

小児細菌性感染症に対する KW-1062 の使用経験

堀 誠・河野三郎・岡本和美

国立小児病院内科 (感染科)

青木義雄・堀井順子

国立小児病院研究検査科

KW-1062 はゲンタマイシン C_{1a} の 6'-N にメチル基が導入された化学構造を持つ新しいアミノグリコシッド系抗生物質である^{1,2)}。本剤の抗菌スペクトルは、ほぼゲンタマイシンに類似し、グラム陽性菌のみならず、緑膿菌、変形菌、セラチア、肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌に対しても強い抗菌力を示すことが基礎的な実験により報告されている。

また、本剤およびゲンタマイシンをそれぞれ 40 mg ずつ成人に Cross over 法で筋注し血中濃度の推移を比較したところ、両剤ともほぼ同様な動きを示すことが述

べられている。しかも、動物実験による安全性の検討では、ゲンタマイシンより毒性が弱く、特にアミノグリコシッド系抗生物質で問題となっている第 8 脳神経系および腎臓に対する影響が弱いことが認められている³⁾。

そこで私たちは、これまで広く用いられている抗生物質療法に抵抗した症例を中心として小児の細菌性感染症に本剤を使用する機会を得たので、その使用経験を報告するとともに、最近各種の病的材料から分離した緑膿菌に対する本剤の MIC につき検討を行なったので、その成績について述べる。

Table 1 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to KW-1062 (100 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
KW-1062	1	1	34	43	13	6	2	0	0	0

Table 2 Clinical effects and bacteriological results

Case				Diagnosis	Organisms isolated	Administration of KW-1062			Daily dosis	Response		Side effect
No.	Name	Age Sex	B. W. (kg)			Dose (mg)	Frequ-ency per day	Dura-tion (days)		Cli-nical	Bacte-rial	
1	R. I.	1y F	8.8	Pyothorax Septicemia (?)	<i>Staph. aureus</i>	15	2	10	3.4mg/kg	+	+	-
2	I. I.	1y 8m M	9.2	Bronchopneumonia		20	2	8	4.3mg/kg	-	?	-
3	K. I.	3y 11m F	12.8	Bronchopneumonia		35	2	6	5.5mg/kg	⊕	?	-
4	T. A.	6y 2m M	17	Bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	20	3	4	3.5mg/kg	⊕	+	-
5	N. H.	10y 6m M	26	Bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	40	2	7	3.1mg/kg	⊕	+	-
6	Y. S.	1y 11m M	10	Lymphadenitis purulenta inguinalis	<i>Serratia</i>	20	2	13	4.0mg/kg	-	-	-
7	S. N.	6y F	16.5	U. T. I.	(Negative)	30	2	3	3.6mg/kg	+	?	-
8	K. K.	9m M	8.8	Lymphadenitis purulenta		20	2	6	4.5mg/kg	+	?	-
9	K. S.	10y F	30	U. T. I.	<i>E. coli</i>	45	2	6	3.0mg/kg	+	+	-
10	I. U.	5y 1m M	16	U. T. I.	<i>E. coli</i>	20	3	6	3.8mg/kg	+	+	-
11	K. S.	7y F	17	U. T. I.	<i>E. coli</i>	30	2	6	3.5mg/kg	⊕	+	-
12	T. U.	5y M	15	Lymphadenitis purulenta colli		20	3	7	4.0mg/kg	+	?	-

I. 抗 菌 力

最近の各種病的材料から分離しえた緑膿菌 100 株を無作為的に選び、KW-1062 に対する感受性試験を日本化学療法学会 MIC 測定法による接種菌量 10^6 を用いて検討したところ Table 1 のような成績をえた。すなわち、ピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ から $6.25 \mu\text{g/ml}$ の間に 90 株が感受性を有していた。なお、今回の成績では $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示すものは検出されなかった。

II. 臨 床 成 績

1. 対 象

対象とした患児は 12 例で性別、年齢構成は Table 2 に示すように男児 7 例、女児 5 例で、年齢は 9 カ月から 10 歳 6 カ月までに涉っている。

疾患の内訳は、気管支肺炎 4 例、敗血症の疑いに併発したと思われる膿胸 1 例、急性尿路感染症 4 例、急性化膿性リンパ節炎 3 例である。

2. 投与方法および投与量

原則として KW-1062 を 1 日 1 kg あたり 3~4 mg, 2~3 回に分けて筋注を行なったが、1 日 1 kg あたり 5.5 mg を投与した症例もある。投与期間は 3 日から 13 日

に及んでいる。

3. 効果判定基準

1) 臨床的効果 尿路感染症およびリンパ節炎では、本剤投与後 3~4 日以内に主要症状が消失、または極めて改善されたものを著効、5~6 日以内にそれが見られたものを有効とした。

また、肺炎および膿胸では 5 日以内に主要症状が極めて改善されたものを著効、9 日までにそれが見られたものを有効とした。

以上の基準に含まれない場合を無効とした。

2) 細菌学的効果 本剤の投与により起炎菌または起炎菌と推定される分離菌が消失した場合を菌消失、消失しなかった場合を菌消失せずとし、分離菌が検出できなかった場合は判定不能とした。

4. 成 績

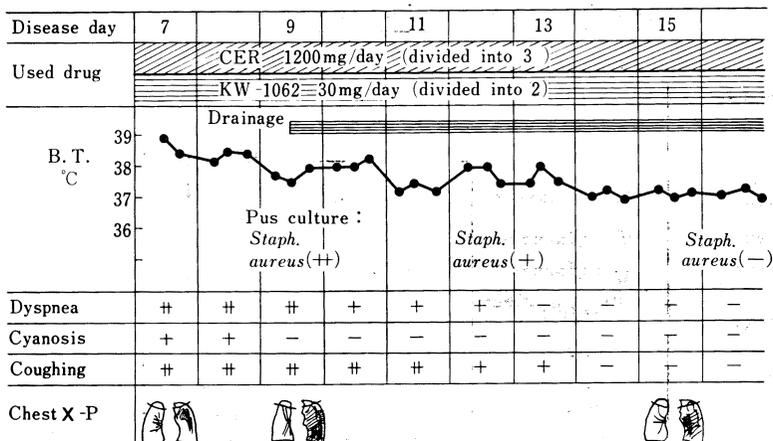
薬剤使用後の成績は Table 2 に、そのまとめは Table 3 に示すとおりであり、臨床的に著効・有効と判定されたものは 12 例中 10 例 (約 83%) で、細菌学的には 7 例中 6 例が菌消失、1 例が菌消失せず、他の 5 例は分離菌の検出ができなかったため判定不能であった。

臨床的に無効と判定された 2 例のうち、1 例は気管支

Table 3 Clinical effects and bacteriological results

Diagnosis	No. of cases		Clinical effect				Bacterial result		
	M	F	Excellent	Good	Poor	Unknown	Disappeared	Persisted	Unknown
Bronchopneumonia	3	1	2	1	1	0	2	0	2
Pyothorax with septicemia	0	1	0	1	0	0	1	0	0
U. T. I.	1	3	1	3	0	0	3	0	1
Lymphadenitis purulenta	3	0	0	2	1	0	0	1	2
Total	12		10		2		6	1	5

Fig. 1 R.I. F. 1y (Case 1) Pyothorax with septicemia B.W. 8.8 kg



肺炎で特記すべき分離菌は検出されなかったが、臨床検査成績から細菌性肺炎が強く疑われ、本剤を1日1kgあたり4.3mg, 8日間使用したが症状の軽快はみられず、他の1例は慢性肉芽腫に発症したセラチアによる化膿性リンパ節炎で、本剤を1日1kgあたり4mg, 13日間使用したが、臨床的の症状の著しい改善はみられず、細菌学的にも菌の消失は認められなかった。

5. 症例提示

症例1 (Case No.1) R.I. 女児, 敗血症の疑に伴った膿胸, 1歳 (Fig. 1)。

臨床的効果 有効。細菌学的効果 菌消失。

約2週間前から咳嗽があり、近医にて感冒と診断されて3日間投薬をうけ、症状がやや改善されたのでそのまま経過を観察していた。来院7日前より再び咳嗽が激しくなり、来院5日前には発熱39°Cに及び、再び近医の治療を受けたが高熱が出没し、咳嗽は次第に激しく、呼吸困難が出現したので救急入院となった。

入院後呼吸困難ならびに中毒症状が強いので直ちに酸素テント内に収容し、補液・輸血を行ない、CER 1, 200 mg/day/分3 (i. v.) とKW-1062, 30 mg/day/分2の併用を行ったが、症状は改善されず胸部X-Pでも膿胸の所見がみられたので胸腔ドレーンを留置した。

ドレーン挿入後4日目 (KW-1062 開始後7日目) 頃より呼吸困難は軽減し、下熱傾向がみられ、まもなく胸部X-P所見も改善された。その間、胸腔内膿汁より検出される黄色ブドウ球菌の数も減少し、KW-1062 開始後8日目から排膿量も少量になるとともに、黄色ブドウ球菌も検出されなくなった。なお、臨床所見、検査成績から敗血症の存在が強く疑われたが、再三の血液培養にもかかわらず、血液中から菌は分離されなかった。また、胸水より分離された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性はTable 4のとおりである。

以上の臨床経過の推移、細菌学的検査成績から、本例に対するKW-1062の効果は、臨床的に有効、細菌学的に菌消失と判定した。本例に対しKW-1062を1日30mg, 10日間使用したがTable 2およびTable 5のように特記すべき副作用の出現は認められなかった。

症例2 (Case No.4) T. A. 男児, 6歳2ヵ月, 気管支肺炎 (Fig. 2)。

臨床的効果 有効。細菌学的効果 菌消失。

来院3日前からかぜぎみで高熱が続き、咳嗽があったが、来院時早朝から咳嗽が1段と激しくなり、呼吸困難が強く認められるようになったので来院した。

来院時の臨床所見および胸部X-Pの結果から、気管支肺炎と診断し直ちに入院せしめ、KW-1062 60 mg/day/分3で治療を行なったところ、呼吸困難は2日目から消失し、3日目には下熱がみられたが、咳嗽の消失にはなお数日を要した。

入院時咽頭培養により分離されたインフルエンザ桿菌は、薬剤使用後3日目に検出されなくなり、胸部X-P所見も4日目には著明な改善がみられた。本例においては、KW-1062 4日間使用後、CEXの内服により軽快し

Fig. 2 T. A. M. 6 y 2 m (Case 4) Bronchopneumonia B. W. 17 kg

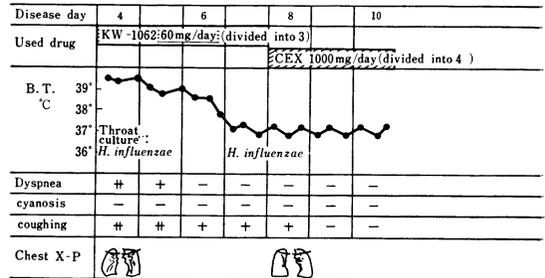


Table 4 Sensitivity test of causative or isolated organisms

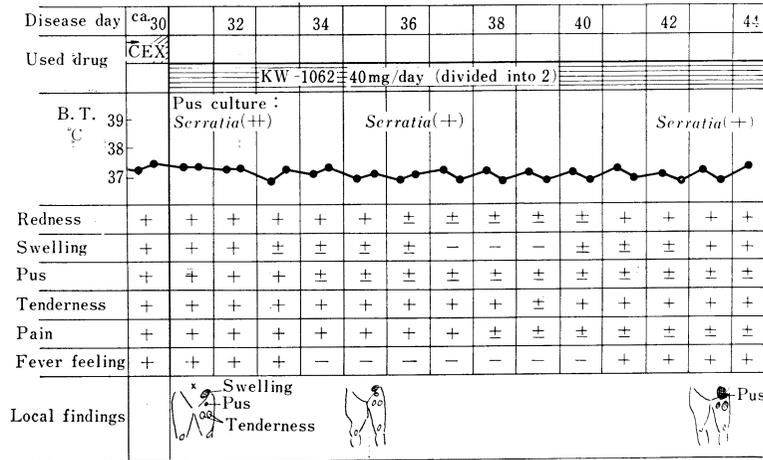
Case	Diagnosis	Causative or isolated organism	Origin	Sensitivity								
				KW-1062 μg/ml	KM	T C	C P	G M	PCG	MPIC	ABFC	CER
1	Pyothorax (Septicemia)	<i>Staph. aureus</i>	Pleural fluid	0.39	+++	+	+	+++	-	+++	-	+++
4	Bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	Throat mucous		+++	+++	+++	+++	-	-	+++	+++
5	Bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i>	Throat mucous		++	+++	+++	+++	-	-	+++	+++
6	Lymphadenitis purulenta inguinalis	<i>Serratia</i>	Pus	6.25	++	+	+	+++	-	-	+	-
9	U. T. I.	<i>E. coli</i>	Urine	1.56	+++	+	+	+++	-	-	+	+++
10	U. T. I.	<i>E. coli</i>	Urine	1.56	+++	-	-	+++	-	-	+	+++
11	U. T. I.	<i>E. coli</i>	Urine	3.12	++	+	+	+++	-	-	+	+++

Table 5 Laboratory findings

Case No.	Ht (%)	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4$)	WBC	N	E	Ba	M	Ly	ESR ($1^\circ/2^\circ$)	CRP	BUN (mg/dl)	GOT (I. U.)	GPT (I. U.)	Al-P (K.A.U)	LDH (mU/ml)	T. P	Urine				
																		Protein	RBC	WBC	Cast	
1	B*	11.9	513	15,700	69	2	0	0	29	36/76	7(+)	6.0	42.2	14.1***		808	4.9	(±)	1-3/F	1-3/F	1-2/F	
	A**	13.2		12,200	52	0	1	0	47	30/60	(±)	6.1	29.0	12.3	13.6	733	7.1	(-)	1-3/F			
2	B	9.4	314	12,400	31	1	0	1	67	96/127	4(+)	12.4	21.1	5.8	16.7	793	7.1					
	A	26	8.5	287	7,000	33	2	1	63	67/114	2(+)	16.7***	11.5***	4.3***			7.4***					
3	B	13.7	433	8,500	68	1	0	2	29	41/74	5(+)	11.0	42.2	8.8	6.0	900	7.3	(+)	1-3/F	3-5/F		
	A	13.2	436	6,400	50	0	0	1	49	45/80 10/32	1(+) (-)	6.8	23.0	11.2	5.0	538	7.3	(-)	(-)	(-)	(-)	
4	B	46	15.7	571	8,000	70	1	0	24	19/44	2(+)	12.9	21.1	6.5	11.7	374	6.6	(±)	(-)	(-)	(-)	
	A	42 44.5	16.3 15.9	550 534	5,500 4,200	46 50	3 4	0 0	1 46	27/57 11/33	1(+) (-)	10.4	15.2	6.5	10.1	456		(-)	(-)	(-)	(-)	
5	B		12.8	387	11,700	69	0	0	31	56/94	6(+)	9.3	5.1	1.7	240	148	7.8	(-)	(-)	(-)	(-)	
	A	37.5	12.6	439	6,800	68	1	0	29	54/88	4(+)											
6	B	36	10.8	414	8,000	33	1	0	2	64						350	7.8	(-)	(-)	(-)	(-)	
	A	35	11.5	445	11,300	34	6	0	2	58												
7	B		12.4	396	11,900	72	0	0	26	113/132	4(+)	11.3	36.0	23.9	14.9	388	7.5	±	3-6/F	15-20/F		
	A		12.3	389	11,900	54	1	0	45	56/95	1(+)	14.6	22.8	15.8					±	1-2/F	1-2/F	
8	B		9.4	358	21,500	75	1	0	23	102/127	2(+)	27.0	13.4	10.0	365		7.0					
	A		11.0	376	8,900	65	1	0	44	5/21	(±)	13.5***	17.9	6.8	351							
9	B		11.5	386	15,500	80	0	0	19	56/80	2(+)	15.6	12.6	6.2								
	A		11.0	375	11,000	65	1	0	32	21/50	1(+)	13.0	11.5	4.8								
10	B		12.1	431	18,500	78	0	0	21	70/101	3(+)	12.6	9.6	7.5								
	A		11.2	385	9,500	61	1	0	36	35/70	1(+)	10.3	11.2	7.0								
11	B		11.5	395	13,450	82	0	0	18	85/115	4(+)	16.1	10.1	8.1								
	A		11.8	381	11,000	65	1	1	32	25/45	1(+)	14.2	8.6	7.6								
12	B		14.5	405	13,000	76	0	0	24	37/60	2(+)	8.7	9.6	7.7								
	A		13.5	395	9,500	60	1	1	37	15/30	1(+)	7.7	10.1	8.0								

* Before treatment ** After treatment *** During treatment

Fig. 3 Y. S. M. 1 y 11 m (Case 6) Lymphadenitis purulenta inguinalis with C. G. D.
B. W. 10 kg



た。

以上の臨床経過および細菌学的検査成績から、臨床的に有効、細菌学的に菌消失と判定した。本例においても、Table 2, 5 のように臨床的、臨床検査成績からも本剤によると思われる副作用の出現は観察されなかった。

症例 3 (Case No. 6) Y. S. 男児, 1 歳 11 か月, 慢性肉芽腫症に伴った化膿性鼠蹊部リンパ節炎 (Fig. 3)。臨床的効果 無効。細菌学的効果 菌消失せず。

患児は慢性肉芽腫症を基礎的疾患として有するため、しばしば気管支肺炎、皮膚化膿症、リンパ節炎を反復している。今回も約 30 日前から右鼠蹊部リンパ節が拇指頭大に腫大したが培養不可能のため CEX 80 mg/kg/day の治療を行っていたところ一時腫脹が軽快したかみえた。その後も CEX を継続しているうちに次第にリンパ節の腫大が増大し、腫大したリンパ節の数も増加し、一部から自然排膿がみられるに至り、膿の細菌培養によりセラチアを検出した。

ただちに CEX にかえて KW-1062 40 mg/day/分 2 で治療を行なったところ、開始後 4 日目頃一時リンパ節の腫大、排膿量も減少したが、その後 KW-1062 の使用にもかかわらず再びリンパ節の腫大、発赤、圧痛が増強し、膿汁内からのセラチアの検出は依然として続いた。

本例に対し KW-1062 40 mg/day (4.0 mg/kg) を 14 日使用したにもかかわらず、以上のような臨床経過および細菌学的所見がみられたので、本例に対する臨床的効果は無効、細菌学的効果は菌消失せずと判定した。分離したセラチアの薬剤感受性は Table 4 のとおりである。

なお、本例は多核球の細胞内殺菌能に障害を認める慢性肉芽腫であるため、KW-1062 の効果を正常な免疫機能を有する小児におけるものと同様の判定基準により評

価するには問題があり、本例において一時的にせよ症状の改善がみられたことは、今後このような症例に対する抗生物質の効果判定には一考を要するものがあると考え

6. 副作用

KW-1062 使用の結果出現したと思われる副作用について、臨床所見の面から、また Table 5 のように各種の臨床検査により検討を行なったが認むべき副作用は観察されなかった。また使用後 5 か月を経た時点で、注射部位、第 8 脳神経障害、腎障害について追及しえた症例においては、本剤によると思われる後遺症は経験されていない。

III. 考 察

現在、細菌感染症のなかで抗生物質の選択に苦慮するのは、グラム陰性桿菌感染症であろう。最近病的材料から分離されるグラム陰性桿菌には耐性菌、または低感受性菌が多く、その治療のためには従来適応とされている薬剤でも、ペニシリン系薬剤はかなりの大量を使用しなければならず、臨床的に長期連用の困難さがないわけではない。一方、アミノグリコシッド系薬剤においては、第 8 脳神経障害、腎毒性の点から大量長期に渉る連用がはばまれている。しかし最近の趨勢からグラム陰性桿菌感染症は増加の一途をたどり、有効でしかも副作用の少ない薬剤の開発が望まれていた。新しく開発された KW-1062 はゲンタマイシンにほぼ匹敵する抗菌域をもち、しかもゲンタマイシンに比べ各種の副作用が少ないといわれ、今後この種の細菌感染症の治療に大きな期待がもたれている。

私たちが、前述したような小児期細菌感染症に KW-1062 を 1 日 1 kg あたり 3~4 mg を標準として用い、

期待すべき臨床的効果をあげ、しかも特記すべき副作用も観察されなかったことを経験した。よって本剤は小児期におけるグラム陰性桿菌、耐性ブドウ球菌感染症を中心として、ゲンタマイシンの適応となる各種の細菌性感染症に対し適応する価値のある薬剤ではないかと考えられた。

IV. 結 語

最近、病的材料から分離した緑膿菌 100 株の感受性試験成績では、本剤の MIC のピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ (43 株) にあり、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ から $6.25 \mu\text{g/ml}$ では 90 株の発育が阻止された。

KW-1062 を小児期細菌感染症 12 例 (気管支肺炎 4 例、敗血症の疑いに伴ったと思われる膿胸 1 例、急性尿路感染症 4 例および急性化膿性リンパ節炎 3 例) に使用し、臨床的に有効と判定されたものは 10 例であり、細菌学的検索の結果、起炎菌または分離菌が消失したもの

は 7 例中 6 例であった。

また臨床的にも、諸検査の成績からも、本剤によると思われる副作用の出現は経験されなかった。

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) 大越正秋, 他: 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

CLINICAL EXPERIENCE WITH KW-1062 IN BACTERIAL INFECTIONS OF CHILDREN

MAKOTO HORI, SABURO KOONO, KAZUMI OKAMOTO

Department of Internal Medicine, National Children's Hospital

YOSHIO AOKI, JUNKO HORII

Laboratories, National Children's Hospital

1. KW-1062 inhibited the growth of 90% of *Pseudomonas aeruginosa* (100 strains) recently isolated from clinical materials at the MIC range of $1.56 \mu\text{g/ml}$ to $6.25 \mu\text{g/ml}$.

2. KW-1062 was administered intramuscularly to 12 children with various bacterial infections: 4 cases with bronchopneumonia, 1 case with pyothorax and suspected septicemia, 4 cases with acute urinary tract infections and 3 cases with lymphadenitis purulenta.

Clinically, 10 out of 12 cases responded well to the therapy. Causative or isolated bacteria disappeared or diminished significantly in 6 out of 7 cases, of whom bacteriological assessment was possible.

Both clinical and laboratory findings revealed no untoward reactions due to the drug.