

小児科領域における KW-1062 の基礎的ならびに臨床的検討

西村忠史・小谷 泰・高島俊夫・広松憲二
大阪医科大学小児科

近年グラム陰性桿菌感染症の増加に伴ない、臨床、治療面で多くの問題が生じている。とりわけ重症疾患における難治性は、菌種の特異性、薬剤感受性の問題とあいまって宿主に種々の基礎的要因の存在する場合が多いだけに一層顕著となっている。

したがって難治性感染症に対する最近の関心はとくに高く、治療面では化学療法を含め種々の角度から治療への努力が払われている。この点で目立つのは、グラム陰性桿菌に対する有効抗生物質、とくにアミノ配糖体系薬剤の発見、開発であり、治療上からも層の厚くなったことは事実である。

今度、協和醸酵工業研究所で開発された KW-1062 は *Micromonospora sagamiensis* によって産生されたアミノ配糖体系抗生物質で、他のアミノ配糖体系抗生物質同様の抗菌スペクトラムを有し、とくに緑膿菌、変形菌等グラム陰性菌につよい抗菌力を示す¹⁻³⁾。

そこで今回われわれは、本剤の小児科領域における基礎的ならびに臨床的検討を行なったのでその成績について述べる。

I. 成 績

1. KW-1062 の抗菌力

感受性測定は、Heart infusion agar (pH 7.2) を用い、日本化学療法学会の方法に準じ、平板希釈法で行なった。なお接種菌は1夜培養菌原液を使用した。

1) 緑膿菌の KW-1062 感受性 病巣由来緑膿菌 32 株の感受性分布ピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり、32 株中 29 株は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止された。GM, DKB, TOB との感受性相関をみると、それぞれの感受性ピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にみられており、KW-1062 は GM とほぼ相関したが、DKB 比べ 1 管程度、TOB には 2 管程度抗菌力は劣った。なお KW-1062 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度に発育した 1 株は GM, DKB にも同様耐性を示した (Table 1, Fig. 1)。

2) 肺炎桿菌の KW-1062 感受性 病巣由来肺炎桿菌 16 株の感受性分布は 0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、感受性ピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にみられ、16 株中 14 株がこの濃度以下で発育阻止された。感受性相関では KW-1062, GM, TOB は相関性がみられたが、KW-1062 は DKB より 1

Table 1 Distribution of susceptibility of *P. aeruginosa* to KW-1062

Drug	Strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
KW-1062	32	2		7	15	5	2				1
GM	32		2	8	14	5	2			1	
DKB	32	1	5	17	6		2				1
TOB	32	6	15	8			2	1			

Fig. 1 Comparison of antimicrobial activity

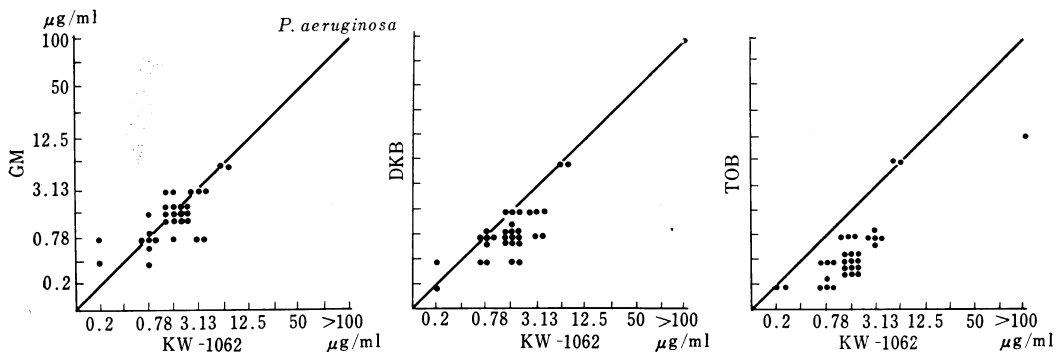
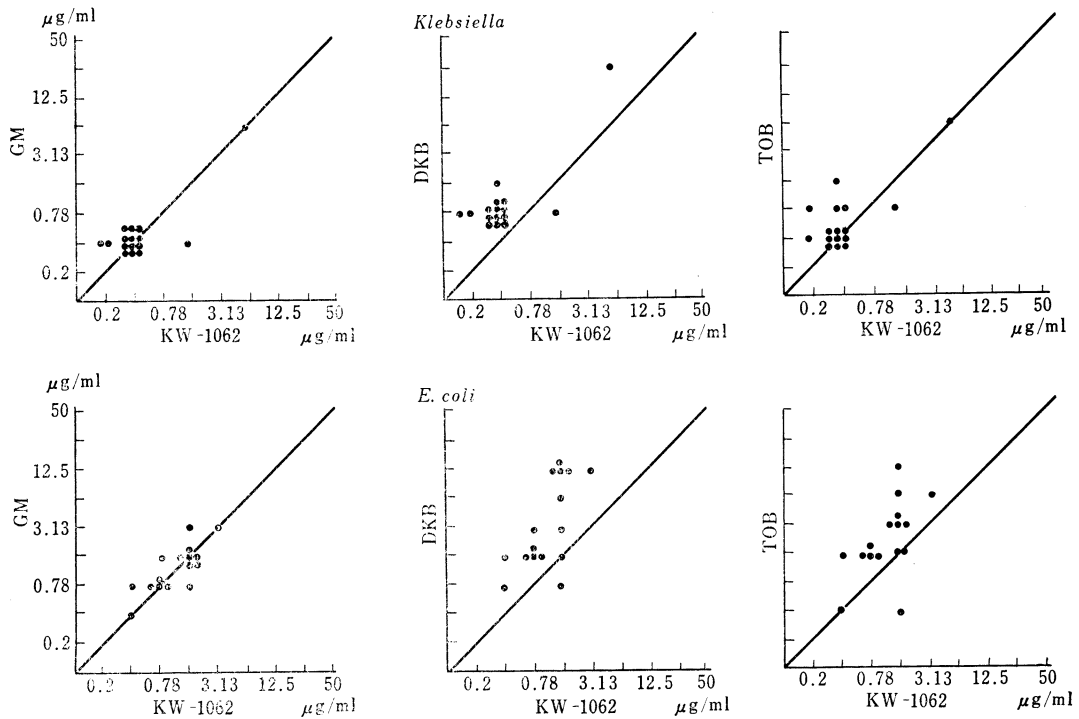


Table 2 Distribution of susceptibility of *Klebsiella* and *E. coli* to KW-1062

Drug	Strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
<i>Klebsiella</i>									
KW-1062	16	2	12		1		1		
GM	16		15				1		
DKB	16			14	1				1
TOB	16		10	4	1		1		
<i>E. coli</i>									
KW-1062	16		2	5	8	1			
GM	16		1	6	7	2			
DKB	16			2	6	2	1	5	
TOB	16		2	1	6	4	2	1	

Fig. 2 Comparison of antimicrobial activity



管程度肺炎桿菌に対する抗菌力はすぐれていた (Table 2, Fig. 2)。

3) 大腸菌の KW-1062 感受性 大腸菌 16 株の感受性分布は 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に感受性ピークを示した。感受性ピークは GM, DKB, TOB とともに 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にみられたが、感受性相関からは KW-1062 と GM は同じ程度の抗菌力であるが、DKB には 1~2 管、TOB には 2 管程度抗菌力は優れた (Table 2, Fig. 2)。

2. KW-1062 の吸収、排泄

血中濃度ならびに尿中排泄量は *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とし、Disc 法で測定した。なお Standard は、人血清希釈液と 1/15M 磷酸緩衝液 (pH 7.2) による予備実験成績よりすべて 1/15M 磷酸緩衝液を使用した。

なお血中濃度は筋注後 30 分、1, 2, 4, 6, 8 時間に採血して測定し、尿中排泄量は筋注後 2, 4, 6, 8 時間までの各時間ごと全尿を回収して測定した。排泄率は投与量と

尿中排泄量の比をもって示した。

血中濃度 血中濃度は小児6例について測定した。4例にはKW-1062体重kg当たり2.0mg1回筋注, 2例には1.0mg筋注した。筋注後の濃度ピークは30分であり, 2.0mg/kg筋注例では平均8.25 μ g/ml, 1.0mg/kg筋注例では平均5.35 μ g/mlであった。

なお半減期はそれぞれ2時間, 2時間30分で, 濃度は漸減し, 8時間後では2.0mg/kg筋注例平均0.23 μ g/ml, 1.0mg/kg筋注例平均0.33 μ g/mlであった(Table 3)。

Table 3 Serum levels of KW-1062 in children after intramuscular administration

A	: S. M.	4y.	13kg	M
B	: K. N.	8.10y.	25kg	F
C	: N. O.	10y.	23kg	M
D	: R. O.	13y.	46kg	F
E	: K. M.	7.8y.	22kg	M
F	: M. U.	13.8y.	46kg	F

	30 min	1	2	4	6	8 hrs.
A single dose of 2.0 mg/kg of KW-1062						
A	7.80	5.80	3.20	1.10	0.41	0.19 μ g/ml
B	8.80	7.40	3.50	1.20	0.21	0.14
C	8.00	6.80	3.13	0.88	0.37	0.15
D	8.40	8.00	4.20	2.00	1.60	0.42
	8.25	7.00	3.51	1.29	0.65	0.23 μ g/ml
A single dose of 1.0 mg/kg of KW-1062						
E	5.00	5.00	3.40	1.90	0.72	0.48 μ g/ml
F	5.70	4.50	2.50	1.35	0.58	0.17
	5.35	4.75	2.95	1.63	0.65	0.33 μ g/ml

尿中排泄量は2.0mg/kg筋注例4例, 1.0mg/kg筋注例1例について測定した。筋注後8時間までの尿中排泄量は2.0mg/kg筋注例では15.3~62.85mgで, 排泄率は58.8~71.7%, 平均66.4%, 1.0mg/kg筋注例では, 排泄量27.7mg, 排泄率60.2%であった(Table 4)。

3. KW-1062の臨床検討

小児細菌性感染症, すなわち敗血症1例, 肺炎2例, 膿胸1例, 頸部膿瘍1例, 計5例に対し本剤の治療を試みた。

年齢は生後3日~1歳9カ月の小児で, 投与量は1日8~50mg(体重kg当り2.0~6.2mg), 2回に分割筋注した。なお膿胸例では点滴にて病初期9日間, 1日30mg, 3回分割で, 肺炎例で1日30mg, 2回分割投与した。なお投与期間は6~17日間であった。

治療効果は全例有効と判定した(Table 5)。次に症例について述べる。

症例1 敗血症 3日目, 女児

Table 4 Urinary excretion of KW-1062 in children after intramuscular administration

	2	4	6	8 hrs.	total	recovery
A single dose of 2.0 mg/kg of KW-1062						
A	5.95	7.50	1.76	0.09mg	15.30mg	58.8%
B	13.80	13.80	3.00	2.88	33.48	66.9
C	11.40	16.00	3.12	2.46	33.00	71.7
D	21.60	21.60	12.25	7.40	62.85	68.3
						66.4%
A single dose of 1.0 mg/kg of KW-1062						
F	15.00	8.28	2.66	1.76mg	27.70mg	60.2%

Table 5 Clinical results

No.	Patient	Age	Sex	Disease	Organism	KW-1062			
						Daily dose*	Duration	Clinical response	Side effect
1	K. M.	3 d.	F	Septicemia	<i>Staph. aureus</i> <i>Klebsiella</i> GM(++)	8.0 (IM) (2.2)	6 days	Good	—
2	Y. M.	9 m.	M	Pneumonia Cerebral palsy	<i>Staph. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> GM(++)	30.0 (IV) 30.0 (IM) (4.1)	13) 4)17 days	Good	—
3	K. N.	1 y. 9 m.	F	Pneumonia	<i>Staph. epidermidis</i> GM(++) <i>Strept. viridans</i>	20.0 (IM) (2.0)	12 days	Good	—
4	T. M.	2 m. 15 d.	F	Empyema	<i>Staph. aureus</i> GM(++)	30.0 (IV) 30.0 (IM) (6.0)	9) 5)14 days	Good	—
5	S. F.	4 m.	M	Cervical abscess	<i>Staph. aureus</i> → <i>P. aeruginosa</i> GM(++)	50.0 (IM) (6.2)	11 days	Good	—

* : mg, () : mg/kg

生下時体重 3,820g, 生後より血性吐物を頻回に認めたため, 生後3日目に小児科に転科された。輸液開始, 止血剤の投与を行なったが, 吐物は茶褐色, 膿汁様で, 顔面蒼白, 黄疸が出現するようになった。総ビリルビン値 19.4 mg/dl と上昇, 血中培養にて *Staph. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, 咽頭, 糞便, 尿よりそれぞれ *Staph. aureus* を検出した。敗血症と診断 KW-1062 4.0mg 1日2回筋注開始。4日後には血中菌も消失し, 総ビリルビン値も 11.2mg/dl となった。本症例ではKW-1062 使用前 CET 静注を行なっていたが, 症状の改善乏しく, 元気なく, KW-1062 投与後, 咽頭, 糞便中 *Staph. aureus* も消失, 6日間の投与で中止した (Fig. 3)。

症例 2 肺炎 9カ月, 男児

約2週間前より 38.0°C の発熱, 咳嗽, 喘鳴あり, レ線撮影にて肺炎と診断され入院した。なお患児は生後5カ月に脳性麻痺の診断をうけている。

入院時, 喘鳴, 呼吸困難つよく, 酸素吸入, 輸液を開

始。KW-1062 1回 15 mg, 1日2回点滴静注で投与した。入院時の喀痰培養にて *Staph. aureus*, *P. aeruginosa* を検出した。投与5日目には解熱傾向を示したが, 咽頭よりの *P. aeruginosa* の消失はみられなかった。投与13日目には, 胸部レ線所見, 臨床症状の改善をみたため投与を中止したが, 咽頭培養にて *P. aeruginosa*, *Klebsiella* 消失なく, 再び KW-1062 1日 15mg, 2回の筋注を行なった。投与4日目には菌も陰性となり, 8日間の投与で中止した (Fig. 4)。

症例 3 肺炎 1歳9カ月, 女児

約2週間咳嗽あり, 時々 39°C の発熱を来たしたため, 近医にて治療をうけていたが軽快せず来院した。胸部レ線撮影にて肺炎と診断され入院した。直ちに KW-1062 1日 10mg, 2回筋注。投与2日目には解熱した。しかし咳嗽つよく, 咽頭培養にて *Staph. epidermidis*, *Strept. viridans* を検出した。投与12日目には, 右上肺野の肺炎陰影も消失, 臨床症状も改善したため12日間で投与

Fig. 3 Case 1 Septicemia 3 d. F

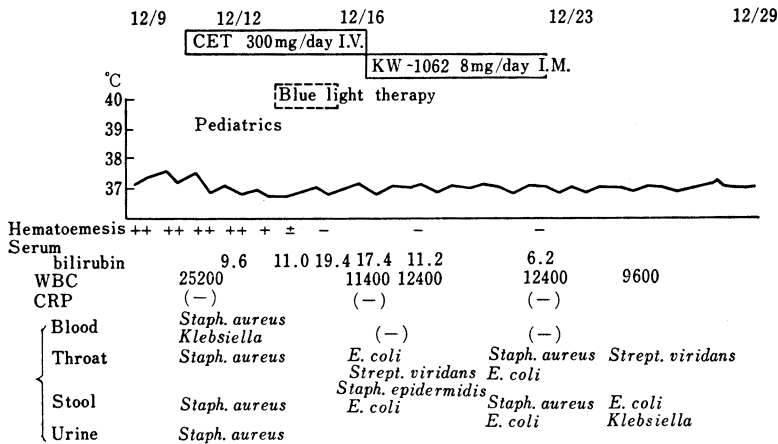


Fig. 4 Case 2 Pneumonia, cerebral palsy 9 m. M

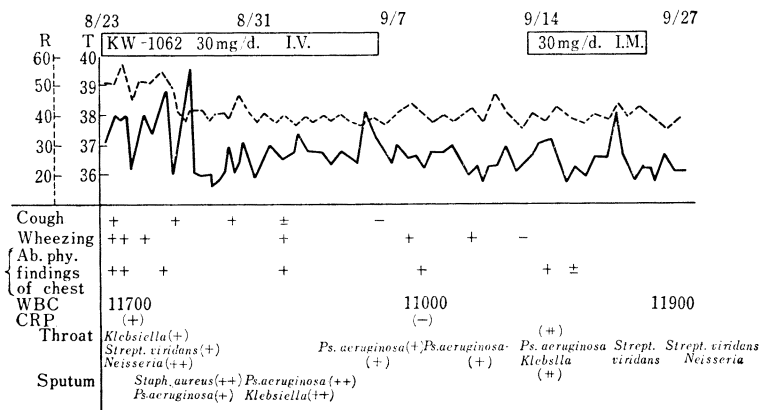
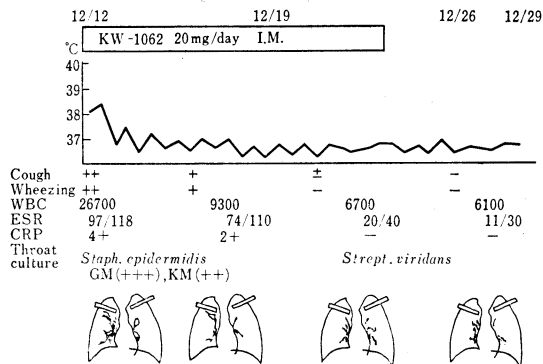


Fig. 5 Case 3 K. N. Pneumonia 1y. 9m. F



を中止した (Fig. 5)。

症例 4 膿胸 2カ月15日, 女児

3週間前より喘鳴, 発熱あり, 近医にて治療をうけていたが, 2日前より哺乳力減退, 気嫌わるく呼吸困難を来たすようになったため来院, 入院した。胸部レ線所見もならびに胸腔穿刺により右膿胸と診断, 直ちに KW-1062 1日 30mg, 3回に分割点滴し, Drainageを施行した。膿汁よりの検出菌は *Staph. aureus* で GM 感受性, KM 耐性菌であった。Drainage 施行後呼吸困難消失, 翌日より解熱をみた。投与5日目には膿汁中 *Staph. aureus* も陰性となり, 臨床症状も軽快したため, 10日後より KW-1062 1日 30mg, 2回分割筋注に変更, 5日間で中止した。その後経過順調で, 入院22日目に退院した (Fig. 6)。

症例 5 頸部膿瘍 4カ月, 男児

5日前より左頸部腫脹と 38.0°C の発熱あり, 治療をうけるも軽快せず, 入院した。試験穿刺にて膿汁採取。 *Staph. aureus* を検出。KW-1062 1日 25mg, 2回筋注, 切開排膿を施行した。投与5日目には腫脹軽減するも *P. aeruginosa* を検出, 投与8日目には膿汁排出なく,

菌陰性となった。なお *P. aeruginosa* は GM 感受性菌であった。

4. 副作用

血液所見, 尿所見, 血清トランスアミナーゼ, BUN 等投与前後において特に異常なく, 臨床的にも特記すべきものは認められなかった。

II. むすび

緑膿菌等グラム陰性桿菌による重症感染症は, それらの多くが種々の基礎疾患を背景として発病しているだけに極めて難治性の経過を辿り易い。近年アミノ配糖体系薬剤の発見, 開発によってこれらに対する化学療法も実際上層の厚さを加えたことは事実である。

今回, 検討された KW-1062 は, 抗菌力の面では緑膿菌に対し GM と同程度であるが, DKB, TOB にはやや劣った。しかし肺炎桿菌に対しては GM, TOB と同程度で, DKB よりややすぐれた成績をえた。一方, 大腸菌に対しては DKB, TOB に優り, GM とほぼ同程度の抗菌力を示すことが分った。

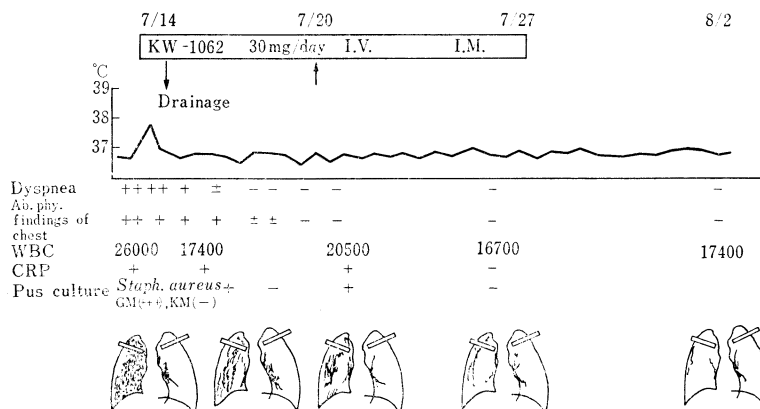
KW-1062 の吸収, 排泄をみても, 2.0 mg/kg 1回筋注にて30分後平均 8.25 µg/ml, 1.0 mg/kg 筋注で平均 5.35 µg/ml の血中濃度ピークを示し, MIC を上回る成績をえることができた。

尿中排泄についても8時間までに 58.8~71.7% の排泄率を示した。

著者らの臨床検討において, 敗血症, 肺炎, 膿胸, 膿瘍に対しては全例有効な結果をえ, 1日 2.0~6.2 mg/kg の投与で, 菌陰性化, 症状の改善をみとめることができた。

本剤の小児に対する適正使用量については, 当然症例の集積による必要性があり, 今回の使用量の提示にとどめたいが, 2症例に行なわれた点滴静注投与も, 本剤の性質上, 慎重性と基礎的検討の必要性が求められるところである。副作用に関してはとくに異常はみとめられて

Fig. 6 Case 4 A. M. Empyema 2m. 15d. F



いないが、アミノ配糖体系薬剤の共通な副作用は無視できず、今後の症例検討に一層の注意が払われねばならない。

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(10): 793~800, 1974
- 2) NARA, T.; I. KAWAMOTO, R. OKACHI, S. TAKASAWA, M. YAMAMOTO, S. SATO, T. SATO & A. MORIKAWA: New antibiotic XK-62-2 (Sagamicin). II. Taxonomy of the producing organism, fermentative production and characterization of sagamicin. *ibid.* 28(1): 21~28, 1975
- 3) 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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES
OF KW-1062 IN CHILDREN

TADAFUMI NISHIMURA, YASUSHI KOTANI, TOSHIO TAKASHIMA
and KENJI HIROMATSU

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

The authors have carried out the laboratory and clinical studies of KW-1062, and the results were obtained as follows:

The sensitivity was measured by the plate dilution method with 32 strains of *P. aeruginosa*, 16 strains of *Klebsiella* and *E. coli* isolated from patients.

The peak of KW-1062 distribution was at 1.56 $\mu\text{g/ml}$ for *P. aeruginosa*. The growth of *P. aeruginosa* was inhibited in 90.6% at a concentration of less than 3.13 $\mu\text{g/ml}$, while that of *Klebsiella* was in 87.5% at a concentration of less than 0.39 $\mu\text{g/ml}$. The growth of *E. coli* was inhibited in all strains at a concentration of less than 3.13 $\mu\text{g/ml}$.

KW-1062 was given at a single intramuscular dose of 2.0 mg/kg b. w. to 4 children and of 1.0 mg/kg b. w. to 2 children.

The maximum blood levels reached at 30 minutes after administrations of 2.0 mg/kg and 1.0 mg/kg b. w., were 8.25 $\mu\text{g/ml}$ and 5.35 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The blood levels at 8 hours were 0.23 $\mu\text{g/ml}$ and 0.33 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

The excretion rates of KW-1062 in urine within 8 hours were 58.8~71.7%.

KW-1062 was effective in all of 5 cases with pediatric bacterial infections.

No side effects were observed.