

Sulfamthoxazole-Trimethoprim 合剤の眼科的応用

三国政吉・大石正夫・今井正雄・高橋篁子・滝沢 元

新潟大学眼科教室

Sulfamethoxazole (以下 SMX) と trimethoprim (以下 TMP) 合剤の 1 錠中には, SMX 400 mg および TMP 80 mg が単に mix されて含まれているものである。SMX はわが国において開発されたサルファ剤で $C_{10}H_{11}O_3N_3S$ の分子式で表われ、分子量約 253 の long-acting sulfa drug である。TMP はジアミノピリミジン系の誘導体で、化学名 2, 4-diamino-5-(3', 4', 5'-trimethoxybenzyl) pyrimidine, 分子式 $C_{14}H_{18}O_3N_4$, 分子量約 290 の薬剤である。

本合剤は、選択的に細菌の葉酸代謝経路の連続した 2 カ所を阻止するので相乗的な抗菌力増大が期待され、経口投与による吸収は良好で、毒性が低いということから、欧州を中心として諸外国においてきわめて高く評価されている。

私どもはこの度本合剤の眼科領域における応用に関し、基礎的ならびに臨床実験を行なう機会を得たので、以下にその成績の要点を述べる。

抗 菌 力

教室保存の眼感染症の主な起炎菌 8 菌種 34 株および対照菌株として *Staphylococcus aureus* FDA 209P JC-1 に対する SMX, TMP 各単独の最小発育阻止濃度を寒天平板希釈法によつて測定した。使用培地は MUELLER-HINTON 培地に 7.5% の溶血性馬血液を加えた pH 7.4 のものを使用した。成績は表 1 のとおりである。なお、以下の最小発育阻止濃度の測定も同様に行なつた。

表のとおり、SMX は *Koch-Weeks* 菌 3.13 mcg/ml, *Morax-Axenfeld* 菌 0.78 mcg/ml, 肺炎球菌 25~>100 mcg/ml, ジフテリー菌 6.25~50 mcg/ml, 淋菌 12.5 mcg/ml, レンサ球菌 1.56~>100 mcg/ml, ブドウ球菌 6.25~20 mcg/ml, 緑膿菌 100 mcg/ml 以上, *Staphylococcus aureus* 209P 25 mcg/ml で発育を阻止している。一方、TMP は *K-W* 菌 0.19 mcg/ml, *M-A* 菌 0.19 mcg/ml, 肺炎球菌 0.19~50 mcg/ml, ジフテリー菌 0.19~3.13 mcg/ml, 淋菌 0.19 mcg/ml, レンサ球菌 0.19~>100 mcg/ml, ブドウ球菌 0.19~0.78 mcg/ml, 緑膿菌 100 mcg/ml 以上, *Staphylococcus aureus* 209P 0.78 mcg/ml である。したがつて、両剤とも緑膿菌以外のグラム陽性、陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを持つているといえる。

次に、この 34 株のうちの 6 株, *Staphylococcus aureus*

209P の 1 株の計 7 株について、SMX:TMP を 16:1 に混合した際の抗菌力を測定してみた (表 2)。

表に見るとおり、*K-W* 菌 0.2/0.0125 mcg/ml, *M-A* 菌 <0.1/0.00625 mcg/ml, 肺炎球菌 II 100>6.25 mcg/ml, 同 III 6.25/0.39 mcg/ml, レンサ球菌 >100/>6.25 mcg/ml, 淋菌 <0.1/<0.00625 mcg/ml, *Staphylococcus aureus* 209P 0.39/0.025 mcg/ml である。肺炎球菌 II, レンサ球菌では、SMX の抗菌力増強ははつきりしないが、TMP は 8~16 倍抗菌力増強がみられ、

表 1 抗菌スペクトル (mcg/ml)

供 試 菌 株	株数	SMX	TMP
Koch-Weeks 菌	4	3.13	0.19
Morax-Axenfeld 菌	7	0.78	0.19
肺 炎 球 菌	8	25~>100	0.19~50
ジ フ テ リ ー 菌	4	6.25~50	0.19~3.13
淋 菌	1	12.5	0.19
レ ン サ 球 菌	4	1.56~>100	0.19~>100
ブ ド ウ 球 菌	4	6.25~25	0.19~0.78
緑 膿 菌	2	>100	>100
<i>Staph. aur.</i> Rosenbach FDA 209P JC-1	1	25	0.78

M-H agar+7.5%溶血性馬血液

表 2 保存株に対する MIC (mcg/ml)

菌 種	SMX	TMP	S-T 混合 混合比 16:1
Koch-Weeks 菌	3.13	0.19	0.2/0.0125
Morax-Axenfeld 菌	0.78	0.19	<0.1/<0.00625
<i>D. pneumoniae</i> II	>100	50	100/6.25
" III	>100	3.13	6.25/0.39
<i>Strept. virid.</i>	>100	>100	>100/>6.25
<i>N. gonorrhoeae</i>	12.5	0.19	<0.1/<0.00625
<i>Staph. aur.</i> FDA 209P	25	0.78	0.39/0.025

M-H agar+7.5%溶血性馬血液

対照菌株の *Staphylococcus aureus* 209P では、SMX 64 倍、TMP 32 倍の抗菌力増強がみられ、各薬剤の合剤にした時の抗菌力 (MIC)/単独の際の抗菌力 (MIC) の和で表わされる FIC index は 0.05 で、その他の菌株においても FIC index はすべて 0.2 以下となり著しい抗菌力の増強がみられている。

ブドウ球菌感受性

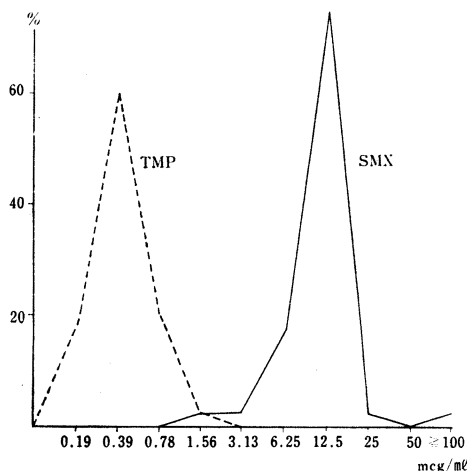
臨床分離の coagulase 陽性ブドウ菌 40 株についての感受性を見るに、図 1 のとおり、SMX では 1.56~ ≥ 100 mcg/ml の広い範囲に分布し、分布の山は 12.5 mcg/ml に見られる。TMP では 0.19~1.56 mcg/ml で、分布の山は 0.39 mcg/ml に見られた。

上記ブドウ球菌のうち 16 株について、SMX : TMP を 16 : 1 に混合した際の抗菌力は表 3 のとおりで、SMX 単独では 3.13~25 mcg/ml、TMP 単独では 0.19~1.56 mcg/ml で発育を阻止されるが両剤を 16 : 1 の比で混合した場合の FIC index は 0.07~0.19 となりブドウ球菌においても著しい抗菌力の増強がみられた。

緑膿菌感受性

臨床分離の緑膿菌 10 株に対し、同様に測定した (表 4)。SMX、TMP 単独ではほとんど全株 > 100 mcg/ml の抗菌力であつたが、合剤の場合は、SMX は約半数が 100 mcg/ml 以下に、また TMP でも殆どが 8 倍以上の抗菌力を示し、特に TMP において明らかな抗菌力増強

図 1 *Staph. aureus* 感受性分布 (40 株)



mcg/ml	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
SMX				1 (2.5)	1 (2.5)	7 (17.5)	29 (72.5)	1 (2.5)		1 (2.5)
TMP	7 (17.5)	24 (60.0)	8 (20.0)	1 (2.5)						

()%

がみられた。

眼内移行

体重約 2 kg の白色成熟家兎を用いて、前房水内移行について検討した。測定はすべて Bioassay によつた。すなわち、SMX 単独の際は、*Escherichia coli* B を検定菌とし、培地として Glucose SIMONS 培地を用いる薄層カップ法、TMP、SMX+TMP 測定には、*Bacillus*

表 3 臨床分離株に対する MIC (mcg/ml)

菌 種	SMX	TMP	S/T 混合 混合比 16 : 1
<i>Staph. aureus</i> 3	12.5	0.39	0.2/0.0125
" 7	12.5	0.78	0.2/0.0125
" 9	12.5	0.39	0.2/0.0125
" 13	12.5	1.56	0.39/0.0125
" 15	3.13	0.39	0.2/0.0125
" 17	12.5	0.78	0.39/0.025
" 20	6.25	0.78	0.39/0.025
" 26	12.5	0.19	0.2/0.0125
" 28	12.5	0.39	0.2/0.0125
" 29	12.5	0.39	0.39/0.025
" 30	12.5	0.39	0.39/0.025
" 33	12.5	0.39	0.39/0.025
" 34	25	0.39	0.39/0.025
" 37	12.5	0.19	0.2/0.0125
" 38	12.5	0.39	0.39/0.025
" 39	12.5	0.39	0.2/0.0125

表 4 臨床分離株に対する MIC (mcg/ml)

菌 種	SMX	TMP	S/T 混合 混合比 16 : 1
<i>Ps. aeruginosa</i> 23	> 100	> 100	100/6.25
" 24	50	100	$< 12.5 / < 0.78$
" 31	> 100	> 100	$> 100 / > 6.25$
" 32	> 100	> 100	$> 100 / > 6.25$
" 255	> 100	> 100	100/6.25
" 256	> 100	> 100	100/6.25
" 257	> 100	> 100	$> 100 / > 6.25$
" 258	> 100	> 100	$> 100 / > 6.25$
" 259	> 100	> 100	50/3.13
" 早川	> 100	> 100	100/6.25

pumilus を検定菌として MUELLER-HINTON 培地を用いる薄層カップ法によつた。Standard は全部 pH 7.2 の phosphate buffer を用いた。

1) SMX 単独 (200 mg/kg 経口投与)

図2のとおり、前房水内濃度は、2時間後すでに peak に達し、44.5 mcg/ml の高値が得られ、以後漸減して、24 時間後も 4.1 mcg/ml の濃度が測定された。同時に測定した血清中濃度も、2 時間後にピークがみられ、24 時間まで測定可能であつた。この際の前房水・血清比は50 %前後となるので、前房水内移行は極めて良好といえる。

2) TMP 単独 (40 mg/kg 経口投与)

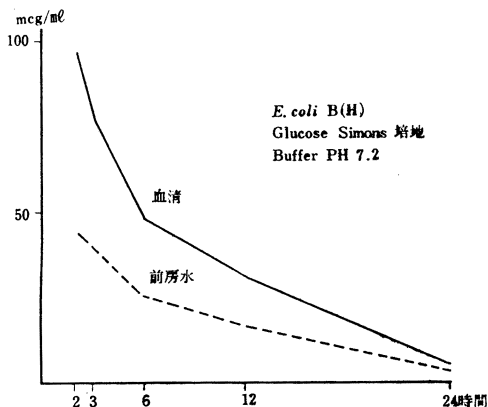
図3に見るとおり、前房水内濃度では、1~24 時間に測定可能でピークは3時間後 1.35 mcg/ml である。血清中からも24 時間まで TMP が証明され、ピークは2時間後であつた。房水・血清比は SMX 同様 50 %前後といえるので、TMP も前房水内移行は良好である。

3) SMX+TMP

SMX, TMP の分離定量は施行しなかつた。SMX : TMP を 5 : 1 に内服させると、血清中では SMX : TMP が 10~40 : 1 程度の比率になるので、あらかじめ SMX : TMP が 20 : 1 の standard curve を作製しておき、合剤投与後の前房水および血清のつくる阻止円と比較してみた。

SMX 200 mg/kg+TMP 40 mg/kg 経口投与後の前房水内および血清中濃度は図4に示した。

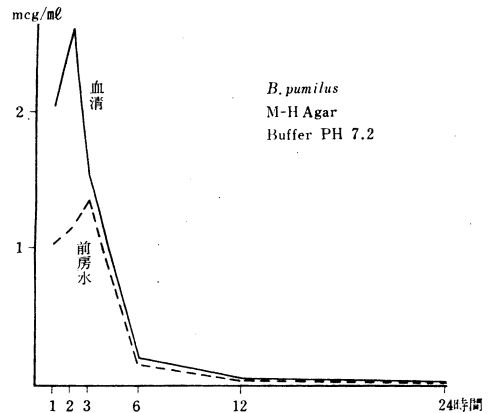
図2 SMX 200 mg/kg 経口投与後の前房内移行 (家兎眼)



時間	2	3	6	12	24
前房水	42~52 (44.5)	39 (39.0)	26 (26.0)	17 (17.0)	3.6~5 (4.1)
血清	41~124 (97.3)	78 (78.0)	41~65 (48.1)	20~34 (30.9)	4.4~7.6 (5.9)

mcg/ml () 平均

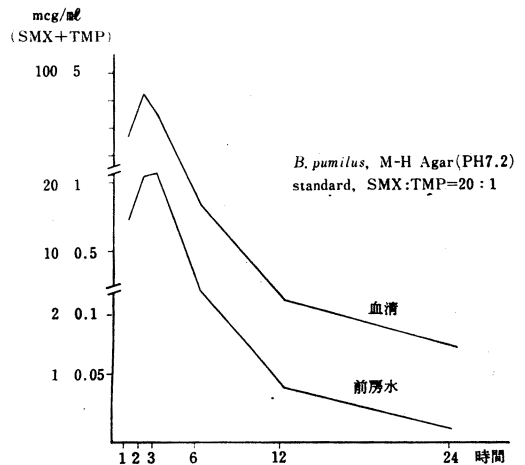
図3 TMP 40 mg/kg 経口投与後の前房内移行 (家兎眼)



時間	1	2	3	6	12	24
前房水	0.8~1.4 (1.02)	0.96~1.4 (1.16)	0.56~1.9 (1.35)	0.12~0.17 (0.16)	0.02~0.04 (0.03)	0~0.04 (0.02)
血清	1.9~2.2 (2.05)	2.6 (2.60)	0.8~2.6 (1.56)	0.12~0.24 (0.18)	0.04~0.06 (0.05)	0.02~0.08 (0.04)

mcg/ml () 平均

図4 SMX 200 mg/kg+TMP 40 mg/kg 経口投与後の前房内移行 (家兎眼)



時間	1	2	3	6	12	24
前房水	0.01~1.5 (0.76)	0.80~2.2 (1.55)	0.92~2.0 (1.67)	0.20~0.24 (0.22)	0.02~0.06 (0.04)	0~0.02 (0.01)
血清	1.8~3.7 (2.72)	3.3~4.7 (4.23)	2.1~4.3 (3.57)	0.52~0.92 (0.84)	0.14 (0.14)	0.06~0.08 (0.07)

表の数字は TMP の量, () 平均

表5 ST合剤臨床成績

症 例	年 令	性	病 名	起 炎 菌	SMX-TMP 投与法			効 果	副 作 用
					1日量(錠)	投与日数	総量(錠)		
1	19	♂	右外麦粒腫	<i>Staph. aur.</i>	4(2×2)	5	20	+	—
2	12	♀	〃	〃	2(1×2)	5	10	+	—
3	26	♀	〃	〃	4(2×2)	5	20	+	—
4	21	♂	〃	〃	4(2×2)	5	20	+	—
5	42	♂	左外麦粒腫	〃	4(2×2)	6	24	+	—
6	22	♀	〃	〃	4(2×2)	7	28	±	—
7	52	♂	〃	〃	4(2×2)	5	20	+	—
8	60	♀	〃	〃	4(2×2)	5	20	+	—
9	37	♂	左内麦粒腫	〃	4(2×2)	5	20	+	—
10	46	♀	右内麦粒腫	〃	4(2×2)	5	20	+	—
11	20	♂	〃	〃	4(2×2)	7	28	+	—
12	16	♀	〃	〃	4(2×2)	7	28	±	—
13	42	♂	左慢性涙のう炎	<i>Pneumococcus</i>	4(2×2)	7	28	±	—
14	48	♂	左急性涙のう炎	<i>Ps. aeruginosa</i>	4(2×2)	5	20	—	—
15	73	♂	右角膜浸潤	〃	4(2×2)	10	40	+	—
16	45	♂	左角膜潰瘍	Gram(—) bacillus	4(2×2)	5	20	—	—
17	28	♀	左角膜深層異物	〃	4(2×2)	5	20	+	—
18	14	♂	右外傷性虹彩毛様体炎	〃	2(1×2)	10	20	+	—
19	48	♂	左後発感染	<i>Staph. epider.</i>	4(2×2)	3	12	—	—

前房水内濃度は、2時間値 TMP 1.55 mcg/ml+SMX 31 mcg/ml, 3時間値がピークで TMP 1.67 mcg/ml+SMX 33.4 mcg/ml, 6時間後まで比較的急減して TMP 0.22 mcg/ml+SMX 4.4 mcg/ml, 24時間値は TMP 0.01 mcg/ml+SMX 0.2 mcg/ml の濃度である。

血清中濃度も同様1時間から24時間まで測定されピークは2時間値 TMP 4.23 mcg/ml+SMX 84.6 mcg/ml で、房水血清比は40%前後となる。したがって、合剤の前房水内移行は良好であるといえる。

この値を、前の SMX, TMP 各単独投与の際の濃度と比較すると、SMX では合剤のほうがやや低値に、TMP ではやや高値に見える。しかし、検体中の SMX : TMP を 20 : 1 と決めて測定したことにも問題があるが、SMX, TMP いずれにしても大きな差ではないので、合剤にして投与しても前房水内移行は障害あるいは促進されるということはないようである。

今回、私どもは SMX, TMP 分離定量は行なわなかったが、本合剤の血中濃度は長時間持続することが知られ

表6 ST合剤臨床成績

病 名	例数	投与日数	効 果		
			+	±	—
外 麦 粒 腫	8	5~7	7	1	
内 麦 粒 腫	4	5~7	3	1	
慢性涙のう炎	1	7		1	
急性涙のう炎	1	5			1
角 膜 浸 潤	1	10	1		
角 膜 潰 瘍	1	5			1
角 膜 深 層 異 物	2	5	2		
後 発 感 染	1	3			1
外傷性虹彩毛様体炎	1	10	1		
計	20		14	3	3

たし、また前房水内移行も良好であると思われた。

以上のとおり Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤(ST合剤)には、相乗作用による著明な抗菌力増強があり、前房水内濃度、血清中濃度は長時間持続することが知られたので、眼感染症に用いてすぐれた臨床効果が期待されるところである。

臨床成績

症例は、12才～73才の20例で、男13名、女7名である。疾患の内訳は、外麦粒腫8例、内麦粒腫4例、急性、慢性涙のう炎各1例、角膜浸潤1例、角膜潰瘍1例、角膜深層異物2例、後発感染1例および外傷性虹彩毛様体炎1例である。

ST合剤は1錠中SMX 400 mg, TMP 80 mgを含有するものを用い、1日投与量は小児2錠、大人4錠で、2回に分けて5日～10日間経口投与した。用いた総量は10錠～40錠である。

外麦粒腫については、全例ブドウ球菌が検出されたが、本剤2～4錠/日、5～7日投与により、7例は切開排膿を加えることなく吸収、治癒し有効に作用した。1例は排膿して1週間で治癒した。

内麦粒腫の4例には、本剤4錠/日分2内服により、5～7日間の使用で、3例に有効、1例はやや有効の成績であった。

慢性涙のう炎の1例は、涙のう貯溜液(膿)から肺炎球菌が証明されたもので、本剤4錠/日、7日間投与し、涙のう貯溜液は膿性から粘性性と変化をみて、やや有効と判定した。

緑膿菌が検出された急性涙のう炎に、4錠/日、5日間投与し、発赤、腫脹、疼痛等の症状の軽度の改善を見たが、無効と判定し、6日目他剤に変更した。

角膜浸潤の1例には、4錠/日、10日間使用し痕跡を残さず治癒し有効に作用したが、グラム陰性桿菌による角膜潰瘍には、まったく無効で潰瘍面の縮小、疼痛の改善等みられず6日目他剤に変更した。

角膜深層異物の2例には、異物除去後感染予防の目的で用い、有効に作用した。

後発感染の1例は、ELLIOTのtrepanation手術5年後に感染をえたもので、*Staphylococcus epidermidis*が証明された。本剤4錠/日、3日間投与したが、発赤、疼痛等症状改善を見ないので無効と判定し他剤に変更した。

外傷性虹彩毛様体炎に対し、1日2錠、10日間投与し有効に作用した。

以上20例中、有効14例、やや有効3例、無効3例の成績である(表6)。

副作用：使用20例中、発疹、発熱等アレルギー症状や

食欲不振、悪心、腹部不快感等の胃腸障害は1例もみられなかった。なお、使用前後の血液検査も行なつたが、赤血球減少、白血球減少等も見られなかった。

むすび

SMX, TMP 合剤の眼科的応用のために基礎的ならびに臨床的実験を行ない、以下の成績を得た。

1) 眼感染症の主な起炎菌に対する SMX : TMP 各単独の最小発育阻止濃度は、*Koch-Weeks* 菌 3.13 : 0.19 mcg/ml, *Morax-Axenfeld* 菌 0.78 : 0.19 mcg/ml, 肺炎球菌 25～>100 : 0.19～50 mcg/ml, ジフテリー菌 6.25～50 : 0.19～3.13 mcg/ml, 淋菌 12.5 : 0.19 mcg/ml, レンサ球菌 1.56～>100 : 0.19～>100 mcg/ml, ブドウ球菌 6.25～25 : 0.19～0.78 mcg/ml, 緑膿菌>100 : >100 mcg/ml および対照菌 (*Staphylococcus aureus* FDA 209P) 25 : 0.78 mcg/ml である。そして、SMX : TMP を 16 : 1 に混合した際の抗菌力は、*Koch-Weeks* 菌 0.2/0.0125 mcg/ml, *Morax-Axenfeld* 菌<0.11/<0.00625 mcg/ml, 肺炎球菌 6.25～100/0.39～6.25 mcg/ml, レンサ球菌>100/>6.25 mcg/ml, 淋菌<0.1/<0.00625 mcg/ml および *Staphylococcus aureus* 209P 0.39/0.025 mcg/ml であった。

2) 臨床分離のブドウ球菌40株に対する SMX の最小発育阻止濃度は、1.56～≥100 mcg/ml, TMP は 0.19～1.56 mcg/ml に分布した。SMX : TMP 16 : 1 の合剤では SMX 0.2～0.39 mcg/ml, TMP 0.0125～0.025 mcg/ml で発育を阻止した。

3) 臨床分離緑膿菌10株に対する抗菌力は、SMX 50～100 mcg/ml, TMP ≥100 mcg/ml で 16 : 1 の合剤では、SMX <12.5～>100 mcg/ml, TMP <0.78～>6.25 mcg/ml である。

4) 白色成熟家兎に SMX 200 mg/kg, TMP 40 mg/kg を配合して経口投与するに、前房水内移行は3時間後 peak 値に達し、SMX 33.4 mcg/ml + TMP 1.67 mcg/ml の濃度が得られ、24時間まで測定可能である。房水・血清比は50%前後で前房水内移行は良好であった。

5) 外麦粒腫8例、内麦粒腫4例、慢性涙のう炎1例、急性涙のう炎1例、角膜浸潤1例、角膜潰瘍1例、角膜深層異物2例、後発感染1例および外傷性虹彩毛様体炎1例の計20例に本剤1日2～4錠、3～10日間に総量10～40錠用い、有効14例、やや有効3例、無効3例の成績を得た。

6) 使用20例中、副作用と思われる症状は1例にもみられなかった。

なお本論文の要旨は、昭和46年6月11、12日東京で開

催された第19回日本化学療法総会シンポジウムにて発表した。

文 献

- 1) BUSHBY, S. R. M. & G. H. HITCHINGS :
Trimethoprim, a sulphonamide potentiator.
Brit. J. Pharmac. Chemotherapy 33 : 72,
1968
- 2) BÖHNI, E. : Vergleichende bakteriologische Untersuchungen mit der Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazole *in vitro* und *in vivo*. Chemotherapy, Suppl. 14: 1, 1969
- 3) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋 簞子 : Sulfiodizole の眼科的応用. 眼臨 63: 665 昭和44

OPHTHALMIC USE OF COMBINATION OF SULFAMETHOXAZOLE AND TRIMETHOPRIM

MASAKICHI MIKUNI, MASAO OISHI, MASAO IMAI,
TAKAKO TAKAHASHI and HAJIME TAKIZAWA

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine
(Director : Prof. M. MIKUNI)

Bacteriological and clinical experiments on ophthalmic use of the combination of Sulfamethoxazole (SMX) and Trimethoprim (TMP) were performed, and the following results were obtained.

1) The MICs of SMX and TMP against 34 strains of 8 species, bacteria causing ocular infections were measured; 3.13, 0.19 mcg/ml for Koch-Weeks *bacilli*, 0.78, 0.19 mcg/ml for Morax-Axenfeld *diplobacilli*, 25~>100, 0.19~50 mcg/ml for *Pneumococci*, 6.25~50, 0.19~3.13 mcg/ml for *C. diphtheriae*, 12.5, 0.19 mcg/ml for *Gonococci*, 1.56~>100, 0.19~>100 mcg/ml for *Streptococci*, 6.25~25, 0.19~0.78 mcg/ml for *Staphylococci*, >100, >100 mcg/ml for *Pseudomonas aeruginosa* and 25, 0.78 mcg/ml for *Staphyl. coccus aureus* 209P.

2) The MICs of the combination of SMX and TMP when combined 16 : 1 were tested; 0.2/0.0125 mcg/ml for Koch-Weeks *bacilli*, <0.1/<0.00625 mcg/ml for Morax-Axenfeld *diplobacilli*, 6.25~100/0.39~6.25 mcg/ml for *Pneumococci*, >100/>6.25 mcg/ml for *Streptococci*, <0.1/<0.00625 mcg/ml for *Gonococci* and 0.39/0.025 mcg/ml for *Staphylococcus aureus* 209P.

3) MICs of SMX for 40 strains of *Staphylococcus aureus* ranged 1.56~≥100 mcg/ml and those of TMP 0.19~1.56 mcg/ml.

The MICs of the mixture of 16 SMX and 1 TMP were 0.2~0.39 mcg/ml of SMX and 0.0125~0.025 mcg/ml of TMP.

4) The distribution of the sensitivities for 10 strains of *Pseudomonas aeruginosa* was in the range of 50~>100 mcg/ml of SMX and ≥100 mcg/ml of TMP. The combination of SMX and TMP (16 : 1) inhibited *Pseudomonas aeruginosa* in <12.5~>100 mcg/ml of SMX and <0.78~>6.25 mcg/ml of TMP.

5) After an oral administration of the mixture of 200 mg/kg SMX and 40 mg/kg TMP in rabbits, the aqueous humor levels were recognized for 2~24 hours, and the peak level (33.4 mcg/ml of SMX and 1.67 mcg/ml of TMP) was obtained 3 hours later.

Aqueous humor-serum ratio was about 50%.

6) Oral administration of 1~2 tablets twice daily revealed good effects in 14 out of 20 cases; 7 out of 8 cases of external hordeolum caused by *Staphylococcus aureus*, 3 out of 4 cases of inner hordeolum, one case of corneal infiltration, and all of 3 cases of prevention of posttraumatic infection.

7) No severe side effects were noticed in any of the 20 cases.