

SY5555の基礎的・臨床的検討

澤江 義郎・岡田 薫・高木 宏治・下野 信行
 三角 博康・江口 克彦・仁保 喜之
 九州大学第一内科、医療技術短期大学部*

新しく開発されたペニ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。九州大学第一内科入院患者由来の各種臨床分離株 239株に対するSY5555の抗菌力を cefixime(CFIX), cefteram(CFTM), cefpodoxime(CPDX), cefaclor(CCL), imipenem(IPM)を対照薬として測定した。SY5555の抗菌力はグラム陽性菌に対してIPMとほぼ同等で、他のセフェム系薬剤より優れていた。グラム陰性菌に対してはCFIX, CFTM, CPDXとほぼ同等でCCLより優れていたが、IPMより劣っていた。臨床応用として肺炎3例、急性気管支炎1例、慢性気管支炎1例の計5例にSY5555を300~900mg/日、5~22日間使用した。臨床効果は有効3例、やや有効1例、無効1例であった。副作用として上腹部痛が1例に認められた。本剤による臨床検査値の異常変動はGOT, ALP および γ -GTPの上昇が1例に認められた。

Key words : SY5555, 抗菌力, 臨床的有用性

SY5555は新しく開発されたペニム系経口抗生物質で、ペニム環上の2位の水素がテトラヒドロフリル基に置換された構造を持っている。本剤は *Pseudomonas aeruginosa* を除く好気性菌ならびに嫌気性菌に対して幅広い抗菌力を示し、特に腸球菌を含むグラム陽性菌に対して、既存の経口抗菌薬よりはるかに優れた抗菌力を有している。また、各種の β -lactamase に対して安定で、酵素産生株に対しても強い抗菌力を示すと報告されている¹⁾。そこで、我々は SY5555の臨床分離株に対する抗菌力を測定するとともに、SY5555を臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無を検討したので報告する。

I. 材料及び方法

1) 臨床分離株に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から、主として平成元年1月から平成3年9月までの間に分離された methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 27株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 26株, *Enterococcus faecalis* 27株, *Escherichia coli* 26株, *Klebsiella pneumoniae* 27株, *Enterobacter cloacae* 15株, *Enterobacter aerogenes* 11株, *Proteus mirabilis* 7株, *Proteus vulgaris* 20株, *Citrobacter freundii* 27株, *Pseudomonas aeruginosa* 26株について、SY5555及び対照薬として cefixime(CFIX), cefteram(CFTM), cefpodoxime(CPDX), cefaclor(CCL), imipenem(IPM)の最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会

会標準法²⁾に準じて同時に測定した。なお、感受性測定培地としてMueller-Hinton寒天培地(BBL)を用い、接種菌液は感受性用ブイヨン(栄研)で37°C、一夜培養したものを滅菌生理食塩液で100倍に希釀して用いた。

2) 臨床効果と副作用の有無の観察

平成4年1月から平成4年3月までの間に九州大学第一内科にて治療を受けた外来患者のうち、本試験に参加の同意の得られた肺炎3例、急性気管支炎1例、慢性気管支炎1例の計5例にSY5555を投与し、その臨床効果と副作用の有無を検討した。

SY5555の投与量、投与方法は1回100~300mgを1日3回食後経口投与した。投与期間は原則として3日から14日以内としたが、ときに22日間投与した。

臨床効果の判定は自他覚症状と炎症局所所見の改善、起炎菌の消失、白血球数、CRP、赤沈値などの臨床検査値の正常化等より総合的に判断した。すなわち自覚症状の改善とともに、起炎菌の消失、検査成績の正常化がみられたとき「有効」とし、特に1週間以内の短期間に有効であったとき「著効」とした。自他覚症状の改善がみられても検査成績の改善が不十分のときや、自他覚症状の改善が不十分であったとき「やや有効」とした。さらに自他覚症状の改善や検査成績の正常化がみられなかったとき「無効」とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長により「消失」、「減少」、「不变」、「菌交代」とし、起炎菌が明らかでなく、菌の消長が明らかにできなかったものは「不明」とした。

Table 1. Antimicrobial activity of SY5555, cefixime, cefteram, cefpodoxime, cefaclor and imipenem

Strain (No.)	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{80}
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (27)	SY5555	0.10~0.78	0.10	0.10
	cefixime	6.25~>100	25	25
	cefteram	1.56~50	6.25	6.25
	cefpodoxime	1.56~100	3.13	6.25
	cefaclor	1.56~50	3.13	6.25
	imipenem	≤ 0.05 ~0.10	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (26)	SY5555	0.20~>100	>100	>100
	cefixime	50~>100	>100	>100
	cefteram	12.5~>100	>100	>100
	cefpodoxime	12.5~>100	>100	>100
	cefaclor	12.5~>100	>100	>100
	imipenem	0.20~100	100	100
<i>Enterococcus faecalis</i> (27)	SY5555	0.39~>100	0.78	6.25
	cefixime	3.13~>100	>100	>100
	cefteram	3.13~>100	>100	>100
	cefpodoxime	1.56~>100	>100	>100
	cefaclor	100~>100	100	>100
	imipenem	1.56~>100	1.56	6.25
<i>Escherichia coli</i> (26)	SY5555	0.20~1.56	0.39	0.78
	cefixime	≤ 0.05 ~0.78	0.20	0.39
	cefteram	0.10~0.39	0.20	0.39
	cefpodoxime	≤ 0.05 ~0.78	0.39	0.39
	cefaclor	0.78~12.5	3.13	6.25
	imipenem	0.10~0.78	0.20	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (27)	SY5555	0.20~3.13	0.39	0.78
	cefixime	≤ 0.05 ~>100	≤ 0.05	0.10
	cefteram	0.10~>100	0.20	0.39
	cefpodoxime	0.10~>100	0.20	0.20
	cefaclor	1.56~>100	3.13	3.13
	imipenem	0.20~1.56	0.78	0.78
<i>Enterobacter cloacae</i> (15)	SY5555	0.78~6.25	1.56	3.13
	cefixime	0.10~>100	0.78	>100
	cefteram	0.39~>100	1.56	50
	cefpodoxime	0.39~>100	1.56	>100
	cefaclor	50~>100	>100	>100
	imipenem	0.39~3.13	0.78	1.56
<i>Enterobacter aerogenes</i> (11)	SY5555	1.56~12.5	3.13	6.25
	cefixime	0.10~>100	1.56	>100
	cefteram	0.20~>100	0.78	25
	cefpodoxime	0.39~>100	0.78	100
	cefaclor	25~>100	>100	>100
	imipenem	0.78~1.56	0.78	1.56
<i>Proteus mirabilis</i> (7)	SY5555	0.39~6.25	1.56	1.56
	cefixime	≤ 0.05 ~3.13	0.05	0.10
	cefteram	≤ 0.05 ~1.56	0.10	0.39
	cefpodoxime	0.10~6.25	0.39	0.39
	cefaclor	6.25~>100	25	>100
	imipenem	0.78~12.5	3.13	6.25
<i>Proteus vulgaris</i> (20)	SY5555	0.78~3.13	1.56	1.56
	cefixime	≤ 0.05 ~1.56	0.10	0.20
	cefteram	≤ 0.05 ~0.78	0.10	0.20
	cefpodoxime	≤ 0.05 ~6.25	0.39	0.78
	cefaclor	0.78~>100	>100	>100
	imipenem	0.78~6.25	3.13	6.25
<i>Citrobacter freundii</i> (27)	SY5555	0.39~25	0.78	1.56
	cefixime	≤ 0.05 ~>100	1.56	50
	cefteram	0.39~>100	0.78	50
	cefpodoxime	0.20~>100	3.13	25
	cefaclor	3.13~>100	100	>100
	imipenem	0.20~3.13	0.78	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (26)	SY5555	12.5~>100	>100	>100
	cefixime	12.5~>100	>100	>100
	cefteram	50~>100	>100	>100
	cefpodoxime	100~>100	>100	>100
	cefaclor	>100	>100	>100
	imipenem	0.78~25	3.13	6.25

Table 2. Clinical results of cases treated with SY5555

Case No.	Initial Age	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Isolated organisms	Dose of SY5555 (mg×days)	Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effects
1	T.Y.	72	F	Pneumonia	Hashimoto's disease Ischemic heart disease Chronic bronchitis	Normal flora	300×14	Good	Unknown	—
2	T.I.	65	F	Pneumonia	Autoimmune hepatitis	Not done	900×13	Good	Unknown	—
3	O.Y.	91	F	Pneumonia	Congestive heart failure Cerebral infarction	Not done	600×14	Good	Unknown	—
4	S.F.	85	M	Acute bronchitis	Diabetes mellitus	<i>K. pneumoniae</i> † <i>K. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	300×4 600×1	Poor	Persisted	Epigastralgia
5	I.E.	83	F	Chronic bronchitis	Ischemic heart disease Hypertension	Not done	600×22	Fair	Unknown	—

Table 3. Laboratory findings before and after administration of SY5555

Case No.	Age	Sex	Hemanalysis						Liver function						Renal function			Urinalysis							
			RBC	Hb	Ht	WBC	Neutro	Eosino	Plts.	ESR	CRP	GOT	GPT	ALP	LDH	γ-GTP	T-Bil	BUN	Cr	Na	K	Cl	Protein	Sugar	
1	72	F	B	448	13.6	40	9,100	79	3	20.0	8	0.8	37	20	149	473	25	0.4	20	0.7	145	3.7	99	+	—
		A	430	13.6	39	9,800	75	4	20.6	11	0.6	26	18	149	433	26	0.6	18	0.7	145	3.7	103	—	—	
2	65	F	B	465	16.1	46	12,700	71	1	16.6	16	0.3	27	34	223	434	25	0.6	10	0.5	145	3.7	107	—	—
		A	470	16.3	47	12,100	77	1	14.6	6	0.3	35	40	239	434	30	0.7	9	0.6	147	3.9	109	—	—	
3	91	F	B	307	10.0	30	9,200	N.T.	N.T.	55	12.3	16	6	142	N.T.	6	N.T.	N.T.	142	2.9	101	+	—		
		A	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	—		
4	75	M	B	453	14.7	41	7,400	69	1	22.9	13	0.9	18	18	244	384	48	0.7	12	0.9	143	3.8	103	—	+
		A	408	13.5	38	6,200	63	5	27.5	53	7.0	43	32	381	372	141	0.3	13	1.0	144	4.2	105	—	+	
5	83	F	B	390	10.9	36	8,100	77	2	N.T.	53	13.7	15	7	337	260	N.T.	11.9	0.7	138	2.0	88	—	—	
		A	340	10.5	33	9,600	N.T.	N.T.	N.T.	60	10.7	17	6	193	N.T.	9	N.T.	16.9	0.7	136	2.2	85	N.T.	N.T.	

B: before

A: after

N.T.: not tested

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査ができるだけ定期的に施行し、その成績の変動を観察した。

II. 成 績

1) 臨床分離株に対する抗菌力

Table 1 に九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離株に対する SY5555 および対照薬剤の MIC 分布、 MIC_{50} 、 MIC_{80} を示した。

グラム陽性球菌のうち、MSSA では SY5555 の MIC は 0.10~0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、その殆どが 0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、 MIC_{80} が 0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。この抗菌力は IPM より劣るもの、その他の対照薬剤より 32~64 倍以上優れていた。しかし、MRSA に対しては、いずれの薬剤も抗菌力を殆ど示さなかった。一方、*E. faecalis* に対しては、SY5555 は 0.39~>100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、 MIC_{50} が 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 MIC_{80} は 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、対照薬にはない抗菌力があり、IPM よりもやや優れていた。

グラム陰性桿菌では、*E. coli* や *K. pneumoniae* に対して SY5555 の MIC は 0.20~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、 MIC_{80} は 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。これは CFTM、CFIX、CPDX より 2~4 倍劣るものの IPM とほぼ同等の抗菌力であり、CCL より 8 倍近く優れていた。*Enterobacter* spp. には SY5555 は 0.78~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、 MIC_{50} が 1.56~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 MIC_{80} は 3.13~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で IPM、CFIX、CFTM の MIC_{50} より 2~4 倍劣っていたが、 MIC_{80} は IPM を除く他剤より優れ、耐性株が少なかった。*P. mirabilis* に対して SY5555 は 0.39~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、*P. vulgaris* に対して 0.78~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に MIC が分布し、 MIC_{50} 、 MIC_{80} はともに 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。その抗菌力は IPM より 2~4 倍優れていたが、CFTM、CFIX、CPDX より数倍劣っていた。*C. freundii* に対して SY5555 の MIC は 0.39~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、 MIC_{50} は 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 MIC_{80} は 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、IPM とほぼ同等の抗菌力を示し、他の 4 剤より優れていた。*P. aeruginosa* に対しては IPM のみが抗菌力を示し、その他の薬剤は抗菌力を示さなかった。

2) 臨床効果と副作用の有無

SY5555 使用症例の概要を Table 2 に、SY5555 投与前後における臨床検査成績を Table 3 に示した。症例は肺炎 3 例、急性気管支炎 1 例、慢性気管支炎 1 例の計 5 例で、年齢分布は 65~91 歳、男性 1 名、女性 4 名であり、いずれも基礎疾患を有しており、症例 1 及び症例 2 の肺炎例は基礎疾患の治療のため、副腎皮質ステロイドの維持療法を続行していた。全例での臨床効果は有効 3 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。細菌学的効果については、急性気管支炎の 1 例で *K.*

pneumoniae が検出されたが、投与後も消失せず、さらに *Haemophilus influenzae* が出現した。副作用は症例 4 で上腹部痛がみられ、同時に臨床検査値の異常変動として GOT、ALP および γ -GTP の上昇が認められた。

III. 考 察

新しく開発されたペネム系経口抗生物質である SY5555 は、グラム陽性菌から *P. aeruginosa* を除くグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを示し、特に *E. faecalis* を含むグラム陽性球菌に対して既存の経口セフェム系薬よりも優れた抗菌力を有していると報告されている¹⁾。我々が今回行った臨床分離株に対する SY5555 の抗菌力の成績をみると、MRSA には抗菌力が殆ど認められないものの、MSSA には MIC_{80} が 0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と非常に優れた抗菌力があり、*E. faecalis* に対しても MIC_{80} が 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と IPM 以外の対照薬にはないものであった。

グラム陰性菌に対する SY5555 の抗菌力は対照薬のニューエンペリカル系薬といわれる CFIX、CFTM、CPDX 及び IPM よりやや劣るもの、*K. pneumoniae*、*Enterobacter* spp. や *C. freundii* には高度耐性株が少なく、対照薬よりも数倍優れていた。

我々が今回検討し得なかった呼吸器感染症などで問題となる菌種に対する SY5555 の MIC_{80} をみると、*Streptococcus pneumoniae* $\leq 0.025 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、*Streptococcus pyogenes* $\leq 0.025 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、*H. influenzae* 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、*Branhamella catarrhalis* 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と報告されており¹⁾、特に急性呼吸器感染症において問題となるグラム陽性菌に対しては強い抗菌力を有していると言える。しかし慢性呼吸器感染症において問題となる *P. aeruginosa* に対する抗菌力は認められなかった。我々は検討しなかったが、薬剤を評価する上で薬剤のもつ薬物の体内動態が大いに関係するが SY5555 の 300 mg を食後服用時に C_{max} 4.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $T_{1/2}$ 1.01 h、 AUC_{0-24h} 9.75 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ の成績が得られている。また 8 h 尿中排泄率は 6.7% と非常に低率であった。さらに空腹時に内服の方がやや吸収がよく、尿中排泄率も改善するようであった¹⁾。

今回我々の SY5555 臨床使用における疾患別臨床効果は、肺炎は全例有効、急性気管支炎 1 例は無効、慢性気管支炎 1 例はやや有効であった。いずれの症例も基礎疾患有しており検査成績を待たずに早期に本剤を使用したため検査成績が十分揃ってなく、主として臨床症状の成績による臨床効果の判定を行った。特に症例 1 は橋本病、症例 2 は自己免疫性肝炎の治療の為、副腎皮質ステロイドの維持療法が行われており、

CRP, ESR 等の検査成績を待たず早期に本剤を使用したため、これらの検査成績に変化が少なかったが、臨床症状および胸部X線の改善をもって有効と判定した。SY5555 の内科領域における全国的な臨床成績をみると肺炎81.7%, 急性気管支炎82.4%, 慢性気管支炎76.5% となっている¹⁾。我々の検討においても肺炎に対して良好な成績を示した。しかし、急性気管支炎は1例のみであったが、無効であった。これはSY5555 の1日投与量が300~600mg と少なかったこと、この症例で起炎菌として検出された *K. pneumoniae* に対する本剤の抗菌力が、我々の検討結果からみても、臨床的に必ずしも十分とは言えないものであったためと考えられた。この症例は、臨床症状、検査所見ともに感染の悪化を示し、さらに副作用の発現により投与を中止した。また細菌学的には、投与中止時には、*K. pneumoniae* に加え、*H. influenzae* も出現していた。

我々の臨床検討において、細菌学的効果が検討可能であったのは上記の1例のみであったが、内科領域の全国集計での菌消失率はグラム陽性菌では81.1%，グラム陰性菌では66.1% となっている¹⁾。副作用としては

急性気管支炎例に上腹部痛がみられた。また、臨床検査値異常変動として GOT, ALP, γ -GTP の軽度上昇が同症例に認められた。本症例は併用薬もあり、必ずしも本剤によると結論づけることはできないが、SY5555 による副作用とも考えられる。全国集計の副作用発現頻度は4.88%，また臨床検査値異常変動の出現率のうち我々の臨床検討で認められたものは、GOT (1.2%), ALP (0.4%), γ -GTP (0.8%) となっており¹⁾、従来の β -ラクタム系経口抗生剤の頻度とほぼ同程度であり安全性に特に問題はないと考えられるが、さらに症例を重ねてみていく必要がある。

以上の成績より SY5555 は内科領域における感染症、特に呼吸器感染症に対して使用してみる価値のある薬剤と考えられた。

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) 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

Yoshiro Sawae, Kaoru Okada, Koji Takaki, Nobuyuki Shimono,
Hiroyasu Misumi, Katsuhiko Eguchi and Yoshiyuki Niho

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
and School of Health Sciences, Kyushu University
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

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

1. Antimicrobial activity

The MICs of SY5555 for 239 strains of clinical isolates were compared with those of cefixime (CFIX), ceferam (CFTM), cefpodoxime (CPDX), cefaclor (CCL) and imipenem (IPM). Against gram-positive cocci, the antimicrobial activity of SY5555 was almost equivalent to that of IPM, and superior to those of other cephalosporins. Against gram-negative rods, SY5555 was comparable to CFIX, CFTM and CPDX, but inferior to IPM.

2. Clinical efficacy

Three patients with pneumonia, 1 with acute bronchitis and 1 with chronic bronchitis were treated with SY5555 at a daily dose of 300~900 mg for 5~22 days. Clinical response was good in 3, fair in 1 and poor in 1 patient. As adverse reactions, epigastralgia and elevation of GOT, ALP and γ -GTP were observed in one case.