

耳鼻咽喉科領域における KW-1062 に関する 基礎的ならびに臨床的研究

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

近年、重症もしくは難治感染症の病原菌は、大部分が耐性ブドウ球菌や緑膿菌、変形菌、肺炎桿菌あるいはセラチアなどのグラム陰性桿菌の単独もしくは混合感染によるものが多い。さらにこれらの病原菌は、生体宿主側の諸因子の影響、とりわけ免疫能の低下に伴なういわゆる Opportunistic infection, あるいは菌交代症などをひき起こす場合がありうる。

新抗生物質 KW-1062 は、1971 年協和醸酵工業東京研究所で発見された *Micromonospora sagamiensis* var. *nonreducans* MK-62 により産生された新規の aminoglycoside 系抗生物質であり、さらに米国 Abbott 社研究所と共同研究により開発されたものである。

KW-1062 の理化学的性状は、本物質の硫酸塩において白色の粉末で無味無臭であり、その溶解性は水に易溶で、メタノールにきわめて難溶、エタノール、エーテル、クロロホルム、ベンゼンまたは酢酸エチルにはほとんど不溶である。急性および慢性毒性については、動物実験により筋注の場合きわめて低いとされ、しかも催奇形作用は認められないという。

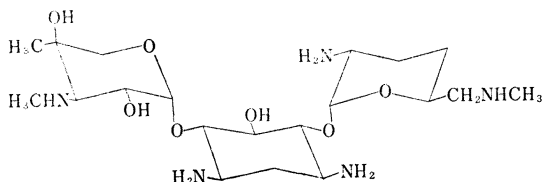
KW-1062 の化学構造式は、Fig. 1 に示したとおり、Gentamicin C_{1a} の 6'-NH₂ 基が 6'-NHCH₃ 基に置換されたものである。その分子式は、C₂₀H₄₁N₅O₇ で表われ、また分子量は 463.58 と算定されている^{1,2)}。

著者は、今回、新規に開発された aminoglycoside 系抗生物質 KW-1062 について、その試験管内抗菌力、血中濃度、組織内移行濃度などの基礎的検討を行なうとともに、耳鼻咽喉科領域の急性感染症に対して臨床的に応用した結果、良好な成績をえたので、その概要について報告する。

I. 基礎的検討

新 aminoglycoside 系抗生物質 KW-1062 に関して、

Fig. 1 Chemical structure of KW-1062



その *in vitro* での抗菌力試験、本剤筋注後の血中濃度の時間的推移ならびに抽出組織への移行濃度などの基礎的問題を検討した結果、つぎのような成績がえられた。

1) 試験管内抗菌力

i) 実験方法：KW-1062 の試験管内抗菌力の測定方法は、日本化学療法学会 MIC 小委員会の指示基準にしたがい寒天平板希釈法で最小発育阻止濃度 Minimal inhibitory concentration (MIC) を測定した。すなわち抗菌力試験培地は、Heart infusion agar (栄研) を使用し、培地接種試験菌は Trypto-soy broth (栄研) で 37°C で 18 時間増菌培養を行なった。その培養液 10⁸ cells/ml 白金耳量を前記培地に画線塗抹し、37°C 24 時間孵卵器内で培養後、培地上の菌集落発生の有無を肉眼的観察により判定を行ない、その接種菌の MIC 値を測定した。KW-1062 を初めとする被検薬剤は、最高濃度を 100 μg/ml とし、以下順次 2 倍段階希釈により最低希釈濃度を 0.2 μg/ml とした薬剤の希釈系列を作製した。

KW-1062 の抗菌力の比較抗生物質は、Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Fradiomycin (FRM), Gentamicin (GM), Aminodeoxykanamycin (AKM), Ribostamycin (RSM), Kasugamycin (KSM), Lividomycin (LVDM), Dibekacin (DKB), Amikacin (AMK) および Tobramycin (TOB) などの 11 種類の Aminoglycoside 系抗生物質と Penicillin G (PCG), Aminobenzyl penicillin (ABPC), Carboxybenzyl penicillin (CBPC), Sulfobenzyl penicillin (SBPC), Erythromycin (EM), Oleandomycin (OL), Leucomycin (LM), Spiramycin (SPM), Josamycin (JM), Lincomycin (LCM), Chloramphenicol (CP), Tetracycline (TC), Oxytetracycline (OTC), Cephalexin (CEX), Cephaloridine (CER), Colistin (CL) および Polymyxin B (PLB) などの 17 種類の既知抗生物質についてそれぞれ MIC を測定し、KW-1062 との抗菌力の比較検討を行なった。

また抗菌力試験の被検菌は、各研究機関から分与を受けた標準菌 29 株と化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した Coagulase 陽性 *Staphylococcus aureus* 80 株と各病巣から分離同定した *Escherichia coli* 34 株, *Proteus mirabilis* 23 株, *Klebsiella pneumoniae* 21 株および

Pseudomonas aeruginosa 60 株を MIC の測定菌株とした。

ii) 実験成績: 各被検菌株の抗菌力試験は, 前述の実験方法にしたがい, 各被検菌株の MIC を測定した。その結果, 各標準菌株の抗菌力は, Table 1 に示したとおり, グラム陽性球菌群の *Staphylococcus aureus* group はいずれも 0.1~0.2 µg/ml のきわめて低い MIC であり, *Streptococcus pyogenes* group と *Streptococcus pneumoniae* も 1.56~12.5 µg/ml と MIC が比較的 low, また *Bacillus subtilis*, *Sarcina lutea* および *Corynebacterium* は 0.1~0.39 µg/ml と MIC は低かつ

た。また, グラム陰性菌群の抗菌スペクトラムは, Table 2 に示したとおり, *Escherichia coli*, *Proteus* group および *Klebsiella pneumoniae* などの MIC は 0.39~1.56 µg/ml で比較的 low かった。*Pseudomonas aeruginosa* は 1.56~3.13 µg/ml の MIC を示し, *Aerobacter aerogenes*, *Salmonella typhi* および *Shigella flexneri* などは 0.39~0.78 µg/ml と低い MIC であり, KW-1062 はグラム陽性, 陰性菌のいずれにも抗菌力を有する Broad spectrum の抗生物質であった。

化膿性中耳炎の耳漏から分離した Coagulase 陽性 *Staphylococcus aureus* 80 株に対する KW-1062 の抗菌力

Table 1 Antibacterial spectrum of aminoglycosides

A) Gram positive bacteria

(MIC: µg/ml)

Test organisms	KW-1062	GM	AKM	RSM	TOB	AMK
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209 P JC-1	0.1	0.1	0.78	3.13	0.39	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Terashima	0.1	0.1	0.78	3.13	0.78	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.1	0.1	0.78	6.25	0.78	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Neumann	0.2	0.1	0.78	3.13	1.56	
<i>Streptococcus pyogenes</i> Type II		0.1	1.56		6.25	
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	6.25				12.5	25
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	1.56	3.13		25	12.5	12.5
<i>Streptococcus pyogenes</i> Dick					6.25	6.25
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-8	6.25	3.13		25	6.25	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type 3	12.5				12.5	25
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	0.2		0.2	0.2	0.2	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC-6633	0.1				0.39	0.39
<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001	0.39	0.1	0.1	25	12.5	1.56
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> PW-8	0.2	0.78	3.13	1.56	0.78	1.56

Table 2 Antibacterial spectrum of aminoglycosides

B) Gram negative bacteria

(MIC: µg/ml)

Test organisms	KW-1062	GM	AKM	RSM	TOB	AMK
<i>Escherichia coli</i> NIHI JC-2	0.39	0.39	6.25	3.13	3.13	3.13
<i>Escherichia coli</i> IAM-1253					6.25	3.13
<i>Escherichia coli</i> 80750	0.39				3.13	3.13
<i>Proteus mirabilis</i> PR 4	1.56				3.13	6.25
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.78				1.56	3.13
<i>Proteus vulgaris</i> IAM-1025		0.78	12.5	3.13	3.13	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Type 22	0.39				0.78	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ST-101	0.39	0.2	1.56		0.78	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> X-239	3.13				1.56	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Denken					0.78	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-1049	1.56	3.13	100	>100	1.56	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM-10027					0.78	1.56
<i>Aerobacter aerogenes</i> IAM-1102	0.39				0.39	0.39
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.39				0.78	0.78
<i>Shigella flexneri</i> 2 a	0.78				3.13	1.56

は、Table 3 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に感受性の分布がみられ、とくに $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に MIC が集中し、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ に MIC のピークが認められ、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株がみられなかった。また KW-1062 と他の aminoglycoside 系抗生物質 10 種との比較では、GM, DKB および TOB などとほとんど感受性パターンは同等であり、その他の薬剤よりは抗菌力はまさっていた。KW-1062 と aminoglycoside 系以外の抗生物質との比較では、Table 4 に示したとおり、CER 以外の他の抗生物質よりは *Staphylococcus aureus* に対して抗菌力はきわめてすぐれていた。

病巣分離の *Escherichia coli* 34 株に対する KW-1062 の抗菌力は、Table 5 に示したとおり、 $0.78 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ にわたる感受性分布がみられ、とくに $1.56 \mu\text{g/ml}$ に MIC のピークが認められた。KW-1062 と他の 7 種 aminoglycoside 系抗生物質との比較では、GM より 1, 2 段階程度劣っていたが、その他の薬剤とは同等もしくはそれより抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *Proteus mirabilis* 23 株に対する KW-1062 の抗菌力は、Table 6 に示したとおり、 $0.78 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ にわたり MIC の分布がみられ、とくに $3.13 \mu\text{g/ml}$ に MIC のピークが認められた。KW-1062 と他の

Table 3 Comparison of antibacterial activity of KW-1062 with that of other aminoglycosides against coagulase positive *Staphylococcus aureus* (80 strains)

Drugs	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
KW-1062	21	23	18	11	5	2				
KM	3	2	4	20	13	11	1	2		24
SM	3	1	5	7	17	3	1	2		41
FRM	19	9	16	8			1	17	2	8
GM	38	11	17	2	5	2	3	1		1
AKM	9	7	8	21	17	1	1	1	1	14
RSM			2	13	17	19	13	6	5	5
LVDM			6	4	22	19	16	4	5	4
DKB	24	24	28	4						
TOB	19	22	32	5	2					
AMK		3	7	13	17	16	16	6	2	

Table 4 Comparison of antibacterial activity of KW-1062 with that of other antibiotics against coagulase positive *Staphylococcus aureus* (80 strains)

Drugs	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
KW-1062	21	23	18	11	5	2				
PCG	11	6	5	5	8	10	2	9	10	14
ABPC	7	5	8	9	12	8	7	12	7	5
EM	21	3	6	1	1		1		2	45
OL	5	4	13	8	4	2	2	8	5	29
LM	1		4	29	13	1			1	31
SPM					9	22	8	3	2	36
JM	5	2	8	19	17		2	8	6	13
LCM	4	3	15	17	3	4	2	1	1	30
TC	3	9	4	6	3	3	5	1		46
OTC	4	5	6	6	9	1	1			48
CP					3	8	27	8	9	25
CEx	3	3	4	12	17	25	11			5
CER	40	8	9	5	2	8	1	2	1	4

aminoglycoside 系抗生物質との比較では、GM、DKB より1段階程度劣っていたが、他の薬剤と同等もしくは抗菌力はまさっていた。

病巣分離の *Klebsiella pneumoniae* 21 株に対する KW-1062 の抗菌力は、Table 7 に示したとおり、0.39 ~6.25 μ g/mlにわたり感受性が分布しており、その MIC

のピークは 0.78 μ g/ml であった。KW-1062 と他の aminoglycoside 系抗生物質との比較では、GM より1段階程度劣っていたが、他の薬剤と同等あるいは抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* 60 株に対する KW-1062 の抗菌力は、Table 8 に示したとおり、0.39

Table 5 Comparison of antibacterial activity of KW-1062 with that of other aminoglycosides against *Escherichia coli*

Drugs	No. of strains	Minimal inhibitory concentration (μ g/ml)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
KW-1062	34			4	12	9	6	3			
AKM	7			1	4		1				1
RSM	36						11	13	8		4
GM	43		9	15	14	5					
LVDM	47				4	7	20	7	7		2
DKB	22		3	1	6	10	1		1		
TOB	27			5	13	8	1				
AMK	27		9	14	2	2					

Table 6 Comparison of antibacterial activity of KW-1062 with that of other aminoglycosides against *Proteus mirabilis*

Drugs	No. of strains	Minimal inhibitory concentration (μ g/ml)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
KW-1062	23			1	7	9	4	2			
AKM	10										10
RSM	20					4	5	3	5	3	
GM	22			7	7	4	2		1		1
LVDM	20						1	7	4		8
DKB	23		1	2	11	6	3				
TOB	22			2	5	8	4	3			
AMK	19			3	3	9	2	2			

Table 7 Comparison of antibacterial activity of KW-1062 with that of other aminoglycosides against *Klebsiella pneumoniae*

Drugs	No. of strains	Minimal inhibitory concentration (μ g/ml)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
KW-1062	21		2	8	6	3	2				
AKM	2						2				
RSM	16				1	8	3	2	1		1
GM	17	6		7	4						
LVDM	29				2	2	15	6			4
DKB	10			1	9						
TOB	13		4	5	2	2					
AMK	9		5	2	1	1					

Table 8 Comparison of antibacterial activity of KW-1062 with that of other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* (60 strains)

Drugs	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
KW-1062		2	6	10	18	11	9	3	1	
SBPC						1	2	12	15	7
CBPC							2	3	21	34
KSM							1	1	2	56
LVDM						2	1	8	17	32
CL							5	17	18	13
PLB			2	9	23	14	2		3	7
GM	2	5	2	14	17	6	6	6	1	1
DKB		8	12	22	8	10				
TOB		4	19	16	12	6	2	1		
AMK			3	5	14	7	2	2		

* SBPC : 37 strains, AMK : 33 strains

~50 $\mu\text{g/ml}$ の比較的広範囲に感受性の分布がみられ、とくに 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に MIC が集中しており、その MIC のピークは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。KW-1062 と他 10 種類の既知抗緑膿菌性抗生物質との比較では、SBPC, CBPC, KSM, LVDM および CL より緑膿菌に対してはるかに抗菌力がまさっており、PLB, GM, DKB, TOB および AMK とほとんど同程度の感受性を示した。

2) 血中濃度

i) 実験方法: KW-1062 の血中濃度の測定は、volunteer の健康成人(肝、腎機能正常)のヒト口蓋扁桃肥大症、咽頭扁桃肥大症および慢性副鼻腔炎などの手術例について臓器組織内移行濃度と平行して測定した。

血中濃度の測定方法は、KW-1062 80mg および 40mg 筋注を行ない、筋注後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間および 6 時間ごとに経時的に肘静脈から採血し、その分離血清について *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を標示菌とし、Mycin assay agar を double layer とした薄層カップ法で血中活性値を測定した。なお、KW-1062 と GM および TOB 40mg 筋注時の血中濃度と比較検討を行なった。KW-1062 の血中濃度の標準曲線は、本剤の標準品を Phosphate buffer (pH 7.8) で希釈した薬剤の希釈系列を作製し、100 $\mu\text{g/ml}$ を最高濃度として以下順次 2 倍段階希釈を行ない、KW-1062 の各濃度における菌発育阻止帯を測定して標準曲線をえた。

ii) 実験成績: KW-1062 筋注後の血中濃度の時間的推移は、前述の実験方法にしたがい測定した。その結果、KW-1062 40mg 筋注した場合、Table 9, Fig. 3 に示したとおり、3 例平均値が筋注 30 分後に 5.5 $\mu\text{g/ml}$ と上昇して血中濃度の最高値に達した。しかし、KW-

Table 9 Serum concentration of KW-1062 in normal adults (40 mg, i. m.).....cross over

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)				
					1/2 hr	1hr	2hrs	4hrs	6hrs
1	M. K.	20	F	45.5	5.8	5.0	2.7	1.9	1.2
2	H. I.	38	F	66	6.3	4.6	3.8	2.4	1.3
3	M. I.	22	M	70	4.4	4.6	3.4	2.1	1.9
Average					5.5	4.7	3.3	2.1	1.5

Fig. 2 Comparison of KW-1062 with that of gentamicin and tobramycin in normal adults (40 mg, i. m.).....the average of 3 cases

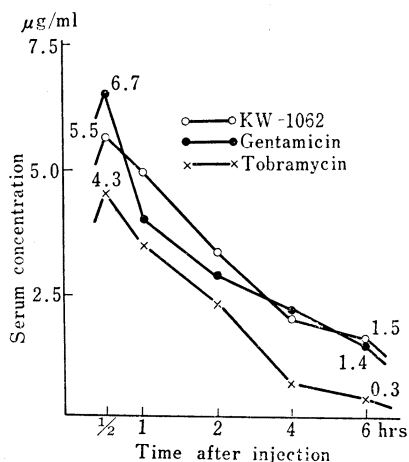
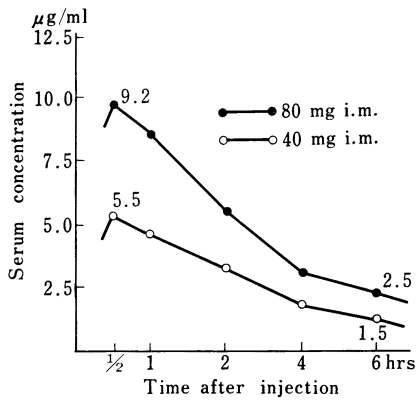


Fig. 3 Comparison of serum concentration of KW-1062 in normal adults (cross over) ... the average of 3 cases



1062 筋注 1 時間後には、4.7 μ g/ml と血中から消失傾向がみられ始め、2 時間後には 3.3 μ g/ml と減少し、さらに 4 時間後には 2.1 μ g/ml と著しく血中活性値は低くなり、筋注 6 時間後には 1.5 μ g/ml と低値を示した。

対照の GM 40 mg 筋注後の血中濃度は、Table 10 に示したとおり、3 例平均値が筋注 30 分後に 6.7 μ g/ml と血中濃度の最高値となった。GM 筋注 1 時間後には 3.9 μ g/ml と減少傾向がみられ始め、2 時間後には 2.9 μ g/ml と低くなり、さらに 4 時間後には 2.2 μ g/ml と著しく消失し、筋注 6 時間後には 1.4 μ g/ml と低値となった。また TOB 40mg 筋注後の血中濃度は、Table 11 に示したとおり、筋注 30 分後に 4.3 μ g/ml と血中濃度の

最高値がえられ、1 時間後には 3.5 μ g/ml と減少傾向がみられ始めた。さらに TOB 筋注 2 時間後には 2.3 μ g/ml と血中活性値は低くなり、4 時間後に 0.6 μ g/ml と著しく消失し、筋注 6 時間後には 0.3 μ g/ml ときわめて低値を示した。

KW-1062 と GM, TOB 40mg 筋注との血中濃度の比較は、Fig. 2 に示したとおり、GM の活性値が 3 剤のうちでもっとも高値となり、ついで KW-1062, TOB の順であり、いずれも筋注 30 分後に最高値に達したが、6 時間後には血中活性値は著しく消失した。

KW-1062 80mg 筋注後の血中濃度は、Table 12 に示したとおり、40 mg 筋注と cross over で 3 例平均値が筋注 30 分後に 9.2 μ g/ml と血中濃度の最高値に達した。KW-1062 筋注 1 時間後には、8.5 μ g/ml と減少し始め、2 時間後に 5.1 μ g/ml と低くなり、さらに 4 時間後に 3.4 μ g/ml と著しく消失し、筋注 6 時間後に 2.5 μ g/ml と低値を示した。KW-1062 80mg と 40mg 筋注の場合の血中濃度の比較は、Fig. 3 に示したとおり、その時間的消長はほとんど類似の傾向がみられ、両者間に Dose response が認められた。

また、慢性副鼻腔炎症例の血中濃度は、Table 13 に示したとおり、80mg 筋注 30 分後に 9.4 μ g/ml と上昇し血中濃度の最高値に達した。筋注 1 時間後に 8.1 μ g/ml と消失し始め、2 時間後には 5.8 μ g/ml となり、さらに 4 時間後には 4.1 μ g/ml と低く、筋注 6 時間後には 2.2 μ g/ml と減少した。なお、健康成人と慢性副鼻腔炎

Table 10 Serum concentration of gentamicin in normal adults (40mg, i.m.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration (μ g/ml)				
					1/2 hr	1 hr	2hrs	4hrs	6hrs
1	T. O.	20	M	46	5.4	3.4	2.1	1.2	1.0
2	J. T.	23	M	57	8.8	4.6	4.3	3.7	1.9
3	J. Y.	36	F	50.5	5.8	3.7	2.5	1.7	1.2
Average					6.7	3.9	2.9	2.2	1.4

Table 11 Serum concentration of tobramycin in normal adults (40mg, i.m.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration (μ g/ml)				
					1/2 hr	1 hr	2hrs	4hrs	6hrs
1	S. K.	33	M	64	4.2	3.3	2.4	0.6	0.3
2	K. S.	25	M	62	5.0	3.6	2.3	0.6	0.4
3	M. H.	27	M	69	3.6	3.5	2.2	0.7	0.2
Average					4.3	3.5	2.3	0.6	0.3

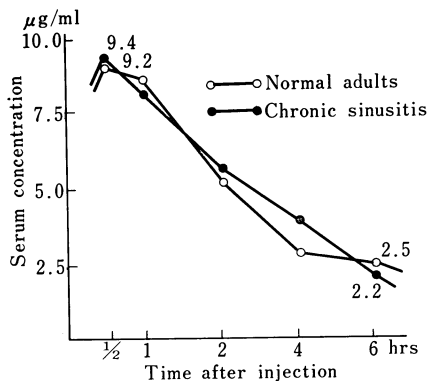
Table 12 Serum concentration of KW-1062 in normal adults (80mg, i.m.) ... cross over

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration (μ g/ml)				
					1/2 hr	1hr	2hrs	4hrs	6hrs
1	M. K.	20	F	45.5	8.5	6.5	4.4	3.2	2.3
2	H. I.	38	F	66	7.2	10.5	4.5	3.4	2.5
3	M. I.	22	M	70	12.0	8.5	6.3	3.6	2.8
Average					9.2	8.5	5.1	3.4	2.5

Table 13 Serum concentration of KW-1062 in chronic sinusitis patients (80mg, i.m.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration (μ g/ml)				
					1/2 hr	1hr	2hrs	4hrs	6hrs
1	M. I.	31	M	53.5	11.0	8.2	7.2	4.5	2.5
2	I. T.	38	M	78.5	8.5	9.0	5.8	4.6	2.2
3	Y. T.	39	M	67.5	8.6	7.2	4.4	3.2	1.9
Average					9.4	8.1	5.8	4.1	2.2

Fig. 4 Comparison of serum concentration in normal adults with that in chronic sinusitis patients (80mg, i. m.).....the average of 3 cases



との場合の血中濃度の比較は、Fig. 4 に示したとおり、その時間的推移はほとんど同傾向をとり有意差は認められなかった。

3) 臓器組織内濃度

i) 実験方法：KW-1062の臓器組織内移行濃度の測定方法は、KW-1062 80mg 筋注1時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃7例と咽頭扁桃3例および上顎洞粘

膜5例の切除組織片の各1gを磨碎乳化した。この組織乳化液は、Phosphate buffer (pH 7.8) で5倍希釈を行ない24時間浸漬し、その遠沈上清液を前述の血中濃度測定の場合に準じ、薄層カップ法により組織内のKW-1062 活性値を測定した。なお、KW-1062 80mg 筋注後の臓器組織のBiophotographyは、手術時に摘出したヒト口蓋扁桃および上顎洞粘膜の組織片を組織内濃度測定時の寒天平板上に載せ、18時間氷庫(5°C)保存により拡散後、さらに24時間孵卵器(37°C)で培養してKW-1062 含有の組織片周縁における菌発育の阻止状態を肉眼的に観察した。

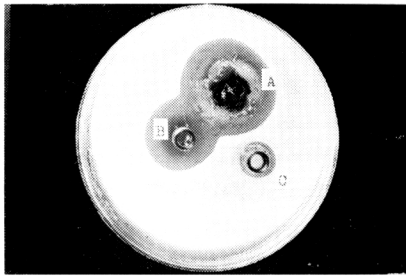
ii) 実験成績：KW-1062 80mg 筋注後の臓器組織内移行濃度は、前述の実験方法により測定した結果、Table 14 に示したとおり、手術時に摘出したヒト口蓋扁桃7例の組織内活性値は平均2.5µg/gを測定し、その時点における血清濃度は7.6µg/mlであった。また、咽頭扁桃3例の組織内濃度は、3.9µg/gの活性値を測定し、そのさいの血清濃度は、7.4µg/mlの活性値がえられた。さらに上顎洞粘膜5例の組織内濃度は、1.9µg/gの活性値を測定し、同時点における血清濃度は8.4µg/mlとなった。

口蓋扁桃および上顎洞粘膜組織のBiophotographyは、Fig. 5 に示したとおり、菌培養後の寒天平板上に載せた

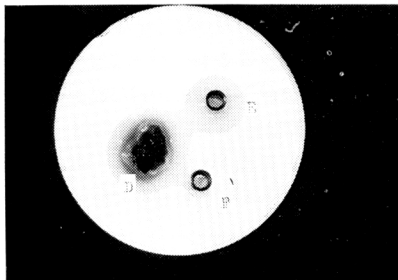
Table 14 Comparison of concentration of KW-1062 in serum with that in tissues (One hour after intramuscular injection of KW-1062 80 mg)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissues removed	Serum concentration (µg/ml)	Tissue concentration (µg/g)
1	R. Y.	19	F	45	Palatine tonsilla (L)	8.6	2.5
2	R. Y.	19	F	45	Palatine tonsilla (R)	8.6	2.4
3	M. I.	23	M	66	Palatine tonsilla (L)	6.0	3.6
4	T. S.	9	M	30	Palatine tonsilla (L)	9.0	2.5
5	T. S.	9	M	30	Palatine tonsilla (R)	9.0	1.7
6	K. M.	21	F	48	Palatine tonsilla (L)	6.6	2.5
7	K. M.	21	F	48	Palatine tonsilla (R)	6.6	2.1
Average						7.6	2.5
1	T. O.	5	M	18	Pharyngeal tonsilla	8.2	4.5
2	S. K.	4	M	16	Pharyngeal tonsilla	6.8	3.2
3	R. M.	5	F	19	Pharyngeal tonsilla	7.2	4.0
Average						7.4	3.9
1	H. I.	30	F	60	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	9.4	1.7
2	H. I.	30	F	60	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	9.4	1.7
3	K. Y.	50	M	55.5	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	8.5	1.7
4	Y. T.	38	M	78	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	7.2	1.9
5	Y. T.	38	M	78	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	7.2	2.5
Average						8.4	1.9

Fig. 5 Biophotography of KW-1062



A : Palatine tonsilla
B : Serum
C : Tissue fluid



D : Mucous membrane of
maxillary sinusitis
E : Serum
F : Tissue fluid

各組織片の周縁に明らかに菌発育阻止の状態を現わす透明帯像の形成を観察することができた。

II. 臨床的検討

新 Aminoglycoside 系抗生物質 KW-1062 を耳鼻咽喉科領域における急性感染症に対して使用して、臨床的に応用検討を行なった。

1) 使用対象および方法

耳鼻咽喉科領域における急性感染症、すなわち、Table 15 に示したとおり、急性化膿性中耳炎 8 例、耳癰 6 例、急性腺窩性扁桃炎 5 例および急性耳下腺炎 1 例、総計 20 例（男 7 例、女 13 例）を KW-1062 筋注療法の使用対象とした。

KW-1062 の使用方法は、成人の場合、通常 KW-1062 1 日 1 回 40~80 mg 筋注を行ない、小児の場合は 1 日 1 回 KW-1062 40 mg を筋注した。

なお、KW-1062 の臨床応用にさいして、感染病巣局所の膿汁または分泌物中から病原菌の分離同定を行ない、その分離菌の MIC を測定して臨床効果を検討する場合の参考資料とした。KW-1062 の治療効果を検討する関係上、本剤の使用中は他の化学療法剤の併用はいっさい行なわなかった。

2) 治療効果の判定基準

Table 15 Disease treated with KW-1062

Diagnosis	Sex		
	Male	Female	Total
Acute purulent otitis media	3	5	8
Furuncle of the ear	2	4	6
Acute lacunar tonsillitis	2	3	5
Acute parotitis		1	1
Total	7	13	20 cases

KW-1062 筋注による治療効果の判定基準の設定は、いちおう、便宜的に著効、有効、やや有効および無効の 4 段階に区分判定した。すなわち、KW-1062 筋注後 5 日以内に全身状態回復し、感染病巣の菌培養陰性化、局所の発赤、浮腫、腫脹あるいは排膿などが消失治癒したものを Excellent 著効(卅)、同様な状態が 10 日以内に消失治癒したものを Good 有効(卍)、KW-1062 筋注後 10 日以上治癒に日数を要したものを Fair やや有効(+)、KW-1062 筋注療法開始後まったく症状の改善治癒傾向の認められなかったものを Poor 無効(-)と判定した。

3) 治療成績

耳鼻咽喉科領域における 4 種類の代表的な急性感染症に対して、前述の使用条件にしたがい筋注療法を行ない、臨床治療効果を検討した結果、その治療成績は、Table 16 に示したとおりとなったが、以下 KW-1062 筋注療法の各疾患別について詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎：本疾患 8 例に対して KW-1062 を 1 日 1 回 40 mg 筋注療法を行なった結果、Table 16 に示したとおり、有効例では耳痛軽快、耳漏、鼓膜の膨隆、穿孔の消失、菌培養陰性化に平均 3 日を要し、難聴、鼓膜の発赤は平均 5 日で消退治癒した。本症 8 例中の耳漏中から *Staphylococcus aureus* 3 株、*Corynebacterium* 2 株を見だし、未培養 3 例であった。*Staphylococcus aureus* の MIC は 0.2~1.56 μg/ml であり、*Corynebacterium* は 0.2 と 0.39 μg/ml の MIC を示した。

本疾患 8 例に対する KW-1062 の治療効果は、著効 6 例および有効 2 例の結果がえられた。

ii) 耳癰：本疾患 6 例に対して KW-1062 1 日 1 回 40~80 mg 筋注を行なった結果、Table 16 に示したとおり、耳痛軽快、耳漏停止、菌培養陰性化に平均 3 日を要し、外耳道壁の発赤、腫脹は平均 6 日で消退治癒した。耳漏中から *Staphylococcus aureus* 4 株を分離し、未培養 2 例であった。その分離菌の MIC は 0.2~3.13 μg/ml であった。

本疾患 6 例に対する KW-1062 の治療効果は、著効 3 例、有効 2 例およびやや有効 1 例の結果がえられた。

iii) 急性腺窩性扁桃炎：本症 5 例に対して KW-1062

Table 16 Therapeutic results of KW-1062

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (mg)				
1	S. H.	6	F	Acute purulent otitis media	<i>Staph. aureus</i>	0.2	40	5	200	3	5	—	##
2	U. S.	11	F	Acute purulent otitis media	<i>Staph. aureus</i>	1.56	40	6	240	4	6	—	##
3	I. K.	12	F	Acute purulent otitis media	<i>Staph. aureus</i>	0.39	40	4	160	2	4	—	##
4	N. S.	6	M	Acute purulent otitis media	<i>Corynebacterium</i>	0.2	40	5	200	3	5	—	##
5	Y. F.	13	F	Acute purulent otitis media	<i>Corynebacterium</i>	0.39	40	4	160	2	4	—	##
6	S. F.	8	F	Acute purulent otitis media	No culture		40	5	200	3	5	—	##
7	S. S.	8	M	Acute purulent otitis media	No culture		40	6	240	3	6	—	##
8	K. K.	10	M	Acute purulent otitis media	No culture		40	5	200	2	5	—	##
9	T. K.	25	M	Furuncle of the ear	<i>Staph. aureus</i>	3.13	80	6	480	3	6	—	##
10	T. S.	37	F	Furuncle of the ear	<i>Staph. aureus</i>	1.56	80	7	560	4	7	—	##
11	N. H.	36	F	Furuncle of the ear	<i>Staph. aureus</i>	0.39	80	4	320	2	4	—	##
12	T. K.	10	M	Furuncle of the ear	<i>Staph. aureus</i>	0.2	40	5	200	3	5	—	##
13	S. S.	31	F	Furuncle of the ear	No culture		80	11	880	5	11	—	+
14	M. K.	7	F	Furuncle of the ear	No culture		40	4	160	2	4	—	##
15	N. T.	48	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Staph. aureus</i>	0.2	80	4	320	2	4	—	##
16	T. S.	7	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. hemolyticus</i>	6.25	40	5	200	3	5	—	##
17	T. A.	27	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. hemolyticus</i>	6.25	80	4	320	2	4	—	##
18	T. S.	29	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Kleb. pneumoniae</i>	0.78	80	4	320	2	4	—	##
19	U. O.	29	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Enterobacter cloacae</i>	3.13	80	4	320	2	4	—	##
20	T. H.	57	F	Acute parotitis	No culture		80	5	400	3	5	—	##

1日1回40~80mg筋注を行なった結果、Table 16に示したとおり、咽頭痛、嚥下痛、発熱、扁桃膿栓子などの主要症状は平均2日で軽快消失した。また、扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは平均4日で消退治癒した。

扁桃の膿栓子から *Staphylococcus aureus* 1株、*Streptococcus hemolyticus* 2株、*Klebsiella pneumoniae* 1株および *Enterobacter cloacae* 1株を分離同定し、そのMICは0.2~6.25 μ g/mlであった。

本疾患に対するKW-1062の治療効果は、5例とも著効の成績をおさめた。

iv) 急性耳下腺炎：本症1例に対してKW-1062を1日1回80mg筋注を行なった結果、Table 16に示したとおり、発熱、耳介下部の疼痛などは筋注3日で軽快し、耳下腺部の発赤、腫脹は5日で消退治癒し、菌培養は不可能であったが臨床的には著効を示した。

以上、KW-1062筋注療法の疾患別治療効果は、Table 17に示したとおり、KW-1062筋注20例のうち著効15例、有効4例およびやや有効1例の結果がえられ、その

Table 17 Efficacy of KW-1062 by species of diseases

Diagnosis	Efficacy Ex-cellent (\equiv)	Good (\equiv)	Fair (\equiv)	Poor (\equiv)	Total
Acute purulent otitis media	6	2			8
Furuncle of the ear	3	2	1		6
Acute lacunar tonsillitis	5				5
Acute parotitis	1				1
Total	15 19 cases 95%	4	1		20 cases

有効率は著効、有効例を加算すると19例95%の良好な治療成績であった。

KW-1062筋注療法の分離菌別治療効果は、Table 18に示したとおり、グラム陽性および陰性菌のいずれの分離症例にも有効例が認められた。

また、KW-1062筋注例の臨床治療効果と病巣分離菌の薬剤感受性との関係は、Fig. 6に示したとおり、MIC値が低い場合に臨床治療効果が良好であり、両者間に相関関係が認められた。

5) 副作用

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症20例に対してKW-1062を1日1回、40~80mg、4~11日間の筋注療法を行なったが、とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められなかった。なお、KW-1062の聴力におよぼす影響については40~80mg

Table 18 Efficacy of KW-1062 by species of bacterial isolates

Bacterial isolates	Efficacy Ex-cellent (\equiv)	Good (\equiv)	Fair (\equiv)	Poor (\equiv)	Total
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	3			8
<i>Streptococcus hemolyticus</i>	2				2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1				1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1				1
<i>Corynebacterium</i>	2				2
No culture	4	1	1		6
Total	15	4	1		20 cases

Fig. 6 Interrelation between MIC and the clinical response of KW-1062

Efficacy	MIC	Minimal inhibitory concentration (μ g/ml)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Clinical response	Excellent (\equiv)	○△ ○○	○△ ○	●		□	×				
	Good (\equiv)				○ ○	○					
	Fair (\equiv)										
	Poor (\equiv)										

* Minimal inhibitory concentration (MIC)

- *Staphylococcus aureus* (8 strains)
- × *Streptococcus hemolyticus* (2 strains)
- *Klebsiella pneumoniae* (1 strain)
- △ *Corynebacterium* (2 strains)
- *Enterobacter cloacae* (1 strain)

Fig. 7

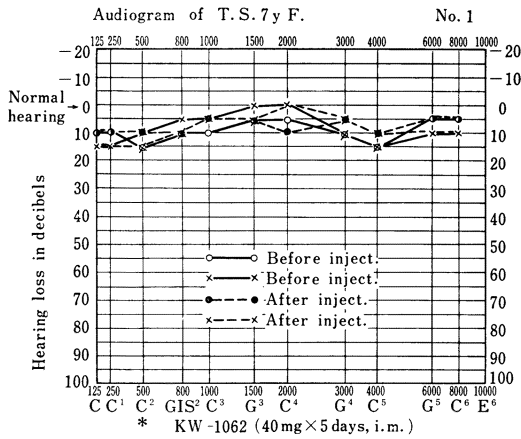
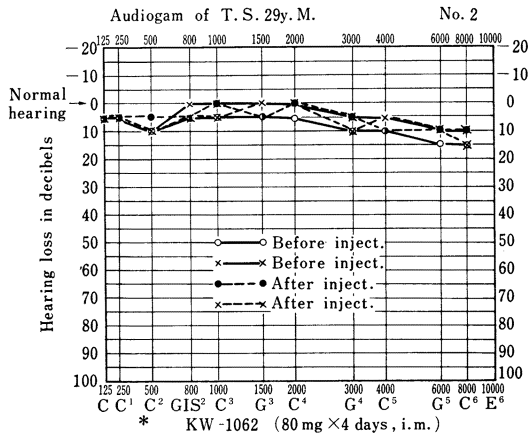


Fig. 8



を4～5日間筋注を行なった前後の気導値を比較した結果、Fig. 7, 8に示したとおり、まったく病的変動値は認められず悪影響をおよぼさなかった。

III. 総括ならびに考按

最近の抗菌性物質の出現は、そのほとんどがPenicillinやCephalosporinなどの β -lactam系抗生物質とaminoglycoside系抗生物質からの化学的誘導合成による開発に絞られてきた傾向が強いように思われる。

新抗生物質KW-1062は、GMとほとんど類似した抗菌スペクトラム、生体内動態を示すが、腎、聴覚神経などに対する毒性がきわめて弱いが本剤開発の特徴としてあげられている。

KW-1062の試験管内抗菌力は、著者の実験成績によれば寒天平板希釈法で標準菌株に対してグラム陽性および陰性菌に対して強い抗菌力を有し、GMと同様Broad spectrumの抗生物質である。

化膿性中耳炎における耳漏分離のCoagulase陽性

Staphylococcus aureus 80株に対してKW-1062は、 $\leq 0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ にわたる感受性分布がみられ、そのMICのピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ と低く、しかも $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は認められず該菌にきわめて強い抗菌作用を示すようである。KW-1062と他既知抗生物質との比較では、GM, DKB, TOBあるいはCERなどと同等の抗菌力を有しており、その他の薬剤よりかなりKW-1062の感受性がすぐれていたことは多剤耐性ブドウ球菌用抗生物質としても有用である。

感染病巣から分離した*Escherichia coli* 34株、*Proteus mirabilis* 23株および*Klebsiella pneumoniae* 21株のKW-1062に対する抗菌力は、 $0.78 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の範囲内にMICの分布がみられ、そのMICのピークは $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に認められ、GMより1段階劣っていたが、他の比較6種aminoglycoside系抗生物質とは同等もしくはやや抗菌力がまさっており、他の報告例とも合致した傾向が認められている。

KW-1062の吸収分布については、薄層カップ法で40mg筋注30分後に $5.5 \mu\text{g/ml}$ と血中濃度のピークとなり、1時間後に $4.7 \mu\text{g/ml}$ と減少し始め、筋注6時間後に $1.5 \mu\text{g/ml}$ と血中活性値は消失が著しく、40mg筋注の場合には、有効血中濃度の持続は6時間程度と思われる。KW-1062とGM, TOBとの血中濃度の比較では、3剤の血中濃度の時間的推移はほぼ同様な消長を示したが、それらのピーク値は筋注30分後にGMがもっとも高値を示し、ついでKW-1062, TOBの順であったが、3剤間にほとんど有意差はないと考える^{2,4)}。

また、KW-1062 40mgと80mg筋注の場合では、いずれも筋注30分後にピーク値が認められ、両者間に明らかにDose responseがみられるようであった。健康成人と慢性副鼻腔炎との血中濃度の比較では、両者はいずれもKW-1062 80mg筋注30分後に最高値に達し、ほとんど同様な時間的推移を示す傾向が認められた。

KW-1062の臓器組織内移行に関しては、動物実験で腎にもっとも高く、ついで肺、脾、肝の順に移行すると報告されている。著者の実験成績によるとKW-1062 80mg筋注1時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃には $2.5 \mu\text{g/g}$ (血清濃度 $7.6 \mu\text{g/ml}$)、咽頭扁桃に $3.9 \mu\text{g/g}$ (血清濃度 $7.4 \mu\text{g/ml}$)および上顎洞粘膜組織に $1.9 \mu\text{g/g}$ (血清濃度 $8.4 \mu\text{g/ml}$)と比較的KW-1062の組織内移行は良好であるように思われる。耳鼻咽喉科領域におけるKW-1062筋注の臓器内移行は、咽頭扁桃にもっとも高い移行がみられ、ついで口蓋扁桃、上顎洞粘膜組織の順で移行するようであり、本剤の臨床応用のさい重要な参考資料となりうるであろう。臓器内へのKW-1062の移行は、おそらく臓器組織が実際感染状態にあるような場

合には血管透過性が昇進し、さらに臓器組織内への活性型薬剤移行は増すものと推定される。

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症 20 例に対する KW-1062 の筋注療法では、1 日 1 回 40~80mg 筋注で各疾患の主要症状は大部分の症例が 2~3 日で軽快消失しており、4~6 日間で治癒する傾向がみられ、感染病巣からグラム陽性球菌および *Klebsiella pneumoniae* などの分離例にも有効例が認められた。

KW-1062 の臨床治療効果は、著効 15 例、有効 4 例およびやや有効 1 例となり、その有効率は著効、有効例を加算すると 19 例 95% のきわめて良好な治療成績がえられたことは化学療法上注目し得るものである。なお臨床治療効果と病巣分離菌の MIC とは、分離菌の MIC の低い場合に治療効果が良好であり、両者間にはほぼ相関関係が認められた。

KW-1062 の副作用については、とくに本剤の筋注療法中に臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったくみられなかった。また KW-1062 40~80mg を 4~5 日間筋注前後を比較した Audiogram では聴力の低下は認められず、他 aminoglycoside 系薬剤にくらべ腎毒性および聴器毒性がきわめて低いことが本剤の大きな特徴としてあげられている。

以上、新 aminoglycoside 系抗生物質 KW-1062 は、耳鼻咽喉科領域におけるグラム陽性および陰性菌を分離した急性感染症に対して副作用が少なく充分活用しうる治療薬剤といえる。

新 aminoglycoside 系抗生物質 KW-1062 に関して、その基礎的および臨床的検討を行なった結果、つぎのような結論がえられた。

1) 試験管内抗菌力：各標準菌株のグラム陽性、陰性菌に対して強力な抗菌力を有し、Broad spectrum であった。耳漏分離の Coagulase 陽性の *Staphylococcus aureus* 80 株は $\leq 0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の感受性分布がみられ、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ に MIC のピークが認められた。病巣分離の *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*

pneumoniae などは $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC が分布し、その MIC のピークは $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に認められた。

2) 血中濃度：KW-1062 40mg 筋注後の血中濃度は、30 分後に $5.5 \mu\text{g/ml}$ とピークに達し、1 時間後に $4.7 \mu\text{g/ml}$ と減少し始め、筋注 6 時間後には $1.5 \mu\text{g/ml}$ となり、80mg 筋注の場合には Dose response が認められた。健康成人と慢性副鼻腔炎例との比較は、両者はほぼ同様な時間的消長を示し有意差はみられなかった。

3) 臓器組織内移行：KW-1062 80mg 筋注 1 時間後に摘出したヒト口蓋扁桃に $2.5 \mu\text{g/g}$ (血清 $7.6 \mu\text{g/ml}$)、上顎洞粘膜は $1.9 \mu\text{g/g}$ (血清濃度 $8.4 \mu\text{g/ml}$) の組織内活性値を測定した。

4) 臨床使用成績：耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症 20 例に対して KW-1062 筋注療法を行なった結果、著効 15 例、有効 4 例およびやや有効 1 例となり、その有効率は著効、有効例を加算すると 19 例 95% の好成績がえられた。

5) 副作用：KW-1062 の筋注療法にさいして、とくに臨床的に副作用の発現はなく、また本剤筋注療法前後の Audiogram には何ら悪影響は認められなかった。

なお、本稿の要旨は、第 23 回日本化学療法学会東日本支部総会 (1976) で発表した。

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) 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
- 3) 岩沢武彦: Gentamicin の試験管内抗菌力、血中濃度および尿中排泄に関する研究。新薬と臨床 23(5): 127~128, 1974
- 4) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Tobramycin に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 23(3): 1409~1423, 1975

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON KW-1062 IN THE OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

Basic and clinical investigation with KW-1062, a new aminoglycoside derivative, were performed with the results which may lead to the following conclusion.

1) *In vitro* antibacterial activity : The minimal inhibitory concentration (MIC) of KW-1062 was tested by an agar plate dilution method. The MIC of KW-1062 against 80 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from otorrhea was distributed at range of ≤ 0.2 to $6.25 \mu\text{g/ml}$, with a peak being observed particularly at $0.39 \mu\text{g/ml}$. The MIC of against 60 strains of *Pseudomonas aeruginosa* was 0.39 to $50 \mu\text{g/ml}$ of KW-1062, showing its peak at $3.13 \mu\text{g/ml}$. Other strains of *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* and *Klebsiella pneumoniae* were also examined on their sensitivity to KW-1062 as well as other antibiotics.

2) Blood concentration : The blood concentration of KW-1062 in healthy adults who were given 40 mg intramuscular injection reached peak level of $5.5 \mu\text{g/ml}$ after 30 minutes of administration. Even after 6 hours, clinically effective serum concentration of $1.5 \mu\text{g/ml}$ was still demonstrable.

3) Tissue concentration : KW-1062 activity was demonstrable at the concentration of 1.9 to $3.9 \mu\text{g/g}$ in tissues of human palatine tonsilla, pharyngeal tonsilla and maxillary mucous membrane after one hour of intramuscular injection of 80 mg. At the same time, the serum concentration of KW-1062 was 7.6 to $8.4 \mu\text{g/ml}$.

4) Results of clinical treatment : KW-1062 was intramuscularly administered to 20 cases of representative infection in the otorhinolaryngologic field, and it was excellent in 15 cases, good in 4 cases and fair in one case. When the cases in which it was excellent and good were considered together, the rate of effectiveness was 95 per cent.

5) Side effect : No side effect was observed in these 20 cases. The comparative examinations of auditory before and after treatment showed no significant disturbance.