

## 泌尿器科領域における AM-715 の検討

中津 博・畑地 康助・藤井 元広・仁平 寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

榎 知果夫・中野 博

厚生連広島総合病院泌尿器科

われわれは新しく開発された AM-715 について吸収と排泄に関する基礎的検討と、複雑性尿路感染症に対する治療成績とを検討した。

AM-715 の基礎的検討として、内因性クレアチンクレアランス(以下 Ccr)が 80 ml/min 以上の腎機能正常患者 4 例, Ccr 50~79 ml/min の軽度腎機能障害患者 5 例, Ccr 30~49 ml/min の中等度腎機能障害患者 4 例および Ccr 29 ml/min 以下の高度腎機能障害患者 2 例に対して AM-715 を早朝空腹時に 200 mg 内服投与し, AM-715 の尿中濃度および尿中排泄量を測定した。AM-715 の経時的な尿中濃度および本剤投与後 4 時間までの尿中排泄量の平均値を腎機能障害の程度により比較すると, 腎機能正常患者から中等度腎機能障害患者までは差がなく, 高度腎機能障害患者に至ってはじめて本剤の尿中濃度および尿中排泄量の低下が認められた。

UTI 薬効評価基準に準じて臨床効果を判定すると著効 5 例, 有効 11 例, 無効 6 例で総合有効率は 73% であった。細菌学的効果では分離菌 25 株のうち 21 株が消失し, 細菌消失率は 84% となった。細菌学的効果を AM-715 の起炎菌に対する MIC との関連で検討すると, 起炎菌の MIC はすべて 12.5  $\mu$ g/ml 以下であったが, 細菌学的効果が認められなかった起炎菌の MIC は分離菌のうちでは比較的高い傾向を示した。また MIC が低値で細菌学的効果が認められなかった症例は腎機能障害による薬剤排泄の抑制を考慮に入れなければならないことが示唆された。

副作用としては脱落例を含めて 28 例のうち頭痛 1 例, 腹部膨満感および頭痛の 1 例, 計 2 例が認められた。

## 序 文

泌尿器科領域においてはグラム陰性桿菌を主体とした複雑性尿路感染症に遭遇する機会が多い。日常診療によく使用される各種薬剤に対する起炎菌の耐性化は複雑性尿路感染症の治療効果をしばしば不十分なものとしている。今回われわれは新しく開発された quinolinecarboxylic acid 誘導体である AM-715 を使用する機会を得たので, その基礎的検討と臨床成績とを若干の考察とともに報告する。

## 材料および方法

昭和54年10月から昭和55年3月までの期間に広島大学医学部附属病院および広島総合病院の各泌尿器科において治療した複雑性尿路感染症の患者22例を対象となった。これらの患者に AM-715 が投与され, その臨床効果が検討された。投与方法はすべて空腹時に AM-715 を 1 回 200 mg 内服, 1 日 3 回, 5 日間投与とした。臨床効果の判定は UTI 研究会の UTI 薬効評価基準(第2版)<sup>1)</sup>に準

じた。

また腎機能を測定した15例については, 本剤投与後30分毎に4時間まで採尿し, それぞれの分画に含まれる AM-715 の尿中濃度および尿中排泄量が測定された。AM-715 の尿中濃度は *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とするカップ法にて測定された。腎機能の指標としては内因性クレアチンクレアランス (Ccr) を用い, Ccr  $\geq$  80 ml/min の腎機能正常群, Ccr 50~79 ml/min の軽度障害群, Ccr 30~49 ml/min の中等度障害群および Ccr  $\leq$  29 ml/min の高度障害群の 4 群に分類した。これら 4 群間の AM-715 の尿中濃度と尿中排泄量を比較することによって, 腎機能障害が腎の薬剤排泄に及ぼす影響を比較検討した。

AM-715 の投与前に分離された起炎菌に対する本剤の MIC を測定し得た 25 例については, 細菌学的効果と MIC との関係が検討された。また今回の臨床研究中に分離された菌株で, nalidixic acid, pipemidic acid, および AM-715 の MIC を測定しえた 45 株については, それぞれの菌株の MIC を AM-715 と nalidixic acid および

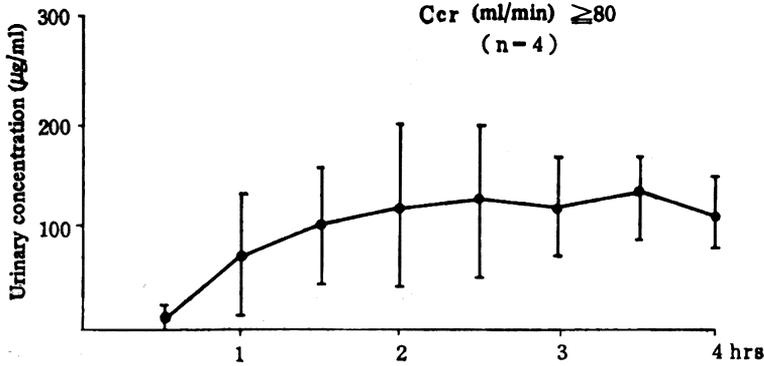
pipemidic acid との関連で比較検討した。なお MIC の測定は日本化学療法学会標準法に準じて行い AM-715 の濃度は 800  $\mu\text{g/ml}$  より 2 倍希釈法で 0.05  $\mu\text{g/ml}$  まで測定された。

成績

1. AM-715 の尿中濃度および尿中排泄量

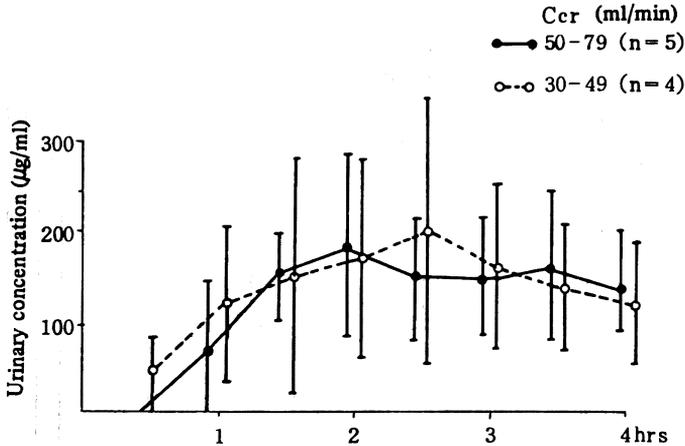
腎機能正常群の尿中濃度を Fig. 1 に、軽度および中

Fig. 1 Urinary levels of AM-715 (200mg, p.o.) in patients with normal renal function



Renal function		Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )							
		0~0.5	0.5~1	1~1.5	1.5~2	2~2.5	2.5~3	3~3.5	3.5~4(hrs)
Ccr $\geq$ 80 (n=4)	Mean	11	72	101	116	122	113	125	109
	$\pm$ SD	18	58	54	82	76	53	43	37

Fig. 2 Urinary levels of AM-715 (200mg, p.o.) in patients with impaired renal function



Renal function		Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )							
		0~0.5	0.5~1	1~1.5	1.5~2	2~2.5	2.5~3	3~3.5	3.5~4(hrs)
Ccr 50~79 (n=5)	Mean	3	59	153	180	151	150	167	146
	$\pm$ SD	6	96	102	113	69	67	82	59
Ccr 30~49 (n=4)	Mean	48	119	153	171	201	162	138	127
	$\pm$ SD	43	91	126	107	147	195	77	66

等度腎機能障害の尿中濃度を Fig. 2 に示した。各群別に尿中濃度を比較すると、腎機能正常群、軽度および中等度腎機能障害群はいずれも本剤内服後 2~3 時間に尿中濃度の peak が認められた。Ccr が 30 ml/min 以上の腎機能であれば、AM-715 の尿中濃度は各群間にほとんど差がなかった。この傾向は AM-715 の尿中排泄量に関しても同様で、腎機能正常群 (Fig. 3)、軽度および中等度腎機能障害群 (Fig. 4) の各群間に排泄量の差は認められなかった。AM-715 の排泄量の peak は本剤内服後 2~4 時間に認められ、内服後 4 時間での排泄量も peak 時の排泄量とほぼ同程度であった。しかし Ccr が 29 ml/min 以下の高度腎機能障害群 2 例では、最高濃度となった 3 時間値は平均で 25  $\mu$ g/ml の尿中濃度、4 時間までの排泄量も平均で 1.84% と著しく排泄が低下していた。高度腎機能障害患者は AM-715 の十分な尿中濃度および尿中排泄量を得ることができなかった。

PSP の 15 分値と 4 時間までの AM-715 の排泄量との相関係数は 0.248 であり、Ccr と 4 時間までの排泄量との相関係数は 0.547 であった。Ccr のほうが PSP の 15 分値よりも AM-715 の排泄に関して強い相関を示したが、Ccr と AM-715 の排泄の相関係数はいずれも 5% 有意水準で統計学的に有意ではなかった。しかし Ccr と AM-715 の排泄との間の相関は 10% 有意水準で有意となった。

2. 臨床効果

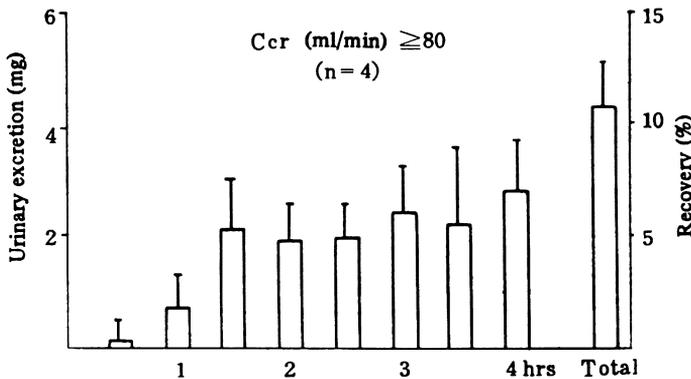
臨床効果判定の対象となった 22 例はすべて複雑性尿路感染症の症例であり、基礎疾患は BPH 7 例、腎結石 4 例、神経因性膀胱 3 例、前立腺癌 2 例、VUR 2 例と尿道狭窄、膀胱憩室、前立腺摘除術後および前立腺癌の TUR 後がそれぞれ 1 例ずつであった (Table 1)。

これらの症例の総合臨床効果を Table 2 に示した。臨床効果は著効 5 例、有効 11 例、無効 6 例で総合有効率は 73% であった。

これらの臨床効果を群別にみたものを Table 3 に示した。単独感染 20 例 (91%) および混合感染 2 例 (9%) の有効率はそれぞれ 75%、50% であった。単独感染のうちカテーテル留置 3 例および前立腺摘除術後 1 例はすべて有効であり、上部尿路感染 5 例で 60%、下部尿路感染 11 例では 73% が有効であった。混合感染 2 例はいずれもカテーテル非留置であった。

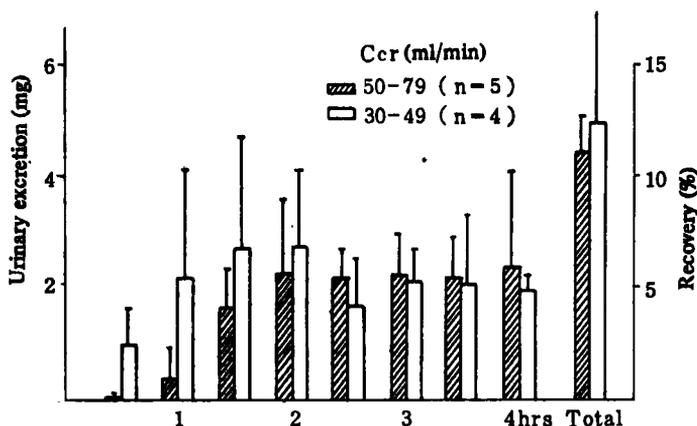
治療前の全分離菌 25 株に対する分離菌別の細菌学的効果を Table 4 に示した。最も多く分離された菌株は *E. coli* の 9 株であり、そのうち 7 株 (78%) が消失した。他の菌株に対する細菌学的効果では、*Serratia* sp. 4 株および *Klebsiella* sp. 3 株はすべて消失し、*Proteus* sp. *Enterococcus* および *S. aureus* の各 1 株も消失していた。しかし *P. aeruginosa* の 3 株は 2 株、また *Enterobacter* sp. の 3 株は 2 株のみが消失した。投与後に菌交代現象により出現した菌種は *Candida* sp 3 株をはじめとして

Fig. 3 Urinary excretion of AM-715 (200mg, p.o.) in patients with normal renal function



Renal function		Urinary excretion (mg)								Recovery rate 0~4hrs (%)
		0~0.5	0.5~1	1~1.5	1.5~2	2~2.5	2.5~3	3~3.5	3.5~4(hrs)	
Ccr $\geq$ 80 (n=4)	Mean $\pm$ SD	0.3 0.4	1.1 0.9	3.2 1.4	2.9 1.0	3.0 0.9	3.7 1.2	3.4 1.9	4.3 1.3	11.0 2.0

Fig. 4 Urinary excretion of AM-715 (200mg, p.o.) in patients with impaired renal function



Renal function		Urinary excretion (mg)								Recovery rate 0~4hrs (%)
		0~0.5	0.5~1	1~1.5	1.5~2	2~2.5	2.5~3	3~3.5	3.5~4(hrs)	
Cr 50~79 (n=5)	Mean	0.03	0.6	2.5	3.4	3.3	3.4	3.3	3.6	10.1
	±SD	0.06	0.8	1.1	2.0	0.9	1.1	1.1	2.6	2.6
Cr 30~49 (n=4)	Mean	1.5	3.3	4.1	4.1	2.5	3.2	3.1	3.0	12.4
	±SD	1.2	3.0	2.9	2.1	1.4	0.8	2.0	0.4	5.1

Fig. 5 Correlation of MICs between AM-715 and nalidixic acid 46 strains isolated in this study

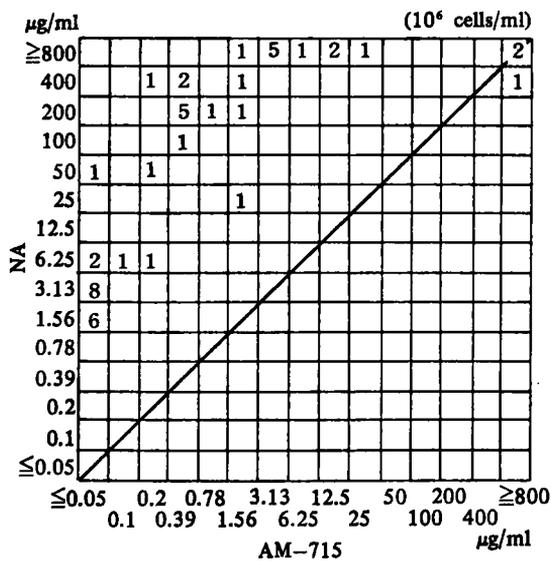


Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AM-715 (1)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation**	Side Effects
							Species*	Count*	MIC*		
1	35	M	Chronic pyelonephritis	-	G-6	##	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	3.13 0.2	Poor	-
			Renal stone			##	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>			
2	52	F	Chronic pyelonephritis	-	G-3	++	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	0.39	Moderate	-
			Renal stone			+	-				
3	90	M	Chronic cystitis	+	G-1	+	<i>E. aerogenes</i>	>10 <sup>5</sup>	0.05	Excellent	-
			BPH			(Urethra)	-				
4	68	M	Chronic cystitis	-	G-2	++	<i>Enterococcus</i>	10 <sup>4</sup>	1.56	Moderate	-
			After TUR-PC***			##	-				
5	66	M	Chronic cystitis	-	G-4	##	<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	0.2	Excellent	-
			BPH			-					
6	65	M	Chronic cystitis	-	G-4	##	<i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup>	1.56	Moderate	-
			Neurogenic bladder			++	-				
7	70	M	Chronic pyelonephritis	-	G-3	##	<i>E. cloacae</i>	>10 <sup>4</sup>	1.56	Poor	-
			Renal stone			++	<i>E. cloacae</i>				
8	80	M	Chronic cystitis	-	G-4	##	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup>	1.56	Poor	-
			After prostatectomy			++	<i>C. freundii</i>				
9	35	M	Chronic pyelonephritis	-	G-6	+	<i>S. liquefaciens</i> <i>Proteus sp.</i> <i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup>	3.13 0.05 0.05	Moderate	-
			Renal stone			++	<i>Alcaligenes sp.</i>				
10	34	M	Chronic pyelonephritis	-	G-3	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>	6.25	Poor	-
			Neurogenic bladder			-	<i>P. aeruginosa</i>				
11	79	M	Chronic cystitis	-	G-4	++	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup>	0.1	Moderate	-
			Prostatic carcinoma			±	-				

Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with AM-715 (2)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation**	Side Effects
							Species*	Count*	MIC*		
12	78	M	Chronic cystitis	-	G-4	##	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>	0.05	Excellent	-
			Bladder diverticulum			-					
13	69	F	Chronic cystitis	-	G-4	##	<i>Enterobacter sp.</i>	10 <sup>5</sup>	12.5	Poor	-
			Urethral stricture			##	<i>K. pneumoniae</i>	>10 <sup>5</sup>			
14	90	M	Chronic cystitis	+	G-1	±	<i>K. oxytoca</i>	10 <sup>5</sup>	3.13	Excellent	-
			Prostatic carcinoma			(Urethra)	-				
15	69	M	Chronic cystitis	-	G-4	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.05	Moderate	-
			BPH			+	<i>Candida sp.</i>	10 <sup>2</sup>			
16	91	M	Chronic cystitis	+	G-1	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	0.78	Moderate	headache(+), abdominal fullness(+)
			BPH			(Urethra)	±	<i>Candida sp.</i>	>10 <sup>5</sup>		
17	71	M	Chronic cystitis	-	G-4	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	0.05	Excellent	-
			BPH			-					
18	70	F	Chronic cystitis	-	G-4	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.2	Moderate	-
			Neurogenic bladder			++	<i>Candida sp.</i>	25			
19	50	M	Chronic pyelonephritis	-	G-3	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.05	Moderate	-
			VUR			+	-				
20	59	M	Chronic pyelonephritis	-	G-3	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0:05	Moderate	-
			VUR			+	-				
21	77	M	Chronic cystitis	-	G-4	##	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	0.05	Poor	-
			BPH			-	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>			
22	85	M	Chronic cystitis	-	G-4	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>	?	Moderate	-
			BPH			±	-				

\* Before treatment  
After treatment

\*\*UTI: Criteria by the committee of UTI  
\*\*\*After transurethral resection of prostatic cancer

Table 2 Overall clinical efficacy of AM-715 in complicated UTI  
200mg X 3/day, 5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	5	4	6	15 (68%)
Decreased				0 (0%)
Replaced		1	2	3 (14%)
Unchanged	2		2	4 (18%)
Efficacy on pyuria	7 (32%)	5 (23%)	10 (45%)	Case total 22
Excellent	5 (23%)		Overall effectiveness rate 16 / 22 (73%)	
Moderate	11			
Poor(or Failed)	6			

Table 3 Overall clinical efficacy of AM-715 classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (14%)	2	1		100%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (4%)		1		100%
	3rd group (Upper UTI)	5 (23%)		3	2	60%
	4th group (Lower UTI)	11 (50%)	3	5	3	73%
	Subtotal	20 (91%)	5	10	5	75%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	(0%)				
	6th group (No catheter indwelt)	2 (9%)		1	1	50%
	Subtotal	2 (9%)		1	1	50%
Total		22 (100%)	5	11	6	75%

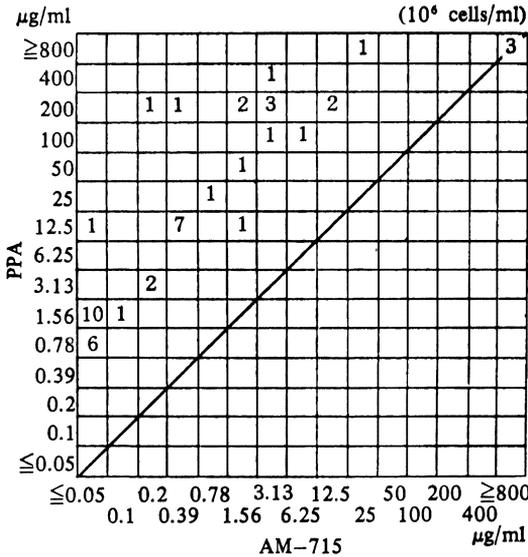
7株が分離された (Table 5)。

投与前の分離菌で MIC を測定し得た24株について、細菌学的効果と MIC との関係を Table 6 に示した。*E. coli* についてみると、効果のみられなかった2株の MIC はいずれも 0.2 µg/ml 以下であったが、1株は高度腎機能障害例、他の1株は中等度腎機能障害例より分離されていた。その他は *P. aeruginosa* 1株、*E. cloacae* の1株であった。これらの菌株の MIC は 1.56~6.25 µg/ml 程度と低い値であるが、他の分離菌株の MIC に比べて残存した菌株の MIC は比較的高い領域に分布していた。

3. 臨床分離株に対する pipemidic acid, nalidixic acid および AM-715 の MIC の比較検討

今回われわれが検出した臨床分離株46株について、AM-715 と nalidixic acid および pipemidic acid との感受性相関を菌種に関係なく Fig. 5, Fig. 6 に示した。AM-715 の MIC は接種菌量  $10^8$  cells/ml で nalidixic acid および pipemidic acid に比較して数段優れていた。AM-715 の抗菌力は  $10^6$  cells/ml 接種で MIC が 100 µg/ml 以上の高度耐性菌は46株中3株のみとすぐれていた。ちなみに nalidixic acid では46株中25株、pipemidic acid では46株中16株が MIC 100 µg/ml 以上の高度耐性菌であり、pipemidic acid や nalidixic acid に対して比較的耐性となっている菌株に対しても AM-715 は強い抗菌力を示した。また接種菌量  $10^8$  cells/ml での検討でも、AM-715 は nalidixic acid および pipemidic acid と比較

Fig. 6 Correlation of MICs between AM-715 and pipemidic acid 46 strains isolated in this study



して数段すぐれた抗菌力を示した。

4. 副作用

AM-715 は脱落例を含めて28症例に投与され、そのうち2例に副作用が認められた。1例は頭痛であり、他の1例は頭痛と同時に腹部膨満感を訴えた。しかしこれらの副作用はいずれも投薬を途中で中止するほどのものではなく、本剤の投与終了後は速やかに消失した。また本

剤の投与前後に末梢血液検査 (RBC, WBC, Hb, Ht, 血小板), 肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P, 総蛋白, A/G 比), 腎機能検査 (BUN, Cr.) を実施していたのは5例であるが、いずれも本剤によると思われる異常所見は認めなかった。

考 察

複雑性尿路感染症の起炎菌としてグラム陰性桿菌の分離頻度が増加しており、これらの起炎菌は抗生剤の使用頻度の増加のために各種薬剤に対して耐性となっていることが指摘されている<sup>2)</sup>。今回新たに開発されたAM-715 は同じ quinolinecarboxylic acid 系の薬剤である nalidixic acid や pipemidic acid と比較して、より強い抗菌力を示すとされている。われわれは本薬剤を主に腎機能障害例に使用し、その臨床効果を検討した。AM-715 の総合臨床効果の有効率は対象患者が主に腎機能障害例であったにもかかわらず73%とすぐれていた。

疾患病態群別の総合臨床効果の有効率は単独感染75%に対して混合感染は50%であり、混合感染に対する本剤の治療効果は劣っていた。混合感染症例の2例はいずれも高度腎機能障害例であった。混合感染が単独感染に比較して臨床効果が低いのは、細菌尿の判定を総菌数で判定することに問題があるとされている<sup>3)</sup>。しかし、われわれの22症例の検討では混合感染がいずれも薬剤排泄量の少ない高度腎機能障害群であったことより、臨床効果が劣った原因はおもに薬剤排泄が少ないことであると

Table 4 Bacteriological response to AM-715 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	9	7 ( 78%)	2
<i>Serratia sp.</i>	4	4 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	3	2 ( 67%)	1
<i>Klebsiella sp.</i>	3	3 (100%)	0
<i>Enterobacter sp.</i>	3	2 ( 67%)	1
<i>Proteus sp.</i>	1	1 (100%)	0
<i>Enterococcus</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	0
Total	25	21 ( 84%)	4

\*Persisted: regardless of bacterial count

Table 5 Strains\* appearing after AM-715 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>Candida sp.</i>	3
<i>P. aeruginosa</i>	1
<i>C. freundii</i>	1
<i>Alcaligenes sp.</i>	1
<i>K. pneumoniae</i>	1
Total	7

\*Strains: regardless

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response in AM-715 treatment

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )								Inoculum size $10^6$ cells/ml				Not done	Total
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$		
<i>E. coli</i>	4/5		1/2	1/1	1/1									7/9
<i>P. aeruginosa</i>			1/1					0/1					1/1	2/3
<i>S. marcescens</i>	2/2					1/1								3/3
<i>S. liquefaciens</i>							1/1							1/1
<i>K. pneumoniae</i>		1/1				1/1								2/2
<i>K. oxytoca</i>							1/1							1/1
<i>E. aerogenes</i>	1/1													1/1
<i>E. cloacae</i>						0/1								0/1
<i>Enterobacter</i> sp.									1/1					1/1
<i>Proteus</i> sp.	1/1													1/1
<i>Enterococcus</i> sp.						1/1								1/1
<i>S. aureus</i>							1/1							1/1
Total	8/9	1/1	2/3	1/1	1/1	3/4	3/3	0/1	1/1				1/1	21/25

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

思われた。

尿中分離菌で2株以上分離された菌株の消失率は *E. coli* 78%, *S. marcescens* 100%, *Klebsiella* sp. 100%, *P. aeruginosa* 67% および *Enterobacter* sp. 67% であった。これらの細菌学的効果を AM-715 の菌株に対する MIC との関連でみると、AM-715 の投与によっても消失しなかった菌株は一般に分離菌のうちでは高い MIC を示していた。しかし本剤投与によっても消失しなかった *E. coli* の2株の MIC は  $0.05 \mu\text{g/ml}$  と  $0.2 \mu\text{g/ml}$  であった。この2株のうち1株は薬剤排泄の非常に少ない高度腎機能障害例であり、薬剤の十分な尿中濃度が得られなかったために菌株の消失が得られなかったと考えられた。他の1株は中等度腎機能障害群に属する BPH の症例であったが、薬剤排泄の検討は行っていないので菌株残存の原因は不明であった。

腎機能と薬剤排泄の検討では、AM-715 の尿中排泄量は Ccr が  $30 \text{ ml/min}$  以上であれば腎機能障害の程度にかかわらず4時間までの排泄量に差は認められなかった。Ccr が  $29 \text{ ml/min}$  以下となつてはじめて薬剤排泄が著明に減少する傾向を示した。一般にペニシリン系およびセファロスポリン系の抗生剤は、腎機能障害が高度になるにつれて薬剤排泄量の低下と同時に peak time の遅延が指摘されている<sup>4), 5)</sup>。AM-715 の尿中排泄は Ccr を指標とする腎機能障害の程度で中等度腎機能障害まではあまり強い影響を受けていない。

一般に Ccr は腎の糸球体機能を、PSP テストは腎の

尿細管機能を表わすとされている。PSP テストの15分値と AM-715 の排泄との相関係数は 0.248 であり、両者の間に強い相関は認められない。しかし Ccr と AM-715 の排泄との相関係数は 0.547 であり、両者の相関は 5% 有意水準では有意といえないが、10% 有意水準では両者に有意の相関が確認された。これらのことは本剤の腎排泄の主経路が糸球体であることを示唆している。重篤な副作用を予防しつつ AM-715 を適正に投与するためには、腎機能障害患者について本剤の腎排泄機構のさらに詳細な研究が必要である。

## 文 献

- 1) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 2) 大越正秋, 河村信夫, 岡田敬司, 田崎 寛: 最近のグラム陰性桿菌に関する統計。Chemotherapy 25: 480~491, 1977
- 3) 河田幸道, 西浦常雄: 複雑性尿路感染症に於ける病態と薬効との関係について。日泌尿会誌 70: 523~533, 1979
- 4) 相模浩二, 藤井元広, 中野 博, 仁平寛巳, 中原満, 畑地康助, 白石恒男, 児玉光人, 梶尾克彦: 尿路感染症に対する cefotiam (SCE-963) の使用経験。Chemotherapy 27: 589~597, 1979
- 5) 中野 博, 林 睦雄, 石部知行: 健康成人および腎機能障害患者における carbenicillin の経口投与時の吸収, 排泄について。Chemotherapy 23: 2446~2453, 1975

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF AM-715 IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

HIROSHI NAKATSU, KOSUKE HATACHI,  
MOTOHIRO FUJII and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine

CHIKAO MASU and HIROSHI NAKANO

Department of Urology, Hiroshima General Hospital

AM-715 was administered to 22 patients with complicated urinary tract infections. All 22 patients were treated with 200 mg of AM-715 orally every 8 hours for 5 days. Clinical evaluation was made in 22 patients according to 2nd Edition of Criteria for Clinical Evaluation of Antimicrobial Agents on Urinary Tract Infections. The clinical results of AM-715 were excellent in 5 cases, moderate in 11 cases and poor in 6 cases, the overall efficacy rate was 73%.

Antibacterial activities of nalidixic acid, pipemidic acid and AM-715 against 46 strains isolated from clinical infections were determined. MICs of AM-715 were clearly superior to those of nalidixic acid and pipemidic acid. AM-715 was highly active against nalidixic acid and pipemidic acid resistant strains.

Urine levels of AM-715 were determined every 30 minutes for 4 hours after ingestion of 200 mg of AM-715 and 4-hour urinary excretion was determined in 15 patients. According to endogenous creatinine clearance (Ccr) the patients were divided into 4 groups, normal renal function ( $Ccr \geq 80$  ml/min), mild renal dysfunction ( $Ccr 50 \sim 79$  ml/min), moderate renal dysfunction ( $Ccr 30 \sim 49$  ml/min), and severe renal dysfunction ( $Ccr \leq 29$  ml/min). Except the groups of severe renal dysfunction, the mean values of 4-hour excretion of AM-715 were not statistically different in the other 3 groups. The correlation coefficient between 4-hour excretion of AM-715 and Ccr was 0.547, and it was statistically significant at the  $0.05 < p < 0.10$  level. Four-hour urinary excretion of AM-715 was extremely low in 2 patients with severe renal dysfunction. Further investigations on the mode of excretion of AM-715 are needed to avoid serious side effects and to adjust the dosage schedules in proportion to renal dysfunction.

Among 28 cases adverse reactions were observed in 2 cases, nausea and abdominal fullness in one case and nausea in the other case. The adverse reactions were not so severe as to necessitate discontinuation of therapy.