

## Lenampicillin (KBT-1585) に関する臨床的検討

加藤 政仁・加藤 錠一・吉友 和夫・山本 素子・都筑 瑞夫・武内 俊彦

名古屋市立大学第一内科

花 木 英 和・林 嘉 光・宇佐美 郁治

名古屋市立東市民病院第四内科

永 坂 博 彦

愛知県立尾張病院内科

山 本 俊 幸・鈴 木 幹 三・岸 本 明 比 古

名古屋市厚生院附属病院内科

新しく開発された経口用 ABPC のプロドラッグである Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) を肺炎 2 例, 急性気管支炎 16 例, 急性咽頭および咽喉頭炎 4 例, 慢性気道感染症急性増悪 5 例, 急性腎盂炎 1 例の計 28 例の各種感染症に使用した。その結果肺炎, 急性咽頭および咽喉頭炎, 急性腎盂炎は 100% の有効率であり, 急性気管支炎は 80%, 慢性気道感染症急性増悪は 40% の有効率であった。

細菌学的効果は慢性気道感染症急性増悪の 1 例で分離された *H. influenzae*, および急性腎盂炎で分離された *E. coli* がともに消失し, 臨床的にも著効および有効であった。しかし慢性気道感染症急性増悪の 1 例で常在菌が *Enterobacter* に菌交代し臨床的にもやや有効にとどまった。

副作用は心窩部痛, 嘔気, 胃部不快感などの消化器症状が 4 例みられ, 1 例はそのため服薬を自分で中止している。しかしいずれも本剤中止後自覚症状は, 速やかに改善した。

臨床検査値異常は好酸球増多 1 例, 白血球減少・好酸球増多 1 例, GOT・GPT 上昇 1 例の計 3 例に認められたがいずれも軽度で一過性であり継続投与可能であった。

Lenampicillin (KBT-1585) は鐘紡株式会社薬品研究所において創製され同社と鳥居薬品株式会社で開発された経口用 ABPC のプロドラッグである。その化学構造は, 従来の ABPC のプロドラッグである, PVPC, TAPC, BAPC が ABPC 3 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るのに対し, KBT-1585 はその位置に炭素原子が結合するという新規な構造である。したがって KBT-1585 は従来の ABPC のプロドラッグのように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。本剤は経口投与により, 速やかに ABPC として高い血中濃度が得られ, その半減期は 0.9 時間である。ABPC は *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* などのグラム陽性球菌, および *H. influenzae*, *E. coli* に対し優れた抗菌力を保持している。

このような特徴を有する本剤を臨床的に用いる機会を得たのでその成績について報告する。

## I. 投与対象および方法

投与対象は昭和 58 年 1 月から昭和 58 年 6 月までに名古屋市立大学医学部第一内科および関連病院を受診する

は入院中の男性 12 例, 女性 16 例の計 28 例で, 年齢は 26 歳から 81 歳 (平均 53.3 歳) である。疾患の内訳は肺炎 2 例, 急性気管支炎 16 例, 急性咽頭および咽喉頭炎 4 例, 慢性気道感染症急性増悪 5 例, 急性腎盂炎 1 例である。

投与方法は本剤 1 錠 250mg を 1 日 3~4 回経口投与し, 投与期間は 1~15 日 (平均 9.3 日) で, 総投与量は 1~14g (平均 8.3g) である。

## II. 効果判定

効果判定は臨床効果と細菌学的効果に分けて検討した。

臨床効果は, 胸部 X 線像, 体温, 白血球数, 赤沈値, CRP, 咳嗽, 喀痰量, 尿所見などの自覚症状の改善を目標として, 次のような基準により各主治医が判定した。

著効 (excellent): 本剤投与後 7 日以内にすべての自覚症状の消失ないし著しい改善がみられたもの。

有効 (good): 7 日以内に明らかな改善がみられたもの。

やや有効 (fair): 7 日以内に軽度の改善がみられたもの。

無効 (poor): 7 日以内に改善がみられなかったもの。

Table 1-1 Results of clinical trials with KBT-1585

Case	Age	Sex	Diagnosis	Complication Underlying disease	Isolated organisms	Dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	67	F	Pneumonia		N.F.	250 × 4	14	14	Excellent		None
2	41	M	Pneumonia	Lung cyst	N.F.	250 × 4	14	14	Good		None
3	64	M	Acute bronchitis	Hyperthyroidism	N.F.	250 × 4	14	14	Fair		None
4	49	F	Acute bronchitis		N.D.	250 × 4	7	7	Good		Eosino. ↑
5	69	F	Acute bronchitis		N.D.	250 × 4	1	1	Unknown		Epigastralgia
6	35	F	Acute bronchitis		N.D.	250 × 3	4	3	Good		None
7	72	M	Acute bronchitis	Old lung tuberculosis	N.F.	250 × 3	7	5.25	Good		None
8	52	M	Acute bronchitis		N.D.	250 × 3	7	5.25	Good		None
9	73	M	Acute bronchitis	Old lung tuberculosis	N.D.	250 × 4	14	14	Good		None
10	54	M	Acute bronchitis	Old lung tuberculosis	N.D.	250 × 4	7	7	Good		None
11	54	F	Acute bronchitis		N.D.	250 × 3	7	5.25	Fair		None
12	39	F	Acute bronchitis		N.D.	250 × 3	5	3.75	Good		None
13	28	F	Acute bronchitis		N.F.	250 × 4	5	5	Good		None
14	44	M	Acute bronchitis		N.D.	250 × 3	15	9	Fair		None

N.F. : Normal flora

N.D. : Not done

判定不能 (unknown): 臨床効果を判定できないもの。

### III. 成 績

臨床効果は、肺炎2例中著効1例、有効1例、急性気管支炎16例中有効12例、やや有効3例、判定不能1例、急性咽頭および咽喉頭炎4例はすべて有効、慢性気道感染症急性増悪5例は著効1例、有効1例、やや有効2例、無効1例、急性腎盂炎の1例は有効であった。全体では28例中著効2例、有効19例、やや有効5例、無効1例、判定不能1例であり有効以上は77.8%であった。

細菌学的効果は、慢性気道感染症急性増悪の1例 (Case 27) で分離された *H. influenzae* および急性腎盂炎 (Case 28) で分離された *E. coli* がともに消失した。しかし慢性気道感染症急性増悪の1例 (Case 26) で常在菌が *Enterobacter* に菌交代し臨床的にもやや有効であった。(Table 1)。

[やや有効および無効例の検討]

**Case 3** 64歳, M., 急性気管支炎。

甲状腺機能亢進症にて外来治療中、2~3日前より発熱、咳、痰持続し、本剤1日1,000mgを14日間投与す。CRP、血沈および咳、痰などの自覚症状の改善が少なくやや有効と判定した。本剤中止後他の抗生剤を使用することなく治癒している。

**Case 11** 54歳, F., 急性気管支炎。

約3週間前より咳、痰持続し来院、本剤1日750mgを7日間投与す。咳の軽度減少が認められやや有効と判定した。初診時血沈の軽度亢進がみられたがCRP陰性、白血球数正常で炎症の程度は軽く、そのため抗生剤である本剤は臨床効果に反映されなかったと考えられる。本剤中止後他の抗生剤を使用することなく治癒している。

**Case 14** 44歳, M., 急性気管支炎。

10日前より咳、痰持続し来院、本剤1日750mgを15日間投与す。咳、痰の軽度改善が認められやや有効と判定した。Case 11と同様炎症の程度が軽く、抗生剤による自覚症状の改善は期待しがたくやや有効にとどまったと考えられる。本剤中止後他の抗生剤を使用することなく治癒している。

**Case 23** 80歳, M., 慢性気道感染症急性増悪。

慢性気管支炎にて外来通院中、微熱、喀痰量増加、呼吸困難をきたす。本剤1日1,000mgを14日間投与したが自覚症状および血沈、CRPなどの改善が認められず無効と判定した。その後CXD、CEZ、PIPC、MINOなどを投与したがいずれも無効であり、CMXにより自覚所見の改善がみられた。

**Case 24** 81歳, M., 慢性気道感染症急性増悪。

慢性気管支炎にて外来通院中、喀痰量の増加をきたし本剤1日750mgを8日間投与した。CRPの改善はみ

られたが痰量の減少なくやや有効と判定した。その後同系のTAPCを7日間投与し自覚症状の改善が認められ、本剤投与期間に問題があったと反省させられる症例である。

**Case 26** 59歳, F., 慢性気道感染症急性増悪。

慢性気管支炎にて外来通院中、膿性痰出現のため本剤1日1,000mgを7日間投与した。膿性痰の改善はみられたが痰量変化せずやや有効と判定した。その後抗生剤は使用せず経過観察していたが2週間後再び膿性痰となり、MINOおよびCEDを使用しそれぞれやや有効であった。

### IV. 副 作 用

副作用は心窩部痛、嘔気、胃部不快感などの消化器症状が4例みられ、1例はそのため服薬を自分で中止している。しかしいずれも本剤中止後自覚症状は速やかに改善した。副作用のみられた4例の概略を示す。

**Case 5** 69歳, F., 急性気管支炎。

本剤1回1錠250mgを食後および就寝前の1日4回服用後翌日、心窩部痛をきたし自分で服薬を中止した。その後3~4日の経過で症状の改善がみられた。

**Case 16** 72歳, F., 急性気管支炎。

本剤1回1錠250mgを食後1日3回、4日間服用後胃部不快感を自覚した。症状軽度のためその後も3日間服薬し、臨床効果有効であったので7日間投与を中止した。

**Case 17** 56歳, F., 急性気管支炎。

本剤1回1錠250mgを食後および就寝前の1日4回、3日間服用後嘔気を自覚した。本患者は慢性肝炎急性増悪を併発しており、嘔気は薬剤の副作用か肝障害によるものかは不明である。なお肝障害の軽減にともない約2週間て改善がみられた。

**Case 27** 42歳, F., 慢性気道感染症急性増悪。

本剤1回1錠250mgを食後1日3回、5日間服用後胃部不快感を自覚した。胃腸薬投与にて症状改善し継続投与可能であった。

臨床検査値異常は好酸球増多1例、白血球減少・好酸球増多1例、GOT・GPT上昇1例の計3例に認められた (Table 2)。以下その概略を示す。

**Case 4** 49歳, F., 急性気管支炎。

本剤1日1,000mg7日間投与後、投与前よりすでに10%と高値を示した好酸球が16%に上昇した。約1か月後の再検では2%と正常に復していた。

**Case 15** 71歳, M., 急性気管支炎。

本剤1日投与量1,000mg、投与前白血球数6,800、好酸球0%であったが、投与7日目白血球数2,400に減少し好酸球は17%に増加した。投与14日目 (投与終了時) で

Table 1-2 Results of clinical trials with KBT-1585

Case	Age	Sex	Diagnosis	Complication Underlying disease	Isolated organisms	Dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
15	71	M	Acute bronchitis	Old lung tuberculosis	<i>S.aureus</i>	250 × 4	14	13.75	Good	Eradicated	Eosino. ↑ Leukopenia
16	72	F	Acute bronchitis		N.D.	250 × 3	7	5	Good		Gastric discomfort
17	56	F	Acute bronchitis	Bronchial asthma Chronic hepatitis	N.F.	250 × 4	7	7	Good		Nausea
18	53	M	Acute bronchitis	Chronic pulmonary emphysema Diabetes mellitus	N.F.	250 × 4	14	14	Good		None
19	28	F	Acute pharyngolaryngitis		N.D.	250 × 3	3	2.25	Good		None
20	34	F	Acute pharyngitis		N.D.	250 × 3	11	8.25	Good		None
21	26	F	Acute pharyngitis		N.D.	250 × 4	7	7	Good		GOT ↑, GPT ↑
22	52	M	Acute pharyngitis	Cerebral thrombosis Cardio myopathy	N.D.	250 × 4	14	14	Good		None
23	80	M	Acute exacerbation	Chronic bronchitis Parkinson's disease	N.F.	250 × 4	14	14	Poor		None
24	81	M	Acute exacerbation	Chronic bronchitis Hypertension	N.F.	250 × 3	8	5.25	Fair		None
25	63	F	Acute exacerbation	Bronchiectasis Anemia	N.F.	250 × 4	14	14	Good		None
26	59	F	Acute exacerbation	Chronic bronchitis	N.F.	250 × 4	7	7	Fair	Replaced → <i>Enterobacter</i>	None
27	42	F	Acute exacerbation	Bronchiectasis	<i>H.influenzac</i>	250 × 3	14	10.25	Excellent	Eradicated	Gastric discomfort
28	34	F	Acute pyelitis		<i>E.coli</i>	250 × 4	4	4	Good	Eradicated	None

N.F.: Normal flora

N.D.: Not done

Table 2-1 Laboratory findings in patient before and after administration of KBT-1585

Case	CRP	ESR (/hr)	RBC ( $\times 10^4$ )	WBC	Plate. ( $\times 10^4$ )	Eosino. (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.) (I.U.)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	111	341	7,500	35.0	0	31	26	153	17	0.7
	D	120	387	6,400	43.5	0	21	14	167	16	0.7
2	B	17	470	10,100	42.1	1					
	A	5	495	6,600	22.2	3	20	24	203	10	0.7
3	B	38	561	6,800	19.8	10	24	31	97	25	1.9
	D	30	557	7,300	21.8	10					
	A	28	551	6,300	22.5	5	31	33	98	22	1.9
4	B	15	469	5,600	23.2	10	18	22	68	11	0.7
	A	6	493	4,700	27.8	16	25	28	77	11	0.9
5	B	32	387	3,100	20.1	2	35	22	73	17	0.9
	A						34	22	58	17	1.3
6	B	6	452	3,600	9.8	0	19	11	130	15	1.0
	A										
7	B	25	554	18,200	39.1	1	18	13	174	12	0.9
	A	3+	528	9,900	42.3	3	22	18	144	11	0.9
8	B	14	490	4,000	15.9	0	21	16	134	30	1.2
	A	6	460	3,700	26.0	7	12	8	126	15	1.0
9	B	60	461	5,700	18.6	8	24	16	44	18	1.3
	A	40	446	6,000	21.7	0	28	16	44	18	1.2

B : Before

D : During

A : After

Table 2-2 Laboratory findings in patient before and after administration of KBT-1585

Case	CRP	ESR (/hr)	RBC ( $\times 10^4$ )	WBC	Plate. ( $\times 10^4$ )	Eosino. (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	AI-P (K.A. I.U.)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
10	B	13	523	8,700	17.5	0	27	15	7.8	20	
	A	23	493	10,500	27.7	3	14	15	8.9	18	
11	B	18	498	7,000	28.6	5	19	10	9.1	13	
	A		464	4,500	28.7	5	19	12	8.2	17	
12	B	20	444	6,900	19.2	1					
	A	10	405	5,700	20.0	0	12	18	120	14	0.7
13	B	20	452	7,300	34.0	0	9	9	126	12	0.7
	B	12	413	5,300		0	15	8	5.6	19	
14	A	10	366	5,800		0	30	30	4.8	16	
	B	40	444	6,800		0	20	15	8.2	17	
15	D		375	2,400		17					
	A	19	380	3,100		8	18	7	6.0	16	
16	B	20	431	6,900		0	19	9	5.9	20	
	A	11	412	5,200		0	37	19	5.7	21	
17	B	6	436	4,900	23.5	3	231	231	183	18	0.7
	A	3	419	6,600	31.6	3	272	288	187	11	0.8
18	B	10	379	6,400	21.2	2	14	20	203	13	0.9
	A	6	396	5,500	20.9	4	13	14	192	15	0.9
19	B		399	3,000	21.1	1	12	12	106	11	0.7
	A		390	6,400	21.5	3	11	7	105	7	0.6

B : Before  
D : During  
A : After

Table 2-3 Laboratory findings in patient before and after administration of KBT-1585

Case	CRP	ESR (/hr)	RBC ( $\times 10^4$ )	WBC	Plate. ( $\times 10^4$ )	Eosino. (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A. (I.U.))	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
20	B	4 +	22	406	42.2	2	16	14	134	13	0.6
	B	5 +	79	416	17.3	0	15	14	148	13	0.9
21	D	3 +	58	377	23.6	0	13	15	128	8	0.9
	A	+	74	369	24.0	5	74	63	136	13	0.7
22	B			471	17.2	2	20	14	253	17	0.9
	A	-	7	425	17.3	1	22	21	225	19	0.8
23	B	2 +	130	365	22.2	0	13	8	6.3	27	
	A	2 +	133	356	26.2	0	18	9	6.3	28	
24	B	3 +	19				14	17	99	16	0.9
	A	$\pm$	30	497	18.3	3	25	25	104	26	0.9
25	B	+	82	293	19.0	0	15	6	5.2	22	
	A	+	77	296	19.2	3	12	9	5.1	18	
26	B	-		423	26.7	11	9	12	117	17	0.9
	A	-		424	26.5	12	11	13	119	16	0.9
27	B		19	358	17.3	0	12	8	2.1	12	
	A		13	365	14.3	0	13	5	3.0	15	
28	B	5 +	67	441	22.8	0	48	74	95	9	0.7
	A	2 +	78	423	35.9	2	18	41	98	7	0.6

B : Before

D : During

A : After

は白血球数 3,100, 好酸球 8% であり白血球減少および好酸球増加は一過性であった。

**Case 21** 26歳, F., 急性咽喉炎。

本剤 1 日投与量 1,000mg, 投与前 GOT 15 IU, GPT 14 IU であったが 7 日間投与により GOT 74 IU, GPT 63 IU に上昇した。投与中止 14 日後の再検では GOT 23 IU, GPT 42 IU に改善がみられた。

### V. 考 案

ABPC の腸管からの吸収を改善し, より高い血中濃度を得ようと努力され多くの経口 ABPC 誘導体が開発されている。従来の経口 ABPC 誘導体は腸管において水解され吸収される際, 分解産物の一つがアルデヒド基をもつものに対し, KBT-1585 はそれがアセトインであることから毒性の少ないことが特徴である。

本剤は ABPC として抗菌力を発揮し, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *E. coli* などに優れた抗菌力を示している。

このような特徴を有する本剤を肺炎 2 例, 急性気管支炎 16 例, 急性咽喉および咽喉頭炎 4 例, 慢性気道感染症急性増悪 5 例, 急性腎盂炎 1 例の計 28 例の各種感染症に使用した。その結果肺炎, 急性咽喉および咽喉頭炎, 急性腎盂炎が 100% の有効率であり, 急性気管支炎は 80%, 慢性気道感染症急性増悪は 40% の有効率であった。細菌学的効果は慢性気道感染症急性増悪の 1 例で分離された *H. influenzae*, および急性腎盂炎で分離された *E. coli* がともに消失した。しかし慢性気道感染症急性増悪の 1 例で常在菌が *Enterobacter* に菌交代し臨床的にもやや有効であった。本剤の抗菌スペクトラムがよく反映された結果であると考えられる。

やや有効および無効例を検討すると, 急性気管支炎でのやや有効例は初診時 CRP 陰性, 白血球数正常で炎症の程度が軽く, 咳, 痰などの自覚症状が主体の患者が多く, そのため抗生剤である本剤は自覚症状の改善には期待しがたくやや有効にとどまったと考えられる。一方, 慢性気道感染症急性増悪ではやや有効の 2 例は投与期間の延長により症状の改善がみられると考えられる症例であり反省しなければならぬ。無効例はその後 CXD, CEZ, PIPC, MINO などを投与したがいずれも無効であり, いわゆる第 3 世代セフェム系抗生剤である CMX により改善している。本例は急性増悪により入退院をくりかえしている難治例であり経口抗生剤は限界であったと考えられる。しかし一般に慢性気道感染症急性増悪の原因菌として多い *H. influenzae*, *S. pneumoniae* に対し本剤は抗菌力を示していることから, 本剤は慢性気道感染症急性増悪に対して充分効果を期待できるものと考えられる。

副作用は心窩部痛, 嘔気, 胃部不快感などの消化器症状が 4 例みられ, 1 例はそのため服薬を自分で中止している。しかしいずれも本剤中止後自覚症状は速やかに改善している。臨床検査値異常は好酸球増多 1 例, 白血球減少, 好酸球増多 1 例, GOT・GPT 上昇 1 例の計 3 例みられたがいずれも軽度で一過性であり継続投与可能であった。

以上, 本剤は各種感染症治療に有用かつ安全性の高いものと考えられる。

### 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



## CLINICAL STUDIES ON LENAMPICILLIN (KBT-1585)

MASAHITO KATO, JOICHI KATO, KAZUO YOSHITOMO, MOTOKO YAMAMOTO,  
MIZUO TSUZUKI and TOSHIHIKO TAKEUCHI

The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, School of Medicine

HIDEKAZU HANAKI, YOSHIMITSU HAYASHI and IKUJI USAMI

Department of Internal Medicine, Nagoya Higashi Municipal Hospital

HIROHIKO NAGASAKA

Department of Internal Medicine, Aichi Prefectural Owari Hospital

TOSHIYUKI YAMAMOTO, KANZO SUZUKI and AKIHIKO KISHIMOTO

Nagoya Geriatric Hospital (Nagoyashi Kohsei-in)

Lenampicillin (KBT-1585), a newly developed ampicillin prodrug, was clinically evaluated in 28 cases including pneumonia (2 cases), acute bronchitis (16), acute tonsillitis (4), acute exacerbation of chronic respiratory tract infection (5) and acute pyelitis (1).

Therapeutic effective rate was 100% in pneumonia, tonsillitis and pyelitis, 80% in bronchitis and 40% in chronic respiratory tract infections (chronic RTI).

The strains of *H. influenzae* and *E. coli* were isolated from a case with acute exacerbation of chronic RTI and a case with pyelitis, respectively. Both of them were eradicated by the administration of KBT-1585.

Clinically the former case gave an excellent result and the latter showed a good effect. In another case with acute exacerbation of RTI, a strain of *Enterobacter* replaced normal flora and this case showed clinically a fair result.

Adverse effects such as gastro-intestinal disorders were observed in 4 cases and therefore one of them discontinued to take on his own authority.

However they recovered rapidly after the cessation of the drug administration.

Abnormal laboratory findings were noted in 3 cases, eosinophilia in 1 case, eosinophilia and leucopenia in 1 case and elevation of GOT and GPT in 1 case. These abnormal findings returned to normal after cessation of the drug administration.