

術後尿路感染症に対する Geopen の使用経験

三重県立大学医学部泌尿器科学教室（主任：多田 茂教授）

袴 田 隆 義*
鈴 木 紀 元**

GEOPEN FOR POST-OPERATIVE URINARY TRACT INFECTION

Takayoshi HAKAMADA and Norimoto SUZUKI

*From the Department of Urology, Mie Prefectural University School of Medicine
(Chairman: Prof. S. Tada, M.D.)*

Geopen was administered to 22 patients with post-operative urinary tract infection. Clinical response was excellent in 9, good in 4, fair in 3 and the over-all effectiveness rate was 77.8%. This showed that Geopen is one of the drugs of choice for the secondary urinary infection. In the secondary urinary infection, correction of the urinary stasis is the most important requirement. Treatment of infection has to be done with this fact in mind. Geopen was effective not only to *E. coli* but to *Pseudomonas* or *Proteus*. Its clinical use is not limited to the simple urinary infection but can be extended to the complex infection. No side effects were observed.

緒 言

化学療法の進歩・発展にもかかわらず、尿路感染症の発現頻度は減少どころかむしろ増加傾向にある。これについては最近の泌尿器科学の急速な発達により診断・検査法の進歩、脊損その他にもとづく神経因性膀胱などの表面化、平均寿命の延長による老人性泌尿器科疾患の増加や保険制度の発達など多くの事項がその原因となっている。たとえば、黒田ら¹⁾は1955年より1966年までの外来患者11,164例中2,697例(24.1%)に原疾患として尿路感染症を認めており、石神ら²⁾は1966年外来患者2,452例中633例(25.8%)に、増田ら³⁾は1969年外来患者1,819例中832例(45.7%)に尿路感染症を認めている。当教室でもTable 1のごとくで、毎年30%前後に原疾患として尿路感染症を認めている。

また、これらに術後尿路感染症や前立腺肥大症などに合併する2次感染症を加えれば、感染症は、泌尿器科領域において最も多くかつ重要な疾患となる。

このように尿路感染症の発現頻度はむしろ増加傾向にあり、その中でも2次感染症が問題とされてきている。すなわち起炎菌の種類や薬剤耐性などの問題もさ

Table 1. 外来感染症頻度

年 度	外来新患数	感染症患者	%
1966	1173	313	26.7
1967	1130	394	34.9
1968	1231	373	30.3
1969	1297	368	28.4
1970	1354	395	29.2

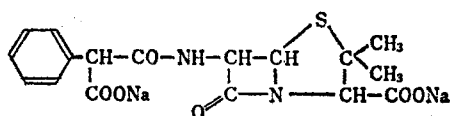
ることながら、宿主の尿流停滞因子の重要性が指摘されてきており、感染症の治療をおこなうには適切な化学療法とともに尿流停滞の除去が必要となってくる。

そこで、今回著者は広い抗菌スペクトラムとすぐれた抗菌力を有し、変形菌や緑膿菌にまでも効果があるといわれる Geopen (carbenicillin) を台糖ファイザー株式会社より提供をうけ、術後尿路感染症に使用して尿流停滞除去の意義と化学療法の効果について若干の知見を得たので報告する。

Geopen について

Geopen は1961年に米国ファイザー社にて6-amino-penicillanic acid より合成された新しい合成ペニシリンで α -carboxybenzylpenicillin disodium salt であり、構造式・分子式は Fig. 1 に示すごとくである。

* 講師, ** 助手.



α -Carboxybenzylpenicillin disodium salt

分子式： $C_{17}H_{16}O_6N_2SNa_2$

分子量：422.4

Fig. 1. 化学構造

また、その抗菌スペクトルは真下ら⁹、Williamsら¹⁰も述べるがごとく、ampicillinと同様に広範囲の抗菌スペクトルをもつ合成ペニシリンであり、ことにampicillinに感受性をもたない緑膿菌と変形菌にも有効である。大腸菌に対する抗菌力はampicillinと同程度であり、グラム陽性球菌に対してはampicillinよりやや弱くペニシナーゼにより分解されるが、その作用は殺菌的である。

適応症としては、種々重症感染症に用いられ、Geopenに感受性のある大腸菌、緑膿菌、変形菌など各種細菌に起因する気道、尿路、骨、皮膚、軟組織、中枢神経系、敗血症、その他種々な感染症に有効であ

る。

また、投与後の尿中排泄もきわめて良好で、たとえばGeopen 0.5~2.0 g 筋肉内投与した場合尿中濃度は1,000~7,000 mcg/mlにも達することが知られており、とくに尿路感染症に有効である。

用量および用法は、筋注投与の場合は1回1~3 g、6時間ごと、静注の場合は1日40 g ぐらいまで増量可能である。

本薬物は、ほとんど毒性をもたないため比較的大量投与ができる。副作用として報告されているものには筋肉内注射局所の疼痛、発赤・硬結のほか、ときに発疹・発熱などアレルギー反応がある。

臨床経験

1) 症 例

症例はTable 2に示すごとく22例で、1971年8月1日より12月31日までに入院手術を施行された患者で術前より尿路感染症を認めたものであった。

薬剤をこれらの患者の術後感染に使用し、感染の推移を検討した。

性別では男子18例、女子4例であり、原疾患別では

Table 2. 臨床投与例

No.	症例	年性	疾患名	原疾患	手術名	起 炎 菌		尿 中 白血球		投与量 (g×日)	効果
						前	後	前	後		
1	S. T.	25男	chr 腎盂腎炎	左尿管結石	左尿管切石術	上皮ブ球菌	(-)	(++)	(-)	10×4	著
2	S. I.	22男	chr 腎盂腎炎	右尿管結石	右尿管切石術	大腸菌	(-)	(++)	(±)	10×5	有
3	R. K.	69男	chr 腎盂腎炎	左腎結石	左腎盂切石術	大腸菌	上皮ブ球菌	(++)	(-)	10×4	有
4	S. K.	52男	chr 腎盂腎炎	左腎結石	左腎盂切石術	緑膿菌	(-)	(+)	(-)	10×5	著
5	S. N.	50男	chr 腎盂腎炎	左尿管結石	左尿管切石術	(-)	(-)	(++)	(-)	10×4	著
6	H. S.	65女	chr 腎盂腎炎	左腎結石	左腎摘術	変形菌	(-)	(++)	(-)	10×3	著
7	Y. Y.	51女	chr 腎盂腎炎	左腎結石	左腎摘術	大腸菌	(-)	(+)	(±)	10×5	著
8	G. K.	68男	chr 腎盂腎炎	右腎結石	右腎部分切除術	大腸菌	大腸菌	(++)	(+)	10×5	無
9	Y. S.	64男	chr 膀胱炎	膀胱腫瘍	膀胱部分切除術	大腸菌	サイクロバクテリア	(++)	(+)	10×5	やや有
10	F. Y.	54女	chr 膀胱炎	膀胱腫瘍	膀胱部分切除術	緑膿菌	大腸菌	(++)	(+)	10×4	無
11	K. M.	81男	chr 膀胱炎	前立腺肥大症	前立腺摘除術	大腸菌	緑膿菌	(-)	(++)	10×5	著
12	K. O.	66男	chr 膀胱炎	前立腺肥大症	前立腺摘除術	緑膿菌	(-)	(++)	(-)	10×5	著
13	R. I.	73男	chr 膀胱炎	前立腺肥大症	前立腺摘除術	大腸菌	クレブシエラ	(++)	(+)	10×5	無
14	M. M.	64男	chr 膀胱炎	前立腺肥大症	前立腺摘除術	緑膿菌	クレブシエラ	(++)	(-)	10×5	有
15	K. M.	60男	chr 膀胱炎	前立腺肥大症	前立腺摘除術	大腸菌	上皮ブ球菌	(+)	(+)	10×4	やや有
16	S. T.	69男	chr 膀胱炎	前立腺肥大症	前立腺摘除術	大腸菌	緑膿菌	(++)	(+)	10×4	無
17	T. I.	27男	chr 膀胱炎	膀胱頸部疾患	膀胱頸部形成術	大腸菌	緑膿菌	(++)	(+)	10×4	無
18	T. S.	59男	chr 膀胱炎	膀胱結石	膀胱切石術	大腸菌	(-)	(++)	(-)	10×5	著
19	M. S.	81男	chr 膀胱炎	膀胱結石	膀胱切石術	上皮ブ球菌	(-)	(+)	(-)	10×5	著
20	H. I.	21男	chr 膀胱尿道炎	尿道狭窄	尿道形成術	黄色ブ球菌	(-)	(++)	(+)	10×5	有
21	Y. U.	40男	chr 膀胱尿道炎	尿道狭窄	尿道形成術	上皮ブ球菌	上皮ブ球菌	(++)	(+)	10×4	やや有
22	T. I.	31女	chr 腎盂腎炎	水腎症	膀胱尿管再吻合術	変形菌	緑膿菌	(++)	(+)	10×5	無

前立腺肥大症 6 例，尿管結石症 8 例，膀胱結石 2 例，膀胱腫瘍 2 例，尿道狭窄 2 例，膀胱頸部硬化症 1 例，水腎症 1 例であり，手術術式では前立腺肥大症 6 例，尿管切石術 3 例，腎盂切石 2 例，膀胱切石 2 例，腎摘出術 2 例，膀胱部分切除術 2 例，尿道形成術 2 例などがおもなものであった。

これら症例はすべて 2 次感染症で，一般的に言えば慢性腎盂腎炎，慢性膀胱炎のいずれかである。

2) 使用方法および使用期間

使用法は Geopen 1 日 8～10 g を分 2 投与した。手術当日より使用したので，初日は Geopen 5 g を術後点滴に入れて投与，2 日目からは朝は点滴中に混入し，夕は静注した。

Geopen 使用期間は術後点滴終了日までの平均 4～5 日間であった。

3) 効果の判定

あらかじめ，投与前に尿所見，細菌培養を施行しておき投与後ふたたび同様の検査をおこない比較した。

このような，尿流停滞のある 2 次感染症の効果判定には多くの要因があり諸家の意見もなかなか一致しないが，著者は術後尿路感染症であることを考慮に入

れてつぎのごとき判定基準に従った。

著効：自・他覚症状改善され，尿中白血球の消失と尿細菌培養にて菌の陰性化がみられ，かつ手術創の 1 次的治癒がみられたもの。

有効：自・他覚症状改善され尿中白血球の消失か尿細菌培養で菌の陰性化かのいずれかがみられ，かつ手術創の 1 次的治癒がみられたもの。

やや有効：自・他覚症状の改善は得られたが菌交代現象がみられたり，尿中白血球がみられたりしたが創の 1 次的治癒がみられたもの。

無効：自・他覚症状改善がみられず，手術創の 1 次的治癒がみられなかったもの。

以上のような判定基準によったが，最終的には総合判定によった。

4) 治療成績

Table 3. 使用効果

	著効	有効	やや有効	無効
手術後尿路感染症 22 例	9	4	3	6
有効率	77.8%			

Table 4

No.	PSP (%)		BUN		GOT		GPT		K		Na		副作用
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	
1	72.2	75.3	19	20	18	24	8	8					無
2	92.3	90.0	18	22	16	16	25	28	3.6	3.8	136	136	無
3	88.0	92.2	32	38	14	7	21	10	3.8	3.9	140	144	無
4	67.5	69.1	30	42	16	28	21	27	3.9	3.9	138	140	無
5	59.8	68.2	15	24	33	18	20	20	3.8	3.7	139	133	無
6	61.6	59.2	18	13	3	7	9	14					無
7	58.2	49.3	16	24	6	6	12	16	3.8	4.2	139	138	無
8	68.3	52.1	18	32	32	34	40	38	4.4	4.6	148	146	無
9	88.0	89.1	16	13	11	44	22	39	3.8	4.0	138	142	無
10	74.9	76.6	18	18	5	77	13	63	4.0	4.2	127	139	無
11	82.0	83.0	30	33	9	5	20	9	4.5	4.2	140	140	無
12	69.6	72.0	19	9	8	25	21	22	3.7	4.1	147	127	無
13	91.1	92.1	23	14	23	8	22	15	3.6	3.6	136	138	無
14	62.3	61.2	28	28	14	16	36	32					無
15	68.8	69.0	32	38	14	16	30	30					無
16	52.1	58.2	40	32	42	46	56	52	3.8	4.0	138	136	無
17	88.8		16	18	18	18	20	14					無
18	52.8	54.5	16	20	24	24	28	26	3.0	3.4	132	136	無
19	38.1	42.1	48	48	16	24	36	44	3.9	4.4	138	130	有(蕁麻疹)
20	77.6	72.4	25	26	25	27	44	24	3.5	3.8	140	134	無
21	72.9												無
22	52.8	50.3	30	34	8	12	18	18					無

治療成績は Table 3 のごとくで、22例中著効9，有効4，やや有効3，無効6例で有効率77.8%であった。

また Table 4 は Geopen 投与前後の PSP, BUN, GOT, GPT, K, Na, 副作用などであり1部には BUN, GOT の上昇がみられたものがあるが，検索は手術後5～6日前後のものであり，輸血，手術侵襲，麻酔など種々の要素が加わっており，Geopen の副作用とはいえない．ちなみに退院時検索では，手術前値に下降していた。

副作用は1例に軽い皮疹がみられたが，副腎皮質ホルモンで軽快した。

つぎに代表的な症例を詳述する。

症例 No. 4, S. K. 52才 男

左下腎杯に小指頭大の結石があり，結石が腎盂内で動いており軽度水腎症をもきたしている慢性腎盂腎炎の患者であった．発症は約3カ月で発熱も一時きたしていた．術前の尿所見には白血球，上皮細胞がみられ，尿細菌培養では Table 5 のごとく薬剤耐性の強い緑膿菌が認められた．使用薬剤は NA, ABPC, SA

Table 5. S. K. 52才 男 緑膿菌 $>10^5$

	PC	EM	OL	LM	CP	TC	SM	KM	CL	SA	CEX	fs	NB	B	PL	NA	Lm	ABPC	CET	GM	GP
高									S						S						
等			R									R					R			S	
低																					

であった。

左腎盂切石術とともに Geopen 1日10g 分2投与を5日間続けたところ，尿中白血球の消失，術後6日目の尿細菌培養結果でも菌は陰性化していた．術後1週間目の尿でも所見なく，術後2週間目の IVP では左腎水腎症は消失しており，腎機能は正常であり尿管運動も良好であった．このように尿流停滞除去と適切な化学療法により慢性腎盂腎炎を完治できたと思われた症例である。

症例 No. 16, S. T. 69才 男

前立腺肥大症第2期の患者で恥骨上前立腺摘除術を

おこなった．入院当時より大腸菌による慢性膀胱炎が存在した．手術と同時に Geopen 1日10g 使用したが術後5日目の尿細菌培養で耐性の強い緑膿菌に交代していた．その結果 Geopen に耐性がみられたので KM と TC の併用療法に変換した。

この症例のごとき，術後留置カテーテルを施行するような場合は，菌交代現象をおこすことが多く，抗生物質の効果はすぐにはあらわれない．Fig. 2 はこの症例の術後尿細菌培養の結果と投与薬剤であるが，手術後5カ月まで尿中細菌が認められた。

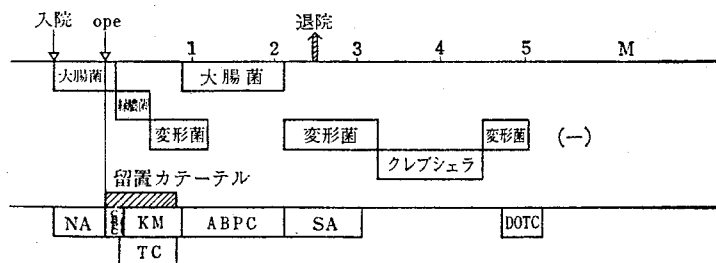


Fig. 2. No. 16 S. T. 前立腺摘除術後の細菌

考 察

2次性尿路感染症には，遊走腎におこる急性腎盂腎炎，前立腺肥大症に合併する急性・慢性膀胱炎，腎・尿管結石に合併する慢性腎盂腎炎，脊損膀胱留置カテーテル患者におこる複雑性慢性膀胱炎，尿管皮膚移植術後腎留置カテーテル患者のごとき永久尿管瘻に合併する複雑性慢性腎盂腎炎など種々の type があり，宿主の状態を考慮に入れずに薬剤の効果を追求できない．この点柏木ら⁹⁾は，術後感染を検討して3種に分

類し，尿流停滞の除去が重要で，尿管瘻症例などではいかにしても尿中細菌は消失しないとのべている。

このように，尿路感染症では尿流停滞の有無が感染治療上重要な因子となり，この流通障害は単に尿路感染症のみならず胆道感染症，脳脊髄膜炎などでも指摘されている。

著者は，2次感染症をこの尿流停滞の面より，i) 尿管結石症，前立腺肥大症のごとくにかく治療により尿流停滞を除きうるもの，ii) 永久尿管瘻，高度水腎症のごとく不可逆的変化がおこりいかにしても尿流停

滞を除きえないもの、に分けうると考えており、前者では尿流停滞を除去し、尿流を正常にもどし生体の機械的、免疫学的防御機構を高めるとともに、適切な化学療法をおこなえば感染症を完治させることができる。しかし後者では、感染症の完治はむずかしく、たとえば神経因性膀胱に合併した慢性膀胱炎に一時的に強力化学療法をして、細菌の消失がみられ、あたかも感染症が治癒したときにみえることがあるが必ず再発する。

近年このような複雑性尿路感染症が増加の傾向にあるが、その治療管理法は、NA 少量投与法、TC 少量持続投与法など種々報告はされており、とくに宿主に対して、感染に対する抵抗性を高める方法の重要性が指摘されており、複雑性尿路感染症においては、簡単に抗生物質の効果を判定することはできない。

そこで、著者は、Geopen をとくに尿流停滞を除去しうる型の術後尿路感染症に使用し、その効果を検討し同時に尿管切石術と前立腺摘除術の術後感染の推移について調査した。

Table 6 は1967年1月より1971年12月までに当教室でおこなった前立腺摘除術と尿管切石術後の尿細菌培養より得られた細菌種であるが、前立腺摘除後では総数92株中緑膿菌32株といちばん多く、ついで大腸菌、

Table 6. 術後感染菌の種類

	前立腺摘出後	尿管切石術後
総 数	92	47
上皮ブ球菌	8	13
黄色ブ球菌	9	6
大 腸 菌	16	12
緑 膿 菌	32	6
変 形 菌	9	5
クレブシエラ	15	3
そ の 他	3	2

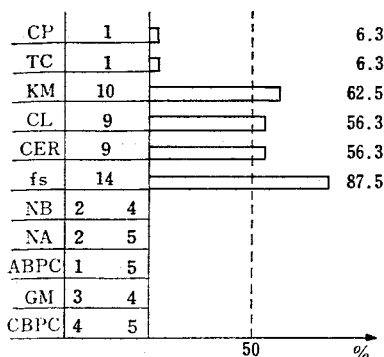


Fig. 4. 前立腺摘出後大腸菌16株の感受性

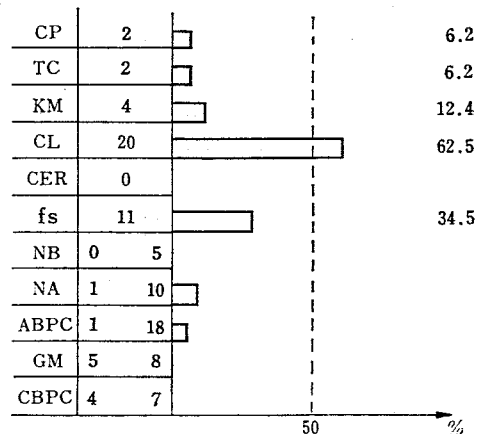


Fig. 3. 前立腺摘出後緑膿菌32株の感受性

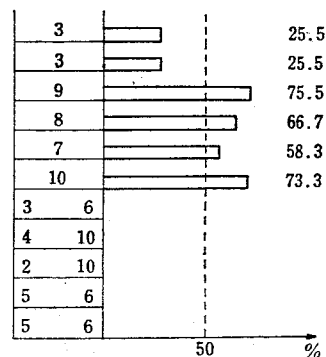
クレブシエラなどであった。また尿管切石術後では、上皮ブ球菌、大腸菌が多く、弱毒菌は少なかった。

Fig. 3 は前立腺摘除後尿路感染症から得た緑膿菌32株の感受性であるが CL, CBPC, GM, fs などによる感受性をみたが、他薬剤では耐性が強かった。

Fig. 4 は前立腺摘除後大腸菌16株と尿管切石後大腸菌12株の耐性を比較したものであるが緑膿菌にくらべて感受性はよいが、前立腺由来の大腸菌のほうが尿管切石由来大腸菌より耐性が強かった。これは著者ものべるがごとく留置カテーテル設置、重症度、尿流障害の程度が前立腺摘除後のほうが強いことに起因する。また Geopen は症例が多くないので今後の検討も必要だが、緑膿菌、大腸菌ともよい感受性がみられた。

Fig. 5 は手術前より感染の存在した33例の尿管切石術後感染の推移を観察したものであるが、岡ら⁷⁾も述べるがごとく感染はだいたい1カ月ぐらいで消失していく。

著者の経験では、尿流停滞除去とともに適切な化学療法をおこなえば1週間以内で16例(48.5%)が、1



尿管切石術後大腸菌12株の感受性

	OPe	1	2	3	4	M
	1	2	3	4 W		
〈術前感染(+)症例33〉						
感 染(一)	16	5	2	3	1	1
感 染(+)	17	11	9	6	5	4
不 明					2	2

Fig. 5. 尿管結石術後感染の推移

カ月以内では、26例 (78.8%) に尿細菌培養で菌の陰性化を認めている。

Geopen 使用例でも5例中4例が1週間以内に細菌消失をみており、他種薬剤にくらべてその効果はすぐれていた。また膀胱結石でも1週間以内に細菌の消失がみられた。

このように、尿流停滞の程度が軽く、治療によりすぐに正常尿路にもどることができ、かつ一般状態のよいものでは、薬剤の効果はいちじるしく、とくに Geopen のごとき尿中排出率の高い薬剤は有効である。しかしながら、前立腺摘出後や膀胱部分切除術後などでは前述の症例にもみられるがごとく留置カテーテル設置や尿路修復期間が長いことなどにより、感染の短期間での完治を望むのは困難である。

著者は、前立腺摘除術後感染を50余例について検討したが、これによると、留置カテーテル設置が感染に与える影響は大きく、留置カテーテルがあるかぎりほとんど感染は必発であった。また、前立腺肥大症の術後経過に従って、その菌相と感受性をみると、手術直後は感受性のわりにより大腸菌、黄色ブドウ菌が多く、術後2週間頃より1カ月後になると耐性の強い大腸菌、緑膿菌、変形菌、クレブシエラに変わったがいに菌交代現象を起こし、術後3～6カ月となるとふたたび耐性の弱い菌に変化していき、尿路とくに前立腺床の修復と同時に菌も陰性化していくようであった。

この点 Talbot ら⁸⁾、占部⁹⁾も術後留置カテーテルによる感染を重視しており closed drainage 法を強調しているが、尿流停滞の除去可能な場合は、一時的な感染があっても恐れることなく手術をし、同時に適切な化学療法をして早期に感染の消失をはからなくてはならないと報告している。佐々木ら¹⁰⁾は、前立腺手術患者の感染を調べ、術後1カ月では36例中33例 (92%) に術後3カ月で79%に感染があったといい、岡本ら¹¹⁾は術後1カ月で67%が陰性となり留置カテーテルの処理がたいせつであるとし、また、上戸ら¹²⁾は術後6カ月以上経過した9例のうち尿所見のある4例は膀

胱頸部に炎症があったと述べている。

このように、前立腺摘出後では、その手術術式、管理方法にもよるが、術後感染は長期間存在する。これらから尿路の修復に期間を要するような疾患では、感染の安定をはかるために計画的化学療法と尿路の修復ができたと思われる時期に適切な化学療法が重要となってくる。症例 No. 16 でも、術後5カ月目に尿細菌培養をおこない、感受性のみられた Vibramycin 使用により菌の消失をみている。

加えて、たとえ再感染が起こるとしても術後一時的感染防止と手術創の一次的治療は予後に多大な影響を与え、著者の経験でも前立腺摘除術後感染で Geopen 使用により7例中2例に1週間以内の菌陰性化を認めており、術後化学療法はこの意味でも必要である。

Geopen の効果は、著者の治験では術後尿路感染に使用して22例中16例に有効 (77.8%) であったが、これは大越ら¹³⁾46%、石神ら¹⁴⁾の60%、Brumfitt ら¹⁵⁾の26例の緑膿菌感染症に使用して10例 (38%) に、また大腸菌感染症13例中10例 (77%) にくらべてよい成績であったが、これはとくに術後感染であり、前述のごとく尿流停滞の除去とともに使用した点が最大要因であろう。

このように、2次感染症においては症例の選択方法によって薬剤有効率が違うが、これは当然のことで、尿路感染症の治療をおこなう場合、宿主と寄生体両面からの観察が最もたいせつである。これらから Geopen の有効率を他の薬剤とすぐには比較できないが、著者の印象では Gentacin に匹敵する成績であり amino-benzyl-penicillin よりはすぐれていると思われ、既存薬剤では有数のもののひとつと考えている。

副作用については、血液生化学上とくに問題となる点はなく、アレルギー反応について1例軽い皮疹がみられたのみで ABPC に比べて少なかった。

結 語

- 1) 著者は Geopen を22例の術後感染症に

使用して、著効9例、有効4例、やや有効3例で77.8%の有効率を得た。これらから Geopen は2次感染症においても優秀な薬剤であることがわかった。

2) 2次感染においては、尿流停滞因子の除去がたいせつで、2次性尿路感染症を治療するには宿主の状態をよく見きわめることが重要である。

3) Geopen は大腸菌のみならず、緑膿菌、変形菌にまで効果があり、一般尿路感染症はもちろん、前立腺摘除術後など複雑性尿路感染症にも有効である。

4) Geopen の副作用はほとんど認められなかった。

文 献

- 1) 黒田恭一・ほか：日泌尿会誌，57：773，1966.
- 2) 石神襄次・ほか：泌尿紀要，13：840，1967.
- 3) 増田富士男・ほか：泌尿紀要，16：401，1970.
- 4) 真下啓明・ほか：Chemotherapy，17：1117，1969.
- 5) Williams, T. W. et al.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 388, 1968.
- 6) 柏木 崇・ほか：泌尿紀要，14：661，1968.
- 7) 岡 直友：泌尿紀要，12：535，1966.
- 8) Talbot, H. S. et al.: J. Urol., 81：138，1959.
- 9) 占部慎二：日泌尿会誌，53：65，1962.
- 10) 佐々木恒臣・ほか：日泌尿会誌，60：690，1969.
- 11) 岡本重礼・ほか：日泌尿会誌，56：647，1965.
- 12) 上戸文彦・ほか：日泌尿会誌，61：731，1970.
- 13) 大越正秋・ほか：Chemotherapy，17：1231，1969.
- 14) 石神襄次・ほか：Chemotherapy，17：1238，1969.
- 15) Brumfitt, W. et al.: Lancet, 17：1289，1967.
- 16) Chemotherapy, 第17巻.
- 17) ゼオペン文献集.

(1972年6月23日受付)