

尿路感染症に対する Lenampicillin (KBT-1585) の使用経験

水之江義充・北田真一郎・妹尾康平

九州大学医学部泌尿器科学教室

(主任：百瀬俊郎教授)

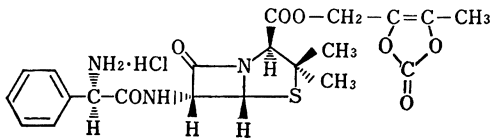
九大泌尿器科外来・入院患者で尿路感染症と診断された13例に Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) を投与し, UTI 薬効評価基準¹⁾に合致した7例について臨床効果を検討した。急性単純性膀胱炎では2例中, 著効2例で, 総合臨床効果は100%, 複雑性尿路感染症では, 5例中, 著効2例, 無効3例で, 総合臨床効果は40%であった。

自他覚的副作用, ならびに臨床検査値の異常は認めなかった。

Lenampicillin (KBT-1585) は, 鐘紡株式会社薬品研究所において創製され, 同社と鳥居薬品株式会社で開発された経口用 Ampicillin のプロドラッグであり, 従来の Ampicillin エステルと異なる化学構造を有し, (Fig. 1), 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 Ampicillin とアセトインに代謝され, 次いで2,3ブタンジオールに代謝される。

今回, われわれも本剤を, 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。

Fig. 1 Chemical structure of KBT-1585



Chemical formula:

(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

I. 投与対象と投与方法

投与対象は, 昭和58年1月より昭和58年6月までの九州大学附属病院の泌尿器科外来および入院患者で尿路感染症と診断された13例である (Table 1, 2)。

投与方法は, 1回250mgを1日4回, 3~5日間投与した。

II. 成績

症例は, 急性単純性膀胱炎6例, 複雑性尿路感染症7例であった。臨床効果の判定は, UTI 薬効評価基準(第2版)に準じて行なった。

急性単純性膀胱炎6例のうち, UTI 薬効評価基準に合致した2例についての効果判定を行ない, 2例中, 著効2例で総合臨床効果は, 100%であった。なお脱落した4例についても主治医判定はすべて著効であった。

複雑性尿路感染症7例のうち, UTI 薬効評価基準に合致した5例についての効果を判定し, 5例中, 著効2例, 無効3例で総合臨床効果は40%であった。なお脱落した2例についての主治医判定は, 1例で著効, 1例でやや有効であった。

UTI 薬効評価基準に合致した7例について細菌学的効果をみると, 急性単純性膀胱炎で検出された *E. coli* 2株はすべて消失, 複雑性尿路感染症では, *P. cepacia* 2株, *S. epidermidis*, *Klebsiella*, *E. agglomerance*, *C. diversus* は, 各々1株検出され, *P. cepacia* は存続し, 他はすべて消失した。除菌率は, 急性単純性膀胱炎では100%, 複雑性尿路感染症では67%であった (Table 3)。なお菌交代は, 複雑性尿路感染症で1例にみられ, 出現菌は *P. cepacia* であった。

自他覚的副作用は13例において1例も認められなかった。また, 本剤投与前後の臨床検査を11例に行なったが, 異常所見は認められなかった (Table 4)。

III. 考 案

Ampicillin が広域スペクトラムの合成ペニシリンとして普遍化されてすでにかかなりの年月が経過しており, 次開発された合成 cephalosporin 系とともに今日では抗菌剤の中で占める位置は極めて高いものになっている。

これらはその作用機序より考えてショック, 薬疹などのアレルギー性のものを除くと副作用の少ない薬剤とされており, 今後もなお, 臨床投与されるものと考えられる。Ampicillin は経口投与によると吸収があまりよくないとされているが, この点を改良した Ampicillin のプロドラッグの研究開発が各方面で行なわれており, すでに, われわれも Amoxicillin²⁾, Pivampicillin³⁾, Talampicillin⁴⁾, Bacampicillin⁵⁾ の臨床経験を報告している。

KBT-1585は, 従来の Ampicillin 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

Table 1 Clinical summary of uncomplicated UTI cases treated with KBT-1585

Case No.	Age	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria		Evaluation		Side effect
		Dose (mg × /day)	Duration (day)			Species*	Count*	UTI	Dr.	
1	58	250 × 4	3	— —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ /		Excellent	—
2	42	250 × 4	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ /	Excellent	Excellent	—
3	59	250 × 4	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ /	Excellent	Excellent	—
4	34	250 × 4	3	± —	+ —	<i>E. coli</i> <i>P. cepacia</i> —	10 ³ 3 × 10 ³ /		Excellent	—
5	49	250 × 4	5	± —	+ —	<i>E. coli</i> <i>E. aerogenes</i> —	10 ⁵ 3 × 10 ⁴ /		Excellent	—
6**	37	250 × 4	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ /		Excellent	—

* Before treatment

** After treatment

** male patient

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

Case No.	Age		Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria		Evaluation		Side effect
	Sex	Age				Dose (mg×/day)	Duration (day)		Species*	Count*	UTI	Dr.	
7	48		C.C.C. Neurogenic bladder	—	—	250×4	3	+ —	<i>E. coli</i>	10 ⁷ / —		Excellent	—
	F												
8	57		C.C.C. Bladder tumor	—	G-4	250×4	5	+ +	<i>P. cepacia</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁴ / 10 ⁵	Poor	Poor	—
	M												
9	69		C.C.P. Bladder tumor	+ (Nephro-stomy)	G-1	250×4	5	+ +	<i>P. cepacia</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁵ / 10 ⁵	Poor	Poor	—
	M												
10	58		C.C.C. Bladder tumor	—	G-6	250×4	5	+ +	<i>Klebsiella</i> <i>E. agglomerans</i> <i>P. cepacia</i>	3×10 ⁶ / 10 ⁵	Poor	Poor	—
	M												
11	41		C.C.C. B.P.H.	—	G-4	250×4	5	+ —	<i>C. diversus</i>	10 ⁵ / —	Excellent	Excellent	—
	M												
12	64		C.C.P. Renal stone	—	G-3	250×4	5	+ —	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ / —	Excellent	Excellent	—
	M												
13	50		C.C.C. Radiogenic cystitis	—	—	250×4	5	+ +	—	—		Fairly good	—
	F												

* Before treatment

After treatment

C.C.C.:Chronic Complicated Cystitis

C.C.P.:Chronic Complicated Pyelonephritis

B.P.H.:Benign Prostatic Hypertrophy

Table 3-1 Bacteriological response to KBT-1585 in acute uncomplicated cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	2	2	
Total	2	2 (100%)	

Table 3-2 Bacteriological response to KBT-1585 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	1	1	2
<i>P. cepacia</i>	2		
<i>Klebsiella</i>	1	1	
<i>E. agglomerance</i>	1	1	
<i>C. diversus</i>	1	1	
Total	6	4 (67%)	2

Table 4 Laboratory findings of before and after KBT-1585 administration

Case		1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	13
Hb	B	13.4	13.4	12.1	12.7	15.1	12	16.1	11.9	13.4	17	11.6
	A	13.8	13.7	11	11.7	14.9	12.7	14.9	10.7	13.6	16.8	11.8
RBC	B	465	441	409	427	492	373	513	362	387	578	449
	A	473	456	372	394	485	387	474	328	409	587	440
WBC	B	6,300	9,500	6,800	9,000	7,200	7,400	4,900	26,700	9,100	7,900	3,600
	A	3,600	5,000	4,500	3,800	6,200	6,700	5,200	22,300	12,300	6,200	2,800
GOT	B	26	12	14	15	15	15	19	26	33	23	37
	A	25	14	21	12	22	13	55	17	34	23	31
GPT	B	38	10	11	16	18	12	19	63	23	19	32
	A	18	11	14	10	22	12	40	22	25	23	27
Al-Pase	B	80	55	40	49	69	54	66	188	59	100	121
	A	82	57	39	41	69	50	73	170	67	91	122
BUN	B	15	10	14	11	22	15	18	85	14	20	11
	A	14	11	14	10	19	17	15	81	15	21	12
Creat.	B	1	0.8	0.9	0.7	1.0	0.8	1.4	3.1	0.9	1.7	0.7
	A	1	0.7	0.7	0.8	1.0	0.8	1.3	3.3	0.9	1.7	0.7

て、Ampicillin とアセトインに代謝され、次いでアセトインは 2,3-ブタンジオールに代謝されるが、これらの代謝産物は広く自然界に存在する natural substance であり、その代謝物の毒性は低いといわれている⁹⁾。

今回のわれわれの検討でも、本剤による自覚的副作用および臨床検査値の異常は 1 例も認められていない。

なお、臨床効果の判定は、UTI 薬効評価基準に従い急性単純性膀胱炎では 2 例中、著効 2 例で、総合臨床効果は 100%、なお脱落した 4 例についても主治医判定はすべて著効であり、複雑性尿路感染症では、5 例中、著効 2 例、無効 3 例で、総合臨床効果は 40%、なお脱落した 2 例については、主治医判定は著効 1 例、やや有効が 1 例であった。最近我々が報告した ABPC の prodrug Bacampicillin の臨床試験成績とほぼ同様の結果が得られた⁵⁾。

したがって本剤は急性単純性膀胱炎の治療に非常に有効であると思われる。

細菌学的効果は、急性単純性膀胱炎では、主治医判定も含めた 6 例中、すべてに *E. coli* が検出され、本剤の投与によりすべて消失していた。このように、急性単純性膀胱炎の起炎菌は、*E. coli* が最も多く、また、本剤は

その除菌効果が極めて高いので、急性単純性膀胱炎の治療に、有用な薬剤であるといえる。

複雑性尿路感染症では、6 株中、4 株が消失しており、複雑性尿路感染症に対しても、起炎菌が本剤に感受性のある *E. coli*, *S. epidermidis*, *S. faecalis* 等⁶⁾ の症例ならば、十分に臨床効果が期待できると考えられる。

文 献

- 1) 大越正秋, 河村信夫 (UTI研究会代表): UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 2) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎: 尿路感染症に対する Amoxicillin の使用経験。Chemotherapy 21: 1711~1715, 1973
- 3) 熊沢浄一, 他: Pivampicillin による尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 22: 629~634, 1974
- 4) 熊沢浄一, 他: 尿路感染症に対する Talampicillin Hydrochloride (TAPC) の臨床効果。感染症学雑誌 49: 440~457, 1975
- 5) 熊沢浄一, 他: Bacampicillin による尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 27: 300~304, 1979
- 6) 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 EXPERIENCE OF LENAMPICILLIN (KBT-1585) IN URINARY TRACT INFECTIONS

YOSHIMITSU MIZUNOE, SHINICHIRO KITADA and KOHEI SENOO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

(Director: Prof. SHUNRO MOMOSE)

1) Lenampicillin (KBT-1585) was administered to 13 urinary tract infectious patients in Department of Urology, Kyushu University Hospital from January to June in 1983.

2) KBT-1585 was orally administered at a dose of 250 mg 4 times (1 g daily), namely after meals and at bedtime. The duration of treatment was 3 to 5 days.

3) In 6 cases of uncomplicated urinary tract infections, 4 cases were excluded according to Criteria for Evaluation of Clinical Efficacy of Antimicrobial Agents on U. I. I., another 2 cases of excellent result were obtained.

In 7 cases of complicated urinary tract infections, 2 cases of excellent and 3 cases of poor result were obtained, showing the effectiveness rate 40%.

4) Bacteriologically, 6 of 8 strains disappeared and 2 remained.

5) No side effect revealed and clinical laboratory tests of peripheral blood revealed no remarkable change by the administration of the drug.