

## 慢性複雑性尿路感染症に対する AM-715 の検討

島田 馨・稲松 孝思・浦山 京子

東京都養育院付属病院内科

老年者の慢性複雑性尿路感染症7例に AM-715 1日量 400 mg を5~12日間投与した。この7例のうち6例は神経因性膀胱を、1例は前立腺肥大を基礎に有していた。薬剤は 200 mg, 1日2回投与が6例, 100 mg 1日4回投与が1例であった。

腎盂腎炎で発熱のあった2例は投与後翌日と、投与後7日目にそれぞれ解熱した。被検7例中膿尿と細菌尿共に消失したのも2, 膿尿消失と細菌尿軽快したのも1, 膿尿軽快し細菌学的効果不明1, 膿尿不変だが細菌尿軽快したのも2, 膿尿細菌尿共不変が2であり、これをもとにした臨床効果は著効2, 有効3, やや有効1, 無効1であった。細菌学的には従来のキノリンカルボン酸系薬剤が無効であった *Enterococcus* を起炎菌とする尿路感染にも有効なことが注目された。

副作用はみられなかった。

## 結 言

Quinolincarboxylic acid の7位に piperazine, 6位にフッ素を有する合成抗菌剤 AM-715 を、老年者の複雑性尿路感染症7例に使用した成績を報告する。

## I. 検討方法

対象は東京都養育院付属病院の患者7名で、腎盂腎炎2例, 慢性膀胱炎5例である(症例5, 6のK.O.例は同一患者で、54年11月と55年2月の再燃に投与したもので、正確には4症例の5治療である)。腎盂腎炎の1例は前立腺肥大が基礎にあり、腎盂腎炎の残りの1例と、慢性膀胱炎の5例は頸椎症, 脳血管障害, 悪性腫瘍脊髄転移, 直腸癌根治手術時の神経損傷などに起因する神経因性膀胱があり、その上に尿路感染症が成立した例である。7例中4例がカテーテル留置状態であった。薬剤は 100 mg 1日4回の経口投与例が1例で、残りの6例は 200 mg を1日2回経口投与した。投与期間は5~12日間である。

効果判定は発熱をみた腎盂腎炎の2例は熱型の推移, 膿尿, 細菌尿を判定の指標とし、慢性膀胱炎は膿尿, 細菌尿の改善を重視した。このうち UTI 薬効評価基準により判定可能な症例(No. 1, 2, 3, 4, 5, および7)を別に UTI 薬効評価基準で判定した。

## II. 成績

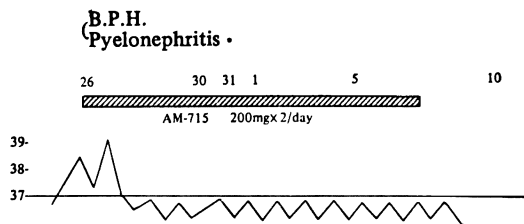
7例の臨床効果を Table 1 に、検査値の推移を Table 2 に示した。以下、各症例を簡単に解説する。

症例. 1, S. K. 88歳男子, 脳動脈硬化性痴呆と前立腺肥大があつたが、突然 39°C まで発熱があり 30~50/視

野の膿尿をみとめた。AM-715 200 mg 1日2回経口投与したところ翌日には解熱した。尿からは  $> 10^5/ml$  の *E. coli* が培養されている。12日間で投薬を終了したが、終了2日後の尿検査では膿尿は消失し、培養も陰性であった。その後の再発は認められず、著効例である(Fig. 1)。

症例2, M. N. 72歳女子, 3年前頸椎症が悪化して失禁状態となり、ラミネクトミーを受けたが軽快しなかつた。3ヶ月前より発熱が認められるようになり、尿培養で *P. aeruginosa* が検出されている。1週来 38~39°C の発熱が弛張し、NA 1日1g を7日間内服したが無効であった。そこで AM-715 100 mg 1日4回の内服に切り

Fig. 1 Clinical course of case 1 (S.K., 88 years old, male)



Urine			
Pyuria	30-50/1F		1-2/1F
Bacteria	<i>E. coli</i> $>10^5/ml$	<i>E. coli</i> $10^5/ml$	Sterile
GOT	18		11
GPT	4		4
Al-P	50		31
Cr	0.8		1.2

Table 1 Clinical results of AM-715

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Catheter	Treatment		Pyuria WBC/ISF	Bacteriuria		Count	Evaluation	Adverse effect
				Dose (mg/day)	Duration (day)		Species				
1 S. K.	88 M	Pyelonephritis (B.P.H.)	-	200×2	12	30 ~ 50 1 ~ 2	<i>E. coli</i> -	$10^4 <$ -	Excellent	-	
2 M.N.	72 F	Pyelonephritis (Neurogenic bladder)	+	100×4	9	30 ~ 50 50	<i>P. vulgaris, S. aureus,</i> <i>Citrobacter, P. aeruginosa</i> <i>β-Streptococcus</i>	$10^4 <$ $10^4$	Good	-	
3 N.F.	76 M	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	+	200×2	5	* -	<i>Enterococcus</i> -	$10^4 <$ -	Excellent	-	
4 F. T.	80 F	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	+	200×2	7	20 ~ 40 1 ~ 2	<i>Klebsiella, Enterococcus</i> <i>P. aeruginosa, S. aureus</i> <i>Enterococcus</i>	$10^4 <$ $10^4$	Good	-	
5 K. O.	90 F	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	-	200×2	7	40 ~ 60 20 ~ 40	<i>Enterococcus</i> <i>Corynebacterium</i>	$10^4 <$ $10^1$	Fair	-	
6 K. O.	90 F	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	-	200×2	5	* 20	<i>γ-Streptococcus</i> N.D.	$10^4 <$ N.D.	Good	-	
7 A.M.	82 F	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	+	200×2	5	* *	<i>Klebsiella</i> <i>Klebsiella</i>	$10^4 <$ $10^4 <$	Poor	-	

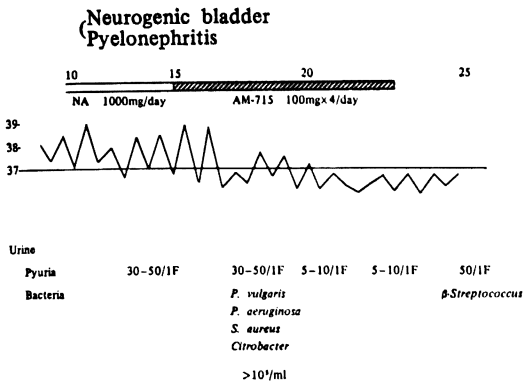
Before treatment  
After treatment

Table 2 Clinical laboratory findings before and after AM-715 therapy

Patient	Age Sex	Hb (g/dl)	TP (g/dl)	GOT	GPT	LDH	Al-P	BUN	Cr
1 S. K.	88 M	9.5	-	18	4		50	15	0.8
		10.0		11	4		34	21	1.2
2 M.N.	72 F	8.8	-	6	1		22	6	0.4
		9.9		10	3		35	8.5	0.5
3 N.F.	76 M	11.8	5.9	16	11	179	32	13	0.7
		12.2	6.3	14	9	155	34	13	0.7
4 F. T.	80 F	-	7.3	12	9	73	21	19	0.8
			7.0	10	4	76	26	15	0.8
5 K. O.	90 F	12.6	7.4	12	10	58	24	26	1.1
		12.3	7.4	10	6	55	28	26	1.0
6 K. O.	90 F	10.2	6.2	6	2	40	27	37	1.1
		12.5	7.2	9	2	57	34	19	1.0
7 A.M.	82 F	14.1	6.8	14	8	80	66	28	0.7
		13.1	6.8	13	6	63	74	18	0.7

Before treatment  
After treatment

Fig. 2 Clinical course of case 2 (M.N., 72 years old, male)



かえた。AM-715投与開始直前の尿沈渣では30~50/視野の白血球が、培養では*P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Citrobacter*の4菌種が計 > 10<sup>5</sup>/ml 検出されている。AM-715の投与開始1週間で平熱に復し、尿中白血球も5~10/視野に減少した。投与は9日間で終了したが、翌日の尿検査で白血球は50/視野と逆もどりし、10<sup>4</sup>/mlの $\beta$ -*Streptococcus*が培養された。膿尿に対する効果は不十分であったが、発熱や細菌尿に対しては有効であり、全体として有効と判定した (Fig. 2)。

症例3~7はいずれも神経因性膀胱に合併した慢性膀胱炎である。症例3 (N. F. 76歳, 男子) は血管肉腫の腰椎転移による神経因性膀胱があり、尿沈渣に無数の白血球を認め、また培養で *Enterococcus* を認めた例で、AM-715 200 mg 1日2回5日間の投与により、膿尿、細菌尿共に消失して著効と判定した。症例4 (F. T. 80歳, 女子) は脳血管障害による神経因性膀胱に慢性膀胱炎をおこした例で、AM-715 1日400 mg 7日間の投与によって20~40/視野の白血球が1~2/視野に減少、治療前の > 10<sup>5</sup>/mlの尿中 *Klebsiella* と *Enterococcus* のうち *Enterococcus* は残存し、*Klebsiella* は *S. aureus* と *P. aeruginosa* に菌交代したが菌量は10<sup>4</sup>/mlに低下しており有効と判定した。症例5 (K. O. 90歳, 女子) は症例6と同一患者で、直腸癌根治手術の際の神経損傷で神経因性膀胱となった。最初のAM-715 200 mg 1日2回7日間の治療で膿尿の改善効果は得られなかったが、> 10<sup>5</sup>/mlの *Enterococcus* は10<sup>3</sup>/mlの *Corynebacterium* に菌交代しているため、やや有効と判定した。その後3ヶ月を経て膿尿が増悪し > 10<sup>5</sup>/mlの  $\gamma$ -*Streptococcus* が検出されたのでAM-715 200 mg 1日2回を再投与し、5日後に膿尿の著明な改善を得て有効であった。症例7 (A. M. 82歳, 女子) も脳血管障害による神経因性膀胱例で、AM-715 1回200 mg 1日2回5日間の治療でも、尿中の無数の

白血球は減少せず、> 10<sup>5</sup>/mlの *Klebsiella* もそのまま存続して無効であった。

副作用、検査値の異常はみられなかった。以上をまとめると発熱をみた2例はAM-715投与翌日および7日後に解熱し、膿尿と細菌尿共に消失したものの2例、膿尿が消失し細菌尿が軽快したもの1例、膿尿が不変で細菌尿が軽快したもの2例、膿尿が軽快し細菌学的効果不明のもの1例、膿尿も細菌尿も不変であったもの1例であった。これらをもとに判定した臨床効果は著効2、有効3、やや有効1、無効1であった。

### III. 考 案

AM-715は、従来のquinolinecarboxylic acid系やその類似の抗菌剤に比して抗菌活性が一段と増強され、グラム陰性菌のみならずグラム陽性菌にも抗菌力が強く、この抗菌スペクトラムの中にはABPC以外は大部分が無効である *S. faecalis* も含まれている<sup>1)</sup>。

AM-715を老年者の複雑性尿路感染症7例に使用した今回の成績は、著効2、有効3、やや有効1、無効1で著効、有効を合せると有効率は7割を超える好結果であった。特に7例中6例は神経因性膀胱を基礎疾患とする難治性のものだけに、この数字は評価されてよい。

高齢者の尿路感染症では *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp. *Enterococcus*, *P. aeruginosa* などの分離率がほぼ同等度であり、しかも混合感染の形をとっていることが多い<sup>2)</sup>。今回の検討対象では5例が単一菌感染、2例が混合感染で、神経因性膀胱を伴う慢性尿路感染にしては単一感染の割合が多いと言えよう。この単一菌感染5例中 *Enterococcus* 感染2、 $\gamma$ -*Streptococcus* 感染1であり、これら *Streptococcus* に対してAM-715は著効1、有効1、やや有効1の優れた成績を示した。このことは本系統の薬剤は従来 *S. faecalis* に抗菌力が弱く、*Enterococcus* 感染には効果が期待できなかったのにくらべて、AM-715の一つの特長に挙げられる。

*Enterococcus*の病原性の強さについては議論のあるところであるが、ラットの実験的腎盂腎炎作製に用いられており<sup>3)</sup>、臨床例でも慢性尿路感染で分離頻度が増加しているため、無視できぬ菌と考えられる。

投与量はすべて1日量400 mgで、7例中6例は200 mgを12時間毎に内服させた。今回は血中濃度や尿中排泄は検討しなかったが、高齢者5例に200 mgを内服させて血中濃度と尿中排泄を測定した慈恵医大第二内科グループの成績では、8時間後の血中濃度は0.35  $\mu$ g/mlと低いが、6~8時間の尿中濃度は42.2  $\pm$  15.8  $\mu$ g/mlであり<sup>1)</sup>、AM-715の抗菌力の強さからみて充分な尿中濃度といえる。したがって老年者の慢性尿路感染症で中等症

以下の場合に 200 mg 1 日 2 回の内服でも効果が期待できるものと考えられる。

#### 文 献

- 1) 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム III, AM-715, 東京, 1980
- 2) 島田 馨: 老年者感染症の細菌学的特徴。上田 泰・

真下啓明編, 老年者感染症の化学療法 ライフ・サイエンス, pp. 40, 1978

- 3) MACABE, W. & G. G. JACKAN: The natural course of retrograde infections of the urinary tract of rats with different serotypes of *E. coli* or *Enterococcus*. In *Biology of pyelonephritis*, E. L. QUINN & E. H. KASS, Eds., Little Brown & Co., pp. 38, 1960

## AM-715 THERAPY IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

KAORU SHIMADA, TAKASHI INAMATSU, KYOKO URAYAMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

AM-715, a new derivative of quinolinecarboxylic acid, was used for the treatment of 7 aged patients with chronic urinary tract infections. The infections were complicated by indwelling catheters, underlying B. P. H. and neurogenic bladder. AM-715 was given orally in a dose of 200mg two times a day for 6 patients and of 100mg four times a day for 1 patient for 5 to 12 days. Excellent response was observed in 2 cases, good in 3 cases, fair in 1 case and poor in 1 case. It is remarkable that *Enterococcal* infection and  $\gamma$ -*Streptococcal* infection were eradicated by the AM-715 treatment.

No adverse reaction was noted.