

## 呼吸器感染症におけるSY5555の基礎的・臨床的研究

岩垣 明隆<sup>1)</sup>・大石 和徳・渡辺貴和雄・永武 毅・松本 慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科\*

隆杉 正和・石川 秀文・山本 眞志

田上病院内科

宍 戸 春 美・永 井 英 明

国立療養所東京病院呼吸器科

宇 塚 良 夫

帝京大学市原病院第三内科

<sup>1)</sup> 現大阪医科大学第一内科

新しく開発された経口非エステル型ペネム系抗生物質 SY5555 の呼吸器感染症における基礎的・臨床的検討を行ったので報告する。呼吸器病原性の明確な菌株に対する抗菌力を MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> で示すと *Streptococcus pneumoniae* 45株では、0.006, 0.025 $\mu$ g/ml, *Haemophilus influenzae* 36株で、0.2, 0.78 $\mu$ g/ml, *Branhamella catarrhalis* 36株に対しては、0.39, 0.78 $\mu$ g/ml であり優れた抗菌力を示した。*Staphylococcus aureus* については、methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) に対しては0.05, 0.1 $\mu$ g/ml と良好な成績であったが、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) に対しては50,  $\geq$ 100 $\mu$ g/ml と抗菌力は有していなかった。

本剤の血中への移行は200mg 投与1例で初回投与後ピーク値2.13 $\mu$ g/ml, 300mg 投与2例で1.52, 4.52 $\mu$ g/mlであった。4人の患者における喀痰中濃度を測定したが、200mg 投与1例, 300mg 投与2例で喀痰中濃度(喀痰中濃度/血清中濃度比)は、それぞれ0.02 (0.9%), 0.04 (2.6%), 0.47 $\mu$ g/ml (10.4%)であった。400mg を1日3回投与した時の喀痰中濃度の日内変動を検討したが、投与2時間後でピーク値0.1 $\mu$ g/ml前後に達した。

本剤を29症例の呼吸器感染症に投与し細菌学的・臨床的效果を検討した。臨床効果は著効4例, 有効17例, やや有効5例, 無効3例で有効率は72.4%であった。29症例中20症例で起炎菌が判明したが、分離された21菌株に対する細菌学的効果は、*H. influenzae* は分離された7株中5株, *B. catarrhalis* は5株中2株, *S. pneumoniae* は5株中3株, *Klebsiella pneumoniae* は2株中1株, *Haemophilus parainfluenzae* は2株中2株が除菌された。全体としての除菌率は21株中13株で61.9%であった。*in vitro* の抗菌力を示すMICが良好であったにもかかわらず除菌できなかった症例が認められた。投与量別効果は、1回200mg 投与例の有効率は4/6, 300mg 投与例では77.3%であった。副作用は1例に下痢が、臨床検査値変動では1例に好酸球増多が認められたがいずれも軽度であった。以上より本剤は呼吸器感染症に対して1日投与量が300mg $\times$ 3で有用性が示される薬剤と結論される。

**Key words :** SY5555, 経口ペネム剤, 呼吸器感染症, 喀痰中濃度

最近の抗生物質の進歩は著しく、次々と優れた抗菌力を有する薬剤が開発されている。経口剤ではニューキノロン剤とともに、抗菌力が飛躍的に改善された第3世代セフェム系と類似の構造を有する新しい経口のセフェム剤が臨床応用可能となり、軽症から中等症までの呼吸器感染症に対する治療、特に外来における内服治療に広く応用されてきている。SY5555はサント

リー(株)と山之内製薬(株)で共同開発された新規の非エステル型ペネム系経口抗菌剤であり、構造上ペネム環の2位が光学活性なテトラヒドロフリル基で置換されていることを構造的特徴とする。本剤はグラム陽性菌と、*Pseudomonas aeruginosa*を除くグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有し、ニューキノロン剤や新経口セフェム剤と同様に $\beta$ -lactamaseに対して安

定な薬剤である。

今回我々は、基礎的検討として、本剤の呼吸器感染症患者由来の病原菌に対する *in vitro* での抗菌活性と、本剤を慢性気道感染症患者に投与して血中ならびに喀痰中濃度を測定し体内動態についても検討した。また、臨床的検討として呼吸器感染症患者29例に本剤を投与して *in vivo* における有効性と副作用について検討した。

## I. 方法および材料

### 1. 呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

長崎大学熱研内科において最近の呼吸器疾患患者から分離された病原性の明確な起炎菌を用い<sup>1)</sup>、日本化学療法学会標準法に準じて最少発育阻止濃度 (MIC) を測定した。菌数は、 $10^6$ cfu/ml に行った。菌株は呼吸器感染症の主要起炎菌である以下の菌種について検討した。*Streptococcus pneumoniae* 45株、*Haemophilus influenzae* 36株、*Branhamella (Moraxella) catarrhalis* 36株、*Staphylococcus aureus* 51株 (内訳は DMPPC に対する MIC が  $6.25\mu\text{g/ml}$  以下の MSSA 27株、 $12.5\mu\text{g/ml}$  以上の MRSA 24株) を用いた。ただし呼吸器感染症の主要な起炎菌の一つである *P. aeruginosa* に対しては本剤が抗菌力を有しないため検討菌種には加えなかった。

### 2. SY5555 の体液内濃度測定法

SY5555 の血中および喀痰中への移行濃度を慢性気道感染症患者 4 症例で測定した。いずれの症例も初回投与例で行った。3 症例は食後 1 回投与した後の血中および喀痰中移行濃度を測定した。そのうち 2 症例に本剤を 300mg、1 症例に 200mg を投与し、投与後 0.5、1、2、4、6 時間目に採血し、また同時期における喀痰を採取した。1 症例で 1 回 400mg を 1 日 3 回投与した時の喀痰中濃度の日内変動を検討した。血液は血清に分離した後に、喀痰は N-アセチルシステイン 1/5 容混和した後検体として用いた。

測定は *Escherichia coli* ATCC39188 を検定菌に、Brain Heart Infusion Agar (BBL) を検定培地として用いた薄層カップ法による Bioassay 法にて行った。37°C で一夜培養した検定菌を Heart Infusion Broth (Difco) で懸濁し菌量を調整した後、検定培地に接種した。血清中濃度測定用の標準液には Monitroll (DADE) を、喀痰中濃度測定用の標準液には 1/15M リン酸緩衝液 (pH7.0) を用いた。37°C で一夜培養後阻止円を測定し標準曲線を作成し血清中、喀痰中濃度を算出した。

### 3. 臨床的有用性の検討

#### 1) 対象症例

1990年10月から1992年7月までの期間に長崎大学熱研内科および関連3施設において診察した呼吸器感染症患者29例に SY5555 を経口投与した。内訳は慢性気管支炎15例、気管支拡張症7例、慢性肺気腫2例、肺炎3例、急性気管支炎1例、急性扁桃炎1例であった。起炎菌決定は喀痰定量培養法をもって行ない、原則的に  $10^7$ cfu/ml 以上に分離されたものを起炎菌とした。男性18例、女性11例で年齢は17歳から81歳 (平均58歳) であった。

#### 2) 投与量・投与期間

1日投与回数は3回とし、1回投与量は200mgが6例、300mgが22例、400mgが1例で、投与期間は3~14日間投与した。

#### 3) 効果判定基準

臨床効果の判定には投与前、中、後の臨床症状、起炎菌の推移、白血球数および分画、血沈、CRP などの炎症所見、その他血液生化学的検査値より、当科の判定基準により著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の4段階で判定した<sup>2)</sup>。

#### 4) 副作用・臨床検査値異常の検討

臨床症状の詳細な検討を行うとともに、SY5555 使用前後の自・他覚的副作用の有無、臨床検査値の変動についても併せて評価した。

## II. 成 績

### 1. 主要な呼吸器病原菌に対する抗菌力

抗菌活性の成績を MIC 分布ならびに MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> で Table 1 に示した。

#### 1) *S. pneumoniae*

本剤の *S. pneumoniae* 45株に対する抗菌力は  $\leq 0.003\sim 0.1\mu\text{g/ml}$  に分布し、MIC<sub>50</sub> は  $0.006\mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub> は  $0.025\mu\text{g/ml}$  であった。本菌に対する抗菌力は非常に強く、MIC<sub>90</sub> で比較すると  $0.025\mu\text{g/ml}$  と極めて良好な抗菌力を有する imipenem (IPM) とほぼ同等であり、ampicillin (ABPC) より 2 倍、cefixime (CFIX) より 32 倍、cefteram (CFTM) より 2 倍、cefotiam (CTM) より 16 倍優れていた。

#### 2) *H. influenzae*

*H. influenzae* 36株に対しての MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> は、それぞれ  $0.2\mu\text{g/ml}$ 、 $0.78\mu\text{g/ml}$  であり、CTM、IPM よりそれぞれ 2 倍優れていたが、MIC<sub>50</sub> が  $0.025\mu\text{g/ml}$  の CFIX、 $0.013\mu\text{g/ml}$  の CFTM には及ばなかった。この 36 株中には ABPC に  $3.13\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示した  $\beta$ -lactamase 産生 ABPC 耐性株が 6 株存在したが、本剤は  $\beta$ -lactamase に全く影響されない抗菌力を

Table 1. Sensitivity of clinical isolated bacteria

Isolate strain (No. of strains)	Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		range	50%	90%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (45)	SY5555	$\leq 0.003 - 0.1$	0.006	0.025
	Ampicillin	$\leq 0.003 - 0.39$	0.013	0.05
	Cefixime	$\leq 0.003 - 6.25$	0.2	0.78
	Cefteram	$\leq 0.003 - 0.1$	0.025	0.05
	Cefotiam	$\leq 0.003 - 0.39$	0.1	0.39
	Imipenem	$\leq 0.003 - 0.05$	$\leq 0.003$	0.025
<i>Haemophilus influenzae</i> (36)	SY5555	0.025 - 0.78	0.2	0.78
	Ampicillin	$\leq 0.003 - \geq 100$	0.2	0.78
	Cefixime	0.006 - 0.2	0.025	0.025
	Cefteram	0.006 - 0.025	0.013	0.025
	Cefotiam	0.025 - 3.13	0.78	1.56
	Imipenem	0.025 - 1.56	0.78	1.56
<i>Branhamella catarrhalis</i> (36)	SY5555	0.05 - 0.78	0.39	0.78
	Ampicillin	0.025 - 25	0.78	3.13
	Cefixime	0.025 - 0.39	0.2	0.39
	Cefteram	0.1 - 3.13	0.78	3.13
	Cefotiam	0.2 - 3.13	1.56	3.13
	Imipenem	0.013 - 0.2	0.05	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (27)	SY5555	0.05 - 0.78	0.05	0.1
	Ampicillin	0.39 - 12.5	1.56	6.25
	Cefixime	12.5 - $\geq 100$	12.5	50
	Cefteram	3.13 - $\geq 100$	3.13	6.25
	Cefotiam	0.39 - $\geq 100$	0.39	3.13
	Imipenem	0.013 - 1.56	0.013	0.2
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (24)	SY5555	0.05 - $\geq 100$	50	$\geq 100$
	Ampicillin	25 - $\geq 100$	50	$\geq 100$
	Cefixime	12.5 - $\geq 100$	$\geq 100$	$\geq 100$
	Cefteram	6.25 - $\geq 100$	25	$\geq 100$
	Cefotiam	0.39 - $\geq 100$	12.5	$\geq 100$
	Imipenem	0.025 - 100	3.13	50

示した。

### 3) *B. catarrhalis*

本剤の *B. catarrhalis* 36株に対する抗菌力は  $0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  に分布し、 $\text{MIC}_{50}$  は  $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、 $\text{MIC}_{90}$  は  $0.78 \mu\text{g/ml}$  であった。IPM には約8倍、CFIX には2倍及ばないものの、ABPC、CTM、CFTM より優れていた。

### 4) *S. aureus* (MSSA)

DMPPC に対する MIC が  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以下の *S. aureus* (MSSA) 27株に対する MIC は  $0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  に分布し、 $\text{MIC}_{50}$  は  $0.05 \mu\text{g/ml}$ 、 $\text{MIC}_{90}$  は  $0.1 \mu\text{g/ml}$  と IPM とほぼ同等の優れた抗菌力を示した。今回検討した他の経口抗生物質と  $\text{MIC}_{90}$  で比較すると、32~512倍良好な感受性を示した。

### 5) *S. aureus* (MRSA)

*S. aureus* (MRSA) に対しては MIC が  $0.05 \mu\text{g/ml}$  の1株を除いて全く感受性がなく、今回検討した、他の経口抗生物質と同様に臨床的に応用できるだけの抗菌力は有していなかった。

#### 2. 臨床例における血清中および喀痰中移行濃度

肝機能および腎機能に異常を認めず十分量の喀痰の喀出を認める慢性気道感染症患者4例 (case No. 1, 3, 4, 6) を対象とした。

#### 1) 慢性気管支炎の急性増悪例 (case No. 1)

62歳女性、*B. catarrhalis* 感染により急性増悪により入院した症例で、本剤200mg を初回投与した後の血清中および喀痰中濃度を測定した。血清中濃度は1時間後から検出可能で、2時間目に最高値  $2.13 \mu\text{g/ml}$  を示した後漸減し6時間目には検出されなくなった。T<sub>1/2</sub>

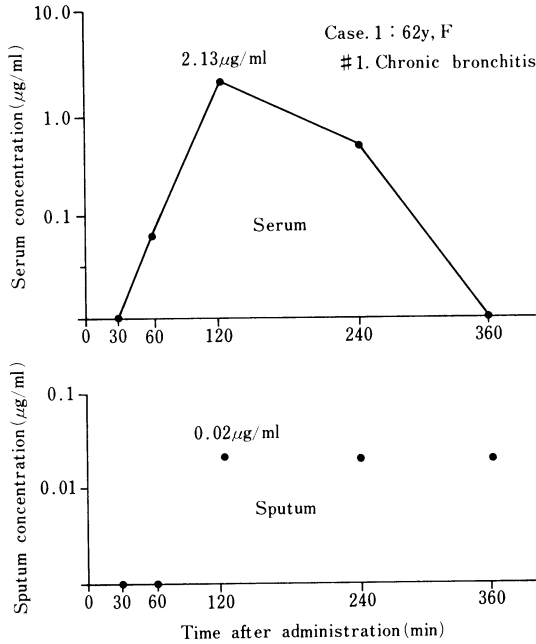


Fig. 1. Serum and sputum levels after first administration of SY5555 (200mg)

は0.98h, AUCは $4.29\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった。同時に測定した喀痰中移行濃度は2時間後から検出され6時間後にも検出されたが移行濃度は低く、最高値は $0.02\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。最高血中濃度に対する喀痰中濃度比率は0.9%を示した (Fig. 1)。本症例の臨床効果は、起炎菌 (*B. catarrhalis*) が除菌されず、無効と判定された。その理由として、本剤の喀痰中濃度が起炎菌のMIC  $0.1\mu\text{g}/\text{ml}$  に到達しなかったためと推定された。

2) 慢性気管支炎の急性増悪と気管支喘息発作を併発した症例 (case No. 4)

78歳男性、起炎菌は不明であったが、感染による慢性気管支炎の急性増悪と気管支喘息発作を併発した症例で、本剤300mgを投与した。投与後2時間目に最高血中濃度 $4.52\mu\text{g}/\text{ml}$ が得られ以後漸減し、4時間目に $1.79\mu\text{g}/\text{ml}$ を示したが6時間目には検出されなくなった。 $T_{1/2}$ は1.5h, AUCは $10.4\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった。喀痰中移行濃度は2時間後に最高値 $0.47\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。最高血中濃度に対する喀痰中濃度比率は10.4%であった (Fig. 2)。本症例における臨床効果は著効であった。

3) 慢性気管支炎の急性増悪例 (case No. 3)

81歳男性、*H. influenzae*による慢性気管支炎の急性

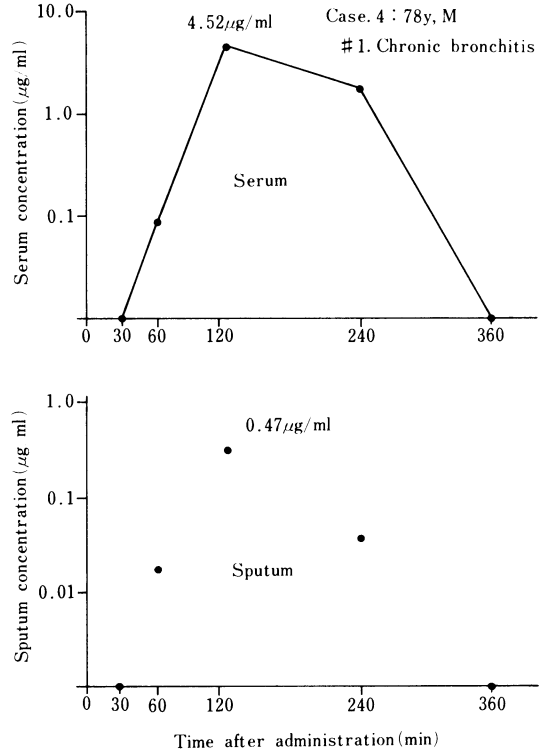


Fig. 2. Serum and sputum levels after first administration of SY5555 (300mg)

増悪例で、本剤300mgを投与した。投与2時間目に最高血中濃度 $1.52\mu\text{g}/\text{ml}$ が得られ以後漸減し、6時間目には検出されなくなった。 $T_{1/2}$ は1.34h, AUCは $3.38\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった。喀痰中移行濃度は2時間後に最高値 $0.04\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。最高血中濃度に対する喀痰中濃度比率は2.6%であった (Fig. 3)。case No. 1と同様に本症例における喀痰中濃度は起炎菌 (*H. influenzae*) のMIC値 $0.39\mu\text{g}/\text{ml}$ より低値であったため、起炎菌は除菌されず、やや有効と判定された。

4) 慢性気管支炎の急性増悪例 (case No. 6)

66歳男性、慢性気管支炎の *B. catarrhalis* 感染による急性増悪例であり、本剤400mgを1日3回毎食後に投与した時の喀痰中濃度の日内変動を検討した。初回投与後約2時間で喀痰中濃度は最高値 $0.10\mu\text{g}/\text{ml}$ となり、以後漸減するが2回目、3回目の投与後再び上昇し初回投与とほぼ同等の喀痰中濃度が得られた (Fig. 4)。起炎菌のMIC値は不明であったが、本菌は除菌されず、臨床効果はやや有効であった。

SY5555単回投与の3症例の体内動態をまとめたものをTable 2に示した。

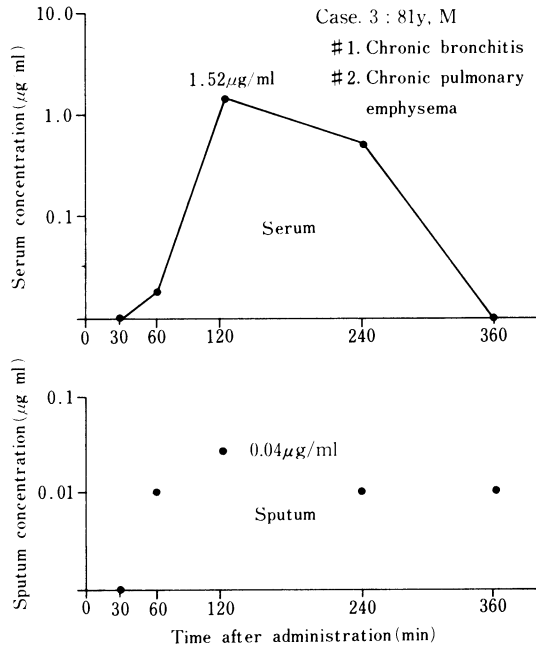


Fig. 3. Serum and sputum levels after first administration of SY5555 (300mg)

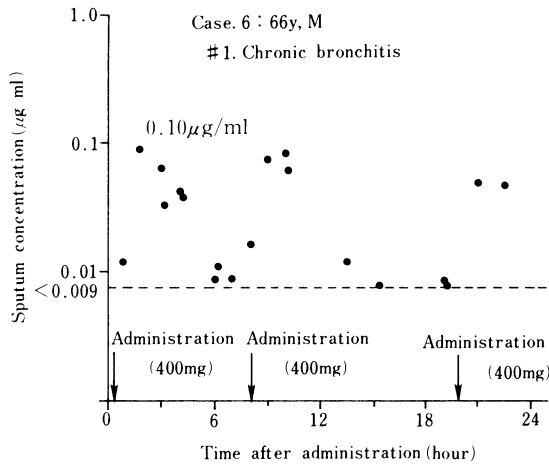


Fig. 4. Sputum levels after first administration of SY5555 (400mg)

### 3. 呼吸器感染症における臨床効果

本剤にて治療を行った29感染例について、年齢、疾患名、起炎菌とその経過ならびにMIC、投与量、投与期間、臨床効果、副作用をTable 3に示した。1回投与量は200mgが6例、300mgが最多で22例、400mgが1例であり、全例投与回数は1日3回であった。投与期間は3~14日間投与で、総投与量は2.8~12.6gであった。副作用は300mg投与の1例(case No. 12)で投与開始後2日目から下痢が出現したが整腸剤、止痢剤で改善し、投薬の継続は可能であった。また臨床検査成績では、1例(case No. 13)で本剤投与に起因すると思われる好酸球の増多が認められたが本剤投与終了後の追跡調査では改善していた。好酸球数の変動は、投与前で1%(総数80/mm<sup>3</sup>)、投与終了時に6%(510/mm<sup>3</sup>)、投与終了7日後では2%(160/mm<sup>3</sup>)であった。

#### 1) 臨床効果

29症例の疾患別臨床効果をTable 4に示した。全体では著効4例、有効17例、やや有効5例、無効3例で有効率72.4%であった。疾患別については、肺炎の3症例(2症例、3エピソード)では1例が有効で2例がやや有効であったが、2症例ともに基礎疾患に慢性気道疾患(慢性気管支炎、気管支拡張症)がある症例であった。慢性気管支炎15症例では著効が1例、有効が10例、やや有効が3例、無効が1例であった。気管支拡張症7症例では著効が1例、有効が4例、無効が2例、慢性肺気腫2症例は2例とも有効であった。急性気管支炎、急性扁桃炎各1例はともに著効例であった。

#### 2) 起炎菌別効果

起炎菌は29症例中20例から21株を分離した。呼吸器病原菌複数菌感染は*S. pneumoniae*+*B. catarrhalis*による2菌複合感染が1例(case No. 7)に認められた。Table 5に菌別の細菌学的効果を示した。

*H. influenzae*は7株中5株が除菌されたが、除菌できなかった2症例のうち1例(case No. 3)は、本菌による繰り返し感染を頻回に起こしている症例であり、*H. influenzae*の気道におけるcolonizationが疑われる症例であった。

*B. catarrhalis*は5株中2株が除菌されただけで3

Table 2. Pharmacokinetic parameters of SY5555

No. of case	Age	Dose (mg)	Serum				Sputum
			Tmax (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	Cmax (µg/ml)	AUC (µg·h/ml)	Cmax (µg/ml)
1	62	200	2	0.98	2.13	4.29	0.02
3	81	300	2	1.34	1.52	3.38	0.04
4	78	300	2	1.5	4.52	10.4	0.47

Table 3-1. Clinical results of SY5555

No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism (cfu/ml)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Daily dose	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Side effect
1	62	F	Chronic bronchitis	Collapse of lt.-lower lobe	<i>B. catarrhalis</i> $6 \times 10^7$ ↓ <i>B. catarrhalis</i> $4 \times 10^7$	0.1	200mg $\times$ 3	5	2.8	Poor	None
2	43	M	Bronchiectasis	Chronic hepatitis	Normal flora ↓ Normal flora		200mg $\times$ 3	7	4.2	Poor	None
3	81	M	Chronic bronchitis	Chronic pulmonary emphysema	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^7$ ↓ <i>H. influenzae</i> $5 \times 10^8$	0.39	300mg $\times$ 3	7	6.3	Fair	None
4	78	M	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	Normal flora ↓ Normal flora		300mg $\times$ 3	14	12.6	Excellent	None
5	42	F	Bronchiectasis	None	<i>K. pneumoniae</i> $1 \times 10^7$ ↓ <i>K. pneumoniae</i> $6 \times 10^7$	1.56	300mg $\times$ 3	5	4.8	Good	None
6	66	M	Chronic bronchitis	None	<i>B. catarrhalis</i> $1 \times 10^7$ ↓ <i>B. catarrhalis</i> $9 \times 10^7$		400mg $\times$ 3	3	4	Fair	None
7	75	M	Pneumonia	Chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> $6 \times 10^7$ <i>B. catarrhalis</i> $1 \times 10^6$ ↓ <i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^8$ <i>B. catarrhalis</i> $1 \times 10^8$	<i>S. pneumoniae</i> 0.006 <i>B. catarrhalis</i> 0.78	300mg $\times$ 3	6	5.1	Fair	None
8	72	M	Chronic pulmonary emphysema	Renal cancer (lung metastasis)	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^7$ ↓ Normal flora		200mg $\times$ 3	7	4.2	Good	None
9	64	F	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^5$ ↓ None		200mg $\times$ 3	7	4.2	Good	None
10	49	F	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>B. catarrhalis</i> $1 \times 10^5$ ↓ Normal flora		300mg $\times$ 3	7	6.3	Good	None

Table 3-2. Clinical results of SY5555

No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism (cfu/ml)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Daily dose	Duration (days)	Total dose(g)	Clinical effect	Side effect
11	55	M	Bronchiectasis	None	<i>S. pneumoniae</i> $8 \times 10^8$ ↓ <i>H. influenzae</i> $3 \times 10^6$ <i>H. influenzae</i> $5 \times 10^8$ ↓ Normal flora		200mg $\times$ 3	7	4.2	Excellent	None
12	66	M	Bronchiectasis	Alcoholic hepatitis	<i>S. pneumoniae</i> $6 \times 10^8$ ↓ <i>S. pneumoniae</i> $4 \times 10^8$ <i>B. catarrhalis</i> $4 \times 10^8$ Normal flora ↓ None	$\leq 0.025$	300mg $\times$ 3	14	12.6	Good	Diarrhea
13	73	M	Chronic bronchitis	Chronic pulmonary emphysema	<i>S. pneumoniae</i> $4 \times 10^8$ <i>B. catarrhalis</i> $4 \times 10^8$ Normal flora ↓ None		300mg $\times$ 3	7	6.3	Fair	Eosinophilia
14	25	F	Bronchiectasis	Chronic parasinusitis	Normal flora ↓ None		300mg $\times$ 3	7	6.3	Good	None
15	31	F	Chronic bronchitis	None	<i>S. pneumoniae</i> $2 \times 10^5$ ↓ Normal flora		300mg $\times$ 3	14	12.3	Good	None
16	66	F	Chronic bronchitis	None	<i>B. catarrhalis</i> $10^7$ ↓ None		300mg $\times$ 3	7	6	Good	None
17	49	M	Chronic bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	<i>H. parainfluenzae</i> $4 \times 10^8$ ↓ Normal flora Normal flora ↓ Normal Flora		300mg $\times$ 3	7	6.3	Good	None
18	43	M	Bronchiectasis	Old pulmonary tuberculosis	Normal flora ↓ Normal Flora		300mg $\times$ 3	7	6.3	Poor	None
19	61	M	Chronic bronchitis	Chronic hepatitis	<i>K. pneumoniae</i> $2 \times 10^6$ ↓ None Normal flora ↓ None		300mg $\times$ 3	7	6.3	Good	None
20	73	M	Pneumonia	Bronchiectasis	<i>K. pneumoniae</i> $3 \times 10^8$ ↓ None		300mg $\times$ 3	14	12.6	Good	None

Table 3-3. Clinical results of SY5555

No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism (cfu/ml)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Daily dose	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Side effect
21	73	M	Pneumonia	Bronchiectasis	Normal flora ↓ <i>S. aureus</i> $5 \times 10^7$ <i>K. oxytoca</i> $3 \times 10^6$ <i>H. influenzae</i> 3+		300mg $\times$ 3	7	6.3	Fair	None
22	51	F	Chronic bronchitis	None	↓ Normal flora		300mg $\times$ 3	7	6.3	Good	None
23	64	F	Bronchiectasis	Old pulmonary tuberculosis Chronic hepatitis	Normal flora ↓ <i>H. parainfluenzae</i> <i>H. influenzae</i> $10^5$		300mg $\times$ 3	7	6.3	Good	None
24	73	F	Chronic pulmonary emphysema	Thyroid cancer (post ope)	↓ None		200mg $\times$ 3	7	4.2	Good	None
25	67	M	Chronic bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	Normal flora ↓ Normal flora		300mg $\times$ 3	7	6.3	Good	None
26	74	M	Chronic bronchitis	Chronic pulmonary emphysema	↓ <i>S. pneumoniae</i> $9 \times 10^8$ Normal flora		300mg $\times$ 3	7	6.3	Good	None
27	17	F	Acute bronchitis	None	↓ <i>H. parainfluenzae</i> $8 \times 10^7$ Normal flora	0.39	300mg $\times$ 3	7	6.3	Excellent	None
28	22	M	Acute tonsillitis	Pulmonary tuberculosis	↓ Normal flora		300mg $\times$ 3	7	6.3	Excellent	None
29	67	M	Chronic bronchitis	Old pulmonary tuberculosis Diabetes mellitus	↓ Normal flora <i>H. influenzae</i> $2 \times 10^7$ <i>H. influenzae</i> $2 \times 10^3$		300mg $\times$ 3	8	6.9	Good	None



Table 4. Clinical effect of SY5555

Clinical diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Chronic bronchitis	15	1	10	3	1	73.3
Bronchiectasis	7	1	4		2	5/7
Chronic pulmonary emphysema	2		2			2/2
Pneumonia	3		1	2		1/3
Acute bronchitis	1	1				1/1
Acute tonsillitis	1	1				1/1
Total	29	4	17	5	3	72.4

Table 5. Bacteriological effect of SY5555

Organism	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced	Eradication rate (%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	7	5	1	1		5/7
<i>Branhamella catarrhalis</i>	5	2		3		2/5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	2		2	1	3/5
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2	2				2/2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1		1		1/2
Total	21	12	1	7	1	61.9

Table 6. Clinical effect of the treatment with differential dose of SY5555

Clinical diagnosis	200mg×3/day			300mg×3/day			400mg×3/day		
	No. of cases	No. of satisfactory clinical response	Efficacy rate (%)	No. of cases	No. of satisfactory clinical response	Efficacy rate (%)	No. of cases	No. of satisfactory clinical response	Efficacy rate (%)
Chronic bronchitis	2	1	1/2	12	10	83.3	1	0	0
Bronchiectasis	2	1	1/2	5	4	4/5			
Chronic pulmonary emphysema	2	2	2/2						
Pneumonia				3	1	1/3			
Acute bronchitis				1	1	1/1			
Acute tonsillitis				1	1	1/1			
Total	6	4	4/6	22	17	77.3	1	0	0

株が除菌できなかった。除菌できなかった症例のうち1例 (case No. 1) より検出した菌株については、本剤のMICが0.1 $\mu$ g/mlと良好な抗菌力を有するにもかかわらず除菌できず臨床効果も無効であった症例である。肺内の病巣部への移行が悪いためと考えられた。

*S. pneumoniae* は5株中3株が除菌できたが2例で除菌できず、うち1例 (case No. 13) では本剤のMICが0.025 $\mu$ g/mlと低値であるにもかかわらず投与前後で*S. pneumoniae*の菌量は不変であり、かつ投与期間中に*B. catarrhalis*も出現した。もう1例 (case No. 7) は本菌と*B. catarrhalis*の混合感染例であるが、この症例でも*S. pneumoniae*に対するMICが0.006 $\mu$ g/mlと極めて良好であったにもかかわらず除菌できなかった。

*K. pneumoniae* 2株では1株除菌されたが1株は除菌できなかった。*H. parainfluenzae* 2株はともに除菌できた。

全体としての除菌率は21株中13株で61.9%であった。*In vitro*の抗菌力を示すMICが良好な値であったにもかかわらず除菌率が低いという結果であった。

### 3) 1回投与量別の臨床効果

Table 6に1回投与量別の臨床効果を示す。1回投与量200mgの症例は6例で、臨床効果は著効1例、有効3例、やや有効なし、無効2例で有効率4/6であった。1回投与量300mgの症例は最多の22症例で、臨床効果は著効3例、有効14例、やや有効4例、無効1例で有効率77.3%であった。1回投与量400mgの症例は*B. catarrhalis*感染による慢性気管支炎の急性増悪の1

例 (case No. 6) だけであったが、自覚症状の改善は認められたが炎症所見、熱発改善せず除菌もできなかった為、臨床効果はやや有効と判定した症例であった。

### III. 考 察

SY5555 は経口ペネム剤としては最初に開発された薬剤であり、*in vitro* において広域抗菌スペクトラムを有し、*P. 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有する。また各種  $\beta$ -lactamase に対して安定である。近年になりニューキノロン剤とともに第3世代セフェム系と類似の構造を有する経口の新セフェム剤が臨床応用可能となり<sup>3,4)</sup>、経口でも従来のセフェム剤と比較すると抗菌力が飛躍的に改善されているため、外来での呼吸器感染症の治療への応用が進んでいる。本剤も上記薬剤と同様に幅広い抗菌スペクトラムを有すること、 $\beta$ -lactamase 産生菌に対する *in vitro* における抗菌力が優れていることなどから、呼吸器病原菌に対する抗菌力にどのような影響を与えるか、また呼吸器感染症例を対象にしてどれだけの有効性を示すかを考察する目的で体内動態と併せて検討した。

今日における呼吸器感染症の代表的起炎菌は、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* であることは周知の事実である<sup>1,5,6)</sup>。特に前3者が重要な起炎菌であり、今回の抗菌力の検討でも *P. aeruginosa* を除く臨床分離の主要起炎菌4菌種に対するMICを測定した。本剤の *S. pneumoniae* 45株に対する抗菌力は非常に強く、今回対象とした薬剤の中ではIPMとほぼ同等であり、ABPC, CFIX, CFTM, CTMより優れていた。*H. influenzae* 36株に対してのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>は、それぞれ0.2 $\mu$ g/ml, 0.78 $\mu$ g/mlであり、*B. catarrhalis* 36株に対しては0.39 $\mu$ g/ml, 0.78 $\mu$ g/mlであった。近年両菌ともに $\beta$ -lactamase産生株が多く見られており、両菌に対して本剤が優れた抗菌力を有することからも本剤が $\beta$ -lactamaseに対して比較的安定であることが示唆された。*S. aureus* (MSSA) 27株に対する抗菌力は0.05~0.78 $\mu$ g/mlに分布し、今回検討した他の薬剤より極めて良好な感受性を示したが、*S. aureus* (MRSA) に対する抗菌力は有していなかった。以上から *P. aeruginosa* を除く呼吸器感染症の主要起炎菌4菌種の中で、MRSAを除く3菌種に対しては *in vitro* での抗菌力が非常に強いことが確認された。

体内動態では、慢性気管支炎3例に対する200mg, 300mgの初回投与で血中濃度のピーク値は

1.52~4.52 $\mu$ g/mlであり、第I相試験の健康成人における体内動態の検討と比較すると、ほぼ同じ程度の血中濃度の上昇が患者群でも認められた。喀痰中濃度のピーク値は0.02~0.47 $\mu$ g/mlであったが、良好な喀痰中濃度移行を示した1症例を除けばMICを超える濃度にまで移行していた症例は認めなかった。また血中から喀痰中への移行率は0.9~10.4%であったが、この値は現存の $\beta$ -ラクタム剤とはほぼ同等の移行率であると考えられる。

実際に臨床で用いた有効性は *in vitro* での抗菌力の結果と異なり、呼吸器感染症の主要起炎菌に対する除菌率が低かった。このことは、今回は検討しなかったが本剤の肺病巣局所への移行が悪いことに起因することが、喀痰中移行濃度があまり上昇しないことから推測された。今後気道分泌中濃度を測定し、実際の肺病巣局所への移行濃度を確認する必要があると思われる。今回の臨床検討では基礎疾患に慢性の気道病変を有する患者がほとんどだったことから、本剤を慢性気道感染症例に投与する場合には新経口セフェム剤と同様に、肺病巣への移行がそれほど良好ではないという点に留意して使用すべきである。今回は1例のみの使用経験しかないが、副作用に注意しながら1回300mgを超える投与を検討することも必要だと考える。

### 文 献

- 1) 松本慶蔵, 永武 毅: 起炎菌の決定. Annual Review 呼吸器1991 86: 77~85, 1991
- 2) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫: Cefatrizineに関する基礎的・臨床的研究——インフルエンザ菌およびインフルエンザ菌呼吸器感染症を中心に——. Chemotherapy 24: 1800~1807, 1976
- 3) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 土橋健治, 松本慶蔵: T-2588に関する基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 34(S-2): 535~545, 1986
- 4) 高橋 淳, 松本慶蔵, 宍戸春美, 隆杉正和, 永武 毅, 宇都宮嘉明, 秋山盛登司, 渡部貴和雄: 慢性呼吸器感染症におけるCS-807の基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 36(S-1): 576~588, 1988
- 5) 松本慶蔵, 中山隆英, 力富治人, 吉田俊昭, 大石和徳, 高橋 淳, 田中宏史, 鈴木 寛, 永武 毅, 井出政利, 水野智介, 隆杉正和, 宇都宮嘉明, 安田善治: プランハメラ・カタラーリス性呼吸器感染症——関連5施設における共同研究——. 日胸会誌28: 448~456, 1990
- 6) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄: 喀痰内細菌叢定量培養法 (喀痰定量培養法—— $\geq 10^7$ /mlの意義と再検討). メディアサークル29: 181~199, 1984

## Laboratory and clinical evaluation of SY5555, a new oral penem antibiotic

Akitaka Iwagaki, Kazunori Oishi, Kiwao Watanabe,  
Tsuyoshi Nagatake and Keizo Matsumoto

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

Masakazu Takasugi, Hidefumi Ishikawa and Masashi Yamamoto

Division of Internal Medicine, Tagami Hospital

Harumi Shishido, Hideaki Nagai

Division of Respiratory Disease, National Sanatorium Tokyo Hospital

Yoshio Uzuka

Third Department of Internal Medicine, Ichihara Hospital,

School of Medicine, Teikyo University

We performed laboratory and clinical studies on SY5555, a new oral penem, in order to evaluate its usefulness in respiratory tract infections.

The antibacterial activity of SY5555 against respiratory pathogenic bacteria was superior to those of reference  $\beta$ -lactam oral antibiotics used in the study; its MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> were 0.006 and 0.025  $\mu\text{g/ml}$  against *Streptococcus pneumoniae* (45 strains), 0.2 and 0.78  $\mu\text{g/ml}$  against *Haemophilus influenzae* (36 strains), 0.39 and 0.78  $\mu\text{g/ml}$  against *Branhamella catarrhalis* (36 strains), respectively.

SY5555 showed good activity against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* with an MIC range of 0.05~0.78  $\mu\text{g/ml}$ , its MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> were 0.05 and 0.1  $\mu\text{g/ml}$  but the drug showed inferior activity against methicillin-resistant *S. aureus* except 1 strain.

The maximal plasma level of SY5555 was 2.13  $\mu\text{g/ml}$  after a single 200 mg dose, and 1.52 or 4.52  $\mu\text{g/ml}$  after a single 300 mg dose.

The maximal sputum levels of SY5555 were 0.02 (0.9%), 0.04 (2.6%) and 0.47  $\mu\text{g/ml}$  (10.4%) after single doses of 200 mg, 300 mg and 300 mg respectively (ratio of maximal sputum level to peak serum level).

Twenty-nine patients with respiratory infections were studied for the clinical evaluation of SY5555, which was administered at doses of 200 mg, 300 mg or 400 mg t.i.d. for 3 to 14 days. The clinical efficacy was excellent in 4, good in 17, fair in 5 and poor in 3. The overall efficacy rate was 72.4% (21/29).

Causative bacteria were *H. influenzae* (7), *B. catarrhalis* (5), *S. pneumoniae* (5), *Klebsiella pneumoniae* (2) and *Haemophilus parainfluenzae* (2), 13 out of 21 strains (61.9%) being eradicated.

Diarrhea was observed as a side effect in 1 case. Laboratory findings showed a slight elevation of eosinophils in 1 patient.

We concluded that a daily dose of 300 mg (t.i.d.) was a suitable dose of SY5555 in the treatment of respiratory infections.