

## 複雑性尿路感染症に対する HAPA-B の基礎的・臨床的検討

公文 裕巳・沖宗 正明・宮田 和豊・水野 全裕・古川 正隆・大森 弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

木内 弘道・天野 正道・田中 啓幹

川崎医科大学泌尿器科学教室

近藤 淳

岡山赤十字病院泌尿器科

難波 克一

岡山市市民病院泌尿器科

片山 泰弘

玉野市民病院泌尿器科

高本 均

笠岡市民病院泌尿器科

赤枝 輝明

津山中央病院泌尿器科

鎌田日出男

神戸西市民病院泌尿器科

新しいアミノ配糖体系抗生剤 HAPA-B について基礎的・臨床的検討を行った。

1. 尿路感染症分離株に対する本剤の MIC を測定し、Gentamicin (GM), Amikacin (AMK) のそれと比較した。グラム陽性球菌, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Proteus* sp. では GM が最も優れ、本剤は AMK とほぼ同様の抗菌力を示した。*E. coli* では本剤の抗菌力が最も優れ、*P. aeruginosa* では 3 剤とも同等の成績であった。

2. 健康成人 3 名, 腎機能障害患者 6 名に本剤を投与し, 血中濃度および尿中排泄を検討した。腎機能低下に伴ない血中濃度は高く推移し, 尿中回収率は低下する傾向が認められ, Ccr. と T<sub>1/2</sub>, AUC, Kel との間にそれぞれ相関関係が認められた。

3. 複雑性尿路感染症 56 例, 単純性尿路感染症 1 例, その他 1 例の計 58 例に本剤 200 mg を 1 日 2 回 5 日間連続して筋肉内投与した。UTI 薬効評価基準を満たす 42 例での総合臨床効果は著効 9 例, 有効 16 例, 無効 17 例で有効率 59.5% であった。副作用は全例に認められなかった。臨床検査値異常は 6 例に認められたが全て一過性的変動であった。

HAPA-B は米国シェリング社で創製された新しいアミノ配糖体系抗生剤で, Fig. 1 に示すごとく Gentamicin B の 1 位の NH<sub>2</sub> 基に hydroxyaminopropionyl 基を導入することで得られる半合成抗生剤である。

今回我々は本剤を複雑性尿路感染症に使用する機会を得たので, 抗菌力, 体内動態とともにその臨床成績について報告する。

### I. 方法ならびに材料

#### 1. 基礎的検討

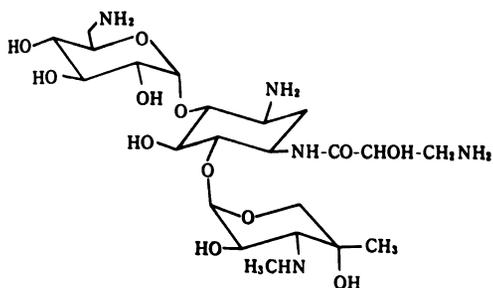
##### 1) 抗菌力

尿路感染症患者より分離されたグラム陽性球菌 3 菌種, 28 株, グラム陰性桿菌 7 菌種, 198 株に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

測定方法は日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup>に従い平板希釈法を用い 10<sup>6</sup> CFU/ml 接種で測定した。同時に GM, AMK の MIC を測定し, 比較検討を行った。

##### 2) 体内動態

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B



健康成人3名と種々の程度の腎機能障害を有する患者6名 (Ccr.18.3 ml/min~65.0 ml/min) に、本剤 200 mg を筋注し血清中および尿中濃度の推移と Ccr.の関係を検討した。

血清中濃度は本剤 200 mg を筋注後 15 分, 30 分, 1, 2, 4, 6, 12 および 24 時間後に採血し, 尿中濃度は本剤投与後 0~2, 2~4, 4~6, 6~12 および 12~24 時間の各時間尿について検討した。濃度測定は HPLC 法で実施し, 薬動学的解析は one compartment open model に従った。

3) 臨床的検討

昭和 58 年 5 月より昭和 58 年 12 月までに岡山大学医学部泌尿器科およびその関連病院泌尿器科に入院中の複雑性尿路感染症 56 例, 単純性尿路感染症 1 例, その他 1 例に本剤を投与した。投与量は 1 回 200 mg とし, 1 日 2 回 5 日間連続して筋肉内投与した。

効果判定は主治医判定のほかに UTI 薬効評価基準 (第 2 版<sup>2)</sup> ならびに同補遺) に準拠した判定も行った。

II. 研究成績

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

Table 1 に本剤の各種細菌に対する MIC を示した。

*S. aureus* 10 株では全株, *S. epidermidis* 9 株では 7 株 (78%) が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布していた。*E. faecalis* 9 株では MIC が  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の株が 8 株 (89%) 認められた。*E. coli* 30 株では 29 株 (97%), *K. pneumoniae* 30 株では全株が 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布していた。*P. aeruginosa* 40 株, *S. marcescens* 30 株, *P. mirabilis* 38 株はそれぞれ 0.78  $\mu\text{g/ml}$  ~  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  に広く分布していた。*P. vulgaris* 16 株では 14 株 (88%) が, *P.morganii* 14 株では全株が 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布していた。

同時に測定した GM ならびに AMK の抗菌力を本剤と比較するとグラム陽性球菌 (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*), *K. pneumoniae* および *Proteus* sp. (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P.morganii*) では GM が最も優れ, 本剤は AMK とほぼ同様の抗菌力を示した (Fig. 2, 3, 4, 6, 9, 10, 11)。*E. coli* では本剤が最も優れた抗菌力を示し (Fig. 5), *P. aeruginosa* には 3 剤とも同程度の抗菌力を示した (Fig. 7)。*S. marcescens* に対しては 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度では AMK と同様の抗菌力を示したが, 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以上では本剤は AMK より 1 管程度優れていた (Fig. 8)。

2) 健康成人および腎機能障害例における体内動態

本剤 200 mg 筋注時の血中濃度推移を Fig. 12, Table 2 に示した。健康成人における血中濃度は投与後 1 時間で最高値 (平均 10.76  $\mu\text{g/ml}$ ) を示し, 以後漸減して 12 時間後には 0.19  $\mu\text{g/ml}$ , 24 時間では 0.11  $\mu\text{g/ml}$  を示した。

一方, 腎機能障害例においては Ccr. 60~70 ml/min の軽度障害群では, 投与 1 時間後で 12.51  $\mu\text{g/ml}$ , 12 時間後で 1.86  $\mu\text{g/ml}$  の血中濃度を示し, Ccr. 30~60 ml/min の中等度障害群でそれぞれ 11.55  $\mu\text{g/ml}$ , 2.43  $\mu\text{g/ml}$ , Ccr.  $\leq 30$  ml/min の高度障害群では, 16.08  $\mu\text{g/ml}$ , 4.22  $\mu\text{g/ml}$  となり, 腎機能低下に従い最高血中濃度が上昇し, かつ血中濃度が遷延する傾向を認めた。

Table 1 MIC of HAPA-B

Organism	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) $10^6$ CFU/ml										
		$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
<i>S. aureus</i>	10					5	2		3			
<i>S. epidermidis</i>	9			1	1	2		1	2	1		1
<i>E. faecalis</i>	9										1	8
<i>E. coli</i>	30		2	12	12	3						1
<i>K. pneumoniae</i>	30			12	15	3						
<i>P. aeruginosa</i>	40				3	1	2	13	7	8	3	3
<i>S. marcescens</i>	30				3	6	5	9	5	1		1
<i>P. mirabilis</i>	38				3	5	11	8	5	2		4
<i>P. vulgaris</i>	16		1	1	3	7	2	1		1		
<i>P.morganii</i>	14		1	4	6	2	1					

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S.aureus* 10 strains 10<sup>6</sup>CFU/ml

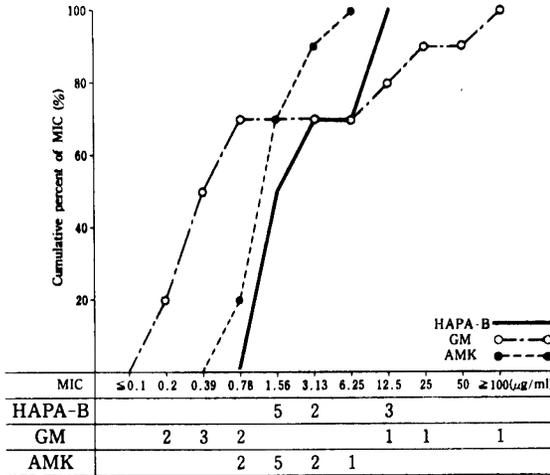


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *S.epidermidis* 9 strains 10<sup>6</sup>CFU/ml

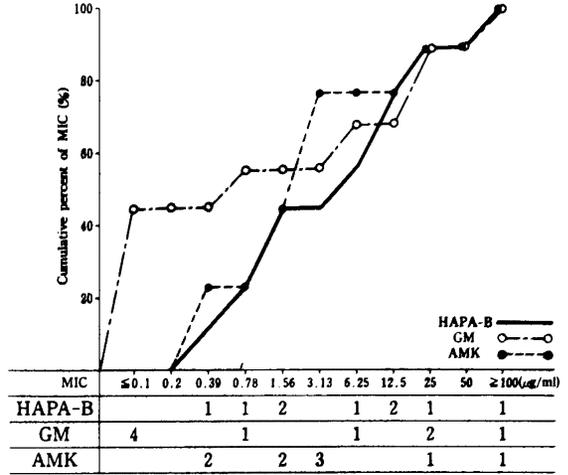


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E.faecalis* 9 strains 10<sup>6</sup>CFU/ml

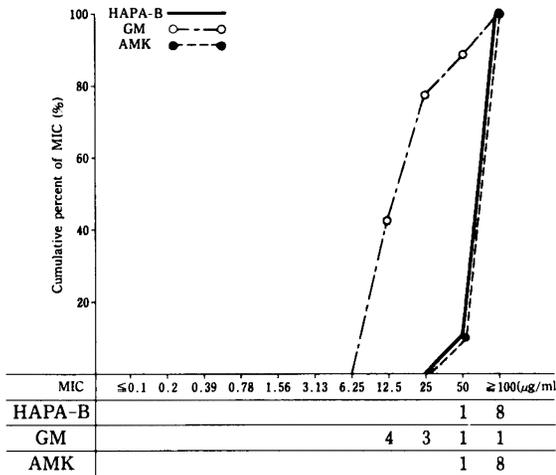
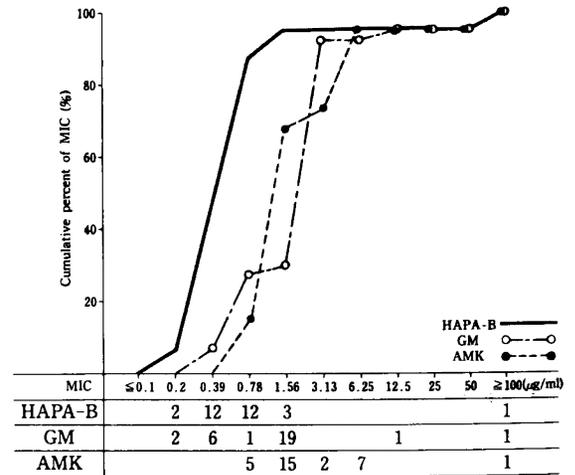


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *E.coli* 30 strains 10<sup>6</sup>CFU/ml



本剤 200 mg 筋注時の尿中濃度および尿中回収率を Fig. 13 に示した。健康成人では投与後 2 時間で尿中回収率 47.0% と急速に排泄され、投与後 12 時間で 90.9%、投与後 24 時間までに 93.7% が尿中に回収された。

一方、腎機能障害者では、投与後 12 時間までの尿中回収率は Ccr.60~70 ml/min の軽度障害群では 71.3%、Ccr.30~60 ml/min の中等度障害群では 64.9%、Ccr.≤30 ml/min の高度障害群では 61.0% と、健康成人の 90.9% に比して顕著に低下する傾向がみられた。しかし投与後 24 時間までには 79.5%~89.2% が尿中に回収された。

3) 薬動学的解析

Table 3 に本剤 200 mg 筋注時の血中濃度の薬動学的パラメーターを示した。Cmax は高度障害群で平均 15.83 µg/ml と最も高値を示したが、他の群では平均 11.04 µg/ml~12.39 µg/ml とほぼ同値であった。しかし、T<sub>1/2</sub>、AUC、Kel と腎機能 (Ccr.) との間には明らかな相関関係が認められ、Fig.14 に示すようにそれぞれ、T<sub>1/2</sub> = -0.049 Ccr. + 6.424 (r=0.898)、AUC = -1.23 Ccr. + 151.833 (r=0.907)、Kel = 0.0038 Ccr. - 0.0116 (r=0.913) の直線回帰式が得られ、いずれも P < 0.01 の有意な相関であった。

2. 臨床成績

症例は一括して Table 4 に示した。患者の内訳は男 45

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *K.pneumoniae* 30 strains 10<sup>6</sup>CFU/ml

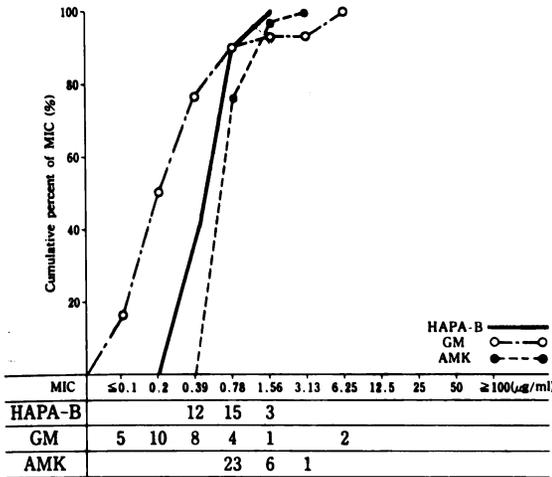


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *P.aeruginosa* 40 strains 10<sup>6</sup>CFU/ml

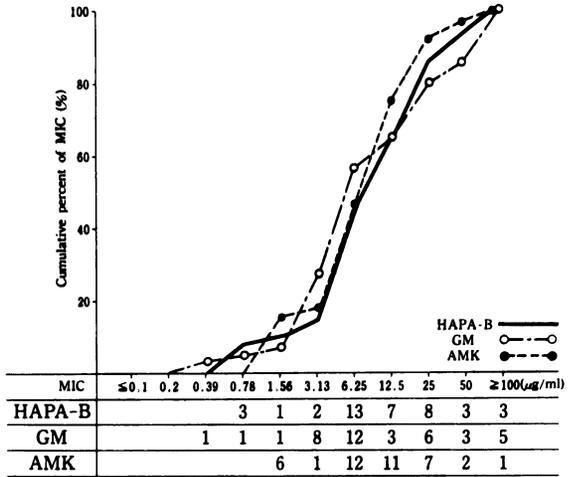


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *S.marcescens* 30 strains 10<sup>6</sup>CFU/ml

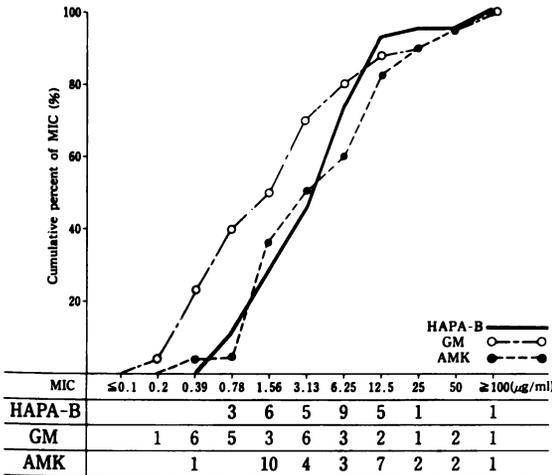
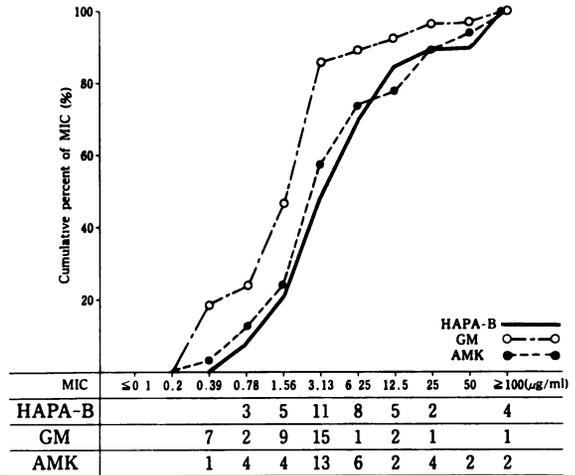


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *P.mirabilis* 38 strains 10<sup>6</sup>CFU/ml



名, 女 13 名, 年齢分布は 18~95 歳で平均年齢は 64 歳であった。全症例 58 例中主治医判定の可能であった症例は 55 例で, その疾患別内訳は複雑性膀胱炎 41 例, 複雑性腎盂腎炎 13 例, 急性単純性腎盂腎炎 1 例であった。主治医判定での総合臨床効果は著効 9 例, 有効 26 例, やや有効 6 例, 無効 14 例で有効率 63.6%であった。

全症例 58 例中 UTI 薬効評価基準の患者条件を満たした症例は 42 例で, その疾患別内訳は複雑性膀胱炎 33 例, 複雑性腎盂腎炎 9 例であった。膿尿及び細菌尿に対する効果と総合臨床効果を Table 5 に示した。

膿尿に対する効果は正常化 10 例, 改善 7 例, 不変 25 例

で, 細菌尿に対しては陰性化 21 例, 減少 2 例, 菌交代 6 例, 不変 13 例であった。総合臨床効果は著効 9 例, 有効 16 例, 無効 17 例で, 有効率 59.5%であった。UTI 疾患病態群別に検討した結果を Table 6 に示した。単独感染群 30 例では著効 6 例, 有効 14 例, 無効 10 例で有効率 66.7%であった。混合感染群 12 例では著効 3 例, 有効 2 例, 無効 7 例で有効率 41.6%であった。カテーテル留置群 19 例での有効率は 36.8%, カテーテル非留置群 23 例でのそれは 78.3%であった。

本剤の細菌学的効果を Table 7 に示した。本剤投与前に尿中より分離された菌株はグラム陽性菌 9 株, グラム陰性

Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *P.vulgaris* 16 strains 10<sup>6</sup>CFU/ml

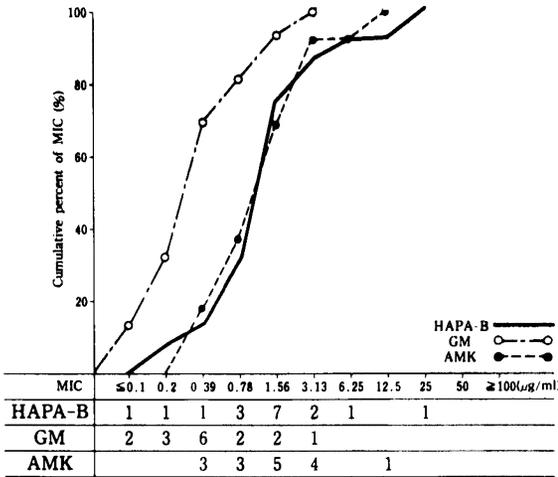


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *P.morganii* 14 strains 10<sup>6</sup>CFU/ml

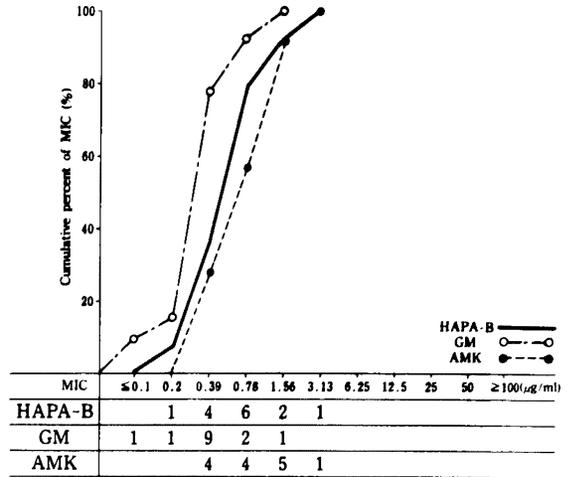
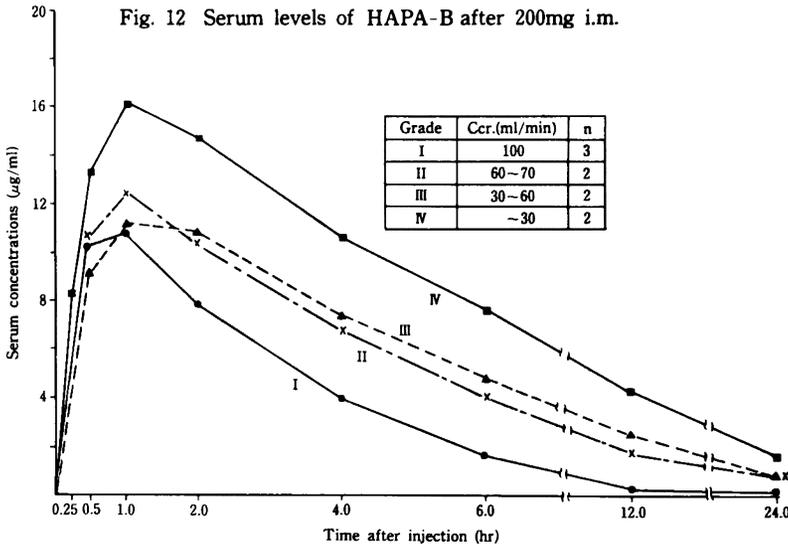


Fig. 12 Serum levels of HAPA-B after 200mg i.m.



菌 45 株の計 54 株であった。除菌率はグラム陽性菌で 55.6 %，グラム陰性菌では 66.7 %，全体では 64.8 %であった。菌種別にみて最も除菌効果の悪かった菌種は今回 54 株中 15 株と分離頻度の最も高かった *P. aeruginosa* であり，除菌率は 15 株中 5 株 33.3 %であった。

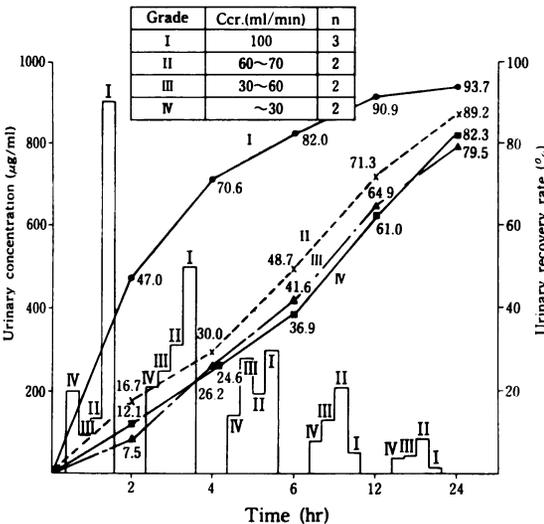
投与前分離菌のうち MIC 測定が可能であった 38 株について本剤の細菌学的効果と MIC の関係を Table 8 に示した。また同時に GM, AMK の MIC も測定し得たので本剤との感受性相関を Fig.15 に示した。MIC が 3.13 µg/ml 以下では 23 株中 18 株 78.3 %が除菌され，特に 0.78 µg/ml 以下の MIC を示す株は全株除菌された。菌種別にみる

と *P. aeruginosa* では MIC と細菌学的効果の関連は不明確で MIC が 1.56 µg/ml の 5 株中 4 株が存続し，逆に MIC が ≥100 µg/ml の高度耐性株 2 株は除菌されていた。また *P. cepacia*, *E. faecalis* も全株が ≥100 µg/ml の MIC を示したが，*P. cepacia* では 3 株中 2 株が，*E. faecalis* では 2 株中 1 株が除菌された。本剤と AMK との感受性相関では，全体的に本剤が 1～2 管優れており本剤に感受性 (MIC ≤12.5 µg/ml) で AMK に耐性 (MIC ≥25 µg/ml) である株が認められた。また GM との比較では，GM の方が 1 管程度優れていたが，GM に耐性，本剤に感受性を示す株と GM に感受性，本剤に耐性である株がそれぞれ 4 株

Table 2 Serum levels of HAPA-B after 200 mg i. m.

Grade	Ccr.	Time after injection (hr)							
		0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0	12.0	24.0
I	A 100	—	10.06	11.23	8.20	3.87	1.61	0.21	0.08
	B 100	—	11.75	10.52	7.52	3.54	1.32	0.17	0.12
	C 100	—	8.91	10.54	7.35	4.08	1.97	0.18	0.12
	Mean ± SD	—	10.24 ±1.43	10.76 ±0.40	7.69 ±0.45	3.83 ±0.27	1.63 ±0.33	0.19 ±0.02	0.11 ±0.02
II	D 65.0	—	9.72	11.93	10.60	5.54	2.98	1.28	—
	E 61.7	—	11.52	13.09	10.44	8.34	5.15	2.44	0.90
	Mean ± SD	—	10.62 ±1.27	12.51 ±0.82	10.52 ±0.11	6.94 ±1.99	4.07 ±1.53	1.86 ±0.82	0.90 —
	III	F 52.6	—	9.40	11.88	10.87	6.67	4.63	1.90
G 37.5		—	8.95	11.21	10.74	8.06	5.01	2.96	1.01
Mean ± SD		—	9.18 ±0.32	11.55 ±0.47	10.81 ±0.09	7.37 ±0.98	4.82 ±0.27	2.43 ±0.75	0.81 ±0.28
IV		H 30.0	8.26	13.71	16.84	—	10.71	8.22	4.91
	I 18.3	—	14.04	15.32	14.66	10.47	7.01	3.52	1.33
	Mean ± SD	8.26 —	13.88 ±0.23	16.08 ±1.07	14.66 —	10.59 ±0.17	7.62 ±0.86	4.22 ±0.98	1.60 ±0.37

Fig. 13 Urinary excretion of HAPA-B after 200mg i.m



認められた。

本剤を投与した 58 例全例について副作用の検討を行った。自覚的副作用は全例に認められなかった。Table 9 に投与前後の臨床検査値の変動を示した。58 例中 6 例 (10.3%) に異常変動を認め、その一覧を Table 10 に示した。いずれも一過性の変動で臨床床上特の問題となるものはなかった。

III. 考 案

本剤は Gentamicin B の 1 位 NH<sub>2</sub> 基に hydroxyamino-

propionyl 基を導入した半合成アミノ配糖体系抗生剤である。その抗菌力は、構造的に類似した AMK との比較では大部分の腸内細菌属に対して AMK より優れ<sup>9)</sup>、また耐性菌が最も少ない部類の薬剤と考えられている<sup>9)</sup>。アミノ配糖体系抗生剤は、菌の産生する種々の不活化酵素により不活化を受けるが本剤の不活化酵素産生菌に対する抗菌スペクトラムは AMK と同様で、6' 位の NH<sub>2</sub> 基を acetyl 化する酵素の一種、AAC(6')-4 に不活化を受けるとされている。しかし AAC(6')-4 以外に AMK を不活化する酵素が *Serratia* で発見され、本剤はこの酵素には不活化を受けないとの報告がある<sup>9)</sup>。

今回我々が経験した症例からの投与前分離菌の中で、AMK に耐性 (MIC ≥ 25 µg/ml) を示し、本剤に感受性 (MIC ≤ 12.5 µg/ml) を示す *Serratia* 及び *S. marcescens* が 3 株認められた。また AMK に高度耐性 (MIC ≥ 100 µg/ml) であるが、本剤の MIC が 25 µg/ml である *S. marcescens* も 1 株みられた。これら 4 株のうち 2 株は本剤投与で完全に除菌され、他の 2 株は投与後の菌量が 10<sup>8</sup> CFU/ml 未満に減少しており、また臨床的にもいずれも著効または有効であった。これらの菌株が実際に前記の不活化酵素を産生するか否かは不明であるが、本剤の AMK 耐性菌に対する臨床上的有用性を裏付けたものと推察される。

アミノ配糖体系抗生剤の主要排泄経路は腎であるため、血中濃度推移、尿中回収率は、腎機能の影響を受ける。健康成人 (腎機能正常者) と Ccr.18.3 ml/min~65.0 ml/min の腎機能障害者に本剤 200 mg を筋注し、その体内動態を検討したところ、腎機能障害者では正常者に比して血中濃

Table 3 Pharmacokinetic parameter (One compartment open model)

Grade	Ccr.	Parameter				
		Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tmax (hr)	T $\frac{1}{2}$ (hr)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ )	Kel ( $\text{hr}^{-1}$ )
I	A 100	11.22	0.86	1.72	39.37	0.40
	B 100	11.77	0.56	1.82	38.17	0.38
	C 100	10.14	0.88	1.96	39.17	0.35
	Mean + SD	11.04 $\pm 0.83$	0.77 $\pm 0.18$	1.83 $\pm 0.12$	38.90 $\pm 0.64$	0.38 $\pm 0.02$
II	D 65.0	12.01	1.11	2.22	54.43	0.31
	E 61.7	12.61	0.88	4.25	87.30	0.16
	Mean $\pm$ SD	12.31 $\pm 0.42$	1.00 $\pm 0.16$	3.24 $\pm 1.44$	70.87 $\pm 23.24$	0.24 $\pm 0.11$
	III	F 52.6	11.75	1.16	3.33	71.23
G 37.5		11.22	1.23	4.67	87.94	0.15
Mean $\pm$ SD		11.49 $\pm 0.37$	1.20 $\pm 0.05$	4.00 $\pm 0.95$	79.59 $\pm 11.82$	0.18 $\pm 0.04$
IV		H 30.0	16.00	1.16	5.28	135.62
	I 18.3	15.66	0.99	4.64	117.93	0.15
	Mean $\pm$ SD	15.83 $\pm 0.24$	1.08 $\pm 0.12$	4.96 $\pm 0.45$	126.78 $\pm 12.51$	0.14 $\pm 0.01$

Fig. 14 Correlation between Ccr. and Parameters

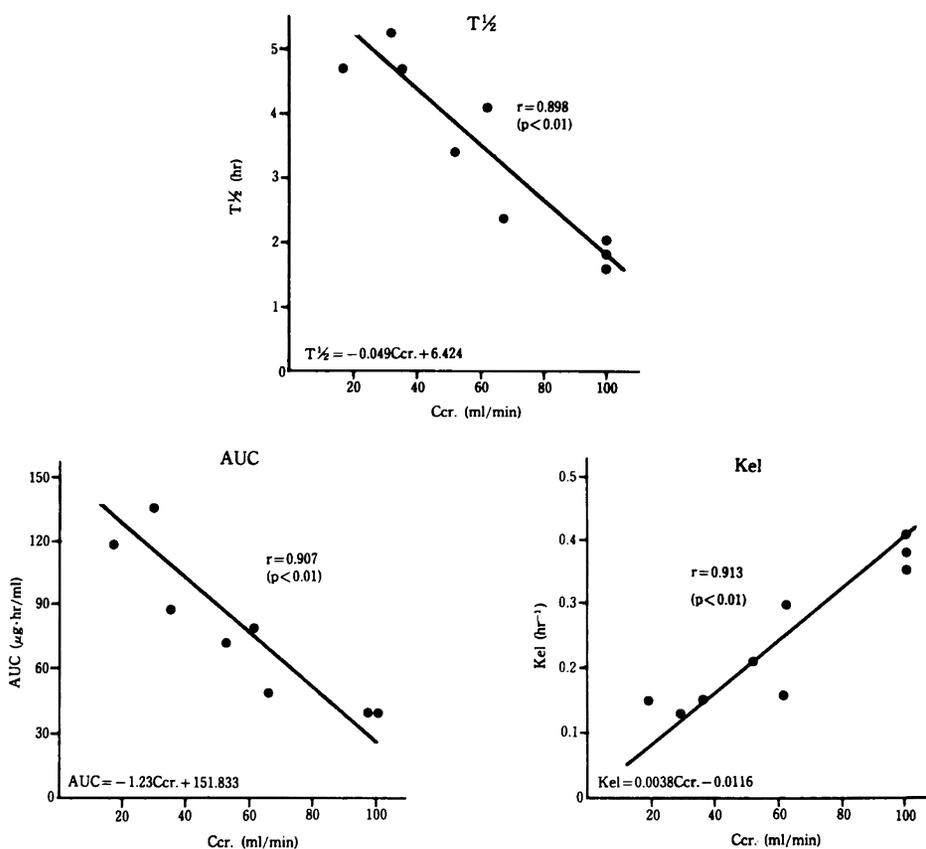


Table 4 Clinical summary of UTI cases treated with HAPA-B

No.	Name	Age Sex B.W.	Diagnosis Underlying disease	Catheter UTI group	Bacteriuria				Pyuria			Clinical response		Side effect
					Species Pre Post	Count* Pre Post	MIC (µg/ml)			Pre Post	Dr.	UTI		
1	F. S.	60 F. 51	C. C. P. Vesicovaginal fistula VUR	+	<i>P. morgani</i> —	10 <sup>7</sup> 0	1.56 —	0.78 —	0.78 —	± ±	Poor	Moderate	—	
2	Y. M.	70 M. 51	C. C. P. Urethral stricture	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	6.25 12.5	3.12 6.25	12.5 12.5	# +	Good	Poor	S-Cr. ↑	
3	I. Y.	63 M. 44	C. C. C. Prostatic cancer	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	1.56 50	25 >100	1.56 50	# ±	Poor	Poor	—	
4	T. I.	75 M. 36	C. C. C. Bladder tumor	+	<i>P. aeruginosa</i> —	10 <sup>5</sup> 0	>100 —	>100 —	>100 —	# #	Good	Moderate	—	
5	S. B.	73 M. 60	C. C. C. Bladder tumor	+	<i>Enterobacter</i> sp. —	10 <sup>4</sup> 0	0.78 —	0.78 —	1.56 —	# +	Good	Moderate	—	
6	N. N.	76 M. 46	C. C. C. Neurogenic bladder B P H	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	—	—	—	# ±	Fair	Poor	—	
7	R. T.	83 M. 36	C. C. C. Prostatic cancer Neurogenic bladder	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	12.5 12.5	6.25 12.5	12.5 12.5	# #	Poor	Poor	—	
8	S. N.	68 M. 44	C. C. C. B P H	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	1.56 1.56	0.78 0.78	1.56 1.56	+ +	Poor	Poor	—	
9	I. O.	61 F. 33	C. C. C. Rt. hydronephrosis Uterus cancer	+	<i>S. aureus</i> —	10 <sup>5</sup> 0	—	—	—	± +	Excellent	Moderate	—	
10	T. K.	76 M. 63	C. C. C. Prostatic cancer	—	<i>P. cepacia</i> <i>P. cepacia</i>	10 <sup>7</sup>	>100 >100	>100 >100	>100 >100	+ +	Poor	Poor	—	

\* CFU/ml

Table 4 (Continued)

No.	Name	Age Sex B.W.	Diagnosis Underlying disease	Catheter UTI group	Species		Count*		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			Pyuria		Clinical response		Side effect
					Pre	Post	Pre	Post	HAPA	GM	AMK	Pre	Post	Dr.	UTI	
11	T. U	66 M 56	C. C. C. B P H	— 2	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	$5 \times 10^4$ $3 \times 10^4$	3.12 6.25	1.56 1.56	12.5 25	— —	— —	— —	Poor Poor	— —		
12	T. Y	58 M 66	C. C. P. B P H	— 2	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> <i>Staphylococcus</i> sp.	$> 10^5$ $< 10^3$	6.25 12.5	1.56 1.56	25 12.5	— —	— —	— —	Good Moderate	— GOT GPT Al-P Eos. Mon. } $\uparrow$		
13	M. M	75 M 59	C. C. C. B P H	— 2	<i>P. cepacia</i> <i>P. aeruginosa</i>	$10^6$ $10^6$	— —	— —	— —	— —	— —	— —	Poor Poor	— —		
14	M. A	76 M 64	C. C. C. B P H	— 2	<i>P. cepacia</i> —	$10^5$ 0	$> 100$ —	$> 100$ —	$> 100$ —	— —	— —	— —	Good Moderate	— —		
15	U. O	71 M 63	C. C. C. B P H	— 2	<i>Acinetobacter</i> sp. <i>P. cepacia</i>	$10^6$ $10^6$	1.56 —	0.78 —	1.56 —	— —	— —	— —	Poor Poor	— —		
16	K. F	72 M 47	C. C. C. B P H	— 2	<i>Serratia</i> sp. G P B	$10^7$ $< 10^3$	12.5 —	3.12 —	25 —	— —	— —	— —	Good Moderate	— —		
17	S. S	75 M 42	C. C. C. Prostatic cancer Neurogenic bladder	— 2	<i>K. pneumoniae</i> —	$10^7$ 0	0.78 —	0.78 —	1.56 —	— —	— —	— —	Good Moderate	— —		
18	S. M	83 M 57	C. C. C. B P H	— 2	<i>E. cloacae</i> <i>Achromobacter</i> sp.	$10^7$ $10^4$	0.78 —	0.78 —	1.56 —	— —	— —	— —	Good Moderate	— —		
19	O. K	84 M 60	C. C. C. Prostatic cancer	— 4	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	$10^7$ $< 10^3$	0.78 —	25 —	0.78 —	— —	— —	— —	Good Moderate	— —		
20	Y. S	49 M 60	A. C. C. Urethral fistula	— 4	<i>S. marcescens</i> —	$10^5$ 0	25 —	3.12 —	100 —	— —	— —	— —	Excellent Excellent	— —		

\*CFU/ml

Table 4 (Continued)

No.	Name	Age Sex B.W.	Diagnosis	Catheter UTI group	Bacteriuria						Pyuria		Clinical response		Side effect
					Species Pre Post	Count* Pre Post	HAPA	MIC ( $\mu$ g/ml) GM	AMK	Pre Post	Dr.	UTI			
21	M. K	64 F 54	C. C. C. Vesical foreign body	— 4	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	>10 <sup>7</sup> <10 <sup>5</sup>	1.56 >100	3.12 >100	— —	— —	— —	Good	Moderate	—	
22	T. K	54 M 51	C. C. C. Vesical calculus	— 4	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	12.5 —	3.12 —	— —	— —	— —	Poor	Poor	—	
23	E. I	73 M 57	C. C. C. B P H	— 4	<i>P. aeruginosa</i> —	10 <sup>6</sup> 0	1.56 —	0.78 —	1.56 —	— —	— —	Excellent	Excellent	—	
24	M. F	36 F 48	C. C. C. Endometrorrhosis Neurogenic bladder	— 4	<i>S. marcescens</i> —	10 <sup>7</sup> 0	— —	0.2 —	0.78 —	— —	— —	Excellent	Excellent	—	
25	T. U	76 M 48	C. C. C. Bladder tumor	— 4	<i>Serratia</i> sp. —	10 <sup>6</sup> 0	— —	— —	— —	— —	— —	Good	Moderate	—	
26	T. H	76 M 51	C. C. C. Bladder tumor	— 4	<i>Enterobacter</i> sp. —	10 <sup>7</sup> 0	— —	0.78 —	1.56 —	— —	— —	Good	Moderate	—	
27	M. Y	70 M 62	C. C. C. B P H	— 4	<i>S. epidermidis</i> —	10 <sup>7</sup> 0	— —	50 —	6.25 —	50 —	— —	Excellent	Excellent	—	
28	M. Y	76 M 51	C. C. C. Prostatic cancer	— 4	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> 0	— —	1.56 —	1.56 —	3.12 —	— —	Excellent	Excellent	—	
29	K. A	63 F 50	C. C. C. Neurogenic bladder	— 4	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> 0	— —	0.78 —	0.78 —	1.56 —	— —	Excellent	Moderate	—	
30	N. S	64 M 50	C. C. C. Lt. renal pelvis cancer	— 4	<i>P. aeruginosa</i> —	10 <sup>7</sup> 0	— —	3.12 —	1.56 —	3.12 —	— —	Good	Excellent	—	

\* CFU/ml

Table 4 (Continued)

No.	Name	Age Sex B.W.	Diagnosis Underlying disease	Catheter UTI group	Bacteriuria					Pyuria		Clinical response		Side effect
					Species Pre Post	Count* Pre Post	HAPA MIC	GM MIC	AMK MIC	Pre Post	Dr.	UTI		
31	N • S	62 • M 55	C. C. P. B P H	+	S. marcescens P. aeruginosa	>10 <sup>6</sup> <10 <sup>3</sup>	12.5 1.56	6.25 0.78	50 1.56	# #	Good	Moderate	—	
32	H • U	69 • M 39	C. C. C. Prostatic cancer	+	P. aeruginosa E. coli	10 <sup>5</sup> 10 <sup>7</sup>	1.56	1.56	3.12	# #	Poor	Poor	—	
33	Y • I	95 • M 51	C. C. C. B P H	+	E. coli S. marcescens	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	0.78 >100	0.78 >100	1.56 >100	# ±	Good	Moderate	—	
34	Y • N	72 • M 37	C. C. C. B N C	+	P. aeruginosa E. faecalis	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	1.56 12.5	25 12.5	0.78 100	# +	Fair	Poor	—	
35	H • K	72 • M 46	C. C. P. Bladder tumor	+	P. aeruginosa E. faecalis	10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	—	—	—	# #	Poor	Poor	—	
36	T • M	63 • M 56	C. C. C. Urethral injury	+	P. aeruginosa S. liquefaciens	10 <sup>5</sup> 10 <sup>3</sup>	100 >100	100 >100	100 50	# #	Good	Poor	—	
37	T • M	63 • M 56	C. C. C. Urethral injury	+	P. aeruginosa E. faecalis	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	—	—	—	# #	Good	Poor	—	
38	F • I	54 • F 57	C. C. P. Uterus cancer with ureteral invasion	+	P. fluorescens Flavobacterium sp.	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	100	50	50	+ +	Good	Poor	—	
39	S • M	76 • M 35	C. C. P. Bladder tumor	+	NF-GNR Streptococcus sp.	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	—	—	—	# +	Good	Poor	—	
40	I • F	58 • M 52	C. C. C. Prostatic cancer	+	S. marcescens E. faecalis	10 <sup>7</sup>	0.78 100	0.39 12.5	1.56 100	± —	Excellent	Excellent	—	

\* CFU/ml

Table 4 (Continued)

No.	Name	Age Sex B.W.	Diagnosis Underlying disease	Catheter UTI group	Bacteriuria				Pyuria		Clinical response		Side effect
					Species Pre Post	Count* Pre Post	HAPA	GM	AMK	Pre Post	Dr.	UTI	
41	S. H	76 F 39	C. C. C. Bladder tumor	— 6	<i>P. cepacia</i> <i>Streptococcus</i> sp. <i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup> <10 <sup>5</sup>	>100 —	>100 —	>100 —	# —	Fair Excellent	Excellent	—
42	M. U	44 M 57	C. C. P. Urethral stricture	— 6	<i>P. moroganii</i> <i>E. cloacae</i>	>10 <sup>5</sup> 0	3.12 0.39	0.78 0.39	3.12 0.78	# —	Excellent	Excellent	—
43	M. S	26 F 55	C. C. P. Bil. VUR	+ —	— <i>Flavobacterium</i> sp.	0 10 <sup>4</sup>	— >100	— >100	— >100	± —	Fair		RBC Hb Ht } ↓
44	R. I	18 F 41	C. C. P. Rt. VUR	— —	— —	0 0	— —	— —	— —	# +	Good		—
45	M. O	78 M 49	C. C. C. BPH Urethral stricture Bladder tumor	— —	<i>P. aeruginosa</i> —	10 <sup>5</sup> 0	3.12	0.78	1.56	— —	Good		WBC S-Cr. } ↑
46	Y. K	79 M 49	C. C. C. Bladder tumor	— —	— —	0 0	— —	— —	— —	± —	Fair		—
47	R. K	63 M 47	A. C. C. BPH	+ —	YLO YLO	— —	— —	— —	— —	# #	Unknown		—
48	S. M	69 M 44	C. C. P. BPH	+ —	— —	0 0	— —	— —	— —	# #	Fair		—
49	T. T	70 F 53	C. C. C. Secondary bladder tumor	— —	— —	0 0	— —	— —	— —	# +	Poor		—
50	Y. K	46 F 49	C. C. C. Bladder tumor Lt. hydronephrosis	— —	— —	0 0	— —	— —	— —	# #	Poor		—

\* CFU/ml

Table 4 (Continued)

No.	Name	Age Sex B.W.	Diagnosis Underlying disease	Catheter UTI group	Bacteriuria				Pyuria		Clinical response		Side effect
					Species Pre Post	Count* Pre Post	MIC ( $\mu$ g/ml) HAPA GM AMK	Pre Post	Dr.	UTI			
51	T • A	55 • M •	C. C. C. Neurogenic bladder	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>7</sup>	6.25 —	50 —	12.5 —	# —	Poor	—	
52	M • M	49 • F 41	C. C. C. Neurogenic bladder Uterus cancer	—	<i>P. cepacia</i> <i>C. albicans</i>	10 <sup>4</sup> 0	>100 —	>100 —	>100 —	# +	Good	—	
53	F • F	53 • M 47	C. C. C. Urethral injury	+	<i>Candida</i> <i>Candida</i>	— —	— —	— —	— —	# #	Unknown	Al-P†	
54	H • T	21 • M 51	C. C. C. Neurogenic bladder	—	<i>E. coli</i> <i>Streptococcus</i> sp. <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>3</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>2</sup>	0.78 —	0.78 —	1.56 —	# +	Good	Ly. Neu. }†	
55	T • S	39 • M 58	C. C. C. Penile cancer	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>3</sup>	12.5 6.25	3.12 3.12	12.5 6.25	+ #	Good	—	
56	T • S	39 • M 58	C. C. P. Penile cancer	+	Y L O Y L O <i>Streptococcus</i> sp.	10 <sup>3</sup> 10 <sup>3</sup>	— —	— —	— —	# #	Good	—	
57	M • O	43 • F 62	A. S. P.	—	<i>S. epidermidis</i> Y L O <i>Streptococcus</i> sp.	<10 <sup>3</sup> <10 <sup>3</sup>	— —	— —	— —	± #	Good	—	
58	M • A	72 • M 38	Acute appendicitis B P H Neurogenic bladder Lt. VUR	—	— —	0 0	— —	— —	— —	+ ±	Unknown	—	

• CFU/ml

Table 5 Overall clinical efficacy of HAPA-B in complicated U. T. I. (200mg × 2/day, i. m., 5 days treatment)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	9	2	10	21 (50.0%)
Decreased			2	2 ( 4.8%)
Replaced		2	4	6 (14.3%)
Unchanged	1	3	9	13 (30.9%)
Efficacy on pyuria	10 (23.8%)	7 (16.7%)	25 (59.5%)	Case total 42
Excellent		9 (21.4%)	Overall effectiveness rate 25 / 42 (59.5%)	
Moderate		16 (38.1%)		
Poor (or Failed)		17 (40.8%)		

Table 6 Overall clinical efficacy of HAPA-B classified by type of infection

	Group	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	O.E.R. *
Single infection	1st group	9 (21.4%)	0	4	5	44.4%
	2nd group	10 (23.8%)	0	6	4	60.0%
	3rd group	0 ( 0%)	0	0	0	%
	4th group	11 (26.2%)	6	4	1	90.9%
	Sub total	30 (71.4%)	6	14	10	66.7%
Mixed infection	5th group	10 (23.8%)	1	2	7	30.0%
	6th group	2 ( 4.8%)	2	0	0	100 %
	Sub total	12 (28.6%)	3	2	7	41.6%
Total		42 (100 %)	9	16	17	59.5%

\* Overall effectiveness rate

度は高く推移し, Ccr.と T<sub>1/2</sub>, AUC, Kelの間にはそれぞれ有意の相関関係が認められた。また尿中回収率も腎機能障害者では投与後12時間までの回収率が正常者に比して著明に低下する傾向がみられた。従って腎機能障害者に本剤を投与する場合, 他のアミノ配糖体系抗生剤同様, 投与量および投与間隔には充分注意を払う必要があると思われる。

臨床成績はUTI薬効評価基準での効果判定では, 42例中著効9例, 有効16例, 無効17例で有効率は59.5%であり, 全国集計の57.0%<sup>4)</sup>より高く, 満足できる成績であった。

細菌学的効果では, 投与前分離菌54株中35株, 64.8%が除菌された。菌種別には最も分離頻度の高かった*P. aeruginosa*では15株中5株33.3%と除菌効果は低く, 次に分離頻度の高かった*S. marcescens*では7株中4株57.1%の除菌率であった。この両菌種の本剤に対する感受性は*P. aeruginosa*ではMIC測定可能であった11株中9株(90%)が12.5 μg/ml以下の感受性を示し, *S. marcescens*でも6株中5株(83.3%)が12.5 μg/ml以下のMICを示し

ており, MICと細菌学的効果には明らかな関係は認められなかった。

副作用は本剤を投与した58例全例に自他覚的な異常は認められなかった。投与前後の臨床検査値の検討では6例に一過性の異常変動を認めたが, 臨床生活上問題となるものはなかった。

以上より本剤は複雑性尿路感染症に有用性の高い薬剤と考えられる。

## 文 献

- 1) 日本化学療法学会MIC測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 2) UTI研究会(代表: 大越正秋): UTI薬効評価基準(第2版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) Pauline, K. W. & J. A. WASHINGTON II: *In vitro* evaluation of a semisynthetic derivative of gentamicin B (Sch 21420). Antimicrob. Agents Chemother. 13: 891~892, 1978

Table 7 Bacteriological response to HAPA-B in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment (%)
<i>S. aureus</i>	2	1 (50.0)	1	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)		2 (15.4)
<i>Staphylococcus</i> sp.				1 ( 7.7)
<i>E. faecalis</i>	4	2 (50.0)	2	2 (15.4)
<i>Streptococcus</i> sp.	2	1 (50.0)	1	
Other GPC				1 ( 7.7)
Sub total	9	5 (55.6)	4	6 (46.2)
<i>P. aeruginosa</i>	15	5 (33.3)	10	3 (23.1)
<i>P. cepacia</i>	4	3 (75.0)	1	1 ( 7.7)
<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100)		1 ( 7.7)
<i>S. marcescens</i>	7	4 (57.1)	3	1 ( 7.7)
<i>Serratia</i> sp.	2	2 (100)		
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100)		
<i>E. coli</i>	5	5 (100)		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)		
<i>E. cloacae</i>	2	2 (100)		
<i>Enterobacter</i> sp.	2	2 (100)		
<i>P. morgani</i>	2	2 (100)		
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	1 (100)		
<i>Achromobacter</i> sp.				1 ( 7.7)
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1 (100)		
NF-GNR	1		1	
Sub total	45	30 (66.7)	15	7 (53.8)
Total	54	35 (64.8)	19	13 (100)

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )									Total
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$	
<i>S. aureus</i>						0/1				0/1
<i>S. epidermidis</i>								1/1		1/1
<i>E. faecalis</i>									1/2	1/2
<i>E. coli</i>		2/2	3/3							5/5
<i>E. cloacae</i>	1/1	1/1								2/2
<i>Enterobacter</i> sp.		2/2								2/2
<i>K. pneumoniae</i>		1/1								1/1
<i>P. morgani</i>			1/1	1/1						2/2
<i>S. marcescens</i>	1/1	1/1		0/1	0/1	0/1	1/1			3/6
<i>Serratia</i> sp.						1/1				1/1
<i>P. aeruginosa</i>		1/1	1/5	1/1	0/1	0/1			2/2	5/11
<i>P. cepacia</i>									2/3	2/3
<i>Acinetobacter</i> sp.			1/1							1/1
Total	2/2	8/8	6/10	2/3	0/2	1/4	1/1	1/1	5/7	26/38
(%)	(100)	(100)	(60)	(67)		(25)	(100)	(100)	(71)	(68)

- 4) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, HAPA-B, 1984
- 5) MOROHOSHI, T.; M. TORIA, S. YOKOIYAMA, K. FUJIMOTO & K. HAMANO: The acetylation of 6'-

amino group of amikacin by a new enzyme prepared from *Serratia* sp.. J. Antibiotics 37: 1687~1691, 1984

Table 9 Laboratory findings before and after treatment of HAPA-B

No.	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ( $/\text{mm}^3$ )		GOT (KU)		GPT (KU)		AI-P (IU,KAU*)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	358	325	11.5	10.3	32.0	30.7	6,500	6,300	15	10	15	11	43	41	15.0	6.5	0.8	0.82
2	374	377	11.9	12.1	35.7	37.1	7,300	6,000	16	32	8	28	45	45	14.9	17.1	1.09	1.38
3	343	345	11.3	11.5	32.6	33.0	6,900	6,600	29	28	27	23	57	45	22.1	16.6	0.95	0.83
4	370	394	11.3	11.9	33.8	36.5	5,400	4,500	19	19	8	8	5.5*	5.9*	13.0	15.0	1.0	1.1
5	346	364	10.7	11.6	34.0	35.5	6,300	7,000	16	15	11	7	5.0*	5.4*	18.1	23.9	1.8	2.1
6	339	343	10.4	10.6	33.5	32.6	7,200	7,100	20	18	16	15	7.3*	6.8*	17.1	16.6	1.3	1.3
7	287	280	9.6	7.4	30.5	29.6	4,800	4,700	18	15	9	4	8.3*	7.9*	19.4	17.8	0.7	0.7
8	408	421	11.5	11.0	34.9	36.5	11,100	14,500	40	37	39	42	18.4*	24.8*	9.1	14.1	1.1	1.2
9	294	369	8.6	10.5	26.5	33.0	8,600	12,800	22	16	8	11	159	163	16.0	10.0	1.29	1.08
10	365	352	11.8	15.5	34.0	33.4	7,500	7,700	34	30	29	37	72	66	21.6	21.3	1.07	1.15
11	386	374	12.7	12.7	36.6	36.2	5,900	4,600	19	15	18	14	79	72	16.0	17.0	1.1	1.1
12	393	408	13.7	12.8	35.2	35.8	13,700	7,300	11	30	14	50	64	84	13.0	15.0	0.9	1.1
13	334	360	10.8	11.1	30.7	33.0	7,300	5,000	39	23	44	24	23.5*	20.3*	15.0	17.0	0.9	1.0
14	433	440	13.8	12.3	38.7	39.3	11,800	5,800	12	7	7	10	6.7*	5.5*	8.0	11.0	1.1	1.1
15	378	410	11.7	11.8	35.3	38.3	7,200	6,900	26	15	20	18	6.8*	6.2*	14.0	15.0	0.9	1.1
16	386	380	10.2	9.8	34.0	33.0	12,600	12,100	24	22	19	18	7.1*	7.4*	19.2	14.9	1.1	1.1
17	337	285	10.4	9.0	33.9	28.9	5,800	5,100	63	56	11	12	30.4*	30.8*	16.8	17.6	1.2	1.2
18	349	333	11.3	11.5	35.0	32.6	6,500	7,000	12	8	13	8	3.8*	3.4*	20.5	19.0	1.0	0.9
19	319	351	9.6	10.1	30.3	33.4	5,700	5,300	20	28	13	10	8.1*	10.2*	13.1	14.4	1.1	1.0
20	403	476	12.9	10.1	37.5	45.0	5,400	6,300	25	27	27	43	41	51	10.0	12.0	1.1	1.2
21	357	356	10.6	12.5	32.5	33.5	3,700	4,200	8	8	7	5	50		19.0	16.0	1.1	1.0
22	396	374	12.8	12.3	39.5	37.5	4,700	4,000	20	13	24	20	60	52	13.0	13.0	0.9	0.9
23	401	432	12.0	12.8	36.2	38.7	6,000	5,600	18	20	6	16	1.8*	2.3*	19.0	14.8	1.2	1.2
24	417	423	11.6	10.1	35.7	37.1	5,200	5,600	17	19	28	9	1.8*	1.7*	12.0	11.0	0.8	1.0
25	354	334	11.6	13.8	34.1	32.1	8,400	7,400	25	24	22	12	7.8*	6.2*	18.0	14.0	1.0	1.0
26	471	398	14.0	12.6	46.0	38.0	11,500	6,200	19	18	10	9	8.6*	6.3*	24.6	16.2	1.5	1.3
27	348	340	12.2	11.5	39.0	38.0	6,400	7,800	32	33	22	25	5.2*	6.1*	15.7	15.3	1.2	1.0
28	331	331	11.3	16.1	34.0	33.5	7,900	4,600	26	23	14	12	5.0*	4.0*	10.7	9.0	0.9	0.8
29	292	293	6.4	6.3	23.0	22.5	13,100	10,700	21	21	7	11	12.8*	13.0*	24.2	28.5	2.3	2.2

Table 9 (Continued)

No.	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ( $/\text{mm}^3$ )		GOT (KU)		GPT (KU)		Al-P (IU,KAU*)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
30	342	381	10.4	11.3	31.7	35.4	10,000	4,400	35	38	38	38	63	63	9.5	12.8	1.03	1.18
31	294	303	8.6	8.8	26.3	27.8	15,400	5,800	16	12	18	10	84	83	14.0	11.0	1.0	1.1
32	348	333	10.8	10.5	33.0	32.0	8,300	8,100	13	12	6	6	43	49	8.0	9.0	0.7	0.8
33	402	348	11.6	10.1	35.5	30.5	11,700	6,600	15	16	3	6	2.0*	2.0*	23.4	17.8	1.4	1.2
34	423	388	13.5	12.2	40.2	36.9	5,900	4,800	29	36	15	18	2.6*	3.0*	12.3	15.5	1.0	0.8
35	364	369	11.4	11.8	36.3	35.7	7,400	6,400	38	39	20	26	13.6*	13.5*	12.0	13.0	1.0	1.1
36	377	376	11.9	12.0	34.4	34.6	6,300	6,500	12	16	11	12	17.9*	23.9*	19.3	16.5	1.1	1.3
37	390	376	12.5	11.7	36.5	34.8	7,500	5,400	16	17	11	15	19.5*	15.7*	17.3	15.3	1.0	1.1
38	291	296	10.0	10.2	29.7	31.0	11,700	6,400	35	28	23	28	12.9*	14.2*	13.4	16.1	1.2	1.1
39	250	351	7.5	10.4	23.5	33.0	5,400	5,700	24	29	9	10	131	139	20.0	18.0	2.51	2.41
40	388	332	13.0	11.1	38.0	32.2	4,100	2,500	47	30	8	10	237	305	19.5	22.2	1.01	0.86
41	481	497	14.5	15.0	44.5	45.3	5,400	6,600	22	24	13	8	1.7*	2.8*	18.1	13.4	0.8	0.7
42	415	450	12.5	13.7	36.1	37.9	17,900	6,100	15	14	26	29	34		10.0	11.0	0.9	0.9
43	407	370	12.2	11.2	35.8	33.0	5,800	3,400	37	26	37	32		53	15.8	15.9	0.83	0.87
44	403	420	12.3	12.7	36.6	37.2	11,000	5,400	13	13	8	13	45	48	22.3	14.7	0.77	0.74
45	340	342	11.8	12.2	34.9	34.6	7,800	14,300	12	10	8	5	82		9.7	10.1	0.94	1.44
46	406	425	13.5	13.9	40.0	41.8	4,600	5,500	20	25	11	12	42	46	22.2	20.1	1.53	1.54
47	345	334	10.8	10.5	30.9	30.5	6,600	4,500	19	13	20	15	42	49	14.0	12.0	1.0	0.8
48	264	251	8.3	7.9	24.4	24.5	4,500	6,400	36	20	42	19	59	50	21.0	16.0	0.8	0.6
49	259	258	8.4	8.4	27.5	27.0	4,500	4,000	5	6	3	3	33	29	27.0	18.0	1.4	1.5
50	396	380	12.3	12.0	38.5	37.0	4,500	7,000	9	9	7	7	57	56	18.0	19.0	1.1	1.5
51	329	381	10.5	10.2	32.5	37.5	7,700	11,000	70	31	30	21	432	302	16.0	18.0	0.5	0.5
52	384	364	10.8	13.5	34.6	32.1	4,500	4,500	22	23	9	10	1.9*	1.8*	13.0	17.0	0.9	0.8
53	434	436	13.8	14.6	39.4	41.2	8,900	7,600	15	24	16	16	17.4*	26.8*	12.7	15.6	0.8	1.1
54	442	427	14.1	11.4	43.8	42.0	30,300	6,400	23	25	23	18	10.3*	10.2*	14.6	14.6	0.9	0.9
55	442	429	11.9	10.7	34.5	35.0	3,400	7,200	22.8	14	31.9	28	140.9	154	15.1	15.0	1.25	11.2
56	360	402	10.4	9.6	29.5	32.5	11,700	8,300	11	13	16	24	166	201	16.0	10.0	1.07	1.04
57	508	394	12.3	11.6	40.3	32.0	8,300	5,600	26	19	37	31	141	126	9.0	10.0	1.08	0.99
58	227	379	10.0	11.3	32.3	36.5	7,900	11,100	21	22	13	10	3.5*	3.7*	11.6	18.0	0.8	1.3

B : before A : after

Fig. 15 Sensitivity correlogram and bacteriological response in HAPA-B treatment

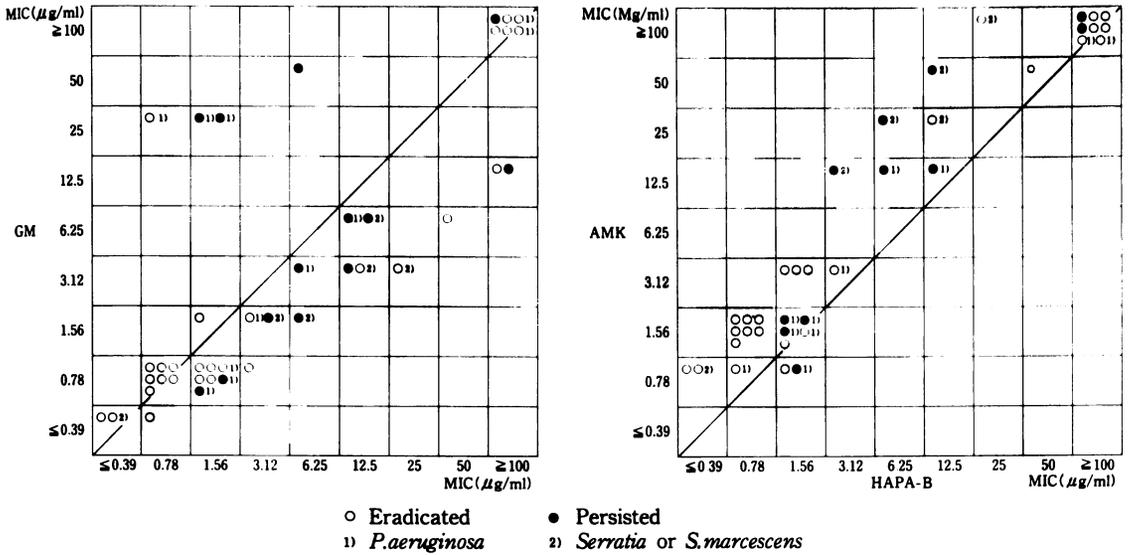


Table 10 Cases with aggravation in laboratory test results

No.	Age Sex	Diagnosis	Abnormal laboratory findings
2	70 M	C. C. P.	S-Cr. (1.09→1.38)
12	58 M	C. C. P.	GOT (11→30), GPT (14→50), Al-P (64→85) Eos. (0→11), Mon. (6→16)
43	26 F	C. C. P.	RBC (407→370), Hb (12.2→11.2), Ht (35.8→33.0)
45	78 M	C. C. C.	WBC (7800→14300), S-Cr. (0.94→1.44)
53	53 M	C. C. C.	Al-P (17.4→26.8)
54	21 M	C. C. C.	Neu. (81→35), Ly. (18→58)

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON HAPA-B IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

HIROMI KUMON, MASAACKI OKIMUNE, KAZUTOYO MIYATA  
AKIHIRO MIZUNO, MASATAKA FURUKAWA and HIROYUKI OHMORI  
Department of Urology, Okayama University Medical School

HIROMICHI KIUCHI, MASAMICHI AMANO and HIROYOSHI TANAKA  
Department of Urology, Kawasaki Medical College

MOTOYOSHI TAKADA and OSAMU MORINAGA  
Department of Urology, Kawasaki Hospital of Kawasaki Medical College

ATSUSHI KONDO  
Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

KATSUICHI NANBA  
Department of Urology, Okayama City Hospital

YASUHIRO KATAYAMA  
Department of Urology, Tamano City Hospital

HITOSHI TAKAMOTO  
Department of Urology, Kasaoka City Hospital

TERUAKI AKAEDA  
Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

HIDEO KAMADA  
Department of Urology, Kobe West City Hospital

The antibacterial activity, pharmacokinetics and clinical usefulness of HAPA-B, a new semisynthetic aminoglycoside, were evaluated.

1) The antibacterial activity of HAPA-B was superior to that of AMK and GM against *E. coli*. Against *P. aeruginosa* these three drugs showed equal activities.

2) In patients with impaired renal function, the peak serum levels of HAPA-B showed higher and the serum clearance tended to prolong parallel with the decreased value of creatinine clearance. Similarly, urinary recovery rates were decreased parallel with the degree of renal dysfunction.

3) Forty-two cases with complicated urinary tract infections were treated with 400mg of HAPA-B daily for 5 days and the overall rate of clinical efficacy was 59.5%. As for side effects, no subjective and objective symptoms were observed in all cases except for six cases with transient abnormal changes of laboratory data.