

外科領域における Lenampicillin (KBT-1585) の基礎的、臨床的検討

由良二郎・品川長夫・石川 周・城 義政
河辺章夫・柴田純孝・三宅 孝・中村明茂

名古屋市立大学第一外科

宇佐美詞津夫

刈谷総合病院外科

谷口正哲

森町病院外科

伊藤昭敏・恵美奈 実

掛川市立総合病院外科

新しい経口用抗生剤である Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) について、外科領域における臨床的検討を行ない、次の結果が得られた。

(1) 胆汁中移行：KBT-1585 500 mg 投与時の血中濃度は Ampicillin として 10.1 $\mu\text{g/ml}$ から 15.7 $\mu\text{g/ml}$ と高く、cross over 法で測定した ABPC 500 mg 投与と比較して 2~3 倍高い血清ピーク値であった。一方、胆汁中濃度は 1 例において低値であったが、他の 2 例は 11.1 $\mu\text{g/ml}$, 7.7 $\mu\text{g/ml}$ と高いピーク値を示し、Ampicillin 500 mg 投与のピーク値より高い値を示した。

(2) 臨床使用成績：皮膚軟部組織感染症 19 例に使用し、その臨床効果は、著効 5 例、有効 10 例、やや有効 4 例で有効率 78.9% であった。

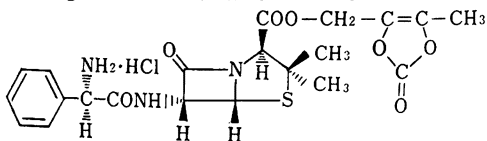
副作用に関しては 1 例に発疹、痒痒感を認めた他は、特に本剤によると思われる自覚的副作用を認めなかった。

Lenampicillin (KBT-1585) は鐘紡株式会社薬品研究所において開発され、同社と鳥居薬品株式会社で研究された経口用の Ampicillin (ABPC) のプロドラッグでその構造式を Fig. 1 に示した。本剤の特徴は従来までの ABPC のプロドラッグである Pivampicillin (PVPC), Talampicillin (TAPC), Bacampicillin (BAPC) などとは異なり、吸収過程でアルデヒド体を形成することなく、速やかに ABPC とアセトインに代謝されることである。アセトインは食物などに広く含まれる natural substance である。

本剤は体内では ABPC として働くが、ABPC は *S. aureus*, *S. epidermidis* などのグラム陽性球菌および *E. coli* などに対して優れた抗菌力を保持している。

本剤は経口投与により、速やかに高い血中濃度が得られている。

Fig. 1 Chemical structure of KBT-1585



本剤の安全性については、既に急性、亜急性および慢性毒性試験、生殖試験、抗原性試験、一般薬理試験などの検討が行なわれ、その安全性が確認¹⁾されている。

今回、われわれは本剤の提供を受けたので外科的皮膚軟部組織感染症を中心に、その有用性、安全性について検討し、若干の成績を得たので報告する。

I. 方 法

(1) 胆汁中移行：胆石症術後の総胆管 T-チューブドレナージの症例 3 例において、KBT-1585 を投与し、ABPC の血中濃度、胆汁中濃度を経時的に測定し、同時に ABPC の同量を投与して cross over 法にて比較した。

測定方法は、*B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層カップ法にて行ない、標準曲線の作成および検体の希釈には、血清用には Monitrol I を、胆汁用には 1/15 M phosphate buffer (pH 8.0) を用いた。

薬剤の投与方法は、KBT-1585 500 mg または ABPC 500 mg を早朝空腹時に投与した。

(2) 臨床使用：外科的皮膚軟部組織感染症 19 例に KBT-1585 を投与し、その臨床効果、安全性について検討した。また 1 例において表在性外傷後の感染予防に本

Fig. 2 Serum and bile levels of ABPC (Case I, Y. A., 39 y., F., 55kg, T-tube drainage)

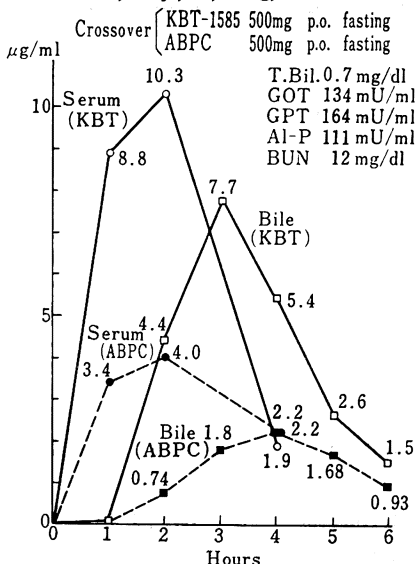
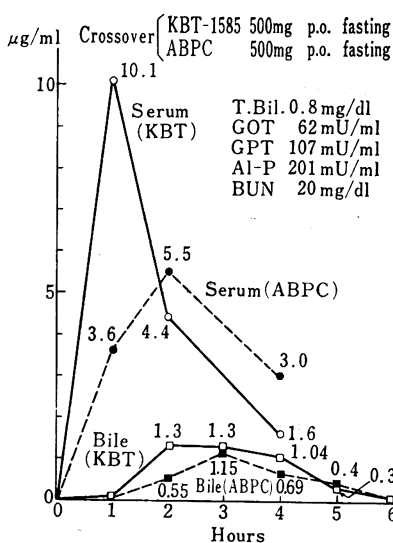


Fig. 3 Serum and bile levels of ABPC (Case II, K. Y., 62y., M., 48kg, T-tube drainage)



剤を使用した。臨床効果の判定は教室の判定基準に従って行なった。すなわち著効とは投与3日以内に主要症状のほとんどが軽快ないし消失したもので、有効とは5日以内に主要症状の過半数が軽快または消失したもので、やや有効とは何らかの症状の改善のみられたもので、無効とは何ら症状の改善のみられないものまたは悪化したものとした。

副作用に関しては、本剤投与中の自他覚的副作用の有無について観察し、また本剤投与前後における臨床検査値の変動について、可能な範囲で測定して検討した。

II. 結 果

(1) 胆汁中移行

症例1 39歳，女性，55kg。

肝機能検査で GOT 134 mU/ml, GPT 164 mU/ml, Al-P 111 mU/ml と中等度上昇を認め、また BUN は 12 mg/dl と正常であった。血中濃度は、本剤投与では1時間 8.8 µg/ml, 2時間 10.3 µg/ml, 4時間 1.9 µg/ml であり、ABPC 投与時のピーク値 4.0 µg/ml と比較して約2倍の高値を示した。一方、胆汁中濃度は、本剤投与では1~2時間で 4.4 µg/ml, 2~3時間で 7.7 µg/ml, 3~4時間で 5.4 µg/ml, 4~5時間で 2.6 µg/ml, 5~6時間で 1.5 µg/ml であり、ABPC 投与時のピーク値 2.2 µg/ml と比較し3倍以上の高い値が得られた (Fig. 2)。

症例2 62歳，男性，48kg。

肝機能検査で GOT 62 mU/ml, GPT 107 mU/ml, Al-P 201 mU/ml と軽度の上昇を認め、BUN は 20 mg/dl であった。血清中濃度は、本剤投与では1時間で10.1 µg/ml, 2時間で 4.4 µg/ml, 4時間で 1.6 µg/ml と、そのピーク値は ABPC 投与時のピーク値 5.5 µg/ml の約2倍の高い濃度を示した。一方胆汁中濃度は症例1より低値であり、本剤投与時のピーク値は 1.3 µg/ml であり、ABPC 投与時のピーク値 1.15 µg/ml と差を認めなかった (Fig. 3)。

症例3 63歳，女性，43kg。

肝機能検査では GOT 148 mU/ml, GPT 300 mU/ml, Al-P 169 mU/ml と中等度上昇を認め、BUN は 13mg/dl であった。血清中濃度は本剤投与では1時間で 15.7 µg/ml, 2時間で 6.7 µg/ml, 4時間で 2.7 µg/ml と、ABPC 投与でのピーク値 5.1 µg/ml の約3倍の高い値を示した。一方、胆汁中濃度は本剤投与にて1~2時間で 3.7 µg/ml, 2~3時間で 11.1 µg/ml のピーク値を示し、3~4時間で 8.7 µg/ml, 4~5時間で 3.6 µg/ml, 5

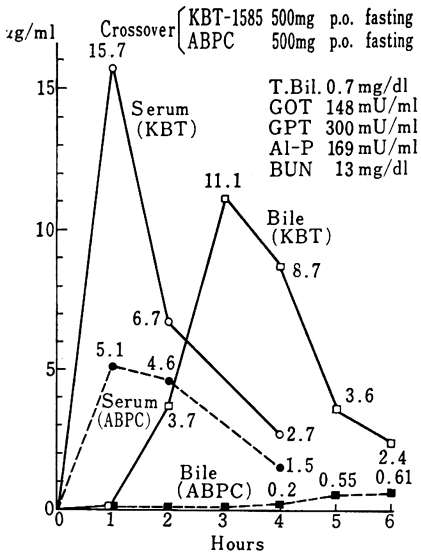
Table 1 Serum levels of ABPC (µg/ml)

	1hr.	2hr.	4hr.
Case I KBT-1585	8.8	10.3	1.9
ABPC	3.4	4.0	2.2
Case II KBT-1585	10.1	4.4	1.6
ABPC	3.6	5.5	3.0
Case III KBT-1585	15.7	6.7	2.7
ABPC	5.1	4.6	1.5
Mean KBT-1585	11.5	7.1	2.1
ABPC	4.0	4.7	2.2

Table 2 Clinical results of KBT-1585 therapy

No.	Age	Sex	Disease	Organism	KBT-1585 therapy		Adverse reaction	Clinical effect	Remarks
					(mg × times × days)	(g)			
1	28	M	Subcutaneous abscess (r-low back)	<i>E. coli</i>	250 × 3 × 14	10.5	None	Fair	Incision
2	19	F	Subcutaneous abscess (abdominal wall)	<i>S. epidermidis</i>	250 × 3 × 14	10.5	None	Fair	Incision Puncture
3	54	F	Subcutaneous abscess (r-chest wall)	Unknown	500 × 3 × 7	10.5	None	Good	
4	58	F	Subcutaneous abscess (r-foot)	Unknown	500 × 3 × 8	12.0	None	Good	Incision
5	42	M	Subcutaneous abscess (face)	<i>S. epidermidis</i>	250 × 3 × 5	3.75	None	Excellent	Incision
6	54	F	Subcutaneous abscess (face)	<i>γ-Streptococcus Anaerobic GNR</i>	250 × 3 × 3	2.25	None	Excellent	Incision
7	65	F	Infected atheroma (r-thigh)	<i>S. epidermidis</i>	500 × 3 × 6	9.0	None	Good	Incision
8	56	M	Infected atheroma (nape)	GPC	250 × 3 × 6	4.5	None	Good	Incision
9	18	F	Felon (r-1st toe)	<i>S. aureus</i>	250 × 3 × 3	2.25	None	Excellent	
10	61	F	Felon (r-thumb)	Unknown	250 × 3 × 5	3.75	None	Good	Incision
11	76	M	Felon (l-3rd toe)	GPC	250 × 3 × 4	3.0	None	Good	Incision
12	32	F	Felon (l-index finger)	Unknown	250 × 3 × 3	2.25	None	Fair	Incision
13	27	F	Felon (r-1st toe)	<i>S. aureus</i>	250 × 4 × 3	3.0	None	Excellent	Incision
14	50	M	Phlegmon (l-hand)	Unknown	250 × 3 × 8	6.0	None	Fair	
15	81	F	Phlegmon (r-foot)	GPC	250 × 4 × 3	3.0	Eruption with itching	Good	
16	73	M	Phlegmon (r-leg)	Unknown	500 × 3 × 6	9.0	None	Good	
17	43	F	Furuncle (face)	Unknown	250 × 3 × 5	3.75	None	Excellent	
18	32	M	Carbuncle (hip)	Unknown	250 × 3 × 4	3.0	None	Good	Incision
19	27	F	Acute mastitis (l)	GPC	250 × 3 × 7	5.25	None	Good	
20	60	F	Prophylactic use for crushed wound	—	250 × 3 × 3	2.25	None	Unknown	

Fig. 4 Serum and bile levels of ABPC (Case III, Y. M., 63 y., F., 43 kg, T-tube drainage)



～6時間で2.4 µg/mlとABPC投与時のピーク値0.61 µg/mlと比較し、極めて高い値を示した (Fig. 4)。

これら3例の血中濃度をみると Table 1 のように、KBT-1585 投与の平均は1時間 11.5 µg/ml, 2時間 7.1 µg/ml, 4時間 2.1 µg/ml と, ABPC 投与時の1時間の平均 4.0 µg/ml の約3倍, 2時間値 4.7 µg/ml の1.5倍の成績であった。

(2) 臨床使用成績

皮膚軟部組織感染症の19例にKBT-1585を使用した。男女比は、7:12、年齢は18歳から81歳 (平均47.2歳) であった。KBT-1585の投与方法は1回250mg 1日3回投与が13例と最も多く、次いで1回500mg 1日3回投与が4例、1回250mg 1日4回投与が2例であり、投与期間は3日から14日 (平均6日) であり、総投与量は2.25gから12.0g (平均5.6g) であった。

症例の一覧表を Table 2 に示した。皮下膿瘍の6例では、1例を除くと切開などの処置とともに本剤が投与されているが、その臨床効果は著効2例、有効2例、やや有効2例であった。感染性粉瘤の2例では、いずれも切開が併用されたが臨床効果は有効であった。瘰癧の5例では、1例を除き切開が加えられたが、臨床効果は著効2例、有効2例、やや有効1例であった。蜂窩織炎の3例は、いずれも外科的処置を施行しなかったが、2例有効、1例やや有効であった。なお、症例15において発疹を認め、3日間投与にて中止した。その他癰、癰、乳腺炎の各1例では著効1例、有効2例であった。また症例20は右下腿挫創に対する感染予防として本剤を使用した。その予防効果は良好であった。

全体としての臨床効果は19例中著効5例、有効10例、やや有効4例で有効率は78.9%であった。また分離細菌としては、*S. epidermidis* 3株、*S. aureus* 2株、*Streptococcus* sp. 1株、グラム陽性球菌4株、*E. coli* 1株、嫌気性グラム陰性桿菌1株であり、グラム陽性球菌がそのほとんどを占め、これらの多くはABPCに良好な感受性であった。

副作用としては症例15において本剤投与2日目に全身の発疹と痒痒感を認め、3日間投与にて中止した。本剤投与中止後、速やかに症状は消失した。その他の症例において特に本剤によると思われる自覚的副作用を認めなかった。

また臨床検査値の変動においては症例8と15の2例にて検討したが、特に異常変動を認めなかった (Table 3)。

III. 考 察

KBT-1585は経口用のABPCのプロドラッグであり、体内ではABPCとして作用する。したがって、外科領域において本剤の適応となるのは主に外来で扱う皮膚軟部組織感染症であり、*S. aureus*、*S. epidermidis*を中心としたグラム陽性球菌感染症と考えられる。

本剤の吸収・排泄に関して、血中濃度、胆汁中濃度を検討したが、他のABPCのプロドラッグ同様^{2),3),4)}にABPC投与と比較し高い血中濃度が得られ、また同様に高い胆汁中濃度が得られているが、血中濃度と比較するとやや低い排泄であるのは本剤が体内ではABPCとして存在して

Table 3 Laboratory findings before and after KBT-1585 therapy

Case	RBC ($\times 10^3$)	WBC	Hb (g/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Al-P (KAU)	Eosino. (%)
8	471-480	9700-8000	14.4-15.0	22-21	14-17	6.6-4.1	4-2
15	354-336	6100-4700	11.2-10.6	19-19	9-10	3.5-4.0	2-2

Before-After

いるためである。

ABPC投与と比較して2～3倍高い血中濃度が得られることより、本剤の対象疾患としての皮膚軟部組織感染症に優れた臨床効果が期待される。したがって今回はこれらの疾患を対象として19例に本剤を使用した。

皮膚軟部組織感染症よりの分離細菌は以前の検討で最も頻度の高いものは *S. aureus* であり、次いで *S. epidermidis* であり、GPC が全体の60.5%を占め、グラム陰性桿菌は25.1%、嫌気性菌は14.4%であると報告した⁵⁾。今回の検討症例よりの分離菌もその主体はGPCであった。

今回の検討症例19例の臨床効果は、著効5例、有効10例、やや有効4例で有効率78.9%であった。この成績は既に検討されたTAPC, BAPCの成績と比較してほぼ同等の成績であり、その有効性が認められたと考えている。

副作用に関しては、今回、ペニシリン系薬剤にみられることの多いアレルギー反応としての発疹が1例にみられ、本剤投与中止にて消失したが、その他に問題となる自覚的副作用は認めなかった。また今回までに他施設での検討症例よりの報告をみても、本剤による副作用の

発現は2.6%と低率であり、その主体は内服剤による消化器症状が多くアレルギー症状は全体の1.0%であった。

以上の成績より KBT-1585 は外科領域の主として皮膚軟部組織感染症に対して、その有用性、安全性が認められたと考えられる。

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) 柴田清人，由良二郎，品川長夫，鈴木一也，土井孝司，石川 周，高岡哲郎：外科領域における Bacampicillin の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-4)：213～215，1979
- 3) 柴田清人，由良二郎，藤井修照，品川長夫，西秀樹，鈴木芳太郎，高岡哲郎，内田吉則：外科領域における Talampicillin hydrochloride の基礎的，臨床的検討。感染症学会雑誌，49：578～583，1975
- 4) 柴田清人，由良二郎，加藤文彦，伊藤忠夫，藤井修照，品川長夫，鈴木芳太郎，村松 泰：外科領域における Pivampicillin の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 22：517～521，1974
- 5) 石川 周，品川長夫，由良二郎：皮下膿瘍。臨床と細菌，9 (2)：50～55，1982

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF
LENAMPICILLIN (KBT-1585) IN THE SURGICAL FIELD

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, SHU ISHIKAWA, YOSHIMASA TACHI, AKIO KOBE,

YOSHITAKA SHIBATA, TAKASHI MIYAKE and AKISHIGE NAKAMURA

1st Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School

SHIZUO USAMI

Kariya General Hospital

MASATETSU TANIGUCHI

Morimachi Hospital

AKITOSHI ITO and MINORU EBINA

Kakegawa City General Hospital

Fundamental and clinical studies of lenampicillin (KBT-1585) in the surgical field were performed and following results were obtained.

1) Absorption and excretion

On three fasting patients with choledocal T-tube drainage, serum and bile levels of ABPC were examined after oral administration of 500 mg of ABPC and the equivalent dose of KBT-1585, using a cross over method.

The peak serum levels in all cases after administration of KBT-1585 were two or three times higher than those of ABPC. And on 2 cases, the peak bile levels after administration of KBT-1585 were higher than those of ABPC.

2) Clinical results

KBT-1585 was administered to 19 patients with soft tissue infections and clinical results were excellent in 5 cases, good in 10 and fair in 4. The adverse reaction due to KBT-1585 was found in one case with eruption and itching.