

## KW-1062 に関する基礎的並びに臨床的研究

浜田和裕・志摩 清・徳永勝正

福田安嗣・徳臣晴比古

熊本大学医学部第一内科

KW-1062 は、新しく開発されたアミノグリコシッド系抗生物質であり、グラム陽性および陰性菌に有効な広範囲抗生物質である<sup>1,2)</sup>。この KW-1062 について、臨床分離株の *St. aureus*, *E. coli*, *Proteus* sp., *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa* ならびに *Serratia* に対する試験

管内抗菌力を検討すると共に、KW-1062、投与後の人血清中濃度の推移についても測定した。さらに呼吸器感染症患者に使用して、臨床効果および副作用について検討したので報告する。

Table 1 Comparison of susceptibility of clinically isolated bacteria to KW-1062, GM, DKB and KM

Organism	Antibiotics	No. of strains tested	Number of strains inhibited (MIC $\mu\text{g/ml}$ )									
			$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>St. aureus</i>	KW-1062	52	7	27	16	1			1			
	GM	52	33	18				1				
	DKB	52	8	35	7	1				1		
	KM	52		7	19	4	3	1		1	5	12
<i>E. coli</i>	KW-1062	52	1	3	26	5	9	5	1	1	1	
	GM	48		7	26	3	6		2	1	1	2
	DKB	48		1	14	14	10	1	2	3		3
	KM	46			6	13		11	2		4	10
<i>Proteus</i> sp.	KW-1062	34		2	9	6	14	2			1	
	GM	34	1	5	9	6	8		3	1	1	
	DKB	34		2	8	7	11		1	3	2	
	KM	33		1	2	3	14	8			2	3
<i>Kl. pneumoniae</i>	KW-1062	51		13	25	2	2	4	2		1	2
	GM	51	2	14	20	3	4	1	2		3	2
	DKB	51		5	21	9	3	3	2	3	2	3
	KM	48		2	7	13	8				2	16
<i>Ps. aeruginosa</i>	KW-1062	51	1	1	3		12	8	2	4		20
	GM	47	4	2	1	4	8	10	3	3	4	8
	DKB	47	2	1	4	4	10	3	6	3	2	12
	KM	47			1	1				4	17	24
<i>Serratia</i>	KW-1062	90	1	14	31	11	11	2	1	3	10	6
	GM	90		12	34	8	10	2		4	11	9
	DKB	90		1	1	1	13	12	33	5	7	17
	KM	90		1	9	12	32	1	1		2	32

	KW-1062	GM	DKB	KM
<i>St. aureus</i> 209 P :	0.78	0.39	0.39	0.78
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2 :	1.56	1.56	3.12	3.12
<i>Kl. pneumoniae</i> :	1.56	1.56	1.56	3.12
<i>Ps. aeruginosa</i> No. 24 :	1.56	0.78	1.56	$\geq 100$

Fig.1 Comparative susceptibility of 52 *St. aureus* strains to KW-1062, GM, DKB and KM

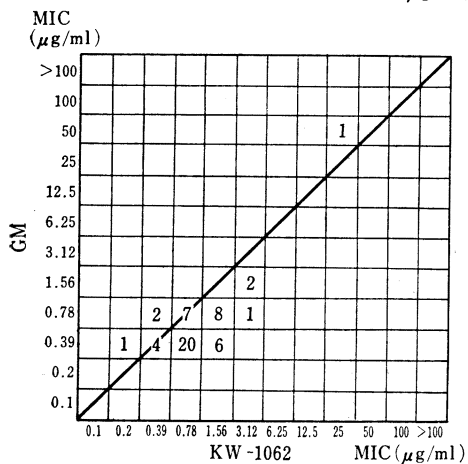
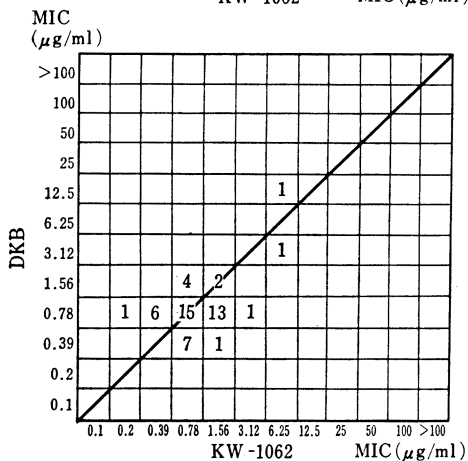
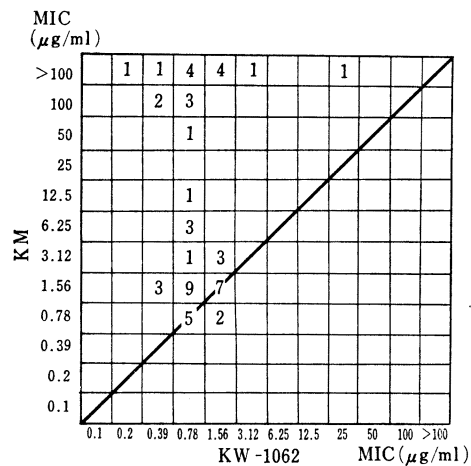


Fig.2 Comparative susceptibility of 47 *E. coli* strains to KW-1062, GM, DKB and KM

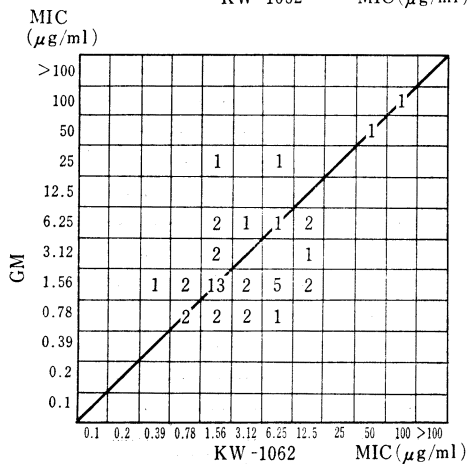
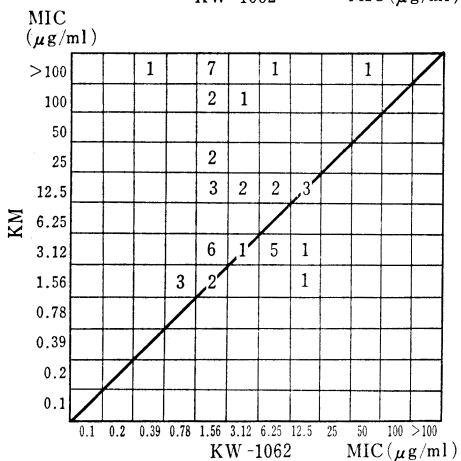
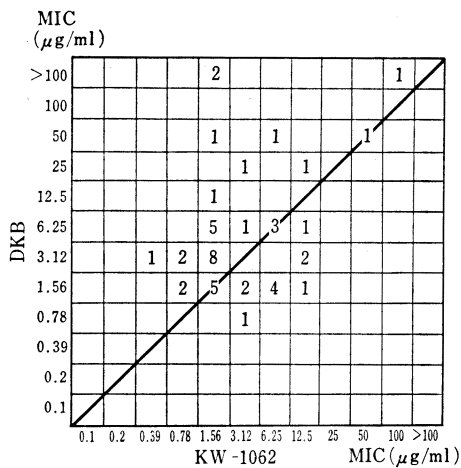


Fig. 3 Comparative susceptibility of 33 *Proteus* sp. strains to KW-1062, GM, DKB and KM

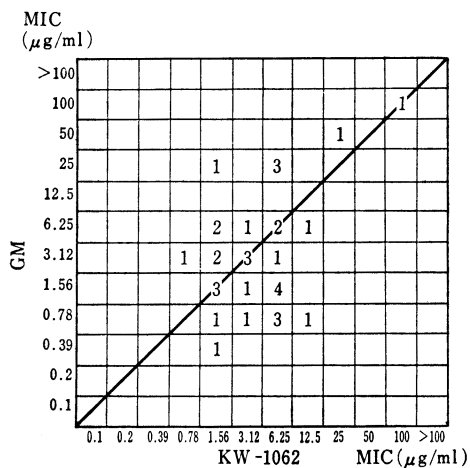
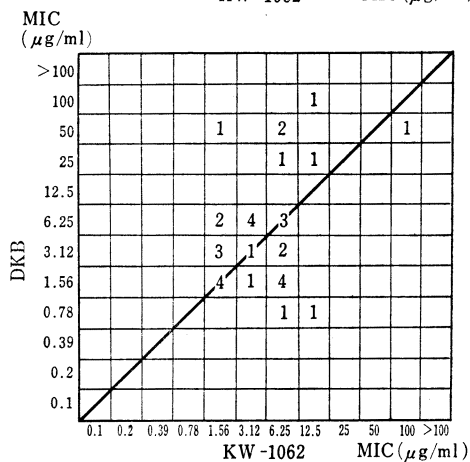
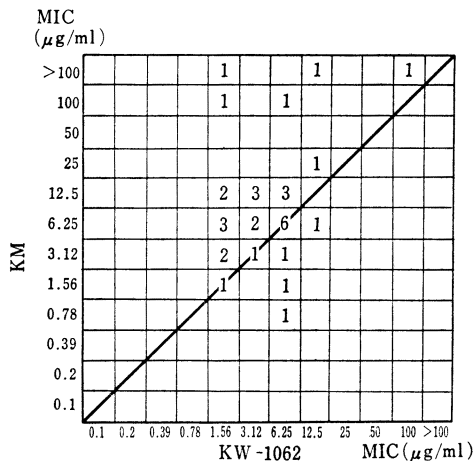
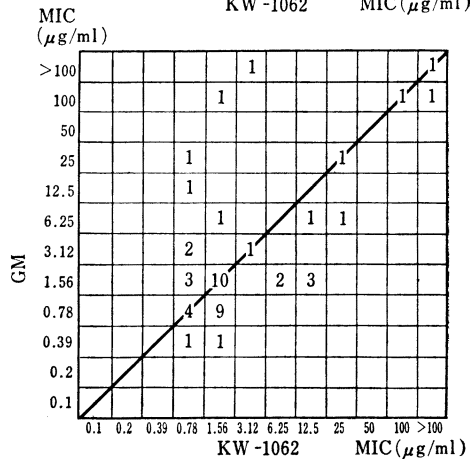
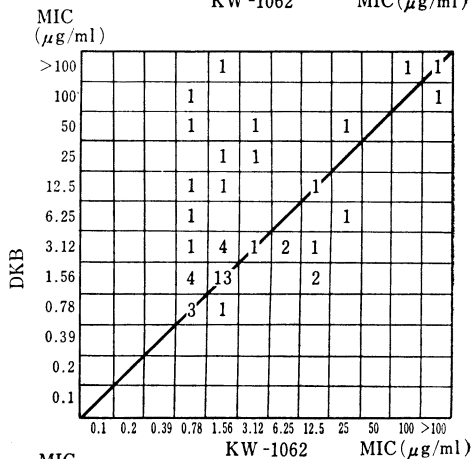
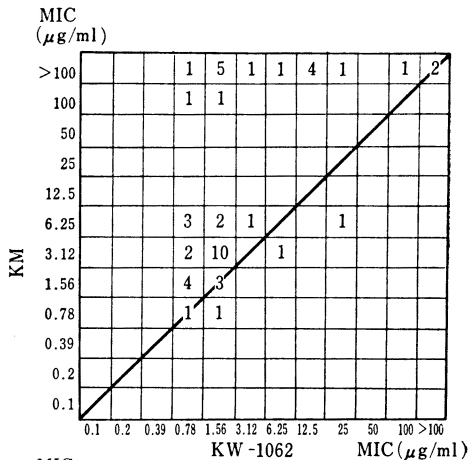


Fig. 4 Comparative susceptibility of 47 *Kl. pneumoniae* strains to KW-1062 GM, DKB and KM





## I. 抗 菌 力

使用菌株は患者分離株の *St. aureus* 52 株, *E. coli* 52 株, *Proteus* sp. 34 株, *Kl. pneumoniae* 51 株, *Ps. aeruginosa* 51 株, *Serratia* 90 株および、標準菌株として *St. aureus* 209-P 株, *E. coli* NIHJ JC-2 株, *Kl. pneumoniae* 株, *Ps. aeruginosa* No. 24 株について試験管内抗菌力を、日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に従い、寒天平板希釈法によって、感受性測定を行なった。同時に Gentamicin (GM), 3', 4'-Dideoxykanamycin B (DKB) および Kanamycin (KM) に対する感受性を測定し、KW-1062 との比較を行なった。各臨床分離菌の各薬剤に対する感受性分布は、Table 1 に示すとおりである。

i) *St. aureus* 52 株

KW-1062 では 51 株 (98%) が、3.12  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示し、Peak は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。GM では 51 株 (98%) が 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示し、Peak は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  であった。DKB では 50 株 (96%) が 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示し、Peak は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。KM では 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に Peak を認めるが、100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株を 17 株 (32.7%) 認め、前 3 者に比し明らかに劣った。KW-1062 と各薬剤との同一菌株に対する感受性相関は、Fig. 1 に示したが、GM よりはずがに劣るが DKB とは同程度、KM よりはずぐれた抗菌力を認めた。

ii) *E. coli* 52 株

KW-1062 では 44 株 (84.6%) が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示し、Peak は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。GM (48 株) では 42 株 (87.5%) が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示し、Peak は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。DKB (48 株) では、40 株 (83.3%) が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示し、Peak は 1.56~3.12  $\mu\text{g/ml}$  であった。KM (46 株) では 32 株 (69.6%) が 25  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示したが、100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株が 10 株 (21.7%) 存在した。感受性相関については、GM と同程度、DKB よりはややすぐれ、KM よりはずぐれた抗菌力を認めた (Fig. 2)。

iii) *Proteus* sp. 34 株

KW-1062 では 33 株 (97%) が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示し、1.56  $\mu\text{g/ml}$  と 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に Peak を認めた。GM では 29 株 (85.3%) が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示し、Peak は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  と 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。DKB では 28 株 (82.4%) が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示し、Peak は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。KM (33 株) では、28 株 (84.8%) が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示し、Peak は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。感受性相関については、GM と同程度、DKB よりはややすぐれ、

KM よりはずぐれた抗菌力を示した (Fig. 3)。

iv) *Kl. pneumoniae* 51 株

KW-1062 では 42 株 (82.4%)、GM では 43 株 (84.3%) が、6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示し、Peak は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。DKB では 41 株 (80.4%) が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示し、Peak は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。KM では 3.12  $\mu\text{g/ml}$  と 100  $\mu\text{g/ml}$  以上に Peak を認めた。感受性相関については、GM と同程度、DKB および KM よりはずぐれた抗菌力を示した (Fig. 4)。

v) *Ps. aeruginosa* 51 株

KW-1062 では 17 株 (33%)、GM (47 株) では 19 株 (40.4%) が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示し、Peak はいずれも 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  と 100  $\mu\text{g/ml}$  以上に認められた。DKB (47 株) では 24 株 (51%) が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示し、Peak は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  と 100  $\mu\text{g/ml}$  以上に認められた。*Ps. aeruginosa* は KM に対して高濃度耐性を示した。各薬剤に対して 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株、KW-1062 20 株 (40%)、GM 8 株 (17%)、DKB 12 株 (25.5%)、KM 24 株 (51%) 存在した。感受性相関では、GM、DKB に比し、若干劣る結果が得られた (Fig. 5)。

vi) *Serratia* 90 株

KW-1062 68 株 (75.6%)、GM 64 株 (71%) が、6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示し、Peak はいずれも 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に認めた。DKB では 28 株 (31%) が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示し、Peak は 25  $\mu\text{g/ml}$  に認めた。KM では 56 株 (62%) が 25  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示し、Peak は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に認めた。100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株は、KW-1062 6 株 (6.7%)、GM 9 株 (10%)、DKB 17 株 (18.9%)、KM 32 株 (35.6%) 存在した。感受性相関では、KW は GM と同程度、DKB および KM よりはずぐれた抗菌力を示した (Fig. 6)。

各種標準株に対する抗菌力は Table 1 に示したが、*St. aureus* 209-P 株に対して、KW-1062 0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、GM および DKB が 0.39  $\mu\text{g/ml}$ 、KM 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であり、*E. coli* NIHJ JC-2 株に対して KW-1062 および GM が 1.56  $\mu\text{g/ml}$ 、DKB および KM が 3.12  $\mu\text{g/ml}$  であった。*Kl. pneumoniae* 株に対して、KW-1062、GM および DKB とともに 1.56  $\mu\text{g/ml}$ 、KM 3.12  $\mu\text{g/ml}$  であり、*Ps. aeruginosa* No. 24 株に対して、KW-1062 および DKB が 1.56  $\mu\text{g/ml}$ 、GM 0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、KM 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であった。

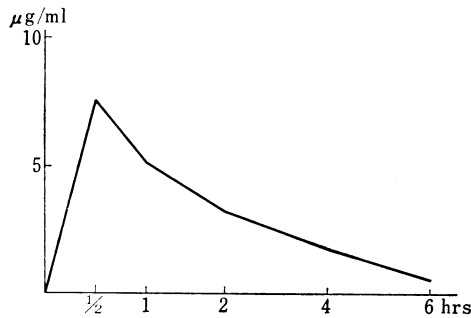
## II. 血清中濃度

KW-1062 40 mg を 4 名に筋注し、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間の 5 回にわたり経時的に血清中濃度を測定した。測定は、指示菌に *Bacillus subtilis* PCI

Table 2 Serum levels of KW-1062 (40 mg i. m.)

Patients	Body weight (kg)	1/2 hr ( $\mu\text{g/ml}$ )	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr
1	44	9.0	5.0	3.8	1.4	0.9
2	46	7.2	4.5	3.0	1.3	0.4
3	34.5	4.5	3.8	2.5	1.7	0.6
4	58.5	9.0	6.6		2.5	0.9
Mean	45.8	7.4	5.0	3.1	1.7	0.7

Fig. 7 Serum levels of KW-1062



219 株を使用し、薄層平板カップ法で行なった。標準曲線は pH 7.2 のリン酸緩衝液を用いて作成した。成績は、Table 2 および Fig. 7 に示すとおり、筋注後 30 分に Peak を認め、4.5~9.0  $\mu\text{g/ml}$ 、平均 7.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。以後は経時的に漸減したが、6 時間後でも平均 0.7  $\mu\text{g/ml}$  の血清中濃度が認められた。

### III. 臨床成績

対象は、当科に入院の呼吸器疾患患者で Table 3 に示すとおり、肺化膿症 1 例、胸膜炎 1 例、気管支肺炎 1 例、

閉塞性肺炎 2 例、慢性肺炎 1 例の計 6 例で、いずれも何等かの合併症を有している。投与量は、1 回 40 mg 筋注を 1 日 2~3 回、投与日数は 7~34 日間である。起炎菌については、症例 1 の *Ps. aeruginosa* および症例 2 の *Kl. pneumoniae* は推定できたが、他は不明であった。効果判定は菌、発熱、白血球数、血沈、胸部 X 線像の推移および咳嗽、喀痰量等の自覚症状の改善を目安に、主治医の判断に従って行なった。結果は、著効 1 例、有効 2 例、無効 3 例であった。症例 1 は、20 年来の慢性気管支炎に *Ps. aeruginosa* による肺化膿症を併発したものであるが、本例の使用によりレ線像上空洞の消失、喀痰減少など自覚的に改善を認め、有効と判定した。症例 2 は合併症として慢性肝炎が存在し、胸膜炎を併発して入院してきたが、KW-1062 1 回 40 mg 1 日 3 回筋注し、2 日目より下熱傾向を認め、自覚的に咳嗽、喀痰の減少、消失、他覚的に検査所見の改善およびレ線像上陰影の縮小を認め、著効と判定した。症例 3 も、レ線像上改善を認め有効と判定した。症例 4 および 5 は、肺癌に併発した閉塞性肺炎であり、おのおの 7 日間と 13 日間投与を行なったが、下熱傾向はなく無効と判定した。症例 6 は、昭和 47 年肺癌のために右上葉切除術を受け、以後当科外来にて経過観察中であつたが、昭 51 年 1 月より右上葉に異常影出現し、精査を行なった結果、慢性肺炎と診断して、本剤を使用した。自覚的にほとんど訴えなく、おそらく慢性肺炎と思われ、本来、適応外疾患であったと考える。副作用については Table 3 に示すように、症例 1 に注射側上肢の振戦、症例 2 に難聴と耳鳴を認めたが、投与終了後はしだいに回復した。その他腎障害、肝障害、血液像の異常等特に認められなかった (Table 4)。

Table 3 Effectiveness of KW-1062 in the treatment of respiratory tract infection

No.	Age	Sex	Weight	Clinical diagnosis	Complication	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (mg)	Isolated organism	Clinical effect	Side effect
1	37	♀	44	Lung abscess	Chr. bronchitis	40×2 40×3	25	2,400	<i>Ps. aeruginosa</i>	Good	Tremor
2	55	♂	58.5	Pleuro-pneumonia	Chr. hepatitis	40×3	15	1,800	<i>Kl. pneumoniae</i>	Excellent	Tinnitus, hearing impaired
3	39	♀	39	Broncho-pneumonia	SJOGREN'S syndrome	40×2	16	1,288		Good	—
4	74	♀	46	Obstructive pneumonia	Lung cancer	40×2	7	560	<i>Enterobacter</i>	None	—
5	77	♂	34.5	Obstructive pneumonia	Lung cancer	40×2	13	1,040	<i>Acinetobacter</i>	None	—
6	67	♂	44	Chr. pneumonia	Post lobectomy	40×2	34	2,720		None	—

Table 4 Laboratory examinations of patients treated with KW-1062

Case No.	1		2		3		4		5		6	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
WBC (/mm <sup>3</sup> )	10,000	5,200	17,700	5,900	3,000	4,400	9,900	9,300	19,900	25,200	6,100	54,00
RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	399	392	356	404	353	395	293	273	302	290	425	410
Hb (g/dl)	11.8	11.5	12.6	13.6	10.1	11.5	8.9	8.7	9.8	9.6	13.2	12.8
Ht (%)	35.5	34.5	36.9	40.1	29.4	32.8	25	24	27	25	38.8	37
S-GOT (u)	34	26	102	43	26	32	22	23	40	24	42	37
S-GPT (u)	26	16	135	98	23	30	20	18	36	23	46	41
LDH (mU/ml)	187	143	249	177	195	201	204	126	130	160	126	146
Al-P-ase (mU/ml)	83	67	342	147	65	71	73	68	100	142	72	67
BUN (mg/dl)	10	11	13	16	8	11	6	8	11	11	14	17
T-protein (mg/dl)	7.0	6.6	6.7	7.3	8.1	7.8	6.1	6.4	5.4	6.1	7.5	7.7

## IV. 考 按

呼吸器疾患を担当する者にとって、慢性気道感染症において多く出現するグラム陰性桿菌<sup>4)</sup>とくに *Pseudomonas aeruginosa* に対する治療はいつも悩まされている現状である。さらに最近増加傾向が報告されている *Serratia* に対しても有効な薬剤の開発が期待されている。今回われわれはグラム陰性桿菌にも有効とされている新アミノグリコシッド系抗生剤、KW-1062について、基礎的ならびに臨床的検討を行なう機会を得た。抗菌力については、グラム陽性球菌、*St. aureus* に対して KW-1062, GM, DKB 間にほとんど差はなく、KM のみがやや劣っていた。グラム陰性桿菌、すなわち *E. coli*, *Proteus* sp., *Kl. pneumoniae* については、KW-1062 と GM 間に差はなく、いずれも DKB, KM よりすぐれた抗菌力が見られた。最も問題となる *Ps. aeruginosa* および今後グラム陰性桿菌感染症で重要な位置を占めていくであろうと思われる *Serratia* に対して抗菌力を単なる感受性相関のみならず、各薬剤の常用とその体内での血中濃度に比較してみると KW-1062 では 40 mg 投与で、平均 7.4  $\mu$ g/ml, GM では 40 mg 投与で 5.0  $\mu$ g/ml, DKB では 100 mg 投与で 15  $\mu$ g/ml, KM では 1g 投与で 50~60  $\mu$ g/ml となる。ゆえにこれらの血中濃度で各薬剤の抗菌力を見てみると、KW-1062 は 6.25  $\mu$ g/ml の濃度で、*Ps. aeruginosa* に対し 17 株 (33%), *Serratia* に対し 68 株 (75.6%) の発育を阻止し、GM は 3.12  $\mu$ g/ml の濃度で、*Ps. aeruginosa* に対し 11 株 (23.4%), *Serratia* に対し 54 株 (60.0%) をおさえた。DKB は 12.5  $\mu$ g/ml の濃度で、*Ps. aeruginosa* に対し 24 株 (51%), *Serratia* に対し 28 株 (31%) となり、KM では 50  $\mu$ g/ml の濃度で、*Ps. aeruginosa* に対し 6 株 (12.8%), *Serratia* に対し 56 株 (62%) となる。以上を比較検討してみると、試験管内抗菌力の面からは *Ps. aeruginosa*

に対しては、DKB (51%), KW-1062 (33%), GM (23.4%), KM (12.8%) の順となり、*Serratia* に対しては KW-1062 (75.6%), KM (62%), GM (60%), DKB (31%) の順となった。臨床成績については当科で扱った症例がすべて基礎疾患を有し、複雑な呼吸器感染症であったため、有効例が少なかったが、起炎菌の明らかな 2 例の GNB 感染症 (*Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae*) に対しては臨床的、細菌学的に効果を認めた。ただ、症例 6 の慢性肺炎の 1 例は、適応外疾患であったと考えられ、本剤は呼吸器系において、GNB とくに *Ps. aeruginosa* および *Serratia* 感染症に対し、今後有効な薬剤として使用し得ると考えられた。

## V. 結 語

1) 抗菌力については、本剤の 6.25  $\mu$ g/ml 以下の濃度で、*St. aureus* 51 株 (98%), *E. coli* 44 株 (84.6%), *Proteus* sp. 31 株 (91.2%), *Kl. pneumoniae* 42 株 (82.4%), *Ps. aeruginosa* 17 株 (33%), *Serratia* 68 株 (75.6%) の発育を阻止した。GM, DKB および KM との抗菌力の比較は GM  $\geq$  KW-1062  $\geq$  DKB > KM の順であった。

2) 血清中濃度は、40 mg 筋注では 30 分で Peak を示し、平均 7.4  $\mu$ g/ml, 6 時間後でも平均 0.7  $\mu$ g/ml を示した。

3) 呼吸器感染症 6 例に KW-1062 を使用し、著効 1 例、有効 2 例、無効 3 例であった。副作用は、1 例に注射側上肢の振戦、1 例に耳鳴、難聴が認められた。

## 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) 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: 29~34, 1975

3) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂案。 *Chemotherapy* 22: 1126, 1974

4) 志摩 清, 徳永勝正, 福田安嗣, 徳臣晴比古: 慢性気管支炎の臨床—特に抗生剤投与の喀痰細菌叢に与える影響。 *日本胸部臨床* 35: 910~916, 1976

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON KW-1062

KAZUHIRO HAMADA, KIYOSHI SHIMA, KATSUMASA TOKUNAGA,  
YASUTSUGU FUKUDA and HARUHIKO TOKUOMI

First Department of Internal Medicine, Kumamoto University, School of Medicine

1. KW-1062, a new aminoglycoside antibiotic, was compared with gentamicin (GM), dibekacin (DKB) and kanamycin (KM). KW-1062 inhibited 98% of *St. aureus* (51 strains), 84.6% of *E. coli* (44 strains), 91.2% of *Proteus* sp. (31 strains), 82.4% of *Kl. pneumoniae* (42 strains), 33% of *Ps. aeruginosa* (17 strains) and 75.6% of *Serratia* (68 strains) at a concentration of 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . As a whole, the antimicrobial activity of KW-1062 was much stronger than that of KM and intermediate between those of GM and DKB.

2. Concentration of KW-1062 in serum was determined in four patients after intramuscular administration of 40 mg KW-1062. The peak serum level achieved at 30 minutes after drug administration was 7.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . The average level at 6 hours was 0.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

3. KW-1062 was administered to six patients with pulmonary infections. Three patients responded in a satisfactory fashion to KW-1062. Three patients failed to respond satisfactorily to KW-1062. Untoward effects were seen in two patients. One patient developed a tremor of the upper limb at injection site. The other complained of tinnitus and hearing impaired. Both patients returned to normal after discontinuance of therapy.