

Table 2 Clinical results with KW-1062

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Complication Underlying disease	Causative organism	KW-1062		Effect		Side effect
						Daily dose (mg)	Duration (days)	Bacterial	Clinical	
1	54	M	Lung abscess	Lung cancer	?	120	22	?	+	-
2	82	M	Lung abscess	Pulmonary tbc	<i>Klebsiella</i>	120	26	-	+	-
3	82	M	Lung abscess	Pulmonary tbc	<i>Klebsiella</i>	120	13	-	-	-
4	55	M	Chr. bronchitis	Pulmonary tbc	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i>	240	24	-	+	-
5	73	M	Chr. bronchitis		<i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Enterobacter</i>	80	9	±	+	-
6	55	M	Pyothorax	Lung cancer	<i>Staph. aureus</i>	120	6	-	-	-
7	41	F	Sepsis	D. M.		120	12.5	?	+	Impaired hearing
						240	22.5		++	

Fig. 1 Comparison of antimicrobial activity of KW-1062 and Gentamicin against *Staph. aureus*

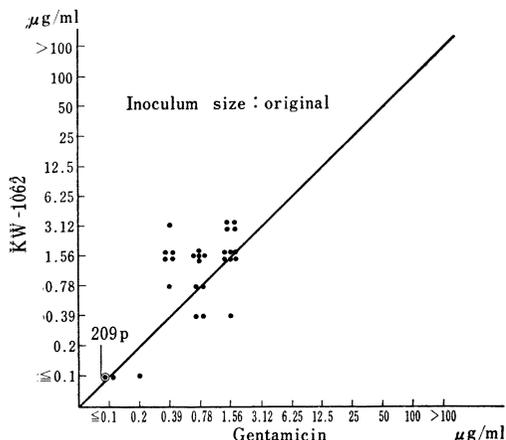


Fig. 2 Comparison of antimicrobial activity of KW-1062 and Gentamicin against *Staph. aureus*

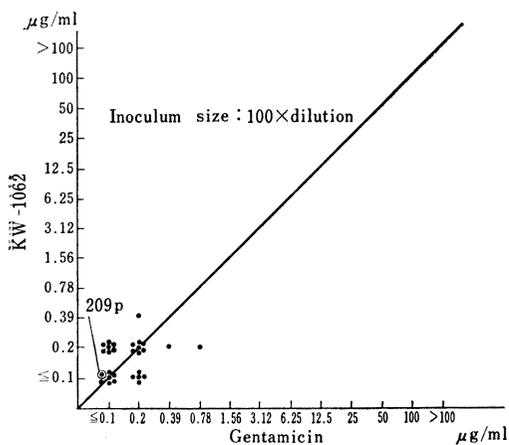


Fig. 3 Comparison of antimicrobial activity of KW-1062 and Gentamicin against *E. coli*

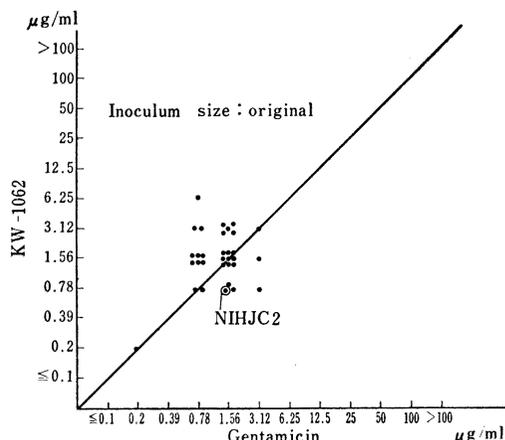


Fig. 4 Comparison of antimicrobial activity of KW-1062 and Gentamicin against *E. coli*

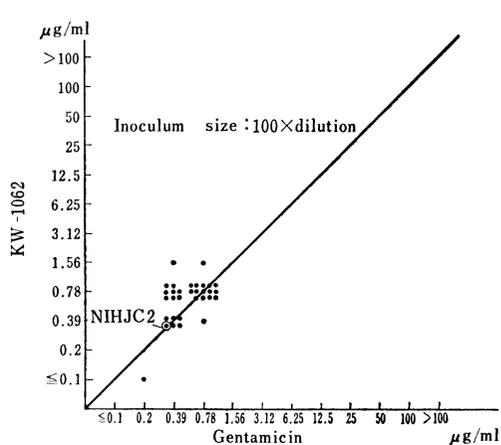


Fig. 5 Comparison of antimicrobial activity of KW-1062 and Gentamicin against *Klebsiella*

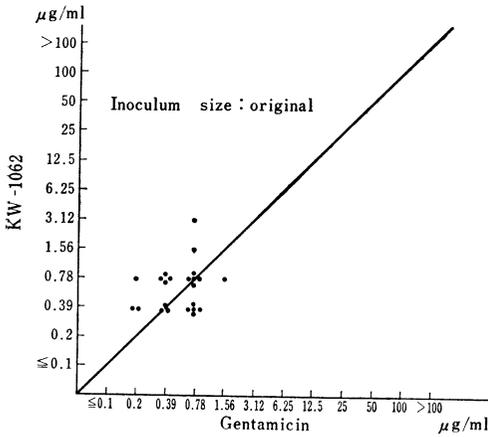


Fig. 6 Comparison of antimicrobial activity of KW-1062 and Gentamicin against *Klebsiella*

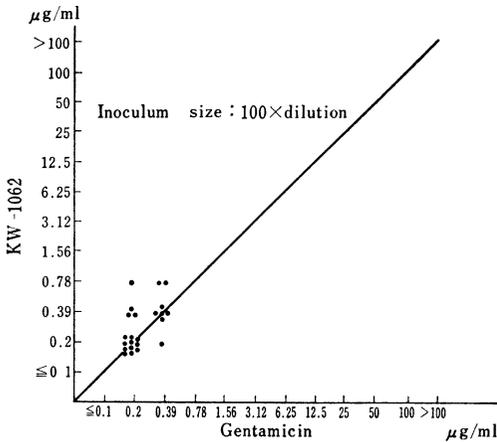


Fig. 7 Comparison of antimicrobial activity of KW-1062 and Gentamicin against *Proteus sp.*

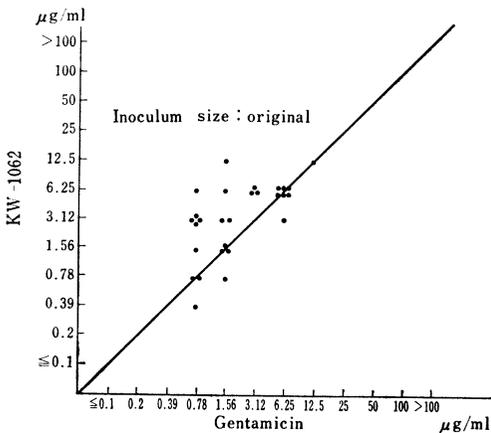


Fig. 8 Comparison of antimicrobial activity of KW-1062 and Gentamicin against *Proteus sp.*

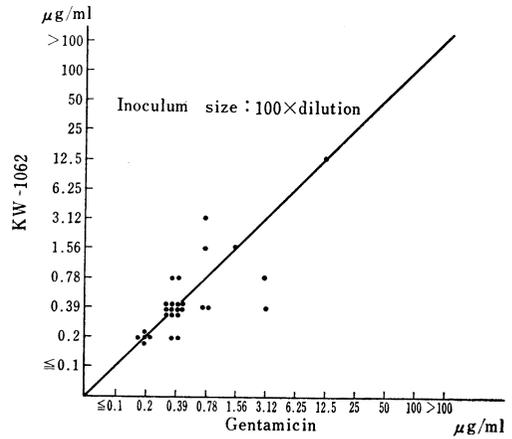


Fig. 9 Comparison of antimicrobial activity of KW-1062 and Gentamicin against *Pseudomonas aeruginosa*

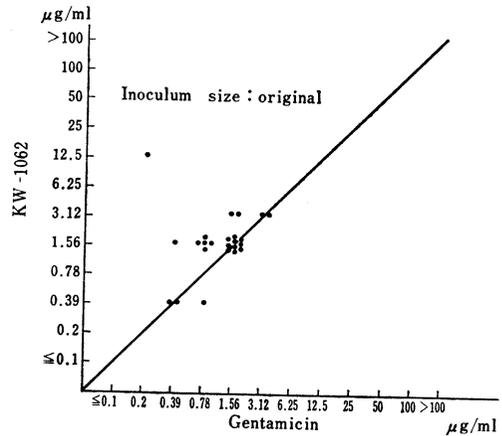
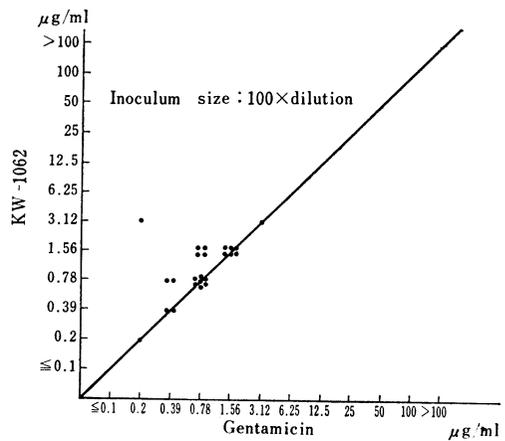


Fig. 10 Comparison of antimicrobial activity of KW-1062 and Gentamicin against *Pseudomonas aeruginosa*



積して接種した場合、いずれの菌種においても、原液接種時に比して低い MIC を示すことが、KW-1062 についても、GM についても観察されたが、その程度はわずかである。

なお、*Staph. aureus* 209 P の KW-1062 と GM に対する感受性は、原液接種時、100 倍希釈液接種時いずれも、ともに 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示し、*E. coli* NIHJC 2 の感受性は、原液接種時 KW-1062 に対して 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、GM に対して 1.56 $\mu\text{g/ml}$ を示し、100 倍希釈液接種時は、KW-1062、GM 双方に対して 0.39 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

同一菌株の KW-1062 および GM に対する感受性の比較は Fig. 1~Fig. 10 に示したとおりであり、いずれの菌種においても、約半数の菌株は KW-1062 と GM に対して、等しい MIC を示したが、KW-1062 より GM に対して、1 段階程度低い濃度で発育阻止される菌が、やや多数認められた。

II. 臨床成績

肺化膿症 3 例、慢性気管支炎 2 例、膿胸 1 例、敗血症 1 例、計 7 例に KW-1062 を投与した。

Table 2 に診断名、合併症・基礎疾患、起炎菌、KW-1062 の 1 日投与量と投与日数、効果ならびに副作用を一括表示した。

KW-1062 の投与は、症例 5 の 1 日 80 mg 投与時のみは 1 日量を 2 回に分けて 12 時間ごとに、他はいずれも 1 日量を 3 回に分けて 8 時間ごとに、それぞれ筋注により投与した。

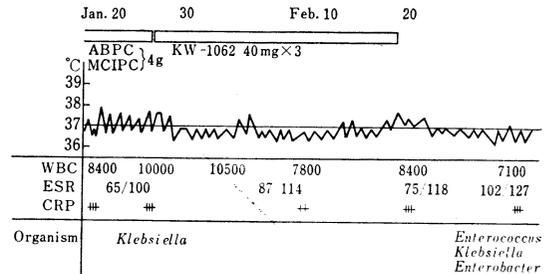
治療効果の判定は、臨床症状の改善の程度と速さにより、著効(卍)、有効(+), 無効(-)の 3 段階に臨床効果を判定するとともに、起炎菌の消失の有無により細菌学的効果を判定した。

なお、今回 KW-1062 投与の対象とした患者は、いずれも高齢者あるいは基礎疾患を有する複雑な感染症である。

以下、個々の症例について記載する。

症例 1 54 歳、男、肺癌に合併した肺化膿症。約 4 カ月前より軽度の呼吸困難が出現、咳嗽を訴え、40°C 内外の発熱が出没していた。胸部レ線像で右全肺野の無気肺像を認め、肺癌の診断をうけ入院、入院後抗癌剤投与、38~39°C の弛張熱が持続した。中等度の咳嗽を訴えるも喀痰の咯出なく、起炎菌決定不能のまま Clindamycin の投与を 3 日間行なったが無効のため、KW-1062 1 回 40mg ずつ、1 日 3 回の筋注を開始した。KW-1062 投与開始 3 日目頃から徐々に解熱傾向を示し、7 日後ごろから体温は 37°C 内外に低下し、呼吸困難も軽快した。2 週後の胸部レ線像で右上葉無気肺の軽快が認められ、

Fig. 11 Case 2, S. T. 82 y. o. M.
Lung abscess



有効と判定した。

症例 2 82 歳、男、陳旧性肺結核に合併した肺化膿症 (Fig. 11)。昭和 50 年 12 月 30 日頃より感冒様症状あり、昭和 51 年 1 月 1 日より悪寒戦慄を伴ない高熱を發し、次第に意識障害が現われ、近医に肺炎と診断され入院した。入院後、補液、酸素吸入などの一般的処置により一般状態の改善をみたが、38°C 内外の弛張熱が持続し、胸部レ線像で、右上野に陳旧性結核病巣を認めると共に、左下野にびまん性の濃厚な陰影を認めた。CER 1 日 6g の筋注を行なったが無効、さらに ABPC 2g と MCIPC 2g の経口投与を行なったが効果が認められないので、KW-1062 1 回 40 mg ずつ、1 日 3 回の筋注に変更した。KW-1062 投与開始 4 日目には体温は 37°C 以下に低下し、1 週後の胸部レ線像で陰影の減少が認められた。KW-1062 投与 26 日後も、なお赤沈値の促進、CRP(卍)が認められたが、一応 KW-1062 有効と判定し、その投与を中止した。喀痰の咯出は終始少量にとどまったが、喀痰中起炎菌と考えられた *Klebsiella* は KW-1062 投与後も残存した。

症例 3 症例 2 と同一症例である。第 1 回目の KW-1062 投与中止 3 週間後、再び 38°C 内外の発熱を来たしたため、再度 KW-1062 1 回 40 mg ずつ 1 日 3 回の投与を行なったが、臨床症状はほとんど改善せず、無効と判断し、13 日間で投与を中止した。

症例 4 55 歳、男、肺結核混合感染 (Fig. 12)。6~7 年来呼吸困難を訴え、肺気腫の診断の下に治療をうけていたが、約 3 カ月前より咳嗽、膿性痰、発熱あり、喀痰中結核菌塗抹陽性、肺結核の診断の下に入院、SM, INH, PAS による抗結核化学療法を実施するも 38°C 内外の発熱が持続するため、CEZ 1 日 4g, SBPC 1 日 12g, MPIPC 1 日 2g などを投与したが、いずれも無効、喀痰より *Pseudomonas aeruginosa* を分離したため KW-1062 1 回 80 mg ずつ、1 日 3 回の投与を開始した。KW-1062 投与 4 日目頃より解熱傾向を示し、10 日後には体温は 37°C 内外に低下した。左上肺野に空洞を伴っ

Fig. 12 Case 4, Y. I. 55 y. o. M. Pulmonary TBC, with mixed infection

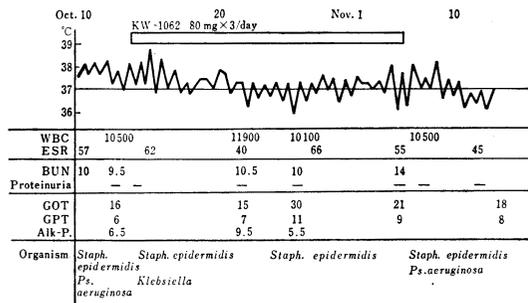
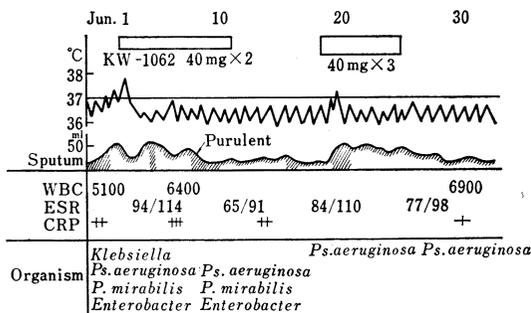


Fig. 13 Case 5, F. A. 73 y. o. M. Chronic bronchitis



たびまん性陰影を示した胸部レ線像も、KW-1062 投与により、空洞周辺のびまん性陰影はかなり減少した。KW-1062 投与 20 日目頃より再び体温の上昇を認めたため、KW-1062 とともに、他の抗結核剤の投与もすべて中止したところ、数日後に発熱は消失した。なお、その後 SM の再投与により再び発熱を認めたため、この KW-1062 投与後半の発熱は SM による drug fever と考えられた。また、本症例では喀痰中の *Pseudomonas aeruginosa* は KW-1062 投与により一時消失したが、投与中止後間もなく再出現したため、細菌学的無効、臨床的には有効と判定した。

症例 5 73歳、男、慢性気管支炎 (Fig.13)。約 6 年前より、膿性喀痰、発熱を反覆し、治療をくり返していた。主として *Hemophilus* の感染で ABPC 投与により効果を取っていたが、次第に *Pseudomonas aeruginosa* を喀痰から分離するようになり、治療に抵抗を示すようになった。今回は 1 日 50 ml 内外の膿性痰を喀出し、喀痰から *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* および *Enterobacter* を分離し、37.5~38°C 内外の発熱を認めるので、KW-1062 1 回 40 mg ずつ 1 日 2 回の筋注を開始したところ、翌日より解熱、喀痰量減少、*Klebsiella* の消失をみたので、11 日間で一時 KW-1062 の投与を中止した。しかし喀痰中 *Pseudom-*

onas aeruginosa は残存し、投与中止 7 日後に再び膿性痰の増加、軽度の発熱を示した。再度 KW-1062, 40mg ずつ 1 日 3 回の筋注を 4 日間実施し、再び速やかに症状の改善をみた。なお、喀痰中の *Pseudomonas aeruginosa* は消失せしめ得なかった。

症例 6 55歳、男、肺癌に合併した膿胸。症例 1 と同一患者であるが、症例 1 に記載の KW-1062 投与中止約 7 カ月後、38°C 内外の発熱をきたし、咳嗽著明となり、呼吸困難が出現し、膿性胸水の貯留が認められた。胸水より *Staph. aureus* を検出、ABPC, CEZ などの投与が行なわれていたが無効。KW-1062 1 回 40 mg ずつ 1 日 3 回の投与に変更した。KW-1062 投与 7 日後にいたっても全く解熱傾向は認められず、他の症状も不変、胸水中の *Staph. aureus* も消失せぬので、無効と判定し、中止した。

症例 7 41歳、女、敗血症 (Fig.14)。約 4 週間前より咽頭痛、37.5°C 内外の発熱が持続、次第に体温上昇し 39~40°C の発熱が約 2 週間持続した。頸部、腋窩、項部リンパ節腫大ある他、理学的に著変を認めず、白血球数 13,800、赤沈 1 時間値 140 mm、CRP(++) を示し、血液培養は陰性であったが臨床的に敗血症を疑った。CEZ 1 日 6 g、3 日間投与するも無効、KW-1062 40 mg ずつ 1 日 3 回の筋注を開始した処、翌々日から解熱し始め、5 日後には 37.3°C 内外に低下した。しかし、KW-1062 1 日 120 mg、13 日間投与したが、体温は完全に正常化せず、赤沈値の回復もわずかであるので、KW-1062 の投与量を 1 回 80 mg ずつ、1 日 3 回に増量した。KW-1062 増量 1 週間後には体温は 37°C 以下に低下し、リンパ節腫脹も消失、赤沈値も好転し、CRP (+) と改善をみた。なお、本症例は KW-1062 投与量を 1 日 240 mg に増量した 1 週後頃より軽度の難聴を訴え、聴力検査で 2,000 Hz 域の難聴を認めたが、KW-1062 投与中止後、徐々にこの難聴は消失した。また投与中 BUN が 21mg/dl と軽度の上昇を示したが、投与中止約 1 カ月後の成績では 16 mg/dl と正常値に復していた。

以上、KW-1062 を投与した 7 症例の臨床効果は、著

Fig. 14 Case 7, Y. K. 41 y. o. F. Sepsis, D. M.

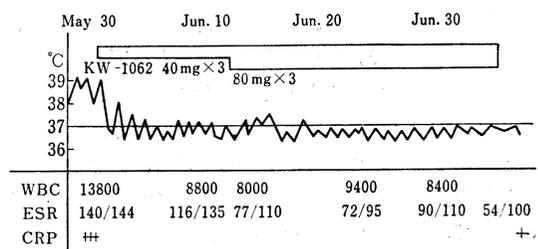


Table 3 Laboratory data before and after administration of KW-1062

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		GOT (u)		GPT (u)		Alk-P. (u)		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)		Protein in urine	
	B*	A**	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	345	255	10.5	7.9	14	15	3	16	7	6	8	7.5	—	0.8	(—)	(—)
2	354	326	12.3	10.3	13	18	16	18	6.0	—	27	14	—	—	(+)	(—)
3	326	329	10.3	10.4	18	94	18	46	—	—	14	15	—	0.8	(—)	(—)
4	434	432	11.6	12.0	24	18	7	8	6.5	5.5	12	10	—	—	(—)	(—)
5	430	431	13.1	13.0	23	22	11	9	5.3	6.8	16	17	1.3	—	(+)	(±)
6	248	306	7.4	9.2	12	16	8	19	7.9	6.8	9	15	—	1.2	(—)	(+)
7	344	362	9.9	10.3	26	15	16	5	—	2.1	14	21	0.9	0.7	(+)	(—)

* Before, ** After

効1例, 有効4例, 無効2例である。

副作用として, 症例7において前述のように一過性の軽度の難聴と BUN の上昇が認められた以外, 何らの副作用は認められなかった。

KW-1060 投与前後の臨床検査成績は Table 3 に示したとおりである。症例1において赤血球数および血色素量の減少が認められたのは, 基礎疾患ならびにそれに対して投与された抗癌剤の影響と考えられ, また同一患者である症例6において, 投与後 BUN の上昇, 尿蛋白の出現が認められたのは輸血に起因するものと考えられ, いずれも KW-1062 投与との関連はうすいと考えられる。

III. 考 察

KW-1062 は本邦において新しく発見された, GM とほぼ同様の抗菌スペクトラムと抗菌力を示すアミノ配糖系抗生物質で, 動物での安全性試験において, その毒性は GM より少ないことが特長とされている。

今回測定した臨床分離菌に対する KW-1062 と GM の抗菌力の比較においても, KW-1062 の抗菌力は GM とほぼ同程度あるいはわずかに弱い成績であり, *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa* は, すべて KW-1062 の 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され, しかもこれらの菌のほぼ 70% は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示した。

6例の呼吸器感染症, 1例の敗血症に KW-1062 を投与し, 治療効果と副作用の検討を行なったが, うち6例は肺癌, 重症の肺結核, 糖尿病などの基礎疾患を有し, 他の症例も高齢で, いずれも治療効果を挙げることがかなり困難な症例であると考えられたにもかかわらず, 著効1例, 有効4例, 無効2例と, 比較的すぐれた臨床効果を収めることができた。しかしながら, 細菌学的効果を見ると, 本剤の抗菌力が前述のようにすぐれているのに反して, 無効例が多数を占めた。

今回 KW-1062 を投与した症例は, このように比較的

治療に困難を感じる症例が多く, したがって, KW-1062 の投与量も1日 120 mg あるいは 240 mg と, 比較的大量の投与を実施したが, とくに重篤な副作用は認められなかった。しかしながら, 1日 120 mg 12.5日間投与後, 1日 240 mg に増量したところ, 1週間後に難聴を訴えた症例があるので, 本剤がアミノ配糖体系抗生物質である点, 今後とも, その投与に際しては, 腎障害とともに第VIII脳神経障害に留意することが必要であろう。

IV. ま と め

新しいアミノ配糖体系抗生物質, KW-1062 について検討を行ない, 以下の成績を得た。

1) 臨床分離の *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa* は, すべて KW-1062 の 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で, また, そのうち約 70% は, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止される。この KW-1062 の抗菌力は GM とほぼ同等, あるいは, わずかに劣る成績である。

2) 6例の呼吸器感染症, 1例の敗血症に KW-1062, 1日 80~240 mg (6~35日間) の投与を行ない, 敗血症は著効, 呼吸器感染症では有効4例, 無効2例の成績を得た。1日 240 mg 投与の1例に, 一過性の難聴と軽度の BUN 上昇を認めた以外, 副作用は認められなかった。

文 献

- 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
- 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
- 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON KW-1062

FUMIO MIKI, TOMOKAZU ASAI, MICHIHIDE KAWAI

KENJI KUBO, TADAYUKI TERADA,

KENJI TAKAMATSU and MASAKAZU, KONO

The First Department of Internal Medicine, Osaka City University, Medical School

(Director : Prof. KENZO SHIODA)

From basic and clinical studies on KW-1062, the following results were obtained.

1) Antibacterial activity of KW-1062 against various clinically isolated organisms, such as *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp. and *Pseudomonas aeruginosa* was tested.

The M.I.C.s of KW-1062 were almost distributed at less than 12.5 $\mu\text{g/ml}$ and those of 70% of organisms were less than 1.56 $\mu\text{g/ml}$.

Antibacterial activity of KW-1062 was found to be similar to that of gentamicin or less than that of gentamicin.

2) KW-1062 were administered at a daily dose of 80 to 240 mg (6~35 days) to 7 patients comprising 6 cases of respiratory tract infections and one case of sepsis.

Excellent response was observed in one with sepsis and good effect was obtained in 4 out of 6 patients with respiratory tract infections.

Transient hearing impairment and slight elevation of BUN were observed in one patient who was given a daily dose of 240 mg. No other side effects were encountered.