

新合成抗菌剤 AB-206 の研究

加藤康道・斎藤 玲・石川清文・上村裕樹

北海道大学医学部第二内科

中山 一 朗

札幌鉄道病院内科

富 沢 磨 須 美

北辰病院内科

木 下 与 四 男

札幌通信病院内科

矢 島 聡 哉

苫小牧市立病院内科

AB-206 は Nalidixic acid (NA) または Piromidic acid (PA) と類似した構造を示すキノロン核をもつ新しい合成抗菌剤であり、抗菌スペクトルは NA, PA と同様でグラム陽性菌および嫌気性菌には抗菌力が弱い、グラム陰性桿菌とくに腸内細菌族の諸菌には NA, PA などに比べて著しく抗菌力が強く、緑膿菌に対しても弱いながら試験管内抗菌作用を示す。また組織内分布では肺濃度が高く、尿中排泄率は低いが、胆汁に高濃度に排泄されるという。さらに動物実験では毒性も著明ではない由であるので、今回、本剤について次のような検討を加えたので報告する。

I. 実験方法と実験結果

A. ヒトの血中濃度と尿中排泄

著明な腎、肝障害のない臨床例に AB-206 を 250 mg または 500 mg を食後に服薬させ、投与後 6 時間目まで採血および分割蓄尿して測定に供した。測定法は *E. coli* Kp 株を用いるディスク法で、培地は HIA, pH 7.2 を用

いた。標準線はリン酸バッファー pH 7.4 および Moni-Trol 1 によって作製し、血清はそのまま、尿は同上リン酸バッファーで 10 倍に希釈し測定した。なお標準線

Fig. 1 Standard curve of AB-206

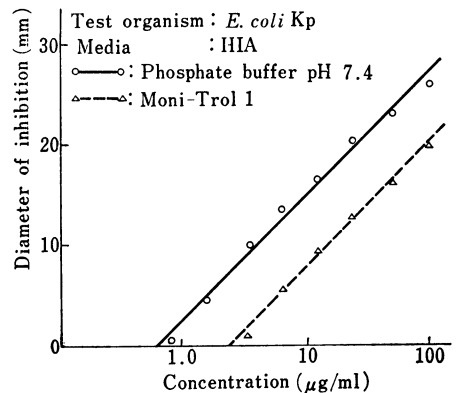


Table 1 Blood level and urinary excretion of AB-206

Dose	Case	Age	B. W.	Blood concentration				Urinary excretion			
				1	2	4	6 hr.	0~2	2~4	4~6 hr.	Total recovery
250 mg	Ta	47	66 kg	<1.0 μg/ml	1.5	1.5	<1.0	2.2 μg/ml 841 μg	40 7,120	5.2 2,080	10.01mg (4.00%)
	Mi	72	48	10	8.4	1.5	<1.0	<1.0 <70	100 13,700	8.8 1,320	15.09 (5.04)
	Hi	76	46	<1.0	1.5	2.0	<1.0	3.8 418	60 5,400	52 5,720	11.54 (4.62)
500 mg	Na	59	50	<1.0	1.5	11.0	4.4	1.6 48	68 5,440	46 6,348	11.84 (2.37)
	Mu	54	50	4.2	4.6	1.5	<1.0	42 7,308	100 19,000	4.0 672	26.98 (5.40)
	Mo	27	55	9.5	7.6	0.94	0.8	64 6,080	84 10,080	25 2,250	18.41 (3.68)

Table 2 Effect of AB-206

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological effect				Days	Dosage	Response	Side effect	Remark
				Before	*	After	*					
1	72 M	Acute bronchitis	D. M.	<i>H. parainfluenzae</i> <i>E. coli</i>	++	Not tested		500×4 (2.0g)	+	+	—	
2	54 F	Acute bronchitis	D. M.	Normal flora (Sputa)		Not tested		250×2 (0.5g)	?	?	Fatigue Paresthesia of left foot	Combined with α -methyl- dopa
3	54 M	Chr. bronchitis	Tuberculosis	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i> <i>H. influenzae</i>	— ++	Not tested		500×4 (2.0g)	++	+	Anorexia Stodgyness?	
4	62 F	Chr. bronchitis	—	Normal flora (Sputa)		Not tested		250×4 (1.0g)	?	+	Loose stool	
5	82 M	Chr. bronchitis	Tuberculosis, bulla and emphysema of lung	<i>Klebsiella</i> (Sputa)	## (N.A.)	<i>Klebsiella</i> (Sputa)	## (N.A.)	250×4 (1.0g)	—	?	—	
6	73 F	Chr. bronchitis	—	Normal flora (Sputa)		Normal flora (Sputa)		250×4 (1.0g)	?	+	Nausea	
7	65 F	Chr. bronchitis	—	Normal flora (Sputa)		Not tested		250×4 (1.0g)	?	+	Constipation	
8	56 M	Chr. bronchitis	—	Normal flora (Sputa)		Not tested		250×4 (1.0g)	?	+	—	
9	62 M	Left pyothorax	D. M. Pyelonephritis?	<i>E. coli</i>	## (N.A.)	<i>E. coli</i>		500×4 (2.0g)	—	—	Discomfort of G. I.	CEZ effective
10	29 M	Acute bacterial enteritis	—	Normal flora (Feces)		Not tested		250×4 (1.0g)	?	±	—	
11	20 M	Acute bacterial enteritis	—	Normal flora (Feces)		Not tested		250×4 (1.0g)	?	±	—	
12	59 M	Acute cystitis	Parkinson's syn. Chr. alcoholism	<i>Enterococcus</i> <i>S. epidermidis</i> (10 ⁵)	— ##	—		500×4 (2.0g)	##	+	—	
13	74 F	Acute cystitis	Caruncle of urethra	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	++ (N.A.)	—		250×4 (1.0g)	##	±	—	
14	77 F	Acute cystitis	D. M.	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	##	—		250×4 (1.0g)	##	+	—	
15	74 F	Acute cystitis	—	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	##	—		250×4 (1.0g)	##	+	—	

16	45 F	Acute cystitis	—	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	##	—	250×4 (1.0g)	5	+	+	gastric discomfort
17	47 F	Acute cystitis	—	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	##	—	250×4 (1.0g)	4	+	+	—
18	27 F	Acute cystitis	—	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	##	—	250×4 (1.0g)	5	+	+	—
19	76 F	Acute cystitis	D.M. Cerebral apoplexy	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁵)	+	—	500×4 (2.0g)	5	+	+	—
20	51 F	Acute cystitis	D.M.	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	##	—	250×4 (1.0g)	5	+	+	—
21	65 F	Acute cystitis	—	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. vulgaris</i> (10 ⁵)	## ##	<i>E. aerogenes</i> (10 ⁵)	250×4 (1.0g)	7	+	+	replaced
22	60 F	Acute cystitis	D.M.	<i>P. Morganii</i> (10 ⁵)	+	<i>S. faecalis</i> (10 ⁵)	250×4 (1.0g)	7	+	+	replaced
23	72 F	Chr. cystitis	D.M.	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	+	—	250×4 (1.0g)	7	+	+	—
24	69 F	Chr. cystitis	—	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	+	—	250×4 (1.0g)	7	+	+	—
25	82 F	Chr. cystitis	—	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	+	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	250×4 (1.0g)	7	+	±	—
26	53 F	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	##	—	250×4 (1.0g)	7	+	+	—
27	62 F	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	##	—	250×4 (1.0g)	7	+	+	BSR 47-90
28	50 F	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	##	—	250×4 (1.0g)	7	+	+	—
29	47 F	Pyelonephritis	R. A.	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	##	—	250×4 (1.0g)	7	+	+	—
30	20 F	Pyelonephritis	—	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	+	—	250×4 (1.0g)	7	+	+	—
31	72 F	U. T. I.	Neurogenic bladder	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	##	—	250×4 (1.0g)	7	+	±	—
32	76 M	U. T. I.	D.M. Fistula of bladder	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> (10 ⁵)	— —	<i>C. albicans</i> (10 ⁶)	500×4 (2.0g)	7	—	—	replaced

* : Disk sensitivity of PA

からの換算は血清濃度は Moni-Trol 1 によった。

結果は Fig. 1, Table 1 に示した。標準線はバッファーと血清とではいずれも 100 $\mu\text{g/ml}$ から 1 $\mu\text{g/ml}$ までほぼ直線となるが、阻止円径にはかなり差がみられ、血清では約 20% の短縮を示した。これから血清により力価は約 1/4 に低下することがわかる。

250 mg 投与時には血中濃度の最高値が 10~1.5 $\mu\text{g/ml}$ と個人差が大きく、またその出現時間も一定していなかったが、6 時間目にはいずれも測定限界以下 (1.0 $\mu\text{g/ml}$ 以下) であった。

500 mg 投与時においても最高値は 11.0~4.6 $\mu\text{g/ml}$ でまたその出現時間も一定せず、個人差が大きいことを示している。

しかし全体としてみると、250 mg 投与時に比べて明らかに血中濃度面積は大きく、dose-response があることを示している。

尿中排泄は 250 mg 投与では最初 0~2 時間には濃度が低く、2~4, 4~6 時間目で 40~100 $\mu\text{g/ml}$ の高い濃度となった。6 時間目までの総排泄量は平均 12.2 mg で投与量の 4.4% 程度であった。また 500 mg 投与時には同様に他剤と比べて尿中濃度は低いが、比較的的平均的な排泄を示し、6 時間までの総排泄量は平均 19.1 mg (3.8%) となった。

個々の血中濃度面積と尿中回収率との間には必ずしも平行関係はなく、また吸収の個人差がみられた。

B. 臨床例における検討

a) 昭和 52 年 5 月から昭和 52 年 12 月までに当院および関連病院を訪れた 32 例の各種感染症に AB-206 を投与して、その効果を調べた。症例は呼吸器感染症 9 (急性気管支炎 2, 慢性気管支炎 6, 膿胸 1), 腸管感染症 2, 尿路感染症 21 (急性膀胱炎 11, 慢性膀胱炎 3, 腎盂腎炎 5, その他の尿路感染症 2) で高齢者が多く、平均年齢は 58.9 歳であった。また 15 例に感染に関与

していると考えられる合併症(糖尿病など)があった。治療前の検出菌は UTI では大部分が *E. coli* で、*Proteus sp.* が 3, その他 *Enterococcus* などである。

投与量は 1 回 250~500 mg, 1 日 2~4 回で、投与期間は 7 日間が多く、尿路感染症では平均 6.8 日であった。結果は Table 2 に示した。

治療効果は型のごとく細菌学のおよび臨床効果の 2 面から判定したが、呼吸器感染症では細菌学的には不明例が多く、また検出された菌が起炎菌か否かが明らかでない例もあったが、細菌学的に有効 2, 無効 1, 不明 5 となり、臨床効果は有効 6, 不明 2 であった。膿胸の 1 例は *E. coli* が長期間検出され、これに各種の抗生剤を投与したが、菌は完全には消失せず、本剤によっても菌の消失はみられず、臨床的にも無効であった。腸管感染症 2 例では細菌学的効果は不明であるが、臨床的には軽快を示した。尿路感染症のうち急性膀胱炎 11 例では細菌学的に菌の消失をみたもの 9, 無効 2 で、無効例は *Klebsiella* と *Proteus vulgaris* の混合感染例と *Proteus morganii* を検出した例で、共に菌交代を起こした。しかし臨床的には全例有効と判定された。慢性膀胱炎 3 例は少なくとも治療終了時では細菌学的に有効であったが、臨床的には 2 例著効, 1 例軽快であった。著効の例は共に軽症であった。腎盂腎炎 5 例では全例に菌の消失を認め、また臨床的にも有効であった。これらはいずれも著明な基礎疾患をもたない例ばかりであった。また 2 例の尿路感染症は 1 例に神経因性膀胱, 他の 1 例には糖尿病および膀胱瘻のある難治例であったが、1 例に菌の消失および自覚症状のやや改善をみ、他の 1 例は治療前に検出された *P. aeruginosa* および *Enterococcus* は消失したが、*Candida* への菌交代を起こし、臨床的な改善も充分ではなかった。

以上 32 例中細菌学的に有効 20, 無効 5, 不明 7 で、有効率は 20/25 (80%), 臨床効果は有効 23, 軽快 5,

Table 3 Types of infection and bacteriological and clinical results

		Bacteriological				Clinical				
		++	+	-	?	++	+	±	-	?
Acute bronchitis	2		1		1		1			1
Chr. bronchitis	6	1		1	4		5			1
Enteritis	2				2			2		
Pyothorax	1			1					1	
Acute cystitis	11	9		2			10	1		
Chr. cystitis	3	2	1			2		1		
Pyelonephritis	5	5				2	3			
U. T. I.	2	1		1				1	1	
Total	32	18	2	5	7	4	19	5	2	2

Table 4-1 Fluctuation of laboratory findings

Case	Hematological					Hepatic					Renal			Coombs'		Remark
	RBC ×10 ⁴	Hb	WBC ×10 ²	Thrombe, ×10 ⁴	Total Bil. (direct)	GOT	GPT	Al-P	Protein	BUN mg/dl	S-Cr. mg/dl	D	I			
1	B*	13.3	51	23	0.6	46	58	7.2	±	18.8	0.77					
	A*	13.7	38	19.1	0.6	8	3	7.0	+	17.0	1.02					
2	B	13.4	85	WNL**	WNL	20	20	5.6	—	13						
	A	11.6	92	WNL	WNL	24	15	4.7	—	9						
3	B	13.1	151	21.5	0.6	18	18	7.1	—	16.1	0.80					
	A	13.7	91	27.5	0.7	24	10	8.0	±	9.5	0.84					
4	B	12.6	54	26.0	WNL	24	12	7.0	—							
	A	12.6	56		WNL	20	10	7.5	—							
5	B	11.1	47		WNL	30	18	8.7	±	16						
	A	10.8	63		WNL	36	13	7.6	±	19						
6	B	13.3	69	20	WNL	24	13	9.0	—	WNL						
	A	14.0	67	20	WNL	42	14	8.4	—							
7	B	11.6	48	WNL	WNL	18	6	7.0	—	18						
	A	11.9	47	WNL	WNL	17	7	6.6	—	17						
8	B	14.1 (14.9)	67 (65)		WNL (WNL)	27 (23)	15 (18)	5.7 (6.2)	— (—)	14 (15)						
	A												() : Inter- mediate			
9	B	9.5	69	0.3	0.3	19	8	6.6	—	14	0.9					
	A	9.6	81			11	4	7.5	—	16	1.9					
10	B	14.7	50			12	8	8.0	—	15						
	A		52													
11	B	15.2	72													
	A															
12	B	13.7	84	11.6 (0.6)	(0.6)	17	8	5.3	—	11.5	0.66					
	A	12.4	50	12.3 (0.6)	(0.6)	11	3	5.1	—	12.3	0.67					
13	B	11.0	69	28	WNL	15	5	6.8	±	18	1.3					
	A	12.2	61		WNL	18	18	8.0	±	16	0.9					
14	B	14	91	18	0.6	13	11	7	+	13	0.9					
	A	14	77	20	0.7	14	10	6	—	11	0.8					
15	B	14.4	86	17	0.6	27	13	6	+	13	0.8					
	A	15	69	20	0.6	22	16	6	—	11	0.8					

Table 4-2 Fluctuation of laboratory findings

Case	Hematological				Hepatic				Renal			Coombs'		Remark
	RBC ×10 ⁴	Hb	WBC ×10 ²	Thrombo. ×10 ⁴	Total Bil. (direct)	GOT	GPT	Al-P	Protein	BUN mg/dl	S-Cr. mg/dl	D	I	
16 B	449	14.1	92	15	0.6	14	9	5	+	10	0.8			
16 A	455	14	75	20	0.6	11	11	5	-	10	0.9			
17 B	481	15.1	88	17	0.7	18	17	7	+	10	0.8			
17 A	500	15.5	75	19	0.6	20	13	6	-	10	0.8			
18 B	423	14	87	20	0.6	10	12	6	+	10	0.9			
18 A	440	14.3	80	18	0.6	13	16	7	-	11	0.9			
19 B	451	14.2	94	18	0.6	17	18	5	+	10	0.8			
19 A	430	14	78	19	0.6	20	24	5	-	10	0.8			
20 B	438	14.4	90	19	0.7	20	25	5	+	12	0.9			
20 A	419	14.1	82	21	0.6	22	18	5	-	10	0.8			
21 B	310	8.2	34	14.2	0.6	35	11	13.4	-	15.2	0.71			
21 A	279	7.8	33	11.3	0.6	35	4	12.6	-	13.1	0.43			
22 B	420	12.9	111	36.0	0.7	16	9	8.1	±	12.8	0.91			
22 A	430	12.9	87	22.4	0.6	18	6	6.6	±	10.3	0.89			
23 B	326	10.7	52	26.3	1.0	24	12	4.3	-	12.8	0.61			
23 A	342	10.6	57	33.6	1.0	31	13	4.2	-	17.3	1.20			
24 B	445	13.9	55	21.5	0.4	17	9	5.5	-	11.9	0.61			
24 A	465	14.4	59	20.7	0.5	22	7	6.7	-	13.6	0.79			
25 B	403	13.8	86	16	0.7	10	10	6	++	17	1.0			
25 A	411	13.7	69	19	0.7	14	11	6	+	14	0.9			
26 B	483	13.1	44	28.0	1.0	32	21	8.5	-	16	1.0			
26 A	484	13.4	49	28.0	0.9	30	29	8.0	-	17	0.9			
27 B	448	13.7	79	21.5	0.9	16	16	6.5	±	16	1.0			
27 A	430	13.1	76	40.4	0.6	11	10	8.0	-	15	0.9			
28 B	527	16	164	21	0.5	16	17	6	++	15	1.0			
28 A	501	15.4	74	19	0.6	20	22	7	-	10	0.8			
29 B	425	13.5	49	14.6	(0.4)	16	7	6.3	±	12.3	0.64			
29 A	429	13.3	57	6.6	(0.6)	15	5	7.6	±	17.7	0.77			
30 B	430	13.6	85	16.2	0.6	17	10	3.8	±	8.1	0.59			
30 A	390	13.2	65	15.5	0.8	22	8	3.7	±	8.7	0.74			
31 B	360	11.8	30	8.0	(0.6)	18	2	5.2	-	12.6	0.84			Eosino. 8%
31 A	340	10.8	28	8.1	(0.8)	14	2	5.0	-	12.6	0.92			Eosino. 9
32 B	381	11.8	90	27.2	(0.7)	22	9	8.2	+	28.8	1.36			
32 A	403	12.1	48	24.4	(0.7)	20	7	8.2	++	28.0	1.26			

* B : Before, A : After ** WNL : Within normal limit

無効2, 不明2で有効率は23/30 (77%), 軽快を含めると28/30 (93%)と高い成績を示した (Table 2, 3)。

b) 副作用および投与前後の臨床検査値の変動

上記32例につきAB-206投与前後の臨床検査値の変動を型のごとく検討した。また投与中の自覚所見についても異常の有無をチェックした。投与中, 食思不振, 嘔気, 軟便などの胃腸症状の出現を訴えた例が6例あり, そのうち3例は投薬中止し, 残りの3例は継続した。また α -methyl dopaとの併用を行なった例で倦怠感, 左肢しびれ感がみられたので投薬を中止した。

臨床検査値では血液学的, 肝・腎機能, Coombs' testなどで投与後特記すべき異常値を示した例はなかった。ただし極めて軽度の蛋白尿を示したもの, または投与前の蛋白尿が著明になったものが4例あったが, いずれも蛋白尿をおこしうる原病をもつ例であった (Table 4)。

II. 考案と総括

NA, PAなどは血中濃度が比較的低いため, 内科的には重症の感染症には適応とならず, もっぱら尿路, 胆道, 腸管感染症などがその主たる適応とされている。本剤の血中濃度と尿中排泄を検討したが, 血中濃度は明らかに投与量によりdose-responseがみられるようであるが, 血中濃度のピーク値およびその出現時間は個体によりさまざまであり, 吸収がやや不安定であると考えられる。しかし空腹時投与では非空腹時に比べてやや高めの血中濃度が得られるとのこと¹⁾であり, 食事の影響が大きいかもしれない。

いずれにしても本剤は適応症の面では従来のNA, PAなどと異なるものと考えられる。ただし組織内分布では肺に比較的高い由¹⁾であり, とくにGNBによる肺感染症に対しどの程度の効果があるのか興味のあるところである。本研究では2例の急性症を含む9例の呼吸器感染症に投与を行なったが, そのうち慢性気管支炎の6

例では不明の1例を除いて臨床的には全例自覚症状の改善を示した。ただし細菌学的には不明例が多かった。

尿路感染症に対しては期待されたように, 急性症はもちろん, 慢性症またはその急性増悪例に対しても有効例が多かったが, 基礎疾患をもつ難治例にはやはり限界があるようである。とくに起炎菌別にみると*Klebsiella*, *Proteus* sp., *Pseudomonas*に対して効果が劣っていた。他の報告¹⁾においてもこれらの菌ではやや効果が劣るようである。もっともこれらの菌は慢性複雑性の感染例に検出されることが多いためかもしれない。

この系統の薬剤は投与時に比較的副作用は少ないが, 報告では5%程度の胃腸障害がみられるようであるが¹⁾, 投与中止の必要がある場合は少ないようである。本研究でも32例中6例に何らかの胃腸障害の訴えがみられた。その他ふらつき, 眩暈などが比較的高い頻度にみられる¹⁾のが問題であろう。本研究でみられた倦怠感, しびれ感などが本剤に由来するものか否かは明らかでないが, NAなどでも同様の報告があり, また神経病の素因のある者ではとくに精神神経障害がおきやすいといわれており, 本剤でも注意すべきであろう。

III. 結 語

以上AB-206について, その吸収排泄と臨床例における検討を加えた。本質的にはNA, PAなどと類似の薬剤であるが, その抗菌力は著しく増強しており, 投与量としてはNAの1/2~1/4で充分であると考えられる。また, GNBを主体とした場合の呼吸器感染症などにどの程度の期待がもてるものか, 今後さらに追求される必要がある。また, 副作用についても同様である。

文 献

- 1) 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

LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATIONS ON AB-206

YASUMICHI KATO, AKIRA SAITO, KIYOFUMI ISHIKAWA and HIROKI UEMURA
The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University

ICHIRO NAKAYAMA
Sapporo Railway Hospital

MASUMI TOMIZAWA
Sapporo Hokushin Hospital

YOSHIO KINOSHITA
Sapporo Teishin Hospital

OSAMU YAJIMA
Tomakomai City Hospital

Laboratory and clinical studies on AB-206, a new chemotherapeutic agent, were carried out and following results were obtained.

1) Serum levels and urinary excretion of AB-206 were measured in 6 patients without renal and hepatic damages.

The peak values of serum concentration were 10~1.5 $\mu\text{g/ml}$ and 11.0~4.6 $\mu\text{g/ml}$ respectively after an oral administration of 250 and 500 mg of AB-206.

It was not constant when the peak values of serum concentration were obtained, but dose-response relationships were observed.

The peak values of urinary concentrations were 40~100 $\mu\text{g/ml}$, and urinary recovery rates until 6 hours were 4.4~3.8%.

2) AB-206 was given to 32 patients with various infections at a dose of 250~500 mg twice or four times a day.

Isolated organisms were mostly *E. coli* and other *Enterobacteriaceae*.

The bacteriological effects were good in 20 cases, poor in 5 cases and unknown in 7 cases.

The clinical effects were good in 23 cases, fair in 5 cases, poor in 2 cases and unknown in 2 cases.

Out of 6 patients with chronic bronchitis, 5 patients were clinically improved.

For side effects, G.I. discomfort appeared in 6 patients, and fatigue and paresthesia of left foot appeared in 1 case combined with α -methyl-dopa.

No abnormality was observed on laboratory findings.