

尿路感染症における AB-206 の基礎的、臨床的検討

波多野 紘一・河田 幸道・西浦 常雄
岐阜大学医学部泌尿器科学教室

新しい化学療法剤 AB-206 は、Nalidixic acid (NA) の類縁化合物であり、広い抗菌スペクトラムを有し、従来の Nalidixic acid や Piromidic acid (PA) と比較して、はるかに優れた抗菌力を有し、また、緑膿菌に対しても抗菌活性を有すると報告されている¹⁾²⁾。AB-206 の化学名は 5,8-dihydro-5-methoxy-8-oxo-2H-1,3-dioxolo[4,5-g]quinoline-7-carboxylic acid で Fig. 1 のような構造式を有する。

今回、われわれは若干の基礎的検討とともに、尿路感染症に対する AB-206 の臨床的効果について検討を加えたので報告する。

I. 基礎的検討

1. 検討方法

Fig. 1 Chemical structure of AB-206

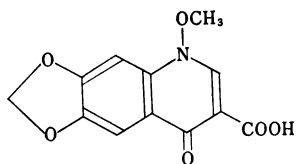


Table 1 Antibacterial activity of AB-206 and NA against standard strains (MIC : $\mu\text{g/ml}$)

Standard strains	AB-206	NA
Gram positive bacteria		
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	0.8	3.1
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	25	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> 226	25	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	25	>100
Gram negative bacteria		
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.4	6.3
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.4	3.1
<i>Escherichia coli</i> Kp	0.2 \geq	0.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	0.4	1.6
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	0.2 \geq	0.2 \geq
<i>Shigella flexneri</i> 2a 5503	0.4	3.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	12.5	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Shogen	25	>100

(10^8 cells/ml)

当教室保存の標準株12株と、尿路感染症由来の *E. coli* 50 株、および *P. aeruginosa* 25 株について、NA を対照薬剤として MIC を測定した。MIC の測定方法は日本化学療法学会標準法に従い、Heart Infusion Agar (榮研) を用い寒天平板希釈法で行なった。

2. 成績

標準株に対する AB-206 の抗菌力は、Table 1 に示すとおり、グラム陽性球菌では、3 種の *S. aureus* に対する AB-206 の MIC はいずれも 25 $\mu\text{g/ml}$ であり、これに対して NA では >100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

グラム陰性桿菌では、*Aeromonas* を除くすべての株で、NA より 2~4 倍の優れた抗菌力を示し、また、*P. aeruginosa* に対しても抗菌活性を認めた。

尿路感染症由来の *E. coli* 50 株に対する AB-206 の

Fig. 2 Sensitivity distribution of *E. coli* isolated from urinary tract infections (50 strains)

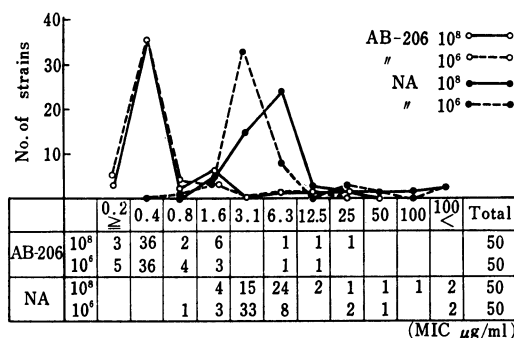


Fig. 3 Cumulative percentage of sensitivity *E. coli* (50 strains)

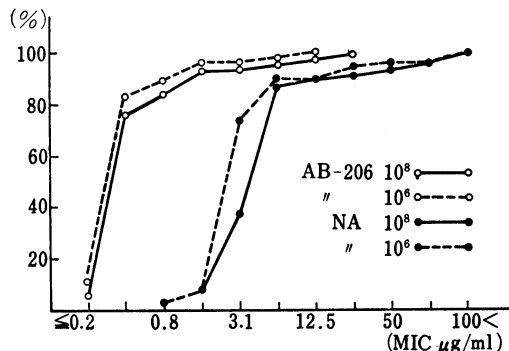


Fig. 4 Correlogram between AB-206 and NA

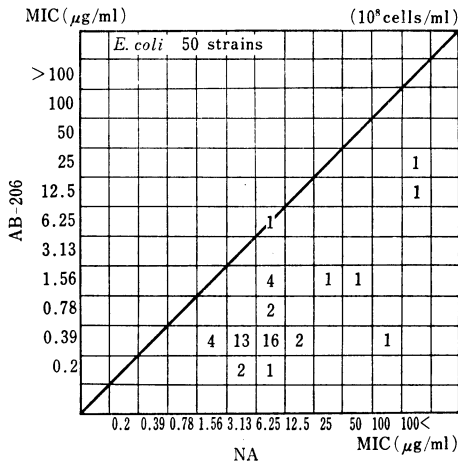


Fig. 5 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* isolated from urinary tract infections (25 strains)

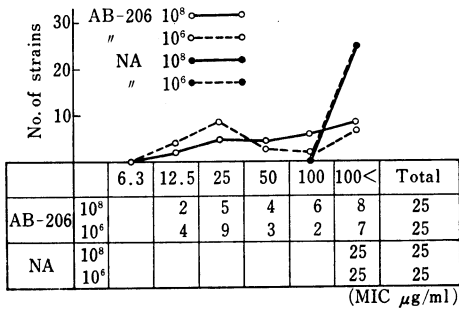
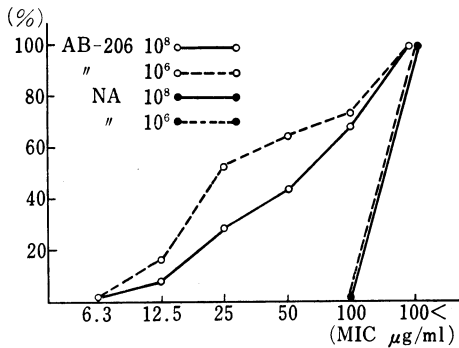


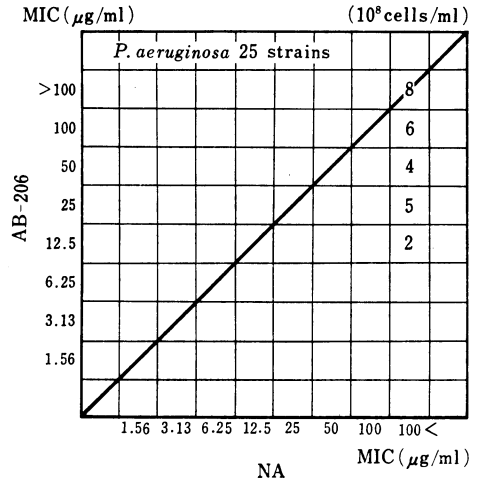
Fig. 6 Cumulative percentage of sensitivity *P. aeruginosa* (25 strains)



MIC は、Fig. 2 に示すとおり 0.2~25 μg/ml に分布しており、0.4 μg/ml に鋭い peak を示し、NA より 3~4 管程度優れていた。これは累積パーセント、感受性相関でより明瞭である (Fig. 3, 4)。

ついで尿路感染症由来の *P. aeruginosa* 25 株について 2 剤の MIC を測定した。NA が全株 100 μg/ml 以上

Fig. 7 Correlogram between AB-206 and NA



を示したのに比べ、AB-206 は 12.5~100 μg/ml に分布し 100 倍希釈液では 25 μg/ml に peak を認めた。しかし、約 30% は 100 μg/ml 以上の耐性であった (Fig. 5, 6, 7)。

II. 臨床的検討

1. 検査方法

昭和 51 年 10 月から昭和 52 年 3 月までに当科を訪れた各種尿路感染症患者 27 例に AB-206 を投与してその効果と副作用を検討した。

対象疾患は、急性単純性膀胱炎 10 例、慢性複雑性膀胱炎 12 例、慢性複雑性腎盂腎炎 5 例の計 27 例であるが、慢性複雑性膀胱炎のうち 2 例は副作用のため投与を中止したので、薬効評価は 25 例について、UTI 薬効評価基準³⁾に準じて行なった。

AB-206 は、1 回 250 mg を 1 日 4 回 (毎食直後および就寝前) 投与し、その投与期間は急性症では 3~5 日間、慢性症では 5~7 日間を原則とした。

2. 臨床成績

急性単純性膀胱炎 10 例についてまとめたのが Table 2 であるが、著効 7 例、無効 3 例で有効率は 70% であった。無効の 3 例は、*E. coli* 2 株および *S. epidermidis* 1 株であるが、いずれも MIC は 100 μg/ml であった。

慢性複雑性尿路感染症 17 例についてまとめたのが Table 3 であるが、膀胱炎 10 例、腎盂腎炎 5 例、副作用のため中断したもの 2 例である。効果は著効 7 例、有効 1 例、無効 7 例で、有効率は 53% であった。無効 7 例中 5 例の MIC は 100 μg/ml 以上であり、他の 2 例は水腎症、膀胱憩室を基礎疾患とする症例であった。

以上 25 例の臨床効果を Table 4 にまとめた。また、UTI 薬効評価基準により急性症を Table 5 に、慢性症を Table 6, 7 にまとめたが、有効率は、急性単純性膀

Table 2 Clinical cases I. Acute urinary tract infection

No.	Sex Age	Daily dose (g) × day	Diagnosis	Isolated organism			Effect		Clinical effect	Side effect
				Strains	Counts (cells/ml)	MIC (μg/ml)	Pyuria	Bacteriuria		
1	F 50	1×4	A. S. C.	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.8	Cleared	Eliminated	Excellent	Loss of appetite
2	F 30	1×3	A. S. C.	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2 ≥	Cleared	Eliminated	Excellent	(-)
3	F 18	1×4	A. S. C.	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	100	Unchanged	Unchanged	Poor	(-)
4	F 24	1×7	A. S. C.	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.4	Cleared	Eliminated	Excellent	(-)
5	F 63	1×5	A. S. C.	<i>E. coli</i>	10 ⁶		Cleared	Eliminated	Excellent	(-)
6	F 18	1×5	A. S. C.	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.6	Cleared	Eliminated	Excellent	(-)
7	F 53	1×5	A. S. C.	<i>E. coli</i>	10 ⁶	100	Unchanged	Unchanged	Poor	(-)
8	F 65	1×5	A. S. C.	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.4	Cleared	Eliminated	Excellent	(-)
9	F 49	1×5	A. S. C.	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.8	Cleared	Eliminated	Excellent	(-)
10	F 63	1×4	A. S. C.	<i>E. coli</i>	10 ⁷	100	Unchanged	Unchanged	Poor	(-)

A. S. C. : Acute simple cystitis

Table 3 Clinical cases II. Chronic urinary tract infection

No.	Sex Age	Daily dose (g) × day	Diagnosis	Isolated organism			Effect		Clinical effect	Side effect
				Strains	Counts (cells/ml)	MIC (μg/ml)	Pyuria	Bacteriuria		
11	F 54	1×4	C. C. C.	<i>E. coli</i>	10 ⁴		Cleared	Eliminated	Excellent	(-)
12	F 66	1×7	C. C. C.	<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.1	Unchanged	Unchanged	Poor	(-)
13	F 55	1×5	C. C. C.	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶		Cleared	Eliminated	Excellent	(-)
14	F 54	1×7	C. C. C.	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁶	0.2 ≥	Cleared	Eliminated	Excellent	Nausea
15	M 73	1×7	C. C. C.	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	100	Unchanged	Unchanged	Poor	GOT ↑
16	M 68	1×7	C. C. C.	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	100<	Unchanged	Unchanged	Poor	(-)
17	F 81	1×7	C. C. C.	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶	100<	Unchanged	Unchanged	Poor	(-)
18	F 57	1×5	C. C. C.	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.4	Cleared	Eliminated	Excellent	(-)
19	F 74	1×5	C. C. C.	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	100	Cleared	Eliminated	Excellent	(-)
20	M 74	1×6	C. C. C.	GNB other than EB	10 ⁷	100<	Decreased	Replaced	Good	(-)
21	F 48	1×7	C. C. P.	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	100	Unchanged	Unchanged	Poor	(-)
22	F 58	1×4	C. C. P.	<i>E. coli</i>	10 ⁶	12.5	Decreased	Unchanged	Poor	(-)
23	F 50	1×7	C. C. P.	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.8	Cleared	Eliminated	Excellent	(-)
24	M 68	1×7	C. C. P.	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	100	Unchanged	Unchanged	Poor	(-)
25	M 50	1×14	C. C. P.	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.8	Cleared	Eliminated	Excellent	(-)
26	M 67	1×1	C. C. C.	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶			Discontinued		Diarrhea
27	M 38	1×1	C. C. C.	<i>E. coli</i>	10 ⁶			Discontinued		Dizziness

C. C. C. : Chronic complicated cystitis, C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis
EB : Enterobacteriaceae

Table 4 Clinical effect of AB-206

Diagnosis	No. of Cases	Excellent	Good	Poor	Efficiency rate (%)
Acute simple cystitis	10	7	0	3	70
Chronic complicated cystitis	10	5	1	4	60
Chronic complicated pyelonephritis	5	2	0	3	40
Total	25	14	1	10	60

Table 5 Overall clinical efficacy on acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	7	0	0	0	0	0	0	0	0	7/10(70%)
	Suppressed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10(0%)
	Unchanged	0	0	1	0	0	0	0	0	2	3/10(30%)
Efficacy on symptom		8/10 (80%)			0/10 (0%)			2/10 (20%)			Overall clinical efficacy 7/10(70%)
Efficacy on pyuria		7/10 (70%)			0/10 (0%)			3/10 (30%)			

Table 6 Overall clinical efficacy on chronic complicated U. T. I.

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	7	0	0	7/15 (47%)
Suppressed	0	0	0	0/15 (0%)
Replaced	0	1	0	1/15 (7%)
Unchanged	0	1	6	7/15 (47%)
Efficacy on pyuria	7/15 (47%)	2/15 (13%)	6/15 (40%)	Overall clinical efficacy 8/15 (53%)

Table 7 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group	No. of cases	Percentage shared		Excel-lent	Good	Poor	Overall effective-ness rate	
		Type of infection	Simple or Mixed					
Simple Infection	1st group (Indwelling catheter)	0	0%	100%	0	0	0	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	0	0%		0	0	0	0%
	3rd group (Upper U. T. I.)	5	33%		2	0	3	40%
	4th group (Lower U. T. I.)	10	67%		5	1	4	60%
	Sub-total	15	100%		7	1	7	53%
Mixed Infection	5th group (Indwelling catheter)	0	0%	0%	0	0	0	0%
	6th group (No indwelling catheter)	0	0%		0	0	0	0%
	Sub-total	0	0%		0	0	0	0%
Total		15		100%	7	1	7	53%

膀胱炎 70%，慢性複雑性膀胱炎 60%，慢性複雑性腎盂腎炎 40% であった。

25 症例から分離された 25 株の菌種は Table 8 のとおり *E. coli* が 14 株と大半を占め、次に *P. aeruginosa* 4 株で、その他は 1~2 株であり、AB-206 投与により菌が消失したものが 15 株 (60%)、存続したものが 10 株 (40%) で、消失例の中には菌交代したものが 1 例、1 株 (4%) あった。

3. 副作用

AB-206 投与前後の、RBC, WBC, Ht, Hb, BUN, s-

Creatinine, GOT, GPT, Al-P を各 5 例について検討したが、1 例に GOT の軽度上昇 (37-62) がみられたが、2 週間後には 35 と投与前の値にもどっている。その他には異常値の出現は認められなかった (Table 9)。

自覚症状では投与後 4 日目に嘔気 1 例、食思不振 1 例がみられたが継続投薬可能であった。しかし、症例 26 では下痢が、症例 27 では、めまいが投与 1 日で出現し、内服を中止している。これらの症状は内服中止により消失している。

Table 8 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	14	10 (71)	4	0
<i>P. aeruginosa</i>	4	0 (0)	4	1
<i>S. epidermidis</i>	2	1 (50)	1	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)	0	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)	0	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100)	0	0
<i>S. faecalis</i>	1	0 (0)	1	0
GNB other than EB	1	1 (100)	0	0
Total	25	15 (60)	10	1

Table 9 Laboratory findings before and after AB-206 therapy

Case	Item	RBC	WBC	Ht	Hb	BUN	s-Creatinine	s-GOT	s-GPT	Al-P
		($\times 10^4/\text{mm}^3$)	(/mm ³)	(%)	(g/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)			
7	Before	410	8,000	39	12.4	11	0.7	20	24	31
	After	435	5,000	41	13.0	15	0.7	8	17	42
15	Before	430	4,800	44	14.2	14	0.7	37	32	42
	After	450	4,000	44	14.4	16	0.8	62	15	37
16	Before	430	5,200	40	12.0	16	0.7	32	30	45
	After	435	4,800	40	12.4	16	0.6	35	32	46
17	Before	385	4,300	39	11.6	21	0.8	41	45	78
	After	390	4,400	39	11.6	20	0.8	37	12	54
21	Before	480	10,600	41	13.1	9	0.7	40	25	80
	After	470	8,600	44	13.1	8	0.7	42	27	85

III. 考 按

AB-206 は NA の類縁化合物であるが、抗菌力は、三橋の集計²⁾によると、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を持ち、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* 群に対する MIC の分布は NA, PA に比べはるかに勝っており、*P. aeruginosa* にも抗菌活性を有することを考えれば、従来の合成抗菌剤と比べて優れた薬剤と考えられる。

臨床効果では、急性単純性膀胱炎の有効率は、われわれの 1 日 1g 投与の症例では 70% であるが、石神の集計²⁾によれば、1 日 0.5~2.0g 投与で有効率は 88.1% であった。

これを同系統の他剤と比較すると、西村ら¹⁾は、PA を 1 日 1.5g または 3.0g 投与で有効率 87.1%、熊沢ら²⁾は、Pipemidic acid (PPA) を 1 日 500mg 投与で有効率 98.9% と報告しており、これからみると有効率はやや低いように思われるが、無効例の原因菌はいずれも MIC 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のものであった。

慢性複雑性尿路感染症では、われわれの成績では、15 例中 8 例有効で有効率は 53% であった。慢性複雑性尿

路感染症は、基礎疾患、留置カテーテルの有無などの back ground の差や投与量、期間が一定していないことから一律に比較することは危険であるが、石神の集計²⁾によれば AB-206 は、1 日 0.5~2.0g 投与で有効率 45.0% であり、他剤と比較すると、河田ら¹⁾は、PPA 1 日 2g 投与で有効率 54.5%、ABPC 1 日 2g 投与で有効率 41.0%、伊藤ら²⁾は、I-CBPC で 33% の有効率と報告しており、これらと比較して、ほぼ同等の成績と考えられる。

しかし、この臨床成績は、基礎的検討における、AB-206 の抗菌力から考えるとやや不満足な結果とも考えられ、また *Pseudomonas* に抗菌力を有することが本剤の特徴の 1 つとなっているにもかかわらず、今回の成績では *Pseudomonas* が投与後に消失したのみがみられていない。これらのことは、AB-206 の尿中排泄が、500mg 食後投与で、6 時間までに 2.8%²⁾ とやや低いことが原因の 1 つではないかと考えられる。

副作用については、自覚的副作用は 27 例中 4 例 (15%) に、臨床検査値異常化は 5 例中 1 例にみられ、やや

頻度が高いように思われ、投与量、投与日数についてさらに検討を要するものと思われた。

IV. 結 語

1. 標準株 12 株と尿路感染症由来の *E. coli* 50 株, *P. aeruginosa* 25 株に対する抗菌力を NA と比較し、はるかに優れた成績を得た。

2. 各種尿路感染症 27 例に AB-206 1.0g/日を投与し、判定可能であった 25 例の有効率は急性単純性膀胱炎 70%、慢性複雑性尿路感染症 53% であった。

3. 自覚的副作用は 27 例中 4 例にみられ、検査値異常化は 5 例中 1 例に S-GOT の軽度上昇がみられた。

文 献

- 1) AGUI, H. ; T. MITANI, A. IZAWA, T. KOMATSU & T. NAKAGOME : Studies on quinoline derivatives and related compound. 5. Synthesis and antimicrobial activity of novel 1-alkoxy-1, 4-dihydro-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid. J. Med. Chem. 20 : 791~796, 1977

- 2) 石神襄次, 三橋 進, 柴田清人, 三田俊彦 : 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
- 3) 河田幸道 : 第 25 回日本化学療法学会総会特別講演, 岐阜, 1977
- 4) 西村洋司, 河田幸道 : 泌尿器科領域における Piromidic acid の研究, II. 臨床応用. Chemotherapy 19(5) : 602~605, 1971
- 5) 熊沢浄一 : 急性単純性膀胱炎に対する Pipemidic acid (PPA) の効果—二重盲検比較試験—. 西日本泌尿 38 : 112, 1976
- 6) 河田幸道, 坂 義人, 塩味陽子, 西浦常雄, 足立卓三, 宮村隆三, 齊藤 功, 弓削順三, 細井康男, 田原達雄, 中内浩二, 西村洋司, 田中恒男 : 複雑性尿路感染症に対する Pipemidic acid と Ampicillin の二重盲検法による効果の比較. Chemotherapy 23(9) : 3049~3065, 1975
- 7) 伊藤文雄, 塩味陽子, 河田幸道, 西浦常雄 : 泌尿器科領域における Carfecillin の基礎的ならびに臨床的検討. Chemotherapy 23(7) : 2419~2425, 1975

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

KOUICHI HATANO, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

(Director : Prof. TSUNEO NISHIURA)

AB-206, a new chemotherapeutic agent, was studied both fundamentally and clinically. Results were summarized as follows.

1. MICs of AB-206 for 12 standard strains, 50 urinary *E. coli* and 25 urinary *P. aeruginosa* were superior to those of NA.

2. In 27 cases of urinary tract infections, AB-206 was administered at a daily dose of 1g. Satisfactory results were obtained in 15 cases ; 70% in 10 cases of acute simple cystitis, 53% in 15 cases of chronic complicated urinary tract infections. Two cases were dropped out.

3. Side effects were observed in 4 of total 27 cases (nausea, loss of appetite, diarrhea and dizziness). Transient increase of s-GOT was observed in one case.