

難治性呼吸器感染症における Carumonam の臨床検討

中森祥隆・中谷龍王・吉村邦彦
蝶名林直彦・中田紘一郎・谷本普一
虎の門病院呼吸器科

杉 裕子
虎の門病院細菌検査室

新しいモノバクタム系抗生物質 carumonam (CRMN, AMA-1080) を呼吸器感染症 20 例に、1 回 0.5~2 g, 1 日 2 回点滴静注し、その臨床効果および副作用について検討した。疾患の内訳は急性肺炎 2 例、膿胸 1 例、すでに各種の抗生物質療法を受け難治となっている下気道感染症 17 例（びまん性汎細気管支炎 8 例、気管支拡張症 4 例など）であった。

臨床効果は、後に非定型抗酸菌症の増悪例と判定した 2 例を除く 18 例において、著効 1 例、有効 5 例、やや有効 8 例、無効 4 例で有効率 33%、やや有効以上 78% であった。起炎菌別効果では、*Haemophilus influenzae* 3 例では 1 例消失、2 例不変、*Pseudomonas aeruginosa* 3 例では 2 例消失、1 例不変、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 3 例全例不変、*Xanthomonas maltophilia* 2 例では、2 例減少、*Klebsiella pneumoniae* 2 例では 1 例消失、1 例減少であった。

副作用は、発熱、下痢を各々 1 例認め、本剤投与中止で軽快した。臨床検査値異常は好酸球増多、白血球減少、ALP 上昇を各々 1 例認めた。

Carumonam は緑膿菌を含むグラム陰性桿菌による難治性呼吸器感染症に有用な薬物である。

はじめに

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は新しい monobactam 系抗生物質であり、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を有している。

今回、この CRMN を呼吸器感染症に使用し、その臨床効果および副作用について検討した。

I. 対象患者

対象患者は、昭和 59 年 9 月から昭和 60 年 2 月までに当科に入院した 31 歳から 80 歳までの（平均年齢、61.5 歳）の呼吸器感染症患者 20 名で、男 12 名、女 8 名である。疾患の内訳は、気道および中間領域感染症を含む下気道感染症 17 例（基礎疾患は、びまん性汎細気管支炎 8 例、気管支拡張症 4 例、肺癌、気管支喘息、肺気腫症各 1 例、非定型抗酸菌症

2 例）、急性肺炎 2 例、膿胸 1 例である（Table 1）。

II. 研究方法

CRMN の投与は皮内反応陰性を確かめたい行い、0.5~2 g を生理食塩水 50~100 ml に溶解し、30~60 分で点滴静注し、これを 1 日 2 回施行した。投与日数は 4~24 日、平均 11.2 日、平均総投与量は、29.2 g であった。本剤投与期間中は他の抗生物質の併用はしなかった。

治療効果判定の基準は、気道感染症では、1 日痰量の減少、痰性状改善、痰中細菌の減少、血沈、CRP、白血球数の改善などを、肺感染症では、熱型、胸部 X 線像の改善、血沈、CRP、白血球数の改善などを指標とした。

副作用に関しては、発熱、発疹、消化器症状などの臨床症状、血液像、肝、腎機能などを CRMN の投与前後で調べた。

Table 1-1 Clinical results of carumonam

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment				Isolated organism*		Clinical effect	Side effect	Remarks
						Daily dose(g)	Route	Duration (days)	Total dose(g)	Species	Count			
1	Z. H.	72	M	Pneumonia	Chronic pulmonary emphysema	1 × 2	d. i.	14	26	<i>K. pneumoniae</i>	##	Good	—	
										n. f.				
2	F. S.	69	M	Pneumonia	Lung cancer	1 × 2	d. i.	4	8	<i>K. pneumoniae</i>	##	Poor	—	
										<i>K. pneumoniae</i>	2colonies			
3	K. T.	46	F	R. T. I.	D. P. B.	1 × 2	d. i.	11	22	<i>H. influenzae</i>	##	Good	—	
										<i>H. influenzae</i>	##			
4	K. T.	63	F	R. T. I.	D. P. B.	1 × 2	d. i.	14	28	n. f.		Good	—	
										n. f.				
5	T. T.	77	M	R. T. I.	D. P. B.	1 × 2	d. i.	14	28	n. f.		Fair	—	Eosinophilia 3 → 9 → 5%
										n. f.				
6	T. S.	72	M	R. T. I.	D. P. B.	1 × 2	d. i.	5	8	<i>P. aeruginosa</i>	##	Fair	—	
										n. f.				
7	R. O.	50	M	R. T. I.	D. P. B.	1 × 2	d. i.	9	18	<i>H. influenzae</i>	##	Fair	—	
										n. f.				
8	N. U.	31	M	R. T. I.	D. P. B.	2 × 2	d. i.	4	14	<i>P. aeruginosa</i> (mucoid)	##	Poor	—	
										GNF-GNR (mucoid)	##			
9	Y. K.	35	F	R. T. I.	D. P. B.	2 × 2	d. i.	16	62	GNF-GNR	+	Fair	—	
										GNF-GNR	+			
10	S. W.	62	M	R. T. I.	D. P. B.	2 × 2	d. i.	21	84	GNF-GNR	##	Poor	—	
										<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	##			

Table 1-2 Clinical results of carumonam

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment				Isolated organism*		Clinical effect	Side effect	Remarks
						Daily dose (g)	Route	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Count			
11	S. W.	63	M	R. T. I.	Bronchiectasis	1 × 2	d. i.	7	14	GNF-GNR (mucoid)	+	—	—	
12	C. Y.	70	F	R. T. I.	Bronchiectasis	0.5 × 2	d. i.	7	7	GNF-GNR (mucoid)	+	Diarrhea	—	
13	S. I.	70	F	R. T. I.	Bronchiectasis	2 × 2	d. i.	14	54	<i>H. influenzae</i>	+	Good	—	WBC 5700 → 2800
14	T. H.	55	F	R. T. I.	Bronchiectasis	2 × 2	d. i.	8	28	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. calcoaceticus</i> n. f.	a few a few	Fair	—	
15	M. A.	70	F	Bronchitis	Lung cancer	1 × 2	d. i.	12	23	<i>S. pneumoniae</i> n. f. n. f.	+	Good	—	
16	K. I.	54	M	R. T. I.	Bronchial asthma	1 × 2	d. i.	8	15	n. f. n. f.	—	Excellent	—	ALP 11.0 → 28.2
17	K. N.	68	M	R. T. I.	Pulmonary emphysema	1 × 2	d. i.	15	30	<i>X. maltophilia</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>X. maltophilia</i>	+	Fair	—	
18	M. M.	65	M	Empyema		2 × 2	d. i.	24	96	<i>Staphylococcus</i> sp. <i>Staphylococcus</i> sp.	a few 3 colonies	Poor	Fever	
19	K. S.	80	F	R. T. I.	Atypical Mycobacteriosis	0.5 × 2	d. i.	12	11.5	n. f. n. f.	—	Unevaluated	—	
20	M. F.	59	M	R. T. I.	Atypical Mycobacteriosis	1 × 2	d. i.	4	7	<i>X. maltophilia</i> <i>X. maltophilia</i>	+ a few	Unevaluated	—	

* : Before treatment
* : After treatment

III. 臨床成績

1. 気道感染症

Table 1 に示すように、気道感染症 17 例中、非定型抗酸菌症の急悪例であった 2 例 (No. 19, 20) を除いた 15 例において臨床効果判定を行い、著効 1 例、有効 4 例、やや有効 7 例、無効 3 例で、有効率 33%、やや有効以上 80% であった。

疾患別にみると、Table 2 で示すように、DPB 8 例中、有効 2 例、やや有効 4 例、無効 2 例であり、有効率 25%、やや有効以上 75% である。気管支拡張症 4 例では、有効 1 例、やや有効 2 例、無効 1 例であり、有効率 25%、やや有効以上 75% であった。すでに繰返し抗生物質投与がなされ、難治となっている *P. aeruginosa* および *P. aeruginosa* と考えられるブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌感染例 (症例 8, 9, 10, 13) に、本剤 2g 1 日 2 回の投与を行ったが、成績は有効 1 例、やや有効 1 例、無効 2 例であった。

起炎菌別にみると、*P. aeruginosa* 3 例では、有効 1 例、やや有効 1 例、無効 1 例、*Haemophilus influenzae* 3 例では、有効 1 例、やや有効 1 例、無効 1 例、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (以下 GNF-GNR と略す) 3 例では、やや有効 2 例、無効 1 例であった。

細菌学的効果は、*P. aeruginosa* 3 例では、菌消失 1 例、減少 1 例、不変 1 例、*H. influenzae* 3 例では、菌消失 1 例、不変 2 例、GNF-GNR 3 例では、不変 3 例であった (Table 3)。

2. 肺感染症

急性肺炎 2 例中、1 例有効、1 例無効であり、細菌学的効果は、2 例とも *Klebsiella pneumoniae* が検出されており、1 例消失、1 例減少であった。膿胸の 1 例は無効であった。

以上、臨床効果判定可能な 18 例の呼吸器感染症における CRMN の治療成績は、著効 1 例、有効 5 例、やや有効 7 例、無効 5 例であり、有効率 33%、やや

Table 2 Clinical results of carumonam

Diagnosis	No.	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluated
Pneumonia	2		1		1	
Diffuse panbronchiolitis	8		2	4	2	
Bronchiectasis	4		1	2	1	
Bronchitis	1		1			
Bronchial asthma	1	1				
Pulmonary emphysema	1			1		
Empyema	1				1	
Atypical mycobacteriosis	2					2

Efficacy rate 6/18=33%

Table 3 Bacteriological results of carumonam

Organisms	No. of strains	Bacteriological effect		
		Eradicated	Decreased	Persisted
<i>H. influenzae</i>	3	1		2
<i>P. aeruginosa</i>	3	2		1
<i>X. maltophilia</i>	2		2	
GNF-GNR	3			3
<i>K. pneumoniae</i>	2	1	1	
Total	13	4 (31%)	3	6

Table 4-1 Laboratory findings before and after administration of carumonam

Case No.		RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	S-GOT (K.U.)	S-GPT (K.U.)	ALP (KAU)	T. Bil. (mg/dl)	BUN. (mg/dl)	s-Cr. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Urinalysis	
																					pro.	glu.
1	Before	537	15.3	48.3	10,600	3	0	85.0	5.0	7.0	31.1	18	9	4.2	0.6	23	1.6	146	4.3	106	+	-
	After	471	13.6	42.9	9,000	0	0	82.0	11.0	7.0	34.6	16	8	3.7	0.5	22	1.4	142	4.4	102	±	-
2	Before	249	8.3	24.0	6,100	2	0	88.0	8.0	2.0	26.8	13	16	7.3	0.3	14	1.2	134	4.5	101	-	-
	After	265	8.2	24.6	5,600						29.4	12	14	7.8	0.3	13	1.1	135	4.6	100	-	-
3	Before	394	11.1	34.2	14,900	1	0	83.0	9.0	7.0	39.6	23	14	7.4	0.5	11	0.6	137	4.8	97	-	-
	After	402	11.5	35.0	8,100	5	0	64.0	27.0	4.0	51.1	7	5	8.1	0.3	10	0.6	136	5.6	94	-	-
4	Before	413	12.7	37.4	8,100	1	0	74.0	19.0	6.0	27.7	14	1	5.7	0.5	16	0.8	136	3.0		-	-
	After	407	12.3	37.6	4,300	1	1	57.0	34.0	7.0	33.3	12	6	5.5	0.4	11	0.7	141	4.6	100	-	-
5	Before	314	9.3	28.0	9,500	3	0	88.0	6.0	3.0	28.9	20	1	4.6	0.7	14	1.1	135	3.9	96	-	-
	After	321	9.4	29.0	7,500	5	1	78.0	10.0	6.0	40.6	17	8	5.2	0.4	16	1.0	136	4.8	98	-	-
6	Before	500	14.6	46.7	10,400	2	0.5	80.5	15.0	2.0	26.7	17	13	6.7	0.4	11	0.7	145	4.3	104	-	-
	After	500	14.7	46.5	9,200	0.5	0	84.5	12.5	2.5	23.5	14	12	6.0	0.4	15	0.5	142	3.8	99	-	-
7	Before	505	15.9	48.8	7,900	1	0	75.0	22.0	2.0	24.8	20	14	11.6	0.7	29	0.9	142	5.3	93	-	-
	After	454	14.8	44.0	4,400	3	0	65.0	18.0	14.0	20.5	17	13	9.1	0.5	24	0.8	140	4.7	96	-	-
8	Before	475	12.9	41.2	6,700	3	0	74.0	13.0	10.0	36.1	10	4	5.0	0.4	11	0.8	134	4.3	97	-	-
	After	502	13.4	43.5	8,100	0	0	76.0	20.0	4.0	23.2	19	8	4.9	0.4	20	1.3	146	4.0	106	-	-
9	Before	471	13.8	41.8	7,500	1	0	79.0	16.0	4.0	41.8	7	2	7.0	0.4	5	0.7	142	5.0	103	-	-
	After	485	13.7	43.8	7,800	4	0	65.0	29.0	2.0	44.5	14	10	5.9	0.3	8	0.6	140	4.8	101	-	-
10	Before	473	13.9	42.5	14,700	0	0	70.0	21.0	9.0	38.9	9	6	6.3	0.5	16	0.7	135	4.5	93	-	-
	After	446	12.6	41.0	17,700	0	1	87.0	4.0	8.0	35.3	15	9	7.9	0.4	15	0.5	128	5.7	82	-	-

Table 4-2 Laboratory findings before and after administration of carumonam

Case No.		RBC ($\times 10^{10}/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Platelet ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	S-GOT (K.U.)	S-GPT (K.U.)	ALP (KAU)	T.Bil. (mg/dl)	BUN. (mg/dl)	s-Cr. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Urinalysis	
																					pro.	glu.
11	Before	477	15.1	47.0	7,400	1	0	69.0	23.0	7.0	28.2	15	5	4.2	0.6	14	1.1	141	4.8	100	-	-
	After	480	15.1	47.3	5,800	1	0	57.0	38.0	4.0	23.7	11	2	3.9	0.5	16	1.0	143	5.6	102	-	-
12	Before	399	12.3	36.5	9,200	0	0	80.0	4.0	6.0	28.6	9	2	5.1	0.5	14	0.6	140	4.4	103	-	-
	After	401	12.6	36.8	5,200	2	0	63.0	27.0	8.0	28.1	11	5	5.3	0.7	9	0.7	140	4.1	104	-	-
13	Before	368	12.0	35.7	5,700	1	0	82.0	13.0	4.0	20.3	15	7	7.1	0.5	14	0.6	142	3.8	104	±	-
	After	384	12.2	37.1	2,800	9	1	51.0	31.0	8.0	19.5	13	10	6.1	0.4	16	0.5	141	3.9	102	-	-
14	Before	435	12.4	37.3	5,900	11	0	64.0	18.0	7.0	37.2	11	8	7.0	0.4	13	0.7	142	4.1	102	-	-
	After	426	11.7	36.0	6,900	4	0	70.0	25.0	1.0	24.0	16	11	7.3	0.7	15	0.6	141	4.0	104	-	-
15	Before	401	12.0	37.5	12,600	0	0	85.0	10.0	5.0	54.7	17	15	8.3	0.4	11	0.8	137	4.5	97	-	-
	After	360	10.8	34.0	8,200	1	0	77.0	20.0	2.0	48.9	16	10	6.5	0.4	14	0.8	140	5.2	102	-	-
16	Before	491	14.2	43.2	7,800	0	0	66.0	29.0	5.0	35.7	21	31	9.0	0.4	15	0.8	141	4.9	99	-	-
	After	430	12.7	37.1	7,800	4	1	63.0	25.0	7.0	44.4	17	31	28.2	0.6	7	0.5	131	4.0	95	-	-
17	Before	355	10.8	33.1	13,400	0	0	91.5	6.5	2.0	25.9	23	15	6.8	0.4	30	0.5	142	4.2	88	-	-
	After	343	10.3	31.8	17,100	0	0	81.0	15.0	4.0	48.6	13	7	5.3	0.4	28	0.4	141	4.6	83	-	-
18	Before	354	10.8	34.0	6,600	0	2	72.0	23.0	3.0	45.8	9	6	7.5	0.4	12	0.7	142	4.4	99	-	-
	After	379	11.7	36.3	6,300	0	0	90.0	4.0	6.0	28.9	9	5	6.3	0.4	15	0.8	140	4.3	101	-	-
19	Before	390	11.5	34.6	6,600	0	0	61.0	35.0	4.0	31.5	18	8	10.0	0.4	11	0.6	143	4.4	102	-	-
	After	352	10.4	31.6	5,100	4	1	60.0	28.0	7.0	25.7	14	5	9.0	0.3	13	0.5	139	4.7	102	-	-
20	Before	476	14.4	44.2	12,300						33.1	11	9	6.6	1.2	10	1.1	132	4.2	97	-	-
	After	382	11.9	34.6	12,200	2	0	75.0	16.0	6.0	41.9	11	16	9.4	1.0	8	1.0	129	4.5	95	-	-

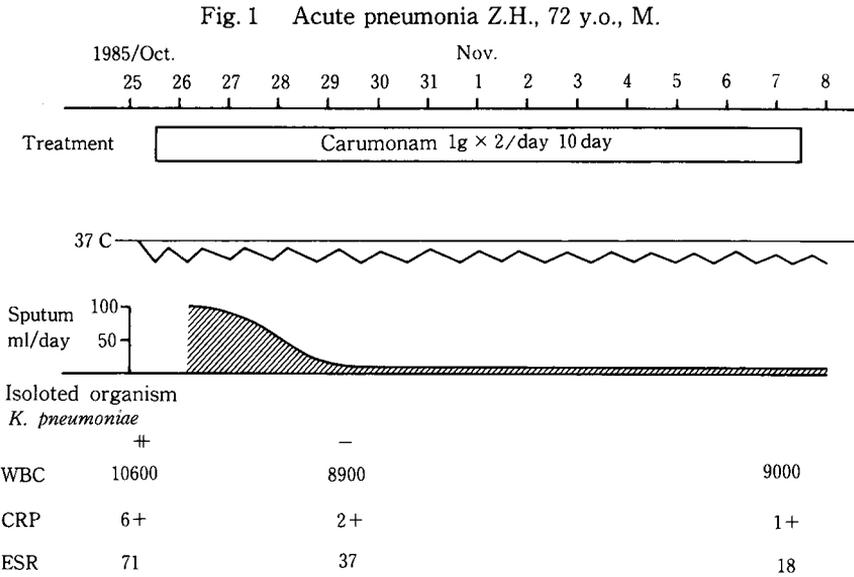


Fig. 2 Roentgenogram of case 1 (Before treatment)

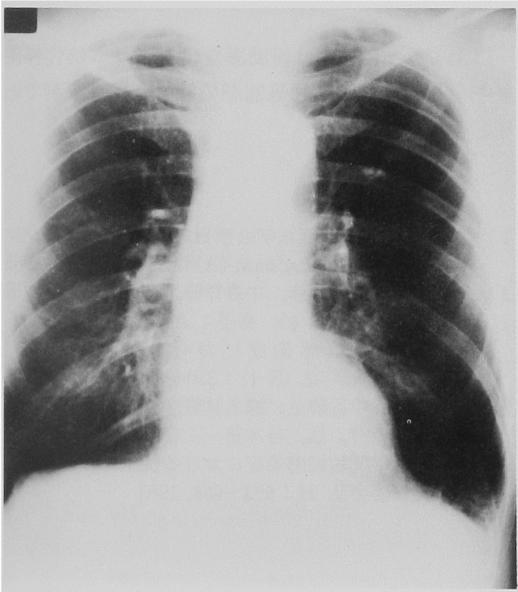


Fig. 3 Roentgenogram of case 1 (After treatment)



有効以上 78%であった。

3. 副作用

下痢 (No. 12), 発熱 (No. 18) を各々1例認めた
が, 本剤投与中止で軽快した。

血液, 生化学検査では (Table 4), 好酸球増多 (No.
5), 白血球減少 (No. 13) を各々1例認めたが, 投与

中止で軽快した。症例 No. 16 で ALP の上昇を認め
たが, 入院時 GOT 47, GPT 25, γ -GTP 169, ALP
11.0 と高値であり, すでに肝障害を認めているが,
本剤投与前, ALP は 9.0 まで改善しており, 投与で
28.2 まで上昇したことより, 本剤との関連は否定で
きない。

IV. 症 例 呈 示

肺炎桿菌による肺炎例を呈示する (Fig. 1)。

症例 1 Z.H., 72 歳, 男性。肺炎+肺気腫症。昭和 35 年頃より肺気腫症による息切れ出現し, 昭和 59 年 10 月中旬より, 37°C 台の発熱, 咳, 膿性痰出現, minocycline 投与で軽快せず入院した。胸部 X 線で左下葉肺炎像 (Fig. 2) を示し, 白血球数 10,600/mm³, CRP 6+, 血沈 71 mm/h, 痰量 100 ml/日, 痰より *K. pneumoniae* 検出された。10 月 25 日より, CRMN 1 回 1 g, 1 日 2 回点滴静注開始した。痰量は 5 日後には 15 ml/日, CRP 2+, 血沈 37 mm/h, 痰中細菌学的検査では normal flora に改善した。胸部 X 線も改善し (Fig. 3), 有効と判定した。

V. 考 察

CRMN は, 新しい monobactam 系抗生物質であり, *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して, 強い抗菌力を有することが報告されている。

今回, 呼吸器感染症 20 例に 1 回 0.5~2 g を 1 日 2 回点滴静注した。投与期間は 4~24 日 (平均 11.2 日), 総投与量は 7~96 g (平均 29.2 g) であり, 著効 1 例, 有効 5 例, やや有効 7 例, 無効 5 例, 臨床効果判定除外 2 例であり, 臨床効果判定可能な 18 例で有効率 33%, やや有効以上 78% であり, 必ずしも期待した有効率が得られなかった。

また, 検出菌別臨床効果は, *P. aeruginosa* 3 例中, 1 例有効, 1 例やや有効, 1 例無効, GNF-GNR 3 例中, やや有効 2 例, 無効 1 例でこれら 6 例の細菌学的効果は, 除菌 1 例, 減少 1 例, 不変 3 例とかなり低値であった。これはすでに私どもが検討を行った本剤と同様のモノバクタム系抗生物質 aztreonam の有効率 62%²⁾ に比し, 低値である。しかし, この度の対象例は, すでに各種の治療を受け, 難治となった気道・中間領域感染 DPB³⁾ を多く含ん

でおり, CRMN の *P. aeruginosa* などに対する優れた抗菌力¹⁾を意識しての対象の選択が, この治療成績に反映していると考えられる。

また今回は, *H. influenzae* に対する効果は, 予想外に悪かったが, これは症例 12 にみられるように, MIC 25 μ/ml など本剤耐性株が対象となっている可能性がある。したがって以上のような背景を考慮すると, 有効率 33%, やや有効以上 78% はかなり評価できる数値であると考えられる。

さらに本薬剤の量的効果を検討する意味で, *P. aeruginosa* 気道感染例を中心に本剤 2 g を 1 日 2 回投与を試み, 有効 1 例, やや有効 1 例, 無効 2 例という必ずしも満足すべき効果は得られなかったが, 量的効果に関しては, 結論が得られなかった。

副作用は, 発熱, 下痢を各々 1 例認め, 本剤投与中止で軽快した。

臨床検査値異常は, 好酸球増多, 白血球減少を各 1 例認めたが, 投与継続可能であり, 終了後軽快した。また, 肝障害を基礎疾患に有する患者で ALP の上昇を 1 例認めた。全般としてはいずれも軽度と考えられる。

以上より CRMN は緑膿菌を含むグラム陰性桿菌を中心とする難治性呼吸器感染症に有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム II, Carumonam (AMA-1080). 大阪, 1985
- 2) 中谷龍王, 吉村邦彦, 中森祥隆, 蝶名林直彦, 中田紘一郎, 谷本普一, 杉 裕子: Azthreonom (SQ 26, 776) の呼吸器感染症における臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-1): 350~355, 1985
- 3) 中森祥隆, 中谷龍王, 蝶名林直彦, 立花昭生, 中田紘一郎, 岡野 弘, 谷本普一: びまん性汎細気管支炎気道・中間領域感染症における抗生物質療法法の検討。日胸疾患誌 21: 693~698, 1983

CARUMONAM IN REFRACTORY RESPIRATORY DISEASES

YOSHITAKA NAKAMORI, KUNIHICO YOSHIMURA, TATSUO NAKATANI,
NAOHIKO CHONABAYASHI, KOICHIRO NAKATA and HIROICHI TANIMOTO

Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital, Tokyo

YUKO SUGI

Clinical Laboratory, Toranomon Hospital, Tokyo

Clinical and adverse effects of carumonam, a new monobactam antimicrobial agent, were studied in 20 patients with respiratory infections receiving 1 — 4 g b.i.d. by drip infusion.

Among them were 17 cases of respiratory tract infections, 2 of pneumonia and one of empyema.

Clinical effects were excellent in 1 patient, good in 5 patients, fair in 8, poor in 4 and unevaluable in 2 because of exacerbation of atypical mycobacteriosis. The efficacy rate was 33%.

As to causative organisms, the results were as follows: of 3 strains of *H. influenzae* 1 was eradicated and 2 persisted in likewise, of 3 strains of *P. aeruginosa* 2 were eradicated and 1 persisted; all 3 strains of GNF-GNR persisted; 2 strains of *X. maltophilia* decreased; and of 2 strains of *K. pneumoniae* 1 was eradicated, and 1 decreased.

As to adverse effects, fever and diarrhea were observed in one patient each, both improving promptly on withdrawal of the drug.

Laboratory findings revealed one case each of eosinophilia, slight leukopenia and elevation of ALP.