

気道感染症例におけるSY5555の臨床的検討

小田切繁樹・鈴木 周雄・高橋 宏・高橋 健一
 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科*

SY5555を気道感染症8例に投与し臨床的に検討した。投与方法は1日450mg, 600mgと900mgを各分3で7~12日投与した。臨床効果は有効6例, やや有効1例, 無効1例で有効率は6/8であり, 分離菌3株は本治療で2株消失したが, 1株は不変であった。副作用は全く認められず, 臨床検査成績では1例に血清K値の軽度上昇を見たが, 臨床的には特に問題はなかった。

Key words : SY5555, new oral penem, RTI

SY5555はサントリー株式会社生物医学研究所で合成され, 山之内製薬株式会社とサントリー株式会社により共同開発が進められている新規経口用ペネム系抗菌剤である。本剤は好気性および嫌気性のグラム陽性菌と緑膿菌を除くグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有するが, 特にmethicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*などの好気性グラム陽性球菌と *Bacteroides* 属, *Peptostreptococcus* 属, *Clostridium difficile*等の嫌気性菌等に対する抗菌力は従来の経口抗菌剤に比して優れており, 更に各種 β -lactamaseに対しても従来の経口セフェム剤より安定である^{1,2)}。本剤300mgの空腹時単回投与後のC_{max}は6.24 μ g/mlで, dose-dependencyを有し, 血中半減期は約1時間である³⁾。

今回, 我々は呼吸器感染症に対して本剤の投与を行い, その臨床的有用性について検討を行ったので報告する。

対象は平成3年9月~11月の3ヶ月間に当科を受診し, 本治療に同意の得られた8名の気道感染症患者であった (Table 1)。

疾患別では慢性気道感染7例 (慢性気管支炎4例, 気管支拡張症2例, 感染を伴った慢性肺気腫症1例) と急性気管支炎1例であった。患者背景では, 全例外来 (うち1名は途中入院), 年齢は58~72歳 (平均65.5歳, 65歳以上5/8), 性別は男子7例, 女子1例, 基礎疾患は慢性肺気腫症1例, 合併症は肺Tbc (V) 2例, 気管支喘息・肺気腫1例, 慢性副鼻腔炎・慢性肝炎1例, 糖尿病1例であった。

投与方法は1日量 (全例分3) 450mg 1例, 600mg

3例, 900mg 4例で, 投与日数は7~12日であり, 総量は3.15~10.5gであった。

臨床効果の判定は臨床症状および検査所見の改善を基準とし, 本剤投与により速やかに改善が認められたものを「著効」(Excellent), 速やかではないが確実に改善を認めたものを「有効」(Good), やや改善を認めたものを「やや有効」(Fair), 全く改善を認めないものを「無効」(Poor)と判定した。

細菌学的効果の判定は本剤投与前後の喀痰からの検出菌の消長を基にして, 「消失」(Eradicated), 「減少」(Decreased), 「不変」(Unchanged), 「菌交代」(Replaced), 「不明」(Unknown)と判定した。

副作用および臨床検査値異常の有無は自覚症状ならびに末梢血, 尿, 血液生化学的肝・腎機能などの検査を行い判定した。

症例の一覧をTable 1に示した。8例全体の臨床効果は有効6例, やや有効1例, 無効1例で, 有効率は6/8であった。これを疾患別にみると, 最も症例の多い慢性気管支炎4例では有効3例, 無効1例, 同様に, 気管支拡張症2例は有効, 感染を伴った肺気腫1例はやや有効, 急性気管支炎1例は有効であった。

細菌学的には, 3例より3株の原因菌が分離・同定された。その内訳は, *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*と *Pseudomonas aeruginosa*各1株で, 本治療にて *S. pneumoniae*と *K. pneumoniae*は共に消失したが, *P. aeruginosa*は不変であった。

副作用は全例に認められず, 臨床検査値では1例に血清Kの軽度上昇をみたが, 本剤との因果関係は明確でなく, 臨床的には特に問題はなかった。

本剤の抗菌力は冒頭で述べた如く, 好気性グラム陽性球菌と嫌気性菌に対しては優れているが, 気道親和

Table 1. Summary of patients treated with SY5555 for respiratory tract infections

Case No.	Age Sex B.W.	Diagnosis (severity)	Complications	Daily dose × duration (mg/day × days) Total dose (g)	Causative organism*	Efficacy		Adverse reactions
		Underlying disease				Clinical	Bact.	
1	59 M 56.0	chronic bronchitis (mild) (-)	diabetes mellitus	900×7 6.3	<i>P. aeruginosa</i> (#) (#)	Poor	Unchanged	(-)
2	64 M 75.0	chronic bronchitis (mild) (-)	chronic sinusitis chronic hepatitis	600×9 5.4	(N.F.) (N.F.)	Good	Unknown	(-)
3	66 M 48.0	chronic bronchitis (moderate) (-)	pulmonary emphysema bronchial asthma	900×12 10.5	N.T. ↓ <i>(H. influenzae)</i> (##) (N.F.)	Good	Unknown	K ⁺ (4.2→5.3)
4	72 M 54.0	chronic bronchitis (mild) (-)	pulmonary tuberculosis (V)	600×11 6.6	<i>S. pneumoniae</i> (#) (-)	Good	Eradicated	(-)
5	69 M 72.0	bronchiectasis (mild) (-)	pulmonary tuberculosis (V)	900×7 6.3	(N.F.) <i>P. aeruginosa</i> (##)	Good	Unknown	(-)
6	58 F 49.0	bronchiectasis (moderate) (-)	(-)	900×9 8.1	(N.F.) (N.F.)	Good	Unknown	(-)
7	71 M 50.0	pulmonary emphysema + infection (mild) pulmonary emphysema	(-)	600×7 4.2	(N.F.) <i>Branhamella</i> sp. (##)	Fair	Unknown	(-)
8	65 M 65.0	acute bronchitis (mild) (-)	(-)	450×7 3.15	<i>K. pneumoniae</i> (+) (-)	Good	Eradicated	(-)

* : before
after N.F. : normal flora N.T. : not tested

Table 2. Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total cases	Efficacy rate (%)
chronic bronchitis		3		1	7	5/7
bronchiectasis		2				
pulmonary emphysema + infection			1			
acute bronchitis		1			1	1/1
Total		6	1	1	8	6/8(75.0)

性が高く、下部気道感染の最主要菌である *Haemophilus influenzae* に対しては決して良好とは言えない。体内動態的にはラットにおける放射活性の組織分布では肺・気管に中等度移行がみられるが、これは種差に依存するところであり、ヒトでは喀痰への移行を認めるが、決して良好なものではない³⁾。以上より、呼

吸器感染症 (Respiratory Tract Infection : RTI) における本剤の好適な対象疾患は急性 RTI であって、慢性 RTI ではなからうと予見される。

しかるに、本治験症例群の疾患は既述の如く、慢性気道感染が8例中7例と大部分を占め、その治療成績は有効率5/7と比較的良好であった。そこで、この7症

例について若干の検討を加えてみよう。まず、原因菌の特定された2症例(case No.1,4)では、原因菌は緑膿菌(case No.1)と肺炎球菌(case No.4)で、これら2症例の臨床効果は本剤の*in vitro*の抗菌力をストレートに反映して、夫々無効と有効であった。次に、原因菌の特定されなかった5症例(case No.2,3,5,6,7)の臨床効果(有効率)は4/5と良好であった。もとより、原因菌不明の状況下では明言は出来ないわけであるが、“原因菌不明例は球菌か嫌気性菌に因る可能性が高い”に従えば、本剤の抗菌力はこれら両菌に対し良好であることから、かかる良好な成績(4/5)も本剤の*in vivo*への反映と理解しうる。尚、この5例中で本剤が奏効しなかった1例(case No.7)は71歳と高齢であり、胸部画像的にも肺気腫が高度で薬剤輸送路となる血管床乏しく、加えて本剤1日量600mg・分3とむしろ低用量であったために本剤の病巣濃度は不十分であったと思われる。それにも拘わらず、本治療にてはば下熱、白血球増多の正常化を認めたが、喀痰の改善なく、CRP改善も不十分であったことより、臨床効果はやや有効としたが、ある程度以上のresponseはあったわけであり、良好な症例背景、本剤高用量投与の少なくとも一つがあれば十分奏効した可能性が高いと考えられる。

以上の慢性気道感染7症例の成績を第41回日本化学療法学会総会の本剤のシンポジウムにおける慢性気道感染の集計成績³⁾(慢性呼吸器感染の二次感染を含む)69.9%{121(78+30+13)/173(102+47+24)}と比較すると数値的には若干優っていた。勿論、両群は症例数が著しく異なり、背景も異なるため、この差を以て直ちに両群差とはできる筈もないが、少なくとも、本剤の慢性気道感染における我々の治験成績が比較的良好であったことには異論は出ないであろう。

慢性気道感染以外の症例は急性気管支炎1例(case No.8)であった。本例は膿性痰と白血球増多をみとめ

たことより、確実に細菌性と考えられ、事実、細菌学的にもこれを裏付ける如く、原因菌として*K. pneumoniae*を特定した。臨床分離の本菌に対する本剤のMIC₈₀は<0.78μg/mlでCCLより2管程優れ、MIC 0.1μg/mlの好感性株も1割程度ある。本例では本剤1日量450mg・分3で有効(臨床効果)・消失(細菌学的効果)したことからみて、本例の原因菌はこの好感性株に属する可能性が高いと考えられる。

副作用、臨床検査値異常については既述の如く臨床的に問題となるものはなかった。

以上、本剤の基礎データから新薬シンポジウムまでの成績に我々の若干の治験成績をあわせて総括するならば、①本剤の好適な対象疾患は急性RTIであろう。従って、経口抗菌薬が最多用される“感冒症候群における続発性細菌感染と予防的化学療法”の一剤として十分に使うものとなろう。②慢性気道感染に対しては、背景的に緑膿菌感染が示唆されるものは除外すると共に、本感染の最主要菌インフルエンザ菌は常に推定原因菌の一つであるので、本剤の最小1日用量は900mg・分3が必要となろう。

文 献

- 1) Ishiguro M, Iwata H, Nakatsuka T, Tanaka R, Maeda Y, Nishihara T, Noguchi T, Nishino T: Studies on penem antibiotics 1. Synthesis and *in vitro* activity of novel 2-chiral substituted penem. J Antibiot 41: 1685~1693, 1988
- 2) Nishino T, Maeda Y, Ohtsu E, Kozuka S, Nishihara T, Adachi H, Okamoto K, Ishiguro M: Studies on penem antibiotics 2. *in vitro* activity of SUN 5555, a new oral penem. J Antibiot 42: 977~988, 1989
- 3) 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

Clinical studies on SY5555 in airway infections

Shigeki Odagiri, Kaneo Suzuki, Hiroshi Takahashi and Ken-ichi Takahashi

Department of Respiratory Diseases,

Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center

6-16-1, Tomioka-higashi, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

A new oral penem, SY5555, was administered to 8 patients for the treatment of respiratory tract infections at doses of 450mg, 600mg, or 900mg t.i.d. for 7~12days.

The clinical efficacy was good in 6, fair in 1 and poor in 1 case.

Bacteriologically, 3 causative strains were isolated. Two of them were eradicated and 1 strain persisted after treatment. No side effects were observed.

As to abnormal laboratory findings, slight elevation of the serum K value was found in 1 case. The results suggest that SY5555 can be a safe and effective antibiotic in RTI.