耳鼻咽喉科領域における KW-1070 (Fortimicin) にかんする基礎的ならびに臨床的研究

岩沢武彦
札幌逓信病院耳鼻咽喉科

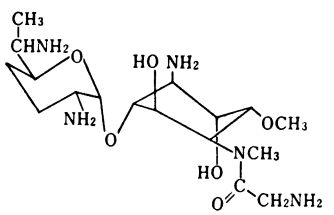
新 aminoglycoside (AGs) 系抗生物質 KW-1070 の抗菌力は，標準菌株でグラム陽性，陰性菌に強い抗菌力を有する broad spectrum antibiotic である。KW-1070 は，耳漏分離の coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に ≦0.2～12.5 μg/ml の範囲内に MIC が分布し，0.78 μg/ml に MIC の peak が認められた。病巣分離の *P. mirabilis* 23 株，*E. coli* 34 株，*K. pneumoniae* 21 株などは 0.78～12.5 μg/ml に感受性分布がみられ，その MIC の peak は 3.13 μg/ml であった。また，*P. aeruginosa* 60 株は 0.78～≧100 μg/ml に MIC が分布し，25 μg/ml に MIC の peak が認められた。KW-1070 200 mg 筋注後の血中濃度は，1 時間後に 12.1 μg/ml と peak に達し，2 時間後に 7.3 μg/ml と減少し始め，6 時間後には 1.5 μg/ml の血中活性値をえた。KW-1070 200 mg 筋注後のヒトロ蓋扁桃（6 例）に 1.2 μg/g（血中濃度 13.9 μg/ml），上顎洞粘膜（4 例）に 0.8 μg/g（血中濃度 13.0 μg/ml）の移行がみられた。耳鼻咽喉科領域の代表的な急性感染症 39 例に対する KW-1070 筋注療法の臨床効果は，著効 27 例，有効 9 例，やや有効 1 例および無効 2 例となり，その有効率は著効，有効例を合算すると 36 例 92.3% の好成績がえられ，とくに聴力障害を含めて臨床的に副作用の発現は認められなかった。また，KW-1070 筋注療法の臨床治療効果と病巣分離菌の MIC 値とは，おおむね相関関係がみられた。

耳鼻咽喉科領域における細菌感染症に対する化学療法は，種々の抗菌性物質の開発が進歩し，広汎な臨床応用に伴い，かなり耐性菌の出現や菌交代がめだち始めてきたが，とりわけ化学療法剤は PCs 系，CEPs 系および AGs 系抗生物質およびその他の合成抗菌剤など新規の開発により，臨床的に高い抗菌治療効果がのぞめるようになってきた。

KW-1070 (fortimicin) は，本邦で発見され開発中の，*Micromonospora olivoasterospora* により産生される新規の AGs 系抗生物質である。

KW-1070 は，他の AGs 系抗生物質同様に broad spectrum であるが，とりわけ *P. inconstans*, *S. marcescens* などのグラム陰性桿菌や多剤耐性 *S. aureus* およびグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を有し，GM, DKB, AMK などと交叉耐性を示さず，また腎毒性および聴器障害なども他の AGs 系抗生物質に比べて低いことが大きな特徴としてあげられている[1]。

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070



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

KW-1070 の物理化学的性状は，白色もしくは淡黄白色の粉末または結晶性粉末で無臭であり，水に易溶，メタノールに難溶，エタノール，エーテル，クロロホルムにはほとんど不溶，かつ吸湿性である。KW-1070 の化学構造式は，Fig. 1 に示したとおり，その化学構造上に pseudo-disaccharide という新規の構造式を有する。KW-1070 の分子式は，$C_{17}H_{35}N_5O_6$ で表示され，また分子量は 405.49 と算定されている。

著者は，今回新 AGs 系抗生物質 KW-1070 にかんして，その試験管内抗菌力，血中濃度および臓器組織内濃度などの基礎的検討を行なうとともに，耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症に対して臨床応用を行ない，すぐれた結果がえられたので，その成績の概要を報告する。

I. 試験管内抗菌力

i) 実験方法：KW-1070 の試験管内抗菌力の測定は，日本化学療法学会 MIC 小委員会の指示基準にしたがい，寒天平板希釈法により，被検菌の最小発育阻止濃度 Minimum inhibitory concentration (MIC) を調べた。すなわち，抗菌力試験培地は，Heart infusion agar (栄研) を使用し，培地接種菌は Trypto-soy broth (栄

研）で 37°C で 18 時間培養を行なった。培地接種菌量は，グラム陽性菌の場合は，10^6cells/ml，グラム陰性菌は 10^8cells/ml を前記培地に画線塗抹し，37°C で24時間孵卵器内で培養後，培地上における菌集落発生の有無を肉眼的観察により判定を行ない，その接種菌の MIC 値を測定した。KW-1070 を初めとする被検薬剤は，最高濃度を 100 μg/ml とし，以下順次2倍通減希釈により最低希釈濃度を 0.2 μg/ml とした薬剤の希釈系列を作製した。

抗菌力試験に使用した被検菌株は，各研究機関から分与を受けた標準菌 29 株と化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株，病巣から分離した *P. mirabilis* 23 株，*E. coli* 47 株，*K. pneumoniae* 29 株および *P. aeruginosa* 60 株についてそれぞれ抗菌力を調べた。

ii） 実験成績：前記実験方法にしたがい抗菌力を測定した結果，各標準菌株の抗菌力試験の成績は，Table 1 に示したとおり，グラム陽性菌の *S. aureus* は 0.1～0.2 μg/ml の MIC で菌の発育が阻止されており，*S. pyogenes*，*S. pneumoniae* などは 3.13～6.25 μg/ml の MIC を示し，*B. subtilis* は 0.1～0.2 μg/ml，*M. luteus*，*C. diphtheriae* は 1.56～3.13 μg/ml の MIC であった。

Table 1 Antibacterial spectrum of aminoglycosides

A) Gram positive bacteria (MIC : μg/ml)

Test organisms	KW-1070	KW-1062	GM	AKM	RSM	TOB	AMK
S. aureus FDA 209 P JC-1	0.2	0.1	0.1	0.78	3.13	0.39	0.78
S. aureus TERAJIMA	0.2	0.1	0.1	0.78	3.13	0.78	1.56
S. aureus SMITH	0.1	0.1	0.1	0.78	6.25	0.78	0.78
S. aureus NEUMAN	0.2	0.2	0.1	0.78	3.13	1.56	
S. pyogenes Type II	6.25		0.1	1.56		6.25	
S. pyogenes COOK	3.13	6.25				12.5	25
S. pyogenes S-23	3.13	1.56	3.13		25	12.5	12.5
S. pyogenes DICK	6.25					6.25	6.25
S. pyogenes S-8	6.25	6.25	3.13		25	6.25	
S. pneumoniae Type III	6.25	12.5				12.5	25
B. subtilis PCI-219	0.2	0.2		0.2	0.2	0.2	0.39
B. sudtilis ATCC-6633	0.1	0.1				0.39	0.39
M. luteus PCI-1001	1.56	0.39	0.1	0.1	25	12.5	1.56
C. diphtheriae PW-8	3.13	0.2	0.78	3.13	1.56	0.78	1.56

Table 2 Antibacterial spectrum of aminoglycosides

B) Gram negative bacteria (MIC : μg/ml)

Test organisms	KW-1070	KW-1062	GM	AKM	RSM	TOB	AMK
E. coli NIHJ-JC-2	0.78	0.39	0.39	6.25	3.13	3.13	3.13
E. coli IAM-1253	1.56					6.25	3.13
E. coli 80750	3.13	0.39				3.13	3.13
P. mirabilis PR 4	6.25	1.56				3.13	6.25
P. vulgaris OX-19	1.56	0.78				1.56	3.13
P. vulgaris IAM-1025	1.56		0.78	12.5	3.13	3.13	3.13
K. pneumoniae Type 22	0.78	0.39				0.78	1.56
K. pneumoniae ST-101	0.78	0.39	0.2	1.56		0.78	
P. aeruginosa X-239	3.13	3.13				1.56	3.13
P. aeruginosa DENKEN	3.13					0.78	3.13
P. aeruginosa NCTC-1049	1.56	1.56	3.13	100	>100	1.56	
P. aeruginosa IAM-10027	1.56					0.78	1.56
A. aerogenes IAM-1102	0.39	0.39				0.39	0.39
S. typhi T-287	0.39	0.39				0.78	0.78
S. flexneri 2a	0.78	0.78				3.13	1.56

KW-1070 と他の AGs 系抗生物質と比較した場合，グラム陽性菌に対して AKM, RSM, TOB, AMK などより数段階抗菌力がすぐれており，GM, KW-1062 などとほとんど同程度の抗菌力を有していた。また，KW-1070 のグラム陰性菌に対する抗菌スペクトルは，Table 2 に示したとおり，*E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* および *K. pneumoniae* などは，0.78～6.25 μg/ml の範囲内の MIC であった。*P. aeruginosa* は 1.56～3.13 μg/ml の比較的低い MIC で菌の発育が阻止されており，*A. aerogenes*, *S. typhi* や *S. flexneri* などは 0.39～0.78 μg/ml の MIC であった。KW-1070 は，グラム陰性菌に対して KW-1062, GM, AKM, RSM, TOB および AMK と同程度ないしは 1 段階程度抗菌力がすぐれていた。すなわち，KW-1070 は，グラム陽性，陰性菌に対して強い抗菌力を有する broad spectrum の AGs 系抗生物質であった。

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対する KW-1070 の抗菌力は，Table 3 に示したとおり，≦0.2～12.5 μg/ml の範囲内に感受性が分布しており，とくに 0.39～1.56 μg/ml に MIC の集中化がみられ，0.78 μg/ml に MIC の peak が認められた。しかし，KW-1070 は，25 μg/ml 以上

Table 3 Comparison of antibacterial activity of KW-1070 with that of other aminoglycosides against coagulase positive *S. aureus* (80 strains)

Drugs	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
	≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
KW-1070	8	20	22	18	8	3	1			
KM	3	2	4	20	13	11	1	2		24
SM	3	1	5	7	17	3	1	2		41
FRM	19	9	16	8			1	17	2	8
GM	38	11	17	2	5	2	3	1		1
AKM	9	7	8	21	17	1	1	1	1	14
RSM			2	13	17	19	13	6	5	5
LVDM			6	4	22	19	16	4	5	4
DKB	24	24	28	4						
TOB	19	22	32	5	2					
AMK		3	7	13	17	16	16	6	2	
KW-1062	21	23	18	11	5	2				

Table 4 Comparison of antibacterial activity of KW-1070 with that of other antibiotics against coagulase positive *S. aureus* (80 strains)

Drugs	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
	≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
KW-1070	8	20	22	18	8	3	1			
PCG	11	6	5	5	8	10	2	9	10	14
ABPC	7	5	8	9	12	8	7	12	7	5
EM	21	3	6	1	1		1		2	45
OL	5	4	13	8	4	2	2	8	5	29
LM	1		4	29	13	1			1	31
SPM					9	22	8	3	2	36
JM	5	2	8	19	17		2	8	6	13
LCM	4	3	15	17	3	4	2	1	1	30
TC	3	9	4	6	3	3	5	1		46
OTC	4	5	6	6	9	1	1			48
CP					3	8	27	8	9	25
CEX	3	3	4	12	17	25	11			5
CER	40	8	9	5	2	8	1	2	1	4

の高度耐性株はみられなかった。KW-1070 と他の AGs 系抗生物質との抗菌力の比較は，DKB, TOB, KW-1062 などとほとんど同等の抗菌力であり，他の AGs 系抗生物質より coagulase 陽性ブドウ球菌に対しては感受性がまさっていた。また，KW-1070 と AGs 以外の既知抗生物質との抗菌力の比較は，Table 4 に示したとおり，CER を除く他の抗生物質より該菌に対して抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *P. mirabilis* 23 株に対する KW-1070 の抗菌力は，Table 5 に示したとおり，0.78～12.5 μg/ml の範囲内に感受性分布がみられ，その MIC の peak は 3.13 μg/ml に認められた。KW-1070 と他の AGs 系

Table 5 Comparison of antibacterial activity of KW-1070 with that of other aminoglycosides against *P. mirabilis*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
		≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
KW-1070	23			4	6	10	2	1			
AKM	10										10
RSM	20					4	5	3	5	3	
GM	22			7	7	4	2		1		1
LVDM	20						1	7	4		8
DKB	23		1	2	11	6	3				
TOB	22			2	5	8	4	3			
AMK	19			3	3	9	2	2			
KW-1062	23			1	7	9	4	2			

Table 6 Comparison of antibacterial activity of KW-1070 with that of other aminoglycosides against *E. coli*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
		≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
KW-1070	34			2	2	15	9	8			
AKM	7			1	4		1				1
RSM	36						11	13	8		4
GM	43		9	15	14	5					
LVDM	47				4	7	20	7	7		2
DKB	22		3	1	6	10	1		1		
TOB	27			5	13	8	1				
AMK	27		9	14	2	2					
KW-1062	34			4	12	9	6	3			

Table 7 Comparison of antibacterial activity of KW-1070 with that of other aminoglycosides against *K. pneumoniae*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
		≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
KW-1070	21			2	3	8	6	2			
AKM	2						2				
RSM	16				1	8	3	2	1		1
GM	17	6		7	4						
LVDM	29				2	2	15	6			4
DKB	10			1	9						
TOB	13		4	5	2	2					
AMK	9		5	2	1	1					
KW-1062	21		2	8	6	3	2				

Table 8 Comparison of antibacterial activity of KW-1070 with that of other antibiotics against *P. aeruginosa* (60 strains)

Drugs	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
	≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
KW-1070			1	4	2	7	12	18	12	4
SBPC*						1	2	12	15	7
CBPC							2	3	21	34
KSM							1	1	2	56
LVDM						2	1	8	17	32
CL						5	17	18	7	13
PL-B			2	9	23	14	2		3	7
GM	2	5	2	14	17	6	6	6	1	1
DKB		8	12	22	8	10				
TOB		4	19	16	12	6	2	1		
AMK*			3	5	14	7	2	2		
KW-1062		2	6	10	18	11	9	3	1	

• SBPC : 37 strains, AMK : 33 strains

抗生物質との抗菌力の比較では，おおむね GM, DKB, TOB, AMK および KW-1062 と同等の抗菌力を有しており，AKM, RSM, LVDM などより感受性がまさっていた。

病巣分離の *E. coli* 34 株に対する KW-1070 の抗菌力の比較では，Table 6 に示したとおり，0.78～12.5 μg/ml の範囲内に感受性分布がみられ，その MIC の peak は 3.13 μg/ml に認められた。KW-1070 と他の AGs 系抗生物質との抗菌力の比較では，GM, DKB, TOB, AMK および KW-1062 と同等の抗菌力を有し，AKM, RSM, LVDM などより感受性がすぐれていた。

病巣分離の *K. pneumoniae* 21 株に対する KW-1070 の抗菌力は，Table 7 に示したとおり，0.78～12.5 μg/ml の範囲内に感受性分布がみられ，その MIC の peak は 3.13 μg/ml に認められた。KW-1070 と他の AGs 系抗生物質との抗菌力の比較では，GM より数段階，また TOB, AMK, KW-1062 より1段階程度劣っていたが，他の AGs 系抗生物質とは抗菌力が同等もしくはすぐれていた。

病巣分離の *P. aeruginosa* 60 株に対する KW-1070 の抗菌力は，Table 8 に示したとおり，0.78～≧100 μg/ml の比較的広範囲にわたり感受性分布がみられ，とくに 6.25～50 μg/ml に MIC が集中しており，その MIC の peak は 25 μg/ml に認められた。KW-1070 と他の一連の抗緑膿菌性抗生物質との抗菌力の比較では，Table 8 に示したとおり，GM, DKB, TOB, AMK および KW-1062 より数段階抗菌力が劣っていたが，SBPC, CBPC, KSM, LVDM, CL, PL-B などより抗菌力がまさっていた。

II. 血中濃度

i) 実験方法：KW-1070 の血中濃度の測定は，volunteer の健康成人（肝，腎機能正常）3例について 200 mg 筋注 30 分後，1時間，2時間，4時間および6時間ごとに肘静脈から採血し，その分離血清について *B. subtilis* ATCC 6633 株を標示菌とし，mycin assay agar を double layer とした薄層カップ法で血中活性値を測定した。なお，KW-1070 と AMK 200 mg 筋注時における血中濃度の比較検討を行なった。KW-1070 および AMK の血中濃度の標準曲線は，本剤の標準品を phosphate buffer (pH 7.8) で希釈した薬剤の希釈系列を作製し，100 μg/ml を最高濃度とし，以下2倍逓

Table 9 Serum concentration of KW-1070 in normal adults (200 mg, i.m.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration (μg/ml) 1/2	1	2	4	6(hr.)
1	M.A.	16	F.	38	10.2	11.8	7.8	3.2	1.6
2	J.K.	19	M.	48	9.8	12.0	7.2	3.0	1.5
3	K.M.	18	F.	42	10.8	12.4	6.8	2.8	1.4
Average					10.3	12.1	7.3	3.0	1.5

Table 10 Serum concentration of amikacin in normal adults (200 mg, i.m.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration (μg/ml) 1/2	1	2	4	6(hr.)
1	T.K.	32	M.	63.5	23	17	14	11	7
2	K.H.	46	F.	42	25	19	14	9.4	6
3	H.S.	20	M.	59.5	19	14	11	8	5
Average					22.3	16.7	13	9.5	6

Fig. 2 Serum concentration of KW-1070 in normal adults (200mg, i. m.)…the average of 3 cases

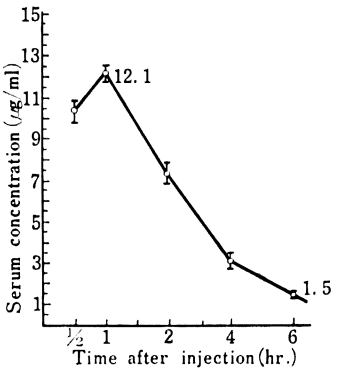


Fig. 3 Comparison of serum concentration of KW-1070 with that of amikacin in normal adults (200mg, i. m.)

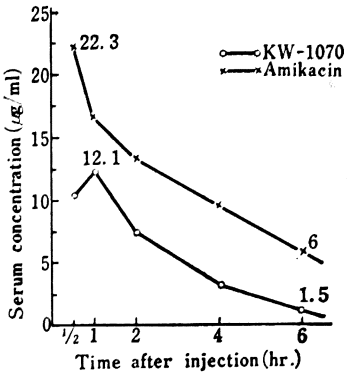


Table 11 Comparison of concentration of KW-1070 in serum with that in tissues

(one hour after intramuscular injection of KW-1070 200mg)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissue removed	Serum concentration (μg/ml)	Tissues concentration (μg/g)
1	N.M.	30	F.	58	Palatine tonsilla (L)	14.2	1.2
2	N.H.	30	F.	58	Palatine tonsilla (R)	14.2	1.4
3	M.S.	14	M.	41	Palatine tonsilla (L)	12.6	1.0
4	M.S.	14	M.	41	Palatine tonsilla (R)	12.6	1.2
5	E.K.	14	F.	34	Palatine tonsilla (L)	15.0	1.1
6	E.K.	14	F.	34	Palatine tonsilla (R)	15.0	1.2
Average						13.9	1.2
1	H.N.	29	M.	68	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	13.4	0.6
2	H.N.	29	M.	68	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	13.4	0.8
3	M.I.	16	M.	54	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	12.6	0.8
4	M.I.	16	M.	54	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	12.6	1.0
Average						13.0	0.8

減希釈を行ない薬剤の希釈系列を作製して KW-1070 の各薬剤濃度の菌の発育阻止帯長を測定して標準曲線をえた,

ii) 実験成績：KW-1070 筋注後の血中濃度の時間的推移は，前述の実験方法にしたがい測定した。その結果，KW-1070 200mg 筋注した場合，Table 9, Fig. 2 に示したとおり，3例平均値が筋注 30 分後に 10.3μg/ml と上昇し始め，1時間後に 12.1μg/ml と血中濃度の peak に達し，筋注2時間後に 7.3μg/ml と減少し始め，4時間後に 3.0μg/ml と低くなったが，なお筋注6時間後にも 1.5μg/ml の血中活性値を測定しえた。

また，AMK 200mg 筋注後の血中濃度は，Table 10 に示したとおり，筋注 30 分後に 22.3μg/ml と急激に上昇し peak となり，1時間後に 16.7μg/ml と減少し始め，筋注2時間後には 13μg/ml と低くなり，4時間後に 9.5μg/ml となり，筋注6時間後に 6μg/ml の血中活性値を測定しえた。

KW-1070 と AMK 200mg 筋注後の血中濃度の比較は，Fig. 3 に示したとおり，AMK が KW-1070 より血中活性値が高く，AMK の peak は 30 分後に速く達しており，KW-1070 は1時間後に peak となり，しかも血中活性値は AMK より低かった。

III. 臓器組織内濃度

i) 実験方法：KW-1070 の臓器組織内濃度の測定方法は，KW-1070 200mg 筋注1時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃6例と上顎洞粘膜4例の切除組織片の各1gを磨砕乳化させ，この組織乳化液を phosphate buffer (pH 7.8) で5倍希釈を行なった。本乳化液は,

Table 12 Diseases treated with KW-1070

Diagnosis \ Sex	Male	Female	Total
Acute purulent otitis media	3	2	5
Chronic purulent otitis media	3	2	5
Furuncle of the ear or nose	4	3	7
Acute maxillary sinusitis	1	1	2
Acute lacunar tonsillitis	10	8	18
Peritonsillar abscess	1	1	2
Total	22	17	39 cases

氷庫保存により 18 時間浸漬させ，その遠沈上清液を前記の血中濃度測定の場合に準じ，薄層カップ法により生物学的検定法で組織内活性値を測定した。

ii) 実験成績：KW-1070 200 mg 筋注後の臓器組織内移行濃度は，前記の実験方法にしたがい測定した結果，Table 11 に示したとおり，手術時に摘出したヒト口蓋扁桃6例平均値は 1.2 μg/g を測定し，そのさいの血清濃度は 13.9 μg/ml であった。また，上顎洞粘膜4例の組織内濃度は，0.8 μg/g の活性値を測定し，同時点における血清濃度は 13.0 μg/ml であった。

IV. 臨床使用成績

耳鼻咽喉科領域における感染症に対して新 AGs 系抗生物質 KW-1070 を使用して，その臨床使用成績を検討した。

1) 使用対象および方法：耳鼻咽喉科領域における代表的な急性および慢性感染症，すなわち，Table 12 に示したとおり，急性化膿性中耳炎5例，慢性化膿性中耳炎5例，耳・鼻癤7例，急性上顎洞炎2例，急性腺窩性扁桃炎 18 例および扁桃周囲膿瘍2例，総計 39 例（男22例，女 17 例）を KW-1070 筋注療法の使用対象とし

Table 13 Therapeutic results of KW-1070 (No. 1)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC (μg/ml)	Administration method: Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (g)	Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effect
1	Y.K.	39	M	Acute purulent otitis media	*S. aureus*	3.13	200	6	1.2	3	6	−	++
2	Y.M.	32	F	Acute purulent otitis media	*S. pneumoniae*	6.25	400	4	1.6	2	4	−	+++
3	T.Y.	35	M	Acute purulent otitis media	*P. aeruginosa*	6.25	400	4	1.6	2	4	−	+++
4	T.K.	44	F	Acute purulent otitis media	*H. influenzae*		400	4	1.6	2	4	−	+++
5	T.H.	24	M	Acute purulent otitis media	No growth		200	5	1.0	2	5	−	++
6	A.O.	47	M	Chronic purulent otitis media	*S. aureus*	6.25	400	8	3.2	4	8	−	+
7	S.K.	53	F	Chronic purulent otitis media	*P. inconstans*	1.56	400	8	3.2	3	8	−	++
8	S.S.	48	F	Chronic purulent otitis media	*P. mirabilis*	1.56	400	7	2.8	4	7	−	++
9	H.T.	54	M	Chronic purulent otitis media	*P. mirabilis* *Alcaligenes*	12.5	400	18	7.2	?	?	−	−
10	S.S.	50	M	Chronic purulent otitis media	*P. aeruginosa* *S. marcescens*	12.5 3.13	400	15	6.0	8	15	−	++
11	H.S.	20	F	Furuncle of the ear	*S. aureus*	1.56	200	5	1.0	2	5	−	+++
12	T.H.	31	M	Furuncle of the nose	*S. aureus*	1.56	400	3	1.2	2	3	−	+++
13	M.T.	53	M	Furuncle of the nose	*S. aureus*	0.78	400	4	1.6	2	4	−	+++
14	T.M.	59	M	Furuncle of the nose	*S. aureus*	3.13	400	6	2.4	3	3	−	++
15	K.H.	37	F	Furuncle of the nose	No growth		400	5	2.0	3	5	−	+++
16	M.G.	35	M	Furuncle of the nose	No culture		400	3	1.2	2	3	−	+++
17	S.S.	28	F	Furuncle of the nose	No culture		400	4	1.6	2	4	−	+++

た。

KW-1070の使用方法は，成人の場合，通常KW-1070を1日 200～400mg を 1～2 回筋注を行なった。なお，KW-1070 筋注療法にさいして，感染病巣局所からの膿汁または分泌物中から病原菌の分離同定を行ない，その分離菌の MIC を測定して臨床治療効果を検討する場合の参考資料とした。KW-1070 の臨床効果を検討する関係上，他の化学療法剤の併用はいっさい行なわなかった。

2) 治療効果の判定基準：KW-1070 筋注療法の判定基準は，一応，便宜的に著効，有効，やや有効および無効の4段階に区分判定した。すなわち，KW-1070 筋注5日以内に全身状態回復し，感染病巣の菌培養陰性化，局所の発赤，浮腫，腫脹あるいは排膿などが消失治癒したものを著効 Excellent(卅)，同様な状態が 10 日以内に消失治癒したものを有効 Good (廾)，KW-1070 筋注後 10 日以上治癒に日数を要したものをやや有効 Fair (+)，KW-1070 筋注療法開始後まったく症状の改善治癒傾向の認められなかったものを無効 Poor(－) と判定した。

3) 耳鼻咽喉科領域における急性および慢性感染症に対して，前記の使用条件にしたがい KW-1070 筋注療法を行ない，臨床治療効果を検討した結果，その治療成績は，Table 13, 14, 15 に示したとおりとなったが，以下各疾患別について詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎：本疾患5例に対して KW-1070 を1日 200～400mg を 1～2 回筋注療法を行なった結果，Table 13 に示したとおり，平均2日で耳痛軽快，耳漏停止，菌培養陰性化がみられ，耳内閉塞感，難聴，鼓膜の発赤は平均5日で消退治癒した。本症4例の耳漏中から *S. aureus* (MIC : 3.13 μg/ml), *S. pneumoniae* (MIC : 6.25 μg/ml), *P. aeruginosa* (MIC : 6.25 μg/ml) および *H. influenzae* の各1株を分離同定したが，1例は菌培養陰性であった。

本疾患5例に対する KW-1070 の臨床効果は，著効4例および有効1例の結果がえられた。

ii) 慢性化膿性中耳炎：本疾患5例に対して KW-1070 を1日 200mg を2回筋注を行なった結果，Table 13 に示したとおり，有効例では平均5日で耳内閉塞感軽快，耳漏が停止，菌培養陰性化をみた。治療平均9日で外耳道，鼓室内が乾燥し，鼓膜穿孔閉鎖，発赤が消退し治癒した。本症の耳漏中から単独感染が *S. aureus* (MIC : 6.25 μg/ml), *P. inconstans* (MIC : 1.56 μg/ml), *P. mirabilis* (MIC : 1.56 μg/ml) の各1株，混合感染が *P. mirabilis* (MIC : 12.5 μg/ml) と *Alcaligenes*, *P. aeruginosa* (MIC : 12.5 μg/ml) と *S. marcescens* (MIC : 3.13 μg/ml) の各2例を分離同定した。

本疾患5例に対する KW-1070 の治療効果は，有効4例および無効1例であった。

iii) 耳・鼻癌：本疾患7例に対して KW-1070 を1

Table 14 Therapeutic results of KW-1070 (No. 2)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC (μg/ml)	Administration method: Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (g)	Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effect
18	S.H.	26	M	Acute maxillary sinusitis	*Micrococcus*	6.25	200	12	2.4	6	12	－	+
19	A.N.	42	F	Acute maxillary sinusitis	No culture		400	10	4.0	4	10	－	廾
20	A.H.	58	M	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *Neisseria*	3.13	200	4	0.8	2	4	－	卅
21	Y.I.	32	M	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *Neisseria*	3.13	400	4	1.6	2	4	－	卅
22	A.Y.	36	F	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *Neisseria*	6.25	200	4	0.8	2	4	－	卅
23	K.F.	28	F	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *Neisseria*	3.13	400	5	2.0	3	5	－	卅
24	Y.K.	33	M	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *Neisseria*	6.25	400	6	2.4	3	6	－	廾
25	M.O.	44	M	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *Neisseria*	3.13	200	4	0.8	2	4	－	卅
26	T.N.	14	F	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *Neisseria*	12.5	400	8	3.2	?	?	－	－
27	T.I.	33	M	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *Neisseria*		400	3	1.2	2	3	－	卅
28	M.I.	24	F	Acute lacunar tonsillitis	*S. aureus* *S. pyogenes*	3.13 3.13	200	4	0.8	2	4	－	卅

Table 15 Therapeutic results of KW-1070 (No. 3)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC (μg/ml)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (g)				
29	K.F.	28	F	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *H. influenzae*	1.56	400	4	1.6	2	4	−	+++
30	T.F.	29	M	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *H. influenzae*	1.56	400	4	1.6	2	4	−	+++
31	K.N.	30	M	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *H. influenzae*	6.25 1.56	400	6	2.4	3	6	−	++
32	H.S.	29	M	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *H. influenzae*	12.5 1.56	400	5	2.0	2	5	−	+++
33	K.H.	27	M	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *H. influenzae*	3.13 0.78	400	3	1.2	2	3	−	+++
34	H.N.	31	F	Acute lacunar tonsillitis	*S. pyogenes* *Acinetobacter*		400	3	1.2	2	3	−	+++
35	H.Y.	23	F	Acute lacunar tonsillitis	*H. influenzae*	0.78	400	3	1.2	2	3	−	+++
36	N.A.	50	M	Acute lacunar tonsillitis	No culture		400	4	1.6	2	4	−	+++
37	K.K.	47	F	Acute lacunar tonsillitis	No culture		400	4	1.6	2	4	−	+++
38	T.W.	14	F	Peritonsillar abscess	*S. pyogenes* *H. influenzae*	1.56	400	5	2.0	3	5	−	+++
39	K.F.	27	M	Peritonsillar abscess	*Peptostreptococcus* *H. influenzae*	0.78	400	5	2.0	3	5	−	+++

日 200～400 mg を 1～2 回筋注療法を行なった結果，Table 13 に示したとおり，疼痛軽快，排膿停止，菌培養陰性化が平均 2 日でみられ，局所の発赤，腫脹は平均 4 日で消退し治癒した。本症の膿汁中から *S. aureus* (MIC : 0.78～3.13 μg/ml) 4 株を分離同定し，他 3 例は培養しえなかった。

本疾患 7 例に対する KW-1070 の治療効果は，著効 6 例および有効 1 例の結果がえられた。

iv) 急性上顎洞炎：本疾患 2 例に対して KW-1070 を 1 日 200～400 mg を 1～2 回筋注療法を行なった結果，Table 14 に示したとおり，頭痛，頬部疼痛，膿性鼻漏，鼻閉塞感などは平均 5 日で軽快消失し，鼻腔内清浄，固有鼻腔粘膜の浮腫，発赤が消失，X 線所見で上顎洞の瀰慢性陰影の消退改善に平均 11 日間を要した。中鼻道の膿汁中から *Micrococcus* (MIC : 6.25 μg/ml) を分離同定し，他 1 例は培養しえなかった。

本疾患 2 例に対する KW-1070 の治療効果は，有効 1 例およびやや有効 1 例の成績がえられた。

v) 急性腺窩性扁桃炎：本疾患 18 例に対して KW-1070 を 1 日 200～400 mg を 1～2 回筋注療法を行なった結果，Table 14, 15 に示したとおり，有効例では平均 2 日で解熱，咽頭痛，嚥下痛軽快，扁桃の膿栓子消失治癒した。扁桃の浮腫，発赤，腫脹などは平均 4 日で消退治癒した。扁桃の膿栓子から単独感染が *H. influenzae* (MIC : 0.78 μg/ml) 1 例，混合感染が *S. pyogenes* (MIC : 3.13～12.5 μg/ml) と *Neisseria* 8 例，*S. pyogenes* (MIC : 3.13 μg/ml) と *S. aureus* (MIC : 3.13 μg/ml) 1 例，*S. pyogenes* (MIC : 1.56～12.5 μg/ml) と *H. influenzae* (0.78～1.56 μg/ml) 5 例，*S. pyogenes* と *Acinetobacter* 1 例および培養しえなかったもの 2 例であった。

本疾患 18 例に対する KW-1070 の治療効果は，著効 15例，有効 2 例および無効 1 例の結果がえられた。

vi) 扁桃周囲膿瘍：本疾患 2 例に対して，あらかじめ膿瘍を切開排膿し，KW-1070 を 1 日 400 mg を 2 回筋注療法を行なった結果，Table 15に示したとおり，治療平均 3 日で咽頭痛，嚥下痛軽快，排膿停止，菌培養陰性化をみた。切開創癒合，浮腫性腫脹，発赤などは 5 日で消退治癒した。切開膿汁中から混合感染が *S. pyogenes* (MIC : 1.56 μg/ml) と *H. influenzae* 1 例，*Peptostreptococcus* と *H. influenzae* (MIC : 0.78 μg/ml) を分離同定した。

本疾患 2 例に対する KW-1070 の治療効果は，2 例とも著効であった。

vii) 副作用：耳鼻咽喉科領域における感染症 39 例に対して KW-1070 を 1 日 200～400 mg を 3～18 日間にわたり筋注療法を行なったが，とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められなかった。ま

Fig. 4 Audiogram of S. H., 26 y. o.,M. (No. 1)

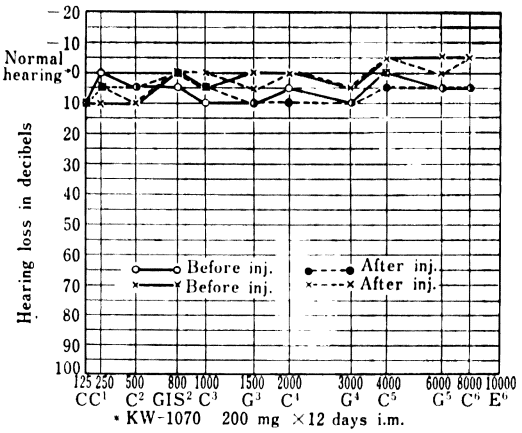
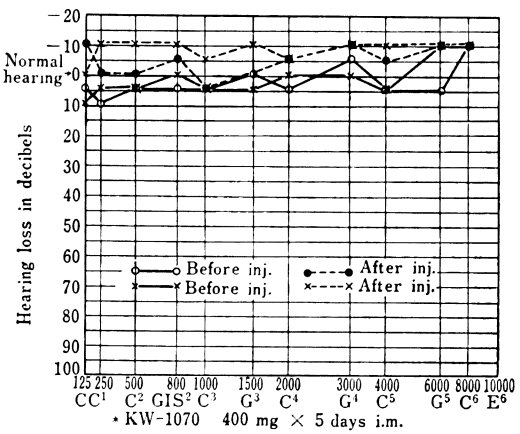


Fig. 5 Audiogram of T. F., 29 y. o.,M. (No. 2)



た，KW-1070 1日 200～400mg を 5～12 日間筋注前後の audiogram の比較では，Fig. 4, 5 に示したとおり，聴力に対する悪影響は認められなかった。

以上，新 AGs 系抗生物質 KW-1070 の耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症 39 例の治療成績から，その疾患別治療効果は，Table 16 に示したとおり，著効 27 例，有効 9 例，やや有効 1 例および無効 2 例となり，その有効率は著効，有効例を合算すると 36 例 92.3% の成績がえられた。KW-1070 の病巣分離菌別治療効果は，Table 17 に示したとおり *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性球菌や *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *P. mirabilis* などのグラム陰性桿菌の分離別にも有効例が認められた。

また，KW-1070 の臨床治療効果と病巣分離菌の MIC 値との関係は，Table 18 に示したとおり，おおむね両者間に相関関係が認められ合致していた。

Table 16 Efficacy of KW-1070 classified by clinical diagnosis

Diagnosis \ Efficacy	Excellent (+++)	Good (++)	Fair (+)	Poor (−)	Total
Acute purulent otitis media	4	1			5
Chronic purulent otitis media		4		1	5
Furuncle of the ear or nose	6	1			7
Acute maxillary sinusitis		1	1		2
Acute lacunar tonsillitis	15	2		1	18
Peritonsillar abscess	2				2
Total	27	9	1	2	39 cases
	92.3% 36cases				

Table 17 Efficacy of KW-1070 by species of bacterial isolates

Bacterial isolates \ Efficacy	Excellent (+++)	Good (++)	Fair (+)	Poor (−)	Total
S. aureus	3	3			6
S. aureus *S. pyogenes*	1				1
S. pyogenes *Neisseria*	6	1		1	8
S. pyogenes *H. influenzae*	5	1			6
S. pyogenes *Acinetobacter*	1				1
S. pneumoniae	1				1
Micrococcus			1		1
P. inconstans		1			1
P. mirabilis		1			1
P. mirabilis *Alcaligenes*				1	1
P. aeruginosa	1				1
P. aeruginosa *S. marcescens*		1			1
H. influenzae	2				2
Peptostreptococcus *H. influenzae*	1				1
No culture or no growth	6	1			7
Total	27	9	1	2	39

V. 考　　按

細菌感染症に対する AGs 系抗生物質は，β-lactam 系抗生物質とともに，最も強力な抗菌性物質として広く臨床治療に応用されてきたが，その宿命的な腎毒性あるいは聴器毒性などの副作用の発現などにより，とかく se-

Table 18 Interrelation between MIC and clinical response of KW-1070

Clinical response \ MIC (Minimum inhibitory concentration (μg/ml))	≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
Excellent (卄)			○●●●	○×●○××	○××××××	×△◎	×			
Good (十)				●□●	○○	○××	◎			
Fair (+)										
Poor (−)						■	×●			

○ *S. aureus* 7 strains, × *S. pyogenes* 14 strains, △ *S. pneumoniae* 1 strain,
● *H. influenzae* 5 strains, ◎ *P. aeruginosa* 2 strains, □ *P. inconstans* 1 strain,
◉ *P. mirabilis* 2 strains, ■ *Micrococcus* 1 strain

cond choice の治療薬剤として抑えられてきた傾向が強い。

新 AGs 系抗生物質 KW-1070 は，その抗菌スペクトラムはほとんど KM と同様であるが，とくに *P. inconstans*, *S. marcescens* に対して強い抗菌力を有し，また多剤耐性ブドウ球菌にも強い抗菌力を示し，従来の AGs 系抗生物質より比較的低毒性であることが注目されるところである[1,2,3]。

KW-1070 の抗菌力にかんしては，著者の実験成績によれば各標準菌株に対して，*S. aureus* を含むグラム陽性球菌には他の AGs 系抗生物質より低い MIC で菌の発育阻止が可能であり，またグラム陰性菌に対しても強い抗菌力を有する broad spectrum の AGs 系抗生物質といえる。

耳漏分離の *S. aureus* 80 株に対する KW-1070 の抗菌力は，≦0.2～12.5 μg/ml の比較的広範囲に感受性分布がみられたが，その MIC の peak は 0.78 μg/ml であり，該菌に対して抗菌力がすぐれており，さらに 25 μg/ml 以上の高度耐性株が認められなかったことも特徴的であった。KW-1070 は，*S. aureus* 感染症に対して他の AGs 系抗生物質よりかなりすぐれた抗菌治療効果が期待されよう。

病巣分離の *P. mirabilis*, *E. coli* および *K. pneumoniae* などのグラム陰性桿菌に対する KW-1070 の抗菌力は，いずれも 0.78～12.5 μg/ml の範囲内に感受性分布がみられており，その MIC の peak は 3.13 μg/ml であったが，他の比較 GM, DKB, TOB, AMK, KW-1062 などの AGs 系抗生物質とは同等もしくは1段階程度 MIC が高かったようである。

病巣分離の *P. aeruginosa* 60 株に対する KW-1070 の抗菌力は，0.78～≧100 μg/ml に感受性分布がみられ，その MIC の peak は，25 μg/ml に認められたが，GM, DKB, TOB, AMK および KW-1062 などの一連の抗緑膿菌性 AGs 系抗生物質より数段階程度 *P. aeruginosa* に対して抗菌力が劣るようであった[4,5]。

KW-1070 の血中濃度については，自験例で 200 mg 筋注 30 分後に 10.3 μg/ml と上昇し始め，1時間後に 12.1 μg/ml と血中濃度の peak に達し，筋注6時間後にも 1.5 μg/ml の血中濃度がえられ，同時に AMK 200 mg 筋注時と比較したが，AMK がやや高く，peak も 30 分後に認められた。KW-1070 の 200 mg と 400 mg 筋注の Cross over では，だいたい両者間に dose response がみられるようであった[1]。

KW-1070 の臓器組織内濃度にかんしては，動物実験で腎がもっとも高く，ついで肺，肝，脾などの順に移行すると報告されている[1]。KW-1070 200 mg 筋注1時間後に摘出したヒト口蓋扁桃6例平均値は，1.2 μg/g（血中濃度 13.9 μg/ml）の組織内活性値がえられ，また上顎洞粘膜4例には 0.8 μg/g（血中濃度 13.0 μg/ml）の活性値が測定されており，本剤の臓器組織内移行の良好なことが推測されるところである。

KW-1070 の臨床応用成績については，本剤を耳鼻咽喉科領域における代表的な急性および慢性感染症 39 例に対して1日 200～400 mg を 3～18 日間にわたり筋注療法を行なった結果，有効例では 2～3 日で菌培養が陰性化し，主要症状が軽快消失する傾向がみられ，大部分の症例が5日前後で治癒するようであった。しかし，KW-1070 は，慢性化膿性中耳炎あるいは急性副鼻腔炎例やブドウ糖非醗酵菌の分離例では治癒がやや遅延するか無効な場合があるように思われた。KW-1070 の臨床

治療効果は，著効 27 例，有効 9 例，やや有効 1 例および無効 2 例となり，KW-1070 の有効率は著効，有効例を合算すると 36 例 92.3% の好成績がえられ，本剤が当科領域の感染症に対して極めて有用な治療薬剤であることが推測しえる。なお，KW-1070 の臨床治療効果と病巣分離菌の MIC 値とは，おおむね両者が相関しており，本剤の有効性を裏づける資料であると思われる。

KW-1070 の副作用にかんしては，今回の臨床応用例ではとくに副作用と考えられる症状の発現は認められなかった。また，KW-1070 の聴器障害については，本剤 200～400 mg を 5～12 日間筋注前後の audiogram で聴力低下はみられなかった。KW-1070 は，他の AGs 系抗生物質と比較して腎毒性とともに，聴器毒性が低いとされており[1]，本剤開発の大きな特徴といえよう。しかし，本剤の臨床応用にさいしては，あくまでも AGs 系抗生物質である関係上，とうぜん腎機能障害例，老人，妊婦，乳幼児などに対しての使用は避けるべきであろう。

なお，KW-1070 の臨床治験用サンプルは，日本ケミファ社開発部より提供を受けたものを使用したことを付記する。

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) 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
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) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における Amikacin (BB-K8) に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 23(6) : 2175～2189, 1975
5) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における KW-1062 に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 25(7) : 2292～2304, 1977

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON KW-1070 IN THE OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

TAKEHIKO IWASAWA
Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

Basic and clinical investigations with KW-1070, a new aminoglycoside derivative, were performed with the results which might lead to the following conclusions :

1) *In vitro* antibacterial activity : The minimum inhibitory concentration of KW-1070 was measured by an agar plate dilution method. KW-1070 resulted an excellent, broad spectrum antibacterial activity against standard strains of various bacteria. KW-1070 had the same antibacterial spectrum as those of other aminoglycoside antibiotics. The MIC of KW-1070 against *S. aureus* isolated was from 0.2 to 12.5 μg/ml, showing its peak at 0.78 μg/ml. Other strains of *P. mirabilis*, *E. coli* and *K. pneumoniae* were inhibited by 0.78 to 12.5 μg/ml of KW-1070. KW-1070 showed the MICs of 0.78 to $\geqq$100 μg/ml, its peak being 25 μg/ml against 60 strains of pathogenic *P. aeruginosa*.

2) Concentration in serum : The serum level of KW-1070 in healthy adults given 200 mg reached a maximum of 12.1 μg/ml at one hour after intramuscular injection. Even 6 hours after intramuscular injection, serum concentration of KW-1070 as 1.5 μg/ml was still demonstrable.

3) Concentration in tissues : Activity of KW-1070 was demonstrable at the concentration of 1.2 μg/g in human palatine tonsilla and 0.8 μg/g in mucous membrane of maxillary sinus after one hour of intramuscular injection, when the serum concentration of KW-1070 was 13.9 and 13.0 μg/ml, respectively.

4) Results of clinical treatment : When KW-1070 was intramuscularly injected to 39 cases of representative infections in the otorhinolaryngologic field, clinical results were excellent in 27 cases, good in 9 cases, fair in one case and poor in 2 cases.

When the excellent and good cases were considered together, clinical response were obtained in 36 cases, 92.3 percent.

5) Side effect : No side effect was shown with intramuscular injection of KW-1070. The comparative examinations of audiotory acuity before and after intramuscular injection of KW-1070 showed no significant disturbances.