

## 泌尿器科領域感染症に対する SY5555 の臨床的検討

石田 俊哉・白井 幸男・原島 康壽・日原 徹・河村 信夫  
東海大学医学部泌尿器科\*

SY5555 は本邦ではじめて開発された経口ペネム系抗生物質であり、従来のセフェム系抗生物質に比べ、グラム陽性菌に優れた抗菌力を有する。この新しく開発された経口ペネム系抗生物質 SY5555 について、尿路感染症を対象とし、臨床的有効性ならびに安全性について検討した。

対象は、単純性尿路感染症14例、複雑性尿路感染症17例であり、本剤を1回100~200mgを1日2~3回、3~8日投与した。

UTI薬効評価基準(第3版)に合致した症例は、単純性尿路感染症が10例、複雑性尿路感染症が8例であった。単純性尿路感染症に対しては、著効8例、有効2例で、有効率は100%(10/10例)であった。起炎菌は9例に *Escherichia coli* が検出され、1例に *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* が検出されたが、全株消失した。複雑性尿路感染症8例では、著効2例、無効6例で有効率は2/8であった。分離菌別細菌学的効果では、4株(*S. epidermidis*: 1株, *Enterococcus sp.*: 1株, *E. coli*: 2株)が消失し、7株(*S. epidermidis*: 1株, *Enterococcus faecium*: 1株, *Pseudomonas aeruginosa*: 3株, *E. coli*: 1株, glucose non-fermenting gram-negative rod (GNF-GNR): 1株)が存続し、消失率は36.4%であった。投与後出現菌は *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa* を各1株ずつ認めた。

本剤投与によると思われる自他覚的副作用は認めず、臨床検査値異常変動として GOT・GPT 上昇(1例)、白血球減少・白血球分類の変動(1例)が認められたが軽度であった。

以上より、本剤は、尿中排泄は低めだが、単純性尿路感染症に対しては、十分な臨床の有効性を認めた。複雑性尿路感染症に対しては有効率がやや低かったが、本剤に非感受性である *E. faecium*, *P. aeruginosa*, GNF-GNR が起炎菌として検出されたことと、投与量が1回150~200mgとやや低かったことが原因と思われた。

**Key words** : SY5555, 経口ペネム, 尿路感染症, 臨床的検討

SY5555 は、山之内製薬株式会社とサントリー株式会社で共同開発された新規経口ペネム系抗生剤である。本剤は  $\beta$ -lactamase に対し安定であり、本酵素産生株に対しても優れた抗菌力を示す。また本剤はグラム陽性菌および陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有し、特に既存の経口セフェム剤において抗菌力が弱かった *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* 等のグラム陽性球菌に対しても、その有効性が期待できる<sup>1)</sup>。

今回われわれは、尿路感染症を対象とし、本剤の臨床効果ならびに安全性について検討を行ったので報告する。

### I. 対象および方法

対象は、1990年12月より1991年10月までの期間における東海大学医学部付属病院泌尿器科に入院または外

来通院中の尿路感染症患者のうち、臨床試験に対する同意が得られた患者31例であった。その内訳は、単純性腎盂腎炎1例、単純性膀胱炎13例、複雑性腎盂腎炎7例、および複雑性膀胱炎10例であった(Table 1, 5)。

これらの症例に対し、本剤100~200mgを1日2~3回、3~8日間経口投与した。臨床効果判定は主治医判定およびUTI薬効評価基準(第3版、以下UTI基準とする)<sup>2)</sup>に準拠し行ない、全例につき自・他覚的副作用の有無を、また、検査可能であった症例については臨床検査値の異常変動の有無を検討した。

### II. 結果

#### 1. 単純性尿路感染症 (Table 1)

UTI基準合致例は10例であり、いずれも単純性膀胱炎で、排尿時痛は3日目に全例消失し、膿尿は1例が不変であったが9例が正常化した。また細菌尿に対す

Table 1. Clinical summary of acute uncomplicated UTI patients treated with SY5555

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	
				Dose (mg × /day)	Route			Duration (days)	Species	Count	MIC		UTI
1	21	F	AUC	100×2	p.o.	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	—	Excellent	Excellent	—
2	30	F	AUC	150×3	p.o.	3	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.20	Excellent	Excellent	—
3	67	F	AUC	150×3	p.o.	3	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.78	Excellent	Excellent	—
4	48	F	AUC	150×3	p.o.	3	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.39	Excellent	Excellent	—
5	53	F	AUC	150×3	p.o.	3	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.39	Excellent	Excellent	—
6	51	F	AUC	150×3	p.o.	3	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.39	Excellent	Excellent	—
7	58	F	AUC	150×3	p.o.	3	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	Excellent	Excellent	—
8	57	F	AUC	150×3	p.o.	3	+	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	1.56 0.05	Excellent	Excellent	—
9	50	F	AUC	150×3	p.o.	3	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	Moderate	Good	—
10	37	F	AUC	150×3	p.o.	3	+	<i>E. coli</i> <i>Candida sp.</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	0.39	Moderate	Excellent	—
11	59	F	AUC	150×3	p.o.	3	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.39	Excellent	Excellent	—
12	78	F	AUC	150×3	p.o.	3	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	0.78 >100	—	Fair	—
13	29	F	AUC	150×3	p.o.	3	+	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>7</sup>	—	—	Unknown	WBC...Sg... Lym...Mpn*
14	23	F	AUP	100×2	p.o.	5	+	CNS	10 <sup>7</sup>	0.39	—	Excellent	—

\* : Before treatment  
 \* : After treatment

AUC : acute uncomplicated cystitis, AUP : acute uncomplicated pyelonephritis

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

UTI : Criteria proposed by the Japanese UTI Committee  
 \*\* Dr : Dr's evaluation

Table 2. Overall clinical efficacy of SY5555 in acute uncomplicated cystitis

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	8		1							9
	Replaced	1									1
	Unchanged										
Effect on pain on micturition		10									patient total 10
Effect on pyuria		9						1			
Excellent					8			overall efficacy rate 10/10 (100%)			
Moderate					2						
Poor (including failure)											

Table 3. Bacteriological response to SY5555 and strains appearing after treatment in acute uncomplicated cystitis

Isolates	Bacteriological response			Strains appearing after treatment
	No. of strains	Eradicated	Persisted*	
<i>S. epidermidis</i>	1	1	0	
<i>E. faecalis</i>	1	1	0	
<i>E. coli</i>	9	9	0	
<i>Candida</i> sp.				1
Total	11	11	0	1

\* : Regardless of bacterial count

Table 4. Relation between MIC and bacteriological response to SY5555 treatment in acute uncomplicated UTI

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size : $10^6$ CFU/ml													Not done	Total*		
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100				
<i>S. epidermidis</i>	1/1																1/1
<i>E. faecalis</i>						1/1											1/1
<i>E. coli</i>			1/1	6/6	1/1												9/9
Total	1/1		1/1	6/6	1/1	1/1										1/1	11/11

\* : No. of strains eradicated/No. of strains isolated

る効果は、1例に菌交代(*Escherichia coli* → *Candida* sp.)を認めたが、残り9例は陰性化した。以上による総合臨床効果は、著効8例、有効2例で全例有効であった (Table 2)。

投与前に分離された菌は、*E. coli*が9株、*E. faecalis*が1株、*S. epidermidis*が1株で、全株除菌された (Table 3)。これらの菌のMICは測定されなかった *E. coli* 1株を除き、いずれも1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下と高い感受性を示していた<sup>9)</sup> (Table 4)。

主治医による臨床効果は、3日間投与で8日目に検査された1例 (No. 13) は、判定不能であったが、残り13例については、いずれも症状の消失、膿尿および

細菌尿の改善が確認されており、著効11例、有効1例、やや有効1例で有効率は92.3% (12/13例)であった (Table 1)。

## 2. 複雑性尿路感染症 (Table 5)

UTI基準合致例は8例であった。これらの総合臨床効果は著効2例、無効6例で有効率は2/8であった。

細菌尿に対する効果は陰性化2例 (2/8例)、不変6例 (6/8例)、膿尿に対する効果は正常化3例 (3/8例)、不変5例 (5/8例)であった (Table 6)。

UTI疾患病態群別に効果を見ると、第3群では2例中著効1例、無効1例であり、第4群では3例中著効1例、無効2例であり、第5群では1例が無効であり、

Table 5. 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 × /day)	Route	Duration (days)		Species	Count	MIC	UTI	Dr	
1	71	F	CCP bil. ureteral stone	-	G-3	150 × 3	p.o.	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	Excellent	Excellent	-
2	80	M	CCP prostatic cancer	-	G-3	200 × 3	p.o.	5	#	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	0.78 0.78 >100	Poor	Poor	-
3	74	F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	150 × 3	p.o.	5	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	1.56	Excellent	Excellent	-
4	67	M	CCC BPH	-	G-4	150 × 3	p.o.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	>100 >100	Poor	Poor	-
5	59	M	CCC BPH	-	G-4	200 × 3	p.o.	5	#	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>3</sup>	0.05 0.05	Poor	Excellent	-
6	75	F	CCP lt. renal pelvic tumor	+ (nephros- tomy)	G-5	150 × 3	p.o.	5	+	GNF-GNR <i>S. epidermidis</i> GNF-GNR	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	>100 0.10 >100	Poor	Poor	-
7	77	M	CCC BPH	-	G-6	150 × 3	p.o.	5	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>3</sup>	>100 >100 >100 >100	Poor	Poor	-
8	59	F	CCP lt. renal stone rt. non-functioning kidney polycystic kidney	-	G-6	200 × 3	p.o.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> sp. <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	>100 >100 >100	Poor	Poor	-
9	55	M	CCC spiral tumor (post operation) neurogenic bladder	-	/	150 × 3	p.o.	3	±	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	/	Excellent	GOT ↑ GPT ↑

\* : Before treatment \*\* UTI : Criteria proposed by the Japanese UTI Committee

\*\* : After treatment Dr : Dr's evaluation

CCP : chronic complicated pyelonephritis CCC : chronic complicated cystitis

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

Table 5. (Continued)

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
						Dose (mg × /day)	Route	Duration (days)		Species	Count	MIC	UTI	Dr	
10	78	F	CCP rt. renal pelvic tumor	-	/	150×3	p.o.	3	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.78	/	Good	-
11	64	M	CCC BPH	-	/	150×3	p.o.	3	±	<i>Enterococcus</i> sp.	10 <sup>7</sup>	1.56	/	Good	-
12	58	M	CCC BPH	-	/	150×3	p.o.	5	#	<i>α-Streptococcus</i>	10 <sup>3</sup>	-	/	Good	-
13	67	M	CCC BPH	-	/	200×3	p.o.	5	#	-	-	-	/	Good	-
14	79	M	CCC BPH	-	/	150×3	p.o.	5	+	<i>E. faecium</i> <i>Candida</i> sp. CNS	10 <sup>4</sup> <10 <sup>5</sup>	>100 6.25 >100	/	Poor	-
15	80	M	CCC BPH	-	/	150×3	p.o.	8 (4)	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	>100 >100	/	Poor	-
16	27	M	CCP sponge kidney	-	/	150×3	p.o.	3	-	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>2</sup>	1.56	/	Unknown	-
17	26	F	CCP lt. ureteral stone	-	/	150×3	p.o.	3	-	-	-	-	/	Unknown	-

\* : Before treatment      \*\* : Criteria proposed by the Japanese UTI Committee

\* : After treatment      \*\* : Dr's evaluation

CCP : chronic complicated pyelonephritis      CCC : chronic complicated cystitis

BPH : benign prostatic hypertrophy      CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 6. Overall clinical efficacy of SY5555 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria		Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased		
Eliminated	2			2
Decreased				
Replaced				
Unchanged	1		5	6
Efficacy on pyuria	3		5	Patient total 8
Excellent		2		Overall efficacy rate 2/8
Moderate				
Poor (including Failure)		6		

Table 7. Overall clinical efficacy of SY5555 classified by the type of infection

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)					
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	2	1		1	1/2
	4th group (Lower UTI)	3	1		2	1/3
	Sub total	5	2		3	2/5
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1			1	0/1
	6th group (No catheter indwelt)	2			2	0/2
	Sub total	3			3	0/3
Total		8	2		6	2/8

Table 8. Bacteriological response to SY5555 and strains appearing after treatment in complicated UTI

Isolates	Bacteriological response			Strains appearing after treatment
	No. of strains	Eradicated	Persisted*	
<i>S. aureus</i>				1
<i>S. epidermidis</i>	2	1	1	
<i>E. faecium</i>	1	0	1	
<i>Enterococcus</i> sp.	1	1		
<i>E. coli</i>	3	2	1	
<i>P. aeruginosa</i>	3	0	3	1
GNF-GNR	1	0	1	
Total	11	4	7	2

\* : Regardless of bacterial count

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

Table 9. Relation between MIC and bacteriological response to SY5555 treatment in complicated UTI

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size : $10^6$ CFU/ml													Not done	Total*		
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100				
<i>S. epidermidis</i>	0/1	1/1															1/ 2
<i>E. faecium</i>														0/1			0/ 1
<i>Enterococcus</i> sp.																1/1	1/ 1
<i>E. coli</i>				1/1	0/1	1/1											2/ 3
<i>P. aeruginosa</i>														0/3			0/ 3
GNF-GNR														0/1			0/ 1
Total	0/1	1/1		1/1	0/1	1/1								0/5		1/1	4/11

\* : No. of strains eradicated/No. of strains isolated

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

第6群では2例が無効であった (Table 7)。

本剤投与前に分離された細菌は, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus* sp., *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, glucose non-fermenting gram-negative rod (GNF-GNR) の6菌種11株であり, *S. epidermidis* 1株, *Enterococcus* sp. 1株および *E. coli* 2株が消失した (Table 8)。これらのMICをみると, *E. faecium* (1株), *P. aeruginosa* (3株), GNF-GNR (1株) がいずれも  $>100\mu\text{g/ml}$  と非感受性<sup>3)</sup>で, 全株存続していた。その他は,  $1.56\mu\text{g/ml}$  以下であり5株中, 3株が除菌された (Table 9)。

一方, 投与後出現菌は, *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa* 各1株が2例に認められた。

また, 主治医による臨床効果は, 膿尿, 細菌尿ともに陰性であった2例 (No. 16, 17) は判定不能であったが, 著効4例, 有効4例, 無効7例で有効率は53.3% (8/15例) であった。無効例7例には, 本剤に感受性を示さない *P. aeruginosa*, *E. faecium*, GNF-GNR が6例に認められた (Table 5)。

### 3. 副作用・臨床検査値異常

自他覚的副作用は, 単純性尿路感染症14例, 複雑性尿路感染症17例のいずれにも認めなかった。また臨床検査値異常は2例に認められ, 1例はGOT (16→34) およびGPT (15→40) の上昇, 1例は白血球数 (7,100→2,700), 分葉核 (61→16) の減少およびリンパ球 (31→54), 単球 (6→19) の増多であったが, それに伴う臨床症状は認めなかった。

## III. 考 察

最近の尿路感染症の起炎菌は *E. coli*, *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌と, *S. aureus*, *E. faecalis* などのグラム陽性球菌が主に検出されており, 第3世代セフェム系薬剤の使用以後, 特に耐性菌の出現が大きな問題となってきた。

SY5555 は好気性ならびに嫌気性のグラム陽性, 陰

性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有する抗菌剤であり, 腎毒性, 中枢神経作用はより少ない薬剤であるため<sup>1)</sup>, 各科領域感染症に対して有効性が期待されており, 前期第II相試験における臨床成績でも約70%の有効率を示している。

一方, 本剤の尿中排泄率は投与後24時間で約7%と報告され<sup>1)</sup>, 尿中濃度は投与後2~4時間で約 $100\mu\text{g/ml}$  と従来の経口抗菌薬に比べ充分ではないものの, これまでに報告されている抗菌力の検討結果より<sup>1)</sup>, 軽~中等症の尿路感染症に対し本剤は有用性が期待できる薬剤であると考えられる。

今回, 我々は尿路感染症31例に対し本剤の臨床効果について検討した。

その結果UTI基準に合致した単純性尿路感染症10例では有効率100% (10/10例) と満足すべき臨床効果が得られたが, UTI基準に合致した複雑性尿路感染症8例に対しては, その有効率は2/8であり, 臨床的有用性については, 問題があると考えられた。しかし, 本成績に関し, 第1に起炎菌として, 本剤に非感受性の *P. aeruginosa*, *E. faecium*, GNF-GNR が5株認められ, いずれも投与後存続していた事, 第2に, 複雑性尿路感染症に対する臨床効果が600mg/day (分3) で約55%と低いか900mg/day (分3) で約80%と満足できるという前期第II相試験成績から考えると, Dose response の点から今回我々の450~600mg/day (分3) では投与量が少なかった事が有効率の低さにつながったものと考えられる。

安全性については, 自他覚的副作用は全例に認めず, 臨床検査値異常は1例にGOT, GPTの上昇, 1例に白血球数と白血球分類の変動を認めたが, それに伴う臨床症状は認められず問題ないと思われた。

以上より, 本剤は, 200~450mg/day (分2~分3) で単純性尿路感染症に対しては高い臨床効果が得られ, また複雑性尿路感染症では本剤の尿中排泄が低い

ことや、比較的 MIC の高い出現菌が多いことより、900mg/day (分3) が必要であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 齋藤 篤, 國井乙彦: 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) 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
- 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) Nakashima M, Uematsu T, Sueyoshi T, Yoshinaga K, Wada T, Hirabayashi T, Sugita O: Pharmacokinetics of SY5555 in healthy male volunteers. 17th ICC, Abstract No. 932, Berlin, 1991

### Clinical studies on SY5555 in urinary tract infections

Toshiya Ishida, Yukio Usui, Yasutoshi Harashima,  
Tohru Hihara and Nobuo Kawamura

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University  
Boseidai, Isehara, Kanagawa 259-11, Japan

SY5555 is a new penem antibiotic having a broad antibacterial spectrum against aerobic and anaerobic gram-positive and gram-negative organisms. SY5555 was administered to 31 patients with genito-urinary tract infections (UTI) including 17 with complicated UTI and 14 with acute uncomplicated UTI.

The clinical efficacy of SY5555 was evaluated according to the Japanese UTI criteria for evaluation of efficacy. In eight patients who fulfilled the UTI criteria for complicated UTI, clinical efficacy was excellent in 2 and poor in 6.

In 10 patients who fulfilled the UTI criteria for acute uncomplicated UTI, clinical efficacy was excellent in 8, moderate in 2 and poor in 0.

No adverse reactions were observed. Abnormal laboratory findings were found in 2 patients: one with slight elevation of GOT and GPT, and one with slight fluctuation of the leukocyte count.