

呼吸器・尿路感染症に対する SY5555 の使用成績

木村 丹・松島 敏春・中村 淳一・小橋 吉博
 安達 倫文・田辺 潤・田野 吉彦
 川崎医科大学附属川崎病院内科(II)*

新しい経口用ペネム系抗菌薬である SY5555 を呼吸器感染症 7 例, 尿路感染症 3 例の計 10 例に投与し, 臨床効果, 細菌学的効果および安全性について検討した。投与量は 1 回 150, 200 または 300mg を 1 日 3 回, 7 から 14 日間経口内服し, その結果臨床効果は著効 2 例, 有効 8 例であった。細菌学的効果は, 原因菌と考えられる 4 株が分離され 3 株が消失, 1 株が持続した。副作用はなく, 臨床検査値の異常変動は GOT・ β_2 -microglobulin (β_2 MG) 上昇 1 例, Neutrophilic myelocyte (N. myelo.)・Neutrophilic metamyelocyte (N. metamyelo.) の出現 1 例を認めたが, いずれも軽度であった。以上の結果から, 本剤は内科領域感染症に対して高い有用性が期待できる経口内服薬であると考えられた。

Key words : 呼吸器感染症, 尿路感染症, SY5555, 臨床効果

SY5555 は山之内製薬 (株) とサントリー (株) により共同開発された経口用ペネム系抗菌薬で, 広域な抗菌スペクトラムを有し, 好気性ならびに嫌気性菌に対して優れた抗菌活性を示すといわれている¹⁾。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の経口抗菌薬に比較し極めて強い抗菌力を有し, 各種 β -ラクタマーゼに対して安定で²⁾, また高い安全性もこれまでの動物実験から初期臨床第二相試験まで確認されており, 臨床的有用性が期待される。

本検討では, 平成 3 年 12 月から 4 年 11 月までの 11 か月間に当科に入院し, SY5555 の投与について文書による同意を得た 10 例を対象として, その臨床効果, 細菌学的効果および安全性について評価した。疾患の内訳は, 急性扁桃炎 1 例, 急性咽頭炎 1 例, 急性咽喉頭炎 1 例, 肺炎 3 例, 慢性気管支炎 1 例, 急性腎盂腎炎 3 例である。SY5555 の投与方法は, 1 錠 100 または 150 mg の錠剤を, 1 日 3 回を基本として, 1 回に 1, 2 または 3 錠 (450, 600 または 900mg/日), 朝・昼・夕の食後に経口的に投与した。投与期間は 7 から 14 日間までで平均 12.2 日, 総投与量は 5.4~8.4g, 平均 7.14g であった。臨床効果は, 発熱, 白血球数, CRP, 喀痰・咳嗽, 腰部の叩打痛・排尿時痛, 膿尿などの自覚所見および胸部 X 線写真の改善の程度から, また細菌学的効果は原因菌と考えられた分離菌の消失の有無により判定した。同時に副作用ならびに本剤使用前後の臨床検査値の異常変動の有無から安全性についても検討した。これら臨床効果, 細菌学的効果および安全性の

三者を勘案して有用性を判定した。

SY5555 を投与した呼吸器感染症の使用成績を Table 1 に示した。年齢は 18 から 77 歳までで平均 49.6 歳, 性別は男性 2 例, 女性 5 例であった。基礎疾患は気管支喘息, 気管支拡張症, 慢性気管支炎, 脳性麻痺, 器質性肺炎各 1 例が存在した。薬剤使用量は, 体重に応じて 450mg, 600mg, 900mg/日のいずれかを 1 日 3 回に分割し, 7~14 日 (平均 12.1 日) 間経口内服, 総投与量は 5.4~8.4g, 平均 7.0g であった。前述の効果判定に基づいた臨床効果は, Table 1 に示した体温, 白血球数, CRP, 自覚症状および胸部 X 線写真の改善からみて著効 1 例, 有効 6 例で, 全例有効以上と判定された。

尿路感染症 3 例に対する SY5555 の使用成績を Table 2 に示した。年齢は 22, 65, 73 歳で, 3 例とも女性であった。基礎疾患は, No. 9 で大動脈弁閉鎖不全症および高血圧症, No. 10 で気管支喘息および糖尿病が存在した。薬剤使用量は, いずれも 600mg/日を 1 日 3 回に分割し, 9 または 14 日間投与し, 総投与量は 1 例は 5.4g, 2 例は 8.4g であった。同様の効果判定に基づいた臨床効果は, Table 2 に示した体温, 白血球数, CRP, 自覚症状および尿所見の改善からみて著効 1 例, 有効 2 例であった。

細菌学的効果を Table 3 に示した。呼吸器感染症は, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* および *Haemophilus influenzae* が分離され, 本剤の投与により前 2 株が消失したが, *H. influenzae* は持続した。尿

Table 1. Clinical efficacy of patients with respiratory tract infection treated by SY5555

No.	Age / Sex	Diagnosis Underlying disease	Grade of infection	Dosage		BT (°C)	WBC (/μl)	CRP (mg/dl)	Symptoms Chest X-P	Clinical efficacy	Remarks
				Daily dose (mg) Duration (days)	Total dose (g)						
1	43 / F	Acute tonsillitis	Mod.	900 7	6.3	37.6 ↓ 36.7	19,900 ↓ 7,700	>11.0 ↓ 0.19	Sore throat # → -	Excellent	-
2	71 / F	Acute pharyngitis Bronchial asthma	Mild	450 12	5.4	38.6 ↓ 37.3	8,500 ↓ 5,100	0.59 ↓ 0.10	Sore throat Cough + → - + → -	Good	-
3	18 / F	Acute pharyngolaryngitis	Mod.	450 14	6.3	39.6 ↓ 36.7	10,000 ↓ 4,600	2.13 ↓ <0.10	Sore throat Cough + → - # → -	Good	-
4	42 / M	Pneumonia Bronchiectasis	Mod.	600 10	6.0	37.1 ↓ 36.4	13,200 ↓ 6,200	2.97 ↓ <0.10	Sputum X-P shadow + → - + → -	Good	-
5	71 / F	Pneumonia Chronic bronchitis	Mild	600 14	8.4	37.4 ↓ 38.3	6,200 ↓ 4,800	1.64 ↓ 4.16	Sputum X-P shadow # → + + → -	Good	GOT* β ₂ -MG*
6	25 / M	Pneumonia Cerebral palsy	Mild	600 14	8.4	36.8 ↓ 36.4	10,300 ↓ 5,600	0.98 ↓ 0.39	Sputum X-P shadow + → - + → -	Good	-
7	77 / F	Chronic bronchitis Organizing pneumonia	Mild	600 14	8.4	37.3 ↓ 36.4	5,500 ↓ 6,300	0.45 ↓ 0.32	Sputum Cough + → + + → -	Good	-

Mod.: moderate BT: body temperature

Table 2. Clinical efficacy of patients with urinary tract infection treated by SY5555

No.	Age / Sex	Diagnosis Underlying disease	Grade of infection	Treatment		BT (°C)	WBC (/μl)	CRP (mg/dl)	Symptoms Urinalysis	Clinical efficacy	Remarks
				Daily dose (mg) Duration (days)	Total dose (g)						
8	22 / F	Acute pyelonephritis (-)	Mild	600 9	5.4	40.0 ↓ 36.6	9,300 ↓ 6,200	10.50 ↓ 0.14	Low back pain Pyuria # → - # → -	Excellent	N. myelo. ↑ N. meta- myelo. ↑
9	65 / F	Acute pyelonephritis Aortic regurgitation, HT	Mild	600 14	8.4	39.5 ↓ 36.4	8,300 ↓ 4,800	10.61 ↓ <0.10	Pollakiuria Miction pain Pyuria # → - + → - # → -	Good	-
10	73 / F	Acute pyelonephritis Bronchial asthma, DM	Mild	600 14	8.4	39.1 ↓ 37.0	10,900 ↓ 5,900	10.17 ↓ 0.10	Pyuria # → ±	Good	-

HT: hypertension DM: diabetes mellitus BT: body temperature

Table 3. Bacteriological efficacy of patients treated by SY5555

Respiratory tract infection				Urinary tract infection			
No.	Age /Sex	Isolated organism	Bacteriological Efficacy	No.	Age /Sex	Isolated organism	Bacteriological Efficacy
1	43/F	<i>S. pyogenes</i> ↓ NF	Eradicated	8	22/F	— ↓ —	Unknown
2	71/F	NF ↓ ND	Unknown	9	65/F	<i>E. coli</i> ↓ —	Eradicated
3	18/F	NF ↓ NF	Unknown	10	73/F	— ↓ —	Unknown
4	42/M	<i>M. catarrhalis</i> ↓ NF	Eradicated				
5	71/F	NF ↓ NF	Unknown				
6	25/M	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	Unchanged				
7	77/F	NF ↓ NF	Unknown				

NF : normal flora ND : not done

Table 4. Laboratory findings before, mid- and after administration of SY5555 for respiratory tract infection

No.	Age /Sex		WBC (/μl)	Eo (%)	RBC (×10 ⁴ /μl)	Hb (g/dl)	Plt (×10 ⁴ /μl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	Crn (mg/dl)	B ₂ MG (mg/l)	Remarks
1	43/F	B	19,900	0	412	12.2	29.1	25	21	212	10	0.6	*	—
		M	7,600	1.1	361	10.7	30.4	14	14	183	9	0.5	*	
		A	7,700	1.3	399	11.7	40.7	13	8	165	15	0.7	*	
2	71/F	B	8,500	0	423	14.6	22.8	72	35	258	28	1.0	*	—
		M	4,300	0.5	373	12.8	18.8	65	43	257	15	0.8	*	
		A	5,100	2.1	406	13.9	26.8	41	30	260	14	0.8	*	
3	18/F	B	10,000	1.0	461	13.2	20.7	14	9	101	8	0.6	*	—
		M	6,100	2.0	443	12.5	32.4	21	33	121	13	0.6	*	
		A	4,600	1.0	436	12.1	38.4	14	19	139	10	0.5	*	
4	42/M	B	13,200	*	393	12.7	*	14	15	191	14	0.9	*	—
		M	5,700	1.0	447	13.6	30.2	18	12	224	16	0.8	*	
		A	6,200	2.2	430	13.2	32.0	33	28	211	19	0.8	*	
5	71/F	B	6,200	3.0	392	10.0	27.8	35	27	165	8	0.7	2.2	GOT ↑ β ₂ MG ↑
		M	4,800	4.7	417	10.7	28.1	45	28	254	18	0.8	*	
		A	3,600	0	449	11.6	21.4	34	20	256	19	0.9	4.7	
6	25/M	B	10,300	0.3	431	12.7	22.0	20	12	129	11	0.6	1.1	—
		M	5,300	2.3	436	12.9	22.1	18	8	131	11	0.8	1.3	
		A	5,600	2.3	446	13.2	22.0	18	10	116	12	0.5	1.2	
7	77/F	B	5,500	1.8	401	11.9	30.0	19	6	236	13	0.5	*	—
		M	5,100	3.5	401	11.9	30.3	18	7	230	12	0.5	*	
		A	6,300	3.0	412	12.1	38.3	22	8	234	10	0.5	*	

B : before M : mid- A : after * : not done

Table 5. Laboratory findings before, mid- and after administration of SY5555 for urinary tract infection

No.	Age /Sex		WBC (/μl)	EO (%)	RBC (×10 ⁴ /μl)	Hb (g/dl)	Plt (×10 ⁴ /μl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	Crn (mg/dl)	B ₂ MG (mg/l)	Remarks
8	22/F	B	9,300	0	431	11.9	24.1	34	43	221	10	0.6	2.0	N.myelo. ↑
		M	5,900	2.0	477	13.0	42.6	30	39	183	12	0.8	*	N.meta-myelo. ↑
		A	6,200	2.0	454	12.3	44.0	18	23	158	10	0.5	1.6	
9	65/F	B	8,300	0	457	13.8	15.3	23	14	136	16	0.7	2.8	
		M	4,800	1.0	415	12.4	24.9	17	20	130	11	0.7	*	
		A	4,800	1.0	448	12.9	34.4	21	21	149	15	0.8	2.2	
10	73/F	B	10,900	2.3	439	12.8	24.5	16	8	242	17	0.8	2.6	
		M	5,100	12.0	391	11.6	49.5	8	6	205	8	0.6	*	
		A	5,900	0.7	384	11.1	41.6	11	10	257	14	0.6	2.4	

B : before M : mid- A : after * : not done

路感染症では、*Escherichia coli* 1株が分離され、本剤の投与により消失した。

臨床検査値を本剤投与の前・中・後において測定し、それらの値を Table 4 (呼吸器感染症) および Table 5 (尿路感染症) にまとめた。No. 5 で本剤の投与中に GOT が一過性に上昇、また β₂MG が終了時に上昇しており、異常変動を呈した。また No. 8 では、本剤の投与中に、N. myelo. 2%, N. metamyelo. 2% の出現を認め、投与終了時まで持続し、終了 4 日後には消失した。No. 5 および No. 8 の異常変動はともに本剤との関連があるかもしれないと考えられたが、その程度はいずれも軽度かつ一過性のものであった。

経口セフェム系抗菌薬は、本邦では 1972 年の cephalixin をはじめとし、最近では β-ラクタマーゼに安定でかつさらに幅広い抗菌スペクトラムを有する cefixime, ceftoram pivoxil, cefetamet pivoxil が市場認可され臨床的に広く使用されて来ている。SY5555 は、β-ラクタム環に 5 員環が結合したペニシリン誘導体のひとつであるペネム系の内服薬で、経口用ペネム系抗菌薬としては最初の薬剤である^{1,2)}。本剤は経口用セフェム系抗菌薬よりもさらに広範囲な抗菌スペクトラムを有し、既存の抗菌薬に比較し極めて優れた抗菌活性を有するとされている³⁾。

今回、私どもは、呼吸器感染症 7 例および尿路感染症 3 例の計 10 例に対して本剤の臨床治験を試み、全例に有効以上の有効性を得た。全国集計の内科領域における臨床成績⁴⁾でも、臨床効果解析対象の 386 例中、有効例 (著効 + 有効) は 302 例、有効率は 78.2% と高い値であり、SY5555 は優れた臨床効果を示した。細菌学的には、本剤は特にグラム陽性菌に強いといわれているが、全国集計⁴⁾でのグラム陽性菌の消失率は 83.1%、陰

性菌の消失率は 65.6%、全体では 71.5% と高い消失率を呈している。当施設における成績でも、分離された 4 株のうち 3 株が消失したが、*H. influenzae* 1 株のみ持続した。安全性に関しては、本剤の用量設定比較試験での副作用発現率⁴⁾は全体で 13.1% であったが皮疹および消化器症状が主体であり、臨床検査値異常変動は全体で 17.5% に認められたが、主に肝機能異常であった。私どもの検討では、副作用はみられなかったが、軽度の臨床検査値異常が 2 例に認められた。従って本剤の安全性に関しては大きな問題はないものと考えられる。

以上、今回の私どもの検討から、本剤の臨床的有効率は高く、また安全性に関しても問題ないことが示唆され、臨床的有用性に期待が持たれた。

文 献

- 1) Ishiguro M, Iwata H, Nakatsuka T, Tanaka R, Maeda Y, Nishihara T, Noguchi T, Nishino T : Studies on penem antibiotics I. Synthesis and *in vitro* activity of novel 2-chiral substituted penems. *J Antibiot* 41 : 1685~1693, 1988
- 2) Nishino T, Maeda Y, Ohtsu E, Koizuka S, Nishihara T, Adachi H, Okamoto K, Ishiguro M : Studies on penem antibiotics II. *In vitro* activity of SUN5555, a new oral penem. *J Antibiot* 42 : 977~988, 1989
- 3) Rylander M, Nord C E, Norrby S R : Comparative *in vitro* activity of the new oral penem ALP-201 against aerobic and anaerobic bacteria. *Eur J Clin Microbial Infect Dis* 8 : 919~924, 1989
- 4) 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

A clinical study of SY5555 in respiratory and urinary tract infections

Makoto Kimura, Toshiharu Matsushima, Jun-ichi Nakamura, Yoshihiro Kobashi,
Michihumi Adachi, Jun Tanabe and Yoshihiko Tano

Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital
2-1-80 Nakasange, Okayama 700, Japan

The clinical efficacy, bacteriological efficacy and safety of SY5555, a new oral penem antibiotic drug, were studied in seven patients with respiratory tract infection and three patients with urinary tract infection. SY5555 was orally administered in daily doses of 450 mg to 900 mg for 12.2 days on average.

Clinical efficacy was excellent in two and good in eight cases, for an overall efficacy rate of 100%. In the bacteriological study, three strains each of *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* and *Escherichia coli* were eradicated after the treatment, but *Haemophilus influenzae* persisted.

No clinical adverse reactions were observed. Abnormal findings in clinical data were an elevation of GOT and β_2 MG in one and the appearance of *N. myelo.* and *N. metamyelo.* in another. However, these abnormalities were mild and transient.

Based on the above results, we concluded that SY5555 may be a useful oral antibiotic drug for the treatment of respiratory and urinary tract infections.