

泌尿器科領域における KW-1070 の基礎的・臨床的検討

藤井昭男・浜見 学・荒川創一・彦坂幸治
守殿貞夫・石神 襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

伊 藤 登

神戸社会保険中央病院泌尿器科

斎 藤 博・中野康治

神戸労災病院泌尿器科

新アミノ配糖体系抗生物質 KW-1070 について基礎的・臨床的検討を行なった。

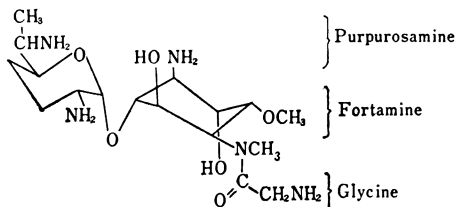
抗菌力については、尿路由来の臨床分離株に対し GM, AMK および netilmicin と比較した。*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. mirabilis* および indole 陽性 *Proteus* では, GM, netilmicin に対し劣る抗菌力であり, AMK 並であった。*Serratia* に対しては, AMK, netilmicin 並の抗菌力であり, GM に比べて1管程度劣る結果であった。*P. aeruginosa* に対しては, GM, AMK および netilmicin に比較して数管程度劣る抗菌力であった。抗菌力を測定した177株のうち12.5 µg/ml (10⁸ cells/ml 接種) 以上の MIC を示す GM, AMK および netilmicin 耐性菌はそれぞれ21株(12%), 23株(13%) および29株(16%) であり, これら耐性菌のうち KW-1070 の MIC が 6.25 µg/ml 以下の菌はそれぞれ10株(48%), 8株(35%) および17株(59%) であった。

臨床成績は, 29例の複雑性尿路感染症に KW-1070 の 400mg~800mg を1日2回分割, 5日間筋注し, 著効7例, 有効16例, 無効6例で, 有効率79.3% の成績を得た。

副作用は, 第8脳神経系に対する作用も含め自他覚的に異常所見は認めなかった。臨床検査値異常は, 1日800mg 投与の1例に GOT, GPT の一過性の上昇を認めた。

KW-1070 は NARA らにより発見された新しいアミノ配糖体系抗生物質で, 放線菌の一種である *Micromonospora olivoasterospora* により産生される¹⁾。本剤はその構造中に新規な糖である fortamine を含む pseudo-disaccharide であり²⁾, この構造上の特徴により (Fig. 1), アミノ配糖体系抗生物質の不活化酵素のほとんどに安定であり, GM, AMK, DKB などと交叉耐性がなく, これらの薬剤に耐性を示す諸菌種にも感受性を示す³⁾。

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070 (free base)



C₁₇H₃₅N₅O₆ (M. W. 405.49)

また, 本剤の腎毒性は AMK よりも軽度であり, 聴器毒性もアミノ配糖体系抗生物質の中では最も弱いと報告されている⁴⁾。

本剤の体内動態においては, 他のアミノ配糖体系抗生物質と同様に腎排泄型であり, その血中濃度および尿中回収率はほぼ AMK と同程度であり, 本剤は未変化体として尿中排泄される⁴⁾。

今回, 私達は複雑性尿路感染症に対し KW-1070 を使用し, その臨床的知見を得たので, 若干の基礎的検討結果とともに報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象と方法

当科入院患者の尿路感染症由来の *E. coli* (45株), *Klebsiella* (14株), *Enterobacter* (19株), *P. mirabilis* (13株), indole 陽性 *Proteus* (21株), *Serratia* (42株) および *P. aeruginosa* (23株) について AMK, GM および netilmicin (以下 NT と略す) の MIC を日本化学療法学会標準法により測定し本剤と比較検討した。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. coli* (45 strains)

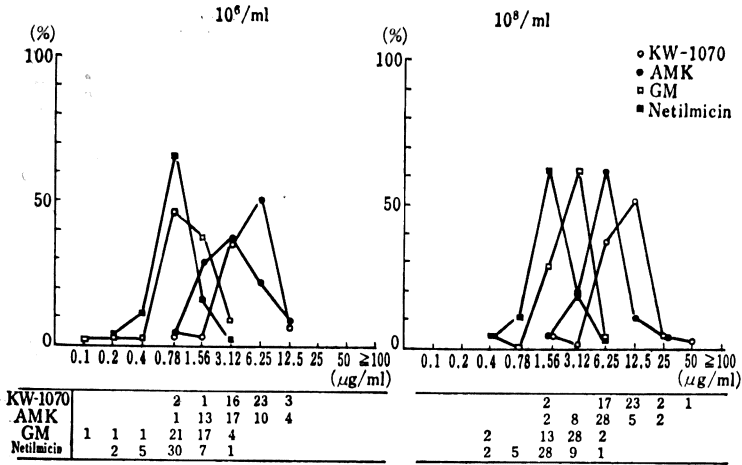


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates of *Klebsiella* (14 strains)

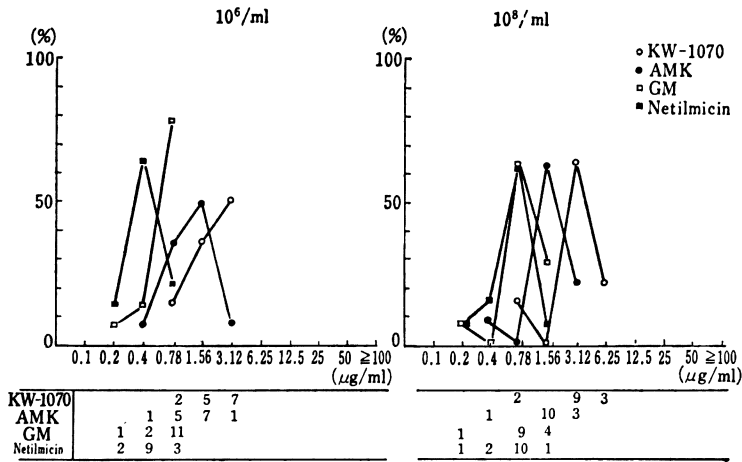


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterobacter* (19 strains)

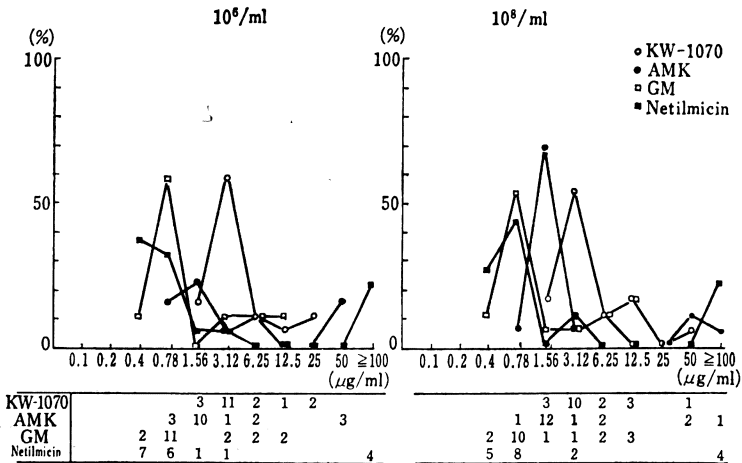
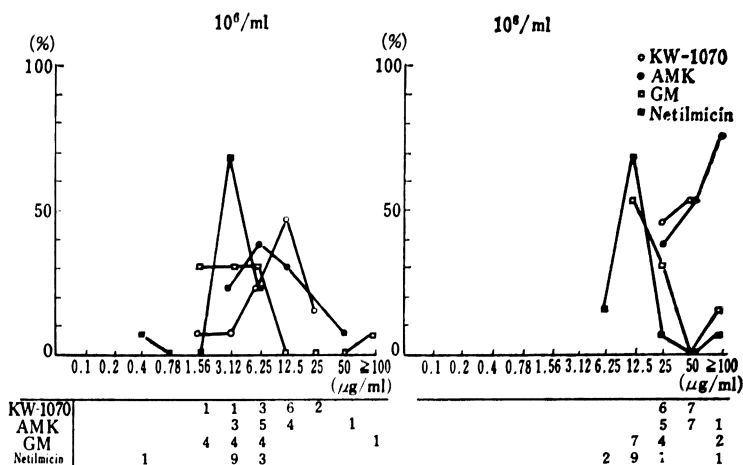
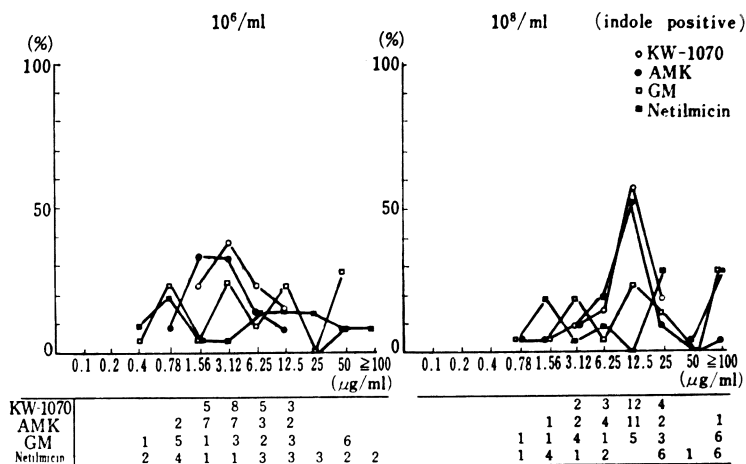


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates of *P. mirabilis* (13 strains)Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates of *Proteus sp* (21 strains)

2. 成績

E. coli に対する本剤の MIC は 10^8 cells/ml 接種の場合、 $0.78 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、peak は $6.25 \mu\text{g/ml}$ に認められた。 10^8 cells/ml 接種の場合、その抗菌力はやや低下し $1.56 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、peak は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 2)。

Klebsiella に対する本剤の MIC は 10^8 cells/ml 接種の場合 $0.78 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ に分布し、peak は $3.12 \mu\text{g/ml}$ に認められた。 10^8 cells/ml 接種の場合、その抗菌力はやや低下するものの、peak は $3.12 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 3)。

Enterobacter に対する本剤の MIC は 10^6 cells/ml 接種の場合、 $1.56 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、peak は $3.12 \mu\text{g/ml}$ に認められた。 10^8 cells/ml 接種の場合、その抗菌力は若干低下し $1.56 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布するが、peak は

10^6 cells/ml 接種と同様 $3.12 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 4)。

P. mirabilis に対する本剤の MIC は 10^6 cells/ml 接種の場合、 $1.56 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、peak は $12.5 \mu\text{g/ml}$ に認められた。 10^8 cells/ml 接種の場合、その抗菌力は低下し 25 と $50 \mu\text{g/ml}$ に分布している (Fig. 5)。

indole 陽性 *Proteus* に対する本剤の MIC は 10^6 cells/ml 接種の場合、 $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、peak は $3.12 \mu\text{g/ml}$ に認められた。 10^8 cells/ml 接種の場合、その抗菌力は低下し $3.12 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、peak は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 6)。

Serratia に対する本剤の MIC は 10^6 cells/ml 接種の場合、 $0.78 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、peak は $3.12 \mu\text{g/ml}$ に認められた。 10^8 cells/ml 接種の場合、その抗菌力はやや低下し $1.56 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、peak は $6.25 \mu\text{g/ml}$ に認められた (Fig. 7)。

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates of *Serratia* (42 strains)

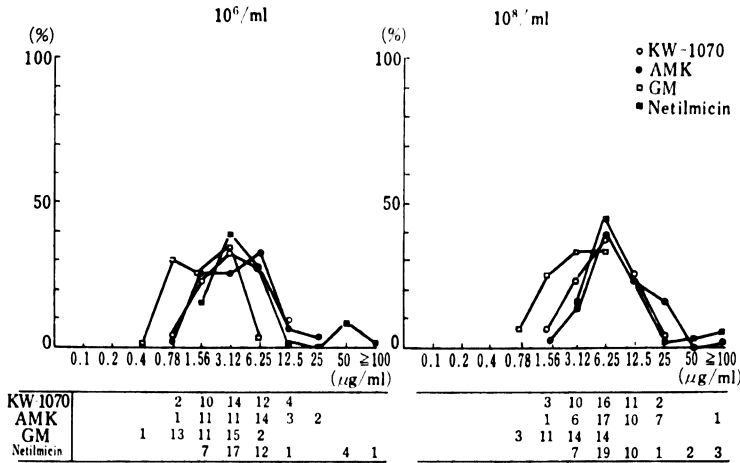
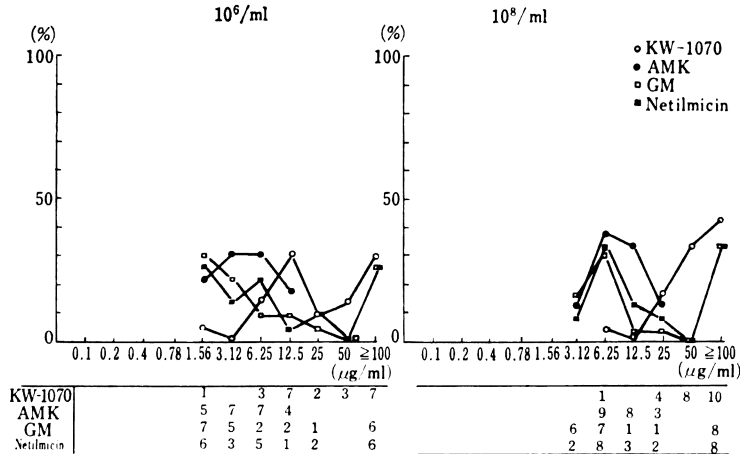


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates of *P. aeruginosa* (23 strains)



P. aeruginosa に対する本剤の MIC は 10^6 cells/ml 接種の場合、 $1.56 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、peak は $12.5 \mu\text{g/ml}$ と $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に認められた。 10^8 cells/ml 接種の場合、その抗菌力は低下し $6.25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、peak は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった (Fig. 8)。

これらの菌に対する本剤の抗菌力を AMK, GM および NT との MIC 分布の peak 値と比較すると、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. mirabilis* および indole 陽性 *Proteus* に対する GM および NT の抗菌力は本剤および AMK にまさる傾向にあり、これらの菌に対する本剤の抗菌力は AMK に近いものであった (Fig. 2, 3, 4, 5, 6)。

Serratia に対する本剤, AMK および NT の抗菌力は近似するものであったが、GM の抗菌力はこれらの薬

剤より 1 管程度まさる成績であった (Fig. 7)。

P. aeruginosa に対する GM, AMK および NT の抗菌力は本剤に比較し数管まさる成績であった。 10^8 cells/ml 接種にて MIC $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上を耐性菌とすると、MIC 測定全菌種 177 株中 GM では 21 株 (12%), AMK では 23 株 (13%), NT では 29 株 (16%) の耐性菌が認められた。GM 耐性菌の場合、indole 陽性 *Proteus* と *P. aeruginosa* で 18 株 (86%) を占め、AMK 耐性菌の場合、*E. coli*, *P. mirabilis*, indole 陽性 *Proteus*, *Serratia* および *P. aeruginosa* で 20 株 (87%) を占め、NT 耐性菌の場合、indole 陽性 *Proteus*, *Serratia* および *P. aeruginosa* で 25 株 (86%) を占めていた。これら GM と AMK および NT 耐性菌に対する本剤の MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の株は GM 耐性菌 21 株中 10 株 (48%), AMK 耐性菌 23 株中 8 株 (35

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

Case No. Name	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying condition	Catheter	U.T.I. group	Dose (mg/day)	Pyuria Before After	Bacteriuria species count		Evaluation		Remarks
								Before	After	U.T.I.	Doctor	
1. T.M.	72 M	52	Chronic cystitis B.P.H. post prostatectomy	-	6	400	++ +	<i>E. cloacae</i> <i>P. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i>	> 10 ⁵ > 10 ⁵ > 10 ⁵	Moderate	Moderate	-
2. T.T.	57 M	55	Chronic cystitis Bladder tumor, post TURBT	Bladder	1	400	++ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	> 10 ⁵ > 10 ⁵	Poor	Poor	-
3. K.M.	25 F	51	Chronic pyelonephritis Post uretrolithotomy	-	6	400	++ -	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	< 10 ⁵	Excellent	Excellent	-
4. S.T.	50 M	71	Chronic cystitis Uretral tumor, post ope.	-	4	800	++ +	<i>S. faecalis</i>	> 10 ⁵	Moderate	Moderate	-
5. K.T.	72 M	60	Chronic cystitis Prostatic cancer	Bladder	5	800	++ +	<i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	> 10 ⁵ > 10 ⁵ > 10 ⁵	Poor	Poor	-
6. M.T.	47 F	40	Chronic cystitis Renal adenocarcinoma post nephrectomy	Bladder	1	400	+ -	<i>P. aeruginosa</i>	> 10 ⁵	Excellent	Excellent	-
7. I.K.	80 M	55	Chronic cystitis B.P.H. post prostatectomy	Bladder	1	800	++ ++	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	> 10 ⁵ > 10 ⁵	Poor	Moderate	37°C → < 37°C
8. N.E.	44 M	72	Chronic pyelonephritis Post pyelolithotomy	-	3	800	++ +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	> 10 ⁵ > 10 ⁵	Poor	Poor	-
9. M.S.	66 F	50	Chronic cystitis Urethral tumor post ope.	-	4	400	+ -	<i>E. coli</i>	> 10 ⁵	Excellent	Excellent	-
10. Y.T.	68 M	68	Chronic cystitis Bladder tumor, post TURBT	-	4	800	++ ±	<i>P. aeruginosa</i>	> 10 ⁵	Moderate	Moderate	-
11. I.E.	64 M	56	Chronic pyelonephritis Prostatic cancer, real calculi.	Bladder	1	400	++ ±	<i>C. freundii</i>	> 10 ⁵	Moderate	Moderate	-
12. I.M.	53 F	58	Chronic pyelonephritis Post nephrolithotomy	Bladder	1	800	++ -	<i>C. freundii</i>	> 10 ⁵	Excellent	Excellent	-

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

Case No. Name	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying condition	Catheter	U.T.I. group	Dose (mg/day)	Pyuria Before After	Bacteriuria species		count Before After	Evaluation		Remarks
								Before	After		U.T.I.	Doctor	
13. I. N.	38 F	51	Chronic pyelonephritis	Bladder	1	800	## +	<i>S. marcescens</i> —	> 10 ⁵ —	Moderate	Moderate	—	
14. M. T.	68 M	65	Chronic cystitis Bladder tumor, post TURBT	—	6	800	## —	<i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i>	> 10 ⁵ > 10 ⁵	Excellent	Excellent	—	
15. S. H.	30 M	69	Chronic pyelonephritis Post nephrolithotomy	—	3	400	## +	<i>E. coli</i> —	> 10 ⁵ —	Moderate	Moderate	—	
16. Y. T.	68 M	65	Chronic cystitis B.P.H. post prostatectomy	Bladder	1	400	## +	<i>C. freundii</i> —	> 10 ⁵ —	Moderate	Moderate	—	
17. M. S.	54 F	71	Chronic cystitis Bladder tumor, partial cystectomy	Bladder	1	800	## +	<i>S. marcescens</i> —	> 10 ⁵ —	Moderate	Moderate	GOT 16 → 45-40 GPT 19 → 84-49	
18. T. K.	49 F	43	Chronic cystitis Vesico-Vaginal fistula	Bladder	1	800	## —	<i>S. marcescens</i> —	> 10 ⁵ —	Excellent	Excellent	—	
19. Y. M.	81 M	55	Chronic cystitis Prostatic cancer	—	4	400	## —	<i>E. coli</i> —	> 10 ⁵ —	Excellent	Excellent	—	
20. T. K.	77 M	52	Chronic cystitis Bladder tumor	Bladder	1	800	## +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	> 10 ⁵ > 10 ⁵	Poor	Poor	—	
21. G. T.	71 M	50	Chronic cystitis Post TURP	—	6	600	## ##	<i>E. cloacae</i> Yeast like fungi	10 ⁵ —	Moderate	Moderate	—	
22. M. S.	69 M	62	Chronic cystitis Post prostatectomy	—	2	800	## +	<i>S. marcescens</i> —	> 10 ⁵ —	Moderate	Moderate	—	
23. G. O.	79 M	49	Chronic cystitis Post prostatectomy	Bladder	1	800	## ±	<i>S. marcescens</i> —	> 10 ⁵ —	Moderate	Excellent	37°C → < 37°C	
24. K. F.	70 M	64	Pyelonephritis Post TUR of BT	—	3	800	## +	<i>E. aerogenes</i> —	> 10 ⁵ —	Moderate	Moderate	—	

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

Case No. Name	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying condition	Catheter	U.T.I. group	Dose (mg/day)	Pyuria		Bacteriuria		Evaluation		Remarks	
							Before	After	Before	After	U.T.I.	Doctor		
25. K. T.	77 M	51	Chronic pyelonephritis Post urinary diversion	-	3	600	##	-	<i>S. marcescens</i> Yeast like fungi	> 10 ⁵	10 ⁴	Poor	Moderate	37°C→36°C
26. R. H.	76 M	54	Chronic cystitis Post prostatectomy	-	2	600	##	+	<i>C. freundii</i>	> 10 ⁵	-	Moderate	Moderate	-
27. H. S.	73 M	43	Chronic cystitis Post nephrolithotomy	-	4	600	##	±	<i>K. pneumoniae</i>	> 10 ⁵	-	Moderate	Fair	-
28. S. K.	77 M	69	Chronic cystitis Post prostatectomy	-	6	800	##	+	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i>	> 10 ⁵ > 10 ⁵	-	Moderate	Moderate	-
29. T. K.	71 M	45	Chronic cystitis Post partial cystectomy	-	4	800	+	+	<i>K. pneumoniae</i>	> 10 ⁵	-	Moderate	Moderate	-

%), NT 耐性菌 29 株中 17 株 (59%) であった (Fig 9, 10, 11)。

本剤の耐性菌は 177 株中 40 株 (23%) であり, *P. aeruginosa* が 19 株, *P. mirabilis* 8 株で大半を示していた。

II. 臨床的検討

1. 対象

昭和 54 年 7 月より昭和 55 年 4 月までに神戸大学医学部附属病院泌尿器科およびその関連病院にて入院した複雑性尿路感染症患者 29 例について検討した。

患者の年齢は 25~81 歳で, 男性 22 例, 女性 7 例である。

2. 投与方法

Fig 9 Antibacterial activity of KW-1070 against 21 GM-resistant gram negative bacteria

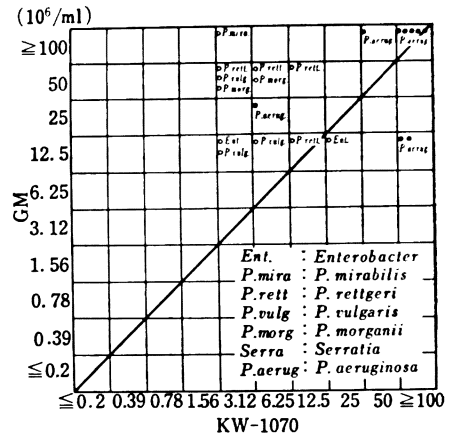


Fig 10 Antibacterial activity of KW-1070 against AMK-resistant gram negative bacteria

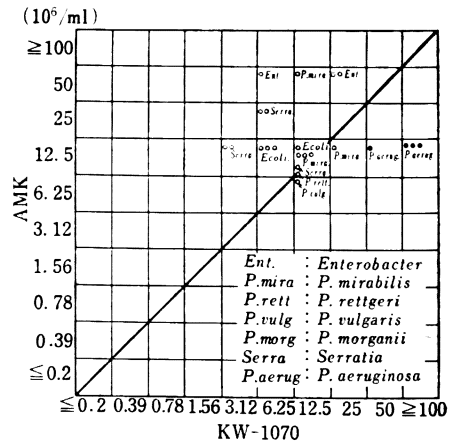
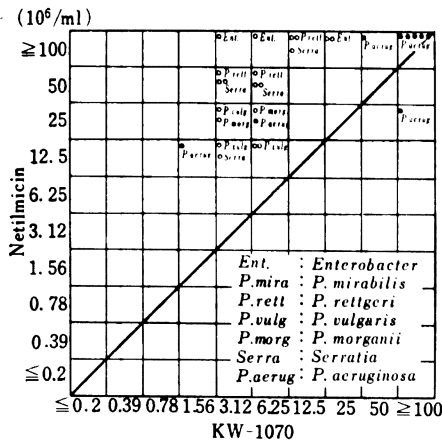


Fig. 11 Antibacterial activity of KW-1070 against Netilmicin-resistant gram negative bacteria



1日 400mg, 600mg および 800mg を朝夕の2回に分割し, 5日間筋注にて本剤の投与を行なった。

3. 効果判定

臨床効果は主治医判定のほか UTI 研究会の UTI 薬効評価基準第2版³⁾に準じて判定した。

4. 成績

検討症例は Table 1 に示すように, 1日投与量 400mg 投与は 9例, 600mg 投与は 4例, 800mg 投与は 16例で, 合計 29 症例である。

各投与群別有効率は Table 2~4 に示すように 400mg 群では著効 4例, 有効 4例, 無効 1例で, その有効率は 89% であった。

600mg 群では有効 3例, 無効 1例で, その有効率は 75% であった。

800mg 群では著効 3例, 有効 9例, 無効 4例で, その有効率は 75% であった。

これらを合わせると 29 例中著効 7例, 有効 16例, 無効 6例で, 79% の有効率が得られた。

次に本剤の UTI 群別有効率は Table 5 に示すごとく, 単独感染では第1群(カテーテル留置例)73%, 第2群(前立腺術後感染症)100%, 第3群(その他上部尿路感染群)50%, 第4群(その他下部尿路感染群)100%で, これらを合わせると 23 例中著効 5例, 有効 13例, 無効 5例で, その有効率は 78% であった。

混合感染における本剤の有効率は第5群(カテーテル留置例)0%, 第6群(カテーテル非留置例)100%で, 混合感染全体でみると, 6例中著効 2例, 有効 3例, 無効 1例となり, その有効率は 83% であった。

膿尿, 細菌尿に対する効果は Table 6~8 に示した。すなわち, 膿尿の正常化もしくは改善がみられたものは, 400mg 群で 7例 (78%), 600mg 群で 1例 (25%), 800mg 群で 6例 (38%) であった。また細菌尿の陰性化を認めたものは, 400mg 群で 7例 (78%), 600mg 群で 1例 (25%), 800mg 群で 12例 (75%) であった。これらを合せると, 膿尿に関しては正常化+改

Table 2 Overall clinical efficacy of KW-1070 classified by type of infection (400mg/day)

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	4 (44%)	1	2	1	75 %
	2nd group (Post-prostatectomy)	(%)				%
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (11%)		1		100 %
	4th group (Lower U.T.I.)	2 (22%)	2			100 %
	Subtotal	7 (78%)	3	3	1	86 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	(%)				%
	6th group (No catheter indwelt)	2 (22%)	1	1		100 %
	Subtotal	2 (22%)	1	1		100 %
Total		9 (100%)	4	4	1	89 %

Table 3 Overall clinical efficacy of KW-1070 classified by type of infection (600mg/day)

Group		No. of cases	(Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)		(%)				%
	2nd group (Post-prostatectomy)	1	(25%)		1		100 %
	3rd group (Upper U.T.I.)	1	(25%)			1	0 %
	4th group (Lower U.T.I.)	1	(25%)		1		100 %
	Subtotal	3	(75%)		2	1	67 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)		(%)				%
	6th group (No catheter indwelt)	1	(25%)		1		100 %
	Subtotal	1	(25%)		1		100 %
Total		4	(100%)		3	1	75 %

Table 4 Overall clinical efficacy of KW-1070 classified by type of infection (800mg/day)

Group		No. of cases	(Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	7	(44%)	2	3	2	71 %
	2nd group (Post-prostatectomy)	1	(6%)		1		100 %
	3rd group (Upper U.T.I.)	2	(13%)		1	1	50 %
	4th group (Lower U.T.I.)	3	(19%)		3		100 %
	Subtotal	13	(81%)	2	8	3	77 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1	(6%)			1	0 %
	6th group (No catheter indwelt)	2	(13%)	1	1		100 %
	Subtotal	3	(19%)	1	1	1	67 %
Total		16	(100%)	3	9	4	75 %

善したものは 29 例中 14 例で 48%，細菌尿に関しては陰性化したものは 29 例中 22 例で 76% であった。

細菌学的効果は Table 9 に示すように、400mg 群で 11 株中 10 株 (91%)、600mg 群で 5 株中 5 株 (100%)、800mg 群で 19 株中 15 株 (79%) であり、全体では 35 株中 30 株、すなわち 86% の菌消失率であった。

5. 副作用

第 8 脳神経系に対する作用も含め自覚的副作用は全例において認められなかった。

本剤投与前後の臨床検査値を一括して Table 10 に示すが、29 症例中 1 例、すなわち case 17 に軽度 GOT、GPT 値の上昇を認めた。この症例は基礎疾患として勝

Table 5 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)	11	(38%)	3	5	3	73 %
	2nd group (Post-prostatectomy)	2	(7%)		2		100 %
	3rd group (Upper U.T.I.)	4	(14%)		2	2	50 %
	4th group (Lower U.T.I.)	6	(21%)	2	4		100 %
	Subtotal	23	(80%)	5	13	5	78 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1	(3%)			1	%
	6th group (No catheter indwelt)	5	(17%)	2	3		100 %
	Subtotal	6	(20%)	2	3	1	100 %
Total		29	(100%)	7	16	6	79 %

Table 6 Overall clinical efficacy of KW-1070 in complicated U.T.I. (400mg/day)

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		4	2	1	7 (78%)
Decreased					(%)
Replaced			1		1 (11%)
Unchanged				1	1 (11%)
Efficacy on pyuria		4 (44%)	3 (33%)	2 (22%)	Case total 9
Excellent		4 (44%)		Overall effectiveness rate 7/9 (89%)	
Moderate		4			
Poor (or failed)		1			

膀胱瘍を有し、本剤投与9日前に膀胱部分切除を行なったが、本剤投与前 GOT 値 16IU/l, GPT 19IU/ml が1日 800mg 5日間筋注終了直後には GOT 45IU/l, GPT 84 IU/ml と上昇した。しかし投与終了後3日目には GOT, GPT 値共に正常値に回復していることから、本剤投与による影響が強く示唆された。

III. 考 察

アミノ配糖体系抗生物質はその抗菌スペクトルの広さ、抗菌力の強さならびに腎排泄型の体内動態を示すことから、泌尿器科領域の感染症、特に難治性の複雑性尿路感染症に対し広く供されている。しかし、近年アミノ配糖体系抗生物質に対して耐性菌が増加し、耐性機構の

Table 7 Overall clinical efficacy of KW-1070 in complicated U.T.I. (600mg/day)




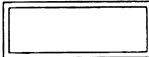
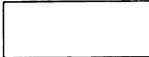

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		1	2	3 (75%)
Decreased				(%)
Replaced			1	1 (25%)
Unchanged				(%)
Efficacy on pyuria	(%)	1 (25%)	3 (75%)	Case total 4
 Excellent		(%)	Overall effectiveness rate 3/4 (75%)	
 Moderate		3		
 Poor (or failed)		1		

Table 8 Overall clinical efficacy of KW-1070 in complicated U.T.I. (800mg/day)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3	3	6	12 (75%)
Decreased				(%)
Replaced				(%)
Unchanged			4	4 (25%)
Efficacy on pyuria	3 (19%)	3 (19%)	10 (63%)	Case total 16
 Excellent		3 (19%)	Overall effectiveness rate 12/16 (75%)	
 Moderate		9		
 Poor (or failed)		4		

一部にアミノ配糖体系抗生物質不活化酵素の関与が明らかにされた⁸⁾。アミノ配糖体不活化酵素に安定であり、耐性菌に有効な薬剤の開発が望まれていた。今回新しく開発された KW-1070 (fortimicin) は、従来のアミノ配糖体系抗生物質の構成糖とは異なる fortamine を有

する pseudo-disaccharide であり、この構造上の特徴により、アミノ配糖体不活化酵素のほとんどに安定であり、ただ一つ AAC (3)-I によってアセチル化されるだけである⁸⁾。従って、GM 耐性菌のみならず AMK 耐性菌に対しても好感受性が期待される。

Isolates	400mg			600mg			800mg		
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. faecalis</i>							3	3 (100%)	
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)					1	0 (0%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)		1	1 (100%)		1	1 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)		1	1 (100%)				
<i>E. aerogenes</i>							1	1 (100%)	
<i>C. freundii</i>	2	2 (100%)		1	1 (100%)		2	2 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)							
<i>S. marcescens</i>				1	1 (100%)		9	7 (78%)	2
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 (50%)	1				2	1 (50%)	1
Yeast like fungi		10		1	1 (100%)				
Total	11	10 (91%)	1	5	5 (100%)	0	19	15 (79%)	4

また、アミノ配糖体系抗生物質のもう一つの問題として腎ならびに聴器毒性があげられるが、ラットを用いた実験では本剤は腎に対して GM, AMK はよりもその安全性は高く、モルモットを用いた実験では本剤は聴器に対してはアミノ配糖体系抗生物質中その安全性は最も高いとされている⁴⁾。そして本剤の基礎・臨床的な評価は1980年第28回日本化学療法学会総会にて新薬シンポジウムとしてとり上げられ検討された⁴⁾。

今回、私達は以上の点を考慮して、基礎および臨床面から本剤の検討を行なった。

尿路感染症由来の *E. coli* (45 株), *Klebsiella* (14 株), *P. mirabilis* (13 株), *Enterobacter* (19 株), indole 陽性 *Proteus* (21 株), *Serratia* (42 株) および *P. aeruginosa* (23 株) に対する本剤の MIC の peak は、 10^6 cells/ml の場合、おのおの 6.25, 3.12, 12.5, 3.12, 3.12, 3.12 および 12.5 と $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の 2 峰性であり、 10^8 cells/ml の場合、おのおの 12.5, 3.12, 50, 3.12, 12.5, 6.25 および $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。三橋の報告⁴⁾によれば、全国集計の臨床分離株に対する本剤の MIC 分布の peak は 10^6 cells/ml と 10^8 cells/ml にて、*E. coli* は 3.12 と $6.25 \mu\text{g/ml}$, *Klebsiella* は 1.56 と $6.25 \mu\text{g/ml}$, *Enterobacter* は 1.56 と $3.12 \mu\text{g/ml}$, *Serratia* は 3.12 と $6.25 \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* 12.5 と $25 \mu\text{g/ml}$ であり、 10^6 cells/ml での成績が報告されている *P. mirabilis* は $6.25 \mu\text{g/ml}$, indole 陽性 *Proteus* は $3.12 \mu\text{g/ml}$ である。この成績

と私達の成績を比較すると、 10^8 cells/ml では *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. mirabilis* において、MIC 分布の peak に 1 管の差が認められ、全国集計の成績が強い抗菌力を示した。indole 陽性 *Proteus* および *Serratia* では両成績は同様の結果であった。 10^8 cells/ml では、全国集計の成績が 1 管強く認められた菌種は *E. coli* と *P. aeruginosa* であり、私達の成績が 1 管強く認められた菌種は *Klebsiella* と *Serratia* で、*Enterobacter* では両成績は同様の結果であった。

斎藤の報告⁴⁾によれば、健康成人に本剤を 200 mg, 300 mg および 400 mg を筋注した時の最高血中濃度は 30 分から 1 時間後にみられ、その値はおのおの 8.4, 13.1, $15.6 \mu\text{g/ml}$ であり、用量相関性が認められている。200 mg 投与時の最高血中濃度値と臨床分離株に対する本剤の MIC 分布をみると、 10^6 cells/ml 接種では *E. coli* の 93%, *Klebsiella* の 100%, *Enterobacter* の 84%, *P. mirabilis* の 62%, indole 陽性 *Proteus* の 86%, *Serratia* の 91% および *P. aeruginosa* の 17% の菌株が最高血中濃度値に包括される。このことにより本剤の有効菌種を決定することはできないが、少なくとも *P. aeruginosa* 感染症に対する本剤の有効性は期待薄と予測し得る。

西浦の報告⁴⁾によれば、UTI 薬効評価基準症例の分離菌で 10^6 cells/ml にて MIC $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌分離頻度は、グラム陰性桿菌についてみると、GM の場合 402 株中 156 株 (39%), AMK の場合 409 株中 137

Table 10 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$)	Hemogram (%)				Platelet ($\times 10^4$)	SGOT (U)	SGPT (U)	ALP	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	Serum electrolyte (mEq/L)			Remarks
					Baso	Eosino	Neutro Band Segment	Lympho							Mono	Na	K	
1																		
2	404 346	12.5 10.8	37.0 31.9	10.0 22.9						31 29	22 26	1.8 2.3	8 16	0.8				
3	416 391	10.9 10.2	32.6 31.2	6.5 5.9						26 22	14 13	1.7	10 8					
4	318 307	9.0 8.5	27.5 26.6	9.3 8.8					21	30 22	16 66	1.5	20 16					
5	339 355	9.6 10.0	29.6 30.9	6.8 5.5						19 23	11 12	3.6 4.1	13 10					
6	321 387	10.9 11.4	32.4 34.3	7.9 5.1						28 41	35 65	96 86	6 10					
7	316 342	9.4 10.2	27.6 30.8	11.6 10.5	1 1	2 6	13 24	65 36	57.7 74.0	12 16	12 9	8.5 7.3	18 25	0.9 1.1	138 134	4.2 4.3	100 96	
8	476 440	16.0 15.1	45.3 42.6	8.6 16.3	3	0	19	35	29.8 24.3	32 32	37 36	7.7	15 14	0.9 1.0	143 135	3.9 4.0	104 99	
9	358 362	11.3 11.8	33.4 33.8	4.4 6.6	1	3	9	52	20.5 20.3	11 11	6 8	3.8 3.7	23 16	1.1 1.1	145 138	3.6 3.9	104 95	
10	428 410	12.8 13.3	37.1 39.2	8.1 6.1						35 23	38 27	1.3	11 16					
11	418	12.8	37.5	9.1						111 36	45 33	224 257	11 12	0.8 0.9				
12	380 395	10.6 11.1	31.8 33.5	12.1 11.9						62 23	63 28	125 143	14 15	1.1 1.1				
13	461 428	12.1 11.1	36.1 33.8	10.0 11.4						11 15	15 14	65	5 5	0.6 0.6				
14	511 380	15.9 12.0	48.7 36.6	6.5 4.8						21 19	35 25	84 80	9 8	0.8 0.9				

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$)	Hemogram (%)				Platelet ($\times 10^4$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	ALP	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	Serum electrolyte (mEq/L)			Remarks
					Baso	Eosino	Neutro Band Segment	Lumpho							Mono	Na	K	
15	358 387	10.9 11.9	33.2 36.0	9.3 8.1						55 50	110 39	77 97	8 18	1.0 2.1				
16	390	12.0	36.7	7.0						21 17	25 21	61 68	19 15	1.4 1.3				
17	367 385	10.7 11.2	33.2 34.4	4.1 5.0						16 45	19 84	64 68	15 9	1.2 0.9				GOT, GPT ↑
18	375 367	11.5 11.2	34.4 33.3	5.8 6.8						31 28	37 26	53 51	10 9	0.8 0.8				
19	347 357	10.5 10.9	33.2 33.8	5.9 7.8						33 23	22 11	96 91	12 10	0.7 0.7				
20	387 397	12.1 12.3	37.4 38.0	15.4 17.5						69 65	235 209	450 627	12 17	1.1 1.1				
21	441 487	10.7 11.9	32.2 36.0	5.7 5.6	1 0	2 1	75 70	19 26	3 1	21.2 44.8	16 15	6.4 5.1	11 11	0.8 0.9	135	4.2	104	
22	370 348	11.1 10.8	34.0 31.8	6.9 3.9	0 0	3 1	3 68	25 25	1 1	21.6 16.8	19 10	5.9 5.8	18.3 17.0	0.9 0.4	141 143	4.7	107	
23	317 271	10.8 9.0	32.3 27.9	12.6 9.3	0 0	1 1	10 65	22 22	2 2	22.3 23.9	7 10	7.6 6.5	8.5 12.6	0.9 0.3	144 146	5.0	104	
24	407 385	13.2 12.1	38.0 36.0	7.5 10.3	0 0	5 1	15 75	36 16	0 1	22.4 26.5	3 17	7.4 8.1	8.7 8.8	1.0 1.0	139 142	4.1	109	
25	339 308	10.8 10.2	33.9 31.6	23.1 13.9						61 54	45 50	390 177	18 17	1.0 1.0				
26	426 415	13.3 12.9	41.2 39.1	8.5 6.1						22 18	20 21	97 84	13 14	1.0 1.1				
27	393 375	11.9 11.5	33.8 32.4	10.9 6.6	0 1	4 9	81 71	11 13	3 6	41.9 65.1	25 10	14.1 9.9	18 13	0.8 0.9	133	4.5	97	
28	405 398	12.6 12.5	35.3 35.6	6.6 4.9	0 0	1 0	75 59	17 33	7 8	45.6 38.9	14 20	5.5 5.2	17 14	1.1	136	3.9	99	
29	441 420	13.8 13.6	39.5 38.3	6.0 7.8	0 2	4 3	60 72	26 17	8 6	24.1 28.9	12 13	4.3 4.8	13 20	0.9 1.0	144 140	4.2	107	

株 (33%) であった。私達の成績ではグラム陰性桿菌 177 株中 GM 耐性菌は 21 株 (12%), AMK 耐性菌は 23 株 (13%) であり、全国集計に比しやや低い耐性菌出現頻度ではあるが、両成績ともアミノ配糖体系抗生物質に耐性株が増加していることを示すものと考ええる。これらの耐性菌に対する本剤の MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の菌株出現頻度は、西浦の報告⁴⁾では GM 耐性菌 156 株中 72 株 (46%), AMK 耐性菌 137 株中 61 株 (45%) であり、私達の成績ではおのおの 21 株中 10 株 (48%), 23 株中 8 株 (35%) であり、これらの成績は本剤が GM および AMK 耐性菌に対して好感受性を示すと考える。

このことは、既述したように本剤の特徴ある構造に由来するアミノ配糖体不活化酵素のほとんどに安定であり、GM および AMK 耐性菌にも強い抗菌力を示すと期待された予測と一致するものであった。

臨床成績については、西浦の全国集計⁴⁾によれば、1 月用量 400mg 群で 368 例中 240 例、600mg 群で 79 例中 55 例、800mg で 115 例中 66 例の著・有効例数を認め、有効率は各々 65%, 70%, 57% であり、全体では 573 例中 365 例、すなわち 64% の有効率を認めている。私達の成績では、1 日用量 400mg 群で 9 例中 8 例、600mg で 4 例中 3 例、800mg 群で 16 例中 12 例の著・有効例数を認め、全体では 29 例中 23 例、すなわち 79% の有効率が得られた。

次に 29 症例の UTI 群別有効率は、単独感染 78%, 群混合感染群 83% であった。この成績と最近当教室で検討した新しいアミノ配糖体系抗生物質の成績を比較すると、単独感染群では sisomicin 65%, KW-1062 29%, NT 59%, 混合感染群では sisomicin 20%, KW-1062 10%, NT 50% であり、いずれの群においても本剤が最も勝れた成績を示した。

本剤の細菌学的効果は、西浦の全国集計⁴⁾では分離菌 787 株中 601 株、私達の成績では 35 株中 30 株が消失し、その消失率はおのおの 76%, 86% と臨床成績に比した良好な成績が得られた。

1 日投与量と臨床効果との間に相関性はみられなかった。この原因として、高投与群に難治性の基礎疾患を有する症例および高齢者が多かったためではないかと考え

る。

副作用に関しては、自験例において全例に特記すべき自覚症状は認められなかったが、1 例に一過性の軽度 GOT, GPT 値の上昇がみられた。また腎機能に関しては本剤投与により BUN あるいはクレアチニンの上昇を認めたものはなかった。斎藤の全国集計⁴⁾においても、自・他覚的副作用は 947 例中 5 例 (0.5%), 臨床検査値異常例は 947 例中 44 例 (4.6%) と低率であった。

以上の成績より、本剤は *P. aeruginosa* 以外の菌種による複雑性尿路感染症に対して、安全でありかつ有効な薬剤と考える。

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 & L. A. MITSCHER : Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. III. Structural identification. *J. Antibiotics* 30 : 552~563, 1977
- 3) 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. *Antimicro. Agents & Chemoth.* 17 : 138~143, 1980
- 4) 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
- 5) 大越正秋：UTI 研究会薬効評価基準の改定について。 *Chemotherapy* 27 : 448~449, 1979
- 6) 高橋清昌, 浜見 学, 富岡 収, 石神襄次：複雑性尿路感染症に対する Sisomicin の使用経験。 *Chemotherapy* 26 : 262~269, 1978
- 7) 三田俊彦, 藤井昭男, 片岡頌険, 杉本正行, 石神襄次：複雑な尿路感染症に対する KW-1062 の基礎と臨床。 *Chemotherapy* 25 : 2204~2213, 1977
- 8) 藤井昭男, 小川隆義, 井谷 淳, 三田俊彦, 守殿貞夫, 石神襄次：Netilmicin の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 投稿中。1980

FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF KW-1070 IN THE FIELD OF UROLOGY

TERUO FUJII, MANABU HAMAMI, SOICHI ARAKAWA,

KOJI HIKOSAKA, SADA0 KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

NOBUO ITO

Department of Urology, Kobe Central Hospital of Social Health Insurance

HIROSHI ITO, YASU HARU NAKANO

Department of Urology, Kobe Workmen's Accident Hospital

KW-1070, a new aminoglycoside antibiotic, was studied fundamentally and clinically.

Antibacterial effects of KW-1070 against clinical isolates derived from urinary tracts were compared with those of GM, AMK and Netilmicin. KW-1070 was inferior to GM and Netilmicin and similar to AMK in antibacterial effects against *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. mirabilis* and indole positive *Proteus*; against *Serratia*, similar to AMK and Netilmicin and inferior to GM by about one grade of concentration; against *P. aeruginosa*, inferior to GM, AMK and Netilmicin by several grades. The bacteria resistant to GM, AMK and Netilmicin, of which MIC was more than 12.5 $\mu\text{g/ml}$ (inoculum size: 10^8 cells/ml), were respectively 21 (12%), 23 (13%) and (16%) strains among the strains determined on their antibacterial effects. The bacteria, against which MIC of KW-1070 was less than 6.25 $\mu\text{g/ml}$, were respectively 10 (48%), 8 (35%) and 17 (59%) strains among the above resistant bacteria.

400~800mg. divided into two, KW-1070 was given by i. m. injection at a daily doses of for 5 days to 29 patients with complicated urinary tract infections. The clinical results were excellent in 7 cases, moderate in 16 cases, and unchanged in 6 cases. The effectiveness rate was 79.3%.

Abnormal findings were not observed subjectively and objectively, including adverse effect on the cranial nerve VIII. As the abnormal value of the laboratory test, a transient increase of GOT and GPT was seen in 1 case given 800mg/day.