

男子淋菌性尿道炎に対する NM441 の基礎的・臨床的検討

齋藤 功¹⁾・西古 靖¹⁾・宮村 隆三²⁾・浜屋 修³⁾¹⁾東京共済病院泌尿器科* (部長 齋藤 功), ²⁾宮村医院 (院長 宮村隆三),³⁾ハマヤ皮膚科泌尿器科医院 (院長 浜屋 修)

男子淋菌性尿道炎に対する NM441 の細菌学および臨床的効果について検討した。

1) 臨床分離保存株の penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG; β -lactamase 産生株) 3 株および non-PPNG 31 株に対する NM394 の MIC 分布は $\leq 0.003 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ で, MIC₉₀ は non-PPNG で $0.2 \mu\text{g/ml}$, PPNG で $0.1 \mu\text{g/ml}$ であり, 他薬との比較では, norfloxacin, fleroxacin より優れており, sparfloxacin, levofloxacin より劣っていた。

2) 淋菌性尿道炎の患者 18 例に NM441 200mg を 1 日 2 回, 3 日間内服治療した。

3) 淋菌性尿道炎 18 例については, 主治医判定では「著効」14 例, 「有効」2 例, 「判定不能」2 例であった。UTI 薬効評価基準に合致した 11 例の総合臨床効果は「著効」8 例, 「有効」2 例, 「無効」1 例で, 有効率は 91% であった。

4) 副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Key words: NM441, 抗菌力, 淋菌性尿道炎, 臨床効果

NM441 は日本新薬株式会社で新規に合成されたキノロン系合成抗菌薬である。本薬はキノリン環骨格の 1 位と 2 位を S を介して 4 員環構造にし抗菌力を高め, さらに 7 位のピペラジン環にオキソジオキソレニルメチル基を有することにより吸収性が高められたプロドラッグ型の化合物である。本薬は腸管壁より吸収され, オキソジオキソレニルメチル基が離脱した抗菌活性体 NM394 となる。この活性体はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有する。臨床分離した保存株(淋菌)に対する NM394 の MIC は $\leq 0.003 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ であり, 他のキノロン系抗菌薬と同等の抗菌力を示すことから, 淋菌性尿道炎に対しての治療効果が期待される。

今回, 基礎的検討として当科保有の臨床分離淋菌株に対する NM394 の抗菌力を測定し, 臨床的検討として男子淋菌性尿道炎に対する本薬の有効性, 安全性を検討したので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 方法ならびに対象

東京共済病院泌尿器科で採取された淋菌感染症由来の臨床分離保存の penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG; β -lactamase 産生株) 3 株および non-PPNG 31 株に対する NM394 の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し, norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), sparfloxacin (SPFX), tosufloxacin (TFLX), levofloxacin (LVFX), fleroxacin (FLRX) の 6 種類の抗菌薬と比較検討した。

MIC の測定方法は日本化学療法学会標準法¹⁾による寒天平板希釈法で測定し, 接種菌量は 10^6 CFU/ml を用いた。

2 成績

Table 1 に *N. gonorrhoeae* (non-PPNG 31 株, PPNG 3 株) に対する各抗菌薬の MIC range, MIC₅₀ お

Table 1. Comparative susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to quinolones

| | non-PPNG (n; 31) MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | PPNG (n; 3) MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | |
|--------------|--|-------------------|-------------------|---|-------------------|-------------------|
| | range | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | range | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
| norfloxacin | $\leq 0.003 \sim 0.78$ | 0.0125 | 0.78 | 0.006 \sim 0.39 | 0.39 | 0.39 |
| ofloxacin | $\leq 0.003 \sim 0.39$ | 0.006 | 0.1 | $\leq 0.003 \sim 0.2$ | 0.1 | 0.2 |
| sparfloxacin | $\leq 0.003 \sim 0.2$ | ≤ 0.003 | 0.05 | $\leq 0.003 \sim 0.05$ | 0.05 | 0.05 |
| tosufloxacin | $\leq 0.003 \sim 0.39$ | 0.006 | 0.2 | $\leq 0.003 \sim 0.1$ | 0.1 | 0.1 |
| levofloxacin | $\leq 0.003 \sim 0.39$ | ≤ 0.003 | 0.1 | $\leq 0.003 \sim 0.1$ | 0.1 | 0.1 |
| fleroxacin | $\leq 0.003 \sim 0.78$ | 0.0125 | 0.39 | $\leq 0.003 \sim 0.39$ | 0.39 | 0.39 |
| NM394 | $\leq 0.003 \sim 0.2$ | ≤ 0.003 | 0.2 | $\leq 0.003 \sim 0.1$ | 0.05 | 0.1 |

PPNG: penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*

よび MIC₉₀ の値を示した。non-PPNG 31 株に対する NM394 の MIC は $\leq 0.003 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀ は $\leq 0.003 \mu\text{g/ml}$ で、SPFX, LVFX とほぼ同等であり、他の比較薬より数管優れていた。MIC₉₀ は $0.2 \mu\text{g/ml}$ を示し、NFLX, FLRX より 1～2 管優れていたが、OFLX, SPFX, LVFX と比し 1～2 管劣っていた。

PPNG 3 株に対する MIC は $\leq 0.003 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀ は $0.05 \mu\text{g/ml}$, SPFX とほぼ同等であり、他の比較薬より 1～3 管優れていた。MIC₉₀ は $0.1 \mu\text{g/ml}$, SPFX に 1 管劣るものの、TFLX, LVFX と同等で、NFLX, OFLX, FLRX より 1～2 管優れていた。

II. 臨床的検討

1. 対象

対象は 1992 年 12 月から 1993 年 8 月までに東京共済病院泌尿器科および表記外来を受診し、淋菌性・非淋菌性尿道炎と診断された男性患者で、治療に際し同意の得られた 21 例である。

年齢は 19～60 歳、平均 35.0 歳であった。感染機会は特殊浴湯および hostess などの職業婦人からの感染 11 例、友人からの感染 6 例、pick up からの感染 3 例、不明 1 例であった。潜伏期間は、不明な患者 2 例を除くと、4～7 日目が 11 例で、最長は 14 日目であった。また、6 例に sexually transmitted diseases (STD) 罹歴を認めた (Table 2)。

淋菌性尿道炎の診断は肉眼的に尿道分泌物の排出を認め、塗抹標本 (smear) のグラム染色標本で多核白血球 (PMNL) の細胞質内に取り込まれたグラム陰性双球菌 (GNDC) を認めることとした。さらに分離培養を行った。淋菌の分離、培養、同定および MIC の測定は尿道スミアを淋菌輸送培地「コスモ」に採取し、チョコレート寒天培地を用いて 48 時間炭酸ガス培養した後、糖分解能による方法で東京総合臨床検査センターにて実施した。

Table 2. Background of male urethritis

| Background | No. of cases | |
|--------------------------|----------------|----|
| Age (yr) | ～19 | 2 |
| | 20～29 | 6 |
| | 30～39 | 6 |
| | 40～49 | 4 |
| | 50～59 | 2 |
| | 60～ | 1 |
| Incubation period (days) | 0～3 | 4 |
| | 4～7 | 11 |
| | 8～14 | 4 |
| | unknown | 2 |
| Source of infection | friend | 6 |
| | pick up | 3 |
| | fashion health | 6 |
| | hostess | 5 |
| | unknown | 1 |
| Previous STD | Yes | 6 |
| | No | 15 |

Chlamydia trachomatis の同定は Chlamydiazyme 法 (EIA 法) を施行した。

2. 治療方法

NM441 の投与方法は 200mg を 1 日 2 回経口投与した。投与期間は原則として 3 日間であった。

3. 効果判定

効果判定は主治医判定および UTI 薬効評価基準 (第 3 版 追補)²⁾ による統一判定を行った。統一判定は淋菌に対する効果と尿道スミアまたは初尿沈渣中の白血球に対する効果を指標として、治療 3 日後 (3～4 日目) に、「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階で判定した。主治医判定は最終受診時の臨床所見を主体として、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階で判定した。

安全性については本薬投与後、新たに出現した自・他覚症状について検討した。

4. 成績

男子尿道炎と診断された 21 例中、淋菌単独感染 15 例 (71.4%)、*Chlamydia* との混合感染 3 例 (14.3%) の症例一覧を示した (Table 3)。他の 3 例は *Chlamydia* 単独感染であった。*Chlamydia* 単独感染 3 例を除き、18 例中淋菌の培養・検鏡 (染色) とともに陽性は 14 例であり、検鏡のみ陽性は 4 例であった。

淋菌性尿道炎の主治医判定では、再来院しなかった 2 例を除き、16 例中「著効」14 例 (87.5%)、「有効」2 例 (12.5%) で有効率 100% であった (Table 4)。

UTI 薬効評価基準による統一判定において、淋菌単独および混合感染症例で治療 3～4 日後に判定できた症例は 11 例であり、その内訳は「著効」8 例、「有効」2 例、「無効」1 例で有効率は 91% (10/11) であった (Table 5)。

Chlamydia 混合感染 3 例においては、治療開始 3～4 日後には淋菌はすべて消失した。一方、*Chlamydia* の消失が認められたのは 3 例中 1 例であった。主治医判定では「著効」2 例、「有効」1 例であった。UTI 薬効評価基準によると、治療 3～4 日後に判定できた症例は 2 例であり、「著効」1 例、「有効」1 例であった (Table 3)。

Chlamydia の単独感染症例を Table 6 に示す。投与方法は NM441 を 1 回 200mg で 1 日 2 回、3 日間あるいは 7 日間、または 400mg を 1 日 1 回、1 日間投与であった。1 例は 8 日後に *Chlamydia* の消失が認められた。1 例は治療 4 日後 *Chlamydia* は陽性であった。残り 1 例は再来院しなかった症例であった。主治医判定は「著効」1 例、「無効」1 例、「判定不能」1 例であった。

5. 細菌学的検討

今回の対象症例から分離され、MIC を測定し得た臨床分離の *N. gonorrhoeae* 株に対する NM394 の MIC は $\leq 0.025 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ が 8 株、 $0.05 \mu\text{g/ml}$ が 2 株、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ が 1 株であった。また、 β -lactamase を測定し得た *N. gonorrhoeae* 11 株中 PPNG 株は 2 株で、non-PPNG 9 株であった。

Table 3. Clinical summary of male gonococcal urethritis patients treated with NM441
200mg×2 3days orally

| Patient no. | Age Sex | Diagnosis | Day of observation | Symptoms | | Urethral discharge | | WBC | | Neisseria gonorrhoeae | | | Chlamydia trachomatis | Evaluation* | | Side effect | | |
|-------------|---------|--|--------------------|----------|----------|--------------------|----------|-------|-------|-----------------------|---------|--------|-----------------------|-------------|-----|-------------|-----------|---------|
| | | | | urodynia | pruritus | volume | property | smear | urine | Gram strain | smear | | | IDEIA | UTI | | Dr. | |
| | | | | | | | | | | | culture | MIC | β-lactamase | | | | | |
| 1 | 26 M | gonococcal urethritis | 0 | + | - | + | purulent | + | + | G.N.D.C. | + | ≤0.025 | - | - | | | | |
| | | | 4 | | - | - | | | 0 | 0 | - | - | | | | excellent | excellent | |
| 2 | 33 M | gonococcal urethritis | 0 | ## | - | ## | purulent | + | + | G.N.D.C. | + | ≤0.025 | - | - | | | | |
| | | | 4 | - | - | - | | | 0 | 0 | - | - | | | | excellent | excellent | - |
| 3 | 26 M | gonococcal urethritis | 0 | + | + | + | purulent | + | + | G.N.D.C. | + | ≤0.025 | + | - | | | | |
| | | | 3 | + | - | | | | - | - | - | - | | | | excellent | excellent | - |
| | | | 6 | - | - | | | | 0 | 0 | - | - | | | | | | |
| 4 | 45 M | gonococcal urethritis | 0 | - | + | ## | purulent | + | + | G.N.D.C. | + | ≤0.025 | - | - | | | | |
| | | | 1 | - | - | + | serous | - | 0 | | | | | | | | | |
| | | | 3 | - | - | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 8 | - | - | - | | | 0 | 0 | - | | | | | | | |
| | | | 25 | - | - | - | | | 0 | 0 | - | | | | | | | |
| 5 | 43 M | gonococcal urethritis | 0 | - | + | + | purulent | + | + | G.N.D.C. | + | 0.05 | - | - | | | | |
| | | | 2 | - | - | - | | | - | 0 | - | - | | | | excellent | excellent | - |
| | | | 6 | - | - | - | | | 0 | 0 | - | | | | | | | |
| | | | 18 | - | - | - | | | 0 | 0 | - | | | | | | | |
| 6 | 45 M | gonococcal urethritis | 0 | + | - | + | purulent | + | + | G.N.D.C. | + | ≤0.025 | - | - | | | | |
| | | | 2 | - | - | - | | | 0 | 0 | - | + | ≤0.025 | - | | poor | excellent | |
| | | | 5 | - | - | - | | | 0 | 0 | - | - | | | | | | |
| 7 | 19 M | gonococcal urethritis | 0 | ## | - | ## | purulent | + | + | G.N.D.C. | + | ≤0.025 | - | - | | | | |
| | | | 3 | + | - | + | serous | + | + | | - | - | | | | moderate | good | - |
| | | | 7 | - | - | - | serous | + | - | | - | - | | | | moderate | | |
| | | | 10 | - | + | + | serous | + | + | | | | | | | | | |
| 8 | 41 M | gonococcal urethritis | 0 | ## | - | ## | purulent | + | + | G.N.D.C. | + | | | - | | | | |
| | | | 2 | - | - | - | | | - | 0 | - | - | | | | excellent | excellent | |
| | | | 6 | - | - | - | | | 0 | 0 | - | - | | | | excellent | | |
| | | | 9 | - | - | - | | | - | 0 | | | | | | | | |
| 9 | 57 M | gonococcal urethritis | 0 | ## | - | ## | purulent | + | + | G.N.D.C. | + | ≤0.025 | - | - | | | | |
| | | | 4 | - | - | - | | | 0 | - | - | - | | | | excellent | excellent | |
| 10 | 36 M | gonococcal urethritis | 0 | + | - | ## | purulent | + | + | G.N.D.C. | + | | | - | | | | |
| | | | 3 | - | - | - | | | 0 | 0 | - | - | | | | excellent | excellent | |
| | | | 7 | - | - | - | | | 0 | 0 | | | | | | | | |
| 11 | 60 M | gonococcal urethritis | 0 | + | - | + | purulent | + | + | G.N.D.C. | - | | | - | | | | |
| | | | 3 | - | - | - | | | - | - | - | - | | | | | | |
| | | | 7 | - | - | - | | | 0 | 0 | - | | | | | | | |
| 12 | 22 M | gonococcal urethritis | 0 | + | - | ## | purulent | + | + | G.N.D.C. | - | | | - | | | | |
| | | | 3 | - | - | - | | | 0 | 0 | - | - | | | | | excellent | |
| 13 | 20 M | gonococcal urethritis | 0 | ## | - | + | purulent | + | + | G.N.D.C. | - | | | - | | | | |
| | | | 3 | - | - | - | | | 0 | - | - | - | | | | | excellent | |
| 14 | 33 M | gonococcal urethritis | 0 | + | - | + | purulent | + | + | G.N.D.C. | - | | | - | | | unknown | unknown |
| 15 | 33 M | gonococcal urethritis | 0 | - | + | ## | purulent | + | + | G.N.D.C. | + | 0.05 | | - | | | unknown | unknown |
| 16 | 19 M | gonococcal urethritis + chlamydial urethritis | 0 | ## | - | ## | purulent | + | + | G.N.D.C. | + | 0.20 | - | + | | | | |
| | | | 3 | - | - | - | | | | | | | | | | | excellent | - |
| | | | 20 | - | + | + | serous | + | + | | | | | | + | moderate | | |
| 17 | 27 M | gonococcal urethritis + chlamydial urethritis | 0 | - | ## | ## | purulent | + | + | G.N.D.C. | + | | | + | | | | |
| | | | 4 | - | - | - | | | 0 | 0 | - | - | | | | excellent | excellent | - |
| | | | 7 | - | + | + | serous | - | - | | | | | | | | | |
| | | | 14 | - | - | - | | | 0 | 0 | | | | | | | | |
| | | | 21 | - | - | - | | | 0 | 0 | | | | | | | | |
| 18 | 27 M | gonococcal urethritis + chlamydial urethritis | 0 | + | + | ## | purulent | + | + | G.N.D.C. | + | | + | + | | | | |
| | | | 3 | - | - | + | serous | + | + | | - | - | | | | moderate | good | |
| | | | 10 | - | - | - | | | - | - | - | - | | | | excellent | | |
| | | | 43 | - | - | - | | | - | - | - | - | | | | | | |

* UTI: criteria proposed by the Japanese UTI committee, G.N.D.C.: gram-negative diplococcus

Dr.: doctor's evaluation

Table 4. Clinical effect on classified type of infection evaluated by doctor's in charge

| Type of infection | No. of cases | Clinical effect | | | Efficacy rate (%) |
|---|--------------|-----------------|------|------|-------------------|
| | | excellent | good | poor | |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 13 | 12 | 1 | 0 | 100 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> + <i>Chlamydia trachomatis</i> | 3 | 2 | 1 | 0 | 100 |
| Total | 16 | 14 | 2 | 0 | 100 |

Table 5. Overall clinical efficacy of NM441 in gonococcal urethritis

Day 3~4

| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | WBC in smear | Cleared | Unchanged | Effect on <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |
|------------------------------|--------------|-----------|-----------|---|
| | | | | |
| Eliminated | | 8 | 2 | 10 |
| Unchanged | | 1 | 0 | 1 |
| Effect on WBC | | 9 | 2 | patient total 11 |
| | Excellent | 8 (72.7%) | | Overall effectiveness rate 10/11 (90.9%) |
| | Moderate | 2 | | |
| | Poor | 1 | | |

Table 6. Clinical summary of male *Chlamydia trachomatis* urethritis patients treated with NM441

| Patient no. | Age Sex | Diag-nosis | Day of observation | Symptoms | | Urethral discharge | | WBC | | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | | | <i>Chlamydia trachomatis</i> IDEIA | Evaluation* | | Side effect |
|-------------|---------|-----------------------|--------------------|----------|----------|--------------------|----------|-------|-------|------------------------------|-------|--------------------|---------------------------------------|-------------|-----------|-------------|
| | | | | urodynia | pruritus | volume | property | smear | urine | Gram strain | smear | | | UTI | Dr. | |
| | | | | | | | | | | culture | MIC | β -lactamase | | | | |
| 1 | 33 M | chlamydial urethritis | 0 | - | - | + | serous | + | + | - | | | | + | unknown | unknown |
| 2 | 57 M | chlamydial urethritis | 0 | - | + | + | serous | + | + | - | | | | + | excellent | - |
| | | | 6 | - | - | - | | - | - | - | | | | - | | |
| 3 | 34 M | chlamydial urethritis | 8 | - | - | - | | - | - | - | | | | - | poor | - |
| | | | 0 | - | + | ++ | serous | + | + | - | | | | + | | |
| | | | 1 | - | + | ++ | purulent | + | + | - | | | | + | | |
| | | | 4 | - | - | - | | - | - | - | | | | + | | |

* UTI: criteria proposed by the Japanese UTI committee
Dr.: doctor's evaluation

6. 副作用

副作用については、本薬の投与後、認むべき副作用は全例に認められなかった。臨床検査値については投与前後で検査を行った症例で、いずれの症例においても異常変動は認められなかった。

III. 考 察

今回、NM441 の淋菌に対する抗菌力、および男子淋菌性尿道炎に対する臨床効果を検討した。NM441 の抗菌活性体 NM394 の淋菌 (non-PPNG) に対する MIC₉₀ は、他のキノロン系抗菌薬 (NFLX, OFLX, SPFX, TFLX, LVFX, FLRX) との比較では OFLX, SPFX, LVFX に 1~2 管劣るものの、他薬に比して同等ないし 1~2 管

優れていた。PPNG に対しては SPFX に 1 管劣るものの、他薬に比して同等ないし 1~2 管優れていた。本薬が淋菌性尿道炎に対して有効な治療薬であることが細菌学的検討により示された。また、NM394 の体内動態は、NM441 200mg を服用後、最高血中濃度には 1 時間で達し、その時の血中濃度は $1.01 \pm 0.17 \mu\text{g/ml}$ を示した。消失半減期は約 9 時間であり、48 時間までの累積尿中排泄率は約 40% と報告³⁾ され、今回検討した淋菌の MIC 値をいずれも上回っており、体内動態の面からも臨床効果が期待されるものであった。

淋菌性尿道炎に対する NM441 の臨床効果を 1 回 200 mg, 1 日 2 回, 3 日間投与で検討し、UTI 薬効評価基準

に従い判定可能な症例において、治療3日後では有効率は91%、主治医判定では有効率100%と十分な臨床成績を得ることができた。他方、post gonococcal urethritis (PGU) については、再発判定が可能であった12例では再発は認められなかった。このうち、*Chlamydia* の混合感染の2例では、*Chlamydia* が残存していた。今回のデータのかぎりでは *Chlamydia* に対する NM394 の MIC³⁾ を考慮にいと、*Chlamydia* の感染(混合感染を含む)に対しては、1回200~300mg、1日2回で2週間の投与が必要であろうと考えられる。

副作用については、神経症状、アレルギー症状および

消化器症状の異常は全例に認められなかった。

臨床検査値においても、本薬によると思われる異常変動は認められなかった。

以上のことより、NM441 は安全性が高く、尿路感染症(淋菌性尿道炎)に対する有効な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29：76~79, 1981
- 2) UTI 研究会(代表：大越正秋)：UTI 薬効評価基準(第3版) 追補。Chemotherapy 39：894~932, 1991
- 3) 名出頼男, 副島林造：第42回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。NM441, 名古屋, 1994

Clinical study on NM441 in male gonococcal urethritis

Isao Saito¹⁾, Yasushi Saiko¹⁾, Ryuzo Miyamura²⁾ and Osamu Hamaya³⁾

¹⁾Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

2-3-8 Nakameguro, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

²⁾Miyamura Urological Clinic

³⁾Hamaya Dermatological & Urological Clinic

We investigated the bacteriological and clinical efficacy of NM441 in male gonococcal urethritis.

1) MIC range of NM394 against clinical isolates, 3 strains of penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG; β -lactamase producing strains) and 31 strains of non-penicillinase producing *N. gonorrhoeae* (non-PPNG; β -lactamase non-producing strains), was $\leq 0.003 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$. MIC₉₀s against non-PPNG and PPNG were 0.2 and 0.1 $\mu\text{g/ml}$, respectively, and the values were higher than those of norfloxacin and fleroxacin and lower than those of sparfloxacin and levofloxacin.

2) NM441 was orally administered to 18 patients with gonococcal urethritis at 200mg twice a day for 3 days.

3) In the doctor's evaluation, the clinical response was excellent in 14 cases, good in 2 and unknown in 2 of 18 patients with gonococcal urethritis. Eleven patients were evaluable to the criteria of Japanese UTI Committee, and the overall clinical response was excellent in 8 cases, moderate in 2 and poor in 1, showing the efficacy rate 91%.

4) No side effects nor abnormal changes of laboratory findings were noticed.