

複雑性尿路感染症に対する KW-1070(Astromicin) と Amikacin の比較検討

河田 幸道・藤 広 茂・西浦 常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

熊 本 悦 明

札幌医科大学泌尿器科学教室

土 田 正 義

秋田大学医学部泌尿器科学教室

新 島 端 夫

東京大学医学部泌尿器科学教室

大 越 正 秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

黒 田 恭 一

金沢大学医学部泌尿器科学教室

名 出 頼 男

名古屋保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

石 神 襄 次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

大 森 弘 之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

黒 川 一 男

徳島大学医学部泌尿器科学教室

百 瀬 俊 郎

九州大学医学部泌尿器科学教室

江 藤 耕 作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

池 上 奎 一

熊本大学医学部泌尿器科学教室

上 野 一 恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

田 中 恒 男

東京大学医学部保健学科保健管理学教室

(昭和 57 年 5 月 17 日受付)

新しいアミノ配糖体系抗生物質 KW-1070 の、尿路感染症に対する薬効と安全性を客観的に評価する目的で、複雑性尿路感染症を対象に、Amikacin を対照薬として比較検討を行なった。両剤と 1 回 200 mg を 1 日 2 回、筋注により 5 日間投与した後、UTI 薬効評価基準により臨床効果を

判定したが、両群の背景因子には全く差を認めなかった。

総合臨床効果は KW-1070 投与群 117 例中、著効、有効あわせて 82 例 (70.1%)、Amikacin 投与群 113 例中 60 例 (53.1%) で、KW-1070 投与群において有意に高い総合有効率であった。また疾患病態群別には、第 3 群において KW-1070 の効果が有意に優れていた。

細菌学的効果も KW-1070 投与群で 82.5%、Amikacin 投与群で 70.0% の細菌消失率であり、KW-1070 投与群において有意に高かった。また菌種別には *Serratia* に対しては KW-1070 の除菌率が有意に高かったが、*P. aeruginosa* に対しては逆に、有意に劣っていた。

自覚的副作用は Amikacin 投与群に 2 例認められたのみで KW-1070 投与群には認められず、臨床検査の異常値発現症例は、KW-1070 投与群に 9 例 21 件、Amikacin 投与群に 11 例 21 件認められたが、両群間に差はなかった。

これらの成績から、KW-1070 は *P. aeruginosa* 以外の細菌による複雑性尿路感染症の治療上有用であり、特に *Serratia* 感染症の治療に有用性の高い薬物と考えられた。

KW-1070 (一般名 Astromicin 以下 KW) は、本邦において開発された新しいアミノ配糖体系抗生物質 (以下 AGs) で、*Micromonospora olivoasterospora* により産生され、Fig. 1 のように Pseudo-di-saccharide という新規な構造式を有している。

本剤は 3-acetyltransferase-I によってアセチル化される以外は、他の不活化酵素に安定であるため、Gentamicin (以下 GM)、Amikacin (以下 AMK)、Dibekacin (以下 DKB) などの既存の AGs と交叉耐性がなく、広範囲の抗菌スペクトルを有する点が特徴とされる^{1,2)}。

体内動態については他の AGs とほぼ同様であり、代謝されることなく尿中に排泄され、8 時間までの尿中回収率は 55~65% である³⁾。また腎毒性、聴器毒性も軽微であるとされている⁴⁻⁶⁾。

これらの点から本剤は尿路感染症、特に複雑性尿路感染症の治療において有用性の高い薬物であろうと考えられたので、これを客観的に評価する目的で、AMK を対

照薬とした well controlled study による比較検討を行なった。

I. 対象および検討方法

1. 対象疾患および患者条件

対象疾患は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし、患者条件は投薬前の膿尿が 5 コ/hpf 以上でかつ 10^4 コ/ml 以上の細菌尿を有する症例とした。対象とした症例はこれらの条件を満たした 16 歳以上の症例で、Table 1 に示した 46 施設に昭和 55 年 11 月から昭和 56 年 3 月の間に入院中の症例である。

2. 併用薬剤

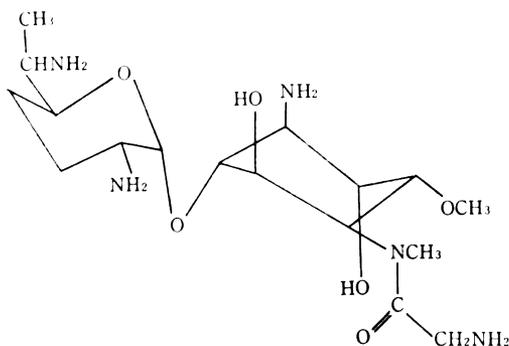
検討薬剤として KW 200 mg を含有するバイアルと、対照薬剤として AMK 200 mg を含有するバイアル (萬有製薬(株)提供)を用いた。対照薬剤として AMK を選んだ理由は、KW と同系の AGs の中で抗菌スペクトルが類似し、しかも尿路感染症の治療に広く用いられ、その薬効、安全性に対する評価が一定していることによる。それぞれのバイアルは、外観上若干の差があるため、1 症例分 11 バイアルを白箱に収め、外観上識別が不能となるように包装し、一連番号を付し、受診順に若い番号のものより投薬することとした。薬剤の割付けはあらかじめコントローラー (田中恒男) が無作為に行ない、配当表にもとづいて各施設に送付したが、薬剤照合表は検討期間終了までコントローラーが保管した。

薬剤の含量試験は薬剤割付け後、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤それぞれ 5 バイアルについて、臨床検討開始前と終了後の 2 回、国立予防衛生研究所に依頼して行なった。含量試験の方法は日本抗生物質医薬品基準に従い、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする円筒平板法により行なった。

3. 投与方法

両剤とも 1 回 1 バイアルを 1 日 2 回 (朝、夕)、注射用蒸留水 1 ml に溶解して筋注した。したがって両剤の

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070



4-Amino-3-O-(2, 6-diamino-2, 3, 4, 6, 7-pentadeoxy- β -L-lyxoheptophyranosyl)-1, 4-dideoxy-1-N-glycyl-6-O-methyl-1-methylamino-L-chiro-inositol

Table 1 Institutes and doctors

TSUNEO NISHIURA, YUKIMICHI KAWADA and SHIGERU FUJIIHRO: Department of Urology, Gifu University School of Medicine
KAZUTOSHI ISOGAI and YOSHINORI FUJIMOTO: Department of Urology, Ogaki City Hospital
YOSHIAKI KUMAMOTO, AKIRA NISHIO and SHIGERU SAKAI: Department of Urology, Sapporo Medical College
KATSUYUKI MITOBE: Department of Urology, Sakata City Hospital
CHOSHIO ENATSU: Department of Urology, Oji General Hospital
SEIGI TSUCHIDA and SHIGEKI MATSUO: Department of Urology, Akita University School of Medicine
MASARU NISHIZAWA: Department of Urology, Akita Municipal Sogo Hospital
KUNIO MIURA: Department of Urology, Akita Red Cross Hospital
TAKASHI MORITA: Department of Urology, Towada Municipal Central Hospital
FUMIKAZU SAKAMOTO: Department of Urology, Senboku Sogo Hospital
TADAO NIJIMA and OSAMU TSUKADA: Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
YOJI NISHIMURA: Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital
HIROSHI NITO: Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital
MICHIO ASANO: Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital
ISAO SAITO: Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital
YASUNORI ISHII: Department of Urology, Social Insurance Saitama Central Hospital
MASAOKI OHKOSHI, NOBUO KAWAMURA, YASUhide MURAKAMI and KEISHI OKADA: Department of Urology, Tokai University School of Medicine
KYOICHI KURODA, MITSUO OHKAWA and ISAMU MOTOI: Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
MASAYOSHI SHIMAMURA: Department of Urology, Fukui Saiseikai Hospital
MASARU SAWAKI: Department of Urology, Naruwa General Hospital
TOSHIAKI SUGATA: Department of Urology, Noto General Hospital
YORIO NAIDE, NORIHIKO OKISHIO, TAMIO FUJITA and HARUYOSHI ASANO: Department of Urology, School of Medicine, Fujita Gakuen University
KEIZO SUZUKI: Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital
ICHIRO NAGAKUBO, HISAO MITSUI, TADASHI OGAWA and HIDEKI TAMAI: Department of Urology, Tachikawa Kyosai Hospital
JOJI ISHIGAMI, SADAOKAMIDONO, SOICHI ARAKAWA and AKIO FUJII: Department of Urology, Kobe University School of Medicine
KYUBEI HIROOKA and NOBORI SHIMATANI: Department of Urology, Kansai Workmen's Accident Hospital
HIROSHI SAITO and YOSHIHIKO KITANO: Department of Urology, Kobe Workmen's Accident Hospital
RYO OBE and HIROHIKO YASUNO: Department of Urology, Akashi City Akashi Hospital
HIDEO OSHIMA and TAKAYOSHI OGAWA: Department of Urology, Kakogawa Prefectural Hospital
HIROYUKI OHMORI, YOSUKE MATSUMURA, NOBUYUKI AKAZAWA and NORITAKA ISHITO: Department of Urology, Okayama University Medical School
ATSUSHI KONDO: Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital
KATSUICHI NANBA: Department of Urology, Okayama City Hospital
TAKESHI SHIRAGA: Department of Urology, Okayama Saiseikai General Hospital
YASUHIRO KATAYAMA: Department of Urology, Tamano City Hospital
TERUAKI AKAEDA: Department of Urology, Tsuyama Prefectural Central Hospital
KAZUO KUROKAWA, NOBUO FUJIMURA, KENJI YUASA and KIYOSHI TATARA: Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University
SHUNRO MOMOSE: Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University
KANICHI EMOTO: Department of Urology, Hamanomachi Hospital
KIMITAKA SAKAMOTO: Department of Urology, Faculty of Medicine, Fukuoka University
TETSUO OMOTO: Department of Urology, Kyushu Kosei-Nenkin Hospital
NOBUYUKI ISHIZAWA: Department of Urology, Faculty of Medicine, Miyazaki Medical College
SANSHIN HARA: Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital
HIROSHI HIRATA: Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital
KOSAKU ETOH and YUICHI SAKAI: Department of Urology, Kurume University School of Medicine
KEI MATSUOKA: Department of Urology, Omuta City Hospital
KEICHI Ikegami, SHOICHI UEDA, SADAOKI SAKAMOTO and HIROAKI MIZOGUCHI: Department of Urology, Kumamoto University Medical School

1日投与量はともに 400 mg となるが、このような投与量を設定した理由は、複雑性尿路感染症に対する AMK の一般的投与量が 1日 400 mg であること、一方 KW の複雑性尿路感染症に対する抗菌力は、*Serratia* と *P. aeruginosa* 以外では AMK とほぼ同等であり、また両剤の尿中排泄もほぼ同等と考えられたことなどによる。なお投与期間は UTI 薬効評価基準⁹⁾に従い 5日間とした。

4. 臨床効果の判定

臨床効果の判定は、投薬開始日と 5日間の投薬終了後 24 時間以内に検尿および尿培養を行ない、UTI 薬効評価基準に従い、膿尿と細菌尿の推移を指標として行なった。この場合先に述べた患者条件に違反した症例は除外し、また規定どおり投薬されなかった症例、所定の検査が行なわれなかった症例は脱落症例とし、いずれも臨床効果の判定は行なわないこととした。

自覚症状についても UTI 薬効評価基準に従い、症状を呈した症例について自覚症状に対する効果を検討した。

これらの除外、脱落および臨床効果の判定は、研究代表者(西浦常雄)、コントローラー、細菌学的検討担当者(上野一恵)および 8名の共同研究者(西尾 彰、西村洋司、河村信夫、大川光央、守殿貞夫、藤村宜夫、中牟田誠一、河田幸道)からなる効果判定委員会において開鍵前に行なった。

UTI 薬効評価基準による臨床効果の判定とは別に、治療担当医の判定した臨床効果についても検討したが、この場合は著効、有効、やや有効、無効の 4段階に判定した。

5. 分離菌の同定および MIC の測定

検討期間中に分離された細菌は、岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設において、開鍵前に同定および MIC の測定を行なった。MIC の測定は日本化学療法学会標準法⁸⁾に従い、原液と 100 倍希釈液の 2 系列について、KW、AMK および GM の MIC を測定したが、今回の検討には原則として 100 倍希釈液接種時の MIC 値を用いることとした。なお薬物濃度は 3 薬物とも 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 1,600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に至る 14 段階とした。

6. 副作用の検討

副作用については除外、脱落症例を含めて可能なかぎり検討することとし、自覚的副作用については毎日観察し、副作用が発現した場合にはその種類、程度、薬剤との関係などを検討し、また副作用に対する処置、経過なども記載することとした。臨床検査は投薬前後に血液一般検査、肝機能検査、腎機能検査を行ない、薬剤の影響を検討した。さらに音叉による聴力検査を投薬前後に実施した。

7. 有用性

薬効と副作用などを総合して、治療担当医が有用性を判定した。この場合、一端を「良い」、他端を「悪い」とした長さ 8cm のアナログスケール上の適切な位置に「×」印を記入する方法を用いた。

8. 開鍵

検討期間終了後ケースカードを回収し、記載事項の確認、除外および脱落の判定を行ない、完全に検討条件を満たした症例については、UTI 薬効評価基準に従い、効果判定委員会において臨床効果の判定を行なった。また副作用についても、除外、脱落例中副作用検討可能な症例を加え、薬剤の影響によるものか否かを判定した。

これらの判定に対する治療担当医の異議がないことを確認し、また MIC の測定結果を調査表に記入した上で、研究参加者全員が出席し、コントローラー立会のもとにキーテーブルが開かれた。

9. 統計的解析

データの解析は χ^2 検定法、FISHER の直接確率計算法、WILCOXON の順位和検定法などを用いて行なった。

Table 2 Assay result of KW-1070 and AMK samples

		Before	After
		Mean (n=5)	Mean (n=5)
KW-1070 200mg (potency)	mg (potency)	209.0	207.6
	%	104.5	103.8
AMK 200mg (potency)	mg (potency)	201.6	204.0
	%	100.8	102.0

Table 3 Patients studied

Patients	KW-1070	AMK	χ^2 -test
Total No. of patients	126	129	
No. of patients excluded	9	11	N.S.
No. of drop out patients	0	5	
No. of patients evaluated for clinical efficacy	117	113	
No. of patients evaluated for usefulness	117	113	N.S.
No. of patients evaluated for side effect	126	129	N.S.

が、この場合危険率は両側危険率を採用し、危険率5%を有意水準とした。なお図表中には危険率5%未満の場合に*印、1%未満の場合に**印で示した。

II. 成績

1. 供用薬剤の含量

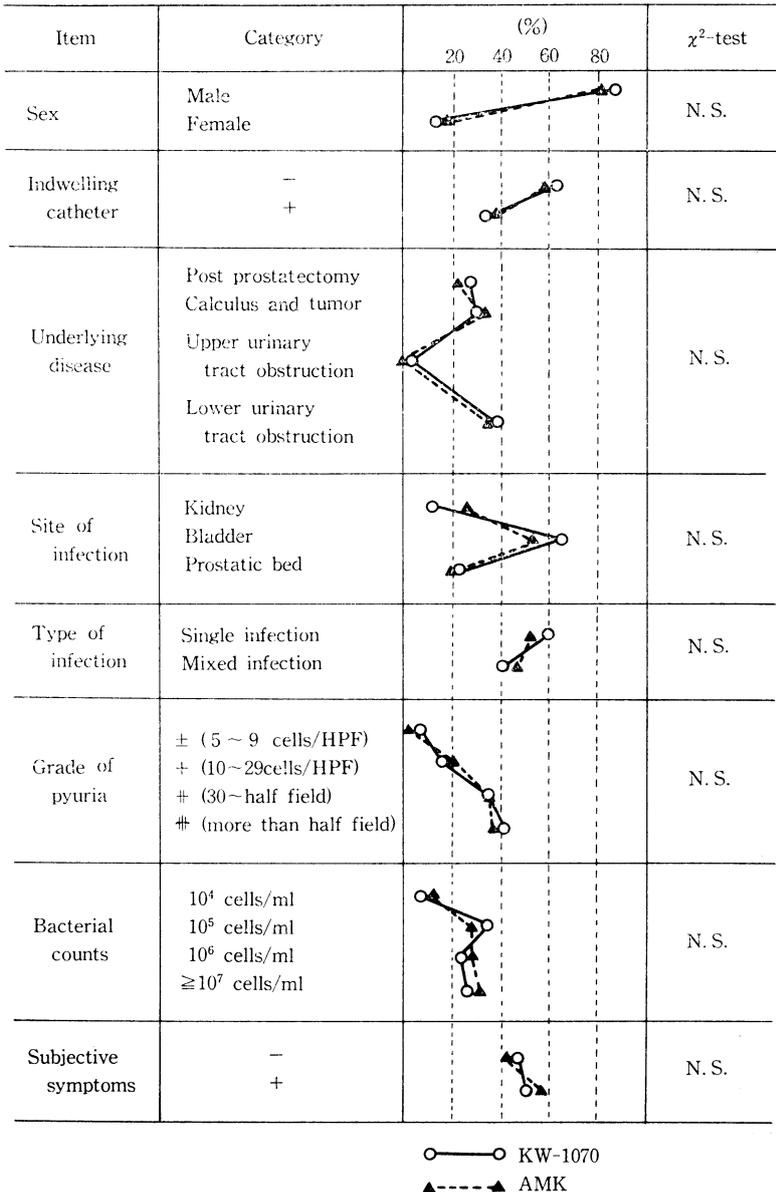
臨床検討開始前および終了後の2回にわたり行なわれた両薬剤の含量試験成績は、Table 2に示すようにいずれも規定の90~120%の範囲内にあり、基準に合致する

ものであることが確認された。

2. 検討症例数

薬剤の投与が行なわれた症例はTable 3に示すようにKW投与群126例、AMK投与群129例の合計255例であったが、除外症例がKW投与群に9例、AMK投与群に11例、また脱落症例がAMK投与群に5例あり、これらの症例を除いたKW投与群の117例、AMK投与群の113例について背景因子の検討、臨床効果、有用

Fig. 2 Background characteristics



性の判定がなされた。

除外および脱落の理由は Table 4 に示したが、除外率、脱落率に関して両群間に差は認められなかった。

3. 背景因子

完全に条件を満たした KW 投与群の 117 例, AMK

投与群の 113 例について各種の背景因子を比較したが、Fig. 2 のようにいずれの項目に関しても両群間に差は認められなかった。また年齢分布 (Fig. 3), UTI 薬効評価基準における疾患病態群構成 (Table 5), 原因菌分布 (Table 6) についても差は認められなかった。さらに原

Table 4 Reason for exclusion and drop out

Reason		KW 1070	AMK
Exclusion	Bacteriuria less than 10^4 cells/ml	7	7
	Pyuria less than 5 cells/HPF	1	1
	Bacteriuria less than 10^4 cells/ml and pyuria less than 5 cells/HPF	0	1
	Single infection due to <i>Candida</i>	0	1
	Disease out of the object	1	1
Sub total		9	11
Drop out	Discontinued due to side effect	0	1
	Error of dose and dosage	0	2
	No determination of necessary examinations	0	2
	Sub total	0	5
Total		9	16

Table 5 Type of infection

Treatment group		KW-1070	AMK	WILCOXON test
		No. of patients (%)	No. of patients (%)	
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	18 (15.4)	19 (16.8)	N.S.
	2nd group (Post prostatectomy)	20 (17.1)	14 (12.4)	
	3rd group (Upper UTI)	4 (3.4)	11 (9.7)	
	4th group (Lower UTI)	28 (23.9)	17 (15.0)	
	Sub total	70 (59.8)	61 (54.0)	
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	24 (20.5)	23 (20.4)	
	6th group (No catheter indwelt)	23 (19.7)	29 (25.7)	
	Sub total	47 (40.2)	52 (46.0)	
Total		117	113	

Table 6 Organism isolated from urine

Isolate		KW 1070	AMK	χ^2 test
GPB ¹⁾	<i>S. aureus</i>	1	6	N.S.
	<i>S. epidermidis</i>	7	6	
	<i>S. faecalis</i>	20	20	
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1		
	Other GPC ³⁾	12	11	
	Sub total	41	43	
GNB ²⁾	<i>E. coli</i>	12	20	N.S.
	<i>C. diversus</i>	1	1	
	<i>C. freundii</i>	9	6	
	<i>Citrobacter</i> sp.		1	
	<i>K. aerogenes</i>	1		
	<i>K. pneumoniae</i>	10	9	
	<i>K. oxytoca</i>	1	1	
	<i>K. ozonae</i>		1	
	<i>Klebsiella</i> sp.	1	1	
	<i>E. aerogenes</i>	4	2	
	<i>E. agglomerans</i>	1	1	
	<i>E. cloacae</i>	6	5	
	<i>Enterobacter</i> sp.	3		
	<i>H. alvei</i>	1		
	<i>S. liquefaciens</i>	5	2	
	<i>S. marcescens</i>	34	30	
	<i>S. rubidaea</i>		1	
	<i>Serratia</i> sp.	1	3	
	<i>P. vulgaris</i>	4	2	
	<i>P. mirabilis</i>	5	4	
	<i>M. morgani</i>	5	3	
	<i>P. rettgeri</i>		3	
	<i>P. stuartii</i>	2	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	22	22	
	<i>P. cepacia</i>	3	5	
	<i>P. maltophilia</i>		1	
	<i>P. putida</i>	1		
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1	2	
	<i>Moraxella</i> like	1	1	
	<i>A. anitratum</i>	2	2	
	<i>A. lwoffii</i>	1	1	
	<i>A. xylooxidans</i>	1		
	<i>Acinetobacter</i> sp.		2	
	<i>A. faecalis</i>	1		
Other GNF-GNR ⁴⁾		2		
Other GNR	3	2		
Sub total	142	137		
Total	183	180		

1) GPB : gram-positive bacteria

2) GNB : gram-negative bacteria

3) GPC : gram-positive cocci

4) GNF-GNR : glucose non-fermentative gram-negative rods

Fig. 3 Age distribution

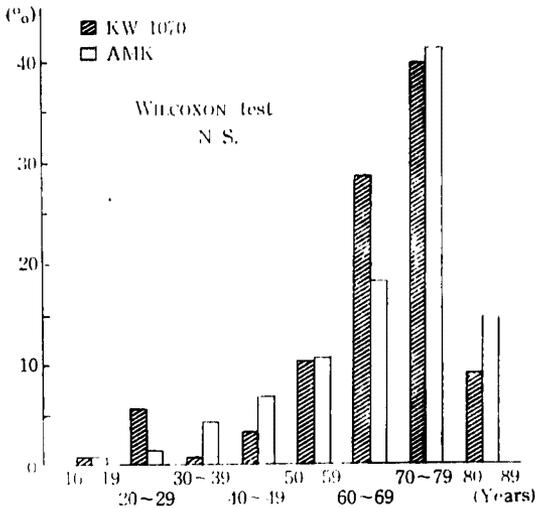
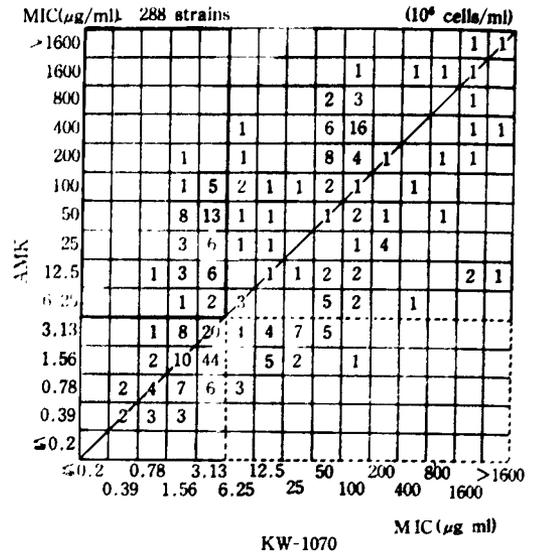


Fig. 5 Correlation of MIC between KW-1070 and AMK



因菌に対する KW および AMK の MIC 分布も両群間に差を認めなかった (Fig. 4)。

以上の結果から両群はほぼ対等な集団であり、したがって両群の比較検討は充分可能と考えられた。

4. 分離菌に対する MIC

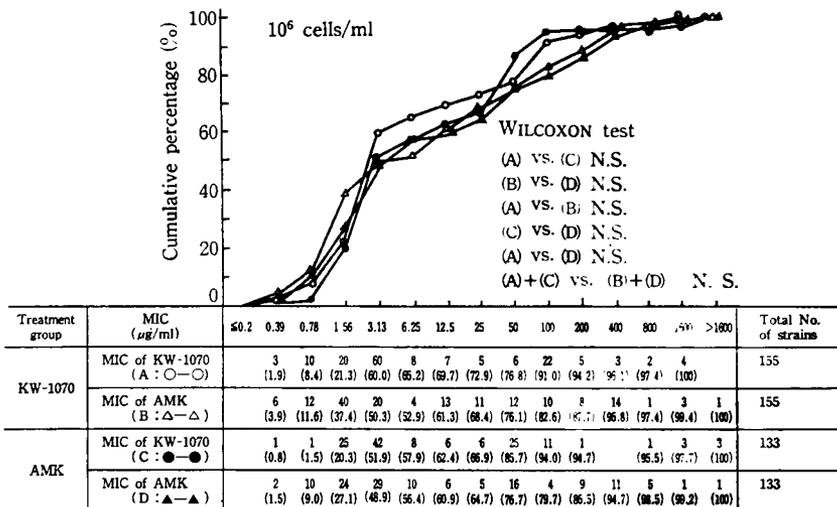
投薬前の尿中より分離された細菌は 363 株であったが、このうち 288 株について、KW, AMK, GM の MIC が測定された。投与薬剤に関係なく、これら分離菌に対する KW の MIC と、AMK および GM の MIC との関

係を Fig. 5, Fig. 6 に示した。

アミノ配糖体耐性菌研究会 (会長: 大越正秋教授) の規定に従い、3 剤とも MIC ≤ 3.13 μg/ml を感性、≥ 6.25 μg/ml を耐性と考えると、KW 耐性菌は 288 株中 126 株 (43.8%), AMK 耐性菌は 145 株 (50.3%), GM 耐性菌は 135 株 (46.9%) 認められている。

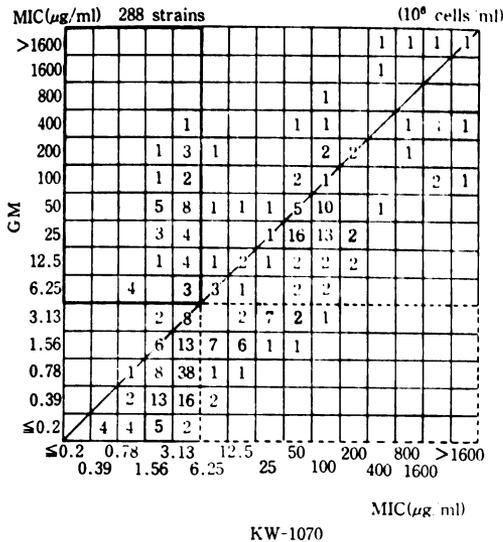
KW と AMK に対する感受性の相互関係をみると、288 株中、両剤に感性の株は 112 株 (38.9%), KW に感

Fig. 4 MIC distribution



() Cumulative percentage

Fig. 6 Correlation of MIC between KW-1070 and GM



性で AMK に耐性の株は 50 株 (17.4%), KW に耐性で AMK に感性的の株は 31 株 (10.8%), 両剤に耐性の株は 95 株 (33.0%) であり, AMK 耐性の 145 株中 50 株 (34.5%) は KW に感性, 逆に KW 耐性の 126 株中 31 株 (24.6%) が AMK に感性であった (Fig. 5).

次に KW と GM の感受性相関をみると, 288 株中両剤に感性的の株は 122 株 (42.4%), KW に感性で GM に耐性の株は 40 株 (13.9%), KW に耐性で GM に感性的の株は 31 株 (10.8%), 両剤に耐性の株は 95 株 (33.0%) であり, GM 耐性の 135 株中 40 株 (29.6%) は KW に感性, 逆に KW 耐性の 126 株中 31 株 (24.6%) は,

GM に感性であった (Fig. 6), なお KW, AMK, GM の 3 剤にいずれも耐性を示した株は 288 株中 89 株 (30.9%) であったが, その菌種別内訳では *S. faecalis* 28 株 (31.5%), *P. aeruginosa* 15 株 (16.9%) などが目立っていた。

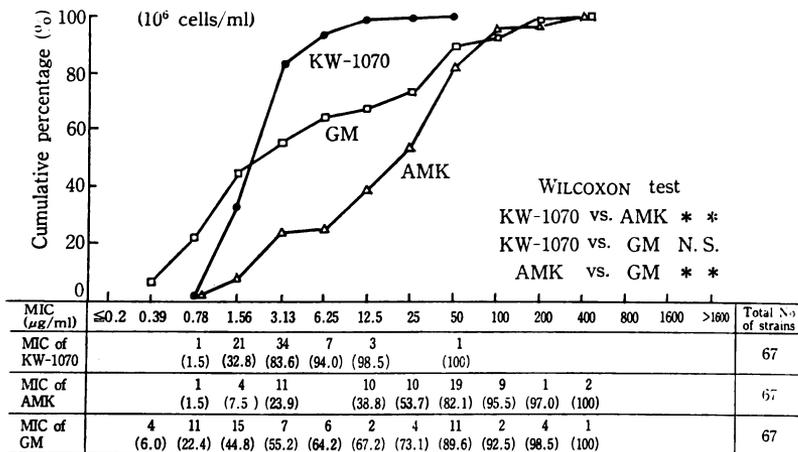
Serratia と *P. aeruginosa* に対する 3 剤の MIC を比較すると, まず *Serratia* では Fig. 7 のように KW の MIC が最も優れており, 次いで GM, AMK の順となり, MIC 分布に関して 3 剤間に有意差が認められている。また *P. aeruginosa* では Fig. 8 のように, AMK と GM の MIC には大差が認められないが, KW の MIC のみが有意に劣っている。

そこで感受性の相互関係を検討してみると, *Serratia* の場合, まず KW と AMK の関係では, 67 株中両剤感性的は 15 株 (22.4%), KW に感性で AMK に耐性の株は 41 株 (61.2%), KW に耐性で AMK に感性的の株は 1 株 (1.5%) のみ, 両剤耐性は 10 株 (14.9%) であり, AMK 耐性の *Serratia* 51 株中 41 株 (80.4%) までが KW に感性, 逆に KW 耐性の 11 株中 AMK 感性的は 1 株 (9.1%) のみであった。

また KW と GM の感受性相関では, 67 株中両剤感性的は 34 株 (50.7%), KW 感性で GM 耐性の株は 22 株 (32.8%), KW 耐性で GM 感性的の株は 3 株 (4.5%) のみ, 両剤耐性株は 8 株 (11.9%) であり, GM 耐性の 30 株中 22 株 (73.3%) までが KW 感性であり, 逆に KW 耐性の 11 株中 GM 感性的は 3 株 (27.3%) であった。

次に *P. aeruginosa* の場合, まず KW と AMK の関係では, 37 株中両剤感性的は 2 株 (5.4%) のみであり, KW 感性で AMK 耐性の株は 1 株もなく, KW 耐

Fig. 7 MIC distribution for *Serratia* spp.



() Cumulative percentage

Fig. 8 MIC distribution for *P. aeruginosa*

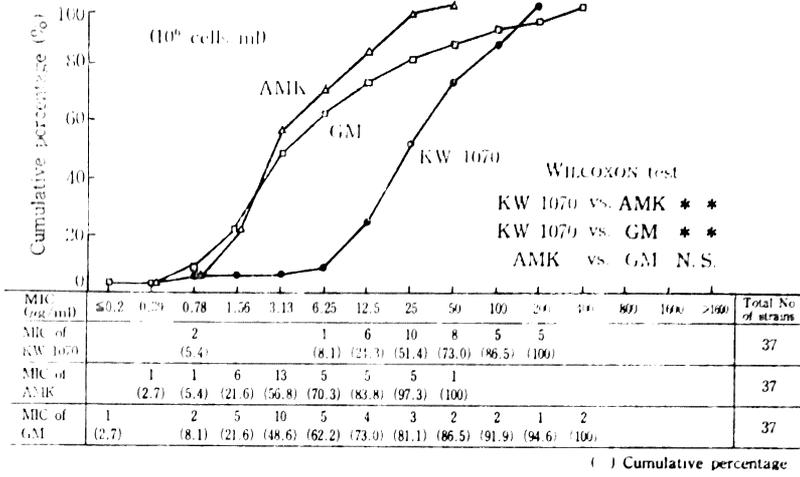


Table 7 Overall clinical efficacy

Treatment group	Excellent (%)	Moderate (Cum. %)	Poor	Total	Wilcoxon test
KW-1070	21 (17.9)	61 (70.1)	35	117	**
AMK	13 (11.5)	47 (53.1)	53	113	

Table 8 Relation between efficacy on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria (%)	Wilcoxon test
	Treatment group						
Eliminated	KW-1070	21	19	27	67 (57.3)	Efficacy on pyuria *	
	AMK	13	14	21	48 (42.5)		
Decreased	KW-1070	2	2	2	6 (5.1)		
	AMK	1	1	1	3 (2.7)		
Replaced	KW-1070	5	4	9	18 (15.4)		Efficacy on bacteriuria *
	AMK	7	2	11	20 (17.7)		
Unchanged	KW-1070	4	7	15	26 (22.2)		
	AMK	2	5	35	42 (37.2)		
Efficacy on pyuria (%)	KW-1070	32 (27.4)	32 (27.4)	53 (45.3)	117	Case total	
	AMK	23 (20.4)	22 (19.5)	68 (60.2)	113		

性で AMK 感性の株が 19 株 (51.4%)、両剤耐性が 16 株 (43.2%) であり、AMK 耐性の 16 株はすべて KW にも耐性であったが、逆に KW 耐性の 35 株中 19 株 (54.3%) が AMK 感性であった。

また KW と GM の感受性相関では、37 株中両剤感性および KW 感性-GM 耐性はそれぞれ 1 株 (2.7%) のみであり、KW 耐性-GM 感性が 17 株 (45.9%)、両剤耐性が 18 株 (48.6%) であり、GM 耐性の 19 株中 KW 感性は 1 株 (5.3%) のみであったが、KW 耐性の 35 株中 17 株 (48.6%) は GM 感性であった。

5. 臨床効果

i) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準により判定した総合臨床効果は、Table 7 のように KW 投与群における著効+有効率が 70.1%、一方の AMK 投与群では 53.1% と、KW 投与群において有意に優れていた。総合臨床効果判定の指標とした膿尿効果と細菌尿効果との関係は Table 8 に示したが、膿尿効果、細菌尿効果ともに KW 投与群において有意に優れていた。

総合臨床効果を疾患病態群ごとに両剤間で比較すると、Table 9 のようにいずれの病態群においても KW 投与群の成績が若干高く、特に第 3 群においては有意に高くなっている。このため単独感染症全体としても KW 投与群の効果が有意に高くなっている。

Table 9 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Type		Treatment group	No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)	WILCOXON test
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)	KW-1070	18 (15.4)	2	7	9	50.0	N.S.
		AMK	19 (16.8)	2	4	13	31.6	
	2 nd group (Post prostatectomy)	KW-1070	20 (17.1)	2	14	4	80.0	N.S.
		AMK	14 (12.4)	1	7	6	57.1	
	3 rd group (Lower UTI)	KW-1070	4 (3.4)	3	1	0	100	**
		AMK	11 (9.7)	0	7	4	63.6	
4 th group (Upper UTI)	KW-1070	28 (23.9)	9	12	7	75.0	N.S.	
	AMK	17 (15.0)	4	6	7	58.8		
Sub total		KW-1070	70 (59.8)	16	34	20	71.4	*
		AMK	61 (54.0)	7	24	30	50.8	
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	KW-1070	24 (20.5)	1	14	9	62.5	N.S.
		AMK	23 (20.4)	1	9	13	43.5	
	6 th group (No catheter indwelt)	KW-1070	23 (19.7)	4	13	6	73.9	N.S.
		AMK	29 (25.7)	5	14	10	65.5	
Sub total		KW-1070	47 (40.2)	5	27	15	68.1	N.S.
		AMK	52 (46.0)	6	23	23	55.8	
Total		KW-1070	117 (100)	21	61	35	70.1	**
		AMK	113 (100)	13	47	53	53.1	

Table 10 Clinical assessment by the doctors in charge

Treatment group	Excellent (%)	Moderate (Cum. %)	Fair	Poor	Total	WILCOXON test
KW-1070	24 (20.5)	58 (70.1)	16	19	117	*
AMK	17 (15.0)	45 (54.9)	19	32	113	

ii) 治療担当医が判定した臨床効果

治療担当医が独自に判定した臨床効果も、Table 10 のように KW 投与群において有意に優れていた。

iii) 症状に対する効果

症状を呈した症例における個々の症状の消失状況を Table 11 に示したが、いずれの症状に対する効果も両群間で有意差を認めなかった。

iv) 細菌学的効果

細菌学的効果は Fig. 9 のように、KW 投与群から分離された 183 株中 151 株 (82.5%)、AMK 投与群 180 株中の 126 株 (70.0%) が消失し、KW 投与群において有意に高い細菌消失率であった。

これを菌種別にみると、グラム陽性菌の消失率は両群間に大差を認めないが、グラム陰性桿菌では全体として

の細菌消失率が KW 投与群において有意に高く、特に *Serratia* の消失率が KW 投与群で 90.0%、AMK 投与群で 50.0% と、KW 投与群において有意に高かった。しかし、*P. aeruginosa* では KW 投与群 36.4%、AMK 投与群 72.7% の消失率であり、AMK 投与群において有意に高かった。

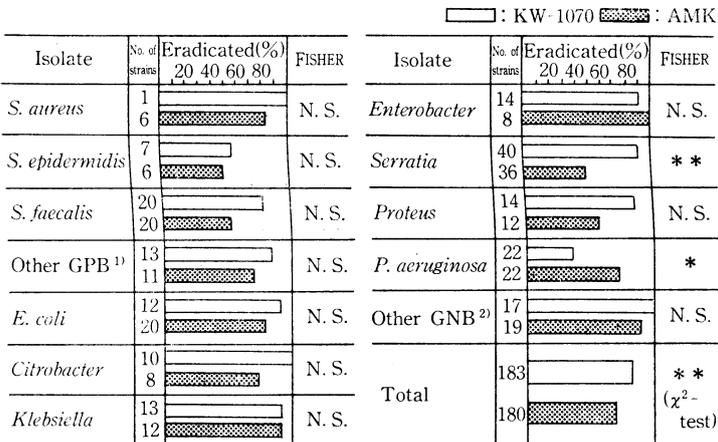
次に MIC の測定を行ない得た KW 投与群の 155 株、AMK 投与群の 133 株について、MIC と細菌学的効果との関係を検討した (Table 12)。

アミノ配糖体耐性菌研究会の規定に従い、MIC ≤ 3.13 μg/ml を感性、≥ 6.25 μg/ml を耐性と考えると、KW 投与群における感性株、耐性株それぞれの消失率は 90.3% と 74.2% であり、この間に有意差が認められた (P < 0.05)。また AMK 投与群における消失率はそれぞれ

Table 11 Effect on symptoms

Symptom	Treatment group	Resolved (%)	Improved (Cum. %)	Persisted	Total	WILCOXON test
Fever	KW-1070	12 (67)	1 (72)	5	18	N.S.
	AMK	24 (75)	3 (84)	5	32	
Urinary frequency	KW-1070	9 (23)	12 (54)	18	39	N.S.
	AMK	10 (26)	9 (50)	19	38	
Pain on urination	KW-1070	19 (66)	4 (79)	6	29	N.S.
	AMK	16 (57)	5 (75)	7	28	
Others	KW-1070	6 (100)	0 (100)	0	6	N.S.
	AMK	4 (67)	0 (67)	2	6	

Fig. 9 Bacteriological response



1) GPB : gram-positive bacteria, 2) GNB : gram-negative bacteria

Table 12 Relation between MIC and bacteriological response

Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Inoculum size 10^6 cells/ml							Not done	Total
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1600	>1600				
KW-1070		2/3	9/10	19/20	54/60	7/8	5/7	1/5	5/6	18/22	1/5	3/3	2/2	4/4			21/28	151/183	
AMK		0/2	7/10	21/24	23/29	9/10	4/6	2/5	7/16	1/4	5/9	6/11	5/5	1/1	1/1		34/47	126/180	

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

78.5%と60.3%で、やはりこの間に有意差が認められた ($P < 0.05$)。さらに感性株、耐性株それぞれの消失率を薬剤間で比較した場合には、感性株の消失率はKW投与群において有意に高かったが、耐性株の消失率に関しては有意差は認められなかった。

次に両剤に対する感受性分布に相違のみられた *Serratia* と *P. aeruginosa* の2菌種について、MICと消失率との関係を検討すると、*Serratia* の場合、KW投与群ではKW感性の32株中29株(90.6%)と、耐性の5株中4株(80.0%)が消失、またAMK投与群ではAMK感性の8株すべてが消失したが、耐性株では22株中5株(22.7%)が消失したにすぎない。

P. aeruginosa の場合は、まずKW投与群では、KW感性の2株はいずれも消失したが、耐性の17株では5株(29.4%)が消失したにすぎず、またAMK投与群では、AMK感性の11株中7株(63.6%)と、耐性の7株すべてが消失している。

今回の検討ではKW、AMKのほかにもGMのMICも測定したので、AMKまたはGM耐性菌にKWが投与された場合の消失率を検討した (Table 13)。

まずAMK耐性菌にKWが投与された場合の細菌消失率は83.1%と、AMKが投与された場合の60.3%に比べ有意に高く、またGM耐性菌にKWが投与された場合の細菌消失率も82.9%と高かったが、GM耐性菌にAMKが投与された場合の消失率69.2%と比較すると有意差は認められなかった。

㉚) 投与後出現細菌

投与後出現細菌はTable 14のように、KW投与群では30例(25.6%)から42株、AMK投与群では43例(38.1%)から56株が認められたが、その出現頻度に関して両群間に差を認めなかった。また菌種の内訳についても両群間に差を認めず、両群ともにグラム陽性菌の占める頻度が高い傾向であった。

6. 副作用

副作用については除外、脱落例を含めて、投薬の行なわれたすべての症例について検討可能であった。自覚的副作用はTable 15に示すように、KW投与群では126例中1例に軽度の発疹が認められている。この症例では何ら処置を行なうことなく投薬を継続しているが、発疹は投薬終了後15日間存続し、薬剤とは関係ないらしいと判断された。

一方のAMK投与群では129例中1例に高度の発疹、1例に軽度の耳鳴が認められている。発疹例はレスタミン軟膏を使用し、投薬は継続したところ、発疹は投薬終了後消失し、薬剤と関係があるかもしれないと考えられた。また耳鳴は投薬2日目に出現し、投薬を中止し

Table 13 Bacteriological responses of AMK and GM resistant strains

Sensitivity	Treatment group	Eradicated (%)	χ^2 -test
AMK resistant strains (MIC \geq 6.25)	KW-1070	64/77 (83.1)	* *
	AMK	41/68 (60.3)	
GM resistant strains (MIC \geq 6.25)	KW-1070	58/70 (82.9)	N.S.
	AMK	45/65 (69.2)	

Table 14 Strains appearing after treatment

Isolate	KW-1070	AMK
	No. of strains (%)	No. of strains (%)
<i>S. aureus</i>	3 (7.1)	1 (1.8)
<i>S. epidermidis</i>	10 (23.8)	9 (16.1)
<i>S. viridans</i>		1 (1.8)
<i>S. faecalis</i>	2 (4.8)	5 (8.9)
<i>Corynebacterium</i> sp.	1 (2.4)	2 (3.6)
Other GPC ¹⁾	4 (9.5)	9 (16.1)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (2.4)	
<i>H. alvei</i>		1 (1.8)
<i>S. liquefaciens</i>	1 (2.4)	
<i>S. marcescens</i>		1 (1.8)
<i>P. mirabilis</i>		1 (1.8)
<i>A. hydrophila</i>	1 (2.4)	
<i>P. aeruginosa</i>	4 (9.5)	5 (8.9)
<i>P. cepacia</i>	2 (4.8)	
<i>P. fluorescens</i>		2 (3.6)
<i>Pseudomonas</i> sp.	1 (2.4)	3 (5.4)
<i>Flavobacterium</i> sp.	1 (2.4)	1 (1.8)
<i>Moraxella</i>		2 (3.6)
<i>A. anitratum</i>	2 (4.8)	
<i>A. lwoffii</i>	1 (2.4)	3 (5.4)
<i>A. xylosoxidans</i>	2 (4.8)	
<i>A. faecalis</i>		2 (3.6)
Other GNF-GNR ²⁾	1 (2.4)	1 (1.8)
Other GNR	1 (2.4)	1 (1.8)
Fungus	2 (4.8)	4 (7.1)
YLO ³⁾	2 (4.8)	2 (3.6)
Total	42 (100)	56 (100)
χ^2 -test	N.S.	

1) GPC : gram-positive cocci

2) GNF-GNR : glucose non-fermentative gram-negative rods

3) YLO : yeast like organism

Table 15 Side effect

I) Incidence of side effects in the KW-1070 treatment group

Type of side effect		No. of side effect				Relation to the drug				
		Severity of symptoms			Total	Definite	Probable	Possible	Probably not	Definitely not
		++	+							
Rash				1	1 (0.8)				1	
Total No. of patients evaluated (126 patients)	Total No. of side effect			1	1				1	
	Total No. of patients with side effect	1 (0.8)							1 (0.8)	

() Percent of total

II) Incidence of side effects in the AMK treatment group

Type of side effect		No. of side effect				Relation to the drug				
		Severity symptoms			Total	Definite	Probable	Possible	Probably not	Definitely not
		++	+							
Rash		1			1 (0.8)			1		
Tinnitus				1	1 (0.8)	1				
Total No. of patients evaluated (129 patients)	Total No. of side effect	1		1	2	1		1		
	Total No. of patients with side effect	2 (1.6)				2		2 (1.6)		

() Percent of total

Statistical analysis on incidence of side effect between two groups : N.S. (FISHER)

たところ消失しており、明らかに薬剤と関係があると判定された。

次に臨床検査値については Table 16 のように、KW 投与群では 126 例中 24 例 (19.0%) 55 件に何らかの異常が認められたが、このうち薬剤と関係ありと考えられたものは 9 例 (7.1%) 21 件であった。また AMK 投与群では 129 例中 27 例 (20.9%) 51 件に何らかの異常が認められ、このうち 11 例 (8.5%) 21 件が薬剤と関係ありと判断されたが、いずれの検査項目においても、異常値発現頻度に関して両群間に有意差は認められなかった。

またこれらの異常は Table 17 に示すようにいずれも軽度であり、また大部分は一過性的の変化であった。なお

音叉を用いた聴力検査で異常を呈した症例は、KW 投与群の 126 例中 1 例もなく、AMK 投与群の 129 例中 1 例に認められたのみであった。

7. 有用性

薬効と副作用などを総合して治療担当医が判定した有用性は、Fig. 10 のように KW に対して有意に高い評価が与えられ、有用性を数値で評価した場合、KW 投与群の平均値は 69.2±26.1、AMK 投与群は 59.7±30.1 であった。

III. 考 察

1. MIC について

今回の検討に際して分離された 288 株の尿中細菌に対する KW の抗菌力を、AMK, GM のそれと比較した成

Table 16 Changes in laboratory test results

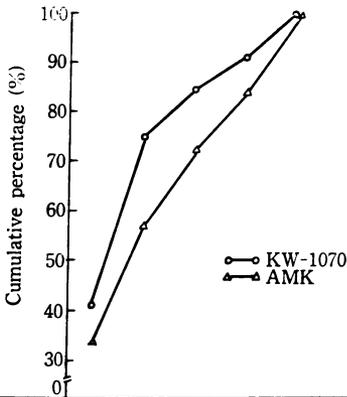
Item	Treatment group	Total No. of patients	Doctor's evaluation							Sub total	Unchanged	Improved
			Aggravated (Relation to drug)									
			Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total			
RBC	KW-1070	119			2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.7)	3 (2.5)	5 (4.2)	108 (90.8)	4 (3.4)	
	AMK	120					1 (0.8)	3 (2.5)	4 (3.3)	110 (91.7)	6 (5.0)	
Hb	KW-1070	118			2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.7)	3 (2.5)	5 (4.2)	106 (89.8)	5 (4.2)	
	AMK	120					1 (0.8)	3 (2.5)	4 (3.3)	109 (90.8)	7 (5.8)	
Ht	KW-1070	118			2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.7)	3 (2.5)	5 (4.2)	108 (91.5)	3 (2.5)	
	AMK	119					1 (0.8)	3 (2.5)	4 (3.4)	109 (91.6)	6 (5.0)	
WBC	KW-1070	119					2 (1.7)	3 (2.5)	5 (4.2)	91 (76.5)	23 (19.3)	
	AMK	120	1 (0.8)			1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.3)	5 (4.2)	87 (72.5)	27 (22.5)	
S-GOT	KW-1070	119		2 (1.7)		4 (3.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	107 (89.9)	7 (5.9)	
	AMK	117		1 (0.9)	5 (4.3)	6 (5.1)	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (3.4)	101 (86.3)	6 (5.1)	
S-GPT	KW-1070	119		2 (1.7)	3 (2.5)	5 (4.2)	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.7)	107 (89.9)	5 (4.2)	
	AMK	117		1 (0.9)	5 (4.3)	6 (5.1)	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (3.4)	101 (86.3)	6 (5.1)	
Al-Pase	KW-1070	119		1 (0.8)	2 (1.7)	3 (2.5)	4 (3.4)	2 (1.7)	4 (3.4)	106 (89.1)	6 (5.0)	
	AMK	117		2 (1.7)		2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (3.4)	103 (88.0)	8 (6.8)	
BUN	KW-1070	119		1 (0.8)		1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (2.5)	108 (90.8)	7 (5.9)	
	AMK	118		2 (1.7)		2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.7)	110 (93.2)	5 (4.2)	
S-Cr	KW-1070	117		1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (3.4)	110 (94.0)	1 (0.9)	
	AMK	117		2 (1.7)	1 (0.9)	3 (2.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.6)	110 (94.0)	4 (3.4)	
Disturbance of hearing	KW-1070	126								126 (100)		
	AMK	129	1 (0.8)			1 (0.8)				128 (99.2)		
No. of patients with aggravated laboratory test result	KW-1070		9/126 (7.1)							15	126 (11.9)	
	AMK		11/129 (8.5)							16/129	(12.4)	
χ^2 -test			N.S.									N.S.
() Percent of total												

Table 17 Cases with aggravation in laboratory test result

Treatment group	Age	Sex	Items and changes of abnormal values		
KW-1070	77	M	RBC(446→377)	Hb(14.6→12.5)	Ht(45→37)
	75	M	RBC(455→395) S-GOT(18→52)	Hb(13.5→11.9) S-GPT(10→44)	Ht(40.2→35.4)
	67	F	S-GOT(17.0→55.2→25.2) ¹⁾	S-GPT(9.9→39.3→12.0) ¹⁾	Al-P(14.3→22.1→16.0) ¹⁾
	71	M	S-GOT(39→56)	S-GPT(36→55)	Al-P(5.6→18.4)
	64	M	S-GOT(23→131→19) ¹⁾	S-GPT(26→100→14) ¹⁾	
	51	F		S-GPT(31→44)	
	79	F			Al-P(8.7→14.3→10.2) ¹⁾
	48	M	BUN(45.8→54.3)	S-Cr(2.5→3.3)	
AMK	39	M	S-GOT(42→68→73) ¹⁾	S-GPT(58→93→94) ¹⁾	
	69	M	S-GOT(46→89)	S-GPT(51→84)	
	73	M	S-GOT(25.5→44.7→30.7) ¹⁾	S-GPT(27.7→45.5→22.5) ¹⁾	
	70	M	S-GOT(32.3→64.0)	S-GPT(26.7→66.7)	
	70	M	S-GOT(18→26→15) ¹⁾	S-GPT(27→45→20) ¹⁾	
	60	M	S-GOT(16→55)		Al-P(16.0→25.5)
	52	M		S-GPT(8→24→14) ¹⁾	Al-P(51→130→49) ¹⁾
	40	M	WBC 13700→24300)	BUN(10→21)	S-Cr(1.6→4.9)
	81	M		BUN(11.5→23.9→17.7) ¹⁾	S-Cr(0.8→2.0→1.4) ¹⁾
	73	M			S-Cr(1.5→1.7→1.5) ¹⁾
	45	M	Disturbance of hearing (normal→abnormal)		

1) : Follow up

Fig. 10 Usefulness



績についてみると、MIC ≤ 3.13 μg/ml を感性、≥ 6.25 μg/ml を耐性と考えた場合、まず KW と AMK との関係では、KW 感性-AMK 耐性株が 50 株 (17.4%) 認められているが、このうち 41 株 (82.0%) までが *Serratia* であり、一方 KW 耐性-AMK 感性株は 31 株 (10.8%) 認められたが、このうち 19 株 (61.3%) が *P. aeruginosa* であった。

したがって尿路感染菌に対する KW と AMK の抗菌力の点での相違の主体は、この両菌種に対する抗菌力の相違にあると考えられる。事実、この両菌種を除いた 184 株についてみると、KW 感性-AMK 耐性株は 9 株 (4.9%) のみ、KW 耐性-AMK 感性株は 11 株 (6.0%) のみとなり、他の 164 株 (89.1%) では両剤に対する感受性が一致している (r=0.867)。

同様に KW と GM との関係でも、KW 感性-GM 耐性株は 40 株 (13.9%) 認められたが、このうち 22 株 (55.0%) は *Serratia* であり、また KW 耐性-GM 感性株は 31 株 (10.8%) であったが、このうち 17 株

Usefulness score (mm)	100-81	80-61	60-41	40-21	20-0	Total No. of patients
KW-1070	No. of patients (41.0)	40 (34.2)	11 (9.4)	9 (7.7)	9 (7.7)	117
AMK	No. of patients (33.6)	26 (23.0)	18 (15.9)	13 (11.5)	18 (15.9)	113
Wilcoxon test			*			

(54.8%)までが *P. aeruginosa* であった。したがってこれらの両菌種を除いた184株中、KW 感性-GM 耐性株は17株(9.2%)、KW 耐性-GM 感性株は11株(6.0%)となり、他の156株(84.8%)では両剤に対する感受性が一致していた($r=0.911$)。

これらの結果から、AMK、GM と比較した場合、尿路感染菌に対する KW の抗菌力の最大の特徴は、*Serratia* に対して強い抗菌力を有している点に要約されると考えられる。

2. 臨床効果について

今回の検討における KW 投与群の総合臨床効果は、AMK 投与群の成績に比べ有意に優れていたが、これを疾患病態群ごとに比較した場合にも、いずれの病態群でも KW の効果が優れており、特に第3群においては有意差を示した。KW 投与群の成績が最も低かった第1群においても、総合有効率は50%であり、これらのことから KW は、複雑性尿路感染症のいかなる病態においても、広く用い得る薬剤と考えられる。しかし第1群と第5群のカテーテル留置症例に対する効果を、カテーテル非留置症例に対するそれと KW 投与群内で比較すると、総合有効率は、前者で57.1%、後者で77.3%となり、カテーテル留置症例に対する効果が有意に劣っていた($P<0.05$)。カテーテル留置症例に対する効果が、非留置症例に対する効果より劣ることは、いずれの薬剤でもみられるところであり、今回対照とした AMK でも留置症例に対して38.1%、非留置症例に対して62.0%の有効率で、やはりこの間に有意差が認められており($P<0.05$)、一般にその理由として、カテーテル留置症例では菌交代の頻度が高いこと、膿尿に対する効果が低いこと、原因菌分布が異なることなどがあげられるが⁹⁾、今回の KW の場合、膿尿に対する効果には差がなかったものの、菌交代の頻度が留置症例では21.4%と、非留置症例の12.0%より高く、また *P. aeruginosa* の分離頻度が留置症例では15.2%と、非留置症例の9.6%より若干高かったことなどが影響したと考えられる。

最近、複雑性尿路感染症を対象として行なわれたアミノ配糖体系抗生剤の比較試験の成績としては、DKB と GM の比較検討¹⁰⁾における DKB 1日100mg の有効率43.5%、GM 1日80mg の有効率51.3%、Tobramycin(TOB) と GM の比較検討¹¹⁾における TOB 1日120mg の有効率53.5%、GM 1日120mg の有効率55.8%、AMK と GM の比較検討¹²⁾における AMK 1日400mg の有効率58.6%、GM 1日80mg の有効率54.0%、Micronomicin(MCR) と GM の比較検討¹³⁾における MCR 1日240mg の有効率59.0%、GM 120mg の有効率42.1%、Sisomicin(SISO) と

GM の比較検討¹⁴⁾における SISO 1日100mg の有効率49.2%、GM 1日120mg の有効率59.7%などがあげられる。これらの成績をそのまま今回の KW の成績と比較することは、背景因子の相違、効果判定法の相違などのため危険ではあるが、これらのいずれよりも今回の成績が優れていることは、評価に値すると考えられる。

次に細菌学的効果についてであるが、細菌消失率に関しても KW 投与群において有意に優れた成績が得られた。この理由として、両剤の細菌学的効果に有意差の認められた *Serratia* と *P. aeruginosa* の分離率の差が影響したとも考えられるが、この2菌種を除いた他菌種の消失率を比較すると、KW 投与群では121株中107株(88.4%)、AMK 投与群では122株中92株(75.4%)であり、この間に有意差($P<0.05$)が認められることから、*Serratia* と *P. aeruginosa* の影響とはいえない。

そこで感受性の面から検討すると、KW 投与群における KW 感性株の頻度は155株中93株(60.0%)、AMK 投与群における AMK 感性株の頻度は133株中65株(48.9%)と、KW 投与群における KW 感性株の頻度の方が高い傾向を示し($P=0.0762$)、しかも両群ともに感性株の消失率が耐性株のそれより有意に高いことから、この感受性の差が全体の細菌消失率に大きく影響したと考えられる。

菌種別にみた場合には、KW 投与群では *Serratia* の、AMK 投与群では *P. aeruginosa* の消失率がそれぞれ有意に高かったが、これも両菌種に対する両剤の抗菌力の差を反映したものと考えられる。

一般に *Serratia* による尿路感染症は難治性で、各種薬剤の治療効果も低率であることが多い。これまでに報告された AGs の比較試験における *Serratia* に対する細菌学的効果としては、AMK 1日400mg 投与における11株中6株(54.5%)¹²⁾、GM 1日80mg 投与における6株中2株(33.3%)¹²⁾、MCR 1日240mg 投与における28株中14株(50.0%)¹³⁾、GM 1日120mg 投与における22株中8株(36.4%)¹³⁾、SISO 1日100mg 投与における9株中4株(44.4%)¹⁴⁾、GM 1日120mg 投与における17株中11株(64.7%)¹⁴⁾などがあげられるが、今回の検討における KW の40株中36株(90.0%)は、これらのいずれをもしのぐ優れた成績といえる。さらに最近報告されたいわゆる第3世代セフェム系薬剤の比較試験における *Serratia* に対する細菌学的効果としては、Cefoperazone 1日2g 投与例における32株中16株(50.0%)¹⁵⁾、Cefotaxime 1日2g 投与例における39株中31株(79.5%)¹⁶⁾、および

18株中10株(55.6%)¹¹⁾, Latamoxef 1日2g投与例における21株中17株(81.0%)¹²⁾, Cefmenoxime 1日1g投与例における19株中13株(68.4%)¹³⁾, Ceftizoxime 1日1g投与例における12株中10株(83.3%)¹⁴⁾などの報告があるが、今回のKWの成績はこれよりもさらに高い消失率であった。

なおMICと細菌学的効果との関係を両群間で比較した場合、感性の*Serratia*に対しては両剤の効果に差はみられないが、KW投与群においてはKW耐性の*Serratia*に対しても80.0%の消失率を示し、AMK投与群におけるAMK耐性*Serratia*の消失率22.7%に比べて有意に高かった($P < 0.05$)。一方*P. aeruginosa*の場合も、感性株の消失率に関しては両群間に差を認めないが、耐性株の消失率はKW投与群の29.4%に対し、AMK投与群では100%と、AMK投与群において有意に高かった($P < 0.01$)。

この理由は、*Serratia*の場合、KW耐性の5株中3株はMICが6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、2株は12.5 $\mu\text{g/ml}$ と、耐性とはいえ比較的低いMICであったのに対し、AMK耐性の22株では20株までがMIC $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ と高かったこと、同様に*P. aeruginosa*の場合も、KW耐性の17株中13株のMICが $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ であるの比べ、AMK耐性の7株では5株が6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、2株が12.5 $\mu\text{g/ml}$ と比較的低いことから、やはりMICの差が影響したものと思われる。

AMK耐性菌に対するKWの効果は、AMKに比べて有意に高かったが、*Serratia*を除くAMK耐性菌について比較すると、KW投与群では48株中38株(79.2%)、AMK投与群では46株中36株(78.3%)と、この間に全く差はみられず、AMK耐性菌に対してKWの効果が高かった理由は、AMK耐性の*Serratia*に対してKWが29株中26株(89.7%)の高い除菌率をあげたのに対し、AMKでは22株中5株(22.7%)と低い除菌率であったことが影響したものと考えられる。

なお、一般にAGsは*S. faecalis*に対する効果が低いとされているが、今回の検討では、KW投与群から分離された*S. faecalis* 20株中16株(80.0%)が消失しており、他菌種と同等の細菌消失率であった。

これらの成績から、KWは*P. aeruginosa*を除くすべての複雑性尿路感染症に対して有効と考えられる。ちなみに*P. aeruginosa*を除いた場合のKWの細菌学的効果は161株中143株(88.8%)であり、一方*Serratia*を除いた場合のAMKの細菌学的効果は144株中108株(75.0%)となる。

投与後出現細菌については、出現頻度、出現菌種の分布ともに両群間に差を認めなかったが、両群ともにグラ

ム陽性菌種、特に*S. epidermidis*の頻度が若干高いように思われた。しかし他菌種も同時に検出されたものが19株中12株あり、また単独で分離された場合その菌数は10⁸未満のものが7株中6株と多いことから、その病原的意義は低いと考えられる。

3. 副作用について

今回の検討においてKW投与群にみられた副作用は、自覚的副作用としては薬剤投与と関係ありと判定された症例は1例もなく、臨床検査値の異常値発現例は9例(7.1%)21件でありいずれもAMK投与群との間に有意差は認められなかった。

KWの全国集計における副作用発現率では自覚的副作用は9/17例中5例(0.5%)、臨床検査の異常値発現症例は44例(4.6%)となっており、これらの点からKWの副作用は少ないと考えてよいと思われる。

特にAGsに特有な副作用とされる第Ⅷ脳神経障害は1例も認められず、また腎機能に対する影響でも、1例にBUNとS-Crの一過性軽度の上昇、1例にS-Crの一過性、軽度の上昇を認めたのみであった。

文 献

- 1) GIROLAMI, R. L. & J. M. STAMM: Fortimicins A and B, a new aminoglycoside antibiotics. IV. *In vitro* study of fortimicin A compared with other aminoglycosides. J. Antibiotics 30: 564~570, 1977
- 2) 大橋洋一, 山下錦也, 川辺晴英, 倉茂達徳, 三橋進, 佐藤 清, 中村信雄: KW-1070 (Fortimicin) に関する細菌学的検討. Chemotherapy 29 (S-2): 1~13, 1981
- 3) 斎藤 玲, 篠原正英, 佐藤 清, 富沢 廣 須美: KW-1070の体内動態に関する研究. Chemotherapy 29 (S-2): 202~209, 1981
- 4) 上田 泰, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴孝也, 山路武久, 井原裕宜, 北條敏夫, 加地正伸, 宮原 正: KW-1070 (Fortimicin) の腎毒性に関する実験的研究(第1報) 単独投与による検討. Chemotherapy 29 (S-2): 119~127, 1981
- 5) 上田 泰, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴孝也, 山路武久, 井原裕宜, 北條敏夫, 加地正伸, 宮原 正: KW-1070 (Fortimicin) の腎毒性に関する実験的研究(第2報) 利尿剤との併用による検討. Chemotherapy 29 (S-2): 128~136, 1981
- 6) 秋吉正豊, 矢野三郎, 中田穂出美, 奈良哲次, 西川 智, 原 卓司, 大黒友路: KW-1070 (Fortimicin) の内耳に対する影響について. Chemotherapy 29 (S-2): 99~118, 1981
- 7) 大越正秋, 河村信夫: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準(第2報). Chemotherapy 28: 325~341, 1980
- 8) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小

- 発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76 ~79, 1981
- 9) 河田幸道, 西浦常雄: 複雑性尿路感染症における病態と薬効との関係について。日泌尿会誌 70 : 523~533, 1979
 - 10) 市川篤二, 他 (12 施設): 二重盲検法によるDKBと Gentamicin の尿路感染症に対する薬効比較。日泌尿会誌 64 : 1053~1060, 1973
 - 11) 石神襄次, 他 (8 施設及び関連施設): 二重盲検法による Tobramycin と Gentamicin の尿路感染症に対する薬効比較。泌尿紀要 21 : 781~797, 1975
 - 12) 西浦常雄, 他 (15 施設及び関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Amikacin と Gentamicin の二重盲検法による効果の比較。日泌尿会誌 69 : 381~398, 1978
 - 13) 石神襄次, 他 (14 施設及び関連施設): 慢性複雑性尿路感染症に対する KW-1062 と Gentamicin の二重盲検法による有効性および安全性の検討。泌尿紀要 26 : 603~617, 1980
 - 14) 新島端夫, 他 (15 施設及び関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Sisomicin と Gentamicin の二重盲検法による薬効の検討。Jap. J. Antibiotics 32 : 481~503, 1979
 - 15) 坂 義人, 他 (13 施設及び関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefoperazone (T-1551) の臨床評価。Chemotherapy 28 (S-6) : 947~974, 1980
 - 16) 大川光央, 他 (16 施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefotaxime と Cefazolin の二重盲検法による臨床評価の比較。Chemotherapy 29 : 9~27, 1981
 - 17) 清水保夫, 他 (16 施設及び関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefotaxime (CTX) と Sulbenicillin の効果の比較。Chemotherapy 29 : 107~131, 1981
 - 18) 坂 義人, 他 (16 施設及び関連施設): Oxacephem 系抗生剤 6059-S の複雑性尿路感染症に対する臨床評価。Chemotherapy 29 : 533~566, 1981
 - 19) 河田幸道, 他 (7 施設及び関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) と Cefazolin の比較検討。Chemotherapy 29 (S-1) : 912~929, 1981
 - 20) 守殿貞夫, 他 (11 施設及び関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Ceftizoxime と Cefazolin の二重盲検法による比較試験。Chemotherapy 29 : 759~781, 1981

COMPARATIVE STUDIES OF KW-1070 AND AMIKACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YUKIMICHI KAWADA, SHIGERU FUJIIRO and TSUNEO NISHIURA
Department of Urology, Gifu University School of Medicine

YOSHIAKI KUMAMOTO
Department of Urology, Sapporo Medical College

SEIGI TSUCHIDA
Department of Urology, Akita University School of Medicine

TADA0 NIIJIMA
Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

MASAAKI OHKOSHI
Department of Urology, Tokai University School of Medicine

KYOICHI KURODA
Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

YORIO NAIDE
Department of Urology, School of Medicine, Fujita Gakuen University

JOJI ISHIGAMI
Department of Urology, Kobe University School of Medicine

HIROYUKI OHMORI
Department of Urology, Okayama University Medical school

KAZUO KUROKAWA
Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

SHUNRO MOMOSE
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

KOSAKU ETOH
Department of Urology, Kurume University School of Medicine

KEIICHI IKEGAMI
Department of Urology, Kumamoto University Medical School

KAZUE UENO
Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

TSUNEO TANAKA
Department of Health Administration, School of Health Sciences,
Faculty of Medicine, University of Tokyo

A well controlled comparative study of KW-1070, a new aminoglycoside antibiotics, and amikacin was carried out in the treatment of complicated urinary tract infections. Patients received 200 mg of either KW-1070 or amikacin twice a day for 5 days by intramuscular injection. All patients had py-

uria of over 5 WBCs per high power field, bacteriuria of over 10^4 bacteria per ml of urine and underlying urinary disease. The overall clinical efficacy of treatment was evaluated by the criteria proposed by the UTI Committee in Japan as excellent, moderate or poor.

Of the 230 patients admitted to the study, 117 received KW-1070 and 113 received amikacin. Excellent and moderate responses were obtained in 70.1% of the 117 patients receiving KW-1070 and 53.1% of the 113 patients receiving amikacin. This difference was statistically significant ($P < 0.01$). When clinical efficacies of both drugs were compared in relation to the type of infection which was classified into 6 categories according to the criteria of UTI Committee, significantly higher efficacies of treatment were obtained in Group 3 in KW-1070 group.

The overall bacteriological responses were obtained in 82.5% of 183 strains in KW-1070 group and in 70.0% of 180 strains in amikacin group. This difference was again statistically significant ($P < 0.01$). When bacteriological responses to treatment were compared between two groups according to the bacterial species, eradication rate of *Serratia* spp. was significantly higher but that of *Pseudomonas aeruginosa* was significantly lower in KW-1070 group.

Drug related subjective side effects were observed in two patients in amikacin group but none in KW-1070 group. Drug related aggravations in laboratory test results were observed in 21 cases from 9 patients receiving KW-1070 and 21 cases from 11 patients receiving amikacin. There were no significant differences between the two treatment groups regarding the incidence of side effects and KW-1070 appeared to be as well tolerated as amikacin.

From these results, we concluded that KW-1070 was very useful in the treatment of complicated urinary tract infections except for those due to *Pseudomonas aeruginosa*.