

呼吸器感染症に対する sparfloxacin の臨床的検討

佐野靖之・宮本康文・荒井康男・鈴木直仁

同愛記念病院アレルギー呼吸器科*

島田 騰・後藤 元

東京大学医科学研究所感染症研究部

ニューキノロン系抗菌剤である sparfloxacin (SPFX) を呼吸器感染症 36 例に使用し臨床評価を試みた。

対象は、肺炎 4 例、急性気管支炎 7 例、慢性気管支炎 16 例、気管支拡張症 3 例、びまん性汎細気管支炎 2 例、急性咽喉頭炎 2 例、急性扁桃炎ならびに腸チフス各 1 例であった。投与量は 1 日量として 200~400 mg (錠または 20% 散) を 1 日 1~3 回に分けて投与した。投与期間は 4~19 日間であった。

臨床効果は著効 2 例、有効 28 例、やや有効 4 例、無効 2 例で、有効率は 83.3% (30/36) であった。

細菌学的には *Streptococcus pneumoniae* 1 株、*Haemophilus influenzae* 3 株、*Haemophilus parainfluenzae* 1 株などは消失し、*Serratia* sp., *Pseudomonas* sp., *Pseudomonas aeruginosa* および *Streptococcus pneumoniae* 各 1 株は存続し、消失率は 69.2% (9/13) であった。

本剤によると思われる副作用は認めなかつたが、臨床検査値異常として 1 例に GOT, GPT, LDH の上昇が認められた。

Key words : Sparfloxacin, SPFX, 呼吸器感染症, ニューキノロン系抗菌剤

Sparfloxacin (SPFX) は新しいキノロン系抗菌剤でグラム陽性菌およびグラム陰性菌に強い抗菌作用を示し、特に *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, 結核菌、非定型抗酸菌などに対して強い抗菌作用を有する^{1~4, 6)}。また、本剤経口投与後の吸収は良好で血中消失半減期は約 16 時間と長い^{5, 6)}。以上のことから SPFX は 1 日 1~2 回投与が可能な薬剤である。

今回、我々は呼吸器感染症に対し本剤の投与を行い、その臨床的有用性について検討を行ったのでその成績を報告する。

対象は昭和 63 年 4 月から平成 2 年 6 月までに入院または外来受診した 21~84 歳 (平均 55.8 歳)、男 22 例、女 14 例の主に呼吸器感染症患者 36 例であった。

症例の内訳は肺炎 4 例、急性気管支炎 7 例、慢性気管支炎 16 例、気管支拡張症 3 例、びまん性汎細気管支炎 2 例、急性咽喉頭炎 2 例ならびに急性扁桃炎および腸チフスの各 1 例であった。

起炎菌は肺炎 1 例、慢性気管支炎 9 例、気管支拡張症

1 例、ならびにびまん性汎細気管支炎 2 例の計 13 例で判明した。全例単独感染であり、肺炎 1 例で *Serratia* sp., 慢性気管支炎 9 例で *Haemophilus influenzae* 2 株、*Pseudomonas* sp., *S. pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Branhamella catarrhalis* および *Klebsiella pneumoniae*、気管支拡張症 1 例で *H. influenzae*, びまん性汎細気管支炎 2 例で *S. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* が検出された。

SPFX の投与方法は 1 日 200~400 mg を 1~3 回に分けて経口投与し、投与期間は 4~19 日間 (平均 8.7 日) であった。なお、使用製剤は錠剤 29 例、20% 散剤 7 例であった。

効果判定は以下のごとくとした。3 日以内に解熱傾向が著明で 1 週間後にはほぼ平熱に復するとともに臨床症状も消失し、検査所見も正常化しているものを著効 (excellent), 臨床症状の消失や検査値の正常化は著効の判定基準より時間的に遅れたものの投与終了時には治癒と判定できるものを有効 (good), 臨床症状や検査所

*〒130 東京都墨田区横網 2-1-11

Table 1-1. Clinical results of sparfloxacin

Case no.	Name age · sex	Diagnosis (underlying disease)	Dosage (mg × times × days)	Isolated organisms	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/h)	Clinical effect	Side effect	
1	K.A. 61, M	pneumonia (aspergilloma)	150×2×13	<i>Serratia</i> → <i>Serratia</i>	4600→5300	3+→3+	→58	poor	(-)	
2	M.N. 22, M	pneumonia (bronchial asthma)	300×1×7	not done	→ not done	18500→5300	2+→-	8→4	good	(-)
3	N.S. 37, M	pneumonia	150×2×7	normal flora	→ <i>S. epidermidis</i>	11100→9500	4+→-	25→15	good	(-)
4	F.S. 57, M	pneumonia (bronchial asthma)	200* ×1×7	normal flora	→ not done	13400→7400	3+→-	20→5	good	(-)
5	E.H. 72, M	acute bronchitis (emphysema)	150×2×7	normal flora	→ <i>S. epidermidis</i>	7100→5500	+→-	20→4	good	(-)
6	K.U. 60, M	acute bronchitis (bronchial asthma)	100×2×7	normal flora	→ normal flora	12000→7400	2+→-	37→10	good	(-)
7	K.W. 54, F	acute bronchitis (emphysema)	200×1×19	normal flora	→ not done	7900→5200	+→-	70→	good	(-)
8	H.M. 26, M	acute bronchitis (bronchial asthma)	200×2×7	normal flora	→ not done	6100→7200	3+→-	13→3	good	(-)
9	R.H. 46, F	acute bronchitis (bronchial asthma)	100×2×7	normal flora	→ not done	10300→6400	+→-	37→10	good	(-)
10	H.T. 33, M	acute bronchitis (bronchial asthma)	300×1×7	normal flora	→ normal flora	4100→5400	+→-	7→2	good	(-)
11	Y.T. 44, F	acute bronchitis	200* ×1×7	not done	→ not done	10600→6400	-→-	11→9	good	(-)
12	T.H. 59, M	chronic bronchitis	100×3×14	<i>Pseudomonas</i> sp. → <i>Pseudomonas</i> sp.	8100→6100	-→2+	25→	poor	(-)	
13	Y.S. 77, M	chronic bronchitis (bronchial asthma) (emphysema)	200×1×14	<i>S. pneumoniae</i> → <i>S. pneumoniae</i>	9300→6900	2+→+	72→15	good	(-)	
14	S.K. 75, M	chronic bronchitis (emphysema)	100×2×7	normal flora	→ normal flora	4900→4600	-→-	11→11	good	(-)
15	T.I. 53, F	chronic bronchitis	150×2×7	normal flora	→ normal flora	8400→7400	+→-	14→5	good	(-)
16	M.S. 56, M	chronic bronchitis (bronchial asthma)	150×2×7	<i>H. influenzae</i>	→ normal flora	13400→10400	2+→+	50→21	fair	(-)
17	N.A. 73, M	chronic bronchitis (postoperative : colon cancer)	200×2×7	<i>H. parainfluenzae</i>	→ normal flora	6900→7200	±→-	25→20	good	(-)
18	T.S. 70, M	chronic bronchitis	300×1×12	<i>K. oxytoca</i>	→ normal flora	5900→6400	2+→-	23→14	good	(-)
19	S.Y. 80, M	chronic bronchitis (pulmonary fibrosis)	200×1×14	<i>H. influenzae</i>	→ normal flora	6900→7000		13→8	good	(-)

* powder preparation

Table 1-2. Clinical results of sparfloxacin

Case no.	Name age · sex	Diagnosis (underlying disease)	Dosage (mg×times×days)	Isolated organisms	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/h)	Clinical effect	Side effect
20	G.T. 64, M	chronic bronchitis	200×1×7	<i>E. coli</i> → normal flora	8500→7500	→ -	5→5	good	(-)
21	K.K. 52, F	chronic bronchitis (bronchial asthma)	100×2×7	normal flora → normal flora	9800→9900	→ -	18→5	good	(-)
22	K.T. 78, M	chronic bronchitis (emphysema)	150×2×7	<i>B. catarrhalis</i> → <i>C. freundii</i>	7400→7200	→ -	5→5	fair	(-)
23	M.S. 59, F	chronic bronchitis (renal cancer, lung metastasis)	100×2×7	not done → not done	8200→6300	4+→4+	60→47	fair	(-)
24	S.M. 79, F	chronic bronchitis	150×2×7	normal flora → normal flora	9000→8800	3+→-	28→5	good	(-)
25	F.Y. 84, M	chronic bronchitis	200* ×1×7	<i>K. pneumoniae</i> → <i>P. aeruginosa</i>	5500→6700	+→-	17→15	good	(-)
26	K.K. 21, F	chronic bronchitis (bronchial asthma)	200* ×1×14	normal flora → not done	4100→4800	+→-	38→41	good	(-)
27	T.N. 77, F	chronic bronchitis (emphysema)	200* ×1×7	normal flora → not done	13000→12100	+→-	13→3	good	(-)
28	K.S. 44, F	bronchiectasis	150×2×7	not done → not done	7500→4800	→ -	2→5	good	(-)
29	Y.M. 68, F	bronchiectasis	100×2×7	<i>H. influenzae</i> → normal flora	9100→4700	+→-	50→34	good	(-)
30	S.H. 72, F	bronchiectasis	200×2×7	normal flora → not done	9700→8800	+→-	20→12	good	(-)
31	M.O. 32, M	diffuse panbronchiolitis	150×2×7	<i>S. pneumoniae</i> → normal flora	9200→6900	±→-	7→1	excellent	(-)
32	S.T. 71, M	diffuse panbronchiolitis	200×2×7	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	15200→14900	+→2+	58→58	fair	(-)
33	K.K. 34, F	acute tonsillitis (bronchial asthma)	150×2×6	normal flora → not done	11400→4500	+→-	20→15	excellent	(-)
34	K.M. 48, F	acute pharyngolaryngitis (bronchial asthma)	200* ×1×4	normal flora → normal flora	11500→9900	→ -	6→8	good	(-)
35	H.Y. 39, M	acute pharyngolaryngitis (bronchial asthma)	200* ×1×14	normal flora → not done	8600→5600	+→-	11→1	good	(-)
36	K.M. 30, M	typhoid	150×2×14	(-)	5200→4000 BP 40.2→36.8		9→	good	(-)

* powder preparation

見の部分的改善は得られたが、治癒に至らなかったものをやや有効 (fair)，改善が得られなかつたものを無効 (poor) とした。

細菌学的效果は起炎菌と推定される菌の消長より、消失 (eradicated)，減少 (decreased)，不变 (persisted)，

菌交代 (replaced) やおよび不明 (unknown) とした。

副作用および臨床検査値異常の有無は自他覚症状ならびに末梢血、血液生化学的検査、尿検査を行い判定した。

症例の一覧を Table 1 に示す。臨床効果は肺炎の 4

Table 2. Clinical effects of sparfloxacin

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
Pneumonia	4		3		1	
Acute bronchitis	7		7			
Chronic bronchitis	16		12	3	1	
Bronchiectasis	3		3			
Diffuse panbronchiolitis	2	1		1		
Acute tonsillitis	1	1				
Acute pharyngolaryngitis	2		2			
Typhoid	1		1			
Total	36	2	28	4	2	83.3

Table 3. Bacteriological effects of sparfloxacin

Isolated organisms	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. pneumoniae</i>	2	1	1
<i>E. coli</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>K. oxytoca</i>	1	1	
<i>H. influenzae</i>	3	3	
<i>H. parainfluenzae</i>	1	1	
<i>B. catarrhalis</i>	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	1		1
<i>Pseudomonas</i> sp.	1		1
<i>Serratia</i> sp.	1		1
Total	13	9 (69.2)	4

例では有効 3 例、無効 1 例、急性気管支炎の 7 例では全例有効、慢性気管支炎の 16 例では有効 12 例、やや有効 3 例、無効 1 例、有効率 75%、気管支拡張症の 3 例では全例有効、びまん性汎細気管支炎の 2 例では著効 1 例、やや有効 1 例、急性扁桃炎の 1 例は著効、急性咽喉頭炎の 2 例は全例有効、また腸チフス 1 例も有効であった。すなわち、上気道感染例 3 例は全例有効以上を、下気道感染例 32 例のうち 26 例は有効以上 (81.3%) を示した (Table 2)。

細菌学的効果は肺炎の *Serratia* sp., 慢性気管支炎の *Pseudomonas* sp., *S. pneumoniae*, びまん性汎細気管支炎の *P. aeruginosa* が存続したが、他の 9 株は消失した (Table 3)。副作用については自覚的症状は全例で認められなかったが、臨床検査値異常が 1 例で認められた。この症例は 72 歳、女、感染を伴った気管支拡張症で 1 日 400 mg、7 日間投与により GOT, GPT ならびに LDH が 24 から 56, 15 から 44, 384 から 440 へとそれぞれ上昇したが投与終了後にはそれぞれ 25, 16, 357 と正常に復した (Table 4)。

SPFX は ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), norfloxacin (NFLX), ciprofloxacin (CPFX) などと同系のニューキノロン系合成抗菌剤である。本剤は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含む *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* などのグラム陽性菌に強い抗菌作用を示し、さらに *Mycoplasma*, *Chlamydia*, 結核菌、非定型抗酸菌に対しても強い抗菌作用を有する^{2~4, 6)}。

本剤 1 回投与後の血中濃度は投与後 6 時間にピークを示し、血中消失半減期は約 16 時間と長い^{5, 6)}。また、喀痰中濃度は 1 日 1 回 300 mg 投与で 7 日目には 2.39 μg/ml, 14 日目には 2.17 μg/ml を示し、1 日 1~2 回投与での有用性が示唆される⁶⁾。

今回、我々は主に呼吸器感染症 36 例に本剤を 1 日 200~400 mg を 1~3 回に分けて投与した。投与回数別では慢性気管支炎の 300 mg, 1 回投与例が 1 例と少なかったが、その他の投与量では 1 日 1 回あるいは 2 回投与での有効率に大差は認められなかった。臨床効果は

Table 4. Laboratory findings before and after administration of sparfloxacin

Case no.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		WBC (/mm 3)		Eosino (%)		Neut (%)		Plat. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (KU)		GPT (KU)		AI-P (IU/l)		BUN (mg/dl)		s-Cr (mg/dl)		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	448	461	10.4	10.5	4600	5300	6	0	74	84	30.9	32.7	10	17	8	10	191	203	-	8.0	-	0.5	
2	588	472	17.9	14.7	16500	5300	1.5	1.5	83.5	50.0	35.0	32.1	23	16	18	21	136	110	14.4	9.4	1.1	0.8	
3	545	524	16.2	15.8	11100	9500	2.0	2.5	82.5	58.5	24.2	25.9	19	21	15	29	173	166	9.7	13.5	1.2	1.2	
4	427	450	13.7	14.5	13400	7400	1.5	0.5	58.5	83.0	14.1	34.1	22	12	13	13	129	149	11.9	9.0	0.7	0.8	
5	477	429	15.8	14.0	7100	5500	0	0	66.5	64.0	24.9	28.5	23	24	19	19	208	160	10.8	11.3	0.8	1.0	
6	533	494	16.7	16.0	12000	7400	13.5	5.5	58.5	79.5	32.2	28.9	16	18	18	21	165	133	16.5	17.7	0.9	1.0	
7	426	402	13.1	12.4	7900	4700	3.0	0.5	58.5	53.0	40.0	33.1	-	15	-	23	-	173	-	-	-	-	-
8	524	524	16.6	16.5	6100	7200	0.5	1.0	81.5	50.0	14.0	29.3	30	20	25	20	130	129	13.4	10.2	0.8	0.9	
9	494	439	14.6	13.0	10300	6400	10.5	6.0	55.5	50.0	36.5	35.6	14	14	12	8	172	118	5.1	8.5	0.6	0.6	
10	503	458	15.4	14.4	4100	5400	0	1.5	84.0	78.0	26.9	40.1	16	13	12	13	103	90	14.6	13.0	1.2	1.0	
11	432	420	14.0	13.2	10600	6400	1.5	4.0	68.5	73.5	24.1	25.6	19	19	11	11	127	114	12.9	11.3	0.6	0.6	
12	420	412	13.6	13.8	8100	6100	2.0	2.5	70.0	66.0	34.5	30.3	24	-	36	-	118	-	-	-	-	-	
13	408	405	13.9	13.7	9300	6900	0.5	1.5	82.5	81.0	39.3	38.5	10	12	8	9	168	182	14.3	18.7	0.7	0.8	
14	351	346	11.7	11.7	4900	4600	4.5	3.0	69.0	62.5	15.2	15.8	26	24	22	22	138	123	15.9	20.7	1.2	1.2	
15	451	443	13.7	13.3	8400	7400	1.5	1.0	78.5	75.5	37.1	52.0	18	11	12	8	105	97	9.7	11.8	0.8	1.0	
16	440	450	13.0	13.5	13400	10400	0.5	0	90.0	77.0	28.9	32.5	10	13	5	9	162	185	8.0	7.9	0.8	0.8	
17	442	423	13.8	13.5	6900	7200	1.5	3.0	73.5	69.5	36.8	38.8	10	10	6	6	113	115	8.7	10.0	0.6	0.6	
18	477	469	15.4	15.1	5900	6400	3.5	2.5	58.0	67.0	30.9	29.2	26	26	25	25	114	134	13.3	13.0	0.9	1.0	
19	426	401	15.2	14.6	6900	7000	3.0	1.5	69.0	68.5	25.5	23.3	17	15	12	11	98	97	21.8	15.3	1.1	1.1	
20	446	434	14.1	13.7	8500	7500	3.0	2.5	61.5	74.0	31.2	34.5	24	24	26	25	112	119	15.9	19.7	1.0	1.2	
21	464	454	14.9	14.7	9900	9900	5.0	7.5	56.0	69.0	42.5	36.7	14	13	12	12	166	156	11.4	18.2	0.7	0.7	
22	442	442	13.3	13.8	7400	7200	0.5	0.5	82.0	69.5	31.0	25.8	18	20	11	12	159	192	20.7	17.4	1.0	1.0	
23	381	387	12.0	12.2	8200	6300	0.5	0	59.0	63.0	38.9	32.6	20	21	7	7	185	173	13.5	11.8	0.9	0.9	
24	474	514	12.8	14.0	9000	8800	0	3.0	92.5	78.0	29.6	32.5	15	19	10	16	181	178	20.2	17.7	0.7	1.0	
25	452	471	13.5	13.7	5500	6700	1.5	0	72.0	72.0	21.8	20.6	12	13	8	10	105	99	13.5	14.9	1.0	1.1	
26	393	371	14.0	12.6	4100	4800	0.5	4.0	61.0	69.0	20.2	34.8	26	19	18	13	108	108	8.6	11.3	0.9	0.8	
27	522	542	16.8	17.2	13000	12100	3.5	0.5	85.5	85.0	30.7	30.7	13	13	15	17	172	156	12.1	16.8	0.9	0.9	
28	447	425	13.1	12.5	7500	4800	3.0	1.5	75.5	61.5	38.0	29.5	17	19	10	10	115	99	14.3	19.4	0.7	0.7	
29	372	372	11.0	10.7	9100	4700	0.5	2.5	70.5	54.5	26.0	30.1	18	19	11	12	142	133	14.7	20.9	0.8	0.9	
30	483	479	13.1	13.0	9700	8800	1.0	2.0	78.5	62.5	33.7	27.8	24	56	15	44	129	239	6.3	6.6	0.7	0.6	
31	512	499	15.6	15.1	9200	6900	0.5	0	84.5	73.5	28.5	28.7	19	24	17	22	133	156	14.4	12.8	1.1	1.1	
32	426	404	14.0	13.2	15200	14900	0	0.5	74.5	81.0	32.9	32.8	17	34	19	28	482	338	18.0	15.0	0.6	0.7	
33	432	404	12.6	11.7	11400	4500	0.5	6.5	91.5	59.5	24.2	24.7	16	16	13	13	116	101	11.9	9.9	0.8	0.6	
34	451	453	14.1	13.6	11500	9900	3.0	6.0	68.5	74.0	28.1	31.0	13	15	12	18	65	65	12.2	12.3	0.7	0.7	
35	529	534	16.0	16.0	8600	5600	2.5	1.0	77.0	65.5	19.8	25.0	19	22	21	21	114	111	10.1	11.2	0.8	1.0	
36	484	475	14.5	14.2	5200	4000	0	2.0	86.0	58.0	-	-	33	21	51	58	231	213	18.5	17.2	1.2	0.9	

B: before A: after _____: during

著効 2 例、有効 28 例、やや有効 4 例、無効 2 例、有効率 83.3% であり、満足すべき臨床効果を示した。無効 2 例は肺炎、慢性気管支炎各 1 例で、起炎菌は *Serratia sp.* と *Pseudomonas sp.* であり、投与終了後も菌は存続していた。両症例とも 1 日投与量は 300 mg (150 mg × 2 と 100 mg × 3) であった。これらが起炎菌の場合は 1 日投与量、投与回数の検討が必要と考えられる。

安全性に関しては、消化器系、発疹、中枢神経系など

の症状は全例に認められなかった。1 例に臨床検査値異常として GOT、GPT、LDH の軽度上昇が認められたが、投与終了後速やかに正常に復した。

以上の成績より sparfloxacin は呼吸器感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられる。

文 献

- Miyamoto T, et al. : Synthesis and structure-activity relationships of 5-substituted

- 6, 8-difluoroquinolones, including sparfloxacin, a new quinolone antibacterial agent with improved potency. *J Med Chem* 33 : 1645~1656, 1990
- 2) Nakamura S, et al. : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AT-4140, a new broad-spectrum quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1167~1173, 1989
- 3) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1980~1988, 1989
- 4) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against quinolone- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 34 : 1123~1127, 1990
- 5) Kanamaru M, Nakashima M, Uematsu T and Takikuchi Y : Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers. 28th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Los Angeles, Oct., 1988
- 6) 第38回日本化学療法学会西日本支部総会。新薬シンポジウム(2), Sparfloxacin (AT-4140), 岐阜, 1990

CLINICAL STUDY ON SPARFLOXACIN

Yasuyuki Sano, Yasufumi Miyamoto, Yasuo Arai and Naohito Suzuki
 Department of Allergy and Respiratory Disease, Doai-Kinen Hospital
 2-1-11 Yokozuna, Sumida-ku, Tokyo 130, Japan

Kaoru Shimada and Hajime Goto
 Department of Infectious Disease and Applied Immunology,
 Institute of Medical Science, University of Tokyo

In this study, we evaluated the clinical efficacy and safety of sparfloxacin, a new fluoroquinolone derivative, in some patients with bronchopulmonary infections (pneumonia 4 cases, acute bronchitis 7, chronic bronchitis 16, bronchiectasis 3, diffuse panbronchiolitis 2, acute pharyngolaryngitis 2, acute tonsillitis 1 and typhoid 1).

Clinical effect was excellent in 2, good in 28, fair in 4 and poor in 2 cases, with an efficacy rate of 83.3%. Organisms isolated before treatment were 13 strains. Nine out of 13 strains were eradicated after treatment (eradication rate 69.2%). Organisms which persisted after treatment were *Serratia* sp., *Pseudomonas* sp., *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pneumoniae* (1 strain each). In laboratory findings, a mild increase of GOT, GPT and LDH levels was observed in one case.