

KW-1070 の外科領域感染症における使用成績

山本 泰寛・井原 隆昭・原田 敏郎・志村 秀彦

福岡大学医学部第一外科教室

新しいアミノ配糖体系抗生剤である KW-1070 (fortimicin) は、グラム陽性菌に対して GM, AMK, DKB, と同程度の抗菌力を有す。グラム陰性菌においても他のアミノ配糖体系抗生剤と同様の抗菌力を有し、特に耐性 *E. coli*, *Proteus*, *Serratia* に対して優れた抗菌力を有する広範スペクトルな抗生剤である。また腎障害、聴器障害が少なく、毒性が少ないという特性を有する。そこで、われわれはこの基礎データにより、外科術後感染症の 7 症例に使用し次の結果を得たのでここに報告する。

症例の基礎疾患は結腸直腸癌 5 例と糖尿病を合併せる褥瘡 1 例と術後腹壁ヘルニア 1 例の 7 症例で感染症は創感染の 6 例と膿瘍 1 例でうち創感染 2 例は無効で有効 5 例であった。これらの症例には KW-1070 を 1 日 200 mg を 2 回筋注で投与し 5~23 日間投与した。この 7 症例の有効率は 71.4 % であり、無効例は宿主側の条件が非常に重篤であった。細菌学的効果は *E. coli* 3 株, *Proteus* 属 2 株, *Pseudomonas aeruginosa* 2 株, *Edwardsiella tarda* 1 株, *Bacteroides fragilis* 2 株, *Staphylococcus epidermidis* 1 株の 6 種 11 株を検出し、うち *B. fragilis* 1 株と *P. mirabilis* 1 株と *Ps. aeruginosa* 1 株に無効であった。

副作用としては、皮疹様アレルギー反応および腎障害、聴器障害は特に経験しなかった。基礎疾患が重篤だという事実、重症感染症に使用したことから考えると外科術後感染症にも有用性がありほぼ満足する結果を得た。

KW-1070 は *Micromonospora olivoasterospora* により産生される¹⁾。化学構造上 pseudo-disaccharide という新規な構造式を持っている²⁾。

本剤はグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し^{3,4)}、広範囲の抗菌スペクトルを示すが、*Ps. aeruginosa* に対する抗菌力はやや弱い。作用は殺菌的である。

本剤の特徴の一つは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⁴⁾。したがって GM, AMK, DKB などと交叉耐性がなく、これらの薬剤に耐性を示す諸菌種にも感受性をよく示し、それに伴う臨床成績の効果も期待されると考えられる⁵⁾。

吸収・排泄などの体内動態は、他のアミノ配糖体系抗生剤と同様であり、本剤は代謝されることなく尿中に排泄される⁵⁾。

腎毒性は AMK より軽度であり⁶⁾、また聴器障害も他のアミノ配糖体系抗生剤の中では最も弱く、RSM と同等もしくはやや軽度であり⁶⁾、これらは本剤の特徴の一つである。

以上の細菌学的特徴と毒性試験の特徴から臨床的效果が期待されることより、われわれは外科領域の術後感染症々例について本剤を使用し、その有用性について二三の知見を得たのでここに報告する。

I. 臨床成績

1) 対象および投与方法 (Table 1)

対象は当科に入院加療を行なった大腸直腸疾患 5 例と軟部組織疾患 2 例の計 7 例であった。大腸直腸疾患はいずれも悪性腫瘍症例であり、軟部組織疾患も糖尿病と再々手術という重篤な基礎疾患を有する症例で、その術後の感染症は創感染症 6 例と膿瘍 1 例の 7 例であった。

投与方法は KW-1070 を 1 日 200 mg を 2 回筋注で 5~23 日間投与した。その投与の期間中は他の抗生剤の投与は行なわなかった。

2) 効果判定基準

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070

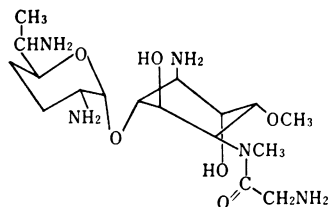
C₁₇H₃₅N₅O₆ (M.W. 405.49)

Table 1 Clinical results of KW-1070

No.	Age Case Sex	Primary disease (Infectious disease)	Isolated organism	Sensitivity				Administration		Clinical course	Effectiveness	Side effect
				GM	DKB	ABPC	CEZ	Dose (mg)	Days			
1	61 Z.T. M	Cancer of the colon (Wound infection)	<i>P. morganii</i>	+	+	-	-	200mg × 2	5	Pus → Fever → → <i>Micrococcus</i>	Poor	(-)
2	47 Y.T. M	Rectal cancer (Wound infection)	<i>St. epidermidis</i> <i>B. fragilis</i>	-		-	++	200mg × 2	11	Pus → Pain ↑ Fever ↑ → { <i>E. coli</i> → <i>B. fragilis</i>	Poor	(-)
3	80 H.S. M	Rectal cancer (Wound infection)	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	++	++	-	++	200mg × 2	7	Redness ↓ Pus ↓ Pain ↓	Good	(-)
4	83 T.N. M	Decubitus with D. M. (Infectious decubitus)	<i>P. aeruginosa</i>	+	+	-	-	200mg × 2	23	Redness ↓ Pus ↓ Bac. → (-)	Good	(-)
5	59 S.Y. F	Rectal cancer (Wound infection)	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>B. fragilis</i>	++	+	-	++	200mg × 2	7	Redness ↓ Pain ↓ Pus → → <i>P. mirabilis</i>	Good	(-)
6	53 M.Y. F	Hernia of the abdominal wall (Wound infection)	<i>E. coli</i>	+	-			200mg × 2	5	Redness ↓ BAC. → (-) Pus → (-) Swelling ↓ Pain ↓ Fever ↓	Good	(-)
7	55 S.M. F	Cancer of the rectum (Abscess of dead space)	<i>P. aeruginosa</i>	-	-			200mg × 2	7	Redness ↓ Fever ↓ Pus → BAC. → (++) Pain ↓	Good	(-)

Table 2 Clinical response of KW-1070

Infectious disease	No. of cases	Good	Poor
Wound infection	6	4	2
Abscess	1	1	0
Total	7	5 (71.4%)	2 (28.6%)

効果判定は下記の基準によった。

著効：自覚的所見の消失，他覚的所見の正常化，推定起炎菌の陰性化が5日以内に認められた場合。

有効：上記3項目中2項目が改善され，それに5日以上を要した場合。

やや有効：上記3項目中1項目に改善が認められた場合。

無効：いずれも改善がみられず，むしろ増悪した場合。

3) 臨床効果 (Table 2)

創感染6例中4例，膿瘍1例中1例に有効であり有効5例，無効2例の有効率71.4%であった。無効症例の創感染の2例は基礎疾患が悪性腫瘍症例の術後感染症という重篤な感染症であった。

細菌学的効果は，*E. coli* 3株，*Proteus* 属2株，*Ps. aeruginosa* 2株，*E. tard* 1株，*B. fragilis* 2株，*St. epidermidis* 1株の6種11株を検出したが，投与後に

Table 3 Bacterial response of KW-1070

Isolated organism	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	3	3	0
<i>Proteus</i> sp.	2	1	1
<i>Ps. aeruginosa</i>	2	1	1
<i>E. tard</i>	1	1	0
<i>B. fragilis</i>	2	1	1
<i>St. epidermidis</i>	1	1	0

Table 4 Laboratory findings

No. of cases	WBC		GOT		GPT		Creat.		BUN	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	13000	5300	22	22	24	12	1.3	1.2	34	14
2	10100	8100	18	9	11	6	1.1	1.2	9	6
3	5600	8600	19	22	7	12	1.2	1.2	17	16
4	7600	8200	37	47	32	41	1.2	1.5	11	11
5	10400	6000	15	14	9	10	0.7	0.7	12	12
6	5200	5600	22	15	22	8	1.0	0.8	10	13
7	5100	5400	50	23	63	22	0.7	0.8	9	11

B : Before, A : After

P. mirabilis 1株，*Ps. aeruginosa* 1株，*B. fragilis* 1株が存続して検出したが，他は除菌された (Table 3)。

4) 副作用 (Table 4)

全例に基礎疾患に重篤なものをもっていたにもかかわらず，特にアレルギー様反応や自覚的聴力障害などを訴えず，また症例4の23日間の長期使用例にもかかわらず，BUN, Creatinine の上昇やGOT, GPT の上昇も認めなかったし，他の症例においてもすべて特に検査値において異常上昇を認めた症例を経験しなかった。

II. 考 案

われわれは新しいアミノ配糖体系抗生剤である KW-1070 の臨床的效果について検討した。

われわれは基礎疾患に重篤なものをもった重篤な外科領域感染症，すなわち大腸直腸疾患5例と軟部組織疾患2例の7例でその感染症は創感染6例，膿瘍1例で KW-1070 を1日200mg を2回筋注にて5~23日間投与した。

われわれの臨床効果判定基準によると基礎疾患に重篤なるものをもった重症感染症に使用したにもかかわらず有効5例，無効2例の有効率71.4%であった。

また細菌学的には *E. coli*, *Proteus* 属, *Ps. aeruginosa*, *E. tard*, *B. fragilis*, *St. epidermidis* の6種11株を検出した。投与後に *P. mirabilis*, *Ps. aeruginosa*, *B. fragilis* の各1株が存続したが，他はすべて除菌された。

また副作用も特に経験せず，アレルギー様反応も聴力障害も経験しなかったし，23日間という長期投与症例においても BUN, Creatinine, GOT, GPT などの検査値の異常上昇を認めず，また他の症例においても特に検査値に異常上昇を示さなかった。以上のことより外科領域感染症に対する KW-1070 の有用性を認め，KW-1070 の使用経験からはば満足すべき結果を得た。

文 献

- 1) 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
- 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) 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
- 4) 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 antibiotics. Antimicrob. Agents & Chemoth. 17 : 138~143, 1980
- 5) 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
- 6) 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

CLINICAL STUDIES OF KW-1070 IN THE FIELD OF SURGERY

YASUHIRO YAMAMOTO, TAKAAKI IHARA, TOSHIRO

HARADA and HIDEHIKO SHIMURA

The First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University

KW-1070 is a new aminoglycoside antibiotic showing antimicrobial activity almost equal to GM, AMK and DKB against gram positive cocci. It has a broad antimicrobial spectrum and good antimicrobial activity against gram negative bacilli similar to other aminoglycosides. It exhibits excellent activity against *E. coli*, *Proteus*, and *Serratia* resistant to other drugs. Another feature of KW-1070 is its low nephrotoxicity and ototoxicity compared with current aminoglycosides.

With these fundamental data as a base, KW-1070 was investigated in 7 cases of postoperative infection, and the following results were obtained.

All 7 cases showed primary diseases: 5 cases of rectal or colono cancer, 1 case of decubitus with diabetes mellitus, and 1 case of hernia of abdominal wall. Seven cases of infectious disease included 6 cases of wound infection and 1 abscess. Among 7 cases of infectious diseases, treatment was good in 5 cases, and poor in 2 cases.

KW-1070 was administered by intramuscular injections of 200mg twice a day in all cases for 5 to 23 days. The effective rate was 71.4% (5/7). In 2 cases showing no response to KW-1070, the original condition of the patient was extremely severe.

Bacteriological investigation was performed in 7 cases. Of 7 cases, 6 species including 11 strains (*E. coli* 3, *Proteus* spp. 2, *Ps. aeruginosa* 2, *Edwardsiella tarda* 1, *Bacteroides fragilis* 2, *St. epidermidis* 1) were isolated. Among 11 strains, 1 strain of *Bacteroides fragilis*, 1 strain of *Proteus mirabilis* and 1 strain of *Ps. aeruginosa* showed no response to KW-1070.

No adverse reactions, such as allergy, renal disturbance or hearing disturbance were observed. Considering the fact that primary diseases of 7 cases were severe, and that all cases were severe infection, KW-1070 proved its usefulness in treating postoperative infection.