

泌尿器科領域における KW-1070 の使用経験

新美明達・上田公介・加藤次朗・津ヶ谷正行
渡辺秀輝・渡瀬秀樹・池井和紀・守屋尚喬
平尾憲昭・岡村武彦・阪上 洋・大田黒和生
名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室

慢性複雑性尿路感染症患者 10 例に KW-1070 1回 400mg, 1日 2回, 5日間筋注を行ない次のような結果を得た。

- 1) 著効 4 例, 有効 2 例, 無効 4 例で有効率は 60% であった。
- 2) 分離菌は 13 株で 10 株 (77%) に消失をみた。 *Serratia marcescens* 3 株, *Proteus* sp. 2 株は 100% の消失であった。 *Pseudomonas aeruginosa* 1 株は存続した。
- 3) KW-1070 投与によると思われる副作用は認められなかった。

近年抗生剤の開発にはめざましいものがあり, それに伴い耐性菌の出現も多い。特に尿路感染症ではグラム陰性桿菌による難治性の感染症が問題となっている。KW-1070 は Pseudo-disaccharide という新規な構造式を持つアミノ配糖体系抗生剤でグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し他のアミノ配糖体系抗生剤と交叉耐性がない点の特徴とされている¹⁻⁶⁾。また尿中には代謝されることなく排泄されるため尿路感染症には有用な薬剤である⁶⁾。今回 KW-1070 を複雑性尿路感染症に対して使用する機会を得たのでその臨床成績を報告する。

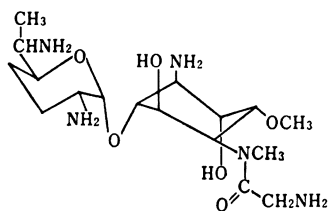
I. 投与対象

名古屋市立大学病院泌尿器科入院患者 10 名を対象とした。年齢は 20~89 歳までで男子 8 名, 女子 2 名で何らかの基礎疾患を有する尿路感染症患者に KW-1070 の投与を行なった。疾患の内訳は Table 1 に示すように, 慢性膀胱炎 7 名, 慢性腎盂腎炎 3 名であり, その基礎的疾患の内訳は前立腺肥大症 5 例, 前立腺腫瘍 2 例, 膀胱腫瘍 1 例, 腎結石 1 例, 膀胱結石 1 例であった。またカテーテル留置症例は 6 例であった。

II. 投与方法および検査

1回 400mg 筋注で 1日 2回, 5日間行ない計 4000mg

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070



C₁₇H₃₅N₅O₆ (M.W. 405.49)

を 10 例に投与した。この間 1 例にガンマグロブリン製剤を使用しただけで他の併用薬は使用しなかった。KW-1070 投与前後で検尿および尿細菌培養を行なった。採尿方法は男子は中間尿, 女子はカテーテル尿でカテーテル留置症例ではそのカテーテルより採取した。その他投与前後で末梢血液検査, 肝機能検査 (GOT, GPT), 腎機能検査 (BUN, クレアチニン, Na, K, Cl) を行なった。また一部の分離菌について日本化学療法学会標準法に準じ MIC 測定を行なった。

III. 効果判定

臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準⁷⁾における複雑性尿路感染症における薬効評価基準にしたがって判定し, 同時に主治医判定も行なった。

IV. 結果

1. 尿中白血球の推移

Table 2 に示すように KW-1070 投与により尿中白血球の正常化したものは 4 例 (40%), 改善したもの 2 例 (20%), 不変 4 例 (40%) であった。したがって正常化および改善と何らかの効果が認められたものは 6 例 (60%) であった。

2. 尿中細菌の推移

KW-1070 の投与により尿中細菌が陰性化したものは 6 例 (60%), 減少したものはなく, 菌交代を生じたものは 1 例 (10%), 不変は 3 例 (30%) であった。菌交代を生じたものは *Serratia marcescens* から *C. albicans* に交代した前立腺腫瘍の症例であった。

Table 4 に示すように KW-1070 投与前に分離された菌は 13 株で, *Escherichia coli* 2 株, *Serratia marcescens* 3 株, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proseus mirabilis*, *Staphylococcus*

Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with KW-1070 (400 mg×2/day, 5 days treatment)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	U.T.I. group	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation***		Side effects
			Underlying condition			Species	Count	MIC**	UTI	Dr	
1	72	M	Cystitis	G-1	#	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	>100	Poor	Poor	—
			Prostatic cancer			<i>C. albicans</i>	10 ⁴	>100			
2	69	M	Pyelonephritis	G-1	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	6.25	Excellent	Good	—
			B.P.H.			—	—	—			
3	70	M	Cystitis	G-4	+	<i>E. cloacae</i>	10 ⁶	1.56	Excellent	Excellent	—
			Prostatic cancer			—	—	—			
4	20	M	Pyelonephritis	G-1	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	50	Poor	Poor	—
			Renal stone			<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	100			
5	89	M	Cystitis	G-5	#	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	6.25	Poor	Poor	—
			B.P.H.			<i>S. aureus</i>	10 ⁴	>100			
6	43	F	Pyelonephritis	G-1	#	<i>E. coli</i>	10 ⁴	12.5	Moderate	Poor	—
			Bladder tumor			—	—	—			
7	67	M	Cystitis	G-6	±	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶		Moderate	Good	—
			B.P.H.			<i>C. freundii</i>	—	—			
8	73	M	Cystitis	G-2	+	<i>C. krusei</i>	10 ⁴	>100	Poor	Poor	—
			B.P.H.			<i>C. krusei</i>	10 ⁴				
9	73	F	Cystitis	G-4	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶		Excellent	Good	—
			Bladder stone			—	—				
10	68	M	Cystitis	G-1	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶		Excellent	Excellent	—
			B.P.H.			—	—				

* Before treatment ** Inoculum size: 10⁶ cells/ml *** UTI: Criteria by the committee of UTI, Dr: Dr's evaluation
After treatment

aureus, *Citrobacter freundii*, *Proteus morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida krusei* 各1株であ

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

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	4	1	1	6 (60%)
Decreased				
Replaced			1	1 (10%)
Unchanged		1	2	3 (30%)
Efficacy on pyuria	4 (40%)	2 (20%)	4 (40%)	Case total 10
☐ Excellent	4 (40%)		Overall effectiveness rate 6/10 (60%)	
☐ Moderate	2 (20%)			
☐ Poor (or Failed)	4 (40%)			

った。KW-1070 投与により菌消失をみたものは 10 株 (77%) で *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida krusei* の 1 各例には無効であった。*Serratia marcescens* は全て菌の消失をみたが内 1 例は *Candida albicans* に菌交代を示し他の 1 例は *Citrobacter freundii*, *Proteus morganii* との混合感染で菌の消失はみたが尿中白血球が投与後も不変で有効と判定した症例である。

しかし *Serratia marcescens* において disk で gentamicin 耐性を示したものが 2 例あり、それについても菌の消失をみたことは注目される。

V. 総合判定

UTI 薬効評価基準の複雑性尿路感染症における薬効評価基準に従い Table 2 のような結果を得た。尿中白血球の正常化と尿中細菌の消失をみた著効は 4 例 (40%) で有効と判断したものは尿中細菌の消失はみたが尿中白

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)	5	(50%)	2	1	2	60
	2nd group (Post prostatectomy)	1	(10%)			1	0
	3rd group (Upper U.T.I.)						
	4th group (Lower U.T.I.)	2	(20%)	2			100
	Sub total)	8	(80%)	4	1	3	50
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1	(10%)			1	0
	6th group (No catheter indwelt)	1	(10%)		1		100
	Sub total	2	(20%)		1	1	50
Total		10	(100%)	4	2	4	60

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)	
<i>S. marcescens</i>	3	3 (100)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	1		1
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)	
<i>S. aureus</i>	1		1
<i>C. freundii</i>	1	1 (100)	
<i>P. morganii</i>	1	1 (100)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)	
<i>C. krusei</i>	1		1
Total	13	10 (77%)	3

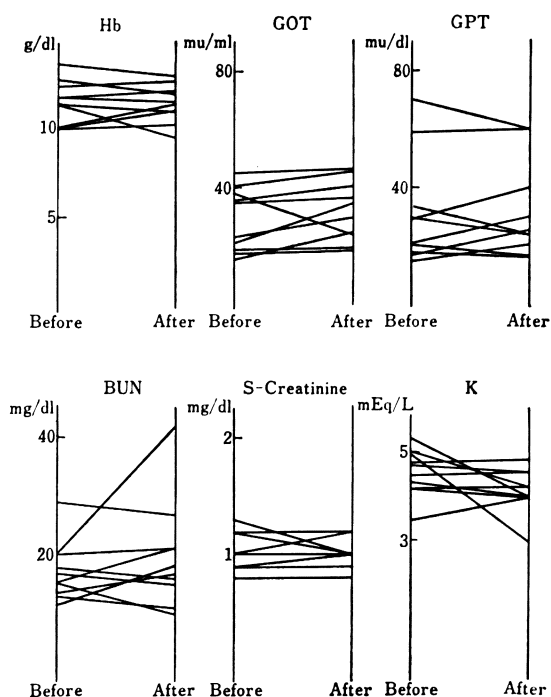
* Persisted : regardless of bacterial count

血球は改善および不変であった2例(20%)であった。有効率は60%であった(主治医判定で50%であった)。

VI. 副作用

Fig. 2に示すようにHb値, GOT, GPT, BUN, S-Creatinine, Kについて検討した。GPTでは70mu/ml, 59mu/mlと高値を示す症例にも投与したが変化はなかった。またBUNでも29mg/dlと高値を示す症例に投与したが投与後27mg/dlで変化はなかった。BUNで21mg/dlを示す症例が投与後42mg/dlと高値を示す症例があったが、消化管出血を合併しクレアチニン値は1.3mg/dlより1.0mg/dlとむしろ下降しており腎機能障害によるものとは考えられなかった。以上より造血機能、肝機能、腎機能についてはKW-1070投与による影響は認められなかった。聴覚検査は施行していないが自覚症状

Fig. 2 Influences of KW-1070 on the laboratory examination



を訴えたものはなかった。また筋注による発赤はなく疼痛についても特別強いものではなく施行可能であった。

考 按

基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症の化学療法は基礎疾患の除去が充分行えないため耐性菌の出現や、菌交代現象を生じ難治性である。原因菌としてグラム陰性桿菌が多く、なかでも従来のセファロsporin C系および合成ペニシリン系抗生物質が無効な *Serratia mar-*

crescens, Indole (+) *Proteus* による感染症が増加してきた。これらの菌に対しアミノ配糖体系抗生剤が数多く登場してきたが腎毒性、聴器毒性などの副作用を持ちその使用には注意を要するものである。

KW-1070 はアミノ配糖体系抗生剤でグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し, gentamicin, amikacin, dibekacin などと交叉耐性がなく, 腎毒性, 聴器毒性も弱く臨床的に有用な抗生剤である。私たちの成績では, 慢性複雑性尿路感染症 10 例に対し, UTI 基準で著効 4 例, 有効 2 例, 無効 4 例と有効率 60% であった。菌種別では *Serratia marcescens* 3 株, *Proteus* sp. 2 株については全例とも菌消失をみ, 特に *Serratia marcescens* の 2 株は gentamicin 耐性菌であった点を考えると注目に値するものと思われた。*Pseudomonas aeruginosa* は 1 株であったが無効であった。副作用では 1 日 800mg 筋注という大量投与を行なったが, 肝機能, 腎機能については特に異常を認めず, 筋注部位の疼痛はひどいものではなかった。投与量が適切であったか否かについては症例数 10 例と少ないため異論の余地はあるが, グラム陰性桿菌に対する抗菌力および安全性より泌尿器科領域での使用が期待される。

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) EGAN, R. S.; R. S. STANASZEK, M. CIROVIC, S. L. MUELLER, J. TADANIER, J. R. MARTIN, P. COLLUM, A. W. GOLDSTEIN, R. L. 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) OHASHI, Y.; H. KAWABE, K. SATO, N. NAKAMURA, S. KURASHIGE and S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KW-1070, a new aminoglycoside antibiotic. Antimicrob. Agents and Chemother. 17 : 138~143, 1980
- 6) 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
- 7) 大越正秋他: UTI 薬効評価基準 (第2版) Chemotherapy 28 : 324~341, 1980

CLINICAL STUDIES ON KW-1070 IN THE UROLOGICAL FIELD

AKISATO NIIMI, KOHSUKE UEDA, JIRO KATO

MASAYUKI TSUGAYA, HIDEKI WATANABE

HIDEKI WATASE, KAZUNORI IKEI, NAOKI MORIYA

NORIAKI HIRAO, TAKEHIKO OKAMURA

HIROSHI SAKAGAMI and KAZUO OHTAGURO

Department of Urology, Nagoya City University, Medical School

KW-1070 was given intramuscularly to 10 patients with chronic complicated urinary tract infection at a dose of 400mg b.i.d. for 5 days and the results were obtained as follows.

1) KW-1070 was found to be effective in 60%; excellent in 4 cases (40%), moderate in 2 cases (20%) and poor in 4 cases (40%).

2) Thirteen strains were isolated and were eliminated in 10 strains (77%). Three strains of *Serratia marcescens* and strains of *Proteus* sp. were eliminated up to 100% but 1 strain of *Pseudomonas aeruginosa* was persisted.

3) No side effect associated with KW-1070 was recognized.