

Lenampicillin (KBT-1585) に関する臨床的検討

国井乙彦・小松 喬・西谷 肇・斧 康雄・三輪史朗

東京大学医科学研究所内科

新しい Ampicillin の誘導体で、プロドラッグの一つである Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) を急性気管支炎 4 例、および急性扁桃腺炎、気管支拡張症、急性咽頭炎、急性気管支炎 + 急性喉頭炎、急性膀胱炎の各 1 例、合計 9 例に使用し、その臨床効果と副作用について検討した。

起炎菌が分離されたものは急性扁桃腺炎例の *S. aureus*, 気管支拡張症例の *H. influenzae*, 急性膀胱炎例の *E. coli* 各 1 例, 合計 3 例であった。

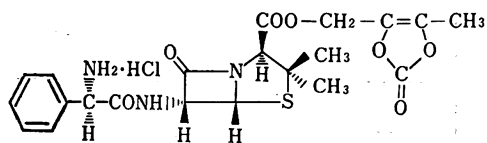
本剤は全例経口投与により使用し、4例は250 mg 1日3回、他の5例は250 mg 1日4回投与し、投与期間は3～7日で使用量は2.25 g～7.0 gであった。

臨床効果の判定は症状改善度，検査成績，細菌学的効果などをもとに総合的に行ない，有効4例，やや有効3例，無効1例，判定不能1例であった。細菌学的には菌消失2例（*H. influenzae*, *E. coli* 各1例），不変1例（*S. aureus*），判定不能6例であった。

臨床的な副作用は特にみられず、本剤投与前後で可能な限り臨床検査を行なったが、GOTの軽度上昇1例(24→42)、GOT、GPTの軽度上昇1例(31→55, 30→67)を認めた。それ以外には本剤投与によると思われる異常変動は認められなかった。

Lenampicillin (KBT-1585) はわが国の鐘紡株式会社薬品研究所において開発された Ampicillin の誘導体で、従来の Ampicillin ester である Pivampicillin, Talampi-

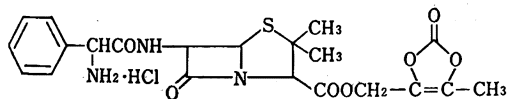
Fig. 1 Chemical structure of KBT-1585



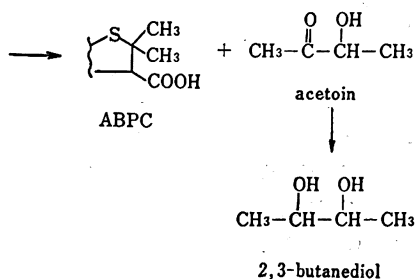
Molecular formula: $C_{21}H_{23}N_3O_7S \cdot HCl$

Molecular weight: 497.95

Fig. 2 Metabolism of KBT-1585



KBT-1585



cillin, Bacampicillin などと異なる化学構造を有し¹⁾ (Fig. 1), 吸収過程でアルデヒド体を形成せず, 速やかに Ampicillin と acetoin に代謝される。acetoin は次いで 2, 3-butanediol に代謝される (Fig. 2)。これら代謝物は生物界および乳製品などの食品に広く存在する natural substance である²⁾。

本抗生物質の抗菌スペクトラムおよび抗菌力は、Ampicillin とほぼ同等であり、経口投与後の Ampicillin としての濃度およびその時間的推移はマウス、ラットなどの実験動物では Talampicillin や Bacampicillin のそれに類似している²⁾。

本物質を臨床的に感染症の症例に経口投与し、臨床効果と副作用について検討した。

I. 対象および方法

1. 対象

対象は急性気管支炎4例および急性扁桃腺炎、気管支拡張症、急性咽喉炎、急性気管支炎+急性喉頭炎、急性膀胱炎の各1例合計9例で、年齢は35歳～69歳で女性6例、男性3例であった (Table 1)。

2. 投薬量および投薬方法

本剤を全例において経口投与により使用した。4例は250 mg 1日3回、他の5例は250 mg 1日4回投与し、投与期間は3～7日間で、総投与量は2.25～7.0gであった(Table 1)。

3. 效果判定

Table 1 Results of clinical trial with KBT-1585

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Organism	Bact. effect	Clinical effect	Side effect
			Dose (g/day)	Day	Total dose(g)				
1	69 F	Acute bronchitis	0.75	3	2.25	—	Unknown	Fair	None
2	41 F	Acute bronchitis	1.0	4	3.25	Normal flora	Unknown	Fair	—
3	46 F	Acute bronchitis	1.0	7	6.25	Normal flora	Unknown	Poor	None
4	35 F	Acute tonsillitis	0.75	3	2.25	<i>S.aureus</i>	Persisted	Good	None
5	49 M	Bronchitis (Bronchiectasis)	1.0	7	7	<i>H.influenzae</i>	Eradicated	Unknown	None
6	45 M	Acute pharyngitis Diabetes mellitus	0.75	4	3	—	Unknown	Good	None
7	35 F	Acute bronchitis Acute laryngitis	0.75	7	5.25	—	Unknown	Good	None
8	56 F	Acute cystitis	1.0	4	4	<i>E.coli</i>	Eradicated	Good	None
9	68 M	Acute bronchitis Old pulmonary tuberculosis	1.0	7	7	—	Unknown	Fair	None

効果の判定は起炎菌の明らかな症例では、細菌の消失の有無をみた細菌学的効果と自・他覚症状の改善度、諸検査成績などをもとに総合的に行なった。起炎菌不明の症例では自・他覚的所見の改善度、細菌学的検査以外の検査成績から判定した。臨床的效果については主治医の意見を採用し、著効、有効、やや有効、無効の4段階に分けて判定した。

副作用については、本剤投与前、中、後における臨床症状、アレルギー反応の有無などを観察し、またできるだけ治療前後定期的に検尿、血液学的検査、生化学的検査などを行ない、本剤によると思われる異常値の発見に努めた。

4. 成績

臨床的には有効4例、やや有効3例、無効1例、判定不能1例の成績であった。各症例の概要は Table 1 に示

したが、個々の症例について少しく詳細に説明する。

症例 1 Y. K. 69歳、女性、急性気管支炎。

昭和57年12月30日頃から風邪気味で鼻汁、咳嗽あり、58年1月4日より嘔声も出現してきたとの訴えで1月5日当院外来を訪れた。

初診時採痰不能で起炎菌は不明であった。本剤(KBT-1585) 750 mg、分3で経口投与を行なったところ、3日目から咳嗽は軽減し、1月10日来院時には嘔声は治癒していた。患者は症状軽快したので3日間服薬したのみで、自分で服薬を中止していた。細菌学的効果は不明で、臨床的にはやや有効とした。

症例 2 K. N., 41歳、女性、急性気管支炎。

昭和57年12月21日感冒症状で外来受診し、Erythromycin (EM) などの投与を受け、一旦軽快したが、58年1月1日頃から咳嗽が再び激しくなり、鼻汁、頭痛を伴

い、膿性喀痰をみるようになり、1月6日再び外来を訪れた。当時採痰不能で、咽頭粘液の培養では正常細菌叢のみ陽性。本剤1.0g、分4で3日間、総量3.25g投与、1月10日の時点で喀痰は粘液性となり、培養では前回同様正常細菌叢のみ陽性で、細菌学的効果不明であるが、咳嗽、頭痛、悪寒、倦怠感などの症状が軽減したので臨床的にはやや有効とした。

症例3 M. N., 46歳, 女性, 急性気管支炎。

数日前より咳嗽、喀痰(粘液性)、息苦しい感じありとの訴えで58年1月6日外来受診。初診時採痰不能で咽頭粘液培養を行ない、正常細菌叢のみ陽性。本剤1.0g、分4、7日間総計6.25g投与。1月13日の時点で咽頭粘液培養で正常細菌叢のみ陽性で細菌学的効果不明。咳嗽、喀痰、息苦しい感じなどの症状全く軽快せず、無効とした。なお本剤中止後 Cefroxadine (CXD) 投与により諸症状の改善がみられた。

症例4 I. K., 35歳, 女性, 急性扁桃腺炎。

2, 3日前より鼻汁、くしゃみ、熱感、咽頭痛があるとの訴えで58年1月12日当科外来受診。初診時両側扁桃腺は発赤腫大し、膿栓付着が認められた。本剤750mg、分3で3日間、合計2.25gを経口投与。細菌学的には初診時の扁桃腺腔から *Staphylococcus aureus* が検出されたが、本剤投与後1月19日にも同菌が検出されており不変と判定した。なおこの菌のABPCに対する感受性試験成績はディスク法で(++)であった。37.8°Cの発熱は本剤投与後3日目から解熱して平熱となり、熱感は消失し、CRPは(++)から(±)へ、白血球増加は10,200/mm³から6,900/mm³と改善がみられたので臨床的には有効とした。

症例5 T. K., 49歳, 男性, 気管支拡張症。

約20年前から慢性気管支炎、気管支喘息、気管支拡張症などの診断で、しばしば急性気管支炎症状を繰り返していた。今回も57年12月20日頃より咳嗽、喀痰あり外来受診。当時胸部ラ音(湿性、乾性)聴取。12月20日より1月3日まで Cefaclor (CCL) の投与を受けたが無効のため1月17日より本剤1.0g分4、7日間、合計7g投与した。投与開始前の喀痰から *H. influenzae* が(++)検出されたが、投与終了後1月24日の喀痰培養では本菌の陰性化がみられた。胸部X線写真所見では、少なくとも数年以前から両側中〜下肺野に気管支拡張症、気管支周囲炎と思われる斑状、索状陰影あり、本剤投与後もほとんど不変であった。本症例では本剤投与開始後3日目から、当時その地域で流行していたインフルエンザ罹患によると思われる39°C台の発熱、四肢疼痛などが出現し、その後、咳嗽、喀痰が増加し、赤沈促進、胸部ラ音も増加した。したがって本剤の臨床効果判定は不能であ

った。

症例6 Y. N., 45歳, 男性, 急性咽頭炎。

基礎疾患に糖尿病があり、2, 3日前から咽頭痛、悪寒、38.5°Cの発熱ありとの訴えで58年2月2日入院。その時は咽頭発赤が著明であるが、その他には特に理学的異常所見は認められなかった。本剤750mg、分3、4日間合計3.0gを経口投与を行なった。投与開始翌日より解熱し、症状の改善を認め有効と判定した。ただし残念ながら細菌学的検査は行なわれておらず、細菌学的効果の判定はできなかった。

症例7 K. K., 35歳, 女性, 急性気管支炎および急性喉頭炎。

58年2月4日頃より39°C発熱、翌5日から咳嗽激しくなり、膿性痰および嘔声ありとの訴えで2月10日当科外来受診。上記診断にて本剤750mg、分3、7日間合計5.25gを経口投与した。初診時採痰不能にて細菌学的効果は不明であったが、咳嗽、喀痰、嘔声、頭痛などの症状は改善をみ、白血球増加は9,300/mm³→6,600/mm³、好中球増加は78%→45%、赤沈促進22mm/hr→9mm/hrとそれぞれ改善がみられたので臨床的には有効と判定した。

症例8 Y. K., 56歳, 女性, 急性膀胱炎。

2日程前から尿意頻数、排尿痛などの症状あり、58年2月17日入院。中間尿培養で *E. coli* が10⁵/ml以上検出され、本剤1.0g、分4、4日間、合計4gを投与した。本剤投与後2月21日には尿中細菌は陰性化した。また本剤投与開始後3日目から排尿痛消失し、尿意頻数も4日目から消失。尿沈渣中白血球数は1視野に30以上認められたものが2月21日には消失していた。以上のことから本症例においては本剤は臨床的にも有効と判定した。

症例9 S. T., 68歳, 男性, 急性気管支炎。

58年2月上旬に39°C発熱、咳嗽、喀痰あり、2月15日外来受診し、Erythromycin 600mg/日5日間の投与を受けたが無効で軽快せず、咳嗽激しく、微熱が持続したため2月24日より本剤1.0g、分4、7日間合計7.0gを経口投与した。なおこの症例は約25年前に罹患した陳旧性肺結核を有していた。本剤投与開始前の採痰不能で、投与後の喀痰培養では正常細菌叢のみ陽性のため、細菌学的効果判定はできなかった。臨床症状では咳嗽、喀痰の減少、微熱のほぼ平熱化などの改善がみられたが赤沈促進は持続、胸部X線写真所見は不変(陳旧性肺結核がある)で、臨床的にはやや有効とした。

II. 副作用

全例において、臨床症状としての副作用は認められなかった。本剤投与前後で可能な限り臨床検査を行なった

Table 2 Laboratory findings before and after treatment with KBT-1585 (I)

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino. (%)
1	B	407	13.0	39.0	6,400	1
	A	400	12.9	38.5	5,800	1
2	B	422	13.1	39.5	3,600	8
	A	(439)	(13.6)	(40.0)	(5,500)	(5)
3	B	441	13.9	40.5	6,500	—
	A	462	14.8	43.0	7,900	3
4	B	440	13.7	40.5	10,200*	1
	A	412	12.6	37.5	6,900	—
5	B	471	14.7	44.0	9,900*	1
	A	443	13.3	40.5	9,100*	1
6	B	515	16.9	48.5	8,500*	1.5
	A	515	16.8	49.0	7,100	1
7	B	427	12.5	37.5	9,300*	2
	A	430	12.5	37.5	6,600	4
8	B	381	12.2	36.0	5,100	2
	A	382	12.2	36.5	4,700	3
9	B	467	14.0	43.0	8,200	2
	A	421	12.7	38.0	7,600	4

* : Abnormal value

() : During treatment

がその成績をまとめてTable 2, 3 に示した。GOT の軽度上昇1例(24→42), GOT, GPT の軽度上昇1例(31→55, 30→67)を認めた。それ以外には本剤投与によると思われる異常変動は認められなかった。

III. 考察および結語

本剤使用症例は上気道感染症が主でしかも軽症～中等症が中心で、症例数も少なく、結論めいたことは何もいえない。しかも原因菌の把握ができていない例が多く、細菌学的効果としては菌消失2例(*H. influenzae*, *E. coli* 各1例), 不変1例(*S. aureus*), 判定不能6例であった。

臨床的には有効4例, やや有効3例, 無効1例, 判定不能1例の成績であった。

経口投与と剤のためすべて外来患者に投与され、投与期間も短い例が多かった。また本剤投与後必ず来院するように言い渡しておいても、軽快すると、自分で服薬を中止したり、指定日に来院しなかったり例があり、また途中でインフルエンザに罹患したと思われる例などもあり、正確な効果判定は困難ないし不能となり、反省を要した。

臨床症状としては全例において副作用を認めず、臨床

の検査値異常は、肝・腎機能検査や検尿、検血などでGOT 軽度上昇1例, GOT, GPT 軽度上昇1例のみで、いずれも軽度で特に処置を要しなかった。

本剤はAmpicillin (ABPC) のプロドラッグで経口投与により吸収は良好で抗菌スペクトラム、抗菌力はABPCに匹敵し、ABPC やその他の ABPC プロドラッグと同様の有効性を期待しうと思われた²⁾。

体内代謝産物は ABPC と acetoin, 2,3-butanediol でこれらは生物界および乳製品などの食品に広く存在する natural substance であり、毒性の少ないものであることが特徴とされている。そのためか副作用が少なかったものとも考えられるが、投与期間の短いものが多かったことも考慮に入れる必要があるだろう。

しかしながら軽度で少数例ではあるが、GOT 上昇, GOT, GPT 上昇のみられたことはやはりなお注意を払いつつ使用する必要のあることを示唆しているものと考えられる。

文 献

- 1) SAKAMOTO, F.; S. IKEDA & G. TSUKAMOTO: Studies on Prodrug II. Preparation and Characterization of (5-substituted-2-oxo-1, 3-dioxolen-4-yl)

Table 3 Laboratory findings before and after treatment with KBT-1585 (2)

Case No.		GOT (5~40U)	GPT (0~40U)	Al-P (2.3~10.4U)	BUN (mg/dl)	Creatine (mg/dl)
1	B	24	16	7.2	15.0	0.8
	A	22	13	7.4	16.8	0.7
2	B	31	30	7.3	8.4	0.7
	A	(55)*	(67)*	(8.2)	(10.9)	(0.6)
3	B	25	32	9.3	—	—
	A	22	21	10.0	11.9	0.7
4	B	15	12	4.6	—	—
	A	14	10	5.5	12.6	0.7
5	B	24	21	11.4*	12.7	0.7
	A	42*	36	8.6	13.2	0.8
6	B	18	13	10.5*	12.9	0.7
	A	—	—	—	—	—
7	B	10	3	5.4	13.6	0.7
	A	14	7	4.6	12.9	0.7
8	B	19	10	4.6	15.8	0.7
	A	19	11	5.0	20.0	0.8
9	B	31	36	9.9	15.8	0.9
	A	23	20	9.7	13.9	0.9

* : Abnormal value

(): During treatment

methyl Ester of Ampicillin. Chem. Pharm. Bull.,
in Press

ンボジウム I, KBT-1585 (司会: 真下啓明, 副
島林造)。佐賀, 1983

2) 第31回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シ

CLINICAL STUDIES ON LENAMPICILLIN (KBT-1585)

OTOHIKO KUNII, TAKASHI KOMATSU, HAJIME NISHIYA,
YASUO ONO and SHIRO MIWA

Department of Internal Medicine, the Institute of Medical Science, the University of Tokyo

Lenampicillin (KBT-1585), a new derivative of ampicillin was administered to 9 patients, consisting of 4 cases of acute bronchitis, 1 case each of acute tonsillitis, bronchiectasis, acute pharyngitis, acute bronchitis with laryngitis and acute cystitis.

The pathogens were *Staphylococcus aureus* in 1 case of acute tonsillitis, *Haemophilus influenzae* in 1 case of bronchiectasis and *Escherichia coli* in 1 case of acute cystitis.

This antibiotic drug was given orally at a dose of 0.25 g, 3~4 times a day for 3~7 days and the total doses were 2.25~7.0 g

The clinical efficacy was good in 4 cases, fair in 3 cases, poor in 1 case and unknown in 1 case.

As for the bacteriological effects of KBT-1585, organisms were eradicated in two cases (*H. influenzae*: 1, *E. coli*: 1). However, organisms in 1 case of *S. aureus* persisted. In the other 6 cases the bacteriological effects were not evaluable.

No side effect was observed in all cases. Regarding abnormal laboratory findings, slight increase of S-GOT in 1 case and that of S-GOT and S-GPT in 1 case were observed.