

SY 5555 dry syrup の腸内細菌叢におよぼす影響

岩 田 敏

国立霞ヶ浦病院小児科*

山本 敬一・磯畑 栄一・金 慶彰

横田 隆夫・楠本 裕・佐藤 吉壮

秋田 博伸・南里清一郎・老川 忠雄

慶應義塾大学医学部小児科教室

小 林 寅 詰

三菱油化ピーシーエル

砂 川 慶 介

国立東京第二病院小児科

(平成5年12月24日受付・平成6年5月11日受理)

新しい経口用ペネム系抗生物質であるSY 5555 dry syrup について4菌種定着マウスおよび小児臨床例の腸内細菌叢におよぼす影響を検討した。*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium breve* の4菌種を腸管内に定着させた4菌種定着マウスにSY 5555 dry syrup 30 mg/kg を1日1回, 連続5日間経口投与した結果, 糞便中の生菌数には投与期間中大きな変動が認められなかった。小児臨床例における検討は細菌感染症の小児5例(男児2例, 女児3例, 年齢0歳1か月~6歳10か月, 体重4.9~16.0 kg)に対し, SY 5555 dry syrup 1回4.9~10.4 mg/kg を1日3回, 10~15日間経口投与を行った。その結果好気性菌では, *E. faecalis*, *E. avium*, *E. coli* をはじめとする Enterobacteriaceae, 嫌気性菌では *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* などの主要菌種が, SY 5555 投与中に著明に減少する場合が多く, 5例中2例で嫌気性菌総数の著明な減少が認められ, 便性に変化(軟便)が認められた。他にも好気性菌総数および嫌気性菌総数の両者, あるいは嫌気性菌総数が投与中軽度減少する症例がそれぞれ1例ずつ認められた。ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌は1例で, 真菌は2例で本薬投与中にそれぞれ増加し優勢菌種となった。こうした腸内細菌叢の変動は本薬の投与中止後は速やかに回復する傾向が認められた。SY 5555 dry syrup 投与中の糞便中SY 5555は2例から検出され, その濃度は0.10~0.70 $\mu\text{g/g}$ であった。糞便中 β -lactamase 活性は4例で陽性を示した。以上の成績からSY 5555 dry syrup の腸内細菌叢におよぼす影響は, 嫌気性菌に対する影響という点で, 新しい経口用セフェム系抗生物質に比しやや大きいと考えられ, 長期間投与を続けるような場合には下痢や菌交代の発現に注意する必要がある。

Key words: SY 5555, ペネム系抗生物質, 腸内細菌叢, 小児科領域

最近の抗生物質の開発には目覚ましいものがあり, 感染症治療の強力な手段となっているが, 反面では抗生物質が常在細菌叢にも影響をおよぼし, 菌交代や副作用の発現などの予期せぬ結果を引き起こすこともまれではない。こうした問題に関連して我々は抗生物質の投与に伴う腸内細菌叢の変動に注目し, これまで種々の薬剤について検討して

きたが¹⁻¹²⁾, 今回新しい経口用ペネム系抗生物質であるSY 5555 (Fig. 1) について, 4菌種定着マウスおよび小児臨床例における検討を行ったので報告する。

I. 対象および方法

1. 4菌種定着マウスにおける検討

(1) 対象および投与方法

* 茨城県土浦市下高津2-7-14

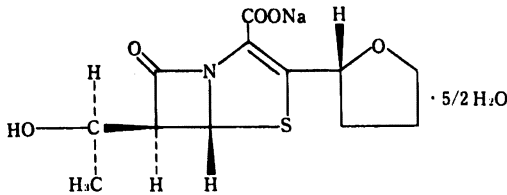


Fig. 1. Chemical structure of SY 5555.

日本クレア社から購入した生後4~6週齢の雄のICR系IQI無菌マウスを用いて、*Escherichia coli* 北研M、*Enterococcus faecalis* 北研M、*Bacteroides fragilis* GKP 0001、*Bifidobacterium breve* YIT 4006を経口投与し腸管内に定着させた4菌種定着マウスを作製し、SY 5555 dry syrup 30 mg/kgを1日1回、5日間ゾンデを用いて投与し、連日糞便中の生菌数を測定した。また本剤最終投与後4時間目にマウスを屠殺して、消化管各部（胃、小腸上部、小腸中部、小腸下部、大腸）の内容物中の生菌数を測定した。

糞便の希釈および4菌種の分離、同定、菌数測定は、光岡の方法¹³⁾に従って行った。使用した培地はTrypticase soy agar (BBL)、DHL agar (Nissui)、EF agar (Nissui)、ウマ脱繊維血5%加BL agar (Nissui)、Anaero Columbia agar (BBL)、BBE agar (Kyokuto)であった。消化管各部の細菌数の測定は、消化管各部を約1cm切除し、内容物を無菌的に絞り出し、糞便中の細菌数の測定と同様の方法で行った。

マウスの飼育はTrexler型¹⁴⁾に多少改良を加えたニッコー社製のアイソレーター内で、原則として1ゲージ1匹ずつの条件で、佐々木ら¹⁵⁾の方法と同様に行った。マウス無菌試験はWagnerの方法¹⁶⁾に準じて行った。

使用した各菌株は、*E. coli* 北研Mおよび*E. faecalis* 北研Mは北里研究所から、*B. fragilis* GKP 0001は岐阜大学微生物学教室から、*B. breve* YIT 4006はヤクルト本社研究所から、それぞれ分与を受けたもので、各菌株に対するSY 5555の最小発育阻止濃度（以下MICと略す）は*E. coli* 北研M 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*E. faecalis* 北研M 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*B. fragilis* GKP 0001 $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ 、*B. breve* YIT 4006 0.39 $\mu\text{g/ml}$ である。

投与量については、吸収率ではマウスの方がヒトをやや上回っているものの、尿中回収率では同程度である¹⁷⁾ことから、ヒトの最高用量である30 mg/kgを設

定した。

(2) 糞便および消化管内容物中のSY 5555濃度の測定

氷冷下で糞便および消化管内容物1に対し、シラスチン1,000 $\mu\text{g/g}$ 加1/15 Mリン酸緩衝液（以下CS P.B.と略す、pH 7.0）を4倍量添加し、ポリトロンホモジナイザーでホモジネイト後、4°C、3,000 r.p.m.、15分間遠心後、上清を検液とした。

SY 5555の濃度測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌としてAgar well法によるBioassay¹⁸⁾で行った。糞便および消化管内容物測定用の検量線は、SY 5555の1,000 $\mu\text{g/ml}$ （力価）1/15 Mリン酸緩衝液より、1/15 M CS P.B.（pH 7.0）を用いて調整した標準希釈系列より求めた。

2. 小児臨床例における検討

(1) 対象および投与方法

平成4年6月から平成4年10月までの4か月間に、国立霞ヶ浦病院小児科に細菌感染症で入院もしくは通院した小児のうち、SY 5555が適応と思われる5例を対象とした。性別は男児2例、女児3例、年齢は0歳1か月~6歳10か月、体重は4.9~16.0 kgであった。疾患の内訳は咽頭炎1例、肺炎1例、百日咳1例、尿路感染症2例であった。投与方法はSY 5555 dry syrup 1回6.3~10.4 mg/kgを1日3回経口投与し、投与期間は10~15日間とした。各症例の性、年齢、体重、疾患名、1日投与量および投与期間をTable 1に示した。

なおSY 5555 dry syrupの使用にあたっては、保護者および患児（年長児の場合）に治験内容を説明し、同意を得た。

(2) 検体および検査方法

SY 5555 dry syrup投与開始後、連日糞便の性状を観察し、投与前、投与中、投与後の糞便1g中に含まれる各種細菌の分離・同定および菌数計算を行った。同時に糞便中薬剤濃度、 β -lactamase活性、および*Clostridium difficile* D-1抗原の測定も行った。

糞便は排泄後ただちにケンキポーター（クリニカルサプレイ社）に採取し、嫌気条件下4°Cで保存した。糞便中細菌の分離・同定および菌数計算は検体採取後24時間以内に行った。また、薬剤濃度測定用の検体は採取後-20°C以下で冷凍保存し測定に供した。

各検査の詳細は下記の通りである。

1) 糞便中細菌の分離・同定および菌数測定方法

採取した糞便の希釈および分離・同定および菌数測定は、光岡の方法¹³⁾に従って行った。使用した培地をTable 2に示した。

Table 1. Background of the patients and administration method of SY5555

Case no.	Sex	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Daily dose (mg/kg × times)	Duration (days)
1	♀	0y1m	4.9	Pertussis	10.2 × 3	10
2	♂	0y2m	5.8	Urinary tract infection	8.6 × 3	14
3	♂	0y5m	5.0	Pneumonia	10.0 × 3	15
4	♀	0y8m	8.0	Urinary tract infection	10.4 × 3	15
5	♀	6y10m	16.0	Pharyngitis	6.3 × 3	11

Table 2. Bacteriological medium

Aerobes
Trypticase soy agar (BBL)
CLED medium (OXOID)
Mannitol salt agar (Nissui)
EF agar (Nissui)
DHL agar (Nissui)
NAC agar (Eiken)
Candida agar (Nissui)
Anaerobes
BL agar (Eiken)
EG agar (Eiken)
BBE agar (Kyokuto)
Kanamycin CW agar (Nissui)
LBS modified agar (BBL)
FM modified agar (Nissui)
Veillonella agar (Difco)
CCFA (OXOID)

一部の分離株についてはSY 5555のMICを日本化学療法学会標準法¹⁹⁾により測定し、本剤投与前、中、後の変動を検討した。

2) 糞便中薬剤濃度の測定

4菌種定着マウスで行った糞便中薬剤濃度の測定法と同一の方法で行った。

3) 糞便中β-lactamase活性の測定

糞便を秤量し、9倍量の0.05 Mリン酸緩衝液(pH 7.0)を加えてよく攪拌し4°C、10,000 r.p.m.、20分間遠心分離後、上清を0.45 μmのMillexフィルター-HX(ミリポア)で濾過し、その濾液を検液とした。検液とニトロセフィン溶液(500 μg/ml)を反応させ、10分間で黄色から赤色に変化したものを陽性

とした。

4) C. difficile D-1抗原の検出

C. difficile D-1抗原検出用試験(C.D. CHECK-D-1, 三菱化成)を用いたラテックス凝集法により行った。判定は精製したEnterotoxin D-1; 0, 125, 250, 500, 1,000, 2,000 ng/mlをそれぞれ抗原として作製したコントロールと比較し、0 ng/mlおよび125 ng/mlを(-), 250 ng/mlを(±), 500 ng/mlを(+), 1,000 ng/mlおよび2,000 ng/mlを(++)とした。

II. 成績

1. 4菌種定着マウスにおける検討

SY 5555 dry syrup投与中の糞便中の菌数はいずれの菌種についても投与期間中に大きな変動は認められなかった(Fig. 2)。5日間投与後の消化管各部の菌数はコントロールとほぼ同様の値を示した(Fig. 3)。

糞便および消化管内容物中のSY 5555濃度はTable 3に示したとおりで、4日目までの糞便からは検出されなかったが3匹のマウスの消化管内容物から低濃度が検出された。

2. 小児臨床例における検討

(1) 便性および消化器症状

症例2, 4の2例で軟便が認められたが、いずれもSY 5555の投与を続け、投与中もしくは投与終了後に便性は正常化した。また嘔吐、腹痛などの消化器症状は認められず、服薬を嫌がる症例もなかった。

(2) 腸内細菌叢の変動

5例の糞便1g中の細菌数の変動をTables 4~7およびFigs. 4~8に示した。菌種、菌数の変動には症例による差が認められたが、各症例の総菌数(好気性菌総数と嫌気性菌総数の和)についてみると、症例

4, 5 で投与中にごく軽度の一過性の減少がみられたのみで、全体としてはほとんど変動は認められなかった。

菌種群別に菌数の変動をみると、好気性菌群では症例 5 で *Streptococcus* と Enterobacteriaceae の減少に伴い好気性菌総数の軽度の減少が、嫌気性菌群では主要嫌気性菌の減少に伴い症例 1, 5 では軽度の、症例 2, 4 では著明な嫌気性菌総数の減少がそれぞれ認められた。

菌種別の変動をみると、好気性菌の主要菌種である

E. coli をはじめとする Enterobacteriaceae では、症例 4 で *E. coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae* の著明な減少、症例 2, 3 で *E. coli* の著明な減少が、症例 5 で *E. coli* と *C. freundii* の軽度の減少がそれぞれ認められた。*Enterococcus* については、症例 4 で *E. faecalis*, *Enterococcus avium* が、症例 3 で *E. faecalis* が、症例 2 で *E. avium* がそれぞれ投与中に著明に減少する傾向を示したが、いずれも *Enterococcus faecium* が残存もしくは増加したため *Enteroco-*

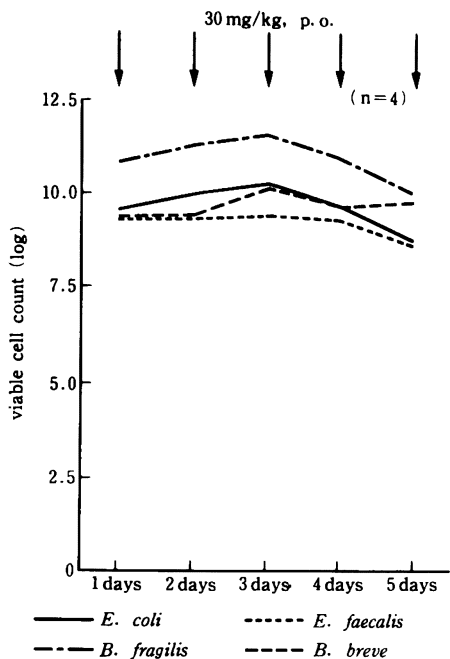


Fig. 2. Changes of viable cells in feces following administration of SY 5555.

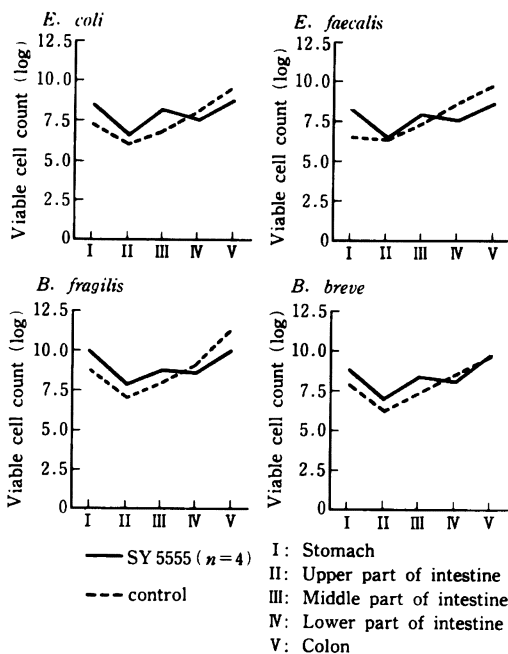


Fig. 3. Distribution of intestinal bacterial flora of mice following administration of SY 5555.

Table 3. Concentration of SY5555 in feces and digestive tract (tetra-contaminated mice, n=4)

Mouse no.	1 day (pre)	2 days	3 days	4 days	5 days				
	Feces				Stomach	Upper part of intestine	Middle part of intestine	Lower part of intestine	Colon
1	ND	ND	ND	ND	0.99	ND	ND	2.73	ND
2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3	ND	ND	ND	ND	0.20	ND	ND	ND	ND
4	ND	ND	ND	ND	1.69	ND	0.25	0.27	0.30
Mean	—	—	—	—	0.96	—	0.25	1.50	0.30
Control	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND: not detected

Table 4-1. Fecal microflora, concentration of SY5555 and β -lactamase activity in the feces before, during and after administration of SY5555 dry syrup

	Case 1							Case 2						
	day of study							day of study						
	0	3	7	+6	0	3	6	14	+14					
Total count of organisms	3.2×10^{10}	3.6×10^8	6.8×10^{10}	5.6×10^{10}	6.6×10^{10}	8.2×10^8	5.8×10^8	5.8×10^8	1.3×10^{11}					
<i>Staphylococcus</i>	4.0×10^2	6.0×10^2	(-)	8.2×10^5	7.0×10^5	1.8×10^7	2.0×10^7	2.8×10^4	1.6×10^5					
<i>S. aureus</i>	4.0×10^2	6.0×10^2	(-)	(-)	4.8×10^4	1.8×10^7	2.0×10^7	2.8×10^4	1.6×10^5					
<i>S. epidermidis</i>	(-) ¹⁾	(-)	(-)	8.2×10^5	2.2×10^5	(-)	4.0×10^4	(-)	(-)					
γ -Hemolytic <i>Streptococcus</i>														
<i>Enterococcus</i>	1.9×10^8	3.6×10^8	6.2×10^8	1.0×10^{10}	1.8×10^8	8.2×10^8	5.6×10^8	5.0×10^8	4.4×10^8					
<i>E. faecalis</i>	3.4×10^8	1.0×10^7	6.0×10^8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	6.0×10^8					
<i>E. faecium</i>	(-)	(-)	(-)	2.6×10^8	1.6×10^8	8.2×10^8	5.6×10^8	5.0×10^8	3.8×10^8					
<i>E. avium</i>	1.6×10^8	3.6×10^8	5.6×10^8	7.4×10^8	2.0×10^8	(-)	(-)	(-)	(-)					
<i>Bacillus</i>	2.0×10^8	(-)	8.0×10^8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)					
Enterobacteriaceae	3.2×10^8	3.2×10^7	5.2×10^7	2.2×10^8	2.4×10^8	(-)	(-)	(-)	1.1×10^8					
<i>Escherichia coli</i>	3.2×10^8	3.2×10^7	1.2×10^7	1.6×10^8	2.4×10^8	(-)	(-)	(-)	1.1×10^8					
<i>Citrobacter freundii</i>	6.0×10^5	1.0×10^5	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(-)	(-)	(-)	4.0×10^8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)					
<i>Klebsiella oxyloca</i>	8.0×10^8	(-)	4.0×10^7	2.0×10^8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)					
<i>Enterobacter cloacae</i>	(-)	2.4×10^8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)					
<i>Enterobacter aerogenes</i>														
<i>Morganella morganii</i>														
<i>Aeromonas hydrophila</i>														
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>														
<i>Xanthomonas maltophilia</i>														
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>														
GNF-GNR ¹⁾	(-)	4.0×10^8	(-)	(-)	(-)	(-)	2.0×10^8	8.0×10^8	(-)					
<i>Candida</i>														
<i>C. albicans</i>	(-)		(-)	(-)	(-)	(-)								
<i>C. glabrata</i>	(-)	4.0×10^8	(-)	(-)	(-)	(-)								
<i>Candida</i> spp.														
YLO ²⁾														
Total count of aerobes	2.3×10^8	3.6×10^8	6.3×10^8	1.2×10^{10}	4.2×10^8	8.2×10^8	5.8×10^8	5.8×10^8	5.5×10^8					

¹⁾ GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rods²⁾ YLO: yeast like organism³⁾ (-) : no growth

Table 4-2. Fecal microflora, concentration of SY5555 and β -lactamase activity in the feces before, during and after administration of SY5555 dry syrup

	Case 1						Case 2				
	day of study						day of study				
	0	3	7	+6	0	3	6	14	+14		
<i>Bifidobacterium</i>	(-)	(-)	(-)	1.4×10 ⁸	1.0×10 ¹⁰	(-)	(-)	(-)	(-)		
<i>Enterobacterium</i>	2.8×10 ¹⁰	(-)	4.4×10 ¹⁰	3.2×10 ¹⁰	5.2×10 ¹⁰	(-)	(-)	(-)	1.3×10 ¹¹		
<i>Fusobacterium</i>											
<i>Bacteroides</i>	1.8×10 ⁸	5.0×10 ⁸	1.8×10 ¹⁰	1.1×10 ¹⁰							
<i>B. fragilis</i>	2.4×10 ⁸	(-)	(-)	1.1×10 ¹⁰							
<i>B. distasonis</i>	(-)	5.0×10 ⁸	1.8×10 ¹⁰	(-)							
<i>B. ovatus</i>											
<i>B. thetaioleomicron</i>	1.1×10 ⁸	(-)	(-)	(-)							
<i>B. vulgatus</i>	5.2×10 ⁸	(-)	(-)	(-)							
<i>B. uniformis</i>											
Peptococcaceae											
<i>Veillonella</i>	2.8×10 ⁸	1.8×10 ⁸	(-)	(-)	1.3×10 ⁸	(-)	(-)	(-)	(-)		
<i>Lactobacillus</i>											
<i>Clostridium difficile</i>											
Lectinase (-) <i>Clostridium</i>											
Lectinase (+) <i>Clostridium</i>											
Total count of anaerobes	3.0×10 ¹⁰	5.2×10 ⁸	6.2×10 ¹⁰	4.4×10 ¹⁰	6.2×10 ¹⁰	(-)	(-)	(-)	1.3×10 ¹¹		
Concentration of SY5555 (μ g/g)	ND ¹⁾	ND	ND	ND	ND	0.25	0.10	ND	ND		
β -Lactamase activity in feces	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
<i>C. difficile</i> D-1 antigen	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		

¹⁾ ND: not detected

Table 5. Fecal microflora, concentration of SY5555 and β -lactamase activity in the feces before, during and after administration of SY5555 dry syrup

		Case 3				
		day of study				
		0	5	13	+5	+8
Total count of organisms		4.4×10^9	9.8×10^{10}	6.4×10^8	6.3×10^{10}	4.8×10^{10}
Aerobes	<i>Staphylococcus</i>	2.8×10^9	4.0×10^8	1.0×10^8	8.4×10^8	8.0×10^8
	<i>S. aureus</i>	2.8×10^8	2.0×10^8	1.0×10^8	8.4×10^8	8.0×10^8
	<i>S. epidermidis</i>	(-)	4.0×10^8	(-)	(-)	(-)
	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>					
	γ -Hemolytic <i>Streptococcus</i>					
	<i>Enterococcus</i>	1.4×10^9	1.4×10^9	1.6×10^9	8.6×10^8	1.0×10^{10}
	<i>E. faecalis</i>	1.4×10^9	(-)	(-)	2.4×10^8	(-)
	<i>E. faecium</i>	(-)	1.4×10^9	2.4×10^8	6.0×10^8	1.0×10^{10}
	<i>E. avium</i>	(-)	(-)	1.4×10^9	5.6×10^8	(-)
	<i>Bacillus</i>					
	Enterobacteriaceae	5.6×10^8	1.0×10^9	5.2×10^8	4.1×10^8	4.2×10^9
	<i>Escherichia coli</i>	4.4×10^8	1.0×10^9	(-)	(-)	(-)
	<i>Citrobacter freundii</i>	(-)	(-)	3.8×10^7	4.0×10^8	3.4×10^9
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.2×10^8	(-)	4.8×10^8	1.2×10^8	8.0×10^8
	<i>Klebsiella oxytoca</i>					
	<i>Enterobacter cloacae</i>					
	<i>Enterobacter aerogenes</i>					
	<i>Morganella morganii</i>					
	<i>Aeromonas hydrophila</i>					
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
	<i>Xanthomonas maltophilia</i>					
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>					
	GNF-GNR ¹⁾					
	<i>Candida</i>	4.4×10^8	(-)	(-)	(-)	(-)
	<i>C. albicans</i>	4.4×10^8	(-)	(-)	(-)	(-)
	<i>C. glabrata</i>					
<i>Candida</i> spp.						
YLO						
Total count of aerobes		2.0×10^9	2.4×10^9	2.2×10^9	1.3×10^{10}	1.4×10^{10}
Anaerobes	<i>Bifidobacterium</i>	1.2×10^9	9.2×10^{10}	(-)	5.0×10^{10}	3.4×10^{10}
	<i>Eubacterium</i>	(-)	(-)	4.2×10^9	(-)	(-)
	<i>Fusobacterium</i>					
	<i>Bacteroides</i>					
	<i>B. fragilis</i>					
	<i>B. distasonis</i>					
	<i>B. ovatus</i>					
	<i>B. thetaiotaomicron</i>					
	<i>B. vulgatus</i>					
	<i>B. uniformis</i>					
	Peptococcaceae	1.2×10^9	(-)	(-)	(-)	(-)
	<i>Veillonella</i>	(-)	3.6×10^8	(-)	(-)	(-)
	<i>Lactobacillus</i>	2.6×10^8	(-)	(-)	(-)	(-)
	<i>Clostridium difficile</i>					
	Lecithinase (-) <i>Clostridium</i>	(-)	(-)	3.2×10^8	(-)	(-)
	Lecithinase (+) <i>Clostridium</i>					
Total count of anaerobes		2.4×10^9	9.6×10^{10}	4.2×10^8	5.0×10^{10}	3.4×10^{10}
Concentration of SY5555 ($\mu\text{g/g}$)		N. T. ¹⁾	0.70	ND	ND	ND
β -Lactamase activity in feces		(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
<i>C. difficile</i> D-1 antigen		(-)	NT	(-)	(-)	(-)

¹⁾ NT: not tested

Table 7. Fecal microflora, concentration of SY5555 and β -lactamase activity in the feces before, during and after administration of SY5555 dry syrup

		Case 5					
		day of study					
		0	3	7	11	+3	+7
Total count of organisms		1.5×10^{11}	5.9×10^9	4.7×10^9	5.8×10^{10}	1.2×10^{11}	9.8×10^9
Aerobes	<i>Staphylococcus</i>	(-)	(-)	4.0×10^8	2.2×10^8	4.4×10^7	2.4×10^8
	<i>S. aureus</i>	(-)	(-)	4.0×10^8	2.2×10^8	4.4×10^7	2.4×10^8
	<i>S. epidermidis</i>						
	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>						
	γ -Hemolytic <i>Streptococcus</i>	8.0×10^8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	<i>Enterococcus</i>	7.6×10^8	6.0×10^8	3.2×10^8	4.0×10^8	6.1×10^8	2.0×10^7
	<i>E. faecalis</i>	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	8.0×10^8
	<i>E. faecium</i>	1.6×10^8	6.0×10^8	(-)	(-)	(-)	(-)
	<i>E. avium</i>	6.0×10^8	(-)	3.2×10^8	4.0×10^8	6.1×10^8	1.2×10^7
	<i>Bacillus</i>	3.6×10^8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	Enterobacteriaceae	2.6×10^8	5.8×10^8	2.6×10^8	4.5×10^8	2.1×10^8	6.2×10^7
	<i>Escherichia coli</i>	2.4×10^8	1.2×10^8	8.0×10^8	4.4×10^8	2.0×10^8	4.0×10^7
	<i>Citrobacter freundii</i>	4.0×10^8	1.0×10^8	1.2×10^8	(-)	2.0×10^7	2.0×10^8
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(-)	(-)	(-)	(-)	3.0×10^7	1.6×10^7
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	4.0×10^8	6.0×10^8	1.2×10^8	1.4×10^7	(-)	4.0×10^8
	<i>Enterobacter cloacae</i>						
	<i>Enterobacter aerogenes</i>						
	<i>Morganella morganii</i>	8.0×10^8	3.0×10^8	6.0×10^8	(-)	(-)	(-)
	<i>Aeromonas hydrophila</i>						
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>						
	<i>Xanthomonas maltophilia</i>						
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>						
	GNF-GNR ¹⁾						
	<i>Candida</i>	8.0×10^8	6.0×10^8	1.2×10^7	1.0×10^7	2.0×10^7	8.4×10^8
	<i>C. albicans</i>	8.0×10^8	(-)	(-)	2.0×10^8	1.2×10^7	3.2×10^8
	<i>C. glabrata</i>	(-)	(-)	2.0×10^8	8.0×10^8	8.0×10^8	5.2×10^8
	<i>Candida</i> spp.	(-)	6.0×10^8	1.0×10^7	(-)	(-)	(-)
YLO							
Total count of aerobes		1.1×10^9	1.8×10^7	1.3×10^7	1.1×10^8	2.7×10^8	8.3×10^7
Anaerobes	<i>Bifidobacterium</i>	2.2×10^{10}	(-)	(-)	3.2×10^8	1.2×10^8	1.0×10^8
	<i>Eubacterium</i>	(-)	(-)	(-)	5.8×10^8	8.0×10^8	6.0×10^8
	<i>Fusobacterium</i>	5.4×10^7	4.0×10^8	3.0×10^7	2.2×10^8	3.2×10^8	2.1×10^8
	<i>Bacteroides</i>	1.1×10^{11}	6.2×10^7	5.2×10^7	4.2×10^{10}	7.0×10^{10}	6.0×10^8
	<i>B. fragilis</i>						
	<i>B. distasonis</i>	(-)	(-)	(-)	(-)	4.6×10^{10}	1.4×10^8
	<i>B. ovatus</i>	(-)	(-)	(-)	5.6×10^8	(-)	(-)
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	1.4×10^{10}	(-)	(-)	1.6×10^{10}	(-)	8.0×10^8
	<i>B. vulgatus</i>	2.6×10^{10}	4.0×10^7	(-)	2.0×10^{10}	2.4×10^{10}	(-)
	<i>B. uniformis</i>	7.2×10^{10}	2.2×10^7	5.2×10^7	(-)	(-)	3.8×10^8
	Peptococcaceae	1.2×10^{10}	(-)	(-)	3.4×10^8	4.0×10^{10}	1.6×10^8
	<i>Veillonella</i>	3.6×10^7	2.9×10^8	8.0×10^8	5.2×10^7	2.3×10^8	5.8×10^8
	<i>Lactobacillus</i>	3.8×10^7	(-)	2.7×10^8	(-)	2.7×10^8	3.8×10^8
	<i>Clostridium difficile</i>						
	Lecithinase (-) <i>Clostridium</i>	1.6×10^7	5.8×10^8	4.6×10^8	4.8×10^8	2.2×10^8	4.2×10^8
	Lecithinase (+) <i>Clostridium</i>	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	2.4×10^8
Total count of anaerobes		1.5×10^{11}	5.9×10^9	4.7×10^9	5.7×10^{10}	1.2×10^{11}	9.8×10^9
Concentration of SY5555 ($\mu\text{g/g}$)		ND	ND	ND	ND	ND	ND
β -Lactamase activity in feces		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
<i>C. difficile</i> D-1 antigen		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

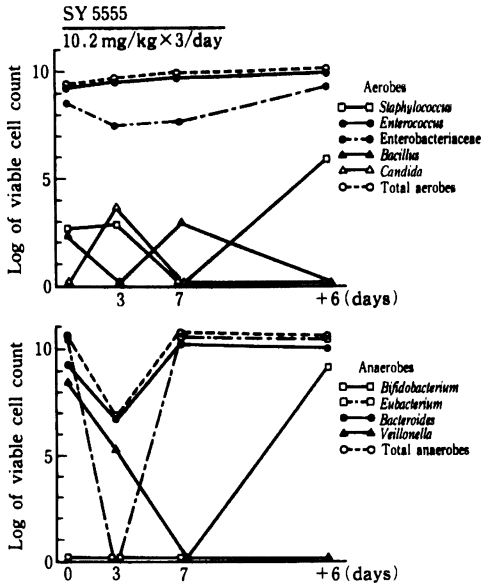


Fig. 4. Changes of viable cells in feces following administration of SY 5555 (case 1).

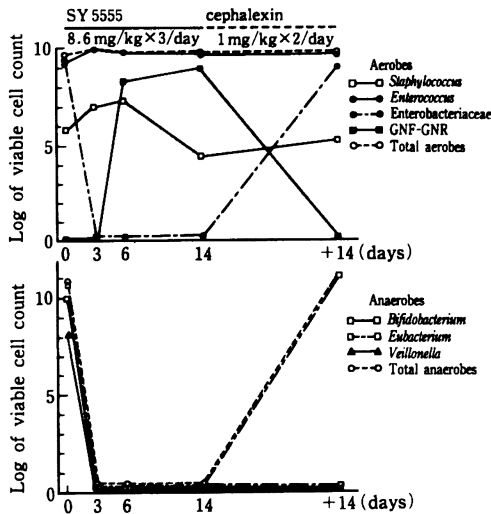


Fig. 5. Changes of viable cells in feces following administration of SY 5555 (case 2).

ccus 属としての菌数に大きな変動は認められず、SY 5555 投与中の好気性菌群の優勢菌種となっていた。*Pseudomonas aeruginosa* やその他のブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌は、症例2で投与中に増加したが、最優勢菌種とはならなかった。また真菌に関しては、

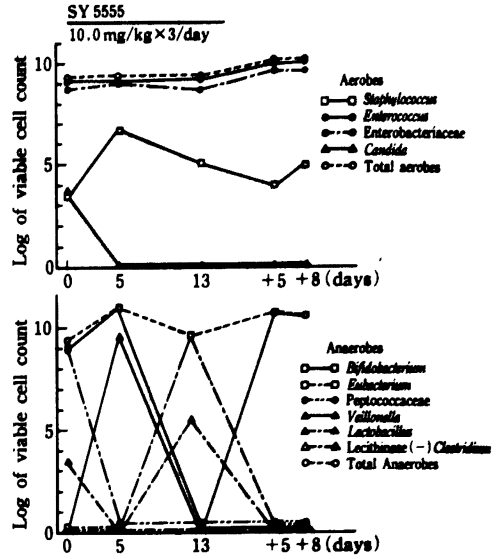


Fig. 6. Changes of viable cells in feces following administration of SY 5555 (case 3).

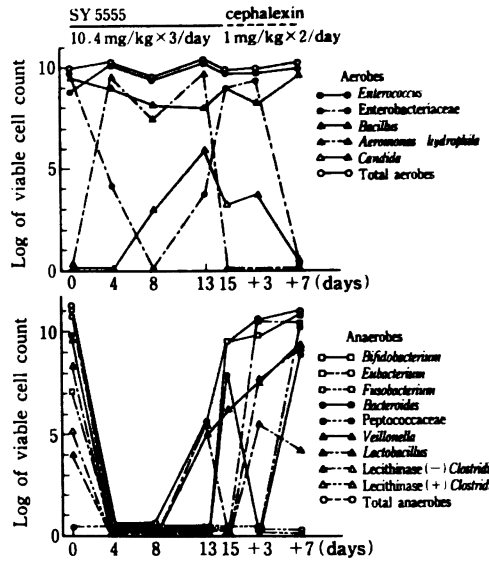


Fig. 7. Changes of viable cells in feces following administration of SY 5555 (case 4).

症例4, 5で投与中に増加が認められ、症例5では好気性菌群の優勢菌種となった。

一方嫌気性菌では、主要菌種のうち *Bacteroides* は、3例で投与前に検出されていたが、症例1, 5で一過性に軽度の減少を、症例4で著明な減少をそれぞれ

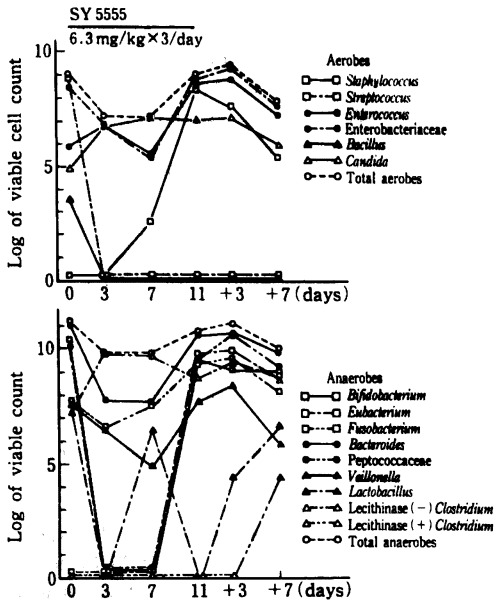


Fig. 8. Changes of viable cells in feces following administration of SY 5555 (case 5).

れ示していた。*Bifidobacterium* は検出された4例でいずれも投与中著明に減少する傾向が認められた。*Eubacterium*, *Peptococcaceae* についても、投与前に検出されていた症例ではいずれも投与中に著明に減少する傾向が認められた。なおSY 5555投与中に減少した細菌の多くは、投与終了前もしくは投与終了後に菌数が増加し、回復する傾向が認められた。

C. difficile および *C. difficile* D-1 抗原はいずれの症例からも検出されなかった。

(3) 糞便中薬剤濃度および β -lactamase 活性

SY 5555 dry syrup 投与前, 中, 後の糞便中薬剤濃度および β -lactamase 活性を Tables 4~7 に示した。糞便中薬剤濃度は症例 2, 3 の投与中の検体から検出されたが, その濃度は $0.10 \sim 0.70 \mu\text{g/g}$ と微量であった。糞便中 β -lactamase 活性は症例 1, 5 の全検体と症例 3 の投与後, 症例 4 の投与前, 投与 4 日目, 投与後の検体で陽性を示したが, 糞便中から SY 5555 が検出された症例 2, 3 の投与前および投与中の検体はいずれも陰性であった。

(4) 糞便由来株の薬剤感受性

各症例の糞便中から分離された菌株のうち, 腸内細菌叢を構成する主要菌群である *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* につき, SY 5555 の MIC を測定した成績を Table 8 に示した。

SY 5555 dry syrup 投与中に残存する菌株のうち, *E. faecium* に対しては高い MIC 値を示したが, その他の菌株に対しては一部を除いて低い MIC 値を示していた。投与前, 中, 後における SY 5555 の MIC 値の変化は, 症例 2 の *E. faecium* で $25 \mu\text{g/ml} \rightarrow > 100 \mu\text{g/ml}$, 症例 3 の *K. pneumoniae* で $6.25 \mu\text{g/ml} \rightarrow 100 \mu\text{g/ml}$ とそれぞれ MIC 値の増加が認められた以外は, いずれの菌種においても大きな変化は認められなかった。

III. 考 察

SY 5555 はサントリー株式会社生物医学研究所で新規に合成された経口用ペネム系抗生物質で, 各種 β -lactamase に対して安定性が高く, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Bacteroides* を含む好気性および嫌気性のグラム陽性菌, 陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有している¹⁷⁾。本薬のヒト腸内細菌叢におよぼす影響については健康成人に対する第 I 相試験²⁰⁾の中で検討されており, それによれば本薬の投与中に好気性菌では *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* の減少が, 嫌気性菌では *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* などの主要菌種の著明な減少がそれぞれ認められ, 嫌気性菌総数が減少して, 便性が軟便となる症例が多く認められている。今回小児臨床例の腸内細菌叢におよぼす影響を検討した結果, *Enterococcus* 属全体としての変動はほとんど認められなかったものの, *E. faecalis*, *E. avium*, *E. coli* をはじめとする *Enterobacteriaceae*, 小児の腸内細菌叢の主要嫌気性菌である *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* などの菌種は, 成人の場合と同様に SY 5555 投与中に著明に減少する場合が多く, 5 例中 2 例で嫌気性菌総数の著明な減少が認められ, 便性に变化 (軟便) が認められた。このような腸内細菌叢の変動は我々が最近検討した新しい経口用セフェム系抗生物質の場合^{5,8,12)}にも認められる現象であるが, 嫌気性菌に対する影響という点では, 今回対象とした 5 例のうち 4 例が抗生物質により腸内細菌叢に影響を受けやすい乳児例ではあったことを考慮しても, 本薬の方がやや影響が大きいように思われる。こうした腸内細菌叢の変動は, 抗生物質を中止することにより比較的速やかに回復するが, 長期間投与を続けるような場合には下痢や菌交代の発現に注意する必要がある。腸内細菌叢の変動と密接な関係があると思われる糞便中の薬剤濃度に関しては, 2 例で低濃度の SY 5555 が検出されたのみであった。この成績も成人の場合²⁰⁾とほぼ同様の成績で, 腸内細菌叢におよぼす影響の割には経口用セフェム系抗生物質に比し低い値だった。動物では経口投与された¹⁴C

-SY 5555 の大部分が糞便中に排泄されること¹⁷⁾、健康成人での尿中回収率が12時間までに約3~6%であることなどを考慮すると、ヒトにおいても経口投与されたSY 5555の大部分は糞便中に排泄されると考えられる。それにもかかわらず糞便中濃度が低いのは、おそらく投与されたSY 5555が腸管のDHP-1や糞便中の β -lactamaseなどにより不活化されるためではないかと推測される。

一方、*E. coli*, *E. faecalis*, *B. fragilis*, *B. breve*を腸管内に定着させた4菌種定着マウスを用いた検討では、4菌種ともにSY 5555 dry syrup投与中に大きな変動は認められず、新しい経口セフェム系抗生物質の成績^{8,12)}と較べて影響は少なかった。これは小児臨床例での成績とは逆の結果であるが、この点に関してはSY 5555に対するマウス腸管のDHP-1活性がヒトのDHP-1活性より高く、そのためにマウスの腸管内ではSY 5555がかなり急速に不活化された可能性などが考えられる。

文 献

- 1) 南里清一郎: 抗生物質経口投与の腸内細菌叢に及ぼす影響。第一編。Germ-freeマウスを用いた実験的検討。感染症学雑誌 54: 766~779, 1980
- 2) 南里清一郎: 抗生物質経口投与の腸内細菌叢に及ぼす影響。第二編。腸内細菌叢の変動と尿路感染症。感染症学雑誌 54: 780~788, 1980
- 3) 秋田博伸: 各種抗生物質投与による腸内細菌叢の変動。無菌動物を用いた実験。感染症学雑誌 56: 1203~1215, 1982
- 4) 秋田博伸: 各種抗生物質投与による腸内細菌叢の変動。小児領域にみられる影響について。感染症学雑誌 56: 1216~1224, 1982
- 5) 岩田 敏, 他: Cefixime (CFIX) の腸内細菌叢に及ぼす影響。感染症学雑誌 60: 549~573, 1986
- 6) 岩田 敏, 他: Cefroxadine dry syrup の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 39: 1967~1974, 1986
- 7) 岩田 敏, 他: Sultamicillin の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 41: 2012~2034, 1988
- 8) 岩田 敏, 他: Cefpodoxime proxetil の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 42: 1667~1684, 1989
- 9) 岩田 敏, 他: Norfloxacin の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 42: 1667~1684, 1989
- 10) 岩田 敏, 他: Cefodizime の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 44: 412~425, 1991
- 11) 岩田 敏, 他: Cefpirome の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 44: 62~83, 1991
- 12) 岩田 敏, 他: Cefditoren pivoxil 腸内細菌叢に及ぼす影響。Chemotherapy 41: 358~374, 1993
- 13) 光岡知足: 腸内細菌叢の検索手段。感染症学雑誌 45: 406~419, 1971
- 14) Trexler P C: The use of plastics in the design of isolator systems. Ann. N.Y. Acad. Sci. 78: 29~36, 1959
- 15) Sasaki S, Onishi M, Nishikawa T, Suzuki R, Maeda R, Takahashi T, Usuda M: Monocontamination with bacteria in the intestines of germfree mice. Keio J. Med. 19: 87~101, 1970
- 16) Wagner M: Determination of germ free status. Ann. N.Y. Acad. Sci. 78: 89~101, 1957
- 17) 新薬シンポジウムSY 5555。第41回日本化学療法学会総会, Jun 17~18, 1993 (東京)
- 18) 菊地康博, 北崎知子, 齋藤秀之, 柴沼忠夫, 諸井なおみ, 金井 靖, 杉田 修, 大沼規男: 新規経口ベネム剤SY 5555の体液内濃度測定法。Chemotherapy 42 (S-1): 227~234, 1994
- 19) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 20) 中島光好, 植松俊彦, 吉長孝二, 末吉俊幸, 菊地康博, 平林 隆, 和田 徹, 杉田 修: 新規ベネム系経口抗生物質SY 5555の第I相臨床試験。Chemotherapy 41: 1277~1292, 1993

Influence of SY 5555 on the intestinal bacterial flora

Satoshi Iwata

Department of Pediatrics, Kasumigaura National Hospital,
2-7-14, Shimotakatsu, Tsuchiura-shi, Ibaraki 300, JapanKeiichi Yamamoto, Eiichi Isohata, Yoshiaki Kin,
Takao Tokota, Yutaka Kusumoto, Yoshitake Satoh,
Hironobu Akita, Seiichiro Nanri,
and Tadao Oikawa

Department of Pediatrics, School of Medicine, Keio University

Intetsu Kobayahi

Chemotherapy Division, Mitsubishi Yuka Bio-Clinical Laboratories

Keisuke Sunakawa

Department of Pediatrics, The Second Tokyo National Hospital

The influence of SY 5555, a new oral penem antibiotic, on the intestinal flora was studied in tetra-contaminated mice and pediatric patients. SY 5555 dry syrup was administered at a dose of 30 mg/kg once a day for 5 consecutive days to mice contaminated with 4 different species of organism, including *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis* and *Bifidobacterium breve*. MICs of SY 5555 to the test strains were 0.39 µg/ml (*E. coli*), 0.78 µg/ml (*E. faecalis*), ≤ 0.025 µg/ml (*B. fragilis*) and 0.39 µg/ml (*B. breve*), respectively. No remarkable change was observed in fecal viable cell counts after the administration of SY 5555. The subjects in the pediatric study were 5 children with infections, 2 boys and 3 girls, aged from 1 month to 6 years 10 months. Their body weight ranged from 4.9 to 16.0 kg. SY 5555 dry syrup was orally administered at a dose of 6.3–10.4 mg/kg, 3 times a day for 10 to 15 days. Main aerobes in feces, including *E. faecalis*, *Enterococcus avium*, and Enterobacteriaceae, and main anaerobes in feces, including *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, and *Eubacterium*, were markedly decreased during the administration in almost all cases. 2 cases out of the 5 showed a remarkable decrease of total anaerobes, and loose stool were observed in these cases. The other 2 cases showed slight decrease of total anaerobes with/without slight decrease of total aerobes. During the administration, glucose non-fermenting Gram-negative rods increased in one case, and fungi increased in 2 cases to become the predominant species. These changes in fecal bacterial flora tended to return to predosing status after the cessation of the administration. Unchanged metabolite of SY 5555 was detected in fecal samples from 3 cases during administration and its concentration in the feces was approximately 0.10–5.4 µg/g. β -Lactamase activity in feces were positive in 4 cases. The above results suggest that SY 5555 is a drug with greater influence on anaerobes of the intestinal bacterial flora than new oral cephem antibiotics, and a particular attention is required for the occurrence of diarrhea and superinfection in the continuous, long-term use of SY 5555.