 Susceptibility of *S. marcescens* to 14 strains ($\times 10^8$)

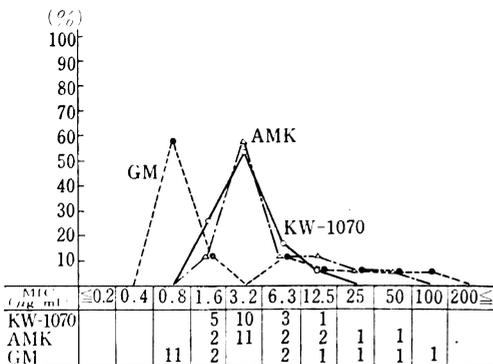
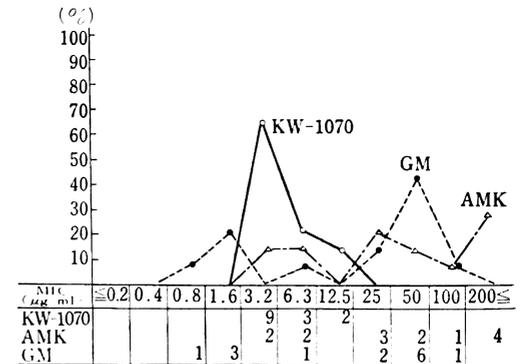


Fig.7 Susceptibility of *S. marcescens* to 14 strains ($\times 10^6$)

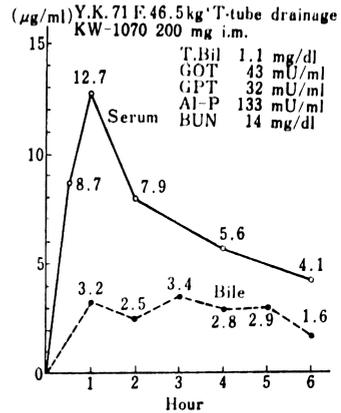


Klebsiella 19 株では、 10^8 cells/ml 接種で KW-1070 は AMK とほぼ同様な MIC を示し $3.2 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、GM では $0.8 \sim \geq 200 \mu\text{g/ml}$ と耐性菌を認めた (Fig. 4)。 10^8 cells/ml でも同様に KW-1070 は AMK とほぼ同様に $1.6 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し GM ではピークは $0.8 \mu\text{g/ml}$ にあるものの、高度耐性菌を認めた (Fig. 5)。

S. marcescens 14 株では、 10^8 cells/ml 接種で KW-1070 は $3.2 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC のピークは $6.3 \mu\text{g/ml}$ と良好であったが、AMK, GM では、いずれも $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株が多くを占めていた (Fig. 6)。 10^8 cells/ml 接種でも同様に KW-1070 は $3.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し MIC のピークは $3.2 \mu\text{g/ml}$ と良い抗菌力を示し、AMK, GM のような耐性菌を認めなかった (Fig. 7)。

2) 胆汁中移行: 胆石症術後の T-チューブドレナージの症例に本剤 200 mg を筋注投与した。肝機能検査上総ビリルビン値 1.1 mg/dl , GOT 43 mU/ml , Al-P 133 mU/ml , また BUN 14 mg/dl とほぼ正常値に近い値を示していた。本剤投与後の血中濃度は 30 分で $8.7 \mu\text{g/ml}$, 1 時間にピーク値の $12.7 \mu\text{g/ml}$, 以後暫減し、6 時間で $4.1 \mu\text{g/ml}$ を示した。胆汁中濃度は 0~1 時間で $3.2 \mu\text{g/ml}$ を示し、2~3 時間で $3.4 \mu\text{g/ml}$ とピーク値を示し、5~6 時間では $1.6 \mu\text{g/ml}$ を示した。6 時間までの胆汁中回収率は 0.22% であった (Fig. 8)。血中レベ

Fig. 8 Serum and bile levels of KW-1070



ルと比べ胆汁中濃度は、 $1/3 \sim 1/2$ と低く、本剤も他のアミノ配糖体系抗生剤と同様に低い胆汁中移行を示した。

3) 臨床使用成績: 3 例の外科的感染症に KW-1070 を使用した。症例 1 は、腓損傷術後の腹腔、後腹膜膿瘍で、後腹膜膿瘍に対して切開を併用したが、膿汁よりブドウ糖非酸酵菌 (GM \equiv , AMK \equiv) と *S. epidermidis* を検出した。本剤投与により解熱、膿汁分泌の減少、白血球数の減少などを認め有効と判定した。症例 2 は、腸瘻閉鎖術後の創感染で、他剤使用中に *P. aeruginosa* (GM \equiv , AMK \equiv) に菌交代したため、既に局所々見はかなり改善していたが本剤を使用したところ、創部は閉鎖し

Table 1 Clinical result of KW-1070

Case No.	Age, Sex B.W. (kg)	Diagnosis	Organism	Sensitivity		Route	Daily dose (mg × time)	Duration (days)	Total dose (mg)	Effect	Side effect	Remarks
				GM	AMK							
1	35, M 47.5	Retroperitoneal abscess after pancreatic trauma	NF-GNR <i>S. epidermidis</i>	++	++	I.M.	200 × 2	12	4,800	Good	-	Incision
2	50, F 53	Infected wound	<i>P. aeruginosa</i>	++	++	I.M.	200 × 2	5	2,000	Good	-	-
3	60, F 68	Residual abscess	<i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	++ ++	++ ++	I.M.	200 × 2	12	4,800	Poor	-	-

Table 2 Laboratory findings before and after KW-1070 treatment

Case No.	WBC (/mm ³)		RBC (×10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		GOT (mU/ml)		Al-P (mU/ml)		BUN (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	31,400	14,300	427	391	13.1	11.7	39.8	35.8	72	45	219	147	9	10
2	4,300	5,500	351	391	10.5	11.6	31.5	35.2	26	25	28	34	11	7
3	8,900	12,500	358	330	10.8	9.7	32.2	29.0	62	32	56	32	14	16

B: Before, A: After

投与5日目で治癒し菌も消失したので有効とした。症例3は腹部外傷術後の腹腔遺残膿瘍の症例で、先に他剤にて症状は一時軽快するも再び発熱が続くため本剤を投与した。ドレーンより *E. cloacae* (GM卅, AMK卅), *P. aeruginosa* (GM卅, AMK卅) を検出したが、本剤投与後も発熱は続き CRP 値も悪化傾向にあったため無効と判定した (Table 1)。

副作用にかんしては、自覚的に特に認めず、臨床検査値の変動も、特に本剤によると思われるものは認めなかった (Table 2)。

III. 考 察

KW-1070 はその特徴ある構造式よりアミノ配糖体系抗生剤の不活化酵素に対して安定であることが特徴であると考えられるが、今回検討した *E. coli*, *Klebsiella* に対しても、既に教室症例より GM 耐性菌が出現してきているが、これらに対してもほぼ安定した抗菌力を示し、AMK とほぼ同等と考えられた。しかしピーク値の MIC にかんしては GM よりやや高い傾向にあり、その投与量は GM よりやや多くを必要とすると考えられた。*S. marcescens* にかんしては他の菌種と異なり、GM, AMK に耐性菌が多いのに反し、本剤は安定した良好な抗菌力を示しており、本剤の特徴とも考えられた。なお、本剤は他のアミノ配糖体系抗生剤、特に AMK と同様な抗菌スペクトラムを有しているものの、*P. aeruginosa* に対してはあまり優れた抗菌力を示さないと報告されている^{1,5)}。

胆汁中移行に関しては、GM, DKB⁶⁾, tobramycin (TOB) など、他のアミノ配糖体系抗生剤と同様に KW-1070 も筋注投与により得られた血中濃度と比べ胆汁中濃度は低値を示し、胆汁中移行は低濃度群⁷⁾と考えられる。本剤の排泄は主に尿中よりと報告されている。

本剤の臨床使用成績についてみると、3症例はいずれも術後感染例であり、既に何らかの抗生剤が投与されていたが、臨床効果は有効2例、無効1例とまずまずと考

えられた。投与量としては、本剤の MIC より考えて1回 200mg 1日2回でほぼ充分と考えられた。

副作用にかんしては、今回のわれわれの検討では何ら認めなかったが、今までの他施設の報告¹⁾においても特に問題となるべき重篤なものは認めておらず、ほぼ本剤は安全な薬剤と考えてよいと思われる。

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) 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. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 17: 138~143, 1980
- 3) SAITO, A.; Y. UEDA & M. AKIYOSHI: Experimental studies on the ototoxicity and nephrotoxicity of fortimicin A. *Current chemotherapy and infectious disease. Proceedings of the 11th ICC and the 19th ICAAC.* 401~403 American Society for Microbiology. Washington, D. C., 1980
- 4) MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。 *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 5) GIROLAMT, 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
- 6) 柴田清人, 伊藤忠夫, 藤井修照, 品川長夫, 村松泰, 鈴木芳太郎: 外科領域における 3',4'-Dideoxykanamycin B (DKB) の基礎的ならびに臨床的検討。 *Chemotherapy* 22 (5), 876~883 1974
- 7) 由良二郎, 土井孝司, 水野 章, 鈴木一也, 品川長夫, 柴田清人: 肝, 胆道外科とその感染症。 *日本医事新報* 2782: 8~14, 1977

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF
KW-1070 IN THE SURGICAL FIELD

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, SHU ISHIKAWA,
TETSURO TAKAOKA and YOSHIKI HAYAKAWA

The First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School

KIYOHITO SHIBATA
Nagoya City University

Fundamental and clinical studies of KW-1070 were performed and following results were obtained.

1) Antibacterial activity

The *in vitro* antimicrobial activity of KW-1070 was compared with gentamicin and amikacin against 53 strains of *E. coli*, *Klebsiella* and *Serratia marcescens*. Against *E. coli* and *Klebsiella* KW-1070 and amikacin had comparable levels of antimicrobial activity, generally slightly less than that of gentamicin.

But against *Serratia marcescens* KW-1070 had the most significant activity among drugs.

2) Excretion of KW-1070 in bile

The excretion of KW-1070 in bile was examined on the patient with cholelithiasis. The peak biliary level 3.4 $\mu\text{g/ml}$ was obtained by the intramuscular injection with 200mg of KW-1070. Biliary level of KW-1070 was as low as other aminoglycosides.

3) Clinical results

KW-1070 was administered to 3 patients with surgical infections and the clinical results were good in 2 cases and poor in one. No side effects could be found.