

外科領域における KW-1062 の基礎的・臨床的検討

石井 哲也・横山 隆・岸 大三郎

古本 福市・市川 徹

広島大学医学部第一外科 (主任: 田口一美教授)

最近, 外科領域における感染症, なかでも術後重症感染症の起炎菌として, グラム陰性桿菌が分離される頻度は, 著しく大きく, その治療にしばしば難渋する場合が多い¹⁻³⁾。Aminoglycoside系抗生物質は, グラム陽性ならびにグラム陰性菌に広く抗菌作用をもち, Bactericidalな作用をもつので, 従来から, 外科臨床上, 大いに利用されてきた。

われわれは, Aminoglycoside系新抗生剤である KW-1062 について, 主として術後感染症に使用すると同時に, 若干の基礎的検討を行なったので報告する。

I. 臨床分離各種細菌に対する MIC の測定

最近, 病巣から分離固定した *E. coli*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* 等の細菌に対する, GM, KW-1062, DKB 感受性試験を, 日本化学療法学会標準法に準じ, 寒天平板段階希釈法で行なった⁴⁾。

結果は Table 1 に示すように, *E. coli* 24 株に対する MIC をみると, 3.13 μ g/ml に peak を示す対数正規分布に近似した分布で, 全株が 12.5 μ g/ml 以下に分布している。3.13 μ g/ml 以下の MIC を示す株は, 87.5% と大半を占めていた。GM と比較すると, ほぼ同等の感受性を示しており, DKB より 1 濃度段階程度良好な感受性を示した。

Enterobacter 7 株, *Serratia* 3 株に対する MIC は, 株数が少ないため, はっきりとはいえないが, GM よりやや低く, DKB よりやや良好な感受性を示す傾向にあった。

Klebsiella 8 株に対しては, 全株が 1.56 μ g/ml 以下に分布し, きわめて良好な感受性を示した。

P. aeruginosa 5 株に対する MIC も GM とほぼ同程度であり, DKB と比較すると, やや劣る結果であった。

II. 吸収・排泄

KW-1062 の血清中濃度, 尿中排泄は, 健康成人男子 3 名について検討した。投与方法は KW-1062 40 mg を筋注し, 濃度の測定方法としては, Cup 法を用い, 検定菌として *B. subtilis* ATCC 6633 を使用した。培地は H. I. Agar, 標準曲線は pH 7.4 の磷酸 Buffer を用いた。

結果は, Fig. 1 のように, 投与 1 時間後に 5.1~1.90 μ g/ml (平均 3.67 μ g/ml) の peak を示し, 40 mg 投与とし

ては, かなり良好な血清中濃度を示した。

尿中排泄は, Fig. 2 のように, 筋注後 4 時間以内に, 64.0~90.5% が排泄され, 8 時間後には, 75.0~96.7% ときわめて良好な尿中排泄であった。

III. 臨床成績

臨床検討は, Table 2 に示すとおり, 当科に入院した患者中, 主として重症の術後感染症を対象として行なった。

効果判定は, 当教室の基準にしたがい, 次のように定めた。

著効: 投与後 48 時間以内に著しく症状の改善を見た

Table 1 Sensitivity distribution of clinically isolated strains

E. coli (24 strains)

	(μ g/ml)									
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
GM			3	3	12	6				
KW-1062			3	4	14	2	1			
DKB			1	3	6	10	4			

Enterobacter (7 strains)

GM			1		5	1				
KW-1062				2	1	3	1			
DKB				2	1	1			2	1

Serratia (3 strains)

GM				2	1					
KW-1062					2	1				
DKB							2	1		

Klebsiella (8 strains)

GM				7	1					
KW-1062			1	7						
DKB				4	4					

P. aeruginosa (5 strains)

GM		1			1	2	1			
KW-1062				1	1	1	2			
DKB			1		4					

Fig. 1 Serum concentration of KW-1062 after a 40mg intramuscular injection. Cup method *B. subtilis* ATCC 6633. 3 healthy adults A : 89 kg ; B : 57 kg ; C : 55 kg (Standard curve : phosphate buffer)

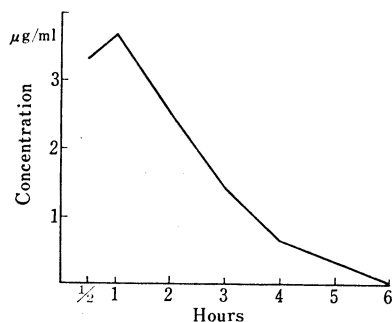


Fig. 2 Urinary recovery of KW-1062 after a 40 mg intramuscular injection. 3 healthy adults A : 89 kg ; B : 57 kg ; C : 55kg. Cup method *B. subtilis* ATCC 6633 (Standard curve : phosphate buffer)

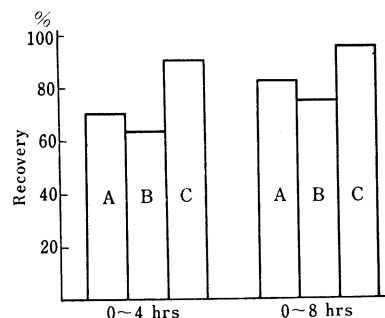


Table 2 Clinical results of KW-1062 in the field of surgery

Case	Age & Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms (Disk sensitivity)	Dosage schedule		Clinical therapeutic effect	Combination drug	Evaluation	Side effect
				mg/day	Total dose (mg)				
1	51 ♀	Abdominal cellulitis (Uterine cancer)	<i>P. mirabilis</i> <i>Enterobacter</i> (ABPC—, SBPC—) (CEZ—, GM+)	40×2	720	On the 1st day reduction of fever. Purulent discharge decreased. Improvement of CRP and ESR.	—	Excellent	GOT ↑ GPT ↑ (Serum-hepatitis)
2	1 ♀	Sacral abscess (Atresia ani)	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> (ABPC—, SBPC—) GM++	8×2	64	Fever continued. Purulent discharge continued.	—	Poor	—
3	22 ♀	SBE (Cardiovalvulotomy)	<i>Klebsiella</i> <i>Streptococcus</i> (Pharynx) (ABPC—, #) GM++, —	60×3	900	Fever continued. Bad general condition continued.	—	Poor	—
4	69 ♂	Abdominal abscess Peritonitis (Rectal tumor)	—	40×2	480	On the 1st day reduction of fever. Purulent discharge decreased.	—	Excellent	—
5	54 ♀	Abdominal abscess. Peritonitis (Gastric tumor)	<i>Streptococcus</i> (ABPC#, CBPC#) CER#, GM#	40×2	480	Reduction of fever. Improvement of CRP.	—	Good	—
6	13 ♂	Abdominal abscess. Peritonitis (Traumatic hepatic explosion)	<i>P. mirabilis</i> <i>Enterobacter</i> (ABPC, #) (GM #, #)	40×2	400	On the 1st day reduction of fever. Purulent discharge decreased. Improvement of ESR.	—	Excellent	—
7	2 ♂	Infection after burn in back (Fallot's tetralogy)	<i>Enterobacter</i> (ABPC—, SBPC—) (CER—, GM++) <i>Candida</i>	10×2	80	Reduction of fever. Improvement of WBC.	Gamma venine	Good	—
8	17 ♂	SBE ? (Aortic insufficiency)	<i>Sta. epidermidis</i> <i>Streptococcus</i> (ABPC#, SBPC+) (CET+, GM—) <i>Candida</i> (Pharynx)	50×3	900	Reduction of fever. But low grade fever continued. CRP continued.	—	Fair	—

もの。

有効：投与後臨床症状が漸次改善したもの。

やや有効：投与後しだいに症状の軽快をみたが、他の因子が大きく関与したと考えられるもの。

無効：症状の不变、もしくは増悪したもの。

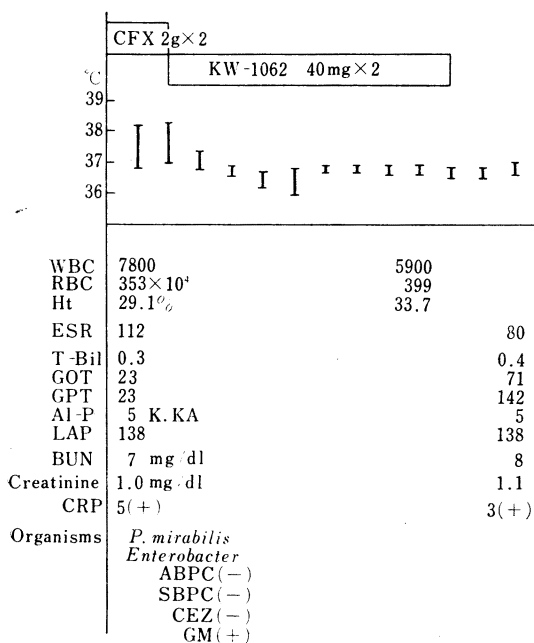
次に投与症例について経過を述べる。

症例 1 51歳の女性で、切除不能の子宮癌に対して、他医で人工肛門造設術を受けているが、人工肛門狭窄のため、当科に入院し人工肛門再建術を施行した。術後3日目頃より、人工肛門周囲の腹壁に蜂窩織炎をおこし、高熱、排膿が持続した。術後6日目から、抗生剤をKW-1062に変更し、1回40mg、1日2回の投与を開始した。投与後翌日から解熱し、排膿も減少し、CRP、血沈の改善を見たので著効と判定した。膿からは *P. mirabilis*, *Enterobacter* を検出した。投与後、GOT、GPTの上昇をみたが、この症例は、術前から高度の貧血があり、約1,000mlの輸血を行なっている。投与中止後もGOT、GPTの上昇がつづいており、血清肝炎を併発したものと考えられた (Fig. 3)。

症例 2 1歳の女児で、直腸腔前庭瘻を有する鎖肛に対して、仙骨会陰陰式根治術を施行したが、仙骨部に膿瘍を形成し、排膿、高熱が持続し、本剤を投与した。膿からは、*E. coli*, *Klebsiella* を検出し、感受性は、Table 2に示すとおりであった。投与後も、高熱が持続し、排膿も減少傾向を認めず、無効であった。

症例 3 22歳の女性で、僧帽弁閉鎖不全症に対して、

Fig. 3 Case 1 Abdominal cellulitis



僧帽弁置換術を行なっている患者であるが、突然、高熱を発し入院した。亜急性心内膜炎を疑いが、本剤を1回60mg、1日3回、5日間投与した。投与後も症状は改善せず、無効であった。なお、本症例においては動脈血培養を頻回に行なったが、起炎菌は検出されなかった。咽頭培養により、*Klebsiella*, *Streptococcus* を検出している。

症例 4 69歳の男性で、直腸腫瘍のため、前方切除術を施行した。術後4日目から高熱を発し、ドレーンからの分泌物が増加した。腹腔内膿瘍・腹膜炎を疑い、抗生剤を本剤に変更し、1回40mg、1日2回の投与を開始した。投与翌日から平熱となり、分泌物も減少した。効果としては、著効であった。なお、ドレーンからの分泌物培養にては菌は陰性であった。

症例 5 54歳の女性で、胃腫瘍にて根治術を施行した。術後腹腔内膿瘍・腹膜炎を形成し、ドレーンからの分泌物培養では、*Streptococcus* を検出した。本剤を1回40mg、1日2回の投与を行なったところ、徐々に解熱し、CRP値、白血球数の改善をみた。有効例であった。

症例 6 13歳の男児で、交通事故により外傷性肝破裂にて来院し、肝右葉切除術を施行した。術後腹腔内膿瘍・腹膜炎を形成し、種々の抗生剤投与にもかかわらず、高熱と膿分泌が持続した。抗生剤を本剤に変更したところ、投与翌日から解熱し、分泌物も減少し、著効例であった。膿培養では、*P. mirabilis*, *Enterobacter* を検出している。

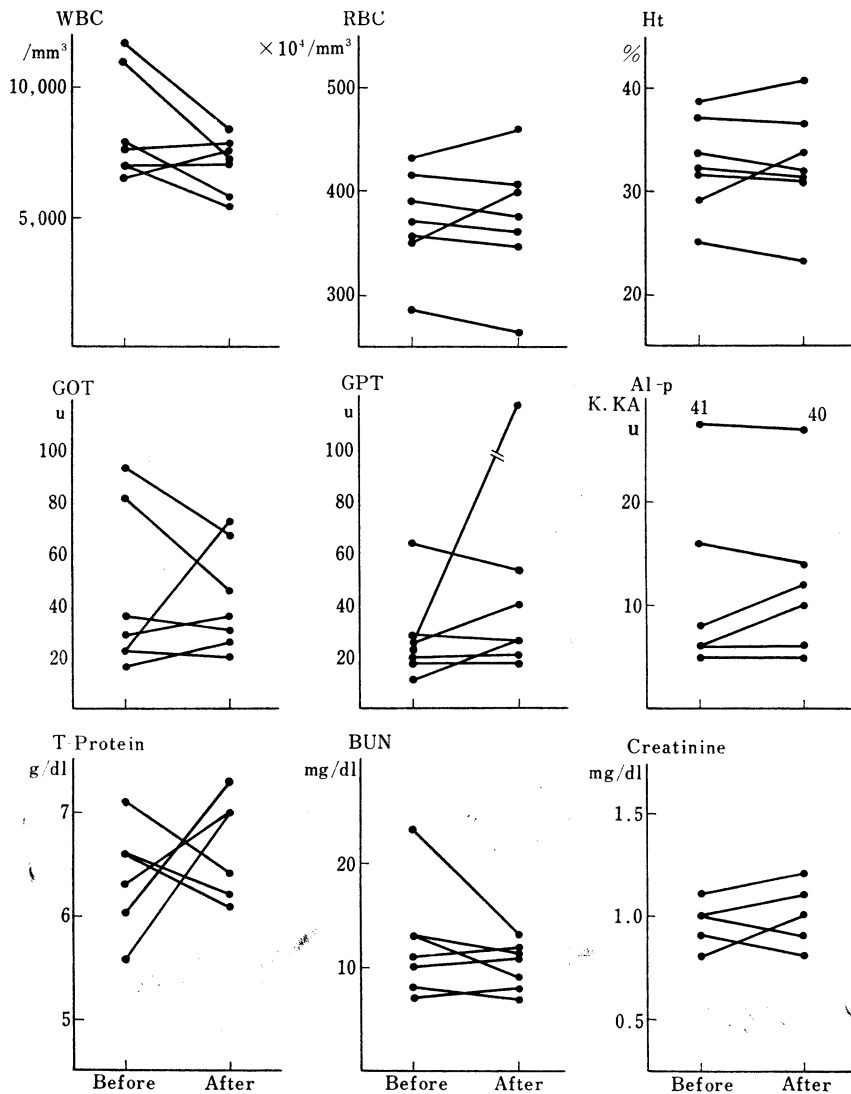
症例 7 ファロー四徴症にて根治術を施行した患者であるが、術中、背部に熱傷を受け感染した。感染創から *Enterobacter*, *Candida* を検出した。γ-ベンシン 500mgを週2回投与するとともに、本剤を1回10mg、1日2回投与した。投与後、徐々に解熱し、全身状態も改善し、有効と判定した。

症例 8 17歳の男性で、大動脈弁閉鎖不全症に対して大動脈弁置換術を行なった患者であるが、術後発熱が持続し、心内膜炎の疑いがいにて、本剤を投与した。投与後徐々に解熱傾向はあったが、微熱が持続し、CRP値も改善しなかった。やや有効例とした。この症例においても、頻回の動脈血培養にて起炎菌を証明することができなかったが、咽頭培養にて、*St. epidermidis*, *Streptococcus*, *Candida* を検出している。

以上のように臨床例8例に投与し、その結果著効3例、有効2例、やや有効1例、無効2例であった。有効率は62.5%であったが、重症感染で、すでに各種の抗生剤が無効で本剤に変更した症例が多いことを考えると優秀な治療成績といえる。

また、各症例において、投与前後の血液像、肝機能、

Fig. 4 Laboratory findings (Before and after KW-1062 administration)



腎機能を検討したが、投与後、異常値を示したのは、症例1における、GOT、GPTの上昇のみであったが、すでに述べたごとく本剤投与によるものとは考えられなかった。その他にもとくに本剤投与によると思われる副作用は認めなかった (Fig. 4)。

IV. 結 語

新 Aminoglycoside 系抗生剤 KW-1062 について、基礎的、臨床的に若干の検討を行なったので報告する。

1. KW-1062 の臨床分離株に対する感受性分布を検討した結果、*E. coli* 24 株では、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ に peak を有し、全株 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し良好な感受性を有していた。*Enterobacter*, *Serratia*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* に対しては、株数が少ないので、はっきり

とはいえないが、ほぼ GM に匹敵する感受性を示していた。

2. 吸収、排泄を検討した結果では、血清中濃度は、 40 mg 筋注で、1 時間後に Peak に達し、約 $3.67 \mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄は、4 時間で約 64~90%，8 時間で約 75~97% ときわめて良好な排泄を認めた。

3. 臨床例 8 例について検討した結果、著効 3 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 2 例であり、有効率 62.5% であったが、重症感染症が多いことを考えると、優秀な治療成績といえる。

4. 副作用についてみると、血液所見、肝機能、腎機能において、KW-1062 によると思われる副作用は認めなかった。

なお、稿を終るにあたり、ご校閲いただきました田口一美教授に深謝します。

文 献

- 1) 石井哲也, 横山吉宏, 横山 隆, 坪倉篤雄: 外科手術に関連する抗菌性化学療法。麻酔と蘇生 8: 59~76, 1972
- 2) 上村良一, 石井哲也, 横山 隆: 外科領域における変形菌感染症の治療。臨床と研究 47: 822~828, 1970
- 3) 石井哲也, 横山隆, 伊藤一郎: 緑膿菌感染症の治療方針。広島医学 25: 658~661, 1972
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 23: 巻頭, 1975

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF KW-1062 IN THE FIELD OF SURGERY

TETSUYA ISHII, TAKASHI YOKOYAMA, DAIZABURO KISHI

FUKUICHI FUKUMOTO and TORU ICHIKAWA

First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine

Basic and clinical studies were performed with KW-1062, a new antibiotic of aminoglycosides.

1. Twenty-four strains of *E. coli* isolated clinically showed a good sensitivity to KW-1062 since all the strains tested were sensitive to 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less, most of them being sensitive to 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$. The small number of strains did not permit definitive conclusions but *Enterobacter*, *Serratia*, *Klebsiella* and *P. aeruginosa* showed the sensitivity to KW-1062 which was almost equal to that to GM.

2. When 40 mg of KW-1062 was intramuscularly infused, its blood levels reached a peak of about 3.67 $\mu\text{g}/\text{ml}$ after one hour. KW-1062 excreted into urine was about 64 to 90% of the dose in 4 hours and about 75 to 97% in 8 hours. Thus KW-1062 was excreted well.

3. The therapeutic effect of KW-1062 was excellent in 3 cases, good in 2, fair in 1 and poor in 2. In view of the fact that KW-1062 was used in cases of severe infections, the effectiveness of 62.5% seemed to represent excellent clinical results.

4. No changes attributable to KW-1062 were noted in hematologic data, liver function or renal function.