

KW-1070 の耳鼻咽喉科感染症における基礎的・臨床的検討

三辺武右衛門・上田良穂・小林恵子

関東通信病院耳鼻咽喉科

徐 慶一郎・稲福盛栄

関東通信病院微生物検査科

KW-1070(fortimicin)は *Micromonospora olivoasterospora* によって産生された、新aminoglycoside 系抗生剤で、本剤について基礎的・臨床的検討を行なった。

1) 耳鼻咽喉科菌分離菌に対する本剤の MIC を 10^6 cells/ml の接種菌量で検討した。 *Staphylococcus aureus* 38 株に対する MIC のピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり、 *Proteus inconstans* を除いたグラム陰性桿菌では、その感受性は $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ にあった。

2) KW-1070 の *Staphylococcus aureus* 209 P 株に対する増殖阻止作用を 200 mg 筋注後の血清 (10 倍に希釈) で検討した。その結果は 30 分から 6 時間まで血清は完全に菌の増殖を阻止することが認められた。

3) 血中濃度 200 mg, 400 mg 筋注するに、血中濃度のピークはそれぞれ 30 分, $15.2 \mu\text{g/ml}$, 60 分, $21.6 \mu\text{g/ml}$ にみられ、6 時間後にもなお $1.8 \sim 2.9 \mu\text{g/ml}$ の濃度が測定された。

4) 組織内移行濃度 200 mg 筋注 1 時間後の血清濃度と組織濃度については、 $14.4 \mu\text{g/ml}$, $1.2 \mu\text{g/g}$ (上顎洞粘膜) であった。

5) 耳鼻咽喉感染症 47 例に使用して著効 36 例 (78%), 有効 8 例 (17%), やや有効 1 例, 無効 1 例, 投与を中止したもの 1 例の成績を収めた。

6) 術後感染予防の目的で本剤を投与した 4 例を加えた 51 例のうち、1 例に発疹の発生したものがあったが、その他には血液、肝、腎、聴器に対して副作用所見は認められなかった。

KW-1070 は NARA らにより発見され、本邦で開発中の新 aminoglycoside 系抗生剤¹⁻⁴⁾で *Micromonospora olivoasterospora* によって産生される。その化学構造を Fig.1 に示す。本剤は白色～淡黄白色の粉末または結晶性粉末で水に溶けやすく吸湿性である。粉末の安定性は高度で、溶液も室温で 24 時間は安定である。

抗菌スペクトラムはグラム陽性菌、グラム陰性菌に抗菌力を示し、特に *Serratia marcescens*, *Proteus inconstans* などのグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示し、geneamicin (GM) を含む多剤耐性の *Staphylococcus*

aureus およびグラム陰性菌に抗菌力を示すが、*Pseudomonas* に対しては感受性はみられないと報告されている^{5,6)}。

われわれは KW-1070 について基礎的検討を行ない、耳鼻咽喉感染症の治療に応用して、みるべき成績を収めたので報告する。

I. 抗菌試験成績

1) 対象ならびに測定法

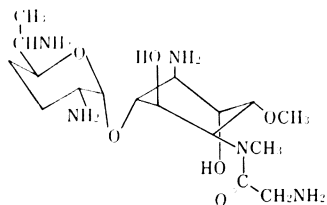
耳鼻咽喉感染症の病巣から分離した *Staphylococcus aureus* などのグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法にしたがって測定した。使用培地は Heart infusion agar, 希釈液は 1/15 phosphate buffer およびヒト血清を使用し、検定菌は *E. coli* NIHJ2 を用い、接種菌量は 10^6 とした。

2) 成績

a. 耳鼻咽喉科菌分離菌に対する KW-1070 の感受性分布

病巣分離の *Staphylococcus aureus* 38 株に対する KW-1070 の感受性分布は $0.2 \mu\text{g/ml}$ から $3.12 \mu\text{g/ml}$

Fig.1 Chemical structure of KW-1070



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

Fig.2 Antibacterial activity of serum after administration of KW-1070 (200 mg, i. m.) against *S. aureus* 209 P strain S. D. 45 y. o. M.

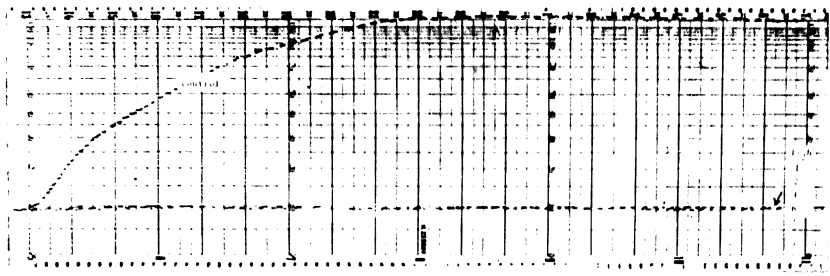


Table 1 Sensitivity distribution of *S. aureus* and others in O-R-L field to KW-1070

Organism	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						10 ⁶ cells/ml
		0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	
<i>S. aureus</i>	38	8	6	1	18	5		
<i>S. epidermidis</i>	2				1	1		
β - <i>Streptococcus</i>	4				2	2		
Total	44	8	6	1	21	8		

Table 2 Sensitivity distribution of GNB in O-R-L field to KW-1070

Organism	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							10 ⁶ cells/ml
		0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	
<i>P. mirabilis</i>	2				2				
<i>P. inconstans</i>	9				5	3			1
<i>E. cloacae</i>	4			4					
<i>E. aerogenes</i>	2			1	1				
<i>Citrobacter</i>	1			1					
<i>S. marcescens</i>	2			1	1				
<i>K. pneumoniae</i>	1				1				
<i>H. influenzae</i>	2		1	1					
<i>E. coli</i> NIHJ 2					(3.12)				
Total	23		1	8	10	3			1

にあり、その MIC のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にみられた。その他 *Staphylococcus epidermidis*, β -*Streptococcus* では 1.56~3.12 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布がみられた (Table 1)。
また同様に病巣分離のグラム陰性桿菌 23 株に対する MIC は Table 2 に示すように、19 株は 0.78~3.12 $\mu\text{g/ml}$ にあり、特に *Haemophilus influenzae* に対する感受性は良好で 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ にみられた (Table 2)。

b. KW-1070 の *Staphylococcus aureus* 209 P 株に対する増殖阻止作用

KW-1070 の増殖阻止作用を Biophotometer (Jouan) を用いた増殖曲線から検討した。*Staphylococcus aureus* の菌量は 10⁵ に相当するものを使用した。KW-1070 200mg 筋注後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間の血清を採取し, 10 倍に希釈し, 上記菌液を滴加し増殖曲線に及ぼす作用をみると, 30 分から 6 時間までの血清は, いずれもよく菌の増殖を抑制するのが観察された (Fig. 2)。

II. 血中濃度と組織濃度

1) 対象ならびに測定法
腎機能正常な成人について KW-1070 を筋注し, 30 分, 1, 2, 4, 6 時間の血清ならびに 1 時間後の上顎洞粘膜を切除してその組織濃度を測定した。培地はミューラーヒントン培地を, 検定菌に *Bacillus Subtilis* ATCC 6633 を Heart infusion agar に培養し, 希釈には 1/15 M phosphate buffer を使用した。

2) 成績
a. 血中濃度 KW-1070 200 mg, 400 mg をそれぞれ成人 3 人に筋注して血清を採取して濃度を測定した。200mg 筋注後の血清濃度の平均値のピークは 30 分後にあって 15.2 $\mu\text{g/ml}$ で, 6 時間後にもなお 1.8 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が保持された (Table 3)。また 400mg 筋注後の血清濃度の平均値のピークは 1 時間後にあって 21.6 $\mu\text{g/ml}$ で, 6 時間後には 2.9 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が保持された (Table 4)。

b. 組織濃度 成人においては KW-1070 200 mg 筋注し, 1 時間後の上顎洞粘膜組織濃度を測定した。筋注後 1 時間に切除した上顎洞粘膜をエマルジョンしたものを buffer で希釈し, その遠心上清を重層法により濃度を測定し, 血清濃度と比較した。すなわち成人においては KW-1070 200 mg 筋注 1 時間後の上顎洞粘膜濃度の平均値は 1.2 $\mu\text{g/g}$, 血中濃度の平均値は 14.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Table 3 Serum concentration of KW-1070 (200mg, i.m.) ($\mu\text{g/ml}$)

Case	Age	Sex	Weight (kg)	Time (hr.)				
				1/2	1	2	4	6
1. N.G.	20	M	60	16.5	15.5	9.4	4.5	1.8
2. S.D.	25	M	58	14.2	13.6	8.6	3.5	2.0
3. Y.S.	21	F	54	14.5	13.0	7.6	3.8	1.8
Average				15.2	14.0	8.5	3.9	1.8

Table 4 Serum concentration of KW-1070 (400mg i.m.) ($\mu\text{g/ml}$)

Case	Age	Sex	Weight (kg)	Time (hr.)				
				1/2	1	2	4	6
1. S.D.	55	M	66	15.2	16.2	10.8	7.5	2.5
2. A.Y.	20	F	54	24.0	28.5	16.0	8.5	3.5
3. I.T.	24	M	70	18.0	20.2	16.0	7.0	2.8
Average				19.0	21.6	14.2	7.6	2.9

Table 5 Concentration of KW-1070 in serum and tissues (one hour after intramuscular administration)

Case	Age	Sex	Weight (kg)	Dose (mg)	Concentration	
					Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Mucous membrane of maxillary sinus ($\mu\text{g/g}$)
1. T.N.	20	M	60	200	13.8	1.1
2. A.K.	28	M	56	200	15.0	1.4
3. S.B.	35	M	53	200	14.6	1.2
Average					14.4	1.2

III. 臨床成績

耳鼻咽喉感染症について KW-1070 の筋注投与による治療を行なった。治療対象は昭和 55 年 1 月から昭和 55 年 12 月まで 12 カ月間に関東通信病院耳鼻咽喉科を訪れた患者について行なった。投与方法は成人においては 1 日 200~800mg を 1~2 回に投与し、また小児においては 50~100mg を 1 日 1~2 回に分けて投与して経過を観察した。治療効果の判定は投与 6 日以内に治癒したものを著効、治癒に 6 日以上投与を要したものを有効、軽快したが治癒に至らなかったものをやや有効、無効の 4 段階に分けて行なった。

1) 化膿性中耳炎における治療成績

成人においては 1 日量 400mg、3~6 日間、総量 1,000~4,000mg の投与で急性中耳炎 18 例においては著効 16 例、有効 2 例の成績を得、慢性中耳炎の 7 例においては著効 3 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1 例

の成績をおさめた。無効例の検出菌は *Pseudomonas aeruginosa* によるものであった。これら 25 例において発疹などのアレルギー症状やその他の副作用症状は認められなかった (Table 6, 7)。次に症例を例示する。

症例 1 K.I. 3 歳, 女児, 右急性化膿性中耳炎

現病歴: 風邪に伴発して右耳漏を訴え、2 月 13 日受診、CEX の内服など行なったが、改善の徴がみられないので感受性試験を行ない KW-1070 による治療を行なった。

現症: 体温 38.8°C、顔貌に生気がなく、右鼓膜は発赤し、膿性耳漏が中等量流れ出るのがみられた。耳漏からは *Staphylococcus aureus* が検出され、KW-1070 の MIC は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

治療経過: 2 月 23 日 KW-1070 100mg を筋注し、さらに 1 日量 50mg の筋注したところ 3 日目には解熱し、耳漏も著しく減少し、5 日間に 300mg の使用で、耳漏は完全に消退し治癒した。本剤による副作用症状はみられなかった。

症例 2 K.D. 36 歳, 男, 左慢性化膿性中耳炎

現病歴: 1 月 25 日から左耳から耳漏が多量に流れて枕がぬれるほどであった。化学療法剤の投与で、耳漏の量は減少したが、なお治癒するにいたらないので、KW-1070 による治療を行なうことにした。

現症: 一般所見に特別の所見はみられない。左鼓膜に小穿孔があり膿性の耳漏が流れ出て、*Staphylococcus aureus* と *Proteus mirabilis* が検出され、KW-1070 の MIC はそれぞれ 3.12, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で白血球は 4,900, S-GOT 24, BUN 13.9 であった。

治療経過: 3 月 17 日から KW-1070 400mg を 1 日 1 回筋注して、5 日間、総量 2,000mg の使用で耳漏は完全に消失して治癒した。治療後の白血球は 5,600, S-GOT 25, BUN 11.7 で副作用症状はなく、また治療前後の聴力像にも聴器障害所見はみられなかった (Fig. 3, 4)。

2) 副鼻腔炎における治療成績

副鼻腔炎 7 例 (急性症 6 例, 慢性症 1 例) では 1 日量 200~400mg、5~8 日間、総量 1,200~3,200mg の投与で著効 3 例、有効 3 例で、慢性症の 1 例では発疹発生のため投与を中止した。その他の症例には、特別な副作用症状はみられなかった。

次に症例を例示する (Table 8)。

症例 1 S.K. 38 歳, 女, 右亜急性副鼻腔炎

現病歴: 2 月 10 日頃から鼻閉を伴い、鼻漏が多量に出て、改善しないので 2 月 29 日に受診した。

現症: 一般所見に特別なものはなく、右鼻腔は粘膜発赤腫脹して、膿性の鼻漏中等量みられた。レ線写真では

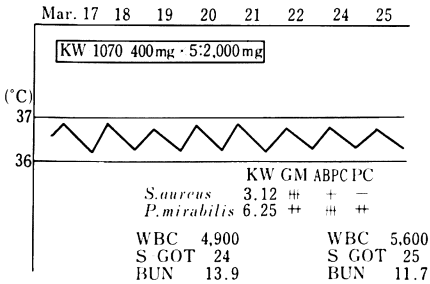
Table 6 Therapeutic results with KW-1070 administration in acute suppurative otitis media

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity		Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (mg)	Side effect	Effect
					GM	KW-1070 (MIC) $\mu\text{g/ml}$					
1. S.D.	2	M	Acute suppurative otitis media (r)	<i>S. aureus</i>	+	0.2	100 50	1 2	200	-	++
2. K.I.	3	F	Acute suppurative otitis media (r)	<i>S. aureus</i>	+	0.2	100 50	1 4	300	-	++
3. S.D.	2	M	Acute suppurative otitis media (r)	<i>H. influenzae</i>	+		100 50	2 2	300	-	++
4. S.T.	15	M	Acute suppurative otitis media (l)	<i>H. influenzae</i>	+		200	5	1,000	-	++
5. K.M.	15	F	Acute suppurative otitis media (l)	<i>S. aureus</i>	+	0.39	200 $\times$ 2	5	2,000	-	++
6. H.D.	3	M	Acute suppurative otitis media (bilateral)	<i>S. aureus</i>	++	1.56	50 $\times$ 2	4.5	450	-	++
7. H.D.	12	M	Acute suppurative otitis media (r)	<i>S. aureus</i> <i>P. mirabilis</i>	+	1.56 3.12	200 $\times$ 2	6	2,400	-	+
8. K.M.	3	M	Acute suppurative otitis media (l)	<i>S. aureus</i>	++	1.56	100	4	400	-	++
9. I.T.	4	F	Acute suppurative otitis media (bilateral)	<i>S. aureus</i>	++	1.56	100	5	500	-	++
10. K.J.	2	M	Acute suppurative otitis media (l)	<i>S. aureus</i>	+	1.56	50	5	250	-	++
11. H.B.	4	F	Acute suppurative otitis media (bilateral)	No growth			50	5	250	-	++
12. S.D.	2	M	Acute suppurative otitis media (r)	<i>Neisseria</i>	+		100 50	1 4	300	-	++
13. M.S.	1.5	F	Acute suppurative otitis media (l)	No growth			50 $\times$ 2 50 $\times$ 1	2 1	250	-	++
14. N.K.	30	M	Acute suppurative otitis media (l)	<i>S. aureus</i>	++	1.56	400	5	2,000	-	++
15. I.K.	20	F	Acute suppurative otitis media (l)	<i>S. pneumoniae</i>	+	3.12	400	5	2,000	-	+
16. I.M.	36	M	Acute suppurative otitis media (l)	No growth			400	4	1,600	-	++
17. I.T.	48	M	Acute suppurative otitis media (l)	No growth			400	3	1,200	-	++
18. T.B.	21	M	Acute suppurative otitis media (r)	No growth			400 200	2 1	1,000	-	++

右上顎洞に瀰漫性の陰影がみられ、鼻漏から感受性試験を行ない、本剤の使用による治療を行なった。

治療経過：KW-1070 200mg、1日1回の筋注を行なった。鼻漏からは *Klebsiella pneumoniae* が検出され、

Fig. 3 K.D. 36 y. o. M., Chr. suppurative o. media (l)



KW-1070 の MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。使用3日目から鼻漏は著しく減少し、6日間、総量 1,200mg の使用によって鼻漏は消失し、発赤腫脹も消退して、著効をおさめた。レ線所見でも右上顎洞の陰影は消退して改善の所見がみられた。治療前後の血液、肝、腎の検査所見に著変なく、また聴力図にも異常所見はみられなかった (Fig. 5~7)。

症例 2 S.Z. 26 歳、女、左急性上顎洞炎
現病歴：水泳後左鼻漏が多いことを主訴として3月5日受診した。
現症：一般所見に特別のものがなく、左鼻腔粘膜は発赤腫脹して、悪臭ある鼻漏が中等量認められた。レ線写真では左上顎洞に瀰漫性の陰影がみられた。感受性試験を行ない CEX 1日 1.5g 経口投与して治療を行なった。10日間の治療でも効果ないので、KW-1070の使用に切替えて治療を行なった。

Fig. 4 Audiogram before and after KW-1070 administration
K.D. 36 y.o. M., Chr. suppurative o. media (I), KW-1070 400 mg $\times$ 5 days : 2,000 mg

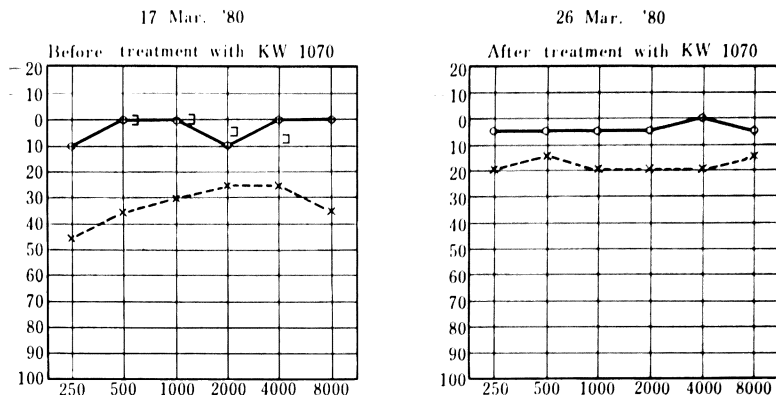
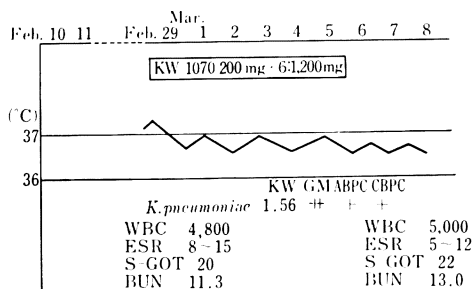


Table 7 Therapeutic results with KW-1070 administration in chronic suppurative otitis media

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity		Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (mg)	Side effect	Effect
					GM	KW-1070 (MIC) μ g/ml					
1. A.G.	38	F	Chr. suppurative otitis media (r)	<i>S. aureus</i>	++	0.2	200	6	1,200	-	++
2. M.N.	48	F	Chr. suppurative otitis media (r)	<i>S. aureus</i>	++	0.2	200 $\times$ 2	4	1,600	-	++
3. S.K.	24	M	Chr. suppurative otitis media (I)	<i>P. aeruginosa</i>	+	25	200 $\times$ 2 200 $\times$ 1	2 1	1,000	-	-
4. K.D.	36	M	Chr. suppurative otitis media (I)	<i>S. aureus</i> <i>P. mirabilis</i>	++ ++	3.12 6.25	400	5	2,000	-	++
5. O.M.	28	F	Chr. suppurative otitis media (r)	<i>S. aureus</i>	++	1.56	200 $\times$ 2	5	2,000	-	++
6. S.K.	35	M	Chr. suppurative otitis media (r)	<i>S. aureus</i>	+	1.56	400	5	2,000	-	++
7. K.Y.	28	F	Chr. suppurative otitis media (I)	<i>P. aeruginosa</i>	++	6.25	400	6	2,400	-	+

Fig. 5 S.K. 38 y.o. F., Subacute maxill. sinusitis (r)



治療経過: KW-1070 1日量 400 mg, 1回に筋注して4回後の注射から鼻漏は減少し, 6日間の投与で, 悪臭ある鼻漏は消失して気分も良好になった。しかしレ線写

真では左上顎洞の陰影の消失はみられなかった。鼻漏からは *Staphylococcus aureus* と *Pseudomonas aeruginosa* が検出され KW-1070 の MIC はそれぞれ 1.56, 6.25 μ g/ml であった。治療前後の血液, 肝腎機能に著変はなく, 聴力像, その他にも副作用所見はみられなかった。治療効果は有効と判定した (Fig. 8)。

症例 3 H.M. 32 歳, 女, 左亜急性副鼻腔炎

現病歴: 約 1 カ月前に風邪を引き, 左側から鼻漏が多量に出て, 改善しないので 10 月 27 日に受診した。

現症: 一般所見に特別のものなく, 左鼻腔は発赤腫脹して, 粘液膿性鼻漏が中等量認められた。鼻漏から感性検査を行ない, KW-1070 による治療を行なった。レ線写真では左上顎洞に陰影が認められた。

治療経過: KW-1070 を 1日量 400 mg, 1回に筋注

Table 8 Therapeutic results with KW-1070 administration in paranasal sinusitis

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity		Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (mg)	Side effect	Effect
					GM	KW-1070 (MIC) µg/ml					
1. S.K.	38	F	Subacute maxill. sinusitis (r)	<i>K. pneumoniae</i>	+	1.56	200	6	1,200		++
2. S.Z.	26	F	Acute maxill. sinusitis (l)	<i>S. aureus</i>	++	1.56	400	8	3,200	-	+
				<i>P. aeruginosa</i>	++	6.25					
3. F.Y.	17	M	Acute paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i>	++	1.56	400	5	2,000	-	++
				<i>H. influenzae</i>	++	0.78					
4. Y.G.	47	F	Acute paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i>	++	1.56	400	6	2,400	-	+
				β -Streptococcus	-	3.12					
5. N.B.	15	F	Acute paranasol sinusitis	No growth			400 200	4 2	2,000	-	+
6. H.M.	32	F	Subacute paranasal sinusitis (l)	<i>H. influenzae</i>	+	1.56	400	5	2,000	-	++
7. Y.Z.	40	M	Chr. paranasal sinusitis	<i>H. influenzae</i>	+	3.12	400	1	400	Eruption	Discontinued
				<i>S. pneumoniae</i>	+	3.12					

Fig. 6 S.K. 38 y.o. F., Subacute maxill. sinusitis (r)
Before treatment with KW-1070 After treatment with KW-1070

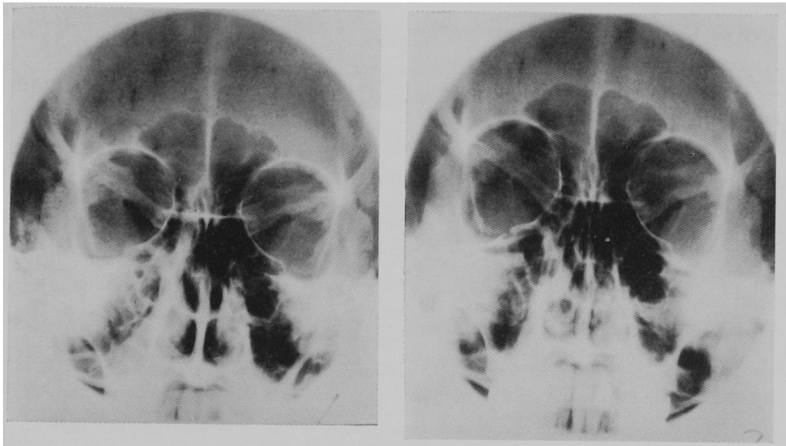


Fig.7 Audiogram before and after KW-1070 administration
S.K. 38 y.o. F., Subacute maxill. sinusitis (r), KW-1070 200 mg×6 days : 1,200 mg

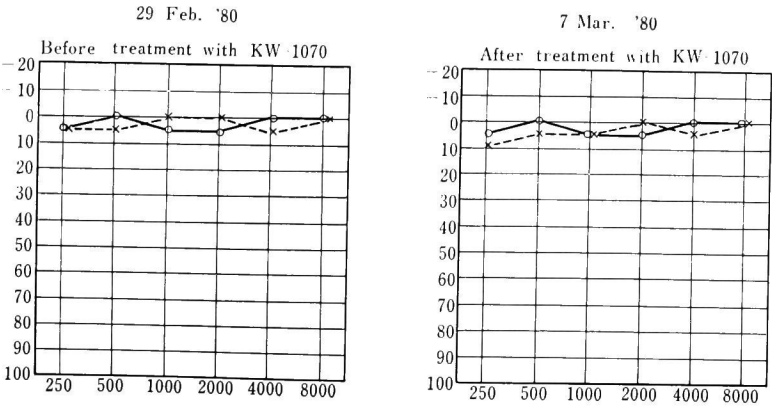


Fig. 8 Audiogram before and after KW-1070 administration
S. Z. 26 y. o. F., Acute maxill. sinusitis (1), KW-1070 400
mg $\times$ 8 days : 3,200 mg
14 Mar. '80

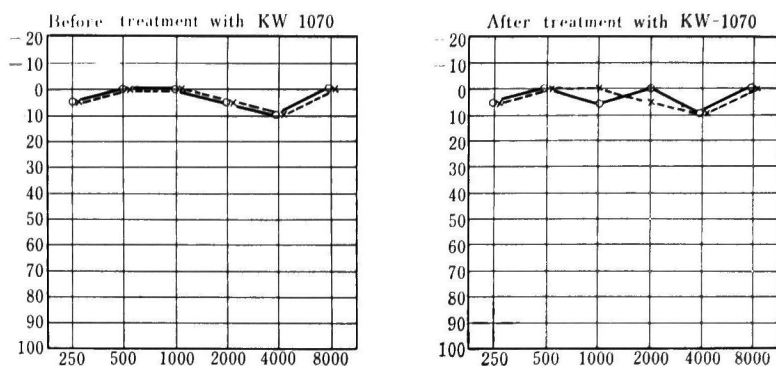
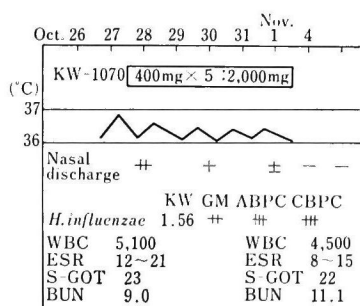


Fig. 9 H. M. 32 y. o. F., Subacute paranasal sinusitis (1)



して、経過をみるに鼻漏は次第に減少し、5日間、総量 2,000mg の使用で、鼻粘膜の腫脹も消退し、鼻漏も消失して著効を収めることができた。レ線写真でも左上顎洞の陰影は消退して、改善の所見がみられた。鼻漏から

は *Haemophilus influenzae* が検出され KW-1070 の MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 9, 10)。

治療前後の血液、肝、腎所見に異常はなく、また聴力像その他にも異常はみられなかった (Fig. 11)。

3) 扁桃感染症における治療成績

口蓋扁桃感染症 12 例 (腺窩性扁桃炎 10 例、扁桃周囲炎 1 例、扁桃周囲膿瘍 1 例) においては、1 日量 200 ~ 400mg, 1 ~ 6 日間、総量 600 ~ 4,000mg の使用によって全例に著効の成績を収めることができた。これらの症例においても特に副作用症状は認められなかった (Table 9)。次に症例を例示する。

症例 1 S. J. 21 歳, 女, 扁桃周囲膿瘍

現病歴: 1 週来咽喉痛を訴え、治療を受けていたが、改善の徴候がみられないので、2 月 15 日受診した。

現症: 栄養は良好であるが、体温 38.8°C 、生気がみられない。左口蓋扁桃は強く腫脹し、発赤著明で、咽頭

Fig. 10 H. M. 32 y. o. F., Subacute paranasal sinusitis (1)

Before treatment with KW-1070

After treatment with KW-1070

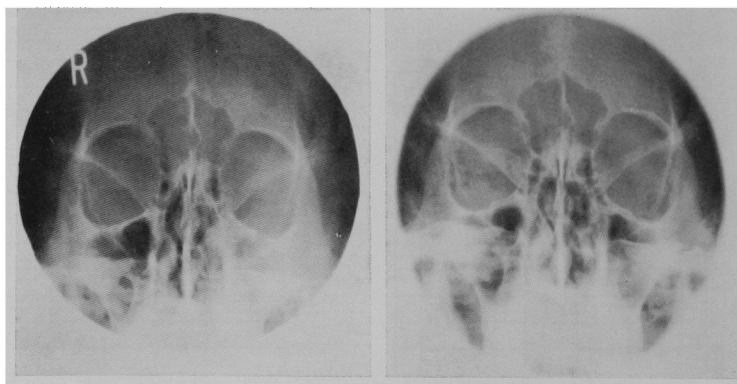


Fig. 11 Audiogram before and after KW-1070 administration
H.M. 32 y.o. F., Subacute paranasal sinusitis (1), KW-1070 400 mg×5 days : 2,000 mg

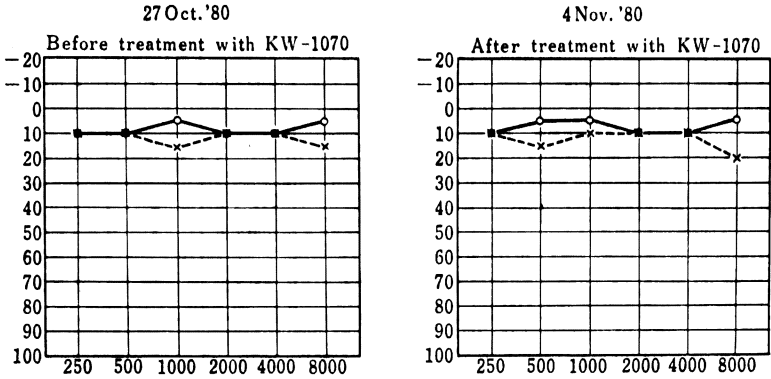


Table 9 Therapeutic results with KW-1070 administration in tonsillar infection

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity		Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (mg)	Side effect	Effect
					GM	KW-1070 (MIC) µg/ml					
1. O.T.	38	F	Acute tonsillitis	β-Streptococcus	++	3.12	400	2	800	—	++
2. N.Y.	20	F	Acute tonsillitis	α-Streptococcus	++	3.12	400	1	400	—	++
3. K.N.	21	F	Acute tonsillitis	α-Streptococcus S. lactis	++	3.12	400	2	800	—	++
4. M.D.	30	F	Acute tonsillitis	S. aureus	++	0.2	200×2 200	5 1	2,200	—	++
5. M.T.	28	F	Acute tonsillitis	S. aureus	++	3.12	400×2	6	4,800	—	++
6. T.D.	25	M	Acute tonsillitis	β-Streptococcus	++	3.12	200×2	5	2,000	—	++
7. O.T.	18	F	Acute tonsillitis	S. viridans S. aureus	++ ++	3.12 1.56	400	5	2,000	—	++
8. T.U.	20	M	Acute tonsillitis	S. aureus S. viridans S. lactis	++ ++ +	1.56 3.12 3.12	200	3	600	—	++
9. N.H.	24	F	Acute tonsillitis	β-Streptococcus	—	3.12	400	2	800	—	++
10. K.N.	33	M	Acute tonsillitis	β-Streptococcus		3.12	400	3	1,200	—	++
11. S.D.	29	F	Acute peritonsillitis	S. viridans S. lactis	++ +	3.12 3.12	400	3	1,200	—	++
12. S.J.	21	F	Peritonsillar abscess	E. cloacae	+	1.56	200×2	5	2,000	—	++

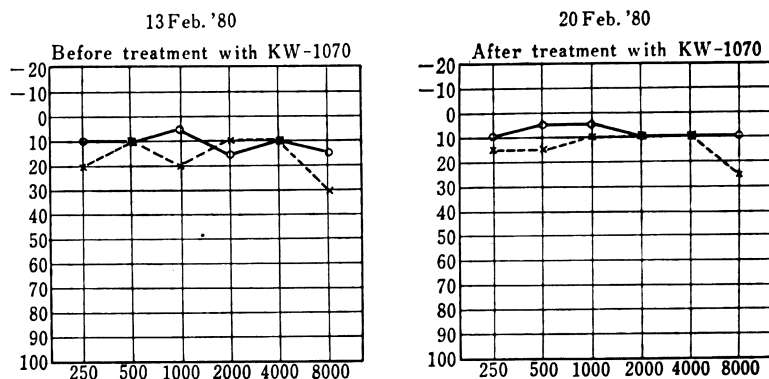
Table 10 Therapeutic results with KW-1070 administration in otofuruncle

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity		Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (mg)	Side effect	Effect
					GM	KM-1070 (MIC) µg/ml					
1. S.K.	2	F	Otofuruncle (1)				50	3	150	—	++
2. K.D.	63	M	Perichondritis auris				200	4	800	—	++
3. F.S.	48	M	Abscess in preauricular region	E. aerogenes	++	3.12	400	3	1,200	—	+

Table 11 KW-1070 Administration after operation in O-R-L field

Case	Age	Sex	Diagnosis	Operation	Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (mg)	Side effect
1. H.D.	36	F	Struma	Resection of struma	200×2	7	2,800	—
2. K.B.	59	M	Maxillary sinusitis	CALDWELL-LUCSCHE op.	200×2	7	2,800	—
3. S.T.	28	M	Chr. tonsillitis	Tonsillectomy	200×1 200×2	2 4	2,000	—
4. G.T.	50	M	Paranasal sinusitis	Sinectomy	200×2	5	2,000	—

Fig. 12 Audigram before and after KW-1070 administration
H.D. 36 y. o. F., Struma. Resection of struma, KW-1070
200 mg×2, 7 days : 2,800 mg



痛、嚥下痛著明であった。

治療経過：局所からの感性試験を行ない、本剤1日量400mg、朝夕2回に分け筋注した。3日目から解熱し、咽頭痛も緩解し、5日間に総量2,000mgを使用して諸症状消退し治癒した。局所からの検出菌は *Enterobacter cloacae* で K-1070 の MIC は 1.56 µg/ml であった。特に副作用症状は認められなかった。

4) その他の感染症における治療成績

その他の感染症の3例においても3～4日間に総量150～1,200mgを使用して、著効2例、有効1例の成績を収めることができた。特に副作用はみられなかった (Table 10)。

5) その他術後感染予防に使用した症例

術後の4症例に本剤を1日400mg、2回に分け筋注して、その予防効果と聴力像に及ぼす影響などについて検討した。いずれの症例も感染などなく、予防効果が認められ、1日400mg、7日間、総量2,800mg使用した2症例において、治療前後の聴力像について比較検討

したが、特別の障害所見はみられなかった (Table 11, Fig. 12)。

6) 臨床分離株と KW-1070 による治療効果との関係

耳鼻咽喉感染症47例から検出された分離菌は43菌株で、治療効果との関係は Table 12 に示すようである。すなわち *Staphylococcus aureus* 17 株のうち15例は著効、他の2例は有効な成績が得られた。*Streptococcus pneumoniae* 1株、 α -*Streptococcus* 4株、 β -*Streptococcus* 3株、*Streptococcus lactis* 3株でいずれも著効を示したが、 β -*Streptococcus* の1株の症例では有効の成績であった。

グラム陰性菌のうち *Haemophilus influenzae* の3株、*Enterobacter cloacae*、*Enterobacter aerogenes*、*Klebsiella pneumoniae* の各々1株においては著効を収めたが、*Proteus mirabilis* の2株、*Proteus mirabilis* の混合感染例の2株、及び *Pseudomonas aeruginosa* の混合感染例1株では有効、*Pseudomonas aeruginosa* の1株ではやや有効の成績を収めた (Table 12)。

Table 12 Efficacy of KW-1070 classified by species of bacterial isolates

Organism	No. of strains	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
<i>S. aureus</i>	17	15	2		
<i>S. pneumoniae</i>	1	1			
α - <i>Streptococcus</i>	5	5			
β - <i>Streptococcus</i>	4	3	1		
<i>S. lactis</i>	3	3			
<i>H. influenzae</i>	3	3			
<i>P. mirabilis</i>	2		2		
<i>E. cloacae</i>	1	1			
<i>E. aerogenes</i>	1	1			
<i>K. pneumoniae</i>	1	1			
<i>P. aeruginosa</i>	2			1	1
<i>P. mirabilis</i> + α	2		2		
<i>P. aeruginosa</i> + α	1		1		
Total	43	33	8	1	1

Table 13 Clinical results with KW-1070 administration in O-R-L field

Diagnosis	No. of case	Clinical effect				Discontinued
		++	+	+	-	
1. Acute suppurative otitis media	18	16	2	0	0	1
2. Chr. suppurative otitis media	7	3	2	1	1	
3. Acute paranasal sinusitis	7	3	3	0	0	
4. Tonsillar infection	12	12	0	0	0	
5. Otofuruncle	1	1	0	0	0	
6. Perichondritis auris	1	1	0	0	0	
7. Preauricular abscess	1	0	1	0	0	
Total	47	36 (77%)	8 (17%)	1	1	1

体内動態については 200mg, 400mg を筋注して血中濃度、組織濃度を測定するに 200mg 投与では血中濃度のピークは 30 分にあつて 15.2 $\mu\text{g/ml}$ 、また 400mg 筋注後のものではピークは 1 時間にあつて 21.6 $\mu\text{g/ml}$ でなお 6 時間後にも 2.9 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が保持され、尿中排泄は 6 時間で約 65% と報告されている⁶⁾。

また 200mg 筋注後の上顎洞粘膜の濃度は 1.2 $\mu\text{g/g}$ であった。

耳鼻咽喉感染症 47 例では KW-1070 の使用によって著効 36 例 (77%)、有効 8 例 (17%)、やや有効 1 例、無効 1 例、発疹のため中止したものが 1 例みられた (Table 13)。

臨床的に興味あるのは前述した症例にみるように CEX の無効な中耳炎症例において 1 日 1 回の筋注によって著明な治療効果を見ることができたことである。また *Haemophilus influenzae* による中耳あるいは副鼻腔感染症においても、4~5 回の筋注が効果的なこと、また *Proteus* sp. による単独感染症や混合感染症においてもすぐれた成績がみられている。また *Enterobacter cloacae* を検出した扁桃周囲炎症例においても、切開を加えることなく奏効したことは特に注目し得る成績であると考えられる。

KW-1070 の腎毒性は AMK などと比べ軽度であり、聴器毒性については aminoglycoside 系抗生剤のうち、ribostamycin とともに最も聴器毒性の少ない薬剤の 1 つであるといわれている⁷⁾。

われわれの臨床例においては 1 日量 50~800mg の筋注によって 2~8 日、総量 150~4,800mg に及んだが、これらの症例においては治療後に聴器障害の発現した症例は 1 例も認められなかった。従って従来の aminogly-

7) 副作用について

本剤の筋注による疼痛は比較的軽度であり、51 例のうち副鼻腔炎症例に筋注翌日に、発疹の発生したものが見られたが投与中止により順調に消退した。50 例のうち治療前後に血液、肝、腎、尿などの検査成績に異常所見はみられなかった。

また投与前後に audiogram について検討したが、特別な聴力障害や平衡障害所見は 1 例にもみられなかった。

IV. 考 按

KW-1070 は広い抗菌スペクトラムを有し *Pseudomonas* を除く *Serratia marcescens*, *Proteus inconsistencies* などのグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し、GM を含む多剤耐性の *Staphylococcus aureus* およびグラム陰性桿菌に対し優れた抗菌力を有している。

本剤は室温において安定で、水溶液も比較的安定であり、その安全性について急性毒性試験ならびに長期連用試験においても確認されている。

耳鼻咽喉病巣分離の *Staphylococcus aureus* 38 株では感受性のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にみられ、グラム陰性桿菌 23 株では、その感受性の分布は 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、特に *Haemophilus influenzae* において高い感受性がみられた。

以上のようにグラム陽性菌ならびに *Pseudomonas* を除くグラム陰性桿菌に高い抗菌力を示して、臨床的にも良好な治療成績が期待される。

coside 系抗生剤に比し、より安全に投与できる薬剤と
いうことができるが、本剤は aminoglycoside 系抗生剤
であることを銘記し、腎疾患の有無に注意し、聴器症状
に絶えず考慮をはらいつつ使用すべきであろう。

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) OKACHI, R.; S. TAKASAWA, T. SATO, S. SATO, M. YAMAMOTO, I. KAWAMOTO & T. NARA: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. II Isolation, physico-chemical and chromatographic properties. *J. Antibiotics* 30: 541~551, 1977
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) SAITO, A.; Y. UEDA & M. AKIYOSHI: Experimental studies on the ototoxicity and nephrotoxicity of fortimicin A. Current chemotherapy and infectious disease. *Proceedings of the 11 th ICC and the 19 th ICAAC.* 401~403 American Society for Microbiology. Washington, D. C., 1980

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF KW-1070 IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

BUEMON SANBE, RYOHO UEDA and KEIKO KOBAYASHI

Clinic of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

KEIICHIRO JYO and MORIE INAFUKU

Microbiological Laboratory, Kanto Teishin Hospital

KW-1070 is a new aminoglycoside produced from *Micromonospora olivoasterospora*. Fundamental and clinical studies of KW-1070 were performed in the otorhinolaryngological field.

1) The peak of MIC (10^6 cells/ml) against 38 strains of *S. aureus* was $1.56 \mu\text{g/ml}$ and the sensitivity against gram negative-bacilli ranged from 0.78 to $6.25 \mu\text{g/ml}$ except for *P. inconstans*.

2) Biophotometer revealed that the growth of *S. aureus* 209 P was completely inhibited by the serum (diluted 10 fold) at 30 minutes to 6 hours after a 200 mg intramuscular injection.

3) Serum levels peaked at 30 minutes after 200 mg intramuscular injections, and at 60 minutes after 400 mg injections of KW-1070. Peak serum levels were $15.2 \mu\text{g/ml}$ and $21.6 \mu\text{g/ml}$, respectively. Even after 6 hours, blood concentrations remained from 1.8 to $2.9 \mu\text{g/ml}$.

4) The serum concentration and tissue concentration were $14.4 \mu\text{g/ml}$ and $1.2 \mu\text{g/g}$ at 1 hour after intramuscular injection of 200 mg in the mucous membrane of the maxillary sinus.

5) Of the 47 cases of otorhinolaryngological infections treated, (except for 1 case of skin eruption) clinical results were excellent in 36 cases (78%), effective in 8 cases (17%), slightly effective in 1 case, and ineffective in 1 case.

6) Except for 1 case of skin eruption, no adverse reactions were observed in the blood, liver, kidney or hearing organs.