

尿路感染症に対する AB-206 の臨床的検討

藤村宣夫・湯浅正明・上間健造・黒川一男

徳島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：黒川一男教授)

今川章夫

高松赤十字病院泌尿器科

AB-206 は住友化学工業株式会社において合成された Nalidixic acid の類縁化合物で¹⁾、その抗菌力はグラム陰性菌に対しては Nalidixic acid や Piromidic acid に比べて数倍強力であり、グラム陽性菌には Piromidic acid と同等、Nalidixic acid よりわずかに強いようであるが、尿中排泄は両者に劣っている²⁾。

しかし、本剤の *in vitro* における抗菌力や殺菌作用から考えて、尿路感染症に対する有効性が十分に期待できるものと思われたので、泌尿器科領域の尿路感染症に使用し、臨床効果を検討する機会を得たので、その成績を報告する。

I. 対象および投与方法

対象患者は当科外来および関連病院外来を受診した尿路感染症患者 55 例で、その内訳は単純性尿路感染症 30 例(急性膀胱炎 13 例、慢性膀胱炎 13 例、慢性腎盂腎炎 3 例、急性尿道炎 1 例)と複雑性尿路感染症 25 例(慢性膀胱炎 19 例、慢性腎盂腎炎 5 例、慢性尿道炎 1 例)であったが、このうち 3 例は副作用のため AB-206 の投与を途中で中止したため、臨床効果の検討は 52 例について行なった。

投与方法は錠剤 (1 錠中に AB-206, すなわち 5,8-dihydro-5-methoxy-8-oxo-2H-1,3-dioxolo-[4,5-g]quinoline-7-carboxylic acid 250mg 含有) として 1 日 1,000mg を 4 回または 1,500mg を 3 回に分服させ、投与日数は全例 7 日間とした。

II. 効果判定基準

効果判定は細菌(起炎菌)、尿所見(白血球)、臨床症状の 3 者から下記の基準で行なった。

著効：起炎菌の消失、尿中白血球の正常化(4/hpf 以下)、臨床症状の消失をみたもの。

有効：起炎菌の消失または減少(10^8 /ml 以下)、尿中白血球の減少、臨床症状の改善をみたもの。

やや有効：3 者のうち、いずれか 1 つ以上に改善がみられたもの。

無効：3 者のいずれにも改善がみられなかったもの。

III. 臨床効果

(1) 単純性尿路感染症 (Table 1)

疾患別有効率は急性単純性膀胱炎 83.3% (12 例)、慢性単純性膀胱炎 69.2% (13 例)、慢性単純性腎盂腎炎 100% (3 例)、急性単純性尿道炎 100% (1 例) で、全体では 29 例中著効 18 例、有効 5 例、やや有効 5 例、無効 1 例で、有効率 79.3% であった。

(2) 複雑性尿路感染症 (Table 2)

疾患別有効率は慢性複雑性膀胱炎 35.3% (17 例)、慢性複雑性腎盂腎炎 40.0% (5 例)、慢性複雑性尿道炎 100% (1 例) で、全体では 23 例中著効 5 例、有効 4 例、やや有効 2 例、無効 12 例で、有効率 39.1% であった。

以上、単純性尿路感染症と複雑性尿路感染症の臨床効果をまとめると、52 例中著効 23 例、有効 9 例、やや有効 7 例、無効 13 例で、有効率は 61.5% であった (Table 3)。

つぎに、臨床効果を起炎菌別にみると、*E. coli* は 23 例中著効 18 例、有効 2 例、やや有効 2 例、無効 1 例で、有効率は 87.0% と最も高く、*Klebsiella* は 57.1%、*Streptococcus faecalis* は 16.7% であった。

その他の菌種は症例が少なかったが、*Proteus mirabilis*、*Enterobacter cloacae* などにも満足すべき結果が得られた (Table 4)。

IV. 細菌学的効果

細菌学的効果を Table 5 に示した。

全 52 株中消失 26 株 (50.0%)、減少 12 株 (23.1%)、不変 14 株 (26.9%) で、菌種別では *E. coli* は 23 株中消失 20 株 (87.0%)、減少 1 株、不変 2 株、*Klebsiella pneumoniae* は 7 株中消失 2 株、減少 3 株、不変 2 株で、*Streptococcus faecalis* は 6 株中消失 1 株、減少 2 株、不変 3 株、*Serratia marcescens* は 4 株中消失 0、減少 1 株、不変 3 株であった。*Proteus mirabilis* は 3 株中消失 2 株、不変 1 株、*Staphylococcus aureus* は 3 株中消失、減少、不変ともに 1 株ずつ、*Enterobacter* は 3 株中減少 2 株、不変 1 株、*Proteus vulgaris* の 2 株は減少と消失、*Proteus morgani* の 1 株は減少した。

Table 1 Clinical response in simple UTI

Case No.	Age & Sex	Diagnosis	Dose (mg) × time /day	Organism (cells/ml)		Urinary find- ing (WBC/hpf)		Subjective symptom		Sensitivity			Clinical response	Side effect & Remark
				Before	After	Before	After	Before	After	NA	ABPC	CEX		
1	53 ♀	Acute cystitis	250 × 4	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	10	0	—	—	—	—	—	Excellent	—
2	28 ♀	Acute cystitis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	20~30	0~1	—	—	—	—	—	Excellent	—
3	50 ♀	Acute cystitis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	>100	0	—	—	—	—	—	Excellent	—
4	56 ♀	Acute cystitis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	50	2	—	—	—	—	—	Excellent	—
5	26 ♀	Acute cystitis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	20~30	0	—	—	—	—	—	Excellent	—
6	20 ♀	Acute cystitis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	40	0~1	—	—	—	—	—	Excellent	—
7	29 ♀	Acute cystitis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	10~15	0	—	—	—	—	—	Excellent	—
8	53 ♀	Acute cystitis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	50~60	0	—	—	—	—	—	Excellent	—
9	24 ♀	Acute cystitis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	>100	0~1	—	—	—	—	—	Excellent	—
10	62 ♀	Acute cystitis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	20~25	0~1	+	+	+	+	+	Good	—
11	45 ♀	Acute cystitis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	<i>E. coli</i> 10 ³	30~40	10	+	+	+	+	+	Fair	—
12	56 ♀	Acute cystitis	500 × 3	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁵	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁴	50	20	+	+	+	+	+	Poor	—
13	35 ♀	Acute cystitis	—	<i>E. coli</i> 10 ⁶	?	50	?	?	?	?	?	?	?	Obdormition in the mouth
14	25 ♀	Chronic cystitis	250 × 4	<i>E. coli</i> 10 ⁴	—	10	0	—	—	—	—	—	Excellent	—
15	53 ♀	Chronic cystitis	250 × 4	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	50	0	—	—	—	—	—	Excellent	—
16	65 ♀	Chronic cystitis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	10	0~1	—	—	—	—	—	Excellent	Stomach discomfort
17	62 ♀	Chronic cystitis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	50	0~1	—	—	—	—	—	Excellent	—
18	55 ♀	Chronic cystitis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	20~30	1~2	—	—	—	—	—	Excellent	—
19	40 ♀	Chronic cystitis	500 × 3	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶	—	15	0	—	—	—	—	—	Excellent	—
20	43 ♀	Chronic cystitis	500 × 3	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁵	—	20	0~2	—	—	—	—	—	Excellent	—
21	57 ♀	Chronic cystitis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	30	2	—	—	—	—	—	Good	Anorexia
22	49 ♀	Chronic cystitis	500 × 3	<i>S. aureus</i> 10 ⁵	—	20	5	—	—	—	—	—	Good	—
23	40 ♀	Chronic cystitis	250 × 4	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵	—	15	10	—	—	—	—	—	Fair	—
24	29 ♀	Chronic cystitis	500 × 3	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵	—	15	10	—	—	—	—	—	Fair	—
25	52 ♀	Chronic cystitis	500 × 3	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵	—	30~40	15	—	—	—	—	—	Fair	—
26	40 ♀	Chronic cystitis	500 × 3	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵	—	20	15	—	—	—	—	—	Fair	—
27	31 ♀	Chronic pyelonephritis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	20	1~2	—	—	—	—	—	Excellent	—
28	56 ♀	Chronic pyelonephritis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁴	—	20~30	0~3	—	—	—	—	—	Excellent	—
29	46 ♀	Chronic pyelonephritis	500 × 3	<i>E. cloacae</i> 10 ⁵	<i>E. cloacae</i> 10 ³	10	2	+	+	+	+	+	Good	—
30	51 ♀	Acute urethritis	500 × 3	<i>S. aureus</i> 10 ⁵	—	30	2~3	+	+	+	+	+	Good	—

Table 2 Clinical response in complicated UTI

Case No.	Age & Sex	Diagnosis	Dose (mg) × time /day	Organism (cells/ml)		Urinary finding (WBC/hpf)		Subjective symptom		Sensitivity			Clinical response	Side effect & Remark
				Before	After	Before	After	Before	After	NA	ABPC	CEX		
31	60 ♂	Chronic cystitis	250 × 4	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵	—	0	+	—	—	+	+	+	Excellent	Neurogenic bladder, BPH
32	73 ♀	Chronic cystitis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	0~1	+	—	—	+	+	+	Excellent	Neurogenic bladder
33	56 ♀	Chronic cystitis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	3~4	##	—	—	—	—	—	Excellent	Dizziness
34	68 ♂	Chronic cystitis	500 × 3	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶	—	0~2	+	—	—	+	+	+	Excellent	Bladder diverticulum
35	74 ♂	Chronic cystitis	500 × 3	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	<i>Klebsiella</i> 10 ³	4	+	—	—	+	+	+	Good	BPH
36	62 ♀	Chronic cystitis	500 × 3	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁵	<i>P. vulgaris</i> 10 ²	3~4	+	—	—	+	+	+	Good	Radiation cystitis
37	60 ♀	Chronic cystitis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	<i>E. coli</i> 10 ⁴	10	+	—	—	+	+	+	Fair	Radiation cystitis
38	50 ♀	Chronic cystitis	500 × 3	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵	<i>S. faecalis</i> 10 ²	5~6	+	—	—	+	+	+	Fair	Neurogenic bladder
39	62 ♀	Chronic cystitis	500 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	<i>E. coli</i> 10 ⁶	15	+	—	—	+	+	+	Poor	Urethral stenosis
40	64 ♂	Chronic cystitis	500 × 3	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵	30	+	—	—	+	+	+	Poor	BPH
41	25 ♂	Chronic cystitis	500 × 3	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	15~25	+	—	—	+	+	+	Poor	Neurogenic bladder
42	72 ♂	Chronic cystitis	500 × 3	<i>E. cloacae</i> 10 ⁵	<i>E. cloacae</i> 10 ⁵	>100	+	—	—	+	+	+	Poor	Urethral stenosis
43	70 ♂	Chronic cystitis	500 × 3	<i>Serratia</i> 10 ⁵	<i>Serratia</i> 10 ⁶	>100	+	—	—	+	+	+	Poor	BPH post-op.
44	72 ♂	Chronic cystitis	500 × 3	<i>Serratia</i> 10 ⁶	<i>Serratia</i> 10 ³	30~40	##	—	—	+	+	+	Poor	BPH post-op.
45	77 ♂	Chronic cystitis	500 × 3	<i>Serratia</i> 10 ⁵	<i>Serratia</i> 10 ⁶	40	##	—	—	+	+	+	Poor	BPH post-op., Anorexia
46	71 ♂	Chronic cystitis	500 × 3	<i>Serratia</i> 10 ⁵	<i>Serratia</i> 10 ⁵	20	##	—	—	+	+	+	Poor	BPH post-op.
47	51 ♀	Chronic cystitis	500 × 3	<i>S. faecalis</i> 10 ⁴	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵	20	##	—	—	+	+	+	Poor	Bladder diverticulum
48	79 ♂	Chronic cystitis		<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	?	?	+	—	—	—	—	—	?	Neurogenic bladder, Heartburn
49	48 ♀	Chronic cystitis		<i>E. coli</i> 10 ⁷	?	?	+	—	—	—	—	—	?	Radiation cystitis, Obdormition in the extremities
50	45 ♀	Chronic pyelonephritis	500 × 3	<i>P. mirabilis</i> 10	—	3~4	+	—	—	+	+	+	Excellent	Renal stone, Anorexia
51	58 ♀	Chronic pyelonephritis	500 × 3	<i>E. cloacae</i> 10 ⁵	<i>E. cloacae</i> 10 ²	5~6	##	—	—	##	##	##	Good	Hydronephrosis, Anorexia
52	26 ♂	Chronic pyelonephritis	500 × 3	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁵	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁴	30	##	—	—	##	##	##	Poor	Renal stone
53	44 ♂	Chronic pyelonephritis	500 × 3	<i>P. morganii</i> 10 ⁶	<i>P. morganii</i> 10 ³	30~40	+	—	—	+	+	+	Poor	Renal stone
54	69 ♂	Chronic pyelonephritis	500 × 3	<i>S. aureus</i> 10 ⁶	<i>S. aureus</i> 10 ⁵	>100	+	—	—	+	+	+	Poor	Hydronephrosis
55	61 ♂	Chronic urethritis	500 × 3	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵	<i>Klebsiella</i> 10 ³	4	+	—	—	##	##	##	Good	Urethral stenosis

Table 3 Clinical response in UTI

		Number of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Effective rate (%)
Simple	Acute cystitis	12	9	1	1	1	83.3
	Chronic cystitis	13	7	2	4		69.2
	Chronic pyelonephritis	3	2	1			
	Acute urethritis	1		1			
	Subtotal	29	18	5	5	1	79.3
Complicated	Chronic cystitis	17	4	2	2	9	35.3
	Chronic pyelonephritis	5	1	1		3	40.0
	Chronic urethritis	1		1			
	Subtotal	23	5	4	2	12	39.1
Total (%)		52	23 (44.2)	9 (17.3)	7 (13.5)	13 (25.0)	61.5

Table 4 Therapeutic effectiveness classified by causative organism

Organism	Number of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Effective rate
<i>E. coli</i>	23	18	2	2	1	87.0%
<i>Klebsiella</i>	7	2	2	1	2	57.1%
<i>S. faecalis</i>	6	1		4	1	16.7%
<i>Serratia</i>	4				4	0/4
<i>P. mirabilis</i>	3	2			1	2/3
<i>S. aureus</i>	3		2		1	2/3
<i>Enterobacter</i>	3		2		1	2/3
<i>P. vulgaris</i>	2		1		1	1/2
<i>P.morganii</i>	1				1	0/1
Total	52	23	9	7	13	61.5%

Table 5 Bacteriological results

Organism	Number of strains	Eradicated	Decreased	Unchanged
<i>E. coli</i>	23	20	1	2
<i>Klebsiella</i>	7	2	3	2
<i>S. faecalis</i>	6	1	2	3
<i>Serratia</i>	4		1	3
<i>P. mirabilis</i>	3	2		1
<i>S. aureus</i>	3	1	1	1
<i>Enterobacter</i>	3		2	1
<i>P. vulgaris</i>	2		1	1
<i>P.morganii</i>	1		1	
Total (%)	52	26 (50.0)	12 (23.1)	14 (26.9)

V. 副作用

副作用では本剤の投与を中止したものが3例あり、その原因は口のしびれ、手足のしびれ、胸やけなどであった。

症例 13 の口のしびれと症例 49 の手足のしびれは、いずれも初回内服後 30 分して出現し、2~3 時間後には消失している。

症例 48 の胸やけは 3 回内服後症状が増強したため内服を中止している。

その他では食欲不振 5 例、胃部不快感 1 例の 6 例に消化器症状がみられたが、投与を中止するには至らなかった。

また、肝、腎機能検査 (GOT, GPT, BUN, Creatinine) では検討できた症例については本剤の影響と思われる異常変動はまったく認められなかった (Table 6)。

VI. 考 案

このたび、われわれは本剤を泌尿器科領域の単純性および複雑性尿路感染症 55 例 (このうち 3 例は副作用のため投与中止) に使用し、いささかの知見を得た。

AB-206 の投与方法は症例の大部分が 1 回 500mg を 1 日 3 回 (計 1,500mg), 7 日間であったため、Dose response に対する検討は行なえなかった。

Table 6 Laboratory findings

Case No.	BUN (6~17mg/dl)		Creatinine (0.7~1.5mg/dl)		GOT (15~37Ku)		GPT (4~35Ku)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
2	10	11	0.9	0.8	29	26	12	13
16	9	10	0.7	0.8	38	35	13	15
17	12	11			22	22	12	10
18					32	33	19	20
20					28	30	16	19
22	15	12	1.0	0.1	23	20	11	14
24	13	11			18	20	8	11
25	12	11	0.8	0.7	36	38	18	12
26					18	17	14	15
27	12	9	0.9	0.7	21	24	12	13
29					19	21	8	11
33	10	12	1.0	1.2	22	23	10	12
36					24	26	12	8
43	14	12	0.8	0.9	29	32	16	12
44					36	29	24	25
46	13	12	0.9	1.0	36	29	20	17
51					43	33	18	15
52	11	11	0.8	0.7	39	38	40	32
55					34	35	23	13

(): normal value

単純性尿路感染症では、29例中25例が急性または慢性膀胱炎であり、急性膀胱炎は12例中著効9例、有効1例、やや有効1例、無効1例で有効率は83.3%で、起炎菌は無効の *Proteus vulgaris* の1例を除いてすべて *E. coli* であった。

慢性膀胱炎は13例中著効7例、有効2例、やや有効4例で有効率69.2%と急性膀胱炎に比べてやや劣る成績ではあったが、起炎菌についてみると、*E. coli* 6例、*Streptococcus faecalis* 3例、*Klebsiella* 2例、*Proteus mirabilis*、*Staphylococcus aureus* おのおの1例で、やや有効の4例中3例が *Streptococcus faecalis* であり、本剤の球菌に対する抗菌力からみて、当然の結果であったと考えられる。

複雑性尿路感染症では、23例中17例が慢性膀胱炎で、著効4例、有効2例、やや有効2例、無効9例であり、いずれも非留置カテーテル症例であったにもかかわらず、有効率は35.3%と低かった。しかし、起炎菌についてみると、無効の9例中、*Serratia* によるものが4例で、その他は *Klebsiella* 2例 (NA 耐性菌)、*Streptococcus faecalis*、*E. coli* (NA 耐性菌)、*Enterobacter cloacae* がおのおの1例みられ、対象症例の選択にも問題があったように思われた。

つぎに、AB-206の臨床効果とNAに対するdisc感受

Table 7 Correlation between disc sensitivity to NA and clinical responses of AB-206

Disc to NA	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
卅	15	3		1	19
卍	4	2	1	1	8
+	1	1	2	3	7
-	1		4	7	12
Total	21	6	7	12	46

性を対比してみると、両者に明らかな相関関係がみられた (Table 7)。

しかし、NA感受性+の *E. coli* (ABPC-) の症例2とNA感受性-の *Streptococcus faecalis* の症例31は著効を示し、また、この逆にNA感受性卅の *Proteus mirabilis* の症例52は無効、NA感受性卍の *Klebsiella* の症例24と *Enterobacter cloacae* の症例42はおのおのやや有効と無効にとどまり、AB-206の臨床効果とNAに対するdisc感受性の間にくい違いがみられる症例もあった。

副作用は55例中(投与中止の3例も含む)9例(16.4%)にみられ、その内訳は消化器症状が6例(10.9%)、手足のしびれ、口のしびれ、ふらつきを訴えたものが各1例(5.5%)で、他機関の報告に比べるとやや高頻度で

あった。

VII. 結 語

泌尿器科領域の尿路感染症患者 55 例 (このうち 3 例は副作用のため投与を途中で中止) に AB-206 を投与した。

(1) 投与方法は 1 日 1,000mg (4 分服), または 1,500mg (3 分服) を 7 日間とした。

(2) 52 例の臨床効果は著効 23 例 (44.2%), 有効 9 例 (17.3%), やや有効 7 例 (13.5%), 無効 13 例 (25.0%) となり, 有効率は 61.5% で, 疾患群別有効率は単純性尿路感染症 79.3%, 複雑性尿路感染症 39.1% であった。

(3) 細菌学的効果は 52 株中消失 26 株 (50.0%), 減少 12 株 (23.1%), 不変 14 株 (26.9%) で, 菌種別では *E. coli* が 23 株中 20 株 (87.0%) 消失したことが注目された。

(4) AB-206 の臨床効果および細菌学的効果と NA に対する分離菌の disc 感受性との間には相関関係が認められた。

(5) 副作用は 55 例中 9 例 (16.4%) にみられ, このうち 3 例は投与を途中で中止した。

(本研究期間は, 昭和 51 年 8 月から昭和 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) 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
- 3) 藤村宣夫 : 単純性膀胱炎に対する Nalidixic acid の再検討。薬理と治療 3(4) : 193~197, 1975

CLINICAL STUDIES ON AB-206 IN URINARY TRACT INFECTION

NOBUO FUJIMURA, MASAACKI YUASA, KENZOO UEMA and KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, Tokushima University, School of Medicine

(Director : Prof. K. KUROKAWA)

AKIO IMAGAWA

Urological Clinic, Takamatsu Red Cross Hospital

(Chief : Dr. A. IMAGAWA)

Clinical studies were made on AB-206 in 55 patients suffering from urinary tract infection, but in only 3 patients administration of AB-206 had to be discontinued due to side effect.

AB-206 was administrated orally at the dosage of 1 or 1.5g for 7 days.

Results were excellent in 23 (44.2%), good in 9 (17.3%), fair in 7 (13.5%) and poor in 13 (25.0%) of the 52 cases.

Bacteriological results were eradicated in 26 (50.0%), decreased in 12 (23.1%) and unchanged in 14 (26.9%) of the 52 strains.

As for side effects, gastro-intestinal symptoms, heartburn and obdormition in the extremities or the mouth were observed in 9 cases of this series, in 3 cases of them AB-206 was discontinued.