

難治性尿路感染症ないし肺炎をもつ高齢患者における
KW-1062 による治療経験

中内 浩二・塚田 修

東京都養育院附属病院泌尿器科

島田 馨・稲松 孝思

東京都養育院附属病院内科

KW-1062 は 1971 年に本邦において発見された、新しい Aminoglycoside 系抗生物質で、Gentamicin C_{1a} の 6'-N に methyl 基が導入された化学構造をもつ^{1,2)}。本剤の抗菌スペクトルは Gentamicin と同様に Gram 陽性菌、Gram 陰性桿菌など広く、しかも、基礎的研究では Gentamicin より毒性が弱く、Aminoglycoside 系抗生物質で一般的に問題となる第 8 脳神経および腎に対する影響が弱いことが発見されているという³⁾。

最近、老人の難治性尿路感染症 8 例および肺炎 1 例に対し、KW-1062 を用いて治療する機会を得たので、その成績を報告する。

I. 難治性尿路感染症

1. 治療の対象および方法

(a) 治療対象

治療の対象として、東京都養育院附属病院に入院中の、各種の基礎疾患をもつ難治性尿路感染症患者 8 例を選んだ。全症例とも高齢者であり、最高 87 歳、最低 66 歳、平均 75.9 歳であり、男女比は 5 対 3 である。基礎疾患としては前立腺肥大症および神経因性膀胱が主体となっており、尿道カテーテル留置中のもの、残尿の存在

などは詳細を Table 1 に記した。

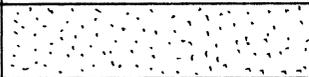
(b) 治療の方法

KW-1062 の投与量をはじめの 5 例に対しては 1 回量を 40 mg とし、朝夕各 1 回 7 日間連続して筋注し、他の 3 例に対しては 1 回量を 60 mg と増量し、同じく、朝夕各 1 回 7 日間連続して筋注した。薬剤の効果および副作用を調べるために、薬剤投与前および投与中止時に、尿細菌培養検査、尿沈渣の検鏡、血算、生化学・肝機能検査および腕時計による聴力検査を行なった。また、膀胱症状、発熱などの臨床症状も注意して観察したが、どの症例も検査前より尿路感染と関係したと思われる症状は認められなかった。

(c) 効果判定基準

尿培養検査および尿中白血球の変化により総合判定基準を Table 2 のように定め効果判定を行なった。なお、細菌尿に関する判定は、分離菌の種類と関係なしに、全分離菌の菌数の比較によっており、薬剤投与後の分離菌が陰性の場合を「陰性化」、10³/ml 未満のものを「減少」とし、これらに含まれないものをすべて「不変」とした。膿尿に関しては、400 倍の拡大にして 1 視野に白

Table 2 Evaluation of clinical effects

Pyuria	Normalized	Improved	Persisted
Bacteriuria			
Eradicated			
Decreased			
Persisted			

 : Excellent

 : Good

 : Poor

Table 1 Summary of the therapy with KW-1062 in 8 patients with difficult urinary tract infection

Case	Age Sex	Site of infection	Fundamental disease	KW-1062 daily dose X days	Pathogen				WBC in urine		Therapeutic efficacy	Side effect
					Pre. medication		Post. medication		Pre.	Post.		
					Species	Counts	Species	Counts				
1) M. S.	87 ♂	Bladder	Senility BPH C(+)*	80 mg X 7 days	<i>Ps. aeruginosa</i>	>10 ⁵ /ml	<i>Ps. aeruginosa</i> (##) <i>Klebsiella</i> (+)	>10 ⁵ /ml	(##)	(##)	Poor	(-)
2) T. I.	66 ♂	Prostatic bed	Post-op-BPH (2 weeks) R (30 ml)*	80 mg X 7 days	<i>Ps. aeruginosa</i>	>10 ⁵ /ml	<i>Ps. aeruginosa</i> (+) <i>Klebsiella</i> (+) <i>Proteus mirabilis</i> (+)	>10 ⁵ /ml	(##)	(##)	Poor	(-)
3) K. M.	72 ♂	Bladder	BPH R (20~30 ml)	80 mg X 7 days	<i>Klebsiella</i> (##) <i>Staph. aureus</i> (+) <i>Micrococcus</i> (+) <i>Staph. epidermidis</i> (+)	>10 ⁵ /ml	(-)		(##)	(-)	Excellent	(-)
4) T. A.	75 ♀	Bladder	Neurogenic bladder C(+)	80 mg X 7 days	<i>Klebsiella</i> (##) <i>Enterococcus</i> (##)	>10 ⁵ /ml	<i>Enterococcus</i> (##) <i>a-hemo. Strept.</i> (+) <i>Micrococcus</i> (+)	>10 ⁵ /ml	(+)	(+)	Poor	(-)
5) T. E.	72 ♂	Prostatic bed	Post-op-BPH (2 weeks)	80 mg X 7 days	<i>Enterococcus</i>	<10 ³ /ml	<i>Enterococcus</i> (##) <i>Staph. epidermidis</i> (+)		(##)	(##)	Poor	(-)
6) J. K.	76 ♂	Prostatic bed Bladder Urethra	BPH Post-op Urethral stricture Bladder stone (12 days)	120 mg X 7 days	<i>Ps. aeruginosa</i>	>10 ⁵ /ml	<i>Ps. aeruginosa</i>	>10 ⁵ /ml	(##)	(##)	Poor	(-)
7) K. O.	83 ♀	Bladder	Neurogenic bladder R (130 ml)	120 mg X 7 days	<i>Klebsiella</i>	>10 ⁵ /ml	(-)		(##)	(-)	Excellent	(-)
8) M. O.	76 ♀	Bladder	Neurogenic bladder C(+)	120 mg X 7 days	<i>Ps. aeruginosa</i> (+) <i>E. coli</i> (+) <i>Enterococcus</i> (+)		(-)		(##)	(##)	Good	(-)

* Ç : Indwelling catheter, R : Residual urine

血球の無数のもの(卅), 多数を(卅), 30未満10以上を(+), 10未満5以上を(±), 5未満を陰性とし, 投薬により白血球が陰性となったものを「正常化」, 上の分類で2段階以上の改善をみた場合を「改善」とした。

2. 治療成績

(a) 総合効果判定

上記の効果判定基準に従うと, 8症例のうち, Excellent 2, Good 1, Poor 5 となり, Excellent と Good を合せての有効率は約 38% である。なお, 1回投与量 40 mg の 5 例のうち有効例は 1 例であるのに比べ, 1回投与量 60 mg の 3 例のうち 2 例が有効と判定されており, 効果に差があるようにも見えるが, 少数例のことゆえ, これ以上の論評は不可能であると考え。

(b) 起炎菌に対する効果

混合感染の場合, 全菌数は数えられているが, 個々の菌数は数えておらず, colony 数より菌数を推測している。そこで colony 数より個々の菌種につき治療前後の菌数の変化を比較してみると, Table 3 のとおりで, *Klebsiella* に対し良い成績がみられ, *Ps. aeruginosa*, *Enterococcus* に対しては無効のものが 1 部に認められている。

治療前の分離菌の大部分について MIC が測定されて

Table 3 Therapeutic efficacy to the initial pathogens

Initial pathogen	Eradicated	Decreased	Persisted (or increased)	Total
<i>Ps. aeruginosa</i>	1	1	2	4
<i>E. coli</i>	1			1
<i>Klebsiella</i>	3			3
<i>Enterococcus</i>	1		1+(1)	3
<i>Staph. aureus</i>	1			1
<i>Staph. epidermidis</i>	1			1
<i>Micrococcus</i>	1			1
	9	1	4	14

いるが, Table 4 のように 50 μ g/ml の MIC をもつ *Ps. aeruginosa* が治療により菌数減少しているのに反し, MIC 3.12 μ g/ml の *Ps. aeruginosa* に無効であったという矛盾した結果もみられる。

(c) 重感染

投薬以前には分離されず, 投薬打ち切りの際の検査により分離された菌種に, *Klebsiella* 2, *Proteus mirabilis* 1, α -hemolytic *Streptococcus* 1, *Staph. epidermidis* 1 の 5 菌株がある。いずれも 10^3 /ml~ 10^4 /ml の菌数をもつと考えられるもので, 汚染の可能性も必ずしも否定出来ないが, 重感染とすると, 治療面で有効率の高かった *Klebsiella* が, ここで 2 菌株も分離されているのは理解し難い。

(d) 副作用

副作用を発見するために, 聴力, 肝・腎, 骨髄系に対する影響を調べた (Fig. 1)。聴力は腕時計の音が聞えなくなる距離を投薬の前後で比較したもので, 検査法は精密なものとはいいいくいが, 少なくとも異常を示したと考えられる症例は 1 例も認められなかった。肝機能検査では (J.K.) 例で, 投薬後に S-GOT, S-GPT, Al-Pase 3 者ともに上昇しているが, この検査日が手術の際の輸血の後 19 日目にあたるので, いずれの影響によるかの判定がむずかしい。なお, この後 2 日目には S-GOT 57, S-GPT 57, Al-Pase 23 と前 2 者はさらに上昇し, 8 日後には S-GOT 18, S-GPT 22 とほぼ正常化している。BUN, クレアチニン値でみる限りでは腎機能には著変を認めたものはない。血色素量, ヘマトクリット値, 赤血球数, 白血球数については, はじめから正常範囲外のものが多いが, 投薬により悪化したと思われる症例は認められなかった。この他, 一般状態の観察において, 何らかの形の副作用と云える変化は皆無であった。

3. 小 括

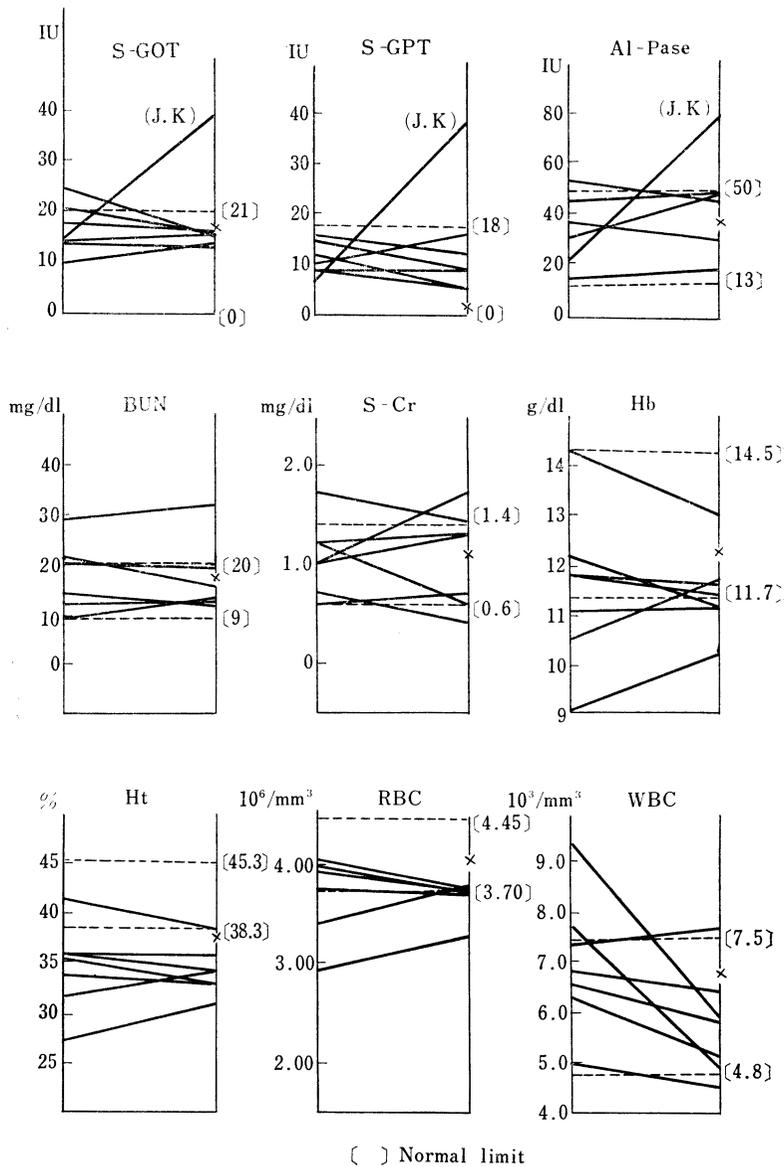
難治性尿路感染症をもつ高齢男女 8 症例に対し KW-1062 による治療を行なったが, 有効率は 38% であっ

Table 4 Relationship between MIC of initial pathogen and therapeutic efficacy

	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	not examined	Total
<i>Ps. aeruginosa</i>			1			(1)				1	(1)			4
<i>E. coli</i>					1									1
<i>Klebsiella</i>				1	1								1	3
<i>Enterococcus</i>							1	(1)		(1)				3
<i>Staph. aureus</i>				1										1
<i>Staph. epidermidis</i>	1													1
<i>Micrococcus</i>			1											1

() : persisted pathogen

Fig. 1 Effect of KW-1062 on the functions of liver, kidney and bony medulla in 8 cases



た。5 症例には 1 日 80 mg 投与により、他の 3 例には 1 日 120 mg 投与により、いずれも 7 日間、朝夕に 2 分して筋注投与した。少数例のため結論的なことはいえないが、偶然の一致か 1 日 120 mg 投与の群に有効例が多い。また、*Klebsiella* 3 例の全例に投薬量と関係なしに有効であった点が印象に残った。ただし、*Klebsiella* 2 菌株の重感染と思われる出現はやや気になる。

II. 呼吸器感染症

ABPC, CEZ が無効だった肺炎に 1 例使用して有効であった。

症例： , 66歳 (45 kg)

昭和 49 年、肺癌で左上葉切除、50 年暮に左肺門陰影の腫脹と、残存している左下葉の無気肺がみられ肺癌再発と診断された。

昭和 51 年 4 月、38°C 前後の弛張熱、右中肺野陰影、膿性痰などが出現し、喀痰からは *Enterobacter* (卅) と少数の *Ps. aeruginosa*, *Staph. aureus* が検出された。ABPC 1.5g 5 日間、ついで Cefazolin 2g を 3 日間使用したが解熱せず、KW-1062 120 mg (40 mg を 1 日 3 回) 筋注したところ 7 日目に解熱し、陰影も消褪して、

2週間後の胸部X線写真では右中肺野に索状陰影を認める程度であった。なお、10日後の喀痰検査では *Enterobacter* は消失し、*Ps. aeruginosa* と α -*Streptococcus* が分離されたが、痰の性状は粘液性であった。

使用前後の BUN, S-GOT, S-GPT, Al-Pase, 尿所見には異常がみられなかった。

III. ま と め

老人の難治性尿路感染症8例および肺炎1例に対し、KW-1062 を用いて治療した。

尿路感染症8例に対しては、本剤7日間の筋注で3例に有効(有効率38%)であった。1日投与量別で見ると、40mg 1日2回筋注例5例中有効1例、60mg 1日2回筋注例3例中有効2例であったが、少数例のため有意の差とはいえなかった。起炎菌別にみると、*Klebsiella* を検出した3例がすべて消失した点が印象的であった。

ABPC, CEZ で奏効しなかった肺炎1例には40mg 1日3回筋注で、有効であった。

副作用としては、1例に投薬後 S-GOT, S-GPT, Al-Pase の上昇を認めているが、手術の際の輸血の影響か、本剤の影響か判定困難であった。

文 献

- 1) 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: 793~800, 1974
- 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
- 3) 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, 都市センターホール, 1976

KW-1062 THERAPY FOR AGED PATIENTS WITH DIFFICULT URINARY TRACT INFECTION OR PNEUMONIA

KOJI NAKAUCHI and OSAMU TSUKADA

Department of Urology

KAORU SHIMADA and TAKASHI INAMATSU

Department of Medicine

Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo

KW-1062 was administered to 8 aged patients with difficult urinary tract infection and to 1 aged patient with pneumonia.

In the urinary tract infection group, the therapy with this drug for 7 days resulted in "excellent" and "good" in 3 patients (38%). Of the 8 patients, 5 were administered 80 mg of KW-1062 daily and 3 were administered 120 mg. However, difference in the efficacy of the drug at different daily doses could not be estimated statistically because of the very small number of cases. It was impressive that all of the three *Klebsiella*, isolated from the urine before medication, had disappeared after the KW-1062 therapy.

Another patient with pneumonia, who had not responded to ampicillin and cefazolin, was successfully treated with 40 mg t. i. d. of KW-1062.