

産婦人科領域における SY5555 の臨床的検討

保田 仁介・山元 貴雄・岡田 弘二

京都府立医科大学産婦人科

(主任：岡田弘二教授)

新規経口ペネム系抗生剤 SY5555 について、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。

子宮内膜炎 3 例、付属器炎 6 例およびバルトリン腺膿瘍 1 例、計 10 例の性器感染症に本剤 1 回 100~200mg 1 日 3 回 4~7 日間の投与を行ったところ、子宮内膜炎 3 例では有効 3 例、付属器炎 6 例では有効 5 例、無効 1 例、バルトリン腺膿瘍 1 例では有効 1 例であり、有効率は 90% となった。

細菌学的効果は分離された 10 株中消失 9 株、存続 1 株 (*Enterobacter cloacae*) であった。本剤投与に起因する自覚的な副作用ならびに臨床検査値異常変動の発現は全例に認められなかった。

以上の諸成績から、産婦人科性器感染症に対する本剤の有用性が示唆された。

Key words : SY5555, 経口ペネム系抗生剤, 産婦人科性器感染症

SY5555 は 1985 年サントリー医学研究所において合成された新規経口ペネム剤であり、ペニシリン結合蛋白への結合親和性の増強と水溶性を保ちながら原体吸収されることを目的に、ペネム環上の 2 位が光学活性なテトラヒドロフルリ基により置換された薬剤である。SY5555 は広域な抗菌スペクトルを有し、特に腸球菌を含むグラム陽性菌に対しては非常に優れた抗菌活性を示すことが特徴である¹⁾。

本剤は経口投与により消化管から速やかに吸収される。ヒトに本剤 300mg を食後経口投与したときの血中濃度は、投与後 2 時間で最高 4.3 μ g/ml を示し、以後 1.0 時間の生物学的半減期で減少する²⁾。また SY5555 は体内でほとんど代謝を受けることなく、腎由来のデヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) により、排泄時に分解を受ける。

今回、我々は SY5555 の産婦人科性器感染症に対する有用性、安全性を検討したので、その成績を報告する。

対象は平成 3 年 11 月より平成 4 年 9 月の間に京都府立医科大学付属病院産婦人科を受診した性器感染症 10 例である。感染症の内訳は、子宮内膜炎 3 例、付属器炎 6 例およびバルトリン腺膿瘍 1 例の計 10 例であった。

SY5555, 1 回 100~200mg を 1 日 3 回、7 日間 (1 例のみ 4 日間) 投与した。1 症例当たりの総投与量は

1,800mg から 4,200mg であった。投与量の設定は患者背景ならびに疾患の重症度を勘案して行った。1 日投与量の内訳は 100mg \times 3 回 1 例、150mg \times 3 回 6 例、200mg \times 3 回 3 例であった。なお、本剤投与期間中に他の抗菌性薬剤あるいは本剤の臨床効果等に影響を与える薬剤の併用投与は行っていない。

効果判定は以下の基準により行った。

著効：主要自覚症状が 3 日以内に著しく改善し、治癒に至った場合。

有効：主要自覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合。

無効：主要自覚症状が 3 日を経過しても改善されない場合。

なお、手術、切開等の外科的処置を併用した場合は、著効とせず、すべて有効と判定した。

本剤投与 10 症例の年齢、診断名、1 日投与量、投与日数、総投与量、投与前後の分離菌、細菌学的効果、臨床効果ならびに副作用の有無を Table 1 に示した。また、Table 2 に各症例を疾患別に分類し、それぞれの臨床効果を示した。

Table 2 に示すごとく、産婦人科性器感染症 10 例に本剤投与を行ったところ、子宮内膜炎 3 例では全例が有効、付属器炎 6 例では有効 5 例、無効 1 例、バルトリン腺膿瘍では有効 1 例であった。無効の 1 例は本剤 450mg/日、4 日間投与するも原因菌の *Enterobacter*

Table 1. Clinical results of SY5555 treatment

Case No.	Age	Diagnosis	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
						before	after			
1	26	endometritis	150 × 3	7	3.15	<i>E. coli</i>	(-)	eradicated	good	(-)
2	22	endometritis	150 × 3	7	3.15	<i>B. vulgatus</i>	(-)	eradicated	good	(-)
3	23	endometritis	150 × 3	7	3.15	<i>P. asaccharolyticus</i>	(-)	eradicated	good	(-)
4	25	adnexitis	150 × 3	7	3.15	<i>K. pneumoniae</i>	(-)	eradicated	good	(-)
5	19	adnexitis	150 × 3	7	3.15	(-)	(-)	unknown	good	(-)
6	23	adnexitis	150 × 3	4	1.8	<i>E. cloacae</i>	<i>E. cloacae</i>	decreased	poor	(-)
7	40	adnexitis	200 × 3	7	4.2	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	(-)	eradicated	good	(-)
8	20	adnexitis	200 × 3	7	4.2	CNS	(-)	eradicated	good	(-)
9	20	adnexitis	200 × 3	7	4.2	<i>E. coli</i>	(-)	eradicated	good	(-)
10	47	Bartholin's abscess	100 × 3	7	2.1	<i>S. aureus</i>	(-)	eradicated	good	(-)

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 2. Summary of clinical effects

Type of infection	Diagnosis	No. of cases	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Intrauterine infection	endometritis	3	3		3/3
Adnexitis	adnexitis	6	5	1	5/6
External genital infection	Bartholin's abscess	1	1		1/1
Total		10	9	1	9/10 (90.0)

Table 3. Bacteriological response to SY5555

Isolated organism		No. of strains	Eradicated	Decreased	Eradication rate (%)
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	2	2		5/5
	CNS	1	1		
	<i>S. epidermidis</i>	1	1		
	<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1		
	sub-total	5	5		
Gram-negative bacteria	<i>B. vulgatus</i>	1	1		4/5
	<i>E. coli</i>	2	2		
	<i>E. cloacae</i>	1		1	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
	sub-total	5	4	1	
Total		10	9	1	9/10 (90.0)

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 4. Clinical effect of SY5555 classified by causative isolates

Isolated organism		No. of cases	Clinical effect		Efficacy rate (%)
			Good	Poor	
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	1	1		
	CNS	1	1		
	<i>E. coli</i>	2	2		
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
	<i>E. cloacae</i>	1		1	
	<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1		
	<i>B. vulgatus</i>	1	1		
sub-total		8	7	1	7/8
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i>	1	1		
	<i>S. epidermidis</i>				
	sub-total	1	1		
Unknown		1	1		
Total		10	9	1	9/10 (90.0)

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 5. Laboratory findings before and after treatment with SY5555

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (IU/l)		GPT (IU/l)		ALP (IU/l)		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
	1	421	428	13.0	13.1	38.4	39.5	10,900	7,800	41.1	36.1	21	19	16	14	181	172	16	15	0.4
2	448	444	13.0	12.8	41.1	40.8	9,000	5,800	26.1	27.9	10	9	14	13	191	168	14	11	0.5	0.4
3	411	420	12.4	12.1	40.5	41.0	8,200	6,100	31.1	28.9	9	16	11	12	181	188	15	14	0.6	0.6
4	460	464	13.7	13.8	40.8	41.1	8,400	5,100	24.8	27.1	16	19	9	10	161	181	14	15	0.4	0.6
5	416	421	12.8	13.1	37.1	38.1	13,300	8,600	31.1	38.1	19	16	10	10	210	196	16	17	0.7	0.5
6	441	446	13.4	13.5	42.5	44.1	11,500	10,200	41.1	36.1	16	15	18	18	116	128	9	10	0.6	0.5
7	492	455	13.8	13.6	41.2	40.5	9,300	7,600	34.0	40.1	14	14	18	16	119	121	9	10	0.5	0.6
8	444	446	13.7	13.7	40.8	41.4	10,600	7,200	20.3	21.6	14	13	16	17	116	121	9	8	0.6	0.7
9	510	514	14.1	14.2	42.7	43.1	9,600	5,800	30.2	34.1	16	14	19	15	161	166	11	8	0.6	0.5
10	400	408	12.5	12.6	36.5	36.8	9,300	6,400	29.7	28.1	21	18	18	20	172	144	14	-	0.5	-

B : before A : after

*cloacae*が存続(減少)し、子宮付属器の圧痛、下腹部痛等に改善がみられず、他剤に変更した。

細菌学的には Table 3 に示すごとく、9例より8菌種10株が検出された。分離菌の内訳は好気性菌ではグラム陽性菌が3菌種4株、グラム陰性菌が3菌種4株、嫌気性菌ではグラム陽性菌とグラム陰性菌がそれぞれ1株であった。

細菌学的効果は好気性グラム陽性菌4株および嫌気性菌2株ではいずれも消失、好気性グラム陰性菌4株では消失3株、存続(減少)1株であった。すなわち10株中消失9株、存続(減少)1株であり、本剤の全体的な細菌学的効果は90.0%を示した。なお、存続(減少)の株は *E. cloacae* であった。

また、臨床効果との関係は Table 4 に示すごとく *E. cloacae* が起炎菌となった1例が無効となり、他の菌種による症例は全例有効であった。

副作用については留意して観察を行い、また、本剤投与前後に血液一般、肝機能および腎機能等の検査を実施し、臨床検査値異常の発現の有無も合わせて検討した。Table 5 に本剤投与前後の臨床検査値の変動を示した。

本剤投与を行った全例に自覚的な副作用ならびに臨床検査値異常変動の発現は認められなかった。

SY5555は、本邦初の経口ペネム剤に属する薬剤である。本剤は β ラクターマーゼに対して極めて安定であり、広域な抗菌スペクトルを有し、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に比して優れた抗菌力を示すことが特徴である¹⁻³⁾。

産婦人科領域感染症では、子宮内感染や付属器炎、バルトリン腺膿瘍(炎)などが経口剤治療の対象である。そして、これらの起炎菌としては、なおグラム陰性桿菌や嫌気性菌が多くを占めているが、外性器感染

症ではブドウ球菌などしばしばみられるようになってきている。また多く使われている既存の経口セフェム剤は、その抗菌力が注射剤に匹敵するものもあるが、グラム陽性菌になお十分とはいえない。抗菌力の上からはニューキノロン剤も有用であるが、本系統の薬剤は安全性の面で妊婦感染症などには用いにくく、セフェム系より優れるとはいえない⁴⁾。また近年、既存の抗菌剤に対して耐性を示す病原菌の増加が指摘されている⁵⁾。これは、感染症治療時の抗菌剤の使用方法に問題があるとの指摘もあり⁶⁾、従来の抗菌剤とは骨格を異にする新規なSY5555の開発は、増加する耐性菌対策の面においても意義あるものと考えられる。事実、我々の検討でも臨床効果が90%と高く、分離菌も10株中9株が消失しており良好な結果であった。

以上、我々は産婦人科領域における臨床検討の結果、本剤の抗菌活性に見合った成績が得られており、重篤な副作用の発現も認められなかったことから、産婦人科性器感染症に対する有用性が示唆されたものと考えられる。

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) Nishino T, Maeda Y, Ohtsu E, Koizuka S, Nishihara T, Adachi H, Okamoto K, Ishiguro M: Studies on penem antibiotics II. *In vitro* activity of SUN5555, a new oral penem. *J Antibiot* 42: 977~988, 1989
- 3) Rylander M, Nord C E, Norrby S R: Comparative *in vitro* activity of the new oral penem ALP-201 against aerobic and anaerobic bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 919~924, 1989
- 4) 保田仁介, 山元貴雄, 岩破一博, 金尾昌明, 岡田弘二: 新しい経口セフェム剤 ME1207 の産婦人科領域における有用性の検討. *Chemotherapy* 40(S-2): 610~613, 1992
- 5) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 畠山 勤, 稲松孝思, 浦山京子: セフェム系を含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41抗菌剤に対する感受性. *Chemotherapy* 31: 835~841, 1983
- 6) 紺野昌俊: MRSA 感染症の発症の基盤と感染防止対策. *最新医学* 44: 2544~2553, 1989

Clinical studies of SY5555 in the field of obstetrics and gynecology

Jinsuke Yasuda, Takao Yamamoto and Hiroji Okada

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine
465 Kajii-cho, Hirokoji-Agaru, Kawaramachi-dori, Kamigyo-ku, Kyoto 602, Japan

We investigated a new oral penem antibiotic, SY5555, for clinical efficacy and safety. SY5555 was orally administered at 100~200 mg doses three times a day for 7 days to 10 patients with various gynecological infections. The clinical results in 10 cases were evaluated as good in 3 cases of endometritis, good in 5 cases and poor in 1 case of adnexitis, and good in 1 case of Bartholin's abscess. The efficacy rate was 90% (9/10). Bacteriologically, of ten organisms isolated from patients, nine were eradicated and one decreased.

No side effects or laboratory abnormalities were observed in any of the cases.