

Table 1 Results of therapy with KW-1062

Case	Age	Weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease (treatment)	Organism (disc sensitivity)			Daily dose (mg) × Days	Total dose (mg)	Combined Antibiotic	Response	Remark
					<i>Strepto-coccus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>					
1	51	47	Dead space infection of pelvis	CP 0 (DAT)	GM # DKB # ABPC # CER #	DKB - KM # ABPC # CER -	GM + DKB # KM - ABPC - CER +	40 × 3 × 2 40 × 3 × 5	840		Good	Fever ↓ Pain ↓ Improvement of anorexia
2 and 3	46	45.5	Dead space infection of pelvis Pyelonephritis	CP I (DAT)	DKB # KM - ABPC -	GM # DKB # KM - ABPC - CER -	GM + DKB # ABPC - CER +	80 × 3 × 4 60 × 2 × 5	960 600	ABPC 8 g/day	Good Good	Fever ↓ Improvement of cloudy urine, frequency of urination, low back pain, secretion in vagina and anorexia
4	49	50	Pyelonephritis	CP II (ET)			GM # DKB + KM - ABPC - CER -	80 × 2 × 9	1,440		Good	Fever ↓ Improvement of cloudy urine Disappearance of chill
5	60	62.5	Abdominal abscess Peritonitis	CP II (E T + R T)	GM # DKB + KM - ABPC + CER +	GM - DKB - KM - ABPC - CER -	GM # DKB # KM - ABPC - CER -	60 × 2 × 7	840	CER 6 g/day GM 40 mg/day (i. p.)	Poor	Fever continued Improvement of secretion from abdomen
6	44	38.5	Parametritis	CP IV (R T + C T)				40 × 2 × 3 40 × 3 × 5	740		Poor	Cancer pain ↑ Cachexia
7	53	43	Peritonitis	OK (Adnektomie + RT)	GM # DKB + KM + ABPC +	GM # DKB # KM + ABPC #	GM # DKB # KM # ABPC -	40 × 2 × 5	400		Good	Fever ↓ Improvement of anorexia

熱傾向を見たので治療を中止したら、中止後2日目から再び38°C位の発熱をみたため再度KW-1062を40mg×3/day筋注を5日間追加投与して軽快をみたもので有効と判定した。

症例2は、46歳子宮頸癌I期の患者で、拡大単純全摘施行後20日頃から骨盤死腔炎となり、骨盤死腔より膿性分泌物と39°Cの発熱、全身倦怠感を見たので直ちにCER4g/dayを点滴静注して4日間様子を見るも下熱効果なく、CERを8g/dayに増量したら38°C台といくぶん解熱傾向はみたものの、平熱化と全身状態の改善を認め得ず、3日後にABPC8g/day静注とDKB200mg/day筋注の併用を4日間試みるも弛張熱が継続するため、ABPC8g/day静注にKW-106280mg×3/dayを併用した治療に変更してみたところ、4日目より解熱全身状態の改善、食欲増進をみ、発病以来19日目にしてやっと治癒せしめ得た難渋した症例であった。起炎菌はEnterococcus, E. coli, Klebsiella, Acinetobacterの4種で、感受性はEnterococcusがDKB(+), KM(-), E. coliがGM(+), DKB(+), KM(-), KlebsiellaがGM(+), DKB(+)であった。

症例3は、症例2と同一の症例で、骨盤死腔炎治療後20日すなわち病日第60日目頃から尿混濁、倦怠感、熱感を伴ってPyelonephritisを発症したため、KW-1062を60mg×2/dayを5日間、総量600mgにて各症状は改善され、有効と判定した。

症例4は、49歳子宮頸癌II期で、広汎性子宮全摘術を行ない、術後著明な残尿をみていたが、病日第35日頃から尿混濁、悪感、下腹部異和感等を認めPyelonephritisと診断した。発熱は39°Cまであり、尿検査ではグラム陰性菌のKlebsiella単独だけ認められ、感受性はGM(+), DKB(+), KM(-)であったが、KW-1062を80mg×2/dayを9日間使用して症状は改善され、有効と判定した。

症例5は、60歳子宮頸癌II期で、広汎性子宮全摘術を行ない、術後放射線療法を追加したため、Rekto-Scheiden Fistelを形成し、人工肛門造設術を行なったが、腹壁膿瘍と限局性腹膜炎を併発したため、術後6日目より37~38°Cの発熱が継続した。CER6g/day静注とKW-106260mg×2/dayの7日間併用療法を行なったが発熱は続き、症状の改善が得られず投与を中止した。腹腔内容物よりStreptococcus, Enterococcus, E. coliを認め、それぞれ感受性試験ではStreptococcusはGM(+), DKB(+), KM(-), EnterococcusではGM(-), DKB(-), KM(-), E. coliはGM(+), DKB(+), KM(-)であったが、症状が改善せず無効と判定した。

症例6は、44歳の子宮頸癌IV期の患者で、いわゆる悪液質を呈し、肺肝転移、脊椎転移、外陰広汎転移と末期症状を呈し、癌性疼痛が顕著で、Lineac照射にEndoxan100mgの連日静注による併用療法を行ない、貧血高度のため輸血等全身療法を行なっていたが、子宮旁結合織炎を併発して熱が続いた。KW-106240mg×2/day3日間、40mg×2/day5日間と計740mgを投与したが、症状、熱型の改善がみられず無効と判定した。

症例7は、53歳の卵巣癌(Adenokarzinom)の患者で、子宮腔上部切断術と付属器摘出術後、化学療法(FAM-Therapie)とLineac照射を施行した患者で、MMC腹腔内注入予定のため術中腹腔内にアトムチープ留置したため、腹膜炎症状を起して発熱が続いた。腹水よりEnterococcus, Klebsiellaが得られ、感受性はEnterococcusがGM(+), DKB(+), KM(+), KlebsiellaはGM(+), DKB(+)で、KW-106240mg×2/dayを5日間使用して、解熱、全身状態の改善を見たので有効と判定した。

IV. 副作用と関連検査成績

アミノグリコシッド系薬剤で問題になる副作用は、第1に腎機能障害、第2に第VIII脳神経障害、その他の障害があげられる。われわれが経験した7例においては、KW-1062の投与総量が400mgから1,440mg(9日間)であったが、腎機能検査としてBUNとクレアチニン値を検討した限りにおいては、投与前後における測定値に著明な変化を認めず、この程度の量では腎機能には重篤な影響は及ぼさないものと推定された。

第VIII脳神経障害については、聴覚および前庭機能検査を行っていないが、本剤投与中、および投与終了後も明らかな聴覚異常や眼球振盪、或いは平衡感覚異常、耳鳴、頭重感を訴えたものは無かった。

臨床検査所見はTable2にまとめたとおりで、GOT, GPT, アルカリホスファターゼの値からみた肝機能に対する影響は、それらの値が全く正常範囲を示しており、肝機能には著明な影響は認められなかった。また、血液所見をみてもKW-1062投与前後におけるRBC, Ht, 血小板に著しい変化を見ず、造血器への障害も認められなかった。WBCは当然のことながら感染に伴う白血球増多を示した例(No.1, 2, 6)では、治療後は正常へ復していた。

また、本剤の筋肉内投与は原則として、腎筋の外側上方に行なったが、筋注部位での発赤、腫脹、硬結あるいはその後の異常疼痛はまったく認めなかった。

V. 考 按

近年、感染症に対する化学療法は飛躍的進歩をとげているが、一方、抗生物質の乱用傾向により、耐性菌の出

Table 2 Laboratory findings and side effects

Case		Blood chemical findings				Renal function		Blood biochemical findings			Audiogram
		RBC ($\times 10^4$)	Ht (%)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	
1	Before After	267 285	25.1 26.0	11,900 10,500	34.7	13	1.3	26	21	14	No change
2	Before After	292 331	27.1 31.1	10,200 9,400	22.3	13 6	1.2 0.9	24 24	12 14	4	No change
4	Before After	370 377	33.1 33.4	3,800 3,400		7 7	0.8 1.2	25 46	36 29	5	No change
5	Before After	385 408	30.3 34.1	15,800 18,000		12	1.6	19	10	6	No change
6	Before After	376 315	31.4 28.3	12,700 8,900	35.0 16.4	5 8	1.1 1.2	44 35	25 21	10 6	No change
7	Before After	296 248	29.6 34.2	3,600 3,400	10.0 23.9	10	0.6	15 26	7 18		No change

現や菌交代現象といった煩わしい問題も起り、必ずしも感染症を克服したとはいいいにくく、むしろ難治な症例が増加している傾向も窺われる。

感染症の治療には、原則的にはまず起炎菌の検出に努め、菌の分離同定、感受性テストを行ない、薬剤の体内分布、吸収、排泄あるいは代謝等について体内動態を十分考慮し、最も適当な薬剤を選択し、きめ細い治療を行なうのが理想的である。

KW-1062 は、Gentamicin C_{1a} の 6'-N にメチル基を導入した化学構造を持つアミノグリコシッド系抗生物質で、本剤の抗菌スペクトルは広く、Gentamicin と同様グラム陽性菌および緑膿菌、変形菌、セラチア、肺炎桿菌などのグラム陰性菌に強い抗菌力を持つといわれている。また本剤の物性、体内動態は Gentamicin と酷似し、動物に対する安全性の研究では、Gentamicin より毒性が弱く、とくにアミノグリコシッド系抗生物質で問題視されている第Ⅷ脳神経系および腎臓に対する影響の弱いことが認められている¹⁾。

アミノグリコシッド系薬剤の起炎菌に対する一般的な作用機序は、グラム陰性桿菌の中に存在する遺伝物質 (R 因子、F 因子) を細胞分裂において脱落させることにあり、この機転によって細菌が死滅し、殺菌的作用があると考えられている²⁾。

今回、われわれは、重症感染症に対して KW-1062 を使用して 7 例の治療を経験した。その用法は、1 日 40 mg \times 2 回、40 mg \times 3 回、60 mg \times 2 回、80 mg \times 2 回、80 mg \times 3 回とまちまちであり、病状の軽重により大量を使用するようにしたが、1 日最大使用量の安全限界が明らかでなく、思い切って大量を使用しえず、中途半端な使用量に終わった例もある。だいたい、5~7 日間程使

用して病状に改善が認められないものは無効としたが、7 例中 5 例 (71%) は有効で、2 例は無効であった。この無効の 2 例は、いずれも全身状態不良の例であり、化学療法だけではいかんともしがたい症例であった。

同じアミノグリコシッド系に属する DKB は、上垣ら³⁾ は外科領域において 1 日量 200~400 mg 総量 2,300~10,800 mg の大量を使用し、第Ⅷ脳神経障害、腎障害を認めておらず、また伊藤は²⁾ Gentamicin を 1 日 120 mg 総量 840~600 mg の大量を婦人科領域において、何ら副作用を認めず使用できたと報告しており、KW-1062 は DKB と GM よりやや安全性が高いといわれているが、ほぼ同様のものと考えても相当の大量が使用できるものと思われる。しかし副作用の判定は、投与終了後短期日におけるもので、もう少し経過を追って入念に検討する必要がある、使用量に関しては今後さらに症例を追加し、早急に安全有効最少投与量の決定をすべきであると思う。

アミノグリコシッド系薬剤の腎毒性は Polypeptide 剤に比べて軽度といわれているが、しかし、GM 1 日 240 mg の使用で腎不全を招来したとの報告もある。そのような腎機能障害の兆候を認めたならば、すみやかに使用を中止すれば多くの場合可逆的であるといわれている。

腎機能検査としては、糸球体機能検査は 1) 尿蛋白、2) 血清クレアチニン、BUN、尿細管機能検査は、1) 尿中 Lysozyme (LZM)、2) 尿滲透圧があるが、抗生剤による腎機能障害はまず尿細管に発現するので、尿中 LZM と尿滲透圧の測定が早期における腎機能の変化を知るのに有用であるが、尿中 LZM の測定が未だ臨床ルーチンに行なえない現状では、頻回な尿検査、定期的な尿滲透圧、血清クレアチニン、BUN の測定が、抗生剤によ

る腎機能障害を早期に発見する上で是非とも必要なことである⁴⁾。今回の使用例における BUN, クレアチニン値の測定では、投与前後において著明な変化はまったく認められなかった。

肝機能では、GOT, GPT の上昇、血液所見では白血球減少等の報告もあるが、われわれの例ではまったく認めず、その他アレルギー性反応、消化器症状といったものも認められず、本剤は一応、副作用も少なく安心して使用し得る生抗剤であると考えられる。

VI. おわりに

最近、産婦人科領域における重症感染症 7 例に対して KW-1062 を使用して次の結果を得た。

- 1) 投与総量は 400~1,440 mg であった。
- 2) 検出菌は *Streptococcus*, *Enterococcus*, *E. coli*, *Klebsiella* で、7 例中 6 例が 2 種以上の混合感染であった。
- 3) 7 例中 5 例 (71%) に有効であった。
- 4) 無効 2 例は、全身状態が悪く、大量を使用することができなかった。
- 5) 副作用については、第Ⅷ脳神経障害、腎機能障害、

造血管障害、その他の障害はまったく認められなかった。

以上から、KW-1062 は、有効かつ安全な新しい抗生剤であることが認められたが、さらに適切な投与量の決定と投与方法の改善について検討する必要がある。

最後にあたり、御指導、御校閲下さった藤原篤教授に深謝致します。

文 献

- 1) 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
- 2) 伊藤俊一：婦人科域における Gentamicin の臨床的検討。産婦人科の世界 28 : 49~54, 1976
- 3) 上垣和郎, 砂川恵伸, 大久保高, 牛尾浩樹, 渡辺憲治, 正岡孝夫：重症感染症に対する DKB および CBPC 大量併用使用の経験。診療と新薬 12 : 2485~2492, 1975
- 4) 上田 泰, 齊藤 篤, 内浦玉堂：抗生剤の腎障害について。月刊薬事 17 : 1867~1871, 1975

CLINICAL STUDIES ON KW-1062 IN THE FIELD OF GYNECOLOGY

HIROSHI YASUMURA, ICHIRO HISAZUMI, KOJI MATSUMOTO,

HIDEO KISHIDA and HIDEKI HAMAOKA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima University, School of Medicine

(Director : Prof. ATSUSHI FUJIWARA)

Clinical studies on KW-1062, a new aminoglycoside antibiotic, were performed to obtain the following results.

1. KW-1062 was used clinically at a total dose of 400~1,440 mg in 7 cases.
2. Antibacterial activities of KW-1062 were determined against clinically isolated strains of *Streptococcus*, *Enterococcus*, *E. coli*, and *Klebsilla*.
3. Clinical effectiveness of KW-1062 was obtained at 71%, including excellent in 5 cases and failure in 2 cases.
4. Neither side effect nor adverse reaction was observed in clinical laboratory findings.