

SY5555の基礎的・臨床的検討

大石 明・金子光太郎・坂内 通宏・中村 守男
渡部 玲子・柴田 勝・瀬口 秀孝・青崎 登
吉松 博・勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科*

新しく経口ペネム系抗生剤として開発されたSY5555について、基礎的・臨床的検討を行い、その有用性を検討した。

14菌種、合計323株に対するSY5555および6種の対照薬のMICを測定した。本剤の*Streptococcus pneumoniae*、*Streptococcus pyogenes*に対するMIC₉₀がいずれも0.05μg/ml以下で、対照薬よりも優れた抗菌力を示し、その他のグラム陽性菌でもclavulanic acid/amoxicillinとほぼ同等で良好な抗菌力を示した。各種グラム陰性菌に対する本剤の抗菌力は、tosufloxacinには劣るもののcefepodoximeとほぼ同等またはそれ以上の抗菌力を示した。臨床検討では呼吸器感染症17例を対象とし、臨床効果は著効3例、有効10例、やや有効3例、無効1例で、有効率は76.5%であった。副作用として1例で発疹が認められたが、投与中止後に速やかに軽快した。臨床検査値の異常変動として1例で血小板の軽度上昇を認めたが、投与中止後正常に復した。

以上によりSY5555は呼吸器感染症に対して有力かつ有用な経口抗菌薬である。

Key words : SY5555, 抗菌力, 呼吸器感染症

SY5555はサントリー(株)および山之内製薬(株)において共同開発された、原体吸収を特徴とする新しい経口ペネム系抗生剤である。本剤の構造上の特徴として、ペネム骨格を有し2位に光学活性を有するtetrahydrofuryl基が導入されていること、非エステル型であること等があげられる。本剤はグラム陽性菌、*Pseudomonas aeruginosa*を除くグラム陰性菌および嫌気性菌に対し幅広い抗菌力を有し、その作用は各種*in vitro*試験より強い殺菌作用が示唆されている。さらに各種β-lactamaseに対して極めて安定であり、酵素産生株にも強い抗菌力を示す。

今回、我々は本剤の基礎的および臨床的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

1. 方 法

1. 抗菌力

1) 測定菌株および測定方法

当院において平成元年から平成4年に臨床分離された保存株 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) (20株), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) (20株), *Streptococcus pyogenes* (20株), *Streptococcus pneumoniae* (20株), *Enterococcus faecalis* (20株), *Branhamella catarrhalis* (20株), *Haemophilus influenzae* (25株), *Escherichia coli* (32株), *Klebsiella*

pneumoniae (26株), *Proteus mirabilis* (20株), *Proteus vulgaris* (20株), *Citrobacter freundii* (20株), *Enterobacter cloacae* (20株), *Serratia marcescens* (20株), *Acinetobacter calcoaceticus* (20株)の14菌種、323株を用い、栄研化学(株)戸田研究所感受性検査部にて本剤および対照薬としてclavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), amoxicillin (AMPC), cefotiam (CTM), cefepodoxime (CPDX), tosufloxacin (TFLX), minocycline (MINO)のMICを日本化学療法学会標準法・寒天平板希釈法²⁾に従って測定し、比較検討した。

2. 臨床的検討

1) 対象

平成3年10月から平成4年3月までの間に当院内科を受診し、同意の得られた呼吸器感染症患者17例を対象とした。性別は男性6例、女性11例で、年齢は20から73歳であり、70歳以上は1例であった。

2) 方法

本剤の用法・用量は、1回150mgから300mgを1日3回食後経口投与した。投与期間は3日から7日間であった。

3) 効果判定基準

臨床効果は発熱、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困

Table 1-1. Antibacterial activity of SY5555 and reference antibiotics against clinical isolates

Isoalated organisms (No. of strains)	Antibiotics	MIC* ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
1 Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (20)	SY5555	0.1 ~ 0.39	0.1	0.2
	clavulanic acid/amoxicillin	0.1 ~ 0.78	0.2	0.78
	amoxicillin	0.1 ~ 0.78	0.2	0.78
	cefotiam	0.2 ~ 0.78	0.39	0.39
	cefpodoxime	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
	tosufloxacin	≤ 0.05 ~ 0.2	≤ 0.05	≤ 0.05
	minocycline	0.2 ~ 1.56	0.2	0.78
2 Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (20)	SY5555	≤ 0.05 ~ 100	0.39	6.25
	clavulanic acid/amoxicillin	0.1 ~ 0.39	0.1	0.2
	amoxicillin	≤ 0.05 ~ 25	6.25	25
	cefotiam	0.2 ~ 100	3.13	25
	cefpodoxime	0.39 ~ >100	6.25	>100
	tosufloxacin	≤ 0.05 ~ 0.2	≤ 0.05	0.1
	minocycline	≤ 0.05 ~ 1.56	0.2	0.39
3 <i>Streptococcus pyogenes</i> (20)	SY5555	≤ 0.05 ~ 0.39	≤ 0.05	≤ 0.05
	clavulanic acid/amoxicillin	≤ 0.05 ~ 6.25	≤ 0.05	≤ 0.05
	amoxicillin	≤ 0.05 ~ 6.25	≤ 0.05	≤ 0.05
	cefotiam	≤ 0.05 ~ 1.56	0.1	0.1
	cefpodoxime	≤ 0.05 ~ 0.2	≤ 0.05	≤ 0.05
	tosufloxacin	≤ 0.05 ~ 0.2	0.1	0.2
	minocycline	≤ 0.05 ~ 25	0.2	12.5
4 <i>Streptococcus pneumoniae</i> (20)	SY5555	≤ 0.05 ~ 0.78	≤ 0.05	≤ 0.05
	clavulanic acid/amoxicillin	≤ 0.05 ~ 6.25	≤ 0.05	≤ 0.05
	amoxicillin	≤ 0.05 ~ 6.25	≤ 0.05	≤ 0.05
	cefotiam	≤ 0.05 ~ 6.25	0.2	1.56
	cefpodoxime	≤ 0.05 ~ 12.5	≤ 0.05	≤ 0.05
	tosufloxacin	0.1 ~ 0.2	0.2	0.2
	minocycline	0.1 ~ 50	12.5	50
5 <i>Enterococcus faecalis</i> (20)	SY5555	0.39 ~ 25	1.56	1.56
	clavulanic acid/amoxicillin	≤ 0.05 ~ 1.56	0.39	0.78
	amoxicillin	0.39 ~ 6.25	0.78	1.56
	cefotiam	6.25 ~ >100	100	>100
	cefpodoxime	0.2 ~ >100	>100	>100
	tosufloxacin	0.1 ~ 0.78	0.39	0.39
	minocycline	0.2 ~ 50	25	50
6 <i>Branhamella catarrhalis</i> (20)	SY5555	0.1 ~ 0.78	0.39	0.78
	clavulanic acid/amoxicillin	≤ 0.05 ~ 0.2	0.2	0.2
	amoxicillin	≤ 0.05 ~ 6.25	3.13	3.13
	cefotiam	0.2 ~ 1.56	0.78	1.56
	cefpodoxime	0.2 ~ 1.56	0.78	0.78
	tosufloxacin	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	minocycline	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78
7 <i>Haemophilus influenzae</i> (25)	SY5555	≤ 0.05 ~ 3.13	0.39	0.78
	clavulanic acid/amoxicillin	0.2 ~ 3.13	0.39	3.13
	amoxicillin	0.2 ~ 6.25	0.39	0.78
	cefotiam	0.39 ~ 12.5	0.78	0.78
	cefpodoxime	≤ 0.05 ~ 3.13	0.1	0.39
	tosufloxacin	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	minocycline	0.39 ~ 6.25	0.78	1.56
8 <i>Escherichia coli</i> (32)	SY5555	0.2 ~ 1.56	0.39	0.78
	clavulanic acid/amoxicillin	0.78 ~ 25	6.25	12.5
	amoxicillin	1.56 ~ >100	6.25	>100
	cefotiam	≤ 0.05 ~ 1.56	0.1	0.39
	cefpodoxime	0.2 ~ 3.13	0.39	1.56
	tosufloxacin	≤ 0.05 ~ 3.13	≤ 0.05	≤ 0.05
	minocycline	0.2 ~ 12.5	0.78	3.13

Table 1-2. Antibacterial activity of SY5555 and reference antibiotics against clinical isolates

Isoalted organisms (No. of strains)		Antibiotics	MIC* ($\mu\text{g/ml}$)		
			Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
9	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (26)	SY5555	0.2 ~ 1.56	0.39	1.56
		clavulanic acid/amoxicillin	$\leq 0.05 \sim 12.5$	1.56	3.13
		amoxicillin	0.2 ~ >100	50	>100
		cefotiam	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
		cefpodoxime	0.2 ~ 1.56	0.2	0.39
		tosufloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.78$	≤ 0.05	0.2
		minocycline	0.78 ~ 6.25	6.25	6.25
10	<i>Proteus mirabilis</i> (20)	SY5555	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
		clavulanic acid/amoxicillin	0.39 ~ 25	0.78	1.56
		amoxicillin	0.39 ~ >100	0.78	25
		cefotiam	0.2 ~ 0.78	0.2	0.39
		cefpodoxime	$\leq 0.05 \sim 0.39$	0.1	0.2
		tosufloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.1	0.2
		minocycline	6.25 ~ >100	50	>100
11	<i>Proteus vulgaris</i> (20)	SY5555	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13
		clavulanic acid/amoxicillin	3.13 ~ 100	6.25	25
		amoxicillin	100 ~ >100	>100	>100
		cefotiam	0.39 ~ >100	25	>100
		cefpodoxime	0.1 ~ 6.25	0.39	3.13
		tosufloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.39$	0.1	0.2
		minocycline	0.78 ~ >100	6.25	12.5
12	<i>Citrobacter freundii</i> (20)	SY5555	0.39 ~ 6.25	3.13	6.25
		clavulanic acid/amoxicillin	12.5 ~ 100	100	100
		amoxicillin	12.5 ~ >100	>100	>100
		cefotiam	0.39 ~ >100	100	>100
		cefpodoxime	1.56 ~ >100	>100	>100
		tosufloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.78$	≤ 0.05	0.39
		minocycline	0.39 ~ 50	3.13	50
13	<i>Enterobacter cloacae</i> (20)	SY5555	0.78 ~ 50	3.13	25
		clavulanic acid/amoxicillin	25 ~ >100	100	100
		amoxicillin	50 ~ >100	>100	>100
		cefotiam	0.39 ~ >100	1.56	>100
		cefpodoxime	0.78 ~ >100	3.13	>100
		tosufloxacin	$\leq 0.05 \sim 12.5$	0.1	0.78
		minocycline	3.13 ~ 100	6.25	25
14	<i>Serratia marcescens</i> (20)	SY5555	3.13 ~ >100	50	>100
		clavulanic acid/amoxicillin	25 ~ >100	100	>100
		amoxicillin	50 ~ >100	>100	>100
		cefotiam	3.13 ~ >100	>100	>100
		cefpodoxime	0.78 ~ >100	>100	>100
		tosufloxacin	0.2 ~ >100	0.78	>100
		minocycline	1.56 ~ >100	12.5	50
15	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (20)	SY5555	0.2 ~ 25	6.25	12.5
		clavulanic acid/amoxicillin	3.13 ~ 25	12.5	25
		amoxicillin	3.13 ~ >100	25	50
		cefotiam	6.25 ~ >100	100	>100
		cefpodoxime	0.78 ~ >100	12.5	50
		tosufloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.1	0.78
		minocycline	0.1 ~ 1.56	0.39	1.56

*MICs of the antibiotics were determined with a serial two fold dilution method in sensitivity test agar

Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at 10^6 CFU per spot and incubated for 24h at 37°C

難、胸痛、胸部ラ音、咽頭痛などの自覚症状の改善の他、白血球数、血沈、CRPの検査成績と細菌学的効果より総合的に判断し、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階、または「判定不能」のいずれかに判定した。

細菌学的効果は起炎菌の消長により「消失（陰性化）」、「減少または部分消失」、「不変」、「菌交代」の4段階、または「不明」のいずれかに判定した。

安全性については、アレルギー症状、消化器症状その他等の自覚症状に留意するとともに、一般血液検査（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数など）、肝機能検査（GOT、GPT、ALPなど）、腎機能検査（BUN、血清クレアチニンなど）および尿所見などの諸検査を本剤投与前後に実施し、その推移を検討した。もし臨床検査値の推移に異常がみられた場合は、可能な限り追跡を行った。

II. 結 果

1. 抗菌力

本剤および6種類の対照薬のMIC range, MIC₅₀およびMIC₉₀をTable 1に示した。

MSSAに対する本剤のMIC₉₀は0.20μg/mlでTFLXに次ぐ成績であり、その抗菌力は他の対照薬より優っていた。

MRSAでは、本剤のMIC₅₀は0.39μg/mlで、TFLX, CVA/AMPC, MINOに次ぐ成績であり、MIC₉₀は6.25μg/mlで、CTM, AMPCより優れていた。

*S. pyogenes*に対する本剤のMIC₅₀およびMIC₉₀は≤0.05μg/mlで、CVA/AMPC, CPDXと同等の成績であり、CTM, TFLX, MINOより優れていた。

*S. pneumoniae*に対しても本剤のMIC₅₀およびMIC₉₀は≤0.05μg/mlで、*S. pyogenes*と同様に対照薬より優れた抗菌力を示した。

*E. faecalis*に対して、本剤のMIC₅₀およびMIC₉₀は1.56μg/mlで、TFLX, CVA/AMPCに次ぐ成績であり、AMPCとほぼ同等の抗菌力であった。

*B. catarrhalis*に対する本剤のMIC₅₀は0.39μg/ml, MIC₉₀は0.78μg/mlで、TFLX, CVA/AMPCに次ぐ成績であり、CPDX, MINOとほぼ同等でAMPC, CTMよりも優れた抗菌力を示した。

*H. influenzae*における本剤のMIC₅₀は0.39μg/ml, MIC₉₀は0.78μg/mlで、TFLX, CPDXに次ぐ成績であり、AMPCと同等の抗菌力を示した。

*E. coli*に対する本剤のMIC₅₀は0.39μg/ml, MIC₉₀は0.78μg/mlで、TFLX, CTMに次ぐ成績であり、

CPDX, MINO, CVA/AMPC, AMPCより優れた抗菌力を示した。

*K. pneumoniae*に対する本剤のMIC₅₀は0.39μg/mlで、TFLX, CTM, CPDXに次ぐ成績であり、本剤のMIC₉₀は1.56μg/mlを示し、CVA/AMPC, AMPC, MINOより優れていた。

*P. mirabilis*に対する本剤のMIC₅₀は0.78μg/mlで、CPDX, TFLX, CTMに次ぐ成績であり、MIC₉₀では1.56μg/mlで、CVA/AMPCと同等な抗菌力を示した。

*P. vulgaris*では本剤のMIC₅₀は1.56μg/ml, MIC₉₀は3.13μg/mlで、TFLX, CPDXに次ぐ成績で、CVA/AMPC, MINOより4倍以上優れていた。

*C. freundii*における本剤のMIC₅₀は3.13μg/mlで、TFLXに次ぐ活性であり、MINOと同等の抗菌力であり、MIC₉₀は6.25μg/mlでMINOより8倍優れていた。

*E. cloacae*での本剤のMIC₅₀は3.13μg/ml, MIC₉₀は25.0μg/mlと若干の活性を示したが、TFLXが示したMIC₉₀ 0.78μg/mlには及ばなかった。

*S. marcescens*に対しては、TFLXに感受性を示した少数の株が認められたが、本剤をはじめ殆どの対照薬での抗菌力は弱かった。

*A. calcoaceticus*に対する本剤のMIC₅₀は6.25μg/mlで、TFLX, MINOより16倍以上離れた成績であったが、CVA/AMPCより優れており、MIC₉₀は12.5μg/mlであった。

2. 臨床的検討

1) 臨床効果

検討症例の概要をTable 2に示した。症例の内訳は、急性咽頭炎8例、急性扁桃炎3例、急性気管支炎5例、慢性気管支炎1例で、合計17例であった。全例とも外来通院であり、各疾患の感染症重症度は軽症14例、中等症3例であった。

臨床効果は著効3例、有効10例、やや有効3例、無効1例であり、全体の有効率（著効および有効）は76.5%（13/17）であった。これを疾患別にみると、急性咽頭炎では著効3例、有効4例、やや有効1例で、有効率は7/8であり、急性扁桃炎では有効2例、やや有効1例で、有効率は2/3であり、急性気管支炎では有効3例、やや有効1例、無効1例で、本疾患の有効率は3/5であり、慢性気管支炎の1例は有効であった。

細菌学的検討では、9例より10株が分離され、全分離株の追跡が可能であった。検出された*S. aureus*の3株、*Haemophilus* sp.の1株および*E. cloacae*の1

Table 2-1. Clinical efficacy of SY5555 treatment

Case No.	Age Sex B.W.	Diagnosis Underlying disease and complications	Severity	Treatment		Cough	Sputum		Fever (°C)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Isolated organism	Efficacy		Side-effects
				Dose (mg × day ⁻¹)	Duration (days)		Pro- perty	Volume						Clinical	Bacterio- logical	
1	F 47	Acute pharyngitis —	mild	200×3	7	4.2	—	—	38.0	7,200	1.82	18	S. aureus (#) ↓ NF	Excellent	Eradicated	—
2	F 49	Acute pharyngitis —	mild	200×3	7	4.2	+	PM	37.8	6,000	0.65	7	NF ↓ NF	Good	Unknown	—
3	F 55	Acute pharyngitis —	mild	200×3	7	4.2	+	PM	36.6	8,700	2.67	31	H. influenzae (#) ↓ NF	Fair	Eradicated	—
4	F 47	Acute pharyngitis —	mild	150×3	5	2.25	+	PM	37.8	8,300	2.24	10	NF ↓ ND	Good	Unknown	—
5	M 52	Acute pharyngitis —	mild	150×3	7	3.15	#	M	37.3	13,200	0.84	11	Haemophilus sp. (#) ↓ NF	Excellent	Eradicated	—
6	M 60	Acute pharyngitis —	mild	150×3	7	3.15	+	—	37.6	14,400	7.20	15	NF ↓ ND	Good	Unknown	—
7	F 46	Acute pharyngitis —	mild	150×3	5	2.25	—	—	37.5	11,400	2.27	14	H. influenzae (#) ↓ NF	Excellent	Eradicated	—
8	M 63	Acute pharyngitis —	mild	300×3	7	6.3	—	—	ND	8,500	4.63	12	NF ↓ ND	Good	Unknown	—

B.W.: body weight (kg)

Sputum P: purulent

PM: purulent-mucous

M: mucous

ND: not done

NF: normal flora

Table 2-2. Clinical efficacy of SY5555 treatment

Case No.	Age Sex B.W.	Diagnosis Underlying disease and complications	Severity	Treatment		Cough	Sputum		Fever (°C)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Isolated organism	Efficacy		Side-effects
				Dose (mg × day)	Duration (days)		Pro-erty	Volume						Clinical	Bacterio-logical	
9	F	Acute tonsillitis	mild	150 × 3	7	+	+	PM	37.0	7,200	0.74	9	S. pyogenes (#) ↓	Fair	Decreased	-
	↓							↓	↓	↓	↓	↓				
10	M	Acute tonsillitis	moderate	300 × 3	7	+	+	PM	36.2	9,100	0.42	7	S. pyogenes (+) NF	Good	Unknown	-
	↓							↓	↓	↓	↓	↓				
11	M	Acute tonsillitis	mild	150 × 3	3	-	-	PM	39.0	15,200	12.78	16	S. aureus (+) NF	Good	Eradicated	Eruption
	↓							↓	↓	↓	↓	↓				
12	M	Acute bronchitis	mild	150 × 3	7	+	+	PM	37.2	9,300	0.38	3	NF	Fair	Unknown	-
	↓							↓	↓	↓	↓	↓				
13	F	Acute bronchitis	moderate	150 × 3	5	+	+	M	36.4	6,300	1.09	1	H. influenzae (#) ↓	Poor	Persisted	-
	↓							↓	↓	↓	↓	↓				
14	F	Acute bronchitis	moderate	150 × 3	7	+	+	P	37.5	9,500	6.05	36	H. influenzae (#) ↓	Good	Persisted	-
	↓							↓	↓	↓	↓	↓				
15	F	Acute bronchitis	mild	150 × 3	7	+	+	PM	37.3	11,100	11.32	83	H. influenzae (#) ↓	Good	Exchange	Pls. ↑
	↓							↓	↓	↓	↓	↓				
16	F	Acute bronchitis	mild	150 × 3	7	+	+	M	37.0	9,400	4.62	63	E. cloacae (#) S. aureus (#)	Good	Unknown	-
	↓							↓	↓	↓	↓	↓				
17	F	Chronic bronchitis Pulmonary emphysema	mild	150 × 3	7	+	+	M	36.4	5,200	0.33	ND	H. influenzae (#) NF	Good	Unknown	-
	↓							↓	↓	↓	↓	↓				
40	F	Chronic bronchitis Pulmonary emphysema	mild	150 × 3	5	-	-	M	37.0	6,400	5.89	40	NF	Good	Unknown	-
	↓							↓	↓	↓	↓	↓				
43	F	Acute bronchitis	mild	150 × 3	7	+	+	M	38.0	5,200	0.87	5	NF	Good	Unknown	-
	↓							↓	↓	↓	↓	↓				
44	F	Acute bronchitis	mild	150 × 3	7	+	+	M	36.2	7,700	0.47	8	NF	Good	Unknown	-
	↓							↓	↓	↓	↓	↓				
45	F	Acute bronchitis	mild	150 × 3	7	+	+	M	37.3	7,700	2.55	72	NF	Good	Unknown	-
	↓							↓	↓	↓	↓	↓				
46	F	Acute bronchitis	mild	150 × 3	7	+	+	M	36.2	6,100	2.05	10	NF	Good	Unknown	-
	↓							↓	↓	↓	↓	↓				

P : purulent

PM : purulent-mucous

M : mucous

B.W. : body weight (kg)

ND : not done

NF : normal flora

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with SY5555

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosinophil (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	T-bil (g/dl)	LDH (IU/l)	γ -GTP (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	479	13.6	40.9	7,200	1.0	21.4	11	8	142	0.5	279	20	12	0.7
	465	13.1	39.2	5,300	2.3	29.1	9	13	129	0.5	274	19	11	0.7
2	454	13.9	41.8	6,000	2.5	22.3	23	16	121	0.4	357	12	14	0.7
	448	14.0	41.1	7,300	1.7	23.8	21	12	119	0.5	329	12	16	0.7
3	469	13.7	41.3	8,700	0.7	23.0	16	12	264	0.4	364	20	8	0.7
	443	12.9	39.0	10,200	0.9	24.4	15	6	235	0.2	384	18	11	0.6
4	474	15.0	42.8	8,300	3.6	18.9	16	13	133	0.9	326	17	9	0.5
	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5	416	14.5	41.1	13,200	0.6	36.6	13	9	127	0.4	357	16	17	0.8
	417	14.3	41.2	6,200	0.5	37.1	13	10	118	0.4	266	17	13	0.8
6	514	16.1	46.2	14,400	0.1	15.4	11	11	169	2.2	378	16	7	0.9
	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
7	405	12.0	36.0	11,400	0.5	18.0	28	22	208	1.5	447	17	11	0.7
	411	12.2	37.6	7,100	0.5	18.6	29	22	199	0.8	504	16	10	0.8
8	488	14.8	41.4	8,500	0.1	27.5	17	14	150	0.6	371	20	14	0.8
	465	14.0	41.0	6,200	2.3	25.3	20	17	154	0.5	380	19	15	0.9
9	464	14.5	42.3	7,200	0.4	27.0	18	13	163	1.1	340	14	14	0.7
	446	14.1	40.6	9,100	1.0	26.7	14	5	165	0.8	334	10	11	0.6
10	524	15.7	44.3	15,200	3.0	18.8	18	14	159	3.1	280	22	12	0.7
	541	15.6	46.9	8,500	3.0	31.8	16	24	171	0.9	279	38	13	0.7
11	484	16.4	46.1	9,300	1.2	30.3	61	130	171	0.8	375	66	11	0.9
	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
12	525	16.3	48.4	6,300	3.4	33.9	29	56	148	0.3	472	80	14	0.9
	510	15.6	46.9	6,300	4.0	34.2	31	56	144	0.3	458	86	13	0.9
13	432	11.5	35.8	9,500	1.4	34.7	15	15	150	0.5	501	17	11	0.7
	470	13.4	39.8	11,100	1.7	39.1	27	24	152	0.3	437	40	14	0.7
14	417	12.3	36.8	9,400	0.3	41.2	54	81	233	0.4	454	85	10	0.4
	434	12.5	38.8	5,200	0.4	37.2	16	31	218	0.3	354	51	16	0.4
15	445	10.1	33.3	6,400	0.2	19.2	29	24	196	0.4	425	59	12	0.5
	416	8.9	31.5	4,300	7.0	32.8	18	23	202	0.3	350	59	9	0.4
16	406	12.1	38.0	5,200	0.4	22.2	18	18	149	0.5	308	15	10	0.5
	439	13.0	40.9	7,700	0.7	24.2	27	30	152	0.9	329	14	14	0.5
17	470	14.8	43.4	7,700	1.0	45.2	25	22	165	0.4	418	35	14	0.7
	448	13.8	41.2	6,100	3.0	38.9	22	19	161	0.4	371	33	19	0.7

before treatment

after treatment

ND: not done

株は本剤投与によって消失し、*S. pyogenes* の1株は本剤投与によって減少した。*H. influenzae* の4株は本剤投与によって2株が消失し、2株は存続した。また、*S. aureus* と *E. cloacae* の複数菌感染例では投与後に *H. influenzae* が1株検出された。

2) 安全性

副作用は、1例(症例11)で軽度の発疹が認められた。本症例では、発疹発生により本剤の服用を中止したところ、特に処置することなく中止後3日目で発疹は消失した。

臨床検査の結果を Table 3 に示した。臨床検査値の異常変動は1例(症例15)で血小板数の軽度上昇を認めたが、投与終了後の追跡調査で正常化していた。

III. 考 察

SY5555は非エステル型経口ペネム系抗生剤で、内服後消化管より原体のまま速やかに吸収されることを特徴とする。本剤はグラム陽性菌、緑膿菌を除くグラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性球菌および嫌気性菌に対する抗菌力は既存の経口抗生剤よりも優れており、また

β -lactamase 産生菌にも強い抗菌力を示したり。

今回、われわれが検討した臨床分離保存株に対する本剤の抗菌力は、今までに検討されてきた抗菌力が反映していた。特に *S. pyogenes* と *S. pneumoniae* に対する本剤の MIC₉₀ は $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ と、非常に優れた抗菌力を示しており、MSSA に対する抗菌力も TFLX に次ぐ強さであった。MRSA に対する本剤の MIC range は $\leq 0.05 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₅₀ は $0.39 \mu\text{g/ml}$ と比較的優れていた。さらに、その他の菌種 *E. faecalis*、*B. catarrhalis*、*H. influenzae*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*、*P. vulgaris* および *C. freundii* に対する本剤の抗菌力は TFLX に次ぐ結果であったが、対照薬とほぼ同等もしくは優れていた。また、*E. cloacae* および *A. calcoaceticus* に対する抗菌力は対照薬に比し良好であったが、あまり強くなかった。*S. marcescens* に対する本剤の抗菌力は他の対照薬と同様に弱く、臨床で十分な抗菌力が期待できないと考えられた。

また、検討菌種14種について MIC₅₀ と MIC₉₀ の幅を概観すると *E. cloacae* 及び *S. marcescens* を除き、いずれも2倍程度と狭い。このことは、耐性株が比較的少ないことと β -lactamase に対しての安定性を反映している。

以上、本剤の抗菌力の特徴としてグラム陽性菌に優れた抗菌力を示し、また主要グラム陰性菌にも抗菌力を示す広域抗菌スペクトルを有していると言えるであろう。

臨床検討例より検出された *S. aureus* 3株は消失し、それらの症例の臨床効果は有効以上であり、上述の抗菌力測定の結果を反映していた。しかし、臨床検討例より検出された *H. influenzae* 4株のうち2株は消失したが2株は存続しており、さらに別の症例で投与後に1株検出しており、合計で3株の *H. influenzae* を投与後に検出している。今回検討した *H. influenzae* に対する本剤の MIC₉₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ と比較的良好であったが、この結果が臨床での細菌学的効果に必ずしも反映されなかった。しかも、*H. influenzae* の検出菌

量が本剤投与後に増加した症例では、臨床効果も無効であった。この症例(症例13)は48歳女性の中等症の急性気管支炎で、本剤150mgを1日3回5日間投与したが、臨床症状は改善せず、白血球数、CRP および血沈は悪化していた。この症例も含め、本剤投与後に *H. influenzae* を検出した症例は、いずれも1回投与量が150mgであった。従って、本剤で *H. influenzae* を除菌するためには1回投与量を200mgまたは300mgへ増量する必要があるかと考えられた。

臨床効果をやや有効と判定した3例のうち1例(症例3)は36歳女性の咽頭炎で、本剤200mgを1日3回7日間投与したところ、起炎菌の *H. influenzae* は消失し、CRPは陰性化した。しかし、咳嗽、喀痰などの改善が遅れ、白血球数は逆に増加したため、やや有効とした。20歳女性の扁桃炎(症例9)の1例は、本剤150mgを1日3回7日間投与したところ、起炎菌の *S. pyogenes* は減少し、CRPは陰性化した。しかし、咳嗽、喀痰などが改善せず、白血球数はやや増加したため、やや有効とした。34歳男性(症例12)の急性気管支炎の1例は、本剤150mgを1日3回7日間投与し、喀痰などは改善したが、CRPが不変であったため、やや有効とした。しかしこのような無効例、やや有効例を含め、全体の臨床効果は17例中13例が有効以上で、本剤の呼吸器感染症に対する有効率は76.5%と優れていた。

副作用は軽症の発疹1例で、臨床検査値の異常変動も血小板の軽度減少1例のみであった。

以上の結果より、本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対してバランスのとれた抗菌力を示しており、軽症ないし中等症の呼吸器感染症に対する優れた有用性が期待できる薬剤である。

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

Basic and clinical studies on SY5555

Akira Ohishi, Koutarou Kaneko, Michihiro Sakauchi, Morio Nakamura
Reiko Watanabe, Masaru Shibata, Hidetaka Seguchi, Noboru Aosaki
Hiroshi Yoshimatsu and Masataka Katsu

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital,
2-7-14 Shimotakatsu, Tsuchiura, Ibaraki 300, Japan

Basic and clinical studies on SY5555, a new oral penem antibiotic, were carried out, and the following results were obtained.

The *in vitro* antibacterial activity of SY5555 against 323 clinical isolates from 14 species was compared with those of other reference antibacterial agents: clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), amoxicillin (AMPC), cefotiam (CTM), cefpodoxime (CPDX), tosylflouxacin (TFLX) and minocycline (MINO). Among gram-positive bacteria, the MIC₉₀ of SY5555 was $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ against both *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*, showing it to be more potent than the reference drugs. Against gram-negative bacteria, SY5555 was more effective than CPDX.

In clinical studies, SY5555 was administered to 17 patients with respiratory tract infections. Clinical response was excellent in 3, good in 10, fair in 3 and poor in 1 case, with an overall efficacy rate of 76.5%. Side effects were observed in one case and abnormal changes in laboratory findings in another.