歯科・口腔外科領域感染症における SY5555 の細菌学的検討

金子 明寛・富田 文貞・唐木田一成・山根 伸夫 足利赤十字病院歯科口腔外科\* 佐々木次郎・太田 嘉英・植松 正孝 東海大学医学部口腔外科 椎木 一雄・内藤 博之・菅野 和幸 いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科 山 本 忠・加 納 欣 徳 豊橋市民病院歯科口腔外科

経口用ペネム系抗菌剤である SY5555の歯科・口腔外科感染症からの分離菌139株に対する in vitro 抗菌力を cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), cefteram (CFTM), ampicillin (ABPC), ofloxacin (OFLX) および clindamycin (CLDM) と比較した。全分離菌に対する本剤の抗菌力は MIC range  $\leq 0.025 \sim 3.13 \mu g/ml$ , MIC $_{50}$  が $0.05 \mu g/ml$ , MIC $_{50}$  が $0.20 \mu g/ml$  と優れた抗菌力を示した。Oral Streptococci (47株) に対する本剤の抗菌力は MIC range  $\leq 0.025 \sim 0.39 \mu g/ml$ , MIC $_{50}$  および MIC $_{50}$  がそれぞれ0.05,  $0.10 \mu g/ml$  で本剤の Oral Streptococci に対する抗菌力を対照薬剤と比較すると CCL の64倍, CXM の16倍, CFTM の 8 倍, ABPC の16倍, OFLX の64倍, CLDM の 4 倍強い抗菌力であった。

Key words: SY5555, 歯性感染症, Oral Streptococci, 細菌学的検討

SY5555 はサントリー株式会社生物研究所において 合成され、山之内製薬株式会社とサントリー株式会社 において共同開発された経口用ペネム系抗菌剤であ る。

私たちは歯科・口腔外科感染症における閉塞膿瘍から検出された菌について本剤の抗菌作用を検討したので報告する。なお、対照薬剤として cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), cefteram (CFTM), ampicillin (ABPC), ofloxacin (OFLX) および clindamycin (CLDM) を用いた。

## I. 材料と方法

# 1. 使用薬剤

SY5555(山之内製薬), cefaclor(CCL, 塩野義製薬), cefuroxime (CXM, 日本グラクソ), cefteram (CFTM, 富山化学), ampicillin(ABPC, 明治製菓), ofloxacin (OFLX, 第一製薬) および clindamycin (CLDM, 日本アップジョン) を用いた。

## 2. 使用菌株

歯科・口腔外科感染症の閉塞膿瘍から検出された139 株について検討をした。すなわち1991年8月から1992 年3月までにいわき市立総合磐城共立病院歯科・口腔 外科,足利赤十字病院歯科・口腔外科,東海大学医学 部口腔外科および豊橋市民病院歯科・口腔外科を受診した急性歯性感染症118例のうち、閉塞膿瘍を形成している55例より、本剤投与前に needle-aspiration を施行し、変法嫌気ポーター(クリニカル・サプライ社製)にて移送し、同定された139株を使用菌株とした。

### 3. 分離同定と薬剤感受性測定法

細菌の分離同定は歯科口腔外科領域閉塞膿瘍の細菌 検索"に従って行った。Oral Streptococci は簡易同定 キットを用いてOral Streptococciおよびその他の口 腔内球菌の同定手順"に従った。同一の生物学的性状 を示す Streptococcus anginosus と Streptococcus constellatus については溶血性で区別し、 $\beta$  溶血のものを S. anginosus、 $\alpha$  および  $\gamma$  溶血のものを S. constellatus と定めた。最小発育阻止濃度(MIC)の測定は日本化 学療法学会標準法2.31に従って行った。

#### Ⅱ. 結 果

# 1. 分離菌および薬剤感受性

Table 1 に示したように、好気性菌64株、嫌気性菌75株が検出された。最も多く分離されたのは Oral Streptococci で47株と全分離菌の34%をしめた。Oral Streptococci (47株) に対する本剤の抗菌力は MIC range≤0.025~0.39μg/ml, MIC<sub>50</sub>および MIC<sub>90</sub>がそ

Table 1. MICs of SY5555 against isolated organisms

	MIC: 10°CFU/ml (µg/ml)														
C	Organism	Drugs	≤0.025	0.05	0.10	0.20					6.25	12.5	25	50	≥100
S. aurei	ts (1)	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM		1	1	1	1		1		1				
S. epide	rmidis (2)	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM		2		1 1 1	1 1 2 2 1	1							
	S. sanguis (8)	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM	1 1 2	2 2 1 1	1 2 2 2	2 2 5	1 2 1	1 2 2	6 1 4	2					
	S. anginosus	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM	1	2	1	2	2	1 1 2 1	1	1					
Oral Streptococci	S. constellatus	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM	5	6	3 1	1 3 1 5	1 6 5 2 3	1 5 1 4 1	3 4 5	3	3		1		1
	S. intermedius	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM	12 1 2	9 1 2 1	1 6 2 6	1 4 10 6	1 11 3 5	5 5 5 1 2	12 1 11	3 1 8	2				
	S. mitis (2)	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM		1	1 1 1 1	1	1		1	1	1				
	Streptococci ub-total) (47)	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM	19 2 4 2	23 1 1 4 3 1 6	3 1 2 12 6	1 7 18 8	1 2 22 10 8 4 2	8 13 1 12 4 3	23 1 5 21	8 1 1 13	3		1		11

Table 1. (Continued)

		T	DIC 1	. (00)	ntinue		. 1060	TELL/	nl (µg	·/ml)				
Organism	Drugs	≤0.025	0.05	0.10	0.20					6.25	12.5	25	50	≥100
	SY5555 CCL CXM	1		1	1	1					1			
L. cremoris (2)	CFTM ABPC OFLX	1		_	1	1	1	2						
Corynebacterium spp.	SY5555 CCL CXM	1		2	1	1	1		1				1	1
(3)	CFTM ABPC OFLX CLDM		1		1	2	1 1	1	1		1			1
Aerobic gram-positive bacteria	SY5555 CCL CXM CFTM	21 1 3	26 1 1 4	5 2 2 12	9 18	1 4 25 15	10 13 1	23 2	9 1	3	1	1	1	1
(sub-total) (55)	ABPC OFLX CLDM	4 2	3 1 8	7	10 2 24	11 5 3	13 5 4	6 23 1	1 14	4	1			1
Neisseria spp. (3)	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC	1	2		1	2	1	1	1 1	2 2				
	OFLX CLDM SY5555 CCL		2	1	1 1					2		1		
K. oxytoca (1)	CXM CFTM ABPC OFLX CLDM	1	1		1	1						1		1
H. influenzae (1)	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM	1			1	1	1	1	1					
H. parainfluenzae (2)	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM	1	1		2	1	1	1	1	1			1	1
H. parahaemolyticus	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM	1		1	1	1	1				1			

Table 1. (Continued)

	MIC : $10^{\circ}$ CFU/ml ( $\mu g/$ ml)   $\leq 0.025 \mid 0.05 \mid 0.10 \mid 0.20 \mid 0.39 \mid 0.78 \mid 1.56 \mid 3.13 \mid 6.25 \mid 12.5 \mid 25 \mid 50 \mid \geq 100$													
Organism	Drugs	≤0.025	0.05	0.10	0.20						12.5	25	50	≥100
E. corrodens (1)	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM		1	1			1		1		1	1		
Aerobic gram-negative bacteria (sub-total) (9)	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM	5	4	2	3 1	3 2 4	1 1 2 2	1 1 1	3 2 1	3 2	2	1 1 1	1	2
G. haemolysans (2)	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM	2	1	1 1 1		1 1			1	2				
G. morbillorum (1)	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM		1	1		1		1	1		1			
P. micros	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM	5 2 1 2 1 7	6 1 2	1 3 1 5 3	1 4 4 5 2	1 1 2	6 1 1	1	1	2	1			
P. prevotii (1)	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM	1	1		1	1	1							
Peptostreptococcus spp. (7)	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM	6 1 1 2 1 1 3	3 1 2	1 2 2 3 1	1 2 1 1 1	2 1 1	1 1	2 2 1			1			
P. acnes (2)	SY5555 CCL CXM CFTM ABPC OFLX CLDM		1	1	2	1	1	1	1					

Table 1. (Continued)

						itiiiue		. 1060	FII/~	al (~	/ml)				
Organism		Drugs	≤0.025	0.05	0.10	0.20	0 30	: 10°C	1 56	11 (µg	6 25	12 5	25	50	≥100
		SY5555	≦0.025 1	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.50	3.13	0.23	12.3	23	30	= 100
		CCL	1					1							
						1		1							
B. uniformis		CXM				1									
•	(1)	CFTM				1									
		ABPC				1		١,							
		OFLX	١.					1							
		CLDM	1		ļ.,									ļ	
		SY5555	2	1	1		١.								,
		CCL			_		1	2					١,		1
Bacteroides spp.		CXM			2	1						١.	1		
Bacterotaes opp.	(4)	CFTM	ļ		2	1						1			,
	` '	ABPC		1		1	1	_							1
		OFLX					1	2	1						
		CLDM	4												
		SY5555	3	3											
		CCL			1	2	2	1							
D. ouglio		CXM	1		2	3									
P. oralis	(C)	CFTM	1	1		4									
	(6)	ABPC		1	2		3								
		OFLX					3	3	İ						
		CLDM	6											L	
		SY5555	1												
		CCL							1						
		CXM	1												
P. melaninogenica		CFTM	1												
	(1)	ABPC					1								
		OFLX	1				1		1		1				1
		CLDM	1	1			1	1							1
		SY5555	5	2	1	1									
	(9)	CCL		1		3	3	1							1
		CXM	1	_	3	4							1		
P. intermedia		CFTM	2	2	1	2	1				1				
		ABPC	4	2	2	_	_						1	1	
		OFLX	1	_	3	3	1	1							
		CLDM	8				-	-					1		
		SY5555	+ -	2	1	3	-								
		CCL		-			1	1		2				1	1
		CXM				2	1	1	1	_	1				
P. buccae		CFTM				-	2	1	2		1				
	(6)	ABPC				1	3	1			2				
		OFLX				2	1	2	1		-				
		CLDM	2	2	2	-	, ,	-	1						
				<del>                                     </del>		<del> </del>		1			<u> </u>	-	<u> </u>	<del> </del>	
		SY5555	3	1				1	2		2				
		CCL	,		1	1		1	-		1				
Prevotella spp.		CXM	1		'	1	1	1	1		1		1		
	(5)	CFTM	2				1	1	1		1		1		
		ABPC	1				2	1	1	1	1				
		OFLX	1	1			4		1	1					
		CLDM	4		-	-		-	1	1	-	-	-	+	-
		SY5555	6				1	1	3	1	1				
		CCL		١,			1	1 2	3	1	1	1			
F. varium		CXM	1	1	,		1	3				1			
***********************************	(7)	CFTM		١.	1	4		1		1		1			
		ABPC		1	1	3		1		1					
		OFLX			1	1	1.	3	2				1		
		CLDM	1	4		1	1		l		<u></u>	1	1		I

Table 1. (Continued)

			1 a	DIG I	. (Coi	itiilue	cu)									
0		Drugs	MIC: 10°CFU/ml (µg/ml)													
Organism	Organism		≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100	
		SY5555	5	1												
		CCL		1			1	2	1	1						
F. nucleatum		CXM	1	2		1	1		1							
F. nucleatum	(6)	CFTM	1		1	1		3								
	(0)	ABPC		1	2	3										
		OFLX	1				1	4								
		CLDM	3	3												
		SY5555	1	2		1										
		CCL	1				1	1			1				-	
Fusobacterium spp.		CXM	1				2	1								
rusobacierium spp.	(4)	CFTM	1						3							
	(4)	ABPC	1				2	1								
		OFLX		2		1		1								
		CLDM	1			2		1								
		SY5555	1													
		CCL		1						İ						
Anaerobic GPR	(1)	CXM	1													
Allaerobic Gr K		CFTM	1													
		ABPC		1												
		OFLX					1									
		CLDM	1													
	- M M M M M M M M M M	SY5555	41	22	4	6		1		1						
		CCL	2	3	2	9	12	18	11	6	7	1		1	3	
Anaerobic bacteria		CXM	12	5	14	18	7	8	5		2	2	2		-	
(sub-total)	(75)	CFTM	12	9	7	20	6	7	7	1	2	3	1			
(Sub-total)	(73)	ABPC	9	8	16	16	14	4	2	1	3		1		1	
		OFLX	5	3	10	10	19	19	4	2	2	1				
		CLDM	44	17	5	3	3	1	1				1			
		SY5555	62	48	11	11	4	2		1						
		CCL	2	4	4	10	16	29	34	18	13	2	2	1	4	
Total		CXM	13	6	16	27	34	23	8	3	4	2	2	1		
Total	(139)	CFTM	20	17	19	38	21	8	7	1	3	3	1		1	
	(100)	ABPC	13	11	23	26	29	19	9	3	3		2	1	1	
		OFLX	5	8	11	16	24	24	27	16	6	2				
		CLDM	46	25	17	27	6	5	3		2	2	2	1	3	

れぞれ0.05,  $0.10\mu$ g/ml と優れた抗菌力を示した。本 剤の Oral Streptococci に対する抗菌力を対照薬剤と 比較すると CCL の64倍,CXM の16倍,CFTM の 8 倍,ABPC の16倍,OFLX の64倍,CLDM の 4 倍強い 抗菌力であった。

Peptostreptococcus (20株) に対する本剤の抗菌力は MIC range  $\dot{m} \leq 0.025 \sim 0.20 \mu g/ml$ , MIC $_{50} \dot{m} \leq 0.025$ , MIC $_{90} \dot{m} 0.05 \mu g/ml$  と優れた抗菌力を示した。本剤の Peptostreptococcus に対する抗菌力を対照薬剤と比較 すると CCL の128倍,CXM および CFTM の32倍,ABPC および OFLX の 8 倍強い抗菌力で,CLDM と同様の抗菌力であった。

Prevotella (27株) に対する本剤の抗菌力は MIC range が≦0.025~0.78μg/ml, MIC<sub>50</sub>が0.05, MIC<sub>90</sub>が

### Ⅲ. 考察

口腔感染症の起炎菌は Oral Streptococci, Peptostreptococcus, Prevotella, Porphyromonas および

Fusobacterium などである。今回の急性歯性感染症からの分離傾向もこれまでの報告<sup>4)</sup>と著しい違いは認められなかった。

SY5555 はこれら主要菌種に対して極めて強い抗菌力を示した。なかでも Oral Streptococci に対する本剤の抗菌力は  $MIC_{90}$ が $0.10\mu g/ml$  と優れた抗菌力で、従来第一選択剤として使用されていた ABPC の16倍の抗菌力であった。さらに、急性歯性感染症の閉塞膿瘍から単独で分離される頻度が高く、肺炎などの呼吸器感染症の起炎菌でもある "Streptococcus milleri" グループ (Streptococcus intermedius、S. anginosus および S. constellatus) に対して本剤の抗菌力は  $MIC_{90}$ が  $0.05\mu g/ml$  と ABPC の32倍の抗菌力であった。

本報告でも明らかなように、Oral Streptococciに対するABPCの抗菌力は低下している。ABPCのOral Streptococciに対するMICが $25\mu g/ml$ 以上の高度耐性株は認められなかったが、MIC rangeは $\leq 0.025\sim 3.13\mu g/ml$ であり、ピークは $0.78\mu g/ml$ であった。1987年の報告 $^{50}$ ではMIC $_{90}$ が $0.20\mu g/ml$ であり、ここ数年間耐性傾向が顕著に進んでいることがわかる。

SY5555 は口腔感染症の主要菌種に対する抗菌特性が極めて強く,本剤の体内動態が良ければ口腔感染症に対して優れた抗菌剤になると思える。

## 文 献

- 1) 金子明寛, 佐々木次郎, 森島 丘, 椎木一雄, 菅野和幸, 高井 宏, 小崎博児, 坂本春生, 道 健一, 片岡竜太, 他(10施設および関連施設): Cefditren pivox-il (ME 1207) 多施設臨床試験の臨床分離株に対する細菌学的検討。歯薬療法 11:124~140, 1992
- 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
- 鎌気性菌の MIC 測定法検定委員会:嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 27:559~560,1979
- 4) 金子明寛, 椎木一雄, 坂本春生, 佐藤田鶴子, 道 健一, 大曽根洋, 近内寿勝, 山本 忠, 服部孝範, 杉村正仁, 他(11施設および関連施設): Cefteram pivox-il (CFTM-PI) 多施設臨床試験の分離菌株に対する細菌学的検討。歯薬療法 9:113~122, 1990
- 5) 佐々木次郎:歯性感染症からの検出菌とその薬剤感 受性。歯医学誌 6:89~104, 1987

In vitro antibacterial activity of SY5555 in dentistry and oral surgery

Akihiro Kaneko, Fumisada Tomita, Kazunari Karakida and Nobuo Yamane Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital 3-2100 Honjou, Ashikaga 326, Japan

Jiro Sasaki, Yoshihide Oota and Masataka Uematsu
Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University,
Kazuo Shiiki, Hironobu Naitou and Kazuyuki Kanno
Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital
Tadashi Yamamoto, Yoshinori Kanou
Department of Dentistry and Oral Surgery, Toyohashi Municipal Hospital

We compared the *in vitro* antibacterial activity of SY5555, a new oral penem antibiotic, with that of cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), cefteram (CFTM), ampicillin (ABPC), ofloxacin (OFLX) and clindamycin (CLDM). The antibacterial activity of SY5555 against 139 clinical isolates from dentistry and oral surgery infections was as follows.

The MIC range of SY5555 against 139 clinical isolates was  $\leq 0.025 \sim 3.13 \ \mu g/ml$ , the MIC<sub>50</sub> was  $0.05 \ \mu g/ml$  and the MIC<sub>90</sub> was  $0.20 \ \mu g/ml$ . The MIC range of SY5555 against Oral Streptococci (47 strains) was  $\leq 0.025 \sim 0.39 \ \mu g/ml$ , and the MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> were  $0.05, 0.10 \ \mu g/ml$ , respectively. Against Oral Streptococci, SY5555 showed 4- to 64-fold greater antibacterial activity than CCL, CXM, CFTM, ABPC, OFLX and CLDM.