尿路感染症の化学療法に関する研究

九州大学医学部泌尿器科学教室 日 高 正 昭
(主任: 百瀬俊郎教授)

STUDIES ON CHEMOTHERAPY OF URINARY TRACT INFECTION

Masaaki Hidaka

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University (Director: Prof. S. Momose)

Chemotherapy plays the most important role in the treatment of urinary tract infections. It is necessary for the effective treatment to classify causative microorganisms and to determine drug sensitivity of the bacteria, and administration of chemotherapeutic agents for the treatment of patients with renal failure should be carefully carried out. The author classified 145 strains of the bacteria cultured from outpatients with urinary tract infection at our clinic from January to December in 1966, and examined their sensitivities to 8 of chemotherapeutic agents. *E. coli* (39.3%) and *Staphilococci* (11.1%) were most frequently found, and they showed high sensitivity to KM, CL and NF. The results in the present experiment were compared with the results in the experiments described in our 4 preceding reports, and the same tendency in their results was observed.

CP and KM were frequently used for the treatment of 52 in-patients with renal failure from 1962 to 1966. Nephrotoxicity of KM has been reported by many authors, and therefore; I observed the effect of KM on renal function, clinically and experimentally at our department. Serum concentration of KM in anuric patients persisted at so high level as 33 mcg/ml even at 35th hour after single intramuscular injection of 1.0 gm. 24% in an average of KM, however, was eliminated by hemodialysis for 4 hours from serum whose level was 1 hour after intramuscular injection. Three groups of rabbits were made for the observation of the experiments; 1) normal group, 2) impaired renal function group, 3) infected impaired renal function group, and each group of them was further divided into two subgroups according to dosage of KM, small dosage group (50 mg/kg/day) and large dosage group (300 mg/kg/day). Group 1: In the small dosage group, there was no nephrotoxic effect for 20 days. (Group A) In the large dosage group, the mortality caused by KM was 80% within 20 days. (Group B) Group 2: In the small dosage group, all were survived for 20 days. (Group C) All were died within 12 days in the large dosage group. (Group D) Group 3: The rate of survival for 20 days in the small dosage group was 75%, renal infections were not cured, however. (Group E) The mortality in the large dosage group was 80% for 20 days, and all infections were cured. (Group F) Occurrence of the renal damage which is degeneration of tubular epithelium, caused by KM is found in individuals in whose serum was accumulated.

In conclusion, to the accumulation of KM in the serum of the patient with renal failure should be paid much attention in case KM is administered for the treatment.

I. 緒 言

尿路感染症の治療は他の感染症と同様に化学療法が主体となるが、相ついで登場する化学療法剤もそれぞれ一長一短があつて、なお切札的な役割を演ずるものがない。私も尿路感染症の研究に着手して以来、すでに各種の薬剤について検討を加えて来たが^{8) 34) 36) 37)}、尿路感染症の化学療法が現在大きな障壁の前に頓座していることを痛感している。

この理由として種々の原因があげられるが、いずれにしても宿主側、細菌側、そして薬剤の各方面より根本的に再検討し、現在なお最大の武器である化学療法の進むべき道を究明する必要に迫られている。

化学療法が普及するにつれて尿路感染菌は次第に変貌しつつあり、とくに無批判とも思える抗生剤の乱用によつて耐性菌の増加が指摘されている。私どもの教室では1959年以来尿路感染菌の実態について鋭意研究を進め、

私もすでに1964年および1965年度の調査成績を共同研究者とともに報告したが³⁵⁾、今回はさらに1966年度のそれを加えて綜括し、化学療法剤に対する細菌側の態度が年次的に如何なる変遷を示しつつあるかを考察し、現段階における適正化学療法剤の選択について私見を述べてみたいと思う。

一方、尿路感染症ではその原因であると、結果であるとかかわらず、腎機能障害を伴うものが多く、一般感染症とは異なつた配慮が要望されている。しかしながらこのような場合如何なる薬剤をどのような方法で投与するのが適切であるかは、十分解明されておらず、また常用化学療法剤の中にも腎毒性を示すという薬剤も指摘されていて、一層複雑な問題を提起している。そこで私は当教室における過去の化学療法剤の使用状況を調査し、腎機能害例における化学療法剤の動態を追究し、尿路感染症治療に依然有力な薬剤である Kanamycin を中心に、その腎毒性および腎機能障害時における影響を実験的に追求したので報告し、諸賢のご批判を仰ぎたいと考えている。なお本研究は当教室における尿路感染症研究班の原著として、占部⁵⁴⁾55)56)、熊沢²⁴⁾25)、檜橋³⁸⁾につづくものであるから、その第7報として報告する。

II. 尿路感染分離菌とその化学療法剤感受性

1. 検査方法および材料

1966年1月より12月までの1年間に九大泌尿器科外来を受診し、尿路感染症と診断された、あるいはそれと予測された患者の一部を対象として、膀胱尿をカテーテルにより無菌的に採尿した。被検尿は一部を遠心沈澱し、沈渣をメチレンブルー単染色、グラム染色にて鏡検した。さらに尿の一部を用いてハートインフュージョン寒天平板培地に培養し、37℃、18—24時間後に発育した集落について鑑別培養を行ない菌種を同定した。なお腸内

細菌の分類は Kaufman、坂崎⁴⁵⁾のそれに準拠した。これらの菌についてペニシリン (PC)、ストレプトマイシン (SM)、クロラムフェニコール (CP)、テトラサイクリン (TC)、エリスロマイシン (EM)、コリスチン (CL)、カナマイシン (KM)、ニトロフラントイン (Nf) の8種化学療法剤に対する感受性検査を行なつた。なお培地はハートインフュージョン寒天培地を用い、金沢らの方法で昭和薬品製の感受性ディスクを用いた。

2. 検査成績

1) 尿路感染症より分離された菌

検出菌は 145株 であり、大別すると球菌37株 (25.6%)、桿菌97株 (66.9%)、不明菌11株 (7.6%) である。その内訳は大腸菌57株 (39.3%)、変形菌10株 (6.9%)、緑膿菌5株 (3.4%)、アクロモバクター3株、クレブジエラ2株、クロアカ、アルカリ糞便菌おのおの1株、グラム陰性桿菌17株、ブドウ球菌16株 (11.1%)、レンサ球菌1株、グラム陽性球菌19株、不詳桿、球菌おのおの1株、不明菌11株となつた (第1表)。

a) 分離菌の疾患別発現頻度

尿路感染症を4群に大別し、その各群より分離された菌の種類を検討してみた。

i) 膀胱炎

分離された菌は94株であり大腸菌37株 (38.1)、ブドウ球菌11株 (11.7%)、変形菌6株 (6.4%)、緑膿菌4株 (4.3%)、アクロモバクター、アルカリ糞便菌おのおの1株、クレブジエラ2株、グラム陰性桿菌12株、不詳桿菌1株、レンサ球菌1株、グラム陽性球菌11株、不詳球菌1株、不明菌6株となつている。

ii) 腎盂腎炎

分離された菌は37株であり大腸菌14株 (37.8%)、ブドウ球菌4株 (1.1%)、変形菌、クロアカ、アクロモバク

第1表 尿路感染分離菌 (1966年)

菌種 疾患	ブドウ 球菌	連鎖 球菌	グラム 陽性 球菌	不詳 球菌	大腸菌	変形菌	緑膿菌	クロ アカ	アクロ モバク ター	アルカ リ性糞 便菌	クレブ ジエラ	グラム 陰性 桿菌	不詳 桿菌	不明菌	計
膀胱炎	11	1	11	1	37	6	4		1	1	2	12	1	6	94
腎盂腎炎	4		7		14	1		1	1			5		4	37
膀胱炎 + 腎盂腎炎	1		1		4	2	1		1					1	11
尿道炎					2	1									3
計	16 (11.1)	1	19	1	57 (39.3)	10 (6.9)	5	1	3	1	2	17	1	11	145

( ) は%

ターおのおの1株（0.3%）,グラム陰性桿菌5株,グラム陽性球菌7株,不明菌4株であつた。

iii) 膀胱炎+腎盂腎炎

上部・下部尿路ともに感染のみられたものをまとめると、分離菌数は11株であり、大腸菌4株（36.3%）,変形菌2株,緑膿菌,アクロモバクター,ブドウ球菌,グラム陽性球菌,不明菌おのおの1株であつた。

iv) 尿道炎

尿道に限局された非特異性炎症からは3株が分離され、大腸菌2株,変形菌1株であつた。

b) 年次的変遷

以上の成績を当教室における以前の報告,すなわち1959年⁵⁴⁾ (154株),1961年²⁴⁾ (215株),1964・65年(435株)のそれと菌種別の発現頻度を比較してみると次のごとくである。

まずブドウ球菌は45.5%より32.1%,14.8%,11.1%と年々減少している。次に大腸菌は19.1%より13.0%と一時減少したが1964・65年には37.9%と著明に増加し、今回も39.3%と若干の増加をみている。なお変形菌は

9.7%→6.5%→7.3%→6.9%→とあまり変動がなく、緑膿菌は3.2%→12.1%→4.0%→3.4%と一時的に増加がみられたが、あとはほとんど変動がない。これらを総括して示すと第1図のごとくである。

2) 分離菌の化学療法剤感受性

検査方法の項で述べたごとく、8種類の化学療法剤に対する感受性検査を前項に記載した145株について行なつた。発現頻度の高いブドウ球菌,大腸菌,変形菌,緑膿菌の4種について年次的にまとめた結果は次のとおりである。

a) 菌種別年度別感受性検査成績

i) ブドウ球菌

第2表のごとく高度感受性菌がもつとも多いのはKMの60%であり、次いでCPの57%である。以下EM46%,TC40%,Nf33%,SM27%,CL14%,PC7%の順になつている。

高度感受性菌と中等度感受性菌を合わせると、やはりKMの80%が最高を示し、Nfにも79%と感受性率が高い。SM,CP,EMには60%台の感受性を示し、

第2表　ブドウ球菌の8種化学療法剤に対する感受性

1959
1961
1964—1965
1966

70株
69株
65株
15株

	年	P C	S M	C P	T C	E M	C L	K M	N F
—	1959	24 (33)	17 (21)	6 (9)	9 (13)	4 (6)	24 (37)		
	1961	30 (43)	14 (21)	6 (9)	11 (16)	6 (9)	27 (39)	2 (3)	
	1964—1965	19 (29)	22 (34)	14 (22)	9 (14)	9 (14)	19 (30)	6 (10)	9 (16)
	1966	10 (67)	5 (33)	3 (21)	0	5 (33)	9 (60)	0	0
+	1959	15 (21)	9 (11)	5 (7)	18 (27)	4 (6)	16 (25)		
	1961	12 (17)	9 (13)	4 (6)	20 (29)	3 (4)	15 (22)	2 (3)	
	1964—1965	13 (20)	9 (15)	13 (20)	17 (27)	11 (18)	14 (22)	9 (14)	10 (16)
	1966	3 (20)	1 (7)	2 (14)	8 (53)	1 (7)	1 (7)	3 (20)	3 (20)
++	1959	16 (22)	17 (21)	7 (10)	9 (13)	7 (10)	12 (19)		
	1961	15 (22)	18 (26)	11 (17)	13 (19)	5 (7)	12 (17)	2 (3)	
	1964—1965	13 (20)	13 (20)	10 (16)	12 (19)	11 (18)	15 (24)	19 (30)	29 (47)
	1966	1 (7)	5 (33)	1 (7)	1 (7)	2 (14)	3 (20)	3 (20)	7 (46)
+++	1959	17 (24)	37 (46)	51 (74)	31 (46)	53 (78)	13 (20)		
	1961	12 (17)	28 (41)	48 (69)	25 (36)	55 (80)	15 (22)	63 (91)	
	1964—1965	20 (31)	20 (31)	27 (42)	25 (40)	32 (50)	15 (24)	29 (46)	13 (21)
	1966	1 (7)	4 (27)	8 (57)	6 (40)	7 (46)	2 (14)	9 (60)	5 (33)
(++) (+++)	1959	(46)	(67)	(84)	(59)	(88)	(39)		
	1961	(39)	(67)	(86)	(55)	(87)	(39)	(94)	
	1964—1965	(51)	(51)	(58)	(59)	(68)	(48)	(76)	(68)
	1966	(14)	(60)	(64)	(47)	(60)	(33)	(80)	(79)

( ) 内は%

第3表 大腸菌の8種化学療法剤に対する感受性

1959 20株
1961 41株
1964—1965 146株
1966 47株

	年	P C	S M	C P	T C	E M	C L	K M	N F
—	1959	17 (85)	5 (31)	5 (25)	8 (40)	12 (60)	3 (17)		
	1961	29 (71)	4 (10)	10 (24)	18 (44)	22 (54)	3 (7)	0	
	1964—1965	103 (70)	61 (42)	53 (37)	47 (32)	20 (15)	10 (8)	10 (7)	18 (13)
	1966	46 (98)	29 (63)	25 (56)	22 (47)	5 (11)	0	1 (2)	2 (4)
+	1959	2 (10)	2 (13)	2 (10)	1 (5)	6 (30)	3 (17)		
	1961	4 (10)	15 (37)	1 (3)	1 (3)	13 (32)	6 (15)	1 (3)	
	1964—1965	18 (12)	33 (22)	15 (10)	24 (16)	69 (47)	19 (13)	15 (10)	38 (24)
	1966	0	5 (11)	1 (2)	8 (17)	26 (55)	3 (6)	3 (6)	8 (18)
++	1959	0	5 (31)	4 (20)	8 (40)	1 (5)	3 (17)		
	1961	1 (2)	9 (22)	8 (20)	11 (27)	5 (13)	6 (15)	19 (46)	
	1964—1965	13 (9)	34 (24)	35 (24)	33 (23)	34 (23)	59 (40)	82 (57)	63 (44)
	1966	0	5 (11)	5 (11)	3 (6)	13 (28)	14 (30)	27 (59)	30 (67)
+++	1959	1 (5)	4 (25)	9 (45)	3 (15)	1 (5)	9 (50)		
	1961	7 (17)	13 (32)	22 (54)	11 (27)	1 (2)	26 (63)	21 (51)	
	1964—1965	12 (9)	18 (12)	42 (29)	41 (29)	22 (15)	58 (39)	39 (26)	24 (19)
	1966	1 (2)	7 (15)	14 (31)	14 (30)	3 (6)	30 (64)	15 (33)	5 (11)
(++) (+) (+++)	1959	(5)	(56)	(65)	(55)	(10)	(67)		
	1961	(19)	(54)	(74)	(54)	(15)	(78)	(97)	
	1964—1965	(18)	(36)	(53)	(52)	(38)	(79)	(83)	(63)
	1966	(2)	(26)	(42)	(36)	(34)	(94)	(92)	(78)

( ) 内は%

第4表 変形菌の8種化学療法剤に対する感受性

1959 15株
1961 14株
1964—1965 27株
1966 10株

	年 株	P C	S M	C P	T C	E M	C L	K M	N F
—	1959	10 (63)	4 (33)	6 (43)	7 (50)	9 (69)	9 (69)		
	1961	14 (100)	8 (57)	9 (64)	8 (57)	6 (43)	6 (43)	2 (14)	
	1964—1965	19 (70)	15 (58)	10 (38)	7 (26)	15 (58)	16 (60)	3 (12)	18 (68)
	1966	10 (100)	6 (60)	3 (30)	3 (30)	5 (50)	8 (80)	2 (20)	5 (50)
+	1959	5 (31)	1 (8)	2 (14)	4 (29)	3 (23)	3 (23)		
	1961	0	1 (7)	3 (22)	4 (29)	5 (36)	3 (22)	5 (36)	
	1964—1965	5 (18)	2 (8)	3 (12)	15 (58)	9 (34)	3 (12)	6 (24)	5 (20)
	1966	0	0	1 (10)	4 (40)	3 (30)	0	0	3 (30)
++	1959	1 (6)	3 (25)	5 (36)	2 (14)	0	0		
	1961	0	4 (29)	1 (7)	1 (7)	2 (14)	2 (14)	3 (22)	
	1964—1965	2 (8)	5 (20)	7 (26)	2 (8)	2 (8)	4 (16)	12 (48)	3 (12)
	1966	0	1 (10)	1 (10)	1 (10)	2 (20)	0	7 (70)	1 (10)
+++	1959	0	4 (33)	1 (7)	1 (7)	1 (8)	1 (8)		
	1961	0	1 (7)	1 (7)	1 (7)	1 (7)	3 (22)	4 (29)	
	1964—1965	1 (4)	4 (16)	6 (24)	2 (8)	0	3 (12)	4 (16)	0
	1966	0	3 (30)	5 (50)	2 (20)	0	2 (20)	1 (10)	1 (10)

(廿) (十) (卅)	1959	(6)	(58)	(43)	(21)	(8)	(8)		
	1961	(0)	(36)	(14)	(14)	(21)	(36)	(51)	
	1964—1965	(12)	(36)	(50)	(16)	(8)	(28)	(64)	(12)
	1966	(0)	(40)	(60)	(30)	(20)	(20)	(80)	(20)

( ) 内は%

第 5 表 緑膿菌の 8 種化学療法剤に対する感受性

1959 5株
1961 26株
1964—1965 15株
1966 4株

	年	P C	S M	C P	T C	E M	C L	K M	N F
—	1959	5 (100)	3 (75)	2 (40)	1 (20)	4 (80)	3 (60)		
	1961	22 (85)	21 (81)	16 (62)	10 (39)	9 (35)	2 (8)	7 (27)	
	1964—1965	14 (93)	13 (86)	6 (40)	7 (50)	8 (53)	4 (26)	9 (60)	13 (86)
	1966	4 (100)	2 (50)	3 (75)	0	4 (100)	1 (25)	2 (50)	4 (100)
+	1959	0	0	2 (40)	3 (60)	0	0		
	1961	4 (15)	2 (8)	6 (23)	10 (39)	13 (50)	2 (8)	11 (42)	
	1964—1965	1 (7)	1 (7)	3 (20)	3 (22)	5 (31)	3 (20)	4 (26)	1 (7)
	1966	0	2 (50)	1 (25)	4 (100)	0	0	2 (50)	0
卅	1959	0	0	0	0	1 (20)	0		
	1961	0	2 (8)	3 (12)	4 (15)	2 (8)	7 (27)	2 (8)	
	1964—1965	0	1 (7)	3 (20)	2 (14)	2 (14)	2 (14)	1 (7)	1 (7)
	1966	0	0	0	0	0	0	0	0
卅	1959	0	1 (25)	1 (20)	1 (20)	0	2 (40)		
	1961	0	1 (4)	1 (4)	2 (8)	2 (8)	15 (58)	6 (23)	
	1964—1965	0	0	3 (20)	2 (14)	0	6 (40)	1 (7)	0
	1966	0	0	0	0	0	3 (75)	0	0
(廿) (十) (卅)	1959	(0)	(25)	(20)	(20)	(20)	(40)		
	1961	(0)	(12)	(16)	(23)	(16)	(85)	(31)	
	1964—1965	(0)	(7)	(40)	(28)	(14)	(54)	(14)	(7)
	1966	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(75)	(0)	(0)

( ) 内は%

第 1 図. 尿路分離菌の年次的変遷

PC, CL にはそれぞれ14%, 33%と低くなっている。耐性菌についてみると, PC, CL には逆に67%, 60%と高値を示し, TC, KM, Nf には0%であった。

ii) 大腸菌

第3表に示すごとく高度感受性菌がもつとも多いのは CL の64%であり, 次いで KM 33%, CP 31%, TC 30%である。SM, Nf, EM, PC にはそれぞれ15%, 11%, 6%, 2%と低い値を示している。高度感受性菌+中等度感受性菌ではやはり CLに94%と最高値を示し, 次いで KM に92%と二者が群を抜いて良い。以下 Nf 78%, CP 42%, TC 36%, EM 34%, SM 26%, PC 2%となつている。

耐性菌についてみると PC には98%とほとんど完全耐性を示し, SM 63%, CP 56%, TC 47%となつているが, 耐性の少ない方からみると CL 0%, KM 2%, Nf 4%, EM 11%となり EM を除いては感受性率の順になつている。

iii) 変形菌

第4表に示すごとく高度感受性菌は CP50%, SM 30%, TC, CL 20%, KM, Nf 10%, PC, CL 0%となつて全般的に感受性率が低い。高度感受性+中等度感受性では KM の80%が最高となり, 次いで CP 60%が良く, 以下 SM 40%, TC 30%, EM, CL, Nf おおの20%と低く, PC には0%である。耐性菌をみると PC に完全耐性を示し, 次いで CL 80%が多い。以下それぞれ SM 60%, EM, Nf 50%, CP, TC 30%, KM 20%となつて KM の耐性が一番少ない。

iv) 緑膿菌

第5表に示すごとく少数にすぎないが, CL に高度感受性を示すのみで, 他の7種には感受性がない。なお TC には完全耐性の菌はなく, CL には25%の耐性を示した。

b) 年次的変遷

高度感受性菌と中等度感受性菌を合わせたものを感受性菌として前3回の報告と比較してみた。

i) ブドウ球菌

第2図に示すごとく前年度より感受性が増加したものはSM, CP, KM, Nf である。低下したものはPC, TC, EM, CLであるが, 特に PC には37%と大幅に低下し, EM は年次的に低下している。総体的に見てブドウ球菌の薬剤に対する感受性は低下して来ていると云えよう。Nf については1964年以降から検査しているのみで明確なことは云えない。

第2図. ブドウ球菌の年度別感受性率

第3図. 大腸菌の年度別感受性率

ii) 大腸菌

第3図に示すごとく PC, SM, CP, TC に対する感受性は漸減の傾向にあり, 特に TC には今回は16%と大幅に低下している。EM には前回までは漸増したが, 今回はやや低下している。CL, Nf には増加を示し, KM に対しては変動しつつ漸減の傾向にあるが, 依然として高い感受性を示している。

iii) 変形菌

第4図に示すごとく PC, EM に対しては一定の傾向は見られない。一時的に低下, 以後漸増の形を示すものに SM, CP, TC があり, CL には一時的に増加し以後は

第4図. 変形菌の年度別感受性率

第5図. 緑膿菌の年度別感受性率

漸減している。KM, Nf には増加を示しているが、Nf には増加したとは云え高々20%の感受性率である。総体的には KM, CP に感受性が高い。

iv) 緑膿菌

第5図のごとく、CL に対しては変動はあるが高い感受性を示している。SM, KM には漸減、CP, TC には漸増と二つの型に大別出来るが、いずれにしても感受性率50%以下のレベルでの変動である。PC には1959年度より1966年度までに1株も感受性を示していない。

3. 考察

尿路感染症の治療においては宿主側の条件で勘案しなけ

ればならないと同時に、他の感染症一般と同様、起炎菌の種類、その出現頻度およびその薬剤に対する感受性の状態を把握することが極めて重要である。

すでにわれわれの教室では1959年⁵⁴⁾、1961年²⁴⁾、1965年³⁵⁾に詳細な報告を行なつて来ているが、私はここにさらに1966年度の報告を加え、前3回の報告と対比させてみた。

尿路感染症患者より分離される菌の発現頻度は対象となる疾患の種類、加療の有無、病期によつてかなり違ったものになつて来ると考えられるが、参考として他の報告を見てみる。

まず本邦の報告例では西村³⁹⁾は大腸菌、ブドウ球菌、緑膿菌、変形菌の順に多いとし、志田⁴⁷⁾によればブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌、変形菌の順であり、吉田⁶⁰⁾は大腸菌、ブドウ球菌、変形菌、肺桿菌の順と云い、福井¹⁰⁾、久世³⁰⁾、百瀬³⁵⁾、牧野³¹⁾、高安⁵¹⁾は大腸菌が最も多く、次いでブドウ球菌と述べ、黒川²⁹⁾、占部⁵⁴⁾、熊沢²⁴⁾、大井⁴³⁾はブドウ球菌が最多で、次到大腸菌が多く見られたと報告している。

また高井⁵⁰⁾、小林²³⁾、山本⁵⁹⁾は大腸菌が最も多いとし、河田²⁰⁾は大腸菌、緑膿菌の順であると述べている。一方外国の例を見ると Herrold¹³⁾は大腸菌50%、変形菌、腸球菌がそれぞれ25%であつたと云い、Bush⁶⁾らは11年間の3,300例中約40%が大腸菌であり、約20%が Klebsiella-Aerobacter であつたと報告し、Seneca⁴⁶⁾は40~50%が大腸菌であり、次いで Klebsiella, Proteus が多いとしている。

全般的に見ると本邦では大腸菌、ブドウ球菌の順に多いと云う報告と、ブドウ球菌、大腸菌と順序が逆になつた報告が相半ばしているが、外国の例では大腸菌が多く、ブドウ球菌の占める割合は非常に低いようである。

今回の私の成績は大腸菌が40%ともつとも多く、次いでグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌、ブドウ球菌、不明菌、変形菌、緑膿菌の順になつているが、これをブドウ球菌を含めたグラム陽性球菌とグラム陰性桿菌に大別してみると、第6図のごとく、外来患者の145株ではその比が24.9%対66.2%となつている。入院患者から分離した245株で同様に比較してみると、グラム陽性球菌対グラム陰性桿菌の比は9.8%対78.4%となつて Herrold¹³⁾、Bush⁶⁾、Seneca⁴⁶⁾の報告と類似しているようである。

次に分離菌の疾患別頻度を見ると、膀胱炎では大腸菌が37株と最も多く、次いでブドウ球菌を含むグラム陽性球菌が22株となつている。変形菌は6株、緑膿菌は4

第6図. 尿路感染分離菌 (1966年)

株である。グラム陽性球菌とグラム陰性桿菌を比較してみると23株対64株で後者が約3倍である。腎盂腎炎でも大腸菌が14株で最も多くみられている。

分離菌の年次的推移についてみると、ブドウ球菌は年々減少し、逆に大腸菌が増加している。1959年の占部⁵⁴⁾の報告と比較するとブドウ球菌・大腸菌の発現率が逆転している。変形菌の出現率は大きな変動を示さず、緑膿菌は1961年度に3.2%より12.1%と大幅に増加したが、その後は4.0%、3.4%と著明な変動はない。杉村⁴⁹⁾によると1962～1965年の4年間に桿菌は52.9%より漸増の傾向を示して85.7%に達し、球菌は36.8%より6.6%と著明に減少していると言う。Bush⁶⁾らは11年間の分離菌の変遷で、大腸菌が51%より漸次減少して29%となり、ブドウ球菌を含むグラム陽性球菌も25%より13%と減少傾向を示しており、変形菌はやや増加し、緑膿菌はほぼ10%前後であるが、*Klebsiella-Aerobactor* が10%弱から約25%へ増加したことは特記すべきことであると述べている。

尿路感染症患者より分離された細菌については前述のごとく、PC, SM, CP, TC, EM, CL, KM, Nf の8種化学療法剤に対する感受性検査を行なつてみた。

大腸菌の薬剤感受性は岡⁴²⁾、西村³⁹⁾、大井⁴³⁾、久世³⁰⁾、古沢¹¹⁾らはKMに対して最も良いと報告し、西浦⁴⁰⁾、熊沢²⁴⁾、稲田¹⁶⁾、杉村⁴⁹⁾、百瀬⁵⁵⁾はKMに最も高く、次いでCLであると述べている。また高井⁵⁰⁾は1962～1964年の3年間にはKM, CLに感受性が高く、しかも年々耐性菌の出現率が低下していると報告している。加藤¹⁸⁾、河田²⁰⁾もKM, Nf, CLの順に良いと述べている。

私の成績ではCLの感受性が94%で一番高く、KM92%、Nf 78%と3者に対する感受性が群を抜いて良く、1964・65年のそれ⁵⁵⁾と比較すると3者とも感受性率の上昇をみている。

ブドウ球菌ではKMに対する感受性が最高で80%、次

いでNfに79%である。西村³⁹⁾、杉村⁴⁹⁾、古沢¹¹⁾はKM, CPの順に良い感受性を示したと述べ、加藤¹⁸⁾はEM, KMに感受性が高く、次いでCP, TCであると云い、大井⁴³⁾はKM, EMの順であるとし、稲田¹⁶⁾はCL>KM>CP>TCと述べている。また高井⁵⁰⁾は1962～1964年の3年間にはKM耐性株の出現が0であつたと報告している。今回の成績を1964・65年の成績と比較するとKMには感受性が76%から80%と上昇しており、KMは現在なお最も有効な薬剤と云うことが出来る。

変形菌についてMelnick³³⁾はCP, SM, KMの順に感受性が高いと述べているが、わが国の報告では一様にKMが最高となつている。すなわち稲田¹⁶⁾、西村³⁹⁾、杉村⁴⁹⁾、河田²⁰⁾はKMに最も感受性が高く、次いでCPであると、加藤¹⁸⁾、久世³⁰⁾、高井⁵⁰⁾、大井⁴³⁾、古沢¹¹⁾もKMに最高の感受性を示すと報告している。

今回のシリーズでも1964・65年のそれと同様にやはりKMに最高の感受性を示し、CPに60%、SMには40%であつた。しかも年次的にKMに対する感受性菌はむしろ増加しており、変形菌に対しても有用な薬剤であると云えよう。

緑膿菌についてみると西村³⁹⁾はKM=TCに最も高い感受性を示すが、全般的に低いと報告している。加藤¹⁸⁾はKM, CLに30—60%の感受性を示すと云い、稲田¹⁶⁾、杉村⁴⁹⁾、高井⁵⁰⁾はCLに対して最も良いと報告し、大井⁴³⁾はKMに最高でTC, EMにわずかに感受性があつたと述べている。私の成績ではCLのみに高度感受性を有し、TC, KM, SM, CPには低感受性を示したに過ぎない。

4. 小括

1966年1月より12月までの1年間に九大泌尿器科外来を受診した尿路感染症患者について細菌分離を行ない、これら分離菌の化学療法剤に対する感受性検査を施行するとともに1959年度、1961年度、1954・65年度の成績と比較検討した。

- 1) 検出された菌は 145株で球菌37株 (25.5%),桿菌 97株 (66.8%) であつた。
- 2) 菌種別に見るとブドウ球菌16株 (11.1%) 大腸菌 57株 (39.3%),変形菌10株, 緑膿菌 5 株が主であつた。
- 3) 疾患別に見ると膀胱炎, 腎盂腎炎ともに大腸菌が多く見られ, 次いでブドウ球菌であつた。変形菌, 緑膿菌はともに膀胱炎に多く見られた。
- 4) 前回までの報告と比較すると大腸菌はやや増加, ブドウ球菌は減少, 変形菌, 緑膿菌は年次的に大きな変動は見られなかつた。
- 5) 8 種化学療法剤に対する感受性検査を行なつた結果, ブドウ球菌はKM>Nf>CP>SM≥EM>TC>CL>PCで, EM に対して年次的な低下が見られた。
- 6) 大腸菌の感受性は CL>KM>Nf>50>CP>TC>EM>SM>PC の順であつた。
- 7) 変形菌の感受性は KM>CP>SM>TC>CL=EM=Nf であつたが前回と同様, KM, CP 以外には40 %以下の低い成績であつた。
- 8) 緑膿菌は CL 以外には感受性を示さなかつた。
- 9) ブドウ球菌の8 種薬剤に対する感受性は全体的に年々低下して来ているが, SM, CP, KM, Nf に対しては前回より若干増加した。大腸菌にも低下が見られるが, CL, KM, Nf には前回より感受性率が増加した。変形菌は SM, CP, TC, KM, Nf に対する感受性が増加した。Nf に対する感受性は大腸菌, ブドウ球菌とも増加した。

III. 腎機能障害時の化学療法

前章に述べたごとく, 尿路感染症より分離される細菌は多少とも年次的に変遷しつつあり, かつ化学療法剤に対する感受性にもかなりの変化を来しつつある。従つて尿路感染症の治療にあたつては再三尿中細菌の培養, 感受性検査を施行し, 常に適切な薬剤を使用する必要があるが, 総体的にみて KM が有効である場合が最

も多い。例えば KM に対してブドウ球菌は80%, 大腸菌は92%, 変形菌は80%と高い感受性を示し, 緑膿菌を除くほとんどすべての尿路感染菌に対し有効で, 臨床効果の面でも他剤に比し優れた薬剤であることは疑いの余地がない。しかしながら近年 KM の腎毒性^{1) 22) 41) 57)}に関する注意が喚起され, 特に腎機能障害例の多い尿路感染症では軽視出来ない問題となつて来た。そこで私はまず腎機能障害者に対し過去において如何なる化学療法剤が使われて来たかを調査し, そのような場合化学療法剤がどのような動態を示すか, また実験的障害腎に対する影響が如何なるものであるかを追究し, かかる腎機能障害時の化学療法に関する対策について考えてみたので以下述べてみる。

1. 臨床例における観察

1) 腎機能障害例における化学療法剤の使用状況

a) 観察対象

1962年より1966年までの5 年間に九大泌尿器科に入院した患者 1,428名を対象にした。

慢性腎障害の基準には意見⁴⁶⁾があるが, 私は BUN 40 mg/dl以上, PSP 排泄試験15分値10%以下, 120分値50 %以下を規準とし, それに IVP 像を加えて総合的に判定して52例を選び, 化学療法剤の使用頻度を調査してみた。腎機能障害例は急激に腎機能が停止した急性腎不全7 例と, しからざる慢性腎機能障害45例とに分け, 使用薬剤を単独使用と併用とに分類してそれぞれについて検討してみた。

b) 成績

第6表のごとく急性腎不全7 例に腎毒性²²⁾ある KM が他剤との併用で3 例に使われ, SM は単独使用, 併用がおのおの1 例である。次に慢性腎機能障害45例にはKM 単独使用16例, 併用18例で, 急性, 慢性を総計すると37 例に使用されている。SM は単独7 例, 併用5 例, 総計14例であり, CL⁵⁸⁾ は単独使用6 例, 併用14例で総計20

第6表 腎機能障害患者に使用された化学療法剤

		KM	SM	CL	PC系	CP	TC系	EM系	CER系	NA	Nf	S 剤
急性腎不全 (7例)	単独使用		1			3	1					
	併用	3	1		1	1	3					
	計	3	2		1	4	4					
慢性腎障害 (45例)	単独使用	16	7	6	4	14	15	7	3	1	3	5
	併用	18	5	14	6	25	17	16	16	4	3	8
	計	34	12	20	10	39	32	23	19	5	6	13
	総計	37	14	20	11	43	36	23	19	5	6	13

例となつている。各種抗生剤の使用頻度の総計順位を見るとKM 2位, CL 5位, SM 7位となつている。

c) 小括

以上のごとく九大泌尿器科で使用された抗生剤をまとめてみたが、Kleeman²²⁾, Wright⁵⁸⁾ が腎毒性ありと云う KM, CL, SM が相当な頻度で使用されている。これは感受性検査の結果がある程度関与しているとも考えられるが、術後急性腎不全 7例に対し、KM 3例, SM 2例が使用されており、やむを得ない事情があつたと云え、腎底護の面からさらに慎重な配慮が必要であつたと反省している。なおその予後は死亡 5例, 不明 2例となつている。

慢性腎機能障害に対しては KM が34例, CL 20例, SM は14例に投与されているが、そのために重篤な腎障害を来したと思われる例はなかつた。しかし結石を合併した馬蹄鉄腎に腎切石術, 狹部離断術を施行し重篤な術後感染症を来した例に SM を長期間投与して、完全寛となつた1例をみている。

いずれにしても過去における私共の経験では腎毒性ありとされている幾つかの化学療法剤が腎機能障害例に対して応用されていることは、これらが依然尿路感染症の治療に重要な役割を有することを意味しており、腎機能障害時における化学療法の困難性を如実にあらわしている。

2) 腎機能障害例における化学療法剤の動態

投与された薬剤の排泄が腎を介して行なわれるのであれば、腎機能低下時には当然排泄が遅延するものと考えられる。そこで私は腎より排泄される KM⁴⁹⁾ を用いて健常腎者の排泄動態および腎機能障害患者における排泄動態について検討し、併せて腎不全例に投与したKMが血液透析によつて如何に変化するかを検討してみた。

a) 検査方法および対象

観察対象として入院患者中より健常腎者2名、腎機能不全患者2名を選び、それぞれ KM 1 gを筋注して経時的に血中濃度を測定した。なお血中濃度は次項に述べるごとく、全血ディスクを用いる B. subtilis PCI 219 薄層平板法によつて測定した。

b) 成績

i) 腎機能正常例

第7図のごとく健常腎者2名のKM 1 g筋注後の血中動態は1時間でそれぞれ23mcg/ml, 19mcg/mlの最高値を示し、以後漸減して3時間値15mcg/ml, 8mcg/ml, 5時間値10mcg/ml, 4mcg/mlを示していずれも10時

第7図. KM 1 g, 筋注. 血中濃度 (健常腎)

間、8時間で完全に排泄されている。

ii) 腎機能不全例

第8図は慢性腎炎末期の患者で、人工腎臓あるいは腹膜灌流を間歇的に行なっている症例であるが、KM血中濃度測定時の状態は尿量 0, BUN 122mg/dl, 血清クレアチン18.4mg/dlであつた。KM 1 g筋注後の血中濃度は血液透析を行なっていない状態では、最高値が45mcg/mlで36時間後にもなお33mcg/mlの高濃度を示している。

第9図の例は右単腎・腎杯皮膚瘻形成、腎感染の患者で KM 血中濃度測定時の検査成績は BUN 45.7mg/dl, 血清クレアチン 5.6mg/dl, PSP15分値 0%, 120分値 9.6

第8図. 腎不全. KM 1g筋注. 血中濃度

第9図. 腎不全. KM 1g筋注. 血中濃度

%, 尿量 1,450ml であるが, KM 1 g 筋注後の血中濃度は最高値23mcg/ml で, 36時間後にも 6 mcg/ml の血中濃度が保たれている。第 1 例のごとき無尿例では, 36 時間程度ではほとんど血中濃度の低下をみず, 第 2 例では健常腎者に対して 4~6 倍程度の排泄遅延を示している。

iii) 血液透析による変動

血液透析時に KM の血中濃度がいかに変化するかを Permanent A-V (Arterio-Venous) shunt を前腕に作製した慢性腎炎末期の患者についてみた。

使用装置は Kolf 型 twin coil の人工腎臓で透析面積は19,000sqcm である。透析の条件は透析液電解質 287 mEq/l, 滲透圧 312Osm/l, pH 7.4, 透析液流量 200ml/sec で 3 時間毎に液を交換した。透析中には O₂ 90%, CO₂ 10%を液中に流した。結果は第 7 表のごとく KM 1.0 g 筋注 1 時間後に血中濃度は 120mcg/ml, 4 時間後に94mcg/ml で透析率は22%, 0.5 g 筋注では 1 時間後86mcg/ml, 4 時間後52mcg/mlで透析率39%, 0.25 g 筋注では 1 時間後54mcg/ml, 4 時間後48mcg/mlで透析率11.1%であつた。

第 7 表 人工腎によるKM除去

筋注	人工腎開始前 (筋注 1 時間後)	人工腎開始 4 時間後	除去率
1.0 g	120mcg/ml	94mcg/ml	22%
0.5 g	86 //	52 //	39%
0.25 g	54 //	48 //	11.1%

c) 小括

健常腎者に KM 1.0 g を筋注した場合の血中濃度の推移について述べた報告は多く, Kunin²⁷⁾は血中 half life を約 4 時間と述べ, Fingold⁹⁾, 足立²⁾, 加藤¹⁹⁾, 金沢¹⁷⁾ はほとんどが 12 時間以内に排泄されると報告し, 北本²¹⁾ は 6 時間で大部分が排泄されたとしている。私の例では 8—10 時間で完全に排泄され, 従来の報告とはほぼ同様の結果を示した。

腎機能障害例における KM の血中濃度の動態についてもすでに多くの報告があり, Kunin²⁸⁾, Ory⁴⁴⁾, 足立²⁾, 加藤¹⁹⁾らは障害の程度によつて差があるが, 24—72 時間後の血中濃度の低下は非常に少ないと報告している。私の例では無尿患者の血中濃度は 36 時間後でもほとんど低下が認められず, 中等度腎機能障害患者でも 36 時

間後になお血中 KM が検出されている。

血液透析時の KM の血中動態については, Greenberg¹²⁾, 加藤¹⁹⁾が述べたごとく, 私の例でも 1 g 筋注, 4 時間透析で 22%, 0.5%筋注 4 時間透析で 11.1%と動揺はあるが, かなり透析によつて除去出来ることを示している。

2. Kanamycin の腎毒性と腎機能障害時における影響についての実験的研究

1) KM 血中蓄積簡易判定法の検討

KM の腎毒性および実験的に作製せる腎機能障害に対する KM の影響を追究するためには, KM の血中濃度を測定しておく必要があるが, 小動物では従来の測定法のごとく充分な量の血液を再三採取することは困難で, 特に腎機能障害時には全身状態に悪影響を及ぼす危険も大である。私は少量の血液で再三検査可能な方法として, 全血ディスクを用いる簡易法を検討してみたので以下これについて述べてみる。

a) 実験方法

円形ディスクは東洋濾紙製径 7 mm のものを用い, 耳静脈を注射針で穿刺して得られた血液をこれにしみ込ませて血液ディスクとした。次にあらかじめ標準ベトリ血に作製した厚さ 3—4 mm のハートインフュージョン寒天平板培地に *Staphylococcus aureus* 209P (九大細菌学教室保存標準株) を 10^3 — 10^4 /cm² 程度に均等に表面塗抹したのち, さきの血液ディスクをのせ, 4 時間冷所保存, 37°C16—20 時間培養してその阻止円を測定した。なお全血ディスクと血清ディスクおよび Cup plate 法とディスク法⁵²⁾の比較実験には *B. subtilis* PCI 219 孢子粉末 (武田薬品提供) をハートインフュージョン寒天培地に混入し, これを薄層平板培地として前述の方式と同様に測定した。

b) 実験成績

i) 全血ディスクの重量

ディスクにしみ込む血液量の差によつて阻止円の直径が変動することが考えられるので, 一定条件で作製した血液ディスクを at random に重量測定を行なつてみた。その結果ディスク重量は $12.1 \text{mg} \pm 0.1 \text{mg}$ で一定しており, 血液ディスクは $36.5 \text{mg} \pm 1.3 \text{mg}$ でディスクにしみ込む血液の量にはほとんど差がないことがわかつた。

ii) KM 標準濃度とディスク阻止円との関係

10, 20, 25, 50, 75, 100mcg/ml の KM (KM 標準濃度作製には明治製菓 K.K 提供の KDX 28, 707mg 力価のものを使用) を含むディスクについて阻止円の直

第10図. KM. ブドウ球菌 209 P 株
表面塗抹濾紙法.

径を測定してみると、第10図のごとく多少のバラつきはあるが、ほぼ濃度に比例して阻止円が大きくなる傾向を示しており、少くとも KM 10mcg/ml 以上に蓄積した場合の定性的判定には充分使用出来ることを知った。

iii) 全血と血清の比較

全血ディスクと血清ディスクによる差を健康家兎に KM 50mg/kg 筋注して 209 P 表面塗抹法で測定してみると、第11図のごとく両者とも時間的推移にほとんど差がなく、5 時間後には阻止円を生じなくなっている。

第11図. 健康家兎 KM50mg/kgブドウ球菌
表面塗抹法

次に PCI 219薄層平板法で KM200mg投与後の状態を比較すると、第12図のごとく全血がやや低値を示すが、検出の鋭敏度には両者の間に大きな差はみられなかった。

iv) Cup plate 法とディスク法との比較

第12図. 腎機能正常家兎 (2.4kg) KM 200mg投与

従来より抗生剤の体液濃度測定に常用され、精度も高いと云われている Cup plate 法と今回のディスク法を比較してみると、前者は第13図、後者は第14図のごとき結果を示し、Cup plate 法の方が感度も良く、かつバラつきも少ない。しかしディスク法は細かな数値を定量的に測定する意味では多少難点があるが、KMが蓄積しているか否かを定性的に知るためには充分目的を達し得ることがわかった。

c) 小括

以上のことから KM 血中濃度を定量的に測定するためには Cup plate 法にて *B. subtilis* PCI 219薄層平板法が必要であるが、本実験のごとく KM の血中蓄積状態を簡単に把握する目的には全血ディスクによる 209 P 表面塗抹法でも充分であり、小量の血液で簡単に推測出

第13図. KM. 検定 Cup plate 法
(薄層平板 *B. subtilis*)

第14図. KM検定円濾紙法（薄層平板）

来る利点があるので、以下の実験には専ら本法を用いることにした。

1) KMの腎毒性と障害腎に対する影響についての実験

a) 実験方法

i) 実験動物 体重3 kg前後の雄家兎を用い、一定期間飼育して全身状態に異常がないことを確認したうえ実験に供した。飼料は主としてオリエンタル固型飼料RC5を用い、適宜飲料水、野菜類を補給した。

ii) 腎障害の作製 まず左腎を摘出し、次いで右尿管を右腎下極より約2～3 cmの部位で狭窄した。狭窄の作製には直径1.3mmの輸血針を尿管に平行にあて、これを尿管と共に3号絹糸で結紮した後、輸血針を引き抜く方法をとった（第15図）。

第15図. 実験群作製法

なお一部の例には結紮個所の上部より、E. coli B（九大細菌学教室保存株）を $10^5 \sim 10^7$ 腎盂内に注入した。

iii) 実験の進め方 家兎に各種の準備操作を加えた後7～35日経過してから実験を開始した。なお E. coli 注入群では実験開始前に尿中細菌定量培養にて感染が惹起

されていることを確認したうえで実験を進めた。

まず KM 1 g を蒸留水 4.5ml を溶解し、1 日 1 回定刻に大腿二頭筋内に20日間連続筋注したが、投与量として50mg/kg/day の小量投与群と 300mg/kg/day の大量投与群に分けた。実験群は第8表のごとくA,B,C,D,E,F の6群に分け、それぞれ3～5羽を使用した。

第8表 実験群の分類

	健常腎群	腎機能障害群（単腎）	
		感染のない群	感染のある群
小量投与 50mg/kg	A 群 3羽	C 群 5羽	E 群 4羽
大量投与 300mg/kg	B 群 5羽	D 群 5羽	F 群 5羽

iv) 検査の条件および項目 各群ともに体重、尿所見、BUN、PSP15分値、KM血中蓄積傾向、腎組織所見をみ、感染群ではさらに尿中細菌の定量培養⁵⁵⁾を4～7日間隔で行ない、その一部については屠殺あるいは剖検時に腎組織内細菌の定量培養を行なつた。

1) 尿所見：カテーテル尿を採取し、ヘマコンビstickを用いて卍、潜血、蛋白、糖をみた。

2) BUN：ユニグラフを用いて測定した。75mg/dl以上ある場合には10%アラビアゴム溶液で2倍まで希釈して測定した。

3) PSP 排泄試験：あらかじめ生理食塩水10ml を耳静脈より注射して水分の負荷を行ない、10分後に PSP 注射液 1 ml を耳静脈より注射し、15分後の尿中排泄量（%）をカテーテル採尿でみた。採尿時には生理食塩水で膀胱洗滌を行ない、採尿の誤差が少なくなるようにつとめた。

4) KM 蓄積：さきに述べた血液ディスク+ 209P 表面塗抹法で注射24時間後の阻止円を測定した。

5) 腎組織所見の検索：KMの20日連続筋注後、生存せるものについては耳静脈より空気注入で屠殺し、途中衰弱せるものは可能な限り死を予知して死亡直前に同様に屠殺し、型のごとく10%ホルマリンで固定し、パラフィン包埋により H.E 染色ならびにPAS染色で検索した。

6) 尿中細菌定量培養：ハートインフュージョン寒天平板培地で型のごとく行なつた。

7) 腎組織中の細菌定量培養：腎の一部を無菌的に採取後、ホモゲナイズして培養し一腎あたりの細菌数に換算した。

第16図. A群 (50mg/kg/day)

第17図. B群 (300mg/kg/day)

b) 実験成績

i) A群 (50mg/kg/day, 健常腎群 3羽, 第16図)

体重: 20日間に5回測定したが, その変動は 100g 内外でほとんど変化が認められない。

BUN: 4回測定したが, 実験の前後で変動を認めなかった。

PSP排泄試験: やや変動を認めるが, 採尿時の誤差と考えられる。

KM 蓄積: 全例とも途中経過で蓄積は起らず, 20回筋注24時間後にも血中 KM は検出出来なかつた。

腎組織所見: 写真1, 2 (家兎No. 28) のごとく糸球体, 尿細管上皮, 間質に変化を認めない。

尿所見: 投与終了後の尿検査で痕跡程度の尿蛋白を認めたのみであつた。

ii) B群 (300mg/kg/day, 健常腎群 5羽, 第17図)

体重: 個体差はあるが食欲の低下とともに図のごとく全例に体重減少がみられた。4羽が死亡し, 時期はそれぞれ7日目, 14日目, 19日目であつた。20日間生存したものは1羽のみであつた。

BUN: 全例ともに上昇したが, 死亡例中の1羽は42mg/dlであつた。また1羽は75mg/dlに上昇したが, 20日間生存した。他の死亡した3羽はいずれも150mg/dl以上となつている。

PSP排泄試験: 注射開始前の価は23—56%であるが, 全例ともに著しく低下した。また尿量にかかわらず発色

が低下した。

KM 蓄積: 7日目死亡の1羽では4日目より急激に蓄積がおり, 死亡時には23mmの阻止円を示し, 他は12日目に15mm, 14日目に24mm, 18日目に32mmの阻止円を示して死亡した。20日生存例は12日, 14日にそれぞれ19mm, 18mmの阻止円を示したが, 以後は蓄積を示さずに生存した。

腎組織所見: 屠殺例では近位尿細管の上皮に崩壊, 水腫様変性があり, 遠位尿細管に拡張, 中等度の硝子様円柱がみられ, 一部糸球体には係蹄の癒着が認められた。死亡例では近位尿細管の上皮に同様の变化がみられたが, 糸球体は著変がなかつた。写真3, 4 (家兎No. 44 右腎) では近位尿細管の崩壊, 一部に水腫様変性がみられる。

尿所見: pHは全例ともアルカリ側より酸性側に傾いた。尿蛋白は全例に出現し, 30—100mg/dlであつた。血尿は4羽にみられ, うち3羽は肉眼的に血尿を認めた。さらに3羽に強度の尿糖をみた。

iii) C群 (50mg/kg/dl, 左腎摘・右尿管狭窄・5羽, 第18図)

体重: 1羽が約 500g 減少したが, 他の4羽には著変がなかつた。

BUN: KM 注射開始前は42—47mg/dlであり, 途中変動はあつたが20日後には32—47mg/dlとなつて, KM による影響はないと考えられた。

第18図. C群 (50mg/kg/day)

PSP 排泄試験：KM注射開始前は0—37.5%であり、終了後は0—34%であつてほとんど影響がなかつた。

KM蓄積：全例ともに蓄積を示さなかつた。

腎組織所見：水腎症の所見が認められた。一部遠位尿細管の強い拡張および一部の近位尿細管、糸球体に萎縮がみられたが、尿管狭窄の影響と考えられる。写真5、6 (家兎 No.67) では遠位尿細管の拡張が認められる。

尿所見：pHは全例とも変化なくアルカリ性であつた。尿蛋白は全例に認められ痕跡ないし30mg/dlであつた。血尿は1羽に軽度の潜血をみた。尿糖は全例ともに認められなかつた。

iv) D群 (300mg/kg/day, 左腎摘。右尿管狭窄。5羽, 第19図)

体重：全例とも短期間に 500—600g 減少して、それぞれ4, 5, 10, 11, 12, 目に死亡した。

BUN: KM 投与開始前は 32—50mg/dl であつたが、いずれも死亡前には75mg/dlをこえ 150mg/dlに近くなつている。

PSP排泄試験：KM 投与開始前は0—17%であつたが、全例0—1%以下となり死亡した。

KM 蓄積：5例とも蓄積をおこし、阻止円が増大して、死亡前には22.5—30mmとなつた。

腎組織所見：遠位尿細管の多くは拡張し、硝子様円柱がみられた。一部の近位尿細管上皮にはB群と同様の崩壊が認められたが、糸球体には著変はなかつた。写真7、

第19図. D群 (300mg/kg/day)

8 (家兎 No.69) では近位尿細管の崩壊、一部に水腫様変性があり、遠位尿細管には細胞円柱がみられる。

尿所見：死亡経過が急であるために採尿した回数が少ないが、尿蛋白は100mg/dl程度検出され、血尿も認めた。

v) E群 (50mg/kg/day, 左腎摘・右尿管狭窄・腎感染, 4羽, 第20図)

体重：20回筋注の前後で3羽はほとんど不変であつた

第20図. E群 (50mg/kg/day)

が、うち1羽は一時的に増加した。1羽が7日目頃より減少しはじめ1kg減少して17日目に死亡した。

BUN: KM 投与開始前には35—60mg/dlであつたが、1羽が11日目から150mg/dlに上昇し、17日目に死亡した。生存した3羽中2羽はほとんど変化なく、1羽は60mg/dlより75mg/dlとなつた。

PSP 排泄試験: KM 投与開始前は0—19%であつたが、19%を示した1羽は20日後にも同値であつた。他は0に近くほとんど不変であつた。

KM 蓄積: 4羽中3羽は全く蓄積を来たさなかつたが、17日目に死亡した1羽は11日目17mm、死亡時24mmの阻止円がみられた。

腎組織所見: 程度の差はあるが全例に腎盂腎炎の所見がみられた。写真9, 10(家兎 No. 91)では遠位尿管が拡張し一部に硝子円柱を認める。近位尿管には著変はない。

死亡あるいは屠殺時の腎の細菌培養で2羽にそれぞれ 168×10^2 /腎、 36×10^2 /腎の大腸菌を検出したが、7日、11日で尿中細菌の消失をみた他の2羽は菌数0であつた。

尿所見: 全例に痕跡ないし30mg/dl程度の尿蛋白をみ、死亡例では中等度の尿中潜血をも認めた。pHは生存例でアルカリ側7—9、死亡例は死亡前に酸性・6となつた。

vi) F群 (300mg/kg/day, 左腎摘・右尿管狭窄・腎感染, 5羽, 第21図)

体重: KM 投与開始前は2.8—4.9kgであつたが、300—900g急速に減少して4羽が死亡した。20日間生存の1羽は変化がなかつた。

BUN: KM 投与開始前36—50mg/dlであつたが、4羽は急速に上昇し、それぞれ6日目・140mg/dl, 10日目・105mg/dl, 13日目・150mg/dl, 17日目・150mg/dlとなつて死亡した。

PSP 排泄試験: はじめ2.5—22.5%であつたが全例ともほとんど発色しなくなり、生存した1羽は22.5%より0.1%以下となつた。

KM 蓄積: 死亡した4羽はそれぞれ6日目26mm, 10日目23mm, 12日目26mm, 17日目32mmの阻止円を示して死亡したが、生存例は蓄積をおこさなかつた。6日目死亡例は死亡時の尿の阻止円が32mm, 12日目死亡例では当日の尿の阻止円が26mmであつて、蓄積のおこつた状態でもなおかなり尿中に排泄されていた。

腎組織所見: 近位尿管に上皮の崩壊と水腫様変性があり、赤血球円柱もみられたが、糸球体にはほとんど変

第21図. F群 (300mg/kg/day)

化がなかつた。遠位尿管は軽度の拡張を示した。また炎症所見は認められず、屠殺あるいは剖検時に行なつた腎の細菌培養でも菌数は0であつた。その他1羽の腎盂内に米粒大の結石2コを認めた。

写真11, 12(家兎 No. 60)では近位尿管上皮の崩壊、水腫様変性が見られる。

尿所見: pHは死亡例では酸性側に傾き、生存例ではほとんど9に固定していた。尿蛋白は30—100mg/dlであつた。血尿は中等度の潜血ないし肉眼的血尿をみた。カテーテル採尿による尿中細菌培養で検出された大腸菌は、注射開始1週間前後で消失した。

vii) KM 連続筋注による死亡数

動物実験の成績を健常腎群と感染に関係なく腎機能障害群に大別して、50mg/kg/day 群と300mg/kg/day 群についてそれぞれ死亡数を具体的データのとれなかつた例も含めて比較すると、第22図のごとく健常腎群(A, B群)に50mg/kg/day 20回連続筋注した場合の死亡数は0であるが、300mg/kg/day になると5羽中4羽(80%)が死亡した。

腎機能障害群(C, D, E, F群)に50mg/kg/day を連続筋注すると第23図のごとくに12羽中3羽(25%)が死亡した。300mg/kg/day では17羽中13羽(76.4%)が死亡して、その時期は約半数が10日目前後であつた。

3) 小括

a) 尿所見

写真1. A群(家兔 No. 28) 100×

写真2. A群(家兔 No. 28) 210×

写真3. B群(家兔 No. 44) 100×

写真4. B群(家兔 No. 44) 210×

写真5. C群(家兔 No. 67) 100×

写真6. C群(家兔 No. 67) 210×

写真7. D群(家兔 No. 69) 100×

写真8. D群(家兔 No. 69) 210×

写真9. E群(家兔 No. 91) 100×

写真10. E群(家兔 No. 91) 210×

写真11. F群(家兔 No. 60) 100×

写真12. F群(家兔 No. 60) 210×

第22図. 正常群死亡経過

第23図. 腎機能不全群死亡経過

i) pH: 生存例ではアルカリ側 8～9 にあり, 死亡例は死亡前に酸性側 5～6 に傾いた。

ii) 潜血: 50mg/kg/day の健常腎群は全例とも陰性で, 同量の腎障害群では $\frac{2}{9}$ に軽ないし中等度みられた。300mg/kg/day では群に関係なく中等度の潜血ないし肉眼的血尿をみた。

iii) 尿蛋白: 健常腎群, 腎障害群ともに50mg/kg/day では痕跡ないし30mg/dl, 300mg/kg/day では30～100mg/dlを認めた。

iv) 尿糖: 300mg/kg/day で健常腎群に強度2例, 中等度1例をみ, 腎障害群には中等度3例をみた。KMによる腎障害では必発はしていない。50mg/kg/day では全例陰性であった。

b) 体重: 50mg/kg/day ではほとんど不変であり, 300mg/kg/day では多くが急速に減少して死亡した。

c) BUN: 50mg/kg/dayではほとんど不変, 300mg/kg/day では多くが上昇して死亡した。

d) PSP 排泄試験: 50mg/kg/day ではほとんど変化なく, 300mg/kg/day では低下して死亡した。

e) KM 蓄積: 50mg/kg/day では蓄積をおこさず, 300mg/kg/day では蓄積して死亡した。

f) 腎組織所見: 50mg/kg/day ではほとんどKMによる変化はみられず, 300mg/kg/day では, 近位尿細管

の上皮に核の消失, 胞体の崩壊, 水腫様変性などの変化を認めたが, 糸球体にはほとんど変化がなかった。

g) 以上の諸点を総合すると KM が腎に悪影響を及ぼすのは, 体内に異常に高い濃度で存在する場合に限られ, これが腎を障害するか否かを見究めるためにはKMの血中蓄積状況を知ることがもつとも重要であるということが出来る。

3. 考察

現在まで本邦で常用されて来た抗生剤の重篤な副作用については PC による anaphylaxy shock⁷⁾, CP の骨髓抑制作用³²⁾, SM, KM による第8神経障害ならびに腎毒性²²⁾, CL の腎毒性⁵⁸⁾などが知られているが最近とくに抗生剤の腎毒性に着目した報告が増加している。

泌尿科領域において化学的療法の対象となるような症例では程度の差はあれ腎機能の障害されたものが多く, さらに起炎菌の薬剤感受性検査を行なつてみると腎毒性があると云われる薬剤のみが有効である場合も少なくない。事実われわれの外來分離菌の統計でも年次的な変遷はあるが, KM, CL に対する感受性は依然として高い。

このことが実際の抗生剤の使用面にいかに投影されているかを見ると, 1962年～1966年の入院患者の急性腎不全例に KM 3例, SM 1例が投与され, 慢性腎機能障害45例には KM 34例, SM 12例, CL 20例が使用されている。このような投与例の全てが禁忌であるとは云えないが, 少なくとも急性腎不全例への投与は透析療法中以外は不適当であつたと云わねばなるまい。

このような抗生剤が投与された場合の血中動態をKMについてみると, 腎機能正常例にKM 1gを筋注した場合, Kunin ら^{2) 9) 17) 19) 21) 28)}が6時間から12時間で大部分が排泄されると述べたごとく, 私の例でも8時間～10時間で完全に排泄されている。

腎機能障害者における血中 KM の動態についてはすでに多くの報告があり, Kunin ら^{2) 19) 28) 44)}は腎障害の程度によつて差があるが, 24～72時間後でも血中濃度が高く持続していると述べている。私の例でも無尿患者では36時間後の測定でほとんど血中濃度の低下は見られていない。さらに BUN 45.7mg/dl, 血清クレアチニン 5.6mg/dlの中等度腎障害患者では36時間後にもなお血中にKMが証明されている。

このような事実が, 腎障害患者に KM の連続筋注を行なつた場合, 排泄遅延のために蓄積をおこし, 加藤ら¹⁹⁾も述べたごとく大量投与と同様な結果を招来し, さらに腎障害を進行させるものと考えられる。

血液透析による血中 KM の除去について、Greenberg¹²⁾ は KM 0.5 g 筋注後の腹膜灌流時における血中濃度曲線より、急速な初期相と緩徐な二次相があり、half lifeはそれぞれ5時間、48時間で平均除去率は4.4 mg/hr、腹膜クリアランスは5.3 ml/min、と報告している。また加藤ら¹⁹⁾は人工腎臓は6時間、腹膜灌流では12時間の透析で血中濃度が半減するが、以後はほとんど低下しないと述べている。

私は同一例に1.0 g、0.5 g、0.25 g 筋注して人工腎による透析を行なつたが、筋注後1時間に対する透析4時間後の除去率はそれぞれ22%、39%、11%であり、かなり良い除去率であつた。

動物実験では、KM の腎毒性について Kleeman²²⁾ は犬を用い、100 mg/kg を40日～9ヵ月使用しても腎障害をおこさないが、100—200 mg/kg では近位尿細管の拡張および上皮の壊死をおこし、200 mg/kg 以上になると BUN の上昇、尿蛋白、血尿を来し、時に無尿となり、組織所見でも重篤な尿細管障害を来したと述べている。

野村⁴¹⁾ は犬に200—400 mg/kg を20日間連続筋注して尿蛋白、BUN の増加を認め、足立¹⁾ は家兎で50 mg/kg 30日間では腎機能、腎組織所見に著変なく、200 mg/kg 30日間になると健腎にはほとんど影響しないが、障害腎ではPSP排泄低下、BUN の上昇をみ、組織所見で近位尿細管の拡張、上皮の扁平化、変性を来したと述べている。

私の実験では健常家兎に50 mg/kg を20日間連続筋注した場合、末期に極く軽微の蛋白尿を見たのみで、他の検査項目には全く変化は見られなかつたが、300 mg/kg を連続筋注すると体重減少、PSP 値の低下、BUN 上昇、KM の蓄積傾向が著明におこり、30—100 mg/dl の尿蛋白、血尿、時に尿糖をみ、20日間生存した例も途中死亡例もともに腎組織所見で近位尿細管の上皮に核の消失、胞体の崩壊、水腫様変性が見られたが、糸球体にはほとんど変化を認めなかつた。

腎機能障害群の50 mg/kg 20日連続筋注では体重、BUN、PSP 値ともに変化なく KM の蓄積も来さない。また腎組織所見でも尿管狭窄の影響による遠位尿細管の拡張以外はほとんど変化を認めなかつた。尿所見では痕跡ないし30 mg/dl の尿蛋白を認めた。この群の300 mg/kg 連続筋注では健常群の同量投与の場合と同様の变化を諸検査で認めたが、経過が急であつた。

腎機能障害+感染群では50 mg/kg/day で1羽が死亡

し、300 mg/kg/day と同様の变化を経過、組織所見に示した。20日連続筋注後に感染が治癒していない2例があつたが、これは感染期間の長いものであつた。しかしながら、腎組織検査では治癒したと考えられた2例も含めて全例に腎盂腎炎の所見があり、上部尿路感染治療の困難さを考えさせた。300 mg/kg 連続筋注では体重減少、PSP 値低下、BUN 上昇、KM 蓄積が早期よりおこつて多くは10日前後で死亡した。腎組織所見では近位尿細管の変性が強く、赤血球円柱も認められたが糸球体には変化がなかつた。この群で一般状態良好のまま20日生存した1例があつたが、腎組織所見では一部の近位尿細管上皮に死亡例と同様の变化が認められた。

以上の各群を通覧すると、投与量の如何にかかわらず死亡したものはすべて、中等度の尿中潜血ないし肉眼的血尿、30 mg/dl～100 mg/dl の尿蛋白、筋注24時間後の血中に KM の証明、体重減少、BUN 上昇、PSP 値の低下をみている。

KM の腎毒性は人と動物によつて異なる^{22) 53)}と云われているので、以上の動物実験の成績を直ちに臨床的な問題に直結出来ないかも知れないが、KM 投与時の尿中潜血、尿蛋白の30 mg/dl 以上の増加、特に筋注24時間後の血中 KM の残存は有力な指標になると考えられる。少くとも第2回以後の KM 筋注時に血中 KM が存在しなければ蓄積をおこして腎障害を更に進行させる恐れはないであろう。その意味において私の考案した全血デアスクによる209P表面塗抹法は簡単にこれを推測し得て、臨床的にも充分応用されて然るべき方法と考えている。

腎機能障害患者に腎毒性を有する抗生剤を投与する必要が生じた場合、いかに投与するかについて、Atuk²⁴⁾ はクレアチニンクリアランスが2 ml/min. 以下の高度の腎障害では、KM の1回筋注で有効血中濃度が70～100時間持続するので、2回以後は3—4日毎に少量を投与すれば充分であるとし、Kunin²⁶⁾ はさらに詳しく腎機能障害の程度をクレアチニンクリアランスで分け、10 ml/min. 以下であれば、初回に常用量を投与し、以後 $\frac{1}{2}$ 量を3—4日間隔、10 ml/min. 以上では初回常用量、2回以後は $\frac{1}{2}$ 量を1.5—2日毎に投与し、肝疾患を合併する場合はさらに厳密な投与計画が必要である。クレアチニンクリアランスが低くとも BUN あるいは血清クレアチニンが正常範囲であれば健常人と同様に投与する。感染症治療には最も効果の期待出来る薬剤を選択し、腎毒性があつてもそれを避けるべきではないと述べている。

私の考えでは上に引用した識者の投与計画は有用で且つ大いに参考となり得るものであるが、先に述べたごとく KM ではその大量蓄積が腎障害を更に進行させる結果となるので、重篤な症例に止む得ず投与しなければならぬ場合には、多少複雑になるとは云え絶えず血中濃度を観察して行くほどの慎重な配慮が望ましく、この点で先の全血ディスク + 209P 表面塗抹法は簡便で臨床的に充分応用出来るものと考えらる。

以上のごとき諸点を考慮した上で使用すれば腎障害患者にも KM は充分使用にたえ得る薬剤であり、本剤の尿路感染症治療における優秀性を考える時、いたずらにこれを回避する必要はないと云つてよい。

IV. 総括ならびに結論

1. 1966年に九大泌尿器科において経験した尿路感染症患者より細菌分離を行ない、これらの化学療法剤に対する感受性検査を施行し、1959年、1961年、1964～1965年度のそれと比較検討して、その年次的変遷を観察した結果、次のごとき成績が得られた。

1) 1966年に検出された菌は 145株で、球菌37株(25.5%)、桿菌97株(66.8%)であつた。菌種別には大腸菌57株(39.3%)、ブドウ球菌16株(11.1%)、変形菌(10株)、緑膿菌(5株)の順に多かつた。

2) 1965年度までの成績と比較すると、大腸菌はやや増加、ブドウ球菌は減少、変形菌、緑膿菌は年次的に大きな変動は示さなかつた。

3) 感受性検査の成績では、ブドウ球菌は KM, Nf, CP の順に感受性が高く、PC 感受性株の激減と EM への年次的な低下がみられた。大腸菌は CL, KM, Nf, CP の順で、他には50%以下を示し、変形菌は KM, CP 以外には低い成績であつた。緑膿菌は CL 以外には感受性を示さなかつた。

4) 感受性の年次的変遷をみると、ブドウ球菌、大腸菌は全般的に低下しているが、KM, Nf の二者に対しては感受性が高くなり、変形菌でも同様の傾向がみられた。

5) 以上のことから KM, Nf は現段階における尿路感染症治療剤として依然優れた薬剤であると言ふことが出来、特に KM は切札的存在として臨床的にも捨て去ることの出来ない有用な治療薬と云い得る。

2. 1962年より1966年までの5年間に九大泌尿器科に入院した52例の腎機能障害例に対し、いかなる化学療法剤が使用されているかを調査した結果、急性腎不全7例中 KM 3例、SM 2例、慢性機能障害例45例には KM

単独16例、併用18例、SM 単独7例、併用5例となつていた。これら薬剤の使用によつて腎障害が重篤化した事実は明らかに出来なかつたが、かかる腎毒性ありとされる化学療法剤を投与せざるを得なかつたところに尿路感染症治療の困難性がうかがわれ、特に腎機能障害時の化学療法剤の使用規準を確立する必要があることを痛感せしめられた。

3. 腎機能障害例における KM 筋注後の血中濃度を測定し、腎機能正常者に比し明らかに蓄積傾向があることを確認したが、人工透析によつて除去可能であることを明らかにし得た。

4. 家兎を用いて KM 投与を行ない、腎に対する影響を経日的に追究し、さらに実験的腎障害家兎に同様の操作を加えて比較検討した結果、次のごとき成績を得た。

1) KM 50mg/kg/day 20日連続筋注では腎機能如何にかかわらず、ほとんど影響がなかつたが、300mg/kg/day では腎障害を惹起するものが多く大半はそのために死亡した。

2) 腎障害を来した場合には尿中潜血の出現、尿蛋白の増加(30mg/dl以上)をみており、これらは腎障害発生の有力な指標となり得ることを知つた。

3) かかる腎障害を防止するためには KM 血中蓄積の有無を予め知つておくことが必要で、このため私の考案した全血ディスクによる 209P 表面塗抹法は有用であつた。

4) 以上のごとき諸点を考慮した上注意して使用すれば KM と云えども腎障害患者に投与可能であり、尿路感染症治療剤としての優秀性を考えれば、いたずらにこれを禁忌とする必要はないと考える。

本実験の要旨は第15回日本化学療法学会総会¹⁴⁾、第56回日本泌尿器科学会総会¹⁵⁾にて発表した。

稿を終るにあたり恩師百瀬教授の御指導、御校閲を深謝し、格別の御助力を頂いた坂本助教授、熊沢、檜橋、高松の三博士ならびに教室員各位に感謝致します。

文 献

- 1) 足立信一：抗生剤の腎毒性にかんする研究第Ⅰ部動物実験。慈医大誌，80，332，1965。
- 2) 足立信一：抗生剤の腎毒性にかんする研究第Ⅱ部臨床研究。慈医大誌，80，490，1966。
- 3) Atuk, N.O., Mosga, A., K.unin, C.: Ann. Intern. Med., 60, 28, 1964.
- 4) Berger, S.H., Bergstrom, W. H., Wehrle, P.F.: Antibiot. Ann., 684, 1958—1959.
- 5) Boger, W.P., Gavin, J.J.: Antibiot. Ann.,

- 677, 1958—1959.
- 6) Bush, I.M., Orkin, L. A., Winter, J.: J. Urol., 94, 168, 1965.
  - 7) Cormia, F.E, et : (越島新三郎, 鈴木栄一, 平松逸夫, 診断と治療, 42, 534, 1954) より引用.
  - 8) 江本侃一, 檜橋勝利, 日高正昭, 熊沢浄一: 皮と泌, 28, 310, 1966.
  - 9) Fingold, S.M.: Arch. Intern. Med., 104, 15, 1959.
  - 10) 福井一郎, 谷村実一, 西垣定雄: 臨床皮泌, 18, 437, 1964.
  - 11) 古沢太郎, 東登伎雄, 三品輝雄, 村上剛, 保井明泰, 高橋徹: 泌尿紀要, 14, 230, 1968.
  - 12) Greenberg, P.A., Sanford, J.P.: Ann. Intern. Med., 66, 465, 1967.
  - 13) Herrold, R.D.: J. Urol., 79, 1010, 1958.
  - 14) 日高正昭, 檜橋勝利, 熊沢浄一, 百瀬俊郎: Chemotherapy, 16, 378, 1968.
  - 15) 日高正昭, 檜橋勝利, 熊沢浄一, 百瀬俊郎: 日泌尿会誌, 59, 797, 1968.
  - 16) 稲田勉, 本郷美弥, 宮川美保子: 泌尿紀要, 11, 237, 1965.
  - 17) 金沢裕, 宮村定男, 倉又利夫: J. Antibiot. Ser. B., 13, 295, 1960.
  - 18) 加藤篤二: Chemotherapy, 10, 335, 1962.
  - 19) 加藤篤二, 沢西謙次, 岡部達士郎: 日本医師会雑誌, 58, 1429, 1967.
  - 20) 河田幸道, 田原達雄, 水谷栄之, 宮村隆三, 西浦常雄: Chemotherapy, 16, 69, 1968.
  - 21) 北本治, 深谷一太, 橋田晃, 川島明, 本間久枝: J. Antibiot Ser. B., 15, 1, 1962.
  - 22) Kleeman, C.R., Maxwell, M.H.: A review. Quin, E.L. and Kass, E.H., Biology of Pyelonephritis (Herry Forrd Hospital international Symposium) p. 631—646.
  - 23) 小林長泰, 高木乾一郎: 日泌尿会誌, 57, 119, 1966.
  - 24) 熊沢浄一: 福岡医誌, 54, 1072, 1963.
  - 25) 熊沢浄一: 福岡医誌, 54, 1084, 1963.
  - 26) Kunin, C.M.: Ann. Intern. Med., 67, 151, 1967.
  - 27) Kunin, C.M., Finland, M.: Arch. intern. Med., 104, 1030, 1959.
  - 28) Kunin, C.M., Finland, M.: J. Clin. Invest., 38, 1509, 1959.
  - 29) 黒川一男: 日泌尿会誌, 46, 415, 1955.
  - 30) 久世益治, 柏木崇, 大北純三, 小宮俊秀, 仁平寛巳: 泌尿紀要, 12, 291, 1966.
  - 31) 牧野昌彦: 泌尿紀要, 14, 351, 1968.
  - 32) Mc Curdy, P.R.: Blood, 21, 363, 1963.
  - 33) Melnick, I., Litvak, A.S.: J. Urol., 96, 257, 1966.
  - 34) 百瀬俊郎, 沢熊浄一, 檜橋勝利, 日高正昭: Chemotherapy, 16, 466, 1968.
  - 35) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 檜橋勝利, 日高正昭: 皮と泌, 29, 827, 1967.
  - 36) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 檜橋勝利, 日高正昭: 臨床と研究, 44, 2158, 1967.
  - 37) 百瀬俊郎, 坂本公孝, 檜橋勝利, 日高正昭, 平田耕造, 熊沢浄一: 皮と泌, 28, 318, 1966.
  - 38) 檜橋勝利: 日泌尿会誌, 58, 1115, 1967.
  - 39) 西村洋司: 日泌尿会誌, 53, 265, 1962.
  - 40) 西浦常雄, 横山繁: Chemotherapy, 9, 446, 1961.
  - 41) 野村孝義: Chemotherapy, 7, 169, 1959.
  - 42) 岡直友, 塚本俊雄: 日泌尿会誌, 52, 759, 1961.
  - 43) 大井好忠: 皮と泌, 27, 299, 1965.
  - 44) Ory, E.M., Williams, Jr., T.W., Camp, F. A., Regester, R.F., Morgen, R.O.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 132, 933, 1966.
  - 45) 坂崎利一: 日本栄養化学, 東京, 1961.
  - 46) Seneca, H., Peer, P.: J. Urol., 94, 78, 1965.
  - 47) 志田圭三: 診断と治療, 48, 778, 1960.
  - 48) 穴戸仙太郎: 日泌尿会誌, 57, 967, 1966.
  - 49) 杉本克治, 中山宗文, 中島順子: 泌尿紀要, 11, 1163, 1965.
  - 50) 高井修道, 安達徹, 永井竜男: 札幌医誌, 28, 54, 1965.
  - 51) 高安久雄, 寺脇良郎: 診断と治療, 53, 1002, 1965.
  - 52) Takeuchi, T., Hikiji, T., Nitta, K., Yamazaki, S., Abe, S., Takayama, H., Umezawa, H.: J. Antibiot. Ser. A., 10, 107, 1957.
  - 53) 上田泰, 中村昇: ファルマシア, 4, 179, 1968.
  - 54) 占部慎二: 皮と泌, 23, 357, 1961.
  - 55) 占部慎二: 日泌尿会誌, 57, 236, 1966.
  - 56) 占部慎二: 日泌尿会誌, 57, 250, 1966.
  - 57) Winfield, M., Crisp, G.O., Maxwell, M.H., Kleeman, C. R.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 76, 140, 1958.
  - 58) Wright, W.W., Welch, H.: Antibiot. Ann., 61, 1959—1960.
  - 59) 山本忠次郎, 鳴海敏夫, 伊藤孝義, 広瀬文雄, 増永昭佳, 滝本至得: 日泌尿会誌, 58, 268, 1967.
  - 60) 吉田泰: 泌尿紀要, 13, 373, 1967.

(昭和44年8月28日受付, 特別掲載)