

## 泌尿器科領域における SY5555 の基礎的・臨床的検討

松本 哲朗・熊澤 浄一

九州大学医学部泌尿器科\*

石井 龍・坂本 公孝

福岡大学医学部泌尿器科

小嶺信一郎・中村 晃二・真崎善二郎

佐賀医科大学外科学泌尿器科部門

大藤 哲郎・池井 義彦・糸井 達典・柳田 俊彦・長田 幸夫

宮崎医科大学泌尿器科

森田一喜朗・加治 慎一・平田 耕造

国立福岡中央病院泌尿器科

山口 秋人・鷺山 和幸・佐藤 伸二・永田 豊春・原 三信

三信会原病院泌尿器科

長谷川 淑博

九州中央病院泌尿器科

尾本 徹男・八木 擴朗

九州厚生年金病院泌尿器科

伊 東 健 治

九州労災病院泌尿器科

倉 本 博

門司労災病院泌尿器科

新しいペネム系の経口抗生物質 SY5555について、各種臨床分離株に対する抗菌力を検討し、尿路感染症、淋菌性尿道炎および前立腺炎を対象にその臨床的検討を行った。その結果を以下に示す。

1) 新鮮分離の複雑性尿路感染症分離細菌に対して、MICを測定した。その結果、methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* 等には強い抗菌力を示したが、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* 等には抗菌力が弱かった。

2) 複雑性尿路感染症26例中、UTI薬効評価基準に合致した症例は21例で、著効8例、有効3例、無効10例で、総合有効率52.4%であった。

3) 急性単純性尿路感染症7例中、UTI薬効評価基準合致例は3例のみで、3例とも著効であった。

4) 淋菌性尿道炎4例は、UTI薬効評価基準に合致しており、3日目判定が可能であった1例は無効で、7日目判定が可能であった3例は有効1例、無効2例であった。

5) 細菌性前立腺炎11例中、UTI薬効評価基準合致例は急性細菌性前立腺炎の2例のみであり、2例とも有効であった。また、主治医判定では、急性細菌性前立腺炎6例中、著効3例、有効2例、無効1例であり、慢性細菌性前立腺炎5例中、著効1例、有効1例、無効1例、判定不能2例であった。

6) 細菌学的効果は、複雑性尿路感染症21例で29株中20株(69.0%)の菌が消失し、急性単純性膀胱炎3例では、3株全て消失した。また、淋菌性尿道炎4例では、淋菌4株中1株のみ消失し、急性細菌性前立腺炎2例の3株は全て消失した。

7) 副作用は45例中1例に、軟便がみられたが、無処置にて投与3日目に消失し、臨床検査値の異常変動は43例中3例で、軽度のGPT上昇が認められた。

**Key words:** SY5555, 抗菌力, 尿路感染症, 淋菌性尿道炎, 細菌性前立腺炎

近年、経口セフェムとして種々の抗生物質が開発され、検討がなされてきた。SY5555は山之内製薬株式会社とサントリー株式会社の共同にて開発された国産初の経口ペネム系抗生物質であるが、従来の経口セフェムに比べて、特に *Enterococcus faecalis* を含むグラム陽性球菌に強い抗菌力を有することを特徴とする。我々は、各種臨床分離株に対する抗菌力の検討ならびに泌尿器科領域感染症に対する臨床効果と安全性について検討したので報告する。

## I. 対象および試験方法

### 1. 抗菌力

1991年より1992年までに本研究グループにて分離された各種菌株に対して、日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>によりMICを測定した。

### 2. 投与対象, 投与方法と臨床効果判定

投与対象は九州大学泌尿器科をはじめとする10施設の泌尿器科を1990年12月から1992年10月までの間に受診した外来あるいは入院症例で、UTI薬効評価基準(第3版)<sup>3)</sup>および同追補<sup>4)</sup>に定める複雑性尿路感染症、単純性尿路感染症、淋菌性尿道炎および細菌性前立腺炎に本剤を投与した。なお、試験に先立ち対象患者の同意を得た。使用剤型は100mg, 150mg または200mg(力価)の錠剤とし、投与方法は急性単純性尿路感染症は1回150~200mgを1日2~3回、3~5日間投与とし、複雑性尿路感染症は1回150~300mgを1日3回5日間投与とした。また、淋菌性尿道炎は1回

150mgを1日3回5~7日間投与とし、慢性細菌性前立腺炎は1回100~300mgを1日3回13~14日間投与、急性細菌性前立腺炎は1回300mgを1日4回3~7日間投与した。臨床効果は、複雑性尿路感染症および急性単純性尿路感染症に対してはUTI薬効評価基準(第3版)に、また淋菌性尿道炎および細菌性前立腺炎に対してはUTI薬効評価基準(第3版)追補に準じて判定した。また、主治医判定として著効、有効、やや有効、無効および判定不能の判定を、複雑性尿路感染症、急性単純性尿路感染症および細菌性前立腺炎に対しては臨床症状および尿所見より行い、淋菌性尿道炎に対しては、臨床症状、スミア中白血球および菌の消長をもとに行った。また、安全性に関しては自・他覚的副作用の有無および臨床検査値の異常変動の有無を観察し、安全性について検討した。

## II. 成績

### 1. 抗菌力

1991年から1992年に分離した複雑性尿路感染症分離株に対してSY5555のMICを測定した。*Staphylococcus aureus*のMSSAに対しては0.05~0.20 $\mu$ g/mlに分布し、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>はそれぞれ0.10 $\mu$ g/mlおよび0.20 $\mu$ g/mlであった。また、*Staphylococcus epidermidis*にも強い抗菌力を示し、MIC<sub>50</sub>0.10 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>0.39 $\mu$ g/mlであった。*E. faecalis*に対してはMIC<sub>50</sub>0.78 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>1.56 $\mu$ g/mlと強い抗菌力を示した。*Escherichia coli*および*Klebsiella*

Table 1. Antibacterial activity of SY5555

Isolate	No. of strains	MIC ( $\mu$ g/ml) Inoculum size 10 <sup>6</sup> CFU/ml			
		range	50%	80%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	49	$\leq 0.025 \sim >100$	100	>100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	40	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20	0.20
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	50	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.10	0.20	0.39
<i>Enterococcus faecalis</i>	50	0.39 ~ 6.25	0.78	1.56	1.56
<i>Escherichia coli</i>	50	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	50	0.20 ~ 6.25	0.39	0.78	1.56
<i>Enterobacter cloacae</i>	50	0.20 ~ 50	3.13	12.5	12.5
<i>Serratia marcescens</i>	50	1.56 ~ >100	50	100	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50	>100 ~ >100	>100	>100	>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	50	0.39 ~ >100	6.25	25	25

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MIC of methicillin  $\geq 12.5 \mu$ g/ml

MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; MIC of methicillin  $\leq 6.25 \mu$ g/ml

Table 2. Background of patients treated with SY5555

Item		Number of patients				Total
		Complicated UTI	Uncomplicated UTI	Urethritis	Prostatitis	
Age (y)	20~29	2	4	3		9
	30~39	1	2		1	4
	40~49	3		1	1	5
	50~59	2	1		3	6
	60~69	6			6	12
	70~79	11				11
	81	1				1
Sex	Male	16		4	11	31
	Female	10	7			17
Diagnosis		CCP 3 CCC 23	AUP 1 AUC 6	4	acute 6 chronic 5	48
Underlying disease	BPH	4			3	7
	NGB	7			1	8
	Stone	3				3
	Tumor	5				5
	Other single disease	5				5
	2 disease	2				2
Pretreatment bacteriuria	<10 <sup>4</sup>	3			5	8
	10 <sup>4</sup>	3	1			4
	10 <sup>5</sup>	3	2			5
	10 <sup>6</sup>	4				4
	≥10 <sup>7</sup>	13	4		6	23
Pretreatment pyuria	—				1	1
	±		1		1	2
	+	8	1		2	11
	⊕	6	2	4		12
	⦿	12	3		7	22

CCP : chronic complicated pyelonephritis

AUP : acute uncomplicated pyelonephritis

CCC : chronic complicated cystitis

AUC : acute uncomplicated cystitis

BPH : benign prostatic hypertrophy

NGB : neurogenic bladder

Table 3. Overall clinical efficacy of SY5555 in complicated UTI

Pyuria		Cleard	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated	8			2	10 (47.6)
Decreased				1	1 ( 4.8)
Replaced				3	3 (14.3)
Unchanged	2			5	7 (33.3)
Effect on pyuria	10 (47.6)			11 (52.4)	patient total 21
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent		8 (38.1)		overall efficacy rate 11/21 (52.4)	
<input type="checkbox"/> Moderate		3 (14.3)			
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)		10 (47.6)			

( ) : %

Table 4. Overall clinical efficacy of SY5555 classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Monomi- crobial infection	group 1 (indwelling catheter)	1 ( 4.8%)			1	0/1
	group 2 (post-prostatectomy)	0				
	group 3 (upper UTI)	2 ( 9.5%)	2			2/2
	group 4 (lower UTI)	11 (52.4%)	4	2	5	6/11 (54.5)
sub-total		14 (66.7%)	6	2	6	8/14 (57.1)
Polymi- crobial infection	group 5 (indwelling catheter)	2 ( 9.5%)		1	1	1/2
	group 6 (no indwelling catheter)	5 (23.8%)	2		3	2/5
	sub-total	7 (33.3%)	2	1	4	3/7
Total		21 (100%)	8	3	10	11/21 (52.4)

Table 5. Bacteriological response to SY5555 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	0	1
<i>S. epidermidis</i>	3	2	1
CNS	2	1	1
<i>E. faecalis</i>	4	4	0
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	0
Sub-total (GPB)	11	8 ( 72.7)	3
<i>E. coli</i>	5	3	2
<i>K. pneumoniae</i>	3	3	0
<i>K. oxytoca</i>	1	1	0
<i>E. cloacae</i>	2	2	0
<i>S. marcescens</i>	1	0	1
<i>P. mirabilis</i>	2	2	0
<i>P. aeruginosa</i>	2	0	2
<i>P. putida</i>	1	0	1
<i>A. lwoffii</i>	1	1	0
Sub-total (GNR)	18	12 ( 66.7)	6
Total	29	20 ( 69.0)	9

\* regardless of bacterial count

GPB : Gram-positive bacteria

GNR : Gram-negative rods

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 6. Strains\* appearing after SY5555 treatment in complicated UTI

Isolated	No. of strains
<i>S. aureus</i>	1
CNS	2
<i>E. faecium</i>	1
<i>Corynebacterium</i> sp.	1
<i>P. aeruginosa</i>	1
GNF-GNR	1
<i>T. cutaneum</i>	1
Total	8

\*regardless of bacterial count

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

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

*pneumoniae* にも強い抗菌力を有し、MIC<sub>50</sub>は両者共 0.39 $\mu$ g/ml で、MIC<sub>90</sub>はそれぞれ 0.78 $\mu$ g/ml および 1.56 $\mu$ g/ml を示した。*Enterobacter cloacae* には MIC<sub>50</sub>3.13 $\mu$ g/ml、MIC<sub>90</sub>12.5 $\mu$ g/ml であり、*Serratia marcescens* には MIC<sub>50</sub>50 $\mu$ g/ml、MIC<sub>90</sub>100 $\mu$ g/ml であった。*Pseudomonas aeruginosa* には抗菌力を示さなかったが、*Acinetobacter calcoaceticus* には MIC<sub>50</sub>6.25  $\mu$ g/ml、MIC<sub>90</sub>25 $\mu$ g/ml を示した (Table 1)。

## 2. 患者背景

投与対象は48例で、急性単純性腎盂腎炎1例、急性単純性膀胱炎6例、慢性複雑性腎盂腎炎3例、慢性複雑性膀胱炎23例、尿道炎4例、急性前立腺炎6例、慢

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

Isolate	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											Inoculum size $10^6$ bacteria/ml	Total	
	$\leq 0.10$	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100
<i>S. aureus</i>												0/1		0/1
<i>S. epidermidis</i>	2/3													2/3
CNS		1/1	0/1											1/2
<i>E. faecalis</i>				1/1	3/3									4/4
<i>Corynebacterium</i> sp.					1/1									1/1
sub-total	2/3	1/1	0/1	1/1	4/4							0/1		8/11 (72.7%)
<i>E. coli</i>			0/1	2/3	1/1									3/5
<i>K. pneumoniae</i>			1/1	2/2										3/3
<i>K. oxytoca</i>				1/1										1/1
<i>E. cloacae</i>							1/1						1/1	2/2
<i>S. marcescens</i>										0/1				0/1
<i>P. mirabilis</i>				2/2										2/2
<i>P. aeruginosa</i>											0/2			0/2
<i>P. putida</i>											0/1			0/1
<i>A. lwoffii</i>									1/1					1/1
sub-total			1/2	7/8	1/1		1/1		1/1		0/1	0/3	1/1	12/18 (66.7%)
Total	2/3	1/1	1/3	8/9	5/5		1/1		1/1		0/1	0/4	1/1	20/29 (69.0%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated N.D.: not done

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

Table 8. Clinical effect of SY5555 judged by attending physicians

Diagnosis	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)
Acute uncomplicated pyelonephritis	1			1			0/1
Acute uncomplicated cystitis	6	4	1			1	5/5
Chronic complicated pyelonephritis	3	1	1		1		2/3
Chronic complicated cystitis	23	6	6	2	7	2	12/21 (57.1)
Complicated UTI subtotal	26	7	7	2	8	2	14/24 (58.3)
Urethritis	4		1	1	2		1/4
Acute prostatitis	6	3	2		1		5/6
Chronic prostatitis	5	1	1		1	2	2/3
Total	48	15	12	4	12	5	27/43 (62.8)

UTI: Urinary tract infection

性前立腺炎5例であり、その患者背景を Table 2 に示した。

年齢は、20~81歳に分布し、60~70歳代が多く、性別では男性が尿道炎と前立腺炎の15例を含む31例で、女性が17例であった。

複雑性尿路感染症の尿路基礎疾患は、神経因性膀胱が7例と多く、次に癌や前立腺肥大症などで、投与前細菌尿は23例が $10^4$ 以上で、26例全例に+以上の膿尿がみられた。

### 3. 臨床効果

#### 1) 複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症26例のうち、UTI薬効評価基準合致例は21例で著効8例、有効3例、無効10例で、総合有効率52.4%であった (Table 3)。UTI薬効評価基準除外症例5例の内訳は投薬前細菌尿陰性が1例、投薬前菌数不足が2例、投薬前真菌検出が2例であった。

病態群別有効率では、3群2/2、4群6/11、5群1/2、6群2/5であった (Table 4)。

Table 9. 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)	Duration (days)			Species	Count	MIC (10 <sup>6</sup> )	UTI	Dr	
1	33 F	AUC	150×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	0.78	excellent	excellent	-
					-	-	-	-	/			
2	32 F	AUC	150×2	3	+	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.39	excellent	excellent	-
					-	-	-	-	/			
3	23 F	AUC	150×3	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.20	excellent	excellent	-
					-	-	-	-	/			
4	26 F	AUC	150×3	3	##	±	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	/	excellent	-
					-	-	-	-	/			
5	54 F	AUC	200×3	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.78	/	unknown	-
					/	/	/	/	/			
6	24 F	AUC	200×3	5	##	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.78	/	good	-
					-	##	-	-	/			
7	26 F	AUP	200×3	5	##	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	/	fair	-
					-	-	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.39			
					-	-	<i>E. faecium</i>	25	25			

\* UTI : criteria proposed by the UTI Committee

\* before treatment  
after treatment

\*\* Dr : Dr's evaluation

AUC : acute uncomplicated cystitis

AUP : acute uncomplicated pyelonephritis

Table 10. Relation between MIC and bacteriological response to SY5555 treatment in acute uncomplicated cystitis

Isolate	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size 10 <sup>6</sup> bacteria/ml										Total
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100	
<i>E. coli</i>	1/1	1/1	1/1								3/3
Total	1/1	1/1	1/1								3/3

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 11. Clinical summary of urethritis patients treated with SY5555

Patient No.	Age	Diagnosis	Treatment		Day of observation	Symptoms*	Urethral discharge*	WBC*		<i>N. gonorrhoeae</i> *		<i>C. trachomatis</i> * (chlamydia-zyme)*	Evaluation**		Side effects	
			Dose (mg×/day)	Duration (days)				Smear	VB <sub>1</sub>	Gram-stain	Culture		UTI	Dr		
8	26	acute urethritis	150×3	5	0	##	##	##	##	+	+	/	-	/	poor	-
					3	+	##	##	##	+	+	≤0.025	-	poor		
					5	##	##	##	##	+	-	/	-	poor		
9	41	acute urethritis	150×3	7	0	+	##	##	##	+	+	0.10	-	/	fair	-
					7	-	-	+	+	-	+	/	-	poor		
10	25	acute urethritis	150×3	7	0	+	+	##	##	+	+	0.05	-	/	good	-
					7	-	+	±	##	-	-	/	-	moderate		
11	28	acute urethritis	150×3	7	0	##	##	##	##	+	+	≤0.025	+	/	poor	-
					7	+	##	##	##	+	-	/	+	poor		

VB<sub>1</sub> : voided bladder 1  
\* before treatment  
after treatment\*\* UTI : criteria proposed by the UTI Committee  
Dr : Dr's evaluation

Table 12. Clinical summary of acute prostatitis patients with SY5555

Patient No.	Diagnosis underlying condition	Treatment		Fever*	Pain on micturi- tion*	WBC*			Bacteria*			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	MIC (10 <sup>6</sup> )	UTI	Dr.			
12	acute prostatitis BPH	300×4	7	0	#	/	#	#	#	/	/	/	○	○	○	4.8×10 <sup>8</sup>	25					
				3	-	+	#	#	#	#	#	#	#	#	○	○	○	6×10 <sup>7</sup>	1.56			
				7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	2×10 <sup>5</sup>	25		excellent	
13	acute prostatitis BPH	300×4	7	0	#	/	+	#	#	#	#	/	○	○	○	2.6×10 <sup>4</sup>	12.5					
				3	-	+	#	#	#	#	#	#	#	#	○	○	○	4×10 <sup>5</sup>	0.20			
				7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	2.6×10 <sup>4</sup>	0.10			
14	acute prostatitis	300×4	7	0	#	/	#	#	#	#	#	/	○	○	○	5×10 <sup>3</sup>	3.13					
				3	-	+	#	#	#	#	#	#	#	#	○	○	○	2.2×10 <sup>9</sup>	1.6×10 <sup>8</sup>	25		
				7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	4×10 <sup>8</sup>	>100		excellent	
15	acute prostatitis NGB	300×4	7	0	#	/	#	#	#	#	#	/	○	○	○	2.8×10 <sup>9</sup>	1.56					
				3	-	+	#	#	#	#	#	#	#	#	○	○	○	4×10 <sup>5</sup>	>100			
				7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	2.8×10 <sup>9</sup>	>100			
16	acute prostatitis BPH	300×4	3	0	#	/	#	#	#	#	#	/	○	○	○	4.1×10 <sup>7</sup>	0.39					
				3	#	/	#	#	#	#	#	#	#	#	○	○	○	8.8×10 <sup>6</sup>	≤0.025		moderate	
				7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	3.1×10 <sup>4</sup>	0.05		good	
17	acute prostatitis	300×4	7	0	#	/	#	#	#	#	#	/	○	○	○	2.1×10 <sup>8</sup>	10 <sup>8</sup>					
				3	-	-	#	#	#	#	#	#	#	#	○	○	○	3.4×10 <sup>4</sup>	0.10			
				7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	2.1×10 <sup>8</sup>	>100		good	
16	acute prostatitis BPH	300×4	3	0	#	/	#	#	#	#	#	/	○	○	○	1.3×10 <sup>8</sup>	3.13					
				3	#	/	#	#	#	#	#	#	#	#	○	○	○	1.3×10 <sup>8</sup>	>100			
				7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	6.3×10 <sup>8</sup>	3.13		good	
17	acute prostatitis	300×4	7	0	#	/	#	#	#	#	#	/	○	○	○	7.2×10 <sup>8</sup>	>100					
				3	-	+	#	#	#	#	#	#	#	#	○	○	○	1.3×10 <sup>8</sup>	1.56			
				7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	7.2×10 <sup>8</sup>	>100		poor	

UTI : criteria proposed by the UTI Committee

\* before treatment

\*\* Dr : Dr's evaluation

BPH : benign prostatic hypertrophy

NGB : neurogenic bladder

VB<sub>1</sub> : voided bladder 1VB<sub>2</sub> : voided bladder 2VB<sub>3</sub> : voided bladder 3

EPS : expressed prostatic secretion

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

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

Table 13. Clinical summary of chronic prostatitis patients treated with SY5555

Patient 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>	VB <sub>3</sub>	VB <sub>4</sub>	Species	Count	MIC (10 <sup>6</sup> )	UTI	Dr	
18	59	chronic prostatitis	200×3	13	-	-	/	-	##	(○)	CNS <i>Candida</i> sp.	10 <sup>4</sup>	0.10	/	excellent	-
					-	-	/	±	±	(○)	-	/				
19	46	chronic prostatitis	200×3	14	-	-	-	-	±	(○)	<i>Staphylococcus</i> sp. <i>Enterococcus</i> sp.	<10 <sup>3</sup>	/	/	good	-
					-	-	/	-	-	(○)	<i>S. epidermidis</i> GPB	<10 <sup>3</sup>	0.78	/		
20	58	chronic prostatitis	200×3	-	-	-	/	-	-	(○)	<i>Staphylococcus</i> sp. <i>Enterococcus</i> sp.	<10 <sup>3</sup>	/	/	unknown	/
					/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
21	51	chronic prostatitis	300×3	14	-	-	/	-	+	(○)	<i>Staphylococcus</i> sp. GPB	<10 <sup>3</sup>	/	/	poor	-
					-	-	/	-	##	(○)	GPB	<10 <sup>3</sup>	/			
22	36	chronic prostatitis	100×3	-	-	+	/	-	+	(○)	-	-	/	/	unknown	/
					/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		

VB<sub>1</sub>: voided bladder 1VB<sub>2</sub>: voided bladder 2VB<sub>3</sub>: voided bladder 3

EPS: expressed prostatic secretion

\* before treatment  
after treatmentCNS: coagulase negative *Staphylococcus*GPB: Gram-positive *Bacillus*

\*\* UTI: criteria proposed by the UTI Committee

Dr: Dr's evaluation

細菌学的効果は Table 5 に示す如く、29株中20株消失し、69.0%の菌消失率であった。*E. faecalis* は4株とも菌消失したが、グラム陽性菌の消失は72.7% (8/11) であった。グラム陰性菌では、*K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *E. cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter lwoffii* はすべて菌消失したが、*S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *Pseudomonas putida* では菌消失はみられなかった。また、投与後出現菌は8株で、グラム陽性菌5株、グラム陰性菌2株、真菌1株であった (Table 6)。次に、複雑性尿路感染症の分離菌のMICを Table 7 に示した。MICと細菌学的効果との明らかな相関はみられないが、MICが25 $\mu$ g/ml以下の菌では23株中19株 (82.6%) が消失した。一方、MIC100 $\mu$ g/ml以上の高度耐性菌株では5株とも消失しなかった。これらの結果からMICの25 $\mu$ g/mlあたりにbreak pointがあるように思われた。

主治医判定では、26例中、著効7例、有効7例、やや有効2例、無効8例、判定不能2例で、有効率58.3% (14/24) であった (Table 8)。

## 2) 急性単純性尿路感染症

急性単純性尿路感染症7例に本剤を投与した (Table 9)。UTI薬効評価基準に合致した症例は単純性膀胱炎3例のみであったが、いずれも著効で有効率3/3であった。UTI薬効評価基準除外症例は4例で、投

薬前膿尿不足が1例、投薬後来院せず脱落したものの1例、5日目に判定のため脱落したものの2例であった。細菌学的効果は Table 10 に示すように、投与前分離菌は3例とも *E. coli* で、そのMICは0.78 $\mu$ g/ml以下であり、3株とも消失した。一方、主治医判定では著効4例、有効1例、やや有効1例、判定不能1例であった (Table 8)。

## 3) 尿道炎

尿道炎4例に本剤を投与した (Table 11)。4例のうち、淋菌単独感染例は3例で、淋菌と *Chlamydia trachomatis* との合併が1例であった。この4例はUTI薬効評価基準に合致しており、3日目判定が可能であった1例は無効で、7日目判定が可能であった3例は有効1例、無効2例で有効率は33.3%であった。主治医判定では、投薬最終日に判定した結果、有効1例、やや有効1例、無効2例で有効率25%であった (Table 8)。

## 4) 細菌性前立腺炎

急性前立腺炎6例 (Table 12) と慢性前立腺炎5例 (Table 13) に本剤を投与した。急性前立腺炎6例のうち、尿路に基礎疾患を有するため、4例をUTI薬効評価基準より除外とした。UTI薬効評価基準に合致した2例はいずれも有効であった。主治医判定では著効3例、有効2例、無効1例であり、有効率は83.3%で

あった。

一方、慢性細菌性前立腺炎の5例はいずれも投薬前菌数不足であり、UTI薬効評価基準に合致しなかった。主治医判定では、著効1例、有効1例、無効1例、判定不能2例であった。

### 5) 安全性

副作用は、本剤投薬後経過観察が可能であった45例中1例で、投薬2日目に軽度の軟便が出現したが、無処置にて3日目に消失した。また、臨床検査値の異常変動は、検査を実施した43例中3例でGPT上昇が認められたが、いずれも軽度で臨床上一問題となるものはなかった。

## III. 考 察

SY5555は我が国で開発された最初の経口ペネム系抗生物質で、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有しており、種々の感染症に有用性が期待される。尿路感染症の分離菌は急性単純性尿路感染症では *E. coli* をはじめとするグラム陰性菌が多いが、複雑性尿路感染症ではグラム陰性菌のみならず、グラム陽性菌も多い。特に、最近の傾向はグラム陽性菌の増加であり<sup>5)</sup>、本剤の有する幅広く強い抗菌スペクトラムと抗菌力は尿路感染症に対して有用性が期待される。

我々の検討では、急性単純性尿路感染症に対しては全例著効を示した。しかしながら、複雑性尿路感染症に対しては52.4%の有効率に留まった。複雑性尿路感染症に対する有効率がやや低い原因には、カテーテル

留置例が3例含まれていたこと、*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. putida*, *S. marcescens* 等のMICが100 $\mu$ g/ml以上の耐性菌が含まれていたことその他、本剤の尿中移行率が低いこと等が考えられた。さらに、淋菌性尿道炎ではMICが0.025~0.1 $\mu$ g/mlにあるにもかかわらず、菌消失が少なかった。この原因も本剤の体内動態の問題かと思われた。

一方、細菌性前立腺炎に対しては有効性が高く起炎菌と思われた菌株がすべて消失し、著明な臨床効果が得られた。

以上のことから、本剤は急性単純性尿路感染症や細菌性前立腺炎には良好な成績が得られたが、複雑性尿路感染症ではカテーテル非留置例に有用と考えられた。また、淋菌性尿道炎に対しては有用性は認められないと思われた。

## 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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 田中正利, 尾形信雄, 松本哲朗, 熊澤淨一: 尿路感染分離菌の年次的変遷(第13報). *西日泌尿* 49: 1109~1119, 1986

## Fundamental and clinical studies on SY5555 in the field of urology

Tetsuro Matsumoto, Joichi Kumazawa

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University  
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

Ryu Ishii, Kimitaka Sakamoto

Department of Urology, School of Medicine, Fukuoka University  
Shin-ichiro Komine, Koji Nakamura and Zenjiro Masaki  
Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

Tetsuro Ohfuji, Yoshihiko Ikei, Tatsunori Itoi,  
Toshihiko Yanagida and Yukio Osada

Department of Urology, Miyazaki Medical College

Ichikiro Morita, Shin-ichi Kaji and Kozo Hirata

Department of Urology, Fukuoka National Central Hospital  
Akihito Yamaguchi, Kazuyuki Sagiyama, Sinji Sato,

Toyoharu Nagata and Sanshin Hara

Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

Toshihiro Hasegawa

Department of Urology, Kyushu Central Hospital

Tetsuo Omoto, Kakuro Yagi

Department of Urology, Kyushu Kosei-nenkin Hospital

Kenji Ito

Department of Urology, Kyushu Rosai Hospital

Hiroshi Kuramoto

Department of Urology, Moji Rosai Hospital

We studied the antibacterial activity against clinical isolates and clinical efficacy of a new oral penem antibiotic, SY5555, for patients with urinary tract infections (UTI), gonococcal urethritis and prostatitis, and the results are described below.

1. Minimum inhibitory concentrations (MICs) of SY5555 were measured in various isolates from complicated urinary tract infection (UTI). Strong antimicrobial activity was shown against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter cloacae*. However, activity against methicillin-resistant *S. aureus*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* was not observed.

2. Twenty-one of 26 patients with chronic complicated UTI were evaluated according to the criteria of the Japanese UTI Committee. The clinical response was excellent in 8, moderate in 3 and poor in 10, a clinical efficacy rate of 52.4%.

3. Three of 7 patients with acute uncomplicated UTI were evaluated according to the criteria of the Japanese UTI Committee, and the clinical response was excellent in all 3.

4. All 4 patients with gonococcal urethritis were evaluable by the criteria of the Japanese UTI Committee. The clinical response in one case evaluated 3 days after drug administration was poor. In 3 cases evaluated 7 days after administration it was moderate in 1 and poor in 2.

5. Only 2 patients with acute bacterial prostatitis of 11 patients with prostatitis were evaluated according to the criteria of the Japanese UTI Committee, and the clinical response was moderate in both. In the

doctor's evaluation of 6 patients with acute bacterial prostatitis, the response was excellent in 3, good in 2 and poor in 1, and in 5 patients with chronic bacterial prostatitis, the response was excellent in 1, good in 1, poor in 1, unknown in 2.

6. Bacteriologically, 20 of 29 strains (69.0%) were eradicated in 21 patients with complicated UTI, and all 3 strains (100%) were eradicated in 3 patients with uncomplicated UTI.

7. As to side effects, soft stool was observed in one of 45 cases but disappeared 3 days after administration without other treatment. In clinical laboratory findings, 3 of 43 cases showed a slight elevation of GPT.