

小児科領域における KW-1062 の臨床使用経験

吉 住 完・井 沢 道

三重大学小児科

神 谷 齊・川 村 芳 秋

国立三重病院小児科

新しい Aminoglycoside 系抗生物質 KW-1062 を使用する機会を得たので、その臨床効果を報告する。

I. 症例と使用方法

昭和 51 年中に三重大学付属病院または国立三重病院小児科に入院した細菌感染症を疑われる 11 例に使用した。疾患の内訳は肺炎を主体とする呼吸器感染症 6 例、尿路感染症 2 例、経過中化膿性髄膜炎を合併せる敗血症 1 例、その他 2 例となっている。また、別に水頭症に脳室腹腔短絡術を施行した 3 例の患児に感染治療および予防の目的で使用した。

投与患児は生後 2 日より 10 歳 9 カ月に及ぶが 9 例が 5 歳以下であり、とくに生後 2 カ月以内の症例 4 例を含む。これらはとくにグラム陰性桿菌による重症感染が初期疑われたためあえて使用したものである。投与期間は副作用を念頭においてほぼ 7~10 日間を目標とし、全例に筋注投与で検討した。

臨床効果は投与前後の臨床症状、胸部レントゲン所見、尿所見および末梢白血球数、赤沈、CRP などの動きで判定したが、その他副反応の検討として血清 GPT, GOT, LDH, AL-P, creatinine, 尿所見など検討した。

II. 効果判定基準

(1) 肺 炎

著効：3 日以内に臨床症状の改善，7 日以内にレ線上陰影の 50% 以上消失したもの。

有効：7 日以内に臨床症状改善し，レ線上も陰影の改善の見られたもの。

やや有効：何らかの臨床症状の改善の見られたものの。

無効：まったく改善の見られないもの，または悪化したもの。

(2) 尿路感染症

著効：5 日以内に臨床症状改善し，膿尿または尿中菌検出の陰性化したもの。

有効：7 日以内に臨床症状改善し膿尿なども改善したもの。

無効：なんら臨床的に改善の見られないもの。

III. 治 療 成 績

6 例の呼吸器感染症に使用したところ，4 例に著効，2 例に有効であった。第 1 例のみ早期より右肺広範浸潤，空洞形成を疑わせたので CEX を併用し，KW-1062 の投与量も 5.3~4 mg/kg/day と多くなっている。起炎菌は第 1 例が臨床症状より *Staph. aureus* が疑われるが咽頭培養ではそれぞれ *Staph. epidermidis*, *Strept. viridans* などの常在菌が多い。投与期間は 5 日から 12

Table 1 Clinical effect

Case & Sex	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Dose		Duration (day)	Total dose (mg)
				mg/day	mg/kg		
No. 1. ♂	1 y. 8 m.	15	Pneumonia	80~60	5.3~4	12	820
No. 2. ♂	2 y. 6 m.	11.6	Pneumonia, Pl. effusion	36	3	10	360
No. 3. ♀	1 m.	3.2	Pneumonia, Diaph. hernia	10	3	6.5	65
No. 4. ♀	40 d.	3.1	Pneumonia	16	5	9	144
No. 5. ♂	2 d.	3.0	Pneumonia	10	3	7	70
No. 6. ♂	1 y. 2 m.	9.3	Pneumonia	20	2	5	100
No. 7. ♀	5 y. 7 m.	16.0	Pyelonephritis	40	3	10	400
No. 8. ♀	8 y. 1 m.	19.8	Pyelonephritis, Nephritis	20	1	7	140
No. 9. ♀	4 d.	3.0	Sepsis, Meningitis	12	4	10	120
No. 10. ♀	5 m.	7.3	C. G. D., Periproctal abscess	20	3	5	100
No. 11. ♂	10 y. 9 m.	27	Unknown fever	120	4.5	4	480

Table 2 Cerebrospinal fluid levels (C. S. F.) of KW-1062 in newborn infants

Case	Time (hr)	1/2	1	2	3	Comment
No. 1	Serum	5.6	5.2	3.4	2.8	(2.5 mg/kg)
	C. S. F.	Trace	Trace	Trace	Trace	
No. 2	Serum	8.0	6.3	4.8	3.3	(2.5 mg/kg)
	C. S. F.	1.1	1.9	2.2	1.6	1st day
	C. S. F.	5.3	5.2	5.6	2.4	2nd day
No. 3	Serum	5.8	4.6	2.7	1.5	(3 mg/kg) Arnold-Chiari Malformation
	C. S. F.	4.8	5.7	7.1	6.4	

($\mu\text{g/ml}$)

日, 平均 8.3 日間である。その後は CET, DKB などに変更した。

2 例の尿路感染症では 2 例ともに著効を認めた。第 7 例は左腎盂の変形を伴う Pyelonephritis で現在まで年余にわたり膿尿をくり返し, 他剤で見るべき効果の得られなかった症例である。尿培養で $>10^6/\text{ml}$ の *Proteus morganii* および *E. coli* を証明した。KW-1062 3mg/kg/day 10 日間の投与で尿所見は正常化した。第 8 例は急性腎炎経過中に発熱, 頻尿, 膿尿を来した症例である。尿培養で *E. coli* $10^6/\text{ml}$ を証明した。基礎疾患から投与量は 1 mg/kg/day と少量投与を 7 日間つづけた。投与 1 日目に下熱, 2~3 日目より尿所見の著明な改善を認めた。

第 9 例は生後 4 日目女児である。哺乳力減退, 活動力低下で来院, 敗血症を疑い直ちに CET, KW-1062 の投与を開始した。血液培養より *E. coli* を証明し, さらに経過中髄液, 右股関節腔よりも膿を証明し, 同一耐性パターンの *E. coli* を同定した。本起炎菌は GM, DKB にも感受性を示し, おそらく投与量を増し, 髄腔内投与

を併用すれば臨床効果は期待できたが, 安全性が未確認のため髄腔内投与を含めて 11 日目より GM に変更した。したがって KW-1062 の臨床効果は不明である。

第 10 例は Periproctal abscess を形成した患児であるが基礎疾患に Chronic granulomatous disease があり, かつ切開排膿したため臨床効果は不明である。

第 11 例は長期不明熱がつづき感染症が疑われたが後に Juvenile rheumatoid arthritis と判明し, 本剤投与の適応外と考え 4 日間で中止した。

以上 10 例の明らかな感染症に使用し, 2 例の効果不明例があったが, 8 例 80% に著効, 有効を得た (Table 1)。

次に 3 例の幼若乳児で髄液移行を観察する機会を得たので述べる。第 I, II 例は脊髄髄膜瘤を形成, 根治手術後水頭症を来した。

第 II 例は先天性水頭症である。第 III 例ではアーノルドキアリ奇型を合併している。各症例共水頭症の治療として脳室腹腔短絡術を施した。術後感染予防, 治療の目的で生後 1 カ月前後に短期間 KW-1062 を使用した。

1 回投与量はそれぞれ 2.5, 2.5, 3 mg/kg となって

of KW-1062

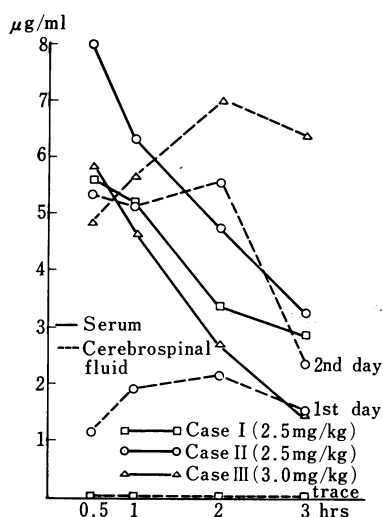
Isolated organism	Clinical effect	Side effect	Comment
<i>Staph. epidermidis</i>	Good	—	Combination with CEX (800 mg)
<i>Str. viridans</i>	Good	—	
<i>Staph. aureus</i>	Excellent	—	Underlying with hernia diaphragmatica
<i>E. coli</i>	Excellent	—	
<i>Staph. epidermidis, Str. viridans</i>	Excellent	—	
<i>Staph. aureus</i>	Excellent	—	Nephritis in progress
<i>Pr. morganii</i>	Excellent	—	
<i>E. coli</i>	Excellent	—	Combination with CET, exchange for GM
<i>E. coli</i>	Unknown	—	
<i>E. coli, Klebsiella</i>	Unknown	—	CGD with underlying disease and pus drain
?	Unknown	—	
			Confirmed as J. R. A.

いる。

投与後 30 分, 1, 2, 3 時間後におおの血清および shunt valve より髄液を採取し, 薬剤濃度を協和醸酵医薬研究所に依頼して測定した。

測定結果を Table 2, Fig. 1 に示したが, 血中濃度は 30 分後にピークを形成し 5~8 $\mu\text{g/ml}$ となり, 以後

Fig. 1 Serum and cerebrospinal fluid concentration of KW-1062 in newborn infants



漸減する。

一方, 髄液濃度は第 1 例が 3 時間を通じてほとんど検出されなかったのに対し, 第 II 例では 1~2 時間目をピークに 1 日目が 2 $\mu\text{g/ml}$ 前後, 2 日目には 5.6 $\mu\text{g/ml}$ にまで上昇している。第 III 例では 7.1 $\mu\text{g/ml}$ まで上昇が認められた。症例が 3 例と少ないが髄液への移行は症例によってかなり個体差があり, 血中濃度の変動のとき一定パターンは呈さない。本症例群はいずれも奇型を伴うものであって, かならずしも一般乳児の傾向を反映するものではないかもしれないが, 一つの示唆を与えるものであろう。

副作用に関しては投与前後の BUN, Serum creatinine, GOT, GPT, AL-P, LDH 等を検討したが, Fig. 2 に示すように, 本治験群においては薬剤投与により異常値を示すものはなかった。聴力障害に対しては対象年齢が低いこともあり, Audiogram を使用しての聴力検査は行なっていないが, 日常気づく程度の聴力障害は認められず, また乳児においても音刺激に対するまばたき反射やモロー反射でみるかぎり, とくに反射の消失した症例は認められなかった。

症例 生後 40 日女児, 母の妊娠歴, 分娩歴異常なし, 生下時体重 3,100g, 生後体重の増加悪く, 生活力も比較的弱かった。来院 7 日間より咳嗽, 哺乳力の減退, 発熱に気づき次第に咳嗽が増強し, 来院朝より喘鳴, 多呼

Fig. 2 Fluctuation of clinical finding before and after KW-1062 treatment

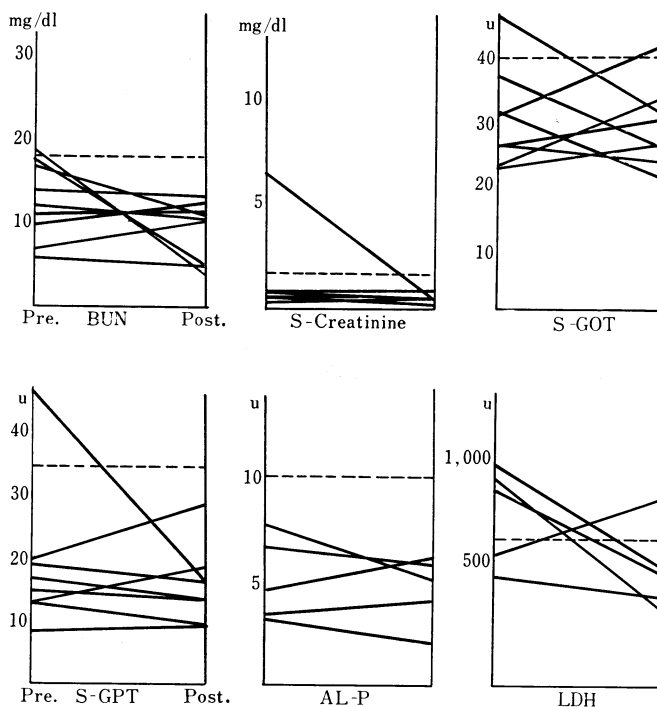
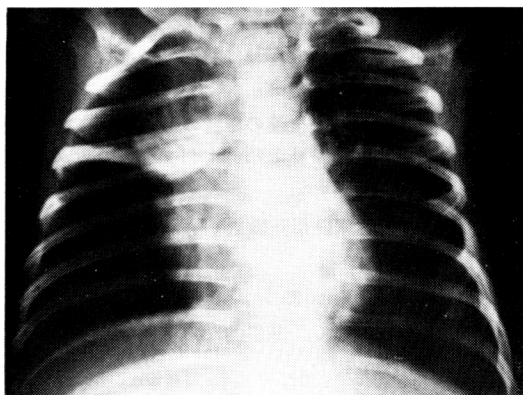
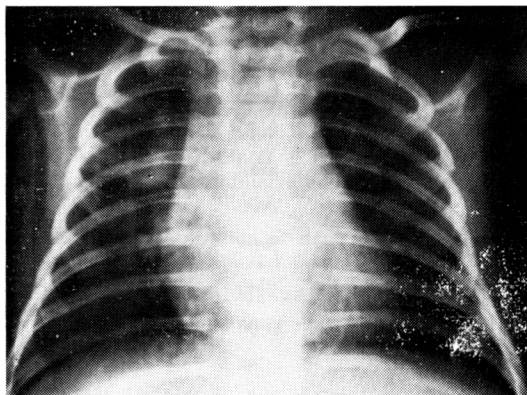


Photo 1 Before treatment (Case No. 4)

Photo 2 3rd day of treatment (Case No. 4)

吸, 呼吸困難に気づき緊急来院, 来院時体重 3,100g, 全身蒼白, 四肢冷感があり, 咳嗽, 多呼吸, 陥凹呼吸と聴診上ラ音が聴取された。心雑音, 腹部膨満なし, 胸部レ線をとったところ Photo. 1 のように右中肺野より上肺野にかけ浸潤陰影があり, また右下肺野, 上肺野および左上肺野に広範に airbronchogram が認められた。白血球数 9,900, 好中球 20%, リンパ球 78%, 好酸球 2%, 赤血球 432 万, CRP (卅) を示した。咽頭, 鼻汁の各培養より *E. coli* が検出された。血液培養は陰性であった。治療経過は Fig. 3 に示すように KW-1062 5mg/kg を 2 分し 8mg あて 12 時間毎に筋注するかたわら, 哺育器収容, 輸液, O_2 投与を行なった。投与 3 日目には下熱し他覚的呼吸障害も著明に改善した。投与 3 日目の胸部レントゲン所見は Photo. 2 に見るよう陰影は著明に改善し広範な airbronchogram も軽快してきた。投与 9 日目より CEX 経口投与に切り換えその後全治退院した。

Fig. 4 は症例 No. 8 の Pylonephritis を来した例の治療経過である。

Fig. 3 40 d. ♀ Pneumonia (Case No. 4) B. W. 3.1 kg

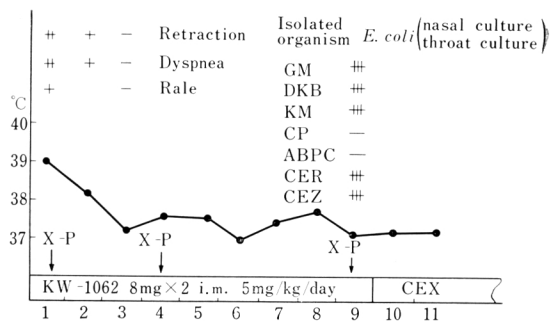
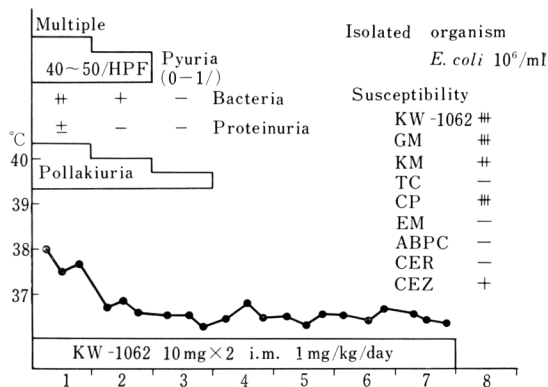


Fig. 4 8 y. ♀ Pylonephritis (Case No. 8) B. W. 19.8 kg



IV. 考 察

10 例の感染症に使用して 8 例に著効, 有効例を得た。起炎菌としては尿路感染症の *Proteus morganii*, *E. coli*, abscess の *E. coli*, *Klebsiella* などは因果関係が明らかと思われるが, 呼吸器感染症で見られる起炎菌がはたして咽頭培養で証明されたものと一致するかどうかは疑問が残る。使用例に 2 カ月未満児が多いのは, 幼若児に重症感染例が比較的多いこと, とくに本年齢層の起炎菌にグラム陰性桿菌感染症が多いこと, また新生児期は非定型的症状の中で急速に悪化するもの, 敗血症の一症状として呼吸器症状を呈するものなどもあり, 感染の初期症状を明確につかみにくい, とくに初診時より多呼吸, チアノーゼ, 四肢冷感, 反応性の減弱, 哺乳障害, 嘔吐など重篤感のある症例が多かったことなどを考慮した。新生児で重症感染症が疑われる場合は早期より殺菌的に働く信頼度の高い薬剤を選ぶ必要にせまられる。

この点 Aminoglycoside 系抗生物質の副作用を注意した使用方法が最近推奨されている^{1,2)}。KW-1062 に関する抗菌力, 副作用についてのデータを検討し, とくに副作用が GM, DKB に比して軽度であるというデー

タ³⁾を信頼し、GM 投与適応例と考えられるものにあえて使用した。

梅沢⁴⁾によると KM, NM の耐性獲得は、リン酸化酵素形成菌による ATP 存在下の 3', 4' 位のリン酸化が問題とされているが、3', 4' 位の OH 基を H に転換すると耐性獲得の妨げになるといわれる。GM, DKB, KW-1062 とともに 3', 4' 位は H と共通であり KW-1062 は構造的には GM と類似性がある。したがって今後 KM 耐性菌にも有効性が期待できるものと考えられる。事実、KW-1062 の各種分離菌に対する抗菌力をみると、1976 年の新薬シンポジウムにおいて五島⁵⁾らが GM, DKB, TOB との比較の上で 4 者は *Staph. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* などではほぼ相似た抗菌力を示し、本剤の今後の臨床応用に大いに期待を持たしめている。

次に投与方法についていささかの考察を加えると、症例 9 のように新生児敗血症に伴って化膿性髄膜炎を併発する症例が多い。早期より思い切った抗生物質の投与が救命と後遺症予防の鍵となるが、われわれはグラム陰性桿菌によると思われる中枢神経感染症には GM, DKB などの髄腔内、脳室内投与を行なっている。3~4 週間の同剤の投与ではこれまで急性毒性や明らかな聴力障害などは認めていない。

今後、長期の follow up が必要であろうが、生命および知能、運動にわたる重篤な後遺症を予防するためにはやむをえない投与方法と考えている。たまたま、脳室腹腔短絡術を施した症例で髄液濃度を測定する機会を得たが、B. B. B. を通過して髄液に移行したと考えられる例では、投与 1~2 時間後にピークに達し、かなりの濃度を形成する症例もあるが、反面まったく薬剤濃度の上昇しない例もあり、やはり全身投与のみに多くを期待するのは問題があるように思われる。今回は本剤の髄腔内投与になお疑問が残ったため、投与適応症例と考えられる例でも投与をさけた。

一方、小児科領域では最近とくに筋拘縮の問題から筋肉内注射をさける傾向にあり、われわれはとくに小児悪性腫瘍患者に使用する場合は、注射部位の大出血も考慮して筋注はできるかぎりさけ、Aminoglycoside 系抗生

剤でも静脈内投与を行なっている。GM には安定剤として benzyl alcohol が添加されているが、DKB, 本剤などは添加剤もなく、できれば静脈内投与を行ないたいのが本音である。

今後、本剤本来の安全性の確認の他、とくに静脈内投与、髄腔内投与の安全性についてのデータの集積を希望するものである。

KW-1062 の臨床使用経験といささかの考察を加えて報告した。

V. ま と め

KW-1062 について、基礎的ならびに臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

(1) 髄液中濃度

脳室腹腔短絡術を施行した 3 例に KW-1062 を 2.5~3 mg/kg 筋注し、髄液中濃度を測定した。1 例は trace であったが、2 例において、30 分~3 時間の間に 1.1~7.1 $\mu\text{g/ml}$ とバラツキはあるが良好な移行を示した。

(2) 臨床成績

細菌感染症を疑われる 11 例に使用した。

6 例の呼吸器感染症に対して、4 例に著効 2 例に有効であった。

尿路感染症の 2 例はともに著効が得られた。その他、敗血症の 1 例は他剤併用、肛門周囲膿瘍 1 例は CGD でありかつ、切開排膿しており、本剤の効果判定は不明であった。

不明熱に投与した 1 症例は、J. R. A. と判明し投与を中止した。

文 献

- 1) 野呂幸枝：新生児化膿性髄膜炎及び敗血症の原因について。小児科臨床 27：676~681, 1974
- 2) 加藤友義，吉沢邦重，柴田隆，齊藤久子，小川次郎：新生児細菌性髄膜炎及び敗血症—治療及び予後の面より—。小児科臨床 27：699~710, 1974
- 3) KW-1062 研究会：KW-1062 研究会講演記録集，1976
- 4) 梅沢浜夫：アミノ配糖体抗生物質の生化学的耐性機構と耐性菌に有効な誘導体の研究。Panimycin 文献集（基礎編）I
- 5) 五島瑤智子：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 THE FIELD OF PEDIATRICS

KAN YOSHIKUMI and MICHIE IZAWA

Department of Pediatrics, Mie University, School of Medicine

SAI KAMIYA and YOSHIKI KAWAMURA

Department of Pediatrics, National Mie Hospital

Laboratory and clinical experiments of KW-1062 were made in the field of pediatric, and the following results were obtained.

1) Clinical effect

One to 5 mg/kg of KW-1062 was administered intramuscularly to 11 patients with acute bacterial infection.

Respiratory infection responded well in 6 out of 11 patients.

Urinary tract infection showed too an excellent clinical effect in 2 cases. The effect of KW-1062 was uncertain in a case with septicemia and a case with chronic granulomatous disease. In the former case, KW-1062 was switched to other antibiotics after 7 days, and in the latter case, the periproctal abscess was incised during the course of abscess therapy. KW-1062 was also administered in a case with fever of unknown origin, and the diagnosis of this case was confirmed later as J. R. A.

2) C. S. F. level

KW-1062 was administered 2.5 to 3.0 mg/kg intramuscularly to 3 patients with ventriculo-peritoneal stomy.

The serial estimation of drug concentration in C. S. F., which was obtained through the shunt valve, revealed 1.1 to 7.1 $\mu\text{g/ml}$ in 2 out of 3 patients for 30 to 180 minutes after drug administration, while no significant elevation was found in C. S. F. in the remained patient.