

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

岡田敬司・長田恵弘・勝岡洋治・木下英親・河村信夫・大越正秋  
東海大学医学部泌尿器科学教室

Lenampicillin (KBT-1585) は Ampicillin の prodrug で、従来の薬剤と異なり代謝過程で aldehyde 体が形成されないことを特徴とする。本剤を尿路感染症に使用しその有用性と安全性について検討した。

急性単純性膀胱炎11例、慢性複雑性尿路感染症6例、尿道炎8例に投与し、主として UTI 薬効評価基準に従って効果を判定した。1日投与量は250 mg 錠1日4回が主である。急性単純性膀胱炎では著効5、有効3で有効率100%、複雑性尿路感染症では有効1、無効3で25%の有効率であった。尿道炎は6例が淋菌性のものであったが、このうち2例と非淋菌性の2例は無効であった。無効症例のうち薬剤感受性試験が行なえたもののすべてが ABPC に感受性がなく、 $\beta$ -lactamase 産生菌が主であると考えられた。

副作用は25例中1例に軽度の胃部不快感を認めただけで、これらのことから本剤は急性単純性尿路感染症には有用であろうと考えられた。

新しく開発された Lenampicillin (KBT-1585) は Ampicillin (ABPC) の prodrug で、すでに使用されている Bacampicillin (BAPC) や Talampicillin (TAPC) などの ester 型薬剤と異なり吸収過程で aldehyde 体を形成することがないということの特徴としている<sup>1)</sup>。しかしながら本剤は吸収されてからは ABPC となるので、抗菌スペクトルや  $\beta$ -lactamase に弱いという点は変わらない。

今回本剤を尿路感染症および尿道炎に使用する機会があったので、本剤の有用性および副作用について検討した。

### I. 対象および投与方法

当院泌尿器科外来を受診した急性単純性膀胱炎11例、慢性複雑性膀胱炎4例、慢性複雑性腎盂腎炎2例、淋菌性尿道炎6例、非淋菌性尿道炎2例の計25症例に対して本剤を投与した。急性単純性膀胱炎に対しては本剤250 mg を1日3～4回3～8日、慢性複雑性尿路感染症には本剤250 mg を1日4回5～29日、尿道炎には250 mg を1日4回3～13日投与したが、非淋菌性尿道炎の1例にのみ500 mg を1日4回7日間投与した(Table 1～3)。

臨床効果の判定は急性単純性膀胱炎と慢性複雑性尿路感染症については UTI 薬効評価基準に合致するものは同基準に従い、それ以外の症例では同基準に準じた判定を行なった。また尿道炎に対しては症状と排膿の消退を主とし、尿所見を参考として主治医判定を行なった。また副作用については全25症例の自覚的所見を中心に検討した。

### II. 結果

急性単純性膀胱炎11例中 UTI 薬効評価基準に合致する症例は8例であり、著効5例、有効3例で有効率は100%となった。また著効率は62.5%である(Table 4)。残りの3症例に関しては年齢条件(症例10, 11)、効果判定日(症例9)など UTI 薬効評価基準に合致しないものの、同基準に準じて主治医判定を行なった。主治医判定では著効7例、有効4例でやはり有効率は100%、著効率は63.6%である。

一方、慢性複雑性尿路感染症の6例中 UTI 薬効評価基準に合う症例は4例で、有効1例、無効3例で有効率は25%であった。残りの2例中1例は効果判定日の遅れのため主治医判定を行なったが無効であり、他の1例は菌数も少なかったが悪化を認めなかったためやや有効とした。

尿道炎8例中淋菌性尿道炎6例に対しては著効3例、有効1例、無効2例と有効率66.7%であった。しかし非淋菌性尿道炎の2例に対しては無効であり、尿道炎全体では8例中4例が有効となり50%の有効率であった。

次に本剤の細菌学的効果であるが、急性単純性膀胱炎11例中 UTI 薬効評価基準に合う症例8例から検出した10菌種に対しては Table 5 に示すように10株すべてが消失し、100%の消失率であった。投与後出現菌は *S. epidermidis* と *Candida* sp. 各1株であった。

全25例中副作用を認めたものは1例(症例17)だけで、胃部不快感を認めたものの投与は継続して行ない、特に処置を要さなかった。最長投与例は29日投与である

Table 1 Clinical summary of acute uncomplicated UTI cases treated with KBT-1585 (p.o.)

Case No.	Age	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect
		Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count	UTI	Dr.	
1	22	250×4	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+++}{-}$	$\frac{E.coli}{-}$	$\frac{10^7}{/}$	Excellent	Excellent	-
2	28	250×4	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{P.mirabilis}{-}$	$\frac{10^7}{/}$	Excellent	Excellent	-
3	37	250×3	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{E.coli}{-}$	$\frac{10^7}{/}$	Excellent	Excellent	-
4	49	250×4	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{++}{-}$	$\frac{\gamma\text{-Streptococcus}}{E.coli}$ $\frac{S.epidermidis}{-}$	$\frac{10^7}{10^3}$ $\frac{10^3}{/}$	Excellent	Excellent	-
5	51	250×4	8	$\frac{+}{-}$	$\frac{++}{-}$	$\frac{E.coli}{-}$	$\frac{10^7}{/}$	Excellent	Excellent	-
6	26	250×3	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{E.coli}{S.epidermidis}$	$\frac{10^7}{10^3}$	Moderate	Good	-
7	32	250×4	3	$\frac{++}{+}$	$\frac{++}{\pm}$	$\frac{E.coli}{-}$	$\frac{10^7}{/}$	Moderate	Good	-
8	37	250×4	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+++}{-}$	$\frac{E.coli}{Candida\ sp.}$	$\frac{10^7}{10^3}$	Moderate	Excellent	-
9	22	250×4	6	$\frac{+}{-}$	$\frac{+++}{-}$	$\frac{E.coli}{S.epidermidis}$ $\frac{\gamma\text{-Streptococcus}}{E.coli}$ GPR	$\frac{10^4}{10^3}$ $\frac{10^3}{10^2}$ $\frac{10^2}{10^2}$	/	Good	-
10	71	250×4	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+++}{-}$	$\frac{E.coli}{-}$	$\frac{10^7}{/}$		Excellent	-
11	71	250×4	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{++}{\pm}$	$\frac{E.coli}{E.coli}$	$\frac{10^7}{10^3}$		Good	-

\* Before treatment  
After treatment

が、この症例でも特に問題となることはなかった。

III. 考 察

ABPC の prodrug である TAPC<sup>2)</sup>, BAPC<sup>3)</sup> などは ABPC 3 位の carboxyl 基に隣接する炭素原子に酸素原子が直接結合した double ester の形をとっているが、本剤はその部位に炭素原子が結合するという形をとっている (Fig. 1)。したがって本剤は吸収過程で aldehyde 体を形成せず、速やかに ABPC と acetoin に加水分解される (Fig. 2)。なお、acetoin は食物などに広く含まれる na-

Fig. 2 Metabolism of KBT-1585

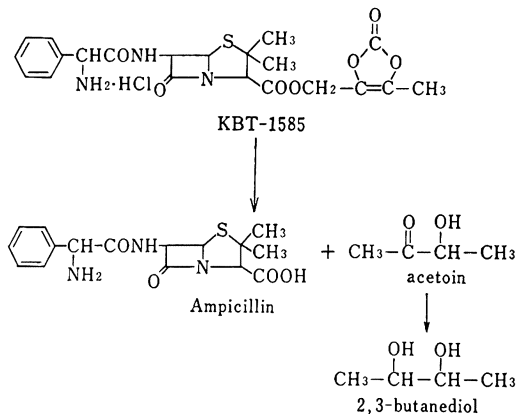


Fig. 1 Chemical structure of KBT-1585

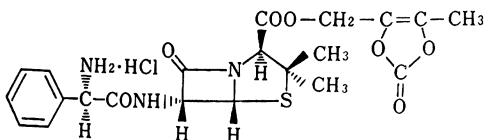


Table 2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with KBT-1585 (p.o.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect
						Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr.	
12	30	F	C.C.C. <sup>1)</sup>	-	G-4	250 × 4	5	++ -	<i>K.pneumoniae</i>	$10^7$	Poor	Poor	-
			Renal stone						<i>K.pneumoniae</i>	$10^5$			
13	74	F	C.C.C.	-	G-4	250 × 4	5	+++ ++	<i>E.coli</i>	$10^7$	Poor	Poor	-
			Uterus Ca.						<i>E.coli</i>	$10^7$			
14	73	M	C.C.C.	-	/	250 × 4	14	+ ++	<i>E.coli</i>	$10^7$	/	Poor	-
			Neurogenic bladder						<i>S.epidermidis</i>	$10^3$			
15	78	M	C.C.C.	-	/	250 × 4	29	+ -	<i>S.epidermidis</i>	$10^2$	/	Fairly good	-
			B.P.H. <sup>3)</sup>						-	/			
16	19	F	C.C.P. <sup>2)</sup>	-	G-3	250 × 4	19	+ +++	<i>E.coli</i>	$10^7$	Moderate	Good	-
			Urethral stenosis						-	/			
17	55	F	C.C.P.	-	G-3	250 × 4	5	++ +	<i>E.coli</i>	$10^7$	Poor	Poor	Stomach discomfort
			Nephrolithotomy post ope.						<i>E.coli</i>	$10^3$			
									<i>S.epidermidis</i>	$10^3$			

\* Before treatment  
After treatment

<sup>1)</sup> C.C.C. : Chronic Complicated Cystitis

<sup>2)</sup> C.C.P. : Chronic Complicated Pyelonephritis

<sup>3)</sup> B.P.H. : Benign Prostatic Hyperplasia

ural substance であるとされている。はじめに述べたように、本剤は吸収された後は ABPC として働くため、ABPC 無効の菌種には当然無効である。

また本剤の投与は食事の影響を受け、250 mg 錠では空腹時投与の場合最高血中濃度は投与後30分に 6.4 µg/ml、食後投与の場合投与後1時間で 3.6 µg/ml であり、血中半減期はいずれの場合でも約50分である<sup>1)</sup>。また尿中回収率は8時間までで約64%とされている<sup>1)</sup>。

尿路感染症のうち急性単純性膀胱炎 189 例<sup>1)</sup> に対しては91.5%の有効率であり、著効率は68.8%であった。この成績は我々の施設の成績とそれほど差がないと思われる。

一方、慢性複雑性尿路感染症 154 例<sup>1)</sup> に対しては53.2%の有効率で、著効率は29.9%であったという。しかし我々の施設では症例数が少ないためか、25%の有効率にすぎなかった。

淋菌性尿道炎は19例<sup>1)</sup> に投与され73.7%の有効率であり、我々の施設では66.7%の有効率であった。これは本剤の性格からみて、最近増加しつつあるといわれている β-lactamase 産生菌によるものに対する無効例がその

多くを占めていたと考えられる。非淋菌性尿道炎に対して我々の施設での成績がそれほど良いものでないことは *Chlamydia* や *Mycoplasma* によるものの可能性もある。

慢性複雑性尿路感染症および淋菌性尿道炎の起炎菌について、我々の施設で行なった ABPC などの disk 感受性試験の結果をみても、いずれも ABPC に感受性のないことが示されており、これらの多くのものが β-actamase 産生菌と考えられた。

本剤が経口剤で β-lactamase に弱いこと、25 症例中 1 例に軽度の副作用が認められたにすぎないこと、急性単純性膀胱炎に対する有効率が高いことなどから考えると、本剤は急性の尿路感染症に対しては有用な薬剤と考えられ、その場合の投与量としては 1.0 g 程度が適当であろうと考えられた。

## 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) 第23回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム, Talampicillin. 1975
- 3) 第25回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム, Bacampicillin. 岡山, 1977

Table 3 Clinical summary of uro-genital infections treated with KBT-1585 (p.o.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation (Dr.)	Side effect
				Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count		
18	27	M	Urethritis (Gono.)	250 × 4	7	$\frac{+++}{-}$	<u><i>N.gonorrhoeae</i></u> -	$\frac{10^5}{/}$	Excellent	-
19	31	M	Urethritis (Gono.)	250 × 4	3	$\frac{++}{-}$	<u><i>N.gonorrhoeae</i></u> <u><i>S.epidermidis</i></u> <u><math>\alpha</math>-<i>Streptococcus</i></u> <u><i>Corynebacterium</i> sp.</u> -	$\frac{10^5}{10^2}{10^2}{10^2}{/}$	Excellent	-
20	35	M	Urethritis (Gono.)	250 × 4	13	$\frac{++}{-}$	<u><i>N.gonorrhoeae</i></u> (microscopy)(+) (microscopy)(-)	$\frac{/}{/}$	Excellent	-
21	30	M	Urethritis (Gono.)	250 × 4	8	$\frac{++}{+}$	<u><i>N.gonorrhoeae</i></u> -	$\frac{10^5}{/}$	Good	-
22	33	M	Urethritis (Gono.)	250 × 4	4	$\frac{\pm}{+}$	<u><i>N.gonorrhoeae</i></u> (microscopy)(+) <u><i>N.gonorrhoeae</i></u> (microscopy)(+)	$\frac{/}{/}$	Poor	-
23	42	M	Urethritis (Gono.)	250 × 4	5	$\frac{+++}{++}$	<u><i>N.gonorrhoeae</i></u> <u><i>N.gonorrhoeae</i></u>	$\frac{10^5}{10^5}$	Poor	-
24	22	M	Urethritis	500 × 4	7	$\frac{++}{+}$	<u><i>S.epidermidis</i></u> <u><i>S.epidermidis</i></u>	$\frac{10^1}{10^1}$	Poor	-
25	56	M	Urethritis	250 × 4	3	$\frac{-}{-}$	- <u><i>P.ccpacia</i></u> <u><i>S.epidermidis</i></u> <u><i>Bacillus</i> sp.</u>	$\frac{/}{10^1}{10^2}{10^2}{/}$	Poor	-

\* Before treatment  
 \* After treatment

Table 4 Overall clinical efficacy of KBT-1585 in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Unchanged	Cleared	De-creased	Unchanged	Cleared	De-creased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	5				1					6 (75%)
	Decreased (Replaced)	2									2 (25%)
	Unchanged										
Efficacy on pain urination		7 (87.5%)			1 (12.5%)						Case total 8
Efficacy on pyuria		7 (87.5%)			1 (12.5%)						
<input type="checkbox"/> Excellent		5 (62.5%)			Overall effectiveness rate 8/8 (100%)						
<input type="checkbox"/> Moderate		3 (37.5%)									
<input type="checkbox"/> Poor (or failed)											

Table 5 Bacteriological response to KBT-1585 in acute uncomplicated cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	7	7 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
$\gamma$ - <i>Streptococcus</i>	1	1 (100%)	
Total	10	10 (100%)	

CLINICAL STUDIES ON LENAMPICILLIN (KBT-1585)  
IN UROLOGICAL FIELD

KEISHI OKADA, YOSHIHIRO NAGATA, YOJI KATSUOKA, HIDECHIKA KINOSHITA  
NOBUO KAWAMURA and MASAOKI OHKOSHI  
Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

Lenampicillin (KBT-1585), an ABPC prodrug, different from conventional prodrugs, is characterized by forming no aldehyde derivatives in the process of metabolism. Usefulness and safety of KBT-1585 administered to patients with urinary tract infections were investigated.

Eleven patients with acute simple cystitis (ASC), 6 with chronic complicated UTI and 8 with urethritis were treated with KBT-1585, and evaluation of efficacy was made mainly by the criteria of UTI. As a general rule KBT-1585 1,000 mg q. i. d. was administered to each patients.

The therapeutic results showed to be excellent in 5 cases and moderate in 3 cases for ASC, with overall effectiveness rate being 100%. For complicated UTI, 1 case was moderate and 3 cases were poor, overall effectiveness rate being 25%. For urethritis, 2 cases among 6 cases of gonococcal type and 2 cases of non-gonococcal type were poor.

In laboratory tests, strains isolated from poor cases showed no sensitivity to ABPC suggesting that they produced  $\beta$ -lactamase.

As adverse reaction, slight gastric discomfort was observed in only 1 case out of 25, indicating that KBT-1585 is useful for acute simple UTI.