

脊損患者の慢性尿路感染症に対する Thiophenicol 小量投与の効果

関東労災病院泌尿器科（主任：近藤 賢部長）

河 田 幸 道
内 藤 政 男
近 藤 賢

EFFECT OF SMALL DOSE OF THIOPHENICOL ON CHRONIC URINARY TRACT INFECTIONS IN PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURY

Yukimichi KAWADA, Masao NAITO and Masaru KONDO

*From the Department of Urology, Kanto-Rohsai Hospital
(Chief. : M. Kondo, M. D.)*

Chronic urinary tract infections arisen in patients with spinal cord injury were treated with either small or ordinal dose of Thiophenicol. A comparative evaluations were made between the two groups on the clinical response, effect on serum bacteriocidal activity, blood and urine concentrations and development of resistance.

The treatment with small dose of Thiophenicol for chronic urinary tract infections in patients with spinal cord injury was considered to be worthwhile in view of the facts that it has little side effect and produce less effect on decrease of serum bacteriocidal activity, although caution should be paid in some cases who is aggravated after administration and have developed resistance to the drug.

I 緒 言

従来抗生物質の投与量は、その抗生物質を投与した時に得られる血中濃度の消長と、感染菌に対する試験管内での最小発育阻止濃度との関係のみから決定されることが多く、各種抗生物質の組織内濃度の測定も行なわれてはいるが、感染臓器の組織内濃度からその感染症を治療するのに必要な抗生物質の投与量を決定することは一般にはあまり行なわれていない。これは通常血中濃度が組織内濃度に比例すると考えられていること、および組織内濃度の測定が比較的困難であることのためと思われるが、桂名誉教授は抗生物質小量投与法に関する一連の研究¹⁻⁵⁾の中で、血中濃度を測定し得ぬ程の小量投与でも組織内濃度は測定可能な程比較的著明に上昇

し、またその投与量を増して血中濃度が測定出来るようになっても組織内濃度は投与量増加に比例しては上昇しない、と述べている。

尿路感染症の治療においても、尿中排泄の良好な抗生物質が一般に優れた臨床効果をもたらすことは臨床的には広く知られた事実であるが、尿路感染菌に対する最小発育阻止濃度を上まわる尿中濃度が得られれば治療上充分であるか否かについては未だ充分な検討がなされておらず、従って尿路感染症の治療に使用する抗生物質の抗与量を尿中濃度から決定することも行なわれていない。

しかし、抗生物質の投与量が大量になれば一般にその副作用も多く、特に広域抗生物質が感染防禦機構におよぼすといわれている影響は、

現存する感染症の治療に却って不利な影響を与えるものとして無視出来ない。

近年感染症に導入された host-parasite relationships なる考え方は、感染症の治療の面では当然 host-parasite-drug relationships とならねばならない筈であるが、従来の抗生物質投与量の決定法あるいは抗生物質の大量衝撃療法は parasite-drug relationships のみを強調しすぎるあまり、host-drug relationships の一つである抗生物質が生体に与える不利な影響を出来るだけ少なくせんとする試み、あるいはもっと積極的に host-parasite relationships の面で、生体の感染防禦機構の機能を高めて細菌の増殖を阻止せんとする試みなどを等閑視しているかのとき観する。

抗生物質の投与量は「感染の存在する組織に治療上必要な組織内濃度を得、かつ生体の感染防禦機構の機能をすくなくとも低下させない量」として決定されることが理想的であるとして、桂名誉教授は恙虫病および細菌性赤痢に対する抗生物質小量投与法を提唱し、この方法が個体に対する作用の面からは体細胞または体液の機能を亢進させてその非特異性の抵抗を高め、病原体に対する作用の面からは充分な組織内濃度が得られ、しかも耐性の獲得が少ないことを示し、「少量の抗生物質でも赤痢を治し得るということではなく、少量でなければならない」と主張している。

抗生物質小量投与法は細菌性赤痢に対するその後の追試⁶⁻⁸⁾でも好成績が得られ、また泌尿器科領域では近藤等⁹⁾が脊損患者の慢性尿路感染症に Chloramphenicol (CP) および Tetracycline (TC) の小量投与 (CP, TC 共に 1 日量 100mg) を行ない 普通量投与 よりも高い細菌学的治癒率を得てその価値を認め、また最近、南等¹⁰⁾も各種尿路感染症に Thiophenicol (TP) の小量投与 (1 日量 300mg) を行ない、従来の抗生剤普通投与に比し優るとも劣らない成績を得たとして非特異性尿路感染症の治療の一方法として本法の価値を認めている。

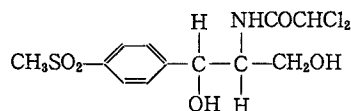
脊髓損傷に合併する尿路感染症は全身的には感染防禦機構の機能低下、局所的には腎、尿管、膀胱の機能低下のため、また一方細菌側か

らは菌交代の頻発、混合感染、高度の多剤耐性等の理由から極めて難治であり、各種薬剤の治療効果も急性尿路感染症に比しかなり低いことは既に報告¹¹⁻²¹⁾して来た通りである。一般には難治なるがゆえに大量投与を、また菌交代あるいは再発が多いがゆえに長期投与を行ないがちであるが、このような抗生物質の大量長期投与はさらに感染防禦機構の機能を低下させ、菌交代による耐性菌の爆発的増殖を来とし、また腎機能低下のある症例では血中蓄積のための重篤なる副作用を発現する危険を持つ。

従って、もしこのように難治な脊損患者の慢性尿路感染症に抗生物質の小量投与が有効であるとすれば極めて好都合のことといえる。このような理由で、われわれは脊損患者の慢性尿路感染症に対する抗生物質小量投与法を再検討することにした。

II Thiophenicol について

Thiophenicol (TP) は Chloramphenicol (CP) の NO₂-基の代りに CH₃SO₂-基を導入した CP 誘導体で、Cutler 等^{22,23)}の合成になり、下記の構造式を有する。



D(-)-threo-2-dichloroacetamido-1-(4-methylsulfonylphenyl)-1, 3-propanediol

TP の抗菌力、毒性、体液内濃度等に関する報告は多く²⁴⁻²⁶⁾、また本邦においては第 14 回日本化学療法学会総会において RTC の主題としてとりあげられ、さらに各科領域における基礎的ならびに臨床的報告も数多く見られるので²⁷⁻³¹⁾詳述を避けるが、その特徴は

- 1) 抗菌力は細菌により異なるが、CP のそれとほぼ同程度と考えられる。
- 2) 生体内での不活性化率が低い。
- 3) CP に比し尿中濃度が極めて高い。
- 4) CP との間に交叉耐性が認められる。

の 4 点に要約されるもののようである。

III 血清殺菌力について

人の血清に殺菌力があることはすでに古くより知られていたが、人体内での殺菌性に疑問が持たれたため臨床的にはあまり問題にされなかった。しかし

Pillmer³²⁾ に始まる Properdin-system に関する一連の研究より血清殺菌力は再び問題にされるに至った。

現在 Properdin-system については大いに疑問が持たれており、血清殺菌力の本態についても未だ不明の点が多く定説はないが、人の血清に殺菌力があることは間違いなく、この殺菌力と感染症成立との関係、広域抗生物質の投与が血清殺菌力におよぼす影響等についての報告³³⁻³⁶⁾も見られる。

われわれは生体の感染防禦機構の一つとしての血清殺菌力をとりあげ、TP の普通量ならびに小量投与がそれぞれ血清殺菌力におよぼす影響を検討した。

血清殺菌力の強さの表わし方には LD₅₀ で表わす方法³⁵⁾、一定時間後の生存率が0となるような最大接種菌量で表わす方法³³⁾、一定濃度の血清に細菌を一定時間接触させた後の生存率で表わす方法^{34,36)}等があるが、われわれは大腸菌 NIHJ 株を標準株とし、この菌を5%の血清に60分間接触させた後の菌生存率で血清殺菌力を表わす河田等³⁷⁾、田原等³⁸⁾の方法を用いた。この方法では数値が小さいほど血清殺菌力が強いことを意味し、正常人の血清殺菌力は10乃至それ以下と考えられる。

IV 臨 床 例

1) 対象と方法

対象とした症例はいずれも膀胱機能の良好かつ安定した脊損患者で慢性尿路感染症を合併していると思われる症例の中から、過去1カ月以内の抗生物質使用の既往のないもののみを選んだ。

小量投与群：10例に TP 1回 50mg を1日2回、13日間内服せしめ、TP 投与前および投与終了1日後にそれぞれ尿検査、尿培養、血清殺菌力の測定を行なった。

普通量投与群：10例に TP 1回 500mg を1日4回、13日間内服せしめ、小量投与群と同様に TP 投与前後の尿検査、尿培養、血清殺菌力の測定を行った。4例については、TP 投与終了4週後に再び血清殺菌力の測定を行なった。

なお全例に TP 初回内服後のピークと思われる3時間目に TP の血中、尿中濃度を *Shigella flexneri* 2 a 株を検定菌として薄層カップ法により測定した。

また感染菌に対する TP の最小発育阻止濃度は、HI 寒天を用いた平板希釈法により測定した。ただし、TP 投与後に分離された細菌は、それが投与前の分離

第1表 TP 小量投与群臨床成績

(TP 1回 50mg 1日2回 13日間)

症例	TP 投 与 前			TP 投 与 後		
	分 離 菌	菌数	白血球数	分 離 菌	菌数	白血球数
1	Flavobacter, Staphylo. coag (-)	10	1/数視野	Staphylo. coag (-)	10 ²	1/数視野
2	Proteus mirab., Staphylo. coag (-)	10 ³	(-)	Proteus mirab., Staphylo. coag (-)	10 ³	(-)
3	Citrobacter, Hafnia, Staphylo. coag (-)	10 ⁴	(-)	Citrobacter, Staphylo. coag (-)	10 ⁶	(-)
4	Pseudomonas aerug., Cloaca, Staphylo. coag (-)	10 ³	15~20/視野	Pseudomonas aerug., Klebsiella, Staphylo. coag (-)	10 ⁵	30~40/視野
5	Citrobacter, Proteus mirab., Escherichia coli, Staphylo. coag (+)	10 ⁴	1/数視野	Citrobacter, Staphylo. coag (-)	10 ²	(-)
6	Providencia, Staphylo. coag (-)	10 ⁶	1/数視野	Providencia, Staphylo. coag (-)	10 ³	1/数視野
7	Proteus mirab., Staphylo. coag (-)	10 ⁵	(-)	Proteus mirab., Staphylo. coag (-)	10 ⁵	(-)
8	Staphylo. coag (-)	10 ⁴	(-)	Staphylo. coag (-)	10 ³	1/数視野
9	Pseudomonas aerug., Retterella, Providencia, Staphylo. coag (-)	10 ⁶	10~15/視野			
10	Cloaca, Staphylo. coag (+)	10 ⁷	30~40/視野	Cloaca, Staphylo. coag (+)	10 ⁷	10~15/視野

第2表 TP 普通量投与群臨床成績

(TP 1回 500mg 1日4回 13日間)

症例	TP 投 与 前			TP 投 与 後		
	分離菌	菌数	白血球数	分離菌	菌数	白血球数
1	Klebsiella, Pseudomonas aerug., Staphylo. coag (-)	10 ⁵	70~80/視野	Flavobacter, Staphylo. coag (+)	10 ⁵	50~60/視野
2	Rettgerella, Pseudomonas aerug., Staphylo. coag (+)	10 ⁶	15~25/視野	Rettgerella, Escherichia coli	10 ⁴	1/数視野
3	Morganiella, Proteus vulg., Proteus mirab., Staphylo. coag (-)	10 ⁶	7~15/視野	Klebsiella, Staphylo. coag (-)	10 ⁵	15~20/視野
4	Proteus mirab., Escherichia coli, Staphylo. coag (+)	10 ²	数コ/視野	Proteus mirab., Staphylo. coag (-)	10 ²	1/数視野
5	Klebsiella, Staphylo. coag(+)	10 ⁸	150/視野	Klebsiella, Staphylo. coag(+)	10 ⁷	40~50/視野
6	Staphylo. coag (+)	10 ⁴	数コ/視野	Staphylo. coag (-)	10 ²	1/数視野
7	Klebsiella, Proteus mirab. Cloaca, Staphylo. coag (-)	10 ⁷	5~10/視野	not identified Gram neg. rods, Staphylo. coag (+)	10 ⁸	25~30/視野
8	Staphylo. coag (+)	10 ⁸	3~5/視野	Escherichia coli, Staphylo. coag (+)	10 ⁷	10~15/視野
9	Proteus vulg., Providencia, Staphylo. coag (+)	10 ⁸	70~80/視野	Proteus mirab., Alcaligenes faecalis, Staphylo. coag(-)	10 ⁹	5~7/視野
10	Staphylo. coag (-)	10 ⁴	1~2/視野	Proteus mirab., Staphylo. coag (-)	10 ²	1/数視野

菌と同一菌種である場合にのみ測定を行ない，TP に対する耐性の獲得状況を観察した。

2) 臨床成績

TP 小量投与群の成績を一括して第1表に示す 症例9は TP 投与3日目より不明の高熱を発生し，嘔吐のため薬剤の経口投与が困難となったため TP の投与を中止した。従って臨床効果の判定から除くこととした。TP 普通量投与群の臨床成績は第2表に示すごとくである。

脊損患者の慢性尿路感染症では自覚症状はほとんど常にこれを欠くので，臨床効果の判定に参考とはならず，従って効果判定は尿沈渣中の白血球数と尿中生菌数とによって行なう以外に方法がない。われわれはまず，尿路感染症(+)の状態が薬剤投与により尿路感染症(-)の状態になった場合を「有効」と判定し，逆に尿路感染症(-)の状態が尿路感染症(+)の状態になった場合を「増悪」と判定することとし，次いで尿中白血球数と尿中生菌数とから尿路感染症(+)の状態を決めることにした。

しかし，尿路感染症(+)の状態を定義する尿中白血球数と尿中生菌数については諸説^{39)~40)}があり，必

ずしも一定していないので，

(1) 尿中白血球数に関係なく尿中菌数が 10⁸ 乃至それ以上

(2) 尿中白血球数に関係なく尿中菌数が 10⁴ 乃至それ以上

(3) 尿中白血球数に関係なく尿中菌数が 10⁵ 乃至それ以上

(4) 尿中菌数が 10⁸ 乃至それ以上あれば尿中白血球数に関係なく，また尿中菌数が 10⁸~10⁴ ならば尿中白血球数が 5 コ/HPF 以上のもの，の4つの場合のそれぞれについて臨床効果の判定を行なってみた(第3表)。

効果判定基準の如何にかかわらず有効症例は両群ともに 1~2 例とほぼ同じであるが，小量投与群では TP 投与前の尿中生菌数が比較的少ない症例が多く，一方普通量投与群では菌数の多い症例が多いため，Grouping が必ずしも適切であったとは考えられず，有効率を算定して両群の臨床効果を比較検討することは望ましくないとと思われる。

ただし，小量投与群に増悪症例が見られたことは注意を要しよう。

第3表 臨 床 効 果

尿路感染症(+)の判定基準	TP 小 量 投 与 群			TP 大 量 投 与 群		
	症例数	有効例	増悪例	症例数	有効例	増悪例
尿中白血球数に関係なく菌数 10^3 乃至それ以上	7	1	1	9	2	0
尿中白血球数に関係なく菌数 10^4 乃至それ以上	5	2	1	9	2	0
尿中白血球数に関係なく菌数 10^5 乃至それ以上	3	2	2	7	1	0
尿中白血球数に関係なく菌数 10^5 乃至それ以上、および菌数 $10^3 \sim 10^4$ で白血球数 $5 \times$ 視野以上	4	2	1	7	1	0

3) 血清殺菌力の変化

小量投与群における TP 投与前後の血清殺菌力の変化を第4表および第1図に、普通量投与群における変化を第5表および第2図に示す。

小量投与群では TP 投与前の血清殺菌力が正常値を示す症例が大部分であり、これに反し普通量投与群では TP 投与前すでに血清殺菌力が低下している症例が多いため両群の変化の程度を比較することは困難であるが、普通量投与群で投与後血清殺菌力の低下する傾向があり、TP 投与中止4週後には回復する傾向が認められる。一方小量投与群では TP 投与後明らかに血清殺菌力の低下が認められた症例は2例のみであった。

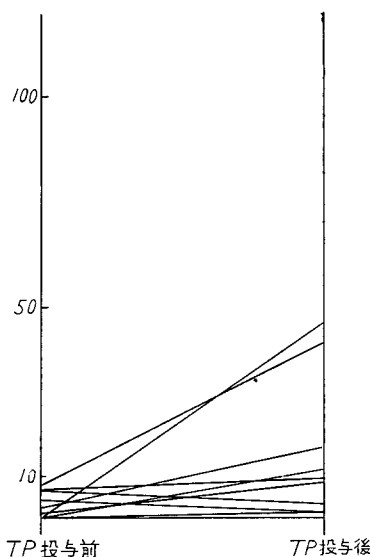
4) TP 内服後の血中、尿中濃度

血中濃度は1回 50mg 内服群の10例、1回 500mg 内服群の10例の全例において測定不能であった。

TP 50mg 1回内服3時間後の尿中濃度は第6表に示すごとく $5.4\text{mcg/ml} \sim 41.0\text{mcg/ml}$ (10例の平均 22.3mcg/ml)、3時間までの回収率は $11.0 \sim 36.6\%$ (10例の平均 22.7%) と極めて良好である。

第4表 TP 小量投与群における血清殺菌力の変化

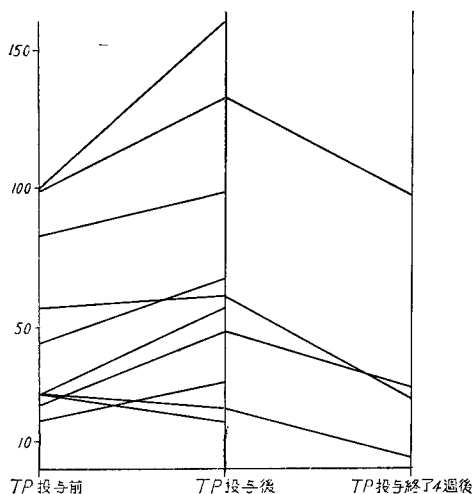
症 例	TP 投 与 前	TP 投 与 後
1	8.5	40.4
2	2.6	16.7
3	0	11.6
4	0	1.9
5	7.6	9.3
6	4.5	1.9
7	0	45.2
8	1.2	8.7
9	10.8	—
10	6.5	2.9



第1図 TP 小量投与群における血清殺菌力の変化

第5表 TP 普通量投与群における血清殺菌力の変化

症例	TP 投与前	TP 投与後	TP 投与終了 4週後
1	100.0	160.9	
2	27.6	17.6	
3	22.9	48.9	28.5
4	17.6	31.2	
5	99.1	132.3	97.5
6	58.1	61.0	25.0
7	27.5	21.9	3.2
8	45.5	67.7	
9	27.4	57.6	
10	83.3	98.7	



第2図 TP 普通量投与群における血清殺菌力の変化

第6表 TP 500mg 1回内服3時間後の尿中濃度

症 例	尿中濃度 (mcg/ml)	3時間回収率 (%)
1	17.6	17.6
2	41.0	24.6
3	40.5	30.0
4	31.6	31.6
5	9.2	11.0
6	18.0	19.8
7	25.0	36.6
8	5.4	11.2
9	26.4	33.2
10	8.6	11.2
平 均	22.3	22.7

第7表 TP 500mg 1回内服3時間後の尿中濃度

症 例	尿中濃度 (mcg/ml)	3時間回収率 (%)
1	505	35.4
2	537	21.5
3	51	6.9
4	410	28.7
5	123	21.6
6	365	43.8
7	40	5.0
8	670	16.1
9	243	20.1
10	93	3.7
平 均	304	20.3

TP 500mg 1回内服3時間後の尿中濃度は第7表と示すごとく 40~670mcg/ml (10例の平均 304mcg/ml) と極めて高く、3時間までの回収率は3.7~43.8% (10例の平均20.3%) と 50mcg 内服群とはほぼ同じである。

5) TP の抗菌力

TP 小量投与群の分離菌に対する TP の最小発育阻止濃度を第8表に示す MIC の測定を行なった15株中の8株までが 1000mcg/ml 以上の高度耐性を示している。また TP 投与後の MIC の測定を行なった7株中、症例4の *Pseudomonas aerug.* および症例5の *Citrobacter* の2株に耐性の獲得が認められる。

TP 普通量投与群の分離菌に対する TP の MIC を第9表に示す。ここでも同様に17株中の12株までが 1000mcg/ml 乃至それ以上の高度耐性を示している。この群では TP 投与後の MIC の測定を行なった4株がいずれも TP 投与前から高度耐性菌であるため、耐性獲得の状況は不明である。

6) TP 投与前後同一菌株検出率

脊損患者の慢性尿路感染症で菌交代が頻発することはすでに述べたが、TP 投与中の菌交代がどの程度に起るかを TP 投与前後の同一菌株検出率から観察した (第10表)。

ただし、ここでいう同一菌株とは生化学的反応が同一であるということから判定したもので、血清学的検

第8表 TP の最小発育阻止濃度〔1〕
(TP 小量投与群)

症例	分 離 菌	TP 投与前の MIC	TP 投与後の MIC
1	Flavobacter	62.5	
2	Proteus mirabilis	>1,000	>1,000
3	Citrobacter Hafnia	>1,000 >1,000	>1,000
4	Pseudomonas aerug. Cloaca	62.5 >1,000	>1,000
5	Citrobacter Proteus mirabilis Escherichia coli	12.5 31.3 62.5	>1,000
6	Providencia	>1,000	>1,000
7	Proteus mirabilis	>1,000	>1,000
9	Pseudomonas aerug. Rettgerella Providencia	500 >1,000 62.5	
10	Cloaca	>1,000	>1,000

単位 mcg/ml

第9表 TP の最小発育阻止濃度〔2〕
(TP 普通量投与群)

症例	分離菌	TP 投与前 の MIC	TP 投与後 の MIC
1	Klebsiella Pseudomonas aerug	31.3 62.5	
2	Rettgerella Pseudomonas aerug.	>1,000 >1,000	>1,000
3	Morganella Proteus vulgaris Proteus mirabilis	31.3 1,000 1,000	
4	Proteus mirabilis Escherichia coli	>1,000 >1,000	>1,000
5	Klebsiella	>1,000	>1,000
6	Staphylo. coag (+)	>1,000	
7	Klebsiella Proteus mirabilis Cloaca	>1,000 >1,000 15.6	>1,000
9	Proteus vulgaris Providencia	>1,000 500	
10	Staphylo. coag (-)	>1,000	

単位 mcg/ml

第10表 TP 投与前後同一菌株検出率

	TP 投与前 分離菌株数	TP 投与後 同一菌株検 出数	同一菌株 検出率
TP 小量投与群	21株	13株	61.9%
TP 普通量投与群	25株	7株	28.0%
無処置群(7日間)	16株	10株	62.5%

査を行っていない点で極めて不十分なものであることは否定出来ない。

まず、小量投与群では61.9%に同一菌株が検出されており、これは無処置7日間放置の際の62.5%とほぼ同率である。

一方、普通量投与群では28.0%にしか同一菌株が検出されておらず、TP の普通量投与中にはそれだけ多く菌交代が起っていることを意味している。

脊損患者の慢性尿路感染症の治療で、ある薬剤の効果が少ないという場合その理由として、薬剤投与中に菌交代が起り、感染菌が変わっても菌交代症として薬剤投与後も尿路感染症が存続しているため無効と判定される症例が多いということがあげられるが、その場合無効と判定されはしても、その薬剤が尿中細菌にかなりの影響を与えたことは事実である。

その意味で、同一菌株検出率の高い TP 小量投与

は、同一菌株検出率の低い TP 大量投与に比し、尿中細菌におよぼす影響が少なかったであろうと推定される。

V 考 按

まず臨床効果の面では、Grouping が必ずしも適切でなかったため両群の治療率を比較検討することは出来なかったが、自然治癒傾向の全く認められない脊損患者の慢性尿路感染に少数例ではあるが小量投与法で有効症例を得たことは、充分小量投与法の意味があるものと考えられる。ただし、増悪症例が見られることは注意を要する。

次に血清殺菌力におよぼす影響では、普通量投与群で TP 投与後血清殺菌力低下の傾向を示す症例が小量投与群に比し多く認められたが、TP 投与前の血清殺菌力の値が両群の間で偏っていることを考慮に入れる必要があると思われる。

また血清殺菌力の測定の際、特に日を違えて殺菌力の変化を比較する場合には、試験菌の接種菌量を一定にすることが絶対的に必要であり、今後血清殺菌力の測定には試験菌の接種菌量を極力一定にする操作を加えるべきであると考えられる。

TP の尿中濃度は小量投与でもかなり高い値が得られ、単純な急性尿路感染症では TP の小量投与は相当な効果を期待出来るように思われる。

最後に、同一菌株検出率と耐性獲得に関する考察は、同一菌株であるこの判定に問題があり、血清学的検査を欠いたわれわれの方法は極めて不十分なものであるが、生化学的反応のみから判定した同一菌株の範囲内では TP 小量投与法には耐性獲得の危険性があるといえる。ただし、耐性獲得の頻度が普通量投与に比して多いか否かは今回の成績からは判定出来なかった。

また同一菌株検出率は、脊損患者の慢性尿路感染症に対する薬剤の効果判定を行なう際に、尿中細菌におよぼす薬剤の影響力という異った観点からの観察として何らかの参考になるものと考えられる。

VI 結 語

脊損患者の慢性尿路感染症に対し、TP の小量ならびに普通量投与を行ない、臨床効果、血清殺菌力におよぼす影響、血中、尿中濃度、耐性獲得等の点につき両投与法を比較検討した。

脊損患者の慢性尿路感染症に対する TP の小量投与法は、増悪症例が認められることおよび耐性獲得の危険があることの2点で注意を要するが、副作用が少なく、血清殺菌力を低下させることが少ない点で優れており、充分意味のある方法であると考ええる。

(本論文の要旨は昭和41年5月第14回日本化学療法学会総会において発表した。

稿を終るに臨み血中、尿中濃度測定に御協力頂いたエーザイ研究所細菌室の宮本淳子、佐藤勝、当院細菌検査室の高野袈裟男、牧野和子四氏、さらに正常血清殺菌力の測定にすすんで血液を提供された当院職員ならびに看護婦諸嬢に心より感謝します)

参 考 文 献

- 1) 桂重鴻：リケッチア症の臨床，恙虫病を中心として，日本内科学会雑誌，46：669，1957.
- 2) 桂重鴻：細菌性赤痢の抗生物質小量長期投与療法と集団内服法，防衛衛生，8：122，1961.
- 3) 桂重鴻他：岩手県遠野市に発生せる集団赤痢に対する小量抗生物質投与療法の経験，日本医事新報，1997：22，1962.
- 4) 桂重鴻：細菌性赤痢流行時における小量抗生剤の集団内服について，日 伝 染 会 誌，34：665，1960.
- 5) 桂重鴻：小量抗生物質による細菌性赤痢の治療および防疫，日本医事新報，2158：31，1965.
- 6) 藤森一平他：細菌性赤痢の抗生物質療法，特に少量投与療法を中心として，慶応医学，39：261，1962.
- 7) 細貝益男：小児細菌性赤痢の小量抗生物質長期投与療法による治療成績について，臨内小，17：685，1962.
- 8) 大橋常安他：抗生物質の小量投与について，防衛衛生，10：253，1963.
- 9) 近藤賢他：非特異性尿路感染症，Ⅲ 抗生物質小量投与の効果，日泌尿会誌，54：164，1963.
- 10) 南武他：尿路感染症に対する Thiophenicol 小量投与の効果，泌尿紀要，12：963，1966.
- 11) 近藤賢：非特異性尿路感染症，臨床皮泌，16：379，1962.
- 12) 近藤賢他：非特異性尿路感染症，Ⅰ 脊損患者の尿路感染症の臨床的特徴，日泌尿会誌，53：220，1962.
- 13) 近藤賢他：同Ⅱ 副腎皮質ホルモンの効果，日泌尿会誌，53：543，1962.
- 14) 近藤賢他：同Ⅳ 尿素の効果，日泌尿会誌，54：422，1963.
- 15) 近藤賢他：同Ⅴ 感染防禦機構，日泌尿会誌，54：852，1963.
- 16) 近藤賢他：尿路感染症と Chymotrypsin，泌尿紀要，8：506，1962.
- 17) 近藤賢他：尿路感染症と α -Tocopherol，泌尿紀要，9：683，1963.
- 18) 近藤賢他：非特異性尿路感染症，脊損患者の尿路感染症の治療，臨床皮泌，18：651，1964.
- 19) 近藤賢他：慢性尿路感染症の抗生物質2剤併用療法，泌尿紀要，10：543，1964.
- 20) 河田幸道他：脊損患者の慢性尿路感染症とコリマイシン，泌尿紀要，12：93，1966.
- 21) 近藤賢：神経因性膀胱の臨床，P.52，医学出版社，1965，東京.
- 22) Cutler, R. C. et al. : New antibacterial agents. 2-acetylamino-1-(4-hydroxycarbonylsulfonylphenyl)-1, 3-propanediols and related compounds., J. Am. Chem. Soc., 74 : 5475, 1952.
- 23) Cutler, R. C. et al. : New antibacterial agents. II An alternate synthesis of DL-threo-2-dichloroacetamido-1-(4-methylsulfonylphenyl)-1, 3-propanediol., J. Am. Chem. Soc., 75 : 4330, 1953.
- 24) Kunin, C. M. et al. : Absorption and urinary excretion of chloramphenicol and 2 analogues, thiocymetin and U-15,442 in normal men., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 103 : 246, 1960.
- 25) 河部靖他：新化学療法剤 Thiophenicol の基礎的検討，Chemotherapy，14：421，1966.
- 26) 五島達智子他：Thiophenicol の抗菌作用，Chemotherapy，14：435，1966.
- 27) 深谷一太：Thiophenicol の細菌性赤痢に対する使用経験，Chemotherapy，14：397，1966.

- 28) 清水喜八郎他：Thiophenicol の基礎的、臨床的研究, *Chemotherapy*, **14** : 399, 1966.
- 29) 高安久雄他：尿路感染症に対する Thiophenicol の使用経験, *Chemotherapy*, **14** : 404, 1966.
- 30) 江本侃一他：尿路感染症に対する Thiophenicol の使用経験, *皮膚と泌尿*, **28** : 310, 1966.
- 31) 稲田務他：尿路感染症に対する Thiophenicol の臨床効果, *泌尿紀要*, **12** : 1309, 1966.
- 32) Pillmer, L. et al. : The properdin system and immunity : I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin, and its role in immune phenomena., *Science*, **120** : 279, 1954.
- 33) Roantree, R. J. et al. : A study of the normal bactericidal activity of human serum to bacterial infection., *J. Clin. Invest.*, **39** : 72, 1960.
- 34) Kalmanson, G. M. et al. : Serum bactericidal activity in patients with pyelonephritis, *Amer. J. Med. Sci.*, **248** : 285, 1964.
- 35) Kimball, H. et al. : The epidemiology of nonenteric *Escherichia coli* infections. II. Relationship of prevalence of *E. coli* in urinary infections to the bactericidal effect of human serum., *J. Lab. & Clin. Med.*, **63** : 901, 1964.
- 36) Waisobren, B. A. et al. : Effect of wide-spectrum antibiotics on bactericidal activity of human serum : In vitro and in vivo., *Amer. J. Med. Sci.*, **248** : 56, 1964.
- 37) 河田幸道他：尿路感染症における血清殺菌力の研究（第1報）第54回日本泌尿器科学会総会, 1966年4月.
- 38) 田原達雄他：ヒト血清殺菌力の基礎的研究, 第14回日本化学療法学会総会, 1966年5月.
- 39) Sanford, J. P. et al. : Evaluation of the "positive" urine culture., *Amer. J. Med.*, **20** : 88, 1956.
- 40) MacDonald, R. A. et al. : Relation between pyelonephritis and bacterial counts in the urine., *New Eng. J. Med.*, **256** : 915, 1957.
- 41) Kass, E. H. et al. : Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract., *Arch. Int. Med.*, **100** : 79, 1957.
- 42) Jackson, G. G. et al. : Urinary findings diagnostic of pyelonephritis., *J. A. M. A.*, **166** : 14, 1958.
- 43) Seneca, H. et al. : Identification of the true pathogens of the urinary tract : Criteria and methods., *J. Urol.*, **84** : 499, 1960.
- 44) 小酒井望：尿路感染症診断のための尿の培養検査の問題点, *最新医学*, **19** : 1238, 1964.
- 45) Brumfitt, W. et al. : Pathogenesis and laboratory diagnosis of non-tuberculous urinary tract infection: A review., *J. Clin. Path.*, **17** : 482, 1964.
- 46) De Wardener, H. E. et al. : The difficulty of diagnosis of pyelonephritis., *Brit. J. Urol.*, **37** : 1, 1965.
- 47) Gould, J. C. : Quantity and quality in the diagnosis of urinary tract infections., *Brit. J. Urol.*, **37** : 7, 1965.
- 48) McGeachie, J. : Quantitative bacteriology of urinary infection., *Brit. J. Urol.*, **38** : 294, 1966.

(1967年4月21日特別掲載受付)