

外科領域における KW-1062 の使用経験

白羽弥右衛門・酒井克治・藤本幹夫

上田隆美・平尾 智

大阪市立大学第二外科

川畑徳幸・土居 進

大阪市立北市民病院外科

KW-1062 は協和醸酵工業東京研究所で発見された新しいアミノグリコシッド系抗生物質で、Fig.1のような構造式をもち、その化学名は *O*-2-amino-6(methylamino)-2,3,4,6-tetra-deoxy- α -D-erythro-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-*O*-[3-deoxy-4-C-methyl-3-(methylamino)- β -L-arabinopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]-2-deoxy-D-streptomine である。水に溶けやすい白色ないし淡黄白色の粉末または結晶性粉末で、においや味をもたない。原末ならびにアンプル製剤はともにきわめて安定で、室温ないし40°Cで6カ月間力価の低下がなかったという。急性ならびに亜急性毒性はともに gentamicin より弱い。ototoxicity も gentamicin より弱く、kanamycin に近いとのことである。本剤は他のアミノグリコシッド系抗生物質と同様に、ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性球菌はもとより緑膿菌、変形菌など多くのグラム陰性桿菌にも抗菌力を示す。ことに *Ps. aeruginosa* に対する殺菌効果の著明なことが明らかにされている¹⁻⁴⁾。われわれは本剤を外科領域の感染症に試用したので、これまでにえられた成績をここに報告する。

I. 吸収と排泄に関する検討

KW-1062 を4例の健康な成人男子 volunteer に筋注して30分、1時間、2、4、6および8時間後にそれぞれ採血、検定用菌として *B. subtilis* ATCC 6633 を用いる薄層カップ法によって測定した。また筋注後2時間ごとに8時間後まで採尿し、尿中排泄量を測定した。working standard には KW-1062, Lot. R 35M03 (660 μ g/mg) を用い、その希釈には pH 7.0 リン酸緩衝液を用いた。

1) 血清中濃度：KW-1062 40mg 1回筋注後の血清中濃度は Table 1 のように、30分後 4.3~4.7 μ g/ml、

平均 4.53 μ g/ml でピークを示し、1時間後 3.9~5.0 μ g/ml、平均 4.5 μ g/ml となつてから、いずれも漸減したが、8時間後でもなお測定可能で、1.45~2.05 μ g/ml、平均 1.73 μ g/ml を示した。80mg 1回筋注後の血清中濃度は Table 2 のように、30分後 13.5~14.2 μ g/ml、平均 13.93 μ g/ml のピークを示したのち漸減したが、8時間後でもなお 1.3~2.9 μ g/ml、平均 2.28 μ g/ml を示し、dose response がみとめられた。なお注射部の疼痛は軽微であった。

2) 尿中排泄量：40mg 1回筋注後8時間までの尿中排泄量は Table 3 のように、投与量の平均 90.15%、80mg 1回筋注後には Table 4 のように、投与量の平均 80.15% であつて、良好な尿中排泄がみられた。

II. 臨床試用成績

対象疾患：われわれが KW-1062 を投与したのは Table 5 のように深部膿瘍2例、肝膿瘍1例、直腸周囲膿瘍2例、2次感染および術後創感染症9例、術後の尿路

Table 1 Serum levels of KW-1062 after a 40mg intramuscular administration in four healthy volunteers (μ g/ml)

Case	hrs						
	1/2	1	2	4	6	8	
T. K., 26y. o. male, 64kg	4.7	4.7	4.1	3.3	2.6	1.75	
K. M., 31y. o. male, 52kg	4.5	5.0	3.9	2.7	2.7	1.65	
R. O., 40y. o. male, 77kg	4.6	4.4	4.3	3.6	2.45	2.05	
N. K., 52y. o. male, 75kg	4.3	3.9	3.6	3.5	2.25	1.45	
Average	4.53	4.5	3.98	3.28	2.5	1.73	

Table 2 Serum levels of KW-1062 after an 80mg intramuscular administration in four healthy volunteers (μ g/ml)

Case	hrs						
	1/2	1	2	4	6	8	
T. K., 26y. o. male, 64kg	14.0	10.5	8.2	6.5	3.3	2.5	
K. M., 31y. o. male, 52kg	14.0	11.5	8.0	4.6	2.5	1.3	
R. O., 40y. o. male, 77kg	14.2	10.1	9.0	6.0	5.6	2.9	
N. K., 52y. o. male, 75kg	13.5	12.0	9.8	6.5	6.0	2.4	
Average	13.93	11.03	8.75	5.9	4.35	2.28	

Fig. 1 Structure of KW-1062

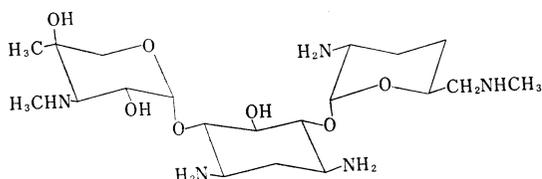


Table 3 Urinary excretion of KW-1062 after a 40 mg intramuscular administration in four healthy male volunteers (mg, %)

Case	hrs	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	Total (%)
T. K., 26 y. o. male, 64 kg		22.79	12.0	2.26	0.8	38.23(95.57)
K. M., 31 y. o. male, 52 kg		15.20	11.05	8.75	2.88	37.88(94.70)
R. O., 40 y. o. male, 77 kg		13.60	4.96	7.82	2.20	28.58(71.45)
N. K., 52 y. o. male, 75 kg		14.38	14.74	4.25	6.20	39.56(98.90)
Average (%)		16.49(41.23)	10.69(26.72)	5.86(14.65)	3.02(7.55)	36.06(90.15)

Table 4 Urinary excretion of KW-1062 after an 80 mg intramuscular administration in four healthy male volunteers (mg, %)

Case	hrs	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	Total (%)
T. K., 26 y. o. male, 64 kg		37.2	5.63	11.7	2.4	56.63(70.79)
K. M., 31 y. o. male, 52 kg		41.19	11.4	7.98	0	60.57(75.71)
R. O., 40 y. o. male, 77 kg		20.35	12.0	21.0	6.75	60.10(75.13)
N. K., 52 y. o. male, 75 kg		33.0	29.7	7.13	9.37	79.2 (99.00)
Average (%)		32.94(41.17)	14.68(18.35)	11.95(14.94)	4.63(5.79)	64.2 (80.15)

Table 5 Number of cases treated with intramuscular KW-1062

Inflammatory diseases	Number of cases
Abscess in the deep tissue	2
Hepatic abscess	1
Perianal abscess	2
Secondary infection, postoperative wound infection	9
Urinary tract infection	2
Total	16

Table 6 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on infections in the field of surgery

Excellent :	The principal symptoms and signs disappear completely within 3 days after onset of the treatment.
Good :	More than half of the symptoms and signs disappear within 5 days after onset of the treatment.
Fair :	Any one of the symptoms and signs disappears within 7 days after onset of the treatment.
Poor :	None of the symptoms and signs disappears or their aggravation is observed after 7 days.

感染症 2 例, 計 16 例である。

投与方法と投与量: われわれは本剤 40 mg ずつを 1 日 2 回あるいは 3 回筋注した。投与期間は 4 日ないし 13 日

間, 総投与量は 400~1,560 mg であった。なお一部の症例には局所投与をも併用した。

効果判定: Table 6 の基準にしたがって, 著効, 有効, やや有効, 無効, 不明などの一つに該当するように判定した。

総合効果: 個々の症例の臨床経過は Table 7 にまとめて表示してある。その結果, KW-1062 の治療効果は Table 8 のように, 著効 4 例, 有効 5 例, やや有効 2 例, 無効 5 例で, 有効率 (=著効+有効+やや有効=) 68.75% となった。

疾患別効果: Table 8 のように, 深部膿瘍 2 例中, 著効 1 例, 有効 1 例で, 無効例はなく, 肝膿瘍の 1 例では無効, 直腸周囲膿瘍の 2 例では有効 1 例, やや有効 1 例で, 無効例はみられなかった。2 次感染および術後創感染症の 9 例では著効 2 例, 有効 2 例, やや有効 1 例, 無効 4 例であった。また術後の尿路感染症では著効 1 例, 有効 1 例で, 無効例はみられなかった。

起炎菌別効果: グラム陰性菌のうち, *E. coli*, *Klebsiella*, *Ps. aeruginosa* が分離された症例を菌別に分類し, 治療効果を検討した。その結果は Table 9 のとおり, *E. coli* が分離された症例では 5 例中 4 例に有効で, 有効率 80%, *Klebsiella* 分離症例 4 例中 3 例に効果があり, 有効率 75%, *Ps. aeruginosa* 分離例では 6 例中 3 例に有効で, 有効率は 50% となった。これらグラム陰性菌感染症例の多くはいずれも重症であったが, 劇的な治療効果のみとめられたものもあるので, 本剤の治療効果はかなりよいと思われる。

Table 7 Cases treated with intramuscular KW-1062

Cases	Diagnosis	Isolated organism (MIC, $\mu\text{g/ml}$)	Dosage schedule			Clinical therapeutic effects	Evaluation	Side effect
			mg/day	Dura- tion (days)	Total dose (mg)			
1.	30 y. o. male Abscess in lt. iliac fossa	G. N. R. (1.56)	40 \times 3 40 \times 1 (topical)	8 6	960 240	On the 2nd day negative on culture, and purulent discharge decreased	Excellent	Uncomfortable sensation in the chest
2.	27 y. o. male Intraoperative abscess after resection of Meckel's diverticulitis	<i>Ps. aeruginosa</i> (12.5)	40 \times 3 40 \times 1 (topical)	13 5	1,560 200	On the 3rd day colonies decreased on culture, and on the 5th day purulent discharge and bacterial contamination disappeared	Good	None
3.	56 y. o. male Hepatic abscess	Negative on culture	40 \times 2 40 \times 3	1 9	1,160	Fever continued	Poor	None
4.	32 y. o. male Perianal abscess	<i>E. coli</i>	40 \times 2	7	560	On the 5th day purulent discharge decreased	Good	None
5.	30 y. o. male <i>do.</i>	<i>do.</i>	40 \times 3 40 \times 1 (topical)	9 3	1,080 120	On the 5th day colonies on culture decreased in number	Fair	None
6.	16 y. o. male Contaminated burn of lower half body	<i>Ps. aeruginosa</i>	40 \times 2	8	640	Purulent discharge decreased, but no improvement in bacterial contamination seen	Poor	None
7.	57 y. o. female Postoperative wound infection after radical mastectomy for lt. breast cancer	<i>Ps. aeruginosa</i>	40 \times 2	8	640	Both purulent discharge and bacterial contamination continued	Poor	None
8.	58 y. o. female Contaminated intra-arterial catheterisation wound for postmastectomy anti-tumor chemotherapy	<i>Ps. aeruginosa</i>	40 \times 2	10	800	On the 5th day bacterial contamination disappeared	Good	None
9.	47 y. o. male Cholangitis after surgery for cholelithiasis	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	40 \times 3	9	1,080	On the 6th day bacterial contamination of bile reduced	Fair	None
10.	15 y. o. female Recurrent infection of postoperative wound after radical repair of lt. inguinal hernia	<i>Staph. aureus</i> (0.39)	40 \times 2 10 \times 1 (topical)	11 11	880 110	On the 5th day bacterial contamination disappeared	Good	None

11.	61 y. o. male	Contaminated esophago-bronchial fistula after bypass operation for carcinoma of the esophagus	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i>	40×2	5	400	Alleviation of fever with improvement of chest X-ray findings	Excellent	None
12.	52 y. o. male	Postoperative wound infection after radical resection of esophageal carcinoma	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i>	40×2	9	720	Purulent discharge and bacterial contamination continued	Poor	None
13.	52 y. o. male	Postgastrostomy wound infection	<i>E. coli</i>	40×2 40×1 (topical)	5 2	400 80	On the 2nd day negative on culture	Excellent	None
14.	69 y. o. male	<i>do.</i>	<i>Staph. aureus</i>	40×2	10	800	Purulent discharge from sinus of the abdominal wall continued	Poor	None
15.	68 y. o. male	Urinary tract infection after gastric resection	<i>Staph. epidermidis</i> (12:5)	40×3	6	720	On the 3rd day bacteria in urine decreased in number, and on the 6th day disappeared	Good	None
16.	73 y. o. male	Urinary tract infection after radical repair of rt. inguinal hernia	<i>Klebsiella</i>	40×3 40×2	3 1	440	On the 2nd day fever decreased, and urinary tract irritation disappeared	Excellent	On the 5th day dermal rash

以下には、とくに顕著な治療結果のみとめられた症例について述べる。

症例 1, 30 歳, 男。昭和 50 年 8 月から左腸骨窩に有痛性腫瘍があり, 同年 9 月生検片採取, 病理組織学的検査の結果, 炎症性病変が指摘された。炎症所見が持続するため同年 12 月 16 日開腹したところ, S 状結腸に炎症性腫瘍がみられ, これにつづく左腸骨窩および後腹膜域に膿瘍が見出された。それで, S 状結腸を切除して, 腹腔内および後腹膜域に排液管を挿入し, 術後は sulbenicillin 1 日 4g ずつを 9 日間, 2g ずつを 4 日間静注した。術後 10 日目排液管から培養された G. N. R. は sulbenicillin 耐性であったが, KW-1062 には 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の感性を示すことがわかった。それで, 12 月 29 日から KW-1062 1 回 40mg ずつを 1 日 3 回筋注し, かつ局所投与を併用したところ, 12 月 31 日以降培養陰性となった。しかし 51 年 1 月 3 日に至り, 本剤筋注の都度 5 分以内ながら胸部不快感を覚えるようになったので, 1 月 5 日までで本剤の投与を中止し, 1 月 6 日排液管を抜去したところ, 翌日から創は閉鎖し, 治癒した。

症例 2, 27 歳, 男。昭和 50 年 12 月 4 日(受診の 9 日前)他の医療機関で虫垂およびメッケル氏憩室炎の切除をうけ, 腹腔内に排液管を挿入された。しかし術後 9 日目(12 月 13 日)に至り, 排液管から緑膿菌が検出されたので, 同日転入院した。来院時, 回盲部には傍直腹筋切開創痕があり, 別に右側腹部から腹腔に向って排液管が挿入されていて, 多量の排膿があり, 腹壁には著明な圧痛が証明された。そこで直ちに KW-1062 1 回 40mg, 1 日 3 回の筋注を開始した。分離された *Ps. aeruginosa* 株は KW-1062 に対して 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の感性を示した。KW-1062 の投与開始後 3 日目から腹部の自発痛や圧痛が軽快し, 培養上 *Ps. aeruginosa* コロニーが減少して, 5 日後の体温は平温となり, 菌は陰転し, 排液は消失して, 著明な改善がみとめられた。本例では KW-1062 の筋注 8 日目からさらに 5 日間にわたり本剤 40mg ずつを 1 日 1 回腹腔内に注入したところ, 排液管抜去後はその翌日から創が自然に閉鎖した。

副作用: 既述のとおり, 症例 1 では本剤投与開始後 5 日目から注射直後に胸部不快感を訴えた。また症例 16 では本剤投与開始後 5 日目に全身性発疹が発生したので, ただちに本剤の投与を中止した。しかし, この発疹は皮膚科的治療によって約 1 週間で全治した。他に肝・腎障害をみとめたものはなく, 聴器障害を来たしたものもない。

III. 考 察

KW-1062 はアミノ配糖体に属する新しい抗菌性物質で, 幅広い抗菌スペクトルをもち, その抗菌力は genta-

Table 8 Classifications of responses seen on clinical cases

Classification		Excellent	Good	Fair	Poor
Inflammatory diseases	Number of cases				
Abscess in the deep tissue	2	1	1		
Hepatic abscess	1				1
Perianal abscess	2		1	1	
Secondary infection, postoperative wound infection	9	2	2	1	4
Urinary tract infection	2	1	1		
Total	16	4	5	2	5
		68.75%			

Table 9 Therapeutic responses classified by bacterial strains isolated from the lesions

Classification		Excellent	Good	Fair	Poor	Rate of effectiveness (%)
Organisms isolated	Number of cases					
<i>E. coli</i>	5	1	1	2	1	4/5 (80)
<i>Klebsiella</i>	4	2	0	1	1	3/4 (75)
<i>Ps. aeruginosa</i>	6	1	2	0	3	3/6 (50)

micin に匹敵するとされており、しかもアミノ配糖体に特有な聴器障害の危険性がいちじるしくすくないことも実験的に知られている。近時外科領域におけるグラム陰性菌感染症の難治化ないし重症化に対して gentamicin や DKB がもっとも多く用いられている。ところが、KW-1062 のこれまでの基礎的研究の結果によれば、本剤はレンサ球菌やブドウ球菌のほか、大腸菌、クレブシエラ、変形菌などに殺菌効果のみとめられ、ことに緑膿菌に対しては低濃度で溶菌効果を発揮することが電顕像上でも明らかにされている。われわれの治験症例についてみても、大腸菌感染症やクレブシエラ感染症ではそれぞれ 80% あるいは 75% の有効率のみとめられた。また緑膿菌感染症は 6 例にすぎなかったが、そのうちの 3 例においては著効あるいは有効と判定された効果のみとめられ、ことに症例 2 の緑膿菌性腹腔内膿瘍では短期間で菌が消失した。われわれの試用経験では原則として 1 回投与量を 40mg とし、1 日 2 回あるいは 3 回の筋注をこころみだが、投与期間は最短 4 日、最長 13 日間、平均 8.25 日、総投与量は 400~1,560mg、平均総投与量は 762.5mg であった。この投与量では 16 例中 1 例で発疹のみとめた以外、とくに懸念すべき副作用のみとめなかった。本剤は筋注薬なので、もともと軽症例に使用すべきものではなく、他剤に対する耐性菌などによる重症例に使用すべき薬剤と理解される。すでに基礎的研究の結果明らかにされているとおり、その聴器毒性は gentamicin の約 1/2 程度と推定されるから、必要に応じて 1 回投与量または 1 日投与回数を増加できるものと

考えられる。われわれは一部の症例に対して局所投与をも併用し、良果をあげることができた。この点は今後の検討に委ねたい。なお今回試用した製剤には局麻剤が配合されていないが、KW-1062 の静脈内投与も今後開発すべき課題の一つである。

IV. む す び

KW-1062 を外科領域における感染症 16 例に投与して、著効 4 例、有効 5 例、やや有効 2 例、無効 5 例、有効率 68.75% との結果をえた。副作用として 1 例に胸部不快感、1 例に発疹のみとめた。また本剤を volunteer に投与して、血清中濃度および尿中排泄量をも検討した。本剤は各種外科的感染症、とくに緑膿菌をふくむグラム陰性菌感染症に期待の多い新しい抗菌性抗生物質と考えられる。

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. J. Antibiotics 28(1): 21~28, 1975
- 3) EGAN, R. S.; R. L. DEVAULT, S. L. MUELLER,

M. I. LEVENBERG, A. C. SINCLAIR & R. S. STAN-
ASZEK: A new antibiotic XK-62-2. III. The
structure of XK-62-2, a new gentamicin C
complex antibiotic. J. Antibiotics 28 (1) : 29

~34, 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

CLINICAL TRIALS OF KW-1062 IN THE FIELD OF SURGERY

YAEMON SHIRAHA, KATSUJI SAKAI, MIKIO FUJIMOTO

TAKAMI UEDA and SATORU HIRAO

Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

NORIYUKI KAWABATA and SUSUMU DOI

Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

KW-1062 was tried on acute cases with various infections in the field of surgery, and effective responses were seen on 11 of all the 16 patients. Untoward side effects were experienced on 2 cases: an uncomfortable sensation in the chest immediately after an intramuscular injection on one case, and dermal rash on the other.

In addition, serum levels and urinary excretion were investigated in healthy male volunteers.

KW-1062 is a new promising antibiotic effective for acute infections, especially caused by gram negative rods including *Pseudomonas aeruginosa* in the field of surgery.