

外科領域における NM441 の基礎的、臨床的検討

横山 隆¹⁾・児玉 節¹⁾・竹末 芳生¹⁾・檜山 英三¹⁾・村上 義昭¹⁾・今村 祐司¹⁾
 山東 敬弘¹⁾・立本 直邦¹⁾・新原 主計¹⁾・水流 重樹¹⁾・佐々木 茂¹⁾・松浦雄一郎¹⁾
 三好 信和²⁾・中井 隼雄²⁾・岸 明宏³⁾・武澤 巖³⁾

¹⁾広島大学医学部総合診療部・第一外科*, ²⁾呉共済病院外科, ³⁾加計町立病院外科

新しく開発されたプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌剤である NM441 について外科領域における基礎的、臨床的検討を行い、次のような結果を得た。

1) 抗菌力: NM441 の抗菌活性本体である NM394 の臨床分離株に対する最小発育阻止濃度(MIC)を検討した結果は、次の通りであった。Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* では $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示す株が 47.1%認められた。Methicillin-resistant *S. aureus* の MIC₅₀ は $12.5\mu\text{g/ml}$ であった。Coagulase-negative *Staphylococcus* の MIC₅₀ は $0.78\mu\text{g/ml}$ であった。*Enterococcus* spp. の MIC₅₀ は $3.13\mu\text{g/ml}$ であった。

グラム陰性桿菌では、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa* の MIC₉₀ はすべて $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下と良好な抗菌力を示した。*Serratia marcescens* の MIC₉₀ は $25\mu\text{g/ml}$, *Acinetobacter calcoaceticus* の MIC₉₀ は $3.13\mu\text{g/ml}$, *Stenotrophomonas maltophilia* では $100\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 臨床的検討: NM441 を 14 例の外科的感染症に投与し、「著効」3例, 「有効」10例, 「やや有効」1例の優れた臨床効果を認めた。投与中の自他覚的副作用は認めず、投与前後の臨床検査値を検討した結果、NM441 に起因すると思われる異常は認めなかった。

Key words: NM441, 抗菌力, 外科領域感染症

NM441 は日本新薬株式会社中央研究所で創製された新しいプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌剤である。NM441 の抗菌活性本体である NM394 はグラム陽性球菌に対しては既に臨床使用されているキノロン系抗菌剤とほぼ同様であるが、グラム陰性桿菌、特に *Pseudomonas aeruginosa* に対して従来の同系薬剤より強い抗菌力を示し、実験感染症の治療成績も優れている¹⁾。外科領域の感染症にはグラム陰性桿菌によるものも比較的多く、本剤はその有用性、安全性を検討するに値する薬剤と考えられた。

そこで、外科感染巣から分離された各種細菌に対する NM394 の抗菌力を検討するとともに、臨床例に投与して有用性、安全性を検討したので報告する。

I. 成績

1. NM394 の外科感染巣分離菌に対する抗菌力

1) 材料および方法

広島大学第一外科において加療を行った患者病巣から分離した *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS), *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter calcoaceticus* について、NM441 の活性本体である NM394 および ofloxacin (OFLX), minocycline

(MINO), ampicillin (ABPC) の最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を日本化学療法学会, MIC 小委員会の定めた方法²⁾ に準拠し、寒天平板希釈法により測定した。なお、接種菌量は 10^6 cells/ml, 培地は感受性ディスク用培地 (日水) を使用した。また、*S. aureus* については methicillin (DMPPC) の MIC が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の株を methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) とし、 $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下の株を methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) とした。

2) 結果

各種臨床分離株に対する NM394 と OFLX, MINO, ABPC (*P. aeruginosa* のみ除く) の MIC 値の分布をグラム陽性球菌, グラム陰性桿菌に分けて Table 1, 2 に示した。

まずグラム陽性球菌についてみると、MSSA 34 株では、NM394 の MIC は、 $0.39 \sim >100\mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下に 47.1% が分布したが、MIC₅₀ は $3.13\mu\text{g/ml}$ であった。他の薬剤と比較すると OFLX とほぼ同等、ABPC, MINO より劣っていた。MRSA 94 株では、NM394 の MIC 分布は $1.56 \sim >100\mu\text{g/ml}$ であったが、MIC₅₀ は $12.5\mu\text{g/ml}$ であった。他の薬剤と比較すると OFLX, MINO とほぼ同等、ABPC より優れていた。

CNS 54 株では、NM394 の MIC の分布は $\leq 0.05 \sim 50\mu\text{g/ml}$ であり、MIC₅₀ は $0.78\mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力を

Table 1. Antibacterial activities of NM394 and reference compounds against clinical isolates (gram-positive cocci)

Organisms (No. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$): 10^6 CFU/ml		
		Range	50%	90%
methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (34)	NM394	0.39~>100	3.13	12.5
	ofloxacin	0.39~ 25	0.78	12.5
	ampicillin	≤ 0.05 ~ 50	0.2	3.13
	minocycline	≤ 0.05 ~ 25	0.2	12.5
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (94)	NM394	1.56~>100	12.5	12.5
	ofloxacin	0.78~>100	12.5	12.5
	ampicillin	12.5 ~ 50	25	50
	minocycline	0.1 ~ 25	12.5	25
coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> (54)	NM394	≤ 0.05 ~ 50	0.78	25
	ofloxacin	≤ 0.05 ~ 25	1.56	12.5
	ampicillin	≤ 0.05 ~>100	1.56	12.5
	minocycline	≤ 0.05 ~ 25	0.1	0.2
<i>Enterococcus</i> spp. (66)	NM394	0.39~>100	3.13	50
	ofloxacin	0.78~ 100	6.25	100
	ampicillin	0.78~ 100	1.56	50
	minocycline	≤ 0.05 ~ 25	6.25	12.5

Table 2. Antibacterial activities of NM394 and reference compounds against clinical isolates (gram-negative rods)

Organisms (No. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$): 10^6 CFU/ml		
		Range	50%	90%
<i>Escherichia coli</i> (31)	NM394	≤ 0.05 ~ 3.13	≤ 0.05	≤ 0.05
	ofloxacin	0.1 ~ 50	0.2	0.2
	ampicillin	3.13~>100	6.25	>100
	minocycline	0.78~ 50	1.56	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (16)	NM394	≤ 0.05 ~ 0.2	0.1	0.1
	ofloxacin	0.1 ~ 1.56	0.2	0.39
	ampicillin	12.5 ~ 50	50	50
	minocycline	0.78~>100	1.56	6.25
<i>Klebsiella oxytoca</i> (3)	NM394	≤ 0.05 ~ 1.56	≤ 0.05	1.56
	ofloxacin	0.2 ~ 25	0.2	25
	ampicillin	50 ~>100	50	>100
	minocycline	0.78~ 1.56	1.56	1.56
<i>Enterobacter cloacae</i> (17)	NM394	≤ 0.05 ~ 0.2	≤ 0.05	0.1
	ofloxacin	0.1 ~ 0.78	0.2	0.39
	ampicillin	6.25~>100	>100	>100
	minocycline	0.78~ 6.25	3.13	6.25
<i>Enterobacter aerogenes</i> (6)	NM394	≤ 0.05 ~ 0.1	≤ 0.05	0.1
	ofloxacin	0.2	0.2	0.2
	ampicillin	>100	>100	>100
	minocycline	1.56	1.56	1.56
<i>Citrobacter freundii</i> (9)	NM394	≤ 0.05 ~ 0.1	≤ 0.05	0.1
	ofloxacin	≤ 0.05 ~ 0.78	0.2	0.78
	ampicillin	3.13~>100	>100	>100
	minocycline	1.56~ 3.13	1.56	3.13
<i>Serratia marcescens</i> (5)	NM394	0.1 ~ 25	0.1	25
	ofloxacin	0.39~ 100	0.39	100
	ampicillin	>100	>100	>100
	minocycline	6.25~>100	6.25	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (70)	NM394	0.2 ~ 3.13	0.39	0.78
	ofloxacin	0.78~ 12.5	3.13	3.13
	minocycline	0.78~>100	25	25
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (6)	NM394	3.13~ 100	6.25	100
	ofloxacin	1.56~ 50	3.13	50
	ampicillin	>100	>100	>100
	minocycline	0.2 ~ 1.56	0.2	1.56
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (3)	NM394	0.1 ~ 3.13	0.78	3.13
	ofloxacin	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
	ampicillin	3.13~ 50	50	50
	minocycline	0.1 ~ 1.56	0.1	1.56

認めた。他の薬剤と比較すると OFLX, ABPC とほぼ同等, MINO より劣っていた。

Enterococcus spp. 66 株の MIC 分布は 0.39~>100 $\mu\text{g/ml}$ であり, MIC₅₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と比較的良好な抗菌力を示した。他の薬剤と比較すると OFLX よりはやや優れていた。

グラム陰性桿菌についてみると, *E. coli* 31 株では, NM394 の MIC₉₀ は $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$ ときわめて優れた抗菌力を示した。比較したどの薬剤よりも優れていた。

K. pneumoniae 16 株の NM394 の MIC₉₀ は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ ときわめて優れた抗菌力を示した。比較したどの薬剤よりも優れていた。

K. oxytoca はわずか 3 株のみであったが, すべて 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布していた。

E. cloacae 17 株の NM394 の MIC の分布は $\leq 0.05\sim 0.2\mu\text{g/ml}$ ときわめて良好な抗菌力を示した。比較したどの薬剤よりも優れた抗菌力であった。

E. aerogenes 6 株の NM394 の MIC 分布は $\leq 0.05\sim 0.1\mu\text{g/ml}$ ときわめて良好な抗菌力を示した。比較したどの薬剤よりも優れた抗菌力であった。

C. freundii 9 株の NM394 の MIC 分布は $\leq 0.05\sim 0.1\mu\text{g/ml}$ ときわめて優れた抗菌力を示した。比較したどの薬剤よりも優れていた。

S. marcescens はわずか 5 株であったが, 4 株が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し, 良好な抗菌力を示した。比較したどの薬剤よりも優れた抗菌力を有していた。

P. aeruginosa は一般的に薬剤に耐性菌が多いが, NM394 ではその MIC 分布は 0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$ ときわめて良好な抗菌力を示し, MIC₉₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。比較したどの薬剤よりも優れた抗菌力を示した。

S. maltophilia は 6 株と少数であるが, すべての株が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上と高い MIC であった。他剤と比較すると ABPC よりは優れていたが, MINO, OFLX より劣っていた。

A. calcoaceticus も 3 株と少数であったが, すべての株が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

2. NM441 の臨床的検討

1) 対象, 投与方法および判定基準

臨床的検討は広島大学第一外科および関連病院の外科において加療を行った外科感染症患者で同意の得られた 14 例を対象に行った。

投与方法は 1 回 100~200mg を 1 日 2 回朝夕投与した。

臨床効果の判定は次のように定めた。

著効(Excellent) : 投与 3 日以内に主要自他覚症状・所見の改善または消失が得られたもの

有効(Good) : 投与 5 日以内に主要自他覚症状・所見の改善または消失が得られたもの

やや有効(Fair) : 投与 7 日以内に主要自他覚症状・所見の改善が得られたもの

無効(Poor) : 7 日以上投与しても主要自他覚症状・所見の改善が得られないもの

なお, 副作用の検討は投与中の自他覚的所見, 臨床検査値の異常は投与前後に採血して, その値の変動で判定し, 判定の基準は日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会の判定基準³⁾に従った。

2) 結果

症例の一覧表を Table 3 に示した。すなわち対象となった外科感染症は創傷の二次感染 4 例, 感染性粉瘤 3 例, 術後創感染 2 例, 瘻道 2 例, 肛門周囲膿瘍 1 例, 蜂巣炎 1 例, 皮下の化膿症 1 例であった。投与前に病巣から細菌を検出した症例は 13 例で, 検出菌は CNS 3 株, *S. aureus* 3 株, α -*Streptococcus* 2 株, *E. cloacae* 2 株, *Staphylococcus epidermidis* 2 株, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *S. maltophilia*, *Corynebacterium* sp. 各 1 株であった。臨床効果は「著効」3 例, 「有効」10 例, 「やや有効」1 例で, 「有効」以上の有効率は 92.9% であった。細菌学的効果は検討し得た 13 例中「菌消失」12 例, 「部分消失」1 例であった。投与中に本剤に起因すると思われる副作用は認めなかった。

投与前後で採血し, 臨床検査値異常を検討し得たのは Table 4 に示した通り 13 例で, これらの中には本剤に起因すると考えられた異常は認められなかった。

II. 考 察

NM441 の抗菌活性本体である NM394 の抗菌力からみると本剤は従来のキノロン剤に比較してグラム陰性桿菌に対して抗菌力が強くなっていた。外科領域感染症における経口剤として対象となる疾患でグラム陰性桿菌が問題となるのは消化管と関連を有する疾患, 例えば胆嚢炎, 肛門周囲膿瘍, 消化器疾患手術後の創感染と皮膚軟部組織感染の難治化した感染である。グラム陰性桿菌の中でも, 最も化学療法上問題となるのは *P. aeruginosa* である。*P. aeruginosa* には経口剤で十分効果を期待し得る抗菌力を持つ薬剤はきわめて少ない。その点では本剤はユニークな薬剤である。我々の臨床例の検討でも *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌すべてが除菌されており, 優れた抗菌力を反映していると考えられた。

しかし, 外科的なグラム陰性桿菌感染症, 特に緑膿菌感染を起こす患者では高齢者や臓器障害を有する場合が少なくない⁴⁾。従って, 薬剤の安全性が重要である。我々の臨床例の検討では本剤に起因すると思われる副作用, 臨床検査値異常は認めず, その点でも本剤は有用な薬剤と考えられた。

Table 3. Clinical results of NM441 administration

Case No.	Age Sex	Infection disease	Basic or combined disease	Organism Isolated (MIC of NM394)		Administration			Clinical course	Clinical efficacy	Side effects
				before	after	daily dose (mg × times)	days	total dose (g)			
1	46 M	Periproctal abscess	Progressive systemic sclerosis	<i>K. pneumoniae</i> (≤0.025) <i>α-Streptococcus</i> (0.78)	—	200×2	5	2.0	Pus discharge disappeared CRP, WBC improved Sign of inflammation disappeared	Good	—
2	81 M	Postoperative wound infection	—	<i>P. aeruginosa</i> (0.20)	—	200×2	5	1.8	Pus discharge disappeared Sign of inflammation disappeared	Good	—
3	59 F	Postoperative wound infection	Ileocecal abscess	<i>E. faecalis</i> (1.56)	—	100×2	5	1.0	Pus discharge disappeared WBC improved Sign of inflammation disappeared	Good	—
4	84 F	Subcutaneous abscess	—	<i>S. aureus</i> (0.10)	pus (—)	200×2	5	2.0	Pus discharge disappeared CRP, WBC improved	Good	—
5	97 M	Wound infection	Prostatic hypertrophy Arteriosclerosis	<i>Corynebacterium</i> sp. (0.05) <i>α-Streptococcus</i> (3.13)	pus (—)	200×2	7	2.8	Pus discharge disappeared WBC improved Sign of inflammation improved	Good	—
6	42 M	Phlegmon	—	<i>S. aureus</i> (0.20)	—	200×2	5	2.0	Pus discharge disappeared Sign of inflammation disappeared	Excellent	—
7	68 M	Felon	Diabetes mellitus	CNS (0.20)	—	200×2	5	2.0	Pus discharge disappeared Sign of inflammation disappeared	Excellent	—
8	47 F	Wound infection	—	—	—	200×2	6	2.4	Pus discharge disappeared Sign of inflammation improved	Good	—
9	28 M	Infected atheroma	—	<i>S. aureus</i> (0.20)	—	200×2	4	1.6	Pus discharge disappeared Sign of inflammation improved	Good	—
10	60 M	Wound infection	—	<i>E. cloacae</i> (0.05)	—	200×2	5	2.0	Pus discharge disappeared Sign of inflammation improved	Good	—
11	85 M	Infected atheroma	—	<i>S. epidermidis</i> (0.10)	—	200×2	5	2.0	Pus discharge disappeared Sign of inflammation improved	Good	—
12	71 F	Felon	—	<i>E. cloacae</i> (≤0.025) CNS (0.39)	—	200×2	5	2.0	Pus discharge disappeared Sign of inflammation improved	Excellent	—
13	84 M	Wound infection	Arteriosclerotic heart disease Chronic bronchitis Osteoporosis	<i>S. maltophilia</i> (1.56)	—	200×2	8	3.2	Pus discharge disappeared Sign of inflammation decreased gradually	Fair	—
14	29 F	Infected atheroma	—	CNS (0.10) <i>S. epidermidis</i> (0.10)	CNS (0.20)	100×2	5	1.0	Sign of inflammation improved	Good	—

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 4. Laboratory findings before and after administration of NM441

Case No.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (KA)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (mm)
1	B	523	13.7	41.8	14900	24.9	22	36	197*	15	0.74	1.7	
	A	515	13.5	40.5	9800	25.8	23	39	199*	18	0.84	≤0.3	
3	B	326	10.1	32.1	13030	53.7	22	22	5.4	11.8	0.8	4.5	86
	A	328	10.1	31.7	7080	55.0	21	28	5.4	11.5	0.4		
4	B	437	13.4	40.8	9700	14.7	14	7	5.7	17	0.8	8.7	66
	A	425	13.6	41.2	7700	16.8	15	9	6.2	20	0.9	1.1	48
5	B	407	13.3	39.5	9200	12.6	14	6	8.8	19	0.9	0.8	15
	A	420	13.6	40.1	4600	14.1	16	6	7.0	28	0.9	0.3	7
6	B	515	16.3	48.1	11000	19.0	13	16	7.9	18	1.0	1.2	7
	A	496	15.7	45.2	8600	18.2	15	8	6.5			0.8	8
7	B	426	14.3	42.3	9800	19.8	18	15	6.8	18	0.4	0.1	5
	A	408	14.1	41.0	8000	16.9	19	16	5.8	19	0.5	0.2	7
8	B	430	13.0	39.0	9600	33.4	12	10	4.1	16	0.9	0.7	25
	A	425	13.2	41.0	7800	34.1	15	9	6.1	18	0.8	0.6	12
9	B	475	14.9	43.8	9100	24.2	15	15	4.5	10	0.9	0.9	10
	A	479	15.1	44.3	6900	26.4	17	19	4.8	10	0.9	0.6	9
10	B	409	12.7	37.6	7500	21.5	13	8	6.0	14	0.9	0.9	11
	A	396	12.9	38.5	6800	22.2	12	10	7.2	16	0.8	0.8	12
11	B	414	13.8	40.1	7500	14.9	33	25	7.1	16	1.3	0.1	7
	A	410	13.5	41.5	6800	16.8	23	25	7.8	15	1.2	0.2	10
12	B	438	13.8	40.4	6600	20.2	16	12	7.0	12	0.7	0.3	14
	A	445	13.5	41.2	5700	19.4	15	13	6.5	14	0.8	0.2	10
13	B	399	12.0	37.2	10900	18.9	25	13	8.6	21	1.1	1.7	20
	A	332	12.1	39.4	8600	19.2	28	17	6.5	20	1.0	0.8	18
14	B	441	13.6	43.6	7740	19.5	31	27	3.8	8.0	0.5	0.5	
	A	436	13.3	43.1	6780	24.2	34	28	4.0	10.9	0.5	0.5	

*: U/l

B: before A: after

文 献

- 1) 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
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の再改訂について. Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬

- による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案. Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 4) 横山 隆, 児玉 節, 檜山英三, 竹末芳生, 村上義昭, 宮本勝也, 山東敬弘: 外科領域の緑膿菌感染症. Today's Therapy 18: 19~22, 1994

Laboratory and clinical studies on NM441 in surgery

Takashi Yokoyama¹⁾, Takashi Kodama¹⁾, Yoshio Takesue¹⁾, Eiso Hiyama¹⁾,
Yoshiaki Murakami¹⁾, Yuji Imamura¹⁾, Takahiro Santo¹⁾, Naokuni Tatsumoto¹⁾,
Kanae Shinbara¹⁾, Shigeki Tsuru¹⁾, Shigeru Sasaki¹⁾, Yuichiro Matsuura¹⁾,
Nobukazu Miyoshi²⁾, Hayao Nakai²⁾, Akihiro Kishi³⁾ and Gen Takezawa³⁾

¹⁾First Department of Surgery and Department of General Medicine, Hiroshima University Hospital
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

²⁾Department of Surgery, Kure Kyosai Hospital

³⁾Department of Surgery, Kake Town Hospital

NM441, a newly-developed prodrug type of quinolone antibacterial agent, was examined for its antibacterial activity and clinical efficacy in the field of surgery, and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity: MICs of NM394, the active form of NM441, against clinical isolates from patients were measured. As a results, 47.1% of strains of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* had 0.78 μ g/ml or lower of MIC values. MIC₅₀ values against methicillin-resistant *S. aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus* and *Enterococcus* spp. were 12.5, 0.78 and 3.13 μ g/ml, respectively.

As for gram-negative rods, all of MIC₉₀ values against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii* and *Pseudomonas aeruginosa* were 1.56 μ g/ml or lower, showing the favorable antibacterial activities. MIC₉₀ values against *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Stenotrophomonas maltophilia* were 25, 3.13 and 100 μ g/ml, respectively.

2) Clinical efficacy: NM441 was administered to 14 patients with infections in surgery. The clinical efficacy was excellent in 3 cases, good in 10 and fair in 1. None of the patients developed side effects or abnormal changes of laboratory findings that might be attributed to the treatment.