

AB-206 のヒト胆汁中排泄について

中間輝次・古沢悌二・久留哲夫・中山文夫
九州大学第一外科

AB-206 は住友化学工業(株)と大正製薬(株)によって開発された新しい経口合成抗菌剤で、化学名は 5,8-dihydro-5-methoxy-8-oxo-2 H-1,3-dioxolo [4,5-g]quinoline-7-carboxylic acid で、主に胆道系および尿路系抗菌剤として使用されている Nalidixic acid の類縁化合物である。本剤は従来の Nalidixic acid に比較すると抗菌スペクトル、抗菌力ともによく、Nalidixic acid 耐性菌にも有効で、感染防禦効果も大であり、尿中および胆汁中へも良好な排泄を示すとされる。胆道感染症に対する化学療法剤の選択はまず胆汁中への移行と細菌感受性の有無によってなされるべきであり、グラム陰性桿菌のとくに多い胆道感染症の現状からすれば、AB-206 は胆道系に適した抗菌剤と考えられる。

今回、著者らは AB-206 の胆汁中への排泄を経時的に追究し、臨床的観点からの有用性と、さらに Dose response について検討したので報告する。

I. 研究方法

(試料採取)

対象症例は 7 症例で、胆石症手術と関連して総胆管ドレナージが施行された 6 例と、手術不能胆嚢癌で経皮

経肝胆道ドレナージ (Percutaneous transhepatic cholangio-drainage 以下 PTCD) が設置された 1 例で、全例とも全身状態は良好である。性別は男 2 例、女 5 例で、年齢は 35 歳～69 歳 (平均 48.6 歳) であった。内訳は胆石症術後 8～13 日目の総胆管ドレナージ胆汁 4 例、2～4 カ月目の総胆管ドレナージ胆汁 2 例と、PTCD 施行後 12～14 日目のドレナージ胆汁 1 例である。胆汁ドレナージ量は 1 日量 120～400ml であった。AB-206 を朝食 30 分後に 500 mg または 1,000 mg 投与し、1 時間ごとに自然流出する胆汁を 12 時間まで採取して、ただちに冷蔵庫 (4°C) に保存し、12 時間目の試料採取から胆汁中の抗菌剤の測定までは冷凍庫 (-20°C) に保管した。同様に 24 時間後の胆汁中濃度も測定した。同一症例における 500mg 投与と 1,000mg 投与とは 48 時間以上の間隔をおいた。

(抗菌剤濃度測定)

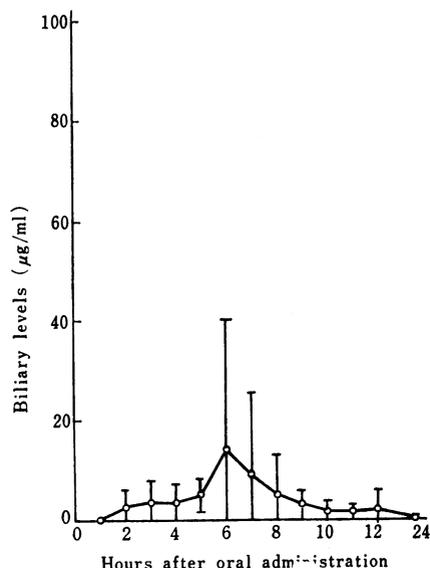
AB-206 の胆汁中濃度の定量は *E. coli* Kp 株を試験菌として Disk/Plate 法による Bioassay によった。標準曲線は 1/15 mol リン酸緩衝液 (pH 7.4) により作製し、被験胆汁は原液のまま、同緩衝液で 4 倍希釈した

Table 1 Biliary excretion of AB-206 after a single oral administration

Hours after oral administration	Dose of oral administration														
	500 mg							Mean ± S.D. (μg/ml)	1,000 mg						
	Case No. (Age, Sex)								Case No. (Age, Sex)						Mean ± S.D. (μg/ml)
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6		
	45, F	69, M	44, F	35, M	52, F	58, F	37, F	45, F	69, M	44, F	35, M	52, F	58, F		
1	—	—	—	—	—	—	—	—	5.4	0.6	—	33.7	5.2	7.5 ± 13.1	
2	—	—	3.6	2.6	—	1.4	10.2	2.5 ± 3.7	—	40.4	0.8	8.3	73.4	84.7	34.6 ± 37.6
3	—	—	1.9	10.2	—	2.8	9.5	3.5 ± 4.5	2.5	60.0	0.5	20.6	120.5	43.7	41.3 ± 45.2
4	—	1.0	0.8	10.2	—	5.3	5.6	3.3 ± 3.9	3.2	48.7	1.2	20.9	112.7	30.9	36.3 ± 41.4
5	1.3	9.0	2.4	5.8	9.7	4.1	3.0	5.0 ± 3.3	7.8	28.9	18.0	21.2	105.5	19.1	133.4 ± 36.0
6	1.5	12.8	3.1	4.6	71.9	3.3	1.0	14.0 ± 25.8	10.2	8.8	12.6	19.7	123.9	14.4	31.6 ± 45.4
7	2.3	6.5	2.1	4.7	46.0	1.4	—	9.0 ± 16.5	10.8	3.8	7.1	12.2	123.9	10.2	28.0 ± 47.1
8	5.9	3.5	1.4	2.7	22.2	1.3	—	5.3 ± 7.7	15.5	2.3	4.0	11.5	114.1	4.8	25.4 ± 43.8
9	7.0	2.1	0.9	1.1	7.4	2.3	—	3.0 ± 3.0	9.8	1.0	2.5	10.0	50.0	3.1	12.7 ± 18.7
10	5.1	1.1	0.8	1.0	—	4.1	—	1.7 ± 2.0	8.6	1.3	1.8	4.8	19.1	1.8	6.2 ± 6.9
11	2.6	—	3.8	—	—	3.2	—	1.4 ± 1.7	2.9	0.6	1.3	3.8	1.2	1.5	1.9 ± 1.2
12	2.5	—	1.2	—	—	11.4	—	2.2 ± 4.2	1.4	—	1.4	2.9	0.9	0.6	1.2 ± 1.0
24	1.6	—	—	—	—	—	—	0.2 ± 0.6	0.6	—	1.5	—	—	—	0.4 ± 0.6

— : < 0.5 μg/ml

Fig.1 Biliary excretion of AB-206 after a single oral administration (500mg) (N=7)



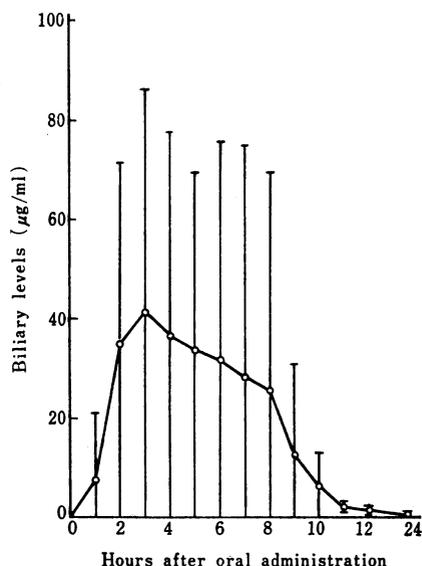
ものを使用した。

II. 結 果

7症例における AB-206 の 500 mg および 1,000 mg 内服後の胆汁中濃度の経時的变化は Table 1 に示すとおりである。

AB-206 の 500 mg 投与群 7 例での胆汁中最高濃度はおのおの 7.0, 12.8, 3.8, 10.2, 71.9, 11.4, 10.2 µg/ml であった。しかしながら胆汁中濃度の Peak はおのおの 9, 6, 6, 3, 6, 4, 2 時間目であり, Case 3 および Case 6 ではその Peak 濃度はおのおの 3.1 µg/ml および 5.3 µg/ml を示した。AB-206 の 1,000 mg 投与群 6 例の胆汁中濃度の Peak はおのおの 8, 3, 5, 5, 6, 2 時間後で, その濃度はおのおの 15.5, 60.0, 18.0,

Fig.2 Biliary excretion of AB-206 after a single oral administration (1,000 mg) (N=6)



21.2, 123.9, 84.7 µg/ml であった。すなわち同一症例においては 500 mg 投与群と 1,000 mg 投与群の胆汁中への排泄 Pattern はかなり類似しているが, 500 mg 投与時よりも 1,000 mg 投与時の方が胆汁中濃度は高値を示し, かつ Peak への到達時間がより速く, Dose response が認められた。これを 500 mg 投与群 7 例, 1,000 mg 投与群 6 例における経時的胆汁中濃度の平均値で示すと, Fig.1 および Fig.2 のとおりで, その Peak 値は 500 mg 投与群では 6 時間目で 14.0 ± 25.8 µg/ml, 1,000 mg 投与群で 3 時間目に 41.3 ± 45.2 µg/ml であった。症例により胆汁中への排泄 Pattern は異り, Peak への到達時間およびその胆汁中濃度にかかなりの差がみられ, 標準偏差値もかなり大であった。なお 500 mg 投与

Table 2 Sensitivity of nalidixic acid to several genera isolated from human bile Samples (1971~1975)

Disease		Sensitivity of nalidixic acid (disk method)			
Organism	No. of strains	‡	†	+	-
1) Benign disease					
<i>E. coli</i>	150	62.0%	23.3%	8.0%	6.7%
<i>Klebsiella</i>	113	52.2	17.7	9.7	20.4
<i>Enterobacter</i>	54	35.2	18.5	27.8	18.5
<i>Pseudomonas</i>	44	2.3	0	2.3	95.4
2) Malignant disease					
<i>E. coli</i>	22	63.6	31.8	4.6	0
<i>Klebsiella</i>	25	44.0	32.0	12.0	12.0
<i>Enterobacter</i>	10	30.0	40.0	20.0	10.0
<i>Pseudomonas</i>	6	0	0	0	100

群においても胆汁中濃度 2 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 4~8 時間におよび、5 $\mu\text{g/ml}$ 以上は Case 3 を除くと 2~5 時間にわたって認められた。

肝機能との関連については、症例 1 で排泄 Peak が最も遅延しているが、血清総ビリルビン値 11 mg/dl であった。また、症例 4 の総ビリルビン値は 4.0 mg/dl であったが、排泄遅延は示していない。これらのトランスアミナーゼ値はいずれも 300 単位以下である。他の 5 症例の総ビリルビン値はすべて正常値であった。

III. 考 案

AB-206 の経口投与後の胆汁中への移行の程度ならびに Pattern には症例によってかなりの差異があり、比較的短時間の著明な Peak を認める症例と、Peak がやや低く明瞭ではないがかなり長時間にわたり胆汁中に移行する症例があり、その胆汁中濃度の Peak も 2~9 時間と長時間にわたっている。これらは胆汁の採取方法が Partial drainage のため、胆汁中排泄量ならびに胆汁採取量に症例および日差がみられるため、これが薬剤の胆汁中濃度に影響するとも考えられる。また肝機能、腸管の吸収能力、腸肝循環、胆嚢摘出術などの手術の影響も関与してくると考えられる。

AB-206 の 500 mg 経口投与の血中移行値¹⁾をみると約 1 時間でかなりの高値を示し、投与約 2 時間後で Peak 濃度となりその後は徐々に減少している。しかしながら、経口投与後 6 時間以上にわたり血中濃度が維持されていることを考慮すれば、胆汁中への AB-206 の排泄が経口投与後 10 時間以上におよぶ症例のあることもうなずけよう。

また 500 mg 経口投与群と 1,000 mg 経口投与群では胆汁中への移行に Dose response が認められ、1,000 mg 経口投与では 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の胆汁中濃度が 2~10 時間におよび、症例によりかなりの高濃度排泄が得られている。すなわち 1 回量 500 mg 投与でも反復投与すればかなりの胆汁中濃度となり、*Pseudomonas*, *Staphylococcus*, 一部の *Mycoplasma* や嫌気性菌の MIC¹⁾ をも上まわる胆汁中濃度が得られることから、症例によっては臨床的效果も期待できよう。

AB-206 の胆汁中への移行を検討した 7 症例のうち 5 例に胆汁中細菌検査が行なわれたが、4 例が有菌で他の 1 例は無菌であった。検出菌は *E. coli* 4 例、*Klebsiella* 2 例、*Pseudomonas* 2 例、*Enterococcus* 2 例、*Aeromonas* が 1 例であった。*E. coli* の 4 例中の 3 例に Nalidixic acid の細菌感受性検査がなされ、いずれも感受性を示した。*Klebsiella* は 1 例しかなされなかったが同じく感受性を示した。著者らの行なった 1971 年より 5 年間における当教室の良性ならびに悪性胆道疾患例の胆

汁検出菌における Nalidixic acid の細菌感受性検査の結果では Table 2 のように、良性例において *E. coli* 150 例の 85.3%, *Klebsiella* 113 例の 69.9%, *Enterobacter* 54 例の 53.7% が、また悪性例においては *E. coli* 22 例の 96%, *Klebsiella* 25 例の 76%, *Enterobacter* 10 例の 70% が良好な感受性を示していた。AB-206 の細菌感受性が Nalidixic acid に比べ抗菌スペクトル、抗菌力ともにすぐれているものとすれば¹⁾、この観点からも AB-206 は臨床的に重要な抗菌剤となりえよう。

肝機能と AB-206 の血中移行にかなりの関与があるとする報告があるが²⁾、今回の 7 症例における AB-206 の胆汁中への移行と肝機能の関係を検討すると、症例 1 の総ビリルビン値が 11.0 mg/dl 、症例 4 が 4.0 mg/dl で、他の症例はすべて正常であった。すなわち症例 1 に軽度の排泄遅延があると推定されたが、他の例ではとくに肝機能による AB-206 の胆汁中排泄の遅延や不良は認めていない。またトランスアミナーゼ値 300 以下の症例に関しては、AB-206 の胆汁中移行と肝機能の相関性はとくに認められなかった。しかしながら同一症例における肝機能の正常時と異常時における比較は今回はなされていないし、胆汁流出が Partial drainage であることと時日による差が存在することを考慮すれば、胆汁中への移行と肝機能の相関性を明確にすることはかなり困難と考えられ、さらに多くの症例について検討を行なう必要がある。

副作用については、今回の 500 mg と 1,000 mg 投与に関してはまったく認められなかった。

AB-206 のグラム陰性菌全般に対する MIC 値は Nalidixic acid の MIC 値の 1/16~1/4 に相当するという報告があり¹⁾、抗菌活性もより高く、Nalidixic acid 感受性菌がかなり存在する現状においては、以上の AB-206 の胆汁中排泄の成績から胆道感染症に有用な薬剤といえる。以下 AB-206 の臨床例における若干の治験例を付記する。

(臨床例)

AB-206 の臨床使用例は 7 例であり、Table 3 のとおりである。グラム陰性菌感染は細菌未検索例 1 例をグラム陰性菌と想定した胆道感染症 3 例と、腹壁瘻孔形成膿瘍 1 例の計 4 症例であった。胆道感染症の 2 例は顕著な有効性を示したが、1 例はチフス菌性胆管炎で、臨床症状の改善は明らかに認められたが、多量の両側肝内結石を伴うため胆管炎の完治は望み得ず、黄疸が持続し、PTCD 胆汁中のチフス菌減少が認められなかったことから無効と判定した。虫垂切除術後の腹部の膿瘍および瘻孔形成の一例では切開術後かなりの分泌物軽減を認めため、やや有効と判定した。他の 3 症例は感染菌の確

Table 3 Clinical use of AB-206 against surgical infection

Patient	Diagnosis	Surgical treatment	Daily dose × Duration (mg × time) × (days)	Total (g)	Drugs-combined use	Clinical course	Bacteria (Specimen)	Response	Side effect
1) M. S. 81, F	Operative wound infection after It. internal inguinal hernia repair	—	(500 × 3) × 5	7.5	Keflex 1g × 6 days	Local redness ↓ pain ↓ fever ↓	Unknown	Good	—
2) S. T. 68, M	Acute cholangitis, hepatolithiasis, obstructive jaundice, postcholecystectomy state	(PTCD) [†]	(250 × 4) × 47	47.0	—	Fever ↓, nausea ↓, vomiting ↓, rt. upper quadrant pain ↓, icterus →, S. typhi not disappeared	S. typhi (PTCD bile)	Poor	—
3) Y. T. 71, F	Acute cholangitis, hepatolithiasis, postcholecystectomy state	—	(500 × 4) × 3	6.0	—	Rt. upper quadrant pain ↓, nausea ↓, shivering ↓, general conditions recovered	Unknown	Good	—
4) Y. T. 71, F	Acute cholangitis, hepatolithiasis, postcholecystectomy state	—	(500 × 4) × 4	8.0	—	Fever (37–39°C) ↓, rt. upper quadrant pain ↓, nausea ↓, anorexia ↓, general conditions recovered	Klebsiella E. coli Staphylococcus aureus (duodenal juice)	Good	—
5) S. O. 20, F	Panaritium of It. index finger	Incision	(250 × 4) × 7	7.0	—	Local pain ↓ discharge ↓	Unknown	Good	—
6) T. K. 49, F	Abdominal fistula and abscess after appendectomy	Incision	(250 × 4) × 7	7.0	—	Discharge ↓	E. coli (discharge)	Fair	—
7) T. I. 52, F	Ulcer and phlegmon of It. lower leg, chronic pancreatitis with diabetes mellitus	Local incision	(250 × 4) × 7	7.0	—	Local redness ↓ swelling ↓ wound discharge ↓	No isolate (discharge)	Good	—

† PTCD : percutaneous transhepatic cholangiodrainage

認はなされていないが、急速な局所症状の消退を伴い、臨床的に明らかに有効性を示した。副作用は全症例ともまったく認めていない。

IV. 結 論

1. 総胆管ドレナージ症例6例, PTC D 症例1例について, AB-206 の 500 mg 投与群7例と 1,000 mg 投与群6例における胆汁中への排泄を検討した。Peak の著明な症例と, Peak の判然としない症例があり, その排泄程度や Pattern に種々の Type が見られたが, その排泄は 2~9 時間にわたり顕著であり, 500 mg 投与群の最高濃度は 3.8~71.9 $\mu\text{g/ml}$, 1,000 mg 投与群の最高濃度は 15.5~123.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. これらの胆汁中濃度を時間ごとに平均値によって示すと, 偏差値はかなり大であるが, 500 mg 投与群の peak 値は投与6時間後で $14.0 \pm 25.8 \mu\text{g/ml}$, 1,000 mg 投与群の Peak 値は投与3時間後で $41.3 \pm 45.2 \mu\text{g/ml}$ であった。すなわち 1,000 mg 投与例の方が Peak 値は

高く, かつ Peak への到達時間も短縮され, Dose response が認められた。

3. AB-206 の 500 mg 経口投与による胆汁中濃度は 2 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 4~8 時間, 5 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 2~5 時間であり, *E. coli* その他の Nalidixic acid 感受性菌がかなり存在することと, 通常の胆道感染菌の MIC を考慮すれば臨床的に有用な抗菌剤であるといえる。

4. 症例により胆汁中への排泄 Pattern および濃度にかかなりの差がみられたが, Total bilirubin 11 mg/dl, トランスアミナーゼ値 300 単位程度では軽度の排泄遅延があると推定された。それ以下では肝機能検査との明確な相関性はほとんどないと推定されたが, さらに症例の検討を重ねる必要があると考えられる。

文 献

- 1) 第24回日本化学療法学会東日本支部総会 AB-206 研究報告資料。札幌 1977
- 2) 青河寛次: AB-206 第2回研究会記録。1977

BILIARY EXCRETION OF AB-206 IN MAN

TERUTSUGU NAKAMA, TEIJI FURUSAWA, TETSUO HISADOME
and FUMIO NAKAYAMA

Department of Surgery I, Kyushu University, Faculty of Medicine, Fukuoka, Japan

The biliary excretion of AB-206 was studied in six patients with common bile duct drainage for cholelithiasis and one with PTC-drainage for gallbladder carcinoma. AB-206 was administered orally 30 minutes after the breakfast. The concentration of the drug in bile was determined by the cup method using *E. coli* Kp strain.

After a single oral administration of 500 mg of AB-206, average biliary levels (N=7) were 0, 2.5 \pm 3.7, 3.5 \pm 4.5, 3.3 \pm 3.9, 5.0 \pm 3.3, 14.0 \pm 25.8, 9.0 \pm 16.5, 5.3 \pm 7.7, 3.0 \pm 3.0, 1.7 \pm 2.0, 1.4 \pm 1.7, 2.2 \pm 4.2, and 0.2 \pm 0.6 $\mu\text{g/ml}$, whereas with 1,000 mg (N=6), 7.5 \pm 13.1, 34.6 \pm 37.6, 41.3 \pm 45.2, 36.3 \pm 41.4, 33.4 \pm 36.0, 31.6 \pm 45.4, 28.0 \pm 47.1, 25.4 \pm 43.8, 12.7 \pm 18.7, 6.2 \pm 6.9, 1.9 \pm 1.2, 1.2 \pm 1.0 and 0.4 \pm 0.6 $\mu\text{g/ml}$ at 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 and 24 hours, respectively.

The highest peak was 71.9 $\mu\text{g/ml}$ in the former and 123.9 $\mu\text{g/ml}$ in the latter. A doseresponse curve was found in all cases.

No definite correlation was found between the biliary excretion of the drug and the liver functions. However, in a PTC-drainage case with jaundice (total bilirubin: 11 mg/dl) the biliary excretion was slightly delayed.

Seven cases with surgical infection treated with AB-206 were presented.