

## 外科領域における Cefuroxime の基礎的・臨床的検討

酒 語 文 雄・相 川 直 樹・石 引 久 弥

慶応義塾大学医学部外科学教室

Cefuroxime のヒトにおける血液、胆汁および尿液中移行と外科領域の感染症について検討した。

血中濃度は 750 mg および 1,500 mg one-shot 静注とともに 15 分後にピークに達し、それぞれ 56, 136  $\mu\text{g/ml}$  であり、1 時間後まで dose response がみられた。胆汁中濃度は 750 mg one-shot 静注で 1.5 時間に 41  $\mu\text{g/ml}$  のピークを示し、胆汁中移行率は他のペニシリンおよびセファロスポリン系薬剤と同等と考えられる。尿液中濃度は 1,500 mg one shot 静注で 15 分後に 20.8  $\mu\text{g/ml}$  と高い濃度で移行し、その移行率は CEZ より良好であった。

外科領域の感染症 5 例に Cefuroxime 1 日 1,500~3,000 mg を静脈内投与したが、いずれも重症感染症に属し、しかも基礎疾患の影響も強く臨床効果を得たのは 1 例のみであった。

Cefuroxime<sup>1)~4)</sup> は cephalosporin 系に属する新しい誘導体で、7 位の amino 基に 2-methoxyiminofuryl-acetic acid が結合し、ブドウ球菌およびグラム陰性桿菌由来の  $\beta$ -lactamase に強い抵抗性を有する点が特徴とされている。そのため、現在使用されている Cephalosporin 系抗生物質に比べて抗菌域が広くなり、*E. coli* *Klebsiella* の多くの株に高い抗菌活性を示すと同時に *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* さらに *Haemophilus influenzae* にも良好な臨床効果を期待し得ると考えられる。しかし、*Bacteroides*, *Pseudomonas aeruginosa* には抗菌力を示さないといわれている。臨床応用に関連した面では、経口投与で吸収されないこと、血清蛋白結合率は 30~40% と低いこと、体内での代謝を受けにくいことなどの特徴をもっている。

われわれは Cefuroxime を外科的感染症治療および消

化器手術後の感染防止を目的として臨床検討を加えたので、若干の基礎的研究とともにその成績を報告する。

## I. 血中・胆汁および尿液中移行

外科手術症例において、血中、胆汁および尿液中への本剤静脈内投与後の移行を検討した。測定はいずれも *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層ディスク法で実施した。標準曲線は pH 6.0 M/15 PBS 溶液を使用し、胆汁および尿試料は同 PBS で 5 倍希釈して測定した。なお、尿管に挿管して術後患者より採取した尿液を使用した標準曲線は、同 PBS を用いた場合より阻止帯は縮小する傾向を認めた (Fig. 1)。

血中濃度は術後患者 2 例において測定した。第 1 例は 65 歳男子 60 kg、胆嚢・総胆管結石のため胆嚢摘出・乳頭成形・総胆管 T チューブ留置を行なった症例、第 2 例

Fig. 1 Standard curve of cefuroxime assay

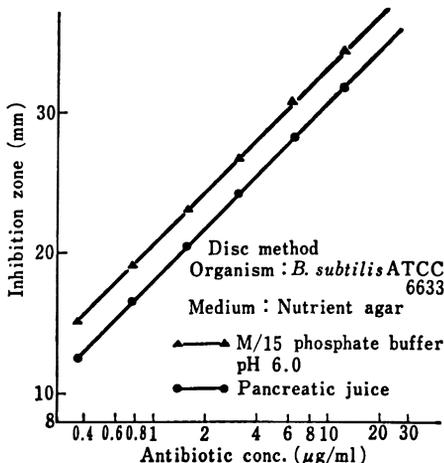


Fig. 2 Blood levels of cefuroxime

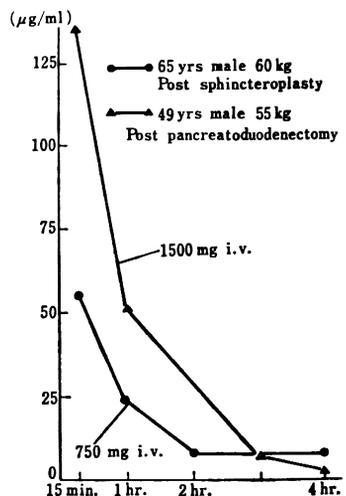


Fig. 3 Biliary excretion of cefuroxime (750 mg i.v.)

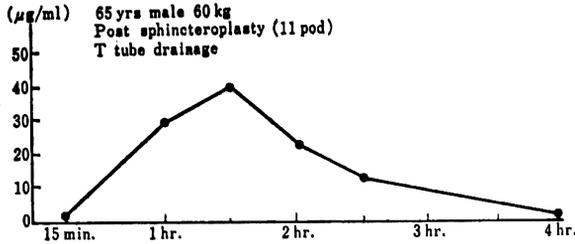
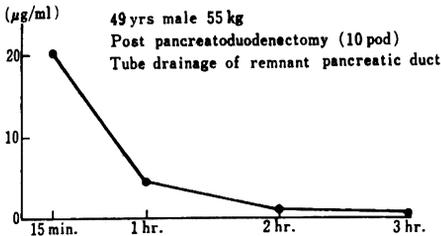


Fig. 4 Pancreatic excretion of cefuroxime (1,500 mg i.v.)



は49歳男子55kg, 膵内胆管癌のため膵頭十二指腸切除・膵管ドレナージを行なった症例である。それぞれ肝機能障害の認められなくなった術後11, 10日目に, Cefuroximeを第1例には750mg, 第2例には1,500mgをともに生食水30mlに溶解, one-shotで静脈内に投与した。第1例, 第2例の血中濃度は15分値56.0, 136.0, 1時間値24.5, 51.0 µg/mlで, 第1例の2時間, 4時間値は8.9, 2.3 µg/ml, 第2例の3時間値は6.4 µg/mlであった。この成績では投与量の増加によるdose responseが15分, 1時間値には認められたが, 血中濃度の持続傾向はうかがえなかった (Fig. 2)。

総胆管胆汁中への移行を第1例でみると, 15分値1.0, 1時間値30.0, 1.5時間値41.0, 2時間値23.5, 2.5時間値13.2, 4時間値1.0 µg/mlと1.5時間後に最高濃度が得られた (Fig. 3)。

膵液中移行は第2例で測定したが, 15分, 1, 2, 3時間はそれぞれ20.8, 4.6, 1.0, 0.4 µg/mlで15分値でピークを示した (Fig. 4)。膵液への移行は胆汁とは異なり低濃度であったが, 本剤投与後早期より認められた。

## II. 臨床効果の検討

昭和52年4月より53年1月までの期間に慶大外科に入院した患者のうち, 外科的感染症5例と外科手術後の感染防止を目的とした5例に本剤を投与した。この10例は全例成人で男子6例, 女子4例で年齢は43歳~79歳であった。臨床効果の判定基準は, 本剤投与開始3日以内に感染症に対する自覚的所見の改善をみたものを有効 (good), それ以上の期間を要したものをやや有

効 (fair), 自覚的所見の不変または増悪したものを無効 (poor) とした。術後感染予防症例では術後14日までの観察で術後感染症としての自覚所見の出現しなかったものを有効 (good), これらを認めたものを無効 (poor) と判定した。

外科的感染症は5例で, 敗血症1例, 急性化膿性胆管炎1例, 創感染1例と腹膜炎2例であった (Table 1)。感染症別に臨床効果をみると, 敗血症の1例 (症例1) は低血糖合併肝癌の症例で, 切除不能のため肝動脈カニューレーションによる5FU持続注入を施行し, 中心静脈より20%ブドウ糖を持続注入していたが, 発熱が持続したので腹腔内感染を疑い本剤750mgを1日2回投与したが臨床的には無効であった。投与中に行なった血液培養の結果 *Enterococcus* を分離し敗血症と判明した。急性化膿性胆管炎の1例 (症例2) は高度黄疸・発熱を主訴とし来院したため即時 Soupault's drainage を施行し, 胆管外瘻からの胆汁培養で *Klebsiella* が分離された。本剤750mg 1日2回使用し, 初めDKB 1日200mg, 後にSBPC 1日6g併用したが効果なく不幸な転帰をとった。剖検で浸潤型の胆管癌で肝転移があった。創感染の1例 (症例3) は下咽頭癌で, 下咽頭部分切除術後7日目に胃潰瘍からの大量出血で胃亜全剝を施行した。感染症としては初回手術の Deltoid Pectral Flap の創感染である。D-P flap の壊死から局所の大量出血を招来し右腕頭動脈を縫合したが, 創感染と局所の再出血のため死亡した。この症例では創感染発現後CBPC 5g 1日2回と一緒に本剤1,500mg 1日2回使用したが無効であった。濃汁培養で *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Corynebacterium* が検出された。腹膜炎の2例は症例4と症例5である。症例4は3年5カ月前に胃癌のため胃亜全剝術を施行した後の癒着性イレウスの症例で, 癒着剝離術とスプリンティングを施行したが, スプリンティングチューブの盲腸壁腹壁固定部の腸内容漏出から腹膜炎を引き起こし, 再度ドレナージ手術を施行した。再手術後, GMと一緒に本剤750mg 1日2回投与したところ, ドレーンよりの膿排出も減少し白血球数正常となり25病日退院した。ドレーンよりの菌培養で, *Serratia Pseudomonas aeruginosa*, *Protens morgani*, *En-*

Table 1 Clinical effect of cefuroxime to surgical infections

Case	Diagnosis (operation)	Cefuroxime (total)	Combined antibiotics	Effect	Remarks organism, sensitivity (disc)
1. S. M. M. 62 yrs 51 kg	Septicemia (Hepatos, Hepatic artery cannulation)	750 mg × 2/day i. v. 16 days (24 g)	none	Poor	<i>Enterococcus</i> CER(+) GM(+)
2. H. O. M. 43 yrs 59 kg	Cholangitis (Common bile duct cancer Soupault's drainage)	750 mg × 2/day, iv 11 days (16.5 g)	DKB 0.2 g/day ↓ SBPC 6 g/day	Poor	Jaundice(+) <i>Klebsiella</i> (bile) CER, KM(+++), CBPC(-)
3. M. O. M. 69 yrs 67 kg	Wound infection (Hypopharyngeal cancer, Partial pharyngectomy Gastric ulcer, Subtotal gastrectomy)	1,500 mg × 2/day i. v. 9 days (27 g)	CBPC 5 g × 2 i. v. 9 days	Poor	<i>Klebsiella</i> CER(-), CBPC(-) <i>Enterobacter</i> CER(-), CBPC(+++) <i>Corynebacterium</i> CER(+++), CBPC(-)
4. S. K. M. 79 yrs 45 kg	Peritonitis (Intestinal obstruction, Dissection, splinting)	750 mg × 2/day i. v. 5 days (7.5 g)	GM 80 mg × 2 i. m. 4 days	Unknown	<i>Serratia</i> CER(-), GM(+++) <i>P. aeruginosa</i> . CER(-) GM(+++) <i>P. morganii</i> CER(-), GM(+++) <i>Enterococcus</i> CER(+), GM(+) <i>Bacteroides</i> CER(-), GM(-)
5. M. O. M. 49 yrs 55 kg	Peritonitis (Common bile duct cancer, Pancreatoduodenectomy)	1,500 mg × 2/day i. v. 5 days (15 g)	None	Good	<i>P. aeruginosa</i> CER(-), GM(+++) <i>P. morganii</i> CER(-), GM(+++)

Table 2 Postoperative prophylactic effect of cefuroxime

Case	Diagnosis (operation)	Cefuroxime (total)	Combined anti-biotics	Effect	Remarks organism, sensitivity (Disc)
6. S. I. M. 43 yrs 59 kg	ASO+DM (Endarterectomy, Vein Patch Graft)	750 mg × 2/day, i. v. 7 days (10.5 g)	None	Good	ope. 11°48'
7. T. Y. F. 49 yrs 58.5 kg	Cholecystitis (Cholecystectomy)	750 mg × 2/day, i. v. 8 days (12.0 g)	None	Good	with gallstones
8. M. M. F. 66 yrs 53 kg	Cholecystitis (Cholecystectomy)	750 mg × 2/day, i. v. 7 days (10.5 g)	None	Good	with gallstones
9. M. S. F. 70 yrs 46 kg	Colon Ca, Cholelithiasis (rt. Hemicolectomy Cholecystectomy)	750 mg × 2/day 8 days (12.0 g)	None	Good	GFR 50 ml/min.
10. T. U. F. 54 yrs 51 kg	Rectal Ca. (Miles' Ope.)	750 mg × 3/day, i. v. 8 days (18.0 g)	None	Poor	<i>P. aeruginosa</i> CBPC, GM(##), CER(-) <i>P. morgani</i> CBPC, GM(##), CER(-) <i>Enterobacter</i> CBPC, GM(##), CER(-)

Table 3 Clinical effect of cefuroxime in surgical field

Surgical infection	Case No.	Organism	Combined antibiotics	Sensitivity (disc)			Clinical effect
				CER	CBPC	GM	
Septicemia	1	<i>Enterococcus</i>	None	+		+	Poor
Cholangitis	2	<i>Klebsiella</i>	DKB 200 mg/day ↓ SBPC 6g/day	##	-		Poor
Wound infection	3	<i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>Corynebacterium</i>	CBPC 5g × 2/day	- - ##	- ## -		Poor
Peritonitis	4	<i>Serratia</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. morgani</i> <i>Enterococcus</i> <i>Bacteroides</i>	GM 80 mg × 2/day	- - - + -		## ## ## + -	Fair
	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. morgani</i>	None	- -		## ##	Good
Prophylaxis ↓ Wound infection	10	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. morgani</i> <i>Enterobacter</i>	None	- - -	## ## ##	## ## ##	Poor

Table 4 Adverse effects of cefuroxime

Case	Hematological	Hepatic	Renal	Circulatory	Allergic
1. S. M.	WBC 6,300—4,400 Hb. 11.3—11.0 Plat. 29.5—20.7 Eos. 1.0—2.0 Ly. 14—17	TP 5.8—5.0 ZTT 10.3—1.4 TB 1.6—2.4 GOT 94—70 GPT 52—51 LDH 572—960 Al-P 31.0—20.0	BUN 8.4—7.0 CRTN 0.3—0.4 Na 133—136 K 3.2—4.4	None	None
2. H. O.	WBC 18,900—15,900 Hb. 10.0—16.7 Plat. 16.7—15.9 Eos. 0.5—0 Ly. 3.0—1.5	TP 5.5—6.1 ZTT 1.5—3.1 TB 27.1—17.8 GOT 276—455 GPT 91—201 LDH 1,076—1,958 Al-P 17.6—15.5	BUN 19.2—82.3 CRTN 1.0—2.3 Na 129—136 K 3.7—2.7	None	None
3. M. O.	WBC 6,400—8,500—10,400 Hb. 8.8—11.5—11.9 Plat. 24.4—17.0—18.0	TP 4.4—5.1—5.0 ZTT 7.1—7.6—6.7 TB 0.3—1.6—1.5 GOT 22—34—15 GPT 8—5—8 LDH 565—383—373 Al-P 4.0—3.4—3.8	BUN 19.7—14.2—20.3 CRTN 0.9—0.5—0.9 Na 136—138—138 K 3.3—3.1—3.1	None	None
4. S. K.	WBC 20,000—8,400—12,100 Hb. 11.9—11.1—10.6 Plat. 16.8—23.6—17.0 Eos. 0.5—2.0—0 Ly. 5.5—4.0—6	TP 4.5—5.6—5.1 ZTT 2.9—5.7—4.1 TB 1.2—1.7—1.3 GOT 31—24—33 GPT 12—11—14 LDH 355—347—419 Al-P 3.3—3.9—3.6	BUN 42—13—9.2 CRTN 1.2—0.6—0.7 Na 149—136—141 K 3.8—4.6—4.1	None	None
5. M. O.	WBC 11,900—12,400—13,400 Hb. 11.7—12.8—11.7 Plat. 34.6—51.2 Eos. 3.0—0 Ly. 7.0—11.0	TP 6.2—7.6—6.2 ZTT 12.4—25.4—12.4 TB 1.9—0.9—1.3 GOT 30—44—23 GPT 16—40—16 LDH 326—275—295 Al-P 16.2—23.3—17.2	BUN 10.5—16.8—9.8 CRTN 0.7—0.7—0.8 Na 139—138—139 K 4.4—5.1—4.8	None	None
6. S. I.	WBC 6,400—9,700—4,900 Hb. 16.0—12.5—12.6 Plat. 8.6—10.3—14.6 Eos. 1—0—4 Ly. 65—30—35	TP 6.2—4.9—5.5 ZTT 11.1—6.9—9.7 TB 1.1—1.3—0.8 GOT 123—44—73 GPT 95—29—45 LDH 362—400—384 Al-P 7.1—6.2—6.6	BUN 19.4—22.8—13.5 CRTN 1.0—0.8—1.0 Na 142—136—139 K 4.8—4.1—4.2 Urine Prot. (H)—(H)—(±)	None	None
7. T. Y.	WBC 3,200—5,000 Hb. 13.5—12.6 Plat. 29.9—20.1 Eos. 2—1 Ly. 46—28	TP 6.5—6.0 ZTT 19.1—12.0 TB 0.5—0.5 GOT 17—23 GPT 7—6 LDH 252—350 Al-P 3.3—2.9	BUN 10.8—7.2 CRTN 0.9—0.6 Na 142—148 K 4.8—3.4	None	None
8. M. M.	WBC 4,100—6,500—3,700 Hb. 12.3—10.8—10.0 Plat. 21.2—16.8—25.2 Eos. 2—0 Ly. 34—21	TP 6.8—5.9—5.9 ZTT 16.0—8.8—10.1 TB 0.8—0.7—0.3 GOT 44—42—24 GPT 40—33—16 LDH 305—346—308 Al-P 24.7—15.7—12.2	BUN 26.7—14.2—13.3 CRTN 1.1—0.5—0.9 Na 144—144—145 K 4.3—3.9—4.4	None	None
9. M. S.	WBC 6,500—6,000—4,300 Hb. 12.4—10.5—10.2 Plat. 31.8—34.5—34.7 Eos. 6—6—2 Ly. 26—32—28	TP 7.1—5.5—5.9 ZTT 5.4—5.6—6.1 TB 0.4—0.4—0.5 GOT 15—23—17 GPT 3—12—9 LDH 331—271—241 Al-P 5.0—5.8—4.8	BUN 16.1—11.3—16.5 CRTN 0.9—0.8—0.8 Na 146—146—142 K 4.3—4.4—4.7 Urine Prot. (—)(—)(—)	None	None
10. T. U.	WBC 5,700—6,500—11,200 Hb. 11.7—12.3—14.3 Plat. 25.7—16.7—35.3 Eos. 3—1—1 Ly. 29—16—20	TP 6.8—6.0—7.9 ZTT 15.5—10.1—16.9 TB 0.5—1.3—1.0 GOT 29—23—40 GPT 10—10—18 LDH 312—517—630 Al-P 4.6—4.4—7.0	BUN 20.4—10.9—16.6 CRTN 0.8—0.4—1.1 Na 133—140—132 K 3.7—4.0—5.0	None	None

*terococcus*, *Bacteroides* が分離され前3菌種では disc 感受性検査上, GM に感受性を示しているため, 本剤のみの臨床効果としての判定は不能とした。症例5は膵内胆管癌で Child 手術を施行した症例である。術後7日目より発熱, 腸麻痺が出現したため腹膜炎を疑い本剤 1500 mg 1日2回5日間投与したところ腸麻痺は消失し, 全身状態も良好となったため有効と判定した。しかしドレーンよりの分離菌の disc 法による感受性と臨床的効果の一致は見られなかった。これらを総合すると有効1例, 無効3例となる。無効3例は全例重症感染症で不幸な転帰をとった。

術後感染予防のため本剤を投与したものは5例で, 有効4例, 無効1例であった (Table 2)。無効例は直腸癌で Miles 手術を施行した症例10で, 術後会陰創感染をおこし, 創よりの膿汁の培養で, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus morgani*, *Enterobacter* が検出された。

外科的感染症5例に感染予防投与後の感染創から菌の分離された1例を加えた6例の分離菌種をみると, グラム陽性球菌単独, グラム陰性桿菌単独感染各1例, グラム陰性桿菌混合感染2例, グラム陽性球菌, グラム陰性桿菌, 嫌気性菌の混合感染およびグラム陰性桿菌, 嫌気性菌の混合感染各1例であった。菌種別では, *Proteus morgani*, *Pseudomonas aeruginosa* 各3株, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* 各2株, *Corynebacterium*, *Serratia*, *Bacteroides* 各1株であった。これらの分離菌種に症例10にみられるように感染予防投与後の創感染の分離菌種を加え, 薬剤感受性を CER 濃度 disc 法の成績でみると15株中 CER 耐性株は11例あり, CER 感受性と効果の関連は一致していなかった (Table 3)。

本剤投与による副作用を検討してみると, Table 4 のように, 血液所見では異常は認められなかった。肝機能の異常例をみると, 症例1の LDH の上昇は, 肝癌の進行および肝動脈カニューレーションによる 5FU の影響が考えられる。症例2の GOT, GPT, LDH の上昇は, 総胆管癌による閉塞性黄疸が存在したもので, 症例5の GOT, GPT, Al-P の軽度上昇も, Child 手術後のため, 胆道消化縫合部狭窄および麻酔剤など多くの要因が考えられるが, 退院時は正常に復した。症例10の LDH の軽度上昇は退院時には正常になった。いずれも基礎病変, 治療との関連が強く, 本剤投与の結果とは判定しにくい。腎機能では1例(症例2)に Creatinine, BUN の上昇を認めたが, 閉塞性黄疸に伴う肝腎症候群によるもので, 本剤投与との関連は考えられなかった。また心循環系に対する本剤投与の影響は認められなかった。全身

および局所的アレルギー症状は全く認められなかった。

### III. 考按ならびに結語

Cefuroxime の外科領域の感染症に対する応用を検討するために, 血液, 胆汁, 脾液中移行を少数例であったが観察した。one-shot 静注後の血中濃度は15分, 1時間値で750 mg と 1,500 mg 投与で dose response がうかがわれたが, 本剤の排泄が良好なためか, 持続時間の延長はみられなかった。脾液中には胆汁中と異なり投与直後より移行したが, その濃度を脾液移行率<sup>9)</sup>としてみると 20.8/136(15.3%)で, CEZ より良好であった。一方, 胆汁中濃度は1.5時間値でピークを示し, この時点における血中濃度との比をとる胆汁移行率<sup>9)</sup>は 41/18(2.28)となり, 他の PC, cephalosporin 系薬剤に比べ胆汁中移行はおとってはなかつた。

臨床効果の判定し得た外科的感染症4例中1例のみに本剤の投与効果が得られたにすぎなかったが, いずれも外科領域では重症感染症に属する症例であり, 基礎疾患を考慮すればこの成績も当然といえるかもしれない。原因菌と考えられる分離細菌の薬剤感受性を disc 法でみた成績では CER 感受性と臨床効果が一致していないが, 本剤の  $\beta$ -lactamase 抵抗性と抗菌性の特徴を求めるとは臨床例の今後の検討が必要である。

本剤の投与量は 1,500 mg/日7例, 2,250 mg/日1例 3,000 mg/日2例で, 最大投与日数, 総量はそれぞれ16日, 27g であった。肝機能異常が本剤に由来すると考えられるものはなく, 他の血液, 腎, 循環障害, アレルギー症状を示した症例は認められなかった。

今回の Cefuroxime に関する検討では *in vitro* で報告されている特性が裏づけられる臨床例が得られなかったが, 投与量, 投与間隔を考慮した臨床例の積み重ねが望まれる。

### 文 献

- 1) O'CALLAGHAN, C. H.; R. B. SYKES, D. M. RYAN, R. D. FOORD & P. W. MUGGLETON: Cefuroxime — a new cephalosporin antibiotic. *J. Antibiot.* 24: 29~37, 1976
- 2) NORRBY, R.; J. BRORSSON & S. SEEBERG: Comparative study of *in vitro* antibacterial activity of cefoxitin, cefuroxime, and cephaloridine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9: 741~747, 1976
- 3) FOORD, R. D.: Cefuroxime: Human pharmacokinetics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9: 741~747, 1976
- 4) 第26回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウムⅢ, Cefuroxime 東京, 1978
- 5) 酒誌文雄, 高見 博, 尾形佳郎, 石引久弥, 阿部令彦: 抗癌剤, 抗菌剤の脾移行に関する研究。 *Chemotherapy* 26: 438, 1978
- 6) 細田洋一郎, 石引久弥, 村山信篤, 高見博, 川原英之, 都築俊治, 阿部令彦: 抗生剤の胆道内移行に関する検討。 *Chemotherapy* 25: 536~537, 1977

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFUROXIME IN SURGICAL FIELD

FUMIO SAKATSUGE, NAOKI AIKAWA and KYUYA ISHIBIKI  
Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

Cefuroxime was clinically evaluated in the treatment of surgical infections. The concentration of the drug was determined in blood, bile and pancreatic juice. Blood levels showed the dose response at 15 minutes and 1 hour after one-shot intravenous injection of 750 and 1,500 mg of cefuroxime, whereas the high blood levels were not maintained because of the rapid excretion of the drug.

Cefuroxime was proved in pancreatic juice, immediately after the injection and a rate of transfer in pancreatic juice was 20.8/136 (15.3%), higher than that of CEZ. Meanwhile, the bile level showed a peak at 1.5 hours, with a rate of transfer in bile of 41/18 (2.28). This data suggested that cefuroxime transferred in bile higher than ordinary PCs and cephalosporins.

In one out of five cases of severe surgical infections, cefuroxime was proved to be effective clinically. Clinical response to cefuroxime did not correlate with CER disc sensitivity. The results may suggest the specific antibacterial activity of cefuroxime based on the resistance to  $\beta$ -lactamase.

Daily dose ranged from 1,500 to 3,000 mg, maximum duration was 16 days, and total dose was 27 g. Neither hematological, renal, hepatic and cardiovascular side effects nor allergic symptoms were observed with the drug.

A discrepancy was found between *in vitro* activity and clinical response of the drug, and it would be recommended to study further the clinical evaluation of the drug with more cases, as our trial involved only a small number of patients, to establish the administration schedule.