

尿路感染症に対する Carfecillin の使用経験

—臨床的研究 第1報—

林 睦雄・中野 博・石部知行

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：仁平寛巳教授)

緒 言

尿路感染症の治療において、Carbenicillin (CBPC) はグラム陽性球菌ならびにグラム陰性桿菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し、その毒性の少ないことから近年広く用いられているが、今回われわれは、英国ビーマ社研究所で開発された Carbenicillin のフェニルエステルである経口用ペニシリン製剤 Carfecillin を使用する機会を得たので、前報の基礎的研究に続いて臨床治療成績について報告する。Carfecillin は、経口投与により腸管から吸収されて速やかに加水分解を受け Carbenicillin となり、血中および尿中に高濃度に認められ、1錠中に Carfecillin として重量で 500mg (Carbenicillin 換算力価で 397mg) を含有するフィルムコート錠である。

研究対象ならびに方法

対象は昭和49年6月～50年2月までに広島大学医学部付属病院泌尿器科外来において治療した13才から67才にわたる男子3例、脱落1例を除く女子19例、計22例の尿路感染症群、および24才から46才にわたる男子6例の前立腺炎群である。

尿路感染症群は、男子は中間尿、女子はカテーテル尿を採取し、その定量培養法によって細菌数が 10^4 コ/ml 以上を示し、自・他覚的所見の定型的な症例であり、前立腺炎群は臨床的に慢性前立腺炎様の症状を示した症例である。

尿路感染症群には Carfecillin を1回0.5g、1日4回、7日間経口投与し、投与前後に検尿、尿中細菌定量培養、1濃度ディスク法による薬剤感受性テストおよび自覚症状について検討を行ない、さらに一部の症例では投与終了後1週目にも同様の検査を施行した。前立腺炎群では Carfecillin を1回0.5g、1日4回、14日間経口投与し、投与前後の自覚症状、前立腺マッサージ後の尿所見および尿中細菌定量培養の成績について検討した。両群とも Carfecillin 投与中は、他の抗菌性薬剤、

消炎剤、解熱鎮痛剤および胃薬などの併用は行なっていない。

臨床効果の判定は、投与前後の自覚症状と、他覚的所見として尿中白血球数および定量培養法による尿中細菌数を参考とした。尿路感染症群では自覚症状として、頻尿、排尿痛、残尿感について高度、軽度、症状なしの3段階に分けて判定し、それぞれ治療後症状の消失、改善、不変であるかを見、さらにその3症状の改善程度から、自覚症状に対する効果として、著効、有効、無効と3段階に分けて効果判定した。尿中白血球数は、デカント法による尿沈渣鏡検高倍率 ($\times 400$) で1視野に0～2コを(-)、3～9コを(+)、10～19コを(++)、20コ以上を(+++)と判定し、(-)となったものを著効、段階の下がったものを有効、不変あるいは段階の上がったものを無効とした。尿中細菌数では 10^3 コ/ml 以下になったものを有効、細菌の消失したものを著効とした。以上、臨床効果の総合判定は、自覚症状、尿中白血球数および尿中細菌数のいずれにも改善のみられたものを有効とし、そのうち菌の消失したものを著効とした。いずれにも改善のみられないものを無効、一部に改善のみられたものをやや有効とした。

前立腺炎群では、自覚症状の改善に重きを置き、前立腺マッサージ後の尿中白血球数および尿中細菌数を参考として効果を判定した。副作用については、Carfecillin 使用にもとづくと思われるアレルギー様症状をあげるとともに、大半の症例に対して治療に伴う腎機能 (BUN、血清クレアチニン) および消化管への影響をみると同時に肝機能 (血清総ビリルビン、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ) および末梢血液像 (RBC、WBC、Hb、Ht) の変動を検査した。

成 績

1. 尿路感染症群に対する Carfecillin 投与による治療成績

1) 自覚症状について (Table 1)

自覚症状として、頻尿、排尿痛、残尿感についてみる

Table 1 Clinical effects of carfecillin related to improvement of urinary symptoms and pyuria in patients with urinary tract infection

Urinary symptoms and pyuria	Pre-treatment No. of cases	Post-treatment No. of cases (%)		
		Cured	Improved	Unchanged
Urinary frequency	20	16(80.0)	1(5.0)	3(15.0)
Painful urination	18	13(72.2)	3(16.7)	2(11.1)
Residual sensation	20	13(65.0)	4(20.0)	3(15.0)
Pyuria	22	9(40.9)	11(50.0)	2(9.1)

Table 2 Summary of bacteriological results of treatment with carfecillin in patients with urinary tract infection

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Abnormalities of urinary tract	Previously used antibiotic	Pre-treatment		Post-treatment		Degree of improvement
						Organism	Colony count/ml	Organism	Colony count/ml	
1	51	F	Acute cystitis	—	NA	<i>Prot.mirabilis</i>	$\geq 10^5$	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	$\geq 10^5$	Unchanged
2	64	F	"	—	Sulfa.	<i>E. coli</i>	$\geq 10^5$	<i>E. coli</i>	$\geq 10^5$	"
3	65	F	"	—	—	<i>E. coli</i>	$\geq 10^5$	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	10^2	Improved
4	35	F	"	—	—	<i>E. coli</i>	$\geq 10^5$	<i>E. coli</i>	$\geq 10^5$	Unchanged
5	25	F	"	—	—	<i>E. coli</i>	$\geq 10^5$	0	0	Cured
6	17	F	"	—	—	<i>Staph. epidermidis</i>	$\geq 10^5$	<i>Staph. epidermidis</i>	10^3	Improved
7	24	F	"	—	—	<i>Streptococcus</i>	$\geq 10^5$	<i>E. coli</i>	10^2	"
8	26	M	"	—	—	<i>Staph. epidermidis</i>	10^4	0	0	Cured
9	15	F	"	—	—	<i>E. coli</i>	$\geq 10^5$	0	0	"
10	24	M	Acute urethritis	—	—	<i>N. gonorrhoea</i>	$\geq 10^5$	0	0	"
11	40	F	Acute cystitis	—	—	<i>E. coli</i>	$\geq 10^5$	<i>E. coli</i>	10^3	Improved
12	36	F	"	—	—	<i>E. coli</i>	$\geq 10^5$	0	0	Cured
13	33	F	Chronic cystitis	—	CEX	<i>Klebsiella</i>	$\geq 10^5$	<i>Klebsiella</i>	10^3	Improved
14	67	F	"	—	—	<i>E. coli</i>	$\geq 10^5$	<i>E. coli</i>	$\geq 10^5$	Unchanged
15	42	F	Recurrent cystitis	—	CEX	<i>Enterococcus</i>	$\geq 10^5$	<i>E. coli</i>	$\geq 10^5$	"
16	39	F	"	—	—	<i>Klebsiella</i>	$\geq 10^5$	<i>Klebsiella</i> <i>Prot. vulgaris</i>	10^4	"
17	13	F	Chronic pyelonephritis	—	NA	<i>E. coli</i>	$\geq 10^5$	<i>E. coli</i>	10^3	Improved
18	36	F	"	—	NA	<i>E. coli</i>	$\geq 10^5$	<i>E. coli</i>	10^3	"
19	62	F	"	Hydronephrosis	—	<i>Streptococcus</i>	10^4	<i>E. coli</i>	10^2	"
20	57	M	Chronic cystitis	Bladder tumor	PD	<i>Pseudomonas</i>	$\geq 10^5$	<i>Pseudomonas</i>	10^3	"
21	15	F	"	Bladder diverticulum	CEX	<i>E. coli</i>	$\geq 10^5$	<i>E. coli</i>	10^3	"
22	61	F	"	"	—	<i>E. coli</i>	10^4	0	0	Cured

と、22例中頻尿を訴えたものは20例、排尿痛は18例、残尿感は20例にみられ、その改善程度はTable 1に示すように、いずれも80%以上に効果がみられた。投与終了後1週目に来院した9例では、増悪したものはみられなかった。

2) 膿尿について (Table 1)

Carfecillin投与前では22例全例に膿尿がみられ、14例

が高度の、8例が中等度の膿尿を示した。Carfecillin投与直後では、膿尿消失例が9例、改善のみられたもの11例、改善のみられなかったものが2例であった。投与終了後1週目では、9例中1例の改善例に軽度の増悪がみられたが、そのほかは変化なしが3例、膿尿消失が5例であった。

3) 起炎菌および尿中細菌数について (Table 2)

Table 3 Correlations between improvement of urinary symptoms, pyuria and bacteriological results

Clinical findings	Excellent	Good	Poor
Urinary symptoms	16	4	2
Pyuria	9	11	2
Bacteriological results	6	10	6

Table 4 Sensitivities of organisms to various antibiotics

Organism	CBPC		ABPC		TC		CEX		GM	
	Sensitive	Resistant								
Pre-treatment										
<i>E. coli</i>	9	3	6	3	8	1	4	3	6	0
<i>Klebsiella</i>	0	2	0	2	1	1	1	1	1	0
<i>Pseudomonas</i>	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1
<i>Proteus mirabilis</i>	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0
<i>Staph. epidermidis</i>	2	0	2	0	1	0	2	0	2	0
<i>Enterococcus</i>	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1
<i>Streptococcus</i>	2	0	2	0	2	0	1	1	0	2
Post-treatment										
<i>E. coli</i>	4	8	2	9	9	1	4	5	7	1
<i>Klebsiella</i>	0	4	0	4	3	1	0	4	2	1
<i>Pseudomonas</i>	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1
<i>Proteus vulgaris</i>	0	1	0	1	1	0	0	1	1	0
<i>Staph. epidermidis</i>	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0

Carfecillin 投与による細菌学的治療成績については Table 2 に一括表示した。Carfecillin 投与前に分離した菌株は22株で、混合感染はみられなかった。*E. coli* が12株と最も多く、次いで *Klebsiella*, *Staphylococcus epidermidis* および *Streptococcus* の各2株で、*Proteus mirabilis*, *N. gonorrhoea*, *Enterococcus*, *Pseudomonas* はそれぞれ1株であった。Carfecillin 投与直後では菌の消失が6例にみられたが (*E. coli* 4例, *Staphylococcus epidermidis* 1例, *N. gonorrhoea* 1例), 菌交代により *E. coli* は投与前と同様12株と最も多く、次いで *Klebsiella* の4株で、*Klebsiella* の増加がみられ、そのうち3株は混合感染であった。尿中細菌数の変動では、投与後 10^3 コ/ml 以下になった例が16例、うち6例は菌の消失がみられたが、6例は投与後においても 10^4 コ/ml 以上であった。Carfecillin 投与終了後1週目に観察できた9例では、菌消失2例に再び菌がみられたが、いずれも 10^2 コ/ml 以下で、そのほかの7例は菌数の減少あるいは変化なしで、いずれも 10^8 コ/ml 以下であった。

4) 臨床所見に認められた治療効果 (Table 3)

以上、臨床所見の Carfecillin 投与による治療効果を見ると、自覚症状の改善は著しく、著効16例、有効4例、無効2例と、90.9%に効果が見られた。膿尿の改善は、

尿路症状に比し著効例は少ないが、有効率は同じであった。尿中細菌数の改善は、前2者に比し悪く6例に無効例がみられ、有効率は72.7%であった。

5) 起炎菌における薬剤感受性について (Table 4)

11以上を感受性ありとすると、投与前では *E. coli* は CBPC で12株中9株、ABPC で9株中6株、GM では6株すべてに感受性がみられたが、*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus* は株数が少ないが、CBPC, ABPC のいずれに対しても耐性であった。また、グラム陽性球菌は、CBPC ですべてに感受性がみられた。Carfecillin 投与後では、*E. coli* は CBPC で12株中4株、ABPC で11株中2株、GM で8株中7株と前に比し感受性の低下を示した。

6) 再燃について

Table 5 Side effect of treatment with carfecillin in 23 patients

Side effect	No. of patient
Nausea & abdominal pain	1
Anorexia	1
Rash	1

投与終了後1週目に来院した9例(著効5例, 有効4例)についてみると, 膿尿で1例, 尿中細菌数で2例に軽度増加がみられたが, 自覚症状では変化なく再燃例は1例もみられなかった。

7) 副作用について (Table 5, 6)

1例 (No. 4) に投与2日目から食欲不振がみられ, 1例 (No. 2) に5日目に癢痒感を伴う皮疹が全身にみられたが, 投与中止するほどではなく, 投与終了後に症状の消失をみた。またこのほか, 51才の女性で服用3日

目に胃痛, 悪心強く以後の服用を拒否した脱落例が1例にみられた。

臨床検査所見は Table 6 に一括表示した。末梢血検査では, 白血球数は大半の例で軽度減少がみられ, 症例15の投与前後も正常値以下を除くといずれも正常範囲であった。赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリットでは Carfecillin 投与による影響はみられなかった。肝機能検査では, GOT で1例 (症例1) に正常値上界をやや越える増加をみたが, そのほかは投与前に異常値であ

Table 6 Laboratory data before and after treatment with carfecillin in patients with urinary tract infection

Case No.	Age	Sex	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Hb (g/dl)	Ht (%)	T. Bi (mg/dl)	GOT (U)	GPT (U)	ALP(K. Unit)	BUN (mg/dl)	Scr (mg/dl)
1	51	F	—	—	—	—	0.6	31	25	10	15	1.3
							0.5	50	24	8	16	1.2
2	64	F	—	—	—	—	0.5	60	39	10	15	1.0
							0.9	35	31	8	16	1.4
3	65	F	436	8,100	13.9	40	0.7	40	23	6	20	1.6
			426	7,300	13.7	40	0.6	39	19	7	21	1.2
4	35	F	423	9,400	14.1	—	0.5	31	24	7	11	0.8
			408	8,600	13.8	—	0.5	28	25	7	11	0.8
5	25	F	436	8,400	14.1	39	0.5	31	18	11	11	1.0
			427	8,200	14.0	39	0.6	34	20	11	9	0.8
6	17	F	—	—	—	—	0.5	27	20	7	14	1.4
							0.5	23	13	6	11	1.0
7	24	F	—	—	—	—	—	28	15	6	13	1.3
							—	25	13	6	15	0.9
8	26	M	442	5,600	14.0	—	—	24	19	6	11	0.8
			428	5,900	14.0	—	—	26	18	6	10	0.7
9	15	F	453	5,600	14.2	—	—	24	16	7	9	0.8
			442	5,500	14.3	—	—	26	15	7	8	0.7
10	24	M	460	5,800	—	—	0.4	25	20	9	10	0.8
			452	5,300	—	—	0.4	23	22	9	10	0.8
11	40	F	—	—	—	—	0.9	25	20	4	19	1.3
							0.6	22	17	5	17	1.6
12	36	F	430	6,400	14.1	—	—	28	22	9	11	0.7
			420	6,000	14.0	—	—	27	24	10	11	0.7
13	33	F	420	5,600	13.6	—	0.5	21	20	9	12	0.9
			418	5,100	13.6	—	0.5	23	22	8	11	0.9
14	67	F	405	4,300	13.0	37	0.6	30	13	5	19	1.0
			410	3,800	13.2	38	0.4	28	12	7	14	1.6
15	42	F	315	2,200	11.5	27	0.7	30	10	6	13	0.9
			391	2,300	11.3	33	0.6	29	17	6	9	0.8
16	39	F	—	—	—	—	0.7	21	18	5	13	1.0
							0.6	31	21	5	12	1.1
17	13	F	396	6,100	—	—	0.4	29	21	7	9	0.8
			389	5,800	—	—	0.4	26	23	7	9	0.8
18	36	F	442	6,500	14.0	—	—	25	21	10	12	0.7
			420	6,200	13.8	—	—	26	20	11	13	0.7
19	62	F	—	—	—	—	0.4	22	11	9	17	1.4
							0.3	27	15	8	21	1.1
20	57	M	337	3,600	11.1	32	0.7	27	13	5	30	1.7
			386	3,800	11.8	36	0.9	29	18	4	30	1.2
21	15	F	412	7,400	13.1	—	—	32	25	9	9	0.7
			431	6,500	13.0	—	—	30	27	9	9	0.7
22	61	F	466	4,800	14.0	42	0.4	40	37	10	15	1.2
			439	4,400	13.1	39	0.4	26	24	9	11	1.0

Table 7 Summary of treatment with carfecillin in patients with chronic prostatitis

Case No.	Age	Previously used antibiotic	Bacteriological studies				Pyuria	Subjective symptom	Clinical effect	Side effect
			Pre-treatment		Post-treatment					
			Organism	Colony count/ml	Organism	Colony count/ml				
1	38	CER	<i>Staph. epidermidis</i>	10 ⁸	—	—	Cured	Cured	Excellent	—
2	46	ABPC	<i>E. coli</i>	10 ²	—	—	Unchanged	Improved	Fair	—
3	25	—	<i>Staph. epidermidis</i>	10 ²	—	—	Improved	Unchanged	Fair	—
4	35	—	<i>Staph. epidermidis</i>	10 ²	—	—	Cured	Cured	Good	—
5	24	—	<i>Staph. epidermidis</i>	10 ²	<i>Staph. epidermidis</i>	31	Cured	Cured	Good	—
6	37	CEX	—	—	—	—	Unchanged	Unchanged	Poor	—

Table 8 Clinical effects of treatment with carfecillin in patients with genito-urinary infection

Diagnostic category	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Percentage of success
Simple, acute UTI	12	5	4	2	1	75.0
Chronic or recurrent UTI	6	0	3	3	0	50.0
Complicated UTI	4	1	2	1	0	75.0
Chronic prostatitis	6	1	2	2	1	50.0

ったものも投与後には正常範囲内になった。腎機能検査では、BUNにおいて投与後 20 mg/dl を越えていたものは3例である。このうち1例は投与前後も 30 mg/dl で、他の2例はわずかの上昇にすぎず、しかも血中クレアチニン値は、2例とも投与後は正常範囲内にあった。クレアチニン値では2例に、投与後は上昇をみたが、いずれも 1.6 mg/dl で BUN は正常範囲内であった。

2. 前立腺炎群に対する Carfecillin 投与による治療成績 (Table 7)

治療成績は Table 7 に示すとおりで、著効1例、有効2例で、全例に副作用は認められなかった。

3. 臨床的総合所見からみた Carfecillin 投与による臨床効果について (Table 8)

以上、尿路感染症群および前立腺炎群の臨床効果をみると、単純性急性尿路感染症12例では、著効5例、有効4例で有効率75.0%、慢性および再発性尿路感染症6例では、有効3例で有効率50%、複雑性尿路感染症4例では、1例著効、2例有効で有効率75.0%であった。菌種別では、*E. coli* 12例中4例著効、5例有効で75%の有効率で、*Klebsiella* の2例は有効1例、やや有効1例、*Pseudomonas* の1例は有効、*Proteus mirabilis* の1例はやや有効であった。尿路感染症群の合計では、6例著効、9例有効、6例やや有効、1例無効で68.2%の有効率であった。前立腺炎群は6例中1例著効、2例有

効、2例やや有効、無効1例で有効率50.0%であった。

考 案

Carbenicillin は、すでに広く尿路感染症の治療に適用されており、グラム陰性桿菌、とりわけ *Pseudomonas* および *Proteus* に有効といわれており、しかも副作用が少なく比較的安全に使用されている¹⁾。しかし、これまでは静注、筋注投与しかできなかったが、今回われわれは新しく合成された Carbenicillin のフェニールエステルである経口用抗生剤 Carfecillin を尿路生殖器感染症に使用した。尿路感染症群では、その大半が女性であり、起炎菌としては *E. coli* が最も多くみられ、投与前の薬剤感受性試験において CBPC に対し75%に感受性がみられ、治療効果も75%と比較的良好な効果を示したが、いっぽう投与後において4例に菌交代現象が認められ、しかも耐性を示すものが増加した。*Pseudomonas*, *Proteus mirabilis* は各1例で、前者は有効であったが、症例数少なく効果について述べることは困難である。*Klebsiella* は投与後2例から4例に増加しており、CBPC の *Klebsiella* に対する感受性が低いというこれまでの報告⁶⁾と一致する。グラム陽性球菌ではすべてに感受性がみられたが、3例に菌交代がみられ有効率は60%であった。総合臨床効果では、単純性尿路感染症群としては有効率66.7%とセファロスポリン系の臨床例の多くが80%以上

であるのに比し劣っているが、複雑性尿路感染症4例の成績では、むしろ優れていた²⁾³⁾⁵⁾。また、本剤によるLEESらの成績では臨床効果は80%以上であり、細菌学的効果も90%を越えているが⁴⁾、われわれの成績では投与前から耐性を示している例が多く含まれており、治療効果の低下はある程度やむをえないと思われる。また臨床効果判定において、自覚症状、尿中白血球数すべてに明らかな改善がみられないと有効にしておらず、さらにすべての症例に1日2.0g、1週間の投与方法を採ったことに判定上無理があると思われ、症例に応じてより長期間ないし大量投与が必要と考えられる。

前立腺炎群では、慢性前立腺炎の診断およびその自覚症状にも問題が多く正確な考察は困難であり、臨床成績の表示だけに止めておきたい。

副作用としては、他のペニシリン製剤と同様のものが考慮されるが、アレルギー症状として発疹の現われた例が1例にみられた。また、胃腸症状が強く服用拒否した例(脱落例)および食欲不振を訴えた例がみられた。そのほか今回の1日2.0g、7日間の服用では末梢血液像、血液生化学値に対する大きな影響はまずないといえる成績であった。

結 語

尿路性器感染症29例に対し、Carbenicillinのフェニールエステルである経口用ペニシリン製剤 Carfecillin 臨床治療成績を検討し、以下の結果を得た。

1) 投与方法は、尿路感染症群では1日2.0g、4回分服、7日間投与、前立腺炎群では同量を14日間投与した。

2) 尿路感染症の治療効果は、単純性急性尿路感染症12例における有効率は75.0%、慢性および再発性尿路感染症6例では50.0%、複雑性尿路感染症4例では75.0%であった。

3) 前立腺炎群6例の治療効果は、著効1例、有効2例の50%の有効率であった。

4) 副作用として、1例に発疹、1例に食欲不振がみられたが、その他に1例は胃痛・悪心のため3日間で投与を中止した。末梢血液像および血液生化学値に対する影響はみられなかった。

(稿を終るにあたり、恩師 仁平寛巳教授の御指導、御校閲を感謝致します。)

参 考 文 献

- 1) 石神襄次, 他: 尿路感染症に対する Carbenicillin の応用. *Chemotherapy* 17: 1238~1243, 1969
- 2) 樋口正士, 他: 尿路感染症と Cephalexin Glaxo —臨床的研究—. *西日泌尿* 31: 676~681, 1969
- 3) 加藤篤二, 他: Cephalexin Torii の臨床治験. *西日泌尿* 31: 682~687, 1969
- 4) LEES, L. T. & J. W. HARDING: A preliminary trial of carfecillin. *Brit. J. Clin. Practice* 28: 349~352, 1974
- 5) 三浦研也, 他: Double blind 法による半合成 Cephalosporin C 系経口薬剤および Ampicillin の急性膀胱炎に対する臨床成績. *泌尿紀要* 16: 242~247, 1970
- 6) 杉田篤生, 他: 泌尿器科領域における Carbenicillin の使用経験. *泌尿紀要* 16: 308~314, 1970

CLINICAL EXPERIENCE WITH CARFECILLIN IN URINARY
TRACT INFECTION
—CLINICAL STUDY, REPORT I—

MUTSUO HAYASHI, HIROSHI NAKANO and TOMOYUKI ISHIBE
Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine
(Director : Prof. HIROMI NIHIRA)

Carfecillin, penicillin preparation for oral use of phenyl ester of carbenicillin, has been applied in clinical practice, and following results were obtained.

As a dosage, the drug was administered at a dose of 2.0g divided into 4 for 7 days in a group of urinary tract infection, while the same dose for 14 days in a group of prostatitis.

As to a treatment effect of urinary tract infection, an effective ratio of 75.0% was obtained in 12 cases of simple acute urinary tract infection, 50.0% in 6 cases of chronic and recurrent urinary tract infection, and 75.0% in 4 cases of complicated urinary tract infection.

As to a treatment effect of prostatitis, the result was excellent in 1 case and effective in 2 cases out of each 6 cases, effective ratio being 50%.

As a side effect of the drug, no influence was observed on peripheral blood picture and blood biochemical value, setting apart eruption in 1 case and gastrointestinal disturbance in 2 cases.