

Ceftizoxime の内科領域における臨床的検討

伊藤 章・進藤邦彦・福島孝吉
横浜市立大学第一内科

神永陽一郎・佐藤芳美・崎山典子
横浜市立大学中央検査室細菌部

Ceftizoxime について臨床的検討を加えた。抗菌力については Ceftizoxime の臨床分離の *E. coli* (20株), *K. pneumoniae* (18株), *S. marcescens* (14株) および *P. cepacia* (49株) に対する MIC は低く、とくに *P. cepacia* に対しては他剤と比較し強い抗菌力を示した。また、いずれの菌種も 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は存在しなかった。

臨床的には、内科系感染症患者12名に本剤の治療を13回試み、のべ13例中、著効1例、有効9例、やや有効1例、無効1例、判定不能1例、(有効率83.3%)の成績を得た。また、このうち8例は他の抗生剤無効例であり本剤投与により6例に改善を認めた。

副作用として、発疹1例、GOT・GPTの軽度上昇1例を認めた。以上の成績から、本剤はグラム陰性桿菌感染症はもちろん他剤無効例に対しても充分用い得る新抗生物質であると言えよう。

緒 言

Ceftizoxime は藤沢薬品中央研究所で創製された新しい注射用 cephalosporin 系抗生物質で、構造的には 7-アミノセファロスポラン酸の3位置換基がない点が他剤と異なる点である。

本剤は、グラム陰性桿菌に対する抗菌力が非常に強く、従来の cephalosporin 系剤では無効であったインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *H. influenzae* や嫌気性菌などにも強い抗菌力を有する^{1,2)}。また、 β -lactamase に対しても非常に安定で、多剤耐性菌に対しても強い抗菌力を示すとされている¹⁾。

血清中濃度は CEZ の約3/5で、半減期は CEZ よりやや短い。体内では代謝を受けず、投与後8時間までに70~90%が尿中に排泄される。喀痰、髄液、胆汁などにも高濃度に移行する¹⁾。

以上の特長を有する Ceftizoxime を臨床的に応用する機会を得たので、その成績について報告する。

I. 研究方法

1. 試験管内抗菌力

臨床材料から分離された *E. coli* 20株, *K. pneumoniae* 18株, *S. marcescens* 14株, *P. cepacia* 49株の計101株について化学療法学会標準法により前3菌については Ceftizoxime だけ, *P. cepacia* については Ceftizoxime のほかに CEZ, CXM, CPZ, SBPC, NA, CP, TC, MINO, GM の MIC を測定した。なお、接種菌量は 10^8 cells/ml としたが, *P. cepacia* だけ 10^6 cells/ml とした。

2. 臨床的検討

昭和53年11月から昭和54年7月までに当内科入院患者の内科領域感染症患者に Ceftizoxime による治療を行ない、細菌学的効果、臨床効果、本剤投与前後における臨床検査値、副作用などについて検討した。

Ceftizoxime は、1回量0.5~2gを1日1~2回筋注もしくは点滴静注し、原則として他剤との併用を避けた。

効果の判定は、発熱、白血球数、好中球%, CRP, 血沈、検出菌の消長、胸部レ線陰影、喀痰の量と性状、尿所見等を参考にして判定し、著効、有効、やや有効、無効の4段階に分け行なった。

II. 研究成績

1. 試験管内抗菌力

a) *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* (Table 1)

Table 1 に示すとおり、Ceftizoxime $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した株は、*E. coli* では20株中19株, *K. pneumoniae* では18株中全株, *S. marcescens* では14株中7株であり、その他の菌株に対する MIC も *S. marcescens* 1株 (MIC: 50 $\mu\text{g/ml}$) を除き、3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で非常に強い抗菌力を示した。

b) *P. cepacia* (Table 2, Fig. 1)

血液分離24株、尿分離13株およびその他の材料から分離された12株、計49株の感受性分布は Table 2, Fig. 1

Table 1 Sensitivity of clinically isolated gram-negative bacilli to Ceftizoxime

Organisms (No. of strains)	No. of strains inhibited with MIC ($\mu\text{g/ml}$) of										
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
<i>E. coli</i> (20)	19		1								
<i>K. pneumoniae</i> (18)	18										
<i>S. marcescens</i> (14)	7		4		1	1				1	

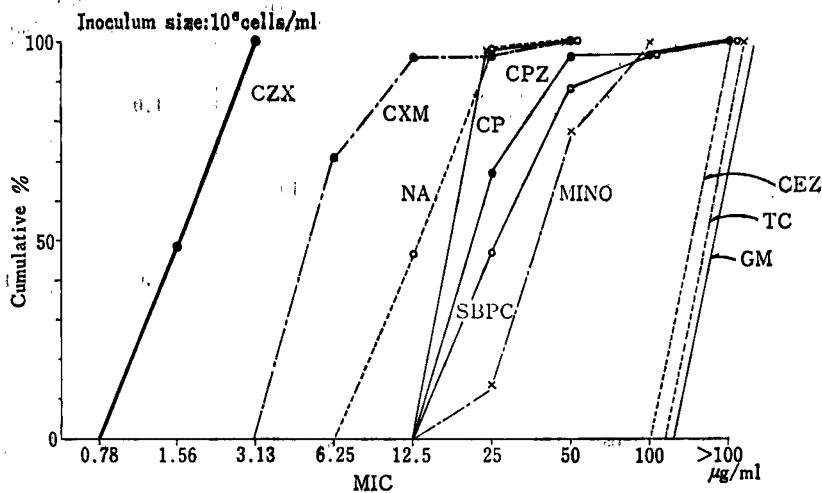
Inoculum size: 10^8 cells/mlTable 2 Sensitivity of 49 strains of *P. cepacia* to Ceftizoxime (CZX) and other antibiotics

Drugs	Source	No. of strains inhibited with MIC ($\mu\text{g/ml}$) of								
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200
C Z X	Blood		13	11						
	Urine		8	5						
	Others*		3	9						
C E Z	Blood									24
	Urine									13
	Others									12
C X M	Blood				18	5		1		
	Urine				12	1				
	Others				5	6		1		
C P Z	Blood						16	7		1
	Urine						12	1		
	Others						5	6		1
SBPC	Blood						14	8	1	1
	Urine						3	8	2	
	Others						6	4	1	1
NA	Blood					10	14			
	Urine					4	8	1		
	Others					9	3			
CP	Blood						23	1		
	Urine						13			
	Others						12			
TC	Blood									24
	Urine									13
	Others									12
MINO	Blood						3	16	5	
	Urine						1	9	3	
	Others						3	6	3	
GM	Blood									24
	Urine									13
	Others									12

* Liquor 4 strains, Sputum 2 strains, Pus 1 strain, Pleural fluid 1 strain, Lymph 1 strain, Tip of catheter 3 strains.

Inoculum size: 10^8 cells/ml

Fig. 1 Sensitivity of 49 strains of *P. cepacia* to Cefprozime (CZX) and other antibiotics



に示すとおりで、分離材料による MIC の差異はいずれの薬剤でも認められなかった。

Ceftizoxime に対しては、1.56 µg/ml と 3.13 µg/ml に全株が分布しており耐性株は認められなかった。次いで良好な感受性を示す薬剤は CXM で MIC 6.25 µg/ml と 12.5 µg/ml とに 49 株中 47 株が分布した。NA では 12.5 µg/ml に 23 株が分布したが、他は 25 µg/ml 以上の耐性株であった。CPZ, SBPC, CP, MINO では、すべて 25 µg/ml 以上に分布し感受性株はみられなかった。CEZ, TC, GM では全株 200 µg/ml 以上の高度耐性株であった。

2. 臨床的検討 (Table 3, Table 4)

Ceftizoxime は、21才から75才までの男性 5 名、女性 7 名、計 12 名に 13 例 (13 回) 投与した。対象疾患は、呼吸器感染症 5 例 (慢性気管支拡張症の急性増悪 3 例、急性気管支肺炎 1 例、膿胸 1 例)、敗血症 6 例、急性腎盂腎炎 2 例で、これらのうち 12 例に何らかの基礎疾患 (血液疾患 6 例、気管支拡張症 3 例、上顎癌 1 例、肝硬変・糖尿病合併 1 例、尿路結石・劇症肝炎合併 1 例) があつた。また、本剤投与時の疾患の重症度は重症 3 例、中等症 7 例、軽症 3 例であつた。

投与量および投与方法は 1 回 0.5 g 1 例、1 g 5 例、他は 2 g で、2 例に 1 日 1 回、他は 1 日 2 回投与した。

投与経路は、3 例が筋注で、他は点滴静注 (1 時間点滴 8 例、2 時間点滴 2 例) であつた。投与期間は副作用のため 1 日で中止した症例 No. 8 を除くと 3 日から 47

日間で平均 17 日間であつた。

分離菌としては、尿から *K. pneumoniae* (1 例)、胸水から *E. coli* (1 例)、喀痰から *P. aeruginosa* (4 例) および *H. influenzae* (1 例) が検出されたが、他例では頻回の検査にもかかわらず菌は検出されなかった。このうち、細菌学的効果を判定しえたものは 5 例で、消失 3 例、不変 1 例、菌交代 1 例で、他は不明とした。

臨床的には、著効 1 例、有効 9 例、やや有効 1 例、無効 1 例、判定不能 1 例で、13 例中 10 例に有効が認められ、その有効率は 83.3% であつた。

副作用として、症例 No. 8 に投与翌日に前胸部から全身にかけて紅斑様発疹をみとめたため本剤の投与を中止した。症状は中止後 4.5 日で消失し順調に経過した。本例は以前ペニシリンによる薬疹の既往もあつた例であるが、CEZ および本剤に対する皮内反応はいずれも陰性であつた。

本剤投与前後に、正常値から異常値へ、および異常値であつたものが、さらに増悪した例についてみると、GOT 上昇 3 例 (症例 No. 6, 9, 10)、GPT 上昇 6 例 (症例 No. 5, 6, 7-1, 9, 10, 11)、Al-P 上昇 4 例 (症例 No. 2, 5, 6, 12)、赤血球数減少 5 例 (症例 No. 4, 7-1, 9, 11, 12) で認められた (Table 4)。原疾患による影響および他の治療薬との関係もあり必ずしも本剤によるとは言えないが、これらの異常値と本剤との関連性については後述する。

以下、症例を示す。

Table 3 Clinical results

Case No.	Name	Age, Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity of illness	Therapy with CZX		
					Daily dosage (g × times)	Duration (days)	Route
1	K. S.	59 M	Chr. bronchiectasis -Acute exacerbation-	Mild	1.0 × 1	12	I. M.
2	T. K.	75 F	Chr. bronchiectasis -Acute exacerbation-	Mild	1.0 × 1	3	I. M.
3	M. M.	28 F	Chr. bronchiectasis -Acute exacerbation-	Mild	2.0 × 2	11	D. I. (2 hr)
4	T. F.	60 F	Sepsis (Malig. reticulosis)	Severe	1.0 × 2	13	D. I. (1 hr)
5	I. M.	35 F	Sepsis (A. M. L.)	Moderate	2.0 × 2	40	D. I. (1 hr)
6	T. S.	62 M	Sepsis (Malig. lymphoma)	Severe	2.0 × 2	10	D. I. (1 hr)
7-(1)	T. S.	36 M	Sepsis (HODGKIN's disease)	Moderate	2.0 × 2	23	D. I. (1 hr)
7-(2)	T. S.	36 M	Sepsis (HODGKIN's disease)	Moderate	2.0 × 2	10	D. I. (1 hr)
8	M. S.	47 F	Acute pyelitis (Urolithiasis Flum. hepatitis)	Severe	2.0 × 2	1	D. I. (2 hr)
9	S. H.	21 F	Acute pyelonephritis	Moderate	0.5 × 2	7.5	I. M.
10	G. Y.	51 M	Pyothorax (Livercirrhosis, D. M.)	Moderate	1.0 × 2	23	D. I. (1 hr)
11	S. K.	42 F	Sepsis (Multiple myeloma)	Moderate	2.0 × 2	6	D. I. (1 hr)
12	S. N.	71 M	Bronchopneumonia (K. K. K.)	Moderate	1.0 × 2	47	D. I. (1 hr)

症例9 S. H., 21才, 女性, 急性腎盂腎炎

発熱, 腰痛を訴えて来院, 初診時 39.8°C の発熱をみたため, Ceftizoxime 0.5 g を 0.5% キシロカイン溶液 2 ml に溶解し 1日2回の治療を開始した。初診時の検査の結果, 尿中から *K. pneumoniae* 10⁴/ml が検出された。投与翌日より著明な下熱傾向, さらに白血球正常化, 膿尿および原因菌の消失がみられたので, 著効と判定した。

また, 自・他覚的副作用は認められなかった。(Fig. 2)

症例10 G. Y., 51才, 男性, 膿胸

肝硬変, 糖尿病のため入院中胸腹水貯留, 発熱 (38.4°C) を呈した症例で, CEZ 1日2g を14日間投与したが, 下熱せず, Ceftizoxime による治療に切りかえた。胸水からは *E. coli* が検出された。投与1週後は平熱となり, また CRP の改善, 胸水中菌陰性を認めた。

with Ceftizoxime (CZX)

Organisms detected	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Remarks
[Sputum] <i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	Unchanged	+	-	Sputum (80 ml → 40 ml)
[Sputum] (-)	Unknown	+	-	Sputum ↓
[Sputum] <i>P. aeruginosa</i> → (-)	Eliminated	+	-	Fever ↓, Sputum ↓ CRP: 2+ → ±
[Blood, Urine] (-)	Unknown	±	-	Fever √
[Blood, Urine] (-)	Unknown	+	-	Fever ↓, CRP: 3+ → - ESR (1 hr): 169 → 60 DKB (0.2 g/day) injected concomitantly
[Blood, Urine] (-)	Unknown	+	-	Fever ↓ AMK (0.4 g/day) injected concomitantly
[Sputum] <i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i> [Blood, Urine] (-)	Unknown	+	-	Fever ↓ CRP: 6+ → 4+
[Sputum] <i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	Unknown	-	-	Fever unchanged CRP: 6+ → 6+
N. D.	Unknown	?	Eruption on 2 nd d.	
[Urine] <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁴ → (-)	Eliminated	+	-	Fever ↓ WBC: 21,300 → 4,600
[Pleural fluid] <i>E. coli</i> → (-)	Eliminated	+	-	Fever ↓, CRP: 2+ → ± ESR (1 hr): 38 → 29
[Blood, Urine] (-)	Unknown	+	-	Fever ↓
[Sputum] <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> → <i>Candida albicans</i>	Colonization	+	-	Fever ↓ CRP: 3+ → 2+ ESR (1 hr): 61 → 60 WBC: 14,400 → 10,000 Sputum (100 ml → 20 ml)

で、有効とした。副作用は認められなかった。(Fig. 3)

Ⅲ. 考 案

1. 抗菌力について

Ceftizoxime は、グラム陰性桿菌に対する抗菌力が非常に強く、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* など

に対してはもちろん、従来の cephalosporin 系剤では抗菌力の弱かった *H. influenzae*, インドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* や *B. fragilis* をはじめとする嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示している。われわれの検討では、*E. coli* および *K. pneumoniae* に対し全株 0.39 μg/ml 以下の MIC を示し、*S. marcescens* に対しても 1 株を除き 3.13 μg/

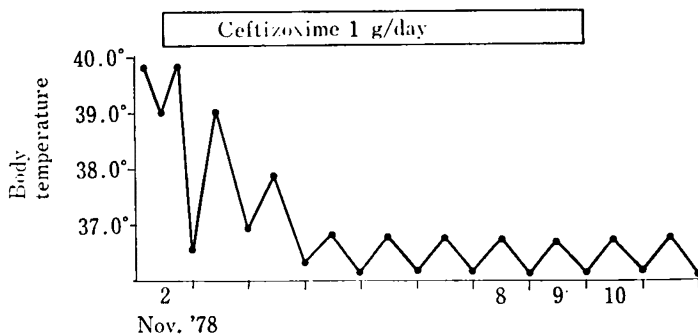
Table 4 Laboratory findings before and after administration of Ceftrizoxime

Case No.	GOT		GPT		Al P		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		WBC (/mm ³)		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)		Albuminuria (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	25	28	26	27	85*	71*	11	10	1.0	1.0	6,200	6,600	488	486	—	—
2	25	20	13	11	90*	113*	8	10	0.7	0.6	7,000	9,700	370	429	—	—
3	11	13	4	5	164	150	8	10	1.0	1.0	4,200	4,100	423	386		
4	550	62	278	28			16	10	0.9	0.9	1,400	3,000	255	207	—	—
5	27	14	16	30	82	279	8	19	0.7	0.7	8,600	3,700	210	278	85	36
6	27	35	13	32	83*	97*	16	15	1.1	0.7	8,100	6,300	391	419	45	4
7-(1)	10	27	5	48			11	10	0.7	0.6	2,700	3,500	315	274	10	—
8							32	8	2.1	0.9	10,900	5,600	439	395		
9	26	32→28	23	45→29	64*	66*	9	8	0.9	0.7	21,300	4,600	386	364	6	—
10	84	120	21	51	163	170	14	16	0.8	0.7	3,300	4,800	260	307	—	—
11	107	70	71	109	137	196	17	9	1.4	1.0	1,700	1,100	248	220	54	36
12	14	11	20	11	156	392	13	17	0.9	1.1	14,400	10,000	460	368	—	—
Normal range	9~27mU/ml		4~27mU/ml		*24~88mU/ml 79~219mU/ml		6~20		M: 1.0~1.3 F: 0.7~1.1		5,000~8,500		M: 410~530 F: 380~480			

B: Before administration

A: After administration

Fig. 2 Case No. 9: S.H. 21 yrs. F. Acute pyelonephritis



WBC 21,300 4,600
 ESR(1 hr) 110 74
 CRP 6+ 2+
 WBC in urine sediment 18~20/F 1/1~3F
 Organism from urine *K.pneumoniae*(10^4 /ml) (-)
 Disc sensitivity
 CEZ ++, CET ++, ABPC -, CBPC -

Fig. 3 Case No. 10: G. Y. 51 yrs. M. Pyothorax

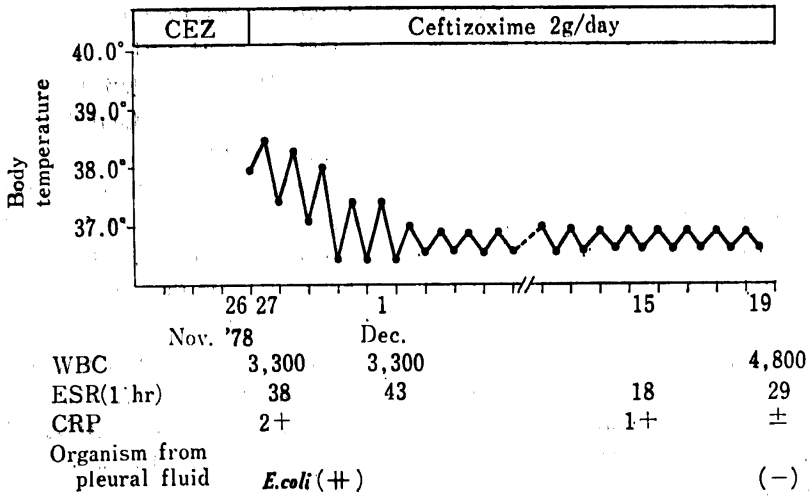


Table 5 Chemotherapy before administration of Ceftizoxime

Case No.	Before Ceftizoxime			Clinical effect of Ceftizoxime
	Antibiotics	Daily dose	Clinical effect	
1	—	—	—	Good
2	CPZ	1 g	Side effect	Good
3	—	—	—	Good
4	AMK S-T combination	200 mg 4 tab.	Poor	Fair
5	CEZ	4 g	Poor	Good
6	—	—	—	Good
7-(1)	CEX	2 g	?	Good
7-(2)	—	—	—	Poor
8	CEZ	2 g	Poor	?
9	—	—	—	Excellent
10	CEZ	2 g	Poor	Good
11	CBPC	10 g	Poor	Good
12	CGP-9000	1.5 g	Poor	Good

ml以下のMICで、従来のcephalosporin系剤では考えられない程の低いMICであった。また、ブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌である*P. cepacia*に対しても全株3.13 µg/ml以下のMICを示し、CEZが全株200 µg/ml以上を示したのに対し強い抗菌力がうかがわれた。

2. 臨床効果について

Ceftizoximeは、上述のとおり強い抗菌力を有するため臨床的応用への反映が期待される訳であるが、第26回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウムでの全国集計¹⁾によると、内科領域感染症での有効率は、呼吸器感染症75.6%、尿路感染症では77.4%であり、全体では477例中75.9%の有効率を示している。また、抗菌力を反映させる1つの証拠としての他剤無効例に対する臨床効果を見てみると、cephalosporin系剤無効例に対し66.1%、penicillin系剤無効例に対し63.6%、aminoglycoside系剤無効例に対し44.4%の有効率が得られており、全体でも64.4%と高い有効率であった¹⁾。われわれの検討症例についても、12名13例中12例が基礎疾患を有しており、さらに10例が中等度以上の重症度でありながら、12名13例中10例に有効以上の効果がみられ、全国集計とほぼ同じ成績であった。

本剤投与前に他の抗生剤が用いられている例はTable 5に示すとおり8例あるが、その内訳はcephalosporin系剤6例、penicillin系剤1例、aminoglycoside系剤とST合剤1例で、いずれも無効または副作用のため投与中止し本剤投与に切りかえた症例である。その結果は8例中Ceftizoxime有効6例、やや有効1例、判定不能1例で、他剤無効例に対して75%もの高率に有効例が認められたことは特筆に値しよう。

3. 副作用

臨床検査値への影響についてCeftizoximeの副作用全国集計では、自覚症状として、発疹9例(0.8%)、発熱11例(1.0%)、消化器症状6例(0.5%)、また臨床検査値の異常として、好酸球増多、GOT上昇、GPT上昇が各々3.5%、1.6%、1.3%の順に報告されている¹⁾。われわれの検討症例では、副作用として発疹が1例(症例No. 8)だけに認められた。この症例は尿路結石治療中劇症肝炎を合併し高熱をきたしCEZを投与するも下熱しないため本剤にきりかえた例である。次に、臨床検査値異常を示した例について本剤との関連性について検討してみる。症例No. 2は投与前からAl-Pが軽度異常値を示しており、投与後113とやや上昇した。その後の検査はなされていないが異常値内の変動であり、本剤との因果関係は不明である。症例No. 4は赤血球数減少が認められたが、悪性細胞症例であり、輸血を行なわな

いとすぐ赤血球数減少を繰り返していたもので、この減少は原疾患によるものと考えられた。

症例No. 5ではGPTおよびAl-Pが正常値から異常値へ上昇している。原疾患(AML)の治療としてDCMP二段療法および輸血が繰り返されており、本剤投与前にも時々異常値が観察されており本剤による影響とは考えにくい。症例No. 6ではGOT、GPT、Al-Pが正常値から異常値へと変動したが、本剤投与後6日にGOT 28、GPT 24と正常化した。Al-Pは100で、さらに8日後にはGOT 22、GPT 15、Al-P 92とやや下がっていたがAl-Pはなお異常値であった。本例は悪性リンパ腫合併例で、VENP療法、輸血などがなされており、本剤よりもこれらの治療による影響と考えられる。症例No. 7-(1)ではGPT上昇および赤血球数減少が認められたが、本例はHodgkin病合併例で、そのためのVEMP療法、頻回にわたる輸血に起因すると考えられる。症例No. 9はGOT、GPTに軽度異常値が認められている。本例は急性腎盂腎炎例で、とくに基礎疾患もなく他剤の併用もないため本剤の影響と考えられる。なお、GPTは1ヵ月後20と正常化している。赤血球数の減少については本剤との因果関係はうすいとされるが不明である。症例No. 10ではGOT、GPTに異常値がみられているが、原疾患に肝硬変があり、本剤によるとは考えにくい。症例No. 11はGPTの上昇および赤血球数の減少がみられている。本例では多発性骨髄腫のためメルファランが投与されており、また輸血も繰り返されていることから、本剤よりはこれらのためと考えられる。症例No. 12ではAl-Pの上昇、赤血球数の減少が認められたが、上顎癌全身転移のため、本剤投与中⁶⁰Co照射も行なわれており、それらの治療および原疾患の影響と考えられる。

以上から、われわれの検討症例では本剤によると思われる副作用および臨床検査異常として、発疹1例、GOT、GPTの軽度上昇1例があったと考えられる。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウムFK749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 2) KAMIMURA, T.; Y. MATSUMOTO, N. OKADA, Y. MINE, M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Ceftizoxime (FK 749), a new parenteral cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16 (5): 540~548, 1979
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法. *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975

CLINICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

AKIRA ITO, KUNIHICO SHINDO and KOKICHI FUKUSHIMA

The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine

YOICHIRO KAMINAGA, YOSHIMI SATO and NORIKO SHIROYAMA

Department of Microbiology, Central Laboratory,
Yokohama City University School of Medicine

Clinical studies were made on ceftizoxime (CZX), a new injectable cephalosporin antibiotic, and the following results were obtained.

1. Noticeably low minimal inhibitory concentrations (MICs) were observed for ceftizoxime against clinical isolates of *E. coli* (20 strains), *K. pneumoniae* (18 strains), *S. marcescens* (14 strains) and *P. cepacia* (49 strains), the activity against the *P. cepacia* being particularly marked as compared to other antibiotic. None of these clinical isolates was found resistant to ceftizoxime, with an MIC over 100 $\mu\text{g/ml}$.

2. A total of 13 courses of ceftizoxime therapy were performed in 12 patients with infections. The treatment produced a marked clinical improvement in 1 case, a moderate improvement in 9 cases, a slight improvement in 1 case and no improvement in 1 case while the clinical response could not be assessed in the remaining 1 case (effectiveness rate: 83.3%). Of 8 cases which were refractory to other antimicrobial chemotherapy, 6 responded with clinical improvement to the ceftizoxime treatment. Eruption and a slight elevation of serum transaminase were noted as side-effects in 1 case each.

It would follow from the results that ceftizoxime is a new antibiotic with potential usefulness not only against infections by gram-negative bacilli but in cases refractory to other drugs as well.