

KW-1062 の基礎的、臨床的検討

中 川 圭 一・渡辺健太郎・可部順三郎

鈴木達夫・小 山 優

東京共済病院内科

横 沢 光 博

東京共済病院検査科

協和発酵工業(株)東京研究所で発見された新しいアミノグリコシッド系抗生物質 XK-62-2 の硫酸塩である KW-1062¹⁻³⁾ について基礎的、臨床的検討を加えたので、ここに報告する。

I. 臨床分離菌株の KW-1062 に対する感受性

(1) 方法および材料

E. coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* に対する MIC は GM, Sisomicin(以下 SMC と略)のそれと比較し, *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC は, さらに TOB, AMK, DKB も同時に比較した。供試菌株は各々 50 株である。測定法は日本化学療法学

会標準法によった。

(2) 成績

E. coli: Table 1 に示すように 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に MIC を示す株が大部分で GM と同様であった。

Klebsiella pneumoniae: Table 2 に示すように 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に感受性のピークがあり, GM と同等であった。

Serratia marcescens: Table 3 に示すように 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し, GM と同様の感受性を示した。

Pseudomonas aeruginosa: Table 4, Fig. 1 に示すように 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に MIC を示す株が多く, TOB, SMC のそれより 1 段階低い GM と同等であった。

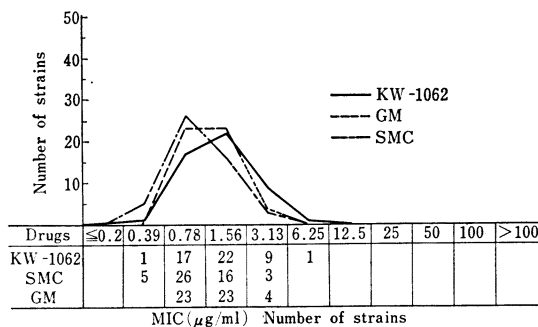
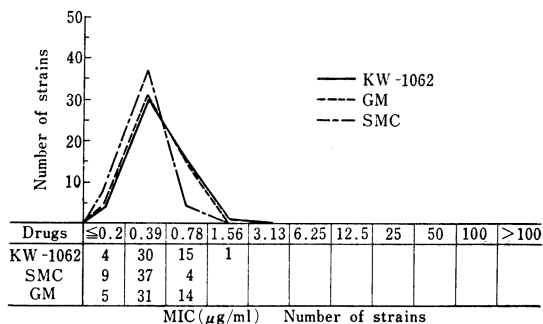
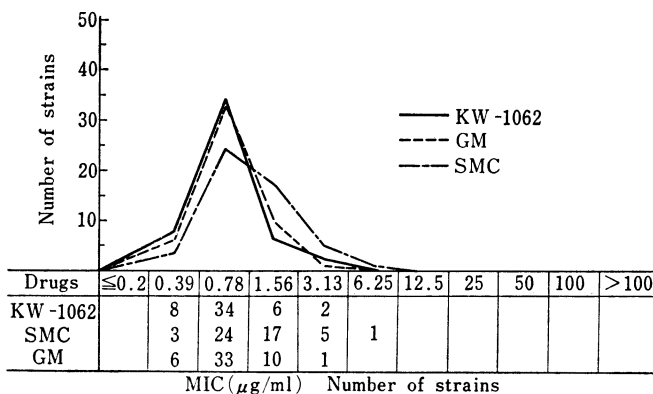
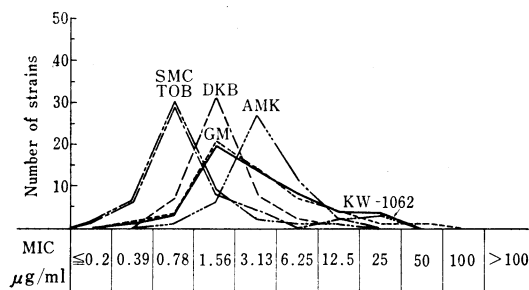
Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *Escherichia coli* 50 strainsTable 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* 50 strainsTable 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia marcescens* 50 strains

Table 4 Sensitivity distribution of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* to KW-1062 and other chemotherapeutics

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
KW-1062		1	3	20	14	8	2	2		
GM		1	3	21	14	7	2	1	1	
SMC	1	6	29	8	4		2			
TOB	1	6	30	9	2	1	1			
DKB			7	31	8	2	1	1		
AMK			1	6	27	11	2	3		

50 strains

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* 50 strains and other chemotherapeutics to KW-1062

II. KW-1062 筋注時の血中濃度, 尿中排泄, 喀痰中濃度

(1) 体液内濃度測定方法

Bacillus subtilis ATCC 6633 を被検菌とするカップ法を用いた。

(2) 被検対象および実験方法

健康成人 5 例に KW-1062 を 40mg 筋注時の血中濃度, 尿中濃度, 尿中排泄を検討した。

さらに本剤を連続投与した 4 例の患者における血中濃度の推移, ならびに 2 例の患者での喀痰中移行を検討した。

(3) 成績

i) 健康成人 5 例の本剤 40mg 筋注時の血中濃度は Fig. 2 に示すように, その平均値は, 30 分 2.94 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後に 1.68 $\mu\text{g/ml}$ で, 6 時間では trace であった。

ii) 同時に測定された尿中排泄では Fig. 3 に示すように 5 例中平均で 83.5% (0~8 時間) であった。

iii) 連続投与時の血中濃度は Fig. 4 に示すように, 1 日 80mg 2 回筋注例では 3 症例とくに腎障害は認めなかったが, 71 歳の高年齢の 2 症例では 15 日目, 16 日目, 17 日目の投与で日を追うごとにややピークが高くなった。しかし 36 歳の 1 症例では 1 日目, 5 日目, 9 日目

Fig. 2 Serum levels of KW-1062 (40mg i.m.)

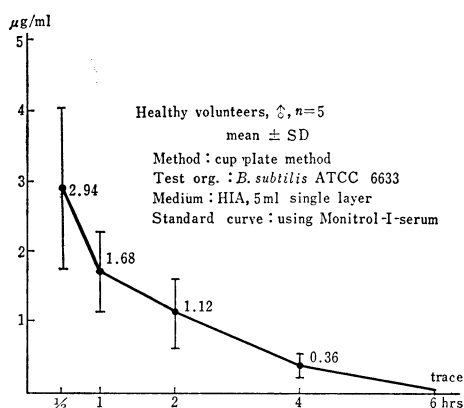


Fig. 3 Urinary levels and urine excretion (40mg i.m.)

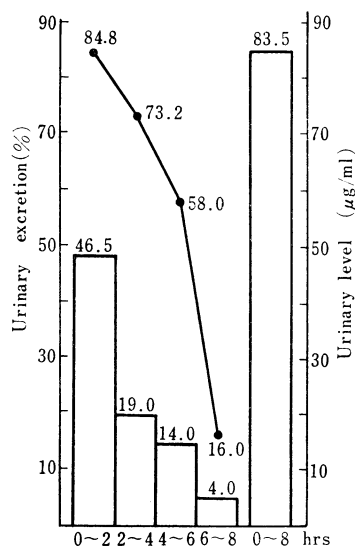
Healthy volunteers, ϕ , $n=5$ 

Fig. 4(1) Serum level of KW-1062 at multiple administration (80mg×2/day i. m.)

(A) : T. A. 71y, ♂, Cystitis, cerebral apoplexy

(B) : T. M. 71y, ♂, Secondary infection with bronchiectasis

(C) : A. Y. 36y, ♀, Secondary infection with bronchiectasis

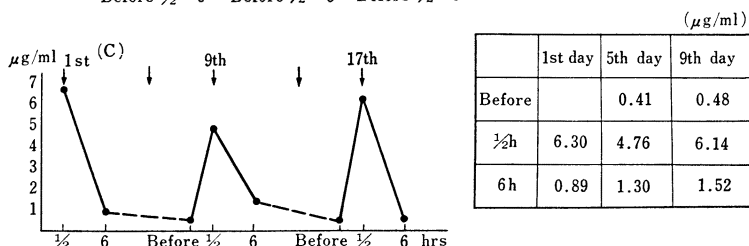
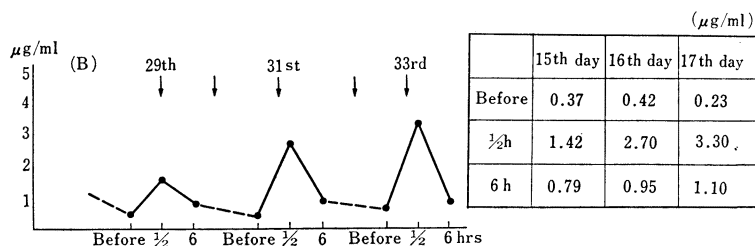
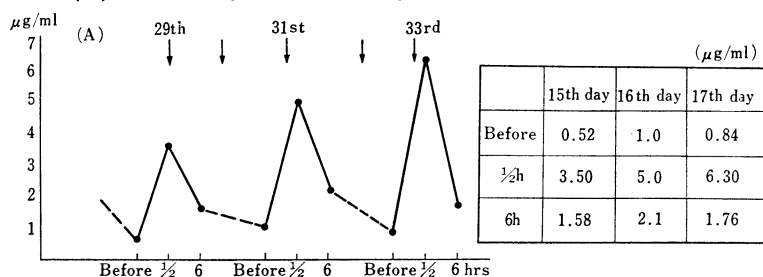


Fig. 4(2) Serum level of KW-1062 at multiple administration (60mg×2/day i. m.)

Y. O. 81y, ♂, Urinary tract infection, cerebral arteriosclerosis

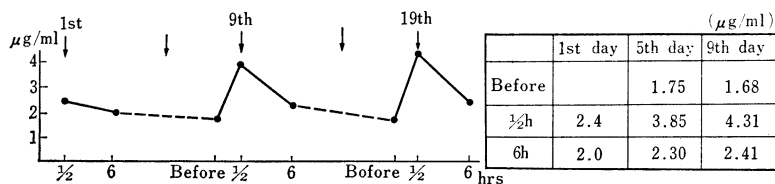


Table 5 Sputum level of KW-1062 (during multiple administration)

Case	Time Sample	Before	1/2	1	2	4	6 hrs	Comment
1	Serum	0.48	6.14				1.52 µg/ml	80 mg × 2/day 9th day
	Sputum				1.0	1.19	8.16 µg/ml	
2	Serum	0.77	6.92				1.30 µg/ml	80 mg administration (on the 7th day after administration of 60mg × 2/day × 6 days)
	Sputum	0.80	1.40	2.20	1.71	1.33	1.43 µg/ml	

に測定したが、とくに差違はみられなかった。また、1日 60mg 2回筋注例は81歳の高齢者で1日目、5日目、9日目で測定したが、やはりピークの上昇傾向が若干認められた。

iv) 喀痰中濃度は Table 5 に示すように、血中濃度よりもおくれで上昇し、長く喀痰中に残存しており、ほぼ 1 µg/ml の濃度が得られた。

Table 6 Clinical effect

No.	Case	Sex	Age	Diagnosis (underlying disease)	Daily dose (mg)	Dur- ation (day)	Total dose (mg)	Isolated organisms	Clini- cal effect	Bacte- riolo- gical effect	Side effect	Remark
1.	F. O.	♀	62	Secondary infection (bronchiectasis) (sclerous pulmonary tuber- culosis)	40 × 2	10	800	Sputum B : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+) A : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)	—	—	—	Test with audiogram
2.	F. O.	♀	62	Secondary infection (bronchiectasis) (sclerous pulmonary tuber- culosis)	80 × 2	13	2,080	Sputum B : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++) A : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+)	—	—	Slight eleva- tion in GOT, GPT	Dose up of No. 1
3.	T. M.	♂	71	Secondary infection (bronchiectasis)	80 × 2	20	3,200	Sputum B : <i>Serratia</i> (+) A : (—)	+	+	—	
4.	T. M.	♂	71	Secondary infection (pulmonary tuberculosis)	60 × 2	30	3,600	Sputum B : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (##) A : (—)	+	+	—	Combination with RFP, INH and EB because of LTBC
5.	T. K.	♂	75	Secondary infection (lung cancer)	40 × 2	15	1,200	Sputum B : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+) A : (—)	+	+	—	
6.	H. O.	♀	40	Acute pyelonephritis (anemia)	80 × 2	10	1,600	Urine B : <i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml A : (—)	+	+	—	Tested with audiogram
7.	T. I.	♀	75	Acute cystitis (myocardial infarction)	40 × 2	7	560	Urine B : <i>Pr. mirabilis</i> 10 ⁶ /ml A : (—)	+	+	—	
8.	T. A.	♂	72	Acute cystitis (cerebral apoplexy)	80 × 2	15	2,400	Urine B : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml A : (—)	+	+	—	Indwelling catheter (transient)

9.	Y. S. ♀	50	Chronic cystitis (post op. uterine cancer)	40×2	10	800	Urine B : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml A : <i>Klebsiella</i> 10 ⁴ /ml A : (—)	+	+	—	Combination with anticancer drug
10.	H. S. ♀	48	Chronic cystitis (cerebellar ataxia)	40×2	20	1,600	Urine B : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml A : <i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml A : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml A : <i>E. coli</i> 10 ³ /ml	—	—	—	Indwelling catheter
11.	F. K. ♂	51	Chronic cystitis (diabetes mellitus)	80×2	7	1,120	Urine B : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml A : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁴ /ml	+	—	—	
12.	F. K. ♂	51	Chronic cystitis (diabetes mellitus)	80×2	14	2,240	Urine B : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁴ /ml A : (—)	+	+	—	Second time administration to No. 11
13.	S. K. ♂	77	Chronic cystitis (lung cancer)	40×2	15	1,200	Urine B : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml A : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml	—	—	—	
14.	S. U. ♀	64	Chronic cystitis, secondary infection with decubitus (cerebral apoplexy)	40×2	7	560	Urine B : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml A : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml Decubitus B : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+) A : (—)	—	+	—	Indwelling catheter
15.	S. U. ♀	64	Chronic cystitis, secondary infection with decubitus (cerebral apoplexy)	80×2	10	1,600	Urine B : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml A : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ³ /ml Decubitus B : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ³ /ml A : (—)	+	+	—	Second time administration to No. 14

B : Before, A : After

Table 7 Clinical laboratory tests

No.	Blood														Hepatic function				Kidney function									
	Hb (g/dl)		Ht (%)		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Blood picture								GOT (K. U)	GPT (K. U)	Al-P (K. A)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)							
									Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Eosino (%)		Baso (%)														
	B	A	B	A	B	A	B	A				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A							
1	11.8	11.9	35.7	37.2	348	356	6,700	7,300	67	74	28	23	3	2	1	1	1	16	16	8	12	4.3	4.1	15.5	12.8	0.86	0.96	
2	11.5	11.8	35.8	36.4	347	359	4,900	4,600	83	74	13	18	2	5	0	2	1	16	50	8	44	3.3	3.0	13.9	12.8	0.78	0.96	
3	13.7	14.4	42.3	44.4	419	446	5,500	6,500	71	66	30	26	6	4	3	2	0	28	26	26	26	6.5	7.9	16.5	18.4	1.1	1.1	
4	12.8	11.6	40.6	37.0	425	385	6,900	6,300	65	65	16	23	9	2	10	9	0	26	28	26	32	7.0	10.4	16.0	13.5	1.4	1.1	
5	10.2	10.7			296	321	4,700	5,100	70	72	14	13	10	9	3	5	3	1	12	40	8	32	4.3	5.2	18.0	18.1	1.4	1.4
6	6.6	9.1	25.5	39.5	378	395	9,200	7,000	52	66	29	20	12	10	5	3	2	1	16	14	12	6	6.0	6.2	36.5	19.2	3.10	1.12
7	12.0	12.7			373	388	7,700	3,800	90	56	6	32	4	6	0	0	0	40	8	6	6	5.7	4.0	22.6	17.2	0.88	0.81	
8	13.3	13.2	38.6	38.8	377	381	7,600	5,500	86	73	12	24	1	3	0	0	1	32	28	40	26	5.9	5.8	16.5	15.8	0.8	0.76	
9	8.6	8.6	26.6	26.6	263	251	2,500	3,100	73	77	20	13	2	5	5	5	0	22	40	12	22	5.4	6.3	12.4	11.2	1.08	1.01	
10	11.3	10.8	38.3	34.3	398	380	6,100	7,900	66	53	25	34	6	6	2	4	1	26	18	12	12	4.2	4.9	8.0	3.1	0.6	0.48	
11							5,900	4,100	65	51	24	34	10	8	1	7	0	72	54	58	44	17.5	10.9	9.0	11.4	1.0	0.9	
12	13.7	12.4	37.0	35.5	360	338	4,700	3,600	31	32	52	61	9	2	5	3	3	2	54	44	18	10.9	13.8	11.4	13.5	0.9	1.3	
13	9.2	10.5			308	335	5,600	4,600	69	73	19	13	8	9	4	4	0	1	18	32	10	18	5.2	5.9	18.2	21.4	0.9	1.4
14	11.9	11.4	36.5	33.4	388	362	7,600	6,700	65	63	31	25	1	4	2	6	1	2	26	22	10	6	3.1	2.5	12.8	12.2	0.56	0.44
15	12.7	12.1	38.6	38.5	392	385	12,500	6,300	72	65	15	29	6	4	6	2	0	12	14	10	8	3.7	4.0	13.9	12.3	0.67	0.57	

B : Before, A : After

III. 臨床成績

(1) 対象および投与方法

呼吸器感染症 5 例, 尿路感染症 10 例の計 15 例に KW-1062 を筋注使用した。

投与量は 40 mg, 60 mg あるいは 80 mg を 1 日 2 回, 投与期間は 7~20 日間, 総投与量は 560~3,600 mg にわたった。

(2) 効果判定

呼吸器感染症において, 臨床的には胸部レ線, 発熱, 咳嗽, 喀痰などの自覚症状, 白血球, 赤沈値, CRP などの他覚所見により, 尿路感染症では, 自覚症状や尿中白血球などの尿所見より判定した。

また, 別途に起因菌の消長を観察しながら細菌学的効果も判定した。

(3) 臨床成績

呼吸器感染症 5 例中 4 例は *Pseudomonas aeruginosa* が検出されていた。5 例中 3 例が臨床的にも細菌学的にも有効であった。症例 1, 2 は同一患者で 1 日 40 mg 2 回投与では無効であったため, 一時休薬後 1 日 80 mg 2 回投与を行なったが無効であった。症例 6 より症例 15 までは尿路感染症である。症例 6~8 例の 3 症例は急性の尿路感染症ですべて有効であった。第 9 例から第 15 例までの 7 例は慢性の尿路感染症で, すべて *Pseudomonas aeruginosa* が検出されていたが, 7 例中 4 例に臨床的に有効, 7 例中 3 例が細菌学的にも有効であった。症例 11, 12 例は同一患者で 1 回目の治療で細菌学的に無効であったため, 休薬後投与期間を 2 倍にして 2 回目の投与を行なったところ *Pseudomonas aeruginosa* の消失がみられた。また症例 14, 15 例も同一患者であるが 1 日 40 mg 2 回投与では無効であったため, 休薬後 1 日 80 mg 2 回投与を行なったところ, 臨床的にも細菌学的にも有効であった。褥創二次感染に対しては 2 回とも効果がみられた (Table 6)。

IV. 副作用

副作用については全例において発疹その他の副作用と思われる症候を呈したものは, 1 例も認められなかった。また投与前後に血液検査, Al-P, GOT, GPT の肝機能検査, BUN, Creatinine の腎機能検査を施行したが Table 7 に示すように症例 2 に GOT, GPT の軽度上昇

がみられたが, 他の症例ではまったく変化が認められなかった。また, 聴力障害については投与前後にオーディオグラムを検査したものは 2 例であるが, いずれも異常はなく, 投与後聴力障害を訴えたものは 1 例もなかった。

V. 総括および結語

KW-1062 に対する *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* の感受性は GM とほぼ同様であった。

(2) 健康成人 5 例における, KW-1062 40 mg 筋注時の血中濃度は 30 分が peak で平均 2.94 μ g/ml を示し, 6 時間後では trace であった。

尿中回収率は 8 時間までの平均で 83.5% であった。連続投与時の血中濃度は高年齢者では日を追う毎に若干 peak の上昇傾向がみられた。連続投与時の喀痰中濃度は 1 μ g/ml 以上で血中濃度より遅れて上昇し, 長く残存した。

(3) 臨床例は呼吸器感染症 5 例, 尿路感染症 10 例であった。呼吸器感染症 5 症例のうち 4 例は *Pseudomonas aeruginosa* 感染症であったが, 5 例中 3 例が臨床的にも細菌学的にも有効であった。尿路感染症 10 例のうち急性のもの 3 例は臨床的, 細菌学的に全例有効であった。慢性のものは 7 例中 4 例が臨床的に, 7 例中 3 例が細菌学的に有効であった。

副作用については, 発疹その他の症候はまったくなく GOT, GPT が 1 例において軽度上昇した以外はほとんど変化なく, 聴力障害をきたしたのも 1 例もなかった。

本剤はグラム陰性桿菌ことに緑膿菌感染症に対する治療剤としてきわめて有用な薬剤であると思われる。

文 献

- 1) 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
- 2) 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): 793~800, 1974
- 3) 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. *ibid.* 28(1): 29~34, 1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON KW-1062

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABA, JUNZABURO KABE

TATSUO SUZUKI and MASARU KOYAMA

Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Laboratories, Tokyo Kyosai Hospital

1) The antimicrobial activity of KW-1062 against *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* was similar to that of gentamicin.

2) Five healthy volunteers were injected intramuscularly 40 mg of KW-1062. The mean serum level achieved the peak of $2.94 \mu\text{g/ml}$ at 30 minutes, and was trace at 6 hours.

The mean urinary recovery rate during 8 hours after administration was 83.5%.

The peak serum levels after multiple administration were apt to be a little higher in the advanced age patients.

The sputum level after multiple administration was more than $1 \mu\text{g/ml}$. Its rise was slower than that of serum level, and the sputum level remained considerably high.

3) KW-1062 was administrated to 15 patients suffering from respiratory tract infection (5 cases) and urinary tract infection (10 cases).

KW-1062 was effective in 3 cases out of 4 cases with respiratory tract infection due to *Ps. aeruginosa*.

Another patient with *Serratia* infection responded satisfactorily to KW-1062 therapy.

All three patients with acute urinary tract infection responded satisfactory. Among 7 patients with chronic urinary tract infection, KW-1062 was effective in 4 cases clinically and in 3 cases bacteriologically.

No adverse reactions were observed except a little elevation of GOT and GPT in 1 case. No hearing impairment and rash were encountered. KW-1062 is considered to be a useful antibiotic in the treatment of infections due to gram-negative rods, especially *Ps. aeruginosa*.