原 著

小児穿孔性虫垂炎における化学療法の臨床的及び細菌学的検討

千葉大学小児外科

若 山 芳 彦 高 橋 英 世 真 家 雅 彦
大 沼 直 躬 永 井 米 次 郎

国立習志野病院小児外科

飯 田 秀 治

CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL STUDY OF CHEMOTHERAPY IN PERFORATED APPENDICITIS IN CHILDREN

Yoshihiko WAKAYAMA, Hideyo TAKAHASHI, Masahiko MAIE
Naomi OHNUMA and Yonejirō NAGAI

The Department of Pediatric Surgery, Chiba University Hospital
Hideji IIDA

The Department of Pediatric Surgery, Narashino National Hospital

小児虫垂炎は、比較的頻度の高い疾患の一つで、全身管理の向上により死亡症例は極めて稀となってきたが、術後合併症、特に術後創感染、遺残膿瘍は依然として高頻度に見られている。我々は、小児穿孔性虫垂炎に高頻度で検出される嫌気性菌の *Bacteroides fragilis* の特異的な抗生剤感受性パターンに注目し、1978年以降 *Bact. fragilis* に対する抗生剤を投与し、術後感染症の発生頻度を激減させ得た。

対象は、1968年より1983年の16年間に千葉大学で経験した小児虫垂炎182例中、穿孔性虫垂炎88例である。

手術時腹腔内検出菌では、大腸菌（82%）、緑膿菌（18%）等好気性グラム陰性桿菌と嫌気性グラム陰性桿菌の *Bact. fragilis*（68%）が大多数を占めた。術後感染巣検出菌でも、*Bact. fragilis*（59%）、大腸菌（53%）、緑膿菌（18%）とほぼ同様の結果であった。年代別術後感染症発生頻度では、嫌気性菌に対し有効な抗生剤の投与されなかった期間の発生率が極めて高く、創感染33例中16例49%、遺残膿瘍7例21%であった。1978年以降、嫌気性菌の *Bact. fragilis* に対して *Lincomycin*, *Metronidazole**を投与し、創感染40例中8例20%、遺残膿瘍1例3%、と約1/2～1/7に減少させ得た。

小児穿孔性虫垂炎の化学療法は、好気性グラム陰性桿菌に対する第二世代セフェム系抗生剤、アミノ配糖体系抗生剤と、嫌気性菌の *Bact. fragilis* に対する *Metronidazole*, *Clindamycin* の併用投与が適当であり、特に、*Bact. fragilis* に対する抗生剤投与の重要性を強調したい。

索引用語：小児穿孔性虫垂炎、化学療法、嫌気性菌、*Metronidazole*

はじめに

小児虫垂炎は、日常診療上よく遭遇する頻度の多い疾患の一つである。しかし、診断・治療上多くの問題

点を残しており、小児期特に学童前期から幼児期では、患児の訴えも不正確で診断に苦慮する場合も多く、また病勢の進行は早く容易に穿孔をおこす¹⁾²⁾。更に、全身及び局所感染防御能力の低い小児では、汎発性腹膜炎の頻度が高く、全身管理の向上により死亡率は激減

* 現在嫌気性菌は保険の適応菌種にはなっていない

したが、術後合併症は依然として高頻度にみられている。術後合併症の中では、感染性合併症、特に創感染、遺残膿瘍の頻度が圧倒的に高く²⁾³⁾、嚴重な創管理とともに術後の化学療法が重要となる。我々は、本症に高頻度で検出される嫌気性菌の *Bacteroides fragilis* の特異的な抗生剤感受性パターンに注目し⁴⁾、1978年以降 *Bact. fragilis* に対する抗生剤を投与することにより術後感染症の発生を激減させ得た。

今回、我々は小児穿孔性虫垂炎症例の細菌学的及び臨床的検討の上に、小児穿孔性虫垂炎における化学療法に検討を加えたので報告する。

対象及び方法

1968年より1983年の16年間に千葉大学小児外科、第1外科、第2外科で経験した小児虫垂炎182例中穿孔性虫垂炎88例を対象とした。

虫垂炎の分類は、手術時の肉眼所見にて行い、手術時腹腔液の採取は開腹直後に行い、ケンキポーター®に注入、好気性及び嫌気性培養した。

成 績

1. 年齢、病型別分類

小児虫垂炎182例中88例48%が穿孔性であった。年齢別頻度では、5歳以下は88例中38例43%、6～10歳37例42%、11～14歳13例15%である。各年齢別では、5歳以下61例中38例62%、6～10歳74例中37例50%、11～14歳47例中13例28%で、年齢の低いもの程穿孔率が高い(表1)。

2. 術後合併症発生頻度

カタル性32例、蜂窩織炎性33例の術後には、合併症は全く経験していない。壊疽性29例中1例に遺残膿瘍を認めた。穿孔性88例中29例33%に術後創感染、10例13%に遺残膿瘍、9例10%に創哆開、7例8%に術後イレウスが発生し、創感染、遺残膿瘍の頻度が高い(表2)。

3. 手術時腹腔内検出菌

表1 小児虫垂炎一年齢・病型別分類一

(1968～1983千葉大学小児外科・1外・2外)

	～5歳	6～10歳	11～14歳
カタル性	4例(7%)	9例(12%)	19例(40%)
蜂窩織炎性	10(16)	14(19)	9(19)
壊疽性	9(15)	14(19)	6(13)
穿孔性	38(62)	37(50)	13(28)
合 計	61	74	47

表2 小児虫垂炎

一術後合併症一

(1968～1983 千葉大学小児外科・1外・2外)

	症例数	創感染	遺残膿瘍	創哆開	イレウス
カタル性	32例	0例	0例	0例	0例
蜂窩織炎性	33	0	0	0	0
壊疽性	29	0	1	0	0
穿孔性	88	29(33%)	10(11%)	9(10%)	7(8%)
合 計	182	29	11	9	7

穿孔性虫垂炎88例中、手術時腹腔液の細菌検査の施行された78例の検出菌を検討した。

好気性菌では、グラム陰性桿菌が圧倒的多数を占め、グラム陽性球菌の検出率は低い。大腸菌64株(82%)、緑膿菌14株(18%)、*Klebsiella* 11株(14%)等で、グラム陰性桿菌は合計98株検出され、全検出株173株の56.6%を占めた。

嫌気性菌では、グラム陰性桿菌の *Bacteroides fragilis* が多数を占め、53株(68%)に検出されている。

大腸菌+*Bact. fragilis* の混合感染が半数以上を占め、複数の好気性グラム陰性桿菌+*Bact. fragilis* がこれに次いだ(表3)。

4. 術後創感染・遺残膿瘍検出菌

表3 小児穿孔性虫垂炎

一手術時腹腔内検出菌一

(症例数78例 1968～1983千葉大学小児外科・1外・2外)

好気性菌		
G(+)	<i>Streptococcus viridans</i>	5株
	Group D streptococcus	5
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1
	G(+)cocci	4
G(-)	<i>E. coli</i>	64
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14
	<i>Klebsiella</i>	11
	<i>Proteus</i>	4
	腸内細菌類以菌	2
	<i>Citrobacter</i>	2
	Group B <i>Salmonella</i>	1
嫌気性菌		
G(+)	<i>Peptococcus</i>	3
	<i>Propionibacterium</i>	2
	G(+)bacilli	2
G(-)	<i>Bacteroides fragilis</i>	53
		173株

表 4 小児穿孔性虫垂炎
—創感染・遺残膿瘍検出菌—

(症例数17例 1968~1983 千葉大学小児外科・1外・2外)

好気性菌		
	Staphylococcus aureus	1株
G(+)	Group A streptococcus	1
	Group D streptococcus	1
<hr/>		
	E. coli	9
	腸内細菌類以菌	3
G(-)	Pseudomonas aeruginosa	3
	Klebsiella	1
	Proteus	1
	Group B Salmonella	1
<hr/>		
嫌気性菌		
	Bacteroides fragilis	10
		31株

術後創感染、遺残膿瘍をきたした40例中、細菌検査の施行された17例の検出菌を検討した。

前述の手術時腹腔内検出菌と全く同様の傾向を示し、好気性グラム陰性桿菌と嫌気性グラム陰性桿菌の Bact. fragilis が多数を占めた。Bact. fragilis 10株(59%)、大腸菌 9株(53%)、緑膿菌 3株(18%)と Bact. fragilis の検出頻度が高いことが注目される(表4)。

5. 主要細菌に対する抗生剤感受性

前述の如く、小児穿孔性虫垂炎における起炎菌では、好気性グラム陰性桿菌の大腸菌、緑膿菌と嫌気性菌の Bact. fragilis が主たる細菌と言える。そこで、当院における上記細菌に対する抗生剤の感受性を検討した。

材料は、1982年の1年間に当院において検出された腹部由来の膿で、MIC 2000を用い MIC を測定した。当院検査部では、以前はディスク法を用いて感受性を測定しており、その経験により便宜的に(卅)~(-)を決め、(卅)~(++)を感受性あり、(+)~(-)を感受性なし、とした。なお表中の数字は累積%を示している。

(1) 大腸菌

本菌に対し良好な感受性を示したのは、いわゆる第II~III世代セフェム系抗生剤とアミノ配糖体系抗生剤である。とりわけ、Ceftizoxime (CZX) は0.1 μ g/ml で85%の感受性を示し4 μ g/ml で100%の感受性を有した。Latamoxef (LMOX) も1 μ g/ml で100%、Cefmetazole (CMZ) は8 μ g/ml で100%、Ceftiam (CTM) は4 μ g/ml で98%、と極めて良好な感受性を示した。Gentamicin (GM) も4 μ g/ml で91%の感受性を示している(表5)。

(2) 緑膿菌

本菌は、抗生剤に対する強い抵抗性を示し、大腸菌に対する程の良好な感受性を示した薬剤は少ない。Tobramycin (TOB)、Amikacin (AMK) のアミノ配糖体系抗生剤と抗緑膿菌剤の Cefsulodin (CFS) が70%台の感受性を示したのみで、他の抗生剤の感受性は低い。大腸菌に対して極めて高い感受性を示した第三世代セフェム系抗生剤も、最も良好と言われている Cefoperazone (CPZ) ですら56%の感受性しか有していない(表6)。

(3) Bacteroides fragilis

表 5 E. coli 55株

(1982.1~1982.12 千葉大検査部)

MIC μ g/ml	0.01	0.03	0.05	0.1	0.3	0.5	1	2	4	8	16	32	64			
感受性	(卅)								(++)		(＋)			(±)～(－)		
ABPC	6								26	43	56%					
PIPC	2								20	53	63	65%				
CEZ	14								19	49	70	78	86	92%		
CTM	4								48	65	88	94	98%			
CMZ	17								68	89	91	98	100%			
CZX	25	30	73	85	93			95	98	100%						
LMOX	3								24	26	97	100%				
CPZ	8								26	33	59	67	72	79	82%	
GM	2								37	67	85	91%				
CP									2	26	58	70%				

表 6 *Pseudomonas aeruginosa* 46株

(1982.1~1982.12 千葉大検査部)

MIC μ g/ml	0.1	0.3	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	
感受性	(++)					(++)			(++)			(+)~(-)
CBPC	2								17	52	59%	
PIPC	2					30	47	53	63	70	74%	
CFS	12					49	60	72	84	98%		
CPZ	3					25	44	56	72	81	88%	
TOB	12	19	37	65	72%							
AMK	13					39	59	76%				
FOM	2					11	23	48	64	80	84%	

表 7 *Bacteroides fragilis* 69株

(1982.1~1982.12 千葉大検査部)

MIC μ g/ml	0.03	0.05	0.1	0.3	0.5	1	2	4	8	16	32	64	
感受性	(卅)						(++)			(＋)			(±)～(－)
PC-G							5	11	32%				
ABPC	1		3		6	9	10	19	46	57%			
PIPC	1					4	16	38	57	67	74	77%	
CMZ							1	7	36	49	64	84%	
LMOX	3					44	53	75	81	88%			
MINO	21	25	27				35	48	92%				
CP						2	17	76	100%				
LCM	3					6	8	21	52	67%			
CLDM	2	11	15	27	53	65	71%						
Metronidazole	1		3	7	50	90	100%						

本菌の抗生剤感受性パターンは、極めて特異的である。すなわち、好気性菌に対し高い感受性を有するアミノ配糖体系抗生剤の感受性が全くなく、外科領域で常用されるペニシリン系、セファロスポリン系抗生剤の感受性は低い。外科領域ではほとんど使用されていない Metronidazole, Chloramphenicol (CP), Clindamycin (CLDM) などが良好な感受性を示すことである。本菌に対して最も良好な感受性を示したのは、Metronidazole (Flagl®) で2 μ g/ml で100%の感受性を示した。次いで CP が8 μ g/ml で100%, LMOX が16 μ g/ml で81%, CLDM が2 μ g/ml で71%の感受性を示した(表7)。

6. 年代別投与抗生剤及び術後感染症発生頻度

1968年から1983年を1968年~1971年Ⅰ期、1972年~1977年Ⅱ期、1978年~1983年Ⅲ期に分け、年代別投

与抗生剤及び術後感染症発生頻度を検討した。

Ⅰ期は CP, ペニシリン系, セファロスポリン系, SM, KM 等のアミノ配糖体系抗生剤がほぼ同頻度で投与されている。Ⅱ期は、CP が厳しい使用制限の為著明に減少し、ペニシリン系、セファロスポリン系抗生剤が大多数を占めた。Ⅲ期では、GM, TOB 等のアミノ配糖体系抗生剤と嫌気性菌に対する Lincomycin (LCM), Metronidazole が多数を占めた(表8)。

術後創感染は、Ⅰ期15例中5例33%, Ⅱ期33例中16例49%, Ⅲ期40例中8例20%に発生した。遺残膿瘍は、Ⅰ期15例中2例13%, Ⅱ期33例中7例21%, Ⅲ期40例中1例3%に発生した。いずれもⅡ期に極めて高頻度でみられ、この間に嫌気性菌の Bact. fragilis に有効な抗生剤は投与されていない。Ⅲ期では、LCM, Metronidazole 等 Bact. fragilis に有効な抗生剤が投

表 8 小児穿孔性虫垂炎一年代別使用抗生剤—(千葉大学小児外科・1外・2外)

表 9 小児穿孔性虫垂炎

与され、創感染、遺残膿瘍ともに激減している(表9)。

考 案

穿孔性虫垂炎の術後合併症を防止すべく、Delayed wound closure⁵⁾⁶⁾、手術創洗浄⁷⁾等多くの試みがなされてきた。しかし、術後感染症の予防には、やはり化学療法が中心となる。

化学療法を考える時 Host-parasite-drug relationship を常に念頭におかなければならない。

Host：小児は成人に比べ感染防止機構が未熟であり、局所感染から重篤な全身感染に移行する場合も多い。穿孔性虫垂炎においても、限局性腹膜炎、膿瘍形成の頻度は成人に比し低く、汎発性腹膜炎の型をとることが多い²⁾。術後創感染、遺残膿瘍の頻度も高く、術後感染巣より全身感染症を招来することも稀ではない。

Parasite：穿孔性虫垂炎における起炎菌は、術後化学療法の基礎として必ず検索しなくてはならない。好気性菌のみならず嫌気性菌の培養・同定も必須で、開腹後直ちに採取することが必要である。更に、起炎菌の培養・同定には日時を要する為、術後数日間は盲目的な抗生剤投与にならざるを得ない。その為、自施設における穿孔性虫垂炎の起炎菌の検出頻度を常に把握

しておく必要がある。

Drug：投与される抗生剤は、起炎菌に対する抗菌力を有することが、まず絶対条件となる。更に、投与後の副作用、耐性菌増加の問題、等を念頭においた抗生剤の選択が必要となる。

前述の如き原則をふまえ、小児穿孔性虫垂炎における術後化学療法を検討した。

まず起炎菌としては、今回の我々の検討では好気性グラム陰性桿菌、特に大腸菌、緑膿菌、Klebsiella と嫌気性グラム陰性桿菌の *Bact. fragilis* が圧倒的多数を占めた。最近の報告でもほぼ同様の傾向を示し、嫌気性菌に対する関心の増加、培養、同定技術の確立、簡素化により *Bact. fragilis* に言及した報告も増加してきた^{8)~10)}。虫垂内細菌叢は、大腸内細菌叢とはほぼ同じ細菌叢を形成しており、嫌気性菌は好気性菌の約100~1,000倍存在しており、嫌気性菌が圧倒的に優位である¹¹⁾。それ故、虫垂穿孔によりひきおこされる腹膜炎においても嫌気性菌の関与は、想像に難くない。嫌気性菌の中では、菌力、抗生剤の感受性パターンからみて臨床的に問題となるのは、グラム陰性桿菌の *Bact. fragilis* である¹²⁾。小児穿孔性虫垂炎における化学療法の Target となる起炎菌は、好気性グラム陰性桿菌と嫌気性グラム陰性桿菌の *Bacteroides fragilis* であると言えよう。

次に、前述の細菌に対する抗生剤の感受性をみると、当院においては全ての好気性グラム陰性桿菌と嫌気性菌の *Bact. fragilis* に対し単剤で cover し得る抗生剤はない。好気性グラム陰性桿菌のなかでも大腸菌に対しては多くの抗生剤が有効であり、いわゆる第II世代以降のセフェム系抗生剤 (CMZ, CTM, CZX, LMOX etc) と、GM, TOB 等のアミノ配糖体系抗生剤の感受性は高い。しかし、緑膿菌においては、ほとんどの抗生剤の感受性は低く、CFS, TOB, AMK 等の抗緑膿菌剤だけが良好な感受性を示した。好気性グラム陰性桿菌全般に良好な感受性を示したのは、TOB, AMK 等のアミノ配糖体系抗生剤である。嫌気性菌の *Bact. fragilis* は比較的特異な感受性パターンを示し、好気性菌に対して良好な感受性を示したアミノ配糖体系抗生剤の感受性は全くなく、常用薬剤である ABPC, CEZ, 等の感受性が低い。本菌に対して最も良好な感受性を示したのは、抗トリコモナス剤である Metronidazole で、CP, CLDM, LMOX, PIPC 等がこれに次いだ。諸家の報告でも¹³⁾¹⁴⁾、ほぼ同様の傾向を示し、抗生剤の感受性からは、好気性グラム陰性桿菌に

は TOB 等のアミノ配糖体系抗生剤が適当であり、いわゆる第二世代以降のセフェム系抗生剤が次に選択される。Bact. fragilis に対しては、Metronidazole が最も良く、CP, CLDM, LMOX, PIPC が次善の抗生剤といえよう。

次に、抗生剤投与後の種々の副作用は、最少限に防がなければならない。まず、薬剤による人体への影響からみると、アミノ配糖体系抗生剤は腎障害、第Ⅷ脳神経障害が報告されている。いわゆる第二世代セフェム系抗生剤は、現在までのところ重大な副作用は報告されていない。第三世代セフェム系抗生剤は、Antabus 作用¹⁵⁾、Pseudomembranous Enterocolitis、CP は再生不良性貧血、CLDM も Pseudomembranous Enterocolitis の発症が報告されている¹⁶⁾。Metronidazole は、抗トリコモナス剤として長年にわたり投与されているが、さしたる副作用は報告されていない¹⁷⁾。以上、抗生剤の人体に与える影響からみると、好気性グラム陰性桿菌に対しては第二世代セフェム系抗生剤が、嫌気性菌に対しては Metronidazole が最適であると言えよう。しかし、アミノ配糖体系抗生剤、第三世代セフェム系抗生剤、CLDM も、投与方法、投与間隔、投与期間、等に配慮すれば、十分投与可能であると考えている¹⁸⁾。

更に、投与後の副作用として耐性菌増加の問題を考慮しておかなければならない。耐性菌は抗生剤の投与量とほぼ比例して増加すると考えられており、無原則な濫用は厳につつまねばならない。アミノ配糖体系抗生剤、第三世代セフェム系抗生剤は、現在のところいわば切り札的な薬剤であり、特に第三世代セフェム系抗生剤は、発売間もないので First Choice の投与は避けた方が良く考えている。しかし、穿孔性虫垂炎は、外科感染症の中では比較的重篤な部類に属しており、起炎菌が同定できるまでの短期間は、抗菌力の強い Broad Spectrum の抗生剤の投与は許されと考えている。第二世代セフェム系抗生剤、Metronidazole には、現在のところ耐性菌増加の問題は少なく、第一選択としてよいと考えている。

以上、起炎菌に対する抗菌力、副作用の面からみると、好気性菌に対する第二世代セフェム系抗生剤、アミノ配糖体系抗生剤と嫌気性菌に対する Metronidazole、CLDM の併用投与が適当であると言えよう。

最後に、術後感染症発生頻度よりみると、我々の成績では、嫌気性菌に有効な抗生剤の投与されていない期間の発生頻度が極めて高く、嫌気性菌に対し

Metronidazole、LCM (CLDM) を投与することにより感染症の発生頻度を激減させ得た。穿孔性虫垂炎の化学療法における抗嫌気性菌剤の投与は必須であることを強調したい。

ま と め

小児穿孔性虫垂炎 88 例を対象に、術後化学療法の臨床的及び細菌学的検討を行なった。

1. 手術時腹腔内検出菌では、大腸菌 (82%) 緑膿菌 (18%) 等好気性グラム陰性桿菌と嫌気性グラム陰性桿菌の Bacteroides fragilis (68%) の混合感染が大多数を占めた。

2. 術後創感染検出菌では、Bact. fragilis (59%) 大腸菌 (53%) 緑膿菌 (18%) と同様の傾向を示した。

3. 嫌気性菌の Bact. fragilis に対する Metronidazole、LCM (CLDM) を抗好気性菌剤と併用投与することにより術後感染症の発生頻度を著明に減少させ得た。

4. 小児穿孔性虫垂炎の化学療法では、好気性グラム陰性桿菌に対する第二世代セフェム系抗生剤、アミノ配糖体系抗生剤と嫌気性菌の Bact. fragilis に対する Metronidazole、CLDM の併用投与が適当であると考えている。

文 献

- 1) 角田昭夫：小児虫垂炎の特殊性，外科診療，33：297—301，1979。
- 2) 矢野博道，小村順一：小児の急性虫垂炎，日本医事新報，2930：23—29，1980。
- 3) Stone, H.H., Sanders, S.L. and Martin Jr, J.D. : Perforated appendicitis in children. Surg., 69: 673—679, 1971.
- 4) 若山芳彦，高橋英世，横山 宏他：小児虫垂炎—術後感染症と嫌気性菌，日小外会誌，15：817—824，1979。
- 5) Maddox, J.R., Johnson, W.W. and Sergeant, C. K. : Appendectomies in a children's hospital. Arch. Surgery. 89: 223—225, 1964.
- 6) Grosfeld, J.L. and Solit, R.W. : Prevention of wound infection in perforated appendicitis. Ann. Surg., 168: 891—895, 1968.
- 7) Gimore, O.J.A. and Martin, T.D.M. : Aetiology and prevention of wound infection in appendicectomy. Brit. J. Surg., 61: 281—287, 1974.
- 8) Leigh, D.A. : Wound infections due to Bacteroides fragilis following intestinal surgery. Brit.

- J. Surg., 62 : 375—378, 1975.
- 9) Marchildon, M.B. and Dudgeon, D.L. : Perforated appendicitis. *Ann. Surg.*, 185 : 84—87, 1977.
- 10) Miholic, J., Riezinger, F. and Wurnig, P. : Metronidazole plus Cefazolin versus Cefazolin in gangrenous and perforated appendicitis in childhood—A prospective randomised trial. *Z. kinderchir.*, 38 : 159—162, 1983.
- 11) Long, S.S. and Swenson, R.M. : Development of anaerobic fecal flora in healthy newborn infants. *J. Pediatr.*, 91 : 298—301, 1977.
- 12) Gorbach, S.L. and Bartlett, J.G. : Anaerobic infections. *New Engl. J. Med.*, 290 : 1177—1184, 1974.
- 13) 小酒井望, 岡田 淳, 小栗豊子 : 各種病原細菌の抗菌薬感受性の現状と将来, *日本臨床*, 39 : 121—134, 1981.
- 14) Nastro, L.J. and Finegold, S.M. : Bactericidal activity of five antimicrobial agents against *Bacteroides fragilis*. *J. Inf. Dis.*, 126 : 104—107, 1972.
- 15) Reeves, D.S. and Davies, A.J. : Antabuse effect with Cephlosporin. *Lancet*, 540, 1980.
- 16) Bartlett, D.S., Chang, T.W., Gurwith, M., et al. : Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *New Engl. J. Med.*, 298 : 531—534, 1978.
- 17) Bruce, T.A. : Dark urine related to Metronidazole therapy. *J.A.M.A.*, 218 : 1983, 1971.
- 18) 若山芳彦, 飯田秀治, 高橋英世他 : 新生児外科術後における Tobramycin 静注法の検討, *小児外科*, 12 : 979—984, 1980.
-