

呼吸器感染症に対する azithromycin の基礎的・臨床的検討

高本正祇・原田 進・原田泰子・石橋凡雄

国立療養所大牟田病院内科*

呼吸器感染症患者21例(急性気管支炎1例, 肺炎5例, 慢性気管支炎5例, 気管支拡張症+感染3例, 陳旧性肺結核+感染3例, 肺気腫+感染2例, 気管支喘息+感染1例, 肺気腫+肺結核+感染1例)に azithromycin 250mg または 500mg を 1日1回, 3日間食後経口投与し, 臨床効果, 安全性について検討した。判定不能の1例を除いた20例の臨床効果は, 著効8例, 有効7例, やや有効2例, 無効3例で有効率は75.0% (15/20)であった。細菌学的効果の検討では *Streptococcus pneumoniae* 1株, *Haemophilus influenzae* 1株の計2株が分離され, いずれも消失した。副作用は1例に下痢が出現し, 臨床検査値の異常変動は4例に好酸球の増多が, 1例にALPの上昇が認められた。本剤は軽症, 中等症の呼吸器感染症に有用であると思われた。

また, 上記の入院患者の中の10例(平均年齢73.4歳)に azithromycin 250mg または 500mg を 1日1回, 3日間投与した時の血中濃度の測定を行った。個々の症例において経時的な血中濃度の測定は実施できなかったが, 得られた血中濃度の推移は本剤の第I相反復投与試験の血中濃度推移と大差はなかった。

Key words : azithromycin, 体内動態, 臨床的検討

Azithromycin (AZM) はファイザー社により開発されたニューマクロライド系抗生物質である。本剤は erythromycin (EM) の14員環ラク톤にN-メチル基を導入した15員環マクロライドであり, アザライド系抗生物質とも呼ばれ, 呼吸器感染症の主要な起炎菌である *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* に対して, 従来のマクロライドに比べ強い抗菌活性を有する^{1,2)}。

本剤は単回, 反復投与と毒性, 生殖・発性毒性, 変異原性, 抗原性試験および一般薬理試験等の非臨床試験において安全性が確認され, 第I相試験でも忍容性において特に問題となる点はみられず, 臨床的有用性が期待される薬剤である³⁾。

今回我々は, AZMを呼吸器感染症患者に投与し, 呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果と副作用について検討し, 合わせて本剤の血中濃度測定を実施したのでその成績を報告する。

I. 対象および方法

1. 臨床的検討

平成4年12月より平成5年12月の間に国立療養所大牟田病院にて治療を受けた呼吸器感染症のうち本剤の治験に同意が得られた21例(血中濃度測定の10例を含む)に本剤を使用した。症例は急性気管支炎1例, 肺炎5例, 慢性気管支炎5例, 気管支拡張症+感染3例, 陳旧性肺結核+感染3例, 肺気腫+感染2例, 気管支喘息+感染1例, 肺気腫+肺結核+感染1例であった。男性12例, 女性9例, 年齢は40歳より86歳(平均年齢68.4歳), 軽症

11例, 中等症10例であった。推定起炎菌は2例で検出され, それぞれ *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* と同定された。用いられた用法・用量は, AZM 250mg 1日1回投与例が9例, 500mg 1日1回投与例が12例で, 投与期間は全例3日間であった。

臨床効果の判定は, 自覚症状, 胸部X線像, CRP, 白血球数, 赤沈値などの改善を指標とし, 極めて速やかに症状の改善を認めた場合を著効(excellent), 明らかに症状の改善を認めた場合を有効(good), 開始後症状の改善傾向を認めた場合をやや有効(fair), 症状の改善を認めない場合を無効(poor)と判定した。安全性については, 副作用と投与前後の臨床検査値について検討した。

2. AZM血中濃度の測定

慢性呼吸器疾患にて入院中の患者で, 本剤による臨床的検討を行うとともに採血が可能で本剤の治験に同意された10例に, 本剤250 mg または 500mg を 1日1回, 3日間投与し, 血中濃度の測定を行った。年齢は57~80歳(平均73.4歳), 男性7名, 女性3名, 疾患は肺炎4例, 慢性気管支炎2例, 気管支拡張症+感染1例, 陳旧性肺結核+感染1例, 肺気腫+感染1例, 肺気腫+肺結核+感染1例であった。また背景因子を検討するため, 本剤投与前にGOT, GPT, T-Bil, S-Cr, BUN, Ccrの測定を行った(Table 1-1, 1-2)。

食後に投与前採血を行い本剤250mg または 500mg を服用し, 服用後適時採血が可能ポイントで採血し, 遠心分離後-20℃に凍結保存した。測定は株式会社三菱化

学ピーシーエルに依頼し、HPLC法にて測定した。得られた血中濃度は、本剤の第I相反復投与試験の血中濃度推移の成績³⁾と比較し、検討した。

II. 成績

1. 臨床的検討

AZMの臨床成績をTable 2にまとめた。症例21は本剤投与1日後より熱発し、胸写にて左下肺野に浸潤影が出現したため、sulbactam/cefoperazoneの追加投与を行ったので臨床効果は判定不能とした。この1例を除いた20例中、著効8例、有効7例、やや有効2例、無効3例で、有効以上の割合(有効率)は75.0%であった。細菌学的効果の検討では、*S. pneumoniae* 1株、*H. influenzae* 1株の2株が分離され、2株とも消失した。

やや有効の2例は、250mg投与例の慢性気管支炎(症例6)と500mg投与例の気管支拡張症+感染(症例18)である。症例6では投与開始3日後に解熱、WBC正常化、胸部X線で改善がみられ、投与開始6日後にCRP 4+→±と改善したが、同日再び発熱が起こったため、効果不十分と考え、やや有効と判定した。症例18では解熱はしたが、咳嗽、膿性痰の改善がみられず、CRP 5.05→3.14と改善はみられたものの陰性化しなかったため、やや有効と判定した。

無効の3例は、250mg投与例の肺炎(症例13)と気管支喘息+感染(症例19)、500mg投与例の陳旧性肺結核+感染(症例20)である。症例13では熱が38℃台より下がらず、X線上の陰影が拡大し、CRP 6+→6+で不変であったことから無効と判定した。症例19では解熱がみられず、ESR 10→24、CRP →→++と悪化したため無効

と判定した。症例20では熱が37℃台より下がらず、咳嗽、胸部ラ音が消失せず、CRP 5+→5+と不変であったため無効と判定した。

副作用は1例(症例17)に中等度の下痢が出現した。下痢は本剤投与開始日より出現し、投与3日後より生菌製剤および止瀉剤を投与したところ、次第に症状は改善し、14日後に消失した。ウイルス性の下痢である可能性も考えられ、本剤との関連は「関連あるかもしれない」とした。投与前後の臨床検査値の推移をTable 3に示した。好酸球の増多が症例2(476→736→196→305)、10(126→423→525→310)、17(192→1080→423→424)、18(77→792→385→414)の4例に、ALPの上昇が症例8(217→NT→242→267)の1例に認められた。これらの程度はいずれも軽度であった。

2. AZM血中濃度の測定

AZM 250mg投与の5例の年齢は症例13が57歳で他の4例は70~80歳の範囲に分布し、また500mg投与の5例の年齢は72~78歳に分布していた。個々の症例においては、薬物速度論的パラメーター算出に十分なポイント数の採血が行えなかったため、得られた成績を健常成人を用いた第I相反復投与試験での血中濃度推移の成績と重ね合わせて示した(Fig. 1, 2)。血中濃度の範囲は250mg、500mg投与群、各々初回投与後2~2.5時間でそれぞれ0.015~0.23 μ g/ml、0.090~0.57 μ g/mlであった。250mg投与群における症例8および12、500mg投与群における症例2、11および20は初回投与後96時間から初回投与後120時間の間において、第I相反復投与試験の結果よりいずれも若干高い血中濃度を示した。

Table 1-1. Patient profiles for determination of serum levels (250 mg p.o.)

Case no.	Age (yr), Sex	Diagnosis	GOT	GPT	T-Bil	S-Cr	BUN	Ccr
4	70, F	chronic bronchitis + infection	20	22	0.2	0.9	26	69.9
8	78, F	bronchiectasis + infection	26	16	0.2	0.6	11	ND
12	80, M	pneumonia	51	31	0.3	0.7	15	67.8
13	57, F	pneumonia	22	13	0.6	0.5	5	ND
21	74, M	pulm. emphysema + infection	36	36	0.2	0.7	23	117

pulm.: pulmonary ND: not done

Table 1-2. Patient profiles for determination of serum levels (500 mg p.o.)

Case no.	Age (yr), Sex	Diagnosis	GOT	GPT	T-Bil	S-Cr	BUN	Ccr
2	74, M	chronic bronchitis + infection	14	13	0.3	0.9	12	ND
9	72, M	pneumonia	24	11	0.8	0.8	10	ND
11	75, M	pneumonia	60	49	0.3	0.8	19	ND
16	78, M	pulm. emphysema + pulm. tuberculosis + infection	16	11	0.4	1.0	16	ND
20	76, M	old pulm. tuberculosis + infection	20	17	0.3	1.3	25	65.0

pulm.: pulmonary ND: not done

Ⅲ. 考 察

アザライド系抗生物質と呼ばれるAZMは、前述したようにEMのラクトン環の9a位にN-メチル基を導入して15員環マクロライドとしたことにより、EMに比ベグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を有する¹⁾と同時に、酸に対する安定性²⁾と経口投与による良好な吸収性を獲得した⁵⁾。さらに本剤は組織内移行に優れ、各組織および血中での消失半減期も長いことから、長期間にわたり有

効な組織内濃度が得られる⁶⁾。また本剤は、食細胞内のライソソームに蓄積されて感染組織に運ばれ、菌の貪食時に放出されるという特徴がある⁶⁾。このようなユニークな体内動態から本剤は1日1回3日間投与での臨床効果が期待されている。

今回我々は、呼吸器感染症で入院中の患者10例(高齢者9例)に対する、本剤250 mgまたは500mg 1日1回3日間投与による治療時の血中濃度を測定した。

Table 2. Clinical results of azithromycin therapy

Case no.	Sex	Age (yr)	Diagnosis	Underlying disease	Treatment			Isolated organism	Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse reactions
					daily (mg)	duration (days)	total (g)				
1	F	67	acute bronchitis	chr. hepatitis (type C)	250	3	0.75	normal flora	good	unknown	—
2	M	74	chr. bronchitis + infection	chr. bronchitis	500	3	1.5	<i>H. influenzae</i>	excellent	eradicated	eosino ↑
3	M	65	chr. bronchitis + infection	chr. bronchitis	500	3	1.5	normal flora	good	unknown	—
4	F	70	chr. bronchitis + infection	chr. bronchitis walled bronchiectasis	250	3	0.75	not done	good	unknown	—
5	M	56	chr. bronchitis + infection	chr. bronchitis	500	3	1.5	not done	good	unknown	—
6	F	86	chr. bronchitis + infection	chr. bronchitis old tbc.	250	3	0.75	normal flora	fair	unknown	—
7	F	50	bronchiectasis + infection	bronchiectasis	500	3	1.5	<i>S. pneumoniae</i>	excellent	eradicated	—
8	F	78	bronchiectasis + infection	bronchiectasis	250	3	0.75	normal flora	excellent	unknown	ALP ↑
9	M	72	pneumonia	—	500	3	1.5	normal flora	excellent	unknown	—
10	F	40	pneumonia	—	500	3	1.5	(—)	excellent	unknown	eosino ↑
11	M	75	pneumonia	pulm. emphysema	500	3	1.5	normal flora	good	unknown	—
12	M	80	pneumonia	chr. bronchitis	250	3	0.75	normal flora	good	unknown	—
13	F	57	pneumonia	bronchial asthma	250	3	0.75	not done	poor	unknown	—
14	F	69	old pulm. tbc. + infection	old pulm. tbc. (secondary bronchiectasis)	250	3	0.75	normal flora	excellent	unknown	—
15	M	84	old pulm. tbc. + infection	old pulm. tbc.	500	3	1.5	normal flora	excellent	unknown	—
16	M	78	pulm. emphysema + pulm. tbc. + infection	pulm. emphysema pulm. tbc.	500	3	1.5	normal flora	excellent	unknown	—
17	M	61	pulm. emphysema + infection	pulm. emphysema	500	3	1.5	not done	good	unknown	diarrhea eosino ↑
18	F	74	bronchiectasis + infection	atypical mycobacteriosis bronchiectasis	500	3	1.5	normal flora	fair	unknown	eosino ↑
19	M	51	bronchial asthma + infection	bronchial asthma	250	3	0.75	normal flora	poor	unknown	—
20	M	76	old pulm. tbc. + infection	old pulm. tbc.	500	3	1.5	normal flora	poor	unknown	—
21	M	74	pulm. emphysema + infection	pulm. emphysema	250	3	0.75	not done	not evaluated	unknown	—

chr.: chronic pulm.: pulmonary tbc.: tuberculosis

健常成人男子を対象とした第I相試験の成績では、500mg空腹時Cmax 0.58 μ g/ml, Tmax 2.5h, T_{1/2} 61.9h (終末相), AUC₀₋₁₆₈ 4.41 μ g \cdot h/mlであった³⁾。今回は採血ポイントが十分でないため、薬物速度論的パラメータの算出は行えなかった。そこで、今回得られた成績を、健常成人を用いた第I相反復投与試験の血中濃度推

移を重ね合わせたところ、初回投与から72時間後までは両者間に大きな差は認めなかった。しかし、初回投与後96時間以降の血中濃度値(250mg投与群; 症例8および12, 500mg投与群; 症例2, 11および20)は第I相試験成績よりも若干高値を示しており、排泄の遅延が示唆された。なお、これらの高値を示した患者のBUN, S-Cr,

Table 3. Laboratory findings before and after azithromycin treatment

Case no.		ESR (mm/h)	CRP	WBC (/mm ³)	Neu. (%)	Eos. (%)	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	LDH (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	33	2+	5600	67	0	387	12.6	15.4	35	23	311	18	427	16	0.6
	A	21	0	6200	60	0	378	12.0	21.9	17	8	302	13	335	16	0.6
2	B	5	2+	11900	77	4	515	15.3	19.8	14	13	190	44	392	12	0.9
	A	5	-	6100	58	5	482	14.5	21.4	20	15	165	22	308	15	0.8
3	B	24	+	15500	73.7	1.8	449	13.2	34.3	23	15	238	16	314	15	0.7
	A	19	-	8100	54.3	3.5	438	12.9	38.8	22	14	210	16	310	15	0.7
4	B	14	1.14	6600	47	5	434	13.6	16.5	20	22	169	26	254	26	0.9
	A	12	0.68	6200	68	2	397	12.5	16.0	18	18	156	28	251	20	0.7
5	B	6	+	9000	64	1	488	16.2	16.0	24	17	204	15	160	15	0.7
	A	6	-	5000	51	1	503	16.8	13.6	26	21	199	15	341	15	0.6
6	B	ND	4+	14300	67	1	403	12.3	22.9	16	7	162	14	248	10	0.4
	A	52	\pm	4800	59	7	388	11.8	24.9	16	14	195	26	279	12	0.5
7	B	43	11.73	9400	62.6	1.0	377	12.3	26.7	27	15	146	18	469	7	0.5
	A	77	0.45	8800	61.3	1.2	369	12.1	37.1	27	26	157	20	406	12	0.5
8	B	100	5+	4900	53	2	347	11.4	17.2	26	16	217	9	469	11	0.6
	A	35	-	5700	50	6	327	11.0	30.0	24	21	267	10	364	18	0.5
9	B	34	++	11200	73.5	0.5	478	16.3	21.0	24	11	282	44	403	10	0.8
	A	15	-	8200	54	3	474	15.9	22.9	39	34	287	45	333	17	1.0
10	B	71	4+	9000	77	1.4	411	12.8	32.1	13	8	181	13	273	7	0.6
	A	18	-	5000	48.8	6.2	385	11.9	25.6	13	11	137	11	296	9	0.6
11	B	16	+	13500	70	0	387	13.1	24.9	60	49	320	76	380	19	0.8
	A	64	\pm	10600	56	0	370	12.5	25.9	45	36	291	62	378	15	0.8
12	B	52	+	6100	73	2	419	11.0	26.8	51	31	171	10	526	15	0.7
	A	42	-	4400	63	4	418	11.0	26.4	39	23	154	9	494	10	0.7
13	B	ND	6+	15000	80	2	400	12.6	12.2	22	13	209	61	316	5	0.5
	A	81	6+	17500	78	2	376	12.0	16.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
14	B	23	\pm	8400	89	0	438	13.1	21.6	26	12	158	14	333	18	0.5
	A	14	-	4500	55	8	409	11.9	23.7	24	13	131	14	349	11	0.6
15	B	80	2.9	8800	72	1	410	12.6	27.5	24	18	199	27	386	11	0.8
	A	28	0.17	6500	62	2	407	12.6	16.2	25	16	163	125	392	13	0.7
16	B	33	\pm	7700	76	2	492	16	21.5	16	11	276	23	458	16	1.0
	A	7	-	7400	60	5	450	14.3	29.5	14	12	226	22	412	14	1.0
17	B	70	18.28	9600	71	2	447	14.7	31.8	43	119	451	239	185	11	0.7
	A	53	3.59	10600	66	4	444	14.6	51.2	23	31	286	115	304	13	0.6
18	B	ND	5.05	7700	66	1	381	11.9	26.4	19	8	162	9	415	17	0.7
	A	92	3.14	6900	63	6	367	11.2	34.8	14	6	140	8	301	17	0.7
19	B	10	-	7800	81	3	419	13.6	17.0	30	37	158	30	307	10	1.0
	A	24	+	3800	68	2	452	14.8	14.0	29	28	156	30	368	11	0.9
20	B	115	5+	7300	78	2	342	9.2	36.6	20	17	277	334	216	25	1.3
	A	86	5+	7700	67	2	367	10.1	35.2	22	21	266	345	245	20	1.1
21	B	10	0.72	6300	53	2	418	12.0	21.8	36	36	118	32	470	23	0.7
	A	19	0.47	15000	84	1	433	12.6	21.8	17	22	113	29	396	23	0.7

B: before treatment A: after treatment
ND: not done

Ccrは正常域にあった。

Coatesらは若年層の健常成人12名(22歳~39歳, 平均29歳)および高齢者の健常成人12名(67歳~80歳, 平均72歳)を用いてAZMの体内動態に及ぼす加齢の影響を検討している⁷⁾。

彼らは第1日に500mg, 第2~5日に250mgを投与する5

日間療法を採用し, 第1日と第5日の時点で, 若年者群と高齢者群の薬物速度論的パラメーターを比較した。Cmaxはいずれの時点でも, 両群に差を認めなかったが, Tmax値は第1日の若年者群2.5時間, 高齢者群3.8時間, 第5日の若年者群3.2時間, 高齢者群4.8時間と, 有意な差が認められている。AUC_{0~24}は第5日に両群間に有意

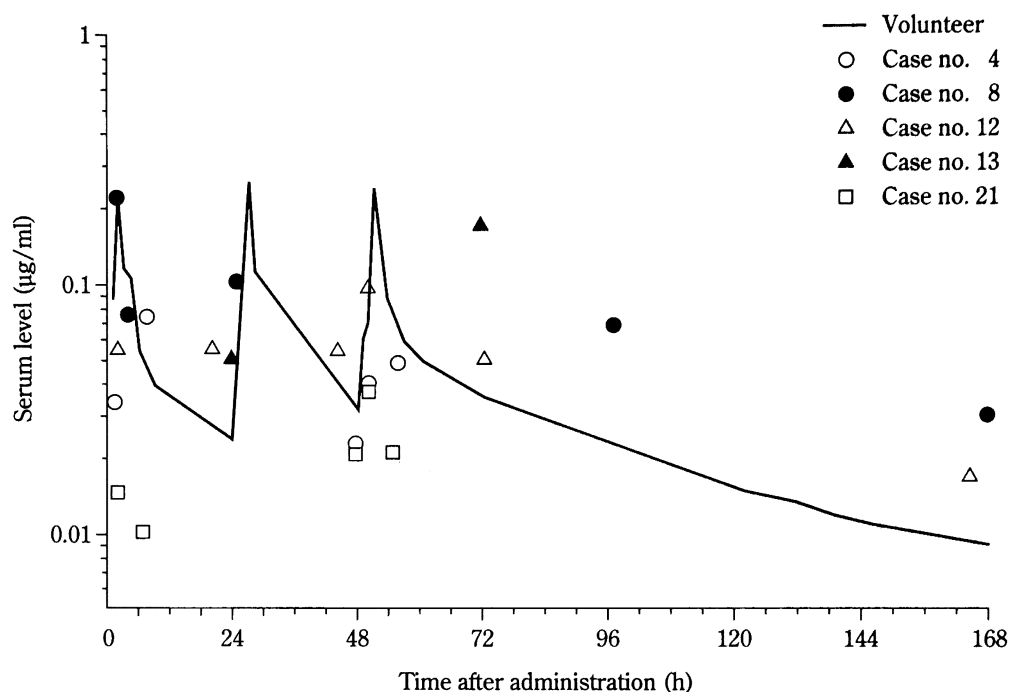


Fig. 1. Serum concentrations in patients who received azithromycin, in 250mg oral doses, for 3 days.

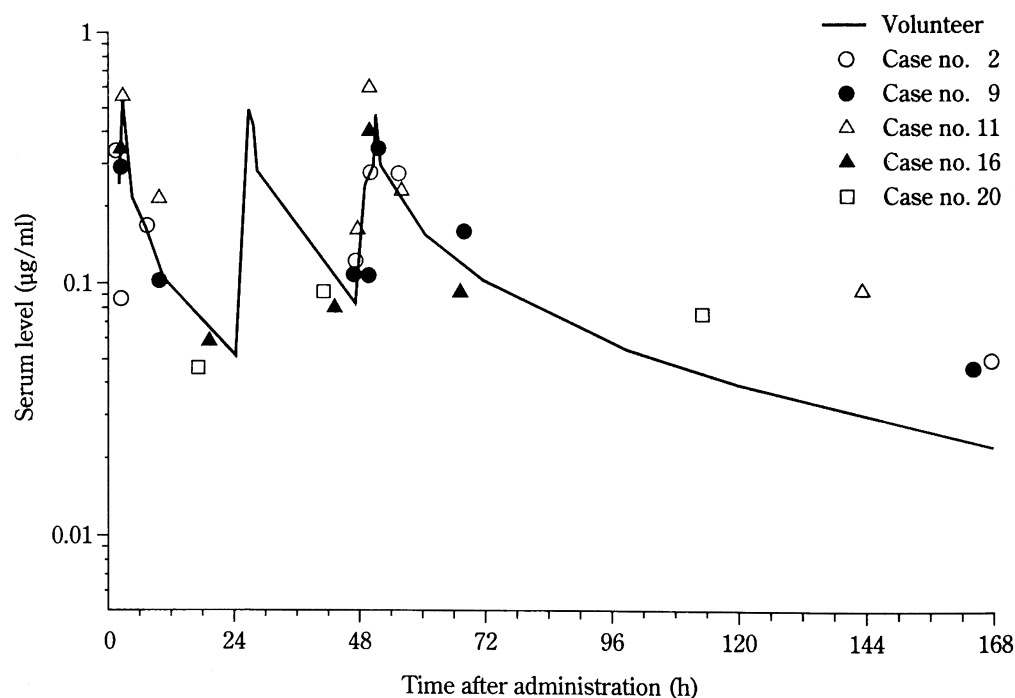


Fig. 2. Serum concentrations in patients who received azithromycin, in 500mg oral doses, for 3 days.

の差がみられ、若年者群 $2.1\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 、高齢者群 $2.7\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった。尿中排泄率には両群間に差を認めていない。

Cmin(投与後24時間の血中濃度)に両群で差がなかったこと、またAZMの尿中排泄率が6~9%にすぎないことから、第5日のAUC_{0~24}の両群の差は、高齢者群での腸管の吸収率の上昇と肝初回通過時の薬物代謝の低下に基づくものとCoatesらは推察しており、私共の治験で認めた初回投与後96時間以降の血中濃度の高値も恐らく同じ理由に因るものと思われる。

また、本邦において柴らが行った腎障害者を対象としたAZMの体内動態に関する治験においても、軽度の腎障害はAZMの体内動態に影響を与えないことが示されており⁸⁾、Coatesらの結論と同じく、高齢者に対するAZMの用法・用量は、高齢者の腎障害が軽度にとどまっている限り、成人と同じ用法・用量で可と結論される。

また、呼吸器感染症に対する本剤の使用経験では、他の抗菌薬併用のため判定不能とした1例を除いた20例中著効8例、有効7例、やや有効2例、無効3例であり、有効率75.0%の成績を得た。起炎菌が同定された2例、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*の各1株は共に消失し、本剤の*in vitro*での効果が生体内で発揮されたものと思われる。

副作用は1例に下痢が認められ、臨床検査値の異常変動は4例に好酸球増多が、1例にALPの上昇が認められたがいずれも軽度の変動であった。

以上の成績より、本剤は呼吸器感染症に有用な薬剤であると思われる。

文 献

- 1) Retsema J, Girard A, Schelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovoy R, Brennan L, Mason R: Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62, 993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1939~1947, 1987
- 2) Hardy D J, Hansey D M, Beyer J M, Vojtko C, McDonald E J, Fernandes P B: Comparative *in vitro* activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1710~1719, 1988
- 3) 島田 馨, 他: 第41回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。Azithromycin, 東京, 1994
- 4) Fiese E F, Steffen S H: Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin A. *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl. A): 39~47, 1990
- 5) Girard A E, Girard D, English A R, Gootz T D, Cimochoowski C R, Faiella J A, Haskell S L, Retsema J A: Pharmacokinetic and *in vivo* studies with azithromycin (CP-62, 993), a new macrolide with an extended half-life and excellent tissue distribution. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1948~1954, 1987
- 6) Gladue R P, Bright G M, Isaacson R E, Newborg M F: *In vitro* and *in vivo* uptake of azithromycin (CP-62, 993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at site of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 277~282, 1989
- 7) Coates P, Daniel R, Houston A C, Antrobus J H L, Taylor T: An open study to compare the pharmacokinetics, safety and tolerability of a multiple-dose regimen of azithromycin in young and elderly volunteers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 850~852, 1991
- 8) 柴 孝也, 他(3施設): 腎機能障害者におけるazithromycinの体内動態の検討。日本化学療法学会雑誌 43(S-6): 186~192, 1995

Fundamental and clinical studies of azithromycin in respiratory infection

Masahiro Takamoto, Susumu Harada, Yasuko Harada and Tsuneo Ishibashi

Department of Internal Medicine, National Ohmuta Hospital

1044-1 Tachibana, Ohmuta 837, Japan

To 10 inpatients with respiratory infection (mean age: 73.4 yr), azithromycin (AZM) was administered at a dose of 250 or 500 mg once a day for 3 days to determine its blood concentration. Although determination of blood concentration with time failed in individual subjects, the blood concentrations that were successfully determined coincided well with the results obtained by extrapolation from changes in the blood concentration in the Phase I successive administration test of AZM.

To 21 patients with respiratory infection (1 case of acute bronchitis, 5 of pneumonia, 5 of chronic bronchitis, 3 of bronchiectasia+infection, 3 of old pulmonary tuberculosis+infection, 2 of pulmonary emphysema + infection, 1 of bronchial asthma + infection, 1 of pulmonary emphysema + pulmonary tuberculosis + infection), the drug was orally administered at a dose of 250 or 500 mg once a day for 3 days to examine its clinical effect and safety. Except for 1 not evaluated case, the clinical result was assessed to be excellent in 8, good in 7 and fair in 2, and poor in 3 cases. Bacteriologically, 2 strains, 1 of *Streptococcus pneumoniae* and 1 of *Haemophilus influenzae*, were isolated. These were completely eradicated by AZM administration. As for adverse reactions due to AZM administration, diarrhea appeared in 1 case, increased eosinophils in 4 and elevated ALP in 1.