

呼吸器感染症における SY5555 の臨床的検討

大道 光秀・平賀 洋明

札幌鉄道病院呼吸器科*

新経口用ペネム系抗生物質 SY5555 を呼吸器感染症12例に投与し、臨床効果および安全性と有用性を検討した。呼吸器感染症12例（急性気管支炎1例、急性細菌性肺炎2例、慢性気管支炎7例、気管支拡張症並びに肺気腫の二次感染各1例）に、1回200~300mg、1日3回、6~14日間経口投与した。臨床効果は有効9例（急性気管支炎1例、急性細菌性肺炎2例、慢性気管支炎5例、肺気腫の二次感染1例）、やや有効1例（気管支拡張症の二次感染1例）で、有効率は75%であった。

副作用は認められず、臨床検査値異常はGPTの上昇1例、GPT・ALPの上昇1例の計2例に認められた。

Key words : SY5555, ペネム系抗生物質, 呼吸器感染症, 臨床的検討

近年の経口抗生物質の進歩はめまぐるしく、急性肺炎、慢性気道感染症のうちの多くの症例で外来での経口抗生物質の内服のみで治療が可能となってきた。また人口の老齢化、基礎疾患を有する患者の増加により、最近の呼吸器感染症の起炎菌も変貌を遂げ、グラム陽性菌から陰性菌へと幅広い抗菌力を有する抗生物質が必要となってきた。

SY5555は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された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ヒト腎デヒドロペプチダーゼI (DHP-I)により分解されるが、imipenemに較べてDHP-Iに対する安定性がやや向上しており、DHP-I阻害剤あるいは、腎毒性低下剤等を必要とせず、単剤にて使用可能となっている¹⁾。また、中枢神経系に対する作用は、カエル摘出知覚神経を用いてGABA作動性について検討した結果、imipenem/cilastatin (IPM/CS)、cefazolin (CEZ)と比較し、抑制作用は認められないことが報告されている²⁾。本剤はグラム陽性菌、陰性菌及び嫌気性菌に対して広範な抗菌スペクトラムを示し、その作用は殺菌的である。特に、腸球菌を含むグラム陽性菌に対しては既存の経口抗菌剤と比較し、優れた抗菌活性を示す。さらに、本剤は各種細菌由来のβ-ラクタマーゼに対しても極めて安定である³⁾。今回、我々は、呼吸器感染症に本剤を使用し、その有効性、安全性を検討した。

I. 対象と使用方法

平成3年10月から平成4年3月までに当科外来を受診または入院し、呼吸器の感染症状、すなわち膿性痰

の喀出、発熱、CRP陽性、白血球増多、胸部X線写真で異常陰影の増加など明らかな急性気管支炎1例、急性細菌性肺炎2例、慢性気管支炎7例、気管支拡張症並びに肺気腫の二次感染各1例の計12例を対象とした。但し、妊婦および授乳中の婦人、重篤な基礎疾患を有する患者、carbapenem, cephemおよびpenicillin系抗生物質にアレルギーの既往のある患者、重篤な肝または腎機能障害を有する症例には投与しなかった。投与方法は、1回200mgあるいは300mgを1日3回投与した。投与期間は6日間1例、7日間5例、8日間1例、10日間1例、14日間4例で、総投与量は最低4.2g、最高12.6gであった。投与症例の背景因子として性別では男性11例、女性1例で、年齢別では40~49歳が2例、50~59歳が2例、60~69歳が4例、70~79歳が4例と60歳以上が2/3であった。

重症度別では軽症8例、中等症4例であった。呼吸器系の基礎疾患は陳旧性肺結核2例、陳旧性肺結核および慢性呼吸不全1例、肺気腫1例、肺嚢胞症1例の計5例であった。起炎菌が検出されたのは *Streptococcus pneumoniae* 3例、*Haemophilus influenzae* 2例、*Branhamella catarrhalis* 3例、*Pseudomonas aeruginosa* 1例であった。効果判定は自覚症状、他覚所見および検査所見の推移を基に著効、有効、やや有効、無効の4段階にて判定した。臨床検査は投与前・中・後にRBC、Ht、血小板、白血球分画、S-GOT、S-GPT、ALP、BUN、血清クレアチニン等を測定した。副作用については皮疹、食欲不振、下痢等の自覚症状の発現の有無を観察した。

Table 1. Clinical and bacteriological effect of SY5555

| Case No. | Age · Sex · BW (kg) | Clinical diagnosis | Underlying disease | Dose (days) Total | Isolated organism | BT | WBC | CRP | ESR | Chest X-P | Evaluation | | Side-effects Remarks |
|----------|---------------------|--|---|--------------------------|---|-------------------|----------------------|--------------------|---------------|------------|-----------------|----------|------------------------------|
| | | | | | | | | | | | Bacteriological | Clinical | |
| 1 | 43 · M · 70 | acute bronchitis | liver dysfunction | 300mg × 3 (7) | NF | 37.6 ↓ | 8,600 ↓ | 0.97 ↓ | 12 ↓ | no changed | unknown | good | |
| 2 | 72 · F · 59 | acute pneumonia | angina pectoris heart failure | 200mg × 3 (8) 4,800 | <i>B. catarrhalis</i> (+) ↓ <i>B. catarrhalis</i> (+) | 36.8 ↓ 36.2 | 5,200 ↓ 4,100 | 3.14 ↓ 0.4 | 66 ↓ 60 | improved | decreased | good | — |
| 3 | 67 · M · unknown | acute pneumonia | hypertention arrhythmia | 200mg × 3 (14) 8,400 | NF ↓ ND | 37.1 ↓ 35.4 | 5,400 ↓ 6,100 | 4.95 ↓ 0.47 | 61 ↓ 23 | improved | unknown | good | GPT : 15→50 |
| 4 | 40 · M · 64 | chronic bronchitis | — | 200mg × 3 (7) 4,200 | <i>S. pneumoniae</i> ↓ ND | 37.2 ↓ 35.8 | 7,800 ↓ 7,100 | 1.72 ↓ ≤0.2 | 15 ↓ 3 | no changed | eradicated | good | — |
| 5 | 74 · M · 56 | chronic bronchitis | ischemic heart disease | 200mg × 3 (7) 4,200 | <i>B. catarrhalis</i> ↓ NF | 37.6 ↓ 36.4 | 7,500 ↓ 6,100 | 6.93 ↓ 0.85 | 56 ↓ 16 | no changed | eradicated | good | — |
| 6 | 58 · M · 56 | chronic bronchitis | pulmonary cyst | 200mg × 3 (10) 6,000 | <i>S. pneumoniae</i> ↓ ND | 39.0 ↓ 36.0 | 11,500 ↓ 9,800 | 2.07 ↓ 0.48 | 13 ↓ 17 | no changed | eradicated | good | — |
| 7 | 68 · M · 55 | chronic bronchitis | hypertention old pulmonary tuberculosis chronic respiratory failure | 200mg × 3 (14) 8,400 | <i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. putida</i> | 37.4 ↓ 36.2 | 9,000 ↓ 10,300 | 3.90 ↓ 4.33 | 55 ↓ 52 | no changed | replaced | poor | — |
| 8 | 64 · M · 60 | chronic bronchitis | old pulmonary tuberculosis | 300mg × 3 (6) 5,700 | <i>H. influenzae</i> ↓ NF | 37.4 ↓ 37.8 | 6,900 ↓ 6,600 | 0.75 ↓ 11.90 | 15 ↓ 34 | no changed | eradicated | poor | GPT : 22→48 ALP : 231→357 |
| 9 | 70 · M · 60 | chronic bronchitis | — | 300mg × 3 (7) 6,300 | <i>B. catarrhalis</i> ↓ ND | 37.2 ↓ 36.2 | 11,600 ↓ 5,800 | 2.48 ↓ ≤0.2 | 15 ↓ 24 | no changed | eradicated | good | — |
| 10 | 75 · M · 50 | chronic bronchitis | — | 300mg × 3 (14) 12,600 | <i>H. influenzae</i> ↓ NF | 38.0 ↓ 36.4 | 12,400 ↓ 7,500 | 8.91 ↓ ≤0.2 | 68 ↓ 33 | no changed | eradicated | good | — |
| 11 | 61 · M · 60 | secondary infection to bronchiectasis | chronic hepatitis hypertention old pulmonary tuberculosis | 200mg × 3 (14) 8,400 | NF ↓ NF | 37.6 ↓ 35.6 | 6,200 ↓ 6,200 | 3.93 ↓ 3.59 | 42 ↓ 54 | no changed | unknown | fair | — |
| 12 | 52 · M · 44 | secondary infection to chronic pulmonary emphysema | chronic pulmonary emphysema | 300mg × 3 (7) 6,300 | <i>S. pneumoniae</i> ↓ NF | 38.4 ↓ 36.2 | 17,400 ↓ 8,500 | 7.39 ↓ 2.53 | 9 ↓ 45 | no changed | eradicated | good | — |

NF : normal flora ND : not detected

Table 2. MIC ($\mu\text{g/ml}$) of SY5555, cefuroxime, cefixime, cefteteram, cefpodoxime, cefaclor, imipenem, cefotiam inoculum size 10^6 CFU/ml

| Organism (Case No.) | SY5555 | cefuroxime | cefixime | cefteteram | cefpodoxime | cefaclor | imipenem | cefotiam |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------|--------------|--------------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (No.4) | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | 0.10 | 0.05 | ≤ 0.025 | 0.39 | ≤ 0.025 | 0.20 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (No.6) | ≤ 0.025 | 1.56 | 1.56 | 0.10 | 0.78 | 1.56 | ≤ 0.025 | 0.39 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (No.12) | ≤ 0.025 | 0.10 | 0.78 | 0.10 | 0.20 | 0.39 | ≤ 0.025 | 0.20 |
| <i>Branhamella catarrhalis</i> (No.2) | 0.20 | 0.78 | 0.20 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | ≤ 0.025 | 0.78 |
| <i>Branhamella catarrhalis</i> (No.5) | ≤ 0.025 | 0.20 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | 0.39 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 |
| <i>Branhamella catarrhalis</i> (No.9) | ≤ 0.025 | 0.20 | ≤ 0.025 | 0.05 | 0.10 | 0.10 | ≤ 0.025 | 0.39 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (No.8) | 0.39 | 1.56 | 0.05 | 0.05 | 0.20 | 6.25 | 1.56 | 3.13 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (No.10) | 0.39 | 3.13 | 0.10 | 0.05 | 0.78 | 12.5 | 3.13 | 6.25 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (No.7) | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 | 0.78 | >100 |
| <i>Pseudomonas putida</i> (No.7) | 25 | 100 | >100 | >100 | >100 | >100 | 0.10 | >100 |

II. 成 績

検討した12症例の概要を Table 1 に示した。呼吸器感染症12例に対する SY5555 の臨床効果は、急性気管支炎 1 例、急性細菌性肺炎 2 例、肺気腫の二次感染 1 例に対して全て有効で、慢性気管支炎 7 例に対しては有効 5 例、無効 2 例、気管支拡張症の二次感染 1 例に対してはやや有効で、全体として有効率は75%であった。喀痰から常在菌以外の細菌が検出された起炎菌の *S. pneumoniae* 3 例および *H. influenzae* 2 例は全例が消失、*B. catarrhalis* 3 例のうち 2 例は消失、1 例は減少、*P. aeruginosa* 1 例は *Pseudomonas putida* に菌交代した。また喀痰より分離した菌10株に対して、本剤と他の β -lactam 剤について、 10^6 CFU/ml の菌接種時における MIC の測定結果を Table 2 に示した。*S. pneumoniae* に対し、本剤の MIC は ≤ 0.025 を示し、imipenem/cilastatin (IPM/CS) と同等の強い抗菌力を示し、cefuroxime (CXM)、cefixime (CFIX)、cefteteram (CFTM)、cefpodoxime (CPDX)、cefaclor (CCL)、cefotiam (CTM) より強い抗菌力を示した。*B. catarrhalis*、*H. influenzae* などのグラム陰性菌に対しては、CFIX 及び CFTM よりは劣るもののその他の β -lactam 剤より強い抗菌力を示した。また、*P. putida*、*P. aeruginosa* に対しては、IPM/CS より劣り、他の β -lactam 剤と同様に抗菌力を示さなかった。尚、皮疹、下痢等の自覚的な副作用は 1 例も認められず、投与前・中・後に測定された臨床検査値の異常変動例は、GPT の上昇 1 例、GPT・ALP の上昇 1 例の計 2 例に認められたが、いずれも極く軽度であった (Table 3)。

III. 考 察

本剤の抗菌力は *Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis*、*S. pneumoniae*、*Streptococcus pyogenes* などのグラム陽性菌、*Escherichia coli*、*Klebsiella*

pneumoniae、*Klebsiella oxytoca*、*Proteus mirabilis*、*B. catarrhalis* などのグラム陰性菌に優れ、また従来の経口セファロスポリン剤では抗菌力の弱い *Enterococcus faecalis*、*Proteus vulgaris*、*Pseudomonas cepacia* および嫌気性菌 *Clostridium difficile*、*Bacteroides fragilis* にも抗菌作用を示す¹⁾。しかし、*P. aeruginosa* には抗菌力を示さない。

第41回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム SY5555 の全国例での成績では総症例数1,506例中有効以上1,210例で、有効率は80.3%、急性気道感染症170症例では、有効以上148例で有効率が87.1%、肺炎質感染症71例では、有効以上58例で有効率が81.7%、慢性気道感染症173例では、有効以上121例で有効率が69.9%と比較的高い数字を示した¹⁾。

実際に臨床で用いた我々の成績では、急性気管支炎の 1 例、急性細菌性肺炎の 2 例は有効であった。一方、慢性気道感染症の 9 例では有効 6 例と有効率がやや低かったが、やや有効および無効例の計 3 例は何れも基礎疾患に陳旧性肺結核を有しており、1 例は本剤が抗菌力を示さない *P. aeruginosa* が起炎菌であった。

分離菌別細菌学的効果では *H. influenzae* は全国例¹⁾での消失率が67.8%と若干低いものの我々の成績では 2 例とも消失した。*B. catarrhalis* 3 例のうち 2 例は消失し、全国例での消失率65.2%と同様の結果となった。但し、他の 1 例は減少((+)→(+))にとどまったが、本症例の分離菌に対する MIC が、0.20 $\mu\text{g/ml}$ と他の 2 症例の MIC $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ と比較し高かった為と考えられる。一方、*S. pneumoniae* は 3 例とも消失し全国例の79.5%と比較し高い消失率を示した。*P. aeruginosa* は *P. putida* に菌交代していた。

副作用は我々の検討例では認められなかったが、全国の検討症例では、1,599例中、消化器症状(下痢、腹

Table 3. Clinical laboratory test before and after administration of SY5555

| Case No. | RBC ($10^4/\text{mm}^3$) | | Hb (g/dl) | | Ht (%) | | WBC ($/\text{mm}^3$) | | Eosinophilic cell (%) | | Platelets ($10^4/\text{mm}^3$) | |
|----------|-------------------------------|-------|--------------|-------|-----------|-------|---------------------------|--------|--------------------------|-------|-------------------------------------|-------|
| | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After |
| 1 | 458 | 432 | 15.2 | 16.7 | 43.6 | 40.9 | 8,600 | 6,200 | 0.8 | 2.0 | 47.3 | 58.8 |
| 2 | 325 | 302 | 10.0 | 9.4 | 29.7 | 27.3 | 5,200 | 4,100 | 2.0 | 9.0 | 32.1 | 28.7 |
| 3 | 383 | 377 | 13.8 | 13.5 | 39.4 | 38.6 | 5,400 | 6,100 | 1.0 | 3.0 | 25.2 | 18.3 |
| 4 | 476 | 463 | 15.5 | 15.1 | 45.1 | 44.4 | 7,800 | 7,100 | 1.4 | 2.8 | 24.7 | 26.7 |
| 5 | 448 | 403 | 13.7 | 12.7 | 42.1 | 37.7 | 7,500 | 6,100 | 0.3 | 1.9 | 33.5 | 32.3 |
| 6 | 424 | 416 | 14.0 | 13.6 | 40.4 | 39.3 | 11,500 | 9,800 | 1.0 | 3.9 | 22.6 | 31.9 |
| 7 | 482 | 470 | 14.4 | 13.8 | 43.5 | 42.2 | 9,000 | 10,300 | 4.0 | 2.0 | 39.9 | 37.3 |
| 8 | 475 | 457 | 15.2 | 14.7 | 44.3 | 42.7 | 6,900 | 6,600 | 1.2 | 0.7 | 13.7 | 13.5 |
| 9 | 452 | 429 | 14.3 | 13.1 | 41.2 | 38.7 | 11,600 | 5,800 | 0 | 2.3 | 18.6 | 30.2 |
| 10 | 420 | 392 | 14.0 | 12.6 | 40.3 | 36.6 | 12,400 | 7,500 | 0 | 2.2 | 21.8 | 35.9 |
| 11 | 432 | 425 | 13.8 | 13.6 | 41.8 | 40.6 | 6,200 | 6,200 | 2.4 | 3.1 | 21.7 | 24.8 |
| 12 | 400 | 376 | 12.7 | 11.6 | 36.6 | 33.9 | 17,400 | 8,500 | 0 | 5.4 | 26.9 | 38.1 |

Table 3. (Continued)

| Case No. | S-GOT (KU) | | S-GPT (KU) | | ALP (KAU) | | BUN (mg/dl) | | S creatinine (mg/dl) | |
|----------|---------------|-------|---------------|-------|--------------|-------|----------------|-------|-------------------------|-------|
| | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After |
| 1 | 62 | 31 | 66 | 49 | 282 | 237 | 11.6 | 10.1 | 0.61 | 0.64 |
| 2 | 25 | 14 | 29 | 7 | 491 | 307 | 31.5 | 24.8 | 1.28 | 1.34 |
| 3 | 19 | 41 | 15 | 50 | 134 | 149 | 20.3 | 21.1 | 0.89 | 0.95 |
| 4 | 22 | 23 | 29 | 35 | 159 | 143 | 13.3 | 17.7 | 0.64 | 0.54 |
| 5 | 14 | 11 | 8 | 5 | 180 | 183 | 23.1 | 10.3 | 0.77 | 0.84 |
| 6 | 15 | 35 | 15 | 38 | 302 | 330 | 9.4 | 12.7 | 0.74 | 0.69 |
| 7 | 19 | 18 | 15 | 14 | 166 | 160 | 16.8 | 16.5 | 0.86 | 0.83 |
| 8 | 26 | 19 | 22 | 48 | 231 | 357 | 12.0 | 18.2 | 0.62 | 0.64 |
| 9 | 15 | 19 | 15 | 11 | 182 | 168 | 9.2 | 19.1 | 0.76 | 0.84 |
| 10 | 25 | 21 | 13 | 12 | 247 | 174 | 17.0 | 17.7 | 1.02 | 0.85 |
| 11 | 75 | 70 | 96 | 86 | 269 | 288 | 12.2 | 14.2 | 0.66 | 0.67 |
| 12 | 11 | 9 | 5 | 4 | 163 | 127 | 13.0 | 10.9 | 0.61 | 0.62 |

痛、悪心、嘔吐等)が、61例 (3.8%)、アレルギー症状 (発疹、搔痒感等)が14例 (0.9%)、中枢神経症状 (頭痛、眠気等) 3例 (0.2%)であった¹⁾。

臨床検査値異常は、我々の検討例では、GPTの上昇1例、GPT・ALPの上昇1例の計2例に認められたが、何れも軽微な変動であり、臨床問題ないものと考えられた。全国集計では、S-GOT、S-GPT、ALP、 γ -GTP、白血球数、好酸球数等の異常が55例に認められた。これらの副作用、臨床検査値異常には重篤例は1例もなく、他の抗生剤と比較し差は認められなかったと報告されている¹⁾。

以上よりSY5555は呼吸器感染症の治療において期待できる薬剤であり、更に検討するに値するものと思

われた。

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) Hori S, Shimada J, Hirotsu I, Inomata N, Hayashi Y, Nishimura M, Ohno T, Ishihara T: Lesser epileptogenic activity of SY5555, a novel penem antibiotic. 32nd ICAAC, Abstract No. 393, Anaheim, 1992
- 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

Clinical evaluation of SY5555 in respiratory tract infections

Mitsuhide Ohmichi, Yohmei Hiraga

Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital, Hokkaido Railway Company
Higashi 1 Kita 3, Chuo-ku Sapporo-Shi 060, Japan

SY5555, a new oral penem antibiotic, was given to 12 patients with respiratory tract infections in daily doses of 600~900 mg, to evaluate its clinical efficacy, safety and usefulness. Of 12 patients (1 with acute bronchitis, 2 with acute pneumonia, 7 with chronic bronchitis, 1 with infection secondary to bronchiectasis and 1 with infection secondary to chronic pulmonary emphysema), clinical efficacy was good in 9 patients and fair in 1 patient with bronchiectasis. The overall efficacy rate was 75%. No adverse reactions were observed. With regard to abnormal clinical laboratory findings, increased GPT was exhibited in 1 case, and increased GPT and ALP in another case. These results suggest that SY5555 is a reliable antibiotic agent in the treatment of respiratory tract infections.