

尿路感染症に対する Piromidic acid の使用経験ならびに基礎的検討

大井好忠・角田和之・坂本日朗

川島尚志・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：岡元健一郎教授)

I. 緒 言

一般名 Piromidic acid と呼称される新抗菌性薬剤は大日本製薬株式会社総合研究所で合成され、開発されたもので、基本骨格に pyridopyrimidine 環を有するユニークな構造をもつ。本剤は gram negative bacilli, gram positive cocci に抗菌力をもつとされている。しかし、Nalidixic acid との交叉耐性が認められており、臨床使用上の問題点となる。かつ本剤は生体において Substance A, N などの代謝物質を生ずることが知られており、とくに Substance A は母体である Piromidic acid よりも gram negative bacilli に対する抗菌力が強いとされている。代謝物質が活性をもつという点は他の抗生物質、化学療法剤にはみいだされないことで、本剤の大きな特徴といえる。今回大日本製薬株式会社から本剤の提供をうけたので、いささかの基礎的検討とともに、尿路感染症患者に使用した経験を報告する。

II. 基礎的検討

1. 抗菌力

Piromidic acid (以下 PA と略す) の純末を少量の 0.2 N NaOH に溶解後、滅菌水で希釈して 1,000 mcg/ml 溶液を作製し、Heart Infusion Agar (栄研) を使用して agar dilution method により 2 倍希釈で被検培地を調製した。pH は 6.0 に調整した。被検菌株は教室保存の *E. coli* B, *E. coli* O-55, O-111, *E. coli* NIHJ, *Staphylococcus aureus* 209 P, Terashima, など 10 菌株と、尿路感染症患者から分離した *E. coli* 13 株, *Klebsiella* 2 株, *Proteus* 12 株, *Pseudomonas* 6 株, その他 3 株, 計 46 菌株である (表 1)。各菌株は Heart Infusion Broth (Difco) に overnight 37°C で培養したのち、被検培地に接種した。判定は 24 時間後行なつた。Nalidixic acid (以下 NA と略す) についても同様に MIC を測定し、比較検討した。その成績は表 1 に一覧した。

E. coli に対しては標準株では *E. coli* O-111 を除き *E. coli* B, NIHJ, O-55 とともに PA の抗菌力は NA より 1～2 段階劣つた。病巣由来 *E. coli* は 100 mcg/ml またはそれ以上であり、2 株を除き NA と同じかあ

るいは 2～3 段階劣つた。*Proteus* OX-K では PA は NA より 1 段階 sharp であつたが、病巣由来 *Proteus* 12 株の成績は 100 mcg/ml またはそれ以上であり、1 株を除き PA, NA の抗菌力の間に大きな差はみられなかつた。*Pseudomonas*, *Klebsiella* でも各 1 株は PA のほうがすぐれた結果を得たが、他はすべて PA, NA とともに 100 mcg/ml 以上であつた。しかし、少数例ではあるが、*Staphylococcus aureus* では標準株も病巣由来株も PA のほうが 2 段階すぐれた成績であつた。一般に gram negative bacilli に対する抗菌力は PA は NA に劣るが、gram positive cocci に対しては PA のほうがすぐれている印象である。

2. 血中濃度

PA 純末を 0.2 N NaOH で溶解後、滅菌蒸留水で、2 倍希釈し、各希釈液 0.5 ml を 4.5 ml の血清と混和し、室温で 2 時間以上放置、その後 4 倍希釈したものを標準液とした。指示菌株としては *E. coli* Kp 株を用い、Müller-Hinton 培地 (栄研)、pH 6.0 を使用した薄層カップ法で測定した。健康成人 3 名を対象として、PA 500 mg (2 カプセル) 経口投与後、30 分、1、2、4、6、8 時間目に血清中濃度を測定した。その成績は図 1、表 2 に示したとおりで、1～2 時間後に peak に達するが、最高値 3 mcg/ml、平均 2.7 mcg/ml であり、血清中濃度は決して高くない。8 時間後の値も最高値 2.5 mcg/ml、最低値 2.1 mcg/ml、平均 2.4 mcg/ml であ

図 1 Serum levels of PA

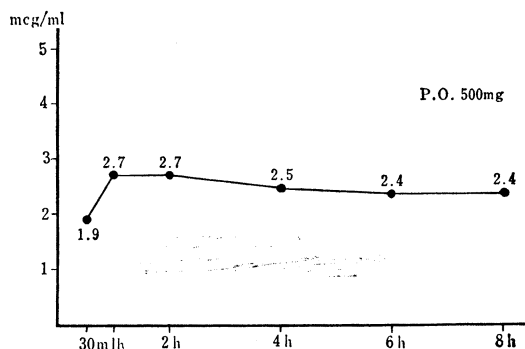


表1 MIC of PA on various kinds of bacterias in comparison with nalidixic acid

		PA	NA			PA	NA
標準株	<i>E. coli</i> B	100<	25	病原菌	1. <i>Klebsiella</i>	1.56	3.125
	<i>Proteus</i> OX-K	6.25	12.5		2. <i>Klebsiella</i>	100<	100<
	<i>B. mycoideus</i>	25	100		1. <i>Proteus</i>	100<	100<
	<i>E. coli</i> NIHJ	100<	100		2. <i>Proteus</i>	100<	100<
	<i>St. aur.</i> 209 P	25	100<		3. <i>Proteus</i>	100<	100<
	<i>St. aur.</i> Terashima	25	100<		4. <i>Proteus</i>	100<	100<
	<i>Proteus</i> OX-2	100<	100<		5. <i>Proteus</i>	100<	100<
	<i>E. coli</i> O-55	100<	50		6. <i>Proteus</i>	100<	100<
	<i>Shigella flexneri</i>	100	100<		7. <i>Proteus</i>	100<	12.5
	<i>E. coli</i> O-11	50	50		8. <i>Proteus</i>	100<	100<
病原菌株	1. <i>E. coli</i>	100<	100<	病原菌株	9. <i>Proteus</i>	100<	100
	2. <i>E. coli</i>	100<	100<		10. <i>Proteus</i>	100	100<
	3. <i>E. coli</i>	100<	100<		11. <i>Proteus</i>	100<	100<
	4. <i>E. coli</i>	100	100<		12. <i>Proteus</i>	100<	100<
	5. <i>E. coli</i>	100	100<	病原菌株	1. <i>Pseudomonas</i>	100<	100<
	6. <i>E. coli</i>	100<	25		2. <i>Pseudomonas</i>	100<	100<
	7. <i>E. coli</i>	100<	12.5		3. <i>Pseudomonas</i>	50	100<
	8. <i>E. coli</i>	100<	100<		4. <i>Pseudomonas</i>	100<	100<
	9. <i>E. coli</i>	100<	25		5. <i>Pseudomonas</i>	100<	100<
	10. <i>E. coli</i>	100<	100<		6. <i>Pseudomonas</i>	100<	100<
	11. <i>E. coli</i>	100<	100<		1. <i>Alcaligen. f.</i>	100<	100<
	12. <i>E. coli</i>	100	25		2. <i>Alcaligen. f.</i>	100<	100<
	13. <i>E. coli</i>	100	25		<i>Staph. epid.</i>	25	100<

表2 Serum levels of PA in adults

p. o. 500 mg

No.	Time					
	30m	1h	2h	4h	6h	8h
1	2.1	2.5	3	2.5	2.5	2.5
2	1.2	3	2.5	2.5	2.3	2.1
3	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Average	1.9	2.7	2.7	2.5	2.4	2.4

Method: thin layer cup method (mcg/ml)

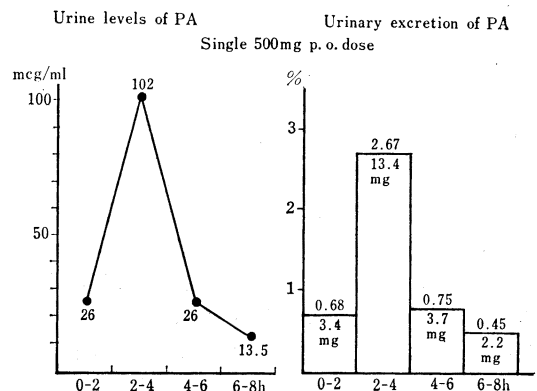
Used strain: *E. coli* Kp

り、半減期がかなり長いものと思われた。

3. 尿中排泄

少量の 0.2 N NaOH で溶解した PA 溶液を滅菌蒸留水で 40 倍に希釈し、1/15 M 磷酸緩衝液で 2 倍希釈して標準液を作製した。測定法は血中濃度測定と同様に行なった。健康成人 3 名に PA 500 mg (2 カプセル) を経口投与後 8 時間まで尿中濃度、尿中排泄量を測定した。その結果は図 2、表 3 のとおりである。尿中濃度の peak は 2~4 時間目にみられ、平均 102 mcg/ml に

図 2



達し、6~8 時間の間にも平均 13.5 mcg/ml 測定された。しかし尿中排泄量は低く、最高尿中濃度が得られる 2~4 時間の排泄率は 2.67%，排泄量 13.4 mg にすぎず、8 時間までの total recovery も 4.5% と低い。PA の尿中に検出される代謝物質として Substance A (β -Hydroxy PA), Substance N, PA glucuronide, Substance A glucuronide, Substance N glucuronide が知られており、主として PA と β -Hydroxy PA が抗

表3 Urinary excretion of PA in adults

		p. o. 500 mg			
		0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h
1	mcg/ml	26	130	26	15
	mcg	2,860	16,900	2,860	1,200
2	mcg/ml	20	100	20	5.5
	mcg	2,500	9,500	3,200	1,870
3	mcg/ml	32	76	32	20
	mcg	4,800	2,736	5,120	3,600
Average	mcg/ml	26	102	26	13.5
	mcg	3,387	13,360	3,727	2,223

Total recovery 4.5%

Method: thin layer cup method

Used strain: *E. coli* Kp

菌力をもち、この2者の抗菌スペクトラムがやや異なる点に問題があると思われる。しかし、2~4時間の間に得られる尿中濃度は抗菌剤としては必要十分のものと思われる。

Ⅲ. 臨床的検討

1. Disc 法による感受性

大日本製薬株式会社から提供をうけた Disc を使用し、heart infusion agar を用いた間接法で測定した。判定は阻止円の直径が 8 mm 以下を (-), 8~9.9 mm を (±), 10~15.9 mm を (+), 16~21.9 mm を (++)、22 mm 以上を (+++) とした。比較のために用いた NA, nitrofurantoin 系薬剤 (以下 ft と略す), gentamicin (GM と略す) は昭和1濃度法 Disc を使用した。

表4 Disc sensitivity of PA in comparison with nalidixic acid, nitrofurantoin and gentamicin

No.	Species	NA	ft	PA	GM
1	<i>E. coli</i>	+	+	++	++
2	<i>Alcalig. faecal</i>	-	-	-	+
3	<i>Pseudomonas</i>	-	-	-	+
4	<i>E. coli</i>	++	++	+++	++
5	<i>Klebsiella</i>	+	-	-	++
6	<i>E. coli</i>	+++	+++	+++	++
7	<i>E. coli</i>	-	+++	-	++
8	<i>Proteus</i>	+++	+	++	++
9	<i>E. coli</i>	+++	++	+++	++
10	<i>Pseudomonas</i>	+	-	±	+
11	<i>Proteus</i>	+++	++	+++	++
12	<i>Staphyl. epid.</i>	+	+	+++	++
13	<i>E. coli</i>	+++	++	+++	++
14	<i>E. coli</i>	+++	-	++	++
15	<i>Pseudomonas</i>	+++	++	+++	+++

尿路感染症から分離した 15 菌株について感受性テストを行なった成績を表4に示す。*E. coli* 7株の成績は NA と本剤との著しい相関を示し、交叉耐性が推定された。*Staphylococcus* は 1 株であるが PA のほうが NA よりも感受性がよかつた。(一)~(±)であつた例数は PA と ft が同数であり、NA は少しく少なかつたが、(++)~(+++)の感受性のあつた例数は PA 10例、NA 8例、ft 7例と PA が多かつた。症例が少ないので確言はできないが、PA の感受性は NA, ft と大差ないと思われる。

2. 臨床成績

急性単純性膀胱炎 22 例、慢性複雑性膀胱炎 4 例、急性腎盂腎炎 4 例、慢性腎盂腎炎 3 例、計 33 例を対象とした(表5)。投与量は小児の 1 例を除き、1日 1~3g とした。単純性膀胱炎の症例は基疾患を除外することが困難であるので、男子患者はすべて除外し、女子に限定した。かつ膀胱鏡の所見を必須条件として、自覚症状、尿中細菌、白血球の証明できた症例のみを対象とした。急性単純性膀胱炎の効果判定にあつては、原則として膀胱鏡所見を参考にして、自覚症状、尿中細菌、尿中白血球が3日以内に消失したものを著効、5日以内に消失したものを有効とし、1週間までに消失しないものを無効とした。その成績は著効 17 例 (77.3%)、有効 2 例 (9.1%)、無効 3 例であり、有効率は 86.4 %であつた。自覚症状の消失は無効例を除き、19 例中平均 2.8 日、尿中細菌消失日数は 20 例中平均 3.6 日、尿中白血球消失日数は 15 例中平均 3.1 日であり、かなりすぐれた成績である。

急性腎盂腎炎 4 例の成績は有効率 50 %であつた。効果の判定は単純性膀胱炎に準じた。

慢性、複雑性膀胱炎ならびに腎盂腎炎では効果の判定がかなり困難であり、実際に基疾患が除去されなければ治癒が望めないものが多く、かつ留置カテーテルなどの異物のある場合は尿中白血球が消失することは望めず、尿中細菌数は日中変動する。したがって早朝尿を採取して尿中細菌数を算定し、尿中細菌数が消失または有意の減少を示して 10^8 以下にコントロールされた場合を有効とし、不変、増加したものを無効と判定した。慢性膀胱炎 4 例の有効率は 50 %、慢性腎盂腎炎 3 例中有効は 1 例のみであつた。

菌種別成績では表6のように、*Proteus*, *Pseudomonas* を除いた gram negative bacilli の有効率は 25 例中 20 例 (80%) であり、*E. coli* に対する有効率は 75 %である。*Staphylococcus* では 3 例中 2 例が有効であつた。投与量と治療成績の関係は表7のように、1日 1.5 g 投与群では 24 例中に 11 例の無効例 (45.8%) があ

表5 臨床成績

疾患	No.	性	年齢	起炎菌	PA感受性		菌数	合併症	投与量 (cap×日)	自覚症状 消失日数
					Disc	MIC				
単 純 性 膀 胱 炎	1	♀	28	<i>E. coli</i>	卅			右遊走腎	6×3	3
	2	♀	21	<i>E. coli</i>	卅	100<	10 ⁵ <	右遊走腎	$\begin{cases} 6\times 7 \\ 4\times 14 \end{cases}$	7
	3	♀	20	<i>E. coli</i>			10 ⁵	なし	6×6	1
	4	♀	19	<i>E. coli</i>			10 ⁸	なし	6×3	4
	5	♀	61	<i>E. coli</i>	卅		10 ⁵ <	なし	$\begin{cases} 12\times 4 \\ 6\times 7 \end{cases}$	2
	6	♀	25	<i>E. coli</i>	±		10 ⁴	なし	6×3	1
	7	♀	40	<i>E. coli</i>	++	100<			$\begin{cases} 6\times 3 \\ 4\times 7 \end{cases}$	2
	8	♀	27	<i>E. coli</i>			10 ⁵ <	なし	$\begin{cases} 12\times 3 \\ 6\times 2 \end{cases}$	3
	9	♀	30	<i>E. coli</i>			10 ⁸	膀胱色素沈着	6×3	$\begin{cases} 4 \text{ 日後} \\ \text{消失せず} \end{cases}$
	10	♀	36	<i>E. coli</i>	++	100<	2×10 ⁵	乳糜尿	6×3	3
	11	♀	59	<i>Klebsiella</i>			10 ⁵ <	右遊走腎	6×3	3
	12	♀	46	<i>Klebsiella</i>			10 ⁵ <	なし	6×5	3
	13	♀	4	<i>Klebsiella</i>		100<	7×10 ⁷	なし	3×3	3
	14	♀	38	<i>Proteus</i>				なし	$\begin{cases} 6\times 3 \\ 4\times 7 \end{cases}$	4
	15	♀	34	<i>G.N.B.</i>				左腋窩癰	6×3	3
	16	♀	33	<i>G.N.B.</i>				なし	6×3	2
	17	♀	29	<i>G.N.B.</i>				なし	6×3	2
	18	♀	23	<i>G.N.B.</i>					6×6	$\begin{cases} 6 \text{ 日後} \\ \text{消失せず} \end{cases}$
	19	♀	29	<i>G.N.B.</i>					6×3	3
	20	♀	29	<i>G.N.B.</i>					6×2	2日目改善
	21	♀	46	<i>Staph. epid.</i>			10 ⁹		6×6	3
	22	♀	27	<i>Staph. aur.</i>		25			$\begin{cases} 12\times 3 \\ 6\times 7 \end{cases}$	2
慢 性 膀 胱 炎	23	♀	57	<i>E. coli</i>			10 ⁵ <	膀胱腫瘍	8×8	11(改善)
	24	♂	62	$\begin{cases} E. coli \\ Pseud. \end{cases}$	卅		10 ⁵ <	$\begin{cases} \text{尿道狭窄} \\ \text{膀胱癌} \end{cases}$	6×7	
	25	♂	61	<i>E. coli</i>	++	100<		顆粒状膀胱炎	$\begin{cases} 8\times 3 \\ 6\times 37 \end{cases}$	$\begin{cases} \text{投与前より} \\ \text{なし} \end{cases}$
	26	♂	61	<i>Pseud.</i>			10 ⁵ <	前立腺腫瘍	6×14	
急 性 腎 盂 腎 炎	27	♀	27	<i>E. coli</i>			10 ⁷	右遊走腎	$\begin{cases} 12\times 3 \\ 6\times 4 \end{cases}$	3
	28	♂	65	<i>E. coli</i>	—		10 ⁵	前立腺腫瘍	6×30	7
	29	♀	22	<i>E. coli</i>	++	100	4×10 ⁶	右遊走腎	8×6	3
	30	♂	24	<i>Pseud.</i>	卅	50		巨大尿管	6×8	3
慢 性 腎 盂 腎 炎	31	♂	47	<i>Staph. aur.</i>			10 ⁸	腎結石	6×14	3
	32	♀	65	<i>Morganella</i>	卅	100<	10 ⁸	膀胱腫瘍水腎	$\begin{cases} 6\times 7 \\ 12\times 4 \end{cases}$	消失せず
	33	♀	41	<i>Pseud.</i>	—		10 ⁵ <	神経因性膀胱	$\begin{cases} 6\times 7 \\ 3\times 10 \end{cases}$	4

尿中細菌 消失日数	尿中白血球 消失日数	効果	副作用	備 考
3	3	著効	—	
14	(蛋白7日)	無効	—	
3	3	著効	—	
2	2	著効	—	
2	(蛋白2)	著効	食思不振 膨満感	
3	3	著効	食思不振	
4	(蛋白4)	著効	—	
3	3	著効	—	
{ 4日後 10 ⁵		無効	—	
3	3	著効	—	
3	3	著効	—	
5	5	有効	—	
3	3	著効	—	
4	4	著効	—	
3	3	著効	—	
2	2	著効	—	
2	2	著効	—	
{ 6日目 再燃	{ 6日目 消失せず	無効	—	
3	3	著効	—	
2	{ 2日目 改善	有効	—	
3	3	著効	—	
4	4	著効	食思不振 膨満感	
11		有効	—	
消失せず	消失せず	無効	—	{ カテー テル留置
2	2	著効	—	
		無効	—	
3	7	有効	—	
消失せず		無効	—	
5 (3日目10 ⁴)	3	著効	—	
消失せず	7	無効	—	
消失せず	消失せず	無効	—	術前
消失せず	消失せず	無効	—	
9	9	有効	—	

表6 菌種別治療成績

菌 種	例 数	著 効	有 効	無 効
<i>E. coli</i>	16	10 (62.5%)	2 (12.5%)	4
<i>Klebsiella</i>	3	2	1	
<i>Proteus</i>	2	1		1
<i>Pseudomonas</i>	4		1	3
<i>G.N.B.</i>	6	4	1	1
<i>Staphylococcus</i>	3	2		1
Total	34			

表7 投与量別治療成績

1日投与量 (カプセル)	例 数	著 効	有 効	無 効
3	1	1		
6	24	11	2	11
8	3	2	1	
12	5	3	2	

るが、1日2g以上投与群には全く無効例がない。急性単純性膀胱炎の無効例3例もすべて1日1.5g投与であることを考えれば、1日2g以上の投与が望ましいと思われた。

3. 副作用

自覚的に本剤によると思われる副作用が認められたのは33例中3例であるが、軽度の胃腸症状を主体としたものであり、うち2例は1日3g投与から1.5gに減量することにより症状は消失した。他の1例は眩暈を訴えたが、本剤によるものかどうか確認しがたかつた。12例について血色素、赤血球、15例について白血球を投与前、中、後測定したが、血色素では変化なく、赤血球では無変化のものが多く、一部減少、増加する例が相半した。白血球は主として急性腎盂腎炎の病勢に相関して減少した例もあるが、病的に減少した例はない(図3, 4)。GOP, GPT, 尿素窒素, クレアチニンも投与前後に異常高値を認めたものはなく、数日から1ヵ月程度の投与では肝、腎機能には影響を与えないものと思われる。

IV. 総括ならびに考案

本剤は大日本製薬株式会社総合研究所で研究開発された国産の新抗菌剤であることは注目すべきことであるが、構造式上NAの母核ときわめて類似しているため、NAとの交叉耐性があるという点が問題になる。しかしNAに比較して gram positive cocci に対する抗菌力が強く、代謝物である β -Hydroxy PA が gram negative bacilli に対してNAと同等の抗菌力を有するという興味深い特徴がある。西日本化学療法学会シンポジウムで

図3 Effect on peripheral blood

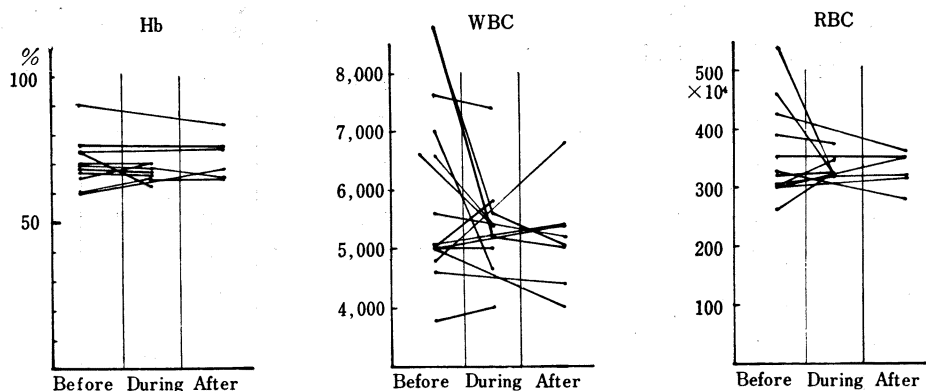
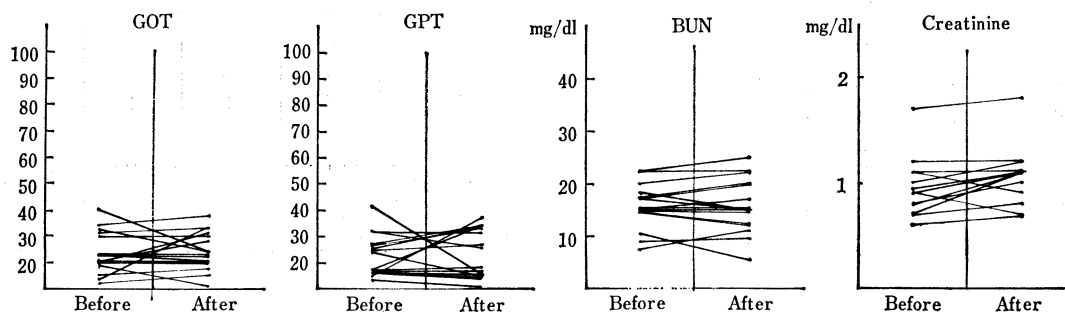


図4 Effect on liver and kidney



示された各種標準株、病巣分離菌株の MIC は必ずしも低いものではない。とくに臨床分離株ではかなりの耐性株が見出され、中沢教授は耐性の誘導のあることを指摘された。一方化学療法剤の特性として測定条件によつて測定される体液中薬剤濃度にかなりの差を生じ、指示菌として *B. subtilis* を使用した場合は代謝物である β -Hydroxy PA の検出感度が鈍くなるという問題もある。*E. coli* Kp 株を用いた教室の測定成績でも、血清中濃度は決して高いものではなく、500 mg (2 カプセル) 経口投与後 1 時間に 2.7 mcg/ml を記録し、8 時間後も半減しなかつた。尿中排泄量も必ずしも多くなく、8 時間までの回収率は 4.5 % であつたが、500 mg (2 カプセル) 経口投与後 2~4 時間に 102 mcg/ml の尿中濃度が得られ、尿路感染症治療に必要な十分な濃度と考えられた。実際に本剤を尿路感染症患者に使用した経験では、急性単純性膀胱炎 22 例中 86.4 % の有効率を得、これらの症例においては、自覚症状、尿中細菌、白血球が 3~5 日以内に消失し、有効以上例の自覚症状消失平均日数

2.8 日、尿中細菌消失平均日数 3.6 日、尿中白血球消失平均日数 3.1 日とすぐれたものであり、抗菌剤として十分使用するに足るものと思われた。また、1 日 2g 以上使用群に無効例がなかつたことから、投与量としては 1 日 2g 以上が望ましいと思われた。副作用としては軽度の胃腸症状を訴えるもののみで、37 日まで投与した症例を含めて、末梢血、肝、腎に対する影響は認められなかつた。

参考文献

- 1) 清水当尚, 中村信一, 高瀬善行: 新抗菌剤 Piromidic acid の研究 I. 抗菌作用。Chemotherapy 19 (5): 379~386, 1971
- 2) 清水当尚, 中村信一, 高瀬善行, 関根 豊, 鈴木啓郷, 中村 清: 新抗菌剤 Piromidic acid の研究 II. 吸収, 分布, 排泄および代謝。Chemotherapy 19 (5): 387~393, 1971
- 3) Piromidic acid 新薬シンポジウム, 第 18 回日本化学療法学会西日本支部総会, 神戸, 昭和 45 年 11 月

FUNDAMENTAL STUDIES AND CLINICAL EVALUATION OF PIROMIDIC ACID ON URINARY TRACT INFECTIONS

YOSHITADA OHI, KAZUYUKI TSUNODA, NICHIRO SAKAMOTO,
TAKASHI KAWABATA and KENICHIRO OKAMOTO
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Piromidic acid is a new synthetic antibacterial agent synthesized and developed in Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. in Japan.

It has been known that there is cross-resistance between this agent and nalidixic acid and the former is active against gram-positive cocci as well as gram-negative bacilli. Minimal inhibitory concentrations of piromidic acid against preserved standard strains and clinically isolated strains were higher in gram-negative bacilli than those of nalidixic acid and lower in gram-positive cocci.

Serum and urine levels of piromidic acid were measured in 3 healthy adults receiving a single oral dose of 500 mg. An average serum level reached to a maximum of 2.7 mcg/ml 1 hour after administration and was 2.4 mcg/ml 8 hours later.

An average urine level reached to a peak of 10.2 mcg/ml 2 to 4 hours which was considered enough concentration to treat urinary tract infections. Recovery from urine for 8 hours was 4.5% of the administered dose.

Piromidic acid was administered at doses 1.5 to 3g/day for 2 to 37 days in 33 cases of urinary tract infections consisting of 22 cases of acute cystitis, 4 cases of chronic cystitis, 4 cases of acute pyelonephritis and 3 cases of chronic pyelonephritis.

Excellent clinical result was obtained in 19 of 22 cases of acute cystitis (86.4%) and excellent or good result was also obtained in 2 of 4 cases of chronic cystitis (50%), 2 of 4 cases of acute pyelonephritis (50%) and 1 of 3 cases of chronic pyelonephritis (33.3%).

The recommended dosage for these infections was 2 g/day at which every case responded well. No unfavorable effects were observed with peripheral blood, liver and kidney functions except for a mild gastro-intestinal disturbance in a few cases.