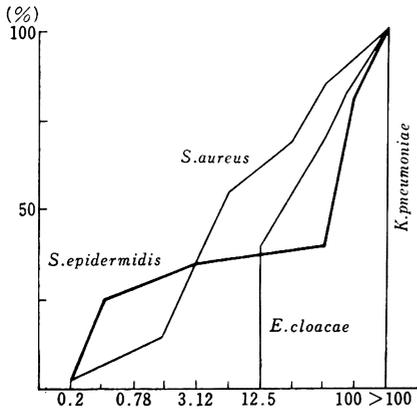


Fig. 1 Sensitivity distribution of clinically isolated bacteria



測定方法は日本化学療法学会標準法に基づき接種菌量は 10^8 cells/ml, 1 白金耳を使用した。その成績は Table 1, Fig. 1 のとおりである。

グラム陰性桿菌である *E. cloacae*, *K. pneumoniae* に対する MIC は高く、前者では $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上に、後者では $>100 \mu\text{g/ml}$ に認められた。一方グラム陽性球菌である *S. aureus*, *S. epidermidis* に対する MIC 分布は $0.2 \mu\text{g/ml}$ から $>100 \mu\text{g/ml}$ に広く認められた。

2. 家兎の血清・房水・涙液内濃度

体重 3 kg 前後の白色成熟家兎に KBT を 50mg/kg 経口投与し、経時的に血液、房水、涙液を採取し KBT の移行濃度を測定した。房水、涙液は一時点にて同一家兎の同一眼から 1 回だけの採取とし、血清は同一家兎より二時点につき心臓穿刺により採血したものを遠心分離により得ることとした。測定方法は血液と房水については、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法にて行なった。KBT 投与による体液内の ABPC の力価の計算は 0.1 M phosphate buffer (pH 7.2) にて標準液を作成し、これによる標準曲線法により算定した。この方法による最小測定可能濃度は $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。

また涙液内濃度の測定は、測定時間 1 分前に家兎の下結膜嚢にペーパーディスク (東洋濾紙 No. 5, 直径 6mm) を挿入し、涙液を吸収せしめ測定時間に取り出し、前述の検定菌による薄層ペーパーディスク法により測定した。その成績は Table 2, Fig. 2 のとおりである。

血清内濃度と涙液内濃度のピークは投与後 30 分であり、それぞれ $4.8 \mu\text{g/ml}$, $1.4 \mu\text{g/ml}$ を示し、この時点の涙血比は 29.1% であった。

一方、房水濃度のピークは投与後 60 分であり $0.4 \mu\text{g/ml}$ にて、この時点の房血比は 12.5% であった。

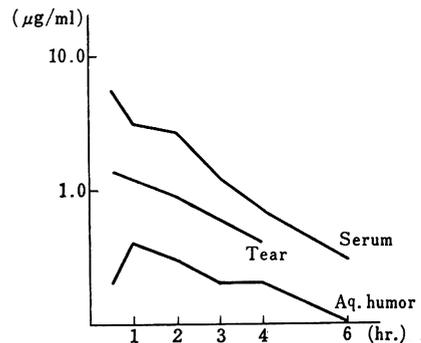
3. 臨床成績

1983年、当病院眼科を訪れた外眼部感染症の症例に対

Table 2 Concentration of ABPC in rabbits after oral administration of KBT-1585 50mg/kg

$\mu\text{g/ml}$	Serum level	Aq.hum. level	Tear level	Aq.hum. serum ratio(%)	Tear serum ratio(%)
Hour					
30min.	4.8	0.2	1.4	4.1	29.1
1	3.2	0.4	1.2	12.5	37.5
2	2.7	0.3	0.9	11.1	33.3
3	1.2	0.2	0.6	16.6	50.0
4	0.7	0.2	0.4	28.5	57.1
6	0.3	<0.1	—	—	—

Fig. 2 Concentration of ABPC in rabbits after oral administration of KBT-1585 50mg/kg



象に、KBT 1回 250mg を 1日 3回、食後 30分を原則に投与した。

その効果判定基準は投与期間が 3 日間以内で治癒あるいは治癒傾向を示したものを有効(+), 投与期間 3 日間で一部の症状は軽快するも、大半の症状が消褪しなかったもの、もしくは 4 日間以上の投与にて治癒したものをやや有効(±), 3 日以上投与にて症状の悪化したもの、あるいは全く症状の改善の認められなかったものを無効(-)と定めた。

その成績は Table 3 のとおりである。

外眼部感染症にて対象例となったものは、外麦粒腫 12 例、内麦粒腫 13 例、角膜異物後の角膜浸潤 4 例、角膜外傷による角膜浸潤 1 例、その他眼瞼蜂窩織炎 1 例、急性涙嚢炎初期の症例 1 例にて総症例 32 例である。これら疾患に対する本剤の有効率をみると、著効 1 例、有効 22 例、やや有効 5 例、無効 4 例にて 71.8% であった。なお著効 1 例は角膜浸潤にて KBT 投与 2 日目に毛様充血の改善が顕著であったため著効としたものである。

II. 考案および総括

1. 外眼部感染症患者の病巣から分離した菌に対する ABPC の抗菌力

Table 3 Clinical results of KBT-1585

Case	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Clinical diagnosis	Daily dose (mg × time)	Duration (day)	Effect	Side effect
1	T.K.	30	F	48	Hordeolum ext.	250 × 3	3	+	-
2	O.K.	17	M	67			3	+	-
3	Y.S.	21	M	80			3	+	-
4	H.I.	43	M	68			3	±	-
5	K.F.	23	F	46			3	+	-
6	M.N.	73	F	62			3	+	-
7	T.T.	59	M	36			3	+	-
8	Y.S.	65	F	46			10	-	-
9	N.K.	21	F	48			3	+	-
10	S.K.	47	M	63			3	+	-
11	K.Y.	47	M	64			3	+	-
12	K.W.	36	F	40			3	+	-
13	F.M.	31	F	49	Hordeolum int.	250 × 3	3	+	-
14	T.T.	29	M	57			3	+	-
15	N.M.	23	M	72			3	+	-
16	K.T.	16	F	50			6	±	-
17	I.S.	42	M	74			3	-	-
18	M.M.	17	M	69			3	+	-
19	M.M.	33	F	56			3	+	-
20	H.I.	24	F	50			3	±	-
21	Y.I.	27	F	48			3	+	-
22	S.N.	36	M	-			3	-	-
23	N.F.	13	M	40			3	+	-
24	M.N.	15	F	46			3	+	-
25	R.U.	18	M	64			3	±	-
26	K.O.	51	M	63	Corneal infection	250 × 3	2	#	-
27	K.S.	41	M	68			3	-	-
28	K.M.	32	M	60			3	+	-
29	Y.T.	51	M	64			3	+	-
30	K.E.	61	F	40			3	+	-
31	S.K.	60	M	75	Lid phlegmone	250 × 3	3	±	-
32	M.O.	52	M	68	Acute dacryocystitis	250 × 3	3	+	-

KBT が ABPC のプロドラッグであるため ABPC の分離菌に対する抗菌力を測定したが眼感染症に主要な役割を果す *S. aureus* に対する MIC 分布は $0.2 \mu\text{g/ml}$ から $>100 \mu\text{g/ml}$ と広く分布し、また分離頻度の多い *S. epidermidis* に対しても $0.2 \mu\text{g/ml}$ から $>100 \mu\text{g/ml}$ と MIC 分布は広く、耐性菌も認められ、ABPC のブドウ球菌に対する抗菌力はさほど強いものではなかった。また *E. cloacae* に対しては、その MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、*K. pneumoniae* に対しては $100 \mu\text{g/ml}$ 以上にあり、これらのグラム陰性桿菌に対する ABPC の細菌学的効果はあまり期待できるものとは思わなかった。

2. 家兎の血清、房水、涙液内濃度

体重 3 kg 前後の白色成熟家兎に KBT 50mg/kg を経口投与し、その後の ABPC の血清、房水、涙液内濃度を測定したが血清内移行をみると、ピークは30分にあり $4.8 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減し6時間では $0.3 \mu\text{g/ml}$ と測定可能にて、比較的持続の良好さを思わせた。また房水内移行をみると、ピークは投与後1時間にてピークとなり $0.4 \mu\text{g/ml}$ 、6時間では痕跡を示す程度にて移行濃度は低かった。一般に抗生物質の眼内移行の目安として房水内移行の程度にて評価されているが、KBT の投与による ABPC の眼内移行は、われわれの実験によればさほど良好のものとは思われなかった。一方、涙液内移行をみると、投与後30分にて $1.4 \mu\text{g/ml}$ となり、1時間にて $1.2 \mu\text{g/ml}$ にて以後漸減し4時間にて $0.4 \mu\text{g/ml}$ を示し、房水内移行より良好で涙液内移行のピーク時の濃度は同じ時点における房水内濃度の7倍、房水内移行のピーク時の濃度より同時点にて涙液内移行は3倍の濃度を示した。この本剤の涙液内濃度を、かつてわれわれが検討した BAPC 50 mg/kg 投与時の家兎の涙液内濃度²⁾と比較してみると、BAPC の涙液内濃度は30分で $1.4 \mu\text{g/ml}$ 、1時間で $0.64 \mu\text{g/ml}$ 、2時間で $0.08 \mu\text{g/ml}$ 、3時間では移行が認められず、BAPC よりも本剤の涙液内移行の良好なることが知られた。この涙液内濃度の高いことは重篤な細菌性結膜炎や、角膜感染症に対し有用と思われ、これは KBT の特徴であると同時に眼科領域では臨床的にメリットとなる点と思われる。

3. 臨床成績

1983年当病院眼科を訪れた外眼部感染症の症例、すなわち外麦粒腫12例、内麦粒腫13例、角膜浸潤5例、その他眼瞼蜂窩織炎1例、急性涙嚢炎1例、総症例数32例を対象に KBT 1回 250 mg、1日3回、3日間の投与を原則とし、投与時間は食後30分にするよう指示しその効果を検討した。

外麦粒腫12例に対する効果をみると、有効10例、やや有効1例、無効1例であった。外麦粒腫に対する効果は

主に投与された抗生物質の血清内濃度の高低に関係すると思われるが、有効率をみると83.3%にて満足すべき効果が認められ、KBT 1回 250mg、1日投与量 750mg 3日間の投与によるアンピシリンの血清内濃度は外麦粒腫に充分なる効果をあげ得るものと思われた。

次に内麦粒腫13例に対する効果をみると、有効8例、やや有効3例、無効2例にてその有効率は61.5%であった。内麦粒腫に対する抗生物質の効果は血清内濃度および涙液内濃度に関係するものと思われるが、KBT 投与後の ABPC の血清内濃度も外麦粒腫に対する効果からみて充分であり、また動物実験より涙液内濃度も高いことから臨床効果は外麦粒腫より有効ではないかと推定されたが、結果的には外麦粒腫に対する有効率より低いことが知られた。これは起炎菌や生体側の条件にも左右されるが、内麦粒腫は外麦粒腫に比べ病巣部位が瞼結膜面にあり、深在性であるため外麦粒腫に比べ治癒日数が延長するためと思われ、効果判定基準にて投与期間を3日間から7日間に延長すると、有効率が上昇するものと示唆された。

KBT の麦粒腫に対する投与期間による効果をみると、外麦粒腫12例に対し3日間の投与で有効であった症例は10例にて有効率83.3%、内麦粒腫13例に対して3日間の投与にて有効であった症例は8例にて有効率61.5%であった。一方、3日間の投与でやや有効の症例は外麦粒腫にて1例、内麦粒腫にて2例、認められ、これらの症例は投与期間を3日以上に延長すれば有効であったとも考えられ、本症に対する判定基準については今後検討の要があると思われる。

一方、角膜浸潤に対する効果をみると、一般に角膜感染症に対しては抗生物質の効果は房水内濃度と涙液内濃度が直接に関係すると思われるが、KBT の投与による動物実験の結果では房水内濃度は低く、涙液内濃度が高いことになっている。臨床例5例に対する効果は、著効例1例、有効3例にて有効率80%で、涙液内移行の良好さが角膜浸潤に対し極めて有用であることがこの成績から示唆された。

さらに眼瞼蜂窩織炎、急性涙嚢炎各1例に対し、抗生物質の効果は前者は主に血清内濃度に、後者は主に血清内濃度と涙液内濃度に関係すると思われるが、臨床的效果をみると、発病初期に治療を開始したためか重篤な疾患としては、前者はやや有効、後者は有効にて満足すべき結果を得た。

KBT の臨床効果を総合すると、総症例32例に対し著効1例、有効22例、やや有効5例、無効4例にて有効率71.8%であった。この成績は、ABPC の臨床分離菌に対する MIC 分布からみると、KBT の効果は *in vitro* よ

り *in vivo* において認められることを示唆するもので、KBT の臨床効果は十分に満足すべきものと思われた。

また副作用についてであるが、生体内において KBT および代謝産物の毒性が低く、腸管内で安定であり、腸内細菌に及ぼす影響も少ないとされ、また代謝産物が生物界および乳製品などの食品に広く分布していることなどは、臨床に使用した際、副作用の発現の減少を示唆させるものである。実際に副作用の発現を32例にて検討してみると、いずれの症例も KBT の投与期間が短く、外

来であるため臨床検査は施行しなかったが、いずれも自覚的には何らの忌むべき症状も認められず、KBT は有用性の高い薬剤であることが知られた。

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) 徳田久弥，葉田野博，萱場忠一郎 Bacampicillin の眼科領域における検討 *Chemotherapy* 27, S-4 MAY, 1979

STUDIES ON LENAMPICILLIN (KBT-1585) IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

HIROSHI HATANO, YASUHIKO BABA and HITOMI ONISHI

Department of Ophthalmology, Iwaki Municipal Joban Hospital

Fundamental and clinical studies on lenampicillin (KBT-1585) were carried out in the field of ophthalmology and the following results were obtained.

1. The MICs of ampicillin against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* isolated from infections eye disease range from 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$, and the MICs of KBT-1585 against *Enterobacter cloacae* was 12.5 $\mu\text{g/ml}$ ~>100 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella pneumoniae* was >100 $\mu\text{g/ml}$.
2. High concentration of ampicillin in tear and low concentration in aqueous humor were measured after oral administration of 50 mg/kg KBT-1585 in rabbits.
3. Serum concentration of ampicillin in rabbits reached peak at 30 minutes after oral administration of 50 mg/kg of KBT-1585 and the peak serum level was 4.8 $\mu\text{g/ml}$.
4. KBT-1585 was administered orally in daily doses of 750 mg to 32 patients with eye infections including 25 cases with hordeolum, 5 cases with mild corneal infection and 1 case with lid-phlegmone, 1 case with acute dacryocystitis. The effectiveness rate obtained was 71.8%.
5. As for side effects, clinical symptoms were not observed.