

尿路感染症に対する KW-1062 の基礎的, 臨床的検討

鈴木 恵 三

平塚市民病院泌尿器科

長久保一郎・星長 清隆・家田 和夫

立川共済病院泌尿器科

名 出 頼 男

名古屋保健衛生大学泌尿器科

KW-1062 は, 近年協和醸酵工業株式会社において開発された新しいアミノ配糖体系抗生物質である^{1,2)}。その化学構造式は, Fig.1 に示したように, Gentamicin (GM) の C_{1a} の 6'-NH₂ 基が, 6'-NHCH₃ 基に置換されたものである。この化学構造式から, 6' N-Acetylation 耐性菌に感受性が認められる点为本剤の1つの特色といわれている。また聴器毒性に関しては, GM よりかなり弱くアミノ配糖体系薬剤のうちでは中間に位置するという。

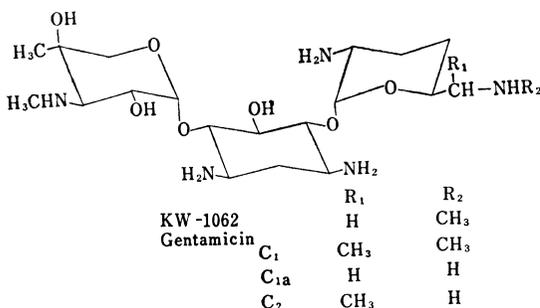
今回われわれは, KW-1062 の提供を受け, 試験管内抗菌力の測定を主とした基礎的検討と, 平塚市民病院, 立川共済病院, 名古屋保健衛生大学の3施設の泌尿器科で 58 症例の尿路感染症に対する臨床的検討を行なった。以下この結果を報告する。

I. 基礎的検討

抗菌力 グラム陰性桿菌保存株 21 に対する成績は, Table 1 に示したとおりである。被検薬剤は KW-1062 の他に GM, Dibekacin (DKB), Kanamycin (KM) を使用した。測定方法は, 日本化学療法学会標準法に従い, Heart infusion agar (pH 7.4±0.2) に, 接種菌量 10⁶/ml を 1 白金耳, 画線塗布した平板希釈法によった。

成績は *E. coli* (5株) で 0.78~3.12 µg/ml の感受性分布を示し, GM, DKB とほぼ同等であった。*Klebsiella* (3株) では, 1株が 12.5 µg/ml と中等度耐性を示した

Fig.1 Chemical structure of KW-1062 and Gentamicin



が, 他の2株は *E. coli* と同等であった。*Enterobacter* (2株) では, 1株が 100 µg/ml と耐性を示し, 1株が 6.25 µg/ml とやや感受性が劣る結果であった。*Proteus*

Table 1 MIC against gram negative bacteria
Antibacterial spectrum of KW-1062 compared with that of Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB) and Kanamycin (KM)

Organism*		Inoculum size (10 ⁶ /ml)			
		KW-1062	GM	DKB	KM
<i>E. coli</i>	H-1	1.56	3.12	3.12	6.25
<i>E. coli</i>	H-2	1.56	3.12	3.12	6.25
<i>E. coli</i>	H-3	0.78	1.56	1.56	6.25
<i>E. coli</i>	H-4	3.12	3.12	6.25	100
<i>E. coli</i>	H-5	3.12	3.12	1.56	3.12
<i>Klebsiella</i>	H-1	1.56	3.12	3.12	1.56
<i>Klebsiella</i>	H-2	0.78	0.78	3.12	3.12
<i>Klebsiella</i>	H-3	12.5	12.5	25	>800
<i>Enterobacter</i>	H-1	100	200	200	800
<i>Enterobacter</i>	H-2	6.25	6.25	12.5	6.25
<i>Proteus mirabilis</i>	H-1	3.12	3.12	3.12	6.25
<i>Proteus mirabilis</i>	H-2	1.56	1.56	1.56	25
<i>Proteus vulgaris</i>	H-1	25	50	100	400
<i>Proteus rettgeri</i>	H-1	3.12	3.12	3.12	400
<i>Proteus rettgeri</i>	H-2	1.56	3.12	1.56	400
<i>Serratia</i>	H-1	>800	>800	>800	>800
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	H-1	6.25	6.25	6.25	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	H-2	3.12	6.25	3.12	800
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	H-3	1.56	3.12	1.56	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	H-4	3.12	3.12	6.25	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	H-5	1.56	1.56	1.56	100

* Organisms were isolated from infected urines during 1967-1973.

Table 2 Sensitivity of 22 *E. coli* strains
Inoculum size (10⁶/ml)

MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Inoculum size (10 ⁶ /ml)					Total
		0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	
No. of strains	Drug						
		KW-1062	7	9	5		1
	GM	1	17	3	1		22

Table 3 Sensitivity of 10 *Pseudomonas aeruginosa* strains
Inoculum size (10⁶/ml)

MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Inoculum size (10 ⁶ /ml)						Total
		0.2	0.40	0.78	1.56	3.12	6.25	
No. of strains	Drug							
		KW-1062	1	1	1	1	3	3
	GM	1	1	2	1	4	1	10

mirabilis (2株) と *Proteus rettgeri* (2株) に対する態度は, *E. coli* とほとんど同様であった。

Proteus vulgaris (1株) では, 25 $\mu\text{g/ml}$ と中等度耐性で, *Serratia* (1株) では >800 $\mu\text{g/ml}$ と高度耐性を示した。*Pseudomonas aeruginosa* (5株) では, 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の感受性分布をみ, GM, DKB とほぼ同等の成績であった。

一方 KM は, これら3剤に比し明らかに感受性は劣る。*Pseudomonas aeruginosa* 5株については, 4株

Table 4 Criteria of therapeutic efficacy

Excellent	Viabile organism : <10 ³ /ml WBC in urine : remarkably decreased (less than 5~6/1 HPF) or disappeared
Good	Viabile organism : decreased more than 2 orders in number, reduced to 10 ³ /ml~10 ⁴ /ml or disappeared WBC in urine : not remarkably decreased or unchanged
Poor	Viabile organism : unchanged or increased WBC in urine : unchanged or increased
Super-infection	Viabile organism : substituted by another strain

が 100 $\mu\text{g/ml}$, 1株が 800 $\mu\text{g/ml}$ といずれも高度耐性を示した。

KW-1062 臨床検討例より分離した *E. coli* (22株) と *Pseudomonas aeruginosa* (10株) の MIC 分布は Table 2, Table 3 に示したとおりである。*E. coli* では, GM が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に1つのピークがあるのに対し, KW-1062 は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークが分離し, やや感受性がすぐれた結果であった。*Pseudomonas aeruginosa* では, どちらも 0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, とくにその半数近くが 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり両剤の間に差を認めなかった。

Table 5 Clinical results of KW-1062

No.	Case	Age & Sex	Wt. (kg)	BUN (mg/dl)	Daily dosis (mg)	Duration (days)	Total dosis (mg)	Catheter	Complication
1	A. Y.	25 F	50	8.5	40×1	5	200	No	Acute, Uncomplicated
2	I. I.	33 F	61	14.8	80×1	4	320	No	Acute, Uncomplicated
3	S. W.	66 F	60	18.8	60×1	6	360	No	Chronic, Hydronephrosis
4	M. T.	44 F	64	11.7	40×2	7	560	No	Chronic, Renal stone
5	Y. N.	22 M	67	10.5	40×2	7	560	No	Chronic, Renal stone
6	C. Y.	53 F	69	13.3	60×2	7	840	No	Chronic, Renal stones
7	T. S.	28 M	65	11.7	60×2	7	840	No	Chronic, Renal stone
8	Y. N.	35 F	45	22.4	40×2	7	560	No	Chronic, Ureter, Renal stones
9	E. S.	53 F	38	8.1	60×2	7	840	No	Chronic, Renal stone
10	G. Y.	28 M	53	N. D. *1)	40×2 60×2	34 13	4,380	Yes	Chronic, Ureterocele
11	N. B.	39 F	39	14.0	40×2 20×2	7 7	840	Yes	Chronic, VUR (Bilateral)
12	S. Y.	67 F	45	14.0	40×2	10	800	Yes	Chronic, (L) Ureterocutaneostomy
13	S. Y.	67 F	45	14.0	40×2	10	800	Yes	Chronic (R) Ureterocutaneostomy

*1) : Not done, *2) : Disc sensitivity was determined by GM disc

*3) : Dose response (80 mg/day→120 mg/day) was observed.

II. 臨床的検討

(1) 基礎的事項

(i) 対象 検討症例数は、合計 58 例で、患者数は 57 名である。症例数が患者数より 1 例多いのは、両側尿管皮膚移植術後の患者で、左右の上部尿路感染症を、それぞれ独立したものとみなし、1 患者 2 症例と集計したためである。

症例は 58 例すべてが尿路感染症である。この内容は上部尿路感染症 (腎盂腎炎) 13 例、下部尿路感染症 (膀胱炎) 45 例である。前者の内訳は急性単純性症 2 例、慢性複雑性症 11 例である。後者は、急性単純性症 20 例、慢性症 25 例で、このうち基礎疾患の複雑性の程度が軽いもの 5 例、重いもの 20 例である。性別では、男性 27 例、女性 30 例で、年齢分布は、22~89 歳の成人で、体重は、38~69kg である。

(ii) 投与期間と投与方法 投与方法は、すべての症例が筋注投与である。外来投与例では、1 日 1 回、入院症例では 1 日 2 回、原則として朝、夕 (8~12 時間間隔) に投与した。1 日投与量は、20~160 mg で、投与期間は、急性単純性膀胱炎では 2~3 日、慢性複雑性疾患では、最高 47 日間 (総投与量、4,380 mg) の 1 例を除くと、多くは 6~10 日である。総投与量は、前者で 40~240 mg 後者で 560~840 mg である。全症例で、本剤投与中は他の抗菌性薬剤の投与は行っていない。

(iii) 効果判定 効果判定基準のパラメーターとして、尿中生菌数と白血球の 2 つをとりあげ、この消長をもとに基準を Table 4 に示したように作製し、効果判定を行なった。なお治療により、菌交代現象をみたものは、Superinfection の項に入れ別箇に判定した。

(2) 臨床成績

(i) 上部尿路感染症

(A) 急性単純性腎盂腎炎 (Table 5) 症例は 2 例で、起炎菌はいずれも *E. coli* でその MIC は、1.56 と 3.12 $\mu\text{g/ml}$ であった。1 例は 40 mg を 5 日間、もう 1 例は 80 mg を 4 日間外来にて連日投与して完治した。いずれも中止後 1 週間、再発を認めなかった。

(B) 慢性複雑性腎盂腎炎 症例は合計 11 例である。Table 5 に示したようにいずれも基礎疾患として、複雑性因子を合併したものばかりである。このうち症例 10 では、術後に激症膀胱感染を生じたため、投与日数が 47 日、総投与量が 4,380 mg に達した。この例を除くと、投与期間は 6~10 日で、総投与量は 360~840 mg である。

臨床的効果は、11 例中著効 3、有効 3、無効 3、菌交代 2 で、有効率は 54.5% であった。このうち *Pseudomonas aeruginosa* による感染症についての成績は、8 例中 (2 例は混合感染) 著効 3、有効 2、無効 1、菌交代 2 であった。

Dose response の検討は、先にあげた症例 10 で行な

on upper urinary tract infections

Bacteriology		MIC ($\mu\text{g/ml}$) KW-1062	Urinalysis WBC/1HPF	Result	Side effect
Organism	Viable count (/ml)				
<i>E. coli</i>	$10^7 \rightarrow 0$	1.56	90~100 \rightarrow 2~4	Excellent	No
<i>E. coli</i>	$10^7 \rightarrow 0$	3.12	>100 \rightarrow 1~2	Excellent	No
<hr/>					
<i>Proteus</i> ¹⁾ , <i>Klebsiella</i> ²⁾	$>10^7 \rightarrow <10^3$	0.78 ¹⁾ 1.56 ²⁾	2~5 \rightarrow 5~8	Good	No
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$>10^5 \rightarrow 0$	6.25	13~20 \rightarrow 5~6	Excellent	No
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$>10^5 \rightarrow 0$	N. D. * ¹⁾	>100 \rightarrow >100	Good	No
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$>10^5 \rightarrow >10^5$	6.25	9~20 \rightarrow 20~30	Poor	No
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$>10^5 \rightarrow$ <i>Alkaligenes</i> $>10^5$	N. D. * ¹⁾	>100 \rightarrow >100	Superinfection	No
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$>10^5 \rightarrow 0$	0.4	>100 \rightarrow >100	Good	No
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$>10^5 \rightarrow 0$	0.2	>100 \rightarrow 5~6	Excellent	No
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$10^7 \rightarrow$ <i>Enterobacter</i> 10^7	## * ²⁾	>100 \rightarrow 100	Superinfection	GOT \uparrow
<i>Enterobacter</i>	$10^7 \rightarrow 10^4$		>100 \rightarrow 40~50	Good * ³⁾	GPT \uparrow
<i>E. coli</i> ¹⁾ , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ²⁾	$10^7 \rightarrow 0$	## ^{1)*2)} ## ^{2)*2)}	>100 \rightarrow 0	Excellent	No
<i>Pr. rettgeri</i> ¹⁾ <i>Enterobacter</i> ²⁾	$10^6 \rightarrow$ <i>Enterobacter</i> 10^7	## ^{1)*2)} ## ^{2)*2)}	>100 \rightarrow >100	Poor	No
<i>Pr. morgani</i> ¹⁾ <i>Enterobacter</i> ²⁾	$10^6 \rightarrow$ <i>Enterobacter</i> 10^7	## ^{1)*2)} ## ^{2)*2)}	>100 \rightarrow >100	Poor	No

Table 6 Clinical results of KW-1062 on acute uncomplicated cystitis

No.	Case	Age & Sex	Wt. (kg)	Daily dosis (mg)	Duration (days)	Total dosis (mg)	Bacteriology			Sensitivity ($\mu\text{g/ml}$)		Urinalysis (WBC/1 HPF)	Result	Side effect	Relapse
							Organism	Viable count (/ml) 24 hrs. 2~3 days	KW-1062	GM*					
1	F. H.	29F	45	20 \times 1	2	40	<i>E. coli</i>	$>10^7 \rightarrow 0$				$>100 \rightarrow 1 \sim 4$	Excellent	No	No
2	Y. H.	35F	51	20 \times 1	2	40	<i>E. coli</i>	$>10^7 \rightarrow 10^3 \rightarrow 0$				$>100 \rightarrow 0 \sim 1$	Excellent	No	No
3	M. M.	24F	48	20 \times 1	3	60	<i>Klebsiella</i>	$>10^7 \rightarrow 0 \rightarrow 0$		+	+	30 \sim 40 \rightarrow 0 \sim 1	Excellent	No	No
4	S. M.	28F	60	40 \times 1	2	80	<i>E. coli</i>	$>10^7 \rightarrow 10^3 \rightarrow 0$				$>100 \rightarrow 25 \sim 30$	Good	No	No
5	Y. N.	27F	56	40 \times 1	2	80	<i>E. coli</i>	$>10^7 \rightarrow 0 \rightarrow 0$	1.56		1.56	$>100 \rightarrow 3 \sim 5$	Excellent	No	No
6	Y. S.	31F	48	40 \times 1	2	80	<i>E. coli</i>	$>10^7 \rightarrow 0 \rightarrow 0$	1.56		1.56	$>100 \rightarrow 0$	Excellent	No	No
7	K. M.	25F	45	40 \times 1	2	80	<i>E. coli</i>	$>10^7 \rightarrow 0 \rightarrow 0$	0.78		0.78	$>100 \rightarrow 0 \sim 1$	Excellent	No	No
8	S. H.	36F	42	40 \times 1	2	80	<i>E. coli</i>	$>10^7 \rightarrow 0 \rightarrow 0$	1.56		1.56	$>100 \rightarrow 0 \sim 1$	Excellent	No	No
9	N. K.	28F	51	40 \times 1	2	80	<i>E. coli</i>	$>10^7 \rightarrow 10^3 \rightarrow <10^3$	0.78		0.78	$>100 \rightarrow 2 \sim 5$	Excellent	No	No
10	M. Y.	25F	42	40 \times 1	2	80	<i>E. coli</i>	$10^5 \rightarrow 0 \rightarrow 0$		##		50 \sim 60 \rightarrow 1 \sim 2	Excellent	No	No
11	Y. K.	53F	50	40 \times 1	3	120	<i>E. coli</i>	$>10^7 \rightarrow 0 \rightarrow 0$	1.56		3.12	$>100 \rightarrow 0 \sim 1$	Excellent	No	No
12	K. N.	63F	56	40 \times 1	2	80	<i>E. coli</i>	$>10^7 \rightarrow 0 \rightarrow 0$				40 \sim 60 \rightarrow 1 \sim 2	Excellent	No	No
13	S. S.	34F	60	60 \times 1	3	180	<i>E. coli</i>	$10^5 \rightarrow 0 \rightarrow 0$			+	$>100 \rightarrow 2 \sim 5$	Excellent	No	No
14	R. S.	22F	49	60 \times 1	2	120	<i>E. coli</i>	$>10^7 \rightarrow 0 \rightarrow 0$			##	$>100 \rightarrow 1 \sim 2$	Excellent	No	No
15	K. M.	26F	43	60 \times 1	2	120	<i>Klebsiella</i>	$>10^7 \rightarrow 0 \rightarrow 0$				50 \sim 60 \rightarrow 0 \sim 1	Excellent	No	No
16	C. M.	55F	59	80 \times 1	2	160	<i>E. coli</i>	$>10^7 \rightarrow 0 \rightarrow 0$				$>100 \rightarrow 0 \sim 1$	Excellent	No	No
17	A. M.	41F	60	80 \times 1	2	160	<i>E. coli</i>	$10^5 \rightarrow 0 \rightarrow 0$				0 \sim 2 \rightarrow 0 \sim 2	Excellent	No	No
18	E. S.	28F	52	80 \times 1	2	160	<i>E. coli</i>	$>10^7 \rightarrow 0 \rightarrow 0$	0.78		1.56	$>100 \rightarrow 0 \sim 1$	Excellent	No	No
19	M. S.	28F	47	80 \times 1	2	160	<i>E. coli</i>	$>10^7 \rightarrow 0 \rightarrow 0$	0.78		1.56	$>100 \rightarrow 0 \sim 1$	Excellent	No	No
20	D. T.	55F	51	80 \times 1	3	240	<i>E. coli</i>	$>10^7 \rightarrow 10^3 \rightarrow 0$	3.12		3.12	$>100 \rightarrow 3 \sim 5$	Excellent	No	No

* Disc sensitivity was determined by GM disc.

Table 7 Clinical results of KW-1062 on chronic, mild complicated cystitis

No.	Case	Age Sex Wt. (kg)	Daily dosis (mg)	Dura- tion (days)	Total dosis (mg)	Complication	Bacteriology Organism (viable count/ml)	MIC(μ g /ml) KW- 1062	Urinalysis (WBC/1 HPF)	Result	Relapse
1	M. F.	61 F 42	80×1	4	320	Meatal stricture	<i>E. coli</i> ($10^5 \rightarrow 0$)	3.12	2~3→1~2	Excellent	Yes (3 days)
2	K. Y.	44 F 60	60×1	3	180	Meatal stricture, myoma uteri	<i>E. coli</i> ($>10^7 \rightarrow 0$)	0.78	>100→7~8	Excellent	No
3	A. M.	61 F 50	40×1	4	160	Radiation cystitis (Uterus ca.)	<i>Proteus vulgaris</i> ($10^7 \rightarrow 0$)	12.5	>100→0~2	Excellent	Yes* (7 days)
4	E. T.	35 F 50	80×1	4	320	Meatal stricture	<i>E. coli</i> ($10^5 \rightarrow 10^8$)	3.12	4~6→2~3	Good	No
5	N. O.	22 M 55	40×1	4	160	Prostatitis	<i>E. coli</i> ($>10^7 \rightarrow 0$)	1.56	>100→0~1	Excellent	No

* : Nalidixic acid was administered on the following course.

った。この例では、1日80mgの投与では、*Pseudomonas aeruginosa* 10^7 /ml→*Enterobacter* 10^7 /mlと菌交代を示した。1日120mgにdose upすると、細菌数は 10^7 /ml→ 10^4 /mlと明らかな減少を認めたが、完全な消失には至らなかった。なお、MICと臨床効果の相関は、症例数も少く、はっきりとした傾向は認められなかった。

(ii) 下部尿路感染症

(A) 急性単純性膀胱炎 (Table 6) 症例数は20例で、すべて外来患者である。起炎菌は、*E. coli* 18, *Klebsiella* 2である。投与量別による臨床効果を検討する目的で、症例を4グループに分類し、24時間後の尿中細菌数、2~3日後の細菌数、白血球を検討した。4グループの内訳は、1日投与量20mgが3例(G. I)、40mgが9例(G. II)、60mgが3例(G. III)、80mgが5例(G. IV)である。

臨床成績は、Table 6に示したように、G. I~G. IVのいずれの治療群においても、24時間後、2~3日後の尿検査で差のないresponseを認めた。有効率は、すべての群で100%を示し、中止後1週間迄の再発追跡で、1例の再発も認めなかった。

(B) 慢性複雑性膀胱炎

1) 基礎疾患の軽度な症例 症例は合計5例である。基礎疾患としては、女子尿道狭窄3例、放射線性慢性炎症(子宮癌合併)1例、男子の細菌性前立腺炎1例である。起炎菌は、*E. coli* 4、と*Proteus vulgaris* 1で、そのMICは前者で0.78~3.12 μ g/ml、後者で12.5 μ g/mlであった。

臨床成績は、Table 7に示すように、40~80mgの投

与を3~4日続けて、著効4、有効1であった。なお、著効症例4例中2例に、投与中止後3日、7日に再発を認めた。

2) 基礎疾患の複雑な症例 症例は合計20例で、全例が男性である。26歳の1症例を除いて、19例が63~89歳の高齢者ばかりで、そのほとんどが前立腺疾患に起因する慢性尿路感染症である。20例中3例に留置カテーテルが用いられている。投与前のBUNの値は、最高が21.8mg/dlであり、その他の症例は全て正常範囲内であった。

1日投与量は、80~120mg(dose response 検討症例を除く)で、投与期間は4~10日、総投与量は320~960mgである。

臨床成績は、Table 8に示したように、20例中著効6、有効9、無効4、菌交代1で、有効率は75%であった。このうち*Pseudomonas aeruginosa*に起因する8例の成績は、著効0、有効4、無効3、菌交代1で、有効率は50%である(dose response 検討例を除く)。

20症例中5例において、dose responseを検討した。Table 8において症例13~17に示したものはその成績である。この5例症では、当初の4日間、連日80mg筋注、次いで4日間160mgを投与した。5例中2例は、80mg、160mgの投与に反応を示さなかった。3例のうち2例は、*Pseudomonas aeruginosa*感染症で、当初の80mgの治療で細菌数が、いずれも3~2オーダー減少し、倍量にdose upした場合、1例は陰性化、1例はさらに2オーダー減少した。残る1例の*Proteus rettgeri*感染症では、160mgの治療で著効を認めた。以上の結果、4例中2例(50%)にdose upによ

Table 8 Clinical results of KW-1062 on

No.	Case	Age & Sex	Wt. (kg)	BUN (mg/dl)	Daily dosis (mg)	Duration (days)	Total dosis (mg)	Catheter	Complication	Operation or treatment
1	I. S.	85M	58	15.7	60×2	7	840	No	BPH*(1)	No
2	Y. S.	67M	61	14.0	40×2	7	560	No	BPH	TUR-P*(2)
3	K. M.	73M	38	15.0	40×2	7	560	No	Prostatic tumor	No
4	K. I.	77M	40	21.8	60×2	6	720	No	Urethral stricture	Bougie
5	K. I.	68M	51	7.8	60×2	5	600	No	Bladder tumor	TUR-Bt*(3)
6	T. N.	70M	45	15.5	60×2	7	840	No	BPH	No
7	F. N.	73M	46	14.7	60×2	6	720	No	BPH	TUR-P
8	S. N.	81M	48	15.1	40×2	7	560	No	BPH	No
9	G. F.	71M	47	10.0	40×2	7	560	No	BPH	TUR-P
10	J. K.	63M	48	19.0	40×2	10	800	No	BPH	TUR-P
11	S. S.	89M	42	15.0	40×2 20×2	3 3	360	No	Prostatic tumor	TUR-P
12	G. I.	80M	64	21.0	40×2	10	800	No	BPH	TUR-P
13	T. M.	73M	62	9.9	40×2① 80×2②	4 4	960	Yes	Urethral stricture	No
14	H. S.	64M	50	8.0	40×2① 80×2②	4 4	960	Yes	BPH	SPP*(4)
15	S. Y.	75M	58	17.0	40×2① 80×2②	4 4	960	No	Prostatic tumor	No
16	H. T.	72M	63	9.0	40×2① 80×2②	4 4	960	Yes	Neurogenic bladder	No
17	Y. S.	72M	52	19.1	40×2① 80×2②	4 4	960	No	BPH	SPP
18	G. O.	75M	51	8.3	40×2	8	640	No	BPH	No
19	T. K.	65M	43	9.6	80×1	5	400	No	Prostatitis	No
20	K. M.	26M	55	15.9	80×1	4	320	No	Genuine phimosis	No

*(1) Benign prostatic hyperplasia *(2) Trans-urethral resection of prostate

*(3) Trans-urethral resection of bladder tumor *(4) Suprapubic prostatectomy

Table 9 Summary of therapeutic efficacy of KW-1062 in the treatment of urinary tract infections

Diagnosis	No. of cases	Daily dosis (mg)	Excellent	Good	Poor	Super-infection	Relapse	Effective rate (%)	
								Excellent	Excellent + Good
Pyelonephritis	13								
Acute, uncomplicated	2	40~80	2	0	0	0	0/2	100	—
Chronic, complicated	11(1)*1	80~120	3	3(1)	3	2	—	33.3	66.7
Cystitis	20						0/20	95.0	100
Acute, uncomplicated	3	20	3	0	0	0	0/3	100	—
Acute, uncomplicated	9	40	8	1	0	0	0/9	88.9	100
Acute, uncomplicated	3	60	3	0	0	0	0/3	100	—
Acute, uncomplicated	5	80	5	0	0	0	0/5	100	—
Chronic	25								
complicated (mild)	5	40~80	4	1	0	0	2/4	80.0	100
complicated (severe)	20	80~120	6	9	4	1	—	30.0	75.0
	(5)*2	(160)	(1)	(1)	(2)	(0)			
Total	58 (6)*1+*2 *3	20~160	34(1)	14(2)	7(2)	3		58.6	82.8

*1. Dose response was observed in one case. *2. Dose response was observed in five cases.

*3. One case, uncertain

complicated chronic cystitis

Bacteriology		MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Urinalysis WBC/1 HPF	Result	Side effect
Organism	Viable count (/ml)	KW-1062			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$10^5 \rightarrow >10^5$	3.12	$>100 \rightarrow >100$	Poor	No
<i>E. coli</i>	$>10^5 \rightarrow 0$	1.56	$10 \sim 20 \rightarrow 5 \sim 6$	Excellent	No
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$>10^5 \rightarrow >10^5$	N. D. *(5)	$>100 \rightarrow >100$	Poor	No
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$>10^5 \rightarrow \text{Enterobacter } 10^3$	3.12	$>100 \rightarrow 10 \sim 15$	Superinf	No
<i>Staph. aureus</i>	$>10^5 \rightarrow 0$	N. D.	$>100 \rightarrow 5 \sim 7$	Excellent	No
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$>10^5 \rightarrow 0$	6.25	$>100 \rightarrow 15 \sim 30$	Good	No
<i>E. coli</i>	$>10^5 \rightarrow 0$	1.56	$10 \sim 15 \rightarrow 5 \sim 6$	Excellent	No
<i>E. coli</i>	$>10^5 \rightarrow 0$	3.12	$>100 \rightarrow 5 \sim 6$	Excellent	No
<i>Pr. rettgeri</i>	$>10^7 \rightarrow <10^3$	##*(6)	$20 \sim 30 \rightarrow 20 \sim 30$	Good	No
<i>Klesiella</i>	$10^6 \rightarrow 0$	##	$10 \sim 20 \rightarrow 10 \sim 20$	Good	No
<i>Proteus vulgaris</i>	$10^7 \rightarrow 10^3$	##	$5 \sim 6 \rightarrow 8 \sim 10$	Good	No
<i>Enterobacter</i>	$10^7 \rightarrow 10^5$	##	$>100 \rightarrow 20 \sim 30$	Good	No
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$10^6 \rightarrow 10^3$ ①	6.25	① $6 \sim 7 \rightarrow 4 \sim 6$	Good	No
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$10^3 \rightarrow 0$ ②		② $4 \sim 6 \rightarrow 1 \sim 2$	Excellent	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$10^7 \rightarrow 10^5$ ①	6.25	① $50 \sim 60 \rightarrow 20 \sim 30$	Good	No
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$10^6 \rightarrow 10^3$ ②		② $20 \sim 30 \rightarrow 10 \sim 15$	Good	
<i>Serratia</i>	$>10^7 \rightarrow >10^7$ ①	>100	① $2 \sim 5 \rightarrow 0 \sim 1$	Poor	GOT \uparrow
<i>Serratia</i>	$>10^7 \rightarrow >10^7$ ②		② $0 \sim 1 \rightarrow 1 \sim 2$	Poor	GPT \uparrow
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$>10^7 \rightarrow >10^7$ ①	0.78	① $15 \sim 20 \rightarrow >100$	Poor	No
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$>10^7 \rightarrow >10^7$ ②		② $100 \rightarrow 100$	Poor	
<i>Pr. rettgeri</i>	$>10^7 \rightarrow <10^8$ ①	3.12	① $50 \sim 60 \rightarrow 5 \sim 10$	Excellent	No
<i>Pr. rettgeri</i>	$<10^3 \rightarrow <10^8$ ②		② $5 \sim 10 \rightarrow 5 \sim 6$	Uncertain	
<i>E. coli</i>	$10^6 \rightarrow 0$	3.12	$2 \sim 3 \rightarrow 0 \sim 1$	Excellent	No
<i>Klebsiella</i>	$>10^7 \rightarrow <10^3$	3.12	$>100 \rightarrow 10 \sim 20$	Good	No
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$>10^7 \rightarrow 10^5$	3.12	$10 \sim 15 \rightarrow 1 \sim 2$	Good	No

*(5) Not done *(6) Disc sensitivity was determined by GM disc.

Table 10 Clinical results of KW-1062 against *Pseudomonas aeruginosa* UTI

Site of infection	No. of cases	Daily dosis (mg)	Excellent	Good	Poor	Super-infection	Effective rate (%)	
							Excellent	Excellent + Good
Lower UTI	11							
	5	80	0	3	2		0	60.0
	3	120	0	1	1	1	0	33.3
	(3)*	160	(1)	(1)	(1)	0	33.3	66.7
Upper UTI	8							
	5	80	2	2	0	1	40.0	80.0
	3	120	1	0	1	1	33.3	33.3
Total	19	80~160	4	7	5	3	21.1	57.9

* Dose up cases

Table 11 Studies on blood chemistry

Case		Cases of chronic cystitis													
		C. 1	C. 2	C. 3	C. 4	C. 5	C. 6	C. 7	C. 8	C. 9	C. 10	C. 11	C. 12	C. 13	C. 14
Item	Case	I. S. S. 85M	Y. S. S. 67M	K. M. S. 73M	K. I. S. 77M	K. I. S. 68M	T. N. S. 70M	F. N. S. 73M	S. N. S. 81M	G. F. S. 71M	J. K. S. 63M	S. S. S. 89M	G. I. S. 80M	T. M. S. 73M	H. S. S. 64M
	BUN (mg/dl)	Pre	15.7	14.0	15.0	21.8	7.8	15.5	14.7	15.1	10.0	19.0	15.0	21.0	9.9
	Post	18.3	15.2	17.6		8.2	16.5	10.0	18.5		18.0	19.0	14.0	10.8	8
Creat. (mg/dl)	Pre	1.1	0.9	0.6	1.5	0.9	1.1	1.0	0.9	0.9	1.0	0.9	0.8	1.3	0.8
	Post	1.4	1.0	1.1		1.1	1.1	0.8	1.1		1.0	0.9	0.8	1.4	0.8
GOT (unit)	Pre	12	14	15	12	10	12	14	20	11	16	50	11	47.3	43
	Post	16	22	17	14	9	11	10	16		11	18	14	26.9	18
GPT (unit)	Pre	5	18	6	8	4	9	11	7	11	7	27	7	41.2	37
	Post	13	16	7	15	4	9	8	11		6	6	11	25.2	14
ALK-P (unit)	Pre	6.2	8.2	8.0	8.3	4.0	6.0	5.1	4	7				10.2	
	Post	8.0	7.8	6.4	8.3	4.0	6.2	4.6	8.6					8.8	
RBC (10 ⁴ /mm ³)	Pre	355	415	349	343	357	417	406	320	373	342	353	373	468	376
	Post	365	439	345	350	320	386	412	355		356	300	345	430	386
Hb. (g/dl)	Pre	11.9	14.3	11.9	11.0	11.3	14.6	14.1	11.5	12.3	12.4	11.0	12.6	14.9	12.5
	Post	11.6	15.3	11.5	12.0	10.8	13.0	13.8	11.9		12.4	9.7	12.3	13.8	12.5
WBC (/mm ³)	Pre	15,400	5,600	6,400	7,300	7,600	6,700	6,600	5,600	11,100	8,900	3,200	9,700	5,600	4,600
	Post	7,200	7,800	6,900	4,000	4,200	6,400	5,700	6,000		6,300	10,800	7,000	6,100	5,200

* Examined during the course of therapy

る効果が認められたと考えられる。

(iii) 臨床成績総括 (Table 9)

上部尿路感染症 13 例中、急性単純性の 2 例はいずれも著効、慢性複雑性では 11 例中著効 3、有効 3 で、有効率 54.5% であった。

下部尿路感染症 45 例中、急性単純性の 20 例は、著効 19、有効 1 で有効率 100%、慢性複雑性のうち、軽度の基礎疾患を有する 5 例では、著効 4、有効 1 で有効率 100%、複雑性の基礎疾患を有する 20 症例では著効 6、有効 9、無効 4、菌交代 1 で、有効率は 75% であった。

Dose response の検討では、上部感染症で 1 例、下部感染症で 5 例行なった結果、上部で 1 例、下部で 2 例 dose up の効果がみられた。

Pseudomonas aeruginosa 感染症 16 例と、このうち dose response を検討した 3 例を追加した 19 症例の検討結果は、Table 10 に示したとおりである。著効 4、有効 7、無効 5、菌交代 3 で有効率は 57.9% であった。

上・下部尿路感染症 58 例の総合成績は、Table 9 に示したように著効率は 58.6%、著効と有効を合した有効率は 82.8% であった。

Dose response を含めた検討症例数 63 例では、有効率 81% (1 例の不明例を除外す) であった。

(iv) 副作用

1) 筋注時の痛みに対する検討 KW-1062, 40 mg と GM 40 mg を 6 名の患者に、隔日に cross over で筋注し、筋注時の疼痛の差を自覚的訴えにより検討した。この結果 3 名は両剤との間に差がないと答えたが、3 名は、KW-1062 の方が GM に比しやや痛みが強いと答えた。しかし、両剤共筋注に対する耐容性は良く、臨床的には大きな障害にはならなかった。

2) 血液生化学と末梢血の検討 本剤は、アミノ配糖体系薬剤の抗生剤であるから、血液生化学中とくに腎機能のパラメーターである BUN, Creatinine の動向に留意し検討を行なった。肝機能検査の指標としては、GOT, GPT, ALK-P を用い検討した。検査対象は、入院症例の慢性感染症の 30 例である。

成績は、Table 11 に示したとおりである。まず、投与前に BUN が 20 mg/dl を越えた 3 症例 (C. 4, C. 12, P. 8) は、C. 4 の例では投与後 BUN の測定は行っていないが、PSP で 15 分値 42%、2 時間値 75% と異常を認めなかった。残る 2 症例は、14.0, 17.6 mg/dl と

and peripheral hematology

																Cases of chronic pyelonephritis																
C. 15	C. 16	C. 17	C. 18	C. 19	C. 20	P. 3	P. 4	P. 5	P. 6	P. 7	P. 8	P. 9	P. 10	P. 11	P. 12	C. 15	C. 16	C. 17	C. 18	C. 19	C. 20	P. 3	P. 4	P. 5	P. 6	P. 7	P. 8	P. 9	P. 10	P. 11	P. 12	
S. Y.	T. H.	Y. S.	G. O.	T. K.	K. M.	S. W.	M. T.	Y. N.	C. Y.	T. S.	Y. N.	E. S.	G. Y.	B. N.	S. Y.	S. Y.	T. H.	Y. S.	G. O.	T. K.	K. M.	S. W.	M. T.	Y. N.	C. Y.	T. S.	Y. N.	E. S.	G. Y.	B. N.	S. Y.	
75M	72M	72M	75M	65M	26M	66F	44F	22M	53F	28M	35F	53F	28M	39F	67F	75M	72M	72M	75M	65M	26M	66F	44F	22M	53F	28M	35F	53F	28M	39F	67F	
17.0	9.0	19.1	8.3	9.6	15.9	18.8	11.7	10.5	13.3	11.7	22.4	8.1	14	N. D.*	9	17.0	15.3	9.4	15.4	10.5	15.9	19.0	11.2	12.5	11.2	20.6	17.6	10.6	10	14	11	
1.3	1.0	1.2	1.0	1.3	1.3	1.3	0.8	0.9	1.0	0.7	0.9	1.1	1.0	N. D.*	0.5	1.3	1.1	1.0	1.2	1.3	1.2	1.3	0.8	1.1	1.2	1.0	0.9	1.1	0.8	0.8	0.5	
88.5	17.1	23.7	14.2		18.3		16	14	19	14	21	16	7		11	208.1	29.0	19.7	11.6		25.4	31.5	23	14	16	14	15	20	(52)**	11		9
147.1	14.8	10.0	14.2		10.9		14	8	9	6	18	9	9		6	339.3	26.5	6.0	11.6		45.7	23.2	24	15	14	4	13	6	(58)**	11	7	4
17.1	5.9	2.7	5.8		5.4		4.5	6.0	5.8	11.4	3.9	7.0				16.0	6.7	5.7	5.8		5.7	7.3	4.6	7.6	6.0	13.0	3.8	5.4			11	
334	413	397	332		482		373	438	390	441	387	327	433	458	361	327	417	360	341	379	467	442	372	484	396	409	456	318	452	483	393	
10.3	11.8	12.5	11.0		14.9		12.4	14.3	12.6	13.6	13.3	11.0	14.2	14.5	10.5	10.5	12.1	12.1	11.5	11.1	14.0	12.6	12.0	14.4	13.4	12.7	15.2	11.4	13.1	14.7	10.5	
8,300	11,300	5,100	5,100		5,000		6,300	7,700	11,800	5,600	13,300	4,700	6,600	5,800	10,600	9,600	18,800	6,100	5,100	6,600	4,000	6,200	6,900	8,400	9,600	8,800	8,900	6,400	5,000	5,900	10,600	

投与後正常範囲に復している。また投与後 20 mg/dl を越えた症例 (P. 7) は、11.7 mg/dl→20.6 mg/dl と僅かに異常値を示したが、これは腎切石術後でもありむしろこの影響とみるのが適当と思われる。本剤を 47 日間、4,380 mg を投与した症例 (P. 10) では、BUN 14→10 mg/dl, Creatinine 1.0→0.8 mg/dl と腎機能には異常を認めなかった。GOT, GPT, ALK-P の異常値についてみると、1 症例 (C. 15) において、本剤投与後 GOT 88.5→208.1, GPT 147.1→339.3 と上昇した。この症例は、前立腺癌で骨盤骨に転移を認める Stage D の患者で、ALK-P が投与前高いのはこれに起因するものと考えられる。また GOT, GPT が投与前より高いのは、5-FU, Stirbesterol 等の投与の影響が考えられる (投与前, GOT 25.9, GPT 11.0, ALK-P 24.8)。しかし本剤の投与により、GOT, GPT は前記のように比較的急速に上昇し、投与中止後、約 1 カ月で GOT 26.6, GPT 11.8, ALK-P 8.1 と正常値に復していることから推察すると、一応本剤による影響を考慮の必要があると思われる。

なお、この症例では、本剤投与中、後も前記薬剤の投与を行っていた。この他に一過性に、GOT 7→52,

GPT 9→58 と上昇した例 (P. 10) があるが、継続しても GOT 52→11, GPT 58→11 と正常に復した。また 1 症例 (C. 20) で GPT が 10.9→45.7 に上昇したが、この例では薬剤の影響か否かは判断できない。投与前から、GOT が高い 2 症例 (C. 11, C. 13) では、投与後正常値に復している。

末梢血では、RBC, Hb, WBC について投与前後の検討を行なったが、とくに著変を認めなかった。

3) 聴器毒性について 全患者に、投与中、投与後に耳鳴、聴力低下に対する問診を行なったが、異常を訴えた症例は 1 例もなかった。

III. 考 察

(1) 抗菌力

KW-1062 は、グラム陰性桿菌 (GNB) に対し、*in vitro* において GM, DKB とほとんど同等の抗菌力を示した。とくに *Pseudomonas aeruginosa* に対する感受性は、1.56~6.25 µg/ml とすぐれた成績を示したが、これはアミノ配糖体系薬剤の *in vitro* での抗菌力の強さを示したもので、他の化学療法剤の及ばぬ特長である。これら 3 剤に耐性を示す株は、わずかではあるが *Enterobacter*, *Serratia* に認められた。これらの耐性

株は KW-1062, GM, DKB との間で交叉耐性が認められた。本剤の特長の1つとされている 6'*N*-Acetylation 耐性緑膿菌に対する感受性は、検討できなかった。

KW-1062 を KM と比較すると、GNB 全般に遙に優れた抗菌力を示した。

(2) 臨床成績

抗菌性剤が1次的に作用すると考えられる急性単純性感染症には、上部、下部ともにすべて有効な臨床成績を示した。

下部尿路単純性感染症では、投与量が多いと耐性菌による感染でも、治癒しうる傾向があり、各種抗菌性剤の抗菌力の差を捉えがたいのが通例である。そこで、この種の感染症20例に先ず one shot 投与を行ない、24時間後の細菌陰転化率を検討した。その成績は、20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg 各投与群に差がなく、24時間後の完全陰転化率は全体で80%、追加投与後2~3日後には100%を示した。24時間後に細菌を検出した4例もすべて 10^3 /ml で、当初の菌数と比較すると4オーダー以上の差を認めている。これらの結果は、本剤の抗菌力の強さ、「切れ味」の鋭さを示したもので、臨床的に抗菌性剤の効果を示す重要な1つのポイントである。全例に再発を認めなかったことも、殺菌的抗菌力の強さを示したことといえる。われわれの検討では、1日20 mg, one shot (約0.4 mg/kg) を最少量として行なったが、こうした検討は、さらに dose を下げて他剤と比較検討すべきである。

しかし、この種薬剤の臨床的評価を真に決定するものは、複雑性尿路感染症に対する効果、とくに *Pseudomonas* sp. に起因する疾患である。本剤の慢性複雑性尿路感染症(軽度な5例を除く)に対する臨床成績は、31例中著効9(29.0%)、有効12(38.7%)で、著効と有効を合した有効率は、67.7%であった。*Pseudomonas aeruginosa* 感染症19症例に対する検討では、著効4(21.1%)、有効7(36.8%)で有効率は57.9%であった。この種の感染症には、薬剤の有効率が約40%認められれば評価に値するという、現在の一般論からすると、本剤は充分それに値する評価を得てよいと思われる。

投与量に関しては、複雑性尿路感染症では80~120mg/日、場合によっては、160 mg/日迄 dose up しても差支えないと思われる。この場合、投与期間、腎機能、聴力障害等に留意する必要があるが、一般には BUN が正常であれば、この程度までの増量はさして問題ないように思われた。

副作用については、薬剤の構造からみて、第1に腎機

能と第8脳神経障害を考慮すべきことは改めて強調する必要はない。本剤は GM よりかなり、第8脳神経に与える影響は少いといわれているが、万一こうした障害を生じた場合不可逆性病変となるため、投与期間中の間診は必ず行なうべきで、不審であれば、オーディオグラムをとる必要がある。

アミノ配糖体系薬剤は、一般に肝への移行が低いために、肝機能障害を生ずることは少ないとされているが、本剤投与中に GOT, GPT が一過性に上昇した例が1例、継続的に上昇した例が1例認められた。肝機能検査にも留意する必要がある。

IV. 結 語

1. KW-1062 は、GNB に対する試験管内抗菌力で、同系薬剤の GM, DKB と比較して、ほとんど同等の優れた抗菌力を示した。とくに *Pseudomonas aeruginosa* についてみると、その MIC は 1.56~6.25 μ g/ml と優れた感受性が認められた。

2. 58症例の尿路感染症に対し KW-1062 を投与し臨床成績を検討した。

1) 上部尿路感染症13例中、急性単純性の2例は著効、慢性複雑性の11例中の有効率は54.5%であった。

2) 下部尿路感染症45例中、急性単純性20例では100%の有効率、慢性複雑性のうち軽度の基礎疾患を有す5例では同じく100%の有効率であった。これに対し複雑性の程度の重い20症例では、有効率75%であった。

3) *Pseudomonas aeruginosa* 感染症19例の検討では、有効率57.9%であった。

4) *Pseudomonas aeruginosa* 感染症2例に dose response が認められた。

5) 副作用として、投与中一過性に GOT, GPT が上昇した例が1例、継続して上昇した例が1例認められた。この場合、中止後約1カ月で正常に復した。腎機能異常、聴力障害等を来した例は1例もみられなかった。末梢血検査にも特記すべき異常を認めなかった。

3. KW-1062 は、慢性複雑性尿路感染症全般に対して有効率72.2%であった。このことから、本剤は、この種感染症に対し、治療上有効であるという評価を得てよいと思われる。

文 献

- 1) 協和醸酵工業株式会社：KW-1062 治験説明書
- 2) 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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF KW-1062
IN URINARY TRACT INFECTIONS

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka City Hospital

ICHIRO NAGAKUBO, KIYOTAKA HOSHINAGA

and KAZUO IEDA

Department of Urology, Tachikawa Kyosai Hospital

YORIO NAIDE

Department of Urology, Fujita-Gakuen University, School of Medicine

1. KW-1062 is a potent antibiotic with similar antimicrobial activity to GM and DKB against gram-negative bacteria. The MIC values of KW-1062 against *Ps. aeruginosa* ranged from 1.56 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$.
2. KW-1062 was administered to 58 patients with urinary tract infections.
 - 1) Among 13 patients with upper urinary tract infections, 2 patients with acute and uncomplicated infections responded excellently and 6 (54.5%) of 11 patients with chronic and complicated infections responded satisfactorily.
 - 2) Among 45 patients with lower urinary tract infections, satisfactory clinical response was noted in all the patients with acute and uncomplicated infection (20 cases) and those with chronic and complicated infections having mild underlying diseases (5 cases). In cases of chronic and much complicated infections, 15 (75%) out of 20 patients yielded excellent or good response.
 - 3) The cure rate of 19 patients with *Pseudomonas* infections was 57.9%.
 - 4) A dose-response effect was observed in 2 patients with *Pseudomonas* infections.
 - 5) Serum GOT and GPT levels increased in 2 patients. One was transient and the other returned to normal one month after discontinuance of therapy. No adverse reactions on blood, renal function and hearing were observed in any patient.
3. The overall cure rate obtained with this antibiotic was 72.2% in chronic and complicated infections. The above mentioned results show that KW-1062 is a new potent antimicrobial agent for urinary tract infections.