

尿路感染症における新アミノ配糖体系抗生物質 KW-1062 の基礎的臨床的検討

大井 好 忠・角 田 和 之・川 島 尚 志

後 藤 俊 弘・岡 元 健 一 郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：岡元健一郎教授)

緑膿菌は弱毒菌と考えられてきたが、その感染症は宿主の抵抗性が全身的にも、局所的にも減弱した状態下に発症することが多く難治性感染症と考えられている。尿路感染症から分離される緑膿菌は多く尿路変向術施行例、長期留置カテーテル例、泌尿器科手術例にみられる。基礎疾患が介在しない症例から緑膿菌が証明されることは皆無といってよい。

したがって緑膿菌を尿路から恒久的に除菌することはむずかしく、この意味からは緑膿菌による尿路感染症は難治性といえる。一方 GM, CBPC 開発以前においては、緑膿菌感染症に使用できる薬剤は CL, MX-B 2 剤のみであったが、効果と副作用の点から現在使用されている抗緑膿菌性抗生物質ほど期待して使用することができず、治療薬の面からも難治性感染症という呼称をほいままにしていた。しかし GM 以後アミノ配糖体系の抗生物質の開発は目ざましいものがあり、DKB, TOB, AMK などとつづき、一方 CBPC 以後 SBPC が開発され、その後もペニシリン系、セファロスポリン系薬剤で緑膿菌に有効な薬剤が供給されようとしている。また中沢らにより緑膿菌にたいして SBPC と GM が相乗作用があることが証明され¹⁻³⁾、他のペニシリン系薬とアミノ配糖体系抗生物質の緑膿菌にたいする相乗作用も検討されている⁴⁾。緑膿菌にたいして有効な経口剤も開発され、緑膿菌感染症にたいする治療と管理は極めて容易になってきた^{5,6)}。

このような抗緑膿菌性抗生物質の開発の気運の下に KW-1062 は Gentamicin C_{1a} の 6'-N にメチル基を導入した新しいアミノ配糖体系抗生物質として 1971 年協和醗酵工業(株)で発見された。

今回本剤の吸収・排泄、緑膿菌にたいする最小発育阻止濃度 (MIC) を検索し、尿路感染症患者に試用した成績について報告する。

1. 基礎的検討

1. 抗菌力

尿路感染症患者から分離し教室に保存した初代培養の緑膿菌 122 株について、本剤と GM, CBPC の MIC を日本化学療法学会標準法で測定した。接種菌量は 10⁸ と

した。使用培地は Heart Infusion Agar pH 7.0 である。

本剤の緑膿菌にたいする MIC は 25 µg/ml に 122 株中 48 株 (39.3%) が分布し、感受性のピークを示し、GM とほぼ同様の感受性分布であった。しかし 100 µg/ml, 100 µg/ml 以上の耐性株が GM に比べて多い傾向にあった。CBPC は全株 100 µg/ml 以上の耐性であった (Fig.1)。

本剤と GM の緑膿菌にたいする感受性相関を Fig.2 に

Fig.1 MICs of KW-1062, GM and CBPC against *Ps. aeruginosa* isolated from UTI

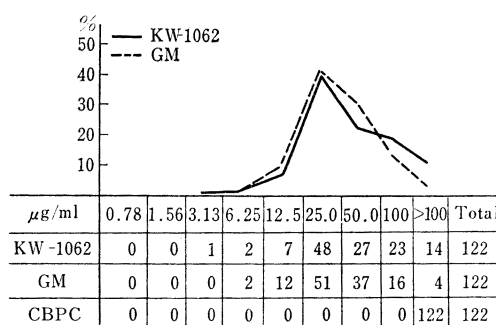
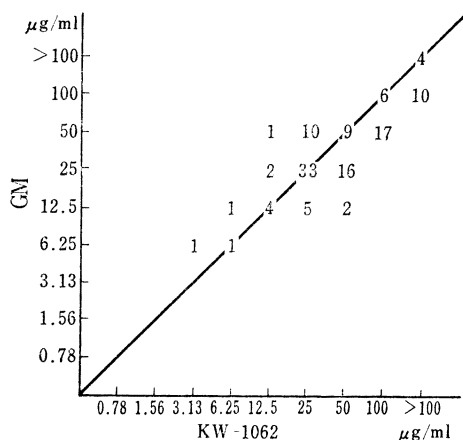


Fig.2 Correlogram (*Ps. aeruginosa* 122 strains)



示した。122 株中 57 株 (46.7%) は完全に相関性を示した。本剤と比べて GM の方が 1~2 段階感受性であったものは 50 株 (41.0%)、GM より本剤の方が 1~2 段階感受性がよいものは 15 株 (12.3%) であり、 10^8 接種による MIC 測定結果では GM の方がやや感受性がよいと思われた。

2. 血中濃度ならびに尿中排泄

3 名の健康成人を対象として KW-1062 40 mg を上腕外側に筋注、30 分、1、2、4、6 時間後に採血、2、4、6 時間後に採尿し検体とした。

Bacillus subtilis ATCC 6633 株を被検菌とする薄層カップ法を用いて測定した。使用培地は Heart infusion agar (栄研) pH 7.0 である。

血中濃度測定用の標準曲線は血清原液、50%血清、20%血清を用いて作製し、希釈液には 1/15 M PBS を用いた。血中濃度測定用には本剤の最終濃度が 10、5、2.5、1.25、0.625、0.312、0.156 $\mu\text{g/ml}$ となるようにした。尿中濃度測定用には本剤の純末を 1 mg/ml となるように 1/15 M PBS に溶解し、同液で倍数希釈して標準曲線を得た。

血中濃度のピークは本剤筋注投与 30 分後にみられ 3 名の平均値で 5.5 $\mu\text{g/ml}$ (3.7~7.4 $\mu\text{g/ml}$) に達し、1 時間後には 4.4 $\mu\text{g/ml}$ (2.6~5.3 $\mu\text{g/ml}$) 2 時間後 2.3 $\mu\text{g/ml}$ (1.7~3.2 $\mu\text{g/ml}$) と漸減し、6 時間後には 0.4 $\mu\text{g/ml}$ となった (Fig.3)。

尿中排泄は第 2 例は 2~4 時間が最大であったが、第 1、3 例では本剤筋注後 2 時間までの排泄が大であった。尿中濃度は第 3 例の 2 時間までの 250 $\mu\text{g/ml}$ が最大であったが、6 時間までの間 15~50 $\mu\text{g/ml}$ の尿中濃度を維持した。尿中濃度は他のアミノ配糖体系抗生物質と比較して決して高いものではないが、6 時間までの尿中回収率は平均 62.4% (49.3~88.4%) であった (Table 1)。体重あたり投与量は第 1 例 0.62 mg/kg、第 2 例 0.54

Fig. 3 Serum level of KW-1062 40 mg i. m. in healthy adult volunteers

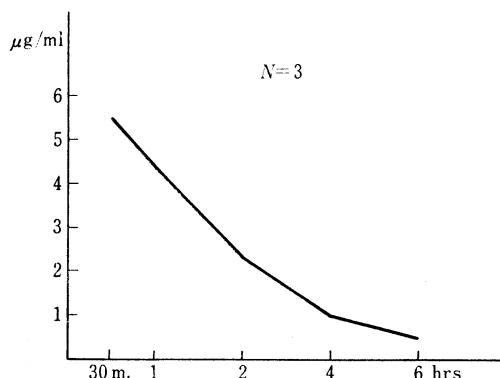


Table 1 Urinary excretion of KW-1062 40 mg i. m in healthy adult volunteers $\mu\text{g/ml}$ (%)

Hour	0~2	2~4	4~6	Total recovery
No. 1	26 (25.4)	30 (18.0)	15 (6.0)	49.4%
No. 2	49 (13.5)	30 (27.8)	50 (8.0)	49.3%
No. 3	250 (53.0)	46 (24.2)	28 (11.2)	88.4%
Average				62.4%

mg/kg. 第 3 例 0.75 mg/kg であり、当然ではあるが体重あたり投与量の大である第 3 例では血中濃度も高く、尿中濃度、尿中排泄も大であり、dose response がみとめられた。

II. 臨床的検討

本剤投与の対象としたのは急性単純性膀胱炎 1 例、慢性複雑性膀胱炎 11 例、慢性複雑性腎盂腎炎 4 例の計 16 例である。急性単純性膀胱炎を除き他の症例には本剤 1 回 40 mg、1 日 2 回筋注を 3~7 日間おこなった。

複雑性尿路感染症のうちとくに留置カテーテル設置例では化学療法をおこなっても尿所見が全く改善することは不可能であるので、尿中細菌が消失したものを有効 (+)、有意に減少したものをやや有効 (±) とし、臨床症状、尿中白血球の改善が著明にみられたものは、やや有効を有効として判定した。

急性単純性膀胱炎の 1 例は本剤 1 日 1 回 40 mg 投与 2 日間で尿中細菌は消失し、尿中白血球は少し残存したが、臨床症状は消失したので著効とした。慢性複雑性膀胱炎 11 例の起炎菌は *E. coli* 4 株、*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* 各 2 株、*Proteus vulgaris* 1 株であり、このうち *Klebsiella* 2 株、*E. coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* 各 1 株は除菌され、11 例中 5 例 (45.5%) の除菌率であった。菌交代は 2 例にみられ症例 2 は *Proteus vulgaris* は消失したが *Klebsiella* が出現し、症例 10 では *E. coli* が *Enterobacter* に交代した。尿中白血球は 11 例中 5 例 (45.5%) に改善がみられ、1 例が増悪した。慢性複雑性腎盂腎炎 4 例では除菌された症例はないが、症例 14 では *Pseudomonas aeruginosa* が 10^5 以上から 10^2 に有意に減少した。*E. coli*, *Enterobacter* が分離された他の 3 例では尿中細菌は不変であった。

したがって慢性複雑性膀胱炎では 11 例中有効 5 例、無効 6 例、慢性複雑性腎盂腎炎では 4 例中有効 1 例、やや有効 1 例、無効 2 例の成績であった (Table 2, 3, 4)。

菌種別効果では *Klebsiella*, *Proteus vulgaris* の各

Table 2 Acute simple cystitis treated by KW-1062

No.	Case	Age	Sex	Dose mg×day	Before treatment		After treatment		Effect-iveness	Side effect	Remarks
					WBC	Bacteria/ml	WBC	Bacteria			
1	K. M.	20	F	40 2	++	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <i>Pr. vulgaris</i> 10 ³	+	0	++	—	

Table 3 Chronic complicated cystitis treated by KW-1062

No.	Case	Age	Sex	Dose mg×day	Before Treatment			After Treatment			Effect-iveness	Side effect	Remarks
					WBC	Bacteria/ml	MIC	WBC	Bacteria/ml	MIC			
2	H. K.	64	F	80 2.5	+++	<i>Pr. vulgaris</i> >10 ⁵	>100	+++	<i>Klebsiella</i> >10 ⁵	>100	—	—	Catheter
3	S. M.	67	M	80 5	++	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁶		+	0		+	—	TUR-P
4	Y. O.	83	M	80 5	+++	<i>E. coli</i> >10 ⁷	100	+++	<i>E. coli</i> 10 ⁶	>100	—	—	Catheter
5	K. N.	60	F	80 5	++	<i>Enterobacter</i> >10 ⁵	100	+	0		+	—	Catheter
6	M. K.	66	M	80 3	+	<i>Klebsiella</i> >10 ⁷		+	0		+	—	BPH, DM
7	T. F.	83	M	80 5	+++	<i>Enterobacter</i> >10 ⁷	100	+++	<i>Enterobacter</i> >10 ⁷	>100	—	—	Catheter
8	Y. O.	83	M	80 5	+++	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁶	100	++	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁶	>100	—	—	Prostatec-tomy
9	M. K.	66	M	80 4	++	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶		+	0		+	—	TUR-P, DM
10	S. K.	81	M	80 6	+	<i>E. coli</i> >10 ⁵		+++	<i>Enterobacter</i> >10 ⁵		—	—	Catheter
11	S. S.	60	M	80 6	++	<i>E. coli</i> >10 ⁵		++	<i>E. coli</i> >10 ⁵		—	—	Catheter
12	F. N.	69	M	80 7	++	<i>E. coli</i> >10 ⁷		±	0		+	—	BPH

Table 4 Chronic pyelonephritis treated by KW-1062

No.	Case	Age	Sex	Dose mg×day	Before treatment			After treatment			Effect-iveness	Side effect	Remarks
					WBC	Bacteria/ml	MIC	WBC	Bacteria/ml	MIC			
13	K. K.	53	F	80 5	+++	<i>E. coli</i> >10 ⁵		+++	<i>E. coli</i> >10 ⁵		—	—	Hydro-nephrosis
14	S. F.	68	F	80 3	+++	<i>Ps. aeruginosa</i> >10 ⁵		++	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ²		+	—	Cutaneous-tomy
15	T. O.	81	M	80 5	+++	<i>Enterobacter</i> >10 ⁷		+	<i>Enterobacter</i> 10 ⁶		±	—	BPH
16	H. M.	67	M	80 7	+++	<i>Enterobacter</i> >10 ⁷	>100	+++	<i>Enterobacter</i> >10 ⁷		—	—	Cutaneous-tomy

2株は除菌されたが、*E. coli* は6株中3株が除菌され、3株は残存し、*Enterobacter* は4株中1株だけしか除菌されなかった。*Pseudomonas* は3株中1株は除菌され、1株は菌数が減少したが、1株は除菌されなかった。交代菌として出現したのは *Klebsiella*, *Enterobacter* である。

III. 副作用

本剤筋注による多少の疼痛は訴えたが治療中止をせざるを得ない症例はなかった。口唇のしびれ、耳鳴などの自覚的副作用をみたものは1例もない。症例13で投与後の聴力検査で左耳高音部障害をみとめたが、自覚症状

はなく、投与前検査を施行していないこと、1例障害だけであることから、ただちに本剤による聴力障害とは断定できない。本例は BUN 前値 43 mg/dl, 後値 43.7 mg/dl, 血清クレアチニン前値 2.5 mg/dl, 後値 2.3 mg/dl, と軽度腎障害例であり、両側水腎症が基礎疾患として介在していたが、投与後の腎機能に与える影響はなかった。

症例6, 13, 14において本剤投与後の末梢血が測定されたが異常値を示したものはない。症例14で白血球前値 17,400 から 4,000 に減少したが、前値は有熱時であり、本例の基礎疾患が膀胱癌であり、制癌剤投与を施行して

いることから、4,000 という白血球数は異常値とは考えられない。症例 4, 13, 14, 16 の 4 例に本剤投与前後の BUN, クレアチニン, GOT, GPT が測定されたが、投与後に異常値を示した症例はなかった。

IV. 考 察

尿路における緑膿菌感染症の増加は 1956 年土屋⁷⁾により警告されている。当教室における尿路感染症からの緑膿菌の分離頻度は 1961 年から 1972 年までの分離細菌 1,401 株中 230 株 (16.4%) である。一方、緑膿菌の病原性は家兎実験的腎盂腎炎の成立から肯定される^{8,9)}。

尿路感染症における緑膿菌の分離状況、宿主条件にかんする報告、緑膿菌の薬剤耐性に関する検討は多い¹⁰⁻¹⁵⁾。Disk 法による感受性では緑膿菌に対して GM はすぐれている^{13,15,16)}。しかし Disk 法による測定で緑膿菌にたいする GM の感受性が低下しているとの報告もある¹⁷⁾。

日本化学療法学会改訂法により 10^8 /ml 接種して測定した尿路感染症分離緑膿菌 122 株にたいする GM の MIC は、25 μ g/ml にピークがあり、25 μ g/ml 以下に 65 株 (53.3%) が分布した。

しかし 100 μ g/ml 以上の耐性菌が 20 株 (16.4%) にみられた。一方 KW-1062 は感受性のピークは 25 μ g/ml にみられ 25 μ g/ml 以下に 58 株 (47.5%) 分布したが、100 μ g/ml 以上の耐性株が 37 株 (30.3%) みられ、本剤が GM よりも緑膿菌に対する感受性でやや劣るという結果を得た。両剤の感受性相関の検討では、相関性を示したものは 122 株中 57 株 (46.7%) であり、GM の方が 1~2 段階感受性であったものは 50 株 (41.0%) あり、逆に本剤が GM よりも感受性であったのは 15 株 (12.3%) にすぎなかった。しかし第 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における各科領域から分離された緑膿菌の感受性は GM とほぼ同等であり、感受性のピークは 10^8 /ml 接種で、3.12 μ g/ml にあり、TOB, DKB につぎ、AMK よりよい感受性である。

本剤 40 mg 筋注時の血中濃度は GM 40 mg 投与の成績と類似し、dose response も得られ、尿中排泄も良好であるが¹⁸⁾、健康成人 3 名における各最高尿中濃度は 30~250 μ g/ml であり、尿路感染症治療には尿中濃度が関与すること、尿路感染症分離緑膿菌の MIC が必ずしも小さくないことから、尿路感染症治療にあたって本剤の投与量について充分検討する必要があるものと思われる。本剤の 1 日 240 mg 投与も試みられているが¹⁸⁾、アミノ配糖体系抗生物質の副作用を考慮するといわずに本剤の投与量を増すことに没頭することなく、ペニシリン系、セファロスポリン系薬剤との合理的な併用療法が検討され、臨床的に応用されるべきであると考えられ

複雑性尿路感染症において 15 例中 5 例 (33.3%) が除菌され、1 例に著明な尿中細菌数の減少をみとめたことは評価されてよい。15 例中有効 6 例、やや有効 1 例で、やや有効以上の症例は 7 例 (46.7%) であった。

抗結核療法において SM, KM, VM の使用順序が交叉耐性の面から検討され実用化されているように、GM をはじめ TOB, DKB, AMK, 本剤などのアミノ配糖体系抗生物質の感染症にたいする使用法に関する検討が必要になってくるものと思われる。

V. 結 語

新しいアミノ配糖体系抗生物質である KW-1062 について、尿路感染症分離緑膿菌にたいする最小発育阻止濃度、健康成人における吸収・排泄を検討し、尿路感染症患者 16 例に使用した成績を報告した。

文 献

- 1) NAKAZAWA, S.; T. NISHINO, M. OTSUKI, M. NAKAO & T. NOMURA: Bacteriological studies on the combined action of aminoglycoside antibiotics and synthetic penicillins against *Pseudomonas aeruginosa*. J. Antibiotics 27: 980~991, 1974
- 2) 中沢昭三, 大槻雅子, 西野武志, 中尾雅文: 緑膿菌に対する合成ペニシリンとアミノ配糖体抗生物質との併用に関する細菌学的研究. Chemotherapy 23: 3201~3209, 1975
- 3) 中沢昭三: 抗菌化学療法剤の作用機序一視覚的解析. 第 19 回日本医学会総会, シンポジウム: 感染症の化学療法, 講演資料。
- 4) 関根 理, 薄田芳丸, 青木信樹, 若林伸人: Dibekacin と Penicillin 系薬剤の併用療法. Chemotherapy 24: 476~480, 1976
- 5) 川島尚志, 永田進一, 大井好忠, 岡元健一郎: I-CBPC の基礎的臨床的検討. Chemotherapy 23: 793~798, 1975
- 6) 角田和之, 川島尚志, 永田進一, 大井好忠, 岡元健一郎: 尿路感染症に対する Pipemidic acid の基礎的臨床的検討. Chemotherapy 23: 3134~3140, 1975
- 7) 土屋文雄, 峰 英二, 天谷 博, 藤野 洸: 泌尿器科領域の化学療法. 日本臨床 14: 52~63, 1956
- 8) 大井好忠, 片平可也: 尿路感染菌の病原性検討のための実験的腎盂腎炎. 西日本泌尿器科 32: 152~161, 1970
- 9) 大井好忠: 尿路感染菌とその病原性. 西日本泌尿器科 33: 140~145, 1971
- 10) 大井好忠: 尿路感染症にかんする研究. 皮と泌 27: 299~331, 1965
- 11) 加藤篤二, 浜田邦彦, 白石恒雄: 尿路感染症における薬剤耐性とその療法. 泌尿器科紀要 8: 235~243, 1962
- 12) 東福寺英之, 吉沢一太: 尿路感染症の起因菌およびその薬剤耐性分布. 臨床泌尿器科 24: 561~571, 1970

- 13) 袴田隆義：尿路感染症に関する臨床的研究。第1編細菌学的検索。泌尿器科紀要18：283～296, 1972
- 14) 袴田隆義：尿路感染症に関する臨床的研究。第2編宿主の変化と菌相。泌尿器科紀要 18：297～310, 1972
- 15) 熊沢浄一：弱毒菌感染の問題点—尿路感染—。臨床と研究 51：3055～3059, 1974
- 16) 大川光央, 島村正喜, 平野章治, 神田静人, 山岸高由：尿路感染症の細菌学的検討。II. 尿中分離菌の薬剤感受性について。泌尿器科紀要 20：435～442, 1974
- 17) 中牟田誠一, 熊沢浄一, 百瀬俊郎, 上野宣征：泌尿器科領域における緑膿菌。第24回日本化学療法学会総会
- 18) 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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON
KW-1062, A NEW AMINOGLYCOSIDE
ANTIBIOTIC IN THE URINARY
TRACT INFECTIONS

YOSHITADA OHI, KAZUYUKI TSUNODA, TAKASHI KAWABATA,
TOSHIHIRO GOTO, KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
(Director : Prof. K. OKAMOTO)

KW-1062, a new aminoglycoside antibiotic, has been developed at Institute of Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. in Japan.

Distribution of MICs of the drug against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections is similar to that of GM and showed peak sensitivity at 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ by inocula size of $10^8/\text{ml}$. Resistant strains more than 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ to KW-1062 were more numerous than to GM.

Correlogram of both drugs to the bacteria showed a same incidence.

Serum level after intramuscular administration of 40 mg of KW-1062 reached to peak of 5.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in average of 3 healthy adults. Urinary recovery of the drug up to 6 hours was measured at 62.4% in average. Maximum concentration in the urine was marked at 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in No.3 volunteer.

Intramuscular administration of KW-1062 twice a day for 3 to 7 days was applied for 15 cases of chronic complicated urinary tract infections except a case of acute cystitis.

Bacteria in the urine were eradicated in 5 cases out of cases of 15 chronic complicated infections. Clinical results showed excellent in a case, good in 6 cases and fair in a case. No unfavourable side effect was noticed.