

呼吸器感染症を場とする Lenampicillin (KBT-1585) の基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・永武 毅・宍戸春美・力富直人・原田知行
高橋 淳・大石和徳・隆杉正和・渡辺貴和雄
長崎大学熱帯医学研究所内科

今回、新しく開発された Ampicillin のプロドラッグである Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) は先行開発の同系統薬剤である Pivampicillin, Talampicillin や Bacampicillin と異なる化学構造を有し、吸収過程でアルデヒド体を形成することなく速やかに吸収されるという特徴を有している。そこで本剤の呼吸器感染症における位置づけを目的として研究を行なった。

本剤の 50% MIC は肺炎球菌 0.025, インフルエンザ菌 0.39, プランハメラ・カタラーリス 0.78 および黄色ブドウ球菌各 25 µg/ml であった。

健康成人を対象として本剤と Bacampicillin で吸収・排泄に対する食事の影響をみたところ、900 cal 程度の食事量では両剤ともに空腹時投与に比べて血中濃度ピーク値で 1/3 に減少した。慢性呼吸器感染症患者 4 症例で血中濃度、喀痰中濃度を測定し、慢性気管支炎 2 症例の喀痰中への薬剤移行率 5.7%, 慢性肺気腫 2 症例 3.3% であり、他の経口ペニシリン剤に比べて良好な成績が得られた。

呼吸器感染症 29 症例を対象に本剤の 1 回投与量 250~500 mg を 1 日 3~4 回、空腹時または食後経口投与し、有効率 86.2% と優れた成績が得られた。細菌学的には起炎菌として検出されたインフルエンザ菌、肺炎球菌とプランハメラ・カタラーリスの 3 菌種はすべて除菌された。

臨床的副作用はみられず、2 症例の検査値異常も投与終了後速やかに正常化した。

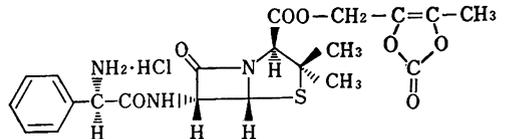
本剤は先行の Ampicillin プロドラッグと同様胃腸管からの吸収、喀痰中移行も良好で、呼吸器感染症に対する有用性が確認された。

今日、β-lactam 剤を中心とする抗生物質の開発は、スペクトラムの拡大、吸収および組織移行の改善、副作用の軽減などの多くの問題点を克服しつつ進められてきた。また、一方では抗生物質の多用による耐性菌の増加と老人や免疫不全患者の増加とも相まって起炎菌の側にも変貌がみられる。

従来の Ampicillin (ABPC) のプロドラッグである Pivampicillin (PVPC)¹⁾, Talampicillin (TAPC)²⁾, Bacampicillin (BAPC)³⁾ は ABPC の 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構造を有して、薬物の胃腸管からの吸収を良好ならしめたものである。

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 Lenampicillin (KBT-1585) (Fig. 1) は先述の酸素原子の代りに炭素原子が結合する化学構造を有しており、吸収過程でアルデヒド体を形成することなく速やかに吸収される Ampicillin のプロドラッグである。したがって胃腸管からの良好な吸収とともにこれまでのペニシリン剤よりもさらに副作用の出現も少なくなるであろうことが期待される。

Fig. 1 Chemical structure 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

今回、私共は基礎的、臨床的実験による本剤の評価を行ない、併せて呼吸器感染症を対象に本剤の有用性を明らかにすることを目的とした臨床研究により有意の成績が得られたので報告する。

I. 方法および材料

以下の測定および臨床例などにおける KBT-1585, BAPC の力価は、各々の薬剤と当モルの ABPC 力価で表示した。

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器感染症患者喀痰より定量培養にて 10^7 /ml 以上に分離され、各病原性の明確な黄色ブドウ球菌 27 株、

肺炎球菌 48 株, インフルエンザ菌 27 株およびブランハメラ・カタラーリス 62 株の計 164 株に対する抗菌力を化学療法学会標準法に準じ MIC を測定した。

接種菌液は, 肺炎球菌およびブランハメラ・カタラーリス (以下ブランハメラ) は 5% 馬脱線維素血液加 Mueller Hinton (以下 M. H.) broth [BBL], インフルエンザ菌は 5% 家兎消化血液加 M. H. broth [BBL] (Fildes broth), その他の菌種は M. H. broth [BBL] を用い, 37°C 18 時間培養後, 各々同一の液体培地にて 10⁸/ml に希釈して作製した。

感受性測定培地は, 肺炎球菌とブランハメラには 5% 馬脱線維素血液加 M. H. agar [BBL], インフルエンザ菌には 5% 家兎消化血液加 M. H. agar [BBL] (Fildes agar), その他の菌種には M. H. agar [BBL] を用い, タイピング・アパラーツD型 [武藤器械] にて被検菌液を接種し, room air, 37°C, 18 時間培養にて MIC を測定した。

2. 本剤と BAPC の吸収, 排泄に対する食事の影響に関する検討

健康成人男子 5 名 (年齢 21 ~ 25 歳, 体重 58 ~ 70kg) を対象とし, KBT-1585 と BAPC (各々 Ampicillin 250 mg (力価)) の食前投与と食後投与での一般症状, 臨床検査, 血中濃度と尿中排泄についてクロスオーバー法で測定した。

濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法で行ない, 標準曲線はヒト血清および 1/15 M phosphate buffered saline (PBS) (pH 7.2) にて作製した。

食事は夕食を想定して特製洋食弁当 912 cal (蛋白質, 63.4 g, 脂質 41.4 g, 糖質 84.5 g) およびリンゴジュ

ース 255 ml (HI-C 50) を与えることとした。

3. 臨床症例における体液内濃度測定

慢性気管支炎 2, 慢性肺気腫 2 の計 4 症例について血中濃度, 喀痰中移行を測定した。血液は血清を分離して検体とし, 喀痰は 20% N-acetyl cystein を 1/5 量加えた後, 振盪液化して検体とした。濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法による bioassay で行なった。

4. 臨床効果ならびに副作用の検討

急性気管支炎 6, 慢性気管支炎 15, 慢性細気管支炎 1, 慢性肺気腫 6 および気管支拡張症 1 の計 29 症例の呼吸器感染症患者に本剤を投与し, 臨床効果ならびに副作用を検討した。投与量は 1 日量 750 ~ 1,500 mg で, 分 3 または分 4 にて, 6 名は食前に, 23 名は食後に投与した。

全症例において本剤投与前, 投与後に可能な限り培養検体を採取し, 起炎菌の消長を調べ, 自・他覚所見の改善および臨床検査所見の改善から, 私共の判定基準により著効 (Excellent), 有効 (Good), やや有効 (Fair), 無効 (Poor) の 4 段階で判定した。

また, 全症例で副作用, 検査値異常の有無を検討した。

II. 成績

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

1) 黄色ブドウ球菌 (Fig. 2)

本剤をはじめとする β -lactam 剤は最近 2 年間に分離された黄色ブドウ球菌に対して耐性株が多く存在し, 本剤の 50% MIC は 25 μ g/ml であった。

2) 肺炎球菌 (Fig. 3)

本剤の MIC 分布は最近 2 年間に分離された肺炎球菌 48 株に対して 0.013 ~ 0.2 μ g/ml であり, 50% MIC は

Fig. 2 MICs of KBT-1585 and other antibiotics against respiratory pathogenic *Staphylococcus aureus* (27 strains) (inoculum size 10⁸ cfu/ml)

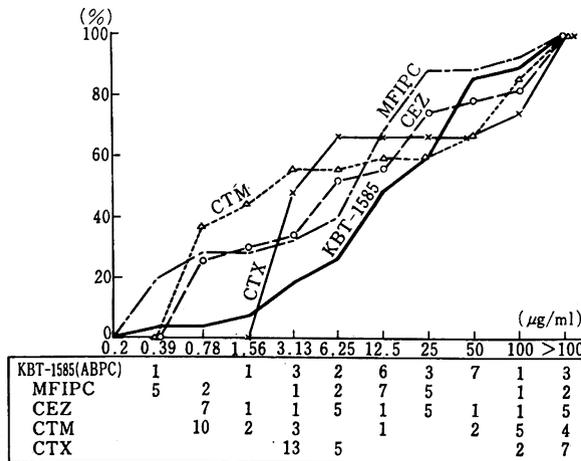


Fig. 3 MICs of KBT-1585 and other antibiotics against respiratory pathogenic *Streptococcus pneumoniae* (48 strains) (inoculum size 10^8 cfu/ml)

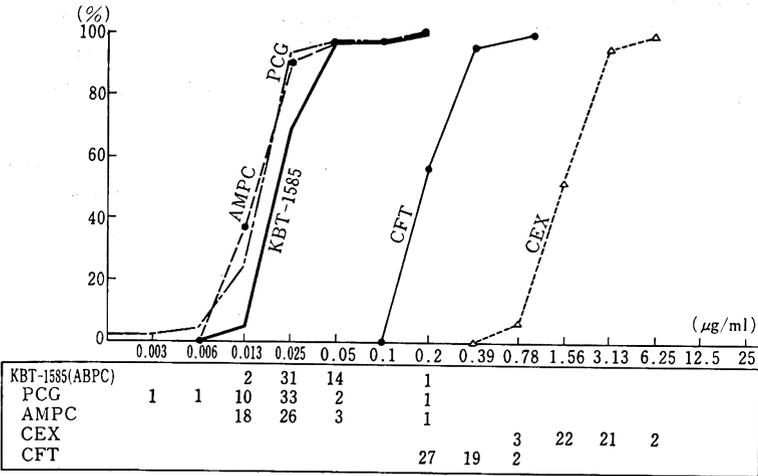


Fig. 4 MICs of KBT-1585 and other antibiotics against respiratory pathogenic *Haemophilus influenzae* (27 strains) (inoculum size 10^6 cfu/ml)

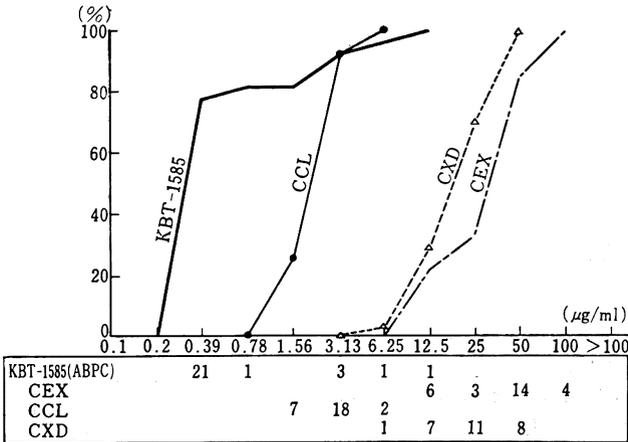
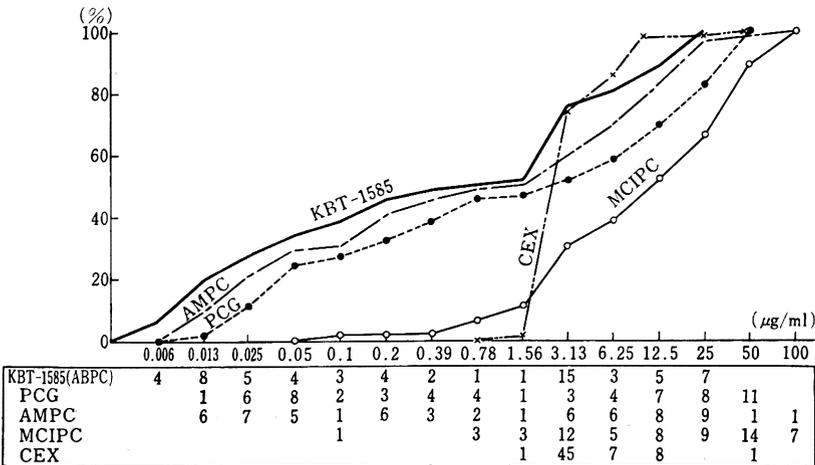


Fig. 5 MICs of KBT-1585 and other antibiotics against respiratory pathogenic *Branhamella catarrhalis* (62 strains) (inoculum size 10^6 cfu/ml)



0.025 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3) インフルエンザ菌 (Fig. 4)

本剤の MIC 分布は 27 株に対して 0.39 ~ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピーク値は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。 β -lactamase テスト陽性の耐性株は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上に 5 株 (18.5%) 存在した。

4) ブランハメラ・カタラーリス (Fig. 5)

Fig. 6-1 Before-meal and after-meal serum levels of KBT-1585 administered orally at a dose of 250 mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers (n=5).

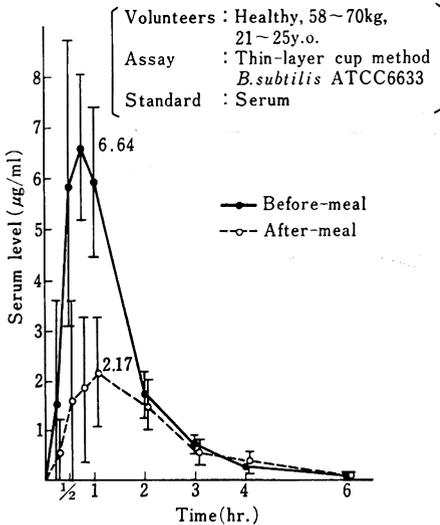
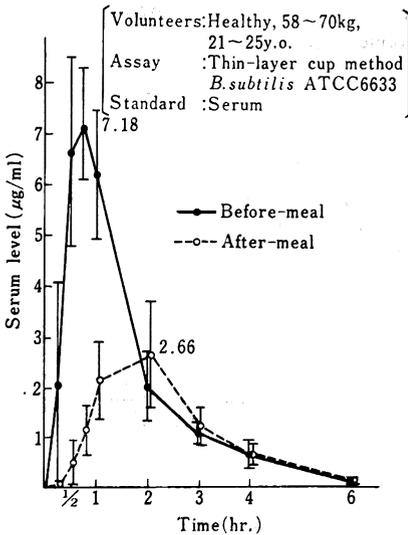


Fig. 6-2 Before-meal and after-meal serum levels of BAPC administered orally at a dose of 250 mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers (n=5)



昭和 52 年から昭和 53 年 10 月までに分離された ブランハメラ・カタラーリス 62 株に対して本剤の MIC は 0.006 ~ 25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、50% MIC でも 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。他の β -lactam 剤と同様耐性株の増加が認められたが、PCG, AMPC よりもわずかに感受性良好であった。

2. 本剤と BAPC の吸収、排泄に対する食事の影響に関する検討 (Fig. 6~9)

KBT-1585 の食前投与での血中濃度のピーク値は投与後 1 時間目で平均 6.64 $\mu\text{g/ml}$ であり、BAPC の食前投

Fig. 7 Serum levels of KBT-1585 and BAPC administered orally at a dose of 250 mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers after meal (n=5)

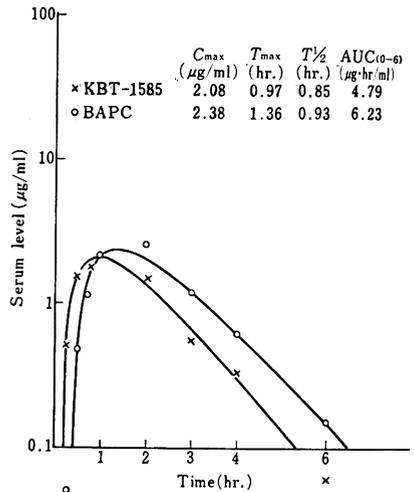


Fig. 8 Serum levels of KBT-1585 and BAPC administered orally at a dose of 250 mg (titer) in a cross-over experiment to healthy fasting volunteers (n=5)

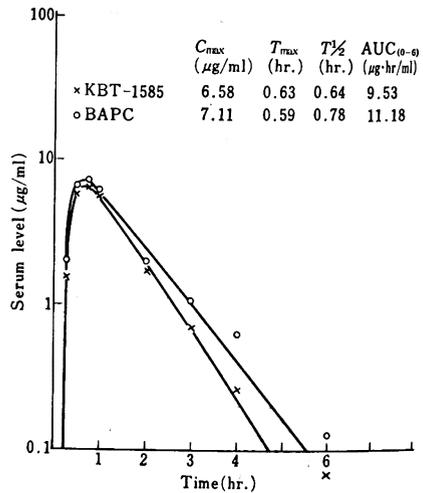


Fig. 9-1 Urinary concentration and recovery rates of KBT-1585 and BAPC administered orally at a dose of 250 mg (titer) in a cross-over experiment to healthy fasting volunteers (n=5)

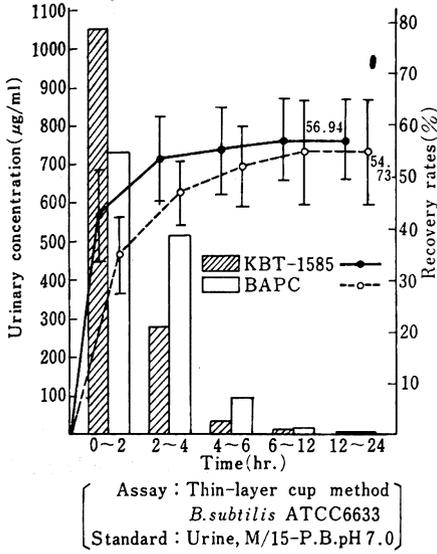


Fig. 9-2 Urinary concentration and recovery rates of KBT-1585 and BAPC administered orally at a dose of 250 mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers after meal (n=5)

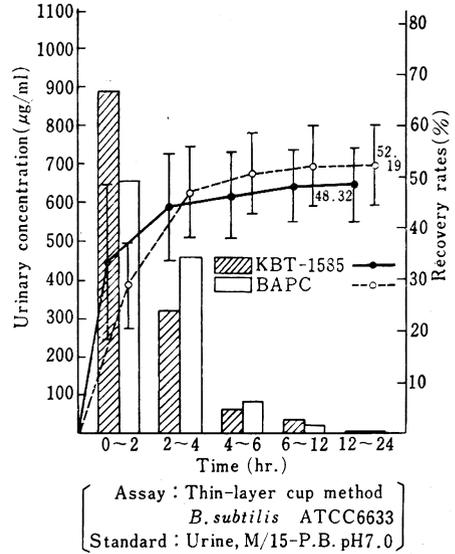
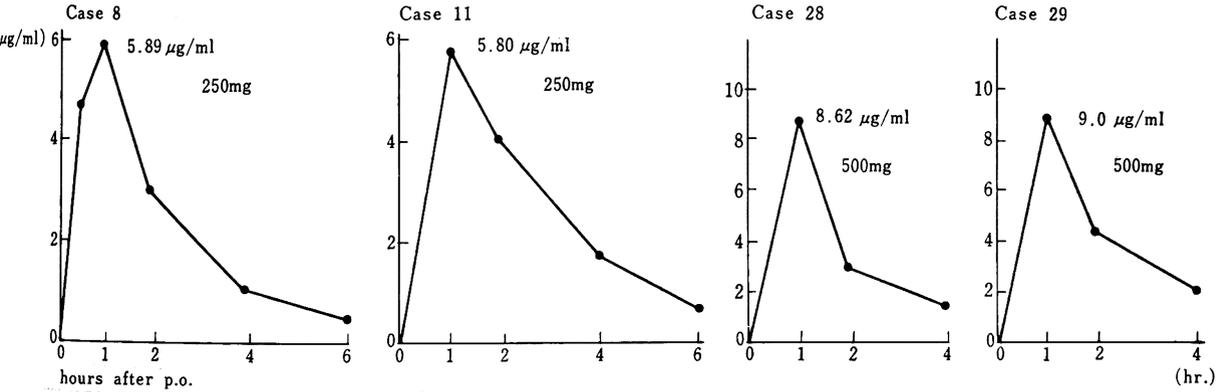
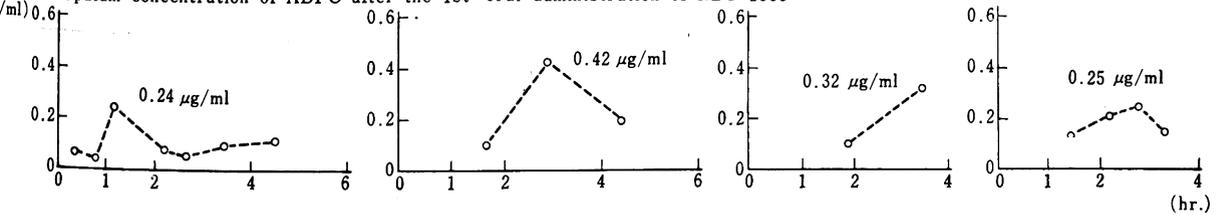


Fig. 10 Serum and sputum levels of ABPC during the KBT-1585 treatment

Serum concentration of ABPC after the 1st oral administration of KBT-1585



Sputum concentration of ABPC after the 1st oral administration of KBT-1585



与でのピーク値 7.18 $\mu\text{g/ml}$ と比較してほぼ同等の成績であった。食後投与での成績は KBT-1585 で投与 1 時間目に 2.17 $\mu\text{g/ml}$, BAPC は 2 時間目に 2.66 $\mu\text{g/ml}$ の各ピーク値を示した。KBT-1585, BAPC とともに食前投与群に比べて食後投与群では血中濃度のピーク値が約 1/3 に減少しており, 約 900 cal の夕食相当の食事による影響がともに認められた。

血中半減期は食後投与で KBT-1585 が 0.85 時間, BAPC が 0.93 時間であり, 食前投与では KBT-1585 が 0.64 時間, BAPC が 0.78 時間であった。

尿中回収率は食前投与群で 24 時間後までの成績で見ると KBT-1585 が 56.94%, BAPC が 54.73% であり, 食後投与群では KBT-1585 が 48.32%, BAPC が 52.19% であった。

3. 臨床症例における体内濃度測定 (Fig. 10)

慢性気管支炎 2 症例に 1 回量 250 mg を食前投与し, 血中および喀痰中移行濃度の測定を行なった。血中濃度ピーク値および喀痰中濃度ピーク値は Case 8 でそれぞれ 5.89 $\mu\text{g/ml}$, 0.24 $\mu\text{g/ml}$, Case 11 で 5.80 $\mu\text{g/ml}$, 0.42 $\mu\text{g/ml}$ であった。喀痰移行率は Case 8 で 4.1%, Case 11 では 7.2% であった。

慢性肺気腫の急性増悪 2 症例に 500 mg を食前投与したときの成績では, 血中濃度ピーク値がそれぞれ, 8.62, 9.0 $\mu\text{g/ml}$, 喀痰中濃度ピーク値が 0.32, 0.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。喀痰中移行率は Case 28 で 3.7%, Case 29 では 2.8% であった。

4. 臨床検討成績

本剤で治療を行なった呼吸器感染症 29 症例の概要を Table 1 に, 臨床検査成績を Table 2 に示す。

1) 臨床効果 (Table 3)

急性気管支炎 6 症例では有効 5, やや有効 1 で有効率 83.3% であった。慢性気管支炎 15 症例で著効 4, 有効 10, やや有効 1 で有効率 93.3% であった。また慢性肺気腫の急性増悪 6 症例では著効 1, 有効 4, やや有効 1 の成績であった。その他, 慢性細気管支炎 (びまん性汎細気管支炎, DPB) の 1 症例で著効, 気管支拡張症の 1 症例ではやや有効であった。呼吸器感染症 29 症例全体での有効率は 86.2% と極めて優れた成績が得られた。

2) 細菌学的効果 (Table 4)

喀痰の採取できなかつた症例はなく, 29 症例すべてに喀痰定量培養を施行したが, 今回起炎菌を推定し得たのは急性気管支炎 2 例を除く 27 症例 (93.1%) であった。

単独菌による感染では *Haemophilus influenzae* (以下 *H. influenzae*) が最も多く 12 症例で, 次いで *Branhamella catarrhalis* (以下 *B. catarrhalis*) 3, *Streptococcus pneumoniae* (以下 *S. pneumoniae*) 1, *Staphylo-*

coccus aureus (以下 *S. aureus*) 1, *Pseudomonas aeruginosa* (以下 *P. aeruginosa*) 1, *Pseudomonas putida* (以下 *P. putida*) 1, *Haemophilus parainfluenzae* (以下 *H. parainfluenzae*) 1 の計 20 症例であった。他の 7 症例は 2 菌による混合感染であり, *S. pneumoniae*+*H. influenzae* が 3 症例で最も多く, 次いで *H. influenzae*+*B. catarrhalis* 2, *S. pneumoniae*+*H. parainfluenzae* 1, *S. pneumoniae*+*Serratia marcescens* (以下 *S. marcescens*) 1 の組み合わせであった。各菌種別の細菌学的効果を Table 4 に示した。細菌学的に無効であったのは *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. putida* および *S. marcescens* の 4 菌種であり, 起炎菌として検出された *H. influenzae* 17, *S. pneumoniae* 6, *B. catarrhalis* 5 および *H. parainfluenzae* 2 はすべて除菌された。菌交代は 3 症例にみられ, Case 10 の *H. influenzae*+*S. aureus*, Case 21 の *Pseudomonas putrefaciens* (以下 *P. putrefaciens*) および Case 28 の *Pseudomonas maltophilia* (以下 *P. maltophilia*) で, *P. putrefaciens* の出現した Case 21 と *P. maltophilia* のみられた Case 28 は本剤投与中止後に菌は自然消失し, 菌交代現象であった。

3) 症例の検討

以下に, 本剤に特徴的な成績を示した 2 症例の概略を示す。

症例 11 K. O., 42 歳, 男, 慢性気管支炎 (Fig. 11)。昭和 55 年頃から咳嗽, 喀痰を自覚ようになった。昭和 58 年 5 月下旬頃より咳嗽, 喀痰量の増加がみられ,

Fig. 11 Case 11, K. O., 42 y. o., male, 68 kg, Chronic bronchitis

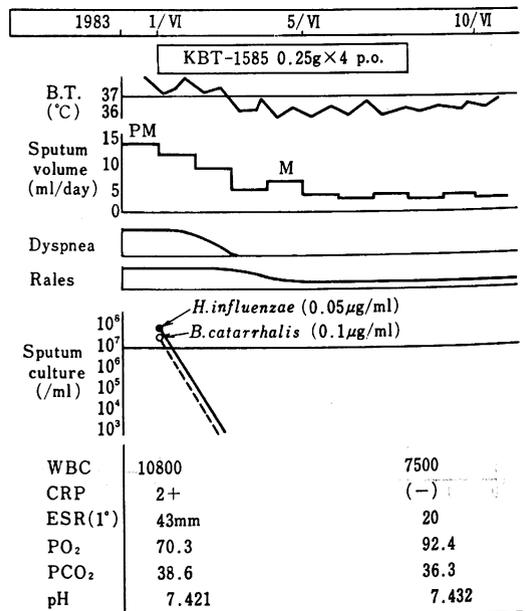


Table 1-1 The results of clinical trial with KBT-1585

No.	Name	Age	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms (/ml)	Dosage (g × time × days)	Clinical effect	Side effect
1	M. T.	72	F	58	Acute bronchitis	Acute simple cystitis	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ → (-)	0.25 × 4 × 7	Good	(-)
2	S. F.	43	M	56	Acute bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ → (-)	0.25 × 4 × 7	Good	(-)
3	T. Y.	84	F	50	Acute bronchitis	(-)	<i>B. catarrhalis</i> 10 ⁶ → (-)	0.5 × 3 × 7	Good	(-)
4	H. O.	45	M	58	Acute bronchitis	Alcoholic hepatitis	N. F. → (-)	0.5 × 3 × 7	Good	(-)
5	T. K.	65	F	52	Acute bronchitis	Bronchial asthma	N. F. → (-)	0.5 × 3 × 7	Good	(-)
6	T. M.	62	F	41	Acute bronchitis	(-)	<i>P. putida</i> 10 ⁸ → 10 ⁷	0.5 × 3 × 7	Fair	(-)
7	Y. N.	62	F	38	Chronic bronchitis	Pulmonary old Tbc.	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷ → (-)	0.25 × 3 × 7	Good	(-)
8	N. Y.	82	M	45	Chronic bronchitis	CPE	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ → (-)	0.25 × 4 × 5	Good	(-)
9	S. N.	73	M	46	Chronic bronchitis	Chronic sinusitis	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ → (-)	0.25 × 4 × 8	Good	(-)
10	J. I.	73	M	50	Chronic bronchitis	DM	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ → 10 ⁵ <i>H. influenzae</i> 10 ⁷ → <i>S. aureus</i> 10 ⁵	0.25 × 4 × 7	Fair	(-)
11	K. O.	42	M	68	Chronic bronchitis	ITP	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ <i>B. catarrhalis</i> 10 ⁷ → (-)	0.25 × 4 × 7	Excellent	(-)
12	M. Y.	48	M	57	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ → (-)	0.25 × 4 × 7	Good	(-)
13	E. T.	49	M	59	Chronic bronchitis	Pneumoconiosis	<i>B. catarrhalis</i> 10 ⁸ → (-)	0.25 × 4 × 7	Good	(-)
14	J. I.	74	M	50	Chronic bronchitis	DM	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ → (-)	0.5 × 3 × 7	Good	(-)

Table 1-2 The results of clinical trial with KBT-1585

No.	Name	Age	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms (/ml)	Dosage (g × time × days)	Clinical effect	Side effect
15	Y. F.	80	F	43	Chronic bronchitis	H. T.	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ → (-)	0.5 × 3 × 7	Excellent	(-)
16	I. M.	78	M	50	Chronic bronchitis	Gout	<i>B. catarrhalis</i> 10 ⁸ → (-)	0.5 × 3 × 7	Good	(-)
17	M. Y.	80	M	54	Chronic bronchitis	H. T.	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ → (-)	0.5 × 3 × 7	Good	(-)
18	Y. N.	69	M	45	Chronic bronchitis	Recurrent laryngeal nerve paralysis	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ → (-)	0.5 × 3 × 7	Excellent	(-)
19	T. N.	71	M	60	Chronic bronchitis	H. T.	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷ <i>H. parainfl.</i> 10 ⁷ → (-)	0.5 × 3 × 7	Excellent	(-)
20	S. S.	76	F	54	Chronic bronchitis	Bronchial asthma Angina pectoris	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ <i>B. catarrhalis</i> 10 ⁷ → (-)	0.5 × 3 × 7	Good	(-)
21	S. S.	78	F	28	Chronic bronchitis	ASI	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ → (-) → <i>P. putrefactens</i> 10 ⁷	0.5 × 3 × 7	Good	(-)
22	H. Y.	80	M	60	Chronic bronchiolitis	(-)	<i>H. parainfl.</i> 10 ⁷ → (-)	0.25 × 4 × 7	Excellent	(-)
23	K. S.	54	F	55	Bronchiectasis	H. T., R. A.	<i>S. aureus</i> 10 ⁸ → 10 ⁸	0.25 × 4 × 7	Fair	(-)
24	H. M.	75	M	55	CPE	H. T.	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ <i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷ → (-)	0.25 × 4 × 7	Good	(-)
25	H. K.	69	M	62	CPE	(-)	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ <i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷ → (-)	0.25 × 4 × 10	Excellent	(-)
26	I. M.	78	M	52	CPE	H. T.	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ → (-)	0.5 × 3 × 5	Good	(-)
27	R. U.	85	M	51	CPE	(-)	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷ → (-) <i>S. marcescens</i> 10 ⁶ → 10 ⁶	0.5 × 3 × 7	Fair	(-)
28	R. U.	85	M	51	CPE	(-)	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ → (-) → <i>P. maltophilia</i> 10 ⁶	0.5 × 3 × 7	Good	(-)
29	Y. H.	63	M	58	CPE	(-)	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ → (-) <i>S. pneumoniae</i> 10 ⁸ → (-)	0.5 × 3 × 7	Good	(-)

Table 2-1 The results of clinical laboratory tests before and after treatment with KBT-1585

No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Thrombo. ($\times 10^4$)	WBC	EO. (%)	CRP	ESR (1 st)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AI-P (KA-U)	T-Bil. (mg/dl)	T-P (g/dl)	BUN (mg/dl)	S-Creat. (mg/dl)	U-Protein
1	B	398	12.8	32.5	23.5	8,700	2	±	38	16	19	8.1	0.5	7.1	20.9	1.2	±
	A	402	12.9	34.8	26.7	5,100	2	(-)	16	23	25	8.3	0.4	7.3	19.3	1.1	±
2	B	499	15.0	42.0	36.3	8,600	1	±	30	27	24	7.3	0.2	7.0	13.2	1.1	(-)
	A	511	15.3	43.1	38.2	6,200	1	(-)	12	26	23	7.4	0.2	6.9	12.6	1.1	(-)
3	B	411	13.0	38.5	28.2	9,200	2	+	42	18	11	7.7	0.4	6.9	18.0	1.1	(-)
	A	402	12.0	37.9	30.0	6,600	3	(-)	26	20	14	8.0	0.4	7.0	18.2	1.1	(-)
4	B	572	12.8	41.0	34.7	17,900	1	6+	48	83	33	7.0	0.7	7.3	10.3	1.2	NT
	A	462	11.4	41.0	37.3	6,100	1	(-)	41	39	36	6.5	0.4	7.3	13.3	0.9	NT
5	B	410	15.6	46.9	34.0	7,200	2	(-)	18	19	15	8.3	0.7	6.5	16.0	1.1	(-)
	A	408	14.8	43.0	27.1	5,100	3	(-)	29	22	20	5.5	0.3	6.6	15.8	1.1	(-)
6	B	388	12.0	36.2	38.4	9,300	5	3+	57	17	8	6.8	0.4	6.8	15.0	0.8	(-)
	A	376	11.6	35.0	41.5	5,700	6	(-)	27	18	8	7.0	0.4	7.0	14.1	0.7	(-)
7	B	428	14.0	38.5	24.6	6,800	1	±	33	29	25	8.7	0.4	8.0	14.9	1.1	(-)
	A	458	14.8	41.7	22.4	6,000	2	(-)	24	32	24	8.6	0.4	7.8	12.7	1.1	(-)
8	B	515	16.8	44.0	19.3	7,300	8	(-)	5	19	26	5.8	0.7	7.0	23.0	1.2	(-)
	A	466	15.0	40.0	20.6	6,600	5	(-)	3	30	19	5.0	0.6	6.4	24.0	1.3	(-)
9	B	476	15.4	40.7	28.8	11,900	2	+	NT	27	18	6.8	0.5	7.7	17.9	0.9	(-)
	A	487	15.6	42.0	30.1	8,500	3	(-)	NT	29	20	7.0	0.4	7.3	16.3	1.0	(-)
10	B	410	13.6	38.4	30.9	5,400	1	+	40	25	14	344*	0.6	7.1	18.0	0.8	NT
	A	417	13.9	38.9	21.5	7,100	2	(+)	28	28	13	321*	0.7	7.2	15.0	1.0	NT
11	B	478	16.0	43.1	5.6	10,800	0	2+	43	24	20	7.8	0.2	6.8	20.2	1.1	(-)
	A	483	16.1	45.2	4.8	7,500	2	(-)	20	26	23	7.9	0.3	6.7	18.4	1.1	(-)
12	B	503	15.4	45.8	32.8	7,100	1	(-)	21	19	14	150*	0.3	8.0	14.0	1.0	(-)
	A	492	14.9	43.2	30.4	6,100	3	(-)	16	20	24	142*	0.2	7.8	13.8	1.0	(-)
13	B	485	13.9	42.2	25.0	4,400	2	+	45	30	27	188*	0.4	6.6	15.0	0.9	(-)
	A	471	14.3	43.0	23.0	4,600	7	±	22	29	27	184*	0.6	7.1	12.0	0.8	(-)
14	B	456	15.0	38.0	28.2	8,200	3	2+	44	18	17	8.6	0.3	6.6	18.1	1.1	(-)
	A	443	14.9	38.2	30.1	6,500	4	(-)	20	19	18	8.8	0.2	6.8	17.6	1.0	(-)

* : 正常値88~270(I.U.)

Table 2-2 The results of clinical laboratory tests before and after treatment with KBT-1585

No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Thrombo. ($\times 10^4$)	WBC	Eo. (%)	CRP	ESR (1°)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AI-P (KA-U)	T-Bil. (mg/dl)	T-P (g/dl)	BUN (mg/dl)	S-Creat. (mg/dl)	U-Protein
15	B 452 A 444	15.3 15.0	42.0 41.8	30.2 28.6	9,500 6,300	2 3	+ (-)	49 17	20 22	18 17	7.3 6.8	0.2 0.2	6.8 6.9	19.0 18.0	1.1 1.1	(-) (-)
16	B 373 A 396	13.0 13.8	39.0 40.0	30.6 26.0	4,800 9,400	2 2	(-) (-)	21 18	25 24	14 15	6.4 6.2	0.7 0.5	6.2 6.1	12.9 17.1	1.2 1.3	NT NT
17	B 381 A 367	13.6 13.0	41.5 38.0	19.6 19.9	6,200 5,900	4 1	(-) (-)	30 25	24 36	13 26	6.1 5.9	0.4 0.4	6.7 5.8	23.6 25.7	1.4 1.4	NT NT
18	B 385 A 392	12.5 12.8	36.1 38.2	32.0 29.8	8,300 6,100	2 4	+ (-)	33 26	20 21	19 19	7.9 8.2	0.3 0.4	7.0 6.9	16.3 17.1	1.1 1.1	(-) (-)
19	B 452 A 463	14.8 14.9	39.0 39.8	28.0 30.1	11,000 6,500	3 8	2+ (-)	48 14	24 35	26 40	7.8 8.2	0.5 0.7	7.2 7.6	19.0 18.6	1.2 1.1	(-) (-)
20	B 498 A 492	15.6 15.7	46.6 47.0	14.8 16.6	6,600 5,100	2 4	\pm (-)	32 16	28 29	29 31	192* 186*	0.8 0.6	7.1 7.0	16.0 16.2	1.0 1.2	\pm (-)
21	B 347 A 317	11.0 10.2	33.0 33.0	24.2 23.8	5,100 5,700	2 6	(-) \pm	20 25	29 29	18 19	6.6 6.0	0.2 0.3	6.8 6.6	16.9 13.9	1.1 1.1	(-) (-)
22	B 471 A 452	15.3 14.9	41.0 40.3	27.2 30.8	8,600 6,300	0 3	2+ \pm	48 21	18 20	13 16	9.0 8.7	0.2 0.3	6.8 6.7	18.3 17.3	1.1 1.0	(-) (-)
23	B 410 A 421	12.6 13.3	35.4 36.6	20.9 21.8	4,200 5,000	1 3	(-) (-)	35 25	17 23	11 12	172* 185*	0.5 0.4	7.1 7.3	12.0 15.0	0.8 1.0	NT NT
24	B 444 A 451	14.8 15.8	43.6 44.3	19.5 17.4	4,600 4,900	2 3	(-) (-)	29 5	12 13	5 10	154* 155*	0.6 0.7	7.0 6.9	15.0 17.0	1.1 1.1	(-) (-)
25	B 483 A 491	15.2 15.4	38.2 40.0	28.3 29.9	7,800 4,300	3 6	+ (-)	52 25	30 32	26 30	7.6 7.8	0.4 0.4	6.8 6.8	20.0 18.2	1.1 1.1	(-) (-)
26	B 389 A 376	13.1 12.3	41.0 39.0	25.3 21.9	6,100 5,200	6 8	+ (-)	26 9	22 18	13 12	6.3 5.9	0.5 0.4	6.8 6.2	22.7 17.1	1.3 1.1	(-) (-)
27	B 356 A 384	11.6 11.8	34.0 37.0	33.9 32.6	5,100 5,900	3 2	(-) (-)	10 9	23 20	13 9	2.9 4.8	0.5 0.4	6.1 6.8	17.0 11.9	1.3 1.4	NT NT
28	B 464 A 419	13.4 13.2	42.0 41.0	27.2 29.6	11,800 11,200	1 0	3+ +	6 5	18 16	13 7	4.0 3.5	0.7 0.5	6.9 6.4	21.1 20.5	1.5 1.4	(-) (-)
29	B 479 A 483	14.9 15.2	40.5 41.8	38.2 40.5	10,600 7,200	0 3	3+ \pm	43 26	26 29	21 25	7.8 7.9	0.2 0.3	6.9 7.0	21.3 18.0	1.1 0.9	(-) (-)

* : 正常値88~270(I.U.)

Table 3 Overall clinical efficacy of KBT-1585

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute bronchitis	6		5	1		83.3
Chronic bronchitis	15	4	10	1		93.3
Chronic bronchiolitis	1	1				100
C.P.E.	6	1	4	1		83.3
Bronchiectasis	1			1		0
Total	29	6	19	4		86.2

Table 4 Bacteriological evaluation of KBT-1585

Isolates*	No. of strains	Bacteriological effect		% of bacteriological cure
		Eradicated	Persisted	
<i>S. aureus</i>	1		1	0
<i>S. pneumoniae</i>	6	6		100
<i>B. catarrhalis</i>	5	5		100
<i>H. influenzae</i>	17	17		100
<i>H. parainfluenzae</i>	2	2		100
<i>P. aeruginosa</i>	1		1	0
<i>P. putida</i>	1		1	0
<i>S. marcescens</i>	1		1	0
Total	34	30	4	88.2

*: Bacterial change (*S. aureus* 1, *H. influenzae* 1, *P. maltophilia* 1, *P. putrefaciens* 1)

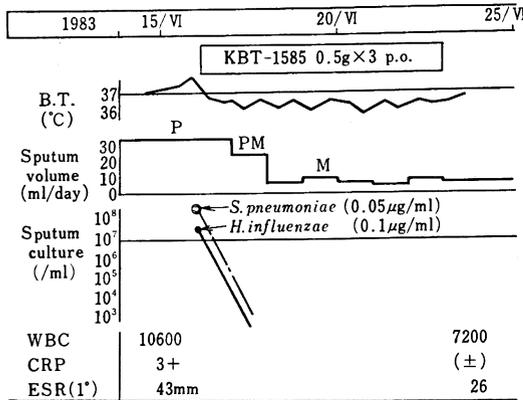
5月31日 37.5°C の発熱および軽度の呼吸困難出現したため来院した。初診時左肺に湿性ラ音を聴取し、喀痰は膿性であり、喀痰グラム染色にて多数のグラム陰性小桿菌とグラム陰性双球菌および多数の好中球、好中球による食菌像を認めた。本患者は特発性血小板減少症を合併しているため直ちに入院とした。入院時の喀痰定量培養にて *H. influenzae* と *B. catarrhalis* がそれぞれ 10^7 /ml 検出された混合感染であり、ともに β -lactamase テスト陰性で本剤の有効性が充分期待されたので1回投与量 250 mg 1日4回の投与を開始した。投与開始2日目には呼吸困難消失し、3日目には完全に解熱し、細菌学的

にも有効性が確認された。後日測定した本剤の MIC 値は *H. influenzae* 0.05 μ g/ml, *B. catarrhalis* 0.1 μ g/ml であった。また、本剤投与開始時の喀痰中抗生剤濃度は 0.1 ~ 0.42 μ g/ml であり MIC 値を凌駕していた。

症例 29 Y. H., 63 歳, 男, 慢性肺気腫 (Fig. 12)。

昭和 50 年頃より労作時呼吸困難出現、冬期を中心に咳嗽、喀痰量の増加を伴って急性増悪をみていた。昭和 58 年 6 月 12 日頃より咳嗽、喀痰増加し、6 月 16 日当科外来受診した。受診時、左肺に湿性ラ音聴取し、体温 37.3°C で呼吸困難が認められた。喀痰は膿性で、グラム染色にてグラム陰性小桿菌、グラム陽性双球菌の多数

Fig. 12 Case 29, Y. H., 63 y. o., male, 58 kg, C. P. E.



と好中球多数を認めた。本患者は事情により入院できず、外来治療とした。本剤の1回投与量を500mgとし、1日3回の食前投与を直ちに開始し、翌日には解熱した。外来日の喀痰定量培養にて *S. pneumoniae* 10^8 /ml と *H. influenzae* 10^7 /ml が検出され、この2菌による混合感染であったことが確認された。本症例も投与開始日の喀痰中抗生剤濃度を測定しており、ピーク値は $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また、後日測定した本剤のMIC値は *S. pneumoniae* $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、*H. influenzae* $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

4) やや有効症例の検討

次に、本剤が臨床的にはやや有効であったが細菌学的に無効であった4症例を検討する。

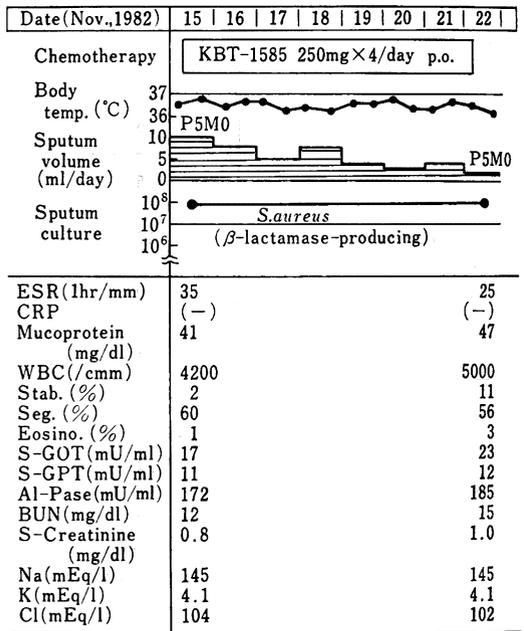
症例6は咳嗽、膿性喀痰を主訴として来院した62歳女性の急性気管支炎症例である。外来初診時の喀痰グラム染色にてグラム陰性桿菌と好中球多数を認め、本剤1回量500mgを1日3回の食後投与にて行なったところ、咳嗽、喀痰量は投与開始3日目で初診時の1/2に減少し、血液検査にて炎症反応の改善も認められた。しかしながら喀痰定量培養では、*P. putida* 10^8 /ml が検出され、投与7日後の喀痰でも 10^7 /ml 存続しており細菌学的には無効であった。本症例の場合、胸写上下右肺野に線状影が存在し治療前後で不変であったが、それ以上の検索はできなかった。

症例10は73歳男性で、昭和56年から当科外来通院中の慢性気管支炎症例で、これまで主としてインフルエンザ菌による急性増悪を繰り返してきた。昭和57年11月中旬より咳嗽、膿性喀痰の増加がみられたため1回量を250mgとして1日4回の投与を7日間行なった。投与開始後咳嗽、喀痰量の軽度減少をみたが、投与開始直前の喀痰から *P. aeruginosa* 10^8 /ml が検出され、投与開始後7日目の喀痰培養で *P. aeruginosa* 10^8 /ml、*H. influenzae* 10^7 /ml と *S. aureus* 10^5 /ml の3菌がみられた。

本剤のMIC値は *P. aeruginosa* $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上、*H. influenzae* $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、*H. influenzae* は β -lactamase 陽性の耐性株であった。その後 *S. aureus* のみ自然消失した。

症例23は54歳女性で、昭和54年から気管支拡張症の診断にて当科入院および外来治療中の患者で、これまでたびたび *H. influenzae*、*S. pneumoniae* や *S. aureus* による急性増悪を繰り返してきた。昭和57年11月初旬より喀痰量の増加がみられ11月15日来院。直ちに本剤1回量250mg 1日4回の食後投与を開始した。投与直前の喀痰より *S. aureus* 10^8 /ml が検出されたが、投与7日目にも同菌が 10^8 /ml 認められ細菌学的に無効であった。本菌は β -lactamase 陽性で本剤の耐性株であったが、投与前後で喀痰量の減少、胸部聴診上湿性ラ音消失などの臨床症状の改善がみられた (Fig. 13)。

Fig. 13 Case 23, K. S., 54 y. o., female, 55 kg Bronchiectasis (R. A., hypertension)



症例27は85歳男性の慢性肺気腫で、10年前から年間を通じて咳嗽、喀痰がみられるようになった。昭和58年5月初旬より咳嗽、膿性喀痰増加し、呼吸困難もみられた。喀痰グラム染色にてグラム陽性双球菌とグラム陰性桿菌多数と好中球がみられたため、本剤1回500mgを1日3回の食後投与を開始した。喀痰定量培養にて肺炎球菌 10^7 /ml とセラチア 10^8 /ml を検出した。7日間の投与にて肺炎球菌は消失したがセラチアは 10^8 /ml 残存し、喀痰量は不変であった。しかし呼吸困難および喀痰膿性は投与中に改善がみられた。

以上4症例ともに本剤無効菌種または耐性株による感染例であった。なお臨床的無効症例は今回の検討ではみられなかった。

5) 副作用

臨床的副作用は29症例すべてに認められなかった。検査値異常として症例17にトランスアミラーゼ値の上昇と症例19に好酸球増多およびトランスアミラーゼ値の上昇が認められた。

症例17は80歳の男性の慢性気管支炎例で、インフルエンザ菌による急性増悪に本剤を1回量500mgを1日3回食後投与したものであるが、投与前24IU/lであったGOTが投与7日間終了時に36IU/lに軽度上昇、その1週間後の検査で27IU/lに改善したものであった。

症例19は71歳男性の慢性気管支炎の急性増悪例であるが、これまで特に薬剤アレルギーなどの既往はなかった。本剤を1回投与量500mgとして1日3回食後投与したところ、投与前330mm³であった好酸球が投与7日後に520mm³にまで軽度増加した。また、トランスアミラーゼ値も投与前後でGOT 24→35IU/l, GPT 26→40IU/lと増加が認められた。しかしながら発疹、黄疸などは全くみられず、いずれの検査値異常も投与終了後2週間目の再検査にて正常化(E₀: 232mm³, GOT 23IU/l, GPT 30IU/l)が確認された。

III. 考 察

今日、 β -lactam 剤は使用抗生剤の主流を占めているが、その中において経口ペニシリン剤はスペクトラムの広域化、吸収の改善や副作用の軽減などのいくつかの問題を克服しつつ、用い易い化学療法剤として頻用されてきた。しかしながら一方では、ABPC耐性インフルエンザ菌、耐性ブドウ球菌(MRSなど)や β -lactamase産生ブランハメラ・カタラーリスなどの急増により、従来の β -lactam 剤による治療の無効例も増加しつつある。

ABPCのプロドラッグとしてすでに登場しているPVPC, TAPC, BAPCにはそれなりの臨床評価が与えられているわけであるが、本剤はこれらのダブルエステル構造の抗生剤と異なり、吸収過程でのアルデヒド体を形成することなく速やかにABPCとアセトインに加水分解される。したがって本剤は体内ではABPCとして働くが、ABPCに比べて高い血中濃度が得られ、かつ他のプロドラッグよりも副作用の軽減も期待される。

本剤は健康成人における吸収排泄をBAPCとの比較で食事の影響をみた成績では、夕食程度(900cal)の摂取により空腹時投与群より1/3の血中濃度ピーク値で減少がみられた。BAPCもほぼ同様の成績であり、BAPCはこれまで食事の影響を受け難いとしてきたが、今回のように多量の食事では吸収率の低下がみられることが明

らかとなった。しかし本剤の吸収排泄の成績が、これまでABPCに比べて優れた吸収を示すとされてきたBAPCと同等であったことから、本剤は胃腸管からの吸収が良好な薬剤であることがわかった。

私共の最近分離の呼吸器病原性の明確な喀痰分離株で行なったMIC成績で、黄色ブドウ球菌の β -lactam 剤への耐性化率は急増しており、ABPCでみた50%MIC値でさえ25 μ g/mlであった。特に注目されるのは耐性ブドウ球菌用ペニシリン剤にも耐性化が進行している点であり、本剤に限らず β -lactam 剤の使用には十分な注意が必要であろう⁵⁾。肺炎球菌にはABPCを含め耐性株はみられず、50%MICも0.025 μ g/mlであった。PC耐性の肺炎球菌もすでに報告されているが、現在までのところ本剤を含めABPC, AMPC, ABPCのプロドラッグでの臨床無効例は私共には経験がなく、依然として本剤を含む経口ペニシリン剤が肺炎球菌にはfirst choiceといえよう。

近年、本邦でもABPC耐性インフルエンザ菌の報告が数多くみられるようになり、私共の成績でも呼吸器感染症分離インフルエンザ菌⁴⁾の10~20%を占めるようになってきた。今回の成績でも27株中5株が β -lactamase陽性でMIC 3.13 μ g/ml以上の本剤耐性株であった。臨床成績の除菌効果からみるとインフルエンザ菌がはじめ検出された19症例は本剤により除菌された。しかるに1例で本剤投与中に本剤耐性のインフルエンザ菌と黄色ブドウ球菌の出現がみられ菌交代症と判定されたので、今後のインフルエンザ菌治療には注意が必要である。

β -lactamase産生能が極めて強く、最近 β -lactam 剤治療の無効症例が増加しているブランハメラ・カタラーリス⁶⁾に対して本剤の50%MICは0.78 μ g/ml, 90%MICは25 μ g/mlであった。今回の臨床検討では5症例(複数菌を含め)のブランハメラ・カタラーリス性呼吸器感染症に対して本剤を使用しすべて有効であった。しかしながら私共はこれまでにABPC, AMPC, TAPCが無効であった症例の経験があり、今後は黄色ブドウ球菌、インフルエンザ菌と同様に治療、抗生剤選択にあたって β -lactamase試験や感受性ディスクの成績に注意を払う配慮が必要であろう。

次に薬剤の組織移行は病巣で薬剤が菌と有効濃度以上で接触し、細菌学的効果を発揮する上で重要である。今回喀痰中濃度を測定した症例はすべて有効症例であり、喀痰中濃度は起炎菌のMIC値を超えていたことが確認され、本剤の有効性が裏付けられた。疾患別には、1回投与量250mgの慢性気管支炎2症例と500mg投与の慢性肺気腫2症例での喀痰中抗生剤移行の成績をみると、

血中濃度ピーク値と喀痰中濃度ピーク値からみた移行率は平均でそれぞれ5.7%, 3.3%であった。この成績をこれまでの経口ペニシリン剤と比較すると胃腸管からの吸収が良好であることを反映して血中濃度も高く, BAPCと同程度の成績であった。さらに喀痰中濃度は同一症例での比較はできなかったが, 経口剤としては良い方に入るものであった⁷⁾。

すでにやや有効例の検討でも述べたように本剤投与で細菌学的に無効であった症例は *P. putida*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* と *S. marcescens* が起炎菌として関与していたと考えられた4症例である。ペニシリン剤耐性の *S. aureus* を含めこれら4菌種はもともと経口ペニシリン剤の適応外であり, これらを除けば起炎菌としてはじめに分離されたインフルエンザ菌(1例は耐性菌が菌交代して出現した), 肺炎球菌およびブランハメラはすべて除菌された。今回本剤を使用した呼吸器感染症29症例全体の有効率は86.2%と優れたものであった。

副作用については臨床的なものは全くみられず, 検査値異常として2症例にトランスアミラーゼの上昇とそのうちの1症例で好酸球増多がみられたがいずれも軽度であり, 投与終了後1~2週間で速やかに正常化した。

以上まとめると, 本剤は胃腸管からの吸収が良好で, 喀痰中移行も良く, 肺炎球菌やインフルエンザ菌が主た

る起炎菌である呼吸器感染症に優れた臨床効果を発揮することが期待され, かつ副作用も少ない薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 木村久男, 他: Pivampicillin に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 22: 406~410, 1974
- 2) 松本慶蔵, 野口行雄, 他: Talampicillin (PC-183) に関する基礎的・臨床的研究。感染症学雑誌 49: 485~493, 1975
- 3) 松本慶蔵, 宍戸春美, 他: Bacampicillin に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-4): 176~183, 1979
- 4) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 他: インフルエンザ菌の抗生物質感受性 (PC 耐性菌の出現) と血清型別および保存法と輸送。Chemotherapy 26: 167~174, 1978
- 5) 松本慶蔵, 工藤和治, 他: 呼吸器感染症の起炎菌の流れとその意義。臨床成人病 13: 959~964, 1983
- 6) 永武 毅, 松本慶蔵, 他: 喀痰から分離された *Branhamella catarrhalis* と非病原性 *Neisseria* の薬剤感受性—*Branhamella catarrhalis* の病原的意義—。Chemotherapy 30: 1425~1432, 1982
- 7) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 他: 経口抗生物質の臨床応用とペネトレーションをめぐる, 呼吸器感染症。JAMA (日本語版) 2: 38~41, 1983

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF
LENAMPICILLIN (KBT-1585) IN RESPIRATORY INFECTION

KEIZO MATSUMOTO, TSUYOSHI NAGATAKE, HARUMI SHISHIDO, NAOTO RIKITOMI

TOMOYUKI HARADA, ATSUSHI TAKAHASHI, KAZUNORI OHISHI

MASAKAZU TAKASUGI and KIWAO WATANABE

The Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

Lenampicillin (KBT-1585) is a new orally well-absorbed derivative of ampicillin. Laboratory and clinical studies have been performed on KBT-1585 in order to evaluate its usefulness in respiratory infections.

In vitro antibacterial activity of KBT-1585 against 164 isolates of 4 pathogens of respiratory infection, i. e., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Branhamella catarrhalis*, was measured comparing with other penicillins and cepheims.

MIC₅₀ of KBT-1585 against *S. pneumoniae* (48 strains) was 0.025 µg/ml, *H. influenzae* (27 strains) 0.39 µg/ml, *B. catarrhalis* (62 strains) 0.78 µg/ml and *S. aureus* (27 strains) 25 µg/ml.

The penetration rate of KBT-1585 from blood into sputum was measured and the ratio of sputum peak level v. s. serum peak level was ranged from 2.8 to 7.2%.

KBT-1585 was orally administered to 29 patients with respiratory infections; acute bronchitis 6, chronic bronchitis 15, chronic pulmonary emphysema 6, chronic bronchiolitis 1 and bronchiectasis 1. The dosage used was 750 to 1,500 mg administered orally 3 to 4 time a day. Clinical response of KBT-1585 treatment in 29 cases was excellent in 6, good in 19 and fair in 4. So, clinical cure was obtained in 25 (86.2%) of 29 patients. No clinical side effect was observed. One of whom also developed mild eosinophilia and elevated transaminase were noted in two patients.

Considering from the above results, it is concluded that KBT-1585 is one of the superior antibiotics against respiratory infections.