KW-1070 の主として複雑性尿路感染症に対する臨床効果

生亀芳雄・小川秀彌・田中求平・久保田正充
関東逓信病院泌尿器科

KW-1070 (fortimicin) は新しい aminoglycoside 系抗生物質の一つである。

抗菌スペクトラムは広領域でグラム陰性桿菌に強く，ことに gentamicin を含む多剤耐性の *Proteus inconstans*, *Serratia marcescens* に対してすぐれた抗菌力を示すようである。

複雑性尿路感染症 15 例，急性淋疾 1 例，計 16 例に本剤を使用した。

12 例は 1 回 200mg を 1 日 2 回，3 例は 1 回 400mg を 1 日 2 回，いずれも 5 日間筋注をおこなった。なお急性淋疾は 1 回 400mg の筋注とした。

UTI 薬効評価基準に従って，総合臨床効果をみるとその有効率は 86.7% で，急性淋疾の 1 例も著効と判定した。

疾患病態別効果は 75.0% から 100% の有効率の範囲内にあった。

細菌尿別効果は陰性化率 80.0% で，また尿路分離臨床菌株に対する MIC は 1.56～12.5 μg/ml の間にあった。

自覚的副作用ならびに血液，血液生化学的所見の異常変動もみられなかった。

KW-1070 は NARA らにより発見された新しい aminoglycoside 系抗生物質である[1,2]。

抗菌スペクトラムは広領域であり，グラム陰性桿菌に強く，さらに gentamicin を含む多剤耐性の *Proteus inconstans*, *Serratia marcescens* に対してすぐれた抗菌力を示すといわれている[3]。

本剤は Fig. 1 に示したような構造式を有する[4]。

われわれは今回，本剤の尿中分離菌に対する MIC ならびに複雑性尿路感染症 15 例と急性淋疾の 1 例について，臨床効果を検討したのでその結果を報告する。

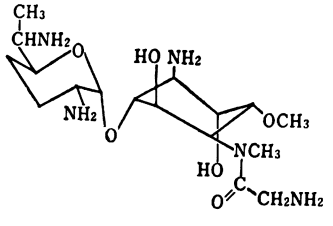
I. 対象および方法

1) 対象および患者条件

患者は Table 1 に示したように年齢は 17 歳～75 歳までで，男子 11 例，女子 4 例である。

また疾患はいずれも泌尿器科的基礎疾患を有する複雑性の尿路感染症で，急性なものは腎盂腎炎，慢性なものは膀胱炎で，それぞれ 7 例，8 例である。

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070



$C_{17}H_{35}N_5O_6$ (M.W.405.49)

UTI 薬効評価基準のグループ別では G-1 が 4，G-2 が 1，G-3 が 5，G-4 が 5 例となっている。

なお Table 2 に示したような男子の急性淋疾が 1 例ある。

2) 薬剤の投与方法および期間

15 例のうち 12 例は本剤を 1 回に 200mg，1 日 2 回の筋注を 5 日間継続した。3 例は 1 回に 400mg，1 日 2 回をやはり 5 日間投与した。

急性淋疾は 1 回に 400mg を筋注し，さらに念のため 3 日後に 400mg 1 回の筋注を行なった。

3) 臨床効果の判定

急性淋疾の 1 例を除いた 15 例については UTI 薬効評価基準の複雑性尿路感染症の基準にしたがってその判定を行なった。

II. 結　　果

1) 総合臨床効果

15例を全体的にみれば Table 3 に示したような結果から，著効 5 例，有効 8 例，無効 2 例で有効率は 86.7% となる。

なお 29 歳，男子の急性淋疾は Table 2 に示したように本剤 1 回 400mg 筋注により，自覚症状は注射後 4 時間で軽減，48時間で消失し，淋菌は 2 時間後にすでに鏡検上陰性化している。

また尿道分泌物中の白血球は注射後 2 時間で減少の傾

Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with KW-1070

Case No.	Age	Sex	Diagnosis / Underlying condition	Catheter	U.T.I. group	Treatment: Dose (mg×/day)	Route	Duration (day)	Symptoms	Pyuria	Bacteriuria: Species	Count/ml	MIC	Evaluation: UTI	Dr	Side effects
1	50	F	A.C.P. / Ureter stone	−	G-3	200×2	i.m.	5	++ / ±	++ / ±	*E. coli* / −	10^6 / −	3.13	Moderate	Moderate	−
2	67	M	C.C.C. / Bladder tumor	−	G-4	200×2	i.m.	5	+ / +	+ / −	*E. coli* / −	10^7 / −	12.5	Excellent	Moderate	−
3	35	M	A.C.P. / Ureter stone	−	G-3	200×2	i.m.	5	+ / −	± / −	*P. mirabilis* / *P. mirabilis*	10^5 / 10^2	12.5	Moderate	Moderate	−
4	67	M	C.C.C. / Bladder neck sclerosis	+	G-1	200×2	i.m.	5	+ / +	++ / +	*Klebsiella* / −	10^6 / −	12.5	Moderate	Moderate	−
5	24	M	A.C.P. / Hydronephrosis	+	G-1	200×2	i.m.	5	+ / −	++ / ±	*E. coli* / −	10^5 / −	6.25	Moderate	Excellent	−
6	17	M	A.C.P. / Renal bleeding	+	G-1	200×2	i.m.	5	+ / ±	+ / ±	*E. coli* / −	10^6 / −	3.13	Moderate	Moderate	−
7	33	M	A.C.P. / Renal pelvis stone	−	G-3	200×2	i.m.	5	+ / ±	+ / ±	*E. coli* / −	10^6 / −	3.13	Moderate	Moderate	−
8	25	F	A.C.P. / Ureter stone	−	G-3	200×2	i.m.	5	+ / −	+ / −	*E. coli* / −	10^6 / −	3.13	Excellent	Excellent	−
9	65	M	C.C.C. / Post prostatectomy	−	G-2	200×2	i.m.	5	+ / −	± / −	*E. coli* / −	10^5 / −	3.13	Excellent	Excellent	−
10	75	M	C.C.C. / Post T.U.R.	+	G-1	200×2	i.m.	5	+ / ±	+ / +	*P. aeruginosa* / *P. aeruginosa*	10^5 / 10^4	1.56	Poor	Poor	−
11	55	M	C.C.C. / Chronic prostatitis	−	G-4	200×2	i.m.	5	+ / ±	± / −	*E. coli* / −	10^6 / −	3.13	Excellent	Excellent	−
12	60	F	C.C.C. / Neurogenic bladder	−	G-4	200×2	i.m.	5	+ / −	± / ±	*P. mirabilis* / *P. mirabilis*	10^5 / 10^5	12.5	Poor	Poor	−
13	69	M	C.C.C. / Bladder stone	−	G-4	400×2	i.m.	5	+ / +	+ / ±	*P. vulgari* / −	10^6 / −	12.5	Moderate	Moderate	−
14	59	M	A.C.P. / Renal pelvis stone	−	G-3	400×2	i.m.	5	+ / −	++ / +	*E. coli* / −	10^5 / −	3.13	Moderate	Moderate	−
15	67	F	C.C.C. / Wandering kidney	−	G-4	400×2	i.m.	5	+ / −	+ / −	*S. marcescens* / −	10^5 / −	1.56	Excellent	Excellent	−

向がみられ，48 時間ではごく少数となり，72 時間で完全に認められなくなった。

この経過は著者らの他剤との比較についての経験からみれば著効といえる。

2) 疾患病態群別効果

Table 2 Acute gonorrhea

Age : 29, Sex : Male, KW-1070 : 400 mg×1/day

		Subjective symptoms	WBC	*Neisseria gonorrhoeae* intra	extra
Before treatment		+	##	#	±
After treatment	2 hrs	+	#	⊖	
	4 hrs	⊕	#	−	
	8 hrs	±	+	−	
	24 hrs	±	+	−	
	48 hrs	⊖	±	−	
	72 hrs	−	−	−	

Table 3 Overall clinical efficacy of KW-1070 in complicated U.T.I. (200～400mg×/day, 5 days treatment)

Pyuria / Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	5	2	5	12 (80.0%)
Decreased	1			1 (6.7%)
Replaced				
Unchanged			2	2 (13.3%)
Efficacy on pyuria	6 (40.0%)	2 (13.3%)	7 (46.7%)	Case total 15

Excellent	5 (33.3%)	Overall effectiveness rate 13/15 (86.7%)
Moderate	8	
Poor (or Failed)	2	

UTI 薬効評価基準により感染症の病態および主な感染部位から，群構成率およびその有効率は Table 4 に示したとおりである。

グループ 1 は 4 例中 3 例が有効（有効率 75.0%），グループ 2 は 1 例しかないが著効である。グループ 3 は 5 例中著効 1 例，有効 4 例（有効率 100%）で，グループ 4 は 5 例中著効 3 例，有効 1 例（有効率 80.0%）という結果であった。

3) 細菌尿別効果

Table 5 に示したような *E. coli* 9 株，*P. mirabilis* 2 株，*P. rettgeri*，*P. aeruginosa*，*Klebsiella* sp.，*S. marcescens* 各 1 株についてであり，その陰性化率は株数が少ないので詳しいことはいえないが，全体としては 15 株のうち 12 株が陰性化しており，その割合は 80.0% となっている。

4) MIC と菌陰性化との関係

細菌尿別効果に関連して，日本化学療法学会最小発育阻止濃度測定法により測定した15株の菌の MIC とその陰性化の成績は Table 6 に示したとおりである。なお，この菌株においてはその MIC は 1.56 から 12.5μg/ml の範囲にあった。

Table 5 Bacteriological response to KW-1070 in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
E. coli	9	9 (100%)	
P. mirabilis	2	0 (0%)	2
P. rettgeri	1	1 (100%)	
P. aeruginosa	1	0 (0%)	1
S. marcescens	1	1 (100%)	
Klebsiella sp.	1	1 (100%)	
Total	15	12 (80.0%)	3

Table 4 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)	4	(26.7%)		3	1	75.0%
	2nd group (Post prostatectomy)	1	(6.7%)	1			100%
	3rd group (Upper U.T.I.)	5	(33.3%)	1	4		100%
	4th group (Lower U.T.I.)	5	(33.3%)	3	1	1	80.0%
	Sub total	15	(100%)	5	8	2	86.7%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)		(%)				%
	6th group (No catheter indwelt)		(%)				%
	Sub total		(%)				%
Total		15	(100%)	5	8	2	86.7%

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response in KW-1070 treatment

Isolates	MIC (μg/ml) Inoculum size 10^6 cells/ml										Not done	Total
	≦0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100		
E. coli				6/6	1/1	2/2						9/9
P. mirabilis						0/2						0/2
P. rettgeri						1/1						1/1
P. aeruginosa			0/1									0/1
S. marcescens			1/1									1/1
Klebsiella sp.						1/1						1/1
Total	(%)	(%)	1/2 (50.0%)	6/6 (100%)	1/1 100%)	4/6 (46.7%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	12/15 (80.0%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

5) 副作用

急性淋疾を含めた 16 例において自覚的な副作用を訴えたものは全くなかった。

なお，血液あるいは血液化学的所見においても Table 7 に示したように本剤による異常変動はみられなかった（本剤投与後 1 例において GOT が 51 U/ml を示したが，その後の測定で直ちに正常範囲に復した。この GOT の一過性の上昇は本剤によるものとは断定しがたい）。

III. 考 按

上述したように基礎的な事項については尿中分離菌に対する MIC を測定したのみなので，臨床的使用にさいして，念頭においておかねばならない若干の基礎的問題について文献的考察を加えたのでこれを述べる。

まず本剤を長期連用した場合の成績であるが，イヌを使用して 180 日間，3～100 mg/kg 筋注した場合の結果から最大安全量は 12.5 mg/kg と報告されている。

また aminoglycoside 系抗生物質に特有な聴器毒性は kanamycin, amikacin などより低いといわれている。

次にグラム陰性桿菌に対する抗菌スペクトラムであるが，菌量 10^8/ml で *E. coli* NIH JC-2 は 0.78, *K. pneumoniae* 8045 は 0.78, *S. marcescens* 1484 は 1.56, *P. mirabilis* 1287, *P. vulgaris* JJ はそれぞれ 12.5, 1.56, また *P. aeruginosa* BMH #1 は 12.5 μg/ml と報告されている。

健康成人における 1 回 200 mg 筋注時の血中濃度は注射後 30 分，60 分でそれぞれ 11.3±0.9, 11.0±0.7 μg/ml であり，尿中回収率は 6 時間までで 65.5±3.8% と発表されている[5]。

このような基礎的な成績からみて，本剤は泌尿器科領域の感染症に対して充分に使用にたえるものと考え，臨床的に複雑性尿路感染症 15 例，急性淋疾 1 例について検討を加えた。

1 回また 1 日使用量，使用期間は次のように12例は 1 回 200 mg を 1 日 2 回，3 例は 1 回 400 mg を 1 日 2 回，いずれも 5 日間筋注，なお，急性淋疾については 1 回 400 mg の筋注が適当と考えこのように使用した。

複雑性尿路感染症 15 例についての臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準に従って判定した。その結果は，総合臨床効果では 15 例のうち著効 5 例，有効 8 例，無効 2 例で有効率は 86.7% であった。なお急性淋疾の 1 例も著効と判定した。

疾患病態別効果はグループ 1 が 75.0%，グループ 2, 3 が 100%，グループ 4 は 80.0% 有効という成績であった。

細菌尿別効果は全体的にみて陰性化率は 80.0% で，また尿路から分離した臨床分離菌株に対する本剤の MIC は 1.56 から 12.5 μg/ml の範囲にあった。

副作用に関しては自覚的な訴えは 1 例もなく，血液，血液生化学的所見でも本剤による異常変動はみられなかった。

文 献

1) NARA, T.; M. YAMAMOTO, I. KAWAMOTO, K. TAKAYAMA, R. OKACHI, S. TAKASAWA, T. SATO & S. SATO : Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. I. Producing organism, fermentation and biological properties of fortimicins. J. Antibiotics 30 : 533～540, 1977

2) OKACHI, R.; S. TAKASAWA, T. SATO, S. SATO, M. YAMAMOTO, I. KAWAMOTO & T. NARA : Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. II. Isolation, physico-chemical and chromatographic properties. J. Antibiotics 30 : 541～551, 1977

3) GIROLAMI, R. L. & J. M. STAMM : Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. IV. *In vitro* study of fortimicin A compared with other aminoglycosides. J. Anti-

Table 7 Laboratory findings

Case No.		RBC ($\times 10^4$/mm^3)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm^3)	GOT (u/ml)	GPT (u/ml)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	Before	432	13.3	41.1	19,800	27.0	9.0	13.0	1.1
	After	412	12.8	38.5	9,200	51.0	10.0	13.5	1.0
2	Before	373	12.1	37.5	6,600	47.0	12.0	14.9	1.0
	After	358	11.5	35.4	4,200	21.0	8.0	15.5	1.1
3	Before	477	15.5	43.3	7,900	29.0	17.0	13.9	1.1
	After	470	15.0	43.0	6,900	26.0	15.5	12.0	1.0
4	Before	393	10.5	34.0	5,800	20.0	8.0	18.9	0.9
	After	400	11.0	35.0	6,200	25.0	9.0	15.4	1.1
5	Before	494	15.3	45.5	9,200	20.0	15.0	8.4	1.2
	After	391	11.8	35.0	9,000	27.0	15.0	13.4	1.0
6	Before	424	11.8	36.3	6,700	42.0	40.0	10.5	1.2
	After	397	11.1	33.6	8,000	45.0	33.0	15.2	1.3
7	Before	372	11.3	33.3	5,400	13.0	2.0	16.5	1.0
	After	366	11.1	33.0	5,300	15.0	6.0	13.8	0.8
8	Before	397	11.1	33.3	8,000	45.0	33.0	15.2	1.0
	After	400	11.0	34.0	7,900	41.0	20.0	13.8	1.1
9	Before	493	15.5	47.6	5,500	24.0	6.0	14.7	1.0
	After	466	15.0	43.7	5,700	23.0	10.0	14.8	0.9
10	Before	482	13.7	39.5	5,400	29.0	16.0	14.2	1.2
	After	490	13.3	40.8	5,700	26.0	13.0	14.8	1.0
11	Before	466	14.6	43.7	5,700	26.0	12.0	11.7	0.8
	After	422	14.3	42.6	5,800	23.0	11.5	13.7	1.0
12	Before	395	11.1	33.4	5,200	14.0	12.0	14.8	1.2
	After	400	12.0	35.0	5,500	16.0	11.5	13.9	1.0
13	Before	481	13.8	39.5	5,800	19.0	6.0	12.0	1.1
	After	490	13.5	40.8	6,200	20.0	10.0	11.7	1.0
14	Before	439	14.3	42.6	7,700	22.0	7.0	15.4	1.2
	After	424	14.6	43.7	6,900	21.0	9.0	18.9	1.0
15	Before	430	13.2	41.0	6,200	14.0	9.0	13.0	1.0
	After	432	13.0	38.5	6,500	16.0	10.0	13.5	0.9

biotics 30 : 564～570, 1977

4) EGAN, R. S.; R. S. STANASZEK, M. CIROVIC, S. L. MUELLER, J. TADANIER, J. R. MARTIN, P. COLLUM, A. W. GOLDSTEIN, R. LARRY DE VAULT, A. C. SINCLAIR, E. E. FAGER & L. A. MITSCHER : Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. III. Structural identification. J. Antibiotics 30 : 552～563, 1977

5) 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

CLINICAL EFFECTS OF KW-1070 IN COMPLICATED U. T. I.

Yoshio Iki, Hideya Ogawa, Kyuhei Tanaka and Masamitsu Kubota
Department of Urology, Kanto Teishin Hospital

1) KW-1070 was investigated on the basis of recent literature.

2) Fifteen cases of complicated U. T. I. and 1 case of acute gonorrhea were studied.

3) For 15 cases of complicated U. T. I., a daily dosage of 400 mg (200 mg×2) was administered to 12 cases and 800 mg (400 mg×2) was administered to 3 cases for 5 days by intramuscular injection. For acute gonorrhea case, 400 mg/day was administered by intramuscular injection.

4) Clinical efficacy of KW-1070 in 15 cases of cases of complicated U. T. I. was judged according to the Criteria for Evaluation of Drug Efficacy in U. T. I.

5) Overall clinical efficacy in complicated U. T. I. was excellent to good (13/15 cases for 86.7%). Results in one case of acute gonorrhea treated was excellent.

6) Clinical efficacy classified by type of infection was 75.0% in the 1 st group, 100% in the 2 nd and 3 rd groups, and 80.0% in the 4 th group.

7) As for bacteriological response, the eradication rate was 80.0%.

8) MIC on clinical isolates from urine ranged from 1.56 to 12.5 μg/ml.

9) No subjective side effects were observed in any of the cases, nor any abnormal changes were observed in hematological or biochemical findings.