

KW-1062 の内科領域における基礎的ならびに臨床的検討

伊藤 章・山崎隆一郎・上田明子

遠藤 修・福島孝吉

横浜市立大学医学部第一内科

神永陽一郎・古山りえ子

横浜市立大学医学部中央検査室細菌部

KW-1062 は Gentamicin (GM) C_{1a} の 6'-N にメチル基が導入された化学構造を持つ新しいアミノグルコシッド系抗生物質で 1971 年協和醸酵工業(株)東京研究所で発見された¹⁻⁴⁾。

本剤の抗菌スペクトルは広く、GM 同様、グラム陽性菌および緑膿菌、変形菌、セラチア、肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有している。

また、動物に対しての安全性の研究では、GM より毒性が弱く、特にⅧ脳神経および腎臓に対する影響が弱いといわれている。

今回、本剤を臨床的に用いる機会を得たので、若干の基礎的検討と共に報告する。

I. 研究方法

(1) 試験管内抗菌力

本学中央検査室にて臨床材料より分離された *Serratia* 143 株につき、化学療法学会法によって MIC を測定した。

測定に用いた薬剤は、KW-1062、GM、DKB および KM の 4 薬剤について行なった。

接種菌量は 10⁸ 個である。

(2) 吸収・排泄

入院患者 (31 歳 男、腎盂腎炎、体重 70.5kg) に KW-1062 60mg 筋注後の血中濃度、尿中濃度、尿中回収率を測定した。

筋注前、筋注後、1、2、4、6 時間に各々、血液、尿を採取し *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とした Disc 法にて測定した。なお、標準曲線は、pH7.0 磷酸 Buffer にて希釈し作成した。

(3) 臨床的検討および副作用

当内科入院中の各種感染症患者 14 例に本剤を投与し、臨床効果、副作用等について検討した。

投与症例は、尿路感染症 4 例、呼吸器感染症 4 例、不明熱および敗血症 4 例、腹膜炎 2 例、計 14 例で全例筋注にて投与した。

起炎菌検索も可能な限り行ない、臨床検査値についても投与前後に可能な限り検索した。

効果判定は、起炎菌の推移と臨床症状および白血球、

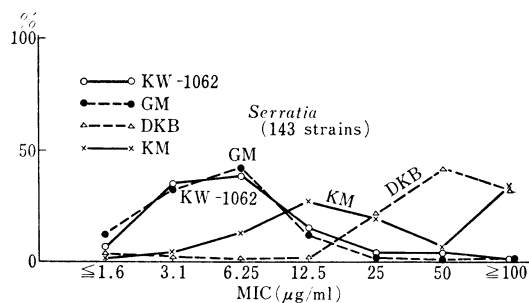
血沈、尿所見等の検査所見の改善度により、著効、有効、無効と判定した。

II. 成績

(1) 試験管内抗菌力

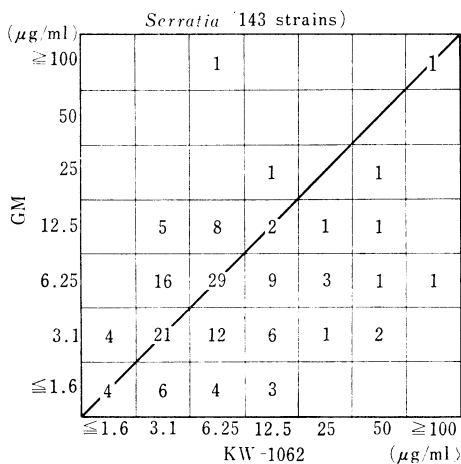
Serratia 143 株についての MIC をみると、KW-1062 は GM とほぼ同じパターンを示し、6.25 μg/ml にピークを有する。KM は 12.5 μg/ml にピークを有し、DKB は、50 μg/ml にピークを有する分布を示した (Fig.1)。

Fig.1 Antibacterial activity of KW-1062, GM, DKB and KM



GM との交叉耐性をみるとやや GM の方が低い MIC を示したが、GM で 100 μg/ml 以上の MIC を示した

Fig.2 Correlogram between KW-1062 and GM

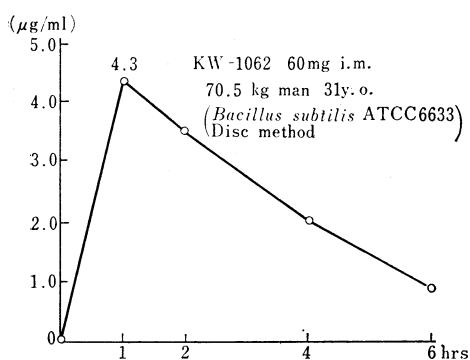


1株は、KW-1062でも100 μ g/ml以上のMICを示し交叉耐性が認められた。GMで100 μ g/ml以上でKW-1062で6.25 μ g/ml、逆に、KW-1062で100 μ g/ml以上でGMに6.25 μ g/mlの株も各1株認められた (Fig. 2)。

(2) 吸収・排泄

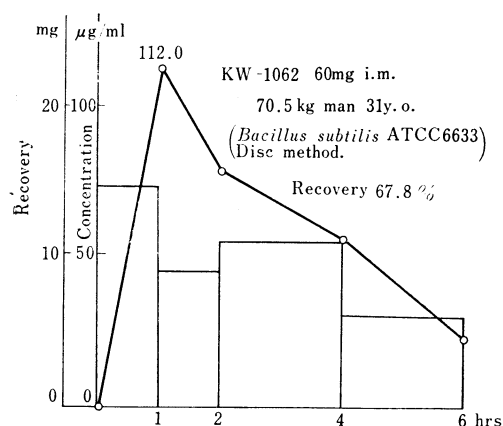
腎機能正常な患者に本剤60mgを筋注にて投与した後の血清中濃度は1時間後に4.3 μ g/mlでピークを示し、6時間後でも0.9 μ g/mlの濃度が認められた (Fig. 3)。

Fig. 3 Serum concentration



一方、尿中へは、1時間後に112.0 μ g/mlで、6時間後にも23.0 μ g/ml認められ、6時間回収率は67.8%であった (Fig. 4)。

Fig. 4 Urinary concentration and recovery



(3) 臨床成績 (Table 1)

腎盂腎炎3例を含む尿路感染症4例、不明熱を含む敗血症4例、呼吸器感染症4例、腹膜炎2例、計14例に本剤を投与した。性別では男6例、女8例で19歳から78歳に及んでいる。

14例中10例は、いずれも基礎疾患を有し、白血病4例、悪性リンパ腫1例、糖尿病1例、慢性腎炎1例、悪性腫瘍3例で、いずれも重症例である。

1日投与量は、60~180mgで、1日1~3回に分けて筋注した。投与日数は、最短4日、最長31日間に及び平均11日、総投与量は最小480mg、最大5,580mg平均1,526mgであった。1日投与量は、60mg, 80mg, 180mg各1例, 120mg, 6例, 160mg 2例, 中途より増減量したものの3例で、その内訳は80mgを120mgにしたもの1例, 120mgを180mgに増量したものの1例, 180mgを120mgにしたもの1例である。

分離菌としては、13例で菌検索を行っているが4例で正常菌叢、あるいは菌が検出されず残り9例では、菌が検出された。その内訳は血液中より2例で *Klebsiella*, *Propionibacterium* 各1例、喀痰より *Pseud. aeruginosa* と *Klebsiella* の混合検出例2例, *Klebsiella*, *E. coli*, *Staph. aureus* の混合検出例1例, 尿からは, *Serratia*, *Enterobacter* 各1例, 咽頭培養より *Enterobacter* 1例, 腹腔液より *Staph. epidermidis* 1例である。

感受性については、どの検出菌もGMに(卍)であった。

細菌学的効果は、本剤投与により6例で菌消失がみられたが、2例では変化なく、1例では、投与後検索が行われなかった。

臨床効果は、著効5例、有効4例、無効5例で、有効率64.3%であった。

2, 3の症例を示す。

症例1 I. T. 31歳男, 腎盂腎炎 (Fig. 5)

38.7 $^{\circ}$ Cの発熱、腰痛にて入院、尿蛋白陰性、尿細菌培養陰性であったが、尿沈渣に白血球数多く、尿路感染症を疑いKW-1062 60mgを朝夕筋注したところ、2日目には、下熱し、尿所見も改善し、血沈、CRPも正常

Fig. 5 Case 1. I. T. 31 y. o. M, Pyelonephritis

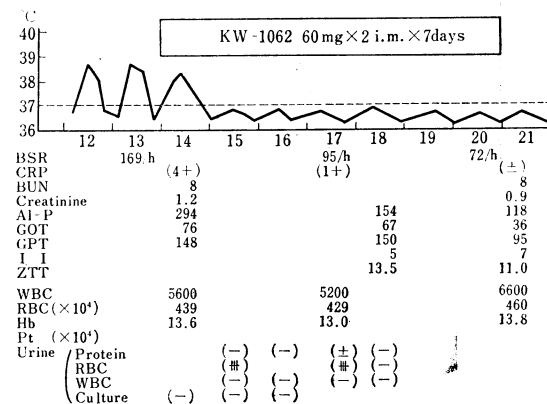


Table 1 Clinical results of KW-1062

Case		Diagnosis (Underlying disease)	Dosis			Organism (Source)	Clinical response	Remarks (Side effects)
No.	Name Sex Age		Daily dosis (mg)	Duration (days)	Total dosis (mg)			
1	I. T. M 31	Pyelonephritis	120	7	840	Undetected	++	Fever improved
2	T. S. F 78	Pyelonephritis (Chr. glome. neph.)	80 120	5 3	400 360	<i>Serratia</i> ↓ <i>Serratia</i>	--	Fever continued
3	S. H. F 25	Pyelonephritis	160	6	960	Undetected	--	—
4	Y. H. F 65	Urinary tract infect. (Lung cancer)	160	7	1,120	<i>Enterobacter</i> (Urine) ↓ (-)	+	Urinary finding improved
5	T. H. M 39	Sepsis (Lymphosarcoma)	120	8.5	1,020	<i>Propionibacterium</i> (Blood) ↓ (-)	+	Fever improved
6	Y. Y. M 54	Sepsis (AGL)	120	4	480	Undetected	--	—
7	S. K. F 19	Sepsis (ALL)	180 120	22 7	4,800	<i>Klebsiella</i> (Blood) ↓ (-)	++	Fever improved Bact. disappeared CFX not effective
8	H. K. F 31	Unknown fever (DM)	120	5	600	<i>Enterobacter aerogenes</i> (Throat swab) ↓ (-)	++	Fever improved
9	S. K. M 59	Bronchiectasis	60	11	660	<i>Pseud. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i>	+	Sputum decreased Audiometry n. p.
10	I. T. F 49	Lung abscess (AGL)	180	31	5,580	<i>Klebsiella, E. coli. Staph.</i> <i>aureus</i> ↓ (-)	++	Chest X-ray improved Fever improved PC-904 not effective
11	N. Y. M 75	Pneumonia (CLL)	80	14	1,120	<i>Pseud. aeruginosa, Klebsiella</i> <i>Pseud. aeruginosa, Klebsiella</i>	--	Not changed
12	S. H. F 33	RTI (Preurethritis carcinomatous)	120	5.5	660	Undetected	+	Fever improved
13	H. S. M 57	Peritonitis carcin. (Metast. liver cancer)	120	4	480	Not done	--	Leucocytosis unchanged
14	M. M. F 34	Peritonitis	120 180	4.5 10	540 1,800	<i>Staph. epidermidis</i> (Peritoneal fluid) ↓ (-)	+	Fever, leucocytosis improved

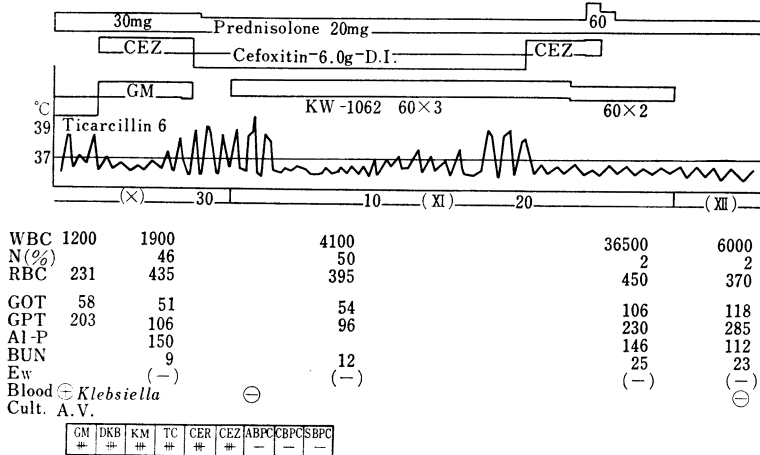
化した。

GOT, GPT は、異常値内の変動であったが耳鳴は認められなかった。

吸収、排泄検査は、本例にて行なった。

症例 7 S. K. 19 歳 女、急性リンパ性白血病 + *Klebsiella* 敗血症 (Fig. 6)

Fig. 6 Case 7, S. K. 19 y. o. F, ALL + *Klebsiella* sepsis



急性リンパ性白血病例で、抗白血病剤、輸血等の治療がくり返し行なわれている。Vincristine, Cyclophosphamide, 6-Mercaptopurine, Prednisolone 療法により、白血球数 1,900 となり、高熱が持続し、Cefoxitin 投与を行っていたが、この時の動静脈血より *Klebsiella* が検出された。Cefoxitin 1日 6.0g 点滴でも下熱がみられないため KW-1062 180mg を分3にて投与した。投与4日目には無熱化し、以後、血液培養にても菌は検

出されなかった。検出された *Klebsiella* は、CER, CEZ, GM, DKB, KM, TC とも (卅) の感受性であった。22 日間 180mg 投与し、以後7日間 120mg 投与して総投与量 4,800mg で本剤投与は打ち切った。本剤投与中、原疾患(リンパ性白血病)が悪化し末梢血白血球数36,500 となりその98%がリンパ芽球となり Prednisolone, Vin-

cristine による治療を行なった。末梢血白血球数は 6000 と減少したがリンパ芽球は反応せず好中球は2% のままであった。好中球%の著減は原疾患悪化によるためであり、本剤とは関係ないと考えられる。投与後の GOT, GPT, BUN が各々 118 単位, 285 単位, 23mg/dl と上昇がみられたが、本剤投与以前に GOT, GPT 500~1,000 単位の時期もあり、輸血、抗腫瘍剤投与による肝障害のためであろうと考えられた。Cefoxitin との併用ではあるが本剤投与による下熱、菌消失により、臨床的にも著効と判定した。

(4) 副作用 (Table 2)

本剤投与前後に可能な限り GOT, GPT, Al-phosphatase, BUN, 白血球数, 赤血球数, 尿蛋白の検査を行なったが、GOT で4例, GPT で2例, BUN で1例, 尿蛋白で1例に上昇が認められたが、基礎疾患に対する種々の治療も行なわれており、単純には、本剤によるものとは断定できなかった。耳鳴、聴力低下の訴えは認められなく1例でだけ聴力検査が行われているが、本剤投与前

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

Case	GOT	GPT	Al-phos	BUN	WBC	RBC	Albuminuria
1	76→36	148→95	294→118	8→8	5,600→6,600	439→460	(+)→(-)
2	20→8	7→16	→100	40→53	7,300→10,100	182→280	35mg→114
3	16→18	18→13	129→44	12→	11,800→6,100	399→390	13→(-)
4	30→51	21→14	270→	11→17	14,300→6,800	356→254	(-)→(-)
5	17→16	24→25		20→	900→2,200	319→311	(-)→(-)
6	61→(24)	52→(60)	182→	8→	1,200→400	301→318	(-)→(-)
7	51→118	106→285	150→112	9→23	1,900→6,000	435→370	(-)→(-)
8	13→15	9→9	153→77	13→11	10,200→(6,100)	352→(345)	(-)→(-)
9	30→24	44→23	81→100	13→15	5,800→6,200	460→452	(-)→(-)
10	12→21	15→32		15→16	7,800→2,500	333→273	(-)→(-)
11	25→28	20→32	118→114	42→37	35,500→22,100	245→250	(-)→(-)
12	20→40	18→23		19→16	2,200→4,900	246→329	(-)→(-)
13	140→	62→	570→	31→	10,400→10,100	362→352	(-)→(-)
14	47→120	43→56	53→	8→7	9,900→7,600	364→375	(-)→(-)

後で変化は認められなかった。

III. 考 按

KW-1062 は、GM の誘導体であり、抗菌力は、GM 同様グラム陽性菌、緑膿菌、変形菌、セラチア、肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌にも強い抗菌力を有している。

われわれの *Serratia* 143 株についても GM とほぼ同等の MIC を示し、DKB, KM よりははるかにすぐれた抗菌力を示した。しかし、一部に交叉耐性が認められており、GM 耐性株については、交叉耐性のあることも考慮して、感受性測定の上での使用が必要であろう。

尿中回収率は、シンポジウムでは健康成人に 60mg 1 回投与で 76.2±7.3% であったが¹⁾、われわれの症例では、腎機能が正常な腎盂腎炎例で 67.8% であった。

臨床的には、シンポジウムの集計では呼吸器感染症で 63.0%、尿路感染症で 75.5% の臨床効果が認められ、細菌学的には、呼吸器感染症で 35.2% (菌不明例を除くと 48.7%)、尿路感染症で 59.2% で、細菌学的効果が認められている。また投与量では 1 日 160mg の方が 120mg, 80mg 投与例よりも臨床効果はすぐれていたが、細菌学的には必ずしも投与量とは平行していなかった¹⁾。

われわれの症例では、臨床効果は 64.3% で、基礎疾患のある重症例の多かった割には、良好な成績といえる。

細菌学的には、呼吸器感染症、尿路感染症での除菌効果は、2 例中 1 例でしかみられなかったが、敗血症では 2 例共菌は陰性化した。

副作用としては GOT, GPT, BUN で、投与後上昇したものが各 4 例、2 例、1 例でみられているが、これはシンポジウムの集計に比べると高率である。しかし、いずれも、悪性腫瘍、腹膜炎、白血病といった基礎疾患を有し、抗癌剤、輸血等の治療が加えられており、本剤によるものとは限らないといえよう。

今回の症例中、症例 7 の *Klebsiella* 敗血症、症例 10 の肺化膿症例で、前者では Cefoxitin 投与によっても下熱がみられなかったが KW-1062 併用投与により下熱、菌消失がみられ、後者では PC-904 投与により下熱のみみられなかったにもかかわらず、KW-1062 併用投与により、3 日目には無熱化しており、セファロsporin 系あるいは広範囲合成ペニシリン系抗生剤にて効力がない場合、併用してみるのも一計であろう。

SBPC 投与に遅れて GM 併用を行なう方がその逆の投与より細菌学的効果がみられるという中沢らの基礎的

研究⁵⁾もあり、試みてよい治療法であろう。

IV. 結 語

KW-1062 を臨床的に応用し、次のような結果を得た。

1. *Serratia* に対しては、GM と同等の抗菌力を有するが、一部交叉耐性が認められる。
2. 腎機能正常な腎盂腎炎患者への 60mg 筋注では、1 時間後に 4.3 μg/ml のピークを有し、6 時間尿中回収率は 67.8% であった。
3. 臨床的には、14 例中 9 例で効果が認められ有効率 64.3% であった。
4. GOT, GPT, BUN の上昇が 1 部の症例で認められたが、本剤によるものとはいきれない。
5. 聴力低下、耳鳴は認められなかった。
6. セファロsporin、合成ペニシリン無効例に本剤を併用したところ著しい効果がみられた。更に基礎的にも検討する必要がある。

本論文の要旨は、KW-1062 研究会および第 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にて発表 (アンケートおよび誌上発表) した。

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) 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(1): 29~34, 1975
- 3) 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. *ibid.* 27(10): 793-800, 1974
- 4) NARA, T.; I. KAWAMOTO, R. OKACHI, S. TAKASAWA, M. YAMAMOTO, S. SATO, T. SATO & A. MORIKAWA: New antibiotic XK-62-2 (Sagamicin) II. Taxonomy of the producing organism, fermentative production and characterization of sagamicin. *ibid.* 28(1): 21~28, 1975
- 5) 中沢昭三, 大槻雅子, 西野武志, 中尾雅文: 緑膿菌に対する合成ペニシリンとアミノ配糖体物質との併用に関する細菌学的研究。Chemotherapy 23: 3201~3209, 1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON
KW-1062 IN INTERNAL FIELD

AKIRA ITO, RYUICHIRO YAMAZAKI, AKIKO UEDA,

OSAMU ENDO and KOKICHI FUKUSHIMA

First Department of Internal Medicine

Yokohama City University, School of Medicine

YOICHIRO KAMINAGA and RIEKO FURUYAMA

Department of Bacteriology

Yokohama City

University, School of Medicine

Some investigations were made on the clinical application of KW-1062 and the following results were obtained.

1. Antibacterial activity of KW-1062 against *Serratia* was nearly the same as that of gentamicin. Cross-resistance between KW-1062 and gentamicin was observed in some of these strains.
2. The peak serum level of KW-1062 in a patient of renal sufficiency with pyelonephritis was at 4.3 $\mu\text{g/ml}$ 1 hour after intramuscular administration of 60mg dose.
The urinary recovery of KW-1062 within 6 hours was 67.8% of the dose.
3. Clinical result of KW-1062 was effective in 9 (64.3%) out of 14 patients.
4. Elevation of S-GOT, S-GPT and BUN was encountered in some patients.

However, these results might not be due to the administration of KW-1062, because antitumor agents or the blood transfusion had been applied to the patients suffering from underlying diseases such as malignant tumor, peritonitis or leukemia. No other adverse reactions were observed.

5. KW-1062 was administered concurrently with cephalosporins or penicillins to the patients who did not respond to those drugs. Satisfactory clinical responses were observed in 2 cases. With regard to these combination therapy, further investigations are required.