

KW-1070 の複雑性尿路感染症に対する基礎的・臨床的検討

岡崎武二郎・町田豊平・小野寺昭一

東京慈恵会医科大学泌尿器科

新しいアミノ配糖体系抗生剤 KW-1070 (fortimicin)について基礎的・臨床的検討を行なった。抗菌力については、臨床より分離された S. marcescens 44 株の 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml 接種における MIC を測定し、GM, AMK, DKB, netilmicin の MIC と比較した。

KW-1070 は S. marcescens に対し 10^6 cells/ml, 10^8 cells/ml 接種ともに他剤より数段すぐれた抗菌力を示した。

臨床的検討は、慢性複雑性膀胱炎 19 例を対象として行なった。

総合臨床効果は、著効 0, 有効 8 例, 無効 11 例で有効率は 42.1% であった。

主な分離起炎菌の細菌学的効果は、S. marcescens 9 株中 6 株が消失、P. aeruginosa は 4 株中 1 株が消失、Klebsiella sp. は 3 株中 3 株が消失し、P. aeruginosa を除くグラム陰性桿菌に良好な成績が得られ、総合した細菌学的効果の消失率は 66.7% であった。

副作用は、自・他覚的に特に問題となった症例はなかった。

KW-1070 (fortimicin) は、本邦で開発中のアミノ配糖体系抗生剤で、Micromonospora olivoasterospora により産出され、下記に示すような化学構造式を有する (Fig. 1)。

本剤はグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し、広範囲の抗菌力スペクトルを有するが、P. aeruginosa に対する抗菌力はやや弱いといわれる。また、アミノ配糖体系抗生剤の不活化酵素のうち、ただ 1 つ (AAC (3)-I) によってアセチル化されるだけで、他の不活化酵素に安定であるので、他のアミノ配糖体系抗生剤と交叉耐性がないとされている<sup>1)</sup>。

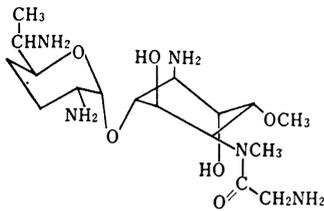
腎毒性は AMK よりも軽度で、また聴器障害もアミノ配糖体系抗生剤の中で最も弱いとされている<sup>1,2)</sup>。

今回、われわれは KW-1070 の基礎的・臨床的検討を行なったので、その結果を報告する。

I. 対象および実験方法

1) S. marcescens に対する抗菌力

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070



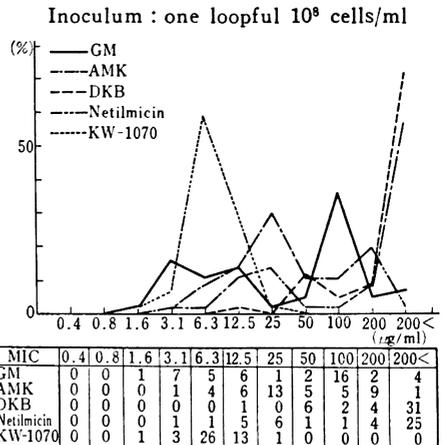
C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (M.W.405.49)

対象とした菌株は、東京慈恵会医科大学泌尿器科の慢性複雑性尿路感染症患者より、最近分離された S. marcescens 44 株であった。これら 44 株に対する KW-1070 の最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は、日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に従って行ない、対照薬は GM, AMK, DKB, netilmicin とした。

2) 臨床的検討

対象とした症例は、東京慈恵会医科大学泌尿器科および関連病院泌尿器科に入院した慢性複雑性膀胱炎患者 19 例であった。

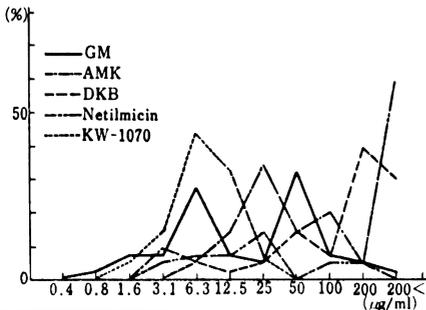
Fig. 2 Sensitivity distribution of Serratia marcescens to aminoglycosides (44 strains)



MIC	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200	200<
GM	0	0	1	7	5	6	1	2	16	2	4
AMK	0	0	0	1	4	6	13	5	5	9	1
DKB	0	0	0	0	0	1	0	6	2	4	31
Netilmicin	0	0	0	1	1	5	6	1	1	4	25
KW-1070	0	0	1	3	26	13	1	0	0	0	0

Fig.3 Sensitivity distribution of *Serratia marcescens* to aminoglycosides (44 strains)

Inoculum : one loopful 10<sup>8</sup> cells/ml



MIC	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200	200<
GM	0	1	3	3	12	3	2	14	3	2	1
AMK	0	0	0	4	2	6	15	6	9	2	0
DKB	0	0	0	0	2	1	2	6	3	17	13
Netilmicin	0	0	0	2	3	3	6	0	2	2	26
KW-1070	0	0	2	6	19	14	3	0	0	0	0

投与方法は、1回 200~400mg 1日 2回筋注で、投与期間は全例 5日間投与であった。

効果の判定は、UTI 薬効評価基準（第二版）に従い、膿尿と細菌尿を指標として、その推移に基づき、著効 (excellent)、有効 (moderate)、無効 (poor) の3段階に分けた。

II. 成績

1) *S.marcescens* に対する抗菌力

Fig.2 に示すように、*S.marcescens* の 10<sup>8</sup>cells/ml 接種では KW-1070 の MIC のピークは 6.3 µg/ml にあった。MIC で 25 µg/ml 以上を耐性としてみた場合、MIC 12.5 µg/ml 以下の感受性株は 44 株中 43 株 97.7% であった。耐性を示した 1 株の MIC は 25 µg/ml であった。

一方、GM は 100 µg/ml に MIC のピークがあり、MIC 12.5 µg/ml 以下の感受性菌は 44 株中 19 株 43.2% で、耐性株が感受性株より多かった。

AMK は 25 µg/ml に MIC のピークがあり、MIC 12.5 µg/ml 以下の感受性株は 25% であった。

DKB と netilmicin は MIC 200 µg/ml 以上の高度耐性株が多く、MIC 12.5 µg/ml 以下の感受性株はそれぞれ 2.3%、15.9% にすぎなかった。

10<sup>8</sup>cells/ml 接種 (Fig.3) と 10<sup>6</sup>cells/ml 接種の感受性分布に著明な差はみられず、ともに KW-1070 が最も良い感受性分布を示していた。

3) 臨床的検討

今回の治験症例 19 例の症例一覧を Table 1 に示した。19 症例の性別は男子 17 名、女子 2 名であり、年齢分布は 42 歳から 87 歳まで、平均 69.4 歳であった。基礎疾患は、前立腺肥大症が 8 例で最も多く、次いで神経因

性膀胱 5 例、膀胱腫瘍 4 例、その他、膀胱結石、尿道狭窄がそれぞれ 1 例であった。19 例中 9 例、47.4% と約半数が術後の原路感染症であった。カテーテル留置症例は 19 例中 13 例 68.4% で、13 例中 12 例が尿道カテーテル留置症例であり、他の 1 例は膀胱瘻症例であった。

以上 19 例の総合臨床効果を Table 2 に示した。膿尿に対する効果は、正常化 0、改善 3 例 15.8%、不変 16 例 84.2% であった。細菌尿に対する効果は、陰性化 6 例 31.6%、減少 1 例 5.3%、菌交代 6 例 31.6%、不変 6 例 31.6% であった。以上をまとめた総合臨床効果は、著効 0、有効 8 例、無効 11 例で有効率は 42.1% であった。

UTI 薬効評価基準（第2版）の分類による疾患病態群別の効果を Table 3 に示した。第1群は 7 例で、有効 2 例、無効 5 例、有効率 28.6% であった。第2群は 1 例で、これは無効を示した。第4群は 4 例で、有効 3 例、無効 1 例、有効率 75.0% であった。第5群は 6 例で、有効 2 例、無効 4 例、有効率 33.3% であった。第6群は 1 例で、これは有効を示した。以上をまとめると、単独感染症例は 12 例中 5 例 41.7% の有効率を示し、混合感染症例は 7 例中 3 例 42.9% の有効率を示した。カテーテル留置の有無で分けると、カテーテル留置症例は 13 例のうち有効 4 例、無効 9 例で有効率は 30.8% であった。カテーテル非留置症例 6 例のうち有効 4 例、無効 2 例で有効率は 66.7% であった。

今回の治験症例の起炎菌として分離された細菌は 8 種 24 株で、これら細菌に対する KW-1070 の細菌学的効果は Table 4 に示した。起炎菌としては *S.marcescens* が 9 株と最も多く、次いで *P.aeruginosa* 4 株、*Klebsiella* sp. 3 株の順で、他は *E.coli*、*Proteus* sp.、*S.epidermidis* がそれぞれ 2 株、*Acinetobacter* sp.、*Enterococcus* がそれぞれ 1 株であった。

この中で良好な細菌学的効果が得られたものは、*E.coli*、*Klebsiella* sp.、*Proteus* sp.、*Acinetobacter* sp. などであり、*S.marcescens* に対しても 9 株中 6 株 66.7% が消失を示し、比較的良い効果が得られた。しかし、*P.aeruginosa* は 4 株中 1 株のみ消失しただけであり、*S.epidermidis*、*Enterococcus* などグラム陽性球菌に対する細菌学的効果は 50% 以下という成績であった。以上をまとめると、24 株中 16 株が消失し、消失率は 66.7% であった。

III. 副作用

本剤の投与前後に行なった末梢血液検査 (赤血球数、Hb、Ht、白血球数)、肝機能検査 (GOT、GPT、Al-P)、腎機能検査 (BUN、S-creatinine) の結果を Fig.4 に示した。

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

No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter	U.T.I. group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria		Evaluation by U.T.I.	Side effects
			Underlying condition			Dose (mg)	Day		Species	Count		
1	72	M	C.C.C.	+	G-5	200×2	5	+	<i>S. marcescens</i> <i>Candida</i>	10 <sup>7</sup>	Poor	(-)
			B.P.H.					+	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>		
2	56	M	C.C.C.	+	G-5	200×2	5	+	<i>S. marcescens</i> <i>Enterococcus</i>	10 <sup>7</sup>	Poor	(-)
			B.P.H.					+	<i>S. marcescens</i> <i>Enterococcus</i>	10 <sup>7</sup>		
3	75	M	C.C.C.	+	G-1	200×2	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	Poor	(-)
			B.P.H.					+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>8</sup>		
4	73	F	C.C.C.	+	G-5	200×2	5	+	<i>S. marcescens</i> <i>Klebsiella</i> sp.	10 <sup>6</sup>	Moderate	(-)
			Bt					+	(-)			
5	44	M	C.C.C.	-	G-4	200×2	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	Moderate	(-)
			Bt					+	(-)			
6	85	M	C.C.C.	+	G-1	200×2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>	Poor	(-)
			Neurogenic bladder					+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>		
7	63	M	C.C.C.	+	G-5	200×2	5	+	<i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	Poor	(-)
			Neurogenic bladder					+	<i>Candida</i>	10 <sup>4</sup>		
8	76	M	C.C.C.	+	G-1	200×2	5	±	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	Poor	(-)
			Bladder stone					+	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>4</sup>		
9	79	M	C.C.C.	+	G-1	200×2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	Poor	BUN 41→45 S-Cr. 1.9→2.5
			B.P.H.					+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>		
10	69	M	C.C.C.	+	G-5	200×2	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> sp.	10 <sup>4</sup>	Poor	(-)
			B.P.H.					+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>		
11	75	M	C.C.C.	-	G-2	200×2	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	Poor	(-)
			B.P.H.					+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>		
12	74	M	C.C.C.	-	G-6	200×2	5	+	<i>S. epidermidis</i> <i>Candida</i>	10 <sup>6</sup>	Moderate	BUN 21→29 S-Cr. 1.1→1.9
			Bt					±	<i>S. epidermidis</i> <i>Candida</i>	10 <sup>3</sup>		
13	42	M	C.C.C.	-	G-4	200×2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	Poor	(-)
			Neurogenic bladder					+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>		
14	57	M	C.C.C.	+	G-5	200×2	5	+	<i>Klebsiella</i> sp. <i>Proteus</i> sp.	10 <sup>5</sup>	Moderate	(-)
			Neurogenic bladder					+	(-)			
15	73	M	C.C.C.	-	G-4	200×2	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	Moderate	(-)
			Urethral stricture					+	(-)			

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

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Cath- eter	U.T.I. group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria		Evaluation by U.T.I.	Side effects
						Dose (mg)	Day		Species	Count		
16	79	M	C.C.C.	-	G-4	200×2	5	#	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	Moderate	(-)
			Bt						<i>S. epidermidis</i>	<10 <sup>3</sup>		
17	87	M	C.C.C.	+	G-1	200×2	5	#	<i>Klebsiella</i> sp.	10 <sup>7</sup>	Moderate	(-)
			B.P.H.						<i>Corynebacterium</i> sp.	10 <sup>6</sup>		
18	76	M	C.C.C.	+	G-1	300×2	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup>	Moderate	(-)
			B.P.H.						(-)			
19	63	F	C.C.C.	+	G-1	400×2	5	#	<i>Proteus</i> sp.	10 <sup>7</sup>	Poor	(-)
			Neurogenic bladder						<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup>		

C.C.C. : Chronic complicated cystitis, B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy, Bt : Bladder tumor

Table 2 Overall clinical efficacy of KW-1070 in complicated U.T.I. (200, 300, 400 mg ×/day, 5 days treatment)

Pyuria Bacte- riuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	<input type="checkbox"/>	1	5	6 (31.6%)
Decreased		1		1 ( 5.3%)
Replaced		1	5	6 (31.6%)
Unchanged			6	6 (31.6%)
Efficacy on pyuria	0 (0%)	3 (15.8%)	16 (84.2%)	Case total 19
<input type="checkbox"/> Excellent	0 ( 0%)		Overall effectiveness rate 8/19 (42.1%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	8			
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)	11			

Table 4 Bacteriological response to KW-1070 in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated ( %)	Persisted
<i>E. coli</i>	2	2 (100.0))	
<i>Klebsiella</i> sp.	3	3 (100.0)	
<i>Proteus</i> sp.	2	2 (100.0)	
<i>S. marcescens</i>	9	6 ( 66.7)	3
<i>P. aeruginosa</i>	4	1 ( 25.0)	3
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	1 (100.0)	
<i>S. epidermidis</i>	2	1 ( 50.0)	1
<i>Enterococcus</i>	1	0 ( 0)	1
Total	24	16 ( 66.7)	8

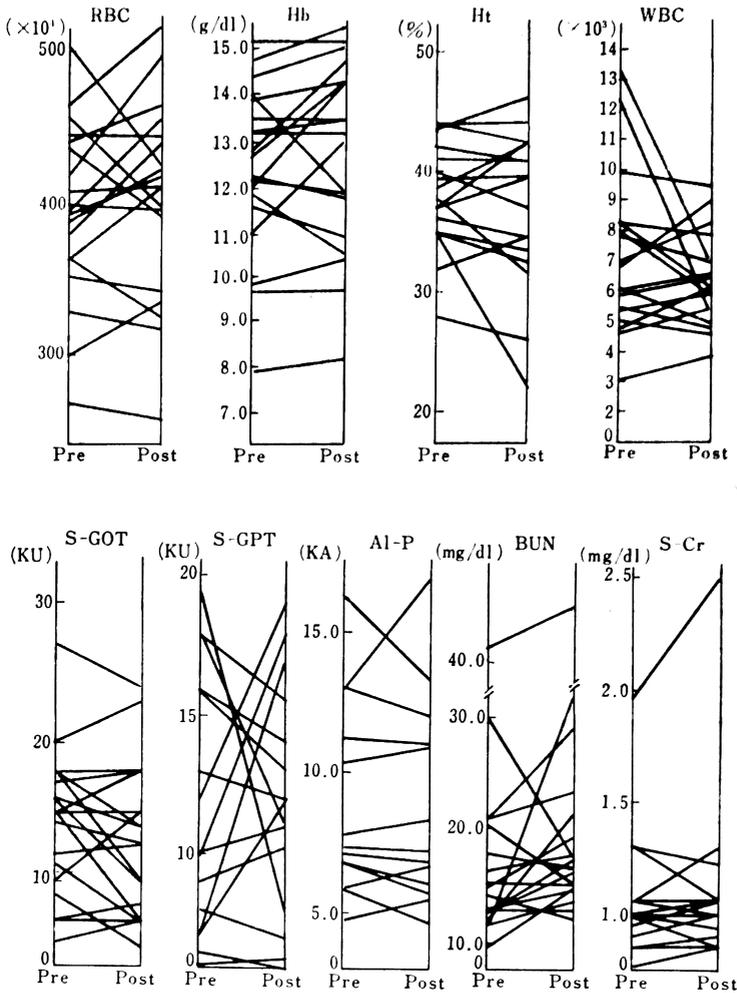
Table 3 Overall clinical efficacy of KW-1070 classified by type of infection

Group		No. of cases	(Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	7	(36.8%)		2	5	28.6
	2nd group (Post prostatectomy)	1	( 5.3%)			1	0
	3rd group (Upper U.T.I.)	0	( 0%)				
	4th group (Lower U.T.I.)	4	(21.1%)		3	1	75.0
	Sub total	12	(63.2%)	0	5	7	41.7
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	6	(31.6%)		2	4	33.3
	6th group (No catheter indwelt)	1	( 5.3%)		1		100.0
	Sub total	7	(36.8%)	0	3	4	42.9
Total		19	(100%)	0	8	11	42.1

末梢血液検査、肝機能検査において KW-1070 による影響と思われる変化は認められなかったが、症例 9 において本剤投与後に BUN (41→45), S-creatinine (1.9

→2.5) が上昇していた。この症例は慢性腎不全状態の患者で、本剤投与終了後も長期にわたって BUN, S-creatinine の高値変動が続き、BUN, S-creatinine の

Fig. 4 Laboratory findings



上昇が本剤の影響かどうか不明であった。また、症例12において BUN (21→29), S-creatinine (1.1→1.9) が上昇していたが、これは基礎疾患に伴う閉塞性尿路障害による影響と思われた。

他に、筋注部の強い疼痛や聴力異常、発疹などを訴えた症例はなかった。

#### IV. 考 察

KW-1070 は、グラム陰性桿菌の殆んどに強い抗菌力を有するが、特に GM 耐性菌に対して強い抗菌力を示すとされている。なかでも、最近、慢性複雑性尿路感染症の起炎菌として、あるいは院内感染の原因菌として重要な地位を占める GM 耐性の *S. marcescens* に対する抗菌力は AMK に勝るものがあるとされている<sup>1)</sup>。こうした基礎的データを基に、われわれが行なった教室

保存の *S. marcescens* 44 株に対する MIC の測定では、MIC 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の GM 耐性株は 25 株 56.8% であったのに対し、KW-1070 は MIC 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示したのは 1 株 2.3% のみであり、GM よりも数段すぐれた抗菌力を示した。その他の薬剤と比較しても同様であり、KW-1070 は今回の 5 種類のアミノ配糖体系抗生剤の中で、*S. marcescens* に対し最もすぐれた抗菌力を示した。このことは KW-1070 が他のアミノ配糖体系抗生剤と異なり、酵素不活化がただ 1 個所だけで、GM, AMK, DKB などと交叉耐性が少ないという本剤の特徴を裏付けるものと思われる。

今回の臨床成績で、複雑性膀胱炎 19 症例に対する総合臨床効果は 42.1% と低い有効率であった。一方、細菌学的効果は 66.7% の菌陰性化を示し、総合臨床効果

よりも良い成績を示した。今回の症例のように、基礎疾患を有する複雑性尿路感染症では、薬剤投与にて起炎菌が消失しても、膿尿が改善されなかったり、菌交代現象をおこして尿路感染症は治癒しない例が多い。そのため、今回の総合臨床効果では満足のいく成績が得られなかったものと思われるが、見方を変えれば、本剤の抗菌力を生かすための投与方法に関する今後の検討が必要であると思われた。

グラム陰性桿菌の細菌学的効果の検討では、*E. coli* 2株、*Klebsiella* sp. 3株、*Proteus* sp. 2株、*Acinetobacter* sp. 1株はすべて消失し、また、*S. marcescens* は9株中6株 66.7% が消失し良好な成績が得られた。一方、*P. aeruginosa* は4株中1株 25.0% と低い消失率であり、*P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱いという

本剤の特徴を裏付ける結果となった。

副作用の面では、特に問題となった症例はなく、安全な薬剤と思われた。

#### 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) SATO, A.; Y. UEDA & M. AKIYOSHI: Experimental studies on the ototoxicity and nephrotoxicity of fortimicin A. Current chemotherapy and infectious disease. Proceedings of the 11 th ICC and the 19 th ICAAC. 401-403, American Society for Microbiology. Washington, D. C., 1980
- 3) MIC 測定法改定委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 22 : 1126~1128, 1974

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF KW-1070 FOR CHRONIC COMPLICATED U. T. I.

TAKEJIRO OKAZAKI, TOYOHEI MACHIDA and SHOICHI ONODERA

Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

Fundamental and clinical studies of KW-1070, a new aminoglycoside antibiotic, were performed. As to antibacterial activity, MICs of KW-1070 against 44 strains of *S. marcescens* clinically isolated were measured at inoculations of  $10^8$  cells/ml and  $10^6$  cells/ml, and they were compared with the MICs of GM, AMK, DKB and netilmicin.

Antibacterial activity of KW-1070 against *S. marcescens* was stronger than other antibiotics at both inoculation levels.

A clinical study was performed in 19 cases of chronic complicated cystitis.

Overall clinical efficacy was 42.1% : excellent in no case, good in 8 cases, and poor in 11 cases. Bacteriological efficacy against main clinical isolates was as follows: 6/9 strains of *S. marcescens*, 1/4 strains of *P. aeruginosa*, and 3/3 strains of *Klebsiella* sp., Good results were obtained in gram negative bacilli except for *P. aeruginosa*. Overall bacteriological efficacy was 66.2%.

No subjective or objective side effects were observed.