

## SY5555 に関する臨床的研究

磯田 和雄・長澤 龍司・笠原 成彦

埼玉医科大学総合医療センター第4内科\*

新しい経口ペネム系抗生剤 SY5555 の内科領域感染症に対する臨床的有効性、安全性について検討した。急性咽頭扁桃炎 1 例、急性咽頭炎 1 例、急性気管支炎 4 例、肺感染症を合併した慢性閉塞性呼吸器疾患 1 例、膀胱炎 1 例および急性腎盂腎炎 2 例の合計 10 例に対し SY5555 を 1 回投与量 150~300mg、1 日 3 回投与で 6~15 日間使用した。10 例中 8 例で臨床効果の判定が可能で、その内訳は著効 1 例、有効 6 例、無効 1 例であった。細菌学的検討では 2 例に *Escherichia coli* 1 株および *Enterococcus* sp. 1 株が検出され、両株共に本剤の投与によって除菌ができた。本剤の使用中に 1 例で下痢が出現したが重篤ではなく、また、全例で臨床検査値の異常変動は認められなかった。

**Key words :** SY5555, 呼吸器感染症, 尿路感染症

SY5555 は広域抗菌スペクトルを持つ新規に開発された経口用ペネム系抗生剤である。すなわち、本剤はペネム骨格を有する  $\beta$ -lactam 剤で、その 2 位が光学活性をもつ tetrahydrofuryl 基で置換され、かつ、非エステル体の構造を特徴としている。また、本剤は dehydropeptidase 1 活性阻害と腎毒性を少なくする目的で開発された単独使用可能な原体吸収型経口抗生剤でもある。

今回、我々はこの SY5555 の内科領域各種感染症に対する臨床検討をおこなう機会を得たのでその成績を報告する。

対象は平成 3 年 12 月から平成 4 年 6 月までの間、埼玉医科大学総合医療センター第 4 内科に入院あるいは入院した感染症患者のうち、同意が得られた男性 4 例、女性 6 例の合計 10 例で、年齢は 21~79 歳に分布し平均年齢は 47 歳であった。対象疾患の内訳は急性咽頭扁桃炎 1 例、急性咽頭炎 1 例、急性気管支炎 4 例、肺感染症を合併した慢性閉塞性呼吸器疾患 1 例、膀胱炎 1 例および急性腎盂腎炎 2 例であった。本剤の使用は 1 回 150~300mg を 1 日 3 回経口的に投与し、投与期間は 6~15 日で平均 12.3 日間であった。

呼吸器感染症での臨床効果は体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状などの臨床症状と胸部レ線フィルム所見、赤沈、末梢白血球数、CRP などの検査所見で判定し、尿路感染症では体温変化、排尿回数、排尿時痛などの臨床所見、ならびに赤沈、末梢白血球数、尿沈渣所見、CRP などから「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階、または「判定不能」のいずれかに判定した。

本剤の安全性は副作用発現の有無、程度、臨床検査値異常の発生の有無、さらに、それらと本剤服用との関連性などから検討した。

10 例での検討成績は Table 1 に示すとおりであった。

呼吸器感染症 7 例のうち、急性咽頭扁桃炎 1 例、急性気管支炎 1 例は本剤使用前の感染状態が不明瞭であったので臨床効果判定対象から除外し、5 例について検討した。その結果、急性気管支炎 3 例、肺感染症を合併した慢性閉塞性呼吸器疾患 1 例の計 4 例で有効であったが、急性咽頭炎 1 例は無効であった。尿路感染症 3 例のうち膀胱炎 1 例が有効、急性腎盂腎炎 2 例のうち 1 例が著効、1 例が有効で全例で有効以上の成績が得られた。

細菌学的検討では、急性腎盂腎炎 2 例から *Escherichia coli* 1 株と *Enterococcus* sp. 1 株が起炎菌として検出されたが、これらの菌株は本剤使用後に除菌された。

本剤 1 回 300mg、1 日 3 回服用していたもののうち 1 例に下痢の出現が認められたが、服用量を 1 回 200mg に減じ、同時にタンニン酸アルブミンとラクトミン製剤を併用した結果下痢の速やかな軽快が得られた。下痢以外の副作用は本剤使用に際して出現しておらず、かつ、本剤使用に起因したと思われる臨床検査異常値も全く認められなかった。

SY5555 は原体吸収型の新規ペネム系の経口抗生剤で、広域抗菌スペクトラムを有しているが、特に腸球菌を含むグラム陽性菌および嫌気性菌に対しては既存

\* 〒 350 埼玉県川越市鴨田辻道町 1981

Table 1. Clinical summary of cases treated with SY5555

| Case No. | Age (y) | Sex | Diagnosis<br>Underlying disease or complication                      | Treatment            |                 | Isolated organisms | WBC (/mm <sup>3</sup> ) | CRP (mg/dl)      | ESR (lh)         | Effect         |            | Side-effects |
|----------|---------|-----|--|----------------------|-----------------|--------------------|-------------------------|------------------|------------------|----------------|------------|--------------|
|          |         |     |  | Daily dose (mg×time) | Duration (days) |                    |                         |                  |                  | Total dose (g) | Clinical   |              |
| 1        | 54      | M   | Acute pharyngitis<br>Hypertension                                    | 200×3                | 13              | 7.80               | 7,100<br>↓<br>6,800     | 0.3<br>↓<br>1.1  | 4<br>↓<br>12     | Poor           | Unknown    | —            |
| 2        | 23      | M   | Pharyngotonsillitis<br>Glomerulonephritis                            | 150×3                | 6               | 2.70               | 9,600<br>↓<br>4,600     | 0.8<br>↓<br>0.3  | 5<br>↓<br>8      | Unevaluable    | Unknown    | —            |
| 3        | 41      | M   | Acute bronchitis   | 150×3                | 14              | 6.15               | 9,600<br>↓<br>5,400     | 0.7<br>↓<br>0.1  | 36<br>↓<br>12    | Good           | Unknown    | —            |
| 4        | 43      | M   | Acute bronchitis<br>Cerebral infarction<br>Chronic liver dysfunction | 150×3                | 14              | 6.30               | 6,700<br>↓<br>6,700     | 1.1<br>↓<br>0.3  | 16<br>↓<br>5     | Unevaluable    | Unknown    | —            |
| 5        | 79      | F   | Acute bronchitis<br>Renal insufficiency<br>Hypertension              | 150×3                | 14              | 6.15               | 4,100<br>↓<br>5,400     | 1.6<br>↓<br>0.2  | 46<br>↓<br>26    | Good           | Unknown    | —            |
| 6        | 65      | F   | Acute bronchitis<br>Hyperthyroidism                                  | 200×3                | 14              | 8.20               | 9,000<br>↓<br>5,400     | 2.1<br>↓<br>0.2  | 42<br>↓<br>28    | Good           | Unknown    | —            |
| 7        | 70      | F   | COPD and pulmonary infection<br>COPD                                 | 150×3                | 8               | 3.60               | 5,300<br>↓<br>7,400     | 1.9<br>↓<br>0.2  | 17<br>↓<br>30    | Good           | Unknown    | —            |
| 8        | 52      | F   | Pyelonephritis<br>Iron deficiency anemia                             | 300×3<br>↓<br>200×3  | 15              | 10.20              | 8,200<br>↓<br>4,900     | 15.9<br>↓<br>0.2 | 47<br>↓<br>20    | Good           | Eradicated | Diarrhea     |
| 9        | 26      | F   | Pyelonephritis   | 300×3                | 14              | 12.30              | 8,200<br>↓<br>5,300     | 11.3<br>↓<br>0   | 40<br>↓<br>N.D.* | Excellent      | Eradicated | —            |
| 10       | 21      | F   | Cystitis<br>Acute hepatitis  | 200×3                | 11              | 6.60               | 4,700<br>↓<br>4,800     | 1.1<br>↓<br>1.1  | 60<br>↓<br>46    | Good           | Unknown    | —            |

\* N.D. : not done

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with SY5555

| Case No. |   | RBC<br>( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | Hb<br>(g/dl) | Ht<br>(%) | WBC<br>( $/\text{mm}^3$ ) | Eosinophil<br>(%) | Platelets<br>( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | GOT<br>(IU/ml) | GPT<br>(IU/ml) | ALP<br>(IU/ml) | BUN<br>(mg/dl) | Creatinine<br>(mg/dl) |
|----------|---|--------------------------------------|--------------|-----------|---------------------------|-------------------|--|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|
| 1        | B | 532                                  | 15.6         | 48.6      | 7,100                     | 1                 | 24.5                                       | 19             | 16             | 150            | 21             | 1.0                   |
|          | A | 515                                  | 15.2         | 46.6      | 6,800                     | 6                 | 22.9                                       | 35             | 22             | 140            | 21             | 0.9                   |
| 2        | B | 545                                  | 15.4         | 47.6      | 9,600                     | 3                 | 25.0                                       | 23             | 22             | 115            | 8              | 0.9                   |
|          | A | 496                                  | 14.0         | 43.4      | 4,600                     | 1                 | 25.5                                       | 16             | 25             | 94             | 11             | 0.8                   |
| 3        | B | 452                                  | 14.4         | 42.5      | 9,600                     | 1                 | 34.0                                       | 80             | 191            | 313            | 16             | 0.7                   |
|          | A | 458                                  | 14.6         | 43.0      | 5,400                     | 1                 | 30.2                                       | 26             | 44             | 196            | 14             | 0.8                   |
| 4        | B | 476                                  | 14.4         | 44.2      | 6,700                     | 3                 | 26.7                                       | 21             | 58             | 160            | 8              | 0.8                   |
|          | A | 516                                  | 15.5         | 48.1      | 6,700                     | 4                 | 29.6                                       | 17             | 53             | 159            | 11             | 0.9                   |
| 5        | B | 411                                  | 12.1         | 37.6      | 4,100                     | 3                 | 19.9                                       | 30             | 26             | 113            | 17             | 1.2                   |
|          | A | 410                                  | 12.1         | 37.0      | 5,400                     | 2                 | 26.0                                       | 32             | 28             | 126            | 13             | 1.1                   |
| 6        | B | 429                                  | 12.8         | 39.4      | 9,000                     | 2                 | 35.5                                       | 21             | 14             | 291            | 14             | 0.6                   |
|          | A | 425                                  | 12.6         | 39.0      | 5,400                     | 1                 | 35.3                                       | 22             | 17             | 295            | 9              | 0.5                   |
| 7        | B | 455                                  | 13.2         | 41.5      | 5,300                     | 0                 | 35.2                                       | 17             | 7              | 103            | 6              | 0.6                   |
|          | A | 425                                  | 12.3         | 38.4      | 7,400                     | 1                 | 56.3                                       | 13             | 5              | 88             | 11             | 0.6                   |
| 8        | B | 490                                  | 12.9         | 40.7      | 8,200                     | 0                 | 19.3                                       | 39             | 36             | 282            | 19             | 0.5                   |
|          | A | 446                                  | 12.1         | 36.6      | 4,900                     | 0                 | 22.6                                       | 39             | 47             | 364            | 12             | 0.5                   |
| 9        | B | 455                                  | 13.2         | 40.7      | 8,200                     | N.D.*             | 27.2                                       | 19             | 18             | 140            | 16             | 0.7                   |
|          | A | 404                                  | 11.9         | 35.9      | 5,300                     | N.D.*             | 36.4                                       | 18             | 23             | 135            | 14             | 0.8                   |
| 10       | B | 422                                  | 11.7         | 36.9      | 4,700                     | 3                 | 15.7                                       | 107            | 612            | 194            | 3              | 0.5                   |
|          | A | 395                                  | 11.1         | 34.5      | 4,800                     | 8                 | 41.7                                       | 73             | 121            | 410            | 13             | 0.7                   |

B : before treatment A : after treatment \* N.D. : not done

の経口抗生剤と比較しても優れた抗菌力を持ち、かつ、*Pseudomonas aeruginosa* 以外の主要グラム陰性菌に対しては優れた抗菌力を示すと言われ、さらに、各種  $\beta$ -lactamase に対しても安定で酵素産生株にも強い抗菌力を示すとされている<sup>2,3)</sup>。

本研究で臨床効果判定が可能であった 8 例のなかで、無効と判定された急性咽頭炎 1 例 (54 歳, 男性) では臨床症状の改善は認められるものの、本剤服用期間中の CRP 値、赤沈値は悪化を示した。しかし、この症例以外での臨床効果は全て「有効」以上を示しており、内科領域の感染症に対する本剤の治療効果は優れている。細菌学的には今回検出された *Escherichia coli*, *Enterococcus* sp. の両株は本剤使用後に消失しているが、この事実は基礎研究で明らかにされている成績と一致しており、尿路感染症の治療にも本剤が有効である事が明らかにできた。一方、副作用としての下痢が 1 例に発生し、この症状は経口剤の使用量を減じることによって軽減が認められたとはいえ、本剤使用

時には消化器症状の発現に留意する必要があると考えられた。下痢以外の副作用は今回の検討では認められず、また、臨床検査成績においても本剤使用によってもたらされる副次的な現象は全く認められなかった。

以上の臨床成績から SY5555 は内科領域における各種感染症に対して、安全かつ臨床効果の期待できる経口抗生剤として用い得ると考えられる。

#### 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) Rylander M, Nord C E, Norrby S R: Comparative in vitro activity of the new oral Penem ALP against aerobic and anaerobic bacteria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 8 : 919-924, 1989
- 3) Bergan T, da Fonseca J: Comparative antibacterial activity of the penem ALP-201. Chemotherapy 37 : 413-419, 1989

## Clinical study of a new oral penem antibiotic, SY5555

Kazuo Isoda, Ryuji Nagasawa and Naruhiko Kasahara

Fourth Department of Internal Medicine, Saitama Medical Center, Saitama Medical School  
1981, Tsujido, Kamoda, Kawagoe, Saitama 350, Japan

We investigated the therapeutic efficacy and safety of a new oral penem antibiotic, SY5555, in ten patients with acute pharyngitis, acute pharyngotonsillitis, acute bronchitis, COPD complicated with bacterial infection, acute pyelonephritis, and cystitis. SY5555 was administered orally in a dose of 150 to 300 mg daily for six to fifteen days. Two patients were excluded from the evaluation of clinical efficacy because of uncertain symptoms before administration of the drug. The clinical response of eight patients to the new antibiotic seemed to be excellent in 1, good in 6 and poor in 1.

Two species of bacteria, *Escherichia coli* and *Enterococcus* sp., were identified as causative organisms in the urine from two patients. Those two bacteria were eradicated after administration of SY5555. Diarrhea occurred in one of ten patients, but was improved by decreasing the dosage of SY5555.

There were no remarkable changes in laboratory findings among the ten patients receiving SY5555. In conclusion, it can be considered that SY5555 has high therapeutic efficacy and safety in clinical use.