

## Sisomicin に関する研究

齊藤 玲・加藤康道・石川清文・上村裕樹

北海道大学第2内科

富沢磨須美

札幌北辰病院内科

中山一朗

札幌鉄道病院内科

佐藤 清

北大病院中央検査部

Sisomicin は *Micromonospora inyoensis* より産生される新アミノ配糖体系抗生物質である。その化学構造式は Gentamicin C<sub>1a</sub> に類似し、抗菌スペクトルや抗菌力も近似またはそれ以上といわれている。本剤について、病巣より分離の緑膿菌に対する抗菌力、ラットにおける組織内濃度、ヒトの筋注時の体内動態、内科的感染症に対する臨床効果などについて検討を行なったので報告する。なお Sisomicin については、バイエル薬品(株)より提供されたものである。

## I. 実験方法および実験結果

## 1. 病巣より分離の緑膿菌に対する抗菌力

北大病院中央検査部細菌検査室で、1976年4月より、1977年3月までに、患者病巣よりの検体から得られた緑膿菌550株について日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法で Sisomicin の MIC を測定した。

接種菌液は  $10^8$  コ/ml のものを用いた。

対照として Gentamicin (GM) についても測定を行なった。結果は Table 1 に示した。

Sisomicin は peak が  $1.6 \mu\text{g/ml}$  にあって、198株 (36.0%) がしめ、 $3.2 \mu\text{g/ml}$  以下のものが、全体の 74.2%であった。 $>200 \mu\text{g/ml}$  の高度耐性株が15株認められた。

GM は peak が  $3.2 \mu\text{g/ml}$  にあって、193株 (35.1

%) がしめ、 $3.2 \mu\text{g/ml}$  以下のものは、全体の40.0%であった。 $>200 \mu\text{g/ml}$  のものは、16株であった。両薬剤の MIC の相関図を Fig. 1 に示した。相関係数は0.684で、相関率 ( $r^2 \times 100$ ) からみて、約半数の株が近似の値を示している。しかし両剤共  $6.3 \mu\text{g/ml}$  以下の株の大部分は、Sisomicin が1~2段階感受性が優れていた。一方 MIC が極めて不一致のものも認められた。

## 2. 体内動態

## a) Sisomicin 濃度測定法

Sisomicin 含有検体の濃度測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を用いる薄層平板ディスク法によった。基層用培地には、Antibiotic medium 5 (Difco) pH 8.0 を用いた。標準曲線は、ヒトおよびラット血清、pH 8.0 磷酸緩衝液など用いて作製し、それぞれの検体に応じて使用した。動物組織ホモジネートや尿は pH 8.0 磷酸緩衝液で希釈した。

## b) ラットの組織内濃度

体重 400 g 前後の Wistar 系雄ラットに、本剤 10 mg/kg を筋注し、経時的に脱血致死させ、血清、腎、肝、肺、脾などの濃度を測定した。

各時点3匹1群として、その平均値を求めた。

結果は Table 2, Fig. 2 に示した。血中濃度は $\frac{1}{2}$ 時間で  $44.7 \mu\text{g/ml}$  で、その時点の最高濃度を示し、以後

Table 1 MICs of Sisomicin and GM against 550 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients using plate dilution method

Antibiotics	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
		0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	200	$>200$
Sisomicin	550	14	98	198	98	21	30	25	19	21	11	15
GM	550		1	26	193	177	48	22	22	21	24	16

Fig. 1 Correlation of MICs of Sisomicin and GM

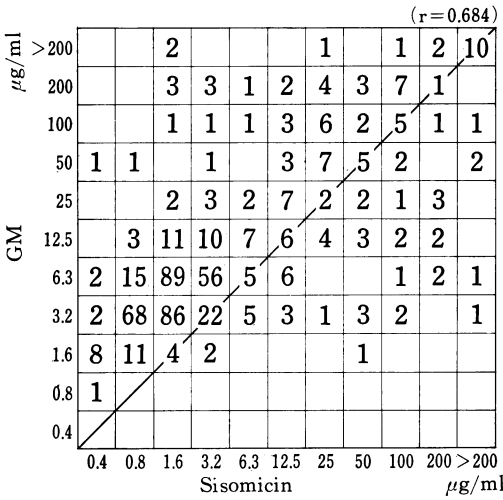
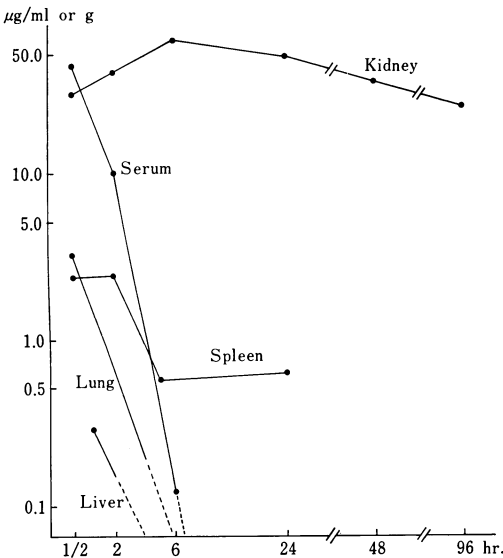


Table 2 Tissue distributions of Sisomicin in rats 10 mg/kg i. m.

Hours	Serum	Kidney	Lung	Liver	Spleen
1/2	44.7	29.7	3.0	0.28	1.1
2	10.2	38.8	0.77	—	1.2
6	0.12	65.0	trace	—	0.55
24	—	49.7	—	—	0.65
48		35.3			
96		24.2			

(μg/ml or g)

Fig. 2 Tissue distributions of Sisomicin in rats 10 mg/kg i. m.



急速に減少した。血中半減時間は0.64時間であった。

腎は、6時間目に最高の 65.0 μg/ml となり、その後も高濃度を維持し、96時間でもなお 24.2 μg/ml であった。腎濃度の半減時間は64時間であった。肺、脾、肝は濃度低く、特に肝においては低濃度であった。

c) ヒトの血中濃度および尿中排泄

5名の健康男子 Volunteer (19~22才, 59~69kg) に Sisomicin 1.0 mg/kg を筋注し、血中濃度および尿中排泄をみた。

血中濃度の結果は Table 3 に示した。

投与後1/2時間に peak を示し、4.4~5.9 μg/ml で平均 5.0 μg/ml であった。なお1時間に peak があつたものが1例あつた。濃度は以後減少し、平均値では、1時間 3.9 μg/ml, 2時間 2.8 μg/ml 4時間 1.3 μg/ml, 6時間 0.52 μg/ml であった。

この成績より、最少自乗法で、血中半減時間を求めると、1.30~2.40時間で、平均1.72時間であった。

尿中排泄の結果は Table 4 に示した。

尿中濃度は、尿量に影響されるが、2時間毎に採尿したものの最高は 370 μg/ml であった。

排泄率は平均値でみると、2時間までが、35.6%、2~4時間が24.3%、4~6時間が12.2%であった。6時間までで67.0~78.4%で、平均72.0%であった。

3. 臨床効果

内科的感染症22例(1例は時期を異なって2回の投与を行なつたので2例とした)について、Sisomicin の臨床効果を検討した。

症例は急性膀胱炎6例、慢性膀胱炎4例、急性腎盂炎3例、急性および慢性腎盂腎炎各1例、U. T. I. 5例、慢性気管支炎2例である。症例の年齢は20~77才であるが、高令者が多く、糖尿病や高血圧症などの基礎疾患をもつものが多かった。Sisomicin の投与方法は、2mg/kg/day を2回に分け筋注した。投与日数は5~8日間であった。

効果の判定は、細菌学的効果と、臨床効果とに分けて検討した。

細菌学的効果は病巣より分離の検出菌の消長について経過を追い、臨床効果は主治医の判定によって、有効、やゝ有効、無効とした。

本剤の投与前後において、血液、肝機能、腎機能検査や、Audiogram により聴力検査を行なつた。個々の症例についての概要は、Table 5 に示した。

投与量は 2 mg/kg/day としたが、体重により、薬量を正確にとることが困難であったが、ほぼ近似の量を投与出来た。

細菌学的検査では、検出菌の薬剤感受性を GM のデ

Table 3 Blood concentrations and half lives of Sisomicin after single intramuscular injection of 1.0 mg/kg in 5 healthy volunteers

Case	Age	B. W. (kg)	Time (hr.) Dosis (mg)	Blood concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )					Half life (hr.)
				1/2	1	2	4	6	
1	22	67	67	5.1	6.3	5.5	1.3	0.52	1.30
2	20	69	69	5.9	4.3	2.6	2.0	0.68	1.90
3	22	59	59	4.5	2.9	1.5	0.73	0.28	1.44
4	19	63	63	4.4	3.4	2.5	1.2	0.36	1.58
5	19	60	60	5.1	2.4	1.9	1.3	0.78	2.40
Mean			63.6	5.0	3.9	2.8	1.3	0.52	1.72

Table 4 Urinary excretion of Sisomicin after single intramuscular injection of 1.0 mg/kg in 5 healthy volunteers

Case	Time (hr.)	0-2			2-4			4-6			Total (%)
		Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Urine volume (ml)	Recovery (mg)	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Urine volume (ml)	Recovery (mg)	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Urine volume (ml)	Recovery (mg)	
1	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	220			100			40			46.5 (69.4)
	Urine volume (ml)	115			160			130			
	Recovery (mg)	25.3			16.0			5.2			
2	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	165			125			49			54.12 (78.4)
	Urine volume (ml)	195			105			180			
	Recovery (mg)	32.175			13.125			8.82			
3	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	165			78			37			44.45 (75.3)
	Urine volume (ml)	160			165			140			
	Recovery (mg)	26.4			12.87			5.18			
4	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	310			370			165			43.975(69.8)
	Urine volume (ml)	35			65			55			
	Recovery (mg)	10.85			24.05			9.075			
5	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	370			280			140			40.2 (67.0)
	Urine volume (ml)	50			40			75			
	Recovery (mg)	18.5			11.2			10.5			
Mean	Recovery (mg)	22.6			15.4			7.8			45.8
	(Recovery rate %)	(35.6)			(24.3)			(12.2)			(72.1)
	Cumulation (%)				59.9			72.1			(72.0)

ィスクを用いて行なった。大部分の菌が(++)と感受性菌であった。

疾患別の臨床効果を Table 6 に示した。

急性膀胱炎, 急性腎盂炎, 急性腎盂腎炎などの急性疾患はすべて有効であった。慢性的の尿路感染症に, 効果の悪いものが認められた。慢性気管支炎の2例は有効であった。尿路感染症20例中16例に有効で, 有効率は80%であった。

全症例22例中18例が有効で, 有効率82%であった。

尿路感染症における, 尿よりの検出菌の消長を Table

7 に示した。 *E. coli* が10例で, 菌消失したものが8例あった。他の2例は薬剤中止直後は菌陰性であったが, 5日後に再排菌をみた。慢性膀胱炎, U. T. I. などの複雑性のものであった。 *Klebsiella* の4例は, すべて菌消失したが, *P. vulgaris* の2例は, 菌減少, 菌不変と, 除菌効果は認められなかった。 *P. vulgaris* の例は複雑性のものであった。検出菌21株中17株が完全消失をみた。

慢性気管支炎の2例は, *Ps. aeruginosa* と *Klebsiella* が検出されたが, いずれも消失した。

Table 5-1 Clinical effects

Case	Age	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriology
1. M. M.	71	F	45	Cystitis acuta	Hypertension	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>
2. Y. N.	75	M	41	Cystitis acuta		<i>Klebsiella</i> 10 <sup>7</sup>
3. Y. M.	63	F	45	Cystitis acuta		<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>
4. S. I.	75	M	50	Cystitis acuta	Cerebral thrombosis	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>
5. K. H.	68	F	51	Cystitis acuta	Diabetes mellitus Hypertension	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>5</sup>
6. T. S.	71	F	48	Cystitis acuta	I. Hemiplegia	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>
7. T. K.	71	F	55	Cystitis chronica	Hypertension	<i>E. coli</i> <i>P. morgani</i> 10 <sup>5</sup>
8. T. K.	71	F	59	Cystitis chronica	Hypertension	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>5</sup>
9. Y. K.	67	M	34	Cystitis chronica	Prostata hypertrophy Diabetes mellitus	<i>Serratia</i> 10 <sup>7</sup>
10. H. F.	70	M	50	Cystitis chronica	Prostata hypertrophy	<i>P. mirabilis</i> 10 <sup>5</sup>
11. H. A.	20	F	49	Pyelitis acuta	I. Double ureter	<i>E. cloacae</i>
12. A. S.	54	F	50	Pyelitis acuta	Diabetes mellitus Hypertension	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup>
13. Y. S.	23	F	38	Pyelitis acuta	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>
14. T. H.	45	F	49	Pyelonephritis acuta		<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>
15. K. H.	46	F	51	Pyelonephritis chronica	Hepatitis chronica	<i>P. vulgaris</i> 10 <sup>7</sup>
16. H. K.	76	F	60	U. T. I.	Diabetes mellitus Hypertension	<i>P. vulgaris</i> 10 <sup>5</sup>
17. M. K.	76	F	41	U. T. I.	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>
18. M. K.	51	M	61	U. T. I.	Diabetes mellitus Hypertension	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>5</sup>
19. K. K.	70	F	56	U. T. I.	Diabetes mellitus Hypertension	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>
20. R. K.	77	F	61	U. T. I.	Hypertension	<i>Enterobacter</i> 10 <sup>7</sup>
21. H. H.	62	M	61	Bronchitis chronica	Hypertension	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>α-streptococcus</i>
22. M. H.	76	F	46	Bronchitis chronica	Bronchiectasis	<i>Klebsiella</i>

of Sisomicin

Sensitivity (GM disc)	Sisomicin			Bacteriological response	Clinical effect	Audiogram	Remarks
	mg/day	mg/kg/ day	days				
##	90	2.0	7	Cure	Good	Normal finding	
##	80	1.95	7	Cure	Good	Normal finding	
##	90	2.0	5	Cure	Good	Normal finding	
##	100	2.0	5	Cure	Good	Normal finding	
##	100 80	1.96 1.57	4 3	Cure	Good	Normal finding	Mild tinnitus
##	100	2.08	5	Cure	Good	Not tested	
## ##	110	2.0	5	Cure with relapse	Fair	Normal finding	after 5 <sup>th</sup> day <i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> (##)
##	120	2.03	7	Cure	Good	Normal finding	
##	70	2.06	5	Cure	Good	Normal finding	Eosinophilia
++	100	2.0	6	Cure	Good	Not tested	
##	100	2.04	5	Cure	Good	Normal finding	
##	100	2.0	7	Cure	Good	Normal finding	
##	80	2.11	7	Cure	Good	Normal finding	
##	100	2.04	8	Cure	Good	Not tested	
++	100	1.96	7	Decreased	Fair	Not tested	
##	120	2.0	5	Persistence	Failure	Normal finding	
##	80	1.95	7	Cure with relapse	Fair	Normal finding	after 5 <sup>th</sup> day <i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> (##)
##	120	1.97	7	Cure	Good	Normal finding	
##	110	1.96	5	Cure	Good	Normal finding	
##	120	1.97	8	Cure	Good	Normal finding	
## +	120	1.97	5	Cure	Good	Normal finding	
++	100	1.79	8	Cure	Good	Not tested	

Table 6 Clinical response with Sisomicin

Diagnosis	No. of cases	Clinical response		
		Good	Fair	Fail-ure
Urinary tract infections				
Cystitis acuta	6	6		
Cystitis chronica	4	3	1	
Pyelitis acuta	3	3		
Pyelonephritis acuta	1	1		
Pyelonephritis chronica	1		1	
U. T. I.	5	3	1	1
(Total)	(20)	(16)	(3)	(1)
Bronchitis chronica	2	2		
Total	22	18	3	1

Table 7 Bacteriological response with Sisomicin in urinary tract infections

Organisms	No. of cases	Response			
		Cure	Cure with relapse	Decreased	Persistence
<i>E. coli</i>	10	8	2		
<i>Klebsiella</i>	4	4			
<i>P. vulgaris</i>	2			1	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1			
<i>P. morgani</i>	1	1			
<i>Enterobacter</i>	1	1			
<i>E. cloacae</i>	1	1			
<i>Serratia</i>	1	1			

副作用としては、軽い耳鳴を訴えたものが1例あった。本例は、はじめ100 mg/day投与し、4日目に耳鳴の訴えがあって、80 mg/dayに減量し3日間継続したが、耳鳴はとれず、投与を中止した所、耳鳴も消失した。なお、Audiogramには異常は認められなかった。

薬剤投与前後の検査成績はTable 8に示した。RBC, WBC, GOT, GPT, Al-P, BUN, Creatinine などについてみたが、症例11でGPTが11→46と軽度上昇を認めたが、その他は、特別の所見はなかった。

なお、症例9で、好酸球が投与前7%, 投与2日目25%, 6日間投与後3日目30%, さらに10日目20%と好酸球増多を認めた。しかし本例は軀幹に湿疹があって、そのためのものと考えられたが、薬剤により刺戟された可能性も否定出来なかった。

本剤の使用前後にAudiogramを検査したものが17例で、Table 5に示してあるが、いずれも所見の変化はな

く、正常範囲内の動きのみであった。

## II. 考按およびまとめ

Sisomicinの抗菌スペクトル、抗菌力は、GMに近似するか、むしろ強い場合もあるといわれる。本剤の特長の一つと考えられる、緑膿菌に対する抗菌力を、北大病院中央検査部細菌検査室で得られた多数株で検討した。

MICのpeakは1.6 μg/mlにあって、GMの3.2 μg/mlより強く、これは他の報告とも一致する成績<sup>1)</sup>であった。両剤の相関関係からみると、Sisomicinの方が1~2段階よいMICを示すものが多く認められた。

GMの使用頻度が多く、それに伴い耐性株が増加する傾向にある所から、緑膿菌に対する本剤の適応が考えられる。

Sisomicinの体内動態について、ラットの組織内濃度と、ヒトの筋注時の血中濃度と尿中排泄をみた。ラットの実験では、濃度順序は、腎>血清>肺=脾>肝であり、特に腎組織に長時間停滞する傾向が認められた。

これは、Tobramycinと全く同じ動態<sup>2,3)</sup>でありAminoglycoside系薬剤に共通するものであろう。ヒトに1.0 mg/kg筋注後の血中濃度は、1/2時間が最高で5.0 μg/mlであった。血中半減時間は1.72時間で、尿中排泄率は6時間までで72%であった。これらの成績は、投与量に若干の差はあるが、他の報告<sup>1)</sup>と同じである。ただ、血中半減時間に、個人差がみられるのは、本剤の注射局所からの吸収の差や、腎機能が大きく影響するためと考えられる。

本剤もGMなどと同様に、高い血中濃度を保つことは、副作用に結びつくため、投与量は、腎機能は勿論のこと、体重、年齢なども考慮しなければならないであろう。

22例の内科的感染症で、Sisomicinの臨床効果をみた。有効率は82%と、よい成績であったが、慢性複雑性尿路感染症には、効果の悪いものがあった。

検出菌に対する効果であるが、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. morgani*, *Enterobacter*, *E. cloacae*, *Serratia*などに、菌消失を認め有効であった。

*E. coli*の2例に再排菌があり、*P. vulgaris*の2例に効果が得られなかったが、これらはすべて複雑性の尿路感染症であり、問題の多いものであった。この点を考慮すれば、極めてよい化学療法効果が得られる薬剤と云えよう。

副作用として軽度の耳鳴が1例に認められた。しかし、聴力検査上異常の出たものはなかった。SisomicinはAminoglycoside系の薬剤であり、第8脳神経障害については、充分気をつけるべきであろう。

その他のものとして、好酸球増多が1例、GPT上昇

Table 8 Laboratory findings before and after Sisomicin treatment

Case	RBC ( $\times 10^4$ )		WBC		GOT		GPT		Al-P		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1. M. M.	375	396	3,000	2,900	12	19	2	4	4.6	5.2	13.7	16.5	0.8	1.16
2. Y. N.	345	344	2,900	3,000	20	12	11	8	20.0	22.6	23.0	18.0	0.64	0.67
3. Y. M.	443	399	6,300	5,600	12	19	8	10	4.9	4.3	16.5	15.8	0.78	0.75
4. S. I.	382	427	5,200	5,000	30	31.5	23	29	9.7	8.1	17.4	19.4	1.06	1.02
5. K. H.	400	415	4,200	5,100	10	8	7	8	5.2	7.3	13.9	15.5	0.59	0.71
6. T. S.	418	420	8,800	7,900	11	14	10	12	5	5	15	12	0.8	0.9
7. T. K.	390	364	5,300	4,500	18	18	25	15	3.5	2.8	26.6	28.9	0.81	0.87
8. T. K.	386	368	4,700	5,200	30	29	59	50	5.2	4.9	25.1	20.1	0.91	0.9
9. Y. K.	326	350	5,100	6,700	12	17	3	2	7.1	6.6	21.9	28.3	0.99	1.24
10. H. F.	401	395	9,400	7,600	14	15	16	20	5	5	17	15	0.9	0.9
11. H. A.	358	380	7,400	7,600	14	33	11	46	4.9	5.4	15.4	10.5	0.6	0.63
12. A. S.	337	336	4,100	4,400	25	30	23	24	8.2	8.1	26.2	22.6	0.88	0.82
13. Y. S.	405	409	5,100	6,700	25	15	21	16	5.7	4.5	13.2	16.1	0.72	0.61
14. T. H.	407	432	10,900	7,700	21	16	18	20	5	5	17	12	1.0	0.9
15. K. H.	397	401	9,500	8,900	38	40	42	43	6	8	20	22	1.06	1.1
16. H. K.	378	370	7,200	6,300	14	9	8	7	4.3	4.3	22.1	26.2	1.37	1.43
17. M. K.	294	299	7,100	8,400	6	5	2	1	5.9	5.5	11.3	14.6	0.72	0.85
18. M. K.	421	440	5,000	4,600	16	28	20	37	11.6	4.7	18.5	19.3	0.77	0.65
19. K. K.	406	410	5,000	4,800	19	15	11	10	5.9	5.3	7.7	10.1	0.69	0.72
20. R. K.	393	415	4,000	4,200	35	18	25	19	9.0	9.9	15	19.1	0.65	0.81
21. H. H.	435	460	7,600	6,100	14	21	15	21	7.6	8.5	11.4	12.8	0.72	0.96
22. M. H.	408	403	10,000	8,900	28	19	17	20	5	5	15	10	0.8	0.8

が1例認められた。

Sisomicin について、抗菌力、体内動態、臨床効果などについて検討を行なった。

化学構造上 GM に類似のものであり、抗菌スペクトル、体内動態など極めて共通のものであるが、新しい Aminoglycoside 系抗生物質として使用し得る薬剤と考える。

#### 文 献

- 1) 第25回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム Sisomicin, 1977
- 2) 斉藤 玲, 石川清文, 加藤康道, 富沢磨須美, 中山一朗: Tobramycin に関する研究. Chemotherapy 23 (3): 908~913, 1975
- 3) 斉藤 玲: Tobramycin の臓器内濃度. Chemotherapy 23 (12): 3721~3726, 1975

## STUDIES ON SISOMICIN

AKIRA SAITO, YASUMICHI KATO, KIYOBUMI ISHIKAWA and HIROKI UEMURA

Second Dept. of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine

MASUMI TOMIZAWA

Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Sapporo Tetsudo Hospital

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

Results of studies with Sisomicin are summarized as follows:

1. MIC values of Sisomicin against 550 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, isolated from patients, were measured by the plate dilution method with an inoculum size of  $10^8$  cells/ml. Four hundred and eight of 550 strains were found to be sensitive to Sisomicin at less than  $3.2 \mu\text{g/ml}$ . *Pseudomonas aeruginosa* was 2 to 4 times more sensitive to Sisomicin than to Gentamicin. Tissue concentrations after intramuscular injections of 10 mg/kg were determined in rats.

2. The kidneys contained measurable drug concentrations up to 64 hours.

3. Pharmacokinetic studies were conducted in 5 healthy volunteers, receiving single intramuscular injections of 1.0 mg/kg. Average blood concentration of  $5.0 \mu\text{g/ml}$ , 30 minutes after application, was obtained with a mean half-life of 1.72 hours. Seventy-two per cent of the administered dose was excreted in the urine during 6 hours.

4. Twenty-two cases with urinary and respiratory tract infections were treated with Sisomicin 2 mg/kg/day, b. i. d. for 5 to 8 days. Eighteen of 22 patients responded well to therapy, improvement in 3 other patients was fair, one patient did not show any improvement.

Seventeen of 21 identified causative organisms in urinary tract infections were eliminated. Relapses occurred in 2 and persistence of pathogens in 2 other patients. One patient complained of mild tinnitus during treatment.

Eosinophilia and elevation of S-GPT were noticed in each one patient. No significant changes were noted in audiogram.