

グラム陽性菌および一部の陰性菌による尿路感染症に対する SF-837 (ミデカマイシン) の使用経験

三田俊彦・原 信二・石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 石神襄次教授)

はじめに

・明治製菓中央研究所において研究開発された SF-837 は、広島県尾道市の土壌から分離された *Streptomyces mycarofaciens* nov. sp. によって生産される新マクロライド系抗生物質の1つである。

我々は、SF-837 の血中濃度、尿中排泄率を検討するとともに、グラム陽性菌および一部の陰性菌による尿路感染症例に試用し、その効果を検討したので報告する。

血中濃度および尿中排泄率

SF-837 1 g 経口投与後の血中濃度および尿中排泄率を pH 7.4 の Heart infusion agar を培地とし、検定菌には *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を用い、Standard 曲線は pH 8.0 Buffer 希釈で、薄層平板カップ法を用いて測定した。

健康成人 3 例に SF-837 1,000 mg 経口投与後の血中濃度は、図 1 に示すように、1 時間後にピークを示し、平均 1.80 mcg/ml で、2 時間後では 0.87 mcg/ml、4 時間後で 0.33 mcg/ml で、その後 6 時間、8 時間では検出できなかった。

いつばう、健康成人 2 例にそれぞれ SF-837 1,000 mg 経口投与後の尿中排泄率は 8 時間までに 2.1% および 1.6% で平均 1.9% であった。

臨床成績

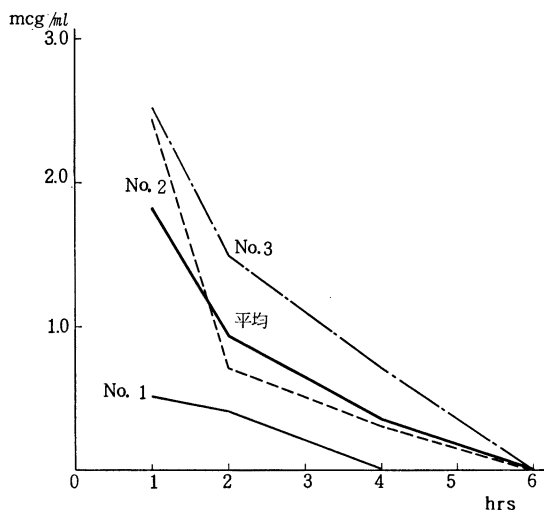
昭和 46 年 4 月から昭和 46 年 8 月までに神戸大学医学部付属病院泌尿器科を訪れた外来および入院患者および関連病院における尿路感染症患者のうち、グラム陽性および一部の陰性菌による尿路感染症患者を対象とし、合併症を伴わない単純な尿路感染症 22 例、合併症菌を伴った複雑な尿路感染症 8 例の計 30 例に使用した。

投与方法は SF-837 1 日 400 mg~1,600 mg を 2~4 回に分服、投与日数は最低 3 日、最高 19 日使用した。総投与量は最低 2,000 mg、最高 16,800 mg 使用した。

効果判定は従来当教室で使用している次のような判定基準に従った。

図 1 SF-837 経口投与後の血中濃度

hr	1	2	4	6	8
症例 No. 1	0.5	0.4	0	0	0
2	2.4	0.7	0.3	0	0
3	2.5	1.5	0.7	0	0
平均	0.80	0.89	0.33	0	0



著効: 自覚症状および尿中菌の消失したもの

有効: 自覚症状および尿中菌の消失のいずれかを認めたもの

無効: 自覚症状および他自覚的所見の改善し得なかつたもの

臨床成績は表 1、表 2 に示す。

淋菌性尿道炎 9 例、単純性尿道炎 9 例、出血性膀胱炎 2 例、慢性膀胱炎 1 例、前立腺炎 1 例の計 22 例の単純な尿路感染症例中、著効 10 例、有効 7 例、無効 5 例で有効率 77.3%，また合併症を伴った腎盂炎 4 例、膀胱炎 4 例の計 8 例の複雑な尿路感染症例中、著効 2 例、有効 1 例、無効 5 例で有効率 37.5% で、単純な尿路感染症例および

表1 単 純 な 尿

No.	症例	性	年 令	疾 患 名	起 因 菌		投与方法			MIC	自 覚 症 状					
											頻 尿		排尿痛		残尿感	
					投 与 前	投 与 後	1回 投与量 (mg)	回 / day	投与 日数		前	後	前	後	前	後
1	M.Y.	♂	25	淋菌性尿道炎	<i>N. gono.</i>	(-)	400	3	4		+	-	+	+	+	-
2	M.Y.	♂	31	"	"	(-)	400	3	5		-	-	+	-	-	-
3	A.K.	♂	30	"	"	(-)	400	3	6		-	-	+	+	+	+
4	Y.H.	♂	27	"	<i>N. gono.</i>	(-)	400	3	7		+	-	+	-	+	-
5	K.I.	♂	27	"	<i>N. gono.</i>	<i>N. gono.</i>	400	3	5		-	-	++	++	+	+
6	H.M.	♂	22	"	"	(-)	400	3	7		+	-	+	-	-	-
7	H.S.	♂	20	"	<i>N. gono.</i>	<i>N. gono.</i>	400	3	7		+	+	+	+	+	+
8	M.M.	♂	30	"	"	"	400	3	7		-	-	+	+	+	+
9	K.K.	♂	19	"	"	"	400	3	7		-	-	+	+	+	+
10	K.S.	♂	22	単純性尿道炎	<i>Staph. epid.</i>	(-)	200	3	5						++	-
11	T.T.	♂	19	"	<i>Staph. aureus</i>	(-)	200	3	4						++	-
12	F.K.	♂	33	"	<i>Staph. epid.</i>	<i>Staph. epid.</i>	400	3	9			-		-		-
13	Y.Y.	♂	29	"	<i>Staph. aureus</i>	"	400	3	10			-		-		-
14	T.U.	♂	26	"	<i>Staph. aureus</i>	(-)	400	3	14							
15	K.S.	♂	23	"	<i>Staph. aureus</i>	(-)	200	3	19		+	±	++	+	+	+
16	S.N.	♂	34	"	<i>Staph. aureus</i>	<i>Staph. aureus</i>	200	3	7		+	-	+	-	+	-
17	M.T.	♂	24	"	<i>Staph. epid.</i>	(-)	200	3	6		+	-	+	-	-	-
18	K.S.	♂	27	"	<i>Staph. aureus</i>	<i>Staph. aureus</i>	200	3	7		+	-	+	-	-	-
19	K.K.	♂	12	出血性膀胱炎	<i>Staph. aureus</i>	(-)	200	2	5		++	-	++	-	+	-
20	E.K.	♀	34	"	"	(-)	200	3	7		+	-	+	-	+	-
21	M.A.	♀	21	慢性膀胱炎	<i>Staph. epid.</i>	(-)	200	4	7		+	-	+	-	+	+
22	C.M.	♂	30	前立腺炎	<i>Staph. aureus</i>	(-)	200	3	10							

表2 複 雑 な 尿

No.	症例	性	年 令	疾 患 名	起 因 菌		投与方法			MIC	自 覚 症 状					
											頻 尿		排尿痛		残尿感	
					投 与 前	投 与 後	1回 投与量 (mg)	回 / day	投与 日数		前	後	前	後	前	後
1	K.K.	♂	78	左尿管結石腎盂炎	<i>Strept. faecalis</i>	(-)	400	4	3		±	-	-	-	-	-
2	I.Y.	♂	73	前立腺肥大症膀胱炎	"	<i>Enterobacter</i>	200	4	5		-	-	-	-	+	-
3	A.N.	♂	45	左水腎症腎盂炎	<i>Strept. faecalis</i>	(-)	200	4	5		+	-	-	-	+	-
4	T.U.	♀	65	膀胱腫瘍膀胱炎	<i>Staph. epid.</i>	(-)	400	3	5		-	-	-	-	+	+
5	N.T.	♂	46	前立腺肥大膀胱炎	<i>Staph. epid.</i>	<i>Enterobacter</i>	400	3	5		+	+	+	-	+	+
6	T.T.	♂	68	右腎サンゴ状結石腎盂炎	<i>Staph. aureus</i>	<i>Staph. aureus</i>	400	3	5		-	-	-	-	-	-
7	K.N.	♂	68	右尿管狭窄腎盂炎	<i>Strept. faecalis</i> <i>Proteus vulg.</i>	"	400	3	7		+	-	-	-	-	-
8	H.K.	♂		BPH 術後膀胱炎	<i>Strept. faecalis</i>	<i>Strept. faecalis</i>	200	4	5		+	-	-	-	-	-

複雑な尿路感染症例合わせて 30 例中では著効 12 例, 有効 8 例, 無効 10 例で有効率 66.7% の成績を得た。

副 作 用

臨床使用症例 30 例, 血中濃度測定例 3 例において注意深く観察したが, 特記すべきものを認めなかつた。

考 按

尿路感染症はグラム陰性菌の占める割合が大であるが, グラム陽性菌およびグラム陰性, 陽性菌の混合感染症も尿路感染症の約 20~30% に認められ, 多剤耐性球菌感染症も時に認められ, これらの治療には Penicillin を始めとして, Erythromycin, Oleandomycin, Spiramycin, Carbomycin, Josamycin 等のマクロライド系抗生剤が開発され, 現在までに数多くのすぐれた臨床成績が報告されている。

今回, 新しく明治製菓中央研究所で開発された SF-837 は広島県尾道市の土壌から分離された *Streptomyces mycarofaciens* nov. sp. によつて生産されたマクロライド系の新抗生物質で, 従来のマクロライド系のうち JM, Kitasamycin とほぼ同例のものであり, 本例が国産である点に興味が持たれる。

本剤はすでに国内において数回の研究会, 第 18 回日本化学会東日本支部総会および第 20 回日本伝染病学会東日本地方会総会の合同学会新薬シンポジウムで検討された。

表 3 SF-837 の疾患別治療効果

	疾 患 名	症 例 数	著 効 (+)	有 効 (+)	無 効 (-)	有 効 率 (%)
単 純 な 尿 路 感 染 症	淋菌性尿道炎	9	3	1	5	
	非淋菌性尿道炎	9	4	5	0	
	出血性膀胱炎	2	2	0	0	
	慢性膀胱炎	1	1	0	0	
	前立腺炎	1	0	1	0	
	小 計	22	10	7	5	77.3
複 雑 な 尿 路 感 染 症	膀胱腫瘍 慢性膀胱炎	1	0	1	0	
	前立腺肥大症 //	3	0	0	3	
	尿管結石 腎盂炎	1	1	0	0	
	水 腎 症 //	1	1	0	0	
	腎サンゴ状結石 //	1	0	0	1	
	尿管狭窄 //	1	0	0	1	
	小 計	8	2	1	5	37.5
	計	30	12	8	10	66.7

私達も多くの尿路感染症に対して SF-837 を投与する機会を得た。SF-837 の疾患別治療効果は, 表 3 に示す。

単純な尿路感染症群では 22 例に使用し, 著効 10 例, 有効 7 例, 無効 5 例で有効率 77.3% の結果を得た。このうち無効例 5 例はすべて淋菌性尿道炎に対する症例で, 淋菌性尿道炎を除外すれば 13 例で症例数が少ないため, この成績をもつて治療効果を云々することはできないが, 全例著効, 有効を示し, 従来のマクロライドよりやや良好な結果を得た。淋菌に関しては 9 例中著効 3 例, 有効 1 例と半数以上が無効を示した点は, 岩本が第 18 回化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウムの席上で全国数カ所の研究機関から集めた 22 例の淋菌性尿道炎に 27.2% と低い有効率を示したのと一致しており, EM に比し demerit と思われるが, 本物質だけのものではなく, 類似物質について共通した点である。

いつぼう, 複雑な尿路感染症群では例に使用し, 著効 2 例, 有効 1 例を認めただけで半数以上の 5 例は無効例であつた。単純および複雑な尿路感染の両群合わせて 30 例中有効率 66.7% は, 岩本が新薬シンポジウムで集計した尿路感染症 94 例中著効 27 例, 有効 25 例, 無効 39 例, 不明 3 例の有効率 57.1% よりやや良い結果を得ている。

起因別治療効果は, 表 4 に示す。

表 4 SF-837 の起因菌別治療効果

起 因 菌	症 例 数	著 効	有 効	無 効	有 効 率
<i>Staph.</i>	15	7	6	2	
<i>Strept.</i>	4	1	1	2	
<i>N. gono.</i>	9	3	1	5	
<i>Staph. + Strept.</i>	1	1	0	0	
<i>Strept. + Proteus</i>	1	0	0	1	
計	30	12	8	10	66.7

ブ球菌による尿路感染症には 15 例に使用して著効 7 例, 有効 6 例, 無効 2 例, 有効率 86.7% とかなりブ球菌尿路感染症に対しては期待が持たれるのではないかと考える。少数ではあるが *Streptococcus faecalis* による尿路感染症 4 例では著効 1 例, 有効 1 例, 無効 2 例で有効率 50% であつた。また, 淋菌による尿感染症では先述のとおり 9 例中著効 3 例, 有効 1 例, 無効 5 例で有効率 44.4% と不良であつた。尿路感染症の効果を云々する場合, 有効率は著効例, 有効例を含めてのパーセンテージであるため, 例えば, 尿中細菌の消失は認めなくても自覚症状の消失した場合有効例となり有効率は上昇する。それ故私達は真の意味での有効率は菌の消失を認めた症例数で表

わす必要があると思つている。そういつた点から菌の消失率を検討してみた。単純な尿路感染症群で菌消失を認めた症例は 22 例中 13 例で、59.1% であつた。また、複雑な尿路感染症群では 8 例中 3 例で 37.5% で、両群合わせて 30 例中 16 例で 53.3% であつた。

1 日投与量と治療効果との関係は、表 5 に示す。菌の

表 5 1 日投与量と治療効果

mg/day	症例数	著 効	有 効	無 効	有効率 (%)
1,600	1	1	0	0	
1,200	16	4	4	8	
800	4	2	0	2	
600	8	4	4	0	
400	1	1	0	0	
計	30	12	8	10	66.7

種類および宿主側の条件によるほうが大であるためか、投与量と治療効果との間には関連性をみいだすことはできなかった。

血中濃度、尿中排泄率は加藤が集計した新薬シンポジウムで発表した平均値とほぼ一致している。

副作用に関しては動物実験において本剤の毒性の極めて少ないことが証明されている。私達の経験した臨床使用症例 30 例、血中濃度測定症例 3 例の計 33 例については特記すべきものは認めなかつた。

結 語

1) 臨床使用成績

単純な尿路感染症群 22 例に使用し著効 10 例、有効 7 例、無効 5 例、有効率 77.3%、複雑な尿路感染症群

8 例中著効 2 例、有効 1 例、無効 5 例、有効率 37.5% の成績を得た。両群合わせて 30 例中著効 12 例、有効 8 例、無効 10 例、有効率 66.7% の成績を得た。

2) 血中濃度

SF-837 1g 1 回経口投与後の血中濃度のピークは 1 時間後にあり 1.80 mcg/ml で、6 時間以後では認められなかつた。

3) 尿中排泄率

SF-837 1g 1 回経口投与後 8 時間で 1.9% の尿中回収率を得た。

4) 副作用

特記すべきものを認めなかつた。

参 考 文 献

- 1) 第 18 回日本化学療法学会東日本支部総会、第 20 回日本伝染病学会東日本地方総会、合同学会新薬シンポジウム SF-837 講演要旨、1971
- 2) 古川博：Erythromycin およびその誘導体の体内動態および代謝に関する研究。Chemotherapy Vol.16 No.6 799~804, 1968
- 3) 川島正好，他：Josamycin の基礎的研究ならびに臨床試用成績について。Chemotherapy Vol.17 No.4 694~700, 1969
- 4) 石神襄次，他：泌尿器科領域における Josamycin の応用。Chemotherapy Vol.17 No.4 701~704, 1969
- 5) 難波克一：Josamycin の臨床的研究。Chemotherapy Vol.17 No.4 705~708, 1969
- 6) 酒井克二：第 16 回日本化学療法学会総会シンポジウム：ジマヨサイシン，講演。1968
- 7) 石神襄二，他：尿路感染症に対する Cefazolin の応用。Chemotherapy Vol.18 No.5 749~756, 1970

THE CLINICAL EXPERIENCE WITH SF-837 (MYDECAMYCIN)
IN THE URINARY TRACT INFECTIONS DUE TO
GRAM-POSITIVE BACTERIA AND SOME
GRAM-NEGATIVE BACTERIA

TOSHIHIKO MITA, SHINJI HARA and JOJI ISHIGAMI
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kobe University
(Chief: Prof. JOJI ISHIGAMI)

Abstract

The blood concentration and the excretion ratio in urine were measured with SF-837, a new macrolide antibiotic, and the antibiotic was applied to the cases of urinary tract infections due to Gram-positive bacteria and some Gram-negative bacteria to investigate the effects.

1) One g of SF-837 was administered orally to 3 healthy adults, and the blood concentration reached the peak (0.5~2.5 mcg/ml) after 1 hour, and it was unmeasured after 6 hours.

One g of SF-837 was administered orally to 2 healthy adults, and the drug was recovered at the cumulative excretion ratio in urine of 1.6~2.1% within 8 hours.

2) SF-837 was administered orally at the dose of 400~1,200 mg/day for 3~19 days to 22 cases of simple urinary tract infection and 8 cases of complicated urinary tract infection, totalling 30 cases. The results obtained were remarkably effective in 12 cases, effective in 8 cases, and ineffective in 10 cases, effective ratio being thus 76.6%.

The clinical effects of the antibiotic were investigated by classifying by causative bacteria. The effective ratio was 86.7% in 15 cases of Staphylococcal infection, 50% in 5 cases of the infection due to *Streptococcus faecalis*, and 44.4% in 9 cases of Gonococcal urethritis. The effect of SF-837 may be expected thus especially for the urinary tract infection due to *Staphylococcus*.

No remarkable side effect was observed with the antibiotic throughout all the cases.