

泌尿器科感染症に対する KW-1062 の基礎的、臨床的検討

兼松 稔・土井達朗・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任：西浦常雄教授)

KW-1062 は、協和醸酵工業(株)東京研究所で発見された新しい Aminoglycoside 系抗生物質で Fig. 1 に示す構造式を有し、R₁ 基が H、R₂ 基が CH₃ である¹⁾。KW-1062 は他の Aminoglycoside 系抗生物質同様、ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性菌、および大腸菌、緑膿菌、変形菌、霊菌、肺炎桿菌をはじめとするグラム陰性桿菌に抗菌力を示す。KW-1062 の抗菌力は、Gentamicin (以下 GM と略す) とほぼ同等であるとされるが、動物実験によれば腎毒性や聴器毒性は GM のそれより軽度であることが特徴であるとされている。

今回われわれは各種標準菌株や尿路由来の臨床分離菌株に対する KW-1062 の抗菌力を GM と比較検討し、また、各種泌尿器科感染症に対する臨床効果および副作用を検討したので報告する。

I. 抗 菌 力

(1) 検討方法および材料

KW-1062 および GM の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法によって MIC($\mu\text{g/ml}$) として測定した。前培養はトリプトソイブイオン(栄研)、画線塗抹用平板は Heart infusion agar (栄研) を用い、測定菌種は教室保存の標準株 13 株と、尿路由来の *P. aeruginosa* 113 株、*Klebsiella* 74 株を用いた。

(2) 成績

標準株に対する抗菌力は Table 1 に示すとおりで、*E. coli* NIHJ JC-2、*E. coli* Kp、*K. pneumoniae* PCI 602、*P. vulgaris* ATCC 21100、*P. aeruginosa* NCTC 10490、*S. aureus* 226 の 6 株については GM の方が強い抗菌力を示しているが、その差は 1 管程度であり、全体としては KW-1062 はグラム陽性菌、グラム陰性菌に對

して GM と同程度の強い抗菌力を示しているといえる。

尿路由来の臨床分離株 *P. aeruginosa* 113 株に対する抗菌力は Fig. 2 に示すとおりである。原液接種では、KW-1062 の MIC は 0.20~25 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、その peak は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ である。また、60% 以上が 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布がみられる。一方 GM の MIC は、 ≤ 0.10 ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に peak を示し、また 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の間に 60% 以上が分布している。100 倍希釈接種では KW-1062 は 1 管程度抗菌力が強くなっているが GM ではほぼ同様である。Fig. 3 は両剤の原液接種での相関関係を示したものであるが、Fig. 2、Fig. 3 をみると両薬剤の抗菌力パターンは、GM の方が 1 管程度強いものの非常に類似していることがわかる。

Fig. 4 は尿路由来の臨床分離 *Klebsiella* 74 株に対する KW-1062 と GM との抗菌力を示したもののだが、両剤ともに MIC の peak は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にある。また、100 倍希釈接種では抗菌力が KW-1062 では同じであるが、GM では 1 管程度強くなっている。Fig. 5 は *Klebsiella* について原液接種での両剤の相関関係を示したものであるが、これからも両剤の *Klebsiella* に対する抗

Table 1 Antibacterial activity of KW-1062 and gentamicin against standard strains (MIC $\mu\text{g/ml}$)

Standard strains	KW-1062	GM
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	1.56	0.78
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.78	0.78
<i>Escherichia coli</i> Kp	0.78	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	0.20	≤ 0.10
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100	6.25	3.13
<i>Shigella flexneri</i> 2a 5503	0.78	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	3.13	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Shogen	1.56	1.56
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	1.56	1.56
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	0.20	0.20
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> 226	0.20	≤ 0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	≤ 0.10	≤ 0.10

(10⁸ cells/ml)

Fig. 1

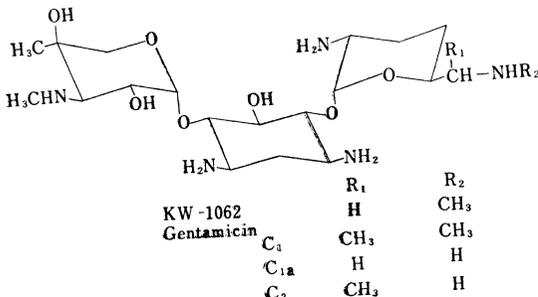


Fig. 2 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* isolated from urinary tract 113 strains

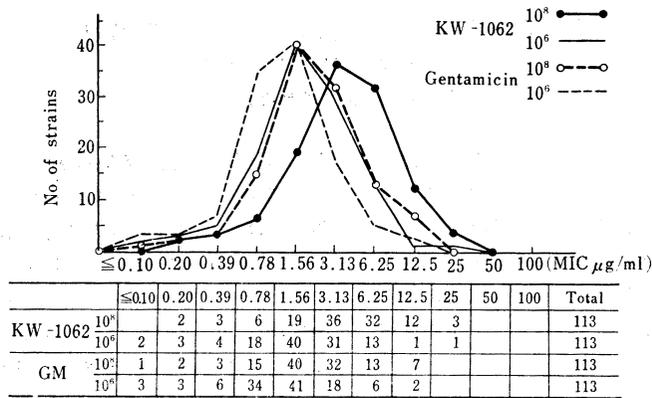


Fig. 3 Correlation of MIC between KW-1062 and Gentamicin

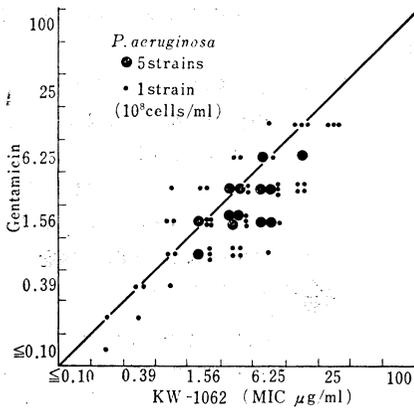


Fig. 5 Correlation of MIC between KW-1062 and Gentamicin

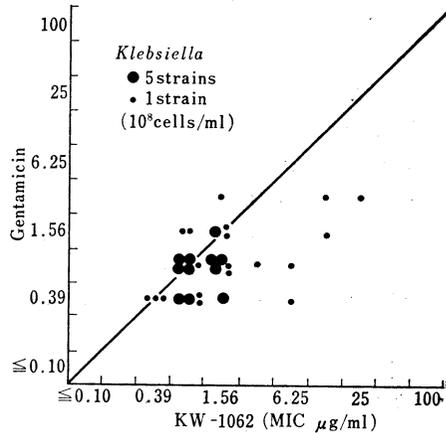


Fig. 4 Sensitivity distribution of *Klebsiella* isolated from urinary tract 74 strains

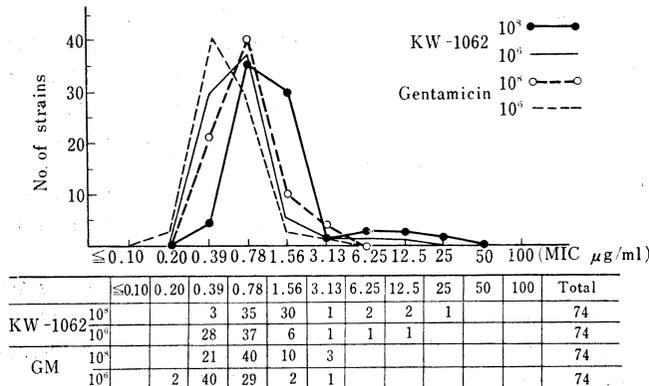


Table 2 Therapeutic result of KW-1062

No.	Age, Sex	Daily dose (mg) × day	Diagnosis	Isolated organism		Counts/ml	MIC (μg/ml)	Effect		Clinical effect	Side effect
				Strains				Pyuria	Bacteriuria		
1	60, M	80 × 5	A. C. P.	{ K. pneumoniae Serratia		1 × 10 ⁵	1.56 1.56	Disappeared	Sterilized	Excellent	(-)
2	26, M	80 × 3	C. C. C.	P. aeruginosa		> 1 × 10 ⁷	≥ 100	Decreased	Sterilized	Good	(-)
3	76, F	80 × 3	C. C. C.	K. pneumoniae		> 1 × 10 ⁷	1.56	Disappeared	Sterilized	Excellent	(-)
4	65, M	80 × 3	C. C. C.	{ K. pneumoniae S. epidermidis		9 × 10 ⁵		Decreased	Sterilized	Good	(-)
5	62, M	40 × 4	C. C. P.	{ Serratia* S. faecalis Serratia** Enterobacter S. faecalis			12.5 50 12.5 12.5		Altered Persisted Altered Persisted Altered	Not evaluated	(-)
6	64, M	80 × 1	C. C. C.	Enterobacter		> 1 × 10 ⁷	≥ 100			Not evaluated	(-)
7	73, M	80 × 3	A. C. P.	(Negative)				Decreased	(Negative)	Not evaluated	(-)
8	59, F	80 × 3	A. C. P.	K. pneumoniae		> 1 × 10 ⁷		Disappeared	Sterilized	Excellent	(-)
9	75, M	80 × 10	A. C. P.	K. pneumoniae		> 1 × 10 ⁷	0.78	Decreased	Sterilized	Good	(-)
10	73, M	80 × 3.5	A. C. P.	P. aeruginosa		3 × 10 ³	6.25	Persisted	Persisted	Poor	(-)
11	31, M	80 × 4.5	A. C. P.	(Negative)				Persisted	(Negative)	Not evaluated	(-)
12	74, M	80 × 4	C. C. C.	{ K. pneumoniae S. faecalis		> 1 × 10 ⁷	0.78 3.13	Decreased	Sterilized	Good	(-)
13	20, M	80 × 3	C. C. C.	{ P. aeruginosa S. epidermidis		1 × 10 ³		Decreased	Sterilized	Good	(-)
14	77, M	80 × 4	C. C. C.	K. pneumoniae		> 1 × 10 ⁷		Decreased	Persisted	Poor	(-)
15	74, F	80 × 3	C. C. C.	(Negative)				Increased	Appeared	Not evaluated	S. GOT ↑
16	75, M	80 × 10	Sepsis	K. pneumoniae			0.78		Sterilized	Excellent	(-)
17	64, M	80 × 4	Chronic Prostatitis	P. aeruginosa			0.89		Altered	Good	(-)

A. C. P. : Acute complicated pyelonephritis, C. C. C. : Chronic complicated cystitis, C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis.

* Left renal urine, ** Right renal urine.

菌力はほぼ同等であるといえる。

II. 臨床的検討

(1) 検討方法

昭和50年10月から昭和51年5月までの当科入院患者14例、外来患者3例、計17例の各種泌尿器科感染症に対し、KW-1062の臨床効果を検討した。

KW-1062の投与方法は、入院患者に対しては1回40mg筋注朝夕2回3~10日間、外来患者に対しては1回80mg筋注1日1回3~4日間とした。投与前後の尿検・尿培養・血液生化学的検査を施行し、少数例ではあるが聴力検査を本学耳鼻咽喉科に依頼し施行した。

Table 2は17例の症例一覧であるが、尿路感染症15例、慢性前立腺炎、敗血症各1例である。尿路感染症のうちわけは、慢性複雑性膀胱炎8例、急性複雑性腎盂腎炎6例、慢性複雑性腎盂腎炎1例で、全例とも何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染であった。臨床効果の判定は、UTI研究会の判定基準²⁾に従って行なった。なお、薬剤投与前の尿培養で菌陰性等の理由で効果判定不能の症例があったが、副作用の検討を施行したので一括してTable 2に示した。

(2) 成績

効果判定可能な12例の臨床効果をまとめたのがTable 3で、慢性複雑性膀胱炎と急性複雑性腎盂腎炎各1例が無効であった。Case No. 2の起炎菌のMICが100 μ g/ml以上であるのに菌消失し、Case No. 10の起炎菌のMICが6.25 μ g/mlであるのに菌存続するというように、細菌の薬剤感受性と臨床効果との不一致が散見される。全

Table 3 Clinical effect of KW-1062 on urologic infections

Diagnosis	Excellent	Good	Poor
Chronic complicated cystitis	1	4	1
Acute complicated pyelonephritis	2	1	1
Sepsis	1		
Chronic prostatitis		1	
Total	4	6	2

Table 4 Bacteriological effect

	Sterilized	Altered	Persisted	Total
<i>Klebsiella</i>	7		1	8
<i>Serratia</i>	1	2		3
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1	4
<i>Enterobacter</i>			1	1
<i>S. faecalis</i>	1	1	1	3
<i>S. epidermidis</i>	2			2
Total	13	4	4	21

体として12例中4例が著効、6例が有効で、有効率83%と良好な成績を示した。

各症例から分離された21株の菌種はTable 4に示すとおりで、*Klebsiella* 8株と最も多く、*P. aeruginosa* 4株、*Serratia*、*S. faecalis*各3株、*S. epidermidis* 2株、*Enterobacter* 1株であった。KW-1062投与後消失した菌は13株(62%)、菌交代したものが4株(19%)、存続したものが4株(19%)で、菌消失と菌交代とを合わせて原因菌の除菌効果とすると、全体の除菌効果は81%であった。

(3) 副作用

KW-1062投与前後の肝機能、腎機能、造血機能の検討を行なった(Fig. 6, Fig. 7)。S-GOTが14Uから42Uに上昇した症例が1例みられ(case No. 15)、投与終了7日目に16Uと正常に復した。同一症例にてBUNが22mg/dlから25mg/dl、S-Creatinineが2.4mg/dlから2.9mg/dlと上昇したが、これは膀胱腫瘍の尿管浸潤による閉塞性乏尿によるためと考えられた。その他に血液生化学的検査で異常を認めた症例はなかった。

聴力検査を3例に延べ4回施行した。Fig. 8はcase No. 1で、KW-1062 40mg、1日2回5日間計400mg投与後のaudiogramである。両側高音障害型感音性難聴という診断であるが、自覚症状は特になく投与前の比較が不能なため副作用とは断定できない。Fig. 9はcase No. 6でKW-1062を40mg、1日2回1日間投与した後耳鳴を訴え投与中止した症例である。感冒様症状があり、その症状消失とともに耳鳴も消失しaudiogramには異常は認めなかった。Fig. 10, Fig. 11はcase No. 7で40mg、1日2回3日間投与後にやはり耳鳴を訴えた症例である。Fig. 10が投与前Fig. 11が投与後特に変化は認められず、この症例も感冒様症状に随伴した耳鳴と考えられた。

III. 考 按

KW-1062はGMと構造式上類似の化合物であるが、抗菌力についても五島³⁾の集計によると、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対しGMと同じく幅広い抗菌力を示し、また、*S. aureus*、*E. coli*、*Klebsiella P. aeruginosa*、*Serratia*および*Proteus*群に対するMICの分布もGMとほぼ同様である。われわれの*P. aeruginosa* 113株、*Klebsiella* 74株に対する検討でも、ほぼGMと同じ成績が得られた。また両剤のMICパターンに相関関係が認められることから、GMに感受性のある起炎菌による感染症にKW-1062を投与することは意義のあることと考えられる。

KW-1062の泌尿器科領域における臨床効果について石神⁴⁾の集計によれば、急性腎盂腎炎の有効率は86.1%、

Fig. 6 Influence of KW-1062 on liver function

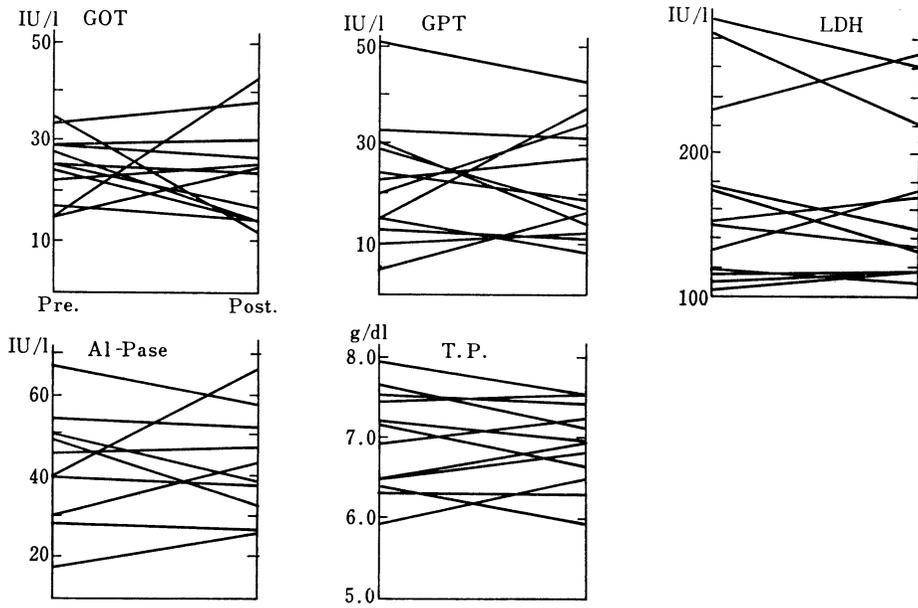


Fig. 7 Influence of KW-1062 on renal function and hematopoiesis

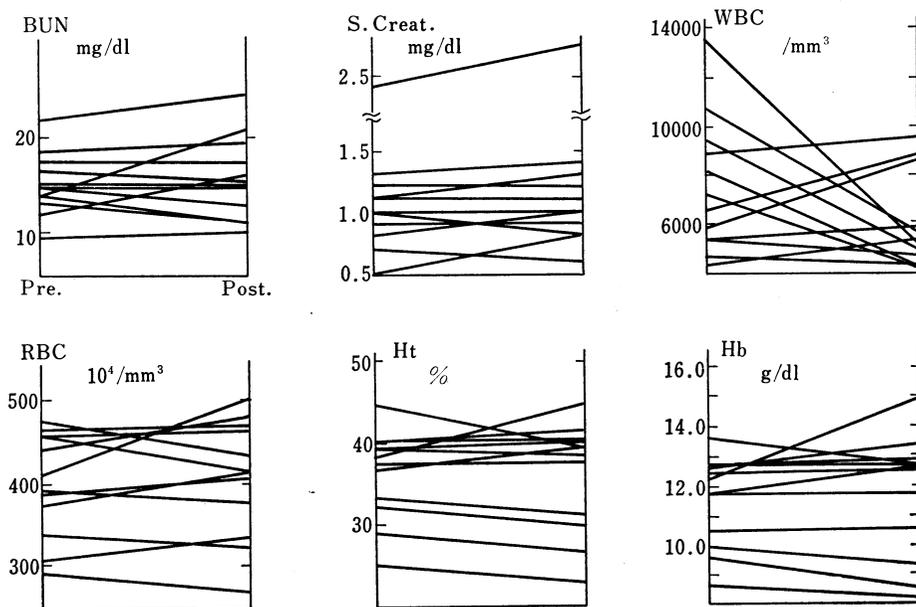


Fig. 8 Audiogram of case No. 1

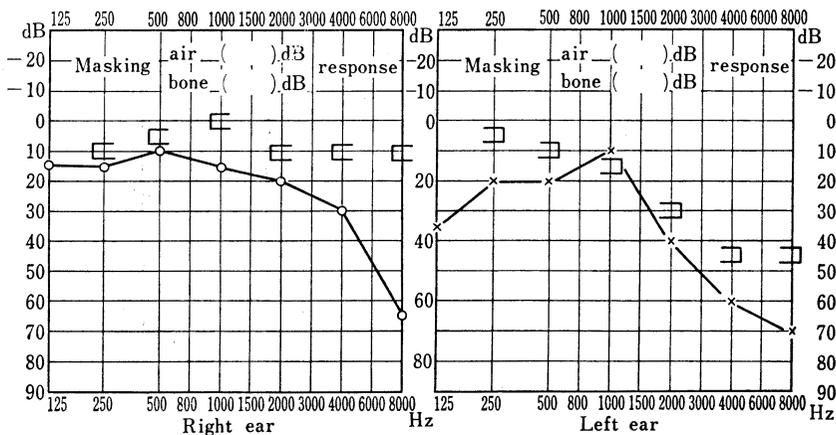


Fig. 9 Audiogram of case No. 6

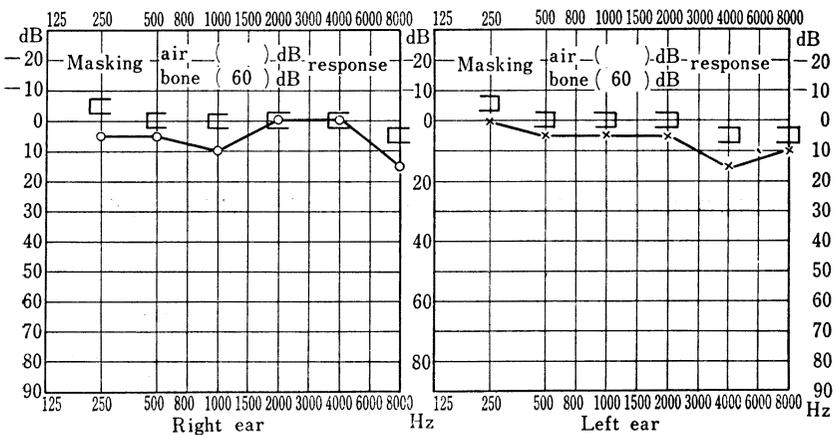


Fig. 10 Audiogram of case No. 7

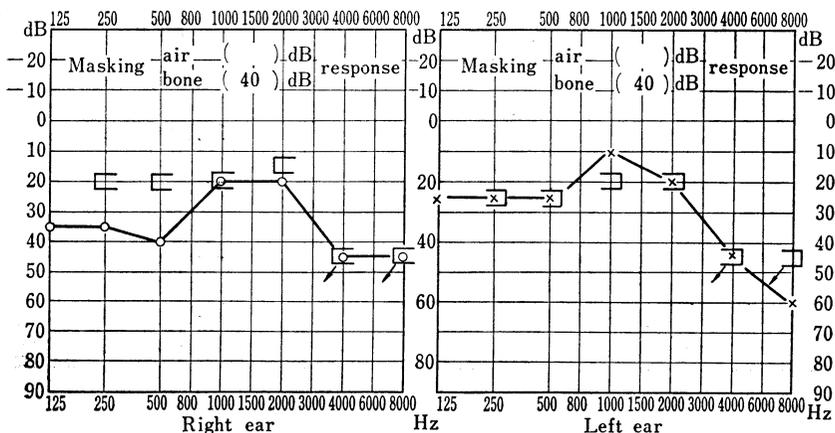
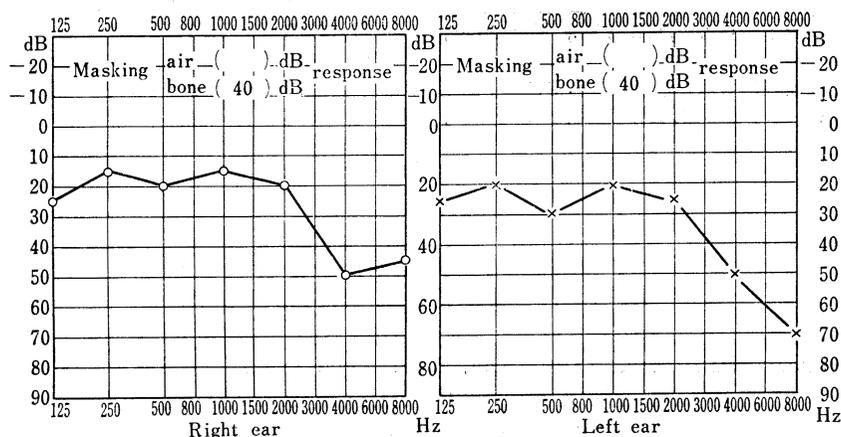


Fig. 11 Audiogram of case No. 7



慢性腎盂腎炎は 70.9%, 急性膀胱炎 96.6%, 慢性膀胱炎 58.7% である。このうち何らかの基礎疾患を有する複雑性の感染症の有効率は、急性腎盂腎炎 86.2%, 慢性腎盂腎炎 68.6%, 急性膀胱炎 85.7%, 慢性膀胱炎 58.3% となる。われわれの検討した急性複雑性腎盂腎炎の有効率は 75%, 慢性複雑性膀胱炎 83% という成績である。これらの中にはカテーテル留置症例が 3 例含まれ、有効 2 無効 1 で有効率 67% である。これらの結果から KW-1062 は、一般に難治性といわれる複雑性尿路感染症に対してもすぐれた効果を有する薬剤といえよう。

KW-1062 の投与量、投与方法については 1 回 40 mg 1 日 2 回投与という形式が最も一般的であるが、われわれは 3 例に 1 回 80 mg, 1 日 1 回投与という形式を検討し、著効、有効、無効各 1 という成績を得た。このことから、1 日 1 回投与でも治療効果が期待され、とくに外来治療の上で有用と考えられる。

KW-1062 の副作用は、三木⁵⁾の集計によれば、566 例中 56 例(9.9%)に何らかの異常を認めている。とくに目立ったものとして GPT 上昇(2.8%) GOT 上昇(2.7%) BUN 上昇(2.3%) があげられ、われわれも GOT 上昇を 1 例(8.3%) 経験している。聴器毒性について秋吉⁶⁾は、モルモットの実験から KW-1062 は GM, Sisomicin, Tobramycin, Neomycin よりもかなり弱く、アミノ配糖体系抗生剤の中では中間に位置づけられるとしている。われわれは 2 例の一過性耳鳴を経験したが、いずれも感冒様症状を伴っており、KW-1062 の直接の副作用とは考えられなかった。武田⁷⁾は家兎の実験から KW-1062 の腎毒性は、GM, Dibekacin のそれより弱いとしている。

KW-1062 の副作用については今後さらに検討を加える必要があると考えられるが、GM と同程度の臨床効果

が得られ、それよりも腎毒性、聴器毒性が少ないとすれば、KW-1062 は難治性感染症に対しさらに大量の投与が安全に行なわれ得るし、ここに本剤の一番の特徴があると考えられる。

IV. 結 語

(1) 標準菌 13 株、尿路由来の *P. aeruginosa* 113 株、*Klebsiella* 74 株に対する KW-1062 の抗菌力を GM と比較した。*P. aeruginosa* に対しては 1 管程度 KW-1062 の抗菌力が弱い傾向が認められたが、その他では特に差は認められなかった。また接種菌量による差はほとんど認められなかった。

(2) 各種泌尿器科感染症 17 例に KW-1062 80 mg/day 3 日ないし 10 日間筋注しその効果を検討した。効果判定可能な 12 例については、著効 4 例、有効 6 例、無効 2 例で有効率は 83% であった。

(3) KW-1062 の副作用として、1 例に S-GOT の一過性の上昇を認めた。3 例に施行した聴力検査では、直接 KW-1062 の影響によると思われる異常は認められなかった。

文 献

- 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(1): 29~34, 1975
- 斎藤豊一, 大越正秋, 河村信夫, 西浦常雄, 河田幸道, 熊本悦明, 西村洋司, 生亀芳雄, 名出頼男, 石神襄次, 新島端夫, 黒川一男, 百瀬俊郎: 尿路感染症に対する抗菌剤の薬効評価法。第 24 回日本化学療法学会総会演題, June, 1976
- 五島差智子: 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, November,

- 1976
- 4) 石神襄次：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，November，1976
 - 5) 三木文雄：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，November，1976
 - 6) 秋吉正豊：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，November，1976
 - 7) 武田 元：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，November，1976

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON KW-1062 IN THE UROLOGIC INFECTIONS

MINORU KANEMATSU, TATSUO DOI, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA
Department of Urology, Gifu University School of Medicine
(Director : Prof. TSUNEO NISHIURA)

KW-1062, a new aminoglycoside antibiotic isolated in Japan, has been evaluated fundamentally and clinically on urologic infections.

The antimicrobial activity of KW-1062 and gentamicin was determined by plate dilution method against *P. aeruginosa* 113 strains and *Klebsiella* 74 strains isolated from urinary tract infections. The antimicrobial activity of KW-1062 was as strong as that of gentamicin.

KW-1062 was administered to 17 cases of urologic infections intramuscularly at a daily dose of 80 mg. The therapeutic results were excellent in 4 cases, good in 6, poor in 2, but in 5 cases the therapeutic results could not be evaluated. The effectiveness rate was 83%.

In whole cases only one side effect was found such as temporal elevation of serum glutamic oxaloacetic transaminase.