

外科領域における MT-141 の臨床的使用成績

酒井克治・藤本幹夫・上田隆美

大阪市立大学医学部外科第2教室

佐々木 武也・前田 貞邦

藤井寺市立道明寺病院外科

土 居 進

大阪市立北市民病院外科

森 本 讓

森本病院外科

光 吉 聖

大阪市立桃山市民病院外科

川 島 正 好

藤井外科病院

松 本 敬之助

城東中央病院外科

政 田 明 徳

三木自由が丘病院外科

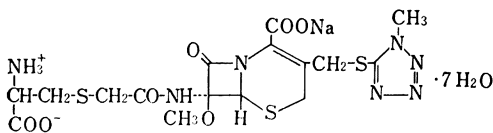
1) 患者3例に MT-141 を投与して血清中濃度と胆汁中濃度を測定した。本剤 1g を one-shot 静注した後の血清中濃度は1時間後に 68 μ g/ml を示した後、8 時間後にも 22 μ g/ml の濃度が証明された。本剤 0.5g 投与例でも1時間後に 29 μ g/ml、4 時間後に 14 μ g/ml が測定された。T-tube から胆汁を採取した 1g 投与例での胆汁中濃度は、投与後 2~3 時間の胆汁中から 21 μ g/ml のピーク値が得られた。しかし、PTCD-tube から胆汁を採取した 1g および 0.5g 投与例のピーク値は低く、それぞれ 7.2 および 6.8 μ g/ml にすぎなかった。

2) 外科的感染症 20 例における本剤の臨床効果は著効 10 例、有効 8 例、やや有効 2 例であり、有効率は 90% であった。その内訳は胆管炎 4 例中 3 例、腹膜炎 9 例中全例、術後創感染 2 例中 2 例、術後横隔膜下膿瘍 2 例中 2 例、直腸・肛門周囲膿瘍 2 例中 1 例、右膝部蜂巣炎 1 例中 1 例が有効であった。

3) 本剤によると思われる副作用は認められず、臨床検査では LAP および Al-P 値の上昇が 1 例にみられたにすぎなかった。

明治製菓中央研究所において、新しく開発されたセファマイシン系抗生物質 MT-141 は Fig. 1 のような化学構造をもち、その特徴として、グラム陽性菌からグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラ

Fig. 1 Chemical structure of MT-141



ム陰性桿菌に対する抗菌力が従来のセファロスポリン剤およびセファマイシン剤より増強された点で注目される。なかでも、大腸菌、肺炎桿菌、変形菌、セラチアなどに対する抗菌力がより優れているほか、*B. fragilis*、*C. difficile* などの嫌気性菌に対しても優れた抗菌力もっている。このものの作用は殺菌的、溶菌的であるのみならず、各種細菌の産生する β -lactamase に対して安定性がさらに強化されている。また、生体内に投与した場合、高い血中濃度が得られ、しかも持続するため、

Table 1 Clinical characteristics of the patients, observed the concentration of serum and bile

Case	N.O.	T.F.	T.O.	
Age · Sex	67.F.	68.M.	54.M.	
Disease	Cholelithiasis	Cholangioma	Pañcreas head cancer	
Liver function	Total-bilirubin	0.8	0.5	1.4
	GOT	28	45	14
	GPT	19	18	11
	AI-P	10.1	13.0	12.2
Dose (g)	1.0	1.0	0.5	
Collective method of bile	T-tube	PTCD-tube	PTCD-tube	

MIC から推定される抗菌性がさらに期待される。体内では代謝を受けずに未変化体のまま大部分が尿中へ排泄され、尿中排泄率は8時間で90%であり、また、連続投与によっても蓄積性は認められていない¹⁾。

今回われわれは、本剤を外科領域感染症に試用したのでその結果をここに報告する。

1. 吸収・排泄に関する検討

総胆管結石症例、胆管癌、膵頭部癌症例の3例 (Table 1) で本剤の血清中濃度と胆汁中濃度を測定した。3例とも肝機能にはそれほど高度の障害を認めなかった。2例には1g、1例には0.5gをone-shot 静注した後、胆汁を経時的に分画採取した。測定には *E. coli* NIHJ を検定菌とする薄層カップ法を用い、working standard の希釈には血清に対して Monitrol 1 を、胆汁に対しては pH 7.0 のリン酸緩衝液を用いた。総胆管結石症例で

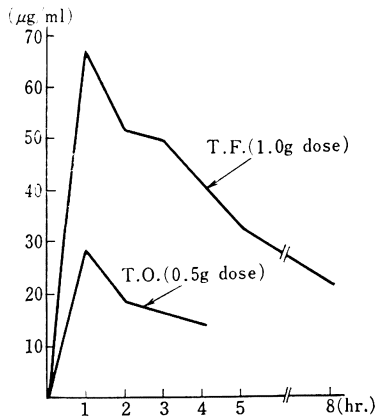
は T-tube から、胆管癌、膵頭部癌症例では PTCD-tube を介して胆汁を採取した。

血清中濃度：本剤 1g one-shot 投与例の血清中濃度は1時間後に 68 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 52 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間後 50 $\mu\text{g/ml}$ を示した後、8 時間後にも 22 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が証明された。本剤 0.5g one-shot 投与例では、1 時間後 29 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 19 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 14 $\mu\text{g/ml}$ となり、この濃度値は 1g 投与例のほぼ半分に対応する (Fig. 2)。

胆汁中濃度：T-tube から胆汁を採取した 1g 投与例では投与後 2~3 時間の分画胆汁中濃度は 21.0 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示したが、PTCD-tube から胆汁を採取した 1g および 0.5g 投与例の胆汁移行は悪く、それぞれのピーク値は 7.2 および 6.8 $\mu\text{g/ml}$ にすぎなかった。

なお、3 例とも投与後1時間までの胆汁中には本剤が証明されなかった (Fig. 3)。

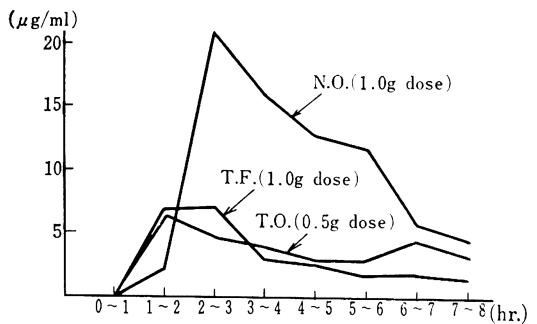
Fig. 2 Serum concentration of MT-141 after 1.0 or 0.5g one shot intravenous injection



T.F.(1.0g dose)	68	52	50	33	22
T.O.(0.5g dose)	29	19	14		

($\mu\text{g/ml}$)

Fig. 3 Bile concentration of MT-141 after 1.0 or 0.5g one shot intravenous injection for patients with T-tube or PTCD drainage



N.O.(1.0g dose)	2.2	21.0	15.9	12.8	11.8	5.8	4.5
T.F.(1.0g dose)	7.2	7.0	3.2	2.9	2.0	2.0	1.7
T.O.(0.5g dose)	6.8	4.7	4.1	2.9	3.1	4.7	3.6

($\mu\text{g/ml}$)

Table 2-1 Clinical results with MT-141

Case	Sex	Age	Infectious disease	Underlying disease	Dosage schedule		Isolated organism	Combined surgery	Evaluation	Bacteriological efficacy	Side effect	Remarks
					Daily dose (g)	Duration (day)						
1	M	68	Acute purulent cholangitis	Cholebochal stenosis	2 × 2	8	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. maltophilia</i> (100) <i>K. pneumoniae</i> (0.78)	P/CTD	Good	Changed	None	
2	F	73	Acute purulent cholangitis and Bacteriemia	Gall bladder cancer	1 × 3	10	<i>P. cepacia</i> (bile and blood) <i>S. faecalis</i> (bile)	P/CTD	Fair	Changed (bile) Eradicated (blood)	None	
3	M	71	Acute purulent cholangitis	Pancreas head cancer	1 × 2	7	<i>C. freundii</i> (100) <i>C. freundii</i> (100)	Cystocutaneousomy of gallbladder	Excellent	Unchanged	None	
4	M	67	Acute purulent cholangitis	Obstructive jaundice	1 × 2	10	<i>S. aureus</i> (12.5) <i>S. faecalis</i> (50)	PTCD	Excellent	Eradicated	None	
5	M	63	Acute purulent peritonitis	Perforation of gastric ulcer	1 × 2	7	(-)	Gastroctomy Drainage	Good	Unknown	None	I.A.P. 112-244 A.I.P. 7.6-19.0
6	M	42	Acute purulent peritonitis	Perforation of duodenal ulcer	2 × 2	10	(-)	Gastroctomy Drainage	Good	Unknown	None	
7	M	34	Acute purulent peritonitis	Perforation of Duodenal ulcer	1 × 2	10	<i>Pseudomonas</i> sp.	Gastroctomy Drainage	Excellent	Eradicated	None	
8	F	18	Acute purulent peritonitis	Perforation of appendix	1 × 2	7	<i>E. coli</i> (0.39)	Appendectomy Drainage	Excellent	Eradicated	None	
9	F	61	Acute purulent peritonitis	Perforation of appendix	1 × 2	10	<i>E. coli</i>	Appendectomy Drainage	Excellent	Eradicated	None	
10	M	19	Acute purulent peritonitis	Gangrenous appendicitis	1 × 2	8	<i>E. aerogenes</i> (0.39) <i>E. coli</i> (0.78) <i>K. pneumoniae</i> (0.78)	Appendectomy	Excellent	Eradicated	None	
11	M	32	Acute purulent peritonitis	Perforation of appendix	1 × 2	6	<i>E. coli</i> (1.56)	Appendectomy Drainage	Excellent	Eradicated	None	
12	M	39	Acute purulent peritonitis	Perforation of appendix	1 × 2	7	<i>P. vulgaris</i> (0.2)	Appendectomy Drainage	Excellent	Eradicated	None	
13	F	42	Acute purulent peritonitis	Purulent salpingitis	0.5 × 2	11	(-)	Drainage	Excellent	Unknown	None	
14	M	73	Postoperative subphrenic abscess	Esophageal cancer	1 × 3	11	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. maltophilia</i>	Drainage	Good	Eradicated	None	

Table 2-2 Clinical results with MIT-141

Case	Sex	Age	Infectious disease	Underlying disease	Dosage schedule		Isolated organism	Combined surgery	Evaluation	Bacteriological efficacy	Side effect	Remarks
					Daily dose (g)	Duration (day)						
15	M	21	Postoperative subphrenic abscess	Gastric cancer	1 × 2	6	(-)	Drainage	Excellent	Unknown	None	
16	M	73	Postoperative wound infection of neck	Esophageal cancer	1 × 3	10	<i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>B. fragilis</i>		Good	Eradicated	None	
17	F	69	Postoperative abdominal wall abscess	Gastric cancer	0.5 × 2	12	α -streptococcus (<0.2)	Incision	Good	Eradicated	None	
18	F	48	Periproctal abscess		0.5 × 2	8	<i>E. coli</i> <i>K. aerogenes</i> <i>E. aerogenes</i> (>100) <i>C. freundii</i> (50)	Incision	Fair	Changed	None	
19	M	43	Periproctal abscess		0.5 × 2	8	<i>C. freundii</i> (50) <i>C. freundii</i> (100) <i>S. faecalis</i> (100)	Incision	Good	Unchanged	None	
20	M	65	Cellulitis on rt-knee	Gastric cancer	0.5 × 2	7	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>		Good	Changed	None	

II. 臨床試用成績

われわれが本剤を投与した外科領域感染症は胆管炎 4 例、腹膜炎 9 例、術後横隔膜下膿瘍 2 例、術後創感染 2 例、直腸・肛門周囲膿瘍 2 例、右膝部蜂巣炎 1 例である (Table 2)。

本剤の 1 回投与量を 0.5g~2.0g とし、1 日 2~3 回投与した。投与法は 20 例中 17 例には点滴静注し、他は one-shot 静注した。投与期間は 6~12 日で、総投与量は 6.5~4.0g である。

本剤の臨床効果の判定は、Table 3 に示す基準に従い、炎症症状および菌の消失を目標として行なった。なお、疾患の重症度や合併症の有無も判定の際に考慮した。

本剤投与による治療成績を Table 2 に示した。胆道感染症 4 例中著効 2 例、有効 1 例、やや有効 1 例であり、無効例はなかった。このうち本剤が著効を示した胆道感染症 2 例は症例番号 3 と 4 である。すなわち、症例 3 は脾頭部癌で、高熱と黄疸が続くためにまず胆嚢外瘻を造設し、術直後より本剤を投与した。投与 4 日目に解熱、胆汁の混濁が消失し、全身状態が改善され、本剤投与 6 日目に根治術を施行することができた。

症例 4 は閉塞性黄疸症例で PTCD が施行され、セフォキシチン (CFX) が投与されたが症状の改善がみられなかった。なお、PTCD-tube から得られた胆汁内には *S. aureus*、*S. faecalis* が証明された。そこで本剤を 1 日 2g 投与したところ、3 日目に解熱し、5 日目には胆汁内から菌が証明されなくなった。患者の全身状態も改善され著効と判定した。

消化管穿孔による汎発性腹膜炎および限局性腹腔内膿瘍症例の総数は 11 例 (横隔膜下膿瘍の 2 例を含む) で、その効果は著効 8 例、有効 3 例で全例有効であった。著効 8 例のうち、1 例は十二指腸潰瘍、5 例は急性虫垂炎に由来する穿孔性腹膜炎で、他の 1 例は子宮付属器炎に由来する腹膜炎であり、のこりの 1 例は胃癌術後の横隔膜下膿瘍である。穿孔性腹膜炎症例には原病巣の切除とドレナージがなされている。

疾患別に本剤の効果を見ると、胆道感染症 4 例中著効 2 例、有効 1 例、やや有効 1 例、腹膜炎 9 例中著効 7 例、有効 2 例、手術創感染 2 例中有効 2 例、術後横隔膜下膿瘍 2 例中著効 1 例、有効 1 例、肛門周囲膿瘍 2 例中有効 1 例、やや有効 1 例、蜂巣炎の 1 例は有効であった。従って、20 例中著効 10 例、有効 8 例、やや有効 2 例となり、その有効率は 90% となった (Table 4)。

次に細菌学的効果を見ると、16 症例から 25 株の分離菌が検出された。*E. coli* は 5 株中全株が消失、*C. freundii* は 2 株とも不変であったが、*Pseudomonas* は 6

Table 3 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on infectious diseases in the field of surgery

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

Table 4 Clinical effect of MT-141 classified by infectious disease

Infectious disease	Clinical effect	No. of case	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Acute purulent cholangitis		4	2	1	1		3/4
Acute purulent peritonitis		9	7	2			9/9
Postoperative wound infections		2		2			2/2
Postoperative subphrenic abscess		2	1	1			2/2
Periproctal abscess		2		1	1		1/2
Cellulitis		1		1			1/1
Total		20	10	8	2		18/20(90%)

Table 5 Bacteriological effect of MT-141

Isolated organism	No. of case	Eradicated	Unchanged	Changed	Eradicated rate (%)
<i>E. coli</i>	5	4		1	5/5(100)
<i>C. freundii</i>	2		2		0/2
<i>P. aeruginosa</i>	2	2			6/6(100)
<i>P. cepacia</i>	2	1		1	
<i>P. maltophilia</i>	1	1			
<i>Pseudomonas sp.</i>	1	1			
<i>P. vulgaris</i>	1	1			1/1
<i>Enterobacter</i>	1	1			1/1
<i>Klebsiella</i>	2	1		1	2/2
<i>S. marcescens</i>	1			1	1/1
<i>B. fragilis</i>	1	1			1/1
<i>α-Streptococcus</i>	1	1			1/1
<i>S. aureus</i>	2	1		1	2/2
<i>S. faecalis</i>	3	2		1	3/3
Total	25	17	2	6	23/25(92)

株中すべてが消失し、Table 5 のように菌交代を含めると 25 株中 23 株に菌消失を認めた。

III. 副作用・臨床検査値異常

本剤投与中に自・他覚的な副作用はみられなかった。本剤投与前および後に血液像 (RBC, Hb, Ht, WBC, Platelet), 肝・腎機能 (GOT, GPT, Al-P, BUN, S-Cr), 尿検査などを行なって本剤の検査値に与える影響を検討した (Table 6)。

本剤投与中に検査値異常を示し、本剤との因果関係あ

りと思われた症例は症例 5 の 1 例のみであった。すなわち、本剤投与前の肝機能値は正常であったが、本剤 1 回 1g, 1 日 2g を点滴静注 3 日後、すなわち総量 6g 投与後に LAP が 112→244, Al-P が 7.6→19.0 と高値を示したが、本剤投与終了後 14 日目にはそれぞれ 157, 11.3 とほぼ改善されている。本症例にみられた検査値は全身麻酔・術後とはいえ、一過性の高値であるだけに本剤による影響も否定できなかった。その他、症例 3, 14, 16, 20 で、GOT, GPT の軽度上昇がみられる。こ

Table 6 Laboratory findings before and after MT-141 administration

Case		Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P
1	B	10.9	259	11,000	12.9	11.7	0.8	46	25	11.0
	A	13.4	366	9,800		10.1	0.8	16	7	9.7
2	B	11.6	373	18,100	7.2	6	0.7	56	25	26
	A	10.2	305	23,200	11.9	8	0.9	50	27	24.1
3	B	10.5	300	3,700	12.4	12.2	0.97	45	53	30.9
	A	14.0	449	9,000		13.2	0.96	133	85	28.2
4	B	10.7	300	8,800	24	23	1.20	58	121	69.6
	A	10.4	303	8,100		23	1.27	59	55	38.8
5	B	14.0	438	13,000		13		40	34	7.6
	A	13.0	402	8,200		12		14	26	19.0*
6	B	16.4	471	17,800	22.4	15.0	1.1	32	14	6.0
	A	12.6	363	5,100	54.1	11.8	1.2	22	24	8.4
7	B	15.5	487	14,100	22.2	14.7	0.6	18	22	7.1
	A	12.7	392	4,900	29.9	16.6	0.8	16	20	10.4
8	B	12.7	392	14,000	24.8					
	A	12.8	395	4,300	22.7	11.1	0.9	17	10	8.3
9	B	10.2	328	12,700		13		6	15	5.9
	A	11.4	380	6,500		11		20	13	6.3
10	B	15.9	466	15,000	24.5	13.8	0.8	19	17	5.9
	A	15.8	459	5,400	22.9	12.8	0.8	18	13	5.9
11	B	16.3	490	15,100	16.1	9.1	1.1	19	8	7.2
	A	15.7	471	6,400	19.9	6.4	1.0	15	8	6.8
12	B	16.9	512	13,300	13.6	13.8	1.2	20	27	7.6
	A	17.0	518	9,200	23.8	11.4	1.1	24	32	8.2
13	B	10.8	420	13,200	18.1	12.1	0.6	13	6	3.2
	A	11.5	402	6,500	25.5	12.2	0.7	12	14	4.2
14	B	13.0	416	14,900	41.0	11	0.7	83	73	28
	A	12.7	398	8,300	32.6	11	0.7	86	96	28
15	B	12.5	484	18,000	56.3	8.1	0.7	32	56	15
	A	12.0	451	8,500	61.9	9.7	0.7	24	27	12.7
16	B	11.4	360	10,100	35.7	12	0.7	149	141	26.7
	A	12.5	411	9,300	58.4	11	0.7	221	302	20.6
17	B	15.0	460	4,600	22.4	19	0.5	29	30	7.7
	A	13.2	352	3,800	34.9	14	0.5	20	14	6.9
18	B	12.0	346	18,100		12	0.6	11	8	5.9
	A	11.7	323	7,700	46.3	16	0.7	12	12	
19	B	17.0	538	12,000	35	11.6	0.89	17	32	5.5
	A	16.2	547	7,900	45	23.9	1.06	29	40	5.5
20	B	13.2	407	10,600	31	16.9	0.76	83	151	42.1
	A	15.0	437	8,600	23	30.8	1.28	118	151	26.1

B: Before

A: After

* LAP 112→244

これらの症例では術中に輸血が行なわれているので、血清肝炎も否定できない。症例 19, 20 で BUN, クレアチニンの上昇がみられた。これは基礎疾患に由来するものと考えられた。症例 2 の貧血も基礎疾患の増悪によるものといえる。

IV. 考 察

MT-141 は β -lactamase に安定なセファマイシン系の新しい抗生物質であり、既述のようにグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルをもっている。グラム陽性菌に対する抗菌力はセファロチン、セフ

ァゾリンなどのセファロスポリン剤およびセフォキシチン、セフメタゾールなどのセファマイシン剤に劣るが、グラム陰性桿菌に対する抗菌力は上記薬剤より強力である。特に、大腸菌、肺炎桿菌、変形菌、セラチア、バクテロイデスなどに対する抗菌力がより優れている²⁾。このことから外科領域感染症の治療にも用いられてよい抗生物質と考えている。

本剤を生体内に投与した場合、セフォキシチン、セフメタゾールより高い血中濃度を長時間保つといわれており、これが本剤の生体内抗菌効果を高めていると思われる。ヒトに本剤 1g を 1 時間点滴静注したときの半減期 ($T_{1/2}$) は約 2.5 時間で、投与後 12 時間目にも約 2 μ g/ml の濃度が得られた¹⁾。これは本剤の 1 日 2 回投与でも充分効果が期待し得る可能性を示すものである。われわれも原則として、1 日 2 回投与法を多くの症例に用いた。

疾患別には胆道感染症、腹膜炎に著効例が多かった。もちろん、これら症例には何らかの外科的処置が付加されており、その効果もあったと思われるが、本剤のもつグラム陰性桿菌や嫌気性菌に対する強い抗菌作用と殺菌

効果の現われと考えられる。新薬シンポジウム (昭和 58 年 6 月) での外科領域のまとめをみても、肝・胆道感染症、腹膜炎に対する本剤の効果は優れたものがある (それぞれの有効率 83.1%, 92.3%)。したがって、本剤はグラム陰性桿菌や嫌気性菌の多い肝・胆道感染症や下部消化管の感染症がよい適応といえる。自・他覚的な副作用は全く認められず、既述のように、本剤と関係あると思われる臨床検査値異常は LAP, Al-P が一過性の高値を示した 1 症例のみであったが、投与終了後は全く正常値に復しており、本剤は安全性の高い薬剤といえる。

以上の結果から MT-141 は外科領域感染症において有用なセファマイシン系薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 第 31 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I。MT-141, 1983
- 2) WATANABE, T.; K. KAWAHARAJO, T. TSURUOKA, Y. KAZUNO & T. NIIDA, : Abstract of 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 22-24 September 1980, New Orleans, Louisiana, USA., Abstract

CLINICAL STUDIES OF MT-141 IN THE FIELD OF SURGERY

KATSUJI SAKAI, MIKIO FUJIMOTO and TAKAMI UEDA

The Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

TAKEYA SASAKI and SADAKUNI MAEDA

Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

SUSUMU DOI

Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

YUZURU MORIMOTO

Department of Surgery, Morimoto Hospital, Osaka

KIYOSHI MITSUYOSHI

Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital

MASAYOSHI KAWASHIMA

Department of Surgery, Fujii Hospital, Osaka

KEINOSUKE MATSUMOTO

Department of Surgery, Joto-Chuo Hospital, Osaka

AKINORI MASADA

Department of Surgery, Jiyugaoka Hospital, Miki

MT-141 is a newly-developed cephamycin antibiotic. The concentrations of this antibiotic in the serum and the bile were investigated, and the efficacy of MT-141 was also studied in clinical patients.

Following intravenous one shot injection of 1 g of MT-141 on a patient, serum concentration was 68 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour, and 22 $\mu\text{g/ml}$ even at 8 hours.

In the case of an iv dose of 0.5 g, as well, the serum concentration was 29 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour after administration, which was approximately half of the level following the 1 g dose.

In the case collected bile from a T-tube, the peak of bile concentration of MT-141 following administration of the 1 g dose was 21 $\mu\text{g/ml}$. In the 2 cases collected bile from a PTCO-tube, the peak of bile concentration of MT-141 was low following the administration of both 1 g and 0.5 g: these values were only 7.2 and 6.8 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

MT-141 was administered to 20 patients with infections encountered in the field of surgery. The efficacy was evaluated as "excellent" in 10 patients, "good" in 8 patients and "fair" in 2 patients. The efficacy rate was thus 90%.

No side effects were noticed.

Elevation in serum LAP and Al-P value were noted in one case, but these were mild and reversible.