

産婦人科領域における尿路感染症に対する AB-206 の検討

金尾昌明・藤本高久・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

(主任：岡田弘二教授)

グラム陰性桿菌 (GNR) が産婦人科領域の感染症における主要な起炎菌といわれて久しいが、未だその意義は減じていない。

最近 *Pseudomonas putida*, *Ps. maltophilia*, *Ps. cepacia* などのブドウ糖非醗酵性菌による感染症の増加もいわれている¹⁾。Fig. 1 のように、1962 年 LESHER らによる Nalidixic acid (NA) の発見以来、その類縁化合物の研究開発が各国においてさかんに行なわれ、その内 Piromidic acid (PA), Pipemidic acid (PPA) はすでに製品化され、その有用性についてわれわれも検討し発表している^{2), 3), 4)}。

今回、住友化学工業株式会社、大正製薬株式会社の両社の共同開発による AB-206 は従来の NA, PA に比べて優れた抗菌力を示すと同時に、経口投与により比較的高い血中・尿中濃度が得られるとされている^{5), 6)}。われわれは、最近本剤を使用する機会を得、若干の検討を加えたので報告する。

I. 症例および投与方法

投与対象は昭和 52 年 3 月より 6 月までの約 4 カ月間に京都府立医大産婦人科および国立舞鶴病院産婦人科を訪れた入院患者 13 名、外来患者 9 名の計 22 名の全例尿路感染症である。投与量は AB-206 1 日 1,000mg~2,000mg を分 3 または分 4 として内服させた。投与日数は 1 例を除き 4~7 日の連続投与である。

なお、入院患者 13 名の基礎疾患は、子宮頸癌 5 例、子宮体癌 3 例、子宮筋腫 2 例、および悪性絨毛性腫瘍、悪性腹部腫瘍、悪性奇形腫のおおの 1 例である。

II. 効果判定

効果判定は大越らの UTI 薬効評価基準に準じ、自覚症状、膿尿、細菌尿の消失、改善を指標とし、著効 (++)、有効 (+)、無効 (-) の 3 段階に判定した。

III. 使用成績

Table 1 の 13 名の入院患者に対しては、著効 5 例、有効 1 例、無効 7 例で、有効率 46.2% であった。これは全例が基礎疾患を有し、11 例が悪性腫瘍の治療中または治療後であることを考えれば必ずしも悪い成績とはいえない。この 13 名の基礎疾患別効果を一括して Table 2 に示した。Table 3 の 9 名の外来患者に対しては、*E. coli* の 1 例を除き 8 例とも著効で、有効率 88.9%

であった。これは外来症例における本剤の有用性、投与のしやすさを表わすとともに、一方では基礎疾患を有する中等度以上の感染症に対する本剤の限界を表わしているものと思われる。

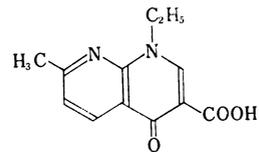
Table 4 に分離菌の感受性を症例番号順に示している。

個々の症例についての臨床所見および尿中細菌の推移は Table 5 に示すとおりである。

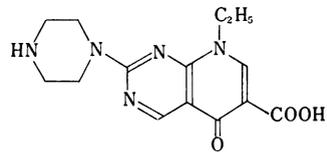
IV. 副作用

Table 6 に示した項目について検討した。1 例におい

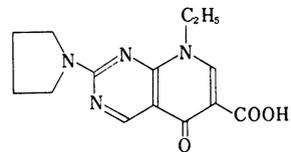
Fig. 1 Chemical structures of NA, PA, PPA and AB-206



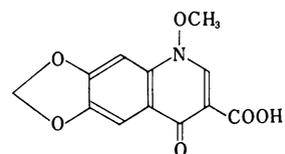
Nalidixic acid (NA)



Pipemidic acid (PPA)



Piromidic acid (PA)



AB-206

Table 1 Clinical uses of AB-206 (In-patient with UTI)

Case No.	Age	B. W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms	Sensitivity to AB-206 (μg/ml)	Dose (mg)			Effect	Side effect
						Daily dose	Days	Total		
1	33	66	Cystitis (Carcinoma colli)	<i>E. coli</i> → <i>Pseudomonas</i> *	<i>E. coli</i> 0.39 <i>Pseudomonas</i> 25	500×4	6	12,000	(-)	(-)
2	54	35	Cystitis (Carcinoma colli)	(<i>Pr.morganii</i> <i>Pseudomonas</i>)	<i>Pr.morganii</i> 0.20 <i>Pseudomonas</i> 25	500×4	6	12,000	(-)	(GOT 30→43) (BUN 10→29)
3	25	44	Cystitis (Chorio carcinoma)	<i>Enterococcus</i>	0.20	500×4	6	12,000	(+)	(-)
4	70	51	Cystitis (Corpus cancer)	<i>E. coli</i>	0.39	500×4	6	12,000	(+)	(-)
5	57	65	Cystitis (Malignant abdominal tumor)	<i>Pseudomonas</i>	100	500×4	6	12,000	(-)	(-)
6	77	61	Cystitis (Corpus cancer)	<i>E. coli</i>	0.39	500×4	6	12,000	(+)	(-)
7	65	31	Cystitis (Carcinoma colli)	<i>K. pneumoniae</i>	-	500×4	6	12,000	(-)	Nausea
8	43	45	Cystitis (Myoma uteri)	<i>Str. faecalis</i>	100	500×3	6	9,000	(+)	(-)
9	65	69	Cystitis (Corpus cancer)	<i>E. coli</i>	0.39	500×4	6	12,000	(+)	Epigastralgia
10	31	45	Cystitis (Malignant teratoma)	<i>E. coli</i>	-	500×4	4	8,000	(-)	Epigastralgia
11	43	49	Cystitis (Myoma uteri)	<i>E. coli</i>	6.25	250×4	4	4,000	(+)	(-)
12	61	40	Cystitis (Carcinoma colli)	<i>E. coli</i>	25	500×3	5	7,500	(-)	(-)
13	84	42	Cystitis (Carcinoma colli)	<i>E. coli</i>	25	250×4	7	7,000	(-)	(-)

* Organism appeared after the treatment.

Table 2 Clinical effect of AB-206 by underlying disease

Underlying disease	No. of cases	Clinical effect		
		++	+	-
Carcinoma colli	5			5
Corpus cancer	3	3		
Chorio carcinoma	1	1		
Malignant abdominal tumor	1			1
Malignant teratoma	1			1
(Sub-total)	(11)	(4)		(7)
Myoma uteri	2	1	1	
Total	13	5	1	7

て悪心を、2例において心窩部痛を訴え、1例において飲むとフラフラすると訴えた。しかし、1例を除いては中止することなく継続投与可能であり、いずれも投与終了後短時間の内に回復した。また、1例において、S-GOT, BUN の軽度上昇をみたが、放射線療法中でもあり、本剤投与によるものかどうかはつきりしない。いずれの検査値も短期間で正常化している。

V. 考察および結語

婦人科領域における尿路感染症の主たる感染経路は外陰部、膣内細菌による上行感染であり、外陰部、膣内の細菌は直腸内細菌と密接な関係にあり、したがって、*E. coli* を主体としたグラム陰性菌が多い。

われわれの領域でもっとも難治とされる子宮頸癌術後の尿路感染症に際して、Table 7 のように、CL, NA の感受性が案外良いことがうかがえる。われわれは NA およびその類縁化合物である PA, PPA の婦人科領域における、とくに反復感染症に対する有用性について従来より検討、指摘してきたが、AB-206 はほとんどすべてのグラム陰性菌、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、NA, PA に比べて、はるかに優れた抗菌力があり、耐性獲得も NA に比べて *in vitro* でゆるやかで、NA 耐性菌に対しても *in vitro*, *in vivo* において活性を示したという^{5),6)}。マウスの全身感染実験においても、NA の 1/4~1/2 の量で同等の感染防禦効果を示したという^{5),6)}。

AB-206 は NA, PPA に比べてはるかに優れた抗菌力を有するが、UTI の場合低い尿中濃度によりやや減殺された感じであり、また空腹時投与に比べて食後投与で吸収が著明に悪くなるが、空腹時投与では消化器症状が出やすい。

その適応と限界として、比較的軽症例の多い外来患者や、耐性菌の多い悪性腫瘍の術後の慢性感染症の顕症化

Table 3 Clinical uses of AB-206 (Out-patient with UTI)

Case No.	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms	Sensitivity to AB-206 ($\mu\text{g/ml}$)	Dose (mg)			Effect	Side effect
					Daily dose	Days	Total		
14	40	Cystitis (Carcinoma colli)	<i>Enterococcus</i>	1.56	500×3	7	10,500	(+)	Vertigo
15	68	Cystitis (Carcinoma colli)	<i>K. pneumoniae</i>	6.25	250×4	7	7,000	(+)	(-)
16	25	Cystitis (Sterility)	<i>E. coli</i>	3.13	250×4	7	7,000	(+)	(-)
17	26	Cystitis	<i>E. coli</i>	25	500×3	7	10,500	(-)	(-)
18	34	Cystitis (Suspicion of ureteral stone)	<i>Pr. mirabilis</i>	1.56	500×3	14	21,000	(+)	(-)
19	28	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.56	250×4	7	7,000	(+)	(-)
20	66	Cystitis	<i>E. coli</i>	3.13	250×4	7	7,000	(+)	(-)
21	50	Cystitis (Myoma uteri)	<i>E. coli</i>	1.56	500×3	7	10,500	(+)	(-)
22	33	Cystitis (Carcinoma colli)	<i>E. coli</i>	1.56	500×3	5	7,500	(+)	(-)

Table 4 Sensitivity of clinical isolates to AB-206 and main antibiotics

[MIC ($\mu\text{g/ml}$) or disc sensitivity]

Case No.	Organisms	AB-206	NA	PA	PPA	ABPC	CEX	CL	GM
1	<i>E. coli</i>	0.39	(+)	—	—	(-)	—	(+)	—
	<i>Ps. aeruginosa</i> *	25	>100	>100	—	(-)	—	—	—
2	<i>Pr. morgani</i>	0.20	3.13	25	—	—	—	(+)	—
	<i>Ps. aeruginosa</i>	25	>100	>100	—	—	—	—	—
3	<i>Enterobacter</i>	0.20	(+)	25	—	(+)	6.25	(+)	—
4	<i>E. coli</i>	0.39	(+)	25	—	3.13	—	(+)	—
5	<i>Ps. aeruginosa</i>	100	>200	>200	100	>200	—	(+)	—
6	<i>E. coli</i>	0.39	3.13	12.5	1.56	6.25	—	(+)	—
7	<i>K. pneumoniae</i>	—	(+)	—	—	(-)	—	(+)	—
8	<i>Str. faecalis</i>	100	>200	>200	100	0.78	—	—	—
9	<i>E. coli</i>	0.39	6.25	25	1.56	6.25	—	(#)	—
10	<i>E. coli</i>	—	(+)	—	—	(-)	—	(+)	—
11	<i>E. coli</i>	6.25	(+)	—	—	(-)	(-)	—	(+)
12	<i>E. coli</i>	25	(-)	—	—	(+)	(+)	—	(+)
13	<i>E. coli</i>	25	(-)	—	—	(-)	(+)	—	(+)
14	<i>Enterococcus</i>	1.56	—	—	—	(+)	(+)	—	—
15	<i>K. pneumoniae</i>	6.25	(#)	—	—	(+)	(+)	—	(+)
16	<i>E. coli</i>	3.13	(#)	—	—	(+)	(+)	—	(+)
17	<i>E. coli</i>	25	(#)	—	—	(-)	(+)	—	(+)
18	<i>Pr. mirabilis</i>	1.56	(#)	—	—	(+)	(#)	(-)	(+)
19	<i>E. coli</i>	1.56	(+)	—	—	(+)	(-)	—	(+)
20	<i>E. coli</i>	3.13	(+)	—	—	(+)	(+)	—	(+)
21	<i>E. coli</i>	1.56	(+)	—	—	(+)	(+)	—	(+)
22	<i>E. coli</i>	1.56	(+)	—	—	(+)	(+)	—	(#)

* Organism appeared after the treatment.

を防いだりするのに効果が期待される一方、内服薬でもあり、高熱を発したり、全身状態の強く障害される重症感染症には無理であろう。

最後に副作用として、フラフラする感じというのが消化器症状の一表現形態であるのなら良いが、神経症状であるのなら気になる場所である。これはNAなどの経

験からも起こり得ることであり、今後一層の観察と検討が必要と思われる。

文 献

- 1) 石山俊次, 小酒井望, 藪内英子, 小栗豊子, 那須勝, 斎藤厚, 岩本英男, 上原すず子, 熊沢浄一: ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌群と感染症。最新

Table 5 Changes in clinical findings and organisms in urine before and after the administration of AB-206

No.	Miction pain	Polla-kisuria	Sense of urinary retention	Lower abdominal discomfort	Lumbago	Fever	Pyuria	Organisms in urine
1	---	---				N*→N	+→±	<i>E. coli</i> → <i>Ps. aeruginosa</i>
2	---	---	---	---	++→++	37.6	+→+++	{ <i>Pr. morgani</i> }→ <i>Ps. aeruginosa</i>
3	---	++→-	++→-	++→-		36.8→37.0	++→-	<i>Enterococcus</i> →-
4	---	---	---	---		N→N	+++→-	<i>E. coli</i> →-
5	---	---	---	---	++→++	37.0→37.6	+++→+++	<i>Ps. aeruginosa</i> → <i>Ps. aeruginosa</i>
6	---	+→-	+→-			N→N		<i>E. coli</i> →-
7	---	---	---	---		N→N	±→+++	<i>K. pneumoniae</i> → <i>E. coli</i>
8	---	---	---	---		36.7→37.3	+→±	<i>Str. faecalis</i> →-
9	---	+→-	---			N→N	++→±	<i>E. coli</i> →-
10	---	---	---	---	+→+	39.0→38.4	++→+	{ <i>E. coli</i> }→ <i>E. coli</i>
11	+→-	---	---	---		N→N	++→±	<i>E. coli</i> →-
12	+→+	+→+	+→+	+→+		N→N	++→++	<i>E. coli</i> → <i>E. coli</i>
13	---	+→+	+→+	+→+		N→N	++→++	<i>E. coli</i> → <i>E. coli</i>
14	---	---	+→-	+→-		N→N	+→±	<i>Enterococcus</i> →-
15	---	---	+→-	---		N→N	++→-	<i>K. pneumoniae</i> →-
16	+→-	+→-	+→-	+→-		N→N	++→-	<i>E. coli</i> →-
17	+→+	+→+	+→+	+→+		N→N	+	<i>E. coli</i> → <i>E. coli</i>
18	+→-	+→-	+→-	+→-		N→N	+++→±	<i>Pr. mirabilis</i> →-
19	+→-	+→-	+→-	+→-		N→N	+++→±	<i>E. coli</i> →-
20	+→-	+→-	+→-	++→-		N→N	++→±	<i>E. coli</i> →-
21	+→-	+→-	+→-	+→-		N→N	+++→±	<i>E. coli</i> →-
22	+→-	+→-	+→-	+→-		N→N	++→±	<i>E. coli</i> →-

* N : Normal

Table 6 Side effects

The details of examinations and observations
1. General symptoms : Allergy (Eruption etc.), Psychologic and gastrointestinal disorders
2. Blood : ESR, RBC, Hb, Ht, WBC
3. Urinalysis : Glucose, Protein Sediment
4. Liver and renal functions : S-GOT, S-GPT, Al-P, BUN, Creatinine clearance etc.
Result
In one case, slightly elevated S-GOT and BUN.
3 patients complained of nausea and epigastralgia.
One complained of vertigo.
But all recovered in short time.

Table 7 Drug sensitivities of *E. coli*, isolated from urinary tract infections after radical hysterectomy

Drugs	Year				
	1969	1970	1971	1972	1973
NA	3	23	15	23	11
CL	3	17	10	22	9
ABPC	2	14	8	14	7
CET	2	3	8	7	2
GM	3	23	12	16	3
KM	5	17	10	17	10
Total, isolated	6	34	23	30	20

Dept. of Obst. & Gyne. Kyoto Prefectural Univ. of Medicine

医学 32 : 2039, 1977

- 2) 松下光延, 元林篤, 湯浅充雄, 今村元彦 : 産婦人科領域における尿路感染症と Nalidixic acid の価値. 診療と新薬 2 : 847, 1965
- 3) 村上旭, 湯浅充雄, 木津収二, 金尾昌明, 山下元 : 産婦人科領域における Piromidic acid の検討. Chemotherapy 19 : 548, 1971

- 4) 金尾昌明, 高野登, 浅井政房, 佐藤譲, 岡田弘二 : 産婦人科領域における Pipemidic acid の検討. Chemotherapy 23 : 2935, 1975
- 5) AB-206 研究会記録第 1 回, 第 2 回, 1976, 1977
- 6) 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 STUDIES ON AB-206 IN THE GYNECOLOGICAL FIELD

MASAAKI KANAOK, TAKAHISA FUJIMOTO and HIROJI OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director : Prof. HIROJI OKADA)

Studies on AB-206 were carried out in our clinic and the following results were obtained.

- 1) AB-206 was effective in 6 cases of 13 in-patients with urinary tract infections.
- 2) It was effective in 8 cases of 9 out-patients with UTI.
- 3) Eleven of *E. coli*, one of *Proteus mirabilis*, one of *Proteus morgani*, one of *Enterobacter*, one of *Enterococcus* and one of *Klebsiella pneumoniae* were sensitive to this drug, while 3 strains of *E. coli*, 3 of *Pseudomonas aeruginosa*, one of *Staphylococcus aureus*, one of *Streptococcus faecalis* and one of *Klebsiella pneumoniae* were resistant to it.
- 4) In one case, S-GOT and BUN were slightly elevated. Three patients complained of nausea and epigastralgia. One complained of vertigo. But all were recovered in short time.