

膀胱内注入抗菌性物質の膀胱壁内移行

三井記念病院泌尿器科
西村 洋 司青梅市立総合病院泌尿器科
足立 卓 三TRANSPORT OF ANTIBACTERIAL DRUGS INTO
THE CANINE BLADDER WALL

Yoji NISHIMURA

From the Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

Takuzo ADACHI

From the Department of Urology, Ome City General Hospital

“Neomyson G Injection”, containing thiamphenicol aminoacetate hydrochloride, was intravenously given to male adult dogs, and the concentration of thiamphenicol diffused into the bladder tissue as well as its urinary and serum concentrations were determined.

It was demonstrated that a major part of the concentration in the bladder tissue came from the blood, while the rest considerable part from the urine. The diffusion rate of thiamphenicol from the urine into the inflammatory bladder tissue was more significantly higher than that into the normal.

It was, therefore, suggested that such a drug as maintaining its higher urinary concentration would be more effective in the chemotherapy of urinary tract infection, especially of cystitis.

緒 言

尿路系臓器，とくに膀胱による吸収に関しては古くから種々の検討がなされており，一部にはこの吸収能力を否定するものもみられるが，大部分はこれを肯定している。

しかし，尿路感染症の治療のさいに重要な意味をもつと考えられる尿中に排泄された抗菌性物質については，わずかに中平¹⁾，林ら²⁾，Conklin ら³⁾，西村ら⁴⁾，によって報告されているのみである。とくに抗生物質について，その膀胱による吸収をとりあげた詳細な報告は著者の報告⁵⁾以外はないようである。

尿路感染症に対する化学療法では，尿中の起炎菌に対しての強い効果を期待して，尿中に高濃度に排泄される薬剤がより有利であるとするのが多くの考えである。一方，組織内の起炎菌に対するその効果も考慮しなければならないが，それには尿路系臓器における抗菌性物質の組織内濃度について，尿中由来のものがど

れだけであるかを解明する必要があった。

そこで著者は前の実験で尿路感染症の一つの場合である膀胱を使用し，また抗菌性物質としては尿路感染症に対して一般に常用されている tetracycline, colistin, streptomycin の三種の抗生物質を選んで実験をおこない，その成績⁵⁾を報告した。

今回は chloramphenicol の関連物質で体内で容易に不活性化されないため尿中濃度が高いといわれている thiophenicol を選び，さらにその水溶性を増強せしめ注射用に供される型とした thiophenicol glycinate (Neomyson G 注と略す) について前回と同様に実験をおこなった。

実 験 方 法

1) 実験動物

11.0～12.5 kg の雄性成犬を用いた。

尿管瘻設置群および非設置群の2群に大別して，それぞれ各6頭を配し，各群は同数の正常膀胱犬および

後述する方法で作製した炎症性膀胱犬からなる。

2) 麻酔

pentobarbital sodium 15~20 mg/kg による経静脈麻酔をほどこした。

3) 手術操作

尿管瘻設置群では下腹部正中切開で腹腔を開き、膀胱壁から 2~3 cm の部分で両側尿管を切断し、各腎側尿管に catheter を留置し、膀胱側尿管を結紮する。さらに、経尿道的に catheter を挿入して膀胱内を完全に空虚にしたのち、catheter を抜去し、外尿道口を結紮する。

尿管瘻を設置しない実験群では、同様に下腹部正中切開ではいり、膀胱および尿管が健全であることを確認したのち、そのまま膀胱と腹腔内にもどす。また、経尿道的に catheter を挿入して膀胱内を空虚にしたのち、catheter を抜去し、外尿道口を結紮する。

なお、炎症性膀胱の作製には経尿道的に膀胱内に挿入した catheter よりエーテル 30 ml を注入し、30 分後排液、洗浄をおこなう。

膀胱の摘出は膀胱三角部を残しておこない、直ちに生理食塩水で 4 回 (1 回量約 250 ml)、膀胱壁に付着する薬剤をなるべく迅速に、かつじゅうぶんに除去するように洗浄し、それぞれの資料について薬剤の組織内濃度を測定する。

4) 検体

a) 膀胱組織 (膀胱壁における移行薬剤の濃度分布を知るために、摘出した膀胱を正中線で二等分し、一方は筋層を除去して粘膜および粘膜下組織からなり、一方は膀胱全層からなる 2 検体に分ける)

b) 尿 (尿管瘻非設置群において、薬剤静注後 0~90 分までの尿を無菌的に採取したもの)

c) 血液 (薬剤静注後 30 分、90 分に採取したもの)

5) 薬剤濃度測定

homogenate した摘出膀胱組織片、尿および血液について、その遠沈上清を使用して、生物学的測定法、すなわち薄層カップ法により薬剤濃度を測定した。

検定菌株としては *Sarcina lutea* を使用した。

6) 使用薬剤の種類およびその量

Neomysyn G 注 50 mg/kg

実験成績

1) 正常膀胱組織内への移行

a) 尿管瘻設置群

Neomysyn G 注 50 mg/kg の静脈内注入後 90 分の膀胱組織内濃度は、粘膜および粘膜下組織で 8.9~32.0 mcg/g であった。また、膀胱全層においては 10.7~

34.6 mcg/g であった。

さらに、その血中濃度については、薬剤静注後 30 分で 17.0~66.1 mcg/ml、90 分で 9.0~37.0 mcg/ml と、かなり高値を示したものもみられた。

b) 尿管瘻非設置群

尿管瘻を設置せず、したがって薬剤を含有する尿が膀胱内に流入する実験群では、粘膜および粘膜下組織内濃度は 9.5~40.6 mcg/g、膀胱全層では 8.6~31.2 mcg/g であり、膀胱が正常である場合には多少尿管瘻非設置群で高値を示す傾向がみられるとはいえ、尿管瘻設置群との間にそれほど著明な膀胱組織内濃度の差は認められなかった。これは、正常膀胱では尿中薬剤の膀胱壁への移行が少なく、したがって、尿中薬剤による影響が現われがたいためであろう。ちなみに、尿中薬剤濃度は 16.2~201.3 mcg/ml であった。また、血中濃度は薬剤静注後 30 分で 14.8~87.1 mcg/ml、90 分で 8.1~60.2 mcg/ml であった。

2) 炎症性膀胱組織内への移行

a) 尿管瘻設置群

粘膜および粘膜下組織内の薬剤移行濃度は 18.6~48.5 mcg/g、膀胱全層のそれは 17.3~39.0 mcg/g と、正常膀胱群よりはやや高値を示した。

また、血中濃度は 30 分で 12.0~41.8 mcg/ml、90 分で 6.8~29.0 mcg/ml であった。

b) 尿管瘻非設置群

尿管瘻を設置しない実験群の場合は、粘膜および粘膜下組織内の薬剤濃度をみってみると 58.5~117.8 mcg/g であり、尿管瘻設置群に比して膀胱組織内への薬剤移行濃度は明らかに高値を示した。

また、膀胱全層においてもほぼ同様の傾向がみられた。

尿中への薬剤移行濃度は 54.9~333.5 mcg/ml であったが、このうち 333.5 mcg/ml を示した実験例では、その粘膜および粘膜下組織における薬剤濃度も 117.8 mcg/g と本実験例中最高の値であった。

以上のように、炎症性膀胱群では正常膀胱群と異なり、尿中薬剤の膀胱組織内濃度への影響が明らかであり、とくに粘膜および粘膜下組織内において著しい。これは、組織内への移行薬剤量が炎症性膀胱で大であることによるものと思われる。

なお、尿管瘻非設置群において得られた尿中移行薬剤濃度は、薬剤静注後 0~90 分に膀胱に流入した全尿について測定したものであるが、計 6 頭で 16.2~333.5 mcg/ml と、実験例によってかなりの差がみられた。

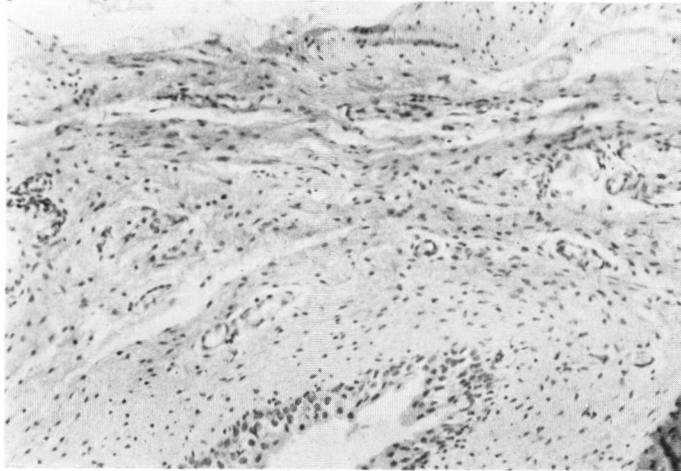


Fig. 1. 正 常 膀 胱

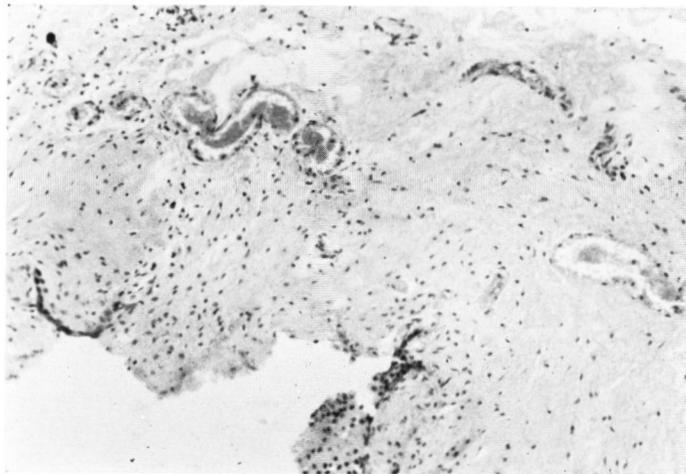


Fig. 2. 炎 症 性 膀 胱

Table 1. 静注 Neomycin G の正常膀胱壁への移行

	イヌ No.	膀胱組織内濃度(mcg/g) 静注後90分		血 中 濃 度 (mcg/ml) 静 注 後		尿 中 濃 度 (mcg/ml) 静 注 後 0~90分
		粘膜および 粘膜下組織	全 層	30 分	90 分	
尿管 設置 群	1	32.0	34.6	66.1	37.0	
	2	12.1	12.9	17.0	10.1	
	3	8.9	10.7	20.1	9.0	
尿管 非設置 群	4	9.5	8.6	14.8	8.1	16.2
	5	22.7	20.8	87.1	60.2	161.1
	6	40.6	31.2	32.1	20.5	201.3

Table 2. 静注 Neomycin G の炎症性膀胱壁への移行

	イヌ No.	膀胱組織内濃度(mcg/g) 静注後90分		血中濃度 (mcg/ml) 静注後		尿中濃度 (mcg/ml) 静注後 0~90分
		粘膜および 粘膜下組織	全層	静注後		
				30分	90分	
尿管	設置群 7	20.3	18.5	12.0	6.8	
	8	18.6	17.3	29.5	8.4	
	9	48.5	39.0	41.8	29.0	
瘻	非設置群 10	58.5	30.3	15.0	8.1	54.9
	11	117.8	59.9	32.3	20.8	333.5
	12	71.1	53.1	40.3	24.2	134.6

考 察

膀胱の吸収能力についての大部分の報告はこれを肯定しているが、一部には否定するものもみられる。この否定論⁶⁾の主旨は「手術的操作、あるいはカテーテルの膀胱内挿入などによって膀胱粘膜を損傷し、そのためにあたかも正常な膀胱に吸収能力があるかのごとき成績が得られたに過ぎない」というものであるが、これに対して肯定論の立場から、「正常な膀胱からの吸収が認められない場合は、膀胱壁への血管の損傷や、検出困難な、あるいは明確な反応を起こすためには被検体中に高濃度を必要とするような試験薬剤の使用等がそのおもな原因である」と主張する報告⁷⁾もある。

膀胱粘膜の薬剤透過性の機序については、柴田⁸⁾はイヌ、白ネズミの膀胱に墨汁、牛乳、オリーブ油等を注入して実験をおこない、形態学的所見から、正常膀胱における薬物の吸収は膀胱内注入物質が上皮の損傷部を通して流入したのではなく、上皮細胞自身によって摂取されたものであり、その後粘膜炎層へ向かって放出されるのであろうと報告している。

以下、膀胱による薬物吸収の機序に関する文献の概要を述べると、Borzelleca は一連の研究^{9~12)}で、膀胱からの薬剤の吸収はすべて passive であると述べている。すなわち、lipid-soluble form の薬剤の通過は、薬剤の lipid-solubility あるいは lipid-water partition coefficient にしたがう。一方、lipid-insoluble form の薬剤は上皮細胞膜の aqueous pores を通って組織へ移行するが、このさい薬剤の molecule と pores の大きさにしたがって透過すると述べている。

また、多くの物質は単純拡散により移行し、その割合は濃度勾配に比例するとしている報告^{13~16)}もあるが、膀胱は Na や Cl を積極的に吸収するという報告もいくつかみられる^{17~21)}。

さらに、電子顕微鏡を用いて膀胱移行上皮の吸収に

ついて解明を試みているものに、上原²²⁾、Walker²³⁾、飯田²⁴⁾などの報告があるが実験的に膀胱からの薬物の吸収をはじめて確認したのは D'Etchepare²⁵⁾である。かれはイヌの膀胱内に strychnine のアルコール抽出液を水で希釈したものを注入したが、イヌは20分後にケイレンを起こし、40分後に死亡したという。

そのほか、ブドウ糖、尿素、アルコール、モルヒネなどの膀胱からの吸収についての実験報告^{26~28)}や細菌²⁹⁾、各種色素^{7, 30, 31)}、造影剤^{32, 33)}、さらには放射性同位元素^{18, 34~38)}を使用した成績が報告されているが、いずれも膀胱からの薬剤の吸収を肯定している。

著者も実験にさいして起炎剤としてエーテルを膀胱内に注入しているが、イヌの呼気に特有のエーテル臭を経験している。

また、阿部³⁹⁾は家兎膀胱を用いて17種におよぶ薬剤の膀胱からの吸収について実験し、薬剤の種類により吸収性、非吸収性および滲出性の3種に分類しているが、吸収された薬剤を定量的に測定したのものとしては大井⁴⁰⁾の報告がある。

これらはほとんど動物の膀胱を利用したものであるが、ヒト膀胱の場合についても、Schär⁴¹⁾、沢田⁴²⁾、Maluf^{16, 33)}、Kerr¹⁵⁾などによって証明されている。

このように、膀胱からの吸収に関しては多種多様の物質で実験されているが、一方、抗菌性物質を使用した報告は少ない。

中平¹⁾が penicillin および streptomycin、林²⁾が sulfadiazine などスルファ剤、Conklin³⁾が nitrofurantoin、西村⁴⁾が sulfemethizol について、これらの膀胱からの吸収を報告している程度であり、とくに抗生物質については、最近著者が tetracycline、colistin、streptomycin の膀胱からの吸収についての詳細な実験成績を報告⁵⁾するまで、みるべき報告はなされていなかったようである。すなわち、著者は前報でイヌの正常膀胱を用いての実験成績から、膀胱内

に注入された前記三種の抗生物質は正常な膀胱からも吸収され、血尿を経てさらに尿中に排泄されることを証明した。

なお、前の報告における場合と同様に、本実験においても「膀胱からの吸収」という字句は、粘膜上皮が積極的に膀胱内注入抗生物質を摂取するという厳密な意味ではなく、ただ単に膀胱組織内に移行するという意味で使用した。

つぎに、薬剤によって膀胱粘膜に変化を与えての吸収実験では、膀胱内に直接 cantharidin⁴³⁾, turpentine^{9,10)}, ether^{4,5)}, amphotericin B^{28,38,44)}, dimethylsulfoxide⁴⁵⁾などを注入するものと、vasopressin^{19,46)}, aldosterone⁴⁷⁾などの全身的投与をおこなうものとが報告されている。

膀胱粘膜が正常な場合と炎症性変化あるいは機械的損傷など、何らかの変化が膀胱壁にある場合では、薬剤の吸収に差が認められることは容易に考えられるところであり、西村ら⁴⁾、沢田⁴²⁾、Fender⁴⁸⁾、Vivionら⁴⁹⁾、England⁵⁰⁾などの報告でも、いずれも正常膀胱と比較して膀胱粘膜に変化のある例では吸収は増大している。

なお、本多⁵¹⁾がおこなった腎盂からのウラニン吸収実験でも、膀胱の場合と同様に粘膜に損傷を与えた場合、その吸収が増加したという。

著者も、イヌの膀胱内にエーテルを注入して作成した実験的炎症性膀胱を用いて、正常な場合と同様な実験をおこない、これを比較すると、tetracycline, Colimycin および streptomycin の三者とも、前述の各報告と同じく、著明に高い膀胱組織内濃度を示し、尿中への移行薬剤濃度も増加した。

つぎに、膀胱内注入薬剤の濃度と吸収量との関係についてみると、文献上、注入薬剤濃度が高いほど、膀胱からの吸収量も増加するという報告^{52~54)}が多いようである。抗菌性物質を使用したものとして、sulfamethizol についての西村ら⁴⁾の報告、tetracycline についての著者の実験などがあるが、やはり同じような成績である。

このように、膀胱からの薬剤の吸収は種々の条件によって影響を受けるが、膀胱内に注入した抗生物質が膀胱壁へ移行することは明らかである。したがって、一般に抗生物質を全身的に投与した場合、膀胱組織内薬剤分布は血行を介するものと、尿中からふたたび膀胱組織内へ移行するものとに由来すると考えられる。

著者はこの両者の占める割合を明らかにする目的で、一群は両側尿管瘻を設置して、尿中から膀胱組織内への薬剤の移行を阻止し、一群は尿管瘻を設置した

いもの、の2群を設定して、両群における薬剤の膀胱組織内分布を比較検討した。

Neomysone G 注 50 mg/kg を経静脈的に投与したわけであるが、まず、尿管瘻設置群について述べると、正常膀胱群の組織内薬剤分布は、一般に抗生物質を直接膀胱内に注入した場合には粘膜から筋層へ組織内薬剤の濃度勾配がみられるのに対して、粘膜および粘膜下組織と全層とでほとんど薬剤濃度の差は認められない。

一方、炎症性膀胱群では膀胱全層よりも、むしろ粘膜および粘膜下組織内濃度が高い傾向がみられ、その濃度は正常膀胱群と比較すると、膀胱全層ではほとんど同じであるにもかかわらず、粘膜および粘膜下組織では著明に高い値を示した。これは炎症のため局所の一部には膀胱内滲出液中の薬剤の再吸収も考えられるが、血液量が増加することがおもな原因と考えられる。なお、この傾向は tetracycline を使用した実験成績と一致している。

つぎに、尿管瘻非設置群では正常膀胱、炎症性膀胱ともに粘膜および粘膜下組織内薬剤濃度が膀胱全層のそれよりも高く、とくに炎症性膀胱で著しいが、尿中薬剤の膀胱壁への移行を考慮すれば当然のことといえよう。

さらに、血行を介してのみ膀胱組織内に薬剤が分布する尿管瘻設置群と比較してみると、尿中からの移行もある尿管瘻非設置群では、膀胱壁の性状にもかかわらず高い濃度を示したが、とくに炎症性膀胱群において著しい差が認められた。もしも、尿中薬剤濃度がもっと高い実験条件下であれば、尿管瘻設置群および非設置群の組織内濃度の差はさらに大きく開くものと考えられる。

概して、薬剤の吸収、排泄には個人差があり、あるいは尿量に変化があるために、個々の値をあげて比較することは困難であるが、本実験などの結果からみて、全身的に抗生物質を投与した場合の膀胱組織内薬剤濃度のうち、少なくとも正常膀胱では10~20%、炎症性膀胱では30~40%は尿中由来のものと考えられ、また尿中濃度を高めることによって、尿由来の薬剤が占める割合はさらに増加するものと考えられる。

臨床上、尿路感染症、とくに膀胱炎に対する化学療法には尿中高濃度の薬剤がより有利であることは、直接尿中細菌に対してより高い抗菌力が得られることと、本実験などで確認されたごとく、細菌感染の場合ある組織内の濃度も尿中からの薬剤の移行によってかなり高められ、しかも薬剤の尿中濃度が高いほど組織内への移行濃度も増加することなどより考えれば明白

である。

実際に、Prát ら⁵⁵⁾は大腸菌による実験的膀胱炎に対して、Furadantin 溶液の膀胱内注入をおこない、86.7%の治癒率を得たと報告し、西村^{56,57)}は尿路感染症に対する化学療法の臨床成績から、尿中薬剤の有効性を報告している。また高安⁵⁸⁾は尿路感染症225例に Neomysone を使用し、80%という高い有効率を報告し、同時に、膀胱炎で約20%、腎盂腎炎で42%が起炎菌の感受性テストが耐性であったにもかかわらず臨床的に有効の成績を得て、このおもな理由として高い尿中活性薬剤濃度を挙げている。

さらに、腎盂^{51,59,60)}、尿管^{61,62)}を使用しての薬剤の吸収実験でも、いずれにも膀胱の場合と同様の結果を示していることも考え合わせると、概して、尿路感染症の化学療法には尿中高濃度の薬剤を使用すべきであると考えられる。

結 語

雄性成犬を使用して、Neomysone G 注の経静脈的投与をおこない、その膀胱組織内濃度分布および尿中、血中濃度を測定した。

それによると、膀胱組織内の濃度分布は血中からの移行によるものが多いが、尿中からの移行によるものもかなり高い割合を占めており、とくに炎症性膀胱で著しいものがある。

したがって、尿路感染症、とくに膀胱炎に対する化学療法には尿中高濃度の薬剤がより有効であると考えられる。

文 献

- 1) 中平正美：日泌尿会誌，**47**：742，1956.
- 2) 林 直敬・ほか：日内会誌，**49**：182，1958.
- 3) Conklin, J. D. et al. : Invest. Urol., **5** : 244, 1967.
- 4) 西村洋司・ほか：日泌尿会誌，**59**：520，1968.
- 5) 足立卓三：日泌尿会誌，**62**：220，1971.
- 6) Cohnheim, O. : Ztschr. f. Biol., **23** : 330, 1901.
- 7) Mann, F.C. et al. : Amer. J. Med. Sci., **166** : 96, 1923.
- 8) 柴田勝博・ほか：生体の科学，**4**：235，1953.
- 9) Borzelleca, J.F. : Arch. int. Pharmacodyn., **134** : 444, 1961.
- 10) Borzelleca, J.F. : Arch. int. Pharmacodyn., **143** : 595, 1963.
- 11) Borzelleca, J.F. : Arch. int. Pharmacodyn., **154** : 40, 1965.
- 12) Borzelleca, J.F. : J. Pharm. Exp. Ther., **148** : 111, 1965.
- 13) Levinsky, N. G. et al. : Amer. J. Physiol., **196** : 549, 1959.
- 14) Rapoport, A. et al. : Amer. J. Physiol., **198** : 191, 1960.
- 15) Kerr, W.K. et al. : J. Urol., **89** : 812, 1963.
- 16) Maluf, N.S.R. : J. Urol., **69** : 396, 1953.
- 17) Wickham, J.E.A. : Invest. Urol., **2** : 145, 1964.
- 18) Finn, A.L. et al. : Amer. J. Physiol., **213** : 179, 1967.
- 19) Frazier, H.S. et al. : J. Gen. Physiol., **45** : 529, 1961.
- 20) Brodsky, W. A. et al. : Amer. J. Physiol., **210** : 987, 1966.
- 21) Leaf, A. et al. : J. Biol. Chem., **234** : 1625, 1959.
- 22) 上原景行：医学研究，**30**：179，1960.
- 23) Walker, B.E. : J. Ultrast. rec., **3** : 345, 1960.
- 24) 飯田 収：日泌尿会誌，**55**：333，1964.
- 25) D'Etchepare, S. : J. de Physiol., **4** : 284, 1824.
- 26) Gerota, D. : Arch. J. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., p. p. 423, 1897.
- 27) Morrow, W. et al. : Ztschr. f. klin. Med., **32** : 12, 1897.
- 28) Macht, D. I. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **15** : 45, 1917-8.
- 29) Magoun, J. A. H. : J. Urol., **4** : 379, 1920.
- 30) 菱川侃一：京都医学雑誌，**26**：201，1929.
- 31) Galm, H. et al. : Zbl. f. Chir., **65** : 1504, 1938.
- 32) Frey, S. : Beitr. z. klin. Chir., **155** : 577, 1932.
- 33) Maluf, N. S. R. : J. Urol., **73** : 830, 1955.
- 34) Hlad, C.J. et al. : Amer. J. Physiol., **184** : 406, 1956.
- 35) Burgess, L.E. et al. : Fed. Proc., **10** : 21, 1951.
- 36) Marucci, H.D. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **87** : 569, 1954.
- 37) Conklin, J. D. et al. : Invest. Urol., **6** : 540, 1969.
- 38) Gonzalez, C.F. et al. : Amer. J. Physiol., **213** : 333, 1967.
- 39) 阿部信雄：日泌尿会誌，**41**：201，1950.
- 40) 大井鉄太郎：日泌尿会誌，**43**：146，1952.
- 41) Schär, W. : Ztschr. f. Urol. Chir. u. Gynak., **46** : 57, 1941.
- 42) 沢田松治：皮紀要，**42**：107，1943.

- 43) Macht, D.I. : J. Pharm. Exp. Ther., **16** : 435, 1920.
- 44) Hakin, A. A. et al. : Invest. Urol., **2** : 348, 1965.
- 45) Borzelleca, J. F. et al. : Invest. Urol., **6** : 43, 1968.
- 46) Civan, M. M. et al. : Amer. J. Physiol., **211** : 569, 1966.
- 47) Sharp, G.W.G. et al. : Invest. Urol., **45** : 1640, 1966.
- 48) Fender, F.F. : Arch. Surg., **28** : 180, 1934.
- 49) Vivion, C.G. et al. : J. Urol., **79** : 471, 1958.
- 50) England, S. E. : Acta Radiol., Supple. 135, 1936.
- 51) 本多英男 : 日泌尿会誌, **34** : 325, 1943.
- 52) Shoji, R. : J. Physiol., **54** : 239, 1920.
- 53) Vickers, J. L. et al. : Amer. J. Physiol., **70** : 607, 1924.
- 54) Borzelleca, J. F. : J. Pharm. and Exp. Ther., **129** : 305, 1960.
- 55) Prát, V. et al. : Ztschr. f. Urol., **60** : 305, 1967.
- 56) 西村洋司 : 日泌尿会誌, **53** : 265, 1962.
- 57) 西村洋司 : Progress in Antimicrobial & Anticancer chemotherapy, Proceeding of the 6th International Congress of Chemotherapy, p. 874, 1969.
- 58) 高安久雄・ほか : Chemotherapy, **14** : 404, 1966.
- 59) 原口泰彦 : 皮紀要, **45** : 186, 1949.
- 60) 宮崎 重・ほか : 皮紀要, **49** : 272, 1953.
- 61) Garby, L. et al. : Acta Physiol. Scand., **35** : 167, 1955-6.
- 62) Bourne, C. W. et al. : Invest. Urol., **4** : 455, 1967.