

## AB-206 に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・浅井俱和・川合道英

久保研二・河野雅和・高松健次

大阪市立大学医学部第一内科学教室

(主任: 塩田憲三教授)

住友化学工業株式会社 研究所において合成された化学療法剤, 5, 8-dihydro-5-methoxy-8-oxo-2H-1, 3-dioxolo-[4, 5-g]quinoline-7-carboxylic acid (AB-206) について, 臨床分離菌の感受性を測定するとともに, 内科系感染症に投与し, 治療効果と副作用の検討を行なった成績を報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1) 研究対象ならびに研究方法

諸種の病巣より分離した *Staph. aureus* 26 株, *E. coli* 29 株, *Klebsiella* 30 株, *Proteus* sp. 30 株, *Ps. aeruginosa* 30 株の AB-206 に対する感受性を測定し, 同時に標準菌株である *Staph. aureus* 209 P JC および *E. coli* NIH JC-2 に対する AB-206 の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。感受性測定は日本化学療法学会標準法<sup>1), 2)</sup>に則り, HIA (Eiken) を用いた寒天平板希釈法により行ない, 接種菌量は Trypticase soy broth (Difco) 1 夜培養菌液を原液のままとその 100 倍希釈液の 2 段階について実施した。

## 2) 成績

*Staph. aureus* 209 P JC に対する AB-206 の MIC は, 原液接種の場合 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 100 倍希釈液接種の場合 6.25  $\mu\text{g/ml}$  を示し, *E. coli* NIH JC-2 に対する AB-206 の MIC は, 原液接種, 100 倍希釈液接種ともに 0.78  $\mu\text{g/ml}$  を示した。

病巣分離菌の AB-206 に対する感受性分布は Table 1, Fig. 1 に示したとおりで, *Staph. aureus* の感受性分布のピークは, 標準株の感受性と等しく, 原液接種の場合 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 100 倍希釈液接種の場合 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に認められ, 全株 25  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性を示した。*E. coli* 29 株中 27 株は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下の AB-206 で発育が阻止され, 原液接種の場合は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  に, 100 倍希釈液接種の場合は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  に感受性分布のピークが認められた。*Klebsiella* の AB-206 に対する感受性は比較的広く分布し, とくに原液接種の場合, MIC は 0.2 ~ 25  $\mu\text{g/ml}$  と幅広く分布し, 明らかな感受性分布のピークは認められないが, 100 倍希釈液接種の場合は 30 株中 28 株が 3.12  $\mu\text{g/ml}$  以下の AB-206 で発育阻止され, 感受性分布のピークは 0.78  $\mu\text{g/ml}$  に認められた。*Proteus* sp. 30 株中 29 株は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下の AB-206 で発育阻止され, 感受性分布のピークは原液接種, 100 倍希釈液接種ともに 0.39  $\mu\text{g/ml}$  に認められた。*Ps. aeruginosa* の感受性は, 原液接種の場合は 30 株中 29 株が, 100 倍希釈液接種の場合は全株が, 100  $\mu\text{g/ml}$  以下を示し, 感受性分布のピークは, 原液接種の場合 50  $\mu\text{g/ml}$  に, 100 倍希釈液接種の場合 25  $\mu\text{g/ml}$  に認められた。

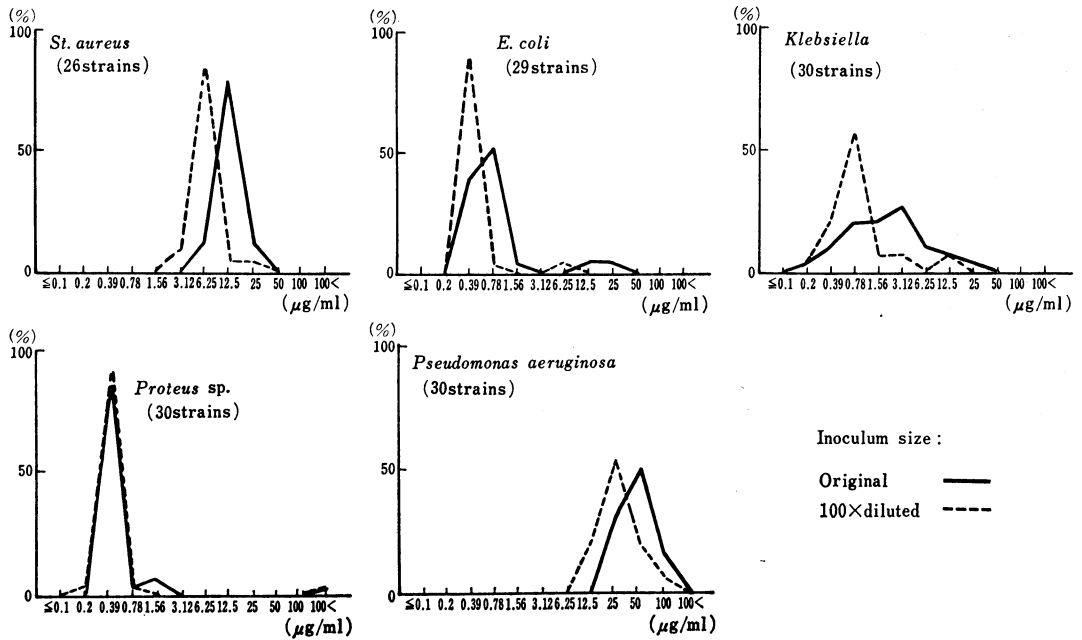
## II. 臨床成績

## 1) 研究対象ならびに研究方法

Table 1 Distribution of susceptibility of clinical isolated bacteria to AB-206

Organism	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
		$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Staphylococcus aureus</i>	Original 100 $\times$ dilut.						2	3 22	20 1	3 1			
<i>E. coli</i>	Original 100 $\times$ dilut.			11 26	15 1	1		1	1 1	1 1			
<i>Klebsiella</i>	Original 100 $\times$ dilut.		1 1	3 6	6 17	6 2	8 2	3	2 2	1			
<i>Proteus</i> sp.	Original 100 $\times$ dilut.		1	26 27	1 1	2							1 1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Original 100 $\times$ dilut.								6	9 16	15 6	5 2	1

Fig. 1 Distribution of susceptibility of clinical isolated bacteria to AB-206



昭和52年2月より昭和52年9月にわたって、当内科に入院した急性膀胱炎1例、慢性膀胱炎4例、慢性腎盂腎炎2例、感染を伴った気管支拡張症1例、計8例にAB-206を投与した。

Table 2にAB-206投与対象、基礎疾患、原因菌、AB-206投与量、治療効果、副作用を一括表示した。

AB-206の投与は、いずれも1日量を4分割し、6時間ごとに経口投与した。

臨床効果の判定に際して、AB-206投与開始後きわめて速やかに自覚症状の改善を認め、しかもAB-206投与中止後症状の再燃をみない場合を著効(++)、AB-206投与後、明らかに症状の改善を認めた場合を有効(+), AB-206投与開始後、症状の改善傾向を認めた場合、あるいはAB-206投与により明らかに症状の改善を認めてもAB-206投与中止後症状の再燃をみた場合をやや有効(±)、AB-206投与によっても症状の改善が認められない場合を無効(-)と判定した。臨床効果の判定と平行して、AB-206投与に伴う原因菌の消長を観察し、消失した場合を有効(+), 不変の場合を無効(-), 当初の原因菌は消失し、代って他の原因菌の出現した場合を菌交代と、細菌学的効果の判定を行なった。

一方、AB-206の副作用の有無の観察を目的として、自覚症状の観察を行なうとともに、AB-206投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの検索を実施した。

## 2) 成績

尿路感染症7例に対するAB-206の治療効果は、臨床的には著効2例、有効2例、やや有効1例、無効2例、細菌学的には有効2例、無効4例、不明1例であった。1例の気道感染症は臨床的に有効、細菌学的には無効の成績であった。

以下、各症例について、経過の概要を記載する。

症例1 45歳、女。糖尿病のコントロールの目的で入院中、急性膀胱炎を発症、尿中白血球300~350個/視野、AB-206投与3日目には自覚症状消失、膿尿、細菌尿も消失した。

症例2 75歳、女。左半身麻痺にて入院中、軽度排尿障害あり、頻々と膀胱炎を反復発症していた。今回も38.2°Cの発熱、下腹部痛、頻尿、排尿痛出現、尿中白血球8~10個/視野、尿培養にて*Ps. aeruginosa*を分離。AB-206投与翌日より排尿痛、頻尿は消失、体温は5日後に正常化した。なお、尿中*Ps. aeruginosa*はAB-206投与後も残存した。

症例3 75歳、女。症例2と同一患者。前回治療約2ヵ月後に再び発熱、尿中白血球60~65個/視野、AB-206投与後解熱、膿尿も5日後にはほとんど消失したが、AB-206投与中止後、再び尿所見の悪化をみた。なお、尿中*Corynebacterium*は終始検出された。

症例4 66歳、女。糖尿病コントロール中(ただし、コントロールは不良)尿路感染を合併、近医にてCefazolinの投与をうけたが、尿所見が改善しないため入院した。尿中白血球80~90個/視野、尿中*E. coli* 10<sup>6</sup>/ml

以上、AB-206 投与を行なったが、尿所見不変、*E. coli* も消失しなかった。

症例 5 55 歳、女。糖尿病、うっ血性心不全にて入院。入院後膀胱炎を反覆して発症。今回も 37.5°C の発熱、頻尿、膿尿 (40~50 個/視野) を認めたので、AB-206 投与を開始した。AB-206 投与開始 3 日後に、ジギタリス中毒による悪心嘔吐のため経口剤投与不能となり、AB-206 も中止し、注射剤の抗生物質投与に変更した。なお、AB-206 投与により解熱、頻尿の改善が認められ、一応有効と判定した。本例においては AB-206 投与中止時 GOT, GPT の上昇が認められた。これは肝うっ血に起因するとも考えられるが、AB-206 投与中止後、急速に GOT, GPT は正常化したので、薬剤の影響も否定することは不可能である。

症例 6 63 歳、女。8 年前片腎摘出、糖尿病コントロール中膿尿出現、腎機能低下を来す。AB-206 投与に

より、4 日目には尿中白血球 100 個/視野より 1~2 個/視野と著減し、*Prot. morgani* も消失した。

症例 7 63 歳、女。症例 6 と同一患者。前回 AB-206 で著効の成績を取めた後、再び尿中白血球増加し、*Enterococcus* を分離したため、再度 AB-206 を投与した。今回は尿所見改善がみられず、尿中細菌も不変に終わった。

症例 8 49 歳、女。約 25 年前より気管支拡張症の症状が出現し、症状増悪時には化学療法をうけていた。約 2 カ月前より呼吸困難が増強し入院。膿性痰 1 日 100~200 ml を喀出、Gentamicin 投与によって一時症状が軽快していたが、Gentamicin 中止 3 日目から 38°C 内外の発熱が現われ、膿性痰 150~200 ml と増加し、喀痰より *Klebsiella* を分離した。AB-206 1 日 2g 投与翌日から体温は 37°C 内外に低下し、5 日目以後は正常体温を持続し、膿性喀痰も減量した。喀痰中の *Klebsiella* の

Table 2 Clinical results with AB-206

Case	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease	Causative organism	AB-206		Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
						Daily dose	Days			
1	45	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i>	1.0 <sup>g</sup>	8	+	+	—
2	75	F	Chronic cystitis	Hemiplegia	<i>P. aeruginosa</i>	1.0	8	+	—	—
3	75	F	Chronic cystitis	Hemiplegia	<i>Corynebacterium</i>	1.0	14.5	±	—	—
4	66	F	Chronic cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i>	1.0	16	—	—	—
5	55	F	Chronic cystitis	Diabetes mellitus Congestive heart failure	<i>Klebsiella</i>	1.0	2.5	+	?	Elevation of GOT, GPT (?)
6	63	F	Chronic pyelonephritis	Diabetes mellitus Chronic renal insufficiency	<i>P. morgani</i>	2.0	15	+	+	—
7	63	F	Chronic pyelonephritis	Diabetes mellitus Chronic renal insufficiency	<i>Enterococcus</i>	1.0	11	—	—	—
8	49	F	Infected bronchiectasis	Paranasal sinusitis	<i>Klebsiella</i>	1.0	27	+	—	—

Table 3 Laboratory findings before and after administration of AB-206

Case No.	RBC (×10 <sup>4</sup> )		Hb (g/dl)		WBC		SGOT		SGPT		Alkaline phosphatase (KAU)		BUN (mg/dl)		s-Creatinine (mg/dl)		Proteinuria	
	B*	A**	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	329	/	9.7	/	8,200	/	12	/	7	/	/	/	23	27.5	1.1	1.3	+	+
2	293	301	9.3	8.8	8,300	6,900	8	9	5	5	4.8	4.1	36	25	1.8	/	+	—
4	361	393	10.9	12.2	4,800	5,800	57	24	51	11	9.8	6.3	12	11	/	/	+	+
5	443	321	12.7	9.2	7,100	7,400	16	450	7	305	/	/	57	56	2.7	4.0	+	+
6	472	485	11.9	12.8	7,000	6,800	15	13	9	2	16.6	13.7	36	46	2.3	2.3	+	—
7	/	/	/	/	/	/	13	12	2	5	/	/	46	47	2.3	2.5	—	+
8	470	462	11.6	11.4	16,500	7,900	11	10	11	6	/	/	11	7	0.7	0.7	—	—

\*B: before \*\*A: after

除去をめざして投与を続けたが、除菌は不成功に終わった。

以上8例のうち、症例3を除く7例について、AB-206投与前後に実施した臨床検査の成績はTable 3に示したとおりである。前述のように、症例5において、AB-206投与後、GOT、GPTの一過性の上昇を認めたが、薬剤投与によるものか、あるいは肝うっ血によるものかの判定は困難である。この症例以外には、本剤投与により検査値の異常が認められた症例はなく、自覚的の副作用症状を訴えた症例も存在しなかった。

### III. 考 察

AB-206は、Nalidixic acid, Piromidic acid, Pipemidic acidなどと類似の化学構造をもつ化学療法剤であるが、今回得られた臨床分離菌の感受性をみると、*Staph. aureus*は6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$ とやや高いMICを示すが、*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus*などのグラム陰性桿菌の大部分は0.39~0.78  $\mu\text{g/ml}$ ときわめてすぐれた感受性を示し、*Ps. aeruginosa*も25~50  $\mu\text{g/ml}$ のAB-206で発育が抑えられる菌株が多数を占めた。この成績をPipemidic acid (PPA)の抗菌力<sup>9)</sup>と比較すると、*Ps. aeruginosa*に対する抗菌力はPPAよりやや劣るが、*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus*に対しては、AB-206の抗菌力がPPAの抗菌力に比べて、かなりすぐれていることが明らかである。

AB-206を投与した7例の尿路感染症は、いずれも糖尿病、心不全、片麻痺に伴う排尿障害など、尿路感染症悪化の要因をもつ患者であったにもかかわらず、著効2例、有効2例、やや有効1例と、かなりすぐれた臨床効果が認められた。この成績からみて、尿路感染症に対しては、本剤1日1gの投与でかなりの治療効果が期待できるものと考えられる。気道感染症に対しては、今回は1例に投与したにすぎず、1日2gの投与で、原因菌の*Klebsiella*を除去することは不成功に終わったが、本剤の*in vitro*抗菌力からみて、とくにグラム陰性桿菌による気道感染症に対する治療効果も期待できると考えられ、1日1~2gの投与では胃腸障害のみられなかったことも考え併せて、さらに投与量を増して治療効果の検

討を重ねたいと考えている。

副作用として、1例にGOT、GPTの上昇が認められたが、前述のように心不全に伴う肝うっ血に起因することも考えられ、その他の症例においては自他覚的の副作用症状ならびに異常検査値は認められず、投与しやすい経口剤と考えられた。

### IV. ま と め

新化学療法剤AB-206について検討を行ない、以下の成績を得た。

1) 臨床分離 *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp., *Ps. aeruginosa* の AB-206 に対する感受性のピークは、接種菌量の少ない場合、それぞれ 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , 25  $\mu\text{g/ml}$  に認められた。この AB-206 の抗菌力は、過去に得られた Pipemidic acid の抗菌力と比較して、*Ps. aeruginosa* に対してはやや劣るが、他の菌種、ことにグラム陰性桿菌に対しては、かなりすぐれた成績である。

2) 急性膀胱炎1例、慢性膀胱炎4例、慢性腎盂腎炎2例、感染を伴った気管支拡張症1例、計8例にAB-206、1日1~2gを2~27日間経口投与し、著効2例、有効3例、やや有効1例、無効2例の臨床効果を収めた。

副作用として、原疾患に起因することも否定できないが、1例に一過性のGOT、GPT上昇を認めた。その他に自覚的副作用症状ならびに異常検査値は認めなかった。

(本論文の要旨は第24回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した)

### 文 献

- 1) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 16: 98~99, 1968
- 2) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974, Chemotherapy 23: 1~2, 1975
- 3) 三木文雄, 尾崎達郎, 浅井俱和, 川合植英, 久保研二, 寺田忠之: Pipemidic acid に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 23: 2846~2853, 1975

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON AB-206

FUMIO MIKI, TOMOKAZU ASAI, MICHIHIDE KAWAI, KENJI KUBO,  
MASAKAZU KOHNO and KENJI TAKAMATSU

First Department of Internal Medicine,  
Osaka City University Medical School  
(Director : Prof. KENZO SHIOTA)

Antibacterial activities and clinical effects of AB-206, a new chemotherapeutic agent, were investigated and the results were as follows :

1. Antibacterial activity of AB-206 against clinically isolated bacteria and the distribution of susceptibility to their strains were studied. The peaks of distribution of susceptibility were 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in *Staphylococcus aureus*, 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in *E. coli*, 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in *Klebsiella*, 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in *Proteus* sp., and 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in *Pseudomonas aeruginosa*, tested by small inoculum size.

Compared with the antibacterial activity of pipemidic acid, that of AB-206 was more potent on gram-negative bacteria except for *P. aeruginosa*.

2. A total of 8 patients with bacterial infections, including 1 case of acute cystitis, 4 cases of chronic cystitis, 2 cases of chronic pyelonephritis and 1 case of bronchiectasis with infection, underwent treatment with AB-206. The drug was administered orally for 2~27 days at doses of 1~2g/day. The clinical effects were excellent in 2 cases, good in 3 cases, fair in 1 case and poor in 2 cases. As side effect, temporary elevation of GOT and GPT was observed in 1 case.