

尿路感染症にたいする Lenampicillin (KBT-1585) の基礎的、臨床的検討

川原元司・後藤俊弘・島田 剛・川島尚志・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科

(主任：大井好忠教授)

八木 静男・下稲葉耕生・永田 進一

佐賀県立病院好生館泌尿器科

坂本日朗・阿世知節夫

鹿児島市立病院泌尿器科

山下 淳一・才田 博幸

県立大島病院泌尿器科

Lenampicillin(KBT-1585,LAPC)は、日本で開発された新規の経口用アンピシリンエステルである。

当院および関連施設を受診した尿路感染症患者から分離した *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. mirabilis* 各 27 株, 計 162 株について、平板希釈法により KBT-1585, ABPC ならびに BAPC 3 薬剤の MIC を測定した。*S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli* および *P. mirabilis* に対する本剤の抗菌力は、ABPC と一致した。また薬剤耐性 *E. coli* および *K. pneumoniae*, *E. cloacae* に対する本剤の抗菌力は弱いものであった。

急性単純性膀胱炎 38 例, 急性単純性腎盂腎炎 4 例, 慢性複雑性尿路感染症 19 例に本剤を 1 日量 750~1,500mg, 3~14 日間投与した。UTI 薬効評価基準により効果判定を行ない、急性単純性膀胱炎 25 例の総合臨床効果は著効 17 例 (68%), 有効 8 例 (32%), 総合有効率は 100% であった。急性腎盂腎炎 3 例では、著効 1 例, 無効 2 例, 総合有効率 33.3%, 慢性複雑性膀胱炎 6 例では、著効 2 例, 有効 2 例, 無効 2 例, 総合有効率 66.7% であった。

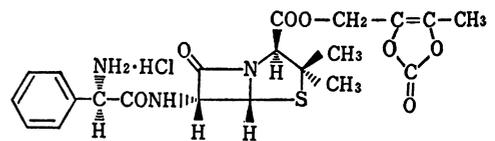
急性単純性膀胱炎の投与前に分離された *E. coli* 21 株はすべて除菌された。

副作用は 1 例に口渇, 1 例に胃痛を認めたが、ともに投与継続可能であった。

尿路感染症のうち急性単純性膀胱炎のように、基礎疾患のないものでは *E. coli* が起炎菌となることが多いが、尿路感染症全体をみても *E. coli* の出現頻度が最も高い¹⁾。したがって、外来患者における *E. coli* 感染症の第一次選択薬として Ampicillin (ABPC) が経口投与される機会が比較的多い。ABPC の経口薬は腸管からの吸収がよくないことから、従来 ABPC のプロドラッグとして PVPC, TAPC, BAPC が開発され、PVPC を除いて既に臨床に供せられているが、これらは化学構造上、ABPC 2 位のカルボキシル基に隣接する炭素原子に酸素原子が直接結合した形のダブルエステルであり、吸収過程においてアルデヒド体が形成される。Lenampicillin (KBT-1585) は、その位置に炭素原子が結合する構造のため、アルデヒド体を形成することなく吸収過程で ABPC とアセトインに代謝され、アセトインは次いで 2,3-ブタンジオールに代謝される²⁾。今回、KBT-1585 の試験管内抗菌力を測定し、尿路感染症患者を対

象に臨床的に検討したので、その成績について報告する。KBT-1585 の化学構造式を Fig. 1 に示した。

Fig. 1 Chemical structure and formula of KBT-1585



(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. 材料と方法

1. 基礎的検討

尿路感染症患者から分離した教室保存の臨床分離株のうち、*S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* および *P. mirabilis* の 6 菌種各 27 株計 162 株に対する KBT-1585, ABPC および BAPC の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定方法は日本化学

療法学会標準法に従い平板希釈法で行なった。感受性測定用培地としては Heart Infusion 寒天 (栄研, pH 7.4) を使用し, 接種菌量 10^8 /ml および 10^9 /ml にて, 佐久間製作所製プランターで接種し, 18時間後に判定した。

2. 臨床的検討

1) 対象

鹿児島大学泌尿器科ならびに関連病院泌尿器科を昭和57年11月から58年7月までの間に受診した外来ならびに入院患者のうち, 急性単純性膀胱炎38例, 急性腎盂腎炎4例, 慢性複雑性尿路感染症19例の計61例を対象とした。

2) 投与方法

投与量は1日750~1,500mgを分3ないし分4で経口投与し, 急性単純性膀胱炎および腎盂腎炎では原則として3日間投与後に, 慢性複雑性尿路感染症では5日間投与後に, UTI 薬効評価基準(第2版)³⁾ および暫定案⁴⁾により効果判定を行なった。UTI判定基準の投与条件を満たし, 判定可能であった症例は, 急性単純性膀胱炎25例, 急性腎盂腎炎3例および複雑性尿路感染症6例で, 計34例であった。投与症例の一覧をTable 1, 2, 3に示した。

II. 成績

1) 抗菌力

S. epidermidis 27株の本剤に対する感受性は 10^8 /ml 接種では, $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下に24株(88.9%)が分布し良い感受性を示したが, 10^9 /ml 接種では $25\mu\text{g/ml}$ に8株(29.6%), さらに $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株も6株(22.2%)みられ, 接種菌量による感受性の低下を認めた。他剤との比較では, 10^8 /ml 接種でBAPCより1段階程度良い感受性を示したが, ABPCには劣る成績であった(Fig. 2)。 10^9 /ml 接種では, いずれも接種菌量による感受性の低下がみられ, 3剤間で差がほとんど認められなかった(Fig. 3)。

S. faecalis の本剤に対する感受性分布は, 10^8 /ml 接種で $0.78\mu\text{g/ml}$ に, 10^9 /ml 接種で $1.56\mu\text{g/ml}$ にピークを示し, 良い感受性を示した。 10^8 /ml 接種で ABPCより3段階ほど劣るものの, BAPCより1段階良い値であった。本剤および BAPC は接種菌量の増加による感受性の低下が1段階程度認められたが, ABPCでは認められなかった(Fig. 4, 5)。

E. coli 27株の本剤に対する感受性分布は, 10^8 /ml 接種で $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下に11株(41%), $100\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株が12株(44%)であった。 10^9 /ml 接種では $100\mu\text{g/ml}$ 以上に15株(56%)が分布し BAPC と同等の成績であった(Fig. 6, 7)。Fig. 8, 9 に示したように本剤と ABPC の感受性相関では, 10^8 /ml 接種時の中等

度感受性株で本剤は2~3段階劣る MIC 値を示したが, 10^9 /ml の接種菌量では両剤間の差が小さくなり $100\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株が半数以上を占めた。

K. pneumoniae の本剤に対する感受性分布は 10^8 /ml 接種で $50\mu\text{g/ml}$ にピークを示し, $100\mu\text{g/ml}$ 以上の値を示したものが11株(41%)であった(Fig. 10)。 10^9 /ml 接種では著しい感受性の低下が認められた(Fig. 11)。

E. cloacae 27株の本剤に対する感受性は今回対象とした菌種の中で最も悪く, 両接種群ともに本剤に対してすべて $100\mu\text{g/ml}$ 以上の値を示し, 耐性であった(Fig. 12, 13)。

P. mirabilis の本剤に対する感受性分布は $1.56\mu\text{g/ml}$ に10株(37%), $100\mu\text{g/ml}$ 以上に9株(33%)の二峰性の分布を示した。ABPC に対するそれも同様のパターンを示したが, $0.39\mu\text{g/ml}$ に12株(44%)が分布し, 感受性株群と比較すると本剤は ABPC に劣る成績であった(Fig. 14)。接種菌量による影響は本剤で1段階ほど認められたが, *P. mirabilis* においては ABPC に対して感受性株と耐性株の両群が存在することが示唆された(Fig. 15)。

2) 臨床成績

急性単純性膀胱炎38例のうち, UTI 薬効評価基準により判定し得た25例の成績は著効17例(68%), 有効8例(32%)で総合有効率は100%であった(Table 4)。主治医判定では35例中, 著効29例(83%), 有効6例(17%)で, 全例有効以上と評価された(Table 1)。細菌学的効果は急性単純性膀胱炎30例で判定可能であったが, 本剤投与前に分離された30株中29株(96.7%)が除菌され, *P. vulgaris* 1株が存続した。投与前の分離株のほとんどを占めた *E. coli* は全株除菌された。投与後出現菌は, *S. epidermidis*, *Enterobacter* の各1株であった(Table 5)。

急性腎盂腎炎4例のうち, 暫定案の3日目判定では3例が判定可能であったが, 著効1例, 無効2例で総合有効率33.3%であった(Table 6)。細菌学的効果はTable 7 に示したように, *P. mirabilis* 1株と *E. coli* 1株の2株が除菌されたが, *E. coli* 2株が存続した。

複雑性尿路感染症19例の構成は, 慢性膀胱炎13例, 慢性腎盂腎炎6例で, カテーテル留置症例は4例であり, 前立腺術後感染症の症例は含まれていなかった(Table 3)。主治医判定は投薬終了時に行なわれ, 著効4例(21.1%), 有効2例(10.5%), やや有効4例(21.1%), 無効8例(42.1%), 不明1例(5.2%)と評価された。一方, UTI 判定可能であった症例は6例のみであったが, 著効, 有効, 無効がそれぞれ2例ずつで, 総合有効率66.7%であった(Table 8)。疾患病態群別の有効率

Table 1-1 Clinical summary of acute simple cystitis treated with KBT-1585

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effects
			Dose (mg × /day)	Route	Duration (days)			Species	Count	UTI	Dr.	
1 H.K.	32 F	A.S.C.	250 × 4	p.o.	4	± —	± —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	(—)
2 R.Y.	54 F	A.S.C.	250 × 4	p.o.	3	± —	± —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	(—)
3 Y.H.	25 F	A.S.C.	250 × 4	p.o.	3	± —	± —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	(—)
4 N.H.	34 F	A.S.C.	250 × 4	p.o.	3	± —	± —	<i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁵ —	Excellent	Excellent	(—)
5 E.T.	30 F	A.S.C.	250 × 4	p.o.	3	± —	± —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	(—)
6 K.N.	22 F	A.S.C.	500 × 3	p.o.	5	± —	± —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	(—)
7 I.S.	55 F	A.S.C.	250 × 4	p.o.	3	± —	± —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	(—)
8 R.M.	31 F	A.S.C.	250 × 4	p.o.	4	± —	± +	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	Moderate	Moderate	(—)
9 K.T.	49 F	A.S.C.	250 × 4	p.o.	3	± +	± —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	Moderate	Excellent	(—)
10 T.K.	27 F	A.S.C.	250 × 4	p.o.	3	± —	± ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Moderate	Moderate	(—)

* Before treatment
After treatment

Table 1-2 Clinical summary of acute simple cystitis treated with KBT-1585

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effects
			Dose (mg×/day)	Route	Duration (days)			Species	Count	UTI	Dr.	
11 M.K.	33 F	A.S.C.	250×4	p.o.	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	(—)
12 M.G.	20 F	A.S.C.	250×4	p.o.	3	## —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	(—)
13 S.Y.	21 F	A.S.C.	250×4	p.o.	3	## —	## ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Moderate	Moderate	(—)
14 S.Y.	66 F	A.S.C.	250×4	p.o.	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	(—)
15 K.T.	19 F	A.S.C.	250×4	p.o.	3	## —	## ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Moderate	Excellent	(—)
16 S.K.	49 F	A.S.C.	250×4	p.o.	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	(—)
17 H.M.	21 F	A.S.C.	250×4	p.o.	3	## +	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Moderate	Moderate	(—)
18 N.I.	50 F	A.S.C.	250×4	p.o.	3	## +	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Moderate	Excellent	(—)
19 K.T.	29 F	A.S.C.	250×4	p.o.	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	(—)
20 R.S.	27 F	A.S.C.	250×4	p.o.	5	## —	## —	<i>E. aerogenes</i> —	10 ⁶ —	Excellent	Excellent	(—)

* Before treatment
After treatment

Table 1-3 Clinical summary of acute simple cystitis treated with KBT-1585

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effects
			Dose (mg X/day)	Route	Duration (days)			Species	Count	UTI	Dr.	
21 K.M.	59 F	A.S.C.	250 X 4	p.o.	7	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —		Excellent	(-)
22 M.M.	44 F	A.S.C.	250 X 4	p.o.	5	+ —	± —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —		Excellent	(-)
23 H.Y.	20 F	A.S.C.	250 X 4	p.o.	5	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —		Excellent	(-)
24 S.T.	37 F	A.S.C.	250 X 4	p.o.	5	## —	## —	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁷ —		Excellent	(-)
25 U.T.	52 F	A.S.C.	250 X 4	p.o.	3	## —	## —	— —	— —		Excellent	(-)
26 T.M.	63 F	A.S.C.	500 X 3	p.o.	5	## —	## —	— —	<10 ³ —		Excellent	(-)
27 T.E.	64 F	A.S.C.	250 X 4	p.o.	5	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —			
28 M.Y.	37 F	A.S.C.	250 X 4	p.o.	4	## —	## —	GNF-GNR —	<10 ³ —			
29 S.K.	24 F	A.S.C.	250 X 4	p.o.	5	## —	## +	— —	<10 ² —		Moderate	(-)
30 T.H.	44 F	A.S.C.	250 X 3	p.o.	7	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ² —		Moderate	(-)

* Before treatment
After treatment

Table 1-4 Clinical summary of acute simple cystitis treated with KBT-1585

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effects
			Dose (mg × /day)	Route	Duration (days)			Species	Count	UTI	Dr.	
31 S.O.	65 F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	3	$\frac{++}{+}$	$\frac{+}{\#}$	—	—	Unknown	(—)	
32 T.H.	65 F	A.S.C.	250 × 4	p.o.	7	$\frac{\#}{—}$	$\frac{\#}{—}$	<i>E. coli</i>	10^7	Excellent	(—)	
33 S.F.	44 F	A.S.C.	250 × 4	p.o.	3	$\frac{\#}{—}$	$\frac{\#}{—}$	<i>S. epidermidis</i> <i>Enterobacter</i> sp.	$\frac{10^8}{10^2}$	Excellent	(—)	
34 J.S.	28 F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	3	$\frac{\#}{—}$	$\frac{\#}{—}$	<i>E. coli</i>	10^5	Excellent	(—)	
35 H.H.	58 F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	3	$\frac{\#}{—}$	$\frac{\#}{—}$	<i>P. vulgaris</i> <i>P. vulgaris</i> <i>S. epidermidis</i>	$\frac{10^8}{10^3}$ $\frac{10^3}{10^5}$	Moderate Excellent	(—)	
36 T.N.	64 F	A.S.C.	250 × 4	p.o.	3	$\frac{\#}{—}$	$\frac{+}{\pm}$	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	$\frac{10^3}{10^2}$	Excellent	(—)	
37 Y.I.	20 F	A.S.C.	250 × 3	p.o.	3	$\frac{+}{—}$	$\frac{\#}{—}$	<i>E. coli</i>	10^7	Excellent	(—)	
38 T.S.	21 F	A.S.C.	500 × 3	p.o.	5	$\frac{\#}{—}$	$\frac{\#}{\pm}$	—	< 10^3	Excellent	(—)	

* Before treatment
After treatment

Table 2 Clinical summary of acute simple pyelonephritis treated with KBT-1585

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effects
			Dose (mg×/day)	Route	Duration (days)			Species	Count	UTI	Dr.	
1 M.N.	23 F	A.S.P.	250×4	p.o.	3	± +	± ±	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	$\frac{10^7}{10^7}$	Poor	Poor	(-)
2 H.T.	59 F	A.S.P.	250×4	p.o.	3	± -	± -	<i>E. coli</i> -	$\frac{10^6}{-}$	Excellent	Excellent	(-)
3 H.T.	66 F	A.S.P.	250×3	p.o.	3	± ±	± ±	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	$\frac{10^7}{>10^3}$	Poor	Moderate	(-)
4 K.M.	31 F	A.S.P.	250×4	p.o.	7	± -	± ±	<i>P. mirabilis</i> -	$\frac{10^7}{-}$		Excellent	(-)

* Before treatment
After treatment

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

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment			Organisms* (cells/ml)	Pyuria*	Clinical effect (UTI criteria)	Side effects
					Dose (g × /day)	Route	Duration (days)				
1 F.Y.	51 M	54	C.C.P. Renal stone	G-3	0.5 × 3	p.o.	5	<i>E. aerogenes</i> 10 ⁷ <i>K. pneumoniae</i> < 10 ³	+ — #	Moderate (Moderate)	(—)
2 J.O.	49 M	57	C.C.C. B.N.C.	G-4	0.5 × 3	p.o.	5	<i>E. coli</i> 10 ⁶ —	# —	Excellent (Excellent)	(—)
3 A.E.	71 M		C.C.C. B.P.H.	G-4	0.25 × 4	p.o.	10	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ <i>S. marcescens</i> 10 ⁵	# — #	Poor (Poor)	(—)
4 M.A.	41 F	62	C.C.P. Ureteral stone	G-3	0.25 × 4	p.o.	5	<i>E. agglomerans</i> 10 ⁷ —	# — ±	Excellent (Moderate)	(—)
5 T.F.	69 M	48	C.C.C. B.P.H.	G-4	0.25 × 4	p.o.	5	<i>E. aerogenes</i> 10 ⁶ —	# — #	Poor ()	(—)
6 T.K.	67 F	54	C.C.P. Renal stone	G-3	0.25 × 4	p.o.	14	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷ —	# — —	Excellent ()	(—)
7 T.T.	69 M		C.C.C. B.P.H.	G-1	0.25 × 4	p.o.	14	<i>E. cloacae</i> 10 ⁶ <i>E. cloacae</i> 10 ⁶	# — #	Poor (Poor)	(—)
8 Y.H.	61 M	76	C.C.P. B.P.H.	G-3	0.25 × 4	p.o.	7	<i>E. aerogenes</i> 10 ⁷ —	+ — #	Poor ()	Stomach pain
9 M.W.	74 F		C.C.C. B.T.	G-4	0.25 × 3	p.o.	7	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	± — #	Poor ()	(—)
10 M.M.	62 M		C.C.C. B.T.	G-4	0.25 × 3	p.o.	7	<i>S. aureus</i> 10 ⁵ —	# — #	Moderate ()	(—)

* Before treatment
After treatment

Table 3-2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with KBT-1585

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment			Organisms* (cells/ml)	Pyuria*	Clinical effect (UTI criteria)	Side effects
					Dose (g × /day)	Route	Duration (days)				
11	75		C.C.C.	G-4	0.25 × 3	p.o.	9	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁶	# — #	Poor ()	(—)
T.E.	M		B.T.					<i>S. epidermidis</i> 10			
12	17		C.C.C.	G-4	0.5 × 3	p.o.	3	<i>S. epidermidis</i> 10 ²	# — ±	Moderate ()	(—)
N.T.	F		Neurog. bladder								
13	63		C.C.P.	G-1	0.25 × 4	p.o.	12	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	# — #	Poor ()	(—)
A.N.	F		Bil. U-C stomy								
14	68	50	C.C.C.	G-4	0.25 × 4	p.o.	7	<10 ³	# — ±	Moderate ()	Thirst
Y.Y.	M		B.P.H.								
15	67	62	C.C.C.	G-4	0.5 × 3	p.o.	5	<10 ³	+ — +	Moderate ()	(—)
K.K.	M		B.N.C.					<i>Serratia</i> 10 ⁴			
16	73	61	C.C.C.	G-1	0.5 × 3	p.o.	5	<i>Enterobacter</i> sp. <10 ³	— — —	Unknown ()	(—)
K.N.	M		P.C.					<i>Enterobacter</i> sp. 10 ⁵			
17	64		C.C.C.	G-5	0.5 × 3	p.o.	5	<i>P. mlg.</i> , <i>P. maltophil.</i>	# — #	Moderate ()	(—)
Y.U.	M		B.T.								
18	61		C.C.P.	G-3	0.25 × 3	p.o.	7	<i>E. coli</i> 10 ⁴	+ — #	Poor ()	(—)
K.M.	F		Renal stone					<i>E. coli</i> 10 ⁵			
19	79		C.C.C.	G-4	0.25 × 3	p.o.	7	<i>P. rettgeri</i> 10 ⁷	# — —	Excellent (Excellent)	(—)
M.T.	M		P.C.								

* Before treatment
After treatment

Fig. 2 Susceptibility of *S. epidermidis* to KBT-1585 ABPC and BAPC

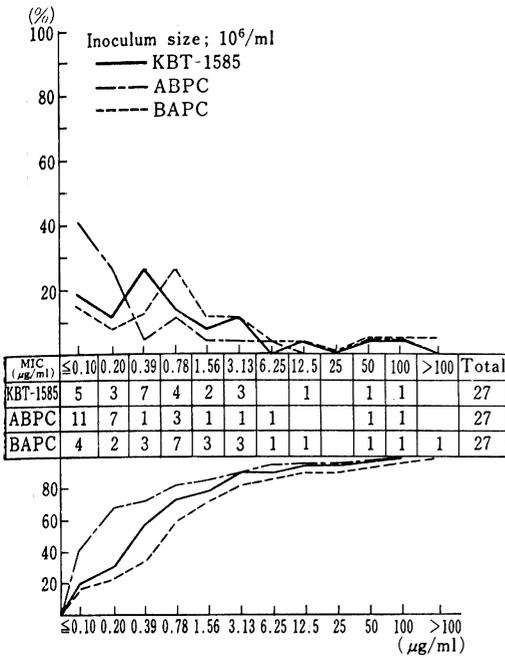


Fig. 4 Susceptibility of *S. faecalis* to KBT-1585, ABPC and BAPC

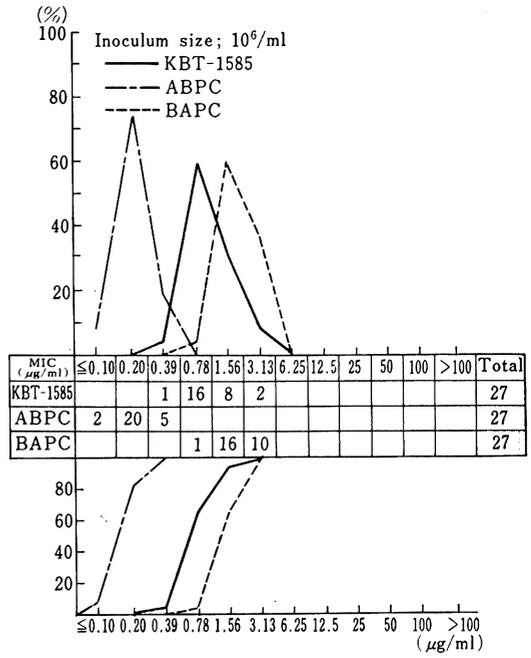


Fig. 3 Susceptibility of *S. epidermidis* to KBT-1585, ABPC and BAPC

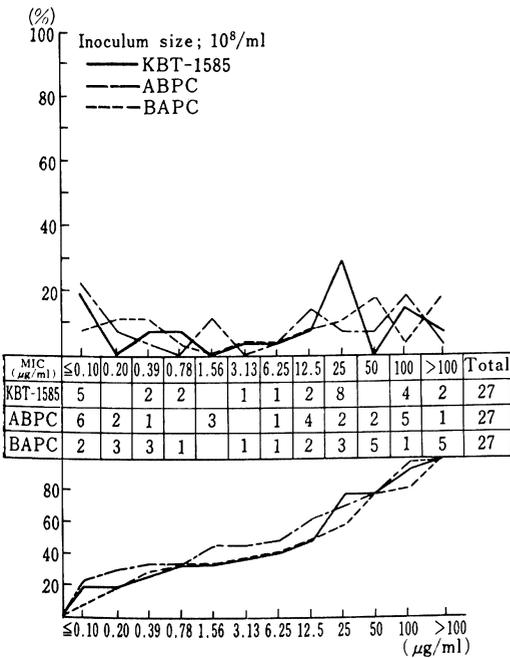


Fig. 5 Susceptibility of *S. faecalis* to KBT-1585, ABPC and BAPC

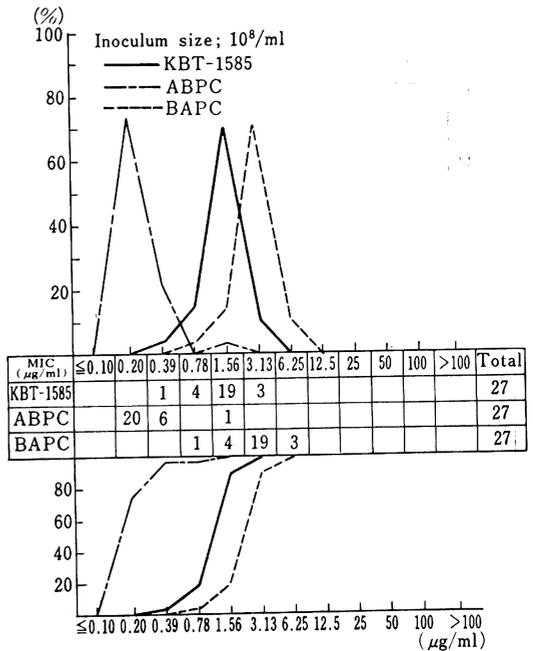


Fig. 10 Susceptibility of *K. pneumoniae* to KBT-1585, ABPC and BAPC

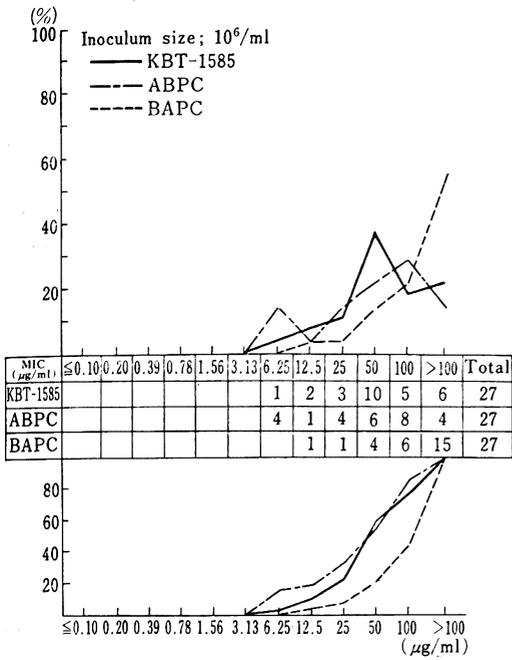


Fig. 12 Susceptibility of *E. cloacae* to KBT-1585, ABPC and BAPC

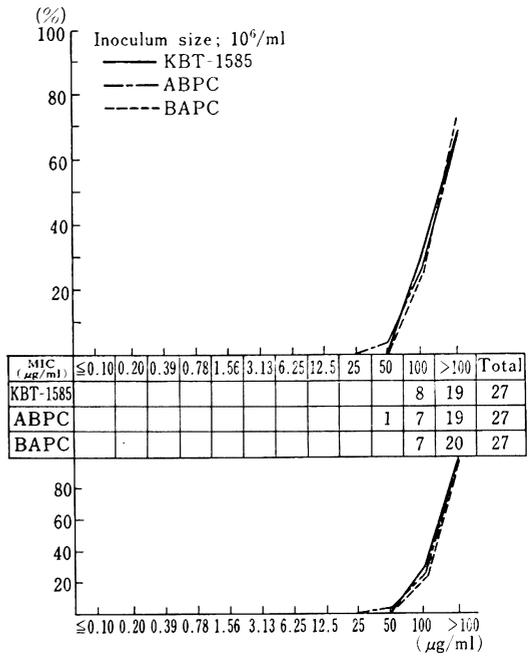


Fig. 11 Susceptibility of *K. pneumoniae* to KBT-1585, ABPC and BAPC

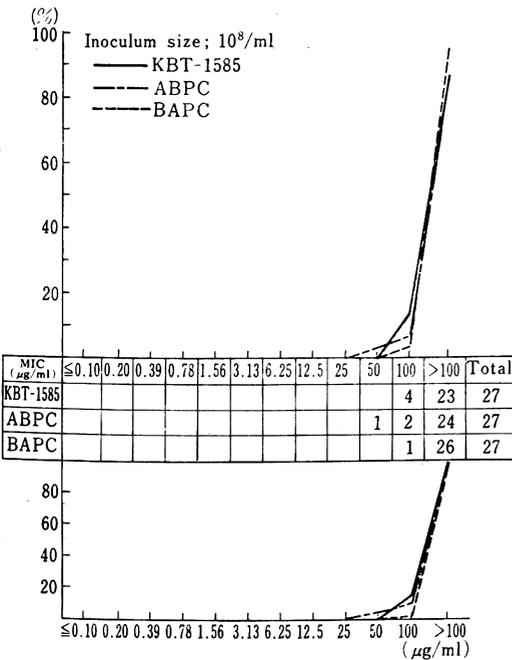


Fig. 13 Susceptibility of *E. cloacae* to KBT-1585, ABPC and BAPC

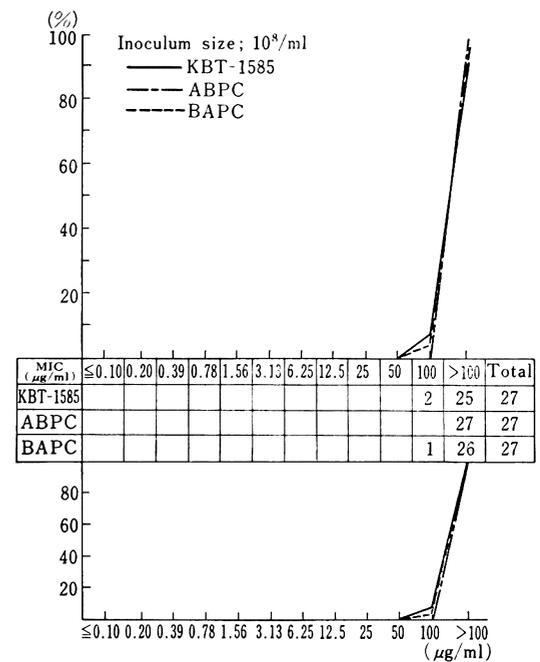


Fig. 14 Susceptibility of *P. mirabilis* to KBT-1585, ABPC and BAPC

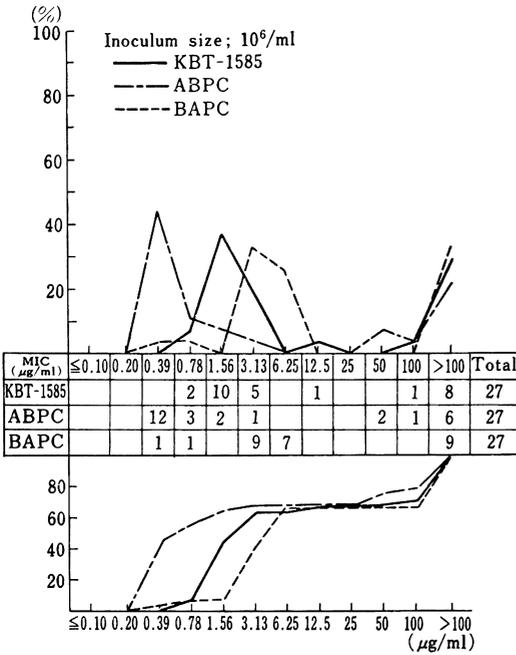
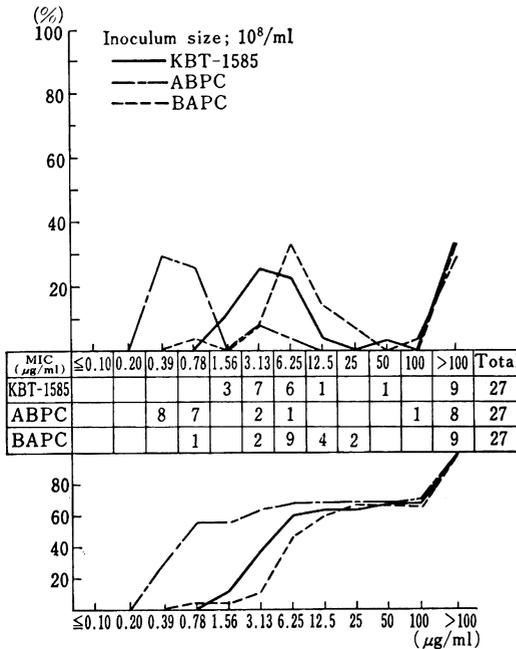


Fig. 15 Susceptibility of *P. mirabilis* to KBT-1585, ABPC and BAPC



は Table 9 に示した。例数が少ないが、3群の2例はいずれも有効で、著効2例は4群の症例であった。複雑性尿路感染症における本剤の細菌学的効果を Table 10 に示した。投与前に分離された13株中7株(53.8%)が除菌されたが、*S. epidermidis* 2株、*E. coli* 1株、*Enterobacter* 2株および *S. marcescens* 1株が存続した。菌種別には、*E. coli* が3株中2株(66.7%)、*Enterobacter* が4株中2株(50.0%)の除菌率であった。投与前に *P. aeruginosa* を認めた症例はなかったが、本剤投与後に、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa* 各1株が出現した (Table 10)。

3) 細菌学的効果と起炎菌の ABPC に対する感受性
 本剤投与前後に分離された菌株の ABPC に対する感受性を測定し、細菌学的効果と対照検討した。急性単純性膀胱炎 27例の本剤投与前に分離された28株の ABPC に対する感受性を Table 11 に示した。28株中 *E. coli* が22株とほとんどを占めていたが、耐性株5株を含め、全株除菌された。また、耐性を示した *K. pneumoniae*、*E. aerogenes* の2株も除菌された。存続した *P. vulgaris* の1株は 10^8 /ml 接種で $12.5\mu\text{g/ml}$ 、 10^9 /ml 接種では $200\mu\text{g/ml}$ を超える高度耐性を示した。急性腎盂腎炎症例の2例から分離された *E. coli* の2株は、いずれも存続し、UTI 判定も無効であったが、1株は 10^8 /ml 接種で、 $200\mu\text{g/ml}$ を超える MIC 値であり、他は $12.5\mu\text{g/ml}$ と比較的感性を示した (Table 12)。複雑性尿路感染症 10例の投与前分離株 10株の ABPC に対する感受性をみると、症例9の *E. coli* が耐性であるにもかかわらず除菌されていることを除くと、耐性株が存続し、感性株が除菌されるという当然の結果が認められた (Table 13)。投与後出現菌4株のうち3株の ABPC に対する感受性が測定されたが、当然のことながら、すべて高度耐性であった (Table 14)。

4) 副作用

副作用の検討が可能であった59例のうち、自覚的副作用として口渇感1例、胃痛1例が認められた (Table 3)。1例は前立腺肥大症を基礎疾患にもつ慢性膀胱炎の症例で投与1日目に口渇感が出現、もう1例は同じく前立腺肥大症を基礎疾患にもつ慢性腎盂腎炎の症例で投与3日目に胃痛が出現した。両症例とも何らの処置も要せず投与を継続できた。なお口渇感、胃痛ともに本剤投与と関係あるかもしれないと判断された。

本剤投与前後の末梢血、肝腎機能検査が施行できたものは4例のみであった。Fig. 16 に末梢血検査の結果を示した。1例で好酸球比が2%から0%へ低下したが、本症例は前立腺癌症例であり、本剤投与によるものとは考えられないと判断された。Fig. 17 に示した肝腎機能

Table 4 Overall clinical efficacy of KBT-1585 in acute simple cystitis

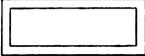
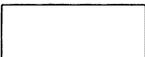
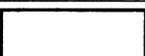
Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on Bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	17	4		3						24 (96.0%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged	1									1 (4.0%)
Efficacy on pain on urination		22 (88.0%)			3 (12.0%)						Case total 25
Efficacy on pyuria		21 (84.0%)			4 (16.0%)						
		Excellent			17 (68.0%)			Overall effectiveness rate 25/25 (100%)			
		Moderate			8 (32.0%)						
		Poor (or failed)			0 (0%)						

Table 5 Bacteriological response of KBT-1585 in acute simple cystitis (30 cases)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0	1
<i>E. coli</i>	25	25 (100%)	0	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0	
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)	0	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0	
<i>P. vulgaris</i>	1	0 (0%)	1	
<i>Enterobacter sp.</i>				1
Total	30	29 (96.7%)	1	2

Table 6 Overall clinical efficacy of KBT-1585 in acute simple pyelonephritis

Fever		Normalized			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	1									1 (33.3%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged						1		1		2 (66.7%)
Efficacy on fever		1 (33.3%)			1 (33.3%)			1 (33.3%)			Case total 3
Efficacy on pyuria		1 (33.3%)			1 (33.3%)			1 (33.3%)			
<input type="checkbox"/> Excellent		1 (33.3%)			Overall effectiveness rate 1 / 3 (33.3%)						
<input type="checkbox"/> Moderate		0 (0%)									
<input type="checkbox"/> Poor (or failed)		2 (66.7%)									

(UTI judgement after 3 days)

Table 7 Bacteriological response of KBT-1585 in acute simple pyelonephritis (4 cases)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	3	1 (33.3%)	2	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0	
Total	4	2 (50%)	2	0

Table 8 Overall clinical efficacy of KBT-1585 in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2	1	1	4 (66.7%)
Decreased				
Replaced				
Unchanged			2	2 (33.3%)
Efficacy on pyuria	2 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	Case total 6
Excellent	2 (33.3%)		Overall effectiveness rate 4 / 6 (66.7%)	
Moderate	2 (33.3%)			
Poor (or failed)	2 (33.3%)			

Table 9 Overall clinical efficacy of KBT-1585 classified by type of infection

Group		No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single Infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (16.7%)			1	0 %
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	2 (33.3%)		2		100 %
	4th group (Lower UTI)	3 (50.0%)	2		1	66.7%
	Sub total	6 (100 %)	2	2	2	66.7%
Mixed Infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (No catheter indwelt)					
	Sub total					
Total		6 (100 %)	2	2	2	66.7%

Table 10 Bacteriological response of KBT-1585 in chronic complicated UTI (14 cases)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. aureus</i>	1	1 (100 %)	0	
<i>S. epidermidis</i>	2	0 (0 %)	2	
<i>E. coli</i>	3	2 (66.6%)	1	
<i>Enterobacter</i> sp.	5	3 (60.0%)	2	
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100 %)	0	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100 %)	0	
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0 %)	1	
<i>K. pneumoniae</i>				1
<i>P. aeruginosa</i>				1
Total	14	8 (57.1%)	6	2

Table 11 Correlation of bacteriological response and MIC of ABPC against isolates in acute simple cystitis

Case No.	Isolates	Dose (mg×/day)	Duration days	Bacteriological response	MIC of ABPC	
					10 ⁶ /ml	10 ⁸ /ml
1	<i>E. coli</i>	250×4	4	Eliminated	3.13	3.13
3	<i>E. coli</i>	250×4	3	Eliminated	3.13	12.5
4	<i>K. pneumoniae</i>	250×4	3	Eliminated	25	>200
5	<i>E. coli</i>	250×4	3	Eliminated	1.56	1.56
8	<i>E. coli</i>	250×4	4	Eliminated	3.13	6.25
9	<i>E. coli</i>	250×4	3	Eliminated	1.56	3.13
10	<i>E. coli</i>	250×4	3	Eliminated	3.13	6.25
11	<i>E. coli</i>	250×4	3	Eliminated	3.13	6.25
12	<i>E. coli</i>	250×4	3	Eliminated	3.13	6.25
13	<i>E. coli</i>	250×4	3	Eliminated	1.56	3.13
14	<i>E. coli</i>	250×4	3	Eliminated	1.56	3.13
15	<i>E. coli</i>	250×4	3	Eliminated	3.13	6.25
16	<i>E. coli</i>	250×4	3	Eliminated	>200	>200
17	<i>E. coli</i>	250×4	3	Eliminated	>200	>200
19	<i>E. coli</i>	250×4	3	Eliminated	0.78	1.56
20	<i>E. aerogenes</i>	250×4	3	Eliminated	25	200
21	<i>E. coli</i>	250×4	7	Eliminated	>200	>200
23	<i>E. coli</i>	250×4	5	Eliminated	0.78	3.13
24	<i>P. mirabilis</i>	250×4	5	Eliminated	0.78	3.13
27	<i>E. coli</i>	250×4	5	Unknown	3.13	6.25
30	<i>E. coli</i>	250×3	7	Eliminated	>200	>200
32	<i>E. coli</i>	250×4	3	Eliminated	3.13	6.25
33	<i>S. epidermidis</i>	250×4	3	Eliminated	<0.05	<0.05
34	<i>E. coli</i>	250×3	3	Eliminated	6.25	6.25
35	<i>P. vulgaris</i>	250×3	3	Decreased	12.5	>200
36	<i>E. coli</i>	250×4	3	Unknown	3.13	6.25
	<i>S. epidermidis</i>				0.78	50
37	<i>E. coli</i>	250×3	3	Eliminated	50	100

Table 12 Correlation of bacteriological response and MIC of ABPC against isolates in acute simple pyelonephritis

Case No.	Isolates	Dose mg×/day	Duration days	Bacteriological response	MIC of ABPC	
					10 ⁶ /ml	10 ⁸ /ml
1	<i>E. coli</i>	250×4	3	Unchanged	>200	>200
3	<i>E. coli</i>	250×3	3	Unchanged	6.25	12.5

Table 13 Correlation of bacteriological response and MIC of ABPC against isolates in chronic complicated UTI

Case No.	Isolates	Dose mg×/day	Duration days	Bacteriological response	MIC of ABPC	
					10 ⁶ /ml	10 ⁸ /ml
3	<i>S. marcescens</i>	250×4	5	Unchanged	>200	>200
4	<i>E. agglomerans</i>	250×4	5	Eliminated	0.78	1.56
6	<i>P. mirabilis</i>	250×4	14	Eliminated	0.78	3.13
7	<i>E. cloacae</i>	250×4	5	Unchanged	50	>200
8	<i>E. aerogenes</i>	250×4	7	Unknown	>200	>200
9	<i>E. coli</i>	250×3	7	Eliminated	>200	>200
10	<i>S. aureus</i>	250×3	7	Eliminated	0.39	1.56
13	<i>P. aeruginosa</i>	250×4	12	Unknown	>200	>200
16	<i>Enterobacter</i>	500×3	5	Unchanged	50	>200
18	<i>E. coli</i>	250×3	7	Unchanged	>200	>200

Table 14 Susceptibility of strains appeared after treatment

Case No.	UTI classification	Group	Isolated strains	MIC of ABPC	
				10 ⁶ /ml	10 ⁸ /ml
33	A.S.C.	A	<i>Enterobacter</i> sp.	50	>200
35	A.S.C.	A	<i>S. epidermidis</i>	>200	>200
9	C.C.C.	C	<i>P. aeruginosa</i>	>200	>200

Fig. 16 Laboratory findings before and after treatment

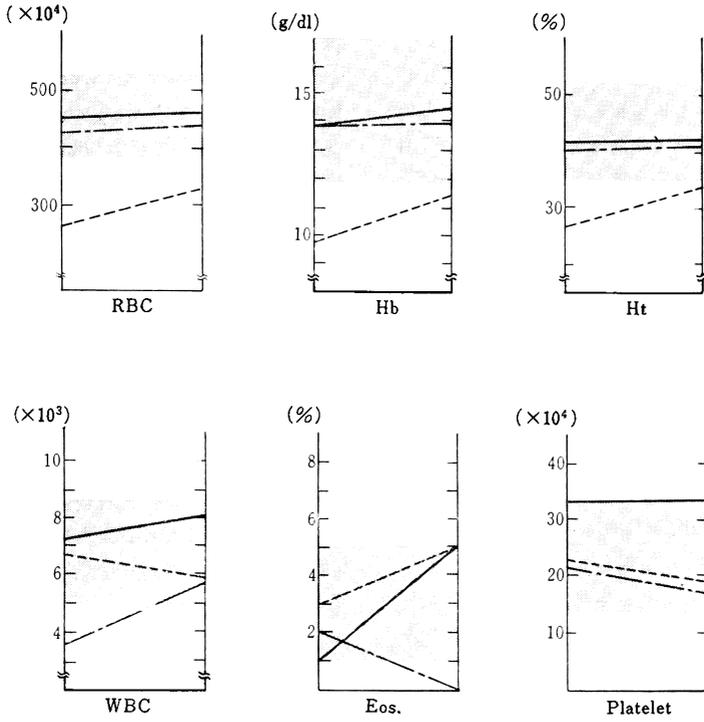
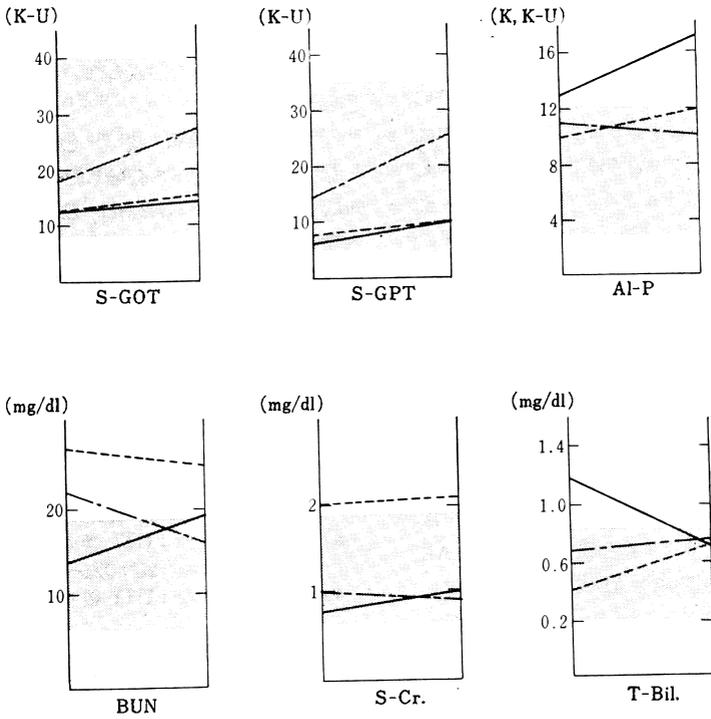


Fig. 17 Laboratory findings before and after treatment



検査でも本剤投与によると思われる検査値の変動は認められなかった。

III. 考 按

一般に化学療法剤の体内における代謝物は主剤に比し抗菌力が低下するか、あるいは抗菌活性を示さないものが多く、体内における代謝・不活化が化学療法剤の有用性に大きく影響することはいうまでもない。最近の化学療法剤の開発においては、体内における代謝または不活化を防止する手段として化学構造に工夫をもたせたものや、経口剤においては代謝後主剤となり目的とする薬剤濃度を高めようとするものがある。先にあげた PVPC, TAPC, BAPC の Ampicillin エステルの他に PMPC, Bacmecillinam (KW-1100) などがある。KBT-1585 もこれらと同様の目的をもって開発されたアンピシリンエステルである。DAEHNE⁵⁾ は ABPC はその構造上の欠点すなわち 3 位にカルボキシル基をもつため経口投与による腸管からの吸収が不良であり、このカルボキシル基の水素を一定の radical で置換しエステル化すると、この欠点が補われるとしている。本剤のシンボジウム²⁾ における報告では ABPC, AMPC, TAPC に比べ血中濃度ピーク、尿中排泄において優れた成績が示され、本剤の腸管からの吸収が速やかであることが示唆された。

一方、今回測定した尿路感染症患者から分離した菌株に対する本剤の抗菌力の評価にあたり、ABPC とそのエステルである本剤および BAPC の 3 剤で比較したが、ABPC に感受性を示した *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli* および *P. mirabilis* の 4 菌種では、本剤はいずれの菌種に対しても ABPC より 2~3 段階劣り、BAPC より 1 段階ほど良い MIC 値を示した。これら抗菌力の比較において認められた差については以下のことが考えられる。BODIN⁶⁾ の指摘するように BAPC はヒトまたはラット血清添加 PBS に溶解した場合は加水分解されて ABPC を生じるが、PBS のみでは加水分解されないという。したがって、我々の抗菌力測定方法では BAPC や本剤はそのままの形で存在していることが考えられ、これら ABPC エステルと主剤の抗菌力を比較したことになる。また、薬剤濃度調整操作や培地中で本剤および BAPC が分解されたと考えた場合は、本剤や BAPC 中の含有される ABPC と主剤である ABPC そのものとの量的差が抗菌力の差に反映されたと考えられる⁷⁾。これらは今後さらに検討する必要があるが、ABPC エステルの試験管内抗菌力は ABPC のそれと同じと考えて良く、我々も臨床的検討の中では、分離株の ABPC に対する感受性で検討した。

本剤の臨床成績の検討では、急性単純性膀胱炎における治療成績は極めて良好であった。急性単純性膀胱炎の

起炎菌のほとんどを占めた *E. coli* は、 10^6 /ml 接種で ABPC に対する MIC 値が $200\mu\text{g/ml}$ をこえる耐性株 4 株を含め全株が除菌された (Table 11)。同じく耐性を示した *K. pneumoniae* や *E. aerogenes* も除菌された。急性単純性膀胱炎では wash out による感染防御機構の存在⁸⁾ が大きく働いており、臨床症状・尿所見・尿中細菌の消失が薬剤投与後 3 日以内に得られる抗生剤が至適薬剤と考えられるが⁹⁾、本剤は充分これらを満足させるものと考えられる。

尿路に基礎疾患をもつ複雑性尿路感染症では感受性の良否が細菌学的効果に反映されており、宿主側の感染防御能の低下がある場合抗生剤の抗菌力の強弱が治療効果に大きく影響すると考えられる。本剤はその抗菌力からみて、重篤な基礎疾患のない症例での投与が有用と思われる。

少数例ではあるが、急性腎盂腎炎の本剤投与例においては臨床効果はやや不満足な成績であった。やはり、急性腎盂腎炎に対しては抗生剤は静脈内投与が望ましいと思われる。

我々の投与症例のうち解析可能であった 59 例中、副作用の出現は 2 例 (3.4%) で 1 例は口渇感、1 例は胃痛を認めた。本剤のシンボジウム²⁾ で我々の報告症例も含めて集計された 1,780 例中消化器症状 35 例 (2.0%)、アレルギー症状 17 例 (1.0%) などが報告されたが、これらの出現頻度は ABPC¹⁰⁾、BAPC¹¹⁾ における副作用発現頻度に比べ低いものであった。これは本剤が代謝過程でアルデヒド体を形成しない利点が反映されていると思われる。

IV. ま と め

尿路感染症患者から分離した *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. mirabilis* の 6 菌種 162 株に対する KBT-1585 の MIC を測定した。また、尿路感染症患者 61 例の治療成績について報告し、本剤の総合臨床効果から、尿路感染症、特に急性単純性膀胱炎に高い有用性が期待できることを述べた。

文 献

- 1) 大井好忠：尿路感染菌とその病原性。西日本泌尿器科 33：140~145, 1972
- 2) 第 31 回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンボジウム I，KBT-1585。佐賀，1983
- 3) 大越正秋，他：UTI 薬効評価基準（第 2 版）。Chemotherapy 28：321~341, 1980
- 4) 大越正秋，他：UTI 薬効評価基準（追加暫定案）。
- 5) DAEHNE, V.; W. O. GODTFREDSSEN, K. ROHOLT & L. TYBRING: Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. Antimicrob. Agents & Chemother. 3: 431~437, 1970

- 6) BODIN, N.; B. EKSTRÖM, U. FROSGREN, L. JALAR, L. MAGNI, C. RAMSAY & B. SJÖBERG: Bacampicillin: a new orally well-absorbed derivative of ampicillin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 8: 518~525, 1975
- 7) 川島尚志, 大井好忠, 後藤俊弘, 角田和之, 岡元健一郎: 尿路感染症における Bacampicillin の基礎的, 臨床的検討。 *Chemotherapy* 27 (S-4): 310~316, 1979
- 8) COX, C. E. & F. HINMANN: Experiment with induced bacteria: Vesical emptying and bacterial growth on mechanism of bladder defence to infection. *J. Urol.* 86: 739, 1961
- 9) 大井好忠, 川島尚志, 加治木邦彦, 角田和之: 女子急性単純性膀胱炎にたいする Amoxicillin の使用成績。 *Chemotherapy* 21: 1723~1727, 1973
- 10) 塩田憲三, 他 (15施設): 肺炎, 肺化膿症を対象とした Amoxicillin と Ampicillin の臨床効果比較試験成績。 *Chemotherapy* 21: 1535~1563, 1973
- 11) 第25回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, Bacampicillin, 1977

ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF LENAMPICILLIN (KBT-1585) AND CLINICAL USE IN URINARY TRACT INFECTION

MOTOSHI KAWAHARA, TOSHIHIRO GOTO
TAKASHI KAWABATA, TAKESHI SHIMADA
and YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

SHIZUO YAGI, TAKAO SHIMOINABA and SHINICHI NAGATA

Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

NICHIRO SAKAMOTO and SETSUO ASECHI

Division of Urology, Kagoshima City Hospital

JUNICHI YAMASHITA and HIROYUKI SAITA

Division of Urology, Ohshima Prefectural Hospital

Lenampicillin (KBT-1585) is a new oral ampicillin ester developed in Japan. Minimum inhibitory concentration of KBT-1585, ABPC and BAPC against 162 strains isolated from patients with urinary tract infection in our hospital and affiliated hospitals were measured by agar dilution method. Antimicrobial activities of the drug against *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, and *P. mirabilis* seemed to correspond to that of ABPC. Many resistant strains of *E. coli* seemed to exist and antimicrobial activities of the drug against *K. pneumoniae* and *E. cloacae* were weak.

38 cases with acute simple cystitis, 4 cases with acute simple pyelonephritis and 19 cases with chronic complicated UTI were given daily dose of 750 to 1,500 mg of KBT-1585 orally for 3 to 14 days. Clinical effectiveness was evaluated by a criterion recommended by Japanese UTI committee. Overall clinical efficacy was evaluated to be 100%; excellent in 17 cases (68%) and moderate in 8 cases (32%) in 25 cases with acute simple cystitis, 33.3% in 3 cases with acute simple pyelonephritis and 66.7% in 6 cases with chronic complicated UTI. Bacteriological response of the drug against *E. coli* was excellent in the cases with acute simple cystitis.

No unfavorable side effect was noticed except thirst and stomach pain in two cases.