

皮膚科領域における KW-1070 の基礎的臨床的検討

今井 淳美・佐野 真悟・湯本 薫・徳田 安章

東京医科大学皮膚科学教室

伊藤 祐成・徳田 安基

市立岡谷病院皮膚科

新しいアミノ配糖体系抗生剤である KW-1070 について基礎的・臨床的検討を行ない以下の成績を得た。

臨床分離 *S. aureus* 22 株について他のアミノ配糖体系抗生剤と比較し、感受性測定を行なった。接種菌量 10^8 cells/ml では KW-1070 に対する感受性ピークは $3.12 \mu\text{g/ml}$ にあり AMK とほぼ同等で GM, DKB, KW-1062 に劣る成績を示した。

接種菌量 10^6 cells/ml では KW-1070 に対する感受性ピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり AMK よりやや優る成績であった。

各種の膿皮症に対する臨床効果は 18 例中、著効 5 例、有効 11 例、無効 2 例であり、有効率 88.9% であった。原因菌は検出された 17 例いずれも *S. aureus* で 17 例中 15 例 (88.2%) に消失をみた。臨床検査値を含む自他覚所見から本剤によると思われる副作用はまったく見られなかった。

KW-1070 は NARA らにより発見された新しいアミノ配糖体系抗生剤で *Micromonospora olivoasterospora* により産生され、構造式は Fig. 1 に示されるように pseudo-disaccharide という新規な構造を有する。

本剤はグラム陽性菌、グラム陰性桿菌に強い抗菌力を有し、広範囲の抗菌スペクトルを有するが緑膿菌に対してはやや弱い¹⁻⁴⁾。

さらに本剤の特徴の 1 つとしてアミノ配糖体系抗生剤の不活化酵素のうち AAC (3)-1 によってアセチル化されるのみで、他の不活化酵素に安定である⁵⁾。したがって GM, AMK 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臨床的有用性が期待される。

アミノ配糖体系抗生剤特有の腎毒性についても AMK より弱く、聴器毒性も RSM 並とされ AGs の中でも最も弱いとされている⁶⁾。今回、KW-1070 について基礎

的・臨床的検討を行なったので報告する。

I. 抗 菌 力

1) 研究対象および研究方法

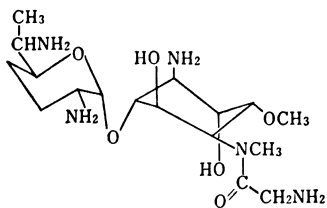
本臨床試験対象患者から分離されたものを含む病巣より採取した *S. aureus* 22 株について KW-1070, GM, DKB, AMK, KW-1062 を用いて日本化学療法学会標準法⁷⁾に従って寒天平板希釈法により前培養に Tryptsoya broth (TSB, ムースイ)、感受性測定用培地に Heart infusion agar HIA, 栄研) を用い、 37°C 18 時間培養後の MIC を測定した。

2) 成績

Table 1 に接種菌量 10^8 cells/ml における感受性分布を示す。KW-1070 の感受性ピークは $3.12 \mu\text{g/ml}$ に認められ AMK とほぼ同等であった。GM, KW-1062 で $0.78 \mu\text{g/ml}$, DKB で $1.56 \mu\text{g/ml}$ に感受性ピークが認められ、KW-1070, AMK より良い成績を示した。接種菌量 10^6 cells/ml (Table 2) における感受性ピークを見ると KW-1070, AMK とともに $1.56 \mu\text{g/ml}$ を示したが KW-1070 の方がやや感受性側に分布していた。DKB, KW-1062 で $0.78 \mu\text{g/ml}$, GM で $0.39 \mu\text{g/ml}$ に感受性ピークが認められ、KW-1070, AMK より良い成績を示した。なお、検討した薬剤に対して耐性株は 1 株も認められなかった。

Fig. 2~5 に KW-1070 と GM, AMK, DKB および KW-1062 に対する感受性相関を示す。

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070



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

Fig.3 Correlogram of MIC

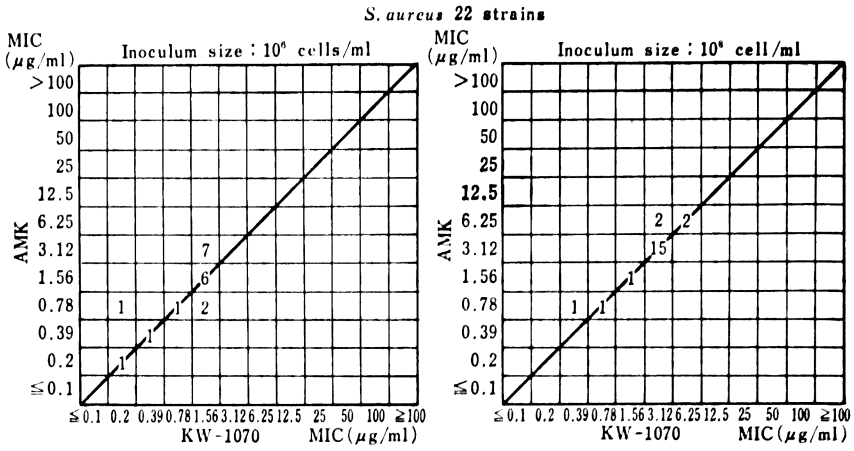


Fig.4 Correlogram of MIC

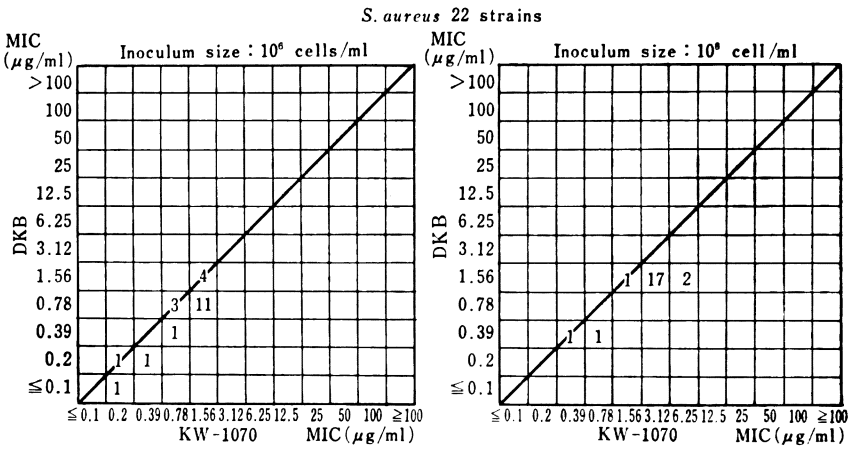


Fig.5 Correlogram of MIC

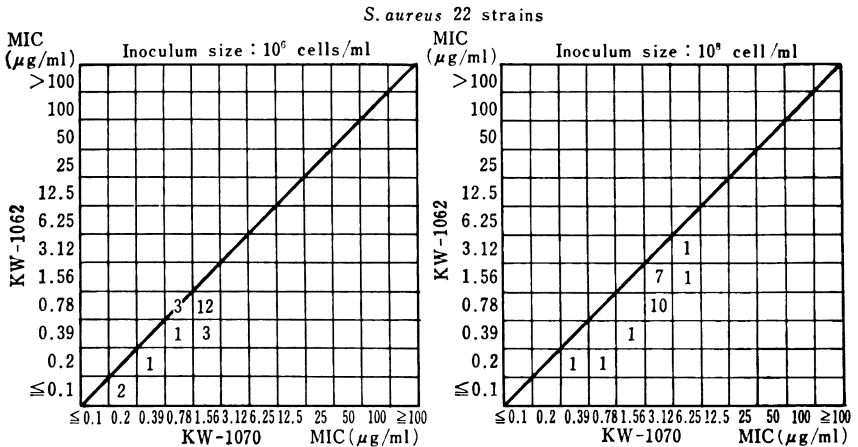


Table 3 Clinical results of KW-1070 to pyodermas

Case No.	Initial	Age	Sex	Diagnosis	Causative organism	MIC* ($\mu\text{g/ml}$)						Dosage			Clinical effect	Side effect
						KW-1070	GM	DKB	AMK	KW-1062	Daily dose (mg)	Duration (day)	Total (mg)			
1	F.I.	55	M	Furunculosis	<i>S. aureus</i>	1.56 (3.13)**	1.56	1.56	3.13	1.56	200	8	1,600	Good	None	
2	M.M.	32	F	Facial fruncle	<i>S. aureus</i>	1.56 (0.39)	0.2	0.2	0.39	0.2	200	6	1,200	Good	None	
3	T.M.	71	F	Erysipelas	<i>S. aureus</i>	3.13 (1.56)	0.78	1.56	3.13	1.56	200	6	1,200	Good	None	
4	S.K.	25	F	Facial furuncle	<i>S. aureus</i>	3.13 (1.56)	0.78	1.56	3.13	0.78	200	5	1,000	Excellent	None	
5	F.K.	65	F	Felon							200	6	1,200	Good	None	
6	S.S.	5	M	Furunculosis	<i>S. aureus</i>	3.13 (1.56)	1.56	1.56	6.25	1.56	100	6	600	Excellent	None	
7	M.T.	21	M	Furuncle	<i>S. aureus</i>	3.13 (1.56)	0.78	1.56	3.13	0.78	200	7	1,400	Good	None	
8	K.N.	23	M	Furuncle	<i>S. aureus</i>	0.39 (0.2)	0.2	0.39	0.78	0.2	200	5	1,000	Excellent	None	
9	M.M.	38	M	Carbuncle	<i>S. aureus</i>						300	13	3,900	Good	None	
10	T.N.	24	M	Furunculosis	<i>S. aureus</i>	0.39 (0.2)	0.2	0.39	0.78	0.2	200	5	1,000	Excellent	None	
11	D.S.	1	M	Impetigo contagiosa	<i>S. aureus</i>	3.13 (1.56)	0.78	1.56	3.13	1.56	100	7	700	Good	None	
12	Y.S.	23	M	Felon	<i>S. aureus</i>	6.25 (1.56)	1.56	1.56	1.56	1.56	200	7	1,400	Good	None	
13	H.K.	28	M	Phlegmone	<i>S. aureus</i>	1.56 (0.78)	1.56	1.56	3.13	1.56	300	6	1,800	Good	None	
14	T.O.	29	M	Suppurative hidrosadenitis	<i>S. aureus</i>	3.13 (0.78)	0.78	1.56	3.13	0.78	300	9	2,700	Good	None	
15	T.Y.	28	M	Furunculosis	<i>S. aureus</i>		(+)	(+)	(+)		200	8	1,600	Poor	None	
16	Y.T.	41	F	Furunculosis	<i>S. aureus</i>		(+)	(+)	(+)		200	7	1,400	Excellent	None	
17	H.O.	56	M	Suppurative hidrosadenitis	<i>S. aureus</i>		(+)	(+)	(+)		300	11	3,300	Poor	None	
18	K.O.	71	M	Carbuncle hidrosadenitis	<i>S. aureus</i>	1.56 (0.78)	1.56	1.56	3.13	1.56	200	8	1,600	Good	None	

* Inoculum size 10^6 cells/ml. ** Inoculum size 10^8 cells/ml. *** Disk sensitivity

効果判定については次のようなわれわれの基準²⁾を用いた。

著効：3日以内にかかなりの改善，5日以内にほとんど治癒したもの。

有効：5日以内にかかなりの改善，7日以内にほとんど治癒したもの。

やや有効：明らかに症状の改善を認めるも治癒に7日以上要したもの。

無効：症状の改善を認めないか，増悪をきたしたもの。

3) 臨床的検討成績

Table 3 に検討症例の一覧表を示した。

i) 癬 (面疔を含む)

4例いずれも200mgを5~7日間投与で，臨床効果は著効2例，有効2例であった。

原因菌はいずれも *S. aureus* であり，本剤投与後には全例消失をみた。

ii) 癰腫症

5例に本剤が投与された。1例は5歳の男児であり1日量100mgとしたが，その他の4例はいずれも200mg投与である。投与期間は，5~8日間である。臨床効果は著効3例，有効1例，無効1例（有効率80%）であった。

症例呈示：症例 No. 1, 55歳，男性例で両大腿内側に有痛性硬結を生じ，灼熱感，硬結が増強し，中心部が軟化傾向であった。

本剤1日200mg1回筋注投与を開始し，5日目には疼痛，発赤，腫脹も軽快し，7日目には自覚症状は消失し，略治したので8日間で投与終了した。有効と判定された。

病巣より検出された *S. aureus* は本剤投与1週間後に消失をみている (Photo. 1, 2)。

iii) 癰

2例いずれも有効で原因菌である *S. aureus* も本剤投与後には消失をみている。

症例呈示：症例 No. 9, 38歳男子例で右下腿に発赤，腫脹，自発痛が見られた。本剤300mgの筋注投与を開始し，7日目で発赤，腫脹等の自覚症状は軽減したが，なお炎症症状が強いので13日間投与継続し，略治した。

原因菌の *S. aureus* も投与後には消失している。有効と判定された (Photo. 3, 4)。

iv) 化膿性汗腺炎

2例に本剤が投与され，有効1例，無効1例であった。原因菌はいずれも *S. aureus* で無効例では消失をみなかった。

Photo. 1



Photo. 2



Photo. 3

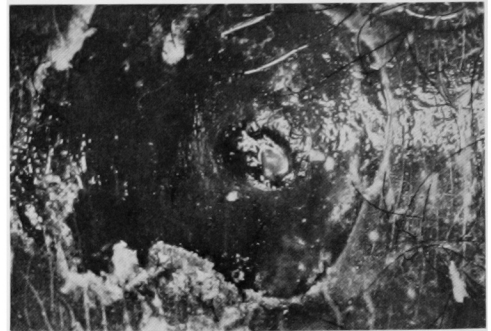


Photo. 4



Table 4 Laboratory findings before and after treatment with KW-1070

Case No. Initial	Ht (%)	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	S-GOT (KIU)	S-GPT (KIU)	Al-P (U)	Urinalysis	
										Protein	Glucose
1 F.I.	B* A**	14.8 14.7	492 488	7,300 6,500	14.5 15.1	1.25 1.10	27.5 28.3	22.3 23.6	163 175	- -	- -
2 M.M.	B A	13.9 14.1	448 463	6,000 5,500							
3 T.M.	B A	12.9 13.3	428 463	7,000 6,500			31.3 30.4	22.6 24.1	144 123	- -	- -
4 S.K.	B A	13.6 13.9	475 483	5,700 6,100	12.5 14.3	1.13 0.94	29.5 24.8	17.2 18.6	154 147	- -	- -
7 M.T.	B A	13.8 14.1	468 496	6,700 6,200	11.3 12.8	1.23 1.06	27.5 26.8	24.4 21.3	102 144	- -	- -
8 K.N.	B A									- -	- -
9 M.M.	B A	13.9 14.1	455 473	7,700 5,800	15.2 13.9	0.81 0.95	31.8 28.5	27.4 25.1	124 115	- -	- -
10 T.N.	B A	15.3 14.8	493 473	7,400 6,400	18.6 17.9	0.87 0.85	23.8 24.3	20.5 21.2	153 145	- -	- -
11 D.S.	B A									- -	- -
13 H.K.	B A	13.3 13.6	473 485	6,900 6,400	11.3 16.4	1.18 1.23	29.5 29.3	24.8 25.6	165 139	- -	- -
14 T.O.	B A	13.9 13.1	485 442	7,400 6,800	13.4 13.2	1.15 1.11	28.6 24.8	25.5 22.3	108 104	- -	- -
16 Y.T.	B A	12.6 12.9	448 453	5,400 5,600						- -	- -
17 H.O.	B A	14.6 14.9	473 496	8,400 8,100						- -	- -

* B : Before treatment, ** A : After treatment

v) その他

癩疽の2例はいずれも有効であった。原因菌として1例は *S. aureus* で消失をみたが、他の1例は原因菌が検出されなかった。

ブ菌性丹毒、伝染性膿痂疹、蜂窩織炎の各1例はすべて有効で、原因菌の *S. aureus* も本剤投与後に消失をみている。

伝染性膿痂疹の症例は1歳男児例なので100mg投与とし、ブ菌性丹毒は200mg、蜂窩織炎には300mgが投与された。

以上を総計すると、18例中著効5例(27.8%)有効11例(61.1%)、無効2例(11.1%)、有効率88.9%であった。

原因菌についての細菌学的効果は、検出されなかった1例を除き、17例すべてに *S. aureus* であり15例(88.2%)に消失をみた。1日投与量別に臨床効果を見ると100mg投与の小児2例に対しては著効1例、有効1例であった。200mg投与例は12例あり著効4例、有効7例、無効1例で有効率91.7%の成績であった。300mg投与例は4例中有効3例、無効1例、有効率75%であった。

4) 副作用

Table 4 に示すように検索しえた臨床検査成績から本剤によると思われる異常検査値は認められなかった。またアレルギー症状、聴器障害のような自覚症状もまったく認められなかった。

III. 総括および考按

KW-1070 はグラム陽性菌およびグラム陰性桿菌に幅広い抗菌スペクトラムを有し、さらに GM, AMK などに耐性の *Serratia* などにも有効とされている。体内動態は AMK とほぼ同等であるが腎毒性、聴器毒性は AMK より軽度とされている⁶⁾。

われわれは臨床分離株 *S. aureus* 22株に対する抗菌力ならびに治療効果について検討した。抗菌力については GM, DKB, AMK, KW-1062 を対照薬として MIC 測定を行ない低接種菌量では GM, DKB, KW-1062 には劣るが AMK と同等かやや優れた成績を得た。耐性菌は1株も見られなかった。18例に対して少量投与による治療効果を検討した。1日量100mg~300mgであるが著効5例、有効11例、無効2例で有効率88.9%と高い有効率が得られた。投与量別臨床効果では200mg投与例が12例と最も多くその有効率は11/12(91.7%)であることから膿皮症に対する本剤の投与量は軽症ないし中等症であれば1日量200mgで十分臨床効果を期待できる

ものと考えられる。

原因菌である *S. aureus* に対する細菌学的効果も15/17(88.2%)と高率を示した。今回は本剤の特徴とされるグラム陰性桿菌とくに他剤耐性菌による症例は検討できなかったが、今後皮膚科感染症に対して興味ある薬剤であると思われる。

自他覚所見より本剤によると思われる副作用はまったく認められなかった。本剤は注射剤であることで若干の不便はあるが皮膚科感染症に対してアミノ配糖体系薬剤の中で1つの位置づけのできる有用な薬剤であると思われる。

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. L. 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) 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
- 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(2): 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) 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
- 8) 徳田安章, 池上寿彦, 渡辺規矩夫, 塩原貞子: 膿皮症の抗生物質療法。 *皮膚臨床* 6(4): 251~261, 1964

BASIC AND CLINICAL TRIALS ON KW-1070
IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

HIROMI IMAI, SHINGO SANO, KAORU YUMOTO
and YASUKI TOKUDA

Department of Dermatology, Tokyo Medical College

YUSEI ITO and YASUMOTO TOKUDA

Department of Dermatology, Okaya City Hospital

KW-1070, a new aminoglycoside antibiotic, was studied basically and clinically and the following results were obtained.

Antibacterial activity KW-1070 against 22 strains of clinical isolates *S. aureus* was determined comparing with those of other aminoglycoside antibiotics.

Peaks of MIC distribution of KW-1070 were 3.12 $\mu\text{g/ml}$ in inoculum size of 10^8 cells/ml, being almost similar to that of AMK but inferior to those of GM, DKB and KW-1062.

Peaks of MIC distribution of KW-1070 were 1.56 $\mu\text{g/ml}$ in inoculum size of 10^6 cells/ml, being slightly superior to that of AMK but inferior to those of GM, DKB and KW-1062.

Clinical effect of KW-1070 against various pyodermas was excellent in 5 cases, good in 11 cases and poor in 2 cases out of 18 cases, and its effectiveness rate was 88.9%.

Bacteriological by causative *S. aureus* was eradicated in 15 (88.2%) out of 17 strains.

As for adverse reactions, no abnormality attributed to KW-1070 was observed in objective and subjective findings including laboratory findings.