



TITLE:

尿路感染症に対するAmoxycillin(パセトシン)の臨床効果

AUTHOR(S):

今村, 一男; 丸山, 邦夫; 池内, 隆夫; 越野, 豊; 斉藤, 豊彦

CITATION:

今村, 一男 ...[et al]. 尿路感染症に対するAmoxycillin(パセトシン)の臨床効果. 泌尿器科紀要 1975, 21(6): 587-593

ISSUE DATE:

1975-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121827>

RIGHT:

尿路感染症に対する Amoxycillin (パセトシン) の臨床効果

昭和大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 赤坂 裕教授)

今 村 一 男
丸 山 邦 夫
池 内 隆 夫
越 野 豊
斉 藤 豊 彦

CLINICAL EVALUATION OF AMOXYCILLIN (PASETOCIN) IN URINARY TRACT INFECTION

Kazuo IMAMURA, Kunio MARUYAMA, Takao IKEUCHI,
Yutaka KOSHINO and Toyohiko SAITO

*From the Department of Urology, Showa University School of Medicine
(Director: Prof. H. Akasaka, M. D.)*

Amoxycillin (AMPC) was administered to 25 cases of acute urinary tract infection having no complication at the daily dose of 750 to 1,000 mg for the purpose of evaluating its efficacy.

- 1) The clinical effectiveness rate of the test drug was 72%.
- 2) The clinical effectiveness rate in 17 cases of acute urinary tract infection in which ABPC-sensitive bacteria were pathogenic was 94%. The sensitivity to ABPC seems to be well correlated with the clinical efficacy of AMPC.
- 3) As side effects, eruption appeared in 2 cases and gastrointestinal disorder in 1 case, but no severe side effect was seen.

緒 言

1929年に A. Fleming により penicillin が初めて発表され、1943年に penicillin G が、抗生物質の第1弾として登場して以来、penicillin 製剤は発展の一途をたどり、広域性 penicillin 剤として ampicillin (以下 ABPC) が登場して、10数年の年月を経過した。そして尿路感染症治療においても、ABPCは routine に使用される抗生物質として、重要な位置を占めるようになった。

Amoxycillin (以下 AMPC) は英国 Beecham 研究所で開発された最新の経口用半合成 penicillin である。その抗菌スペクトラムは ABPC とほとんど同じである。この薬剤の特長は経口投与時の優れた吸収性にあり、ABPC と同量内服した場合、ほぼ2倍の血中濃度が得られる。また吸収に与える食事の影響も少なく、

尿中排泄も良好で、高い尿中濃度が得られる。

今回、われわれは協和醸酵工業株式会社より、AMPC (パセトシン) の提供を受け、泌尿器科領域における感染症に対して、試用に供する機会を得たので、その概要を述べ、臨床成績について報告する。

組成と性状

Amoxycillin (α -amino-4-hydroxy- benzyl penicillin) は Table 1 のような構造式を有しており、ABPC のベンゼン核のパラ位に水酸基を導入したものである。抗菌力は ABPC と同じであるが、血中濃度はその約2倍、尿中排泄率もきわめて高いことが基礎的研究で明らかになっている。

われわれの使用した製品パセトシンはおのおの 250 mg の AMPC を含有するカプセルである。

Table 1. 作用物質の特性

	和名	洋名					
商品名	パセトシン	Pasetocin					
一般名	アモキシシリン	Amoxicillin					
化学名	(α-amino-4-hydroxy) benzylpenicillin						
略名	AMPC						
化合物の外観	白色～淡黄白色の結晶性の粉末						
化合物の溶解性	水またはメタノールに溶けにくく、エタノールにきわめて溶けにくく、アセトン、クロロホルムまたはベンゼンにほとんど溶けない。 溶解度 (20°C) 水 0.28g/dl エタノール 0.08g/dl メタノール0.26g/dl アセトン <0.01 g/dl						
融点(もしくは分解点)	約 195°C (分解)						
化学構造							
分子式・分子量	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₅ S·3H ₂ O : 419.46						
作用機序	病原菌である細菌の細胞壁の合成を阻害する。						
作用部位	全身 (病巣あるいは体液中)						
吸収場所	小腸上部						
血中濃度	常用量での最大濃度	125mg…3mcg/ml, 250mg…3.8mcg/ml, 500mg…7.4mcg/ml					
	血中半減期	約 65分					
	血中濃度変化	内服後の時間					
		投与量	30分	1	2	4	6 時間
		125mg	0.97	3.04	2.55	1.24	trace
250mg	1.03	3.39	3.80	1.48	0.37		
500mg	1.72	5.43	7.41	3.06	0.83		
	単位 mcg/ml						
体組織への分布	肝、腎に親和性が高く、高濃度に尿中、胆汁中に移行する。 骨髄内、臍帯血、羊水、喀痰中への移行がよい。 その他、生殖器内、扁桃組織、上顎洞粘膜へ分布する。						
排泄経路と排泄率	尿中に排泄される。内服後6時間でアモキシシリンとして約60%排泄される。 一部胆汁中に排泄され、一部は吸収されず糞便中に排泄される。						

対 象

対象疾患は当科外来を訪れた合併症のない急性膀胱炎18例，急性腎盂腎炎4例，単純性尿道炎3例の計25例である (Table 2, 3). 年齢別構成は21歳～67歳で，20歳台，30歳台が最も多い (Table 4). 性別は男性5例，女性20例である。尿路感染症の既往のあるもの11例，ないもの14例である (Table 5). 既往薬剤のアレルギーは全例になかった。

Table 3. 対象疾患

疾 患	例 数 (%)
急性膀胱炎	18 (72%)
急性腎盂腎炎	4 (16%)
単純性尿道炎	3 (12%)
計	25

Table 4. 年齢構成

年 齢	例 数
20～29歳	10
30～39	9
40～49	2
50～59	2
60歳以上	2
計	25

Table 5. 既往尿路感染症の有無

あ り	例 数 (%)
あ り	11 (44%)
な し	14 (56%)
計	25

用 法 と 用 量

急性膀胱炎には原則として 250 mg, 3 cap., 計 750 mg を投与し，急性腎盂腎炎には 4 cap., 1000mg を，単純性尿道炎には，症状により 3～4 cap., 750～1000 mg を投与した。1000mg 以上の投与例はない。投与期間は5日～21日で，原則として10日間とした。食後30分に3回，または就寝前に1回内服を加えた4回に分けて服用するように指示した。

効果判定基準

原則として，薬剤投与5日後と10日後に，臨床症状をチェックし，尿一般検査，尿培養検査をおこなった。それぞれの自覚症状と尿所見に基づいて，次のごとく

4段階の判定の基準を設けた。

著効：投与5日後に自覚症状が全く消失し，尿中細菌も陰性となり，白血球その他のすべての尿所見が正常となったもの。

有効：投与5日後に自覚症状は改善され，尿中細菌は消失したが，尿中赤血球，白血球などがわずかにみられ，投与10日後に自覚症状，尿所見が正常となったもの。

やや有効：投与により自覚症状ならびに尿所見などは少なくとも改善されたが，10日後もなお正常とならなかったもの。

無効：投与後も自覚症状ならびに尿所見にほとんど改善の認められなかったもの。

なお，採尿方法は，女性においては，外尿道口を0.1%マーズオン水溶液にて清拭後，カテーテルにて導尿して採尿し，男性は中間尿を採って検査に供した。

分離菌の種類

分離同定された菌種は Table 6 に示すごとく，5種26菌株であった。*E.coli* が18例と最も多く，*Pseudomonas* 4例，*Staphylococcus epidermidis* 2例，*Proteus mirabilis* および *Enterococcus* 各1例であった。このうち *Pseudomonas* 2株は菌交代現象の結果出現したもので，初診時に起炎菌として分離されたものは24菌株であった。菌数はいずれも 10^5 以上であった。

Table 6. 分離菌種

分 離 菌	菌 株 数 (%)
<i>E.coli</i>	18 (69.3%)
<i>Pseudomonas</i>	4 (15.4%)
<i>Staph.epiderm.</i>	2 (7.7%)
<i>P.mirabilis</i>	1 (3.8%)
<i>Enterococcus</i>	1 (3.8%)
計	26

混合感染は1例で *E.coli* と *Proteus mirabilis* が起炎菌であった (Table 7)。また AMPC 使用中に，2例において菌交代現象が出現した。すなわち，14日

Table 7.

混 合 感 染 例	
急性膀胱炎	<i>E.coli</i> + <i>P.mirabilis</i>
菌 交 代 現 象 例	
単純性尿道炎	<i>Staph.epiderm.</i> → <i>Pseudomonas</i>
急性腎盂腎炎	<i>E.coli</i> → <i>Pseudomonas</i>

Table 2.

No.	症例	年齢	性別	診断名	投与日数	投与量 (投与前薬剤)	尿 所 見 (前→後)				起 炎 菌
							蛋 白	赤 血 球	白 血 球	細 菌	
1	O. M.	36	女	急性膀胱炎	10	750mg	+→+→-	++→++→-	+++→+→-	+++→--→-	<i>P.mirabilis</i> <i>E.coli</i>
2	I. Y.	35	女	"	10	"	+→-→-	+→-→-	++→-→-	+++→-→-	<i>E.coli</i>
3	Y. M.	67	女	"	5	"	+→±	+→±	+++→+++	++→+++	"
4	O. M.	38	女	急性腎盂腎炎	10	1000mg (CM1000mg)	+→-→-	+→-→-	+→+→-	--→--→-	-
5	N. K.	24	女	急性膀胱炎	10	750mg	--→--→-	+→-→-	+→+→-	+++→-→-	<i>E.coli</i>
6	F. M.	29	女	"	10	750mg (EM800mg)	+→-→-	++→-→-	+++→-→-	+++→-→-	"
7	M. M.	36	女	"	10	750mg	+→-→-	+++→+→-	+++→+→-	+→-→-	"
8	N. T.	24	女	"	10	750mg	--→--→-	+→-→-	+→±→-	+++→-→-	"
9	S. Y.	26	女	"	5	750mg	++→+	+→-	+++→++	+++→+++	"
10	M. S.	23	女	急性腎盂腎炎	10	1000mg	+→-→-	+++→-→-	+++→-→-	+++→-→-	<i>Staph.</i> <i>epiderm.</i>
11	S. K.	25	女	急性膀胱炎	10	750mg	--→--→-	+→-→-	++→+→-	++→-→-	<i>E.coli.</i>
12	A. T.	37	男	単純性尿道炎	21	1000mg	--→--→-	--→--→-	+++→-→-	+++→-→++	<i>Staph.epiderm.</i> <i>Pseudomonas</i>
13	H. N.	50	男	急性腎盂腎炎	12	1000mg	+→+→+	+→+→-	++→+→±	+++→-→+++	<i>E.coli</i> <i>Pseudomonas</i>
14	N. T.	34	男	単純性尿道炎	20	750mg	--→--→-	--→--→-	+→-→-	+→-→-	<i>Enterococci</i>
15	S. I.	33	女	急性膀胱炎	10	750mg	+→-→-	++→+→-	+→-→-	+++→-→-	<i>E.coli</i>
16	A. N.	21	男	単純性尿道炎	10	750mg	+→-	--→±	++→+++	++→-	<i>Pseudomonas</i>
17	O. M.	28	女	急性膀胱炎	2	750mg	+→-	++→+	+→±	+→+	<i>E.coli</i>
18	M. Y.	36	女	"	12	750mg	--→--→-	+→+→-	++→+→-	+++→-→-	"
19	K. A.	29	女	"	10	750mg	--→--→-	+→-→-	+++→-→-	+++→-→-	"
20	Y. N.	44	女	"	14	750mg	--→--→-	--→--→-	+→-→-	+++→-→-	"
21	S. M.	44	女	急性腎盂腎炎	5	1000mg (NA1.5g)	+→+	++→-	+→++	+++→+++	"
22	S. T.	64	男	急性膀胱炎	9	750mg (サルファ剤 3g)	--→--→-	--→--→-	+→+→-	--→--→-	-
23	H. Y.	55	女	"	15	750mg	--→--→-	--→--→-	++→-→-	+++→-→-	<i>E.coli</i>
24	I. T.	37	女	"	10	750mg	+→-→-	+→-→-	+++→-→-	+++→-→-	"
25	H. A.	25	女	"	10	750mg	+→±→±	+→+→+	++→++→++	+++→+++→++	<i>Pseudomonas</i>

注：症例12, 13は菌交代現象例，起炎菌欄の上段が最初の菌，下段が菌交代現象をおこしたあとの菌

目の尿培養検査にて，Table 7 に示すごとく，いずれも *Pseudomonas* にかわっていた。

分離菌の ABPC に対する感受性

AMPC と ABPC とは抗菌スペクトラムも抗菌力も比較的好く類似して、ほぼ相関するといわれているので、ABPC にて感受性試験をおこない、代用することとした。

分離された菌の ABPC に対する感受性試験の結果は Table 8 に示すごとくであった。penicillinase 産

Table 8 分離菌の ABPC 感受性

菌 種	感受性	例 数
<i>E. coli</i>	++	14
	-	4
<i>Pseudomonas</i>	-	4
<i>Staph.epiderm.</i>	++	2
<i>P.mirabilis</i>	++	1
<i>Enterococcus</i>	++	1
計		26

症 例

感 受 性 試 験 (デ ス ク 法)										自覚症状 (前→後)	副作用	既往 路感染 往尿管 尿症	効 果	その他
AB-PC	CER	SM	KM	TC	CP	CL	NA	GM	CB-PC					
卅	卅	卅	卅	+	卅	-	卅	卅	卅	卅→→→-	なし	なし	有効	
卅	卅	卅	卅	-	-	卅	卅	卅	卅	卅→→→-	〃	〃	著効	
-	+	+	卅	卅	卅	卅	-	卅	-	卅→卅	〃	〃	無効	CLに変更
										卅→+→-	〃	あり	有効	
卅	卅	卅	卅	-	-	卅	卅	卅	卅	卅→→→-	〃	〃	〃	
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅→→→-	〃	なし	著効	
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅→+→-	〃	〃	有効	
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅→→→-	〃	〃	〃	1カ月後再発
-	卅	卅	-	卅	-	卅	卅	卅	-	卅→卅	〃	あり	無効	NAに変更
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅		卅	卅	卅→→→-	〃	なし	著効	
卅	卅	卅	卅	-	-	卅	卅	卅	卅	卅→+→-	〃	あり	有効	
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅→→→-	〃	なし	〃	菌交代症
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅→→→-	〃	あり	やや有効	CLに変更 菌交代症
卅	卅	-	+	卅	卅			卅	卅	卅→→→-	〃	なし	著効	
卅	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅→+→-	〃	〃	有効	
-	-	-	+	+	-	卅	-	卅	卅	卅→+	〃	あり	やや有効	CLに変更
-	+	+	卅	卅	卅	卅	-	卅	-	卅→卅	発疹	なし	無効	NAに変更
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅→→→-	なし	あり	有効	
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅→→→-	〃	なし	著効	約1カ月後再発
卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅→→→-	〃	あり	〃	
-	卅	卅	卅	-	-	卅	-	卅	-	卅→+	〃	〃	無効	CEXに変更
										卅→→→-	〃	〃	有効	
卅	卅	卅	卅	-	-	卅	卅	卅	卅	卅→→→-	食欲不振 悪心	なし	著効	健胃散 投与
卅	卅	卅	卅	-	-	卅	卅	卅	卅	卅→→→-	発疹	〃	〃	
-	-	-	+	卅	+	卅	-	卅	卅	卅→卅→+	なし	あり	無効	CLに変更

生菌と思われる *E.coli* 4株と *Pseudomonas* 4株は感受性をしめさなかった。

臨 床 成 績

効果判定基準により、著効8例(32%)、有効10例(40%)、やや有効2例(8%)、無効5例(20%)となった(Table 9)。このうち臨床的有効例(著効+有効例)は、18例、72%となり、臨床的無効例(やや有効+無効例)は7例、28%であった(Table 10)。疾患別の臨床効果は Table 11 に示すごとくで、臨床的有

Table 9. 薬剤効果

効 果	例 数 (%)
著 効	8 (32%)
有 効	10 (40%)
や や 有 効	2 (8%)
無 効	5 (20%)
計	25

効例は急性膀胱炎で77.8%、急性腎盂腎炎で50%、単純性尿道炎で66.7%であった。

Table 10. 臨床効果

臨床的有効例(著効+有効例)	18 (72%)
臨床的無効例(やや有効+無効例)	7 (28%)
計	25

Table 11. 疾患別臨床効果

疾患	臨床的有効例	臨床的無効例
急性膀胱炎	14 (77.8%)	4 (22.2%)
急性腎盂腎炎	2 (50%)	2 (50%)
単純性尿道炎	2 (66.7%)	1 (33.3%)
計	18	7

菌種と臨床効果は Table 12 に示すごとくであった。菌交代現象を呈した症例は始めに存在した菌をもって記載してある。これで見ると、*E.coli* の場合は72.2%に臨床的有効であったが、*Pseudomonas* の場合は2例全例無効であった。

Table 12. 起炎菌と臨床効果

菌種	臨床的有効例	臨床的無効例
<i>E.coli</i>	13 (72.2%)	5 (27.8%)
<i>Pseudomonas</i>		2
<i>Staph.epiderm.</i>	2	
<i>P.mirabilis</i>	1	
<i>Enterococcus</i>	1	
計	17 (70.8%)	7 (29.2%)

臨床効果と起炎菌の ABPC に対する感受性との関連性は Table 13 に示したごとくで、ABPC に(卍~卍)の感受性を示したものは、臨床的に17例中16例が有効で、一方(+~-)のものは全例とも臨床的無効であった。

Table 13. ABPC 感受性と臨床効果

感受性	臨床的有効例	臨床的無効例
卍 ~ 卍	16 (94%)	1 (6%)
+ ~ -		6 (100%)
計	16	7

注: 混合感染例は2菌株を含めて1症例としてある。

再発については、急性膀胱炎2例において短期間に再発をみている。起炎菌はいずれも *E.coli* であり、ABPC 感受性は(卍)であった。

副作用

副作用はアレルギー発疹2例、消化器症状(悪心、

食欲不振) 1例の計3例がみられたが、消化器症状は内服薬の投与により消失し、発疹については、投与中止にて消退し、とくにステロイドホルモン、抗ヒスタミン剤などの投与の必要はなかった。その頻度は12%であった (Table 14)。

Table 14. 副作用

発疹	2例
消化器症状	1例
計	3例

考察

ABPC は各種感染症に対して有効な抗生物質とされているが、経口投与では腸管よりの吸収面で、もう一つものたりないところがあり、その吸収および有効血中濃度をさらに高くすることが望まれてきた。そこで最近その一つとして、AMPC が登場してきたわけである。第21回日本化学療法学会総会シンポジウムで松本は AMPC 500mg 経口投与時のピークは2時間後にあり、7.14mcg/ml で、同一症例における ABPC 500mg 経口投与時のピークの 3.68 mcg/ml の約2倍であったと報告している。また西浦らは尿中濃度について、AMPC 500mg 内服の場合2~3時間で1700 mcg/ml とピークに達し、3~6時間でも720 mcg/ml とかなり高い尿中濃度を得、250mg 内服の場合には、0~1時間で800mcg/ml とピークに達した。一方 ABPC の場合は500mg 内服では、そのピークが3~6時間で、340mcg/ml、250mg 内服では、2~3時間で、230 mcg/ml の濃度が得られたに過ぎなかったという。

われわれは尿路感染症に対して、通常 ABPC を1000~2000mg 使用している。AMPC は ABPC に比べて、約2倍の血中濃度および尿中濃度を示すという点を考慮して、今回は合併症のない急性尿路感染症25例に対して、AMPC 750~1000 mg の投与量にて、その臨床効果を検討した。効果判定基準は自覚症状と尿所見に、時間的要素を加味して定め、さらに著効と有効とを合わせたものを臨床的有効例とし、やや有効と無効とを合わせたものを臨床的無効例として検討した。

著効8例(32%)、有効10例(40%)であり、したがって臨床的有効例は18例(72%)で、臨床的無効例は7例(28%)であった。投与量が1000 mg 以下であることを考えれば、この結果はほぼ満足すべきものであった。疾患別にみると、やはり下部尿路感染症のほ

うが有効率が高かった。

分離菌の種類は、*E.coli*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus* の5種類で、*E.coli* が18株 (69.3%) と最も多かった。前に述べたように、AMPC と ABPC とは抗菌スペクトラムも抗菌力も比較的良好に類似している、ほぼ相関するといわれているところから ABPC にて感受性試験をおこない代用したが、ABPC 感受性菌を起炎菌にもつ急性尿路感染症では、17例中16例 (94%) が臨床の有効で、起炎菌の ABPC 感受性と臨床効果とはよく相関し、AMPC が尿路感染症、とくに ABPC 感受性菌による尿路感染症に対して有効であろうことを示唆している。また一方臨床的無効例をみると7例 (*Pseudomonas* 3例と *E.coli* 5例) であるが、うち1症例は菌交代症を示したので7例となる) のうち、*E.coli* の4例は penicillin 製剤の感受性がいずれも陰性であったことから penicillinase 産生菌であったことも考えられる。*Pseudomonas* の4例中3例は臨床的無効であった (菌交代症例を含む)。

菌の消長については、臨床的有効例では投与後5日ないし7日後には、すべて菌陰性となった。菌交代現象は単純性尿道炎1例、急性腎盂腎炎1例の計2例に認められ、投与後14日目の尿培養にて、いずれも *Pseudomonas* に変っていた。

再発例は2例にみられ、いずれも急性膀胱炎で、約1カ月後に再発した。その2例は臨床的有効例であり、菌は *E.coli* で ABPC 感受性は (卅) であった。投与日数は10日間であり、投与期間としては必ずしも短かったとは思われないが、急性膀胱炎は自然治癒傾向がある程度強い疾患であるといわれていても、いったんその感染が起ってしまったなら、その治療には万全を期すべきであろう。

既往尿路感染症の有無と臨床効果、菌種等との間には、関連性がないように思われた。

副作用は発疹2例、消化器症状1例の計3例であるが、とくに重篤と思われるような症例はなかった。penicillin 剤の副作用としてアレルギー発疹が多いこ

とは周知のことであるが、消化器症状は内服薬でじゅうぶん防止できるものと思われる。

以上より AMPC は ABPC の 2/3~1/2 の投与量にて、急性尿路感染症に対してじゅうぶん治療効果をあげうるものと思われ、現在用いられている種々の抗生物質に加えらるべき有用な薬剤と思われる。

結 語

合併症のない急性尿路感染症25例に対し、1日 750 mg ないし 1000mg の AMPC を投与しその効果を検討した。

- 1) 本薬剤の臨床的有効率は72%であった。
- 2) ABPC 感受性菌を起炎菌にもつ急性尿路感染症17例の臨床的有効率は94%であった。ABPC 感受性と AMPC の臨床効果とはよく相関するようである。
- 3) 副作用は2例に発疹、1例に消化器症状がみられたが重篤なものはない。

文 献

- 1) 上田泰・ほか：化学療法ハンドブック，P5，永井書店，大阪・東京，1975。
- 2) Sutherland, R. et al. ; Brit. Med. J., 3:13, 1972。
- 3) 協和醗酵株式会社，医薬研究開発センター編：パセトニン，協和醗酵株式会社，東京。
- 4) 協和醗酵株式会社：Interview Form，パセトニンカプセル・細粒，協和醗酵株式会社，東京。
- 5) Kosmidis, J. et al. : Brit. J. Clinical Practice, 26 : 341, 1972。
- 6) Leigh, D.A. : Current Med. Res. Opinion, 1: 10, 1973
- 7) Middleton, F.G. et al. : Antimicrob. Ag. Chemother., 4: 25, 1973。
- 8) 松本文夫：第21回日本化学療法学会総会シンポジウム，Ampicillin 類似新抗生物質，血中濃度上昇の有意性，Amoxycillin 抄録集，p.23 日本化学療法学会，1973。
- 9) 西浦常雄・ほか：Chemotherapy, 21: 1678, 1973。
(1975年6月10日迅速掲載受付)