

わが国における KW-1062 の基礎的、臨床的研究のまとめ

大 越 正 秋

東海大学医学部泌尿器科教室

KW-1062 は 1971 年、神奈川県相模原の土壌から協和醸酵工業(株)が分離した新種放線菌 *Micromonospora sagamiensis* が生産する新規アミノグリコシッド系抗生物質である。構造は Fig. 1 のように Gentamicin に類似するが、従来知られている Gentamicin 成分とは異なり 6'-N-メチル Gentamicin C_{1a} ともいべき新規物質で単一成分として分離された。

本剤の基礎的、臨床的検討は 1974 年より全国的規模で開始された。

基礎的には物性、抗菌スペクトル、抗菌力、臨床分離株感受性分布、耐性パターン、体内動態は Gentamicin とほぼ同様、同程度とみられる (Fig. 2-1~Fig. 2-10,

Fig. 3)。

Fig. 1 Structural formula

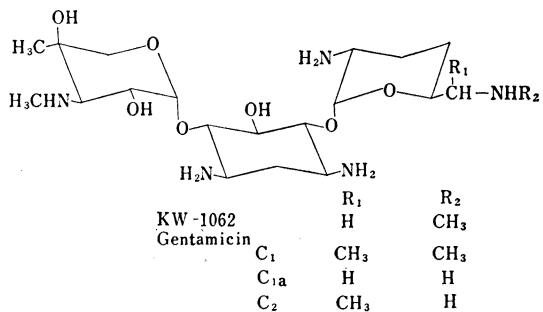


Fig. 2(1~4) Susceptibility distribution of clinical isolates

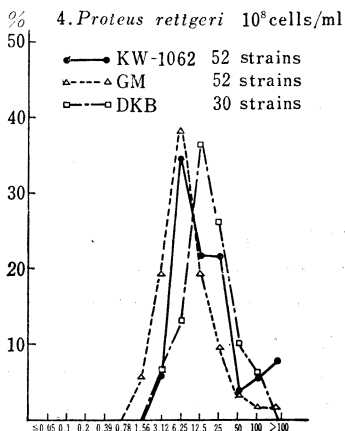
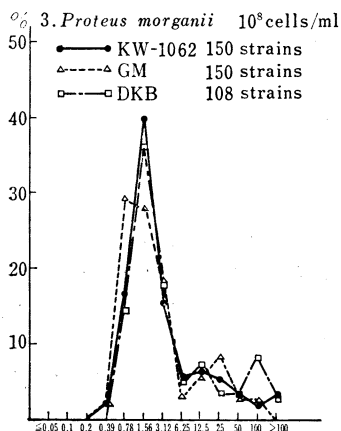
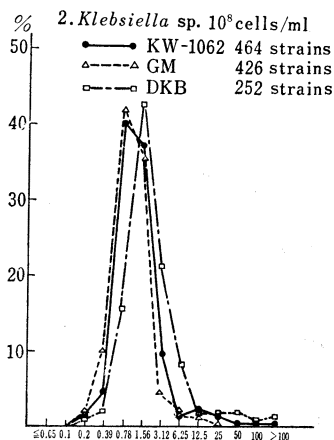
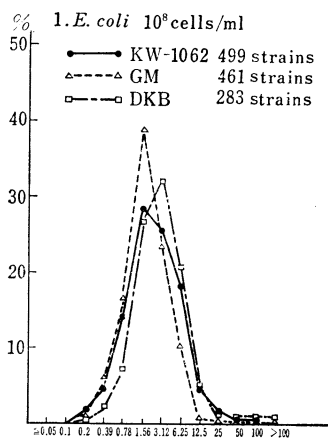
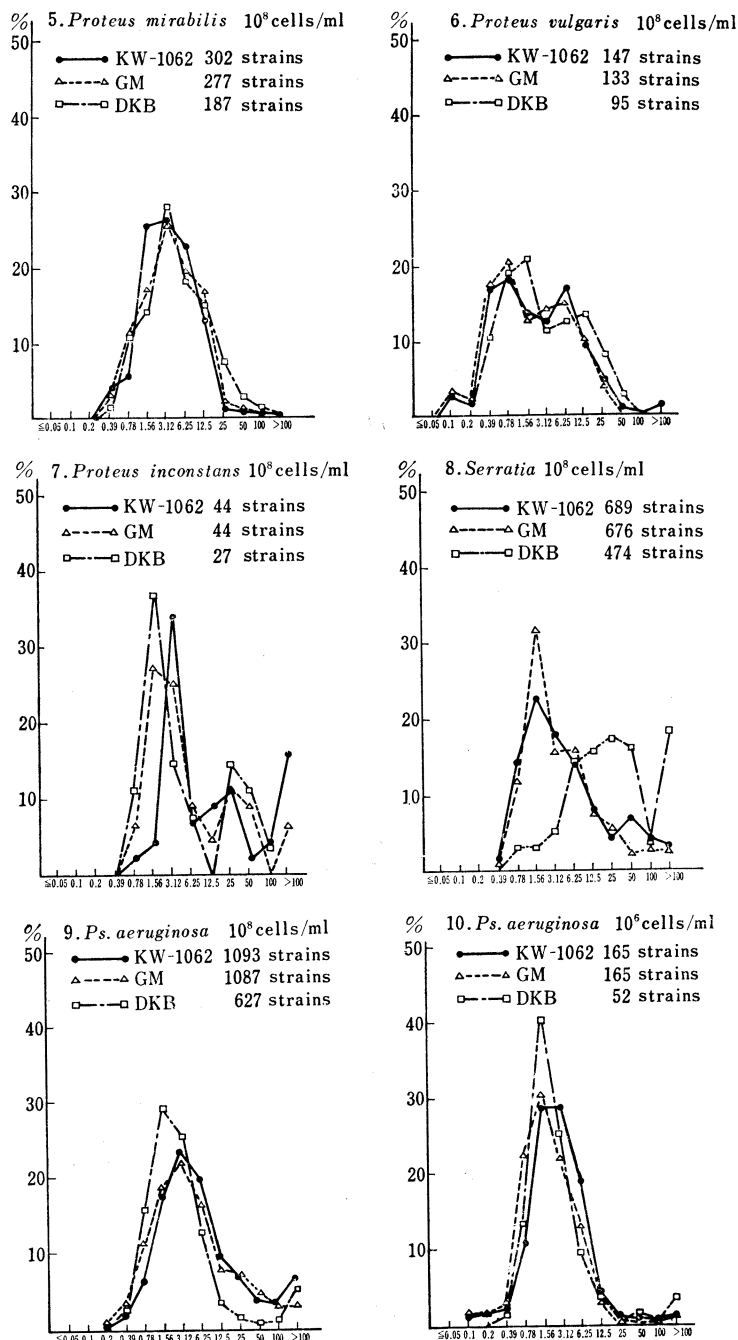


Fig. 2(5~10) Susceptibility distribution of clinical isolates



動物による安全性の研究では Gentamicin より毒性が弱いことが、特にアミノグリコシッド系抗生物質で問題視される第Ⅷ脳神経系および腎臓に対する影響が弱い事が見出された (Fig. 4~Fig. 7)。

以上の基礎研究に基づき臨床試験を開始した。抗菌活性と毒性問題を分離する可能性を示唆する本物質は、従来

のアミノグリコシッド系各種抗生剤では治療困難な疾患にも用量を増加することで効果が期待できる可能性があり、これらを正しく評価し、あるいは確認すべく実施した。

基礎・臨床試験の成績および副作用についての要約は、昭和 51 年 11 月現在の集計を第 23 回日本化学療法学会

東日本支部総会新薬シンポジウムで報告し、そのときのシンポジストがとりまとめた内科系と外科系の臨床成績および副作用の集計は以下のとおりである。

なお KW-1062 の検討に際して御協力をいただいた下記各研究機関に対して深謝します。

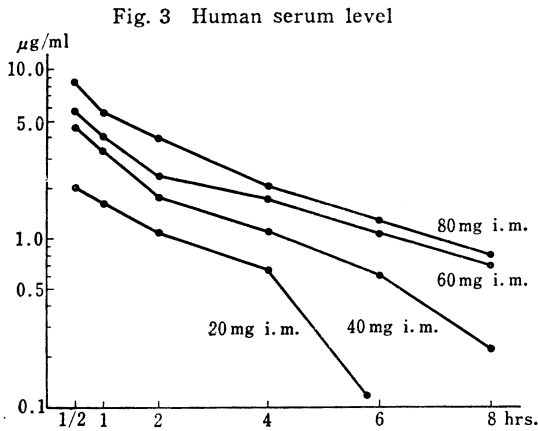
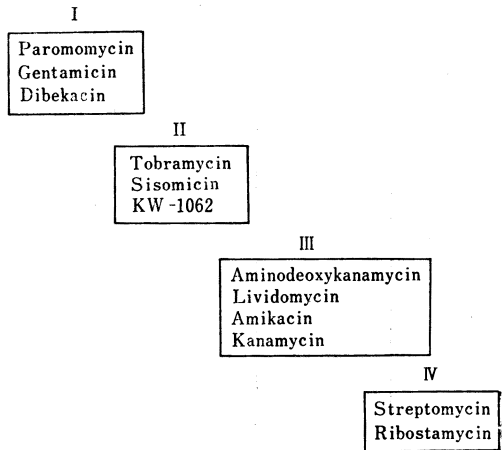


Fig. 4 Nephrotoxicity of aminoglycosides



Antibiotics were injected to 3 rabbits per group for 10 days. Nephrotoxicity were evaluated from the values of hematuria, proteinuria, serum creatinine, serum levels of antibiotics and histopathological findings of kidney.

Fig. 5 The nephrotoxicity of three antibiotics including KW-1062

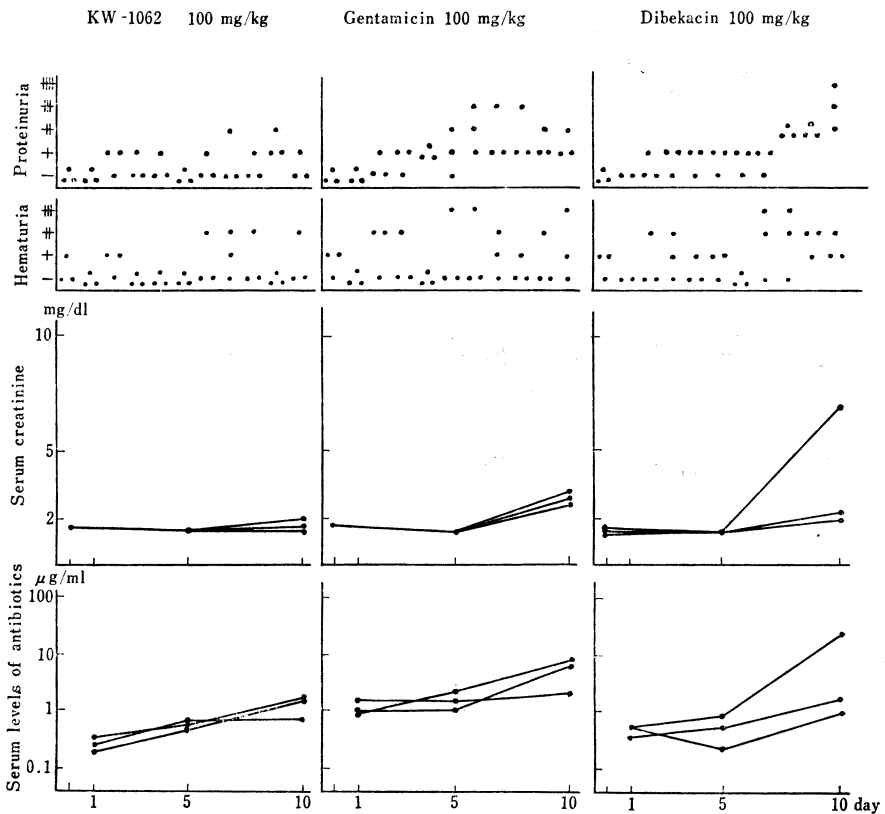


Fig. 6 Incidence of pinna reflex loss, cochlear as well as vestibular, and renal damages in guinea pigs given i. m. KW-1062 and GM respectively for 28 days

Drug	Pinna reflex loss (20~0.5kHz)	Cochlear damage (Basal end to apical end)			Vestibular damage (Cristae, maculae)		Renal damage (tubule)
		OHC-loss	Loss of sp. g. cell	Loss of str. vas.	HC-loss	Loss of vest. g. cell	Necrosis $\#\#$ Regener. $\#\#$ int. infil. $\#$
KW-1062 50mg/kg	1/10 (+1)	1/10 (+1)	2/10 (+2)	4/10 ($\#\#$ 1, +3)	5/10	0/10	10/10 ($\#\#$ 2, $\#\#$ 8) (+10)
KW-1062 100mg/kg	0/11	5/11 (+3)	0/11	9/11 ($\#\#$ 5, +4)	11/11	0/11	11/11 ($\#\#$ 11, $\#\#$ 8) (+11)
GM 50mg/kg	4/10 ($\#\#$ 1, +3)	9/9 ($\#\#$ 1, +8)	0/9	8/9 ($\#\#$ 4, +4)	8/9	0/9	9/9 ($\#\#$ 9, $\#\#$ 9) (+9)
GM 100mg/kg	10/10 ($\#\#$ 8, +2)	10/10 ($\#\#$ 7, $\#\#$ 1) (+2)	3/10 (+3)	10/10 ($\#\#$ 9, +1)	10/10	0/10	10/10 ($\#\#$ 4, $\#\#$ 2)

Fig. 7 Ototoxicity of aminoglycoside antibiotics

Guinea pig test at 50,100 mg/kg	GM SISO, NM TOB	Clinical dose 80~120 mg/day
Guinea pig test at 200 mg/kg	AKM DKB, KM, AMD KW-1062 AMK SM, Butirosin (Spectinomycin)	1000 mg/day (one shot) (2000~4000 mg)
Guinea pig test at 400,600 mg/kg	VSM	

Antibiotics were injected to guinea pigs for 28 days. Ototoxicity were evaluated from the data of pinna reflex loss and histopathological findings of outer hair cells loss.

北海道大学	第二内科
国立札幌病院	呼吸器科
东北大学	第一内科
东北大学抗酸菌病研究所	内科
岩手医科大学	第一内科
新潟大学	第二内科
信楽園病院	内科
新潟鉄道病院	内科
筑波大学	内科
東京大学医科学研究所	内科
東京共済病院	内科
東京都養育院附属病院	内科
東京慈惠会医科大学	第二内科
慶応義塾大学	長谷川内科
杏林大学	内科
川崎市立川崎病院	内科
横浜市立大学	第一内科
名古屋市立大学	第一内科

大阪市立大学	第一内科
関西医科大学	第一内科
兵庫医科大学	第四内科
山口大学	第三内科
九州大学	第一内科
熊本大学	第一内科
長崎大学	第二内科
長崎大学熱帯医学研究所	内科
帝京大学	小児科
都立荏原病院	小児科
昭和大学	小児科
国立小児病院	感染科
大阪医科大学	小児科
神戸市立中央市民病院	小児科
三重大学	小児科
日本大学	第三外科
名古屋市立大学	第一外科
大阪市立大学	第二外科
広島大学	第一外科
県立広島病院	外科
福岡大学	第一外科
近畿大学	第二外科
大阪医科大学	整形外科
広島市民病院	整形外科
札幌医科大学	泌尿器科
秋田大学	泌尿器科
千葉大学	泌尿器科
東京都養育院附属病院	泌尿器科
虎ノ門病院	泌尿器科
東海大学	泌尿器科
岐阜大学	泌尿器科
名古屋保健衛生大学	泌尿器科

京都第二赤十字病院	泌尿器科	岡山大学	皮膚科
神戸大学	泌尿器科	九州大学	皮膚科
岡山大学	泌尿器科	札幌通信病院	耳鼻咽喉科
徳島大学	泌尿器科	独協医科大学	耳鼻咽喉科
香川県立中央病院	泌尿器科	名古屋市立大学	耳鼻咽喉科
九州大学	泌尿器科	京都府立医科大学	耳鼻咽喉科
久留米大学	泌尿器科	愛媛県立中央病院	耳鼻咽喉科
長崎大学	泌尿器科	新潟大学	眼科
熊本大学	泌尿器科	長崎大学	眼科
鹿児島大学	泌尿器科	群馬大学	微生物
東北大学	産婦人科	東邦大学	微生物
順天堂大学	産婦人科	順天堂大学	臨床病理
静岡県立中央病院	産婦人科	東京医科歯科大学難治疾患研究所	機能病理学部門
社会保険神戸中央病院	産婦人科	京都薬科大学	微生物
川崎医科大学	産婦人科	広島大学	薬理
広島大学	産婦人科	協和醸酵	医薬研究所
東京医科大学	皮膚科		(順不同)

I. 内科系臨床集計報告

真下啓明

東京大学医科学研究所内科

内科系 27 施設での臨床集計結果を報告する。

1. 成人疾患別症例数

まず成人症例については Table 1 のように、呼吸器感染症 65 例、尿路感染症 51 例、敗血症その他 13 例、計 129 例であるが、他の抗生物質の併用など効果の評価を行ないえない症例を除外すると 106 例である。

2. 成人症例構成

これらの 106 例について、その症例構成をみると Table 2 のとおりである。すなわち、性別は男女ほぼ同数であるが、年齢は平均 59.3 歳と極めて高いことが注目される。

1 日最大投与量は 240 mg、患者当たり最大投与量は 11,200 mg、最大投与日数は 70 日であり、患者当たり平均投与量は 1,407 mg、平均投与日数は 12.9 日であった。

この群において最も注目される点は、合併症・基礎疾患の存在であり、呼吸器感染症では肺気腫、気管支拡張症の存在あるいは肺癌の存在の上に感染の成立した症例が多く、尿路感染症では脳卒中等で失禁、カテーテル使用、あるいは糖尿病の存在が多いことであった。合併症・基礎疾患のない症例は 18.9% にすぎなかった。

3. 臨床効果

集計結果を臨床効果および細菌学的効果からみると、Table 3-(1), (2) のとおりである。呼吸器感染症では主

Table 1 Summary of adult patients

Diseases	No. of cases
RTI :	
bronchitis, panbronchiolitis	15
bronchiectasis, pulmonary emphysema	5
bronchopneumonia, pneumonia	29
respiratory tract infection	6
r. t. i. with TB or lung cancer	5
lung abscess	3
pyothorax	2
Subtotal	65
UTI :	
acute cystitis	16
chronic cystitis	8
acute pyelonephritis	9
chronic pyelonephritis	6
urinary tract infection	12
Subtotal	51
septicemia	5
others	8
Subtotal	13
Total	129

治医判定による有効以上は 63% であるが、細菌学的に原因菌の消失ないし減少の確認されたものは 54 例中 19 例 (35.2%) であった。ただし、前後において菌検索が行なわれた 39 例でみると 19 例 (48.7%) となる。

尿路感染症では臨床的有效率は 75.5% であり、細菌学的には 49 例中 29 例 (59.2%) に原因菌の減少ないし、消失を認めている。

前述のとおり、高齢者が多く、しかも 80% 以上に何らかの基礎疾患の存在の上に成立した感染症に対しての

臨床効果、細学的効果としては優れたものと考える。

4. GNB に対する除菌効果

次にグラム陰性桿菌の菌別に除菌効果をみると Table 4 のとおりである。

Pseudomonas では 13/27 (48.1%), *Proteus* 6/8 (75%), *Klebsiella* 8/16 (50.0%), *E. coli* 13/19 (68.4%) で計 46/80 (57.5%) に原因菌の減少ないし消失をみており、基礎疾患をもつ高齢者群の感染症に対する除菌効果としては評価しうるものであると考える。

Table 2 Background of adult cases

Cases	RTI (54)	UTI (49)	Others (3)	Total (106)
sex ♂ : ♀	35 : 19	20 : 29	0 : 3	55 : 51
age (mean)	60.7 (29~82)	59.0 (22~94)	40.0 (31~48)	59.3 (22~94)
max. dosis/day	240mg	160mg	120mg	
max. dosis/patient	10,440mg	11,200mg	2,800mg	
max. days of administration	58	70	31	
av. dosis/patient	1,813mg	933mg	1,054mg	1,407mg
av. days of administration	14.8	10.4	18.0	12.9
complications				
neurological	7	17	1	
cardiovascular	4	11	0	
respiratory	18	0	0	
urological	2	5	0	
D. M.	0	10	1	
cancer { lung	10	0	0	
others	1	3	0	
liver disease	1	5	0	
others	2	3	0	
None	13	6	1	18.9%

Table 3-(1) Clinical & bacteriological effectiveness-RTI

Diseases	Clinical results				Total	Bacteriological results					Total
	ex- cellent	good	poor	?		disap- peared	dimin- ished	un- changed	super infection	?	
bronchitis	1	8	5	0	14	4	1	5	2	2	14
panbronchiolitis											
bronchiectasis	0	3	2	0	5	1	1	2	0	1	5
pulmonary emphysema											
bronchopneumonia	3	13	5	0	21	4	2	3	2	10	21
pneumonia											
RTI with or without TB or lung cancer	0	5	4	1	10	4	2	3	1	0	10
lung abscess	0	1	1	0	2	0	0	0	0	2	2
pyothorax	0	0	2	0	2	0	0	2	0	0	2
Total	4	30	19	1	54	13	6	15	5	15	54
	63.0%					35.2%					

Table 3-(2) Clinical & bacteriological effectiveness-UTI

Diseases	Clinical results				Total	Bacteriological results					Total
	ex- cellent	good	poor	?		disap- peared	dimin- ished	un- changed	super infection	?	
acute cystitis	2	10	3	0	15	11	0	4	0	0	15
chronic cystitis	0	4	4	0	8	3	0	3	2	0	8
acute pyelonephritis	3	5	1	0	9	6	0	0	0	3	9
chronic pyelonephritis	0	4	2	0	6	3	0	2	1	0	6
urinary tract infection	5	4	2	0	11	5	1	1	4	0	11
Total	10	27	12	0	49	28	1	10	7	3	49
	75.5%					59.2%					
Others	1	1	1		3	0	0	0	1	2	3

Table 4 Eradicative effect of KW-1062 for GNB-Adult

Causative organisms	RTI				UTI				Eradicative effect (%)
	disap- peared	dimin- ished	un- changed	super infection	disap- peared	dimin- ished	un- changed	super infection	
<i>Pseudomonas</i>	6	2	8	0	5	0	5	1	48.1 (13/27)
<i>Proteus</i>	1	0	1	0	5	0	1	0	75.0 (6/8)
<i>Klebsiella</i>	4	2	5	3	1	1	0	0	50.0 (8/16)
<i>E. coli</i>	0	2	0	0	11	0	5	1	68.4 (13/19)
Other GNB	2	0	0	1	4	0	1	2	60.0 (6/10)
Total	13	6	14	4	26	1	12	4	57.5 (46/80)
	51.4%				62.8%				

Table 5 Daily dosis vs. clinical effectiveness

Dosis	RTI			UTI			(%)
	good	poor	?	good	poor	?	
40×2	10	8	0	25	9	0	67.3 (35/52)
40×3	11	6	0	2	1	0	65.0 (13/20)
40×4	4	0	1	0	0	0	(4/5)
60×2	3	2	0	2	1	0	(5/8)
60×3	0	0	0	1	0	0	(1/1)
80×2	4	3	0	7	1	0	73.3 (11/15)
80×3	2	0	0	0	0	0	(2/2)
Total	34	19	1	37	12	0	

Table 6 Daily dosis vs. bacteriological effectiveness

Dosis	RTI					UTI					(%)
	disap- peared	dimin- ished	un- changed	super infection	?	disap- peared	dimin- ished	un- changed	super infection	?	
40×2	3	4	6	1	4	19	1	8	6	0	51.9 (27/52)
40×3	5	2	5	2	3	2	0	0	1	0	45.0 (9/20)
40×4	2	0	0	1	2	0	0	0	0	0	(2/5)
60×2	1	0	2	0	2	1	0	1	0	1	(2/8)
60×3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	(1/1)
80×2	2	0	2	0	3	5	0	1	1	1	46.7 (7/15)
80×3	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	(1/2)
Total	13	7	15	4	15	28	1	10	8	2	47.5 (49/103)

Table 7 Summary of child patients

Diseases	No. of cases	Diseases	No. of cases
RTI :		UTI :	
tonsillitis	1	acute cystitis	2
bronchitis	4	chronic pyelonephritis	1
bronchopneumonia	12	UTI	5
pneumonia	1	Others :	
lung abscess	1	lymphadenitis	2
pertussis	1	other	1
	19	Total	30

Table 8 Background of child cases

	RTI (19)	UTI (8)	Others (3)
av. age	3.25 y (2d~10y 6m)	5.8 y (5m~12y 6m)	2.02 y (9m~4y)
max. dosis/kg/day	5.5mg	5.8mg	6.2mg
max. total dosis	630mg	750mg	550mg
max. days of administration	21	10	11
av. dosis/kg/day	3.56mg	3.69mg	4.73mg
av. period/patient	8.1	5.2	8.2
av. dosis/patient	317.5mg	483.8mg	366.7mg

Table 9 Clinical & bacteriological effectiveness-children

Diseases	Clinical results				Total	Bacteriological results					Total
	ex- cellent	good	poor	?		disap- peared	dimin- ished	un- changed	super infection	?	
RTI :											
tonsillitis	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
bronchitis	0	4	0	0	4	0	1	0	0	3	4
bronchopneumonia	2	8	2	0	12	1	0	0	0	11	12
pneumonia											
lung abscess	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1
pertussis	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1
Subtotal	3	14	2	0	19	1	1	0	0	17	19
UTI :											
acute cystitis	2	0	0	0	2	2	0	0	0	0	2
chronic pyelonephritis	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
UTI	0	5	0	0	5	3	1	0	0	1	5
Subtotal	2	6	0	0	8	6	1	0	0	1	8
others											
lymphadenitis	0	1	1	0	2	1	0	0	0	1	2
other	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
Subtotal	0	2	1	0	3	2	0	0	0	1	3
Total	5	22	3	0	30	9	2	0	0	19	30
	90%					36.7%					

5. 1日投与量と臨床効果

1日投与量と臨床効果との関係を調査したが、40mg 1日2回で35/52(67.3%)、80mg 1日2回11/15(73.3%)で用量の多い方が有効率が高い傾向があるが、各疾患の重軽、原因菌別などの条件に差があり、ただちに結論は出し得ない (Table 5)。

6. 1日投与量と細菌学的効果

同じく1日投与量と細菌学的効果では40mg 1日2回では27/52(51.9%)、80mg 1日2回では7/15(46.7%)に原因菌の消失ないし減少効果を認めているが、これも疾患の重軽、基礎疾患の存在、原因菌の種類などからただちに結論は出し得ない。

前後の菌検索が行われなかった不明例を除外すると40mg 2回群は27/47(57.4%)、80mg 2回群は7/11(63.6%)となった (Table 6)。

7. 小児疾患別症例数

小児科領域よりの集計は少数であるが、Table 7 のとおり呼吸器感染症19例、尿路感染症8例、その他3例、計30例であった。

8. 小児症例構成

その症例構成はTable 8のとおりで、年齢は生後2日から12歳6カ月に及ぶ。体重当たり最大投与量は6.2 mg/kg/dayであり、平均では呼吸器感染症で3.56 mg/kg/day、尿路感染症で3.69 mg/kg/dayであり、最大

Table 10 Eradicative effect of KW-1062 for GNB-children

Organisms	disappeared	diminished	unchanged	superinfection
<i>Pseudomonas</i>	2	1	0	0
<i>E. coli</i>	5	0	0	0
<i>Serratia</i>	0	1	0	0
<i>Proteus</i>	1	0	0	0

投与期間は21日、最大総投与量は750mgであった。平均投与期間は呼吸器感染症で8.1日、尿路感染症で5.2日であった。

9. 小児臨床、細菌学的効果

小児感染症における臨床および細菌学的効果はTable 9に示すように、臨床効果は27/30(90.0%)と優れ、細菌学的効果は11/30(36.7%)となるが、菌検索の結果、不明例を除外すると100%となる。この結果は少数例で結論は出し得ないが、成人例に比して、単純、軽症疾患が大部分であったためと思われる。

10. GNBに対する除菌効果

グラム陰性桿菌に対する除菌効果は少数であるが検討し得た10例についてはいずれも消失ないし減少効果を認めた (Table 10)。

以上の結果からKW-1062は類似のGentamicinとほぼ同様の臨床効果を期待しうるものと考えられる。

II. 外科系臨床集計報告

石 神 襄 次

神戸大学医学部泌尿器科

協力機関は、外科6、整形外科1、泌尿器科17、産婦人科5、皮膚科1、耳鼻咽喉科3、眼科2の計35診療施設である。投与症例はTable 1に示すとおり、総計425例、そのうち分析対象となり得た症例は388例で、泌尿器科237例、外科48例、産婦人科38例、耳鼻咽喉科33例、眼科19例、整形外科10例、皮膚科3例である。

1日投与量については全体として388例中80mgが244例(62.9%)と最も多く、次いで、120、160mgの順となっている。外科における投与量は全て80mg以上で、2例は240mg投与がみられる。最小投与量は泌尿器科における20mgの3例がみられる (Table 2)。1日投与回数についてみると、1日2回の248例(63.9%)が最も多く、次いで1、3回の順であるが、4回投与は産婦人科の1例にみられたにすぎない (Table 3)。投与日

数は診療科、疾患によってかなりのばらつきがみられるが、5、7日がそれぞれ114、57例と多く、その他8～14日投与も79例(20.4%)にみられる (Table 4)。

総投与量は40mgから2,560mgに分布するが、160～1,280mgが大部分を占めている (Table 5)。臨床効果は総計388例中、著効121例、有効169例、やや有効5例、無効93例で、著効、有効を合わせた有効率は74.7%となった。診療科別にみると、皮膚科を除きすべて70%以上で、特に産婦人科、眼科、耳鼻咽喉科領域において高い有効率を得た。なお著効例のみでは、眼科、泌尿器科が高率を示している (Table 6, Fig. 1)。

1日投与量と臨床効果の比較では、対象疾患が種々であるため結論は下だし得ない (Table 7, Fig. 2)。

主要分離菌別にみた臨床効果では、グラム陽性菌の *Staph. epidermidis*、グラム陰性菌では *E. coli*、*Proteus*、

Table 1 Number of cases analyzed

Department	Total cases	Infants	Special admin.	Combined use	Unjudged	Cases analyzed
Surgery	53	1	2	1	1	48
Orthopedics	10					10
Urology	259		9	2	11	237
Obs. & Gyn.	42		2	1	1	38
Dermatology	5			1	1	3
Otorhinolaryn.	37	2			2	33
Ophthalmol.	19					19
Total	425	3	13	5	16	388

Table 2 Classification according to daily dose

	20mg	40mg	50mg	60mg	80mg	120mg	160mg	180mg	240mg	Total
Surgery					25	17	3	1	2	48
Orthopedics					4	2	4			10
Urology	3	22		4	142	34	32			237
Obs. & Gyn.					33		5			38
Dermatology					3					3
Otorhinolaryn.		1	2		30					33
Ophthalmol.		9			7	3				19
Total (%)	3	32 (8.2)	2	4	244 (62.9)	56 (14.4)	44 (11.3)	1	2	388

Table 3 Classification according to administration frequency per day

	Once	Twice	3 times	4 times	Total
Surgery		29	19		48
Orthopedics	4	6			10
Urology	56	177	4		237
Obs. & Gyn.	13	24		1	38
Dermatology		3			3
Otorhinolaryn.	26	7			33
Ophthalmol.	14	2	3		19
Total (%)	113 (29.1)	248 (63.9)	26 (6.7)	1	388

Table 4 Classification according to administration term (day)

	1	2	3	4	5	6	7	8~14	15~21	Total
Surgery			3	2	12	3	8	20		48
Orthopedics							5	4	1	10
Urology	6	15	26	21	74	15	41	35	4	237
Obs. & Gyn.			11	10	6	5	1	5		38
Dermatology								2	1	3
Otorhinolaryn.			1		18	3		10	1	33
Ophthalmol.				5	4	2	2	3	3	19
Total (%)	6	15	41 (10.6)	38 (9.9)	114 (29.4)	28 (7.2)	57 (14.7)	79 (20.4)	10	388

Table 5 Classification according to total dose

	≤40mg	41~80mg	81~160mg	161~320mg	321~640mg	641~1,280mg	1,281~2,560mg	Total
Surgery				1	22	22	3	48
Orthopedics					2	4	4	10
Urology	2	12	14	37	95	72	5	237
Obs. & Gyn.				17	15	6		38
Dermatology					1	2		3
Otorhinolaryn.				1	24	7	1	33
Ophthalmol.			4	4	6	3	2	19
Total (%)	2	12	18	60 (15.5)	165 (42.5)	116 (29.9)	15	388

Table 6 Clinical effect

Department	Cases	Remarkable improvement	Improvement	Slight improvement	No improvement	Effective rate (%)	
						R. I. + I.	R. I. + I. + S. I.
Surgery	48	15	20	3	10	72.9	79.2
Orthopedics	10	2	5		3	70.0	
Urology	237	83	92		62	73.8	
Obs. & Gyn.	38	6	24		8	78.9	
Dermatology	3		2		1	66.7	
Otorhinolaryn.	33	8	18		7	78.8	
Ophthalmol.	19	7	8	2	2	78.9	89.5
Total	388	121	169	5	93	74.7	76.0

Fig. 1 Clinical effect

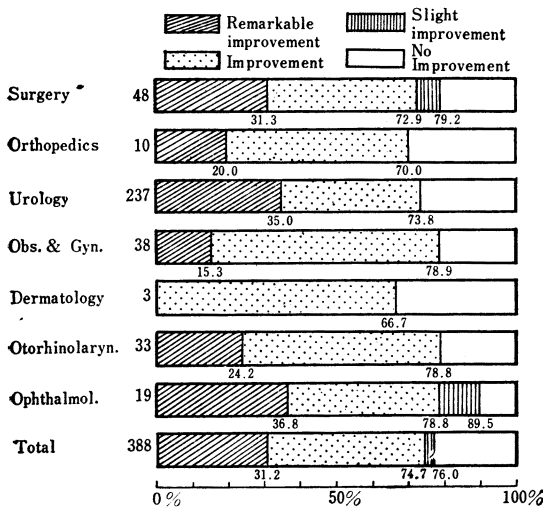
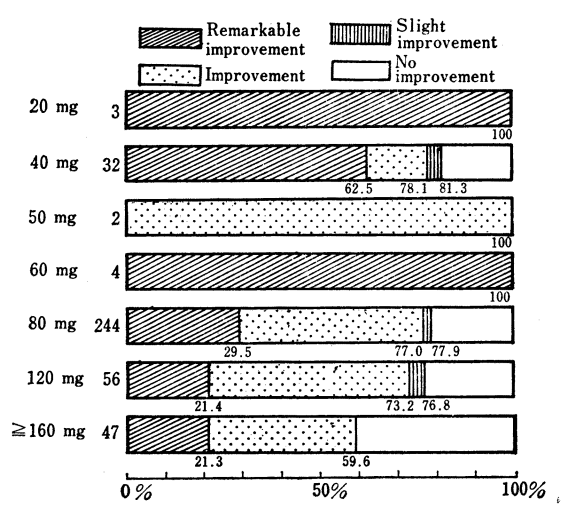


Fig. 2 Clinical effect and daily dose



属のうち *mirabilis*, *rettgeri*, *inconstans* および *Klebsiella* 属に高い有効率がみられた。なお, *Pseudomonas* については 65.2%, *Serratia* では 68.8% の有効率を認めたことは評価に値する (Table 8, Fig. 3)。

除菌効果についても大体同様の傾向がみられるが, *Staph. epidermidis*, *Klebsiella*, *E. coli* に対してその効果が高く, *Pseudomonas*, *Serratia* に対してはそれぞれ 47.1%, 50% の除菌効果が認められていることは, 対象

疾患の大半が複雑性である事を考えると評価できる値である (Table 9, Fig. 4).

疾患別にみた臨床効果は、外科、整形外科、皮膚科領域では、創傷、化膿創などの軟部組織感染では40例中、著効13例、有効15例、やや有効2例、無効10例で、

その他膿胸2例では全例有効、胆道感染7例中、著効1例、有効4例、やや有効1例、無効1例、骨髄炎は4例中有効、無効各2例となり、総計61例中著効17例、有効27例、やや有効3例、無効14例、有効率72.1%である。分離菌別にみた臨床、除菌効果でこの領域では、

Table 7 Clinical effect and daily dose

	Cases	Remarkable improvement	Improvement	Slight improvement	No improvement	Effective rate (%)	
						R. I. + I.	R. I. + I. + S. I.
20mg	3	3				100.0	
40mg	32	20	5	1	6	78.1	81.3
50mg	2		2			100.0	
60mg	4	4				100.0	
80mg	244	72	116	2	54	77.0	77.9
120mg	56	12	29	2	13	73.2	76.8
160mg	44	10	17		20	61.4	
180mg	1				1	0	
240mg	2		1		1	50.0	

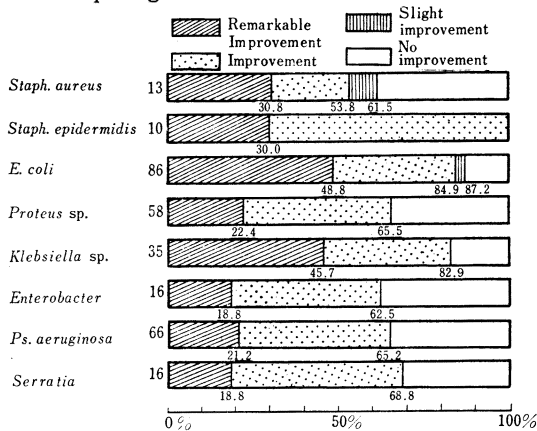
Table 8 Clinical effect classified by pathogens (only the cases in which pathogens were identified)

	Cases	Remarkable improvement	Improvement	Slight improvement	No improvement	Effective rate (%)	
						R. I. + I.	R. I. + I. + S. I.
<i>Staph. aureus</i>	13	4	3	1	5	53.8	61.5
<i>Staph. epidermidis</i>	10	3	7			100.0	
<i>Streptococcus</i>	6	3	2		1	83.3	
<i>Enterococcus</i>	2				2	0	
Other GPC	3	3				100.0	
Total	34	13	12	1	8	73.5	76.5
<i>E. coli</i>	86	42	31	2	11	84.9	87.2
<i>Pr. mirabilis</i>	7	3	3		1	85.7	
<i>Pr. vulgaris</i>	6	1	1		4	33.3	
<i>Pr. rettgeri</i>	5	2	3			100.0	
<i>Pr. morgani</i>	11	1	6		4	63.6	
<i>Pr. inconstans</i>	2		2			100.0	
<i>Proteus</i> sp.	27	6	10		11	59.3	
<i>Klebsiella</i> sp.	35	16	13		6	82.9	
<i>Enterobacter</i>	16	3	7		6	62.5	
<i>Ps. aeruginosa</i>	66	14	29		23	65.2	
<i>Serratia</i>	16	3	8		5	68.8	
<i>Flavobacterium</i>	2	1	1			100.0	
Other GNB	13	5	3	1	4	61.5	69.2
Total	292	97	117	3	75	73.3	74.3
Mixed infect.	42	16	18	1	7	81.0	83.3
Grand total	368	126	147	5	90	74.2	75.5

Table 9 Eradication effect (only the cases in which bacteria were isolated and follow-up was done)

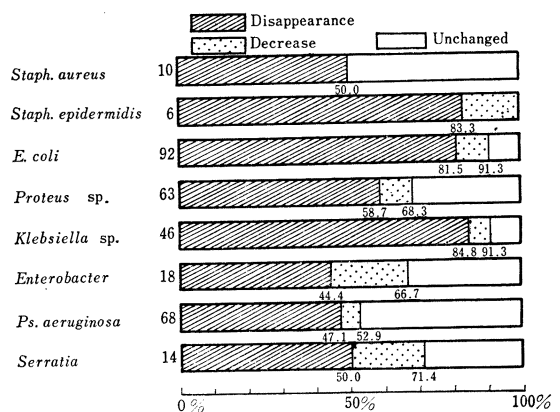
	Cases	Disappearance	Decrease	Unchanged	Super-infection	Effect (%)	
						Disap.	Disap. + Decrease
<i>Staph. aureus</i>	10	5		5		50.0	100.0
<i>Staph. epidermidis</i>	6	5	1		1	83.3	
<i>Streptococcus</i>	8	8			1	100.0	
<i>Enterococcus</i>	5	3		2		60.0	
Other GPC	4	4			2	100.0	
Total	33	25	1	7	4	75.8	78.8
<i>E. coli</i>	92	75	9	8	3	81.5	91.3
<i>Pr. mirabilis</i>	10	4	4	2	1	40.0	80.0
<i>Pr. vulgaris</i>	8	6		2		75.0	
<i>Pr. rettgeri</i>	9	3	2	4	9	33.3	55.6
<i>Pr. morganii</i>	8	6		2		75.0	
<i>Pr. inconstans</i>	2	2			1	100.0	
<i>Proteus sp.</i>	26	16		10	2	61.5	
<i>Klebsiella sp.</i>	46	39	3	4	6	84.8	91.3
<i>Enterobacter</i>	18	8	4	6	6	44.4	66.7
<i>Ps. aeruginosa</i>	68	32	4	32	9	47.1	52.9
<i>Serratia</i>	14	7	3	4	4	50.0	71.4
<i>Flavobacterium</i>	3	3			2	100.0	
Other GNB	11	8		3	2	72.7	
<i>Candida</i>					3		
Total	315	209	29	77	48	66.3	75.6
Grand total	348	234	30	84	52	67.2	75.9

Fig. 3 Clinical effect classified by main pathogens



まず臨床効果では *E. coli* で 76.9% を示すが *Staph. aureus* では 40% とやや低く、除菌効果においても、*Staph. aureus*, *Proteus mirabilis* でやや劣っている。泌尿器科領域では腎盂腎炎 91 例（急性 36 例、慢性

Fig. 4 Eradication effect on main isolated bacteria



55 例) そのうち基礎疾患、合併症のない症例は 11 例のみであるが、著効 32 例、有効 38 例、無効 21 例で、77% の有効率をあげており、膀胱炎においても、急性では 36 例中、著効 28 例、有効 6 例、無効 2 例で 94.4%

の高い有効率が得られているが、慢性例での有効率は 58.7% と低い。然し前立腺炎、副率丸炎においてそれぞれ 73.7%, 87.5% の有効率を得ていることは興味ある結果と考える。疾患と起炎菌との比較においては特徴は認められないが、分離菌別の臨床効果では外科領域同様、*Proteus vulgaris*, などが低い。しかし *Pseudomonas* において 61.0% の有効率を認めることは、*Klebsiella* の 83.9% と共に興味ある結果といえよう。

産婦人科領域でも、急性膀胱炎はじめ尿路感染症が半数以上も占めているが、子宮内膜炎、骨盤腹膜炎にも有効である。しかし子宮付属器炎の 2 例は全例無効であった。

耳鼻咽喉科領域では慢性中耳炎 30 例、他 3 例、計 33 例で、著効 8 例、有効 18 例、無効 7 例で炎症部位の特

殊性からか、著効例がやや低い点が目立っている。分離菌別にみた臨床効果、除菌効果は他科と大差を認めない。

眼科領域では角膜潰瘍をふくむ 19 例で著効 7 例、有効 8 例、やや有効、無効各 2 例で、有効率 78.9% であった。分離菌別では、臨床効果、除菌効果共に特徴を認めない。

以上外科領域（外科、整形外科、皮膚科、泌尿器科、産婦人科、眼科、耳鼻咽喉科）の感染症に対する KW-1062 の臨床成績を一括述べたが、各科共に基礎疾患、合併症をともなった難治性疾患が多い割にかなりの有効率が得られており、また起炎菌別にみて、*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* 属についても有効例の多かった点は評価に値する。

III. 副作用集計報告

三木文雄

大阪市立大学医学部第一内科

KW-1062 の副作用を筋注例と特殊投与例に分けて集計した。

KW-1062 投与中に、何らかの自覚症状の出現した症例、あるいは、臨床検査値が正常範囲外の変動を示した症例を、副作用発現症例として本集計を実施した。なお、これらの症状や検査値の変動が、明らかに疾患そのものによると判断されたものは副作用より除外したが、一応 KW-1062 の副作用として取扱った症例において

も、KW-1062 投与との因果関係の不明確な症例の混入した可能性は否定し得ない。

筋注施行 566 例中、何らかの副作用の出現した症例は 56 例 (9.9%) である (Table 1)。なお、このうち自覚症状として副作用の認められたのは 14 例 (2.5%) である。

本剤はアミノ配糖体系抗生剤のため、最も問題にすべき副作用は、第 VIII 脳神経障害と考えられる。この第 VIII 脳

Table 1 List of cases encountering side effects or abnormal laboratory findings after i. m. injection of KW-1062 (classified by departments)

		Department	Internal Medicine	Pediatrics	Surgery Orthoped. Dermat.	Urology	Obstet. & Gynecol.	Otorhinol. Ophthal.	Total	
									Cases (%)	
Total cases			126	28	66	250	40	56	566	
case (%)			21 (16.7)	0 (0.0)	9 (13.6)	16 (6.4)	3 (7.5)	7 (12.5)	56(9.9)	
Symptoms	VIII cerebral nerve	Tinnitus	1			2	1		4(0.7)	6(1.1)
		Impaired hearing	1						1(0.2)	
		Dizziness	2					1	3(0.5)	
	Others	Eruption	1		1	1				3(0.5)
		Pain on inj. site						1		1(0.2)
		Numbness of the upper arm						1		1(0.2)
		Chest compression			1					1(0.2)
		Headache	1							1(0.2)
		Ear-ache						1		1(0.2)

Abnormal laboratory findings														
		Renal function	Elevated BUN	7			1	2			3		13(2.3/3.5)*	19(3.4)
			Elevated serum creatinine					1		2	3(0.5/1.8)			
Proteinuria	1					2			3(0.5/0.9)					
Hematuria	1				1				2(0.4/0.6)					
Glycosuria	2								2(0.4/1.9)					
Liver function	Elevated S-GOT	4			4	6			1	15(2.7/3.8)*	23(4.1)			
	Elevated S-GPT	4			4	6	1		1	16(2.8/4.2)				
	Elevated Alk. P-ase	1				1			1	3(0.5/0.9)				
	Elevated LDH								1	1(0.2/0.5)				
Blood	Decrease in RBC, Hb, Ht	5								5(0.9/1.3)*	6(1.1)			
	Decrease in neutrocyte					1				1(0.2/0.4)				

* (% of total cases/% of cases tested)

Table 2 List of cases encountering side effects or abnormal laboratory findings after i. m. injection of KW-1062 (classified by daily doses)

	Dose	20	40	50	60	80	120	160	180	240	360	Total		
		mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	Cases	(%)	
Total cases		3	33	2	7	333	99	76	5	7	1	566		
case (%)		0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (10.2)	7 (7.1)	9 (11.8)	1 (20.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	56(9.9)		
Symptoms	VIII cerebral nerve	Tinnitus		1			3					4(0.7)		
		Impaired hearing									1	1(0.2)		
		Dizziness					3					3(0.5)		
	Others	Eruption					2	1					3(0.5)	
		Pain on inj. site					1						1(0.2)	
		Numbness of the upper arm					1						1(0.2)	
		Chest compression						1					1(0.2)	
		Headache					1						1(0.2)	
		Ear-ache					1						1(0.2)	
	Abnormal laboratory findings	Renal function	Elevated BUN		1			8		3		1	13(2.3/3.5)*	
Elevated serum creatinine							3					3(0.5/1.8)		
Proteinuria				1				2				3(0.5/0.9)		
Hematuria							1	1				2(0.4/0.6)		
Glycosuria							1	1				2(0.4/1.9)		
Liver function		Elevated S-GOT					6	2	4	1	2	15(2.7/3.8)*		
		Elevated S-GPT					7	3	5	1		16(2.8/4.2)		
		Elevated Alk. P-ase					2		1			3(0.5/0.9)		
		Elevated LDH					1					1(0.2/0.5)		
Blood		Decrease in RBC, Hb, Ht					5					5(0.9/1.3)*		
	Decrease in neutrocyte							1			1(0.2/0.4)			

* (% of total cases/% of cases tested)

Table 3 List of side effects (in cases of special administration of KW-1062)

Administration method	Number of cases	Side effects	
		Symptoms	Number of cases
Intravenous injection	13	Conjunctival degeneration	1
Subconjunctival injection	1		
Infusion to operation wound	4		
Intrapleural injection	2		
Intrascrotal injection	1		
Local application & spray	4	Eczema at sprayed region	1
Washing	4		
Inhalation	2		

Table 4

Antibiotic		KW-1062	Gentamicin	Dibekacin	Tobramycin	
Total cases treated		566	966	972	751	
Side effects	Cases (%)	56 (9.9)	84 (8.7)	138 (14.2)	—	
	Episodes (%)	80 (14.1)	123 (12.7)	147 (15.1)	80 (10.7)	
Symptoms	VIII cerebral nerve	Tinnitus	4 (0.7)		3 (0.3)	2 (0.3)
		Fulness in ear		1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
		Impaired hearing	1 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)	12 (1.6)
		Dizziness	3 (0.5)	12 (1.2)		
	Others	Eruption	3 (0.5)		9 (0.9)	6 (0.8)
		Pain on injection site	1 (0.2)	19 (2.0)	39 (4.0)	16 (2.1)
		Numbness of the upper arm	1 (0.2)			
		Numbness of the lips				1 (0.1)
		Chest compression	1 (0.2)			
		Dyspnoea			1 (0.1)	
		Nausea, Vomiting		4 (0.4)		3 (0.4)
		Loss of appetite		5 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)
		Pyrexia		3 (0.3)	3 (0.3)	
		Headache	1 (0.2)	3 (0.3)		
Ear-ache	1 (0.2)					
Diarrhoea			3 (0.3)			
Abnormal laboratory findings	Renal function	Acute renal insufficiency				1 (0.1)
		Elevated BUN	13 (2.3)	9 (0.9)	21 (2.2)	12 (1.6)
		Elevated serum creatinine	3 (0.5)			
		Proteinuria	3 (0.5)		6 (0.6)	1 (0.1)
		Casts in urine				1 (0.1)
		Hematuria	2 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	
	Liver function	Elevated S-GOT	15 (2.7)	34 (3.5)	29 (3.0)	} 18 (2.4)
		Elevated S-GPT	16 (2.8)	26 (2.7)	23 (2.4)	
		Elevated Alk. P-ase	3 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.2)	
		Elevated LDH	1 (0.2)			
	Blood	Decrease in RBC, Hb, Ht	5 (0.9)			3 (0.4)
		Decrease in platelet				1 (0.1)
		Decrease in WBC			1 (0.1)	
		Decrease in neutrocyte	1 (0.2)			
Increase in eosinophil					1 (0.1)	
Prolonged prothrombin time			1 (0.1)			

Table 5 References

SEKINE, O.	Chemotherapy	15(4) : 282~461, 1967
UEDA, Y.; A. SAITO, F. MATSUMOTO, K. NODA, T. SHIMADA & T. KOBAYASHI	Chemotherapy	19(3) : 216~217, 1971
YAMASAKU, F.; S. KAWASHIMA, H. TAKEDA & Y. KINOSHITA	Chemotherapy	22(1) : 121~122, 1974
KANAZAWA, Y. & T. KURAMATA	Chemotherapy	22(3) : 258~263, 1974
UEDA, Y.; A. SAITO, F. MATSUMOTO, K. NODA, J. SHIMADA & T. KOBAYASHI	J. J. Antibiotics	21(6) : 342~349, 1968
M. OMORI, K. SHIBA & T. YAMAJI	J. J. Antibiotics	29(3) : 238~246, 1976
OKAMOTO, Y.; H. OKUBO, F. UBA & Y. UEDA	J. J. Antibiotics	29(3) : 247~255, 1976
NAKAZAWA, S.; H. SATO, O. WATANABE, S. FUJII, Y. HIRAMA, S. OKA & H. CHIKAOKA	J. J. Antibiotics	29(3) : 256~263, 1976
ISHIYAMA, S.; I. NAKAYAMA, H. IWAMOTO, S. IWAI, M. TAKATORI, T. KAWABE, I. SAKATA, M. OHASHI, I. MURATA & H. SUGIYAMA	J. J. Antibiotics	29(3) : 264~272, 1976
FUJIMOTO, M.; T. UEDA, S. HIRAO & K. SAKAI	J. J. Antibiotics	29(3) : 273~282, 1976
ISHII, T.; T. YOKOYAMA, D. KISHI, S. NAKAI, H. SUGIHARA & F. FURUMOTO	J. J. Antibiotics	29(3) : 283~290, 1976
MITOBE, K.; H. TANDA, T. AOYAMA, H. MARUTA, S. FURUYA, A. NISHIO, S. KIMURA, M. FUJITA, S. MIYAMOTO, S. IKEGAKI, T. TSUKAMOTO & C. ENATSU	J. J. Antibiotics	29(3) : 291~298, 1976
KAWAMURA, N.; M. OHKOSHI, T. SAITO, Y. IKI & H. OGAWA	J. J. Antibiotics	29(3) : 299~302, 1976
FUJIMURA, N.; M. NAKAJIMA, J. FUKUKAWA, H. SUMITANI & S. NAKAMURA	J. J. Antibiotics	29(3) : 303~308, 1976
KUMAZAWA, J.; S. NAKAMUTA, S. HIDEYA, T. TAKESUE & S. MOMOSE	J. J. Antibiotics	29(3) : 309~317, 1976
KONDO, K.; M. HIRANO, H. KAMATA & T. NUJIMA	J. J. Antibiotics	29(3) : 318~324, 1976
SAKAMOTA, N.; Y. OHI, K. TSUNODA, K. NAKAYAMA & T. KAWABATA	The Nishinohon Journal of Urology	34(4) : 446~451, 1972
ISHIDA, G.; H. GOTO, I. TAKENAKA, Y. IKEDA, S. WATARU, K. NISHIMOTO, H. NAGATA & C. RU	The Nishinohon Journal of Urology	37(3) : 511~521, 1975
FUJIMURA, N.; M. NAKAJIMA, T. FUKUKAWA, H. SUMITANI & S. NAKAMURA	The Nishinohon Journal of Urology	37(6) : 929~936, 1975
IKEDA, Y.; G. ISHIDA, I. TAKANAKA & H. GOTO	The Nishinohon Journal of Urology	38(1) : 106~111, 1976
MATSUOKA, H. & K. ETO	Acta Urologica Japonica	21(10) : 979~992, 1975
ITO, S.; T. KANEKO & T. HIRATA	The World of Obstetrics & Gynecology	28(1) : 49~54, 1976
TOMINAGA, Y.	Otologica (Fukuoka)	21(1) : 85~97, 1975
OIZUMI, K. & T. MATSUDA	Journal of New Remedies & Clinics	20(7) : 39~49, 1971
MORIMOTO, S.	Journal of New Remedies & Clinics	24(3) : 73~77, 1975
TAKENAKA, M.; K. MITSUDA, H. NISHIYAMA, Y. KODAMA, M. YAMAMOTO & T. KODAMA	Journal of New Remedies & Clinics	24(11) : 163~166, 1975
UMINO, R. & H. YAMAMOTO	Clinical Report	9(7) : 157~162, 1975
FUJIWARA, Y.; G. KAKIZAKI & T. SEKI	Clinical Report	10(1) : 267~273, 1976
MIKAWA, I.	Medicinal Treatment	4(10) : 165~168, 1971
NAMIKI, J.	Medicinal Treatment	6(10) : 89~94, 1973
UEDA, Y.; A. SAITO & T. KOBAYASHI	New Remedies & Therapy	172 : 7~10, 1973
MIYOSHI, T.; D. YAZAWA & H. MORITA	Plactica Otologica (Kyoto)	67(12) : 1407~1408, 1974

Dibekacin	<p>SEKINE, O.; Y. USUDA, N. AOKI & N. WAKABAYASHI ONO, R.; K. IMAI, H. NISHIWAKI, H. YOSHIKAWA, R. UEDA, S. YOKOMAKU, M. KOBAYASHI, H. TAKEYAMA, K. WAKAYAMA & K. YAMADA OIZUMI, K.; M. SASAKI, K. KONNO & S. OKA IGAWA, K.; T. MIYAMOTO, M. MIYOSHI, T. BANNAL, T. FUKUDA, Y. OKA & C. MATSUDA FUKUSHIGE, M.; O. TADO, H. NAKANO & H. NIHIRA YAMAMOTO, M. & D. KAWAMURA KANEOKA, T.; T. SHIMIZU & K. SEKIBA NAGAHAMA, F.; S. YASUDA, T. NAKABAYASHI, S. YAMAMOTO, T. KOROKU, M. UEDA, K. NAKAMURA & M. HAMADA MAEKAWA, N.; H. KAWAI, J. NAKAI, F. KUSE, S. TAKEDA, T. KUROSAWA, T. YAMAO, S. OSHIMA, Y. OHARA, A. SATO, T. TERAMATSU, H. YAMAMOTO & A. ITO HIGAKI, S. & S. WATANABE KAWASHIMA, M.; M. MURAKAMI & G. TOKAJI KUWAJIMA, K. SUGANO, K.; Y. TERAI & M. TSUKAHARA KITAJIMA, K. NINOMIYA, T. & M. MIYAO SUNAGAWA, K.; T. OKUBO, H. USHIO, K. WATANABE, T. MASAOKA & K. UEGAKI ISHII, T.; T. YOKOYAMA & D. KISHI NAGAHAMA, F.; S. YASUDA, T. NAKAMURA, S. YAMAMOTO, K. FUKUI, T. KOROKU & K. YOSHIKAZU TERAJIMA, S.; S. UEHARA, K. IRIE, J. ITO, N. KADOMURA, K. KISHIMOTO, Y. TAKEUCHI & M. HAYASHI FUKUI, A.; H. MORISAWA, T. HINO & R. KUWANO</p>	<p>Chemotherapy Chemotherapy Chemotherapy Chemotherapy The Nishinohon Journal of Urology Acta Urologica Japonica The World of Obstetrics & Gynecology Obstetrics & Gynecology Journal of New Remedies & Clinics Journal of New Remedies & Clinics Journal of New Remedies & Clinics Journal of New Remedies & Clinics Journal of New Remedies & Clinics Journal of New Remedies & Clinics Journal of New Remedies & Clinics Journal of New Remedies & Clinics Journal of New Remedies & Clinics Journal of New Remedies & Clinics Journal of New Remedies & Clinics Japanese Journal Pediatrics Japanese Journal Pediatrics</p>	<p>22(5) : 797~1029, 1974 24(2) : 479~480, 1976 24(2) : 481~484, 1976 24(3) : 524~528, 1976 35(5) : 725~732, 1976 19(7) : 625~631, 1973 25(2) : 83~85, 1973 40(7) : 112~120, 1973 22(2) : 157~159, 1973 24(1) : 3~7, 1975 24(7) : 73~79, 1975 24(8) : 73~78, 1975 10(3) : 97~101, 1973 10(6) : 128~130, 1973 12(6) : 67~71, 1975 12(7) : 112~114, 1975 12(11) : 105~112, 1975 13(1) : 95~101, 1976 13(3) : 143~150, 1976 26(5) : 201~206, 1973 26(6) : 89~96, 1973</p>
Tobramycin	<p>General Meeting of Japan Society of Chemotherapy Symposium of New Remedy : Tobramycin</p>		

神経障害として、耳鳴 4 件、難聴 1 件、眩暈 3 件の計 6 例 (1.1%) 認められた。なお、KW-1062 投与前後のオーディオメトリーの成績が比較された症例は少数例にとどまったが、それらの中に本剤投与によるオーディオグラムの異常が認められた症例は存在しなかった。また、これら第Ⅷ脳神経障害の出現は KW-1062 投与量ととくに関連が認められない。

その他他覚的副作用症状として、発疹 3 例 (0.5%) の他、注射局所痛、上腕しびれ感、胸部圧迫感、頭痛、耳痛が各 1 例に認められた。

臨床検査値の異常値は 48 例 (8.5%) に認められた。このうち、腎障害として BUN 上昇 13 件、血中クレアチニン上昇 3 件、尿蛋白出現 3 件、血尿出現 2 件、尿糖出現 2 件の計 19 例 (3.4%) に異常が認められた。なお BUN 上昇 13 例中 4 例は 1 日 160mg 以上の高投与量症例である。

最も高率に認められた異常検査値は、トランスアミナーゼの上昇であり、GOT 上昇 15 件 (2.7%)、GPT 上昇 16 件 (2.8%) の計 21 例 (3.7%) を示し、その他アルカリ性フォスファターゼ上昇 1 件、LDH 上昇 1 件が認められた。このトランスアミナーゼ上昇はすべて一過性の上昇で、投与中止後低下を示しているが、その発生頻度はとくに投与量と関係がみられ (Table 2)、GOT あるいは GPT 上昇のみられた 21 例中には 1 日 80mg 未満の投与症例はなく、1 日 80mg 投与 333 例中 10 例 (3%)、120mg 投与 99 例中 3 例 (3%)、160mg 投与 76 例中 5 例 (6.6%)、180mg 投与 5 例中 1 例 (20%)、240mg 投与 7 例中 2 例 (28.6%) にトランスアミナーゼの上昇が認められている。

上記以外の検査値異常として、貧血 5 例、好中球減少 1 例、計 6 例 (1.1%) に血液異常が認められた。

投与量と副作用発生頻度との関係を見ると、前記 BUN およびトランスアミナーゼの上昇が高投与量の症例に多

く認められた関係上、1 日投与量の増大に伴ない、副作用発現率は増加し、1 日投与量 60mg 以下では 45 例中 3 例 (6.7%)、80mg 333 例中 34 例 (10.2%)、120mg 77 例中 7 例 (7.1%)、160mg 76 例中 9 例 (11.8%)、180mg 以上 13 例中 3 例 (23.1%) と副作用発現率に dose response が認められた。これに伴ない、高投与症例の多い内科では 126 例中 21 例 (16.7%) に副作用が認められ、ついで、外科、整形外科に発現率 (13.6%) が高く、投与量の比較的少ない泌尿器科では 250 例中 16 例 (6.4%) にすぎない。なお、小児科 28 例では、全例副作用が認められていない。

特殊投与方法として、静注 13 例、結膜下注射 1 例、術創注入 4 例、胸腔内注入 2 例、陰嚢内注入 1 例、病巣塗布または撒布 4 例、洗滌 4 例、吸入 2 例があるが (Table 3)、これらのうち副作用の認められたのは、結膜下注射による結膜変性 1 例、病巣撒布に伴なう撒布部位湿疹 1 例のみである。

以上が本シンポジウムに際して集められた KW-1062 筋注 566 例、特殊投与 31 例、計 597 例についての副作用集計成績であるが、今回 KW-1062 の投与された症例は、高齢者や複雑な基礎疾患を有する患者がきわめて高率を占め、副作用の発生にも、これら宿主側要因が影響を及ぼし、その発現率を高めた可能性のあることが推測される。因みに、以上の KW-1062 投与に際して認められた副作用を Table 4 に列挙した文献を基にして集計した同系統の抗生剤、Gentamicin、Dibekacin および Tobramycin の副作用と比較したが、出現した副作用の種類においても、またそれらの発生頻度においてもほとんど差は認められなかった。

しかし、今後本剤の投与に際しても、第Ⅷ脳神経障害、腎障害の発現に充分留意する必要があるものと考えられ、またトランスアミナーゼの上昇、貧血などについても注意を払う必要があろう。

SUMMARY OF BASIC AND CLINICAL STUDIES
ON KW-1062 CONDUCTED IN JAPAN

MASAAKI OHKOSHI

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

KEIMEI MASHIMO

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

FUMIO MIKI

First Department of Internal Medicine, Osaka City University, Medical School

The physico-chemical properties, antibacterial spectrum, antibacterial activity, distribution of MICs against clinical isolates and *in vivo* activity of KW-1062 proved to be similar to those of gentamicin. Safety evaluation of KW-1062 in animals revealed that its toxicity is lower than that of gentamicin, especially on the eighth cranial nervous system and the kidney.

Clinical trials with KW-1062 were carried out on the basis of the above pre-clinical studies and the results were reported at the new drug symposium of the 23rd East Japan branch general meeting of the Japan Society of Chemotherapy. The cases collected and analyzed by the symposists on that occasion consisted of 136 patients with internal diseases and 388 with surgical ones and KW-1062 was found to be effective in 73.5% and 74.7% of these cases respectively. Of 566 patients subjected to KW-1062 treatment, 14 experienced side effects and 48 had abnormal values in their laboratory findings. Taking it into consideration that the subjects of this therapy were far advanced in age and suffering from intractable infections associated with complications and underlying diseases, we think of these results as fairly satisfactory.