

KW-1062 に関する臨床的研究

関根 理・薄田芳丸・青木信樹

信楽園病院内科

若林 伸人・林 静一

信楽園病院薬剤科

渡辺 京子

信楽園病院検査科

KW-1062 は協和醸酵工業東京研究所で開発され、緑膿菌に対しては Gentamicin と同等、他のグラム陰性桿菌に対しては Kanamycin, Gentamicin よりもすぐれた抗菌力を有し、腎および聴器毒性が Gentamicin よりも少ない新アミノ配糖体系抗生物質である¹⁾。

われわれは腎機能障害患者に本剤を投与したときの血中濃度を測定し、また腎不全例を含む 13 例の感染症患者に使用したのでその成績を報告する。

I. 腎機能障害患者における血中濃度

(1) 方法

クレアチニンクリアランス (以下 Ccr.) 36 ml/min, 8 ml/min の患者各 1 例, 5 ml/min 以下で血液透析をうけている慢性腎不全患者の非透析日 2 例, 透析日 1 例について KW-1062 40 mg を筋注したときの血中濃度を測定した。

方法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層カップ法を用い、標準曲線はモニターロールにより作成した。

(2) 結果

Ccr. 36 ml/min (体重 60 kg), 8 ml/min (70 kg) の患者の血中濃度の peak は筋注後 2 時間で、それぞれ 2.28 μ g/ml, 2.70 μ g/ml であり、以後緩徐に下降する。前者では 24 時間は測定不能であったが、後者ではなお 1.42 μ g/ml が残存していた。

慢性腎不全例の非透析日 2 例では peak は注射後 1 時間ないし 4 時間で、2.70 μ g/ml, 2.14 μ g/ml であり、その後の低下はやはり緩徐で 24 時間後におのおの 1.76 μ g/ml, 1.60 μ g/ml が残存していた。同じく腎不全例で注射 2 時間後から、5 時間の血液透析をうけた患者では、8 時間後までの低下は非透析例よりも速く、24 時間後も 0.84 μ g/ml と低値を示した (Table 1, Fig.1)。

II. 臨床成績

(1) 対象, 方法

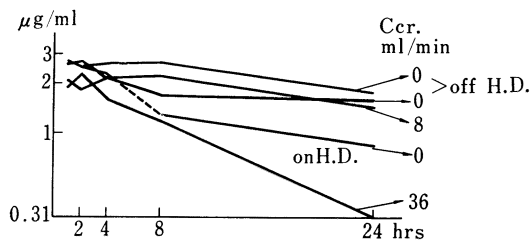
13 例の感染症患者に KW-1062 による治療を行なった。男性 6 例, 女性 7 例, 年齢は 51 歳から 76 歳までである。呼吸器感染症 10 例, 尿路感染症 3 例で、尿路の 1 例は糖尿病性腎症から腎不全となって腹膜透析をうけていたものである。原因菌と考えられたのは呼吸器例で *Klebsiella* 2 例, *Pseudomonas aeruginosa* 2 例, *Enterobacter cloacae* 1 例, 尿路例で *Pseudomonas aeruginosa* 1 例, *Klebsiella* 1 例, *Pseudomonas aeruginosa* と *Enterobacter cloacae* の混合 1 例で、呼吸器の 5 例は不明であった。なお、肺炎の K.F. 例は赤血球寒冷凝集反応は高値を示したが、*Mycoplasma* 補体結合反応は上昇していなかった。他の症例についても細菌性肺炎と考える。

投与方法は 40mg を 1 日 2 回ないし 4 回筋注して 1 日量が 80 mg から 160 mg という症例が大部分である

Table 1 Serum levels of KW-1062 40 mg i. m. inj.

| Patient | Age y.o. | Sex | B. W. kg | Ccr. ml/min | Serum levels μ g/ml | | | | | |
|------------------------|----------|-----|----------|-------------|-------------------------|------|------|------|------|-------|
| | | | | | Before | 1 | 2 | 4 | 8 | 24hrs |
| 1 T. N. | 37 | M | 60 | 36 | 0 | 1.90 | 2.28 | 1.54 | 1.18 | 0 |
| 2 A. H. | 76 | F | 70 | 8 | 0 | 2.66 | 2.70 | 2.14 | 2.14 | 1.42 |
| 3 K. S. (off H. D.) | 51 | F | 54 | 0 | 0 | 2.70 | 2.50 | 2.60 | 2.60 | 1.76 |
| 4 I. M. (off H. D.) | 59 | M | 46 | 0 | 0 | 2.06 | 1.80 | 2.14 | 1.66 | 1.60 |
| 5 G. A. (on H. D.) | 44 | F | 42 | 0 | 0 | 2.70 | 2.50 | 2.24 | 1.28 | 0.84 |

Fig. 1 Serum levels of KW-1062 40 mg
i. m. inj.



が、薬剤規格が1バイアル 60 mg となってからこれを1日2回ないし4回筋注したのものもある。腎不全のK. I. 例では腹膜透析日に 80 mg, 非透析日に 40 mg を使用した。1日量では 240 mg, 総投与量では T. H. (女性) 例の 9,900 mg 最高である。

疾患の重症度に応じて他剤との併用を行なったものもあるが、最初から併用したのは1例のみで、この患者については後に例示する。他はある程度本剤の効果を確認した上で、治療効果の増強、期間の短縮を目的として併用を後から行なったものである。

治療前と治療後の検査成績を比較して腎、肝、骨髓機能への影響をチェックした。また可能な限り聴力検査を

施行して第8脳神経への影響をみた。

腎不全例では腎機能と骨髓機能は他の因子で左右されるため表示しなかった。

(2) 効果判定基準

原因菌の明らかな場合はその動向を加味し、自・他覚所見と臨床経過を中心に臨床効果を判定した。

(3) 結果

尿路感染は3例とも著効または有効、呼吸器例では1例が無効、1例がやや有効で、他は全例が有効であった。無効の1例は右下葉の肺膿瘍で、病巣穿刺により *Pseudomonas aeruginosa* を得、1日 160 mg を22日間使用したが、X線像は不変であった。この例は後にペニシリン剤、マクロライド剤なども使用したが、いずれも効果はなく、内視鏡所見では明確ではなかったが、むしろ空洞性腫瘍かと考えられる。

やや有効と判定した76歳の女性は低栄養状態に肺炎を発症した重症例で、本剤使用により下熱傾向はみたまものの、X線所見は不変であった。他は全体に効果は明らかであり、重篤な肺炎の症例も他剤との併用があったとはいえ、改善せしめ得た。

検査成績では BUN, Cr. は異常の上昇をきたしたものはなく、肝機能で Al-P と GOT, GPT の上昇をみても

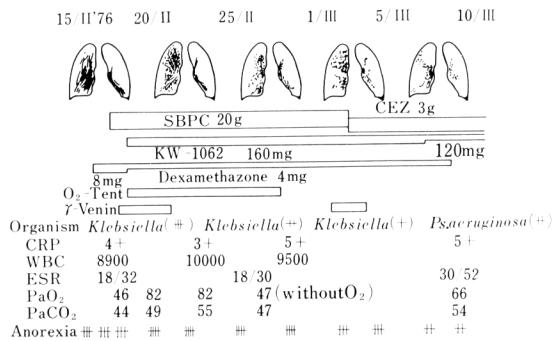
Table 2 Clinical Results of KW-1062

| Case | Sex | Age y. o. | Diagnosis | Causative org. | Dose | | | Results | Note |
|-------|-----|--------------|-------------------------------------|--|-------------------|----------------|-------------|------------------|-------------------------|
| | | | | | daily mg | days | total mg | | |
| K. W. | F | 71 | Pneumonia | unknown | 120 | 16 | 1,920 | good | |
| I. H. | F | 76 | Pneumonia | unknown | 80 | 17 | 1,360 | slightly good | with CEZ SBPC |
| K. F. | M | 64 | Pneumonia | unknown | 160 | 19.5 | 3,120 | good | CHA↑ |
| I. S. | F | 59 | Chr. bronchitis | <i>Klebsiella</i> | 120 | 13 | 1,560 | good | with CBPC for 5 days |
| T. T. | F | 65 | Panbronchiolitis | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 160 80 | 10 7 | 2,160 | good | with SBPC for 7 days |
| T. H. | M | 70 | Pneumonia | <i>Klebsiella</i> | 160 120 | 18 7 | 3,620 | good | with SBPC |
| K. Y. | M | 72 | Infection with meta. lung cancer | <i>Enterobacter</i> | 160 80 | 4 22.5 | 2,440 | good | with CBPC |
| Y. M. | M | 51 | Pneumonia | unknown | 160 120 | 8 3.5 | 1,700 | good | |
| H. I. | M | 60 | Lungabscess | <i>Pseudomonas aeruginosa?</i> | 160 | 22 | 3,520 | poor | |
| T. H. | F | 57 | Pneumonia | unknown | 240 180 120 | 18 16 21 | 9,900 | good | with CBPC |
| T. T. | F | 62 | UTI | <i>Ps. aeruginosa Enterobacter</i> | 80 | 46 | 3,680 | good | |
| M. I. | F | 60 | UTI | <i>Klebsiella</i> | 80 120 | 5 16 | 2,320 | excellent | |
| K. I. | M | 70 | UTI | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 80 40 | 17 15 | 1,960 | good | DM Uremia |

Table 3 Laboratory findings before and after KW-1062 therapy

| Case | Total dose | BUN | Cr | Al-P | GOT | GPT | Ht | WBC | Audiogram |
|-------|------------|--------|-----|------|-----|-----|--------|--------|------------|
| K. W. | 1,920 | 19 | 0.8 | 5.4 | 1 | 6 | 34 | 3,700 | not |
| | | 19 | 0.9 | 5.4 | 22 | 10 | 34 | 4,400 | damaged |
| I. H. | 1,360 | 14 | 0.6 | 10.0 | 3 | 8 | 34 | 15,000 | impossible |
| | | 7 | 0.5 | 27.7 | 91 | 98 | 36 | 14,100 | |
| K. F. | 3,120 | 21 | 2.6 | 4.8 | 9 | 8 | 37 | 5,500 | not |
| | | 19 | 1.0 | 4.6 | 29 | 19 | 36 | 3,500 | damaged |
| I. S. | 1,500 | 15 | 0.9 | 6.3 | 26 | 19 | 41 | 4,200 | not |
| | | 9 | 0.7 | 6.6 | 5 | 3 | 42 | 4,100 | damaged |
| T. T. | 2,160 | 17 | 0.9 | 7.0 | 9 | 4 | 39 | 7,000 | not |
| | | 15 | 0.9 | 6.4 | 7 | 9 | 37 | 6,300 | damaged |
| T. H. | 3,620 | 29 | 1.3 | 13.3 | 18 | 9 | 42 | 8,900 | impossible |
| | | 21 | 0.8 | 8.6 | 11 | 4 | 33 | 7,500 | |
| K. Y. | 2,440 | 15 | 0.6 | 15.1 | 44 | 10 | 36 | 3,600 | impossible |
| | | 15 | 0.6 | 17.3 | 52 | 23 | 36 | 6,500 | |
| Y. M. | 1,700 | 18 | 1.4 | 1.1 | 45 | 34 | 45 | 4,100 | not |
| | | 17 | 1.2 | 19.8 | 29 | 24 | 44 | 4,100 | damaged |
| H. I. | 3,520 | 14 | 0.9 | 13.8 | 13 | 8 | 39 | 11,900 | not |
| | | 17 | 0.9 | 16.5 | 17 | 11 | 37 | 12,200 | damaged |
| T. H. | 9,900 | 15 | 0.8 | 15.1 | 49 | 36 | 39 | 23,500 | not |
| | | 13 | 0.7 | 15.0 | 12 | 19 | 34 | 17,400 | damaged |
| T. T. | 3,680 | 14 | 0.6 | 7.3 | 36 | 8 | 41 | 8,700 | impossible |
| | | 16 | 0.7 | 4.4 | 17 | 11 | 37 | 7,300 | |
| M. I. | 2,320 | 28 | 0.8 | 12.4 | 46 | 37 | 37 | 5,000 | not |
| | | 19 | 0.8 | 6.8 | 32 | 31 | 36 | 4,000 | damaged |
| K. I. | 1,960 | Uremia | | 8.5 | 37 | 9 | Uremia | | impossible |
| | | | | 8.5 | 24 | 18 | | | |

Fig. 2 T. H. ♂ 70 y. o. Pneumonia with lowered resp. function



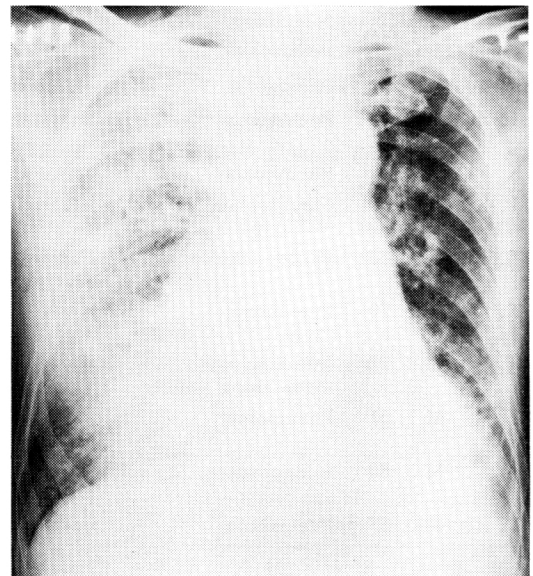
の、GOT, GPT のみ上昇したものがおのおの1例みられた。前者は死亡直前の異常値で、他剤を併用していることでもあり、本剤の副作用とみることはむずかしい。後者は上昇したとはいえ、正常範囲内であって副作用というにはあたらないと考えている。

骨髄機能では異常はみられず、6例で施行した聴力検査でも副作用と思われる所見はみられなかった (Table 2, 3)。

症例 1 T. H. 70歳, 男, 肺炎

胸膜癒着と慢性気管支炎のため、総肺活量 1100 ml, 1秒量 600 ml の低肺機能患者で、昭和 43 年以来、毎

Photo 1 T. H. ♂ 70 y. o. Before therapy



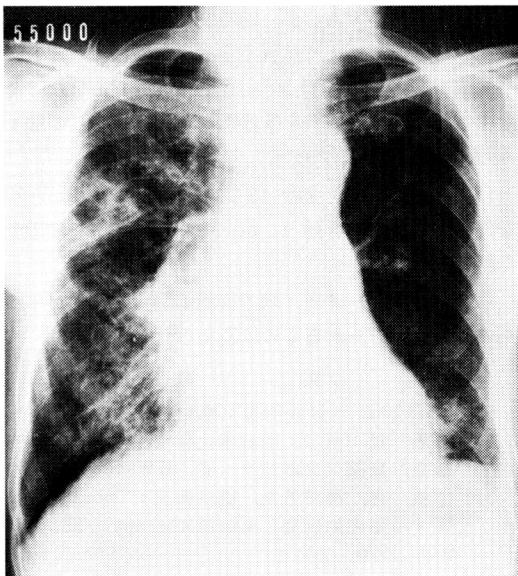
年呼吸不全による入院をくり返していた。昭和 51 年 1 月入院後小康を保っていたが、2月中旬肺炎を発症、重篤な呼吸不全状態となった (Fig2, Photo 1)。

慢性気管支炎の増悪期には *Ps. aeruginosa* か *Haemophilus influenzae* が分離されることが多かったた

め、この度の肺炎に対してもまず SBPC 10g の点滴静注を1日2回開始した。喀痰培養で *Klebsiella* が多数得られたことから SBPC はそのままにして、KW-1062 40mg を6時間毎筋注で併用した。感染に対しては γ -Venin 2.5g を、呼吸不全に対しては酸素 Tent とステロイドを使用し、補液により心庇護と電解質補正を行なった。2月末からX線所見および動脈血ガス分析値の改善がみられ、その後 Fig.2 のように治療を変更しつつ、一時歩行可能となるまでに至った (Photo2)。低肺機能者に発症したときわめて重篤な肺炎を、他剤との併用とはいえ、KW-1062 を25日間に3,620mg 使用して克服し得たことから、本剤が有効であったと考えている。

症例2 T.H. 57歳、女、慢性肺炎+肺炎

Photo 2 T.H. ♀ 70 y.o. After therapy



昭和46年頃右下肺野の異常陰影を指摘されたが放置した。昭和51年5月、両側全肺葉の肺炎で入院、発熱と咳嗽、呼吸困難はあったが喀痰はみられなかった (Photo3)。

CEZ, CBPC, LCM を使用したが増悪の傾向をみたため KW-1062 80mg 1日3回筋注に変更した。漸次下熱し、X線所見も緩徐ながら改善した。本剤による治療終了時のX線像は Photo4 のように、右下野に残存した陰影はその後の経過から慢性炎症性のものと考えられ、

Photo 3 T.H. ♀ 57 y.o. Before therapy

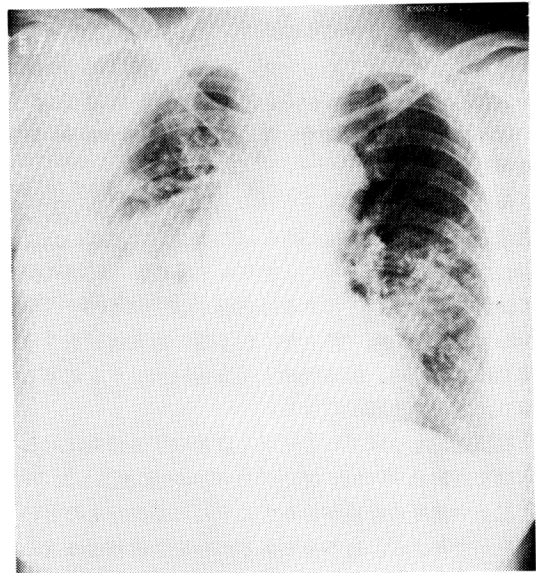
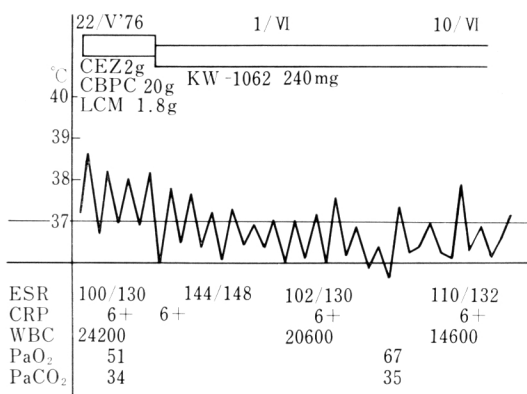


Photo 4 T.H. ♀ 57 y.o. After therapy



Fig. 3 T.H. ♀ 57 y.o. Pneumonia



昭和 51 年末にはかなり消退した。

慢性肺炎に合併して呼吸不全状態をきたし、他剤が無効であった急性肺炎に、本剤を 240 mg 使用し、寛解せしめ得たものである。

III. 考 按

KW-1062 は他のアミノ配糖体系抗生剤と同様、投与後ほとんどすべてが腎から排泄され、腎機能正常者では血中濃度半減期が 1.77 時間とされている²⁾。腎機能が障害された場合は、その障害の度合いに応じて当然血中濃度半減期は延長し、血中、組織中に滞留する。

Ccr. 36 ml/min の患者に 40 mg を筋注したときの血中濃度 peak は 2 時間後にあり、その後の低下は腎機能正常者よりは緩徐であったが、24 時間後には測定不能であった。Ccr. 8 ml/min の患者では peak に達してからの低下は更に緩徐となり、24 時間後でも 1 μ g/ml 以上残存した。

慢性腎不全例では非透析日の場合、Ccr. 8 ml/min の患者とはほぼ同様の曲線が得られた。これは逆にいえば、Ccr. 8 ml/min ということはアミノ配糖体の排泄に関しては腎不全時と同等であることを示唆している。Cross over ではないが、筋注後に 5 時間の血液透析をうけた場合は 8 時間後、24 時間後とも非透析例よりも低下しており、透析の影響がみられた。

腹膜透析をうけている腎不全患者の尿路感染に対して本剤を透析日 80 mg、非透析日 40 mg を使用したのは、上記血中濃度の推移からみておおむね妥当なものといえることができる。腎不全であるから尿中排泄はほとんどないはずであり、したがって尿路感染への効果は血中から尿路壁への薬剤の移行が充分に行なわれたためと考えられる。

われわれの測定した数値は他の施設の成績および Tobramycin, Amikacin などで測定を行なった際のものよりも全般に低いが²⁻⁴⁾、手技上の問題であり、腎機能障害時の動向を知る上では支障のないものと考えている。

腎機能正常の他の 12 例では呼吸器感染症で無効 1 例、やや有効 1 例であった他は明らかな効果がみられた。無効の 1 例は病巣穿刺で得られた緑膿菌を対象に投与したものであるが、抗生剤治療の適応でなかった可能性もあ

り、その場合は判定から除外せねばならない。

各種検査成績の上からは、腎、肝、骨髄、聴力機能に対して明らかに本剤による副作用と思われるものはみられなかった。

本剤は抗菌力の優秀さとともに、動物実験で聴器毒性腎毒性ともアミノ配糖体抗生剤の中ではほぼ中間に位置するとされている^{5,6)}。常用量が 120~180 mg/day とすれば、臨床的には毒性はほとんど問題とはならないものと考えられる。われわれの症例中、1 日量 240 mg、総量 9900 mg を使用した患者でも腎、聴器毒性はみられなかった。

IV. 結 び

(1) 各種腎機能障害患者に KW-1062 40 mg を筋注したあとの血中濃度を測定した。

Ccr. 36 ml/min では peak に達したあとの血中濃度の低下は緩やかであるが、24 時間後には測定不能であった。Ccr. 8 ml/min では腎不全患者と同様で、ともに 24 時間後でも peak 値の 50% 程度の濃度であった。腎不全で 5 時間の血液透析をうけた場合は血中濃度の低下がみられた。

(2) 腎不全例を含む 13 例の感染症例に KW-1062 を使用し、著効、有効 11 例、やや有効 1 例、無効 1 例の結果を得た。

(3) 腎、肝、骨髄、聴力機能に関する検査からは本剤の副作用と思われるものは認められなかった。

文 献

- 1) KW-1062 治験説明書：協和醸酵工業株式会社
- 2) 齊藤 篤：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
- 3) 関根 理, 薄田芳丸, 樋口興三：Tobramycin に関する臨床的研究。Chemotherapy 23: 946~949, 1975
- 4) 山作房之輔, 武田元, 庭山昌俊, 川島士郎, 岩永守人, 和田十次, 木下康民, 関根 理, 薄田芳丸：Amikacin の腎毒性と腎機能障害者の血中動態。Jap. J. Antibiotics 27: 366~369, 1974
- 5) 秋吉正豊：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
- 6) 武田 元：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

CLINICAL STUDIES ON KW-1062

OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA and NOBUKI AOKI

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

NOBUHITO WAKABAYASHI and SENCHI HAYASHI

Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

KYOKO WATANABE

Laboratories, Shinrakuen Hospital

KW-1062 is a new aminoglycoside antibiotic with potent antimicrobial activity against gram-negative bacteria.

1. After a single intramuscular injection of 40 mg of KW-1062 to patients with impaired renal functions, serum levels were determined. In a patient with a creatinine clearance of 36 ml/min, the serum concentration reached to the peak after 2 hrs and fell down slowly to an undetectable level after 24 hrs. In patients with more severe renal insufficiency (Cr. 0 and 8ml/min), however, the serum levels of KW-1062 after 24 hrs were still about a half of the peak levels. The fall in the serum concentration was observed during 5-hr haemodialysis in a patient with renal insufficiency.

2. KW-1062 was administered to 13 patients with respiratory tract infections (10 cases) and urinary tract infections (3 cases including a patient with renal insufficiency) and found to be effective in 11, fairly effective in one and non-effective in one. No significant adverse reactions were encountered.