

## KW-1062 に関する研究

青河 寛次・皆川 正雄

社会保険神戸中央病院産婦人科

山路 邦彦・杉山 陽子

近畿母児感染症センター

1971年に協和醸酵工業(株)研究所で発見されたアミノ配糖体抗生物質 KW-1062<sup>1)</sup> の臨床意義を明らかにするため、その抗菌作用、体内移行、臨床成績を検討したので報告する。

## I. 抗菌作用

最近われわれが臨床分離した細菌: 225株のKW-1062に対する感受性分布を、化学療法学会標準法に準じ、Agar-plate法により接種菌量  $10^8$ /ml で測定した。

*Staphylococcus aureus*: 50株は、全体に鋭いMICを示し、 $\leq 0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  にあった。

*E. coli*: 50株は、 $1.56 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  にMICがあり、 $3.12 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  に70%が相当した。諸種アミノ配糖体の*E. coli*感受性分布と比べると、 $6.25 \mu\text{g/ml}$  にPeakがあり、DKBにはほぼ等しい分布であり、AMK, KMのPeak:  $12.5 \mu\text{g/ml}$  よりややすぐれ、GM, TOB:  $3.12 \mu\text{g/ml}$  よりやや鈍い値である。*Serratia*: 14株は*E. coli*にはほぼ等しかった。

*Klebsiella sp.*: 27株は、 $0.78 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$  に全株が存して*E. coli*よりも鋭いMICであり、*Proteus vulgaris*: 14株もすべて $\leq 3.12 \mu\text{g/ml}$ であった。

*Pseudomonas aeruginosa*: 45株は、 $0.78 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、このうち $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ 株が84.4%を占めた。緑膿菌の諸種アミノ配糖体に対する感受性分布を比較すると、 $\text{TOB} < \text{DKB} < \text{GM} \leq \text{KW-1062} \leq \text{AMK} < \text{KM}$ の順にMICを示し、本剤はAMKに近い分布である(Table 1, Fig. 1, 2)。

## II. 体内移行

27才妊婦で妊娠5カ月より9カ月までの間に本剤を投与し、妊娠経過における体内移行の推移を追求した(Table 2)。測定方法は、*B. subtilis* ATCC 6633を被検菌とするCup法であり、血中濃度の標準曲線はMoni-trol血清希釈を用いた。

まず、妊娠5カ月(体重53.5kg, Ccr: 82ml/min)のさい尿路感染を発した例で、KW-1062 40mg筋注時の血

Table 1 Sensitivity distribution of KW-1062 against clinical isolates

| Organism                 | No. of strains | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |     |      |      |      |      |      |      |    |    |     |         |
|--------------------------|----------------|--------------------------|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|---------|
|                          |                | $\leq 0.1$               | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | $> 100$ |
| <i>St. aureus</i>        | 50             | 7                        | 21  | 19   | 3    |      |      |      |      |    |    |     |         |
| <i>E. coli</i>           | 50             |                          |     |      |      | 9    | 14   | 21   | 5    | 1  |    |     |         |
| <i>Klebsiella sp.</i>    | 27             |                          |     |      | 17   | 8    | 2    |      |      |    |    |     |         |
| <i>Serratia</i>          | 14             |                          |     |      | 1    | 3    | 6    | 3    |      | 1  |    |     |         |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 25             |                          |     |      | 2    | 15   | 5    | 1    | 2    |    |    |     |         |
| <i>Proteus vulgaris</i>  | 14             |                          |     | 5    | 4    | 3    | 1    |      |      |    |    |     |         |
| <i>Ps. aeruginosa</i>    | 45             |                          |     |      | 1    | 5    | 15   | 17   | 6    | 1  |    |     |         |

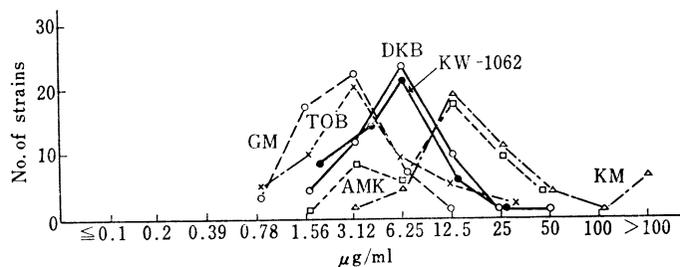
Fig. 1 Comparison of susceptibility of *E. coli*

Table 2 Serum level and urine excretion after single intramuscular administration of 40mg KW-1062 in pregnant woman (27 yrs)

| Period of pregnancy (month) | Body weight (kg) | Diagnosis                        | Renal function |               | Serum level ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |     |     |       |       |         | Urinary excretion |      |          |      |
|-----------------------------|------------------|----------------------------------|----------------|---------------|----------------------------------|------|-----|-----|-------|-------|---------|-------------------|------|----------|------|
|                             |                  |                                  | BUN (mg/dl)    | Ccr. (ml/min) | 1                                | 2    | 4   | 6   | 12    | 24    | (hr/36) | 0~6               | 6~24 | 0~24 (%) |      |
| a) 5                        | 53.5             | urinary tract infection          | 12             | 82            | 5.1                              | 2.5  | 0.8 | 0.4 | trace |       |         |                   | 75.3 | 9.7      | 85.0 |
| b) 9                        | 68.0             | toxemia of pregnancy pneumonia ? | 27             | 49            | 8.2                              | 7.7  | 2.8 | 0.9 | 0.7   | trace |         |                   | 8.0  | 16.7     | 24.7 |
| c) 9 (after 3 days of b)    |                  |                                  | 52             |               | 11.0                             | 10.6 | 6.7 | 5.2 | 4.1   | 2.2   | 1.2     |                   | 5.5  | 10.6     | 16.1 |

中濃度は、1時間値  $5.1\mu\text{g/ml}$  で、Peak level にあたり、2時間値  $2.5\mu\text{g/ml}$  と低下し、6時間後まで測定できた。

この妊婦が妊娠9カ月で妊娠中毒症を合併し入院（体重  $68.0\text{kg}$ 、Ccr:  $49\text{ml/min}$ ）したので、同量を投与し、前回血中濃度と比べたところ、1時間値  $8.2\mu\text{g/ml}$  であり、2時間値も  $7.7\mu\text{g/ml}$  と大差なく高値を得、4時間値  $2.8\mu\text{g/ml}$  まで低下したが、12時間後にも  $0.7\mu\text{g/ml}$  であった。

さらに、この3日後発熱、膿尿を来し、尿路感染？にて本剤同量を投与したが、このさい子癩前症様症状をみとめ (BUN:  $27 \rightarrow 52\text{mg/dl}$ ) ており、KW-1062 血中濃度は1, 2時間値  $11.0, 10.6\mu\text{g/ml}$  であり、4, 6時間値  $6.7, 5.2\mu\text{g/ml}$  と高値を占め、12, 24時間値  $4.1, 2.2\mu\text{g/ml}$  であり、36時間後ですら  $1.2\mu\text{g/ml}$  と著しい遷延を呈した。

このように妊娠経過にともない物理的、機能的影響、とくに腎機能に左右されて、本剤の血中濃度の上昇と遷延性がみとめられた点が注目される。

なお、このさいの尿中排泄は、妊娠5カ月で、0~6時間尿:  $75.3\%$ 、0~24時間尿:  $85.0\%$  であるが、妊娠9カ月時には  $24.7\%$  であり、かつ0~6時間尿よりも6~24時間尿が2倍値であった。また、子癩前症時には、

0~24時間尿で  $16.1\%$  にとどまった。

### III. 臨床成績

周産期感染: 2例、骨盤内感染: 2例、バルトリン氏肺炎: 1例、尿路感染: 6例など、計11例に対し、KW-1062を1回  $40 \sim 80\text{mg}$  ずつ、1~2/day、3~7日間筋注してその治療効果並びに生体への影響を追求した (Table 3)。

産褥3日目に悪寒戦慄を伴う発熱:  $38.2^\circ\text{C}$  をきたした悪露停留症には、 $160\text{mg/day}$  筋注により2日後下熱したが、前期破水例では羊水より *E. coli* と *Bacteroides* を検出したので他剤に変更した (Fig. 3, 4)。

亜急性子宮付属器炎のため持続する微熱と下腹痛を呈した例では、 $160\text{mg/day}$ 、5日後に症状好転した。しかし、骨盤腹膜炎例では同量にて症状の改善がなく中止した。

バルトリン氏肺炎例では、臨床症状の増悪と穿刺膿から *Bacteroidis* を分離し無効におわった。

子宮頸癌末期で Cloaca を形成した慢性尿路感染や、急性腎盂腎炎の2例では、本剤投与により尿中 *Pseudomonas aeruginosa* の消失をよくみとめた (Fig. 5, 6)。一方、*E. coli* による急性膀胱炎: 4例には、 $80\text{mg} \times 1/\text{day} \times 5$  日間投与例をもふくめ、いずれも急速な化学療法効果をえた。

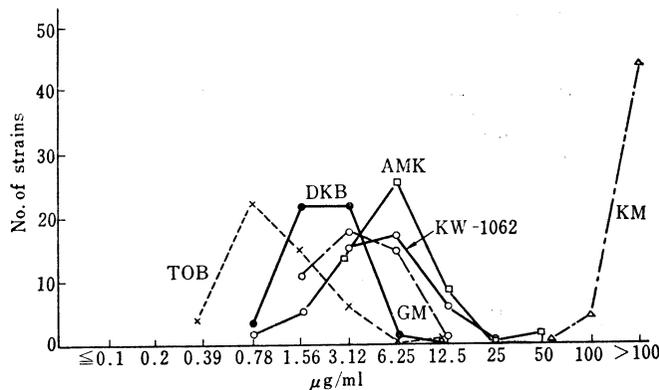
Fig. 2 Comparison of susceptibility of *Ps. aeruginosa*

Table 3 Clinical results in the field of obstetrics and gynecology

| Case | Age (yrs) | Sex                | Diagnosis (underlying disease)                        | Organism              |                          | KW-1062         |        | Effect | Remarks             |
|------|-----------|--------------------|---|-----------------------|--------------------------|-----------------|--------|--------|---------------------|
|      |           |                    |   | name                  | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) | Daily dose (mg) | Days   |        |                     |
| 1    | 28        | F                  | Lochiometra   |                       |                          | 80×2            | 5      | +      |                     |
| 2    | 28        | F                  | (1) Toxinemia of pregnancy (10 months)<br>(2) Rupture | <i>E. coli</i>        | >100                     | 40×2            | 3      | -      |                     |
|      |           | <i>Bacteroides</i> |   |                       |                          |                 |        |        |                     |
| 3    | 35        | F                  | Adnexitis   |                       |                          | 80×2            | 7      | +      |                     |
| 4    | 34        | F                  | Pelveoperitonitis                                     |                       |                          | 80×2            | 5      | -      |                     |
| 5    | 41        | F                  | Bartholinitis   | <i>Bacteroides</i>    | >100                     | 80×2            | 5      | -      |                     |
| 6    | 74        | F                  | Chronic urinary tract infection (CPV)                 | <i>Ps. aeruginosa</i> | 1.56                     | 80×2            | 6      | +      | appearance of fungi |
| 7    | 16        | F                  | Acute pyelonephritis                                  | <i>Ps. aeruginosa</i> | 6.25                     | 80×2<br>40×2    | 3<br>4 | +      |                     |
| 8    | 22        | F                  | Acute cystitis  | <i>E. coli</i>        | 0.78                     | 80×2            | 4      | +      |                     |
| 9    | 56        | F                  | Acute cystitis  | <i>E. coli</i>        | 3.12                     | 40×2            | 4      | +      | appearance of fungi |
| 10   | 38        | F                  | Acute cystitis  | <i>E. coli</i>        | 0.4                      | 80×1            | 5      | +      |                     |
| 11   | 33        | F                  | Acute cystitis  | <i>E. coli</i>        | 0.78                     | 40×2            | 4      | +      |                     |

Fig. 3 Lochiometra

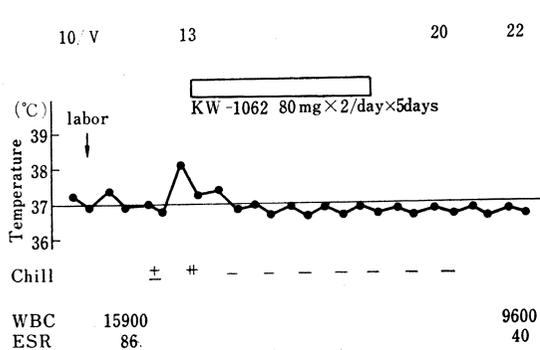


Fig. 4 Toxinemia of pregnancy, Rupture

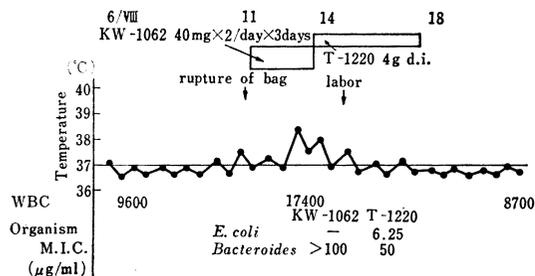


Fig. 5 Chronic urinary tract infection

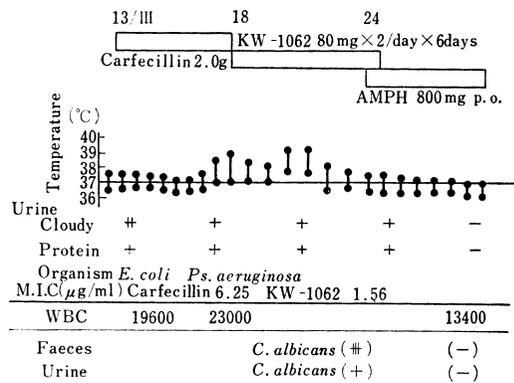


Fig. 6 Acute pyelonephritis

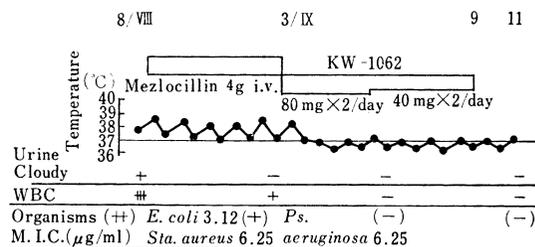


Table 4 Laboratory examination of patients treated with KW-1062

| Item                    | No. of case | Change (Before→After) |                     |                       |                     |
|-------------------------|-------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
|                         |             | normal<br>→normal     | abnormal<br>→normal | abnormal<br>→abnormal | normal<br>→abnormal |
| Ht                      | 7           | 3                     |                     | 4                     |                     |
| Hb                      | 7           | 4                     |                     | 3                     |                     |
| RBC                     | 7           | 4                     |                     | 3                     |                     |
| Reticulocyte            | 7           | 4                     |                     | 3                     |                     |
| WBC                     | 7           |                       | 2                   | 5                     |                     |
| Hemogram                | 7           | 6                     | 1                   |                       |                     |
| Platelets               | 7           | 6                     |                     | 1                     |                     |
| BUN                     | 7           | 6                     |                     | 1                     |                     |
| S-Creatinine            | 7           | 6                     |                     | 1                     |                     |
| S-GOT                   | 7           | 6                     |                     | 1                     |                     |
| S-GPT                   | 7           | 7                     |                     |                       |                     |
| Al-P                    | 7           | 4                     | 1                   | 2                     |                     |
| LDH                     | 6           | 6                     |                     |                       |                     |
| ZTT                     | 6           | 6                     |                     |                       |                     |
| T. protein              | 7           | 6                     |                     | 1                     |                     |
| A/G                     | 5           | 5                     |                     |                       |                     |
| Coomb's test (direct)   | 7           | 7                     |                     |                       |                     |
| Coomb's test (indirect) | 7           | 7                     |                     |                       |                     |
| ESR                     | 3           |                       |                     | 3                     |                     |
| Urine volume decrease   | 6           | 6                     |                     |                       |                     |
| Proteinuria             | 7           | 5                     | 1                   | 1                     |                     |
| Glycosuria              | 7           | 7                     |                     |                       |                     |
| Urobilinuria            | 7           | 6                     |                     | 1                     |                     |
| urinary sediment        | 6           | 5                     | 1                   |                       |                     |

ようするに、KW-1062, 40~80mg×2/day 数日間筋注により、悪露停留症、子宮付属器炎、尿路感染などに対し、11例中8例に効果をもとめ、菌を分離した症例では、*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* などに対し有用だった。

投与時に難聴、眩暈、アレルギー反応などの副作用は、全例に何ら経験しなかった。ただ、子宮癌末期例、急性膀胱炎例の2例に腔内真菌出現を呈した。

また、投与前後における臨床検査成績では、7~5例の血液所見、血液生化学、尿、クームステストなどに、薬剤投与の影響はなかった (Table 4)。

#### IV. む す び

アミノ配糖体抗生物質である KW-1062 の臨床意義を明らかにするため、その抗菌作用、体内移行、臨床成績を追求して、以下の知見をえた。

1. 臨床分離菌225株に対する感受性分布は *Staphylococcus aureus* :  $\leq 0.78\mu\text{g/ml}$  であり、*E. coli* の 88%、

*Pseudomonas aeruginosa* の 84% が  $\leq 6.25\mu\text{g/ml}$  の MIC である。*Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus vulgaris* などに対してもすどい感受性をえた。諸種アミノ配糖体の感受性分布と比べると、*E. coli* では DKB, *Pseudomonas aeruginosa* では AMK に類似した。

2. 血中濃度は、本剤 40mg 筋注 1 時間値  $5.1\mu\text{g/ml}$  で Peak を示し、尿中排泄 (0~24 時間) 85% である。腎機能低下時には血中濃度の遷延と尿中排泄の減少をみとめた。

3. 悪露停留症、慢性尿路感染をふくむ産婦人科感染: 11 例に本剤 80~160mg/day 数日間投与により、8 例に有効であり、特記する副作用を経験しなかった。

本論文の要旨は、第 23 回日本化学療法学会東日本支部総会 (昭和 51 年 11 月、東京都) で発表した。

文 献

1) OKACHI, RYO; ISAO KAWAMOTO, SEIGO TAKA-

SAWA, MITSUYOSHI YAMAMOTO, SEIJI SATO,  
TOMOYASU SATO & TAKASHI NARA : A new  
antibiotic XK-62-2 (Sagamicin). I. Isolation,

physicochemical and antibacterial properties.  
J. Antibiotics 27(10) : 793~800, 1974

## STUDIES ON KW-1062

KANJI SEIGA and MASAO MINAGAWA

Clinic of Obstetrics & Gynecology, Kobe Central Hospital

KUNIHICO YAMAJI and YOKO SUGIYAMA

Kinki Mothers and Children Infection Center

For the purpose of clarifying the clinical value of KW-1062, the drug was investigated for the antibacterial activity, transfer in the body and clinical result, and the following results were obtained.

1. The distribution of sensitivities to KW-1062 was pursued on 225 strains clinically isolated, and the antibacterial activity of KW-1062 was proved to be similar to that of DKB on *E. coli* and AMK on *Pseudomonas aeruginosa*.

2. The peak of KW-1062 serum level was attained one hour after a single injection of 40 mg.

The urinary recovery rate was about 85% in the first 24 hours.

Delay in serum concentration and decrease in excretion were observed in patients with impaired renal function.

3. KW-1062 was administered to 11 patients with obstetric and gynecological infections at a daily dose of 80~160 mg for 3~7 days, and good results were obtained in 8 cases.

No side effects were encountered.