

## SY5555 の尿中抗菌力と慢性複雑性尿路感染症に対する有用性

清田 浩・町田 豊平・小野寺昭一・鈴木 博雄  
 後藤 博一・高見澤重教・三谷比呂志・川原 元  
 五十嵐 宏・遠藤 勝久・細部 高英  
 東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室\*  
 (主任：町田豊平教授)

SY5555 の尿路感染症に対する有用性を明かにする目的で、基礎的には本剤の尿中抗菌力を測定し、臨床的には複雑性尿路感染症患者に本剤を投与し、その有効性と安全性を検討した。

1. 基礎的検討：*Escherichia coli* NIHJ JC-2と*Pseudomonas aeruginosa* 18sの2菌株に対する尿中における本剤の最小殺菌濃度(MBC)を化学療法学会の定めた標準法によりもつめ、Mueller-Hinton brothを培地としたときのMBCと比較した。さらに、本剤の尿中抗菌力に及ぼす尿のpH、マグネシウム濃度、カルシウム濃度の影響についても検討を加えた。その結果、本剤の*E. coli*に対する尿中MBCは、Mueller-Hinton broth中でのMBCより4倍劣った。しかし、本剤の尿中MBCは、尿のpHには影響を受けず、尿中のマグネシウム濃度あるいはカルシウム濃度は低い程MBCが低くなる傾向を認めた。一方、*P. aeruginosa*に対してはどのような尿の条件下でも本剤のMBCは変わらず高値をとった。

2. 臨床的検討：慢性複雑性膀胱炎7例と慢性複雑性腎盂腎炎3例に本剤1回200ないし300mgを1日3回5日間投与し、その有効性をUTI薬効評価基準により判定し、副作用と血液生化学検査異常の有無よりその安全性を検討した。その結果、複雑性尿路感染症に対する本剤の有効性は、著効1例、有効3例、無効6例で、総合有効率は40%であった。副作用では1例に軽度の下痢を認めたが、本剤投与終了後速やかに消失した。

以上より、本剤は比較的安全ではあるものの、尿路感染症に対する有効性は今回の結果からは低く、有効性を高めるためには尿中2価陽イオンの希釈、すなわち利尿をつけることが重要であると考えられた。

**Key words** : SY5555, 尿中抗菌力, 尿路感染症

SY5555は、サントリー株式会社で新しく開発された経口ペネム剤である。本剤は、*Pseudomonas aeruginosa*を除く好気性および嫌気性菌に優れた抗菌力を示し、とくに*Enterococcus faecalis*をはじめとするグラム陽性菌に対する抗菌力は既存の経口抗菌剤に比べ強いことが特徴である<sup>1)</sup>。一方、その尿中排泄率は約20%と低いものの、60 $\mu$ g/ml程度の尿中濃度が得られること<sup>1)</sup>から、近年増加の一途を辿る*E. faecalis*をはじめとする慢性複雑性尿路感染症に対する高い有用性が期待される。そこで、今回われわれは、本剤の尿路感染症に対する有用性を明かにする目的で、基礎的には*Escherichia coli*と*P. aeruginosa*に対する本剤の尿中抗菌力を測定した。また、臨床的には複雑性尿路感染症患者に本剤を投与し、その有効性と安全性を検討した。

## I. 材料と方法

1. SY5555の*E. coli*および*P. aeruginosa*に対する尿中抗菌力の検討

1) 被験菌株と検討薬剤：標準株である*E. coli* NIHJ JC-2と*P. aeruginosa* 18sの2菌株を用い、SY5555を検討薬剤として用いた。

2) 培地：尿は健常成人1名の24時間尿を0.45 $\mu$ mのミリポアフィルターで濾過滅菌したものを尿培地(A)とした。後述する尿のpH、マグネシウム濃度、カルシウム濃度が本剤の被験菌株に及ぼす影響を検討する目的で、尿培地(A)からchelating lesin (Sigma社)により2価陽イオンを除いたのち、既にわれわれが報告した方法<sup>2)</sup>と同様にTable 1に示す9種の尿培地を作製した。対照としてMueller-Hinton broth (以下MHBと略す：栄研化学)を用いた。

Table 1. Prepared 9 urine mediums; Varied pH urine mediums were p-1, p-2 and p-3 in the presence of 100  $\mu\text{g/ml}$  of Mg and 50  $\mu\text{g/ml}$  of Ca. Varied Mg concentration urine medium were m-1, m-2 and m-3 with pH 7.0 in the presence of 50  $\mu\text{g/ml}$  of Ca. Varied Ca concentration urine are c-1, c-2 and c-3 with pH 7.0 in the presence of 100  $\mu\text{g/ml}$  of Mg

Urine medium	pH	Mg concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Ca concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )
p-1	5.5	50	100
p-2	7.0	50	100
p-3	8.0	50	100
m-1	7.0	50	100
m-2	7.0	100	100
m-3	7.0	500	100
c-1	7.0	50	10
c-2	7.0	50	100
c-3	7.0	50	150

3) 抗菌力の測定：日本化学療法学会の定めた標準法<sup>3)</sup>に準じた macrodilution procedure により本剤の被験菌に対する抗菌力を測定した。尿培地の pH が高いときに、18時間後には尿培地中に沈澱を生じたため、最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration; 以下 MIC と略す) の測定ができず、このため最小殺菌濃度 (minimum bactericidal concentration; 以下 MBC と略す) をもって抗菌力とした。各菌株の接種菌量は  $1 \times 10^6 \text{CFU/ml}$  とした。

4) 検討項目：以上の方法により、まず MHB と尿培地 (A) における本剤の被験菌に対する MBC を比較した。そして、尿の pH が本剤の MBC に及ぼす影響を、異なる 3 種の pH の尿培地における MBC を比較することにより、また、尿中のマグネシウム濃度あるいはカルシウム濃度が本剤に及ぼす影響を異なるマグネシウム濃度あるいはカルシウム濃度の尿培地における MBC を比較することにより検討した。

## 2. SY5555 の複雑性尿路感染症に対する有用性の検討

1) 対象：慢性複雑性膀胱炎 7 例、慢性複雑性腎盂腎炎 3 例の計 10 例を対象とした。これら複雑性尿路感染症の基礎疾患の内訳は、腎結石 3 例、神経因性膀胱 2 例、膀胱腫瘍、前立腺肥大症、前立腺癌が各 1 例である。また、膀胱腫瘍と前立腺肥大症との合併症例、神経因性膀胱と水腎症との合併症例が各 1 例であった (Table 4)。

Table 2. MBCs of SY5555 in urine medium 'A' against *E. coli* NIHJ JC 2 and *P. aeruginosa* 18s compared with those in Mueller-Hinton broth

Strain	Mueller-Hinton broth	Urine medium 'A'
<i>E. coli</i> NIHJ JC 2	1.56	6.25
<i>P. aeruginosa</i> 18s	>100	>100

( $\mu\text{g/ml}$ )

Table 3. Influence of pH, magnesium concentration and calcium concentration in urine medium on MBCs of SY5555 against *E. coli* NIHJ JC 2 and *P. aeruginosa* 18s

Urine medium	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	<i>P. aeruginosa</i> 18s
p-1	3.13	>100
p-2	1.56	>100
p-3	3.13	>100
m-1	0.78	>100
m-2	6.25	>100
m-3	3.13	>100
c-1	0.4	>100
c-2	1.56	>100
c-3	3.13	>100

( $\mu\text{g/ml}$ )

2) 投与方法と有用性の判定：本剤 1 回 200 ないし 300mg を 1 日 3 回、5 日間投与した。投与前後に検尿、尿定量培養、血液生化学検査を行った。分離細菌に対する本剤の MIC を化学療法学会の定めた標準法<sup>3)</sup>によりもとめた。本剤の尿路感染症に対する有効性は、UTI 薬効評価基準 (第 3 版)<sup>4)</sup>により判定するとともに主治医によっても判定を行った。また、本剤による副作用、血液生化学検査異常の有無により、本剤の安全性を評価し、有効性とあわせて本剤の尿路感染症に対する有用性について考察した。

## II. 結 果

### 1. SY5555 の *E. coli* および *P. aeruginosa* に対する尿中抗菌力

今回用いた 10 種類の尿培地中で、2 種の菌株は  $1 \times 10^6 \text{CFU/ml}$  を接種菌量としたときに、 $37^\circ\text{C}$ 、18 時間培養後  $1 \sim 5 \times 10^8 \text{CFU/ml}$  まで発育した。まず、尿培地 (A) における本剤の *E. coli* に対する MBC は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であり、MHB における MBC に比べ 4 倍も劣った。一方、*P. aeruginosa* に対する本剤の MBC は尿培地 (A)、MHB 両者においていずれも 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であった (Table 2)。尿の pH を変化させたときに

Table 4. Clinical summary of complicated UTI patients treated with SY5555

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter route	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
						dose mg x day	duration day		species	count cfu ml	MIC μg/ml	UTI	Dr	
1	74	M	CCC Neurogenic bladder	- urethra	G-1	200 x 3	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	1.56	Poor	Poor	-
2	76	M	CCC Prostatic cancer	-	G-2	200 x 3	5	+	<i>A. catuovaccinis</i> <i>X. malthophilia</i> <i>K. oxytoca</i>	10 <sup>7</sup>	0.78	Moderate	Good	-
3	45	M	CCP rt. renal stone	-	G-3	300 x 3	5	+	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	50 50	Poor	Poor	-
4	75	M	CCP lt. renal stone	-	G-3	300 x 3	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.78	Moderate	Excellent	-
5	72	F	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	200 x 3	5	+	<i>E. faecalis</i>	>10 <sup>7</sup>	1.56	Moderate	Good	-
6	55	M	CCC BPH	-	G-4	200 x 3	5	+	<i>P. mirabilis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	0.39 0.39	Poor	Good	-
7	73	M	CCC Bladder cancer BPH	-	G-6	200 x 3	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	>100 1.56 >100	Poor	Poor	Diarrhea
8	62	M	CCP lt. renal stone	-	G-6	200 x 3	5	+	<i>A. xylosoxidans</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. marcescens</i> GNF-GNR	10 <sup>5</sup> 10 <sup>3</sup>	0.39 0.10 >100	Poor	Fair	-
9	53	F	CCC Neurogenic bladder lt. hydronephrosis	-	G-6	200 x 3	5	+	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>6</sup>	0.78 0.20 >100	Poor	Poor	-
10	68	F	CCC Bladder cancer	-	G-6	300 x 3	5	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	0.39 0.78	Excellent	Excellent	-

\* : before treatment    \*\* : UTI ; criteria proposed by the UTI committee

\* : after treatment    \*\* : Dr ; Dr's evaluation

CCC : chronic complicated cystitis    CCP : chronic complicated pyelonephritis

BPH : benign prostatic hypertrophy    GNF-GNR : glucose non-fermenting gram-negative rod

は、SY5555の両菌株に対するMBCはpHの影響は認められなかった (Table 3)。尿中のマグネシウム濃度を変化させたときには、*E. coli* に対してSY5555のMBCはマグネシウム濃度が低い程MBCは低値となったが、*P. aeruginosa* に対するMBCはマグネシウム濃度の影響は認められなかった (Table 3)。尿中のカルシウム濃度もマグネシウム濃度と全く同様の傾向を認めた (Table 3)。

## 2. SY5555の複雑性尿路感染症に対する有用性の検討

複雑性尿路感染症に対する本剤の有効性をUTI薬効評価基準 (第3版)<sup>4)</sup>により評価したが、著効1例、

有効3例、無効6例で総合有効率は40%であった (Table 5)。一方、主治医による有効性の判定では、著効2例、有効3例、やや有効1例、無効4例で、有効率は50%であった (Table 4)。細菌学的には、11菌株15株が分離されたが、本剤により12菌株が除菌され、除菌率は80%であった。本剤により除菌されなかったものは、*Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa* および *Serratia marcescens* 各1株であり、本剤投与後の出現菌は*S. marcescens* 2株、*Xanthomonas maltophilia*, *Acinetobacter calcoaceticus*, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌各1株の計5株であった (Table 6)。

本剤投与により、1例に軽度の下痢が出現したが、止瀉剤を併用することにより速やかに消失した。また、本剤投与による血液生化学検査異常は認められなかった。

## III. 考 察

SY5555はサントリー株式会社で開発された新しい経口ペネム剤である。*P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱いものの、近年難治性の慢性複雑性尿路感染症の起炎菌として注目されている *E. faecalis* をはじめとしたグラム陽性菌、そして、グラム陰性菌に対し、従来の経口抗菌剤に比べ強い抗菌力を有することが知られている<sup>1)</sup>。しかし、本剤は尿中排泄率が20%程度と悪く、尿中の最高薬剤濃度も60 $\mu$ g/ml程度であること<sup>1)</sup>から、果たして本剤が尿路感染症に対し有用であるか、興味のあるところであった。

Table 5. Overall clinical efficacy of SY5555 in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1	2	1	4
Decreased				
Replaced			3	3
Unchanged			3	3
Efficacy on pyuria	1	2	7	Patient total 10
Excellent		1	Overall efficacy rate 4/10 (40%)	
Moderate		3		
Poor		6		

Table 6. Bacteriological response and strains appearing after SY5555 treatment in complicated UTI

Isolates	Bacteriological response		Persisted*	Strains* appearing after treatment
	No. of strains	Eradicated (%)		
<i>S. epidermidis</i>	2	2		
<i>E. faecalis</i>	3	3		
<i>E. coli</i>	2	2		
<i>C. freundii</i>	1	1		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
<i>K. oxytoca</i>	1	1		
<i>S. marcescens</i>	1		1	2
<i>P. mirabilis</i>	1		1	
<i>Enterobacteriaceae</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	1		1	
<i>X. maltophilia</i>				1
<i>A. calcoaceticus</i>				1
<i>A. xyloxydans</i>	1	1		
GNF-GNR				1
Total	15	12 (80.0)	3	5

\*regardless of bacterial count

GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rod

基礎的に尿のpH、マグネシウム濃度、そしてカルシウム濃度の本剤の抗菌力に及ぼす影響を検討したが、*E. coli* に対してpHの影響を受けず、マグネシウム濃度とカルシウム濃度が低いほど本剤の抗菌力が増強される結果を得た。このことは、尿路感染症症例に対し本剤を投与する場合、水分負荷などにより利尿をはかり、尿中のマグネシウム濃度とカルシウム濃度を低くすることで本剤の抗菌力が尿中で増強され、尿中排泄率が低いという欠点を補うことができるという可能性があると思われた。本研究の臨床的検討で患者の尿中マグネシウム濃度とカルシウム濃度の測定が行われなかったため、今後機会があれば利尿効果の影響についても検討したいと考えている。一方、*E. coli* について認められたように、本来本剤の適応外と考えられている *P. aeruginosa* についてもマグネシウム濃度とカルシウム濃度を下げるにより、少しでも本剤のMICを増強できればと考えたが、その効果は期待できないという結果であった。

臨床的に複雑性尿路感染症症例10例に本剤を投与したところ、UTI薬効評価基準(第3版)<sup>4)</sup>での判定では総合有効率は40%と悪い結果であった。これは、対象症例数がわずか10例と少ないため、この結果のみで本剤の尿路感染症に対する有用性を評価することは少々

無理かもしれないが、症例6で分離された *P. mirabilis* に対する本剤のMICは0.39 $\mu$ g/mlと低かったにもかかわらず除菌されておらず、尿中排泄率の低さが反映されたものと考えられる。しかし、症例1, 5, 10の起炎菌であった *E. faecalis* は除菌されていることから、*E. faecalis* を起炎菌とする尿路感染症に対しては有用であると考えられた。

本剤による副作用は1例に軽度の下痢を認めたが、それ以外に重篤な副作用あるいは臨床検査値異常は認められず、安全性は高いと考えられた。

以上、本剤は、本研究の結果のみからは尿路感染症に対し必ずしも高い有用性があるとはいえないが、より高い有効性を得るためには利尿をつけるなどの工夫が必要であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 齋藤 篤, 国井乙彦: 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
- 2) 遠藤勝久, 清田 浩, 小野寺昭一: 抗菌剤の尿中抗菌力測定の意義。感染症学雑誌 66: 522~528, 1992
- 3) 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
- 4) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986

Antimicrobial activity of SY5555 and its usefulness  
for chronic complicated urinary tract infections

Hiroshi Kiyota, Toyohei Machida, Shoichi Onodera, Hiroo Suzuki,  
Hirokazu Goto, Shigenori Takamizawa, Hiroshi Mitani, Motoshi Kawahara,  
Hiroshi Igarashi, Katsuhisa Endo and Takahide Hosobe  
Department of Urology, the Jikei University, School of Medicine  
3-25-8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

We investigated the antimicrobial activity of SY5555 in urine and its clinical efficacy and safety in patients with chronic complicated urinary tract infection, in order to clarify its usefulness for urinary tract infections.

In the fundamental study, we measured the minimum bactericidal concentrations (MBC) of SY5555 against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* in human urine compared with those in Mueller-Hinton broth (MHB). We also investigated the influence of pH, magnesium concentration and calcium concentration in urine on MBCs of SY5555 in urine. MBCs of SY5555 in urine were 4-fold higher than those in MHB. Urine pH had no influence on MBCs of SY5555 against *E. coli* and *P. aeruginosa*. On the other hand, MBCs of SY5555 against *E. coli* were low when the magnesium or calcium concentration in urine was low. Neither the concentration influenced the MBCs of SY5555 against *P. aeruginosa*.

In the clinical study, we orally administered 200-300 mg of SY5555 three times daily for 5 days to patients with chronic complicated urinary tract infections. The clinical efficacy and safety were evaluated according to the criteria of the UTI Committee. The overall effectiveness rate of SY5555 was 40% (excellent in 1 case, moderate in 3 cases and poor in 6 cases). One patient had low-grade diarrhea, but it disappeared rapidly after the completion of SY5555 administration.

These results indicate that SY5555 is relatively safe, but its clinical efficacy is low. Therefore, we should give hydration to patients in order to enhance the efficacy of SY5555 against UTI.