

尿路感染症における KW-1070 の基礎的・臨床的検討

川島尚志・大井好忠・小島道夫

後藤俊弘・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

永田進一・前山泰典

佐賀県立病院泌尿器科

長沼弘三郎・花房明憲

国立都城病院泌尿器科

阿世知節夫・坂本日朗

鹿児島市立病院泌尿器科

尿路感染症患者から分離された *E. coli*, *S. marcescens* および *P. vulgaris* 各 27 株計 81 株に対する KW-1070 の MIC を GM のそれと比較した。*E. coli* に対する本剤の抗菌力は GM に比べて 1~2 段階劣るが、*S. marcescens* に対する抗菌力は GM より 2 段階すぐれ、*P. vulgaris* に対しては GM よりはるかにすぐれた抗菌力を示した。これら 3 菌種に対して本剤と GM の間には交叉耐性は少ないと思われた。

白色雄性家兎における本剤 30mg/kg 筋注時の血中濃度は 30 分後に平均値で 79.2 μ g/ml まで上昇し、以後漸減した。3 時間までの尿中回収率は平均 19.0% であり、尿中最高濃度は 1~2 時間目にえられ、平均 1,400 μ g/ml に達した。本剤の腎組織への移行は皮質で最高 168 μ g/g、髄質で最高 85 μ g/g であり、いずれも注射後 1 時間目にえられた。睾丸、副睾丸へもかなり移行した。

慢性複雑性尿路感染症 25 例に本剤を 1 日量 400~600mg、分 2、5 日間筋注した結果、UTI 薬効評価基準 (第 2 版) によって判定した総合臨床効果は有効率 40.0% であった。自覚的副作用はみられず、BUN および Creatinine の軽度上昇が 1 例においてみられた。

1944 年 WAKSMAN らによる streptomycin (SM) の発見を嚆矢として、aminoglycoside 剤 (以下 AGs と略す) の開発の歴史は KM, GM¹⁾, LVDM²⁾, AKM³⁾, RSM⁴⁾, DKB⁵⁾, SISO, TOB⁶⁾, AMK⁷⁾, KW-1062⁸⁾, netilmicin⁹⁾, KW-1070 と続き、一部の薬剤を除いて臨床に用いられている。AGs 剤開発上の主眼点は安全性、抗菌力の増強、耐性化防止、抗菌スペクトルの拡大に向けられてきた。1963 年 WEINSTEIN により分離された GM は、AGs 剤の評価を決定した強い抗菌力をもつ画期的な薬剤である。AGs 剤における耐性化機構解明と、

耐性化防止のために側鎖の OH 基が各 transferase によって不活性化されないようにデザインされた薬剤が理論的に作製されたことは特筆に値する。また GM 耐性菌に有効な AMK も開発され、その作用機序も判明している。一方 AGs 剤は程度の差はあるが腎毒性、聴器毒性を有していることは一つの宿命といえる。また小児での筋注投与による四頭筋短縮症などの社会的問題を包含し、そのため AGs 剤の点滴静注という投与方法が試みられつつある。したがって低毒性の PCs 剤, CEPs 剤に比し慎重に選択され投与されているのが現状である。

新しい AGs 剤である KW-1070 について、試験管内抗菌力、家兎吸収、排泄の測定成績、および慢性複雑性尿路感染症 25 例に対する本剤の有効性について検討したので報告する。KW-1070 の化学構造式は Fig. 1 に示した。

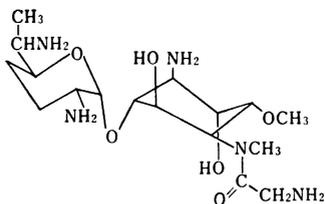
I. 実験材料および方法

1. 基礎的検討

1) 試験管内抗菌力

尿路感染症患者から分離した *E. coli*, *S. marcescens*,

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070



C₁₇H₃₅N₅O₆ (M.W.405.49)

P. vulgaris 各 27 株計 81 株に対する KW-1070 および GM の MIC を化学療法学会標準法により 10^8 /ml, 10^9 /ml 接種で測定した。測定用培地として Heart Infusion Agar (栄研), pH 7.0 を用いた。

2) 吸収, 排泄

白色雄性家兎 3~4 羽に本剤を 30 mg/kg 筋注し, 30 分, 1, 2, 3 時間後に耳朶からヘパリン化採血し, 血漿に分離した後 -20°C の deep freezer に保存した。採尿は 1, 2, 3 時間後に行ない, 尿量をメスピベットで正確に測定し, 一部を deep freezer に保存した。各臓器(腎, 睪丸, 副睪丸)は 1 羽づつ 1, 2, 3 時間後に無菌的手術により摘出し, 摘出臓器の 0.5~1.0 g をガラスホモジナイザーで磨砕後, 滅菌蒸留水 2 cc を加えて混釈し, その上清を加熱除蛋白したものを検体とした。薬剤濃度の測定は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌として, 血中濃度測定は Agar Well 法を, 尿中濃度および臓器内濃度測定は Cup 法を用いた。また血中濃度測定には Monitrol I (Dade 社) を, 尿中および臓器内濃度測定には 0.1 M PBS (pH 7.0) を希釈液として作成した本剤純末の標準曲線を用いた。

2. 臨床的検討

鹿児島大学泌尿器科ならびに関連病院に入院中の慢性複雑性尿路感染症患者 30 例に対して本剤を 1 日量 400~600 mg (分 2), 5 日間筋注投与した。症例のうちわけは腎盂腎炎 5 例, 膀胱炎 25 例, 男子 23 名, 女子 7 名, 年齢は 57 歳から 81 歳であった。臨床効果の判定は, UTI 薬効評価基準 (第 2 版)¹⁰⁾ の条件に合致する 25 例を対象として, 同基準により判定を行なった。副作用の検討には脱落症例を含めた 30 例全例を対象とした。

II. 成績

1. 基礎的検討

1) 試験管内抗菌力

E. coli 27 株に対する本剤の抗菌力は 10^8 /ml 接種では, $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ に 15 株 (55.6%) が分布する鋭い一峰性のピークを有し, $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ における累積百分率は 92.6% に及んだ。しかし 1 株は $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ の高度耐性株がみられた。GM の感受性のピークも $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ に 11 株 (40.7%) が分布した。 $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ での累積百分率は本剤とほぼ同等の 88.9% であった。しかし 200 および $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に各 1 株づつ高度耐性株が存在した (Fig. 2)。

10^8 /ml に接種菌量を減じた場合本剤は感受性ピークが $3.12 \mu\text{g}/\text{ml}$ と 10^8 /ml 接種より 1 段階感受性側に移行し, $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性株は消失し, 全株 $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に分布した。GM の感受性ピークは 10^8 /ml 接種より 3 段階感受性側に移行し $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ に 12 株 (44.4

Fig. 2 Susceptibility of 27 strains of *E. coli* to KW-1070 and GM (10^8)

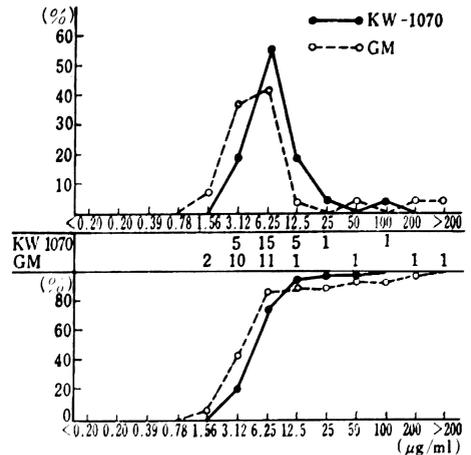
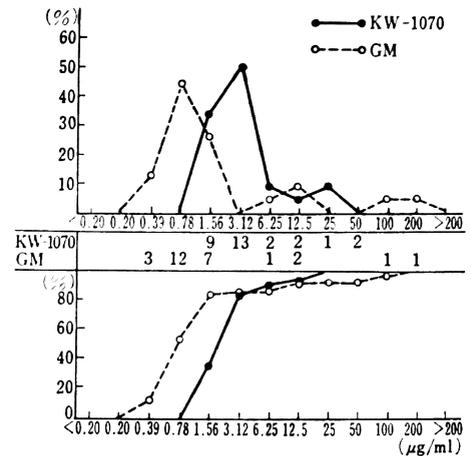


Fig. 3 Susceptibility of 27 strains of *E. coli* to KW-1070 and GM (10^9)



%) が集中した。しかし依然として 100, $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ の耐性株が各 1 株とみとめられた。本剤の MIC 値は GM と異なり接種菌量の影響を受け難いように思われた。累積百分率からも GM の感受性の方がすぐれていた (Fig. 3)。

S. marcescens 27 株に対する 10^8 /ml 接種での本剤の抗菌力は $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ に 13 株 (48.1%) が分布する一峰性の感受性パターンを示し, $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ における累積百分率は 77.8% と卓越したものであった。これに対し GM の感受性はピークが不明瞭な, ならぬ分布を示し, $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ の感受性株から $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高度耐性株まで幅広く分布し, $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ またそれ以上の耐性株が 9 株 (33.3%) 存在した。 $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ にお

Fig. 4 Susceptibility of 27 strains of *S. marcescens* to KW-1070 and GM (10^8)

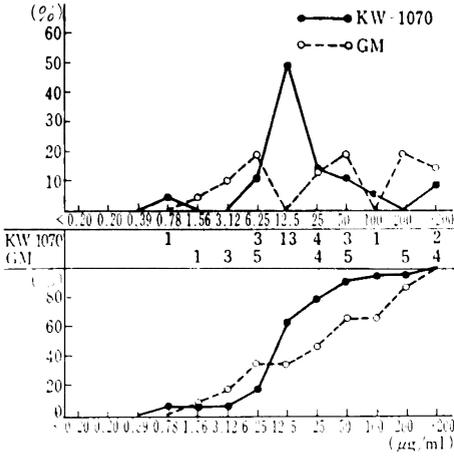


Fig. 5 Susceptibility of 27 strains of *S. marcescens* to KW-1070 and GM (10^6)

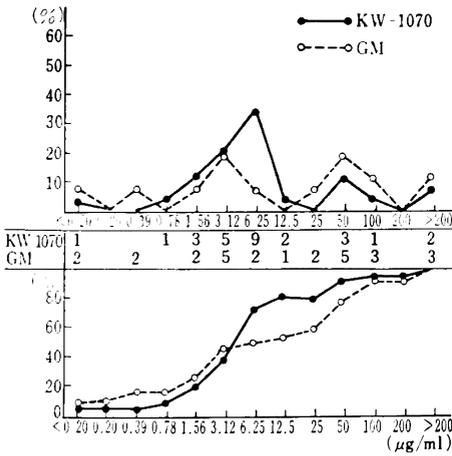
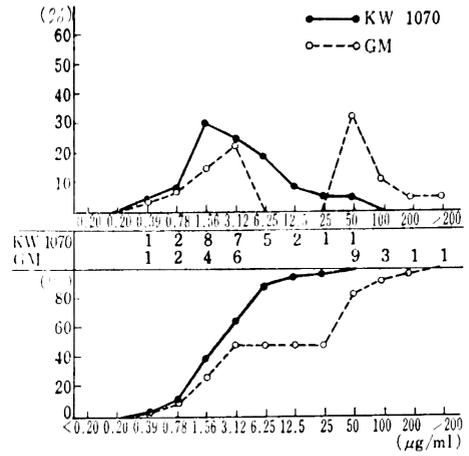


Fig. 6 Susceptibility of 27 strains of *P. vulgaris* to KW-1070 and GM (10^6)



る GM の累積百分率は 48.1% に過ぎず、本剤が GM に比し *S. marcescens* に強い抗菌力をもつことが一つの特徴と考えられた。しかし耐性菌が存在することも事実である (Fig. 4)。 10^8 /ml 接種では本剤は感受性ピークが $6.25 \mu\text{g/ml}$ へと 1段階移り、感受性が増強されたが、 $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株には菌量減少による感受性の変動はみとめられなかった。6株の耐性株を除くすべての菌株は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ における累積百分率は 77.8% であった。一方 GM は $3.12 \mu\text{g/ml}$ と $50 \mu\text{g/ml}$ に各 5 株ずつ分布し、感受性株と中等度耐性株とに大きく分かれる傾向であった。 $200 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株 9 株中 6 株は $100 \mu\text{g/ml}$ 以下となり MIC の変動がみとめられた (Fig. 5)。

P. vulgaris 27 株に対する本剤の MIC は 10^6 /ml 接種で $1.56 \mu\text{g/ml}$ に 8 株 (29.6%) の感受性ピークを有するほぼ一峰性の分布を示し、全株 $50 \mu\text{g/ml}$ 以下に分

Fig. 7 Correllogram between KW-1070 and GM *E. coli* 27 strains (10^8)

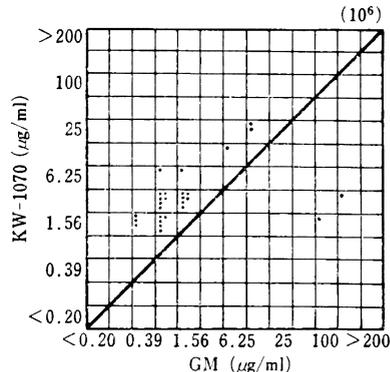
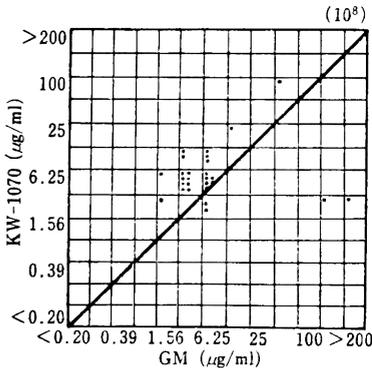


Fig. 8 Correlogram between KW-1070 and GM *S. marcescens* 27 strains (10⁸)

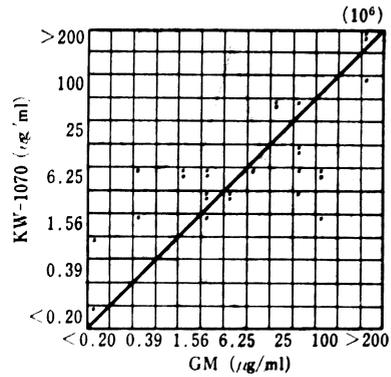
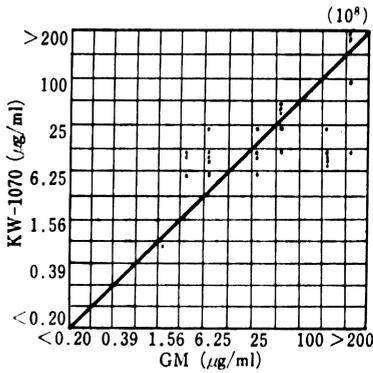


Fig. 9 Correlogram between KW-1070 and GM *P. vulgaris* 27 strains (10⁶)

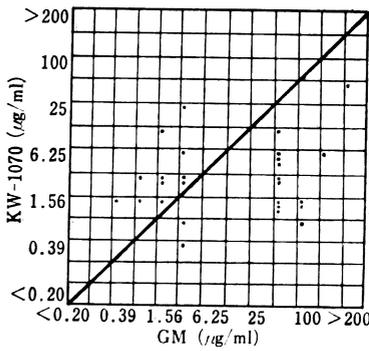


Fig. 11 Urinary excretion of KW-1070 male rabbit, n=4. Cup method *M. luteus* ATCC 9341

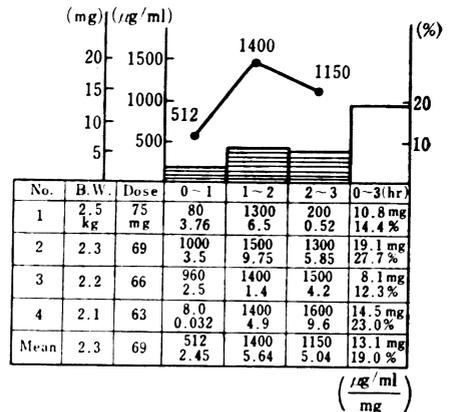


Fig. 10 Plasma level of KW-1070 male rabbit, n=3, 30mg/kg i.m. Agar well method *M. luteus* ATCC 9341

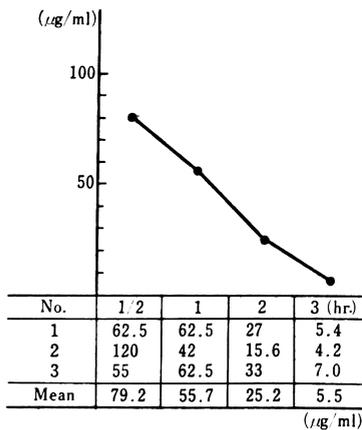


Table 1 Plasma and tissue level of KW-1070

Organ	Time (hr.)			
	1/2	1	2	3
Plasma	79.2	55.7	25.2	5.5
Kidney cortex		84	114	168
Kidney medulla		85	50	40
Testis		18.8 (0.34)	17.5 (0.69)	16.8 (3.1)
Epididymis		12.6 (0.23)	14.3 (0.57)	7.5 (1.4)

µg/ml or g
() : against plasma level

Table 2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with KW-1070

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Underlying disease	UTI group	Dosage (g×d)	Bacteria isolated*	Judgement by UTI criteria			Side effect
									Symp.*	WBC*	Overall clinical efficacy	
1	K.O.	73	M	58	c.c.c. B.T. **	G-4	0.4×5	<i>Serratia</i> 10 ⁵	-	+	Mod.	-
								-	-	+		
2	C.T.	57	F	44	c.c.p. nephrostomy	G-1	"	<i>Serratia</i> 10 ⁵	+	+	Poor	-
								<i>K. pn.</i> 10 ⁵	-	+		
3	R.F.	72	M	55	c.c.c. BPH	G-6	"	<i>K. pn.</i> 10 ⁷	-	+	Poor	-
								<i>P. rett.</i> 10 ⁷	-	+		
4	M.Y.	76	M	64	c.c.c. u-c-stomy	G-1	"	<i>Serratia</i> 10 ⁶	-	+	Poor	-
								<i>K. pn.</i> 10 ⁶	-	+		
5	K.M.	72	M	44	c.c.c. BT **	G-1	"	<i>P. aerug.</i> 10 ⁶	-	+	Poor	-
								<i>P. aerug.</i> 10 ⁶	-	-		
6	A.H.	61	M	53	c.c.p. u-c-stomy	G-5	"	<i>Alkali. f.</i> 10 ⁷	-	+	Poor	-
								<i>P. vulg.</i> 10 ⁷	-	+		
7	M.Y.	65	M	45	c.c.c. bladder stone	G-4	"	<i>Serratia</i> 10 ⁷	-	+	Poor	-
								<i>P. aerug.</i> 10 ³	-	+		
8	S.T.	69	M	40	c.c.c. BT **	G-1	"	<i>P. vulg.</i> 10 ⁷	-	+	Poor	-
								<i>Staph. ep.</i> 10 ⁵	-	+		
9	K.M.	72	F	38	c.c.c. ureth. tumor	G-1	"	<i>K. pn.</i> 10 ⁶	-	+	Poor	-
								<i>Staph. ep.</i> 10 ⁶	-	+		
10	Y.T.	65	M	55	c.c.c. BT **	G-1	"	<i>P. mirab.</i> 10 ⁷	-	+	Poor	-
								<i>Alkali. f.</i> 10 ⁷	-	+		
11	M.K.	67	M	61	c.c.p. ureth. strict.	G-3	"	<i>E. coli</i> 10 ⁷	+	+	Mod.	-
								-	-	+		
12	I.U.	80	M	43	c.c.c. BT **	G-1	"	<i>Serratia</i> 10 ⁶	-	+	Mod.	-
								<i>Candida a.</i> 10 ⁶	-	-		
13	G.S.	76	M	49	c.c.c. PC ***	G-4	"	<i>Serratia</i> 10 ⁷	-	+	Excell.	-
								-	-	-		
14	T.S.	72	M	47	c.c.c. BPH	G-2	"	<i>K. pn.</i> 10 ⁶	-	+	Poor	-
								<i>P. aerug.</i> 10 ⁴	-	+		
15	Y.Y.	71	M	62	c.c.c. BPH	G-2	"	<i>Serratia</i> 10 ⁵	-	+	Poor	-
								GNF 10 ⁴	-	+		
16	N.S.	73	M	51	c.c.c. BPH	G-1	"	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵	-	+	Poor	-
								<i>K. pn.</i> 10 ⁴	-	+		
17	K.S.	80	F		c.c.c. fract. of fem.	G-1	"	<i>S. marces.</i> 10 ⁷	-	+	Mod.	-
								fungus 10 ⁶	-	±		
18	C.T.	65	F	48	c.c.c. fract. of fem.	G-1	"	<i>S. marces.</i> 10 ⁷	-	+	Poor	-
								GNF 10 ⁷	-	±		
19	W.N.	61	F	60	c.c.c. fract. of pel.	G-1	"	<i>P. mirab.</i> 10 ⁷	-	+	Excell.	-
								-	-	-		
20	T.U.	71	M	52	c.c.c. neurog. blad.	G-4	"	<i>P. mirab.</i> 10 ⁶	-	+	Mod.	-
								-	-	±		
21	M.T.	66	M		c.c.c. fract. of pel	G-1	"	<i>K. pneum.</i> 10 ⁷	-	+	Mod.	-
								GNF 10 ⁷	-	±		
22	S.S.	79	M	62	c.c.c. ureth. strict.	G-1	0.6×5	<i>P. mirab.</i> 10 ⁵	-	+	Mod.	-
								-	-	±		
23	M.K.	81	M	50	c.c.c. PC **	G-4	"	<i>P. aerug.</i> 10 ⁶	-	+	Poor	-
								<i>P. aerug.</i> 10 ⁵	-	+		
24	E.N.	75	M	55	c.c.c. BPH	G-2	"	<i>S. faecal.</i> 10 ⁵	-	+	Poor	-
								<i>S. faecal.</i> 10 ³	-	+		
25	M.Y.	76	M	47	c.c.c. renal tumor	G-4	"	<i>S. marces.</i> 10 ⁷	-	+	Excell.	-
								<i>S. faecal.</i> 10 ²	-	-		

* Before treatment
 * After treatment

** BT : Bladder tumor *** PC : prostatic cancer

布した。3.12, 6.25, 12.5 µg/ml における累積百分率はそれぞれ 66.7%, 85.2%, 92.6% と極めてすぐれた抗菌力を示した。しかし GM の本菌に対する MIC は 3.12 µg/ml に 6 株 (22.2%), 50 µg/ml に 9 株 (33.3%) 分布する 2 峰性の様相を示し, 50 µg/ml 以上に 14 株 (51.9%) が分布した。3.12~12.5 µg/ml における累積百分率は 48.1% であり, *P. vulgaris* に対して本剤の方が GM よりもすぐれた感受性を示した (Fig. 6)。

本剤と GM との感受性相関を Fig. 7, 8, 9 に示した。*E. coli* に対する抗菌力では 10⁸/ml 接種で交叉耐性を示すものは 6 株 (22.2%) みとめられ, 本剤の方が 1~数段階すぐれた感受性を示したものは 4 株, 逆に GM の方が 1~2 段階良好な感受性を示すものが 17 株みとめられた。10⁸/ml 接種では交叉耐性は全くみとめず本剤が GM よりすぐれた感受性を示したのは 2 株のみであり, 25 株は 1~3 段階 GM の方が強い抗菌力を示した。*S. marcescens* に対しては 10⁸/ml 接種で 6 株が交叉耐性を示し, 本剤の方が 1~5 段階すぐれた感受性を示したものが 13 株, GM の方がすぐれたものが 7 株みとめられた。10⁸/ml 接種では交叉耐性が 6 株にみとめられ, 本剤の方が 1~6 段階すぐれた感受性をもつ株が 12 株, GM の方がすぐれていた菌株が 9 株みとめられた。

P. vulgaris では 10⁸/ml 接種のみの成績であるが, GM に対して交叉耐性を示したものは僅か 3 株であり, 本剤の方がすぐれた感受性を示した菌株は 16 株みとめ

られ, 2~7 段階強い抗菌力を示した。GM の方が 1~3 段階すぐれた感受性を示したものは 8 株であった。

2) 吸収, 排泄

本剤 30mg/kg を筋注投与した家兔の血漿中濃度は 3 羽平均で 30分後に 79.2 µg/ml, 1 時間後に 55.7 µg/ml, 2 時間後に 25.2 µg/ml, 3 時間後に 5.5 µg/ml の値を示した (Fig. 10)。

本剤の尿中への排泄は 0~1 時間に 4 羽平均 2.45mg, 1~2 時間に 5.64mg, 2~3 時間に 5.04mg 排泄され, 3 時間までの総排泄量は 13.1mg であり, 尿中回収率は 19.0% であった。尿中最高濃度は 1~2 時間目にえられ, 平均 1,400 µg/ml の高値を示した (Fig. 11)。

各 1 羽卵の成績であるが腎組織内濃度は皮質では 1 時間後に 84 µg/g, 2 時間後に 114 µg/g, 3 時間後に 168 µg/g, 髓質濃度はおのおの 85 µg/g, 50 µg/g, 40 µg/g であった。睾丸組織内濃度は, 1 時間後に 18.8 µg/g, 2 時間後に 17.5 µg/g, 3 時間後に 16.8 µg/g を示した。対血漿中濃度比はそれぞれ 0.34, 0.69, 3.1 であった。副睾丸組織内濃度は 1, 2 および 3 時間後にそれぞれ 12.6 µg/g, 14.3 µg/g, 7.5 µg/g であり, 対血漿比は 0.23, 0.57, 1.4 であった (Table 1)。

3) 臨床成績

慢性複雑性尿路感染症患者 25 例に本剤 1 日量 400~600mg, 5 日間筋注投与した。総合臨床効果は著効 3 例 (12.0%), 有効 7 例 (28.0%), 無効 15 例 (60.0%)

Table 3 Overall clinical efficacy of KW-1070 in complicated UTI

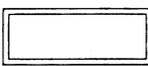
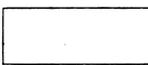
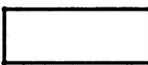
Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3	2	2	7 (28.0%)
Suppressed				
Replaced	1	2	11	14 (56.0%)
Unchanged	1		3	4 (16.0%)
Efficacy on Pyuria	5 (20.0%)	4 (16.0%)	16 (64.0%)	Case total 25
 Excellent		3 (12.0%)	Overall effectiveness rate 10/25 (40.0%)	
 Moderate		7 (28.0%)		
 Poor (or failed)		15 (60.0%)		

Table 4 Overall clinical efficacy of KW-1070 classified by type of infection

Group		No. of cases	Percent of total (%)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Single Infection	1st group (Indwelling catheter)	13	52.0	1	4	8	38.5
	2nd group (Post Prostatectomy)	3	12.0			3	0
	3rd group (Upper U.T.I.)	1	4.0		1		100
	4th group (Lower U.T.I.)	6	24.0	2	2	2	66.7
	Sub total	23	92.0	3	7	13	43.5
Mixed Infection	5th group (Indwelling catheter)	1	4.0			1	0
	6th group (No indwelling catheter)	1	4.0			1	0
	Sub total	2	8.0			2	0
Total		25	100	3	7	15	40.0

Table 5 Bacteriological response to KW-1070 in complicated UTI

Isolated	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. epidermidis</i>				2
<i>S. faecalis</i>	2	1 (50)	1	1
<i>E. coli</i>	1	1 (100)		
<i>K. pneumoniae</i>	4	4 (100)		3
<i>Serratia marcescens</i>	10	10 (100)		1
<i>Proteus mirabilis</i>	4	4 (100)		
<i>Proteus vulgaris</i>	2	2 (100)		
<i>Proteus rettgeri</i>	1	1 (100)		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0	2	2
<i>Alkaligenes faecalis</i>	1	0	1	1
GNF				3
<i>Candida albicans</i>				1
fungus				1
Total	27	23 (85.2)	4	15

であり、総合有効率は 25 例中 10 例 (40.0%) であった (Table 2, 3)。

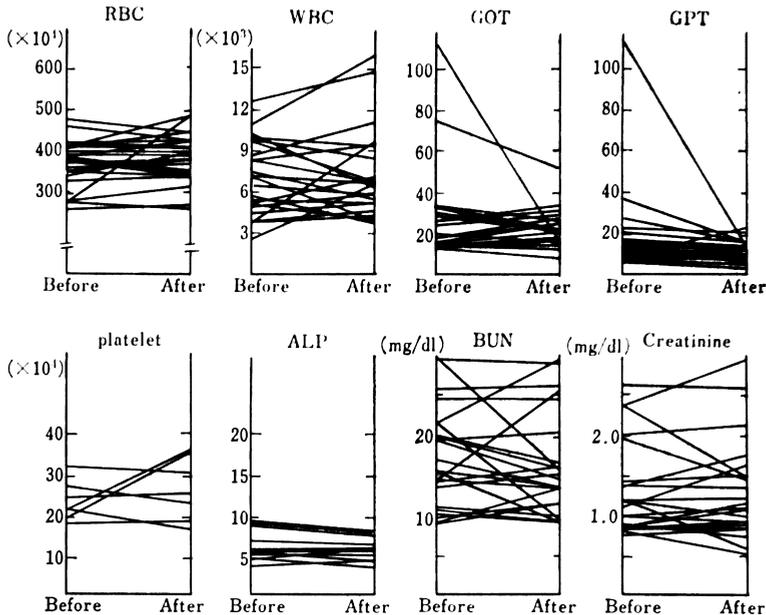
病態群別有効率は単独感染群で 23 例中著効 3 例、有効 7 例、無効 13 例であり、有効率は 43.5% であった。第 3、第 4 群の非留置群の有効率は優れていたが第 1 群のカテーテル留置群と第 2 群の成績は劣った。混合感染群は 2 例のみであるが、いずれも無効と判定された (Table 4)。

細菌学的には *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri* の計 23 株がす

べて除菌された。とくに *S. marcescens* は 10 株中全例除菌されたことが印象的である。*Streptococcus faecalis* 2 株中 1 株も除菌された。しかし *P. aeruginosa* 2 株、*Alkaligenes faecalis* 1 株は全株存続した。本剤投与後に出現した細菌は *Staphylococcus epidermidis* 2 例、*Streptococcus faecalis* 1 例、*K. pneumoniae* 3 例、*P. aeruginosa* 2 例、GNF 3 例など計 15 株にみとめられた (Table 5)。

副作用検討の対象とした 30 例のうち自覚的副作用は 1 例もみられなかった。

Fig. 12 Laboratory test before and after treatment with KW-1070



本剤投与前後の末梢血，血液生化学検査では BUN の上昇が 2 例，Creatinine の上昇が 1 例に認められた。BUN 上昇の 2 例のうち 1 例は BUN 22.0 から 37.8 mg/dl，Creatinine 2.3 から 2.8 mg/dl へと上昇し，本剤の影響が示唆されたが，他の 1 例は BUN のみの軽度上昇であり，Creatinine は不変であるため，カタボリズムによる影響と判定された。末梢血，肝機能には投与後異常値を認めたものはなかった (Fig. 12)。

III. 考 察

GM が広く臨床に用いられるようになって 10 数年をへており，その幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力は臨床家に重宝されてきたが，GM 耐性菌の増加に関する報告が増加している¹¹⁾。しかし AGs 剤の耐性化が phospho-transferase, adenylyl-transferase, acetyltransferase による不活化によりもたらされることが解明され，これら不活化酵素の標的となる側鎖の OH 基，NH₂ 基を理論的に改善することも可能となり，DKB, TOB, あるいは AMK のように GM 耐性菌にも有効な AGs 剤が開発されてきた。AGs 剤特有の腎，聴器毒性の軽減に対する努力も払われ，RSM, AKM の開発につながってきた。しかしさらに毒性が低く抗菌力が強い理想的な AGs 剤は出現していない。より毒性の低い AGs 剤として開発されているのが，netilmicin と本剤であろう。

今回の尿路感染症分離菌に対する抗菌力測定成績で

は，本剤の *E. coli* に対する抗菌力は GM より 1~2 段階劣るが，*P. vulgaris* に対する抗菌力は KW-1070 の方が GM よりすぐれていると考えられた。*S. marcescens* に対する本剤と GM の MIC の違いは，10⁸/ml 接種で本剤は 12.5 μg/ml に鋭い一峰性のピークをもつ感受性分布を示したのに反し，GM では 6.25~200 μg/ml に幅広く分布しており，はっきりしたピークがみられなかったことである。10⁸/ml 接種でも両薬剤とも 1 段階感受性側ヘフトしたが，感受性分布パターンは 10⁸/ml と同様であった。したがって本剤が *S. marcescens* に対して強い抗菌活性を有するということは，本剤の 1 つの特徴と考えてよい。院内感染菌として現在では *P. aeruginosa* よりも *Serratia* の分離頻度が高くなり，臨床的要求が高まっているだけに本剤が *S. marcescens* の治療剤たり得ることが期待されることは大きな意義がある。

P. aeruginosa に対する本剤の MIC は 10⁸/ml 接種では感受性ピークが 25 μg/ml であり，GM, DKB あるいは AMK より 2 段階以上劣るとされている¹²⁾。

本剤と GM との交叉耐性は感受性相関図からは少ないと考えられた。本剤は AGs 剤に作用する各種不活化酵素のうち acetyltransferase [AAC(3)-I] によるのみ不活性化されることが特徴的である。一方 GM は本酵素以外に acetyltransferase (3-II, III, 2', 6') adenylyltransferase (2'') によって不活性化され，また

AMK は本剤, GM 両薬剤と異なり AAC(6')-IV, AAD (4') によって不活化される。AAC(3)-I をもつ菌株は今のところ *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae* とされている¹⁴⁾。したがって既存の AGs 剤と異なった不活化機構をもった本剤の効果がどのように臨床に反映されるかは興味深い。本剤も他の AGs 剤と同様に腎が主な排泄系路であることが確認されている¹⁵⁾。今回家兎に本剤 30mg/kg を筋注投与し測定した結果, 尿中排泄, 腎組織内移行とくに皮質への移行は良好であった。今回の trial で尿路感染症患者に用いた投与量は 1 回量 200~300mg であった。したがってヒトでの平均体重を 50kg とすると, 1 回投与量は 4~6mg/kg となる。ヒトと家兎では腎の構造, 機能上の差はあるが吸排試験での投与量はヒトの投与量の約 6 倍であったので, 本剤投与後の血中濃度に dose response があると仮定するとヒトに 250mg を筋注投与した場合, 血漿中濃度は 30 分値で 13.2 $\mu\text{g/ml}$, 尿中濃度は 1~2 時間で約 230 $\mu\text{g/ml}$ になると推定される。第 28 回日本化学療法学会シンポジウムにおける本剤 4mg/kg, また 200mg 1 回筋注後の尿中濃度はこの値をはるかに上回っている。したがって今回測定した 3 菌種のうち *S. marcescens* で 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株 2 株をのぞき, 尿中濃度が MIC を上回る結果となったものと思われる。

教室における従来の研究から尿路感染症治療のためには有効な抗生剤の尿中濃度が MIC の数倍以上に達する必要があることを指摘している^{14,15)}。しかし *P. aeruginosa* では MIC に対してさらに大きな尿中濃度, または腎組織内濃度を必要とすると思われる^{14,16)}。したがって, ヒトにたいする本剤 1 回 250mg の投与量は, *E. coli* または *Proteus* 属が起炎菌の場合には必要十分と考えられるが, 本剤の *P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱いので 1 回 250mg の投与量では *P. aeruginosa* による尿路感染症に対する効果は期待できないと思われる。そのため本剤を *P. aeruginosa* 感染症の治療 first choice とするのは不適當と思われる。

泌尿器科臨床の場では副睾丸炎の発生頻度は決して少なくないので¹⁷⁾, 抗生剤の男子生殖器, 副生殖器への移行を測定することは必要なことである。今回の測定結果から本剤の睾丸, 副睾丸への移行は注射後 1~3 時間における対血清比で 0.23~3.1 とかなり良好であることがわかった。

睾丸, 副睾丸ともに時間の経過とともに対血清比は上昇し, 3 時間後には 1 以上となった。したがってこれらの臓器の薬剤濃度推移は血中濃度推移に比しかなり遷延するものと考えられる。

本剤の慢性複雑性尿路感染症 25 例に対する治療成績

は著効 3 例, 有効 7 例, 無効 15 例であり, UTI 薬効評価基準 (第 2 版)¹⁰⁾ による総合臨床効果は有効率 40.0% と低かった。*E. coli* に対する本剤の MIC は GM に劣るものの *S. marcescens*, *P. vulgaris* に対しては GM より強い抗菌力を持ち, かつ良好な尿中排泄を示していたので, 今回の臨床成績は予想をうらぎるものであった。その原因として症例の背景因子としてカテーテル留置が 14 例 (56.0%) 含まれていたこと, *P. aeruginosa* が起炎菌であったものが 2 例あったことによるものと思われた。しかし最大の原因は菌交代例が 14 例あり, そのうち 11 例 (78.6%) が無効と判定されたことであろう。投与後出現細菌としては *K. pneumoniae*, GNF 各 3 株, *P. aeruginosa* *S. epidermidis* 各 2 株などがみられた。本剤を不活化する酵素を産生しないとされる *K. pneumoniae* が交代菌として出現した理由は不明である。留置カテーテルを長期設置している場合には恒常的に尿を無菌に保つことは不可能であり, 投与されている薬剤の抗菌スペクトル外の細菌または耐性菌によって選択的に外因性感染がくり返されるのは明白な事実である。したがってカテーテル留置例では抗生剤が投与されている一定期間尿を無菌に保つことができ, 臨床症状が改善すれば, それは抗生剤の効果と考えられるが, ある期間内に交代菌が出現することはこの種の感染症の厳しい現実であり, あながち抗生剤にのみ罪を着せられないものとも考えられる。実際に臨床の場に供せられた時には, 熟発をとまらう尿路, 副生殖器感染症に使用されるわけであり, 臨床症状がよく改善する抗生剤が臨床家にとって望ましいわけである。

一般臨床の場では AGs 剤は慎重に選択されているものと信じたい。

本剤の LD₅₀ 値はマウス, ラットで KM の約 1/2 であり, ラットで 100mg/kg 投与で BUN の上昇を, 50mg/kg 投与で近位尿管上皮の変性がみとめられている¹⁸⁾。本剤の 1 回投与量 250mg は KM よりむしろ安全と考えてよい。本剤投与による自覚的副作用は 30 例中 1 例もみられなかった。末梢血, 血液生化学検査では, 本剤による副作用と思われるものは BUN が 22.2 から 37.8 mg/dl, Creatinine が 2.3 から 2.8mg/dl へと軽度上昇した 1 例のみであった。安全性の高い抗生剤とはいえ本剤は AGs 剤であるので, 利尿尿に使用すべきであり, 腎機能の低下例には, 投与間隔, 投与量に細心の注意を払って慎重に投与すべきことはいうまでもない。

IV. 結 語

尿路感染症患者から分離した *E. coli*, *S. marcescens*, *P. vulgaris* 各 27 株計 81 株に対する KW-1070 との GM 試験管内抗菌力を測定して比較した。また白色雄性

家兔に本剤 30mg/kg 筋注投与した時の血漿中濃度，尿中排泄および腎組織内濃度，辜丸，副辜丸組織内濃度を測定した。

慢性複雑性尿路感染症 30 例に対して本剤を投与した。臨床効果の判定がなされたものは有効性の検討 25 例であり，30 例について副作用の検討を行なった。その結果，本剤はとくに *S. marcescens* を起炎菌とする複雑性尿路感染症の治療に有用な抗生剤であると考えられる。

文 献

- 1) 坂本日朗，大井好忠，角田和之，中山 健，川島尚志：尿路感染症にたいする Gentamicin の検討。西日泌 34：446～451，1972
- 2) 坂本日朗，大井好忠，角田和之，永田進一：Lividomycin の尿路感染症にたいする効果の検討 Jap. J. Antibiotics 25：380～384，1972
- 3) 角田和之，坂本日朗：泌尿器科領域における Aminodeoxykanamycin の検討。Chemotherapy 17：1833～1837，1969
- 4) 角田和之，川島尚志，大井好忠，岡元健一郎：Vistamycin の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 20：205～209，1972
- 5) 大井好忠，坂本日朗，川島尚志：尿路感染症における Dideoxykanamycin B の効果ならびに基礎的検討。西日泌 35：720～724，1973
- 6) 大井好忠，川島尚志，永田進一，岡元健一郎：泌尿器科領域における Tobramycin の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 23：1348～1353，1975
- 7) 中沢昭三他：新しいアミノ配糖体抗生物質 Amikacin に関する細菌学的評価。Chemotherapy 23：2063～2071，1975
- 8) 大井好忠，角田和之，川島尚志，後藤俊弘，岡元健一郎：尿路感染症における新アミノ配糖体系抗生物質 KW-1062 の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 25：2253～2257，1977
- 9) 川島尚志他：尿路感染症における Netilmicin の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 投稿中。
- 10) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準(第 2 版)。Chemotherapy 28：321～341，1980
- 11) 上田 泰他：*Serratia marcescens* に関する基礎的臨床的研究，第 1 報，臨床分離株における新旧株，分離材料別および色素産生別による検出率と薬剤感受性の比較。Chemotherapy 27：841～847，1979
- 12) 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
- 13) KW-1070 の概要(協和醗酵工業，日本ケミファ，1979)
- 14) 角田和之：実験的腎盂腎炎の化学療法にかんする実験的研究。泌紀 19：931～962，1973
- 15) 坂本日朗：腎盂腎炎の化学療法にかんする実験的研究，大腸菌性閉塞性腎盂腎炎による検討。Chemotherapy 28：31～47，1980
- 16) 川島尚志：緑膿菌性腎盂腎炎の化学療法に関する実験的研究。Chemotherapy 25：2371～2386，1977
- 17) 柿木敏明，池田耕治，大井好忠，岡元健一郎：鹿児島大学における 1977，1978 年の泌尿器科外来臨床統計。西日泌，42：875～878，1980

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF KW-1070 ON URINARY TRACT INFECTIONS

TAKASHI KAWABATA, YOSHITADA OHI, MICHIO
OBATA, TOSHIHIRO GOTO and KENICHIRO OKAMOTO
Department of Urology, Kagoshima University Hospital,
School of Medicine

SHINICHI NAGATA and YASUNORI MAEYAMA
Saga Prefectural Hospital, Division of Urology
KOZABURO NAGANUMA and AKINORI HANAFUSA
National Miyakonojo Hospital, Division of Urology

SETSUO ASECHI and NICHIRO SAKAMOTO
Kagoshima City Hospital, Division of Urology

MICs of KW-1070 against a total of 81 strains including 27 strains of *E. coli*, *S. marcescens* and *P. vulgaris* isolated from patients with urinary tract infections were measured and compared to those of GM. Antibacterial activity of KW-1070 against *E. coli* seems to be weaker than that of GM, however, while stronger activity was proved against *S. marcescens* and *P. vulgaris* than that of GM. A few cross-resistance was noticed between KW-1070 and GM.

Plasma level of the drug rose to 79.2 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes after intramuscular injection with a dose of 30mg/kg in male rabbits and gradually decreased until 3 hours. Urinary recovery rate within 3 hours recorded 19.0%. Maximum urinary level of 1,400 $\mu\text{g/ml}$ was obtained 1 to 2 hours after the injection. The drug level of renal cortex medulla reached 168 and 85 $\mu\text{g/ml}$ 1 hour after the injection. Ratio of the testicular and epididymal drug levels to plasma level was calculated from 0.23 to 1.4, 1 to 3 hours after the administration.

Overall clinical efficacy was estimated to be 40.0%, including 3 excellent cases, 7 moderate cases and 15 poor cases. *S. marcescens* was eradicated in all of 10 cases. Subjective adverse effect was not complained, whereas slight rise of BUN and creatinine level after the treatment was noticed only in a case. The drug was considered to be useful, especially for urinary tract infection caused by *S. marcescens* from antibacterial and clinical points of view.