

## 泌尿器科領域感染症に対する SY5555 の臨床的検討

荒川 創一・山下真寿男・宮崎 茂典・松本 修・守殿 貞夫

神戸大学医学部泌尿器科学教室\*

仙石 淳・羽間 稔

淀川キリスト教病院泌尿器科

稲葉 洋子・梅津 敬一

国立神戸病院泌尿器科

斉藤 博

神戸労災病院泌尿器科

前田 浩志・川端 岳・山中 望

総合病院神鋼病院泌尿器科

松井 隆・大部 亨

明石市立市民病院泌尿器科

中村 一郎・片岡 頌雄

西脇市立西脇病院泌尿器科

源吉 顕治・藤井 明

医療法人医誠会富士原病院泌尿器科

岩本 孝弘・松下 全己

兵庫県立柏原病院泌尿器科

片岡 陳正

神戸大学医療技術短期大学部衛生技術学科微生物学教室

グラム陽性および陰性菌に幅広く強い抗菌活性を示す経口ペネム系抗菌薬 SY5555 について泌尿器科領域各種感染症55例に対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9例, 複雑性尿路感染症25例, 精巣上体炎14例, 前立腺炎6例および尿道炎1例であった。これら55例に対し本剤300~900mg(分2~3)を3~14日間投与した。単純性尿路感染症および複雑性尿路感染症はUTI薬効評価基準(第3版, 以下UTI基準とする)により, 精巣上体炎, 前立腺炎および尿道炎については主治医により効果が判定された。

UTI基準に合致した単純性尿路感染症7例の起炎菌は全て *Escherichia coli* であり, それらの総合臨床効果は著効5例, 有効2例であった。7例中1例(腎盂腎炎)に菌の残存を認めた。UTI基準に合致した複雑性尿路感染症は20例で, それらの総合臨床効果は著効5例, 有効8例, 無効7例で有効率は65.0%であった。細菌学的効果は, 全体で24株中19株が消失し除菌率は79.2%であった。*Staphylococcus epidermidis*(6株), *Enterococcus faecalis*(3株), *E. coli*(5株), *Proteus mirabilis*(3株)は全株消失し, 本剤に非感受性である *Pseudomonas aeruginosa*(3株)は全株残存した。

精巣上体炎14例では, 著効4例, 有効8例, やや有効1例, 判定不能1例で92.3%の有効率を示した。前立腺炎6例に対し著効3例, 有効1例, 無効1例, 判定不能1例であった。尿道炎1例は起炎菌が *S. epidermidis* であり, 主治医判定はやや有効であった。

複雑性膀胱炎2例で本剤の尿中濃度と尿中細菌の推移を検討した。本剤投与後の尿中濃度は最高13および130 $\mu$ g/mlであり, 尿中細菌は, *E. coli* が *P. aeruginosa* へ, *Staphylococcus aureus* が *S. epidermidis* へといずれも菌交代を認めた。

副作用は1例に軟便を認め, 臨床検査は1例にGPTの上昇を認めたが, いずれも軽度で安全性に関して問題ないと考えられた。

**Key words :** SY5555, 尿路感染症, 性器感染症, 尿中濃度

SY5555はサントリー(株)および山之内製薬(株)において共同開発された本邦初の経口ペネム系抗生物質である。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、 $\beta$ -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有する<sup>2)</sup>。本剤は、従来のセフェム系、カルバペネム系抗生物質に比し、腎毒性が低いとされている。また、DHP-I(dehydropeptidase I)に対し安定であることから、本酵素阻害剤との併用は不要である<sup>3)</sup>。

今回、我々は泌尿器科領域感染症に対する本剤の臨床効果と投与後の尿中濃度および尿中細菌の推移について検討したので報告する。

## I. 対象と方法

### 1. 臨床的検討

対象は、1990年12月より1993年4月までに神戸大学医学部附属病院およびその協力機関8施設の泌尿器科に入院または外来通院中の患者のうち、本試験参加に同意が得られた患者55例(尿路感染症34例, 性器感染症21例)である。

尿路感染症34例の内訳は単純性膀胱炎8例, 単純性腎盂腎炎1例, 複雑性膀胱炎24例, 複雑性腎盂腎炎1例であった(Table 1, 3)。これらのうち, UTI薬効評価基準(第3版<sup>4)</sup>, 以下UTI基準とする)に合致した症例は, 単純性膀胱炎6例, 単純性腎盂腎炎1例, 複雑性膀胱炎20例であった。一方, 性器感染症21例の内訳は, 精巣上体炎14例, 前立腺炎6例, 尿道炎(非淋菌・非クラミジア性)1例であった(Table 9, 10, 11)。

以上の症例に本剤300~900mg(分2~3)を3~14日間投与した。

尿路感染症についての臨床効果はUTI基準に準じて判定し, 主治医判定も別途集計した。性器感染症については主治医が判定した。安全性については, 自覚的副作用の有無, 臨床検査値の推移により評価した。

### 2. 尿中濃度と除菌に関する検討

本剤投与後の尿中濃度と尿中細菌の推移について, 複雑性膀胱炎2例(Table 3のNo. 7, No. 16)を対象として検討した。本剤600mg(分3)または900mg(分3)を5日間投与し, 1日1~3回(各々服薬直前まで)蓄尿し, 尿中濃度を測定するとともに尿中細菌を同定した。尿中濃度は, Agarwell法により測定した。尿中細菌は投与直前の尿をDip-slide法により培養・同定した。

## II. 結 果

### 1. 尿路感染症

1) 単純性尿路感染症9例のうち, 投与前の細菌尿陰性であった2例を除く7例がUTI基準の患者条件に合致していた(Table 1)。これら7例の内訳は, 単純性腎盂腎炎1例, 単純性膀胱炎6例であった。

単純性腎盂腎炎1例に対し, 本剤1日450mg(分3)を3日間投与した。その結果, 平熱化し, 膿尿は改善した。起炎菌である*E. coli*は $10^3$  CFU/mlと残存したものの, 総合臨床効果は有効であった。

単純性膀胱炎6例に対し, 本剤1日450mg(分3)または600mg(分3)を3日間投与した。排尿痛は全例で消失し, 膿尿は5例で正常化, 1例で改善し, 細菌尿は全例で陰性化した。総合臨床効果は, 著効5例, 有効1例であった(Table 2)。いずれの症例においても起炎菌は*E. coli*であり, すべて消失しているが, そのMIC<sup>5)</sup>は0.20 $\mu$ g/ml 1株, 0.39 $\mu$ g/ml 3株, 0.78 $\mu$ g/ml 2株という内訳であった。

単純性尿路感染症に対する主治医判定による臨床効果は9例中, 著効6例, 有効2例, やや有効1例であった。

2) 複雑性尿路感染症25例のうち, 投与前に真菌を認めた1例, 投与前に細菌尿が陰性であった3例および投与期間不足1例の5例を除く20例がUTI基準の患者条件に合致していた(Table 3)。これら20例中, 10例で600mg(分3), 10例で900mg(分3)が5日間または7日間投与された。膿尿に対する効果は, 正常化7例, 改善5例, 不変8例で正常化または改善した症例は12例(60%)であった。細菌尿に対する効果は, 陰性化11例, 菌交代4例, 不変5例で陰性化または菌交代した症例は15例(75%)であった。総合臨床効果は, 著効5例, 有効8例, 無効7例で, 有効率は65.0%(13/20例)であった(Table 4)。UTI基準による病態群別総合臨床効果を見ると, 単数菌感染16例はすべて第4群に属する症例であり, 著効5例, 有効8例, 無効3例で有効率は81.3%(13/16例)であった。一方, 複数菌感染4例の内訳は第5群1例, 第6群3例でこれらはいずれも無効であった(Table 5)。複雑性尿路感染症20例における投与前分離菌9菌種, 24株の消失率は, 79.2%(19/24)であり, *P. aeruginosa* 3株, *Enterococcus faecium*, *Serratia marcescens* 各1株が存続した(Table 6)。投与前分離菌のMIC<sup>5)</sup>と除菌との関係を見ると, 24株中18株が6.25 $\mu$ g/ml以下に分布してい

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				Dose (mg/day)	Duration (day)			Species	Count	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	UTI	Dr	
1	56	F	AUP	150×3	3	± -	± -	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>3</sup>	0.20 0.39	Moderate	Fair	-
2	59	F	AUC	150×3	3	+ -	± -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> -	0.39 -	Excellent	Excellent	-
3	60	F	AUC	150×3	3	± -	± -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> -	0.20 -	Excellent	Excellent	-
4	61	F	AUC	150×3	3	+ -	± -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> -	0.39 -	Excellent	Excellent	-
5	25	F	AUC	150×3	3	± -	± -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> -	0.78 -	Excellent	Excellent	-
6	26	F	AUC	200×3	3	± -	+ -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> -	0.39 -	Excellent	Excellent	-
7	43	F	AUC	200×3	3	± -	± ±	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> -	0.78 -	Moderate	Good	-
8	41	F	AUC	200×3	3	± -	± -	- -	- -	- -	/	Excellent	-
9	49	F	AUC	200×3	3	+ -	± -	- -	- -	- -	/	Good	-

AUC: Acute uncomplicated cystitis

AUP: Acute uncomplicated pyelonephritis

MIC: inoculum size; 10<sup>6</sup> CFU/ml

\* Before treatment

\* After treatment

\*\* UTI: Criteria proposed by the 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	5	1								6
	decreased (replaced)										
	unchanged										
Effect on pain on micturition		6									patient total 6
Effect on pyuria		5			1						
□ Excellent					5			overall efficacy rate 6/6			
□ Moderate					1						
□ Poor (including failure)											

たが、うち *S. marcescens* の1株が存続しており、そのMICは6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 7)。

投与後出現菌は20例中5例 (25.0%) から6株が分離された (Table 8)。それらの内訳は、*P. aeruginosa* が3株、*S. epidermidis*、*E. coli* および *Flavobacterium odoratum* が各1株であった。

主治医による臨床効果は、投与前の細菌尿陰性のため判定不能であった1例を除く24例で判定され、著効

5例、有効9例、やや有効4例、無効6例で有効率は58.3% (14/24) であった。

## 2. 性器感染症

1) 精巣上体炎14例に対して、本剤1日300mg (分2, 分3), 400mg (分2) または600mg (分3), 900mg (分3) を7~14日間投与した (Table 9)。これらのうち初回以降来院しなかった1例を除く13例について臨床効果を評価した。

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	
						dose (mg/day)	duration (day)		species	count	UTI	Dr		
1	35	M	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	200×3	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	Excellent	Excellent	-
2	80	M	CCC Bladder cancer	-	G-4	200×3	5	#	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup>	6.25	Moderate	Good	-
3	79	M	CCC BPH Neurogenic bladder	-	G-4	200×3	5	-	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>F. odoratum</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>3</sup>	25 >100 >100	Moderate	Good	-
4	54	M	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	200×3	5 (12)	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.20	Moderate	Good	-
5	70	M	CCC BPH	-	G-4	200×3	5	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.20	Moderate	Fair	-
6	78	M	CCC BPH Bladder diverticulum	-	G-4	200×3	5	+	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	6.25 6.25	Poor	Fair	-
7	64	M	CCC Sigmoid cancer infiltration to bladder	-	G-4	200×3	5	#	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	0.20 >100	Poor	Fair	Stools loose
8	74	M	CCC Bladder tumor Colon cancer infiltration to bladder	-	G-4	200×3	5	#	<i>E. faecium</i> <i>E. faecium</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup>	>100 >100	Poor	Poor	-
9	67	M	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	300×3	5	#	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	Excellent	Excellent	-
10	72	M	CCC BPH	-	G-4	300×3	5	#	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>	0.20	Excellent	Excellent	-
11	45	M	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	300×3	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	Excellent	Excellent	-
12	78	F	CCC Unstable bladder Urinary incontinence	-	G-4	300×3	7	#	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	Excellent	Excellent	-
13	75	M	CCC BPH	-	G-4	300×3	5	#	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	0.10	Moderate	Good	-

Table 3. (Continued)

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
						dose (mg/day)	duration (day)		species	count	MIC (μg/ml)	UTI	Dr	
14	78	M	CCC BPH	-	G-4	300×3	5	# +	<i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup> <10 <sup>3</sup>	0.78 >100	Moderate	Good	-
15	75	M	CCC BPH	-	G-4	300×3	5	# ±	<i>P. mirabilis</i> -	10 <sup>6</sup> -	0.78	Moderate	Good	-
16	77	M	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	300×3	5	# -	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	0.20 0.78	Moderate	Good	-
17	73	M	CCC BPH	+ urethra	G-5	300×3	5	+ +	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	0.20 >100 >100	Poor	Poor	-
18	75	F	CCC Leukoplakia vesicae Neurogenic bladder	-	G-6	300×3	5	# +	<i>S. epidermidis</i> <i>F. odoratum</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>6</sup>	0.20 >100 0.78	Poor	Fair	-
19	65	M	CCC Neurogenic bladder	-	G-6	200×3	5	+ #	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	0.20 >100 >100	Poor	Poor	-
20	73	M	CCC Neurogenic bladder BPH	-	G-6	200×3	5	# +	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	0.39 >100 >100	Poor	Poor	-
21	76	M	CCC Neurogenic bladder BPH	-	/	200×3	5	± -	<i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i> YLO	10 <sup>7</sup> <10 <sup>3</sup>	0.39 0.78	/	Good	-
22	65	M	CCC BPH (TUR-P)	-	/	300×3	5	# +	- -	- -	- -	/	Good	-
23	63	F	CCC Neurogenic bladder	-	/	200×3	5	+ ±	- -	- -	- -	/	Poor	-
24	61	M	CCP Lt. ureteral calculus	-	/	200×3	4	# +	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	0.20 0.39	/	Poor	-
25	80	F	CCC Neurogenic bladder	-	/	300×3	5	# -	- <i>P. aeruginosa</i>	- 10 <sup>2</sup>	- -	/	Unknown	-

CCC : Chronic complicated cystitis      \*\*UTI : Criteria proposed by the UTI committee, Dr. : Dr's evaluation  
 CCP : Chronic complicated pyelonephritis      \* Before treatment  
 BPH : Benign prostatic hypertrophy      After treatment  
 YLO : Yeast-like organism      MIC : inoculum size ; 10<sup>6</sup> CFU/ml  
 TUR-P : transurethral prostatectomy  
 ( ) : overall days of treatment

Table 4. Overall clinical efficacy of SY5555 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	5	5	1	11
Decreased					
Replaced	2		2	4	
Unchanged			5	5	
Effect on pyuria	7	5	8	patient total 20	
<input type="checkbox"/> Excellent		5 (25.0)		overall efficacy rate 13/20 (65.0%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		8 (40.0)			
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)		7 (35.0)			

Table 5. Overall clinical efficacy of SY5555 classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Mono- microbial infection	group 1 (Catheter indwelling)					
	group 2 (Post prostatectomy)					
	group 3 (Upper UTI)					
	group 4 (Lower UTI)	16 ( 80.0%)	5	8	3	81.3%
sub total		16 ( 80.0%)	5	8	3	81.3%
Poly- microbial infection	group 5 (Catheter indwelling)	1 ( 5.0%)			1	0/1
	group 6 (No catheter indwelling)	3 ( 15.0%)			3	0/3
	sub total	4 ( 20.0%)			4	0/4
Total		20 ( 100% )	5	8	7	65.0%

Table 6. Bacteriological response to SY5555 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1	
<i>S. epidermidis</i>	6	6	
<i>E. faecalis</i>	3	3	
<i>E. faecium</i>	1		1
<i>E. coli</i>	5	5	
<i>S. marcescens</i>	1		1
<i>P. mirabilis</i>	3	3	
<i>P. aeruginosa</i>	3		3
<i>F. odoratum</i>	1	1	
Total	24	19(79.2%)	5

\* regardless of bacterial count

有熱の3例ではいずれも解熱が得られ、疼痛は全例で消失し、腫脹は13例中11例(84.6%)で消失した。膿尿は9例中6例で正常化した。

投与前に $10^4$  CFU/ml以上の細菌尿を認めた6例のうち、2例が陰性化、3例が菌交代、1例が不変という結果であった。

2) 前立腺炎6例に対し、本剤1日300mg(分2)、600mg(分3)または900mg(分3)を7~14日間投与した(Table 10)。これらのうち、初回以降来院しなかった1例を除く5例で主治医により臨床効果が評価され、著効3例、有効1例、無効1例という結果であった。

3) 尿道炎1例に対し、本剤1日900mg(分3)を14日間投与した。主治医判定による臨床効果はやや有効であった。本例の起炎菌は、*S. epidermidis*であり、症状および尿道分泌物は3日目より消失していたが尿中白血球が残存していた(Table 11)。

### 3. 尿中濃度と除菌に関する検討

複雑性膀胱炎2例に対して本剤1日600mg(分3)または900mg(分3)を5日間投与し、尿中濃度と菌の消長を検討した(Fig. 1, 2)。1日600mg(分3)を投与したNo. 7の尿中濃度は、投与開始日が4.67~12.6  $\mu\text{g/ml}$ 、2日目が5.21~13.3  $\mu\text{g/ml}$ 、4日目が1.17~8.73  $\mu\text{g/ml}$ であった。起炎菌は、*E. coli*(本剤に対するMIC: 0.20  $\mu\text{g/ml}$ )で、2日目には菌交代で*Morganella morganii*が、3日目、4日目には再度*E. coli*

Table 7. Relation between MIC and bacteriological response to SY5555 treatment in complicated UTI

Isolate	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )						Inoculum size $10^6$ CFU/ml							Total
	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>S. aureus</i>			1/1											1/1
<i>S. epidermidis</i>		1/1	4/4								1/1			6/6
<i>E. faecalis</i>				2/2				1/1						3/3
<i>E. faecium</i>													0/1	0/1
<i>E. coli</i>			3/3	2/2										5/5
<i>S. marcescens</i>								0/1						0/1
<i>P. mirabilis</i>				1/1	2/2									3/3
<i>P. aeruginosa</i>													0/3	0/3
<i>F. odoratum</i>													1/1	1/1
Total		1/1	8/8	5/5	2/2			1/2		1/1			1/5	19/24 (79.2%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 8. Strains\* appearing after SY5555 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	1
<i>E. coli</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	3
<i>F. odoratum</i>	1
Total	6

\* : regardless of bacterial count

が出現し、5日目には交代菌として*P. aeruginosa*を認め、本剤の24時間尿中回収率は0.5~2.0%であった。

1日900mg(分3)を投与したNo.16の尿中濃度は、投与開始日の3回に分別した蓄尿では、16.1~129.6  $\mu\text{g/ml}$ であり、その後4日間の24時間蓄尿中の濃度は、27.4~45.3  $\mu\text{g/ml}$ であった。本例の24時間尿中回収率は、2.9~4.3%であった。尿中細菌は、投与前に*S. aureus*(MIC:0.20  $\mu\text{g/ml}$ )を認め、本菌は投与開始日すでに除菌されていたが、5日目に交代菌として*S. epidermidis*の出現をみた。

#### 4. 安全性

SY5555投与によると思われる自覚的副作用として、軟便を1例に認めたが、軽度であり、特に処置を要さず投与終了後4日目には消失した。臨床検査値異常変動は、1例にGPT上昇(19→52)を認めた。

### III. 考 察

SY5555は新しい経口ペネム系抗生物質で、グラム陰性から陽性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有する<sup>3)</sup>。特に第3世代セフェム系抗生物質で効果を期待しにくい*S. epidermidis*や*E. faecalis*などのグラム陽性弱毒菌に対しても抗菌力を有すること、各種 $\beta$ -

lactamaseに対して安定であり、本酵素産生株に対しても良好な抗菌活性を示す<sup>2)</sup>ことなど優れた特長が報告されている。

本剤の尿中排泄は従来の経口抗菌薬に比し低い部類に属するが、上記の如く優れた抗菌力を有することより、泌尿器科領域における感染症に対する有効性が期待されることから、臨床的検討を加えた。

その結果、まず単純性尿路感染症に関しては、7例全例が有効以上であった。その投与量についてみると450mg(分3)が5例、600mg(分3)が2例であり、450mg(分3)で十分な臨床効果が得られると判断された。本疾患に対しては、全国集計結果<sup>3)</sup>でも450mg(分3)投与症例が多くを占め同様の優れた成績が得られていた。

複雑性尿路感染症では20例中65.0%の総合有効率が得られ、全国集計結果<sup>3)</sup>でのそれ(61.4%)と同様の成績であった。UTI基準による疾患病態群別にみた総合臨床効果は、複数菌感染の4例全例が無効であった。これら4例のうち3例で本剤に感受性を示さない*P. aeruginosa*が起炎菌として分離されており、本来対象とすべきでない症例であったといえる。複雑性尿路感染症における細菌学的効果は、*P. aeruginosa*3株を除くと21株中19株が消失しており、満足すべき消失率であった。グラム陽性菌のMICをみると、11株中9株が6.25  $\mu\text{g/ml}$ 以下で、これらは全て除菌されていた。このことは、本剤の抗菌力の基礎的特長を臨床的に裏付けた成績と考えられる。

これらの除菌効果と尿中濃度の関係を検討する目的で複雑性尿路感染症2例に1回200mg 1日3回または300mg 1日3回投与し尿中濃度を測定したところ、各々4時間20分後で最高13.3  $\mu\text{g/ml}$ 、5時間後で最高

Table 9. Clinical summary of acute epididymitis patients treated with SY5555

Patients No.	Age	Treatment		Symptoms*			Pyuria*	Bacteriuria*		ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Dr's Evaluation	Side effects
		dose (mg/day)	duration (days)	fever	pain	swelling		species	count					
1	79	150×2	14	-	+	+	#	CNS <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup> -	/	/	7600 5700	Excellent	-
2	42	200×2	14	+	#	#	#	<i>S. rubidaea</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	/	3.1	5700 7600	Good	-
3	42	200×3	7	-	#	#	-	-	-	/	/	5800 5200	Excellent	-
4	77	200×3	14	-	#	+	-	<i>E. faecalis</i> CNS	<10 <sup>3</sup> <10 <sup>3</sup>	/	/	5300 5500	Excellent	-
5	59	200×3	14	#	#	#	#	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	23	3.8 0.3	8000 6700	Good	-
6	57	200×3	14	-	#	#	-	-	-	28	5.1 0.1	9300 5000	Good	-
7	36	200×3	14	-	+	#	#	-	-	33	5.0 0.3	11100 6000	Good	-
8	57	300×3	14	-	#	#	#	<i>β-Streptococcus</i>	10 <sup>7</sup>	14	3.5 0.1	10300 6400	Excellent	-
9	68	300×3	7	-	#	+	#	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>F. odoratum</i> GNF-GNR	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	83	13.6 0.4	11500 5100	Good	-
10	66	300×3	7	-	#	#	#	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>3</sup>	23	0.8 0.2	8700 7700	Good	-
11	43	300×3	7	-	#	#	+	CNS	<10 <sup>3</sup>	7	/	7900 8400	Good	-
12	32	300×3	14	-	+	#	-	-	-	/	/	9700	Good	-
13	79	300×3	14	#	#	#	#	<i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i> GNF-GNR	10 <sup>6</sup>	7.9	6.25 0.20 1.56	16300	Fair	-
14	37	100×3	7	-	+	+	-	<i>S. marcescens</i> GNF-GNR	10 <sup>4</sup>	/	0.1	5100	Unknown	-

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

GNF GNR : glucose non-fermenting gram-negative rod

\* Before treatment

After treatment

MIC : inoculum size : 10<sup>6</sup> CFU/ml

Table 10. Clinical summary of prostatitis patients treated with SY5555

Patients No.	Age	Diagnosis	Treatment		Fever*	Pain on micturition*	WBC*				Bacteriuria*					Evaluation**		Side effects		
			dose (mg/day)	duration (days)			VB <sub>1</sub>	VB <sub>2</sub>	EPS	VB <sub>3</sub>	VB <sub>1</sub>	VB <sub>2</sub>	EPS	VB <sub>3</sub>	species	count	UTI		Dr	
1	24	Chronic prostatitis	200×3	14	-	#	/	±	/	/	+	/	/	○	/	<i>E. faecalis</i>	#	Poor	Poor	-
2	71	Acute prostatitis	150×2	14	-	-	/	#	/	/	-	/	○	/	/	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	Excellent	/	-
3	64	Acute prostatitis	200×3	14	/	#	+	/	/	#	/	/	/	○	/	<i>E. coli</i>	<10 <sup>3</sup>	Good	/	-
4	31	Chronic prostatitis	200×3	7	-	+	/	-	/	/	+	/	/	/	/	-	<10 <sup>3</sup>	Unknown	/	/
5	64	Chronic prostatitis (acute deterioration)	300×3	14	#	-	+	/	/	/	#	○	/	/	/	-	-	Excellent	/	-
6	47	Acute prostatitis	300×3	7	#	-	/	±	/	/	±	/	○	/	/	-	-	Excellent	/	GPT↑③

\* Before treatment \*\* UTI : Criteria proposed by the UTI committee

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

VB<sub>1</sub> : voided bladder 1 VB<sub>2</sub> : voided bladder 2 VB<sub>3</sub> : voided bladder 3 EPS : expressed prostatic secretion

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

Table 11. Clinical summary of urethritis patients treated with SY5555

Patient No.	Age	Diagnosis	Treatment		Day of observation	Symptoms*	Urethral discharge*	WBC*		N. gonorrhoeae*		Evaluation**		Side effect
			dose (mg/day)	duration (days)				smear	VB <sub>1</sub>	Gram-stain	culture	UTI	Dr	
1	36	Non-gonococcal urethritis ( <i>S. epidermidis</i> )	300×3	14	0 3 14	# - -	+/+ - -	/	# ± +	/	- / -	/	Fair	-

VB<sub>1</sub> : voided bladder 1 \* Before treatment \*\* UTI : Criteria proposed by the UTI committee

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

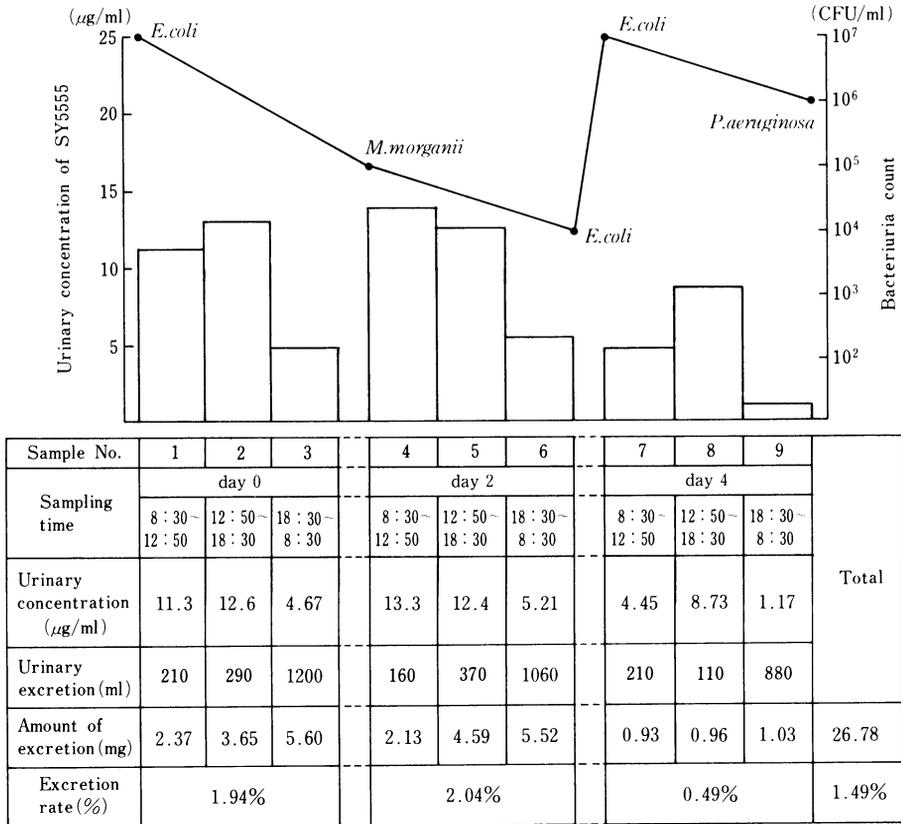


Fig. 1. Correlation between urinary concentration of SY5555 and bacteriological response

Background of patient (No. 7)

administration of SY5555 : 200mg×3/day for 5days

diagnosis : chronic complicated cystitis

age : 64years sex : male

129.6μg/mlであった。本剤の第I相試験によると、150mgおよび300mgを食後単回投与したときの尿中濃度は、2～4時間後で各々50および100μg/mlと報告されている<sup>3)</sup>。これに比し、今回の成績では200mg投与例において上述のように尿中濃度がやや低かったことが影響して、細菌学的効果が十分でなかったと推定されるが、300mg投与例では投与開始後早期に*S. aureus*が除菌されていた。今回の臨床成績において、600mg(分3)投与群においてMICが6.25μg/mlと感受性領域に属する*S. marcescens*の存続した症例がみられたことから、複雑性尿路感染症に十分な臨床効果を得るには、900mg(分3)が必要であることが示唆された。

性器感染症に関しては精巣上体炎に対し92.3%と高い有効率が得られた。本疾患の臨床症状については疼

痛が全例において消失し、腫脹も84.6%に消失が得られている。細菌学的にも、6例中5例に菌陰性化または交代を認め、満足すべき効果が得られている。著者が報告したNorfloxacin(NFLX, 600mg(分3))の本疾患に対する有効率は85%であり<sup>6)</sup>、本剤はニューキノロン薬と比較しても遜色のない臨床的有用性を期待できるものと考えられた。

なお、全国集計結果<sup>3)</sup>でも、精巣上体炎、前立腺炎に対し優れた臨床効果が報告されている。

副作用に関しては、初回以降来院しなかった2例を除く53例中1例に軽度の軟便を認め、臨床検査値上1例にGPTの軽度上昇を認めたが、いずれも特に問題となるものではなく、本剤は優れた安全性をもつ経口剤であると考えられた。

以上の成績から、SY5555は泌尿器科領域の感染症に

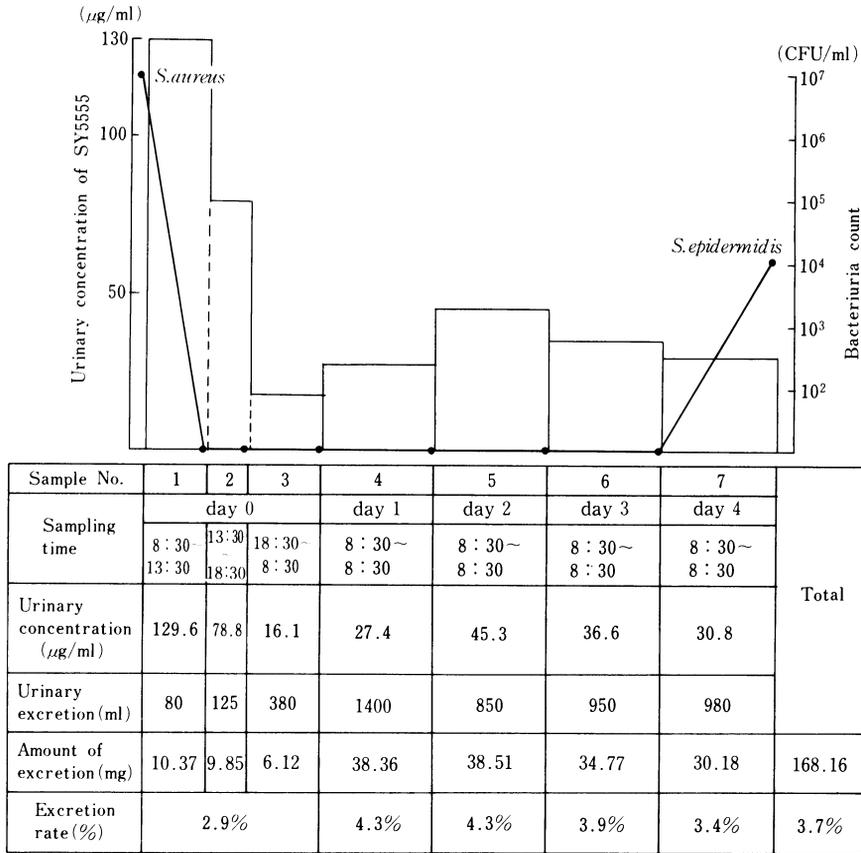


Fig. 2. Correlation between urinary concentration of SY5555 and bacteriological response

Background of patient (No. 16)

administration of SY5555 : 300mg×3/day for 5days

diagnosis : chronic complicated cystitis

age : 77years sex : male

有用な経口抗生物質であると結論づけられた。

## 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  $\beta$ -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年会要旨集 : 3AS4-4, 京都, 1987

- 3) 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
- 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
- 5) 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
- 6) 荒川創一, 他 : 急性精巣上体炎に対する Norfloxacin (NFLX) の臨床検討. 泌尿紀要 35 : 1089~1095, 1989

Clinical studies on SY5555 in urological infections

Soichi Arakawa, Masuo Yamashita, Shigenori Miyazaki,  
Osamu Matsumoto and Sadao Kamidono

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine  
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe-shi 650, Japan

Atsushi Sengoku, Minoru Hazama

Yodogawa Christian Hospital

Yohko Inaba, Keiichi Umezu

Kobe National Hospital

Hiroshi Maeda, Gaku Kawabata and Nozomu Yamanaka

Shinko Hospital

Hiroshi Saito

Kobe Rosai Hospital

Takashi Matsui, Satoshi Ohbe

Akashi Municipal Hospital

Ichiro Nakamura, Nobuo Kataoka

Nishiwaki Municipal Hospital

Kenji Minayoshi, Akira Fujii

Fujiwara Hospital

Takahiro Iwamoto, Masami Matsushita

Hyogo Prefectural Kaibara Hospital

Nobumasa Kataoka

Department of Microbiology, School of Allied Medical Sciences, Kobe University

SY5555 is a new oral penem antibiotic that has a broad antibacterial spectrum against aerobic and anaerobic gram-positive and gram-negative organisms.

The clinical efficacy in 55 patients with various types of genito-urinary tract infections was evaluated by oral administration of SY5555 for 3~14 days. According to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee, the overall clinical efficacy rate was 7/7 in uncomplicated urinary tract infection (UTI) and 65% (13/20) in complicated UTI. The bacteriological eradication rate was 79.2% (19/24) in complicated UTI. According to the attending doctor's evaluation, the clinical efficacy rate was 92.3% (12/13) in acute epididymitis, 4/5 in prostatitis and 0/1 in urethritis.

The correlation between the urinary concentration of SY5555 and bacteriuria was studied in two patients with chronic complicated cystitis. The maximum urinary concentration of SY5555 was 13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at a dose of 600mg divided 3 times per day, and 130  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at a dose of 900 mg divided 3 times per day. Organisms detected before treatment were eradicated, but other organisms appeared after treatment.

As side effects, loose stool was seen in 1 patient, but this symptom disappeared after treatment. An abnormal slight increase in GPT was noted in 1 patient.