

KW-1062 の基礎的ならびに臨床的研究

武田 元・川島士郎・和田十次
庭山昌俊・岩永守登・蒲沢知子
木下康民

新潟大学医学部第二内科

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科

KW-1062 は協和醸酵工業(株)東京研究所で発見された新しいアミノ配糖体系抗生物質で、*Micromonospora sagamiensis* によって産生され、Gentamicin (GM) の C₁ factor に構造上類似しており、抗菌スペクトラム、抗菌力も GM にほぼ等しいといわれる^{1,2)}。われわれは KW-1062 の 1) 吸収、排泄、2) 尿中代謝物、3) Carbenicillin (CBPC) や Sulbenicillin (SBPC) と共存させた際の相互作用、4) 腎毒性、5) 臨床効果について検討したので報告する。

I. 吸収、排泄

健康成人3例に KW-1062 と GM を cross-over でおのおの 100 mg、1 回筋注した後、1、2、3、4、6 時間に採

血、採尿し、血中および尿中濃度を測定した。測定は *Bacillus subtilis* PCI 219 株を検定菌とする薄層カップ法で行ない、血中濃度の標準液は被検者プール血清、尿中濃度の標準液は pH 8.0 の 1/30 M PBS で希釈し、尿検体は同じ PBS で 10 倍希釈した。培地は pH 8.0 の Antibiotic medium 5 (Difco) を用いた。

血中濃度は Fig. 1 のとおりで、peak 値は KW-1062、GM 共に 1 時間にあり、おのおの平均 5.33、5.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。6 時間後にはそれぞれ平均 0.67、0.63 $\mu\text{g/ml}$ となり、半減期は 1.72 と 1.65 時間で、KW-1062 は GM とほぼ同じ血中濃度推移を示した。

6 時間までの平均尿中回収率は KW-1062 で 82.6%、GM で 96.0% であった (Fig. 2)。

また、腎機能の低下した患者 4 例に KW-1062 をおのおの 100 mg、1 回筋注した後、腎機能中等度障害 2 例 (Ccr 46 と 34.9 ml/min) では 1、2、4、6、9 時間、高度障害者 2 例 (Ccr 12.1 と 9.5 ml/min) では 2、4、6、

Fig. 1 Serum levels of KW-1062 and GM after 100 mg of intramuscular injection in three healthy adults by cross-over method

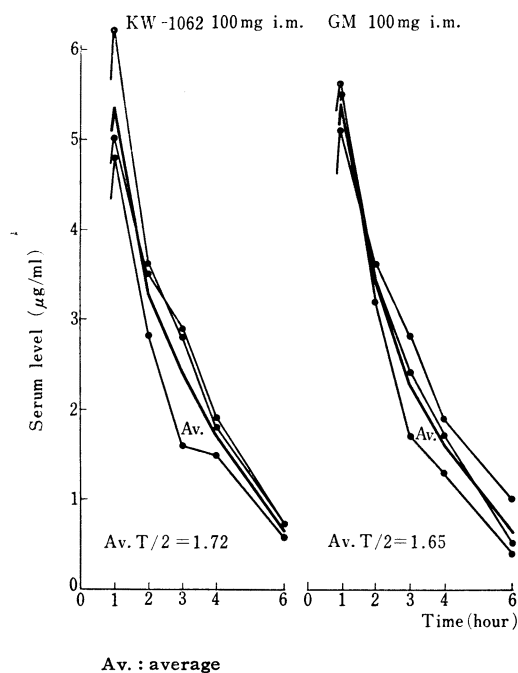


Fig. 2 Urinary recovery rates of KW-1062 and GM after 100 mg of intramuscular injection in three healthy adults

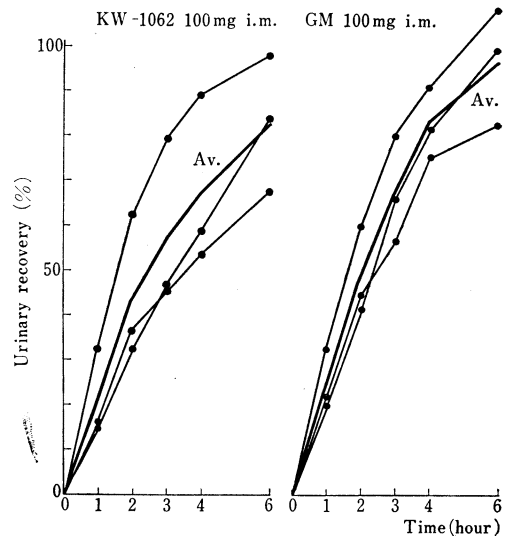
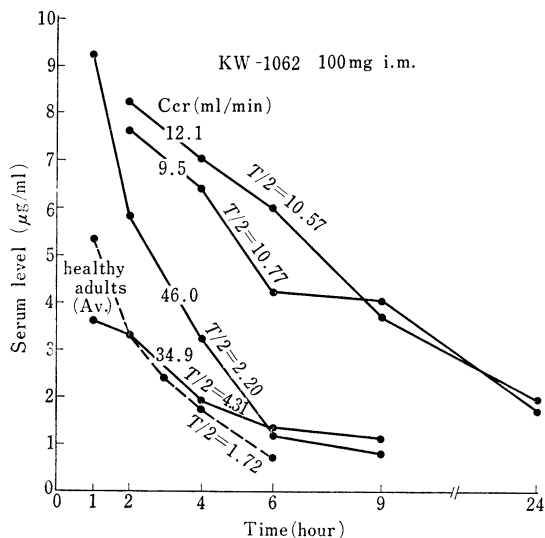


Fig. 3 Serum levels of KW-1062 after 100 mg of intramuscular injection in four patients with impaired renal function



9, 24 時間に採血し, 血中濃度を測定した。尿中濃度は前者で 2, 4, 6, 9 時間, 後者で 2, 4, 6, 9, 24 時間ごとに測定した。

Fig. 3 のように, 腎機能障害が強まるにつれて血中濃度が持続するようになり, 中等度障害者では 9 時間後でも 0.8, 1.1 $\mu\text{g/ml}$ であった, 半減期は腎機能障害の程度に応じて延長し, 高度障害者では 10 時間以上であった。

尿中回収率は中等度障害者において 9 時間で 56, 60%, 高度障害者では 24 時間でも 51, 58% にすぎなかった (Fig. 4)。

II. 尿中活性代謝物の検索

Ccr 9.5 ml/min と腎機能の低下した患者に KW-1062 100 mg を筋注し, 2, 9, 24 時間に採尿した。その各尿の 10 μl を薄層板 (Kieselgel 60F 254) にスポットし, クロロホルム, メタノール, アンモニア (1:1:1) の展開剤で展開し, *Bacillus subtilis* PCI 219 株を混合した普通寒天培地を用いて bioautography を行なった。

Fig. 5 のとおり, 各尿ともに KW-1062 以外の活性物質は検出されなかった。

III. CBPC・SBPC との相互作用

pH 7.8 の PBS で CBPC または SBPC が 200 $\mu\text{g/ml}$, KW-1062 が 10 $\mu\text{g/ml}$ となるように 2 剤を混合溶解し, 対照として KW-1062 10 $\mu\text{g/ml}$ の単独溶液を作製した。これらの溶液を 37°C で経時的に incubate し, CBPC や SBPC に耐性で, KW-1062 に感性 (MIC 0.78

Fig. 4 Urinary recovery rates of KW-1062 after 100 mg of intramuscular injection in four patients with impaired renal function

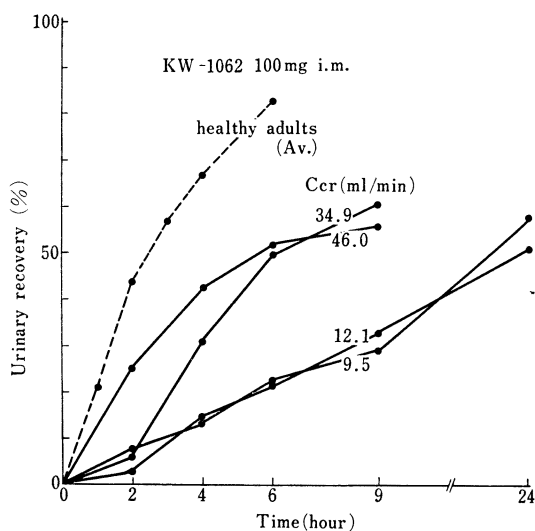
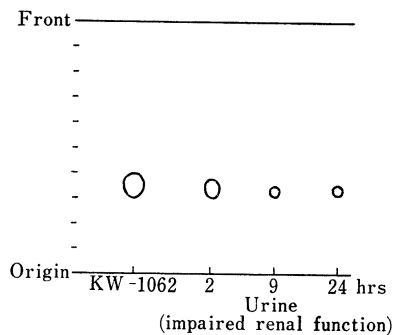


Fig. 5 Bioautogram of the urine from a patient with severely impaired renal function who was administrated intramuscularly 100 mg of KW-1062



$\mu\text{g/ml}$) の臨床分離の *Klebsiella pneumoniae* 竹内株を検定菌とした薄層カップ法により KW-1062 の活性残存率を測定した。

Fig. 6 のとおり, KW-1062 単独の場合には 48 時間 incubate 後も活性はほとんど低下しないのに対して, CBPC や SBPC との混合液では KW-1062 の活性は 12 時間後から明らかに低下し, 約 60% となり, 48 時間後には活性残存率は 30~40% となった。

IV. 腎毒性

1) KW-1062 と GM の腎毒性の比較: 体重約 2 kg の家兎 3 羽を 1 群として, KW-1062 と GM のおのおの 100 mg/kg, 120 mg/kg を 10 日間連日筋注した。連日

Fig. 6 The inactivation of KW-1062 by CBPC or SBPC

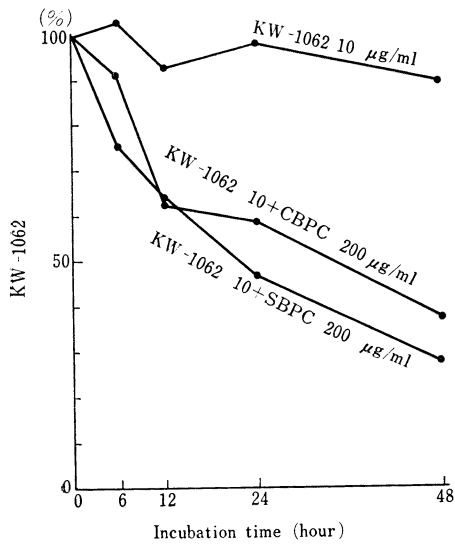
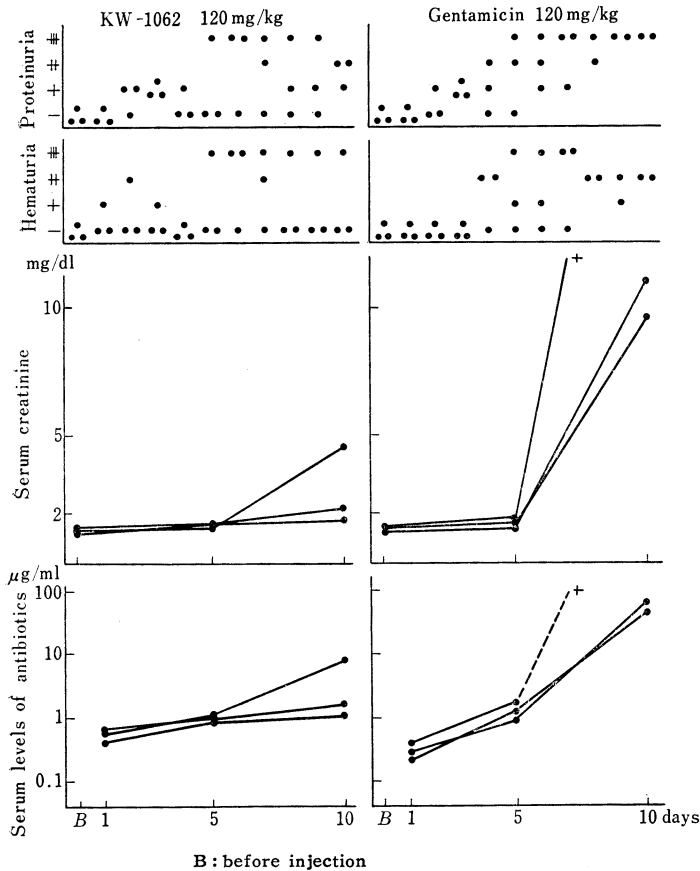


Fig. 7 Nephrotoxicity of KW-1062 and GM in rabbits



蓄尿し、蛋白尿、血尿の有無を調べ、注射開始前、注射開始 1, 5, 10 日後に耳動・静脈より採血し、血清クレアチニン、各抗生物質の血中濃度を測定した。注射開始 10 日後に家兎を屠殺したのち、両側の腎臓を摘出し、HE, PAS 染色を施し、腎組織像をみた。

まず、KW-1062 と GM 100 mg/kg 筋注群を比較すると、Fig. 7 のとおり、KW-1062 筋注群では時々 1 羽に 1 以上の蛋白尿をみ、注射開始 4 日後に 2 羽に 1 以上の血尿を認めたにすぎなかった。血清クレアチニンはほとんど上昇せず、KW-1062 の血中蓄積もなかった。GM 筋注群では 5 日後より 2 羽に、9 日後より 3 羽に 1 以上の蛋白尿が出現し、1 羽に時々 1 以上の血尿がみられた。血清クレアチニンは 10 日後に 3 羽とも上昇しており、1 羽は 11.3 mg/dl と著明に上昇し、他の 2 羽は 3.9, 3.3 mg/dl であった。GM の血中濃度も 3 羽とも明らかに上昇し、蓄積がみられた。

KW-1062, GM 120 mg/kg 筋注群の比較でも、同様の傾向 (Fig. 8) で、KW-1062 筋注群では 10 日後の血

Fig. 8 Nephrotoxicity of KW-1062 and GM in rabbits

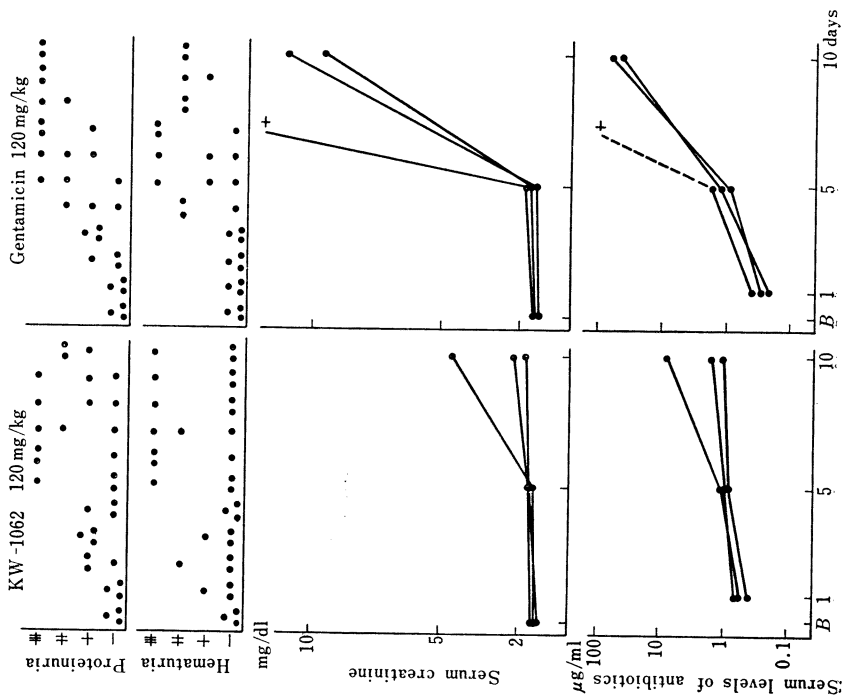


Fig. 9 Nephrotoxicity of KW-1062, GM and DKB in rabbits

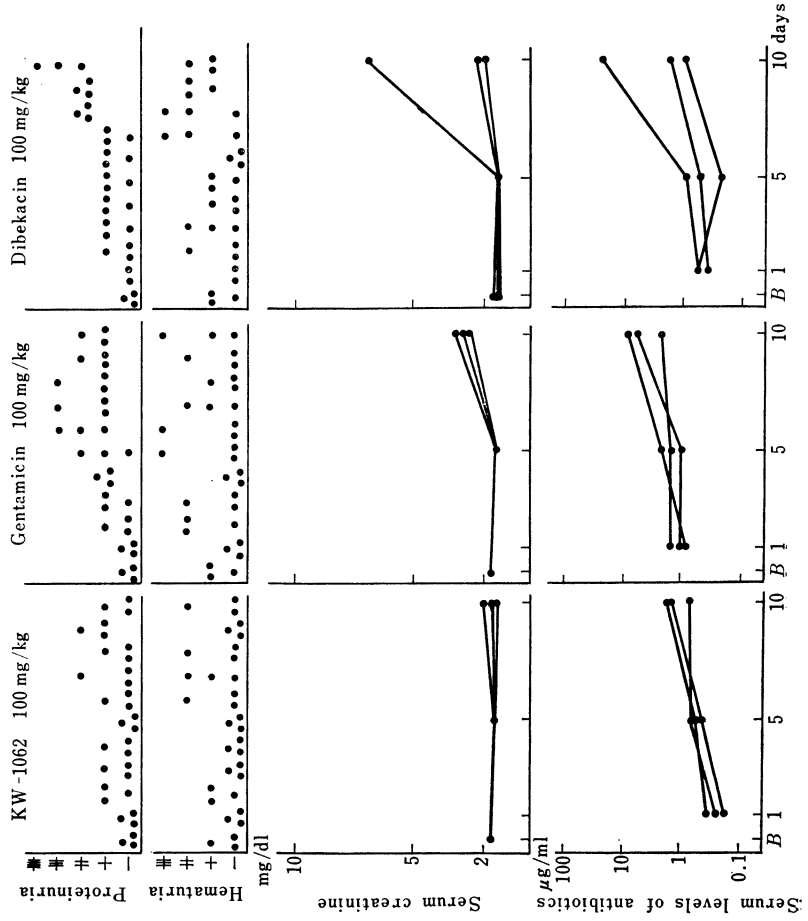


Fig. 10 Nephrotoxicity of KW-1062 with combination of 0.4% solution of sodium alginate in rabbits

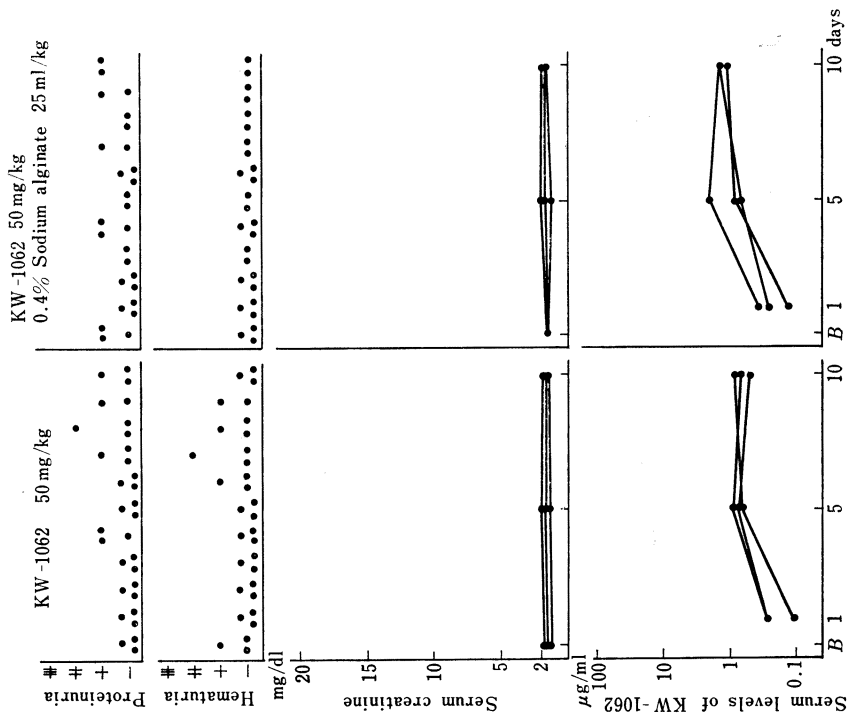
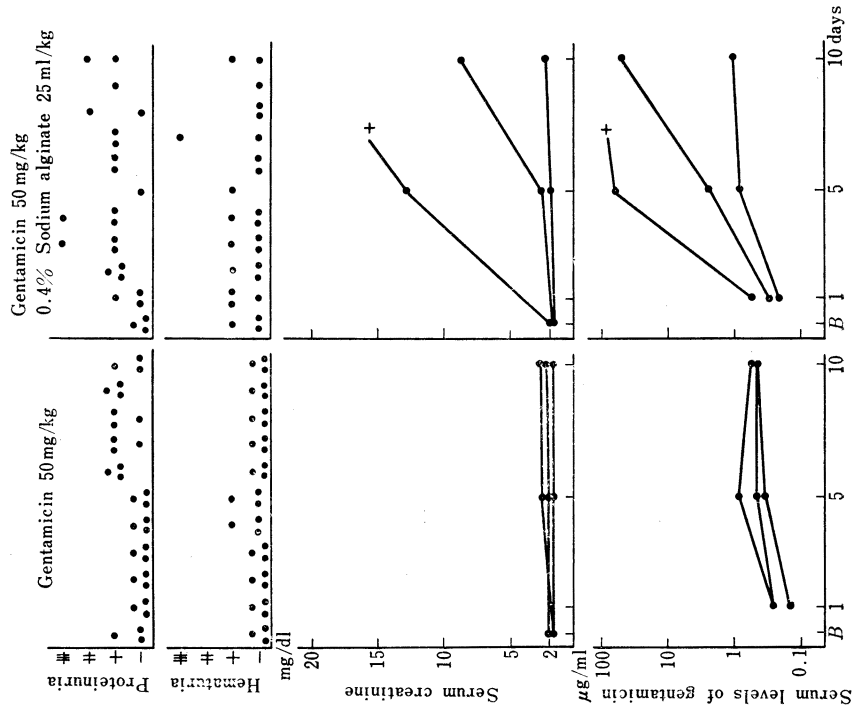


Fig. 11 Nephrotoxicity of GM with combination of 0.4% solution of sodium alginate in rabbits



清クレアチニンは1羽に4.6 mg/dlと明らかな上昇を示したが、他の2羽は2.1, 1.7 mg/dlと軽度の上昇したにすぎず、KW-1062の血中蓄積も軽かった。GM筋注群では、1羽は7日後に死亡し、血清クレアチニンは死亡直前に11.9 mg/dlであった。他の2羽は10日後まで生存したが、血清クレアチニンは9.7, 11 mg/dlと著明に上昇し、血中蓄積も高度であった。

腎組織像ではKW-1062, GM筋注群共に近位尿管上皮細胞の空胞変性が主体で、GM筋注群では一部の尿管上皮細胞に壊死がみられた。

2) KW-1062, GM, Dibekacin (DKB)の腎毒性比較:1)と同様に家兎にKW-1062, GM, DKBをおのおの100 mg/kg, 10日間連日筋注した。Fig. 9のとおり、蛋白尿はKW-1062筋注群で7日後より1羽に十であったが、他の2羽は十以下であった。GM筋注群では5日後より1羽に十以上で、DKB筋注群では8日後より3羽共に十以上であった。血尿はKW-1062筋注群で6日後より1羽に十であった。GM筋注群では2日後より1羽にしばしば十以上、DKB筋注群では8日後より3羽共に十以上であった。

血清クレアチニンはKW-1062筋注群で2羽に10日後でも全く上昇をみず、1羽に1.9 mg/dlと軽度の上昇したのみであった。GM筋注群では3羽共10日後に上昇し、2.6, 2.8, 3.1 mg/dlとなった。DKB筋注群では10日後に1羽で6.7 mg/dlと著明に上昇し、他の2羽でも2.0, 2.2 mg/dlと軽度の上昇を認めた。

各抗生剤の血中濃度は、KW-1062筋注群で3羽共にわずかの蓄積を認めただけで、10日後でも1.5 μ g/ml以下であった。GM筋注群では10日後に2羽に明らかな蓄積を認め、6, 7.5 μ g/mlであった。DKB筋注群では血清クレアチニンが著明に上昇した1羽で明らかな蓄積を認めた。

腎組織像は1)と同様で、DKB筋注群でも一部の尿管上皮細胞に壊死がみられた。

3) 0.4% アルギン酸ソーダ液(SA)の併用による腎障害の増強: KW-1062, GMおのおの50 mg/kg単独筋注群と同量のKW-1062, GM筋注にSA 25 ml/kg静注との併用群の4群に分け、10日間連日注射を行なった。

Fig. 10のとおり、KW-1062単独筋注群とSA併用群の比較では、両群とも蛋白尿、血尿はほとんど出現せず、血清クレアチニンの上昇、KW-1062の血中蓄積もみられなかった。

他方、GM群では、GM単独筋注群で蛋白尿、血尿はほとんどみられず、血清クレアチニンの上昇、GMの血中蓄積も認めなかったが、SAとの併用群では、1羽に

時々高度の蛋白尿を認め、血清クレアチニンは5日後にすでに13 mg/dlと上昇し、GMの血中濃度は61 μ g/mlで7日後に死亡した。他の1羽も10日後に血清クレアチニン8.7 mg/dl, 血中濃度49 μ g/mlと著明に上昇していた(Fig. 11)。

KW-1062, GM単独筋注群の腎組織像は近位尿管の空胞変性が主体であるが、SA併用群では、空胞変性のほかにヘマトキシリンに淡染する物質が尿管腔を充たしたところや、上皮の萎縮を伴って遠位尿管腔が拡大したところが認められ、SAによる障害が重なった変化であった。

V. 臨床成績

敗血症、肺炎の各1例、腎盂腎炎の2例、膀胱炎の1例にKW-1062を筋注した。概略はTable 1に示した。

症例1 昭和50年6月に右季肋部痛が出現し、某病院に入院した。高熱が持続し、血液培養で*Escherichia coli*を分離し、Cefazolin (CEZ)の投与により解熱した。8月下旬より再び右季肋部痛と高熱が出現し、CEZ 5g/日、Carbenicillin 10g/日の投与によっても解熱せず、10月6日に転院してきた。CEZ 11g/日の点滴静注により解熱傾向を認めたが、まだ微熱が続き、KW-1062を160 mg/日併用したところ完全に解熱した。発熱の出現の前に必ず右季肋部痛があり、胆のう造影で胆石を認め、敗血症の原因は胆のう炎と考えられ、10月下旬に外科に転科した。

症例2 昭和51年2月上旬より悪寒、高熱が出現し、咳嗽、胸痛を伴ない、胸部X線写真で両下肺野に気管支肺炎像を認め、入院した。入院前日よりDoxycyclineが経口投与されており、入院翌日よりCEZを併用した。一旦解熱したが、入院1週間後より微熱が出現し、胸部X線写真で左肺野の陰影は縮小せず、KW-1062 160 mg/日に変更した。5日後より解熱し、胸部X線写真で改善を認め、2週間で投与を中止し、3月上旬の胸部X線写真では陰影は消失していた。

症例3 昭和50年5月に蛋白尿を指摘され、精査のため10月下旬に入院した。尿沈渣で無数の白血球と細菌を認め、尿培養で*Proteus mirabilis* 10⁵/mlを分離した。KW-1062 80 mg/日を筋注し、3日目には尿沈渣の細菌は消失した。13日目には尿培養陰性であった。腎生検で慢性腎盂腎炎と診断された。

症例4 昭和51年4月下旬より高熱が出現し、尿培養で*Escherichia coli* 10⁵以上/mlを認め、入院した。直ちにKW-1062 120 mg/日を筋注し、4日目には尿培養陰性となった。投与8日目より結節性紅斑と発熱が出現したが、KW-1062の中止とともに解熱し、紅斑も軽快した。

Table 1 Summary of clinical investigation on KW-1062

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Isolated organism	KW-1062			Effect	Side effect
						Daily dose	Days	Total		
1	S. S.	M	63	Cholecystitis-Sepsis	<i>E. coli</i>	160mg 120	12 25	4,780mg	Good	(-)
2	A. H.	F	41	Bronchopneumonia	?	160	14	2,160	Good	(-)
3	H. H.	F	42	Chronic pyelonephritis	<i>P. mirabilis</i>	80	20	1,600	Good	(-)
4	T. O.	F	22	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	120 80	6 5	1,120	Good	Erythema
5	S. K.	M	39	Chronic cystitis	<i>Serratia</i>	80 160	7 2	840	Poor	(-)

症例 5 昭和 44 年に糖尿病が発症し、昭和 46 年に Recklinghausen 病を疑われた。昭和 51 年 4 月に種々の神経症状が出現したために脳外科に入院し、脳圧減圧術などを受けた。5 月中旬に糖尿病の治療のため転科してきた。膀胱留置カテーテルが挿入されており、尿沈渣で多数の白血球と細菌を認め、尿培養で *Serratia*, *Citrobacter* が多数分離された。KW-1062 80 mg/日を投与し、*Citrobacter* は消失したが、*Serratia* は持続して認められ、定量培養で $10^6 \sim 10^7$ /ml であった。

VI. 考 按

KW-1062 の抗菌スペクトラムは GM や DKB に最も類似しており、KW-1062 の有用性を検討するにはこれら両剤との比較が必要である。

健康成人 3 例に KW-1062 と GM を cross-over でおおの 100 mg、1 回筋注した場合の半減期は 1.72 時間と 1.65 時間で、両剤はほぼ同じ血中濃度推移を示した。しかし、DKB 100 mg、1 回筋注時の半減期は 1.18 時間で³⁾、KW-1062 と GM の半減期は DKB に比べやや延長傾向を示した。

アミノ配糖体系抗生物質は大部分腎から排泄され、腎機能障害の程度によって排泄が遅延し、血中に長く存在するようになる。従って、腎機能障害者に量や間隔を調節しないで投与すると、血中に高濃度で持続し、聴器障害の発現頻度を高め、腎障害をさらに強めることとなる。KW-1062 の場合も例外でなく、腎機能障害の程度に応じて半減期は延長し、Ccr $12 \sim 9.5$ ml/min の患者では半減期は約 11 時間であった。

ヒトの体内での代謝物の有無を知ることは薬剤の有効性と安全性を確認する上で重要である。何故ならば、抗生物質の代謝物の多くは抗菌力の低下に導き、毒性や副作用の面でも原物質とは別に検討しなければならないからである。われわれは KW-1062 を長時間血中に留まっている腎機能障害者に投与したけれども、その尿中から

Table 2 Laboratory findings before and after KW-1062 treatment

Cases		No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
Blood	Ht (%)	B 34 A 40	41 40	32		42 41
	Hb (g/dl)	B 10.1 A 11.8	12.6 11.8	10	11.0	11.9 10.2
	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	B 380 A 457	419 457	426	470	409 384
	WBC (/mm ³)	B 8,000 A 6,500	7,900 6,500	4,200	6,200 4,800	9,250 10,525
Renal function	BUN (mg/dl)	B 10 A 15	12 15	7		18 15
	S-Creatinine (mg/dl)	B 0.7 A 0.8	0.6 0.8	0.7		0.9 1.4
Liver function	S-GOT (RFU)	B 25 A 21	17 12	17		37 22
	S-GPT (RFU)	B 9 A 5	5 3	11		26 18
	AL-P (KAU)	B 11.8 A 9.7	4.6 3.6	6.2		14.4 11.4
	LDH (WU)	B 288 A 200	319 200	314		314 202

B: Before, A: After

活性を有する代謝物を発見することはできなかった。

アミノ配糖体系抗生物質と CBPC や SBPC の相互作用については、川島^{4,5)}の詳細な報告がある。KW-1062 について検討した結果、KW-1062 と CBPC または SBPC の溶解液を *in vitro* で共存させ、37°C で保温すると、時間の経過するにつれて KW-1062 の活性が低下

した。これは GM, DKB, Tobramycin (TOB), Aminodeoxykanamycin (AKM), Kanamycin (KM) と同様の成績であった。しかし、明らかな活性の低下が見られるのは数時間を経てからで、KW-1062 と Penicillin 系抗生物質の混合溶液の持続点滴静注を避けさえすれば、临床上あまり問題がないと思われる。

われわれは過去 10 年間にわたって種々のアミノ配糖体系抗生物質の家兎における腎毒性を比較検討してきた^{8,6-12)}。その結果をまとめて、毒性の強いものから列記すると、Paromomycin, GM, DKB > TOB, Sisomicin, KW-1062 > AKM, Lividomycin, Amikacin, KM > Streptomycin, Ribostamycin となり、*Pseudomonas aeruginosa* にまで秀れた抗菌力を示すアミノ配糖体系抗生物質の中で、KW-1062 は腎毒性の弱い群に属した。また、われわれはアミノ配糖体系抗生物質と血漿増量剤を併用すると腎障害の増強することも報告してきたが^{3,6-12)}、今回行なった KW-1062 50 mg/kg と SA 25 ml/kg との併用動物実験では腎障害の増強を明らかにすることはできなかった。このことは KW-1062 と血漿増量剤を併用しても、腎障害が増強しないということではなくて、KW-1062 の腎毒性の弱さを示しているものと考えられる。

われわれが KW-1062 を臨床的に使用したのは、敗血症の 1 例、肺炎の 1 例、尿路感染の 3 例で、1 回投与量 40~80 mg, 1 日投与量 80~160 mg, 総投与量 840~4,780 mg であった。膀胱留置カテーテルを挿入し、しかも糖尿病を合併していた慢性膀胱炎の 1 例で無効であったが、他の 4 例はいずれも良好な反応を示した。副作用は 1 例に結節性紅斑を認めたが、KW-1062 によるものかどうか不明である。また、全症例につき可能な限り、末梢血所見、腎機能として BUN, クレアチニン、肝機能として GOT, GPT, Al-P 等および聴器症状を観察したが、本剤によると思われる異状所見は認めなかった (Table 2)。

VII. 結 語

われわれは KW-1062 の基礎的ならびに臨床的検討を行ない、次の結論を得た。

1. KW-1062 は GM とほぼ同じ血中濃度推移を示し、腎機能障害者に用いると血中半減期は延長し、高度障害者 (Ccr 12 ml/min 以下) では 10 時間以上となる。
2. KW-1062 をヒトに投与した場合に尿中に KW-1062 以外の活性物質を認めない。
3. *in vitro* で CBPC や SBPC と長時間共存させると KW-1062 が不活性化され、37°C, 24 時間後に活性は半減する。
4. 家兎に対する腎毒性は GM や DKB よりも弱い。

5. 5 症例に KW-1062 80~160 mg/日を 9~37 日間連用し、4 例に有効であった。いずれも聴器障害や腎障害を認めなかった。

文 献

- 1) OKACHI, R. ; I. KAWAMOTO, S. TAKASAWA, M. YAMAMOTO, S. SATO, T. SATO & T. NARA : A new antibiotic XK-62-2 (Sagamicin). I. Isolation, physicochemical and antibacterial properties. *J. Antibiotics* 27 (10) : 793~800, 1974
- 2) EGAN, R. S. ; R.L. DEVAULT, S. L. MUELLER, M. I. LEVENBERG, A. C. SINCLAIR & R. S. STANASZEK : A new antibiotic XK-62-2. III. The structure of XK-62-2, a new gentamicin C complex antibiotic. *ibid.* 28(1) : 29~34, 1975
- 3) 山作房之輔, 武田 元, 庭山昌俊, 川島士郎, 和田十次, 下条文武, 木下康民, 関根 理, 薄田芳丸 : Dideoxykanamycin B の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 22 : 804~809, 1974
- 4) 川島士郎 : Penicillin 系抗生剤と Aminoglycoside 系抗生剤の相互作用に関する研究 I, 抗菌力の不活性化について。Chemotherapy 23 : 3767~3774, 1975
- 5) 川島士郎 : Penicillin 系抗生剤と Aminoglycoside 系抗生剤の相互作用に関する研究 II, 試験管内における両剤間の反応。Chemotherapy 23 : 3775~3780, 1975
- 6) 武田 元 : 抗生剤の腎毒性にかんする研究, 第 1 編, Kanamycin と 0.4% sodium alginate 液との併用による腎毒性増強について。日内会誌 59 : 500~511, 1970
- 7) KINOSHITA, Y. ; F. YAMASAKU, H. TAKEDA, Y. USUDA & K. KITAHARA : Nephrotoxicity of kanamycin with a combination of plasma expander. *Progress in Antimicrob. & Anti-cancer Chemoth.* Vol. I : 586~590, University of Tokyo Press, 1970
- 8) 木下康民, 山作房之輔, 土田 亮, 武田 元, 渡部 信, 薄田芳丸, 和田十次, 江部達夫, 北原克元, 荒井奥弘, 山崎雅司 : Aminodeoxykanamycin の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 17 : 1689~1696, 1969
- 9) 山作房之輔, 和田十次, 土田 亮, 武田 元, 薄田芳丸, 庭山昌俊, 川島士郎, 木下康民 : Vistamycin の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 20 : 59~65, 1972
- 10) 山作房之輔, 武田 元, 庭山昌俊, 川島士郎, 岩永守登, 和田十次, 木下康民, 関根 理, 薄田芳丸 : Amikacin (BB-K 8) の腎毒性と腎機能障害者の血中動態。Jap. J. Antibiotics 27 : 366~369, 1974
- 11) 山作房之輔, 武田 元, 庭山昌俊, 川島士郎, 岩永守登, 土谷知子, 和田十次, 下条文武, 木下康民 : Tobramycin の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 23 : 934~945, 1975

- 12) 山作房之輔, 武田 元: 急性腎不全の薬物中毒— 395~403, 1974
抗生剤による中毒性腎疾患—。血液と脈管 5:

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON KW-1062

HAZIMU TAKEDA, SHIRO KAWASHIMA, ZYUJI WADA,
MASATOSHI NIWAYAMA, MORITO IWANAGA, TOMOKO KABASAWA
and YASUTAMI KINOSHITA

Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUNORI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

On KW-1062, fundamental experiments and clinical application studies were performed.

1. In three healthy adults injected intramuscularly 100 mg of KW-1062 and gentamicin by cross-over, the peak of averaged serum concentration was 5.3 $\mu\text{g/ml}$ and 5.4 $\mu\text{g/ml}$, respectively, and the each averaged half-life was 1.72 hours and 1.65 hours. The averages of urinary recovery rate after 6 hours were 82.6% and 96%, respectively.

In two patients with severely impaired renal function, the half-life was as long as 10 hours.

2. When KW-1062 was administrated to a patient with severely impaired renal function, any other active component than KW-1062 itself was not demonstrated in the urine of the patient.

3. Inactivation of KW-1062 by carbenicillin or sulbenicillin was found in *in vitro* during several hours when the mixed two drugs were incubated at 37°C.

4. Nephrotoxicity of KW-1062 in rabbits was less than that of gentamicin and dibekacin.

5. Clinical application of KW-1062 was attempted in a patient with cholecystitis and sepsis due to *Escherichia coli*, a patient with bronchopneumonia, and three patients with urinary tract infection due to *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* and *Serratia*.

The good response was shown in all patients except a patient with chronic cystitis due to *Serratia*. One who resulted in the failure of treatment had underlying diseases of RECKLINGHAUSEN's disease and diabetes mellitus, and indwelling catheter of urinary bladder.