

複雑性尿路感染症に対する KW-1062 の使用経験

稗田 定・熊沢浄一・百瀬俊郎

九州大学医学部泌尿器科

(主任：百瀬俊郎教授)

KW-1062 はわが国で開発されたアミノ配糖体抗生物質で Fig. 1 のような構造を有し、ゲンタマイシンと極めて類似している。基礎的研究により吸収排泄は GM とほぼ同様であるが、アミノ配糖体に特有な Nephrotoxicity および Ototoxicity は GM より低いといわれている¹⁾。今回われわれも本剤臨床治験の機会を得、特に複雑性尿路感染症に対する臨床効果と副作用について検討してみたのでその成績を報告する。

I. 投与対象および投与方法

昭和 50 年 9 月から昭和 51 年 7 月までの九州大学泌尿器科入院の尿路感染症患者で特に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症を対象とした。性別は男 14 例、女 6 例で、年齢は 18 歳から 74 歳までである。投与方法は 40 mg ないし 80 mg 筋注朝夕 2 回で、原則として 5 日間連続であるが、3 例に 7～8 日間投与した。

II. 臨床効果判定基準

臨床効果判定は自覚症状、尿所見、尿中細菌の 3 項目を査定すべきと考えたが、対象が慢性膀胱炎で自覚症状に乏しいものが多いため効果判定より除外した。すなわち尿所見と尿中細菌の 2 項目を査定し、菌消失尿所見正常化したものを著効、菌数減少尿所見改善を有効、菌数不変尿所見不変を無効とした。なお尿中白血球は 30 個以上を卍、10～29 個を卍、5～9 個を十、4 以下を一と記載している。

III. 成績

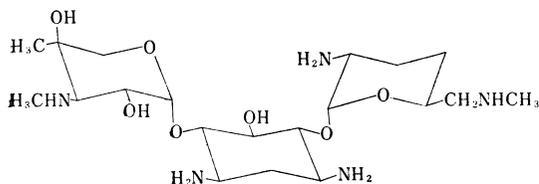
投与 20 例の詳細は Table 1 に呈示するとおりであり、結果は Table 2 のように著効 3 例、有効 5 例、無効 12 例で、有効率 40% であった。

Fig. 1 Chemical structure of KW-1062

o-2-amino-6-(methylamino)-2,3,4,6-teradeoxy- α -D-erythro-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-*o*-[3-deoxy-4-C-methyl-3-(methylamino)- β -L-arabinopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]-2-deoxy-D-streptamine

Molecular formula C₂₀H₄₁N₅O₇

Molecular weight 463.58



細菌学的効果を検討すると Table 3 のとおりで、尿中分離菌 27 株中消失 8 株 (29.6%)、存続 15 株 (55.5%)、交代 4 株 (14.8%) である。弱毒菌とみなされるものが 22 株で全体の 81.5% にあたり、そのうち *Ps. aeruginosa* と *Serratia* を合わせると 13 株で 48.1% と高い位置を占めている。これら弱毒性耐性菌の増加は抗生剤開発に付随する副現象と考えられる。

当教室でも 1975 年入院患者の尿中分離菌は *Ps. aeruginosa*, *Proteus* sp., *Klebsiella* などが主体であったが²⁾、最近 *Serratia* の増加が著しく、今回の結果もそれを裏づけるものである。菌交代は *Ps. aeruginosa* が *Citrobacter* に、*Serratia* が *Retzgerella* に、*Klebsiella* が *Enterobacter* に、*Retzgerella* が *Serratia* にと 4 株に認められた。3 濃度ディスク法による GM の感受性を検討すると *Ps. aeruginosa* は 3/5 (不明 2) の 60% に感受性を認めた。KW-1062 もほぼ同様の感受性が期待されるが、*Ps. aeruginosa* に対しての治療効果は結果的に消失 0、存続 6、交代 1 であった。また *Serratia* の GM 感受性率は 1/4 (不明 2) の 25% であり、KW-1062 投与

Table 2 Clinical results of KW-1062

Result	Excellent	Good	Poor	Total
Complicated UTI Cases	3	5	12	20

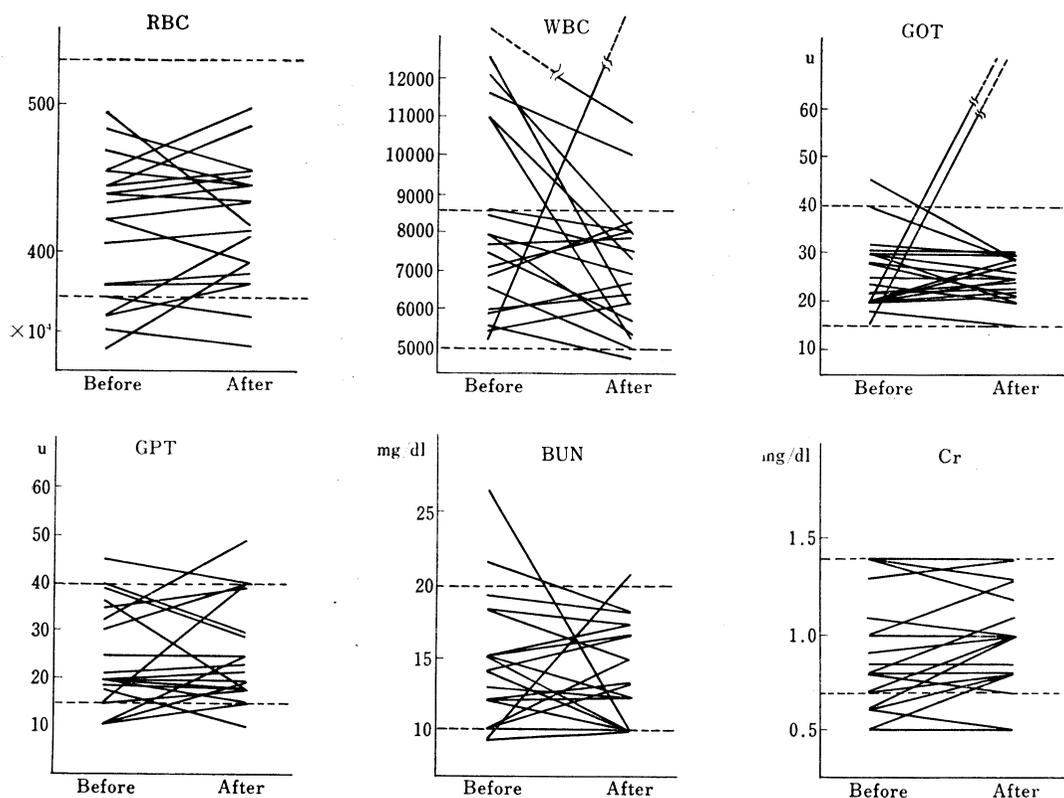
Table 3 Clinical results of KW-1062 classified by organisms

Organism	Disappeared	Persisted	Colonized	Total
<i>Ps. aeruginosa</i>		6	1	7
<i>Serratia</i>		5	1	6
<i>Klebsiella</i>	1	1	1	3
<i>Retzgerella</i>	1	1	1	3
<i>E. coli</i>	2			2
<i>Citrobacter</i>	1			1
<i>Enterobacter</i>		1		1
<i>Acinetobacter</i>		1		1
<i>Enterobacteriaceae</i>	1			1
G(-) bacillus	1			1
Unknown bacillus	1			1
Total	8	15	4	27

Table 1 Clinical use of KW-1062 in complicated UTI(20 cases)

Case	Sex	Age	Diagnosis	Basic disease	Ca- theter	KW-1062 treatment duration		Isolated organism				Findings of urine		Clinical effect	Side effect	
						mg/day	Day	Before	/ml Sensi- tivity (GM)	After	/ml Sensi- tivity (GM)	Be- Af- fore ter				
1	M	74	Chronic cystitis	Post op. of renal pelvic tumor	—	80 i. m.	5	<i>E. coli</i>	10 ⁶	+	—	—	+	—	Excellent	—
2	M	70	Chronic cystitis	Bladder tumor	—	80 i. m.	7	<i>Enterobacteriaceae</i>	10 ⁴	—	—	—	+	—	Excellent	—
3	M	55	Chronic cystitis	Post op. (TUR) of bladder tumor	—	80 i. m.	5	Unknown bacillus	10 ⁴	—	—	—	+	—	Excellent	—
4	F	18	Chronic cystitis	Post op. of hydronephrosis	—	160 i. m.	5	<i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁶	+	<i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁴	+	+	Good	—
5	M	50	Chronic cystitis	Post op. of ureteral tumor	—	160 i. m.	7	<i>Citrobacter Serratia</i>	10 ⁵	+	<i>Serratia</i>	10 ³	—	+	Good	—
6	M	45	Chronic cystitis	Post op. of ureteral tumor	—	160 i. m.	5	<i>Serratia</i>	10 ⁵	—	<i>Serratia</i>	10 ³	—	+	Good	—
7	F	43	Chronic cystitis	Neurogenic bladder Bladder stone	+	160 i. m.	5	<i>Rettingella Ps. aeruginosa</i>	10 ⁵	—	<i>Serratia Ps. aeruginosa</i>	10 ³	—	+	Good	—
8	M	47	Chronic cystitis	Urethral stricture	—	160 i. m.	5	<i>Klebsiella</i>	10 ³	+	<i>Klebsiella</i>	10 ²	+	+	Good	—
9	M	62	Chronic UTI	Post op. (ileal conduit) of bladder tumor	—	160 i. m.	5	<i>E. coli Enterobacter</i>	10 ⁵	+	<i>Enterobacter</i>	10 ⁵	+	+	Poor	—
10	M	62	Chronic cystitis	Urethral stricture	+	160 i. m.	8	<i>Klebsiella</i>	10 ⁶	—	<i>Enterobacter</i>	10 ⁶	+	+	Poor	GPT ↑
11	M	20	Chronic cystitis	Urethral fistula	—	160 i. m.	5	<i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁶	+	<i>Citrobacter</i>	10 ⁵	+	+	Poor	—
12	M	27	Chronic cystitis	Hydronephrosis	—	160 i. m.	5	<i>Serratia</i>	10 ⁵	+	<i>Rettingella</i>	10 ⁶	—	+	Poor	—
13	F	29	Chronic cystitis	Post op. of VUR	—	80 i. m. 160 i. m.	2 3	G(—) bacillus	10 ⁶	+	<i>Serratia</i>	10 ⁵	—	+	Poor	—
14	M	65	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	+	160 i. m.	5	<i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁵	—	<i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁶	—	+	Poor	—
15	F	65	Chronic cystitis	Neurogenic bladder	+	160 i. m.	5	<i>Serratia</i>	10 ⁷	—	<i>Serratia Ps. aeruginosa</i>	10 ⁵	—	+	Poor	GOT ↑
16	M	48	Chronic cystitis	Cancer of penis	+	160 i. m.	5	<i>Serratia Ps. aeruginosa Rettingella</i>	10 ⁵	—	<i>Serratia Ps. aeruginosa</i>	10 ⁷	—	+	Poor	—
17	M	33	Chronic cystitis	Urethral stricture (cystostomy)	+	160 i. m.	5	<i>Rettingella Serratia</i>	10 ⁵	+	<i>Serratia Rettingella</i>	10 ⁵	+	+	Poor	—
18	F	65	Chronic cystitis	Urethral tumor	+	160 i. m.	5	<i>Ps. aeruginosa Klebsiella</i>	10 ⁶	—	<i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁶	—	+	Poor	—
19	F	26	Chronic cystitis	Renal stone	—	160 i. m.	5	<i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁶	+	<i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁵	+	+	Poor	—
20	M	69	Chronic cystitis	Prostatic cancer	—	160 i. m.	5	<i>Acinetobacter</i>	10 ⁶	—	<i>Acinetobacter</i>	10 ⁵	—	+	Poor	—

Fig. 2 Laboratory findings



による結果は消失0, 存続5, 交代1であった。これは複雑性尿路感染症のいわゆる宿主側因子の問題が関与していると考えられる。複雑性尿路感染症は難治性で抗生剤のみでは治癒したいものが多いのが現状である。

IV. 副作用

投与症例中注射部痛, アレルギー症状, 消化器症状を認めた例はない。投与前後の臨床検査所見は Fig. 2 に示すとおりで, WBC, GOT および BUN 上昇をきたした1例は, 投与後検査が手術直後になったため, 本剤投与によるものではないと考えられる。結局, 20例中本剤投与により異常を認めたものは, GPT 上昇1例と GOT 上昇1例の2例であるが, 2例とも投与中止後すみやかに正常化した。また腎障害や第8脳神経障害の徴候は認められなかった。聴力検査は1例施行したが, 老人性難聴との結果であった (Case 14)。

V. 考察

アミノ配糖体抗生物質はすぐれた抗生剤の1つであり, なかでも GM をわれわれは切札的に使用する場合が多い。しかし泌尿器科領域では腎機能障害者が少なくないため, Nephrotoxicity, Ototoxicity の発現率が高くなり使用量に十分注意する必要がある。今回臨床治験を

行なった KW-1062 も GM と抗菌力が類似するため複雑性尿路感染症に使用してみた。結果は 20 例中著効 3 例, 有効 5 例, 無効 12 例で, 有効率 40% であったが, 対象内容を考えるとさほど低い率とは考えられない。

GM は開発当初 *Ps. aeruginosa*, *Proteus sp.*, *Klebsiella* などの弱毒性耐性菌に有効であったが³⁾, 近年感受性が低下し耐性菌が増加しつつある⁴⁾。当教室でも *Ps. aeruginosa* の GM 感受性率は, Disc 法で 21 以上のものは 1970 年 100%, 1973 年 60%, 1975 年 31% と低下の一途をたどっている²⁾。かかる現状下では KW-1062 の複雑性尿路感染有効率 40% は一応満足すべきものとする。特に無効 12 例中 6 例には Catheter が留置されており, これらは基礎疾患を除外して Catheter を抜去した折に本剤を投与すれば臨床効果は十分期待できるものと思われる。

また Nephrotoxicity, Ototoxicity が GM より低いため, 有効量と中毒量の幅が広くなり, 比較的安んじ使用できるとされており, われわれも 160 mg/day と比較的大量に使用してみたが問題となる副作用は認めない。

以上を総括すると KW-1062 は GM とほぼ同等の臨床

効果を有する安全性の比較的高い抗菌剤と考えられる。

VI. ま と め

1. 九州大学泌尿器科入院患者で複雑性尿路感染症20例に KW-1062 を投与した。
2. 投与法は 40 mg ないし 80 mg 筋注朝夕 2 回で、原則として 5 日間連続であるが、3 例に 7～8 日間投与した。
3. 結果は著効 3 例、有効 5 例、無効 12 例で、有効率 40% であった。
4. 細菌学的には 27 株中消失 8 株 (29.6%)、存続 15 株 (55.5%)、交代 4 株 (14.8%) で、弱毒性耐性菌は 22 株 (81.5%) で、なかでも *Ps. aeruginosa* と *Serratia* は 13 株 (48.1%) と高い位置を占めた。
5. 副作用は GPT 上昇 1 例、GOT 上昇 1 例の 2 例であった。

文 献

- 1) 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，東京，1976
- 2) 熊沢浄一，中牟田誠一：病院内感染の対策と管理 特集—泌尿器科—。臨床と研究 53：2272～2276，1976
- 3) BULGER, R. J.; S. SIDELL & W. M. M. KIRBY: Laboratory and clinical studies of gentamicin. A new broad-spectrum antibiotic. Ann. Int. Med. 59: 593～604, 1963
- 4) 小林章男，岩間汪美，久保勢津子，島田 馨，稲松孝思，紺野昌俊，生方公子，富岡 一，小林芳夫，内田博，斎藤 篤，上田 泰，清水喜八郎，奥住捷子：ゲンタマイシン耐性菌の研究(第2報)。Chemotherapy 24: 1506～1510, 1976

CLINICAL STUDIES ON KW-1062 IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

SADAMU HIEDA, JYOICHI KUMAZAWA and SHUNRO MOMOSE
 Department of Urology, Kyushu University, School of Medicine
 (Director: Prof. S. MOMOSE)

- 1) KW-1062 was administered to 20 cases (in-patients) with complicated urinary tract infections diagnosed by department of urology of Kyushu University.
- 2) KW-1062 was administered intramuscularly at a dose of 40 mg or 80 mg per day for 5 days to the patients with complicated urinary tract infections.
- 3) The results obtained were excellent in 3 cases, good in 5 cases and poor in 12 cases, the effective ratio being 40%.
- 4) As to the bacteriological result, 8 (29.6%) out of 27 strains disappeared, 15 (55.5%) strains persisted and 4 (14.8%) strains were colonized. Resistant strains counted 22 (81.5%) among which *Ps. aeruginosa* and *Serratia* were 13 strains (48.1%).
- 5) No side effects were observed except the elevation of GPT in 1 case and that of GOT in another case.