

KW-1062 に関する基礎的臨床的研究

清水 喜 八 郎

筑波大学内科

熊 田 徹 平

東京女子医科大学内科

奥 住 捷 子

東京大学中央検査部

KW-1062 は aminoglycoside 系新抗生物質で¹⁻³⁾, 従来のものに比して, 動物実験のレベルにおいては毒性が少なく, その点が注目されているものである。以下, 本剤についておこなった, 基礎的, 臨床的研究成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床分離の *Serratia marcescens* 27株, *Pseudomonas aeruginosa* 26株, *Acinetobacter calcoaceticus* 27株について, KW-1062 の最小発育阻止濃度を, 日本化学療法学会標準法に従い, 平板希釈法により測定をおこなった。そのさい, 18時間培養菌液と 100 倍希釈菌液の 2 種の接種菌量による最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。なお同時に Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB) の最小発育阻止濃度を併せ測定し, 本剤の抗菌力と比較した。

2. 測定成績

KW-1062 の *Serratia marcescens* に対する抗菌力は, Table 1, 2, Fig. 1, 2 にしめすとおりであり, Gentamicin に比してやや抗菌力は劣るが, Dibekacin に比

てはすぐれた成績をしめしたが, 多くの株の MIC は 25 $\mu\text{g/ml}$ とあまりよくなかった。100 倍希釈液接種の場合は MIC 値は原液接種時と比較して 1 段階よくなった。

KW-1062 の *Pseudomonas aeruginosa* に対する感受性は Table 3, 4, Fig. 3, 4 に示すように, 6.25, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止されるものが多い。Gentamicin 3.12, 6.25 $\mu\text{g/ml}$, Dibekacin 3.12, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に比して, 一段階劣る成績が認められた。100 倍希釈液接種でも, ほぼ同様のパターンを示した。

Acinetobacter calcoaceticus に対する抗菌力は, Table 5, 6, Fig. 5, 6 に示すように, そのほとんどの株は, 1.56, 3.12, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示しその成績は Gentamicin, Dibekacin とほぼ同じ成績を示した。100倍希釈液接種の場合は MIC は 1 段階よくなり, 他剤との対比は同様のパターンを示した。

II. 吸 収・排 泄

1. KW-1062 体液濃度測定法

KW-1062 の体液濃度測定法は, *B. subtilis* ATCC 6633 を用いたカップ法によった。

HI 寒天(栄研)に *B. subtilis* ATCC 6633 を $10^6/\text{ml}$ に

Table 1 Susceptibility of *Serratia marcescens* (Inoculum of undiluted culture)

Anti-biotics	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
		≤ 0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
KW-1062	27							1			4	5	13	3		1
GM	27								3	2	2	17	2		1	
DKB	27								2	1	1	1	1	1	2	18

Table 2 Susceptibility of *Serratia marcescens* (Inoculum of 10^{-2} diluted culture)

Anti-biotics	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
		≤ 0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
KW-1062	27								2	6	7	10	1		1	
GM	27							1	5	6	13	1		1		
DKB	27							2			2	1	2	1	19	

Fig. 1 Correlogram between KW-1062 and Gentamicin
Serratia marcescens 27 strains

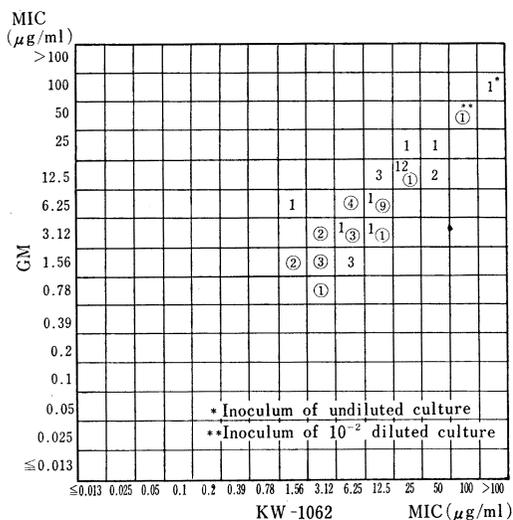


Fig. 2 Correlogram between KW-1062 and Dibekacin
Serratia marcescens 27 strains

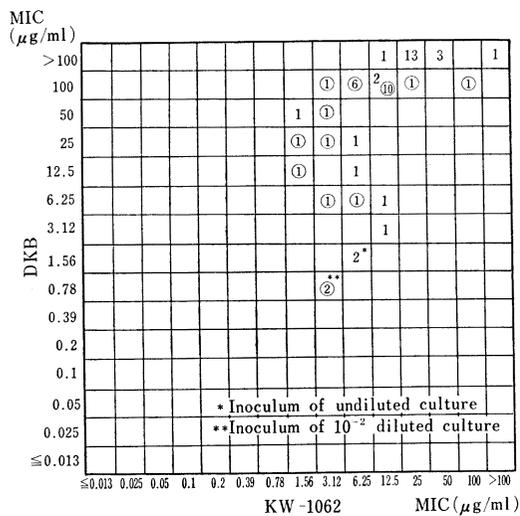


Fig. 3 Correlogram between KW-1062 and Gentamicin
Pseudomonas aeruginosa 26 strains

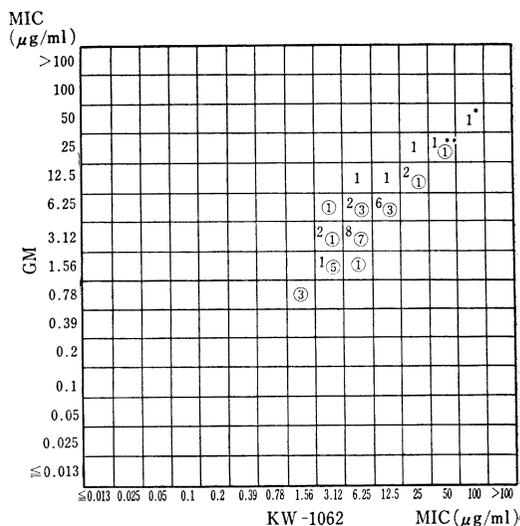


Fig. 4 Correlogram between KW-1062 and Dibekacin
Pseudomonas aeruginosa 26 strains

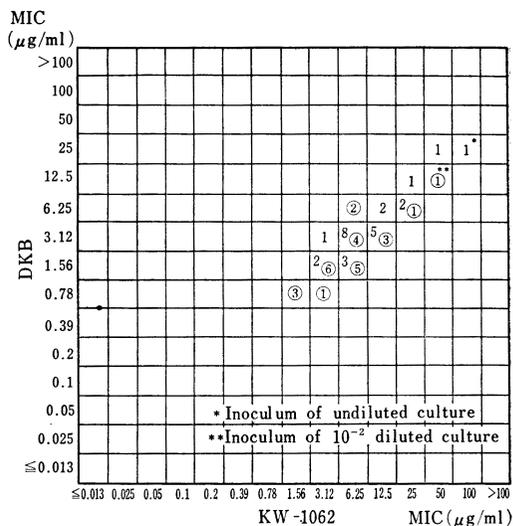


Table 3 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* (Inoculum of undiluted culture)

Anti-biotics	No. of strains	MIC (μg/ml)														
		≤0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
KW-1062	26									3	11	7	3	1	1	
GM	26								1	10	8	3	3	1		
DKB	26								5	14	4	1	2			

Table 4 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* (Inoculum of 10⁻² diluted culture)

Anti-biotics	No. of strains	MIC (μg/ml)														
		≤0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
KW-1062	26								3	7	11	3	1	1		
GM	26							3	6	8	7	1	1			
DKB	26							4	11	7	3	1				

Table 5 Suceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus* (Inoculum of undiluted culture)

Anti-biotics	No. of strains	MIC (μg/ml)														
		≤0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
KW-1062	27							1	3	16	6					1
GM	27						1		12	11	2					1
DKB	27					1			4	20	1					1

Table 6 Susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus* (Inoculum of 10⁻²diluted culture)

Anti-biotics	No. of strains	MIC (μg/ml)														
		≤0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
KW-1062	27					1		5	11	9						1
GM	27					1	1	16	8							1
DKB	27					1		4	18	3						1

Fig. 5 Correlogram between KW-1062 and Dibekacin *Acinetobacter calcoaceticus* 27 strains

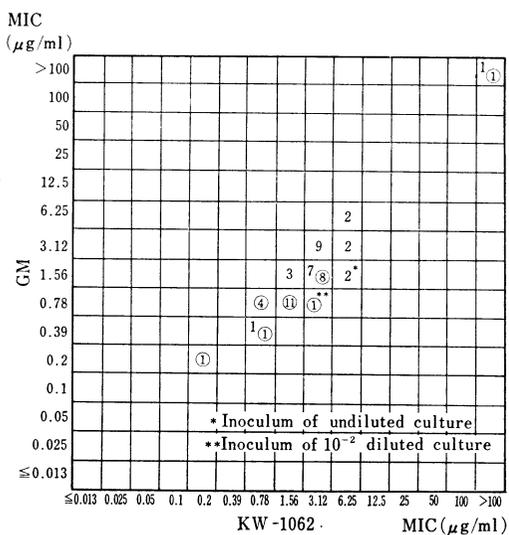
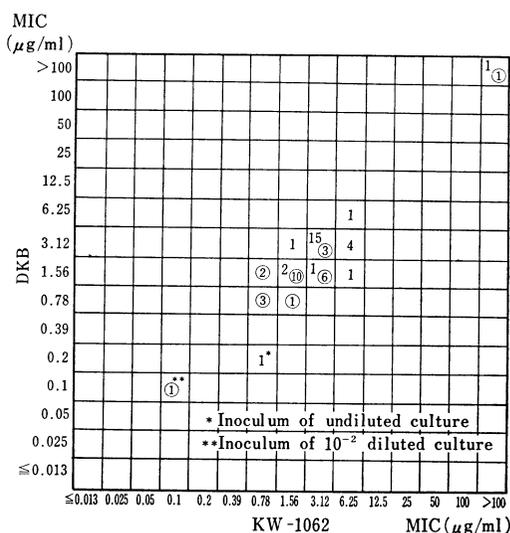


Fig. 6 Correlogram between KW-1062 and Dibekacin *Acinetobacter calcoaceticus* 27 strains



なるよう混和し、その 10ml をシャーレに分注し、測定に供した。

標準曲線の作成は、血清濃度測定のためには、pH 8.0 1/15M phosphate buffer, 尿中濃度測定のためには、pH 7.0 1/15M phosphate buffer を用い、血清はそのまま、尿は 20 倍、50 倍希釈の検体を用い、カップ法により測定した。

検体をカップに注入後、4°C 2 時間拡散後、37°C で 18 時間培養後判定した。

2. 被検対象および実験方法

被検対象は健康男子成人 2 例で、1 例は 29 歳、体重 70 kg、1 例は 29 歳、65 kg で KW-1062 を 40 mg 1 回筋注し、その血中濃度および尿中排泄を測定した。

血中濃度は投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間値について、尿中濃度は 0～2 時間、2～4 時間、4～6 時間の検体について測定した。尿中回収率は、測定時間毎に尿量をあわせ測り、前記尿中濃度から 6 時間までの尿中排泄量を算出し、投与量に対する回収率を計算した。

3. 実験成績

血中濃度は 40 mg 筋注後 1 例は 30 分 3.2 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 4.6 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 3.7 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 1.8 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間 0.96 $\mu\text{g/ml}$, 他の 1 例は 30 分 4.6 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 4.6 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 2.4 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 1.4 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間 0.72 $\mu\text{g/ml}$ であった。

尿中からの 6 時間までの回収率は、62%, 68% であった。

III. 臨床成績

Table 7 に示すように、慢性腎盂腎炎 1 例、肺炎 3 例計 4 例に本剤を使用した。使用法は、1 回 80 mg, 1 日

2 回筋注 3 例と、1 回 40 mg, 1 日 3 回筋注 1 例で、投与期間は 8 日～14 日であった。

肺炎 3 例は、いずれの例においても原因菌が確定されていない。

臨床効果は、肺炎については胸部レ線像の改善、臨床症状の改善、検査所見とくに白血球、血沈、CRP および原因菌の推移を観察し、著効、有効、無効と判定した。

尿路感染については、尿中細菌の消失、尿所見、臨床症状の改善により判定した。

肺炎の Case 3 は、治療途中で、*Mycoplasma* 肺炎であることが、判明したため、本例については判定不能とした。

他の 2 例の肺炎は、いずれも投与開始 Case 1 は 4 日目、Case 2 は 3 日目で下熱し、喀痰、咳嗽は減少し、10 日目より胸部レ線像の改善がみられ有効であった。

尿路感染の 1 例は、*Pseudomonas aeruginosa* が本剤投与により消失し、尿所見の改善がみられ、有効と判定した。

副作用は 4 例について血液所見、肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P) および腎機能 (BUN, 尿蛋白) についてしらべ、アレルギー症状の有無について、観察したが、全例異常を認めなかった (Table 8)。

IV. 考 按

KW-1062 は、Gentamicin の C_{1a} の 6'-N に methyl 基が導入された化学構造をもつ新しい aminoglycoside 剤で、抗菌スペクトラムは Gentamicin, Dibekacin と同じことが知られている。

第 23 回日本化学療法学会東日本支部総会において、本剤に関する研究会の報告が行なわれ、全国研究機関の集計成績が報告された。

Table 7 Results with KW-1062 treatment

Case	Age	Sex	Diag.	Causative bacteria	Dose	Days	Results	Side effect
1	29	♀	Pneumonia	<i>Mycoplasma</i> <i>Pseud. aeruginosa</i>	40 mg × 3	11	Good	(-)
2	45	♂	Pneumonia		80 mg × 2	14	Excellent	(-)
3	28	♂	Pneumonia		80 mg × 2	8		(-)
4	40	♂	Pyelonephritis		80 mg × 2	14	Good	(-)

Table 8 Laboratory tests before and after KW-1062 therapy

No.	RBC (×10 ⁴)		Hb (g/dl)		WBC		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (U)		BUN		Protein in urine	
	b.	a.	b.	a.	b.	a.	b.	a.	b.	a.	b.	a.	b.	a.	b.	a.
1	354	365	11.9	12.3	12,900	6,700	10	10	8	5	6.5	6.0	15	12	(-)	(-)
2	41	40	10.9	12.0	10,700	6,200	30	10	25	36	12.0	13.0	15	10	(-)	(-)
3	451	493	14.3	14.5	8,000	6,400	20	11	10	15	4.0	2.0	15	13	(-)	(-)
4	420	415	14.0	14.0	8,700	7,000	15	10	8	10	3.5	4.0	18	10	(-)	(-)

本剤の抗菌スペクトラム, 各種臨床分離株に対しての抗菌力の成績はほぼ Gentamicin, Dibekacin に同じであることが示された⁹⁾。

私どもの成績もそれとほぼ同であり, 抗菌力に関しては従来の Gentamicin, Dibekacin と同じと考えてよいと思われる。

次に本例の筋注時の吸収・排泄であるが, この成績は, 2例の健康成人について検討したが, 私どものえられた成績は, 従来の Gentamicin 40mg 投与, Dibekacin 50mg 投与時の血中, 尿中濃度の値と比較して, 同様のパターンを示すものと考えてよい。

つまり, 基礎的な検討事項に関しては, 従来の類薬と比較して, とくに大差はない。本剤は, 腎毒性, 聴器毒性の面において, 動物実験のレベルにおいては, 同等の抗菌力を示す Gentamicin, Dibekacin より少ないという点, 臨床での使用経験にどのように反影するかが本剤の最も注目すべき点である。

その点をふまえて, 4例に本剤を投与した。投与量は Gentamicin, Dibekacin に比して多く 1日 160mg 投与した。その効果は 3例に有効であり, 副作用も 1例も認めなかった点は注目すべきであり, 肺炎の 2例に有効であったことは原因菌不明であったが, 本剤の抗菌スペクトルから考えて, 必ずしも第 1 次選択ではないかもしれないが, 重症な肺炎に対しては試みてしかるべきものと考えた。

V. ま と め

KW-1062 について検討を行ない, 次の結果が得られた。

1. 抗菌力: KW-1062 の *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus* に対する MIC は, Gentamicin, Dibekacin とほぼ同じであった。

2. 吸収・排泄: KW-1062 の血中濃度, 尿中排泄を 2例の健康人に 40mg 筋注し, その値は従来の Gentamicin, Dibekacin と比較してほぼ同じような値を示した。

3. 臨床成績: 肺炎 2例, 慢性腎盂腎炎 1例に使用し, 全例に有効で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: 793~800, 1974
- 2) EGAN, R. S.; R. L. DEVAULT, S. L. MUELLER, M. I. LEVENBERG, A. C. SINCLAIR & R. S. STANASZEK: A new antibiotic XK-62-2. III. The structure of XK-62-2, a new gentamicin C complex antibiotic. J. Antibiotics 28: 29~34, 1975
- 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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON KW-1062

KIHACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, University of Tsukuba

TEPPEI KUMADA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical University

KATSUKO OKUZUMI

Central Clinical Laboratory, Tokyo University Hospital

1) The distribution of MIC values of KW-1062 against clinical isolates such as *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter calcoaceticus* was found to be similar to that of gentamicin and dibekacin.

2) KW-1062 was administered intramuscularly to two healthy volunteers at a single dose of 40mg. The serum level of KW-1062 reached the peak of 4.6 $\mu\text{g/ml}$ at one hour after administration. The urinary excretion rate for the first 6 hours was 65% in an average. These results obtained with KW-1062 were considered to be comparable to those obtained with gentamicin or dibekacin.

3) KW-1062 was administered to two patients with pneumonia and one patient with chronic pyelonephritis and found to be effective in all cases.

No particular side effects were observed.