

尿路感染症に対する KW-1070 (fortimicin) の使用経験

中牟田誠一・河野博巳・熊沢浄一・百瀬俊郎

九州大学医学部泌尿器科

石沢靖之・新川 徹・永友和之

北田真一郎・斎藤 康

宮崎医科大学泌尿器科

坂本公孝・大島一寛・藤沢保二

福岡大学医学部泌尿器科

平田耕造・魚住二郎・高山一生

国立福岡中央病院泌尿器科

江本侃一・木下徳雄

浜の町病院泌尿器科

原 三信・宮崎良春

三信会原病院泌尿器科

尾本徹男・八木弘朗

九州厚生年金病院泌尿器科

稗 田 定

北九州市立小倉病院泌尿器科

神崎仁徳・養田国広

国立別府病院泌尿器科

吉峰一博・小嶺信一郎

宮崎県立宮崎病院泌尿器科

平 田 弘

広島赤十字病院泌尿器科

九州大学および関連施設 11 泌尿器科の入院患者で尿路感染症と診断された 55 例に KW-1070 を投与し、臨床効果と細菌学的効果を検討した。投与方法は 1 日 400mg 又は 600mg を 5 日間とした。

UTI 薬効評価基準による慢性複雑性尿路感染症の総合臨床効果は、全 46 例中著効 8 例、有効 22 例、無効 16 例で総合有効率は 65.2% であった。400mg 1 日投与群は 58.3% で、1 日 600mg 投与群は 90% であった。

細菌学的効果は、起炎菌の消失率は 74.6% であった。菌別では、*S. marcescens*, *E. coli*, 非発酵菌, *C. freundii* や *S. faecalis* には有効であったが、*P. aeruginosa* には無効であった。

副作用は、注射部疼痛が 1 例と点滴静注の 1 例に BUN 上昇が 1 例見られた。そのほか GOT, GPT, AI-P が上昇したものが 4 例あった。特に聴力障害は認められなかった。

アミノ配糖体系抗生剤は尿路感染症において重要な役目を果たしているが、尿路分離菌で耐性を示す菌が次第に増加してきた¹⁻³⁾。一方抗生物質の開発においては、耐性機構の研究はすばらしい進歩を示している。アミノ配糖体系抗生剤でも不活化酵素は多数明らかになったが、これらの酵素の影響を受けない構造を有した新しい

種々の誘導体が開発されている。またアミノ配糖体系抗生剤に特有の腎毒性や聴器毒性の低いものが臨床では望まれる。

新アミノ配糖体系抗生剤 KW-1070 fortimicin は、NARA らにより発見され、*Micromonospora olivoas-terospora* により産生され Fig. 1 に示す特有な化学構造

Table 1 Clinical summary of U.T.I. cases treated with KW-1070 (Cont'd)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	UTI group	Treatment		Pyuria		Isolated organisms			Evaluation	Side effect	
						mg X /d	Day	Before	After	Before	/ml	After			/ml
1	73	F	C.C.C.	Post ope. of TUR-Bt	G-4	200 X 2	5	±	-	S. marcescens	10 ⁷	P. aeruginosa S. faecalis	10 ⁷ 10 ³	Poor	-
2	60	M	C.C.C.	Bladder stone	G-4	200 X 2	5	+	±	E. cloacae	10 ⁶	(-)		Moderate	-
3	52	M	C.C.C.	Urethral tumor	G-6	200 X 2	5	+	+	S. marcescens P. mirabilis	10 ⁶ 10 ⁶	P. aeruginosa	10 ⁶	Poor	-
4	68	M	C.C.C.	Post ope. of prostatectomy	G-1	200 X 2	5	+	+	Flavo. odoratum	10 ⁷	Flavo. odoratum Moraxella	10 ⁵	Poor	-
5	49	M	C.C.C.	Urethral stenosis	G-4	200 X 2	5	+	±	S. marcescens	10 ⁷	(-)		Moderate	-
6	68	M	C.C.C.	Neurogenic bladder	G-1	200 X 2	5	+	-	Acinet. anitratus	10 ⁴	(-)		Excellent	-
7	83	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	G-1	200 X 2	5	+	-	S. marcescens	10 ⁷	(-)		Excellent	-
8	90	M	C.C.C.	Post ope. of prostatectomy	G-6	200 X 2	5	++	++	S. epidermidis Citrobacter Candida P. aeruginosa	>10 ⁸	P. aeruginosa S. epidermidis	>10 ⁸	Poor	-
9	63	M	C.C.C.	Post ope. of TUR-P	G-1	200 X 2	5	+	+	S. marcescens	10 ⁷	(-)		Moderate	-
10	72	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	G-1	200 X 2	5	±	-	S. faecalis	10 ⁴	(-)		Excellent	-
11	67	M	C.C.C.	Post ope. of TUR-P	G-6	200 X 2	5	+	+	E. cloacae K. aerogenes	>10 ⁸	K. aerogenes	>10 ⁸	Poor	-
12	74	M	C.C.C.	Post ope. of TUR-P	G-2	200 X 2	5	+	+	P. aeruginosa	10 ⁵	P. aeruginosa	10 ⁴	Poor	-
13	62	M	C.C.C.	Urethral stenosis	G-6	200 X 2	5	+	-	E. coli P. mirabilis S. faecalis	10 ⁵	P. aeruginosa	10 ⁵	Moderate	-
14	67	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	G-5	200 X 2	5	+	±	P. aeruginosa S. epidermidis	>10 ⁸	P. aeruginosa	10 ⁸	Poor	-
15	77	M	C.C.C.	Bladder tumor	G-5	200 X 2	5	++	++	C. freundii P. aeruginosa	10 ⁶	P. aeruginosa	10 ⁶	Poor	-
16	59	M	C.C.C.	Prostatic cancer		200 X 2	5	+	+		<10 ³		<10 ³		
17	72	M	C.C.C.	Post ope. of prostatectomy	G-1	200 X 2	5	++	+	S. marcescens	10 ⁷	(-)		Moderate	-
18	32	M	C.C.P.	Rt uretero-cutaneousostomy	G-1	200 X 2	5	+	+	S. marcescens	10 ⁸	P. aeruginosa S. marcescens	10 ⁵	Poor	-
19	69	M	C.C.C.	Post ope. of TUR-P		200 X 2	5	±	+	(-)		(-)			

Table 1 Clinical summary of U.T.I. cases treated with KW-1070 (Cont'd)

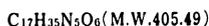
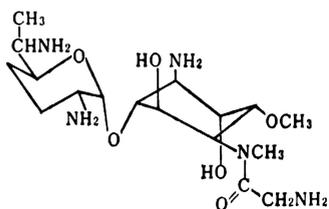
Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	UTI group	Treatment		Pyuria		Isolated organisms			Evaluation	Side effect
						mg × /d	Day	Before	After	Before	/ml	After		
20	70	M	C.C.P.	Post ope. of Lt ureterocutaneostomy	G-1	200 × 2	5	##	+	S. marcescens	10 ⁷	(-)	Moderate	•
21	72	M	C.C.C.	Post ope. of TUR-P	G-2	200 × 2	5	+	+	P. aeruginosa	10 ⁵	P. aeruginosa	Moderate	-
22	39	F	A.S.P.	(-)		200 × 2	5	+	-	E. coli	>10 ⁵	(-)	Excellent	-
23	49	M	C.C.C.	Post ope. of total nephroureterectomy	G-1	200 × 2	5	+	+	E. coli	10 ⁵	E. coli	Poor	-
24	70	M	C.C.C.	Bladder contracture	G-4	200 × 2	5	##	##	P. aeruginosa	10 ⁸	(-)	Moderate	-
25	84	M	C.C.C.	Prostatic cancer	G-4	200 × 2	5	+	-	E. coli	10 ⁷	(-)	Excellent	-
26	80	M	C.C.C.	Post ope. of TUR-Bt	G-6	200 × 2	5	##	##	P. aeruginosa S. faecalis	>10 ⁵	P. aeruginosa S. faecalis	Poor	-
27	59	M	C.C.C.	Post ope. of cystostomy		200 × 2	5	-	-	S. marcescens P. rettgeri	10 ¹⁰	Fungi		-
28	42	F	C.C.P.	Bil. VUR	G-6	200 × 2	5	##	-	E. coli S. faecalis	10 ⁷	(-)	Excellent	-
29	55	F	C.C.C.	Neurogenic bladder	G-5	200 × 2	5	##	##	P. aeruginosa E. coli Klebsiella P. mirabilis	10 ⁶	P. aeruginosa	Poor	-
30	65	M	C.C.C.	Post ope. of prostatectomy	G-2	200 × 2	5	##	##	S. marcescens	10 ⁵	(-)	Moderate	-
31	74	M	C.C.C.	Post ope. of prostatectomy	G-2	200 × 2	5	##	##	S. marcescens	10 ⁵	S. epidermidis	Poor	-
32	47	M	C.C.C.	Post ope. of bladder stone	G-5	200 × 2	5	##	##	P. vulgaris K. pneumoniae	10 ⁵	(-)	Moderate	-
33	32	M	C.C.P.	Rt renal stone		200 × 2	5	+	±	Unknown	10 ⁵	(-)		-
34	63	M	C.C.C.	Prostatic cancer	G-1	200 × 2	5	##	+	S. marcescens	10 ⁶	(-)	Moderate	-
35	77	M	C.C.C.	Prostatic cancer	G-1	200 × 2	5	##	+	P. shitzeri	10 ⁶	(-)	Moderate	-
36	69	F	C.C.P.	Post ope. of ureterocutaneostomy	G-1	200 × 2	5	+	##	Pseudomonas sp.	10 ⁵	Pseudomonas sp.	Poor	-
37	65	F	C.C.P.	Neurogenic bladder		200 × 2	5	+	-	(-)		(-)		-
38	58	M	C.C.C.	Neurogenic bladder	G-1	200 × 2	5	##	+	P. aeruginosa	10 ⁶	P. aeruginosa	Poor	-
39	59	F	C.C.P.	Lt ureteral stone	G-3	200 × 2	5	##	±	E. coli	10 ⁵	(-)	Moderate	-
40	50	M	C.C.C.	Urethral stenosis	G-4	200 × 2	5	+	-	E. coli	10 ⁵	S. epidermidis	Excellent	-

Table 1. Clinical summary of U.T.I. cases treated with KW-1070 (Cont'd)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	UTI group	Treatmet		Pyuria		Isolated organisms				Evaluation	Side effect
						mg × /d	Day	Before	After	Before	/ml	After	/ml		
41	43	M	C.C.P.	Rt. renal stone	G-3	200 × 2	5	##	#						
42	55	F	C.C.C.	Bladder tumor	G-4	200 × 2	5	##	#						
43	71	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	G-4	300 × 2	5	+	-						
44	38	M	C.C.P.	Rt ureteral stone		300 × 2	5	-	-						
45	30	F	C.C.P.	Bil. VUR		300 × 2	5	-	-						
46	65	F	C.C.C.	Bladder tumor	G-1	300 × 2	5	+	±						
47	72	F	C.C.C.	Bladder tumor	G-1	300 × 2	5	+	±						
48	83	F	C.C.C.	Bladder tumor	G-4	300 × 2	5	+	+						
49	78	M	C.C.C.	Post. ope. of prostatectomy	G-2	300 × 2	5	+	±						
50	78	M	C.C.P.	Bladder tumor	G-3	300 × 2	5	+	#						
51	84	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	G-1	300 × 2	5	##	+						
52	76	M	C.C.P.	Post ope. of ureterocutaneostomy	G-1	300 × 2	5	##	##						
53	63	M	C.C.C.	Post ope. of partialcystectomy		300 × 2	5	+	-						
54	79	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	G-5	300 × 2	5	+	-						
55	65	M	C.C.P.	Urethral stenosis	G-3	300 × 2	5	+	+						

* : Pain on injection site, ** : BUN ↑

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070



を有す。既存のアミノ配糖体系抗生剤とは異なり化学構造上 pseudo-disaccharide という新規な構造式である。グラム陰性桿菌には強い抗菌力を示し、広範囲スペクトラムを有す。現在知られているアミノ配糖体系抗生剤の不活化酵素のうち AAC(3)-I によってアセチル化されるだけで、ほかの不活化酵素には安定である。したがって gentamicin, amikacin や dibekacin などと交叉耐性がない。腎毒性は amikacin よりも弱く、また聴器毒性はアミノ配糖体系抗生剤の中で最も弱く、吸収・排泄は他剤と同様である⁴⁻⁷⁾。

以上のような基礎的成績を踏まえ、われわれは、九州大学泌尿器科および関連病院において尿路感染症患者に本剤を投与する機会を得たのでその結果を報告する。

I. 投与対象・投与方法・効果判定および分離菌の MIC 測定

投与対象は、尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性尿路

感染症とした。一部急性単純性腎盂腎炎にも投与した。患者は、九州大学とその関連施設の 11 泌尿器科で昭和54年7月から昭和55年5月までの入院症例である。

投与方法は、1日 400mg または1日 600mg を朝夕2回、5日間連続の筋注(症例50の1例は点滴静注)とした。臨床効果の判定は、UTI薬効評価基準(第2版)⁸⁾に準じ、尿白血球所見、尿中細菌により行った。自覚的副作用の有無を観察するとともに投与後の臨床検査値に及ぼす影響を検討した。

分離菌の MIC は、出来るだけ 10^8 cells/ml と 10^9 cells/ml について日本化学療法学会標準法により協和酸酵医薬研究所において測定した。

II. 成績

KW-1070 投与全症例は 55 例であった。その内訳は急性単純性腎盂腎炎 1 例、慢性複雑性腎盂腎炎 13 例、慢性複雑性膀胱炎(前立腺床炎を含む) 41 例であった(Table 1)。1日 400mg 投与症例は 42 例、600mg 投与症例は 13 例であった。UTI薬効評価基準で臨床効果判定が出来た症例は 46 例であり、除外例の主な理由は、尿中細菌数や尿中白血球数の不足であった。

急性単純性腎盂腎炎の 1 例は、主治医の判定では著効であった。

慢性複雑性尿路感染症は、全 46 例中著効 8 例、有効 22 例、無効 16 例で総合有効率は 65.2% であった。膿尿に対する効果は、正常化 9 例、改善 8 例、不変 29 例

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

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		8	5	12	25 (54.3%)
Decreased		0	0	2	2 (4.3%)
Replaced		1	2	3	6 (13.0%)
Unchanged		0	1	12	13 (28.3%)
Efficacy on pyuria		9 (1.6%)	8 (17.4%)	29 (63.0%)	Case total
	Excellent		8 (17.4%)		Overall effectiveness rate 30/46 (65.2%)
	Moderate		22 (47.8%)		
	Poor (or failed)		16 (34.8%)		

Table 3 Overall clinical efficacy of KW-1070 in complicated U.T.I. (400mg/day)

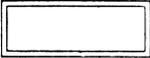
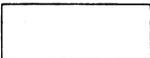
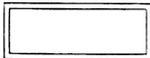
Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	6	3	9	18 (50.0%)
Decreased	0	0	2	2 (5.6%)
Replaced	1	0	3	4 (11.1%)
Unchanged	0	1	11	12 (33.3%)
Efficacy on pyuria	7 (19.4%)	4 (11.1%)	25 (69.4%)	Case total
 Excellent	6 (16.7%)		Overall effectiveness rate 21/36 (58.3%)	
 Moderate	15 (41.7%)			
 Poor (or failed)	15 (41.7%)			

Table 4 Overall clinical efficacy of KW-1070 in complicated U.T.I. (600mg/day)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2	2	3	7 (70%)
Decreased	0	0	0	0 (%)
Replaced	0	2	0	2 (20%)
Unchanged	0	0	1	1 (10%)
Efficacy on pyuria	2 (20%)	4 (40%)	4 (40%)	Case total
 Excellent	2 (20%)		Overall effectiveness rate 9/10 (90%)	
 Moderate	7 (70%)			
 Poor (or failed)	1 (10%)			

であり、細菌尿では、陰性化 25 例、減少 2 例、菌交代 6 例、不変 13 例であった (Table 2)。このうち 1 日 400mg 投与症例 36 例では、著効 6 例、有効 15 例、無効 15 例で総合有効率は 58.3% であった。膿尿は、正常化 7 例、改善 4 例、不変 25 例、細菌尿は、陰性化

18 例、減少 2 例、菌交代 4 例、不変 12 例であった (Table 3)。1 日 600mg 投与症例 10 例では、著効 2 例、有効 7 例、無効 1 例で総合有効率は 90% であった (Table 4)。UTI 薬効評価基準の疾患病態群別による効果判定は、全 46 例では、第 1 群は著効 3 例、有効 9

Table 5 Overall clinical efficacy of KW-1070 classified by type of infection (Total)

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	17 (37.0%)	3	9	5	70.6
	2nd group (Post-prostatectomy)	5 (10.9%)	0	3	2	60.0
	3rd group (Upper U.T.I.)	4 (8.7%)	0	3	1	75.0
	4th group (Lower U.T.I.)	9 (19.6%)	3	5	1	88.9
	Subtotal	35 (76.1%)	6	20	9	74.3
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	5 (10.9%)	1	1	3	40.0
	6th group (No catheter indwelt)	6 (13.0%)	1	1	4	33.3
	Subtotal	11 (23.9%)	2	2	7	36.4
Total		46 (100%)	8	22	16	65.2

Table 6 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)	13 (36.1%)	3	5	5	61.5
	2nd group (Post-prostatectomy)	4 (11.1%)	0	2	2	50.0
	3rd group (Upper U.T.I.)	2 (5.5%)	0	2	0	100.0
	4th group (Lower U.T.I.)	7 (19.4%)	2	4	1	85.7
	Subtotal	26 (72.2%)	5	13	8	69.2
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (11.1%)	0	1	3	25.0
	6th group (No catheter indwelt)	6 (16.7%)	1	1	4	33.3
	Subtotal	10 (27.8%)	1	2	7	30.0
Total		36 (100%)	6	15	15	58.3

例, 無効5例, 第2群は有効3例, 無効2例, 第3群は有効3例, 無効1例, 第4群は著効3例, 有効5例, 無効1例, 第5群は著効1例, 有効1例, 無効3例, 第6群は著効1例, 有効1例, 無効4例であり, 単独感染群の総合有効率は74.3%, 混合感染群の総合有効率は36.4%であった (Table 5)。1日 400mg 投与36例では, 単

独感染群の総合有効率は 69.2% であり, 混合感染群は 30.0% であった (Table 6)。1日 600mg 投与 10例は Table 7 に示した。

自覚的副作用および臨床検査値については本剤投与全症例 55 例について検討したが, 重篤な副作用は見られなかった。症例 20 で注射部の疼痛を特に訴えた。臨

Table 7 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)	4	(40%)	0	4	0	100.0
	2nd group (Post-prostatectomy)	1	(10%)	0	1	0	100.0
	3rd (Upper U.T.I.)	2	(20%)	0	1	1	50.0
	4th group (Lower U.T.I.)	2	(20%)	1	1	0	100.0
Subtotal		9	(90%)	1	7	1	89.0
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1	(10%)	1	0	0	100.0
	6th group (No catheter indwelt)	0	(%)	0	0	0	
	Subtotal	1	(10%)	1	0	0	100.0
Total		10	(100%)	2	7	1	90.0

床検査値は投与前後の末梢血, GOT, GPT, Al-P, BUN, Creatinine について Table 8 にまとめた。症例 2 において, GPT が 36 から 50 へ, Al-P が 166 から 267 へ上昇し, 症例 6 で GOT が 44 から 57 へ, 症例 40 で GPT が 28 から 51 へ, 点滴静注の症例 50 で GOT が 27 から 49 へ, GPT が 21 から 70 へ上昇した。主治医の判断によれば, 症例 2, 40, 50 は本剤との関係は不明で, 症例 6 では関係なしであった。点滴静注の症例 50 で BUN が 31 から 41 へ上昇し主治医は本剤との関係ありと判定した。

細菌学的効果を検討すると, 急性単純性腎盂腎炎の起炎菌の *E. coli* は投与後に消失した。慢性複雑性尿路感染症の起炎菌の推移を Table 9 に示した。 *S. marcescens* は 14 株中 13 株が消失した。 *E. coli* は 10 株中 8 株, *P. aeruginosa* は 9 株中 1 株, その他のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌は 6 株中 5 株, *C. freundii* は 4 株中 4 株, *S. faecalis* は 4 株中 3 株が消失であった。全体的には, 63 株分離され, 投与後 47 株消失し消失率は 74.6% であった。1日 400mg 投与例では, 51 株中 36 株消失し消失率は 70.5% であり, 1日 600mg 投与例では, 12 株中 11 株消失し消失率は 91.7% であった。

投与後出現菌は, *S. epidermidis* 3 株, *S. faecalis* 2 株, *Staphylococcus* 1 株, *P. aeruginosa* 4 株, *Moraxella* 1 株, *Fungi* 2 株であった (Table 10)。

本剤投与前の検出菌のうち MIC を測定した 44 株を Table 11 にまとめた。本剤と AMK, GM に対する MIC

分布とそれぞれの相関を総分離菌 44 株については Table 12 に, *P. aeruginosa* 8 株は Table 13 に, *S. marcescens* 13 株は Table 14 に示した。総分離菌では KW-1070 の MIC は 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に, GM は 0.78~3.12 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあった。相関では KW-1070 は AMK, GM より耐性側に多く分布した。 *P. aeruginosa* では, 本剤は 25 $\mu\text{g/ml}$ に, AMK と GM は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり, 本剤は他剤より感受性は劣っていた。 *S. marcescens* では, 本剤は, 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に, AMK は 6.25 $\mu\text{g/ml}$, GM は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり, 本剤は他剤より感受性は優れていた。

III. 考 按

複雑性尿路感染症の治療においてアミノ配糖体系抗生剤は重要な位置を占めてきたが, 尿路感染症の起炎菌も変化しており¹⁾, *P. aeruginosa* より *Serratia*²⁾, さらに *P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌³⁾へと変ってきた。薬剤感受性についても gentamicin 耐性菌が増加しており⁴⁾, 臨床においてはより抗菌力の強い薬剤が期待される。アミノ配糖体系抗生剤の耐性機構が明らかになり最近その不活化酵素の研究は素晴らしいものがある。また特に腎毒性や聴器毒性の低いものが開発されてきた。われわれもすでに dideoxy kanamycin B¹⁰⁾, tobramycin¹¹⁾, amikacin¹²⁾, KW-1062¹³⁾, sisomicin¹⁴⁾ などについては, 臨床において検討を加えてきた。

Table 8 Laboratory findings before and after treatment with KW-1070(Cont'd)

Case No.	RBC($\times 10^4/mm^3$)		Hb(g/dl)		WBC(/mm ³)		GOT(U)		GPT(U)		Al-P(U)		BUN(mg/dl)		Creatinine(mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	438	473	13.4	14.3	3,700	4,500	19	22	11	10	80	82	15	24	0.9	0.9
2	417	427	12.6	12.9	8,900	5,400	30	35	36	50	166	267	7	6	0.8	0.8
3	413	409	12.8	12.7	9,300	8,100	23	29	14	12	102	94	8	9	0.9	0.9
4	298	274	9.4	8.8	4,900	4,500	36	32	32	34	4.7	4.2	22.7	15.4	2.59	2.10
5	448	447	13.1	13.3	4,500	4,700	19	21	27	30	6.4	6.1	15.3	20.3	1.1	1.0
6	311	274	1.1	9.5	5,900	4,900	44	57	19	27	9.9	13.7	8	7	0.8	0.7
7	393	417	13.1	14.1	6,200	7,100	17	18	7	9	6.7	5.3	17.2	15.7	1.52	1.45
8	324	328	10.4	10.4	4,600	5,400	18	25	8	8	64	68	23	26	1.1	1.2
9	425	458	14.0	13.1	7,600	5,200	19	30	7	21	7.1	6.9	16.7	21.4	1.20	1.30
10	386	365	13.8	13.0	12,500	5,700	22	26	16	16	7.0	7.0	22.5	24.0	1.38	1.48
11	380	379	12.4	12.2	7,000	7,300	13	9	8	6	6	5	12	17	1.0	0.9
12	412	419	12.8	12.8	5,400	5,700	13	10	7	5	7	6	26	29	1.6	1.5
13	442	436	14.3	14.5	7,200	6,500	24	24	14	13	6.1	—	10.0	5.0	1.03	0.74
14	367	367	12.0	11.6	8,500	7,100	36	28	38	31	88	86	17	17	1.0	1.1
15	309	299	10.6	10.3	4,600	5,700	13	11	6	5	7.1	6.6	23	15	1.5	1.2
16	401	360	13.2	11.8	4,400	4,600	17	17	12	13	—	—	22.0	15.1	0.8	0.8
17	338	375	9.7	11.0	8,500	7,100	48	21	34	22	7.5	8.3	12.3	12.1	0.9	0.9
18	357	342	11.3	10.9	4,900	4,000	19	23	11	13	14	16	34	27	2.1	2.3
19	369	369	11.9	12.0	7,400	7,300	13	16	9	13	5	5	17	13	0.8	1.0
20	377	399	12.5	13.0	4,600	7,400	20	21	23	21	—	183	13	17	1.0	1.1
21	322	383	10.5	12.1	5,000	6,300	20	10	10	12	7.0	5.8	6.7	10.5	0.8	0.9
22	425	415	10.8	11.0	12,200	7,800	25	22	23	14	4.8	5.5	11	11	0.9	0.9
23	385	460	11.9	14.0	3,500	3,800	18	22	31	27	9.0	9.3	18	12	1.1	1.3
24	468	464	15.8	15.5	7,400	6,300	22	26	28	30	12.9	11.4	18	22	1.0	1.0
25	330	341	11.0	11.6	4,000	4,300	16	14	9	9	6.4	6.4	12.6	13.8	0.7	0.7
26	426	415	13.3	12.6	8,900	7,500	29	25	10	23	6.1	6.3	6.0	6.0	0.8	0.62
27	425	434	12.1	13.9	5,000	5,700	10	13	8	14	115	121	14	15	0.8	0.8
28	399	413	12.9	13.2	4,800	4,500	26	26	20	21	8.3	6.6	8.0	7.0	0.9	0.82
29	348	350	12.5	13.0	7,300	8,300	20	18	14	29	6.3	6.7	12	11	0.8	0.8
30	398	362	11.6	11.5	5,600	4,600	18	17	17	15	4.9	5.2	15.3	14.2	0.9	1.0
31	313	419	9.5	12.6	7,700	5,100	24	20	25	21	6.9	8.0	14.5	17.2	0.6	0.8
32	464	411	15.0	13.2	4,800	6,000	24	15	12	16	0.5	0.5	9.9	11.3	0.5	0.5
33	369	376	11.2	11.2	9,800	5,500	39	35	15	34	—	—	14.4	17.0	1.0	0.9

Table 8 Laboratory findings before and after treatment with KW-1070

Case No.	RBC($\times 10^4/mm^3$)		Hb(g/dl)		WBC($/mm^3$)		GOT(U)		GPT(U)		Al-P(U)		BUN(mg/dl)		Creatinine(mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
34	298	334	9.5	10.5	7,400	9,800	10	11	5	4	5.7	6.1	25	23	1.6	1.6
35	476	468	15.7	15.6	11,600	10,600	50	34	25	20	5.3	5.6	7	10	0.9	1.1
36	351	334	10.9	10.7	5,400	6,300	14	12	5	4	4.5	4.1	10.9	13.0	0.5	0.7
37	400	422	9.6	10.2	3,300	5,000	24	22	15	13	4.8	4.9	11.5	15.3	0.4	0.6
38	482	403	14.6	11.9	7,300	10,600	19	16	20	21	—	—	17.5	12.7	0.8	0.7
39	408	414	12.0	12.0	11,000	5,600	53	20	23	20	6.7	8.2	25	18	1.1	0.9
40	419	447	13.6	14.5	5,000	6,400	21	38	28	51	8.1	9.6	13	17	1.0	0.9
41	495	515	13.7	14.0	4,500	4,300	16	19	9	13	6.2	—	17	16	0.8	0.9
42	357	342	10.0	10.1	6,200	5,200	7	19	3	12	7.0	7.2	17	14	0.8	0.8
43	426	440	13.2	13.5	12,600	9,500	26	20	16	10	12.9	11.2	19.0	18.0	1.06	1.00
44	469	486	14.2	14.8	6,300	8,400	23	15	38	23	21	15	13	14	1.4	—
45	475	442	14.3	13.6	13,500	6,300	14	16	9	17	—	57	7	11	0.8	0.9
46	377	409	10.3	11.4	3,900	5,200	22	26	9	11	—	—	13.7	17.5	0.5	0.6
47	368	339	10.3	9.9	4,900	5,300	18	18	7	6	—	—	12.3	10.2	0.6	0.7
48	377	369	12.0	11.6	8,600	7,300	70	67	42	40	10.0	9.0	18.4	18.4	0.8	0.8
49	335	357	10.4	10.9	7,400	7,700	28	27	21	21	—	—	35.5	39.1	1.4	1.7
50	405	385	13.1	12.4	9,100	12,300	27	49	21	70	6.5	6.1	31	41	1.3	1.5
51	342	355	12.0	12.2	5,600	6,400	28	38	16	16	6.4	5.3	24.0	22.6	1.72	1.62
52	398	368	12.6	12.2	6,300	7,500	26	25	9	8	6.0	6.0	28.9	26.3	2.78	2.46
53	374	401	13.3	13.3	9,900	8,000	40	38	18	18	4.7	6.0	22.5	18.0	1.20	1.18
54	376	389	12.4	12.9	5,100	6,100	75	118	27	46	16.7	13.2	14.7	15.1	1.16	1.18
55	387	398	12.6	12.8	7,200	4,300	22	24	15	18	58	59	12	14	0.8	0.7

Table 9 Bacteriological response to KW-1070 in complicated UTI

Isolates	400mg/day			600mg/day			Total		
	No. of strains	Eradicated	Persisted	No. of strains	Eradicated	Persisted	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	2	1	1	0	0	0	2	1	1
<i>S. faecalis</i>	4	3	1	0	0	0	4	3	1
<i>E. coli</i>	7	6	1	3	2	1	10	8	2
<i>C. freundii</i>	1	1	0	3	3	0	4	4	0
<i>Citrobacter</i>	1	1	0	0	0	0	1	1	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0	1	1	0	2	2	0
<i>Klebsiella</i>	2	1	1	0	0	0	2	1	1
<i>E. cloacae</i>	2	2	0	0	0	0	2	2	0
<i>S. marcescens</i>	12	11	1	2	2	0	14	13	1
<i>P. vulgaris</i>	2	1	1	0	0	0	2	1	1
<i>P. mirabilis</i>	3	3	0	0	0	0	3	3	0
<i>P.morganii</i>	0	0	0	1	1	0	1	1	0
<i>P. rettgeri</i>	1	1	0	0	0	0	1	1	0
<i>P. aeruginosa</i>	9	1	8	0	0	0	9	1	8
<i>Pseudomonas</i>	2	1	1	2	2	0	4	3	1
<i>Flavobacterium</i>	1	1	0	0	0	0	1	1	0
<i>A. anitratus</i>	1	1	0	0	0	0	1	1	0
Total	51	36	15	12	11	1	63	47	16

Table 10 Strains appearing after KW-1070 treatment in complicated UTI

Isolates	400mg/day	600mg/day	Total
	No. of strains	No. of strains	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	2	1	3
<i>S. faecalis</i>	1	1	2
<i>Staphylococcus</i>	0	1	1
<i>P. aeruginosa</i>	4	0	4
<i>Moraxella</i>	1	0	1
Fungi	1	1	2
Total	9	4	13

7 KW-1070 は既存のアミノ配糖体系抗生剤にない特異な化学構造を有し、不活化酵素のうち AAC(3)-I によってのみアセチル化されるだけでは他の酵素には安定である特徴を有している。また腎毒性や聴器毒性も軽度で臨床効果が期待できた。治療に困惑している慢性複雑性尿路感染症は尿路の合併症を除去することが最も重要であるが、不可能なものも数多い。これらの疾患に本剤を試みて見た。その臨床効果は、著効 8 例、有効 22 例、無効 16 例で総合有効率は 65.2% であり、単純には比較できないが、最近経験した sisomicin の 30%¹⁴⁾ KW-1062 40%¹³⁾ や amikacin 56%¹²⁾ より良好な成績であった。1日 400mg 投与例と 600mg 投与例では、

400mg 群は 58.3% 600mg 群は 90% と 1日 600mg 投与症例の方に有効率が高かった。単独感染群では 74.3%、混合感染群では 36.4% であった。これらの成績と細菌学的効果を考え合せると、投与後の細菌消失率が 74.6% と高かったことによると思われる。起炎菌別では、*S. marcescens*、*E. coli*、非発酵菌、*C. freundii* や *S. faecalis* には消失率が高く、一方 *P. aeruginosa* には無効であった。投与後出現菌は *P. aeruginosa* や、*S. epidermidis* が多かった。MIC の相関でも *S. marcescens* では他剤に比較し感受性は優れていた。

副作用に関しては、注射部の疼痛が 1 例、BUN 上昇が 1 例であった。ほかに主治医が本剤との関連を不明もしくは無しとしていたが、GOT、GPT や AI-P などが上昇した例が 4 例あった。特に聴力障害を訴えた症例は認めなかった。今回の投与日数は 5 日間であったため、長期使用にはさらに注意する必要がある。以上臨床効果、副作用などから本剤は慢性複雑性尿路感染症には有用な薬剤と考えた。細菌学的には、近年増加しつつある *S. marcescens* に特に有効であったことが注目された。

文 献

- 1) 中牟田誠一、水之江義充、熊沢浄一、百瀬俊郎、竹森祐一：尿路感染分離菌の年次的変遷（第 9 報）。西日泌尿 41：697~709, 1979
- 2) 熊沢浄一、水之江義充、中牟田誠一：セラチア感染。現代医療 12：1293~1298, 1980
- 3) 中牟田誠一、百瀬俊郎、熊沢浄一：尿路感染症に

Table 11 MIC of isolated organisms

Case No.	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		KW-1070		AMK		GM		DKB		KW-1062	
		10 ^a	10 ^b	10 ^a	10 ^b	10 ^a	10 ^b	10 ^a	10 ^b	10 ^a	10 ^b
2	<i>E. cloacae</i>		12.5		3.13		25				
3	<i>S. marcescens</i>		6.25		>100		12.5				
	<i>P. mirabilis</i>		50		100		25				
4	<i>Flavo. odoratum</i>		>100		>100		>100				
5	<i>S. marcescens</i>		3.13		6.25		0.78				
6	<i>A. anitratus</i>		100		1.56		100				
7	<i>S. marcescens</i>		3.13		25		100				
8	<i>P. aeruginosa</i>	>100	25	25	12.5	12.5	3.13	6.25	3.13	25	6.25
9	<i>S. marcescens</i>		3.13		100		6.25				
10	<i>S. faecalis</i>		3.13		25		>100				
11	<i>E. cloacae</i>	3.13	1.56	>100	25	3.13	1.56	>100	100	100	50
12	<i>P. aeruginosa</i>	50	25	12.5	3.13	6.25	3.13	3.13	1.56	12.5	6.25
13	<i>E. coli</i>	6.25	6.25	12.5	3.13	3.13	0.78	6.25	3.13	6.25	1.56
14	<i>P. aeruginosa</i>	50	25	6.25	6.25	>100	100	>100	>100	>100	>100
15	<i>C. freundii</i>	25	3.13	50	1.56	>100	0.78	>100	6.25	>100	1.56
	<i>P. aeruginosa</i>	100	50	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
17	<i>S. marcescens</i>	12.5	6.25	25	6.25	>100	100	>100	>100	>100	100
18	<i>S. marcescens</i>	100	25	12.5	6.25	6.25	3.13	25	12.5	6.25	3.13
20	<i>S. marcescens</i>	50	3.13	6.25	6.25	>100	100	>100	>100	>100	>100
22	<i>E. coli</i>	12.5	6.25	12.5	3.13	3.13	1.56	12.5	3.13	3.13	1.56
23	<i>E. coli</i>	6.25	6.25	6.25	3.13	3.13	0.78	12.5	3.13	3.13	1.56
24	<i>P. aeruginosa</i>	0.78	0.2	0.39	0.1	0.78	0.39	12.5	6.25	3.13	3.13
25	<i>E. coli</i>	6.25	6.25	12.5	3.13	3.13	0.78	6.25	3.13	6.25	1.56
26	<i>P. aeruginosa</i>	50	25	6.25	3.13	3.13	1.56	6.25	1.56	50	3.13
27	<i>P. rettgeri</i>	25	6.25	12.5	3.13	>100	100	>100	50	>100	100
29	<i>P. aeruginosa</i>	50	25	6.25	3.13	>100	100	>100	>100	>100	>100
	<i>E. coli</i>	12.5	6.25	12.5	6.25	6.25	3.13	12.5	6.25	50	25
	<i>Klebsiella</i>	6.25	3.13	3.13	1.56	1.56	0.78	3.13	3.13	3.13	1.56
	<i>P. mirabilis</i>	50	25	50	25	6.25	3.13	12.5	12.5	12.5	6.25
30	<i>S. marcescens</i>	6.25	6.25	6.25	3.13	100	50	>100	>100	>100	50
31	<i>S. marcescens</i>	6.25	6.25	6.25	3.13	100	50	>100	>100	100	50
32	<i>K. pneumoniae</i>	6.25	3.13	1.56	1.56	0.78	0.78	1.56	1.56	0.78	0.78
34	<i>S. marcescens</i>	25	25	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
36	<i>Pseudomonas sp.</i>	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100
38	<i>P. aeruginosa</i>	100	50	12.5	3.13	6.25	3.13	6.25	3.13	12.5	6.25
39	<i>E. coli</i>	12.5	6.25	6.25	1.56	1.56	0.78	6.25	3.13	1.56	1.56
40	<i>E. coli</i>	100	50	50	50	25	25	50	25	50	25
41	<i>S. marcescens</i>	6.25	6.25	6.25	3.13	6.25	3.13	100	25	6.25	3.13
42	<i>P. vulgaris</i>	25	6.25	6.25	1.56	6.25	1.56	12.5	3.13	12.5	3.13
43	<i>E. coli</i>	12.5	6.25	6.25	3.13	3.13	3.13	6.25	3.13	3.13	1.56
50	<i>E. coli</i>	50	50	50	6.25	6.25	3.13	12.5	3.13	6.25	3.13
51	<i>S. marcescens</i>	6.25	3.13	6.25	6.25	3.13	3.13	25	25	3.13	3.13
54	<i>S. marcescens</i>	3.13	3.13	100	50	3.13	3.13	>100	>100	6.25	6.25
55	<i>E. coli</i>	6.25	3.13	1.56	1.56	0.78	0.78	6.25	3.13	3.13	1.56

Table 12 Sensitivity distribution and correlogram of MIC of total isolated organisms

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
		≤ 0.01	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
KW-1070	44				1	1			1	11	14	1	8	5	1	2
AMK	44				1					7	14	8	4	2	4	3
GM	44						1	9	4	11	1	1	3	2	8	4

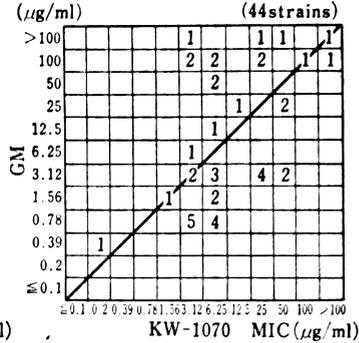
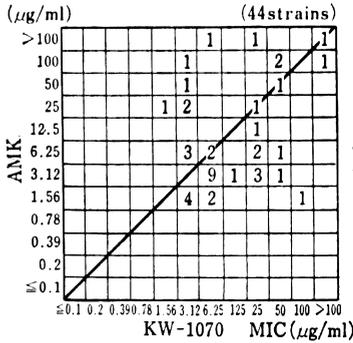


Table 13 Sensitivity distribution and correlogram of MIC of *P. aeruginosa*

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
		≤ 0.01	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
KW-1070	8					1							5	2		
AMK	8				1					4	1	1			1	
GM	8						1		1	3					2	1

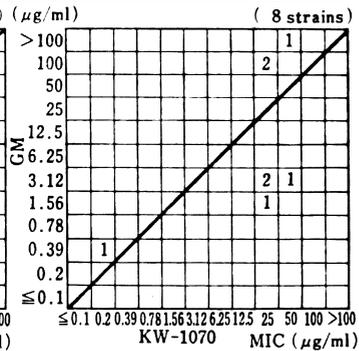
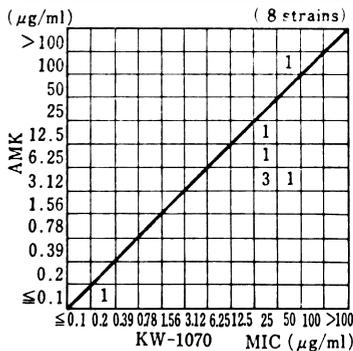
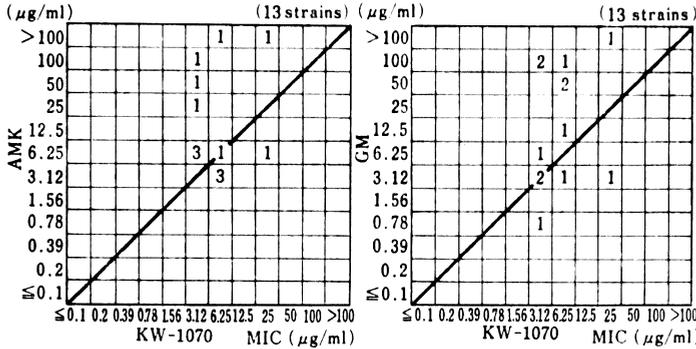


Table 14 Sensitivity distribution and correlogram of MIC of *S. marcescens*

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
		≤ 0.039	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
KW-1070	13															
AMK	13										6	5		2		
GM	13							1			3	5		1	1	1
	13										4	1	1	2	3	2



おけるブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌。西日泌尿 42 : 1177~1182, 1980

- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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

- 8) 大越正秋, 河村信夫 他: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。 *Chemotherapy* 28 : 321~341, 1980
- 9) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 稗田 定, 武居哲郎, 百瀬俊郎: Gentamicin (GM) による尿路感染症の治療。 *Jap. J. Antibiotics* 29 : 309~317, 1976
- 10) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎: 複雑性尿路感染症に対する DKB (3', 4'-dideoxy Kanamycin B) の使用経験。 *西日泌尿* 35 : 232~236, 1973
- 11) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎: Tobramycin の尿路感染症に対する使用経験。 *Chemotherapy* 23 : 1322~1329, 1975
- 12) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎, 他 26 名: Amikacin (BB-K 8) による尿路感染症の治療経験。 *Chemotherapy* 23 : 2158~2169, 1975
- 13) 稗田 定, 熊沢浄一, 百瀬俊郎: 複雑性尿路感染症に対する KW-1062 の使用経験。 *Chemotherapy* 25 : 2235~2238, 1977
- 14) 武居哲郎, 熊沢浄一, 百瀬俊郎, 尾本徹男, 稗田定, 山脇 均: Sisomicin による複雑性尿路感染症の治療経験。 *Chemotherapy* 26(3) : 285~292, 1978

CLINICAL EXPERIENCE OF KW-1070 (FORTIMICIN) IN URINARY TRACT INFECTIONS

SEIICHI NAKAMUTA, HIROMI KAWANO, JOICHI KUMAZAWA
and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University
NOBUYUKI ISHIZAWA, TORU SHINKAWA, KAZUYUKI NAGATOMO,
SHINICHI KITADA and YASUSHI SAITO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Miyazaki Medical College
KIMITAKA SAKAMOTO, KAZUHIRO OSHIMA and YASUGI FUJISAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Fukuoka University
KOZO HIRATA, ZIRO UOZUMI and KAZUO TAKAYAMA

Department of Urology, National Fukuoka Central Hospital
KANICHI EMOTO and TOKUO KINOSHITA

Department of Urology, Hamanomachi Hospital
SANSHIN HARA and YOSHIHARU MIYAZAKI

Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital
TETHUO OMOTO and HIROO YAGI

Department of Urology, Kyushu Kosei-Nenkin Hospital
SADAMU HIEDA

Department of Urology, Kitakyushu City Kokura Hospital
HITONORI KAMIZAKI and KUNIHIRO MINODA

Department of Urology, National Beppu Hospital
KAZUHIRO YOSHIMINE and SHINICHIRO KOMINE

Department of Urology, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital
HIROSHI HIRATA

Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital

KW-1070 (fortimicin), a new aminoglycoside antibiotic, was intramuscularly injected at the dose of 400mg or 600mg per day for 5 days to 55 patients hospitalized in the department of urology at Kyushu University Hospital and 10 relevant hospitals.

The clinical effect was excellent in one case with acute simple pyelonephritis. The effect against chronic complicated urinary tract infections was excellent in 8, good in 22, poor in 16 and unassessable in 8 cases. The overall clinical effectiveness rate was 65.2% ; 58.3% among 36 patients given 600mg of fortimicin per day and 90% among 10 patients given 600mg of KW-1070 per day.

Bacteriologically, 47 out of 63 strains isolated from patients disappeared after treatment. The drug was found to be effective against urinary tract infections due to *S. marcescens*, *E. coli*, *C. freundii* and *S. faecalis*, but not effective against those due to *P. aeruginosa*.

Side effects of the drug were encountered in 2 cases ; pain at the injected area and elevation of BUN.