

主に慢性複雑性尿路感染症における KW-1062 の使用経験

岩間 汪美・遠藤 博志・島崎 淳

千葉大学医学部泌尿器科学教室

小林 章 男

千葉大学医学部中央検査室

グラム陰性菌による尿路感染症は、単純性尿路感染症以外難治のものが多い。とくに弱毒菌といわれている肺炎桿菌、緑膿菌、変形菌（とくにインドール産生株）等によるものは、その難治性のため、これら菌群に対する治療剤が多数開発されている。とくに抗菌力が強く頻用されるものにアミノグリコシド系のGentamicin(GM)がある。しかしGMは腎毒性、聴器毒性がアミノグリコシド系抗生剤中最も強く、その腎集中性、高い抗菌力を生かしつつ、副作用のない抗生剤の開発がまたれていた。

今回われわれが供与をうけた KW-1062 は協和醸酵工業株式会社東京研究所で発見された新しいアミノグリコシド系抗生物質 XK-62-2 の硫酸塩であり、グラム陽性菌および陰性菌に感受性があり、緑膿菌、変形菌などに対してGMと同程度の抗菌力を有するが、GMに比し副作用が弱いといわれている。今回われわれは、19例の尿路感染症に本剤を投与し、若干の治療経験をえたので、その成績を報告する。

I. KW-1062 の特徴¹⁾

1) 抗菌スペクトル：アミノグリコシド系抗生剤と同様グラム陽性菌および緑膿菌、変形菌を含むグラム陰性菌に作用し、GM とほぼ同様であり、GM とは交差耐性を示す。

2) 抗菌力：殺菌的に作用し、GM とほぼ同等である。

3) 感染防禦効果：GM とほぼ同様である。

4) 吸収、排泄、分布、代謝：血中組織内濃度は、ウイスター系ラット、ビーグル犬、人においてもGMと同様で、吸収、排泄もGMと同様である。

5) 毒性：急性毒性において、マウス、ラット、ともGMよりやや弱く、亜急性毒性も同様である。慢性毒性は、ウイスター系ラットにおいて、GMより低いと思われる。腎毒性、聴器毒性もGMのそれと比較し、かなり軽度である。

6) その他の作用：中枢神経系、自律神経興奮薬および血圧反射、自律神経遮断薬の前処理および迷走神経切断、瞬膜収縮、血液などに対する作用および抗原性につき検討したが、とくに記すべき作用を認めなかったと報告されている。

7) 化学的性状²⁾

化学名：O-2-amino-6-(methylamino)-2,3,4,6-tetra-deoxy- α -D-erythro-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O-[3-deoxy-4-C-methyl-3-(methylamino)- β -L-arabinopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]-2-deoxy-D-streptamine

慣用名：XK-62-2

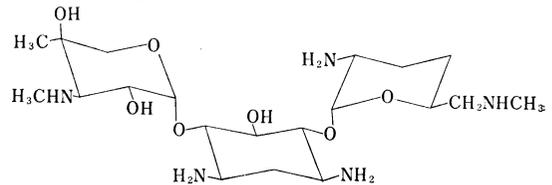
略号：KW-1062

構造式：Fig.1

分子式：C₂₀H₄₁N₅O₇

分子量：463.58

Fig. 1 Structure of KW-1062



II. 臨床成績

慢性複雑性尿路感染症 18 例のうちカテーテル留置症例は、10例、非留置症例 8 例、急性単純性膀胱炎 1 例に本剤を使用した。投与量は 1 日 40mg、筋肉内投与を 4 日から 8 日、最大投与量 320 mg である。効果判定基準は、カテーテル留置症例は、尿中細菌の陰性化と尿中白血球の 1 視野 10 個以下への減少の有無により、著効、有効、無効の 3 者とした。

それ以外の症例においては、自覚症状、尿中白血球、尿中細菌の 3 項目につき、本剤投与後 3 日以内の再検査の時点で、すべてが消失した場合を著効、細菌を含み 2 者が消失した場合を有効、その他の場合を無効とした。慢性複雑性尿路感染症 (Table 1) は、腎盂腎炎 6 例、膀胱炎 12 例であり、腎盂腎炎症例のうち 5 例が、腎盂内カテーテル留置症例である。膀胱炎のうち 5 例が、膀胱内カテーテル留置症例である。カテーテル留置症例の原因菌は、腎盂腎炎においては、変形菌が 7 株、Citrobacter 2 株、膀胱炎においては、大腸菌が 2 株、緑膿菌が 2 株、腸球菌 1 株であった。慢性複雑性腎盂腎炎では、6 例中 2 例が有効であり、有効率は 33% であった。膀

Table 1 Clinical results of KW-1062 in

No.	Age Sex	Diagnosis (underlying disease)	Urinary finding before treatment				
			Urinalysis				Organisms colony count
			Pr.	R	W	** B	
1 *	57 M	Chronic pyelonephritis (L Renal calculus)	+	100/	50~60/	+	<i>L. Proteus</i> sp. >10 ⁵ Bladder <i>Proteus</i> sp. >10 ⁵
2 *	59 M	Bilat. chronic pyelonephritis (Ope. bladder tumor)	###	###	###	###	<i>L. Pr. morganii</i> >10 ⁵ <i>Ri. Pseudomonas aeruginosa</i> >10 ⁵
3 *	59 F	Bilat. chronic pyelonephritis (Ope. bladder tumor)	L. ++ Ri. ++	###	###	###	<i>L. Proteus</i> sp. >10 ⁵ <i>Citrobacter</i> >10 ⁵ <i>Ri. Proteus</i> sp. >10 ⁵ <i>Citrobacter</i> >10 ⁵
4 *	64 M	Chronic cystitis (Ope. prostatectomy)	++	###	10~15/	+	<i>Enterococcus</i> >10 ⁵
5 *	77 M	Chronic cystitis (Ope. prostatectomy)	++	###	###	++	<i>E. coli</i> >10 ⁵
6 *	75 M	Chronic cystitis (B.P.H. cryo. ope)	±	3~4/	###	###	<i>E. coli</i> >10 ⁵
7 *	65 M	Chronic cystitis (Ope. prostatectomy)	++	###	20~25/		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁴
8 *	77 M	Chronic cystitis (Prostate hypertrophy)	###	6~8/	20~25/	±	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁵
9 *	62 M	Chronic pyelonephritis (L Renal calculus)	+	200/	80~100/	###	<i>Proteus</i> sp. >10 ⁵
10 *	41 M	Chronic pyelonephritis (Ri Renal calculus)	+	###	40/	+	<i>Proteus</i> sp. >10 ⁵
11	37 M	Chronic pyelonephritis (Bilat. hydronephrosis)	-	5/	3~5/	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵
12	75 M	Chronic cystitis (Ope. prostatectomy)	±	1~2/	10~15/	++	<i>E. coli</i> >10 ⁵
13	81 M	Chronic cystitis (Ope. prostatectomy)	-	20/	1/	-	<i>E. coli</i> >10 ⁵ <i>G.P.C.</i> >10 ⁵
14	73 M	Chronic cystitis (Ope. prostatectomy)	±	50~100/	###	++	<i>Enterobacter</i> >10 ⁵
15	75 M	Chronic cystitis (Ope. prostatectomy)	+	10~15/	###	++	<i>E. coli</i> >10 ⁵
16	57 F	Acute cystitis	+	-	6~8/	-	<i>E. coli</i> >10 ⁵
17	78 M	Chronic cystitis (Ope. prostatectomy)	++	8~10/	###	++	<i>E. coli</i> >10 ⁵
18	62 M	Chronic cystitis (Ope. prostatectomy)	###	###	8~10/	+	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁵
19	77 M	Chronic cystitis (Prostate hypertrophy)	±	50~60/	150~ 200/	-	<i>Streptococcus</i> (D) >10 ⁵ <i>E. coli</i> >10 ⁵

* The patient has an indwelling catheter.

** Pr : Protein, R : Red cell, W : White cell, B : Bacteria, M : Male, F : Female, L : Left, Ri : Right, E : Excellent, G : Good, P : Poor

urinary tract infections

Disc GM	KW-1062 dose (mg/T) & days	Urinary finding after treatment				Organisms colony count	Response	Side effect
		Urinalysis						
		Pr.	R	W	B			
## ##	40×8	±	1/	10/	+	L. — Bladder —	E	—
## ##	40×7	##	##	##	##	L. <i>Pr. inconstans</i> >10 ⁵ Ri. <i>Pr. inconstans</i> >10 ⁵	P	—
## ## ## ##	40×5	L. + Ri. +	90/ 70/	15/ 50/	+ +	L. — Ri. —	G	—
##	40×7	—	—	—	—	—	E	—
##	40×7	—	10~15/	30~40/	+	<i>E. coli</i> >10 ⁶	P	—
##	40×7	±	1~3/	15~25/	##	<i>E. coli</i> >10 ⁶	P	—
##	40×8	##	##	25~30/	##	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁵	P	—
##	40×8	##	20~30/	10~15/	±	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁵ <i>E. coli</i> 10 ⁵	P	—
##	40×7	##	70~100/	##	##	<i>Pr. rettgeri</i> >10 ⁵ <i>Klebsiella</i> >10 ⁵	P	—
##	40×7	+	##	##	##	<i>Pr. inconstans</i> >10 ⁵	P	—
##	40×4	##	##	##	##	<i>E. coli</i> >10 ⁵ <i>Klebsiella</i> >10 ⁵	P	+
##	40×7	±	3~4/	15~20/	+	—	G	—
##	40×8	—	10/	—	—	—	E	—
##	40×8	##	40/	30~40/	##	<i>Pr. inconstans</i> >10 ⁵	P	—
	40×10	±	3~5/	2~3/	—	—	E	—
	40×8	±	—	15~20/	##	<i>E. coli</i> >10 ⁵	P	—
	40×7	##	##	20~30	±	—	G	—
##	40×8	+	30~40/	1~2/	—	—	G	—
## ##	40×8	+	##	##	—	—	G	—

Table 2 Efficacy rate

Clinical results		Case	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate
Pyelonephritis	Chronic indwelling catheter(+)	5	1	1	3	40%
	(-)	1			1	0
Cystitis	Chronic indwelling catheter(+)	5	1		4	20
	(-)	7	2	4	1	86
	Acute	1			1	0
Total		19	4	5	10	47%

Table 3 Colony count and sensitivity by tridisc of isolated organisms

Organisms	Chro. pyeloneph. Catheter		Chro. cystitis Catheter		Acute cystitis	GM	KM	TC	CP	ABPC	CER	CEZ
	(+)	(-)	(+)	(-)								
<i>E. coli</i>			>10 ⁵			##	##			-	##	##
			>10 ⁵			##	##			-		##
		>10 ⁵				##	##	##	-		##	##
				>10 ⁵		##	##		##	##	##	##
				>10 ⁵		##	-	+	-	-	##	##
				>10 ⁵		##	##	##	##	##	##	##
<i>Proteus sp.</i>	>10 ⁵					##	##	-	-	-	-	-
	>10 ⁵					##	##	-	-	-	-	-
	>10 ⁵					##	##	-	+	-	-	-
	>10 ⁵					##	##	+	##	-	-	-
	>10 ⁵					##	##	+	##	-	-	-
	>10 ⁵					##	-	##	-	-	-	##
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>10 ⁵					##	-	+	-		-	-
			10 ⁴			##	+			-		-
			10 ⁵			##	+		+	-		##
<i>Citrobacter</i>	>10 ⁵					##	##	-	-	-	-	-
	>10 ⁵					##	##	-	-	-	-	-
<i>Enterobacter</i>				>10 ⁵		##	##	##	-	##		
<i>Enterococcus</i>			>10 ⁵			##	##			##	##	##
G. P. C.				>10 ⁵		##	-	+	-	-	##	##
<i>Streptococcus(D)</i>				>10 ⁵		##	+	+	##	##	##	##

膀胱炎においては有効率が 54% であり、カテーテル留置症例においては 20% だけ有効であった。非留置症例では急性膀胱炎の 1 例を除き 86% が有効であった。

今回検討した 19 例のうち著効は 4 例、有効 5 例、無効 10 例であり、有効率は 47% であった (Table 2)。

急性膀胱炎の 1 例においては、感受性検査が行なわれず、GM の薬剤感受性が不明であった。本剤 1 日 40mg を 8 日投与したが、尿中白血球数は不変で、再検査時にも、術前と同様大腸菌が 10⁵/ml 検出された。起炎菌の薬剤感受性について、KW-1062 とほぼ同様の感受性を

Table4 Clinical laboratory findings before and after KW-1062 administration

Case	Hematology										Liver function						Renal function						A. S. O.			
	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Hb(g/dl)		Ht(%)		S. GOT (mU/ml) S. GPT (mU/ml)		LDH (mU/ml)		ZTT		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		T.P. (g/dl)		A./G.					
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B			
1	353	350	13,300	14,700	11.1	10.6	32.5	32.9	63	36	82	70	259	216	1.5	3.0	21	17	0.9	0.7	6.4	7.8	1.4	1.2		
2	352	318	22,300	21,700	8.1	7.6	27.4	24.6	14	57	10	30	105	299	9.7	9.3	21	22	1.4	1.0	6.5	6.8	0.6	0.7		
3	331	353	6,200	9,400	8.5	9.4	26.9	29.1	76	34	17	13	607	157	13.1	14.6	13	14	0.6	0.6	6.9	9.4	0.8	0.8		
4	424	421	9,600	5,800	16.1	13.1	44.0	44.0	25	21	17	14	170	190			13	13	1.0	1.0	7.1	7.4	1.4	1.2		
5	337	359	5,200	7,000	10.5	11.6	29.0	32.0	20	19	20	18	170	190			13	13	1.2	1.0	5.9	7.1				
6	366	387	9,600	9,500	13.1	15.8	37.0	38.0	21	22	18	22	210	170			27	11	8.7	1.0	6.7	7.6	1.1	1.0		
7	405	415	5,800	8,400	14.2	13.1	38.0	40.0	52	27	27	23	310	230			9	18	1.0	1.2	6.1	7.0				
8	450	471	8,600	11,700	14.7	15.1	40.0	45.0	15	15	12	13	210	210			12	18	1.2	1.4	7.2	7.5	1.3	1.2		
9	284	327	6,200	6,500	8.8	10.0	30.0	34.0	23	33	13	10	181	169	18.7	23.2	18	18	2.9	3.4	8.5	9.7	0.8	0.9		
10	385	390	4,800	6,300	11.4	11.4	33.5	35.0	29	19	24	6	193	154	9.3	9.4	10	16	1.0	1.0	8.2	7.5	1.3	1.3		
11	188	183	6,700	9,100	7.0	6.2	14.2	13.5	22	27	19	24	427	610	5.1	5.1	79	105	6.2	8.2	6.5	6.1	1.5	1.3		
12	371	376	5,200	4,000	13.6	13.0	37.0	38.0	28	15	21	13	140	140			16	15	1.0	1.0	6.6	6.5	0.7	0.8		
13	266	289	3,000	3,200	8.2	8.9	25.1	27.0	20	18	4	10	188	245	5.1	5.6	16	22	1.0	1.1	5.5	6.6				
14	359	364	10,100	6,000	10.5	10.5	31.3	31.5	19	25	7	11	34	145	7.9	8.2	14	12	1.0	1.0	7.0	7.1	0.9	0.9		
15	369	376	5,600	5,600	14.3	12.1	38.0	38.0	23	27	23	20	260				10	11	1.0	0.9	5.8	6.6	1.2	1.5		
16	359	363	5,900	4,400	12.7	12.0	34.0	33.0	17	17	23	14	140	190			11	10	0.9	0.9	6.8	6.8	0.9	0.9		
17	413	390	8,400	10,500	14.6	13.2	40.0	36.0	20	21	21	15	140	210			16	20	1.2	1.3	6.3	6.5	1.5	1.1		
18	433	443	9,500	6,400	15.2	15.1	43.0	42.0	31	42	29	41	210	230			13	13	1.1	1.2	7.2	7.5	1.5	1.4		
19	439	463	7,000	7,300	12.9	13.7	38.9	41.0	24	20	9	17	243	193	7.4	6.8	21	13	0.9	0.8	7.5	7.7	1.1	1.1		

B : Before treatment, A : After treatment

Table 5 Influence of KW-1062 on laboratory findings

Findings	No.	less than 10%	No.			
			10~20%		more than 20%	
			increased	decreased	increased	decreased
RBC	19	18	1	0	0	0
WBC	19	6	1	0	7	5
Hb	19	12	2	3	2	0
Ht	19	14	3	2	0	0
S. GOT	19	5	1	3	5	5
S. GPT	19	2	0	4	7	6
LDH	18	4	2	2	6	4
ZTT	9	6	1	0	2	0
BUN	19	8	1	2	6	2
Creatinine	19	8	3	3	2	3
T. P.	19	11	4	0	4	0
A. /G.	16	8	3	3	1	1

示すと思われる GM の 3 濃度ディスクで検査した (Table 3)。慢性尿路感染症に抗生剤を投与した際、同薬剤に対する耐性化、菌交代現象をおこすことが知られている。慢性尿路感染において 3 症例が、菌交代現象をおこした。変形菌、緑膿菌から *Proteus inconstans* にまた変形菌から *Proteus inconstans* に、*Enterobacter* から *Proteus inconstans* に交代を示した。

血液一般、血液化学を本剤投与前後に測定し、血液一般では赤血球数は 1 症例だけ 10% 以上の変動を示した。白血球数は 10% 以内の変動を示したものは、6 例であり、10~20% の変動を示したものは 1 例、20% 以上の変動を示したものは 12 例で、増加 7 例、減少 5 例であった。

Hb 値は 10~20% の変動を示したものは 5 例であり、20% 以上の変動を示したものは 2 例で増加を示した。

GOT, GPT, LDH は 10% 以内の変動を示したものは症例に比し少く、20% 以上の変動を示したものが約半数あったが、1 例をのぞき測定誤差に含まれる変動であろう。

BUN, クレアチニンも、1 例をのぞきすべて測定誤差内と認められた (Table 4, 5 Fig. 2. i, ii, iii)。これら 2 例について、うち 1 例は両側水腎症および萎縮膀胱の 37 歳男子症例で、慢性の腎盂腎炎があり、投与前血中 BUN 79 mg/dl, クレアチニン 6.2 mg/dl が投与 4 日で BUN 105 mg/dl, クレアチニン 8.2 mg/dl と上昇し、耳鳴を示したため投与を中止し、中止後血中腎機能は術前に復した。他 1 例は 62 歳男子前立腺肥大症術後の慢性複雑性膀胱炎症例で、S-GOT 31 mU/ml, S-GPT 29 mU/ml, 本剤 40 mg 1 日を連続 8 日投与後、S-GOT,

S-GPT, 42 mU/ml, 41 mU/ml, と上昇した。この症例については予後が追えなかった。

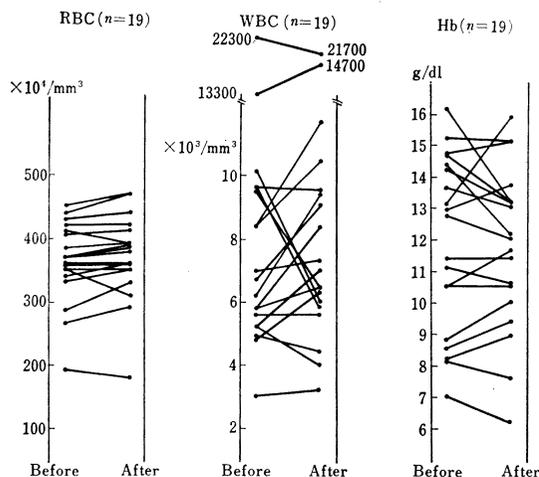
III. 考 案

近年尿路感染症起炎菌の分離頻度は、グラム陰性菌の漸増、グラム陽性菌の漸減傾向を示している。グラム陰性菌のうち、慢性複雑性尿路感染症の起炎菌では緑膿菌、変形菌等が多い。これらの菌種は、GM, CL など若干の抗生剤だけにしか感受性を示さず、CL はその腎毒性のため、GM も腎毒性、聴器毒性のために使用には注意を要する。とくに腎機能低下時は安全域の狭い抗生剤故に使用が限られる。GM は化学構造式の若干差のある 3 種のアミノグリコシッド系抗生剤で構成されているが、今回開発された KW-1062 は GM と同様アミノグリコシッド系抗生剤でほとんど同様の構造式を有するが、腎毒性、聴器毒性は低いと報告されている¹⁾。しかし血中 T/2 は腎障害時 Ccr 52 ml/min では 2.96 時間、Ccr 12.7 ml/min では 12.32 時間と著しく延長する¹⁾。また聴器障害については、直接的に本剤によるものは報告をみていないが、われわれの症例において、1 日量 40 mg, 4 日投与後に耳鳴を自覚し、投与中止にいたった例がみられた。本症は投与前より腎不全を呈したものであった。何らかの影響が認められたものと思われたが、全身状態が悪いため Audiogram は行なわれず、耳鳴は数日後に消失した。本例は GM とは交叉耐性を示すといわれているが、ABPC, CET などの抗生剤よりグラム陰性菌に対する抗菌力は強い。今回本剤を投与した症例の起炎菌、菌数と薬剤感受性は Table 3 に示したように GM, KM, TC, ABPC, CER, CEZ のディスクで比較した。

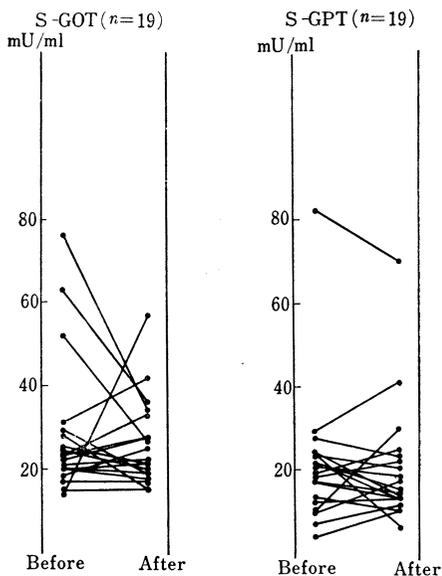
前述したように本剤は GM と交叉耐性があり、GM と

同様の感受性を示すため GM のディスクをもって薬剤感受性試験を行なった。起炎菌は大部分グラム陰性桿菌であり、カテーテル留置症例では膀胱炎、腎盂腎炎を含めて、変形菌、*Citrobacter* が多く検出され、カテーテル非留置症例では、大腸菌が多かった。大腸菌をのぞき、アミノグリコシド系の GM, KM にのみ薬剤感受性を示したものが多く、慢性尿路感染症の起炎菌の処置には、原疾患の治療以外にアミノグリコシド系薬剤が有用である。しかし、これら症例の本剤投与後の治療成績は有効率があまり高くなく、今回の検討で、カテーテル留置症例において、臨床効果を判定する際、自覚症状を含まなかった理由は、カテーテル留置の機械的刺激と感染症

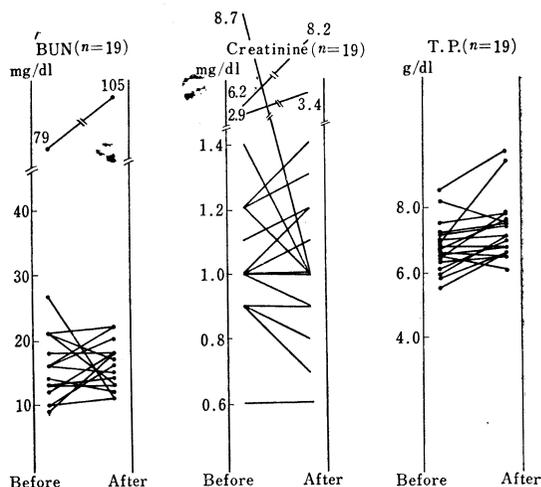
Fig. 2 (i) Effect of KW-1062 on laboratory data



(ii) Effect of KW-1062 on laboratory data



(iii) Effect of KW-1062 on laboratory data



による自覚症状の間に区別をみとめることがむずかしいからである。尿路感染症の化学療法剤の治療効果は、基礎疾患の有無に左右されることは周知の事柄であり、今回われわれの検討では、単純性の尿路感染症が少なく判定しえなかったが、カテーテル留置例、非留置例では有効率が 30%、67% と差が認められた。

副作用は重篤な副作用の前駆症状とみなされる消化器症状、アレルギー症状を思わせるものはなかった。しかし、投与前より BUN の上昇のみられた 1 例に耳鳴と BUN、クレアチニンの上昇を、1 例に肝機能異常を示した症例を認め、腎不全症例への投与、および肝機能、腎機能について充分注意を払う必要がある。

IV. 結 語

(1) 19 例の尿路感染症に KW-1062 を投与した。その結果、カテーテル留置症例では 30%、非留置症例では 67% の有効率であった。全体の有効率は 47% であった。

(2) 本剤投与により、投与前腎障害を有する症例にて、耳鳴および BUN、クレアチニン値の上昇をみ、中止後自覚症状および BUN、クレアチニン値は投与前に復した。

(3) KW-1062 投与前の分離菌はカテーテル留置症例では緑膿菌が、非留置症例では、大腸菌が最多であった。

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) EGAN, R. S.; R. L. DEVAULT, S. L. MUELLER, M. I. LEVENBERG, A. C. SINCLAIR & R. S. STANASZEK: A new antibiotic XK-62-2. III. the structure of XK-62-2, a new gentamicin C complex antibiotic. J. Antibiotics 28: 29~34, 1975

TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTION
WITH KW-1062

HIROMI IWAMA, HIROSHI ENDO and JUN SIMAZAKI

Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

AKIO KOBAYASHI

Central Clinical Laboratory, School of Medicine, Chiba University

19 cases suffering from urinary tract infection, most of which had an indwelling catheter, were treated with daily dosis of 40 mg of KW-1062 for several days. The following results were obtained :

- 1) The treatment was effective to the patients without indwelling catheter, but effect of the drug was poorly observed on the complicated infection of catheterized patients.
- 2) No serious side effects were observed by administration of KW-1062.