

## Cefatrizine の基礎的・臨床的検討

川島士郎・蒲沢知子・武田 元・庭山昌俊  
 岩永守登・鈴木康稔・山作房之輔・木下康民

新潟大学医学部第二内科学教室

渡 部 信

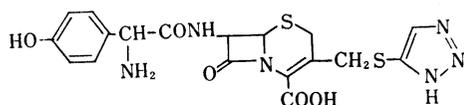
新潟県立津川病院内科

北 原 克 之

長岡中央総合病院内科

## I. はじめに

これまで経口用 Cephalosporin 系抗生剤として Cephaloglycin, Cephalexin が知られているが、このたび米国ブリストル社研究所において新たに Cefatrizine が開発された。その構造式は次のようなもので、抗菌力はグラム陽性・陰性菌に広くおよび、Cephalexin との比較ではグラム陽性菌で2~4倍、グラム陰性菌で4~8倍とすぐれており、さらに経口使用時の吸収排泄が比較的良好なので臨床的適用が期待される<sup>1)</sup>。



Cefatrizine

我々は本剤について吸収、排泄、代謝の面で基礎的検討を加えるとともに、呼吸器および尿路感染症患者に使用したので報告する。

## II. 血中濃度および尿中排泄

## 1. 実験方法

健康成人 volunteer 3例と腎機能障害者3例の計6例に Cefatrizine 1.0g を空腹時に内服させ、Cefatrizine の生物学的定量法<sup>1)</sup>に従って血中および尿中濃度を測定した。すなわち、採血は10% クエン酸ナトリウム液で管壁をぬらした注射器で行ない、遠心分離した血漿を pH 6.0 の 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 6.0-PBS) で4倍

に希釈し、尿は pH 6.0-PBS で 10~100 倍に希釈した。薬剤の力価低下を避けるために以上の操作は速やかに行ない、測定まで -20°C に凍結保存した。標準液作成には血中濃度測定の場合は検体と同様に処理した希釈ヒト血漿、尿中濃度測定の場合は pH 6.0-PBS を用いて、*Sarcina lutea* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法で測定した。

## 2. 成績

健康成人の最高血中濃度は1例では2時間後の 6.9  $\mu\text{g/ml}$ 、2例では3時間後の 7.8  $\mu\text{g/ml}$  および 12.4  $\mu\text{g/ml}$  で、6時間後には 0.2~2.2  $\mu\text{g/ml}$  となり、血中濃度半減期は 0.76~1.20 時間であった。腎機能障害者では、creatinine clearance (Ccr.) が 61.1 ml/min. および 51.6 ml/min. の2例では2~3時間後に 6.6  $\mu\text{g/ml}$ 、15.2  $\mu\text{g/ml}$  の最高値を示し、6時間後に 0.6  $\mu\text{g/ml}$ 、1.4  $\mu\text{g/ml}$  となり、半減期は 0.85 時間、0.82 時間であったが、Ccr. が 23.1 ml/min. の1例では4時間後に 30.4  $\mu\text{g/ml}$  の最高値を示し、その後も比較的高値を維持して9時間後も 6.4  $\mu\text{g/ml}$  で、半減期は 2.04 時間と延長した (Table 1, Fig. 1)。

2時間単位で6時間まで採取した尿の尿中濃度は健康成人群では 420~5,000  $\mu\text{g/ml}$ 、腎機能障害者群では 250~6,900  $\mu\text{g/ml}$  であった。6時間までの尿中回収率は健康成人群では 23.9~74.1%、腎機能障害者群では 11.3~59.4% であった (Table 2, Fig. 2)。

Table 1 Serum levels of cefatrizine after oral administration of 1.0g at fasting

Case	Area of body surface (m <sup>2</sup> )	Creatinine clearance (ml/min.)	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )							Half life time (hrs)
			1	2	3	4	6	9	24hr.	
A	1.70		2.4	6.9	6.2	4.2	0.2			0.76
B	1.61		2.5	6.9	7.8	2.2	0.9			1.02
C	1.70		4.4	11.2	12.4	7.2	2.2			1.20
D	1.72	61.1	3.0	6.6	6.6	3.8	0.6			0.85
E	1.59	51.6	4.4	15.2		5.4	1.4	0.1		0.82
F	1.65	23.1		18.4		30.4	23.0	6.4	0.04	2.04

Table 2 Urinary excretions of cefatrizine after oral administration of 1.0g at fasting

Case	Urine levels ( $\mu\text{g/ml}$ )					Urinary recoveries (mg)					Recovery rate (%) 0~6hr.
	0~2	2~4	4~6	6~9	9~24hr.	0~2	2~4	4~6	6~9	9~24hr.	
A	1080	2600	440			160.9	431.6	56.3			64.9
B	730	600	420			99.3	92.7	47.1			23.9
C	2600	5000	3100			185.2	530.0	25.6			74.1
D	1500	6900	6900			124.5	262.2	207.0			59.4
E	250	620	300	148		27.5	48.4	37.2	27.3		11.3
F	460	1050	330	29	3.5	43.2	64.5	48.9	2.5	0.9	15.7

Fig. 1 Serum levels of cefatrizine after oral administration of 1.0g at fasting

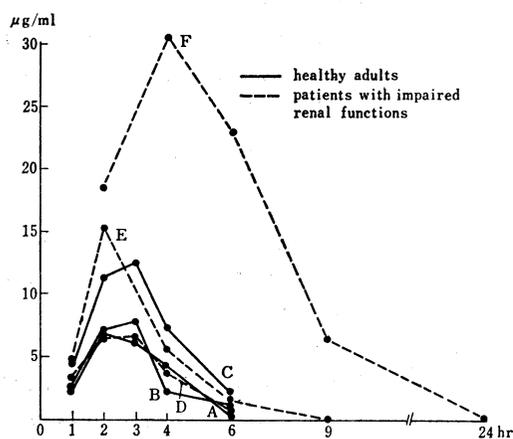
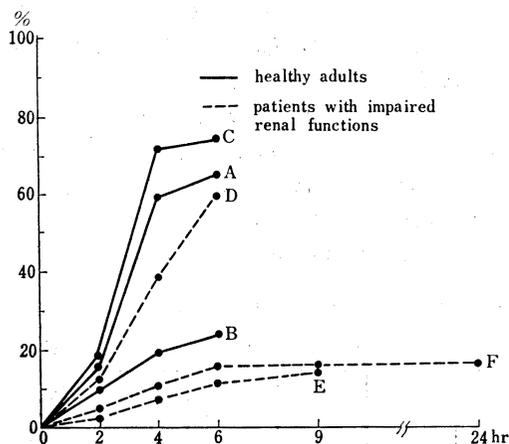


Fig. 2 Urinary recoveries of cefatrizine after oral administration of 1.0g at fasting



### III. 血中および尿中活性物質

#### 1. 実験方法

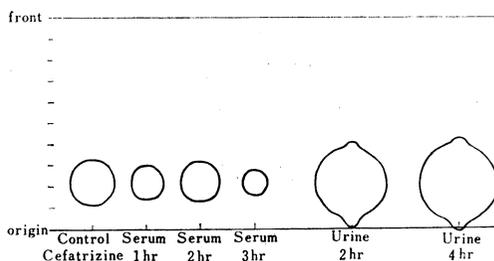
血中および尿中における活性代謝物を検討するために健康成人に Cefatrizine 1.0g を内服させて 1, 2, 3 時間後に採血してただちに血清分離し, 2, 4 時間後に採尿

した。血清は 95% エタノールを 5 倍量加えて除蛋白し, その 30ml を, 尿はそのままの 10ml を薄層板 (Kieselgel 60 F 254) にスポットし, *n*-ブタノール, エタノール, 水 (4:1:5) の展開剤で展開し, *Sarcina lutea* ATCC 9341 を混合した SL-15 培地を用いて bioautography を行なった。

#### 2. 成績

Fig. 3 に示したように, 血中, 尿中ともに原物質である Cefatrizine だけが認められ, それ以外の活性物質は検出されなかった。なお, 展開剤を変えて, 酢酸エチル, ピリジン, *n*-ブタノール, 酢酸, 水 (42:21:21:6:10) を用いた時も同様の結果であった。

Fig. 3 Bioautogram of cefatrizine



Sample : Healthy human serum and urine (oral administration of 1.0g cefatrizine)

Solvent : N-butanol : ethanol : water = 4 : 1 : 5

Adsorbent : Kieselgel 60 F 254 (Merck)

Test organism : *Sarcina lutea* ATCC 9341

Medium : SL-15

### IV. 臨床成績

呼吸器感染症 (急性扁桃炎 5 例, 急性気管支炎 3 例, 慢性気管支炎 1 例, 気管支肺炎 2 例, 肺炎 2 例) と尿路感染症 (無症候性細菌尿 4 例, 急性腎盂腎炎 3 例, 慢性腎盂腎炎 1 例) の計 21 症例に Cefatrizine を内服使用し, 臨床効果と副作用について検討した。

Cefatrizine の 1 日使用量は 0.5~2.0g, 使用日数は 6~28 日, 総量は 6.0~34.0g であった。効果判定は, 自, 他覚症状ならびに検査所見によって行なった。培養検査をしたのは 17 例で, そのうち扁桃粘液培養では

Table 3 Cases treated with cefatrizine

Case	Name	Age	Sex	Diagnosis	Microorganisms isolated	Cefatrizine		Course of symptoms		Effect	Side effect	Remarks (Fundamental disease)
						Daily dose (g)	Total dose (g)	Before treatment	After treatment			
1	Y. M.	64	F	Acute tonsillitis		1.0	10.0	Fever 38.6°C Pharyngeal pain Tonsillar pus, swelling	Normal temp. Disappeared "	Effective	(—)	
2	T. K.	21	M	Acute tonsillitis		1.0	6.0	Fever 38.5°C Pharyngeal pain Tonsillar pus, swelling	Normal temp. Disappeared "	Effective	(—)	Combined with Aspirin and Phenacetin
3	N. H.	63	F	Acute tonsillitis	<i>Enterobacter</i>	1.0	7.0	Fever 38.3°C Pharyngeal pain Tonsillar pus, swelling	Normal temp. Disappeared "	Effective	(—)	Combined with Oradol
4	K. M.	28	M	Acute tonsillitis	<i>Micrococcus</i>	1.0	7.0	Pharyngeal pain Tonsillar pus, swelling	Disappeared "	Effective	Epigastralgia	
5	S. T.	33	F	Acute tonsillitis	Normal flora	1.0	7.0	Pharyngeal pain Tonsillar pus, swelling CRP 3+	Unchanged " 2+	Ineffective	(—)	
6	H. H.	54	F	Acute bronchitis	<i>Klebsiella</i>	1.0	7.0	Fever 38.2°C Cough Sputum Moist rale ESR (1hr.) 48 mm WBC 8100	Normal temp. Disappeared " " 35 mm 9600	Effective	(—)	Coombs' test (Stomach cancer, Carcinomatous peritonitis)
7	R. S.	65	M	Acute bronchitis	Normal flora	1.0	14.0	Fever 37.5°C Cough Sputum Moist rale ESR (1hr.) 40 mm	Normal temp. Improved " Disappeared 12 mm	Effective	(—)	(Bronchiectasia)
8	K. T.	40	M	Acute bronchitis	Normal flora	1.0	7.0	Cough Sputum	Unchanged "	Ineffective	(—)	

9	K. T.	60	M	Chronic bronchitis	<i>Klebsiella</i>	1.0	28	28.0	Cough Sputum Moist rale ESR (1 hr.) 27 mm WBC 5200 CRP 1+	Moist rale ESR (1 hr.) 3 mm WBC 5700	Unchanged 2 mm 6000	Effective	(-)	
10	M. S.	56	M	Broncho- pneumonia	<i>Pneumococcus</i>	1.0	8	8.0	Fever 38.5°C Cough Sputum Moist rale Chest X-ray: Shadow at the right lower field ESR (1 hr.) 24 mm CRP 8+ GOT 28, GPT 26	Fever 38.5°C Cough Sputum Moist rale Chest X-ray: Shadow at the right lower field ESR (1 hr.) 24 mm CRP 8+ GOT 28, GPT 26	Normal temp. Disappeared " " " 5 mm 2+ 49, 41	Effective	Elevation of GOT & GPT	GOT & GPT became normal after the stop of medication
11	K. Y.	65	F	Broncho- pneumonia		1.0	7	7.0	Fever 38.8°C Cough Moist rale Chest X-ray: Shadow at the bilateral lower fields ESR (1 hr.) 80 mm WBC 6000 CRP 2+	Fever 38.8°C Cough Moist rale Chest X-ray: Shadow at the bilateral lower fields ESR (1 hr.) 80 mm WBC 6000 CRP 2+	Normal temp. Disappeared " { R : Disappeared L : Improved 16 mm 5500 1+	Effective	(-)	Chest X-ray: The left shadow was disappeared natu- rally one week after the stop of medication.
12	Y. Y.	26	F	Pneumonia	<i>Staph. aureus</i>	1.5	14	21.0	Fever 38.5°C Cough Sputum Breast pain Moist rale Chest X-ray: Shadow at the left middle and	Fever 38.5°C Cough Sputum Breast pain Moist rale Chest X-ray: Shadow at the left middle and	Normal temp. Disappeared " " " "	Effective	(-)	

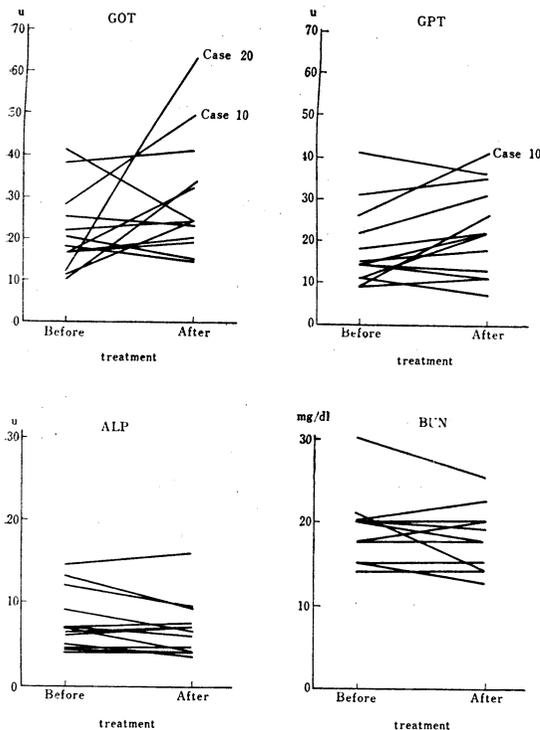
13	T. E.	67	M	Pneumonia	Normal flora	1.0	15	15.0	lower field WBC 11000 CRP 4+	5700 —	Effective (—)	
									Fever 38.0°C Cough Sputum Breast pain Chest X-ray : Shadow of the left lower field ESR (1hr.) 77 mm CRP 3+	Normal temp. Disappeared " " " 40 mm —	(—)	
14	M. I.	44	F	Asymptomatic bacteriuria	<i>E. coli</i> >10 <sup>8</sup> /ml	1.5	14	21.0	Leucocytes in urine : 8~10/F Bacteriuria (+)	2~3/F (—)	Effective (—)	Coombs' test— (Subsepsis allergica)
15	I. S.	61	M	Asymptomatic bacteriuria	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> /ml	1.5	18	27.0	Leucocytes in urine : 8~10/F Bacteriuria (+)	1~2/F (—)	Effective (—)	(Silicosis pulmonum)
16	H. Y.	55	F	Asymptomatic bacteriuria	<i>E. coli</i> >10 <sup>8</sup> /ml	1.0	14	14.0	Leucocytes in urine : Numerous/F Bacteriuria (+)	1~2/F (—)	Effective (—)	(Acute myelogenous leukemia)
17	S. Y.	53	F	Asymptomatic bacteriuria	<i>Klebsiella</i> & <i>Str. faecalis</i> >10 <sup>8</sup> /ml	1.0	6	6.0	Leucocytes in urine : Numerous/F Bacteriuria (+)	0~1/F (—)	Effective (—)	(Rheumatoid arth- ritis & Steroid gly- cosuria)
18	J. Y.	24	F	Acute pyelonephritis		2.0	17	34.0	Fever 40.5°C Pollakiuria Micturition pain Tenderness WBC 22600 CRP 5+ Proteinuria ++ Leucocytes in urine : Numerous/F	Normal temp. Disappeared " " 7600 — — 0~1/F	Effective (—)	

M. T.	65	M	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> >10 <sup>6</sup> /ml	2.0	8	16.0	Fever 38.5°C Pollakiuria Micturition pain WBC 9800 CRP 6+ Proteinuria + Leucocytes in urine : Numerous/F Bacteriuria (+)	Normal temp. Disappeared " 6000 1+ — 7~8/F (-)	Effective	(-)	(Cystic kidney)
19												
20	N. A.	71	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> >10 <sup>6</sup> /ml	1.0	15	15.0 Fever 38.5°C Lumbago ESR (1hr.) 58mm WBC 6200 CRP 5+ Proteinuria ++ Leucocytes in urine : Numerous/F Bacteriuria (+) GOT 13, GPT 22	Normal temp. Disappeared 32mm 3000 ± — 2~3/F (-) 63, 31	Effective	Elevation of GOT	GOT became normal after the stop of medication.
21	H. T.	61	M	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> /ml	1.5 0.75 0.5	4 11 12	20.0 Fever 37.5°C WBC 5700 Leucocytes in urine : 7~8/F Bacteriuria (+)	Normal temp. 6200 0~1/F (-)	Effective	Diarrhea	ABPC ineffective (Diabetes mellitus)

Table 4 Influence of cefatrizine on liver and kidney functions

Case No.	GOT		GPT		ALP		BUN (mg/dl)	
	Before treatment	After treatment	Before	After	Before	After	Before	After
4	10	33	9	26	11.8	9.3		
5	22	24	18	22	6.8	4.2	15.0	12.5
6	41	24	41	36	14.3	15.9	30.0	25.0
8	38	41	31	35	6.7	6.3	17.5	20.0
9	16	20	14	11	6.2	6.7	20.0	22.5
10	28	49	26	41	4.5	4.6	17.5	17.5
11	11	24	11	22	4.9	4.0	20.0	17.5
13	20	15	15	18	13.1	9.0		
14	18	14	11	7	4.3	3.5	20.0	19.0
16	16	19	9	11	3.7	3.8	21.0	14.0
19	16	32	14	22	9.2	6.4	15.0	15.0
20	13	63	22	31	6.0	6.8	20.0	20.0
21	25	23	14	13	6.9	7.3	14.0	14.0

Fig. 4 Influence of cefatrizine on liver and kidney functions



*Enterobacter*, *Micrococcus* が各 1 例, 略痰培養では *Klebsiella* 2 例, *Pneumococcus*, *Staph. aureus* が各 1 例に分離され, また尿路感染症 8 例の起炎菌は *E. coli* が 6 例, *Klebsiella* と *Str. faecalis* の混合感染が 1 例であった (Table 3)。

21 症例のうち有効は 19 例 (90%) で, とくに尿路感染症は全例有効であった。無効は急性扁桃炎 (Case 5) と急性気管支炎 (Case 8) の 2 例で, 1 日量 1.0g を 7 日間使用しても症状は改善しなかった。

副作用に重篤なものはなく, 2 例に軽度の胃腸症状, 2 例に軽度のトランスアミナーゼ上昇が認められたが, 4 例とも感染症の治療は全うされた。すなわち, Case 4 は 0.25g ずつ 1 日 4 回の内服で上腹部痛を訴えたが中止するほどではなかったし, Case 21 は 0.5~0.25g ずつ 1 日 3 回の内服で軟便下痢を訴えたが減量により消失した。13 例で GOT, GPT, Alkaline phosphatase (ALP) を検査し, このうち Case 10 は 1.0g を 8 日間使用したが, 使用前は GOT 28, GPT 26 で使用終了時は GOT 49, GPT 41, また, Case 20 では 1.0g, 15 日間使用前後の GOT はそれぞれ 13, 63 といずれも軽度の上昇をみたが (Table 4, Fig. 4), 使用終了後はすみやかに改善した。ALP はいずれの例でも上昇しなかった。さらに, 11 例で BUN を測定したがいずれも上昇は認められず (Table 4, Fig. 4), 2 例で Coombs' test を行なったが陰性であった。

#### V. 考 按

血中濃度を健康成人でみると, かなりのばらつきがあり, これは消化管からの吸収に関する個体差によるものであり, 体表面積 (体格) には無関係であった。腎機能障害が軽度 (Cr. 50~60 ml/min.) のものでは正常者と同じ程度の血中濃度および血中濃度半減期を示したが, 高度 (Cr. 30 ml/min. 以下) になると血中濃度は高くなり半減期の延長がみられた。

同じ経口用 cephalosporin 系 抗生剤である cepha-

lexin を健康成人に 1.0g 内服させて血中濃度を測定した我々の成績<sup>2)</sup>では、1~2 時間後に最高で 23.0~53.0  $\mu\text{g/ml}$  を示したのに比べて、今回の Cefatrizine の場合は 2~3 時間後に最高 6.9~12.4  $\mu\text{g/ml}$  であり、かなり低い値を示した。血中濃度半減期は両剤とも 1 時間前後で差はないが、6 時間までの尿中回収率は Cephallexin で 46~92%，Cefatrizine で 24~74% を示し、多少の差がみられた。これらのことから、Cefatrizine は Cephallexin に比較して消化管からの吸収が不良であると推測される。しかし、Cefatrizine の尿中濃度は高く、6 時間までの尿で 250~6,900  $\mu\text{g/ml}$  であったことは、Cefatrizine のグラム陰性菌に対する抗菌力が Cephallexin の 4~8 倍すくれている<sup>1)</sup>こととあわせて、腎機能障害がかなり強くても尿路感染症に対しては Cephalexin と同等あるいはそれ以上の効果が期待される。

抗生剤の生体内代謝も興味ある問題で、経口 Cephalosporin 系抗生剤のうちでも Cephallexin は生体内で変化を受けず、Cephallexin そのものとして尿中に排泄されるが<sup>3)</sup>、Cephaloglycin は生体内で代謝されて大部分が Desacetylcephaloglycin となり尿中に排泄される<sup>4)</sup>。我々の実験では、Cefatrizine 内服後の血中および尿中に原物質以外の活性物質は認められなかった。

我々は Cefatrizine を呼吸器感染症と尿路感染症の 21 例に使用して有効率 90% と良好な成績を得た。急性扁桃炎や急性気管支炎では 1.0g を 1 週間程度使用すれば充分効果が期待できるが、気管支肺炎や肺炎では Case 11 で胸部 X 線像改善が遷延したことも考慮して、1 日 2.0g 使用したほうがより効果的であると思われた。前述のとおり、Cefatrizine は尿中に高濃度に排泄されるので尿路感染症の治療に適しており、無症候性細菌尿や急性単純性尿路感染症ではとくに効果が大きいと思われる。我々も各種尿路感染症 8 例に 1 日 1.0~2.0g を使用し全例に効果を認めた。8 例のうち 6 例に *E. coli* が証明されたが、細菌尿はいずれも治療開始後すみやかに消失した。

副作用については、胃腸症状とトランスアミンナーゼの軽度上昇を 2 例ずつ経験したが、使用を中止するには至らなかった。

## VI. 結 語

1. 健康成人 3 例と腎機能障害者 3 例の計 6 例に Cefatrizine 1.0g を空腹時に内服させ、血中濃度および尿中排泄について検討した。最高血中濃度ならびに半減期は健康成人群と腎機能軽度障害者群 (Ccr. 61.1 ml/min., 51.6 ml/min.) で差はなく 6.6~15.2  $\mu\text{g/ml}$  および 0.76~1.20 時間であったが、腎機能高度障害例 (Ccr. 23.1 ml/min.) では 30.4  $\mu\text{g/ml}$ , 2.04 時間と上昇あるいは延長した。2 時間単位で 6 時間まで採取した尿の尿中濃度および 6 時間までの尿中回収率は、健康成人群で 420~5,000  $\mu\text{g/ml}$ , 23.9~74.1%，腎機能障害者群では 250~6,900  $\mu\text{g/ml}$ , 11.3~59.4% であった。

2. Cefatrizine 内服後の血清および尿について薄層クロマトグラフィーを用いて bioautography を行なった結果、Cefatrizine 以外の活性物質は検出されなかった。

3. 呼吸器感染症 13 例、尿路感染症 8 例の計 21 例に Cefatrizine を使用した結果、有効 19 例 (90%)、無効 2 例であった。

4. 副作用に重篤なものはなく、2 例に軽度の胃腸症状 (上腹部痛、軟便下痢)、2 例に軽度のトランスアミンナーゼ上昇を認めたにすぎなかった。

(本研究に使用した Cefatrizine は萬有製薬から提供されたものである。)

## 文 献

- 1) Cefatrizine 研究会報告。第 22 回日本化学療法学会東日本支部総会、1975
- 2) 木下康民、山作房之輔、薄田芳丸、武田 元、土田 亮、渡部 信、北原克之、鈴木啓元、貝沼知男、亀山宏平、木戸千元、荒井典弘、山崎雅司：Cephallexin の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 18 : 961~967, 1970
- 3) 西村治雄、磯野 淳、金沢喜代治：Cephalosporin C 系新抗生物質 Cephallexin (Lilly) に関する実験的評価。その 2、生物学的定量法と吸収、排泄について。最新医学 24 : 1983~1989, 1969
- 4) 清水喜八郎、国井乙彦、西村治雄、磯野 淳、岡本三郎、金沢喜代治：Cephaloglycin の体内濃度測定法に関する研究。Chemotherapy 18 : 15~21, 1970

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFATRIZINE

SHIRO KAWASHIMA, TOMOKO KABASAWA, HAJIMU TAKEDA,  
MASATOSHI NIWAYAMA, MORITO IWANAGA, YASUTOSHI SUZUKI,  
FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTAMI KINOSHITA

The Second Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine

MAKOTO WATANABE

Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Tsugawa Hospital

KATSUYUKI KITAHARA

Department of Internal Medicine, Nagaoka Chuo Hospital

Fundamental and clinical studies on a new compound of cephalosporins, cefatrizine, were carried out and the following results were obtained.

1. Serum levels and urinary excretion after the oral administration of 1.0g of cefatrizine to 3 healthy adults and 3 patients with impaired renal functions showed as follows: Serum peak levels and half life times of cefatrizine were 6.6~15.2  $\mu\text{g/ml}$  and 0.76~1.20 hours, respectively, in 3 healthy adults and 2 out of the 3 patients whose creatinine clearance had 61.6 and 51.6 ml/min., respectively, indicating no significant difference among these 5 cases. In one patient (creatinine clearance 23.1 ml/min.), however, the serum peak level was 30.4  $\mu\text{g/ml}$ , and the half life time revealed 2.04 hours which may suggest a retention of cefatrizine in blood.

Urine levels at intervals of 2 hours for 6 hours after cefatrizine administration were 420~5,000  $\mu\text{g/ml}$  in the group of healthy adults and 250~6,900  $\mu\text{g/ml}$  in the group of the patients. The urinary recovery during 6 hours from healthy adults and the patients showed 23.9~74.1% and 11.3~59.4%, respectively.

2. To detect metabolites in serum and urine after oral administration of cefatrizine, bioautographies used with thin layer chromatographies did not show any active substances except cefatrizine itself.

3. Cefatrizine administered to 21 patients with respiratory or urinary infections was effective clinically in 19 cases (90%), while no effects were seen in 2 cases.

4. The following side effects were observed: epigastralgia and diarrhea in each one case and a slight elevation of transaminase in 2 cases.