

泌尿器科外来尿路感染症患者に対する Lenampicillin (KBT-1585) の使用経験

藤村 宣夫・上間 健造・安芸 雅史・黒川 一男

徳島大学泌尿器科

(主任：黒川一男教授)

泌尿器科外来尿路感染症患者に Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) を投与し、次の成績を得た。

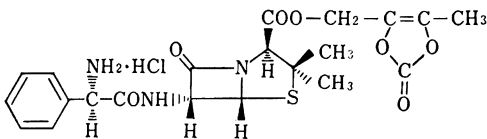
- 1) 総合臨床効果は、単純性尿路感染症では7例すべて著効を示し、複雑性膀胱炎では15例中、著効8例、有効2例、無効5例で有効率は67%であった。
- 2) 細菌学的効果は、26株中、消失20株(76.9%)、存続6株であった。
- 3) 自覚的副作用は認められなかった。

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中の経口用 ABPC のプロドラッグである。

われわれは、これまでも、ABPCのプロドラッグである PVPC, TAPC, BAPC に対する臨床的検討を行ない報告してきたが、このたび、鳥居薬品株式会社から本剤の提供を受け、泌尿器科領域の尿路感染症に使用する機会を得たので、その成績を報告する。

KBT-1585 の化学構造式は次のとおりである (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of KBT-1585



I. 投与対象と投与方法

昭和58年2月より7月までに徳島大学泌尿器科外来を受診した22名を対象とした。

1. 急性単純性膀胱炎

18歳から73歳(平均45歳)までの女子7例で、急性単純性腎盂腎炎1例、急性単純性膀胱炎6例であった。

2. 慢性複雑性尿路感染症

26歳から86歳(平均62歳)までの男子12例、と女子3例で、全例、膀胱炎であった。

基礎疾患の内訳は、尿道狭窄4例、神経因性膀胱、前立腺肥大症各3例、前立腺癌2例、前立腺結石、慢性前立腺炎、膀胱癌各1例であった。

投与方法は、単純性膀胱炎には1回250mgを1日、3~4回、3~7日間、単純性腎盂腎炎と複雑性膀胱炎には1回250~500mgを1日3~4回、5~7日間服用させた。

臨床効果判定は UTI 研究会による薬効評価基準に従った。

II. 成績

1. 単純性尿路感染症 (Table 1, 3)

急性単純性膀胱炎の6例はすべて著効、急性単純性腎盂腎炎の1例も著効で、100%の有効率であった。

起炎菌は *E. coli* が6例、*P. mirabilis* が1例であった。

2. 慢性複雑性膀胱炎 (Table 2, 4)

15例中、著効8例、有効2例、無効5例で有効率は67%であった。

本剤投与前の分離菌は、*E. coli* 8株、*S. faecalis* 2株、*P. mirabilis* 2株、*P. morgani*, *K. pneumoniae*, *K. aerogenes*, *A. calcoaceticus*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, β -*Streptococcus* 各1株であった。

次に、疾患病態群別有効率では、カテーテル留置症例群の第1, 5群、前立腺術後感染症の第2群、上部尿路感染症の第3群に対する使用例はなく、第4群は11例中、著効7例、有効2例、無効2例で81.8%、第6群は4例中、著効1例、無効3例で25%であった。

以上をまとめると、単純性尿路感染症では100%、複雑性尿路感染症では67%の有効率が得られた (Table 5)。

III. 細菌学的効果 (Table 6)

尿中分離菌の消長をみると、26株中、消失20株(76.9%)、存続6株であった。

菌種別では *E. coli* が最も多く、14株中、消失13株(93%)、存続1株、*S. faecalis* の2株は消失、*P. mirabilis* は3株中、1株消失、2株存続、その他の菌種は1株ずつであったが、*K. aerogenes*, *A. calcoaceticus*, *S. epidermidis*, β -*Streptococcus* は消失し、*K. pneumoniae*, *P. morgani*, *P. aeruginosa* は存続した。なお、本剤投与後に新たに出現した菌はなかった。

Table 1 Clinical summary of uncomplicated UTI patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
				Dose (mg X times/day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	Disc (ABPC)	UTI	Dr.		
1	73	F	A. U. C.**	250 × 3	3	Mict. pain + —	15-16 —	<i>E. coli</i>	10 ⁶ —	## —	Excellent	Excellent	—	—
2	32	F	A. U. C.	250 × 3	3	Mict. pain ## —	10-15 —	<i>E. coli</i>	10 ⁶ —	— —	Excellent	Excellent	—	—
3	18	F	A. U. C.	250 × 3	3	Mict. pain ## —	30-40 0-2	<i>E. coli</i>	10 ⁵ —	— —	Excellent	Excellent	—	—
4	44	F	A. U. C.	250 × 3	3	Mict. pain + —	10 0-1	<i>E. coli</i>	10 ⁵ —	## —	Excellent	Excellent	—	—
5	54	F	A. U. C.	250 × 3	7	Mict. pain + —	10-15 0-1	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷ —	## —	Excellent	Excellent	—	—
6	44	F	A. U. C.	250 × 4	3	Mict. pain + —	10-20 0-1	<i>E. coli</i>	10 ⁶ —	— —	Excellent	Excellent	—	—
7	50	F	A. U. P.***	500 × 3	5	Fever + —	20-25 —	<i>E. coli</i>	10 ⁵ —	## —	Excellent	Excellent	—	—

Before treatment

* After treatment

** A. U. C.: Acute uncomplicated cystitis

*** A. U. P.: Acute uncomplicated pyelonephritis

Table 2-1 Clinical summary of complicated UTI patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (mg × times/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	Disc (ABPC)	UTI	Dr.		
8	81	M	C.C.C. Prostatic carcinoma	—	4	250 × 3	5	10~15 —	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	Excellent	Excellent	—	Residual urine 10~15ml
9	61	M	C.C.C. Prostatic hypertrophy	—	4	500 × 3	5	>100 0~1	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	Excellent	Excellent	—	Residual urine 10ml
10	62	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	4	500 × 3	5	15~20 —	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	Excellent	Excellent	—	Residual urine 30ml
11	50	M	C.C.C. Urethral stenosis	—	4	500 × 3	5	15~20 0~1	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	Excellent	Excellent	—	
12	73	M	C.C.C. Prostatic stone	—	4	500 × 3	5	15~16 —	<i>E. coli</i>	10 ³	—	Excellent	Excellent	—	Residual urine 20ml
13	50	M	C.C.C. Urethral stenosis	—	4	500 × 3	5	15~20 0~1	<i>K. aerogenes</i>	10 ⁴	+	Excellent	Excellent	—	
14	69	M	C.C.C. Prostatic hypertrophy	—	4	500 × 3	5	25~29 0~1	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	—	Excellent	Excellent	—	Residual urine 30ml
15	31	M	C.C.C. Chronic prostatitis	—	6	500 × 3	5	>100 —	<i>A. calcoaceticus</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ 10 ⁴	+	Excellent	Excellent	—	

• Before treatment
• After treatment

Table 2-2 Clinical summary of complicated UTI patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (mg×times/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	Disc (ABPC)	UTI	Dr.		
16	74	M	C. C. C. Prostatic hypertrophy	—	4	500×3	5	10~20 5~9	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	Moderate	Moderate	—	Residual urine 40ml
17	86	M	C. C. C. Neurogenic bladder	—	4	500×3	5	>100 10~15	<i>E. coli</i>	10 ⁶	—	Moderate	Moderate	—	Residual urine 40ml
18	64	M	C. C. C. After total prostatectomy	—	4	500×3	5	>100 40~50	<i>P. mirabilis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁴ 10 ³	— —	Poor	Poor	—	Residual urine 30ml
19	61	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	4	500×3	5	50~60 15~20	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵ 10 ⁴	— —	Poor	Poor	—	DM (+) r-Renal : non-function
20	74	M	C. C. C. After TUR-Bt	—	6	500×3	5	15~20 20~25	<i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁵ 10 ⁴ 10 ⁴	— — —	Poor	Poor	—	Residual urine 20ml
21	26	M	C. C. C. Urethral stenosis	—	6	500×3	5	40~50 15~20	<i>P. morganii</i> <i>E. coli</i> <i>P. morganii</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴ >	— — — —	Poor	Poor	—	
22	68	F	C. C. C. Urethral stenosis	—	6	500×3	5	20~25 5~6	<i>P. aeruginosa</i> <i>β-Streptococcus</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁴ 10 ⁴	— — —	Poor	Poor	—	Residual urine 10~20ml

• Before treatment

• After treatment

Table 3 Overall clinical efficacy in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Pyuria											
Bacteriuria	Eliminated	6									6 (100%)
	Decreased (Replaced)										0
	Unchanged										0
Effect on pain on micturition		6 (100%)			0			0			Patient total 6
Effect on pyuria		6 (100%)			0			0			
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent		6 (100%)						Overall effectiveness rate 6 / 6 (100%)			
<input type="checkbox"/> Moderate		0									
<input type="checkbox"/> Poor(Including failure)		0									

Table 4 Overall clinical efficacy in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	8	1	1	10 (67%)
Decreased				
Replaced				
Unchanged			5	5 (33%)
Effect on pyuria	8 (53%)	1 (7%)	6 (40%)	Patient total 15
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent	8 (53%)		Overall effectiveness rate 10 / 15 (67%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	2			
<input type="checkbox"/> Poor(Including failure)	5			

Table 5 Overall clinical efficacy classified by the type of infection

Group		No. of patients (Shared rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	0				
	2nd group (Post prostatectomy)	0				
	3rd group (Upper UTI)	0				
	4th group (Lower UTI)	11 (73%)	7	2	2	82 %
	Sub total	11 (73%)	7	2	2	82 %
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	0				
	6th group (Catheter not indwelt)	4 (27%)	1		3	25 %
	Sub total	4 (27%)	1		3	25 %
Total		15 (100%)	8	2	5	67 %

Table 6 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	14	13 (93%)	1
<i>S. faecalis</i>	2	2 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	3	1 (33%)	2
<i>K. aerogenes</i>	1	1	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
<i>β-Streptococcus</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	1		1
<i>P. morgani</i>	1		1
<i>P. aeruginosa</i>	1		1
Total	26	20 (76.9%)	6

Table 7 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ¹¹ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	S-GOT (0~40)	S-GPT (0~40)	Al-Pase (2.7~10)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
8	Before	412	14.1	40.2	6,300	26	19	6.2	13	0.9
	After	423	13.9	41.3	6,800	25	22	8.1	12	1.0
12	Before	409	14.2	42.0	4,500	29	31	6.0	10	1.0
	After	414	14.5	41.6	5,200	23	28	5.1	12	1.1
13	Before	462	15.1	46.1	4,900	31	22	8.3	13	1.0
	After	458	15.0	45.3	4,600	26	24	6.9	12	1.2
16	Before	413	14.0	40.3	7,300	28	31	3.9	16	1.0
	After	409	13.8	41.2	5,100	30	36	4.8	14	1.0

IV. 副作用 (Table 7)

自覚的副作用は22例において1例も認められなかった。また、本剤投与前後の血液生化学的検査を複雑性膀胱炎の4例に行なったが、いずれにも異常はみられなかった。

V. 考 按

KBT-1585は従来のABPC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、速やかにABPCとアセトインに加水分解されるため、経口摂取後ただちに高い血中濃度が得られ、尿中への排泄も極めて良好であることから、既存のPVPC, TAPC, BAPCにもまして、尿路感染症に対する有用性が期待されるため、外来患者を対象に本剤の臨床的評価を試みた。

単純性膀胱炎には1日750mg(分3),3日間の投与で、充分満足すべき効果が得られ、6例中、3例は3濃度ディスク法にてABPC(-)の*E. coli*であったが消失しており、本剤の尿中濃度からみても当然のことであるが、単純性尿路感染症における有用性を示唆する成績であった。

複雑性膀胱炎には1例を除いて、1日1,500mg(分3),5日間の投与で、15例中、著効8例、有効2例、無効5例と67%の高い有効率を得たが、これは本剤が経口剤であるため比較的軽症で、カテーテル留置のない膀胱炎を対象としたことにもよるが、*E. coli*単独症例についてみると7例中、著効5例、有効2例で100%の有効率を示しており、ABPC(-)の2株が消失したことは注目に値する。

分離菌全般についてみると、KBT-1585の効果も期待できない*K. pneumoniae*, *P. morgani*, *P. aeruginosa*の症例も含まれており、これらを除外すると83%の有効率となり、本剤の有用性を実証するに十分な成績であった。

副作用についても、何ら憂慮すべきものはなく、以上の結果、泌尿器科領域の尿路感染症におけるKBT-1585の有効性、安全性、ならびに有用性が確認された。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 2) 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

CLINICAL TRIAL OF LENAMPICILLIN (KBT-1585)
IN URINARY TRACT INFECTION

NOBUO FUJIMURA, KENZOH UEMA, MASASHI AKI and KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, The University of Tokushima

(Director: Prof. K. KUROKAWA)

Lenampicillin (KBT-1585) was administered to 7 cases of simple UTI and 15 cases of chronic complicated cystitis at the dosage 750 mg or 1,500 mg for 3~7 days, and the effects were examined. The results were as follows :

- 1) Regarding the therapeutic effect, the effective result was obtained in all cases (100%) out of 7 simple UTI and 10 cases (67%) of 15 chronic complicated cystitis.
- 2) Out of 26 strains, 20 strains (76.9%) were eradicated and 6 strains were persisted.
- 3) Clinical laboratory tests of peripheral blood revealed no remarkable change by the administration of the drug.