

外科領域における AB-206 の使用成績

酒井克治・藤本幹夫・平尾 智・上田隆美・白羽弥右衛門

大阪市立大学医学部第二外科

川 畑 徳 幸・土 居 進

大阪市立北市民病院外科

澤 田 晃

大阪市立桃山市民病院外科

佐々木武也・前田貞邦

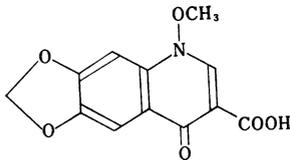
藤井寺市立道明寺病院外科

政 田 明 徳・北 野 福 男

大阪市城東中央病院外科

AB-206 はナリジクス酸の類縁化合物の1つで、Fig. 1 のような化学構造をもち、その化学名は 5,8-dihydro-5-methoxy-8-oxo-2H-1,3-dioxolo-[4,5-g]quinoline-7-carboxylic acid であり、大部分のグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルをもっているとされ、しかもその抗菌力はナリジクス酸に比べてはるかにすぐれており、ナリジクス酸耐性菌にも抗菌活性を示し、なお、本剤に対する細菌の耐性獲得の速度はゆるやかであるといわれる。また、本剤は、経口投与後、尿中および胆汁中へよく排泄されるとされている^{1),2)}。

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

われわれは、本剤を外科領域の感染症に試用したので、その結果をここに報告する。

I. 吸収・排泄に関する検討

健康成人男子 volunteer 4 例を対象とし、2 例ずつの 2 組に分け、それぞれの群に AB-206 を 250 mg ずつ、朝食前 30 分あるいは朝食後 30 分に経口投与して、その血清中濃度および尿中排泄量を測定した。この bioassay は、検定用菌として *E. coli* Kp 株を用いた薄層カップ法で実施した。標準液の調製には、原末をあらかじめ 1% Na₂CO₃ に溶解させて 1 mg/ml 溶液を作製し、これをさらに pH 7.4 の 1/15 M リン酸緩衝液で希釈した。また、血清中濃度測定のための標準液の調製には、リン酸緩衝液の代りに Moni-Trol I を用いて希釈した。なお、体液試料は、採取時から bioassay 終了まで、直射日光に暴露されないようにとくに注意した。

血清中濃度：AB-206 250 mg を朝食 30 分前に経口投与されたヒトの血清中濃度は、Table 1 の上段のとおり、経口投与 1 時間後にピークが現われ、さらに 4 時間

Table 1 Serum concentration of AB-206 after 250 mg single oral dose in healthy adult male volunteers ($\mu\text{g/ml}$)

Pre or postprandial time	Hours			30'	1°	2°	4°	6°
	Case	(yr.)	(kg)					
30 min. before meal	N. K.	54	73	0	3.4	2.6	2.5	0
	R. O.	42	75	1.25	3.7	3.3	1.3	0
Average				0.63	3.55	2.95	1.90	0
30 min. after meal	T. K.	26	60	1.8	3.6	2.75	0.95	0
	K. M.	32	58	2.7	3.4	2.5	0.9	0
Average				2.25	3.50	2.63	0.93	0

後まで測定可能であった。また、朝食 30 分後に経口投与した場合は、Table 1 の下段のとおり、血清中濃度のピークは 1 時間後に現われ、4 時間後まで測定可能であった、この程度の食事時刻の差異では血清中濃度の上に

大差は認められなかった。

しかし、AB-206 500 mg ずつを経口投与したときの血清中濃度は、Table 2 の上・下段のとおりであって、食前投与例では食後投与例に比べてピーク値がかなり高

Table 2 Serum concentration of AB-206 after 500 mg single oral dose in healthy adult male volunteers ($\mu\text{g/ml}$)

Pre or postprandial time	Hours			30'	1°	2°	4°	6°
	Case							
30 min. before meal	N. K.	(yr.) 54	(kg) 73	0	6.25	8.4	2.3	0
	R. O.	42	75	0.27	10.5	9.5	0.27	0
Average				0.14	8.38	8.95	1.29	0
30 min. after meal	T. K.	26	60	0	7.0	7.5	4.6	0
	K. M.	32	58	0	0	0	3.5	7.0
Average				0	3.50	3.75	4.05	3.50

Table 3 Urinary excretion of AB-206 after 250 mg single oral dose in healthy adult male volunteers

Hours			0~2°	2~4°	4~6°	6~8°	Total (%)
Case							
N. K.	(yr.) 54	(kg) 73	($\mu\text{g/ml}$) 38.0	($\mu\text{g/ml}$) 25.0	($\mu\text{g/ml}$) 18.4	($\mu\text{g/ml}$) 8.0	(mg) 7.66 (3.06)
			(mg) 3.80	(mg) 1.88	(mg) 1.39	(mg) 0.60	
R. O.	42	75	60.0	78.0	16.8	14.4	13.15 (5.26)
			4.50	6.24	1.34	1.08	
T. K.	26	60	40.0	7.2	10.0	3.6	9.81 (3.92)
			6.40	1.94	1.15	0.32	
K. M.	32	58	32.0	8.8	6.0	2.3	7.24 (2.90)
			3.36	2.51	1.14	0.23	
Average			4.51	3.14	1.25	0.56	9.46 (3.78)

Table 4 Urinary excretion of AB-206 after 500 mg single oral dose in healthy adult volunteers

Hours			0~2°	2~4°	4~6°	6~8°	Total (%)
Case							
N. K.	(yr.) 54	(kg) 73	($\mu\text{g/ml}$) 17.6	($\mu\text{g/ml}$) 30.0	($\mu\text{g/ml}$) 22.0	($\mu\text{g/ml}$) 0	(mg) 11.77 (2.35)
			(mg) 3.87	(mg) 5.55	(mg) 2.42	(mg) 0	
R. O.	42	75	50.0	10.4	31.0	17.0	16.33 (3.27)
			6.50	6.76	1.86	1.28	
T. K.	26	60	10.4	16.0	35.0	11.0	16.93 (3.39)
			3.90	7.04	4.34	1.56	
K. M.	32	58	9.6	24.0	30.0	19.5	9.24 (1.85)
			0.77	2.52	3.30	2.63	
Average			3.76	5.47	2.98	1.39	13.56 (2.71)

Table 5 Clinical results of AB-206

No. of case	Age Sex	Infected disease (Basic disease)	Organisms isolated (MIC μ g/ml (viable count/ml))	Dosage schedule			Combined surgery	Bacteriological effectiveness	Clinical evaluation	Side effect
				Daily dose(g)	Duration (days)	Total dose(g)				
1 Y. O.	27 F	Furuncle of abdominal wall	<i>Staph. aureus</i> 25(6.25)	1	6	6	Incision	Eradicated	Excellent	None
2 A. O.	32 M	Furuncle of left hip	<i>Staph. aureus</i>	1	7	7	Incision	Eradicated	Good	None
3 T. J.	68 M	Abscess of left anterior chest wall	<i>Staph. aureus</i>	1	5	5	Incision & drainage	Unknown	Excellent	None
4 T. U.	32 M	Abscess of left hip	Negative on culture	1	10	10	Incision & drainage	Unknown	Good	None
5 K. Y.	53 M	Abscess of left sole	<i>Micrococcus</i>	1	8	8	Incision & drainage	Eradicated	Fair	None
6 T. J.	15 M	Anal abscess	<i>E. coli</i>	1	7	7	Incision & drainage	Unchanged	Good	None
7 N. K.	24 M	Anal abscess	<i>Klebsiella</i> 6.25(3.13) <i>E. coli</i> 0.39(0.39)	1	10	10	Incision & drainage	Unchanged	Good	None
8 H. I.	25 F	Anal abscess	<i>E. coli</i> 0.39(0.39)	1	10	10	Incision & drainage	Unchanged	Good	None
9 K. S.	31 M	Anal abscess	<i>Staph. aureus</i> <i>Streptococcus</i> Gram negative bacilli	1	16	16	Incision & drainage	Unchanged	Fair	None
10 Y. O.	42 M	Anal abscess (Cirrhosis of the liver)	<i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i> <i>Peptostreptococcus</i>	1	11	11	None	Eradicated	Fair	None
11 S. A.	42 M	Anal abscess	<i>E. coli</i> <i>Enterob. cloacae</i> <i>Prot. mirabilis</i> 50 <i>Citrob. freundii</i> 0.39	1	14	14	Incision & drainage	Eradicated	Good	None
12 A. T.	26 M	Infected atheroma cyst on the back	<i>Staph. aureus</i> 25 <i>Staph. epidermidis</i>	1	10	10	Incision & drainage	Eradicated	Good	None
13 M. I.	25 M	Cellulitis of the chin	<i>Staph. aureus</i> <i>Klebsiella</i>	1	7	7	Incision & drainage	Eradicated	Good	None
14 I. H.	41 M	Cellulitis of right subaxillary region	Negative on culture	1	12	12	Incision & drainage	Unknown	Good	None

15	S. S.	75	F	Infection on recurrent carcinoma of the thyroid gland	<i>Pseud. aeruginosa</i>	1	14	14	14	None	Unchanged	Poor	Stomach discomfort, nausea & vomiting on the 7th day
16	K. O.	35	F	Stomatitis	Gram positive coccus Gram negative rod	1	15	15	15	None	Unknown	Excellent	None
17	F. N.	64	M	Stomatitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Streptococcus Serratia</i>	1	28	28	28	None	Unknown	Excellent	None
18	S. O.	68	M	Purulent right knee joint infection	<i>E. coli</i>	1	15	15	15	Puncture	Eradicated	Excellent	None
19	K. K.	38	F	Secondary infection of left hip joint tuberculosis	<i>Klebsiella</i> (0.78)	1	11	11	11	Puncture	Unknown	Poor	None
20	Y. N.	56	M	Biliary tract infection (Cancer of the common bile duct)	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>	1	10	10	10	None	Unchanged	Fair	Obstipation
21	K. T.	49	M	Biliary tract infection (Cancer of the common bile duct)	<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas Klebsiella</i>	1	7	7	7	None	Unchanged	Poor	None
22	H. N.	56	F	Postoperative wound infection (Carcinoma of the rectum)	<i>Pseudomonas</i>	1	11	11	11	None	Eradicated	Poor	None
23	K. O.	48	F	Postoperative wound infection (Carcinoma of the rectum)	<i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i>	1	7	7	7	None	Eradicated	Good	None
24	K. N.	65	M	Postoperative wound infection (Carcinoma of the rectum)	<i>Enterococcus</i> <i>E. coli</i>	1	7	7	7	None	Unchanged	Poor	None
25	K. U.	18	M	Purulent peritonitis (Gangraenous appendicitis)	<i>Enterob. aerogenes</i>	1	8	8	8	Appendectomy, tube drainage	Eradicated	Excellent	None
26	S. K.	43	M	Infected fistula of abdominal wall (Gangraenous appendicitis)	<i>Serratia</i>	1	14	14	14	None	Eradicated	Good	None

No. of case	Age	Sex	Infected disease (Basic disease)	Organisms isolated (MIC μ g/ml (viable count/ml))	Dosage schedule			Combined surgery	Bacteriological effectiveness	Clinical evaluation	Side effect
					Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)				
27 S. Y.	71	F	Infected pancreatic cyst with fistula	<i>Pseudomonas Citrobacter Klebsiella</i>	1	15	15	None	Unchanged	Poor	None
28 A. F.	40	F	Postoperative urinary tract infection (Carcinoma of the breast)	<i>E. coli</i> (10^6)	1	9	9	None	Decreased	Fair	None
29 H. H.	71	F	Postoperative urinary tract infection (Carcinoma of the breast)	<i>E. coli</i> (10^5)	1	17	17	None	Unchanged	Unknown	None
30 I. F.	72	M	Postoperative urinary tract infection (Gastric cancer)	<i>E. coli</i> (10^8)	1	7	7	None	Unchanged	Good	None
31 Y. T.	70	M	Postoperative urinary tract infection (Gastric cancer)	<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i>	1	14	14	None	Unchanged	Fair	GOT 14→245 GPT 84→129 BUN 13→56
32 A. O.	47	F	Postoperative urinary tract infection (Gastric cancer)	<i>E. coli</i> (10^6) <i>Pseudomonas</i> (10^4)	1	9	9	None	Unchanged	Poor	None
33 T. M.	51	F	Postoperative urinary tract infection (Cancer of the pancreashead)	<i>E. coli</i> (10^6)	1	8	8	None	Eradicated	Good	None
34 K. N.	65	M	Postoperative urinary tract infection (Cancer of the rectum)	<i>E. coli</i> (10^6) <i>Pseudomonas</i>	1	15	15	None	Decreased	Good	None
35 R. S.	52	F	Postoperative urinary tract infection (Cancer of the rectum)	<i>E. coli</i> (10^6)	1	7	7	None	Decreased	Excellent	None
36 H. Y.	32	F	Postoperative urinary tract infection (Cancer of the rectum)	<i>E. coli</i> (1.7×10^6)	1	7	7	None	Eradicated	Excellent	None

かった。

尿中排泄量：AB-206 250 mg 1回投与後の尿中排泄量は Table 3 のとおりで、経口投与後 8 時間までに投与量の平均 3.78% が排泄された。また 500 mg 1回投与後 8 時間までの排泄量は Table 4 のとおりで、投与量の平均 2.71% であった。

II. 臨床成績

本剤を外科領域で経験される各種感染症 36 例 (Table 5) に試用して、治療効果を検討した。治療効果の判定は、Table 6 に示す判定基準によった。本剤の投与量は 1 回 250 mg, 1 日 4 回, 投与期間は 5 日～28 日間であった。

Table 6 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on infections in the field of surgery

Excellent	The principal symptoms and signs disappear completely within 3 days after onset of the treatment.
Good	More than half of the symptoms and signs disappear within 5 days after onset of the treatment.
Fair	Any one of the symptoms and signs disappears within 7 days after onset of the treatment.
Poor	Either none of the symptoms and signs disappears or their aggravation is observed after 7 days.

臨床効果：上述の判定基準にしたがって判定した臨床効果は、Table 7 に示すとおり、著効 8 例、有効 14 例、やや有効 6 例、無効 7 例、判定不能 1 例の総括的結果を得、有効率 (著効+有効) は 61.1% (22 例) であった。

疾患別有効率は、フルンケル 2/2, 蜂巣炎 2/2, 膿瘍 6/9, 感染粉瘤 1/1, 関節炎 1/2, 甲状腺癌 2 次感染 0/1, 胆道感染 0/2, 術後創感染 2/5, 術後尿路感染 5/9, 口内炎 2/2, 腹膜炎 1/1 であった。これら対象とした疾患のうち、外科領域でもっともしばしば経験される代表的な軟部組織感染症 (フルンケル, 膿瘍, 蜂巣炎, 感染粉瘤) に限った有効率は 14 例中 11 例 (78.6%) となったが、術後創感染症, 術後尿路感染症での有効率は既述のとおり、ともに低かった。

除菌効果：上述の症例中、病巣から菌が分離された 34 症例について、その除菌効果を検討したところ、Table 8 に示すとおりとなり、治療後の菌の検索ができなかった 4 例を除き、除菌率は 30 例中 16 例 (53.3%) であり、またこのなかの表在性軟部組織感染症に限定した除菌率は 11 例中 7 例 (63.6%) であった。なおグラム陽性菌に対する除菌率は 16 株中不明の 4 株を除き 8/12 (77.8%), グラム陰性菌の除菌率は 41 株中不明の 3 株を除き 18/38 (47.4%), *E. coli* の除菌率は 18 株中 8 株 (44.4%) であった。

副作用：症例 15 の再発甲状腺癌に *Pseudomonas* 感染が合併した 1 例で、本剤投与開始後 7 日目から胃部不快感、悪心、嘔吐がはじまった。しかし薬剤投与を中止したところ、この副作用は消滅した。症例 20 の胆道感染例では便秘がみられたが、特別な処置も必要なく、消

Table 7 Clinical results of AB-206 therapy

Diseases	No. of cases	Effectiveness				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
Furuncle	2	1	1			
Cellulitis	2		2			
Abscess	9	1	5	3		
Infected atheroma cyst	1		1			
Joint infection	2	1			1	
Secondary infection on recurrent carcinoma of thyroid gland	1					1
Biliary tract infection	2			1	1	
Postoperative wound infection	5		2		3	
Postoperative urinary tract infection	9	2	3	2	1	1
Stomatitis	2	2				
Peritonitis	1	1				
Total	36	8	14	6	7	1

Table 8 Bacteriological effects of oral AB-206 treatment

Diseases	No. of cases	No. of cases with positive isolates	No. of cases organisms eradicated or decreased	
Furuncle	2	2	2	2/2
Cellulitis	2	1	1	1/1
Infected atheroma cyst	1	1	1	1/1
Abscess	9	8 (1)	3	2/7
Joint infection	2	2	1	1/2
Secondary infection on recurrent carcinoma of thyroid gland	1	1 (1)	0	
Biliary tract infection	2	2	0	
Postoperative wound infection	5	5	2	2/5
Postoperative urinary tract infection	9	9	5	5/9
Stomatitis	2	2 (2)	0	
Peritonitis	1	1	1	1/1
Total	36	34 (4)	15	15/30 (50%)

() : not tested after treatment

失した。また症例 31 の胃癌術後尿路感染症例では、基礎疾患によるものと考えられるが、s-GOT, s-GPT, BUN の上昇がみとめられた。以上の 3 例を除いて、その他の副作用は一切みられなかった。

III. 考 察

用法、用量：本剤 250 mg 1 回経口投与後の血清中濃度は、感染を示すグラム陽性菌の MIC にほぼ匹敵する程度であったが、ほとんどすべてのグラム陰性菌の MIC をはるかに凌駕していた。したがって、これらの菌による感染症に対しては本剤 250 mg ずつ、6 時間ごとの経口投与でも充分であると推定される。ただ、*Pseudomonas* 菌株にはせいぜい 12.5 µg/ml 程度の MIC しか示さないことから、1 回量を 250 mg に限定することなく、さらに大量投与を要することがあると思われる。

対象疾患：すでに知られている *in vitro* 抗菌力からみれば、本剤は軟部組織感染症に対してむしろ期待が大きいと考えられた。しかしわれわれの症例では 14 例中 11 例に有効であり、残る 3 例でもやや有効であって、無効例はみられなかったことは注目に値すると思われる。病巣中ブドウ球菌が 6 例中 5 例で陰性化したことも、この事実を裏付けているといえよう。

術後創感染症、術後尿路感染症に対する本剤の治療成績は、それぞれ既述のとおり、必ずしもすぐれたものといえない。しかしこれらの症例は、いずれも直腸癌、胃癌など重篤な基礎疾患に対する術後に続発した感染症ばかりであったので、このような結果に終わったものと考えられる。今回の臨床試験では、1 日投与量を 1g に、投与回

数を 1 日 4 回に限定したため、重症例の多いこの種の感染症では、治療効果が上がらなかったものと推定される。

IV. 結 論

1. 外科領域で経験される感染症 36 例に AB-206 を投与して、著効 8 例、有効 14 例、やや有効 6 例、無効 7 例、不明 1 例の結果をみた。
2. 病巣分離菌は 30 例中 16 例 (53.3%) において除菌効果をもとめた。
3. 軟部組織感染症に対する治療成績は 14 例中 11 例 (78.6%) に有効であった。
4. 健康成人 volunteer を対象として、本剤を経口投与した後の血清中濃度および尿中排泄量を測定した。(本試験は昭和 52 年 4 月から 7 月にわたって実施した。)

文 献

- 1) AGUI, H. ; T. MITANI, A. IZAWA, T. KOMATSU & T. NAKAGOME : Studies on quinoline derivatives and related compound. 5. Synthesis and antimicrobial activity of novel 1-alkoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline-carboxylic acids. *J. Med. Chem.* 20 : 791~796, 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) 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

CLINICAL TRIAL ON AB-206 IN THE FIELD OF SURGERY

KATSUJI SAKAI, MIKIO FUJIMOTO, SATORU HIRAO,
TAKAMI UEDA and YAEMON SHIRAHA
Second Department of Surgery, Osaka City University
Medical School Hospital

NORIYUKI KAWABATA and SUSUMU DOI
Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

AKIRA SAWADA
Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital

TAKEYA SASAKI and SADAKUNI MAEDA
Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

AKINORI MASADA and FUKUO KITANO
Department of Surgery, Joto Chuo Hospital, Osaka

Oral AB-206 was tried on 36 cases with various infectious diseases in the field of surgery, and the clinical therapeutic effects obtained were as follows: excellent in 8 cases, good in 14, fair in 6, poor in 7 and unknown in 1, while therapeutic effectiveness was considerably remarked in 11 of 14 cases (79%) with soft tissue infections. However, eradication of clinical isolates was documented in 16 of 30 cases (53.3%).

Both of serum level and urinary excretion were studied by means of bioassay method on healthy adult male volunteers after oral dose of AB-206.