

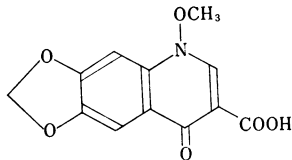
外科術後患者におけるAB-206の臨床的検討

山本泰寛・古原 清・志村秀彦

福岡大学第一外科教室

AB-206は新しい合成抗菌剤であり、住友化学工業株式会社研究所で合成されたナリジクスの類縁化合物である。その抗菌活性、吸収、分布、代謝、排泄、一般薬理、毒性などが検討された結果、本剤の化学療法剤としての有用性が明らかとなってきた。抗菌スペクトルはNA、PAと同様、主としてグラム陰性菌であるが、一部のグラム陽性菌、嫌気性菌、マイコプラズマなどにも活性を示す。抗菌力も従来のNA、PAに比較して優れており、とくに *in vitro* の耐性獲得の速度はNAに比較してゆるやかで、NA耐性菌に対しても活性を示すのが特徴である。すなわち、マウスの全身感染実験において、NAの1/4~1/2量で同等の感染防禦効果を示すことが認められている。吸収の面でもすぐれており、経口投与によって血清中に比較的高い濃度のAB-206が検出され、また、排泄面でも尿中、胆汁中に十分な抗菌活性を示す濃度のAB-206が検出されている¹⁾。

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、術後の患者に本剤を試用して、その効果を検討した結果、有用性を認めたので、臨床成績を報告する。

I. 血清、胆汁および尿中濃度

総胆管結石症の術後患者で総胆管ドレナージを施行していた症例1は34歳の女性、症例2は68歳の男性の2症例にAB-206 500mgを1回経口投与し、血清中濃度、胆汁中濃度を経時的に測定して、尿中回収についても測定した。手術の影響および麻酔の影響を除外するため術後3週間以上を経過し、1日の胆汁排泄量が100~300mlの例を選んだ。

血清中濃度の測定はシリンダーカップ法で検定菌は *E. coli* Kpを用い、標準曲線は血清希釈(Moni-Trol I)によった。

また、胆汁および尿中の濃度測定は標準曲線はリン酸緩衝液 1/15 M, pH 7.4 希釈によって行なったものを使

用した。

血清中濃度は Fig.2 に示すように、症例1は3時間目に 6.5 μg/ml, 4時間目に 10.0 μg/ml, 6時間目に 7.5 μg/ml と高い濃度を示し、24時間目には 1.0 μg/ml の濃度となった。

症例2では3時間目に 2.80 μg/ml, 4時間目に 2.49 μg/ml, 6時間目には 2.65 μg/ml であり、24時間目には測定可能以下の濃度となり、いずれも3時間目に最高の血中濃度を示した。

胆汁中への排泄は Fig.3 に示すように、投与後、症例1は30分後から排泄がみられ、3~4時間目には 26.9 μg/ml, 4~6時間目には 38.3 μg/ml ときわめて高い濃度を示した。症例2では1時間目から排泄がみられ、3~4時間目には 13.2 μg/ml, 4~6時間目には 41.7 μg/ml と高い排泄濃度を示した。

尿中における24時間の回収率は Table 1 に示すように症例1では 4.86%, 症例2においては 9.74% であった。

術後という状況下であり、また個体差が大きいののでかなりのばらつきがみられたが、およそ血中濃度は3時間目、4時間目に、胆汁排泄はこれよりやや遅れて4~6時間目に山がみられた。尿中回収率は5~10%とやや低値を示したが、この症例ではBUN, Creatinine には異常はみられなかった。

Table 1 Urinary recovery of AB-206 following a p.o. administration of 500 mg

	Case 1	Case 2
Levels	22.1	40.6(μg/ml)
Volume	1,100	1,200 (ml)
Recovery	24,310	48,720 (μg)
Recovery rate	4.86	9.74 (%)

II. 臨床使用成績

当科に入院し、術後の感染症17例にAB-206 1回250mgを1日4回計1,000mgを3日~28日間経口的に投与した。術後感染症の内訳は、胆管炎4例、術後創感染5例、尿路感染3例、膿瘍4例、肺炎1例であり、臨床的效果は著効は3例、有効11例、無効3例で、有効率は82.4%であった。

効果判定は下記の基準によった。

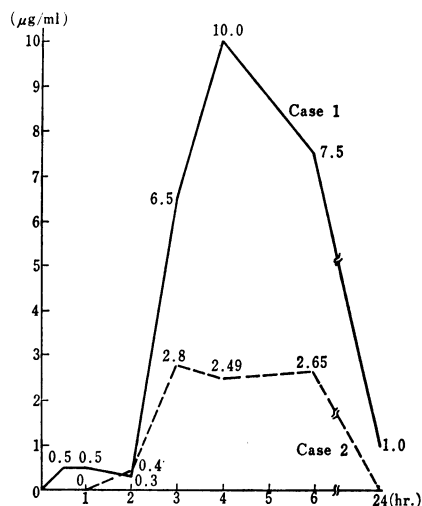
Table 2 Clinical effects and laboratory findings of AB-206 (1)

No.	Case	Age	Sex	Primary disease (Infectious disease)	Organism (Isolated)	Sensitivity					Administration		
						NA	DKB	CER	SBPC	ABPC	Dose (mg)	Days	Total (g)
1	M. A.	72	M	Skin cancer of anus (Wound infection)	<i>Kl. pneumoniae</i> (Pus)	+	+	+	+	-	250×4	14	14.0
2	Y. S.	29	F	Pyelitis (U. T. I.)	<i>E. coli</i> <i>Micrococcus</i> (Urine)	/	+	-	-	+	250×4	5	5.0
3	S. Y.	34	F	Cholecholelithiasis (Cholangitis)	<i>Pseudomonas</i> <i>Acinetobacter</i> (Bile)	+	+	-	+	+	250×4	20	20.0
4	M. S.	33	F	Cholecholelithiasis (Cholangitis)	<i>Kl. pneumoniae</i> (Bile)	+	/	+	+	-	250×4	5	5.0
5	S. S.	67	M	Gastric cancer (Subphrenic abscess)	<i>Kl. pneumoniae</i> (Pus)	+	+	+	+	-	250×4	8	8.0
6	T. O.	65	F	Cholecho-cholecystolithiasis (Cholangitis)	<i>Kl. pneumoniae</i> (Bile)	-	+	+	+	+	250×4	13	13.0
7	T. K.	51	M	Pancreas abscess wound (Postoperative infection)	<i>Kl. pneumoniae</i> G(-)Bacteria (Pus)	+	-	+	+	+	250×4	12	12.0
8	K. A.	42	M	Periproctal abscess with diabetes mellitus (Wound infection)	<i>E. coli</i> (Pus)	+	+	-	-	-	250×4	12	12.0
9	K. A.	42	M	Periproctal abscess with diabetes mellitus (Wound infection)	<i>Micrococcus</i> (Pus)	/	+	-	+	+	250×4	13	13.0
10	H. H.	38	M	Dumping syndrome (Pneumonia)	α - <i>Streptococcus</i> (Sputum)	/	/	+	+	+	250×4	8	8.0
11	Y. T.	70	M	Carcinoma of the gallbladder (Cholangitis)	<i>Micrococcus</i> (Bile)	/	-	-	+	+	250×4	4	4.0
12	C. S.	40	F	Cholelithiasis (Intra abdominal abscess)	Negative (Pus)	/	/	/	/	/	250×4	7	7.0
13	T. M.	63	F	Rectal cancer (Cystitis)	Negative (Urine)	/	/	/	/	/	250×4	22	22.0
14	Y. S.	56	F	Lymphadenitis (Subcutaneous abscess)	Negative (Pus)	/	/	/	/	/	250×4	6	6.0
15	S. I.	39	M	Abscess on abdominal wall (Postoperative infection)	<i>E. coli</i> (Pus)	+	+	-	-	-	250×4	8	8.0
16	M. M.	47	F	Gastric cancer (Cystitis)	α - <i>Streptococcus</i> (Urine)	/	-	+	+	+	250×4	3	3.0
17	K. K.	36	F	Gastric cancer. Cholelithiasis (Wound infection)	<i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> (Pus)	/	+	+	+	+	250×4	28	28.0

Table 3 Clinical effects and laboratory findings of AB-206 (2)

No.	WBC		GOT		GPT		BUN		Creat.		Side effect	Clinical course	Effectiveness
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After			
1	15,000	17,800	51	42	55	24	19	22	1.0	1.4	BUN ↑	Fever ↑, Pus ↑ WBC ↑ <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i>	Poor
2	9,400	7,900	21	28	14	22	8	12	/	/	(-)	Fever ↓ WBC ↓ Bacteria (-)	Excellent
3	11,500	6,600	29	37	26	30	9	8	0.7	0.5	(-)	Fever ↓ WBC ↓ Bacteria (-)	Good
4	11,000	7,900	50	51	40	28	6	8	/	/	(-)	Fever ↓ WBC ↓ Bacteria (-)	Excellent
5	10,600	9,200	32	43	27	39	12	16	0.8	0.8	(-)	Fever ↓ WBC → <i>Micrococcus</i>	Good
6	8,900	5,400	41	48	24	15	7	6	/	/	(-)	Fever ↓ WBC ↓ <i>Micrococcus</i>	Good
7	13,200	10,600	39	31	37	22	11	7	0.9	0.9	(-)	Fever ↓ Pus ↓ WBC ↓ Bacteria (-)	Good
8	6,400	5,500	8	11	4	2	18	16	1.1	1.3	(-)	Fever → Pus ↓ WBC → Bacteria (-)	Good
9	6,200	7,600	16	30	7	14	9	15	1.2	1.2	(-)	Fever → WBC → Bacteria ; <i>Micrococcus</i>	Poor
10	8,200	6,300	25	22	26	10	9	8	1.2	1.2	(-)	Fever ↓ Cough ↓ Sputum ↓ WBC ↓ Bacteria (-)	Good
11	12,200	17,500	83	93	62	71	21	34	1.2	1.4	GOT ↑ GPT ↑ BUN ↑	Fever → WBC ↑ Bacteria ; <i>Micrococcus</i>	Poor
12	7,500	6,300	9	20	1	12	12	13	0.7	0.9	(-)	Fever ↓ WBC → Bacteria (-)	Good
13	13,600	6,800	10	11	5	3	10	11	0.8	0.8	(-)	Fever ↓ Cystic irritable syndrome (-) WBC ↓ Bacteria (-)	Good
14	7,000	3,900	27	23	3	17	15	20	1.3	1.5	(-)	Fever ↓ Pus ↓ WBC → Bacteria (-)	Good
15	7,400	6,600	15	23	12	7	14	12	1.0	1.0	(-)	Fever → WBC → Bacteria (-)	Good
16	7,600	4,800	15	30	23	27	11	12	1.0	1.0	(-)	Fever ↓ Cystic irritable syndrome (-) WBC ↓ Bacteria (-)	Excellent
17	9,000	5,400	25	26	26	12	6	12	0.8	0.8	(-)	Fever ↓ Pus ↓ WBC ↓ Bacteria (-)	Good

Fig. 2 Serum levels of AB-206 following a p. o. administration of 500 mg



	Case 1	Case 2
T. Bil.	0.6	0.4
GOT	29	28
GPT	26	36
Al-P	13.1	13.0
BUN	9	13
Creat.	0.7	1.2
S. Amyl.	243	453

Fig. 3 Biliary levels of AB-206 following a p. o. administration of 500 mg

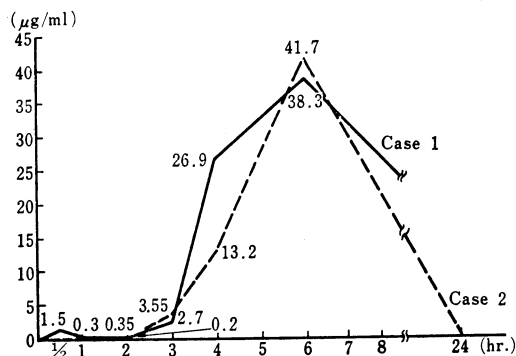


Table 4 Clinical effect of AB-206

	Excellent	Good	Poor	Total
Wound infection		3	2	5
Cholangitis	1	2	1	4
Urinary tract infection	2	1		3
Abscess (post operation)		4		4
Pneumonia		1		1
Total	3	11	3	17

Table 5 Effect of AB-206 classified by isolated organism

Effect	Good	Poor	Total
Organism isolated			
<i>Kl. pneumoniae</i>	4	1	5
<i>E. coli</i>	3	0	3
<i>Micrococcus</i>	1	2	3
<i>Pseudomonas</i>	1	0	1
<i>Acinetobacter</i>	1	0	1
<i>α-Streptococcus</i>	2	0	2
<i>St. aureus</i>	1	0	1
Total	13	3	16

著効 (Excellent): 自覚的所見の消失, 他覚的所見の正常化, 推定起炎菌の陰性化で, 5日以内に治癒したもの。

有効 (Good): 上記3項目中1項目でも改善された場合で, 臨床症状がとれるのに5日以上を要した場合。

無効 (Poor): 改善がみられず, またはむしろ増悪した場合。

細菌は膿汁, 胆汁, 尿, 喀痰から検索し, *Klebsiella pneumoniae* 5株, *E. coli* 3株, *Micrococcus* 3株, *Pseudomonas* 1株, *Acinetobacter* 1株, *α-Streptococcus* 2株, *Staphylococcus aureus* 1株の7種16株であり, 細菌学的効果は *Klebsiella* 1株, *Micrococcus* 2株に無効で他はすべてに有効であった。

副作用は GOT, GPT が使用後に上昇した症例が1例あった。この症例は胆のう癌の症例で使用前より GOT, GPT が高い値を示していた。

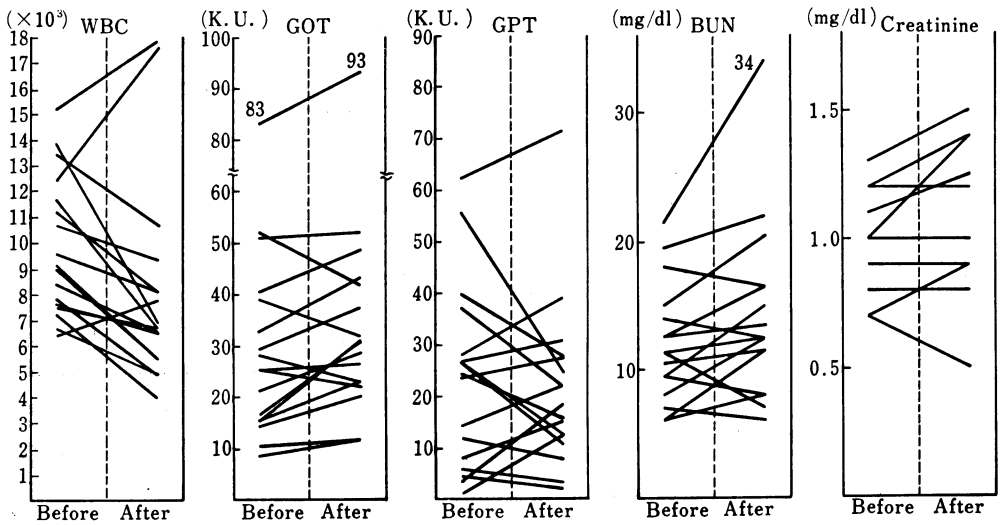
BUN が使用後に上昇した症例は2例あった。この2症例はいずれも皮膚(肛門部)および上述の胆のうの癌末期に合併した感染症例であった。しかし Creatinine の上昇した症例は認めなかった。その他とくにアレルギー様症状, およびとくに中止しなければならないような胃腸障害は認めなかった。

副作用出現例および無効例は, いずれも悪性腫瘍の術後であり, 必ずしも AB-206 直接の副作用とは断定できないが, 有効率 82.4% からみれば, ほぼ満足すべき結果を得たと思われる。

III. 考 案

ナリジクス酸の類縁化合物である新しい合成抗菌剤 AB-206 は, 抗菌スペクトルはほとんどのグラム陰性菌, 一部のグラム陽性菌, 嫌気性菌, マイコプラズマなどに活性を示し, また従来の NA, PA に比較してすぐれた抗菌力と耐性獲得が遅いのが特徴とされる。経口投与によって比較的高い血中濃度を示し, また尿中, 胆汁中にも充分に抗菌活性をもったまま高濃度に排泄される。われわれは2症例について, AB-206 500 mg 経口投与後,

Fig. 4 Effect of AB-206 on WBC, GOT, GPT, BUN and Creatinine



血中濃度および胆汁排泄，尿中排泄回収率について経時的に検索を行なった。血中濃度は2症例ともに3，4時間目に最高濃度を示した。症例1は4時間目に10.0 μ g/mlと最高のピークを示し，漸次減少して24時間目には1.0 μ g/mlと低下した。

症例2では，3時間目に最高濃度2.8 μ g/mlを示した。この2症例についてみても，かなりのばらつきがあったが，これは個体差とともに術後という条件も考慮に入れる必要がある。胆汁中への排泄は2症例ともに血中濃度のピークよりやや遅れるが，かなりの高濃度に排泄される。症例1では4～6時間に38.3 μ g/ml，症例2では41.7 μ g/mlと非常に高い濃度を示した。従来のNA，PAと同様肝親和性が大きいと考えられる。したがって，胆道感染の起炎菌としてもっとも頻度の高い大腸菌，肺炎桿菌などのグラム陰性菌に抗菌力があり，胆汁中排泄濃度が高いこと²⁾から胆道感染症への有用性が大きいと考えられる。また，尿中回収率は9.74%と4.86%とかなり低い値を示したが，術後という点を考慮に入れた上で，再検討を要するものと思われる。

臨床使用の効果については術後感染症17例に1日1gを分4で経口的に投与し，有効率14/17(83%)であった。無効例の3例は原疾患に糖尿病があった症例とまた癌末期という宿主側に問題があり，また起炎菌側にも問題があったのかも知れない。

副作用としてはGOT，GPTおよびBUNが使用後に上昇した1例，およびBUNのみ上昇した1例がみられただけで，他にともに副作用をみなかった。

IV. ま と め

胆石症で総胆管ドレナージを施行した2症例にAB-206 500 mg 1回経口投与し，血中濃度，胆汁中排泄濃度および尿中回収率を測定した。血中濃度は投与後3～4時間目に最高濃度10.0 μ g/mlを示し，また，胆汁中濃度は血中濃度よりやや遅れて5～6時間目に高い濃度41.7 μ g/mlを示した。また，尿中回収率はやや低い値を示した。

次いで術後感染症17例にAB-206を1日1.0gを分4で3日～28日間経口投与した結果，有効率82.4%であった。

GOT，GPT，BUNの使用後上昇した例およびBUNが上昇した例がおのおの1例あったが，その他の重要な副作用を認めなかった。これからみても，術後感染症についてAB-206はほぼ満足すべき結果を得た。

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) 志村秀彦：作用機序からみた抗生物質の選択と使い方。臨床と研究 50：1004～1014，1973

LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATIONS OF AB-206
IN SURGICAL PATIENTS WITH INFECTION

YASUHIRO YAMAMOTO, KIYOSHI KOHARA and HIDEHIKO SHIMURA
The First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University

AB-206, a new chemotherapeutic agent, was clinically applied to 17 patients with postoperative infection.

In 2 cases, serum levels, biliary concentrations and urinary recovery rates were examined. Results were obtained as follows.

1) Clinical application

Effectiveness of AB-206 was Excellent for 3 cases, Good for 11 cases and Poor for 3 cases.

The effective rate was 82.4%.

Elevations of GOT, GPT and BUN, and elevation of BUN were observed in each one case.

2) Absorption and excretion

Serum levels after 500 mg of AB-206 were orally administered were investigated, reaching the peak value of 10.0 $\mu\text{g/ml}$ at 3~4 hrs.

Biliary concentrations after 500 mg of AB-206 were orally administered were investigated, reaching the peak value of 41.7 $\mu\text{g/ml}$ at 5~6 hrs.

Urinary recovery rates in 2 cases were 4.86 and 9.74%.