

## 産婦人科における SY5555 の臨床応用

松田 静治・王 欣輝・安藤 三郎・川又千珠子

江東病院産婦人科\*

新規11ペネム系抗菌剤 SY5555 の産婦人科領域感染症に対する臨床的有用性を検討するため、本剤投与後の女性性器組織移行の検討および産婦人科領域における臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

SY5555 200mg 単回投与後の最高組織中濃度は0.09~0.18 $\mu\text{g/g}$ であった。300mg 単回投与後の最高組織中濃度は0.14~0.54 $\mu\text{g/g}$ であった。

臨床的検討では、子宮内膜炎4例、子宮付属器炎4例、バルトリン腺膿瘍2例、外陰部膿瘍2例、淋菌性子宮頸管炎3例の合計15例を対象とし、バルトリン腺膿瘍1例および淋菌性子宮頸管炎1例が無効であるのを除き、15例中13例有効（有効率86.7%）の成績を得た。分離菌の判明した13例に対する細菌学的効果は、消失8例、菌交代3例、存続2例であった。

副作用、臨床検査値異常変動は全例に認められなかった。

**Key words :** SY5555, 経口ペネム剤, 産婦人科領域感染症, 体内動態

SY5555は、山之内製薬株式会社とサントリー株式会社により共同開発された非エステル型の新規経口ペネム系抗菌剤である。ペネム環上の2位が光学活性なテトラヒドロフリル基により置換されていることを構造的特徴とする。

本剤は、広域抗菌スペクトルを有し、*Pseudomonas aeruginosa*を除く、好気性ならびに嫌気性菌に対して優れた抗菌力を示す。特に、腸球菌を含むグラム陽性菌に対しては、既存の経口抗菌剤と比較し、非常に優れた抗菌活性を示す。また、各種 $\beta$ -lactamaseに対して安定であり、酵素産生株にも強い抗菌活性を示す<sup>1)</sup>。

本剤は経口投与により腸管から速やかに吸収される。ヒトに200mgを食後経口投与したときの血中濃度は投与後2.08時間で最高2.02 $\mu\text{g/ml}$ を示した<sup>1)</sup>。

今回、我々はSY5555の女性性器組織移行性ならびに臨床的有用性を検討したので、以下その成績を報告する。

## I. 女性性器組織移行

### 1) 対象ならびに方法

SY5555の性器組織内移行を検討する目的で本剤投与の同意を得た単純子宮全摘術施行患者9例に本剤200mgを、5例に300mgを術前に経口投与し摘出した性器組織(子宮内膜、子宮筋層、子宮頸管、子宮腔部、卵巣、卵管)の一部を採取すると同時に肘静脈、子宮動脈血も併せて採取し、濃度を測定した。検体は採取後直ちに-80℃で凍結し、三菱油化ビーシーエルにて、

*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とする agar well 法にて濃度測定を行った。成績は Table 1, Fig. 1, 2 に示すとおりである。

本剤投与後検体採取までの時間は200mg 投与例で58分から4時間17分、300mg 投与例で49分から5時間であった。

### 2) 成績

血清中濃度のピーク値は、200mg 投与で1時間19分にみられ、肘静脈、子宮動脈でそれぞれ1.43, 1.27 $\mu\text{g/ml}$ であり、300mg 投与では1時間44分にピーク値を示し、肘静脈、子宮動脈でそれぞれ1.84, 1.96 $\mu\text{g/ml}$ であった。いずれの時間においても肘静脈と子宮動脈はほぼ同じ濃度を示していた。200mg 投与例では性器組織中に0.09~0.18 $\mu\text{g/g}$ の濃度を示し、1時間15分後から2時間43分後でピークを示した。300mg 投与例では性器組織中に0.14~0.54 $\mu\text{g/g}$ の濃度を示し、1時間44分後から3時間32分後でピークを示した。

## II. 臨床成績

### 1) 対象ならびに方法

産婦人科領域の臨床的検討は1991年10月から1992年4月の間に当科外来を受診し、同意の得られた17例に使用した。全例にアレルギー既往症、基礎疾患、合併症を有するものはなかった。また、本剤投与中に他の抗菌剤の併用は行わなかった。評価対象症例は、投与後来院しなかった2症例を除く15例であった。

投与方法はSY5555 100mg(力価)あるいは150mg

Table 1. Concentrations of SY5555 in serum and tissue after a single oral administration of 200 mg or 300 mg

Dose (mg)	No.	Time after administration (h : min)	Cubital vein ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Uterine artery ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Endometrium ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	Myometrium ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	Cervix uteri ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	Portio vaginalis ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	Ovary ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	Oviduct ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )
200	1	0 : 58	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	2	1 : 15	1.28	1.24	0.06	0.06	0.06	0.18	0.06	0.09
	3	1 : 19	1.43	1.27	0.15	0.12	0.09	0.15	0.06	0.09
	4	1 : 49	0.67	0.69	ND	ND	0.06	0.09	0.06	0.06
	5	2 : 12	0.62	0.66	0.09	0.03	0.06	0.09	0.03	0.06
	6	2 : 43	1.34	1.25	0.06	0.15	0.06	0.15	0.12	0.12
	7	3 : 18	0.20	0.17	ND	ND	ND	0.03	ND	ND
	8	3 : 37	0.61	0.60	ND	ND	0.09	0.09	0.12	ND
	9	4 : 17	0.25	0.22	ND	ND	ND	0.03	0.03	0.03
300	1	0 : 49	1.95	1.81	ND	0.09	0.09	0.06	0.06	0.18
	2	1 : 44	1.84	1.96	ND	0.15	0.12	0.15	0.18	0.15
	3	2 : 38	0.51	0.52	ND	ND	ND	0.03	0.06	0.06
	4	3 : 32	1.56	1.56	0.14	0.12	0.35	0.33	0.24	0.54
	5	5 : 00	0.08	0.08	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND : not detectable

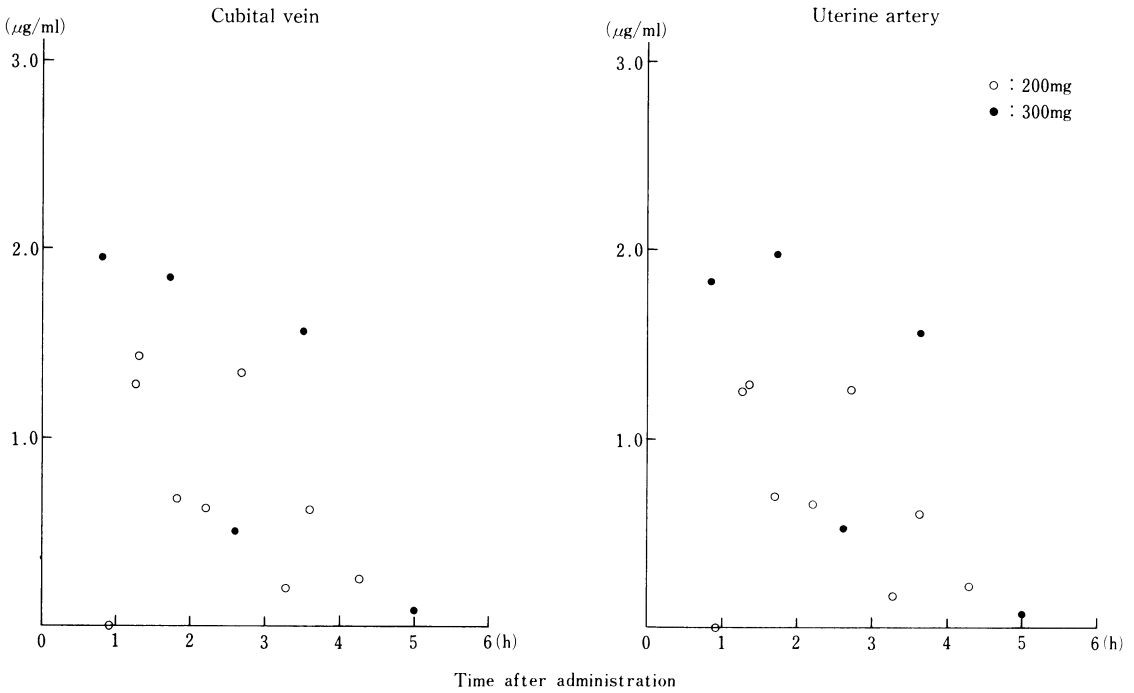


Fig. 1. Serum concentration of SY5555 after single oral administration

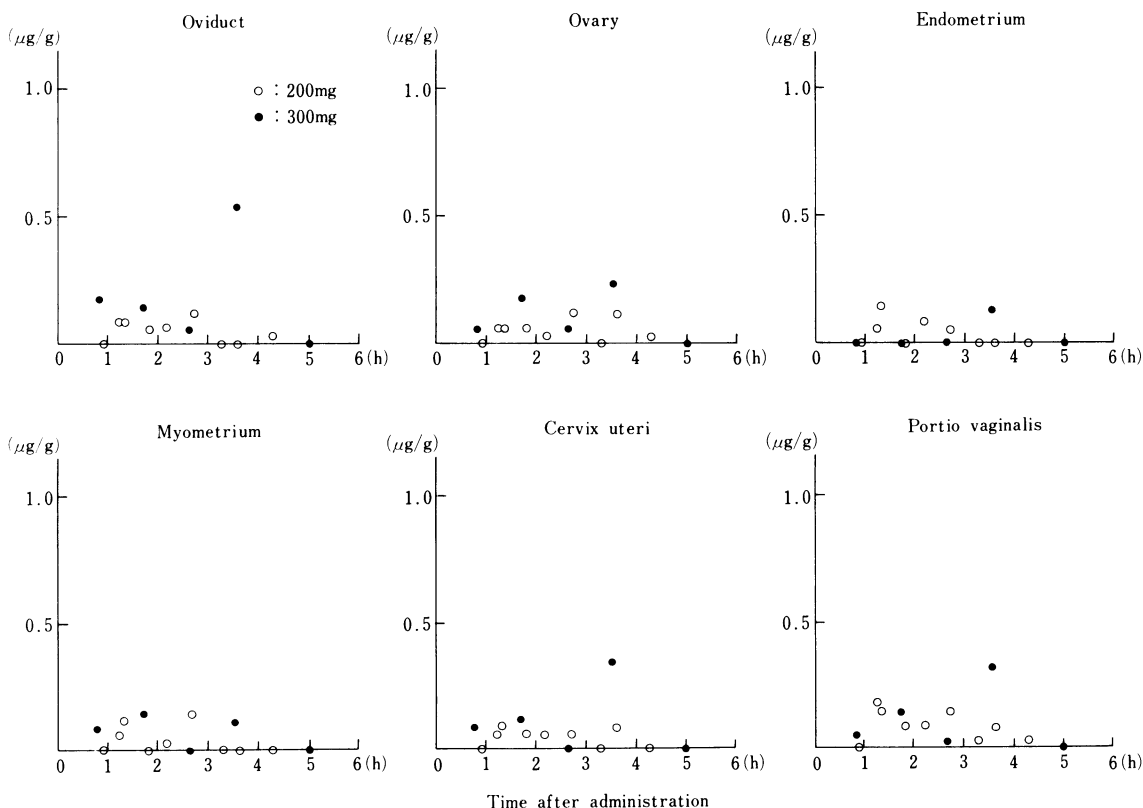


Fig. 2. Tissue concentration of SY5555 after single oral administration

(力価)フィルムコーティング錠を使用し、1回 150~200 mgを1日3回、5~12日間投与した。成績の一覧はTable 2に示すとおりで、症例の内訳は子宮内膜炎4例、子宮付属器炎4例、バルトリン腺膿瘍2例、外陰部膿瘍2例、淋菌性子宮頸管炎3例の計15例であった。

## 2) 臨床効果

骨盤内感染症の効果判定基準は本剤投与により主要自他覚所見が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合を著効、上記所見が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に向かった場合を有効とし、投与4日以降で効果の認められないものを無効とした。

成績は子宮内膜炎の4例(症例1, 2, 3, 4)はいずれも有効であり、下腹部痛、子宮体部圧痛はすべての例で改善が認められた。全例において子宮内より細菌を分離した。これらは本剤投与後陰性化したものの、3例で菌交代がみられた。

子宮付属器炎の4例(症例5, 6, 7, 8)についても全例有効であり、下腹部痛、子宮体部圧痛、白血球数、CRPは改善あるいは正常化した。また、細菌学的効果としてググラス窩穿刺液より *Escherichia coli*

および *Corynebacterium* sp. が検出された症例7は投与後消失し、子宮頸管から *Neisseria gonorrhoeae* が検出された症例8も投与後菌陰性であった。

バルトリン腺膿瘍の2例(症例9, 10)のうち、症例10は、自他覚所見に改善を認め有効であったが、症例9は発赤、腫脹、膿汁に改善がみられず無効と判定した。細菌学的効果を見ると前者では *E. coli* が存続し、症例10の *Klebsiella pneumoniae* は本剤投与後消失した。

外陰部膿瘍の2例(症例11, 12)は、自他覚所見に改善を認め有効であり、分離された *Proteus mirabilis* (症例11)、*Corynebacterium* sp. および *Prevotella bivia* (症例12) は本剤投与後に消失した。

子宮頸管炎の3例(症例13, 14, 15)は、DNAプローブ法により子宮頸管から淋菌 (*N. gonorrhoeae*) が確認された症例で、症例14, 15は帯下が消失し、細菌学的にも陰性化したため有効と判定した。症例13では帯下は減少したものの消失せず、細菌学的にも陰性化しなかったため無効と判定した。

以上の成績をまとめると、性器感染症15例において

Table 2. Clinical results of SY5555

Case No.	Age	Diagnosis	Isolated (MIC) before after	Dosage			Note (clinical response)	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect
				daily (mg)	days	total (g)				
1	34	endometritis	<i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i> (0.2) <i>Peptostreptococcus</i> sp. (0.05)	600	7	4.2	Fever . Lower abdominal pain . Tenderness of uterus . Oppressive pain .	replaced	good	(-)
2	16	endometritis	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecium</i> <i>Klebsiella</i> sp.	600	7	4.2	Fever . Lower abdominal pain . Tenderness of uterus . Oppressive pain .	replaced	good	(-)
3	23	endometritis	<i>P. asaccharolyticus</i> <i>Eubacterium lentum</i> (-)	600	8	4.8	Lower abdominal pain . Tenderness of uterus . Oppressive pain .	eradicated	good	(-)
4	53	endometritis	<i>S. epidermidis</i> (0.10) <i>E. faecium</i> (25)	600	7	4.2	Lower abdominal pain . Tenderness of uterus . Oppressive pain . WBC 9,580→7,010	replaced	good	(-)
5	24	uterine adnexitis	not done	450	7	3.15	Lower abdominal pain . Tenderness of uterus . Oppressive pain . CRP + → - WBC 8,230→4,730	unknown	good	(-)
6	30	uterine adnexitis	not done	600	7	4.2	Fever . Lower abdominal pain . Tenderness of uterus . Oppressive pain . CRP + → - WBC 15,620→4,880	unknown	good	(-)
7	27	uterine adnexitis	<i>E. coli</i> (0.39) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.05) (-)	600	7	4.2	Fever . Lower abdominal pain . Tenderness of uterus . Oppressive pain . CRP + → - WBC 8,810→5,340	eradicated	good	(-)
8	28	uterine adnexitis	<i>N. gonorrhoeae</i> (-)	600	12	7.2	Fever . Lower abdominal pain . Tenderness of uterus . Oppressive pain . Leukorrhea # → -	eradicated	good	(-)
9	57	Bartholin's abscess	<i>E. coli</i> (0.2) <i>E. coli</i> (0.2)	600	7	4.2	Fever . Swelling →, tenderness . with incision	unchanged	poor	(-)
10	44	Bartholin's abscess	<i>K. pneumoniae</i> (0.2) (-)	600	7	4.2	Fever . Swelling →, tenderness . with incision WBC 11,290→7,300	eradicated	good	(-)
11	27	vulvar abscess	<i>P. mirabilis</i> (0.39) (-)	600	5	3.0	Swelling →, tenderness . with incision	eradicated	good	(-)
12	37	vulvar abscess	<i>Corynebacterium</i> sp. (≤0.025) <i>P. bivia</i> (0.05) (-)	600	7	4.2	Swelling →, tenderness . with incision	eradicated	good	(-)
13	20	gonococcal cervicitis	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>N. gonorrhoeae</i>	600	5	3.0	Lower abdominal pain . Tenderness of uterus . Oppressive pain . Leukorrhea # → +	unchanged	poor	(-)
14	26	gonococcal cervicitis	<i>N. gonorrhoeae</i> (-)	600	5	3.0	Leukorrhea + → - CRP + → -	eradicated	good	(-)
15	22	gonococcal cervicitis	<i>N. gonorrhoeae</i> (-)	600	7	4.2	Leukorrhea + → -	eradicated	good	(-)

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

有効13例、無効2例（有効率86.7%）の成績を得た。分離菌の判明した13例に対する細菌学的効果は、消失8例、菌交代3例、存続2例であった。

### 3. 副作用

本剤経口投与による消化器症状などの副作用は全例に認められなかった。また、投与前後に検討した臨床検査にも特に異常所見を認めなかった。

## III. 考 察

産婦人科領域感染症における起炎菌は、他科に較べ好気性グラム陽性球菌、好気性グラム陰性桿菌および嫌気性菌と幅広い。その中でも近年球菌群の増加や、*E. coli*以外のグラム陰性桿菌の増加傾向がみられる<sup>2)</sup>。また嫌気性菌は減少する傾向にあるものの依然、産婦人科領域感染症において意義が大きい<sup>2)</sup>。

非エステル型の新規経口ペネム系抗菌剤として開発されたSY5555は、広域抗菌スペクトルを有し、好気性ならびに嫌気性菌に対して優れた抗菌力を示す。特に、腸球菌を含むグラム陽性菌に対しては、既存の経口抗菌剤と比較し、非常に優れた抗菌活性を示し、産婦人科領域感染症においても有効性が期待できる薬剤と思われる。

今回、SY5555の臨床的有用性を検討する目的で、女性性器組織移行および産婦人科領域感染症に対する臨床応用を試みた。

SY5555の女性性器組織移行性は、Table 1, Fig. 1, 2に示すとおり、200mg 単回投与後の最高組織中濃度は0.09~0.18 $\mu\text{g/g}$ であった。また、300mg 単回投与後の最高組織中濃度は0.14~0.54 $\mu\text{g/g}$ となり200mg 投与よりも良好な移行性を示した。一方、臨床例からの分離菌のMICをみると *Staphylococcus epidermidis* 0.10 $\mu\text{g/ml}$ , *Enterococcus faecium* 25 $\mu\text{g/ml}$ , *Corynebacterium* sp. 0.05および $\leq$ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ , *E. coli* 0.2(3株)および0.39 $\mu\text{g/ml}$ , *K. pneumoniae* 0.2 $\mu\text{g/ml}$ , *P. mirabilis* 0.39 $\mu\text{g/ml}$ , *P. bivia* 0.05 $\mu\text{g/ml}$ , *Peptostreptococcus* sp. 0.05 $\mu\text{g/ml}$  となり本剤の200mg 投与および300mg 投与とも必ずしも組織中濃度はこれらMICを上廻る結果を示さなかった。

しかしながら、SY5555はタンパク結合率が高く、組織中SY5555濃度はbioassay法で測定した場合、組

織中タンパク質等の影響をうけることが次第に明らかにされた<sup>3)</sup>。そこで、正確な組織中濃度を測定するために、組織のホモゲネート上清に固相抽出操作を施し、組織中のタンパク質等の影響を除去しbioassayにより測定する方法が開発された<sup>3)</sup>。全国研究機関より症例を追加し（当施設からは6例）この新しい測定法で女性性器組織への移行性を再検討したところ、200mg 投与では各性器組織の本剤最高濃度は従来の測定法に比べ2倍前後の濃度が得られており、本剤の産婦人科領域感染症起炎菌に対する抗菌力からみて臨床効果が十分期待できることが示唆された<sup>4)</sup>。

次にSY5555の臨床応用成績であるが我々は、子宮内膜炎4例、子宮付属器炎4例、バルトリン腺膿瘍2例、外陰部膿瘍2例、淋菌性子宮頸管炎3例の合計15例を対象とし、バルトリン腺膿瘍1例および淋菌性子宮頸管炎1例が無効であるのを除き、15例中13例有効（有効率86.7%）と良好な成績を得た。分離菌の判明した13例に対する細菌学的効果は、消失8例、菌交代3例、存続2例であり、分離株17株の消失率は88.2% (15/17)と高い値を示した。これらの臨床成績は、本剤の抗菌力および性器組織への移行性の基礎的検討結果を十分に支持していると考えられる。

安全性については、副作用および臨床検査値異常変動は全例に認められず本剤の安全性を確認した。

以上の成績よりSY5555は安全性が高く産婦人科領域感染症に対して有用な薬剤であると思われる。

## 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) 松田静治: 産婦人科領域感染症1) 起炎菌の変貌. 化学療法の領域 9: 13~20, 1993
- 3) 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
- 4) 松田静治, 王 欣輝, 安藤三郎, 川又千珠子, 長 南薫, 野嶽幸正, 宮川善二郎, 木村武彦, 清水 篤, 国井勝昭, 他: SY5555の女性性器組織への移行性. Chemotherapy 42: 421~429, 1994

## Clinical studies on SY5555 in the field of obstetrics and gynecology

Seiji Matsuda, Kinki Oh, Saburo Ando and Chizuko Kawamata

Department of Obstetrics and Gynecology, Kohto Hospital

6-8-5 Ohjima, Kohto-ku, Tokyo 136, Japan

SY5555, a new oral penem, was evaluated for its tissue concentration in female genital organs and its clinical usefulness in various obstetric and gynecological infections, with the following results. After a single oral administration of 200 mg, the peak serum concentrations in the cubital vein and uterine artery were 1.43 and 1.27  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, while the genital tissue concentrations were 0.09-0.18  $\mu\text{g/g}$ . After a single oral administration of 300 mg, the peak serum concentrations in the cubital vein and uterine artery were 1.84 and 1.96  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, while the genital tissue concentrations were 0.14-0.54  $\mu\text{g/g}$ .

SY5555 was administered to 15 patients with endometritis, uterine adnexitis, Bartholin's abscess, vulvar abscess and gonococcal cervicitis. The clinical response in 15 patients was good in 13 cases with an overall efficacy rate of 86.7%. Bacteriological efficacy was evaluated in 13 patients, and the strains were eradicated in 8 patients, replaced in 3 and unchanged in 2. No remarkable adverse reactions or laboratory values were observed.