

KW-1070 による皮膚感染症の治療成績

渡辺晋一・滝沢清宏・島田真路・関利仁
中川秀己・下妻道郎・古江増隆・久木田淳
東京大学医学部皮膚科学教室

諸種の細菌性皮膚感染症を対象として、新しいアミノ配糖体系抗生剤である KW-1070 の治療効果と病原分離菌に対する本剤および 2~3 のアミノ配糖体系抗生剤の薬剤感受性を検討した。対象患者数は 20 例(男 17 例, 女 3 例, 年齢 1~68 歳)で、その内訳は、癰 4 例, 癰腫症 2 例, 乳児多発性汗腺膿瘍 1 例, よう 1 例, 伝染性膿痂疹 2 例, 蜂窩織炎 2 例, 炎症性粉瘤 1 例, 熱傷創感染 1 例, 術後創感染 1 例, 二次感染 5 例であった。1 日投与量は成人で 400 mg, 小児で 200 mg 筋注することを原則とした。投与期間は 3~22 日, 投与総量は 600~8,800 mg であった。その治療成績は著効 7 例, 有効 7 例, やや有効 5 例, 無効 1 例で有効率は 70% であった。病原分離菌の内訳は *S. aureus* 15 株, *P. aeruginosa* 2 株, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus*, *S. marcescens*, *P. morgani* はそれぞれ 1 株であった。本剤使用による自・他覚的な副作用は認められず, 一般臨床検査にても, 本剤のためと思われる異常値は認められなかった。

KW-1070 は新しいアミノ配糖体系抗生剤で, 本剤はグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し, 広範囲の抗菌スペクトルを示すとされている。本剤はまた, AAC(3)-I を除くアミノ配糖体系不活化酵素に安定であり, 耳毒性, 腎毒性が低いことが特徴にあげられている¹⁾。

今回われわれは KW-1070 を諸種皮膚疾患患者に用い, 若干の治療成績を得たので報告する。

I. 症例および用法

昭和 55 年 7 月から 10 月までに東京大学医学部皮膚科を受診した患者のうち, 癰 4 例, 癰腫症 2 例, 乳児多発性汗腺膿瘍 1 例, よう 1 例, 伝染性膿痂疹 2 例, 蜂窩織

炎 2 例, 炎症性粉瘤 1 例, 熱傷創感染 1 例, 術後創感染 1 例, 二次感染 5 例の合計 20 例につき治療を行なった。二次感染の内訳は足白癬 2 例, 湿疹 1 例, 外歯瘻 1 例, 進行性強皮症による潰瘍面に対する二次感染 1 例であった。

治療に用いた KW-1070 は成人で 1 日 400 mg, 小児で 1 日 200 mg を 1 日 1~2 回筋注を行なったが, 症例により多少の増減がある。また 1 回 400 mg 投与時には 5% キシロカインを用いて溶解した。内服薬の併用は, 本薬剤の効果判定に影響を及ぼすものは避け, 開放創が多い関係上若干の外用剤を用いたが, 原則としてアクリ

Table 1 Clinical results classified by diagnosis

Disease	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Furuncle	4	2	2		
Furunculosis	2			2	
Multiple sweat gland abscesses of infant	1			1	
Carbuncle	1		1		
Impetigo contagiosa	2		2		
Phlegmone	2	1		1	
Inflammatory atheroma	1		1		
Burn wound infection	1		1		
Postoperative wound infection	1			1	
Secondary infection	5	4			1
Total	20	7	7	5	1

Table 2 Clinical effect of KW-1070

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)	Route	Clinical effect
1	E.I.	39	F	50	Furuncle	(-)	<i>S. aureus</i> → (-)	400	11	4,400	I.M.	Good
2	H.O.	36	M	51	Furuncle	(-)	<i>S. aureus</i> → (-)	400	6	2,400	I.M.	Excellent
3	H.M.	50	M	50	Furuncle	(-)	<i>S. aureus</i> → (-)	400	6	2,400	I.M.	Good
4	T.S.	24	F	56	Furuncle	(-)	<i>S. aureus</i> → (-)	400	3	1,200	I.M.	Excellent
5	H.S.	3	M	16	Furunculosis	(-)	<i>S. aureus</i> → (-)	200	5	1,000	I.M.	Fair
6	S.T.	11	M	38	Furunculosis	(-)	<i>S. aureus</i> → (-)	200	4	800	I.M.	Fair
7	Y.S.	1Y4M	M	12	Multiple sweat gland abscesses of infant	Atopic dermatitis	<i>S. aureus</i> → (-)	200	7	1,400	I.M.	Fair
8	E.I.	68	M	50	Carbuncle	Diabetes mellitus	<i>S. aureus</i> → (-)	400	22	8,800	I.M.	Good
9	H.A.	6	M	21.5	Impetigo contagiosa	(-)	<i>S. aureus</i> → (-)	200	3	600	I.M.	Good
10	T.K.	12	M	66.5	Impetigo contagiosa	Atopic dermatitis	<i>S. aureus</i> → (-)	400	5	2,000	I.M.	Good
11	K.M.	36	M	47	Phlegmone	Atopic dermatitis	Unknown	400	4	1,600	I.M.	Excellent
12	N.K.	38	M	57	Phlegmone	Dermatomyositis	<i>S. aureus</i> → (+)	400	8	3,200	I.M.	Fair
13	H.T.	31	M	52	Inflammatory atheroma	(-)	<i>S. epidermidis</i> → (-)	400	6	2,400	I.M.	Good
14	U.I.	77	M	75	Burn wound infection	Burn, Anemia	<i>P. aeruginosa</i> → (-) <i>S. aureus</i> → (-)	400	7	2,800	I.M.	Good
15	H.K.	52	M	50	Postoperative wound infection	Diabetes mellitus	<i>S. marcescens</i> → <i>S. aureus</i> <i>P. morgani</i>	400	8	3,200	I.M.	Fair
16	Y.T.	25	M	50	Secondary infection	Basedow, Tinea	<i>S. aureus</i> → (-)	400	6	2,400	I.M.	Excellent
17	M.Y.	52	M	70	Secondary infection	Eczema	<i>S. hemolyticus</i> → (-) group A	400	7	2,800	I.M.	Excellent
18	Y.S.	27	M	60	Secondary infection	Tinea	<i>S. aureus</i> → (-)	400	6	2,400	I.M.	Excellent
19	T.T.	67	F	30	Secondary infection	P.S.S.	<i>P. aeruginosa</i> → (+)	200	9	2,000	I.M.	Poor
20	Y.I.	18	M	58	Secondary infection	External dental fistula	Unknown	400	4	1,600	I.M.	Excellent

ノール硼酸亜鉛軟膏の貼布を行なった。

II. 効果判定

細菌性皮膚感染症に対する抗生物質の有効性の判定は自・他覚所見, 臨床検査成績, 原因菌の減少ないし消失などを考慮して行なわれる²⁾。ここでは本剤使用 3~7 日後にほとんど治癒状態にいたり, その後再燃のみられないものを著効, 症状の著しい改善をみたものを有効, 症状の一部に改善をみたものをやや有効, 上記の治療中全く改善がみられない場合を無効とし, 本治験の効果判定は上記の基準に沿って総合的に下された主治医の判断によった。

III. 治療成績

Table 1, 2 に全症例の内訳と治療成績のまとめを示した。前記の基準に従って効果判定された 20 例中, 著効 7 例, 有効 7 例, やや有効 5 例, 無効 1 例で, 著効・有効をもって有効率を算出すると 70% (14/20) となった。このうち菌が消失したにもかかわらず効果判定がやや有効となっている症例 5, 6, 7 の 3 例は, 他部位に皮疹の新生をみたためである。

(症例解説)

(1) 症例 8 E. I. 68 歳, 男性。

初診: 昭和 55 年 10 月 21 日。基礎疾患として糖尿病がある。現病歴は 10 日前より臍の上におでき様皮疹が生じたが, 放置していたところ徐々に拡大し, 表面に膿栓をいくつもみようになってきたため当科を受診した。現症は臍上部に手掌大に及ぶ発赤, 腫脹する浸潤性隆起性局

Fig. 1



Fig. 2



面が存在し, その面上に点々と黄色の膿栓をみる (Fig. 1)。熱感, 疼痛著しいも, 全身の発熱はない。皮疹部の培養で *S. aureus* (KW-1070 の MIC ; 0.78 μ g/ml, 10^8 個/ml, 以下同じ) を分離した。1 日 1 回 400mg の筋注を行ない, 徐々に発赤, 腫脹は減少し, 筋注 7 日目にも *S. aureus* (MIC ; 1.56 μ g/ml) が分離されたものの, 筋注 12 日目では排膿はほとんど認められなくなり, 疼痛は消失した (Fig. 2)。筋注 22 日目には瘢痕を残して治癒したため, 総量 8, 800mg で治療を中止した。効果判定: 有効。

(2) 症例 11 K. M. 36 歳, 男性。

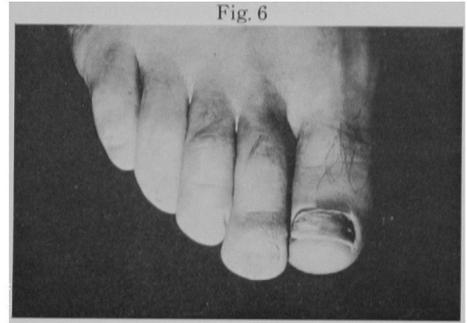
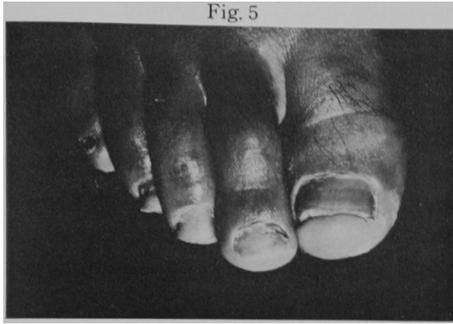
初診: 昭和 55 年 10 月 15 日。約 10 年来アトピー性皮膚炎にて某医大に通院中であったが, 2 年前より頸部~下顎に落屑性環状紅斑が生ずるようになり, 外用剤を外用す

Fig. 3



Fig. 4





るも軽快しないため当科を受診した。また2日前より左下腿が発赤、腫脹し、痛みも生ずるようになってきた。頭部の皮疹は、直接鏡検により糸状菌が発見され、グリセオフルビン内服にて略治した。左下腿には潮紅、浮腫があり、特に下腿下方に著しく、熱感があり、押すと圧痕を残す。皮膚表面にはアトピー性皮膚炎によると思われる、血痂を伴う痒疹様結節が散在してみられる (Fig. 3)。圧大腿リンパ節は拇指頭大から鳩卵大のものが触れ、圧痛がある。左下腿全体に自発痛、圧痛が存在す

る。峰窩識炎の診断のもとに1日1回400mg筋注4日目には発赤、腫脹はなくなり、アトピー性皮膚炎による痒疹様結節が残るのみとなり、自発痛、圧痛も消失し、リンパ節腫脹もなくなった (Fig. 4)。効果判定：著効。

(3) 症例 16 Y. T. 25歳、男性。

初診：昭和55年9月19日。バセドウ病にて当院第三内科に入院中。5~6年前より両足に水虫があったが、一週間ほど前より化膿し、痛みを生ずるようになってきたため当科を受診した。現症は両足底から足趾にかけて発

Table 3 Laboratory findings before and after administration of KW-1070

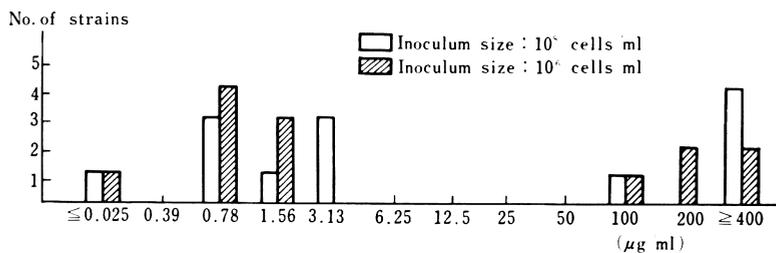
(1) Hematological findings

No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Hematocrit (%)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	392	410	12.6	12.9	37.7	39.3	6,700	7,500	25.6	27.5
2	418	431	13.8	14.0	41.0	42.5	10,600	4,900	29	24
3	456	580	14.9	16.0	46.5	47.5	9,700	6,900	20	22
4	443	452	13.3	13.6	39.9	41.0	10,000	9,100	26.4	25.5
5	477	473	12.3	12.3	37.2	37.5	10,900	12,700	43.6	34.9
6	480	482	13.5	13.3	40.6	40.2	16,100	7,500	39.2	42.9
7	587	585	11.2	11.3	34.7	34.6	14,700	13,000	35.8	35.2
8	465	451	14.1	13.8	43.8	42.0	16,400	9,200	32.4	50.1
9	434		11.2		34.3		13,600		34.5	
10	517	525	14.3	14.7	43.6	43.3	12,200	13,700	27.9	33.4
11	486	498	14.7	15.2	45.2	47.1	8,200	8,500	22.2	31.0
12	433	447	13.5	13.6	40.6	42.1	8,100	6,300	14.9	16.6
13	561	494	15.7	14.9	49.5	48.5	9,500	8,500		
14	298	321	10.1	10.3	29.8	30.2	16,000	24,200	22.4	11.6
15	294	278	8.6	8.0	25.3	23.9	12,900	9,500	89.6	84.0
16	527	556	14.1	14.9	42.0	44.6	4,900	6,900	24.4	24.4
17	422	453	13.3	14.2	40.0	42.8	12,000	7,400	29.8	40.0
18	498	497	15.1	15.0	45.5	45.9	8,000	5,600	24.7	23.9
19	348	378	9.7	10.4	29.1	32.0	4,500	4,200	22.1	20.4
20	455	458	14.1	14.4	46.0	43.0	6,000	5,300	30	20

Table 4 Laboratory findings before and after administration of KW-1070

(2) Liver and renal function

No.	GOT (U/l)		GPT (U/l)		Al-P (U/l)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	18	17	9	4	67	62	12	9	0.8	0.7
2	22	16	14	14	70	72	12.2	16.2	0.9	0.8
3	25	30	20	25	84	83	19.4	19.4	1.1	
4	14	18	10	14	49	45	23	19	1.0	1.1
5	26	25	9	12	221	217	14	16	0.6	0.6
6	13	14	6	6	223	212	12	11	0.7	0.6
7	33	57	21	42	269	300	16	15	0.6	0.4
8	17	22	11	17	71	65	18	15	1.3	1.1
9	23		21		241		12		0.6	
10	18	21	23	22	359	377	12	10	0.8	0.8
11	28	19	33	31	109	113	9	12	0.9	1.0
12	29	27	73	82	58	61	15	19	0.8	0.9
13	12	27	10	17	58	41	9.9	9.5		
14	37	27	42	25	63	53	15	36	1.3	2.0
15	49	22	155	31	543	195	12	12	0.8	1.0
16	26	30	17	43	152	158	16	11	0.7	0.7
17	24	24	22	36	123	114	12	21	1.2	1.1
18	13	9	10	13	78	57	17	15	1.1	1.0
19	22	22	8	7	87	92	10	14	0.7	0.8
20	12	22	7	12		76	13.3	12.9		

Fig. 7 Antibacterial activity of KW-1070 against isolated *Staphylococcus aureus* (Total 14 strains)

赤、腫脹があり、不整形の辺縁に落屑、痂皮を伴う糜爛局面が存在し、膿汁が付着し、悪臭を発生している。糜爛面は自発痛、圧痛がある。他に足、爪白癬を合併している (Fig. 5)。病巣より *S. aureus* (MIC ; 3.13 µg/ml) を分離し、1日1回 400mg の筋注を行ない、筋注6日目には落屑を残し、発赤、腫脹は消失し、排膿もなくなった (Fig. 6)。効果判定：著効。

IV. 副作用

本剤の副作用と思われる自・他覚症状の異常はなく、本剤使用前、使用後の臨床検査でも本剤のためと思われる異常値は認められなかった (Table 3, 4)。また症例 10 に対しては、本剤使用后、オージオグラムなど耳鼻科の検査を行なったが異常はみられなかった。

V. 病巣分離菌と薬剤感受性

病巣より起炎菌または病原菌を分離しえたものは18例

Table 5 Sensitivity of organism against KW-1070 and other antibiotics

Case No.	Isolated organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		KW-1070		GM		AMK		DKB	
		10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8
1	<i>S. aureus</i>	400	400	100	50	12.5	6.25	200	50
2	<i>S. aureus</i>	0.78	0.78	0.2	0.2	1.56	0.78	0.78	0.39
	<i>S. aureus</i> (After 5 days)	1.56	0.78	0.2	0.2	1.56	0.78	0.39	0.39
3	<i>S. aureus</i>	0.78	0.78	0.2	0.2	1.56	0.78	0.39	0.39
	<i>S. aureus</i> (After 4 days)	1.56	0.78	0.39	0.2	1.56	0.78	0.39	0.2
4	<i>S. aureus</i>	400	200	50	25	6.25	3.13	50	25
5	<i>S. aureus</i>	400	200	100	25	6.25	3.13	100	25
6	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	0.39	0.39	12.5	6.25	1.56	1.56
	<i>S. aureus</i> (After 3 days)	3.13	1.56	0.39	0.39	12.5	6.25	3.13	3.13
7	<i>S. aureus</i>	≤ 0.025	≤ 0.025	0.39	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05	≤ 0.025
8	<i>S. aureus</i>	0.78	0.78	0.39	0.2	1.56	0.78	0.39	0.39
	<i>S. aureus</i> (After 6 days)	1.56	1.56	0.2	0.2	1.56	0.78	0.39	0.39
9	<i>S. aureus</i>	1.56	0.78	0.39	0.2	1.56	0.78	0.78	0.39
10	<i>S. aureus</i>	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
11	Unknown								
12	<i>S. aureus</i>	100	100	25	6.25	3.13	1.56	25	3.13
13	<i>S. epidermidis</i>	0.2	0.2	0.05	0.05	0.2	0.2	0.1	0.05
14	<i>P. aeruginosa</i>	25	12.5	1.56	1.56	6.25	3.13	25	25
	<i>P. aeruginosa</i> (After 6 days)	25	6.25	1.56	1.56	1.56	1.56	25	25
	<i>S. aureus</i>	>400	>400	400	200	100	50	>400	400
15	<i>S. marcescens</i>	1.56	1.56	3.13	3.13	12.5	3.13	25	25
	<i>P. morganii</i>	6.25	6.25	1.56	0.78	12.5	1.56	3.13	1.56
16	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	0.39	0.2	3.13	0.78	0.78	0.39
17	<i>S. hemolyticus</i> group A	12.5	12.5	1.56	1.56	12.5	12.5	6.25	6.25
18	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	0.39	0.2	3.13	1.56	0.78	0.39
19	<i>P. aeruginosa</i>	25	12.5	3.13	1.56	6.25	3.13	1.56	1.56
	<i>P. aeruginosa</i> (After 6 days)	25	25	3.13	1.56	6.25	3.13	3.13	1.56
	<i>P. aeruginosa</i> (After 10 days)	25	25	3.13	1.56	6.25	3.13	3.13	1.56
20	Unknown								

であり、その内訳は *S. aureus* 15株、*P. aeruginosa* 2株、*S. epidermidis*、*S. hemolyticus*、*S. marcescens*、*P. morganii* はそれぞれ1株であった。このうち分離菌の消失がみられたものは15例で、消失がみられなかったもの2例、菌交代現象の起こったもの1例であった。化学療法学会標準法³⁾で接種菌量を 10^6 、 10^8 個/mlの2つの条件で、KW-1070と他のアミノ配糖体系抗生剤(GM, AMK, DKB)のMICを測定した。前培養には heart infusion broth (Difco)、測定用培地には heart

infusion agar (Difco)を用いた(Table 5)。これによると皮膚科領域で分離される頻度の高い*S. aureus* 14株についてみるとMICはFig.7のように二峰性になった。このようになぜ二峰性となったかは不明であるが、他の抗生剤の感受性をディスク法(栄研三濃度ディスク)で検査した結果、これらMICの高い*S. aureus*の多くはLCM, EM, LM, PCG, CEZ, ABPC, SBPCなどに耐性をもつ多剤耐性菌であった。

VI. 考 按

KW-1070 を諸種の皮膚化膿性疾患患者20例に用い、著効7、有効7、やや有効5、無効1の成績を得、有効率は70%であった。本剤はグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し、広範囲の抗菌スペクトルを示すのが特徴とされ、*P. aeruginosa* に対する抗菌力はやや弱いとされている。皮膚科領域で分離される菌は大部分が *S. aureus* であるため、本剤が、特にグラム陰性桿菌に強い抗菌力を発揮するという特色をいかしきれないうらみがあるものの、われわれの治療成績で70%との有効率を示した。われわれが治験を行なった症例には、皮膚筋炎あるいは進行性強皮症などを基礎疾患にもって、原病の治療がうまく行なわれない限り、二次感染巣の治療がはかどらない症例も含まれるため、有効率が実際よりも低めにでているきらいはある。事実、癰、よう、伝染性膿痂疹などの純粋の皮膚感染症では、ほぼ100%の有効率を示している。これに対して癰腫症の場合、原疾患がも

ともと再発をくり返しやすい性格から、治験部位で菌が消失しても他部位に皮疹の新生をみることもあり、そのため、やや有効との効果判定が行なわれやすい。

アミノ配糖体系抗生剤の副作用として主に耳毒性、腎毒性があげられるが、本剤使用後には、これらの副作用は全く認められず、皮膚科領域ではグラム陰性桿菌が分離されることが少ない関係上、本剤の特色を十分にいかしきれないことはあるが、有効な抗生剤と思われる。

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) 川村太郎, 高橋 久, 富沢尊儀: 皮膚科領域における Cefazolin の治験. *Chemotherapy* 18: 795~797, 1970
- 3) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF
KW-1070 IN DERMATOLOGICAL FIELDS

SHINICHI WATANABE, KIYOHITO TAKIZAWA, SHINJI SHIMADA,
YOSHIHITO SEKI, HIDEMI NAKAGAWA, MICHIRO SHIMOZUMA
and ATSUSHI KUKITA

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tokyo University

KW-1070, a new antibiotic, was administered intramuscularly to 20 patients with various dermatosis (mainly suppurative dermatosis): furuncle (4 cases), furunculosis (2 cases), multiple sweat gland abscesses (infant; 1 case), carbuncle (1 case), impetigo contagiosa (2 cases), phlegmone (2 cases), inflammatory atheroma (1 case), burn wound infection (1 case), postoperative wound infection (1 case), and secondary infection (5 cases). Clinical results obtained were excellent in 7 cases, good in 7 cases, fair in 5 cases and poor in one case. The overall efficacy rate was 70%. No significant side effects were observed clinically, and conventional clinical laboratory tests showed no abnormalities related to the treatment.