

Fig.1 Cumulative sensitivity distribution of clinical isolates to AB-206 and nalidixic acid (NA)

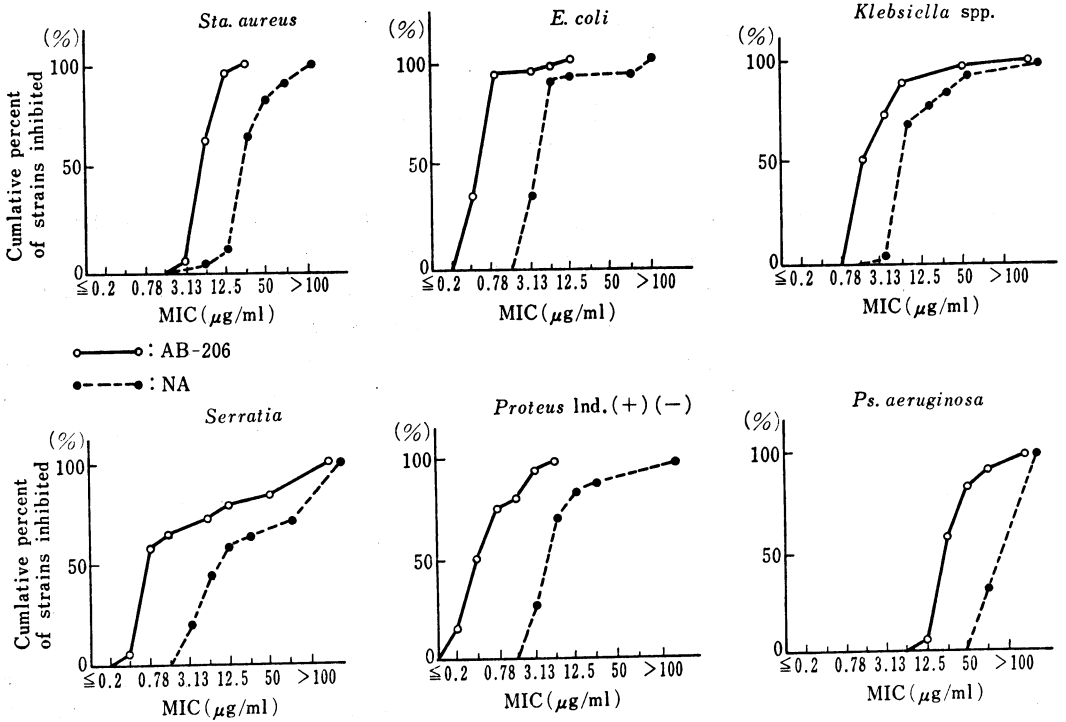
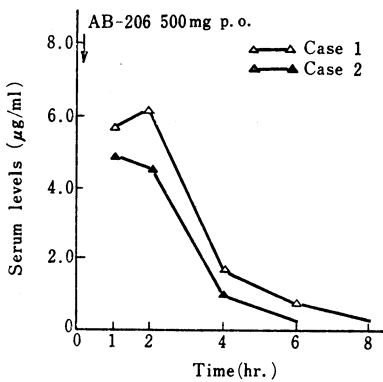
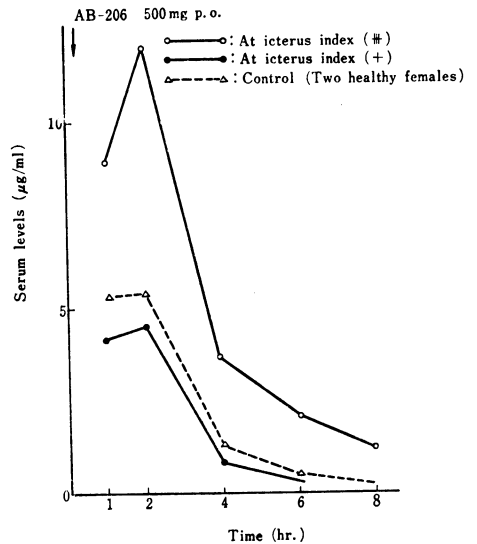


Fig.2 Serum levels of AB-206; Two healthy females treated with 500 mg of AB-206



たところ、黄疸(卅)時と黄疸(十)時(おのおの、血清総ビリルビン: 9.2, 1.4mg/dl, S-GOT: 900, 400 u. S-GPT: 800, 400 u.)との間に同一人でも著明な差を示した。すなわち、Fig.3に示すように、黄疸(卅)時のAB-206の血清中濃度は、1時間値が8.8 μg/mlで、peak levelにあたる2時間値は12.0 μg/mlである。4および6時間値はおのおの3.6, 2.1 μg/mlで、8時間値1.3 μg/mlとかなりの値を得た。これに対し、黄疸(十)時には、1および2時間値はおのおの4.2, 4.5 μg/mlと対照健康婦人よりやや低く、4, 6時間値も0.9, 0.3

Fig.3 Serum levels of AB-206; A patient with liver dysfunction



μg/mlである。

III. 臨床成績

昭和52年3月~6月に当科を受診した無症候性細菌尿5例, 急性単純性膀胱炎10例, 慢性尿路感染症4例, 複雑性尿路感染症3例の計22例に対し, AB-206を1

Table 2 Results of AB-206 administered to 5 patients with asymptomatic bacteriuria

No.	Age (yr.)	Sex	Body-weight (kg)	Diagnosis	Isolated organism		Dose of AB-206		Effect	Side effect	Note
					Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Daily dose (mg/day)	Duration (day)			
1	32	F	51	1) A. S. B.* 2) Cervical erosion	<i>Enterobacter</i>	0.39	250×3	5	+	-	
2	26	F	47	1) A. S. B. 2) Pregnancy (3rd month)	<i>E. coli</i>	0.78	250×3	5	+	-	
3	51	F	44	1) A. S. B. 2) Colpocervicitis	<i>E. coli</i>	0.78	250×4	5	+	-	
4	30	F	56	1) A. S. B. 2) Primary sterility	<i>Sta. aureus</i>	12.5	250×4	5	+	-	
5	28	F	49	1) A. S. B. 2) Toxemia of pregnancy (6th month)	<i>E. coli</i>	0.39	250×4	5	+	-	<i>Candida</i> appearance

* A. S. B.: Asymptomatic bacteriuria

回 250 または 500 mg, 1 日 3~4 回, 5~14 日間経口投与し, 以下の知見を得た。

なお, 効果の判定は, 無症候性細菌尿については, 尿中細菌が 3~5 日間以内に消失したものを, 急性単純性膀胱炎については, 尿中細菌および膿尿が 5~7 日間以内に消失, 正常化したものを, また慢性尿路感染症と複雑性尿路感染症については細菌および膿尿が 8~10 日間以内に消失, 正常化したものを, おのおの有効(+)とした。

a) 無症候性細菌尿における効果

無症候性細菌尿を呈した非妊婦 3 例, 妊婦 2 例に, 本剤 250mg×3~4 回/日で 5 日間内服させた。

尿中分離菌は, 10⁶/ml 以上の *E. coli* 3 例, *Enterobacter*, *Sta. aureus* が各 1 例であり, 全例に細菌尿の消退を来した。

各症例の結果は Table 2 に要約した。

Enterobacter (MIC : 0.39 $\mu\text{g/ml}$) を検出した子宮腔部びらん合併例では Fig.4 に示すように, 投与 2 日後に細菌尿, 混濁尿, 膿尿のいずれもが好転した。

b) 急性単純性膀胱炎における効果

合併症を全く伴わない急性単純性膀胱炎 (4 例), ホルモン異常 (2 例), 産科合併症 (2 例), 骨盤内腫瘍など (2 例) を伴った急性単純性膀胱炎の計 10 例に対し, 本剤を 250 mg×3~4 回/日, 5~7 日間 8 例に, また 500 mg×4 回/日, 5~7 日間 2 例に投与した。

尿中分離菌は, *E. coli* (MIC : 0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$) 8 件, *Sta. aureus* (MIC : 6.25 $\mu\text{g/ml}$), *Proteus* spp. Indole(+) (MIC : 3.13 $\mu\text{g/ml}$) 各 1 件である。これら 10 例中, 帝王切開後で糖尿病の 1 例を除き, 9 例に有効な結果を得た。この結果を Table 3 に要約した。

症例 10 の 24 歳で *E. coli* (MIC : 6.25 $\mu\text{g/ml}$) の検出

Fig.4 Case No.1 (32yr., Female, 51 kg) Asymptomatic bacteriuria

Date	28/I	16/III	18	22	26
Medication	AB-206 750 mg/day				
Urinary symptom	-	-	-	-	-
Turbidity in urine	±	±	-	-	-
Pyuria	±	±	-	-	-
Bacteriuria (cells/ml)	51×10 ⁶	35×10 ⁶	0	0	0
Organism & MIC ($\mu\text{g/ml}$)	<i>Enterobacter</i> : 0.4				

Fig.5 Case No.10 (24yr., Female, 44 kg) Acute simple cystitis

Date	16/III	18	22	28
Medication	AB-206 1,000 mg/day			
Miction pain	+	+	-	-
Pollakiuria	±	±	-	-
Turbidity in urine	+	-	-	-
Pyuria	+	-	-	-
Bacteriuria (cells/ml)	19×10 ⁶	0	0	0
Organism & MIC ($\mu\text{g/ml}$)	<i>E. coli</i> : 6.25			

された例は, Fig.5 に示すとおり, 本剤投与 2 日後に細菌尿と膿尿が消失し, 3 日後には排尿痛も好転し, 無症候性細菌尿にはほほひとしい経過を得た。

c) 慢性尿路感染症に対する効果

子宮腫瘍に関係した症例 3 例, 妊婦 1 例の計 4 例の慢性尿路感染症に対しては, 本剤 250 または 500mg×4 回/日, 5~14 日間投与した。

尿中分離菌は, *E. coli* 2 件 (MIC : 0.78, 12.5 μg

Table 3 Results of AB-206 administered to 10 patients with acute cystitis

No.	Age (yr.)	Sex	Body-weight (kg)	Diagnosis	Isolated organism		Dose of AB-206		Effect	Side effect	Note
					Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Daily dose (mg/day)	Duration (day)			
6	22	F	47	A. S. C. *	<i>E. coli</i>	6.25	250 \times 3	5	+	—	
7	57	F	43	A. S. C.	<i>E. coli</i>	0.39	250 \times 3	5	+	—	
8	28	F	48	1) A. S. C. 2) Secondary amenorrhoea	<i>Sta. aureus</i>	6.25	250 \times 3	6	+	—	
9	26	F	47	1) A. S. C. 2) Abortus imminens Pregnancy (4 th month)	<i>E. coli</i>	0.78	250 \times 4	7	+	—	<i>Candida</i> appearance
10	24	F	44	A. S. C.	<i>E. coli</i>	6.25	250 \times 4	5	+	—	
11	53	F	48	1) A. S. C. 2) Menopausal bleeding	<i>E. coli</i>	0.78	250 \times 4	5	+	Loss of appetite	
12	32	F	54	1) A. S. C. 2) After caesarian section, Diabetes mellitus	<i>Proteus</i> Ind. (+)	3.13	250 \times 4	5	—	—	During therapy for diabetes mellitus
13	39	F	58	1) A. S. C. 2) Colpocervicitis	<i>E. coli</i>	0.39	250 \times 4	5	+	—	
14	35	F	51	1) A. S. C. 2) Myoma uteri	<i>E. coli</i>	0.78	500 \times 4	5	+	—	
15	26	F	51	A. S. C.	<i>E. coli</i>	0.78	500 \times 4	7	+	—	

* A. S. C.: Acute simple cystitis

Table 4 Results of AB-206 administered to 4 patients with chronic cystitis

No.	Age (yr.)	Sex	Body-weight (kg)	Diagnosis	Isolated organism		Dose of AB-206		Effect	Side effect	Note
					Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Daily dose (mg/day)	Duration (day)			
16	71	F	48	1) C. C. * 2) Uterocervical cancer (Stage 3)	<i>Str. faecalis</i>	>100	250 \times 4	5	—	—	Bacteriological response ; Not eradicated
17	52	F	53	1) C. C. 1) Postoperation of myoma uteri	<i>E. coli</i>	0.78	250 \times 4	14	+	—	
18	29	F	54	1) C. C. 2) Pregnancy (4 th month)	<i>Serratia</i>	>100	500 \times 4	10	—	—	Bacteriological response ; Not eradicated
19	47	F	45	1) C. C. 2) Myoma uteri	<i>E. coli</i>	12.5	500 \times 4	10	+	—	

* C. C.: Chronic cystitis

ml), *Str. faecalis* 1件 (MIC : 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上) および *Serratia* 1件 (MIC : 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上) である。

子宮筋腫に合併した慢性膀胱炎で, *E. coli* (MIC : 12.5 $\mu\text{g/ml}$) 検出例では Fig. 6 に示すとおり, 本剤投与 8

日目に軽度の膿尿をみとめる以外はすべての臨床所見が改善された。結局, 慢性尿路感染症 4 例中, MIC が高値の 2 例には無効であり, 菌の感受性と臨床効果とがよく相関した。これら 4 例の結果を Table 4 に要約した。

Table 5 Results of AB-206 administered to 3 patients with complicated urinary tract infection

No.	Age (yr.)	Sex	Body-weight (kg)	Diagnosis	Isolated organism		Dose of AB-206		Effect	Side effect	Note
					Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Daily dose (mg/day)	Duration (day)			
20	59	F	42	1) Malignant ovarian tumor, VUR* ¹ 2) C. U. T. I. * ²	<i>E. coli</i>	0.78	500×4	10	+	-	
21	46	F	53	1) Uterocervical cancer (Stage 2) 2) Bladder paralysis C. U. T. I.	<i>Serratia</i>	0.78	500×4	7	-	Dizziness Headache	Replaced : <i>Str. faecalis</i>
22	38	F	48	1) Endometriosis VUR 2) C. U. T. I.	<i>Proteus</i> Ind. (-)	6.25	500×4	8	-	-	Bacteriological response ; Not eradicated

*1 V. U. R.: Vesico-ureteral reflux

*2 C. U. T. I.: Complicated urinary tract infection

Table 6 Summary of the effects of AB-206 against urinary tract infections

Diagnosis	Duration for administration (day)	Effect by dosage of AB-206			Total
		250mg × 3/day	250mg × 4/day	500mg × 4/day	
Asymptomatic bacteriuria	5	2/2*	3/3		5/5
Acute simple cystitis	5~7	3/3	4/5	2/2	9/10
Chronic cystitis	5~14		1/2	1/2	2/4
Complicated urinary tract infection	7~10			1/3	1/3
Total		5/5	8/10	4/7	17/22

* No. of effective cases/Sub total cases

Fig. 6 Case No. 19(47yr., Female, 45kg) Chronic cystitis and myoma uteri

Date	4/IV	7	12	15	20
Medication	AB-206 2,000mg/day				
Miction pain	-	-	-	-	-
Pollakiuria	±	±	-	-	-
Turbidity in urine	+	-	-	-	-
Urinary sediment Leucocyte	+	+	±	-	-
Erythrocyte	+	±	-	-	-
Bacteriuria (cells/ml)	37×10 ⁶	8×10 ⁴	0	0	0
Organism & MIC ($\mu\text{g/ml}$)	<i>E. coli</i> : 12.5				

d) 複雑性尿路感染症に対する効果

尿路機能低下を伴った尿路感染症 3例に対し、500mg × 4回/日、7~10日間投与した。この結果を Table 5 に要約した。

悪性卵巣腫瘍術後で、VUR 合併の症例では、Fig. 7 に示すとおり、*E. coli* (MIC : 0.78 $\mu\text{g/ml}$) を分離し、投与 6日目にすべての臨床所見の改善を示したが、他の 2例は無効に終わった。

Fig. 7 Case No. 20(59yr., Female, 42kg) Malignant ovarian tumor., chronic complicated urinary tract infection and VUR

Date	23/V	28	2/VI	7.....13
Medication	AB-206 2,000mg/day			
	Carfecillin			
Miction pain	± ± ± ± ±	± ± ± ± ±	- ± -	- -
Sense of retention	++ ++ ++	- ± - - -	- - -	- - -
Turbidity in urine	-	-	-	- - -
Pyuria	+	+	-	- - -
Bacteriuria (cells/ml)	73×10 ⁶	22×10 ⁶	0	0 0 0
Organism & MIC ($\mu\text{g/ml}$)	<i>E. coli</i> : 25 <i>E. coli</i> : 0.78			

e) 副作用

AB-206 を投与した婦人尿路感染症 22 例中、食思不振 1例、めまい・頭痛 1例を訴えた以外、他に特記すべき副作用には遭遇しなかった。

本剤投与前後における臨床諸検査を Table 6 の 10~22 例に実施したが、血液像、血液生化学的検査、尿検査、クームテストなどには薬剤投与の影響は何ら認めな

Table 7 Changes of laboratory findings before and after administration of AB-206

	No. of cases examined	Before→After			
		Normal	Normal	Abnormal	Abnormal
		↓ Normal	↓ Abnormal	↓ Normal	↓ Abnormal
Erythrocytes	12	9		1	2
Hematocrit	12	9			3
Hemoglobin	12	8		1	3
Reticulocytes	12	11			1
Leukocytes	12	9		3	
Classification of leukocytes	12	10		2	
Platelets	11	11			
Serum protein	12	10			2
Serum bilirubin	12	12			
GOT	12	12			
GPT	12	12			
Al-P	12	12			
BUN	12	12			
Proteinuria	22			19	3
Glycosuria	22	21			1
Urinary sediment	22			18	4
Coomb's test (direct)	10	10			
(indirect)	10	10			

った。

f) 小括

AB-206 を、婦人無症候性細菌尿 5 日間、急性単純性膀胱炎 5~7 日間、慢性尿路感染症 5~14 日間、複雑性尿路感染症 7~10 日間のおおの経口投与した結果、Table 7 に示すとおり、22 例中 17 例、77.3% に有効であった。無効例としては、宿主側因子、耐性菌によるものが多かった。

1 日用量別にみると、250 mg × 3 回/日投与で 5 例全例、250 mg × 4 回/日投与で 10 例中 8 例に、また 500 mg × 4 回/日投与群は 7 例中 4 例に有効であり、これは比較的治癒しにくいと推定される症例には、予め比較的増量したためと考えられる^{3),4)}。

薬剤投与による副作用、ならびに臨床検査の異常としては、留意すべきものを経験しなかった。

IV. 考察ならびに総括

合成抗菌物質 AB-206 の抗菌作用、血清中濃度ならびに臨床成績を検討し、以下の所見を得た。

1. 臨床分離株の AB-206 感受性分布は、Nalidixic acid よりも優れている。*St. aureus* の 91.4% は 6.25 ~12.5 μg/ml の MIC であるが、*E. coli* の 94% は 0.78 μg/ml 以下であった。*Klebsiella* の 90% は 6.25 μg/ml 以下の MIC であるが *Pseudomonas aeruginosa*

では 12.5 μg/ml 以上であった。

この成績を、三橋ら⁵⁾が行なった本剤についての全国集計成績と比較すると、*St. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* については両者はよく一致しているが、*Pseudomonas aeruginosa* については、われわれの得た MIC 値の方が幾分大であった。

2. 本剤 500 mg 空腹時投与時の健康婦人の血清中濃度は、1, 2 時間値が 5 μg/ml を超えて peak level を示し、数時間後まで血清中に証明できる。黄疸(卅)時の肝障害患者では、高い血清中濃度を得た。

3. 無症候性細菌尿 5 例、急性単純性膀胱炎 10 例、慢性尿路感染症 4 例、複雑性尿路感染症 3 例の計 22 例に対し、AB-206 を 250 または 500 mg × 3~4 回/日、5~14 日間経口投与したところ、17 例、77.3% に有効であった。この成績は、柴田ら⁵⁾が行なった全国集計の産婦人科・外科領域の膀胱炎 82 例、腎盂腎炎 9 例についての成績、有効率 74% と近似している。

本剤の検出菌別臨床効果をみると、最も検出頻度の高かった *E. coli* の場合は 14 例全例に有効であったが、*Serratia* や *Proteus* の場合はのおおの 2 例の少数例であるが、いずれも無効であった。

薬剤投与による著しい副作用はなく、投与前後における臨床検査の異常はなかった。

以上のことから総合的に判断すると、AB-206 は産婦人科領域における、とくに *E. coli* が起炎菌となった尿路感染症に有効な薬剤と考えられ、また安全性も高い。その他の起炎菌の場合は少数例であったため、十分な検討ができなかったが、*Proteus* に対しては、MIC から考え⁵⁾ かなりの効果を期待できると思われるので、さらに症例を重ねて検討を加える必要がある。

(本稿の要旨は、1977 年 10 月、札幌市における第 24 回日本化学療法学会東日本支部総会で発表した)。

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-quinolinecarboxylic acids. J. Med. Chem. 20: 791~796, 1977

- 2) DEITZ, W. E.; J. H. BAILEY & E. J. FROELICH: *In vitro* antibacterial properties of Nalidixic acid, a new drug active against Gram-negative organisms. Antimicrob. Agent & Chemoth. 1963: 583~587, 1964
- 3) 青河寛次, 皆川正雄, 杉山陽子, 山路邦彦: Nalidixic acid に関するその後の研究。産婦人科の世界 24(5): 1173, 1972
- 4) 青河寛次, 山路邦彦, 杉山陽子: Nalidixic acid に関するその後の研究(その 2)。産婦人科の世界 27(7): 675, 1975
- 5) 石神襄次, 三橋 進, 柴田清人, 三田俊彦: 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

THE STUDIES ON AB-206

KANJI SEIGA, MASAO MINAGAWA and JIRO EGAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe Social Health Insurance Central Hospital

KUNIHICO YAMAJI and YOKO SUGIYAMA

Kinki Mother's and Children's Infectious Disease Center

We studied the antibacterial activity of synthetic antibacterial agent AB-206, its serum levels and clinical results, and obtained the following findings.

1. The sensitivity distribution of AB-206 for clinical isolates proved to be superior to that of nalidixic acid. The compound's MIC was found to be between 6.25 and 12.5 $\mu\text{g/ml}$ for 91.4% of *Sta. aureus*, while it was less than 0.78 $\mu\text{g/ml}$ for 94% of *E. coli*. Ninety percent of *Klebsiella* isolates were inhibited by a MIC of less than 6.25 $\mu\text{g/ml}$, but *Pseudomonas aeruginosa* required a MIC of more than 12.5 $\mu\text{g/ml}$.

2. Healthy women given AB-206 in a dose of 500 mg at the time of fasting showed maximum serum levels of over 5 $\mu\text{g/ml}$ at 1~2 hours, and the drug could be traced in serum until several hours later.

Higher serum levels could be obtained in patients with hepatic dysfunction indicating 3-grade icterus index.

3) AB-206 was orally given to a total of 22 cases consisting of 5 cases of asymptomatic bacteriuria, 10 cases of acute simple cystitis, 4 cases of chronic urinary tract infection and 3 cases of complicated urinary tract infection in a dose schedule of 250 or 500 mg 3 to 4 times a day for 5~14 days. It was found effective in 17 cases. No remarkable side-effect was induced by administration of AB-206 nor abnormal changes were seen in laboratory findings after the therapy.