

Lenampicillin (KBT-1585) の基礎的臨床的検討

山本 博・重田正義・城崎 洋

樋口恒夫・多胡卓治・志村秀彦

福岡大学第一外科

新しく開発された ABPC のプロドラッグである Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) の血中および胆汁中濃度の測定と外科的感染症に対する臨床効果を検討した。

1名の総胆管ドレナージ造設を施行した胆石症術後患者に KBT-1585 を 500mg 1 回経口投与した。血中では 2 時間後 18.0 μ g/ml とピークに達した。胆汁中では 2 時間 11.0, 3 時間 20.5, 4 時間 21.0, 5 時間 20.5 μ g/ml と血中濃度を超えて長時間、高濃度の排泄がみられた。

7 例の外科的感染症—軟部組織感染 5 例, 尿路感染 2 例—に使用した。軟部組織感染 5 例中 4 例から *S. aureus* が分離されたがいずれも除菌された。臨床的には 5 例とも有効であった。尿路感染の 2 例から検出されたのは *P. mirabilis* と *E. coli* 各 1 株であったが前者は除菌され後者は菌数の減少をみた。臨床的には有効 1, やや有効 1 であった。

すなわち臨床的には有効 6, やや有効 1 で有効率 85.7% であった。

副作用はみられなかった。

Lenampicillin (KBT-1585) は鐘紡株式会社薬品研究所において開発された経口用の ABPC プロドラッグである。従来 ABPC のプロドラッグとして開発された薬剤には PVPC, TAPC, BAPC などがみられるが, これらは ABPC 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であるが, KBT-1585 はその位置に炭素原子が結合する新しい構造をもっている。このため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 とアセトインに加水分解される。アセトインは次いで 2,3-ブタンジオールに代謝される。これらの代謝物は乳製品などに広く存在する natural substance である¹⁾。本剤の化学構造式, 化学名は Fig. 1 のとおりで, 分子量は 497.95 である。本剤の安全性については急性, 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特に問題となる所見は認められておらず, 安全性の高い薬剤と考えられる。

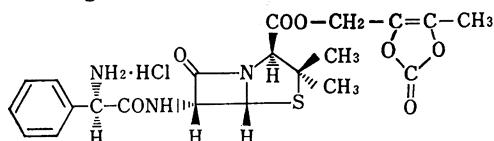
我々はこの薬剤の供与を受け胆汁中への排泄を経時的に測定し, また外科的感染症 7 例に本剤を使用し検討したので報告する。

I. 血清および胆汁中濃度

1. 対象および方法

福岡大学第一外科において胆石症に対し胆嚢摘出術, 総胆管切開ドレナージを施行した 47 歳女性の患者で術後 8 日目朝, 採血および胆汁採取を行なったあと本剤 500 mg を経口投与し, 投与後, 1, 2, 4 時間目に採血する

Fig. 1 Chemical structure of KBT-1585



Chemical name: (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

Molecular formula: $C_{21}H_{23}N_3O_5S \cdot HCl$

Molecular weight: 497.95

とともに 1, 2, 3, 4, 5, 6 時間目にドレンからの胆汁を採取した。血清および胆汁中濃度はいずれも ABPC として三菱油化メディカルサイエンスにおいて測定した。測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Bioassay 法によった。

2. 成績

1) 血清中濃度

血清中濃度は 1 時間後 12.2 μ g/ml に達し, 2 時間後 18.0 μ g/ml とピークに達した。4 時間後には 2.98 μ g/ml と減少した。

2) 胆汁中濃度

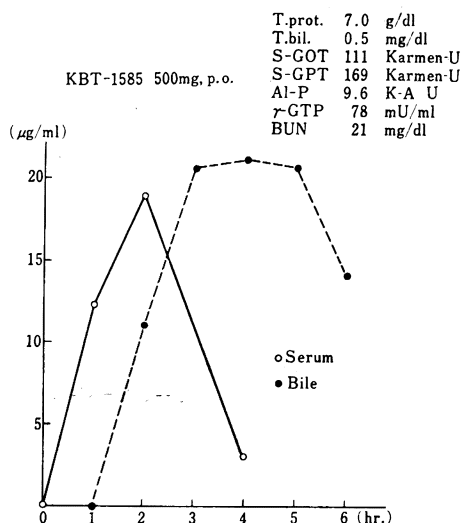
胆汁中濃度は 2 時間後 11.0 μ g/ml, 3 時間後 20.5 μ g/ml と上昇し, 血中濃度を超える濃度を示し以後 4 時間 21.0, 5 時間 20.5 μ g/ml と高濃度を持続し 6 時間後 14.0 μ g/ml と漸減した (Table 1, Fig. 2)。

Table 1 Serum and bile levels of KBT-1585 as ABPC (500mg p.o.)

		(μg/ml)					
	Before	1hr	2hrs	3hrs	4hrs	5hrs	6hrs
Serum	—	12.2	18.0		2.98		
Bile	—	—	11.0	20.5	21.0	20.5	14.0

Fig. 2 Serum and bile levels of KBT-1585

M.S., 47yrs, F., 52kg



II. 臨床的検討

1. 対象および投与法

昭和58年1月から7月までに福岡大学第一外科および関連施設に入院または外来通院の外科的感染症を有する患者で27歳から68歳の男性3、女性4であった。感染症は顔面蜂窩織炎、顔面癌、創感染、腹壁蜂窩織炎、瘰癧各1例、尿路感染2例の計7例であった。投与量は250mg×3が1例、250mg×4が6例で、投与期間は5日から10日、総投与量は5,000mgから7,500mgであった。

2. 判定基準

効果判定は教室の基準により次のとおりとした。

著効：自覚的所見の消失、他覚的所見の正常化および起炎菌陰性化のいずれもが5日以内に認められた場合。

有効：上記3項目のうち2項目に改善、正常化、陰性化があった場合。

やや有効：上記3項目のうち1項目に改善、正常化、陰性化が認められた場合。

無効：いずれにも改善がないか増悪した場合。

3. 成績

各症例の一覧をTable 2に示した。

1) 細菌学的効果

本薬剤使用前に検出した分離菌の推移についてみると、細菌を検出したのは6例で *S. aureus* 4例、*p. mirabilis*, *E. coli* 各1例であった。*S. aureus* はいずれも消失、*P. mirabilis* 消失、*E. coli* 減少であった。なお本剤投与後新たに分離された菌株は認めなかった。

2) 臨床効果

各症例の経過を示す。

症例1 C. U., 68歳, 男, 顔面蜂窩織炎。

左頬部に発赤, 腫脹, 疼痛を来し軽快せぬため外来受診した。250mg×4を5日間投与したところ2日目膿瘍を形成して自潰, 膿より *S. aureus* を検出したが, その後急速に治癒に向った。発赤はなお残存したが有効と判定した。

症例2 Y. N., 27歳, 男, 顔面癌, 糖尿病。

糖尿病で当院内科に入院加療中であったが, 2月15日頃から左頬部に癌を形成し, CEX を投与されるも改善傾向なく, 当科を受診し2月21日から本剤を250mg×4で7日間投与した。5日目までに疼痛は消失し, 発赤腫脹は軽減をみた。*S. aureus* を検出していたが本剤使用により消失した。有効と判定した。

症例3 S. T., 42歳, 女, 術創感染。

乳腺腫の摘出術を施行したが術創部の発赤腫脹あり膿性分泌物を認めた。本剤250mg×4を5日間使用した。起炎菌の検出には成功しなかったが発赤, 腫脹は軽減し疼痛は消失, 分泌液量は減少した。有効と判定した。

症例4 F. F., 53歳, 男, 下腹部蜂窩織炎。

57年7月から脳血管障害で臥床しているが58年6月10日頃から下腹部に発赤腫脹が出現し急速に拡がり, 一部膿瘍を形成し膿性分泌物があり本剤250mg×4を7日間投与した。*S. aureus* を検出したが本剤使用により消失した。発赤, 腫脹も著しく改善した。有効と判定した。

症例5 S. S., 58歳, 女, 左第1趾瘰癧。

6月上旬から左第1趾に腫脹疼痛があり次第に増悪して6月11日来院す。抜爪, 処置を行ない本剤を投与した。その後軽快治癒に向った。*S. aureus* を検出していたが創の治癒とともに消失した。有効と判定した。

Table 2 Clinical cases treated with KBT-1585

	Case	Infectious disease	Underlying disease	Administration		Isolated organisms	Clinical course	Side effect	Response
				Dosage (mg × times/day)	Days				
1	C.U. 68, M	Facial phlegmon		250 × 4	5	<i>S.aureus</i> — (-)	swelling → decreased pain	(-)	Good
2	Y.N. 27, M	Facial furuncle	D.M.	250 × 4	7	<i>S.aureus</i> — (-)	pain → recovered redness → decreased swelling	(-)	Good
3	S.T. 42, F	Postop. wound infection	Mammary tumor	250 × 4	5	No growth	pain → decreased redness → recovered exudate	(-)	Good
4	F.F. 53, M	Abdominal wall phlegmon	Cerebrovascular disturbance	250 × 4	7	<i>S.aureus</i> — (-)	pain → recovered redness	(-)	Good
5	S.S. 58, F	Felon		250 × 3	10	<i>S.aureus</i> — (-)	pain → recovered redness swelling	(-)	Good
6	K.N. 37, F	UTI		250 × 4	7	<i>P.mirabilis</i> — (-)	abd.discomfort → improved	(-)	Good
7	H.U. 41, F	UTI		250 × 4	7	<i>E.coli</i> (+++) — <i>E.coli</i> (+)	lumbago → improved	(-)	Fair

Table 3 Laboratory findings before and after KBT-1585 treatment

Case	WBC	S-GOT (K-U)	S-GPT (K-U)	Al-P (K-AU)	γ -GTP (mU/ml)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
2	B	7,500	15	9	7.8	21	0.9
	A	8,500	15	13	6.5	19	1.0
3	B		23	17	3.6	20	1.0
	A		22	16	3.1	20	0.4
4	B	10,200	25	31	10.1	332	9
	A	8,900	31	37	7.4	337	11
5	B	10,200	22	8	2.1	12	13
	A	4,800	23	14	4.5	15	

B:Before

A:After

症例6 K. N., 37歳, 女, 尿路感染症。

6月16日頃から下腹部に不快感があり18日受診し, 尿検査で白血球多数を認め更に尿中から *P. mirabilis* を検出した。本剤250mg×4を7日間使用して臨床症状は軽快し *P. mirabilis* は消失をみた。

症例7 H. U., 41歳, 女, 尿路感染症。

6月30日頃から左背部から腰部に鈍痛があり, 7月4日受診し検尿の結果 *E. coli* を検出した。本剤250mg×4を7日間投与して腰痛は改善し尿中細菌は減少を認めた。やや有効とした。

4. 副作用

全例にわたって臨床症状を呈するような副作用は認められなかった。本剤使用前後の臨床検査値の変動については, 外来治療例が多く, 4例について示すが, 特に問題となる点はなかった (Table 3)。

III. 考察

KBT-1585は新たに開発された ABPC のプロドラッグであり, 従来開発されて来た ABPC のプロドラッグとは異なった構造をもち, 吸収過程においてアルデヒドを形成せず速やかに ABPC とアセトインに加水分解される。本剤は経口投与によって速やかに血中濃度を得られるとされるが, 生体内での吸収排泄検索の一環として本薬剤内服後の胆汁中濃度を血中濃度とともに経時的に測定した。

血清中の本薬剤濃度は ABPC として内服1時間後12.2 μ g/ml, 2時間後18.0 μ g/mlとピークに達したが,

胆汁中濃度の上昇はやや遅れて2時間後11.0 μ g/ml, 3時間後20.5 μ g/mlと血中を超える濃度を示し, 以後4時間後21.0, 5時間後20.5 μ g/mlと高濃度を維持, 6時間後14.0 μ g/mlと漸減した。1例のみの検索であったが内服によって血中18.0, 胆汁中で21.0 μ g/mlと高い濃度を示し, さらに胆汁中では高濃度をしかも長時間にわたって持続したのが注目された。血中では4時間後2.98 μ g/mlに減少した。

また, 我々は本剤の外科領域感染症に対する適用を検討するため7例の外科的感染症に対する治療効果を検討した。症例は顔面瘡, 顔面蜂窩織炎, 術創感染, 左第1趾皮下瘻疽, 腹壁蜂窩織炎各1例と尿路感染症2例であった。

軟部組織感染の5例から起炎菌を検出したのは4例でいずれも *S. aureus* であったが, 本剤の使用によって炎症所見の軽快や膿瘍形成→自潰と治癒への経過をたどり菌はいずれも消失を認めた。起炎菌を分離し得なかった術創感染の例においても炎症症状の軽減と分泌物の著明な減少をみた。いずれも有効と判定した。顔面瘡の症例は糖尿病が基礎疾患として存在し治癒阻害因子と考えられたがよく効を奏し5日目までに疼痛消失, 発赤腫脹なども改善されたのが注目される。

尿路感染の2例からはそれぞれ *P. mirabilis* と *E. coli* が尿から検出された。本剤7日間の投与によって症例6では自他覚所見の著明な改善と菌の消失があって有効, 症例7では症状の改善, 菌量の減少がみられてやや有効

であった。

ンポジウム I, KBT-1585。佐賀, 1983

文 献

1. 第31回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シ

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON LENAMPICILLIN(KBT-1585)

HIROSHI YAMAMOTO, MASAYOSHI SHIGETA, HIROSHI JOZAKI,

TSUNEO HIGUCHI, TAKUJI TAGO and HIDEHIKO SHIMURA

The First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Lenampicillin(KBT-1585), a newly developed oral pro-drug of ampicillin, was evaluated with respect to serum and bile concentration and clinical effect for patients with surgical infection. Following results were obtained.

Serum and bile levels of ABPC were evaluated on one patient with choledochal drainage. Serum drug level was 18.0 μ g/ml at the peak of 2 hours after oral administration of 500mg and in bile the levels were 11.0 μ g/ml at 2 hours and 20.5~21.0 μ g/ml at 4~5 hours after administration.

7 patients with surgical infection—2 cases of phlegmon, 1 of furuncle, 1 of felon and 2 of urinary tract infection. 4 strains of *S. aureus* from soft tissue infection and 1 strain of *P. mirabilis* from UTI were eradicated, and 1 strain of *E. coli* from UTI was decreased.

Clinical effects were good in 6 cases and fair in 1. Clinical effective rate was 85.7%.

No side effect was observed.