

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

水戸部勝幸・西尾 彰

市立酒田病院泌尿器科

熊本悦明・酒井 茂・広瀬崇興

札幌医科大学泌尿器科学教室

ABPC の prodrug である Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) を泌尿器科領域の感染症に使用した。KBT-1585 は 1 回 250~500 mg を 1 日 3 回毎食後服用した。その期間は症例により異なるが 3~15 日間とした。

対象症例は UTI 薬効評価基準に合うものとして女子急性単純性膀胱炎 11 例 (不適合例は 73 歳と 74 歳の 2 例で、これを含むと計 13 例)、複雑性尿路感染症 11 例、および男子急性淋菌性尿道炎 1 例である。

これらの総合臨床効果は、女子急性単純性膀胱炎においては著効 54.5% (基準外の例を含めると 53.8%)、有効 36.4% (基準外の例を含めると 30.8%) で有効率は 90.9% (基準外のものを入れると 84.6%) であった。また複雑性尿路感染症においては著効 63.6%、有効 27.3% で有効率 90.9% であった。複雑性尿路感染症でこのような好成績をみた理由として、対象症例の群別に偏りがあったことと、感受性菌が多くを占めていたことによると考えられた。

副作用は自覚的症候に問題とすべきものは 25 例とも認めなかった。血液検査では全例に臨床検査を実施したわけではないが、ほとんど異常な変化をみることはなかった。投与前アルカリフォスファターゼが 82 単位であったものが投与後 98 単位に変化していた 1 例をみたのみであった。

Lenampicillin (KBT-1585) は ABPC の prodrug であるが、その化学構造から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<sup>1)</sup>。このため、従来の ABPC prodrug である PVPC, TAPC, BAPC に比べ副作用の軽減が示唆される。

今回、泌尿器科領域における感染症に対し KBT-1585 を使用したところ、若干の知見を得たので報告する。

## I. 対象症例および研究方法

## 1) 症例

対象症例は昭和 57 年 11 月~58 年 7 月までの間に札幌医科大学附属病院および市立酒田病院泌尿器科を受診した以下の 25 例である。

i) 女子急性単純性膀胱炎は 13 例である。このうち UTI 薬効評価基準を満たすものは 20 歳~63 歳まで 11 例、残り 2 例は各々 73 歳と 74 歳であった。

ii) 複雑性尿路感染症は 11 例である。年齢は 50~84 歳までとなっている。

iii) 男子急性淋菌性尿道炎は 22 歳の 1 例であった。

## 2) 研究方法

i) KBT-1585 の投与量は 1 回 250 mg を 1 日 3 回毎食後内服することを原則としたが、女子急性単純性膀胱

炎の 3 例、複雑性尿路感染症の 3 例、男子急性淋菌性尿道炎の 1 例は 1 回 500 mg 投与を行なっている。

ii) 投与期間は、急性症のものに対して一応 3 日間、複雑性感染症に対しては 5 日間を原則としたが、症状、尿所見、再発予防などを考慮して継続投与したものもある。最高は 15 日間であった。

iii) 細菌尿は、菌数測定は当科で実施したが細菌の同定、KBT-1585 の MIC の測定は鳥居薬品(株)研究所にて実施した。

iv) 効果判定は UTI 薬効評価基準によったが基準を逸脱したものも基準に準拠して判定し補足した。

v) 副作用については自覚症状について詳細な問診を実施した。また可及的に KBT-1585 投与前後の血液検査も実施するよう心掛けた。投与後の採血は来院最終日に実施した。

## II. 結 果

## 1) 女子急性単純性膀胱炎について

i) 臨床効果: 13 例の成績は Table 1 に示した。UTI 薬効評価基準による効果判定は Table 2 に示してありである。すなわち、自覚症状(排尿痛)に対する効果は消失 8 例 (72.7%)、軽快 3 例 (27.3%)、不変 0 であった。膿尿については 9 例 (81.8%) が正常化し、改

Table 1 Clinical summary of female acute simple UTI patients treated with KBT-1585

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Species	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
				Dose (mg × /day)	Route	Duration (day)				Count	MIC	Disc	UTI	Dr.	
1	55	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	3	+ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup> /	—	+++ /	Excellent	Excellent	—
2	63	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	15	++ +	+++ ++	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	—	—	Poor	Fairly good	—
3	29	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>4</sup> /	—	—	Excellent	Excellent	—
4	54	F	A.S.C.	500 × 3	p.o.	3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> /	1.56 /	+++ /	Excellent	Excellent	—
5	61	F	A.S.C.	500 × 3	p.o.	7	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup> /	—	+++ /	Excellent	Excellent	—
6	21	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	3	+ —	+++ ++	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> /	—	—	Moderate	Fairly good	—
7	56	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	7	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> /	—	+++ /	Excellent	Excellent	—
8	35	F	A.S.C.	500 × 3	p.o.	3	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	—	++ —	Moderate	Good	—
9	32	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	7	+ —	+ —	<i>S. epidermidis</i> —	10 <sup>5</sup> /	<0.2 /	+++ /	Excellent	Excellent	—
10	74	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	3	+ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> /	—	+++ /	Excellent	Excellent	—
11	20	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	7	++ +	+ —	<i>E. coli</i> <i>C. freundii</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	3.13 12.5	+++ ++	Moderate	Fairly good	—
12	22	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	8	++ +	+ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>4</sup> /	3.13 /	+++ /	Moderate	Good	—
13	73	F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> <i>H. alvei</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	>100 /	— —	—	Poor	—

A. S. C. : Acute simple cystitis

\* Before treatment  
\* After treatment

UTI : Criteria by the committee of UTI

\*\* Dr. : Dr's evaluation

Table 2 Overall clinical efficacy of KBT-1585 in female acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Clear-ed	Decre-ased	Uncha-nged	Clear-ed	Decre-ased	Uncha-nged	Clear-ed	Decre-ased	Uncha-nged	
Bacteriuria	Eliminated	6		1	1						8 (72.7%)
	Decreased (Replaced)				1						1 (9.1%)
	Unchanged	1					1				2 (18.2%)
Effect on pain on micturition		8 (72.7%)			3 (27.3%)			0			Patient total 11
Effect on pyuria		9 (81.8%)			0			2 (18.2%)			
Excellent		6 (54.5%)			Overall effectiveness rate 10/11 (90.9%)						
Moderate		4 (36.4%)									
Poor (including failure)		1 (9.1%)									

Table 3 Bacteriological response to KBT-1585 in female acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*(%)
<i>E. coli</i>	12	10 (83.3%)	2 (16.7%)
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
Total	13	11 (84.6%)	2 (15.4%)

\*Persisted: Regardless of bacterial count

善 0, 不変 2 例 (18.2%) であった。また細菌尿については陰性化 8 例 (72.7%) 減少 0, 菌交代 1 例 (9.1%) 不変 2 例 (18.2%) であった。

総合臨床効果は著効 6 例 (54.5%), 有効 4 例 (36.4%) で有効率 90.9% であった。無効は 9.1% であった。

一方, 70 歳以上の 2 例についてみると, 症例 10 は著効であるが症例 13 は無効例であった。これを含めた 13 例でみると著効 7 例 (53.8%), 有効 4 例 (30.8%), 有効率 84.6%, 無効 2 例 (15.4%) であった。

ii) 検出菌および細菌学的効果: 検出菌は Table 3 に示したとおり, *E. coli* 12 株 (92.3%), *S. epidermidis* 1 株 (7.7%) で各症例とも単独菌感染であった。これ

らの除菌効果は *E. coli* が 12 株中 10 株 (83.3%), *S. epidermidis* は 1 株 (100%) の成績であった。なお, これらは UTI 薬効評価基準にあてはまる症例でみると, *E. coli* が 10 株中 8 株 (80%), *S. epidermidis* は 1 株 (100%) の除菌率であった。

これらを MIC との関係でみると, 測定株が少ないが, 1.56 µg/ml 以下のものは 2 例とも除菌されている (症例 4, 9) のに対し, 3.13 µg/ml を示した例 (症例 11) と MIC が 100 µg/ml の 1 例 (症例 13) はいずれも菌交代をおこした。新出現菌はそれぞれ *Citrobacter freundii* と *Hafnia alvei* であった (Table 4)。

iii) 薬剤感受性, 投与量, 総合臨床効果の関係: Dose

Table 4 Strains\* appearing after KBT-1585 treatment in female acute simple cystitis

Isolates	No. of strains (%)
<i>C. freundii</i>	1 (50%)
<i>H. alvei</i>	1 (50%)
Total	2 (100%)

\*Regardless of bacterial count

response については例数が少なく、比較すべき数量は問題とならなかったが、Disc による感受性結果と総合臨床効果は一応の相関性がみられ、妥当な結果を示した (Table 5)。

2) 複雑性尿路感染症について

i) 臨床効果：複雑性尿路感染症 11 例については Table 6 に一括して示した (症例 14~24)。症例 15 は 4 日目判定であるが、その後の臨床経過からみて、5 日目判定の成績も同様と考えられるため、脱落症例とせずに取り扱った。総合臨床効果は Table 7 に示した。著効 7 例 (63.6%)、有効 3 例 (27.3%) で有効率 90.9% であった。無効例は僅かに 9.1% であった。

群別効果は 11 例とも単独菌感染であるが、第 III 群、第 IV 群で効果がみられ、第 II 群 (前立腺肥大症術後尿路感染症) で効果が悪かった (Table 8)。

ii) 検出菌および細菌学的効果：検出菌は *E. coli* 5 株、*S. faecalis* 2 株、*P. mirabilis*、*P. rettgeri*、*S. marcescens*、*E. cloacae* 各 1 株であった。除菌効果は *P. rettgeri*、*S. marcescens* の 2 株が残存したが、他の 9 株 (81.8%) は除去された。菌交代はみられなかった

(Table 9)。

感受性ディスクの成績を Table 6 でみると、感受性 (-) でも除菌されているものがみられるが少なくとも残存菌の 2 株とも感受性 (-) であった。女子急性単純性膀胱炎の場合と同様、総合臨床効果と感受性成績の関係は Table 5 に示したように、両者にはかなり密接な関係がみられた。

3) 男子急性淋菌性尿道炎について

Table 10 に示したとおり、この症例は第 1 日目より尿道分泌物の減少がみられ、2 日目には既に尿道分泌物は消失した。細菌は 3 日目の検査で全く認めなかった。これは著効と判定した。

4) 副作用

自覚的には問診をくり返したが訴えをみず、発疹などの徴候もみなかった。不十分なが血液検査の成績は一部に実施したものを Table 11 に示した。異常な悪化をみたものはないが、症例 11 においては投与前のアルカリフォスファターゼ値が 82 単位から 98 単位に上昇しているが、他の所見は不変であった。真に副作用とすべきかどうか、直ちには判断できなかった。症例 17 では正常範囲内での GPT の上昇がみられた。症例 22 では尿蛋白が (±) から (+) となっているが、テープの判読上、(±) に近い値を示したものである。

III. 考 案

prodrug は吸収過程で本来の薬効を示すものに変化する。このため吸収過程で薬効を減少することなく、より高い血中濃度を得ることができる。また、経口薬にみられる腸内細菌叢への直接的影響もより少なくなる。今回、我々が使用した KBT-1585 は吸収過程で加水分解により ABPC とアセトインに分解する。このアセトインは広く自然食品の中に含まれており、従来の同効薬剤

Table 5 Relationship between sensitivity test and overall clinical efficacy in KBT-1585 treatment

Sensitivity test	Overall clinical efficacy					
	Female acute simple cystitis			Complicated UTI		
	Excellent	Moderate	Poor	Excellent	Moderate	Poor
+++	5	2	0	4	1	0
++	0	1	0	1	0	0
+	0	0	0	0	0	0
-	1	1	1	2	2	1
Total	6	4	1	7	3	1

Table 6 Clinical summary of complicated UTI patients 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 x / day)	Duration (day)		Species	Count	Disk	UTI	Dr.		
14	60	M	C.C.C. R-renal stone	-	G-4	500 x 3	5	+++ -	<i>E. cloacae</i> -	10 <sup>7</sup> /	++ /	Excellent	Dr.	Excellent	-
15	73	F	C.C.C. Hydronephrosis	-	G-4	250 x 3	8	+++ -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> /	- /	(Excellent)	Dr.	Excellent	-
16	65	M	C.C.C. Prostatic calculus Urethrostenosis	-	G-4	250 x 3	5	++ +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup> <10 <sup>5</sup>	- -	Moderate	Dr.	Good	-
17	73	M	C.C.C. B.P.H. Prostatic calculus	-	G-4	250 x 3	5	+++ -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>6</sup> /	+++ /	Excellent	Dr.	Excellent	-
18	50	F	C.C.P. Bil. renal stone	-	G-3	250 x 3	5	+++ -	<i>P. mirabilis</i> -	10 <sup>5</sup> /	+++ /	Excellent	Dr.	Good	-
19	60	F	C.C.P. R-ureterolithiasis Bil. renal stone	-	G-3	250 x 3 500 x 3	5 7	++ +	<i>S. faecalis</i> -	10 <sup>4</sup> /	+++ /	Moderate	Dr.	Good	-
20	69	F	C.C.C. Bladder cancer	-	G-4	250 x 3	5	+++ -	<i>S. faecalis</i> -	10 <sup>7</sup> /	+++ /	Excellent	Dr.	Excellent	-
21	73	M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	250 x 3	5	+++ ±	<i>E. coli</i> -	10 <sup>4</sup> /	- /	Moderate	Dr.	Excellent	-
22	84	M	C.C.C. Prostatic cancer	-	G-4	500 x 3	5	+++ -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>5</sup> /	+++ /	Excellent	Dr.	Excellent	-
23	69	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-2	250 x 3	5	+++ +++	<i>P. reitgeri</i> <i>P. reitgeri</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	- -	Poor	Dr.	Poor	-
24	62	M	C.C.C. Prostatic cancer	-	G-4	500 x 3	5	+ -	<i>E. coli</i> -	>10 <sup>5</sup> -	- /	Excellent	Dr.	Excellent	-

UTI : Criteria by the committee of UTI  
 \*\* Dr. : Dr's evaluation

C.C.C. : Chronic complicated cystitis  
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis  
 Before treatment  
 \* After treatment  
 ( ) : 4 th day's evaluation

Table 7 Overall clinical efficacy of KBT-1585 in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	7	1	1	9 (81.8%)
Decreased			1	1 (9.1%)
Replaced				
Unchanged			1	1 (9.1%)
Efficacy on pyuria	7 (63.6%)	1 (9.1%)	3 (27.3%)	Patient total 11
Excellent	7 (63.6%)		Overall effectiveness rate 10/11 (90.9%)	
Moderate	3			
Poor (including failure)	1			

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

Group		No. of (percent) patients (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)					
	2 nd group (Post prostatectomy)	1 (9.1%)			1	0 %
	3 rd group (Upper UTI)	2 (18.2%)	1	1		100 %
	4 th group (Lower UTI)	8 (72.7%)	6	2		100 %
	Sub total	11 (100%)	7	3	1	90.9%
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)					
	6 th group (No catheter indwelt)					
	Sub total					
Total		11 (100%)	7	3	1	90.9%

Table 9 Bacteriological response to KBT-1585 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	5	5 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>P. rettgeri</i>	1		1
<i>S. marcescens</i>	1		1
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	2	2 (100%)	
Total	11	9 (81.8%)	2

\*Persisted: Regardless of bacterial count

に比べさらに副作用の軽減も考えられる。

今回の治験について、女子急性単純性膀胱炎では、著効54.5%、有効を含む有効率は90.9%と良好な成績であった。第31回西日本化学療法学会新薬シンポジウムにおける報告<sup>2)</sup>によると、投与量を無視すれば著効例が189例中95例(68.8%)、有効を含む有効率は91.5%であった。さらに dose response の傾向を示唆するデータもみられる。つまり ABPC そのものの内服よりも同量の ABPC の prodrug を内服する方が有効率の上昇が期待できそうだということになる。今回、我々の数少ないデータからは比較検討できるものはなかった。

複雑性尿路感染症では我々の成績は極めて良好であったが、これは対象疾患(群別)によるところが大きかったといえる。ABPCの感受性テストで良い感受性を示した起炎菌が多かったということも、大きな理由の一つと

いえよう。いずれにしろ、複雑性尿路感染症でも対象を選択すれば、本剤でもかなりの効果をあげうると考えてよい。

淋菌性尿道炎については、ペニシリンがまだまだ有効であるというデータであった。

副作用については25例とも自覚症状や発疹などの所見がみられなかった。先に述べた新薬シンポジウムのデータをみても明らかに少ない傾向がみられ、本剤のもつ化学構造上の特徴と関連するように思われた。

#### 文 献

- 1) 栗田則男, 能海和宣, 植村佳孝, 高木昭男, 青山卓夫: Lenampicillin hydrochloride (KBT-1585) の代謝, J. J. of Antibiotics, 投稿中
- 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

Table 10 Clinical summary of gonococcal urethritis treated with KBT-1585 (p.o.)

Case No.	Age	Sex	Treatment		Urethral discharge				Pyuria			Organism*		Evaluation (Dr.)	Side effect		
			Dose (mg × /day)	Duration (day)	Before	1st day	2nd day	3rd day	7th day	Before	3rd day	7th day	Before			3rd day	
25	22	M	500 × 3	7	++	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	Excellent	-

\* By microscopy, culture failed

Table 11 Laboratory findings before and after KBT-1585 treatment

Case No.	Age	Sex	RBC		Hb		Ht		WBC		GOT		GPT		Al-P		BUN		Cr.		Urinalysis					
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	Protein	Sugar			
1	55	F	431	396	13.0	13.1	42.3	38.9	11,500	4,500	33	25	17	21					0.8	0.8	+	-	-	-		
3	29	F	427	424	11.6	11.3	39.1	38.4	9,500	6,900	11	16	5	4	8	9	0.7	0.7	-	-	-	-	-	-		
11	20	F	468	477	14.4	13.9	42.5	43.0	9,800	4,800	13	10	6	8	82	98	0.8	0.8	+	-	-	-	-	-		
14	60	M	443	443	15.0	15.0	44.9	44.9	4,000	4,700	23	23	17	17	6.5	6.6	1.0	1.0	±	±	±	-	-	-		
15	73	F	414	441	12.5	13.8	41.0	44.0	8,300	5,600	21	22	9	7	17	20	0.8	0.8	±	±	±	-	-	-		
17	73	M	450	433	13.0	12.5	42.4	46.5	11,900	4,600	22	27	9	25	13.7	13.2	1.0	1.0	0.9	0.9	++	-	-	-		
19	60	F	281	351	10.7	11.5	27.6	34.2	8,100	8,200	10	11	4	6	6.6	7.6	0.9	0.9	±	±	±	-	-	-		
20	69	F	348	380	11.6	12.2	36.7	40.1	5,100	5,700	23	16	14	4	16.8	21	0.9	0.9	±	±	±	-	-	-		
22	84	M	361	361	11.9	11.9	37.8	37.8	6,500	6,500	19	19	9	9	8.3	20	1.0	1.0	±	±	±	-	-	-		
23		M	384	461	11.5	13.4	36.1	43.3	5,400	5,400	14	15	4	4	6.7	21	1.1	1.1	+	+	+	-	-	-		

B : Before treatment  
A : After treatment

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

KATSUYUKI MITOBE and AKIRA NISHIO

Department of Urology, Sakata Municipal Hospital

YOSHIAKI KUMAMOTO, SHIGERU SAKAI and TAKAOKI HIROSE

Department of Urology, Sapporo Medical College

Lenampicillin (KBT-1585), a new ampicillin ester for oral use, was administered to 24 patients with urinary tract infection and one patient with gonococcal urethritis at daily doses of 750 or 1,500 mg for 3 to 15 days.

According to the criteria proposed by "the UTI committee", the clinical efficacy of KBT-1585 was evaluated in 11 out of 13 female patients with acute simple cystitis and in all of 11 patients with complicated urinary tract infection, and the clinical efficacy rates were 90.9% for both.

No side effect was observed, but in one patient, slight elevation of Al-P was noted.