

尿性器感染症に対する KW-1062 の検討

古澤 太郎

京都第二赤十字病院泌尿器科

KW-1062 は, *Micromonospora sagamiensis* から分離産生された新 Aminoglycoside 系抗生物質である¹⁾。今回, 本剤の臨床成績ならびに副作用について検討したので報告する。

I. 研究方法

18~78 歳 (♂ 17 例, ♀ 6 例) までの尿性器感染症入院患者計 23 例 (慢性複雑性膀胱炎 8 例, 急性腎盂腎炎 7 例, 慢性腎盂腎炎 4 例, 外傷性睪丸炎 1 例, 急性副睪丸炎 2 例および感染性陰嚢水腫 1 例) に KW-1062 を 1 回投与量 40~80 mg として 1 日 2 回 (12 時間毎) 筋注をおよそ 1~2 週間症状経過に応じて継続した。

効果判定は, 尿路感染症においては, U. T. I. 基準により, また性器感染症においては, 発熱, 腫脹等自・他覚所見の推移をもって判定した。

II. 臨床成績

1. 尿路感染症

1) 慢性複雑性膀胱炎 (Table 1); 投与対象 8 例すべてがなんらかの基礎疾患や炎症の複雑化要因を有するもので, 基礎疾患としては前立腺肥大症 4, 膀胱腫瘍 3 ならびに癒痕性尿道狭窄 1 で, さらに複雑化要因として被膜下前立腺摘出後のものが 2, 経尿道的前立腺切除後のものが 2, 経尿道的膀胱腫瘍焼灼術後のもの 3 の 7 例はいずれも本剤投与直前または投与前半位まで数日から

2 週間経尿道的留置カテーテルを設置されていたものであり, そのほかの癒痕性尿道狭窄の 1 はすでに数カ月間も永久的膀胱瘻を設置せられていたものである。

これらの投与効果は, 著効 2, 有効 2 ならびに無効 4 で, 有効以上の効果率は 50% であった。

無効の 4 例についてさらに検討を加えると, 基礎疾患別では癒痕性尿道狭窄のため永久的膀胱瘻設置中の 1 例 (♂, 72 歳), 若年性型前立腺肥大症で経尿道的前立腺切除術後の 1 例 (♂, 42 歳), 膀胱腫瘍で経尿道的焼灼術後の 1 例 (♀, 70 歳) および前立腺肥大症で被膜下前立腺摘出術後の 1 例 (♂, 68 歳) であり, 起因菌別では *Pseudomonas aeruginosa* (GM 感受性+) 1 例, *Proteus vulgaris* (GM 感受性+) 1 例, *Proteus mirabilis* (GM 感受性+) から *Proteus morganii* (GM 感受性+) への菌交代の 1 例ならびに *Citrobacter* (GM 感受性+) から *Enterobacter* (GM 感受性+) への菌交代の 1 例であった。なお, *Proteus vulgaris* の 1 例は 14 日間投与終了翌日の尿培養では陰性であったが, 尿沈渣鏡検所見では細菌陰性ながら白血球の有意の存在がなお認められていたものである。また, 投与量別では 1 回 40mg 1 日 2 回筋注で 12~19 日間のものが 7 例で, 他の 1 例は 1 回 80mg で 1 日 2 回筋注 6 日間のものであった。

2) 急性腎盂腎炎 (Table 2); 投与対象は 7 例で, う

Table 1 Urinary tract infection (Chronic complicated cystitis)

Case	Age (yr.)	Sex	Isolated organism		Dosage Dose (mg) × Freq./day × Duration(days)	Days for cure	Response	Side effect	Remark
			Before/ml	After/ml					
1	71	♂	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	40×2×12	3	Excellent	—	After TURP
2	67	♂	<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i> } 10 ⁵	—	40×2×16	14	Good	—	After prostatectomy
3	64	♂	<i>Flavobacterium</i> 10 ⁵	—	40×2×14	8	Good	—	After TUEKbt
4	72	♂	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁶	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁶	80×2×6		Poor	—	Cicatricial urethral stricture vesico-fistula
5	42	♂	<i>Pr. vulgaris</i> 10 ⁷	—	40×2×14		Poor	—	After TURP
6	70	♀	<i>Pr. mirabilis</i> 10 ⁶	<i>Pr. morganii</i> 10 ⁶	40×2×19		Poor	—	After TUEKbt
7	68	♂	<i>Citrobacter</i> 10 ⁷	<i>Enterobacter</i> 10 ⁶	40×2×13		Poor	—	After prostatectomy
8	66	♂	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	40×2×19	4	Excellent	—	After TUEKbt

Table 2 Urinary tract infection (Acute pyelonephritis)

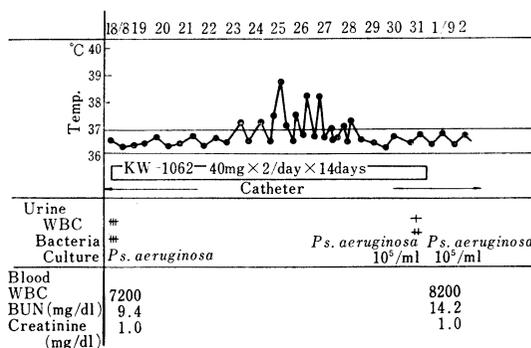
Case	Age (yr.)	Sex	Isolated organism		Dogage Dose (mg) × Freq./day × Duration(days)	Days for cure	Response	Side effect	Remark
			Before/ml	After/ml					
1	73	♂	—	—	40×2×10	1	Excellent	—	
2	26	♀	—	—	80×2×10	1	Excellent	—	
3	78	♂	<i>Sta. aureus</i> 10 ⁷	—	40×2×4	3	Good	—	BUN 28.0→36.5→27.0
4	68	♂	<i>Klebsiella Pr. vulgaris</i> } 10 ⁶	—	40×2×6	3	Excellent	—	Comb. BPH Op. on 7th day
5	29	♀	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	40×2×8	2	Excellent	—	Kidney's trauma
6	32	♂	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁵	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁵	40×2×14	5	Good	—	After ureterolithotomy, Uretero-fistula catheter
7	32	♀	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	40×2×7	2	Excellent	—	Uretero-stone

ち4例は基礎疾患を有するいわゆる複雑性のものであった。投与効果は著効5および有効2で、全例が有効以上の成績を示している。

ただ、後述もするが、症例3は下熱せぬまま他医からの紹介で緊急入院したもので、症状重篤なまま腎障害の有無もチェックする余裕もなく本剤投与を開始したが、投与直前の血清 BUN などが高いことが投与経過中の3日目に初めて判明し、なお念のため3日目の血清 BUNなどを緊急に検査した所がさらに高値となっていたので、再度の検査値の判明した投与4日目で本剤投与を中止したものであるが、本剤中止後は可逆的に腎障害も回復し、また、投与4日目の時点での臨床効果も有効であったものである。なおまた、投与前尿中起因菌分離が陰性の症例1および2の2例はいずれも他医にて加療(薬物名不明)中に当科へ転送せられたものであるが、いずれも高熱発作を伴い、投与前の尿所見では多数の白血球とグラム陰性桿菌を認めたものの、症状重篤なまま休薬期間をおかず一応投与前尿培養施行に引続いてただちに本剤投与を開始したもので、来院以前の投薬が尿培養上の難発育性要因となったものと考えられ、細菌学的効果判定は不能であったものである。

症例6 (Fig.1) は、51年8月2日左尿管下部結石摘出術後尿管瘻形成あり、スプリントカテーテルを左腎盂まで経尿道的に設置し、左腎盂感染による腎盂腎炎様高熱発作などあり CEZ 投与を行っていたが、菌交代 (*Acinetobacter anitratum*→*Pseudomonas aeruginosa*) を認めたので、本剤投与に切換えたものである。スプリントカテーテル再交換後再び高熱発作もみられたが、本剤投与継続で下熱し、その時の尿培養成績は不変ではあったが、尿沈渣鏡検成績でも感染所見がやや軽快しておったので、一応臨床的には有効と考えたものである。

Fig. 1 Acute pyelonephritis (Case No. 6)



投与量別では1回量80mgは1例(症例2著効)だけで、他はいずれも1回量40mgのものであった。

3) 慢性腎盂腎炎 (Table 3); 投与対象4例全て、炎症を複雑化せしめる様な基礎疾患や要因を有するものであった。本剤投与前の尿中起因菌の培養分離が2例(症例2および3)に陰性で不明であった。すなわち、症例2は他医にて加療中(薬物名不明)、下熱などみられないままに転送されてきたものであり、症例3 (Fig.2) は両尿管結石および両感染性水腎症例で、右尿管結石捕捉排除並びに左尿管切術後も *Proteus vulgaris* による腎盂感染がなお存在したので、Ticarcillin の投与を行なって一時軽快していたが、Ticarcillin 投与中止後1週間位目から 38°C までの高熱を伴って尿感染所見の再燃をみ、尿培養上起因菌は不明ではあったが、1回量40mgの本剤投与を9日間継続し著効を得たものである。

症例4 (Fig.3); 左尿管切術後左感染性水腎に尿管瘻を併発し、左尿管スプリントカテーテルを設置して尿管瘻も自然閉鎖し、熱発作もみられないまま経過観察中に、39°C に及ぶ高熱発作がまた出現したので、本剤を

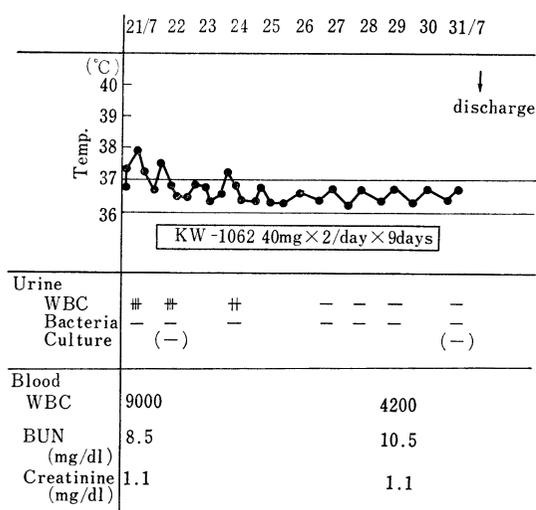
Table 3 Urinary tract infection (chronic pyelonephritis)

Case	Age (yr.)	Sex	Isolated organism		Dosage Dose (mg) × Freq./day × Duration (days)	Days for cure	Response	Side effect	Remark
			Before/ml	After/ml					
1	72	♂	<i>Pr. vulgaris</i> 10 ⁶	—	40 × 2 × 12	1	Excellent	—	Neurogenic bladder Catheter
2	58	♀	—	—	40 × 2 × 19	3	Excellent	—	D. M.
3	49	♀	—	—	40 × 2 × 9	1	Excellent	—	Pyelolitho- tomy
4	32	♂	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁶	—	80 × 2 × 20	2	Excellent	—	L. Hydroneph- rosis L. Urethral stricture

Table 4 Genital organ infection (♂)

Case	Age (yr.)	Diagnosis	Dosage Dose (mg) × Freq./day × Duration (days)	Day for cure	Response	Side effect	Remark (Clinical course)
1	18	Traumatic orchitis (Left)	40 × 2 × 14	9	Good	—	Fever, swelling and pres- sure of testis improved
2	42	Acute epididymitis (Right, Left)	80 × 2 × 14	2	Excellent	—	Comb. cystitis disappeared on 4th day, urine culture <i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml
3	58	Acute epididymitis (Left)	40 × 2 × 14	2	Excellent	—	Fever, swelling and pres- sure of testis disappeared
4	58	Infectious hydrocele testis	40 × 2 × 7	2	Excellent	—	Fever, wound infection disappeared. Hydrocele testis postop.

Fig. 2 Chronic pyelonephritis (Case No. 3)



1回量 80mg として投与を開始した。投与後3日目から下熱し、投与7日目に尿管スプリントカテーテルをも抜き、なお本剤投与を20日目まで継続したもので、投与終了後の尿所見はまったく正常となり、尿培養も陰性化して、投与後2週間でも尿感染の再発もなく著効とし

たものである。

投与量別では前述の症例4のみが1回量 80mg で、そのほかは1回量 40mg 投与であった。症例2および4はそれぞれ19または20日間とやや長期間本剤投与を行ったが、腎・肝および血液成分などにはみるべき副作用もなかった。

結果的には、これら慢性腎盂腎炎の4症例についての投与効果は全例が著効であった。

2. 男性性器感染症 (Table 4)

症例1の左外傷性睾丸炎の1例のみが有効のほかはすべて著効を示し、ことに症例4の左感染性陰嚢水腫は術前の発熱消退し、術創感染もなく創は1次的に閉鎖した。

投与量別では症例2の両副睾丸炎の1例に1回量 80mg を用いたほかはすべて1回量 40mg で、投与期間は症例4のみが7日間で、そのほかはいずれも14日間であった。

以上述べた臨床成績を要約すると、尿路感染症では慢性複雑性膀胱炎症例で8例中4例が有効以上を示したに過ぎなかったが、腎盂腎炎症例では急性の7例ならびに慢性4例とも全11例が有効以上を示した。また、男性

Fig. 3 Chronic pyelonephritis (Case No. 4)

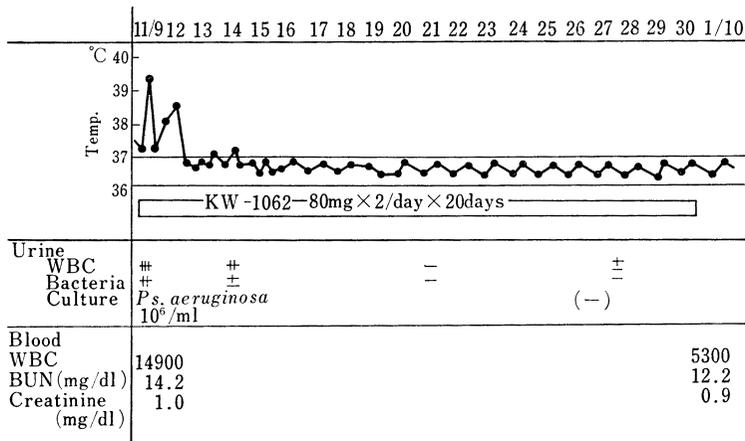
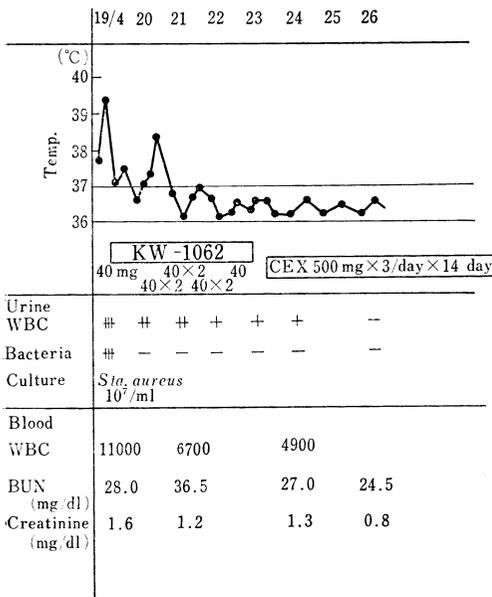


Fig. 4 Acute pyelonephritis (Case No. 3)



性器感染症の4例も全例が有効以上を示した。

III. 副作用

1. アレルギー反応出現有無

全症例について、本剤投与前毎に皮内単刺法による皮膚反応を試みながら投与を行なったためもあるが、本剤投与による発疹などのアレルギー反応によると思われる副作用は見られなかった。

2. 血液所見に及ぼす影響

本剤投与前後の各血液成分などに及ぼす影響を検討したが、全例に本剤投与によると考えられる影響、変化はなかった (Table 5)。

3. 肝機能に及ぼす影響

本剤投与前後、ときには投与期間中にも、各症例での

S-GOT, S-GPT, AL-P ならびに ZTT 値などの変化を検討したが、全例に本剤投与によると考えられる肝障害所見はみられなかった。

4. 腎機能に及ぼす影響

前にも述べたが、高齢者であらかじめ腎障害のあった急性腎盂腎炎症例の1例にだけ腎障害の可逆的増悪を認めた以外には本剤投与で腎障害、影響を示したものはなかった。

すなわち、この1例とは、78歳の男子例 (Fig. 4) で、2年前から前立腺肥大症と前立腺結石による排尿困難が時々あり、来院10日前から38°Cに及ぶ発熱発作が続いて、昭和51年4月19日他医からの紹介により当科受診後ただちに緊急入院したものである。入院時にも39.4°Cまでの発熱発作あり、急性腎盂腎炎、急性膀胱炎ならびに前立腺肥大症の診断で、ただちに本剤40mgを4月19日午後1回のみ筋注、翌20日より1日2回 (朝夜12時間毎) 1回量40mgを筋注することとした。4月21日熱発は消褪して一般状態も改善したが、入院時の本剤投与前での血清 BUN, NPN およびクレアチニン値がそれぞれ28.0 mg/dl, 36.0 mg/dl および 1.6 mg/dl であることがようやく判明したので、本剤投与を継続しつつ、さらに確認のためこれらの再検を行った。翌々日の23日にそれらの成績が血清 BUN 36.5 mg/dl, NPN 46.0 mg/dl およびクレアチニン 1.2 mg/dl とクレアチニンを除いてさらに上昇していることが確認されたので、23日午前中の筋注で投与を中止し、当日同時に判明した尿中起菌菌の *Staph. aureus* に感受性のある CEX 内服投与に切替えた。中止翌日の4月24日朝の血清 BUN, NPN およびクレアチニン値はそれぞれ 27.0 mg/dl, 32.0 mg/dl および 1.3 mg/dl となり、中止後3日目の4月26日朝の血清 BUN は 24.5 mg/dl, またクレアチニンは 0.8 mg/dl とさらに下降していた。

Table 5 Laboratory findings before and after KW-1062 therapy

	Case		RBC 10 ⁴ /ml	WBC /ml	S-GOT	S-GPT	Al-P (K. A.)	ZTT	T. protein	A/G	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	
Chronic complicated cystitis	1	B	443	5,600	21	24	9.9	4.3	7.4	0.87	17.0	0.9	
		A	513	6,000	24	24	9.8	4.4	7.1	0.97	20.5	1.0	
	2	B	309	6,000	22	16	5.5	12.0	6.7	0.50	9.5	0.8	
		A	431	5,100	17	17	9.4	13.0	7.8	0.77	12.5	1.0	
	3	B	352	7,700	25	38	8.6	6.1	6.2	0.87	16.0	0.9	
		A	398	8,000	19	19	13.1	6.5	6.8	0.89	15.5	1.1	
	4	B	374	5,600	20	13	7.9	8.7	6.2	0.89	17.0	1.1	
		A	398	5,600	28	17	11.2	9.5	7.5	0.68	15.5	1.3	
	5	B	386	13,700	21	11	10.1	6.7	7.3	0.75	14.5	0.6	
		A	417	7,300	33	40	12.2	8.3	7.1	0.92	15.0	0.8	
	6	B	323	6,000	21	11	6.0	8.0	7.2	0.56	25.0	1.7	
		A	302	4,600	17	13	7.7	N. D.	7.3	0.54	28.0	1.5	
	7	B	299	5,800	21	12	5.7	4.4	5.9	1.08	16.3	1.0	
		A	304	5,200	19	20	5.0	4.5	6.8	1.08	12.5	0.8	
	8	B	505	6,500	31	29	5.9	7.3	7.1	1.23	16.7	1.1	
		A	479	7,200	27	31	5.9	6.6	7.2	1.16	12.9	1.1	
Acute pyelonephritis	1	B	316	13,900	31	19	6.7	5.9	6.1	0.73	28.0	1.0	
		A	357	7,400	27	13	8.2	8.3	7.2	0.65	17.5	1.0	
	2	B	443	8,600	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	8.9	1.0	
		A	460	6,300	28	26	10.3	7.8	6.8	0.93	13.0	0.9	
	3	B	401	11,000	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	28.0	1.6	
		A	381	4,900	18	15	12.2	5.2	6.6	0.78	27.0	1.3	
	5	B	400	7,900	13	8	4.9	4.4	5.4	1.15	12.7	1.0	
		A	460	6,800	14	15	4.2	6.0	5.7	1.18	11.2	0.8	
	6	B	386	7,700	24	16	89.0	5.9	7.0	0.56	18.5	1.3	
		A	397	13,000	39	32	149.8	7.7	7.4	0.45	52.5	2.4	
	7	B	368	7,200	13	10	4.8	4.8	6.5	1.21	9.4	1.0	
		A	389	8,200	16	13	5.8	6.7	7.1	1.11	14.2	1.0	
	Chronic pyelonephritis	1	B	236	9,300	26	23	8.8	6.6	5.7	0.58	14.5	0.9
			A	288	9,200	24	16	9.7	9.0	6.0	0.64	13.0	0.8
2		B	391	7,900	28	11	13.4	6.1	7.3	0.69	12.5	0.7	
		A	374	7,000	19	10	10.7	7.1	7.6	0.81	14.5	0.8	
3		B	327	9,000	27	20	6.7	6.4	7.1	1.03	8.5	1.1	
		A	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	
4		B	429	14,900	39	18	4.9	4.0	6.9	1.24	14.2	1.9	
		A	426	5,300	24	14	5.1	3.1	6.7	1.16	12.2	0.0	
Genital organ infection	1	B	402	9,000	17	13	9.5	3.7	6.5	1.10	17.5	1.1	
		A	436	6,900	21	18	11.5	4.2	7.0	1.21	15.5	1.0	
	2	B	470	6,300	15	26	9.4	6.1	7.0	0.93	17.5	0.8	
		A	470	6,700	24	35	9.0	5.7	7.0	0.86	17.0	1.1	
	3	B	363	10,500	21	31	9.4	8.2	7.1	1.01	8.4	0.9	
		A	365	8,000	27	21	8.4	5.8	6.2	1.31	13.8	1.0	
	4	B	363	10,500	21	31	9.4	8.2	7.1	1.01	8.4	0.9	
		A	384	4,900	12	12	7.46	6.1	6.8	1.32	11.4	1.0	

B : Before, A : After

結果的に本症例の場合は、本剤投与による腎機能障害の増悪は可逆的な範囲のものであったとしても、起因菌の判明した時点では、本剤投与と適応ではなかったともいえるが、一般に難治性尿路感染症の増加している今日で、たとえば本症例のような悪寒戦慄を伴ない一般状態も不良で、起因菌決定や腎機能などをチェックする時間的余裕のない場合には、有効率の高い本剤などを first

choice として用いる傾向に走りやすいが、ことに高齢者の本症例のような場合は充分留意しなければならないことと反省している。

5. 第8脳神経系障害

本剤投与によると思われる難聴やめまいなどの出現例はなかった。

ただ、慢性複雑性膀胱炎で1回量 40mg 投与の1例

(症例3)で、本剤投与開始2日目から9日目まで軽い耳鳴を訴えたが特別な治療を加えなくとも投与10日目から消失し、終了時の14日目に至っても本剤投与中にもかかわらず耳鳴の再発もなかった。本症例は元来幼少時に左中耳炎の手術の既往があり、念のため本剤投与前後に聴力検査を行なっているが、前後とも左耳は8kHzだけが聞こえないで、右耳は高音部で10~20dbの減退を示すというパターンは変わっていなかった。また、投与後の前庭機能検査でも異常は認められなかった。この耳鳴が本剤投与中のある期間中だけに本剤投与に影響されて出現したのか、あるいはまったく無関係に出現しただけのものであるかは現在もなお不明ではある。

IV. む す び

1) 成人の尿性器感染症23症例にKW-1062を1回40~80mg 1日2回筋注でおよそ7~14日間用いた臨床

成績では、慢性複雑性膀胱炎4例に無効であった以外は、他の19例にはすべて有効以上の効果を認めた。

2) 副作用では、重篤なままあらかじめ併存の腎障害程度未知の間に本剤投与を開始し、その後腎障害の増悪を確認して投与を中止したところ、腎障害も可逆的に投与前状態以上に回復した1例を除いては、腎および肝機能、血液成分ならびに第8脳神経系に本剤投与によると思われるような影響を示した症例はなかった。

文 献

- 1) OKACHI, RYO; ISAO KAWAMOTO, SEIGO TAKASAWA, MITSUYOSHI YAMAMOTO, SEIJI SATO, TOMOYASU SATO & TAKASHI NARA: A new antibiotic XK 62-2 (Sagamicin). I. Isolation, physicochemical and antibacterial properties. J. Antibiotics 27(10): 793~800, 1974

CLINICAL APPLICATION OF KW-1062 TO GENITOURINARY TRACT INFECTION

TARO FURUSAWA

Department of Urology, Kyoto Second Red Cross Hospital

KW-1062 was clinically applied to 23 cases at a daily dose of 80 to 160 mg for 7 to 14 days. The results obtained were excellent or good in 19 cases, positive rate being 82.6%. As a side effect of this drug, nephrotoxicity was observed only in one case. Renal functions had been originally lowered in this case. No side effects on renal and hepatic functions, blood or 8th cranial nerve were observed in other cases at all.