

複雑な尿路感染症に対する KW-1062 の基礎と臨床

三田俊彦・藤井昭男・片岡頌雄

杉本正行・石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科

(主任：石神襄次教授)

1971年協和醸酵工業(株)東京研究所で開発された新アミノグリコシッド系抗生物質である KW-1062 (Fig. 1) は *Micromonospora sagamiensis* によって産生される。その抗菌スペクトラムは Gentamicin (以下 GM と略), Tobramycin, 等他の Aminoglycoside 系抗生物質と同様, グラム陽性菌, 陰性菌に強い抗菌力を持ち, とくに緑膿菌, 変形菌, *Serratia*, 肺炎桿菌等の耐性菌に対してきわめて有用なことが報告されている¹⁾。また従来のアミノグリコシッド系抗生物質と較べて第Ⅷ脳神経系および腎臓に対する影響は弱いことを特徴としている¹⁾。

私達も本剤を複雑な尿路感染症に使用し, その臨床効果を検討するとともに若干の基礎的検討を加えたので報告する。

I. 基礎的検討

1. 血中濃度

腎機能正常な健康成人3例に KW-1062, 40mg 筋注投与後の血中濃度を測定した。測定方法は薄層カップ法を用い, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とし, 標準曲線には 1/15 M, pH 7.2 の phosphate buffer を使用した。

結果は Fig.2, Table 1 に示す。

筋注後 30 分で平均 6.2 $\mu\text{g/ml}$ とピークを示し, 1 時間後 5.2 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 3.5 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 2.3 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間でも 1.5 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。

2. 尿中排泄率

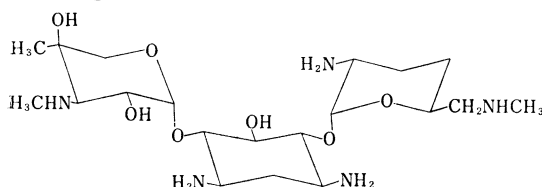
血中濃度を測定した同一成人で尿中排泄率を測定した。測定方法は血中濃度と同様である。

結果は Fig. 3, Table 2 に示す。

KW-1062 40 mg 筋注後 6 時間までに平均 73.9% の排泄率を示した。

3. 抗菌力

Fig.1 Chemical structure of KW-1062



尿路感染症から分離した *E. coli* 94 株, *Ps. aeruginosa* 21 株, *S. marcescens* 83 株に対する KW-1062 の感受性を化学療法学会標準法により GM と比較検討した。結果は Fig.4, 5, 6 に示す。

Fig.2 Blood concentration after intramuscular administration of 40 mg KW-1062

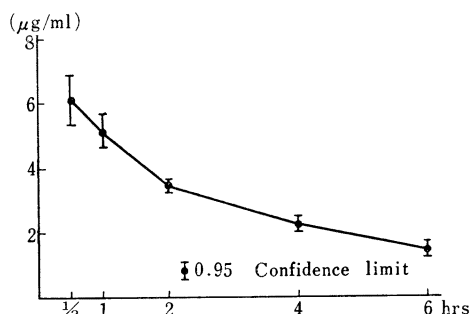


Table 1 Blood concentration after intramuscular administration of 40 mg KW-1062

Case \ Hour	(μg/ml)				
	1/2	1	2	4	6
No. 1	6.8	5.7	3.6	2.5	1.7
No. 2	5.4	4.8	3.5	2.1	1.3
No. 3	6.3	5.2	3.5	2.2	1.4
Average	6.2	5.2	3.5	2.3	1.5

Fig.3 Urinary excretion after intramuscular administration of 40 mg KW-1062

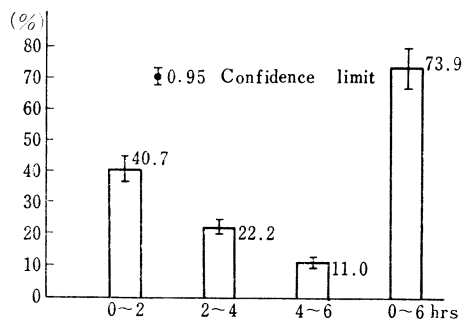


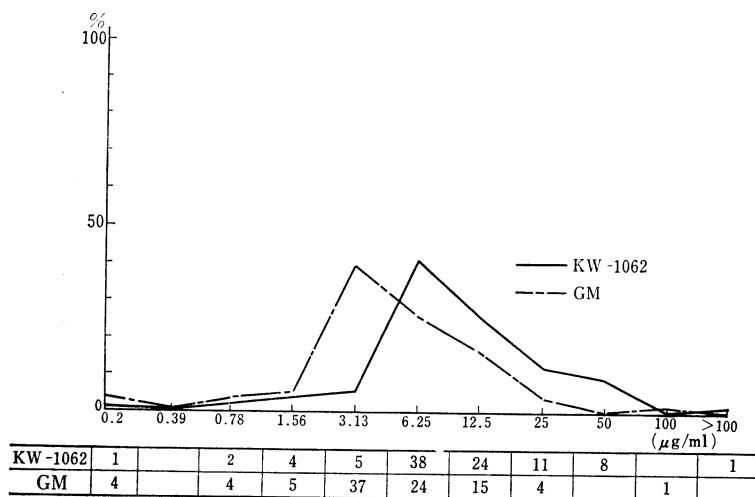
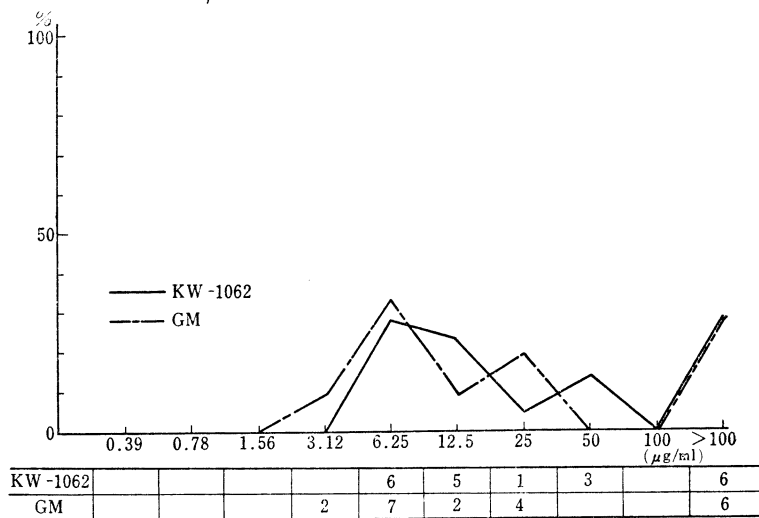
Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. coli* 94 strains $10^8/\text{ml}$ Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates of *Ps. aeruginosa* 21 strains $10^8/\text{ml}$ 

Table 2 Urinary excretion after intramuscular administration of 40 mg KW-1062 (%)

Case	Interval hour	0~2	2~4	4~6	0~6
No. 1		44.7	22.3	12.7	79.7
No. 2		38.5	20.2	10.4	69.1
No. 3		38.9	24.2	9.8	72.9
Average		40.7	22.2	11.0	73.9

1) *E. coli* に対する感受性

94株に対して KW-1062 と GM の感受性を測定した。KW-1062 では 0.2~>100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しその大部分

は 6.25~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布していた。一方, GM では 0.2~100 μg に分布し, 大部分は 3.12~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布していた(Fig. 4)。

2) *Pseudomonas aeruginosa* に対する感受性

Ps. aeruginosa 21 株については KW-1062 では 6.25 ~>100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および >100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にピークを認め, GM では 3.12~>100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および >100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にピークを認めた(Fig. 5)。

3) *Serratia marcescens* に対する感受性

S. marcescens 83 株については, KW-1062 では 0.2 ~>100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, 3.12~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にそのビ

Table 3 Therapeutic effectiveness of KW-1062 in

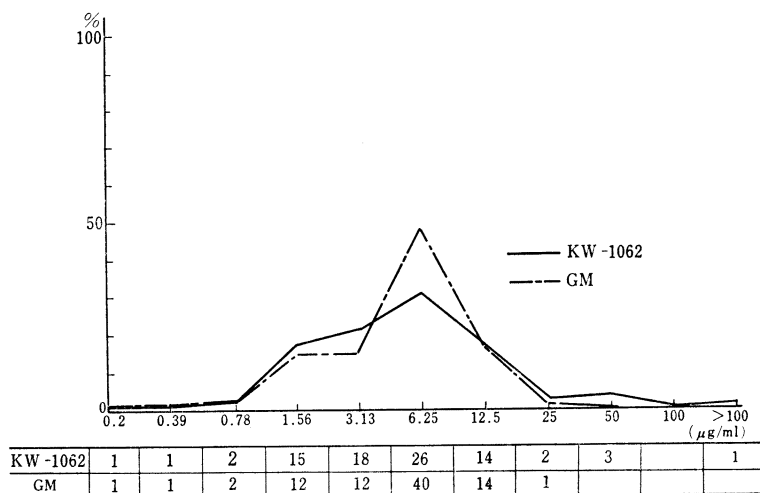
No.	Case Sex Age	Diagnosis (Underlying disease)	Causative organism		Method of administration		
			Before	After	Dose (mg)	Times/day	Days
1	H. S. ♂ 66	Pyelonephritis (after. of pharyngeal tumor, BPH)	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	40	2	4
2	M. H. ♂ 65	Pyelonephritis (after op. of BPH)	<i>E. coli</i> <i>Pro. morgani</i>	<i>Pro. morgani</i>	60	2	3
3	I. F. ♂ 72	Pyelonephritis (after op. of BPH)	<i>Enter. cloacae</i> <i>Klebsiella</i> <i>Pro. morgani</i> <i>Pro. rettgeri</i>	<i>Klebsiella</i> <i>Pro. rettgeri</i>	40	2	3
4	I. K. ♀ 50	Pyelonephritis (coral stone (left) ureterocele) (right)	<i>Str. faecalis</i> <i>E. coli</i>	(—)	40	2	4
5	I. K. ♂ 52	Pyelonephritis (bladder tumor, after op. of uretero-cutaneous fistula (bilateral))	<i>Citrobacter</i> <i>Pro. morgani</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Pro. morgani</i> <i>Pro. rettgeri</i>	60	2	4
6	K. N. ♀ 42	Pyelonephritis (vesico-vaginal and vesico-rectal fistula)	<i>E. coli</i>	(—)	60	2	6
7	Y. K. ♂ 42	Pyelonephritis (after nephrolithotomy (right))	<i>S. marcescens</i>	<i>S. marcescens</i>	40	2	4
8	Y. H. ♂ 78	Pyelonephritis (after op. of BPH)	<i>Enter. cloacae</i> <i>K. pneumoniae</i>	<i>Pro. rettgeri</i> <i>K. pneumoniae</i>	40	2	4
9	A. M. ♀ 63	Pyelonephritis (neurogenic bladder hydronephrosis(bilateral))	<i>K. pneumoniae</i> <i>Enter. cloacae</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>Ps. aeruginosa</i> <i>Pro. rettgeri</i>	40	2	4
10	M. H. ♂ 75	Pyelonephritis (after op. of BPH)	<i>Enter. cloacae</i> <i>S. marcescens</i>	<i>S. marcescens</i>	40	2	6
11	K. A. ♀ 51	Pyelonephritis (coral stone (left) VUR (right))	<i>S. marcescens</i>	<i>S. marcescens</i>	40	2	4
12	H. M. ♀ 53	Pyelonephritis (vesicoremoval, uretero-cutaneous fistula)	<i>Str. faecalis</i> <i>E. coli</i>	<i>Enter. cloacae</i>	40	2	5
13	Y. N. ♀ 74	Pyelonephritis (urethral-vesicoremoval, uretero-cutaneous fistula)	<i>S. marcescens</i>	<i>S. marcescens</i>	40	2	5
14	K. W. ♀ 39	Pyelonephritis (VUR, ureterovaginal fistula (bilateral))	<i>Enter. cloacae</i> <i>S. marcescens</i>	<i>Pro. rettgeri</i>	40	2	5
15	M. T. ♀ 26	Pyelonephritis (hydronephrosis (left))	<i>E. coli</i>	(—)	60 40	2 2	4 3
16	T. H. ♂ 60	Chronic cystitis (after op. of BPH)	<i>S. marcescens</i>	(—)	40	2	5
17	T. K. ♂ 68	Chronic cystitis (after op. of urethral tumor)	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i>	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	60	2	4

complicated urinary tract infections

Urine findings								Fever		Sensitivity (disc method)				Side effect	Clinical res- ponse
Turbidity		Protein		RBC		WBC									
B	A	B	A	B	A	B	A	Before	After	AKM	CER	ABPC	GM		
+	—	⦿	+	M	5~6	C	2~3	+	—	+	—	—	⦿	—	+
+	—	⦿	±	20	1~6	50~60	1~2	+	—	⦿ ⦿	—	—	⦿ ⦿	—	+
+	+	⦿	⦿	30	10	C	C	+	—	⦿ — —	— — —	— — —	⦿ ⦿ ⦿	—	+
+	—	⦿	+	C	20	C	4~5	+	—	⦿ ⦿	⦿ ⦿	⦿ ⦿	⦿ ⦿	—	⦿
+	—	⦿	+	C	2~3	C	2~5	+	—	— +	— —	— —	⦿ ⦿ ⦿	—	+
+	+	⦿	+	10	10	C	20~30	+	—		+	—	⦿	—	+
+	+	±	—	5~6	5~6	20~30	5~10	±	—	⦿	—	—	⦿	—	+
+	—	⦿	+	C	20~30	C	20~30	+	—	— —	— —	— —	⦿ ⦿	—	+
+	+	⦿	+	2~3	5~6	C	20~30	+	—	— ⦿ ⦿ ⦿	— — — ⦿	— — —	⦿ ⦿ ⦿ ⦿	—	+
+	+	+	+	30	40	C	C	±	±	⦿ ⦿	— —	— —	⦿ ⦿	—	—
+	—	±	—	10	3~4	10~15	2~3	+	—	⦿	—	—	⦿	—	+
+	+	⦿	+	5~6	5~6	C	C	+	—	— ⦿	⦿ +	⦿ —	⦿ ⦿	—	+
+	—	⦿	+	10	10	C	10~20	+	—	⦿	—	—	⦿	—	+
+	+	+	—	—	—	10~15	0~1	+	—	— ⦿	— —	— —	⦿ ⦿	—	+
+	+	⦿	⦿	10	5~6	C	M	+	—	—	—	—	⦿	—	+
+	+	±	±	10	10	30~40	30~40	±	—	⦿	—	—	⦿	—	+
+	+	±	+	20	10	5~6	10~20	±	±	+	—	—	⦿ ⦿	—	—

B : Before, M : Many, A : After, C : Countless

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. marcescens*
83 strains $10^3/\text{ml}$



ークを認めた。一方、GM では 0.2~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にピークを認めた (Fig. 6)。

II. 臨床的検討

1. 対象患者

昭和 50 年 9 月より昭和 51 年 10 月までに神戸大学医学部付属病院泌尿器科へ入院した患者中、合併症をともなった複雑な尿路感染症患者 17 例に使用した。年齢は 26 歳~78 歳で、男 9 例、女 8 例であった。なお 17 例中症例 7 を除く 16 例に留置カテーテルが置かれていた。

2. 投与方法

1 日 80~120 mg を 2 回に分割し筋注投与した。投与日数は 3~6 日で総投与量は 240~720 mg であった。

3. 臨床成績

効果判定基準は従来から当教室で使用している次のような基準に従った。

著効(++)：自覚症状および他覚的所見がともに消失したものの。

有効(+)：自覚症状あるいは他覚的所見のいずれかに改善を認めたものの。

無効(-)：自覚症状および他覚的所見がともに改善を認めなかったものの。

臨床使用成績は Table 3 に示す。

17 例中著効 1 例、有効 14 例、無効 2 例で有効率 88.2 % の結果を得た。

次に 2~3 の症例についてその経過を略述する。

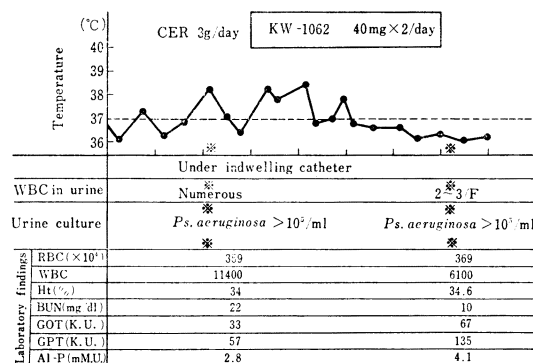
症例 No. 1 は Table 3, Fig. 7 に示すとおり、66 歳、男で咽頭腫瘍にて耳鼻科にて手術施行後 CER 3g/day 投与中尿混濁および発熱を来し当科受診、前立腺肥大

症にて残尿を認めたため留置カテーテルを施行し、本剤 80mg を朝夕に分割 4 日間投与した。発熱は投与 3 日目より下熱し、尿中白血球数も投与前無数であったが投与後 2~3 コ/F と著しく減少した。しかし投与前認められた *Ps. aeruginosa* $>10^6/\text{ml}$ は投与後もなお認めため有効と判定した症例である。

投与前後の BUN、一般検血に異常は認めなかったが、投与前 GOT 33, GOT 57 Karmen U., Al-P 2.8 mMU. が投与後 GOT 67, GPT 135, Al-P 4.1 に上昇し投与後 1 週間にて GOT 28, GPT 40, Al-P 2.0 に下降した。

症例 No. 4 は Table 3, Fig. 8 に示すとおり、50 歳、女で、左サンゴ状結石、右尿管水瘤にてまず後者の手術後 SBPC 6g 投与中 6 日目に 38°C の発熱を来し尿中白血球多数認めため本剤 80mg を朝夕に分割し 4 日間投与した。発熱は 2 日目より下熱傾向を示し 3 日目より

Fig. 7 Case No. 1 H. S. 66♂, Pyelonephritis (BPH and after operation of pharyngeal tumor)



平熱にもどった。また尿中白血球も投与後4~5コ/Fに減少し、投与前の尿中 *Strept. faecalis* $>10^5$ /ml, *E. coli* $>10^5$ /ml も陰性化し著効と認めた症例で、BUN, 一般検血, 肝機能とも投与前後に変化を認めなかった。

症例 No. 10 は Table 3, Fig. 9 に示すとおり, 75歳, 男で, 前立腺肥大症術後 CBPC 投与中に起こした腎盂腎炎で, 本剤 80 mg を朝夕に分割し 6 日間投与したが, 尿中白血球は前後とも多数認め, 尿培養では投与前 *Enterobacter cloacae* $>10^5$ /ml および *S. marcescens* $>10^5$ /ml 認め, 投与後でも *S. marcescens* $>10^5$ /ml 認めた。また発熱も投与前 37.8°C が投与後いくぶん下がったが, 37.0~37.2°C の微熱が続く無効と判定した症例である。BUN, 一般検血, 肝機能等には異常を認めなかった。

4. 副作用

17 例中 12 例について BUN, 一般検血, 肝機能の変動を調べた (Fig. 10, Table 4)。

本剤の副作用と思われる症例は無かったが, 異常値と

Fig. 8 Case No. 4 I.K. 50♀, Pyelonephritis (Left renal calculus and after operation of right ureterocele)

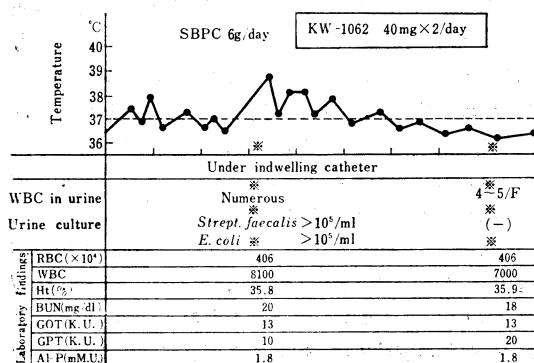


Fig. 9 Case No. 10 M.H. 75♂, Pyelonephritis (after operation of BPH)

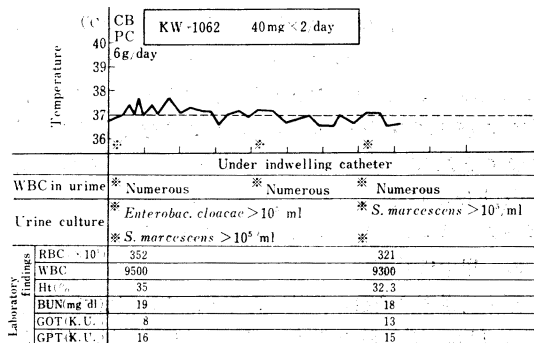
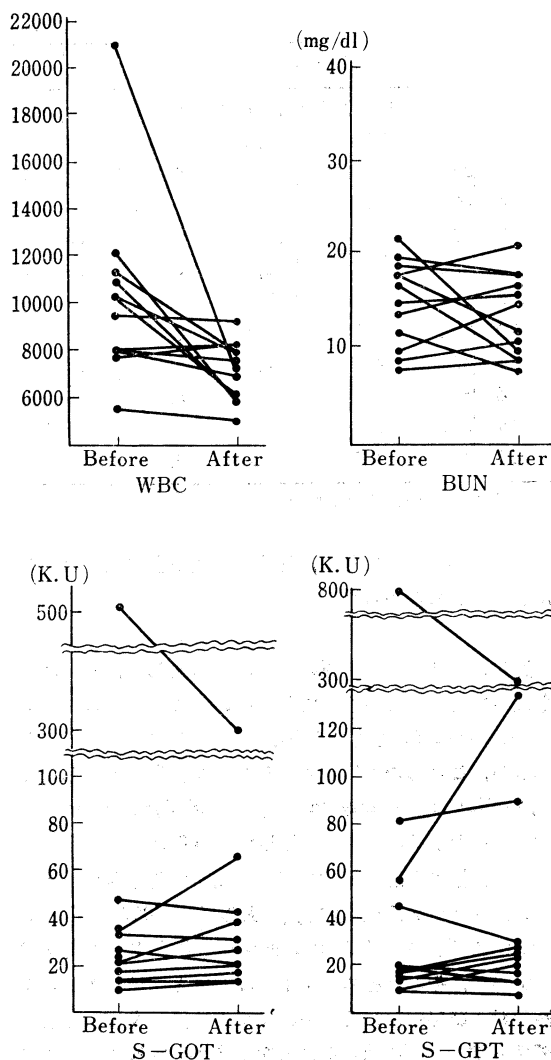


Fig. 10 Laboratory findings



思われる症例が 3 例認められた。

症例 1 投与前すでに GOT 33 Karmen U., GPT 57 Karmen U., Al-P 2.8 mMU., とやや高値を示し, 投与後 GOT 67 Karmen U., GPT 135 Karmen U., Al-P 4.1 mMU に軽度上昇し, 1 週間後に GOT 28, GPT 40, Al-P 2.0 に下降した。

症例 2 本剤投与前より GOT, GPT, Al-P の高値を認め各々投与前が 47, 82, 9.5 で投与後が 41, 90, 8.2 であった。

症例 16 肝炎合併症例で投与前 GOT 508 Karmen U., GPT 803 Karmen U., Al-P 10.4 mMU., ビリルビン 3.24 mg/dl (直接 2.9 mg/dl) が, 本剤 1 日 80 mg 5 日間投与後 GOT 292, GPT 317, Al-P 7.5, ビリルビン 2.50 に下降した。

Table 4 Laboratory findings

Case	RBC		WBC		Ht(%)		Hb(g/dl)		BUN (mg/dl)		GOT (K. U.)		GPT (K. U.)		A.L.P (mM. U.)	
	Before	After	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	359×10 ⁴	369×10 ⁴	11,400	6,100	34	34.6	11.4	11.5	22	10	33	67	57	135	2.8	4.1
2	365	420	21,600	7,300	35.7	40.8	12.2	13.9	17	9	47	41	82	90	9.5	8.2
3	382	403	8,000	8,200	36.7	37.8	12.7	13.1	15	16	16	20	14	24	1.5	2.1
4	406	406	8,100	7,000	35.8	35.9	12.2	12.3	20	18	13	13	10	20	1.8	1.8
5	273	293	11,400	8,000	25.5	26.7	8.6	9.0	18	12	22	26	20	18	2.5	2.5
8	484	469	11,000	6,200	36.9	35.2	11.2	10.9	16	21	20	38	18	25		
9	287	300	7,900	7,600	26.2		8.5		12	8	20	31	18	28		
10	352	321	9,500	9,300	35	32.3	11.7	10.8	19	18	8	13	16	15		
11	422	411	12,200	5,900	36.7	36.0	12.6	12.0	14	17	12	17	10	9		
14	327	364	7,800	8,200	31.9	35.6	10.4	10.8	6	9	32	30	45	30		
15	291	353	5,500	5,000	25.5	29.9	9.4	9.9	10	15	25	20	20	14		
16	478	413	9,500	9,600	36.9	31.8	11.8	10.1	9	11	508	292	803	317	10.4	7.5

B : Before, A : After

また本剤投与にて難聴、耳鳴その他の自覚症状を訴えた症例は認めなかった。

III. 考 案

近年、各種抗菌性物質の開発は目ざましく、それにもなつて従来弱毒菌として取り扱われてきた*Ps. aeruginosa*, *Serratia* などの多剤耐性菌の増加傾向が認められるが、これらの耐性菌に対し有効な抗生物質としては3',4'-Dideoxykanamycin B (以下 DKB)²⁾, Tobramycin³⁾, GM⁴⁾, Amikacin⁵⁾ 等しか認められない。

今回、協和醸酵工業(株)東京研究所で開発された新アミノグリコシッド系抗生物質である KW-1062 は Gentamicin の C_{1a} の 6'-N にメチル基が導入された化学構造を持ち、その抗菌スペクトルは GM と同様、グラム陽性菌および緑膿菌、変形菌、セラチア、肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示す¹⁾。さらに動物による安全性の検討では GM, Tobramycin より毒性、特に第Ⅷ脳神経系および腎に対する影響の弱い事等が知られている¹⁾。すでに第 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でも検討され、抗菌力については五島が、吸収排泄、分布、代謝については斎藤、臨床成績については真下および石神が、副作用については三木、さらに腎毒性については武田、聴器毒性については秋吉らの諸氏により全国諸施設の成績が集計され報告された¹⁾。

私達もこの様な点を考慮し基礎実験を行なうとともに、複雑な尿路感染症に本剤を使用し、その効果を検討した。

1. 血中濃度

斎藤の報告では健康成人の血中濃度ピークは筋注後30

分にあり、40mg 筋注時の平均は、血清を Standard にして測定した 17 例では $3.9 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$ にあり、Buffer を Standard に測定した 19 例では $6.4 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ に認め、その後の平均値はそれぞれ 1 時間 $2.8 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$, 5.1 $\pm$ 0.9 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 $1.6 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$, 3.6 $\pm$ 1.0 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 $0.7 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$, 2.4 $\pm$ 0.9 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間でも $0.3 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ および $1.6 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ 認め、60mg 筋注時の 5~7 例平均値では 30 分 $5.6 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$, 1 時間 $6.3 \pm 4.0 \mu\text{g/ml}$, 2 時間 $3.5 \pm 2.2 \mu\text{g/ml}$, 4 時間 $2.3 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$, 6 時間でも $1.1 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ であり、80mg 筋注時の 12 例平均では 30 分 $10.6 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$, 1 時間 $9.5 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$, 2 時間 $6.6 \pm 1.9 \mu\text{g/ml}$, 4 時間 $4.3 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$, 6 時間 $2.9 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$ 認めている。また GM と本剤との Cross over による 4~7 例の成績では 40 mg 1 回筋注時両者間に差を認めていない。

私達の成績では Cross over は行っていないが、Buffer を standard に測定した 40 mg 筋注時のピークは 30 分後にあり $6.2 \mu\text{g/ml}$ と全国平均とはほぼ一致した成績で、6 時間でも $1.5 \mu\text{g/ml}$ 認めている。また私達が既に報告した他のアミノグリコシッド系の抗生剤と比較すると、GM の筋注時のピーク $6.8 \mu\text{g/ml}$ ⁴⁾ よりやや低目の成績でありまた Tobramycin 80 mg 筋注時のピーク $6.1 \mu\text{g/ml}$ ³⁾ とほぼ同程度、また Amikacin 100 mg 筋注時のピーク $6.5 \mu\text{g/ml}$ ⁵⁾ とほぼ同程度であった。

2. 尿中排泄率

尿中排泄率は斎藤の集計によると、6 時間までの排泄率は 40 mg 筋注時の 27 例では $75.5 \pm 11.3\%$, また 60 mg の 8 例では $76.2 \pm 7.3\%$, 80 mg 筋注時の 6 例では

70.9±9.7% であった。

私達の 40 mg 1 回筋注時の成績も 6 時間までに平均 73.9% と、諸施設の平均と一致した値であった。

3. 抗菌力

尿路感染症分離 *E. coli* 94 株, *Ps. aeruginosa* 21 株 *S. marcescens* 83 株に対する KW-1062 の感受性を 10^8 /ml 1 白金耳接種にて GM と比較検討した。

E. coli については 0.2~>100 μ g/ml に分布しその大部分は 6.25~12.5 μ g/ml に分布し GM に比し 1 管程度劣った成績であった。五島の集計では 1.56 μ g/ml にピークを認め私達の成績より 2 管程すぐれており, GM および本剤, Tobramycin がほぼ同程度で 1.56 μ g/ml に, DKB が 3.12 μ g/ml に, Amikacin が 25 μ g/ml にピークを認めると報告している。

Ps. aeruginosa については 6.25~>100 μ g/ml に分布し 6.25 μ g/ml および >100 μ g/ml に 2 峰性のピークを認め, GM とほぼ同程度であった。

五島の報告では Tobramycin が 0.78 μ g/ml に, DKB が 1.56 μ g/ml に, GM および本剤が 3.12 μ g/ml に, Amikacin が 6.25 μ g/ml にそのピークを認めている。

S. marcescens については 6.2~>100 μ g/ml に分布

し 3.12~6.25 μ g/ml にそのピークを認め, GM のそれとはほぼ同程度であった。

五島の集計では 1.56 μ g/ml にそのピークを認め, われわれの成績よりやや良い成績で, GM, DKB, Tobramycin 等との比較では GM とほぼ同程度, DKB とでは 4 管程本剤の方がぐすれており, Tobramycin とでは 1~2 管本剤の方がすぐれた報告であった。

4. 臨床使用成績

KW-1062 の泌尿器科領域における治療効果はすでに第 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で 17 機関からのデータを一括して石神が報告している。

それによると 237 例に使用し著効 83 例, 有効 92 例で有効率 73.8% であった。そのうち基礎疾患や合併症を伴った症例では 184 例中著効 50 例, 有効 76 例で有効率 68.5%, 著効率 27.2% であった¹⁾。

私達の合併症を伴った複雑な尿路感染症に対する治療効果は 17 例に使用し, 著効 1 例, 有効 14 例, 無効 2 例で有効率 88.2%, 著効率 5.9% で, 有効率では全国集計より良い成績であった。しかし著効率がきわめて悪かったのは 17 例中 16 例に何らかの形で尿路に留置カテーテルが設置されていたためと思われる。

疾患別では大部分の 15 例が腎盂腎炎でそのうち 1 例が著効, 13 例が有効, 1 例が無効で, 2 例が膀胱炎で有効, 無効が各 1 例であった。

次に起炎菌別治療効果をみると Table 5 に示すように *Ps. aeruginosa* 1 例, *E. coli* 2 例, *S. marcescens* 4 例では全例有効で, 混合感染 10 例では著効 1 例, 有効 7 例, 無効 2 例であった。また石神の外科系の集計ではグラム陽性菌のうち *Staph. epidermidis*, グラム陰性菌で

Table 5 Clinical effect of KW-1062 according to organisms

Organisms	Number of cases	++	+	-
<i>Ps. aeruginosa</i>	1		1	
<i>E. coli</i>	2		2	
<i>S. marcescens</i>	4		4	
Mixed inf.	10	1	7	2
Total	17	1	14	2

Table 6 Influence of KW-1062 on organisms

Organisms	Before treat. (No. of organism)	After treat. (No. of organism)		Disappear rate (%)	Super infection (No. of organism after treat.)
		Unchanged	Disappeared		
<i>E. coli</i>	6	0	6	100	
<i>Klebsiella</i>	4	3	1	25	
<i>Ps. aeruginosa</i>	2	1	1	50	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	0	5	100	1
<i>Pro. morgani</i>	3	2	1	33.3	
<i>Pro. rettgeri</i>	1	1	0	0	4
<i>S. marcescens</i>	8	5	3	37.5	
<i>Citrobacter</i>	1	0	1	100	
<i>Str. faecalis</i>	2	0	2	100	
Total	32	12	20	62.5	7

は *E. coli*, *Proteus* 属のうち *mirabilis*, *rettgeri*, *inconstans* および *Klebsiella* 属に高い有効率を示し、なお *Ps. aeruginosa* については 65.2%, *S. marcescens* では 68.8% の高い有効率を報告している。

次に起炎菌の推移については Table 6 に示すように *E. coli* 6株, *Enterobacter* 5株, *Citrobacter* 1株, *Strept. faecalis* 2株がすべて消失しておりその他 *Ps. aeruginosa* 2株では1株が, *S. marcescens* 8株では3株がそれぞれ消失しており32株の消失率は62.5%であった。また交代菌として新たに出現した菌株では *Ps. aeruginosa* が2株, *Enterobacter* 1株, *Proteus rettgeri* 4株の計7株のみであった。

5. 副作用

最後に副作用については17例に使用し特記すべきものは認めなかった。

しかし17例中12例に測定し得た投与前後の一般検血, BUN, 肝機能の測定値で, 3例に GOT, GPT, AI-P の異常値を認めた。すなわち, いずれも投与前に多少異常値を示した症例で投与後, さらに上昇した症例が1例, 投与前後はほぼ同じであった症例が1例, 投与後下降した症例が1例であった。しかし三木の報告では4.1%に肝機能の副作用が報告されており一応注意する必要がある。また三木の集計では566例中56例(9.9%)に副作用が報告されており, 第Ⅷ脳神経では1.1%, 腎で3.4%等の報告がされている。

また武田の家兎の実験では本剤の腎毒性は Paromomycin, GM, DKB 等より弱く, Tobramycin と同程度で Amikacin, Aminodeoxykanamycin (AKM), Kanamycin (KM), Streptomycin 等より強いと報告されている¹⁾。また秋吉のモルモットの実験では本剤の聴器毒性は GM, Tobramycin より弱く AKM, DKB, KM, Amikacin 等と同程度と報告されている¹⁾。

以上の結果従来の抗緑膿菌性アミノグリコシッド系抗生剤と比較して, 腎毒性, 第Ⅷ脳神経系の副作用が少なく重症感染症に対してはさらに投与量を増量しても安心して投与できるという点はわれわれ臨床家にとってきわめて有用性の高い薬剤と考える。

IV. 結 語

1. 血中濃度 健康成人3例に KW-1062 40 mg 筋注投与時の血中濃度のピークは30分後にあり, 平均 6.2 $\mu\text{g/ml}$ で, 6時間後でも 1.5 $\mu\text{g/ml}$ 認めた。

2. 尿中排泄率 血中濃度測定と同症例で 40 mg 筋注後6時間までに平均 73.9% の排泄率を得た。

3. 抗菌力 臨床分離 *E. coli* 94株, *Ps. aeruginosa* 21株, *S. marcescens* 83株に対する本剤の MIC を GM と比較検討した。

E. coli では大部分 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し1管程 GMの方がすぐれていた。

Ps. aeruginosa では 6.25 および >100 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認め両剤はほぼ同程度であった。

S. marcescens でも両剤とも 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。

4. 臨床使用成績 17例の複雑な尿路感染症に使用し, 著効1例, 有効14例, 無効2例で有効率88.2%であった。

5. 副作用 17例に使用し特記すべき副作用を認めなかった。また17例中測定し得た12例の一般検血, BUN 肝機能の成績中, 3例の GOT, GPT, AI-P に投与前より異常値を示し, 投与後さらに上昇した症例, 同じであった症例, 下降した症例が各々1例ずつ認められた。

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) 石神襄次, 三田俊彦, 片岡頌雄, 広岡九兵衛: 尿路感染症に対する DKB の応用. *Chemotherapy* 22: 933~942, 1974
- 3) 三田俊彦, 谷風三郎, 石神襄次: 複雑な尿路感染症に対する Tobramycin の基礎と臨床. *Chemotherapy* 23: 1297~1304, 1975
- 4) 石神襄次, 福田泰久, 正司武夫, 斉藤 博, 速見晴朗, 福原公, 小林 捻: 泌尿器科領域に於ける Gentamicin の応用. *Chemotherapy* 15: 401~407, 1967
- 5) 三田俊彦, 真弓研助, 片岡頌雄, 石神襄次: 難治性尿路感染症に対する Amikacin (BB-K8) の基礎的, 臨床的研究. *Jap. J. Antibiotics* 30: 215~222, 1977

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON KW-1062 FOR COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

TOSHIHIKO MITA, AKIO FUJII, NOBUO KATAOKA,

MASAYUKI SUGIMOTO, JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

(Director : Prof. J. ISHIGAMI)

1. Blood concentration

The peak blood concentration in 3 healthy volunteers was $6.2 \mu\text{g/ml}$ 30 minutes after an intramuscular injection of 40 mg of KW-1062, and the level was still $1.5 \mu\text{g/ml}$ after 6 hours.

2. Urinary excretion

Urinary excretion of KW-1062 over following 6 hour period after administration was 73.9%.

3. Antibacterial activity

The MIC values of KW-1062 against *E. coli* (94 strains), *Ps. aeruginosa* (21 strains) and *S. marcescens* (83 strains) were compared with those of Gentamicin. The MIC of KW-1062 against *E. coli* ranged from 6.25 to $12.5 \mu\text{g/ml}$, and the activity of Gentamicin was twice as high as that of KW-1062. The peaks of the MIC of KW-1062 against *Ps. aeruginosa* were $6.25 \mu\text{g/ml}$ and $>100 \mu\text{g/ml}$, and those of Gentamicin were similar to them. The peak of the MIC of KW-1062 against *S. marcescens* was $6.25 \mu\text{g/ml}$, and that of Gentamicin was similar.

4. Clinical trials

Of 17 cases of complicated urinary tract infections treated with KW-1062, 1 case was observed excellent in response, 14 cases good, and 2 cases poor. The effective rate was 88.2%.

5. Side effects

No serious side effects were observed. No noteworthy side effects were observed in 17 cases treated with KW-1062. Of 17 cases, 12 cases could be examined as to general hematology, BUN and hepatic functions. GOT, GPT and ALP values had been abnormal already before administration in 3 cases of them. After administration, these values further increased, remained as they had been, and decreased in one case, respectively.