

Lenampicillin (KBT-1585) の基礎的・臨床的検討

沢江 義郎・岡田 薫・熊谷 幸雄・柳瀬 敏幸

九州大学第一内科, 医療技術短大部

新しく開発された Ampicillin の prodrug である Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) について基礎的, 臨床的検討を行なった。

KBT-1585 の臨床分離菌に対する抗菌力を接種菌量が 10^6 cells/ml のときの MIC で測定したところ, MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の占める割合が *S. aureus* 89%, *S. faecalis* 96%, *E. coli* 52%, *Proteus* sp. 54%, *Salmonella* sp. 80%, *Shigella* sp. 100%, *S. marcescens* 4% であった。その他の菌種には抗菌力が劣るか殆ど認められなかった。

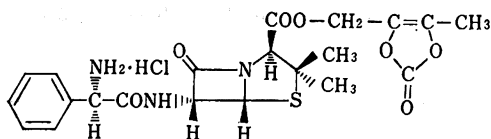
KBT-1585 の 250 mg を空腹時に内服したときの血清中 ABPC 濃度は 30 分後に平均 $9.0 \mu\text{g/ml}$ のピーク値となり, $T_{1/2}$ が 0.63 時間であった。このときの尿中排泄率は最初の 2 時間が 42% で, 8 時間後までの累積排泄率が 52% であった。

肺炎 1 例, 気管支炎 6 例, 咽頭炎 3 例, 副鼻腔炎 1 例, 腎盂腎炎 1 例, 顎下部腫瘍 1 例の計 13 例に, KBT-1585 を 1 日 0.5 ~ 1.5 g, 2 ~ 21 日間使用したところ, 著効 1 例, 有効 7 例, やや有効 2 例, 判定不能 3 例で, 有効率は 80% であった。副作用として, 嘔気, 耳痛がそれぞれ 1 例認められ, 出現率が 15% であった。しかし, 臨床検査成績に異常をきたしたものは認められなかった。

新しく開発された Lenampicillin (KBT-1585) は, 広く用いられている Ampicillin (ABPC) の誘導体の一つであり, 経口剤として内服されて腸管吸収により ABPC となるため, ABPC の prodrug といわれている。すなわち, KBT-1585 は Fig. 1 に示すような構造の ABPC のエステル化合物で, 腸管内では分解されることはなく, 上部消化管で速やかに吸収され, 腸管壁で ABPC と acetoin に加水分解, 代謝される。それで, 高い血中 ABPC 濃度が得られ, 有用性が発揮されると考えられている¹⁾。

そこで, われわれは最近分離された臨床分離株に対する KBT-1585 および ABPC の抗菌力を測定するとともに, 健康成人に KBT-1585 を投与したときの血清中 ABPC 濃度を測定した。同時に, KBT-1585 を臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無について検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of KBT-1585



I. 材料および方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九大第一内科入院患者の各種臨床材料から, 主として昭和 57 年 4 月から昭和 58 年 3 月までの間に分離された

S. aureus 27 株, *S. faecalis* 27 株, *E. coli* 31 株, *K. pneumoniae* 27 株, *Enterobacter* sp. 28 株, *S. marcescens* 26 株, *Proteus* sp. 28 株, *Citrobacter* sp. 15 株, *P. aeruginosa* 18 株, その他の *Pseudomonas* sp. 8 株, *Salmonella* sp. 5 株, *S. flexneri* 1 株について, 日本化学療法学会標準法に準じて, KBT-1585 および ABPC の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌液はトリプトソイブイオン (栄研) にて一夜増菌培養したものを滅菌生理食塩液により 100 倍に希釈した液 (Inoculum size: 10^6 cells/ml と表示) を用い, 測定培地としてはミューラーヒントン寒天培地 (栄研) を使用した。

2. 血清中および尿中 ABPC 濃度測定

Table 1 に示すように 29 歳から 36 歳の健康成人男子 4 名に, KBT-1585 の 250 mg 錠を 1 錠ずつを朝の空腹時に内服させたときの血清中 ABPC 濃度および尿中排泄率を測定した。KBT-1585 内服前, 内服時から 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8 時間後に約 5 ml を採血し, 凝固したのち血清を分離した。同時に, 内服前および内服後 2 時間ごとに 8 時間後まで排尿させ, 尿量を測定するとともに, その一部を採尿した。これらの血清および尿は ABPC 濃度測定時まで -20°C に保存した。なお, 内服 4 時間後に軽い昼食をとらせた。

ABPC の濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法により行なった。培地には普通寒天

Table 1 Background of healthy volunteers

No.	Name	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	Body surface (m ²)
1	M.O.	36	M	171.0	51.0	1.60
2	M.S.	33	M	170.0	70.0	1.81
3	J.K.	30	M	166.0	64.0	1.71
4	K.N.	29	M	162.0	52.0	1.54
Mean ± S.D.		32 ± 3		167.3 ± 4.1	59.3 ± 9.3	1.67 ± 0.12

培地 (pH 7.0) (栄研) を用い、*B. subtilis* の芽胞が 2.3×10^5 spores/ml に含まれるようにし、8 ml ずつシャーレに注入した。標準曲線の作成には、ABPC 標準液を Moni-trol I および 1/15 Mリン酸緩衝液 (PBS) で希釈して用いた。なお、血清および Moni-trol I は PBS にて 2 倍に希釈して測定した。

得られた血清中 ABPC 濃度について、one compartment open model による薬動力学的係数を $C(t) = A(e^{-kel(t-t_0)} - e^{-ka(t-t_0)})$ の式を用いて最小自乗法により算出した。

3. 臨床効果と副作用の有無

九大第一内科入院および外来患者の肺炎 1 例、急性気管支炎 5 例、慢性気管支炎 1 例、急性咽喉炎 3 例、慢性副鼻腔炎 1 例、腎盂腎炎 1 例、顎下部腫瘍 1 例の計 13 例 (重複例を含む) に KBT-1585 を使用し、その臨床効果と副作用の有無を検討した。なお、検討期間は昭和 58 年 1 月から昭和 59 年 4 月までであった。

KBT-1585 の投与法は、原則として 1 日 0.75~1.0 g を 3~4 回に分けて、食後および就寝前に服用させた。時に 1 日 1.5 g を 3 回に分けて投与した。また、例外として、1 日 0.5 g 朝夕 2 回に分けて投与された。投与期間は 2~21 日間で、副作用のみられた場合には直ちに中止した。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と炎症局所所見の改善、起炎菌の消失や検査成績の正常化などによった。すなわち、自覚症状の改善とともに炎症局所所見の改善がみられ、起炎菌の消失、検査成績の正常化のみられたものを“有効”とし、特に 1 週間以内の短期間に有効であったものを“著効”とした。自覚症状の改善はみられても検査成績の正常化が不充分であったものや、自覚症状の改善が充分でなかったものを“やや有効”とし、自覚症状、炎症局所所見、検査成績のいずれも改善しなかったものを“無効”とした。また、副作用のため早期に投薬を中止したときや、服薬が不規則で判定がむずかし

かったときや、適応症例でなかったときに“判定不能”とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長を“菌消失”、“菌減少”、“菌残存”、“菌交代”と判定し、起炎菌を明らかにし得なかった場合の消長は“不明”とした。また、喀痰の場合に喀出がなくなり、菌検索ができなかったときも“菌消失”とした。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査、血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し、その変動を観察した。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九大第一内科入院患者の臨床材料から分離された各種の菌株に対する KBT-1585 および ABPC の MIC は Table 2 のようであった。

S. aureus 27 株では、KBT-1585 は 0.39 μ g/ml の 1 株のほか、大部分の 23 株が 1.56~6.25 μ g/ml で、6.25 μ g/ml 以下が 89% を占めており、3 株が 25 μ g/ml ないしそれ以上であった。ABPC は 25 株、93% が 1.56~12.5 μ g/ml であり、2 株が 50~100 μ g/ml で、KBT-1585 と大差はなかった。*S. faecalis* 27 株では、KBT-1585 は 50 μ g/ml の 1 株を除いた 96% が 0.39~3.13 μ g/ml であり、その多くは 0.78~1.56 μ g/ml であった。ABPC も KBT-1585 と全く同様であったが、0.39~0.78 μ g/ml がやや多くなっていた。これら 2 菌種の MIC の累積百分率を図示したのが Fig. 2 である。

E. coli 31 株では、KBT-1585 は 16 株、52% が 1.56~12.5 μ g/ml で、その多くは 3.13~6.25 μ g/ml であり、残りの 15 株は 100 μ g/ml 以上の耐性株であった。ABPC は 16 株が 0.78~6.25 μ g/ml で、KBT-1585 より 1 段階優れているものが多かった。しかし、残りの 15 株は KBT-1585 と同様に 100 μ g/ml 以上であった。MIC の累積百分率を図示すると Fig. 3 のようであった。

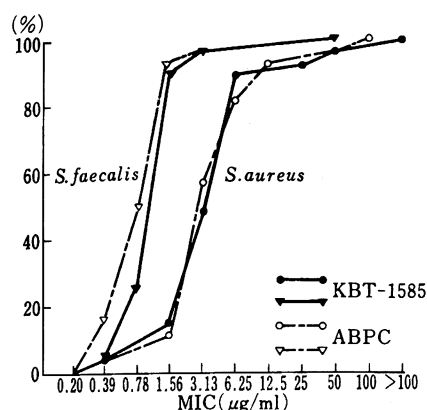
Table 2 Antimicrobial activity of KBT-1585 and ABPC

(Inoculum size: 10^6 cells/ml)

Strain (No.)	Drug	MIC (μ g/ml)										
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i> (27)	KBT		1 (4)		3 (15)	9 (48)	11 (89)		1 (93)	1 (96)		1 (100)
	ABPC		1 (4)		2 (11)	12 (56)	7 (81)	3 (93)		1 (96)	1 (100)	
<i>S. faecalis</i> (27)	KBT		1 (4)	6 (26)	17 (89)	2 (96)				1 (100)		
	ABPC		4 (15)	9 (48)	12 (93)	1 (96)				1 (100)		
<i>E. coli</i> (31)	KBT				1 (3)	6 (23)	8 (48)	1 (52)				15 (100)
	ABPC			1 (3)	1 (6)	9 (36)	5 (52)					15 (100)
<i>K. pneumoniae</i> (27)	KBT								3 (11)	9 (44)	7 (70)	8 (100)
	ABPC							1 (4)	6 (26)	11 (67)	1 (70)	8 (100)
<i>Enterobacter</i> sp. (28)	KBT							1 (4)			9 (36)	18 (100)
	ABPC							1 (4)	1 (7)	4 (21)	6 (43)	16 (100)
<i>S. marcescens</i> (26)	KBT				1 (4)				1 (8)		3 (19)	21 (100)
	ABPC				1 (4)					1 (8)	2 (15)	22 (100)
<i>Proteus</i> sp. (28)	KBT				6 (21)	9 (54)						13 (100)
	ABPC				3 (11)	12 (54)						13 (100)
<i>Citrobacter</i> sp. (15)	KBT										1 (7)	14 (100)
	ABPC											15 (100)
<i>Salmonella</i> sp. (5)	KBT				1 (20)	2 (60)	1 (80)					1 (100)
	ABPC			1 (20)		2 (60)		1 (80)				1 (100)
<i>S. flexneri</i> (1)	KBT					1 (100)						
	ABPC					1 (100)						
<i>P. aeruginosa</i> (18)	KBT											18 (100)
	ABPC									1 (6)		17 (100)
Other <i>Pseudomonas</i> sp. (8)	KBT											8 (100)
	ABPC											8 (100)

KBT : KBT-1585, ABPC : Ampicillin, () : Cumulative percent

Fig. 2 Cumulative percentage of MICs of KBT-1585 and ABPC



K. pneumoniae 27株では、KBT-1585はすべて25 µg/ml ないしそれ以上で、8株が100 µg/ml 以上であった。ABPCは1株、4%が12.5 µg/ml で、残りは25 µg/ml ないしそれ以上で、25～50 µg/ml が17株、63%とKBT-1585より多かったが、8株は100 µg/ml 以上であった。

Enterobacter sp. 28株では、KBT-1585は12.5 µg/ml の1株のほかは100 µg/ml ないしそれ以上と耐性株が多かった。ABPCは1株、4%が12.5 µg/ml のほかは25 µg/ml ないしそれ以上で、50～100 µg/ml が10株とKBT-1585よりやや多かった。

S. marcescens 26株では、KBT-1585は1株、4%が1.56 µg/ml のほか、1株が25 µg/ml で、残りは100 µg/ml ないしそれ以上であった。ABPCは1株が1.56 µg/ml のほか、3株が50～100 µg/ml で、残りの22株は100 µg/ml 以上で、KBT-1585とほぼ同様であった。

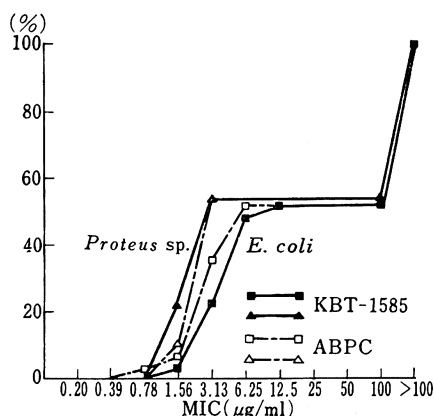
Proteus sp. 28株では、KBT-1585は15株、54%が1.56～3.13 µg/ml で、残りの13株は100 µg/ml 以上であった。ABPCも15株が1.56～3.13 µg/ml で、他はすべて100 µg/ml 以上であり、KBT-1585と殆ど同じであった。Fig. 3にMICの累積百分率を図示した。

Citrobacter sp. 15株では、KBT-1585は1株が100 µg/ml のほかはすべて100 µg/ml 以上であった。ABPCはすべて100 µg/ml 以上であった。

Salmonella sp. 5株では、KBT-1585は4株、80%が1.56～6.25 µg/ml で、多くが3.13 µg/ml であった。しかし、100 µg/ml 以上の耐性株が1株認められた。ABPCは100 µg/ml 以上の耐性の1株のほかは0.78～12.5 µg/ml に分布し、多くはKBT-1585同様に3.13 µg/ml であった。

S. flexneri 1株では、KBT-1585、ABPCとも3.13 µg/ml であった。

Fig. 3 Cumulative percentage of MICs of KBT-1585 and ABPC



P. aeruginosa 18株では、KBT-1585はすべて100 µg/ml 以上で、ABPCは50 µg/ml の1株のほかはすべて100 µg/ml 以上であった。

P. aeruginosa 以外の *Pseudomonas* sp. 8株では、KBT-1585、ABPCともすべて100 µg/ml 以上であった。

2. 血清中 ABPC 濃度および尿中排泄率

4名の健康成人男子にKBT-1585の250mgを空腹時に内服させたときの血清中ABPC濃度はTable 3のようであった。すなわち、4名のうち2名では内服30分後に8.8および12.0 µg/mlのピーク値となり、2時間後には1.9および1.8 µg/mlにまで比較的急速に減少し、その後は3時間後に0.8～0.9、4時間後に0.3～0.4 µg/mlと減少し、6時間後以降は測定限界以下となった。1名は30分後と1時間後が8.0 µg/mlで、その中間にピーク値があると考えられ、以後は上記2名とほぼ等しい血清中濃度が認められた。残りの1名では1時間後に8.1 µg/mlのピーク値となり、2時間後も3.8 µg/mlと高値で、3時間後も1.4 µg/mlで、他の者より約30分遅れる形をとったが、6時間後以降は測定限界以下となった。これら4名の平均値でみると、30分後に9.0 µg/mlの最高値となり、1時間後6.9 µg/ml、1.5時間後4.4 µg/ml、2時間後2.4 µg/mlとなり、3時間後0.95 µg/ml、4時間後0.50 µg/mlと減少し、6時間以後は測定限界以下となった。これらの平均値から求められたone compartment open modelによる薬動学的係数はKa 3.72 hr⁻¹、Kel 1.11 hr⁻¹、T_{1/2} 0.63 hr、AUC_{0-∞} 13.57 µg·hr/ml、C_{max} 8.99 µg/ml、T_{max} 0.52 hrであった。これらの係数によって得られたsimulation curveと実測値を描いたものがFig. 4である。

このときの2時間ごとの尿中ABPC濃度および尿量と、尿中排泄率をみたのがTable 4で、その尿中排泄率の平均値および累積排泄率を図示したのがFig. 5であ

Table 3 Serum levels of Ampicillin after the oral administration of 250mg of KBT-1585

Case	Age	Sex	Time after the administration of KBT-1585 (hr.)									
			0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8
M.O.	36	M	0	7.1	8.1	7.2	3.8	1.7	1.4	0.8	<0.1	<0.1
M.S.	33	M	0	12.0	6.2	3.0	1.8	1.0	0.9	0.4	<0.1	<0.1
J.K.	30	M	0	8.8	5.1	3.6	1.9	1.0	0.8	0.3	<0.1	<0.1
K.N.	29	M	0	8.0	8.0	3.6	2.0	1.2	0.7	0.5	<0.1	<0.1
Mean $\pm$ S.D.			0	8.98 ± 2.13	6.85 ± 1.46	4.35 ± 1.92	2.38 ± 0.95	1.23 ± 0.33	0.95 ± 0.31	0.50 ± 0.22	<0.1	<0.1

Table 4 Urine levels and urinary excretion rates of Ampicillin following the oral administration of 250mg of KBT-1585

Case	Age	Sex	0 ~ 2 hr.			2 ~ 4 hr.			4 ~ 6 hr.			6 ~ 8 hr.			0 ~ 8 hr.
			C	V	R	C	V	R	C	V	R	C	V	R	R
M.O.	36	M	1.08	86	37.2	0.35	70	9.8	0.096	56	2.2	0.031	52	0.6	49.8
M.S.	33	M	1.22	103	50.3	0.23	90	8.3	0.047	82	1.5	0.021	85	0.7	60.8
J.K.	30	M	1.30	76	39.5	0.23	65	6.0	0.050	89	1.8	0	130	0	47.3
K.N.	29	M	1.67	63	42.1	0.37	53	7.8	0.076	74	2.2	0.020	73	0.6	52.7
Mean $\pm$ S.D.			1.32 ± 0.25	42.3 ± 5.7	0.30 ± 0.08	8.0 ± 1.6			0.067 ± 0.023	1.9 ± 0.3		0.018 ± 0.013	0.5 ± 0.3		52.7 ± 5.9

C: Urine concentration (mg/ml), V: Urine volume (ml), R: Urinary excretion rate (%)

Fig. 4. Mean serum level of Ampicillin after oral administration of 250 mg of KBT-1585 to 4 healthy adults and simulation curve calculated by one compartment open model

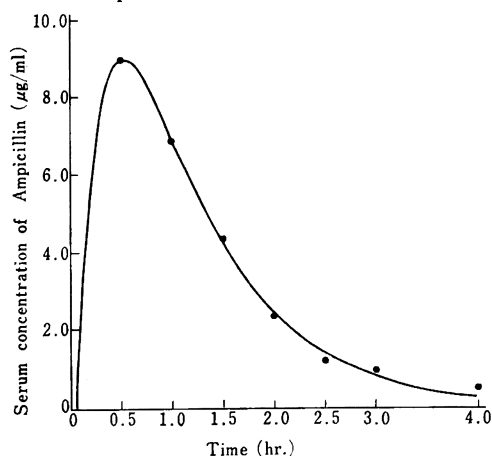
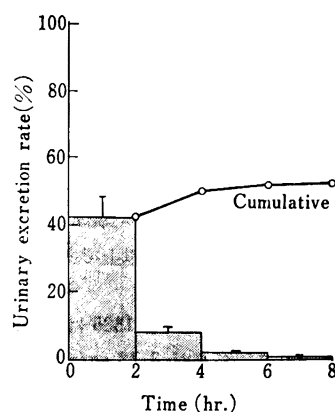


Fig. 5 Urinary excretion rate of KBT-1585 after oral administration of 250 mg as the activity of Ampicillin



る。最初の2時間の尿中 ABPC 濃度は 1.08 ~ 1.67mg/ml と比較的高濃度であり、投与量の 37 ~ 50% が尿中

に排泄された。次の2~4時間後は 0.23 ~ 0.37 mg/ml と低濃度となり、投与量の 6.0 ~ 9.8% が排泄された。しかし、4 ~ 6時間尿中 ABPC 濃度は 0.05 ~ 0.10mg/ml と低下し、尿中排泄率も 1.5 ~ 2.2% にす

Table 5 Clinical results of cases treated with KBT-1585

Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	Antibiotics given before	Dosis of KBT-1585 (g×days)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
R.H.	50	F	Pneumonia	Pulmonary tuberculosis	N.f. (<i>S. aureus</i>)*	TMS-19-Q : 1.6×9	1.5×4	Unknown	Unknown	—
H.O.	69	M	Acute bronchitis	Chronic hepatitis	<i>H. influenzae</i>	—	0.75×21	Good	Eradicated	—
S.T.	28	F	Acute bronchitis	—	<i>H. influenzae</i>	—	0.75×2	Good	Eradicated	—
S.T.	28	F	Acute bronchitis	—	<i>H. influenzae</i>	—	1.5×4	Excellent	Eradicated	Nausea
T.Y.	63	F	Acute bronchitis	Hashimoto's dis. Hypertension	<i>H. influenzae</i>	—	0.75×14	Good	Eradicated	—
T.Y.	63	F	Acute bronchitis	Hashimoto's dis. Hypertension	<i>H. influenzae</i>	—	1.0×14	Good	Eradicated	—
H.K.	54	F	Chronic bronchitis	Sjogren's synd. Chr. hepatitis	N.f. (<i>S. aureus</i>)*	—	1.0×11	Good	Colonization of <i>S. aureus</i>	—
S.T.	28	F	Acute pharyngitis	—	1) <i>H. influenzae</i> 2) <i>S. pneumoniae</i>	—	0.5×3	Fair	1) Eradicated 2) Persisted	—
S.T.	55	F	Acute pharyngitis	—	<i>S. aureus</i>	—	1.0×7	Fair	Eradicated	—
F.T.	47	F	Acute pharyngitis	—	N.f.	—	0.75×4	Unknown	Unknown	—
H.K.	55	F	Chronic sinusitis	Sjogren's synd. Chr. hepatitis	N.f.	AMPC : 1.0×17	1.0×15	Good	Unknown	—
A.T.	47	F	Pyelonephritis	Primary Myocardial Diseases	<i>S. faecalis</i>	KW-1100 0.12×14 0.24×5	1.0×13	Good	Eradicated (Superinfected)	—
R.H.	20	F	Submandibular tumor (Streptococcosis)	—	?	—	1.5×6	Unknown	Unknown	Otalgia

N.f.: Normal flora

N.f. (*S. aureus*)*: Small number of *S. aureus* were observed.

ぎず、6～8時間は0.03 mg/ml以下となつて、僅かに投与量の0.6～0.7%が排泄された。これらの成績は血清中ABPC濃度をよく反映したものであった。そこで、8時間後までの累積尿中排泄率は50～61%、平均で52.7%であった。

3. 臨床効果と副作用

九大第一内科入院および外来患者の13例にKBT-1585を使用した。症例はTable 5に示すように、肺炎1例、急性気管支炎5例、慢性気管支炎1例、急性咽頭炎3例、慢性副鼻腔炎1例、腎盂腎炎1例、顎下部腫瘍1例で、重複して使用されたものが3例あった。症例は20歳から69歳までの男子1例、女子12例で、半数が何らかの基礎疾患を有するもので、特に感染と直接関係しているものはSjögren症候群であった。

起炎菌の明らかにできたのは、急性気管支炎の5例がすべて*H. influenzae*によるもので、急性咽頭炎の3例のうち1例が*H. influenzae*と*S. pneumoniae*、1例が*S. aureus*によるもので、他の1例は正常菌叢であった。肺炎例では咽頭ぬぐい液から*S. aureus*がやや多数検出されたが、明らかな原因菌とはいえなかった。慢性気管支炎および副鼻腔炎の例では起炎菌が明らかでなかった。また、顎下部腫瘍例では菌検索はできなかったが、ASO価が320単位と高値で、2週間後には80単位まで低下しており、溶連菌感染症の併発が考えられた。KBT-1585投与直前まで他抗生剤を使用されていたものが3例あり、うち1例はAMPCの投与されていたものであった。KW-1100使用例は全く無効であったが、TM S-19-QおよびAMPC使用例はある程度の症状の改善がみられていた。

KBT-1585の1日使用量は0.5～1.5gで、多くは0.75ないし1.0gであり、使用期間が2～21日間であった。

臨床効果は、肺炎例では使用期間が短く、判定不能であった。しかし、赤沈値の改善はみられていた。*H. influenzae*による急性気管支炎の5例では、いずれも有効で、1例は著効であった。起炎菌が明らかでなかったが肺に異常陰影の認められた慢性気管支炎例では、自覚症状の改善とともに肺陰影も消失し有効であった。急性咽頭炎の3例では、いずれもやや有効に止まったが、1例はKBT-1585の使用量が1日0.5gと少なかったためと考えられ、1例は*S. aureus*が検出されていたが*M. pneumoniae*による(Mp-IHA 80倍)ものであったかも知れない症例で、MINOが有効であった。残る1例は自覚症状のみが強く、KBT-1585の服用も不規則で、判定不能とした。慢性副鼻腔炎例では赤沈値の改善がみられ有効であった。*S. faecalis*による腎盂腎炎例では直ちに

尿所見の改善がみられ菌も消失したが、投与9日目に心臓カテーテル検査が施行され、発熱をきたし検査成績もすべて悪化しており、新たな合併症が認められた。しかし、明らかな病巣は指摘できなかった。顎下部腫瘍例では効果判定不能であったが、ASO価の低下はみられた。使用症例全体としての臨床効果をみると、著効1例、有効7例、やや有効2例、判定不能3例で、有効率は80%であった。

細菌学的効果としては、菌消失7例、菌残存1例、菌交代現象1例、不明4例であった。特に、気道感染症の*H. influenzae*および尿路感染症の*S. faecalis*はすべて消失した。しかし、咽頭の*S. pneumoniae*のみが残存し、*S. aureus*が菌交代現象として増加するのが認められた。

副作用として、嘔気、耳痛がそれぞれ1例ずつ認められたが、いずれも1回500mgの使用で特に著明なものでなかった。しかし、その出現率は15.4%とやや高率であった。これらの症例のKBT-1585投与前後の臨床検査成績を表示したものがTable 6である。1例に軽度の貧血が認められたほか、心臓カテーテル施行後の合併症による検査成績の悪化例が認められた。

III. 考 察

KBT-1585はABPCのprodrugとして開発された経口用抗生剤で、腸管での吸収が良好なためABPCの高い血中濃度が得られ、より有用な薬剤であると考えられている。そこで、KBT-1585およびABPCの臨床分離株に対する抗菌力を測定するとともに、常用量であるKBT-1585の250mgを内服したときの血清中ABPC濃度を測定した。同時に、KBT-1585を臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無、有用性について検討した。

九大第一内科入院患者由来の臨床分離株に対するKBT-1585の抗菌力を接種菌量が 10^6 cells/mlのときのMICでみると、グラム陽性球菌には優れた抗菌力があり、*S. aureus*の多くが3.13～6.25 μ g/mlで、*S. faecalis*は0.78～1.56 μ g/mlであり、12.5 μ g/ml以下が89～96%であった。他方、グラム陰性桿菌では*E. coli*および*Proteus* sp.に抗菌力があり、多くは1.56～6.25 μ g/mlであった。しかし、これらの菌種にも半数近くに100 μ g/ml以上の耐性株のあることは考慮に入れておく必要がある。また、*Salmonella*、*Shigella*属に対しても1株を除いて1.56～6.25 μ g/mlの抗菌力が認められた。そのほかの菌種では、*K. pneumoniae*に対して僅かに抗菌力が認められるものの、殆どが100 μ g/ml以上と劣る成績であった。これらの成績は全国集計によるものともよく一致していた。同時に、われわれの測定でき

Table 6 Laboratory findings of cases treated with KBT-1585

Case	Age	Sex	Hemanalysis						CRP	ESR (1h/2h)	Liver function				Renal function							Urine	
			Hb	RBC	Ht	WBC	N(%)	E(%)			GOT	GPT	ALP	γ-GTP	TP	T. Bil.	BUN	Creat.	Na	K	Cl	P	S
R.H.	50	F	13.8	459	42.4	5,800	46	1	—	17/44	40	53	97	27	7.8	0.3	21	0.8	152	5.2	108	—	—
			15.7	480	42.4	6,100	56	1	—	3 / 6	37	26	106	41	7.7	0.5	19	0.9	149	4.9	109	—	—
H.O.	69	M	15.8	461	46.8	14,600	65	1	1 +	27/66	35	31	115	34	7.6	0.3	17	1.2	145	4.4	106	±	—
			14.2	432	43.4	10,500	61	2	±	25/49	24	20	87	18	7.5	0.5	19	1.1	144	4.8	105	—	—
S.T.	28	F	13.3	446	38.7	7,200			1 +		19	19	62	14	7.7	0.5	13	0.7	143	4.1	107		
			13.4	459	41.3	6,100			—		25	10	138	10	7.0	0.5	17	1.0	140	4.2	98		
S.T.	28	F	13.4	459	41.3	6,100			—		25	10	138	10	7.0	0.5	17	1.0	140	4.2	98		
			14.8	486	41.5	6,200			—		19	32	59	12	7.6	0.9	14	0.7	140	3.9	103		
T.Y.	63	F	13.3	434	39.3	8,600	66	5	2 +	20/40	19	13	90	31	8.3	0.3	14	0.8	142	3.5	102	—	—
			13.6	429	37.6	9,700	90	1	2 +		27	22	96	31	9.1	0.5	14	0.7	141	3.4	102	—	—
T.Y.	63	F	13.8	446	39.7	8,800	81	2	2 +	15/25	28	20	100	28	9.3	0.5	23	0.8	141	4.1	104	—	—
			13.4	444	39.0	7,000	61	10	1 +	20/45	25	18	83	25	8.5	0.4	17	0.9	141	3.2	102	—	—
H.K.	54	F	11.7	419	35.0	6,400			±	54/96	421	277	163	35	8.8	0.3	11	0.7	134	3.7	94	±	—
			10.6	379	31.2	5,700	39	1	—	33/81	36	41	101	15	8.3	0.3	12	0.6	134	3.7	99	—	—
S.T.	28	F																					
			14.8	486	41.5	6,200			—		19	32	59	12	9.1	0.9	14	0.7	140	3.9	103		
S.T.	55	F	13.1	428	37.0	3,100	56	1	±	21/44	25	15	59	9	7.7	0.5	14	0.7	140	3.8	102	—	—
			11.5	388	33.3	5,300	55	1	—	14/36	19	19	48	10	6.7	0.3	16	0.8	142	3.8	105	—	—
F.T.	47	F	12.8	428	38.0	7,100	49	3	—	6/20	14	12	31	6	7.0	0.3	13	0.8	141	4.0	104	—	—
			12.3	402	35.9	5,300	61	4	—	33/64	12	3	27	3	6.5	0.3	10	0.8	144	3.9	108	—	—
H.K.	55	F	12.1	441		3,200			—	55/	149	179	184	46	8.8	0.4	12	0.7	135	4.4	96	+	—
			9.9	358	32.0	2,000	74	4	—	29/	117	125	183	45	8.3	0.3	12	0.7	136	4.2	101	±	—
A.T.	47	F	11.7	401	34.8	9,900	67	1	—	39/	21	16	94	25	7.2	0.3	33	1.7	139	5.2	106	+	—
			10.7	397	33.7	10,300	68	3	6 +	46/	62	89	95	48	6.7	0.6	23	1.9	139	4.8	108	+	—
R.H.	20	F	14.2	478	40.5	9,000	63	2	—	5/12	16	19	65	11	7.8	0.7	19	0.8	140	3.6	103	—	—
			14.7	482	42.5	8,300	57	2	—	4 / 5	22	16	60	12	7.6	0.4	13	0.8	142	3.7	105	—	—

(Before the treatment)
(After the treatment)

なかった菌種の中で、*S. pyogenes* および *S. pneumoniae* に対して 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下、90% の *H. influenzae* に対して 0.10 ~ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の抗菌力があるのが注目される¹⁾。

同時に測定された ABPC の MIC との比較では、両者はほぼ同等の抗菌力で、KBT-1585の方がグラム陽性球菌でやや劣り、グラム陰性桿菌でやや優るものがあった。このことは、KBT-1585が ABPC の prodrug として腸管内では抗菌活性がなく、血中に吸収されてはじめて活性物質になるという概念からは外れた成績であるといえる。同様のことは Talampicillin, Bacampicillin²⁾ についてもみられており、MIC 測定時に何らかの作用を受け ABPC に分解されているとも考えられるが、あまりにも容易に分解されるものであれば prodrug ともいい難く、真の意味の prodrug といえる薬剤の開発が望まれる。

KBT-1585 の吸収・排泄について、4名の健康成人について検討したが、250 mg を空腹時に内服することにより 30分から60分後にはいずれも最高値となっており、非常に吸収が速く、しかも良好で、個体差が少ない。4名の平均値で30分後に 9.0 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値が得られているが、他施設での成績と比較するとやや高値である¹⁾。また、Bacampicillin もほぼ同じ成績であり、ABPC そのものの内服と比べると約2倍の血中濃度になっているといえる^{1,2)}。しかし、血清中 ABPC 濃度の半減時間 $T_{1/2}$ は 0.63 時間とやや短く、急速に減少して6時間以後は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下となっていた。この $T_{1/2}$ は他施設での成績の平均の 0.81 時間に比べると、やや短い成績であった。これは Fig. 4 から明らかなように、前半の高い血清中濃度に重みがかかり、simulation curve が後半のところの実測値より早く減少しているためと考えられる。しかし、これらのことは1日投与回数が3回より4回と頻回に投与した方がより良好な臨床効果が得られると推測させる。また、食事の影響を受けるようであり¹⁾、投与法について注意する必要がある。

同時に測定した尿中排泄率をみると、血清中 ABPC 濃度をよく反映した成績で、最初の2時間の平均が 42% と多く、次の2~4時間は8%と少なくなり、6~8時間は2%で、8時間後までの合計では 52% にすぎなかった。しかし、BAPC の 46% よりも良好で、ABPC に比べるとはるかに良好であった²⁾。

KBT-1585 の臨床応用では、われわれは急性気道感染症を主体に、主として1日 0.75~1.0 g を2~21日間使用した。全体での臨床効果は著効1例、有効7例、やや有効2例、判定不能3例で、有効率は 80% と良好であった。特に、*H. influenzae* による急性気管支炎には 100% 有効であった。また、*S. faecalis* による尿路感染症にも有効であった。しかし、*S. aureus* によるものには効力が弱く、菌交代現象もみられた。また、われわれの症例の大部分が外来患者であったが、入院患者にみられるような重症の感染症、特に Compromised host に合併した感染症などに使用するの経口剤ということもあり無理でないと思われる。これらの成績は全国集計での有効率ともほぼ一致していた。

副作用としては、嘔気、耳痛がそれぞれ1例ずつ、全投与例の 15.4% に認められたが、いずれも1日 1.5 g の使用例で、1回 250 mg の使用時には認められておらず、1日の投与回数を症状に応じて増加する投与法により良い方法と思われる。臨床検査成績にも特に本剤によると思われる変化は認められなかった。

いずれにしても、外来患者などの急性呼吸器感染症や尿路感染症で、ABPC 感受性菌によるものには、KBT-1585 はなお有用な薬剤と考えられる。

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
- 2) 沢江義郎: Bacampicillin の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 27 (S-4): 155~161, 1979
- 3) 沢江義郎, 岡田 薫, 福島正孝, 柳瀬敏幸: BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 30 (S-2): 319~337, 1982

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON LENAMPICILLIN KBT-1585

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA, YUKIO KUMAGAI and TOSHIYUKI YANASE

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, and
School of Health Sciences, Kyushu University

Laboratory and clinical studies were performed on lenampicillin (KBT-1585), a new prodrug of ampicillin (ABPC), and results were as follows.

1. Antimicrobial activities : MICs of KBT-1585 against various clinical isolates were determined. With the inoculum size of 10^6 cells/ml, percentages of strains susceptible to 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or less were *S. aureus* 89 %, *S. faecalis* 96 %, *E. coli* 52 %, *Proteus* sp. 54 %, *Salmonella* sp. 80 %, *Shigella* sp. 100 %, *S. marcescens* 4%. These activities were almost equal to those of ABPC.

2. Serum concentration and urinary excretion rate : Serum concentrations of ABPC were measured in 4 healthy volunteers, given 250 mg of KBT-1585 by oral administration at fasting. The peak of mean serum concentrations of ABPC was 9.0 $\mu\text{g/ml}$ at 30 min. and $T_{1/2}$ was 0.63 hours. Urinary excretion rate of ABPC was 52 % at 8 hours after the administration.

3. Clinical efficacy : One patient with pneumonia, 6 with bronchitis, 3 with pharyngitis, 1 with sinusitis, 1 with pyelonephritis and 1 with submandibular tumor were treated with KBT-1585 daily dose of 0.5~1.5 g for 2~21 days. Clinical responses were excellent in 1, good in 7, fair in 2 and unknown in 3 cases. Side effects were observed in 2 patients, no change was in laboratory findings.