

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), ceftam (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 $\leq 0.025 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$, MIC₅₀ が $0.05 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ が $0.20 \mu\text{g/ml}$ 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 $\leq 0.025 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$, MIC₅₀ および MIC₉₀ がそれぞれ 0.05 , $0.10 \mu\text{g/ml}$ 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), ceftam (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), ceftam (CFTM, 富山化学), ampicillin (ABPC, 明治製薬), 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・サブライ社製) 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¹⁾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²⁾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、 β 溶血のものを *S. anginosus*, α および γ 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^{2,3)}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 $\leq 0.025 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$, MIC₅₀ および MIC₉₀ がそ

* 〒326 栃木県足利市本城 3-2100

Table 1. (Continued)

Organism	Drugs	MIC : 10 ⁶ CFU/ml (μ g/ml)												
		≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>L. cremoris</i> (2)	SY5555	1			1									
	CCL			1							1			
	CXM	1				1								
	CFTM	1				1								
	ABPC				1		1							
	OFLX CLDM			1	1			2						
<i>Corynebacterium</i> spp. (3)	SY5555	1		2										
	CCL						1		1					1
	CXM				1	1							1	
	CFTM					2								1
	ABPC				1	1			1					
	OFLX CLDM		1				1	1	1		1			
Aerobic gram-positive bacteria (sub-total) (55)	SY5555	21	26	5	2	1								
	CCL		1	2		4	10	23	9	3	1	1		1
	CXM	1	1	2	9	25	13	2	1				1	
	CFTM	3	4	12	18	15	1			1				1
	ABPC	4	3	7	10	11	13	6	1					
	OFLX CLDM		1		2	5	5	23	14	4	1			
<i>Neisseria</i> spp. (3)	SY5555				1	2								
	CCL								1	2				
	CXM								1	2				
	CFTM	1	2											
	ABPC					1	1	1						
	OFLX CLDM		2	1						2		1		
<i>K. oxytoca</i> (1)	SY5555				1									
	CCL				1									
	CXM					1								
	CFTM	1												
	ABPC										1			
	OFLX CLDM		1											1
<i>H. influenzae</i> (1)	SY5555						1							
	CCL									1				
	CXM						1							
	CFTM	1												
	ABPC					1								
	OFLX CLDM				1			1						
<i>H. parainfluenzae</i> (2)	SY5555				1	1								
	CCL								1	1				
	CXM						1	1						
	CFTM	1	1											
	ABPC					1				1				
	OFLX CLDM				2								1	1
<i>H. parahaemolyticus</i> (1)	SY5555			1										
	CCL						1							
	CXM					1								
	CFTM	1												
	ABPC					1								
	OFLX CLDM				1						1			

Table 1. (Continued)

Organism	Drugs	MIC : 10 ⁶ CFU/ml (μ g/ml)												
		≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>F. nucleatum</i> (6)	SY5555	5	1											
	CCL		1				1	2	1	1				
	CXM	1	2		1	1			1					
	CFTM	1		1	1			3						
	ABPC		1	2	3									
	OFLX	1				1	4							
	CLDM	3	3											
<i>Fusobacterium</i> spp. (4)	SY5555	1	2		1									
	CCL	1				1	1			1				
	CXM	1				2	1							
	CFTM	1						3						
	ABPC	1				2	1							
	OFLX		2		1		1							
	CLDM	1			2		1							
Anaerobic GPR (1)	SY5555	1												
	CCL		1											
	CXM	1												
	CFTM	1												
	ABPC		1											
	OFLX					1								
	CLDM	1												
Anaerobic bacteria (sub-total) (75)	SY5555	41	22	4	6		1		1					
	CCL	2	3	2	9	12	18	11	6	7	1		1	3
	CXM	12	5	14	18	7	8	5		2	2	2		
	CFTM	12	9	7	20	6	7	7	1	2	3	1		
	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		
Total (139)	SY5555	62	48	11	11	4	2		1					
	CCL	2	4	4	10	16	29	34	18	13	2	2	1	4
	CXM	13	6	16	27	34	23	8	3	4	2	2	1	
	CFTM	20	17	19	38	21	8	7	1	3	3	1		1
	ABPC	13	11	23	26	29	19	9	3	3		2		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 μ 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 が $\leq 0.025 \sim 0.20 \mu$ g/ml, MIC₅₀が ≤ 0.025 , MIC₉₀が0.05 μ 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 $\leq 0.025 \sim 0.78 \mu$ g/ml, MIC₅₀が0.05, MIC₉₀が

0.20 μ g/mlと優れた抗菌力を示した。本剤の *Prevotella* に対する抗菌力を対照薬剤と比較すると CCL の512倍, CXM の4倍, CFTM の8倍, ABPC の4倍, OFLX の8倍強い抗菌力を示したが, CLDM に比べ1/2の活性であった。*Fusobacterium* (17株) に対する本剤の抗菌力は MIC range が $\leq 0.025 \sim 3.13 \mu$ g/ml, MIC₅₀が ≤ 0.025 , MIC₉₀が0.20 μ g/mlと優れた抗菌力を示した。本剤の *Fusobacterium* に対する抗菌力を対照薬剤と比較すると CCL の64倍, CXM および CFTM の8倍, ABPC の4倍, OFLX の8倍, CLDM の2倍強い抗菌力を示した。

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⁴⁾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 MIC₉₀ が 0.10 μg/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 MIC₉₀ が 0.05 μg/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 μg/ml 以上の高度耐性株は認められなかったが、MIC range は ≤ 0.025 ~ 3.13 μg/ml であり、ピークは 0.78 μg/ml であった。1987 年の報告⁵⁾では MIC₉₀ が 0.20 μg/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 pivoxil (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
- 2) 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
- 3) 嫌気性菌の 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, 大曾根洋, 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 pivoxil (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), ceftam (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 ≤ 0.025 ~ 3.13 μg/ml, the MIC₅₀ was 0.05 μg/ml and the MIC₉₀ was 0.20 μg/ml. The MIC range of SY5555 against Oral Streptococci (47 strains) was ≤ 0.025 ~ 0.39 μg/ml, and the MIC₅₀ and MIC₉₀ were 0.05, 0.10 μg/ml, respectively. Against Oral Streptococci, SY5555 showed 4- to 64-fold greater antibacterial activity than CCL, CXM, CFTM, ABPC, OFLX and CLDM.