

AB-206 に関する臨床的研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤・大森雅久
 柴 孝也・山路武久・井原裕宜・山本寛八郎
 東京慈恵会医科大学第2内科学教室

住友化学工業株式会社研究所で合成された新しい抗菌剤の AB-206 は基本骨格として quinoline 核を有し、化学名は 5,8-dihydro-5-methoxy-8-oxo-2H-1,3-dioxolo-[4,5-g]quinoline-7-carboxylic acid である。

本剤は *Pseudomonas aeruginosa* を含む多くのグラム陰性桿菌に強い抗菌力を発揮するほか、一部のグラム陽性菌、嫌気性菌にも抗菌 spectrum を有し、また *in vitro* での耐性獲得速度が遅いことなど、従来の合成抗菌剤とは異なった特徴を有している。

今回、われわれは AB-206 の抗菌力、血中濃度を測定するとともに、内科系感染症に対する臨床効果を検討したので、以下その成績を報告する。

I. 臨床分離グラム陰性桿菌に対する抗菌力

1. 測定方法

臨床分離の *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*) 各 50 株および *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 12 株に対する AB-206 の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法によって測定した。AB-206 の希釈系列は 100 $\mu\text{g/ml}$ から 0.2 $\mu\text{g/ml}$ までの 2 倍希釈、培地には pH 7.2 の heart infusion 寒天培地を用いた。接種菌量は 1 夜培養原液およびその 100 倍希釈液の 1 白金耳 (内径 1 mm) で、37°C, 24 時間培養後に各菌種が完全に発育を阻止された最低の濃度をもって MIC とした。なお、同時に Nalidixic acid (NA) および Pipemidic acid (PPA) の MIC を測定し、本剤の抗菌力と比較した。

2. 成績

E. coli について：AB-206 の *E. coli* に対する MIC は、原液接種では $\leq 0.2 \mu\text{g/ml} \sim 25.0 \mu\text{g/ml}$ に分布し、

Fig. 1 Susceptibility of *E. coli* to AB-206
E. coli 50 strains, Inoculum size : 1x

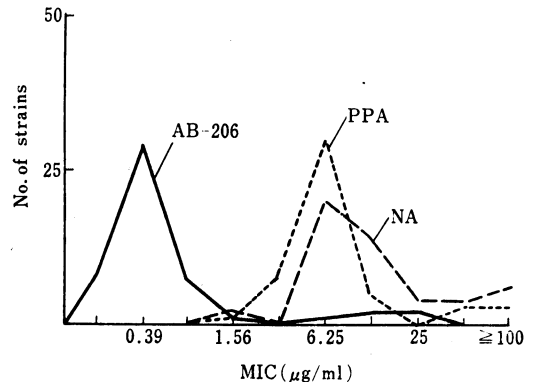


Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* to AB-206
E. coli 50 strains, Inoculum size : 100x

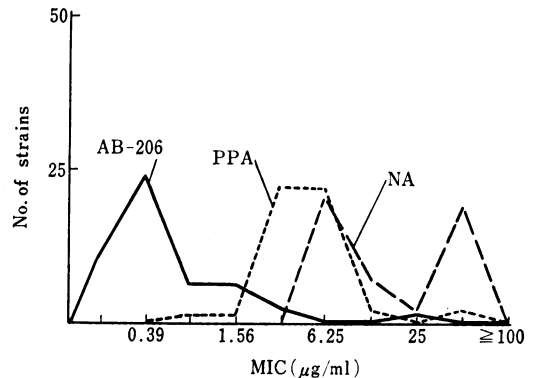


Table 1 Susceptibility of *E. coli* to AB-206 and other drugs (50 strains)

Drugs	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
AB-206	1x	8	29	7	1		1	2	2		
	100x	11	24	6	6	2			1		
NA	1x				2		20	14	3	5	6
	100x			3	5	10	12	10	6	3	1
PPA	1x				1	8	30	5		3	3
	100x			1	1	22	22	2		2	

その peak 値は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にあり, $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ で 37 株 (74.0%) の発育が阻止され, NA, PPA より 3~4 段階すぐれた抗菌力を示した。100 倍希釈液接種でも peak 値は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で, 原液接種時のそれと比べて変動はみられなかったが, 原液接種で 12.5~25.0 $\mu\text{g/ml}$ の感受性を示した株のなかには 3~4 段階低い MIC

を示す株も認められた (Table 1, Fig. 1, 2)。

E. coli に対する AB-206 と NA および PPA の抗菌力の相関は Fig. 3 のように, 原液接種で NA の MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 48 株中 43 株 (89.6%) が, 本剤には 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された。PPA との相関も NA とほぼ同様であり, PPA の MIC が 6.25

Fig. 3 Correllogram between AB-206 and NA or PPA

E. coli 50 strains, Inoculum size : 1x

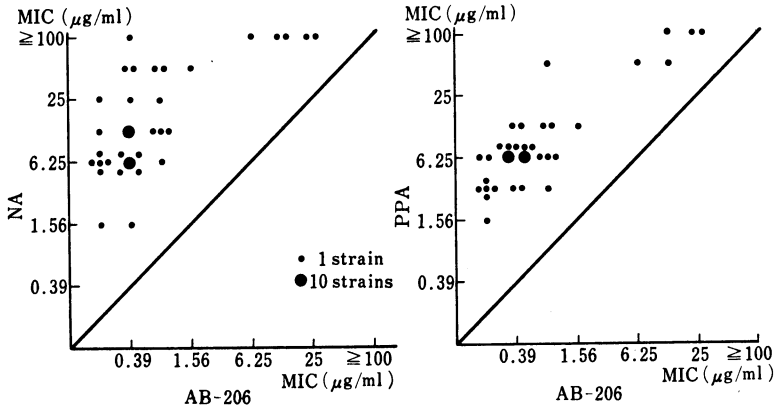


Fig. 4 Susceptibility of *K. pneumoniae* to AB-206

K. pneumoniae 50 strains
Inoculum size : 1x

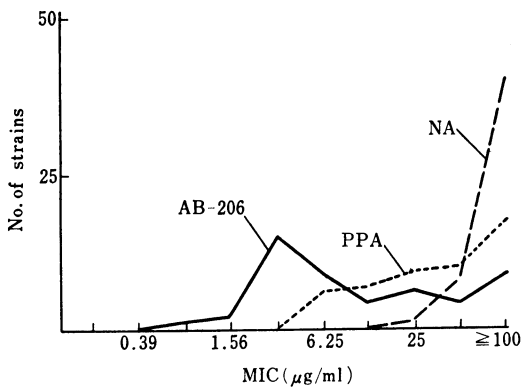


Fig. 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* to AB-206

K. pneumoniae 50 strains
Inoculum size : 100x

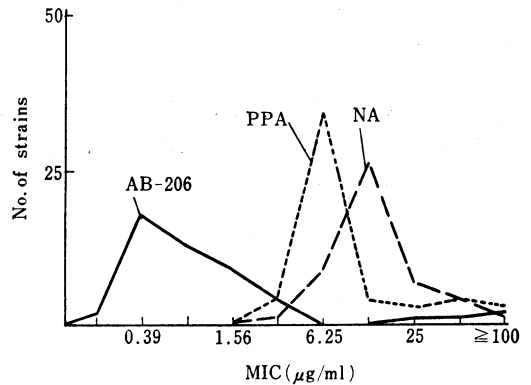
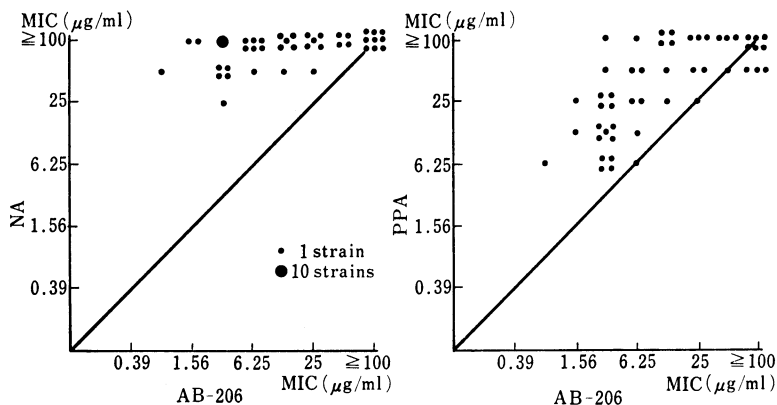


Table 2 Susceptibility of *K. pneumoniae* to AB-206 and other drugs (50 strains)

Drugs	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
AB-206	1x										
	100x	2	18	13	9	15	7	6	6	4	9
NA	1x										
	100x					1	9	26	7	8	41
PPA	1x										
	100x					4	34	7	9	10	18

Fig. 6 Correlogram between AB-206 and NA or PPA
K. pneumoniae 50 strains, Inoculum size : 1×



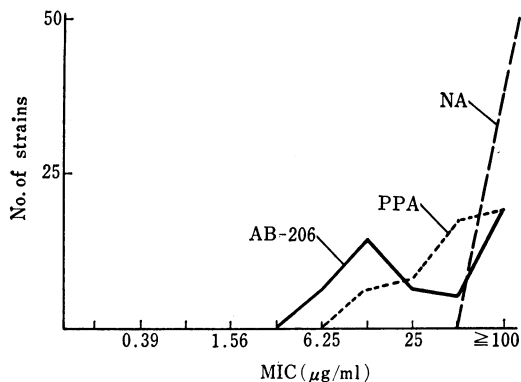
$\mu\text{g/ml}$ 以上を示した 41 株中 36 株 (87.8%) が、本剤の $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された。

K. pneumoniae について：AB-206 の *K. pneumoniae* に対する MIC は、原液接種では $0.78 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、peak 値は $3.13 \mu\text{g/ml}$ にあった。一方、100 倍希釈液接種での MIC 分布は $\leq 0.2 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ にわたり、peak 値は $0.39 \mu\text{g/ml}$ に移行し、明らかに接種菌量による MIC 分布の変動がみられた。NA, PPA の抗菌力との比較では、本剤の方が 3~4 段階すぐれていた (Table 2, Fig. 4, 5)。

K. pneumoniae に対する AB-206 と NA, PPA の抗菌力の相関は Fig. 6 のように、NA には全株が $\geq 25.0 \mu\text{g/ml}$ 、PPA には $6.25 \mu\text{g/ml}$ であったが、それらの約半数は本剤の $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ で発育を阻止された。

Fig. 7 Susceptibility of *Ps. aeruginosa* to AB-206

Ps. aeruginosa 50 strains
Inoculum size : 1×



Ps. aeruginosa について：AB-206 の *Ps. aeruginosa* に対する MIC 分布は、原液接種では $6.25 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ にあり、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ と $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に 2 峰性の peak がみられたが、NA, PPA よりは 1~3 段階すぐれていた。100 倍希釈接種での MIC は $0.78 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ と幅広く分布し、*K. pneumoniae* 同様に接種菌量による MIC の変動がみられた (Table 3, Fig. 7, 8)。

Ps. aeruginosa に対する AB-206 と NA, PPA の抗菌力の相関は Fig. 9 のように、NA には全株が $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ であったが、そのうちの 26 株 (52.0%) は本剤の $6.25 \sim 25.0 \mu\text{g/ml}$ で発育が阻止された。また PPA との比較でも本剤の抗菌力が 1~3 段階すぐれている場合が多かった。

Fig. 8 Susceptibility of *Ps. aeruginosa* to AB-206

Ps. aeruginosa 50 strains
Inoculum size : 100×

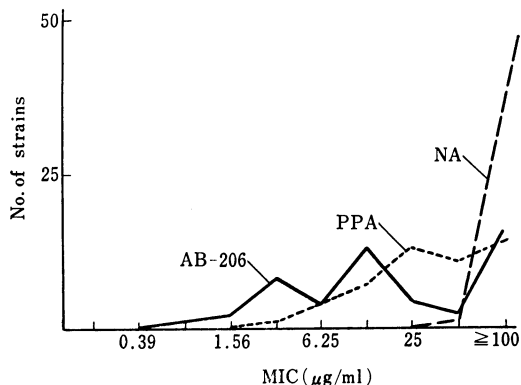


Table 3 Susceptibility of *Ps. aeruginosa* to AB-206 and other drugs (50 strains)

Drugs	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
AB-206	1 \times 100 \times			1	2	8	6 4	14 13	6 4	5 2	19 16
NA	1 \times 100 \times									1	50 49
PPA	1 \times 100 \times					1	4	6 7	8 13	17 11	19 14

Fig. 9 Correlogram between AB-206 and NA or PPA *Ps. aeruginosa* 50 strains, Inoculum size : 1 \times

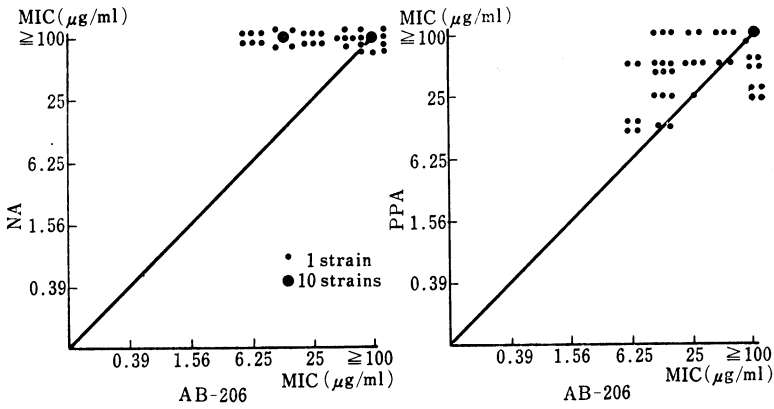


Fig. 10 Susceptibility of *S. marcescens* to AB-206
S. marcescens 12 strains
Inoculum size : 1 \times

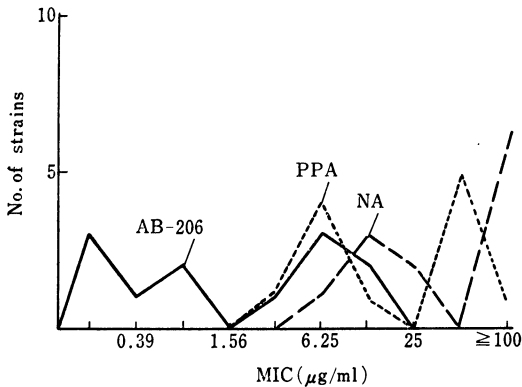


Fig. 11 Susceptibility of *S. marcescens* to AB-206
S. marcescens 12 strains
Inoculum size : 100 \times

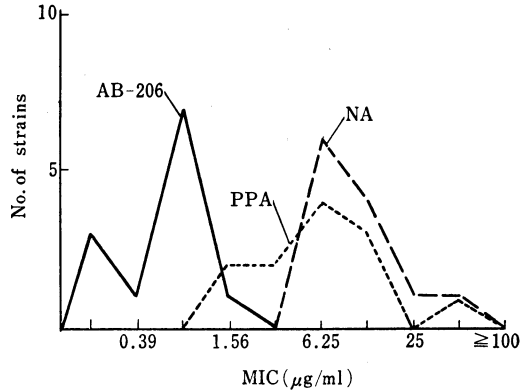
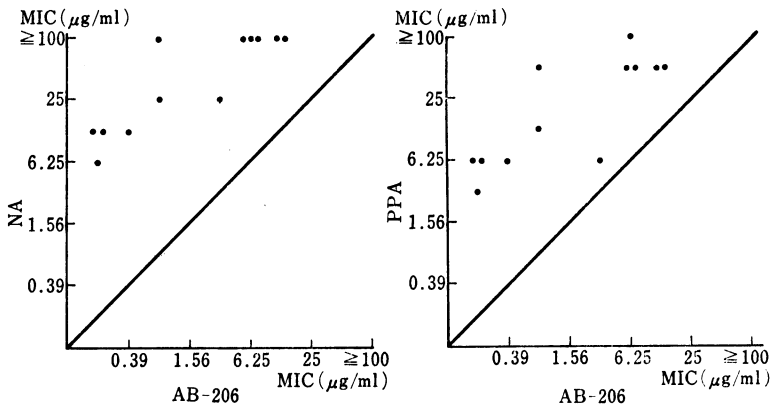


Table 4 Susceptibility of *S. marcescens* to AB-206 and other drugs (12 strains)

Drugs	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
AB-206	1 \times 100 \times	3 3	1 1	2 7	1	1	3	2			
NA	1 \times 100 \times						1 6	3 4	2 1	1	6
PPA	1 \times 100 \times				2	1 2	4 4	1 3		5 1	1

Fig. 12 Correlogram between AB-206 and NA or PPA *S. marcescens* 12 strains, Inoculum size: 1 \times 

S. marcescens について: AB-206 の *S. marcescens* に対する MIC は, 原液接種では $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, 100 倍希釈液接種では $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し, いずれの場合も NA, PPA より 3~6 段階ほど低い MIC を示した (Table 4, Fig. 10, 11, 12)。

II. 血中濃度

1. 対象ならびに測定方法

健康成人 3 例(空腹時 2 例, 軽食後 1 例)に AB-206 500 mg を 1 回内服させ, 内服後 1, 2, 4, 6 時間の血中濃度を測定した。測定は *E. coli* Kp 株を検定菌とした重層法により行ない, 標準液の作製にはヒト血清を用いた。

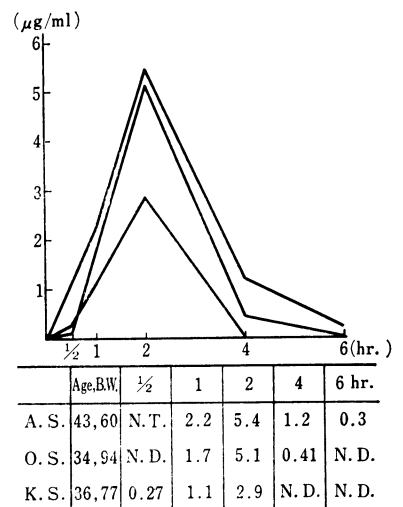
2. 成績

空腹時に本剤 500 mg を 1 回内服した際の血中濃度(症例 A.S., O.S.)は, 2 時間後に peak 値 $5.1 \sim 5.4 \mu\text{g/ml}$ を示したが, 以後比較的すみやかに減少し, 6 時間後には $0.3 \mu\text{g/ml}$ および測定不能となった。

軽食摂取 30 分後に同量を 1 回内服した際の血中濃度(症例 K.S.)は, 2 時間後に peak 値がみられたものの, その値は $2.9 \mu\text{g/ml}$ と低く, また 4 時間値は測定不能であった (Fig. 13)。

III. 臨床成績

1. 対象ならびに使用方法

Fig. 13 Serum levels of AB-206 healthy volunteers ($n=3$), 500 mg oral

内科系諸感染症のうち, 尿路感染症 9 例(急性膀胱炎 4 例, 慢性膀胱炎 3 例, 急性腎盂腎炎, 慢性腎盂腎炎各 1 例), 食中毒 1 例の計 10 例に AB-206 を臨床使用した。性別では男性 2 例, 女性 8 例, 年齢分布は 20~80 歳である。本剤に対する原因菌の感受性は, *E. coli* 1.56~

Table 5 Clinical results with AB-206

Case	Age, Sex	Clinical diagnosis	Organism (MIC)	Administration		Results	Side effects	Remarks
				Daily dose(g)	Duration (days)			
1	S. I. 26, F	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (3.13)	1.5	7	Excellent	(-)	
2	E. K. 52, F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	1.5	7	Good	(-)	
3	M. Y. 54, M	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (3.13)	1.5	10	Good	(-)	Prostate hypertrophy
4	U. N. 44, F	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (3.13)	1.5	3	Poor	Dizziness	
5	S. T. 44, F	Chronic cystitis	<i>E. coli</i> (3.13)	1.5	13	Good	(-)	
6	T. A. 80, F	Chronic cystitis	<i>Pr. mirabilis</i> (6.25)	1.0	7	Poor	Eruption	
7	S. O. 78, M	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	2.0	10	Poor	(-)	Neurogenic bladder
8	M. Y. 21, F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	0.75	7	Good	(-)	Relapse
9	T. S. 49, F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i> (1.56)	1.5	7	Excellent	(-)	
10	A. T. 20, F	Food poisoning	<i>S. typhimurium</i> (3.13)	2.0	14	Good	(-)	

3.13 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus mirabilis* (*Pr. mirabilis*) 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*) 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。本剤の使用量は症例の重症度に応じて1日0.75~2.0gとし、使用期間は3~14日であった。

臨床効果判定基準は、本剤使用開始3日以内に自・他覚所見の改善を認めたものを著効、4~7日で改善したものを有効、改善がみられなかったか、むしろ悪化したものを無効とした。

2. 臨床成績

AB-206の臨床成績は、Table 5, 6に示すように、急性膀胱炎4例では著効1例、有効2例、無効1例、慢性膀胱炎の3例は有効1例、無効2例、急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎、食中毒の各1例は、著効ないし有効であった。

原因菌別臨床効果は、*E. coli*によるもの8例中著効2例、有効4例、無効2例、*Pr. mirabilis*による1例には無効、*S. typhimurium*による1例には有効であっ

Table 6 Clinical response to AB-206

Diagnosis	Total	Excellent	Good	Poor
Acute cystitis	4	1	2	1
Chronic cystitis	3	0	1	2
Acute pyelonephritis	1	0	1	0
Chronic pyelonephritis	1	1	0	0
Food poisoning	1	0	1	0
Total	10	2	5	3

Table 7 Clinical response to AB-206

Organisms	Total	Excellent	Good	Poor
<i>E. coli</i>	8	2	4	2
<i>Pr. mirabilis</i>	1	0	0	1
<i>S. typhimurium</i>	1	0	1	0
Total	10	2	5	3

た (Table 7)。

次に本剤が有効であった *S. typhimurium* による食中毒の1例について略述する。

症例 10 A. T. 20歳、女性

発熱、下痢、腹痛を主訴として当科に入院した。便培養の結果 *S. typhimurium* が検出 (MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$) され、本菌による食中毒と診断した。本剤1日2.0g、4回分服による治療を開始したところ、翌日より解熱傾向

Fig. 14 Case 10 A. T. 20 yrs. F. Food poisoning

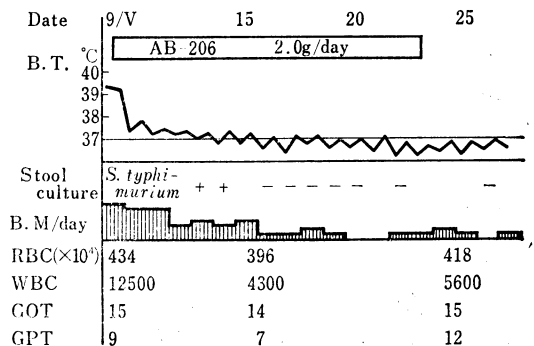


Table 8 Laboratory findings before and after AB-206 administration

Case		RBC ($\times 10^4$)	Hb (mg/dl)	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (u/ml)	GPT (u/ml)	Al-P (B-L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1 S. I.	Before	377	11.4	20.3	18	14	1.4	NT	NT
	After	380	13.2	21.4	16	16	1.6	NT	NT
2 E. K.	Before	514	15.5	21.2	20	19	NT	16.2	0.7
	After	480	14.6	20.6	21	18	NT	15.4	0.7
3 M. Y.	Before	379	12.2	26.0	28	22	1.5	24	1.2
	After	403	13.0	48.0	23	18	1.4	18	0.9
4 U. N.	Before	466	13.3	21.2	20	12	1.0	10.3	0.7
	After	455	13.5	18.5	21	11	1.1	11.8	0.8
5 S. T.	Before	503	14.3	19.3	23	17	1.3	15.1	0.8
	After	458	12.9	21.4	25	18	1.3	13.6	0.8
6 T. A.	Before	333	10.1	14.5	19	18	2.2	21.2	1.0
	After	349	11.0	15.7	24	20	1.8	20.5	1.0
7 S. O.	Before	487	15.8	21.2	16	15	2.2	NT	NT
	After	455	14.9	21.6	12	7	1.8	21.8	0.9
8 M. Y.	Before	405	12.5	NT	20	12	1.2	NT	NT
	After	401	12.5	NT	19	10	1.2	NT	NT
9 T. S.	Before	420	13.4	20.2	28	22	1.2	11.2	1.0
	After	414	12.1	21.4	18	21	1.6	NT	NT
10 A. T.	Before	434	13.4	15.5	15	9	1.3	8.5	0.9
	After	418	13.1	21.4	14	7	NT	8.0	0.7

NT: not tested

がみられ、内服1週間後には排便回数および便性の改善がみられ、菌も陰性化したため有効と判定した。本症例ではAB-206を1日2.0g 14日間、総量28g使用したが、本剤によると思われる副作用は特に認められなかった (Fig. 14)。

3. 副作用

今回の臨床検討期間中、本剤によると思われる眩暈 (内服2日目)、発疹 (内服7日目) 各1例を経験した。しかし、いずれも本剤使用中止後すみやかに正常に復した。また、本剤使用前後で諸検査を実施した結果、本剤によると思われる血液、肝、腎障害などは認められなかった (Table 8)。

IV. 考察ならびに結語

AB-206の抗菌力、血中濃度ならびに臨床効果について検討した成績をまとめると、以下のとおりである。

1. 抗菌力

Quinoline核を有するAB-206は、多くのグラム陰性桿菌に幅広い抗菌 spectrum を有し、*Pseudomonas aeruginosa* にも抗菌作用を発揮する。

われわれの検討でも、AB-206は原液接種で *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* などに対して Nalidixic acid, Pipemidic acid よ

り3~4段階、*Pseudomonas aeruginosa* には Nalidixic acid, Pipemidic acid より1~3段階すぐれた抗菌力を示した。ことに Nalidixic acid 耐性の *Pseudomonas aeruginosa* には2~4段階、Pipemidic acid 耐性のそれには2~3段階すぐれた抗菌力を示した。これら Nalidixic acid, Pipemidic acid 耐性菌に対してすぐれた抗菌力を発揮し、しかも耐性獲得の比較的急速な Nalidixic acid に比べて¹⁾、*in vitro* での耐性獲得速度の緩徐なこと²⁾ など、本剤は多くの利点を有しているものと考えられる。

2. 血中濃度

AB-206の血中濃度は500mg内服2時間後に5.4 (空腹時内服)~2.9 (軽食摂取後内服) $\mu\text{g/ml}$ の peak 値が得られ、以後比較的すみやかに低下し、6時間後には0.3 $\mu\text{g/ml}$ ないしは測定不能となった。本剤の血中濃度は Pipemidic acid 500mg を空腹時内服した際の1.56~3.61 $\mu\text{g/ml}$ より高く³⁾、1.0g内服時のそれとはほぼ同等であり、本剤の血中移行の良好なことが示された。

3. 臨床成績

AB-206を内科領域の尿路感染症9例、食中毒1例の計10例に1日0.75~2.0g、3~14日間使用し、著効2例、有効5例、無効3例の成績を得た。

原因菌別には *Escherichia coli* 感染症の 8 例中著効 2 例, 有効 4 例, 無効 2 例であり, 本剤の *in vitro* で のすぐれた抗菌力を裏付ける成績が得られた。 *Proteus mirabilis* による尿路感染症 1 例には無効, *Salmonella typhimurium* による食中毒 1 例には有効であった。 今回の臨床検討は基礎疾患のない単純性尿路感染症がほとんどであったが, これらの症例に対しては既存の合成抗菌剤や経口抗生剤に伍して, 充分臨床使用しうるもの と考える。 *Pseudomonas aeruginosa* 感染症に対する臨床効果は今後の検討として残されたが, その抗菌力より, 臨床使用可能と思われるが, 本剤の尿中排泄⁴⁾を考慮すると, 適応疾患には充分な配慮が必要であろう。

副作用に関するわれわれの検討では, 眩暈, 発疹以外は認められず, これらの症例も本剤中止後すみやかに正常に復した。使用期間は最高 14 日間, 総量 28.0g のみであるので, 長期使用についてはより慎重な検査と観察

が必要であろう。

(本研究期間は昭和 51 年 8 月～昭和 52 年 8 月である。)

文 献

- 1) LLERENA, O. & O. H. PEARSON: Interference of nalidixic acid in urinary 17-ketosteroid determination. *New Engl. J. Med.* 279: 983, 1968
- 2) 三橋 進: 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 抗菌力, 札幌, 1977
- 3) 上田 泰, 松本文夫, 斉藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 小林千鶴子, 柴 孝也, 山路武久, 三枝幹文: Pipemidic acid に関する臨床的研究. *Chemotherapy* 23: 2798, 1975
- 4) 柴田清人: 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 吸収・排泄・体内分布および代謝, 札幌, 1977

CLINICAL STUDY ON AB-206

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO, MASAHISA OMORI,
KOYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI, HIRONOBU IHARA and Kanpachiro Yamamoto
Second Department of Internal Medicine,
The Jikei University School of Medicine

During experimental studies and clinical trials with AB-206 the following results were obtained:

1. Antibacterial activity

The antibacterial activity of AB-206 against clinical isolated *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* (50 strains each) and *Serratia marcescens* (12 strains) was examined. Range of minimal inhibitory concentrations was ≤ 0.2 –25 $\mu\text{g/ml}$ against *E. coli*, ≤ 0.2 – ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ against *K. pneumoniae*, 0.78 – ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ against *P. aeruginosa* and ≤ 0.2 –12.5 $\mu\text{g/ml}$ against *S. marcescens*. The antibacterial activity of AB-206 was much stronger than nalidixic acid (NA) and pipemidic acid (PPA) against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *S. marcescens*, and it was much stronger against NA resistant strains and PPA resistant strains of *P. aeruginosa*.

2. Serum levels

In three healthy adults, 2 hours after a single oral administration of 500 mg of AB-206, peak levels of 2.9–5.4 $\mu\text{g/ml}$ were reached. Six hours after administration, the levels decreased to 0.3 $\mu\text{g/ml}$ or less. The serum levels obtained by AB-206 were almost comparable to those obtained by 1000 mg of PPA.

3. Clinical results

To nine patients, eight with urinary tract infections and one with food poisoning with *Salmonella typhimurium*, AB-206 was administered with daily dose of 0.75–2.0 g for 3–14 days. Response to therapy were "excellent" in 2, "good" in 5 and "poor" in 3 cases. Our investigation upon the side effects from AB-206 revealed only dizziness and eruption, which were recovered promptly after the cessation of AB-206 therapy.