### 尿路感染症に対する AB-206 の使用経験

熊沢浄一・松本哲朗・百瀬俊郎

九州大学医学部泌尿器科教室

(主任:百瀬俊郎教授)

## 横 山 譲 二

新小倉病院泌尿器科

AB-206 は国内開発の 新キノリン誘導体化学療法剤であり Nalidixic acid, Piromidic acid, Pipemidic acid に類似した化学構造を有している (Fig. 1)。

基礎的研究の結果,経口投与により血清中濃度は比較的高度に認められ,尿中排泄率はあまり高くないが抗菌活性を発揮するには充分の濃度に達することが認められている<sup>1)</sup>。

われわれも本剤の提供をうけ、各種尿路感染症に投与 してみたので、その臨床成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of AB-206

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

#### I. 投与対象と投与方法

昭和51年9月より昭和52年5月までの九大泌尿器科 および新小倉病院泌尿器科外来,入院症例のうち各種尿 路感染症を有する男7例,女 14 例,計 21 症例に AB-206 を投与した。なお全例ともにカテーテルは留置していない。年齢は20歳から79歳までであり,投与日数は 3日~10 日間であった。 投与方法は急性単純性膀胱炎14 例のうち1日 750 mg を毎食後 250 mg ずつ3回分服させたものが8例,1日1,000 mg を毎食後と就寝前に250 mg ずつ4回分服させたものが3例,1日2,000 mg を同様に500 mg ずつ4回分服させたものが1例,初診より4日間は1日2,000 mg を4回分服させたものが2例であった。

急性単純性腎盂腎炎 1 例には副作用の関係から 1 日目は 2,000 mg の 4 回分服、 2 日目は 1,000 mg の 4 回分服、 3 日目は 750 mg の 3 回分服をさせた。

慢性複雑性尿路感染症 6 例のうち 1 日 1,500 mg を 3 回分服させたものが 5 例, 1 日 2,000 mg を 4 回分服さ

せたものが1例であった。

### II. 観 察 項 目

急性単純性膀胱炎では自覚症として頻尿,排尿痛の有無,程度,他覚症として尿混濁,尿中白血球の有無,程度,尿中細菌については塗抹鏡検と培養同定,尿中細菌数(cells/ml)測定を必須観察項目とした。急性単純性腎盂腎炎では上記のほかに自覚症として腰痛,他覚症として発熱の有無,程度を加えたものを観察項目とした。慢性複雑性尿路感染症でも他覚症に発熱の有無・程度は加えたが自覚症は観察項目より除外した。

#### III. 臨床効果および副作用の判定

急性単純性膀胱炎,急性単純性腎盂腎炎に関しては自 覚症,他覚症,尿中細菌の3項目すべてが正常化したも のを著効,いずれか1つ以上の項目が改善あるいは消失 したものを有効,すべてが無変化あるいは悪化したもの を無効と判定した。

慢性複雑性尿路感染症に関しては他覚症、尿中細菌の 2項目ともに正常化したものを著効、いずれか1項目が 改善あるいは消失したものを有効、2項目とも無変化あ るいは悪化したものを無効と判定した。

副作用については薬剤投与開始から終了までの間、その内容と程度を観察した。

# IV. 成 續

検討 21 例の詳細は Table 1 に示すとおりであるが, 総括すると著効 15 例, 有効 2 例, 無効 4 例となり有効 率は 80.9% である。単純性と複雑性を別に小括してみ ると単純性は著効 13 例, 無効 2 例, 有効率 86.6%, 複 雑性は著効 2 例, 有効 2 例, 有効率 66.6% である (Table 2)。

尿分離菌の推移をみると、E. coli 13 株中 11 株消失, 2 株存続し、Proteus mirabilis、Enterobacter、Serratia、Staphylococcus aureus 各 1 株はすべて消失、Pseudomonas aeruginosa、未同定グラム陰 性 桿 菌、Enterococcus 各 1 株はすべて 存続、Staphylococcus epidermidis 3 株中 2 株は消失、1 株は存続していた。細菌学的有効率は 73.9% (17/23) となる (Table 3)。

AB-206	
with	-
treated	
patients	
of	
Summary	
-	
able	

	Side	effect	1	Gastric discomfort	1	1	ſ	i	1	1	1	1	I	1	1	Nausea
		еfficacy	Excellent	Excellent	Excellent	Excellent	Excellent	Excellent	Excellent	Excellent	Excellent	Excellent	Excellent	Excellent	Poor	Poor
	enitopidu2		<b>‡→</b>	<b>‡→</b>	<b>‡→</b>	<b>‡→</b>	<b>‡</b> → l	<b>≠</b> → I	<b>‡→</b>	<b>‡→</b>	<b>‡→</b>	<b>‡→</b>	<b>‡→</b>	<b>‡→</b>	<b>‡→</b> +	<b>‡→</b> ‡
			<b>‡→</b>	<b>‡→</b>	<b>‡</b> →।	<b>‡→</b>	+→	<b>‡</b> →	<b>‡→</b>	<b>‡→</b>	<b>‡→</b>	+→	‡→ I	+→	+++	+→+
	ity od*1)	ABPC	#	+	ţ	#	#	#	+	#	#	#	+		<b>‡→</b> ‡	++
	Sensitivity (Disc method*1)	CEX	+	+	#	#	#	#	#	+	#	#	+		+++	<b>‡→</b> ‡
	Se (Disc	NA	+	=	#	#	ı	#	#	#	#	#	#		<b>≢→</b> ≢	<b>≢→</b> ≢
-200	£	L.													(105)	(104)
With AD	Causative organism (Bact. count/ml)	After		1	l	1	l	1		1	1		.		E. coli	E. coli
area	sative act. co	به	(104)	(105)	(10%)	(10°)	zus (105)	(10%)	(102)	(104)	(105)	(105)	(104)	$\left. egin{aligned} & \textit{ler-} \ \textit{nidis} \ (10^4) \end{aligned}  ight.$	(10°)	(105)
lents tre	Caus (Bi	Before	E. coli	E. coli	:::	Pro. mirabilis (10 <sup>5</sup> )	Sta. aureus (10 <sup>5</sup> )	E. coli	$\left\{egin{array}{l} E. coli \ Sta. epider- \ midis \ (10^4) \end{array} ight.$	E. coli	E. coli					
pat	(A	Durat (da)	∞	4	∞	6	က က	410	TC .	9	2	4	2	7	9	ıcı
Summary of patients treated with AD-200	Dosage of AB-206		250×4	250×4	500×4	250×4	500×4 250×4	500×4 250×4	250×3	250×3	250×3	250×3	250×3	250×3	250×3	250×3
I able 1 3	Pretreatment	of antibiotics (Daily dose)	I		I	ı	+ (Unknown*2)			1	1	ı	ı	1	1	I
	ιλ	Urina stasis	1	1	l	ı	ı	I	ı	1	I	1	1	Î	J	١
		diseases	1	1	ı	I	ı	I			I	1	1	1	-	1
		Diagnosis	Acute cystitis	Acute cystitis	Acute cystitis	Acute cystitis	Acute cystitis	Acute cystitis	Acute cystitis	Acute cystitis	Acute cystitis	Acute cystitis	Acute cystitis	Acute	Acute cystitis	Acute cystitis
		9gA	28	23	41	35	20	41	. 84	42	26	53	21	29	52	33
		xəS	[14	ഥ	[III]	ŢŦ	Z	ĮΤ	ഥ	Ţ	Ţ	দ	দে	Ĭ <del>I</del>	Ţ	[Ti
	11	Patien	T	Н	z	F	z	z	H	S	ম	z	X	Н	A	Ж
	;	Š Z		2	3	4	2	9	7	8	6	10	11	12	13	14

gia is	1	1	1		ĺ		
astralg izzines	I	1	1	1	i	1	
# Excellent Gastralgia Dizziness	Good	Poor	Good	Excellent	Poor	Excellent	
‡→ I	<b>‡</b> →	++	‡→ I	+	+→	+→	
<b>‡→</b> I	<b>‡→+</b>	→	+→+		→	+++	
#	‡	#		+	l		
+	#	1		1	-	#	
+	I			#	+	I	
1	Sta. epidermidis (10 <sup>6</sup> )	Enterococcus (10 <sup>5</sup> )	G. N. R. (10 <sup>5</sup> )	G. N. R. (10 <sup>2</sup> )	$egin{array}{l} Ps. \ aeruginosa \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \$	I	
E. coli (10°)	4 epidermidis epidermidis (10°)	Enterococcus Enterococcus (10°)	7 G. N. R. (10 <sup>5</sup> ) G. N. R. (10 <sup>5</sup> )	7 $\left  \begin{array}{c} Enterobacter \\ Serratia \\ (10^4) \end{array} \right   ext{G. N. R. } (10^2)$	7 $\begin{vmatrix} Ps. \\ aeruginosa \\ (10^4) \end{vmatrix}$	7 epidermidis (10*)	
	4	2	2	7	7	7	
500×4 250×4 250×3	500×4	500×3	500×3	500×3	500×3	500×3	ni i
1	1	1	Amoxicillin 1.5g	I	Sulfisomezole 2 g	ı	*1 NA: Nalidixic acid, CEX: Cephalexin, ABPC: Ampicillin *2 Treated in other hospital
1	+	1	ı	ı	I	+	in,
	Post ope. of vesical tumor Prostatic hypertrophy	Vesical tumor	Post ope. of TUR-P	Vesical tumor	Penial tumor	Prostatic cancer	CEX: Cephalex pital
Acute pyelone- phritis		Chronic cystitis	66 Chronic cystitis	19 K M 72 Chronic cystitis	48 Chronic cystitis	21 Y M 79 Chronic cystitis	*1 NA: Nalidixic acid, CEX *2 Treated in other hospital
33	16 O M 70	17 O M 68	99	72	48	79	Valid
ഥ	×	×	Z	×	M	×	A: Nreate
15 K	0	0	18 M	K	-	7	Z E
15	16	17	18	19	20	21	* *

Table 2 Clinical effect

	Excel- lent	Good	Poor	Total
Acute simple urinary tract infection	13	0	2	15
Chronic complicated urinary tract infection	2	2	2	6

Table 3 Changes of clinical isolates from urine

	Eradicated	Persisted	Replaced
E. coli	11	2	
Pro. mirabilis	1		
Enterobacter	1		
Serratia	1		
Ps. aeruginosa		1	
G. N. R.		1	
Sta. aureus	1		
Sta. epidermidis	2	1	
Enterococcus		1	
Total	17	6	0

副作用は1例に胃部不快感,1例に悪心,1例に胃痛とめまいを認めた。胃部不快感と悪心は服用ごとに約30分間続いたが自然消失したため服用は継続した。胃痛とめまいを来した症例 (No.15) は投与量を1日2,000 mg4回分服を2日目は1日1,000 mg4回分服,3日目は1日750 mg3回分服と減量するに従い症状は軽快したが完全な消失は認めなかった。

症例 9, 11, 17, 18, 20, 21 の 6 症例については本剤 投与前後の末梢血の赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン (Hb), ヘマトクリット (Ht), BUN, クレアチニン, GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ (Al-P) の検査を, 症 例 19 には BUN, クレアチニン, GOT, GPT, アルカ リフォスファターゼの検査を行なったが, 1 例 (No. 21) を除きすべて正常値範囲内の変動であった。症例 21 は 慢性肝疾患症例であり, GOT, GPT は AB-206 投与前 より高値を示していた (Table 4)。

# V. 考 拍

AB-206 に構造が近似している Nalidixic acid, Piromidic acid, Pipemidic acid が尿路感染症治療薬として有用な化学療法剤であることは、すでにわれわれも報告している<sup>2)~4)</sup>。

AB-206 は in vitro において抗菌活性がこれら薬剤 よりもすぐれていること、耐性獲得の速度がゆるやかであること、交叉耐性が少ないこと、マウス全身感染実験 において Nalidixic acid の  $1/4\sim1/2$  量で同等の感染防 禦効果を示すことが報告されている $^{1}$ 。

Table 4 Results of laboratory examination

Case No.	Medication	Erythrocyte (104/mm3)	Leukocyte (/mm³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	BUN (mg/dl)	s-Creatinine (mg/dl)	GOT (u)	GPT (u)	A1-P (IU)
9	Before	408	11, 600	13. 0	39.8	15	1.3	20	20	60
	After	396	5, 100	12. 2	35. 9	19	1.2	15	10	45
	Before	465	5, 300	13. 5	40.0	11	0.9	7	12	55
11	After	475	3, 900	13. 4	40. 5	9	0.7	15	10	40
	Before	455	4, 400	9.8	33. 0	21	0.9	50	40	80
17	After	502	5, 600	10.2	36. 5	16	0.9	40	30	85
	Before	398	13,000	12. 4	36. 7	17	0.7	20	15	70
18	After	461	8, 900	14.7	43. 6	17	1.0	5	10	70
	Before					24	1.2	45	35	60
19	After					15	1. 2	30	25	65
	Before	425	6, 700	12. 9	38. 7	11	0.7	20	10	70
20	After	436	7, 300	13. 4	40. 7	12	0.7	20	10	70
	Before	403	6,000	13. 3	39. 8	14	1.1	110	95	95
21	After	392	7,000	12. 9	39. 7	18	1.1	70	45	90

これら基礎成績より判断して尿路感染症に有用と思われたので投与を試みたわけであるが、急性単純性尿路感染症に 86.6% (13/15)、慢性複雑性尿路感染症に 66.6% (4/6) の有効率であった。

急性単純性尿路感染症で無効であった症例 13, 14 の 2 症例はともに  $E.\ coli$  によるもの であり,Nalidixic acid に対する 3 濃度ディスク法による感受性は (冊) と 高度感受性を示していた。これら症例の血中濃度や尿中排泄率を測定していないので断定はできないが,投与量,投与回数を 1 日750 mg, 3 回分服よりももう少し増加した方がよかったのではないかと思われる。

次に慢性複雑性尿路感染症で著効を呈した2症例を検 討してみる。症例 19 は膀胱腫瘍を基礎疾患にもつ慢性 膀胱炎症例 であり、 初診日尿中より Enterobacter と Serratia を合せ 104/ml 分離している。AB-206 投与終 了後,尿中より未同定グラム陰性桿菌を分離したが102/ ml 未満であり、 尿中白血球も正常化しているので著効 と判定した。症例 21 は前立腺癌のホルモン療法開始前 の症例であり、AB-206 投与により尿中の Staphylococcus epidermidis が消失, 尿中白血球も正常化した。 Nalidixic acid に対し症例 19 の Enterobacter は感受 性を示していたが、症例 21 の Staphylococcus epidermidis は耐性を示していた。Staphylococcus epidermidis の病原性については疑問視する向きもあるが、本 症例からは 104/ml 分離されており、尿中白血球もかな り認めたことを考え合わせると、薬効評価対象例とみな して大きな誤りはないと考える。

初診時尿分離菌でもっとも多かった E.coli 13 株の推移を検討してみると,すべて急性単純性尿路感染症から分離されており,11 株が消失し2 株が存続,有効率は84.6% とかなり高率である。しかし存続した E.coli 2 株が急性単純性の膀胱炎症例からのものであり,Nalidixic acid に対し高度の感受性を示していたことは留意すべきであり,先に記したように1日投与量が問題とも考えられる。

副作用は1例に胃部不快感,1例に悪心を認めたが, この2症例は本剤の投与を中止していない。しかし他の 1例は胃痛,めまいを本剤服用ごとに来たすので,投与 量を1日2,000 mg より1,000 mg,750 mg と減量し た。さいわい臨床効果は著効を呈したので,3日間で投 与を中止した。胃痛とめまいは減量に伴い軽快したが完 全には消失しなかった。なお3例ともに本剤投与終了と ともになんら特別の処置を加えることなく,これら症状 は完全に消失した。

基礎的研究の成績をみると、ラットにおける亜急性毒性実験により本剤 300 mg/kg 以上を3カ月間投与すると尿細管内に黄色針状結晶の沈着を認め、この結晶は本剤の代謝物であることが確認されている10。今回われわれは腎機能検査を含め血液学的検査を7例に行なったが、肝機能検査値が本剤投与前より軽度高値を示していた慢性肝疾患症例1例を除くと、すべて正常値範囲内の変動であった。なお、この1例も本剤投与により悪化の傾向は認めなかった。すなわち今回程度の投与量、投与期間ではとくに問題がないと思われるが、大量、長期に

使用するときは上記実験成績には充分留意しておく必要 があると考える。

#### VI. 総 括

- 1. 九大泌尿器科および新小倉病院泌尿器科外来,入院症例のうち尿路感染症を認める 21 例に AB-206 を投与した。
- 2. 急性単純性膀胱炎 14 例中, 1日 750 mg 3回分 服投与 8 例, 1日 1,000 mg 4 回分服投与 3 例, 1日 2,000 mg 4 回分服投与 1 例, 初診日から 4 日間は 1日 2,000 mg 4 回分服投与し,次の 4 日間は 1日 1,000 mg 4 回分服投与 2 例であった。急性単純性腎盂腎炎 1 例には初診日 2,000 mg 4 回分服投与, 2 日目 1,000 mg 4 回分服投与, 3 日目 750 mg 3 回分服投与した。慢性複雑性尿路感染症 6 例中, 1日 1,500 mg 3 回分服投与 5 例, 1日 2,000 mg 4 回分服投与 1 例であった。
- 3. 急性単純性尿路感染症 15 例は著効 13 例, 無効 2 例, 有効率 86.6%, 慢性複雑性尿路感染症 6 例は著効, 有効, 無効ともに 2 例ずつであり, 有効率は 66.6% で

あった。

4. 副作用は3例に認められた。1例に胃部不快感, 1例に悪心を服用ごとに認めたが,この2例には投与を 継続した。他の1例は胃痛とめまいを服用ごとに訴えた ので減量したが,完全には消失せず3日間で投与を中止 した。なお,これら症状は投与終了後になんら特別の処 置を加えることなく直ちに消失した。

#### 文 献

- 1) 石神襄次,他:シンポジウム, AB-206,第 24回 日本化学療法学会東日本支部総会,札幌,1977
- 熊沢浄一,他: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 19:657~664, 1971
- 1) 熊沢浄一,伊藤秀明,稗田 定,百瀬俊郎: 尿路 感染症に対する Pipemidic acid の使用経験。 Chemotherapy 23:3121~3125, 1975
- 4) 熊沢浄一,他:急性単純性膀胱炎に対する Pipe-midic acid (PPA)の効果,二重盲検比較試験。 西日泌尿 38:112~134,1976

# CLINICAL EFFECTIVENESS OF AB-206 ON URINARY TRACT INFECTIONS

Joichi Kumazawa, Tetsuro Matsumoto and Shunro Momose Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Јол Үокочама

Department of Urology, Shinkokura Hospital, Kitakyushu, Fukuoka, Japan

- 1. AB-206 was tried in 21 cases being treated or hospitalized for established urinary tract infections in the department of Urology of Kyushu University Hospital or Shinkokura Hospital.
- 2. Of 14 cases with acute simple cystitis, 8 cases received 750 mg of the compound a day in 3 divided doses, 3 cases received 1,000 mg a day in 4 divided doses, 1 case received 2,000 mg a day in 4 divided doses, and 2 cases received 2,000 mg a day in 4 divided doses for 4 days after the first consultation and 1,000 mg a day in 4 divided doses for the following 4 days. One case with acute simple pyelonephritis received 2,000 mg of the compound in 4 divided doses on the first day of treatment, 1,000 mg in 4 divided doses on the second day, and 750 mg in 3 divided doses on the third day. Of 6 cases with chronic complicated urinary tract infection, 5 cases received 1,500 mg of the compound a day in 3 divided doses, and 1 case of 2,000 mg a day in 4 divided doses.
- 3. For the group of 15 cases with acute simple urinary tract infections, the therapeutic effect proved excellent in 13 cases, and poor in 2 cases (efficacy rate 86.6%). For the group of chronic complicated urinary tract infection, the therapeutic effect proved excellent, good and poor in 2 cases each (efficacy rate 66.6%).
- 4. Side effects were seen in 3 cases. One case complained of gastric discomfort and another case complained of nausea at every dose, but administration of the compound was continued. The other case complained of gastralgia and dizziness at every dose, and the dose was reduced. As the patient had no complete retreat of the symptom, administration was discontinued after 3 days of trial. Anyway, those symptoms disappeared immediately after discontinuation of administration without needing any special treatment.