

## 尿路感染症に対するLenampicillin (KBT-1585) の臨床的検討

宮田和豊・古川正隆・水野全裕・沖宗正明・公文裕己・赤沢信幸・大森弘之

岡山大学泌尿器科学教室

田中啓幹・天野正道

川崎医科大学泌尿器科学教室

高田元敬・森永 修

川崎医科大学附属川崎病院泌尿器科

近藤 淳

岡山赤十字病院泌尿器科

難波克一

岡山市市民病院泌尿器科

白神健志

岡山済生会病院泌尿器科

片山泰弘

玉野市民病院泌尿器科

高本 均

笠岡市民病院泌尿器科

赤枝輝明

津山中央病院泌尿器科

鎌田日出男

神戸西市民病院泌尿器科

Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) は経口用 ABPC の prodrug であり、体内では ABPC として作用する。われわれは本剤を急性単純性膀胱炎 47 例、急性単純性腎盂腎炎 1 例、慢性複雑性尿路感染症 32 例、急性非淋菌性尿道炎 4 例、前立腺炎 3 例に投与し、その有用性、安全性を検討した。UTI 薬効評価基準に従って判定を行なった急性単純性膀胱炎 36 例では、著効 23 例、有効 10 例、無効 3 例で有効率 91% であり、慢性複雑性尿路感染症 19 例では、著効 5 例、有効 6 例、無効 8 例で有効率 58% と、単純性、複雑性ともに満足できる結果を得た。また尿道炎および前立腺炎は全例有効であった。

副作用は 1 例に心窩部痛、1 例に胃部不快感また 1 例に下痢を来した。下痢を来した症例は投与中止し止瀉剤投与で消失した。臨床検査値は 40 例で検討したが本剤によると思われる異常は認めなかった。

以上により本剤は急性単純性膀胱炎および適応菌による複雑性尿路感染症の治療に際し、安全性、有効性ともに高く、有用な薬剤と考えられる。

Lenampicillin (KBT-1585) は鐘紡株式会社薬品研究所において創製され、鳥居薬品株式会社と共同開発された経口用 ABPC の prodrug である。われわれは本剤を泌尿器科領域疾患患者に投与し、有効性、安全性について検討を行なったので報告する。

### I. 薬 剤

KBT-1585 は化学名 (5-methyl-2-oxo-1, 3-dioxole-*n*-4-yl) methyl (2*S*, 5*R*, 6*R*)-6-[(*R*)-2-amino-2-phenylacetamido]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate hydrochloride, 構造式は Fig. 1 に示すように、分子式  $C_{21}H_{23}N_3O_7S \cdot HCl$ , 分

nylacetamido]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate hydrochloride, 構造式は Fig. 1 に示すように、分子式  $C_{21}H_{23}N_3O_7S \cdot HCl$ , 分

Fig. 1 Chemical structure of KBT-1585

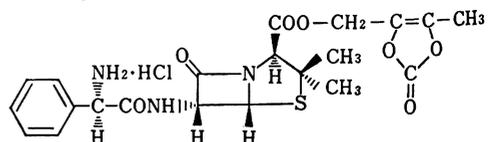


Table 1-1 Clinical summary of acute uncomplicated UTI cases treated with KBT-1585

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
1	25	F	A.U.C.	750	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup> ↑	3.13	Excellent	Excellent	-	
2	34	F	A.U.C.	750	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	3.13	Excellent	Excellent	-	
3	59	F	A.U.C.	750	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	>100	Excellent	Moderate	-	
4	35	F	A.U.C.	750	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	Excellent	Excellent	-	
5	45	F	A.U.C.	750	3	++	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	1.56	Excellent	Excellent	-	
6	21	F	A.U.C.	750	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	Excellent	Excellent	-	
7	30	F	A.U.C.	750	3	+++	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	3.13	Excellent	Moderate	-	
8	64	F	A.U.C.	750	3	+++	+	<i>S. aureus</i>	10 <sup>3</sup> ↓		Excellent	Moderate	-	
9	28	F	A.U.C.	750	3	+++	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	Excellent	Moderate	-	
10	46	F	A.U.C.	750	3	+	+++	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>3</sup> ↓		Excellent	Moderate	-	
11	19	F	A.U.C.	750	3	+	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	0.78	Excellent	Excellent	-	
12	24	F	A.U.C.	750	3	+	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	3.13	Excellent	Excellent	-	
						-	±	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	3.13	Excellent	Excellent	-	
						-	±	<i>E. coli</i>	10 <sup>1</sup>	3.13	Moderate	Moderate	-	

A.U.C.: Acute uncomplicated cystitis

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

Table 1-2 Clinical summary of acute uncomplicated UTI cases treated with KBT-1585

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose (mg x/day)	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
13	67	F	A.U.C.	750	3	++ -	+++ +	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	3.13	Moderate	Excellent	-	
14	22	F	A.U.C.	750	3	+ -	+ ±	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	3.13	Moderate	Moderate	-	
15	27	F	A.U.C.	750	3	++ -	+++ +	<i>Proteus</i> sp.	10 <sup>5</sup> ↑		Moderate	Excellent	-	
16	52	F	A.U.C.	750	3	++ -	+ -	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	1.56	Moderate	Poor	-	
17	48	F	A.U.C.	750	3	++ -	+++ ++	<i>Klebsiella</i>	10 <sup>3</sup>	>100	Poor	Poor	-	
18	51	F	A.U.C.	750	3	++ +	+ +	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	>100	Poor	Poor	-	
19	33	F	A.U.C.	750	3	++ -	+++ -	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	>100	Excellent	Excellent	-	
20	46	F	A.U.C.	750	3	++ -	+++ -	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>		Excellent	Excellent	-	
21	67	F	A.U.C.	750	3	+ -	+++ -	<i>E. coli</i> <i>Streptococcus</i>	10 <sup>5</sup>	3.13	Excellent	Excellent	-	
22	65	F	A.U.C.	750	3	++ -	+++ -	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>7</sup>		Excellent	Excellent	-	
23	32	F	A.U.C.	750	7	++ -	+++ -	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	1.56	Excellent	Excellent	-	
24	61	F	A.U.C.	750	7	++ -	+++ -	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	1.56	Excellent	Excellent	-	

Before treatment

\* After treatment

\*\* UTI: Criteria by the committee of UTI

Dr.: Dr's evaluation

Table 1-3 Clinical summary of acute uncomplicated UTI cases treated with KBT-1585

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
25	39	F	A.U.C.	750	3	++	++	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup>		Excellent	Excellent	-	
26	32	F	A.U.C.	750	3	+	++	<i>Streptococcus S. aureus</i>	10 <sup>4</sup>		Excellent	Excellent	-	
									10 <sup>5</sup>					
27	39	F	A.U.C.	750	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup> ↑	3.13	Excellent	Moderate	-	
									10 <sup>3</sup> ↓					
28	48	F	A.U.C.	750	3	+++	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.78	Excellent	Excellent	-	
29	23	F	A.U.C.	750	3	+++	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	Excellent	Excellent	-	
30	57	F	A.U.C.	750	3	+++	+	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>7</sup>	1.56	Excellent	Excellent	-	
31	40	F	A.U.C.	750	3	+++	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	>100	Moderate	Moderate	-	
32	37	F	A.U.C.	750	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	>100	Moderate	Moderate	-	
33	24	F	A.U.C.	750	3	++	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	3.13	Moderate	Moderate	-	
34	18	F	A.U.C.	750	3	++	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup> ↑		Moderate	Moderate	-	
35	26	F	A.U.C.	750	7	+	+++	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	1.56	Moderate	Moderate	Epigastralgia	
36	69	F	A.U.C.	750	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	>100	Poor	Poor	-	

\* Before treatment

\*\* After treatment

•• UTI: Criteria by the committee of UTI

Dr.: Dr's evaluation

Table 1-4 Clinical summary of acute uncomplicated UTI cases treated with KBT-1585

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
37	20	F	A.U.C.	750	5	++	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>			Excellent	-	
38	48	F	A.U.C.	1500	7	++	++	<i>E. coli</i>	3×10 <sup>2</sup>	0.78		Excellent	-	
39	37	F	A.U.C.	750	3	+++	+++	-		3.13		Excellent	-	
40	19	F	A.U.C.	750	3	++	+++	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>3</sup> ↓			Fair	-	
41	28	F	A.U.C.	750	3	++	+++	<i>Klebsiella</i> sp. <i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	50		Moderate	-	
42	61	F	A.U.C.	750	7	++	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	3.13		Excellent	-	
43	19	F	A.U.C.	750	3	++	++	<i>P. maltophilia</i>	10 <sup>3</sup>			Excellent	-	
44	34	F	A.U.C.	750	3	+++	++	-				Excellent	-	
45	43	F	A.U.C.	750	3	+++	-	-				Excellent	-	
46	74	F	A.U.C.	750	3	+	++	<i>S. aureus</i>	10 <sup>4</sup>			Fair	-	
47	47	F	A.U.C.	750	3	+	±	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup> ↓			Poor	-	
48	35	F	A.U.P.	1500	5	-	++	<i>α-Streptococcus</i>	10 <sup>5</sup> ↓	>100			-	
						-	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>3</sup>	>100		Fair	-	

Before treatment  
\* After treatment

\*\*UTI: Criteria by the committee of UTI

Dr.: Dr's evaluation

A.U.P.: Acute uncomplicated pyelonephritis

Table 2-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with KBT-1585

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
			Underlying condition				Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
49	83	M	C.C.C.		—	IV	1,500	5	+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	>100	Excellent	Excellent	—	
			B.P.H.						—	<i>M. morgani</i>	10 <sup>2</sup>	>100				
50	51	F	C.C.P.		—	III	1,500	5	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	3.13	Moderate	Moderate	—	
			Neurogenic bladder						+	<i>S. faecalis</i>	10 <sup>3</sup> ↓					
51	83	M	C.C.C.		—	IV	1,500	5	+++	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>		Moderate	Fair	—	
			Bladder tumor						+++	—						
52	71	M	C.C.C.		—	IV	1,500	5	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.78	Moderate	Moderate	—	
			Bladder tumor						+	—						
53	81	M	C.C.C.		+	I	1,500	5	+++	<i>M. morgani</i>	10 <sup>6</sup>	>100	Poor	Poor	—	
			Prostatic cancer	(Urethra)					+++	<i>M. morgani</i>	10 <sup>6</sup>					
54	70	M	C.C.C.		+	I	1,500	5	+++	<i>P. cepacia</i>	10 <sup>6</sup>		Poor	Poor	—	
			Urethral stricture	(Bladder)					+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup>					
55	53	F	C.C.C.		—		1,500	5	+	—			Moderate	Moderate	—	
			Neurogenic bladder						—	—						
56	64	M	C.C.C.		—		1,500	7	+	<i>S. faecalis</i>	10 <sup>3</sup> ↓	1.56	Poor	Poor	—	
			Neurogenic bladder						+	—						
57	69	F	C.C.C.		—		1,500	5	±	<i>S. faecalis</i>	10 <sup>3</sup> ↓		Moderate	Moderate	—	
			Neurogenic bladder						—	—						
58	68	F	C.C.C.		—	VI	1,500	5	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup> ↑	3.13	Excellent	Excellent	—	
			Neurogenic bladder						—	<i>P. mirabilis</i>						
59	76	F	C.C.C.		—	IV	1,500	5	+++	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>5</sup>	>100	Excellent	Excellent	—	
			Prolapse urethrae						—	—						
60	77	M	C.C.C.		—	IV	750	5	+++	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup>	12.5	Excellent	Excellent	—	
			Neurogenic bladder						—	—						
61	61	F	C.C.C.		—	IV	1,500	5	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup> ↑		Moderate	Moderate	—	
			Retroperitoneal tumor						+++	YLO	10 <sup>5</sup> ↓					
62	72	F	C.C.C.		—	IV	1,500	5	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup> ↑	>100	Moderate	Moderate	—	
			Bladder cancer						++	—						
63	76	M	C.C.C.		—	II	1,500	5	+++	<i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>		Moderate	Moderate	—	
			B.P.H.						+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup> ↓					
64	56	M	C.C.P.		—	III	750	5	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup> ↑		Poor	Moderate	—	
			B.P.H.						+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup> ↑	>100				

C.C.C.: Chronic complicated cystitis

B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

Y.L.O.: Yeast like organism

\* Before treatment

\* After treatment

\*\*UTI:Criteria by the committee of UTI

Dr.: Dr's evaluation

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
			Underlying condition				Dose (mg×/day)	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
65	66	M	C.C.C.		-	IV	1,500	5	+++	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>		Poor	Poor	Epigastric discomfort	
66	67	M	Urethral stricture		+	I	1,500	5	+++	<i>S. liquefaciens</i>	10 <sup>5</sup>		Poor	Poor		
67	75	M	Rectal cancer, Bladder cancer		(Urethra)				++	<i>Serratia</i>	10 <sup>7</sup>	>100				
68	76	M	C.C.C.		-	II	1,500	5	+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup>		Poor	Poor		
69	65	F	B.P.H.		-	IV	750	3	+++	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup> ↑	>100				
70	72	M	Bladder neck sclerosis		+	V	1,500	5	+++	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup> ↑	>100				
71	54	F	Neurogenic bladder		-	IV	1,000	2	+++	<i>M. morgani, S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup> ↑					
72	61	M	C.C.C.		-	IV	1,000	5	±	<i>M. morgani</i>	10 <sup>5</sup> ↑					
73	65	M	B.P.H.		-	VI	1,000	5	±	<i>Streptococcus</i>	10 <sup>5</sup> ↑					
74	57	M	Neurogenic bladder		-	IV	1,000	5	±	<i>P. vulgaris</i>	10 <sup>5</sup> ↑	>100	Excellent	Excellent	Diarrhea	
75	48	F	C.C.C.		-	VI	1,000	5	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>		Poor	Fair		
76	68	M	B.P.H., Bladder stone		-		1,000	5	+++	<i>K. pneumoniae, S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup> ↑					
77	43	F	L-hydronephrosis		-		1,000	4	±	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup> ↑					
78	75	M	Neurogenic bladder		-		1,000	3	±	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup> ↑					
79	85	M	C.C.C.		+		750	4	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>3</sup> ↓					
80	26	M	Urethral cancer		(Urethra)		1,000	7	±	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup> ↑					
			C.C.C.		-		750	3	±	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup> ↑					
			B.P.H.		-		750	3	±	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup> ↑					
			L-ureteral stone		-		750	3	±	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup> ↑					

\* Before treatment

\* After treatment

\*\* UTI: Criteria by the committee of UTI

Dr.: Dr's evaluation

Table 3 Clinical summary of urethritis cases treated with KBT-1585

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation** Dr.	Side effects	Remarks
			Underlying condition		Dose (mg × /day)	Duration (day)			Species	Count	MIC			
81	31	M	ANGU		1,500	5	++	+	-	-	-	Moderate	-	
							-	-	-	-	-			
82	27	M	ANGU		1,500	5	+++	+++	-	-	-	Moderate	-	
							-	-	-	-	-			
83	21	M	ANGU		1,500	5	-	+++	<i>Streptococcus</i>	10 <sup>3</sup> ↓	-	Moderate	-	
							-	-	-	-	-			
84	39	M	ANGU		1,500	5	+	+	-	-	-	Moderate	-	
							-	-	-	-	-			

\* Before treatment

• After treatment

\*\*ANGU : Acute non gonococcal urethritis

Dr.: Dr's evaluation

Table 4 Clinical summary of prostatitis cases treated with KBT-1585

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Dr's evaluation	Side effects	Remarks
			Underlying condition		Dose (mg × /day)	Duration (day)			Species	Count	MIC			
85	36	M	Acute prostatitis		1,500	5	+++	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	-	Excellent	-	
							+	-	-	-	-			
86	23	M	Chronic prostatitis		1,500	12	+++	±	-	-	-	Excellent	-	
							-	-	-	-	-			
87	71	M	Acute prostatitis		1,000	5	++	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup> ↑	-	Excellent	-	
							-	-	<i>E. coli</i>	10 <sup>3</sup> ↓	-			

Before treatment

• After treatment

子量 497.95 である。性状は白色～淡黄白色の粉末でわずかに特異なおいがあり、苦味を有する。経口摂取により吸収され速やかに ABPC とアセトインに加水分解される。アセトインは食物などに広く含まれる natural substance である<sup>1)</sup>。本剤は体内で ABPC として作用するが、ABPC は Gram 陰性桿菌、特に *E. coli*, *H. influenzae*, *P. mirabilis* に対し優れた抗菌力を示すが、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* などの Gram 陽性球菌に対しても抗菌力を有している<sup>1), 2)</sup>。本剤は経口投与により速やかに高い血中濃度が得られ、その peak は空腹時 250mg 投与で 45 分後に得られ、 $6, 64 \pm 1.43 \mu\text{g/ml}$  であり、半減期は 0.9 時間である。尿中回収率は 6 時間までに約 50% が排泄される<sup>1)</sup>。

## II. 材料ならびに方法

対象は昭和 57 年 10 月より昭和 58 年 6 月までに岡山大学泌尿器科、川崎医科大学泌尿器科および両大学関連病院泌尿器科 8 施設、計 10 施設の外来および入院患者 87 名である。男性 28 名、女性 59 名で年齢は 18～85 歳、平均 49.2 歳である。症例の約半数を占める急性膀胱炎患者では若～中年者が大部分であったが、慢性複雑性尿路感染症患者では高齢者が多くを占めた (Table 1, 2, 3, 4)。

投与方法は急性単純性膀胱炎では原則として本剤 1 日 750 mg を 3 回に分けて毎食後内服とし 3 日間連続投与とした。慢性複雑性尿路感染症では、本剤 1 日 750～1,500 mg を 3 回に分けて毎食後内服、または 1 日 1,000 mg を 4 回に分けて毎食後および就寝前に内服させ 5 日間連続投与した。尿道炎および前立腺炎患者では原則として 1,500 mg を 3 回に分けて内服させ 5～12 日間投与した。

効果判定は尿路感染症では、症状、尿所見、尿培養を参考にして主治医判定を行ない、同時に UTI 薬効評価基準 (第 2 版)<sup>3)</sup> の条件を満足した症例については、UTI 薬効評価基準に準じて判定を行なった。尿道炎と前立腺炎については症状、触診所見、尿所見、尿培養を参考に主治医判定で効果判定を行なった。

## III. 結果

急性単純性腎盂腎炎は 1 例であったが、解熱はしたものの膿尿は持続したため主治医判定でやや有効とした。

急性単純性膀胱炎は 47 例であり主治医判定は 46 例について行なわれ、著効 28 例、有効 10 例、やや有効 2 例、無効 6 例で、有効以上の有効率は 82.6% であった。UTI 薬効評価基準の患者条件を満たした症例は 36 例であった。排尿痛は 34 例 (94%) が消失し 2 例のみ軽快であった。膿尿に対する効果は正常化 26 例、改善 5 例、不

Table 5 Overall clinical efficacy of KBT-1585 in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	23	5	2							30(83%)
	Decreased (Replaced)	1									1(3%)
	Unchanged	2		1			2				5(14%)
Effect on pain on micturition		34(94%)			2(6%)						Patient total 36
Effect on pyuria		26(72%)			5(14%)			5(14%)			
<input type="checkbox"/> Excellent		23(64%)									Overall effectiveness rate 33/36 (91%)
<input type="checkbox"/> Moderate		10									
<input type="checkbox"/> Poor (Including failure)		3									

Table 6 Bacteriological response to KBT-1585 in acute uncomplicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	31	26(84%)	5
<i>S. epidermidis</i>	2	2(100%)	
<i>S. aureus</i>	1	1(100%)	
<i>P. mirabilis</i>	2	2(100%)	
<i>Streptococcus</i>	2	2(100%)	
<i>Proteus</i> sp.	1	1(100%)	
Total	39	34(87%)	5

Table 7 Relation between MIC and bacteriological response in KBT-1585 treatment  
Criteria for clinical evaluation in uncomplicated UTI

Isolates	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )													Inoculum size $10^6$ cells/ml	Not done	Total
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>					2/2	4/5	15/15						3/7	2/2	26/31	
<i>S. epidermidis</i>														2/2	2/2	
<i>Streptococcus</i>														2/2	2/2	
<i>P. mirabilis</i>						1/1								1/1	2/2	
<i>S. aureus</i>														1/1	1/1	
<i>Proteus</i> sp.														1/1	1/1	
Total					2/2 (100%)	5/6 (83%)	15/15 (100%)						3/7 (43%)	9/9 (100%)	34/39 (87%)	

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

変5例であり、細菌尿に対する効果は消失30例、菌交代1例、不変5例であった。以上を総合した総合臨床効果は著効23例、有効10例、無効3例で有効率は91%であった (Table 5)。投与前検出菌は39株で *E. coli* が31株と大部分を占め、その内26株が消失し消失率84%であった。全39株中34株が消失し消失率は87%であ

った (Table 6)。 $10^6$  CFU/ml 接種における MIC と細菌学的効果を見ると *E. coli* では MIC 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の高度耐性株7株中3株が消失していた。また MIC 0.78~3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  では22株中1株が存続していた (Table 7)。投与後出現株は5株で Table 8 に示したが、全株  $10^8$  CFU/ml 以下であった (Table 8)。

Table 8 Strains\* appearing after KBT-1585 treatment in uncomplicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. aureus</i>	2 (40%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (20%)
<i>Klebsiella</i>	1 (20%)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (20%)
Total	5 (100%)

\*:Regardless of bacterial count

慢性複雑性尿路感染症は32例であり、29例について主治医判定が行なわれ著効6例、有効10例、やや有効7例、無効6例であり、有効以上の有効率は55%であった。UTI薬効評価基準の患者条件を満足した症例は19例で、膿尿に対する効果は正常化5例、改善4例、不変10例であり、細菌尿に対する効果は陰性化11例、菌交代3例、不変5例であった。総合臨床効果は著効5例、有効6例、無効8例で19例中11例が有効以上であり有効率は58%であった (Table 9)。UTI群別効果では、第4群の下部尿路単独感染群が9例と最も多くを占め、

著効4例、有効4例、無効1例で有効率89%と極めて良好な成績であった (Table 10)。投与前検出株は22株であり *E. coli* が7株と最も多くを占め、以下 *S. faecalis*, *Serratia* の順であった。22株中17株が消失し、消失率77%であった。*E. coli* は7株中6株が消失していた (Table 11)。 $10^8$  CFU/ml 接種における MIC と細菌学的効果をみたが、各菌種とも検出株が少なく、また MIC の測定されなかった株が多かったため明らかな傾向は認め難い (Table 12)。投与後出現菌を Table 13 に示したが8株であった (Table 13)。

急性非淋菌性尿道炎4例では、投与終了後排膿、排尿痛は消失し膿尿も正常化し全例有効と判定した。急性前立腺炎2例、慢性前立腺炎1例では本剤投与後症例85は頻尿、排尿痛は軽度持続したが前立腺マッサージ後の検尿は正常化し尿培養も陰性化しており、主治医は著効と判定した。症例86は自他覚所見が正常化し著効と判定した。症例87は投与後も尿培養で *E. coli* が  $10^8$  CFU/ml 未満検出されているが、主治医は著効と判定した。

自他覚的副作用では症例35で上腹部痛を認めたが、投与は継続可能でマーズレン S 1.5 g 投与で6日目に治癒した。症例65で投与3日目より胃部不快感を来したが投与継続可能であり、無処置にて6日目には消失した。症例70では本剤投与後2日目より下痢が出現したため内服中止し、近医で止瀉剤投与され消失した。本症

Table 9 Overall clinical efficacy of KBT-1585 in complicated UTI

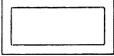
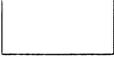
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		5	2	4	11 (58%)
Decreased					
Replaced				3	3 (16%)
Unchanged			2	3	5 (26%)
Efficacy on pyuria		5 (26%)	4 (21%)	10 (53%)	Patient total 19
	Excellent	5 (26%)		Overall effectiveness rate 11/19 (58%)	
	Moderate	6			
	Poor (or failed)	8			

Table 10 Overall clinical efficacy of KBT-1585 classified by type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3 ( 15%)			3	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 ( 11%)		1	1	50%
	3rd group (Upper UTI)	2 ( 11%)		1	1	50%
	4th group (Lower UTI)	9 ( 47%)	4	4	1	89%
	Sub total	16 ( 84%)	4	6	6	63%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1 ( 5%)			1	0%
	6th group (No catheter indwelt)	2 ( 11%)	1		1	50%
	Sub total	3 ( 16%)	1		2	33%
Total		19 (100%)	5	6	8	58%

Table 11 Bacteriological response to KBT-1585 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	7	6 ( 86%)	1
<i>S. faecalis</i>	3	3 (100%)	
<i>Serratia</i>	3	2 ( 67%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	2	1 ( 50%)	1
<i>M. morgani</i>	2	0 ( 0%)	2
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100%)	
<i>P. cepacia</i>	1	1 (100%)	
Total	22	17 ( 77%)	5

\* Persisted : Regardless of bacterial count

Table 12 Relation between MIC and bacteriological response in KBT-1585 treatment  
Criteria for clinical evaluation in complicated UTI

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )							Inoculum size $10^6\text{cells/ml}$						Not done	Total
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$>100$		
<i>E. coli</i>					1/1		2/2						1/1	2/3	6/7
<i>Serratia</i>													1/2	0/1	1/3
<i>S. faecalis</i>														3/3	3/3
<i>K. pneumoniae</i>									1/1					0/1	1/2
<i>M. morgani</i>													0/1	0/1	0/2
<i>S. epidermidis</i>														1/1	1/1
<i>E. cloacae</i>													1/1		1/1
<i>P. mirabilis</i>														1/1	1/1
<i>P. aeruginosa</i>													1/1		1/1
<i>P. cepacia</i>														1/1	1/1
Total					1/1 (100%)		2/2 (100%)		1/1 (100%)				4/6 (67%)	8/12 (67%)	16/22 (73%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 13 Strains\* appearing after treatment  
in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>P. aeruginosa</i>	2 (25%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (13%)
<i>S. faecalis</i>	2 (25%)
<i>K. oxytoca</i>	1 (13%)
<i>M. morgani</i>	1 (13%)
YLO	1 (13%)
Total	8 (100%)

\*:Regardless of bacterial count

例は基礎疾患として前立腺肥大症があり Ubretid 10mg が同時に投与されており、本剤だけの副作用とは断じ難い。

投与前後における臨床検査値の変動は、Table 14 に示したが、症例 65 で正常値内の変動ではあるが赤血球数が 502 万→404 万、Hb 値が 14.9→10.8 g/dl、Ht 値が 47.1→37.8% へと低下しており、赤血球の大小不同があったが本剤との関係は明らかでない。その後の経過は投与終了後 13 日目には赤血球数 422 万、Hb 9.9 g/dl、Ht 34.4% であった。また約 3 週間後に内科受診し鉄欠乏性貧血として治療が開始されており、従って本剤とは関係がないと考えられる。

その他 39 例の臨床検査値に本剤によると考えられる変動はなかった (Table 14)。

### III. 考 察

KBT-1585 は ABPC の prodrug であり体内では ABPC として作用するが、ABPC は Gram 陽性菌および陰性菌に対し抗菌力を有しており、尿中排泄も 6 時間までに約 50% が回収される<sup>1)</sup>。泌尿器科外来患者の尿路感染症の起炎菌は依然として *E. coli* が最も多く、特に急性単純性膀胱炎患者で *E. coli* が起炎菌の大部分を占めるので<sup>4)</sup> 本剤はこれらの患者に対し有用性が期待できると考えられる。また複雑性尿路感染症では、起炎菌として *S. faec-*

Table 14-1 Laboratory findings of KBT-1585 treatment

Case No.	Before or after treatment	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Platelet ( $\times 10^4$ )	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	Al-Pase	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	434	12.8	39.1	8,800	20.6	15	9	31	15	0.6
	A	428	12.7	38.1	7,600	19.8	14	10	35	14	0.6
3	B	428	13.3	41.0	7,700		9	6	54	19	0.7
	A	448	13.9	42.5	9,000		11	8	56	15	0.9
7	B	378	12.2	37.0	8,000		9	6	49	12	0.8
	A	373	11.8	36.0	4,000		8	7	45	13	1.0
8	B	364	11.4	35.5	7,100		9	6	48	15	0.9
	A	354	11.0	34.5	5,000		10	6	49	16	0.9
15	B	430	11.3	33.6	6,200	26.9	9	7	42	14	0.7
	A	399	10.5	31.5	4,800	25.7	9	9	36	12	0.7
17	B	458	14.2	44.0	10,200		10	8	38	16	0.9
	A	451	14.2	44.0	7,500		10	10	35	14	0.6
19	B	414	13.3	38.5	15,700	18.2	13	9	34	11.8	0.67
	A	416	13.6	38.8	8,400	19.1	14	8	40	10.9	0.67
20	B	407	13.0	38.5	8,700	26.5	22	17	37	9.1	0.61
	A	396	12.6	37.6	4,900	25.7	25	20	39	13.1	0.57
22	B	379	12.3	35.4	8,900	40.4	15	8	65	13.2	0.72
	A	394	12.8	36.5	5,100	43.2	15	9	66	11.1	0.8
28	B	399	12.0	35.5	10,100	19.1	16	25	51	8.7	0.66
	A	409	12.3	37.1	6,700	20.0	20	22	46	13.9	0.73
29	B	436	12.4	38.7	8,200	25.6	15	9	39	15.2	0.64
	A	440	12.6	39.2	8,700	25.0	18	12	35	9.6	0.69
30	B	424	13.0	40.3	7,900		17	11	48	11.6	0.62
	A	397	12.0	37.5	5,300		18	12	43	20.0	0.69
31	B	479	14.4	42.6	10,100	31.1	25	43	54	11.2	0.8
	A	481	14.6	42.9	10,200	34.5	25	37	60	14.6	0.64
36	B	413	13.3	40.1	6,900	23.5	17	16	50	19.0	0.58
	A	418	13.1	40.3	7,900	24.6	18	17	54	18.0	0.67
37	B	438	12.9	36.8	6,300	29.8	13	10	69	10	0.7
	A	426	12.5	36.1	7,800	30.2	15	11	72	12	0.8
38	B	455	12.9	37.9	8,100	25.8	20	14	43	12	0.7
	A	461	13.1	38.8	3,900	30.2	25	25	43	12	0.8
39	B	429	11.7	35.3	6,600	18.2	11	16	40	11	0.6
	A	425	11.6	35.0	7,100	20.5					
40	B	417	11.6	40.0	6,000		12	14	68	16	1.2
	A	408	11.2	41.2	6,200		14	16	62	14	1.0
41	B	390	11.8	38.2	7,800		17	18	60	12	1.4
	A	380	11.4	38.6	8,100		19	20	68	14	1.0
44	B	430	11.5	36.1	5,900	18.4	16	12	33	16.9	0.88
	A	401	11.4	34.3	3,900	18.8	15	10	41	18.2	0.8

B: Before treatment

A: After treatment

*alis*が増加してきており、本剤は *S. faecalis* に対し良好な抗菌力を有している<sup>1)</sup> ので臨床効果が期待できると考えられる。今回の検討では急性単純性膀胱炎のうちUTI薬効評価基準で判定を行なった36例中33例は有効以上であり有効率91%と極めて良好な成績であった。また、

その起炎菌39株中34株は陰性化しており、最も多く検出された *E. coli* 31株中26株が消失した。細菌学的効果をみると存続した *E. coli* 5株に対するMICは1.56  $\mu\text{g/ml}$  が1株、100  $\mu\text{g/ml}$  以上が4株と1.56  $\mu\text{g/ml}$  1株を除くと抗菌力を反映する結果であった。複雑性尿路感

Table 14-2 Laboratory findings of KBT-1585 treatment

Case No.	Before or after treatment	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Platelet ( $\times 10^4$ )	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	Al-Pase	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
49	B	439	13.9	41.7	12,600	33.9	42	13	2.4	32.0	1.1
	A	429	13.0	40.4	7,300	37.8	25	13	1.8	16.9	1.2
51	B	411	12.2	37.2	6,300	38.4	10	6	2.9	18.9	0.7
	A	438	12.8	39.8	9,200	32.5	14	3	2.9	19.3	0.9
52	B	413	13.5	39.8	6,600	10.0	25	8	8.1	15	0.8
	A	408	13.3	39.5	5,800	11.5	19	4	7.5	17	1.1
53	B	316	11.5	34.7	6,200	21.2	24	8	8.2	15	0.8
	A	340	12.4	36.7	5,600	19.3	23	6	7.4	19	0.9
54	B	341	10.9	33.3	5,900	19.1	26	11	7.5	18	1.6
	A	357	11.6	35.0	5,600		22	11	9.0	19	1.7
55	B	395	13.2	40.5	4,800	28.8	12	14	50	12	0.86
	A	398	13.1	40.9	3,700	27.3	18	17	57	20	1.09
59	B	369	8.2	28.0	7,900		33	10	6.8	8	0.6
	A	375	7.9	26.3	7,700		30	11	6.8	12	0.9
63	B	372	11.6	37.5	7,200	34.8	17	9	5.9	16.8	1.1
	A	392	12.4	39.0	5,800	31.8	15	11	5.5	18.7	1.1
65	B	502	14.9	47.1	6,800	17.7	16	16	8.6	23	1.2
	A	404	10.8	37.8	4,000	23.9	17	15	7.9	26	1.0
66	B	276	9.2	27.5	5,600	18.8	23	6	10.3	10	0.6
	A	278	9.6	28.0	6,500	17.7	26	6	11.3	10	0.5
67	B	366	11.8	35.5	5,500	23.9	12	6	5.3	18.6	1.2
	A	368	12.1	35.5	5,000	21.9	10	7	5.5	16.3	1.1
69	B	417	12.7	37.2	4,800	26.2	12	7	60	11	0.6
	A	434	13.3	39.0	4,500	30.1	13	7	68	8	0.6
71	B	449	13.1	39.1	7,600	20.4	31	15	65	18.9	0.66
	A	431	12.9	37.4	4,500	23.8	26	17	57	14.1	0.57
73	B	442	13.6	39.8	5,200	18.9	16	15	71	11.0	1.05
	A	455	14.3	40.9	4,800	18.6	18	12	74	12.3	1.07
74	B	428	11.4	33.9	9,900	26.5	17	15	89	18.2	0.91
	A	433	12.0	34.4	11,100	27.0	19	15	95	15.6	0.96
75	B	429	12.6	36.8	5,700	26.3	23	18	54	15.5	0.63
	A	417	12.4	35.8	4,900	27.2	25	17	59	12.7	0.82
81	B	463	13.8	43.0	10,400		9	7	50	14	1.0
	A	463	14.0	42.5	7,100		9	9	47	14	1.0
82	B	522	15.7	46.5	5,600		10	10	37	13	1.1
	A	530	15.7	47.0	4,500		11	10	37	13	1.3
84	B	575	18.0	54.4	4,200	28.0	17	20	73	15.1	1.17
	A	579	18.4	53.9	4,200	32.1	23	25	72	14.0	1.06
85	B	477	14.3	41.4	9,900	24.4	13	14	62	13	1.0
	A	470	14.4	40.1	5,300	26.1	13	16	55	17	0.9

B: Before treatment

A: After treatment

染症でUTI薬効評価基準に従って判定した19例中11例が有効以上と、予想以上の成績であったが、これはUTI疾患群別分類で第4群、下部尿路感染症が9例と約半数を占めており、これは適切な症例を選択したことを示している。更には起炎菌に*E. coli*が最も多く、7株中6株

消失と複雑性尿路感染症であるにもかかわらず優れた結果であった。これが有効率58%と満足できる結果につながったと考えられる。また*S. faecalis* 3株も全株消失したが、これも本剤の*S. faecalis*に対する抗菌力を反映したものといえよう。

急性尿道炎4例は、すべて非淋菌性であった。非淋菌性尿道炎(NGU)の起炎菌として、最近 *Chlamydia trachomatis* による尿道炎が注目されているが、本剤は体内では ABPC として作用するため無効である。しかし NGU の起炎菌には、その他に Gram 陽性菌や Gram 陰性桿菌の場合もあり<sup>9)</sup>、NGU であっても本剤の適応菌種による尿道炎の場合有効と考えられる。また淋菌性尿道炎(GU)は本検討では認めなかったが、ABPC は淋菌に対して抗菌力を有しているので、GU にも本剤は効果が期待できる。

また前立腺炎症例は3例と少なかったが全例有効であった。しかし更に症例を追加し検討を行なう必要があると考えられる。

副作用としては上腹部痛胃部下快感および下痢を各1例認めたが発現率は3.4%と低く、新薬シンポジウムにおける1,780例中47例、2.6%の発現率の結果を見ても本剤は比較的副作用の少ない薬剤と思われる。また臨床

検査値にも40例の検討例において本剤によると考えられる変動はなかった。

以上により、本剤は安全性が高く尿路感染症特に急性単純性膀胱炎に対し有用性があり、また複雑性尿路感染症に対しても、適切な症例を選択し、本剤に感受性を有する起炎菌であるならば有用性が期待できると考えられる。

#### 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) 上田 泰: 今日の化学療法, ペニシリン系抗生剤, 257~270頁, ライフ・サイエンス社, 1980
- 3) UTI 薬効評価基準(第2版), Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 4) 河田幸道: 第3世代セフェム系抗生物質—その有用性について—泌尿器科。診断と治療 71: 1405~1410, 1983
- 5) 大越正秋編: 尿性器感染症 最近の臨床尿道, 87~97, 医典社, 1982

CLINICAL STUDIES ON LENAMPICILLIN (KBT-1585) IN  
URINARY TRACT INFECTIONS

KAZUTOYO MIYATA, MASATAKA FURUKAWA, AKIHIRO MIZUNO, MASAOKI OKIMUNE,

NOBUYUKI AKAZAWA, HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University Medical School

(Director : Prof. H. OHMORI)

HIROYOSHI TANAKA and MASAMICHI AMANO

Department of Urology, Kawasaki Medical College

MOTOYOSHI TAKADA and OSAMU MORINAGA

Department of Urology, Kawasaki Hospital of Kawasaki Medical College

ATSUSHI KONDO

Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama City Hospital

TAKESHI SHIRAGA

Department of Urology, Okayama Saiseikai Hospital

YASUHIRO KATAYAMA

Department of Urology, Tamano City Hospital

HITOSHI TAKAMOTO

Department of Urology, Kasaoka City Hospital

TERUAKI AKAEDA

Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

HIDEO KAMADA

Department of Urology, Kobe West City Hospital

Lenampicillin (KBT-1585), a new oral prodrug of ABPC, was given to 47 cases of acute uncomplicated cystitis in female and 32 cases of chronic complicated UTI. Overall clinical efficacy was proved at 91 % (36 cases) in acute uncomplicated cystitis and 58 % (19 cases) in chronic complicated UTI according to criteria for clinical evaluation of antimicrobial agent on acute uncomplicated and chronic complicated UTI in Japan.

Side effects were seen in 3 cases, which were complained of epigastralgia, epigastric discomfort and diarrhea. Laboratory examinations revealed no significant changes.