

小児科領域における KW-1062 の基礎的・臨床的検討

紺野昌俊・生方公子・高橋洋子

沢井 稔・藤井 良知

帝京大学医学部小児科学教室

KW-1062 (以下 KW と略記) は最近わが国で開発された緑膿菌や変形菌等のグラム陰性桿菌に効力を有するといわれている Gentamicin 類似の新抗生物質である^{1,2)}。本剤の基礎的検討結果と臨床成績について報告する。

I. 研究方法ならびに成績

1. 抗菌力

1) 実験方法

小児科領域より分離されたコアグラゼ陽性ブドウ球菌 25 株, 大腸菌 25 株, *Klebsiella* 24 株, *Proteus mirabilis* 25 株, *Proteus morgani* 24 株, 緑膿菌 25 株, *Serratia* 22 株について, KW に対する感受性を日本化学療法学会標準法³⁾により測定した。Gentamicin (GM) と Dibekacin (DKB) に対する感受性も同時に測定し, それぞれの薬剤間における抗菌力の比較および MIC 値の相関性をみた。

2) 実験成績

ブドウ球菌についての測定結果を Fig. 1 に示す。原

液接種での MIC の分布のピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にあり, 全株が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 値を示し, GM と

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

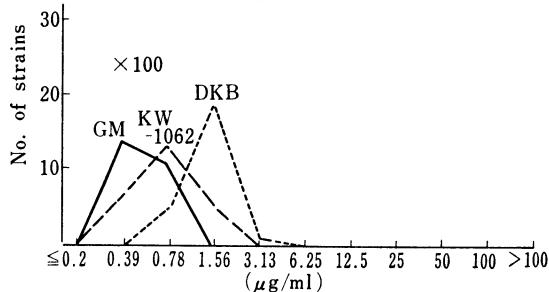
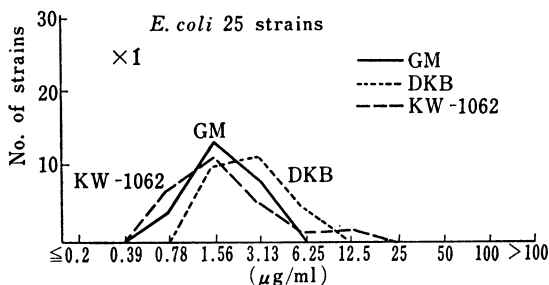


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

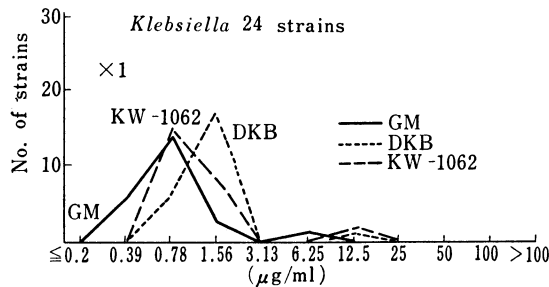
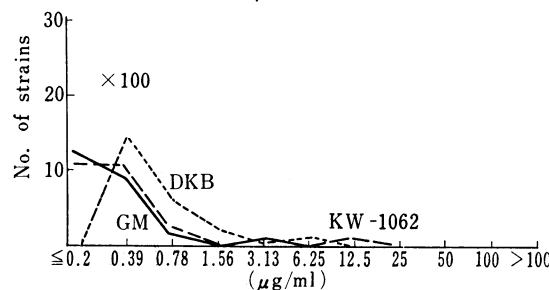
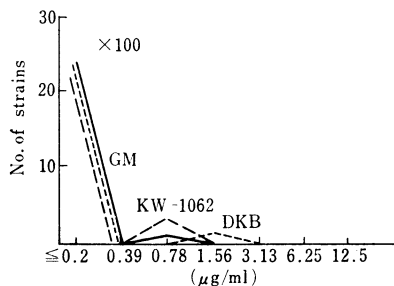
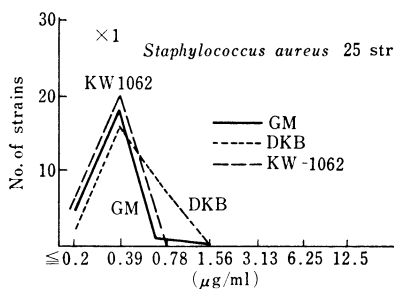


Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates



はほぼ同等, DKB よりはやや優れている MIC を示した。

大腸菌 (Fig.2) については, MIC 値分布のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり, 原液の 100 倍希釈液接種でみると, 感受性は GM, KW, DKB の順にやや優れていると

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

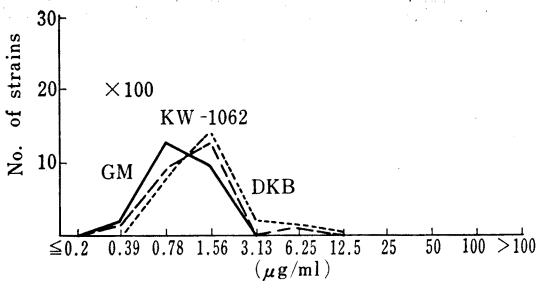
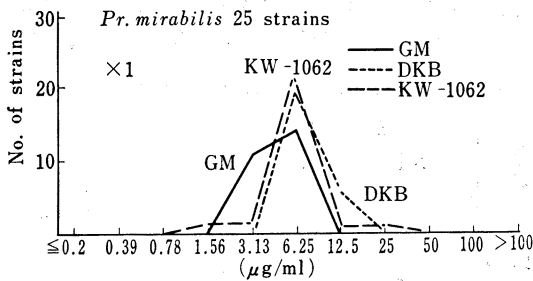
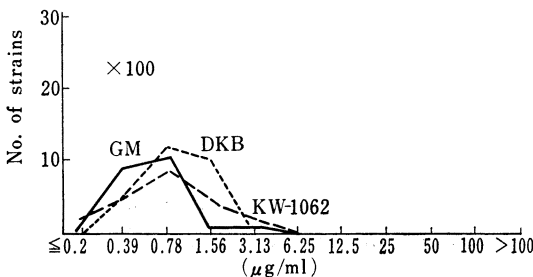
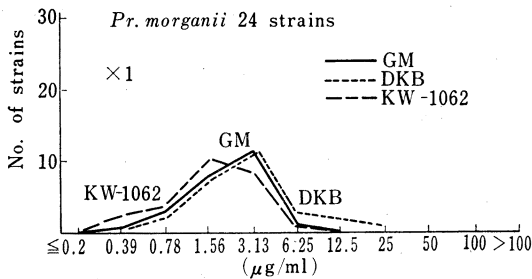


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates



いう成績であった。

Klebsiella (Fig.3) では, 原液接種で 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり, KW は GM とほぼ同等, DKB よりは感受性は優れているという結果であった。

Prot. mirabilis (Fig.4) では, 原液接種で 3 剤とも 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークが認められるが, GM に対する感受性がやや良く, KW は DKB と同等であるという成績であった。

Prot. morgani (Fig.5) では, 原液接種の KW の MIC 値分布のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあるが, 100 倍希釈液接種でみると, GM の抗菌力がやや強く, KW, DKB の順である。

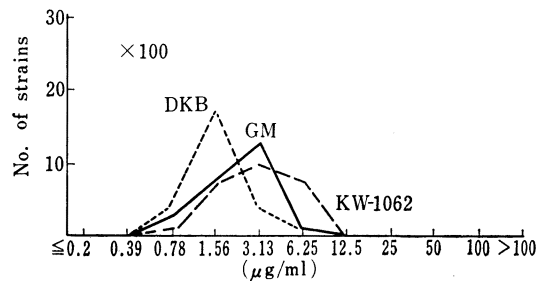
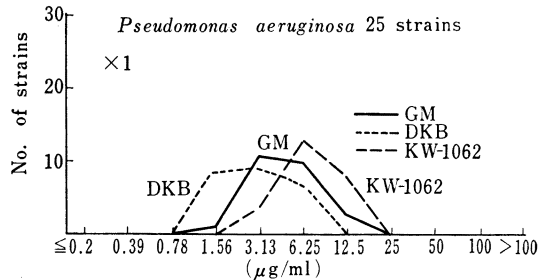
緑膿菌 (Fig.6) については, KW の MIC 値分布のピークは原液接種で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり, 上述の菌種と異なって, 抗菌力は DKB がやや強く次いで GM, KW の順である。

Serratia (Fig.7) については, 原液接種での KW の MIC 値のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあるが, MIC は 0.78 ~ 25 $\mu\text{g/ml}$ と広く分布している。GM とはほぼ同等であると理解されるが, これに比して DKB の本菌に対する MIC は数段劣っているという結果であった。

次に本剤と GM, DKB との感受性相関を Fig.8~14 に示す。

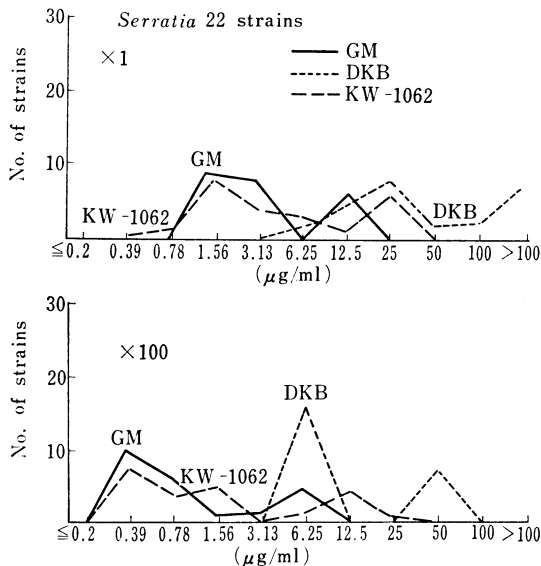
ブドウ球菌 (Fig.8), 大腸菌 (Fig.9), *Klebsiella* (Fig. 10), *Prot. mirabilis* (Fig. 11), *Prot. morgani* (Fig. 12) については, 上述のごとく GM, DKB と

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates



よい相関を示す。緑膿菌 (Fig.13) では、KW は GM と同等か試験管 1 本程度感受性がにぶい結果であり、DKB に対しても同様であるが、100 倍希釈液接種では

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates



KW に対して感受性の良い株が 3 株みとめられた。*Serratia* (Fig.14) については、色素産生株 (○印) と色素非産生株 (●印) に分けて図示したが、色素非産生株の方に低感受性株が多く、また緑膿菌に対する感受性とは異なり、*Serratia* に対しては、KW の方が優れているという結果であった。

以上を総合すると、KW のこれらの菌に対する抗菌力は GM とほぼ同等か、1 管程度弱く、DKB より 1 管程度強いものと考えられる。しかし緑膿菌では DKB の抗菌力がまさり、GM, KW の順であり、*Serratia* では GM と同等、DKB に相当まさると考えられる。

2. 吸収・排泄

1) 実験方法

第Ⅱ度熱傷に緑膿菌感染症を併発した 1 歳 4 カ月の男児および腎障害をともなった慢性腎盂腎炎の 5 カ月の男児で KW の使用が適当と考えられた症例 2 例に対し、KW による治療中、KW 2 mg/kg を 1 回筋注後の血中・尿中濃度を検討した。また緑膿菌による肺炎と膿胸を併発した 13 歳の男児に KW 2 mg/kg を 8 時間ごと筋注時の胸腔内膿汁中濃度を測定した。

血中・尿中濃度の測定法は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とするディスク法で、KW の標準液は

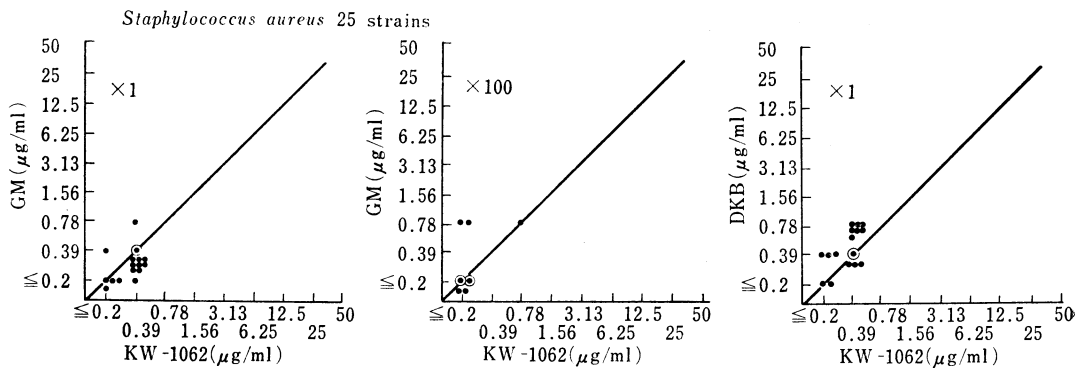
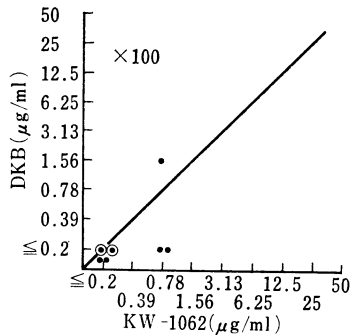


Fig. 8 Correlogram between KW-1062 and GM or DKB



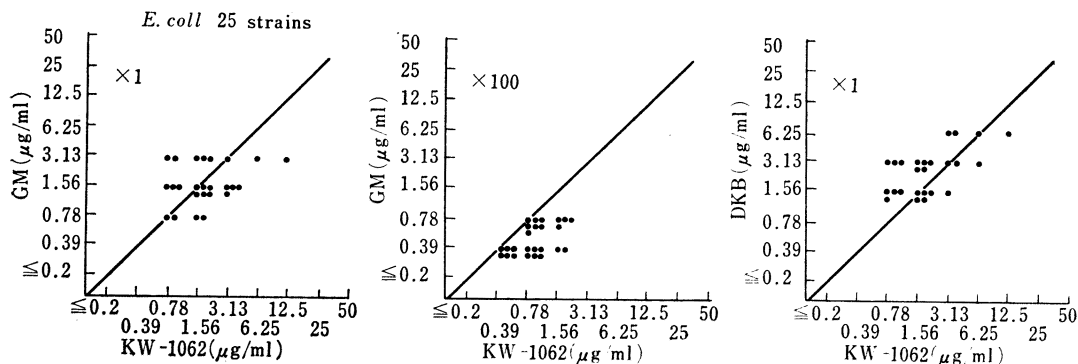


Fig. 9 Correlogram between KW-1062 and GM or DKB

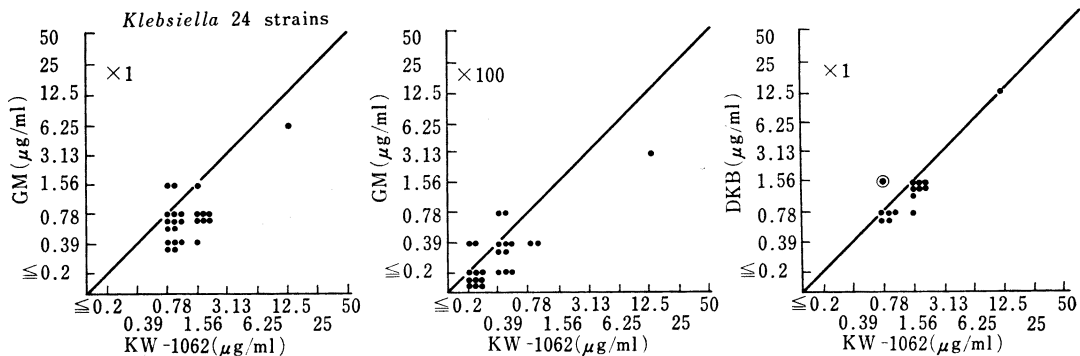
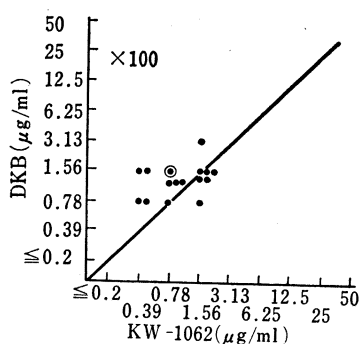
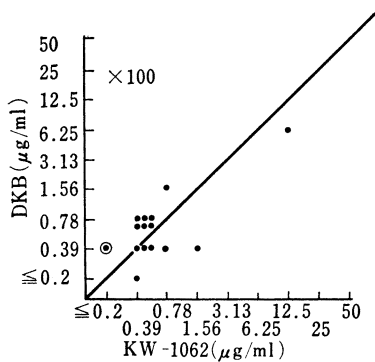


Fig. 10 Correlogram between KW-1062 and GM or DKB



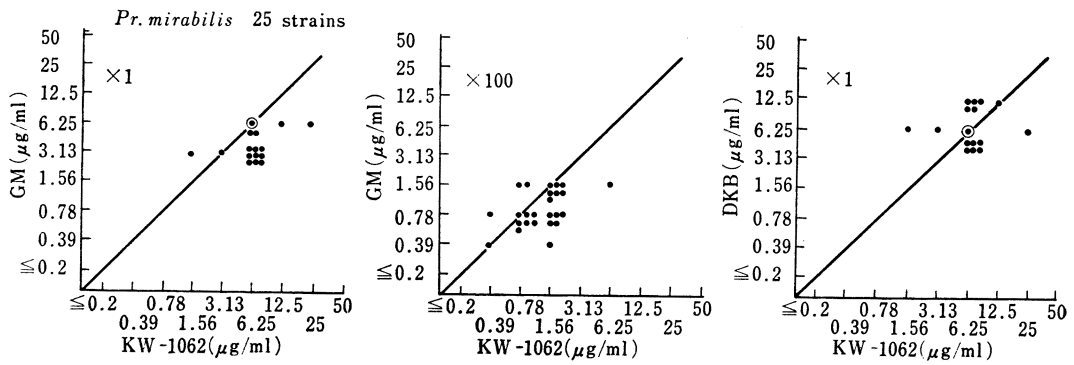


Fig. 11 Correlogram between KW-1062 and GM or DKB

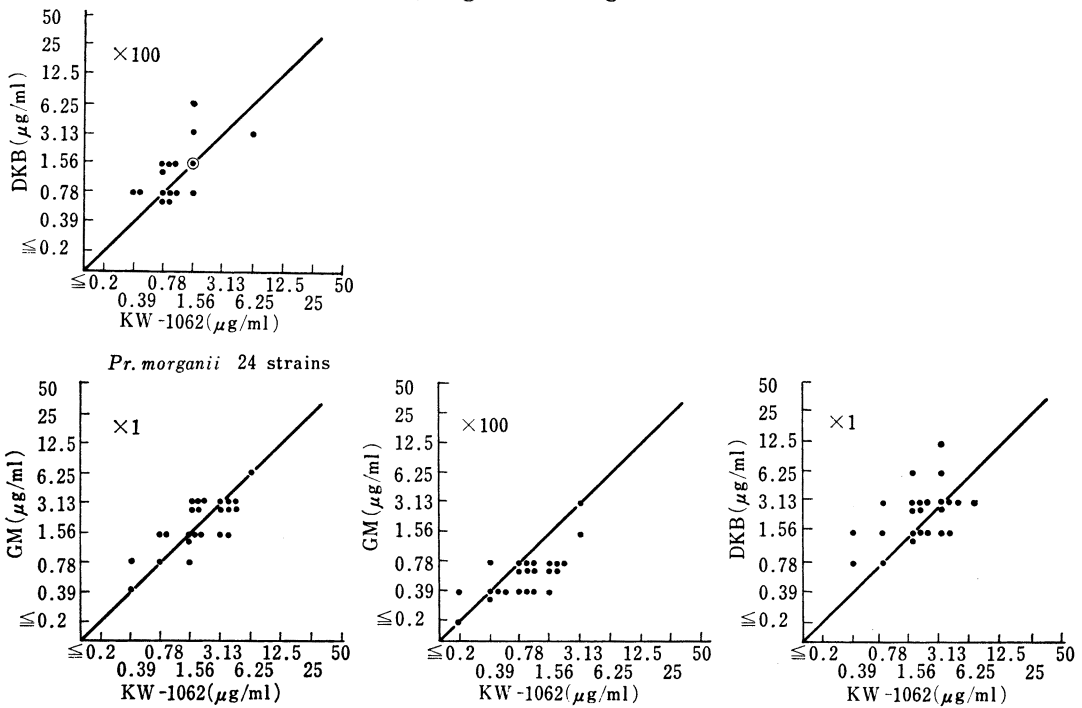
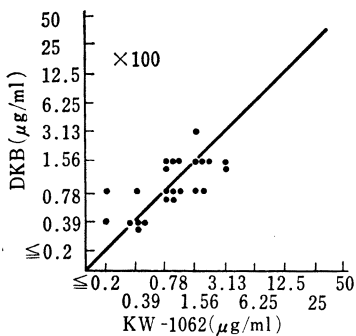


Fig. 12 Correlogram between KW-1062 and GM or DKB



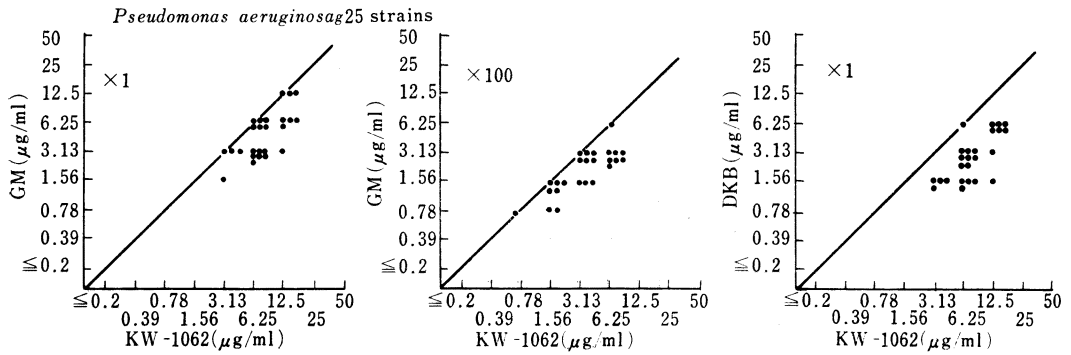


Fig. 13 Correlogram between KW-1062 and GM or DKB

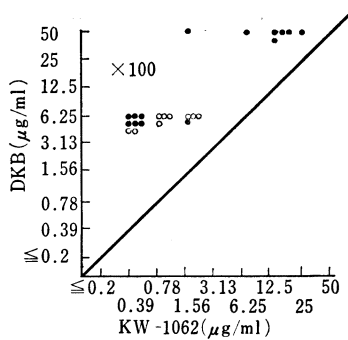
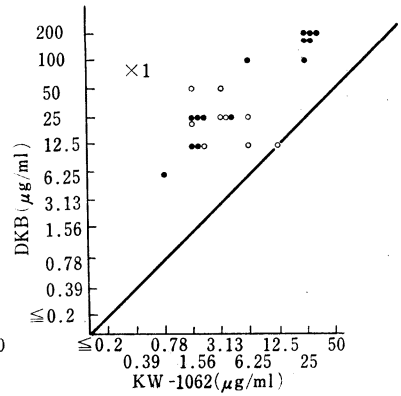
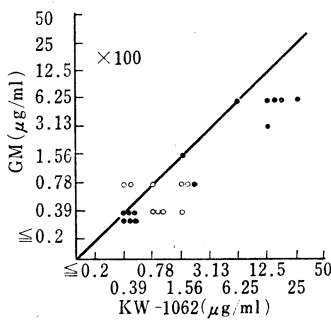
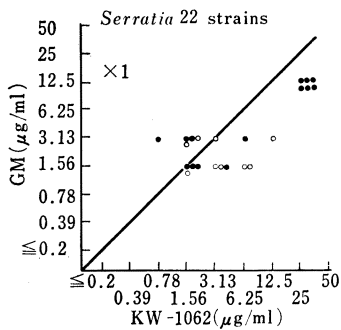
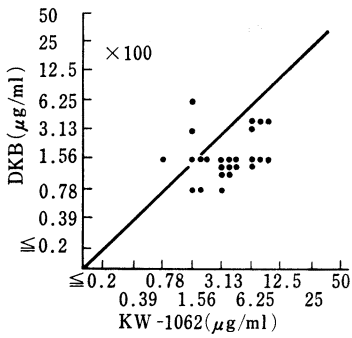
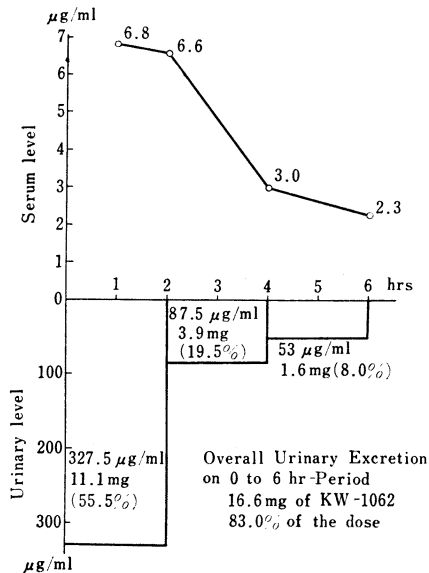


Fig. 14 Correlogram between KW-1062 and GM or DKB

Fig. 15 Serum level and urinary excretion after intramuscular administration of KW-1062 at a dose of 2 mg/kg to one year and 4 month-old child (Male, 11 kg)



pH 7.0 のリン酸塩緩衝液を用いて作製した。

胸腔中濃度の測定には、併用しているペニシリン系の薬剤の影響を除外するため、セファロスポリン、ペニシリン系薬剤に対する MIC が 200 µg/ml 以上で、KW の MIC が 0.78 µg/ml を示す *Kleb. pneumoniae* TK 50-007 を検定菌として用い、Cup 法にて測定した。

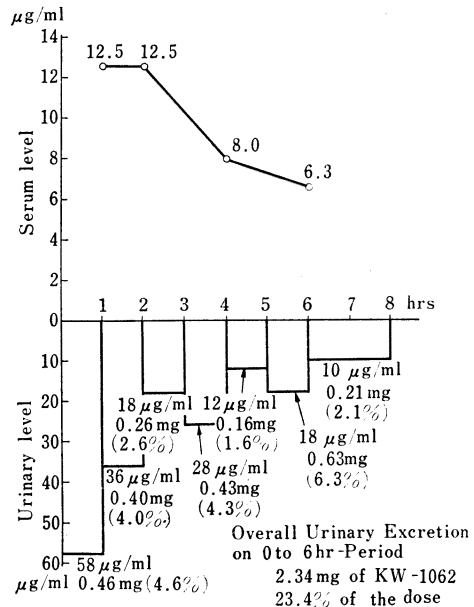
2) 実験成績

血中・尿中濃度の推移を Fig. 15, 16 に示す。第 1 例では、2 mg/kg 筋注後血中濃度は 1 時間値でピークの 6.8 µg/ml を示し、6 時間値でなお 2.3 µg/ml を示した。尿中排泄は 2 時間までに投与量の 55.5%、2~4 時間で 19.2%、4~6 時間で 8% を示し、6 時間までの排泄総量は投与量の 83% という成績であった。

第 2 例は腎障害を有する例で、KW 2 mg/kg 筋注後の血中濃度は 1 時間値、2 時間値とも 12.5 µg/ml と高値を示し、4 時間、6 時間でも 8 µg/ml、6.3 µg/ml と血中濃度の上昇ならびに血中半減期の延長が明らかに認められた。この際の尿中排泄は 6 時間までに投与量の 23.4% と大幅な排泄の遅延が認められている。

次に免疫不全を伴う malignant reticulo-histiocytosis と考えられる症例で、緑膿菌による肺炎と膿胸を併発した症例の胸腔内膿汁中移行を 2 時点で測定した成績を Fig. 17 に示す。1 回目は筋注後 6.5 時間に、2 回目は筋注後 1 時間に膿汁を採取した。その時の KW の濃度はそれぞれ 1.60 µg/ml、1.70 µg/ml とほぼ同一の

Fig. 16 Serum level and urinary excretion after intramuscular administration of KW-1062 at a dose of 2 mg/kg to 5 month-old child (Male, 4.9 kg) with renal impairment



値であった。

3. 臨床成績

昭和 50 年末に当小児科に入院した感染症の患児のうち、KW の臨床使用が適当と考えられた 2 症例について検討を行なった。Fig. 18, 19 にその経過を示す。

症例 1 (Fig. 18) は、顔面、頸部、胸部の第 II 度熱傷で某外科にて治療中、5 日目頃より発熱、熱傷部位の悪化を来し、ガーゼの青染などから緑膿菌感染が疑われ、当小児科に入院した例である。来院時、38~39°C の発熱、白血球数 34,000、血沈 (1 時間値) 100、CRP 4(+) で、咽頭、熱傷部、眼脂から緑膿菌が検出された。KW の本菌に対する MIC は、熱傷部位の緑膿菌では、3.13 µg/ml、眼脂のそれでは 0.78 µg/ml であった。

KW 4 mg/kg (1 日量 40 mg) 分 2 として 12 時間ごとの筋注を開始した。48 時間目には解熱し、創部は次第に乾燥し、6 日間の治療で軽快退院した。GOT、GPT は入院時 60、68 と異常値を示したが、治療後 28、33 とほぼ正常に復し、BUN の上昇は認めなかった。なお熱傷部位からの菌の追跡は、患部の軟膏による処置などのためでき得なかった。

本症例は、熱傷部位が比較的限局していたこともあり、KW が有効であったと考えている。

症例 2 (Fig. 19) は、腎障害を伴った慢性腎盂腎炎

Fig. 17 Penetration of KW-1062 into intrapleural pus in 13 year-old child with pneumonia and pyothorax due to *Pseudomonas aeruginosa* (Male, 26 kg)

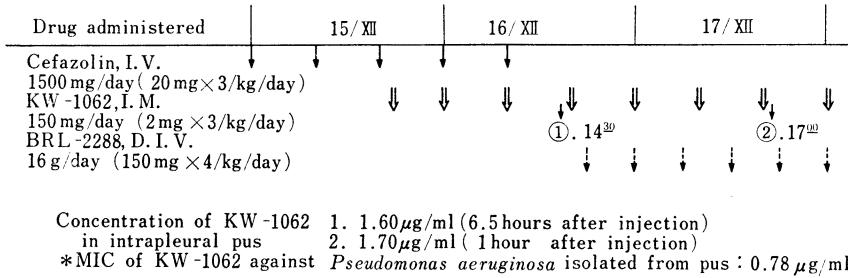


Fig. 18 T. K., male, 1y. 4m., 11 kg. Burn (Cervical region, chest and abdomen)

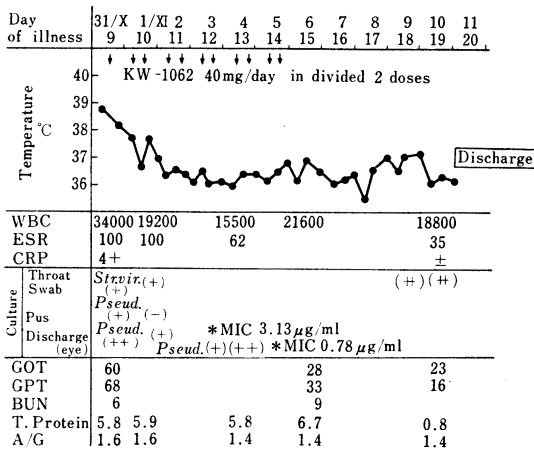
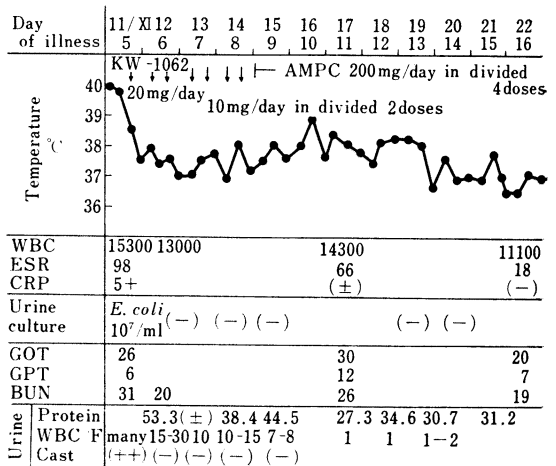


Fig. 19 S. O., male, 5m., 4.9 kg. Chronic Pyelonephritis with Hydroureter



で、生後1カ月より熱発を繰返している症例である。本症例は hydroureter が認められており、これまでの経過から緑膿菌あるいは *Klebsiella* による感染を疑い、全身状態も悪化しておったので、尿培養の結果を待たず KW を1日 20mg 分2, 1回量として 2mg/kg を12時間ごとに筋注した。尿培養の結果は、他薬剤にも感性の大腸菌であり、また腎障害を伴なう症例でもあるので、後に述べる菌の消失状況からも考え、4回目の筋注より 1mg/kg に投与量を減じた。

本剤投与 24 時間後には尿中細菌は消失したが、再発熱を来し、AMPC に切換えた。しかし尿中の細菌のみならず、尿中蛋白、白血球もこの時点では改善しており、CRP も(±)となっており、この発熱は尿路感染の増悪とは考えていない。GOT は 26 から 30、GPT は 6 から 12 と正常であるが、BUN は入院当初 31、その後 20、26 と高い値を示した。

この症例では、KW 使用開始にあたって、KW 投与後の尿中濃度と尿中細菌の消長を経時的に追跡し、その結果は Fig. 20 に図示した。この尿中大腸菌に対する

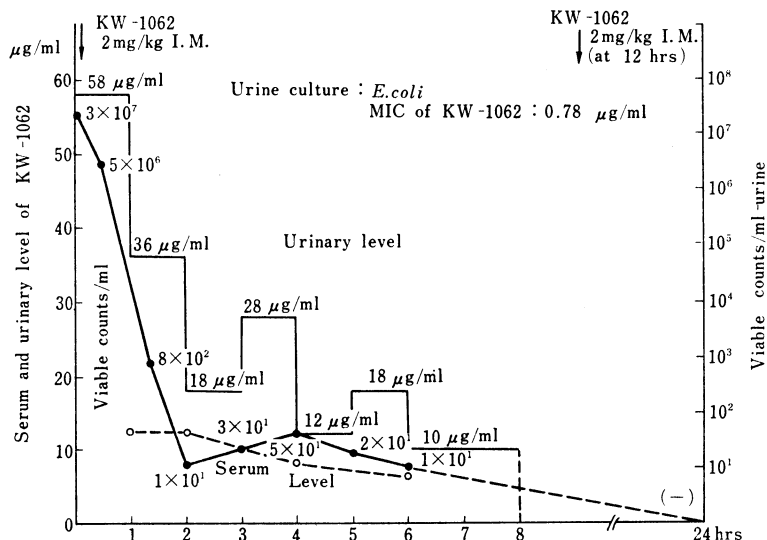
KW の MIC は 0.78 µg/ml で、尿中の KW の濃度は 1 時間までが 58 µg/ml、以後漸減し 2 時間までが 30 µg/ml、3 時間までが 18 µg/ml、4 時間までがやや上昇して 28 µg/ml を示した。一方菌数は、治療前 3×10⁷ ml であったが、KW 投与後急速に減少し 2 時間の時点で 10 個/ml まで減少したが、その後尿中濃度に対応するように 6 時間までは 10¹/ml 程度の菌が認められていたが、12 時間後に 2 回目の筋注をし、24 時間後には消失していた。

さらに1例、malignant reticulo-histiocytosis に緑膿菌による肺炎と膿胸を併発した症例で、KW の胸腔内膿汁移行を測定した症例にも本剤を使用しているが、本例は免疫機構が著明に低下しており、さらに抗緑膿菌用ペニシリンも併用しており、数日で死亡したものであって、KW の臨床使用の評価の対象にはならないので省略した。

4. 副作用

今回本剤を投与した 2 症例については、自覚所見と

Fig. 20 Urine culture and urinary level of KW-1062



ともに、特に認むべき副作用はなかった。

本剤は GM に比して腎毒性、聴器毒性が半分以下に低減されているという動物実験の成績が得られているが⁴⁾、なおヒトでの安全性は特に小児については確立していない。従ってなお多くの症例で細心の注意を払って本剤の安全性を検討すべきであろう。

また、筋注部位の局所障害であるが、同一場所への連続投与を避けて投与したが、小児であるため遂には注射部位の選択に困り、3日程度で前に注射した部位の近くに投与することとなり、長期間使用することはできなかった。注射部位の硬結は、注射後より3日位たったところで、径 15 mm 程度のものが認められ、外からの触診で消失には約 1 週間を要したが、その後、癒痕化し障害を残すものは認められなかった。

II. 考 按

細菌感染症の変遷^{5,6)}に伴い、それに対応する抗生物質の選択も慎重に行なわねばならない。近年、薬剤耐性菌の出現頻度の上昇と相まって、ブドウ球菌、緑膿菌をはじめとする重症細菌感染症に Gentamicin などの Aminoglycoside 系抗生物質を使用する機会も多い⁷⁾。

今回、わが国で開発された Gentamicin 類似の新抗生物質 KW-1062 につき基礎的検討を行ない、少数例の臨床的検討も併せて行なった。

KW の抗菌力を小児科領域の臨床材料から分離した各種細菌について、GM および DKB を比較薬剤として検討した。

ブドウ球菌に対しては、0.39 µg/ml で全株の発育を阻止し、耐性ブドウ球菌用の Penicillin 剤あるいは

Cephalothin と共に有効な薬剤と考えられる。*Klebsiella* に対しては、1 株を除いては 1.56 µg/ml で発育を阻止している。大腸菌、*Prot. morgani* に対しては、1~2 株を除き 6.25 µg/ml で発育を阻止している。以上の株に対しては KW は DKB よりややまさり、ほぼ GM と同等と評価できよう。

緑膿菌に対しては以上の株と異なり、MIC は 3.13~12.5 µg/ml と広く分布し、その抗菌力は DKB, GM, KW の順に弱まる。*Serratia* に対しては、GM とほぼ同等、DKB にまさるが、感受性株のピーク値が 1.56 µg/ml にあるものの、25 µg/ml の中等度耐性株のピークも認められている点に今後の注意が必要と思われる。

本剤の吸収・排泄については、腎障害のないもの、腎障害を伴うもの各 1 例の検討であるが、腎障害のない例では良好な吸収・排泄を示したのに対し、腎障害のある例では他の GM 系薬剤同様、尿中への排泄遅延と血中濃度の上昇・遷延が明らかに認められた。腎障害を伴う尿路感染症に対しては、その治療目的からも、また Aminoglycoside 系の副作用として最も注意を要する聴力障害が血中濃度に比例するといわれていることから、できうるなら本剤を第 1 選択剤として使用すべきではないと考えられるが、起炎菌によって本剤の使用を考えるべきであろうと考えるし、投与方法については、適正投与量の検討、血中濃度や腎機能の常時監視が必要であろう。

胸腔内膿汁移行を 1 例にて測定し、1.6~1.7 µg/ml とこの系統の薬剤としては良好と考えられる成績を得たが、起炎菌に対する MIC の分布、また GM は閉鎖性

の病巣にはあまり効果が期待できない点を考慮すると、更に局所応用などの検討が必要と考えられる。

私たちが胸腔内膿汁移行を測定した症例は緑膿菌性のものである。起炎菌により胸腔内への移行に相違があるのかもしれないが、私たちが最もこの薬剤に注目したのは、小児のブドウ球菌性膿胸に対する治療効果である。

私たちは既に指摘しているが、小児のブドウ球菌性膿胸はいぜんとして跡を絶たず、しかも起炎菌は既存の薬剤にすべて耐性となり、僅かに耐性ブドウ球菌用合成ペニシリンと GM およびもし有効であれば CET しか残っていない状況である。

このようなブドウ球菌性膿胸に対しては、当然耐性ブドウ球菌用合成ペニシリンが第一選択剤となるが、これらの耐性ブドウ球菌用合成ペニシリンは殺菌力が弱く、必ずしも良好な臨床反応が得られず、GM を止むなく併用する機会が多いのである。

KW は GM と同様な抗菌力を示すというものの、もし本剤の開発段階で示された動物実験における腎毒性、聴器毒性が GM の 1/2 以下であることが、ヒトでもその通りであるなら、これは膿胸の小児に対する福音となり得よう。

本薬剤は、ともすれば緑膿菌や変形菌による感染症にのみ目が向けられているが、小児科の立場からすれば、むしろブドウ球菌感染症にも目を向けるべきであろう。

ただし、筋注であるということは、何としても長期間使用できないという制約を受けている。

すでに米国では GM の静注を使用しているが、聴力毒性が血中濃度に比例するといわれている時、静注による用法は極めて慎重にならざるを得ない。ことに新生児や未熟児のみならず、小児において然りである。

このことを考えると、本薬剤は動物実験レベルにおける静注の安全性の厳しいチェックの繰返し、成人における静注の安全性という段階を経て、本来は静注剤としての適応があって然るべきであろう。そして小児においては、その後検討されるべきであろう。

このような観点に立つ時、私たちが行なったごく限ら

れた症例からの検討だけでは、小児の適応には極めて不完全で、今後より多くの上述したような基礎的検討、臨床的検討が必要であろう。

III. 結 論

1. KW-1062 の抗菌力は、GM とほぼ同等と考えられ、ブドウ球菌、大腸菌、*Klebsiella*, *Port. mirabilis*, *Prot. morgani*, 緑膿菌、*Serratia* に対して比較的良好的な抗菌力を示した。

2. 本剤の吸収・排泄は良好であるが、腎障害のある例では血中濃度の上昇・遷延、排泄の遅延が認められた。

3. 本剤を熱傷に伴う緑膿菌感染症と腎障害を伴う慢性腎盂腎炎に投与し、細菌学的に有効であった。そして腎障害を伴う尿路感染症に対する本剤の使用には、適応を考え、留意すべき点のあることに言及した。

4. 副作用は特に認めなかった。しかし本剤は筋注剤であり、その安全性について種々の留意すべき点に論及し、今後の小児科領域での適応方法についての示唆を与えた。

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. *ibid.* 28: 29~34, 1975
- 3) 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 1~2, 1975
- 4) 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, KW-1062, 1976 (東京)
- 5) 紺野昌俊: 病原菌の最近の推移: グラム陽性球菌。最新医学 31: 1036~1313, 1976
- 6) 清水喜八郎: 病原菌の最近の推移: グラム陰性菌。最新医学 31: 1300~1305, 1976
- 7) 紺野昌俊: 細菌感染症の治療。小児科臨床 29: 1946~1949, 1976

STUDIES ON KW-1062 IN PEDIATRIC FIELD

MASATOSHI KONNO, KIMIKO UBUKATA, YOKO TAKAHASHI,
MINORU SAWAI and RYOCHI FUJII

Department of Pediatrics, School of Medicine, Teikyo University

KW-1062 was found to be similar to gentamicin in *in vitro* activity against 25 *Staph. aureus*, 25 *E. coli*, 25 *Prot. mirabilis*, 24 *Prot. morgani*, 25 *Pseudomonas aeruginosa* and 22 *Serratia* isolated in pediatric field.

When administered intramuscularly, KW-1062 was rapidly absorbed and excreted into urine. In the patient with renal impairment, however, the peak serum concentration was enhanced and the excretion was markedly delayed.

Two patients were treated with KW-1062 at a dose of 2 mg/kg/day. The burn patient with *Pseudomonas* infection responded well to KW-1062 therapy. The other suffering from chronic pyelonephritis due to *E. coli* responded well bacteriologically by KW-1062 therapy. But the drug was changed to amoxicillin because of the relapse of fever. No particular adverse reactions were encountered during this study.