

内科領域における AM-715 の臨床的検討

伊藤 章・進藤 邦彦・松村恵理子・丸田 孝郎
室橋 光宇・鈴木 周雄・福島 孝吉
横浜市立大学医学部第一内科

神永陽一郎・佐藤 芳美・崎山 典子
横浜市立大学医学部中央検査室細菌部

新しく開発された合成抗菌剤 AM-715 を臨床的に応用し、以下の成績が得られた。

1. 臨床分離 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* および *P. cepacia* に対する MIC は、本剤が最もすぐれ、MLX がこれにつぎ、次いで PPA, NA, PA の順であった。
2. NA 耐性の *E. coli* に対する交叉耐性はみられなかった。
3. 扁桃炎、気管支拡張症、膀胱炎、腎盂腎炎、腸炎、SBE など内科領域の感染症24例に本剤を投与し、著効11例、有効7例、やや有効3例、無効3例で有効率は75%であった。
4. 細菌学的には消失8例、減少3例、不変3例、菌交代1例、不明9例であった。
5. 副作用として発疹、腹部膨満感が各1例に認められ、臨床検査値の異常として好酸球増多、GOT, GPT 上昇が各1例に認められた。
6. 内服剤で、広い抗菌スペクトラムを有し、比較的副作用も少ないことから、症例を選んで用いれば、有用な新抗菌剤となるであろう。

結 言

AM-715 は nalidixic acid (NA) 類縁化合物で、1977年杏林製薬研究所で発見された合成抗菌剤である。6位にフッ素、7位に piperazine を有する quinolinecarboxylic acid 誘導体で強い抗菌活性と広範囲スペクトラムを有し、NA 耐性大腸菌に対して交叉耐性を示さない。経口にて吸収され、尿中および胆汁中に排泄されるが、血中濃度および尿中排泄率は、従来の同系薬剤よりやや低いが、組織移行は肝、腎では比較的高く、生体内ではほとんど代謝を受けずに未変化体のまま排泄される¹⁾。

これらの特徴を有する本剤を今回臨床的に用いる機会を得、臨床分離菌に対する試験管内抗菌力とともに、臨床的検討を行ったのでこれらの成績について報告する。

I. 研究方法

1. 試験管内抗菌力

新鮮臨床分離株 *E. coli* 22株, *K. pneumoniae* 21株, *S. marcescens* 21株, *P. mirabilis* 10株, *P. aeruginosa* 20株, *P. cepacia* 10株について化学療法学会標準法により MIC を測定した。接種菌量は 10^6 cells/ml とし、AM-715 のほかに NA, piromidic acid (PA), pipemidic acid (PPA), miloxacin (MLX) の4薬剤についても同時に検

討した。

2. 臨床的検討

当内科入院あるいは、外来通院中の各種感染症患者に本剤を投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用の有無、臨床検査値への影響について検討した。

臨床効果判定は、発熱、白血球数、好中球割合、CRP、血沈、検出菌の消長、各種感染症に伴う諸症状の変動などについて観察し、著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

細菌学的効果は、菌の消長により、消失、減少、菌交代、不変、不明と判定した。

臨床検査値は、本剤投与前後に可能な限り検査し、GOT (正常値 9—27国際単位), GPT (4—27国際単位), アルカリフォスファターゼ (79—219国際単位), BUN (6—20 mg/dl), クレアチニン (0.7—1.3 mg/dl) について検査し、末梢血への影響についても可能な限り検討した。

II. 成 績

1. 試験管内抗菌力

1) *E. coli* (Table 1)

AM-715 では、全株 $6.25 \mu\text{g/ml}$ より低い MIC に分布し、耐性株はみられなかった。次いで MLX では $0.4\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の間に全株分布し、同様に耐性株はみ

Table 1 Distribution of sensitivity of clinical isolated *E. coli* to AM-715 and other chemotherapeutics

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				inoculum size $10^6/\text{ml}$							
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
AM-715	22	2	13	5	1			1					
MLX	22			4	15		2	1					
PPA	22					6	12	1	1	1	1		
PA	22								2	12	5		3
NA	23						3	13	3	1	1	1	

Table 2 Distribution of sensitivity of clinical isolated *K. pneumoniae* to AM-715 and other chemotherapeutics

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				inoculum size $10^6/\text{ml}$							
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
AM-715	21		3	13	1	1	1	1		1			
MLX	21				15	1	1	1	1	1		1	
PPA	21					1	10	7			2		1
PA	21									3	15		3
NA	21						1	9	4	4			3

Table 3 Distribution of sensitivity of clinical isolated *S. marcescens* to AM-715 and other chemotherapeutics

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				inoculum size $10^6/\text{ml}$							
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
AM-715	21	1	2	6	4	1				4	2	1	
MLX	21			8	5	1				4		2	1
PPA	21					3	7	4					7
PA	21								2	8	4		7
NA	21						5	8	1				7

られていない。しかし、PPA では 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ 、NA では 3.13~100 $\mu\text{g/ml}$ 、PA では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ より高い MIC に分布し、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は各々 3 株 (13.6%)、6 株 (27.3%)、22 株 (100%) に認められた。NA と AM-715 との間に交叉耐性は認められなかった。

2) *K. pneumoniae* (Table 2)

AM-715 では、1 株 25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示したほかは、全株 6.25 $\mu\text{g/ml}$ より低い MIC に分布した。次いで MLX、PPA、NA、PA の順であった。12.5 $\mu\text{g/ml}$ より高い MIC を示した耐性株は、AM-715 で 1 株 (4.8%)、MLX、PPA で各々 3 株 (14.3%)、NA で 11 株 (52.4%)、PA で 21 株 (100%) 認められた。NA と AM-715 との

間に交叉耐性は認められなかった。

3) *S. marcescens* (Table 3)

AM-715、MLX 共 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下および 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上にピークを有する二峰性の分布を示し、PPA、NA も 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下と、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布する二峰性を示した。NA 耐性株は AM-715 に対しても耐性で、交叉耐性がみられた。

4) *P. mirabilis* (Table 4)

AM-715 では 0.4 $\mu\text{g/ml}$ より低い MIC を示した株が 9 株で、50 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した株が 1 株あり、MLX においても同じ傾向を認めたが、PPA では 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の間に 9 株が分布し、NA では 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$

Table 4 Distribution of sensitivity of clinical isolated *P. mirabilis* to AM-715 and other chemotherapeutics

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					inoculum size $10^6/\text{ml}$						
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
AM-715	10	2	6	1							1		
MLX	10			9								1	
PPA	10						5	4					1
PA	10									7	2		1
NA	10							2	7				1

Table 5 Distribution of sensitivity of clinical isolated *P. aeruginosa* to AM-715 and other chemotherapeutics

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					inoculum size $10^6/\text{ml}$						
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
AM-715	20				6	6	7			1			
MLX	20							1	4	4	10		1
PPA	20								2	7	9	1	1
PA	20												20
NA	20									1		1	18

Table 6 Distribution of sensitivity of clinical isolated *P. cepacia* to AM-715 and other chemotherapeutics

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					inoculum size $10^6/\text{ml}$						
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
AM-715	10							1		2	7		
MLX	10						2	8					
PPA	10										1		9
PA	10								2	8			
NA	10								10				

の間に、PA では 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC に全株分布した。

5) *P. aeruginosa* (Table 5)

AM-715 では 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に19株が分布し、1株のみ 25 $\mu\text{g/ml}$ であり、MLX では1株のみ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、残り19株は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。PPA, NA, PA に対してはいずれも耐性株であった。

6) *P. cepacia* (Table 6)

MLX では全株 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、AM-715 では1株のみ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、他の9株は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であり、NA, PA, PPA に対しても全株耐性株であった。

2. 臨床成績

気管支拡張症2例、扁桃腺炎2例、SBE1例、膀胱炎7例、腎盂腎炎5例、腸炎7例計24例に本剤を投与した (Table 7)。

外来症例15例、入院症例9例、男9例、女15例で、年齢は20歳から87歳に分布し、40歳以上が13例、39歳以下が11例である。

基礎疾患を10例で有しており、その内訳は肺癌2例、尿路結石2例、僧帽弁閉鎖不全、心不全、高血圧、パーキンソン氏病、糖尿病、肺膿瘍各1例ずつである。

投与量は、1回200mg 1日3回が21例で、残り3例は、1回100mg 1日3回又は4回が各1例、1回200

Table 7 Clinical results of AM-715 (1)

Case		Diagnosis	Underlying diseases	Treatment		Isolated organisms		Evaluation		Side effect
No.	Name Age & Sex			Dose (mg/day)	Duration (days)	Species	Count	Bacteriological	Clinical	
1	S.K. 61 M	Bronchiectasis	-	200X3	44	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	##	Unchanged	Poor	Aerenterectasia
2	S.M. 29 M	Angina lacunalis	-	200X3	7	-		Unknown	Good	-
3	Y.G. 87 M	Chronic cystitis	Lung cancer	100X4	22	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁵ > 10 ⁵ >	Unchanged	Poor	-
4	T.S. 72 F	Chronic cystitis	Lung cancer	200X3	7	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵ > 10 ²	Decreased	Good	-
5	H.C. 68 F	Acute cystitis	Parkinsons disease	100X3	7	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵ >	Eliminated	Good	-
6	F.K. 46 F	Acute cystitis	Urolithiasis	200X3	5	-		Unknown	Excellent	-
7	A.R. 35 F	Acute pyelonephritis	Urolithiasis	200X3	5	<i>α-Streptococcus</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵ >	Eliminated	Excellent	-
8	H.T. 54 M	Acute colitis	-	200X3	5	-		Unknown	Excellent	-
9	W.Y. 23 M	Acute colitis	-	200X3	5	-		Unknown	Excellent	-
10	Y.H. 42 M	Acute colitis	-	200X3	5	-		Unknown	Good	Exanthem
11	M.H. 28 F	Bronchiectasis	-	200X3	9	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	## ##	Unchanged	Poor	-
12	O.S. 35 F	Acute pyelonephritis	-	200X3	5	<i>E. coli</i>	10 ⁵ >	Eliminated	Excellent	-
13	K.T. 57 F	Acute colitis	-	200X3	5	-		Unknown	Excellent	-
14	O.H. 68 F	Acute colitis	-	200X3	5	-		Unknown	Excellent	-
15	N.M. 33 M	Acute colitis	-	200X3	5	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	## +	Decreased	Good	-
16	S.H. 20 M	Acute colitis	-	200X3	5	-		Unknown	Excellent	-
17	T.K. 40 M	Chronic tonsillitis	D.M.	200X4	13	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i>	## +	Replaced	Good	Eosinophilosis (25→46→15→9)

Table 7 Clinical results of AM-715 (2)

No.	Case		Diagnosis	Underlying diseases	Treatment		Isolated organisms		Evaluation		Side effect
	Name	Age & Sex			Dose (mg/day)	Duration (days)	Species	Count	Bacteriological	Clinical	
18	S.S.	39 F	Acute cystitis	Pulmonary abscess pyelonephritis	200X3	3	GPC	10 ²	Eliminated	Excellent	-
19	T.M.	28 F	S.B.E.	M.I.	200X3	88	<i>P. cepacia</i>	+ -	Eliminated	Good	-
20	Y.H.	20 F	Acute pyelonephritis	-	200X3	8	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Eliminated	Excellent	GOT↑ GPT↑
21	S.T.	49 F	Chronic pyelonephritis	-	200X3	10	<i>E. coli</i> <i>α-Streptococcus</i>	10 ⁵ >	Eliminated	Fair	-
22	K.H.	32 F	Chronic pyelonephritis	-	200X3	14	-	-	Unknown	Fair	-
23	U.F.	55 F	Chronic cystitis	Heart failure	200X3	14	<i>S. marcescens</i> <i>Alicigenes</i>	10 ⁵ >	Eliminated	Excellent	-
24	S.T.	78 F	Chronic cystitis	Hypertension Arteriosclerosis of the brain	200X3	7	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵ > 10 ³	Decreased	Fair	-

mg 1日4回が1例である。

投与期間は、最短3日、最長88日であるが7日間以内15例、8～14日間6例、15日以上3例であった。

検出菌検索は、15例より種々の菌が検出され、9例が単独菌で、6例は2種の菌が混合して検出された。

菌の種類としては、グラム陰性桿菌のみが検出されたのが12例で殆んどであるが、グラム陽性球菌が単独あるいはグラム陰性桿菌と混合して検出された例が3例あった。

細菌学的には、消失8例、減少3例、不変3例、菌交代1例であった。

臨床的には、著効11例、有効7例、やや有効3例、無効3例で有効以上の症例は18例(有効率75.0%)であった(Table 8)。

副作用としては、発疹、腹部膨満感が各1例で認められ、臨床検査値異常としては、好酸球増多、GOT、GPT上昇およびBUN、Creatinine上昇が各1例で認められた(Fig. 1)。

III. 考 察

AM-715 は nalidixic acid 類縁化合物で強い抗菌活性と広範囲スペクトラムを有する経口合成抗菌剤で、NA耐性の *E. coli* に対しては交叉耐性を示さず、経口で吸収され肝、腎移行は良好で、殆んど代謝を受けずに排泄される特徴を有する。

これらの特徴を有する本剤を臨床的に応用したところ、菌種別には Table 9 に示す如く、*E. coli*、*P. mirabilis* では消失または減少を示し、*S. marcescens*、*K. pneumoniae* では消失または減少を示した例もあるが、不変あるいは交代を示した例もあり、*P. aeruginosa* では全例不変あるいは菌交代を示した。

臨床分離株の MIC からみても、*E. coli*、*P. mirabilis* は比較的低い MIC で阻止され、*K. pneumoniae*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa* は低い MIC で阻止される株もある反面、高い MIC でしか阻止されない耐性株もみられており、ほぼ MIC を反映した成績であった。しかし、*P. cepacia* 検出 SBE 例は、SBPC、MINO、ST 合剤で約

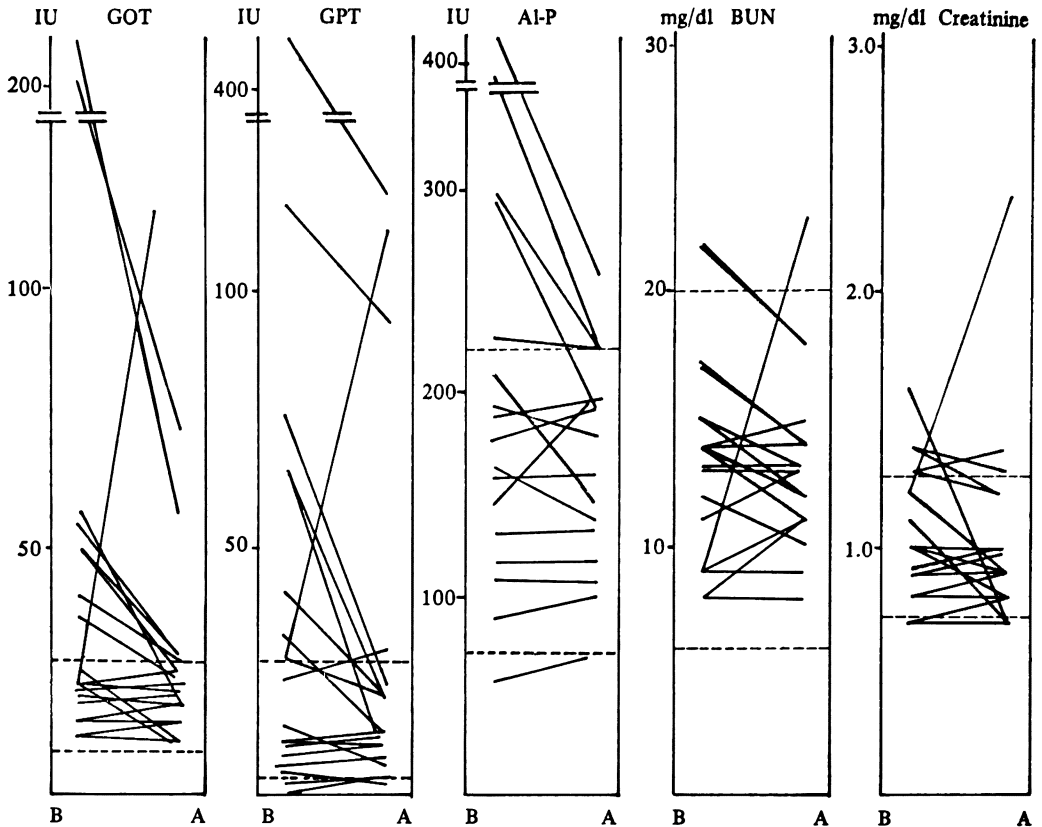
Table 8 Summary of clinical evaluation

	No. of cases	Clinical evaluation				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Tonsillitis	2		2			100
Bronchiectasie	2				2	0
Cystitis	Acute	3	2	1		100
	Chronic	4	1	1	1	50
Pyelonephritis	Acute	3	3			100
	Chronic	2			2	0
Acute colitis	7	5	2			100
SBE	1		1			100
Total	24	11	7	3	3	75

Table 9 Summary of bacteriological evaluation

Organism	Eliminated	Decreased	Unchanged	Replaced
<i>P. aeruginosa</i>	1		2	1
<i>P. cepacia</i>	1			
<i>S. marcescens</i>	1		1	
<i>P. mirabilis</i>	1			
<i>Alcaligenes</i>	1			
<i>E. coli</i>	3	2		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		1
<i>E. cloacae</i>			1	
GPC	1			
α - <i>Streptococcus</i>	2			
<i>S. epidermidis</i>	1			

Fig. 1 Laboratory findings before and after administration of AM-715



90日間治療後、外来投薬に際し、本剤を88日間用いたが、再発を起すことなく、6ヶ月以上も経過しており、本菌の感受性からいえば耐性株である筈なのに、治療が奏効した。前投薬および本剤投薬時併用したST、MINOの影響もあるものと考えられるが、*P. cepacia*によるSBE例の治癒例として注目に値する治療法ではないかと考えられる。

内科領域感染症に対する本剤の臨床効果はシンポジウムの集計によれば、尿路感染症86.3%、呼吸器感染症67.2%、胆道感染症90.9%、腸管その他の感染症86.4%の有効率で、全体では78.0%の有効率であった。

我々の検討した症例では、Table 8に示すごとくで、腸炎100%、尿路感染症66.7%、扁桃炎100%、気管支拡張症0%、SBE100%の有効率であり、全体では24例中18例が有効または著効で有効率75.0%であった。

背景因子、検出菌の種類、感受性の有無なども考慮しなければならないが、急性尿路感染症、腸炎での良好な

治療成績は、本剤が肝、腎への移行がよいことを反映しているものと考えられよう。

本剤による副作用としては、全国集計では消化器症状、神経症状、アレルギー症状その他が4.7%にみられているが、我々の検討した24例中に、胃部不快感および発疹が各1例に認められた。

また、本剤投与による臨床検査値異常としては、全国集計ではGOT、GPT、AI-P上昇が、種々の組合せで0.1~1.2%にみられ、その他の異常検査値としては、白血球減少、好酸球増多、BUN上昇が0.1~0.5%にみられている。

我々の検討では、GOT、GPT上昇、BUN、creatinine上昇、および好酸球増多が各1例に認められたが、これらの副作用および検査値異常は、必ずしも本剤との因果関係ははっきりしないものもあり、各例について考察を加えてみたい。

1. 症例1.S.K. 61歳 気管支拡張症

本剤投与後3日目に、胃部膨満感を訴えたが継続投与可能であった。本症状の訴えのため一時 AMPC 1.0 g 内服に変更した折には、同症状の訴えはなかったことより、本剤による消化器症状と考えられる。なお本剤投与前より、去痰剤等の投与は長期間続けられているが、何の訴えもなかったことによりこれらによるとは考えにくい。

2. 症例10. Y.H. 42歳 急性腸炎

本剤投与後5日目に、股部および大腿部に軽度発疹が出現したため投与中止した。中止後発疹はグリチロン、パンピタン投与のみで消退した。他の薬剤が投与されていないため本剤による可能性は強いが、投与前に GOT 50 IU, GPT 41IU, Al-P 412 IU と軽度の肝機能異常および単球14%と単球増多もみられていたことよりウイルス感染も考えられ、そのための発疹の可能性も否定できない。

3. 症例17. T.K. 40歳 (慢性扁桃腺炎, 慢性腎盂腎炎, 肺膿瘍, 好酸球増多症, 糖尿病)

本剤投与前より好酸球増多 (25%) がみられており、本剤投与後更に上昇 (46%) し、投与継続はしたが、投与中止後には15%, 更に9%と減少している。

好酸球増多の原因は精査するも不明で、肺病変の縮小、軽快と共に減少しているようにもみられる。従って、本剤と好酸球増多との因果関係は、はっきりさせ得ないが、牛乳によるアレルギーの既往もあることから、アレルギー性の好酸球増多であることも否定できない。また、本剤投与後 BUN が 9→23 mg/dl, creatinine が 1.2→2.4 mg/dl と上昇したが、慢性の腎盂腎炎があり、以前より時々 BUN, creatinine に異常値がみられることがあり、そのためであろうと考えられる。なお8日後には BUN, creatinine とともに 19, 2.1 mg/dl と低下している。

4. 症例20. Y.H. 20歳 急性腎盂腎炎

尿より *E. coli*., 静脈血より *Propionibacterium* の検出された症例で、本剤投与3日目より無熱化し、尿中細菌、

血中細菌とも消失した。しかし、血中細菌は皮膚常在嫌気性菌による汚染ではなかろうかと考えている。

投与開始日夕方2回目の内服時に1回嘔吐がみられ (体温 38.8°C), 投与6日目の肝機能検査にて、GOT 116 IU, GPT 121 IU と上昇がみられたため、本剤は8日間にて、臨床効果もみられていたため中止した。

その後も更に GOT, GPT の上昇がみられたため、肝機能検査にのみ通院させて経過を追っていたが、症状は全くないためか1ヶ月目の来院を最後に、来院しなくなり、その後の経過は不明である。

最後の検査では、GOT 56 IU, GPT 62 IU と低下傾向がみられていた。

本剤以外に、特に投薬はしておらず、本剤との因果関係はあると考えられるが、投与前の GOT が正常域上限、GPT が異常域下限であることから、腎盂腎炎に先行して何らかの肝疾患に罹患していた可能性も否定はできないと思われる。

5. 症例19. T.M. 28歳 SBE (M.I)

P. cepacia が検出された SBE 例で、本剤を1日 600 mg 8日間投与したが副作用および、臨床検査値の異常は全く認められなかった。GOT 36→23 IU, GPT 32→12 IU, Al-P 207→140 IU, BUN 17→14 mg/dl, creatinine 0.9→1.0 mg/dl, WBC 4,600→4,700, Eosino 4→2%, RB C 425→413, 血小板数 17.8→19.2 万と全く異常は認められなかった。全国集計での最長投与例は、60日間 36,000 mg であり、本例は更に長期間投与し得た例といえよう。

本論文の要旨は、第28回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム AM-715 (東京, 1980年) および、AM-715 の研究会 (東京, 1979年, 1980年) にて発表した。

文 献

- 1) 第28回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム III. AM-715, 東京, 1980

CLINICAL EVALUATION ON AM-715 IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

AKIRA ITO, KUNIHICO SHINDO, ERIKO MATSUMURA, ICHIRO MARUTA, MITSUO MUROHASHI,
CHIKAO SUZUKI and KOHKICHI FUKUSHIMA

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

YOHICHIRO KAMINAGA, YOSHIMI SATO and NORIKO SAKIYAMA

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

Antibacterial activity and clinical effect of AM-715 were evaluated and the following results were obtained.

1) The MICs of AM-715 against species of *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* were superior to those of MLX, PPA, PA and NA. The MIC of AM-715 against *Pseudomonas cepacia* was only inferior to that of MLX.

2) AM-715 was administered to 24 patients with several underlying diseases in the field of internal medicine. As the results, clinical response to AM-715 was excellent in 11, good in 7, fair in 3 and poor in 3 cases, and the total efficacy rate was 75.0%.

3) Side effects were observed in 2 cases: eruption in one case and gastrointestinal disorder in one case as the subjective symptoms. As the results of laboratory findings, elevation of GOT and GPT in one case and elevation of BUN and creatinine values in one case were found. Increase of eosinophile was found in one case hematologically.