

## 慢性尿路感染症の抗生物質2剤併用療法

関東労災病院泌尿器科

近 藤 賢  
内 藤 政 男  
島 野 栄 一 郎COMBINED DRUG THERAPY WITH TETRACYCLINE  
AND NOVIOBIOCIN ON CHRONIC URINARY  
TRACT INFECTIONS

Masaru KONDO, Masao NAITO &amp; Eiichiro SHIMANO

*From the Department of Urology, Kanto-Rohsai Hospital,  
Kawasaki, Kanagawa*

On the basis of the demonstrated superiority of the tetracycline-novobiocin combined regimen to staphylococcal infections in vitro and in vivo, the effectiveness of this regimen on the gram negative bacilli infections of the urinary tract was examined on clinical observation of 17 traumatic paraplegics.

A daily doses of tetracycline 500 mg along with Novobiocin 500 mg was administered orally for 6 days in every case, and bacteriological urinalysis was performed before and the second day after the treatment. The effectiveness of the therapy was discussed on the bacteriologic cure rate.

The bacteriologic cure rate on the 2nd day after the treatment with sensitive antibiotics in conventional dose was about 30% in our clinic. The cure rate in the sensitive group of 2 drug regimen (4 cases out of 17) was 50%, while in the resistant group (13 out of 17) it was 30%, and totally was 35.3%. These results, therefore, suggest the clinical usefulness of the combined therapy with tetracycline and novobiocin on chronic infections of the urinary tract.

## 緒 言

尿路感染症の薬剤耐性獲得がいかに行なわれるかという問題は基礎医学のみならず臨床的にも重要な意味をもっている。基礎医学における細菌の薬剤耐性獲得に関する定説は遺伝的な突然変異説である。この定説によれば薬剤耐性の獲得は突然変異により薬剤耐性をもつ変異株が発生し、抗菌剤の存在という特殊な場において耐性変異株のみが選択的に増加するという機序、突然変異と選択 mutation plus selection の機序で行なわれる。かかる突然変異は抗菌剤

の存在とは無関係に自然におこり、しかも100万回或は10億回に1回という低い頻度でおきる。従つて薬剤耐性の獲得を防止する最も有効な方法は変異株の大量発生を助長する様な選択の場を与えないことである。すなわち夫々独立に作用する2種の抗菌性薬剤による併用療法を行えば、1種の薬剤に耐性な変異株を生ずる頻度が100万回に1回 ( $10^{-6}$ ) としても同時に2種の薬剤に対する耐性の変異株を発生する頻度は1兆回に1回 ( $10^{-12}$ ) となり、殆んど無視することが出来る。

このような薬剤耐性獲得に関する定説的見解にもとづいて臨床的に色々な組合せの併用療法が行なわれ、すぐれた効果をあげている。

併用療法の長所は感染菌の耐性獲得を防止する優れた方法であると同時に体内分布の異つた抗菌剤を選択併用することにより単独投与では得られぬ効果も期待出来ることである。しかし併用薬剤の何れにも耐性である様な変異株の発生は全くない訳でなく、それは突然変異説からも当然予想される。又併用療法とは 2 種の抗菌剤をただ併用投与することではなく、相乗協力作用をもつた 2 種の薬剤を併用投与することである。この薬剤の選択をあやまるとかえつて併用療法を行つたために効果が劣ることもおきてくる。一般的にはペニシリンとサルファ剤或はテトラサイクリンとの併用は効果がかえつて劣るといわれている。

Furesz 1958 は抗生物質併用時の抗菌力をブドウ球菌について実験的にしらべた。ノボピオンとペニシリン V, クロラムフェニコール或はテトラサイクリンとの組合せ、又テトラサイクリンとクロラムフェニコール或はオレアンドマイシンとの組合せは何れも各剤単独の場合より優れた抗菌力を示し、ノボピオンとテトラサイクリンの組合せは上記 5 種の組合せのうちで最も優れていると報告した。この実験成績にもとづいてノボピオン・ナトリウム 125 mg と塩酸テトラサイクリン 125mg の複合剤(カプセル)がつけられた。

この複合剤は(1)2 剤の相乗作用により抗菌力が著しく増大し、(2)耐性菌感染症に有効で、(3)

耐性獲得が殆んどなく、(4)各々の単独投与より少量で著効を示すという 4 つの特徴をもつといわれている。われわれは尿路感染菌の耐性獲得について、又尿路感染症の抗生物質小量投与について関心をもっており、既に何回か報告を行つてきているが、この複合剤の特徴に非常に関心をもつた。そこでグラム陰性桿菌を主要感染菌とする尿路感染症にこの複合剤が上記の特徴をどの程度発揮するかを確かめる臨床実験を計画した。すなわち当院入院中の脊損患者で尿路感染症を合併している症例にこの複合剤を投与し、その直前直後の尿所見を比較し、尿の細菌学的検査成績にもとづいてこの複合剤の臨床的効果を検討することにした。

### 薬 剤 耐 性

#### 耐性発生頻度：

ノボピオン・ナトリウム及び塩酸テトラサイクリン複合剤(NvTc と仮称する)に対する尿路感染菌の感受性をディスク法で検査した。検査対象は脊損患者 40 症例であり、検査期間は昭和 38 年 12 月初めから昭和 39 年 2 月末までの 3 カ月であり、検査回数は 126 回である。

ディスク法による薬剤感受性検査は NvTc のほかにはクロラムフェニコール Cm, テトラサイクリン Tc, エリスロマイシン Em, オレアンドマイシン OL, ロイコマイシン LM の 5 剤についても行つた。

耐性発生の頻度の低い薬から順に 6 剤を列記すれば Em 27.7%, Tc 46.8%, NvTc 61.9%, Cm 73.8%, LM 84.9%, OL 87.3% である(第 1 表)

この複合剤に対する耐性獲得は殆んどない(特徴(3))といわれているが、NvTc の耐性発生率 61.9% は相当高率であり、グラム陰性桿菌を主とする尿路感

第 1 表 薬剤感受性 40 症例, 126 回

	感		性		耐	性		
	完	全	不 完 全	計				
Cm クロラムフェニコール	27	21.4%	6	4.9%	33	26.3%	93	73.8%
Tc テトラサイクリン	54	42.8%	13	10.3%	67	53.1%	59	46.8%
Em エリスロマイシン	80	63.4%	11	8.7%	91	72.1%	35	27.7%
OL オレアンドマイシン	14	11.1%	2	1.5%	16	12.6%	110	87.3%
LM ロイコマイシン	16	12.6%	3	2.3%	19	14.9%	107	84.9%
NvTc ノボピオン テトラサイクリン合剤	33	26.1%	15	11.9%	48	38.0%	78	61.9%

染菌については耐性獲得は少しも珍らしいものでない。又この複合剤は2剤の相乗作用により抗菌力が著しく増大する(特徴(1))といい、他剤耐性菌感染症に有効である(特徴(2))という。しかし耐性発生率はTc単独で46.8%, NvTcで61.9%であり、又Tcに感受性を示しながらNvTcに耐性な場合が126回の検査のうち31回24.6%あり、逆にTc耐性でNvTcに感受性のある場合が126回中に12回9.5%のみである。従つて尿路感染菌に対してはNvTcの抗菌力の著しい増強は殆んど認められなかつたという以外にない。

この複合剤の4特徴のうち(1)(2)(3)の3者は尿路感染菌については殆んど認められなかつたという結論はディスク法による薬剤感受性検査の成績にもとづいたものである。臨床的にはこれらの検査成績に拠る以外にないのであるが、それと同時にディスク法による検査成績の信頼度、ディスク自体の規格不統一等の問題が現在色々と論じられていることも念頭に留めておくべきであらう。

細菌学的治癒率

検査対象

慢性期脊損患者でその尿中菌数が $10^4$ /ml以上の症例17例をえらんだ。これらの症例は比較的良好な排尿機能をもち、尿道カテーテルを留置する必要はなく、検査期間中は全症例に経尿道的操作を1回も行っていない。

投与方法

ノボピオシン・ナトリウム 125 mg, 塩酸テトラサイクリン 125mg を1カプセル中に含む複合剤(市販名 アルビオン Tカプセル, アップジョン, A1-Tと略記する)を1日2回毎12時間, 1回2カプセル, 1日4カプセルの投与を6日間続けた。従つて1日の投与量はノボピオシン, テトラサイクリン各 500mg である。

尿検査

投与直前と6日間の投薬終了後2日目に中間尿を採取し、その尿について細菌学的検査を行った。

第2表 アルビオンT・6日間投与前後の尿の細菌学的検査成績

	投 与 直 前			投 与 終 了 後 2 日 目			
	菌数/ml	菌 種	菌数/ml	増減	判定	菌 種	
NvTc 感性群	1	$10^8$ Proteus vulgaris+Staph. coa (-)	$10^7$	$10^{-1}$	減	Rettgerella+Citrobacter	
	2	$10^7$ Citrobacter+Flavobacter+Staph. coa (-)	$10^5$	$10^{-2}$	減	Citrobacter	
	3	$10^6$ Proteus vulgaris+Staph. coa (-)	$10^8$	$10^{-3}$	治	Proteus vulgaris+Staph. coa (+)	
	4	$10^5$ Staph. coa (-)	$10^2$	$10^{-3}$	治	Citrobacter+Staph. coa (-)	
NvTc 耐性群	5	$10^8$ Citrobacter+Staph. coa (+)	$10^6$	$10^{-2}$	減	Escherichia+Staph. coa (-)	
	⑥	$10^8$ Citrobacter+Staph. coa (-)	$10^5$	$10^{-3}$	減	Citrobacter+Staph. coa (-)	
	7	$10^7$ Cloaca+Staph. coa (-)	$10^7$	$10^0$		Escherichia	
	8	$10^7$ Klebsiella+Staph. coa (-)	$10^7$	$10^0$		Klebsiella	
	9	$10^7$ Escherichia+Staph. coa (-)	$10^0$	$10^{-7}$	治	Staph. coa (-)	
	10	$10^7$ Pseudomonas+Staph. coa (-)	$10^5$	$10^{-2}$	減	Cloaca+Staph. coa (-)	
	11	$10^7$ Flavobacter+Staph. coa (-)	$10^7$	$10^0$		Flavobacter	
	12	$10^6$ Pseudomonas+Staph. coa (-)	$10^2$	$10^{-4}$	治	Cloaca+Flavobacter+Staph. coa (-)	
	13	$10^6$ Rettgerella+Staph. coa (-)	$10^4$	$10^{-2}$	減	Rettgerella+Pseudomonas	
	14	$10^6$ Rettgerella+Staph. coa (+)	$10^7$	$10^{+1}$	増	Citrobacter	
	15	$10^5$ Flavobacter+Staph. coa (-)	$10^5$	$10^0$		Proteus vulgaris+Flavobacter+Staph. coa (-)	
	16	$10^5$ Pseudomonas+Staph. coa (-)	$10^8$	$10^{-2}$	治	Cloaca+Staph. coa (-)	
	17	$10^4$ Cloaca+Staph. coa (-)	$10^8$	$10^{-1}$	治	Proteus mirabilis+Citrobacter+Staph. coa (-)	

○印 菌数変化せぬもの

細菌学的検査としてディスク法による耐性検査，定量培養による菌数検査及び同定検査を行った。

その成績を症例別にあげると症例1~4の4例の尿路感染菌は NvTc に感受性をもち，症例5~17の13症例は NvTc 耐性菌の尿路感染症であった。各群とも投与直前の尿中菌数の多い順に番号をつけた(第2表)。

#### 感性群：

NvTc 感性菌尿路感染症に A1-T を6日間投与した場合の効果と投与直前の菌数と投与終了後2日目の菌数との比較から判定した。判定は「増」，「減」とし，「減」のうち菌数が  $10^3$ /ml 乃至それ以下となった場合を「治」とし，菌数の増減がない場合は「増減なし」で表中では空欄とした(第2表)

4例中「治」は2例，「減」が2例で，「増減なし」，「増」は1例もなかった。症例数が余りに少ないのでこの成績にもとづいて推論することは危険と思われるが，NvTc 感性菌尿路感染症に A1-T を投与した場合は相当の効果を期待してよい様である。

#### 耐性群：

NvTc 耐性菌尿路感染症に A1-T 投与を行った場合の効果と感性群における同様に判定した(第2表)。症例5~17の13例のうち「治」は4例，「減」は4例，「増減なし」は4例，「増」は1例であった。

この成績のうち注目すべきことは13例中8例では耐性 A1-T 投与で尿中菌数が減少し，そのうちの4例では細菌学的治癒の状態になったことであろう。A1-T は耐性菌感染症に有効である(特徴(2))といわれているが，この耐性菌感染症という意味を前述したような他剤耐性菌感染症ととらず，NvTc 耐性菌感染症とすればこの特徴は尿路感染症については正しいようである。その機序，意義に関する考察は後述する。

#### 治療効果：

感性群及び耐性群の成績をまとめると17症例中細菌

第3表 アルピオニンTの治療効果

	感性群		耐性群		合計
	菌交代		菌交代		
	(-)	(+)	(-)	(+)	
細菌学的治癒		2	0	4	6 35.3%
菌数減少		2	1	3	6 35.3%
菌数増減なし		0	0	4	4 23.5%
菌数増加		0	0	1	1 5.8%
合計	0	4	1	12	17

学的治癒は6例35.3%，菌数減少するも治癒しなかったのは6例，菌数増減なしは4例，菌数増加は1例である(第3表)

感性抗生物質を単独で普通量1週間前後投与した場合，投与終了後2日目の慢性尿路感染症の細菌学的治癒率は約30%である。従つて A1-T を感染菌の感受性の有無にかかわらず投与した場合の慢性尿路感染症の細菌学的治癒率が投与終了後2日目に35%ということは A1-T が臨床的に極めて都合のよい性質をもつた優れた複合抗生物質剤であることを示している。

### 尿 路 感 染 菌

尿路感染菌の同定検査を17症例に34回行つて65株を分離同定した。分離株のうち腸内細菌は Escherichia, Citrobacter, Klebsiella, Cloaca, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis 及び Rettgerella の7種28株であり，腸内細菌類似のグラム陰性桿菌は Pseudomonas 及び Flavobacterium の2種10株であり，球菌は Staphylococcus の coagulase 反応陽性及び陰性の2種27株であった(第4表)

第4表 尿より分離同定した菌株

		感性群		耐性群		合計
		前	後	前	後	
腸内細菌	Escherichia			1	2	3
	Citrobacter	1	3	2	3	9
	Klebsiella			1	1	2
	Cloaca			2	3	5
	Proteus vulgaris	2	1		1	4
	mirabilis				1	1
	Rettgerella		1	2	1	4
腸内細菌類似	Pseudomonas			3	1	4
	Flavobacterium	1		2	3	6
球菌	Staphylococcus coagulase (+)		1	2		3
	coagulase (-)	4	1	11	8	24
分離菌株数		8	7	26	24	65

病原性がないといわれている Flavobacterium 6株と Staphylococcus coagulase (-) 24株が分離されており，65株のうち30株がこれら2種の細菌であった(第4表) これら2種の細菌のみの混合感染或いは

は何れか 1 種のみの感染は投与前においては症例 4, 11及び15の 3 例にみられた(第 2 表) この様な非病原性細菌の感染でも尿中菌数が  $10^5 \sim 10^7/\text{ml}$  となると尿混濁, 膀胱容量の減少, 尿失禁の増加等を患者は訴えるし, 又尿所見では白血球の増加が認められる。

この様な非病原性乃至低病原性細菌の異常増加によりおこる感染症が一般に認められる様になつたのは比較的最近のことであり, これらは内因性感染症 Endogenous infective disease とよばれている。しかし臨床的には未だ充分に理解されておらず, 一般に感染症は病原性細菌の感染によるものと考えられており, かかる従来の感染症の考え方は外因性感染症 Exogenous infective disease において正しい。

約 1 週間の間隔で行つた尿中細菌の同定検査の成績を各症例毎に比較すると, 前後の分離株が同一なのは症例 6 のみであり, グラム陰性桿菌が同じで球菌だけが変つたのは症例 3, 8 及び 11 の 3 例のみである(第 2 表) 又感性薬剤投与群でも耐性薬剤投与群でも尿路の主要感染菌の交代は活潑におきている(第 3 表)。そうして主要感染菌の交代は多くの場合その薬剤耐性の変動を伴つている。

このような特徴をもつた慢性尿路感染症は普通の抗菌剤療法を行つても仲々治癒し難く, その細菌学的治癒率は 20% 以下といわれている (Kass, 1959)。そうして治癒せぬ症例においては主要感染菌の交代がおきても尿路感染症自体は存続してゆく。すなわち菌交代症である。この菌交代症を理解するために前述した内因性感染症という考え方が必要となつてきたのである。この内因性感染症の詳細は別著にゆづり, この考え方にもとづいて抗生物質少量投与の有効な理由を検討してみたい。

### 抗生物質療法

ノボピオンとテトラサイクリンの同量を併用投与すると抗菌力が増加し, 各々の単独投与より少量で著効を示す(特徴 (4)) という。細菌学的治癒率で述べた臨床的に優れた成績が 2 剤併用による抗菌力にもとづくものか否かは耐性検査成績から考えて検討の余地がある。

副作用のすくない抗生物質の投与量はその血中濃度が静菌濃度に達すること及びそれを維持することを目標として決められているが, 一般的に大量を投与する方が有効と考えられている。しかし抗生物質の抗菌作用は抗生物質が細菌と接して初めて発揮される。従つて抗生物質が生体内で細菌に作用する場合は敗血症のような場合を除いては組織中であると考えられる。臨床的に抗生物質の組織濃度を測定することは困難であるのでその血中濃度が測定され, 組織濃度はこれに比例すると考えられている。ところが桂の動物実験によると血中濃度が測定しえぬ程の少量(成人に Cm 或は Tc を 50mg 投与したに相当する量) 投与でも組織濃度は測定可能なほど比較的著明に上昇し, 投与量を増して血中濃度が測定しうる様になつても組織濃度は投与量増加に比例して上昇しない。更に桂は細菌性赤痢の治療には Cm 或は Tc を 1~2g/日投与する普通の方法より 100mg/日を 12 時間毎に 2 分服させる少量投与の方法がはるかにすぐれていると報告している。

慢性尿路感染症の治療において細菌性赤痢の場合のように抗生物質の投与量による効果の差が明瞭にみられるか否かを検討した。その時の成績と今回の成績をまとめると第 5 表の如くである。

無処置に放置し 1 週間の間隔で尿検査を行つてみる

第 5 表 抗生物質療法の治療効果

	1 日 投 与 量	期 間	症 例	耐 性 群		細菌学的治癒	
				症 例	率	症 例	率
無 処 置		7 日	12			0	0
普通量 Cm/Tc	Cm 2g 或は Tc 1.5g	14 日	14	6	43%	3	21%
小 量	Cm/Tc	14 日	18	12	67%	5	27%
	Tc-D	6 日	16	8	50%	5	31%
	Al-T	6 日	17	13	76%	6	35%

と尿中菌数の減少は 12 例中 1 例にみとめられたが, 細菌学的治癒の状態になつた症例は 1 例もなかつた。

普通量投与として Cm 2g/日或は Tc 1.5g/日を 2

週間投与し, その直前及び投与終了後 2 日目に尿検査を行つた。耐性薬剤投与は 14 例中 6 例で 43% であり, 細菌学的治癒は 3 例 21% に認められた。

小量投与として Cm 或は Tc 100mg/日 (Cm/Tc と略記)を 2 週間18例に, テトラサイクリン誘導体 Tc-D 600mg/日 (Tc-D と略記)を 6 日間16例に, ノボピオシン及び Tc 各 500mg/日 (Al-T と略記)を 6 日間17例に投与した. 何れにおいても投与直前と投与終了後 2 日目に尿検査を行った. 耐性薬剤投与は Cm/Tc では18例中12例67%, Tc-D では 16 例中 8 例 50%, Al-T では17例中13例76%である. その細菌学的治癒は Cm/Tc で 5 例27%, Tc-D で 5 例31%, Al-T で 6 例35%に認められた (第 5 表)

普通量, 小量投与の何れの群においても無処置より有効なことは細菌学的治癒率が21~35%であることで分る. 各群の間の効果の比較を行うことは投与期間の相異もあり困難ではあるが, 治癒率のよい順に列記すれば Al-T 35%, Tc-D 31%, Cm/Tc 27%, 普通量 Cm/Tc 21%となる. しかも耐性薬剤投与を行った率は治癒率の高い小量投与群で高く 50~76% であるのに, 4 群中最低の治癒率となつている普通量 Cm/Tc では43%にすぎない.

これらの成績から Cm 或は Tc の様な広範囲スペクトラム抗生物質を感染菌の感受性の有無を考えずに投与する場合 1 日量 100~500mg 投与の方が 1.5~2 g/日 投与より優れた方法であるということは出来そうである. もし慢性尿路感染症の治療として抗生物質の小量投与がすぐれた方法であるとする, 1 日投与量はどの程度が適切かという問題になる. 100mg/日 投与と 500~600mg/日 投与との間に明らかな差を認めることはわれわれのもつ成績では投与期間が異なるので無理であるが, 耐性投与率が最も高い Al-T の治癒率が又最も高いことから考えて 1 日 500~600mg 投与が或は適切なものかもしれぬと思われる.

抗生物質の小量投与が有効な理由, 又耐性菌感染症に有効な理由については色々の考え方が可能であり, 又それぞれの見解にもとづいて実験的に臨床的に検討されるべきものと思う. ただ慢性尿路感染症では尿中菌叢の構成が相当活発に変動すること, その成立に細菌の活動性と同じ位の重要性をもつて宿主側の条件が関与すること(内因性感染症)を考慮すると桂の指摘した様に広範囲スペクトラム抗生物質普通量投与で腸内常在細菌叢の減少消失, それに続く全身的な感染防禦機能の低下がおきてくるのであろう. そうして小量投与ではこのような生体が病原体を処理するのに不利な状態がおきず, しかも病原体に投与する組織内抗生物質濃度が相当に高まつているので耐性菌感染に対しても効果がえられるのではなからうかと推測される.

## 結 語

脊損患者に合併する慢性尿路感染症にノボピオシンとテトラサイクリンの複合剤を投与し, 尿の細菌学的検査にもとづいてその効果を検討した.

1 日投与量はノボピオシン, テトラサイクリン各 500mg で, 12 時間毎に 2 分服し, 6 日間投与した.

薬剤感受性検査 (ディスク法) によれば本剤 NvTc に対する耐性獲得は 61.9% と相当高く, 2 剤併用による抗菌力の増加も殆んど認められない.

6 日間投与の効果を経験的治癒率から判断すると, 耐性菌感染症への投与が 76% であつたにもかかわらず治癒率は 35% であり, Cm 或は Tc 普通量投与時の治癒率 21%, Cm, Tc 或は Tc-D の単独小量投与時の治癒率 27%, 31% より高率である.

この複合剤の耐性菌感染症に有効であるという特徴はこの様に認められた. しかしその機序については問題があるので尿路感染菌交代, テトラサイクリン誘導体単独 600mg/日投与の成績をあげて考察を行った.

臨床的にはこの複合剤 (市販名: アルピオン T, アップジョン) は尿路感染菌の感受性の有無にかかわらず投与し, 慢性尿路感染症に感性抗生物質を選択投与した時と同程度の効果を期待することが出来る.

(稿を終るに当り検査に終始協力をおしまれなかつた当院臨床検査室高野袈雄氏及び牧野和子氏に深く感謝します.)

## 参 考 文 献

- 1) 秋葉編: 菌交代症, 医学書院, 1958.
- 2) Davis: Dubos's Bacterial & Mycotic Infections of Man, p. 671, J. B. Lippincott Company, 1958.
- 3) 堂野前・蝶良: 日本医事新報, 1950: 17, 1961.
- 4) Furesz, Zangaglia & Scotti: Antibiotics & Chemotherapy, 8: 571, 1958.
- 5) 金沢: 日本化学療法学会雑誌, 9: 50, 1961.
- 6) Kass & Zangwill: Biology of Pyelonephritis, p. 663, Little, Brown & Company, 1959.

- 7) 桂・篠川・青木：日本医事新報，1703：8，1956.
- 8) 桂：防衛衛生，8：122，1961.
- 9) 桂：日本医事新報，1957：15，1961.
- 10) 近藤：臨牀皮泌，16：379，1962（非特異性尿路感染症，綜説）
- 11) 近藤・梶田・三木：日泌尿会誌，53：220，1962（同上，第1報）
- 12) 近藤・三木：日泌尿会誌，53：543，1962（同上，第2報）
- 13) 近藤・内藤・三木：日泌尿会誌，54：164，1963（同上，第3報）
- 14) 近藤・内藤・三木：日泌尿会誌，54：422，1963（同上，第4報）
- 15) 近藤・内藤・三木：日泌尿会誌，54：852，1963（同上，第5報）
- 16) MacLeod: Dubos's Bacterial & Mycotic Infections of Man, p. 108, J. B. Lippincott Company, 1958.
- 17) Rosebury & Sonnenwirth: Dubos's Bacterial & Mycotic Infections of Man, p. 625, J. B. Lippincott Company, 1958.

(1964年4月28日受付)

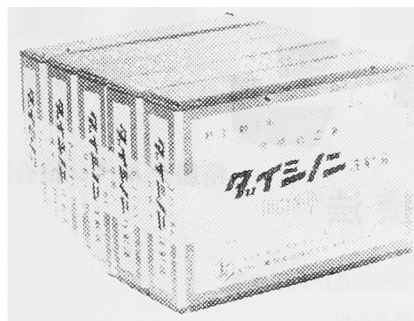
## 新発売

# 出血時間を著しく短縮する！

### ■ 新止血促進剤

# ダイシニン

技術提携 スイス・オム ラボラトリー



#### 〈特長〉

- ダイシニンは(1)毛細血管の強化および収縮作用(2)血小板の増加および機能の亢進作用など 生理的な止血作用により出血時間を著しく短縮する
- ダイシニンは 他の多くの止血剤と異なり血液の凝固性をたかめることがないので安全に投与ができる

#### 〈適応症〉

止血剤として次の各科領域において使用する  
内科：外科：耳鼻咽喉科：産婦人科：泌尿器科：歯科

〈包装〉 250mg 2ml 5管・30管

文献  
試供品



鳥居薬品  
東京・日本橋局区内

すでにご使用いただいております合成止血剤ナフチオニンの作用機序はダイシニンとは全く異なります 両者の併用は一層の止血効果が期待されます