

## 複雑性尿路感染症に対する KW-1062 の使用経験

上田昭一・山本敏広・深水大民

熊本大学医学部泌尿器科学教室

(主任：池上奎一教授)

KW-1062 は Gentamicin  $C_{18}$  の 6'-N にメチル基が導入された化学構造をもつ新しいアミノグリコシッド系抗生物質 XK-62-2 の硫酸塩である。本剤の抗菌スペクトルは広く、Gentamicin 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もつ<sup>1-3)</sup>。

われわれは複雑性尿路感染症 20 例に、KW-1062 を使用したので、その成績について報告する。

## I. 対象および投与方法

対象は当科へ入院中の術後あるいは何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者 20 例で、年齢は 26~76 歳、性別は男 11 例、女 9 例である。

投与量は 1 日 120 mg で、投与日数は 3~11 日、投与総量は 360~1,320 mg である。投与方法は 1 回 60 mg

づつ 1 日 2 回(朝、夕)筋注した (Table 1)。

## II. 成績

投与前の尿中細菌は *Staphylococcus epidermidis* 4 例、*E. coli*、*Klebsiella pneumoniae* および *Serratia marcescens* 各 3 例、*Citrobacter freundii* および *Ps. aeruginosa* 各 2 例、*Proteus mirabilis*、*Serratia liquefaciens* および *Candida albicans* 各 1 例であり、*Klebsiella* および *Citrobacter* の各 1 例以外はすべて  $10^5$ /ml 以上の菌数を示した。

投与後の尿培養成績では、*Staphylococcus*、*E. coli*、*Proteus* はすべて消失をみたが、*Staphylococcus* の 2 例および *E. coli* の 1 例では菌交代が起こり、他菌が  $10^5$ /ml 以上の菌数を示した。投与後無菌となった 5 例中 2 例は尿所見も正常化し、2 例では尿所見の改善を認

Table 1 Patients studied and dosage

Case No.	Age	Sex	Underlying disease	Indwelling catheter	Total dose (mg)	Dose of combined CBPC (g)
1	58	M	Prostatic hypertrophy (prostatectomy)	—	480	
2	67	M	Prostatic hypertrophy (prostatectomy)	+	1,080	10
3	70	M	Prostatic hypertrophy (prostatectomy)	—	360	10
4	57	F	Bladder tumor (total cystectomy, ileal conduit)	+	840	20
5	31	F	Rt-ureteral calculi L-renal calculi	—	360	
6	26	F	Rt-renal calculi (pyelolithotomy)	—	960	10
7	71	M	Prostatic cancer	+	480	6
8	45	F	Rt-renal calculi	—	480	
9	40	F	L-uretero-vaginal fistula (vesico-ureteral replantation)	+	720	
10	69	M	Bladder tumor (total cystectomy, ileal conduit)	—	480	10
11	41	F	Neurogenic bladder	—	360	
12	47	F	L-renal calculi (pyelolithotomy)	—	600	
13	47	M	L-renal calculi (nephrolithotomy)	+	840	
14	71	M	Prostatic cancer	—	720	
15	61	F	Uterine cancer (cutaneous ureterostomy)	+	360	
16	69	M	Bladder tumor	—	360	
17	39	M	Rt-renal calculi L-ureteral calculi	—	960	15
18	76	F	Bladder tumor (cutaneous ureterostomy)	+	840	
19	50	M	Both renal calculi (L-pyelolithotomy)	+	1,320	15
20	66	M	Prostatic hypertrophy (prostatectomy)	—	720	4

Table 2 Clinical effect of KW-1062

Case No.	Causative organism (col./ml)		Urinary finding	Clinical symptom	Overall response	Side effect
	Before administration (/ml)	After administration (/ml)				
1	<i>Staph. epidermidis</i> > 10 <sup>5</sup>	—	Improved	Improved	Satisfactory	
2	<i>Staph. epidermidis</i> > 10 <sup>5</sup>	—	Unchanged	Unchanged	Good	Anemia
3	<i>Staph. epidermidis</i> > 10 <sup>5</sup>	<i>Serratia marcescens</i> > 10 <sup>5</sup>	Unchanged	Unchanged	Poor	
4	<i>Staph. epidermidis</i> > 10 <sup>5</sup>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> > 10 <sup>5</sup>	Unchanged	Unchanged	Poor	
5	<i>E. coli</i> > 10 <sup>5</sup>	—	Improved	Improved	Satisfactory	
6	<i>E. coli</i> > 10 <sup>5</sup>	—	Improved	Improved	Satisfactory	
7	<i>E. coli</i> > 10 <sup>5</sup>	<i>Citrobacter freundii</i> > 10 <sup>5</sup>	Unchanged	Unchanged	Poor	
8	<i>Pro. mirabilis</i> > 10 <sup>5</sup>	—	Improved	Improved	Satisfactory	
9	<i>Klebsiella pneumoniae</i> > 10 <sup>5</sup>	—	Improved	Improved	Satisfactory	
10	<i>Klebsiella pneumoniae</i> > 10 <sup>5</sup>	<i>E. coli</i> > 10 <sup>5</sup>	Unchanged	Improved	Poor	Elevation of S-GOT and S-GPT
11	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 228 × 10 <sup>3</sup>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 232 × 10 <sup>3</sup>	Unchanged	Improved	Poor	Leucopenia
12	<i>Serratia liquefaciens</i> > 10 <sup>5</sup>	—	Unchanged	Unchanged	Good	
13	<i>Serratia marcescens</i> > 10 <sup>5</sup>	—	Unchanged	Unchanged	Good	
14	<i>Serratia marcescens</i> > 10 <sup>5</sup>	<i>Ps. aeruginosa</i> > 10 <sup>5</sup>	Improved	Improved	Good	
15	<i>Serratia marcescens</i> > 10 <sup>5</sup>	<i>Serratia marcescens</i> > 10 <sup>5</sup>	Unchanged	Unchanged	Poor	
16	<i>Citrobacter freundii</i> > 10 <sup>5</sup>	<i>Citrobacter freundii</i> > 10 <sup>5</sup>	Unchanged	Improved	Poor	
17	<i>Citrobacter freundii</i> 55 × 10 <sup>3</sup>	<i>Citrobacter freundii</i> > 10 <sup>5</sup>	Unchanged	Unchanged	Poor	Anemia Hearing disturbance
18	<i>Ps. aeruginosa</i> > 10 <sup>5</sup>	<i>Ps. aeruginosa</i> > 10 <sup>5</sup>	Unchanged	Unchanged	Poor	
19	<i>Ps. aeruginosa</i> > 10 <sup>5</sup>	<i>Ps. aeruginosa</i> > 10 <sup>5</sup>	Unchanged	Unchanged	Poor	
20	<i>Candida albicans</i> > 10 <sup>5</sup>	<i>Serratia marcescens</i> > 10 <sup>5</sup>	Unchanged	Improved	Poor	

Table 3 Clinical influence of indwelling catheter and combined CBPC ( ): %

	No. of patients	Causative organism after administration			Improved cases of urinary finding	Improved cases of clinical symptom
		Disappeared	Changed	Unchanged		
Total cases	20	8 (40.0)	6 (30.0)	6 (30.0)	6 (30.0)	10 (50.0)
Indwelling catheter	8	3 (37.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
Combined CBPC	9	2 (22.2)	5 (55.5)	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (33.3)

Table 4 Laboratory findings

Case No.	RBC(10 <sup>4</sup> )		WBC		Ht(%)		Hb(g/dl)		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)		S-GOT		S-GPT		T-Protein	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	465	457	6,100	8,000	41.9	40.4	14.4	14.3	20	17	0.8	0.95	26	25	21	28	7.4	7.6
2	403	346	5,500	6,900	35.9	30.9	12.8	10.7	28	23	0.9	0.9	32	25	27	12	7.9	7.2
3	486	448	5,700	11,600	44.1	39.9	15.5	13.8	11	14	0.95	0.95	30	24	29	34	6.8	6.7
4	327	347	3,600	3,500	23.8	27.9	7.7	7.9	18	15	0.85	0.75	22	31	18	14	6.0	6.4
6	415	410	5,300	6,000	33.7	34.0	11.7	12.0	8	10	0.65	0.5	13	18	10	15	7.3	7.4
7	280	270	7,200	8,000	25.2	26.5	9.1	8.9	31	37	1.15	1.55	41	47	19	22	6.2	6.7
8	371	395	11,400	9,300	31.5	32.9	10.7	11.4	16	25	1.25	1.0	31	36	23	28	6.0	7.2
9	409	430	5,700	6,000	35.0	35.0	12.7	12.6	10	10	0.65	0.85	19	25	15	24	7.3	7.0
10	388	342	4,300	5,100	34.0	29.8	11.8	10.2	13	18	0.8	0.7	35	46	19	31	7.6	6.6
11	319	313	5,800	3,700	29.5	28.7	10.3	10.3	15	6	1.1	1.1	19	23	12	21	6.3	6.4
12	412	405	9,800	6,600	34.8	34.6	12.3	12.2	13	15	0.5	0.65	20	20	21	24	6.7	7.0
13	406	400	6,900	6,000	35.0	34.1	12.1	12.0	13	15	0.5	0.65	44	23	52	28	7.5	7.7
14	292	327	7,600	10,700	25.0	28.7	8.9	10.2	12	11	1.0	0.85	30	28	28	27		
15	324	324	4,200	4,900	29.2	29.2	10.1	11.0	9	11	0.5	0.75	56	62	35	35	7.8	7.9
16	430	387	6,400	6,900	40.6	36.4	14.2	13.0	11	13	0.8	0.8	26	26	18	24	7.2	7.6
17	430	346	9,100	6,800	37.0	29.0	12.7	10.0	19	14	1.1	1.0	22	22	33	22	7.7	6.9
18	355	317	6,600	6,400	33.3	29.6	11.2	10.0	21	25	1.65	1.75	29	32	27	26	7.2	8.9
19	495	441	8,400	12,800	38.6	36.9	13.3	12.4	18	16	1.6	1.3	23	28	18	16	7.2	7.5
20	374	439	17,900	14,600	35.6	39.5	12.5	14.0	14	15	1.1	1.1	58	54	67	57	6.3	7.2

B : before treatment, A : after treatment

め、いずれも臨床症状の改善をみたが、1例では尿所見、臨床症状には改善がみられなかった。菌交代をみた3例はいずれも尿所見、臨床症状とも改善をみなかった。

*Klebsiella* は3例中2例が消失、うち1例では投与後無菌となり、尿所見も改善をみたが、他の1例は菌交代が起り、尿所見は不変、残りの1例では培養成績、尿所見とも不変であった。しかし3例とも下熱等臨床症状の改善がみられた。*Serratia liquefaciens* では無菌となったが尿所見、臨床症状は不変、*Serratia marcescens* の3例中1例では無菌となったが、尿所見、臨床症状とも不変、1例では菌交代をみたが、尿所見、臨床症状は改善、他の1例では無効であった。

*Citrobacter*, *Ps. aeruginosa* では前者の1例に臨床

症状の改善をみたほかすべて無効、*Candida albicans* では菌交代が起り、尿所見は不変、臨床症状は改善した。

以上総括すると、尿の培養成績では20例中14例に菌の消失をみたが、うち6例に菌交代がみられ、投与後無菌となったものは8例に止まった。菌株では *Staphylococcus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia* にもかなり効果があるが、*Citrobacter* や *Ps. aeruginosa* には効果がみられなかった。また菌交代によって出現した菌は *Serratia marcescens* 2例、*Klebsiella*, *Citrobacter*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa* 各1例であった。培養成績と尿所見、臨床症状とは必ずしも平行しなかったが、尿所見は2例で正常化、4例で改善、臨床症状は10例で改

善がみられ、培養成績、尿所見、臨床症状のすべてに全く無効であったのは4例にすぎなかった (Table 2)。この中で留置カテーテル下にある症例での成績は不良で、8例中無菌となったのは3例にすぎず、尿所見や臨床症状の改善例は1例にすぎなかった。また CBPC 併用例では菌交代の傾向が強く、菌交代現象がみられた6例中5例は CBPC 併用例であった (Table 3)。

総合臨床効果としては、菌消失、尿所見・臨床症状の改善がみられたものを「著効」、菌消失もしくは尿所見・臨床症状の改善がみられたものを「有効」、それ以外を「無効」として判定すると、著効5例、有効4例、無効11例となり (Table 2)、有効率は45%となった。

副作用は症例11に白血球減少、症例17に軽度の難聴、貧血、症例2に軽度の貧血、症例10に軽度のS-GOT、S-GPTの上昇がみられたが、原疾患、投与総量、起炎菌などとの関係はとくに認められなかった (Table 1, 2, 4)。

### III. 考 察

尿路感染症における病原菌はほとんどがグラム陰性桿菌によるもので、特に複雑性尿路感染症ではこの傾向が強く、最近では従来弱毒菌として取り扱われていた *Ps. aeruginosa*, *Serratia* など耐性菌の増加が問題となっている。われわれの20症例でも *Serratia* の4例、*Ps. aeruginosa* の2例が目される。とくにこの中でカテーテル留置中例が4例もあり、このような弱毒菌感染症はとくに宿主側の不良条件に伴うことが多く、また感染予防として薬剤の投与を受けているため、各種薬剤感受性は耐性を示すものが多い。

これらの耐性菌に対してすぐれた抗菌力を示す薬剤として、新しいアミノ配糖体ないしポリペプチド系抗生物質が続々と開発されているが、いずれも多少とも腎障害あるいは第8神経障害などの副作用が存在し、副作用の少ない薬剤の開発が望まれている。その中で KW-1062 は腎毒性、第8神経系に対する影響が弱いと報告されている<sup>2)</sup>。われわれの複雑性尿路感染症20例の経験では、本剤の投与により14例 (70.0%) において当初の菌は一応消失しており、この成績は複雑性尿路感染症であることを考慮すれば、かなりすぐれた抗菌力を示したものとえよう。しかしそのうち6例に菌交代を認め、尿所見や臨床症状に対する効果は必ずしも良好とはいえなかった。これは複雑性尿路感染症では基礎疾患や併施処置等の影響が大であるためで、このことは留置カテーテル群における著しい不良成績でもうかがえる。

KW-1062 は *Ps. aeruginosa*, *Serratia* にも有効とされているが、たしかに *Serratia* や *Klebsiella* には一応の効果はみられた。しかし *Ps. aeruginosa* や *Cit-*

*robacter* には効果はみられなかった。ただ例数も少なく、*Ps. aeruginosa* の2例はいずれも留置カテーテル下にあり、また投与量の問題も今後検討の余地があろう。

菌交代現象は6例にみられ、このうち5例はCBPCを併用しており、宿主側の条件とともに併用薬剤の影響も無視できないと思われる。菌交代による出現菌も *Serratia* の2例をはじめ、*Ps. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Citrobacter* などがみられた。

副作用としては1例に白血球減少がみられたが、この症例は他の抗生剤の内服でも白血球減少をみている。また2例に貧血をみたが、いずれもCBPCを併用しており、これによる可能性もある。さらに1例にS-GOT、S-GPTの軽度上昇をみたが、この症例は輸血を受けており、またCBPCを併用しているため、これらの影響も考えられる。要するにこれらの副作用は必ずしも本剤によるとは確定できず、しかもいずれも軽微であり、本剤の副作用は軽度であるといえる。KW-1062は腎毒性が少ないとされており、われわれの症例でも腎機能増悪例は1例もなかった。

### IV. 結 語

複雑性尿路感染症20例にKW-1062を1日120mgづつ、3~11日間投与し、以下の成績を得た。

- 1) 20症例中14例 (70.0%) に投与前の菌の消失をみたが、うち6例に菌交代が起こった。*Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* では全例、*Klebsiella*, *Serratia* では一部が消失したが、*Citrobacter*, *Ps. aeruginosa* では消失をみなかった。
- 2) 尿所見は20例中6例に、臨床症状は10例に改善をみたに止まり、培養成績、尿所見、臨床症状のすべてに改善をみたのは5例であった。
- 3) 留置カテーテル施行中の8例では、5例に菌消失をみたが、うち2例で菌交代がみられ、尿所見、臨床症状の改善例はなかった。
- 4) 菌交代をみた6例中5例はCBPC併用例であった。
- 5) 副作用は貧血2例、白血球減少、難聴、S-GOT、S-GPT上昇各1例をみとめたが、いずれも軽度で、本剤によるものと断定しがたく、腎機能には何ら障害を認めなかった。

### 文 献

- 1) KW-1062 研究会講演記録集, 1976
- 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, 東京, 1976
- 3) OKACHI, R; I. KAWAMOTO, S. TAKASAWA, M. YAMAMOTO, S. SATO, T. SATO & T. NARA: A new antibiotic XK-62-2 (Sagamicin). I. Isolation, physicochemical and antibacterial properties. J. Antibiotics 27: 793~800, 1974

## CLINICAL EFFECTS OF KW-1062 ON COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

SHOICHI UEDA, TOSHIHIRO YAMAMOTO and HIROTAMI FUKAMI

Department of Urology, Kumamoto University Medical School, Kumamoto

(Director : Prof. K. IKEGAMI)

Twenty patients with complicated urinary tract infection were treated by KW-1062 with a daily dose of 120 mg for 3 to 11 days and the following results were obtained.

- 1) Bacteria cultured before the treatment disappeared after KW-1062 treatment in 14 out of 20 cases, but new bacteria appeared during the treatment in 6 cases of them.
- 2) Urinary findings were improved in 6 and clinical symptoms were improved in 10 out of 20 cases.
- 3) In cases with indwelling catheter, bacteria disappeared in 5 out of 8 cases, but new bacteria appeared during the treatment in 2 cases of them and no improvement was observed in urinary findings and clinical symptoms in any cases.
- 4) Some moderate side effects such as anemia, leucopenia, hearing disturbance and increase of S-GOT and S-GPT were observed, but could not be decided to be caused by KW-1062.