

泌尿器感染症に対する AB-206 の臨床成績

東 福 寺 英 之 ・ 置 塩 則 彦

慶応大学医学部泌尿科学教室

AB-206 は化学名を 5,8-dihydro-5-methoxy-8-oxo-2H-1,3-dioxolo-[4,5-g]quinoline-7-carboxylic acid といい、分子式は $C_{12}H_9NO_6$ 、分子量 263.21 の化学療法剤であり、経口投与が行なわれる。急性、慢性毒性試験では経口投与により LD_{50} は 5,000 mg/kg 以上を示し、ラットに対し 3 カ月間に AB-206 \geq 300 mg/kg 経口投与した結果、NA に比べて尿管中に結晶沈着を認めた例があったが、200 mg/kg を 6 カ月にわたり経口投与した試験では腎に対し認めるべき影響はなかった。一方、イヌに対し 200 mg/kg を 3 カ月、6 カ月にわたり経口投与した結果、腎に著変を認めなかった。

製剤は 1 錠中に AB-206 250 mg を含有するフィルムコート錠で広い抗菌力を有する化学療法剤である^{1)~5)}。

今回、われわれは、泌尿器科領域の代表的な急性感染症および慢性感染症に対して臨床応用した結果、良好な成績を修めたので、その概要について報告する。

I. 対象ならびに検討方法

昭和 52 年 1 月から同年 8 月の間、慶応大学医学部泌尿器科学教室外来を訪れた 20 例の泌尿器感染症を有する患者に対し、本剤を経口投与した。

患者性別は男 6 例、女 14 例である。

年齢別では男は 21 歳から 50 歳までで、女は 28 歳から 62 歳にわたり Table 1 のとおりであった。年齢別

症例数は 20~29 歳代で男 2 例、女 1 例、計 3 例、30~39 歳代で男 2 例、女 5 例、計 7 例、40~49 歳代で男 0、女 4 例、計 4 例、50~59 歳代で男 2 例、女 3 例、計 5 例、60 歳代で女 1 例のみであった。

疾患別では男 6 例が前立腺炎で、1 例が慢性複雑性前立腺炎（前立腺結合を合併）であり、他の 5 例は急性前立腺炎であった。女 14 例については腎盂腎炎 3 例（急性単純性 1 例、慢性 2 例）、急性膀胱炎 11 例であった。以上のように男全例は性器感染症で、女全例は尿路感染症であった（Table 2）。

投与量は尿路感染症に対し 1 日 750 mg~1,000 mg を投与し、性器感染症に対しては全例、750 mg を投与した。

投与期間は 7~17 日間である。

効果の判定は、尿所見、臨床症状ともに消失したものを著効 (Excellent)、尿中細菌の消失はみた、尿中白血球または臨床症状の消失が著明でないもの、および尿中白血球、臨床症状ともに消失したが尿中細菌が陰性化し得なかったものを有効 (Good)、尿中細菌と尿中白血球の減少はみた、症状の改善がなかったものをやや有効 (Fair) と判定した。

なお、急性単純性感染症群 17 例については、UTI 薬効評価基準による効果判定も行なった。

II. 投与量および投与期間別臨床効果

尿路感染症 14 例中 12 例に対して 1 日 750 mg、2 例に対して 1,000 mg を投与し、性器感染症に対しては全例 750 mg 投与した。以上 750 mg 投与群は 18 例で、1,000 mg 投与群は 2 例であった。1,000 mg を投与した 2 例は起炎菌が、*Klebsiella*、*Proteus* であり投与 7 日間でいずれもそれぞれ著効、有効の判定がなされた。

Table 1 Distribution of age and sex

Sex	Age					Total
	20~29	30~39	40~49	50~59	60~	
Male	2	2	0	2	0	6
Female	1	5	4	3	1	14
Total	3	7	4	5	1	20

Table 2 Distribution of clinical cases

Urinary tract and genital infections	20	Urinary tract infections	14	Acute simple UTI	12
				Acute complicated UTI	0
				Chronic simple UTI	2
				Chronic complicated UTI	0
	6	Genital infections (Prostatitis)	Acute simple GI	5	
			Acute complicated GI	0	
			Chronic simple GI	0	
			Chronic complicated GI	1	

Table 3 Clinical results

No.	Age	Sex	Diagnosis	Dosage daily dose × days (mg)	Organism	Pyuria		Symptom		Result
						Before	After	Before	After	
1	45	♀	Chronic pyelonephritis	750 × 14	<i>Enterobacter</i> (Eliminated)	++	-	±	-	Excellent
2	62	♀	Acute pyelonephritis	750 × 7	<i>E. coli</i> (Eliminated)	10~15/hpf	2~3/hpf	++	-	Good
3	38	♀	Acute cystitis	1,000 × 7	<i>Klebsiella</i> (Eliminated)	++	-	++	-	Excellent
4	39	♀	Acute cystitis	1,000 × 7	<i>Proteus</i> (Eliminated)	++	5~6/hpf	++	-	Good
5	52	♀	Acute cystitis	750 × 7	<i>E. coli</i> (Eliminated)	++	5~6/hpf	++	±	Good
6	56	♀	Acute cystitis	750 × 11	<i>E. coli</i> (Eliminated)	++	10~15/hpf	++	±	Good
7	37	♀	Acute cystitis	750 × 7	<i>E. coli</i> (Eliminated)	++	-	++	-	Excellent
8	28	♀	Chronic pyelonephritis	750 × 7	<i>Enterobacter</i> (Eliminated)	10~15/hpf	-	±	-	Excellent
9	21	♂	Acute prostatitis	750 × 7	<i>E. coli</i> (Eliminated)	++	-	++	-	Excellent
10	50	♂	Acute prostatitis	750 × 7	<i>Pseudomonas</i> (Eliminated)	++	2~3/hpf	++	-	Good
11	34	♀	Acute cystitis	750 × 7	<i>E. coli</i> (Eliminated)	++	-	++	-	Excellent
12	49	♀	Acute cystitis	750 × 7	<i>E. coli</i> (Eliminated)	++	-	++	-	Excellent
13	55	♀	Acute cystitis	750 × 14	<i>E. coli</i> (Eliminated)	++	2~3/hpf	++	-	Good
14	40	♀	Acute cystitis	750 × 11	<i>E. coli</i> (Eliminated)	+	-	++	-	Excellent
15	45	♀	Acute cystitis	750 × 14	<i>E. coli</i> (Eliminated)	+	-	++	±	Good
16	34	♂	Acute prostatitis	750 × 12	<i>E. coli</i> (Eliminated)	+	-	+	-	Excellent
17	24	♂	Acute prostatitis	750 × 7	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (Eliminated)	+	-	++	-	Excellent
18	36	♀	Acute cystitis	750 × 17	<i>E. coli</i> (Eliminated)	+	2~3/hpf	++	-	Good
19	34	♂	Chronic prostatitis (complicated)	750 × 7	<i>Pseudomonas</i> (Suppressed)	++	-	±	-	Good
20	50	♂	Acute prostatitis	750 × 14	<i>Pseudomonas</i> (Suppressed)	+	7~8/hpf	+	+	Fair

750 mg を7日間投与した症例は10例で、6例に著効、4例に有効と判定され、11~12日間投与した症例は3例で、著効2例、有効1例、14~17日間投与した5例では、著効1例、有効3例、1例にやや有効であった。

以上から750 mg と1,000 mg 群とは症例数が異なりただちに比較は困難であるが、とくに差があるとは考えられない。投与期間別効果においても7日投与群と14~17日投与群の間に大差は認められなかった。

III. 疾患別臨床効果

20例中11例の膀胱炎患者に本剤を投与した結果、著効5例、有効6例であった。

腎盂腎炎3例中慢性腎盂腎炎2例に著効を認め、急性腎盂腎炎1例に有効であった。

前立腺炎6例に対する効果は急性前立腺炎の5例では著効3例、有効1例であり、1例に対してはやや有効であった。この症例(No. 20)は症状は不変であったが、*Pseudomonas* の菌数が減少し、膿尿も15~16個/強拡大から7~8個/強拡大と改善がみられた。

病型別に対する本剤の効果は、急性症17例中著効8例、有効8例、やや有効1例であり、慢性症3例においては著効2例、有効1例であった。

単純型は19例であり、著効10例、有効8例で1例に

やや有効であった。複雑型1例は慢性前立腺炎兼前立腺結石例であり、本剤7日間の投与により有効の結果を得た。

IV. 起炎菌別臨床効果

起炎菌別臨床効果を Table 4 に示した。

E. coli については12例中6例に著効を認め、有効は6例であった。*Pseudomonas* 3例には著効例はなく、有効2例、やや有効1例であった。*Enterobacter* 2例においては全例に著効を認めた。*Klebsiella*, *Staphylococcus epidermidis* の各1例はいずれも著効を認め、*Proteus* 1例に対し有効であった。

以上のことから起炎菌別臨床効果は *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus* に対しては100%有効であり、*Pseudomonas* 3例中2例に有効であったものの、1例については菌数減少と膿尿の改善は認めたが症状の緩解は得られず、やや有効と判定した。しかし *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus epidermidis* による症例が少なく今後の検討を要する。

V. 起炎菌別細菌学的効果

起炎菌別細菌学的効果を Table 5 に示した。

E. coli 12例に対する効果は全例において菌の消失

Table 4 Clinical effects classified by causative organisms

Organisms	No. of cases	Clinical effects				Effectiveness (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
<i>E. coli</i>	12	6	6	0	0	100
<i>Pseudomonas</i>	3	0	2	1	0	100
<i>Enterobacter</i>	2	2	0	0	0	100
<i>Klebsiella</i>	1	1	0	0	0	100
<i>Proteus</i>	1	0	1	0	0	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1	0	0	0	100
Total	20	10	9	1	0	100

Table 5 Bacteriological effects classified by causative organisms

Organisms	No. of cases	Bacteriological effects				Elimination (%)
		Eliminated	Suppressed	Unchanged	Replaced	
<i>E. coli</i>	12	12	0	0	0	100
<i>Pseudomonas</i>	3	1	2	0	0	33.3
<i>Enterobacter</i>	2	2	0	0	0	100
<i>Klebsiella</i>	1	1	0	0	0	100
<i>Proteus</i>	1	1	0	0	0	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1	0	0	0	100
Total	20	18	2	0	0	90

Table 6 Overall clinical efficacy on acute cases

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	12(2)	1		1	1	1				16/17(94.1%)
	Suppressed		(1)							1	1/17(5.9%)
	Unchanged										0/0(0%)
Efficacy on symptom		13/17(76.5%)			3/17(17.6%)			1/17(5.9%)			Overall Clinical Efficacy
Efficacy on pyuria		13/17(76.5%)			2/17(11.8%)			2/17(11.8%)			

Excellent (70.6%) Good (23.5%) Poor (5.9%) () : Chronic cases

(陰性化)を認めた。*Pseudomonas* 3例中1例に菌の陰性化を認めたものの、2例においては菌の著明な減少を認めたのみで陰性化するには至らなかった。*Enterobacter* の2例については2例とも菌の陰性化を認め、*Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus epidermidis* による各1例においてもそれぞれ菌の陰性化を認めた。

以上、起炎菌別細菌学的効果では20例中、起炎菌の減少のみで陰性化に至らなかったのは2例で、18例に対しては効果を認め消失率90%であった。しかし、*Pseudomonas* については3例中1例のみに菌の陰性化を認めただけで、消失率33.3%であった。

VI. UTI 薬効評価基準による効果判定

急性単純性感染症群17例について、UTI 著効評価基準による効果判定をTable 6に示した。

症状が消失したのは13例(76.5%)、軽快したのは3例(17.6%)であり、1例(5.9%)において症状の改善は認められなかった。以上、症状に対する有効率は、軽快以上を有効とすると94.1%であった。

膿尿に対する効果は、17例中13例(76.5%)に尿中膿球の正常化、2例(11.8%)に改善を認め、不変は2例(11.8%)であった。以上、膿尿に対する有効率は、改善以上を有効とすると78.3%であった。

細菌尿については17例中、起炎菌の陰性化を認めたのは16例(94.1%)で、発育が阻止されたが陰性化には至らなかったのは1例(5.9%)であった。細菌尿が不変であった症例は認められなかった。

以上から、急性単純性感染症群17例に対する総合臨床効果は、著効12例(70.6%)、有効4例(23.5%)、無効1例(5.9%)であった。

慢性例は3例のみであり、症例数が少ないため別表にせず、急性感染症例の表中()内に記し参考としたが、今後症例数を重ねて効果を判定したい。

VII. 副作用

AB-206を20例の尿性器感染症に対し、1日750mg

～1,000mgを7日～17日間投与したが、服薬を中止するほどの副作用は1例も認められなかった。

VIII. 考察ならびに結語

AB-206を20例の尿性器感染症に投与し次の結果を得た。

疾患別では急性膀胱炎11例、急性前立腺炎5例、急性腎盂腎炎1例、慢性腎盂腎炎2例、慢性前立腺炎1例にそれぞれ本剤を投与し、全例に効果を認めたが、急性前立腺炎1例では膿尿の改善と尿中細菌の減少を認めたのみで症状の緩解は得られずやや効果が劣った。

起炎菌としては*E. coli* 12例、*Pseudomonas* 3例、*Enterobacter* 2例、*Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus epidermidis* おのおの1例を認めた。*E. coli* 12例では全例に菌の陰性化を認めた。*Pseudomonas* 3例中1例に菌の陰性化を認めたものの2例は菌数の減少を認めたのみであった。このうち1例は慢性複雑性前立腺炎兼前立腺結石の症例で、本例に対しては合併症の治療も併用する必要があると思われ、他の1例は急性前立腺炎で、菌数の減少、膿尿の改善は認めたが頻尿、排尿痛は軽減せず14日間以上の長期投与も考慮する必要があると考えられた。*Enterobacter* 2例は両例とも菌の陰性化が得られた。*Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus epidermidis* はそれぞれ1例のみであり、菌の陰性化が得られたものの症例数が少なく、今後症例数を重ねた上再検討を要する。

AB-206のUTI 薬効評価基準による効果判定は急性症17例について、症状では消失76.5%、軽快17.6%、不変5.9%、膿尿では正常化76.5%、改善11.8%、不変11.8%であり、細菌尿の陰性化率は94.1%、減少率は5.9%であった。以上、総合判定では著効70.6%、有効23.5%、無効5.9%であった。

AB-206を1日750mg～1,000mg、7日～17日間投与した結果、全例とも本剤の内服を中止または減量せねばならない副作用は認められなかった。

本剤は急性単純性尿性器感染症に対して十分効果が期待できる化学療法剤の1つと考えられるが、*Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus epidermidis* を起炎菌とする症例および慢性症については、今後症例数を増加して再検討を要する。

文 献

- 1) 石神襄次：第24回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウムAB-206, 札幌, 1977
- 2) BUCHBINDER, M.; J. C. WEBB, L. V. ANDERSON & W. R. MCCABE : Laboratory studies and clinical pharmacology of nalidixic acid (WIN 18, 320). *Antimicrob. Agents & Chemother.*—1962: 308~317, 1963
- 3) LESHNER, G. Y. ; E. J. FROELICH, M. D. GRUETT,

- J. H. BAILEY & R. P. BRUNDAGE : 1, 8-naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *J. Med. Pharm. Chem.* 5 : 1063~1065, 1962
- 4) AGUI, H. ; T. MITANI, A. IZAWA, T. KOMATSU & T. NAKAGOME : Studies on quinoline derivatives and related compounds. 5. Synthesis and antimicrobial activity of novel 1-alkoxy-1, 4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acids. *J. Med. Chem.* 20 : 791~796, 1977
 - 5) NAGATE, T. ; T. KOMATSU, A. IZAWA, S. OHMURA & S. NAMIKI : Antibacterial activity and mode of action of AB-206. The 2nd Tokyo Symposium on Microbial Drug-resistance, Tokyo, 1977

CLINICAL RESULTS OF AB-206 IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS

HIDEYUKI TOFUKUJI and NORIHIKO OKISHIO

Department of Urology, School of Medicine, Keio University

AB-206 was administered to a total of 20 cases of genitourinary infections. The results were as follows.

The subjects consisted of 11 cases of acute cystitis, 5 cases of acute prostatitis, one case of acute pyelonephritis, 2 cases of chronic pyelonephritis, and one case of chronic prostatitis. In all of these cases, AB-206 was found to be effective although the result obtained in one case of acute prostatitis was not so good.

As the causative organisms, *E. coli* was isolated from 12 cases, *Pseudomonas* from 3 cases, *Enterobacter* from 2 cases, and *Klebsiella*, *Proteus* and *Staphylococcus epidermidis* from one case each. In all but 2 of 3 cases, from which *Pseudomonas* was isolated, cultures became negative for organisms after treatment with AB-206.

Results of treatment were assessed according to the criteria of UTI for drug efficacy evaluation of AB-206. It was found that with respect to acute cases disappearance of symptoms was observed in 76.5% and improvement in 17.6% of the cases.

In 5.9% of the cases the therapeutic result was assessed as unchanged. Regarding pyuria, disappearance obtained in 76.5% and decrease in 11.8%. In 11.8% of the cases the therapeutic result was rated as unchanged with respect to this symptom. In terms of bacteriuria, conversion into negative was observed in 94.1% and decrease in 5.9% of the cases. Thus, globally the response to treatment with AB-206 was rated as excellent in 70.6%, as good in 23.5% and as poor in 5.9% of the cases.

In the present study AB-206 was administered in a dosage of 750 or 1,000 mg/day for a period of 7 to 17 days, but in none of the cases any side effects which required discontinuance or reduction of the dosage of the drug developed.