

尿路感染症に対する Thiophenicol glycinate (Neomyson G) の使用経験

岩手医科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大堀 勉教授)

大堀 勉, 岩 動 孝, 戸 田 宇 一

CLINICAL EXPERIENCE WITH THIAMPHENICOL GLYCINATE (NEOMYSON G) FOR URINARY TRACT INFECTIONS

Tsutomu ŌHORI, Takashi ISURUGI and Uichi TODA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Iwate Medical University, Morioka, Japan
(Director: Prof. T. Ōhori, M. D.)*

1) Thiophenicol glycinate (Neomyson G) was administered intravenously 1 to 4 grams per day to the patients with urinary tract infection for two to seven days. The following results were obtained. Out of 13 outpatients, 9 showed excellent response, 2 fairly good, and 2 no response. Therapeutic effect was noted in 69.2%.

2) Out of 16 inpatients, nobody showed excellent response, two fairly good and 12 no response. Therapeutic effect was therefore evaluated as 12.5%.

3) Sensitivity test with disc method was carried out on 73 strains isolated from 29 patients treated with Neomyson G. 72.2% of outpatients and 10.9% of inpatients showed sensitivity.

4) Neomyson G was particularly effective against *E. coli*.

5) Neomyson G was effective in the treatment of simple cystitis but not so good in that of complicated cystitis.

6) As to side effects, 2 stomatitis, 1 numb hand and 1 leukopenia were noted but they disappeared quickly after discontinuing the drug.

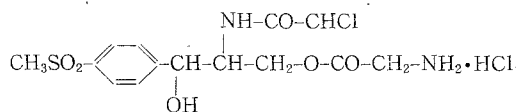
Neomyson G can be recommended as the first choice drug in the treatment of urinary tract infection at the outpatient clinic, and it is also useful for the selected cases of complicated infection.

緒 言

Chloramphenicol の誘導体のひとつである thiophenicol は、体内での不活化が少なく、大部分が活性型のまま尿中、胆汁中などに排泄され、尿路感染症に対してすぐれた治療効果を有することが知られている¹⁻⁸⁾。しかし、thiophenicol は水に不溶性であるため、注射用として thiophenicol と glycine とのエステル、すなわち thiophenicol glycinate が開発され、すでにその臨床使用経験も多数報告されている⁹⁻¹¹⁾。

この物質は、化学名を d(-)threo-2-dichloroacet-

amide-1-(4-methylsulphonylphenyl)-3-aminoacetoxy propanol-1-hydrochloride といふ下図のような構造式を有し、注射後に体内で種々の加水分解を受けて thiophenicol を遊離するといわれている。



今回、私たちの教室でも尿路感染に対して thiamphenicol glycinate 製剤である Neomyson G を使用する機会を得たのでその成績をとりまとめて報告す

Table 1. 外来患者に対する Neomysyn G の使用成績

	症 例	年令	性	診 断	投与数×日数	臨 床 症 状		検 出 菌		尿 中 膿 球		副作用	効 果
						投与前	投与後	投 与 前	投 与 後	投 与 前	投 与 後		
1	谷○夕○○	50	女	急性膀胱炎	2g×7日	排尿痛 尿混濁	(-) (-)	<i>E. coli</i> (+)	(-)	多 数	0~1コ 数視野	なし	著効
2	宇○美○市	51	男	急性膀胱炎	1g×5日	排尿痛 頻尿	(-)	<i>E. coli</i> (+++) <i>Klebsiella</i> (+)	(-)	無 数	2~3コ 各視野	なし	著効
3	藤○栄○	39	女	急性膀胱炎	2g×4日	頻尿 残尿感	軽快	<i>E. coli</i> (+++)	<i>E. coli</i> (+)	30~50コ 各視野	2~3コ 各視野	なし	やや有効
4	小○愛○	41	女	急性膀胱炎	2g×4日	終末時 排尿痛	軽快	<i>E. coli</i> (+)	(-)	10~15コ 各視野	0~1コ 数視野	口内炎	著効
5	浅○イ○	64	女	急性膀胱炎	2g×7日	終末時 排尿痛	(-)	<i>Enterococcus</i> (+)	(-)	15~20コ 各視野	1~2コ 数視野	両手の しびれ 感	著効
6	菊○佳○	35	女	急性膀胱炎	2g×2日	排尿痛	(-)	<i>E. coli</i> (+)	(-)	10~20コ 各視野	1~2コ 数視野	なし	著効
7	村○京○	25	女	左氷腎症術後 左腎盂腎炎	2g×6日	微熱	(-)	<i>Pseudomonas</i> (++)	<i>Pseudomonas</i> (+)	10~15コ 各視野	10~15コ 各視野	なし	無効
8	山○淳○	43	女	急性膀胱炎	2g×5日	終末時 排尿痛	(-)	<i>E. coli</i> (+)	(-)	無 数	3~4コ 数視野	なし	著効
9	菊○康○	32	女	急性膀胱炎	2g×6日	頻尿 排尿痛	軽快	<i>Proteus</i> (+++)	<i>Proteus</i> (++)	15~20コ 各視野	3~4コ 数視野	なし	やや有効
10	菅○春○	47	男	急性膀胱炎	1g×5日	頻尿・ 排尿痛 残尿感	(-)	<i>E. coli</i> (+++)	(-)	多 数	2~3コ 各視野	なし	著効
11	菊○郁○	25	女	急性膀胱炎	1g×5日	残尿感	(-)	<i>E. coli</i> (+++)	(-)	30~50コ 各視野	2~3コ 各視野	なし	著効
12	菊○フ○○	29	女	急性膀胱炎	1g×5日	排尿痛	(-)	<i>Proteus</i> (+++)	(-)	10~15コ 各視野	1~2コ 数視野	なし	著効
13	小○澄○	23	女	慢性膀胱炎 膀胱結石	1g×5日	排尿後 の不快感	不変	<i>Proteus</i> (+++)	<i>Proteus</i> (+++)	2~3コ 各視野	1~2コ 各視野	なし	無効

Table 2. 入院患者に対する Neomysyn G の使用成績

	症 例	年 令	性	診 断	投与量×日数	臨 床 症 状		検 出 菌		尿 中 膿 球		副作用	効 果
						投与前	投与後	投 与 前	投 与 後	投 与 前	投 与 後		
1	伊○ナ○	53	女	両側腎結石 術後尿路感染症	4g×7日	発熱	尿混濁	<i>Klebsiella</i> (卅)	<i>Klebsiella</i> (卅)	30~40コ 各視野	30~40コ 各視野	口内炎 白血球減少症	無効
2	関○フ○	64	女	膀胱腫瘍 術後尿路感染症	4g×7日	尿混濁	尿混濁	<i>Klebsiella</i> (卅)	<i>Klebsiella</i> (+)	20~30コ 各視野	10~20コ 各視野	なし	やや有効
3	小○弥○	58	男	膀胱腫瘍 術後尿路感染症	2g×7日	発熱 尿混濁	軽減	<i>E. coli</i> (++)	(-)	30~40コ 各視野	10~20コ 各視野	なし	有効
4	森○房○	21	女	尿管結石 術後尿路感染症	4g×7日	尿混濁	軽快	<i>E. coli</i> (++)	(-)	20~30コ 各視野	3~4コ 数視野	なし	有効
5	藤○富○	75	男	前立腺肥大症 術後尿路感染症	4g×7日	尿混濁 頻尿	尿混濁 頻尿	<i>E. coli</i> (卅) <i>Klebsiella</i> (++)	<i>Klebsiella</i> (++)	無数	—	なし	無効
6	吉○	35	男	神経因性膀胱 右腎結石	4g×7日	尿混濁	尿混濁	<i>Pseudomonas</i> (+)	<i>Klebsiella</i> (卅)	30~40コ 各視野	30~40コ 各視野	なし	無効
7	小○吉○	55	男	神経因性膀胱	4g×7日	尿混濁	軽減	<i>Pseudomonas</i> (+) <i>Klebsiella</i> (卅)	<i>Klebsiella</i> (++)	無数	30~40コ 各視野	なし	やや有効
8	中○	41	男	膀胱直腸瘻	4g×7日	尿混濁	尿混濁	<i>Enterococcus</i> (卅) <i>Klebsiella</i> (+) <i>Pseudomonas</i> (+)	<i>Klebsiella</i> (卅) <i>Pseudomonas</i> (+) <i>E. coli</i> (++)	無数	無数	なし	無効
9	八○吉	63	男	前立腺肥大症 術後尿路感染症	4g×7日	尿混濁	尿混濁	<i>Citrobacter</i> (+)	<i>Citrobacter</i> (+)	無数	無数	なし	無効
10	長○男	77	男	前立腺肥大症 カテーテル留置	2g×7日	尿混濁	尿混濁	<i>Klebsiella</i> (卅)	<i>E. coli</i> (卅)	30~40コ 各視野	30~40コ 各視野	なし	無効
11	小○一	6	男	尿道狭窄術後 カテーテル留置	1g×7日	尿混濁	尿混濁	<i>E. coli</i> (卅) <i>Morganella</i> (卅) <i>Klebsiella</i> (卅)	<i>Klebsiella</i> (卅)	30~40コ 各視野	40~50コ 各視野	なし	無効
12	阿○	59	男	左腎瘻 カテーテル留置	4g×7日	尿混濁	尿混濁	<i>Pseudomonas</i> (卅) <i>Citrobacter</i> (卅) <i>Rettingerella</i> (卅)	<i>Pseudomonas</i> (卅) <i>Citrobacter</i> (卅) <i>Enterococcus</i> (++)	30~40コ 各視野	50~60コ 各視野	なし	無効
13	小○昭	31	男	左腎瘻 カテーテル留置	4g×7日	尿混濁	尿混濁	<i>Pseudomonas</i> (卅) <i>Proteus</i> (卅)	<i>Pseudomonas</i> (卅) <i>Rettingerella</i> (卅)	20~30コ 各視野	30~40コ 各視野	なし	無効
14	高○政	61	男	左腎瘻 カテーテル留置	4g×7日	尿混濁	尿混濁	<i>Enterobacter</i> (+) <i>Proteus</i> (+) <i>Morganella</i> (卅)	<i>Klebsiella</i> (卅) <i>Rettingerella</i> (卅)	20~30コ 各視野	40~50コ 各視野	なし	無効
15	○沢○子	8	女	膀胱腫瘍 カテーテル留置	1g×7日	尿混濁	尿混濁	<i>Pseudomonas</i> (卅) <i>Klebsiella</i> (卅) <i>E. coli</i> (卅) <i>Enterococcus</i> (+)	<i>Pseudomonas</i> (卅) <i>Klebsiella</i> (卅) <i>Citrobacter</i> (卅) <i>Enterococcus</i> (卅) <i>Morganella</i>	50~60コ 各視野	40~50コ 各視野	なし	無効
16	○原○	63	男	膀胱瘻 カテーテル留置	4g×7日	尿混濁	尿混濁	<i>Acinetobacter</i> (卅)	<i>Pseudomonas</i> (+)	50~60コ 各視野	50~60コ 各視野	なし	無効

る。

臨床成績

1) 対象患者および投与方法

対象患者は岩手医科大学泌尿器科における外来患者13例および入院患者16例の計29例の諸種尿路感染症患者であり、年齢は6才から77才であった。これらの患者に対し、Neomysyn G 1gないし4gを静脈内注射により2日から7日間にわたって投与した (Table 1, 2)。

2) 尿中検出菌および感受性試験

Fig. 1, 2 に示すとおり、外来患者13例からの尿中検出菌は、*E. coli* が9株で最も多く、ついで *Proteus* 5, *Pseudomonas* 2, *Klebsiella*, *Enterococcus* 各1株で、*E. coli* が半分以上を占めており、これに対して入院患者の16例では、*Klebsiella* 17, *Pseudomonas* 11, *E. coli* 7, *Enterococcus*, *Citrobacter* 各5, *Rettgerella*, *Morganella* 各3, *Proteus* 2, *Enterobacter*, *Acinetobacter* 各1株であり、検出菌の分布状態が異なっている。

Table 1 に示す外来患者13例から分離しえた14株の細菌について各種薬剤に対する感受性を disc 法によってしらべた結果をみると、本剤の感受性率は78.6%で、gentamicin, cephaloridine の92.9%, ampicillin, kanamycin の85.7%について、nalidixic acid とともに、5番目に高い感受性を示した (Table 3)。

また、細菌別の薬剤の感受性率をみると *E. coli* は9株中9株 (100%)、*Klebsiella* は2株中2株 (100%)、*Proteus* は5株中3株 (60%) に感受性 (率) を示したが、*Pseudomonas*, *Enterococcus* はすべて耐性株であった (Fig. 1)。

つぎに Table 2 に示す入院患者16例から分離し得た30株についてみると、本剤の感受性率は16.7%であり、他の薬剤に比してはるかに低い値を示した (Table 4)。

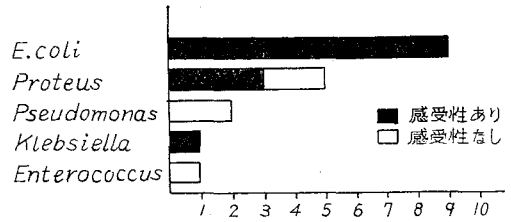


Fig. 1. 外来患者13例の尿中検出菌および TP 感受性の有無

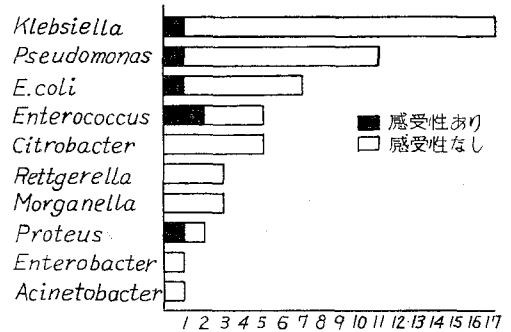


Fig. 2. 入院患者16例の尿中検出菌および TP 感受性の有無

さらに細菌別の薬剤に対する感受性率は Fig. 2 に示すとおり、*Enterococcus* 2株、*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *E. coli* の各1株に感受性を示すのみで、その他はすべて耐性株であった (Fig. 2)。

3) 治療成績

治療効果は、高安の判定基準¹²⁾を参考とし、本剤投与前後の尿中膿球、尿中細菌および臨床症状により下記のごとく点数を配分して判定した。

膿球：消失0点、減少3点、不変または増加6点。

細菌：消失0点、減少2点、不変または増加4点、

菌交代2点。

Table 3. 外来患者より分離された菌 (14株) に対する感受性結果 (disc 法)

	TP		SM		KM		TC		CER		CL		ND		PcA		ft		GM		PcB		
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	
<i>E. coli</i>	8	0	8	0	8	0	7	1	8	0	8	0	8	0	8	0	4	4	8	0	6	2	
<i>Proteus</i>	2	1	2	1	3	0	0	3	3	0	1	2	2	1	3	0	1	2	3	0	2	1	
<i>Pseudomonas</i>	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	
<i>Klebsiella</i>	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0	
<i>Enterococcus</i>	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0										0	1	0	1
計	11	3	10	4	12	2	8	6	13	1	11	2	11	2	12	1	5	8	13	1	9	5	
感受性率 (%)	78.6		71.4		85.7		57.1		92.9		78.6		78.6		85.7		35.7		92.9		64.3		

Table 4. 入院患者より分離された菌 (30株) に対する感受性結果 (disc 法)

	TP		SM		KM		TC		CER		CL		ND		PcA		ft		GM		PcB	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
<i>Klebsiella</i>	1	7	2	6	5	3	3	5	4	4	5	3	3	5	0	8	2	6	8	0	4	4
<i>Pseudomonas</i>	1	5	0	6	1	5	1	5	1	5	5	1	2	4	0	6	0	6	6	0	0	6
<i>E. coli</i>	1	4	2	3	3	2	1	4	2	3	3	2	3	2	2	3	1	4	5	0	2	3
<i>Enterococcus</i>	1	1	2	0	1	1	1	1	2	0	2	0	1	1	0	2	1	1	1	1	1	1
<i>Citrobacter</i>	0	2	0	2	1	1	0	2	0	2	1	1	1	1	0	2	1	1	2	0	1	1
<i>Rettgerella</i>	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1
<i>Morganella</i>	0	2	1	1	1	1	0	2	0	2	1	1	1	1	0	2	0	2	2	0	1	1
<i>Proteus</i>	1	1	0	2	0	2	1	1	0	2	0	2	1	1	0	2	0	2	2	0	0	2
<i>Enterobacter</i>	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1
<i>Acinetobacter</i>	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1
計	5	25	7	23	13	17	7	23	9	21	18	10	11	17	2	26	4	24	29	1	9	21
感受性率 (%)	16.7		23.3		43.3		23.3		30.0		60.0		36.7		6.67		13.3		96.7		30.0	

症状：消失0点，不変または悪化2点。

この判定基準により治療効果を著効（合計0点），有効（合計2～4点），やや有効（合計5～7点），無効（合計8点以上）の4段階に分けた。

まず，外来患者の13例に対しては，本剤を1gないし2gを投与したが，著効9例（69.2%），やや有効2例（15.4%），無効2例（14.6%）で，著効と有効をあわせた有効率は69.2%であった。無効の症例およびやや有効2例のうち1例は，以前に当科に入院して手術をおこなった症例であり，基礎疾患のある，いわゆる複雑性尿路感染症であった。また，著効を呈した症例はすべて基礎疾患のない，単純性尿路感染症であった。

つぎに，入院患者の16例では，本剤を1gないし4g（朝，夕2回に分けて）投与したが，著効はなく，有効2例（12.5%），やや有効2例（12.5%），無効12例（75%）であり，その有効率は12.5%であった。入院患者はすべて基礎疾患として膀胱腫瘍，尿路結石，神経因性膀胱等を合併し，しかも術後の尿路感染症であり，さらに留置カテーテルを設置されている症例もあるので，このように低い有効率もやむを得ないと思われる。

尿路感染症の種類別により本剤の効果を比較してみると，Table 5 に示すとおり，神経因性膀胱と留置カテーテルを設置された症例では全例が無効であり，急性膀胱炎では全例に治療効果を見とめ，これを見ても，複雑性尿路感染症の難治性がうかがわれる。

4) 菌種別による治療効果

私たちが今回治療した29症例から本剤投与前に検出された細菌44株について，本剤の治療効果を菌種別に

Table 5. 尿路感染症の種類別による Neomysyn G の効果

尿路感染症の種類	著効	有効	やや有効	無効	計
急性膀胱炎	9	0	2	0	11
術後尿路感染症	0	2	2	5	9
神経因性膀胱	0	0	0	2	2
留置カテーテルを設置された症例	0	0	0	7	7
計	9	2	4	14	29
	31.0%	6.9%	13.8%	48.2%	100%

Table 6. 菌種別による Neomysyn G の治療効果

	著効	有効	やや有効	無効	計
<i>E. coli</i>	7	2	1	3	13
<i>Klebsiella</i>	1	1	1	6	9
<i>Pseudomonas</i>	0	1	0	6	7
<i>Enterococcus</i>	1	0	0	2	3
<i>Proteus</i>	1	0	1	3	5
<i>Citrobacter</i>	0	0	0	2	2
<i>Rettgerella</i>	0	0	0	1	1
<i>Morganella</i>	0	0	0	2	2
<i>Enterobacter</i>	0	0	0	1	1
<i>Acinetobacter</i>	0	0	0	1	1
計	10	4	3	27	44
	22.7%	9.1%	6.8%	61.4%	100%

みると，*E. coli* に対しては著効7，有効2，やや有効1と非常に高い有効率を示したが，*Klebsiella*，*Enterococcus*，*Proteus*，*Pseudomonas* にはわずかの

治療効果を認めるにすぎず、その他の菌に対しては全く無効であった (Table 6)。しかし今回の治験症例では、本剤を投与される患者の条件がまちまちであり、この結果のみから本剤の菌種別効果の傾向を断定することは困難と思われる。

5) 治療効果と感受性

本剤の治療効果と感受性の有無との関係を見ると、Table 7 に示すとおり著効例からはほとんどすべて本剤感受性菌が検出されているが、1例においては、本剤耐性菌が検出されたにもかかわらず著効を呈した。また無効例では耐性菌22株であったが、いっぽう感受性菌でも無効を示したものが5株あった。以上のように大部分は *in vitro* の感受性結果と治療効果が一致する傾向であったが、一部は相反する成績が得られた。

Table 7. TP の治療効果と TP 感受性

	TP 感受性菌	TP 耐性菌	
著効例	9	1	
有効例	1	1	
やや有効例	2	3	
無効例	5	22	
計	17	27	44

副作用

自覚的副作用としては、全例において静脈注射の際に、「目がチラチラする」とか、「頭がボーッとする」と訴えたが、注射後数分でこれらの訴えは消失した。また1例においては両手のシビレ感を訴えたが、投与の中止により消失した。

他覚的な副作用としては、3例に口内炎、1例に白血球減少を認めた。

さらに10例について本剤投与の前後に赤血球数、白血球数、血清総蛋白質、BUN、GOT、GPT、Na、K、Cl、Ca を測定した。その結果は前述のごとく、1例

に白血球減少症を認め、他の1例で GOT、GPT の上昇を認めた (Fig. 3)。このうち、白血球減少症は本剤投与の中止により白血球数は徐々に正常値まで上昇し、明らかに本剤の副作用と考えられたが、GOT、GPT の上昇した症例は、本剤投与にさきだって輸血をおこなっており、血清肝炎の併発と思われた症例である。

残りの8例については、上記の検査所見は本剤投与により、なんらの影響も認められなかった。

考察

一般に尿路感染の治療にさいし、基礎疾患の上に尿路感染が起こったものは難治であり、複雑性尿路感染症として、基礎疾患を合併しない単純性尿路感染症から区別して考えられている。今回の私たちの治験例においても、単純性尿路感染症に対して本剤は他剤に勝るとも劣らない治療効果を示したが、複雑性尿路感染症では、1日4g という大量投与にもかかわらず悲観的な結果を示した。しかしこの傾向は本剤に限ったものではなく、とくに留置カテーテルを設置された症例においてはいかなる抗生物質を投与しても効果はあまり期待できないので、このような結果もやむを得ないものと考えられる。

つぎに、投与量と臨床効果について考えてみると、外来における急性膀胱炎に対しては1日1g 投与例でも著効を呈した症例が多くみられ、1日2g の投与は必要ないと思われた。これに対して入院患者においては、1日1~4g を投与したが、全体として無効の症例が多く、中には2g 投与でも有効であった症例もあり、今回の治験例は症例の選択に問題があったと考えられる。

最後に効果判定の時期について触れると、今回は7日間の投与後に効果判定を試みたが、急性単純性膀胱炎では7日間も経過するとかなり高率に自然治癒があると考えられるので、より正確な臨床効果を判定するためには、3~4日目には効果を判定するのが適当と思われた。

結語

岩手医科大学泌尿器科における諸種尿路感染症患者29例に対して thiopenicol glycinate 製剤である Neomyson G を1日1ないし4g を2日から7日間にわたって投与し、つぎの結果を得た。

- 1) 外来通院患者13例では、著効9例、やや有効2例、無効2例で、69.2%の治療効果を認めた。
- 2) 入院患者16例では、著効はなく、有効2例、やや有効2例、無効12例で、12.5%に治療効果を認めた。

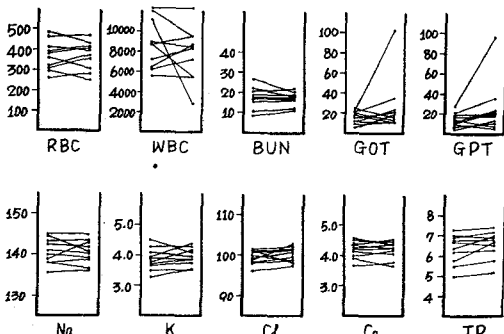


Fig. 3. Neomyson G 投与前後の血液検査所見

3) 本治験の対象となった29症例から分離しえた73株について disc 法による感受性検査をおこなった結果では、外来患者においては72.2%, 入院患者においては10.9%であった。

4) 検出菌別の治療効果は、*E. coli* に対して有効であった。

5) 尿路感染の種類別による治療効果は、単純性急性膀胱炎に対して高い有効率を示したが、複雑性尿路感染症に対しては低率であった。

6) 副作用としては、口内炎2例、手のシビレ感1例、白血球減少症1例を認めたが、投与終了後間もなく軽快した。

以上の成績より本剤は外来における first choice の化学療法剤として有用であり、また症例によっては複雑性尿路感染症にも使用しうるものと考える。

文 献

- 1) 南 武・ほか：泌尿紀要, **12**: 963, 1965.
- 2) 稲田 務・ほか：泌尿紀要, **12**: 1309, 1965.
- 3) 江本侃一・ほか：皮と泌, **28**: 310, 1966.
- 4) 齊藤 泰・ほか：西日泌尿, **31**: 572, 1969.
- 5) 鮫島 博・ほか：西日泌尿, **31**: 567, 1969.
- 6) 小柴 健・ほか：西日泌尿, **32**: 395, 1970.
- 7) 山口武津雄・ほか：西日泌尿, **32**: 399, 1970.
- 8) 大堀 勉・ほか：新薬と臨床, **20**: 847, 1971.
- 9) 谷本普一・ほか：臨床と研究, **47**: 207, 1970.
- 10) 石神襄次・ほか：Chemotherapy, **15**: 127, 1967.
- 11) 石山俊次・ほか：Chemotherapy, **15**: 198, 1967.
- 12) 高安久雄・ほか：日泌尿会誌, **57**: 491, 1966.

(1973年6月12日受付)