

## 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

神戸大学医学部泌尿器科学教室 石神 襄次・藤井 昭男	九州大学医学部泌尿器科学教室 百瀬 俊郎・熊沢 浄一 中牟田誠一・河野 博巳
札幌医科大学泌尿器科学教室 熊本 悦明・宮本 慎一	久留米大学医学部泌尿器科学教室 江藤 耕作・宮原 茂
東海大学医学部泌尿器科学教室 大越 正秋・河村 信夫	鹿児島大学医学部泌尿器科学教室 岡元健一郎・大井 好忠 川島 尚志
岐阜大学医学部泌尿器科学教室 西浦 常雄・坂 義人・前田 真一	岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設 上野 一恵・渡辺 邦友
名古屋保健衛生大学医学部泌尿器科学教室 名出 頼男・鈴木 恵三・長久保一朗	大阪電気通信大学工学部経営工学教室 池田 潤平・坂元 保秀
京都第二赤十字病院泌尿器科 古 沢 太 郎	コントローラー 大阪市立大学医学部第一内科学教室 三 木 文 雄
岡山大学医学部泌尿器科学教室 大森 弘之・松村 陽右・石戸 則孝	
徳島大学医学部泌尿器科学教室 黒川 一男・藤村 宣夫	

### DOUBLE-BLIND TRIAL OF KW-1062 AND GENTAMICIN IN CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

- Joji ISHIGAMI and Teruo FUJII : *From the Department of Urology, School of Medicine, Kobe University*  
 Yoshiaki KUMAMOTO and Shinichi MIYAMOTO : *From the Department of Urology, Sapporo Medical College*  
 Masaaki OHKOSHI and Nobuo KAWAMURA : *From the Department of Urology School of Medicine, Tokai University*  
 Tsuneo NISHIMURA, Yoshito BAN and Shinichi MAEDA : *From the Department of Urology, School of Medicine, Gifu University*  
 Yorio NAIDE, Keizo SUZUKI and Ichiro NAGAKUBO : *From the Department of Urology, School of Medicine, Fujita-Gakuen University*  
 Taro FURUSAWA : *From the Department of Urology, Kyoto Second Red Cross Hospital*  
 Hiroyuki OMORI, Yosuke MATSUMURA and Noritake ISHIDO : *From the Department of Urology, School of Medicine, Okayama University*  
 Kazuo KUROKAWA and Nobuo FUJIMURA : *From the Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University*  
 Shunro MOMOSE, Jyoichi KUMAZAWA, Seiichi NAKAMUTA and Hiromi KAWANO : *From the Department of Urology, School of Medicine, Kyushu University*

Kosaku ETO and Shigeru MIYAHARA : From the Department of Urology, School of Medicine, Kurume University

Kenichiro OKAMOTO, Yoshitada OHI and Takashi KAWABATA : From the Department of Urology, School of Medicine, Kagoshima University

Kazuo UENO and Kunitomo WATANABE : From the Institute of Laboratory Anerobic Bacteria, School of Medicine, Gifu University

Junpei IKEDA and Yasuhide SAKAMOTO : From the Faculty of Technology, Osaka Electric-Communication University Controller

Fumio MIKI : From the first Department of Internal Medicine, School of Medicine, Osaka City University

In order to examine effectiveness, safety and usefulness of, KW-1062, a new aminoglycoside anti-biotic, it was compared with gentamicin (GM) for treatment of chronic complicated urinary tract infection in a double-blind trial.

KW-1062 was administered to hospitalized adult patients at the dosage of 120 mg b.i.d. for five days. GM was administered to hospitalized adult patients at the dosage of 60 mg b.i.d. for five days. The number of evaluable cases was 105 for KW-1062 and 95 for GM, and the results obtained were as follows.

1) No significant difference was observed between the KW-1062 group and GM group in various background factors related to the characteristic of patients.

2) KW-1062 showed a significantly higher rate of efficacy on bacteriuria and overall clinical efficacy ( $p < 0.05$ ).

3) Side effects and abnormal laboratory findings occurred at a low frequency in both treatment groups, and there were no significant differences between both groups.

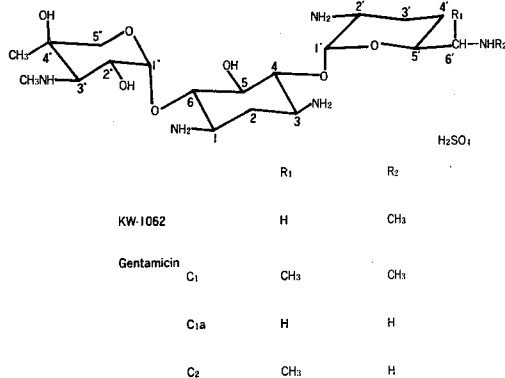
KW-1062 は、本邦にて開発された新規アミノ配糖体抗生物質で gentamicin (以下 GM と略す)  $C_{1a}$  の 6'-N に methyl が導入された化学構造をもつ (Fig. 1)<sup>1)</sup>。本剤の基礎的ならびに臨床的成績は第23回日本化学療法学会東日本支部総会の新薬シンポジウムで報告され<sup>2)</sup>、抗菌スペクトラムは広く、GM と同様、グラム陽性菌および緑膿菌、変形菌、セラチアを含むグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し、体内動態も GM に類似するが、腎および聴覚系に対する安全性はかなり高

いと総括されている。

われわれは KW-1062 の臨床効果、安全性および有用性を客観的に評価するため、慢性複雑性尿路感染症を対象疾患とし、GM を対照薬とする二重盲検法にて比較検討をおこなった。GM を対照薬として選択した理由は、化学構造、抗菌スペクトラムおよび体内動態が類似し、さらに臨床評価が確立されており対照薬として適切であると考えたからである。

なお、用量の検討は、「KW-1062 と gentamicin の複雑性尿路感染症に対する有効性および安全性の比較検討」<sup>3)</sup>にてなされ、60 mg (力価) 1日2回の用量では KW-1062 および GM の有効率はおのおの52.4% (33/63) および 79.3% (46/58) と両薬剤間に差を認めたと、引き続き UTI 研究会の UTI 薬効評価基準<sup>4)</sup>に準拠して KW-1062 の用量と臨床効果の相関性を検討し KW-1062 120 mg (力価) 1日2回の有効率は66.7% (32/48) であり、上述 GM 60 mg (力価) 1日2回の UTI 研究会の UTI 薬効評価基準<sup>4)</sup>に準拠した有効率は65.5% (38/58) であり両薬剤間に臨床効果の差を認めなかったこと、および諸家の報告<sup>5-8)</sup>より KW-1062 1日量 240 mg (力価) は十分忍容性があることから判断し、用法・用量は、KW-1062

Fig. 1. Chemical structure



120 mg (力価) および GM 60 mg (力価) の1日2回筋注と設定した。

### 対象ならびに方法

#### 1. 対象

対象患者は、1979年1月から同年9月までに Table 1 に示す研究機関およびその協力研究機関に入院した尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症患者である。患者条件および除外規定を以下に示す。

Table 1. Collaboration institutes.

Department of Urology, School of Medicine, Kobe University
Department of Urology, Sapporo Medical College
Department of Urology, School of Medicine, Tokai University
Department of Urology, Gifu University School of Medicine
Department of Urology, School of Medicine, Fujita-Gakuen University
Department of Urology, Kyoto Second Red Cross Hospital
Department of Urology, School of Medicine, Okayama University
Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University
Department of Urology, School of Medicine, Kyushu University
Department of Urology, School of Medicine, Kurume University
Department of Urology, School of Medicine, Kagoshima University

#### 患者条件

I. 年齢・性：16歳以上，性別は問わない。

II. 膿尿：投薬前膿尿  $\geq 5 \text{ } \mu\text{ / hpf}$

III. 菌数：投薬前生菌数  $\geq 10^4 \text{ } \mu\text{ / ml}$

#### 除外規定

I. 妊婦および授乳中の婦人

II. アミノ配糖体抗生剤もしくは、バシトラシンに過敏の患者

III. 重篤な腎障害あるいは、肝障害を有する患者

IV. 既往に薬物による聴力低下もしくは、前庭機能障害を有する患者

V. 患者条件に違反した症例

VI. 投薬前の3日間に抗緑膿菌性抗生剤が投薬されている症例

VII. 効果判定委員会が除外と認めた症例

#### 2. 脱落規定

つぎの項目のいずれかに該当する症例は、脱落とし、脱落の判定およびその取扱いについては、効果判定委員会が key code の開封前におこなうこととした。

I. 規定通り投薬されなかった症例

II. 効果判定に必要な検査が、規定の検査日に実施されていない症例

III. 抗生剤等の薬効に影響ありと認められる薬剤または処置を併用した症例

IV. 薬効判定不能の症例

V. 途中で key code を開封した症例

VI. その他効果判定委員会が脱落と認めた症例

#### 3. 薬 剤

試験薬は、1 アンプル中 KW-1062 120 mg (力価)、対照薬は、1 アンプル中 GM 60 mg (力価) を含有しすべて「KG 注」と表示し、外観上識別できないよう作製し、予備アンプル1アンプルを含め11アンプルを1箱に入れ1例分とした。

薬剤の割付は、コントローラーにより日本工業規格乱数表を用い4症例分を1組とし、KW-1062 と GM が各2例となるよう無作為におこない、研究機関においては、薬剤番号順、受診患者順に投薬することとした。

また薬剤は割付け時コントローラーが無作為に抜き取ったサンプルについて、国立予防衛生研究所にて含量の力価試験がおこなわれ、二重盲検比較試験用として、適正であることがコントローラーにより確認された。

key code は、試験終了時までコントローラーにより封印され保管された。

#### 4. 投薬方法および期間

1回1アンプルを1日2回筋注，5日間連続投薬とした。

なお、重篤な副作用および症状所見などの増悪をきたし投薬を中止した場合は、中止時に所定の検査をおこない、その所見と中止の理由を調査表に記入することとした。

併用薬剤に関しては、抗菌効果や副作用に影響を与えられとされる薬剤の併用は極力避けることとし、併用薬剤がやむをえず使用されたときは、薬剤名、投薬量および投薬期間を調査表に記入することとした。

#### 5. 観 察

UTI 研究会の UTI 薬効評価基準 (第二版)<sup>9)</sup> に準拠し、投薬前および投薬後に自覚症状、膿尿所見を中心とする尿検査、尿中細菌定量培養、細菌の同定検査をおこなうこととした。なお、投薬後の検査は、終了後24時間以内におこなうことが望ましいが、その翌日でも支障はないとした。菌種の同定および MIC の測定は、岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設においておこなった。MIC の測定は日本化学療法学会標準法<sup>10)</sup>に従い、接種菌量  $10^6 \text{ } \mu\text{ / ml}$  および  $10^8 \text{ } \mu\text{ / ml}$  について、KW-1062 および GM の MIC を測定した。

臨床検査は、Hb, Ht, RBC, WBC, S-GOT, S-GPT, ALP, BUN, s-creatinine について投薬前3日以内および投薬後3日以内に施行することとし、異常検査値が認められた場合はフォローアップをすることとした。副作用については聴覚系を含む自覚症状の観察

を可能な限り検討し、副作用が発現した場合は症状の種類、程度、処置、経過および検討薬剤によるものか否かを調査表に記入することとした。

なお、注射局所疼痛は患者の自発的訴えのあった時に調査表に記入することとした。

6. 効果判定

主治医による臨床効果の判定と効果判定委員会での効果判定をおこなった。委員会の効果判定は UTI 研究会の UTI 薬効評価基準 (第二版)<sup>9)</sup> に準拠し、膿尿と細菌尿に対する効果に基づき総合臨床効果判定をおこなった。

膿尿は、Fig. 2 に示す基準に準拠し、正常化、改善、不変の3段階に判定した。細菌尿は Fig. 3 に示す基準に準拠し、陰性化、減少、菌交代、不変の4段階に判定した。総合臨床効果は、Fig. 4 に示す基準に準拠し、著効、有効、無効の3段階に判定した。

細菌学的効果は、分離菌株ごとに消失または存続のいずれかに判定し、菌種別に集計した。また、投薬前に認められなかった菌種が投薬後新たに出現した場合、投薬後出現菌として集計した。

7. 有用性判定

担当医が有効性と副作用などから総合的に判断し Fig. 5 に示すスケール上に「×」印を記入することとした。

8. 効果判定委員会

症例の取り扱いおよび効果判定は、4名の代表者 (藤井昭男, 河村信夫, 坂 義人, 熊沢浄一) からなる効果判定委員会にて、key code の開封前におこなった。

9. key code の開封

試験終了後、効果判定委員会の決定事項に関し、参加研究機関全員の異議のないことを確認した後、コントローラーにより key code が開封された。

10. 解析

大阪電気通信大学経営工学教室の薬効評価システム DAT-CT 7000 シリーズを用い、あらかじめ指定された項目に限定して Wilcoxon の順位和検定 (Tie の修正) : (以下 Rank SUM-test と記載),  $\chi^2$ -test (Yates の補正) : (以下  $\chi^2$ -test と記載) および Fisher の直接確率計算法 (以下 Fisher's exact-test と記載) を用

Fig. 2. Criteria for evaluation of efficacy on pyuria.

Before \ After	+	+	10-29 cells/hpf (+)	5-9 cells/hpf (±)	(-)	0-1 cells/hpf
+	Unchanged	Unchanged	Decreased	Decreased	Cleared	Cleared
+	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Decreased	Cleared	Cleared
10-29 cells/hpf (+)	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Cleared	Cleared
5-9 cells/hpf (±)	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Cleared

Fig. 3. Criteria for evaluation of efficacy on bacteriuria.

Inferring organism	Replaced organism by cross infection	
	0 - < 10 <sup>3</sup> cells/ml	≥ 10 <sup>3</sup> cells/ml
0	Eliminated	Replaced
< 10 <sup>3</sup> cells/ml	Decreased	Unchanged
≥ 10 <sup>3</sup> cells/ml	Unchanged	Unchanged

Fig. 4. Criteria for evaluation of overall clinical efficacy.

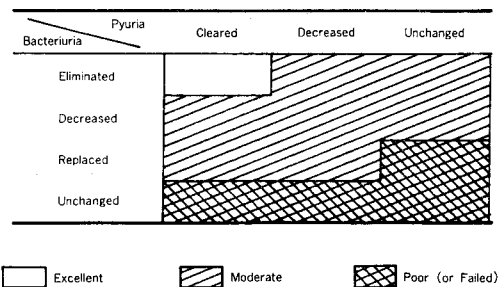
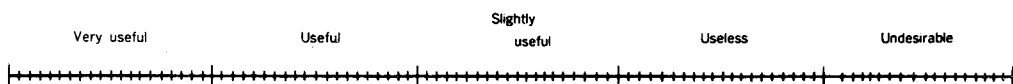


Fig. 5. Criteria for evaluation of usefulness.



い両群間の薬効比較をおこなった。有意水準は両側検定にて  $p < 0.05$  とし  $p > 0.05$  のときは N. S. (not significant) と表記したが、 $0.05 < p < 0.1$  の場合は参考として取り扱った。

## 成 績

### 1. 検討症例

試験薬の投薬症例数は、Table 2 に示すように244例で、脱落・除外規定適合の44例を除いた200例を効果判定および有用性判定検討の対象とした。その内訳は、KW-1062 群105例、GM 群95例であった。脱落および除外率は両群間に有意の差は認められなかった。脱落および除外の理由ならびに該当例数は Table 3 に示した。おもなものは投薬前生菌数  $10^4/\text{ml}$  未満の除外例であった。脱落および除外理由の項目に関し両群間に有意の差は認められなかった。

Table 2. Patients treated with the test drng.

	Total patients	Drop out	Patients excluded from the evaluation on effectiveness	Patients evaluated on effectiveness	$\chi^2$ test
KW-1062	123	3	15	105	N. S.
GM	121	4	22	95	
SUM	244	7	37	200	

Table 3. Reason for drop out and excluded cases.

	KW-1062	GM	$\chi^2$ test	
Drop out	Violation of dosage schedule	1	1	
	No data indispensable for evaluation	1	2	N. S.
	Concurrent therapy with other antibiotic	1	1	
Exclusion	Acute simple UTI	1	0	
	Pyuria less than 5 cells/HPE	1	1	
	Bacteriuria less than $10^1$ cells/ml	9	18	N. S.
	Monilial infection	1	1	
	Pre-treatment with anti-pseudomonad agents	3	2	
	$\chi^2$ test	N. S.		

### 2. 背景因子

効果判定および有用性判定の対象とされた KW-1062 群105例、GM 群95例について患者の背景因子を検討し Table 4 に結果を示した。

性別では両群とも男性が多く、年齢では60歳以上の高齢者が多いが両群間に有意の差は認められなかった。体重は両群とも 50 kg 以上 60 kg 未満が多く両群間に有意の差を認めなかったが、その他、感染部位、感染診断名、UTI 薬効評価基準（第二版）<sup>9)</sup> に準拠した疾患病態群、単独・混合感染および留置カテーテルの有・無別の症例数に両群間に有意の差を認めなかった。感染症の重症度は両群とも軽症例は少なく両群間に有意

の差を認めなかった。菌種は両群とも *Pseudomonas* 属、*Proteus* 属、*Serratia* 属、*E. coli* および混合感染菌が主であり、両群間の分布頻度に有意の差を認めなかった。混合感染の内訳は、*Pseudomonas* 属、*Proteus* 属あるいは *Serratia* 属を含む混合感染例が、KW-1062群

Table 4. Background characteristics (1-1).

Characteristics	KW-1062	GM	Statistical analysis *	
Sex	Male	81	78	N. S.
	Female	24	17	
Age (yrs.)	$\leq 19$	1	1	N. S.
	20-29	5	2	
	30-39	3	6	
	40-49	11	6	
	50-59	12	14	
	60-69	30	22	
	$\geq 80$	4	15	
Body weight (kg)	$\leq 39$	3	3	N. S.
	$\geq 40 < 50$	33	26	
	$\geq 50 < 60$	46	42	
	$\geq 60 < 70$	21	21	
	$\geq 70$	2	3	

\*  $\chi^2$  test or FISHER's exact test

Table 4. Background characteristics (1-2).

Characteristics	KW-1062	GM	Statistical analysis *		
Site of infection	Kidney	30	23	N. S.	
	Bladder	58	53		
	Prostatic bed	17	19		
Diagnosis	Pyelonephritis	30	23	N. S.	
	Cystitis	75	72		
Type of infection	Single infection	1st group Catheter indwnt	30	38	N. S.
		2nd group Post prostatectomy	12	17	
		3rd group Upper U.T.I.	16	11	
	Mixed infection	4th group Lower U.T.I.	21	12	
		5th group Catheter indwnt	11	7	
		6th group No Catheter indwnt	15	10	
Single or mixed infection	Single	79	78	N. S.	
	Mixed	26	17		
Catheter	Not indwnt	64	50	N. S.	
	Indwnt	41	45		

\*  $\chi^2$  test or FISHER's exact test

Table 4. Background characteristics (1-3).

Characteristics	KW-1062	GM	Statistical analysis*	
Severity	Severe	14	12	
	Moderate	64	59	N.S.
	Mild	27	24	
Organisms isolated from urine before treatment	Pseudomonas	14	18	
	Proteus	10	7	
	Serratia	20	20	
	Enterobacter	4	10	
	Klebsiella	7	4	N.S.
	Citrobacter	4	4	
	Acinetobacter			
	E. coli	17	12	
	Others	3	3	
	Mixed	26	17	
Grade of pyuria	+	34	26	
	+	34	41	N.S.
	+	25	22	
	±	12	6	

\*  $\chi^2$ -test or FISHER's exact test

はそれぞれ 7, 3, 7 計 17 例, GM 群はそれぞれ 5, 7, 1 計 13 例でありその他混合感染症例を含め分布頻度に有意の差を認めなかった. 投薬前膿尿の程度の分布は両群ともに (+) 以上がほとんどでありその頻度に有意差を認めなかった. 単独感染で MIC の測定された菌株は KW-1062 群で 65 株, GM 群で 69 株であった. 接種菌量  $10^6$ /ml の感受性分布を Table 5 に示し,  $10^8$ /ml の感受性分布を Table 6 に示した. いずれの接種菌量においても KW-1062 群および GM 群の菌株に対する KW-1062 および GM の MIC 分布頻度に両群間に有意の差を認めなかった. また感受性分布を  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以下と  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以上および  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下と  $25 \mu\text{g/ml}$  以上で区分し検討したが両群間に MIC 分布の有意の差を認めなかった.

基礎疾患の種類についての検討結果を Table 7 に示した. 両群ともに前立腺肥大症, 腫瘍および結石が主たる基礎疾患であり, その他の基礎疾患を含めた分布頻度に両群間で有意の差を認めた.

抗菌剤の併用された 2 例 (KW-1062 群: SBPC, GM 群: CEX) および投薬前・後の検査値がそろっていない臨床検査項目を除き, 投薬前の臨床検査値の正常および異常の分布頻度を検討し, Table 8 に結果を示した. 正常あるいは異常の判定は, 各研究機関ならびにその協力研究機関の検査値正常範囲を参考として区分した. 各検査値の正常・異常の分布頻度では両

群間に有意の差を認めなかった.

Table 5. Background characteristics (2).

Characteristics	KW-1062	GM	$\chi^2$ -test	
M.I.C. ( $\mu\text{g/ml}$ ) of KW-1062 $10^6$ /ml	$\leq 0.78$	15	11	
	1.56	12	11	
	3.12	6	10	
	6.25	4	6	
	12.5	5	6	N.S.
M.I.C. ( $\mu\text{g/ml}$ ) of GM $10^6$ /ml	25	4	1	
	50	5	9	
	100	5	2	
	> 100	9	13	
	$\leq 0.78$	16	13	
M.I.C. ( $\mu\text{g/ml}$ ) of GM $10^8$ /ml	1.56	12	11	
	3.12	5	8	
	6.25	3	8	
	12.5	10	5	N.S.
	25	8	6	
M.I.C. ( $\mu\text{g/ml}$ ) of GM $10^8$ /ml	50	1	5	
	100	5	4	
	> 100	5	9	

Table 6. Background characteristics (3).

Characteristics	KW-1062	GM	$\chi^2$ -test	
M.I.C. ( $\mu\text{g/ml}$ ) of KW-1062 $10^8$ /ml	$\leq 0.78$	10	8	
	1.56	11	8	
	3.12	9	10	
	6.25	4	8	
	12.5	1	6	N.S.
M.I.C. ( $\mu\text{g/ml}$ ) of GM $10^8$ /ml	25	5	2	
	50	8	7	
	100	6	5	
	> 100	11	15	
	$\leq 0.78$	10	8	
M.I.C. ( $\mu\text{g/ml}$ ) of GM $10^8$ /ml	1.56	12	12	
	3.12	6	6	
	6.25	6	6	
	12.5	5	10	N.S.
	25	9	7	
M.I.C. ( $\mu\text{g/ml}$ ) of GM $10^8$ /ml	50	6	3	
	100	3	6	
	> 100	8	11	

Table 7. Background characteristics (4).

Characteristics	KW-1062	GM	$\chi^2$ -test
Tumor	25	29	
Calculus	16	13	
BPH	35	36	
Ureter or urethral stricture	13	8	N.S.
Neurogenic bladder	7	6	
Hydronephrosis	4	0	
Fistulas	2	1	
Others	3	2	

Table 8. Background characteristics (5).

	Drug	Total No. of cases	Laboratory findings		Statistical analysis*
			Normal	Abnormal	
RBC	KW-1062	118	63	55	N.S.
	GM	113	55	58	
Hb	KW-1062	118	72	46	N.S.
	GM	113	58	55	
Ht	KW-1062	118	73	45	N.S.
	GM	112	63	49	
WBC	KW-1062	118	82	36	N.S.
	GM	113	89	24	
GOT	KW-1062	117	107	10	N.S.
	GM	115	103	12	
GPT	KW-1062	116	105	11	N.S.
	GM	113	100	13	
ALP	KW-1062	114	92	22	N.S.
	GM	114	87	27	
BUN	KW-1062	118	98	20	N.S.
	GM	115	97	18	
Creatinine	KW-1062	107	101	6	N.S.
	GM	104	94	10	

\*  $\chi^2$ -test and FISHER'S exact-test

### 3. 臨床成績

比較検討の解析対象例は、前述の脱落および除外例を除いた KW-1062 群105例、GM 群95例である。

薬効評価の検定手法のうち  $\chi^2$ -test および Fisher's exact-test にさいしては、膿尿に対する効果は、正常化・改善と不変、細菌尿に対する効果は、陰性化・減少と菌交代・不変ならびに総合臨床効果判定については、著効・有効と無効（主治医判定ではやや有効を含む）にそれぞれ区分し、また有用性は、非常に満足（ $\leq 20$ ）・満足（ $< 20 \sim \leq 40$ ）・まずまず（ $< 40 \sim \leq 60$ ）・不満（ $< 60 \sim \leq 80$ ）・非常に不満（ $< 80 \sim \leq 100$ ）に区分し検定した。

#### 1) 膿尿に対する効果

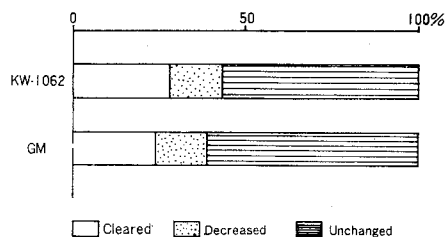
膿尿に対する効果を Table 9 に示した。正常化率

は KW-1062 群 28.6%，GM 群 24.2%，不変率は KW-1062 群 56.2%，GM 群 61.1% であり、膿尿に対する効果は、両群間に有意の差を認めなかった。

Table 9. Efficacy on pyuria.

	Cleared	Decreased	Unchanged	Statistical analysis*	
				a)	b)
KW-1062	30 (28.6)	16 (15.2)	59 (56.2)	N.S.	N.S.
GM	23 (24.2)	14 (14.7)	58 (61.1)		

\* a) RANK SUM-test b)  $\chi^2$ -test and FISHER'S exact-test



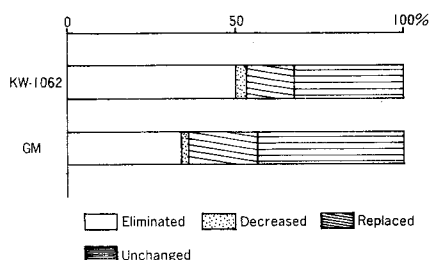
#### 2) 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する効果を Table 10 に示した。陰性化率は KW-1062 群 50.5%，GM 群 34.7%，陰性化+減少率は KW-1062 群 53.3%，GM 群 36.8% であり、どの検定方法においても  $p < 0.05$  の水準にて KW-1062 の効果は GM 群に比較し、有意にすぐれた結果であった。

Table 10. Efficacy on bacteriuria.

	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Statistical analysis*	
					a)	b)
KW-1062	53 (50.5)	3 (2.9)	15 (14.3)	34 (32.4)	$P < 0.05$	$P < 0.05$
GM	33 (34.7)	2 (2.1)	19 (20.0)	41 (43.2)		

\* a) RANK SUM-test b)  $\chi^2$ -test and FISHER'S exact-test



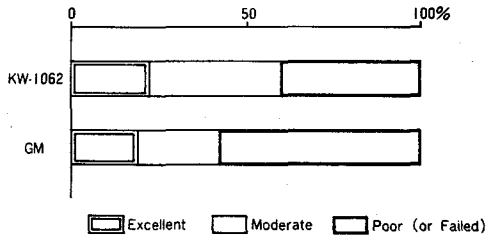
#### 3) 総合臨床評価

総合臨床効果を Table 11 に示した。著効率は KW-1062 群 21.0%，GM 群は 18.9%，著効+有効率

Table 11. Overall clinical efficacy judged by "UTI clinical efficacy evaluation criteria".

	(%)			Statistical analysis*	
	Excellent	Moderate	Poor (or Failed)	a)	b)
KW-1062	22 (21.0)	40 (38.1)	43 (41.0)	N.S.	P<0.05
GM	18 (18.9)	22 (23.2)	55 (57.9)		

\* a) RANK SUM-test b)  $\chi^2$ -test and FISHER's exacttest



は、KW-1062 群59.0%, GM 群42.1%であり、総合臨床効果は KW-1062 群が有意 (p<0.05) にすぐれた結果であった。

主治医による臨床効果判定を Table 12 に示した。著効+有効率は KW-1062 群 53.3%, GM 群 48.4% であり、両群間に有意の差を認めなかった。

つぎに、膿尿および細菌尿に対する効果と総合臨床効果を感染部位、疾患病態群、単独・混合感染、留置カテーテルの有・無、菌種および MIC 分布別に層別し、膿尿および細菌尿に対する効果、さらに総合臨床効果を比較検討した。

i. 感染部位別臨床効果

感染部位を腎、膀胱および前立腺床と区分し、効果を検討した結果を Table 13 に示した。膀胱が感染部位の症例において細菌尿に対して、陰性化率は KW-1062 群 50.0%, GM 群 32.1%, 陰性化+減少率は

KW-1062 群51.7%, GM 群32.1%であり、KW-1062 が有意 (p<0.05) にすぐれた結果であった。なお、膀胱が感染部位の症例の総合臨床効果は、著効+有効率は KW-1062 群 58.6%, GM 群 39.6%であるが、0.05<p<0.1 であり、その他の層別項目においても両群の効果に有意の差を認めなかった。

ii. 疾患病態群別臨床効果

1~6群の疾患病態に層別し、効果を検討した結果を Table 14 に示した。4群の膿尿に対する効果において、正常化+改善率は KW-1062 群52.4%, GM 群 91.7%であり、GM の効果が有意にまきっていたが、その他の層別項目では両群の効果に有意の差を認めなかった。

疾患病態群の単独および混合感染に層別して効果を検討した結果を Table 15 に示した。単独感染の症例での細菌尿に対する効果は、陰性化率で KW-1062

Table 12. Overall clinical efficacy judged by physicians in charge.

	(%)				Statistical analysis*	
	Excellent	Good	Fair	Poor	a)	b)
KW-1062	22 (21.0)	34 (32.4)	20 (19.0)	29 (27.6)	N.S.	N.S.
GM	17 (17.9)	29 (30.5)	13 (13.7)	36 (37.9)		

\* a) RANK SUM-test b)  $\chi^2$ -test and FISHER's exacttest

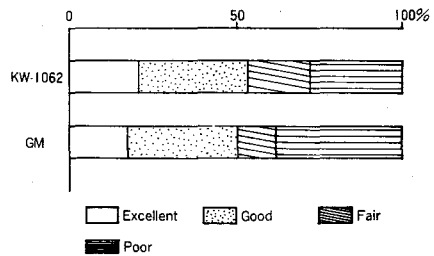


Table 13. Clinical efficacy classified by site of infection.

Site of infection	Drug	Efficacy on pyuria			Statistical analysis*	Efficacy on bacteriuria				Statistical analysis*	Overall clinical efficacy			Statistical analysis*
		Cleared	Decreased	Un-changed		Eliminated	Decreased	Replaced	Un-changed		Excellent	Moderate	Poor (or Failed)	
Kidney	KW-1062	8 (26.7)	5 (16.7)	17 (56.7)	N.S.	15 (50.0)	2 (6.7)	4 (13.3)	9 (30.0)	N.S.	6 (20.0)	13 (43.3)	11 (36.7)	N.S.
	GM	4 (17.4)	4 (17.4)	15 (65.2)		10 (43.5)	2 (8.7)	4 (17.4)	7 (30.4)		4 (17.4)	8 (34.8)	11 (47.8)	
Bladder	KW-1062	21 (36.2)	7 (12.1)	30 (51.7)	N.S.	29 (50.0)	1 (1.7)	9 (15.5)	19 (32.8)	P<0.05 a)	15 (25.9)	19 (32.8)	24 (41.4)	N.S.
	GM	14 (26.4)	7 (13.2)	32 (60.4)		17 (32.1)	0 (0.0)	10 (18.9)	26 (44.8)		11 (20.8)	10 (18.9)	32 (60.4)	
Prostatic bed	KW-1062	1 (5.9)	4 (23.5)	12 (70.6)	N.S.	9 (52.9)	0 (0.0)	2 (11.8)	6 (35.3)	N.S.	1 (5.9)	8 (47.1)	8 (47.1)	N.S.
	GM	5 (26.3)	3 (15.8)	11 (57.9)		6 (31.6)	0 (0.0)	5 (26.3)	8 (42.1)		3 (15.8)	4 (21.1)	12 (63.2)	

\* a) RANK SUM-test b)  $\chi^2$ -test and FISHER's exacttest



Table 14. Clinical efficacy classified by type of infection (1).

Type of infection	Drug	Efficacy on pyuria			Statistical analysis	Efficacy on bacteriuria				Statistical analysis	Overall clinical efficacy			Statistical analysis	
		Cleared	Decreased	Un-changed		Eliminated	Decreased	Replaced	Un-changed		Excellent	Moderate	Poor (or Failed)		
Single infection	1st group Catheter indwelt	KW-1062	10 (33.3)	3 (10.0)	17 (56.7)	N.S.	8 (26.7)	0 (0.0)	10 (33.3)	12 (40.0)	N.S.	4 (13.3)	9 (30.0)	17 (56.7)	N.S.
		GM	6 (15.8)	4 (10.5)	28 (73.7)		9 (23.7)	1 (2.6)	9 (23.7)	19 (50.0)		3 (7.9)	10 (26.3)	25 (65.8)	
	2nd group Post prostatectomy	KW-1062	1 (8.3)	2 (16.7)	9 (75.0)	N.S.	5 (58.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	3 (25.0)	N.S.	1 (8.3)	6 (50.0)	5 (41.7)	N.S.
		GM	5 (29.4)	2 (11.8)	10 (58.8)		5 (29.4)	0 (0.0)	4 (23.5)	8 (47.1)		3 (17.6)	3 (17.6)	11 (64.7)	
	3rd group Upper U.T.I.	KW-1062	5 (31.3)	2 (12.5)	9 (56.3)	N.S.	12 (75.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	3 (18.8)	N.S.	5 (31.3)	8 (50.0)	3 (18.8)	N.S.
		GM	2 (18.2)	2 (18.2)	7 (63.6)		4 (36.4)	1 (9.1)	2 (18.2)	4 (36.4)		2 (18.2)	3 (27.3)	6 (54.5)	
	4th group Lower U.T.I.	KW-1062	8 (38.1)	3 (14.3)	10 (47.6)	P<0.05	16 (76.2)	1 (4.8)	1 (4.8)	3 (14.3)	N.S.	8 (38.1)	9 (42.9)	4 (19.0)	N.S.
		GM	8 (66.7)	3 (25.0)	1 (8.3)		9 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)		8 (66.7)	1 (8.3)	3 (25.0)	
Mixed infection	5th group Catheter indwelt	KW-1062	3 (27.3)	3 (27.3)	5 (45.5)	N.S.	3 (27.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	7 (63.6)	N.S.	1 (9.1)	2 (18.2)	8 (72.7)	N.S.
		GM	1 (14.3)	2 (28.6)	4 (57.1)		2 (28.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	4 (57.1)		1 (14.3)	1 (14.3)	5 (71.4)	
	6th group No catheter indwelt	KW-1062	3 (20.0)	3 (20.0)	9 (60.0)	N.S.	7 (46.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	6 (40.0)	N.S.	3 (20.0)	6 (40.0)	6 (40.0)	N.S.
		GM	1 (10.0)	1 (10.0)	8 (80.0)		4 (40.0)	0 (0.0)	3 (30.0)	3 (30.0)		1 (10.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	

\* a) RANK SUM-test b)  $\chi^2$ -test and FISHER's exacttest

Table 15. Clinical efficacy classified by type of infection (2).

Type of infection	Drug	Efficacy on pyuria			Statistical analysis	Efficacy on bacteriuria				Statistical analysis	Overall clinical efficacy			Statistical analysis
		Cleared	Decreased	Un-changed		Eliminated	Decreased	Replaced	Un-changed		Excellent	Moderate	Poor (or Failed)	
Single	KW-1062	24 (30.4)	10 (12.7)	45 (57.0)	N.S.	43 (54.4)	2 (2.5)	13 (16.5)	21 (26.6)	P<0.01	18 (22.8)	32 (40.5)	29 (36.7)	P<0.05
	GM	21 (26.9)	11 (14.1)	46 (59.0)		27 (34.6)	2 (2.6)	15 (19.2)	34 (43.6)		16 (20.5)	17 (21.8)	45 (57.7)	
Mixed	KW-1062	6 (23.1)	6 (23.1)	14 (53.8)	N.S.	10 (38.5)	1 (3.8)	2 (7.7)	13 (50.0)	N.S.	4 (15.4)	8 (30.8)	14 (53.8)	N.S.
	GM	2 (11.8)	3 (17.6)	12 (70.6)		6 (35.3)	0 (0.0)	4 (23.5)	7 (41.1)		2 (11.8)	5 (29.4)	10 (58.8)	

\* a) RANK SUM-test b)  $\chi^2$ -test and FISHER's exacttest

群 54.4%, GM 群 34.6%, 陰性化+減少率で KW-1062 群 57.0%, GM 群 37.2%であり, KW-1062 群の効果が有意 (Rank SUM-test  $p<0.01$ ,  $\chi^2$  および Fisher's exact-test  $p<0.05$ ) にすぐれた結果であった. 同じく単独感染症例での総合臨床効果は, 著効率は KW-1062 群 22.8%, GM 群 20.5%と差を認めないが, 著効+有効率で KW-1062 群 63.4%, GM 群 42.3%であり, KW-1062 の効果が有意 ( $p<0.05$ ) にまさっていた. その他層別項目において両群の効果が有意の差を認めなかった.

疾患病態群の留置カテーテルの「有」および「無」に層別し効果を検討した結果を Table 16 に示した. 留置カテーテル「有」の症例での膿尿に対する効果において正常化率は KW-1062 群 31.7, GM 群 15.6%,

正常化+改善率は KW-1062 群 46.3%, GM 群 26.7%であり, 両群間に有意 ( $p<0.05$ ) の差を認めた. また, 留置カテーテル「無」の症例では, 細菌尿に対する効果において陰性化率 KW-1062 群 65.6%, GM 群 44.0%, 陰性化+減少率は KW-1062 群 70.3%, GM 群 46.0%であり, 総合臨床効果においても著効+有効率は KW-1062 群 71.9%, GM 群 50.0%であり, いずれも KW-1062 の効果が有意 ( $p<0.05$ ) にすぐれた結果であった.

### iii. 菌種別臨床効果

菌種を単独感染症例では, *Pseudomonas* 属, *Proteus* 属, *Serratia* 属, *Enterobacter* 属, *Klebsiella* 属, *Citrobacter-Acinetobacter* 属 (*Citrobacter* 属: KW-1062 群 2 例, GM 群 3 例, *Acinetobacter* 属: KW-1062 群 2

Table 16. Clinical efficacy classified by catheter indwelling.

Catheter	Drug	Efficacy on pyuria			Statistical analysis	Efficacy on bacteriuria				Statistical analysis	Overall clinical efficacy			Statistical analysis
		Cleared	Decreased	Un-changed		Eliminated	Decreased	Replaced	Un-changed		Excellent	Moderate	Poor (or Failed)	
Indwelling	KW-1062	13 (31.7)	6 (14.6)	22 (53.7)	a) P<0.05	11 (26.8)	0 (0.0)	11 (26.8)	19 (46.3)	N.S.	5 (12.2)	11 (26.8)	25 (61.0)	N.S.
	GM	7 (15.6)	5 (11.1)	33 (73.3)		11 (24.4)	1 (2.2)	10 (22.2)	23 (51.1)		4 (8.9)	11 (24.4)	30 (66.7)	
Not indwelling	KW-1062	17 (26.6)	10 (15.6)	37 (57.8)	N.S.	42 (65.6)	3 (4.7)	4 (6.3)	15 (23.4)	a, b) P<0.05	17 (26.6)	29 (45.3)	18 (28.1)	b) P<0.05
	GM	16 (32.0)	9 (18.0)	25 (50.0)		22 (44.0)	1 (2.0)	9 (18.0)	18 (36.0)		14 (28.0)	11 (22.0)	25 (50.0)	

\* a) RANK SUM-test      b)  $\chi^2$ -test and FISHER's exact-test

Table 17. Clinical efficacy classified by bacteria.

Bacteria	Drug	Efficacy on pyuria			Statistical analysis	Efficacy on bacteriuria				Statistical analysis	Overall clinical efficacy			Statistical analysis
		Cleared	Decreased	Un-changed		Eliminated	Decreased	Replaced	Un-changed		Excellent	Moderate	Poor (or Failed)	
Pseudomonas	KW-1062	4 (28.6)	2 (14.3)	8 (57.1)	N.S.	4 (28.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	8 (57.1)	N.S.	2 (14.3)	3 (21.4)	9 (64.3)	N.S.
	GM	7 (38.9)	2 (11.1)	9 (50.0)		5 (27.8)	0 (0.0)	1 (5.6)	12 (66.7)		4 (22.2)	2 (11.1)	12 (66.7)	
Proteus	KW-1062	4 (40.0)	1 (10.0)	5 (50.0)	N.S.	4 (40.0)	0 (0.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	N.S.	3 (30.0)	2 (20.0)	5 (50.0)	N.S.
	GM	2 (28.6)	0 (0.0)	5 (71.4)		4 (57.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (28.6)		2 (28.6)	2 (28.6)	3 (42.9)	
Serratia	KW-1062	4 (20.0)	0 (0.0)	16 (80.0)	N.S.	6 (30.0)	1 (5.0)	4 (20.0)	9 (45.0)	N.S.	3 (15.0)	5 (25.0)	12 (60.0)	N.S.
	GM	2 (10.0)	5 (25.0)	13 (65.0)		3 (15.0)	0 (0.0)	4 (20.0)	13 (65.0)		1 (5.0)	3 (15.0)	16 (80.0)	
Enterobacter	KW-1062	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	N.S.	3 (50.0)	2 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	N.S.	0 (0.0)	3 (75.0)	2 (25.0)	N.S.
	GM	2 (20.0)	2 (20.0)	6 (60.0)		3 (30.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	3 (30.0)		2 (20.0)	3 (30.0)	5 (50.0)	
Klebsiella	KW-1062	2 (28.6)	1 (14.3)	4 (57.1)	N.S.	5 (71.4)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	N.S.	1 (14.3)	5 (71.4)	1 (14.3)	N.S.
	GM	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)		2 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)		2 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	
Citrobacter or Acinetobacter	KW-1062	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	N.S.	3 (75.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	N.S.	1 (25.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	N.S.
	GM	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (50.0)		1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)		0 (0.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	
E. coli	KW-1062	7 (41.2)	3 (17.6)	7 (41.2)	N.S.	17 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	a) P<0.05	7 (41.2)	10 (58.8)	0 (0.0)	N.S.
	GM	5 (41.7)	0 (0.0)	7 (58.3)		9 (75.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)		5 (41.7)	4 (33.3)	3 (25.0)	
Others	KW-1062	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	N.S.	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	N.S.	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	N.S.
	GM	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)		0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.2)	1 (33.2)		0 (0.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	
Pseudomonas + $\alpha$	KW-1062	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (42.9)	N.S.	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (71.4)	N.S.	1 (14.3)	1 (14.3)	5 (71.4)	N.S.
	GM	0 (0.0)	1 (20.0)	4 (80.0)		1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	3 (60.0)		0 (0.0)	1 (20.0)	4 (80.0)	
Proteus + $\alpha$	KW-1062	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	N.S.	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	N.S.	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	N.S.
	GM	1 (14.3)	1 (14.3)	5 (71.4)		4 (57.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (28.6)		1 (14.3)	3 (42.9)	4 (42.9)	
Serratia + $\alpha$	KW-1062	1	3	3	-	2	0	1	4	-	0	3	4	-
	GM	0	0	1		0	0	0	1		0	0	1	
Others	KW-1062	1 (11.1)	1 (11.1)	7 (77.8)	N.S.	4 (44.4)	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (33.3)	N.S.	1 (11.1)	4 (44.4)	4 (44.4)	N.S.
	GM	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)		1 (25.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (25.0)		1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	

\* a) RANK SUM-test      b)  $\chi^2$ -test and FISHER's exact-test

Table 18. Clinical efficacy classified by sensitivity of bacteria.

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Drug	Efficacy on pyuria			Statistical analysis	Efficacy on bacteriuria				Statistical analysis	Overall clinical efficacy			Statistical analysis	
		Cleared	Decreased	Unchanged		Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged		Excellent	Moderate	Poor (or Failed)		
$10^6/\text{ml}$	$\leq 12.5$	KW-1062	15 (35.7)	6 (14.3)	21 (50.0)	N.S.	29 (69.0)	0 (0.0)	7 (16.7)	6 (14.3)	$P < 0.05$	13 (31.0)	18 (42.9)	11 (26.2)	N.S.
		GM	17 (37.2)	4 (8.9)	24 (53.3)		21 (46.7)	1 (2.2)	8 (17.8)	15 (33.3)		14 (31.1)	10 (22.2)	21 (46.7)	
	$\geq 25$	KW-1062	7 (30.4)	1 (4.3)	15 (65.2)	N.S.	6 (26.1)	2 (8.7)	5 (21.7)	10 (43.5)	N.S.	3 (13.0)	8 (34.8)	12 (52.2)	$P < 0.05$
		GM	1 (4.2)	5 (20.8)	18 (75.0)		2 (8.3)	1 (4.2)	5 (20.8)	16 (66.7)		0 (0.0)	4 (16.7)	20 (83.3)	
$10^8/\text{ml}$	$\leq 12.5$	KW-1062	15 (42.9)	4 (11.4)	16 (45.7)	N.S.	26 (74.3)	0 (0.0)	5 (14.3)	4 (11.4)	$P < 0.01$	13 (37.1)	15 (42.9)	7 (20.0)	$P < 0.05$
		GM	14 (33.3)	4 (9.5)	24 (57.1)		19 (45.2)	1 (2.4)	8 (19.0)	14 (33.3)		12 (28.6)	10 (23.8)	20 (47.6)	
	$\geq 25$	KW-1062	7 (23.3)	3 (10.0)	20 (66.7)	N.S.	9 (30.0)	2 (6.7)	7 (23.3)	12 (40.0)	N.S.	3 (10.0)	11 (36.7)	16 (53.3)	N.S.
		GM	4 (14.3)	5 (18.5)	18 (66.7)		4 (14.8)	1 (3.7)	5 (18.5)	17 (63.0)		2 (7.4)	4 (14.8)	21 (77.8)	

\* a) RANK SUM-test      b)  $\chi^2$ -test and FISHER's exact-test

例, GM 群1例), *E. coli* およびその他の菌種 (*S. epidermidis*: KW-1062 群2例, GM 群1例, *S. faecalis*: KW-1062 群1例, GM 群1例, *Micrococcus*: KW-1062 群1例) に層別し, 混合感染症例では *Pseudomonas* 属, *Proteus* 属あるいは *Serratia* 属のいずれかを含むものとその他の菌種によるものに層別して効果を検討した結果を Table 17 に示した. *E. coli* の細菌尿に対する効果は, 陰性化率で KW-1062 群 100.0%, GM 群75.0%であり, 両群間に有意 ( $p < 0.05$ ) の差が認められた. その他の菌種での細菌尿に対する効果は, 単独感染症例の *Proteus* 属を除くすべての菌種で陰性化+減少率で KW-1062 群が GM 群に比べ高い値であったが, 両群間に有意の差は認められなかった. また総合臨床効果においても両群間に有意の差は認められないが, *Proteus* 属を除くすべての菌種で著効+有効率は KW-1062 群が GM 群に比べ高い値であった. 膿尿に対する効果は両群間に有意の差を認めず上記のような一定の傾向も認められなかった.

iv. 感受性別臨床効果

単独感染症例における分離菌の感受性を MIC 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下と 25  $\mu\text{g/ml}$  以上に層別して効果を検討した結果を Table 18 に示した. 接種菌量が  $10^8/\text{ml}$  の場合, MIC が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の症例において, 細菌尿に対する陰性化+減少率は KW-1062 群 74.3%, GM 群 48.0%であり, 総合臨床効果の著効+有効率は KW-1062 群 80.0%, GM 群 52.4%と両群間に有意 ( $p < 0.05$ ) の差を認め KW-1062 の効果がすぐれていた.

また MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の症例において, 細菌尿に対する効果および総合臨床効果は, 両群間に有意

の差を認めないものの, 陰性化+減少率は KW-1062 群36.7%, GM 群18.5%, 著効+有効率は KW-1062 群46.7%, GM 群22.2%と KW-1062 の効果がすぐれている結果であった ( $0.05 < p < 0.1$ ).

接種菌量が  $10^6/\text{ml}$  の場合も MIC が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の症例の細菌尿に対する効果ならびに MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の症例の総合臨床効果は, KW-1062 が有意 ( $p < 0.05$ ) にすぐれた結果であった. また, MIC が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の症例における総合臨床効果ならびに MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の症例における細菌尿に対する効果は, いずれも KW-1062 群がすぐれていたが, 両群間に有意の差を認めなかった ( $0.05 < p < 0.1$ ). 膿尿に対する効果は接種菌量が  $10^6/\text{ml}$  および  $10^8/\text{ml}$  のいずれの場合も両群間に有意の差を認めなかった.

#### 4) 細菌学的効果

分離菌に対する細菌学的効果を検討した結果を Table 19 に示した. KW-1062 群では投薬前分離菌 142株中100株 (70.4%) が消失し, 42株が存続した. GM 群では投薬前分離菌 119株中72株 (60.5%) が消失し, 47株が存続した. 両群の間に投薬前分離菌の消失率に有意の差を認めなかった. 個々の菌株別に消失率を比較しても有意の差を認めなかった. 投薬後出現菌は両群ともに24株であり, *Candida* はそれぞれ2株ずつであった.

#### 5) 有用性

担当医による有用性の判定結果を Table 20 に示した. 「非常に有用」との判定は, KW-1062 群30.5%, GM 群16.8%と KW-1062 群で高率であり, 「有用」と判定された症例を加えると KW-1062 群 52.4%,

Table 19. Bacteriological response.

Bacteria	KW-1062			GM			Statistical analysis*	
	Er.	Per.	App.	Er.	Per.	App.	% of Er.	% of App.
<i>P. aeruginosa</i>	9	9	2	6	15	3	N.S.	N.S.
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	2	2	2	0	1		
<i>P. mirabilis</i>	6	3	1	10	2	0		
<i>P. rettgeri</i>	1	2	1	0	0	2	N.S.	N.S.
<i>P. morganii</i>	2	1	0	3	1	2		
<i>P. vulgaris</i>	3	1	0	3	1	0		
<i>S. marcescens</i>	10	12	3	5	14	3		
<i>S. liquefaciens</i>	3	1	0	3	0	0	N.S.	N.S.
<i>Serratia</i> sp.	1	1	1	0	0	2		
<i>E. cloacae</i>	4	2	1	2	3	1		
<i>E. agglomerans</i>	2	1	0	3	1	0	N.S.	N.S.
<i>E. aerogenes</i>	1	0	0	1	2	0		
<i>Enterobacter</i> sp.	1	0	0	0	0	0		
<i>K. pneumoniae</i>	8	1	1	8	0	0	N.S.	N.S.
<i>Klebsiella</i> sp.	3	0	1	0	0	1		
<i>C. freundii</i>	5	2	1	3	3	1	N.S.	N.S.
<i>Citrobacter</i> sp.	0	0	0	0	0	1		
<i>A. lwofii</i>	2	0	0	1	0	0	—	N.S.
<i>A. anitratus</i>	2	0	0	0	0	0		
<i>E. coli</i>	20	2	1	15	0	0	N.S.	N.S.
GNB	1	1	2	0	1	1	—	N.S.
<i>S. aureus</i>	1	0	1	0	0	0	N.S.	N.S.
<i>S. epidermidis</i>	3	1	3	1	2	2		
<i>S. faecalis</i>	7	0	1	3	2	1	N.S.	N.S.
$\alpha$ -Streptococcus	2	0	0	1	0	0		
Micrococcus	0	0	0	1	0	1	—	N.S.
<i>Corynebacterium</i>	2	0	0	1	0	0	—	N.S.
<i>Candida</i>	0	0	2	0	0	2	—	N.S.
Total	100 (70.4%)	42	24	72 (60.5%)	47	24	N.S.	

Er. : Eradicated      Per. : Persisted      App. : Appeared after treatment

\*  $\chi^2$ -test and FISHER's exact-test

GM 群47.4%であった。有用性判、定結果は Rank SUM-test の検定で  $0.05 < p < 0.1$  であったが、両群間に有意の差は認めなかった。

#### 4. 副作用

副作用は、脱落および除外例を含めて可能なかぎり追跡検討した。

自他覚症状は、抗菌剤が併用された KW-1062 群 1例 (SBPC)、GM 群 1例 (CEX) を除いた KW-1062 群104例、GM 群94例について検討したが GM 群に食欲不振の増強 (程度+) を訴えた1例が認められたが、投薬中止するにはいならず、投薬終了後軽快した。その他自他覚症状の異常所見は両群とも認めら

Table 20. Global usefulness.

	Very Useful	Useful	Slightly Useful	Useless	Un-desirable	Statistical analysis*	
						a)	b)
KW-1062	32 (30.5)	23 (21.9)	24 (22.9)	22 (21.0)	4 (3.8)	N.S.	N.S.
GM	16 (16.8)	29 (30.5)	16 (16.8)	26 (27.4)	8 (8.4)		

\* a) RANK SUM-test b)  $\chi^2$ -test and FISHER's exact-test

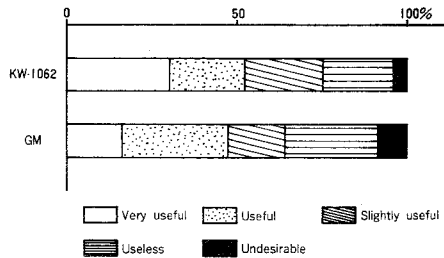


Table 21. Changes in laboratory findings.

Items	Drug	Total No. of cases	No. of cases with changes in laboratory findings					Deterioration attributed to drug	Statistical analysis
			A	B	C	D	E		
RBC	KW-1062	118 (100.0)	59	8	40	7	4	0	-
	GM	113 (100.0)	48	9	44	5	7	0	
Hb	KW-1062	118 (100.0)	72	1	42	3	0	0	-
	GM	113 (100.0)	56	2	48	5	2	0	
Ht	KW-1062	118 (100.0)	68	4	38	3	5	0	-
	GM	112 (100.0)	58	3	44	2	5	0	
WBC	KW-1062	118 (100.0)	80	24	9	3	2	0	-
	GM	113 (100.0)	86	10	12	2	3	0	
GOT	KW-1062	117 (100.0)	104	3	5	2	3	1 (0.9)	N.S.
	GM	115 (100.0)	95	3	5	4	8	1 (1.7)	
GPT	KW-1062	116 (100.0)	101	4	5	2	4	1 (0.9)	N.S.
	GM	113 (100.0)	95	4	7	2	5	1 (0.9)	
ALP	KW-1062	114 (100.0)	89	5	12	5	3	2 (1.8)	N.S.
	GM	114 (100.0)	86	5	16	6	1	1 (0.9)	
BUN	KW-1062	118 (100.0)	91	10	6	4	7	3 (2.5)	N.S.
	GM	115 (100.0)	93	7	5	6	4	2 (1.7)	
Creatinine	KW-1062	107 (100.0)	97	2	2	2	4	1 (0.9)	N.S.
	GM	104 (100.0)	90	3	5	2	4	1 (1.0)	
Abnormal urine sediment	KW-1062	85 (100.0)	-	-	-	-	-	1 (1.2)	N.S.
	GM	84 (100.0)	-	-	-	-	-	1 (1.2)	

\*  $\chi^2$ -test and FISHER's exact-test

- A. Within normal range
- B. Improved
- C. Abnormal value (no deterioration)
- D. Abnormal value (further deterioration)
- E. Deteriorated from normal range

れなかった。

臨床検査値は、上記抗菌剤の併用例の全項目および投薬前・後の検査値がそろっていない症例を除き、RBC (KW-1062 群118例, GM 群113例), Hb (KW-1062 群118例, GM 群113例), Ht (KW-1062 群118例, GM 群112例), WBC (KW-1062 群118例, GM 群113例), GOT (KW-1062 群117例, GM 115例), GPT (KW-1062 群116例, GM 群113例), ALP (KW-1062) 群114例, GM 群114例), BUN 群 (KW-1062 群118例, GM 群115例, および creatinine (KW-1062 群107例, GM 群104例) につき検討した。薬剤と関係あり(副作用)と推定された臨床検査値異常例を Table 21 に示した。なお、尿所見で硝子様円柱が出現 (0~1/F) した KW-1062 群の1例ならびに顆粒円柱が出現 (0~1/F) した GM 群の1例についても Table 21 に記載した。異常所見の出現頻度に両群間に有意の差を認めなかった。なお、BUN, creatinine 値が投薬前より高値であり投薬にてさらに上昇した症例が両群に各1例ずつ (KW-1062 群 BUN : 43→55, creatinine 1.7→1.9, GM群 BUN : 29.2→42.5, creatinine 4.2→6.2) あり、臨床検査異常値として採用されたことを付記する。

### 総括ならびに考察

われわれは、新規アミノ配糖体抗生物質 KW-1062 の臨床効果、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、慢性複雑性尿路感染症を対象疾患とし、臨床評価が確立している GM を対照薬とした二重盲検法による比較検討をおこない以下の結果を得た。

KW-1062 投薬総数123症例, GM 投薬総数121症例であったが、脱落および除外例を除いた解析対象例は、それぞれ105例, 95例であった。

両群間の患者特性の均一性については、いずれの背景因子においても有意 ( $p < 0.05$  両側) 差は認められず、両剤の薬効比較検討が可能であると考えられた。

KW-1062 1回 120 mg を1日2回筋注, GM 1回 60 mg を1日2回筋注とし、投薬期間を5日間とし、UTI 研究会の UTI 薬効評価基準 (第二版)<sup>9)</sup> に準拠して判定した臨床成績は、膿尿に対する効果では両群間に有意の差を認めなかったが、細菌尿に対する効果 (陰性化+減少率 : KW-1062 群 53.3%, GM 群36.8%) ならびに総合臨床効果 (著効+有効率 : KW-1062 群 59.0%, GM 群 42.1%) では、KW-1062 が有意 ( $p < 0.05$ ) にすぐれていた。細菌尿に対する効果を各因子により層別し両群の効果と比較検討すると、感染部位が膀胱、単独感染、留置カテーテル「無」、分離菌種 *E. coli* および接種菌量  $10^6$ /ml,  $10^8$ /ml の MIC が

12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の項目においても、有意 ( $p < 0.05$ ) に KW-1062 群の効果がすぐれている結果であり、総合臨床効果にても、単独感染、留置カテーテル「無」および接種菌量  $10^6/\text{ml}$  の MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  以上、 $10^8/\text{ml}$  の MIC が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の層別項目において有意 ( $p < 0.05$ ) に KW-1062 群がすぐれた結果であった。

主治医判定による総合臨床効果 (著効+有効率: KW-1062 群53.3%, GM 群48.4%) ならびに有用性 (非常に有用+有用率: KW-1062 群52.4%, GM 群47.4%) は、両群間に有意差を認めなかった。

上記のように、細菌尿に対する効果および UTI 薬効評価基準 (第二版)<sup>9)</sup> に準拠した総合臨床効果にて両群間に有意の差が認められたが、分離菌種および菌株に対する MIC の分布頻度に両群間で有意の差を認めなかったことを考えると、GM の2倍量を投薬した KW-1062 の感染部位における薬剤濃度が効果に大きな影響をおよぼしたとも考えられる。MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の菌株が、接種菌量  $10^6/\text{ml}$  の場合 KW-1062 群35.4%, GM 群34.8%,  $10^8/\text{ml}$  の場合 KW-1062 群 46.2%, GM 群39.1%存在し、これらが起炎菌となった症例において KW-1062 群の細菌尿に対する効果および総合臨床効果が、 $p = 0.01 \sim 0.1$  の水準で GM 群に比し、まさっていたことから十分推測しうると思われる。

副作用においては、GM 群に食欲不振1症例を認めたのみで、その他副作用と考えられる自覚症状は両群ともに認めなかった。また副作用と考えられた臨床検査値異常は、GOT 上昇 (KW-1062 群0.9%, GM 群1.7%), GPT 上昇 (KW-1062 群0.9%, GM 群0.9%), ALP 上昇 (KW-1062 群1.8%, GM 群0.9%), BUN 上昇 (KW-1062 群2.5%, GM 群1.7%) および creatinine 上昇 (KW-1062 群0.9%, GM 群1.0%) であったが、発生率では有意の差を認めなかった。

KW-1062 の臨床検査値異常例は、先の全国集計 (566例)<sup>2)</sup> での GOT 上昇 (3.8%), GPT 上昇 (4.2%), ALP 上昇 (0.9%), BUN 上昇 (3.5%) および creatinine 上昇 (1.8%) に比し同程度か低い発生頻度であった。

KW-1062 の聴覚系および腎に対する安全性は GM に比べ高いといわれ、モルモットでの聴覚およびラットでの腎に対する安全性検討の結果 KW-1062 の安全性はいずれも GM に比べ4倍高いと報告されている<sup>11,12)</sup>。臨床用量を GM の倍量で比較検討した今回の副作用発生頻度は GM と差なく、また動物実験で

の KW-1062 の GM に対する安全性の高さから判断し、今回用いた KW-1062 の用量は十分臨床応用に耐えるものと推察される。

なお、GM の同一用量で先の有効率 65.5% (研究会委員会判定で79.3%) と今回の成績 42.1%との差は、先の検討症例と比べ混合感染例および MIC 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の中等度耐性例が多く分布し、しかもこれらの症例における有効率が低かったためとも推察される。すなわち混合感染例は前回6.9% (4/58), 今回17.9 (17/95) で有効率はおのおの50.0% (2/4) および41.2% (7/17) であり、MIC 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の菌による症例は、接種菌量  $10^6/\text{ml}$  の場合で前回4.3% (2/46), 今回34.8% (24/69) で有効率はおのおの50.0% (2/4) および16.7% (4/24) また接種菌量  $10^8/\text{ml}$  の場合では前回13.0% (6/46), 今回 39.1% (27/69) で有効率はおのおの33.3% (2/6) および22.2% (6/27) であり、いずれの場合にも今回の比較試験では低い有効率が観察されている。

以上総括すると、KW-1062 の1回 120 mg (力価) 1日2回筋注による複雑性尿路感染症に対する効果は、GM 1回 60 mg (力価) 1日2回筋注による臨床効果に比しすぐれていると結論され、安全性面で GM と差がないことから、KW-1062 は複雑性尿路感染症治療に対する有用な薬剤の1つと考えられる。

## 要 約

1. KW-106 の臨床効果、安全性および有用性を客観的に評価する目的で慢性複雑性尿路感染症を対象とし、GM を対照薬として、二重盲検試験をおこなった。

2. 両群の患者特性に関する各種背景因子には両群の間に有意差を認めなかった。

3. 細菌尿に対する効果および総合臨床効果は、KW-1062 の効果が GM に比し有意 ( $p < 0.05$ ) にすぐれた結果であった。

4. 副作用の発生頻度に両群間に有意差を認めなかった。

## 文 献

- 1) Okachi, R. et al.: J. Antibiotics, 27: 793, 1974.
- 2) 大越正秋: Chemotherapy, 25: 1781, 1977.
- 3) 石神襄次・ほか: 未発表
- 4) 河田幸道: Chemotherapy, 26: 45, 1978.
- 5) 武田 元・ほか: Chemotherapy, 25: 1943, 1977.
- 6) 秋吉正豊・ほか: Chemotherapy, 25: 1892, 1977.
- 7) 原 卓司・ほか: Jap. J. Antibiotics, 30: 386,

- 1977.
- 8) 原 卓司・ほか：Jap. J. Antibiotics, **30**: 423, 1977.
- 9) 大越正秋：Chemotherapy, **25**: 448, 1979.
- 10) 小酒井望・ほか：Chemotherapy, **22**: 1126, 1974.
- 11) 秋吉正豊・ほか：Jap. J. Antibiotics, **33**: 219, 1980.
- 12) 原 卓司・ほか：Jap. J. Antibiotics, **33**: 1, 1980.

(1979年12月14日迅速掲載受付)