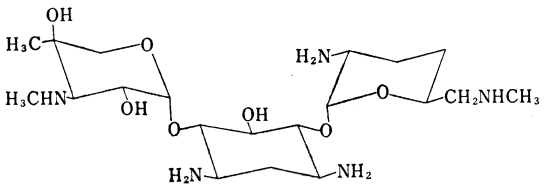
KW-1062 の基礎的・臨床的研究

大久保 滉・岡本緩子・呉 京修
右馬文彦・上田良弘・前原敬悟・牧野純子
関西医科大学第一内科

アミノ配糖体抗生剤はグラム陰性桿菌を主とする感染症に広く応用されてきたが耐性株の増加もみられ，さらに強力かつ広汎な抗菌力を期待しての新剤あるいは誘導体が開発されている。近時，協和醱酵で開発されたKW-1062は *Micromonospora sagamiensis* によって産生される新しいアミノ配糖体系抗生物質で，広い抗菌スペクトラムを有し，とくに緑膿菌，変形菌などグラム陰性菌に強い抗菌力を示す抗生物質で，Fig.1 に示す化学構造を持つとされている[1]。

今回，この抗生物質について検討する機会を得たのでここにその概要を報告する。

Fig. 1 Structure of KW-1062



I. 抗 菌 力

臨床分離株および教室保存株について，KW-1062の抗菌力を日本化学療法学会法[2]により測定し，同時に他のアミノ配糖体に対する感受性をしらべて比較検討した。

Fig. 2 Antibacterial activity of KW-1062

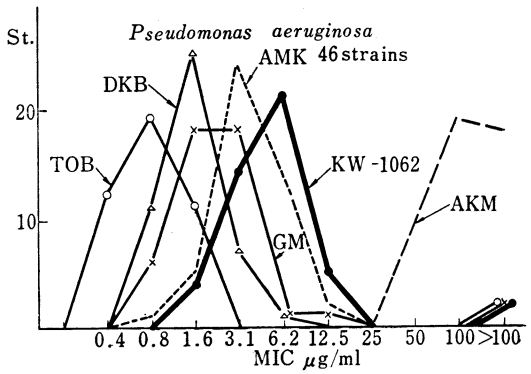


Fig. 3 Cross sensitivity

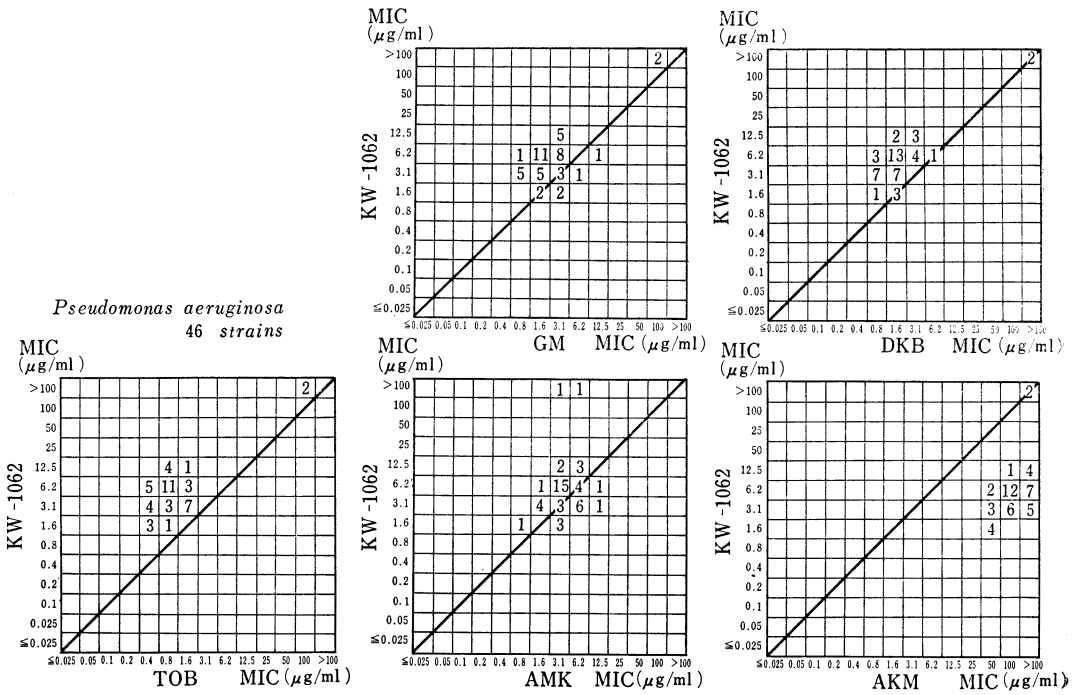
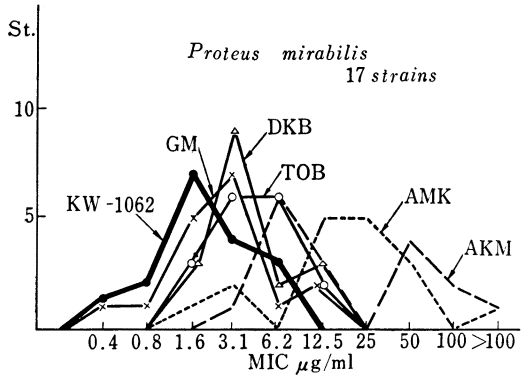


Fig. 4 Antibacterial activity of KW-1062



Pseudomonas aeruginosa 46 株に対する KW-1062 の MIC はほとんどの株 (44 株) が 0.8～25 μg/ml にあり，6.2 μg/ml をピークとする。これを他のアミノ配糖体と比較すると，その分布状態は Aminodeoxykanamycin (AKM) よりはるかにすぐれているが，Tobramycin (TOB), 3′, 4′-Dideoxykanamycin B (DKB), Gentamicin (GM), Amikacin (AMK) よりも劣るようである (Fig. 2)。Fig. 3 に他のアミノ配糖体との感受性相関を示した。

Proteus mirabilis 17 株に対する KW-1062 の MIC は 0.2～12.5 μg/ml に分布し，1.6 μg/ml をピークとする。これを他のアミノ配糖体と比較すると KW-1062, 次いで GM, DKB, TOB, AMK, AKM の順で，KW-1062 がもっともすぐれた抗菌力を示した (Fig. 4)。Fig. 5 は他のアミノ配糖体との相関図である。

Staph. aureus, *E. coli* および *Klebsiella* に対しては各 3 株と少ない株数であるが下記のとおりであった。すなわち *Staph. aureus* 3 株の MIC はそれぞれ 0.2, 0.2, 0.8 μg/ml であり，他剤と比較すると抗菌力は GM, 次いで KW-1062, AMK, DKB, TOB の順であった。*E. coli* 3 株に対しては各 1.6, 1.6, 0.2 μg/ml で，GM,

Table 1 MIC of miscellaneous bacteria

(μg/ml)

	KW-1062	GM	TOB	DKB	AMK
Saph. aureus	0.2	0.1	0.8	0.8	0.4
	0.2	0.1	0.8	0.4	0.4
	0.8	0.4	0.8	0.4	0.8
E. coli	1.6	0.8	0.8	1.6	1.6
	1.6	0.8	0.8	0.8	1.6
	0.2	0.1	0.4	0.2	0.4
Klebsiella	0.2	0.2	0.8	0.4	1.6
	0.2	0.4	0.8	0.8	1.6
	0.8	0.4	0.8	0.8	1.6

Fig. 5 Cross sensitivity

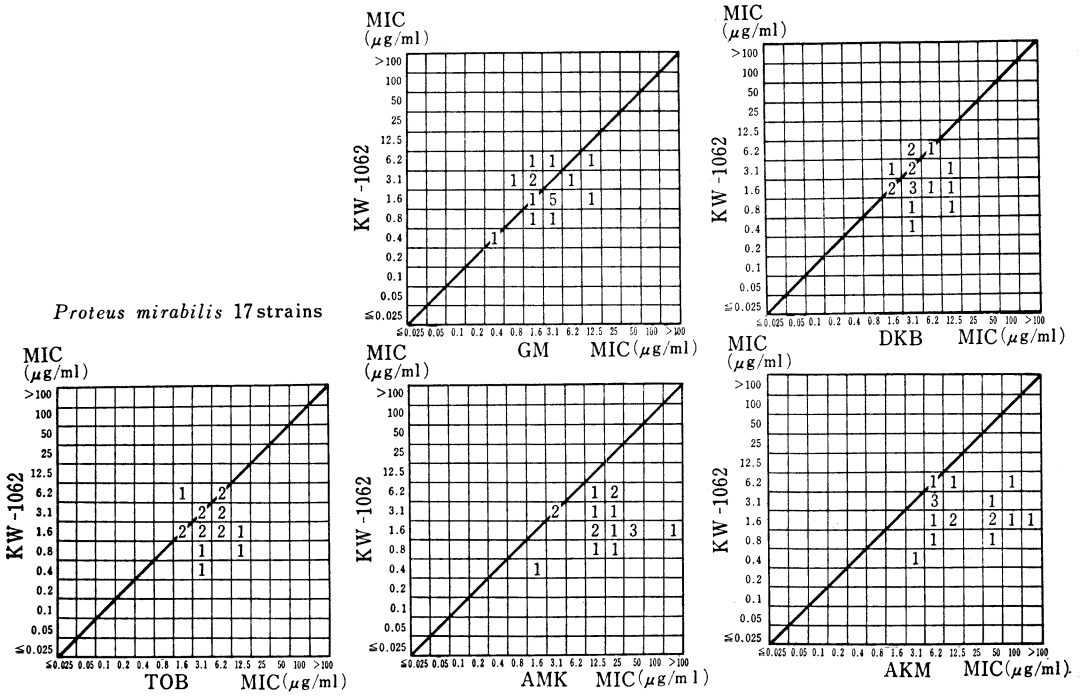


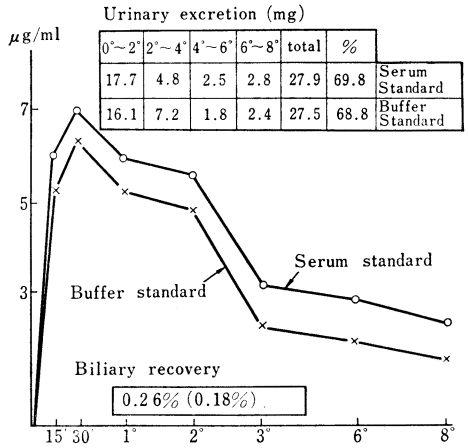
Fig. 6 Blood level of KW-1062

Blood level of KW-1062 40mg i.m.(μg/ml)

15′	30′	1°	2°	3°	6°	8°	
6.0	7.0	5.95	5.6	3.1	2.8	2.3	Serum Standard
5.3	6.3	5.2	4.8	2.2	1.9	1.5	Buffer Standard

Urinary excretion (mg)

0°~2°	2°~4°	4°~6°	6°~8°	total	%	
17.7	4.8	2.5	2.8	27.9	69.8	Serum Standard
16.1	7.2	1.8	2.4	27.5	68.8	Buffer Standard



TOB, DKB, 次いで本剤, AMK の順であった。*Klebsiella* 3株に対しては各, 0.2, 0.2, 0.8μg/ml であり, KW-1062, 次いで GM, DKB, TOB, AMK の順で KW-1062 がもっともすぐれた MIC を示した (Table 1)。

II. 吸収および排泄

測定法は枯草菌 ATCC-6633 株を検定菌とする帯培養法[3]により, 血中濃度, 尿中排泄, 胆汁中排泄測定にはモニトロール血清希釈の Standard curve と pH 7.2 燐酸緩衝液希釈の Standard curve との両者を用いた。またラット臓器内濃度の測定には pH 7.2 燐酸緩衝液 Standard curve を用いた。

1) 血中濃度, 尿中排泄および胆汁内排泄 (Fig. 6)

胆汁中から *Pseudomonas aeruginosa* を認めた慢性胆嚢炎患者 (肝機能, 腎機能正常) に初回 KW-1062 40mg を筋注した時の血中濃度, 尿中排泄, 胆汁内排泄を測定した。血中濃度のピークは30分にあり, 血清 Standard で 7.0μg/ml であり, 2時間までは漸次下降し, 2時間以後は急激に下降し8時間では 2.3μg/ml であった。血清 Standard では Buffer standard より測定値が若干高くなるが, 両者はほぼ平行した。

投与8時間までの尿中回収率は Buffer standard で 68.8% (血清 Standard で 69.8%) であった。

同時に十二指腸ゾンデで2時間まで胆汁を採取し, その回収率を測定すると, 血清 Standard で 0.26%, Buffer standard で 0.18% と他のアミノ配糖体と同様に胆汁中への移行は悪いようである。

2) ラットにおける組織内濃度

ラットに KW-1062 を 167mg/kg 筋注し, 筋注後1時間, 2時間, 4時間, 8時間, 24 時間に瀉血死させ, 各臓器のエマルジョンを作製し 24 時間冷蔵庫保存後その上清を試料として KW-1062 の濃度を測定した。その結果, その臓器内濃度順位は, 腎＞血清＞肺＞脾＞筋＞肝＞脳の順であり, 他のアミノ配糖体[4~6]同様に肝では低値を示した (Fig. 7, Table 2)。なお腎, 肺, 脾 (ことに腎) では血清, 肝, 筋, 脳にくらべて濃度の持続がよく, 24 時間後にもかなりの濃度が検出された。

III. 臨床使用成績

KW-1062 を尿路感染症6例, 呼吸器感染症6例の計 12 例に使用した (Table 3)。使用量は1日 80 mg～120 mg, 使用期間は3日～10日間, 投与経路は筋注 40 または 60 mg を1日2回である。ただし, うち1例には吸入で 14 日～24 日間使用した。以下各症例について略述する。

症例 1 S. D. 28 歳, ♂, 急性腎盂腎炎 (基礎疾患：

Fig. 7 Tissue concentration in rats

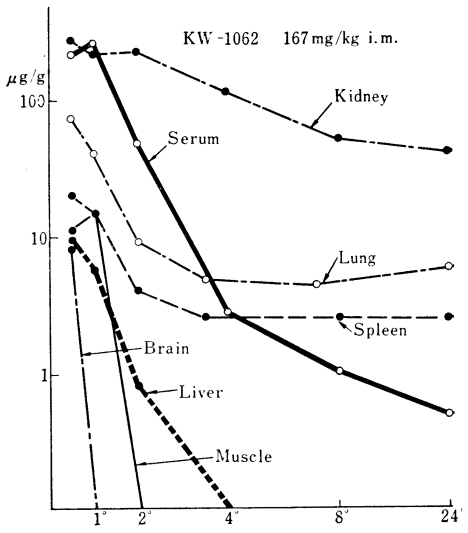


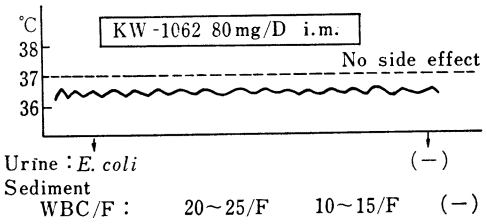
Table 2 Tissue concentration of KW-1062 in rats injected intramuscularly 167mg/kg (μg/ml)

Tissue	30min	1hr	2hrs	4hrs	8hrs	24hrs
Liver	9.7	5.9	0.8	trace	0	0
Spleen	20.6	14.1	4	2.6	2.6	2.6
Kidney	287.5	225	240	115	52.2	44
Lung	73.5	39.8	9	4.7	4.3	6.3
Muscle	10.3	14.4	trace	0	0	0
Brain	8.2	trace	0	0	0	0
Serum	213.3	250	47.2	2.7	1.0	0.5

Table 3 Results of therapy with KW-1062

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Daily dose	Days	Total dose	Effect	Side effect	Combined therapy
1	S. D.	28	♂	Pyelonephritis acuta	*E. coli*	80mg (40×2)	3	240	+	−	
2	K. O.	68	♂	Cystitis acuta	*Proteus* sp.	80mg (40×2)	6	480	+	−	
3	K. Y.	60	♀	Cystitis acuta	*Klebsiella*	80mg (40×2)	6	480	+	−	
4	E. N.	52	♂	Cystitis acuta	*Proteus rettgeri*	120mg (60×2)	5	600	−	−	
5	S. F.	94	♀	Cystitis chronica	*E. coli*	80mg (40×2)	7	560	−	−	
6	S. F.	47	♂	Cystitis chronica	*E. coli*	80mg (40×2)	10	800	+	−	
7	Y. F.	70	♀	Bronchitis chronica	*Pseudomonas aeruginosa*	80mg (40×2)	10	800	−	GOT ↑ GPT ↑	
8	Y. K.	70	♀	Bronchitis chronica	*Klebsiella*	80mg (40×2)	10	800	−	−	
9	O. K.	73	♂	Pneumonia	*Klebsiella*	120mg (60×2)	5	600	−	Micro hematuria	
10	K. W.	50	♂	Bronchopneumonia		80mg (40×2)	7	560	+	−	
11	Y. N.	31	♂	Pneumonia	*Pseudomonas aeruginosa*	80mg (40×2) (Inhalation)	14	1,120	+	Respiration ↓	CBPC i. v.
12							24	1,920	−		

Fig. 8 No. 6 S. F. 47y. ♂ Chr. cystitis



脊椎損傷)

10 年前交通事故で脊椎損傷，その後バルーンカテーテルを留置され，1年に 1～2 回尿路感染をくり返している。39℃ 台の発熱，尿意頻数，残尿感，腰痛があり，尿中から *E. coli* を検出し，KW-1062 1日80 mg (40mg を2回) の筋注を開始した。3日目に 37℃ 台に解熱し，尿沈渣も改善されてきたが，患者の希望により他剤の内服に変更した。一応変更までの経過から有効と判定した。副作用は認めなかった。

症例 2 K. O. 68 歳，♂，急性膀胱炎 (左半身麻痺，動脈硬化)

脳出血による左片麻痺で入院中，尿意頻数，37℃ 台の発熱をきたし，尿から *Proteus* sp. を検出し KW-1062 1日 80 mg (40 mg を2回) の筋注を開始したところ，2日目から 36℃ 台に解熱，6日間使用にて菌の消失，諸症状の改善をみ，有効と判定した。副作用は認めなかった。

症例 3 K. Y. 60 歳，♀，急性膀胱炎 (急性骨髄性白血病)

急性骨髄性白血病にて入院中 *Klebsiella* による膀胱炎を併発，CBPC，CEX を使用したが充分な効果が得られず，本剤1日 80 mg (40 mg を2回)の筋注を開始，6日間の使用で菌の著減を認め有効と判定した。副作用は認めなかった (なお GOT, GPT が高いのは原疾患の治療に伴なうもので，本剤の副作用とは考えられない)。

症例 4 E. N. 52 歳，♂，急性膀胱炎 (結核性髄膜炎)

結核性髄膜炎で入院中，37℃ の発熱，留置カテーテルから *Proteus rettgeri* を検出，CBPC を使用したが効果なく，本剤1日 120 mg (60 mg を2回)筋注に変更したが尿所見改善されず無効と判定した。副作用は認めなかった。

症例 5 S. F. 94 歳，♀，慢性膀胱炎 (高血圧，動脈硬化，脳軟化)

脳軟化による排尿障害のためバルーンカテーテルを留置していたが，尿路感染症をおこし，尿中から *E. coli* を検出したため本剤1日 80 mg (40 mg を2回)の筋注を開始，7日間使用したが効果なく無効と判定した。副作用は認めなかった。

症例 6 S. F. 47 歳，♂，慢性膀胱炎 (パーキンソン症候群，尿道狭窄，高血圧) (Fig. 8)

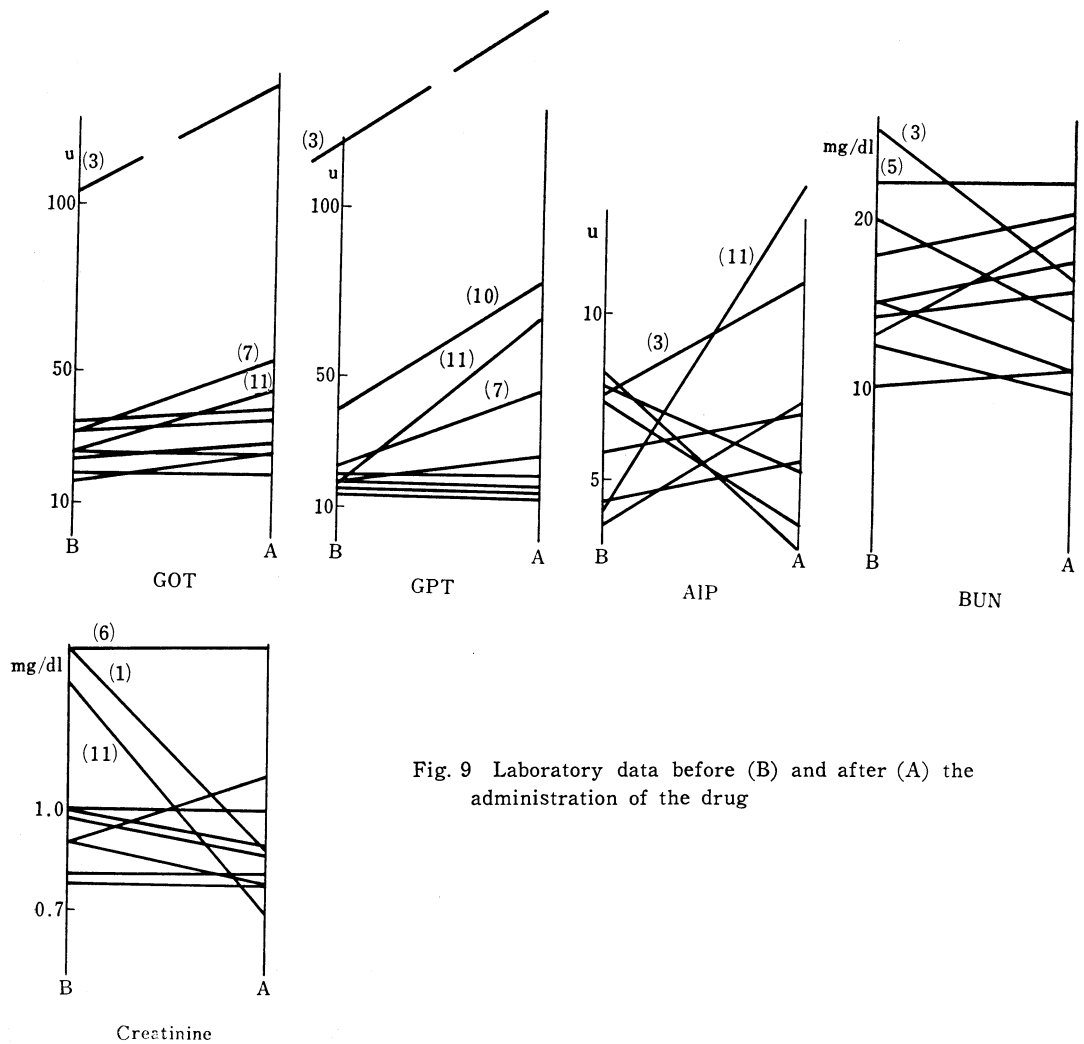


Fig. 9 Laboratory data before (B) and after (A) the administration of the drug

尿道狭窄のため膀胱炎をくり返していた患者で，尿中から *E. coli* を検出したため，本剤 80 mg(40 mg を 2 回) の筋注を開始，10日間使用にて菌を消失せしめ得た有効例である。副作用は認めなかった。

症例 7 Y. F. 70 歳，♀，慢性気管支炎（肺気腫，気管支喘息）

喀痰から *Pseudomonas aeruginosa* を検出したので本剤 1 日 80 mg (40 mg を 2 回)の筋注を10日間使用したが，効果なく無効と判定した。副作用として GOT 53, GPT 47 の上昇をみたが，中止によりすみやかに正常に回復した。

症例 8 Y. K. 70 歳，♀，慢性気管支炎（動脈硬化，慢性関節リウマチ）

咳嗽，喀痰をきたし，喀痰から *Klebsiella* を検出した症例で本剤 1 日 80 mg (40 mg を 2 回)の筋注を開始，10日間使用したが臨床症状の改善なく，また *Klebsiella* も消失せず無効と判定した。副作用は認めなかった。

症例 9 O. K. 73 歳，♂，肺炎（脳血栓）

脳血栓症で入院中，37℃ 台の発熱，多量の喀痰，胸部 X-P で左上肺に異常陰影を認め，喀痰から *Klebsiella* を検出した肺炎例で CBPC, CET, CEZ を使用したが効果なく本剤 1 日 120 mg (60 mg を 2 回) の筋注に変更した。本剤使用 3 日目から尿沈渣で赤血球の出現をみた。5 日目には赤血球が 20 個/視野以上となり，本剤の効果も得られなかったため中止した。中止後尿沈渣は正常となった。無効例である。

症例 10 K. W. 50歳，♂，気管支肺炎（慢性骨髄性白血病）

CML にて外来通院中，38℃ 台の発熱，胸部レ線に異常陰影を認め，本剤 1 日 80 mg (40 mg を 2 回)の筋注

を開始，7日間使用で改善をみた有効例である。副作用は認めなかった。

症例 11，12 Y.N. 31歳，♂，肺炎（重症筋無力症）

重症筋無力症の crisis の状態で入院，直ちに気管切開，以後レスピレーターによる呼吸管理下に治療中，*Pseudomonas aeruginosa*による肺炎を併発，CBPCを使用したが充分な効果が得られず，本剤1日80 mg(40 mgを2回)の吸入（40 mg を 15 cc の生食にとかし 30分～1時間で吸入)を併用した。併用6日目から *Pseudomonas aeruginosa* は消失し，14 日間使用で中止した。中止後再度 *Pseudomonas aeruginosa* の出現，胸部X線陰影の増悪をみとめ，CBPC（1日 20g の点滴静注）と本剤の吸入の併用を再開始した。併用により *Pseudomonas aeruginosa* の軽度減少をみたが充分な効果が得られず中止した。1回目は有効，2回目は無効であった。副作用としては 1～2 度吸入時軽度の自発呼吸数の減少を認めた。なお GOT(44)，GPT(69) と上昇したが他剤によるもので本剤によるものとは考えられない。

以上，吸入例を除き 10 例中5例に有効であった。副作用としては1例に軽度 GOT，GPT の上昇，1例に軽度の血尿を認め，重症筋無力症の例では軽度の呼吸抑制がみられたが，いずれも投与中止により正常となった。その他には特記すべき副作用は認めず，諸検査成績でもとくに上記のほかには異常を認めなかった。

IV. 考按ならびに総括

新しいアミノ配糖体系抗生物質 KW-1062 について基礎的，臨床的検討を行なったところ，*Pseudomonas aeruginosa* 46 株に対し KW-1062 の MIC は大多数が 1.6～12.5 μg/ml に分布している。これを他のアミノ配糖体と比較すると，TOB，DKB，GM よりは抗菌力が弱く，AMK よりはすこし劣る程度であったが，AKM よりはかなりすぐれた MIC を示した。

Proteus mirabilis に対しては KW-1062 の MIC は 0.4～6.2 μg/mlにあり，他のアミノ配糖体よりすぐれた MIC を示した。

ヒトに 40 mg を筋注した場合，血中濃度はすみやかに上昇し 30 分でピークに達し（7.0 μg/ml），8時間でも 2.3 μg/ml を示した。8時間までの尿中回収率は約 70% と良好であった。

ヒトにおける胆汁中回収（2時間まで）は 0.26% と他のアミノ配糖体同様に低値であった。

ラットについて臓器内濃度を測定したが，腎にもっとも高く，次いで血清，肺，脾，筋，肝，脳の順であり，これは他のアミノ配糖体と同様で肝に低い濃度であった。

臨床的に尿路感染症6例，呼吸器感染症6例に使用した。いずれも重篤な基礎疾患を有する症例で，かつ尿路の流出障害やカテーテル留置症例が多かったことを考えると，12例中有効6例，無効6例という成績はまずまずの結果であると考える。重症筋無力症で肺炎をおこした患者に喀痰中の *Pseudomonas aeruginosa* が消えず，あえて本剤を吸入という形で使用し，1度目は有効，2度目は無効であったが，今後も応用できうる方法と考えられる。副作用については1例に GOT，GPT の上昇，1例に血尿（顕微鏡的），吸入に使用した呼吸管理下での重症筋無力症例においてごく軽い呼吸数の減少がみとめられた。他のアミノ配糖体抗生剤同様使用にさいし腎障害，重症筋無力症の呼吸障害には充分なる注意が必要であろう。

以上の成績から KW-1062 はすぐれたアミノ配糖体抗生剤の1つと考えられる。

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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度（MIC）測定法。Chemotherapy 23(8)：巻頭，1975
3) 大久保滉，岡本緩子：体液，組織中の抗生物質濃度の生物学的微量測定—とくに帯培養法 band-culture method について—。日本臨床 31(2)：205～211，1973
4) 上田良弘，右馬文彦，呉京修，岡本緩子，大久保滉：新半合成アミノグリコシド系抗生物質 BB-K 8 (Amikacin) の基礎的臨床的研究。Jap. J. Antibiotics 27：354～365，1974
5) 大久保滉，岡本緩子，呉京修，右馬文彦，上田良弘，牧野純子：Tobramycin にかんする基礎的臨床的研究。Chemotherapy 23：1034～1046，1975
6) 大久保滉，岡本緩子，呉京修，右馬文彦，牧野純子：3′,4′-Dideoxykanamycin B の基礎的研究。Chemotherapy 22：835～839，1974

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON KW-1062

HIROSHI ŌKUBO, YURUKO OKAMOTO, KYOSHU GO, FUMIHIKO UBA,
YOSHIHIRO UEDA, KEIGO MAEHARA and JUNKO MAKINO
The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Moriguchishi, Osaka

Basic and clinical studies were made on KW-1062, a new aminoglycoside antibiotic developed by Kyowa Hakko Kogyo Co. The results obtained were as follows :

1) The MICs of KW-1062 against 46 strains of *Pseudomonas aeruginosa* were between 1.6 and 12.5 μg/ml, and those against 17 strains of *Proteus mirabilis* were between 0.4 and 6.2 μg/ml.

2) Intramuscular injection of 40 mg KW-1062 yielded a peak blood level up to 7.0 μg/ml in half an hour, the urinary recovery being 68.8% of the dosage in 8 hours; while only 0.26% was recovered from the bile in two hours.

3) Distribution of the KW-1062 into rats organs: The highest tissue concentration of the antibiotic was found in kidney, followed by serum, lung, spleen, and liver. The distribution pattern was similar to those found in other aminoglycosides.

4) Twelve clinical cases (urinary tract infections 6, respiratory tract infections 6) were treated with KW-1062 at a dosis of 80 mg～120 mg (i.m.) per day. Six cases responded well to the treatment.

Side effects were found in three of the cases, *i.e.* slight elevation of S-GOT and S-GPT, microhaematuria, and a slight drop of respiration rate in amyasthenia gravis case; all of those adverse reactions disappeared soon after cessation of dosing.