

新規ペネム系経口抗菌薬 SY5555 の各種臨床分離新鮮菌株に対する 抗菌力の検討

中塩 哲士・須佐 千尋・岩沢 博子・堀 誠治・嶋田甚五郎
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター*

新規ペネム系経口抗菌薬 SY5555 について、臨床材料からの新鮮分離菌株に対する *in vitro* 抗菌力を対照薬 (ampicillin, piperacillin, cefazolin, cefmetazole, cefotaxime, cefoperazone) と比較した。SY5555 は *Streptococcus* 属, *Enterococcus* 属菌に対して対照薬に比べ良好な抗菌力を示し, *Streptococcus* 属に対する MIC_{90%} は 0.05 µg/ml 以下であった。腸内細菌科菌群のほとんどの菌種に対する SY5555 の MIC_{90%} は 6.25 µg/ml 以下であった。本薬は *Haemophilus influenzae* に対し検討薬中最も優れた抗菌力を示し, さらに嫌気性菌 (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*, *Clostridium difficile*) に対しても良好な抗菌力を示した。*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* の各 1 株を用い 10 代にわたり SY5555 の薬剤増量継代培養を実施したところ, 本薬の MIC の上昇はいずれも 4 倍以内にとどまったことから耐性化しにくいことが示唆された。

Key words : SY5555, 経口ペネム, 抗菌力, 試験管内耐性獲得

SY5555 は新規の非エステル型経口ペネム系抗菌薬でペネム環の 2 位がテトラヒドロフリル基に置換されたことにより水溶性となっている。本薬はブドウ球菌, 腸球菌をはじめとするグラム陽性菌, 緑膿菌を除く好気性グラム陰性菌および嫌気性菌に対して良好な抗菌力を示すとされている。今回, 当院における各種臨床材料から分離され, 起炎菌と推定された菌株多数を用いて本薬の *in vitro* 抗菌力および試験管内耐性獲得の有無を検討した。

使用菌株は当院において 1992 年前半に各種臨床材料から分離された菌株である。使用薬剤は SY5555 (サントリー・山之内) の他に, 対照薬として ampicillin (ABPC, 明治製薬), piperacillin (PIPC, 富山化学), cefazolin (CEZ, 藤沢薬品), cefmetazole (三共), cefotaxime (CTX, 森下ルセル) および cefoperazone (CPZ, ファイザー製薬) を用いた。抗菌力の測定法は日本化学療法学会標準法により最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた¹⁻⁵⁾。使用培地は Mueller-Hinton 培地 (BBL) を基礎培地とし, *Streptococcus* 属, *Enterococcus* 属にはヒツジ脱繊維血液 (コーニング) を終濃度 10% (v/v) に, *Staphylococcus* 属には NaCl を終濃度 2% (w/v) に添加した。嫌気性菌の場合は GAM 寒天培地 (日水) を用いた。試験管内耐性獲得の有無を調べるために *Staphylococcus aureus* No. 6 株 (メチシ

リン感受性), *Enterococcus faecalis* No. 4 株, *Escherichia coli* No. 21 株, および *Klebsiella pneumoniae* No. 14 株を用いて, Mueller-Hinton broth (MHB, BBL) で継代培養し SY5555 に対する耐性化を検討した。被験菌 (菌濃度 10⁶ CFU/ml) の増殖に影響を与えない薬剤濃度である 1/8MIC から継代を開始して 2 倍段階ずつ高濃度の薬剤を含む MHB へ移植し, 37°C にて 24 時間培養し, これを 10 回繰り返した。各継代毎に被験菌に対する SY5555 の MIC を測定した。

SY5555 の試験管内抗菌力を Table 1 に示した。*Streptococcus* 属に対する SY5555 の MIC range は 0.025~0.05 µg/ml の範囲にあり, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* および *S. agalactiae* に対する本薬の MIC_{90%} はそれぞれ 0.025, 0.05, 0.05 µg/ml であり, 検討薬中最も良好な抗菌力を示した。

Enterococcus 属菌に対する本薬の抗菌力は菌種により大きく異なった。すなわち *E. faecalis*, *E. avium* に対する本薬の MIC range はそれぞれ 0.2~3.13, 0.78~12.5 µg/ml の範囲にあり, MIC_{90%} はそれぞれ 1.56, 6.25 µg/ml で検討薬中最も優れた抗菌力を示した。これに対して *E. faecium* に対する SY5555 の MIC range は 50~≥200 µg/ml の範囲にあり, MIC_{90%} は 200 µg/ml 以上であった。*Staphylococcus* 属菌に対する本薬の抗菌力は methicillin 感受性菌および

Table 1. Antimicrobial activity of SY5555

Species	Antibiotic	MIC range	MIC _{50%}	MIC _{90%}
<i>S. pneumoniae</i> (27) *	SY5555	≤0.025	≤0.025	≤0.025
	ampicillin	0.05 - 0.78	0.39	0.39
	piperacillin	≤0.025 - 0.2	0.05	0.1
	cefazolin	0.05 - 3.13	0.39	0.78
	cefmetazole	0.1 - 3.13	0.78	0.78
	cefotaxime	0.05 - 0.78	0.2	0.39
	cefoperazone	0.05 - 3.13	0.39	1.56
<i>S. pyogenes</i> (27)	SY5555	≤0.025 - 0.05	≤0.025	0.05
	ampicillin	0.1 - 0.78	0.2	0.78
	piperacillin	≤0.025 - 0.2	0.05	0.1
	cefazolin	0.1 - 0.78	0.39	0.39
	cefmetazole	0.2 - 0.78	0.39	0.78
	cefotaxime	0.05 - 0.78	0.2	0.2
	cefoperazone	0.1 - 0.78	0.39	0.39
<i>S. agalactiae</i> (20)	SY5555	≤0.025 - 0.05	≤0.025	0.05
	ampicillin	0.05 - 1.56	0.39	1.56
	piperacillin	≤0.025 - 0.78	0.1	0.2
	cefazolin	0.05 - 1.56	0.2	1.56
	cefmetazole	0.1 - 3.13	0.39	1.56
	cefotaxime	0.05 - 1.56	0.2	1.56
	cefoperazone	0.05 - 1.56	0.39	0.78
<i>E. faecalis</i> (27)	SY5555	0.2 - 3.13	0.78	1.56
	ampicillin	0.1 - 6.25	0.78	3.13
	piperacillin	0.1 - 6.25	1.56	6.25
	cefazolin	3.13 - 100	25	50
	cefmetazole	100 - ≥200	≥200	≥200
	cefotaxime	50 - ≥200	≥200	≥200
	cefoperazone	100 - ≥200	≥200	≥200
<i>E. avium</i> (27)	SY5555	0.78 - 12.5	1.56	6.25
	ampicillin	1.56 - 100	12.5	50
	piperacillin	1.56 - 100	12.5	50
	cefazolin	≥200	≥200	≥200
	cefmetazole	≥200	≥200	≥200
	cefotaxime	≥200	≥200	≥200
	cefoperazone	≥200	≥200	≥200
<i>E. faecium</i> (27)	SY5555	50 - ≥200	≥200	≥200
	ampicillin	1.56 - 100	12.5	50
	piperacillin	1.56 - 100	12.5	100
	cefazolin	≥200	≥200	≥200
	cefmetazole	≥200	≥200	≥200
	cefotaxime	≥200	≥200	≥200
	cefoperazone	≥200	≥200	≥200
Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (27)	SY5555	0.1 - 6.25	0.39	3.13
	ampicillin	0.1 - 12.5	1.56	6.25
	piperacillin	0.2 - 6.25	3.13	6.25
	cefazolin	0.05 - 6.25	0.78	3.13
	cefmetazole	0.05 - 12.5	1.56	6.25
	cefotaxime	0.2 - 50	1.56	12.5
	cefoperazone	0.2 - 25	3.13	6.25

Table 1. (Continued)

Species	Antibiotic	MIC range	MIC _{50%}	MIC _{90%}
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (27)	SY5555	0.1 - ≥ 200	6.25	100
	ampicillin	6.25 - ≥ 200	50	50
	piperacillin	12.5 - ≥ 200	50	100
	cefazolin	50 - ≥ 200	≥ 200	≥ 200
	cefmetazole	50 - ≥ 200	100	≥ 200
	cefotaxime	100 - ≥ 200	100	≥ 200
	cefoperazone	25 - ≥ 200	100	≥ 200
Methicillin-sensitive <i>S. epidermidis</i> (27)	SY5555	0.05 - 6.25	0.39	6.25
	ampicillin	0.05 - 12.5	1.56	6.25
	piperacillin	0.05 - 6.25	0.39	1.56
	cefazolin	0.05 - 6.25	0.78	6.25
	cefmetazole	0.39 - 12.5	0.78	6.25
	cefotaxime	0.05 - 25	3.13	12.5
	cefoperazone	0.1 - 25	3.13	12.5
Methicillin-resistant <i>S. epidermidis</i> (27)	SY5555	0.2 - ≥ 200	6.25	≥ 200
	ampicillin	12.5 - ≥ 200	50	≥ 200
	piperacillin	6.25 - ≥ 200	50	≥ 200
	cefazolin	≥ 200	≥ 200	≥ 200
	cefmetazole	≥ 200	≥ 200	≥ 200
	cefotaxime	≥ 200	≥ 200	≥ 200
	cefoperazone	100 - ≥ 200	≥ 200	≥ 200
<i>E. coli</i> (27)	SY5555	0.1 - 1.56	0.39	0.78
	ampicillin	0.2 - 100	1.56	6.25
	piperacillin	0.1 - 6.25	0.78	3.13
	cefazolin	≤ 0.025 - 1.56	0.2	0.78
	cefmetazole	≤ 0.025 - 3.13	0.39	0.78
	cefotaxime	≤ 0.025 - 0.78	0.2	0.39
	cefoperazone	≤ 0.025 - 0.78	0.1	0.2
<i>C. freundii</i> (27)	SY5555	0.05 - 50	0.39	25
	ampicillin	1.56 - 100	50	100
	piperacillin	0.2 - 50	6.25	50
	cefazolin	0.78 - 50	50	50
	cefmetazole	0.1 - 50	6.25	50
	cefotaxime	0.05 - 25	3.13	6.25
	cefoperazone	0.05 - 25	1.56	12.5
<i>C. diversus</i> (27)	SY5555	0.2 - 3.13	0.78	3.13
	ampicillin	6.25 - 100	50	100
	piperacillin	0.78 - 12.5	6.25	12.5
	cefazolin	0.39 - 100	0.78	100
	cefmetazole	0.2 - 100	0.78	100
	cefotaxime	0.05 - 0.78	0.1	0.78
	cefoperazone	0.05 - 1.56	0.2	1.56
<i>K. pneumoniae</i> (27)	SY5555	0.1 - 6.25	0.39	1.56
	ampicillin	0.78 - 100	12.5	100
	piperacillin	0.2 - 50	0.78	25
	cefazolin	0.1 - 50	0.2	50
	cefmetazole	0.05 - 50	0.1	25
	cefotaxime	≤ 0.025 - 50	0.05	50
	cefoperazone	≤ 0.025 - 50	0.05	12.5

Table 1. (Continued)

Species	Antibiotic	MIC range	MIC _{50%}	MIC _{90%}
<i>K. oxytoca</i> (27)	SY5555	0.05 - 0.39	0.1	0.39
	ampicillin	12.5 - 100	50	100
	piperacillin	1.56 - 6.25	3.13	6.25
	cefazolin	0.78 - 100	3.13	100
	cefmetazole	0.39 - 6.25	0.78	6.25
	cefotaxime	≤0.025 - 0.39	0.05	0.39
	cefoperazone	0.2 - 6.25	3.13	6.25
<i>E. aerogenes</i> (27)	SY5555	0.1 - 12.5	0.78	6.25
	ampicillin	6.25 - ≥200	100	100
	piperacillin	0.2 - 25	3.13	12.5
	cefazolin	0.78 - 100	100	100
	cefmetazole	3.13 - ≥200	50	100
	cefotaxime	0.05 - 50	3.13	25
	cefoperazone	0.05 - 100	6.25	100
<i>E. cloacae</i> (27)	SY5555	0.1 - 12.5	0.78	6.25
	ampicillin	0.78 - ≥200	100	≥200
	piperacillin	0.1 - 100	3.13	25
	cefazolin	0.2 - 100	25	100
	cefmetazole	0.2 - 100	3.13	100
	cefotaxime	0.05 - 100	0.39	50
	cefoperazone	≤0.025 - 100	1.56	25
<i>P. mirabilis</i> (27)	SY5555	0.1 - 1.56	0.39	1.56
	ampicillin	0.1 - 100	1.56	100
	piperacillin	0.05 - 25	0.39	6.25
	cefazolin	0.78 - 100	6.25	50
	cefmetazole	0.2 - 25	3.13	6.25
	cefotaxime	≤0.025 - 25	0.05	0.2
	cefoperazone	≤0.025 - 6.25	0.78	3.13
<i>P. vulgaris</i> (27)	SY5555	0.05 - 1.56	0.2	0.78
	ampicillin	0.2 - 100	100	100
	piperacillin	0.05 - 100	0.78	25
	cefazolin	0.78 - ≥200	100	≥200
	cefmetazole	0.2 - 6.25	3.13	6.25
	cefotaxime	≤0.025 - 50	0.1	6.25
	cefoperazone	0.05 - 100	3.13	25
<i>M. morgani</i> (27)	SY5555	0.1 - 12.5	0.78	6.25
	ampicillin	0.39 - 50	0.78	25
	piperacillin	0.1 - 12.5	0.39	6.25
	cefazolin	0.39 - 100	1.56	100
	cefmetazole	0.2 - 50	1.56	25
	cefotaxime	0.05 - 6.25	0.2	3.13
	cefoperazone	0.1 - 3.13	0.39	0.78
<i>P. rettgeri</i> (27)	SY5555	0.1 - 12.5	0.78	6.25
	ampicillin	3.13 - ≥200	50	100
	piperacillin	0.78 - ≥200	6.25	100
	cefazolin	0.39 - 100	50	100
	cefmetazole	0.05 - 100	1.56	100
	cefotaxime	0.05 - 100	0.05	0.2
	cefoperazone	0.05 - 100	0.78	25

Table 1. (Continued)

Species	Antibiotic	MIC range	MIC _{50%}	MIC _{90%}
<i>S. marcescens</i> (27)	SY5555	0.39 - ≥ 200	6.25	100
	ampicillin	50 - ≥ 200	100	≥ 200
	piperacillin	0.39 - ≥ 200	12.5	100
	cefazolin	50 - ≥ 200	100	≥ 200
	ceftazidime	0.78 - ≥ 200	100	≥ 200
	cefotaxime	0.1 - ≥ 200	50	100
	cefoperazone	0.1 - ≥ 200	12.5	100
<i>Salmonella</i> spp. (9)	SY5555	0.05 - 0.2	0.1	0.2
	ampicillin	0.05 - 100	0.1	100
	piperacillin	0.05 - 6.25	0.2	6.25
	cefazolin	0.1 - 1.56	0.39	1.56
	ceftazidime	0.05 - 50	0.05	50
	cefotaxime	≤ 0.025 - 12.5	0.05	12.5
	cefoperazone	0.05 - 6.25	0.05	6.25
<i>Y. enterocolitica</i> (9)	SY5555	0.05 - 0.2	0.1	0.2
	ampicillin	25 - 50	50	50
	piperacillin	0.78 - 3.13	0.78	3.13
	cefazolin	3.13 - 25	12.5	25
	ceftazidime	0.39 - 12.5	3.13	12.5
	cefotaxime	≤ 0.025 - 0.2	0.05	0.2
	cefoperazone	0.2 - 1.56	0.78	1.56
<i>Y. pseudotuberculosis</i> (9)	SY5555	0.1 - 0.2	0.2	0.2
	ampicillin	0.1 - 0.78	0.39	0.78
	piperacillin	0.05 - 0.2	0.05	0.2
	cefazolin	0.2 - 25	0.78	25
	ceftazidime	0.2 - 1.56	0.78	1.56
	cefotaxime	0.05 - 1.56	0.05	1.56
	cefoperazone	0.05 - 12.5	0.1	12.5
<i>P. aeruginosa</i> (27)	SY5555	25 - ≥ 200	≥ 200	≥ 200
	ampicillin	100 - ≥ 200	≥ 200	≥ 200
	piperacillin	0.78 - ≥ 200	6.25	100
	cefazolin	3.13 - ≥ 200	≥ 200	≥ 200
	ceftazidime	12.5 - ≥ 200	≥ 200	≥ 200
	cefotaxime	0.1 - ≥ 200	25	≥ 200
	cefoperazone	1.56 - ≥ 200	6.25	≥ 200
<i>P. cepacia</i> (10)	SY5555	1.56 - 25	6.25	25
	ampicillin	100 - ≥ 200	≥ 200	≥ 200
	piperacillin	6.25 - 100	50	50
	cefazolin	≥ 200	≥ 200	≥ 200
	ceftazidime	6.25 - ≥ 200	≥ 200	≥ 200
	cefotaxime	6.25 - ≥ 200	≥ 200	≥ 200
	cefoperazone	50 - ≥ 200	≥ 200	≥ 200
<i>P. putida</i> (9)	SY5555	12.5 - 100	50	100
	ampicillin	12.5 - ≥ 200	100	100
	piperacillin	6.25 - ≥ 200	50	≥ 200
	cefazolin	≥ 200	≥ 200	≥ 200
	ceftazidime	≥ 200	≥ 200	≥ 200
	cefotaxime	3.13 - 100	12.5	100
	cefoperazone	6.25 - ≥ 200	12.5	≥ 200

Table 1. (Continued)

Species	Antibiotic	MIC range	MIC _{50%}	MIC _{90%}
<i>X. maltophilia</i> (27)	SY5555	25 - ≥ 200	≥ 200	≥ 200
	ampicillin	6.25 - ≥ 200	≥ 200	≥ 200
	piperacillin	1.56 - 100	50	100
	cefazolin	≥ 200	≥ 200	≥ 200
	ceftazidime	3.13 - ≥ 200	≥ 200	≥ 200
	cefotaxime	1.56 - ≥ 200	50	≥ 200
	cefoperazone	0.39 - ≥ 200	12.5	≥ 200
<i>A. calcoaceticus</i> (27)	SY5555	0.1 - 12.5	1.56	12.5
	ampicillin	3.13 - ≥ 200	25	100
	piperacillin	0.1 - 100	3.13	100
	cefazolin	3.13 - ≥ 200	100	≥ 200
	ceftazidime	6.25 - ≥ 200	100	100
	cefotaxime	0.05 - 100	12.5	100
	cefoperazone	0.39 - ≥ 200	3.13	100
<i>A. xylosoxidans</i> (27)	SY5555	0.78 - ≥ 200	12.5	100
	ampicillin	3.13 - ≥ 200	25	100
	piperacillin	0.1 - 12.5	0.78	6.25
	cefazolin	25 - ≥ 200	≥ 200	≥ 200
	ceftazidime	12.5 - ≥ 200	100	≥ 200
	cefotaxime	0.78 - ≥ 200	12.5	100
	cefoperazone	0.2 - ≥ 200	3.13	100
<i>A. faecalis</i> (9)	SY5555	0.2 - 3.13	0.39	3.13
	ampicillin	0.78 - 100	12.5	100
	piperacillin	0.05 - 25	0.39	25
	cefazolin	0.78 - 50	1.56	50
	ceftazidime	0.05 - 25	0.2	12.5
	cefotaxime	0.05 - 12.5	0.2	12.5
	cefoperazone	0.2 - 12.5	0.39	12.5
<i>Flavobacterium</i> (18)	SY5555	12.5 - ≥ 200	100	≥ 200
	ampicillin	25 - ≥ 200	≥ 200	≥ 200
	piperacillin	3.13 - 100	12.5	50
	cefazolin	≥ 200	≥ 200	≥ 200
	ceftazidime	12.5 - ≥ 200	25	≥ 200
	cefotaxime	12.5 - ≥ 200	50	≥ 200
	cefoperazone	1.56 - ≥ 200	50	≥ 200
<i>H. influenzae</i> (27)	SY5555	0.05 - 0.78	0.2	0.39
	ampicillin	0.78 - 25	3.13	6.25
	piperacillin	0.1 - 3.13	0.39	0.78
	cefazolin	0.39 - 12.5	6.25	12.5
	ceftazidime	0.39 - 3.13	1.56	1.56
	cefotaxime	0.1 - 3.13	0.2	0.78
	cefoperazone	0.1 - 3.13	0.39	1.56
<i>B. fragilis</i> (18)	SY5555	0.1 - 6.25	0.78	6.25
	ampicillin	0.78 - ≥ 200	25	100
	piperacillin	0.78 - ≥ 200	3.13	100
	cefazolin	1.56 - ≥ 200	50	≥ 200
	ceftazidime	0.78 - 100	12.5	50
	cefotaxime	0.78 - ≥ 200	12.5	100
	cefoperazone	0.39 - ≥ 200	25	≥ 200

Table 1. (Continued)

Species	Antibiotic	MIC range	MIC _{50%}	MIC _{90%}
<i>Fusobacterium</i> (9)	SY5555	0.05 - 0.2	0.1	0.2
	ampicillin	0.1 - 1.56	0.39	1.56
	piperacillin	0.2 - 3.13	0.78	3.13
	cefazolin	0.05 - 1.56	0.39	1.56
	cefmetazole	0.05 - 1.56	0.39	1.56
	cefotaxime	0.1 - 1.56	0.39	1.56
	cefoperazone	0.2 - 1.56	0.39	1.56
<i>Peptostreptococcus</i> (18)	SY5555	≤0.025 - 0.2	0.05	0.2
	ampicillin	0.05 - 25	0.78	25
	piperacillin	0.05 - ≥200	0.39	100
	cefazolin	0.05 - 100	3.13	50
	cefmetazole	0.05 - 100	6.25	100
	cefotaxime	0.05 - 100	0.39	100
	cefoperazone	0.05 - 100	12.5	100
<i>C. difficile</i> (27)	SY5555	0.05 - 0.78	0.1	0.39
	ampicillin	1.56 - 12.5	3.13	6.25
	piperacillin	1.56 - 25	6.25	12.5
	cefazolin	12.5 - ≥200	50	100
	cefmetazole	12.5 - 100	25	50
	cefotaxime	50 - ≥200	100	≥200
	cefoperazone	25 - ≥200	100	≥200

* No. in parenthesis indicates the number of strains tested.

耐性菌で大きく異なった。すなわちmethicillin感受性の *S. aureus* (MSSA) および *S. epidermidis* (MSSE) に対する SY5555 の MIC_{90%} はそれぞれ 3.13, 6.25 μg/ml であったのに対して, methicillin 耐性の *S. aureus* (MRSA) および *S. epidermidis* (MRSE) に対する SY5555 の MIC_{90%} はそれぞれ 100, 200 μg/ml 以上であった。腸内細菌科菌群においては本薬の MIC range, MIC_{90%} は *E. coli* に対しそれぞれ 0.1~1.56 μg/ml, 0.78 μg/ml, *K. pneumoniae* に対しそれぞれ 0.1~6.25 μg/ml, 1.56 μg/ml と良好な抗菌力を示した。ほとんどの腸内細菌科菌種に対する本薬の MIC_{90%} は 6.25 μg/ml 以下であったが, *Citrobacter freundii* および *Serratia marcescens* に対してはそれぞれ 25, 100 μg/ml を示した。ブドウ糖非発酵菌のうち *Alcaligenes faecalis* に対する本薬の MIC_{90%} は 3.13 μg/ml であったのに対し, *Pseudomonas aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia*, *Acinetobacter calcoaceticus* に対してはそれぞれ ≥200, ≥200, 12.5 μg/ml であった。*Haemophilus influenzae* に対する本薬の MIC range は 0.05~0.78 μg/ml の範囲にあり, MIC_{90%} は 0.39 μg/ml で検討薬中最も優れた抗菌力を示した。*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. および *Clostridium difficile*

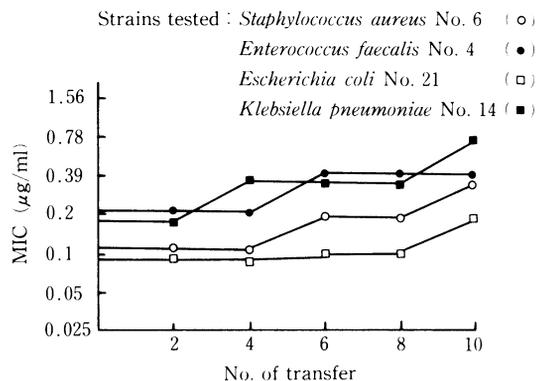


Fig. 1. Development of resistance to SY5555

に対しそれぞれ 6.25, 0.2, 0.2 および 0.39 μg/ml であった。なお, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *S. aureus* (MSSA), *E. coli*, *K. pneumoniae* および *H. influenzae* の各 2 株ずつを用いて SY5555 の最小殺菌濃度 (MBC) を測定し MIC と比較したところ, 両者間には 4 倍以内の差しかなかったことから SY5555 の強い殺菌作用が示された。

SY5555 に対する耐性獲得の有無を調べるために *S. aureus* No. 6 株 (SY5555 の MIC=0.1 μg/ml), *E.*

faecalis No. 4 (MIC=0.2 μ g/ml), *E. coli* No. 21 株 (MIC=0.1 μ g/ml) および *K. pneumoniae* No. 14 株 (MIC=0.2 μ g/ml) を用いて薬剤増量継代培養を実施した。被験菌に対する SY5555 の MIC は10代継代後においてもいずれも2~4倍以内の上昇にとどまったことから、本薬に対する耐性化は緩やかであることが示された (Fig. 1)。

今回の検討で SY5555 は *E. faecalis* を含むグラム陽性球菌, *S. marcescens* を除く腸内細菌科菌群, *H. influenzae* および嫌気性菌に対し良好な抗菌力が示された。しかし methicillin 耐性ブドウ球菌に対する SY5555 の抗菌力はなかった。検討した4菌種8株において本薬の MIC と MBC は4倍以内の差に過ぎなかったことから本薬の強い殺菌作用が示された。また、本薬は各種の β -lactamase に対し安定であることや、1/8MIC 以上の薬剤濃度ではマクロフェージとの協力的殺菌作用があることから、臨床的に有用な経口抗菌薬と考えられる⁶⁾。

文 献

- 1) 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
- 2) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27 : 559~560, 1979
- 3) Nakashio S, Nakamura M : In vitro activity of cefotaxime against clinically significant pathogens. Drugs 35 (Suppl. 2) : 14~21, 1988
- 4) 中塩哲士, 須佐千尋, 邱 世林, 木島あゆみ, 岩沢博子, 下村晴信, 金光敬二, 堀 誠治, 水島 裕, 嶋田甚五郎 : Clarithromycin の in vitro 抗菌力と細菌の粘着抑制作用に関する研究。Japanese Journal of Antibiotics 46 : 428~436, 1993
- 5) 中塩哲士, 須佐千尋, 邱 世林, 金光敬二, 堀 誠治, 柳川 明, 嶋田甚五郎 : 新規グリコペプチド系抗菌薬 Teicoplanin の各種臨床分離新鮮株に対する抗菌力の検討。Chemotherapy 41 (S-2) : 41~46, 1993
- 6) 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

In vitro antimicrobial activity of SY5555, a new oral penem

Satoshi Nakashio, Chihiro Susa, Hiroko Iwasawa,
Seiji Hori and Jingoro Shimada

Institute of Medical Science, St. Marianna University
2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216, Japan

The antimicrobial activity of SY5555, a new oral penem, was determined against 861 recent clinical isolates, and compared with those of ampicillin, piperacillin, cefazolin, cefmetazole, cefotaxime and cefoperazone. SY5555 showed superior antimicrobial activity against the species of *Streptococcus* and *Enterococcus*, and the MIC₉₀s of SY5555 against *Streptococcus* spp. were less than 0.05 μ g/ml. The MIC₉₀s of SY5555 against most species of *Enterobacteriaceae* were less than 6.25 μ g/ml, whereas those against *Citrobacter freundii* and *Serratia marcescens* were 25 and 100 μ g/ml, respectively. SY5555 showed the highest antimicrobial activity against *Haemophilus influenzae* among the agents tested, and showed superior activity against anaerobes including *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. and *Clostridium difficile*.

Resistance to SY5555 was induced in stepwise fashion in broth cultures of *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains, indicating that the rate was very slow and the increased level of resistance did not exceed fourfold.