

## 呼吸器感染症に対する SY5555の基礎的・臨床的検討

丹野 恭夫・西岡 きよ・荻原 央子・佐藤るり子  
前田貴美人・佐藤 裕子・白土 邦男  
東北大学医学部第一内科\*

新しい経口用ペネム系抗生物質 SY5555 を呼吸器感染症13例に投与し臨床効果を検討した。また3例において本剤の血中および喀痰中濃度を測定した。さらに臨床分離菌 *Haemophilus influenzae* (52株), *Branhamella catarrhalis* (52株) および *Streptococcus pneumoniae* (83株) に対する本剤を含む  $\beta$ -ラクタム剤7種の MIC を測定した。

慢性気管支炎6例, 慢性肺気腫, 陳旧性肺結核の二次感染各々2例, 急性扁桃炎, 肺炎, 気管支拡張症の二次感染各々1例に本剤1回100mg, 150mg, 200mg または300mg を1日3回投与した。投与期間は7~28日間であった。その結果, 著効1例, 有効6例, やや有効4例, 無効2例で, 有効率は53.8%であった。

分離された起炎菌, *S. pneumoniae* 5株, *B. catarrhalis* 3株, *H. influenzae* 2株および methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 1株のうち消失したものは *S. pneumoniae* 3株と *H. influenzae* 1株で, 消失率は36.4%であった。MRSA と *B. catarrhalis* は除菌されなかった。無効の2例は *S. pneumoniae*・*B. catarrhalis* の複合感染例と *S. pneumoniae* から *B. catarrhalis* への菌交代例であった。

自覚的副作用は認められなかったが,  $\gamma$ -GTP の軽度上昇および尿沈渣白血球の陽性化がそれぞれ1例認められた。

本剤1回300mg 投与した時の血中濃度は最高値2.00 $\mu$ g/ml で投与後4時間目に peak に達した。一方, 喀痰中濃度はいずれの例でも測定限界値以下であった。

主要3菌種 *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *S. pneumoniae* に対する本剤の MIC<sub>50</sub>・MIC<sub>90</sub> は各々0.39・1.56, 0.2・0.39,  $\leq 0.0125$ ・0.025 で imipenem (IPM) や amoxicillin/clavulanic acid (AMPC/CVA) に同等かそれに次ぐ抗菌力を示した。

以上より本剤は呼吸器感染症とくに *S. pneumoniae* や *H. influenzae* による感染症に有用であることが示唆された。

**Key words :** SY5555, 呼吸器感染症, 抗菌力, 組織移行性

SY5555はサントリー株式会社と山之内製薬株式会社で共同開発された新しい経口用ペネム系抗生物質で, *Pseudomonas aeruginosa* を除く, 好気性ならびに嫌気性菌, 特にグラム陽性菌に対して強い抗菌力を有し, 各種  $\beta$ -lactamase に対し安定である<sup>1)</sup>。

今回我々は, 本剤を13例の呼吸器感染症に使用し, その有用性と安全性を検討したので報告する。

## I. 方 法

### 1. *in vitro* 抗菌力の検討

対象菌株: *Haemophilus influenzae* 52株, *Streptococcus pneumoniae* 83株, *Branhamella catarrhalis* 52株, これら3菌種とも各々平成3~4年, 2~3年および3~4年にかけて当科の呼吸器感染症患者の喀痰

より定量培養にて有意菌として分離されたものである。被検株は分離同定後15%グリセリン加TSB (BBL)に濃厚懸濁し, 使用時まで-80°Cに凍結保存した。

薬剤および感受性測定法: 薬剤はSY5555および対照として imipenem (IPM), ampicillin (ABPC), amoxicillin (AMPC), clavulanic acid (CVA), cefaclor (CCL), cefotiam (CTM), ceftam (CFTM) の中から菌種に応じて選択した。なお, AMPC+CVA は2:1で混合した。最小発育阻止濃度(MIC)は日本化学療法学会規定<sup>2)</sup>の寒天平板希釈法によって求めた。なお, 各菌の前培養および測定培地は, Table 1に示した。*S. pneumoniae* および *B. catarrhalis* は各々の寒

Table 1. Various media used to determine the antibacterial activity

Organism	Preculture	MIC determination
<i>H. influenzae</i>	STB+ 5% Fildes enrichment (Difco)	HTM
<i>S. pneumoniae</i>	STA+5% sheep blood	STA+5% sheep blood
<i>B. catarrhalis</i>	STA	STA

STB : Sensitivity test broth (Eiken)

STA : Sensitivity test agar (Eiken)

HTM : *Haemophilus* test medium

STA+0.5% yeast extract (Difco)+bovine hematin (Sigma)15mg/l+ $\beta$ -NAD (Sigma) 15mg/l

天培地で前培養したものを Buffered saline with gelatin (BSG) に懸濁し、これをもとに BSG で約  $10^8$  cfu/ml 液を作製、*H. influenzae* も同様に BSG を用いて  $10^8$  cfu/ml に希釈しこれを接種液とした。測定培地への接種にはマイクロプランター(佐久間製作所)を用い、 $35^{\circ}\text{C}$  18~20時間培養後 MIC を判定した。

## 2. 体液中濃度測定

平成4年1月から2月の期間当科に入院した呼吸器感染症患者(男3名)を対象とした。年齢は70, 76および70歳であった。これら3症例において食後本剤300mgを投与しその前後で経時的に採血および採痰を行い、血清中および喀痰中の本剤の濃度を株式会社三菱油化 BCL およびサントリー株式会社にて測定した。なお測定方法は、血清中濃度については bioassay 法(定量限界  $0.05\mu\text{g/ml}$ )を、また喀痰中濃度については HPLC 法(定量限界  $0.05\mu\text{g/ml}$ )をそれぞれ採用した<sup>3)</sup>。

## 3. 臨床的検討

平成3年10月から平成4年1月の期間当科に外来通院した患者13名(男7, 女6名)で、年齢は20歳から77歳(平均59.1歳)であった。疾患内訳は Table 2-1 および Table 2-2 に示すごとく、慢性気管支炎6例、慢性肺気腫および陳旧性肺結核の二次感染各々2例、急性扁桃炎、肺炎および気管支拡張症の二次感染各々1例で、それらの基礎疾患ないし合併症は表に示す通りである。重症度別では軽症8例、中等症5例であった。喀痰定量培養で分離された起炎菌は表に示すように *S. pneumoniae* 3例、*S. pneumoniae*+*B. catarrhalis* 2例、*H. influenzae* 2例、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *B. catarrhalis* 各々1例であった。他の4例は normal flora であった。分離された *B. catarrhalis* はすべて  $\beta$ -lactamase 陽性であった。

投与方法は SY5555 1回100mg(3例), 150mg(5例), 200mg(2例)あるいは300mg(3例)を1日3回、食後経口投与した。投与期間は7~28日間で、7日間、

8日間、9日間、12日間、23日間、28日間でそれぞれ1例、14日間で7例であった。投与総量は4,050~10,800mgであった。

評価項目は、投与前後において、自覚症状(喀痰、咳嗽、呼吸困難など)、理学的所見、体温、喀痰量などを記録し、血沈、CRP、末梢血液像、肝機能・腎機能・電解質などの生化学的検査、胸部X線撮影、尿検査および喀痰の細菌学的検査を行った。

## II. 結果

### 1. *in vitro* 抗菌力の検討

Table 3 に MIC の分布範囲(MIC range), 50%阻止値(MIC<sub>50</sub>), 90%阻止値(MIC<sub>90</sub>)を示した。

SY5555は *H. influenzae* の成育を  $\leq 1.56\mu\text{g/ml}$  で阻止し、既存のペネム系である IPM より強い抗菌力を示した。被検52株中5株が  $\beta$ -lactamase 産生性であり、このため ABPC の MIC range は巾広いが、CVA の  $\beta$ -lactamase 阻害効果により AMPC/CVA の MIC は  $\leq 1.56\mu\text{g/ml}$  となり、SY5555と同程度であった。検討した7薬剤中最も抗菌力が強かったのは CFTM で全株  $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$  の MIC 値であった。

*B. catarrhalis* は52株中49株94.2%が  $\beta$ -lactamase 陽性であった。被検7薬剤中本菌に最も強い抗菌力を示したのは IPM で、AMPC/CVA, SY5555がこれに次いで強かった。セフェム系は全般に MIC range が広く、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> 値共に高めであった。

*S. pneumoniae* はペニシリン低感受性の株(ABPC の MIC 0.78および  $1.56\mu\text{g/ml}$ )があり、これらはセフェム系ではすべて高い値を示した。IPM と SY5555でもこの2株は MIC range の上限に位置しているが、その数値は各々  $0.1\mu\text{g/ml}$  および  $0.39\mu\text{g/ml}$  と低く、全般に強い抗菌力であった。

### 2. 体液中濃度測定

Fig. 1 に本剤の血中濃度の推移を示したごとく、血中濃度は最高値が3例でそれぞれ2.00, 0.92, 1.69(平均  $1.54\mu\text{g/ml}$ )で、その出現時間は各々4, 3, 1時間であった。一方、喀痰中濃度はいずれの例でも測定限

Table 2-1. Clinical summary of SY5555 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organisms*	MIC* ( $\mu\text{g/ml}$ )	ESR* (mm/h)	WBC* ( $\text{mm}^3$ )	CRP*	Daily dose ( $\text{mg} \times 3$ ) Duration (days) Total dose (mg)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect																																																																														
1	70 M	Old pulmonary tuberculosis (+ Infection) (Aortic aneurysms, Hypertension, Hyperuricacidemia)	<i>S. pneumoniae</i> ( $10^8$ ) <i>B. catarrhalis</i> ( $>10^8$ )	$\leq 0.025$	17	5,100	0.3	100 $\times$ 3	Unchanged	Poor	(—)																																																																														
				0.20	20	9,900	0.4	14 4,200				2	59 F	Chronic bronchitis (Hyperlipemia, Insomnia)	N.F. N.F.		32	7,500	1.5	150 $\times$ 3	Unknown	Good	(—)		12	6,200	0.2	9 4,050	3	68 F	Chronic bronchitis (Acromegaly, Hypertension)	<i>S. pneumoniae</i> ( $>10^8$ ) <i>B. catarrhalis</i> ( $10^8$ ) <i>S. pneumoniae</i> ( $8 \times 10^7$ ) <i>B. catarrhalis</i> ( $10^8$ )		20	11,300	0.9	150 $\times$ 3	Unchanged	Good	(—)		30	7,000	0.8	14 6,300		88	7,200	1.3	150 $\times$ 3	4	75 M	Chronic bronchitis (Hypertension)	<i>S. aureus</i> (MRSA) ( $10^6$ ) <i>S. aureus</i> (MRSA) ( $2 \times 10^6$ )	$> 100$	20	9,100	1.0	14 6,300	Unchanged	Fair	(—)	5	49 F	Chronic bronchitis (Sjogren syndrome)	<i>B. catarrhalis</i> ( $10^7$ ) <i>B. catarrhalis</i> ( $10^8$ )	0.78	48	7,800	2.2	150 $\times$ 3	Unchanged	Fair	(—)		20	8,000	2.4	14 6,300	6	77 M	Chronic bronchitis (Hypertension, Hyperuricacidemia)	N.F. N.F.		25	5,600	0.3	150 $\times$ 3	Unknown
2	59 F	Chronic bronchitis (Hyperlipemia, Insomnia)	N.F. N.F.		32	7,500	1.5	150 $\times$ 3	Unknown	Good	(—)																																																																														
					12	6,200	0.2	9 4,050				3	68 F	Chronic bronchitis (Acromegaly, Hypertension)	<i>S. pneumoniae</i> ( $>10^8$ ) <i>B. catarrhalis</i> ( $10^8$ ) <i>S. pneumoniae</i> ( $8 \times 10^7$ ) <i>B. catarrhalis</i> ( $10^8$ )		20	11,300	0.9	150 $\times$ 3	Unchanged	Good	(—)		30	7,000	0.8	14 6,300						88	7,200	1.3	150 $\times$ 3				4	75 M	Chronic bronchitis (Hypertension)	<i>S. aureus</i> (MRSA) ( $10^6$ ) <i>S. aureus</i> (MRSA) ( $2 \times 10^6$ )	$> 100$	20	9,100	1.0	14 6,300	Unchanged	Fair	(—)	5	49 F	Chronic bronchitis (Sjogren syndrome)	<i>B. catarrhalis</i> ( $10^7$ ) <i>B. catarrhalis</i> ( $10^8$ )	0.78	48	7,800	2.2	150 $\times$ 3	Unchanged	Fair	(—)		20	8,000	2.4	14 6,300	6	77 M	Chronic bronchitis (Hypertension, Hyperuricacidemia)	N.F. N.F.		25	5,600	0.3	150 $\times$ 3	Unknown	Good	(—)			5,800	0.4	14 6,300			
3	68 F	Chronic bronchitis (Acromegaly, Hypertension)	<i>S. pneumoniae</i> ( $>10^8$ ) <i>B. catarrhalis</i> ( $10^8$ ) <i>S. pneumoniae</i> ( $8 \times 10^7$ ) <i>B. catarrhalis</i> ( $10^8$ )		20	11,300	0.9	150 $\times$ 3	Unchanged	Good	(—)																																																																														
					30	7,000	0.8	14 6,300									88	7,200	1.3	150 $\times$ 3				4	75 M	Chronic bronchitis (Hypertension)	<i>S. aureus</i> (MRSA) ( $10^6$ ) <i>S. aureus</i> (MRSA) ( $2 \times 10^6$ )	$> 100$	20	9,100	1.0	14 6,300	Unchanged	Fair	(—)	5	49 F	Chronic bronchitis (Sjogren syndrome)	<i>B. catarrhalis</i> ( $10^7$ ) <i>B. catarrhalis</i> ( $10^8$ )	0.78	48	7,800	2.2	150 $\times$ 3	Unchanged	Fair	(—)		20	8,000	2.4	14 6,300	6	77 M	Chronic bronchitis (Hypertension, Hyperuricacidemia)	N.F. N.F.		25	5,600	0.3	150 $\times$ 3	Unknown	Good	(—)			5,800	0.4	14 6,300																				
					88	7,200	1.3	150 $\times$ 3																																																																																	
4	75 M	Chronic bronchitis (Hypertension)	<i>S. aureus</i> (MRSA) ( $10^6$ ) <i>S. aureus</i> (MRSA) ( $2 \times 10^6$ )	$> 100$	20	9,100	1.0	14 6,300	Unchanged	Fair	(—)																																																																														
5	49 F	Chronic bronchitis (Sjogren syndrome)	<i>B. catarrhalis</i> ( $10^7$ ) <i>B. catarrhalis</i> ( $10^8$ )	0.78	48	7,800	2.2	150 $\times$ 3	Unchanged	Fair	(—)																																																																														
					20	8,000	2.4	14 6,300				6	77 M	Chronic bronchitis (Hypertension, Hyperuricacidemia)	N.F. N.F.		25	5,600	0.3	150 $\times$ 3	Unknown	Good	(—)			5,800	0.4	14 6,300																																																													
6	77 M	Chronic bronchitis (Hypertension, Hyperuricacidemia)	N.F. N.F.		25	5,600	0.3	150 $\times$ 3	Unknown	Good	(—)																																																																														
						5,800	0.4	14 6,300																																																																																	

\* before treatment  
\* after treatment

Table 2-2. Clinical summary of SY5555 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organisms*	MIC* ( $\mu\text{g/ml}$ )	ESR* (mm/h)	WBC* (/mm <sup>3</sup> )	CRP* (mg)	Daily dose (mg $\times$ 3) Duration (days) Total dose (mg)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
7	68 M	Chronic pulmonary emphysema + Infection (Bronchial asthma, Liver dysfunction)	<i>S. pneumoniae</i> (10 <sup>8</sup> ) <i>B. catarrhalis</i> (10 <sup>6</sup> )	$\leq 0.025$	25 90	6,100 8,700	2.0 2.3	100 $\times$ 3 28 8,400	Replaced	Poor	(-)
8	65 M	Chronic pulmonary emphysema + Infection (Hyperlipemia, Alcoholic liver cirrhosis)	<i>S. pneumoniae</i> (10 <sup>8</sup> ) <i>B. catarrhalis</i> (5 $\times$ 10 <sup>7</sup> )	0.05	72 108	17,300 8,000	9.7 0.5	100 $\times$ 3 23 6,900	Replaced	Good	(-)
9	20 M	Acute tonsillitis (Atopic dermatitis, Obesity)	<i>H. influenzae</i> (#) (-)	0.78	40 48	12,000 6,000	7.6 1.1	300 $\times$ 3 8 7,200	Eradicated	Excellent	(-)
10	75 F	Old pulmonary tuberculosis + Infection (Hypertension, Aortic valve stenosis)	<i>H. influenzae</i> (10 <sup>7</sup> ) <i>H. influenzae</i> (3 $\times$ 10 <sup>6</sup> )		24 26	7,000 5,500	0.1 0.2	200 $\times$ 3 14 8,400	Decreased	Fair	(-)
11	42 F	Chronic bronchitis (Rheumatoid arthritis)	N.F. N.F.		15 14	5,800 5,500	0.9 1.1	200 $\times$ 3 14 8,400	Unknown	Good	(-)
12	40 F	Bronchiectasis + Infection (-)	<i>S. pneumoniae</i> (7 $\times$ 10 <sup>6</sup> ) N.F.	$\leq 0.025$	12 7	4,700 9,000	1.6 0.0	300 $\times$ 3 7 6,000	Eradicated	Good	(-)
13	60 M	Pneumonia (Pulmonary fibrosis, Fatty liver, Rheumatoid arthritis)	N.F. N.F.		19 14	5,700 4,300	1.0 0.6	300 $\times$ 3 12 10,800	Unknown	Fair	(-)

\* before treatment  
\* after treatment

Table 3. Comparative antibacterial activity of several antibiotics against three species isolated from patients with respiratory tract infections

Organisms*	antibiotics	MIC range ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>H. influenzae</i> (52)	SY5555	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.39	1.56
	IPM	$\leq 0.05 \sim 6.25$	0.78	1.56
	ABPC	$\leq 0.05 \sim 12.5$	0.2	1.56
	AMPC/CVA	0.1~1.56	0.39	0.78
	CCL	0.2~12.5	1.56	3.13
	CTM	0.1~3.13	0.39	0.78
	CFTM	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
<i>B. catarrhalis</i> (52)	SY5555	$\leq 0.05 \sim 0.78$	0.2	0.39
	IPM	$\leq 0.05 \sim 0.1$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
	ABPC	$\leq 0.05 \sim 6.25$	3.13	6.25
	AMPC/CVA	$\leq 0.05 \sim 0.2$	0.1	0.2
	CCL	0.2~6.25	1.56	3.13
	CTM	0.2~1.56	0.78	1.56
	CFTM	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.78	1.56
<i>S. pneumoniae</i> (83)	SY5555	$\leq 0.0125 \sim 0.39$	$\leq 0.0125$	0.025
	IPM	$\leq 0.0125 \sim 0.1$	$\leq 0.0125$	$\leq 0.0125$
	ABPC	$\leq 0.0125 \sim 1.56$	0.025	0.05
	CCL	0.2~25	0.78	1.56
	CTM	0.05~3.13	0.1	0.2
	CFTM	0.05~1.56	$\leq 0.05$	0.1

\*number in parenthesis show the number of strains.

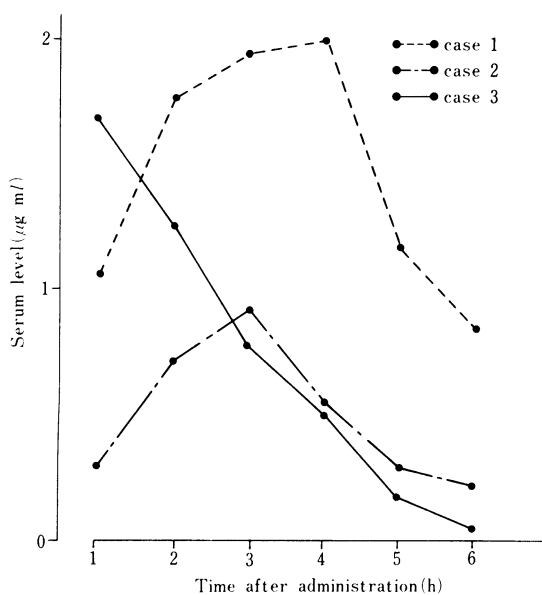


Fig. 1 Concentrations in serum after an oral administration of 300mg of SY5555 to patients in non-fasting state

界値以下であった。

### 3. 臨床的検討

喀痰より分離された起炎菌のうち消失したものは *S. pneumoniae* 3株と *H. influenzae* 1株で消失率は36.4%で、*S. pneumoniae* から *B. catarrhalis* への菌交代が2例あった。

臨床効果は、著効1例、有効6例、やや有効4例、無効2例で、有効率53.8%であった。

症例1は70歳男性の陳旧性肺結核+感染例で、喀痰が増加し、培養で *S. pneumoniae* ( $10^8$ ) と *B. catarrhalis* ( $>10^8$ ,  $\beta$ -lactamase 陽性) が検出されたため本剤1日300mg14日間投与したが、症状不変、CRP悪化、起炎菌消失せず無効と判定した。

症例2は59歳女性の慢性気管支炎症例で、感冒をきっかけに咳・痰増加したため本剤1日450mg9日間投与したところ、痰改善、CRP、血沈正常化し有効と判定した。

症例3は68歳女性の慢性気管支炎症例で、痰膿性化し白血球数上昇、痰培養で *S. pneumoniae* ( $>10^8$ ) と *B. catarrhalis* ( $10^8$ ,  $\beta$ -lactamase 陽性) が検出されたため、本剤1日450mg14日間投与したところ咳痰改善、白血球数正常化したため有効と判定した。なお本症例は、

Table 4. Laboratory findings for patients treated with SY555

Case No.		RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	PLT ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (U/l)	GPT (U/l)	$\gamma$ -GTP (U/l)	ALP (U)	LDH (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	386	12.6	5,100	21.0	17	14	20	102	229	20	0.8
	A	377	12.3	9,900	17.9	18	17	21	121	362	23	0.9
2	B	460	14.1	7,500	22.2	15	11	9	76	335	17	0.7
	A	462	14.1	6,200	19.0	19	14	12	84	410	21	0.7
3	B	453	12.0	11,300	20.2	17	4	15	75	363	12	0.7
	A	472	12.2	7,000	22.5	30	11	24	102	394	7	0.7
4	B	431	12.8	7,200	35.3	62	48	42	115	442	24	0.8
	A	429	13.1	9,100	28.5	29	31	38	111	381	18	0.8
5	B	466	13.9	7,800	20.8	28	28	34	113	289	11	0.5
	A	471	14.1	8,000	23.2	34	29	34	114	436	14	0.5
6	B	424	13.9	5,600	19.5	17	10	18	73	400	15	1.0
	A	431	14.1	5,800	16.7	20	19	17	75	366	22	1.0
7	B	425	14.2	6,100	12.2	26	12	76	96	332	11	0.7
	A	440	14.3	8,700	17.2	38	12	70	100	411	24	0.8
8	B	433	14.5	17,300	25.3	36	32	34	94	519	14	0.8
	A	464	15.2	8,000	25.5	34	24	30	98	521	10	0.8
9	B	552	16.8	12,000	32.5	26	41	29	86	482	11	0.7
	A	504	15.1	6,000	41.5	44	65	26	91	491	9	0.8
10	B	454	14.3	7,000	22.3	60	37	16	165	566	17	0.6
	A	450	14.3	5,500	22.3	34	26	14	216	527	22	0.6
11	B	487	14.1	5,800	29.0	17	34	14	92	416	12	0.6
	A	514	14.6	5,500	30.1	11	13	14	94	369	18	0.5
12	B	419	13.3	4,700	22.4	26	39	20	114	323	23	0.4
	A	439	13.7	9,000	31.6	14	21	12	105	367	16	0.4
13	B	354	12.6	5,700	17.1	22	28	28	80	409	18	0.8
	A	359	12.8	4,300	17.0	20	23	28	78	405	18	0.8

B : before treatment, A : after treatment

下垂体腺腫術後の補充療法を目的として、本剤投与開始7ヶ月前よりハイドロコチゾン20mg/日の投与を行っている症例であった。

症例4は75歳男性の慢性気管支炎例で、痰膿性化し、培養でMRSA(10<sup>6</sup>)検出されたため本剤1日450mg14日間投与したところ、咳・痰やや改善したが、MRSA不変で、やや有効にとどまった。

症例5は49歳女性の慢性気管支炎例で、咳痰増加、痰膿性化、微熱、血沈、CRP上昇のため本剤1日450mg14日間投与したが、熱、咳、痰一時改善したが、*B. catarrhalis*は不変のためやや有効とした。

症例6は77歳男性の慢性気管支炎例で、感冒罹患後、咳がひどくねむれない程になり鼻汁、咽頭痛もあるため本剤1日450mg14日間投与したところ、7日後に咳・痰改善したので有効と判定した。

症例7は68歳男性の慢性肺気腫+感染例で、ciprofloxacin(CPFX)投与後、喀痰培養で*S. pneumoniae*

(10<sup>8</sup>)検出したため本剤1日300mg28日間投与したが、症状不変、CRP・血沈悪化、*S. pneumoniae*は*B. catarrhalis*へ菌交代したため無効とした。

症例8も65歳男性の慢性肺気腫+感染の症例で、咳痰増加したため本剤1日300mg投与したが2日間しか服用せず勝手に中止したところ発熱、血沈・CRP・白血球数上昇、痰培養で*S. pneumoniae*(10<sup>8</sup>)検出されたため、本剤を再開し23日間服用したところ、CRP、白血球数、発熱、痰改善し、有効と判定した。臨床検査値で $\gamma$ -GTPが28→55と軽度上昇、本剤終了後30に正常化しているの関係あるかもしれないとした。但し*S. pneumoniae*は*B. catarrhalis*に菌交代した。

症例9は20歳男性の急性扁桃炎例で、咽頭痛が次第に増強し扁桃腺腫脹のため食物摂取困難になり、37~38℃の発熱と咳・痰少量あるため本剤1日900mgを投与したところ、3日後に症状改善し、白血球数・CRPも正常化し、*H. influenzae*も消失したため著効

と判定した。

症例10は75歳女性の陳旧性肺結核+感染例で、咳増加し痰きれにくく、痰培養で *H. influenzae* ( $10^7$ ) が検出されたため本剤 1日600mg 14日間投与したところ、*H. influenzae* は  $3 \times 10^5$  に減少したが除菌されず、痰・胸痛やや改善のためやや有効と判定した。

症例11は42歳女性の慢性気管支炎例で、感冒罹患後咳痰増加し cefixime (CFIX) で一時よくなったが10日後再発したため本剤 1日600mg 14日間投与し、痰量・性状改善したので有効とした。本例では投与終了後、尿沈渣白血球の陽性化が認められた。

症例12は40歳女性の気管支拡張症+感染例で、感冒罹患後急性増悪し、CPFX, cefpodoxime proxetil (CPDX-PR), AMPC/CVAなどでよくなっていたが、微熱、頭痛、CRP上昇出現、痰培養で *S. pneumoniae* ( $7 \times 10^6$ ) 検出されたため本剤 1日900mg 7日間投与したところ、症状・CRP改善、*S. pneumoniae* 消失したので有効とした。

症例13は60歳男性の肺炎例で39°Cの発熱、口内炎、血痰で発症、tosufloxacin tosilate (TFLX) 14日間で症状改善傾向にあったが胸部X線所見未回復のため本剤 1日900mg 12日間投与したが、喀痰やや改善したのみで胸部X線不変のためやや有効と判定した。

なお、全症例において自覚的副作用は認められなかった。臨床検査成績を Table 4 に示すが、2例に検査値異常が認められた。即ち、症例8において  $\gamma$ -GTP が本剤投与2週目に55と軽度上昇し終了後に正常化している。但し、本症例はアルコール性肝硬変の合併症があり GOT, GPT, LDH は投与前より異常値を示しており、今回の  $\gamma$ -GTP の上昇は原疾患による可能性も否定できない。また症例11において、本剤との因果関係を否定できない尿沈渣白血球の陽性化が認められた。

### III. 考 察

新しい経口用ペネム系抗生剤 SY5555 を13例の呼吸器感染症に投与し、著効1例、有効6例、やや有効4例、無効2例で、有効率53.8%の成績を得た。著効の1例は *H. influenzae* による急性扁桃炎で、有効の6例のうち3例は *S. pneumoniae* による慢性呼吸器感染例であった。一方、無効の2例も *S. pneumoniae* による慢性感染例であった。*S. pneumoniae* の除菌率は60%で、*B. catarrhalis* は全て除菌されず、*S. pneumoniae* から *B. catarrhalis* への菌交代も目立っていた。*S. pneumoniae* の MIC は  $\leq 0.0125 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$  で決して高くはないにもかかわらず、1日300~450mg 投与では除菌率が低く、900mg で除菌されている

こと、*H. influenzae* (MIC 0.78) も900mg 投与で除菌されていることから、肺への移行率を考慮して1日900mg 以上の投与が必要であったと思われる。*B. catarrhalis* の MIC は  $0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  で全て  $\beta$ -lactamase 陽性であったが、全株除菌されなかったのも1日の投与量が300~450mg と低かったためと思われる。また MRSA の MIC は  $>100 \mu\text{g/ml}$  であり、除菌されなかったのは当然と考えられる。

*S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *B. catarrhalis* は呼吸器感染症の主要な起炎菌であり、外来由来喀痰培養で75~85%を占める<sup>4)</sup>。*H. influenzae* の  $\beta$ -lactamase 陽性率は10%で、new quinolone 耐性株の出現も認められている<sup>4)</sup>。*S. pneumoniae* にも4~5%の PCG 耐性がみられ、*B. catarrhalis* の  $\beta$ -lactamase 陽性率は82~90%で、new quinolone 耐性株もみられている<sup>4,5)</sup>。new quinolone は *S. pneumoniae* に対する抗菌力が弱く、本系統の使用量が増えるにつれて、本菌の増加が指摘されている<sup>4)</sup>。以上のことから、*S. pneumoniae* に抗菌力が強く、 $\beta$ -lactamase に安定であるペネム系抗生剤は呼吸器感染症の治療薬として一定の位置を占めるものと思われる。今回喀痰への移行率は測定限界以下であったため不明であるが、投与量と有効率、除菌率から考えて1日900mg 以上の投与量で十分有用性を発揮するものと思われる。副作用も検査値異常が2例のみで安全性は比較的高い結果であった。

### 文 献

- 1) 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
- 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) 菊地康博, 北崎知子, 斎藤秀之, 柴沼忠夫, 諸住なおみ, 金井 靖, 米本儀之, 杉田 修, 大沼規男: 新規経口ペネム薬 SY5555 の体液内濃度測定法。 *Chemotherapy* 42(S-1): 227~234, 1994
- 4) 西岡きよ, 荻原央子, 丹野恭夫, 瀧島 任: 近年の呼吸器感染症原因菌の動向と *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* および *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* の抗生剤感受性—1987~1989年の3年間の検討—。 *Chemotherapy* 39: 443~451, 1991
- 5) 西岡きよ, 丹野恭夫, 瀧島 任: プランハメラ・カタラーリス—感受性とその変動。 *化学療法* の領域 7: 688~694, 1991

## Clinical study on SY5555 for respiratory tract infections

Yasuo Tanno, Kiyo Nishioka, Hisako Ogiwara, Ruriko Sato, Kimito Maeda  
Yuko Sato and Kunio Shirato

The First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine  
1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

A clinical investigation on SY5555, a new penem antibiotic, was performed, and the results obtained were as follows:

### 1) Antibacterial activity

The MIC<sub>90</sub> (the minimum inhibitory concentration at which 90% of isolates were inhibited) of SY5555 at 10<sup>6</sup> cfu/ml was 1.56 μg/ml, 0.39 μg/ml and 0.025 μg/ml against *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae*, respectively.

### 2) Pharmacokinetic study

Serum and sputum levels of SY5555 were measured in three patients with respiratory tract infection, who were orally given a single dose of 300 mg in the non-fasting state. Peak serum levels were 2.00, 0.92 and 1.69 μg/ml 4, 3 and 1 hours after administration, respectively, whereas sputum levels were not detectable.

### 3) Clinical study

Thirteen patients with respiratory tract infections (chronic bronchitis 6, chronic pulmonary emphysema 2, old pulmonary tuberculosis 2, acute tonsillitis 1, pneumonia 1, bronchiectasis 1) were given 300~900 mg per day orally for 7~28 days. The clinical efficacy rate was 53.8% (excellent 1, good 6, fair 4, poor 2). Four of 11 causative organisms (3/5 *S. pneumoniae*, 1/2 *H. influenzae*, 0/3 β-lactamase-positive *B. catarrhalis*, 0/1 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) were eradicated.

No subjective side effects were observed, while a transient slight elevation of γ-GTP was seen in one patient, and white blood cells in urine appeared after administration in another.