

耳鼻咽喉科領域の感染症に対する KW-1070 (fortimicin) の臨床使用経験

高須 賀 信 夫

愛媛県立中央病院耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科領域の感染症 14 例に KW-1070 を 1 日 400 mg, 原則として 5 日間連続して筋注投与した。

治療成績は, 頑固な慢性中耳炎 7 例中 5 例に, 鼓室形成術後の局所感染 7 例中 4 例に有効であった。

副作用は全例に認めなかった。また audiometer による聴力検査でも全例に障害を認めなかった。

KW-1070 (fortimicin) は, NARA らが発見したアミノ配糖体系抗生剤で²⁾, *P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱い³⁾, *Serratia*, *P. inconstans* にすぐれた抗菌力を示し^{1,3)}, アミノ配糖体不活化酵素のほとんどに安定であることが知られている⁴⁾。

著者は, 今回 KW-1070 の耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症である慢性中耳炎, 鼓室形成術後感染症例に対する治療効果および副作用について検討したので報告する。

I. 実験方法

1. 治験対象

本剤を投与した症例は, 昭和 55 年 3 月から昭和 55 年 9 月にわたる 7 ヶ月間に愛媛県立中央病院耳鼻咽喉科で受診した 19 歳から 52 歳までの成人患者で, 頑固な慢性中耳炎 7 例, 慢性中耳炎のために鼓室形成術を行なったあと局所の感染があり形成鼓膜の乾燥が遅延し, 粘液性または膿性の分泌物が停止しなかった 7 例, 計 14 例を対象とした。

2. 投与方法

KW-1070 の投与は 1 日 400 mg 筋注とし, 1 回 1 バイアル 200 mg を注射用蒸留水 1 ml に溶解使用した。また投与前後には血液検査 (WBC, RBC, Ht, Hb), 肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P), 腎機能検査 (BUN, S-Creatinine) を, さらに第Ⅷ脳神経系への影響を調べるため全症例 audiometer による聴力検査を行なった。

なお本剤投与期間中は, 本剤の効果および副作用を確実に把握するため他の抗菌性薬剤, 消炎剤の併用を避けた。

3. 効果判定の基準

慢性中耳炎にたいする抗生剤の効果を判定することは統一的評価法が確立されていない現在, 研究者の個人的

見解の関与は避け難い。そこで評価の基準を投与期間, 使用量を一定とし耳漏の消長においた。

投与期間内に明らかに耳漏の減少または消失が認められ, さらに中耳炎例では鼓室粘膜の乾燥化, 術後例では形成鼓膜の乾燥傾向が認められた例を有効とした。

耳漏に変化が認められない例を無効とした。

また, 細菌学的な効果は本剤投与後原因菌が認められなくなったものを消失, 原因菌種に変化を認めないものを不変, 投与前に二種以上の菌種が同定され投与後一種以上の菌種が消失したものを減少, 原因菌種が不変あるいは消失, 減少にもかかわらず投与後に投与前の菌種以外の菌種を認めたものを菌交代とした。

II. 臨床治療成績

治験の成績を Table 1 に示した。以下疾患別に概説した。

1. 慢性化膿性中耳炎

症例 1, 2 基礎疾患を有する慢性中耳炎例で極めて難治性である, 症例 1 は上咽頭癌のため放射線治療を行なったが右耳管開口部から軟口蓋にかけて再発。症例 2 は上顎癌のため上顎癌全摘を行ない, いずれも慢性中耳炎の悪化例で両症例とも患側の耳管機能が障害されている。基礎疾患を考慮してできるだけ局所の改善を図るため 11 日間の連続投与を行なった。なお症例 2 は β -ラクタム系抗生剤に強いアレルギー反応を呈する患者であった。本剤投与後症例 1 は耳漏の一時減少と解熱を, 症例 2 は耳漏の一時消失を認めいずれも臨床的に有効であった。細菌学的には症例 1 は投与後 *S. aureus* の菌交代を認めたが, 症例 2 は *P. inconstans*, *P. aeruginosa* の混合感染であったが *P. inconstans* は消失した。

症例 3, 4, 5 単純性の化膿性中耳炎例で種々の治療に抵抗して耳漏が長期間停止しない例であった。症例 3

は多量の耳漏が2ヶ月間持続している例で *P. inconstans* が分離された。症例5は耳漏が1ヶ月間持続し *P. aeruginosa* が分離された。本剤投与後いずれも *P.*

aeruginosa が分離され、耳漏も全く変化を認めず無効例であった。症例4は7ヶ月間耳漏が停止せず投与前後に耳漏から *S. aureus*, *Enterobacter* が分離され細菌学

Table 1 Clinical results of KW-1070 therapy

No	Name	Age	Sex	Underlying disease (clinical history)	Daily dose (mg)	Term (day)	Organism		Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
							Before	After			
1	K.T.	43	M	Chronic purulent otitis media Nasopharynx cancer (Radiotherapy)	200×2	11	<i>Alcaligenes</i> <i>P. inconstans</i>	<i>Alcaligenes</i> <i>P. inconstans</i> <i>S. aureus</i>	Moderate	Replaced	None
2	A.Y.	51	F	Chronic purulent otitis media Maxillary cancer (Post Ope. 2 years)	200×2	11	<i>P. inconstans</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Moderate	Decreased	None
3	N.M.	42	F	Chronic purulent otitis media Otorrhea (for 2 months)	400×1	5	<i>P. inconstans</i>	<i>P. inconstans</i> <i>P. aeruginosa</i>	Poor	Replaced	None
4	K.S.	29	F	Chronic purulent otitis media Otorrhea (for 7 months)	400×1	5	<i>S. aureus</i> <i>Enterobacter</i>	<i>S. aureus</i> <i>Enterobacter</i>	Moderate	Unchanged	None
5	Y.A.	52	F	Chronic purulent otitis media Otorrhea (for 1 month)	400×1	5	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Poor	Unchanged	None
6	H.M.	33	M	Chronic purulent otitis media Middle ear Ope. (Post Ope. 16 months)	400×1	6	<i>P. inconstans</i>	<i>P. inconstans</i>	Moderate	Unchanged	None
7	K.Y.	39	M	Chronic purulent otitis media Middle ear Ope. (Post Ope. 19 months)	400×1	5	<i>P. inconstans</i>	<i>P. inconstans</i>	Moderate	Unchanged	None
8	S.K.	19	F	Infection of Post-tympanoplasty (cholesteatoma) Post Ope. 8 days	200×2	5	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Moderate	Unchanged	None
9	Z.Y.	43	M	Infection of Post-tympanoplasty Post Ope. 12 days	200×2	4	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Poor	Unchanged	None
10	W.S.	28	F	Infection of Post-tympanoplasty (cholesteatoma) Post Ope. 25 days	200×2	5	<i>P. mirabilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Poor	Replaced	None
11	M.T.	44	F	Infection of Post-tympanoplasty Post Ope. 7 days	200×2	5	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Moderate	Unchanged	None
12	T.H.	35	M	Infection of Post-tympanoplasty Post Ope. 10 days	200×2	5	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Poor	Unchanged	None
13	W.Y.	21	F	Infection of Post-tympanoplasty Post Ope. 9 days	200×2	5	<i>P. inconstans</i>	<i>P. inconstans</i> <i>P. aeruginosa</i>	Moderate	Replaced	None
14	S.H.	28	M	Infection of Post-tympanoplasty (cholesteatoma) Post Ope. 11 days	200×2	5	<i>P. mirabilis</i> <i>P. inconstans</i>	<i>P. mirabilis</i>	Moderate	Decreased	None

的には不変であったが、耳漏は著明に減少し臨床的に有効であった。

症例 6, 7 中耳根治手術後 1 年以上の長期間を経過するも術創が乾燥しない例で、いずれも *P. inconstans* の単独感染であった。本剤投与後耳漏の減少が認められ臨床的に有効であったが菌の消失にはいたらなかった。

2. 鼓室形成術々後例

症例 8~14 鼓室形成術々後主としてセファロスポリン系抗生剤を投与一週間に上経過しても局所の感染で形成鼓膜が乾燥しなかった例で、症例 8, 10, 14 は真珠腫性であった。手術々式は症例 9, 11, 13 は I 型、症例 8, 12, 14 は III 型、症例 10 は IV 型で行ない、形成鼓膜は側頭筋膜を使用した。

症例 8, 9, 11, 12 は投与前より *P. aeruginosa* が分離された症例で、症例 8 は本剤投与前から形成鼓膜が乾燥傾向にあり分泌物は漿液性で、本剤投与で急速に乾燥したが自然治癒を否定できない例であった。

症例 11 は本剤投与後も *P. aeruginosa* が分離され細菌学的には不変であったが耳漏の減少を認め有効と判定された。

症例 9, 12 は耳漏の状態が全く変化しなかった例で本剤投与後の耳漏からは投与前と同様に *P. aeruginosa* が分離された。

症例 10 は極めて重症の真珠腫性中耳炎で術後 25 日間セファロスポリン系、ペニシリン系抗生剤を主として使用したが局所は乾燥せず膿性分泌物が見られ *P. mirabilis* が分離された。本剤投与により耳漏には変化が見られず投与後の耳漏から *P. aeruginosa* が分離された。症例 13, 14 は本剤投与により耳漏の減少、鼓膜の乾燥化が認められ臨床的に有効と判定された。

以上、耳鼻咽喉科領域での難治性感染症 14 例に本剤を 400mg 4~6 日間（基礎疾患を有する慢性化膿性中耳炎 2 例には 11 日間）投与した。その治療効果は有効 9 例、無効 5 例、有効率 64.3% の成績であった。また細菌学的効果では菌の消失 0、減少 2 例、不変 8 例、菌交代 4 例で減少 2 例中の消失菌は全て *P. inconstans* で臨床的にも有効であった。不変の 8 例中 *P. aeruginosa* によるものは 5 例、*P. inconstans* によるもの 2 例、その他 1 例で臨床の有効例はそれぞれ 2 例、2 例、1 例であった。菌交代 4 例中投与後 *P. aeruginosa* が分離されたもの 3 例で臨床的には 2 例が有効であった。

III. 副作用

血液所見で症例 1, 2 に貧血の所見が認められたが重篤な基礎疾患によるものであり、症例 5, 6 に白血球増多が認められたが炎症による変化と考えられる。

肝機能検査では症例 6, 9 に GOT, GPT の軽度の上

昇が認められたが本剤投与後に正常範囲に回復した。

腎機能検査では全例に異常所見は認められなかった。

患側の聴力は手術、病変の消長による変動が軽度に認められたが、アミノ配糖体系抗生剤による高音域の低下は認められなかった。健側では全例に異常を認めなかった。Fig. 1 は症例 1 の audiogram である。本剤 11 日間、4,400mg 筋注後の患側に聴力の低下がやや認められたが高音域の低下は極めて軽度であった。本症例は原疾患により 3 ヶ月後に死亡し、原疾患による変動が疑われる 1 例であった。

IV. 考 按

慢性中耳炎の抗生物質治療についても他の感染症と同様 Host-Parasites relationship が成立する。しかし局所要因が中耳炎の経過に大きく影響することは本症に特異な点である。乳様蜂窠の発育の良否、鼻咽頭、鼻腔、副鼻腔、扁桃の病変の有無などが中耳炎の予後を決定する。次いで中耳の炎症が慢性化した時患者は反復または永続する耳漏を訴え、主として抗生剤による治療が繰返される。

このような慢性中耳炎の手術の治療には鼓室形成術式が行なわれるが、どうしても耳漏の停止しない例、真珠腫性中耳炎は化膿巣のあるまま手術するため術後の局所感染は避け得ない。

一方慢性中耳炎耳漏より分離される GNB の占める比率が近時高まり当施設においてもその傾向が伺える。今回の治験に際し薬剤投与前の分離菌を見ても *P. aeruginosa* (6 株)、*P. inconstans* (7 株) が感染の主役を演じていることから明らかである。

今回、新しく開発されたアミノ配糖体抗生剤 KW-1070 で慢性中耳炎および慢性中耳炎の鼓室形成術後症例に対する治験効果および副作用について検討し、

1. 慢性中耳炎で有効 5 例、無効 2 例、術後感染例で

Fig. 1 Audiogram of K. Y. 43 y. o., M.
(Case No. 1)

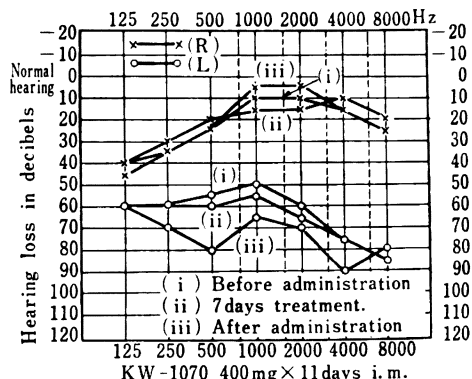


Table 2 Laboratory findings before and after administration of KW-1070

Case No.		Ht (%)	Hb (g/dl)	RBC (10 ⁹)	WBC	BUN (mg/dl)	S.Creatinine (mg/dl)	GOT	GPT	Al-P
1	B*	32.0	10.2	425	8,100	19.0	1.1	10	5	7.2
	A**	33.1	10.6	454	6,500	13.7	1.0	17	6	6.7
2	B	33.0	10.5	387	5,300	12.0	1.0	12	18	7.5
	A	29.7	9.5	349	5,100	9.8	0.9	9	4	7.7
3	B	36.9	12.6	409	5,500	14.5	1.0	13	8	6.1
	A	38.0	13.4	404	5,600	15.9	0.8	9	8	5.8
4	B	40.8	13.4	435	6,100	14.1	1.0	16	9	5.5
	A	35.8	12.5	395	6,400	14.4	1.0	12	8	5.0
5	B	39.1	13.3	437	8,700	13.2	0.9	12	7	7.5
	A	39.3	13.1	437	10,100	14.0	0.9	23	17	7.0
6	B	46.9	16.5	486	10,300	15.3	1.1	44	37	10.9
	A	44.3	15.5	469	9,200	12.7	1.2	19	15	8.5
7	B	45.8	15.4	526	6,400	9.7	1.1	15	12	7.8
	A	42.7	14.3	484	5,300	12.1	1.1	17	14	6.7
8	B	45.0	13.4	450	5,300	14.6	0.9	10	8	4.4
	A									
9	B	44.9	15.3	475	4,900	16.9	0.9	48	49	9.8
	A	43.0	14.9	465	4,900	15.1	1.1	23	27	8.4
10	B	38.4	12.8	473	5,600	5.1	0.8	15	7	4.7
	A	35.4	11.8	433	6,000	5.8	1.0	8	5	3.7
11	B	37.0	12.5	395	5,600	8.7	0.8	7	8	4.4
	A	36.8	12.7	397	5,100	13.4	0.9	18	17	4.4
12	B	39.2	13.6	428	5,500	10.0	1.0	13	10	5.3
	A	39.4	13.9	427	4,800	10.3	1.2	19	15	5.3
13	B	36.1	12.5	424	7,300	9.2	0.9	15	11	4.5
	A	39.2	13.3	465	8,600	8.5	0.7	19	9	5.5
14	B	41.4	14.9	479	8,000	10.8	1.2	11	11	3.3
	A	39.4	14.0	458	4,900	10.2	1.1	9	16	3.5

* Before treatment ** After treatment

は有効4例、無効3例の臨床成績を得た。

2. *P. inconstans*に対する細菌学的効果は減少2例、不変2例であったが、全例臨床的に有効であった。
*P. aeruginosa*に対しては不変5例、菌交代3例で、そのうち4例で臨床的に有効であった。菌の消失を見なかったのは極めて難治性の疾患に投与日数を約5日に限定したことも一因と考えられた。
3. 本剤に起因すると思われる副作用は認めなかった。

以上のことから、本剤は *P. aeruginosa* に対する抗菌力を考慮すると、満足すべき臨床成績を示したと考えられる。

文 献

1) NARA, T.; M. YAMAMOTO, I. KAWAMOTO, K. TAKAYAMA, R. OKACHI, S. TAKASAWA, T. SATO & S. SATO: Fortimicine 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. L. DE VAULT, A. C. SINCLAIR, E. F. 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: Fortimicin A, a new aminoglycoside antibiotic; In Microbial Drug Resistance II (S. MITSUHASHI ed), p263~267, Japan Scientific Societies Press, Univ. Park Press, Tokyo and Baltimore. 1979

CLINICAL EXPERIENCE WITH KW-1070 ON CHRONIC OTITIS MEDIA

NOBUO TAKASUKA

Department of Otorhinolaryngology, Ehime Prefectural Central Hospital

KW-1070 (fortimicin) was used clinically in 7 cases of chronic purulent otitis media and 7 cases of infections after tympanoplasty by intramuscular injection of 400 mg daily for 5 days.

As a result, in chronic purulent otitis media and postoperation infections KW-1070 was effective in 5 cases and 4 cases respectively.

No side effects were noted in hematological findings and renal and hepatic functions. Further, audiometer revealed no hearing loss in all cases, which is most apprehended in aminoglycoside antibiotics.