

KW-1062 に関する基礎的・臨床的研究

渡辺 彰・佐々木昌子・米本行範
 齋藤園子・大泉耕太郎・今野 淳
 東北大学抗酸菌病研究所内科

KW-1062 は、わが国で開発された新しいアミノグリコシッド系抗生物質であり、構造は Fig.1 に示すように Gentamicin に近似する¹⁾。

われわれは、グラム陰性桿菌の臨床分離株に対する KW-1062 の試験管内抗菌力を観察し、同時に同一株に対して測定した GM, DKB, CEZ, SBPC の試験管内抗菌力と比較検討した。さらにグラム陰性桿菌を分離した呼吸器感染症に対する臨床効果を検討したので報告する。

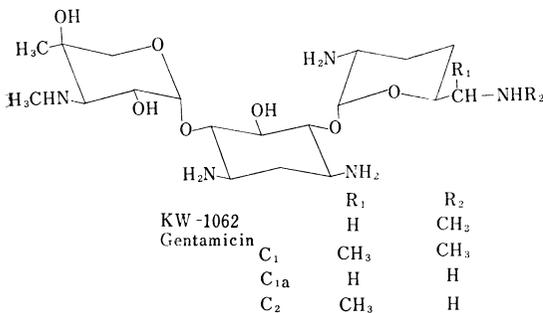
I. 抗 菌 力

日本化学療法学会標準法²⁾により、本剤の試験管内抗菌力を観察した。すなわち Trypticase soy broth を用いて1夜培養を行なった原液の1白金耳量を Heart infusion agar (ニッスイ) に接種し、37°C, 20 時間培養した後、各菌が完全に発育を阻止された濃度をもって最小発育阻止濃度とした。

Klebsiella pneumoniae の臨床分離株 22 株に対する KW-1062 の MIC 分布を観察してみると、全株に対して 12.5µg/ml 以下であり、3.12µg/ml にピークを有する。他のアミノグリコシッド系抗生物質との比較では、Fig.2 に示すように GM とほぼ同程度であり、DKB よりほぼ1段階優れている、という抗菌力分布の順を示した。本剤と GM および DKB との感受性相関の分布を Fig.4 および Fig.5 に示す。

Pseudomonas aeruginosa の臨床分離株 12 株に対する KW-1062 の MIC 分布は、褥創部膿汁より分離されて高度耐性を示した1株を除いた他の 11 株 (全株が喀痰より分離されている) に対して 25µg/ml 以下であり、12.5µg/ml にピークを有する。他のアミノグリコシッド

Fig. 1 Structure of KW-1062 and gentamicin



系抗生物質との比較では Fig.3 に示すようにほぼ1段階ずつの差で DKB, GM, KW-1062 という抗菌力分布の順を示した。Fig.6 および Fig.7 に本剤と GM および DKB との感受性相関の分布を示す。

Fig. 2 Susceptibility of *Kleb. pneumoniae* (22 patient strains)

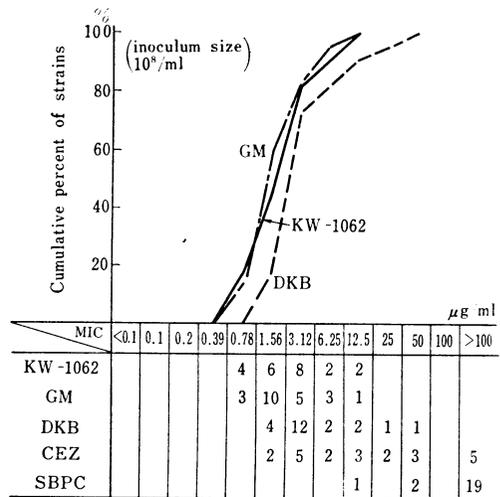


Fig. 3 Susceptibility of *Pseud. aeruginosa* (12 patient strains)

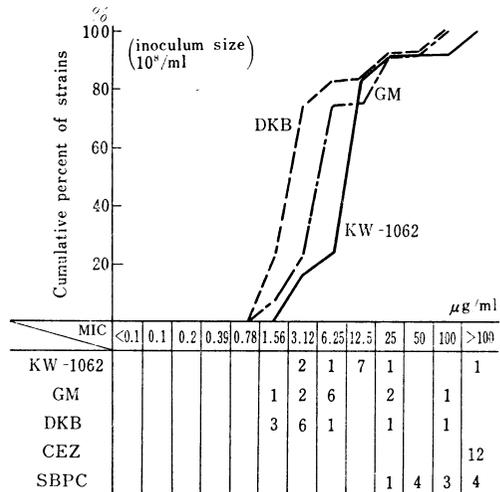


Fig. 4 Correlogram between KW-1062 and gentamicin *Kleb. pneumoniae* 22 patient strains

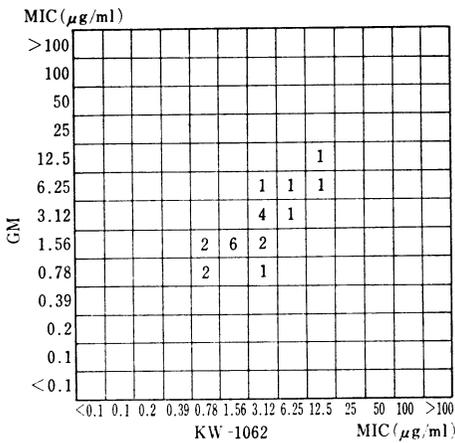


Fig. 5 Correlogram between KW-1062 and DKB *Kleb. pneumoniae* 22 patient strains

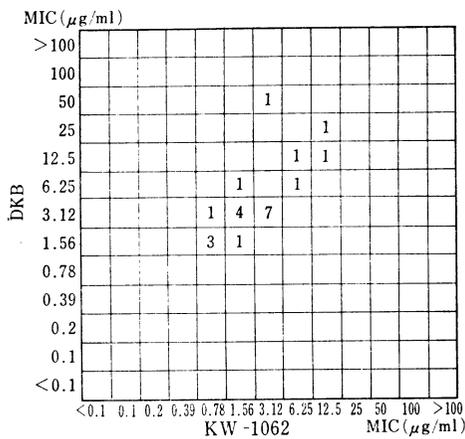


Fig. 6 Correlogram between KW-1062 and gentamicin *Pseud. aeruginosa* 12 patient strains

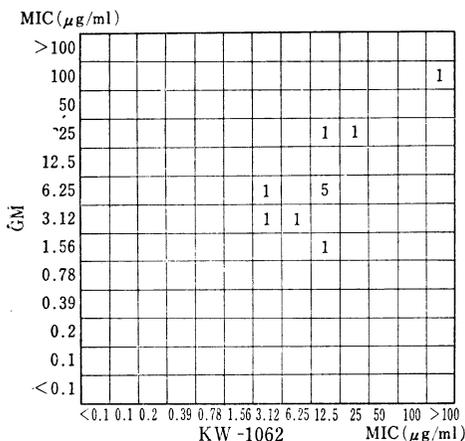
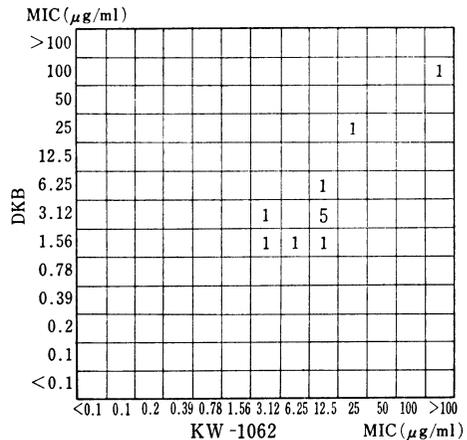


Fig. 7 Correlogram between KW-1062 and DKB *Pseud. aeruginosa* 12 patient strains



II. 臨床成績

1. 対象

グラム陰性桿菌を分離した呼吸器感染症患者 4 例に本剤を投与した。内訳は、原発性肺炎 1 例、原発性肺癌に合併した細菌性肺炎 2 例（このうち 1 例では尿路感染を併発）、肺線維症および気管支拡張症に合併した細菌性肺炎 1 例である。

年齢分布は 45 歳～77 歳と比較的高齢者が多い。

性別は男性 1 例、女性 3 例である。

2. 投与方法ならびに投与量

本剤の投与は全例において 1 回 80 mg、1 日 2 回筋肉内注射を行なった。

原則として単独使用を行なったが、*Pseudomonas aeruginosa* を分離した 1 例では一時 SBPC 1 日量 10 g を併用している。

使用期間ならびに総使用量は、7 日～49 日、計 1, 120 ～7, 840 mg であった。

3. 成績

各症例に対する KW-1062 の臨床成績を Table 1 に示した。

臨床効果の判定には、自覚症状(咳嗽, 咯痰, 発熱等)および他覚所見(胸部ラ音, 胸部レ線写真, 細菌学的所見等)の改善を目標としたが、著効 1 例、無効 3 例という結果であった。

細菌学的にみると、著効を示した症例 1 において、アミノグリコシッド系を含む他の抗生物質に抵抗した *Klebsiella pneumoniae* を消失させ得た。他の 3 例では投与前後で分離菌は不変であった。

以下に各症例の臨床経過を示す。

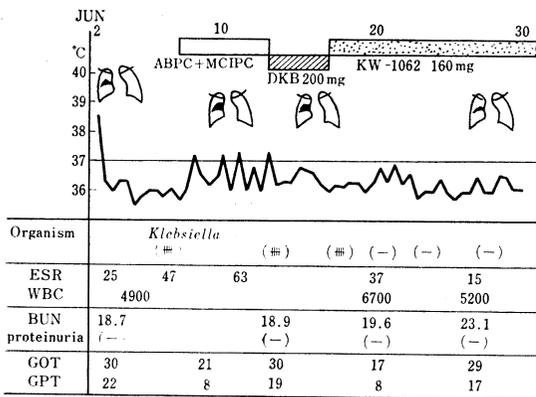
症例 1 T. T. 56 歳, 女, 原発性肺炎

本例の経過概要を Fig. 8 に示す。

Table 1 Therapeutic effects of KW-1062 on respiratory tract infections

Case No.	Age and Sex	Diagnosis	Daily dose (mg) × days	Organism isolated		Clinical responses			Side effects
				Before	After	Fever	ESR (mm/h)	WBC	
1	56 ♀	Pneumonia	160 × 14	<i>Kleb. pneumoniae</i> (###)	(-)	37.3°C ↓ subsided	63 ↓ 15	4,900 ↓ 5,200	None
2	52 ♀	Pneumonia with lung cancer	160 × 7	<i>Kleb. pneumoniae</i> (###)	<i>Kleb. pneumoniae</i> (+)	37.7°C ↓ 37.6°C	68 ↓ 77	4,000 ↓ 9,100	None
3	77 ♂	Pneumonia with lung cancer	160 × 12	<i>Kleb. pneumoniae</i> (++)	<i>Kleb. pneumoniae</i> (###)	37.7°C ↓	105 ↓	9,300 ↓	None
		Urinary tract infection		<i>E. coli</i> 3 × 10 ⁶ /ml	<i>E. coli</i> 3 × 10 ⁶ /ml	37.8°C	115	8,700	
4	45 ♀	Pneumonia Pulm. fibrosis Bronchiectasis	160 × 49	<i>Pseud. aeruginosa</i> (###)	<i>Pseud. aeruginosa</i> (++)	37.0°C ↓	15 ↓	8,700 ↓	None
					<i>Kleb. pneumoniae</i> (++)	36.9°C	46	5,900	

Fig. 8 Case 1, T. T. 56 yrs. female, pneumonia



1カ月前より咳嗽、喀痰が発現、2週間前、某病院にて胸部レ線上陰影を指摘され、肺炎として CEX を投与されたが改善せず、むしろ陰影は増大したため当科を紹介され入院した。

入院後 Vicilin S(ABPC+MCIPC) を投与されたが、喀痰より *Klebsiella pneumoniae* を分離したため DKB に切替えた。しかし胸部レ線上陰影はむしろ増悪し、一般症状も改善せず、喀痰分離菌も不変であるため、KW-1062 の投与に切替えた。

本剤投与後4日目には臨床症状、胸部レ線陰影は著明に改善し、喀痰分離菌でも *Klebsiella pneumoniae* の消失をみた。著効と判定した症例である。

症例 2 A. O. 52 歳、女、原発性肺癌、急性肺炎

1年前より胸部レ線上異常陰影あり、原発性肺癌として治療していたが、胸椎および腰椎転移のため下半身よりマヒが進行して床上仰臥の状態となっていた。3週

間前より肺炎を併発し、ABPC 次いで DKB および SBPC を投与していたが喀痰より *Klebsiella pneumoniae* を分離し、発熱、咳嗽は全く改善しなかった。

本剤に切替えて7日間投与したが、臨床症状、胸部レ線陰影のいずれも改善が得られなかった。喀痰分離菌では *Klebsiella pneumoniae* の若干の減少をみている。

臨床的には無効だが、細菌学的にはやや有効といえる。

症例 3 S. W. 77 歳、男、原発性肺癌、急性肺炎、尿路感染、陈旧性脳硬塞(左片マヒ)

4カ月前より咳嗽、喀痰が出現、1カ月前胸部レ線左右中肺野に腫瘤陰影あり、喀痰細胞診にて角化型扁平上皮癌と診断した。

当科入院時、すでに肺炎および尿路感染を併発していたため、Vicilin S(ABPC+MCIPC) を投与していたが喀痰より *Klebsiella pneumoniae* が分離され、発熱、咳嗽等の改善は得られなかった。

本剤に切替えて12日間投与したが、臨床症状、胸部レ線所見、喀痰分離菌のいずれも改善は得られなかった。なお本例では、尿より *E. coli* を分離していたが、本剤の投与によっても改善は得られなかった。

臨床的にも細菌学的にも無効と判定した。

症例 4 M. S. 45 歳、女、肺線維症、気管支拡張症、肺炎、陈旧性肺結核

5カ月前、発熱および呼吸困難あり当科に入院し、CEZ の投与を受けて臨床症状は比較的改善をみたが、胸部レ線陰影の改善は少なかった。その後の精査で肺線維症および気管支拡張症の存在が確認されている。入院当初より喀痰から *Pseudomonas aeruginosa* が分離され、

Table 2 Laboratory findings before and after administration of KW-1062

Case No.	Age and Sex	Total dose (mg)	Laboratory findings					
			GOT (7~25)	GPT (4~26)	ALP (20~80)	BUN (8~20)	Creatinine (0.8~1.7)	Urine albumin
1	56 ♀	2,240	30→29	19→17	88→71	18.9→23.1*	0.9→0.9	(-)→(-)
2	52 ♀	1,120	18→16	10→16	93→113*	12.0→28.8*	1.2→1.2	(+)→(+)**
3	77 ♂	1,840	15→25	29→43*	62→72	14.4→16.5	0.9→0.7	(-)→(-)
4	45 ♀	7,840	10→14	12→11	42→49	9.6→10.5	0.8→0.8	(-)→(-)

* Normalized immediately after the withdrawal, ** Chronic pyelonephritis suspected.

1カ月に1~2回の割合で発熱、咳嗽および喀痰の増悪をみて、CBPC次いでSBPCを投与していたが、効果は少なかった。

本例に対してKW-1062を49日間投与したが、臨床症状の改善は得られず、胸部レ線所見の改善もみられなかった。喀痰からの分離菌 *Pseudomonas aeruginosa* は若干の減少をみている。ただし、それまで検出されなかった *Klebsiella pneumoniae* が併せて分離されるようになった。

臨床効果は無効と判定した。

4. 副作用

本剤投与前後における肝機能、腎機能、尿蛋白などの検査成績をTable 2に示した。

この中で、症例1および症例2において一過性のBUN値の上昇を、また症例2および症例3においてアルカリ・フォスファターゼ値とトランスアミナーゼ値の一過性の上昇を認めた。いずれも投与終了後に正常化している。

症例2では、KW-1062投与以前に頻回の尿路感染があり、慢性腎盂腎炎の存在が考えられる。

他には目立った副作用はなかった。

III. 考 按

KW-1062は新しいアミノグリコシッド系抗生物質で、広域スペクトルを有し、構造の近似するGentamicinと同様にグラム陽性菌および *Pseudomonas*, *Proteus*, *Serratia*, *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌に強い抗菌力をもつとされている。

また本剤は、アミノグリコシッド系抗生物質で問題とされている第8脳神経系および腎臓に対する毒性が、Gentamicinより低いことが動物実験等で見出されその特徴とされている。第23回日本化学療法学会東日本支部総会での本剤に関するシンポジウムにおいて、全国研究機関の集計成績が示された³⁾。

われわれの施設における臨床分離株に対する本剤の抗

菌力分布も、同報告とほぼ同様の傾向を示した。

構造の近似するGentamicinと比較した成績ではほぼ同程度の抗菌力を示しており、本剤がGentamicinより毒性が低く、2倍量以上の投与ができて得ると考えられている、という点から充分に有用性のある薬剤といえる。

臨床的にも症例1のように、DKB等に抵抗した *Klebsiella pneumoniae* を本剤投与により消失させ得て臨床的にも著効を示したことは、充分に評価してよいと思われる。

細菌学的にも、本剤投与により菌を消失させ得ないまでも重症例で減少をみていることを評価してよい。

副作用に関しては重篤な副作用例は経験しなかったが、毒性が低いとはいえ、他のアミノグリコシッド系抗生物質と同様の注意が必要である。

IV. 結 語

KW-1062について基礎的、臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

1. 抗菌力: KW-1062の *Klebsiella pneumoniae* に対するMICは、GMとほぼ同程度であり、DKBよりやや優れていた。

Pseudomonas aeruginosa に対するMICは、DKBおよびGMよりわずかに劣っていた。

2. 臨床成績: グラム陰性桿菌を分離した呼吸器感染症4例に使用し、著効1例、無効3例という結果であった。

重篤な副作用は認められなかった。

文 献

- 1) OKACHI, R.; I. KAWAMOTO, S. TAKASAWA, M. YAMAMOTO, S. SATO, T. SATO & T. NARA: A new antibiotic XK-62-2 (Sagamicin). I. Isolation, physicochemical and antibacterial properties. *J. Antibiotics* 27(10): 783~800, 1974
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法. *Chemotherapy* 23(8): 巻頭, 1974

- 3) 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

OBSERVATION OF *IN VITRO* ACTIVITIES AND CLINICAL
EVALUATION
INFECTION ON KW-1062

AKIRA WATANABE, MASAKO SASAKI, YUKINORI YONEMOTO
SONOKO SAITO, KOTARO OIZUMI, KIYOSHI KONNO
Division of Internal Medicine, The Research Institute
for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University

In vitro antimicrobial activity and therapeutic effects of KW-1062 on respiratory tract infections were evaluated and the following results were obtained.

The MICs of the drug against clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* were slightly lower than those of DKB and nearly the same as those of GM. The drug was revealed to be less effective than GM or DKB against *Pseudomonas aeruginosa*.

Of 4 cases, treated with the drug, of respiratory tract infections with gram negative bacilli, an excellent bacteriological and clinical effect was observed in one case, but the 3 remaining cases showed negative clinical responses during the periods of the administration of the drug.