

## 新アミノ配糖体系抗生物質 KW-1062 の内科領域における臨床応用

下山 孝・三川 清・里見匡迪・鹿野真勝  
 大野忠嗣・田村和民・熊谷広一・福田能啓  
 堀 信治・筋師 満・池村辰夫・黒岩豊秋  
 西山洋周

兵庫医科大学第四内科教室

アミノ配糖体抗生物質としては、Kanamycin (KM), Streptomycin (SM) および Gentamicin (GM) が主なものとされてきたが、最近はこの方面の新しい抗生物質が多数開発され、漸次臨床に用いられるようになってきた。KW-1062 (慣用名: XK-62-2) は、神奈川県相模原市と米国 Illinois 州 North Chicago で同時に、*Micromonospora* の MK 65 および MK 62 から分離された2種のアミノ配糖体のうちの一つである<sup>1,2)</sup>。構造的には 6'-N-methyl gentamicin  $C_{1a}$  に相当し<sup>3)</sup> (Fig. 1), *Streptococcus*, *Diplococcus* および *Clostridium* の一部菌種を除く Gram 陽性および陰性の菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有するといわれている<sup>4)</sup>。臨床分離株に対する本剤の感受性を、日本化学療法学会感受性測定法に基づいて MIC を測定した成績では、*Pseudomonas aeruginosa* に対し、GM と同程度感受性ピークを示し、 $3.12 \mu\text{g/ml}$  であるとされた。また、*Serratia* に対しても GM と同様  $1.56 \mu\text{g/ml}$  の感受性分布のピークを示し、*Klebsiella* でも GM と同じく  $0.78 \mu\text{g/ml}$  のピークで、両菌種に対しては Tobramycin (TOB) や Dibekacin (DKB) よりすぐれた結果を得ている<sup>5)</sup>。*Staphylococcus aureus* と *Escherichia coli* に対する感受性ピークは、それぞれ  $0.39 \mu\text{g/ml}$ ,  $1.56 \mu\text{g/ml}$  とやはり GM と同じ感受性を示していたという。

~ KW-1062 は他のアミノ配糖体抗生物質と同じく、腸管からの吸収に乏しく、高率に尿に排泄される。その副作用

用は腎障害<sup>6)</sup>と聴覚系および平衡感覚系障害<sup>7)</sup>が知られているが、腎毒性については GM, DKB より軽く TOB と同程度であり、聴器毒性は GM, TOB よりかなり弱く、KM より弱くてアミノ配糖体抗生物質の中間に位するといわれている。

教室では末期癌患者の癌化学療法の際に、とくに免疫低下をみる患者群でしばしば難治性の感染合併例を経験し、多剤耐性菌による気道や尿路感染に対して KW-1062 を使用した。また、感染を合併する糖尿病や非代償性肝硬変患者や院内での多剤耐性ブドウ球菌肺炎の患者に対しても、同様に KW-1062 を使用して良好な結果を得た。以下その臨床成績を報告する。

## I. 対象ならびに方法

KW-1062 が投与された患者は Table 1 に示す通り、気道感染症が 14 例であり、また、尿路感染症患者は Table 2 に示すように 7 例、このほかに糖尿病性昏睡で緑色便の下痢と嘔吐を繰り返した 1 例、および末期大腸癌で横行結腸に糞瘻を形成し通過障害が改善しても瘻孔部の閉鎖をみず、膿汁の流出著明でこれから *Pseudomonas aeruginosa* が証明されたものである。症例はいずれも KW-1062 が投与される以前に Penicillin 系あるいは Cephalosporin 系の抗生物質が投与されており、検出された菌種はこれらの抗生物質や Tetracycline 系抗生物質に耐性を示していた。また、ほとんどが GM に感受性を有しており、症例 1 は SM を使用していたが聴器障害が強く治療に困難をきわめていたものである。

検出された菌種は、対象症例が癌化学療法中の末期癌患者が多いためあって、気道感染患者群では *Klebsiella* が 14 例中 8 例を占め、このほか尿路感染の 1 例と前述の糞瘻形成後の瘻孔周辺化膿症の 1 例にも *Klebsiella* が検出されている。*Pseudomonas aeruginosa* は気道感染の 3 例と尿路感染の 2 例および肺炎・糖尿病性昏睡で劇的な嘔吐・下痢・発熱を呈した重症胃腸炎の 1 例、瘻孔周辺化膿症の 1 例の計 7 例に検出された。このほか、気道感染患者の 5 例に多剤耐性の *Staphylococcus aureus* が検出され、*E. coli* が気道感染 1 例と尿路感染

Fig. 1 Structure of KW-1062

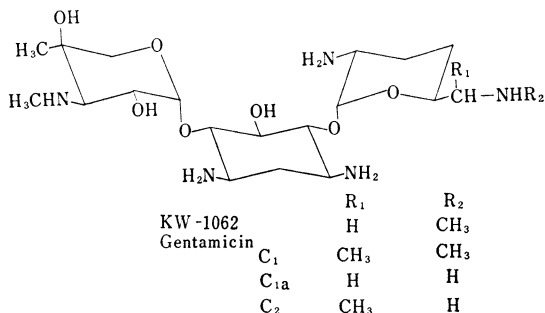


Table 1 Clinical effect of KW-1062 in respiratory tract infection

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Isolated organism	Dose		Clinical effect	Side effect
						Daily dose & Duration (days)	Total dose (mg)		
1	M. F.	43	F	Pneumonia Diabetes mellitus	<i>Klebsiella</i>	40mg × 2 56	4,640	Good	Transient dizziness
2	Y. M.	47	M	Pneumonia, Gastric cancer (general bone metastasis)	<i>Klebsiella</i>	40mg × 2 46	3,680	Good	Transient erythema
3	C. Y.	38	F	Pneumonia Cancer of breast (general bone metastasis)	<i>Klebsiella</i>	120mg × 3 40mg × 2 12 (gradual decrease)	2,200	Good	None
4	I. K.	72	M	Pneumonia Pulmonary cancer	<i>Klebsiella</i>	60mg × 2 12	1,440	Poor	None
5	Y. M.	48	M	Pneumonia, Adenocarcinoma (bone metastasis)	<i>Klebsiella</i>	40mg × 2 40mg × 1 53	3,600	Poor	Hearing impaired
6	H. M.	64	M	Pneumonia Pulmonary cancer	<i>Klebsiella</i>	60mg × 2 14	1,680	Good	None
7	J. A.	81	M	Pneumonia Gastric cancer (late stage)	<i>Klebsiella</i> <i>Ps. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	60mg + 40mg 40mg × 2 60mg × 1 4	300	Good	None
8	Y. M.	47	M	Pneumonia, Gastric cancer (general bone metastasis)	<i>Klebsiella</i> <i>Sta. aureus</i>	60mg × 1 27	1,620	Poor	None
9	T. A.	48	M	Bronchitis Hypertension	<i>Ps. aeruginosa</i>	40mg × 1 14	560	Good	Tinnitus
10	K. T.	65	M	Pneumonia Esophagus cancer	<i>Ps. aeruginosa</i>	40mg × 2 5	400	Poor	None
11	K. M.	74	M	Bronchitis Cirrhosis	<i>Sta. aureus</i>	40mg × 2 8	640	Good	Hearing impaired
12	A. W.	25	M	Pneumonia	<i>Sta. aureus</i>	40mg × 2 18	1,440	Good	None
13	K. T.	30	M	Pneumonia	<i>Sta. aureus</i>	40mg × 3 11	1,200	Good	None
14	T. N.	34	F	Secondary infection with pulmonary tuberculosis	<i>Mycobacterium</i> <i>Sta. aureus</i>	40mg × 2 14	1,120	Poor	None

の5例の計6例にみられた。この *E. coli* 尿路感染患者の2例には *Proteus* が、また1例には *Pseudomonas aeruginosa* が共存して検出された。

対象患者の年齢は25歳から81歳までかなり幅があるが、23例中16例は40歳以上で比較的高年齢層に対して投与されている。このうち男性が16例、女性は7例である。多くの患者は原疾患に感染が合併して起こっており、原疾患の内訳は胃癌・乳癌などの広汎な骨転移例6例、肺癌3例、末期大腸癌および末期進展胃癌が各2例、食道癌が1例と14例が末期の癌であった。

このほか糖尿病が3例、肝硬変が2例あり、肺野全体に粟粒結核に合併した耐性ブドウ球菌感染例が1例ある。単純な気道感染は医療関係者の *Staphylococcus*

*aureus* 院内感染肺炎の2例と高血圧で副鼻腔炎・気管支炎を合併し、Lincomycin, Metacolinycin を用いるも *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus morgani* が検出され難治の1例に使用された。

以上の22症例に対し、KW-1062はいずれも筋注で投与されたが、末期大腸癌で瘻孔部化膿をみた症例には、1日20mgのKW-1062が局所に撒布使用された。

## II. 結 果

KW-1062の投与による効果は臨床の効果と検出された細菌に対する効果に分けて検討された。

### 1. 臨床的效果について

Table 3に示すように、23症例中21例に発熱がみられ、明らかな感染徴候があり、このうちの17例は1週

Table 2 Clinical effect of KW-1062 in urinary tract infection and other infectious diseases

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Isolated organism	Dose		Clinical effect	Side effect
						Daily dose & duration (days)	Total dose (mg)		
15	Y. M.	47	M	Pyelonephritis Gastric cancer (general bone metastasis)	<i>Klebsiella</i>	40mg × 2 46	3,680	Good	Transient erythema
16	C. Y.	38	F	Pyelonephritis Cancer of breast (general bone metastasis)	<i>Ps. aeruginosa</i>	120mg × 3 40mg × 2 12 (gradual decrease)	2,200	Good	None
17	Y. K.	66	M	Pyelonephritis, Cirrhosis Congestive heart failure	<i>E. coli</i> <i>Pro. morgani</i>	60mg × 2 5	540	Good	Hepatic impairment
18	N. A.	61	F	Pyelonephritis Cancer of rectum (late stage)	<i>E. coli</i> <i>Pro. rettgeri</i>	60mg × 2 34	4,080	Good	None
19	J. A.	81	M	Pyelonephritis Gastric cancer (late stage)	<i>E. coli</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	60mg + 40mg 40mg × 2 60mg × 1 4	300	Poor	None
20	I. K.	72	M	Pyelocystitis Pulmonary cancer	<i>E. coli</i>	60mg × 2 12	1,440	Poor	None
21	S. H.	60	F	Pyelonephritis Gastric cancer	<i>E. coli</i>	40mg × 1 40mg × 2 31	3,720	Poor	None
22	Y. K.	28	M	Pancreatitis, Gastroenteritis Diabetic coma	<i>Ps. aeruginosa</i> (vomit)	40mg × 2 47	3,720	Poor	None
23	M. Y.	44	F	Wound infection in fecal or stercoraceous fistula, Cancer of rectum on the late stage	<i>Klebsiella</i> <i>Ps. aeruginosa</i> (pus)	10mg × 2 11 (dispersion)	220	Good	Redness and erosion of dispersion site

\*: All cases were administrated intramuscularly except case No. 23.

Table 3 Clinical effect of KW-1062 treatment

Having fever	21 cases
Alleviation	14 cases
Efficacy rate	67%
X. shadow of lung	13 cases
Improvement	5 cases
Efficacy rate	38%
Abnormal urine sediment	6 cases
Improvement	3 cases
Efficacy rate	50%

以上 38°C 以上の発熱が持続して Penicillin 系あるいは Cephalosporin 系抗生剤投与にかかわらず下熱をみないものであった。21 例中の 14 例に KW-1062 投与後によりやく下熱をみたが、とくに高熱の持続した 17 例では 10 例が下熱し、気道感染では咳嗽や喀痰排出、呼吸困難の改善がみられ、酸素吸入施行例では酸素吸入が不要となった。気道感染に対し KW-1062 が投与された 14 例のうち、肺に異常陰影のみとめられたものが 13 例あり、KW-1062 投与後陰影消失に至ったものは、単純な肺炎 2 例と肝硬変に気管支炎（気管支肺炎）を合併した 1 例

の 3 例であり、陰影に明らかな減少と改善をみたものが 2 例ある。しかし、癌患者では肺野にも転移巣があり、このために陰影の明らかな減少を判定し得るに至らなかった症例が多かった。

また、尿路感染で尿沈渣に白血球増多等の異常所見があり、尿意頻数や排尿痛を含む排尿障害、腰部や腹部痛を訴えたものが、KW-1062 投与後 6 例中 4 例に明らかな改善を得た。しかし、改善例のうち 1 例は間もなく白血球が再び増加し、尿培養の結果、他種の菌が感染しており、かつ KW-1062 投与後肝機能に増悪傾向をみたので中断のやむなきに至った。

以上のように臨床効果でみると、発熱その他の臨床症状は 21 例中 14 例 (67%) に改善が得られ、とくに強い炎症所見があり高熱の続いた重症 17 例でも 10 例 (59%) に明らかな改善がみられた。気道感染症の胸部 X 線所見は、今回対象とした患者が末期癌で肺転移を伴っていたため効果の判定が困難なものが多かったが、それでも陰影の明らかな 13 例中 5 例 (38%) に陰影の消失あるいは著明な改善がみられた。尿沈渣の白血球数などの尿路感染所見は 6 例中 4 例 (67%) に得られたが、1 例は他菌種の増殖と副作用の発生で KW-1062 の投与を中止し他剤

に切り換えたので、Table 3 には6例中3例の改善と記載してある。

また、糖尿病性昏睡で重篤な胃腸炎を発生し *Pseudomonas aeruginosa* を検出した症例 No. 22 は、KW-1062 使用後間もなく下熱し、下痢・嘔吐も改善した。末期大腸癌で、糞瘻造設部に化膿巣を生じた1例 (No. 23) も、間もなく膿汁排泄が止まり、瘻孔は閉鎖した。

## 2. 細菌学的効果について

KW-1062 の細菌学的効果は Table 4 に示すように、23 例中 15 例 (65%) に得られている。喀痰から検出された菌群については、14 例中 9 例 (64%) に効果がみられ、尿から検出された菌群については 7 例中 4 例 (57%) に効果が得られた。吐物から検出された菌や創部膿汁からの菌については、嘔吐・下痢の停止および瘻孔閉鎖・化膿病巣の治癒で菌検査が困難となったが、病変の改善で細菌学的にも有効であったと判定した。

次に菌種別に KW-1062 の効果をみると、Table 1, Table 2 に一括して示したように、*Klebsiella* は気道感染症 8 例と尿路感染 1 例の 9 例中 6 例 (67%) で投与後の

Table 4 Bacteriological effect of KW-1062 treatment

	Good	Poor	Total
Sputum	9cases (64%)	5cases (36%)	14cases
Urine	4cases (57%)	3cases (43%)	7cases
Vomit	1case (100%)	0case (0%)	1case
Pus	1case (100%)	0case (0%)	1case
Total	15cases (65%)	8cases (35%)	23cases

培養で陰性化した。しかしこのうちの 3 例には、後述のように真菌や他菌種が培養されるに至り、菌交代がみられている。*Pseudomonas aeruginosa* は気道感染 3 例、尿路感染 2 例の計 5 例のうち 3 例で投与後の培養で陰性化した。そのうちの 1 例はやはり他菌種の出現をみている。また、吐物から *Pseudomonas aeruginosa* が検出された症例 No. 22 と、創部膿汁から *Pseudomonas aeruginosa* と *Klebsiella* が検出された症例 No. 23 は、前述のように KW-1062 の使用後病変部が改善治癒している。

多剤耐性の *Staphylococcus aureus* が検出された気道感染症 5 例では、3 例 (60%) に KW-1062 投与後の喀痰培養で陰性化した。

*E. coli* は気道感染 1 例と尿路感染 5 例の計 6 例から検出されたが、3 例 (50%) で培養陰性化した。

## 3. KW-1062 投与後の菌交代の出現

Table 5 には、KW-1062 投与後に菌交代が起こった症例を、症例別に列記し、菌交代の証明された時点での KW-1062 の投与総量を附してある。気道感染では 14 例のうち 5 例に菌交代がみられ、1 例は投与前に検出された菌に加えて、*Pseudomonas aeruginosa* が新たに検出されている (症例 No. 8)。これを含むと気道感染では 6 例 (43%) にみられており、交代菌は Fungi (2 例), *Streptococcus pneumoniae*, *Serratia* sp., *Enterobacter aerogenes*, *Staphylococcus aureus*, そして前述の *Pseudomonas aeruginosa* が各 1 例ずつであった。この間投与された KW-1062 はいずれも 500 mg 以上であり、1 例を除けば 1,000 mg 以上で、4 例までが 1,500

Table 5 Case of superinfection after KW-1062 treatment

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Specimen	Isolated organism	Altered organism	Dose (mg)
2	Y. M.	47	M	Pneumonia Gastric cancer (general bone metastasis)	Sputum	<i>Klebsiella</i>	<i>Strep. pneumoniae</i>	2,400
3	C. Y.	38	F	Pneumonia Cancer of breast (general bone metastasis)	Sputum	<i>Klebsiella</i>	Fungi <i>Serratia</i>	2,200
5	Y. M.	48	M	Pneumonia Adenocarcinoma (bone metastasis)	Sputum	<i>Klebsiella</i>	<i>Enter. aerogenes</i> <i>Sta. aureus</i>	1,620 3,600
6	H. M.	64	M	Pneumonia Pulmonary cancer	Sputum	<i>Klebsiella</i>	Fungi	1,680
8	Y. M.	47	M	Pneumonia Gastric cancer (general bone metastasis)	Sputum	<i>Sta. aureus</i> <i>Klebsiella</i>	<i>Sta. aureus</i> <i>Klebsiella</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	1,140
9	T. A.	48	M	Bronchitis Hypertension	Sputum	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Pro. morgani</i>	560
16	C. Y.	38	F	Pyelonephritis Cancer of breast (general bone metastasis)	Urine	<i>Ps. aeruginosa</i>	Fungi	2,200
17	Y. K.	66	M	Pyelonephritis, Cirrhosis Congestive heart failure	Urine	<i>E. coli</i> <i>Pro. morgani</i>	Fungi <i>Pro. vulgaris</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	540

mg 以上の投与例であった。

尿路感染症では7例中2例(29%)に菌交代が起こったが、その1例は *Pseudomonas aeruginosa* に対し、2,200mg 投与して Fungi が検出されたものであり、他は *E. coli*, *Proteus morgani* に対し 540mg 投与で *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* と Fungi が検出された症例である。

#### 4. KW-1062 の副作用について

KW-1062 が投与された 23 症例のうち何らかの副作用がみられたものは 7 例(30%)であった。このうちアミノ配糖体抗生物質に特有の聴覚系および平衡感覚系の障害を訴えた症例が 4 例ある (Table 6)。すなわち、気道感染症の症例 No. 5 と No. 11 に難聴が出現し、症例 No. 1 には一過性の眩暈が、症例 No. 9 には耳鳴が起こっている。難聴を訴えた No. 5 の症例は、40mg 1日2回(計1日80mg)を37日にわたり筋注し、総量 2,690mg になった頃軽い耳鳴を訴え 40mg 1日1回に減量した。しかし46日目、総量 3,320mg に達した時点で難聴・耳鳴が明らかとなり、検査の結果アミノ配糖体に特有の聴力障害と考えられたので、53日目、総量 3,600mg で投与を中止した。他の症例 No. 11 では、40mg 1日2回筋注で8日目総量 640mg で難聴を訴えた。前記の症例のこともありただちに投薬を中止したところ、聴力障害は軽微でほどなく改善をみている。症例 No. 1 は全肺野にわたり間質性肺炎の像を呈し、右肺に肺化膿症を思わせる陰影があり、多種類の抗生物質がすでに投与されたものの下熱の傾向が得られなかった。SM, KM, GM に感受性のある *Klebsiella* が検出され、SM や KM が投与されたが、耳鳴、眩暈、全身の脱力感、頭痛、悪心が起こり、0.5g の SM の投与が漸くという状態であった。KW-1062 に切り換え 40mg 1日2回投与で8日目から数日にわたり眩暈がみられたが、一般状態が急速に好転し、下熱するようになって耳鳴・眩暈も消失した。SM 筋注や KM 筋注時にみられるような強い副作用は、本症

例では起こらずその後の経過はきわめて順調である。

症例 No. 9 は喀痰から *Pseudomonas aeruginosa* が検出され、GM に感受性がみられたが、既往に SM 注後の全身熱感・眩暈があるためと、軽い腎障害・高血圧を考慮し1日40mg だけを投与した。11日目440mg 投与後耳鳴を訴えたので喀痰の菌検索で *Pseudomonas aeruginosa* の消失を確認し、14日目560mg で投薬を中止した。中止後日ならずして耳鳴も消失した。

このほか、40mg 1日2回(1日80mg)投与で、投与4日目に全身に粟粒大の紅斑が散在性に出現した症例があったが、抗ヒスタミン剤や局所への副腎皮質ステロイド使用で数日で消褪し、そのまま58日間(総量 4,640mg)を投与した症例がある。また、血清肝炎の既往があり肝硬変とうっ血不全の存在した腎盂炎の患者では、KW-1062 60mg 1日2回(1日120mg)投与で投与2日目の血清 GOT が上昇し、5日目には発黄したので、総量 540mg で投薬を中止した。中止後肝庇護剤を投与して肝機能はほぼ正常に近く回復した。その他、検査しえた臨床検査値では本剤によると思われる異常は認めなかった (Table 7)。

また、大腸癌で糞瘻を造設したあとに瘻孔が化膿し *Pseudomonas aeruginosa* が検出された例に、局所に1日20mg の KW-1062 を撒布したところ、瘻孔化膿は治癒し瘻孔は閉鎖したが、創部周辺に11日目よりびらんを生じた。撒布を中止したところ、びらんは速やかに治癒した。

### III. 考 按

冒頭にも述べたように、アミノ配糖体系抗生物質は Gram 陽性菌から陰性菌にわたって、広く抗菌力を有するが、なお多剤耐性ブドウ球菌や緑膿菌には KM といえども耐性のものが少なくなく、臨床でこれら菌種の感染に対抗する薬剤が求められてきた。さきに梅沢博士はこれら菌の KM への耐性を 3'-OH の磷酸化酵素に求められ、3',4'-dideoxykanamycin B(DKB)を合成され、緑膿菌をはじめとする GM 感受性菌へのすぐれた抗菌性を示された。しかし、多剤耐性黄色ブドウ球菌や緑膿菌、大腸菌、肺炎桿菌などで、臨床分離株に対してはなお GM が DKB よりも強いと同程度の抗菌力を示す場合が 90% 程度あるので<sup>8)</sup>、GM 類似のアミノ配糖体で副作用の軽い薬剤の出現が待たれていた。

KW-1062は構造的には 6'-N-methyl gentamicin C<sub>1a</sub> であり、その作用点は SM, KM, GM などのアミノ配糖体抗生剤と同様に、ribosomeの70 S initiation complex 形成を阻害し、miscoding を起こして蛋白質合成の障害を招き抗菌作用を現わすものと考えられる<sup>9)</sup>。実際に *in vitro* で臨床分離株を対象にみられた感受性は、GMと

Table 6 Side effect due to KW-1062 and dose

Cases Total 23 cases (19 patients)	
Cases of side effect 7 cases (30%)	
Items	
Hearing impaired	2 cases (640 mg, 3,320 mg)
Transient dizziness	1 case (640 mg)
Tinnitus	1 case (440 mg)
General erythema (slight)	1 case (320 mg) Total 2 cases
Hepatic impairment	1 case (120 mg)
Erosion of dispersion site	1 case (220 mg)

Table 7 Laboratory findings before and

Cases	Item	Blood				Leucocyte count (%)					ESR (1°/2°)
		Ht (%)	Hb (g/dl)	RBC ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Mono.	Lym.	Baso.	Neutr.	Eosi.	
1	{ B A	33.5	11.7	407	7,500	3	14	1	81	0	65/107
2	{ B A	33.9	10.7	319	5,600	6	30	1	53	8	68/116
3	{ B A	31.3	10.1	312	400						
4	{ B A	41.5	13.3	411	7,400	3	1	1	90	4	
5	{ B A	33.9 40.9	10.7 13.7	319 401	5,600 6,800	6 6	30 11	1 0	53 79	8 1	68/116 70/110
6	{ B A	10.9 31	11.0 11.0	383 381	15,100 22,300	1.5 3	26.5 3.5	0 0	71 92.5	1 1	87/124
7	{ B A	44.0 34.1	14.9 13.3	459 362	4,100 12,500	1 0	2 1	0 0	87 86	13 0	
8	{ B A	40.9	13.7	401	6,800	6	11	0	79	1	70/110
9	{ B A	48.5	16.0	527	10,000						
10	{ B A	35.0	10.9	368	8,900	3	3	0	92	2	
11	{ B A	33.9 30.5	11.0 9.8	345 283	6,600 5,700	8 3	40 1	2 0	49 94	1 2	26/57
12	{ B A	44 39.3	14.5 12.9	503 449	8,700 6,300	2 1	8 50	0 9	89 39	1 1	44/74 3/7
13	{ B A	39.0	13.0	442	5,700	4	31	1	54	3	12/35
14	{ B A	45	9.6	350	3,300	3	9	0	87	1	
15	{ B A	33.9	10.7	319	5,600	6	30	1	53	8	68/116
16	{ B A	31.3	10.1	312	400						
17	{ B A	41.2 44.9	13.4 14.9	401 417	6,100 4,900	7 4	14 37	0 1	79 55	0 3	4/9
18	{ B A	35.7 24.8	11.4 8.1	370 252	10,500 4,500	8 4	22 24	1 0	70 72	0 0	
19	{ B A	44.0 34.1	14.9 13.3	459 362	4,100 12,500	1 0	2 1	0 0	87 86	0 0	
20	{ B A	30.9	10.2	308	12,400	5	9	1	82	3	
21	{ B A	24.3	7.7	261	7,200	5	51	0	40	4	75/127
22	{ B A	33.9	11.3	382	9,800	7	19	0	73	1	7/17
23	{ B A	33.3	10.5	336	6,300	1	36	3	56	4	25/60

\* KAU, B : Before, A : After

after KW-1062 treatment

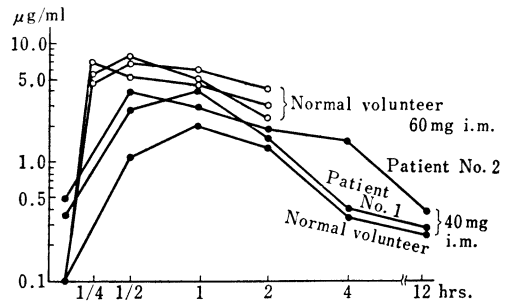
Renal function		Liver function				Urinalysis				
BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-P (BLU)	LDH (U)	Protein	Sugar	Sediment		
								RBC	WBC	Epi.
11.9	1.2	113	62	2.1	754	—	—		2~3	6~8
22.8	1.3	53	23	4.9	1,254	—	—	4~5	24~30	0~1
19.7	0.4	75	35	1.8	914	—	—			
13.7	1.2	33	17	2.0	1,366					
22.8	1.3	53	23	4.9	1,524	—	—	4~5	25~30	0~1
8.0	0.66	25 28			200 380			0~1	0~1	—
27	1.0	41	45	2.3	249	—	##	0~1	0~1	
24.3	0.9	161	47	1.7		+	###	many	2~3	
22.3	0.8	43	33	11.1	2,177	—	—	1~2	1~2	0~1
		31	27	5.5	357	—	—	0~1	0~1	1~3
18.5	1.4	1,512 52	477 35	4.8	789 531	—	—	1~2 1~2	10~20 1~2	
18.3	1.0	27	22	1.2	390	232				
11.7	0.8					—	—	0~1	2~3	0~1
10	1.1	53	24	11.2*						
22.8	1.3	53	23	4.9	1,524	—	—	4~5	25~30	0~1
19.7	0.4	75	35	1.8	914	—	—			
17.0	0.7	164	175	11.2	296	—		3~5	30~40	
8.0	0.7	265	187	9.2	370	—		0~1	1~2	
10.9	0.5	16	5	1.8	169	—	—	0	1~3	
12.1	0.9	14	2	1.8	187	—	—	5~7	15~20	
27	1.0	41	45	2.3	249	—	##	0~1	0~1	
24.3	0.9	161	47	1.7		+	###	many	2~3	
		54	16	1.7	1,590	—	3~5	1~2		
9.4	0.4	55	22	13.8	1,026	±	—	1~2	many	
8.9	0.6	81	44	3.7	339					
		26	13	3.7	252					

ほぼ同一であり、しかもアミノ配糖体系製剤に特有な腎障害や聴覚系および平衡覚系障害がGMやDKBよりも軽度であるということが明らかにされ、臨床家にとって大きな福音を感じさせるものであった。とくに教室では末期癌に対し積極的に化学療法を施行することもあって、多剤耐性の *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus* や *Pseudomonas aeruginosa*, さらに *Serratia*, *E. coli* などの感染に対し、末梢血白血球数の減少や免疫能低下も加わるのでその治療に多大の労力を費してきた。その意味で今回提供を受けたKW-1062を多剤耐性でGMに感受性を有するこれら菌種の検出された患者群に対しかなりの長期にわたって投与してみたのである。

KW-1062の血中濃度は筋肉内投与で30~60分にピークがあり、40mg投与で4~5 $\mu\text{g/ml}$ 、60mg投与で6~10 $\mu\text{g/ml}$ に達するという<sup>10)</sup>。教室でも40mg投与後の血中濃度を患者症例2例と健常人について、また60mg投与後の血中濃度の推移を健常人について検討してみた(Fig. 2)。患者症例は連日40mg $\times$ 2回の投与を受けているもので、投与前値でもすでに0.3~0.5 $\mu\text{g/ml}$ の範囲の血中濃度があり、また、40mg筋注の12時間目にもなお低濃度ながら抗菌性が得られている。やはり60mg投与の方が、投与後30, 60, 120分の血中濃度が高かった。KW-1062は胆汁移行が、きわめて少なく、腎を介して尿に排泄される率がきわめて大きいとされており、2時間で投与量の40~50%が尿から回収されるという<sup>10)</sup>。教室でも40mg投与例で、健常対象者で2時間に13.8mg、症例No. 1で13.0mgと約1/3が尿から回収された。しかし症例No. 2は糖尿病でやや脱水傾向にあり腎障害を伴っているため、2時間に4.1mgと約10%が回収されたにすぎず、脱水傾向にある患者や腎機能障害者では排泄遅延を考慮して投与すべきことが示唆された。ちなみに症例No. 2の4時間値の血中濃度は明らかに他より高く、排泄遅延を思わせた。60mg筋注後の2時間尿には、27.9, 24.1, 21.9mgと平均24.6mg(41%)が回収された。

KW-1062の投与量は教室では、1回量40~60mg、1日投与量40~120mgであったが、その臨床効果は67%に得られ、尿所見の改善は50%においてみられた。また、細菌学的効果は喀痰中の細菌に対し64%、尿中細菌に対し60%という成績を得ている。真下はKW-1062の全国症例での効果を検討し、気道感染症に対して臨床効果63%、細菌学的効果35.2%を示し、また尿路感染に対し臨床効果75.5%、細菌学的効果59.2%を得ている<sup>11)</sup>。このように、細菌学的にみて、なおKW-1062に耐性を示す細菌が存在しており、教室例では *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus*

Fig. 2 Serum level of KW-1062 after injection



*aureus*, *E. coli*で喀痰や尿からの菌の消失や減数がみられなかったものが1/3~1/2の症例にみられている。さらに本剤の使用により菌の交代が23症例中7症例にみられ、また、1例では本剤を使用していないが、投与前に検出された菌種のほかに *Pseudomonas aeruginosa* が新たに検出された。この意味では喀痰や尿の培養は週1回程度は行ない、菌への効果とともに、菌の交代をチェックすべきであり、とくに真菌や本剤の効果が比較的少ない *Streptococcus* や *Enterobacter* などの検出も考えるべきである。また、本剤使用後にしばしばみられるという耐性ブドウ球菌の出現は、1例にみられたにすぎなかった。しかし、本剤が有効なはずの *Serratia* sp. や *Pseudomonas aeruginosa* が交代菌として新たに検出された症例が存在することもあり、この薬剤のみで充分と考えることは危険であると痛感した。

副作用の面は、前項で詳述したが、全国集計の成績<sup>11)</sup>に比較して第8脳神経に対する障害が比較的多くみられた。しかし腎障害は一般に軽く、また肝障害も全国集計の成績より低率であった。局所に撒布した1例は、撒布量が多かったせいも、局所にびらんを形成したが、薬物撒布を中断することで容易に消失した。临床上KW-1062を筋注する場合最も支障をきたしたのは、注入部の疼痛や硬結形成であり、この意味では本剤の注射薬剤型に何らかの工夫を加えるべきと考える。いずれにせよ大きな副作用—聴覚・平衡覚障害、肝障害—は投与後1週以内(総投与量650mg以下)で発現しており、投与早期から患者の愁訴をチェックするとともに、血清GOTその他の肝機能を検査すべきものとする。

以上、KW-1062はアミノ配糖体として臨床上有用な薬剤で、GMにかわり広い使用域が得られると思うが、なお本剤に耐性を示す症例も少なくなく、また程度はGMより軽くとも聴覚・平衡覚系に障害を招く場合があり、さらに腎機能障害者には十分に留意して投与すべきであることを知った。



## IV. 結 語

- 1) KW-1062 を主として進行癌患者や糖尿病, さらに耐性ブドウ球菌院内感染者 23 名に使用した。
- 2) 臨床の効果は全体として 67% に得られ, 尿路感染者での効果は 50% であった。細菌学的効果は, 気道感染者で 64%, 尿路感染症で 60% に得られた。
- 3) 細菌交代現象は 8 例にみられ, 真菌や GM 耐性緑膿菌, 耐性ブドウ球菌などが出現した。
- 4) 副作用は 7 例(30%)にみられたが, 聴覚・平衡覚系障害が 4 例, 肝障害 1 例があり, いずれも 650 mg 未満の投与時に出現した。腎障害顕著な症例はみとめられなかった。

## 文 献

- 1) 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. *J. Antibiotics* 28(1): 21~28, 1975
- 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. *ibid.* 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 KX-62-2, a new gentamicin C complex antibiotic. *ibid.* 28(1): 29~34, 1975
- 4) 中沢昭三, 佐藤 清, 皆川治重, 吉田 勇, 能勢恵美子, 竿下尚子: KW-1062 に関する細菌学的評価。第23回日本化学療法学会東日本支部総会, 1976
- 5) 五島瑛智子: KW-1062, 抗菌力。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, 1976
- 6) 武田 元: KW-1062, 腎毒性。 *ibid.* 1976
- 7) 秋吉正豊: KW-1062, 聴器毒性。 *ibid.* 1976
- 8) 塩田憲三: 新しい抗生物質, C. アミノグルコシド系製剤。内科 37(2): 214~221, 1976
- 9) 田中信男: 抗生物質の作用メカニズム, 抗菌・制ガン作用の分子生物学。1972, 東京大学出版会
- 10) 斉藤 篤: KW-1062 の吸収・排泄・分布・代謝。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, 1976
- 11) 真下啓明: KW-1062 の臨床, 内科系。 *ibid.* 1976.
- 12) 三木文雄: KW-1062 の副作用。 *ibid.* 1976.

## CLINICAL APPLICATION OF KW-1062 IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

TAKASHI SHIMOYAMA, KIYOSHI MIKAWA, MASAMICHI SATOMI  
 MASAKATSU KANO, TADATSUGU OHNO, KAZUTAMI TAMURA  
 KOHICHI KUMAGAI, YOSHIHIRO FUKUDA, SHINJI HORI  
 MITURU SUJISHI, TATSUO IKEMURA, TOYOAKI KUROIWA  
 and HIROCHIKA NISHIYAMA

The Fourth Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

- 1) KW-1062 was chiefly applied to 23 cases of various infectious diseases combined with underlying diseases, such as progressive cancer, diabetes mellitus and nosocomial infection due to resistant *Staphylococcus aureus*.
- 2) The clinical effectiveness rate of KW-1062 was 67% in all cases, and 50% in patients with urinary tract infections.  
 Bacteriological improvements were obtained in 64% of patients with respiratory tract infections and 60% in urinary tract infections.
- 3) Superinfection was observed in 8 cases in which appearance of fungi, gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, resistant *St. aureus*, etc. was noted.
- 4) Side effects were encountered in 7 cases (30%). Impaired sense of hearing or equilibrium was observed in 4 cases and hepatic impairment in one case.  
 No noticeable side-reactions were observed in renal function.