

泌尿器科領域における KW-1062 の臨床的検討

土田正義・宮川征男・塩谷 尚

秋田大学泌尿器科学教室

抗生物質の発展に伴ない感染症の治療には多くの薬剤が用いられているが、アミノグルコシッド系薬剤はこれらの中でもっとも抗菌力が高いものの1つと評価され、グラム陰性桿菌、とくに緑膿菌感染症やセラチア感染症には第1次選択剤とされている。しかしアミノグルコシッド系薬剤は毒性が強いため必ずしも満足すべき治療効果を挙げるだけの量を投与できないことがあり、安全性の高いものの出現が望まれている。KW-1062 は最近開発されたアミノグルコシッド系抗生物質であり、基礎的検討により GM とほぼ等しい抗菌力を持ち、毒性は GM よりも低いことが確かめられている¹⁾。われわれは泌尿器科領域の感染症に本剤を用いてその効果および副作用を臨床的に検討するとともに、これを既存の、アミノグルコシッド系薬剤でもっとも抗菌力の強いといわれる GM の成績と比較した。

I. 対象および方法

1. 対象

昭和51年4月から昭和51年8月の期間における当科外来および入院患者のうちプロテウス属およびクレブシエラのいずれかを原因菌とした創感染4例、尿路感染11例合計15例を対象とした。

2. 投与方法

創感染では1回40mgを創内注入、尿路感染では同量を筋注とし、ともに1日2回、5日間連続投与した。

3. 効果観察

投与期間中は腰痛・排尿痛等の自覚症状改善の有無、体温の推移、創感染では滲出液の量と性状の変化、尿路感染では尿沈査所見の改善の有無を観察するとともに、投与前と投与後24~36時間に創滲出液あるいは尿の細菌学的検索を行ない臨床効果を検討した。なお、分離さ

れた細菌については KW-1062 に対する感受性を推測する意味から、昭和ディスクを用いたディスク法によりその菌に対する DKB の MIC を測定した。

4. 効果判定

以下の基準により効果を判定した。

著効：細菌の消失、自覚症状および発熱の消失、尿沈査の正常化あるいは創よりの滲出液の消失の3条件を満たすもの。

有効：上記3条件のいずれか2つを満たすもの、または3条件すべてに著明な改善がみられたもの。

無効：上記2項目以外のもの。

5. 副作用

投与期間中の耳鳴りや難聴の出現に注意するとともに、投与前後に末梢血の赤血球数、白血球数、腎機能(BUN, Creatinine)、肝機能(GOT, GPT)を測定し、これらの検査値が20%以上の増悪をみたものを副作用の出現とした。

II. 成績

1. 効果

Table 1 には創感染4例について手術の種類、薬剤投与前後の細菌学的検討の結果とともに効果判定を示す。4例中有効2例、無効2例であった。Table 2 には尿路感染11例の疾患の種類と基礎的状态、薬剤投与前後の細菌学的検討の結果とともに効果判定を示す。11例中著効2例、有効6例、無効3例であった。

以上、全症例をまとめると15例中著効2例、有効8例、無効5例であり、著効・有効合せて有効率67%であった。また、細菌の消失した例は10例であり細菌消失率も67%であった。起炎菌別にみるとプロテウス属13例では有効8例で有効率62%、クレブシエラでは2

Table 1 Previous operation, bacteriologic examination and clinical effectiveness in 4 cases of wound infection

Case			Previous operation	Organism isolated				Clinical effectiveness
No.	Sex	Age		Bacteria before treatment	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Bacteria after treatment	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
1	F	63	total urethrectomy	<i>Proteus</i> sp.	>50	<i>E. coli</i>	3.95	Poor
2	M	72	partial cystectomy	<i>Proteus</i> sp.	6.5	<i>Proteus</i> sp.	9.25	Poor
3	F	22	ileo-cysto-plasty	<i>Proteus</i> sp.	1.7	—	—	Good
4	F	28	ureteroneocystostomy	<i>Proteus</i> sp.	2.5	—	—	Good

Table 2 Diagnosis, underlying disease, bacteriologic examination and clinical effectiveness in 11 cases of urinary tract infection

Case			Diagnosis	Underlying disease	Organism isolated				Clinical effectiveness
No.	Sex	Age			Bacteria before treatment	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Bacteria after treatment	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
5	F	30	Acute cystitis	—	<i>Klebsiella</i>	0.9	—	Excellent	
6	F	27	Acute cystitis	—	<i>Klebsiella</i>	0.9	—	Excellent	
7	M	67	Chronic cystitis	Post TUR-P	<i>Proteus sp.</i>	7.5	<i>Citrobacter</i>	Poor	
8	M	59	Chronic cystitis	Urethral catheter	<i>Proteus sp.</i>	6.5	—	Good	
9	M	78	Chronic cystitis	Urethral catheter	<i>Proteus sp.</i>	1.75	—	Good	
10	M	67	Chronic cystitis	Cystostomy	<i>Proteus sp.</i>	9.25	—	Good	
11	M	35	Acute pyelonephritis	Renal stone	<i>Proteus sp.</i>	>50	<i>Proteus sp.</i>	>50	Poor
12	F	52	Acute pyelonephritis	Ureterocutaneostomy	<i>Proteus sp.</i>	>50	—	Good	
13	F	25	Chronic pyelonephritis	Ureterocutaneostomy	<i>Proteus sp.</i>	>50	—	Good	
14	F	69	Chronic pyelonephritis	Ureterocutaneostomy	<i>Proteus sp.</i>	>50	<i>Proteus sp.</i>	>50	Poor
15	F	46	Chronic pyelonephritis	Renal stone	<i>Proteus sp.</i>	7.5	—	Good	

例中著効2例で100%であった。

本剤とDKBの抗菌力は類似したものと考えられるので、ここではDKBのMIC値を本剤のそれにかわるものとしてみると、有効率の関係ではMICが $50\mu\text{g/ml}$ 以上の5例では2例に有効で有効率40%、 $25\mu\text{g/ml}$ 以下の10例では、著効2例、有効6例で有効率80%であり、MICの低い群で有効率が高かった。

2. 副作用

1例では赤血球数の減少と白血球数の増加をみたが、これは原疾患である膀胱癌の増悪と考えられたため除外した。その他の14例で耳鳴り・難聴の出現した例はなく、腎機能、肝機能、末梢血に有意の増悪を認めた例もなかった (Table 3)。

III. 考 案

GMをはじめとする新しいアミノグリコシッド系抗生物質は黄色ブドウ菌や腸内細菌群に強い抗菌力をもっているが毒性も高いため他に安全性のはるかに高い抗生物質のある病原菌による感染での使用は制限され、本剤が第1次選択剤とされるのは緑膿菌感染症やセラチア感染症であり²⁾、その他、他の抗生物質では耐性を示すことが多いプロテウス属やクレブシエラによる感染症に用いられることが多くなる^{3,4)}。

以上の点から本剤の臨床効果についての検討もこれらの菌を対象として計画した。しかし、限られた期間内の検討であり緑膿菌による感染症が含まれない結果となったのは残念なことであった。

尿路感染症に対するGMの有効率については75~85%⁵⁻⁸⁾、菌の消失率は70~77%⁷⁻⁹⁾、プロテウス属のみの有効率70~80%^{7,10)}と報告されている。今回のわれわ

れの検討ではKW-1062の有効率、菌の消失率ともに67%、プロテウス属のみの有効率62%であり、この結果からは一応臨床的にもGMの抗菌力に匹敵するといえよう。そしてDose responseが認められる傾向を示したことは投与量を増加させることによりさらに有効率が高くなる可能性を示すものであろう。

抗菌力とともに問題となる副作用の点については今回の $40\text{mg}\times 2/\text{日}$ 、5日間連続投与の検討では臨床上是認められなかった。しかしGMについても臨床上の副作用はなかったとの報告も少なくない^{8,11)}ことから、今回の結果からただちに本剤が臨床的にもGMより毒性が低いとはいえないが、腎機能に問題がなければ1日80mg、5日間連続投与では臨床問題はないと考えて良いであろう。しかし、毒性についてはきわめて重大な問題であり、腎機能との関連から深く検討されねばならないであろう。

IV. ま と め

泌尿器科領域の感染症のうち、プロテウス属とクレブシエラを起炎菌とする15例にKW-1062を1回40mg、1日2回、5日間連続投与し、その効果と副作用について臨床的に検討を加えた。結果は以下の通りである。

1. 15例中著効2例、有効8例であり、67%の有効率を得た。また細菌の消失率はプロテウス属による感染では有効率62%であった。これはGMとほぼ同程度の抗菌力と考えられた。また本剤はDose responseの存在も推測された。

2. この投与量では本剤によると思われる副作用は認められなかった。

Table 3 Laboratory findings

Case No.	Hb (g/dl)	Ht (%)	RBC (×10 ⁶)	WBC	Fr.				ESR (1°/2°)	BUN (mg/dl)	Crea-tinine (mg/dl)	T. Prot. (g/dl)	A/G	LDH (mU/ml)	S-GPT (u)	S-GOT (u)	Al-P (mU/ml)	I. I.	
					Neutro.		Lymph.												
					Eosin.	Baso.	Baso.	Mono.											
1	B* 12	33	385	8,200	67	1	0	30	2	35/66	19	0.8	6.2	1.3	380	32	27	60	4
	A** 11	33	365	7,200	68	1	0	28	3	30/65	16	0.7	6.3	1.3	360	30	25	58	4
2	B 13	36	420	12,000	78	1	0	19	2	45/70	17	0.9	6.0	1.2	750	87	66	48	6
	A 14.5	40	470	18,000	85	0	0	13	2	55/90	18	1.1	5.8	1.0	550	60	52	50	4
3	B 13.5	42	395	7,200	70	1	0	27	2	32/70	13	0.6	6.8	1.3	370	22	20	48	
	A 13	40	405	5,700	67	0	0	33	0	25/48	12	0.6	7.0	1.5	350	22	19	54	
4	B 13	40	410	7,800	62	2	1	35	0		12	0.7	6.8	1.4	320	18	14	68	4
	A 13	39	390	6,400	64	0	0	36	0		11	0.7	6.8	1.4	340	16	14	72	4
5	B		405	6,200	57	2	3	33	5	5/7	12	0.6	7.2	1.5	320	18	12	54	3
	A		405	7,000	63	1	0	34	2	4/7	14	0.6	7.0	1.4	270	16	14	58	3
6	B 13.5	38	380	6,400	66	1	2	30	1	5/8	18	0.9	6.8	1.3	230	24	22	58	4
	A 14	40	390	6,500	68	0	0	31	1	4/6	17	0.9	6.8	1.4	300	24	21	56	4
7	B 12	36	380	7,600	74	2	1	23	0		22	1.0	6.4	1.3	340	32	28	48	4
	A 12	36	400	7,800	72	1	0	27	1		19	0.9	6.5	1.2	320	30	28	46	4
8	B 13.5	42	420	6,300	62	1	1	33	3	12/25	19	1.1	7.2	1.5	970	31	28	62	4
	A 12.5	40	410	6,300	64	2	2	32	2	16/28	19	1.2	7.0	1.4	400	30	28	62	4
9	B 12	39	405	4,800	65	1	1	30	3	18/34	21	1.2	6.7	1.3	380	30	22	58	4
	A 12	39	410	4,700	67	0	1	30	2	17/34	21	1.1	6.6	1.3	360	30	26	60	4
10	B 10.5	36	385	6,100	71	2	1	23	3	19/35	20	1.0	6.4	1.3	450	30	28	68	4
	A 11	36	380	6,000	71	0	2	25	2	17/33	19	1.1	6.4	1.4	420	28	28	68	4
11	B 11	34	370	12,000	82	1	1	16	0	85/115	18	0.9	6.8	1.4	440	24	20	64	4
	A 13.5	41	420	14,400	80	0	0	20	0	90/130	14	0.7	7.2	1.3	400	24	20	62	4
12	B 10	32	308	12,000	82	0	0	17	1	90/120	26	1.4	6.3	1.2	450	42	38	80	4
	A 10.5	34	320	8,400	70	0	0	28	2	70/120	24	1.3	6.4	1.1	450	34	34	78	4
13	B 14	40	405	6,300	65	0	1	33	1	25/48	20	0.9	6.4	1.5	380	25	23	56	4
	A 13.5	40	410	6,800	67	0	0	32	1	24/46	20	1.0	6.4	1.3	360	26	23	52	4
14	B 10	33	340	4,900	61	1	1	36	1	25/52	19	0.9	6.5	1.3	420	26	25	68	4
	A 10	33	340	5,200	63	0	1	34	2	26/50	19	0.9	6.5	1.5	400	26	23	70	4
15	B 14	41	410	6,700	68	0	0	31	1	25/50	19	0.8	7.0	1.5	340	16	14	52	3
	A 14	40	405	6,400	67	0	0	32	1	28/52	17	0.7	6.8	1.5	320	18	14	48	3

* Before treatment, ** After treatment

文 献

- 1) 大越正秋ほか：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，東京（1976）
- 2) 塩田憲三：新しい抗生物質，アミノグリコシド製剤。内科 37：214～221，1976
- 3) 小酒井望：試験管内抗菌力からみた抗生剤大量療法の検討。最新医学 29：818～823，1974
- 4) 中沢昭三：抗生剤大量療法の適応と限界，細菌学的検討。最新医学 29：824～829，1974
- 5) 高安久雄，新島端夫，寺脇良郎，細井康男，西村洋司：難治性尿路感染症の Gentamicin 療法。Chemotherapy 15：383～389，1967
- 6) 新島端夫，大熊晴男，荒木 徹，近藤捷嘉：Gentamicin にかんする臨床知見。西日泌尿 33：83～90，1971
- 7) 石神襄次，福田泰久，正司武夫，斎藤 博，速見 晴朗，福原 公：泌尿器科領域における Gentamicin の応用。Chemotherapy 15：401～407，1967
- 8) 石田昭玲，後藤 甫，竹中生昌，池田嘉之，済昭道，西本和彦，永田 均，利井中元：泌尿器科領域における Gentamicin の使用経験。西日泌尿 37：511～521，1975
- 9) 大越正秋：泌尿器科疾患への応用。ゲンタシン文献集，別冊Ⅱ，ゲンタマイシン研究会，東京地区，1970
- 10) 近藤 淳：尿路感染症に対する Gentamicin の使用経験。西日泌尿 33：596～605，1971
- 11) 吉岡 一，松田一郎，荒島真一郎，高瀬愛子，村山隆志，崎山幸雄，武越靖郎，新川昭夫，杉本信子：腎不全患者におけるゲンタマイシン投与について。小児科診療 33：103～106，1970

CLINICAL STUDY ON KW-1062 IN URINARY TRACT INFECTION

MASAYOSHI TSUCHIDA, MASAO MIYAGAWA and HISASHI SHIOYA
Department of Urology, Akita University, School of Medicine

KW-1062 was administered to 15 patients with urinary tract or wound infections due to *Proteus* sp. and *Klebsiella* at a dose of 40 mg twice a day for 5 days.

1. Clinical response was excellent in 2 and good in 8 out of 15 patients. The overall effective rate was 67%. Eradicative effect on pathogens was also seen in 67%.

2. No side effects were observed in any case.