

新しいアミノ配糖体系抗生物質 KW-1062 に関する臨床的研究

松本 昇・藤井寿一・広重幸雄

篠原健次・三輪史朗

山口大学医学部第三内科

戦後、種々の新しい抗生物質の開発にともない、感染症による死亡率は低下したものの、グラム陰性桿菌による感染症は今日なお難治性感染症として治療法の改善、より有効な抗生物質の出現がのぞまれている。とくに宿主の感染に対する防禦能の低下がある場合は、全身いずれの部位も感染の脅威にさらされており、一度感染するとなかなか治癒しがたく、感染症が直接死因となることが少なくない。

今回、われわれは宿主の防禦能減弱があると考えられる血液疾患（白血病および再生不良性貧血）、膠原病（全身性エリテマトーデス-SLE-）患者の感染症に、新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質 KW-1062 を投与し、その臨床効果、副作用を検討したので報告する。

I. 検討対象および投与方法

昭和50年5月より、山口大学医学部第3内科で KW-1062 を投与した7症例についてその臨床成果を検討した。

内訳は単純な尿路感染症1例、SLEの経過中（副腎皮質ホルモン投与中）に尿路感染症を合併した2例、再生不良性貧血に尿路感染症を合併した1例、急性白血病の治療中に感染によると思われる発熱を認めた3症例である。

本剤投与前に、咽頭、喀痰、中間尿、必要な場合血液の細菌培養を行ない起炎菌の同定を試みた。KW-1062

は出血傾向のない場合は筋注で、出血傾向のある場合は点滴静注により投与した。

投与前後の末梢血像、血液化学（特に腎、肝機能検査）を比較し、副作用についての検討資料とした。

効果判定は、尿路感染症においては、尿中細菌の消失、尿所見、臨床症状および発熱の改善によりまた敗血症を疑った例においては、起炎菌の確定不能のため、臨床症状、発熱の推移にてそれぞれ判定した。

II. 臨床成績

各症例の年齢、性別、感染症、基礎疾患、起炎菌、KW-1062 の1日投与量、投与方法、投与日数、臨床効果、副作用についてまとめたものが Table 1 である。基礎疾患を有さない単純な尿路感染症1例、SLEに合併した尿路感染症2例、再生不良性貧血に合併した尿路感染症1例、計4例で有効であった。急性リンパ性白血病で発熱を主要症状とし、病原菌、主要感染巣が明らかでなかった1例では、KW-1062 と CEZ, SBPC の併用により解熱を認めたが、起炎菌が明らかでないこと、および他の抗生物質との併用を行なっているため KW-1062 だけの効果を判定することは困難と考え、その有効性には疑問がある (questionable) とした。赤白血病1例、骨髓単球性白血病の1例では、起炎菌、主要感染巣共に明らかでなく、高熱を主症状とし敗血症が疑われ、KW-

Table 1 Clinical results of the patients treated with KW-1062

Case	Age y.o.	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organism	KW-1062			Response	Side effect
						mg/ day	days	route		
1. H. K.	28	F	Urinary tract infection	none	<i>Staphylococcus aureus</i>	80	6	I. M.	Good	None
2. A. T.	47	F	Urinary tract infection	SLE	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>α-Streptococcus</i>	80	6	I. M.	Good	None
3. T. N.	44	F	Urinary tract infection	SLE	<i>E. coli</i>	80	6	I. M.	Good	None
4. M. N.	63	M	Urinary tract infection	Aplastic anemia	<i>Morganella Serratia</i>	40	5	I. V.	Good	None
5. H. S.	15	M	Fever (sepsis, suspected)	Acute lymphocytic leukemia	unknown	240	11	I. V.	Questionable	None
6. H. O.	55	M	Fever (sepsis, suspected)	Erythroleukemia	unknown	240	51	I. V.	No response	None
7. H. S.	50	F	Fever (sepsis, suspected)	Acute monocytic leukemia	unknown	240	30	I. V.	No response	None

Table 2 Laboratory data before and after KW-1062 therapy

	Case 2 A. T.		Case 3 T. N.		Case 5 H. S.		Case 6 H. O.		Case 7 H. S.	
	Before	After								
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	405	369	423	426	273	323	348	258	226	236
Ht (%)	39.2	36.0	35.8	36.2	25.5	30.0	28.7	23.0	20.3	20.8
Hb (g/dl)	13.2	12.1	11.5	11.3	8.4	9.9	8.5	6.8	7.2	6.9
Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	20.3	15.8	—	—	1.9	2.2	2.0	2.8	2.5	1.3
WBC (/mm ³)	5,900	5,700	8,100	6,400	800	1,300	18,000	1,300	6,900	8,500
Serum protein (g/dl)	—	7.4	7.5	7.3	5.6	5.1	7.6	7.7	6.2	6.4
Albumin (g/dl)	—	3.0	3.2	3.3	2.0	1.9	2.7	3.1	2.1	3.2
Globulin (g/dl)	—	4.4	4.3	4.0	3.6	3.2	4.9	4.6	4.1	3.2
Ch. E (ΔpH)	—	0.67	0.7	0.7	0.40	0.42	0.45	0.40	0.53	0.53
Alk. P (unit)	—	30	22	20	38	69	54	57	33	39
Cholesterol (mg/dl)	—	246	250	235	164	139	113	131	194	196
GOT (unit)	—	17	15	13	31	14	25	20	23	32
GPT (unit)	—	17	9	7	23	14	13	13	14	17
LDH (unit)	—	205	—	132	—	—	—	—	—	—
Urea N (mg/dl)	—	12	15	16	7	11	19	9	12	7
NPN (mg/dl)	—	26	25	30	21	27	35	20	28	18

1062 (1日240mg)とセファロスポリン系抗生物質、広域合成ペニシリンの併用を行なったが無効であった。

KW-1062 投与をうけた7例で薬疹、アレルギー反応を呈した例はみられなかった。Table 2 に示すように、投与前後の検査成績を比較してKW-1062 によると思われる重篤な肝、腎機能障害をきたした例はなく、3例では1日240mgの量が投与されたが腎機能障害をきたさなかったことが注目される。

症例呈示 症例2 A. T. 47歳、女性 (Fig.1)

臨床診断：SLE、尿路感染症

経過：昭和46年よりSLEの診断のもとに当科で加療し、リンデロン(ベタメタゾン)1mg/日の投与によりSLEは寛解中であったが、38°Cの発熱、残尿感、排尿痛を主訴として再入院。尿沈渣には多数の白血球を認め、尿培養により、*Staphylococcus epidermidis* および α -*Streptococcus* を検出。KW-1062 80mg/日の筋注(40mg, 12時間ごと)により、投与開始2日目より解熱し、3日後には膀胱刺激症状は完全に消失した。

症例4 M. N. 63歳、男性 (Fig.2)

臨床診断：再生不良性貧血、肺結核、両側水腎症、尿路感染症

経過：昭和50年9月より再生不良性貧血、肺結核のため当科で入院加療中の患者で、著明な顆粒球減少(好中球 $160/\text{mm}^3$)と共に発熱(38~40°C)をきたし、両側腹部鈍痛、頻尿を訴え、尿培養で *Morganella*, *Serratia* を検出。腎盂腎炎兼膀胱炎の診断のもとにKW-1062 40

Fig. 1 A. T. SLE, Urinary tract infection 47 y. o. female

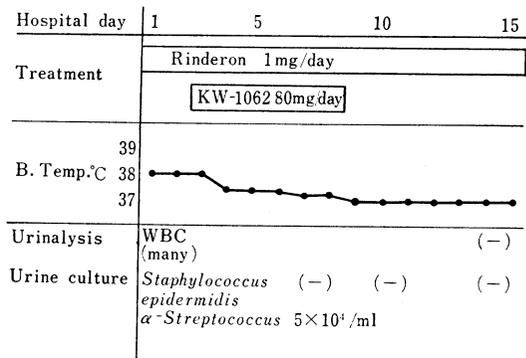


Fig. 2 N. N. Aplastic anemia, Urinary tract infection 63 y. o. male

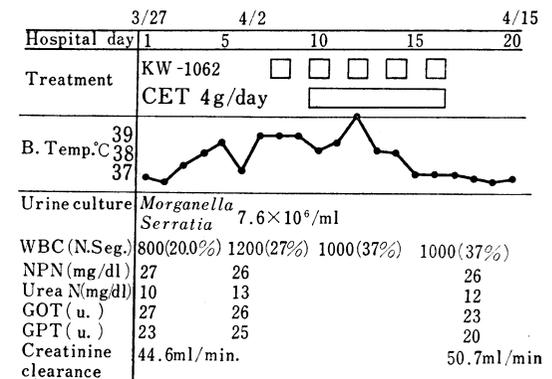
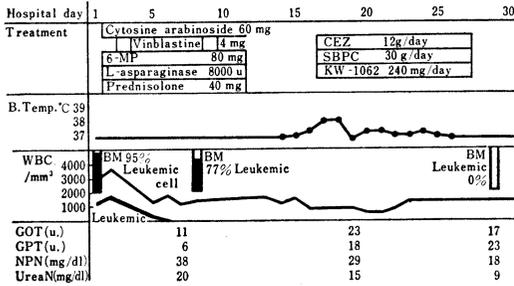


Fig. 3 H. S. Acute lymphocytic leukemia, Fever 15 y. o. male



mgを48時間ごとに静注し、3日目よりCET 4g/日の併用を行ない治療開始8日目より解熱し、同時に菌の陰性化を認めた。本例では水腎症があるためKW-1062の投与量の減少、投与期間の短縮を行なった。

症例5 H. S. 15歳、男性 (Fig. 3)

臨床診断：急性リンパ性白血病 (ALL), 敗血症 (疑い)

経過：ALLの再発例で、抗白血病剤の多剤併用により著明な顆粒球減少を生じ同時に38°Cの発熱をきたした。種々の材料の細菌検索を行うも原因となるべき細菌および感染巣が判明せず、敗血症の疑いのもとにKW-1062 240 mg/日 (毎8時間、80 mg点滴静注)、CEZ、SBPCの3者併用を行い、投与開始3日目に解熱傾向を認め8日目に37°C以下となった。本例では大量のKW-1062と共にCEZ、SBPCの併用が行なわれ、起炎菌が明らかにされなかったためKW-1062の有効性を断定することが困難であった。

III. 考 按

感染症は宿主と病原体とのたたかきであり、宿主側の防禦機構が完全であれば病原体が侵入しても感染症にまで進展しないか、あるいは感染が成立しても宿主の蒙る損傷は軽微に終る。しかし、血液疾患 (特に白血病、再生不良性貧血など) では防禦機構の主役を演ずる顆粒球の減少のため、また膠原病においては免疫機構の異常、投与される副腎皮質ホルモンが副作用のために、感染症が致命的な合併症となることが少なくない。なかでも、グラム陰性桿菌による感染症はその難治性の点で最近特に注目されており、これに有効な抗生物質の開発と適切な投与法の工夫がのぞまれている。

新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質KW-1062はGentamicin (GM)と極めて類似した化学構造、抗菌スペクトル、抗菌力を有すが、GM C_{1a}耐性の緑膿菌に対しても有効である^{1,2)}。また、GM C_{1a}の6'-NH₂基が6'-NHCH₃基に置換されているため慢性毒性もGMに比し少ないとされている。今日、著者らの行なった臨床治療に際してもGMの適用と思われる症例にKW-1062の

単独または他の抗生物質との併用を行ない、7例中4例で有効、1例で疑有効、2例では無効で、この結果は投与前予想された期待をほぼ満足するものである。1日240 mgの大量投与を行なった3例中1例では連続30日、1例では51日間投与されたにもかかわらず、重篤な腎障害、第8脳神経障害のみられなかった点は注目すべきである。

今回、われわれは、あえて再生不良性貧血、白血病などの重篤な基礎疾患を有す症例にKW-1062の投与を試みた。これらの血液疾患では成熟顆粒球の減少のため、容易に感染し、また短期間に敗血症にまで進展して致命的な合併症となることが多い。白血病の死因としては出血と感染が最も重要視されているが、血小板輸注の普及に伴ない出血死の率は低下し、最近では感染症、とくにグラム陰性菌による肺感染症、敗血症が白血病の死因として注目されている³⁻⁵⁾。現在、白血病の寛解導入療法として、多剤併用投与が最も広く用いられている。導入期間中は骨髓機能抑制のため成熟顆粒球の著しい減少は必発であり、この時期に合併するグラム陰性桿菌による感染症の治療が白血病寛解導入率の上昇のかぎとなっている。この治療には、CBPC、SBPC、セファロスポリン系のいずれか (あるいは併用) とアミノ配糖体系の組み合わせが最も有効な方法と考えられる。KW-1062は大量に、経静脈的 (白血病では出血傾向のため筋注では投与し難い) に投与しうるアミノ配糖体系抗生物質として期待される。

IV. ま と め

新しいアミノ配糖体系抗生物質KW-1062を単純な尿路感染症1例、SLEに合併した尿路感染症2例、再生不良性貧血に合併した尿路感染症1例、白血病に合併した発熱3例、計7例に投与し4例に有効であった。3例では1日240 mgの大量が投与されたが腎障害は認めなかった。難治性のグラム陰性桿菌感染症に対し、KW-1062は大量かつ長期間使用しうる抗生物質として注目される。

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(10): 793-800, 1974
- 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) 川戸正文: 急性白血病の感染症の実態とその特殊

- 性。臨床血液 15(4) : 359~366, 1974
- 4) 松本 昇, 鈴木一也, 西秀樹, 鈴木芳太郎, 柴田清人 : 成人急性白血病難治症例の検討。臨床血液 13(4) : 569~574, 1972
- 5) 大野竜三, 植谷忠昭, 今井邦之, 鯉江捷夫, 神谷

忠, 西脇洋, 石黒順造, 江崎幸治, 上田龍三, 吉川治哉, 永田敏一郎, 山田一正 : 急性白血病患者の重症感染症に対する抗生物質大量併用療法。臨床血液 12 : 1141~1145, 1973

CLINICAL STUDIES ON KW-1062, A NEW ANTIBIOTIC

NOBORU MATSUMOTO, HISAICHI FUJII, YUKIO HIROSHIGE,

KENJI SHINOHARA and SHIRO MIWA

The Third Department of Internal Medicine,

Yamaguchi University, School of Medicine

KW-1062, a new aminoglycoside antibiotic was administered to 4 cases with urinary tract infection and the good results were obtained in all cases. In three cases with acute leukemia associated with suspected sepsis (the causative organisms were unknown), the effectiveness of KW-1062 was doubtful in one case, and failure in other two cases.

No significant side effects were noted throughout all cases. A dose of 240 mg of KW-1062 was administered intravenously for 51 days in one case without showing any renal impairment.