

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

米田 健二・大西 喜夫・林 睦雄・中野 博・仁平 寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：仁平寛巳教授)

鵜飼 麟三

中国労災病院泌尿器科

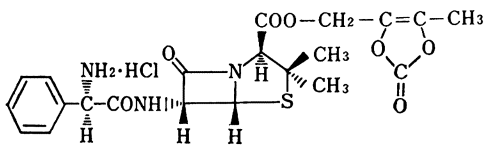
(医長：鵜飼麟三)

新しく開発された ABPC のプロドラッグである Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) を急性単純性膀胱炎および慢性複雑性尿路感染症 21 例に対して使用し、その有効性を評価するための臨床的検討を行ない以下の結果を得た。

1. 急性単純性膀胱炎 13 例に KBT-1585, 750~1,000 mg/日を 3 日間投与した。総合臨床効果は著効 12 例, 無効 1 例で有効率は 92% であった。
2. 慢性複雑性膀胱炎 7 例および慢性複雑性腎盂腎炎 1 例の計 8 例に KBT-1585, 750 mg/日を 5~7 日間投与した。UTI 薬効評価基準で判定可能であった 7 例において総合臨床効果は著効 1 例, 無効 6 例で有効率は 14% であった。
3. 細菌学的効果では、投与前に分離した 20 株中 14 株 (70%) が消失し、菌種別にみると陰性化したのは *E. coli* 15 株中 13 株 (87%), *S. faecalis* 1 株中 1 株 (100%) であった。不変は *E. coli* 15 株中 2 株 (13%), および *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* のそれぞれ 1 株であった。
4. 21 例すべてに自他覚的副作用を認めなかった。

Lenampicillin (KBT-1585) は鐘紡株式会社薬品研究所と鳥居薬品株式会社の共同研究により開発された ABPC プロドラッグの経口用新抗生物質で、従来の ABPC のプロドラッグとは異なる構造を有している (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of KBT-1585



今回われわれは急性単純性膀胱炎および慢性複雑性尿路感染症に KBT-1585 を投与し、その臨床効果および副作用について検討したので報告する。

### I. 対象および方法

#### 1. 対象

投与の対象となった症例は、昭和 58 年 1 月から 8 月までに広島大学医学部付属病院および中国労災病院の泌尿器科に入院または外来来院の患者 21 例である。年齢は 24 歳~80 歳で、平均年齢 53.6 歳、性別では男性 5 例、女性 16 例であった。疾患の内訳は急性症としては急性単純性膀胱炎の 13 例、慢性症としては慢性複雑性

膀胱炎の 7 例、慢性複雑性腎盂腎炎 1 例の計 8 例である。慢性症ではすべて尿路に基礎疾患を有し、その内訳は神経因性膀胱 3 例、前立腺肥大症、前立腺癌、膀胱癌、腎結石、尿道狭窄の各 1 例であった。膀胱癌の 1 例は糖尿病の合併を認めた。

#### 2. 方法

KBT-1585 の投与方法は、急性症には 1 回 250mg 内服、1 日 3~4 回の投与で、投与期間は 3 日間とした。慢性症では 1 回 250mg 内服、1 日 3 回投与で 5 日から 7 日間服用とし、投与期間中は他の抗菌剤は使用しなかった。

投与前後に尿検査、および尿の細菌学的検査 (細菌同定と薬剤感受性検査) などを行なった。また急性単純性膀胱炎については排尿痛、残尿感などの自覚症状の推移を観察した。臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準 (第 2 版)<sup>1)</sup> に準じて行なった。

### II. 臨床成績

#### 1. 臨床効果

##### 1) 急性単純性膀胱炎

急性単純性膀胱炎 13 例の臨床所見の概略を一括して Table 1 に示した。自覚症状は 13 例全例において消失

Table 1 Clinical summary of acute simple cystitis treated with KBT-1585 (p.o.)

Case No.	Age	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
		Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count	UTI	Dr.	
1	35	250×4	3	$\frac{++}{-}$	$\frac{++}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^5}{/}$	Excellent	Excellent	-
2	24	250×4	3	$\frac{++}{-}$	$\frac{++}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^5}{/}$	Excellent	Excellent	-
3	62	250×4	3	$\frac{+++}{-}$	$\frac{++}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^5}{/}$	Excellent	Excellent	-
4	69	250×4	3	$\frac{+++}{-}$	$\frac{++}{-}$	$\frac{E. coli}{GNR}$	$\frac{10^5}{<10^3}$	Excellent	Good	-
5	74	250×4	3	$\frac{++}{-}$	$\frac{+++}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^5}{/}$	Excellent	Good	-
6	52	250×4	3	$\frac{++}{-}$	$\frac{+++}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^5}{/}$	Excellent	Excellent	-
7	37	250×4	3	$\frac{++}{-}$	$\frac{+++}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^5}{/}$	Excellent	Excellent	-
8	54	250×4	3	$\frac{++}{-}$	$\frac{+++}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^5}{/}$	Excellent	Excellent	-
9	31	250×4	3	$\frac{++}{-}$	$\frac{+++}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^5}{/}$	Excellent	Excellent	-
10	56	250×4	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+++}{+}$	$\frac{E. coli}{E. coli}$	$\frac{10^5}{10^5}$	Poor	Poor	-
11	41	250×4	3	$\frac{+++}{-}$	$\frac{++}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^5}{/}$	Excellent	Excellent	-
12	48	250×3	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^5}{/}$	Excellent	Excellent	-
13	53	250×3	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+++}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^5}{/}$	Excellent	Excellent	-

\* Before treatment

\* After treatment

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

Dr.: Dr's evaluation

がみられた。膿尿の改善に対する効果では正常化12例(92%)、不変1例(8%)、細菌尿の治療に対する効果では陰性化12例(92%)、不変1例(8%)であった。総合臨床効果は著効12例(92%)、無効1例(8%)で有効率は92%であった(Table 2)。

## 2) 慢性複雑性尿路感染症

慢性複雑性尿路感染症8例の臨床所見の概略を一括してTable 4に示した。症例17を除いた7例がUTI薬効評価基準によって判定可能であった。膿尿の改善に対す

る効果では正常化1例(14%)、不変6例(86%)であった。細菌尿の治療では陰性化1例(14%)、菌交代1例(14%)、不変5例(72%)であった。総合臨床効果は著効1例(14%)、無効6例(86%)で有効率14%であった(Table 5)。疾患病態群別の検討では各群の症例は少ないが4群の5例中1例(25%)で有効であり、2群、3群のそれぞれ1例が無効であった(Table 6)。

## 2. 細菌学的効果

### 1) 急性単純性膀胱炎

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

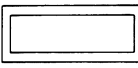
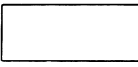
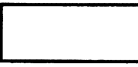
Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	12									12 (92%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged			1							1 (8%)
Efficacy on pain on urination		13 (100%)			0			0			Case total 13
Efficacy on pyuria		12 (92%)			0			1 (8%)			
 Excellent		12 (92%)			Overall effectiveness rate			12/13 (92%)			
 Moderate		0									
 Poor (or failed)		1 (8%)									

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

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	13	12 (92%)	1
Total	13	12 (92%)	1

\*Persisted: Regardless of bacterial count

13例すべてが単独感染で、投与前に分離した13株はすべて *E. coli* であった。投与後12株(92%)が陰性化し、1株(8%)が不変であった(Table 3)。

## 2) 慢性複雑性尿路感染症

投与前に分離された菌種は合計7株で、その内訳は *E. coli* 2株(29%), *S. faecalis* 1株(14%), *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* の各1株であった。投与後2株(29%)に消失を認め、菌種別でみると細菌消失は *E. coli* 2株中1株(50%)と *S. faecalis* 1株中1株(100%)であり、他の菌はすべて不変であった。投与後出現菌は1株で *S. epidermidis* であった(Table 7)。

## 3. 副作用

21例全例において自覚的に副作用を訴えた例はなく、発疹、ショックなどのアレルギー症状を認めた例もなかった。投与前後に生化学検査の行ないえた10症例でも投与後に悪化を認めたものはなかった。

## III, 考 按

尿路感染症の治療として最もよく使用される薬物の一つに ABPC がある。従来の経口用 ABPC の欠点としてその吸収率の低さが知られており、これを補うために PVPC, TAPC, BAPC などの ABPC のプロドラッグが開発されてきた。KBT-1585 も ABPC のプロドラッグであるが、従来の ABPC エステルとは異なる構造を示している。KBT-1585 は吸収過程においてアルデヒドを形成することなく ABPC とアセトインに代謝される。さらにアセトインは 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生物界に存在する natural substance であり、その代謝物の毒性は低いといわれている<sup>2)</sup>。

今回のわれわれの検討でも本剤による自覚的副作用は1例も認められず、臨床検査値の異常もみられなかった。そして急性単純性膀胱炎では13例中12例(92%)有効、慢性複雑性尿路感染症では7例中1例(14%)に

Table 4 Clinical summary of complicated UTI treated with KBT-1585 (p.o.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
					Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr.	
14	72	M	C.C.C. Prostatic cancer	G-2	250 × 3	5	+ ±	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	$\frac{10^5}{10^3}$	Poor	Good	—
15	73	M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	250 × 3	5	## +	<i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i>	$\frac{10^5}{10^5}$	Poor	Poor	—
16	61	F	C.C.P. Right renal stone Right renal tumor	G-3	250 × 3	7	## +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	$\frac{10^5}{10^5}$	Poor	Poor	—
17	80	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	250 × 3	5	+ -	<i>S. faecalis</i> —	$\frac{10^5}{/}$	—	Good	—
18	60	F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	250 × 3	5	+ +	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	$\frac{10^5}{10^5}$	Poor	Poor	—
19	35	M	C.C.C. Neurogenic bladder Vesical stone	G-4	250 × 3	5	## #	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	$\frac{10^5}{10^5}$	Poor	Poor	—
20	39	M	C.C.C. Urethral stenosis Vesical stone	G-4	250 × 3	5	## +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^5}{10^3}$	Poor	Poor	—
21	60	F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	250 × 3	5	## -	<i>E. coli</i> —	$\frac{10^5}{/}$	Excellent	Excellent	—

C.C.C. : Chronic Complicated Cystitis

C.C.P. : Chronic Complicated Pyelonephritis

B.P.H. : Benign Prostatic Hypertrophy

\* Before treatment

\* After treatment

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

Dr. : Dr's evaluation

Table 5 Overall clinical efficacy of KBT-1585 in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1			1 (14%)
Decreased				0
Replaced			1	1 (14%)
Unchanged			5	5 (72%)
Efficacy on pyuria	1 (14%)	0	6 (86%)	Case total 7
Excellent	1 (14%)		Overall effectiveness rate  1 / 7 (14%)	
Moderate	0			
Poor (or failed)	6 (86%)			

Table 6 Overall clinical efficacy of KBT-1585 classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)	0 ( 0 %)				
	2 nd group (Post prostatectomy)	1 ( 14 %)			1	0%
	3 rd group (Upper UTI)	1 ( 14 %)			1	0%
	4 th group (Lower UTI)	5 ( 72 %)	1		4	20%
	Sub total	7 (100 %)	1		6	14%
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	0 ( 0 %)				
	6 th group (No catheter indwelt)	0 ( 0 %)				
	Sub total	0 ( 0 %)				
Total		7 (100 %)	1		6	14%

Table 7 Bacteriological response to KBT-1585 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted	Strains appeared after treatment*
<i>E. coli</i>	2	1 (50%)	1	
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100%)		
<i>C. freundii</i>	1		1	
<i>K. pneumoniae</i>	1		1	
<i>P. aeruginosa</i>	1		1	
<i>S. marcescens</i>	1		1	
<i>S. epidermidis</i>				1
Total	7	2 (29%)	5	1

\*Regardless of bacterial count

に有効で、急性単純性膀胱炎の治療には非常に有用であるといえる。

細菌学的効果は、急性単純性膀胱炎症例で13株中12株(92%)が消失、慢性複雑性尿路感染症で7株中2株(29%)が消失し、合計20株中14株(70%)が除菌された。それらを菌種別にみると、細菌消失は*E. coli*は15株中13株(87%)、*S. faecalis*は1株中1株(100%)であった。したがって*E. coli*およびグラム陽性菌などに本剤は有効といえる。

単純性膀胱炎の起炎菌としては*E. coli*が圧倒的に多くて全体の74~88%を占め<sup>3,4)</sup>、ABPCに対して感受性のある*E. coli*は74%といわれている<sup>4)</sup>。今回のわれわれの検討でも急性単純性膀胱炎の起炎菌はすべて*E. coli*で、臨床効果および細菌学的効果において本剤は優れた

成績が得られた。したがってKBT-1585は急性単純性膀胱炎の治療として有用、かつ安全な薬剤であり、1回250 mg内服、1日3~4回の投与で優れた臨床効果が期待できると考えられる。

#### 文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28: 324~341, 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
- 3) 鎌田日出男, 他: 尿路感染症に対する Bacampicillin の臨床的検討—急性単純性膀胱炎の検討—。西日泌尿 44: 343~348, 1982
- 4) 夏目 紘, 他: 急性膀胱炎の化学療法—薬剤 Randalam 投与と臨床効果—。西日泌尿 42: 755~760, 1980

CLINICAL STUDIES ON LENAMPICILLIN (KBT-1585)  
IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTION

KENJI YONEDA, YOSHIO ONISHI, MUTSUO HAYASHI, HIROSHI NAKANO and HIROMI, NIHIRA

Department of Urology, University of Hiroshima, School of Medicine

RINZO UGAI

Department of Urology, Chugoku Industrial Hospital

Lenampicillin (KBT-1585), prodrug of ABPC, was administered to 21 patients with acute and chronic urinary tract infection and the following results were obtained.

1. In 13 cases of acute simple cystitis, KBT-1585 was given orally in daily doses of 750~1,000 mg for 3 days. The clinical effect was excellent in 12 cases (92%) and poor in 1 case (8%), and the overall effectiveness rate was 92%.
2. In 7 cases of chronic complicated UTI, KBT-1585 was given in daily doses of 750 mg for 5~7 days. The clinical effect was excellent in 1 case (14%) and poor in 6 cases (86%), and the overall effectiveness rate was 14%.
3. In bacteriological response, eradication of organisms resulted in 14 (70%) and persisted in 6 (30%) out of 20 strains.
4. No side effect was observed in 21 cases.