

眼科領域におけるBMY-28100の基礎的、臨床的検討

大石正夫・坂上富士男・本山まり子
大桃明子・田沢 博・宮尾益也
新潟大学医学部眼科学教室*

新しいセフェム系経口抗生剤BMY-28100は、グラム陽性菌、陰性菌に広い抗菌スペクトルを示した。臨床分離の*Staphylococcus aureus* 20株は $\leq 0.19 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し、 $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$, $0.39 \mu\text{g/ml}$ に分布の山がみられた。白色成熟家兎に 50mg/kg 1回経口投与して、前房水内へは2時間後に $0.73 \mu\text{g/ml}$ のpeak値濃度がみとめられ、房血比は3.62%であった。以後は漸減して6時間後は $0.22 \mu\text{g/ml}$ であった。投与2時間後の眼組織内濃度は、外眼部で $4.22 \sim 13.3 \mu\text{g/g}$, 眼球内部で $1.12 \sim 8.95 \mu\text{g/g}$ であった。

眼瞼炎(4), 麦粒腫(6), 瞼板腺炎(14), 慢性涙囊炎(7), 急性結膜炎(2), 角膜炎(5), 角膜潰瘍(7), 角膜膿瘍(1)の計46症例に対して、本剤を1回250mg 1日3回経口投与して臨床効果を検討した。著効13例, 有効28例, やや有効5例の結果がえられ, 有効率は89.1%であった。検出菌は*S. aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Citrobacter*, *Pseudomonas cepacia*, その他の非発酵菌などで, 原因菌別臨床効果の有効率は88.1%であった。

副作用は1例, 2.2%に胃部不快感がみとめられた。内服終了後症状は回復した。

Key words : BMY-28100, 眼科領域感染症, セフェム系抗生剤, 基礎的検討, 臨床的検討

BMY-28100はプリストル・マイヤーズ研究所株式会社の東京研究所で開発された, 非エステル型のセフェム系経口抗生剤で, その構造式はFig.1に示す通りである¹⁾。

本剤は, グラム陽性ならびにグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを有し, とくにグラム陽性菌に対してはcefactor (CCL), cephalixin (CEX)より強い抗菌力を示す。*Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*には抗菌力はよわい²⁾。

本剤の眼科臨床応用のために基礎的ならびに臨床的検討を行ったので, 以下にそれらの成績を報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存菌株に対する本剤の抗菌力を, 日本化学療法学会標準法により, 菌原液接種でMICを測定した。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

眼感染症患者より分離した*Staphylococcus aureus* 20株に対する抗菌力を, 前記同法にて測定した。同時にCCL, CEX, aminobenzylpenicillin (ABPC)についても検査した。

3. 眼内移行

白色成熟家兎(体重2.5~3.0kg)を用いて, 本剤の眼内移行の動態を検討した。本剤に0.5% carboxymethyl cellulose水を加えて滅菌水で懸濁液を調製し, この50mg/kgをネラトンカテーテルにより直接腹腔内に注入投与

した。投与後経時的に前房水および血液を採取して, 前房水内および血清内へのBMY-28100の移行濃度を測定した。また, 前房水内濃度のpeak時に眼球を摘出して, 眼組織内濃度を測定した。

濃度測定は, *Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌として薄層ディスク法によるBioassayによって行った。

4. 臨床治療

症例は, 昭和62年7月から12月までに当科外来を受診した外眼部細菌性感染症患者である。年齢は10歳~81歳にわたり, 男17例, 女29例, 計46例であった。

症例の内訳は, 眼瞼炎(4), 麦粒腫(6), 瞼板腺炎(14), 慢性涙囊炎(7), 急性結膜炎(2), 角膜炎(5), 角膜潰瘍(7)および角膜膿瘍(1)である。

これらに対して, 本剤の250mgカプセルを1回1カプセル, 1日3回, 計750mgを経口投与した。投与期間は

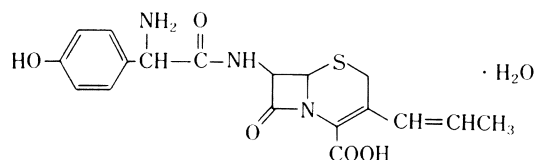


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

* 新潟市旭町通一番町754

3日から14日間で、7日が42例で大部分を占めた。

効果判定は、自覚的所見を主体に起炎菌の消長を参考にして、眼感染症研究会制定3・7・14方式³⁾に準じて行い、「著効」「有効」「やや有効」「無効」の4段階で総合的に判定した。

細菌学的効果については、分離された細菌の消長を、「消失」「菌交代」「不変」「不明」の4段階で判定した。

II. 実験成績

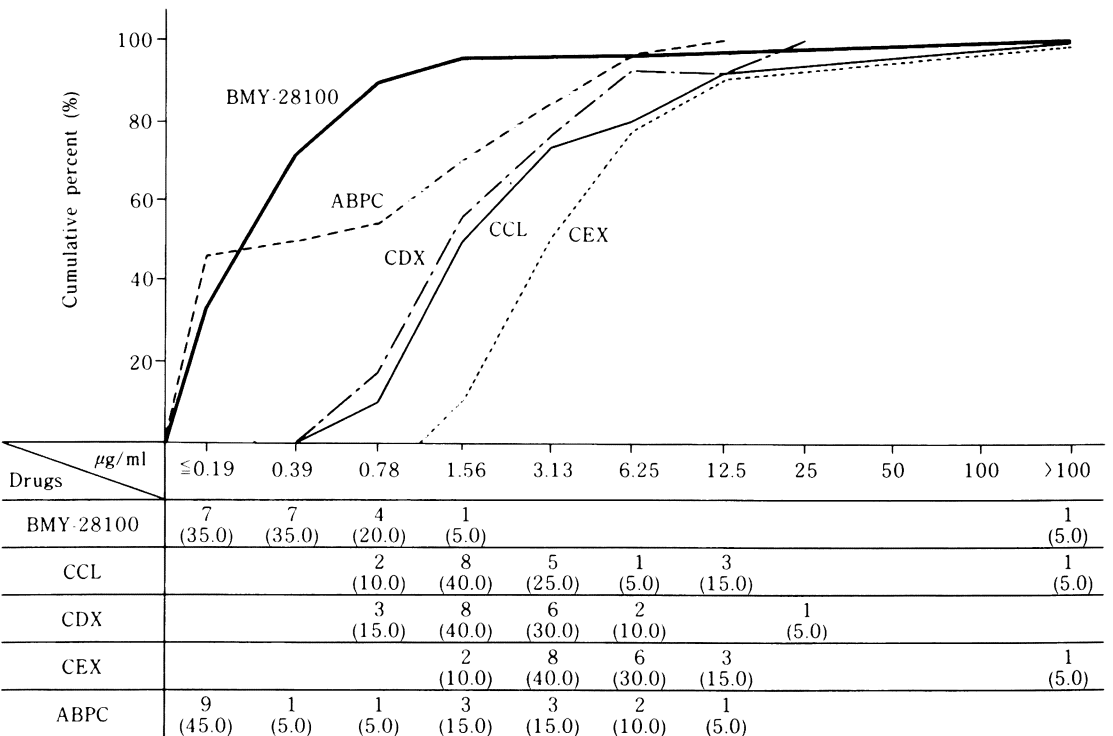
1. 抗菌スペクトル

Table 1に示すごとくである。

Haemophilus aegyptius(4)12.5 μ g/ml, *Moraxella lacunata*(7)0.39 μ g/ml, *Streptococcus pneumoniae*(8)0.78~6.25 μ g/ml, *Corynebacterium diphtheriae*(4) \leq 0.19 μ g/ml, *Neisseria gonorrhoeae*(1) \leq 0.19 μ g/ml, *Staphylococcus haemolyticus*(1) \leq 0.19 μ g/ml

Table 1. Antimicrobial spectrum of BMY-28100 and reference drugs

Organism	No. of strains	BMY-28100	Cefaclor	Cefadroxil	Ampicillin
<i>S. aureus</i>	4	0.39~1.56	0.78~3.13	0.78~1.56	0.01~6.25
<i>S. aureus</i> 209p	1	0.39	0.78	0.78	0.01
<i>S. pneumoniae</i>	8	0.78~6.25	1.56~12.5	1.56~3.13	0.025~1.0
<i>S. haemolyticus</i>	2	\leq 0.19	0.39	0.19	0.05
<i>S. viridans</i>	2	6.25, 12.5	12.5, 50	50	1.0
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	\leq 0.19	0.19	0.19	0.01
<i>H. aegyptius</i>	4	12.5	25	1.56	2.5
<i>M. lacunata</i>	7	0.39	0.39	0.19	0.001~0.0025
<i>P. aeruginosa</i>	2	>100	>100	>100	>100
<i>C. diphtheriae</i>	4	\leq 0.19	0.39~0.78	0.19	0.1~0.25



CCL : cefaclor CDX : cefadroxil CEX : cephalexin ABPC : ampicillin 10⁸cells/ml ()%

Fig. 2. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* (20 strains).

ticus (2) $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$, *Streptococcus viridans* (2) 6.25, 12.5 $\mu\text{g/ml}$, *S. aureus* (4) 0.39 ~ 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* (2) $> 100 \mu\text{g/ml}$, *S. aureus* 209p 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。

これを私どもがすでに報告したCCL⁴⁾, cefadroxil (CDX)⁵⁾, ABPC⁶⁾の成績と比べると, 抗菌スペクトルはこれら3剤に類似して広域性であり, グラム陽性菌ではCCL, CDXよりつよい抗菌力を示していた。

*P. aeruginosa*には他の3剤同様によわい抗菌力であった。

2. 臨床分離の*S. aureus*感受性

成績はFig. 2に示す通りである。BMY-28100の $\leq 0.19 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し, $\leq 0.19, 0.39 \mu\text{g/ml}$ にそれぞれ7株35.0%が占めて分布の山をなした。 $> 100 \mu\text{g/ml}$ は1株であった。20株中18株, 90.0%が0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。

同時に測定したCCL, CDXより約2管程度に高い感受性を示して, ABPCよりも高感受性側に集中する傾向がみとめられた。

3. 眼内移行

成績はすべて2ないし3眼の平均値であらわした。

1) 前房水内濃度(Fig. 3)

経口投与後2時間に前房水内にpeak値0.73 $\mu\text{g/ml}$ のBMY-28100濃度が移行してみとめられた。以後, 4時間0.54 $\mu\text{g/ml}$, 6時間0.22 $\mu\text{g/ml}$ の前房水内濃度がみとめられた。

血中濃度は2時間にpeak値20.14 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 以後は減少して4時間5.91 $\mu\text{g/ml}$, 6時間1.52 $\mu\text{g/ml}$ であった。

房水血清比は房水内濃度のpeak時で3.62%であった。

2) 眼組織内濃度(Fig. 4)

経口投与して2時間後に測定した眼組織内濃度をFig. 4に示した。

外眼部組織には4.22 ~ 13.3 $\mu\text{g/g}$ のBMY-28100濃度がみとめられて, 強膜 $>$ 球結膜 $>$ 角膜 $>$ 外眼筋 $>$ 眼瞼の順であった。眼球内部へは1.12 ~ 8.95 $\mu\text{g/g}$ or mlの移行濃度をみとめた。水晶体および硝子体には移行濃度を証明

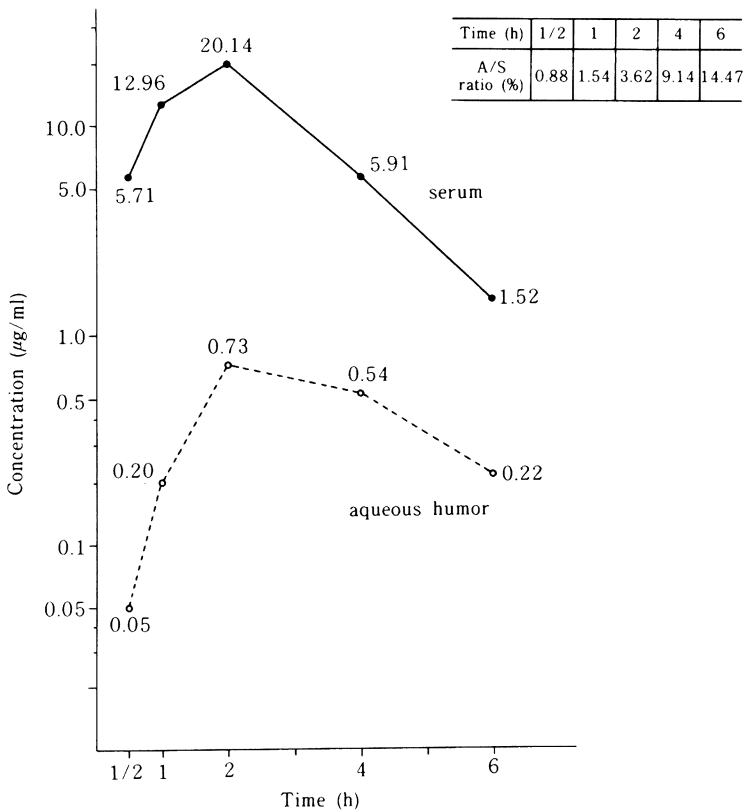


Fig. 3. Aqueous humor and serum levels of BMY-28100 (rabbit eye, 50 mg/kg p.o.).

できなかった。

4. 臨床成績

臨床成績をTable 2に示した。

眼瞼炎は4例で、*S. aureus*, coagulase-negative staphylococci (CNS), *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter diversus*が検出された。250mgを1日3回7日間投与して、3例に有効、1例はやや有効の結果がえられた。

麦粒腫の6例からは*S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, CNSなどが検出された。全例に7日間投与して、著効1、有効4、やや有効1の成績であった。

瞼板腺炎は14例である。*S. aureus*, CNSが大部分の症例から検出された。2例には3日間、12例には7日間投与して、6例に著効、8例に有効であった。

慢性涙嚢炎の7例は、眼脂分泌と涙流を伴い、涙嚢部からの膿性分泌物の培養で、*S. aureus*, CNS, *Propionibacterium granulosum*, *Pseudomonas cepacia*などが検出された。生食水による涙嚢洗滌を併用して、本剤を全例7日間投与して、5例に有効、2例にやや有効の成績であった。

急性結膜炎の2例は、眼脂分泌物から*S. aureus*, *S. epidermidis*が検出された。7日間投与で2例とも有効に作用した。

角膜炎は5例で、CNS, *Corynebacterium sp.*, *Moraxella subgenus*が検出された。全例に7日間投与して、2例に著効、3例に有効であった。

角膜潰瘍は7例である。潰瘍部の擦過物の培養で、CNS, *Corynebacterium sp.*が検出された。8日間投与の1例以外はすべて7日間投与して、著効4、有効3の結果がえられた。

角膜膿瘍の1例からは*M. subgenus*が検出されたもので、本剤を14日投与してやや有効の成績であった。

以上、全46症例の中、副作用としては1例、2.2%に胃部不快感を訴えた。症例23、29歳男性、瞼板腺炎で本剤1回250mg 1日3回経口投与して、3日目に軽い胃部不快感を訴えて内服を中止した。中止翌日には上記症状は消失したので、本剤との関係が考えられた。

その他の症例では副作用はみとめられず、アレルギー反応もみられなかった。

以上の臨床成績をまとめると、Table 3のようになる。著効13、有効28、やや有効5、無効0で、著効、有効合わせて41例となり、有効率は89.1%であった。

次に分離菌別の臨床効果をまとめるとTable 4のようである。グラム陽性菌、陰性菌の単独、複数菌感染に広く有効に作用して、有効率は42例中37例、88.1%であった。

Ⅲ. 考 按

経口用セフェム系抗生剤、BMY-28100の眼科臨床応用のために行ってえられた基礎的検討成績を、先に私どもが報告した経口セフェム剤の成績と比較検討したい。

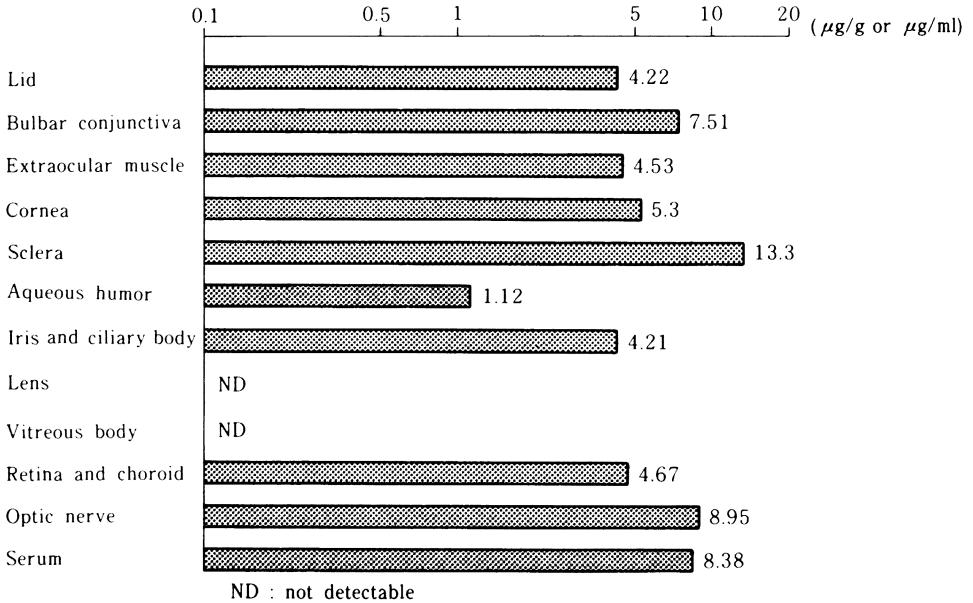


Fig. 4. Ocular tissue concentration of BMY-28100 (rabbit eye, BMY-28100, 50mg/kg, p.o. 2h).

Table 2. Clinical results of BMY-28100 treatment

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (mg)	Days of administration	Total dose (g)	Efficacy	Side-effects
1	58・F	blepharitis	OD	<i>S. aureus</i>	250x3	7	5.25	fair	-
2	79・F	blepharitis	OD	CNS	250x3	7	5.25	good	-
3	67・F	blepharitis	OS	<i>E. faecalis</i>	250x3	7	5.25	good	-
4	39・M	blepharitis	OD	<i>C. diversus</i>	250x3	7	5.25	good	-
5	24・F	hordeolum	OD	<i>Micrococcus</i> sp.	250x3	7	5.25	good	-
6	24・F	hordeolum	OS	<i>X. maltophilia</i>	250x3	7	5.25	good	-
7	13・M	hordeolum	OS	<i>S. epidermidis</i>	250x3	7	5.25	good	-
8	20・M	hordeolum	OD	CNS	250x3	7	5.25	good	-
9	49・F	hordeolum	OS	<i>S. aureus</i>	250x3	7	5.25	excellent	-
10	22・M	hordeolum	OS	<i>S. epidermidis</i>	250x3	7	5.25	fair	-
11	16・M	meibomianitis	OD	CNS	250x3	7	5.25	good	-
12	10・F	meibomianitis	OS	(-)	250x3	7	5.25	good	-
13	34・F	meibomianitis	OS	CNS	250x3	3	2.25	excellent	-
14	78・F	meibomianitis	OD	(-)	250x3	7	5.25	good	-
15	16・M	meibomianitis	OD	<i>S. sanguis</i>	250x3	7	5.25	good	-
16	16・F	meibomianitis	OS	(-)	250x3	7	5.25	good	-
17	16・F	meibomianitis	OS	CNS	250x3	7	5.25	good	-
18	72・M	meibomianitis	OD	CNS, <i>P. granulosum</i>	250x3	7	5.25	excellent	-
19	39・F	meibomianitis	OS	CNS	250x3	7	5.25	excellent	-
20	27・F	meibomianitis	OS	<i>S. aureus</i>	250x3	7	5.25	excellent	-
21	21・F	meibomianitis	OS	<i>S. aureus</i> , CNS	250x3	7	5.25	good	-
22	15・F	meibomianitis	OS	CNS	250x3	7	5.25	excellent	-
23	29・M	meibomianitis	OS	CNS	250x3	3	2.0	good	stomach discomfort
24	57・M	meibomianitis	OD	CNS	250x3	7	5.25	excellent	-
25	47・F	chronic dacryocystitis	OD	CNS	250x3	7	5.25	good	-
26	81・F	chronic dacryocystitis	OD	<i>P. granulosum</i>	250x3	7	5.25	good	-
27	55・F	chronic dacryocystitis	OS	CNS, <i>S. sanguis</i>	250x3	7	5.25	good	-
28	65・F	chronic dacryocystitis	OD	<i>S. aureus</i>	250x3	7	5.25	fair	-
29	68・F	chronic dacryocystitis	OD	<i>P. cepacia</i>	250x3	7	5.25	good	-
30	79・F	chronic dacryocystitis	OD	CNS	250x3	7	5.25	fair	-
31	68・F	chronic dacryocystitis	OD	<i>S. aureus</i>	250x3	7	5.25	good	-
32	72・F	acute conjunctivitis	Both	<i>S. epidermidis</i>	250x3	7	5.25	good	-
33	79・F	acute conjunctivitis	OD	<i>S. aureus</i>	250x3	7	5.25	good	-
34	55・F	keratitis	OD	(-)	250x3	7	5.25	excellent	-
35	54・M	keratitis	OD	<i>Corynebacterium</i> sp.	250x3	7	5.25	good	-
36	39・F	keratitis	OD	CNS	250x3	7	5.25	excellent	-
37	26・F	keratitis	OD	<i>M. subgenus</i>	250x3	7	5.25	good	-
38	74・M	keratitis	OS	CNS	250x3	7	5.25	good	-
39	58・M	corneal ulcer	OD	CNS	250x3	7	5.25	good	-
40	47・M	corneal ulcer	OD	CNS	250x3	7	5.25	excellent	-
41	68・M	corneal ulcer	OS	CNS, <i>Corynebacterium</i> sp.	250x3	8	6.0	good	-
42	34・M	corneal ulcer	OD	CNS	250x3	7	5.25	excellent	-
43	43・M	corneal ulcer	OD	NF-GNR	250x3	7	5.25	excellent	-
44	56・F	corneal ulcer	OS	CNS	250x3	7	5.25	excellent	-
45	68・F	corneal ulcer	OS	CNS	250x3	7	5.25	good	-
46	69・M	corneal abscess	OD	<i>M. subgenus</i>	250x3	14	10.5	fair	-

CNS : coagulase-negative staphylococci

OD : oculus dexter

OS : oculus sinister

NF-GNR : glucose non-fermentative Gram-negative rods

抗菌作用については、グラム陽性菌ならびに*P. aeruginosa*を除いたグラム陰性菌にわたって、CCL, CDX, ABPCと類似の広い抗菌スペクトルを示した。グラム陽性菌に対してはCCL, CDXよりつよい抗菌力がみとめられた。

これは新薬シンポジウムにおける報告⁷⁾に一致するものであった。

臨床分離の*S. aureus*の感受性分布では、20株中18株、90.0%が0.78 μ g/ml以下に分布した。これはCCL, CDXよりすぐれた感受性で、ABPCよりも高感受性側に集中する傾向がみられた。

新薬シンポジウム⁷⁾によれば、全科の臨床分離*S. aureus* 792株は本剤の0.1~>100 μ g/mlに広い感受性分布を示し、0.78 μ g/mlに251株、31.7%があつて分布の山をなした。これは同時に測定されたCCLに比べて約2段

階高感受性側にあり、ABPCと比べてもより高感受性域に分布する傾向が明らかであった。

私どもの*S. aureus*における成績はこれらに類似するものであった。

また、methicillin resistant *S. aureus*(MRSA)に対する抗菌力を新薬シンポジウム⁷⁾の成績からみるに、検査菌株162株中45株、27.8%が12.5 μ g/ml, 25 μ g/mlに分布して抗菌力はよわいが、CCL, amoxicillin(AMPC)に比べてより低いMIC側に分布していた。

本剤は経口投与により良好な吸収を示し、たかい血中濃度がえられることが知られている⁷⁾。

私どもが家兎を用いて眼内移行の動態について検討したところによれば、家兎に50mg/kg経口投与して前房水内に2時間後peak値0.73 μ g/mlの移行濃度がえられて、房水血清比は3.62%であった。私どもがCCL⁴⁾について

Table 3. Clinical effects of BMY-28100

Diagnosis	Case no.	Effect			
		excellent	good	fair	poor
Blepharitis	4		3	1	
Hordeolum	6	1	4	1	
Meibomianitis	14	6	8		
Chronic dacryocystitis	7		5	2	
Acute conjunctivitis	2		2		
Keratitis	5	2	3		
Corneal ulcer	7	4	3		
Corneal abscess	1			1	
Total	46	13	28	5	

Table 4. Clinical effects of BMY-28100 classified by isolated organisms

Organism	Case no.	Effect			
		excellent	good	fair	poor
<i>S. aureus</i>	6	2	2	2	
CNS	21	8	11	2	
<i>S. sanguis</i>	1		1		
<i>E. faecalis</i>	1		1		
<i>Micrococcus</i> sp.	1		1		
<i>Corynebacterium</i> sp.	1		1		
<i>C. diversus</i>	1		1		
<i>P. granulosum</i>	1		1		
<i>M. subgenus</i>	2		1	1	
<i>P. cepacia</i>	1		1		
<i>X. maltophilia</i>	1		1		
NF-GNR	1	1			
Polymicrobial (2 strains)	4	1	3		
Total	42	12	25	5	

CNS : coagulase-negative staphylococci

NF-GNR : glucose non-fermentative Gram-negative rods

検討したところによれば、同様家兎に50mg/kg経口投与して、1時間後に前房水内に1.08 μ g/mlのpeak値がえられて、その房血比は6.97%であった。従ってBMY-28100の前房水内移行の動態は、CCLに比べておそくpeakに達して、濃度、房血比はCCLより低値を示した。

眼組織内濃度は2時間値で、外眼部には4.22~13.3 μ g/g、眼球内部に1.12~8.95 μ g/g or mlの移行濃度がみとめられて、比較的良好的な移行を示した。

眼感染症に対する臨床的検討では、BMY-28100を1回250mg、1日3回、計750mg投与して臨床効果と安全性をみた。

眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、慢性涙嚢炎、急性結膜炎、角膜炎、角膜潰瘍、角膜膿瘍の症例、計46例で、著効13例、有効28例、やや有効5例の結果がえられ、有効率は89.1%であった。分離菌別の臨床効果では、*S. aureus*, CNS, *Citrobacter*, 非発酵菌などグラム陽性菌、グラム陰性菌が検出された症例で、88.1%の有効率がえられた。

副作用として、1例に軽度の胃部不快感がみられたのみで、その他に自覚的副作用はみとめられなかった。

新薬シンポジウム⁷⁾における全国集計では、全1,941例中、56例、2.9%に副作用がみられて、消化器症状がもっとも多く、その他アレルギー症状もみられた。

以上、BMY-28100の基礎的、臨床的検討の成績から、本剤は中等症までの外眼部感染症の症例に投与して、安全性がたかく臨床効果を期待しうる有用な経口セフェム剤であると考えられた。

文 献

- 1) NAITO T, HOSHI H, ABURAKI S, ABE Y, OKUMURA J, TOMATSU K and KAWAGUCHI H: Synthesis and structure-activity relationships of a new oral cephalosporin, BMY-28100 and related compounds. *The Journal of Antibiotics*, 40(7): 991~1005, 1987
- 2) TOMATSU K, ANDO S, MASUYOSHI S, KONDO S, HIRANO M and MIYAKI T: *In vitro* and *in vivo* evaluations of BMY-28100, a new oral cephalosporin. *The Journal of antibiotics*, 40(8) 1175~1183, 1987
- 3) 三井幸彦, 北野周作, 他: 細菌性外眼部感染に対する汎用性抗生物質等の点眼薬の評価基準, 1985, 日眼会誌 90: 511~515, 1986
- 4) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: 眼感染症に対するCefaclorの基礎的、臨床的検討. *Chemotherapy* 27(S-7) 711~717, 1979
- 5) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武, 永井重夫: 眼科領域におけるCefadroxilの基礎的、臨床的検討. *Chemotherapy* 28(S-2) 499~505, 1980
- 6) 大石正夫, 田中幹人, 林日出人: Aminobenzyl Penicillin (Viccillin)の眼科的応用. *J. Antibiotics, Ser. B*. 18: 205~209, 1965
- 7) 第37回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. BMY-28100, 東京, 1989

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON BMY-28100 IN OPHTHALMOLOGY

MASAO OISHI, FUJIO SAKAUE, MARIKO MOTOYAMA, AKIKO OOMOMO, HIROSHI TAZAWA and MASUYA MIYAO

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Niigata University,

754 Ichiban-cho, Asahimachi-dori, Niigata 951, Japan

BMY-28100, a new oral cephem antibiotic, showed antimicrobial effect against a spectrum of Gram-positive and -negative bacteria.

The susceptibility of 20 clinical isolates of *Staphylococcus aureus* to BMY-28100 ranged from ≤ 0.19 to $>100 \mu\text{g/ml}$, showing a peak at ≤ 0.19 - $0.39 \mu\text{g/ml}$. Penetration into the aqueous humor of the anterior chamber reached a peak of $0.73 \mu\text{g/ml}$ 2h after oral administration of 50mg/kg to mature white rabbits, and the rate of anterior chamber to blood concentration was 3.62%. The concentration began to decrease thereafter, and was $0.22 \mu\text{g/ml}$ after 6h. Ocular tissue concentrations 2h after administration were 4.22 - $13.3 \mu\text{g/g}$ in extraocular tissues and 1.12 - $8.95 \mu\text{g/g}$ (or per ml) in intraocular tissues. To determine the clinical effect of BMY-28100, 46 patients (with blepharitis 4, external hordeolum 6, meibomianitis 14, chronic dacryocystitis 7, acute conjunctivitis 2, keratitis 5, corneal ulcer 7 and corneal abscess 1) were given BMY-28100 orally at a dose of 250mg three times a day. Clinical responses were: excellent 13, good 28 and fair 5, the efficacy rate being 89.1%. *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Citrobacter* sp., *Pseudomonas cepacia*, glucose non-fermentative Gram-negative rods and others were isolated from clinical specimens. The efficacy rate, classified by isolated organisms, was 88.1%.

As to side-effects, stomach discomfort was observed in one case (incidence 2.2%), but this disappeared after completion of the therapy.