

ペネム系抗菌薬 SY5555 の *in vitro* 抗菌力ならびに呼吸器感染症における臨床的検討

那須 勝・山崎 透・河野 宏・平井 一弘
 一宮 朋来・時松 一成・平松 和史・増田 満
 永井 寛之・田代 隆良
 大分医科大学第二内科*
 後 藤 陽 一 郎
 大分医科大学附属病院検査部

新しく開発された経口ペネム系抗菌薬 SY5555 について、臨床分離株に対する抗菌力の測定ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床材料から分離した18菌種760株(グラム陽性球菌, グラム陰性球菌, グラム陰性桿菌, 嫌気性菌を含む16菌属, 18菌種)について、日本化学療法学会規定の方法により最小発育阻止濃度 (MIC) を本薬と ceftoram および cefpodoxime について測定し比較検討した。本薬は methicillin 感性 *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* および *Enterococcus faecalis* に対して対照薬 2 剤より優れた抗菌活性を示した。またグラム陰性桿菌に対する抗菌力は、対照薬 2 剤に類似していた。

2. 臨床成績：急性気管支炎 1 例, 肺炎 1 例, 慢性気管支炎 2 例および気管支拡張症の二次感染 1 例の 5 例に本剤 1 回 150mg から 300mg を 1 日 3 回, 7 から 14 日間投与した。臨床効果は、著効 1 例, 有効 2 例, やや有効 1 例, 無効 1 例であった。副作用として腹部膨満感が 1 例に認められたが、投与中に軽快した。臨床検査値異常変動は認められなかった。

Key words : SY5555, 経口ペネム, MIC, 呼吸器感染症

SY5555 はサントリー株式会社および山之内製薬株式会社により共同開発された新規経口ペネム系抗菌薬である。非エステル型である本薬は原体吸収を特徴としており、経口投与により消化管より速やかに吸収される¹⁾。広域抗菌スペクトルを有し、*Pseudomonas aeruginosa* を除く好気性および嫌気性菌に対して優れた抗菌力を示す^{1,2)}。また、各種 β -lactamase に対して安定であり、酵素産生株に対しても強い抗菌力を示す¹⁾。さらに、毒性試験、生殖試験、一般薬理試験、前臨床試験および臨床第一相試験における成績より、その高い安全性が確認されている¹⁾。

今回私たちは、本薬を入手する機会を得たので、本薬および既存の経口セフェム系抗菌薬の臨床分離株に対する抗菌力を測定し、これら薬剤の比較検討を試みた。さらに、呼吸器感染症患者に投与した場合の臨床効果について検討を加えたので、若干の考察と合わせて報告する。

I. 材料ならびに方法

1. 臨床分離株に対する抗菌力

大分医科大学医学部附属病院において、1990年から

1992年までに各種の臨床材料から分離された次に示す18菌種760株について抗菌力を測定した。

methicillin 感性 *Staphylococcus aureus* (MSSA) 51株
 methicillin 耐性 *S. aureus* (MRSA) 50株
Streptococcus pneumoniae 40株
Enterococcus faecalis 36株
Branhamella catarrhalis 50株
Haemophilus influenzae 50株
Klebsiella pneumoniae 35株
Escherichia coli 54株
Proteus vulgaris 21株
Proteus mirabilis 23株
Enterobacter cloacae 52株
Enterobacter aerogenes 36株
Serratia marcescens 53株
Morganella morganii 25株
Citrobacter freundii 27株
Acinetobacter calcoaceticus 26株
P. aeruginosa 60株

Table 1. MICs of SY5555, ceftoram and cefpodoxime against clinical isolates

Organism (no.)	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		Range		MIC ₅₀	MIC ₉₀
MSSA* (51)	SY5555	0.05	~ 0.10	0.10	0.10
	ceftoram	1.56	~ 6.25	3.13	3.13
	cefpodoxime	0.78	~ 3.13	1.56	3.13
MRSA** (50)	SY5555	0.10	~ >100	0.20	>100
	ceftoram	3.13	~ >100	12.5	>100
	cefpodoxime	1.56	~ >100	3.13	>100
<i>S. pneumoniae</i> (40)	SY5555	≤ 0.0125	~ 0.20	≤ 0.0125	≤ 0.0125
	ceftoram	≤ 0.0125	~ 1.56	≤ 0.0125	0.78
	cefpodoxime	≤ 0.0125	~ 6.25	0.025	1.56
<i>E. faecalis</i> (36)	SY5555	0.39	~ 3.13	0.78	3.13
	ceftoram	>100		>100	>100
	cefpodoxime	>100		>100	>100
<i>B. catarrhalis</i> (50)	SY5555	≤ 0.0125	~ 0.39	0.20	0.39
	ceftoram	0.025	~ 0.78	0.39	0.78
	cefpodoxime	0.10	~ 0.78	0.39	0.39
<i>H. influenzae</i> (50)	SY5555	0.10	~ 1.56	0.39	0.39
	ceftoram	≤ 0.0125	~ 0.025	≤ 0.0125	≤ 0.0125
	cefpodoxime	0.025	~ 0.20	0.05	0.05
<i>K. pneumoniae</i> (35)	SY5555	0.20	~ 3.13	0.39	0.78
	ceftoram	0.025	~ 3.13	0.20	0.39
	cefpodoxime	0.025	~ 1.56	0.10	0.20
<i>E. coli</i> (54)	SY5555	0.05	~ 1.56	0.39	0.78
	ceftoram	0.025	~ 0.78	0.20	0.39
	cefpodoxime	0.05	~ 0.78	0.20	0.39
<i>P. vulgaris</i> (21)	SY5555	0.20	~ 3.13	0.39	3.13
	ceftoram	0.05	~ 12.5	0.10	0.39
	cefpodoxime	0.05	~ 12.5	0.05	0.78
<i>P. mirabilis</i> (23)	SY5555	0.20	~ 3.13	0.39	0.78
	ceftoram	0.025	~ 3.13	0.05	0.05
	cefpodoxime	0.025	~ 3.13	0.05	0.10
<i>E. cloacae</i> (52)	SY5555	0.39	~ 12.5	1.56	6.25
	ceftoram	0.10	~ >100	0.78	>100
	cefpodoxime	0.20	~ >100	12.5	>100
<i>E. aerogenes</i> (36)	SY5555	0.05	~ 50	3.13	6.25
	ceftoram	0.025	~ >100	25	50
	cefpodoxime	0.05	~ >100	100	>100
<i>S. marcescens</i> (53)	SY5555	1.56	~ 100	12.5	100
	ceftoram	0.78	~ >100	12.5	>100
	cefpodoxime	0.39	~ >100	12.5	>100
<i>M. morgani</i> (25)	SY5555	0.78	~ 12.5	1.56	3.13
	ceftoram	0.05	~ >100	0.10	12.5
	cefpodoxime	0.10	~ >100	0.78	100
<i>C. freundii</i> (27)	SY5555	0.20	~ 6.25	0.78	3.13
	ceftoram	0.10	~ >100	0.78	>100
	cefpodoxime	0.39	~ >100	3.13	>100
<i>A. calcoaceticus</i> (26)	SY5555	1.56	~ 50	6.25	6.25
	ceftoram	12.5	~ >100	25	>100
	cefpodoxime	3.13	~ >100	12.5	50
<i>P. aeruginosa</i> (60)	SY5555	3.13	~ >100	>100	>100
	ceftoram	1.56	~ >100	>100	>100
	cefpodoxime	6.25	~ >100	>100	>100
<i>X. maltophilia</i> (45)	SY5555	>100		>100	>100
	ceftoram	100	~ >100	>100	>100
	cefpodoxime	>100		>100	>100
<i>B. fragilis</i> (26)	SY5555	≤ 0.0125	~ 3.13	0.025	1.56
	ceftoram	3.13	~ >100	6.25	>100
	cefpodoxime	0.20	~ >100	6.25	>100

* Methicillin-susceptible *S. aureus*** Methicillin-resistant *S. aureus*

Xanthomonas maltophilia 45株

Bacteroides fragilis 26株

なお、MSSA および MRSA の分類については、oxacillin (MPIP) の MIC 値が $4 \mu\text{g/ml}$ 以上となる株を MRSA とした。

対照薬剤は、cefteram (CFTM) および cefpodoxime (CPDX) を用いた。

測定方法は、日本化学療法学会規定の方法³⁾に従い、寒天平板希釈法によって最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。測定用平板培地は Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を使用し、含有薬剤の濃度系列は $100 \mu\text{g/ml}$ から 2 倍希釈した 14 系列を作製した。接種菌量は 10^6 cells/ml とし、マイクロプランター (佐久間製作所) にて接種し、 37°C 、18~20 時間培養後判定した。*B. fragilis* については GAM 寒天培地 (日水) を用い、アネロビックチャンパー (Forma 社) にて 37°C 、24 時間培養し、*B. catarrhalis* については 5% 馬血液寒天培地 (基礎培地: Mueller-Hinton 寒天培地) を用い、 37°C 、18~20 時間 5% 炭酸ガス培養にて培養した。*H. influenzae* については 5% Fildes 消化血液加 Mueller-Hinton 寒天培地を用い、好気性菌と同様に行った。

2. 臨床的検討

1) 対象症例

平成 3 年 12 月から平成 4 年 6 月までに当科を受診し、同意の得られた呼吸器感染症患者 5 名を対象とした。疾患の内訳は、急性気管支炎 1 例、急性肺炎 1 例、慢性気管支炎 2 例および気管支拡張症の二次感染 1 例の計 5 症例であった。性別は男性 2 例、女性 3 例で、年齢は 61 歳から 83 歳であった。

2) 投与量、投与方法、投与期間

投与量は、1 回 150mg 、 200mg または 300mg とし、これを 1 日 3 回食後経口投与した。投与期間は 7 日から 14 日間、総投与量は 4.2g から 12.6g であった。

3) 効果判定

臨床効果の判定は、喀痰の性状および量の推移、咳嗽、呼吸困難などの自覚症状、体温、白血球 (好中球%)、CRP、血沈値などの炎症所見、胸部 X 線所見、喀痰中分離菌の消長などから総合的に評価し、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の 4 段階で判定した。

4) 副作用

本剤投与による異常な自・他覚症状発現の有無および臨床検査値の変動を検討した。

II. 成績

1. 臨床分離株に対する抗菌力

各種臨床分離株に対する本剤と CFTM および

CPDX の MIC 値の分布を Table 1 に示した。

グラム陽性球菌のうち MSSA に対する本薬の MIC₅₀ および MIC₉₀ はともに $0.10 \mu\text{g/ml}$ であり、対照薬 2 剤に比較して 16~32 倍優れていた。MRSA に対する本薬の MIC_{range} は $0.10 \mu\text{g/ml}$ から $>100 \mu\text{g/ml}$ に分布していたが、感性株と耐性株の二峰性分布であり、50 株中 32 株 (64%) が MIC 値 $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。*S. pneumoniae* に対しては、本薬の MIC₉₀ が $\leq 0.0125 \mu\text{g/ml}$ であり、MIC 値 $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以上の株は認められなかった。*E. faecalis* に対する本薬の MIC₅₀ および MIC₉₀ は各々 $0.78 \mu\text{g/ml}$ および $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、対照薬 2 剤に比較して強い抗菌力を示した。

本薬は *B. catarrhalis* に対して対照薬 2 剤とほぼ同等の抗菌力を示し、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ の低い濃度で供試全株の発育を阻止した。

Table 1 に示したように、*K. pneumoniae*、*E. coli* をはじめとするグラム陰性桿菌に対する本薬の抗菌力は、概ね対照薬 2 剤とほぼ同等であった。しかしながら *H. influenzae* に対する本薬の MIC₉₀ は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であったが、CPDX と比較すると 8 倍大きい値であった。また *P. vulgaris* および *P. mirabilis* に対する MIC₉₀ は各々 $3.13 \mu\text{g/ml}$ および $0.78 \mu\text{g/ml}$ であったが、対照薬 2 剤に比較すると 4 から 8 倍大きい値であった。

ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌のうち、*P. aeruginosa* および *X. maltophilia* に対する MIC₉₀ は対照薬 2 剤と同様 $>100 \mu\text{g/ml}$ であり、抗菌活性は低かった。

嫌気性菌のうち、最も臨床的に重要とされる *B. fragilis* に対する MIC₉₀ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であり、対照薬 2 剤に比較して強い抗菌力を示した。

2. 呼吸器感染症における臨床効果

本剤を投与した 5 例の症例一覧を Table 2 に、投与前後の主な臨床検査値の変動を Table 3 に示した。

1) 臨床効果

5 例の臨床効果は、著効 1 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。症例 1 はアレルギー性肺アスペルギルス症を合併している急性気管支炎で、咳嗽および膿性痰を認めたため本剤を投与した症例であった。本症例は胸部 X 線上、右肺に気管支拡張性変化が認められ、本剤投与後喀痰性状の改善は認められたが炎症反応の陰性化が認められずやや有効と判定した。症例 2 は左下肺野に浸潤影を認めた肺炎例で、tosufloxacin tosilate (TFLX) 無効例であった。投与後臨床症状および胸部 X 線の改善、白血球数の正常化および CRP の陰性化を認めたため著効と判定した。症例

Table 2. Clinical results of SY5555 treatment

Patient No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease & Complication	Isolated organism**	Administration			BT** (°C)	ESR** (mm/h)	CRP** (mg/dl)	WBC** (/mm ³)	Response	Adverse reaction
				Dose (mg/day)	Duration (day)	Total dose (g)						
1	68 F	Acute bronchitis	Not done	900	14	12.6	36.8	13	0.71	5,720	Fair	(-)
		ABPA*	Normal flora				36.6	8	0.57	7,320		
2	83 M	Pneumonia	Normal flora	900	12	10.8	37.2	57	13.60	9,840	Excellent	(-)
		Chronic bronchitis, Atelectasis	Normal flora				36.4	14	0.02	7,050		
3	61 M	Chronic bronchitis	Normal flora	450	14	6.3	37.2	N.D.	4.84	6,740	Good	Abdominal distention
		None	Not done				36.4	N.D.	3.29 [#]	8,710 [#]		
4	63 F	Chronic bronchitis	<i>B. catarrhalis</i> 10 ⁷ <	600	7	4.2	36.4	N.D.	0.06	5,190	Good	(-)
		None	Not detected				36.4	N.D.	0.43	5,260		
5	79 F	Bronchiectasis+ Infection	Not done	600	7	4.2	36.6	N.D.	N.D.	N.D.	Poor	(-)
		Hypertension	Normal flora				36.4	N.D.	1.3	6,950		

⊙: causative organism, *: allergic bronchopulmonary aspergillosis

** : before treatment, N.D.=not done, #: data on 7 days after treatment

Table 3. Laboratory findings before and after administration of SY5555

Case No.		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plt (×10 ⁴ /mm ³)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	B	378	11.4	11.2	11.8	15.6	6.0	139	13.5	0.65
	A	402	12.1	14.9	14.4	16.7	8.3	179	13.5	0.73
2	B	419	12.9	20.8	1.6	18.0	12.0	203	21.0	1.0
	A	427	13.3	22.9	2.5	25.0	15.0	199	18.0	0.9
3	B	466	14.1	18.2	2.8	26.7	22.2	258	12.8	0.87
	A	410 [#]	12.4 [#]	28.7 [#]	2.7 [#]	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
4	B	378	11.8	27.6	3.0	15.2	8.0	140	12.1	0.74
	A	409	12.2	24.1	3.8	16.6	9.8	N.T.	10.5	0.93
5	B	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
	A	394	11.9	27.4	2.0	14.6	5.8	N.T.	17.1	0.9

B : before treatment, A : after treatment, N.T. : not tested

: data on 7 days after treatment

3は慢性気管支炎の経過中に発熱、咳嗽増強をきたした症例で、喀痰からは有意な細菌は認められなかった。本剤投与後、咳嗽、喀痰は減少し、解熱したので有効と判定した。なお本例は投与後より軽い腹部膨満感が出現したが、そのまま投与継続は可能で、4日目には消失した。症例4は慢性気管支炎の急性増悪例で、喀痰より *B. catarrhalis* (>10⁷ cells/ml) を検出した。投与後菌消失および臨床症状の改善を認めたため、有効と判定した。症例5は気管支拡張症の二次感染例であったが、毎回 *P. aeruginosa* を喀痰より検出していた症例で、膿性痰、咳嗽増強のため本剤を投与したが、病態は不変で無効と判定した。

2) 副作用

慢性気管支炎の急性増悪1例(症例3)において、本剤投与とともに腹部膨満感が発現した。症状は軽度のもので無処置のまま本剤を継続投与したところ、4日目に症状は消失した。

3) 臨床検査値異常

本剤の投与が関与すると考えられる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

III. 考 察

従来より既存の抗菌薬に対して耐性を示す病原菌の増加が指摘されており^{4,5)}、依然として耐性菌に有効な新規の抗菌薬の開発が求められている。一方、MRSAで代表される耐性菌感染症の増加は、感染症治療にお

ける抗菌薬使用方法に問題が提起されている。

こうした現状を背景として抗菌薬の開発は、グラム陰性菌に対する抗菌力を重視した研究開発を経て、近年グラム陽性球菌に対する抗菌力の充実を志向した研究開発がその潮流となっている。今回私たちは、初めての経口用ペネム系抗菌薬である本剤の臨床分離株に対する抗菌力の測定および臨床的検討を行い、その有用性に関する若干の考察を試みた。

臨床分離菌に対する本薬の全般的な抗菌力については、対照薬2剤すなわちCFTMおよびCPDXに類似していることが示唆された。そのなかで本薬の特徴的な点としてグラム陽性球菌であるMSSA, *S. pneumoniae* および *E. faecalis* に対してこれら2薬剤より強力であることを指摘できた。またMRSAについては、供試株の64%にあたる32株の発育が0.39 μ g/mlで阻止された点は、注目に値するものと思われた。

嫌気性菌である *B. fragilis* に対しても、対照薬2剤に比較して本薬は強力な抗菌力を示した。しかしながら *H. influenzae* に対する抗菌力は、臨床的には十分効果が得られる抗菌活性であるが、CPDXに比較すると8倍弱いものであった。本薬の *H. influenzae* に対する抗菌力はやや弱く、これはペネム系薬剤に共通したものであることが示唆される^{1,6)}。

呼吸器感染症の主要な病原菌として *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* および *H. influenzae* が指摘されている。*S. pneumoniae* は市中肺炎を含む下気道感染症の起炎菌において主要な位置を占めているが、近年、 β -ラクタム剤に対する耐性菌の出現が報告されている⁷⁾。また *H. influenzae* および *B. catarrhalis* は慢性気道感染症において、その重要性が指摘されている。このような呼吸器病原菌に対して、本薬は強い抗菌活性を示すことが今回の研究から明らかとなった。

本薬の抗菌力の特徴をまとめると、グラム陽性球菌に対しては対照薬2剤を凌駕する抗菌力を、またグラム陰性桿菌に対しては対照薬2剤に匹敵する抗菌力を各々有し、さらに嫌気性菌に対しても抗菌力を具備した薬剤と考えられる。すなわち本薬は、ペネム系薬剤に共通した特徴をもつ薬剤である。以上の特徴を踏まえると、本薬の呼吸器感染症における有用性が示唆さ

れ、特に本薬はグラム陽性球菌による感染症および既存の経口剤による治療で十分な効果が得られない感染症に有用性が期待できると思われた。

呼吸器感染症5例における臨床効果は、著効1例、有効2例、やや有効1例、無効1例であった。やや有効と判定した急性気管支炎例(症例1)は、臨床症状および炎症反応の改善が不十分であった。この症例は、アレルギー性肺炎アスペルギルス症を基礎疾患に有し、既存の肺構築が破壊されている点などが効果が鈍かった理由として挙げられる。慢性気管支炎例(症例4)より分離された *B. catarrhalis* は、本薬に対するMIC値および β -lactamase産生性の検討は未実施であったが、本剤投与後消失しており、本薬の抗菌力が臨床的に反映されているものと考えられた。臨床的には、今後さらに症例を集積し検討を重ねていく必要があると考えられる。

今回の臨床的検討では、副作用は5例のうち腹部膨満感が1例に発現したが、軽度のものであった。臨床検査値の異常変動は認められず、既存の β -ラクタム剤と同様に使用できる薬剤と考えられた。

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) Nord C E, Lindmark A, Persson I: Susceptibility of anaerobic bacteria to ALP 201. Antimicrob Agent Chemother 33: 2137~2139, 1989
- 3) 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
- 4) 那須 勝: 抗生剤の使用と耐性菌. 臨床外科 46: 1461~1466, 1991
- 5) 那須 勝: 抗菌薬療法の現状とその限界. Medical Practice 9: 1662~1669, 1992
- 6) 山崎 透, 後藤陽一郎, 一宮朋来, 永井寛之, 重野秀明, 後藤 純, 田宮隆良, 那須 勝: 新カルバペネム系抗生物質 Meropenem に関する基礎的研究および呼吸器感染症における臨床的検討. Chemotherapy 40 (S-1): 432~439, 1992
- 7) 重野秀明, 山崎 透, 永井寛之, 後藤陽一郎, 田宮隆良, 那須 勝, 野路弓子, 小此木研二: β -ラクタム薬耐性肺炎球菌で死亡した1症例と分離菌の耐性機序. 感染症学雑誌 66: 508~515, 1992

In vitro antimicrobial activity of SY5555, a new oral penem,
and its clinical efficacy in respiratory infections

Masaru Nasu, Tohru Yamasaki, Hiroshi Kawano, Kazuhiro Hirai,
Tomoku Ichimiya, Issei Tokimatsu, Kazufumi Hiramatsu, Mitsuru Masuda,
Hiroyuki Nagai and Takayoshi Tashiro

Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University
Hasama-machi, Oita 879-55, Japan

Yoichiro Goto

Department of Laboratory Medicine, Oita Medical University

We investigated the antimicrobial activity of SY5555, a newly developed oral penem, against clinical isolates and its clinical efficacy in respiratory infections. The results were as follows.

1. Antimicrobial activity

Minimum inhibitory concentrations (MICs) of SY5555, ceftam (CFTM) and cefpodoxime (CPDX) were measured against 760 strains isolated from clinical specimens (16 genera and 18 species, including gram-positive cocci, gram-negative bacilli and anaerobes) according to the standard procedure described by the Japan Society of Chemotherapy. SY5555 was more active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Enterococcus faecalis* than CFTM and CPDX. The activity of SY5555 against gram-negative bacilli except for *Haemophilus influenzae* was similar to that of CFTM and CPDX.

2. Clinical results

SY5555 was administered to 5 patients with respiratory infections in a dose of 150-300 mg t. i. d. for 7-14 days. The clinical efficacy was excellent in 1 case, good in 2, fair in 1 and poor in 1. Abdominal distention was observed in 1 case. No abnormal laboratory findings were noted.