

## 実験的腎盂腎炎における抗生剤の効果に関する研究

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室（主任：岡元健一郎教授）

角 田 和 之

STUDIES ON THE EFFECT OF ANTIBIOTICS  
ON EXPERIMENTAL PYELONEPHRITIS IN RABBITS

Kazuyuki TSUNODA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima, Japan*  
(Chairman: Prof. K. Okamoto, M.D.)

It has been proved that the experimental pyelonephritis can be produced in rabbits by inoculation of *E. coli*, *Proteus mirabilis* and *Pseudomonas* which were isolated from the patients of urinary tract infections to the unilaterally incompletely obstructed ureter in a preliminary study. So, evaluation of the effectiveness of antibiotics given was attempted with using the *in vivo* technic. Studies were performed in two groups according to antimicrobial dosage. Antimicrobials were given immediately after the bacterial inoculation with one shot in prophylaxy group, while the drugs were administered daily for a week following the inoculation in treatment group.

Correlation between the *in vivo* effectiveness of the drugs and serum, urine and kidney levels were also examined. The results obtained were as follows:

1. No significant difference of mortality ratio in the experimental animals among control, prophylaxy and treatment group was observed despite the kinds of bacterias inoculated.

2. Pyelonephritis was experimentally produced in 68 of 72 animals with average of 94.4 %, but no meaningful difference was found in the occurrence among three kinds of bacterial strains.

3. As there was no specific difference in histopathological findings among the produced experimental pyelonephritis in rabbits, it is considered that these strains may be similar as far as the pathogenicities or virulence to rabbit's kidney is concerned.

4. The drugs were arranged in order of the effectiveness in the prophlaxy group: KM=TP>DOTC=AKM>TC=CP in *E. coli* infected group, GM=KM=CB-PC>AKM=TP=CP>DOTC=TC=CL=PL-B in *Proteus* group and CL>GM>PL-B>CP in *Pseudomonas* group.

5. The effectiveness of the drugs in treatment group was also arranged in order; KM>AKM>DOTC>TC=CP in *E. coli* group, KM>AKM>TP=DOTC in *Proteus* group and CL>GM>PL-B=CP in *Pseudomonas* group.

6. It is likely necessary to obtain higher serum levels and more than 10 times higher urine levels than MIC for the sufficient prophylaxy with one shot administration of the drugs. Histopathological improvement in *E. coli* infected kidney in the treatment group would be derived from higher urine levels of the drugs more than 6 times than MIC.

7. Higher urine levels more than 2.5 times than MIC may also be needed for the sufficient prophylactic and therapeutic effect in *Proteus* group. So that GM and CB-PC whose urine

levels reached 50 times higher than MIC with higher serum levels than MIC are thought to be prophylactic.

8. Satisfactory prophylactic and therapeutic effect were expected in *Pseudomonas* inoculated animals with administration of CL whose urine levels recorded 51 times higher than MIC with higher serum levels than MIC. However, neither CB-PC nor GM did show sufficient effect as ratios of their urine levels against MIC were lower than CL.

9. As far as evaluation of the effectiveness of antibiotics in the experimental pyelonephritis is concerned, close correlation was found not to serum levels but to urine levels. In order to obtain excellent results in *E. coli* and *Proteus* induced pyelonephritis in the animals, drug concentration in the urine should be more than 10 times higher than MIC, while more than 50 times urine levels seemed to be required in the *Pseudomonas* induced pyelonephritis.

10. It was convinced that a bactericidal drug is more effective than a bacteriostatic agent.

11. The experimental pyelonephritis may be an excellent model for the evaluation of chemotherapeutic effect *in vivo* to examine bacteriological and histopathological findings because the technic is so simple that the result can be evaluated easily and objectively.

12. It was impressed that chemotherapeutic effect was satisfactory even in the existence of a predisposing factor or complication in the urinary tracts.

## 目 次

### 緒 言

#### 実験方法ならびに成績

##### 1) 実験使用菌株ならびに抗生剤に関する基礎的検討

- i) 実験使用菌株の最小発育阻止濃度
  - a. 実験材料ならびに方法
  - b. 実験成績
- ii) 使用抗生剤の血中、尿中濃度と腎組織内濃度
  - a. 実験材料ならびに測定方法
    - 血中濃度：
    - 尿中濃度：
    - 腎組織内濃度：
  - b. 実験成績
    - 血中濃度：
    - 尿中濃度：
    - 腎組織内濃度：

##### 2) 家兎実験的腎盂腎炎

- i) 実験的腎盂腎炎の作製
  - a. 実験材料ならびに方法
  - b. 実験的腎盂腎炎の発生
  - c. 実験成績（対照群）
    - E. coli* 群：
    - Proteus* 群：
    - Pseudomonas* 群：
- ii) 家兎実験的腎盂腎炎の病理所見

##### 3) 家兎実験的腎盂腎炎にたいする各種抗生剤の予

#### 防投与の効果

- i) 実験材料ならびに方法
- ii) 実験成績
  - a. *E. coli* 群：
  - b. *Proteus* 群：
  - c. *Pseudomonas* 群：

#### 4) 家兎実験的腎盂腎炎にたいする各種抗生剤の治療投与の効果

- i) 実験材料ならびに方法
- ii) 実験成績
  - a. *E. coli* 群：
  - b. *Proteus* 群：
  - c. *Pseudomonas* 群：

#### 5) MIC, 血中濃度, 尿中濃度と実験成績との関係総括ならびに考察

- 1) 実験的腎盂腎炎の作製方法
- 2) 尿路通過障害と腎感染
- 3) 接種菌量と腎盂腎炎の発症
- 4) 接種菌と病理学的所見
- 5) *in vivo* における薬剤効果判定
- 6) 二次性腎盂腎炎と化学療法
  - i) MIC の意義
  - ii) 体液内濃度および臓器内濃度の意義
  - iii) 腎盂腎炎にたいする適正抗生剤
  - iv) 基礎疾患を伴う尿路感染症にたいする化学療法の意義

### 結 語

## 緒 言

化学療法剤および抗生物質（以下抗生剤と略す）の著しい発達に伴って、感染症の治療は長足な進歩を遂げてきたが、耐性菌の出現、交代菌症とくにグラム陰性桿菌症の台頭など感染症の変貌は著しく、いっぽう合併症を有する複雑にして難治な感染症はけっして減少せず、優秀な抗生剤の出現にもかかわらず、臨床医にとって感染症治療はかならずしも容易になっていない。

尿路感染症とくに腎盂腎炎は泌尿器科領域においては尿路通過障害を惹起する基礎疾患が存在することが多いため（稲田 1963）<sup>1)</sup>、難治性の場合が多く、本症にたいする適正な化学療法は確立されているとはいえず、たく今なお解明されていない問題点が多い<sup>2-7)</sup>。

尿路通過障害を伴わない尿路感染症では尿路粘膜の抗菌作用<sup>8)</sup>、尿路の washout mechanism<sup>9,10)</sup>などの生体の感染防御機構によって治癒促進の傾向が強いため治療は比較的容易である。

しかし、いわゆる二次性または複雑性腎盂腎炎（尿路閉塞性）の治療は基礎疾患の除去をしなければ治癒は望みがたく、また化学療法の効果も一般に期待しえないといわれている。

尿路通過障害の存在下の尿路感染症にたいして化学療法の開始時期、投与期間、化学療法剤の選択が適正であれば治癒が得られるか否かの検討は少ない<sup>11)</sup>。

著者は成熟雄性家兎を用いて一側尿管に不完全狭窄を作製し上行性に尿路感染症患者から分離した菌株を注入して実験的腎盂腎炎を発生させ<sup>12,13)</sup>、各種抗生剤の one shot 投与、1週間継続投与の治療効果について細菌学的、組織学的に検討したのでその成績を報告する。

## 実験方法ならびに成績

### 1) 実験使用菌株ならびに抗生剤に関する基礎的検討

#### i) 実験使用菌株の最小発育阻止濃度

##### a. 実験材料ならびに方法

腎盂腎炎患者の尿中から分離した *E. coli* (加治株), *Proteus mirabilis* (竹下株), *Pseudomonas* (柏木株) について日本化学療法学会 標準法<sup>14)</sup> である寒天

平板希釈法によって以下の各種抗生剤, tetracycline (以下 TC と略す) 系 (TC, doxycycline, 以下 DO-TC と略す), chloramphenicol (以下 CP と略す) 系 (CP, thiophenicol, 以下 TP と略す), aminoglycoside 系 (kanamycin, 以下 KM と略す, aminodeoxykanamycin, 以下 AKM と略す, gentamicin, 以下 GM と略す), polypeptide 系 (colistin, 以下 CL と略す, polymyxin-B, 以下 PL-B と略す), penicillin 系 (carbenicillin, 以下 CB-PC と略す) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。感受性測定用平板培地の作製にあたっては各種抗生剤 100 mcg/ml から倍数希釈して 0.2 mcg/ml までの10段階濃度を作り heart infusion agar (栄研 pH 7.2) を溶解し、50~60°C に保ち上記の各種抗生剤溶液を培地の1/9量加えよく混ぜ合せシャーレに分注して平板とした。つぎに増菌用培地 triptosey broth (ニッサン) を用い、実験に使用した3菌株をおのおの24時間増菌培養後、その1白金耳 (内径約 1 mm) を感受性測定用培地に約 2 cm 画線塗抹し、37°C, 18時間培養後肉眼的に完全に菌発育が阻止された最低濃度をもって MIC を測定した。

#### b. 実験成績

抗生剤の臨床効果を予知するために最も基本となるものは MIC で表わされる試験管内抗菌力である。今回の実験使用菌株である *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas* の各種抗生剤にたいする MIC は Table 1 に示したとおりである。*E. coli* は TC, CP, TP, KM に耐性であり, DOTC, AKM には耐性感性の境界濃度と思われた。

*Proteus* は CB-PC, GM に 6.25 mcg/ml の MIC で感受性であった以外は TC, DOTC, CP, KM, AKM, CL, PL-B にはすべて 100, あるいは 400 mcg/ml 以上の耐性であった。

*Pseudomonas* は CP に 400 mcg/ml 以上の耐性であった以外は CL, PL-B, GM の3剤にたいしてはいずれも感受性であった。これらの MIC 測定は *in vitro* の感受性と *in vivo* 効果の関係を推定するための予備実験としておこなった。

#### ii) 使用抗生剤の血中、尿中濃度と腎組織内濃度

##### a. 実験材料ならびに測定方法

Table 1. 実験使用菌種に対する各種抗生剤の MIC.

(mcg/ml)

菌種	抗生剤	TC	DOTC	CP	TP	KM	AKM	CL	PL-B	CB-PC	GM
<i>E. coli</i> (加治株)		50	25	100	200	50	25	—	—	—	—
<i>Proteus</i> (竹下株)		400	200	200	200	200	100	>400	>400	6.25	6.25
<i>Pseudomonas</i> (柏木株)		—	—	>400	—	—	—	3.125	3.125	—	3.125

## 血中濃度：

成熟雄性家兎 (2.0~3.0 kg) を使用して KM, AKM, GM, CB-PC, CP, TC, PL-B, CL, の計 8 種の抗生剤につき検討した。1 群 2 羽とし、KM, CB-PC, CP, TC はおのおの 100 mg/kg, AKM 20 mg/kg, GM, PL-B 10 mg/kg, CL 20 万単位/kg を 1 回筋注投与した。なお、aminoglycoside 系薬剤、CB-PC は cross over して施行した。検定菌は CP では *Shigella flexneri*, CL, PL-B では *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた以外は *Staphylococcus aureus* 209 P 株を使用し平板 cup 法により測定した。培地の組成はペプトン 10 g, 肉エキス 5.0 g, 寒天 15.0 g, NaCl 2.5 g, 蒸留水 1.0 l (pH 6.8) で、その 20 ml をシャーレに分注し基層を作り、tryptosoy broth で 24 時間培養後の試験菌ブイヨン 2 ml (菌量  $10^8$ /ml) を 50~60°C に保っている上記培地に完全に混合し、その 4.0 ml を平等にひろがるようにして基層培地に分注して種層培地を作製した。その表面にステンレス製の検定用カップ (内径 6 mm, 外径 8 mm, 高さ 10 mm の円筒) を 1~4 コ置き、カップ中に標準曲線作製のため各薬剤の既知濃度溶液 (100 mcg/ml とその倍数希釈液) と検体を静かに満たし、氷室 (5°C) に 4 時間放置後、直ちに 37°C, 18 時間培養した。阻止円の直径はノギスを用いて 0.8 mm まで正確に測定した。

## 尿中濃度：

抗生剤投与前に No. 3 ネラトン氏カテーテルで導尿し、膀胱洗浄後そのまま膀胱内にカテーテルを留置し 2 時間から 6 時間まで経時的に採尿し、尿量を記録した。各抗生剤の尿中濃度測定法は前記血中濃度測定法と同様にカップ法で施行した。尿中濃度測定は血中濃度測定に用いた動物を使用し、同時におこなった。

## 腎組織内濃度：

体重平均 200 g の Wistar 系ラットを各薬剤各 3 匹

使用した。投与量は KM, TC, CP は 100 mg/kg, DOTC, AKM は 20 mg/kg を筋注した。筋注後 30 分, 1 時間, 2 時間目に断頭屠殺した。腎を摘出し皮質, 髓質に分けて 1/15M リン酸緩衝液 (pH 6.8) を加えてホモジネートした。その後 1 分間煮沸, 除蛋白のち前述した平板カップ法で腎組織内濃度を測定した。

## b. 実験成績

## 血中濃度：

実験に使用した 8 種類の抗生剤の測定成績を Table 2 に一括した。血中濃度の peak は各薬剤とも 30 分~1 時間にあり、5 時間まで測定可能であった。一般に常用量を投与した薬剤の血中濃度が MIC 以上に達すると *in vivo* 効果が得られるものと考えられている。実験に使用した投与量を常用量に換算した各抗生剤の血中濃度の peak と実験使用菌の MIC との関係を Table 3 に示した。*E. coli* にたいしては KM, AKM 2 剤の血中濃度が MIC より大でその比は 1.3, 1.7 倍であった。*Proteus* では CB-PC, GM の 2 剤が 3.7, 3.2 倍, *Pseudomonas* では GM, PL-B, CL 3 剤がそれぞれ 6.4, 3.5, 3.0 倍であった。

## 尿中濃度：

実験的腎盂腎炎における感染防御および治療効果の検討のために使用した 9 種の薬剤のうち DOTC を除く 8 種抗生剤の尿中濃度の測定成績を Table 4 に示した。

各抗生剤とも 2 時間前後に最高濃度を示しその後漸減して 6 時間までなおかなりの排泄を認めた。実験に使用した抗生剤の投与量を常用量に換算して *dose response* から理論値として得た尿中最高濃度と実験使用菌の MIC との関係を Table 5 に示した。

*E. coli* にたいしては CP を除き KM, AKM, TC の順に尿中最高濃度が MIC より高くそれぞれ 10 倍,

Table 2. 家兎血中濃度

(mcg/ml)

抗 生 剤	時 間					投 与 量	指 示 菌
	30'	1 h	2 h	3 h	5 h		
KM	430	240		210	18	100 mg/kg	} <i>Staphylococcus aureus</i> 209 P
AKM	34	82	38		14	20 mg/kg	
CB-PC		58.5		4.5	2.4	100 mg/kg	
GM		31.8		12	6	10 mg/kg	
TC		1.9		0.61	0.20	100 mg/kg	
CL		48		18.8	8.1	20 万単位/kg	} <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633
PL-B		56		36	24.5	10 mg/kg	
CP	280	210	105	34	12	100 mg/kg	<i>Shigella flexneri</i>

2 羽平均, 方法: カップ法

Table 3. 実験投与量を常用量に換算した血中最高濃度と MIC との関係 (倍)

菌種	抗生剤 投与量	TC	CP	KM	AKM	CL	PL-B	GM	CB-PC
		20 mg/kg	20 mg/kg	20 mg/kg	8 mg/kg	4万単位/kg	2 mg/kg	1.6 mg/kg	40 mg/kg
<i>E. coli</i>		P<M	P<M	P>M (1.72)	P>M (1.31)				
<i>Proteus</i>			P<M	P<M	P<M	P<M	P<M	P>M (3.2)	P>M (3.7)
<i>Pseudomonas</i>			P<M			P>M (3.0)	P>M (3.5)	P>M (6.4)	

(P : 最高濃度 M : MIC)

Table 4. 家兎尿中濃度 (mcg/ml)

抗生剤	時間				投与量	試験菌
	2h	4h	5h	6h		
KM	2,500		1,955		100 mg/kg	} <i>Staphylococcus aureus</i> 209P
AKM	390		190		20 mg/kg	
CB-PC	1,055	795		705	100 mg/kg	
GM	254	232.8		218.8	10 mg/kg	
TC	405		230		100 mg/kg	
CL	810		580		20万単位/kg	} <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633
PL-B	66.5		24.5		10 mg/kg	
CP	195		112		100 mg/kg	} <i>Shigella flexneri</i>

2羽平均, 方法: カップ法

Table 5. 実験投与量を常用量に換算した尿中最高濃度と MIC との関係 (倍)

菌種	抗生剤 投与量	TC	CP	KM	AKM	CL	PL-B	GM	CB-PC
		20 mg/kg	20 mg/kg	20 mg/kg	8 mg/kg	4万単位/kg	2 mg/kg	1.6 mg/kg	40 mg/kg
<i>E. coli</i>		P>M (1.6)	P<M	P>M (10)	P>M (6)				
<i>Proteus</i>			P<M	P>M (2.5)	P>M (1.5)	P<M	P<M	P>M (52)	P>M (67.5)
<i>Pseudomonas</i>			P<M			P>M (51)	P>M (4.2)	P>M (13)	

(P : 最高濃度 M : MIC)

Table 6. ラット腎組織内濃度 (mcg/g)

腎組織	抗生剤 時間	KM			AKM			TC			DOTC			CP		
		30'	1h	2h	30'	1h	2h	30'	1h	2h	30'	1h	2h	30'	1h	2h
皮質		3.5	4.4	8.0	0.21	3.3	4.0	7.3	8.3	3.2	1.7	29.3	14.2	94	23	9
髓質		5.9	9.3	2.8	4.5	4.6	1.9	20.5	18.1	4.3	10	85	34.2	132	36.4	10.8

投与量 (TC, CP, KM : 100 mg/kg IM inj.)  
(DOTC, AKM : 20 mg/kg IM inj.)

試験菌 (*Staphylococcus aureus* 209P)

方法 (カップ法)

6倍, 1.6倍であった。ProteusではCP, KM, AKM, CB-PC, GM, CL, PL-Bの7剤について検討したがCB-PC, GM, KM, AKMの順に尿中最高濃度がMIC値より大でそれぞれMICの67.8倍, 52倍, 25倍, 1.5倍であった。

PseudomonasではCL, PL-B, GM, CPの4剤を実験対象とした。CPを除きCL, GM, PL-Bの順にMICの51倍, 13倍, 4.2倍の尿中最高濃度を示した。8剤の抗生剤のうちTC, CPは尿中排泄が不良であった。

#### 腎組織内濃度：

Table 6はKM, AKM, TC, DOTC, CP 5剤の成績である。KM, AKMの2時間値を除けば、各薬剤とも髄質濃度が皮質濃度より高く髄質濃度は30分～1時間にpeakを認める。皮質濃度はばらつきがあり各薬剤でpeakになる時間がことなった。CP, DOTC, TCはKM, AKMよりも腎組織内濃度が高かった。

### 2) 家兎実験的腎盂腎炎

#### i) 実験的腎盂腎炎の作製

##### a. 実験材料ならびに方法

成熟雄性家兎, 体重2.0～3.0kgを用い1群を2羽として検索した。使用菌種は前記したE. coli, Proteus, Pseudomonasの3菌種で、それぞれ tryptosoy broth で24時間増菌培養したものをを用いた。

家兎の下腹部を剃毛し、ヨードチンキ、アルコール消毒の後、エーテル麻酔下で下腹部正中切開をくわえ膀胱を体外へ露出して右尿管を膀胱の近くで剝離し露出した。前記菌株を24時間培養したブイオン液を生理食塩水で10倍希釈した菌液の0.1ml (菌数 $10^5$ /ml)をマントー針で上行性に注入し直ちにマントー針とともに尿管を結紮して不完全狭窄を作製した。その後、マントー針を抜去し創を閉じた。創内には抗生剤は散布しなかった。1週間無処置で放置後、エーテル麻酔下に屠殺し、体重、腎重量測定、患側の腎盂尿、膀胱尿、腎実質の定量培養、心血培養および患腎、健腎の組織学的検索をおこなった。腎実質の定量培養は無菌的に患腎を摘出し、剖面を作り、皮質、髄質が平等に

はいるように切除して秤量し、ホモジネイトしたのち、生理食塩水で希釈し、腎1g中の生菌数として測定した。

#### b. 実験的腎盂腎炎の発生

実験に使用したE. coli, Proteus, Pseudomonasを用いてそれぞれ4羽, 6羽, 5羽計15羽を対照として腎盂腎炎の発生状況を検討した。

E. coli 接種群中2羽, Proteus 接種群中4羽, Pseudomonas 接種群中2羽が実験期間中に死亡し、死亡率は15羽中8羽(53.3%)と高率であったが、生存7羽には全例腎盂腎炎の発生をみた。

菌液接種終了後 one shot で抗生剤を投与した予防投与群, 1週間連続投与した治療投与群の屠殺時の肉眼的, 組織学的, 細菌学的検索により, 明らかに腎盂腎炎が発症していたと考えられるものはTable 7のごとく72羽中68羽(94.4%)であり, 死亡率もかなり高いが感染率も非常に高いことを示している。

死亡率はProteus群32羽中15羽(46.9%), Pseudomonas群20羽中9羽(45%), E. coli群20羽中6羽(30%)であり, 実験投与方法別では治療投与群が予防投与群よりも高かったが, 対照群と比較するとはるかに低い。平均死亡日数は対照群1.7日, 予防投与群2.6日, 治療投与群3.0日の順に延長した。菌種別ではE. coli 2.2日, Proteus 2.8日, Pseudomonas 3.0日であり大差はみられなかった。

#### c. 実験成績(対照群)

実験期間中生存したE. coli群2羽, Proteus群2羽, Pseudomonas群2羽計6羽の実験結果を一括してTable 8に示した。

検索事項のうち患側腎肉眼所見の「肥大」は腎重量比(処置側/未処置側)が1～2のとき(+), 2～3を(++) , 3以上を(+++)とした。また, 肉眼および病理所見の「膿瘍」はその範囲が一部に認められるものを(+), 大部分に分布しているものを(++)とし, 全体的にみられるものを(+++)とした。その他の検索事項で(+), (-)はその有無を表わしている。

#### E. coli 群：

Table 7. 実験家兎の腎盂腎炎発生率, 死亡率および平均死亡日数

	予 防 投 与 群 死亡数 / 総数	治 療 投 与 群 死亡数 / 総数	対 照 群 (無 投 与 群) 死亡数 / 総数	死 亡 率	平 均 死亡日数	感 染 率
E. coli (加治株)	1/8	3/8	2/4	6/20(30%)	2.2日	19/20(95%)
Proteus (竹下株)	4/14	7/12	4/6	15/32(46.9%)	2.8日	29/32(90.6%)
Pseudomonas (柏木株)	4/7	3/8	2/5	9/20(45%)	3.0日	20/20(100%)
死 亡 率	9/29(31.0%)	13/28(46.4%)	8/15(53.3%)		計	68/72(94.4%)
平 均 死 亡 日 数	2.6日	3.0日	1.7日			

Table 8. 対照群実験成績

接種菌量 および 菌種	動物 番号	体重 (kg)	体重 減少率 (%)	腎重量比 処置側/ 無処置	定 量 培 養			心血 培養	患側腎内眼所見				患側腎 病理所見	無処置 腎所見		
					腎実質 菌種/菌数	腎盂尿 菌種/菌数	膀胱尿 菌種/菌数		肥大	膿瘍	割 面 膿瘍	膿塊 形成			その他	肉眼
<i>E. coli</i> (加治株) 10 <sup>5</sup> /ml	4	2.0	25	4.7	<i>E. coli</i> 2.9×10 <sup>9</sup>	<i>E. coli</i> 1.8×10 <sup>9</sup>	<i>E. coli</i> 2.4×10 <sup>8</sup>	—	卅	卅	+	+	卅	化膿性腎	正常	正常
	52	2.0	25.1	3.2	<i>E. coli</i> 5×10 <sup>6</sup>	<i>E. coli</i> 6×10 <sup>6</sup>	<i>E. coli</i> 10 <sup>3</sup>	—	卅	卅	+	+	卅	〃	〃	〃
<i>Proteus</i> (竹下株) 10 <sup>5</sup> /ml	15	2.2	18	4.6	<i>Pr.</i> 3.3×10 <sup>6</sup>	<i>Pr.</i> 1.1×10 <sup>8</sup>	<i>Pr.</i> 3.2×10 <sup>5</sup>	+	卅	卅	+	+	卅	〃	〃	〃
	55	3.0	16.7	3.9	<i>Pr.</i> 6.2×10 <sup>6</sup>	<i>Pr.</i> 2.2×10 <sup>8</sup>	<i>Pr.</i> 7.0×10 <sup>5</sup>	—	卅	卅	+	+	卅	〃	〃	〃
<i>Pseudomonas</i> (柏木株) 10 <sup>5</sup> /ml	36	2.0	25	3.8	<i>Ps.</i> 8.6×10 <sup>8</sup>	<i>Ps.</i> 2.5×10 <sup>8</sup>	<i>Ps.</i> 1.5×10 <sup>4</sup>	—	卅	卅	+	+	卅	〃	〃	〃
	48	2.5	30	3.9	<i>Ps.</i> 1.2×10 <sup>5</sup>	<i>Ps.</i> 10 <sup>7</sup>	<i>Ps.</i> 2×10 <sup>6</sup>	—	卅	卅	+	+	卅	〃	〃	〃

注：肥大 {+：腎重量比 1～2  
 卅：〃 2～3 膿瘍 {卅：全体  
 卅：〃 3以上 〃：大部分  
 +：一部分

2羽とも体重減少率は同じであり、腎重量比はそれぞれ4.7, 3.2であった。患側腎の肉眼および病理所見は全体的に化膿性腎炎を呈する大病変であった。細菌学的検索では腎実質、腎盂尿中に有意な細菌数を証明した。心血培養では両家兎とも起炎菌の血中移行はみられなかった。

*Proteus* 群：

腎感染による病変は2羽ともほとんど同様の所見であり、病変の広がりにはびまん性で腎の大部分を侵し、化膿性腎炎を呈した。なお心血培養で実験動物 No. 15 では起炎菌を証明した。

*Pseudomonas* 群：

2羽とも同様の所見であり、*E. coli*, *Proteus* 群と同じく病変の範囲は全体的で化膿性腎炎であった (Fig. 12)。なお心血培養は陰性であった。

実験家兎の対側腎は全例とも肉眼的、病理組織学的に異常をみとめなかった。

ii) 家兎実験的腎盂腎炎の病理所見

腎組織の観察にあたっては、その判定として病変の程度により変化がほとんど認められないものを(－)、ごく軽度に変化を認めるものを(±)、軽度の変化のものを(+), 中等度の病変がみられるものを(卅), 高度の変化を認めるものを(卅)とした。病変の範囲はほとんど正常な場合を0, 小範囲で限局性の病変を1とし, 2は腎割面1/4程度に病変の広がりがあるものとし, 3は腎割面の1/2以上の広範囲にあるものとした。全層標本が得られた *E. coli* 群 (No. 52), *Proteus* 群 (No. 15, 55), *Pseudomonas* 群 (No. 36) の4羽について病理組織学的検索を詳細に観察した結果は Table 9 に示すとおりである。全例とも一部の糸球体に炎症性荒廃がみられ糸球体炎の像を呈し

た。

各菌種群とも近位、遠位尿管の病変の程度に差異はあるものの尿管内白血球円柱は著明であり、不完全狭窄の影響と考えられる管腔の大小不同がみとめられた。白血球円柱、硝子様円柱、上皮細胞の変性は *E. coli* 群では軽微であった。膿瘍部以外にも間質の細胞浸潤が4羽にみられたが病変の程度は同等であった。線維化は全例にみられなかった。

腎血管系では、静脈、動脈(中, 小血管も含む)を観察したが、動脈壁の肥厚は対照腎では認められず、静脈も *Proteus* 群の No. 15 は中等度, *Pseudomonas* 群では軽度のうっ血をみたにすぎず, *E. coli* 群と *Proteus* 群にはとくに病変を認めなかった。全例腎盂粘膜上皮化生および粘膜下の浮腫が軽度のみられ, *Proteus* 群の2羽に細胞浸潤が軽度に観察されたが, *E. coli* 群ではほとんどみられなかった。腎盂内には全例に膿塊が充満していた。3菌種による腎感染の範囲は4羽とも「3」で小膿瘍の広がり, 程度はほぼ同等で腎実質全体に楔状に波及した。接種菌量を10<sup>5</sup>/mlに一定して, 病理組織学的に検討したが, 全菌種とも顕著な腎盂腎炎を惹起することができ, 動物の個体差を考慮に入れても菌種間の病原性の強弱には有意の差はないと思われた (Fig. 3, 4, 8, 13, 14)。

3) 家兎実験的腎盂腎炎にたいする各種抗生剤の予防投与の効果

i) 実験材料ならびに方法

前述条件の家兎を用い同様方法で腎感染を作製した。直ちに *E. coli* 感染群に対して TC 系 (TC, DOTC), CP 系 (CP, TP), aminoglycoside 系 (KM, AKM) の計6種抗生剤を, *Proteus* 感染群では *E. coli* 感染群に使用した抗生剤のほかに GM, CL, PL-B

Table 9. 対照群の組織所見

部 位	組 織 所 見	菌 種	Proteus		Pseudomonas
		No.	52	15	55
糸 球 体	内皮・メサ肥厚あるいは萎縮	—	+	+	—
	荒硝子様変性	+	+	+	+
ボーマン氏嚢	浮腫	—	—	—	—
	線維性肥厚	—	—	—	+
尿 細 管	白血球円柱	卅	卅	卅	卅
	硝子様円柱	—	+	+	+
	管腔大小不同性	卅~卅	卅~卅	卅~卅	卅~卅
間 質	上皮細胞変性	±	+	+	+
	浮腫	+	卅	+	+
腎 血 管	線維化	卅~卅	卅	卅	卅
	うっ血	—	+	—	+
	中動脈壁の肥厚および線維化	—	—	—	—
腎 盂 粘 膜 下	硝子様変性	—	—	—	—
	浮腫	+	+	+	+
	細線維	+	+	+	+
腎 盂 粘 膜	上皮変性	—	+	+	+
	上	+	+	+	+
腎 盂 内 容	膿塊	卅	卅	卅	卅
小 膿 瘍	病 変 の 範 囲	卅~卅	卅	卅	卅
		3	3	3	3

病変の範囲 { 0 : 正常  
1 : 小範囲に局限性の病変  
2 : 腎割面 1/4 程度  
3 : 腎割面 1/2 以上

病変の程度 { 卅 : 高 度  
+ : 中 等  
± : 軽 度  
— : 軽 度 以下

と CB-PC を加えた計10種の抗生剤, *Pseudomonas* 感染群に対しては CL, PL-B, GM, CP の計4種の抗生剤を投与した。各感染群とも1剤につき1羽について検索した。検索をおこなった家兎は総計20羽であった。実験中死亡した家兎は検索に入れず追加した。

各種抗生剤の投与量は3群とも人の常用量に換算した量で TC, KM, CP, TP は 20 mg/kg, CB-PC 40 mg/kg, DOTC 16 mg/kg, AKM 8 mg/kg, PL-B 2.4 mg/kg, GM 1.6 mg/kg, CL 4万単位/kg とした。各群とも菌注入終了後ただちに one shot で筋注投与し、7日間放置後、実験8日目に屠殺して前記の検索事項によって各種抗生剤の予防効果を検討した。

ii) 実験成績

屠殺後の検索は対照群と同様におこなったが、抗生剤による効果の判定は主として組織学におこない、肉眼的所見、細菌学的検索結果を参考にして総合的に判定した。効果判定基準のうち(卅)は一部の瘢痕形成を除き腎組織は正常で細菌学的に腎実質、腎盂尿の定量培養で陰性あるいは10<sup>3</sup>以下のもの、(+)はごくわずかに膿瘍の残存をみとめるが大部分の腎組織

は正常で、定量培養で腎実質、腎盂尿中細菌が10<sup>3</sup>~10<sup>5</sup>のもの、(+)以下の判定のものは細菌数が10<sup>6</sup>以上で、(+)は数カ所に膿瘍残存、他の部分の腎組織は正常のもの、(±)は広範囲な膿瘍の残存、一部に正常化した腎組織があるもの、(—)は全体的に膿瘍形成が肉眼的に顕著であり、組織学的にも尿管腔に著しい白血球円柱、間質の細胞浸潤、膿瘍があり対照群とかわらないものとした。使用抗生剤は尿中に活性型のまま高率に排泄される aminoglycoside 系 (KM, AKM, GM), polypeptide 系 (CL, PL-B), 中等度の TC 系 (TC, DOTC) と TP, 尿中排泄が低率な CP を選択した。予防投与の効果と腎重量比ならびに体重減少率との関係を Fig. 1, 2 に示した。

a. *E. coli* 群 :

実験に選択した抗生剤は TC 系 (TC, DOTC) 2 剤, CP 系 (CP, TP) 2 剤と aminoglycoside 系 (KM, AKM) 2 剤計6剤である。

Table 10 のごとく CP, TC 投与群は(±)の効果であり、対照家兎と大差なく無効と考えられた。効果のあった順に記載すると(卅)KM, (卅)DOTC, TP,

Table 10. *E. coli* 予防群の効果

動物 番号	体重 (kg)	投与量 (mg/kg)	抗生剤 分類	体重 減少 率 (%)	腎重 量比 無処置 処置側	定 量 培 養			心 血 培 養	患側腎肉		眼所見		患側腎 病理所見		無処置 腎所見		効果
						腎実質 菌種/菌数	腎盂尿 菌種/菌数	膀胱尿 菌種/菌数		肥 大	膿 瘍	割 面 膿 瘍	膿 瘍 塊 形 成	膿 瘍 其 他	肉 眼	病 理		
17	2.4	TC 20	TC系	37.5	4.7	<i>E. coli</i> 1.2×10 <sup>8</sup>	<i>E. coli</i> 5.7×10 <sup>8</sup>	<i>E. coli</i> 1.3×10 <sup>8</sup>	+	卅	卅	+	+		正常	正常	±	
8	2.3	DOTC 4		13.0	2.6	0	<i>E. coli</i> 10 <sup>3</sup> <	<i>E. coli</i> 10 <sup>3</sup> <	-	卅	+	-	-	-		〃	〃	卅
51	2.0	CP 20	CP系	18.5	26	<i>E. coli</i> 1.2×10 <sup>8</sup>	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup>	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> <	-	卅	卅	+	+		〃	〃	±	
50	2.5	TP 20		16	1.4	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	<i>E. coli</i> 10 <sup>3</sup> <	<i>E. coli</i> 2×10 <sup>5</sup>	-	+	-	-	+	-		〃	〃	卅
27	2.2	KM 20	アミノ グリコ サイド 系	4.6	2.1	0	0	0	-	卅	-	-	-	尿管 周囲 膿瘍	〃	〃	卅	
29	2.1	AKM 8		4.8	2.8	<i>E. coli</i> 2.8×10 <sup>4</sup>	<i>E. coli</i> 10 <sup>3</sup> ~10 <sup>5</sup>	0	-	卅	+	+	+	+	〃	〃	+	
4	2.0	対 照		25	4.7	<i>E. coli</i> 2.9×10 <sup>9</sup>	<i>E. coli</i> 1.8×10 <sup>9</sup>	<i>E. coli</i> 2.4×10 <sup>4</sup>	-	卅	卅	卅	+	卅	化膿 性腎	〃	〃	

(+)AKM となる。(卅)の結果を得た DOTC, TP 投与群の細菌学的検索では DOTC では有意な細菌の減少をみたが, TP では 10<sup>5</sup>/ml 前後の細菌がみられた。AKM は (+) の効果を呈したのみであるが同系薬剤である KM は (卅) の効果があり腎実質, 腎盂尿, 膀胱尿中に細菌を証明しなかった。

肉眼的に腎の肥大は程度の差はあれ, 全動物にみられた。膿瘍は KM, TP 群以外の 4 羽には上行性感染特有の wedge-shaped lesion が観察された。体重減少率および腎重量比は予防効果の優れているものほど低率であった。同系薬剤である KM, AKM の比較検討をおこなうと, KM 投与家兎は腎実質, 腎盂尿, 膀胱尿の定量培養ではいずれも陰性化しており肉眼的に腎肥大があるのみで, ほとんど組織学的に正常であった (Fig. 5)。

dose response から KM, AKM の血中濃度, 尿中濃度の理論値を比較すると, Table 11 のように KM 100 mg/kg と AKM 100 mg/kg を同量の 1 : 1 の比に投与したとすると Table 2, 4 の結果から最高血中濃度は両者とも同じ level に達するが, 尿中最高濃度は 1.3~2.0 : 1 となり KM のほうが AKM より高いことになる。また Table 6 の結果から腎組織内濃度はほぼ 2 : 5 となり, これが病巣内濃度に相関すると

すれば, KM と AKM と同等の抗菌力を発揮すると考えられる投与比は 5 : 2 となる。したがって実験投与量は KM 20 mg/kg, AKM 8 mg/kg として感染防御効果をみた。その結果, 抗菌力は AKM が一段階ほど強いにもかかわらず, KM のほうがすぐれた結果を呈した。その理由として MIC 値の約 10 倍に達する高い尿中濃度が得られることに基づくのではないかと推定された。また今回の実験で TC 系では DOTC の予防効果がすぐれていた。TC と DOTC では 1 日の累積尿中排泄率は 大差ないが, DOTC はその排泄がせん延するといわれており Table 6 に示すごとく腎組織内濃度が皮質, 髓質とも最高時で TC の約 3.5~4 倍の濃度を示し, かつ髓質が皮質より 2~3 倍高濃度であった。上田ら<sup>10)</sup> は凍結切片を用いて蛍光顕微鏡で観察した結果, 8 時間後も尿管管に DOTC にもとづく蛍光を証明し, 腎への高濃度移行を示唆している。

CP に比較して尿中に活性型の排泄が多い特徴を有している TP 投与家兎ではじゅうぶんな予防効果が得られた。したがって同系薬剤でもその化学構造上の差異によって体内の排泄動態や抗菌力が異なり, *in vivo* 効果に相違がでてくることがじゅうぶん考えられ実験動物においてその *in vivo* 効果を検討することは意義があると思われた。

組織学的所見は Table 12 のごとく CP, TC 投与家兎は未治療対照群とほとんど同じ所見を呈し, 抗生剤の効果は期待できなかった。KM 投与家兎 (No. 27), TP 投与家兎 (No. 50) の 2 群では腎への感染はかなり防御されており, 患側腎の病変範囲は 0, 小膿瘍はみられず, 間質の細胞浸潤も軽度に認められるにすぎなかった。糸球体には異常を認めない。腎盂内に

Table 11. KM と AKM の効果の比較  
投 与 量

KM : AKM = 1 : 1



組織内濃度 (KM : AKM)	最高血中濃度 (KM : AKM)	尿中濃度 (KM : AKM)
1 : 2.5	1 : 1	1.3~2.0 : 1

Table 12. *E. coli* 予防群の組織所見

部 位	組織所見	抗生剤						
		No.	TC	DOTC	KM	AKM	CP	TP
			17	8	27	29	51	50
糸 球 体	内皮・メサ肥厚 硝子様変性	+	++	-	-	-	+	-
ボーマン氏嚢	浮腫 線維性肥厚	-	-	-	-	-	-	-
尿 細 管	白血球円柱 管腔大小不 上皮細胞変性	++	±	-	+	++	++	-
間 質	浮腫 細胞浸潤 線維化	+	+	+	+	+	++	++
腎 血 管	うっ血 小動脈壁の肥厚および線維化	+	±	-	+	+	+	-
腎 盂 粘 膜 下	浮腫 細胞浸潤 線維化	+	+	+	+	+	+	+
腎 盂 粘 膜	上皮変化	+	-	+	+	+	+	-
腎 盂 内 容	膿塊	++	+	+	+	++	++	+
小 膿 瘍		++	-	-	-	+	++	-
病 変 の 範 囲		3	0~1	0	0	2	3	0

は両群とも軽度に膿塊をみた。

DOTC 投与群は間質に軽度の細胞浸潤の残存と尿管管内にごくわずかに、白血球円柱を認める以外はKM, TP 両群とほとんど同様の所見であった。AKM 投与群では病変の残存は腎剖面の1/4程度に観察され軽度の小膿瘍の残存がみられた。糸球体への炎症の波及はなかったが近位、遠位尿管に白血球円柱が中等度にみられ、硝子様円柱も軽度にみられた。間質は細胞浸潤が中等度、一部に線維化があり、慢性期への移行を思わせる組織所見であった。腎血管系では静脈にうっ血を軽度認める。腎盂粘膜と粘膜下にはほとんど異常はなかった。

結局、KM, TP, DOTC, AKM 4 剤だけが満足すべき予防効果を得られた。

b. *Proteus* 群：

*E. coli* 群と同様に前記10種抗生剤につき検索をおこなった。その結果を Table 13 に示した。著効(++)を呈したのは KM, GM, CB-PC の 3 剤である。細菌学的検索では GM 投与群が腎実質、腎盂尿とも当該細菌陰性であり、CB-PC は両者とも 10<sup>8</sup> 以下であった。KM 投与群は腎盂尿は細菌陰性であったが腎実質中に 10<sup>8</sup>×1.2/g の細菌を証明した。AKM 投与群は(+)の効果であり CP 系 (CP, TP) 投与群は(+),

TC 系 (DOTC, TC) 投与群は(±)の成績であった。polypeptide 系 (CL, PL-B) 投与群は全例無効であった。

腎重量比、体重減少率は抗生剤の効果とおおむね相関した。対側腎には各群とも炎症所見はなかった。TC 投与群では心血培養で当該菌を証明し、菌の血中移行をみとめたが他の 9 群では陰性であった。

組織学的所見は Table 14 のごとく TC, DOTC 投与群と polypeptide 系 (CL, PL-B) 投与群は未治療対照群と同様に病変は広範囲におよび、小膿瘍は皮質、髓質にわたりとくに尿管周辺に多く間質の細胞浸潤、出血もみられ、尿管の白血球円柱も著明に認められた (Fig. 9)。

CP 系 (CP, TP) 投与群は病変の範囲は限局性で、TP 投与群は軽度、CP 投与群は中等度の小膿瘍残存をみた。糸球体、腎血管系には異常所見をみなかった。

CP 投与群では尿管の白血球円柱、硝子様円柱、間質の細胞浸潤などの炎症所見を軽度に認めた。組織学的所見では、TP 群が CP 群よりややすぐれていた。aminoglycoside 系 (KM, AKM, GM) 投与群では KM, GM 投与群が良好な成績を得た。KM 投与群では糸球体、尿管にはほとんど炎症所見の残存はみ

Table 13. *Proteus* 予防群の効果

動物 番号	体重 (kg)	投与量 (mg/kg)	抗生 剤分 類	体重 減少 率 (%)	腎重 比 無処置 処置	定 量 培 養			心 血 培 養	患側腎肉		眼所見		患側 腎病 理所 見 他	無処 置腎 所見	置 病理	効果	
						腎実質	腎盂尿	膀胱尿		肥	膿	割 面	膿瘍					
						菌種/菌数	菌種/菌数	菌種/菌数		膿瘍	膿塊	膿瘍	膿塊					
16	2.2	TC 20	TC系	9	3.2	Pr. 8.4×10 <sup>7</sup>	Pr. 9.9×10 <sup>7</sup>	Pr. 3.3×10 <sup>8</sup>	+	卅	+	+	+	+	+	+	+	±
6	2.8	DOTC 4		0	3.6	Pr. 3×10 <sup>4</sup>	Pr. 1.4×10 <sup>7</sup>	0	-	卅	+	+	-	+	+	+	+	±
54	3.5	CP 20	CP系	14	2.1	Pr. 1.2×10 <sup>8</sup>	Pr. 9.0×10 <sup>8</sup>	0	-	卅	+	+	+	+	+	+	+	+
60	3.0	TP 20		16.7	1.9	Pr. 10 <sup>4</sup> 以下	Pr. 10 <sup>5</sup> 以下	Pr. 10 <sup>5</sup> 以下	-	卅	+	+	+	+	+	+	+	+
25	2.0	KM 20	アミ グロ リコ サイ ド系	0	1.7	Pr. 1.2×10 <sup>3</sup>	0	Pr. 2.0×10 <sup>5</sup>	-	+	-	-	-	-	-	-	-	卅
26	2.0	AKM 8		10	1.7	Pr. 8.3×10 <sup>4</sup>	Pr. 3×10 <sup>6</sup>	Pr. 5×10 <sup>7</sup>	-	+	-	-	-	-	-	-	-	卅
43	2.4	GM 1.6	ポリ ペブ タイ ド系	0	1.9	0	0	Pr. 3×10	-	+	-	-	-	-	-	-	-	卅
42	2.4	CL 4万単位		12.5	2.7	Pr. 1.6×10 <sup>7</sup>	Pr. 2×10 <sup>7</sup>	Pr. 7.2×10 <sup>9</sup>	-	卅	卅	卅	+	+	+	+	+	-
41	2.4	PL-B 2.0	PC系	17	4.6	Pr. 2.7×10 <sup>5</sup>	10 <sup>8</sup>	Pr. 2×10	-	卅	卅	卅	+	+	+	+	+	-
63	3.0	CB-PC 40		16.7	1.5	0	Pr. 3×10 <sup>2</sup>	Pr. 2×10	-	+	-	-	-	-	-	-	-	卅
15	2.2	対 照	18	4.6	Pr. 3.3×10 <sup>6</sup>	Pr. 1.1×10 <sup>8</sup>	Pr. 3.2×10 <sup>5</sup>	+	卅	卅	卅	+	+	+	+	+	+	卅

Table 14. *Proteus* 予防群の組織所見

部 位	組織所見	抗生剤										
		No.	TC	DOTC	KM	AKM	GM	PL-B	CL	CP	TP	
糸 球 体	内皮・メサ肥厚 硝子様変性	16	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
ボーマン氏 嚢	浮腫 線維性肥厚	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿 細 管	白血球円柱 硝子様円柱 上皮細胞変性	25	卅	卅	-	-	-	卅	卅	+	-	-
腎 間 質	浮腫 細胞浸潤	26	+	卅	-	-	-	+	卅	+	+	+
腎 血 管	うっ滞 硝子様変性	43	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-
腎盂粘膜下	浮腫 細胞浸潤	41	卅	+	+	+	+	+	+	+	+	+
腎盂粘 膜	上皮変化	42	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-
腎盂内 容	膿塊	54	卅	+	-	-	-	卅	卅	+	+	+
小 病 変	膿瘍の範囲	60	卅	卅	0	1	0	3	3	1	1	1

られず、ほぼ正常の腎組織を呈した (Fig. 10)。GM 投与群では間質のごく一部に軽度の線維化と尿管上皮細胞に核の膨化、脱出、空胞化を軽度に認めた以外は異常所見はみられなかった。AKM 投与群では病変の分布が小範囲に限局したが小膿瘍がわずかに残存し、糸球体の荒廃も観察された。

以上の成績から *Proteus* にたいする10種抗生剤の予防効果は GM, KM, AKM, TP>CP>DOTC, TC, CL, PL-B の順にみとめられ、GM, KM, CB-PC, AKM, TP, CP の6種抗生剤には感染防御効果が証明されたが、TC, DOTC, PL-B, CL 投与群は無効と考えられた。同系薬剤でも *in vivo* 効果に差があることが判明した。

c. *Pseudomonas* 群：

CL, PL-B, GM, CP を投与して同様に検討した結果を Table 15 に示した。CL 投与群では肉眼的に膿瘍形成を認めず、細菌学的にも定量培養で腎実質 10<sup>4</sup>/g, 腎盂尿, 膀胱尿中細菌陰性であり (++) の効果を呈し、4 投与群中最もすぐれていた。GM 投与群は (+) の効果をみるのみであり肉眼的に膿瘍の形成を認め、剖面で乳頭部より皮質へ向かって楔状の膿瘍形成があり、定量培養でも腎実質, 腎盂尿, 膀胱尿, いずれも 10<sup>5</sup> 以上の細菌を証明した。

PL-B 投与群は対照群と変りなく無効と考えられた。CP 投与群は2羽とも実験2日, 4日後に斃死したが肉眼的に膿瘍形成が著明であった。心血培養は4群とも陰性であった。対側腎は全例正常であった。体重減少は全例にみられ、予防効果がすぐれた抗生剤投与群ほどその減少率は少なかった。

組織学的所見は Table 16 のごとく PL-B 投与群は対照群と変りなく無効と考えられた。GM 投与群で

は病変の範囲は1/4程度であったが、小膿瘍が皮質、髓質にわたって観察された。糸球体には異常をみとめないが、尿管管内白血球円柱もかなりみられ、尿管上皮細胞の変性が中等度にみられた。とくに近位尿管では上皮細胞の配列不整、膨化、空胞化が観察された。腎盂粘膜は中等度に上皮化性がみられた。CL 投与群では病変の残存範囲は一部分に限局し、小膿瘍はみられなかったが癒痕形成のごく一部分にみられ、間質にはわずかながら細胞浸潤がみられた。糸球体は一部に軽度の荒廃をみとめた。尿管には、白血球円柱はみられなかったが軽度に上皮細胞変性が観察された。腎血管系、腎盂粘膜および粘膜下には異常所見はみられなかった (Fig. 15)。

以上の結果から *Pseudomonas* にたいする4群の予防効果は CL>GM>PL-B>CP の順になる。CL, GM の2剤はかなり有効であるが PL-B, CP は無効と思われた。4群のうち予防効果が最もすぐれた CL でも細菌学的検索は陽性であり、各投与群とも腎実質内に当該菌の生存を証明し、CL, PL-B, GM にたいして感受性菌であるにもかかわらずじゅうぶんな予防効果が得られなかった。

4) 家兎実験的腎盂腎炎にたいする各種抗生剤の治療投与の効果

i) 実験材料ならびに方法

成熟雄性家兎, 体重 2.0~4.0kg を用いて、予防投与群と同様な実験方法で上行性に腎感染を作製したのち、*E. coli* 感染群にたいしては TC 系 (DOTC, TC), aminoglycoside 系 (KM, AKM), CP の計5種抗生剤, *Proteus* 感染群には DOTC, CP 系 (CP, TP), aminoglycoside 系 (KM, AKM) の計5種抗生剤, *Pseudomonas* 感染群にたいしては polypeptide 系

Table 15. *Pseudomonas* 予防群の効果

動物 番号	体重 (kg)	投与量 (mg/kg)	体重 減少 率 (%)	腎重 比 無処置 処置側	定 量 培 養			心血 培養	患側腎肉眼所見				患 側 腎 病 理 所 見		無処置 腎所見	効果	
					腎実質 菌種/菌数	腎盂尿 菌種/菌数	膀胱尿 菌種/菌数		肥大	膿瘍	剖面 膿瘍膿塊	膿瘍 形成	その他	肉眼			病理
44	3.0	CL 4万単位	16.7	2.2	<i>Ps.</i> 2.7×10 <sup>4</sup>	0	0	-	+	-	-	+	-	部分的に 軽度間質 性腎炎	正常	正常	+
41	2.5	PL-B 2.0	40	2.9	<i>Ps.</i> 2×10 <sup>8</sup>	<i>Ps.</i> 8×10 <sup>7</sup>	<i>Ps.</i> 7.3×10 <sup>6</sup>	-	+	+	+	+	+		"	"	±
46	2.8	GM 1.6	29	1.7	<i>Ps.</i> 2×10 <sup>7</sup>	<i>Ps.</i> 2×10 <sup>7</sup>	<i>Ps.</i> 4×10 <sup>5</sup>	-	+	+	+	-	+	乳頭部より 楔状の 膿瘍形成	"	"	+
71	2.9	CP 20			感染2日後死					+	+	+	+		"	"	
72	2.3	CP 20			感染4日後死					+	+	+	+		"	"	
48	2.5	対照	30	3.9	<i>Ps.</i> 1.2×10 <sup>8</sup>	<i>Ps.</i> 10 <sup>7</sup>	<i>Ps.</i> 2×10 <sup>6</sup>	-	+	+	+	+	+		"	"	

(CL, PL-B), GM, CP の計4種抗生剤を投与した。各実験に使用した家兎は総計13羽であった。実験中死亡した家兎は検索に入れず追加した。各種抗生剤の投与量は3群ともヒトの常用量に換算した量で、前実験と同量で施行した。投与方法は実験直後より毎日1回1週間連続筋注で投与し、実験8日目に屠殺して前記の検索事項によって各種抗生剤の治療投与の効果について検討した。

ii) 実験成績

a. *E. coli* 群：

治療投与の効果と腎重量比ならびに体重減少率との関係は Fig. 2 に示した。

Table 17 に示すように著効(卅)を得たのはKM, AKM 投与群であり、とくにKM 投与群では腎実質、腎盂尿、膀胱尿の定量培養でいずれも当該細菌を証明しなかった。AKM 投与群は腎実質、膀胱尿中に細菌を  $10^8/ml$  みとめたが、腎盂尿は陰性であった。DO TC 投与群は(+)の効果であり、TC, CP 投与群は(±)の効果にすぎなかった。KM, AKM 投与群を除けば、肉眼的に 剖面所見で楔状の膿瘍形成がみられ

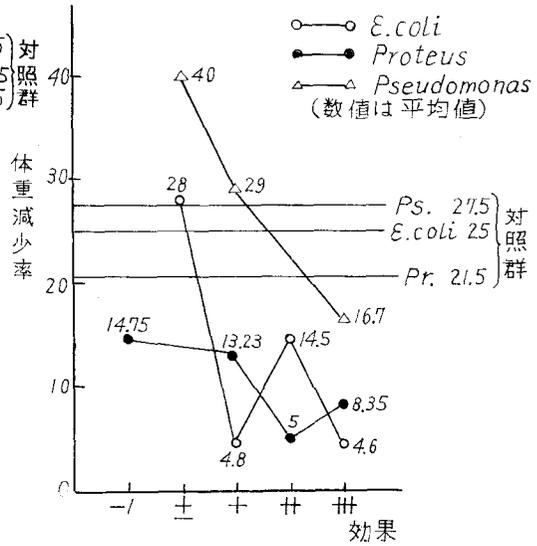
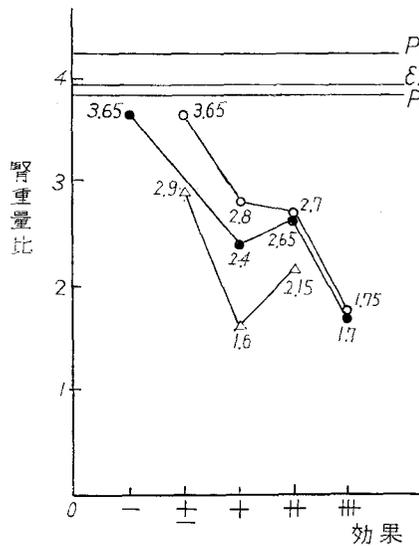


Fig. 1. 予防投与の効果と腎重量比ならびに体重減少率との関係

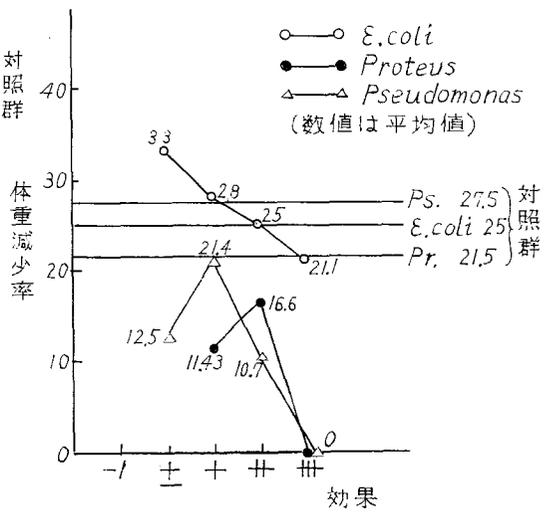
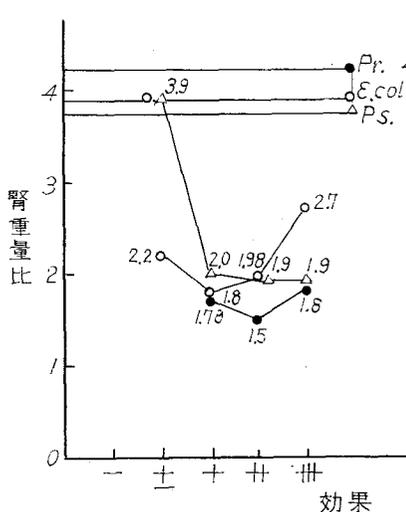


Fig. 2. 治療投与の効果と腎重量比ならびに体重減少率との関係



Fig. 3. *E. coli* 接種1週後, 未治療群 HE 染色

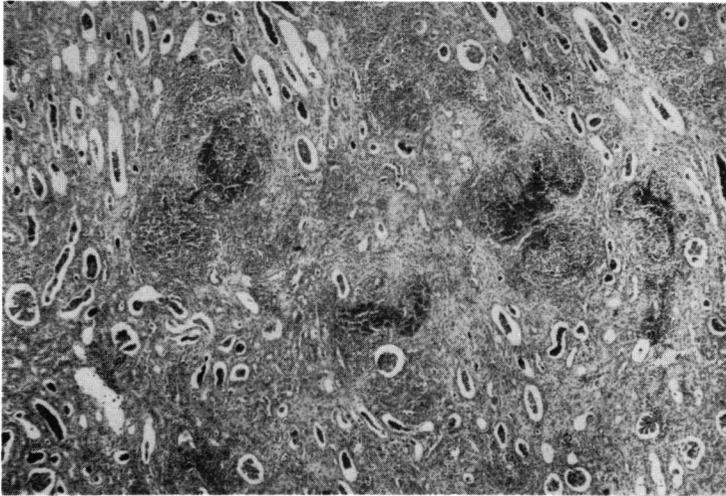


Fig. 4. *E. coli* 接種1週後, 未治療群 HE 染色,  $4\times 6.3$

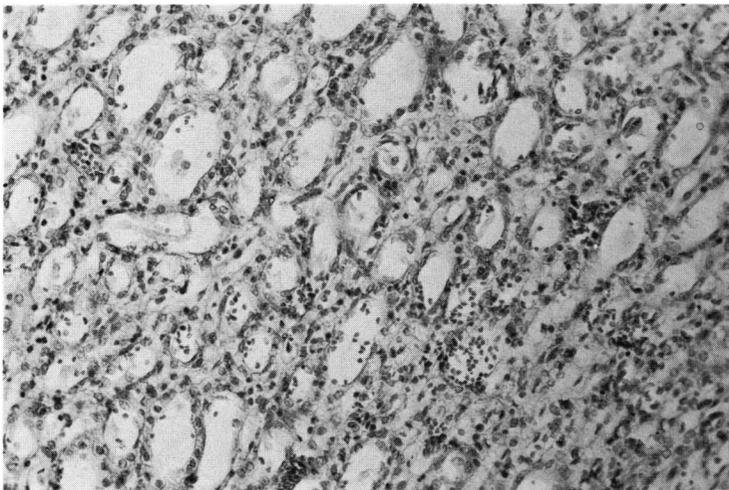


Fig. 5. *E. coli* 接種, KM 予防投与群 HE 染色,  $4\times 16$

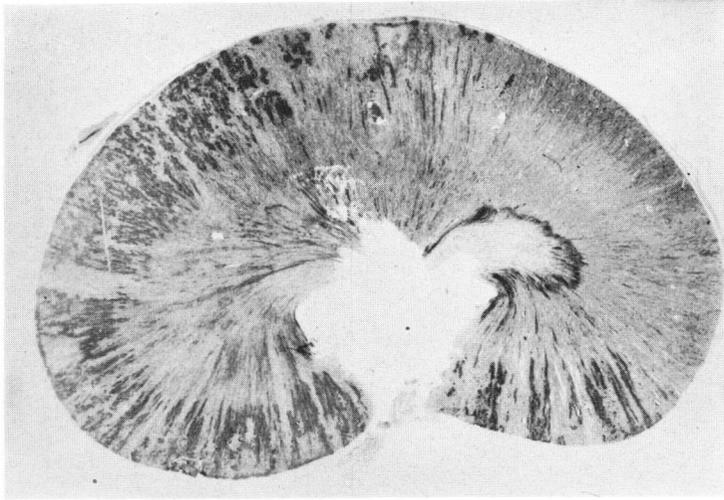


Fig. 6. *E. coli* 接種, CP 治療投与群 HE 染色

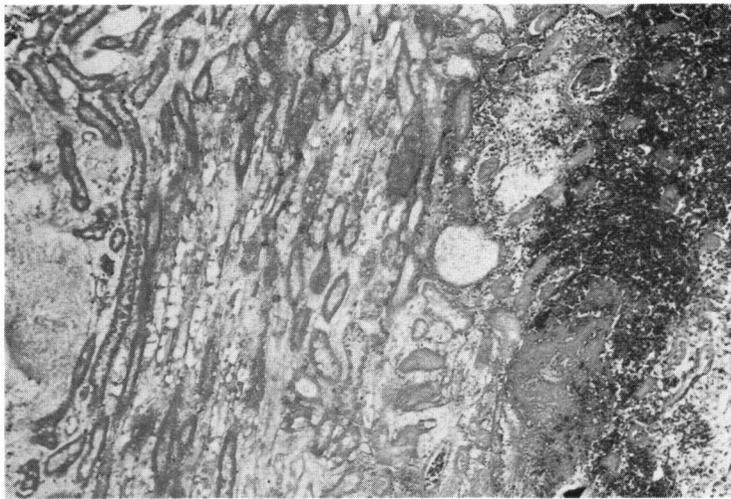


Fig. 7. *E. coli* 接種, CP 治療群 HE 染色, 4×6.3

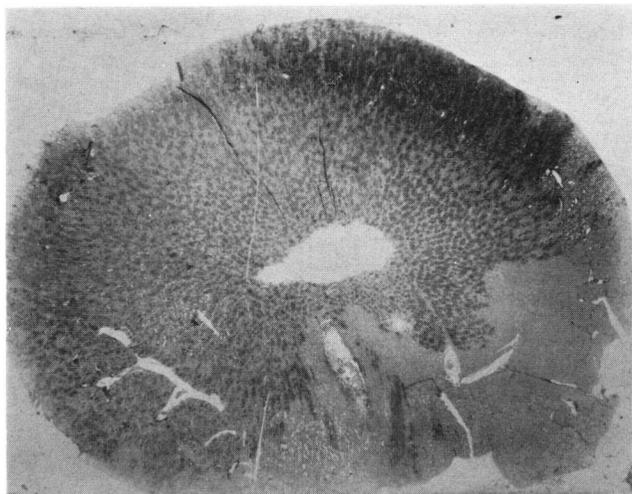


Fig. 8. *Proteus* 接種1週後, 未治療群 HE 染色

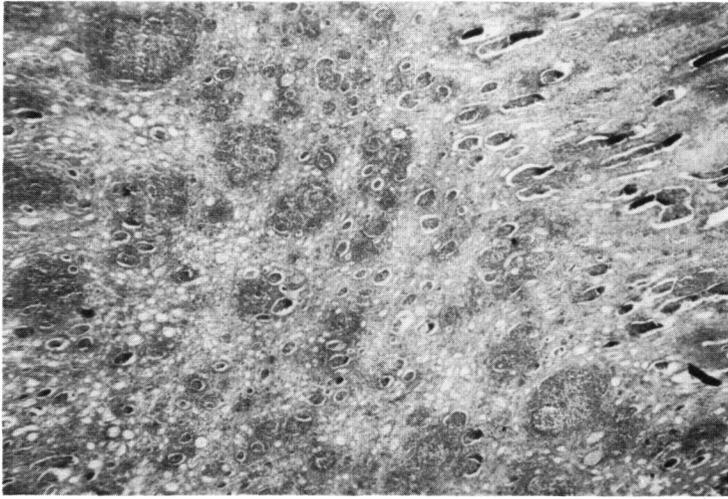


Fig. 9. *Proteus* 接種, DOTC 予防投与群 HE 染色,  $4\times 6.3$

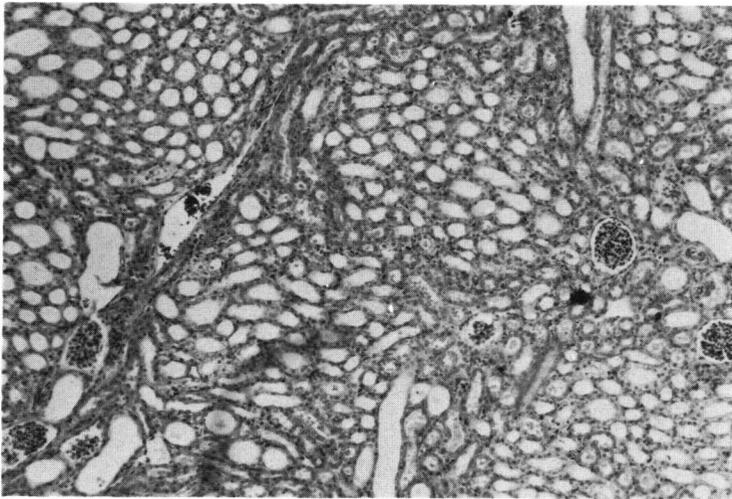


Fig. 10. *Proteus* 接種, KM 予防投与群 HE 染色,  $4\times 6.3$

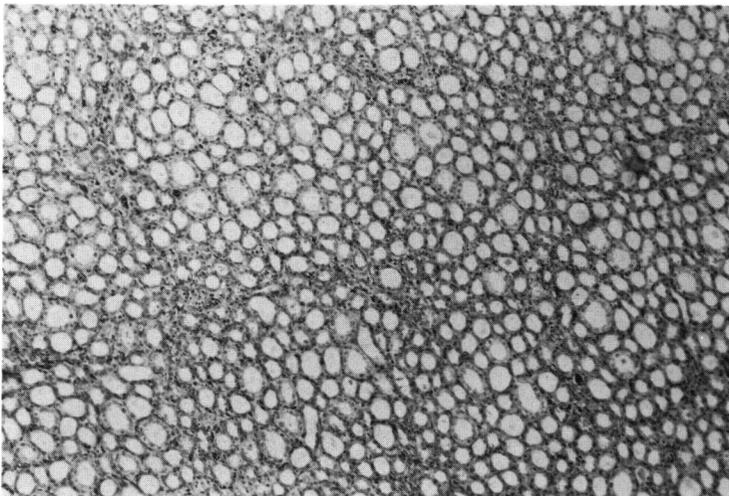


Fig. 11. *Proteus* 接種, KM 治療投与群 HE 染色,  $4\times 6.3$

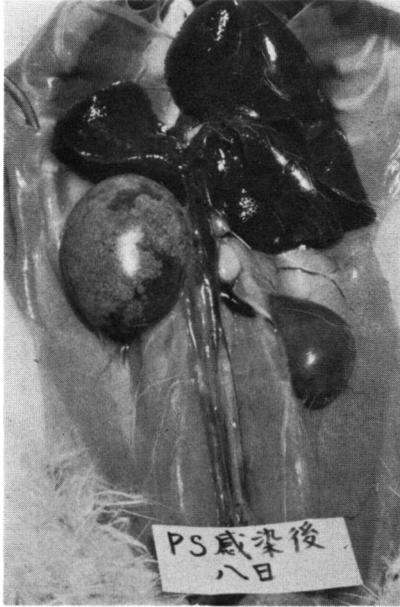


Fig. 12.  
*Pseudomonas* 接種1週後, 肉眼的腎所見, 未治療群

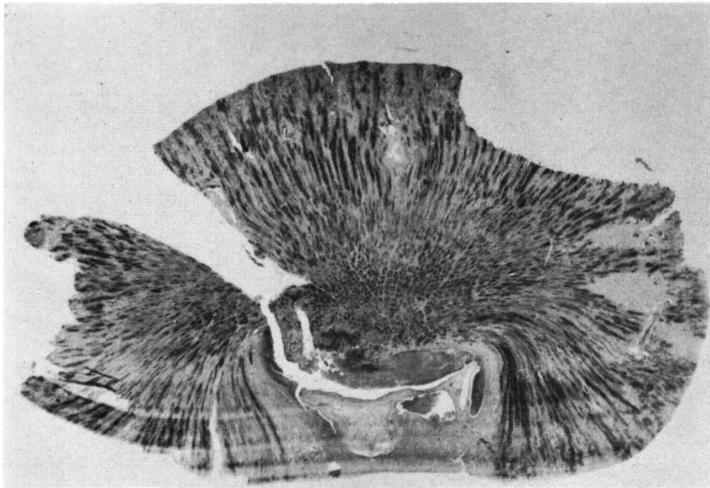


Fig. 13.  
*Pseudomonas* 接種1週後, 未治療群 HE 染色

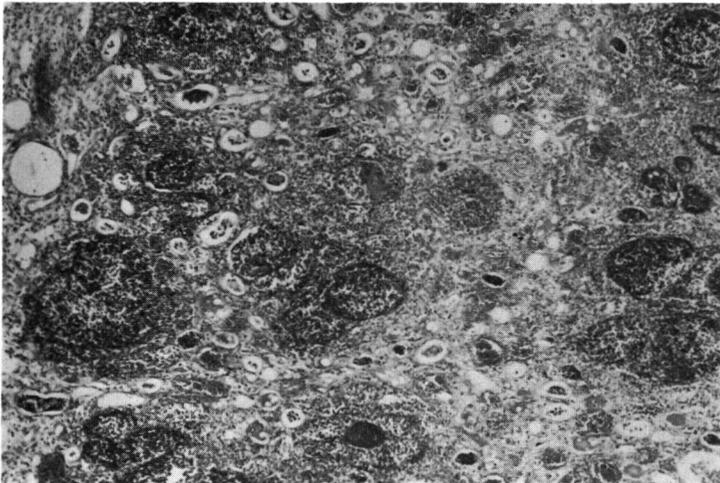


Fig. 14.  
*Pseudomonas* 接種1週後, 未治療群 HE 染色, 4×6.3

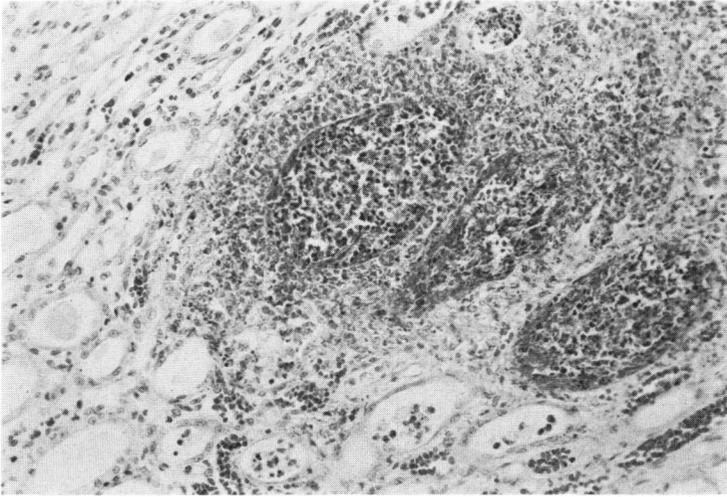


Fig. 15. *Pseudomonas* 接種, CL 予防投与群 HE 染色, 4×16

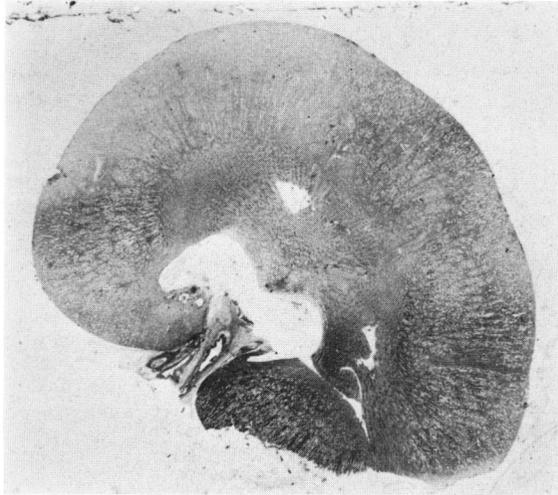


Fig. 16. *Pseudomonas* 接種, CL 治療投与群 HE 染色

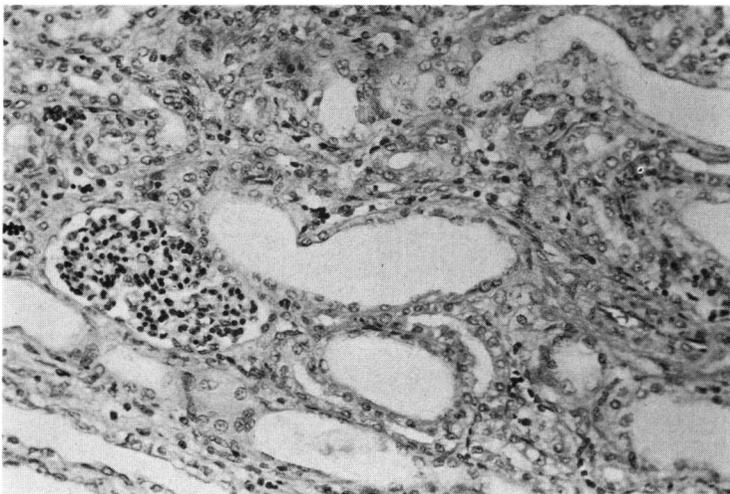


Fig. 17. *Pseudomonas* 接種, CL 治療投与群 HE 染色, 4×16

Table 16. *Pseudomonas* 予防群の組織所見

部位	組織所見	抗生剤	PL-B	CL	GM
		No.	41	44	46
糸球体	内皮・メサ肥厚 硝子様変性	+	+	+	-
ボーマン氏嚢	浮腫 線維性肥厚	-	-	-	-
尿管	白血球円柱 管腔大小円柱 上皮細胞不変性	++ ++ ++	- - +	- - +	- ++ ++
間質	浮腫 細胞浸潤 線維化	++ +	+	+	+
腎血管	うっ血 小動脈壁の肥厚および線維化	+	-	-	-
腎盂粘膜下	浮腫 細胞浸潤 線維化	++ +	+	-	+
腎盂粘膜	上皮変化	++	-	-	++
腎盂内容	膿塊	+	+	-	-
小膿瘍	膿瘍の範囲形成	++	-	-	++
病変痕		3	1	1	1
		+	+	+	-

Table 17. *E. coli* 治療群の効果

動物番号	体重(kg)	投与量(mg/kg)	抗生剤分類	体重減少率(%)	腎重量比(%)	定量培養			心血培養	患側腎肉眼所見				患側腎病理所見	無処置腎所見	効果		
						腎実質菌種/菌数	腎盂尿管菌種/菌数	膀胱尿管菌種/菌数		肥大	膿瘍	割面膿瘍膿塊	膿瘍形成					
7	2.5	TC 20	TC系	28	1.8	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>	<i>E. coli</i> 8×10 <sup>3</sup>	-	+	+	++	+	+		正常	正常	±
11	2.0	DOTC 4.0	TC系	25	1.06	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup>	<i>E. coli</i> 1.5×10 <sup>5</sup>	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup>	-	+	+	+	+	+		〃	〃	+
32	2.0	KM 2.0	アミノノブサイド系	21.1	2.7	0	0	0	-	++	-	-	-	-	尿管周囲膿瘍膿塊に軽度腎炎	〃	〃	++
33	2.0	AKM 8	TC系	25	2.9	<i>E. coli</i> 2×10 <sup>3</sup>	0	<i>E. coli</i> 5×10 <sup>3</sup>	-	++	-	-	-	-	尿管周囲膿瘍膿塊に軽度腎炎	〃	〃	++
61	3.0	CP 20	CP系	33	2.2	<i>E. coli</i> 10 <sup>3</sup> ~10 <sup>5</sup>	<i>E. coli</i> 6×10 <sup>3</sup>	<i>E. coli</i> 5×10 <sup>3</sup>	-	++	++	++	+	+		〃	〃	±
52	2.0	対照		25	3.2	<i>E. coli</i> 5×10 <sup>6</sup>	<i>E. coli</i> 6×10 <sup>6</sup>	<i>E. coli</i> 10 <sup>3</sup>	-	++	++	++	+	+	化膿性腎	〃	〃	

た。全投与群とも心血培養は陰性であった。体重減少率は効果に反比例してその減少率は低かった。対側腎は肉眼的に異常を認めなかった。

病理組織学的所見を Table 18 に一覧した。KM 投与群は予防効果と同様に膿瘍の残存は全く認められず、間質と腎盂粘膜下にごく軽度の線維化がみられ、尿管と腎盂粘膜の上皮細胞にごく軽度に変性を認めただけは組織学的に著変をみなかった。AKM 投与群

の治療効果は予防効果よりすぐれており、小膿瘍の残存はみられなかった。糸球体も大部分正常であった。尿管には硝子様円柱がわずかにみられたのみである。間質には浮腫が高度にみられたが細胞浸潤あるいは出血などの急性像は観察されず、ごく小範囲に癥痕を残した。腎血管系も正常であった。腎盂粘膜および粘膜下に慢性炎症像が軽度に見られた。

CP 治療投与群では動物は実験期間まで生存したが、

Table 18. *E. coli* 治療群の組織所見

部 位	組 織 所 見	抗生剤	KM	AKM	CP
		No.	32	33	61
糸 球 体	内皮・メサ肥厚 硝子様変性		—	+	卅
			—	—	卅
ボーマン氏嚢	浮腫性肥厚 線維性肥厚		—	—	+
			—	—	—
尿 細 管	白血球円柱 硝子様円柱 管腔大小不同 上皮細胞変性		—	—	卅
			+	+	卅
			+	—	卅
			—	卅	+
間 質	細胞浸潤 硝子様変性		—	卅	+
			—	—	卅
腎 血 管	うっ血 硝子様変性		—	—	+
			—	—	+
腎 盂 粘 膜 下	細胞浸潤 線維化		—	—	+
			+	+	+
腎 盂 粘 膜	上皮変性		+	+	+
			—	+	—
腎 盂 内 容	膿塊		—	—	+
			—	—	+
小膿瘍の範囲			—	—	卅
病変の痕形			0	0	3
			—	+	

病変の残存は広範囲で小膿瘍も著明にみとめられ、尿細管内白血球円柱も著明であり、間質の細胞浸潤も観察された。かつ静脈系のうっ血、糸球体の荒廃もみられ、対照群と大差ない組織像を呈した (Fig. 6, 7)。

TC 系 (DOTC, TC) は全層標本が得られず、部分的標本で判定したため省略したが CP 投与群と大差なく、DOTC 投与群がわずかにすぐれた成績であった。

以上の結果より、*E. coli* にたいする 5 剤の治療効果は KM, AKM > DOTC > TC, CP の順となり、TC, CP の 2 剤では治療効果がみとめられなかった。

b. *Proteus* 群:

上記の 5 剤を対象として同様の検索をおこなった。Table 19 のごとく著明な治療効果がみられたのは KM 投与群であり、肉眼的に腎表面および剖面とも膿瘍形成を認めず、細菌学的にも腎実質、腎盂尿、膀胱尿は陰性であった。AKM 投与群は肉眼所見では腎表面に膿瘍形成を認めなかったが、剖面ではごく一部に膿瘍を認めた。細菌学的には腎実質、膀胱尿は陰性で、腎盂尿のみが 10<sup>3</sup>/ml で (+) の効果を呈した。CP 投与群は総括的にはやや劣る印象があるものの、AKM 投与群と近似した成績で (卅) の効果であった。

DOTC, TP 投与群は (+) の効果にすぎず、腎の表面、剖面の一部に肉眼的膿瘍が観察され、腎実質、腎盂尿中細菌は 10<sup>3</sup>~10<sup>5</sup> であった。心血培養では全群陰性であり、対側腎は正常であった。

病理組織学的所見を Table 20 に一覽した。KM 投与群は病変の残存を認めず著効を呈した。間質にはごく一部に痕痕をみるのみであり、尿細管腔には多少の硝子様円柱があり上皮細胞の変性をごく一部にみた。腎盂粘膜下には線維化と粘膜上皮化生が軽度に観察された (Fig. 11)。AKM 投与群は髄質に小範囲に限局性の小膿瘍が残存した。糸球体は著変なく、尿細管には硝子様円柱と上皮細胞変性が軽度にみられた。静脈は軽度に拡張しうっ血が存在したが、動脈系には異常をみなかった。間質の小範囲に硝子様変性があり、わずかに細胞浸潤の残存があった。KM 投与群と同様、腎盂粘膜および粘膜下には上皮変性、上皮化生、線維化が軽度に観察された。腎盂内には膿塊は認められなかった。CP 投与群では皮質から髄質にかけて膿瘍が一部分残存した。しかし菌液接種部の尿管周囲膿瘍が著明であり、そのために水腎性変化が著しく観察された。TP 投与群は病変の残存が腎剖面の 1/4 程度を占

Table 19. *Proteus* 治療群の効果

動物 番号	体重 (kg)	投与量 (mg/kg)	抗生 剤分 類	体重 減少 率 (%)	腎重 量比 如無 処置	定 量 培 養			心 血 培 養	患側腎肉眼所見				患 側 腎 病 理 所 見		無 処 置 腎 所 見		効 果
						腎実質 菌種/菌数	腎盂尿 菌種/菌数	膀胱尿 菌種/菌数		肥大	膿瘍	割 面 膿瘍	膿塊 形成	膿瘍	その他	肉眼	病理	
13	2.5	DOTC 4.0	TC 系	8	1.6	<i>Pr.</i> 1.5×10 <sup>4</sup>	<i>Pr.</i> 10 <sup>5</sup>	<i>Pr.</i> 2×10 <sup>8</sup>	-	+	+	+	+	+		正常	正常	+
57	2.5	CP 20	CP 系	12	1.2	<i>Pr.</i> 10 <sup>3</sup> <	<i>Pr.</i> 1.3×10 <sup>6</sup>	<i>Pr.</i> 10 <sup>3</sup>	-	+	-	+	-	+	尿管周囲 膿瘍	〃	〃	+
59	3.5	TP 20	TP 系	14.3	2.4	<i>Pr.</i> 10 <sup>3</sup> ~10 <sup>5</sup>	<i>Pr.</i> 10 <sup>3</sup> ~10 <sup>5</sup>	<i>Pr.</i> 10 <sup>3</sup> ~10 <sup>5</sup>	-	+	+	+	-	+		〃	〃	+
23	2.0	KM 20	アミノ グリコ サイド 系	0	1.8	0	0	0	-	+	-	-	-	-	髓質軽度 に間質性 腎炎	〃	〃	+
30	3.0	AKM 8	AKM 系	16.6	1.5	0	<i>Pr.</i> 10 <sup>3</sup>	0	-	+	-	+	-	-	髓質軽度 に間質性 腎炎	〃	〃	+
55	3.0	対 照		16.7	3.9	<i>Pr.</i> 6.2×10 <sup>6</sup>	<i>Pr.</i> 2.2×10 <sup>8</sup>	<i>Pr.</i> 7.0×10 <sup>5</sup>	-	+	+	+	+	+	化膿性腎	〃	〃	

Table 20. *Proteus* 治療群の組織所見

部 位	組 織 所 見	抗 生 剤				
		No.	KM	AKM	CP	TP
			23	30	57	59
糸 球 体	内皮・メサ肥厚 硝子様変性	-	-	-	+	-
ボーマン氏嚢	浮腫 線維性肥厚	-	-	-	-	-
尿 細 管	白血球円柱 硝子様円柱 管腔大不 上皮細胞変性	-	-	-	+	+
間 質	浮腫 細胞浸潤 硝子様変性 線維化	-	-	-	+	+
腎 血 管	うっ血 中動脈壁の肥厚 硝子様変性	-	+	+	+	-
腎 盂 粘 膜 下	浮腫 細胞浸潤 線維化	-	-	+	+	+
腎 盂 粘 膜	上皮変性 化生	+	+	+	+	+
腎 盂 内 容	膿 塊	-	-	-	-	-
小 膿 瘍	病 変 の 範 囲	-	+	+	+	+
瘢 痕 形 成		+	0	1	1	2
			+	-	-	-

め小膿瘍を認め(+)の効果にすぎなかった。糸球体は正常であったが、尿細管、間質、腎盂粘膜および粘膜下に炎症所見の残存が軽度～高度にみられた。以上の結果を総括すると、*Proteus* にたいする5剤の治療投与効果は KM>AKM・CP>TP, DOTC の順になる。

c. *Pseudomonas* 群:

抗生剤を連続投与した家兎では程度の差はあるが対

照群と比較して全例に化学療法の効果のみられその成績を Table 21 に一括した。

体重減少は PL-B, CP, GM 投与群の順にみられたが、CL 投与群では体重減少はみられなかった。4投与群とも細菌学的には腎実質、腎盂尿中に当該菌の消失をみとめることはできなかったが CL 投与群が最もすぐれた効果であり、GM 投与群がこれに次いだ。PL-B, CP 投与群は肉眼的にも膿瘍形成を認め、(+),

(±) の効果であった。心血培養は陰性であり、対側腎所見は正常であった。

病理組織所見を Table 22 に示した。CL, GM 投与群では膿瘍の残存は認めなかった。CL 投与群では Fig. 16, 17 のごとく糸球体の一部に荒廃をみたものの尿細管、間質に炎症性変化をみとめなかったが、GM 投与群では間質の細胞浸潤を軽度にとめた。PL-B 投与群では、病変の残存範囲は 1/4 以下であつ

たが皮質から髓質にかけて小膿瘍が散在し、一部の糸球体の荒廃もみられた。尿細管内の白血球円柱は観察されないが、間質には細胞浸潤が軽度に残存した。腎盂粘膜下にも炎症の残存が一部にみられた。CP 投与群は被検菌 *Pseudomonas* が CP に 400 mcg/ml 以上の耐性であるが、連続投与の効果は対照家兎と比較すると明らかである。しかし病変の残存分布は腎割面の 1/4 以下であるものの小膿瘍が中等度に見られ、か

Table 21. *Pseudomonas* 治療群の効果

動物 番号	体重 (kg)	投与量 (mg/kg)	体重 減少 率 (%)	腎重 増加 率 (%)	定 量 培 養			心血 培養	患側腎肉眼所見				患側腎 病理所見 その他	無処置 腎所見 肉眼 病理	効果		
					腎実質 菌種/菌数	腎盂尿 菌種/菌数	膀胱尿 菌種/菌数		肥大	膿瘍	割面 膿瘍膿塊	膿瘍 形成					
69	2.5	CL 4万単位	0	1.9	<i>Ps.</i> 5.2×10 <sup>4</sup>	<i>Ps.</i> 10 <sup>7</sup>	0	-	+	-	-	+	-	正常	正常	卅	
65	2.8	PL-B 2.0	21.4	2.0	<i>Ps.</i> 10 <sup>5</sup> <	<i>Ps.</i> 10 <sup>8</sup>	<i>Ps.</i> 10 <sup>5</sup> <	-	卅	+	+	+	+	〃	〃	+	
66	2.8	GM 1.6	10.7	1.9	<i>Ps.</i> 10 <sup>5</sup> <	<i>Ps.</i> 10 <sup>8</sup>	<i>Ps.</i> 8×10 <sup>4</sup>	-	+	-	+	+	-	〃	〃	卅	
67	4.0	CP 20	12.5	3.9	<i>Ps.</i> 2×10 <sup>8</sup>	<i>Ps.</i> 10 <sup>8</sup>	<i>Ps.</i> 10 <sup>5</sup> <	-	卅	卅	卅	+	卅	〃	〃	±	
36	2.0	対照	25	3.8	<i>Ps.</i> 8.6×10 <sup>8</sup>	<i>Ps.</i> 2.5×10 <sup>8</sup>	<i>Ps.</i> 1.5×10 <sup>4</sup>	-	卅	卅	卅	+	卅	尿管膿 栓閉塞	〃	〃	

Table 22. *Pseudomonas* 治療群の組織所見

部 位	組 織 所 見	抗 生 剤	CL	PL-B	GM	CP
		No.	69	65	66	67
糸 球 体	内皮・メサ肥厚	-	-	+	-	-
	荒硝子様変性	+	+	+	-	-
ボーマン氏嚢	浮腫	-	-	-	-	-
	線維性肥厚	-	-	-	-	-
尿 細 管	白血球円柱	-	-	-	-	+
	硝子様円柱	-	+	+	+	卅
	管腔大小不同	+	+	+	+	+
間 質	上皮細胞変性	+	+	+	+	+
	浮腫	-	-	-	-	+
	細胞浸潤	-	+	+	+	+
腎 血 管	硝子様変性	+	+	+	+	-
	線維化	-	-	-	-	-
	血管壁の肥厚および線維化	-	-	-	-	-
腎 盂 粘 膜 下	浮腫	-	-	+	-	-
	細胞浸潤	-	+	+	+	卅
腎 盂 粘 膜	上皮変性	+	+	+	+	+
	上皮変化	+	+	-	+	+
腎 盂 内 容	膿塊	+	+	+	+	+
小 病 變 癍 痕	膿瘍の範囲形成	-	+	+	-	卅
		0	2	1	2	
		+	卅	-	-	

つ間質の細胞浸潤，尿管管内白血球円柱も中等度から高度にみられた。

以上の成績を総括すると，*Pseudomonas* にたいする4剤の治療投与の効果は CL>GM>PL-B>CP の順であった。予防投与群と比較すると明らかに連続投与をおこなった治療投与群のほうがすぐれた効果であった。

5) MIC, 血中濃度, 尿中濃度と実験成績との関係

以上の実験成績のまとめを Table 23~25 に一覧した。*E. coli* に使用した TC, DOTC, KM, AKM,

CP, TP のうち理論値で血中・尿中最高濃度がともに MIC より大であったものは KM, AKM であり血中最高濃度はそれぞれ 1.72 倍, 1.31 倍と大差はないが, 尿中最高濃度は KM は MIC の10倍, AKM は6倍であった。この2群間の成績では治療投与群はともに著効であり効果に差がなかったが, 予防投与群では明らかに KM の成績が優れた。したがって one shot で治療する場合には *E. coli* では少なくとも MIC の10倍の尿中最高濃度が必要であり継続投与の場合には MIC の数倍でよいという印象をうけた。

Table 23. *E. coli* 感染実験結果

Antibiotics	Dose	尿中最高濃度と MIC の関係 (理論値)	血中最高濃度と MIC の関係 (理論値)	予防効果	治療効果
TC	20 mg/kg	尿中>MIC (1.6)	血中<MIC	±	±
DOTC	4 mg/kg	—	—	+	+
KM	20 mg/kg	尿中>MIC (10.0)	血中>MIC (1.72)	+	+
AKM	8 mg/kg	尿中>MIC (6.0)	血中>MIC (1.31)	+	+
CP	20 mg/kg	尿中<MIC	血中<MIC	±	±
TP	20 mg/kg	—	—	+	+

(MIC に対する倍数)

Table 24. *Proteus* 感染実験結果

Antibiotics	Dose	尿中最高濃度と MIC の関係 (理論値)	血中最高濃度と MIC の関係 (理論値)	予防効果	治療効果
DOTC	4 mg/kg	—	—	±	+
CP	20 mg/kg	尿中<MIC	血中<MIC	+	+
TP	20 mg/kg	—	—	+	+
KM	20 mg/kg	尿中>MIC (2.5)	血中<MIC	+	+
AKM	8 mg/kg	尿中>MIC (1.5)	血中<MIC	+	+
CB-PC	40 mg/kg	尿中>MIC (67.5)	血中>MIC (3.7)	+	+
GM	1.6 mg/kg	尿中>MIC (52.0)	血中>MIC (3.2)	+	+
CL	4万unit/kg	尿中<MIC	血中<MIC	—	—
PL-B	2 mg/kg	尿中<MIC	血中<MIC	—	—
TC	20 mg/kg	尿中<MIC	血中<MIC	±	±

(MIC に対する倍数)

Table 25. *Pseudomonas* 感染実験結果

Antibiotics	Dose	尿中最高濃度と MIC の関係 (理論値)	血中最高濃度と MIC の関係 (理論値)	予防効果	治療効果
CL	4万unit/kg	尿中>MIC (51.0)	血中>MIC (3.0)	+	+
PL-B	2 mg/kg	尿中>MIC (4.2)	血中>MIC (3.5)	±	+
GM	1.6 mg/kg	尿中>MIC (13.0)	血中>MIC (6.4)	+	+
CP	20 mg/kg	尿中<MIC	血中>MIC	±	±

(MIC に対する倍数)

血中・尿中最高濃度がともに MIC より小であった CP の成績は予防・治療効果とも満足すべき結果は得られなかった。尿中最高濃度が MIC の 1.6 倍である TC での成績は CP の成績と大差なかった。KM, AKM と TC, CP の効果の差は尿中濃度の差に基因するところが大きであると考えられる。

*Proteus* 感染実験成績から効果が大きであった KM, AKM, CB-PC, GM はすべて尿中最高濃度が MIC より大でありかつ殺菌作用が期待される薬剤である。そのうち血中・尿中最高濃度がともに MIC より大であるのは CB-PC, GM である。この 2 者の尿中最高濃度はそれぞれ 67.5 倍, 52 倍に達した。KM, AKM は血中最高濃度が MIC におよばなかったが、尿中最高濃度は KM は MIC の 2.5 倍, AKM 1.5 倍であり、それぞれ (卅), (卅) の効果をしめした。E. coli にたいして TC は (±) の効果に過ぎなかったが、MIC と尿中最高濃度の関係が同程度である KM, AKM では *Proteus* にたいして (卅), (卅) の *in vivo* 効果が得られた理由は薬剤の細菌にたいする作用機序の差にもづくものと考えられる。効果がみとめられなかった抗生剤はすべて血中・尿中最高濃度が MIC より小であった。

*Pseudomonas* 群のうち予防・治療効果が最もすぐれたのは CL であり、CL, PL-B, GM はともに血中・尿中最高濃度が MIC より大であった。しかしこの 3 群の効果にはかなりの差が生じその順序は CL > GM > PL-B である。三剤中 MIC と比較して最も血中濃度が高いものは GM (6.4 倍), PL-B (3.5 倍), CL (3.0 倍) である。しかし尿中最高濃度は CL は MIC の 51 倍, GM 13 倍, PL-B 4.2 倍であり、尿中濃度と *in vivo* 効果がよく相関を示した。血中・尿中最高濃度がともに MIC より小で静菌作用がある CP での成績ははるかに劣った。

### 総括ならびに考察

Weiss and Parker (1939)<sup>20)</sup> によって腎盂腎炎の古典的概念が確立されて以来、本症に関して多くの研究がなされてきた。実験的に腎盂腎炎を作成する目的は病原菌の種類による病変の相違、宿主側の発症要因、感染経路、感染の成立と発展、全身反応としての免疫学的背景、病巣の慢性化および再感染の機構、化学療法の効果などの諸問題を探求するためであるが<sup>21)</sup>、本症治療のための化学療法に関する報告はけっこう多いものではなく、1959年 Detroit でおこなわれた腎盂腎炎に関する国際シンポジウム以前はその報告に接しないようである<sup>22)</sup>。その後、Fisher ら (1960)<sup>23)</sup>、

Van Ryzin ら (1961)<sup>24)</sup>、Pitsch ら (1961)<sup>25)</sup>、Guze ら (1963)<sup>26)</sup> の報告を散見するようになり、化学療法剤の感染防御効果に関するもの (Amar)<sup>27)</sup>、起炎菌と各種化学療法剤の効果に関する検討 (Sapico ら<sup>28)</sup>、Guze ら<sup>26)</sup>、Furtada and Gorrill<sup>29)</sup>、岡元・角田<sup>30)</sup>、抗生剤と副腎皮質ホルモン併用効果 (Seneca ら)<sup>31)</sup>、化学療法剤の投与量、投与時期の検討 (Van Ryzin ら<sup>24)</sup>、Pitsch ら<sup>25)</sup>、Hunter ら<sup>32)</sup>、Gorrill<sup>29)</sup>、Guze ら<sup>26)</sup>、化学療法施行後の再発の検討 (Cotran)<sup>34)</sup>、上行性感染と血行感染の治癒の相違 (Prát ら)<sup>35)</sup>、尿路に閉塞がない状態での化学療法 (Guze ら)<sup>26)</sup>、腎盂腎炎における抗生剤の病巣内濃度に関する検討 (川村<sup>15)</sup>、Cockett ら<sup>36)</sup>)、がなされてきた。泌尿器科領域で取扱う腎盂腎炎は基疾患を有するものが多いが、基疾患を伴う腎盂腎炎 (二次性腎盂腎炎) の化学療法に関する研究は少なく最近熊沢 (1971)<sup>11)</sup> の報告をみるに過ぎない。しかしながら腎盂腎炎の化学療法についての統一の見解はえられていないようである。

腎盂腎炎の発症には種々の因子が関与しているが Beeson<sup>37)</sup> も指摘しているごとく臨床的とくに泌尿器科領域では尿路通過障害を伴う場合が多い。したがって合併症の検索、病期の判定、腎機能障害程度の評価、原因菌の決定、適正な抗生物質の選択、薬剤投与期間がじゅうぶんに検討されずに治療された場合には再発、再燃をくり返して慢性に移行して難治性となり Geddes ら<sup>39)</sup>、Jackson ら<sup>40)</sup> が強調するように腎摘除術以外には治療法がなくなり、臨床医の辛苦する結果となる。尿路閉塞性腎盂腎炎 (二次性腎盂腎炎) は宿主側の原因 (基疾患) を除去することが化学療法よりも先行すると一般に考えられているが、基疾患の除去が直ちにおこなえない場合や除去が容易でない場合も少なくない。急性期または急性悪化期の化学療法は徹底的におこない再発を防止しなければならないし、難治性腎盂腎炎に移行することを防止しなければならない。かつ最終的には罹患腎の機能保持という点も考慮されなければならない。

著者は泌尿器科領域で最も遭遇する頻度の高い尿路閉塞性腎盂腎炎の感染防止またその早期治療を検討する目的で家兎実験的腎盂腎炎を作製して化学療法剤の効果と比較検討した。

#### 1) 実験的腎盂腎炎の作製方法

Sampson (1903)<sup>41)</sup> が実験的腎盂腎炎の発症要因に関する報告をおこなって以来、動物、細菌の種類、種々の前処置、それらの組み合わせの採用により、現在まで多数の方法により実験的腎盂腎炎作製法が報告されているが、感染経路は血行性と上行性に二大別され

る。いずれの方法にしる、使用動物、使用菌種、腎の病的状態ならびに尿路閉塞の有無、腎血行障害、さらに宿主の抵抗力によって腎盂腎炎発症にはかなりの差が生じる。血行性感染の場合 *Staphylococcus*<sup>42, 43)</sup>, *Enterococcus*<sup>44)</sup>, *Ps. aeruginosa*<sup>45)</sup> の大量を静脈に接種すると前処置を施さないでもマウス、ラット、家兎に腎膿瘍形成をみるが *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* では非常にまれにしか正常の動物に腎感染を証明せず<sup>46, 47)</sup>、血行感染では菌種による病原性の差異があることをしめしている。一般に血行感染の場合には片側尿管結紮または狭窄 (Lepper)<sup>46)</sup>、腎血管系の障害 (Godley and Freedman)<sup>48)</sup>、腎マッサージ (Braude ら<sup>49)</sup>、電気焼灼 (Rocha ら)<sup>50)</sup>、ブ菌感染による腎癰瘍形成 (De Navasquez)<sup>51)</sup> などの局所的な前処置と Vitamin A 欠乏<sup>52)</sup>、アミノ酸欠乏 (Dubos and Schaedler)<sup>53)</sup>、低K血症 (Woods ら)<sup>54)</sup>、deoxycorticosterone の投与 (Shapiro)<sup>55)</sup>、NH<sub>4</sub>Cl 投与 (Freedman ら)<sup>56)</sup>、oxamide 投与 (Fried and Wong)<sup>57)</sup>、aminonucleoside 投与による実験的ネフローゼ作製 (Rosenau)<sup>58)</sup> や卵白アルブミン感作 (藤本)<sup>59)</sup> などの全身的な前処置を必要とする。

ラットでは膀胱内に経尿道的または高位切開により菌液を注入し、尿管逆流現象を利用して上行性感染を作製する方法 (Vivaldi ら, 1960)<sup>61)</sup> が多く採用されている。家兎で尿管結紮をおこなって腎盂内に菌液を接種する方法は Helmholz (1922)<sup>62)</sup>、Kennedy (1932)<sup>13)</sup> の報告以来、最近の大井・片平 (1970)<sup>12)</sup> の報告まで内、外ではほとんど試みられていなかった。

著者は Kennedy の方法を modify して不完全尿管狭窄を作製する大井の方法を採用した。その結果、感染率は94.4%と高いことが確認できた。また臨床的にも尿路通過障害は腎盂腎炎の発生または進展の因子として重要である<sup>60)</sup>。したがって前処置として一側尿管の狭窄を作製して検索することは妥当であると思われる。

家兎の腎は monopyramidal、ヒトの腎は multi-lobularでヒトと家兎の腎構造に違いがあるため、両者の腎の感染にたいする感受性は異なるが<sup>61)</sup>、ラットの腎構造はヒトに類似する<sup>22)</sup>。しかし家兎では定量培養に供する腎盂尿、膀胱尿の採取が容易に施行できること、尿管の手術操作が簡単で、不完全尿管狭窄作製に都合がよい。

実験的腎盂腎炎作製の目的はヒトの腎盂腎炎のモデルであるので、実験使用菌種として近時尿路感染症から分離される率の高い *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas* を用いた。すべて尿路感染症患者由来株である。

## 2) 尿路通過障害と腎感染

前述のごとく、局所的、全身的前処置が腎感染成立を助長する宿主側要因であるが、Beeson ら<sup>37)</sup> によって指摘されているように、尿路通過障害は臨床的にも腎盂腎炎を高率に発症させるため最も重要視されている。実験的にも片側尿管の一時的あるいは永続的結紮または狭窄の作製は最も慣用されている方法であり、血行性および上行性感染により実験的腎盂腎炎作製の目的をかなりはたしているが、不完全な尿管狭窄でも突然完全に閉塞をきたすことが多かったり、完全な尿管閉塞が長期になると水腎性退行性変化が加味してくるため慢性腎盂腎炎の実験には都合が悪い。Guze ら (1965)<sup>63)</sup> はそのような因子を考慮しないでよい先天性に片側性の部分的尿管狭窄を有する Slonaker-Addis rat を使用した。

尿路通過障害があれば腎感染を惹起しやすい理由として、起炎菌の定着および発育を容易にすることが認められている (Lepper<sup>46)</sup>、Guze and Beeson<sup>64)</sup>。宮里<sup>65)</sup> は結紮1週間後には全例にリンパ管、静脈のうっ滞あるいは血栓形成を認め、腎内循環障害を起こすため、腎組織の生化学的変調をきたし、細菌感染を起こしやすくするとした。Guze and Beeson は Slonaker-Addis rat を用いて経静脈性に正常腎でも腎感染を起こす *Streptococcus faecalis* を 10<sup>6</sup>/ml 接種して1~6週間観察した結果、正常腎よりも水腎に感染率が高いことを認め、この結果、いちど感染が発症すれば、不完全尿管狭窄の存在下では、腎内で細菌が発育し、炎症が発展していくとした<sup>63)</sup>。Marphy ら<sup>66)</sup> は腎盂内圧が高まれば、リンパの流れが速くなり異物や細菌がこの流れに容易にはいりこむと考え、斉藤 (1971)<sup>67)</sup> も神経因性膀胱における腎盂腎炎の波及にはリンパ管の役割が大きいことを主張している<sup>67)</sup>。

尿管逆流現象を利用した上行感染による腎盂腎炎の病型と病変度は接種菌量および細菌の毒力に影響されるが<sup>68)</sup>、不完全尿管狭窄に上行性に細菌を注入する方法では接種菌量、菌種に影響されることが少ないと考えられる<sup>12)</sup>。なお Guze ら<sup>64)</sup> は、尿管の完全閉塞が起こっても1週間内ではネフロン機能は不完全尿管を有する腎と大差ないと報告しているため、実験期間は1週間とした。実験動物は1週間後に屠殺したが、高い感染率 (94.4%) が得られた。

本法の欠点としては菌接種部に尿管周囲炎を発症し、そのために完全尿管狭窄をきたし、水腎症変化がつよい動物がときにみられることがある。しかし薬剤による効果判定を妨げるものではない。

## 3) 接種菌量と腎盂腎炎の発症

従来より腎盂腎炎の感染経路は血行性感染、尿管腔内、壁内を通る上行性感染、リンパ行性感染が最も一般的な経路であるという。臨床的には Marple and Mass<sup>70)</sup> の提唱した尿中細菌定量培養法を用いて、Kass<sup>71)</sup> は尿中に  $10^5$ /ml の細菌がある場合は感染であると主張し、現在広く用いられている。実験的には各報告者とも接種菌量は血行性、上行性感染ともほとんど  $10^5$ /ml 以上の菌量を接種しているが、とくに  $10^8$ /ml が多い。De Navasquez<sup>43)</sup> は接種菌数と腎感染率または腎定着との間に相関があることを認めている。

*E. coli* ならびにグラム陰性桿菌で血行性感染を惹起する場合には前処置をおこなうとともに  $10^7$ /ml 以上の菌量が必要とされている<sup>64)</sup>。

Coagulase positive *Staphylococcus*, *Streptococcus faecalis* では前処置を施さなくとも  $10^6$ /ml 以上の菌量で腎感染がおきるが<sup>72)</sup>、腎マッサージなどの前処置をすれば少量の菌で発症する<sup>73)</sup>。上行性感染では尿管閉塞がなくても腎感染率は接種菌量に比例して非常に高くなる<sup>43)</sup>。尿路に閉塞があれば *St. aur.*, *St. epidermidis*, *E. coli*, *Kleb.*, *Pseudomonas*, *Proteus* の各菌種とも  $10^2 \sim 10^3$ /ml の少量の接種菌量でじゅうぶんに家兎に腎盂腎炎を発生させることができる<sup>12)</sup>。著者は *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, とも  $10^5$ /ml の菌量を接種して高率に腎感染を発症させた。

#### 4) 接種菌と病理学的所見

接種菌の virulence によって発症する腎盂腎炎に軽重があることは推定できる。Anderson and Jackson<sup>68)</sup> は上行性腎盂腎炎の実験で、*E. coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Pr. mirabilis* は重篤な腎組織障害を惹起したが、*Pseudomonas* と *Herrellea species* は前者より病変程度が軽度であったといっている。大井<sup>12)</sup> は *Proteus* と同様に *Pseudomonas* は家兎尿路に対する病原性はかなりつよいものであると報告している。

著者の成績でも *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas* の3菌種を使用して発症した腎盂腎炎の組織所見では全体的に膿瘍形成がみられ、糸球体の荒廃、尿管の白血球円柱が著明であり、ほとんど同程度の組織障害がみられ3者間に差がなかった。

宿主の状態、感染方法およびその経路に関係なく、皮質と比較して腎髄質のほうが細菌が発育しやすく、また感染にたいする感受性が大きい。初期および慢性期で組織障害が強い<sup>45, 74, 75)</sup>。髄質が皮質より感染にたいして抵抗力が弱い理由として、循環血流量が少

ない、 $\text{NH}_3$  を高濃度に含有、高浸透圧の3点が考えられている<sup>76)</sup>。

上行性感染では血行性感染より腎障害が強く、また髄質から皮質への炎症の波及が顕著である<sup>75)</sup>。細菌の定着、増殖が腎盂腎杯ならびに腎乳頭部に起これば、とくにグラム陰性桿菌の場合には菌体内毒素の組織壊死作用により強く滲出性炎症を起こす。藤本<sup>77)</sup> は腎盂腎炎から腎盂腎炎に進展する二つの波及様式を紹介し、管内性波及とともに腎内リンパ管の役割を強調した。齊藤 (1971)<sup>67)</sup> も腎盂から腎実質への炎症の波及様式を腎盂憩室型、乳頭型、混合型の3型に分けている。

家兎実験的腎盂腎炎における急性期の肉眼像は腎の肥大と腎杯から髄質、皮質に向かって楔状の膿瘍形成いわゆる“wedge-shaped lesions”がみられる。この所見は上行性感染に特徴的であるといわれている。実験8日目の感染家兎の肉眼所見は腎表面の大部分に小膿瘍が存在し、化膿性腎炎の像を呈した。

組織学的には諸家の詳細な研究によれば炎症性細胞、主として好中球の浸潤が間質以外にも尿管および腎盂粘膜にみられ、尿管の破壊と膿瘍形成が存在するが糸球体の組織障害は一般にみられないという<sup>78-83)</sup>。

尿管不完全狭窄家兎に上行性に菌液を接種し8日後に屠殺した場合の組織学的所見では腎の皮・髄質に広範に小膿瘍がみられ、間質には著明な白血球浸潤、尿管には白血球円柱の出現がみられ、糸球体の荒廃も著明である。腎盂粘膜下にも細胞浸潤がみられ、腎盂内には膿塊がたまっている。

#### 5) *in vivo* における薬剤効果判定

抗生剤の *in vivo* における効果判定の基礎的研究は比較的少なく、実験方法としては足蹠部皮下接種法<sup>84)</sup>、腹腔内感染による方法<sup>85)</sup>、経静脈性に敗血症を起こさせる方法<sup>86)</sup>、静脈内接種により腎盂腎炎を起こさせる方法<sup>87)</sup>、両側尿管に副木をあてて結紮し、その上方より菌液を注入して上行性腎盂腎炎を作製する方法<sup>88)</sup>、膀胱内に菌液を接種し VUR を利用して上行性腎盂腎炎を作製する方法<sup>89)</sup> を用いて実験的腎盂腎炎にたいする化学療法の検討がこころみられている。しかしマウスに肺炎球菌を challenge したときの感染防御または治療実験のように広く容認されている方法は、尿路感染症におけるグラム陰性桿菌の場合には確立されていない。ブ菌によるマウスの腎膿瘍にたいする効果判定法は松本<sup>87)</sup> が報告し、かなり慣用されている。小林<sup>89)</sup> は緑膿菌の強毒菌株をマウス腹腔内に4%ムチンを添加して約  $10^4$  個/mouse 接種し、菌接種後2時間目に被検薬剤を腹腔投与し各種薬剤の治療効果

を判定できるとしている。感染防御効果の実験にさいして、実験誤差を少なくするための条件として、桑原<sup>3)</sup>は多彩な感受性型の菌株を選択すると同時に接種菌量(薬の生体内効果の評価に適切な攻撃菌量)が最も重要な因子であると強調している。

*in vivo*における抗生剤の効果判定法としては、従来より延命効果によるもの<sup>91)</sup>、生存率によるもの<sup>89)</sup>、臓器内菌数<sup>92)</sup>あるいは膿瘍の大きさによるもの<sup>93)</sup>、また両者を加えた臓器内菌数および膿瘍の大きさによるもの<sup>87)</sup>が記載されている。著者の方法は泌尿器科領域におけるヒトの自然感染によく似た感染モデルを設定しているため、尿路感染症由来菌の病原性の検討に適し<sup>94)</sup>、尿路感染症における化学療法の効果判定するために便利で簡単な方法であるとともに尿路感染症由来菌および接種菌量(今回は $10^5$ /ml)、実験期間を一定にした条件でおこなえる利点がある。かつ感染率も高く(94.4%)、各種抗生剤の予防および治療効果を腎実質、腎盂尿の細菌数ならびに腎組織所見(とくに膿瘍)を指標として客観的に判定することが可能である。

#### 6) 二次性腎盂腎炎と化学療法

化学療法の本来の意義からみて、抗生剤の抗菌力を測定することは、臨床効果を予測するための重要な手がかりとなる。いっぽう抗生剤の臨床効果をより確実に推測するためには体内における薬剤の動態の追求が要求される。実験的に二次性腎盂腎炎を起こさせた家兎に抗生剤を投与し、その効果を検討することは、基礎疾患が存在するときの化学療法の意義を検討するうえにきわめてたいせつである。

##### i) MIC の意義

*in vitro*での薬剤の感受性を表現するMICは菌種、菌株による感受性の差を的確にあらわす数値である。MIC測定法は1968年日本化学療法学会で決められた標準法が普遍している<sup>14)</sup>。

MICは*in vitro*の感受性から*in vivo*効果を推測するための一つの手段として意義がある。MICにより感性株と耐性株とに判然と分けられるとは限らないが習慣上感受性分布の谷で区分してある。disc法では感性、耐性境界値は血中レベルを指標として決定されているのが普通であり<sup>17~19)</sup>、尿路感染症の場合には、尿中に大量の薬剤が排泄されるため、他臓器感染症とは差が生じるはずである<sup>18, 95)</sup>。西浦らは尿中に排泄された活性抗生剤の抗菌力を重要視している<sup>95)</sup>。桑原の強調するごとく、接種菌量などの前提条件をじゅうぶんに適正に配慮すれば<sup>96)</sup>、感受性値と実験的腎盂腎炎にたいする予防および治療効果との相関を検討

することは可能であろうと考えられる。著者の実験でも起炎菌にたいするMICが小さい薬剤群ではかなりの*in vivo*効果が得られ、*in vitro*で高度耐性の菌株を接種した群では*in vivo*効果が劣ることが確認された。いままでは起炎菌の薬剤にたいする感受性(MIC)と体液内濃度(とくに血中濃度)の相互関係から臨床効果を予測していたが、ヒトの感染症の場合、多くは局在性であり、その効果を判定するためには当該臓器内薬剤濃度が問題となる。しかし薬剤の種類により各臓器内濃度と血中濃度の比は一定でなく、尿路感染症の場合には薬剤の尿中活性濃度を考慮しなければならない。本実験の*Proteus*感染のKM投与群とAKM投与群、*E. coli*予防群のTC投与群とDOTC投与群、KM投与群とAKM投与群の*in vivo*効果の差は尿中に排泄された薬剤活性濃度に基因するものであろう。

##### ii) 体液内濃度および臓器内濃度の意義

抗生物質の体液内濃度の測定は、薬剤の体内における活性型の追跡に主力がおかれており、その活性濃度と細菌の薬剤感受性の相互関係からその臨床効果のある程度推定できることに意義がある。また、化学療法をおこなうために、投与量、投与方法を決定するための一つの資料を提供するものである。体液内濃度の代表である血中濃度の測定は一定量の薬剤投与でどの程度の血中活性濃度が得られ、そのレベルはどの程度のMIC値を示す起炎菌による感染症に有効であるかといういちおうの資料を得ることにある。薬剤の正常組織への移行はある程度まで血中濃度と平行すると考えられるが、臓器感染の場合、その臓器内への移行の態度は異なってくる。川村はラットの実験的腎盂腎炎で炎症腎では腎内濃度は低下し、腎組織への移行が不良であったと報告している<sup>15)</sup>。血中濃度はたんに薬剤の吸収の割合を示すものであり、病巣部位の濃度を示すものではないという意見が広く支持されている<sup>97)</sup>。腎盂腎炎のような臓器感染はその組織内濃度ひいては病巣内濃度を知ることが治療効果をあげるために必要であるが、ヒトでは直接測定することが困難であるため動物を用いてその組織内濃度ないしその動態を推測しているに過ぎない。

間接的に組織内濃度を表示するものは尿中および胆汁中濃度である。尿中濃度は化学療法剤の体外への排泄という意味で、その動態をうかがうために重要である。一般に尿中濃度の測定はbioassayでおこなわれるため投薬された抗生剤の生体内での代謝産物の抗菌力はいっしょに測定されるという欠点は免れない。高濃度に尿中へ排泄される薬剤は、単に尿細管、腎盂内

の濃度が高いのみでなく、とくに炎症腎では間質にも移行し腎病巣周囲の濃度も高値になるであろうことが推定される。

今回の実験結果から、常用量で血中および尿中最高濃度が起炎菌の MIC 値を上回る抗生剤では *in vivo* 効果が期待できた。また、*Proteus* 感染 KM 投与群、*E. coli* および *Proteus* 感染 AKM 投与群にみられたように血中最高濃度は MIC を over しなくても尿中濃度および組織内濃度がじゅうぶん高ければ *in vivo* 効果は得られる。したがって高濃度に尿中に排泄される薬剤は管腔内の細菌に作用するのみでなく、尿細管内濃度も高く間質への薬剤移行がじゅうぶんで病巣周囲にも分布し腎盂腎炎治療に有益であろうと考えられる。

### iii) 腎盂腎炎にたいする適正抗生剤

感染症の治療にあたって host-parasite-drug relationship を重視しなければならないことは当然である。使用される抗生剤はまず感受性検査によってスクリーニングされ、次いで臓器集中度が高いもの、副作用が少ないものが一般に選択されるべきである。

尿路感染症の場合、Stamey ら (1965)<sup>98)</sup> が尿中濃度の重要性を強調して以来、現在ではその重要性が定説化された観がある。Prát<sup>99)</sup> は血行性家兎実験的腎盂腎炎で OTC と CTC を比較して尿中濃度が高い薬剤が治療効果がすぐれていることを証明した。著者の成績では、尿中排泄の高い KM を代表とする aminoglycoside 系薬剤および CL が予防ならびに治療効果で優れた結果がえられ、尿中移行が中等度以下の TC, CP 剤はその効果が劣った。

なお、Cockett ら<sup>100)</sup> は腎リンパ内濃度を重要視し、腎盂腎炎の早期では主として間質のリンパ毛細管に変化が起ることに意味があるとしている。かつ薬剤の種類により腎リンパ内濃度が高い薬剤は腎盂尿中濃度もきわめて高いという。本症の治療にあたっては、当然血中濃度も高くなる抗生剤が望まれる。血中濃度と組織内濃度とは必ずしも一様でないが<sup>97)</sup>、血液が抗生剤を各臓器に運搬し組織内濃度に関与することは否定できない。したがって投与方法は経口投与より静注、または筋注投与がのぞましい。抗生剤の作用は生体内で達しうる濃度の範囲でも静菌作用、殺菌作用を発揮するといわれている<sup>115)</sup>。今回の投与量は常用量に換算しており、予防ならびに治療効果が優れた抗生剤はいずれも常用量で殺菌作用を呈する抗生剤 (KM, GM, CL) であった。静菌作用を呈する CP, TC 系ではその効果が劣った。したがって常用量で高い体液中濃度が得られ殺菌作用が発揮されるものは静菌性抗生剤

よりも臨床的に利点が高いと考えられる。いっぽう薬剤感受性と臨床効果の不一致の原因として薬剤側に主体内におけるアセチル化、グルクロン酸結合、リン酸化、加水分解、血漿蛋白との結合による不活性化が知られている。また抗生剤の副作用もじゅうぶんに考慮されなければならない。

直接的副作用として臓器毒性、とくに腎毒性が重視される。抗生剤の腎毒性については、Kleeman and Maxwell<sup>102)</sup>、上田<sup>103)</sup>、木下ら<sup>104)</sup> の報告がある。これらはあくまで正常腎において検討された報告であるが、泌尿器科領域では本実験における腎盂腎炎と同様に、基疾患により、もともと腎障害がある症例が多いのでできる限り腎毒性の軽度な薬剤を選択することが必要になる。

本実験で卓効を得た aminoglycoside 系 (KM, GM) CL, CB-PC の腎毒性は (-) ~ (+) にある<sup>104)</sup>。偏腎性炎症の場合、投与された薬剤は健康腎から大量に排泄され、患腎の病巣への移行がむしろ減少する傾向が認められている<sup>105)</sup>。この事実は投与量を大量にする必要性と炎症腎における薬剤の腎毒性がけって強調されるものでないことを暗示している。急性期に化学療法を適確に施行しないと慢性腎盂腎炎に移行し、しばしば急性悪化をみる臨床的事実はみすごすことはできない。その発生病因の1つとして L-form との関連が最近脚光を浴びてきた<sup>106-109)</sup>。L-form 生成におよぼす因子として細菌の細胞壁合成阻害を作用機序とする PC 系、合成 cephalosporin 系などの抗生剤の使用が報告されているため<sup>110,111)</sup>、細菌の細胞膜阻害剤 (polypeptide 系薬剤) あるいは蛋白合成阻害剤 (aminoglycoside 系薬剤) を選択するほうが好ましいと考えられる。以上著者は腎盂腎炎にたいする適正抗生剤として殺菌作用を有し、かつ作用機序が細菌の細胞壁合成阻害作用でないもの、腎毒性が少なく、腎集中度が高く、血中・尿中最高濃度が起炎菌の MIC を上回ることが必要であると考え、*E. coli*, *Proteus* にたいしては aminoglycoside 系、*Pseudomonas* には GM, CL がこれらの条件にかなう抗生剤であろう。松本<sup>87)</sup>はブ菌腎感染におよぼす薬剤の優劣は投与薬剤の有効濃度の持続時間の長短と関係があるという。しかし長時間高濃度に持続する薬剤では副作用に留意しなければならない。薬剤感受性と臨床効果の不一致を少なくするために、藤井<sup>112)</sup> の強調するように disc 法を改良することも臨床的には急務であろう。

### iv) 基礎疾患を伴う尿路感染症にたいする化学療法の意義

感染経路が血行性あるいは上行性のいずれにしろ尿

路通過障害を伴った状態で実験的治療を試みた報告は少ない<sup>88, 28, 113)</sup>。それに比べて非閉塞性、血行性感染にたいする実験的治療の報告は多い<sup>11, 27, 29, 32, 87)</sup>。臨床的には尿路感染症の確定診断をうけた症例のうち基疾患の除去が当分不可能なものが外来、入院とも約25%の頻度にみられる<sup>114)</sup>。基礎疾患を合併している場合の化学療法の意義に関しては統一の見解が得られていない。*in vitro*感受性と臨床効果の不一致がみられるもののうち、基礎疾患を有するものでは宿主側要因がさらに大きな影響を与えることは容易に推定できる。したがって基礎疾患の除去をしなければ化学療法による腎盂腎炎の治療効果はじゅうぶんに期待できないという考え方が普遍的である。しかし腎組織障害の進展を防御するという観点からは化学療法は確かに有意義であると考えられる。熊沢<sup>115)</sup>は実験的に基礎疾患を有する尿路感染症にたいする化学療法の意義について検討し基疾患の有無は化学療法の真の効果にはあまり影響を与えないと報告している。著者の成績でも尿管狭窄を有する家兎実験的腎盂腎炎にたいして適正な抗生剤を適正な投与方法で使用すれば組織学的にも治癒が得られるという印象をうけた。1回の予防投与よりも連続投与のほうが効果が著明であった。泌尿器科領域では感染を惹起する危険性のある操作が慣用されるため、その感染防止のための化学療法の施行にあたって今回の成績が参考になるであろう。炎症腎は正常腎に比べて実質、尿中の薬剤濃度が明らかに低いことが立証されているので<sup>15)</sup>、炎症腎において有効な濃度の得られる投与方法が検討されなければならない。また治療開始時期についての検討もたいせつであるが、早期治療が必要であろう<sup>27)</sup>。今回の実験成績から適正な抗生剤使用により基礎疾患を有する腎盂腎炎でも化学療法の効果はじゅうぶんあげうるものと考ええる。また家兎実験的腎盂腎炎を用いて抗生剤の*in vivo*効果を検討することはきわめて容易であり、再現性に富み、かつ客観的に判定できるので、尿路感染症の治療実験モデルの1つとしてきわめて適当であると考ええる。

## 結 語

家兎の一侧尿管に不完全狭窄を作製し、尿路感染症患者から分離した *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* を上行性に接種して実験的腎盂腎炎が発症することを確認し、細菌接種後各種抗生剤を1回投与した予防投与群と1週間連続投与した治療投与群において腎感染にたいする効果を検討するとともに、各種抗生剤の体液内濃度と*in vivo*効果の関係を検討した結果以下の結論を得た。

1. 対照群、予防投与群、治療投与群とも感染による動物の死亡率、死亡日数には菌種による有意差はみられなかった。
2. 腎盂腎炎の発症率は3菌種とも高く、各実験群で90.5~100%であり、実験総数72羽中68羽(94.4%)であった。
3. 実験使用菌種の差異による病原性の強弱を病理組織学的に検討した結果、腎にはいずれも高度の病変をみとめ大差なかった。
4. 各種抗生剤の予防効果は *E. coli* 感染群では KM・TP>DOTC・AKM>TC・CP の順にみられ、*Proteus* 感染群では GM・KM・CB-PC>AKM・TP・CP>DOTC・TC・CL・PL-B, *Pseudomonas* 感染群では CL>GM>PL-B>CP の順にみとめられた。
5. 治療効果は *E. coli* 感染群では KM>AKM>DOTC>TC・CP, *Proteus* 感染群では KM>AKM>TP・DOTC, *Pseudomonas* 感染群では CL>GM>PL-B・CP の順にみとめられた。
6. *E. coli* 感染群で予防効果が最もすぐれた抗生剤は KM であるが、他剤との比較から one shot でじゅうぶんな予防効果を得るためには血中濃度が MIC より大でかつ尿中濃度が MIC の10倍以上に達する必要がある、連続投与でじゅうぶんな治療効果を得るためには尿中濃度が MIC の6倍近くに達しなければならない。
7. *Proteus* 感染群ではじゅうぶんな予防ならびに治療効果を得るためには尿中濃度が MIC の2.5倍に達する必要があるが、とくに血中濃度が MIC の3倍、尿中濃度が MIC の50倍以上に達する GM・CB-PC ではじゅうぶんな予防効果が期待できる。
8. *Pseudomonas* 感染群の成績では血中濃度が MIC の3.5倍、6.4倍、尿中濃度が MIC の4.2倍、13倍に達した CB-PC, GM ではじゅうぶんな予防効果が得られず、治療効果もじゅうぶんであり、血中濃度が MIC の3倍、尿中濃度が MIC の51倍に達した CL でほぼ満足すべき予防効果ならびにじゅうぶんな治療効果がえられた。
9. 家兎実験的腎盂腎炎における化学療法の効果は血中濃度に関係なく、尿中濃度によく相関し、じゅうぶんな予防ならびに治療効果を得るためには *E. coli*, *Proteus* 感染症では尿中濃度が MIC の数倍ないし十数倍、*Pseudomonas* 感染症では数十倍以上に達する必要がある。
10. 殺菌作用が期待できる抗生剤は静菌性抗生剤よりも効果がすぐれた。
11. 家兎実験的腎盂腎炎を用いて各種抗生剤の効

果を病理組織学的，細菌学的に判定する方法は再現性に富み，操作も簡単であり，かつ客観的に判定できるので，尿路感染症にたいする抗生剤の *in vivo* 効果を判定するためにきわめて適当であり，感染実験の一つのシステムになりうる。

12. 基底患を有する腎盂腎炎にたいして適切な化学療法を施行すればじゅうぶんな効果が得られるという印象をうけた。

稿を終るにあたり，終始ご懇篤なご指導，ご校閲を賜った恩師岡元健一郎教授，懇切なるご指導をいただいた大井好忠助教授に心から深謝し，ご協力いただいた坂本日朗助手をはじめとする教室員諸兄に感謝します。

本論文の要旨は第18, 19回日本化学療法学会総会，第60, 61回日本泌尿器科学会総会において報告した。

## 文 献

- 1) 稲田 務・久世益治：泌尿紀要，**9**：3，1963.
- 2) Schlegel, J. U. : J. Urol., **86**: 12, 1961.
- 3) 平田耕造・森田一喜朗・熊沢浄一：皮と泌，**30**：890, 1968.
- 4) Kass, E. H. : Arch. Int. Med., **100** : 709, 1959.
- 5) Little, P. J. and de Wardener, H. E. : Lancet, **2** : 1277, 1966.
- 6) Brumfitt, W. and Reeves, D. S. : J. Infect. Dis., **120** : 61, 1969.
- 7) 上田 泰・松本文夫・野田一雄・中村喜典：日本臨床，**25** : 544, 1967.
- 8) Vivaldi, E., Munoz, J., Cotran, R. and Kass, E. H. : Progress in Pyelonephritis, p. 531, F. A. Davis Co., Philadelphia, 1965.
- 9) Freedman, L. R. : Yale J. Biol. Med., **39** : 255, 1967.
- 10) Schlegel, J. U., Raffi, P., Flinner, R. and O' Dell, R. : Invest. Urol., **1** : 362, 1964.
- 11) 熊沢 浄一：西日泌尿，**33** : 183, 1971.
- 12) 大井好忠・片平可也：西日泌尿，**32** : 164, 1970.
- 13) Kennedy, R. L. J. : J. Urol., **27** : 371, 1932.
- 14) 日本化学療法学会 MIC 小委員会：Chemotherapy, **16** : 98, 1968.
- 15) 川村 猛：日泌尿会誌，**60** : 555, 1969.
- 16) 上田 泰，松本文夫，中村 昇，齊藤 篤：Chemotherapy, **17** : 177, 1969.
- 17) 大井好忠：皮と泌，**28** : 301, 1966.
- 18) 西浦常雄：治療，**47** : 79, 1965.
- 19) 江本侃一・熊沢浄一・石津又三：泌尿紀要，**10** : 595, 1964.
- 20) Weiss, S., Parker, F. : Medicine, **18** : 221, 1939.
- 21) 宮川正隆・三橋 進・石田名香雄：実験感染学，p. 73, 朝倉書院，東京，1967.
- 22) Jackson, G. G. : Progress in Pyelonephritis, p. 191, F. A. Davis Co., Philadelphia, 1965.
- 23) Fisher, M. W., Erlandson, A. L., McAlpine, R. J., Gagliardi, L. A. and Roll, D. E. : Biology of Pyelonephritis, p. 647, Little Brown and Company, Boston, 1960.
- 24) Van Ryzin, R. J., Pitsch, B., Herbert, T. and Carey, W. F. : Antimicrob. Agents and Chemother., p. 61, Ann Arbor, Michigan, 1961.
- 25) Pitsch, B., Herbert, T. and Carey, W. F. : Antimicrob. Agents and Chemother., p. 54, Ann Arbor, Michigan, 1961.
- 26) Guze, L. B., Hubert, E. G. and Kalmanson, G. M. : J. Lab. and Clin. Med., **62** : 90, 1963.
- 27) Amar, A. D. : J. Urol., **85** : 89, 1961.
- 28) Sapico, F. L., Kalmanson, G. M., Montogomerie, J. Z., Hewitt, W. L. and Guze, L. B. : J. Infect. Dis., **123** : 611, 1971.
- 29) Furtada, D. and Gorrill, R. H. : J. Path. Bact., **96** : 65, 1968.
- 30) 岡元健一郎・角田和之：Chemotherapy, **17** : 376, 1969.
- 31) Seneca, H., Zinsser, H. H. and Lattimer, J. K. : J. Urol., **87** : 213, 1962.
- 32) Hunter, B. W., Sonda, L. L. and Sanford, L. P. : Antimicrob. Agents and Chemother., p. 608, Ann Arbor, Michigan, 1963.
- 33) Gorrill, R. H. : J. Bact., **89** : 81, 1965.
- 34) Cotran, R. : J. Exp. Med., **117** : 813, 1963.
- 35) Prát, V., Konickova, L., Hatala, M. and Vrbanová, D. : Brit. J. Exp. Path., **49** : 60, 1968.
- 36) Cockett, A. T. K., Moore, R. S. and Roberts, A. P. : Invest. Urol., **5** : 250, 1967.
- 37) Beeson, P. : Yale J. Biol. & Med., **28** : 81, 1955.
- 38) 岡元健一郎・大井好忠・角田和之・坂本日朗：第59回日本泌尿器科学会総会発表，東京，1971.
- 39) Geddes, A. M., Munro, J. F. and Murdoch, J. McC. : Symposium on Pyelonephritis, p. 38, E. and S. Livingstone LTD., Edinburgh and London, 1967.
- 40) Jackson, G. G., Griebble, H. G. and Kundson,

- K. B. : J. A. M. A., **166** : 14, 1958.
- 41) Sampson, J. A. : Bull. Johns Hopkins Hosp., **14** : 334, 1903 (Mallory, G. K. : Arch. Path. **30** : 330, 1940. より引用).
  - 42) Gorrill, R. H. and De Navasquez, S. : J. Path. & Bact., **69** : 191, 1954.
  - 43) De Navasquez, S. : J. Path. Bact., **62** : 429, 1950.
  - 44) Erlandson, A. L. and Gagliardi, L. A. and Fisher, M. W. : Nature, **184** : 561, 1959.
  - 45) Gorrill, R. H. : J. Path. Bact., **64** : 857, 1952.
  - 46) Lepper, E. H. : J. Path. Bact., **24** : 192, 1921.
  - 47) Helmholtz, H. F. : J. Urol., **31** : 173, 1934.
  - 48) Godley, J. A. and Freedman, L. R. : Yale J. Biol. Med., **36** : 268, 1964.
  - 49) Braude, A. L., Shapiro, A. P. and Siemierki, J. : J. Clin. Invest., **34** : 1489, 1955.
  - 50) Rocha, H., Guze, L. B., Freedman, L. R. and Beeson, P. B. : Yale J. Biol. Med., **30** : 341, 1958.
  - 51) De Navasquez, S. : J. Path. Bact., **71** : 27, 1956.
  - 52) Green, H. M. and Mellanby, E. : Brit. Med. J., **2** : 691, 1928.
  - 53) Dubos, R. J. and Schaedler, R. W. : J. Exper. Med., **108** : 69, 1958.
  - 54) Woods, J. W., Welt, L. G., Hollander, W. and Newton, M. : J. Clin. Invest., **39** : 28, 1960.
  - 55) Shapiro, A. P. : J. Lab. Clin. Med., **55** : 715, 1960.
  - 56) Freedman, L. R., Kaminskas, E. and Beeson, P. B. : Yale J. Biol. Med., **33** : 318, 1961.
  - 57) Fried, E. A. and Wong, R. T. : J. Urol., **101** : 786, 1969.
  - 58) Rosenau, W., Yamauchi, H., Brainerd, H. and Hopper, J. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **107** : 201, 1961.
  - 59) 藤本輝夫 : 日腎誌, **5** : 29, 1963.
  - 60) 新島端夫 : 日泌尿会誌, **54** : 898, 1963.
  - 61) Vivaldi, E., Zangwill, D. P., Cotran, R. and Kass, E. H. : Biology of Pyelonephritis, p. 27, Little Brown and Company, Boston, 1960.
  - 62) Helmholtz, H. F. : J. Urol., **8** : 301, 1922.
  - 63) Guze, L. B., Hubert, E. and Kalmanson, G. M. : J. Lab. Clin. Med., **64** : 500, 1965.
  - 64) Guze, L. B. and Beeson, P. B. : J. Exp. Med., **104** : 803, 1956.
  - 65) 宮里尚義 : 日泌尿会誌, **55** : 939, 1964.
  - 66) Murphy, J. J., Myint, M. K., Rattner, W. H., Klaus, R. and Shallow, J. : J. Urol., **80** : 1, 1958.
  - 67) 齊藤克之 : 日泌尿会誌, **62** : 527, 1971.
  - 68) Anderson, B. R. and Jackson, G. G. : J. Exp. Med., **114** : 375, 1961.
  - 69) Talbot, H. S. : J. A. M. A., **168** : 1595, 1958.
  - 70) Marple, C. D. and Mass, W. R. : Ann. Int. Med., **14** : 2220, 1941.
  - 71) Kass, E. H. : Ann. Int. Med., **56** : 46, 1962.
  - 72) Freedman, L. R. : Yale J. Biol. Med., **32** : 272, 1960.
  - 73) Mahoney, S. A. and Persky, L. : J. Urol., **89** : 779, 1957.
  - 74) Cotran, R. S., Vivaldi, E., Zangwill, D. P. and Kass, E. H. : Amer. J. Path., **43** : 1, 1963.
  - 75) Freedman, R. L., Werner, A., Beck, D. and Paplanus, S. : Yale J. Biol. Med., **34** : 40, 1961.
  - 76) Andriole, V. T. and Epstein, F. H. : Progress in Pyelonephritis, p. 232, F. A. Davis Company, Philadelphia, 1965.
  - 77) 藤本輝夫 : 日本臨床, **25** : 418, 1967.
  - 78) Kimmelstiel, P., Beres, J. A. and Wellmann, K. : Amer. J. Med., **30** : 589, 1961.
  - 79) 夏目 修・渡辺昌美 : 日泌尿会誌, **57** : 727, 1966.
  - 80) 竹内 正 : 日本臨床, **25** : 408, 1967.
  - 81) Kass, E. H. : The Kidney, p. 204, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1966.
  - 82) Zollinger, H. V. : The Kidney, p. 269, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1966.
  - 83) Anderson, W. A. D. : Pathology, 5th, p. 631, C.V. Mosby Co., Saint Louis, 1966.
  - 84) Jones, R. J. and Lowbury, E. J. L. : Brit. Med. J., **8** : 79, 1967.
  - 85) 中沢昭三・小野尚子・大槻雅子・井沢武年 : Chemotherapy, **18** : 512, 1970.
  - 86) Frutada, D. and Gorrill, R. H. : J. Path. Bact., **96** : 65, 1968.
  - 87) 松本卓司 : Chemotherapy, **11** : 312, 1963.
  - 88) 百瀬俊郎・檜橋勝利・日高正昭 : Chemotherapy, **16** : 466, 1968.
  - 89) 小林富二男 : Chemotherapy, **19** : 153, 1971.

- 90) 桑原章吾：第19回 化学療法学会総会発表，東京，1971.
- 91) Ewald, E. N.: *Antibact. and Chemotherapy*, **10**: 418, 1960. (89より引用)
- 92) 土屋皖司・近藤正熙・大石登喜子：*Chemotherapy*, **16**: 470, 1968.
- 93) Brown, D. M. and Acred, P.: *Lancet*, **10**: 568, 1960.
- 94) 大井好忠：西日泌尿，**33**: 140, 1971.
- 95) 西浦常雄：総合臨床，**18**: 467, 1969.
- 96) 桑原章吾・五島瑛智子：最新医学，**24**: 1808, 1969.
- 97) 清水喜八郎・国井乙彦：最新医学，**24**: 1826, 1969.
- 98) Stamey, T. A., Govan, D.E. and Palmer, J. M.: *Medicine*, **44**: 1, 1965.
- 99) Prát, V., Hatala, M. and Benesová, D.: *Virchows Arch. Path. Anat.*, **339**: 37, 1965.
- 100) Cockett, A. T. K., Roberts, A. P. and Moore, R. S.: *J. Urol.*, **95**: 164, 1966.
- 101) Cockett, A. T. K., Roberts, A. P., Moore, R. S. and Goodwin, W. E.: *Brit. J. Urol.*, **40**: 564, 1968.
- 102) Kleeman, C. R. and Maxwell, M. H.: *Biology of Pyelonephritis*, p. 631, Little Brown and Company, Boston, 1960.
- 103) 上田 泰：抗生剤の使い方，P.141, 医薬の門発行所，東京，1970.
- 104) 木下康民・山作房之輔：最新医学，**24**: 1882, 1969.
- 105) 大越正秋：日泌尿会誌，**62**: 812, 1971.
- 106) Guze, L. B. and Kalmanson, G. M.: *Science*, **143**: 1340, 1964.
- 107) Gutman, L. T., Turb, M., Peterdorf, R. G. and Wedgwood, R. J.: *J. Clin. Invest.*, **44**: 1945, 1965.
- 108) 樋口正士：日泌尿会誌，**61**: 427, 1970.
- 109) 清水喜八郎・島田 馨・奥村有史：日本臨床，**25**: 87, 1967.
- 110) Diens, L.: *J. Bact.*, **59**: 755, 1950.
- 111) Marston, J.: *J. Infect., Dis.*, **108**: 75, 1961.
- 112) 藤井良知：最新医学，**24**: 1821, 1969.
- 113) 角田和之・坂本日朗：*Chemotherapy*, **17**: 1833, 1969.
- 114) 熊沢浄一：西日泌尿，**33**: 133, 1970.
- 115) 真下啓明：化学療法必携，P.12, 金原出版KK, 東京・京都，1968.

(1973年7月20日受付)