

泌尿器科領域感染症に対するSY5555の基礎的・臨床的検討

齋藤 功・西古 靖

東京共済病院泌尿器科*

新しいペネム系経口抗生物質SY5555について、淋菌に対する抗菌力、前立腺組織への移行性、尿中濃度と菌の消長および泌尿器科領域感染症に対する臨床効果を検討した。

1. 基礎的検討

当科保存のpenicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG; β -lactamase産生株) 4株およびnon-PPNG4株に対するSY5555のMIC分布は0.003~0.39 μ g/mlで、そのMIC₉₀は0.2 μ g/mlであり、他剤とのMIC₉₀の比較では、cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC), erythromycin (EM) および minocycline (MINO) より優れており、cefixime (CFIX), ceftriaxone (CTRX), ceftibuten (CETB) および cefdinir (CFDN) より劣っていた。

2. 前立腺組織移行性と菌の消長

本剤投与1~2時間後の前立腺組織移行性は血清比約10~20%程度であり、また尿中移行性は *Pseudomonas aeruginosa* や *Xanthomonas maltophilia* を除いて十分効果が得られる濃度(約40~140 μ g/ml)であった。

3. 臨床的検討

UTI薬効評価基準に合致した急性単純性膀胱炎9例の総合臨床効果は著効6例、有効3例で有効率は9/9であり、急性単純性腎盂腎炎の1例は有効であった。複雑性膀胱炎、複雑性腎盂腎炎の各1例は著効であった。また、淋菌性尿道炎2例については主治医判定で無効であった。

自覚的副作用および臨床検査値異常変動は全く認められず、本剤は尿路感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

Key words : SY5555, 抗菌力, 前立腺組織移行, 尿路感染症, 淋菌性尿道炎

SY5555はサントリー株式会社と山之内製薬株式会社において共同開発された新しいペネム系経口抗生物質である。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し¹⁾、各種細菌産生の β -lactamaseに対し安定である²⁾。

今回、本剤の淋菌に対する抗菌力、前立腺組織への移行性、尿中濃度と菌の消長および泌尿器科領域感染症に対する臨床効果を検討し、その有用性を検討したので報告する。

I. 方法および対象

1. 抗菌力

抗菌力については、当科保存の淋菌44株すなわち、penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG; β -lactamase産生株) 4株およびnon-PPNG 4株に対するSY5555の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), ceftriaxone (CTRX), ceftibuten (CETB), cefdinir (CFDN), amoxicillin (AMPC), erythromycin (EM) および

minocycline (MINO) の抗菌力と比較した。

2. 前立腺組織移行ならびに尿中移行と菌の消長

対象は、東京共済病院泌尿器科において、1991年11月より1992年10月までの期間に本試験の同意を得られた、前立腺肥大症にて手術 (TUR) を施行した患者13例ならびに尿中移行と尿中細菌の消長を検討された複雑性尿路感染症3例であった。

前立腺組織移行は、手術前SY5555を300mg投与し、前立腺組織の摘出と同時に採血を行い、本剤の組織および血清中濃度を測定した。SY5555の測定方法は微生物学的測定法 (Bioassay)³⁾とし、*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とするAgar well法による直接法で測定した。なお、本剤はヒト血清蛋白に対する蛋白結合率が高いため⁴⁾、検体中の蛋白を除く目的で、可能な検体については固相抽出法⁵⁾により、Bond Elute C₁₈カラム (1ml/100mg, Analyticum International) にかけた後アセトニトリル2mlにて溶出し、Bioassayに供した。

Table 1. Antibacterial activity of SY5555 and other agents against *Neisseria gonorrhoeae*

Isolate (no. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6CFU/ml		
		Range	50%	90%
PPNG (4)	SY5555	0.05~0.1	0.1	0.1
	Cefaclor	0.78~3.13	1.56	3.13
	Cefixime	$\leq 0.003\sim 0.006$	≤ 0.003	0.006
	Ceftriaxone	$\leq 0.003\sim 0.006$	≤ 0.003	0.006
	Ceftibuten	0.025~0.05	0.025	0.05
	Cefdinir	0.006~0.025	0.125	0.025
	Amoxicillin	50~ ≥ 100	≥ 100	≥ 100
	Erythromycin	0.39~1.56	0.78	1.56
	Minocyclin	0.39~1.56	0.78	1.56
PPNG + <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (44)	SY5555	$\leq 0.003\sim 0.39$	0.1	0.2
	Cefaclor	0.025~3.13	1.56	3.13
	Cefixime	$\leq 0.003\sim 0.05$	0.006	0.0125
	Ceftriaxone	$\leq 0.003\sim 0.05$	≤ 0.003	0.0125
	Ceftibuten	$\leq 0.003\sim 0.1$	0.025	0.05
	Cefdinir	$\leq 0.003\sim 0.05$	0.125	0.025
	Amoxicillin	0.05~ ≥ 100	0.78	≥ 100
	Erythromycin	$\leq 0.003\sim 3.13$	0.39	1.56
	Minocyclin	0.025~3.13	0.78	1.56

PPNG : Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*

また、複雑性尿路感染症の患者にSY5555 300mgを単回投与し、本剤の尿中濃度³⁾と菌の消長を投与後0~1, 1~2, 2~4, 4~6時間まで経時的に検討した。

3. 臨床的検討

対象は、東京共済病院泌尿器科において、1991年10月より1991年12月までの期間に本試験の同意を得られた泌尿器科領域感染症20例であった。

泌尿器科領域感染症20例の内訳は急性単純性膀胱炎11例、急性単純性腎盂腎炎3例、複雑性膀胱炎3例、複雑性腎盂腎炎1例および淋菌性尿道炎2例であった。

投与方法は、尿路感染症に対しては本剤100~200mgを1日2回ないし3回、3~7日間投与し、淋菌性尿道炎2例には200mgと300mgをそれぞれ単回投与した。

臨床効果は主治医およびUTI薬効評価基準(第3版)⁶⁾ならびに同追補⁷⁾に準じて判定を行った。安全性については、自他覚的副作用の有無、末梢血液一般検査および生化学検査により検討した。

II. 結 果

1. 抗菌力

臨床分離株であるPPNG 4株およびnon-PPNG40株に対する本剤のMICを測定し、CCL, CFIX, CTRX, CETB, CFDN, AMPC, EMおよびMINOを対照薬としてMICを比較した(Table 1)。本剤の淋

菌44株に対するMICは0.003~0.39 $\mu\text{g/ml}$ で、その内訳をみると、44株中 $\leq 0.003\mu\text{g/ml}$ が2株、0.025 $\mu\text{g/ml}$ が6株、0.05 $\mu\text{g/ml}$ が10株、0.1 $\mu\text{g/ml}$ が9株、0.2 $\mu\text{g/ml}$ が15株、0.39 $\mu\text{g/ml}$ が2株であり、MIC₅₀は0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、MIC₉₀は0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらのうち、PPNG 4株については、1株が0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、3株が0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。淋菌44株に対する他剤とのMIC₉₀の比較では、CCL, AMPCより16倍以上強く、EMおよびMINOより8倍強いが、CFIXおよびCTRXより16倍、CETBより4倍、CFDNより8倍それぞれ弱かった。

2. 前立腺組織移行と菌の消長

前立腺肥大症にて手術(TUR)を施行された患者13例のうち、血清および前立腺組織の評価可能であった9例でのSY5555の血清中濃度と前立腺組織中濃度をFig. 1に示した。本剤300mg投与1~2時間後の5例の前立腺組織移行性は血清比約10~20%程度であり、投与3, 4時間後各1例の移行性はそれぞれ4.1, 10.9%, 投与6時間後2例は6.1%と検出限界以下であった。

また、複雑性膀胱炎3例に対して本剤300mg単回投与後の血液、尿中移行と菌の消長を検討した(Fig. 2~4)。3例(症例No.1,2,3)とも投与後1時間の血中濃度が最も高く、各々2.12, 2.12, 2.84 $\mu\text{g/ml}$ であり、累積尿中排泄率は6.24, 3.36, 5.77%であった。3例の

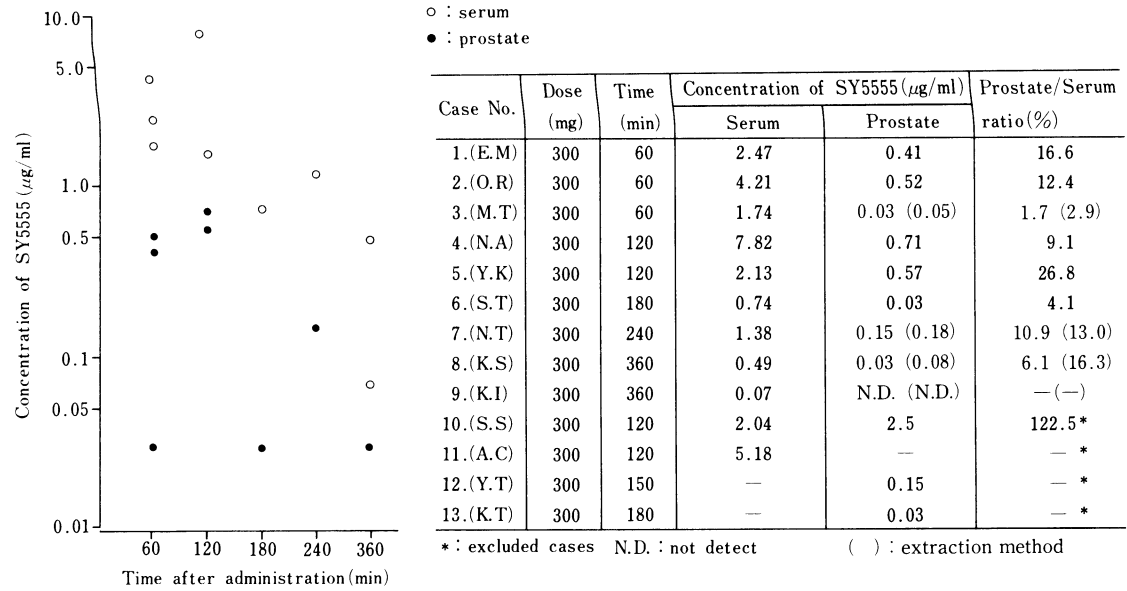
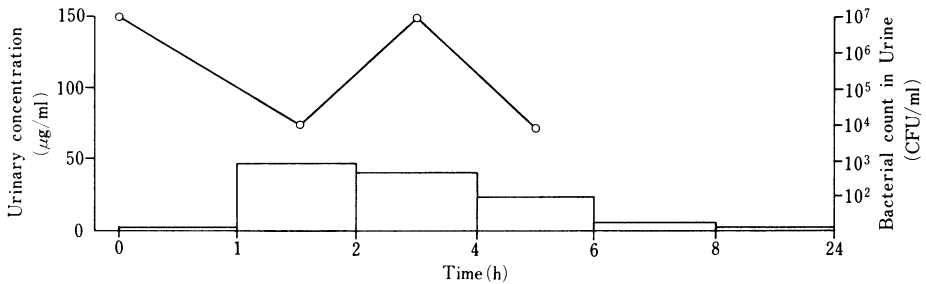


Fig. 1. Concentration of SY5555 in prostatic tissue and serum

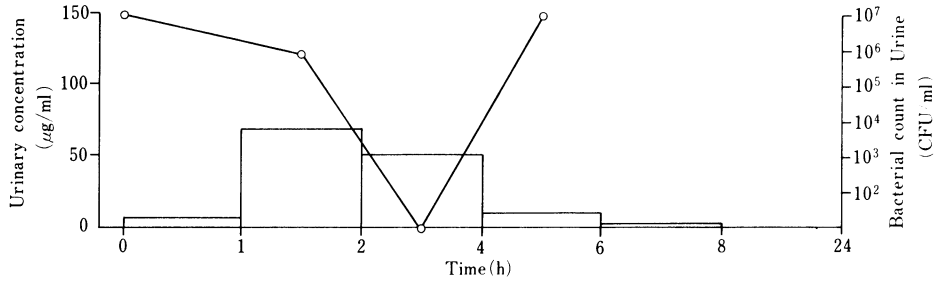


Time of blood sampling	9 : 00	10 : 00	11 : 00	13 : 00	15 : 00	17 : 00	Total
Serum concentration (µg/ml)	N.D. *	2.12	1.88	1.19	0.42	0.10	
Urine recovered	9 : 00 ~ 10 : 00	10 : 00 ~ 11 : 00	11 : 00 ~ 13 : 00	13 : 00 ~ 15 : 00	15 : 00 ~ 17 : 00	17 : 00 ~ next 9 : 00	
Urinary concentration (µg/ml)	1.01	47.3	40.6	22.8	5.60	0.98	
Urinary excretion (ml)	150	100	130	300	200	650	1,530
Recovery rate in urine	0.05%	1.58%	1.76%	2.28%	0.37%	0.21%	6.24%
Bacterial count in urine (CFU/ml)	10 ⁷ *	10 ⁴	10 ⁷	10 ⁴			
Urinary bacteria	<i>P.aeruginosa</i> * (>100)	<i>P.aeruginosa</i> * (>100)	<i>P.aeruginosa</i> * (>100)	<i>P.aeruginosa</i> * (>100)			
MIC (µg/ml)	<i>K.pneumoniae</i> * (1.56) <i>P.mirabilis</i> (0.39)	<i>A.xylosoxidans</i> (3.13)		<i>A.xylosoxidans</i> (3.13)			

* : Before treatment N.D. : not detect

Fig. 2. Serum and urinary concentrations of SY5555, and urinary bacteria

— K.S. background : CCC, Male, 25ages, (Dose ; 300mg) —

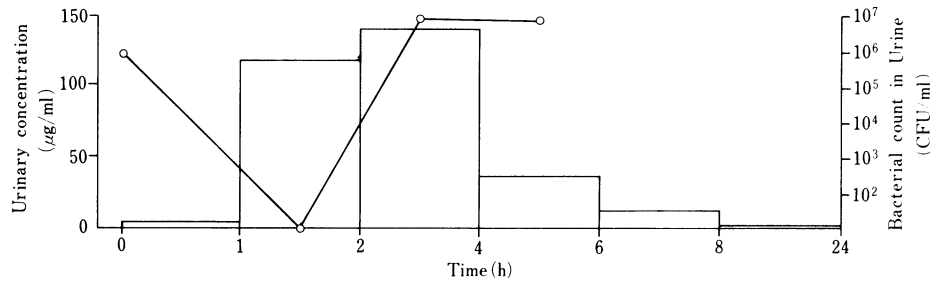


Time of blood sampling	9 : 00	10 : 00	11 : 00	13 : 00	15 : 00	17 : 00	Total
Serum concentration (µg/ml)	N.D.*	2.12	1.93	1.14	0.41	0.07	
Urine recovered	9 : 00 ~ 10 : 00	10 : 00 ~ 11 : 00	11 : 00 ~ 13 : 00	13 : 00 ~ 15 : 00	15 : 00 ~ 17 : 00	17 : 00 ~ next 9 : 00	
Urinary concentration (µg/ml)	6.72	70	51.2	10.8	2.21	0.07	
Urinary excretion (ml)	100	40	90	150	150	600	1,130
Recovery rate in urine	0.22%	0.93%	1.54%	0.54%	0.11%	0.01%	3.36%
Bacterial count in urine (CFU/ml)	10 ⁷ *	10 ⁶		10 ⁷			
Urinary bacteria	<i>P.aeruginosa</i> * (>100)	<i>P.aeruginosa</i> (100)		<i>P.aeruginosa</i> (>100)			
MIC (µg/ml)	<i>E.coli</i> * (0.78)	<i>A.xylosoxidans</i> (1.56)					
	<i>K.pneumoniae</i> * (1.56)						

* : Before treatment N.D. : not detect

Fig. 3. Serum and urinary concentrations of SY5555, and urinary bacteria

- A.O. background : CCC, Male, 22ages, (Dose ; 300mg) -



Time of blood sampling	9 : 00	10 : 00	11 : 00	13 : 00	15 : 00	17 : 00	Total
Serum concentration (µg/ml)	N.D.*	2.84	2.17	0.74	0.36	0.11	
Urine recovered	9 : 00 ~ 10 : 00	10 : 00 ~ 11 : 00	11 : 00 ~ 13 : 00	13 : 00 ~ 15 : 00	15 : 00 ~ 17 : 00	17 : 00 ~ next 9 : 00	
Urinary concentration (µg/ml)	4.01	121	140	35	11.2	2.64	
Urinary excretion (ml)	40	30	50	80	50	1,200	1,450
Recovery rate in urine	0.05%	1.21%	2.33%	0.93%	0.19%	1.06%	5.77%
Bacterial count in urine (CFU/ml)	10 ⁶ *		10 ⁷	10 ⁷			
Urinary bacteria	<i>E.faecalis</i> * (1.56)		GNF-GNR (100)	<i>A.xylosoxidans</i> (3.13)			
MIC (µg/ml)	<i>A.faecalis</i> * (0.39)		<i>P.aeruginosa</i> (>100)	<i>P.aeruginosa</i> (>100)			
				<i>X.maltophilia</i> (>100)			

* : Before treatment N.D. : not detect GNF-GNR : glucose non-fermenting gram-negative rod.

Fig. 4. Serum and urinary concentrations of SY5555, and urinary bacteria

- T.N. background : CCC, Female, 47ages, (Dose ; 300mg) -

Table 2. Clinical summary of acute uncomplicated UTI patients treated with SY5555

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose mg × day ⁻¹	Route			Duration (days)	Species	Count	MIC (μg ml ⁻¹)	UTI		
1 O.S.	65	F	AUC	100×3	P.O.	4 (5)	# —	# —	<i>S. agalactiae</i> —	10 ⁴ 0	N.D.	excellent	excellent	—
2 K.M.	21	F	AUC	100×3	P.O.	5	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ 0	0.20	moderate	excellent	—
3 K.M.	25	F	AUC	100×3	P.O.	3	# —	± —	<i>E. faecalis</i> —	10 ⁶ 0	0.39	excellent	excellent	—
4 Y.K.	34	F	AUC	100×3	P.O.	3	+ —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ 0	0.20	excellent	excellent	—
5 F.Y.	26	F	AUC	100×3	P.O.	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ 0	0.78	excellent	excellent	—
6 A.T.	62	F	AUC	100×2	P.O.	5	# —	# —	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁴ 0	0.20	excellent	excellent	—
7 K.R.	67	F	AUC	100×2	P.O.	5	+ —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ 0	0.39	moderate	excellent	—
8 U.M.	22	F	AUC	100×2	P.O.	3	# —	# —	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶ 10 ³	0.20	moderate	excellent	—
9 N.M.	20	F	AUC	100×3	P.O.	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ 0	0.10	excellent	excellent	—
10 O.H.	47	F	AUC	100×2	P.O.	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ /	0.39	/	unknown	/
11 T.F.	21	F	AUC	100×2	P.O.	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ /	0.39	/	unknown	/
12 T.K.	47	F	AUP	150×2	P.O.	4	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ 0	0.20	moderate	good	—
13 H.A.	34	F	AUP	100×3	P.O.	5	+ —	± —	— —	0 0	—	/	good	—
14 M.K.	53	F	AUP	100×3	P.O.	7	# —	+ —	— —	0 0	—	/	good	—

* : before treatment
after treatment

AUC : acute uncomplicated cystitis

AUP : acute uncomplicated pyelonephritis

UTI : urinary tract infection

() : overall days of treatment

N.D. : not done

** : criteria, proposed by the UTI Committee

Dr. : Dr's evaluation

Table 3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with SY5555

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose (mg × day)	Route			Duration (days)	Species	Count	MIC (µg/ml)	UTI		
15 O.O.	48	M	CCP rt. ureteral stone	-	G-3	100 × 3	P.O.	7	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁴	6.25	excellent	excellent	-	
16 K.C.	66	F	CCC neurogenic bladder	-	G-6	200 × 2	P.O.	4	+	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	0.20 N.D.	excellent	excellent	-	
17 M.M.	67	M	CCC BPH	-		200 × 2	P.O.	5	+	-	0	-		poor	-	
18 I.H.	79	M	CCC bladder stone	-		100 × 3	P.O.	5	+	-	0	-		poor	-	

* : before treatment
 * : after treatment
 CCP : chronic complicated cystitis
 CCC : chronic complicated pyelonephritis
 BPH : benign prostatic hypertrophy
 N.D. : not done

UTI : criteria, proposed by the UTI Committee
 ** Dr. : Dr's evaluation

Table 4. Clinical summary of urethritis patients treated with SY5555

Patient No.	Age	Diagnosis	Treatment		Day of observation*	Symptom*	Urethral discharge*	WBC*		N. gonorrhoeae* Gram-strain	β-lactamase* MIC µg/ml	C. trachomatis*	Evaluation**		Side effects	Remarks
			Dose mg × day	Route				Smear	VB ₁				UTI	Dr.		
19 Y.M.	28	GU	300 × 1	P.O.	0 2	+	#	+	+	+	0.05 0.10	-	/	poor	-	
20 O.A.	25	GU	200 × 1	P.O.	0 2	+	#	+	+	+	0.05 0.10	-	/	poor	-	

* : before treatment
 * : after treatment
 GU : gonococcal urethritis
 VB₁ : voided bladder 1

UTI : criteria, proposed by the UTI Committee
 ** Dr. : Dr's evaluation

Table 5. Overall clinical efficacy of SY5555 in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	6	2								8
	Decreased (Replaced)	1									1
	Unchanged										
Effect on pain on micturition		9									Patient total 9
Effect on pyuria		7			2						
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Poor (including failure)					6			Overall efficacy rate 9/9			
					3						

Table 6. Overall clinical efficacy of SY5555 in complicated UTI

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated		2			2
Decreased					
Replaced					
Unchanged					
Effect on pyuria		2			Patient total 2
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Poor (including failure)		2			Overall efficacy rate 2/2

Table 7. Bacteriological response to SY5555 in UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1	
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
<i>S. agalactiae</i>	1	1	
<i>E. faecalis</i>	1	1	
Sub-total	4	4	
<i>E. coli</i>	8	8	
<i>P. mirabilis</i>	1	1	
Sub-total	9	9	
Total	13	13 (100.0)	

*regardless of bacterial count

Table 8. Strains* appearing after SY5555 treatment in UTI

Isolate	No. of strains
<i>K. pneumoniae</i>	1
Total	1
No. of patients in whom strains appeared	
Total no. patients evaluated	1/12 (8.3%)

*regardless of bacterial count

菌の消長をみると、高度耐性菌株であった *Pseudomonas aeruginosa* および *Xanthomonas maltophilia* は存続または出現したものの他の菌種は投与1～4時間後にほとんど消失した。したがって、本剤の尿中への移行性は、*P. aeruginosa* と *X. maltophilia* など高度耐性菌株を除いた菌種に対して十分効果が得られる濃度(約40～140 μ g/ml)であると考えられる。

3. 臨床的検討

対象症例の内訳は、急性単純性尿路感染症を Table 2に、複雑性尿路感染症を Table 3に、そして淋菌性尿道炎を Table 4に示した。主治医判定では、急性単純性膀胱炎11例は著効9例、判定不能2例で、急性単純性腎盂腎炎3例はいずれも有効であった。複雑性膀胱炎3例は著効1例、無効2例で、複雑性腎盂腎炎1例では著効であったが、淋菌性尿道炎2例は無効であった。

UTI薬効評価基準による判定が可能であった症例は急性単純性尿路感染症10例と複雑性尿路感染症2例であり、その成績は Table 5, 6に示した。急性単純性膀胱炎9例の症状に対する効果は9例とも消失、膿尿は正常化7例、改善2例で、細菌尿は陰性化8例、菌交代1例であり、急性単純性腎盂腎炎の1例は平熱化、膿尿不変、細菌尿消失であった。症状、膿尿および細菌尿に対する効果を加味した総合臨床効果は、急性単純性膀胱炎が著効6例、有効3例、急性単純性腎盂腎炎が有効1例でいずれも全例有効以上であった。

一方、複雑性膀胱炎ならびに腎盂腎炎各1例は膿尿正常化、細菌尿陰性化であり、両者を加味した総合臨床効果は2例とも著効と判定された。UTI疾患病態群別では、Table 3に示すごとく複雑性腎盂腎炎が単数菌感染症のG3群で、複雑性膀胱炎が複数菌感染のG6群であった。

UTI判定が可能であった急性単純性尿路感染症10例と複雑性尿路感染症2例の細菌学的効果を Table 7に示した。本剤投与前に尿中より分離された菌株は、グラム陽性球菌4株およびグラム陰性桿菌9株の計13株で、菌はすべて消失しており、良好な細菌学的効果であった。

投与後出現菌は、12例中急性単純性膀胱炎の1例(8.3%)に *Klebsiella pneumoniae* 1株のみが分離された (Table 8)。

淋菌性尿道炎2例は、いずれも単回投与としたため、UTI判定は除外となった。この2例のMICはいずれも0.05 μ g/mlであったが、症状、尿道分泌物および淋菌は消失せず、主治医判定は2例とも無効であった。

SY5555による自覚的副作用および臨床検査値の異常変動は1例も認められなかった。

III. 考 察

SY5555は新規開発されたペネム系経口抗生剤であり、グラム陽性菌およびグラム陰性菌にバランスのとれた抗菌力を持ち、特に *Enterococcus faecalis* 等のグラム陽性球菌ではより優れた抗菌力を示すとされている^{1,2)}。

今回、本剤の淋菌に対する抗菌力、前立腺組織への移行性、尿中濃度と菌の消長および尿路感染症と淋菌性尿道炎に対する臨床効果を検討した。

抗菌力では、PPNG(β -lactamase産生株)4株およびnon-PPNG40株に対する本剤のMIC₉₀は0.2 μ g/mlであり、他剤とのMIC₉₀の比較では、CCL, AMPC, EMおよびMINOより8倍以上強く、CFIX, CTRX, CETBおよびCFDNより4~16倍弱かった。しかし、淋菌性尿道炎2例の臨床効果は、MICが0.05 μ g/mlと良好であり、且ついずれもnon-PPNG株であったにもかかわらず、淋菌の消失は認められなかった。この2例の投与方法は各々200mgと300mgの単回投与であり、本成績から本剤による淋菌性尿道炎の単回投与は不適と考えられ今後連用投与の検討が必要と考える。

抗菌剤の中でもセフェム系薬剤の前立腺組織移行はキノロン系薬剤と比べ低いことが知られている。本剤も、体内動態では投与1~2時間後の前立腺組織移行性は血清比約10~20%程度であったが、本剤のヒト血清蛋白に対する蛋白結合率は95.4%と高く⁴⁾、従来の濃度測定法ではやや低く測定されている。この影響を防ぐ目的で固相抽出法により測定すると、従来の濃度測定法による測定値に比べ0.02~0.05 μ g/g程度高い測定値を得た。

今回、前立腺炎に対する臨床的検討は行わなかった。しかし、起炎菌として *Escherichia coli* を始めとするグラム陰性菌を想定した場合、*P. aeruginosa* を除けばキノロン系薬剤と同様な臨床効果が期待できるものと思われる。

また、複雑性膀胱炎3例に対して本剤300mg単回投与後の血液、尿中移行と菌の消長を検討した。今回は本剤300mg単回投与であったことならびに2例が投与前に *P. aeruginosa* が検出されたことより、菌の陰性化は認められなかった。投与後1~2時間の尿中濃度は47.3, 70, 121 μ g/ml(症例No. 1, 2, 3)であり、尿中移行性は *P. aeruginosa* と *X. maltophilia* など高度耐性菌を除いて十分効果が得られる濃度(約40~140 μ g/ml)であった。これらの累積尿中排泄率は各々6.24, 3.36, 5.77%であり、本剤の第I相試験の結果(約5~6%)⁸⁾とほぼ同様の値を示した。

UTI薬効評価基準による判定可能例12例のうち急性単純性膀胱炎9例は著効6例、有効3例で、急性単純性腎盂腎炎1例は有効であり (Table 5)、複雑性尿路感染症2例すなわち複雑性膀胱炎ならびに腎盂腎炎の各1例は著効であった (Table 6)。本剤1回100mg投与を行った急性単純性膀胱炎3例の有効例のうち、

2例が1日2回投与、1例が1日3回投与例であり、著効例はいずれも1日3回投与例であった。また、急性単純性腎盂腎炎の有効1例は1回150mg、1日2回投与例であった。一方、本剤を1回100mg、1日3回、あるいは1回200mg、1日2回投与した複雑性尿路感染症2例はいずれも著効であった。

UTI薬効評価基準の対象となった尿路感染症12例の投与前分離菌は、グラム陽性球菌が *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *E. faecalis* 各1株、そしてグラム陰性桿菌が *E. coli* 8株と *Proteus mirabilis* 1株検出されたが、これら13菌株はすべて消失しており、本剤の抗菌力を反映した良好な細菌学的効果を示した (Table 7)。

投与後出現菌は12例中1例 (8.3%) に1株 *K. pneumoniae* のみ分離された (Table 8)。この1例は急性単純性膀胱炎であり、*E. coli* から *K. pneumoniae* に菌交代したものの、症状、膿尿はいずれも消失しており、UTI判定では有効と判定された。

本剤投与による自他覚的副作用および臨床検査値異常変動は全く認められず、安全性には特に問題はなかった。

本剤の尿中移行性、菌の消長ならびに臨床成績を考慮合わせると、その尿中移行性はあまり良好とはいえないものの、*P.aeruginosa* など高度耐性菌による感染症を除く尿路感染症には十分有用であると考えられる。

以上のことから、尿路感染症に対して本剤は有用な薬剤と考えられ、前立腺炎の治療に対しても効果が期待出来ることが示唆された。

文 献

- 1) Ishiguro M, Iwata H, Nakatsuka T, Tanaka R, Maeda Y, Nishihara T, Noguchi T, Nishino T: Studies on penem antibiotics. 1. Synthesis and *in vitro* activity of novel 2-chiral substituted penems. *J Antibiot* 41: 1685~1693, 1988
- 2) 西野武志, 前田葉子, 安達栄樹, 岡本清美, 岩田裕光, 田中里枝, 石黒正路: 新規経口ペネム化合物 SUN5555の β -ラクタメース産生菌に対する抗菌作用について。日本薬学会第107年会要旨, 3AS4-4, 京都, 1987
- 3) 菊地康博, 北崎知子, 斉藤秀之, 柴沼忠夫, 諸住なおみ, 金井 靖, 米本儀之, 杉田 修, 大沼規男: 新規経口ペネム薬 SY5555の体液内濃度測定法。Chemotherapy 42 (S-1): 227~234, 1994
- 4) Tsuji A, Tamai I, Sato H, Adachi H, Nishihara T, Ishiguro M, Noguchi T: Physiological pharmacokinetics of SUN5555, a new penem, for evaluation of *in vivo* efficacy. 27th ICAAC, Abstract No. 764, New York, 1987
- 5) 諸住なおみ, 宮田幸代, 金井 靖, 米本儀之, 杉田修, 大沼規男, 菊地康博, 小林寅詰, 佐藤弓枝, 松田静治, 他: SY5555の組織内濃度測定法。Chemotherapy 42 (S-1): 235~242, 1994
- 6) 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
- 7) UTI研究会 (代表 大越正秋): UTI薬効評価基準 (第3版) 追補。Chemotherapy 39: 894~932, 1991
- 8) 中島光好, 植松俊彦, 吉長孝二, 末吉俊幸, 菊地康博, 平林 隆, 和田 徹, 杉田 修: 新規ペネム系経口抗生物質 SY5555の第 I 相臨床試験。Chemotherapy 41: 1277~1292, 1993

Basic and clinical studies on SY5555 in urological infections

Isao Saito, Yasushi Saiko

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital
2-3-8, Nakameguro, Meguro-ku Tokyo 153, Japan

Antibacterial activity against *Neisseria gonorrhoeae*, concentration in prostatic tissue, urinary concentration and bacteria, and clinical efficacy were determined for SY5555, a new oral penem antibiotic.

1. The minimum inhibitory concentrations (MICs) against *Neisseria gonorrhoeae* (4 strains of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG) and 40 strains of non-PPNG) isolated clinically in our out-patient clinic were $\leq 0.003\sim 0.39\mu\text{g/ml}$, and the 90% of MICs ($\text{MIC}_{90\text{s}}$) was $0.2\mu\text{g/ml}$. In comparison of the $\text{MIC}_{90\text{s}}$ with other agents, that of SY5555 was superior to those of cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC), erythromycin (EM) and minocycline (MINO), and inferior to those of cefixime (CFIX), ceftriaxone (CTRX), ceftibuten (CETB) and cefdinir (CFDN).

2. The concentrations of SY5555 in the prostatic tissue at 1~2 hours after administration was about 10~20% of the serum concentrations, and the penetration in urine was enough concentrations (about 40~140 $\mu\text{g/ml}$) to be effective except *Pseudomonas aeruginosa* and *Xanthomonas maltophilia*.

3. The overall clinical efficacy according to the criteria of the Japanese UTI Committee was excellent in 6, moderate in 3 patients in acute uncomplicated cystitis. The overall clinical efficacy was excellent in each one patient in chronic complicated cystitis and chronic complicated pyelonephritis. But, the Doctor's evaluation was poor in 2 cases of gonococcal urethritis. No objective and subjective adverse reactions were experienced and no abnormal laboratory findings were observed.

These results support that SY5555 is useful in the treatment of urinary infections.