

Lenampicillin (KBT-1585) に関する臨床的研究

副島林造・松島敏春・二木芳人・川根博司・川西正泰

安達倫文・中浜 力・渡辺正俊・日野二郎

川崎医科大学呼吸器内科

Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) は Ampicillin (ABPC) の prodrug であり、内服後速やかに吸収され良好な ABPC 血中濃度が得られるが、代謝産物も acetoin など natural substance であり、より安全性が高いと考えられている。

呼吸器感染症20例、急性中耳炎1例の計21例を対象に、本剤1日量0.75~1.0gを経口投与し、臨床効果ならびに副作用の有無について検討した。

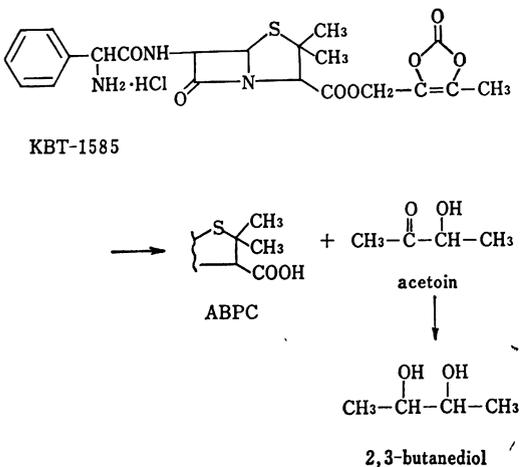
臨床効果は、21例中著効3例、有効14例、やや有効4例で、有効率は80.9%であり、細菌学的菌消失率は、55.5%であった。

副作用としては嘔気、食欲不振と、腹部膨満感を訴えたものが各1例認められた。軽度の好酸球増多を2例に認めた他は特に検査値異常も認められなかった。

以上の成績より、KBT-1585 は呼吸器感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

Lenampicillin (KBT-1585) は鐘紡株式会社薬品研究所で創製され、鳥居薬品株式会社と共同開発された経口用 Ampicillin (ABPC) の prodrug であり、Fig. 1 に示すような化学構造を有している。既存の ABPC の prodrug である Pivampicillin (PVPC) や Talampicillin (TAPC)、Bacampicillin (BAPC) と同様に、内服後腸管から速やかに吸収され、エステラーゼにより加水分解を受けて ABPC となり、高い ABPC 血中濃度が得られる。しかも既存の ABPC prodrug のように、代謝産物が aldehyde 体を形成することなく、acetoin となり、2,3-butanediol となる。これら代謝物は、食品などに広く存在する

Fig. 1 Metabolism of KBT-1585



natural substance であり、より安全性も高いと考えられる¹⁾。

今回、われわれは KBT-1585 について、主に呼吸器感染症患者を対象に臨床的検討を行ない、若干の知見を得たので報告する。

I. 研究方法

KBT-1585 使用症例は21例で、その内訳は急性咽喉炎4例、急性気管支炎3例、感染を伴った気管支喘息4例、肺気腫の二次感染増悪3例、感染増悪を伴った気管支拡張症5例、感染による中葉症候群、急性中耳炎各1例であった。性別は男性13例、女性8例で、年齢は16歳から72歳に分布しており、平均年齢は52.7歳であった。

1回投与量は250mgとし、1日3~4回投与し、4~14日にわたり経過を観察した。

効果判定は、発熱、咽喉痛、咳嗽、喀痰量と性状などの臨床症状の改善の程度、胸部X線所見、赤沈値、CRP値、白血球数など検査所見の改善の程度ならびに、起炎菌の消失の有無により、著効、有効、やや有効、無効の4段階に評価した。さらに、本剤使用前後の末梢血液像、肝・腎機能検査値の変化についても検討した。

II. 成績

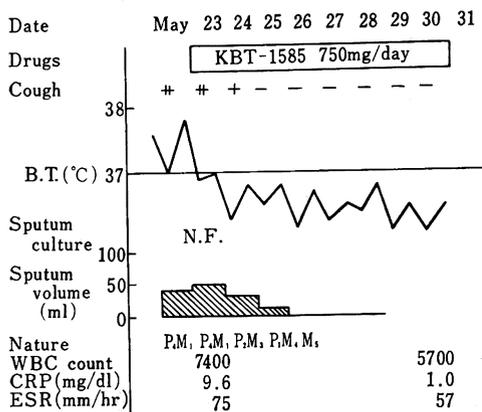
本剤使用21例の臨床効果を Table 1 に示した。急性咽喉炎の4例は全例有効以上の満足すべき効果を得たが、症例1の急性扁桃炎と急性咽喉炎の32歳男子では、本剤内服の3日目より、食欲不振および食後の嘔気が認められた。しかし程度は軽く、4日間の内服終了後症状は速

Table 1 Clinical efficacy of KBT-1585

Case	Age Sex	Diagnosis	Underling dis. or complication	Isolated organisms	Daily dose and Duration	Evaluation		Side effect
						Bacteriological	Clinical	
1	Y.N. M	Acute tonsillitis Acute pharyngitis	—	<i>H. influenzae</i>	1.0 g X 4	→ <i>K. pneumoniae</i>	Good	Nausea Anorexia
2	Y.K. F	Acute pharyngitis	—	β - <i>Streptococcus</i>	1.0 g X 4	Unknown	Excellent	Abdominal fullness
3	T.S. M	Acute pharyngitis	Bronchial asthma	N.F.	0.75g X 7	Unevaluable	Good	—
4	T.K. M	Acute pharyngitis	Chronic sinusitis	<i>H. influenzae</i>	1.0 g X 7	Eradicated	Good	—
5	M.K. M	Acute bronchitis	Pulmonary tuberculosis	<i>H. influenzae</i>	0.75g X 7	Eradicated	Fair	—
6	Y.O. M	Acute bronchitis	Bronchial asthma	<i>S. aureus</i>	1.0 g X 7	Eradicated	Excellent	—
7	H.O. M	Acute bronchitis	Chronic sinusitis	<i>K. pneumoniae</i> β - <i>Streptococcus</i>	1.0 g X 6	Unknown	Fair	—
8	S.O. F	Bronchial asthma with infection	Bronchial asthma	<i>H. parainfluenzae</i>	1.0 g X 7	Eradicated	Good	—
9	M.F. M	Bronchial asthma with infection	Bronchial asthma	<i>K. pneumoniae</i>	1.0 g X 7	Unknown	Good	—
10	S.R. F	Bronchial asthma with infection	Bronchial asthma	<i>H. parainfluenzae</i>	1.0 g X 7	Eradicated	Good	—
11	Y.T. M	Bronchial asthma with infection	Bronchial asthma	N.F.	0.75g X 7	Unevaluable	Excellent	—
12	Y.S. M	P. emphysema	Bronchial asthma	<i>S. faecalis</i>	1.0 g X 12	Eradicated	Good	—
13	K.G. F	P. emphysema	—	<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>	1.0 g X 7	→ <i>P. aeruginosa</i>	Fair	—
14	H.A. M	P. emphysema	—	N.F.	0.75g X 14	Unevaluable	Good	—
15	H.Y. F	Bronchiectasis	—	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	1.0 g X 4	Persisted	Fair	—
16	T.T. M	Bronchiectasis	Chronic sinusitis	<i>H. influenzae</i>	0.75g X 7	Persisted	Good	—
17	R.O. F	Bronchiectasis	—	N.F.	1.0 g X 13	Unevaluable	Good	—
18	T.M. F	Bronchiectasis	—	<i>H. influenzae</i>	1.0 g X 7	Eradicated	Good	—
19	M.K. F	Bronchiectasis	—	<i>H. influenzae</i>	1.0 g X 10	→ <i>P. aeruginosa</i>	Good	—
20	E.O. M	Middle lobe syndrome	—	N.F.	1.0 g X 7	Unevaluable	Good	—
21	O.F. M	Acute otitis media	Cystic lung disease	Unknown	0.75g X 5	Unevaluable	Good	—

N.F.: Normal Flora

Fig. 2 Case 11, Y. T., 59 y.o., M., Bronchial asthma with infection



やかに消失した。症例2の60歳女性の急性咽喉炎例でも、内服3日目頃より軽度の腹部膨満感を訴えたが、5日間の継続内服は可能であり、4~5日目頃には、むしろ症状は軽減しており本剤との因果関係は明らかではなかった。

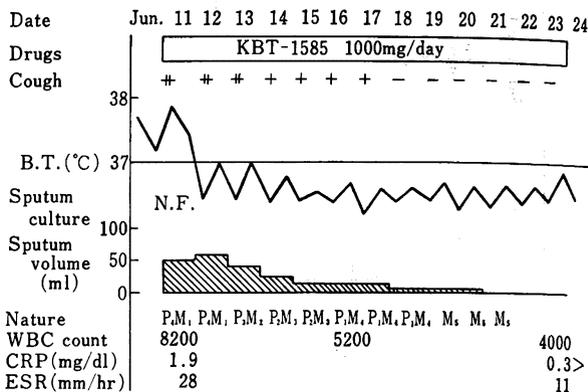
急性気管支炎の3例は、いずれも肺結核、気管支喘息あるいは慢性副鼻腔炎の基礎疾患を有するものであったが、症例5, 7では7日間の投与にもかかわらず、咳嗽や膿性痰の改善はわずかであり、やや有効と判定した。しかし、症例6では咳嗽、膿性痰、倦怠感などの自覚症状は3日後には完全に消失、喀痰中の *S. aureus* も消失、胸部ラ音も聴取されなくなり、著効と判定された。

症例8~11は感染を伴った気管支喘息の症例であるが、いずれも1週間の治療で有効、もしくは著効の成績が得られた。

症例11の経過を Fig. 2 に示したが、59歳の男性で37.8°Cの発熱、咳嗽、膿性痰および喘息発作を訴えて来院した。本剤1日750mg、毎食後分3投与したところ、投与翌日には解熱し、1日50ml程度の膿性痰および喘息発作も4日目には消失して著効と判定した。

症例12~14はいずれも肺気腫の二次感染増悪例で、症例14からは *S. faecalis*、症例13からは *H. influenzae* と *P. aeruginosa* が投与前の喀痰より分離されたが、症例14からは、常在菌のみが分離された。*S. faecalis* が分離された症例12は、本剤1日750mg(毎食後分3)12日間の投与で、菌陰性化、呼吸困難感、咳嗽、喀痰などの自覚症状の軽減が得られて有効であった。症例13は71歳の女性で、以前より *H. influenzae* による感染増悪を繰り返しており、今回も約1週間前より咳嗽、膿性痰が増強し、労作時呼吸困難も訴えて来院した。本剤1日1,000mg、分4投与で7日間の治療を行なった結果、投与前の喀痰より分離された *H. influenzae* は消失した

Fig. 3 Case 17, R.O. 54 y.o., F., Bronchiectasis



が、*P. aeruginosa* は存続し、自覚症状の改善が不十分で、やや有効と判定した。

症例15~19の5例は、気管支拡張症の症例で、有効4、やや有効1の成績であった。症例15は *S. aureus* および *P. aeruginosa* の混合感染例であり、本剤1日1,000mg分4、4日間の投与で咳嗽、喀痰は減少傾向を示したが、喀痰性状は膿性持続し、また患者自身も他剤への変更を希望したため、やや有効とした。症例16では、起炎菌は *H. influenzae* であり、本剤1日750mg7日間の投与で自覚症状の改善、白血球数の正常化などが得られ、臨床的には有効であったが、喀痰中の *H. influenzae* は存続した。本症例の *H. influenzae* は、 β -lactamase 産生菌であった。Fig. 3 に症例17の経過を示した。54歳の女性で38°Cの発熱と咳嗽ならびに、1日50ml以上の膿性痰を訴えて来院したので、本剤1日1,000mg(分4)投与を開始した。起炎菌は不明であったが、翌日より解熱し、自覚症状、検査成績の改善も得られて有効であった。

症例20の中薬症候群、症例21の急性中耳炎例はいずれも自覚症状の改善が得られ有効であった。

以上呼吸器感染症20例、急性中耳炎1例の計21例に対する総合臨床効果は、Table 2 に示すように、著効3、有効14、やや有効4、無効0であり、有効率は80.9%であった。細菌学的評価はTable 3 に示したが、分離18菌株中消失8株、菌交代2株であり、菌消失率は55.5%であった。特に、*H. influenzae* 7株では、 β -lactamase 産生菌の1株を除いて、6株は消失が認められた。本剤使用前後の末梢血液、肝・腎機能検査値はTable 4 に示した。症例8, 11で本剤投与後、7%以上の好酸球増多を認めたが、いずれも実数では500以下であった。その他の検査値異常は認められなかった。

III. 考 察

KBT-1585 は鐘紡株式会社薬品研究所で創製され、鳥

Table 2 Overall clinical efficacy of KBT-1585

Diagnosis	Number of cases	Clinical evaluations				Efficacy rate
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute upper respiratory tract infections	(4)	1	3			100 %
Acute bronchitis	(3)	1		2		33.3%
Bronchial asthma with infection	(4)	1	3			100 %
Pulmonary emphysema	(3)		2	1		66.7%
Bronchiectasis	(5)		4	1		80 %
Others	(2)		2			100 %
Total	(21)	3	14	4	0	80.9%

Table 3 Bacteriological response of KBT-1585

Organisms	Number of strains	Bacteriological evaluation				Eradication rate
		Eradicated	Persisted	Changed	Unknown	
<i>S. aureus</i>	2	1	1			50 %
<i>S. faecalis</i>	1	1				100 %
β - <i>Streptococcus</i>	2				2	—
<i>H. influenzae</i>	7	4	1	2 (<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>)		85.7%
<i>Haemophilus</i> spp.	2	2				100 %
<i>K. pneumoniae</i>	2				2	—
<i>P. aeruginosa</i>	2		2			0 %
Total	18	8	4	2	4	55.5%

Table 4 Laboratory findings of patients treated with KBT-1585

Case	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC($10^6/mm^3$)		WBC (/mm ³)		Eosino. (%)		S-GPT (i.u.)		S-GOT (i.u.)		Al-pase (i.u.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
1 Y.N.	44.4	44.8	15.7	15.5	485	485	9,200	9,700	5	6	25	25	22	25	88	80	10	10	1.1	1.1	
2 Y.K.	37.2	—	13.1	—	415	—	8,000	—	0	—	14	—	17	—	103	—	13	—	0.6	—	
3 T.S.	38.6	36.3	12.9	12.3	402	383	4,700	3,700	—	4	37	18	23	19	58	69	12	11	0.8	0.8	
4 T.K.	41.4	41.7	14.3	14.1	487	488	7,000	8,400	4	2	21	19	16	17	45	52	14	20	1.0	1.0	
5 M.K.	43.0	43.3	15.1	15.2	455	463	5,400	4,600	0	6	13	19	16	21	74	80	15	15	0.7	0.7	
6 Y.O.	42.5	41.4	14.9	14.2	492	470	6,000	5,100	8	5	14	13	15	13	57	53	10	12	0.7	0.8	
7 H.O.	46.8	44.0	15.7	15.0	494	467	6,000	4,500	3	5	30	32	16	26	52	55	13	13	0.9	0.9	
8 S.O.	34.8	31.7	11.3	10.6	425	387	4,800	3,900	6	11	—	18	—	21	—	51	—	9	—	0.5	—
9 M.F.	44.5	—	14.8	—	483	—	4,600	—	0	—	14	—	19	—	50	—	22	—	0.9	—	
10 S.R.	40.2	40.0	14.1	13.6	450	446	6,700	5,100	10	7	16	11	15	15	151	131	17	20	0.7	0.8	
11 Y.T.	36.9	36.4	12.5	12.2	417	408	7,400	5,700	2	7	11	11	12	16	62	51	16	13	1.0	1.0	
12 Y.S.	41.9	45.4	12.8	14.2	513	542	6,800	5,800	4	2	9	8	12	13	45	38	9	11	0.7	0.8	
13 K.G.	42.6	40.0	14.2	13.2	457	427	9,800	7,300	0	2	13	11	16	15	62	57	15	14	0.7	0.6	
14 H.A.	42.7	44.3	14.9	15.0	479	502	6,100	6,800	2	1	13	18	15	15	65	68	13	15	0.7	0.7	
15 H.Y.	36.9	37.5	12.6	12.9	395	408	7,200	6,200	1	0	10	13	11	12	70	71	9	13	0.7	0.7	
16 T.T.	34.2	34.3	11.4	11.5	410	414	9,800	6,900	5	1	10	10	11	12	56	53	15	15	0.9	0.9	
17 R.O.	37.3	37.9	12.1	12.4	435	429	8,200	4,000	0	0	9	15	14	14	65	58	9	14	0.6	0.7	
18 T.M.	35.2	34.7	12.0	12.0	399	399	12,800	8,000	0	2	9	7	8	11	46	42	13	13	1.0	0.7	
19 M.K.	38.6	39.1	12.4	12.9	422	432	6,200	4,200	2	5	8	10	11	13	49	46	14	13	0.8	0.9	
20 E.O.	37.6	37.0	12.3	12.5	406	393	9,500	7,700	0	2	11	11	12	14	50	51	21	18	0.9	0.8	
21 O.F.	36.0	34.7	11.7	11.1	433	417	8,400	9,000	4	5	9	11	16	13	40	35	10	11	0.7	0.7	

居薬品株式会社と共同開発された経口用 ABPC prodrug であり、従来の TAPC, BAPC は ABPC 3 位の carboxyl 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て、KBT-1585 はその位置に炭素原子が結合するという新規な化学構造を有している。

本剤の特徴として、消化管内では極めて安定であるのが、内服後、腸管から吸収され速やかに加水分解されて ABPC となり、BAPC²⁾ とほぼ同程度の高い血中濃度が得られている。しかも加水分解されてできる代謝産物が、acetoin など広く食品などにも含まれる natural substance であることなどより、従来の ABPC prodrug 同様の有効性に加えて、消化管に対する影響の減少や、臓器組織に対する有害反応の減少など、副作用の軽減が期待される。

軽症ないし中等症の呼吸器感染症を主とする 21 例に本剤を使用した結果、著効 3 例、有効 14 例、やや有効 4 例で、臨床的有效率は 80.9% であり、中等症以下の呼吸器感染症には充分有効性が期待できる成績であった。

細菌学的菌消失率は 55.5% であったが、本剤の有効性が最も期待される *H. influenzae* に対する消失率は 85.7% であった。本剤使用后、*H. influenzae* が残存した 1 例は、 β -lactamase 産生菌であったが、 β -lactamase 産生 *H. influenzae* は分離菌の約 10% 程度に認められており^{3,4)}、しかも近年増加傾向にあると考えられている。今後 Clavulanic acid など β -lactamase 阻害剤との mutual prodrug など一層の研究開発が必要であろう。

副作用も 2 例に軽度の嘔気、食欲不振と腹部膨満感が認められたのみであった。検査値異常でも 2 例に 7% 以上の好酸球増多が認められたが、実数では 500 以下であり、しかも 2 例とも気管支喘息患者であり、必ずしも本剤によるものとは断定し得なかった。

新薬シンポジウム¹⁾ による 1,780 例の検査成績でも、消化器症状を呈したものは、35 例 (2.0%) と従来のものに比べて比較的低率であり、肝機能などの検査値異常も低率のようであるが、今後さらに厳密な臨床的比較検討が必要であろう。

以上の成績から KBT-1585 は、呼吸器感染症の治療薬として極めて有用性の高い薬剤であると考えられた。

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、KBT-1585。佐賀、1983
- 2) 副島林造、直江弘昭、松島敏春、田野吉彦、溝口大輔、繁治健一：Bacampicillin に関する研究。Chemotherapy 27 (S-4) : 147~150, 1979
- 3) 副島林造、二木芳人、川西正泰、松島敏春、沖本二郎、中浜 力：BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 30(S-2) : 304~313, 1982
- 4) SOEJIMA, R.; T. MATSUSHIMA, C. NAKAHAMA, Y. NIKI, M. KAWANISHI & M. WATANABE: β -lactamase Producing *Haemophilus influenzae* and their Susceptibility to Amoxicillin and Related Antibiotics. Kawasaki Med. J. 8(2) : 89~93, 1982

CLINICAL STUDIES ON LENAMPICILLIN (KBT-1585)

RINZO SOEJIMA, TOSHIHARU MATSUSHIMA, YOSHIHITO NIKI, HIROSHI KAWANE
MASAYOSHI KAWANISHI, MICHIFUMI ADACHI, CHIKARA NAKAHAMA, MASATOSHI WATANABE
and JIRO HINO

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine Kawasaki Medical School

Lenampicillin (KBT-1585) was administered to 21 cases with respiratory tract infection and 1 case with acute otitis media, at a dose of 0.75~1.0g per day for 4 to 14 days. Clinical effects were excellent in 3, good in 14 and fair in 4 cases. The clinical efficacy rate in all 21 cases was 80.9 percent. The bacteriological eradication rate of 18 strains obtained from sputum was 55.5 percent.

As a side effect of KBT-1585 nausea and anorexia in 1 case and the feeling of a full stomach in 1 case was observed, but these symptoms were mild. Two cases of a slight eosinophilia were observed. From these results KBT-1585 was considered valuable drug for the treatment of respiratory tract infections.