

AB-206 に 関 す る 研 究

真下啓明*・国井乙彦・深谷一太・小松 喬

東京大学医科学研究所内科学教室

* 現東京厚生年金病院院長

AB-206 はわが国で発見された合成抗菌剤で、とくにグラム陰性菌に対する抗菌力がすぐれており、従来の Nalidixic acid, Piromidic acid に比べてはるかにすぐれた抗菌力を示すといわれる¹⁾。その構造式は Fig.1 のとおりである。

本剤はまた一部のグラム陽性菌、嫌気性菌、マイコプラズマなどに対しても抗菌活性を示し、Nalidixic acid に比較して *in vitro* での耐性獲得速度は緩徐で、かつ Nalidixic acid 耐性菌に対しても活性を示す。動物の感染実験の治療成績もすぐれている。経口投与により比較的高い血中濃度が得られ、尿、胆汁中にも抗菌活性を示す十分な濃度で排泄される。さらに、本剤は生体内で Fig.2 に示すように M₁, M₂, M₃ の代謝物を生じ、また原物質とこれら代謝物のグルクロン酸結合もおこることが知られている。

このように種々の特徴を有することが報ぜられている¹⁾。以下に本剤に関して私どもの行なった検討成績を報告する。

I. 方 法

1) 臨床分離株の感受性検査

当院の細菌検査室において臨床材料から分離した各種グラム陰性桿菌の AB-206 に対する感受性を日本化学療法学会標準法により測定した。

2) 肝障害ラットにおける代謝 (血中、胆汁中濃度・尿中排泄)

体重 300g 前後の雄の Wistar 系ラットを用い、急性肝障害は四塩化炭素 (CCl₄) を 1ml/kg/day 3日間連続筋注により、肝硬変モデルは四塩化炭素とオリーブ油の等量混液を 1ml/kg/day 毎週2日 (月曜と木曜)、5カ月間以上筋注によって作製した。各群ラットに AB-206 を 0.5% carboxymethyl cellulose 液に懸濁したものを 50mg/kg 経口投与し、以後血液、胆汁を経時的

に採取し、尿は別に metabolic cage を用いて採取し、AB-206 およびその主要代謝物である M-1, さらにこれらの glucuronide を測定した。

本剤およびその代謝物の定量は Fig.3 のような方法で、高速液体クロマトグラフによって行なった。

3) 臨床経験

上部尿路感染症 5例 (原因菌は *E. coli* 3例, *E. coli* と *Klebsiella* 1例, *Klebsiella* 1例) と下部尿路感染症 4例 (*E. coli* 2例, 菌検出不能 2例) の計 9例に本剤を投与した。投与量は1例を除いて他は全例1日1gを4~14日, 1例は1gを21日と0.5gを28日間用いた。

なお、血液透析療法中の1例では血中濃度、尿中排泄も測定した。この測定は、*E. coli* Kp 株を検定菌とする微生物学的定量法 (薄層カップ法) を用い、標準曲線は pH 7.4 のリン酸緩衝液希釈液で作製した。

II. 成 績

1) 臨床分離株の感受性

Table 1 はパイオン1夜培養液をそのまま塗抹したときの MIC 値の分布を、Table 2 はパイオン培養液の100倍希釈液を塗抹したときの成績を示す。

両者を比較すると、100倍希釈液塗抹では MIC 値が 1/2~1/4 程度に減少する株が比較的多くみられた。

Fig.2 Chemical structures of metabolites of AB-206

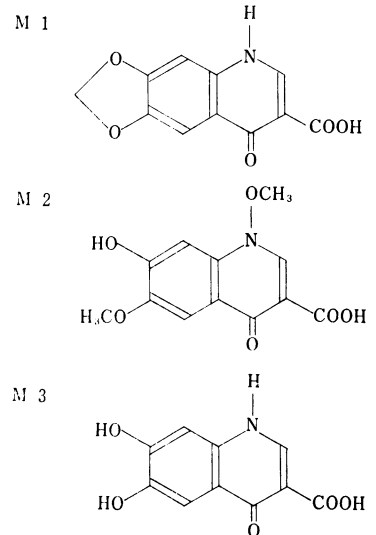
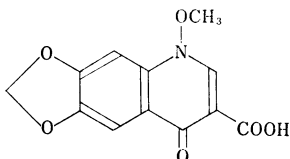
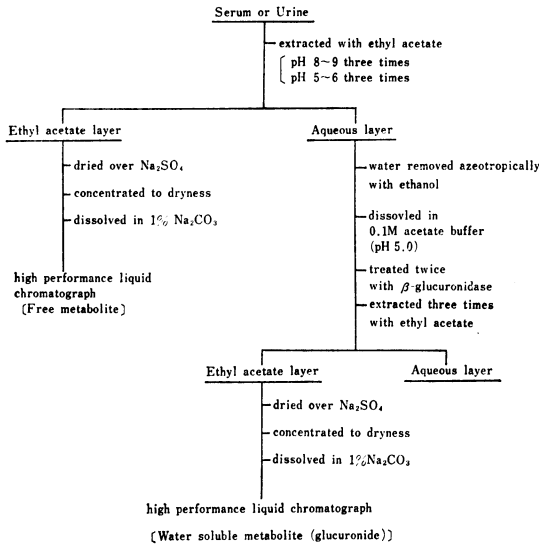


Fig.1 Chemical structure of AB-206



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

Fig.3 Assay by high performance liquid chromatograph



column : strong basic anion exchange resins (Dupon SAX, etc)
 flow condition : citrate-sodium nitrate solution (pH 5.0)
 detectable limit : AB-206, M 1 0.01 μ g/ml

Fig.4 Correlogram between MIC of AB-206 and Pipemidic acid (10^8 cells/ml)

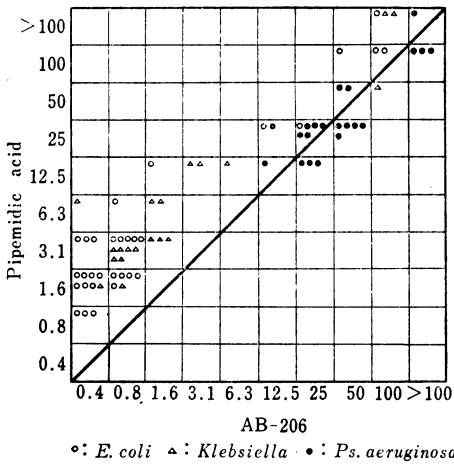
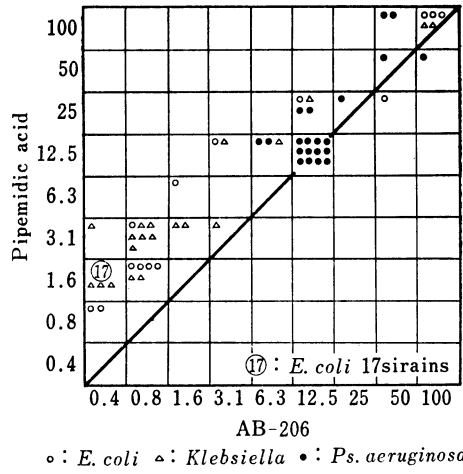


Fig.4 は原液接種時の Pipemidic acid に対する MIC 値との相関を示し、Fig.5 は 100 倍希釈液接種時の相関を示す。

Pseudomonas aeruginosa では両薬剤間で同程度のものが多く、一部の株では AB-206 の方が 1~2 段階低い値を示しており、ことに 100 倍希釈時にその傾向が認められる。*E. coli*, *Klebsiella* では、AB-206 の方が 1~3 段階低い MIC を示す株が多く認められた。

- 2) 肝障害ラットにおける AB-206 の代謝
- a) AB-206 と M-1 の血中濃度

Fig.5 Correlogram between MIC of AB-206 and Pipemidic acid (10^8 cells/ml)



○ : *E. coli* △ : *Klebsiella* ● : *Ps. aeruginosa*

Table 1 MIC of AB-206 to clinical isolates in original culture

μ g/ml	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>
>100			4
100	3	3	
50	1		7
25	1		8
12.5	1		2
6.3		1	
3.1		2	
1.6	1	5	
0.8	11	7	
0.4	13*	2	
Total	31	20	21

* Included NIHJ

Table 2 MIC of AB-206 to clinical isolates in 100 fold diluted culture

μ g/ml	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>
>100			1
100	3	2	
50	1		3
25			1
12.5	1	1	14
6.3		1	2
3.1	1	2	
1.6	1	2	
0.8	5	8	
0.4	19*	4	
Total	31	20	21

* Included NIHJ

Fig.6 Serum levels of AB-206 and metabolites in rats (50 mg/kg p. o.)

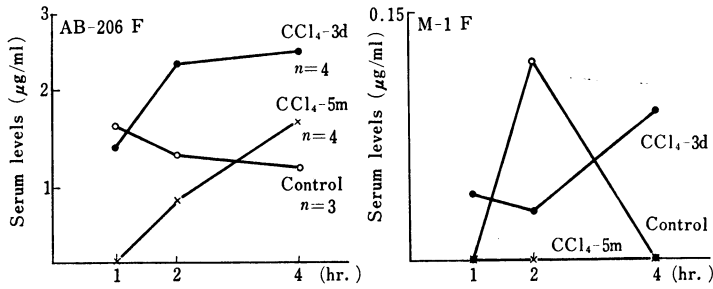
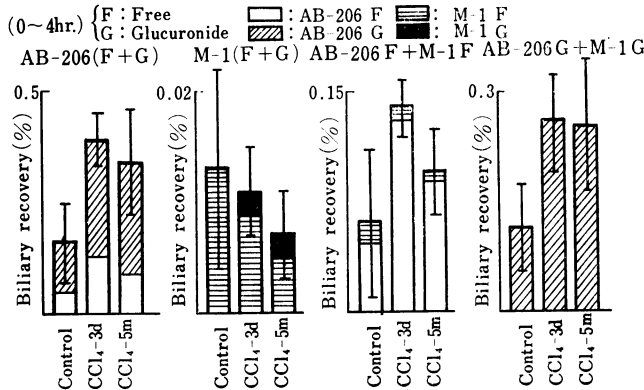


Fig.7 Biliary excretion of AB-206 and metabolites in rats (50 mg/kg p. o.)



1群 3~4 匹でバラツキが大きく、対照群と肝障害群間の血中濃度には推計学的に有意差は認められなかった。すなわち、AB-206 50 mg/kg 経口投与後の AB-206 とその主な代謝物である M-1 の両者の free 体の平均値を図示すると Fig.6 のとおりである。

AB-206 の血中濃度は、急性肝障害群では吸収が悪いためか上昇が遅れるが、正常群より高濃度に達し、しかも長時間持続する。これは後述の代謝物 M-1 への転換が遅れていることと符合すると考えられる。

肝硬変群では AB-206 の吸収が悪く、血中濃度の上昇も遅れ、4 時間後に正常群の 1 時間値に達している。肝硬変群では M-1 への代謝も低下していると考えられ、4 時間まですべて測定限界以下であった。

b) AB-206 および M-1 の胆汁中排泄

各群 4 匹のラットに AB-206 50 mg/kg 経口投与後 4 時間まで胆汁中に排泄された AB-206, M-1 のそれぞれの free 体 (以下 F と略す) と glucuronide (以下 G と略す) を測定し、投与量に対する回収率を計算し、その平均値および Standard error を Fig.7 に示した。

(1) AB-206 (F+G), (2) M-1(F+G) (3) AB-206 F+M-1 F, (4) AB-206 G+M-1 G の 4 つについて正常群 (control), 急性肝障害群 (CCl₄ 3d), 肝硬変群 (CCl₄ 5m) の相互間に有意差は認められなかつ

た。

次に (1) AB-206 G/AB-206 F, (2) M-1 G/M-1 F, (3) M-1 (F+G)/AB-206 (F+G).

(4) AB-206 G+M-1 G/AB-206 F+M-1 F

の 4 つの比を計算して各群の平均値を Fig.8 に示した。各群に共通の傾向として、胆汁中の AB-206 G は M-1 F の数倍の値を示したが、M-1 については逆に M-1 F が M-1 G の数倍ないしそれ以上の値を示した。

M-1 (F+G)/AB-206 (F+G) の比では正常群より急性肝障害群で明らかに低く ($P < 0.05$), 同様に正常群よりも肝硬変群の方がこの比が低い ($P < 0.05$) ことが明らかになった。その他の比率においては各群間に有意差は認められなかった。

以上のことから、胆汁排泄の面からみると少なくとも急性肝障害群と肝硬変群では正常群に比べて AB-206 から M-1 への代謝が低下していると考えられる。

c) AB-206 および M-1 の尿中排泄

各群 4 匹のラットに AB-206 50 mg/kg 経口投与後 metabolic cage に入れ 24 時間蓄尿 (6 時間までとそれ以後に分割採取) し、胆汁の場合と同様に AB-206, M-1 のそれぞれの F と G を測定し、AB-206 の投与量に対する回収率を計算してその平均値を Fig.9 に示した。

AB-206 F の尿中回収率をみると、正常群に比べて肝

Fig.8 The ratios of AB-206 and metabolites in the bile of rats (50 mg/kg p. o.)

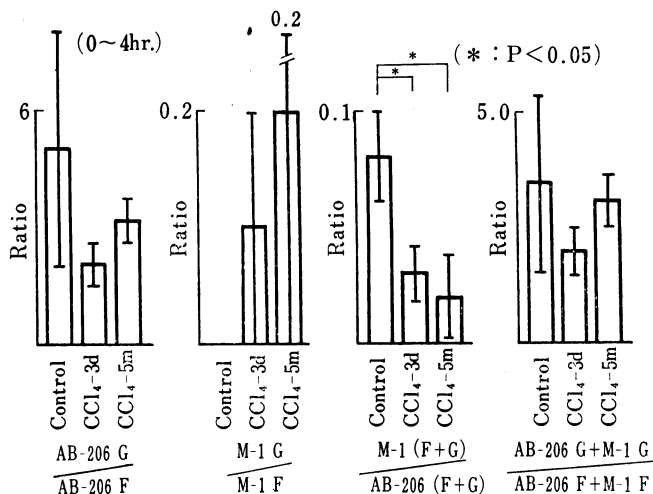


Fig.9 Urinary excretion of AB-206 and metabolites in rats (50 mg/kg p. o.) (0~24 hr.)

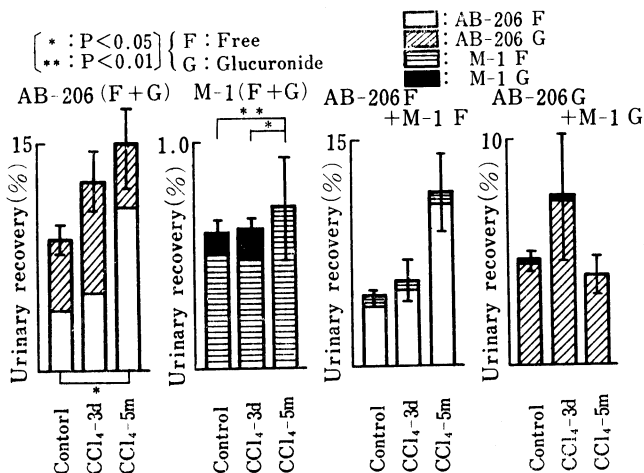


Fig.10 The ratios of AB-206 and metabolites in the urine of rats (50 mg/kg p. o.)

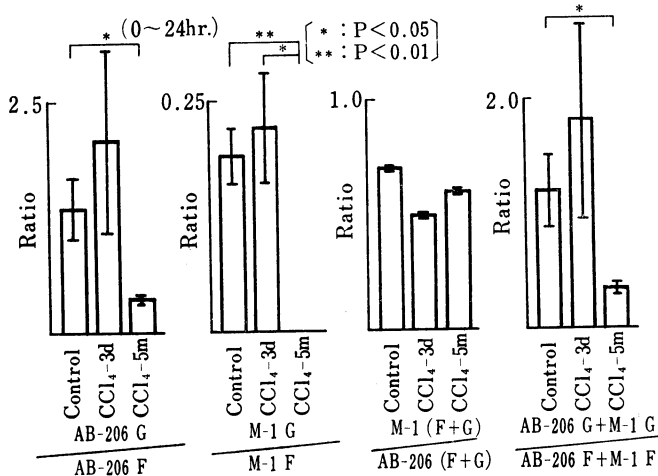


Table 3 Clinical results with AB-206

Cases	Diseases	Organisms (/ml)		Dose (g) (daily × days)	Effect	Side effect
		Before	After			
1 T. Y. 62F	u. u. t. i.	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ (0.8)	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ (0.8)	1.0 × 14	poor	—
2 C. M. 56F	u. u. t. i.	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ (0.8)	<i>St. epidermidis</i> 4 × 10 ³ (100)	1.0 × 7	good	—
3 T. Y. 63F	u. u. t. i.	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ (卅) <i>Klebsiella</i> (卅)	—	1.0 × 21 0.5 × 28	good	—
4 I. N. 65F	u. u. t. i.	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ (卅)	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ (—)	1.0 × 7	poor	—
5 M. K. 62M	l. u. t. i.	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ (卅)	—	1.0 × 14	good	—
6 M. T. 64M	l. u. t. i.	<i>E. coli</i> 2.9 × 10 ⁸	—	1.0 × 7	good	—
7 A. M. 52F	l. u. t. i. ?	—	—	1.0 × 4	?	—
8 F. A. 69F	l. u. t. i. ?	—	—	1.0 × 4	?	—
9 F. O. 30F	u. u. t. i. hemodialysis	<i>Klebsiella</i> > 10 ⁵ (1.6)	<i>Klebsiella</i> > 10 ⁵ (1.6)	1.0 × 14	poor	GOT ↑ GPT ↑ Al-P ↑

In parenthesis, numeral means MIC to AB-206 in original culture.

(卅)~(—) means disc sensitivity to NA.

硬変群では有意に高く ($P < 0.05$), M-1 G については正常群に比べて肝硬変群が低く ($P < 0.01$), また急性肝障害群に比べても肝硬変群では低値を示した ($P < 0.05$). その他の比較ではバラツキが大きく, 各群間に有意差が認められなかった。

次に胆汁の場合と同様に

(1) AB-206 G/AB-206 F, (2) M-1 G/M-1 F

(3) M-1 (F+G)/AB-206 (F+G),

(4) AB-206 G+M-1 G/AB-206 F+M-1 F

の4種の比率を計算しその平均値を Fig. 10 に図示した。

やはりこれでもバラツキが大きく, 有意差のみられないところが多かったが, 次の点では有意差が認められた。

肝硬変群では正常群に比べて AB-206 G/AB-206 F が低い ($P < 0.05$). 肝硬変群では正常群よりも ($P < 0.01$), また急性肝障害群よりも ($P < 0.05$) M-1 G/M-1 F の比率が低い。さらに肝硬変群では正常群に比べて AB-206 G+M-1 G/AB-206 F+M-1 F の比も低い ($P < 0.05$)。

以上の成績から肝硬変群では AB-206 G および M-1 G の尿中排泄率が正常群より明らかに低く, 当然の結果としてそれらの和も低い。

血中濃度および胆汁排泄の推移からみて G の蓄積はみられず G の排泄障害が著明に存在するとは考えにくいので, 結局これは肝硬変群ではグルクロン酸抱合能が低下しているためと考えられる。

3) 臨床使用例

臨床的には Table 3 に示すように上部尿路感染症5例, 下部尿路感染症4例, 計9例に本剤を使用した。

原因菌として *E. coli* が 10⁵/ml 以上証明されたもの4例, *Klebsiella* が 10⁵/ml 以上のもの1例, *E. coli* > 10⁵/ml と *Klebsiella* (卅) のもの1例, *E. coli* 2.9 × 10⁸ のもの1例, 菌検出不能2例であった。投与量は1例を除いては全例1日1gを4~14日間経口投与, 他の1例は当初1日1gを21日間投与, 以後0.5gを28日間投与している。これらの症例のうち菌陰性化をみ, かつ臨床症状の改善がみられ有効と判定したもの3例, *E. coli* が消失し *Staph. epidermidis* (4 × 10³/ml) に変わったが臨床症状改善し, 一応有効と考えられたもの1例, 細菌学的に不変で無効のもの3例, 最初から菌陰性で判定不能のもの2例であった。

SLE とそれによる腎障害で血液透析療法中, 腎盂腎炎を合併した第9症例で血中濃度 (Table 4), 尿中排泄 (Table 5) を測定した。

血中濃度は健康成人に比べて高濃度が持続しており, 排泄障害の存在が考えられる。血液透析の前後で比較してみると途中で250 mg 1回服用しているためと思われるが, ほとんど変動がみられなかった。24時間蓄尿中の濃度は健康成人のそれと大差はないが尿量が少ないため1日総排泄量, 尿中回収率 (正常人: 4.7%¹¹) は著しく低下している。

本剤使用による副作用について, 血算, 検尿, 肝機能 (GOT, GPT, Al-P), 腎機能 (BUN, 血清クレアチニン)

Table 4 Serum level of AB-206

On the 6th day	
before breakfast	6.9 $\mu\text{g/ml}$
→250 mg	
before hemodialysis	5.6
→250 mg	
after 1 hr.	5.0
end of hemodialysis	5.0
→250 mg	
→250 mg	
On the 7th day	
before breakfast	3.9
→250 mg	
after 1 hr.	4.8
after 2 hr.	6.0
→250 mg	
after 2 hr.	7.2
→250 mg	
after 2 hr.	5.6

Table 5 Urinary level and recovery of AB-206 in 24 hr. collected urine

	1st~ 2nd day	4th~ 5th day	5th~ 6th day
Level ($\mu\text{g/ml}$)	3.0	23.5	21.0
Urinary volume (ml)	270	250	300
Total (mg)	0.81	5.88	6.3
Recovery (%)	0.08	0.59	0.63

などの諸検査成績ならびに臨床症状を検討したが、第9症例で GOT, GPT, AI-P の上昇が認められた以外他の症例ではなんら異常が認められなかった。

第9症例の肝機能その他の検査成績は Table 6 に示すとおりであり、GOT, GPT, AI-P の上昇は本剤の関与を否定し得ない。

しかしその後本剤投与中止後1月11日、27日の成績にみられるように徐々に回復している。

III. 考 察

AB-206 は新しい合成抗菌物質の経口剤で、類似薬の Nalidixic acid や Pipemidic acid との優劣が問題となるであろう。細菌学的検討によれば、本剤は Nalidixic acid や Pipemidic acid よりも多くの菌種の臨床分離株に対してかなりすぐれた抗菌力を有するといわれている¹⁾。私どもの検討した範囲では、臨床分離の *E. coli* や *Klebsiella* では Pipemidic acid に比べて本剤の方が1~3段階程度低い MIC を示すものが多く、*Pseudomonas aeruginosa* でも一部の株は本剤の方が1~2段階低い値を示している。MIC 値測定において原液接種と100倍希釈液接種時の値に1~2段階程度のひらきがあ

Table 6 F. O. 30 y F. Pyelonephritis with SLE

	11/26	12/4	12/9			
	AB-206 1g →					
	CET → 2g					
	11/24	12/7	12/14	12/27	1/11	1/27
Serum						
GOT	22	96	66	79	60	33
GPT	27	44	73	113	81	34
AI-P	12.0	13.6	28.0	34.6	22.2	15.8
BUN	36.4	35.1	22.0	32.6		
Creatinine	4.2	4.2	4.0	3.6		
RBC ($\times 10^4$)	192	200	214	235		
Hb (g/dl)	6.2	6.4	7.1	7.3		
Ht (%)	19	19.5	22.5	22.5		
WBC	12,400	9,700	12,300	13,000		
Thrombo ($\times 10^4$)	17.0	13.0	11.8	19.4		
Na	141	139	137	139		
K	3.3	3.1	2.9	3.2		
Cl	10 ⁵	100	101	99		
Urine						
Protein	+3		+2	+3		
Glucose	±		+1	—		
RBC	7/1		4/1	2/1		
WBC	>30/1		>30/1	14/1		

られるが、このような現象は他の薬剤でもみられることがあるが²⁾、臨床効果とどのような関連を有するのかわかなお充分な検討がなされておらず、今後の問題であろう。

本剤は生体内で代謝をうけ Fig. 2 に示したような代謝物が生成され、AB-206 や M-1 などのグルクロン酸抱合も行なわれ、尿および胆汁中にかなりの濃度に排泄されることが知られている。私どもは従来抗生物質の体内動態・代謝ことに肝障害時の代謝に関心をもって検討を行っており、CET や RFP などの抗生物質の代謝が肝障害動物では明らかに低下することを報告した³⁾。本剤についても同様の観点からラットを用いて CCl₄ による肝障害モデルを作製し、本剤投与時の代謝の様相を追究しようとしてみた。本薬剤の正常ラットにおける代謝についてはすでに報告があるが¹⁾、この報告に比べて今回の結果は吸収が悪く、全体として低濃度レベルでの代謝動態の検討となった。その結果は上述のとおりで、経口剤で吸収にバラツキがあるためと考えられるが全体的にバラツキが多く断定的なことは差控えるべきであろう。しかし少なくとも有意差のみられた範囲内で胆汁内代謝物から推測すると、AB-206 から M-1 への代謝が肝障害時には低下し、尿中代謝物から推測すると肝障害時には

AB-206 と M-1 両者のグルクロン酸抱合が低下していると考えられる。

血中濃度の変動をみると、推計学的な有意差としてはとらえられなかったが、傾向としては肝障害時には AB-206 の消化管からの吸収が遅れ、さらに M-1 への代謝の遅延ないしは著明低下がおこっていると考えて矛盾しない成績が得られている。AB-206 の主要な代謝物 M-1 の抗菌活性は大多数の菌種に対して数十分の一ないし数百分の一以下に低下することが知られている⁷⁾。したがって以上の成績から肝障害時には AB-206 から M-1 への代謝およびグルクロン酸抱合が低下し、原物質 AB-206 の体内濃度が相対的に高く維持され薬効を求める立場からすれば有利となるが、逆に副作用の点ではそれだけにより一層の注意が必要となるものと考えられる。しかしこれらの成績はあくまでも限られた範囲の動物実験によるものであり、抗生物質の代謝には種による差の大きい場合があるし、実際の臨床例ではどのように反映されるかは今後の問題である。

臨床例は尿路感染症 9 例に使用した。起炎菌が本剤に感受性を有していた例で有効例が多かったことは当然であるが、第 1、第 4、第 9 例のように起炎菌が感受性ありと考えられた例において無効であった例は、なぜそうなったのかを検討する必要がある。第 1 例、第 4 例はともに基礎疾患に糖尿病があり、第 4 例ではそのうえに膀胱尿管逆流が認められている。第 9 例は基礎疾患として SLE とそれによる腎障害があり、これらの悪条件が加わっていたために十分な効果をあげ得なかったものと考え

られる。

IV. 結 論

新合成抗菌剤 AB-206 についての検討を行ない次の成績を得た。

1) 臨床分離グラム陰性桿菌の AB-206 に対する感受性は Pipemidic acid より 1~2 段階すぐれている株が多かった。ブイヨン 1 夜培養原液接種時の MIC 値より 100 倍希釈液接種時の方が 1~2 段階低かった。

2) CCl₄ 肝障害ラットとくに肝硬変ラットでは正常ラットに比べて AB-206 から M-1 への代謝および AB-206 と M-1 のグルクロン酸抱合ともに低下していると考えられる。

3) 臨床的に 9 例の尿路感染症に使用し、有効 4 例、無効 3 例、判定不能 2 例であった。SLE・腎不全で血液透析中の 1 例で本剤使用後 GOT, GPT, Al-P の上昇が認められたが投与中止後回復している。断定できないが、本剤関与の可能性を否定し得ない。

(この研究は昭和 51 年 8 月から昭和 52 年 7 月まで実施された。)

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
- 2) 真下啓明, 深谷一太, 国井乙彦：T-1220 に関する研究。Chemotherapy 25 : 1013~1016, 1977
- 3) KUNII, O.; K. FUKAYA & K. MASHIMO : Biotransformation of the antibiotics in the patients and animals with liver impairment. Chemotherapy (London) 4 : 159~164, 1976

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON AB-206

KEIMEI MASHIMO,* OTOHIKO KUNII, KAZUFUTO FUKAYA
and TAKASHI KOMATSU

Department of Internal Medicine, The Institute of Medical Science,
University of Tokyo

* Recent address : Tokyo Welfare Pension Hospital

Some experimental and clinical studies on a new synthetic antibacterial agent AB-206 were performed and the following results were obtained.

1) The MIC values of various gram-negative bacilli isolated from clinical material were higher by two to four times for pipemidic acid than for AB-206 in a majority of strains.

MIC values were higher by two to four times when an original overnight broth culture was used as an inoculum than those when its 100-fold dilution was used.

2) In rats with liver dysfunctions due to CCl₄, in particular in those with cirrhosis, it is considered that the metabolism of AB-206 into M-1 and glucuronide of AB-206 and M-1 is depressed when compared to normal rats.

3) In the clinical field, AB-206 was administered to 9 cases of urinary tract infections. The effect of this drug was evaluated as good in 4 cases, as poor in 3 cases and undecided in 2 cases. In one case which was receiving hemo-dialysis on account of renal insufficiency, an elevation in sGOT, sGPT and Al-P was observed following administration of AB-206. However, recovery ensued after cessation of this drug. Although definitive conclusion cannot be drawn, the possibility that AB-206 may be involved in the abnormal elevation cannot be denied.