

SY5555 に関する基礎的・臨床的検討

米津 精文・山中 吉隆・安永幸二郎
関西医科大学第一内科*

新しく開発されたペネム系経口抗生物質である SY5555 について基礎的・臨床的検討を行った。

1. 基礎的検討：

抗菌力：当教室保存の標準菌株および臨床分離株に対する本剤の MIC を測定し、同時に cefixime (CFIX), cefotiam (CTM), imipenem (IPM) を対照とし、比較検討した。その結果、methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 33 株に対する MIC₅₀, MIC₉₀ は各々 0.10 μg/ml, 25 μg/ml であり IPM より劣るものの、他の 2 剤より優れていた。*Escherichia coli* 62 株に対しては、CFIX とほぼ同等で、他の 2 剤よりやや劣った。*Klebsiella pneumoniae* 43 株、*Proteus mirabilis* 53 株に対しては、IPM とほぼ同等で、CFIX, CTM より劣っていた。*Morganella morganii* 26 株に対して本剤は IPM とほぼ同等で CFIX, CTM より優れていた。*Serratia marcescens* 53 株に対しては IPM より劣っていたが、CFIX とほぼ同等であり、CTM より優れていた。*Providencia rettgeri* に対しては CTM より優れていたが IPM より若干劣り CFIX より劣っていた。*Pseudomonas aeruginosa* 46 株には IPM を除き試験薬剤は抗菌力を認めなかった。

2. 臨床的検討：

呼吸器感染症 22 例（急性気管支炎 6 例、肺炎 8 例、マイコプラズマ肺炎 1 例、慢性気管支炎 1 例、慢性気管支炎の急性増悪 4 例、気管支拡張症+感染 1 例、肺気腫+感染 1 例）及び尿路感染症 1 例（腎盂腎炎）に本剤 1 日 450～900mg を 4～14 日間投与し、その臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値異常変動の有無につき検討した。投与対象 23 例中、臨床効果判定可能例数は 21 例で、有効 17 例、やや有効 3 例、無効 1 例であった。起炎菌検出例は 5 例あり、*Streptococcus pneumoniae* 1 例、*K. pneumoniae* 1 例、*Haemophilus influenzae* 3 例であった。細菌学的効果は *S. pneumoniae* 1 例と、*H. influenzae* の 2 例が消失し、*H. influenzae* 1 例と *K. pneumoniae* 1 例は不変であった。

副作用は 1 例に下痢が認められたが、投与中止により消失した。臨床検査値異常は 2 例に認められ好中球減少が 1 例、LDH 上昇が 1 例、GOT・GPT の上昇が 1 例、好酸球増多が 1 例であった。

Key words : SY5555, 経口ペネム系抗生物質, 臨床的検討

SY5555 は新しく開発されたペネム系経口抗生物質で、緑膿菌を除く好気性ならびに嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、各種細菌産生の β-ラクタマーゼに対して安定で、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経口抗生剤に比し優れた抗菌力を有しているとされている¹⁾。今回我々は、本剤について基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

I. 対象および方法

1) 抗菌力

教室保存の標準菌株および諸種の臨床材料より分離された methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 33 株、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 29 株、*Escherichia coli* 62 株、*Klebsiella pneumoniae* 43 株、*Serratia marcescens* 53 株、*Proteus mirabilis* 53 株、*Proteus vulgaris* 7 株、*Providencia rettgeri* 17 株、*Morganella morganii* 26 株、*Pseudomonas aeruginosa* 46 株を用いて、SY5555 の最

* 〒 570 大阪府守口市文園町 1

Table 1. Antibacterial spectrum of SY5555

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$) inoculum size : 10^6 CFU/ml			
	SY5555	cefixime	cefotiam	imipenem
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0.20	50	0.39	0.025
<i>Staphylococcus aureus</i> MS353	0.10	25	1.56	0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	0.10	6.25	0.39	0.025
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.20	0.78	0.39	0.10
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.05	1.56	0.20	0.012
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	1.56	0.78	0.39	0.20
<i>Escherichia coli</i> K12 C600	0.39	0.78	0.20	0.20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PC1-602	0.10	0.006	0.05	0.20
<i>Enterobacter cloacae</i> 963	1.56	1.56	3.13	0.78
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	0.78	0.39	3.13	0.78
<i>Salmonella typhimurium</i> IID 971	0.39	0.20	0.20	0.20
<i>Salmonella typhi</i> 901	0.39	0.20	0.10	0.10
<i>Salmonella paratyphi</i> 1015	0.78	0.20	0.10	0.20
<i>Salmonella schottmuelleri</i> 8006	0.78	0.012	0.05	0.20
<i>Salmonella enteritidis</i> G14	0.78	0.05	0.10	0.10
<i>Serratia marcescens</i> IAM 1184	0.20	0.05	0.20	0.025
<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	1.56	0.012	0.39	3.13
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.78	0.012	1.56	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> HX-19	0.78	0.025	6.25	1.56
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 3850	0.39	0.012	6.25	0.78
<i>Morganella morganii</i> IFO 3848	0.78	0.05	0.20	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	>100	50	>100	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	6.25	6.25	25	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO 1	>100	25	>100	0.39

小発育阻止濃度(MIC)を測定した。それと同時に既存の β -ラクタム剤である cefixime (CFIX), cefotiam (CTM), imipenem (IPM) のこれら菌株に対するMICをも測定し比較検討した。MICの測定方法は、日本化学療法学会標準法による寒天平板希釈法により測定した。接種菌液は一夜培養液の100倍希釈液(10^6 CFU/ml)を用いた²⁾。

2) 臨床的検討

i) 対象

平成3年10月より平成4年6月までに当科に外来受診した患者のうち本治療への参加の同意が得られた23例を本剤投与対象とした。対象の性別は、男性10例、女性13例であり、年齢分布は27~83歳であった。疾患の内訳は呼吸器感染症22例(急性気管支炎6例、肺炎8例、マイコプラズマ肺炎1例、慢性気管支炎1例、慢性気管支炎急性増悪4例、気管支拡張症+感染1例、肺気腫+感染1例)及び尿路感染症1例(腎盂腎炎)であった。

ii) 用法用量

投与方法および投与日数は、本剤1回150~300mg

を1日3回、4~14日間経口投与した。

iii) 判定方法

臨床効果判定は自他覚所見ならびに検査成績の改善の度合いにより著効、有効、やや有効、無効の4段階に分けて判定した。また細菌学的効果は起炎菌の消長により消失、減少、菌交代、不変と判定した。さらに自他覚副作用の有無を観察するとともに、本剤の投与前後に血液像、血液生化学的検査等を行い、本剤の投与によると思われる異常の有無を検査した。

II. 成績

1) 抗菌力

i) 標準菌株

標準菌株に対するSY5555ならびに対照薬剤のMICをTable 1に示したが、SY5555はグラム陽性菌ならびに*Pseudomonas aeruginosa*を除くグラム陰性菌に対し幅広く優れた抗菌力を示した。グラム陽性菌に対しては本剤のMICはIPMよりやや劣っていたが他の2剤より優れていた。グラム陰性菌に対しては、CFIXより劣っていたが、*P. vulgaris*, *P. rettgeri*に対してはCTMおよびIPMより優れていた。しかし、そ

Table 2. Comparative activity of SY5555 and other antibiotics against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6 CFU/ml		
		range	50%	90%
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (33)	SY5555	0.05 ~ >100	0.10	25
	CFIX	3.13 ~ >100	12.5	>100
	CTM	0.39 ~ >100	0.78	25
	IPM	0.012~50	0.025	6.25
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (29)	SY5555	0.10 ~ >100	>100	>100
	CFIX	12.5 ~ >100	>100	>100
	CTM	0.39 ~ >100	100	>100
	IPM	0.012~50	12.5	50
<i>Escherichia coli</i> (62)	SY5555	0.05 ~ 1.56	0.39	0.78
	CFIX	0.05 ~ >100	0.39	0.78
	CTM	0.012~100	0.10	0.39
	IPM	0.025~0.78	0.20	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (43)	SY5555	0.10 ~ 3.13	0.20	0.78
	CFIX	0.012~>100	0.05	0.10
	CTM	0.05 ~ >100	0.10	0.39
	IPM	0.10 ~ 1.56	0.20	0.78
<i>Serratia marcescens</i> (53)	SY5555	0.20 ~ >100	25	100
	CFIX	0.05 ~ >100	50	>100
	CTM	0.20 ~ >100	>100	>100
	IPM	0.025~3.13	0.78	1.56
<i>Proteus mirabilis</i> (53)	SY5555	0.20 ~ 3.13	1.56	3.13
	CFIX	0.006~0.025	0.012	0.025
	CTM	0.05 ~ 1.56	0.20	0.39
	IPM	0.10 ~ 3.13	1.56	3.13
<i>Proteus vulgaris</i> (7)	SY5555	0.78 ~ 6.25	1.56	6.25
	CFIX	0.012~0.10	0.025	0.10
	CTM	1.56 ~ >100	100	>100
	IPM	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13
<i>Providencia rettgeri</i> (17)	SY5555	0.39 ~ 6.25	1.56	6.25
	CFIX	0.006~>100	0.05	0.78
	CTM	6.25 ~ >100	12.5	>100
	IPM	0.39 ~ 6.25	0.78	3.13
<i>Morganella morganii</i> (26)	SY5555	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
	CFIX	0.10 ~ 100	3.13	50
	CTM	0.78 ~ >100	50	>100
	IPM	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (46)	SY5555	6.25 ~ >100	>100	>100
	CFIX	6.25 ~ >100	>100	>100
	CTM	25 ~ >100	>100	>100
	IPM	0.39 ~ 12.5	1.56	3.13

CFIX : cefixime, CTM : cefotiam, IPM : imipenem.

の他の菌種においては、これら対照薬と比較して同等ないし劣っていた。

ii) 臨床分離株

SY5555 及び対照薬剤の検討対象各種臨床分離株に対する MIC の分布, MIC₅₀, MIC₉₀ を表に示した

(Table 2)。

MSSA 33株に対する本剤の MIC は、0.05 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは 0.10 $\mu\text{g/ml}$ にあり MIC₅₀ は 0.10 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。対象の CTM よりほぼ 8 倍, CFIX よりほぼ 64 倍優れていた。しか

し、IPMに比し4倍程度劣っていた。MRSA 29株に対する本剤のMICは0.10~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀、MIC₉₀は共に>100 $\mu\text{g/ml}$ であった。対照のCFIX、CTMのMIC分布は本剤よりさらに劣っていた。IPMのMIC₅₀が12.5 $\mu\text{g/ml}$ と弱いながらも対照薬剤中最も優れていた。

E. coli 62株に対する本剤のMIC分布は、0.05~1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₅₀、MIC₉₀は各々0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、対照のCFIXとほぼ同等であった。CTM、IPMは2~4倍これらより優れていた。

K. pneumoniae 43株に対する本剤のMICは0.10~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、0.20 $\mu\text{g/ml}$ にピークがありMIC₅₀、MIC₉₀は各々0.20 $\mu\text{g/ml}$ 、0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。対照のIPMと同等で、CTMより僅かに劣り、CFIXより4~8倍劣っていた。

S. marcescens 53株に対する本剤のMICは0.20~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀、MIC₉₀は各々25 $\mu\text{g/ml}$ 、100 $\mu\text{g/ml}$ であった。対照のCFIXより2倍程度、CTMより8倍以上優れていたが、IPMより32倍程度劣っていた。

P. mirabilis 53株に対する本剤のMIC分布は0.20~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、ピークは1.56 $\mu\text{g/ml}$ にありMIC₅₀、MIC₉₀は各々1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。対照のIPMとほぼ同等で、CFIXより128倍劣り、CTMより8倍程度劣っていた。

P. vulgaris 7株に対する本剤のMIC分布は0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀、MIC₉₀は各々1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。対照のCFIXよりほぼ64倍劣っていたがIPMとほぼ同等で、CTMより16~64倍優れていた。

P. rettgeri 17株に対する本剤のMICは0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀、MIC₉₀は各々1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。対照のCFIXより8~32倍、IPMよりやや劣っていたが、CTMより8~16倍優れていた。

M. morgani 26株に対する本剤のMICは0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀、MIC₉₀は各々1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、対照のIPMと同等で、CFIXやCTMより、各々2~16倍、32~64倍以上優れていた。

P. aeruginosa 46株に対する本剤のMICは6.25~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀、MIC₉₀は、共に>100 $\mu\text{g/ml}$ で、CFIX、CTMと同等で、ほとんど抗菌力を示さなかった。

2) 臨床的検討

SY5555投与対象症例の概要をTable 3に、本剤投与前後の臨床検査成績をTable 4に示した。疾患別臨

床成績をTable 5に示した。

投与対象23例の中で、症例3は気管支喘息、症例6は肺気腫を基礎疾患にもつ急性気管支炎であったが、いずれも細菌感染の所見が明らかでなかったため臨床効果判定から除外した。また症例15はマイコプラズマ肺炎であったが、本剤投与により明らかな臨床症状等の改善が認められ、確診は得られなかったが、何らかの細菌性下気道感染を合併していた可能性が考えられたため臨床効果判定可能例とした。臨床効果は判定可能例21例の中で有効17例、やや有効3例、無効1例であった。

細菌学的効果は推定起炎菌が検出された5例において検討した。治療により喀痰が消失した症例は菌消失と判断した。5例中*S. pneumoniae*の1例は消失、*H. influenzae* 3例中2例は消失、1例は不変であった。また*K. pneumoniae*の1例も不変であった。

本剤による副作用の検討は投与した23例全例において検討可能であり、また臨床検査値異常変動の有無は投与した23例中、投与前・後臨床検査を行わなかった3例を除く20例において検討可能であった。

副作用としては症例3において投与開始日より下痢が発現し、投与中止により消失した。

臨床検査値異常変動は症例1において好中球の減少が、症例4においてLDHの上昇が認められた。症例12においては、GOT、GPTの上昇が認められた。この症例では基礎疾患に慢性肝炎があったが、投与終了時に上昇していた検査値が7日後の追跡調査においては軽快しており、本剤による悪化の可能性があると判断した。また症例13において好酸球増多が認められた。この患者は、気管支喘息が基礎にあり、また併用薬もあったが、本剤投与により上昇した値が投与終了7日後の追跡調査において正常に復しており関連性が否定できないと判断した。

以下主な症例について略述する。

症例5：肺気腫を基礎とした急性気管支炎例で、発熱、咳嗽、膿性痰があり喀痰より*H. influenzae*を検出した。本剤投与開始後3日目には解熱、その後喀痰、咳嗽の消失など臨床症状の改善、炎症反応の陰性化を認め有効と判定した。

症例7：肺炎例で発熱、咳嗽および右肺野に肺炎陰影を認め、本剤1日600mgの投与を開始した。2日目で速やかに解熱、また3日で喀痰消失し、7日目には臨床症状・胸部陰影の改善、炎症反応の陰性化を認め有効と判定した。

症例9：肺炎例で本剤投与前にCFIXを7日間投与し、CRPは改善傾向を示したが喀痰増多など臨床症

Table 3. Clinical efficacy of SY5555

Case No.	Sex	Age (y)	Diagnosis	Underlying disease	Dose and duration	Isolated organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Remarks
1	M	29	Acute bronchitis	Bronchial asthma	200mg × 3 9days	N.T.	Good	Unassessable	Neutrophils ↓
2	F	43	Acute bronchitis	—	200mg × 3 14days	Normal flora	Fair	Unassessable	—
3	F	43	Acute bronchitis	Bronchial asthma	200mg × 3 4days	Normal flora	Unassessable	Unassessable	Diarrhea
4	F	54	Acute bronchitis	Pulmonary cyst	200mg × 3 7days	N.T.	Good	Unassessable	LDH ↑
5	F	64	Acute bronchitis	Pulmonary emphysema	200mg × 3 13days	⊙ <i>Haemophilus influenzae</i>	Good	Eradicated	—
6	M	70	Acute bronchitis	Pulmonary emphysema	300mg × 3 8days	<i>Proteus mirabilis</i>	Unassessable	Unassessable	—
7	F	35	Pneumonia	—	200mg × 3 7days	N.T.	Good	Unassessable	—
8	F	49	Pneumonia	Rheumatoid arthritis	200mg × 3 14days	Normal flora	Fair	Unassessable	—
9	M	43	Pneumonia	—	200mg × 3 7days	<i>Staphylococcus aureus</i>	Good	Unassessable	—
10	M	46	Pneumonia	—	200mg × 3 7days	N.T.	Good	Unassessable	—
11	M	79	Pneumonia	Arrhythmia	200mg × 3 7days	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Good	Unassessable	—
12	M	62	Pneumonia	Chronic hepatitis	300mg × 3 7days	N.T.	Good	Unassessable	GOT ↑ · GPT ↑
13	F	29	Pneumonia	Bronchial asthma	200mg × 3 14days	N.T.	Good	Unassessable	Eosino. ↑
14	M	71	Pneumonia	—	300mg × 3 7days	N.T.	Poor	Unassessable	—
15	F	32	Mycoplasma pneumonia	—	200mg × 3 12days	Normal flora	Good	Unassessable	—
16	F	69	Chronic bronchitis	Pulmonary cyst Bronchiectasis Pulmonary emphysema Chronic respiratory failure	200mg × 3 14days	⊙ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Fair	Persisted	—
17	F	83	Acute exacerbation of Chronic bronchitis	—	200mg × 3 7days	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Escherichia coli</i>	Good	Unassessable	—
18	M	64	Acute exacerbation of Chronic bronchitis	Pneumoconiosis Hypertension	200mg × 3 7days	Normal flora	Good	Unassessable	—
19	F	57	Acute exacerbation of Chronic bronchitis	—	200mg × 3 7days	⊙ <i>Haemophilus influenzae</i>	Good	Persisted	—
20	M	70	Acute exacerbation of Chronic bronchitis	Pulmonary emphysema	150mg × 3 9days	⊙ <i>Haemophilus influenzae</i>	Good	Eradicated	—
21	F	66	Bronchiectasis + infection	Cerebral thrombosis	200mg × 3 7days	⊙ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ⊙ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Good	Eradicated	—
22	M	74	Pulmonary emphysema + infection	Chronic hepatitis	200mg × 3 7days	Normal flora	Good	Unassessable	—
23	F	27	Pyelonephritis	—	200mg × 3 7days	Gram-Positive Rods	Good	Unassessable	—

N.T. : Not tested ⊙ : Suspected causative organism

Table 4. Laboratory findings before (B) and after (A) administration of SY5555

Case No.	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)
	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A
1	14.2	4,300	11	56	81	187	8	0.7	0.83
	14.6	4,900	16	30	63	N.T.	13	0.5	<0.25
2	15.3	9,800	0	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1.15
	14.7	9,400	3	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1.17
3	14.4	8,700	8	27	25	120	11	0.5	<0.25
	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
4	15.1	4,500	0	31	20	186	9	0.4	0.57
	15.4	4,600	1	33	25	186	8	0.4	<0.29
5	13.5	13,500	0	17	6	164	14	0.6	12.59
	13.1	5,700	4	19	9	173	14	0.5	<0.29
6	15.6	4,700	1	18	17	224	13	0.8	0.30
	15.5	6,500	1	25	19	216	13	0.8	0.15
7	11.6	8,800	0	11	16	135	9	0.4	5.74
	12.7	7,700	1	16	15	127	9	0.4	<0.25
8	10.5	9,900	7	10	5	208	13	0.3	2.80
	10.9	10,200	9.5	14	8	247	10	0.4	1.22
9	14.1	5,800	5	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	0.33
	13.2	7,500	2	15	9	136	21	0.7	0.29
10	14.9	8,400	0	25	13	126	13	0.9	4.10
	14.9	6,500	4	29	20	134	12	0.7	0.29
11	12.5	7,500	1	28	17	125	30	0.9	8.27
	11.6	5,100	2	18	19	139	15	0.6	2.14
12	12.4	6,900	3	38	30	342	17	0.5	17.47
	13.2	4,400	N.T.	102	151	398	15	0.6	N.T.
13	12.8	12,800	0.5	15	8	114	8	0.4	1.97
	13.0	7,900	8	13	5	97	10	0.5	0.29
14	15.8	12,400	0	52	38	253	16	0.8	5.31
	14.0	5,800	1	23	22	154	11	0.5	7.81
15	12.5	7,800	0	26	23	136	14	0.5	1.50
	13.9	4,800	2	27	30	170	20	0.5	<0.10
16	11.9	9,500	0	14	4	N.T.	8	0.3	0.94
	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
17	11.4	11,100	1	17	10	214	36	1.7	1.64
	10.5	7,000	N.T.	13	8	213	30	1.8	0.42
18	16.1	6,600	2	21	16	332	10	0.7	0.41
	15.6	5,600	N.T.	20	12	312	11	0.7	<0.25
19	14.4	9,200	0	29	20	205	16	0.7	0.49
	12.4	5,300	1	23	14	180	16	0.7	0.29
20	14.6	11,400	1.5	14	11	174	16	0.7	1.03
	15.0	8,000	1	21	17	176	14	0.6	<0.25
21	14.5	9,200	1	20	10	206	8	0.6	1.37
	14.1	7,000	N.T.	19	8	191	9	0.6	0.28
22	14.7	8,900	3	33	37	182	19	0.7	1.12
	14.4	8,700	2	38	41	173	11	0.6	<0.25
23	13.3	5,600	2	24	14	87	14	0.5	0.29
	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.

N.T.: Not tested

Table 5. Clinical response to SY5555 treatment by disease

Diagnosis	No. of case	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unassessable	
Acute bronchitis	6		3	1		2	3/4
Pneumonia	8		6	1	1		6/8
Mycoplasma pneumonia	1		1				1/1
Chronic bronchitis	1			1			0/1
Acute exacerbation of Chronic bronchitis	4		4				4/4
Bronchiectasis + infection	1		1				1/1
Pulmonary emphysema + infection	1		1				1/1
Pyelonephritis	1		1				1/1
Total	23		17	3	1	2	17/21 (81.0%)

状が増悪傾向を示したため本剤1日600mgの投与を開始した。7日目には咳嗽・喀痰消失など臨床症状の改善を認め有効と判定した。

症例15：発熱，咳嗽，膿性痰および胸部陰影を認め，本剤1日600mgの投与を開始した。投与開始後マイコプラズマ抗体価の上昇により(投与開始時320×→投与終了時640×)，本症例がマイコプラズマ肺炎であることが判明した。投与開始後7日目には咳嗽・喀痰の消失など臨床症状の改善および炎症所見の改善が認められた。確診は得られなかったが細菌性下気道感染を合併していた可能性を否定できず，上記の改善をもって有効と判定した。

症例16：肺嚢胞，肺気腫，気管支拡張症，慢性呼吸不全を基礎とした慢性気管支炎例で白血球増多，膿性痰の増加および喀痰より *K. pneumoniae* を認めキノロン剤の投与により症状の軽減をみたが中止後再び微熱，咳嗽，膿性痰の増加をきたし本剤1日600mgの投与を開始した。本剤投与を14日間行い喀痰量の減少はみられたが，咳嗽，喀痰性状の明確な改善は認められず，投与開始前より喀痰から検出されていた *K. pneumoniae* も不変であり，やや有効と判定した。

症例20：肺気腫を基礎とした慢性気管支炎急性増悪例で発熱，夜間に著しい咳嗽，喀痰，労作時呼吸困難，咽頭痛があり，喀痰より *H. influenzae* も認めため本剤投与を開始した。投与開始後8日目には解熱，喀痰消失，咳嗽軽減等，臨床症状の改善および炎症反応の陰性化を認め有効と判定した。

症例23：腎盂腎炎例で微熱，頻尿，腰痛を訴え当科受診した。飲水により炎症所見の改善傾向がみられたが，臨床症状が残存したため本剤1日600mgの投与を開始した。投与開始後7日目には解熱，頻尿・腰痛消失などの臨床症状および尿所見の改善を認め有効と判

定した。

III. 考 察

サントリー株式会社と山之内製薬株式会社で新しく開発されたSY5555はペネム系経口抗菌剤で好気性および嫌気性のグラム陽性菌および *P. aeruginosa* を除くグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有し，各種β-ラクタマーゼに対しても従来の経口セフェム剤より安定であり，特にブドウ球菌，腸球菌をはじめとするグラム陽性菌および *Bacteroides* 属をはじめとする嫌気性菌に対して従来の経口抗菌剤に比し優れた抗菌力を有すると報告されている⁷⁾。今回我々が検討した臨床分離株に対する試験管内抗菌力においても，MSSA に対してはMIC₅₀が0.10μg/ml，MIC₉₀が25μg/mlと対照のIPMより劣ったが，CFIX，CTMより優れていた。グラム陰性桿菌に関しては，CFIXよりは劣っていたが，検討した8菌種の中，*S. marcescens*，*P. aeruginosa*を除いて，その抗菌力はIPMとほぼ同等であった。また *S. marcescens*，*P. vulgaris*，*P. rettgeri*，*M. morgani*の4菌種に対してはCTMより優れており，その他の菌種に対しては，やや劣るもののほぼ同等であった。

臨床的検討においては，効果判定可能対象21例中有効17例，やや有効3例，無効1例の成績であり有効率は81.0%であった。

細菌学的には推定起炎菌の消長が明らかな症例は5例であり，*S. pneumoniae*の1例では消失，*H. influenzae*の3例では2例は消失したが，1例は不変であった。また *K. pneumoniae*の1例は不変であった。以上のように，グラム陽性菌の検出例は1例のみであり本剤投与により消失したものの，本剤の特長とされるグラム陽性菌に対する優れた効果は，今回我々が検討した範囲では，例数が極めて乏しく明らかにはできな

かった。一方、グラム陰性菌の消失率が4株中2株と十分ではなかった。全国規模で行われた本剤の内科領域386症例における分離菌の消失率は、グラム陽性菌が83.1%、グラム陰性菌が65.6%と報告されており¹⁾例数は少ないが我々の成績においてもこれら諸家の報告と同様、本剤がややグラム陰性菌に対して成績が良くない傾向がみられた。

本剤による副作用は下痢が1例において認められ、臨床検査値異常変動としては好中球の減少が1例、LDH上昇が1例、GOT、GPTの上昇が1例、好酸球増多が1例に認められたが、いずれも重篤なものではなかった。

以上のようにグラム陽性菌に対して既存の経口セフェム剤より優れた抗菌力を有し、またグラム陰性菌に従来の薬剤と同程度の抗菌力をもつSY5555は呼吸器感染症に対して高い有効率を示した。また副作用、臨床検査値異常においては重篤なものではなく、本剤は有用な薬剤であると考えられる。

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

Laboratory and clinical studies on SY5555

Seibun Yonezu, Yoshitaka Yamanaka and Kojiro Yasunaga

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

1 Fumizono-cho, Moriguchi, Osaka 570, Japan

We examined the *in vitro* antimicrobial activity and clinical efficacy of SY5555, a new oral penem.

1) Antibacterial activity :

The MICs of SY5555 against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and species of gram-negative rods were determined and compared with cefixime (CFIX), cefotiam (CTM) and imipenem (IPM). Against 33 strains of methicillin-susceptible *S. aureus*, the MIC₅₀ and MIC₉₀ of SY5555 were 0.10 and 25 µg/ml, respectively. SY5555 was more active than CFIX and CTM but inferior to IPM. Against 62 strains of *Escherichia coli*, the activity of SY5555 was similar to that of CFIX and inferior to the other two reference drugs. Against 43 strains of *Klebsiella pneumoniae* and 53 strains of *Proteus mirabilis*, the activity of SY5555 was similar to that of IPM and inferior to CTM and CFIX. SY5555 was superior to CTM and CFIX in its activity against *Morganella morganii* (26 strains). Against *Serratia marcescens* (53 strains), SY5555 was inferior to IPM but superior to the other two reference drugs. SY5555 was more potent than CTM against *Providencia rettgeri*. Against *Pseudomonas aeruginosa* (46 strains), no drug except IPM showed antibacterial activity.

2) Clinical study :

Twenty-two patients with respiratory tract infections (6 with acute bronchitis, 8 with pneumonia, 1 with mycoplasma pneumonia, 1 with chronic bronchitis, 4 with acute exacerbation of chronic bronchitis, 1 with bronchiectasis+infection and 1 with pulmonary emphysema+infection), and 1 patient with urinary tract infection were treated with SY5555 at doses of 450~900 mg t.i.d. for 4 to 14 days. Twenty-one of 23 patients treated with SY5555 were evaluable for the clinical effects. The clinical efficacy was good in 17, fair in 3 and poor in 1, the overall efficacy rate being 81.0% (17/21).

The causative organisms were detected in 5 cases. After treatment, *S. pneumoniae* was eradicated in 1 case and *H. influenzae* was eradicated in 2, while 1 of *H. influenzae* and *K. pneumoniae* were persisted.

Diarrhea was observed as a side effect in 1 case, but it disappeared after the completion of therapy.

As for abnormal laboratory findings, elevation of LDH, elevation of GOT · GPT, elevation of eosinophils and decrease of neutrophils were observed in 1 patient each.