

泌尿器科領域における KW-1070 の基礎的・臨床的検討

塚田 修・富永登志・岸 洋一・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科

西村 洋司

三井記念病院泌尿器科

仁 藤 博

武蔵野赤十字病院泌尿器科

浅野 美智雄

東京都立豊島病院泌尿器科

島野 栄一郎

青梅市立病院泌尿器科

新しいアミノ配糖体系抗生剤 KW-1070 (fortimicin) について、基礎的ならびに臨床的検討を加えた結果、以下の結論を得た。

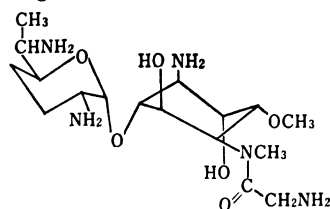
1. 臨床分離のグラム陰性桿菌について本剤の MIC を測定した。*S. marcescens* 50 株に対して、本剤の抗菌力は優れており 10^6 cells/ml 接種での MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、amikacin, gentamicin 耐性菌に対しても良い感受性を示した。*E. coli* 28 株, *P. mirabilis* 20 株に対しては 10^6 cells/ml 接種で $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下であり, *K. pneumoniae* 18 株では 10^6 cells/ml 接種で $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。indole-positive *Proteus* 18 株については 10^6 cells/ml 接種で 17 株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下, 1 株が $50 \mu\text{g/ml}$ を示した。*P. aeruginosa* 19 株に対する MIC は, gentamicin, amikacin より劣り, 10^6 cells/ml 接種で $50 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した株が 3 株みられた。

2. 複雑性尿路感染症 48 例に使用した結果、著効 10 例、有効 21 例、無効 17 例で、有効率は 64.6% であった。

副作用として自覚的なものは全くなく、投与前後における臨床検査値の異常はみられなかった。

KW-1070 (fortimicin) は本邦で開発中の新しいアミノ配糖体系抗生剤で, *Micromonospora olivoasterospora* によって産生される。本剤は Fig. 1 に示す化学構造を有し, 抗菌スペクトラムは kanamycin と同様広範囲であり, 特に *S. marcescens*, *P. inconstans* などグラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を示す¹⁾。今回、われわれは本剤の提供を受け、泌尿器科領域における基礎的、および臨床的検討を行ない、若干の知見を得たので報告する。

Fig. 1 Structure of KW-1070



$\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6$ (M.W. 405.49)

I. 対象・材料および方法

a) 抗菌力

最近、東京大学医学部泌尿器科にて尿路感染症患者より分離された各種菌株について最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。*E. coli* 28 株, *K. pneumoniae* 18 株, indole-positive *Proteus* 18 株, *P. mirabilis* 20 株, *S. marcescens* 50 株, *P. aeruginosa* 19 株について行なった。測定方法は日本化学療法学会標準法にて行ない²⁾、接種菌量は 10^6 cells/ml および 10^8 cells/ml の一白金耳とした。対照薬としては gentamicin (GM), amikacin (AMK) を選択した。

b) 臨床的検討

1979 年 4 月から 1980 年 5 月までに東京大学附属病院泌尿器科、およびその関連病院泌尿器科に入院した尿路感染症例 48 例に対し本剤を使用した。その内訳はすべて複雑性尿路感染症であり、上部尿路感染 17 例、下部尿路感染 31 例であった。投与経路は全例筋肉注射で、1 日投与量は 400 mg 41 例, 600 mg 6 例, 200 mg 1 例

Fig.2 Sensitivity distribution of *Serratia marcescens* isolated from urinary tract

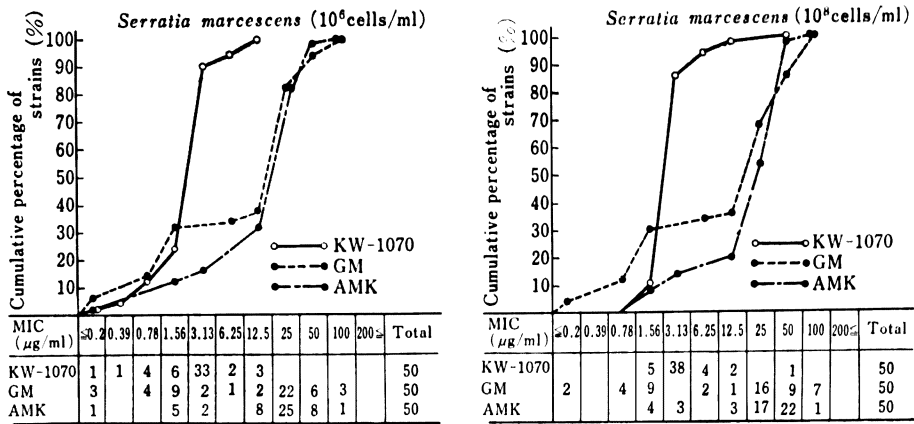


Fig.3 Sensitivity distribution of *Escherichia coli* isolated from urinary tract

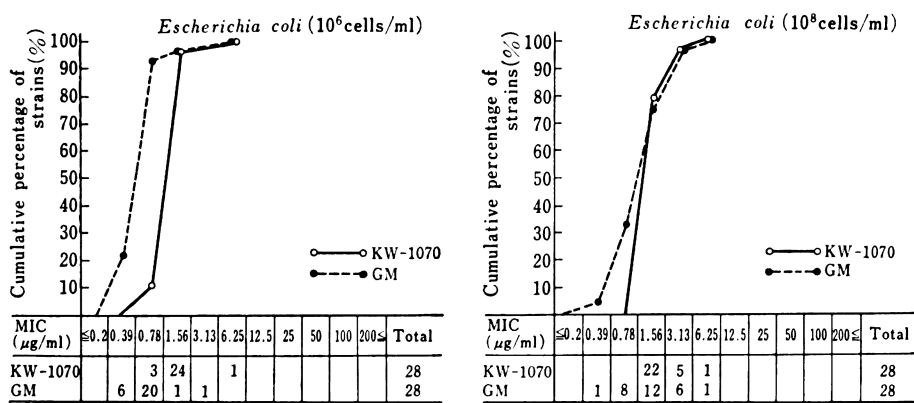
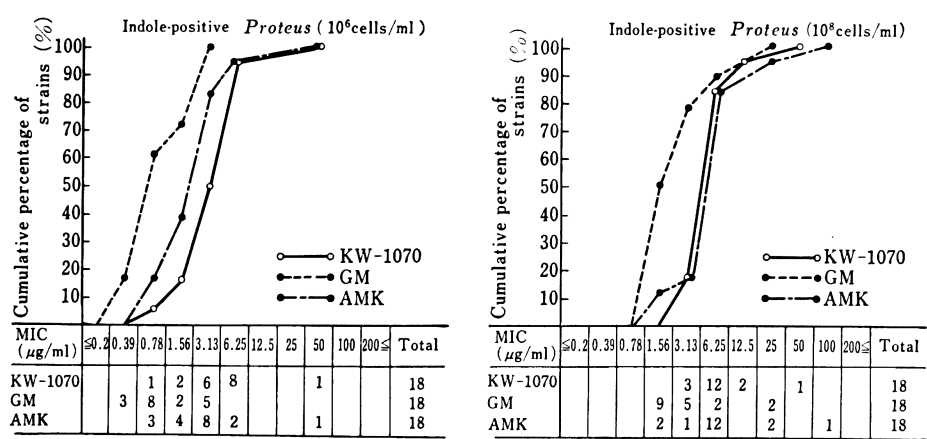


Fig.4 Sensitivity distribution of indole-positive *Proteus* isolated from urinary tract



で、投与日数は1例を除いて5日間であった。効果判定はUTI研究会の薬効評価基準⁹⁾に従って行なった。

副作用の検討は48例すべてを対象とし、投与開始から終了までの自他覚的副作用の有無を観察し、血液学的に投与前後における末梢血球数、肝機能、腎機能の推移を検討した。

II. 成績

a) 抗菌力

S. marcescens 50株についてはFig.2に示すように、KW-1070のMICは 10^6 cells/ml接種の場合 $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下でピークは $3.13\mu\text{g/ml}$ であり、大部分の45株(90%)は $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下であった。GMのMICは $25\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、 $50\mu\text{g/ml}$ 以上の株は 10^6 cells/ml接種の場合9株(18%)みられ、 10^8 cells/ml接種の場合16株(32%)と明らかに増加した。AMKのMICはGMよりやや劣り、接種菌量による影響を受け、 10^6 cells/mlの場合 $50\mu\text{g/ml}$ 以上の株は23株(46%)であった。

E. coli 28株についてのMICはFig.3にみられるとおり、KW-1070では $1.56\mu\text{g/ml}$ にピークがありGMと比較すると一管程度劣ると思われた。しかし28株すべてが $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

Indole-positive *Proteus* 18株についてのMICはFig.4に示すとおり、KW-1070では $6.25\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、 $50\mu\text{g/ml}$ の株も1株認められた。GMでは、 10^6 cells/ml接種では $0.78\mu\text{g/ml}$ にピークがあり18株すべて $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下であった。AMKでは、 10^6 cells/ml接種では $3.13\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、KW-1070と同じく $50\mu\text{g/ml}$ を示す株が1株認められた。

P. mirabilis 20株についてはFig.5に示すように、KW-1070では、 10^6 cells/ml接種で $6.25\mu\text{g/ml}$ 、GMでは $0.78\mu\text{g/ml}$ にそれぞれピークがあり、ともに1峰性であった。

K. pneumoniae 18株についてはFig.6に示すように、KW-1070では $0.78\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、全株 $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下であり、GMは、全株 $1.56\mu\text{g/ml}$ 以

Fig.5 Sensitivity distribution of *Proteus mirabilis* isolated from urinary tract

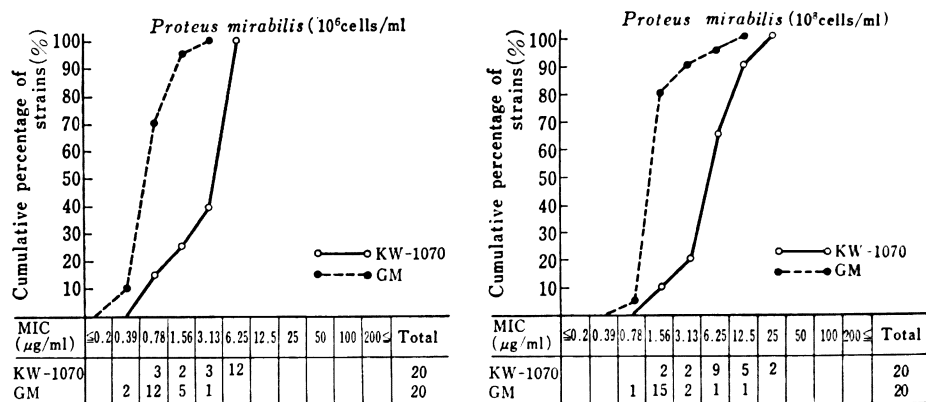


Fig.6 Sensitivity distribution of *Klebsiella pneumoniae* isolated from urinary tract

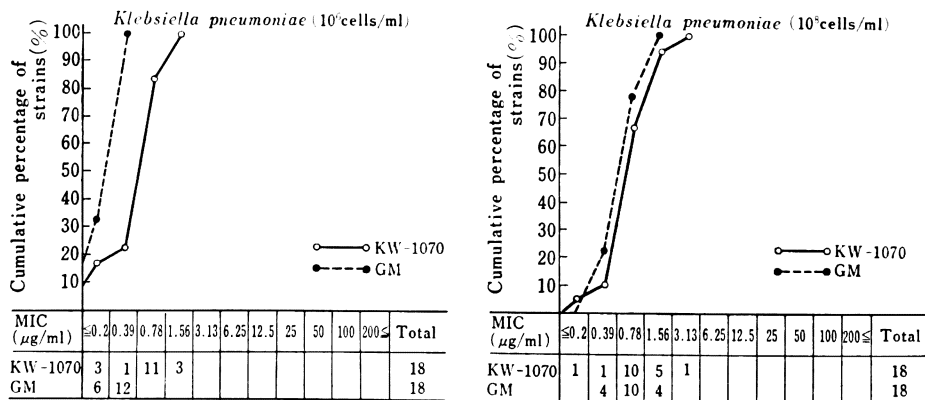


Fig.7 Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract

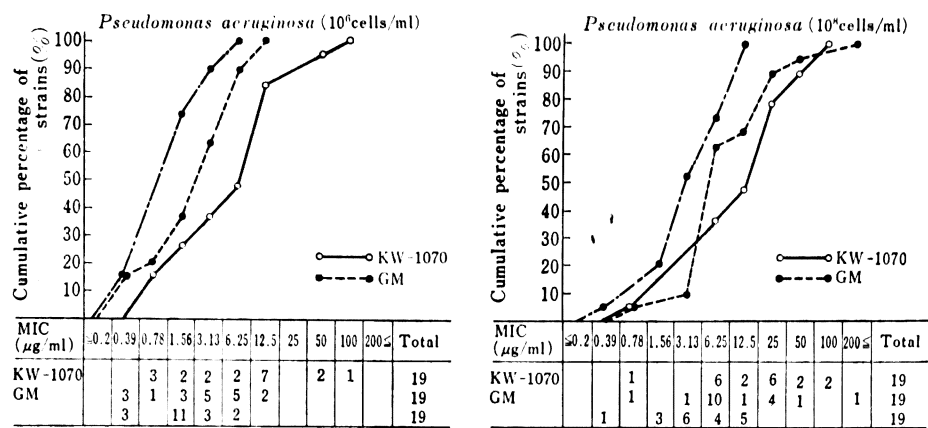


Fig.8 Correlogram of MICs between KW-1070 and AMK

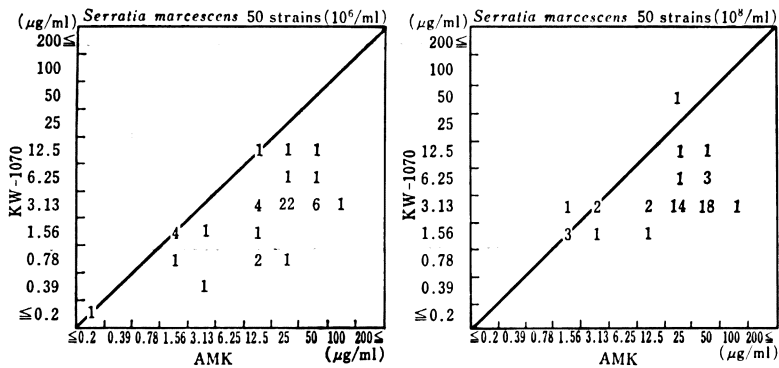
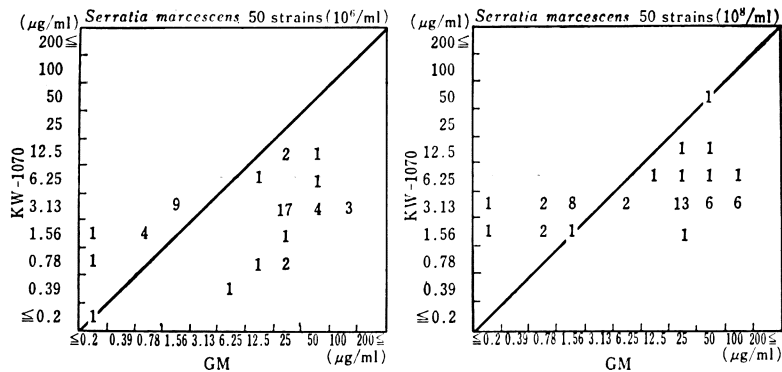


Fig.9 Correlogram of MICs between KW-1070 and GM



下であった。

P. aeruginosa 19 株については Fig.7 に示すように、10⁶cells/ml 接種でみると、KW-1070 では 0.78 μg/ml から 100 μg/ml と MIC の幅が広がっているのに対し、

GM では 0.39 μg/ml から 12.5 μg/ml の範囲であり、AMK では 1.56 μg/ml にピークがみられ、0.39 μg/ml から 6.25 μg/ml の範囲であり、あきらかに KW-1070 の *P. aeruginosa* に対する抗菌力の弱さが認められた。

Table 1 Clinical summary of U.T.I. cases treated with KW-1070

Case No.	Sex Age	Diagnosis Underlying disease	Catheter	U.T.I. group	Treatment (i.m.)		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria	Evaluation		Side effects
					Dose (mg×/day)	Duration (days)				U.T.I.	Dr.	
1	M 66	C.C.P. Vesical tumor	+	5	200×2	5	Temp. 39°C Temp. 38°C	+ —	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ <i>Serratia</i> 10 ⁴ <i>P. aeruginosa</i> > 10 ⁵	Poor	Moderate	—
2	F 64	C.C.P. After op. of vesical tumor	+	5	100×2	5	— —	± ±	<i>Serratia</i> > 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	Poor	Moderate	—
3	M 69	C.C.P. Vesical tumor	+	1	200×2	6	Temp. 38°C Temp. 38°C	± —	<i>Serratia</i> 10 ⁶ —	Excellent	Moderate	—
4	M 37	C.C.P. L. Renal stone	—	6	200×2	5	— —	+ ±	<i>Serratia</i> 10 ⁵ <i>Flavobacterium</i> 10 ⁴ —	Moderate	Moderate	—
5	M 59	C.C.P. Vesical tumor	—	6	200×2	5	— —	+ —	<i>Serratia</i> 10 ⁴ <i>S. faecalis</i> 10 ⁴ other GNR 10 ⁴ —	Excellent	Excellent	—
6	M 59	C.C.P. Vesical tumor	+	5	200×2	5	Temp. ≥ 39°C Temp. 37°C >	+ —	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ <i>S. faecalis</i> 10 ⁵ other GNR 10 ⁵ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	Poor	Moderate	—
7	M 21	C.C.P. L. Renal stone	—	6	200×2	5	Pollakiuria + Pollakiuria —	± ±	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁴ <i>P. mirabilis</i> 10 ⁴ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ <i>S. epidermidis</i> 10 ⁷ <i>P. mirabilis</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i>	Poor	Moderate	—
8	F 78	C.C.P. L. Hydronephrosis VUR	—	3	200×2	5	Pollakiuria + Pollakiuria +	± ±	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶ —	Moderate	Excellent	—

Table 1 Clinical summary of U.T.I. cases treated with KW-1070 (continued)

Case No.	Sex Age	Diagnosis Underlying disease	Catheter	U.T.I. group	Treatment (i.m.)		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria	Evaluation		Side effects
					Dose (mg × /day)	Duration (days)				U.T.I.	Dr.	
9	F 69	C.C.P. Hydronephrosis	—	3	200 × 2	5	— —	+ —	<i>E. coli</i> — 10 ⁶	Excellent	Excellent	—
10	M 70	C.C.P. Ca. of the bladder	+	1	200 × 2	5	— —	++ +	<i>Serratia</i> <i>Pseudomonas</i> sp. Y.L.O. 10 ⁴ 10 ⁶	Poor	Moderate	—
11	M 79	C.C.P. Renal tuberculosis	+	5	200 × 2	5	— —	+ —	<i>A. anitrabum</i> <i>P. vulgaris</i> — 10 ⁷ 10 ⁷	Excellent	Excellent	—
12	F 54	C.C.P. Hydronephrosis Vesical tumor	+	1	200 × 2	5	Temp. 38°C Temp. 37°C>	+ —	<i>Serratia</i> Y.L.O. 10 ⁴ 10 ⁵	Moderate	Moderate	—
13	M 57	C.C.P. Vesical tumor	—	3	200 × 2	5	— —	+ —	<i>P. aeruginosa</i> — <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ 10 ⁵	Poor	Moderate	—
14	M 42	C.C.P. L. Renal stone L. Ureteral stricture	+	5	200 × 2	5	Abdominal pain + —	++ +	<i>P. morganii</i> <i>S. aureus</i> <i>P. morganii</i> <i>Pseudomonas</i> sp. 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁷	Poor	Poor	—
15	F 67	A.C.P. L. Hydronephrosis	+	1	200 × 2	5	— —	++ ±	<i>P. aeruginosa</i> — 10 ⁷	Moderate	Moderate	—
16	M 67	C.C.P. Vesical tumor	+	5	200 × 2	5	— —	++ +	<i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁸	Poor	Poor	—

Table 1 Clinical summary of U.T.I. cases treated with KW-1070 (continued)

Case No.	Sex Age	Diagnosis Underlying disease	Catheter	U.T.I. group	Treatment (i.m.)		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria	Evaluation		Side effects
					Dose (mg × /day)	Duration (days)				U.T.I.	Dr.	
17	F 55	A.C.P. Vesical tumor	+	1	300 × 2	5	Temp. 37°C Temp. ≥ 37°C	## +	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	Poor	Poor	—
18	M 61	C.C.C. Vesical tumor	—	6	200 × 2	5	Pain on urination ± —	## —	<i>Acinetobacter</i> 10 ⁶ <i>S. faecalis</i> 10 ⁷ > —	Excellent	Excellent	—
19	M 54	C.C.C. R. Pelvic tumor	+	1	200 × 2	5	— —	## —	<i>Serratia</i> 10 ⁷ <i>Flavobacterium</i> 10 ⁴ <i>Achromobacter</i>	Moderate	Moderate	—
20	M 79	C.C.C. Prostatic tumor	+	5	200 × 2	5	Pain on urination + —	## +	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	Poor	Moderate	—
21	F 80	C.C.C. Uterine ca.	—	6	200 × 2	5	Temp. ≥ 39°C Temp. 37°C >	+ —	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ <i>A. pneumoniae</i> <i>A. oxydosa</i> Y.L.O. 10 ⁵ <i>S. epidermidis</i>	Moderate	Moderate	—
22	M 85	C.C.C. Neurogenic bladder	—	4	200 × 2	5	— —	## —	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶ <i>S. epidermidis</i> 10 ⁷ >	Excellent	Excellent	—
23	M 67	C.C.C. BPH	—	2	200 × 2	5	— —	+ +	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶ <i>S. epidermidis</i> 10 ⁷	Moderate	Moderate	—
24	M 69	C.C.C. Urethral stricture	—	4	200 × 2	5	Pollakiuria + Pain on urination + Pollakiuria + Pain on urination —	## —	<i>E. cloacae</i> 10 ⁵ —	Excellent	Excellent	—

Table 1 Clinical summary of U.T.I. cases treated with KW-1070 (continued)

Case No.	Sex Age	Diagnosis Underlying disease	Catheter	U.T.I. group	Treatment (i.m.)		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria	Evaluation		Side effects
					Dose (mg×/day)	Duration (days)				U.T.I.	Dr.	
25	M 70	C.C.C. BPH	—	6	200×2	5	— —	+ ±	<i>Klebsiella</i> 10 ⁴ <i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i> 10 ² <i>S. epidermidis</i>	Moderate	Moderate	—
26	M 54	C.C.C. Neurogenic bladder	+	5	200×2	5	— —	+ ±	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ <i>C. freundii</i> —	Moderate	Moderate	—
27	M 74	C.C.C. BPH	+	5	200×2	5	— —	++ +	<i>E. cloacae</i> 10 ⁶ <i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> 10 ⁵ <i>Serratia</i>	Poor	Poor	—
28	M 45	C.C.C. Trauma of urethra	+	1	200×2	5	— —	+ —	<i>S. marcescens</i> 10 ⁴ —	Excellent	Moderate	—
29	M 74	C.C.C. Neurogenic bladder	+	1	200×2	5	— —	++ +	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷ <i>Proteus</i> sp. 10 ⁵	Poor	Poor	—
30	M 81	C.C.C. Neurogenic bladder	+	1	200×2	5	— —	++ +	<i>E. cloacae</i> 10 ⁷ —	Moderate	Moderate	—
31	M 49	C.C.C. Neurogenic bladder	+	1	200×2	5	— —	+ ±	<i>S. faecalis</i> 10 ⁷ —	Moderate	Excellent	—
32	M 79	C.C.C. Neurogenic bladder BPH	+	1	200×2	5	— —	++ +	<i>P. fluorescens</i> 10 ⁷ —	Moderate	Moderate	—

Table 1 Clinical summary of U.T.I. cases treated with KW-1070 (continued)

Case No.	Sex Age	Diagnosis Underlying disease	Catheter	U.T.I. group	Treatment (i.m.)		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria	Evaluation		Side effects
					Dose (mg × /day)	Duration (days)				U.T.I.	Dr.	
33	M 82	C.C.C. Urethral stricture	+	1	200 × 2	5	— —	+ —	<i>E. coli</i> 10 ⁷ —	Excellent	Excellent	—
34	M 75	C.C.C. BPH	+	1	200 × 2	5	— —	## +	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷ —	Moderate	Moderate	—
35	M 64	C.C.C. BPH	—	6	200 × 2	5	Pollakiuria + —	## +	<i>P. mirabilis</i> <i>S. marcescens</i> 10 ⁶ —	Moderate	Excellent	—
36	M 82	C.C.C. BPH	—	2	200 × 2	5	Pollakiuria + —	+ —	<i>E. cloacae</i> 10 ⁴ —	Excellent	Excellent	—
37	F 78	C.C.C. Neurogenic bladder	+	1	200 × 2	5	— —	## ##	<i>P. inconstans</i> 10 ⁷ <i>P. inconstans</i> 10 ⁷	Poor	Poor	—
38	M 71	C.C.C. BPH	—	6	300 × 2	5	Temp. > 39°C 37°C >	## +	<i>C. freundii</i> 10 ⁴ <i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	Poor	Moderate	—
39	M 75	C.C.C. BPH	—	6	300 × 2	5	— —	+ +	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> 10 ³ <i>S. epidermidis</i>	Poor	Poor	—
40	M 69	C.C.C. Prostatic calculus	—	4	300 × 2	5	— —	+ +	<i>P. morganii</i> 10 ⁴ —	Moderate	Moderate	—

Table 1 Clinical summary of U.T.I. cases treated with KW-1070 (continued)

Case No.	Sex Age	Diagnosis Underlying disease	Catheter	U.T.I. group	Treatment (i.m.)		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria	Evaluation		Side effects
					Dose (mg×/day)	Duration (days)				U.T.I.	Dr.	
41.	M 75	C.C.C. Urethral stricture	+	1	300×2	5	— —	## ±	<i>Micrococcus</i> sp. 10 ⁷ —	Moderate	Excellent	—
42	M 74	C.C.C. BPH	+	1	300×2	5	— —	+ +	<i>P. fluorescens</i> 10 ⁶ —	Moderate	Moderate	—
43	M 65	C.C.C. Hydronephrosis BPH	—	6	200×2	5	— —	+ +	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> 10 ³ <i>S. epidermidis</i>	Poor	Poor	—
44	M 73	C.C.C. BPH	—	6	200×2	5	— —	## ±	<i>Serratia</i> <i>S. epidermidis</i> 10 ⁵ <i>Klebsiella</i> —	Moderate	Excellent	—
45	M 46	Urethritis Urethrocutaneous fistula.	+	5	200×2	5	— —	## ±	<i>K. aerogenes</i> 10 ⁴ <i>P. aeruginosa</i> —	Moderate	Moderate	—
46	M 36	C.C.C. Postoperation of urachal tumor	—	6	200×2	5	Pollakiuria Pain on urination + Pollakiuria Pain on urination +	## ##	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵ <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	Poor	Poor	—
47	M 74	C.C.C. Vesicocervical induration	—	6	200×2	5	Pollakiuria Pollakiuria	+ +	<i>S. marcescens</i> <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>C. albicans</i> <i>S. epidermidis</i> 10 ⁵ >	Moderate	Moderate	—
48	M 77	C.C.C. Postoperation of BPH	—	2	200×2	5	Pollakiuria —	## ##	<i>E. coli</i> 10 ⁶ —	Moderate	Moderate	—

C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis A.C.P.: Acute complicated pyelonephritis C.C.C.: Chronic complicated cystitis.

Table 2 Overall clinical efficacy of KW-1070 classified by type of infection

Group		No. of (Percent of total) cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	16 (33.3%)	3	9	4	75.0
	2nd group (Post-prostatectomy)	3 (6.3%)	1	2		100
	3rd group (Upper U.T.I.)	3 (6.3%)	1	1	1	66.7
	4th group (Lower U.T.I.)	3 (6.3%)	2	1		100
	Subtotal	25 (52.1%)	7	13	5	80.0
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	10 (20.8%)	1	2	7	30.0
	6th group (No catheter indwelt)	13 (27.1%)	2	6	5	61.5
	Subtotal	23 (47.9%)	3	8	12	47.8
Total		48 (100%)	10	21	17	64.6

Table 3 Overall clinical efficacy of KW-1070 in complicated U.T.I.

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	10	8	8	26 (54.2%)
Decreased			2	2 (4.2%)
Replaced	3		2	5 (10.4%)
Unchanged	3	5	7	15 (31.3%)
Efficacy on pyuria	16 (33.3%)	13 (27.1%)	19 (39.6%)	Case total 48
	Excellent	10 (20.8%)	Overall effectiveness rate 31/48 (64.6%)	
	Moderate	21 (43.8%)		
	Poor (or failed)	17 (35.4%)		

S. marcescens に対する KW-1070 と AMK, および GM との感受性相関をみたものが Fig. 8, 9 である。AMK で 50 μ g/ml, 100 μ g/ml の MIC を示す株でも KW-1070 では 12.5 μ g/ml 以下であり, その傾向は 10⁸cells/ml 接種でも, 10⁸cells/ml 接種でも変わっていない。また GM で 100 μ g/ml の耐性株でも KW-1070 では 6.25 μ g/ml 以下であった。

b) 臨床的検討
複雑性尿路感染症 48 例の臨床成績を Table 1 に示した。また UTI 薬効評価基準の群別にしながら分類し, 総合臨床効果をまとめたものが Table 2 である。単独感染症例は 25 例であり, その内訳はカテーテル留置群 (第 1 群) が 16 例と多く, 前立腺術後感染症 (第 2 群) 3 例, その他の上部尿路感染症 (第 3 群) 3 例, その他

の下部尿路感染症（第4群）3例であった。単独感染群の有効率は著効7例，有効13例で80.0％であった。混合感染群は23例であり，カテーテル留置症例（第5群）10例では，著効1例，有効2例，無効7例で，有効率は30.0％と低く，カテーテル非留置症例（第6群）13例では有効率61.5％で，混合感染群の有効率は著効3例，有効8例で，47.8％であった。

次に上記48例の膿尿と細菌尿に対する本剤効果を検討した（Table 3）。膿尿についてみると，正常化したものが16例（33.3％），改善13例（27.1％），不変19例（39.6％）である。細菌尿については，陰性化したものが26例（54.2％），減少2例（4.2％），菌交代5例（10.4％），不変15例（31.3％）である。
総合臨床効果は，著効10例（20.8％），有効21例

Table 4 Overall clinical efficacy of KW-1070 in complicated U.T.I. except the cases due to *Pseudomonas* sp.

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	10	6	6	22 (66.7%)
Decreased			2	2 (6.1%)
Replaced	3		2	5 (15.2%)
Unchanged		3	1	4 (12.1%)
Efficacy on pyuria	13 (39.4%)	9 (27.3%)	11 (33.3%)	Case total 33
Excellent	10 (30.3%)		Overall effectiveness rate 27/33 (81.8%)	
Moderate	17 (51.5%)			
Poor (or failed)	6 (18.2%)			

Table 5 Clinical efficacy of KW-1070 classified by type of infection except the cases due to *Pseudomonas* sp.

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	12 (36.4%)	3	6	3	75.0
	2nd group (Post-prostatectomy)	3 (9.1%)	1	2		100
	3rd group (Upper U.T.I.)	2 (6.1%)	1	1		100
	4th group (Lower U.T.I.)	3 (9.1%)	2	1		100
	Subtotal	20 (60.6%)	7	10	3	85.0
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (12.1%)	1	1	2	50.0
	6th group (No catheter indwelt)	9 (27.3%)	2	6	1	88.9
	Subtotal	13 (39.4%)	3	7	3	76.9
	Total	33 (100%)	10	17	6	81.8

(43.8%), 無効 17 例 (35.4%) で, 有効率 64.6% であった。

起炎菌が *P. aeruginosa* の症例を除いた臨床効果を

Table 6 Bacteriological response to KW-1070

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	1
<i>P. morganii</i>	2	1 (50%)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	2	1 (50%)	
<i>P. inconstans</i>	1		
<i>K. pneumoniae</i>	6	6 (100%)	1
<i>Klebsiella</i> sp.	5	5 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	4	4 (100%)	
<i>C. freundii</i>	2	2 (100%)	
<i>Serratia</i>	19	18 (94.7%)	
<i>P. aeruginosa</i>	13	2 (15.4%)	11
<i>P. fluorescens</i>	2	2 (100%)	1
<i>Acinetobacter</i>	2	2 (100%)	
<i>Flavobacterium</i>	1	1 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	9	8 (88.9%)	
<i>Micrococcus</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	4	2 (50%)	2
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
GNR	2	2 (100%)	
Total	80	62 (77.5%)	18

みたものが Table 4 である。Table 3 と比較してみると、膿尿に対する効果には明らかな差は認められないが、細菌尿に対する効果を陰性化率でみると、54.2%から 66.7% と高くなり、総合臨床効果でも、有効率は全例の 64.6% に対し、81.8% と高くなる。また、群別有効率でも起炎菌が *P. aeruginosa* である症例を除くと、Table 5 のように、カテーテル留置の第 1 群では 75.0% と変わらないが、第 5 群で 50.0% と高くなる。

次に菌種別細菌学的効果の検討を試みた (Table 6)。総分離菌株は 80 株で、*Serratia* 19 株、*P. aeruginosa* 13 株が多く、次いで *S. faecalis* 9 株、*K. pneumoniae* 6 株であった。菌消失率は *Serratia* で、18/19 (94.7%) と高率なことが注目された。一方 *P. aeruginosa* は

Table 7 Strains appearing after KW-1070 treatment

Isolates	No. of strains
<i>Proteus</i> sp.	1
<i>Pseudomonas</i> sp.	2
<i>Flavobacterium</i>	1
<i>Achromobacter</i>	1
<i>S. epidermidis</i>	7
Y.L.O.	3
Total	15

Table 8 MIC distribution of KW-1070 and other antibiotics

Clinical isolates (10 ⁶ cells/ml)	Drugs	No. of strains	MIC (μg/ml)										
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>E. coli</i>	KW-1070	4				1		3					
	AMK	4				1	3						
	GM	4			2	1	1						
	DKB	4			1		2	1					
<i>K. pneumoniae</i>	KW-1070	6				2	4						
	AMK	6			1	4	1						
	GM	6		1	2	1			1	1			
	DKB	4			1	2							1
<i>Enterobacter</i>	KW-1070	4				2	1	1					
	AMK	4				3	1						
	GM	4		1	3								
	DKB	2			1	1							
<i>Serratia</i>	KW-1070	12					9	2	1				
	AMK	12				1	1		4	5			1
	GM	12			2		2		1	5	2		
	DKB	5				1						2	2
<i>P. aeruginosa</i>	KW-1070	6			2				2		2		
	AMK	6		2		1	1	1	1				
	GM	6	2				2	2					
	DKB	5		2	1			2					

Table 9 Relation between MIC and bacteriological response in KW-1070 treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^8 cells/ml												Total
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<	not done	
<i>E. coli</i>				1/1		2/2							3/3
<i>K. pneumoniae</i>				2/2	4/4								6/6
<i>Citrobacter</i>					1/1							1/1	2/2
<i>Enterobacter</i>				2/2	1/1	1/1							4/4
<i>Serratia</i>					9/9	1/1	0/1					8/8	18/19
<i>P. mirabilis</i>						1/1						0/1	1/2
Indole (+)- <i>Proteus</i>					1/1	0/1						1/2	2/4
<i>P. aeruginosa</i>			0/2				0/2		0/2			2/7	2/13
<i>Acinetobacter</i>					1/1							1/1	2/2
<i>S. faecalis</i>									2/2	0/1		6/6	8/9
<i>S. epidermidis</i>										1/1	1/1	0/2	2/4
Total			0/2	5/5	17/17	5/6	0/3		2/4	1/2	1/1	19/28	50/68

2/13 (15.4%) と低く、*S. epidermidis* も 2/4 (50%) であった。総分離菌株に対する菌消失率は 62/80 (77.5%) であった。投与後出現菌は Table 7 に示すように *S. epidermidis* が 7 株と多く、次いで YLO, *Pseudomonas* の順であった。

検討症例の分離菌のうち保存しえた菌株について、KW-1070, AMK, dibekacin (DKB), GM の MIC を測定した成績を Table 8 に示した。KW-1070 と他剤との MIC を比較すると、*Serratia* で KW-1070 が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、他剤より明らかに優れていたが、*P. aeruginosa* では、50 $\mu\text{g/ml}$ が 2 株 (2/6)、12.5 $\mu\text{g/ml}$ が 2 株 (2/6) あり、他のアミノ配糖体系抗生剤より劣っていた。

臨床症例における MIC と細菌学的効果の関係を Table 9 に示した。測定しえた菌株では *P. aeruginosa*, *S. faecalis*, *S. epidermidis* を除きほとんどの菌株において 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、菌消失率も良好であった。

副作用にかんしては、投与した 48 例について自他覚的副作用はなく、本剤使用前後における、血算、血清 transaminase (GOT, GPT), alkaline phosphatase, BUN, 血清 creatinine などの変動を検討したが、明らかな異常は認めなかった (Table 10)。

III. 考 案

KW-1070 は新しいアミノ配糖体系抗生剤で、*P. aeruginosa* に対する抗菌力はやや弱いもののグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有し、GM, AMK, DKB など、他のアミノ配糖体系抗生剤と交叉耐性を示さず、副作用、特に聴器毒性は軽度で AMK より弱いとされている¹⁾。

今回われわれは当教室保存株を用い、他のアミノ配糖

体系抗生剤と、抗菌力を比較検討した。さらに複雑性尿路感染症 48 例に本剤を使用し臨床効果について検討した。

当教室保存株の感受性分布をみたが、特徴的なことは *S. marcescens* で AMK, GM より明らかに優れ、高度耐性菌がなく、しかも sharp な一峰性であることが認められた。しかし *E. coli*, indole-positive *Proteus*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* では 1~3 管 GM より劣ることが認められた。この傾向は菌接種量が 10^8 cells/ml でも 10^9 cells/ml でもほぼ同じであった。*S. marcescens* の感受性相関をみたが、AMK, GM 耐性菌に対しても KW-1070 は良い感受性を示した。

次に臨床検討では、複雑性尿路感染症 48 例に本剤を使用した。1日 400mg 投与症例 41 例、600mg 6 例、200mg 1 例と、大部分が 1日 400mg 投与例であり、UTI 薬効評価基準による有効率は 64.6% であった。ただし、このシリーズには複雑性尿路感染に多い *P. aeruginosa* を分離菌とする症例が含まれており、本剤が *P. aeruginosa* に対し抗菌力が弱いことを考えれば、かなり良い有効率と思われた。細菌尿の陰性化率は 54.2% であり、群別有効率をみると第 5 群で有効率が低い点を除けば、概して良好であった。第 5 群が低有効率であったことの理由として、カテーテル留置の混合感染症例で比較的重症度が高いことのほかに、第 5 群 10 例中 *Pseudomonas* 感染が 6 例あり、そのうち 5 例が菌残存し無効例となったことが要因としてあげうる。ちなみに *Pseudomonas* を除いた臨床効果をみると 81.8% と高く、低有効率を示した第 5 群でも 50.0% となり、KW-1070 の弱点である *Pseudomonas* に対する抗菌力の弱

Table 10 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	S-GOT (U/L)	S-GPT (U/L)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	308	9.3	29.4	15.6	2	92	30	7	197	14	1.1
	348	10.8	33.2	19.9	4	79	36	18	194	11	1.9
2	364	11.4	34.7	9.0	6	69	20	8	83	10	0.9
	341	10.8	32.2	9.5	9	78	19	10	87	15	0.9
3	269	8.1	25.2	5.8	0	80	22	1	97	16	0.9
	424	13.5	40.4	3.8	2	60	22	1	108	7	1.0
4	365	11.3	33.6	32.2	—	—	66	89	276	22	1.4
	366	11.4	33.3	9.3	—	—	30	51	189	18	1.2
5	393	12.1	34.6	8.6	—	—	22	14	78	10	0.9
	411	12.3	36.6	6.4	—	—	26	20	87	10	0.9
6	304	9.1	28.0	14.4	0	90	25	20	86	11	1.0
	313	9.5	28.5	7.0	9	62	13	6	72	11	1.0
7	528	15.4	45.1	6.6	2	44	28	32	9	8	1.1
	536	15.6	45.5	7.1	4	44	35	36	9	11	1.0
8	405	12.5	36.8	5.2	1	70	21	5	6	24	1.2
	412	12.6	37.4	4.9	3	61	28	4	6	23	0.9
9	375	11.8	37	6.7	0	76	22	24	2.9	21	0.8
	427	12.7	38.5	5.2	2	82	8	8	2.6	18	0.7
10	364	11.7	36	4.8	3	60	24	19	4.2	17	0.9
	351	11.0	34	6.1	1	66	17	15	4.0	8	0.7
11	295	10.9	31.5	3.7	2	74	22	11	2.1	35	3.0
	260	9.3	29.5	3.6	4	61	22	13	2.5	30	3.4
12	407	11.8	38.5	24.6	0	94	33	16	2.2	35	1.3
	382	10.0	35	25.4	0	72	—	—	—	—	—
13	369	10.9	32.4	7.2	0	78	19	7	64	14	0.9
	392	11.5	35.1	5.9	0	71	14	3	61	12	0.9
14	403	11.7	36.4	6.6	2	66	8	2	105	25	2.4
	473	14.1	41.2	8.2	2	55	28	9	112	28	2.8
15	308	9.3	28.0	8.1	4	70	15	8	6	18	0.7
	337	10.1	30.0	6.0	12.5	54.5	78	47	6	16	1.0
16	371	11.2	33.0	5.0	7	69	18	17	7	17	1.3
	370	11.2	32.6	6.1	4	74	29	10	6	28	1.6
17	282	9.2	28	1.5	2	44	32	17	2.1	7	0.75
	251	8.2	26	1.5	3	55	11	9	1.8	9	0.8
18	433	11.6	35.4	6.9	1	76	20	15	84	16	1.2
	438	11.6	35.8	6.3	3	31	21	14	81	13	1.0
19	316	8.9	26.8	9.5	—	—	25	10	277	10	0.8
	306	8.6	26.0	12.5	—	—	31	8	266	7	0.8
20	316	10.4	30.7	7.4	4.5	81	18	6	2	11	0.9
	291	9.5	28.2	6.0	4.5	69.5	20	7	5	10	0.9

Table 10 Laboratory findings(continued)

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	S-GOT (U/L)	S-GPT (U/L)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
21	327	10.0	32	14.8	0	98	44	20	3.1BLU	3.0	0.7
	325	10.6	34	8.8	2	92	22	14	3.0	3.0	0.6
22	417	11.6	40	4.5	0	55	25	14	2.9	21	1.2
	430	12.2	42	4.5	1	61	27	10	3.0	16	1.1
23	376	12.0	36	6.5	2	69	26	12	1.9	9	0.9
	381	12.2	36	6.4	0	55	19	9	1.9	13	0.8
24	421	13.1	40.5	9.4	2	81	24	16	2.2	15	1.1
	369	11.1	34.0	3.7	—	—	16	9	1.8	11	1.1
25	382	12.6	38.0	7.6	4	68	21	10	2.0	10	0.8
	395	13.3	41.5	5.6	0	49	17	9	1.7	9	0.9
26	364	10.6	34.5	6.0	11	55	12	16	2.6	14	0.7
	347	10.0	31.5	7.7	1	69	27	22	2.3	6	0.6
27	340	10.9	33	8.4	2	71	20	15	2.2	7	0.6
	325	10.6	32.5	6.6	3	60	13	11	2.6	8	0.8
28	247	7.8	23.1	7.8	—	—	78	23	35	17	1.2
	387	12.1	35.3	9.5	—	—	76	27	50	16	1.0
29	386	13.6	38	7.9	—	—	12	10	4.9	12.3	1.0
	392	13.8	38	7.8	—	—	10	10	5.1	—	—
30	403	14.9	40	7.9	—	—	16	8	5.1	12.8	1.0
	401	14.2	38	6.2	—	—	10	8	5.0	11.2	1.0
31	458	15.0	42	7.1	—	—	12	6	4.8	12.1	1.0
	432	14.8	41	7.8	—	—	16	10	5.0	10.1	1.0
32	398	13.2	39	8.2	—	—	12	8	5.0	12.0	1.0
	379	13.0	39	6.8	—	—	8	6	4.6	13.2	1.0
33	365	14.0	41	5.6	—	—	18	12	4.8	12.3	1.0
	378	14.1	40	6.9	—	—	12	8	4.5	11.0	1.0
34	445	13.7	43	6.4	—	—	17	10	4.7	16.7	1.0
	431	13.0	40	5.8	—	—	12	8	4.5	11.6	1.0
35	357	11.8	35	7.5	7	74	11	7	1.3	9	0.7
	371	11.6	36.5	8.8	0	71	18	10	1.2	5	0.7
36	351	11.8	36	6.8	2	42	15	5	1.5	12	0.85
	375	12.4	37.5	5.4	1	58	25	7	2.1	19	0.9
37	368	13.0	39	9.2	—	—	16	8	4.5	13.5	1.1
	378	13.6	38	6.2	—	—	12	8	4.8	11.6	1.0
38	370	10.8	35	38.5	0	97	176	109	3.9	20	1.25
	416	12.0	38	6.2	—	—	31	34	2.8	18	0.6
39	423	13.2	40.5	13.1	2	83	11	9	2.2	19	1.25
	460	14.4	45	15.5	0	84	20	10	3.0	23	0.95
40	399	14.9	39	8.1	—	—	7	6	5.1	12.0	1.0
	401	15.1	40	7.2	—	—	10	12	4.8	11.5	1.0

Table 10 Laboratory findings(continued)

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	S-GOT (U/L)	S-GPT (U/L)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
41	456	15.3	40	7.9	—	—	10	8	7.5	11.0	1.0
	459	15.5	39	6.2	—	—	8	6	6.9	12.0	1.0
42	431	15.6	41	7.6	—	—	12	8	5.1	11.0	1.0
	425	15.4	40	6.9	—	—	12	6	4.9	12.0	1.0
43	434	13.5	41.1	8.2	19	38	24	10	7	31	1.4
	465	14.5	44.5	8.1	21	31.5	—	—	—	35	1.6
44	399	12.9	41	5.5	6	55	18	9	2.9	13	0.7
	413	13.6	42	5.3	6	49	16	12	2.1	15	0.9
45	402	12.2	36.9	7.7	1	47	21	21	72	6	0.8
	395	12.4	36.1	7.8	0	48	12	12	61	11	1.0
46	360	10.6	32.0	4.4	5.5	79.5	13	5	6	13	0.8
	366	10.6	30.8	3.7	3.5	79.0	15	9	7	18	0.9
47	396	12.4	36.7	6.4	5	62	17	11	5	20	1.2
	432	13.9	40.4	7.9	5	64	14	6	5	15	1.0
48	333	10.2	29.9	7.5	3	62	15	9	7	23	1.2
	376	11.5	33.4	6.7	4	50	15	12	7	19	1.2

さが臨床的にも示された。

今回検討症例の分離菌株の MIC をみたが、その傾向は教室保存株のそれとはほぼ同様であり、*Serratia* では高度耐性菌は出現せず、臨床的にも *Serratia* 感染 19 症例中 18 例に菌消失をみている。MIC と細菌学的効果の関係でも、*Pseudomonas* を除くすべてのグラム陰性菌において 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、菌消失率も良好であった。

副作用では自覚的に異常を認めず、投与前後におけ

る臨床検査値の異常も認められず、比較的安全性の高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, KW-1070, 1980
- 2) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 3) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF KW-1070 IN URINARY TRACT INFECTION

OSAMU TSUKADA, TAKASHI TOMINAGA, HIROICHI KISHI
and TADAO NIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

YOJI NISHIMURA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

HIROSHI NITO

Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital

MICHIO ASANO

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

EIICHIRO SHIMANO

Department of Urology, Ome City Hospital

Laboratory and clinical investigations were performed on a new aminoglycoside antibiotic, KW-1070.

The antibacterial activity of KW-1070 against *S. marcescens* was much stronger than gentamicin and amikacin. With inoculum size of 10^6 cells/ml, all 50 strains of *S. marcescens* were inhibited with less than $12.5 \mu\text{g/ml}$ of KW-1070.

KW-1070 was not so potent against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and indole-positive *Proteus* as other aminoglycoside antibiotics.

Of 48 cases with complicated urinary tract infection, excellent response was seen in 10, good in 21 and poor in 17. Effectiveness rate was 64.6%.

No adverse reaction was observed in this series.