

尿路感染症に対する AB-206 の検討

岡田 敬司・河村 信夫・大越 正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

AB-206 はキノリン誘導体の新しい抗菌性物質で、Fig.1 のような構造式を持つ分子量 263.21 の物質である¹⁾。

この薬剤の作用機序は、ナリジクス酸 (以下 NA) と同じく DNA の合成阻害によるもので、NA よりも細胞内に多く入るとされている²⁾。そのためか NA 耐性菌にも活性を有し、グラム陽性球菌の一部や緑膿菌にも感受性があるという。

今回、われわれはこの薬剤を使用する機会を得たので、基礎的な検討と臨床例での効果を報告する。

I. 基礎的検討

健康で若い成人 4 名に AB-206 4,000 mg を 1 回経口投与し、血中濃度、尿中濃度を測定した。このうち 2 名は、薬剤投与 4 日前より食事以外に水分をとらせず、投与前 4 km のランニングを課して脱水状態としたもので

Fig.1 Chemical structure of AB-206

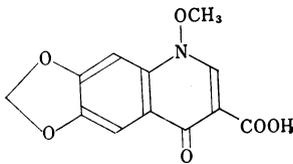
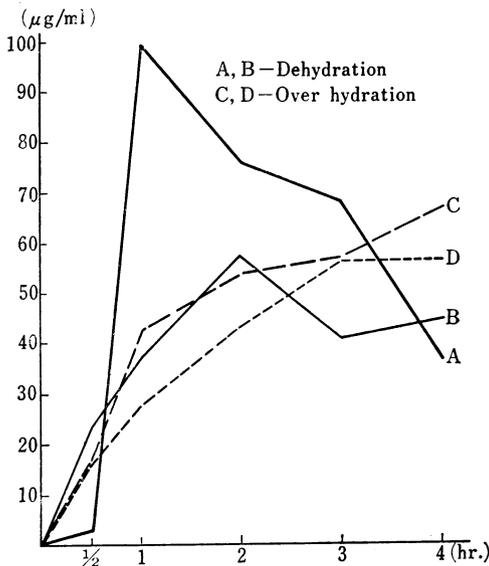


Fig.2 Serum levels of AB-206 (4,000mg p.o.)



(症例 A, B), 残りの 2 名は 4 日前よりできるだけ水分を摂取するよう努めさせ、食後には必ず 500 ml の水を飲ませ、さらに AB-206 投与前 1000 ml の水分を摂取させたものである (症例 C, D)。

測定は *E. coli* Kp 株を検定菌とした薄層カップ法で、血中濃度測定の標準曲線作成には Moni-Trol を使用し、尿中濃度の場合は 1/15 M の phosphate buffer (pH 7.4) を使用した。

それぞれの血中、尿中濃度は Table 1, 2 に示すとおりである。また、これをグラフにしたものが Fig.2, 3 である。これから血中濃度のピークは AB-206 投与後、

Table 1 Serum levels of AB-206 (4,000 mg p.o.)

Hours	1/2	1	2	3	4
Cases					
A	3.03	100	76	68	36.6
B	23.8	37.8	57.7	41	45
Mean	13.4	68.9	66.8	54.5	40.8
C	16.6	42.6	54	57	67
D	16.3	27.7	43.5	56.5	56.5
Mean	16.5	35.2	48.8	56.8	61.8

(µg/ml)

Table 2 Urinary excretion of AB-206(4,000 mg p.o.)

Hours	1/2	1	2	3	4
Cases					
A	158 µg 17 ml 9.3 µg/ml	799 17 47.0	3,744 78 48.0	4,224 66 64.0	4,200 60 70.0
B	660 µg 20 ml 33.0 µg/ml	2,040 20 102.0	13,104 130 100.8	11,570 315 36.7	1237.5 45 27.5
Mean	21.2 µg/ml	74.5	74.4	50.4	48.8
C	678 µg 212 ml 3.2 µg/ml	2,867 245 11.7	7647.5 575 13.3	4372.5 825 5.3	3,276 780 4.2
D	1,258 µg 370 ml 5.9 µg/ml	6,468 440 26.4	13,104 840 22.8	15,276 570 18.5	14,105 775 18.1
Mean	4.6 µg/ml	19.1	18.1	11.9	11.2

Table 3 Clinical results of AB-206

No.	Sex	Age	Diagnosis	Adminis- tration dose (mg) × time/ day × du- ration (days)	Isolated organism viable		NA sus- cepti- bility	WBC in urine		Symp- tom	Re- sponse ^{*,**}	Side effect	
					B	count/ml		B	A				
1	F	26	Acute cystitis	250 × 4 × 3	B	<i>E. coli</i>	10 ⁵	N. D.	B	##	+	+	—
					A	—	A		—				
2	F	48	Acute cystitis	250 × 4 × 3	B	<i>E. coli</i>	10 ⁵	##	B	10/1	+	+	—
					A	—	A		—				
3	F	43	Acute cystitis	250 × 4 × 3	B	<i>E. coli</i>	10 ⁶	##	B	10/1	+	+	—
					A	—	A		—				
4	F	54	Acute cystitis	250 × 4 × 3	B	<i>E. coli</i>	10 ⁷	##	B	+	+	+	—
					A	—	A		—				
5	F	45	Acute cystitis	250 × 4 × 3	B	<i>E. coli</i>	10 ⁷	##	B	##	+	+	—
					A	—	A		—				
6	F	44	Acute cystitis	250 × 3 × 3	B	<i>E. coli</i>	10 ⁶	##	B	20~30/1	+	+	—
					A	—	A		—				
7	F	35	Acute cystitis	250 × 4 × 3	B	<i>Pr. mirabilis</i>	10 ⁷	##	B	10/1	+	+	—
					A	—	A		—				
8	F	32	Acute cystitis	250 × 4 × 3	B	<i>E. coli</i>	10 ⁶	##	B	+	+	+	Dull headache
					A	—	A		—				
9	F	23	Acute cystitis	250 × 3 × 3	B	<i>E. coli</i>	10 ⁴	N. D.	B	10~15/1	+	+	—
					A	—	A		—				
10	F	32	Acute cystitis	250 × 4 × 3	B	<i>E. coli</i>	10 ⁵	##	B	+	+	+	—
					A	—	A		—				
11	F	23	Acute cystitis	250 × 4 × 3	B	<i>E. coli</i>	10 ⁷	##	B	10~20/1	+	+	—
					A	<i>E. coli</i>	10 ²		A	—			
12	F	52	Acute cystitis	250 × 4 × 3	B	<i>E. coli</i>	10 ⁷	+	B	+	+	—	—
					A	<i>E. coli</i>	10 ³		A	+			
13	F	50	Acute cystitis	250 × 4 × 3	B	<i>E. coli</i>	10 ⁷	—	B	+	+	+	—
					A	<i>E. coli</i>	10 ⁷		A	—			
14	F	37	Acute cystitis	250 × 4 × 4	B	<i>E. coli</i>	10 ⁷	##	B	+	+	(+)	—
					A	—	A		—				
15	F	19	Acute cystitis	250 × 4 × 4	B	<i>E. coli</i>	10 ⁷	+	B	+	+	(+)	—
					A	—	A		—				
16	F	29	Acute cystitis	250 × 4 × 4	B	<i>St. epidermidis</i>	10 ⁶	—	B	+	+	(-)	—
					A	<i>St. epidermidis</i>	10 ⁶		A	+			

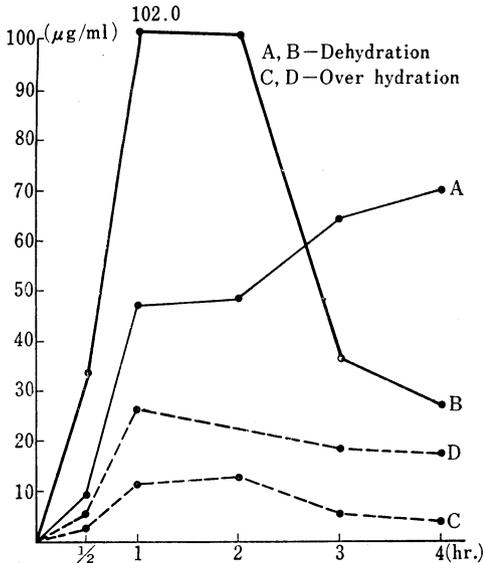
No.	Sex	Age	Diagnosis	Adminis- tration dose (mg) × time/ day × du- ration (days)	Isolated organism viable count/ml		N A sus- cepti- bility	WBC in urine		Symp- tom	* ** Re- sponse	Side effect		
					B	A		B	A					
17	M	85	Chr. cystitis +B. P. H.	250×4×5	B	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i>	10 ⁷	+	-	B	‡	/	-	-
					A	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i>	10 ⁷			A	+			
18	F	76	Chr. cystitis	250×4×5	B	<i>E. coli</i>	10 ⁷	‡	-	B	+	/	+	-
					A	—				A	—			
19	F	35	Chr. pyelonephritis	250×4×5	B	<i>Kl. pneumoniae</i>	10 ⁶	‡	-	B	+	/	‡	-
					A	—				A	—			
20	F	25	Chr. pyelonephritis	250×4×5	B	<i>Candida</i> <i>Enterococcus</i>		‡	-	B	15/1	/	-	-
					A	<i>E. coli</i>	10 ⁵			A	—			
21	F	48	Chr. pyelonephritis	250×4×5	B	<i>Kl. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷	-	-	B	15/1	/	-	G. I. disorders
					A	<i>Kl. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷			A	—			
22	F	46	Chr. pyelonephritis +Renal calculus	250×4×5	B	<i>E. coli</i>	10 ⁶	-	-	B	10/1	/	-	-
					A	<i>E. coli</i>	10 ⁵			A	—			
23	F	33	Chr. pyelonephritis	250×4×5	B	<i>E. coli</i>	10 ⁷	‡	-	B	+	/	-	-
					A	<i>E. coli</i>	10 ⁵			A	—			
24	F	68	Acute cystitis	250×4×4	B	<i>E. coli</i>	10 ⁷	‡	-	B	‡	/	‡	-
					A	—				A	—			
25	M	10	Acute cystitis	125×4×3	B	<i>Pr. mirabilis</i>	10 ⁷	‡	-	B	‡	/	‡	-
					A	—				A	—			
26	F	81	Acute cystitis	250×4×3	B	<i>E. coli</i>	10 ⁷	‡	-	B	‡	/	(+)	-
					A	<i>Enterococcus</i>	10 ⁸			A	4-5/1			
27	M	65	Acute cystitis +Urethral stricture	250×4×3	B	<i>E. coli</i>	10 ⁵	‡	-	B	+	/	‡	-
					A	—				A	—			
28	M	38	Acute epididymitis+ Pyelonephritis	250×4×5	B	<i>E. coli</i>	10 ⁷	‡	-	B	‡	/	(-)	-
					A	<i>E. coli</i>	10 ⁶			A	‡			
29	M	66	Acute prostatitis +B. P. H.	250×4×6	B	<i>E. coli</i>	10 ⁶	‡	-	B	‡	/	‡	-
					A	—				A	—			
30	M	83	Chr. cystitis	250×4×4	B	<i>E. coli</i>	10 ⁷	-	-	B	‡	/	(-)	-
					A	<i>E. coli</i>	10 ⁷			A	‡			
31	M	30	Acute gonorrhoeal urethritis	250×4×14	B	<i>N. gonorrhoeae</i>	(+)	N. D.	-	B	‡	/	(-)	-
					A	<i>N. gonorrhoeae</i>	(+)			A	‡			
32	M	74	Chr. prostatitis +B. P. H.	500×4×20	B	<i>Enterobacter</i> <i>cloacae</i>	10 ⁷	‡	-	B	‡	/	‡	-
					A	—				A	—			

M : Male, F : Female, B : Before treatment, A : After treatment

‡ : Excellent, + : Good, - : Poor, N. D. : Not done

* : Judged by criteria of UTI for drug efficacy evaluation. ** : () Judged by doctor in charge

Fig.3 Urinary excretion of AB-206 (4,000 mg p. o.)



脱水状態では1~2時間であり、水負荷の状態では3~4時間となっていることがわかる。また、尿中排泄のピークは脱水状態でも水負荷の状態でも1~2時間にあることがわかる。

4g という1回投与量が実際に必要かどうかは別として、この実験ではヒトでどの程度まで内服できるか、またその際の血中、尿中濃度がどの程度まで上昇するかを知るために行なった。

4名の被験者は全員、投与後1時間ぐらいて全身の脱力感、しびれ、嘔気を訴え、眼筋の調節運動不全があり、階段の昇降も思うにまかせず、下痢を起こし、翌日には2名が仕事を休むほどであったが、翌々日には4名とも軽快した。したがって、この薬剤を大量に投与することはさけるべきである。

II. 臨床的検討

対象となる症例は32名で、AB-206を1日量500~2,000mgを主として分4で投与した。対象疾患は急性膀胱炎20例、慢性膀胱炎3例、慢性腎盂腎炎5例、その他4例である。効果判定をUTI研究会の薬効評価基準に準じて行なった結果、著効10例、有効4例、無効6例で、その有効率は70.0%であった。一方UTI薬効評価基準に合致しない症例をも含めた臨床効果としては著効17例、有効5例、無効10例となり有効率68.8%であった。なおUTI基準に合致しない症例に対する効果判定は表中に()で表わした(Table 3)。施行しえた臨床検査値のうち異常を認めた症例はなかった。

NA耐性菌に対するAB-206の細菌学的効果に関し、われわれの症例ではとくに有効なもの認められなかつた。

た。

III. 考察

最近の化学療法剤の進歩は著しく、緑膿菌、肺炎桿菌、霊菌など、グラム陰性桿菌に対して強い抗菌活性を有する化学療法剤の開発が行なわれつつある。

しかしながら尿路感染症に対する経口化学療法剤としてはABPC, CEX, TC系統の抗生物質や, NA, PAなどの合成化学療法剤が主であり、緑膿菌やNA耐性菌に有効な化学療法剤の出現が望まれていた。

今回NAと同様にDNA合成阻害剤であるAB-206を使用する経験を得たが、本剤はNAよりも細胞内に多くとり込まれるとされており、緑膿菌やNA耐性菌に対しても有効な症例があるかと期待された。しかしながら、症例数が少なかったためか、NA耐性菌に対して有効であった症例、あるいは緑膿菌に対して有効であった症例は認められなかった。臨床症例における1回のAB-206投与量は主として125~250mgであったが、大量投与の可能性を考え、ボランティア4名に4,000mgのAB-206を1回で内服させたところ、いずれも副作用症状が出現し、このような用量では投与できないと判断された。もとより投与量、投与期間というものは、臨床症状、疾患の種類などにより考慮すべきであり、1回内服量としては臨床例で示されるように成人に対しては125~250mg、場合によっては500mg程度までの量が適当と考えられる。

臨床効果は急性膀胱炎に対しては有効率92.3%とすぐれた成績を示し、その他の疾患を含めても68.8%とかなり良い成績を示した。最近よく用いられるUTI研究会の薬効評価基準に従えば、有効率は70%で、とくにすぐれているとはいえないにしても、一応満足すべき値であろうと考えられた。今回は臨床分離菌株に対するMICの測定を行なうことができず、NAに対する感受性のみが調べられたが、NAに対しての優位性をこれだけのかぎられた症例数からうんぬんすることはできないと考えられる。

また副作用に関しては、軽度のものが2例一過性に認められたものの、継続投与に支障がなく、臨床検査値に異常を示したものもなかった。

IV. 結論

1. 急性膀胱炎に対しては、著効9例、有効3例、無効1例で、有効率92.3%、慢性膀胱炎に対しては有効1例、無効1例、慢性腎盂腎炎では著効1例、無効4例となり、UTI薬効評価基準による有効率は70.0%となる。

その他の疾患はUTI研究会の基準とは別に臨床的に判定し、その結果は著効7例、有効1例、無効4例、有

効率 66.7% であった。

したがって全体を通じての臨床面での有効率は 68.8% となる。

2. 細菌学的効果は *E. coli* には 24 例中 16 例に有効であったが, *Ps. aeruginosa*, *Enterococcus* には無効であった。

3. 副作用に関しては頭重感, 胃腸障害が各 1 例軽度に認められたが, 継続投与は可能であった。

4. 大量投与を試み, 成人男子 4 名に 1 日量 4g を投与したが, 全員に副作用が出現し, 大量投与はさけるべきであると判断した。

5. 症例数は少ないが, NA 耐性菌に対して有効例はなかった。

(本研究期間は昭和 51 年 8 月より昭和 52 年 8 月である。)

文 献

- 1) 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
- 2) 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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AB-206 IN THE URINARY TRACT INFECTION

KEISHI OKADA, NOBUO KAWAMURA and MASAAKI OHKOSHI
Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

AB-206, a new derivative of quinoline, was applied clinically in 32 cases of urinary tract infection. Twenty-two cases showed good response and others poor, so the effective rate was 68.8% and no remarkable side effect was observed.

Single administration of 4,000 mg AB-206 for male young adult volunteers, 2 in dehydration states and 2 in over-hydration, was performed, and marked side effects, nausea, diarrhea and ataxic gait were observed in all volunteers.