

AB-206 の基礎的, 臨床的研究
(主として急性腎盂腎炎に対する使用経験)

東 冬彦・関田恒二郎・小花光夫・入交昭一郎・藤森一平

川崎市立川崎病院内科

1962年ナリジクス酸の発見以来, 種々の類縁化合物が合成され, グラム陰性菌に対して有効な抗菌剤として臨床に使用されている^{1), 2)}。

最近, 国内で開発された AB-206 はナリジクス酸の関連化合物であり³⁾, グラム陰性菌に対し低濃度でも増殖を抑制し, とくに大腸菌, クレブシエラ, セラチアを含む腸内細菌に対してきわめて有効性が高いといわれている⁴⁾。

今回, われわれは AB-206 について基礎的検討を加えるとともに, 尿路感染症および腸管感染症に投与し, その治療効果ならびに副作用について検討したので報告する。

I. 抗 菌 力

当院臨床検査室において, 各種臨床材料から分離した各種細菌に対する AB-206 の MIC を検討した。

E. coli に対しては 17 株全例が 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され, NA, ABPC, CER, CET, CEZ などと比較して, かなり強い抗菌力を示した (Table 1)。

Klebsiella pneumoniae に対しては, 5 株とも 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し, 耐性菌はなかった。*E. coli* の場合と同様に AB-206 が最も抗菌力が強く, CEZ がこれにつづいた (Table 2)。

Serratia marcescens に対しては 5 株中 3 株が 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であり, NA より強い抗菌力を示した (Table 3)。

II. 臨 床 成 績

対象は当院内科外来あるいは入院患者 8 例が, その内訳は急性腎盂腎炎 7 例, サルモネラ腸炎 1 例である。急性腎盂腎炎は全例女, サルモネラ腸炎の 1 例は男であった。年齢は 20~87 歳にわたっている (Table 4)。

Table 1 MIC of AB-206 against *E. coli* (17 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
	<0.2	0.2	0.4	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
AB-206	11	1	5									
NA						10	7					
ABPC						3	7				2	5
CER					3	8	1		3	1		1
CET					1	2	5	5	3			1
CEZ				4	7	1	3	1				1
S-6450			4	7		2	2	1	1			
SN-107				1	2	10	3		1			

Table 2 MIC of AB-206 against *Klebsiella pneumoniae* (5 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	0.4	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
AB-206	2	3								
NA					4	1				
ABPC							1	3		1
CER				3		1		1		
CET				3		1	1			
CEZ			3		2					
S-6450		4			1					
SN-107			1	4						

Table 3 MIC of AB-206 against *Serratia marcescens* (5 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
	<0.2	0.2	0.4	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
AB-206	2		1				1			1		
NA					1	1	1			1		1
ABPC									1			4
CER												5
CET												5
CEZ												5
S-6450								1		1		3
SN-107									2			3

Table 4 Clinical effect of AB-206

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative bacteria	Dose (g/day)	Duration (days)	Effect	Side effect
1	S. T.	87	f	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i>	2	7	Excellent	—
2	I. T.	35	f	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i>	2	5	Excellent	—
3	T. Y.	22	f	Acute pyelonephritis	Chronic renal failure	<i>St. viridans</i>	1	14	Excellent	—
4	I. R.	39	f	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i>	2	7	Excellent	—
5	N. K.	33	f	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i>	2	7	Excellent	—
6	Y. Y.	56	f	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i>	2	5	Excellent	—
7	K. A.	20	f	Acute pyelonephritis	—	<i>Micrococcus</i>	2	7	Excellent	—
8	H. A.	57	m	<i>Salmonella enteritis</i>	—	<i>Salmonella typhimurium</i>	2	9	Poor	—

これらの症例に対する AB-206 の投与量は、基礎疾患に慢性腎不全を有する 1 例については 1 日 1.0g とし、他は 2.0g とした。投与期間は 5~14 日にわたっている。

急性腎盂腎炎では、臨床効果は臨床症状の改善および消失、細菌尿の消失、尿沈渣所見の改善、赤沈値の改善、白血球増多症の改善などを有効の基準として判定した。

急性腎盂腎炎の原因菌は *E. coli* 5 例、*St. viridans* 1 例、*Micrococcus* 1 例であった。

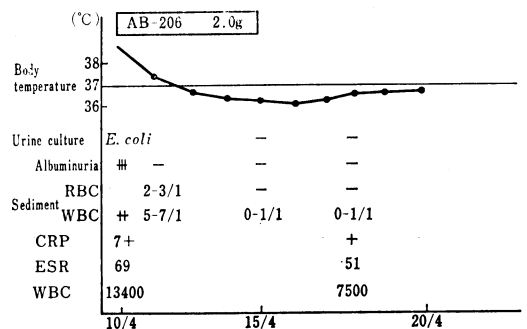
急性腎盂腎炎に対する AB-206 の効果は 7 例全例に、細菌学的にも臨床的にも有効で、消化器症状などの副作用は認めなかった。

サルモネラ腸炎はネズミチフス菌が原因菌であった。AB-206 を 2.0g 9 日間投与し、下痢は消失したが、排便がつづくため、細菌学的に無効と判定した。

次に代表例を記述する。

症例 1 I. T. 35 歳、女。急性腎盂腎炎 (Fig. 1)

昭和 52 年 4 月 7 日から 38°C 台の発熱、腰痛、排尿痛を認め、4 月 10 日当科受診、体温 38.5°C、白血球 13,400 と増多し、尿沈渣で白血球多数、細菌(卍)(尿培

Fig. 1 Case 1 I. T. 35 years old female
Diagnosis : Acute pyelonephritis

養で *E. coli* と判明) から急性腎盂腎炎と診断、入院後ただちに AB-206 を 2.0g 投与開始した。翌日より下熱し、腰痛、排尿痛も軽減、気分良好となり、尿沈渣所見の改善、尿培養で菌陰性化した。AB-206 の奏効した症例である。

症例 2 S. T. 87 歳、女。急性腎盂腎炎 (Fig. 2)

昭和 52 年 3 月 28 日頃から微熱、食欲不振を訴え、3

Table 5 Hematological findings before and after AB-206 administration

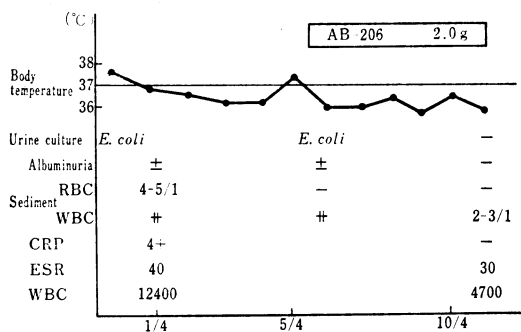
No.	Case	Age	Sex	Dose (g/day)	Duration (days)	RBC		Hb		WBC	
						Before	After	Before	After	Before	After
1	S. T.	87	f	2	7	336×10^4	326×10^4	10.5	9.6	12,400	4,700
2	I. T.	35	f	2	5	438×10^4	488×10^4	13.1	13.5	13,400	7,500
3	T. Y.	22	f	1	14	347×10^4	319×10^4	11.2	10.0	8,400	9,400
4	I. R.	39	f	2	7	440×10^4	398×10^4	14.4	13.3	13,300	4,800
5	Y. Y.	56	f	2	5	391×10^4	410×10^4	12.5	13.0	14,500	7,400
6	H. A.	57	m	2	9	396×10^4	364×10^4	13.5	12.5	6,800	9,200

Table 6 Liver function tests before and after AB-206 administration

No.	Case	Age	Sex	Dose (g/day)	Duration (days)	GOT		GPT		Al-P	
						Before	After	Before	After	Before	After
1	S. T.	87	f	2	7	20	15	12	3	211	181
2	I. T.	35	f	2	5	24	11	36	12	77	69
3	T. Y.	22	f	1	14	9	6	6	4	95	76
4	I. R.	39	f	2	7	7	12	0	6	63	61
5	Y. Y.	56	f	2	5	12	12	3	5	91	111
6	H. A.	57	m	2	9	15	13	3	11	—	—

Table 7 Kidney function tests before and after AB-206 administration

No.	Case	Age	Sex	Dose (g/day)	Duration (days)	Serum creatinine		BUN	
						Before	After	Before	After
1	S. T.	87	f	2	7	1.0	1.0	17.0	21.1
2	I. T.	35	f	2	5	1.1	1.1	15.8	17.2
3	T. Y.	22	f	1	14	3.4	5.8	23.0	30.2
4	I. R.	39	f	2	7	1.3	0.8	13.9	13.9
5	Y. Y.	56	f	2	5	1.1	0.9	17.5	13.3
6	H. A.	57	m	2	9	2.1	1.1	44.6	6.0

Fig. 2 Case 2 S. T. 87 years old female
Diagnosis: Acute pyelonephritis

月 31 日当科受診，精査のため翌日入院したが平熱であった。しかし，検査結果より尿沈渣に白血球多数，細菌(卍)(尿培養によって *E. coli* と判明)，末梢血で 12,400 と白血球増多症がみられ，急性の腎盂腎炎と診断した。

数日遅れて AB-206 を 2.0g 7 日間投与したところ尿所見の改善，白血球増多症もなくなり，尿培養で菌陰性化した。

III. 副作用

AB-206 投与前後で末梢血，肝機能，腎機能として血清クレアチニン，BUN の変動を 6 例において検討した。末梢血では 4 例に白血球増多症を認めたが，AB-206 投与後いずれも正常化した (Table 5)。

肝機能として投与前後で GOT, GPT, Al-P の変動をみたが悪化例はなかった (Table 6)。

腎機能については，1 例において，血清クレアチニン，BUN の上昇を認めた (Table 7)。

この症例 (T. Y.) は，慢性腎不全に急性腎盂腎炎を併発した例であるが，初診時すでに血清クレアチニン 2.8 mg/dl であり，AB-206 (1.0g/日) 投与前からすでに血清クレアチニンの上昇傾向を認めており，AB-206 投与

中に海外旅行などして安静が十分守られていない。また血清クレアチニン、BUNはAB-206投与中止後も上昇をつづけたので、おそらく原疾患の増悪によるものと考えられる。

IV. 考察ならびに結語

(1) 抗菌力

E. coli, *Klebsiella pneumoniae*の大部分の株は0.4~0.78 µg/ml以下の濃度で発育が阻止され、NAやセファロスポリン系剤に比較して、かなり強い抗菌力が認められた。*Serratia marcescens*については、5株中3株が0.4 µg/ml以下のMICであり、NAより強い抗菌力を示した。

(2) 臨床成績

AB-206の特徴に腎集中性があり、尿中によく排泄されるので、腎、尿路感染症に対してその臨床効果を期待して、7例の急性腎盂腎炎に投与し、全例に有効であった。ネズミチフス菌によるサルモネラ腸炎1例に対しては、臨床的に下痢の消失をみたが、細菌学的には無効であった。

(3) 副作用

6例においてAB-206投与前後で、末梢血、肝機能(GOT, GPT, AI-P)、腎機能(血清クレアチニン、BUN)

の変動をみた。末梢血、肝機能に異常を来した例はなかった。1例において血清クレアチニン、BUNの上昇を認めたが、基礎疾患の慢性腎不全の悪化によるものと思われた。

(本研究期間は昭和52年2月から8月である。)

文 献

- 1) BUCHBINDER, M. ; J. C. WEBB, L. V. ANDERSON & W. R. McCABE : Laboratory studies and clinical pharmacology of nalidixic acid (WIN 18, 320). *Antimicrob. Agents & Chemoth.* —1962: 308~317, 1963
- 2) DEITZ, W. H. ; J. H. BAILEY & E. J. FROELICH : *In vitro* antibacterial properties of nalidixic acid, a new drug active against gram-negative organisms. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* —1963 : 583~587, 1964
- 3) AGUI, H. ; T. MITANI, A. IZAWA, T. KOMATSU & T. NAKAGOME : Studies on quinoline derivatives and related compounds. 5. Synthesis and antimicrobial activity of novel 1-alkoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acids *J. Med. Chem.* 20 : 791~796, 1977
- 4) 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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AB-206

FUYUHIKO HIGASHI, KOHJIRO SEKITA, MITSUO OBANA,

SHOICHIRO IRIMAJIRI and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

1) Antibacterial activity

MICs against 17 strains of *E. coli* were under 0.4 µg/ml in all of them and more powerful than that of NA and cephalosporin derivatives. MICs against 5 strains of *Klebsiella pneumoniae* were under 0.78 µg/ml. Three of 5 strains of *Serratia marcescens* were sensitive to AB-206.

2) Clinical results

The results showed to be effective in all of 7 cases of acute pyelonephritis and ineffective in 1 case of *Salmonella* enteritis.

No side effects were observed in this series.