

KW-1062 の基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・今岡 誠・宇塚良夫

渡辺貴和雄・岩崎温子

長崎大学熱帯医学研究所内科

Gentamicin に化学構造が酷似し (C_{1a} の 6'-N にメチル基を導入), しかも GM より毒性が低く, 第Ⅷ脳神経および腎に対する影響も弱いとされる新 Aminoglycoside 系抗生物質が協和醸酵工業 (株) 東京研究所により開発された。そこで GM, CBPC 等と対比し, 基礎的検討を行なうと共に尿路感染症数例に対する臨床的検討を行ない, Aminoglycoside 系薬物内での化学療法剤としての位置づけを行なうことを目的として検討し, 有意の成績を得たので報告する。

I. 基礎的検討

A. 実験方法

1. 薬剤感受性試験

呼吸器感染症からの起炎菌と推定された臨床分離株51株 (*E. coli* 5株, *Kleb. pneumoniae* 8株, *Kleb. ozaenae* 1株, *Serratia marcescens* 3株, *Ps. aeruginosa* 34株) および標準株2株 (*E. coli* NIHJ, *Ps. aeruginosa* NCTC-10490 各1株) に対する KW-1062 の抗菌力を化学療法学会標準法に従って測定した。

2. 臓器内濃度

体重約 100g の Rat に, KW-1062 を 5mg/kg になるように大腿部に筋注し, 1群3匹の Rat を経時的に (30分, 1, 2, 4, 6時間後) エーテル麻酔の下で腋窩動脈より採血しつつ放血屠殺し, 各臓器 (肺, 肝, 腎) を2倍量の P.B.S. と共に Waring blender にて homogenate し, *B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とし, Trypticase Soy Agar を用い薄層 Cup 法にて各濃度を測定した。

B. 実験成績

1. 薬剤感受性

Tables 1, 2 に示すように, *E. coli* に対する MIC は GM にほぼ等しく 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で, CBPC, SBPC, T-1220 よりはるかに優れた。*Kleb. pneumoniae* 8株に対しても GM と同様の感受性を有し, MIC 値 0.78~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 50 $\mu\text{g/ml}$ と高い MIC 値を有した1株に関しては GM に対しても 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と高かった。*Kleb. ozaenae* は1株のみであったが, *Kleb. pneumoniae* とほぼ同様の傾向で, GM と共に優れた抗菌力を示した。*Serratia marcescens* 3株に対し

ては MIC 値は 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, GM にほぼ等しく, CBPC, SBPC, T-1220 の 2~4 倍の抗菌力を示した。標準株に対する MIC 値で見ると, *E. coli* に対しては, KW-1062 は, GM, T-1220 にほぼ等しく, CBPC の 4 倍, SBPC の 8 倍の抗菌力を有し, *Ps. aeruginosa* に対する MIC 値で見ると, KW-1062 は

Table 1 MICs against respiratory pathogenic gram negative rods

	($\mu\text{g/ml}$)				
	CBPC	SBPC	T-1220	GM	KW-1062
<i>E. coli</i>					
1	>100	>100	50	1.56	1.56
2	>100	>100	50	1.56	1.56
3	>100	>100	50	1.56	1.56
4	>100	>100	>100	1.56	1.56
5	>100	>100	>100	3.13	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>					
1	50	50	3.13	1.56	1.56
2	50	100	3.13	1.56	1.56
3	>100	100	6.25	1.56	1.56
4	>100	>100	3.13	1.56	3.13
5	>100	>100	3.13	3.13	0.78
6	50	100	6.25	1.56	0.78
7	>100	>100	100	1.56	3.13
8	>100	>100	>100	12.5	50
<i>Klebsiella ozaenae</i>					
1	100	100	0.78	0.2	0.39
<i>Serratia marcescens</i>					
1	6.25	12.5	1.56	1.56	1.56
2	6.25	25	3.13	1.56	0.78
3	>100	>100	6.25	1.56	1.56
<i>E. coli</i> NIHJ					
	6.25	12.5	1.56	0.78	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-10490					
	0.78	1.56	1.56	3.13	1.56

Table 2 MICs against respiratory pathogenic *Pseudomonas aeruginosa* 34 strains ($\mu\text{g/ml}$)

No.	CBPC	SBPC	T-1220	GM	KW-1062
1	25	12.5	1.56	1.56	1.56
2	25	25	3.13	1.56	1.56
3	25	6.25	1.56	1.56	3.13
4	50	50	1.56	1.56	1.56
5	50	50	3.13	1.56	1.56
6	50	25	3.13	1.56	1.56
7	50	25	3.13	1.56	1.56
8	50	25	3.13	3.13	1.56
9	50	>100	100	1.56	1.56
10	50	25	6.25	3.13	3.13
11	100	25	1.56	1.56	3.13
12	50	100	3.13	1.56	3.13
13	50	25	3.13	1.56	3.13
14	50	25	3.13	1.56	3.13
15	50	25	6.25	1.56	3.13
16	100	100	12.5	25	6.25
17	50	50	3.13	3.13	3.13
18	100	25	6.25	3.13	3.13
19	100	25	3.13	3.13	6.25
20	100	100	12.5	1.56	1.56
21	100	100	100	1.56	3.13
22	>100	>100	25	100	>100
23	50	50	50	3.13	1.56
24	100	25	50	1.56	1.56
25	>100	100	100	1.56	3.13
26	100	100	100	3.13	6.25
27	>100	100	100	3.13	3.13
28	100	100	100	3.13	3.13
29	>100	100	100	1.56	3.13
30	>100	100	100	3.13	3.13
31	>100	100	>100	3.13	3.13
32	>100	100	100	3.13	3.13
33	>100	100	>100	3.13	3.13
34	>100	100	>100	3.13	3.13

SBPC, T-1220, CBPC, GM にはほぼ等しい抗菌力を示した。臨床分離の *Ps. aeruginosa* 34 株に対する MIC は Table 2, Fig.1 に示すように、KW-1062 は 1 株の耐性株を除き 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、Table 2 で明らかなように GM とほぼ等しい感受性を有し、CBPC, SBPC よりはるかに優れた。

2. 臓器内濃度

Fig. 2 に示すように、血中濃度は筋注後 30 分で peak に達し、11.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、half time は比較的短かく約 20 分で、2 時間後の血中濃度は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ と急速

Fig. 1 Cumulative per cent of MICs against *Pseudomonas aeruginosa* 34 strains

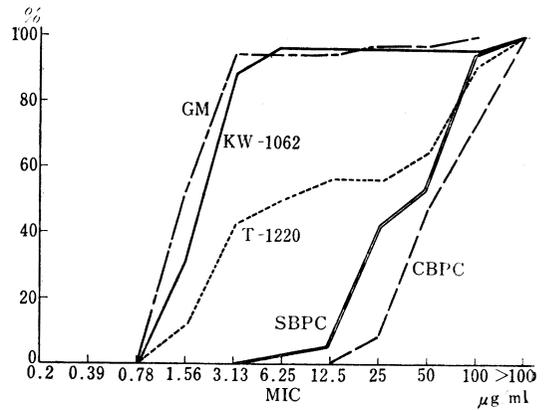
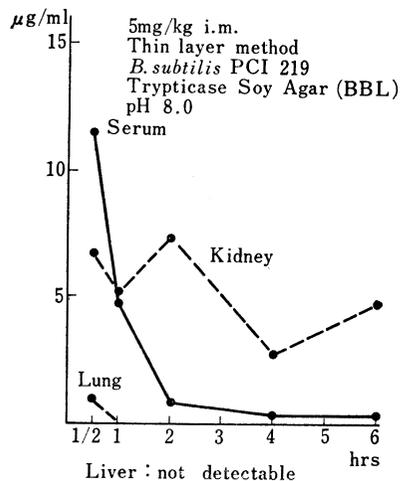


Fig. 2 Tissue concentrations of KW-1062 in rats ($n=3$).



な低下を示した。腎への移行は高く、peak を 30 分~2 時間後に有し、7.3 $\mu\text{g/ml}$ と、血中 peak 値のほぼ 60% で、6 時間後でも 4.7 $\mu\text{g/ml}$ の高値を示した。肺への移行は低く、peak 値は 30 分後の 1.0 $\mu\text{g/ml}$ で 1 時間後には測定不能の濃度に低下した。肝への移行は、われわれの測定では認め得なかった。

II. 臨床的検討

尿路感染症 5 例 (急性膀胱炎 4 例, 慢性膀胱炎 1 例) に KW-1062 40 mg を朝夕 2 回筋注を 5~10 日間行ない、治療効果を検討した。その成績を Table 3 に示す。効果判定は、熱経過、排尿痛、残尿感、頻尿等の自覚症状の改善および尿中細菌、白血球、赤沈、CRP 等の消長により判定し、著効(卍)、有効(卅)、やや有効(+), 無効

Table 3 Clinical trials with KW-1062

Case	Disease	Causative organism		Dose	Clinical effect	Side effect
		Before	After			
1 M. H. 72 y. ♀	Acute cystitis	<i>Pr. vulgaris</i> 10 ⁸ /ml	(-)	80 mg × 9 days	++	(-)
2 M. K. 53 y. ♂	Acute cystitis	<i>E. cloacae</i> 10 ⁷ /ml	(-)	80 mg × 7 days	++	(-)
3 F. H. 64 y. ♀	Acute cystitis	<i>E. cloacae</i> 10 ⁵ /ml	(-)	80 mg × 9 days	+++	(-)
4 I. T. 75 y. ♀	Chr. cystitis	GPB 10 ⁵ /ml	GPB 10 ⁵ /ml	80 mg × 10 days	-	(-)
5 Y. T. 63 y. ♀	Acute cystitis	<i>Pr. mirabilis</i> 10 ⁵ /ml	(-)	80 mg × 5 days	+++	(-)

Table 4 Laboratory findings of KW-1062

Case	Blood						Urinalysis						Treatment		Blood chemistry					
	RBC × 10 ⁴		Hb g/dl		WBC		Protein		R		W		BUN mg/dl		GOT		GPT		ALP	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1 M. H. 72 y. ♀	441	495	13.8	15.2	12,800	13,000	+	-	+	-	++	+	30	36	31	32	32	34	5.6	5.1
2 M. K. 53 y. ♂	366	326	11.1	10.2	11,900	8,700	+	-	++	-	++	-	12	9	32	29	29	23	19.3	22.6
3 F. H. 64 y. ♀	263	252	8.0	8.7	9,700	5,800	+	-	+	-	++	-	37	25	44	25	17	12	8.5	8.4
4 I. T. 75 y. ♀	304	335	9.2	9.6	4,300	6,100	±	-	+	-	++	-	10	11	34	40	17	20	5.5	6.0
5 Y. T. 63 y. ♀	345	330	9.6	10.1	6,500	5,800	-	-	-	-	+	-	18	15	30	24	24	25	13.0	12.4

B: Before, A: After

(一)と分類した。

症例1は重篤な肺線維症を基礎疾患に有する終日病臥のままの老人で、これまでも数回尿路感染症を繰返しているが、昭和51年6月下旬排尿痛、残尿感を訴え始め、6月28日尿培養で *Proteus vulgaris* 2 × 10⁸/ml 検出し、29日より KW-1062 40 mg を朝夕2回筋注開始し、7月3日より排尿痛消失、7月5日より排尿回数も9回より4回に減少し、7月6日の尿培養にて菌も陰性化した。

症例2は肺癌および骨転移を基礎疾患とし、膀胱直腸障害を有し留置カテーテルを施行していた症例であるが、自覚症状は何ら認めぬも、昭和51年7月2日の検尿で白血球多数認め同日の尿培養で *E. cloacae* 2 × 10⁷/ml 検出、KW-1062 を3日より40 mg 朝夕2回筋注開始し、7月5日の検尿にて白血球も各視野0~1に減少し、8日の尿培養にて菌陰性化を確認した。

症例4に関しては、右半身麻痺を有し、膀胱直腸障害も認める症例で、これまでも尿路感染症を頻回に反復し、種々の抗生剤の投与を受けてきており、菌交代も数回来たしているが、昭和51年12月7日の尿培養で GPB 10⁵/ml 検出、本剤に対する感受性は確認できなかったが、GM には有することを確認後本剤 40 mg 朝夕2回の筋注を10日間続けるも、尿中細菌は不変であった。

なお本剤の症例1および2の分離菌に対する MIC は、

いずれも 0.78 μg/ml であった。副作用については Table 3 に示したように、全例に認めなかった。血液像、肝機能、腎機能検査でも、本剤投与前後で異常は認めなかった (Table 4)。

III. 考 察

Gentamicin が 1963 年、WEINSTEIN et al^{1,2)} により開発され、そのグラム陰性桿菌、特に緑膿菌、変形菌に対する抗菌力が従来の薬剤より優れていることはすでに BULGER et al³⁾、KLEIN et al⁴⁾ により報告されているとおりでである。GM の基礎的および臨床的検討は筆者たちも既に行なっているが⁵⁾、近年 GM に対する緑膿菌、変形菌の耐性化が尿路感染症でみられ、これらの菌に対し優れた抗菌力を有する新 Aminoglycoside 系抗生物質の開発も待たれている。Gentamicin の C_{1a} の 6'-N にメチル基を導入した新 Aminoglycoside 系抗生物質 KW-1062 は、筆者たちの基礎的臨床的検討の結果では、結論的に述べるならば GM とほぼ同様の薬物であるということができよう。すなわち、抗菌力は大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌と同様であり、臓器内濃度分布も異なるものではない。

今日、呼吸器感染症に対し臨床的に用いていないので多くを述べ得ないが、構造式、臓器内濃度、感受性パターンから推定して、呼吸器感染症において、起炎菌が感受性を本剤に対し有しているときに、急性症 (急性肺

炎, 慢性呼吸器感染症の急性増悪期) には有効, 慢性感染症では余り効果を期待できないと考えられる。ただし最近とみに基礎的解明も著しい PC 系薬物との併用によってその効果が增加する^{6,7)}ことは筆者たちも実験上認めているが⁸⁾, 慢性呼吸器感染症の場で *in vitro* の効果がそのまま得られるかについては今後の課題であり, 慢性疾患の病巣への移行性の問題も含めて解明さるべき問題といえよう。

本剤が毒性の点で GM より優ることが真実であるとするれば, 投与量で GM を凌駕し, 臨床位上優位になろうが, 筆者たちにそれを証する資料もなく, かつ5例で多くを述べ得ない。従って尿路感染症においては1日量80 mg の投与で有効性を確保し得るが, 他の感染症における1日量等については, 臨床例を積重ねて正しい投与方法とその量を確立したいと考えている。

IV. 結 論

1. 臨床分離の緑膿菌 34 株に対する本剤の MIC は 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, GM とほぼ同様の抗菌力を有した。大腸菌, 肺炎桿菌, セラチアに対しても, GM とほぼ等しい MIC を示した。

2. Rat に本剤 5 mg/kg 筋注した場合の臓器内濃度は, peak 値で血清>腎>肺の順で肝には測定不能であった。

3. 尿路感染症5例(急性膀胱炎4例, 慢性膀胱炎1例)に対し本剤 40 mg を朝夕2回筋注した治療成績は著効2, 有効2, 無効1であった。

副作用は, 血液, 肝, 腎で認められず, 自覚的, 他覚的にも認めなかった。

文 献

- 1) WEINSTEIN M. J. ; G. M. LVEDEMANN, E. M. ODEN & G. H. WAGMAN : Gentamicin a new broad spectrum antibiotic complex. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* : 1~7, 1963
- 2) BLACK, J. ; B. CALOSNICK, D. WILLIAMS & M. J. WEINSTEIN : Pharmacology of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* : 138~147, 1963
- 3) BULGEN, R. J. ; S. SIDELL & W. M. M. KIRBY : Laboratory and clinical study of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic. *Ann. Int. Med.* 51 : 593~604, 1963
- 4) KLEIN J. O. ; T. C. EICKHEFF & M. FINLAND : Gentamicin : activity *in vitro* and observations in patients. *Am. J. Med. Sci.* : 528~544, 1964
- 5) 中村 隆, 松本慶蔵, 横山紘一 : Gentamicin の基礎的臨床的検討。 *Chemotherapy* 15 : 298~303, 1967
- 6) VINCENT, T. ANDRIOLE : Synergy of carbenicillin and gentamicin in experimental infection of *Pseudomonas*. *J. Infect. Dis.* 124 : S 46~55, 1971
- 7) VINCENT, T. ANDRIOLE : Antibiotic synergy in experimental infection with *Pseudomonas*. II. The effect of carbenicillin, cephalothin or cephanone combined with tobramycin or gentamicin. *J. Infet. Dis.* 129 : 124~133, 1974
- 8) 松本慶蔵, 他 : 未発表

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON KW-1062

KEIZO MATSUMOTO, MAKOTO IMAOKA, YOSHIO UZUKA,

KIWAO WATANABE and HARUKO IWASAKI

The Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine

Nagasaki University

Laboratory and clinical studies on KW-1062 were performed with following results :

1) MIC values of KW-1062 against 34 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* ranged from 1.56 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$, and were found to be similar to those of gentamicin. Antimicrobial activity of KW-1062 against *E. coli*, *Klebsiella* sp. and *Serratia marcescens* was also comparable with that of gentamicin.

2) After intramuscular administration to rats at a single dose of 5 mg/kg, tissue levels at the peak were the highest for serum, followed in descending order by kidney and lung. The antibiotic level was not measurable for liver.

3) KW-1062 was administered intramuscularly to 5 patients with urinary tract infections (4 cases with acute cystitis and 1 case with chronic cystitis) of the daily dose of 80 mg in two divided doses. The clinical response to KW-1062 was excellent in 2 cases, good in 2 cases and poor in 1 case.

4) No untoward effects were observed in any cases.