

SY5555 の呼吸器感染症に対する臨床的有用性の検討

沖本 二郎・吉田耕一郎・玉田 貞雄・多田羅 治
 守屋 修・二木 芳人・副島 林造
 川崎医科大学呼吸器内科*

新しい経口ペネム系抗生物質 SY5555 について、呼吸器感染症に対する効果を細菌学的および臨床的に検討し、以下の成績を得た。

1) 臨床分離 *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* に対する MIC は、 imipenem/cilastatin Na (IPM/CS) とほぼ同等で、 cefotiam (CTM), cefixime (CFIX) よりも優れた抗菌力を有していた。 *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* に対しても優れた抗菌力を示したが、 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC は高値を示した。

2) 呼吸器感染症12例を対象に SY5555 を使用した結果、臨床効果は著効 1 例、有効 7 例、やや有効 2 例、無効 2 例で有効率は 66.7% であった。副作用および臨床検査値の異常を認めた症例はなかった。

Key words : SY5555, 抗菌力, 呼吸器感染症

SY5555 は、サントリー株式会社生物医学研究所において合成され、山之内製薬株式会社との共同開発が進められている新規経口用ペネム系抗生物質である。本剤はペネム環上の 2 位が光学活性なテトラヒドロフルリル基により置換されていることを構造的特徴とする。

本剤は、広域抗菌スペクトラムを有し、 *Pseudomonas aeruginosa* を除く、好気性ならびに嫌気性菌に対して優れた抗菌力を示し、特に腸球菌を含むグラム陽性菌に対しては、既存の経口抗生物質と比較し、非常に優れた抗菌活性を示すといわれている。また、各種 β -lactamase に対して安定であり、酵素産生株にも強い抗菌活性を示すとされている^{1,2)}。

今回、我々はこの SY5555 について各種臨床分離株に対する MIC を測定し、併せて呼吸器感染症12例に本剤を使用して、その有効性ならびに安全性を検討したので報告する。

I. 研究方法

1. 抗菌力

使用菌株は臨床分離 *Streptococcus pneumoniae* 7 株、 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 30 株、 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 20 株、 *Haemophilus influenzae* 12 株、 *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* 各 50 株、 *Branhamella catarrhalis* 32 株である。

MIC の測定は、日本化学療法学会標準法に従い、 MIC 2000 system を用いて微量液体希釈法³⁾で行った。同時に imipenem/cilastatin Na (IPM/CS), cefotiam (CTM), cefixime (CFIX) の MIC を測定し、比較検討した。

2. 臨床的検討

対象は川崎医科大学呼吸器内科を受診した呼吸器感染症12例で、男性 5 例、女性 7 例、年齢は 16 歳から 79 歳であった。疾患の内訳は、急性気管支炎 2 例、肺炎 1 例、慢性気管支炎の感染増悪 5 例、感染を伴う気管支拡張症 1 例、肺気腫に下気道感染症を併発した 1 例、気管支喘息に下気道感染症を併発した 2 例である。

これらに対し、 SY5555, 1 回 200~300mg を 1 日 3 回、 5~15 日間使用し、臨床的有用性を検討した。

臨床効果は発熱、喀痰性状などの臨床症状、白血球数、赤沈値、CRP 値、胸部 X 線所見の正常化なし改善の程度ならびに喀痰中の起炎菌の消失の有無により著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair) および無効 (poor) の 4 段階に判定した⁴⁾。さらに本剤投与中の自他覚症状、投与前後の臨床検査成績についても検討し、安全性を評価した。

II. 成績

1. 抗菌力 (Table 1)

本剤の *S. pneumoniae*, MSSA に対する MIC は、それぞれ 0.016~0.25 μ g/ml, 0.063~0.5 μ g/ml に分布

Table 1. Antimicrobial activity of SY5555 and other drugs against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
		range	MIC_{50}	MIC_{90}
<i>S. pneumoniae</i> (7)	SY5555	0.016~0.25	0.063	0.25
	imipenem/cilastatin	0.016~0.125	0.031	0.125
	cefotiam	0.125~1	0.25	1
	cefixime	0.5~2	2	2
MSSA (30)	SY5555	0.063~0.5	0.125	0.125
	imipenem/cilastatin	0.031~0.125	0.031	0.031
	cefotiam	1~4	1	1
	cefixime	4~64	16	16
MRSA (20)	SY5555	16~256<	256	256<
	imipenem/cilastatin	2~128	64	128
	cefotiam	64~256<	128	256<
	cefixime	256<	256<	256<
<i>B. catarrhalis</i> (32)	SY5555	0.031~1	0.063	0.5
	imipenem/cilastatin	0.016~0.125	0.031	0.125
	cefotiam	0.125~2	0.5	1
	cefixime	0.016~0.5	0.063	0.5
<i>K. pneumoniae</i> (50)	SY5555	0.25~4	0.5	2
	imipenem/cilastatin	0.125~1	0.25	0.25
	cefotiam	0.063~64	0.125	1
	cefixime	0.016~8	0.031	0.5
<i>P. aeruginosa</i> (50)	SY5555	1~256<	256	256<
	imipenem/cilastatin	0.125~32	1	2
	cefotiam	1~256<	256<	256<
	cefixime	16~256<	256<	256<
<i>H. influenzae</i> (12)	SY5555	0.25~2	0.5	1
	imipenem/cilastatin	0.25~2	1	2
	cefotiam	1~16	1	4
	cefixime	0.031~1	0.063	0.125

し, IPM/CS とほぼ同等で, CTM や CFX より優れた抗菌力を示した。

B. catarrhalis, *K. pneumoniae* に対する MIC は、それぞれ 0.031~1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.25~4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と優れた成績であった。

H. influenzae に対する MIC_{90} は、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と IPM/CS, CTM より優れていたが、CFX より劣る抗菌力であった。

MRSA, *P. aeruginosa* に対する MIC は高値を示した。

2. 臨床的検討 (Table 2, 3)

症例 1, 2 の急性気管支炎では、本剤 1 回 200mg を 1 日 3 回、7 日間使用し、臨床的に症例 1 は、有効、症例 2 は著効であった。症例 1 では本剤投与終了後 *H. influenzae* が出現した。

症例 3 の肺炎では、本剤 1 回 200mg を 1 日 3 回、7

日間使用した。臨床的には有効であり、細菌学的にも *H. influenzae* は除菌された。

症例 4~12 の慢性気管支炎の 5 例、気管支拡張症の 1 例、肺気腫の 1 例、気管支喘息の 2 例では、本剤 1 回 200~300mg を 1 日 3 回、5~15 日間使用し、臨床的には、有効 5 例、やや有効 2 例、無効 2 例であった。細菌学的には 7 症例 8 株が分離され、*S. pneumoniae* 1 株、*H. influenzae* 1 株、*Acinetobacter calcoaceticus* 1 株は消失したが、*S. aureus* 1 株、*H. influenzae* 2 株、*P. aeruginosa* 1 株は存続した。また、症例 10 では本剤投与終了後 *MRSA* が出現し、症例 11 では *H. influenzae* が *P. aeruginosa* に菌交代した。

以上 12 例の総合臨床成績は、著効 1 例、有効 7 例、やや有効 2 例、無効 2 例、有効率 66.7% であった。

本剤投与による臨床的副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

Table 2. Clinical summary of cases treated with SY5555

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated Organisms	Daily dose and duration (mg×times×day)	Evaluation		Side- effect
						Bacterio- logical	Clinical	
1 H.A.	25 M	acute bronchitis	—	normal flora	200×3×7	<i>H. influenzae</i> appeared	good	(—)
2 Y.K.	16 W	acute bronchitis	—	normal flora	200×3×7	unknown	excellent	(—)
3 S.M.	78 W	pneumonia	—	<i>H. influenzae</i>	200×3×7	eradicated	good	(—)
4 T.K.	76 M	chronic bronchitis	—	<i>A. calcoaceticus</i>	200×3×7	eradicated	good	(—)
5 H.S.	68 W	chronic bronchitis	—	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	200×3×15	eradicated unchanged	fair	(—)
6 T.S.	58 W	chronic bronchitis	—	<i>H. influenzae</i>	300×3×10	unchanged	poor	(—)
7 O.K.	65 W	chronic bronchitis	—	<i>S. aureus</i>	300×3×7	unchanged	fair	(—)
8 I.S.	65 M	chronic bronchitis	—	<i>H. influenzae</i>	300×3×9	eradicated	good	(—)
9 M.O.	54 W	bronchiectasis	—	<i>P. aeruginosa</i>	300×3×7	unchanged	poor	(—)
10 S.I.	79 M	lower RTI*	pulmonary emphysema	normal flora	200×3×7	<i>S. aureus</i> (MRSA) appeared	good	(—)
11 S.U.	65 M	lower RTI	bronchial asthma lung cancer	<i>H. influenzae</i>	300×3×7	<i>P. aeruginosa</i> replaced	good	(—)
12 I.K.	72 W	lower RTI	bronchial asthma	normal flora	300×3×5	unknown	good	(—)

*RTI: respiratory tract infection

Table 3. Laboratory findings before and after SY5555 administration

Case	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/ mm^3)		Eosino (%)		GOT (IU/ml)		GPT (IU/ml)		AL-P (IU/ml)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1 H. A.	494	481	14.7	14.3	43.1	41.5	10,700	7,600	1	0.7	NT	12	NT	17	NT	53	NT	11	NT	1.1
2 Y. K.	457	464	12.5	12.5	37.9	38.2	10,700	5,800	0	1.7	11	10	9	13	74	66	13	17	0.8	1.0
3 S. M.	349	342	11.9	11.7	36.7	35.3	10,500	5,900	0	4.1	13	14	24	12	97	81	12	13	0.8	0.8
4 T. K.	454	414	15.0	13.6	45.9	42.3	6,800	6,300	2	1	18	21	14	18	54	44	33	30	1.6	1.7
5 H. S.	440	421	13.2	12.4	39.2	37.7	11,200	6,900	5	7	14	13	28	17	96	81	16	22	0.8	0.9
6 T. S.	429	421	13.2	13.3	40.8	39.6	8,400	10,200	1.7	3	15	15	15	14	88	89	14	16	0.9	0.9
7 O. K.	429	421	12.5	12.4	37.9	36.8	12,100	8,700	2	3.3	11	14	15	18	69	72	15	15	0.8	1.0
8 I. S.	397	395	12.7	12.3	37.5	37.1	11,000	8,700	5	3.7	10	10	12	14	40	40	22	24	1.0	1.0
9 M. O.	385	420	11.8	12.9	36.7	38.7	8,700	7,300	6	1.8	16	18	14	16	77	87	19	20	0.7	0.9
10 S. I.	362	353	11.6	11.4	36.1	34.7	4,400	4,800	1	2	8	10	5	11	53	67	32	41	1.5	1.8
11 S. U.	481	424	14.4	12.9	44.0	37.8	7,300	8,400	0	0	8	17	8	25	68	70	9	17	1.0	0.8
12 I. K.	387	347	12.4	11.6	36.6	33.5	4,500	3,600	1.8	7	14	17	12	12	80	69	7	6	0.8	0.8

B: before A: after NT: not tested

III. 考 察

初めての経口用ペネム系抗生剤であるSY5555は、グラム陽性菌に対して、既存の経口抗菌剤と比較し、非常に優れた抗菌活性を示すと報告されている^{1,2)}。私どもの検討でも、*S. pneumoniae*やMSSAに対して、IPM/CSとほぼ同等でCTMやCFIXに優る抗菌力を示した。また、*B. catarrhalis*、*K. pneumoniae*のグラム陰性菌に対しても優れた抗菌力を有していた。IPM/CSの抗菌力が比較的弱いとされる*H. influenzae*に対しても、CFIXには劣るもののIPM/CSより優れていた。しかし、最近院内感染の起炎菌の一つとして注目されているMRSA⁵⁾に対するMICは、高値を示し抗菌力は弱いものと考えられた。さらに、びまん性汎細気管支炎をはじめとする慢性気道感染症の主要病原菌である*P. aeruginosa*に対して、IPM/CSは優れた抗菌力を有していたが、本剤のMICは高値であり抗菌力は弱いものであった。結局、本剤は既存の抗生剤に比べMRSAと*P. aeruginosa*を除いて、グラム陽性菌には優れ、グラム陰性菌には同等の抗菌力を有していることが示唆された。

今回の呼吸器感染症12例の臨床的検討では、有効率66.7%であった。細菌学的には検出された9株中、*S. pneumoniae* 1株、*H. influenzae* 2株、*A. calcoaceticus* 1株は除菌された。しかし、*S. aureus* 1株、*H. influenzae* 2株、*P. aeruginosa* 1株は存続し、本剤投与終了後MRSA 1株、*H. influenzae* 1株が出現しており、さらに*H. influenzae*が*P. aeruginosa*に菌交代した症例も経験した。これらの症例は、臨床的にはやや有効以下であり、細菌学的効果が臨床的効果に反映して

いた。この中で特に問題となるのが*H. influenzae*の除菌率の低さである。*H. influenzae*が主要病原菌である慢性気道感染症患者には注意して使用すべき薬剤であると考えられた。

副作用に関しては、臨床的副作用も臨床検査値の異常を認めた例もなく、極めて安全性の高い薬剤であることが示唆された。この安全性の高さは、本剤の特長になり得ると考えられた。

以上より、本剤はMRSA、*P. aeruginosa*を除く急性および慢性呼吸器感染症例に充分な有用性が期待し得るが、*H. influenzae*感染症の場合には注意深い観察が必要と考えられた。

文 献

- 1) 斎藤 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) 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
- 3) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(1989年) (委員長：五島瑳智子)：微量液体希釈によるMIC測定法(微量液体希釈法)－日本化学療法学会標準法－. *Chemotherapy* 38 : 102~105, 1990
- 4) 副島林造：本邦におけるこれからの臨床評価のあり方－特に呼吸器感染症について－。最新医学 44 : 2481~2489, 1989
- 5) 中浜 力、築山邦規、副島林造：MRSA。臨床医 15 : 80~83, 1989

Basic and clinical studies on SY5555

Niro Okimoto, Koichiro Yoshida, Sadao Tamada, Osamu Tatara,
Osamu Moriya, Yoshihito Niki and Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

We performed bacteriological and clinical studies on SY5555, a new oral penem antibiotic, with the following results.

1. The MICs of SY5555 against *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* were 0.016~0.25 μ g/ml and 0.063~0.5 μ g/ml, respectively, similar to those of imipenem/cilastatin Na (IPM/CS) and superior to those of cefotiam (CTM) and cefixime (CFIX). The MIC₉₀ against *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* were 0.5 μ g/ml, 2 μ g/ml and 1 μ g/ml, respectively. SY5555 was, however, weak against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Twelve patients with respiratory infections were treated with SY5555. The overall efficacy rate was 66.7% (excellent 1, good 7, fair 2 and poor 2). Neither clinical side effects nor abnormal laboratory values were observed in any of the patients after treatment.