

## Lenampicillin (KBT-1585) の産婦人科領域における臨床応用

松田 静治・柏倉 高・伊藤 哲・宮崎亮一郎・宇津野 博

順天堂大学医学部産婦人科

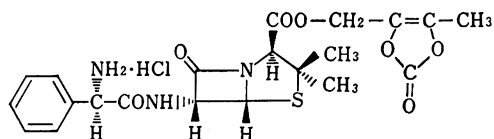
江東病院産婦人科

経口 Ampicillin のプロドラッグ剤, Lenampicillin (KBT-1585, LAPC) について母児間移行を検討するほか, 産婦人科領域における臨床応用を行なった。

- 1) 本剤の経胎盤移行は良好で母体血濃度の約 50% 以上の臍帯血濃度が認められ, 羊水中への移行も認められた。
- 2) 骨盤内感染症, 産褥乳腺炎, 外性器感染症および尿路感染症の計 22 例に使用し, 1 例著効, 19 例有効で有効率は 90.9% であった。
- 3) 副作用には特記すべきものを認めていない。

Lenampicillin (KBT-1585) は鍾紡薬品 研究所で創製され, 鳥居薬品(株)と共同開発された経口用 ABPC のプロドラッグ剤で下記の化学構造式を有し (Fig. 1), 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。アセトインは食物などに広く含まれている natural substance であるといわれている<sup>1)</sup>。

Fig. 1 Chemical structure of KBT-1585



今回, われわれは本剤の提供を受け基礎的実験とともに, 産婦人科領域における臨床応用を試みる機会を得たのでここに報告する。

## I. KBT-1585 の母児間移行

KBT-1585 の母児間移行を知る目的で分娩前に 1 回 500 mg を経口投与し, 胎児娩出時の臍帯血および羊水を採取するほか同時に母体血も併せて採取し濃度を測定した。測定方法は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法により測定した。なお, 標準希釈は 1/15 M リン酸 Buffer (pH 7.0) を用いた。

対象は妊娠 37 週～42 週の産婦 15 例で, 分娩前本剤 500 mg を経口投与し, 胎児娩出時の臍帯血, 羊水, 母体血を採取し, 移行濃度を検討した。なお, 以上の 15 例の内訳は 10 例が正常分娩例, 1 例が帝王切開施行例, 4 例が吸引分娩例である。材料採取までの時間は投与後 52 分～7 時間である。成績は本剤の臍帯血中への移行は極めて良好で, なかには例外もあるが 1 時間以降臍帯血中

へは母体血中濃度の約 50% 以上の濃度移行が認められ, 約 5 時間以降は母体血中濃度を上回る濃度が得られている。羊水移行はばらつきがみられるものの 1 時間以内では移行が極めて少なく, 3 時間以降では 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の本剤の移行が証明されている (Table 1, Fig. 2)。

## II. 臨床成績

KBT-1585 の産婦人科領域の臨床応用として, 骨盤内感染症, 外性器感染症, 産褥乳腺炎および尿路感染症計 22 例に使用した。

投与方法は経口投与で 1 日量の内訳は 750 mg (分 3 投与) 15 例, 1,000 mg (分 4) 6 例, 1,500 mg (分 3) 1 例となり, 投与日数は 3～7 日間である。これらの成績の一覧は Table 2～3 に示すとおりである。

## 1. 骨盤内感染症

子宮付属器炎 2 例, 子宮内膜炎 1 例, 淋菌性頸管炎 2 例, 計 5 例に本剤を使用した。1 日投与量は 750～

Fig. 2 Concentration of KBT-1585 in maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid (500 mg p. o.)

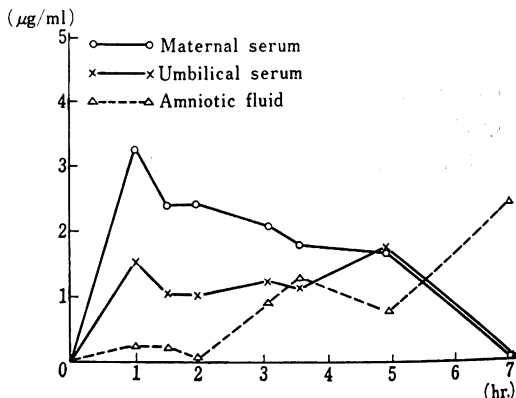


Table 1 Concentration of KBT-1585 in maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid (500mg p.o.)

| No. | Time<br>(After administration) | Maternal serum<br>(M) |       | Umbilical cord<br>serum (U) |       | Amniotic fluid<br>(A) |       | U/M%  |
|-----|--------------------------------|-----------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------|-------|-------|
|     |                                | μg/ml                 | Mean  | μg/ml                       | Mean  | μg/ml                 | Mean  |       |
| 1   | 52min.                         | 2.00                  | 3.24  | 0.54                        | <1.54 | <0.03                 | <0.31 | <47.5 |
| 2   | 1hr.                           | 0.49                  |       | <0.03                       |       | <0.03                 |       |       |
| 3   | 1hr. 03min.                    | 7.24                  |       | 4.05                        |       | 0.86                  |       |       |
| 4   | 1hr. 31min.                    | 1.79                  | 2.39  | 0.72                        | 1.08  | <0.03                 | <0.24 | 45.2  |
| 5   | 1hr. 35min.                    | 2.98                  |       | 1.43                        |       | 0.45                  |       |       |
| 6   | 1hr. 48min.                    | 3.25                  | 2.40  | 1.18                        | 1.03  | —                     | <0.03 | 42.9  |
| 7   | 1hr. 53min.                    | 1.55                  |       | 0.88                        |       | <0.03                 |       |       |
| 8   | 2hr. 51min.                    | 3.29                  | 2.05  | 2.06                        | 1.26  | 1.62                  | <0.92 | 61.5  |
| 9   | 3hr. 02min.                    | 1.02                  |       | 0.45                        |       | <0.03                 |       |       |
| 10  | 3hr. 12min.                    | 1.84                  |       | 1.27                        |       | 1.11                  |       |       |
| 11  | 3hr. 18min.                    | <0.03                 | <1.81 | <0.03                       | <1.17 | —                     | 1.32  | <64.6 |
| 12  | 3hr. 44min.                    | 2.33                  |       | 1.51                        |       | —                     |       |       |
| 13  | 3hr. 53min.                    | 3.06                  |       | 1.98                        |       | 1.32                  |       |       |
| 14  | 4hr. 56min.                    | 1.73                  |       | 1.77                        |       | 0.82                  |       | 102.3 |
| 15  | 7hr.                           | 0.27                  |       | 0.48                        |       | 2.46                  |       | 177.8 |

1,500 mg, 投与日数は3〜7日間である。本症の臨床効果の判定に当っては、主要自他覚所見が3日以内に著しく改善し治癒に至った場合を有効と判定し、3日以内に改善の徴候が認められないものを無効とした。成績は症例1, 2の菌検査不能の子宮付属器炎2例中（いずれも急性症）1例が有効、他の1例は無効で、後者は3日目においても自他覚所見の改善をみず4日目より他剤に変更した。子宮内膜炎の1例は本剤投与後子宮体部の局所所見の著明な改善がみられ子宮内検出菌も治癒後消失が認められた。淋菌（*N. gonorrhoeae*）を検出した頸管炎2例（症例4, 5—いずれも配偶者治療中）については本剤投与により膿性帯下は消失し3〜4日目の培養では *N. gonorrhoeae* 陰性であった。以上骨盤内感染症5例中4例に本剤が有効という成績が得られている（Table 2）。なお菌を検出した3症例における細菌学的効果の面でもいずれも菌消失をみている。

2. 外性器感染症

バルトリン腺炎3例（症例6〜8）に本剤1日750mg（分3）を4〜6日間投与し全例有効であった。症例6は他剤投与後の再発例で、外陰部疼痛と左バルトリン腺の超拇指頭大の発赤腫脹をきたして来院した（膿汁より *S. epidermidis*,  $\alpha$ -*Streptococcus* 検出）。本剤投与後自他覚所見に改善がみられ有効と判定した（小切開併用）。

症例7は外陰部腫脹、疼痛を主訴に来院し本剤投与（小切開併用）により有効と判定した。なお本例では膿汁より *E. coli* が分離されている。そのほか *S. aureus* を起炎菌（ABPC 耐性）とする会陰部膿瘍（症例9）に対しても本剤の効果が認められている。以上の外性器感染症の4例はいずれも小切開を併用し投与後の細菌検査は不能であった。

3. 産褥乳腺炎

産褥乳腺炎2例に本剤を5日間投与し2例とも有効であった。このうち症例10は右乳房の超拇指頭大の腫脹と発赤、圧痛と軽熱を主訴に来院し、本剤1,000 mg（分4）5日間の投与により自他覚所見に改善をみ有効であった。症例11も左乳房疼痛と発熱ならびに左乳房の発赤腫脹がみられ、本剤750 mg（分3）5日間投与により自他覚所見改善し有効と判定した。

4. 尿路感染症

本剤を尿路感染症11例に対し1日量750 mg（分3）〜1,000 mg（分4）を3〜7日間投与し、投与総量は2.25〜7.0 gである。対象はいずれも急性膀胱炎で、起炎菌の内訳は *S. faecalis* 1例, *E. coli* 単独9例, *E. coli* と *S. epidermidis* の分離されたもの1例であり、全例初日に尿中菌数が  $10^5$  ml 以上証明されている。臨床効果の判定は自覚症状の消失、改善、尿中細菌の消失、尿沈

Table 2 Clinical effect of KBT-I585

| No. | Name | Age | Diagnosis               | Organisms                                                | Dosage          |                 |                | Note (Clinical response)                                                                 | Clinical effect | Side effect |
|-----|------|-----|-------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------|
|     |      |     |                         |                                                          | Daily dose (mg) | Duration (days) | Total dose (g) |                                                                                          |                 |             |
| 1   | H.K. | 34  | Adnexitis               |                                                          | 1,500           | 3               | 4.5            | Fever ↘ Tenderness of uterus → Tenderness of adnexa → W. 9,400 → 11,200 CRP (+) → 4 (+)  | —               | —           |
| 2   | S.G. | 22  | Adnexitis (R)           |                                                          | 1,000           | 6               | 6.0            | Lower abdominal pain ↘ Tenderness resistance of adnexa ↘ W. 9,400 → 3,600 CRP 3(+) → (-) | +               | —           |
| 3   | K.O. | 33  | Endometritis            | <i>α-Streptococcus</i> GPR<br>(+) (++)                   | 1,000           | 7               | 7.0            | Lower abdominal pain ↘ Tenderness of uterus ↘ W. 10,000 → 6,400 CRP 3(+) → (-)           | +               | —           |
| 4   | M.H. | 30  | Cervicitis              | <i>N. gonorrhoeae</i> (+)                                | 750             | 7               | 5.25           | Leukorrhoea ↘ Bacteria disappeared (after 3days)                                         | +               | —           |
| 5   | K.K. | 32  | Cervicitis              | <i>N. gonorrhoeae</i> (++)                               | 1,000           | 7               | 7.0            | Leukorrhoea ↘ Bacteria disappeared (after 4days)                                         | +               | —           |
| 6   | Y.K. | 25  | Bartholinitis (L)       | <i>S. epidermidis</i> (+)<br><i>α-Streptococcus</i> (+)  | 750             | 6               | 4.5            | Redness, swelling and dysnia ↘ (with incision)                                           | +               | —           |
| 7   | N.Y. | 20  | Bartholinitis (R)       | <i>E. coli</i>                                           | 750             | 4               | 3.0            | Redness, swelling and dysnia ↘ (with incision)                                           | +               | —           |
| 8   | T.I. | 42  | Bartholinitis (R)       | <i>Haemophilus</i> sp. (++)<br><i>S. epidermidis</i> (+) | 750             | 5               | 3.75           | Redness and swelling ↘ W. 9,900 → 4,600 (with incision)                                  | +               | —           |
| 9   | K.O. | 31  | Abscess of the perineum | <i>S. aureus</i> (++)<br>ABPC(-)                         | 750             | 7               | 5.25           | Redness and swelling ↘ W. 10,500 → 5,300 (with incision)                                 | +               | —           |
| 10  | T.T. | 24  | Puerperal mastitis (R)  |                                                          | 1,000           | 5               | 5.0            | Redness, tenderness and swelling ↘ W. 9,700 → 6,200                                      | +               | —           |
| 11  | M.I. | 26  | Puerperal mastitis (L)  |                                                          | 750             | 5               | 3.75           | Light fever ↘ Redness and swelling ↘ W. 10,800 → 6,800                                   | +               | —           |

※ +: Good, -: Poor

Table 3 Clinical effects of KBT-1585 (UTI)

| No. | Name | Age | Diagnosis      | Organisms                                                                                       |                                            | Dosage          |                 |                | Symptom |       | Pyuria |       | Clinical effect * | Side effect |
|-----|------|-----|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------|-------|--------|-------|-------------------|-------------|
|     |      |     |                | Before                                                                                          | After                                      | Daily dose (mg) | Duration (days) | Total dose (g) | Before  | After | Before | After |                   |             |
| 1   | M.M. | 70  | Acute cystitis | <i>S. faecalis</i> (>10 <sup>5</sup> /ml) (##)                                                  | -                                          | 1,000           | 7               | 7.0            | +       | -     | ##     | ±     | +                 | -           |
| 2   | K.N. | 47  | Acute cystitis | <i>E. coli</i> (>10 <sup>5</sup> /ml) (##)                                                      | -                                          | 1,000           | 6               | 6.0            | +       | -     | ##     | ±     | +                 | -           |
| 3   | R.M. | 26  | Acute cystitis | <i>E. coli</i> (>10 <sup>5</sup> /ml) (##)                                                      | -                                          | 750             | 6               | 4.5            | ##      | -     | ##     | ±     | +                 | -           |
| 4   | T.T. | 46  | Acute cystitis | <i>E. coli</i> (>10 <sup>5</sup> /ml) (##)                                                      | -                                          | 750             | 6               | 4.5            | ±       | -     | ##     | ±     | +                 | -           |
| 5   | T.Y. | 25  | Acute cystitis | <i>E. coli</i> (>10 <sup>5</sup> /ml) (##)<br><i>S. epidermidis</i> (>10 <sup>5</sup> /ml) (##) | -                                          | 750             | 4               | 3.0            | +       | -     | ##     | ±     | ##                | -           |
| 6   | G.S. | 48  | Acute cystitis | <i>E. coli</i> (>10 <sup>5</sup> /ml) ABPC (-) (##)                                             | -                                          | 750             | 5               | 3.75           |         |       | ##     | -     | +                 | -           |
| 7   | T.K. | 34  | Acute cystitis | <i>E. coli</i> (>10 <sup>5</sup> /ml) ABPC (##) (##)                                            | -                                          | 750             | 4               | 3.0            | ##      | -     | ##     | -     | +                 | -           |
| 8   | M.O. | 24  | Acute cystitis | <i>E. coli</i> (>10 <sup>5</sup> /ml) (##)                                                      | -                                          | 750             | 4               | 3.0            | ##      | -     | +      | -     | +                 | -           |
| 9   | N.U. | 39  | Acute cystitis | <i>E. coli</i> (>10 <sup>5</sup> /ml) ABPC (-) (##)                                             | <i>E. coli</i> (##) (>10 <sup>5</sup> /ml) | 750             | 3               | 2.25           | ##      | +     | +      | +     | -                 | -           |
| 10  | I.T. | 39  | Acute cystitis | <i>E. coli</i> (>10 <sup>5</sup> /ml) ABPC (##) (##)                                            | -                                          | 750             | 4               | 3.0            | ##      | -     | ##     | -     | +                 | -           |
| 11  | Y.S. | 48  | Acute cystitis | <i>E. coli</i> (>10 <sup>5</sup> /ml) (##)                                                      | -                                          | 750             | 5               | 3.75           | -       | -     | ##     | ±     | +                 | -           |

## : Excellent, + : Good, - : Poor

Table 4 Clinical effects of KBT-1585

| Diagnosis                           |              | Total | Good  | Poor | Bacteriological effect                                                                |                      |                     |
|-------------------------------------|--------------|-------|-------|------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|
|                                     |              |       |       |      | Organisms                                                                             | Good<br>(Eliminated) | Poor<br>(unchanged) |
| Internal<br>pelvimetry<br>infection | Adnexitis    | 2     | 1     | 1    |                                                                                       |                      |                     |
|                                     | Endometritis | 1     | 1     |      | <i>α-Streptococcus</i> (+)<br>GPR (++)                                                | 1                    |                     |
|                                     | Cervicitis   | 2     | 2     |      | <i>N. gonorrhoeae</i>                                                                 | 2                    |                     |
| Bartholinitis                       |              | 3     | 3     |      | <i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i><br><i>α-Streptococcus</i> <i>Haemophilus</i> sp. | 3                    |                     |
| Abscess of the perineum             |              | 1     | 1     |      | <i>S. aureus</i>                                                                      | 1                    |                     |
| Puerperal mastitis                  |              | 2     | 2     |      |                                                                                       |                      |                     |
| Sub total                           |              | 11    | 10    | 1    |                                                                                       |                      |                     |
| UTI                                 |              | 11    | 10    | 1    | <i>E. coli</i>                                                                        | 8                    | 1                   |
|                                     |              |       |       |      | <i>S. faecalis</i>                                                                    | 1                    |                     |
|                                     |              |       |       |      | <i>E. coli</i> + <i>S. epidermidis</i>                                                | 1                    |                     |
| Total                               |              | 22    | 20    | 2    |                                                                                       | 17                   | 1                   |
|                                     |              |       | 90.9% |      |                                                                                       | 94.4%                |                     |

Table 5 Laboratory findings of KBT-1585

|                                  | Case<br>No. | S-GOT |    | S-GPT |    | Al-P |     | BUN  |      | U-protein |   |
|----------------------------------|-------------|-------|----|-------|----|------|-----|------|------|-----------|---|
|                                  |             | B     | A  | B     | A  | B    | A   | B    | A    | B         | A |
| Internal pelvimetry<br>infection | 2           | 8     | 9  | 5     | 7  | 1.0  | 0.9 | 9.8  | 10.1 | —         | — |
|                                  | 3           | 11    | 10 | 6     | 8  | 0.9  | 0.8 | 10.0 | 11.0 | —         | — |
| Abscess of the perineum          | 9           | 9     | 10 | 7     | 8  | 1.1  | 0.9 | 9.0  | 9.2  | —         | — |
| Puerperal mastitis               | 10          | 11    | 9  | 3     | 4  | 2.4  | 2.0 | 11.7 | 10.2 | —         | — |
| Urinary tract<br>infection       | 1           | 12    | 10 | 7     | 8  | 1.0  | 0.8 | 10.0 | 9.0  | —         | — |
|                                  | 2           | 20    | 16 | 10    | 9  | 1.0  | 0.8 | 11.0 | 11.5 | —         | — |
|                                  | 4           | 16    | 12 | 8     | 10 | 1.2  | 1.7 | 18.6 | 12.5 | —         | — |
|                                  | 5           | 6     | 7  | 5     | 4  | 1.1  | 0.9 | 9.9  | 8.8  | —         | — |
|                                  | 6           | 15    | 13 | 8     | 10 | 1.5  | 1.3 | 11.2 | 10.8 | —         | — |
|                                  | 10          | 11    | 10 | 4     | 6  | 2.2  | 2.1 | 11.5 | 11.2 | —         | — |

B: Before, A: After

渣所見（膿尿）をもとにし、尿中細菌の消失と自他覚所見の消失をみたものを有効とした。成績は11例中1例著効9例有効、1例無効の結果を得た（Table 3）。無効例は症状不変で起炎菌の *E. coli*（ABPC 耐性菌）が3日後も検出された。これらの急性単純性膀胱炎のうち、本剤3日投与後の臨床効果を UTI 基準評価にあてはめて

調べ得た6例（症例 1, 5, 7, 8, 9, 10）でみると、5例が著効（症状消失、細菌尿陰性化、膿尿正常化）であった。

5. 臨床成績のまとめ

以上、本剤の臨床効果を総括すると骨盤内感染症では5例中4例有効（80%）、産褥乳腺炎2例、外生殖器感染

症3例、会陰部膿瘍1例はいずれも有効であり、尿路感染症では11例中1例著効、9例有効(90.9%)であった。このように尿路感染症における本剤の高い有効率は対象が外来における急性膀胱炎患者であることに起因しているためと思われる。全体として22例中1例著効、19例有効(90.9%)が本剤の臨床応用の結果であった(Table 4)。

#### 6. 副作用

本剤の経口投与による副作用としては特記すべきものを全例に認めていない。このうち10例について投与前後の肝機能(S-GOT, S-GPT ほか)、腎機能(BUN, 尿蛋白ほか)を検討したが、特記すべき異常所見を認めなかった(Table 5)。

### III. 考 案

経口用の広域 PC 剤では既存の Ampicillin (ABPC), Amoxicillin (AMPC), Carindacillin (CIPC) などにつづき ABPC のプロドラッグとして Talampicillin (TAPC), Bacampicillin (BAPC) が登場したが、ここに述べる KBT-1585 は新しいタイプの経口 ABPC のプロドラッグである。すなわち従来のプロドラッグのようにアルデヒド体を形成することがないとされている。本剤は体内で ABPC として働くが、吸収、排泄の動態は最近登場した他の PC 剤とほぼ共通した推移を辿る。

昭和58年12月における KBT-1585 のシンポジウムでは250 mg 1回投与時(空腹時)、血中濃度のピークは1時間で平均 5.61  $\mu\text{g/ml}$  に達しており、ABPC よりも2倍程高く、一方6時間までの尿中排泄率も ABPC よりやや高く約50%と報告されている。そのほか本剤の投与量が500 mg の場合、血中濃度のピーク値は250mg に比べ約2倍くらい高くなり明らかに Dose response がみられている。

周産期感染症をはじめ産科領域への本剤の応用にあたり胎児への影響が一番問題になる点であるが、本剤の母児間移行をみると AMPC<sup>2)</sup>, BAPC<sup>3)</sup>, Cefaclor (CCL)<sup>4)</sup> などと同様に臍帯血中への移行は比較的スムーズであり、500 mg 投与で1時間以降臍帯血中濃度が高まる成績が得られ、羊水中への移行も3時間以降増加する傾向が認められている。

本剤の臨床応用であるが、骨盤内感染症、外性器感染症、産褥乳腺炎および尿路感染症計22例に1日量750 mg $\sim$ 1,500 mg を3 $\sim$ 4回に分割投与した結果、1例に著効、19例に有効で有効率90.9%を収めたが、このような各々の成績からみて性器、尿路の軽症例を中心とした感染症が本剤の適応であることが抗菌力のうえからも指摘できるところである。特に尿路感染症では今回急性単純性膀胱炎にもっぱら使用したが、複雑性のものに関しては本剤選択の幅は極めて狭いものと考えられる。

経口投与に伴う副作用については PC 系のものは消化器症状が多いとの報告もあるが、今回の経験では副作用を認めていない。

### 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) 古谷 博, 松田静治, 森操七郎, 丹野幹彦, 小林徹夫: Amoxycillin の産婦人科領域における臨床応用。Chemotherapy 21 (8): 1752 $\sim$ 1758, 1973
- 3) 松田静治, 丹野幹彦, 柏倉 高, 藤田 克: Bacampicillin の産婦人科領域における臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-4): 336 $\sim$ 341, 1979
- 4) 松田静治, 丹野幹彦, 柏倉 高, 秋葉隆三: Cefaclor の産婦人科領域における臨床応用。Chemotherapy 27 (S-7): 645 $\sim$ 652, 1979

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON LENAMPICILLIN (KBT-1585) IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAGURA, SATOSHI ITO

RYOICHIRO MIYAZAKI and HIROSHI UTSUNO

Department of Obstetrics and Gynecology

Juntendo University, School of Medicine

Lenampicillin (KBT-1585), a new oral prodrug of ampicillin, was studied fundamentally and clinically in the field of obstetrics and gynecology.

1) Transference of KBT-1585 into umbilical cord serum was observed and its concentration reached to above 50% of maternal serum level, and it was also observed that KBT-1585 transferred into amniotic fluid.

2) KBT-1585 was administered to 22 cases with pelvic infections, puerperal mastitis, external genital infections and urinary tract infections. Good effectiveness was obtained in 20 cases and the effectiveness rate was 90.9%

3) No side effect was observed.