

泌尿器科領域感染症に対する SY5555 の臨床的検討

押 正 也・阿 曾 佳 郎^{#1}

東京大学医学部泌尿器科*

山口 千美・富永 登志・西村 洋司

三井記念病院泌尿器科

^{#1}現倉本記念病院

新しく開発された経口ペネム系抗生剤 SY5555 の尿路感染症ならびに男子尿道炎に対する有効性ならびに安全性について検討した。

単純性尿路感染症12例, 複雑性尿路感染症5例, 男子尿道炎3例に対し, 本剤を1回150~300mg, 1日3回, 3~13日間投与した。UTI薬効評価基準に合致した症例は, 単純性尿路感染症が6例, 複雑性尿路感染症が4例, 男子尿道炎が2例であった。単純性尿路感染症6例における総合臨床効果は, 著効5例, 有効1例であった。起炎菌は全て *Escherichia coli* で6株全て消失した。複雑性尿路感染症4例に対しては, 著効2例, 有効1例, 無効1例であった。細菌学的効果では, 4株 (*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*) が消失し, 1株 (*Enterobacter cloacae*) が存続した。投与後出現菌は認められなかった。男子尿道炎2例に対し, 著効1例, 有効1例であり, いずれも *Neisseria gonorrhoeae* は消失した。副作用は1例に顔面のほてりを認めたが, 軽度であり本剤投与後速やかに消失した。臨床検査値異常は1例に肝機能異常 (GOT・GPT) を認めたが, 以前より異常値が認められていた症例であった。

Key words : SY5555, 尿路感染症, 性器感染症, 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 β -lactamase に対し安定であり, 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¹⁾。

今回われわれは, 本剤について尿路感染症ならびに男子尿道炎に対する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。

対象は, 1991年9月より1992年6月までの間に東京大学医学部付属病院泌尿器科ならびに三井記念病院泌尿器科外来に受診した患者のうち, 臨床試験に対する同意を得られた患者20例とした。その内訳は, 単純性膀胱炎10例, 単純性腎盂腎炎1例, 単純性膀胱炎と前立腺炎の併発例1例, 複雑性腎盂腎炎2例, 複雑性膀胱炎3例 (Table 1, 2), また男子尿道炎の3例は, 淋菌性尿道炎1例, 淋菌・クラミジア性尿道炎2例であった (Table 5)。これらの症例に対し, 本剤150~300mg

を1日3回, 3~13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^{2,3)}(以下, UTI基準とする) 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。

1. 単純性尿路感染症 (Table 1)

UTI基準合致例は6例であり, 症状ならびに発熱は3日目には全例消失・平熱化し, 膿尿は1例が改善し5例が正常化した。また起炎菌はいずれも *Escherichia coli* でMIC⁴⁾は0.1~0.78 μ g/mlであり全例陰性化した。また, 投与後出現菌は全例に認めなかった。これら, 症状・発熱, 膿尿および細菌尿に対する効果からみた総合臨床効果は, 著効5例, 有効1例であった。主治医による臨床効果は, 単純性膀胱炎に前立腺炎を併発していた1例は病態が不明であったことにより, 判定不能であったが, 残り11例については, いずれも症状, 膿尿ともに消失または正常化が確認されており, 著効8例, 有効3例で有効率は100%であった。

2. 複雑性尿路感染症

UTI基準合致例は, 5例中投与後に所定の検査が行

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

No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				dose mg×/day	duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr		
1	59	F	AUC	150×3	3	+ -	+ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ -	0.10 -	Excellent	Excellent	-	-
2	44	F	AUC	150×3	3	+ -	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ -	0.78 -	Excellent	Excellent	-	-
3	62	F	AUC	150×3	3	+ -	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ -	0.39 -	Excellent	Excellent	-	-
4	23	F	AUC	150×3	3	+ -	# +	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ -	0.39 -	Moderate	Good	-	-
5	54	F	AUP	150×3	3	+ -	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ -	0.78 -	Excellent	Excellent	-	-
6	25	F	AUC	150×3	3	+ -	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ -	0.78 -	Excellent	Excellent	-	/
7	79	F	AUC	150×3	3	+ -	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ -	0.10 -	/	Excellent	-	-
8	63	F	AUC	200×3	7	+ -	# -	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁴	0.20 >100	/	Excellent	-	-
9	57	F	AUC	200×3	13	- -	# -	<i>E. coli</i> -	>10 ⁷ -	0.39 -	/	Good	hot flush	-
10	70	F	AUC	200×3	7	# -	# -	<i>E. coli</i> -	>10 ⁷ -	0.20 -	/	Excellent	-	-
11	21	F	AUC	150×3	3	+ -	+ -	- -	- -	- -	/	Good	-	-
12	27	M	AUC+ Prostatitis	150×3	3	+ +	+ -	- -	- -	- -	/	Unknown	-	-

* : before treatment
after treatment ** : UTI ; criteria proposed by the UTI committee
Dr : Dr's evaluation

AUC : acute uncomplicated cystitis AUP : acute uncomplicated pyelonephritis

われなかった1例を除く4例であった。総合臨床効果判定は著効2例、有効1例、無効1例であった。細菌尿に対する効果は陰性化3例、不変1例、膿尿に対する効果は正常化2例、改善1例、不変1例であった (Table 3)。UTI疾患病態群別に効果をみると、第3群では2例中著効1例、有効1例であり、第4群の1例は著効、第6群の1例は無効であった。本剤投与前に分離された細菌は、*S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* の5株であり *E. cloacae* を除く全株が消失した (Table 4)。これらのMIC⁹⁰をみると、存続した *E. cloacae* が 3.13μg/ml であり、それ以外の株は0.20~1.56μg/ml であった。一方、投与後出現菌は、いずれの症例にも認められなかった。主治医による臨床効果判定は、いずれの症例においても膿尿または細菌尿の改善が認められていたことより、著効2例、有効3例であった。

3. 男子尿道炎 (Table 5)

男子尿道炎3例の内訳は、淋菌性1例、淋菌・クラミジア性が2例で、これら3例に対し本剤200~300mg, 1日3回, 4または13日間投与された。主治医の臨床効果判定は著効が2例、やや有効が1例で、淋菌は3例全例で消失した。UTI基準に合致した2例についてみると、著効1例、尿中白血球が残存した1例が有効であった。

4. 副作用・臨床検査値異常 (Table 6)

自覚的副作用は、1例に顔面のほてりがみられたが、軽度であり本剤投与終了後速やかに消失した。また臨床検査値異常は、1例に肝機能異常を認めた (GOT: 40→52, GPT: 44→61)。本例は、以前より軽度肝機能異常を認めており、本剤を投与し再発したと思われるが軽度な変動であった。

サントリー株式会社と山之内製薬株式会社が新しく開発した本邦初の経口ペネム系抗生剤SY5555は、従

Table 2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with SY5555

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						dose mg×/day	duration (days)		Species	Count	MIC	UTI	Dr		
1	57	F	CCP	-	G-3	200×3	7	# +	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	1.56	Moderate	Good	-	GOT↑ GPT↑
			Bilateral renal stone						-	-	-				
2	38	M	CCP	-	G-3	300×3	7	# -	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	Excellent	Excellent	-	-
			Left renal stone U.P.J. stricture						-	-	-				
3	60	F	CCC	-	G-4	300×3	7	# -	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	-	-
			Neurogenic bladder						-	-	-				
4	74	M	CCC	-	G-6	300×3	7	# ±	<i>S. epidermidis</i>		0.20	Poor	Good	-	-
			Bladder tumor						<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	3.13				
									<i>E. cloacae</i>	10 ⁸	6.25				
5	70	M	CCC	-	/	200×3	5	# -	<i>E. faecalis</i>		0.78	/	Good	-	/
			BPH						/	/	/				

* : before treatment
 after treatment ** : UTI : criteria proposed by the UTI committee
 Dr : Dr's evaluation
 CCP : chronic complicated pyelonephritis CCC : chronic complicated cystitis
 BPH : benign prostatic hypertrophy CNS : coagulase negative *Staphylococcus*
 U.P.J. : ureteropelvic junction

Table 3. Overall clinical efficacy of SY5555 in complicated UTI

Bacteriuria Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Decreased				
Replaced				
Unchanged		1		1
Effect on pyuria	2	1	1	Patient total 4
Excellent	2			Overall efficacy rate 3/4
Moderate	1			
Poor	1			

来の経口セフェム剤に対し低感受性であったグラム陽性球菌においても優れた抗菌力を有することが特徴とされている¹⁾。近年増加傾向にある*Staphylococcus aureus*や*E. faecalis*に対しても優れた抗菌力を有している¹⁾。

本剤はグラム陰性桿菌に対しては、*Pseudomonas aeruginosa*には感受性を認めないものの、尿路感染症において高頻度に検出される弱毒性腸内細菌に対しては従来の経口セフェム系抗菌剤に匹敵する抗菌力を有している¹⁾。本剤の尿中排泄率は投与後24時間で約7%と報告され、また、尿中濃度は投与後2~4時間で約100μg/ml²⁾と従来の経口抗生剤に比べて十分でないものの、上記の抗菌力の検討より、軽~中等症の尿路

Table 4. Bacteriological response to SY5555 in complicated UTI

	Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted
GPC	<i>S. epidermidis</i>	1	1	
	<i>E. faecalis</i>	1	1	
	sub-total	2	2	
GNR	<i>E. coli</i>	1	1	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
	<i>E. cloacae</i>	1	0	1
	sub-total	3	2	1
	Total	5	4	1

GPC : gram-positive cocci
 GNR : gram-negative rod

Table 5. Clinical summary of urethritis patients treated with SY5555

No.	Age	Diagnosis	Treatment		Day of observation	Symptoms	Urethral discharge	WBC		<i>N. gonorrhoeae</i>		Chlamy. diazime	Evaluation*		Side effects	Remarks
			dose mg×day	duration (day)				smear	VB ₁	Gram-stain	culture		UTI	Dr		
1	28	GU	200×3	4	0	≡	≡	/	≡	+	+	-	Moderate	Fair	-	-
					4	-	+	/	≡	-	-	-				
2	38	GU	200×3	4	0	≡	≡	/	≡	-	+	+	Excellent	Excellent	-	-
					4	-	-	/	-	-	-	-				
3	22	GU	300×3	13	0	≡	+	/	≡	/	+	+	/	Excellent	-	-
					16	-	-	/	-	/	-	/				

* : before treatment
after treatment

** : UTI : criteria proposed by the UTI committee
Dr : Dr's evaluation

GU : gonococcal urethritis

Table 6. Clinical adverse reaction and abnormal changes in laboratory findings

Reaction or item	Diagnosis	Age	Sex	Dose (mg×day)	Relation to drug	Severity	Day of disappearance
Hot flush	AUC	57	F	200×3	possible	+	the last day of treatment
GOT ↑ GPT ↑	CCP	57	F	200×3	possible	40*→52* 44*→61*	

+ : Treatment for adverse reaction was not necessary

* : Abnormal value

感染症に対し、本剤は有用性が期待できると考えられる。

今回、我々は尿路感染症および男子尿道炎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6例では、本剤450mg(分3)を3日間投与したところ、無効例はなく、自覚症状、尿所見ともに改善した。起炎菌はいずれも *E. coli* であり、全株消失した。UTI基準に合致した複雑性尿路感染症4例に対し、本剤600~900mg(分3)を7日間投与したところ、4例中3例有効で、細菌学的効果は5株中4株が消失し、投与後出現菌を認めなかったことより、満足すべき結果を得た。

本臨床成績は、前述した本剤の体内動態ならびに抗菌力に関する報告を裏付けるものであり、本剤の尿路感染症に対する投与量として単純性では450mg(分3)、複雑性では600~900mg(分3)が必要であると考えられた。

本剤は淋菌に対し強い抗菌力を有するものの、男子尿道炎においては臨床効果が低いとの報告がみられる¹⁾。我々の少数例の検討では、いずれも淋菌の消失を

認めた。

安全性については、本剤を投与した20例中1例に副作用を認め、また1例に臨床検査値異常変動を認めたが、いずれも軽度で特に処置は不要であった。

以上より、本剤は泌尿器科領域感染症に対し、十分な臨床的有用性をもった抗菌剤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) 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
- 4) 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
- 5) Nakashima M, Uematsu T, Sueyoshi T, Yoshinaga K, Wada T, Hirabayashi T, Sugita O: Pharmacokinetics of SY5555 in healthy male volunteers, 31st ICAAC, Abstract No. 651, Chicago, 1991

Clinical studies on SY5555 in the urological field

Masaya Oshi, Yoshio Aso

(Director: Prof. Y. Aso)

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

Kazumi Yamaguchi, Takashi Tominaga and Yoji Nishimura

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

We studied SY5555, a new oral penem antimicrobial agent, in the treatment of urological infections and evaluated its therapeutic efficacy and safety.

Twelve patients with acute uncomplicated urinary tract infection (UTI), 5 with complicated UTI, and 3 with urethritis were treated with SY5555.

The drug was given at a dose of 150~300 mg 3 times a day for 3~13 days.

The clinical effects in 6 patients with acute uncomplicated UTI, 4 with complicated UTI and 2 with urethritis were assessed according to the criteria of the Japanese UTI Committee.

Overall clinical efficacy in acute uncomplicated UTI was excellent in 5 patients and moderate in 1. The causative organism was *Escherichia coli* in all cases, and it was eradicated in every patient.

Overall clinical efficacy in complicated UTI was excellent in 2, moderate in 1 and poor in 1. Bacteriologically, 4 strains (*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*) were eradicated, and one strain of *Enterobacter cloacae* was not.

Clinical efficacy in 2 patients with urethritis was assessed as excellent in 1 and moderate in 1. *Neisseria gonorrhoeae* was eradicated in both patients.

The only adverse effect during treatment was hot flushes in the facial area in 1 patient. Slight elevations of GOT · GPT were observed in 1 patient.