

AB-206 に関する基礎的臨床的研究

副島 林造・直江 弘昭・松島 敏春

田野 吉彦・小林 武彦・溝口 大輔

川崎医科大学呼吸器内科

AB-206 は住友化学工業株式会社および大正製薬株式会社において開発中の Nalidixic acid 類縁化合物であるが、従来の Nalidixic acid, Piromidic acid に比べて優れた抗菌力を示し、かつグラム陰性菌のみならず一部のグラム陽性菌やマイコプラズマなどにも広い抗菌スペクトルを示す特徴を有している。

われわれも今回 AB-206 の患者分離各種菌株に対する試験管内抗菌力、患者投与後の血清中濃度を測定し、さらに少数例であるが呼吸器感染症患者に使用して本剤の臨床効果についても検討したのでその成績を報告する。

I. 基礎的検討

1. 試験管内抗菌力

実験方法：使用菌株は *Staphylococcus aureus* 209P 株、寺島株、*E. coli* NIHJ JC-2 株、CN-314 株および患者分離 *Staphylococcus aureus* 50 株、*E. coli* 50 株、*Proteus mirabilis* 43 株、*Proteus vulgaris* 7 株、*Serratia marcescens* 50 株、*Klebsiella pneumoniae* 50 株、*Pseudomonas aeruginosa* 50 株であり、日本化学療法学会標準法に従い（接種菌量 10^8 ）、Heart Infusion Agar (pH 7.0) を用い、平板希釈法により AB-206 に

対する感受性を測定した。同時に Nalidixic acid (NA) に対する感受性を測定し、AB-206 のそれと比較した。AB-206 は水に難溶であるため 1% 炭酸ナトリウム水溶液に溶解して用いた。

実験成績：Table 1 の下段に示すとおり、*Staphylococcus aureus* 209P 株、寺島株、*E. coli* NIHJ JC-2 株、CN-314 株の AB-206 に対する感受性は、それぞれ 12.5, 6.25, 0.78, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり、NA に対する感受性は 200, 100, 6.25, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。

患者分離各種菌株の AB-206 に対する感受性分布ならびに NA のそれと比較した成績は、Table 1 ならびに Fig. 1~5 に示した。

すべての菌種において AB-206 は NA よりすぐれた感受性分布を示しており、*Staphylococcus aureus* 50 株では、NA に対して 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上でなければ発育阻止を示さないのに対して、44 株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止が認められた。*E. coli* 50 株では、すべて AB-206 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止が認められ、とくに 44 株は 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で発育阻止が認められたが、NA に対しては 46 株が 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止

Table 1 Distribution of susceptibility of clinical isolates to AB-206 and nalidixic acid
(Inoculum size 10^8 /ml)

Organism	Anti-biotics	No. of strains tested	\leq													
			0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	\geq 200		
<i>Staphylococcus aureus</i>	AB-206	50									44	2		2	2	
	NA	50												15	35	
<i>Escherichia coli</i>	AB-206	50			10	24	10				3	2	1			
	NA	50								30	16				4	
<i>Proteus mirabilis</i>	AB-206	43			2	33	6	1			1					
	NA	43								6	32	3	1		1	
<i>Proteus vulgaris</i>	AB-206	7				4									3	
	NA	7						1		2	1				3	
<i>Serratia marcescens</i>	AB-206	50				6	15	10		3	2	3			6	5
	NA	50						7		15	2	2	1		23	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	AB-206	50			3	16	12	5		7	2	1			2	2
	NA	50								9	8	5	7	13	8	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AB-206	50											16	30	4	

	AB-206	NA
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	12.5 $\mu\text{g/ml}$	200 $\mu\text{g/ml}$
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	6.25	100
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.78	6.25
<i>E. coli</i> CN-314	0.39	3.13

Fig. 1 Correlogram between AB-206 and NA *Staphylococcus aureus* (50 strains)

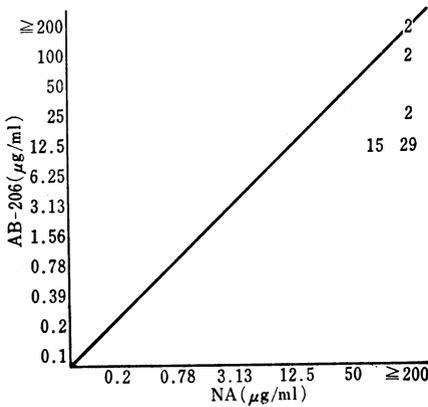


Fig. 2 Correlogram between AB-206 and NA *E. coli* (50 strains)

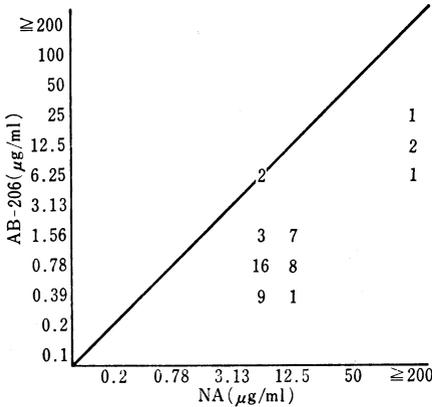
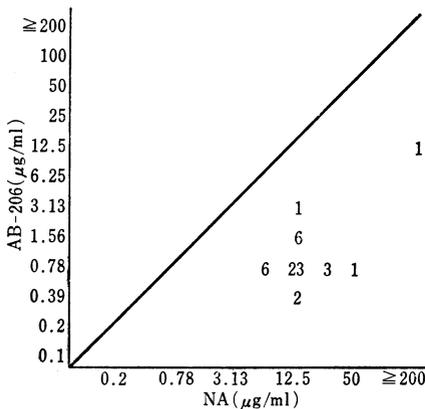


Fig. 3 Correlogram between AB-206 and NA *Proteus mirabilis* (43 strains)



され、4株は 200 μg/ml でも発育が認められた。

Proteus mirabilis 43 株ではすべて AB-206 12.5 μg/ml 以下で発育阻止が認められ、*E. coli* の感受性分布と

Fig. 4 Correlogram between AB-206 and NA *Serratia marcescens* (49 strains)

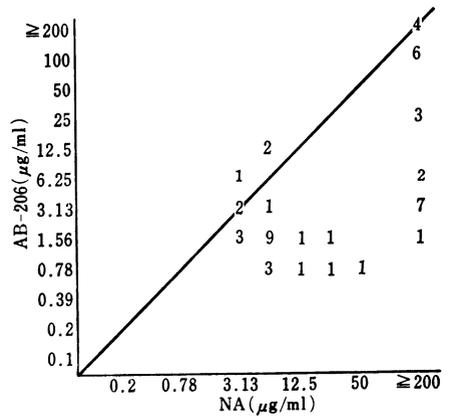
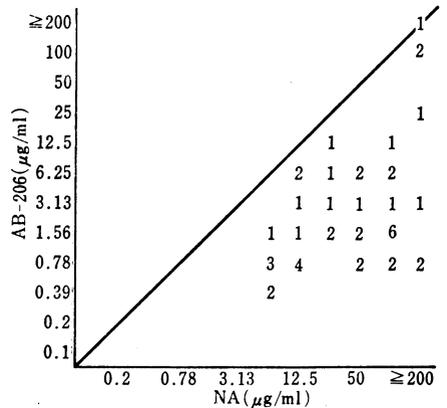


Fig. 5 Correlogram between AB-206 and NA *Klebsiella pneumoniae* (45 strains)



ほぼ同様であった。

Serratia marcescens 50 株では 0.78 μg/ml から 200 μg/ml とかなり幅広い感受性分布を示したが、36 株は 12.5 μg/ml 以下の濃度で発育阻止された。*Klebsiella pneumoniae* 50 株もほぼ同様の感受性分布を示しているが、45 株は 0.39~12.5 μg/ml で発育阻止が認められ、他方 NA は 6.25~200 μg/ml の間に分布していた。

Pseudomonas aeruginosa に対しては 50 μg/ml 以上の濃度でなければ発育阻止はみられなかった。

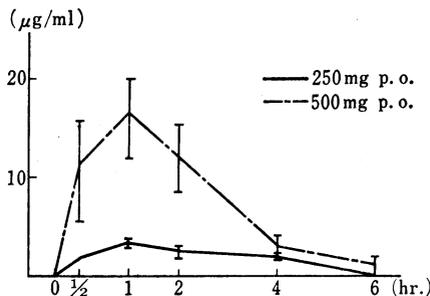
2. 血清中濃度および喀痰中濃度

実験方法：肝・腎障害のない患者 5 例を対象として、2 例に AB-206 250mg, 3 例には 500mg をそれぞれ食後 30 分に経口投与し、30 分、1, 2, 4, 6 時間毎に採血し、pH 7.4 の Heart Infusion Agar を用い、*E. coli* CN-314 株を指示菌として、平板カッブ法によって血清中濃度を測定した。標準曲線は Moni-Trol 希釈によ

Table 2 Clinical effect of AB-206 in the treatment of respiratory tract infection

Patients	Age	Sex	Diagnosis	Causative organism	Daily dose (g)	Duration (day)	Response	Side effect
1.	M. H.	35 M	Bronchiectasis	Unknown	2.0 p. o.	14	+	—
2.	T. T.	37 F	Bronchial asthma	Unknown	2.0 p. o.	14	—	—
3.	T. O.	36 M	Chronic bronchitis	Unknown	2.0 p. o.	10	++	—
4.	M. H.	35 M	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	1.5 p. o.	14	++	—
5.	M. N.	39 M	Chronic bronchitis	<i>H. parahemolyticus</i>	2.0 p. o.	14	++	—

Fig. 6 Serum levels of AB-206



Patients	Age	Sex	B. W. (kg)	Dose	Serum levels of AB-206 (µg/ml)					
					1/2 hr.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	
1.	T. O.	18	M	55	250 mg p. o.	1.8	3.0	2.0	1.8	<1.0
2.	U. S.	68	M	54	250 mg p. o.	1.8	3.6	3.2	2.1	<1.0
3.	T. M.	52	F	61	500 mg p. o.	16.0	18.0	10.0	2.1	<1.0
4.	N. T.	67	F	30	500 mg p. o.	14.0	20.0	17.0	3.6	1.8
5.	J. W.	65	M	65	500 mg p. o.	4.0	12.0	10.0	4.2	2.1

り求めた。同時に2例について喀痰中濃度を測定した。

実験成績: Fig. 6 に示すように、250mg, 500mg 投与いずれの場合も最高血中濃度は投与1時間後に認められた。250mg 投与の2例では、30分後1.8µg/ml, 1時間後3.0~3.6µg/ml (平均3.3µg/ml), 2時間後2.0~3.2µg/ml (平均2.6µg/ml), 4時間後1.8~2.1µg/ml (平均1.95µg/ml) であり、6時間後は1.0µg/ml 以下となり測定できなかった。

500mg 経口投与の3例では、30分後4.0~16.0µg/ml (平均11.3µg/ml), 1時間後12.0~20.0µg/ml (平均16.7µg/ml), 2時間後10.0~17.0µg/ml (平均12.3µg/ml), 4時間後2.1~4.2µg/ml (平均3.3µg/ml) であり、6時間後1例は測定不能であったが、2例は1.8~2.1µg/ml の濃度を示していた。

なお、症例2および症例4の2例について喀痰中濃度を測定したが、250mg 投与の症例2では測定不能であり、500mg 投与の症例4では、0~3時間の蓄痰で3.2µg/ml, 3~5時間で1.0µg/ml の濃度が得られた。

II. 臨床的検討

臨床観察例は Table 2 に示すとおり、気管支拡張症2例、慢性気管支炎2例、感染性気管支喘息1例の計5例である。いずれも慢性の気道感染症例であり、3例は原

Table 3 Laboratory findings of patients treated with AB-206

		1. M. H.	2. T. T.	3. T. O.	4. M. H.	5. M. N.
Ht. (%)	Before	31.9	40.8	45.3	36.2	43.1
	After	35.3	38.4	42.5	34.9	42.5
Hb (g/dl)	Before	10.2	13.7	15.0	12.2	12.9
	After	11.7	12.7	14.4	11.5	14.4
RBC (10 ⁴ /mm ³)	Before	377	453	542	441	477
	After	423	430	506	428	447
WBC (/mm ³)	Before	4,700	9,900	7,900	6,500	5,900
	After	5,700	7,600	6,000	5,000	5,100
S-GOT (i. u.)	Before	13	13	16	24	13
	After	11	9	14	20	18
S-GPT (i. u.)	Before	11	14	13	7	9
	After	6	6	7	6	11
Alk-P-ase (i. u.)	Before	40	40	48	58	50
	After	41	35	40	37	45
BUN (mg/dl)	Before	10	13	—	16	16
	After	11	11	10	10	12
Creatinine (mg/dl)	Before	0.8	0.8	—	0.9	1.1
	After	1.1	0.9	1.1	1.1	1.3

因菌を決定できなかったが、2例は *H. influenzae*, *H. parahemolyticus* が原因菌と考えられた症例である。前述の血中濃度の成績から呼吸器感染症に対する1回投与量は500mg 投与が必要と考え全例1回500mg 内服とし、1日4回投与を原則としたが、1例のみ3回投与を行なった。投与期間は10~14日である。

全例慢性気道感染症であるため、効果判定は主として咳嗽、喀痰などの自覚症状および胸部理学的所見などを参考にして、有効(++)、やや有効(+), 無効(-)とした。

慢性気管支炎の2例および *H. influenzae* が原因菌と考えられた気管支拡張症の1例の計3例が有効であり、やや有効1例、無効1例であった。

5例とも、とくに副作用と考えられる症状、ならびに

血液像, 肝, 腎機能検査 (Table 3) にも異常は認められなかった。

III. 総括

AB-206 は Nalidixic acid 類縁化合物であるが, 従来の Nalidixic acid や Piromidic acid に比べてはるかに優れた抗菌力を示し, かつその抗菌スペクトルも, グラム陰性菌のみならず一部のグラム陽性菌, 嫌気性菌などにも活性を示すといわれている¹⁾。また, Nalidixic acid 耐性菌に対しても活性を示し²⁾, その耐性獲得速度も比較的ゆるやかであるといわれる。

われわれも患者より分離された *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Proteus* 属, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* および *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力を検討した効果, *Pseudomonas* 以外のグラム陰性桿菌に対しては, 大部分のものが 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止が認められ, 同時に測定した NA の抗菌力に比べてはるかに優れたものであった。しかし, *Pseudomonas* に対しては 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止を示すものは認められず, その抗菌活性は弱いと考えられた。また, *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力も NA に比べて優れたものであるが, 他の PC 系あるいは CE 系抗生剤と比べるとかなり劣るものであり, 本剤の抗菌力からみた適応範囲はやはりグラム陰性桿菌感染を主とすべきであろう。

AB-206 250mg あるいは 500mg 経口投与後の血清中濃度は内服後 1 時間で最高値に達し, 250mg の場合の平均最高値は 3.3 $\mu\text{g/ml}$ であったが, 500mg の場合の平均最高値は 16.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。また喀痰中濃度を 2 例について測定した結果 250mg 投与例では測定し得なかったが, 500mg 投与例では 3.2 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で移行が認められた。

われわれの成績は他施設での測定値に比べてやや高い値を示しており, 最高値に達する時間も早いようであるが, いずれにせよ, これらの血清中濃度や抗菌力から考

えて呼吸器感染症の治療に用いるには, AB-206 の 1 回投与量は 500mg が望ましいと考えている。

呼吸器感染症とくに慢性気道感染症の 5 例に使用して, 3 例に有効, 1 例にやや有効, 1 例に無効であり, とくに副作用も認められていない。新薬シンポジウムにおける副作用の報告でも胃腸障害が主であり, 一部めまい, ふらつきなどによる中止例が認められているが, とくに, 重篤な副作用はないようである。

従来, NA はその抗菌スペクトルおよび抗菌活性^{3), 4)}から考えて, 呼吸器感染症に用いられる機会はきわめて少ないと考えられるが, AB-206 は抗菌スペクトルも広く, かつグラム陰性桿菌に対する抗菌活性も優れており, われわれは測定をしていないが, *H. influenzae* に対する抗菌力も ABPC に匹敵するものようであり, これらグラム陰性桿菌が重要な原因菌と考えられる慢性閉塞性気道疾患に伴う感染症にも十分に適応すると考えられる。また, 経口剤である点も, これらの疾患に用いるのに便利であり, 有用性の高い薬剤であると考えられた。

(本研究期間は昭和 52 年 2 月から 8 月である。)

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
- 2) NAGATE, T.; T. KOMATSU, A. IZAWA, S. OHMURA & S. NAMIKI: Antibacterial activity and mode of action of AB-206. The 2nd Tokyo Symposium on Microbial Drug-resistance, Tokyo, 1977
- 3) BUCHBINDER, M.; J. C. WEBB, L. V. ANDERSON & W. R. MCCABE: Laboratory studies and clinical pharmacology of nalidixic acid (WIN 18, 320). *Antimicrob. Agents & Chemother.*—1962: 308~317, 1963
- 4) 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 & Chemother.*—1963: 583~587, 1964

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON AB-206

RINZO SOEJIMA, HIROAKI NAOE, TOSHIHARU MATSUSHIMA, YOSHIHIKO TANO,
TAKEHIKO KOBAYASHI and DAISUKE MIZOGUCHI

Division of Respiratory Diseases of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

Laboratory and clinical investigations were performed on AB-206 and the results obtained were as follows;

1) Sensitivity of clinically isolated strains to AB-206 was tested by agar plate dilution method and compared with that of nalidixic acid (NA). The minimum inhibitory concentrations of AB-206 against 50 strains of *E. coli* and 43 strains of *Proteus mirabilis* were 0.39 to 25 $\mu\text{g/ml}$ and 0.39 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$

respectively. Thirty-six out of 50 strains of *Serratia marcescens* and 45 out of 50 strains of *Klebsiella pneumoniae* were inhibited in the range of 0.39 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$ of AB-206.

The antibacterial activity of AB-206 against most of clinical isolates was found to be superior to that of NA.

2) Serum concentrations of AB-206 1 hour after 250mg and 500mg of oral administration reached peak and the levels ranged from 3.0 to 3.6 $\mu\text{g/ml}$ and 12.0 to 20.0 $\mu\text{g/ml}$ respectively.

The concentration of AB-206 in sputum was 3.2 $\mu\text{g/ml}$.

3) Four of five patients with chronic respiratory tract infections treated with AB-206 showed effective clinical result. No side effect was observed in all patients.