

AB-206 の泌尿器科領域疾患における使用経験

名 出 頼 男・藤 田 民 夫

藤田学園名古屋保健衛生大学医学部泌尿器科

大 島 伸 一・梅 田 俊 一

中京病院泌尿器科

新 村 研 二

静岡赤十字病院泌尿器科

近年、薬剤耐性菌による感染の増加が院内感染のみならず、community strain による場合でも少なからずみられ、これに対応する策の1つとして従来より試みられた新薬の開発も続けられている。

われわれは近時、Nalidixic acid に類似した構造を有し、抗菌スペクトルもそれよりやや広いとされる AB-206^{1)~4)} を入手し、臨床例のいくつかに用い、その臨床における有用性の検討を試みた。

I. 対象および方法

対象としたものは15例の基礎疾患を有する尿路感染症および1例の留置カテーテルを有する患者の感染防止 (Table 1, 2), 33例の急性膀胱炎 (Table 3) である。

なお、効果判定基準は細菌学的反応のみを指標とし、UTI 薬効評価基準⁵⁾を参考にしたが、尿中白血球の推移

は参考所見に止め、菌交代は有効、無効とは別の項目とした。

II. 臨床成績

感染菌は急性膀胱炎の1例を除きグラム陰性桿菌で、その感受性はすべて、市販の Nalidixic acid disk によるものを参考として判定した。

基礎疾患を有するもののうち下部尿路感染症は10例であり、5例が上部尿路感染症であった。下部尿路感染症の内訳は経尿道的前立腺切除術、膀胱碎石術など手術操作後のものが6例、術前感染の治療を試みたものが3例であり、根治的直腸癌手術後の神経因性膀胱感染に用いたものが1例であった。カテーテル留置中のものが3例あった。起炎菌は1株の緑膿菌、1株の *Serratia* および1株の *Enterobacter* を除き、すべて Nalidixic acid に感受性を示した。

薬剤投与量は、1日750mg (分3) ないし1,500mg (分3) で、投与期間は1例で5日のほか、7ないし14日であった。結果は有効4例 (細菌完全消失または 10^3 /ml 以下のもの)、無効3例、菌交代3例 (UTI 薬効評価基準によればいずれも無効) であった。ただし菌交代の3例はいずれもカテーテル留置中のものである。交代菌として現われたものは Nalidixic acid 耐性菌が主であるが、1例で耐性 *Enterobacter* に伴って感性 *Citrobacter* が分離された。なお、感染予防に用いた1例では耐性 *Klebsiella* 感染がみられ失敗であった。

上部尿路感染症では起炎菌はすべて Nalidixic acid 感性であった。基礎疾患としては、2例の原発性膀胱尿管逆流、1例の尿管病切除手術後の膀胱尿管逆流 (水腎水尿管症、腎結石を伴う)、2例の腎サンゴ状結石が存在した。とくに、続発性逆流の1例は Gentamicin 感性であるにもかかわらず、2週間の Gentamicin 投与でも一時的に菌数減少をみたのみで、中止後直ちに菌の再増加をみた例であった。結果はサンゴ状結石の1例で無効であった以外すべて有効であった。

次に女子急性膀胱炎 (単純性) に対し、計33例に用

Table 1 Efficacy in bacteria in complicated infections

Bacteria	Good	Failure	Super-infection
<i>E. coli</i>	4	0	1*
<i>Klebsiella</i>	0	0	1**
<i>Enterobacter</i>	1	1	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	1*
<i>Proteus vulgaris</i>	2	0	0
<i>Proteus morganii</i>	0	0	1
<i>Serratia marcescens</i>	0	1	0
<i>Pseudomonas</i>	0	1	0
Total	8	4	4

Note: Superinfectant

Klebsiella 1, resistant to NA

Citrobacter 1*, sensitive to NA

Enterobacter 1*, resistant to NA

Pseudomonas 1, resistant to NA

Enterococcus 1, resistant to NA

* mixed or super-infection

** appeared as an infectant during prophylactic medication

Table 2 Efficacy of AB-206 in urinary tract infections-I. Complicated infections

No.	Age	Sex	Diagnosis	Predisposition	Before medication			Dosage mg/day × Days	After medication		Result
					Bacteria	Sensitivity to NA	U-WBC (hpf)		Bacteria	U-WBC (hpf)	
1	73	M	Chr. prostatocystitis	BPH-TUR	<i>Pr. vulgaris</i>	##	++	1,500×14	Sterile	3~5	Good
2	51	M	Chr. prostatocystitis	BPH-TUR	<i>E. coli</i>	##	+	750×7	Sterile	5~10	Good
3	68	M	Chr. prostatocystitis	BPH-TUR	<i>E. coli</i>	++	20~30	750×7	Sterile	5~10	Good
4	72	M	Chr. prostatocystitis	Prostate-Ca Indwel. catheter	<i>Klebsiella</i>	++	++	1,500×7	<i>Enterococcus</i>	++	Super- infection
5	88	M	Chr. cystitis	Ureth-stricture Vesical stone Indwel. catheter	<i>Pr. mirabilis</i> <i>E. coli</i>	##	++	1,500×14	<i>Citrobacter</i> (sens. to NA) <i>Enterobacter</i> (res. to NA)	++	Super- infection
6	61	M	Chr. cystitis	Bladder-neck Contracture	<i>Pseudomonas</i>	—	++	1,500×7	<i>Pseudomonas</i>	++	Failure
7	68	M	Chr. cystitis	Prostate-Ca Vesical stone TUR-Litholapaxy Indwel. catheter	<i>Pr. morgani</i>	++	++	750×7	<i>Pseudomonas</i>	++	Super- infection
8	76	F	Chr. cystitis	Bladder tumor TUR	<i>Pr. vulgaris</i>	++	10~20	1,500×14	<i>Pr. vulgaris</i> 10 ³	5~10	Good
9	50	F	Chr. cystitis	Neurogenic bladder (Mile's Opertn)	<i>Enterobacter</i>	—	10~20	1,500×7	<i>Enterobacter</i>	+	Failure
10	84	M	Chr. cystitis	BPH-Suprapubic Prostatectomy	<i>S. marcescens</i>	—	++	1,500×5	<i>S. marcescens</i>	++	Failure
11	27	F	Chr. pyelonephritis	L. VUR	<i>Pr. mirabilis</i>	++	+	1,500×21	Sterile	3~5	Good
12	43	F	Chr. pyelonephritis Acute exacerbation	Bil. VUR	<i>E. coli</i>	##	+	1,500×14	Sterile	5~10	Good
13	29	M	Chr. pyelonephritis	R. VUR Ureteroceleomy	<i>Enterobacter</i>	++	+	1,500×14	Sterile	5~10	Good
14	38	F	Chr. pyelonephritis	R. Staghorn calc	<i>Pr. mirabilis</i>	++	+	1,500×7	<i>Pr. mirabilis</i>	+	Failure
15	34	F	Chr. pyelonephritis	Bilateral Staghorn calc.	<i>E. coli</i>	##	+	1,500×7	Sterile	3~5	Good
16	76	M	None (prophylaxis)	BPH-Indwelling catheter	—			750×7	<i>Klebsiella</i>	10~20	Failure

Abbreviations : BPH : benign prostatic hyperplasia, TUR : transurethral resection, Prostate-Ca : prostate cancer, VUR : vesicoureteral reflux

Table 3 Efficacy of AB-206 in urinary tract infections-II. Acute cystitis

No.	Age	Bacteria	U-WBC	Dosage mg/day×Days	Result	Side-effect	Remarks
1	35	<i>E. coli</i>	++	500(2×)×7	Good	None	None
2	56	<i>E. coli</i>	+	500(2×)×7	Good	None	None
3	29	<i>E. coli</i>	++	500(2×)×7	Good	None	None
4	21	<i>E. coli</i>	++	500(2×)×7	Good	None	None
5	21	<i>E. coli</i>	+	500(2×)×7	Good	None	None
6	29	<i>E. coli</i>	++	500(2×)×7	Good	None	None
7	33	<i>E. coli</i>	++	500(2×)×7	Good	None	None
8	52	<i>E. coli</i>	5~10/hpf	500(2×)×7	Good	None	None
9	30	<i>E. coli</i>	+	750(3×)×7	Good	None	Sterile on 7th day
10	22	<i>E. coli</i>	+++	750(3×)×7	Good	None	None
11	40	<i>E. coli</i>	+	750(3×)×7	Good	None	None
12	56	<i>E. coli</i>	+++	750(3×)×7	Fair	None	None
13	51	<i>St. epidermidis</i>	+++	750(3×)×7	Failure	None	None
14	41	<i>E. coli</i>	20~30/hpf	750(3×)×7	Good	None	None
15	36	<i>E. coli</i>	5~10/hpf	750(3×)×7	Good	Dizziness	None
16	33	<i>E. coli</i>	++	750(3×)×7	Good	None	None
17	29	<i>E. coli</i>	+	750(3×)×7	Good	None	None
18	42	<i>E. coli</i>	++	750(3×)×7	Failure	None	None
19	26	<i>E. coli</i>	++	1,000(4×)×14	Good	None	None
20	27	<i>E. coli</i>	+++	1,000(4×)×14	Good	None	None
21	52	<i>E. coli</i>	+++	1,000(4×)×14	Good	None	None
22	45	<i>E. coli</i>	+++	1,000(4×)×14	Good	None	None
23	29	<i>E. coli</i>	+++	1,000(4×)×14	Good	None	None
24	33	<i>E. coli</i>	+++	1,000(4×)×14	Good	None	None
25	35	<i>E. coli</i>	+++	1,000(4×)×3	Failure	None	None
26	44	<i>E. coli</i>	+++	1,000(4×)×11	Good	None	None
27	55	<i>E. coli</i>	++	1,500(3×)×2	Good	Dizziness	Tolerated 1,500 mg/day NA
28	37	<i>E. coli</i>	5~10/hpf	1,500(3×)×2	Good	Dizziness	Tolerated 1,500 mg/day NA
29	48	<i>E. coli</i>	20~30/hpf	1,500(3×)×4	Good	Dizziness	Tolerated 1,500 mg/day NA
30	35	<i>E. coli</i>	+	1,500(3×)×7	Good	None	None
31	60	<i>E. coli</i>	+++	1,500(3×)×7	Good	None	None
32	52	<i>E. coli</i>	++	1,500(3×)×7	Good	None	None
33	26	<i>E. coli</i>	10~15/hpf	1,500(3×)×7	Good	None	None

いた。用量は1日500mg(分2)から750mg(分3), 1,000mg(分4), 1,500mg(分3)と4群に分け、投与期間は7日間としたものが多かったが、11日のもの、短期中止も少数例あった。起炎菌は1例の *St. epidermidis* を除き大腸菌であった。結果は33例中30例が有効であり、*St. epidermidis* の1例(1日750mg群)および、2例の大腸菌感染(750mg群, 1,000mg群)には無効であった。そのため1例はCephalexinに変更したが1日50mg(分2)では無効、100mg(分2)で始めて奏効した。通常の急性膀胱炎では12.5ない

し25mg(分2)で有効なことを考えあわせると、きわめて軽微な潜在的基礎疾患が存在したと考えられる。急性症では750mg(分3)で充分と思われる結果であった。

III. 副作用

副作用としては、基礎疾患を有する群では主観的なものは認められず、また一部で行なった血液学的、化学的検査でも特記すべき異常所見をみなかった(Table 4)。しかし、急性膀胱炎群では750mg群に1例、1,500mg群に3例めまい(1例では体の浮動感を伴った)を訴えるものがあつた。750mgの例では中止を必要とするほ

Table 4 Laboratory data before and after AB-206 administration

No.	Occasion	RBC ×10 ⁴ / mm ³	Hb g/dl	Ht %	WBC ×10 ³ / mm ³	Plt. ×10 ³ / mm ³	BUN mg/dl	Creat. mg/dl	GOT unit	GPT unit	Al-P unit
1	Before med.	N. D.					15	0.9	20	9	64
	After med.	364	11.4	34.9	5.8	464	12	0.8	16	6	51
3	Before med.	N. D.					14	0.7	13	6	40
	After med.	N. D.					11	0.8	13	4	40
4	Before med.	466	14.0	45.1	6.0	281	13	0.9	22	16	—
	After med.	470	14.6	47.7	7.6	289	16	1.1	18	6	65
5	Before med.	N. D.									
	After med.	334	10.3	29.9	5.4	299	15	0.9	20	9	63
7	Before med.	281	14.4	26.0	5.8	300	12	0.8	22	14	85
	After med.	N. D.					13	0.9	20	9	101
9	Before med.	N. D.									
	After med.	363	12.1	36.4	5.4	279	12	0.7	16	7	39
10	Before med.	N. D.									
	After med.	461	14.3	41.2	6.9	380	11	0.7	11	9	36
11	Before med.	452	13.1	39.0	5.0	301	10	0.8	11	11	54
	After med.	495	14.4	43.1	4.3	257	12	0.9	14	10	66
12	Before med.	N. D.									
	After med.	373	12.6	37.1	7.2	446	10	0.7	13	6	46
15	Before med.	N. D.									
	After med.	329	13.1	39.9	7.9	357	22	1.0	29	16	85

どではなかったが、1,500 mg 群の3例のうち、本人が自己の判断で中止したものが1例、電話連絡を受け中止を勧めたものが1例あった（いずれも2日服用のみで中止）。

IV. 考察および結語

AB-206 は Nalidixic acid の系統に属し、抗菌スペクトルも一部を除き重複し、グラム陽性球菌には無効である。グラム陰性桿菌感染症についていえば、症例12のようにきわめて有用であったもの、症例14のように腎結石（サンゴ状）でも菌の消失がみられたこと（感染は上部尿路局在性）など、用いる対象を誤らなければ有用性は高いと考えられる。急性膀胱炎では1日750 mg 位の投与量が適量と考えられる。

副作用についていえば、肝、腎などの臓器毒性の発現の少ないことは経口投与薬剤であることから考えても当然であろうが、問題はめまいであろう。この副作用を訴

えたのは女性のみであったが、たまたま全例急性膀胱炎症例であったことから考え、通常の生活を行なっている人にも感じられ、他の基礎疾患のある患者、入院中の患者などではさほど強く感じられないのか、実際に性差があるのか、この程度の少数例の検討では不明である。さらに多くの集計を行なって検討すべき課題であろう。

以上、15例の基礎疾患の上に成立した尿路感染症、33例の女子急性膀胱炎の治療にAB-206を用い、前者では有効かつ有用である症例をかなり多く認めたが、一方、急性膀胱炎症例では軽いめまいを訴えた症例が4例あり、この副作用を避けるには投与量の面などでさらに検討を加える必要があると考えられる結果をみた。

（本研究期間は昭和51年8月より翌年8月までである。）

文 献

1) BUCHBINDER, M. ; J. C. WEBB, L. V. ANDERSON & W. R. McCABE : Laboratory studies and

- clinical pharmacology of nalidixic acid (WIN 18,320). Antimicrob. Agents & Chemoth.—1962: 308~317, 1963
- 2) DEITZ, W. H. ; J. H. BAILEY & E. J. FROELICH : *In vitro* antibacterial properties of nalidixic acid, a new drug active against gram-negative organisms. Antimicrob. Agents & Chemoth.—1963 : 583~587, 1964
 - 3) LESHER, 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) 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
 - 5) 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
 - 6) 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
 - 7) 河田幸道 : 第 25 回日本化学療法学会総会, 岐阜, 1977

EVALUATION OF AB-206 IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS

YORIO NAIDE and TAMIO FUJITA

Department of Urology, School of Medicine, Fujita Gakuen University

SHINICHI OHSHIMA and SHUNICHI UMEDA

University and Urology Service, Chukyo Hospital, Aichi

KENJI NIIMURA

Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital

A new derivative of quinoline, AB-206 which has somewhat related structure to nalidixic acid and showing similar antibacterial spectrum to it with a few exceptions, has been evaluated at our clinics. Fifteen cases of rather stubborn infections established on some predispositions, and 33 cases of simple acute cystitis in female patients were treated with AB-206.

Most of the pathogens were sensitive to nalidixic acid and also to AB-206. Exceptions were one *Pseudomonas* and one *Serratia marcescens* strains. A *St. epidermidis* strain was also resistant. Dosages were 750 mg/day to 1500 mg/day, divided in three or 1000 mg/day, divided in four. Duration of therapy was 7 days in most of the cases, but the longest was 14 days. In some patients in whom severe dizziness was noticed, medication was discontinued within 2 days.

In 15 cases with predispositions, satisfactory result (bacteriological and symptomatological efficacy) was noticed in 4 lower tract infections and in 3 upper tract infections. Poor result was observed in 3 lower tract infections and in 1 upper tract infections, and superinfection was seen in 3 lower tract infections where indwelling catheter was placed. In 1 case prophylactic use of AB-206 during post-urethral surgery period with indwelling catheter was unsuccessful. The cause of failure was resistance of pathogen in 2 and presence of underlying disease in 2.

In simple acute cystitis cases, 3 failures were seen. The cause of failure was resistance in 1, and suspected underlying disease in 2 (pathogens were sensitive).

As to untoward reaction, dizziness was complained of in 4 cases. The drug was discontinued in 2. In no case abnormal laboratory data were seen.