

複雑性尿路感染症に対する KW-1070 の臨床的検討

菅尾 英木・鈴木 滋

県西部浜松医療センター泌尿器科

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ある。今回われわれは、県西部浜松医療センターに入院中の複雑性尿路感染症患者 20 例に本剤を投与し、その臨床的検討を行なった。

投与方法は KW-1070 200mg ないし 300mg を 1 日 2 回朝夕筋注とし、連続 5 日間投与した。総合臨床効果は、著効 4 例、有効 10 例、無効 6 例で、有効率は 70% であった。細菌学的効果は、尿中分離菌 25 株中消失 20 株、存続 5 株で、存続した菌はすべて *P. aeruginosa* であった。*P. aeruginosa* 以外のグラム陰性桿菌については、gentamicin (GM) 耐性のものにもすぐれた抗菌力を示した。

腎毒性、聴器毒性を示すような副作用はみられず、1 例に GOT, GPT の軽度の上昇を認めたのみである。

KW-1070 は、アミノ配糖体系抗生剤で、化学構造上 pseudo-disaccharide という新規な構造式を持つものである¹⁾。本剤はグラム陰性桿菌に広い抗菌スペクトラムを有し、特に *P. inconstans*, *S. marcescens* などに、すぐれた抗菌力を示すが、聴器毒性はアミノ配糖体系抗生剤の中で最も弱く、腎毒性も軽度で amikacin (AMK) より弱いといわれている²⁾。このたび、われわれは、複雑性尿路感染症に対し、本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 対象および方法

昭和 54 年 12 月から昭和 55 年 6 月までの、県西部浜松医療センター入院患者 20 例の複雑性尿路感染症に対し、KW-1070 を投与し、その臨床効果を検討した。尿路感染症のうちわけは、慢性複雑性膀胱炎 16 例、慢性複雑性腎盂腎炎 3 例、慢性複雑性膀胱炎と急性腎盂腎炎の合併例が 1 例である。性別は男 13 例、女 7 例で、年齢は 40 歳から 80 歳までである。投与方法は、5 日間連続で、KW-1070 200mg ないし 300mg を、1 日 2 回朝夕筋注とした。

効果判定は、UTI 薬効評価基準 (第 2 版)³⁾ に基づき、膿尿と細菌尿を指標として、著効 (Excellent)、有効 (Moderate)、無効 (Poor) の 3 段階に判定した。

II. 成績

KW-1070 投与 20 例の詳細は、Table 1 に呈示する通りであるが、症例 1~13 は 1 回 200mg 1 日 400mg 投与し、症例 14~20 の 7 例は 1 回 300mg 1 日 600mg 投与した。しかし、結果としては、症例数が少ないためか、1 回 200mg 投与群と 300mg 投与群の間に、dose

response を示すような差異を認めないため、以下は一括して検討する。

総合臨床効果の判定結果は、Table 2 に示すように、著効 4 例、有効 10 例、無効 6 例で有効率 70% であった。これを疾患病態群別にみると、Table 3 に示したように、カテーテル留置群である第 1 群及び第 5 群の有効率が低い。

細菌学的効果は Table 4 に示したが、尿中分離菌 25 株中、消失 20 株、存続 5 株であった (2 例に菌交代がみられ、投与後出現細菌は、ともに *S. epidermidis* であった)。また、存続した 5 株は、すべて *P. aeruginosa* であった。細菌学的効果と MIC の相関を表にしたものが、Table 5 で、やはり *P. aeruginosa* に対する KW-1070 の MIC は高い。しかし近年複雑性尿路感染症の起因为として、特に問題となっている *S. marcescens* や *P. mirabilis*, *P. rettgeri* などには、すぐれた抗菌力を示している。

III. 副作用

本剤投与中、注射部痛を訴えた例が少数みられたが、投与中止せざるを得ないほどの例はなかった。アレルギー症状、消化器症状など、自覚的に特別な症状は認めなかった。臨床検査所見でも、症例 16 に GOT, GPT の軽度の一過性上昇をみたのみである (Table 6)。

IV. 考 按

アミノ配糖体系抗生剤は、難治性の尿路感染症に対しても、切札的に投与されることの多いすぐれた抗生剤であるが、泌尿器科領域においては、腎機能障害例がかなり含まれ、腎毒性、聴器毒性が問題となることもある。

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U.T.I. group	Dose		Pyuria	Bacteriuria				Evaluation U.T.I.	Side effect	
			Underlying condition			Daily (mg)	Duration (days)		Species	Count	MIC (μg/ml)				
										(/ml)	KW-1070	GM			
1	40	M	C.C.C.	Bladder	G-5	200×2	5	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	6.25	1.56	Moderate		
			Neurogenic bladder					+	<i>P. mirabilis</i> <i>P. rettgeri</i>		—	3.12 1.56			0.78 12.5
2	80	M	C.C.C.	—	G-2	200×2	5	+++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	3.13	0.78	Moderate	—	
			B.P.H.					+++	—		—	—			
3	59	F	C.C.P.	Ureter	G-1	200×2	5	+++	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁷	6.25	>100	Moderate		
			Uterine cancer					+	—		—	—			
4	69	M	C.C.C.	Urethra ↓ —	G-2	200×2	5	+++	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁷	1.56	3.13	Moderate		
			B.P.H.					+++	—		—	—			
5	79	F	C.C.C.	Urethra	G-5	200×2	5	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	1.56	Poor	—	
			Neurogenic bladder					—	<i>P. aeruginosa</i>		—	12.5			1.56
								±	<i>P. aeruginosa</i>		10 ⁵	12.5			1.56
6	56	M	C.C.C.	Urethra ↓ —	G-1	200×2	5	+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	12.5	100	Excellent		
			Neurogenic bladder					—	—		—	—			
7	40	F	C.C.P.	—	G-6	200×2	5	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁴	3.13	1.56	Moderate	—	
			Nephrolithiasis					+	<i>P. mirabilis</i>		—	3.13			1.56
8	65	F	C.C.C.	Urethra	G-1	200×2	5	+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	12.5	100	Poor	—	
			Neurogenic bladder					—	<i>P. aeruginosa</i>		10 ⁴	100			—
9	70	F	C.C.C.	Urethra	G-1	200×2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	25	>100	Poor	—	
			Neurogenic bladder					+	<i>P. aeruginosa</i>		10 ⁷	100			—
10	76	M	C.C.C.	—	G-2	200×2	5	+++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	100	12.5	Moderate	—	
			B.P.H.					+++	—		—	—			
11	58	M	C.C.C.	Urethra	G-5	200×2	5	+++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	3.13	1.56	Moderate	—	
			Neurogenic bladder					—	<i>E. coli</i>		—	3.13			1.56
								+	<i>S. epidermidis</i>		10 ⁴	100			100
12	48	M	C.C.C.	—	G-4	200×2	5	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	6.25	1.56	Excellent	—	
			Bladder tumor					—	—		—	—			
13	66	M	C.C.C.	—	G-4	200×2	5	+++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	6.25	>100	Moderate	—	
			Bladder tumor					+++	—		—	—			
14	73	M	C.C.P.	Ureter	G-1	300×2	5	+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	100	100	Poor	—	
			Bladder tumor					+	<i>P. aeruginosa</i>		10 ⁷	12.5			12.5

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U.T.I. group	Dose		Pyuria	Bacteriuria				Evaluation U.T.I.	Side effect
			Underlying condition			Daily (mg)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC (μg/ml)			
											KW-1070	GM		
15	63	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-2	300×2	5	+++ ++	S. marcescens —	10 ⁴ —	3.13 —	3.13 —	Moderate	—
16	62	M	C.C.C. Neurogenic bladder	Urethra	G-1	300×2	5	+ +	P. mirabilis S. epidermidis	10 ⁶ 10 ⁸	6.25 >100	1.56 50	Poor	GOT ↑ GPT ↑
17	52	M	C.C.C. Neurogenic bladder	Urethra	G-1	300×2	5	+++ —	P. mirabilis —	10 ⁷ —	3.13 —	3.13 —	Excellent	—
18	68	F	C.C.C. Neurogenic bladder	Urethra	G-1	300×2	5	+++ +++	P. aeruginosa P. aeruginosa	10 ⁶ 10 ⁷	25 >100	3.12 25	Poor	—
19	61	M	C.C.C. Neurogenic bladder	Urethra	G-1	300×2	5	+++ +	S. marcescens —	10 ⁷ —	3.13 —	1.56 —	Moderate	—
20	70	F	C.C.C.+A.P. Neurogenic bladder	Urethra	G-1	300×2	5	+++ —	E. coli —	10 ⁷ —	3.13 —	1.56 —	Excellent	—

Table 2 Overall clinical efficacy of KW-1070 in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4	3	6	13 (65%)
Decreased				
Replaced		1	1	2 (10%)
Unchanged	1	2	2	5 (25%)
Efficacy on pyuria	5 (25%)	6 (30%)	9 (45%)	Case total 20
Excellent		4	Overall effectiveness rate 14/20 (70%)	
Moderate		10		
Poor		6		

動物実験では、KW-1070 の聴器毒性はアミノ配糖体系抗生剤の中で最も弱く、腎毒性も軽度で AMK より弱いという data がでている⁹⁾。実際われわれは、1日 400 mg ないし 600 mg と比較的大量に使用したが、1例に軽度の GOT, GPT の上昇をみたのみで、腎毒性、聴器毒性に関する副作用は認めていない。

複雑性尿路感染症患者 20 例に KW-1070 を使用した結果は、著効 4 例、有効 10 例、無効 6 例で、有効率 70% であった。細菌学的効果をみると、原因菌の消失は、

25 株中 20 株で、存続した 5 株は、すべて *P. aeruginosa* であった。*P. aeruginosa* に対する KW-1070 の MIC は、他のグラム陰性桿菌に比べて、高くなっていた。近年 GM 耐性菌の増加が認められているが、*P. aeruginosa* 以外のものについては、KW-1070 は、*in vitro* で AMK 以上の抗菌力を有すると報告されている⁵⁾。われわれの例でも GM 耐性の *S. marcescens*, *P. rettgeri* がみられたが、KW-1070 が AMK 以上の抗菌力を示していた。アミノ配糖体系抗生剤に対して耐性があるのは、細菌がアミノ配糖体剤不活化酵素を有するためであり、KW-1070 は AAC(3)-I という酵素以外のものには比較的安定であるということが知られている⁶⁾。今後、他剤の耐性菌が増えるにつれ、本剤の有用性が、さらに増すものと思われる。

V. ま と め

1. 県西部浜松医療センター入院患者のうち複雑性尿路感染症 20 例に、KW-1070 を投与した。
2. 投与方法は、200 mg ないし 300 mg 筋注朝夕 2 回で、連続 5 日間投与した。
3. 総合臨床効果は、著効 4 例、有効 10 例、無効 6 例で、有効率 70% であった。
4. 細菌学的効果は、尿中分離菌 25 株中消失 20 株、存続 5 株で、存続したものはすべて *P. aeruginosa* であった。*S. marcescens*, *P. rettgeri* に、GM 耐性のも

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)	10 (50%)	3	2	5	50 %
	2nd group (Post prostatectomy)	4 (20%)		4		100 %
	3rd group (Upper U.T.I.)					
	4th group (Lower U.T.I.)	2 (10%)	1	1		100 %
	Sub total	16 (80%)	4	7	5	69 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	3 (15%)		2	1	67 %
	6th group (No catheter indwelt)	1 (5%)		1		100 %
	Sub total	4 (20%)		3	1	75 %
Total		20 (100%)	4	10	6	70 %

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

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	5	5 (100%)	5
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	4	4 (100%)	
<i>P. rettgeri</i>	2	2 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	6	1 (17%)	
<i>S. marcescens</i>	3	3 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	3	3 (100%)	
Total	25	20 (80%)	5

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response in KW-1070 treatment

Isolates	MIC (μ g/ml) Inoculum size 10^8 cells/ml										Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>E. coli</i>				3/3	1/1						4/4
<i>E. aerogenes</i>			1/1								1/1
<i>K. pneumoniae</i>				1/1							1/1
<i>P. mirabilis</i>				3/3	1/1						4/4
<i>P. rettgeri</i>			1/1		1/1						2/2
<i>P. aeruginosa</i>						1/3	0/2		0/1		1/6
<i>S. marcescens</i>				2/2	1/1						3/3
<i>S. faecalis</i>				1/1	1/1				1/1		3/3
Total			2/2 (100%)	10/10 (100%)	5/5 (100%)	1/3 (33%)	0/2 (0%)		1/2 (50%)		20/25 (80%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 6 Laboratory findings before and after the therapy with KW-1070

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	454	431	13.0	12.5	38.6	36.2	5,900	4,900	26	21	30	19			17.0	12.0	0.80	0.60
2	345	391	10.8	12.0	31.3	35.2	4,400	6,300	23	29	11	35	5.6	6.5	17.9	16.7	0.90	1.00
3	344	367	10.2	11.6	28.5	32.3	4,400	4,600	13	15	5	4		7.5	6.5	8.8	0.72	0.77
4	381	371	11.9	11.3	32.2	30.8	4,700	3,500	14	16	12	9	8.4	8.7	16.9	13.7	0.93	1.03
5	395	345	12.7	11.2	37.6	32.1	5,700	6,800	46	58	25	32	21.9	22.0	9.9	10.5	0.68	0.67
6	501	500	15.6	15.4	44.2	44.8	11,500	8,900	99	28	29	16	7.3	9.3	7.8	22.9	0.89	1.08
7	480	441	14.1	13.5	41.6	37.9	6,300	7,700	13	15	9	17	5.3	5.5	11.5	14.3	0.77	0.80
8	356	358	11.1	11.1	31.5	32.0	10,300	12,600	18	18	5	5	7.6	6.9	8.6	8.0	0.70	0.73
9	377	352	12.3	11.2	34.8	31.8	20,100	14,300	30	33	19	12	12.6	9.4	7.9	7.7	0.92	0.94
10	380	367	12.3	11.9	34.7	33.2	16,900	10,100	23	19	15	10	6.8	5.6	47.6	26.3	2.44	1.68
11	389	396	12.2	12.4	34.8	35.1	10,000	17,600	25	20	7	9	10.1	10.9	5.9	10.2	0.92	1.00
12	363	376	12.5	13.1	35.5	36.2	8,500	5,300	28	29	13	13	7.1	7.2	26.0	5.9	1.11	0.88
13	462	441	13.5	13.2	38.4	36.7	9,400	7,500	18	26	10	17	7.5	7.1	33.3	34.9	2.07	2.02
14	373	349	11.5	10.7	33.6	31.5	13,200	15,100	33	20	9	9	12.0	11.6	23.5	25.3	0.93	0.85
15	415	432	12.8	13.1	37.1	38.8	5,200	7,300	15	17	8	7	7.5	7.7	10.6	12.7	1.10	0.98
16	435	397	12.6	11.8	36.3	33.6	8,500	6,100	23	52	14	48	4.7	7.4	7.1	10.8	0.86	0.65
17	420	369	13.6	12.1	38.5	33.7	9,100	4,400	63	15	68	12	8.2	5.1	18.1	9.1	0.73	0.77
18	474	518	14.1	15.4	40.1	42.7	12,400	10,600	15	30	8	9	8.0	8.9	6.6	5.8	0.48	0.54
19	377	439	12.0	13.7	34.4	40.1	8,100	8,900	21	33	15	25	6.9	8.4	6.2	10.7	0.93	1.07
20	342	366	10.4	11.2	29.2	31.4	9,000	5,000	72	24	27	14	8.6	9.7	4.6	10.6	0.74	0.77

B: Before treatment, A: After treatment

のがあったが、それらにもすべれた抗菌力を示した。

5. 副作用は、1例に GOT, GPT の軽度な一過性上昇がみられたのみである。

文 献

- 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
- 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム
- 大越正秋, 他 (17施設): UTI 薬効評価基準 (第Ⅱ版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980
I, KW-1070, 1980
- SAITO, A.; Y. UEDA & M. AKIYOSHI: Experimental studies on the ototoxicity and nephrotoxicity of fortimicin A. Current chemotherapy and infectious disease. Proceedings of the 11th ICC and the 19th ICAAC. 401~403 American Society for Microbiology. Washington, D. C., 1980
- 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. Antibiotics 30: 564~570, 1977
- OHASHI, Y.; H. KAWABE, K. SATO, N. NAKAMURA, S. KURASHIGE & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KW-1070, a new aminoglycoside antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemoth. 17: 138-143, 1980

CLINICAL STUDIES ON KW-1070,
A NEW AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTIC,
IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

HIDEKI SUGAO and SHIGERU SUZUKI

Department of Urology, Kenseibu Hamamatsu Medical Center

KW-1070, a new aminoglycoside was administered to 20 patients with complicated urinary tract infections at the Kenseibu Hamamatsu Medical Center. A dose of 200 and 300mg were administered intramuscularly in the morning and evening for 5 days.

The clinical efficacy of KW-1070 was excellent in 4 cases, Moderate in 10 cases and poor in 6 cases for a total efficacy rate of 70%. Concerning bacteriological efficacy, out of 25 strains isolated from urine, eradication was observed in 20 strains, while 5 strains were persisted, all of them being *P. aeruginosa*. Except for *P. aeruginosa*, KW-1070 showed excellent antibacteriological activity against gram-negative bacilli, including gentamicin resistant strains.

Side effects such as renal- and oto-toxicity were not observed except in 1 case which showed a slight elevation of GOT and GPT.