

泌尿器科領域における Lenampicillin (KBT-1585) の 基礎的および臨床的検討

原田 益善・藤井 明・安野 博彦・荒川 創一

片岡 陳正・守殿 貞夫・石神 襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

新しい ABPC のプロドラッグである Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) の尿路感染症に対する有用性を検討し、以下の成績を得た。

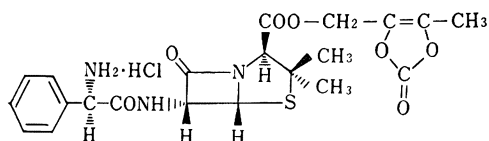
(1) 軽度腎機能障害患者 ($50 < \text{Ccr} \sim 80 \text{ ml/min}$) の本剤 250 mg 投与における血中および尿中濃度、および慢性腎不全患者 ($\text{Ccr} < 10 \text{ ml/min}$) の本剤 500 mg 投与における血中濃度を測定した。健常成人の血中濃度に比べ、軽度腎機能障害患者のそれはやや高く、慢性腎不全患者のそれは約 1.6 倍で、両者とも長時間血中より検出された。軽度腎機能障害患者の尿中濃度は投与後 8～12 時間尿でも $22 \mu\text{g/ml}$ と高かった。

(2) 急性単純性膀胱炎 8 例および複雑性尿路感染症 18 例に本剤を使用し、UTI 薬効評価基準に基づいて判定した結果、前者で 88%、後方で 44%の有効率を得た。

(3) 自覚的副作用は 1 例に一過性の軽度の全身倦怠感および食思不振を認めた。

Lenampicillin (KBT-1585) は鐘紡株式会社薬品研究所において開発された新しい経口用 Ampicillin のプロドラッグで、Fig. 1 のような構造式を有する。本剤は経口摂取された後、腸管での吸収過程において ABPC とアセトインとに分解され、体内では ABPC として抗菌力を発揮する¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of KBT-1585



今回、本剤についての基礎的検討とともに、各種の尿路感染症に対する本剤の有用性を検討したので、それらの成績を報告する。

I. 方法と材料

(1) 基礎的検討

軽度腎機能障害患者 ($50 < \text{Ccr} < 80 \text{ ml/min}$) 2 名と、透析療法中の慢性腎不全患者 ($\text{Ccr} 10 \text{ ml/min}$) 2 名の両群を対象とし、前者には本剤 250 mg を、後者には本剤を 500 mg を空腹時単回経口投与し、血中 (軽度腎機能障害患者および慢性腎不全患者) および尿中濃度 (軽度腎機能障害患者) を経時的に測定した。腎不全患者群の本試験は非透析日に行なわれた。濃度測定は *B. subtilis*

ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法にて行なわれた。

2. 臨床的検討

神戸大学医学部附属病院泌尿器科およびその関連病院を受診した外来患者中、急性単純性膀胱炎 8 例および複雑性尿路感染症 18 例に本剤を使用し、その臨床効果ならびに副作用を検討した。

対象は UTI 薬効評価基準第 2 版²⁾ および補遺の患者条件を満たすものとし、同基準により薬効が判定された。薬剤投与は急性単純性膀胱炎では本剤 1 日 750 mg を 3 分服で 3 日間連続投与、複雑性尿路感染症では 1 例 (1 日 1,500 mg 3 分服) を除き 1 日 1,000 mg 4 分服で、全例 5 日間連続投与とした。

II. 成績

1. 基礎的検討

軽度腎機能障害患者群での血中濃度のピークは投与 1 時間後で平均 $7.36 \mu\text{g/ml}$ であり、以後漸減し 12 時間目では血中より消失していた。腎不全患者群では血中濃度のピークは投与後 4 時間目で平均 $21.7 \mu\text{g/ml}$ であり、48 時間目でも平均 $0.95 \mu\text{g/ml}$ の値を示した (Fig. 2, Table 1)。

軽度腎機能障害患者群での尿中濃度のピークは 2～4 時間尿にあり、その値は $877 \mu\text{g/ml}$ で、投与後 24 時間までの尿中回収率は 57% であった (Fig. 3, Table 2)。

2. 臨床的検討

1) 急性単純性膀胱炎

Fig. 2 Serum level of ABPC after oral administration of KBT-1585

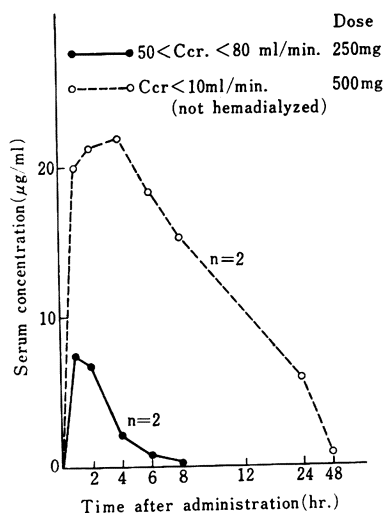


Table 1 Serum level of ABPC after oral administration of KBT-1585

Group	No.	Serum level of ABPC (μg/ml)								
		0 hr.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	8 hr.	12hr.	24hr.	48hr.
A	1	0.00	4.76	8.83	2.67	1.12	0.38	N. D.	N. D.	—
	2	0.00	9.95	4.69	1.38	0.51	0.20	N. D.	N. D.	—
	Mean	0.00	7.36	6.76	2.03	0.82	0.29	—	—	—
B	1	0.00	21.6	23.2	24.9	17.9	15.0	—	4.60	0.93
	2	0.00	17.9	18.9	18.4	18.3	15.4	—	7.16	0.96
	Mean	0.00	19.8	21.1	21.7	18.1	15.2	—	5.88	0.95

Group A: 50 < Ccr. < 80ml/min., Dose; 250mg

Group B: Ccr. < 10ml/min. (not hemodialyzed), Dose; 500mg

Table 3 に全症例の要約が示されている。8 例中著効 7 例、無効 1 例で総合有効率は 88% であった (Table 4)。細菌学的効果では、投与前尿中より分離された 8 株のうち *E. coli* 1 株が存続し、除菌率 88% であった (Table 5)。

2) 複雑性尿路感染症

Table 6 に全症例の要約が示されている。18 例中著効 3 例、有効 5 例、無効 10 例で総合有効率は 44% であった (Table 7)。病態群別にみた総合臨床効果は、2 群および 6 群の重症感染症では有効率 0% であった (Table 8)。細菌学的効果では 21 株中 11 株が除菌され、除菌率 52% であった (Table 9)。投与後出現菌は Table 10 に示すように *S. epidermidis* 1 株であった。自他覚的副作用としては 1 例に軽度の全身倦怠感および食思不振が認められ

たが、薬剤投与は継続され、投与終了後無処置なるも軽快した。

III. 考 察

ABPC のプロドラッグとして Talampicillin (TAPC) および Bacampicillin (BAPC) がすでに市販され、特に問題となる副作用も報告されず急性単純性膀胱炎をはじめ種々の尿路感染症に対し、安全性の高い経ロベニリン剤として常用されている。

KBT-1585 は鐘紡株式会社薬品研究所で新しく開発された ABPC のエステルであるが、従来のプロドラッグ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 ABPC と食物などに広く含まれる natural substance のアセトインとに加水分解される¹⁾。

本剤の軽度腎機能障害患者での血中濃度は健康成人の

Fig. 3 Urinary recovery of ABPC after oral administration of KBT-1585

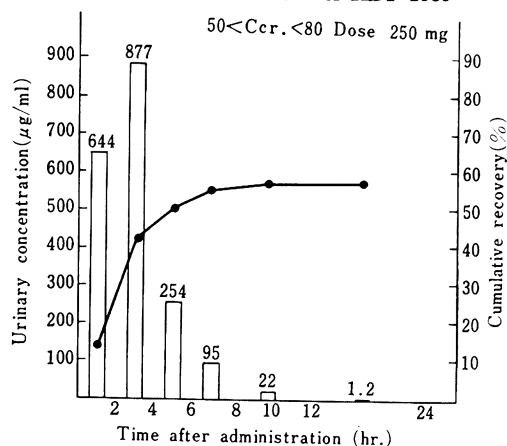


Table 2 Urinary recovery of ABPC after oral administration of KBT-1585

Group	No.	Urinary concentration (μg/ml)					
		0 ~ 2 hr.	2 ~ 4 hr.	4 ~ 6 hr.	6 ~ 8 hr.	8 ~ 12hr.	12 ~ 24hr.
A	1	887	906	179	20.2	12.7	1.18
	2	401	847	329	170	31.3	1.25
	Mean	644	877	254	95.1	22.0	1.22
Cumulative recovery (%)		13.7	41.7	49.6	54.6	56.5	57.1

Group A : 50 < Ccr. < 80 ml/min., Dose ; 250mg

それに³⁾ 比べやや高値をとり、投与後6時間でも0.82 μg/mlであった。尿中濃度も健常成人に比べて高い濃度で推移し、8~12時間尿でも22 μg/mlという高値であった。腎不全患者における血中濃度は健常成人のそれ³⁾ に比べて明らかに高値となり、投与後24時間目でも5.88 μg/mlの濃度が得られた。これらの成績は本剤においても腎機能障害の程度に応じて、その投与量が増減されるべきことを示唆している。

今回の急性単純性膀胱炎に対する総合有効率88%は、全国集計³⁾ での91.5%とほぼ同等の成績で、充分その有用性が期待される。複雑性尿路感染症に対する効果は44%と低い成績であったが、3群および4群という中等症

または軽症例では57%の成績が得られていた。副作用の面では1例に軽度の全身倦怠感および食欲不振が認められたが、今回の臨床的研究においては本剤の安全性に関して特別な問題は認められなかった。

以上の成績から、本剤は急性単純性膀胱炎および軽度または中等症の複雑性尿路感染症に対して有用であることが示唆された。

文 献

- 1) KBT-1585 概要
- 2) UTI 研究会：UTI（尿路感染症）薬効評価基準。Chemotherapy 28：321~341, 1978
- 3) 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

Table 3 Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with KBT-1585

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose (mg × /day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
1	30	♀	AUC	250 × 3	P. O.	3	## —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	1.56	Excellent	Excellent	—	
2	49	♀	AUC	250 × 3	P. O.	3	## +	## +	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ³	—	Poor	Fair	—	
3	69	♀	AUC	250 × 3	P. O.	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	—	Excellent	Excellent	—	
4	58	♀	AUC	250 × 3	P. O.	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	—	Excellent	Excellent	—	
5	28	♀	AUC	250 × 3	P. O.	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	—	Excellent	Excellent	—	
6	56	♀	AUC	250 × 3	P. O.	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	—	Excellent	Excellent	—	
7	21	♀	AUC	250 × 3	P. O.	3	## —	## —	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁵ —	—	Excellent	Excellent	—	
8	49	♀	AUC	250 × 3	P. O.	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	—	Excellent	Excellent	—	

AUC:Acute uncomplicated cystitis

Before treatment

After treatment

UTI:Criteria by the UTI committee

Dr. :Dr's evaluation

Table 4 Overall efficacy of KBT-1585 in acute uncomplicated cystitis
250mg×3/days, 3-days tretment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	7									7 (88%)
	Decreased (Replaced)										0 (0%)
	Unchanged					1					1 (13%)
Effect on pain on micturition		7 (88%)			1 (13%)			0 (0%)			Patient total 8
Effect on pyuria		7 (88%)			1 (13%)			0 (0%)			
☒	Excellent			7 (88%)			Overall effectiveness rate 7 / 8 (88%)				
☐	Moderate			0							
☐	Poor (Including failure)			1							

Table 5 Bacteriological response to KBT-1585 in uncomplicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	7	6 (86%)	1
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
Total	8	7 (88%)	1

• Regardless of bacterial count

Table 6-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with KBT-1585

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose (mg × /day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
1	74	♂	CCC BPH	—	G-4	250 × 4	P.O.	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	200	Poor	Poor	—	
2	59	♀	CCP Left renal stone	—	G-3	250 × 4	P.O.	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	6.25	Moderate	Fair	—	
3	71	♀	CCC Urethral caruncle	—	G-4	250 × 4	P.O.	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	3.12	Excellent	Excellent	—	
4	67	♂	CCC BT	—	G-4	250 × 4	P.O.	5	±	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	3.12	Moderate	Fair	—	
5	85	♂	CCP Left renal stone	—	G-3	250 × 4	P.O.	5	+	<i>P. fluorescens</i>	10 ⁷	—	Poor	Poor	—	
6	59	♂	CCP BT	—	G-3	250 × 4	P.O.	5	±	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	—	Poor	Good	—	
7	58	♀	CCC Urethral polyp	—	G-4	250 × 4	P.O.	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	—	Excellent	Excellent	—	
8	27	♀	CCC Neurogenic bladder	—	G-4	250 × 3	P.O.	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	—	Poor	Fair	General fatigue Appetite loss	
9	79	♂	CCC BPH Bladder diverticulum	—	G-4	250 × 4	P.O.	5	+	<i>C. freundii</i>	10 ⁵	—	Poor	Poor	—	

CCC : Chronic complicated cystitis

CCP : Chronic complicated pyelonephritis

PPI : Post prostatectomy infection

BPH : Benign prostatic hypertrophy

BT : Bladder tumor

* Before treatment

* After treatment

** UTI : Criteria by the UTI committee

** Dr. : Dr's evaluation

Table 6-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with KBT-1585

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose (mg × /day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
10	38	♂	CCC BT	—	G-4	250 × 4	P. O.	5	± ±	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁴ —	—	Moderate	Fair	—	
11	47	♀	CCC Neurogenic bladder	—	G-6	250 × 4	P. O.	5	≡ ≡	<i>C. freundii</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	—	Poor	Poor	—	
12	55	♂	CCC BT	—	G-4	250 × 4	P. O.	5	≡ ≡	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁵	—	Poor	Poor	—	
13	67	♂	CCC BPH	—	G-4	250 × 4	P. O.	5	≡ —	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ³	—	Poor	Excellent	—	
14	70	♂	PPI BPH	—	G-2	250 × 4	P. O.	5	≡ +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁵	—	Poor	Fair	—	
15	50	♀	CCP Right renal stone	—	G-3	250 × 4	P. O.	5	≡ ≡	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁶ —	—	Moderate	Good	—	
16	50	♂	CCP Right renal stone	—	G-3	250 × 4	P. O.	5	≡ ±	<i>S. marcescens</i> —	10 ⁶ —	—	Moderate	Good	—	
17	74	♀	CCC Urethral stenosis	—	G-4	250 × 4	P. O.	5	≡ —	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ —	—	Excellent	Excellent	—	
18	86	♂	CCC BPH	—	G-6	250 × 4	P. O.	5	+	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	—	Poor	Fair	—	

CCC : Chronic complicated cystitis
CCP : Chronic complicated pyelonephritis
PPI : Post prostatectomy infection
BPH : Benign prostatic hypertrophy
BT : Bladder tumor
* Before treatment
 After treatment
** UTI : Criteria by the UTI committee
 Dr. : Dr's evaluation

Table 7 Overall clinical efficacy of KBT-1585 in complicated UTI
 $250\text{mg} \times 4$
 $500\text{mg} \times 3$ /day, 5-days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	3	1	4	8 (44%)
Decreased				0 (0%)
Replaced			1	1 (6%)
Unchanged	1	1	7	9 (50%)
Effect on pyuria	4 (22%)	2 (11%)	12 (67%)	Patient total 18
☒ Excellent	3 (17%)		Overall effectiveness rate 8 / 18 (44%)	
☐ Moderate	5			
☐ Poor (Including failure)	10			

Table 8 Overall clinical efficacy of KBT-1585 classified by the type of infection

Group		No. of patient	(Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effecti- veness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	0	(0%)				
	2nd group (Post prostatectomy)	1	(6%)	0	0	1	0%
	3rd group (Upper UTI)	5	(28%)	0	3	2	60%
	4th group (Lower UTI)	9	(50%)	3	2	4	56%
	Sub total	15	(83%)	3	5	7	53%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	0	(0%)				
	6th group (Catheter not indwelt)	3	(17%)	0	0	3	0%
	Sub total	3	(17%)	0	0	3	0%
Total		18	(100%)	3	5	10	44%

Table 9 Bacteriological response to KBT-1585 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	6	3 (50%)	3
<i>C. freundii</i>	2	0 (0%)	2
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	3	1 (33%)	2
<i>P. fluorescens</i>	1	0 (0%)	1
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	3	1 (33%)	2
Total	21	11 (52%)	10

* Regardless of bacterial count

Table 10 Strains* appearing after KBT-1585 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (100%)
Total	1 (100%)

* Regardless of bacterial count

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

MASUYOSHI HARADA, AKIRA FUJII, HIROHIKO YASUNO, SOICHI ARAKAWA,

NOBUMASA KATAOKA, SADA O KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

Clinical efficacy of lenampicillin (KBT-1585), a newly developed prodrug of ABPC, was evaluated in 26 patients with urinary tract infections.

The results were as follows :

(1) The serum and urine concentrations of ABPC were studied in 4 patients with impaired renal function. As a result, compared to those with normal renal function, serum level of ABPC was prolonged and a reduction in urinary recovery rate was observed.

(2) KBT-1585 was applied to 8 cases with acute uncomplicated cystitis and 18 cases with complicated urinary tract infections. The clinical efficacy was evaluated by the criteria of UTI committee. In the former group, the effective rate was 88% and the latter group, 44%.

(3) Side effects were observed in one case, which had a slight general fatigue and loss of appetite.