複雑性尿路感染症に対する KW-1070 の使用経験

境 **優** 一·江 藤 耕 作 久留米大学医学部泌尿器科学教室

新しいアミノ配糖体系抗生剤 KW-1070 (fortimicin)¹⁾ を複雑性尿路感染症に対して使用し、その有効性、安全性を検討した。

対象症例は、久留米大学泌尿器科入院患者中、複雑性尿路感染症を有する 30 例とし、その内わけは、急性膀胱炎 1 例、急性腎盂腎炎 3 例、慢性膀胱炎 20 例、慢性腎盂腎炎 6 例であった。

投与方法は,1日投与量として,400 mg が 16 例,600 mg が 9 例,800 mg が 5 例で,すべて朝夕 2 回の筋注 5 日間とした。

臨床効果は, 著効 10 例, 有効 10 例, 無効 10 例で, 有効率は 67% であった。 細菌学的効果では, 投与前に分離された 41 株中 30 株 (73%) が除菌された。

副作用は、2 例に GOT, GPT の上昇をみたが、投与後再検にて、投与前値に復帰し、他はすべて 異常を認めなかった。

KW-1070 (fortimicin) は、新しいアミノ配糖体系抗生剤であり、広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に Serratia marcescens, Proteus inconstans に優れた抗菌力を有するとされている^{2,8,4)}。

以下にその構造式を示す5) (Fig. 1)。

今回、われわれは複雑性尿路感染症に対する本剤の臨 床効果について検討する機会を得たので報告する。

I. 治 験 方 法

1) 対象症例

久留米大学泌尿器科入院患者中,複雑性尿路感染症を 有する 30 例を対象として KW-1070 を投与した。

対象疾患は、急性膀胱炎1例、急性腎盂腎炎3例、慢性膀胱炎20例、慢性腎盂腎炎6例で、このうち、カテーテル留置例は、尿道12例、尿管4例であった。

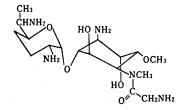
年齢は、29~87歳で70歳台にピークを持ち、大半が 高齢者で占められていた。

性別は, 男性 24 例, 女性 6 例であった。

2) 投与方法

投与方法は,1日投与量として 400 mg 16 例,600 mg

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070



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

9 例, 800 mg 5 例で, すべて朝夕 2 回の筋注 5 日間と した。

3) 治療効果判定

効果判定は、UTI 薬効評価基準(第2版)とともに、 主治医によるものも合せて行なった。

4) 副作用検索

副作用については,投与前後の自覚症状の問診と共に,可能な限り,投与前後に血液一般,血液生化学的検索を行なった。

II. 使用成績

1) 臨床効果

KW-1070 投与 30 例中, 著効 10 例, 有効 10 例, 無効 10 例で, 有効率は 67% であった。

各症例における基礎疾患、投与前後の尿所見およびその他詳細は、Table 1 に示す通りである。

これらを、UTI 薬効評価基準の疾患病態群別にみると、Table 2 に示すように、単独感染群では、1 群 50% 2 群 50%、3 群 100%、4 群 71% の有効率で、計 19 例中著効 7 例、有効 5 例、無効 7 例で総合すると、63%の有効率であった。

混合感染群では,5群75%,6群67%の有効率で,計11例中著効3例,有効5例,無効3例で,総合すると73%の有効率であった。

2) 細菌学的効果

検出菌の推移については、Table 3 に示すごとくであり、Ps. aeruginosa の 9 株中 7 株、St. faecalis の 8 株中 3 株、K. pneumoniae の 1 株が存続した他はすべて除菌された。

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

ر	Diagnosis		Cather	l ter	U.T.I.		Treatment		,		Bacteriuria•	uria*		Evalu	Evaluation.	Side
lition (route)	Sex Underlying condition (route)	(route)		grou	; <u>o</u>	Dose (g/day)	Route	Duration (day)	Symptoms.	Pyuria•	Species	Count (/ml)	MIC µg/ml	UTI	ሷ	effects
78 M C.C.C. + G.5 B.P.H. Urethra	C.C.C. + B.P.H. Urethra	+ Urethra		G.5		8.0	i.m.	2	1 1	‡ !	P. mirabilis Ps. aeruginosa –	100	12.5 25	Excellent	Excellent Excellent	ı
56 M C.C.C G-4 B.T.	C.C.C. – B.T.	.		G-4		0.4	i.m	2	1 1	‡ ++	E. coli	5 × 104		Moderate	Moderate Moderate	l
82 M C.C.C. – G.4 B.T.	C.C.C. – B.T.	1		6.4		0.4	i.m.	.c	1 1	+ +	Ps. aeruginosa Ps. aeruginosa	10 ⁵ 5 × 10 ³		Poor	Poor	
71 M C.C.C. + G.1 B.P.H. Urethra	C.C.C. + G.1 B.P.H. Urethra	+ G-1 Urethra	G·1			8.0	i.m.	2	1 1	# #	Ps. aeruginosa Ps. aeruginosa	105	50 100<	Poor	Poor	٠
76 M C.C.C. + G.5 0 B.T. Urethra	C.C.C. + G.5 B.T. Urethra	+ G·5	G.5		0	0.4	i.m	S	1 1	# I	P. morganii S. marcescens -	107 †	3.12	Excellent	Excellent Excellent	1
69 F C.C.C G.4 0.8 B.T.	C.C.C. – G.4 B.T.	- C4	G-4		.0		i.m.	5	1 1	# #	Ps. aeruginosa Ps. aeruginosa	105	50	Poor	Poor	ı
71 F C.C.C. + G.1 0. Neurogenic bladder Urethra	C.C.C. + G.1 Neurogenic bladder Urethra	+ G-1	5.		0	8.0	i.m.	5	_	‡ I	S. marcescens	105	3.12	Excellent	Excellent Excellent	ı
29 ·M C.C.C G.4 0	C.C.C. – G.4 Urethral stenosis	- G.4	G-4			0.8	i.m.	5	1	‡ 1	S. marcescens	105	6.25	Excellent	Excellent Excellent	1
67 M C.C.C. – G.2 B.P.H.	C.C.C. – G.2 B.P.H.	- G.2	G-2			0.4	i.m.	5	1 1	‡ i	Ps. aeruginosa –	4 × 10 ⁴	x	Excellent	Excellent Excellent	ı
68 M C.C.C G.4 (C.C.C. – G.4 Pelvic-bladder tumor	- C	7 -5			0.4	i. m	ĸ	1 1	+ 1	S. marcescens S. epidermidis	10\$		Excellent	Excellent Excellent	ı

Table 1 (Continued)

		.:	11.0	1.1		Treatment	ŧ			Bacteriuria •	ria •		Evaluation.	tion.	Side
Sex		Diagnosis Underlying condition	(route)		Dose (g/day)	Route	Duration (day)	Symptoms*	Pyuria*	Species	Count (/ml)	MIC (µg/ml)	UTI	Dr.	effects
>		A.C.P.	+				u	+	‡	Acinetobacter	105		Poor	Door	ı
Ξ		B.T.	Urethra	5	* 5		n	ı	+	Ps. aeruginosa	105		1001	100	
>		A.C.P.	+				u	+	‡	K. pneumoniae	104		Moderate Moderate	Moderate	ı
Ξ		B.P.H.	Urethra	5	* .	į	n	ı	+	K. pneumoniae	2×10^2		Modelate	Wodel are	
3		C.C.C.	+					1	#	Ps. aeruginosa	106		Door	Door	
Σ		Diverticulum of bladder	Urethra	- 5	4.0	Ė	n	ı	+	Ps. aeruginosa	104		1001	1001	I
2		A.C.C.	1					‡	#	E. coli	105		Purcellant Purcellant	Presilent	
Σ	_	B.T.		5	0 .4	Ë:	n		1	S. epidermidis	20		Excellent	Excellent	I
-		C.C.P.	+				L	1	+1	Ps. aeruginosa St. faecalis	107		1	1	
Ξ	_	B. cutaneostomy	Ureter	ç.5	4.	É.	ი	1	++	Ps. aeruginosa St. faecalis	107		roor	roor	1
2		A.C.P.	1	,	•		u	+	#	S. epidermidis	104		Wodorato Modorato	Moderate	ı
Ξ		B.T.		?	* .	į	n	ı	 	ı	1		Modelale	Moderate	I
>		C.C.P.	+		•		u	ı	‡	St. faecalis S. aureus	107 ↑		Moderate Moderate	Moderate	
Ξ	_	B. cutaneostomy	Ureter	5	*	į	ס	1	+1	S. epidermidis	104		Model are	in out and	
2		C.C.P.	+				u	1	#	Ps. aeruginosa P. rettgeri	106		000	Door	
2	_	B. hydronephrosis	Urethra	c	*	İ	n	1	1	Ps. aeruginosa	104			<u> </u>	l
١ ١	,	C.C.C.	1	,			L	+	#	E. coli	10⁵↑				
4		B.T.		5	•	į	n	1	+	S. epidermidis	25		Moderate	Moderate	I
2		C.C.P.	+	7	7	. <u>.</u>	Ľ	1	+	St. faecalis Ps. cepacia	10€ ↑		Moderate Moderate	Moderate	
2		B. cutaneostomy	Ureter	G-3	• .		י	1	+1	l	_		Model ate	ואו נישוביו שוני	ı

Table 1 (Continued)

r U.T.I.		Treatr	Treatr	9	ti .	Symptoms.	Pviiria*	Bacteriuria	iuria*		Evalua	Evaluation**	Side
Underlying condition	(route)	group	Dose	Route	Duration (day)	Symptoms	ryura	Species	Count (/ml)	MIC (µg/ml)	UTI	Dr.	effects
	+				L	ı	#	K. ozaenae	106		T. Carellone	T. roellose	-
	Ureter	5	* .0	;	n		1	1	ı		Excellent		-
	+				ı	1	#	Ps. aeruginosa	108		77-0	:	
1	Urethra	5	0.0	i.m.	n	1	#	Ps. aeruginosa St. faccalis	106		roor	100 100 100 100 100 100 100 100 100 100	I
	1	,	9 0		ц	1	+	S. marcescens St. faecalis	10,		Moderate	Moderate Excellent	
		5	0.0	Ė	n	ı	+1	Ps. aeruginosa	2		יייטעכומנכ	TWO	
	+	7	9	. E	ւ	1 !	+	S. marcescens Acinetobacter	105		Moderate	Moderate Excellent	ı
	Urethra	3	9	=	,	ı	+1	1	ı				
	+		9 0	1	u	i	#	P. rettgeri Ps. fluorescens	104		Fycellent	Evcellent Fycellent	ا
Neurogenic bladder	Urethra	<u> </u>	9.0		·	1	;		ı		TWI CIRCIN	T. V.C.IIIC	
_	ı				ι	=	±	St. faccalis	106		1 000	Dece	
1		7.5	0.	e e	n	-	±	St. faccalis	10°		<u> </u>	5	
	+				u	1	±	St. faccalis	10,		Moderate	Moderate Mederate	ı
	Urethra	 	6.0	į	c	1	+	I	1		MODEL AIG	MICAGE AND	
	ı	,	9		u.	1	≢	E. coli	106		Fycellent	Excellent Excellent	I
Ls. hydronephrosis		?	9.	į	,	1	ì	l	1				
-	-	9.7	4 0		L.	+	‡	P. meonstans St. factalis	10 ⁸		Moderate	Moderate Moderate	1
			2		,		+	1	ı				
	ļ	4		3	u	#	*	P. morganii St. faecalis	10°		Poor	Moderate	+
		2)	-	Ŧ	St. faccalis	106		<u> </u>		

• Before treatment •• UTI: Criteria by the committee of UTI, Dr. . Dr's evaluation

	Group	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
	1st group (Catheter indwelt)	8 (27%)	2	2	4	50
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (7%)	1		1	50
Single infection	3rd group (Upper U.T.I.)	2 (7"0)	1	1		100
Single infection 3rd group (Upper U.T.I.) 2 (7' 4th group (Lower U.T.I.) 7 (23' Sub total 19 (63' 5th group (Catheter indwelt) 8 (27' Mixed	4th group (Lower U.T.I.)	7 (23%)	3	2	2	71
	19 (63%)	7	5	7	63	
	5th group (Catheter indwelt)	8 (27%)	3	3	2	75
	6th group (No catheter indwelt)	3 (10%)		2	1	67
	Sub tetal	11 (37%)	3	5	3	73
	Total	30 (100%)	10	10	10	67

Table 2 Overall clinical efficacy of KW-1070 classified by type of infection

Table 3 Bacteriological response to KW-1070 in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
Ps. aeruginosa	9	2 (22)	7
St. faecalis	8	5 (63)	3
S. marcescens	6	6 (100)	
E. coli	4	4 (100)	
P. morganii	2	2 (100)	
Acinetobacter	2	2 (100)	
P. rettgeri	2	2 (100)	
P. inconstans	1	1 (100)	
P. mirabilis	1	1 (100)	
Ps. fluorescens	1	1 (100)	
Ps. cepacia	1	1 (100)	
K. pneumoniae	1	(0)	1
K. ozaenae	1	1 (100)	
S. epidermidis	1	1 (100)	
S. aureus	1	1 (100)	
Total	41	30 (73)	11

* Persisted:regardless of bacterial count

総合では、41 株中 30 株が消失し、73% の除菌効果であった。

次に起炎菌の推移と膿尿の変化との関連については、 Table 4 に示すごとくで、菌の消失に対する膿尿の改善 度が比較的低値であった。

3) 副作用

投与後の自覚症状の訴えはなかったが、血液生化学的 検索にて、症例 21 で、GOT が 85 から 189、GPT が 82 から146へと上昇したが、7日後の再検にて投与前値に復帰した。

また症例 30 にて、同様に GOT, GPT の一過性の上昇をみたが、これらはいずれも肝炎の既往を持つ患者であった。

その他の症例では、特に異常は認めなかった(Table 5)。

III. 考 案

最近の尿路感染症、特に複雑性尿路感染症では、従来 弱毒菌として取り扱われてきた Pseudomonas, Serratia などの菌を起炎菌として検出することが多い。

現在まで、これらの治療にあたっては、ほとんどの抗生剤が低感受性を示すため、多少の副作用を考慮に入れても、切り札としてのアミノ配糖体系抗生剤を用いてきた。

しかし、最近では、GM に耐性を示す菌も徐々に増加 しており⁶)、治療に困窮しているのが現状である。

KW-1070 は、本邦で開発中の新しいアミノ配糖体系 抗生剤であり、Fig.1 に示すように、pseudo-disaccharide という新規な構造式を有する。

本剤は、広範囲な抗菌スペクトルを有し、特にS. marcescens, P. inconstans に優れた抗菌力を示すが、Ps. aeruginosa に対する抗菌力は弱いと報告されている。

また,本剤はアミノ配糖体系抗生剤不活化酵素の中で,aminoglycoside 3-acetyltransferase I (AAC-3-I) によってのみアセチル化されるが,他のすべての不活化酵素に安定であるため,近年増加傾向にある GM,

Table 4 Overall clinical efficacy of KW-1070 in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	10	6	2	18 (60%)
Decreased		1		1 (3%)
Replaced		1	1	2 (7%)
Unchanged	1	2	6	9 (30%)
Efficacy on pyuria	11 (37%)	10 (33%)	9 (30%)	Case total 30
Exce	llent	10 (33%)	Overall effec	ctiveness rate
Mod	erate	10		20/30 (67%)
Poor		10		

Table 5 Laboratory findings before and after administration of KW-1070

Case	Age	Before	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb	Ht	WBC	GOT	GPT	BUN	S-Cr
No.	Sex	After		(g/dl)	(%)	(/mm³)	(U)	(U)	(mg/dl)	(mg/dl)
1	78	B	389	12.3	34.5	10,700	25	13	16.9	0.6
	M	A	310	10.6	27.5	8,200	28	14	11.4	0.9
2	56	B	413	11.6	32.6	3,000	27	12	10.5	0.9
	M	A	413	12.1	33.4	9,000	19	10	10.4	0.7
3	82	B	393	14.8	38.9	5,900	27	12	19.2	0.8
	M	A	413	15.7	39.6	7,200	32	11	14.6	0.8
4	71	B.	294	10.5	28.5	6,200	34	24	21.8	1.1
	M	A	308	11.4	30.9	7,700	35	29	25.8	1.1
5	76	B	443	15.7	41.4	8,100	31	16	19.1	1.0
	M	A	419	15.2	39.1	7,300	20	9	23.4	1.0
6	69 F	B A	418 425	12.6 14.0	35.8 37.1	7,800 7,600	15 15	8 7		
7	71	B	420	14.1	37.7	9,600	67	68	14.2	1.3
	F	A	407	14.1	38.6	13,400	76	90	12.1	1.1
8	29	B	528	11.4	32.9	6,700	20	11	11.5	0.9
	M	A	580	12.2	37.1	6,100	38	24	9.8	0.9
9	67 M	B A	482 467	16.5 15.5	45.0 42.2	8,700 6,500	17 32	17 20	19.3 17.6	1.0
10	68 M	B A	350 345	11.0 10.5	32.8 31.2	5,600 5,900	31 12	20 6	27.1 21.4	1.3
11	64 M	B A	390 424	12.2 12.3	37.0 37.3	10,500 12,600	16 25	12 11	12.0 11.5	0.8
12	75	B	291	9.3	28.6	11,500	40	23	10.0	0.5
	M	A	318	10.4	32.0	9,500	36	22	8.4	0.5
13	74 M	B A	444 412	12.9 12.5	42.0 39.0	7,200 6,800	12 11	2 1	11.3 12.3	1.0

Table 5 (Continued)

Case No.	Age Sex	Before After	RBC (104/mm³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm³)	GOT (U)	GPT (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
14	49 M	B A	420 415	12.8 12.4	39.5 38.0		20 18	18 18	11.0 12.2	0.8 0.9
15	70 M	B A	377 348	13.4 12.3	40.3 37.3	7,300 5,800	58 82	60 74	15.0	1.2
16	66	B	390	12.0	38.0	11,000	10	8	14.2	0.7
	M	A	375	10.9	35.3	8,400	12	13	16.9	0.8
17	70	B	421	13.0	40.1	7,800	14	8	10.7	1.0
	M	A	430	13.1	40.2	6,100	22	10	13.7	1.2
18	78 M	B A	428	14.0		8,200	12	8	25.3	0.9
19	87	B	363	11.8	37.0	6,000	13	4	15.1	1.1
	F	A	360	11.6	35.0	6,100	18	6	15.1	1.0
20	73	B	391	13.1	41.2	6,000	12	9	13.0	1.0
	M	A	368	11.7	38.0	5,700	18	9	18.1	1.1
21	52 M	B A	420 412	14.0 14.1		4,500 4,300	85 189	82 146	12.1 11.9	0.9 1.1
22	70	B	515	15.8	48.2	7,000	26	14	13.9	1.0
	M	A	475	16.0	43.2	8,000	32	15	13.6	1.1
23	75	B	402	12.3	37.3	7,500	22	13	12.7	0.8
	F	A	467	15.1	43.0	7,900	17	10	12.1	0.8
24	71	B	498	18.0	47.5	10,500	27	17	12.8	0.9
	M	A	501	19.0	46.5	11,000	19	15	17.0	1.2
25	72	B	405	13.8	35.9	5,600	19	6	9.4	0.7
	F	A	438	14.5	39.5	8,900	18	9	14.0	0.7
26	62	B	498	16.0	47.1	6,900	14	17	25.3	1.4
	M	A	482	15.8	45.0	6,000	14	18	28.0	1.2
27	73	B	360	12.0	40.0	6,900	20	18	14.2	0.8
	M	A	401	13.5	42.0	5,900	19	18	19.2	1.0
28	55	B	402	12.8	39.1	7,900	14	14	17.0	0.6
	F	A	400	11.9	37.0	4,800	18	17	18.2	1.0
29	58	B	350	11.0	36.0	4,600	10	12	12.4	0.7
	M	A	340	10.2	34.2	4,200	18	18	12.8	0.9
30	83 M	B A	302 305	11.1 11.4	33.0 34.0	3,900 2,800	57 96	49 65	14.7	1.0

AMK, DKB の耐性菌に優れた臨床効果が期待できる薬剤である³)。

さらに、従来のアミノ配糖体系抗生剤にみられる耳毒性、腎毒性は、動物実験により弱いと報告されている^{6,7)}。 今回、著者らは、この KW-1070 を 30 症例の複雑性 尿路感染症に使用しその臨床効果を検討した。

総合では、著効 10 例、有効 10 例、無効 10 例で、 複雑性尿路感染症としては 67% と比較的高い有効率が 得られた。

細菌学的効果では、検出された 41 株中 30 株が除菌 された。

この中で、S. marcescens の 6株、Proteus group の

6株すべてが除菌されたことは注目に値する結果であった。

また、存続した 11 株中7株は、P. aeruginosa であり、これは本剤に対しては無効菌種であったためやむを得ないと考える。

副作用にかんしては、2 例に GOT, GPT の一過性の上昇をみたが、これらの症例はいずれも肝炎の既往を有するものであった。

その他の症例では、自覚症状、血液生化学的検査に異常なく有用性としては満足できるものであった。

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
- 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
- 3) OHASHI, Y.; H. KAWABE, K. SATO, N. NAKAMU-RA, S. KURASHIGE & S. MITSUHASHI: In vitro and in vivo antibacterial activity of KW-1070, a new aminoglycoside antibiotic. Antimicr. 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) 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
- 6) 熊沢浄一,中牟田誠一,稗田 定,武居哲朗,百 瀬俊郎:Gentamicin (GM) による尿路感染症 の治療。Jap. J. Antibiotics 29:309~317, 1976
- 7) SAITO, A.; Y. UEDA & M. AKIYOSHI: Experimental studies on the ototoxicity and nephrotoxicity of fortimicin A. Current chemotherapy and infectious disease. Proceedings of the 11 th ICC and the 19 th ICAAC. 401~403 American Society for Microbiology. Washington, D. C., 1980

CLINICAL EXPERIENCE OF KW-1070 IN URINARY TRACT INFECTION

YUICHI SAKAI and KOSAKU ETOH
Department of Urology, Kurume University School of Medicine

Clinical efficacy and adverse reaction of KW-1070 were investigated in 30 patients with urinary tract infection at the Department of Urology, Kurume University.

KW-1070 was given at a daily dosage of 400 mg, 600 mg or 800 mg divided in 2 doses for 5 days. Clinical efficacy of KW-1070 to chronic complicated urinary tract infection was excellent in 10 cases, moderate in 10 cases and poor in 10 cases, efficacy rate being 67%.

Bacteriologically, bacteria was eradicated in 30 strains out of 41.

No marked adverse reaction was found in any of the cases treated.