

## 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 讓 二

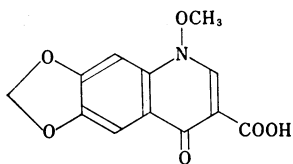
新小倉病院泌尿器科

AB-206 は国内開発の新キノロ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。

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-2H-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750mgを毎食後250mgずつ3回分服させたものが8例、1日1,000mgを毎食後と就寝前に250mgずつ4回分服させたものが3例、1日2,000mgを同様に500mgずつ4回分服させたものが1例、初診より4日間は1日2,000mgを4回分服させ、次の4日間は1日1,000mg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2,000mgの4回分服、2日目は1,000mgの4回分服、3日目は750mg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1,500mgを3回分服させたものが5例、1日2,000mg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 績

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、無効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)。

Table 1 Summary of patients treated with AB-206

No.	Patient	Sex	Age	Diagnosis	Underlying diseases	Urinary stasis	Pretreatment of antibiotics (Daily dose)	Dosage of AB-206 (mg × time/day)	Duration (day)	Causative organism (Bact. count/ml)		Sensitivity (Disc method*)			Subjective symptoms	Urinary findings	Clinical efficacy	Side effect
										Before	After	NA	CEX	ABFC				
1	T	F	58	Acute cystitis	—	—	—	250 × 4	8	<i>E. coli</i> (10 <sup>4</sup> )	—	+	+	+	+	+	+	—
2	I	F	29	Acute cystitis	—	—	—	250 × 4	4	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )	—	+	+	+	+	+	+	Gastric discomfort
3	N	F	41	Acute cystitis	—	—	—	500 × 4	8	<i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> )	—	+	+	+	+	+	+	—
4	T	F	35	Acute cystitis	—	—	—	250 × 4	9	<i>Pro. mirabilis</i> (10 <sup>5</sup> )	—	+	+	+	+	+	+	—
5	N	M	20	Acute cystitis	—	—	+	500 × 4 250 × 4	5 5	<i>Sta. aureus</i> (10 <sup>5</sup> )	—	—	+	+	+	+	+	—
6	N	F	41	Acute cystitis	—	—	—	500 × 4 250 × 4	4 5	<i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> )	—	+	+	+	+	+	+	—
7	T	F	48	Acute cystitis	—	—	—	250 × 3	5	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )	—	+	+	+	+	+	+	—
8	S	F	42	Acute cystitis	—	—	—	250 × 3	6	<i>E. coli</i> (10 <sup>4</sup> )	—	+	+	+	+	+	+	—
9	F	F	56	Acute cystitis	—	—	—	250 × 3	7	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )	—	+	+	+	+	+	+	—
10	N	F	53	Acute cystitis	—	—	—	250 × 3	4	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )	—	+	+	+	+	+	+	—
11	K	F	21	Acute cystitis	—	—	—	250 × 3	5	<i>E. coli</i> (10 <sup>4</sup> )	—	+	+	+	+	+	+	—
12	H	F	29	Acute cystitis	—	—	—	250 × 3	7	<i>E. coli</i> <i>Sta. epidermidis</i> (10 <sup>4</sup> )	—	—	—	—	—	—	—	—
13	A	F	52	Acute cystitis	—	—	—	250 × 3	6	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )	+	+	+	+	+	+	Poor
14	K	F	33	Acute cystitis	—	—	—	250 × 3	5	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )	<i>E. coli</i> (10 <sup>4</sup> )	+	+	+	+	+	+	Poor Nausea



Table 4 Results of laboratory examination

Case No.	Medication	Erythrocyte (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Leukocyte (/mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	BUN (mg/dl)	s-Creatinine (mg/dl)	GOT (u)	GPT (u)	Al-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
11	Before	465	5,500	13.5	40.0	11	0.9	7	12	55
	After	475	3,900	13.4	40.5	9	0.7	15	10	40
17	Before	455	4,400	9.8	33.0	21	0.9	50	40	80
	After	502	5,600	10.2	36.5	16	0.9	40	30	85
18	Before	398	13,000	12.4	36.7	17	0.7	20	15	70
	After	461	8,900	14.7	43.6	17	1.0	5	10	70
19	Before					24	1.2	45	35	60
	After					15	1.2	30	25	65
20	Before	425	6,700	12.9	38.7	11	0.7	20	10	70
	After	436	7,300	13.4	40.7	12	0.7	20	10	70
21	Before	403	6,000	13.3	39.8	14	1.1	110	95	95
	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 (卅) 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 10<sup>4</sup>/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 10<sup>2</sup>/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 10<sup>4</sup>/ml 分離されており、尿中白血球もかなり認めたと考え合わせると、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ら特別な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<sup>1)</sup>。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

使用するときに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
- 2) 熊沢浄一, 他: 急性単純性膀胱炎に対する Piroimidic acid の効果, 二重盲検比較試験。Chemotherapy 19: 657~664, 1971
- 3) 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 Pipemidic 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

JOJI YOKOYAMA

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.