

外科領域における Sulbactam/Cefoperazone の臨床使用成績

澤 田 晃

恵王病院外科

酒井 克治・藤本 幹夫・上田 隆美

大阪市立大学医学部第2外科学教室

土 居 進

大阪市立北市民病院外科

川 畑 徳 幸

大阪市立住吉市民病院外科

佐々木武也・前田 貞邦

藤井寺市立道明寺病院外科

松本敬之助・政田 明徳

城東中央病院外科

森 本 謙

森本病院外科

Sulbactam/Cefoperazone 配合剤について、外科領域感染症に対する臨床効果を検討した。投与症例の内訳は、限局性腹膜炎13例、胆管炎1例、膿胸6例、術創感染5例、敗血症およびその疑い3例、および丹毒2例の計30症例である。本剤の無効例は、膿胸1例および敗血症3例の計4例で、全症例についての有効率は86.7%となった。

副作用は認められず、臨床検査で好酸球増多が3例、GOT・GPTの上昇が5例に認められたが、本剤に直接関係するものは2例であり、いずれも軽度であった。

Sulbactam(以下 SBT)は、Pfizer 社 Groton 研究所において開発された β -lactamase 阻害剤 penicillanic acid sulfone で、近年、著しく使用頻度が増加した β -lactam 薬剤の耐性菌に対する対策として新しく開発された薬剤である。このものは、それ自身の抗菌力は弱いが、 β -lactamase に対して強い不可逆的阻害作用をもち、安定で、毒性が低く、各種の注射用 β -lactam 薬剤に併用すると、その薬剤のもつ優れた抗菌スペクトラム、抗菌力、および安定性を低下させることなく β -lactamase に対する抵抗性を強化するものであり、優れた臨床効果が期待される。

今回は、本剤との配合剤として Cefoperazone(以下 CPZ)が選ばれ、1:1の比率で配合された。

我々は、SBT/CPZ 配合剤を外科領域感染症に試用したので、その成績について報告し若干の考察を加えた。

投与症例および投与方法

我々は30例の外科的感染症に本剤を投与した。投与症例の内訳は、限局性腹膜炎13例、胆管炎1例、膿胸6例、術創感染5例、敗血症およびその疑い3例、および丹毒2例の計30症例である。

これらの症例に対し、本剤1日2gないし4gを2回に分割して点滴投与した。投与期間は5日ないし14日間で、平均8.9日、総投与量は10gないし74g、平均27gとなった(Table 1)。

効果判定基準

本剤の臨床効果の判定は、Table 2のような基準に従って行った。すなわち、自・他覚所見が5日以内に完全に消失したものを著効、7日以内に症状、所見の1/2以上が消失したものを有効、いずれかの症状、所見が14日以内に消失したものをやや有効、14日後も改善のみられなかったものを無効とした。なお、外科的処置が加えられた場合には、判定をより厳格にし、疾患の重症度や合併症の有無も判定の際に考慮された。

尚、起炎菌の β -lactamase 産生能は ABPC を基準とする Acidimetry 法により測定した。

臨床効果

疾患別に臨床効果をみると、腹膜炎13例中、著効8例、有効5例、胆管炎1例は有効、膿胸6例中、著効1例、有効4例、無効1例、術創感染5例中、著効2例、有効

Table 1-1 Clinical results with SBT/CPZ

Case No.	Age	Sex	Infectious disease (Underlying disease)	Organisms isolated		MIC				β-Lactamase production	Dosage schedule		Combined surgery	Evaluation	Remarks
				Pre-treatment	Post-treatment	CPZ		SBT			Daily dose (g)	Duration (day)			
1	24	M	Peritonitis (Perforated appendicitis)	<i>K. oxyloca</i>	(-)	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	(-)	1 × 2	7	Appendectomy Drainage	Excellent	None
						12.5	1.56	3.12	3.12						
2	60	M	Peritonitis (Perforated appendicitis)	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	(+)	1 × 2	7	Appendectomy Drainage	Good	None
						100	50	25	12.5						
3	14	M	Peritonitis (Perforated appendicitis)	<i>A. xylosoxidans</i>	(-)	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	(-)	1 × 2	5	Appendectomy Drainage	Excellent	None
						1.56	0.78	0.78	0.39						
4	79	M	Peritonitis (Perforated appendicitis)	<i>P. cepacia</i>	(-)	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	(-)	1 × 2	8	Appendectomy Drainage	Excellent	GOT: 59-93-900 GPT: 83-44-364 Al-P: 19.4-7.7-14.9
						25	6.25	12.5	6.25						
5	28	F	Peritonitis (Perforated appendicitis)	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> (A-D group) <i>K. aeruginosa</i>	(-)	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	(-)	2 × 2	10	Appendectomy Drainage	Good	None
						6.25	3.12	12.5	6.25						
6	68	M	Peritonitis (Gastric ulcer)	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	(-)	1 × 2	7	Gastrostomy Drainage	Good	None
						6.25	3.12	12.5	6.25						
7	41	M	Peritonitis (Duodenal ulcer)	<i>Klebsiella</i>	(-)	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	(-)	1 × 2	8	Gastrostomy Drainage	Excellent	None
						6.25	1.56	6.25	0.78						
8	39	M	Peritonitis (Duodenal ulcer)	<i>P. cepacia</i>	(-)	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	(-)	1 × 2	11	Gastrostomy Drainage	Good	None
						400	100	50	25						
9	49	F	Peritonitis (Gastric ca.)	<i>K. oxyloca</i> <i>S. faecalis</i>	(-)	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	(-)	2 × 2	12	Total Gastrectomy Drainage	Good	None
						6.25	1.56	6.25	0.78						
10	64	M	Peritonitis (Gastric ca.)	(-)	(-)	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	(-)	1 × 2	7	Gastrostomy Drainage	Excellent	None
						6.25	1.56	6.25	0.78						
11	36	M	Peritonitis (Gastric ca.)	(-)	(-)	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	(-)	2 × 2	7	Gastrostomy Drainage	Excellent	Eosino: 5-19-6 GOT: 50-114-376 GPT: 68-128-472
						12.5	12.5	25	25						
12	68	F	Subphrenic abscess (Cholecystitis)	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	(-)	2 × 2	8	Cholecystectomy Drainage	Excellent	None
						12.5	12.5	25	25						
13	52	F	Pelvic peritonitis (Sigmoid. ca.)	(-)	(-)	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	(-)	1 × 2	12	Cholecystectomy Drainage	Excellent	None
						0.19	0.19	0.19	0.19						
14	43	M	Postoperative cholangitis (Cholangioma with stone)	<i>Staphylococcus</i> Dgroup <i>E. coli</i>	(-)	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	(-)	2 × 2	8	Cholecystectomy Drainage	Good	None
						0.19	0.19	0.19	0.19						
15	59	M	Postoperative intrathoracic infection (Leiomyoma of stomach)	(-)	(-)	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	(-)	1 × 2	8	Proximal gastrectomy Drainage	Good	Eosino: 5-13-15 GOT: 37-185-188 GPT: 59-288-317
						6.25	3.12	12.5	6.25						

Table 1-2 Clinical results with SBT/CPZ

Case No.	Age	Sex	Infectious disease (Underlying disease)	Organisms isolated		MIC				β -Lactamase production	Dosage schedule		Combined surgery	Evaluation	Remarks
				Pre-treatment	Post-treatment	CPZ		SBT			CPZ				
16	64	M	Empyema thoracis(r) (Gastric ca.)	<i>E. coli</i>	(-)	10 ⁸ 0.19	10 ⁶ 0.09	10 ⁸ 0.09	10 ⁶ 0.045	(-)	1 × 2	14	Total Gastrectomy	Good	None
17	71	M	Empyema thoracis(r) (Gastric ca.)	<i>B. fragilis</i>	(-)					(-)	2 × 3	7	Total Gastrectomy Drainage	Poor	GOT : 157-1102-1230 GPT : 210-636-1220 A.L.P : 17.6-27.4-23.8 LDH : 450-1050-3201
18	54	M	Empyema thoracis(l) (Gastric ca.)	<i>S. aureus</i>	(-)					(-)			Thoracic & Mediastinal Drainage	Excellent	GOT : 33-69-58 GPT : 33-43-38 Bilirubin: 0.8-1.1-1.3
19	67	M	Empyema thoracis(r) (Lung ca.)	<i>Alcaligenes sp.</i>	(-)	100	50	25	12.5	(+)	1 × 2	10	Lobectomy Drainage	Good	None
20	66	F	Empyema thoracis(l) (Intrahepatic cholelithiasis)	<i>Peptococcus sp.</i> <i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	(-) (-) (-)	0.09	0.09	0.19	0.19	(-)	2 × 2	8	Drainage	Good	Eosinophilia 2 - 9 - 11
21	82	F	Postoperative wound infection (Cholelithiasis)	<i>E. coli</i>	(-)						2 × 2	11	Drainage	Excellent	None
22	46	F	Postoperative wound infection	(-)	(-)						1 × 2	5	None	Excellent	None
23	69	M	Postoperative wound infection (Gastric ca.)	(-)	(-)						2 × 2	11	Incision Drainage	Good	None
24	23	F	Postoperative wound infection (Skin ca.)	<i>S. aureus</i> <i>Peptococcus sp.</i> <i>P. cepacia</i>	(-) (-) (-)						2 × 2	10	None	Good	None
25	64	F	Postoperative wound infection (Esophageal ca.)	<i>S. marcescens</i>	(-)	200	100	100	100	(-)	1 × 2	9	None	Good	None
26	44	F	Sepsis suspect (Breast ca.)	(-)	(-)						2 × 2	7	None	Poor	None
27	46	M	Sepsis (Gastric ca.)	<i>P. cepacia</i>	(-)						1 × 2	7	None	Poor	None
28	39	M	Sepsis suspect (Appendicitis)	<i>S. epidermidis</i>	(-)	50	12.5	100	25	(-)	2 × 2	4.5	Appendectomy	Poor	None
29	33	F	Erysipelas on face	<i>S. epidermidis</i> <i>S. pyogenes</i> G.N.B	(-) (-) (-)	3.12 0.78	3.12 0.39	12.5 1.56	6.25 1.56	(-) (-) (-)	2 × 2	7	None	Excellent	None
30	45	M	Erysipelas on foot	(-)	(-)						1 × 2	7	None	Excellent	None

Table 2 Criteria for evaluating effectiveness of drug on infectious diseases in the field of surgery

Excellent	The principal symptoms and signs disappear completely within 5 days after onset of the treatment
Good	More than half of the symptoms and signs disappear within 7 days after onset of the treatment
Fair	Any one of the symptoms and signs disappear within 14 days after onset of the treatment
Poor	Either none of the symptoms and signs disappear or their aggravation is observed after 14 days

3例、丹毒2例は著効、敗血症およびその疑い3例はいずれも無効であった。従って全症例についてみると、30例中著効13例、有効13例、無効4例となり、有効率は86.7%となった(Table 3)。

次に、起炎菌別に細菌学的効果を見ると、グラム陽性菌7株中6株消失、*E. coli* 7株は全株消失、変形菌も全株消失、*Pseudomonas*は8株中7株、*Klebsiella*は5株中4株が消失した(Table 4)。このうち、 β -lactamase産生の有無が検索された分離菌22株をTable 5に示したが、 β -lactamase高度産生株は3株であり、このうち2株のMICが、CPZ単独よりもSBTを配合することによって増強されていた。すなわち、*K. oxytoca*の1株は β -lactamase高度産生株であり、CPZに対するMICは、接種菌量 10^8 /mlにおいて $400\mu\text{g/ml}$ 、 10^6 /mlも $100\mu\text{g/ml}$ で、完全耐性であったが、SBTを配合した場合のMICは 10^8 /mlで $50\mu\text{g/ml}$ 、 10^6 /mlで $25\mu\text{g/ml}$ となった。しかし、臨床的には本剤投与6日目に解熱したものの排膿は持続し、菌消失に至らなかった。また、他の*Alcaligenes sp.*の1株は、CPZに対して耐性で、そのMICは 10^8 /ml: $100\mu\text{g/ml}$ 、 10^6 /ml: $50\mu\text{g/ml}$ であったものがSBT/CPZ合剤に対しては 10^8 /ml: $25\mu\text{g/ml}$ 、 10^6 /ml: $12.5\mu\text{g/ml}$ と明らかに強化され、臨床的にも効果が認められて菌は消失した。更に、 β -lactamase高度産生*Flavobacterium*は、前記*Alcaligenes sp.*と同様にSBT/CPZ配合剤のMICが強化され、菌は消失し、臨床的にも有効であった。

本剤投与に基づく重篤な副作用は認められなかったが、臨床検査値異常を来した症例が6例あった。その内訳は、Table 6の如くGOT、GPTなど肝機能検査値に異常がみられたもの3例、好酸球増多のみみられたもの1例、GOT・GPTの上昇とともに好酸球増多を伴ったもの2例の計6例である。

好酸球増多についてみると、その増加程度は、1例では、好酸球比2%(白血球数9,200)が、本剤投与開始5

日後に9%(白血球数6,700)に増加、32g投与終了時には11%(白血球数6,400)に上昇し、投与終了1週間には3%(白血球数6,400)に下降した。他の1例では、投与前値5%(白血球数18,300)が本剤14g投与後に13%(白血球数10,200)に上昇し、投与終了1週間においても15%(白血球数6,600)となっていた。

GOT、GPT値の上昇は5例に認められ、このうち症例4および症例18の2例は本剤投与期間中、一過性に上昇しており、投与終了と共に正常値に復していることから、本剤の影響を否定できなかった。しかし、他の3例はいずれも基礎疾患が重篤な末期再発癌症例で、輸血あるいは制癌剤が併用されており、GOT、GPTの上昇が直ちに本剤の影響であると断定することはできない。

考 按

細菌感染症の治療に現在最も広く使われる薬剤はpenicillin、cephalospolinなどの β -lactam抗生物質であり、その使用頻度が高まるにつれ、起炎菌はこれらの β -lactam剤に漸次耐性を獲得してきている。 β -lactam薬剤耐性菌の主な仕組みが、 β -lactamaseによる薬剤の加水分解による耐性獲得であるという観点から、最近新しい β -lactamase阻害剤が開発されつつあるが、SBTはpenicillinase型 β -lactamaseも不可逆的に不活化し、その極めて安定で、急性毒性も近年の β -lactam薬剤に匹敵する程低い特性を持っている。このものと、cephalosporinase型 β -lactamaseに安定性の高いCPZとを組み合わせれば、 β -lactamaseに分解されることなく薬剤の抗菌力が発揮され、当然優れた臨床効果が期待される。今回は、SBT、CPZの混合比が1:1の割合で配合されたが、その配合剤の抗菌力とCPZ単独の抗菌力とを比較すると、*Staphylococcus aureus*、*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus*および*Bacteroides fragilis*に対して強い併用効果が認められ、特に 10^8 /ml接種時に著明であった。

我々の行った臨床試験では、疾患別には皮膚・軟部組

Table 3 Clinical effect classified by infectious disease

Infectious disease	No. of case	Excellent	Good	Poor	Effectiveness rate (%)
Peritonitis	13	8	5		13/13 (100)
Biliary tract infection	1		1		1/1 (100)
Empyema thoracis	6	1	4	1	5/6 (83.3)
Postoperative wound infection	5	2	3		5/5 (100)
Sepsis (Susp.)	1(2)			1(2)	0/3 (0)
Erysipelas	2	2			2/2 (100)
Total	30	13	13	4	26/30 (86.7)
		26			

Table 4 Bacteriological effect of SBT/CPZ

Organisms isolated	No. of isolates	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Eradicated rate (%)
<i>E. coli</i>	7	7				7/7 (100)
<i>Pseudomonas</i>	8	7		1	(2)	7/8 (87.5)
<i>Klebsiella</i>	5	4		1		4/5 (80.0)
<i>Flavobacterium</i>	1	1				1/1 (100)
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1				1/1 (100)
<i>Alcaligenes sp.</i>	2	2				2/2 (100)
<i>S. marcescens</i>	1	1				1/1 (100)
GNB	1	1				1/1 (100)
<i>S. aureus</i>	2	1	1			1/2 (50.0)
<i>S. epidermidis</i>	2	2				2/2 (100)
<i>S. faecalis</i>	1	1				1/1 (100)
<i>Streptococcus sp.</i>	2	2				2/2 (100)
<i>Bacteroides</i>	1	1				1/1 (100)
<i>Peptococcus</i>	2		1	1		0/2 (0)
Total	36	31	2	3	(2)	31/36 (86.1)

織感染症、腹膜炎に有効例が多く見られ、膿胸に対しては6例中5例に有効であった。今回の本剤無効例は、膿胸1例、敗血症およびその疑い3例の計4例であった。無効であった膿胸例は、3年前胃癌 (Stage III, non-curative op.) に対して胃切除を行ったが再発を来し吻合部狭窄症状が出現、これに対してX線透視下に bougie を行った際に右胸腔内に穿破し膿胸を併発したものである。*B. fragilis* が検出され、7日間本剤を1日6g投与したが、*P. cepacia* に菌交代し、排膿が持続した。しかも、肝機能の増悪が著しく、また二次的脳幹部損傷(脳ヘルニア)に基づく意識障害なども合併し、死の転帰をとった重症例であった。

本剤無効の敗血症3例についてみると、症例 No. 26

は乳癌が局所ならびに肺転移を来した症例で、ペブレオマイシン投与中に高熱を発した。胸水、血中から細菌は検出されなかったが、熱型より敗血症疑いとして本剤を投与した。38~39℃の発熱は本剤投与期間中改善が認められず、無効と判定した。尚、投与中に肝機能障害が出現したが、これは肝転移によるものと判断された。症例 No. 27 は胃癌再発例で、中心静脈栄養ならびに制癌化学療法が行われていた。発熱と共に、血中より *P. cepacia* が検出され、本剤を1日2g、7日間投与したが、菌が存続し無効に終わった。さらに症例 No. 28 は、虫垂切除後、原因不明の高熱が持続、血液培養は陰性であったが敗血症疑いとして本剤を投与した。74gの投与後も、39℃に達する高熱が持続し無効と判定された。

Table 5 Comparison of MIC between CPZ and SBT/CPZ

Organisms isolated	MIC $\mu\text{g/ml}$				β -lactamase production
	CPZ		SBT/CPZ		
	10^8	10^6	10^8	10^6	
<i>E. coli</i>	0.19	0.09	0.09	0.045	(-)
	0.19	0.09	0.09	0.045	(-)
	0.19	0.19	0.19	0.19	(-)
<i>K. pneumoniae</i>	0.19	0.045	0.045	0.045	(-)
	0.19	0.045	0.045	0.045	(-)
	0.19	0.045	0.045	0.045	(-)
<i>K. oxytoca</i>	12.5	1.56	3.12	3.12	(-)
	400	100	50	25	(+)
<i>Alcaligenes</i> sp.	100	50	25	12.5	(+)
<i>A. xylosoxydans</i>	1.56	0.78	0.78	0.39	(-)
<i>P. mirabilis</i>	0.09	0.09	0.19	0.19	(-)
<i>P. aeruginosa</i>	12.5	3.12	6.25	6.25	(-)
	12.5	12.5	25	25	(-)
	6.25	3.12	12.5	6.25	(-)
<i>P. cepacia</i>	6.25	1.56	6.25	0.78	(-)
	25	6.25	12.5	6.25	(-)
	6.25	1.56	6.25	0.78	(-)
<i>Flavobacterium</i>	100	50	25	12.5	(+)
<i>S. epidermidis</i>	3.12	3.12	12.5	6.25	(-)
	50	12.5	100	25	(-)
<i>S. pyogenes</i>	0.78	0.39	1.56	1.56	(-)
<i>S. marcescens</i>	200	100	100	100	(-)

Table 6 Remarkable changes on laboratory finding

No. of case	Laboratory findings	Infectious disease (Underlying disease)
4	GOT: 59→93 (4 days) →900 (9 days) GPT: 83→44 (4 days) →364 (9 days) Al-p: 9.4→7.7 (4 days) →14.9 (9 days)	Peritonitis (Perforated appendicitis)
15	Eosinophilia: 5→13 (1 week) →15 (2 weeks) GOT: 37→185 (1 week) →188 (2 weeks) GPT: 59→268 (1 week) →317 (2 weeks)	Postoperative intrathoracic infection (Leiomyoma of Stomach)
17	GOT: 157→1102 (6 days) →1230 (8 days) GPT: 210→636 (6 days) →1220 (8 days) Al-p: 17.6→27.4 (6 days) →23.8 (8 days) LDH: 450→1050 (6 days) →3201 (8 days)	Empyema thoracis (Gastric ca.)
18	GOT: 33→69 (1 week) →58 (2 weeks) GPT: 33→43 (1 week) →38 (2 weeks) Bilirubin: 0.8→1.1 (1 week) →1.3 (2 weeks)	Empyema thoracis (Gastric ca.)
20	Eosinophilia: 2→9 (5 days) →11 (10 days)	Empyema thoracis (Intrahepatic cholelithiasis)
11	Eosinophilia: 5→19 (1 week) →6 (2 weeks) GOT: 50→114 (1 week) →376 (2 weeks) GPT: 68→128 (1 week) →472 (2 weeks)	Peritonitis (Gastric ca.)

副作用は全く認められず、臨床検査で GOT, GPT, Al-p 値の上昇が本剤に起因すると判定された 2 例ともその異常値は一過性のものであり、その程度は軽く、本剤投与終了後速やかに改善された。

以上、本剤は安全性も高く、優れた効果が期待される薬剤である。

文 献

- 1) 第30回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム II。Sulbactam/Cefoperazone, 東京, 1982
- 2) 横田 健: β -lactamase 阻害剤と β -lactamase 抵

抗性薬剤の将来。The Japanese Journal of Clinical Medicine 39:1, 1981

- 3) LABIA, R.; V. LELIEVRE & J. PEDUZZI: Inhibition kinetics of three R-factor-mediated β -lactamases by a new β -lactam sulfone (CP-45,899). Biochim. Biophys. Acta 611:351~357, 1980
- 4) FU, K. P. & H. C. NEU: Synergistic activity of cefoperazone in combination with β -lactamase inhibitors. J. Antimicrob. Chemother. 7:287~292, 1981

A CLINICAL TRIAL ON SULBACTAM/CEFOPERAZONE IN THE FIELD OF SURGERY

AKIRA SAWADA

Department of Surgery, Keio Hospital

KATSUJI SAKAI, MIKIO FUJIMOTO and TAKAMI UEDA

The Second Division, Department of Surgery, Osaka City University Medical School

SUSUMU DOI

Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

NORIYUKI KAWABATA

Department of Surgery, Osaka City Sumiyoshi Hospital

TAKEYA SASAKI and SADAKUNI MAEDA

Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

KEINOSUKE MATSUMOTO and AKINORI MASADA

Department of Surgery, Joto-Chuo Hospital

YUZURU MORIMOTO

Department of Surgery, Morimoto Hospital

Sulbactam (penicillanic acid sulfone), a new β -lactamase inhibitor, in combination with cefoperazone, was investigated on clinical effectiveness and side effects.

Sulbactam/Cefoperazone was given to 30 patients with various surgical infections including 13 cases of localized peritonitis, 1 case of infections cholangitis, 6 cases of thoracic empyema, 5 cases of postoperative wound infection, 3 cases of septicaemia and 2 cases of erysipelas.

The results obtained were "excellent" in 13, "good" in 13, "poor" in 4 and efficacy rate was 86.7%.

Side effects were not observed except elevated values of GOT, GPT and Al-p in 5 cases, eosinophilia in 3 cases.