

泌尿器科領域における Lenampicillin (KBT-1585) の臨床的検討

鈴木博雄・町田豊平・小野寺昭一・岸本幸一・清田 浩・後藤博一

東京慈恵会医科大学泌尿器科

新経ロベニシリン剤 Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) を12例の尿路感染症患者と9例の淋菌性尿道炎患者に投与し、臨床効果について検討した。

投与方法は1回250mgを1日3回投与し、投与期間は3日から7日間とした。

この結果、急性単純性膀胱炎10例に対しては、著効5例、有効2例で有効率70%であり、このうちUTI薬効評価基準に合致する7例では、著効2例、有効2例で総合臨床効果は57.1%であった。

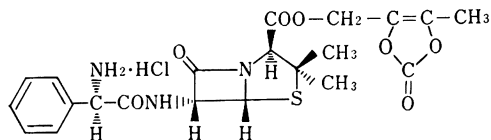
慢性複雑性尿路感染症2例はいずれもUTI薬効評価基準に合致し、その成績は有効1例、無効1例(総合臨床効果50%)であった。

淋菌性尿道炎に対しては著効8例、有効1例(有効率100%)であった。

副作用に関しては、自覚的に問題となる副作用は全く認めなかった。

Lenampicillin (KBT-1585) は、鐘紡株式会社薬品研究所において開発され、鳥居薬品株式会社と共同開発された経口用 Ampicillin (ABPC) の prodrug で、ABPC 2位カルボキシル基に隣接する炭素原子に炭素原子が結合する新規な構造をもち (Fig. 1)、吸収過程において速やかに ABPC とアセトインに加水分解される¹⁾。本剤は体内で ABPC として働くが、経口投与により、速やかに高い血中濃度が得られ、その半減期は0.9時間で、尿中回収率は6時間までに50%に達するという特徴がある¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of KBT-1585



(5-Methyl-2-oxo-1, 3-dioxolen-4-yl) methyl (2S, 5R, 6R)-6-[(R)-2-amino-2-phenylacetamido]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3. 2. 0] heptane-2-carboxylate hydrochloride

今回、われわれは、鳥居薬品株式会社より本剤の提供を受け、各種尿路感染症と淋菌性尿道炎に使用する機会を得たので、その臨床成績について報告する。

I. 対象および投与方法

昭和58年3月から同年10月までの間に当院泌尿器科外来で受診した21名を対象とした。性別は男子10例、女子11例、年齢は18歳から75歳までで、平均37.1歳であった。対象となった疾患は、急性単純性膀胱炎10例、慢性複雑性腎盂腎炎1例、慢性複雑性膀胱炎1例、淋菌性尿道炎9例であり、複雑性尿路感染症の基礎疾患として

は、膀胱腫瘍、水腎症であった。

投与方法は、本剤1回250mgを1日3回経口投与し、投与期間は3日から7日間であった。

II. 臨床効果および副作用の判定

急性単純性膀胱炎の効果判定は、自覚症状、膿尿、細菌尿を指標としてUTI薬効評価基準(第II版)²⁾に従って行ない、この基準から逸脱した症例は主治医判定のみ行なった。慢性複雑性尿路感染症ではUTI薬効評価基準にしたがって行なった。

淋菌性尿道炎については、自覚症状、尿道分泌物、淋菌の消長により主治医判定を行ない、判定日に淋菌および尿道分泌物が消失し自覚症状が正常化したものを著効(excellent)、淋菌は消失したが自覚所見が正常化しなかったものを有効(good)、淋菌の消失しないものを無効(poor)とした。

副作用については、消化器症状、薬疹などの自覚症状の検討のほかに、6例に本剤投与前後の血液検査を行ない、肝機能、腎機能に対する本剤の影響を検討した。

III. 成績

1. 臨床成績

急性単純性膀胱炎10例に対する成績をTable 1に示した。主治医判定で著効5例、有効2例で有効率70%であり、このうちUTI薬効評価基準に合致する7例では著効2例、有効2例で総合臨床効果は57.1%であった(Table 5)。

慢性複雑性尿路感染症2例(慢性腎盂腎炎1例、慢性膀胱炎1例)に対する成績をTable 2に示した。いずれもUTI基準に合致し、その成績は有効1例、無効1例で総合臨床効果は50%であった。

Table 1 Clinical cases with simple urinary tract infections (10 cases)

No.	Age Sex	Diagnosis	Dosage (mg × times × days)	Symptoms*	Pyuria*	Organism* Count*	Side effect	Evaluation		Disc Sensitivity
								UTI	Dr.	
1	23 F	A.S.C.	250 × 3 × 3	+	##	<i>E. coli</i> 10 ⁷	-	Excellent	Excellent	##
				-	-	-				
2	55 F	A.S.C.	250 × 3 × 3	#	##	<i>E. coli</i> 10 ⁷	--	Excellent	Excellent	—
				-	-	-				
3	25 F	A.S.C.	250 × 3 × 3	+	##	G P B 10 ⁴	-	Moderate	Good	##
				-	-	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴				
4	66 F	A.S.C.	250 × 3 × 3	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁶	-	Moderate	Excellent	##
				+	-	-				
5	25 F	A.S.C.	250 × 3 × 3	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁷	-	Poor	Poor	—
				+	-	<i>E. coli</i> 10 ⁷				
6	33 F	A.S.C.	250 × 3 × 3	#	#	<i>E. coli</i> 10 ⁵	-	Poor	Poor	##
				#	##	<i>E. coli</i> 10 ⁶				
7	56 F	A.S.C.	250 × 3 × 3	+	##	<i>E. coli</i> 10 ⁶	-	Poor	Poor	—
				+	##	<i>E. coli</i> 10 ⁶				
8	26 F	A.S.C.	250 × 3 × 4	-	#	<i>E. coli</i> 10 ⁷	-	-	Excellent	##
				-	-	-				
9	23 F	A.S.C.	250 × 3 × 5	+	##	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷	-	-	Good	##
				-	-	-				
10	60 F	A.S.C.	250 × 3 × 5	+	#	<i>E. coli</i> 10 ⁷	-	-	Excellent	##
				-	-	-				

* Before
After

Table 2 Clinical cases with complicated urinary tract infections (2 cases)

No.	Age Sex	Diagnosis underlying disease	UTI group	Dosage (mg×times×days)	Pyuria	Organism*	Count*	Side effect	Evaluation UTI
11	75 F	C.C.P. BT**hydronephrosis	G-6	250×3×5	Unchanged	<i>S.faecalis</i> 10 ⁷ , <i>E.coli</i> 10 ⁷ <i>Trichosporon</i> 10 ⁷ <i>S.marcescens</i> 10 ⁵	10 ⁵	-	Poor
						<i>E.coli</i> 10 ⁷ , <i>S.marcescens</i> 10 ⁵ <i>Trichosporon</i> 10 ⁴			
12	75 M	C.C.C. BT**	G-4	250×3×5	Cleared	<i>S.faecalis</i>	10 ⁴	-	Moderate
						<i>E.coli</i>	10 ⁴		

Before
* After

**BT:Bladder tumor

Table 3 Clinical cases with gonorrhoea

No.	Age Sex	Diagnosis	Symptoms*	Urethral discharge*	Organism*	Dosage (mg×times×days)	Side effect	Evaluation
1	28 M	Urethritis	++	+	<i>N.gonorrhoeae</i>	250×3×7	-	Good
			+	+	-			
2	21 M	Urethritis	++	++	<i>N.gonorrhoeae</i>	250×3×3	-	Excellent
			-	-	-			
3	18 M	Urethritis	+	++	<i>N.gonorrhoeae</i>	250×3×3	-	Excellent
			-	-	-			
4	33 M	Urethritis	+	+	<i>N.gonorrhoeae</i>	250×3×3	-	Excellent
			-	-	-			
5	34 M	Urethritis	++	+	<i>N.gonorrhoeae</i>	250×3×3	-	Excellent
			-	-	-			
6	18 M	Urethritis	++	++	<i>N.gonorrhoeae</i>	250×3×3	-	Excellent
			-	-	-			
7	24 M	Urethritis	+	+	<i>N.gonorrhoeae</i>	250×3×3	-	Excellent
			-	-	-			
8	35 M	Urethritis	+	+	<i>N.gonorrhoeae</i>	250×3×3	-	Excellent
			-	-	-			
9	27 M	Urethritis	+	++	<i>N.gonorrhoeae</i>	250×3×5	-	Excellent
			-	-	-			

Before
* After

淋菌性尿道炎 9 例に対する成績を Table 3 に示した。尿道分泌物が消失せずに有効となった 1 例を除いてすべてが著効で有効率 100% であった。

2. 細菌学的効果

急性単純性膀胱炎では、*E. coli* 8 株中 5 株が消失し、*P. mirabilis* 1 株と GPB 1 株はともに消失した。

複雑性尿路感染症では、*S. faecalis* 1 株が *E. coli* に菌交代し、複数菌感染 (*S. faecalis*, *E. coli*, *Trichosporon*,

Serratia) 例では、*S. faecalis* のみ消失した。

全体として、*E. coli* は 9 株中 5 株に有効であり、*S. faecalis* 2 株と *P. mirabilis* 1 株と GPB 1 株にはすべて有効であったが、*S. marcescens* 1 株には無効であった。

また、*N. gonorrhoeae* 9 株はすべてに有効であった (Table 4)。

3. 副作用

Table 4 Bacteriological results

Organism	Number of strain	Eliminated	Decreased	Persisted	Effective rate
<i>E.coli</i>	9	5		4	5/9
<i>S.faecalis</i>	2	2			2/2
<i>P.mirabilis</i>	1	1			1/1
GPB	1	1			1/1
<i>S.marcescens</i>	1			1	0/1
<i>N.gonorrhoeae</i>	9	9			9/9

Table 5 Overall clinical efficacy of KBT-1585 in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Unchanged	Cleared	De-creased	Unchanged	Cleared	De-creased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	2						1			3 (43%)
	Decreased (Replaced)	1									1 (14%)
	Unchanged							1		2	3 (43%)
Efficacy on pain on urination		3 (43%)						4 (57%)			Case total 7
Efficacy on pyuria		5 (71%)						2 (29%)			
<input type="checkbox"/> Excellent		2 (29%)						Overall effectiveness rate 4/7 (57.1%)			
<input type="checkbox"/> Moderate		2 (29%)									
<input type="checkbox"/> Poor (or failed)		3 (43%)									

Fig. 2 Influence on the liver function due to KBT-1585 treatment

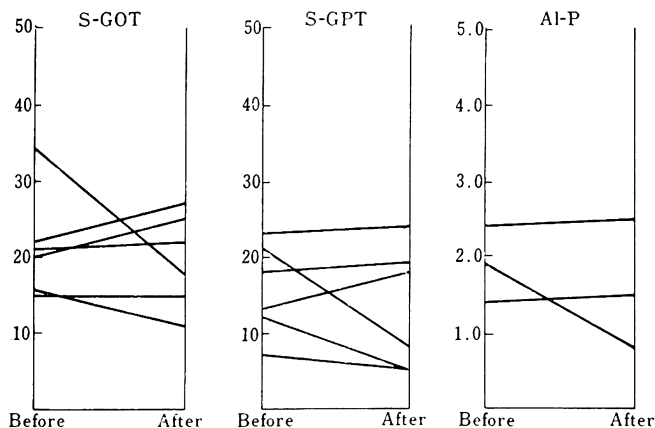
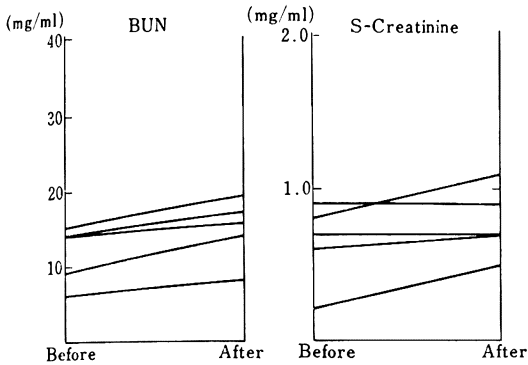


Table 6 Influence on the liver function and renal function due to KBT-1585 treatment

No.	Plat.	RBC ($10^3/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (mm^3)	Plat. ($10^3/\text{mm}^3$)	S-GOT	S-GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)		
												Na	K	Cl
Table 1	* B	451	13.8	40.0	10,200	27.7	15	7	2.0	15	0.7	136	4.2	103
7	A	437	12.6	38.7	5,900	32.8	15	5		19	0.7	137	3.8	103
Table 1	B	387	12.7	36.1	9,500	29.4	16	12	1.4			139.9	3.7	105.7
8	A	391	12.7	36.4	4,200	26.8	12	5	1.5	12	0.8	139.3	3.7	102.1
Table 1	B	466	13.5	40.0	6,900	20.9	20	13	2.4	14	0.6	143.8	4.4	106.3
10	A	457	13.0	39.5	5,100	21.3	25	18	2.5	17	0.7	143.1	4.4	108.0
Table 3	B	489	15.5	45.0	8,200	21.0	21	23	1.8	14	0.8	139.4	4.0	103.9
5	A	497	16.1	46.2	8,300	30.5	22	24		16	1.1	144.2	4.1	105.9
Table 2	B	308	8.4	27.1	6,400	8.3	34	21	1.9	6	0.2	148.4	2.6	103.6
11	A	315	9.3	27.3	6,800	8.8	18	8	0.8	8	0.5	147.5	3.4	103.2
Table 2	B	447	13.3	40.5	8,500	10.3	22	18		9	0.9	140.2	4.5	98.6
12	A	445	14.1	40.7	4,900	11.1	27	19	2.0	14	0.9	144.5	4.3	100.2

* B: Before A: After

Fig. 3 Influence on the renal function due to KBT-1585 treatment



副作用として、自他覚的に特に異常を認めた症例はなかった (Table 6, Fig. 2, 3)。

IV. 考 察

KBT-1585 は経口用 ABPC の prodrug である。従来の ABPC の prodrug は、PVPC, TAPC, BAPC のように ABPC 3 位のカルボキシル基に隣接する炭素原子に酸素が直接結合した形のダブルエステルであるのに対し、KBT-1585 はその位置に炭素原子が結合している¹⁾。したがって、本剤は従来の ABPC の prodrug のようにアルデヒド体を形成することなく、吸収過程において速やかに ABPC とアセトインに分解される¹⁾。また、本剤の β -lactamase に対する安定性は BAPC と同等で血中濃度、尿中排泄も BAPC と同程度に高い¹⁾。すなわち、臨床的にも BAPC と同等の臨床効果が期待されている。

しかし、今回われわれが行なった本剤の急性単純性膀胱炎に対する臨床効果の検討では、UTI 薬効評価基準による総合臨床効果が 57.1% でやや不満足な成績であった。この成績は、近年われわれが行なった新抗生剤の急性単純性膀胱炎に対する臨床効果と比較して低い^{3,4,5)}。また、他施設で BAPC の同量を 3 日間投与して得られた有効率と比較しても低い⁶⁾。この原因の一つとして、無効例 3 例のうち 2 例は、すでに他医で投薬を受けた後に来院した症例であったことがあげられる。すなわち、同じ急性単純性膀胱炎でも、何らかの抗菌剤の投与を受けている症例では、ABPC の感受性が低下している場合が多いことはすでにわれわれが指摘しているとおりであり⁷⁾、事実、この 2 例は Disc 感受性ではともに耐性菌であった。

複雑性尿路感染症では UTI 判定の有効率は 50%で、

その分離起炎菌から本剤の抗菌スペクトラムを考えれば当然の結果と思われる。

淋菌性尿道炎では 9 例すべてに有効であり、当教室での淋菌性尿道炎に対する各種薬剤の治療成績を検討した結果、ABPC の有効率が 67%、BAPC が 91%であったのと比べても優れた成績である⁸⁾。今回分離の淋菌は MIC を測定していないが、 β -lactamase 産生菌を除く淋菌の多くが MIC 1.6 $\mu\text{g/ml}$ 以下である⁹⁾ ことを考えると本剤 250 mg 食前投与で 6.64 $\mu\text{g/ml}$ 、食後投与で 3.31 $\mu\text{g/ml}$ と ABPC に比べ明らかに高い血中濃度が得られることは¹⁾、本剤が淋菌に対し優れた効果が期待されることを示すものと思われる。

本剤は ABPC の抗菌スペクトラムを考えれば症例を選択して使用しなければならない不便さはある。しかし、淋菌性尿道炎の成績のように ABPC 感受性菌には、優れた効果を発揮するものと思われ、外来における尿路感染症の第一選択剤として有用であると考えられる。

また、副作用でも消化器症状や発疹などの自他覚的異常は認めず安全と思われる。

文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I, KBT-1585. 佐賀, 1983
- 2) 大越正秋, 河村信夫 (UTI 研究会代表): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準. *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 3) 小野寺昭一, 高坂 哲, 町田豊平: Cinoxacin の体内動態と尿路感染症に対する臨床効果の検討. *Chemotherapy* 28 (S-4): 187~196, 1980
- 4) 小野寺昭一, 町田豊平, 岡崎武二郎: AM-715 の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 29 (S-4): 445~451, 1981
- 5) 清田 浩, 他: 尿路感染症に対する DL-8280 の臨床的検討. *Chemotherapy* 32 (1): 588~595, 1984
- 6) 伊藤文雄, 河田幸道, 西浦常雄: 尿路感染症における Bacampicillin の臨床的検討. *Chemotherapy* 27 (S-4): 255~261, 1979
- 7) 小野寺昭一: 化学療法剤の選択と臨床応用. *医学と薬学* 7 (2): 374~380, 1982
- 8) 岡崎武二郎, 小野寺昭一: 1982年に分離された淋菌の細菌学的研究と男子淋菌性尿道炎の臨床的研究. *感染症学雑誌* 57 (9): 808~816, 1983
- 9) 岡崎武二郎, 町田豊平, 小野寺昭一: 1981年に分離された淋菌の薬剤感受性および β -lactamase 産生淋菌について. *感染症学雑誌*, 57 (3): 205~211, 1983

CLINICAL STUDIES ON LENAMPICILLIN (KBT-1585)
IN THE FIELD OF UROLOGY

HIROO SUZUKI, TOYOHEI MACHIDA, SHOICHI ONODERA, KOICHI KISHIMOTO,
HIROSHI KIYOTA and HIROKAZU GOTO
Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

Lenampicillin (KBT-1585) was administered in 21 patients of urinary infection to evaluate the clinical results of the drug.

As to the dosage method, 250 mg of the drug were administered orally 3 times a day for 3~7 days.

Results obtained were excellent in 5 cases and good in 2 cases among 10 simple urinary tract infections (efficacy rate 70%), of which 7 infections were qualified for the Criteria for Evaluation of Drug Efficacy in UTI (Urinary Tract Infections), and the results were excellent in 2 cases, and good in 2 cases (overall clinical efficacy 57.1%).

Two complicated urinary tract infections were qualified for the Criteria of UTI, and the results were good in one case and poor in the other case (overall clinical efficacy 50%).

Results obtained were excellent in 8 cases, and good in one case among 9 cases of urethritis caused by *Neisseria gonorrhoeae* (efficacy rate 100%).

As for the side effect of the drug, no noteworthy effect was observed subjectively and objectively.