

新アミノ配糖体 KW-1062 と Gentamicin, Dibekacin,
Tobramycin, Amikacin の *in vitro*, *in vivo*
抗菌作用の比較

五島嵯智子・小川正俊・金子康子
東邦大学医学部微生物学教室

KW-1062 は新しい Aminoglycoside 系抗生物質で、*Micromonospora sagamiensis* によって産生される。その抗菌スペクトラムは、他の Aminoglycoside 系抗生物質と同様に広範囲であり、緑膿菌、変形菌などのグラム陰性桿菌に対しても抗菌力を示すことが特徴とされている。

本報告は KW-1062 の *in vitro* および *in vivo* の抗菌作用を広く検討するため、グラム陰性桿菌のうち腸内細菌およびブドウ糖非発酵菌群も含め、感受性を測定すると共に、*P. aeruginosa*, *Serratia* については、マウス実験感染による治療効果をしらべ、既存の Aminoglycoside と比較した成績を収載した。

I. 実験方法

1) 感受性測定法

日本化学療法学会感受性測定法に準じた^{1,2)}。

2) マウス実験感染症における治療効果

ddN 系マウス、雄、5 週齢、体重 19~21g、1 群 6 匹を用いて検討した。

感染菌は腹腔内接種し、感染後 1 時間に KW-1062 を皮下投与して 5 日間観察、マウスの生死により、ED₅₀ を算出した。

3) マウス血清中濃度測定

感染実験に用いた同条件のマウス 1 群 8 匹とし、KW-1062, Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB), Tobramycin (TOB), Amikacin (AMK) を皮下投与後、一定時間毎に 1 群ずつ断頭採血した血液をプールし、分離した血清中の活性を *B. subtilis* ATCC 6633 を用いたカップ法で測定した。

II. 成績

1. *in vitro* 抗菌作用

1) 臨床材料由来の各菌種における感受性分布 (Fig. 1~12)

感受性分布の成績は接種菌量 10⁸/ml と 10⁶/ml の MIC を累積分布表によって Fig. 1~Fig. 12 にまとめた。

E. coli の場合、KW-1062 に対して GM, DKB, TOB, AMK よりやや感受性が高かった。

Klebsiella では KW-1062 に対し他の 3 剤と同程度

の感受性を示した。

P. mirabilis に対して KW-1062 は TOB より抗菌作用は弱い。GM, DKB, AMK よりは有効であった。

P.morganii は KW-1062 に対し他の 4 剤と同程度の感受性を示した。

P. rettgeri は株数が少ないが 10⁸/ml 接種で KW-1062 に対し GM, DKB, AMK よりやや感性を示した。

P. inconstans に対し、KW-1062 の抗菌作用は他の 4 剤よりも低い。

Serratia は KW-1062 に対し GM と同程度、TOB, DKB より高い感性値を示した。

Enterobacter は、菌量 10⁸/ml で KW-1062 に対し他の薬剤より感性であった。

P. aeruginosa の場合、KW-1062 の抗菌作用は GM, DKB, TOB より弱い。

P. cepacia はほとんどの株が Aminoglycoside 耐性であって KW-1062 も同様 80% 以上が耐性株である。

P. maltophilia は 90% 以上が 5 剤すべてに耐性で KW-1062 でも同様、効果は期待できない。

Achromobacter xylosoxidans においても KW-1062 は他の薬剤と同様、抗菌力は弱く、すべて耐性を示した。

2) 感受性相関

主な菌種の感受性相関は 10⁶/ml 接種の成績のみを収載した。

Serratia (Fig. 13~16)。

Serratia では KW-1062 は GM と交差しているが、DKB, TOB, AMK より感性側に分布している。ただし、KW-1062 に耐性の 4 株が AMK に 6.25 μg/ml の感性値を示した。

P. aeruginosa (Fig. 17~20)。

KW-1062 は GM, DKB, TOB に比べ感受性は低いが、AMK 耐性の緑膿菌には感性を示す株が多数みとめられた。

各菌種の耐性株の感受性相関 (Fig. 21~24)。

E. coli, *P. aeruginosa*, *Alcaligenes*, *P. rettgeri*, *P. inconstans* の GM, DKB, TOB 耐性株は KW-1062

Fig. 1 Susceptibility of *E. coli* (49 strains)

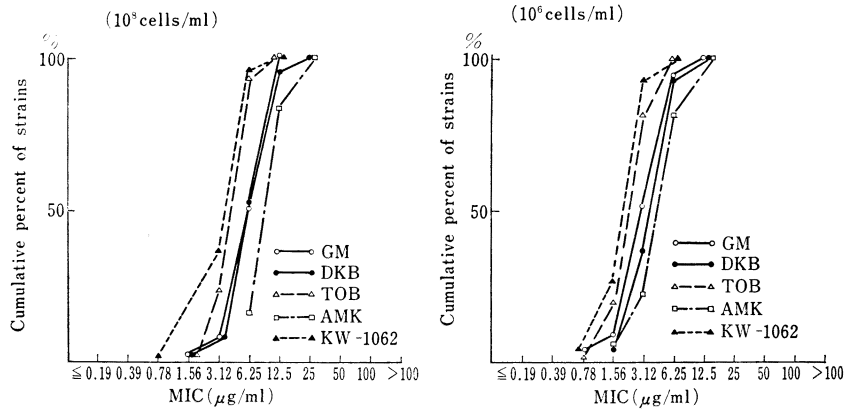


Fig. 2 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* (25 strains)

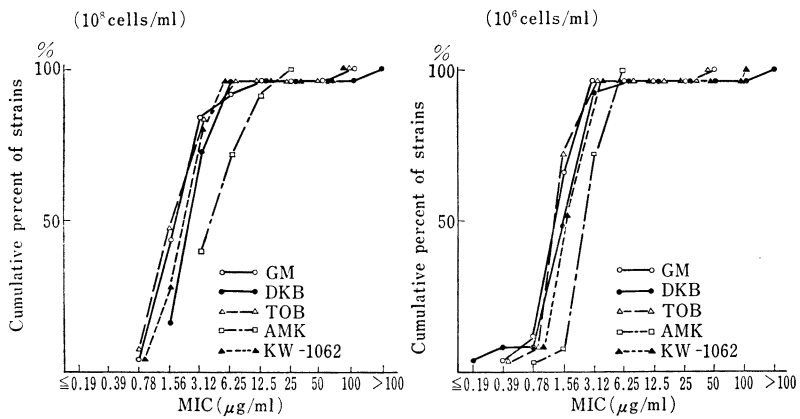


Fig. 3 Susceptibility of *P. mirabilis* (40 strains)

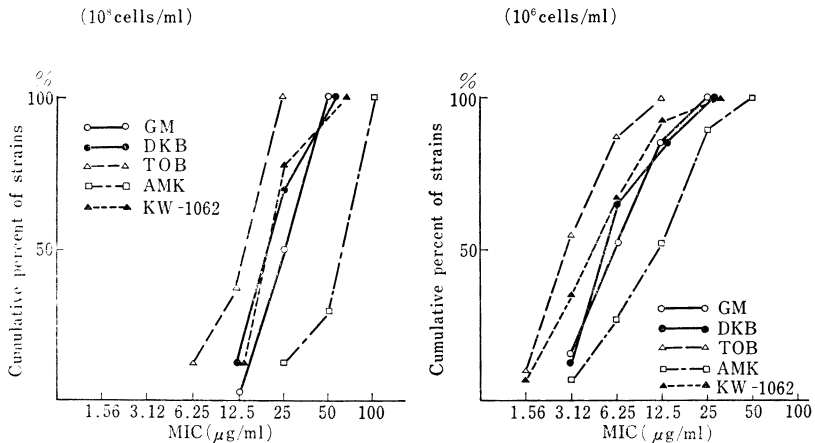


Fig. 4 Susceptibility of *P. morgani* (13 strains)

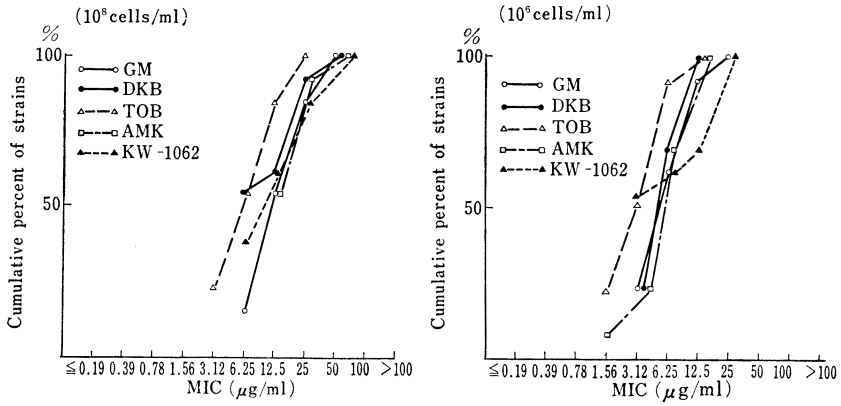


Fig. 5 Susceptibility of *P. rettgeri* (5 strains)

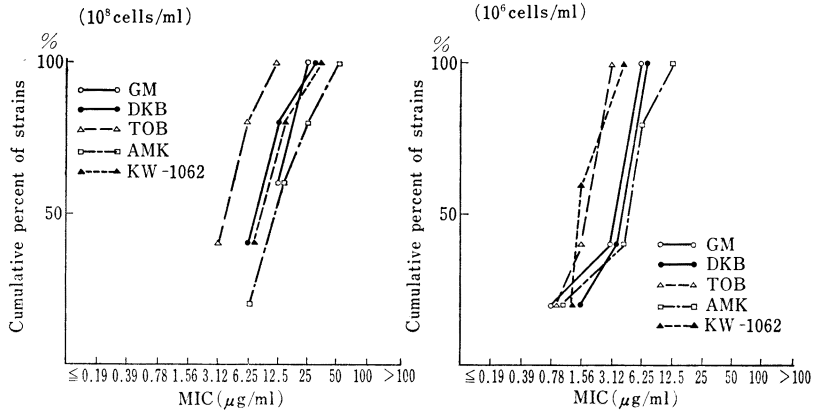


Fig. 6. Susceptibility of *P. inconstans* (13 strains)

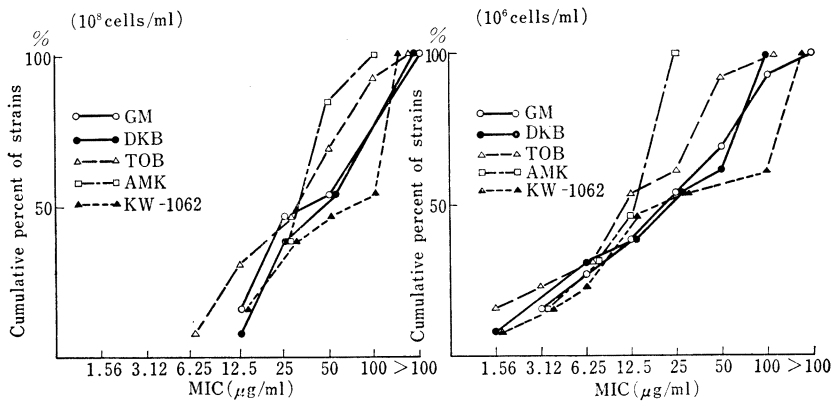


Fig. 7 Susceptibility of *Serratia* (34 strains)

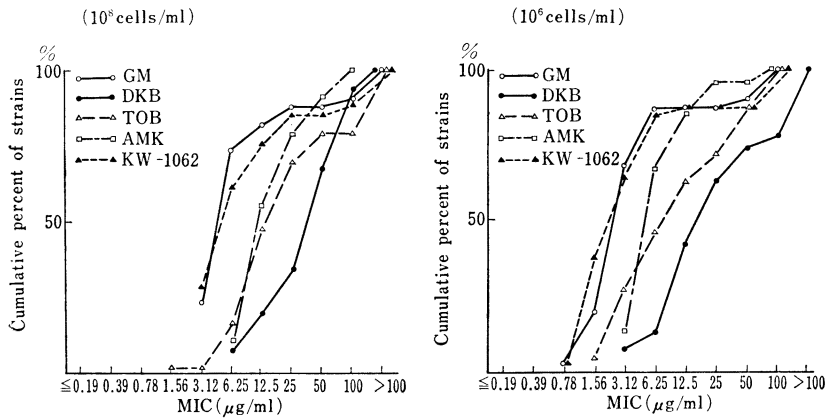


Fig. 8 Susceptibility of *Enterobacter cloacae* (34 strains)

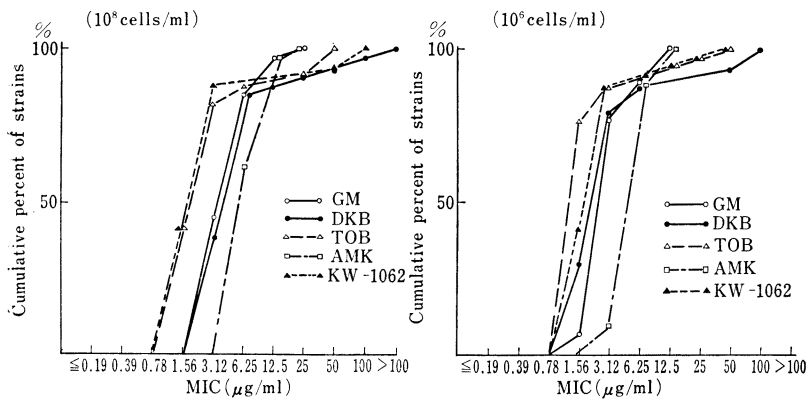


Fig. 9 Susceptibility of *P. aeruginosa* (597 strains)

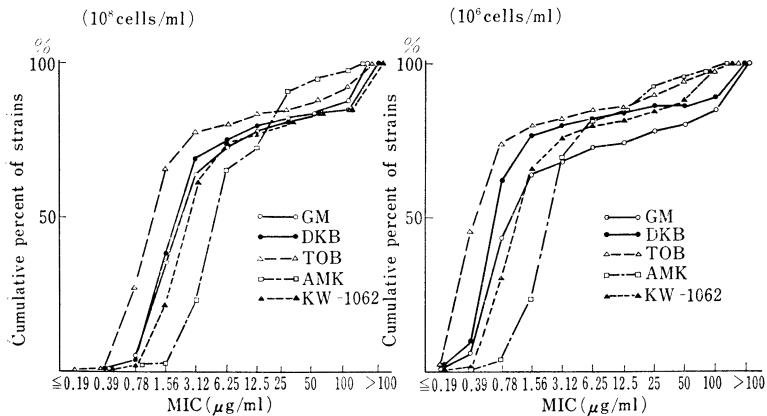


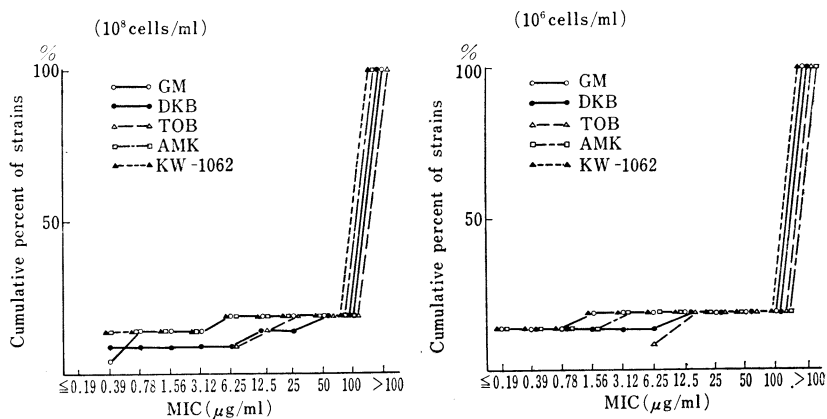
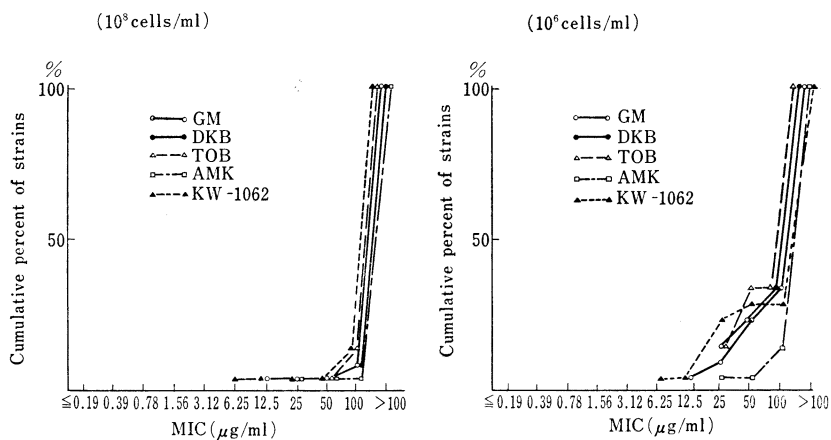
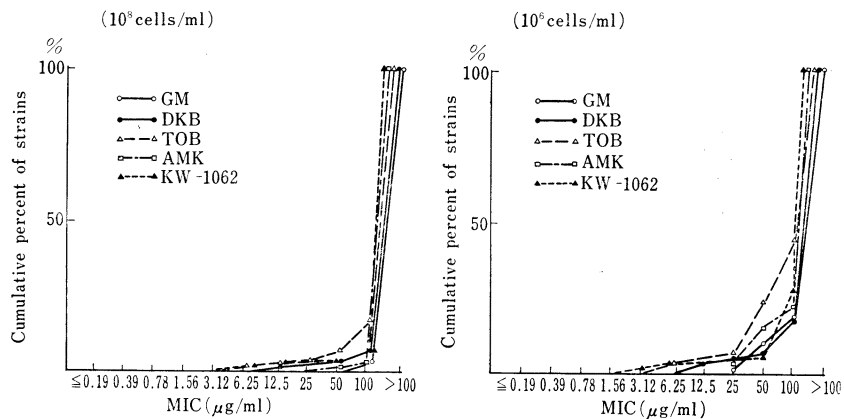
Fig. 10 Susceptibility of *P. cepacia* (21 strains)Fig. 11 Susceptibility of *P. maltophilia* (21 strains)Fig. 12 Susceptibility of *Achromobacter xylosoxidans* (58 strains)

Fig. 13 Correlogram between KW-1062 and TOB *Serratia* (34 strains)

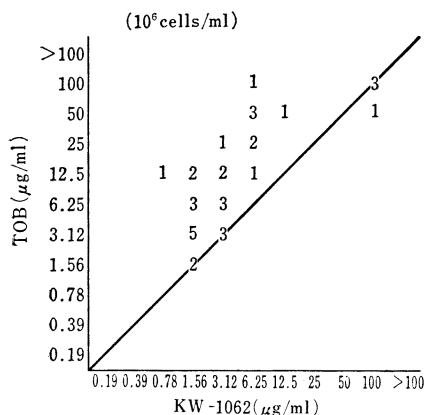


Fig. 14 Correlogram between KW-1062 and AMK *Serratia* (34 strains)

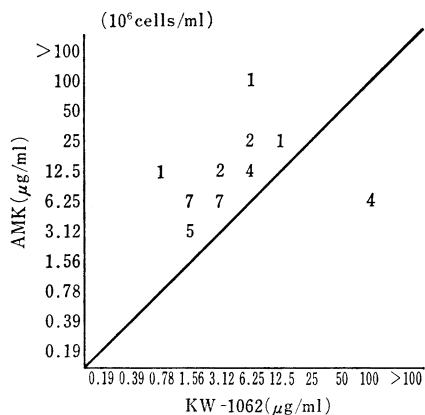


Fig. 15 Correlogram between KW-1062 and GM *Serratia* (34 strains)

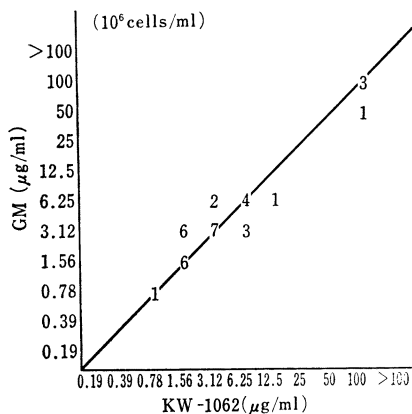


Fig. 16 Correlogram between KW-1062 and DKB *Serratia* (34 strains)

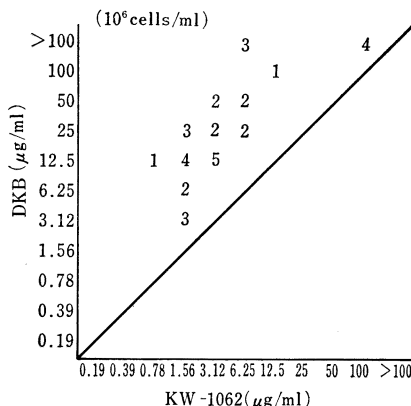


Fig. 17 Correlogram between KW-1062 and GM *P. aeruginosa* (597 strains)

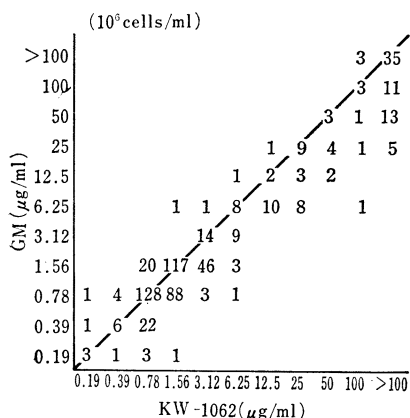


Fig. 18 Correlogram between KW-1062 and DKB *P. aeruginosa* (597 strains)

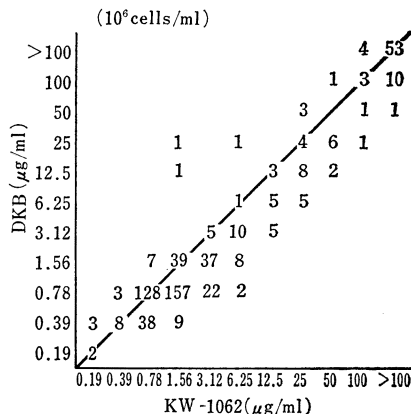


Fig. 19 Correlogram between KW-1062 and TOB *P. aeruginosa* (597 strains)

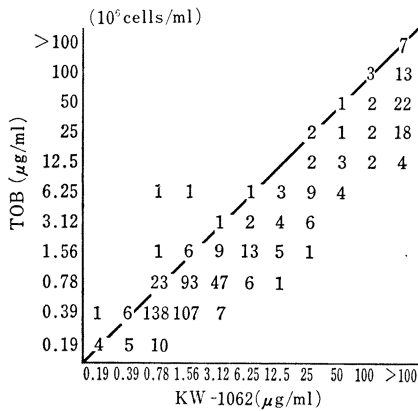


Fig. 20 Correlogram between KW-1062 and AMK *P. aeruginosa* (597 strains)

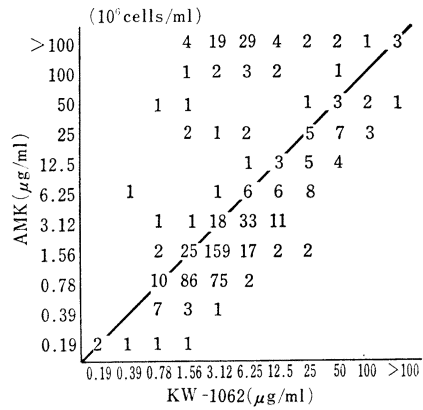


Fig. 21 Correlogram between KW-1062 and GM (resistants)

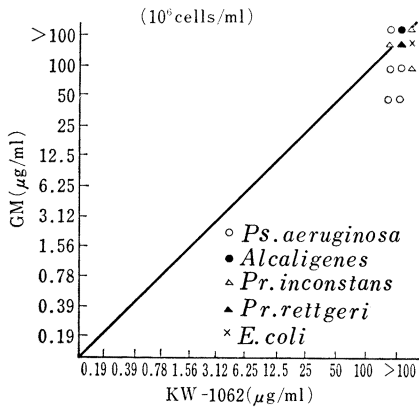


Fig. 22 Correlogram between KW-1062 and DKB (resistants)

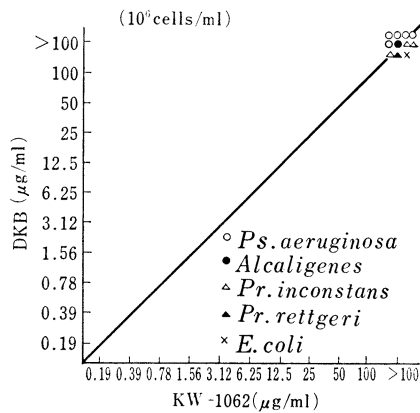


Fig. 23 Correlogram between KW-1062 and TOB (resistants)

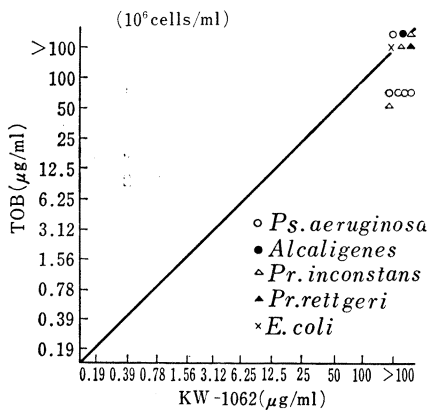


Fig. 24 Correlogram between KW-1062 and AMK (resistants)

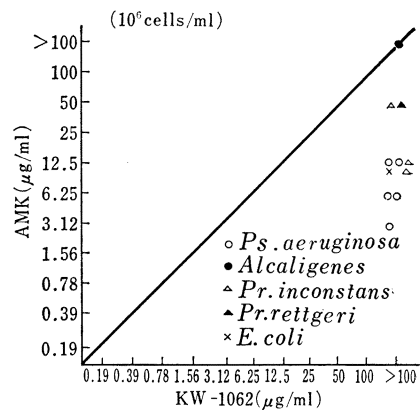


Fig. 25 Comparative sensitivity of *P. aeruginosa* between clinical and stock cultures

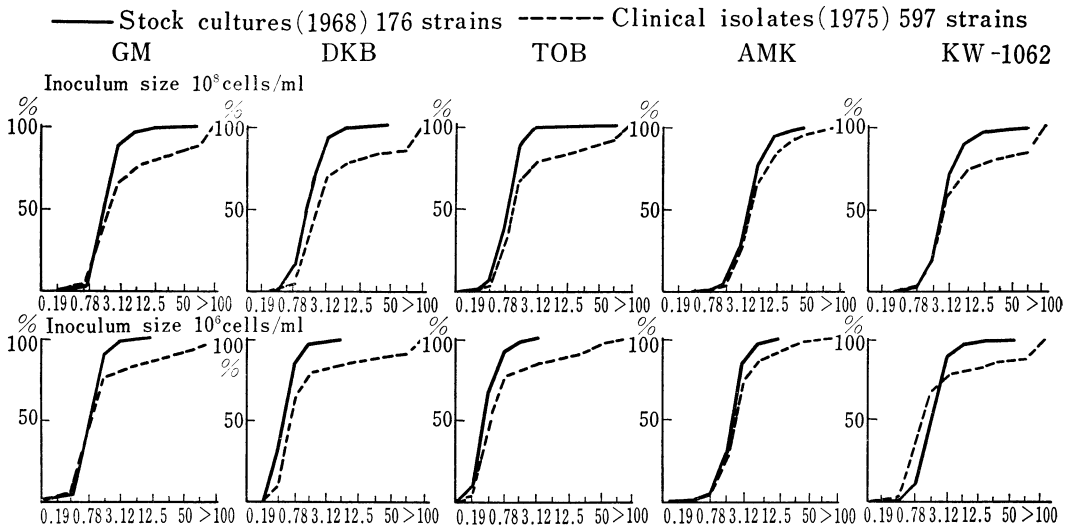


Fig. 26 Resistance pattern of *P. aeruginosa*

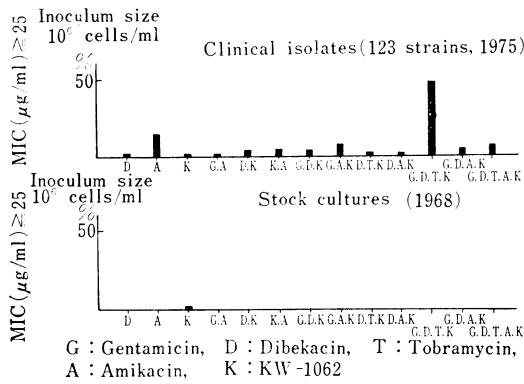


Fig. 28 Protecting effect *P. aeruginosa* PI-67 (GM resistant)

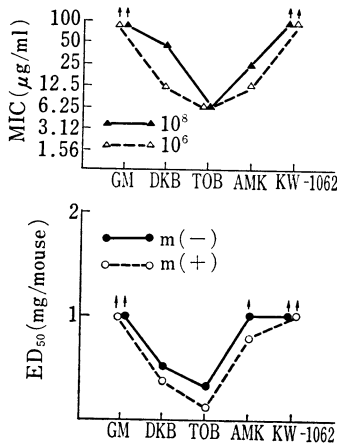


Fig. 27 Protecting effect *P. aeruginosa* Nc-5

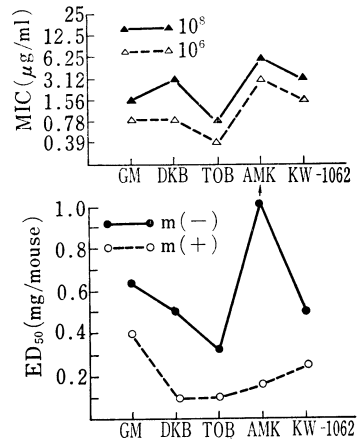


Fig. 29 Protecting effect *P. aeruginosa* C-39 (GM, DKB, TOB and KW-1062 resistant)

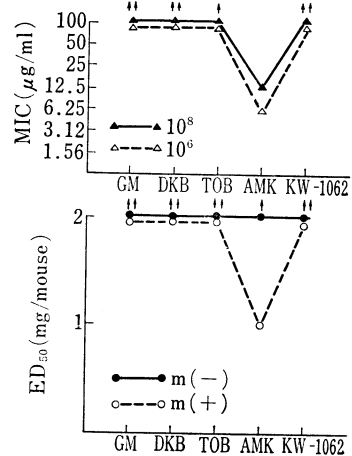


Fig. 30 Protecting effect *P. aeruginosa* E-7 (AMK resistant)

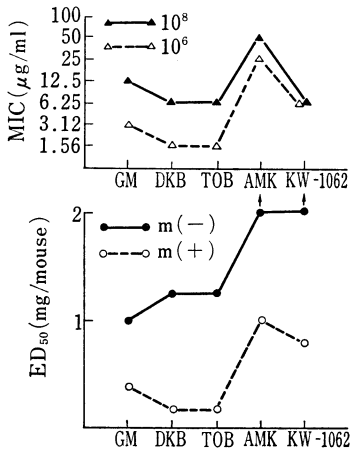


Fig. 31 Protecting effect *P. aeruginosa* PI-21 (GM, DKB, TOB, AMK and KW-1062 resistant)

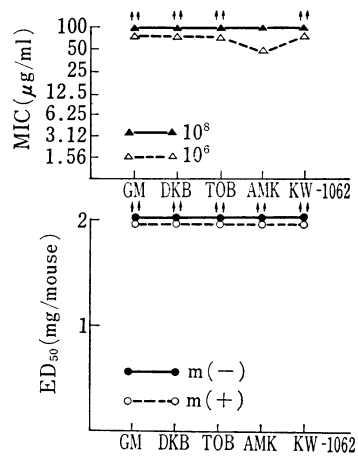


Fig. 32 Protecting effect *S. marcescens* No.8

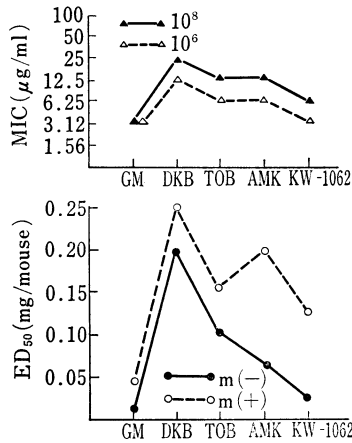
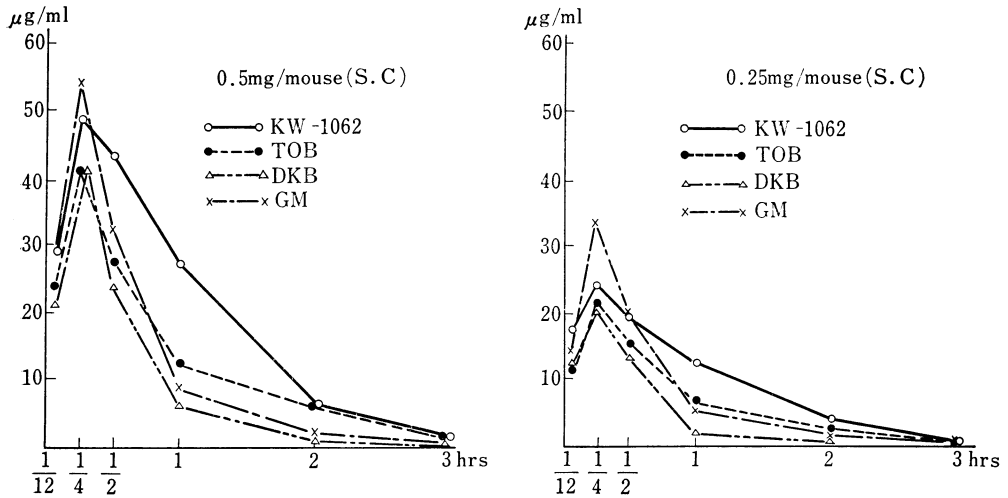


Fig. 33 Serum level in mice (ddN mice)



にも耐性を示したが、AMK には感性を示す株がみとめられた。

3) 緑膿菌における新旧分離株の感受性分布 (Fig. 25)
Fig. 25 は 1968 年に分離し、教室にて継代保存している株と 1975 年の分離株の感受性を比較した成績である。GM, DKB, TOB と同様 KW-1062 においても 1975 年分離株に耐性株が増加している傾向が認められる。

4) 緑膿菌の耐性パターン³⁾ (Fig. 26)

MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株を新旧分離株について比較した成績である。

1975 年の新しい分離株では、GM, DKB, TOB, KW-1062 の 4 剤耐性株が一番多く、50% 近くをしめ、次が AMK 単独耐性株 (14.63%) であったが、1968 年の株ではほとんど耐性株が認められなかった。

2. *in vivo* 抗菌作用

1) マウス実験感染における治療効果

i) 緑膿菌感染症 (Fig. 27~31)

P. aeruginosa Nc-5 株の場合、KW-1062 は GM より良好な治療効果を示した。

GM 耐性の PI-67 株に KW-1062 も耐性を示し、*in vivo* においても無効であった。

GM, DKB, TOB 耐性で AMK 感受性の C-39 株でも KW-1062 は耐性を示し、感染防御効果は無効であった。

AMK にのみ耐性の E-7 株では、MIC に平行した治療効果を示したが、大量菌攻撃の場合には KW-1062 は無効であった。

5 剤すべてに耐性の PI-21 株でも KW-1062 は治療効果が認められなかった。

全体に MIC は大量菌接種と少量菌接種の 2 点を取り、感染防御効果も大量菌攻撃と少量菌攻撃で行なったが、それぞれの MIC と ED₅₀ は相関した値が得られた。

ii) セラチア感染症 (Fig. 32)

GM, DKB, TOB, AMK との比較成績を Fig. 32 に示した。*Serratia* No. 8 株においては KW-1062 は GM とほぼ同程度の MIC および ED₅₀ を示し、DKB, TOB, AMK より有効であった。また大量菌攻撃と、少量菌攻撃の場合で ED₅₀ が前者が低い値を示していることについてはアミノ配糖体系薬剤の特徴としてすでに発表した現象と同様と思われる。

2) マウス血清中濃度 (Fig. 33)

KW-1062, TOB, DKB, GM をそれぞれ 0.5 mg, 0.25 mg 皮下投与したマウスの血清中濃度の平均を Fig. 33 に示した。

GM は 15 分がピークで 0.5 mg 投与時のピーク値は

Table 1 Acute toxicity

Drug	LD ₅₀ (mg/mouse)
GM	8.25
DKB	7.07
TOB	20
AMK	≥40
KW-1062	10

ddN 5 W ♂ (18~19g)

6 mice/group (s. c.)

54 $\mu\text{g/ml}$ であった。KW-1062 も 15 分にピークがあり、48.5 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、DKB, TOB は 15 分がピークで 41 $\mu\text{g/ml}$ であった。1 時間後の濃度は KW-1062 がもっとも高く、他の 3 剤に比べ 2 倍近くの濃度がみとめられたが、3 時間後には 4 剤とも消失した。

3) マウス毒性 (Table 1)

感染実験に用いた同条件のマウス 1 群 6 匹とし、KW-1062, GM, DKB, TOB, AMK を皮下投与して 5 日間観察、マウスの生死により LD₅₀ を算出した。

KW-1062 は GM, DKB よりやや毒性が低いことが認められた。

III. 考 察

本実験で KW-1062 が、他のアミノ配糖体系抗生物質と同様に抗菌スペクトルは広範囲であり、緑膿菌、変形菌等のグラム陰性桿菌に対する作用も確認された。

しかし *in vitro* での感受性値からみた抗菌作用に比べ攻撃菌量の多い場合の治療実験では ED₅₀ はやや大きくその作用が弱い傾向がみられた。

一方、少量菌攻撃では小さな ED₅₀ 値を示し良好な治療効果がみとめられた。

GM 耐性の緑膿菌には *in vitro* および *in vivo* とも無効であり、抗菌作用のパターンは GM に類似している。

マウスに対する急性毒性は GM よりやや弱いのがヒトにおける血清中濃度と毒性の程度が、KW-1062 の臨床上の位置を決定するものと思われる。

IV. 結 論

新アミノ配糖体系抗生物質、KW-1062 の *in vitro*, *in vivo* の抗菌作用を GM, DKB, TOB, AMK と比較検討した結果、GM 同様、Gram 陰性桿菌の各菌種に広い抗菌スペクトルを有することが認められた。

in vitro, *in vivo* ともに抗菌作用は GM とほぼ同程度であったが、マウスに対する毒性は GM よりやや弱かった。

マウス血清中濃度は GM の方がわずかに高いピークを示したが、減少のカーブは KW-1062 の方がゆるやかで

あった。

文 献

- 1) 日本化学療法学会 MIC 小委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の標準化について。Chemotherapy 16(1) : 98~99, 1968
- 2) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会：最小

発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22(6) : 1126~1128, 1974

- 3) 松本文夫, 大森雅久, 柴 孝也：1972年以降尿路感染症から分離したグラム陰性桿菌の薬剤感受性。Chemotherapy 24(6) : 1431~1435, 1976
- 4) 大越正秋, 他：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 II. KW-1062, 1976

COMPARISON OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF
KW-1062 WITH FOUR AMINOGLYCOSIDE
ANTIBIOTICS *IN VITRO* and *IN VIVO*

SACHIKO GOTO, MASATOSHI OGAWA and YASUKO KANEKO
Department of Microbiology, Toho University, School of Medicine

In vitro and *in vivo* antibacterial activity of KW-1062, a new aminoglycoside antibiotic, was studied on gram-positive and gram-negative bacteria in comparison with that of gentamicin (GM), dibekacin (DKB), tobramycin (TOB) and amikacin (AMK).

KW-1062 was found to exhibit a broad antibacterial spectrum against gram-negative and gram-positive bacteria. The antibacterial spectrum of KW-1062 was quite similar to that of GM. Acute toxicity of KW-1062 was slightly weaker in mice than that of GM.

The serum concentration of KW-1062 maintained lower peak level and decreased more slowly than GM.