

呼吸器感染症に対する SY5555 の臨床的検討

杉山 温人・工藤宏一郎・可部順三郎

国立国際医療センター呼吸器科*

新しく開発された経口ペネム系抗生剤 SY5555 を呼吸器感染症 8 例(急性気管支炎 4 例, 肺炎 2 例, 気管支拡張症 2 例)に 1 回 150mg, 200mg および 300mg のいずれかの投与量にて 1 日 3 回経口投与した。尚, 投与期間は 5~14 日間, 投与総量は 3.15~8.4g であった。その結果, 著効 1 例, 有効 5 例, やや有効 2 例であった。細菌学的効果は 8 例中 5 例から 5 株 (*Haemophilus influenzae* 4 株, *Streptococcus pneumoniae* 1 株) が分離され, 全株消失した。副作用並びに臨床検査値の異常は認められなかった。

Key words : SY5555, ペネム系抗生物質, 呼吸器感染症

SY5555 はサントリ株式会社と山之内製薬株式会社により共同開発された新規骨格を有するペネム系抗生物質で, ヒト腎デヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) によって分解されるが imipenem に比べ安定性がやや向上しており, DHP-I 阻害剤あるいは腎毒性低下剤を必要とせず単独で使用可能となっている¹⁾。本剤を呼吸器感染症 8 例に投与し, その有効性と安全性を検討したので報告する。

対象患者は平成 3 年 9 月から平成 4 年 6 月までに当科外来を受診または入院した 8 例で, その内訳は急性気管支炎 4 例, 肺炎 2 例, 気管支拡張症 2 例であった。性別は男性 5 例, 女性 3 例で, 年齢は 35 歳から 67 歳までであった (Table 1)。

投与方法は SY5555 100mg 錠または 150mg 錠を 1 回 1~3 錠, 1 日 3 回経口投与した。投与期間は 5~14 日間であり, 総投与量は 3.15~8.4g であった。

効果判定は臨床効果と細菌学的効果で検討した。

臨床効果は臨床症状, 胸部 X 線像と白血球数, CRP, 赤沈などの臨床検査値を総合的に判断して著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階で判定した。細菌学的効果は喀痰を検査材料として細菌学的検査を投与前後に実施し, 起炎菌の消長により消失, 減少(部分消失), 不変, 菌交代の 4 段階で判定した。また, 安全性の検討を目的として SY5555 投与前後の自覚症状の観察と白血球分画, 血小板数, 肝機能検査, 腎機能検査, 血清電解質, CRP, 赤沈検査, 尿検査を実施した (Table 2)。

SY5555 投与による臨床効果は, 急性気管支炎 4 例中有効 2 例, やや有効 2 例, 肺炎 2 例中有効 2 例であった。気管支拡張症 2 例中著効 1 例, 有効 1 例であった。著効と有効を合計した有効率は 6/8 であった。SY5555

投与前の喀痰検査により起炎菌として 5 例に 2 菌種 5 株が検出され, その内訳は *Haemophilus influenzae* 4 株, *Streptococcus pneumoniae* 1 株であった。それ以外の 3 例についても細菌学的検査を行ったが, すべて口腔内常在菌であった。

以下, 各症例について概略を示す。

症例 1 : 急性気管支炎 65 歳 男性

平成 4 年 5 月 25 日より, 発熱, 咳嗽, 黄色調の喀痰が出現し 6 月 1 日当科受診となる。SY5555 450mg/日を 7 日間投与したところ, 解熱, 咳嗽, 喀痰が消失し, 白血球数, 赤沈, CRP の改善が認められた。投与前に喀痰より検出された *H. influenzae* は投薬により消失し, 臨床効果は有効とした。

症例 2 : 急性気管支炎 57 歳 男性

平成 4 年 6 月 10 日より, 発熱, 咳嗽, 喀痰が出現し次第に増悪したため, 6 月 15 日当科受診。SY5555 900mg/日を 5 日間投与したところ, 咳嗽, 喀痰の量, 性状等の改善は認められたものの, 本剤のみでは完全寛解が得られず, やや有効とした。

症例 3 : 急性気管支炎 35 歳 女性

平成 4 年 6 月 10 日より, 発熱, 咳嗽, 喀痰および productive cough が出現し, 6 月 15 日当科受診。SY5555 900mg/日を 7 日間投与したところ, 咳嗽, 喀痰の消失, 白血球数, 赤沈, CRP の改善が認められ, 投与前に喀痰より検出された *H. influenzae* も消失したため有効とした。

症例 4 : 急性気管支炎 47 歳 男性

基礎疾患 : 食道癌

根治不能の食道癌患者で平成 4 年 6 月 10 日より, 発熱, productive cough, および喀痰が出現し, 6 月 15

Table 1. Clinical summary of SY5555 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	CRP before →after	ESR (lh) before →after	Isolated organism before ↓ after	Efficacy		Side effects
									bacteriological	clinical	
1	65 M	acute bronchitis —	150×3	7	3.15	2.3→0.1	41→22	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	eradicated	good	(—)
2	57 M	acute bronchitis pulmonary tuberculosis (anamnesis)	300×3	5	4.5	5.2→3.9	70→50	NF ↓ NF	unknown	fair	(—)
3	35 F	acute bronchitis —	300×3	7	6.3	2.1→0.1	27→6	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	eradicated	good	(—)
4	47 M	acute bronchitis esophageal cancer	300×3	7	6.3	5.1→2.9	58→34	NF ↓ ND	unknown	fair	(—)
5	67 M	acute pneumonia —	200×3	12	7.2	3.1→0.1	81→41	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	eradicated	good	(—)
6	51 M	acute pneumonia bronchial asthma	200×3	14	8.4	3.6→0.1	70→21	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	eradicated	good	(—)
7	59 F	bronchiectasis with infection bronchiectasis	150×3	7	3.15	3.3→0.9	55→26	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	eradicated	excellent	(—)
8	57 F	bronchiectasis with infection bronchiectasis	200×3	7	4.2	1.7→0.4	31→11	NF ↓ ND	unknown	good	(—)

NF : normal flora ND : not done

Table 2. Laboratory findings before and after administration of SY5555

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos (%)	Neu (%)	PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	436	13.9	42.0	8,200	6	28	22.7	16	15	93	0.6	18	1.2
	A	425	14.3	41.8	5,300	6	48	24.0	36	35	76	0.5	18	1.1
2	B	466	14.3	41.8	5,800	6	57	18.4	24	20	140	0.3	11	0.9
	A	494	15.2	44.4	5,300	1	56	16.0	14	20	128	0.5	11	0.7
3	B	430	13.0	38.3	6,800	1	61	27.1	20	17	46	0.6	19	1.2
	A	435	13.2	39.1	5,100	2	62	25.3	17	13	49	0.6	12	0.9
4	B	421	11.8	35.5	7,300	2	69	35.0	24	13	86	0.5	6	0.6
	A	415	11.5	35.7	6,200	5	70	24.0	24	5	64	0.2	6	0.5
5	B	398	11.6	35.9	10,300	0	76	40.2	29	23	109	0.3	13	0.8
	A	427	12.5	38.4	8,700	3	63	41.3	27	22	102	0.3	20	0.8
6	B	412	12.9	37.2	8,300	8	61	26.8	21	14	84	0.7	14	0.9
	A	407	12.7	37.8	4,900	13	58	23.0	25	19	81	0.6	14	0.9
7	B	457	14.1	42.9	14,100	1	80	50.0	18	22	184	0.2	9	0.7
	A	471	14.7	44.0	9,800	3	76	49.9	16	16	137	0.3	13	0.6
8	B	423	12.9	39.8	4,300	1	57	21.3	21	12	92	0.5	13	0.8
	A	416	12.9	38.6	3,300	3	51	23.4	23	21	80	1.0	10	0.6

B : before, A : after

日当科受診。SY5555 900mg/日を7日間投与したところ、解熱、喀痰の消失、咳嗽の改善が認められたが、赤沈、CRPの完全な正常化が認められず臨床効果はやや有効とした。

症例5：急性肺炎 67歳 男性

平成4年6月10日頃より productive cough（黄色調）および微熱、喀痰が出現し当科受診。SY5555 600mg/日を12日間投与したところ、咳嗽、咳痰が消失し、胸部X線写真像で認められた肺炎像の改善が認められた。また投与前に喀痰より検出された *H. influenzae* は投薬により消失し、臨床効果は有効とした。

症例6：急性肺炎 51歳 男性

基礎疾患：気管支喘息

平成4年5月中旬より productive cough、5月30日より発熱、喀痰が認められ6月1日当科受診となる。SY5555 600mg/日を14日間投与したところ、投薬翌日解熱し、投薬1週迄に咳嗽、喀痰、胸部ラ音が消失し、胸部X線写真像で認められた肺炎像の改善が認められた。また、白血球数、赤沈、CRPも減少した。投与前に喀痰より検出された *S. pneumoniae* は投薬により消失し臨床効果は有効とした。

症例7：気管支拡張症 59歳 女性

平成3年9月16日より、発熱、咳嗽、喀痰が出現し、次第に息切れを伴ってきたため9月20日に当科受診。受診時胸痛を訴え、胸部ラ音が聴取された。SY5555 450mg/日を7日間投与したところ、3日目より解熱し

喀痰の量、性状、白血球数、CRP、赤沈、呼吸困難の改善、胸痛、胸部ラ音が消失し、投与前に喀痰より検出された *H. influenzae* も消失したため著効とした。

症例8：気管支拡張症 57歳 女性

平成4年5月25日より、発熱、咳嗽、喀痰が出現し、次第に黄色調の productive cough となったため、5月28日当科受診。SY5555 600mg/日を7日間投与したところ、解熱、喀痰の量、性状、CRP、赤沈の改善が認められたので臨床効果は有効とした。

SY5555は新規骨格をもったペネム系抗生物質であり、経口投与後腸管より速やかに吸収され、腎臓の尿細管分泌を介して尿中へ排泄される²⁾。血中濃度のピークはSY5555を300mg食後経口投与した時、最高血中濃度は4.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高く、血中濃度半減期は1.0時間を示した²⁾。また、尿中へは投薬12時間までに未変化体として約7%が排泄された²⁾。抗菌スペクトルは *Staphylococcus aureus*、*S. pneumoniae* などのグラム陽性菌および *Escherichia coli*、*Branhamella catarrhalis* などのグラム陰性菌、*Clostridium difficile*、*Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌に強い抗菌力を有するが、*Pseudomonas aeruginosa* には抗菌力を示さない¹⁾。今回、呼吸器感染症8例に対し本剤を投薬する機会を得、6/8と高い有効率が得られた。臨床効果で無効とされた症例は無く、やや有効と判定された2例の内訳は根治不能の食道癌を基礎疾患として有した急性気管支炎1例および肺結核の既往症を有する急性気管支

炎が1例であった。

以上のように今回検討した8例では著効1例、有効5例と有効率も高く、細菌学的にも分離頻度が高いと考えられる *S. pneumoniae*, *H. influenzae* が全例除菌されたことから、急性、慢性を問わず軽症～中等症の呼吸器感染症に有効で安全性も高いと評価し得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) 中島光好, 植松俊彦, 吉長孝二, 末吉俊幸, 菊地康博, 平林 隆, 和田 徹, 杉田 修: 新規ペネム系経口抗生物質 SY5555 の第 I 相試験。Chemotherapy 41: 1277~1292, 1993

Clinical study on SY5555 in respiratory infectious diseases

Haruhito Sugiyama, Koichiro Kudo and Junzaburo Kabe

Division of Respiratory Diseases, International Medical Center of Japan

1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

We studied the clinical efficacy of SY5555 in 8 patients with respiratory infections: 4 with acute bronchitis, 2 with acute pneumonia and 2 with bronchiectasis with infection. The daily dose was 450 mg, 600 mg or 900 mg with a treatment duration of 5~14 days and total dose of 3.15~8.4 g. The clinical response in 8 patients was excellent in 1, good in 5 and fair in 2. The causative organisms isolated from sputum of 5 cases (4 strains of *Haemophilus influenzae*, one strain of *Streptococcus pneumoniae*) were all eradicated. Neither side effects nor abnormal laboratory findings were observed. The results suggest that SY5555 is a safe and useful drug for the treatment of respiratory infections.