

SY5555 の抗菌力および臨床効果

齋 藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部*

富 澤 磨 須 美

札幌社会保険総合病院内科

中 山 一 朗

札幌鉄道病院第一内科

佐 藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

SY5555 は、非エステル型の新規経口ペネム系抗生物質である。臨床分離の 8 菌種 236 株に対する SY5555 の抗菌力は、MIC₉₀で methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 12.5 μg/ml, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) >100 μg/ml, *Escherichia coli* 1.56 μg/ml, *Klebsiella pneumoniae* 3.13 μg/ml, *Proteus mirabilis* 6.25 μg/ml, *Morganella morganii* 6.25 μg/ml であった。特に、MSSA および *E. coli* の MIC₅₀ は 0.78 μg/ml とよい成績を示したが *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* の MIC₅₀ は各々 50, >100 μg/ml であった。

呼吸器感染症 9 例に対して、SY5555 を 1 日 450~600 mg 分 3 で、5~14 日間投与し、治療効果を見た。投与した症例のうち、1 例が SY5555 初回投与時に cefotiam を併用したことより、臨床効果および細菌学的効果の解析対象より除外した。その結果、臨床効果は著効 3 例、有効 5 例で全例有効以上であった。菌が検出された 8 例のうち解析対象 7 例の細菌学的効果は消失 6 例、菌交代 1 例であった。副作用は、悪心 1 例、悪心および食欲不振が 1 例認められた以外、その他の副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

Key words : SY5555, 抗菌力, 臨床効果

SY5555 はサントリー株式会社生物医学研究所で合成され、サントリー株式会社と山之内製薬株式会社により共同開発が進められている新しい経口ペネム系抗生物質である。SY5555 の化学名は (5*R*,6*S*)-6-[(*R*)-1-Hydroxyethyl]-7-oxo-3-[(*R*)-2-tetrahydrofuryl]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid sodium salt 5/2 hydrate で、5 員環部分に二重結合が導入されたペネム環上の 2 位が光学活性なテトラヒドロフリル基に置換されていることが構造的な特徴である。本剤は緑膿菌を除く好気性ならびに嫌気性のグラム陽性菌・陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を示し、特に *Enterococcus faecalis* を含む好気性グラム陽性菌や *Bacteroides* 属などの嫌気性菌に対しては従来のセフェム系抗生物質に比し、優れた抗菌力を有している。また、各種細菌産生の β-ラクタマーゼに対して安定である¹⁾。

今回、我々は SY5555 の抗菌力ならびに呼吸器感染症における有用性について検討したので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

北海道大学医学部附属病院検査部にて臨床材料より分離された、methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 27 株、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 54 株、*Escherichia coli* 27 株、*Klebsiella pneumoniae* 27 株、*Proteus mirabilis* 20 株、*Morganella morganii* 27 株、*Serratia marcescens* 27 株、*Pseudomonas aeruginosa* 27 株の 8 菌種、236 株について日本化学療法学会標準法・寒天平板希釈法²⁾に従い、接種菌量 10⁶ CFU/ml で SY5555 の MIC を測定した。

菌接種はマイクロプランター MIT-P (佐久間製作所製) を用い、比較薬剤として cefixime (CFIX), cefpodoxime (CPDX), ceftazidime (CAZ) および imipenem (IPM) を用いた。

2. 臨床成績

1991 年 5 月より 1992 年 3 月までの間に札幌社会保険総合病院の内科および札幌鉄道病院の第一内科を受診

Table 1. Susceptibility of clinical isolates to SY5555 and other antibiotics

| Organism (strains) | Antibiotic | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | |
|--|-------------|--------------------------|-------------|-------------|
| | | Range | 50% | 90% |
| methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (27) | SY5555 | 0.19~12.5 | 0.78 | 12.5 |
| | Cefixime | 3.13~100 | 12.5 | 100 |
| | Cefpodoxime | 1.56~>100 | 3.13 | >100 |
| | Ceftazidime | 3.13~100 | 12.5 | 100 |
| | Imipenem | ≤ 0.09 ~12.5 | ≤ 0.09 | 3.13 |
| methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (54) | SY5555 | 0.39~>100 | 12.5 | >100 |
| | Cefixime | 6.25~>100 | 100 | >100 |
| | Cefpodoxime | ≤ 0.09 ~6.25 | 12.5 | 25 |
| | Ceftazidime | 6.25~>100 | 100 | >100 |
| | Imipenem | ≤ 0.09 ~100 | 12.5 | 50 |
| <i>Escherichia coli</i> (27) | SY5555 | ≤ 0.09 ~6.25 | 0.78 | 1.56 |
| | Cefixime | ≤ 0.09 ~1.56 | 0.19 | 0.39 |
| | Cefpodoxime | 0.19~6.25 | 0.39 | 6.25 |
| | Ceftazidime | ≤ 0.09 ~1.56 | 0.19 | 0.39 |
| | Imipenem | ≤ 0.09 ~0.39 | 0.19 | 0.39 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (27) | SY5555 | 0.39~6.25 | 1.56 | 3.13 |
| | Cefixime | ≤ 0.09 ~50 | ≤ 0.09 | 0.19 |
| | Cefpodoxime | ≤ 0.09 ~1.56 | 0.19 | 0.78 |
| | Ceftazidime | 0.19~0.78 | 0.19 | 0.19 |
| | Imipenem | ≤ 0.09 ~1.56 | 0.19 | 1.56 |
| <i>Proteus mirabilis</i> (20) | SY5555 | 1.56~6.25 | 3.13 | 6.25 |
| | Cefixime | ≤ 0.09 | ≤ 0.09 | ≤ 0.09 |
| | Cefpodoxime | ≤ 0.09 ~0.19 | ≤ 0.09 | 0.19 |
| | Ceftazidime | 0.19~1.56 | 0.19 | 1.56 |
| | Imipenem | 0.19~3.13 | 1.56 | 3.13 |
| <i>Morganella morganii</i> (27) | SY5555 | 3.13~6.25 | 3.13 | 6.25 |
| | Cefixime | ≤ 0.09 ~100 | 1.56 | 100 |
| | Cefpodoxime | ≤ 0.09 ~>100 | 1.56 | 50 |
| | Ceftazidime | 0.78~12.5 | 0.78 | 12.5 |
| | Imipenem | 0.78~6.25 | 1.56 | 6.25 |
| <i>Serratia marcescens</i> (27) | SY5555 | 6.25~100 | 50 | 100 |
| | Cefixime | 0.19~>100 | 6.25 | >100 |
| | Cefpodoxime | 0.39~>100 | 6.25 | >100 |
| | Ceftazidime | 1.56~50 | 3.13 | 6.25 |
| | Imipenem | 0.39~12.5 | 0.78 | 3.13 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27) | SY5555 | >100 | >100 | >100 |
| | Cefixime | 6.25~>100 | >100 | >100 |
| | Cefpodoxime | >100 | >100 | >100 |
| | Ceftazidime | 3.13~100 | 12.5 | 50 |
| | Imipenem | 0.78~12.5 | 3.13 | 12.5 |

し、治験参加の同意が得られた呼吸器感染症患者9例を対象として、SY5555の臨床効果について検討を行なった。症例は、急性肺炎1例、慢性気管支炎5例、気管支拡張症の二次感染1例、急性扁桃炎2例であった。性別は男性6例、女性3例で、年齢は23~76歳、平均58.8歳であった。1日投与量は、450~600mg分3

で5~14日間投与した。効果判定は、細菌学的効果と臨床効果について行なった。細菌学的効果は、病巣より採取した検体から分離した検出菌の消長をもとに、消失 (eradicated)、減少 (decreased)、菌交代 (replaced)、不変 (unchanged) の4段階で判定した。検体は、喀痰あるいは咽頭ぬぐい液とし、治療後喀痰の

Table 2. Clinical results of SY5555

| Case No. | Age (y) | Sex | Diagnosis | Underlying disease & complication | Isolated organism | Administration (mg×times×days) | Evaluation | | Side-effects |
|----------|---------|-----|--------------------|--|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------------|-------------|--------------------|
| | | | | | | | Bacteriological | Clinical | |
| 1 | 41 | F | pneumonia | (-) | N.F. ²⁾ | 200×3×7 | unknown | excellent | - |
| 2 | 74 | M | chronic bronchitis | hypertension ischemic heart disease | <i>S. marcescens</i> | 150×3×5 | unevaluable | unevaluable | nausea anorexia |
| 3 | 72 | M | chronic bronchitis | ischemic heart disease arrhythmia | <i>S. pneumoniae</i> | 200×3×7 | replaced (<i>S. marcescens</i>) | good | - |
| 4 | 76 | M | chronic bronchitis | hypertension | <i>K. pneumoniae</i> | 200×3×7 | eradicated | good | - |
| 5 | 72 | F | chronic bronchitis | (-) | <i>H. influenzae</i> | 150×3×14 | eradicated | good | - |
| 6 | 68 | M | chronic bronchitis | (-) | <i>H. influenzae</i> | 200×3×10 | eradicated | good | - |
| 7 | 72 | M | RTI ¹⁾ | bronchiectasis | <i>M. catarrhalis</i> | 150×3×7 | eradicated | good | nausea |
| 8 | 23 | F | acute tonsillitis | (-) | <i>S. aureus</i> | 150×3×5 | eradicated | excellent | - |
| 9 | 31 | M | acute tonsillitis | (-) | <i>S. pyogenes</i> | 150×3×5 | eradicated | excellent | - |

1) respiratory tract infection

2) normal flora

喀出のない症例は菌陰性と判断した。臨床効果は、臨床症状の改善度を主体とし、細菌学的効果も併せて総合的に著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階で判定した。

薬剤投与開始後は、臨床経過を注意深く観察し、薬剤によると考えられる副作用の発現の有無を調査した。また、薬剤投与前後に血液検査、肝機能検査、腎機能検査を行ない、臨床検査値の異常変動の有無についても確認を行なった。

II. 結 果

1. 抗菌力

SY5555の臨床分離株に対する抗菌力を、対照のCFIX, CPDX, CAZおよびIPMの4剤と共にTable 1に示した。MSSAに対するSY5555のMIC₅₀値は0.78 μg/mlとIPMよりは劣るものの他の3剤より優れた抗菌力を示した。MRSAに対しては、SY5555のMIC₅₀値が12.5 μg/ml、MIC₉₀値が>100 μg/mlと高度耐性菌が認められるもののCPDXおよびIPMとほぼ同等であり、CFIXおよびCAZよりも優れていた。一方、グラム陰性菌の*E. coli*ではSY5555のMIC₅₀値が0.78 μg/mlとCPDXとほぼ同等、*K. pneumoniae*ではMIC₅₀値は1.56 μg/ml、MIC₉₀値は3.13 μg/mlとIPMとほぼ同等の抗菌力を示した。*Proteus mirabilis*および*S. marcescens*についてはSY5555のMIC₅₀値は各々3.13, 50 μg/mlと、他剤と比較し若干劣り、*M. morgani*ではSY5555のMIC₅₀値は3.13 μg/ml、

MIC₉₀値は6.25 μg/mlとCAZおよびIPMと同等であった。

*P. aeruginosa*についてはCFIXおよびCPDXと同様、抗菌力を示さなかった。

2. 臨床効果

個々の症例の概要をTable 2に示した。なお、本剤を投与した症例のうち、症例2において本剤初回投与時にcefotiamを1g点滴静脈内注射したことから、臨床効果および細菌学的効果の解析対象より除外した。その結果、肺実質感染症では肺炎1例で著効、慢性気道感染症では、慢性気管支炎4例で全例有効、気管支拡張症感染1例で有効、急性気道感染症では、扁桃炎2例で著効2例であり、全例有効以上であった。

細菌学的検査において*S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Moraxella catarrhalis*が各1例、*Haemophilus influenzae*が2例の計8例が検出された。その結果、*S. pneumoniae*から*S. marcescens*へ菌交代した例および*S. marcescens*の判定不能例を除く他の6例は消失した。副作用は悪心1例、悪心および食欲不振が1例認められた。また、Table 3に示す通り投与前後における臨床検査値の異常変動は認められなかった。

III. 考 察

SY5555は新規骨格を有するペネム系抗生物質で、カルバペネム系抗生物質と同様にdehydropeptidase I (DHP-I)により分解されるが、IPMに比べ安定性

Table 3. Laboratory findings before and after administration of SY5555

| Case No. | | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC (/mm ³) | Eosino (%) | Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | GOT (IU/l) | GPT (IU/l) | ALP (IU/l) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) |
|----------|---|--------------------------------------|--------------|-----------|----------------------------|---------------|---|---------------|---------------|---------------|----------------|-----------------|
| 1 | B | 438 | 8.9 | 28.4 | 10,100 | 2.8 | 20.5 | 19 | 7 | 187 | 7.3 | 0.82 |
| | A | 462 | 9.5 | 30.2 | 4,700 | 4.6 | 32.4 | 17 | 10 | 180 | 11.4 | 0.89 |
| 2 | B | 455 | 14.4 | 43.7 | 8,700 | 1.0 | 22.2 | 22 | 17 | 165 | 19.6 | 1.18 |
| | A | 460 | 14.6 | 44.7 | 6,800 | 3.0 | 21.8 | 19 | 15 | 175 | 18.6 | 1.09 |
| 3 | B | 455 | 14.4 | 43.7 | 8,200 | 1.0 | 22.2 | 22 | 17 | 165 | 20.9 | 1.25 |
| | A | 460 | 14.6 | 44.7 | 6,800 | 3.0 | 21.8 | 19 | 15 | 175 | 18.6 | 1.09 |
| 4 | B | 375 | 12.0 | 36.5 | 8,300 | 4.5 | 27.1 | 22 | 15 | 157 | 16.0 | 1.07 |
| | A | 393 | 12.6 | 37.7 | 7,700 | 3.4 | 26.6 | 23 | 12 | 191 | 11.8 | 0.92 |
| 5 | B | 481 | 14.6 | 44.6 | 10,300 | 1.0 | 23.0 | 22 | 20 | 156 | 13.5 | 0.74 |
| | A | 473 | 14.5 | 44.3 | 6,700 | 2.0 | 24.4 | 28 | 23 | 158 | 12.8 | 0.76 |
| 6 | B | 472 | 14.7 | 43.0 | 10,200 | 1.0 | 18.7 | 19 | 16 | 148 | 12.8 | 0.70 |
| | A | 481 | 14.9 | 43.4 | 7,800 | 2.0 | 20.3 | 23 | 18 | 151 | 12.5 | 0.74 |
| 7 | B | 454 | 14.1 | 42.6 | 8,700 | 1.6 | 22.4 | 14 | 8 | 115 | 15.9 | 1.08 |
| | A | 451 | 14.3 | 43.0 | 7,500 | 2.0 | 21.1 | 15 | 7 | 121 | 18.0 | 0.98 |
| 8 | B | 446 | 14.1 | 42.4 | 10,600 | 1.0 | 17.8 | 17 | 10 | 131 | 9.8 | 0.55 |
| | A | 451 | 14.2 | 42.6 | 7,200 | 2.0 | 19.6 | 19 | 12 | 134 | 10.2 | 0.56 |
| 9 | B | 478 | 14.9 | 43.5 | 10,000 | 0 | 18.5 | 41 | 22 | 141 | 18.7 | 0.79 |
| | A | 462 | 14.4 | 40.6 | 5,500 | 3.0 | 27.8 | 22 | 25 | 111 | 11.9 | 0.75 |

B: before A: after

がやや向上しており、DHP-I 阻害剤の併用を必要としないで投与することが可能である³⁾。

本剤の抗菌力は、8種類の臨床分離株を用い、CFIX, CPDX, CAZ および IPM を対照薬として比較検討した。MSSA に対しては、IPM に劣るが他の3剤と比較し強い抗菌力を示した。また、MRSA に対しては高度耐性株が認められるものの CPDX, IPM とほぼ同等の抗菌力を示した。*E. coli* については CPDX, *K. pneumoniae* については IPM とほぼ同等の抗菌力を示した。*S. marcescens*, *P. mirabilis* に対しては他剤と比較し若干劣り、*M. morgani* に対しては CAZ, IPM と同等であった。また、*P. aeruginosa* に対しては抗菌力を示さなかった。

以上の抗菌力の結果は、緑膿菌を除くグラム陽性菌・陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを示すが、特に、好気性グラム陽性菌に対して強い抗菌力を示すというこれまでの報告と同様の結果を示した^{3,4)}。

今回、呼吸器感染症9例に対し、本剤を投与する機会を得、全例有効以上という非常に高い成績が得られた。呼吸器疾患としては肺炎質感染症、急性気道感染症および慢性気道感染症のいずれの感染症も含まれていたことから、本剤は、急性、慢性を問わず、軽症～中等症の呼吸器感染症に有効な薬剤と考えられた。細菌学的には、CFIX および CPDX と同様に、MIC の

高値な *S. marcescens* が投与後出現した以外、*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* および *K. pneumoniae* は全て消失した。

副作用は全国の検診症例1,599例中、副作用が78例(4.9%)認められ、そのうち消化器症状が61例(3.8%)であった¹⁾。我々が検討した9症例のうち、出現した副作用は悪心1例、悪心および食欲不振1例の計2例でいずれも消化器症状であった。

以上より、SY5555 は経口ペネム剤として抗菌力も強く、臨床面からみても有効かつ安全に使用できる薬剤として期待できる。

文 献

- 1) 齋藤 篤, 國井乙彦: 第41回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. SY5555, 東京, 1993
- 2) 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. Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) Nishino T, Maeda Y, Ohtsu E, Koizuka S, Nishihara T, Adachi H, Okamoto K, Ishiguro M: Studies on penem antibiotics II. *In vitro* activity of SUN5555, a new oral penem. J Antibiot 42: 977~988, 1989
- 4) Rylander M, Nord C E, Norrby S R: Comparative *in vitro* activity of the new oral penem ALP-201 against aerobic and anaerobic bacteria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 8: 919~924, 1989

Susceptibility and clinical efficacy of SY5555

Akira Saito

College of Medical Technology, Hokkaido University
Nishi-5-chome, Kita-12-jo, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

Masumi Tomizawa

Department of Internal Medicine, Sapporo Social Insurance General Hospital

Ichiro Nakayama

First Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

Kiyoshi Sato

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

SY5555 is a new non-esterified oral antibiotic. The antibacterial activity of SY5555 against 236 clinical isolates of 8 species was determined. The MIC₉₀ of SY5555 was 12.5 µg/ml against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), >100 µg/ml against methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), 1.56 µg/ml against *Escherichia coli*, 3.13 µg/ml against *Klebsiella pneumoniae*, 6.25 µg/ml against *Proteus mirabilis* and 6.25 µg/ml against *Morganella morganii*. SY5555 was particularly effective against MSSA and *E. coli*, with an MIC₅₀ of 0.78 µg/ml, but showed poor activity against *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* (≥50 µg/ml). SY5555 was administered to 9 patients with respiratory tract infections in doses of 450~600 mg t.i.d. for 5 to 14 days. The clinical response in the 8 patients was excellent in 3, good in 5. The causative organisms were isolated from sputum and tonsillar mucus in all 8 cases (2 strains of *Haemophilus influenzae*, one strain each of *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*). Six strains were eradicated, one was replaced, and one was unevaluable. As adverse reactions, nausea was observed in one case, and nausea and anorexia in another. No abnormal laboratory data were observed in any of the patients. The results suggest that SY5555 is a safe and useful drug for the treatment of respiratory infections.