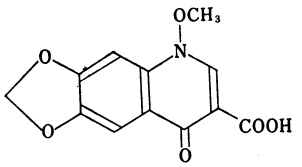
慢性複雑性尿路感染症に対する AB-206 の使用経験

竹内秀雄・町田修三・吉田　修
京都大学医学部泌尿器科

AB-206, 5,8-dihydro-5-methoxy-8-oxo-2 H-1,3-dioxolo[4,5-g]quinoline-7-carboxylic acid (Fig. 1) は，住友化学工業株式会社研究所で新しく合成された多くの quinoline 誘導体のうち，その抗菌力の強さと，安全性の面から取りあげられた合成抗菌剤で[1]，ほとんどすべてのグラム陰性菌，一部のグラム陽性菌および嫌気性菌などに活性を示し，その抗菌力は従来の NA, PA に比べて，はるかに優れている。また，NA に比べて，耐性獲得の速度がゆるやかなこと，NA 耐性菌に対しても *in vitro*, *in vivo* で活性を示すこと，経口投与によって比較的高い血清中濃度が得られること，また経口投与により尿中および胆汁中に充分な抗菌活性を示す濃度の排泄が得られること，およびその抗菌作用が殺菌的であることなどが特徴であるとされている[2),3)]。

Fig. 1 Chemical structure of AB-206



5,8-dihydro-5-methoxy-8-oxo-2H-1,3-dioxolo-[4,5-g]quinoline-7-carboxylic acid

今回，われわれは AB-206 の臨床的，細菌学的効果をみるため，慢性複雑性尿路感染症に使用し，本剤の臨床効果，および臨床分離菌の MIC を測定し，効果との関係を検討したので報告する。

I. 研究方法

対象患者は，昭和52年3月から10月に当院を受診した慢性複雑性尿路感染症 16 例で，UTI 薬効評価基準[4)]による第2群2例（前立腺肥大症術後感染症），第3群8例（全例感染を伴った腎結石症）および第4群6例（尿道狭窄2例，尿道口狭窄1例，尿管腫瘍2例，膀胱直腸瘻1例）である。

投与方法は，全例 AB-206 1回250 mg を1日4回，7日間経口投与した。なお，AB-206 投与直前まで使用した抗菌剤はすべて投与を中止し，本剤使用期間中は併用薬の使用は一切行なわなかった。

効果判定は，UTI 薬効評価基準に基づき，膿尿および細菌尿の推移より行ない，MIC 測定は日本化学療法学会標準法[5)]によった。なお，患者の訴え，臨床的観察および各種臨床検査はできる限り施行し，副作用の有無を検討した。

II. 治療成績

AB-206 を投与した 16 例の症例構成と，その治療成績，細菌学的効果は Table 1 に示すとおりで，上腹部不快感を訴え，1日で投与を中止した1例を除き，7日間（総投与量 7g）投与された 15 例について，臨床効果および細菌学的効果を検討した。

臨床効果は，UTI 基準により判定した結果，Table 2 に示すとおり，第2群2例中著効1例，有効1例（100%），第3群8例中著効1例，有効1例，無効6例（25%），第4群5例中著効3例，無効2例（60%）で，総合有効率は 46.7% であった。

16 例の慢性複雑性尿路感染症より分離された起炎菌に対する細菌学的効果は Table 3 に示すとおりで，*Pseudomonas* 2株は不変，*Klebsiella* 1株は不変，*E. coli* 3株中消失 2，不明 1（消失？……尿中菌は消失するが，副作用のため1日で脱落），*Citrobacter* 2株中消失 1，減少 1，*Staphylococcus* 1株は減少，*Enterococcus* 1株は不変，*Serratia* 2株中消失 1，不変 1，*Proteus* 4株中減少 1，不変3であった。全体では消失 4，減少 3，不変 8，不明 1 と細菌学的効果としても46.7% の有効率であった。

また，MIC を測定できた10例（10株）について，起

Table 2 Clinical effects of AB-206

	Excellent	Good	Poor	Total
2 nd group (Post Prostatectomy)	1	1		2 (100.0%)
3 rd group (Upper U. T. I.)	1	1	6	8 (25.0%)
4 th group (Lower U. T. I.)	3		2	5 (60.0%)
Total	5	2	8	15 (46.7%)

Table 1 Effects of AB-206 on various infections in the field of urology

No. of case	Age	Sex	Diagnosis	Isolated organism		Bacteriological effects	Clinical effects	Pretreatment (effects)	Side effects
1 Y.O.	65	M	Chronic cystitis (BPH, post prostatectomy)	*E. coli*	10^4	Eradicated	Excellent	—	None
2 H.N.	73	M	Chronic cystitis (BPH, post prostatectomy)	*Citrobacter*	10^6	Decreased	Good	Various antibiotics (Poor)	None
3 Y.A.	57	M	Chronic cystitis (Urethral stricture)	*Pseudomonas aeruginosa*	10^4	Unchanged	Poor	CEX (Poor)	None
4 I.K.	61	F	Chronic cystitis (Meatal stenosis)	*E. coli*	10^4	Eradicated	Excellent	CEX (Poor)	None
5 K.S.	72	M	Chronic cystitis (R. Ureteral tumor, acute epididymitis)	*Serratia marcescens*	10^4	Eradicated	Excellent	CEX (Poor)	None
6 K.T.	50	M	Chronic cystitis (Urethral stricture)	*Citrobacter*	10^4	Eradicated	Excellent	—	None
7 Y.Y.	70	F	Chronic cystitis (Vesicorectal fistula)	*Enterococcus*	10^6	Unchanged	Poor	Various antibiotics (Poor)	None
8 N.F.	74	F	Chronic cystitis (Ureteral tumor)	*E. coli*	10^4	Unknown (Eradicated)	Drop out	—	Upper abdominal discomfort
9 Y.N.	46	M	Chronic pyelonephritis (L. Renal stone)	*Klebsiella aerogenes*	10^7	Unchanged	Poor	NA (Poor)	None
10 T.N.	51	F	Chronic pyelonephritis (L. Renal stone)	*Proteus vulgaris*	10^6	Unchanged	Poor	Various antibiotics (Poor)	None
11 T.T.	45	M	Chronic pyelonephritis (Bil. Renal stones)	*Proteus morganii*	10^5	Unchanged	Poor	CBPC (Poor)	None
12 K.H.	65	M	Chronic pyelonephritis (L. Renal stone)	*Pseudomonas aeruginosa*	10^6	Unchanged	Poor	—	None
13 H.N.	45	M	Chronic pyelonephritis (Bil. Renal stones)	*Proteus mirabilis*	10^7	Decreased	Good	NA (Poor)	None
14 Y.T.	48	F	Chronic pyelonephritis (L. Renal stone)	*Proteus mirabilis*	10^6	Unchanged	Poor	Various antibiotics (Poor)	None
15 M.S.	59	M	Chronic pyelonephritis (Bil. Renal stones)	*Staphylococcus epidermidis*	10^6	Decreased	Excellent	—	None
16 M.K.	45	M	Chronic pyelonephritis (Bil. Renal stones)	*Serratia marcescens*	10^7	Unchanged	Poor	Various antibiotics (Poor)	None

Table 3 Bacteriological effects of AB-206

	Eradicated	Decreased	Unchanged	Unknown	Total
Pseudomonas			2		2
Klebsiella			1		1
E. coli	2			(1)	3
Citrobacter	1	1			2
Staphylococcus		1			1
Enterococcus			1		1
Serratia	1		1		2
Proteus		1	3		4
Total	4	3	8	(1)	16
	46.7%				

Table 4 MIC of AB-206, NA and PA on clinical isolated organisms

No. of case	Organisms		MIC (μg/ml)						Bacteriological effects	Clinical effects
			AB-206		NA		PA			
			10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8		
3	*Pseudomonas*	10^4	12.5	100	>100	>100			Unchanged	Poor
12	*Pseudomonas*	10^6	100	100	>200	>200	>200	>200	Unchanged	Poor
9	*Klebsiella*	10^7	50	>100	>100	>100			Unchanged	Poor
4	*E. coli*	10^4	0.20	0.39	3.13	6.25	25	25	Eradicated	Excellent
8	*E. coli*	10^4	0.20	0.20	1.56	3.13	6.25	6.25	Unknown (Eradicated)	Unknown
5	*Serratia*	10^4	12.5	50	>200	>200	>200	>200	Eradicated	Excellent
16	*Serratia*	10^7	25	25	>100	>100	>100	>100	Unchanged	Poor
10	*Proteus vulgaris*	10^6	3.13	3.13	100	100	>200	>200	Unchanged	Poor
11	*Proteus morganii*	10^5	6.25	12.5	>100	>100	>100	>100	Unchanged	Poor
13	*Proteus mirabilis*	10^7	1.56	3.13	50	100	>100	>100	Decreased	Good

炎菌別に細菌学的効果および臨床効果との関係をみると，Table 4 に示すとおりである。すなわち *Pseudomonas* 2例（MIC, 10^6 cells/ml 接種で，1例は AB-206：12.5 μg/ml, NA：>100 μg/ml で，1例は AB-206：100 μg/ml, NA：>200 μg/ml, PA：>200 μg/ml）はいずれも細菌学的効果が不変で，臨床効果も無効であった。*Klebsiella* 1例（AB-206：50 μg/ml, NA：>100 μg/ml）は不変，無効。*E. coli* 2例中1例（AB-206: 0.20 μg/ml, NA: 3.13 μg/ml, PA: 25 μg/ml）は消失，著効。他の1例（AB-206：0.20 μg/ml, NA：1.56 μg/ml, PA：6.25 μg/ml）は消失（不明），不明。*Serratia* 2例中1例（AB-206：12.5 μg/ml, NA：>200 μg/ml, PA>200 μg/ml）は消失，著効。他の1例（AB-206：25 μg/ml, NA：>100 μg/ml, PA：>100 μg/ml）は不変，無効。また，*Proteus* 3例中2例（1例は AB-206：3.13 μg/ml, NA：100 μg/ml, PA：>200 μg/ml, 1例は AB-206：6.25 μg/ml, NA：>100 μg/ml, PA：>100 μg/ml）はいずれも不変，無効。他の1例（AB-206：1.56 μg/ml, NA：50 μg/ml, PA：>100 μg/ml）は減少，有効であった。

AB-206 使用前に NA をはじめとし，各種抗菌剤が投与されており，それらの薬物の効果がいずれも無効であった多くの症例において，NA, PA もそれらの分離菌に対して耐性を示したのに対し，AB-206 は感受性を有し，さらに臨床効果も得られたことは，*in vitro*, *in vivo* の成績をよく反映しているものといえた。

副作用については，AB-206 が投与された 16 例中，上腹部不快感を訴え，投与を中止し除外とした1例を除き，認めるべきものはなかった。また，肝・腎機能，血液検査等，臨床検査上では全例に異常を認めなかった。

III. 考　　察

1962 年に米国で，まったく新しいタイプの合成化学

療法剤としてquinoline誘導体のNAが開発され，以来とくに尿路感染症に対する治療薬として繁用されており，急性単純性尿路感染症に対し，他の抗生剤と同様，高い有効率で効果を認めている[6),7),8)]。しかしながら，慢性複雑性尿路感染症に対しては，その原因疾患の問題もあるが，有効率，耐性獲得の点で未だ充分とはいえず，その後もPAをはじめとする種々のこの種の誘導体の応用が試みられてきた[9),10)]。今回，われわれの使用したAB-206も，同様の観点から開発され，これら耐性菌に対しても強い抗菌活性を示すことから選ばれた化合物である。一般に，抗菌剤が急性単純性尿路感染症に対して高い有効率を示すことは当然と考えられるが，われわれはAB-206が他剤耐性菌にも感受性を有する点に興味を持ち，これらの基礎的成績が，臨床面でどのように反映するかを検討するために，とくに他剤無効の慢性複雑性尿路感染症を取り上げて検討した。結果は前述のとおり，*Pseudomonas*, *Klebsiella*には無効であったが，*E. coli*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*などには有効な成績を得て，有効率は46.7%と，ほぼ満足すべき成績であった。

抗菌剤の臨床効果を検討する上で，とくに慢性複雑性尿路感染症の場合は，原因疾患の治療が問題であり，例えば尿路結石（感染症）の場合，この結石を除去しないかぎり，いくら起炎菌に対し感受性があっても，臨床的に無効なことが多く，このあたりに本疾患の治療の限界がある。したがって，慢性複雑性尿路感染症に対しては，本来基礎疾患を除去した後に抗菌剤の適応があるといえる。

AB-206は，このような場合にもかかわらず，原因疾患を除去する以前に，付随する感染症治療の目的で用いて，他の抗菌剤より効果的である例が見られたこと，内服剤なので外来患者にも投与できること，また副作用が少なく長期投与が可能であることなどによって，有用な薬剤といえる。なお，尿中排泄が比較的少ないことから，腎機能障害のある場合は問題もあるが，その強い抗菌力から考えると，充分適応できると考えられる。

IV. まとめ

1) 慢性複雑性尿路感染症16例にAB-206を1日1g，7日間投与し，臨床効果は著効5例，有効2例，無効8例，不明1例（副作用のため投与を中止し効果判定から除外）と，有効率は46.7%であった。

2) 細菌学的効果は，消失4，減少3，不変8，不明1（消失したが，1日で中止したため除外）と，有効率は46.7%であった。

3) MICを測定し得た10例（10株）のうち，NA, PA耐性の菌に対してもAB-206は感受性を有し，かつ臨床効果が得られた数例を経験した。

4) 16例中1例に上腹部不快感を訴えたものがあり，副作用のため中止した例を認めたが，他に自他覚症状，臨床検査上異常を認めたものはなかった。

（本論文の要旨は，第24回日本化学療法学会東日本支部総会で発表した。）

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-quinolin ecarboxylic acids. J. Med. Chem. 20: 791, 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. 1977, Tokyo, Japan

3) 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

4) 大越正秋：UTI薬効評価基準（第1版）。第25回日本化学療法学会総会，岐阜，1977

5) 最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 23: 1～2, 1975

6) LESHER, GEORGE, Y.; ERNEST, J. FROELICH, MONTE, L. GRUETT, JOHN H. BAILEY & R. PAULINE BRUNDA: Communication to the editor, 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. J. Med. Pharm. Chem. 5: 1063～1065, 1962

7) 江本侃一，熊沢浄一，楢橋勝利，原 孝彦：Nalidixic acid(ウィントマイロン)による尿路感染症の治療成績。Chemotherapy 14: 226, 1966

8) 重松 俊，江藤耕作，飯田 収，石崎知正：尿路感染症に対するNalidixic acid (Wintomylon)の臨床経験。Chemotherapy 14: 209, 1966

9) 熊沢浄一，百瀬俊郎：急性単純性膀胱炎に対するPiromidic acidの効果—二重盲検比較試験—。Chemotherapy 19: 657, 1971

10) 加藤篤二，岡田謙一郎：尿路感染症に対するPiromidic acid (PA)の使用経験について。Chemotherapy 19: 619, 1971

CLINICAL STUDIES ON AB-206 IN VARIOUS CHRONIC COMPLICATED U. T. I.

HIDEO TAKEUCHI, SHYUZO MACHIDA and OSAMU YOSHIDA
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Clinical and bacteriological studies on AB-206 in the field of urology were carried out and the following results were obtained.

1) Clinical results

AB-206 was administered to 16 cases with chronic complicated U. T. I. at dosage of 1g/day for 7 days. Effectiveness was shown excellent in 5, good in 2, poor in 8 and unknown in 1 case (drop-out because of side effect). Efficacy ratio was 46.7% totally.

2) Bacteriological effects

Bacteriological effectiveness of AB-206 was shown eradicated in 4, decreased in 3, unchanged in 8 and unknown in 1 strain. Efficacy ratio was 46.7% totally.

3) Antibacterial activities

MICs were measured in 10 clinical isolated organisms and AB-206 was susceptible to most of all that included NA- and PA-resistant strains. Clinical efficacy was also observed in some of those patients.

4) Side effects

Out of 16 cases, side effect was noted in only 1 case with upper abdominal discomfort. No other side effects and abnormalities of laboratory findings were noted.