

京 都 大 学
結 核 研 究 所 紀 要

第14巻 第2号

綜 説

内 臓 真 菌 症

S. Netzer

Veterans Administration Hospital, Brooklyn 28, New York

(1965.3.20 結核研究所における講演要旨)

I. 概 論

真菌の深部感染を起す素因となる諸因子：

1) 局所的には、先づ深部感染成立の菌侵入門戸としての皮膚、粘膜の潰瘍、歯芽周囲の疾患、肺空洞、肺及び脳の感染症等が先行する。

2) 全身的には、(a) Hodgkin 氏病、淋巴肉腫、白血病、サルコイドーシス等の淋巴網状織疾患、(b) 再生不良性貧血、重症の顆粒球減少症、急性白血病等の血液疾患、(c) 糖尿病、重症の腎疾患等の代謝障碍等が素因を作る。

3) 医原性素因。即ち広域抗生剤、corticosteroid、抗癌剤等の使用による血液失調、淋巴網内系の障碍を起す諸薬剤の使用。また外科的な諸手技、殊に心臓弁膜症手術は屢々 *Candida* 性の心内膜炎を起し、蜘蛛膜下腔に及ぶ手術も、脳膜の弱抵抗力の故によく真菌症の原因となる。

真菌症の治療：

抗真菌剤の研究は既に50年に及んでいる。沃度加里が肺原発の *sporotrichosis* に使用されたのは1912年。其後 *nocardiosis* と *actinomycosis* に対して *sulfonamide* と *penicillin* が (1944年)、*North American blastomycosis* の制圧に *stilpamidine* が (1950) 使用され、また

各種の内臓真菌症に有効な最初の抗生剤として *amphotericin B* が (1957) 発見された。X-5079C として知られている薬剤は、その予備的な研究成果としてではあるが、*moniliasis* と *coccidioidomycosis* を除く他の感染症に有効だと報ぜられ (1961)、種々の点で *amphotericin B* に勝る利点がある。他方予防ワクチン及び治療血清の使用は発展しなかった。

自然免疫や獲得性抵抗がある為に、時々自然治癒をみることがある。これは心に留めるべきことである。また特異的な免疫抵抗を援ける意味で、安静、栄養殊に蛋白、ビタミンの摂取に留意せねばならぬ。貧血があれば輸血を行うべきである。細菌性の重感染がある場合にのみ、抗生剤の使用が許される。*corticosteroid* も免疫機構を抑圧するから使用しないがよい。但しアレルギーや薬物反応を抑える意味でなら、注意深く本剤を使用することも出来る。化学療法が確実に成功するとゆう見通しのないときに限って、外科的処置、例えば気管支鏡検査、切開、排膿や胸水のドレナージ、肺空洞の切除等が本症の治療として行われる。

II. *Histoplasmosis*

本症は *Histoplasma capsulatum* の感染亦

は再感染に起因する症候群である。その感染—基本的には再感染型—が肉芽病巣を形成し、更に肺、肝、腎、副腎、中枢神経、心臓弁膜の乾酪化、空洞化、線維化等による病巣を結果する。皮膚、粘膜の潰瘍も同様にして作られる。病巣は呼吸系、腸管系に初発する。

病原菌：動物体内の *Histoplasma capsulatum* は一種の酵母とゆうべきで、直径2-5 μ でいつも細胞内に発見される。37°Cで培養すると糸状菌として発育する。土壌の中に発見されるので、初感染は外因性と考えられている。

感染分布：Mississippi 河、Ohio 河の溪谷、Virginia と North Carolina の一部。また中南米、アフリカ、東南アジアにも発生し、約3,000万人の罹患があるとされている。また旧いサイロや鶏舎で働く人、また鐘乳洞探勝者等の間では流行することもある。

histoplasmin 皮膚反応陽性、また肺の散布石灰化巣の存在等が本症感染の証拠として拠られる。

病型：

- 1) acute—4~18才に多い。
- 2) chronic—50~60才。
- 3) disseminated—年齢を問わないが、幼児と50—60才に最も多い。

臨床症状：空咳、体重減少、貧血、発汗、疲労、胸痛、悪感等が重要。肝肥大もよく現れる。最も多いのは良性、限局性、無症状の肺感染型。これは治療を要しない。大多数(80%以上)が皮膚反応陽性。

次は急性肺型で、インフルエンザ様の症状を示し、子供及び大人共に罹患する。レ線所見としては、肺門腺肥大を伴った肺野の単発結節から集合結節病巣まで種々。気管支肺炎型病巣のこともある。自然緩解は6~8週後に起るが、さもないと致命的な進行性播種性病型へと進展する。この進展は数ヶ月或は数年後に爆発的に起ってくる。抗癌剤、ステロイド、慢性疾患対策としての広域抗生剤の長期使用時等によく現れる現象である。

第3の病型は慢性進行性、肺空洞型の histoplasmosis である。この病型は再感染型の結核

症に類似し、感染浸淫地で起り易い。一般に進展、消褪を繰返す。喀血は稀。胸部レ線写真では線維化を示す浸潤巣で、進展しては空洞を形成する。肺門部には石灰化がよくみられる。空洞形成が進行し、結局は換気障害を起して死に至る。

histoplasmosis が脳腫瘍として現れる場合もある。中枢神経病変は、histoplasmosis の播種型の一病変としてくるもので、これが独立して現れることは極めて稀である。

診断は喀痰、糞便、骨髓の培養によって確定され、また生検材料によることもある。

治療：amphotericin B がよい。吸収が悪く、また胃腸障害もあるので、経口投与は不適當。静注が最も信頼性があり、初回量は0.25mg/kgで、5% glucose 水溶液として6~8時間毎に投与する。其後1日5~10mg宛増量し、optimum dose の1.0 mg/kg (1日量75mg) に至る。投薬は毎日亦は隔日に行う。期間は不定で、case by case。合併症のない播種型では、連日投薬して6—8週間継続する。本症による心疾患がある場合には、少なくとも4~6ヶ月治療継続の要がある。中枢神経病変を伴うときは、静注と同時に、本剤の0.5~0.7mgを脊髄液10ccに溶かして、髄腔投与を併用するが、投与は隔日に行うがよい。

polypeptide antibiotic である X-5079C は本症に対して有効で、動物実験ではその致死量が有効量の1,200倍にも及ぶことは注目に値する。普通25gaugeの皮下用注射針で、1日量5mg/kg、4週間投与されてきた。しかし薬剤の供給難で屢々治療が中断される為、この薬剤の評価が遅れている。

III. Coccidioidomycosis

本症は決して稀な疾患ではない。病原菌は浸淫地区の土壌にあり、そこで人と動物に感染する。また培養された菌胞子を吸引することによっても起る。浸淫地区では早晩全住民が一度は感染する。但し致命的な感染は極く少数で、1,000人中1人に満たないものである。残余は高度の免疫を獲得し、無症状か極く軽微に経過

する。重症になるのは免疫機構の欠除がある為で、またその故にこそ steroid や広域抗生剤の使用は禁忌である。

分布地域：California, Arizona, Texas, New Mexico 等。患者がこれらの地域に在住したか否かは重要な病歴である。

病型：

1) non-disseminated：①無症状に経過する皮膚反応陽性者(浸淫地区では80%陽性)。

②急性のインフルエンザ型亦是肺炎型。

2) disseminated：

coccidioidal granuloma として広範囲の散布巣を有するもの、または骨髓、中枢神経等に肺外病巣があつて徐々に進展するもの。この病型の発生率は白人では1/500、メキシコ人ではその3.5倍、黒人では14倍、フィリピン人では180倍。死亡率は病巣散布の程度と平行する。男女比は、男が4倍。Erythema nodosum 亦是 Erythema multiformis が女では男の2倍の頻度で合併し、これは良好な余後を示すものと考えられている。

症候：肋膜痛は70—80%、発熱60—100%、少咯血を伴う咯痰28%、悪寒6%、胸水3%。

急性インフルエンザ型では、肺病巣の完全消失がおこるか、さもなければ肺線維症、coccidioma、播種、胸水、気管支拡張症、肺空洞等を結果する。肺空洞は閉鎖消失亦是癥痕治、巨大空洞、二次感染、肋膜穿孔、咯血等を来す。

皮膚反応及び補体結合反応：皮内反応は罹患早期に陽性となり、抵抗力の強い人の間では高い頻度で陽性が存続する。これに対し coccidioidin を抗原として行う補体結合反応の titer は、病気の重篤度の指標として用いられる。titer が52倍以上に達すると、それは合併症亦是播種の存在を示している。

レ線所見：肺門腺肥大、肺炎病巣(pneumonitis)、分散結節巣、粟粒亦是粗大粟粒結節、空洞(特有の形がある。消長があり、溜液も稀でない)、気管支拡張症等。

診断：

1) 分泌物、排泄物、組織等より病原体の検出。

2) 3週後の皮膚反応陽転。

3) 6—12週後に陽性となる補体結合反応。

治療：amphotericin B が最も広く使用されている。重篤な場合は極量を使用するがよい。結果は他の薬剤より有効。肺型病変では皮膚反応陰性、補体結合抗体32倍以上を継続する患者でも同様に治療する。脳膜炎型のときは、診断のつき次第治療を始めるべきである。同上薬剤の最大量即ち1.0mg/kg 毎日亦是隔日投与に出来るだけ早くもってゆき、併せて0.5mg を10ccの髄液に溶解し、髄腔内に週2回、約3ヶ月間注射する。

外科療法は巨大空洞に対し、殊に膿性出血を繰返すものに適応。勿論 amphotericin B を術前術後、計4週に亘って投与することが必要である。

IV. Actinomycosis

Actinomyces israeli (Actinomyces bovis) による内因性慢性感染症で、頸部顔面領域(全例の50%以上)、胸廓亦是肺(75%以上)腹部(20—30%、しかし致死例が多い)が侵される。膿瘍、線維化巣、肉芽性反応、また瘻孔等が作られる。

病原菌は、嫌気性或は微好気性の分枝菌で、直径1μ、Nocardia に類似している。口腔常在菌で外界には発見されない。従って肺感染は内因性で、口腔亦是上気道よりの吸引の結果によるものと考えられる。

田園生活者に発生が多く、男は女の2倍。種族、年齢関係因子はない。近年発病の減少がみられるが、penicillin の使用が普及した為である。

病状は肺炎及び肺化膿症によるもので、後者は膿胸を伴い、胸壁、肋骨、脊椎に進展して膿瘍瘻孔を作る。発病経過は緩徐で、咯痰の少い咳嗽があり、次第に発熱、胸痛、白血球増多を来す。

腹部：Actinomycosis：多くは回盲部に症状が発し、無痛の不明瞭、不規則な塊を伴う。初発症状は発熱、悪感、盗汗、腸管疼痛と嘔吐等。疾病の進行と共に、肝、脾の肥大、膀胱

炎，化膿性腎炎等が出る。黄疽を伴うこともある。

レ線所見：肺には辺縁渾曇を伴った濃厚陰影があり，時には小化膿巣，また屢々胸水と膿胸を伴う。脊椎の萎縮の他に，肋骨や脊椎骨には骨軟化亦は増殖性の病巣がみられる。心外膜，横隔膜への侵展があってもよい。

診断：膿や組織の中から Druse を同定すること。

治療：penicillin が有効で，試験管内では 0.1 unit/cc で菌糸の発育を抑制する。水性ペニシリンの 1,000 万単位の筋注亦は静注を毎日 4～6 週継続。膿瘍の灌注や線維化巣の切除は，penicillin 療法と併用することが肝要である。

サルファ剤や広域抗生剤は，penicillin 過敏の患者には代用してもよい。sulfadiazine は毎 6 時間投与で，4.0gm より始めて後に 1.0g を使用する。chloramphenicol は 3～4grain を 1 日 4 回に分服。tetracycline は 2grain を 4 回に分服。

V. Cryptococcosis

病原菌は *Cryptococcus neoformans* (*Torula histolytica*)。肺，脳，脳膜に病変が先行し，終に皮膚其他が侵される。North American blastomycosis 亦は Gilchrist 氏病と区別する為に European blastomycosis と呼ばれたこともある。Hodgkin 氏病，白血病等と合併する場合もある。

分布：世界各地に発生。40～60才に多発。民族，両性間の感受性に差がない。病原菌は皮膚，土壌，牛乳，醸造中の果実等より分離された。

症状：肺の初感染には特有の症状がない。弱い発熱，咳嗽等で，喀血が稀に起る程度。

レ線所見：massive の結核病巣に似ているか，或は腫瘍に似た孤立病巣として肺の何処にきてもよい。粟粒病巣は，末梢部への播種によって生じる。骨病巣もあるが，actinomycosis や North American blastomycosis 程頻度の高いものではない。レ線所見の特徴として(1)初発病巣は肺野の下 1/2 に多い，(2)空洞化が稀，

(3)線維化，石灰化が少いか全くない，(4)肺門腺腫張は目立たない，(5)広範囲の肺萎縮は起っても稀，の 5 項目を挙げることが出来る。

診断：特異的な皮膚反応亦は補体結合反応はない。そこで診断は専ら喀痰や髄液のサブロー培地での培養に依存。この培養菌に墨汁を混じて検鏡すると，厚い capsle を有する発芽酵母細胞が認められる。

経過：かつては先づ致死的な疾患だと思われていたが，最近では大多数の人が感染後極く軽症に経過し，subclinical の状態に留まっているもので，終には自然治癒とそれに続く免疫とを結果するものであると見做されている。この経過は histoplasmosis や coccidioidomycosis にみられるものと全く同様の状態である。

治療：活動性の肺亦は脳膜病巣を有する患者は amphotericin B で治療するがよい。方法は先述の 2 真菌症の場合と同様。毎日亦は隔日に 1.0mg/kg の注射を行って，少くとも 50 回の注射が肺病巣には必要である。中枢神経が侵されているときは 0.5 mg の髄腔内注射週 2 回で 2 ケ月間の注射を併用する。

無症状，孤在性で境界鮮明な肺の結節病変のみを持つ患者は治療の必要がない。しかし脊髓腔穿刺は行うべきで，もしその所見に異常がなければ，経過をみておくだけでよい。

VI. North American Blastomycosis

慢性感染症で，病原体は *Blastomyces dermatitidis* とゆう糸状菌である。この菌による感染は，大抵は吸気による肺病巣で初発する。長らく皮膚原発と考えられてきた慢性皮膚型病変も，今では肺からの播種によるものとされている。従って皮膚局所治療に心をうばわれて，これが本来は播種性疾患であるとううことを見逃すことの無い様注意すべきである。本症は肺，皮下組織，尿路生殖路其他に肉芽性の，そして化膿性の腫瘍を形成する。

病原体は組織や浸出液中に，厚い壁のある，複屈折する酵母として存在し，培養では二相性の発育(室温では菌糸型，37°C では酵母型)を営む。人や動物，更に犬の体内に存在し，外界

からは検出出来ない。この菌に対する組織反応の特徴は、肉芽織性の細胞反応を起すこと、同時に多数の多核白血球が滲出することである。皮膚病巣では、上皮基底細胞層の異常な増殖が認められる。

分布：殆ど大部分が北米殊に Mississippi 河上流、Great Lakes, North Carolina の地方にみられ、nick name として“Chicago Disease”がある。年令に無関係、種族にも無関係。ただ男子に多い。

臨床症状：皮膚型と内臓型の両型があり、後者の死亡率は70—80%。咳嗽、膿性喀痰、中等度の発熱、体重減少、胸痛等がある。気管・気管支炎があり、咯血もみられ、赤沈促進、白血球増多はよく出現する。

レ線所見：肺の如何なる部位でも病巣を作り、屢々肺門腺腫張を伴う。所見としては(1)重症の急性肺炎、(2)粟粒撒布巣、(3)滲出性肋膜炎、(4)化膿巣の胸壁への進展。同時に心臓、縦隔竇への侵襲がある。(5)石灰化が起ってもよい筈だが、実際はみられない。

診断：肺病巣だけから本症を疑うことは極く稀で、他に随伴病巣がある場合。皮膚病巣は外観が特異で、紫色のもり上った病巣で薑色調があり、小膿瘍を有す。そして paper tissue scar を作って治療する。最終診断は組織の生検か、膿の培養で行われる。

治療：往時沃度カリ、vaccine, radiation 等で行われた本症の治療は、1948年 stilbamidine が現れて事情が一変した。その derivative である 2-hydroxy stilbamidine の方が aromatic diamidine より毒性が少い。500cc の5% glucose 水溶液に溶かした 225 mg の本剤を4～6時間間隔で静注する。初回治療としては総量8～12 grains が投与される。効果が不十分か再発が起ると、4—6週の休止期をおいて第2次、第3次の治療を行うがよい。副作用として第5脳神経の麻痺が挙げられているが、極く稀である。薬剤の投与があまり急速だと、全身搔痒、衰弱、蒼白、頻脈等がくることがある。

注射された diamidine の5～10%が尿中に排泄され、他の大部分は肝、腎、副腎に沈着

し、数ヶ月、数年に亘って存在する。これらの臓器には toxic な変化もみられるので、肝、腎疾患に本剤の使用は禁忌とされている。

最近の研究によると amphotericin B の方がより有効の様である。本剤は、diamidine 無効で再発した多数症例に用いて有効であった。総量少くも 2grains を使用すべきで、通常 1.0mg/kg の割で静脈内投与が行われる。治療後少くも2年間の観察を続けるべきである。

VII. Nocardiosis

本症は *Nocardia asteroides* で起され、多くの点で actinomycosis と類似している。即ち同様に重感染的に起す慢性の真菌症で、膿瘍や瘻孔作成の傾向はあるが少い。しかし播種を起す力のはるかに強い。通常肺に原発する。そして脳に転位して脳腫瘍、亦は脳膜炎に類似する傾向のあることは注意せねばならぬ。

Nocardia はグラム陽性、屢々抗酸性の分枝を有する微生物で、*Actinomyces bovis* に似た好気性の発育を営む。培養が簡単に出来るものだから、雑菌性の *Mycobacterium* (殊に着色性の)として捨て去られる可能性がある。鑑別染色と鑑別培養の手技を駆使し、他の抗酸菌と区別する必要がある。

分布：世界至るところに分布し、外界に origin があるとされている。人から人、或は人から動物への感染は報告されていない。年令、性に無関係に罹患する。

臨床症状：肺化膿症の諸症状が出る。咳嗽があり、屢々出血性。1/4に膿胸がみられ、胸壁の膿瘍と瘻孔がある。

約30%の割で脳を侵し、膿瘍と脳膜炎を起す。

他の肺疾患と鑑別を要するが、この菌の抗原性が弱い為に、血清反応も皮膚反応も行われない。

治療：sulfadiazine 毎日4～6gを投与する。再発予防の見地から、数ヶ月乃至2～3年の投与が必要。chloramphenicol, streptomycin, tetracycline (in vitro では有効)等の抗生剤が、sulfadiazine と併用されている。この併用は、本症に屢々併発する二次細菌感染の克服に

用いられる。

VIII. Aspergillosis

病原菌としては *Aspergillus fumigatus* が最も多い。皮膚、外耳、副鼻腔、脳膜、骨、肺に肉芽病巣を作る。(1)鳩を取扱う人、(2)グリースを除く為に小麦粉を使う毛皮職人、(3)脱穀機の塵埃にさらされる農業従事者等に多いとの報告がある。

病型：

1) primary form: 気管・気管支炎を伴う良性疾患で、喘息症状を伴うこともあり、またないこともある。

2) serious form: (a) organizing pneumonitis で、これは動脈栓塞による infarct が繰返されて起るとされている。(b)肺の肉芽病巣亦是膿瘍の撒布で単独に来ることもあり、また敗血症の一部としても来る。肺炎及び菌血症型では発熱がある。重篤な中毒症状がくることもある。最も頻度の高い肉芽性感染では、肺結核と同様な症状が出る。

レ線所見: (1)末梢部に向う索条影を伴った肺門影、(2) fungus ball を持つ空洞。断層撮影で、薄い三日月状の空気層がみられる。(3)粟粒撒布巣亦是結節形成を伴う、或はこれを伴わない濃厚浸潤像。

本症が、気管支拡張症、肺癌、慢性肺感染症におこる二次感染症のこともあるので注意を要す。

予後: 病変が気管支に限局されている場合は予後良好。肺病巣が重篤で、膿瘍形成や播種による全身感染を繰返す場合には不良である。

治療: 沃度加里による治療が基本となる。患者から分離されたその *Aspergillus* で作ったワクチンに感受性がある場合(皮膚反応で検す)には、ワクチン療法も可能である。

肺の円形巣の場合には、部分切除で外科的に治療することが出来る。気管支肺型病巣の場合には、penicillin の aerosol 療法の効果が期待される。penicillin とは *Streptomyces notovatesin* の産生する polyene tetraene で、2.5% 浮游液として毎日3回、6週間に亘って投与さ

れる。

nystatin と amphotericin B による aerosol 療法は、目下試験中だが成績はよくないようだ。播種型の場合には、amphotericin B を 1.0 mg/kg で毎日、菌が培養陰性となるまで(2週間)使用するがよい。

IX. Candidiasis

口腔、皮膚に常在する *Candida* が病原菌で、口腔、腔、皮膚、爪、気管支、肺に急性、亜急性の感染を起す。播種型は更に普遍的で、後に敗血症、心内膜炎、脳膜炎を起す。敗血症は糖尿病、造血臓器疾患、亦は広域抗生剤、steroid 療法時の合併症としてくる。年齢、性、種族に無関係に発症する。

病型及び症状：

1) 気管支・肺型: 気管支周囲に軽微な病変を伴ってはいるが、元来は気管支性に起る病変。頻度は多くない。頑固な咳が特徴的で、無色の粘液様、ゲラチン様の喀痰を出し、その中に灰白色片状にみえる分芽をもった菌糸細胞がある。一般に無熱で患者は一見健康。胸部に理学的所見もない。

2) 肺型: 肺実質を侵す。中等度の発熱があり、肋膜炎、時に胸水潴留がある。粘液様、ゲラチン様の喀痰を出し、時々血線を伴う。湿性ラ音を聴取する。

経過: 自然に消褪する。しかし屢々数年間残存し、周期的に一進一退を繰返す。

レ線所見: 一般に気管支壁周囲像の肥厚がある他無所見。肺に病巣が出ると気管支性肺炎型で、一肺葉亦是それ以上を侵襲する。病巣は labile で、或る部で消失してはまた他に現れる。

診断: 皮膚反応は殆ど診断的価値がない。血清の凝集反応は患者では 2,400 倍程度まで出るが、constant でない。結局確定診断は喀痰亦是浸出液中に分芽を有する酵母様菌体を検出することによる。また肺病巣の初発原因を発見することに努めることが大切。

予後: 自然治癒しない急性発症例は結局慢性となって数年間も消褪せぬ。

治療: 限局巣の場合には nystatin 亦是 myco-

statin と amphotericin B の併用で局所性を治療することが出来る。mycostatin は *Streptomyces noursei* より取られた抗生剤で、*Candida albicans* に特異的に効く。胃、腸管系の本症には、50万単位の tablet を1日3回服用し、2週間糞便中に菌が培養陰性になるまで投与する。口腔の病巣に対しては、10万単位の mycostatin を、suspension の形で1日3回、又は80mg の amphotericin B を毎日、2週間服用する。

播種型感染は屢々みられ、糖尿病、造血臓器疾患、広域抗生剤や steroid 療法等に併発する。amphotericin B が有効で、1.5 mg/kg までの投与量で治療する。基礎になっている疾病が好転せぬ限り、予後は不良である。

X. Mucormycosis

普通は非病原性である *Rhizopus* の侵襲で起る急性感染症で、感受性のある個体の副鼻腔、気管支を侵す。未治療の糖尿病、白血病亦は他の全身疾患を持つ患者に最も多くみられる。

菌は土壌や腐敗している野菜等に常在する。研究室の混入雑菌としてもよくみられる。

菌糸は動静脈を侵襲し、脳、肺、稀に眼、腸

管等の栓塞と infarct とを起す。

抗生剤、steroid また他の化学療法剤が使用されるようになって以来、本症の発生をみる様になったように思われる。種族、性に関係する因子は強くない。

発症：

1) 肺型：激しい胸痛、有音肋膜摩擦、血痰等が発病頭初に来るが、これは肺の infarct が起った結果である。最高213,000の白血球増多があり、その94%は好中球。病原菌は気管支の初発病巣より、気管支壁、肺門を通して肺動静脈に入り、栓塞と infarct とを起すとようのが、本症発生の病理である。併し時には播種型において血行性に肺病巣が作られる。

2) 脳型：副鼻腔病巣より内頸動脈、眼動脈の栓塞症を起し、更に脳炎にと発展する。

治療：沃度カリと脱感作療法が以前に行われたが、結果は全く不十分で、大多数が死亡した。amphotericin B が現れて以来、本症は最早致命的疾患とは考えられなくなった。本剤を1.5 mg/kg の量で3ヶ月間投与する。これで通常根治する。

(上坂一郎助教授の援助のもとに、安平公夫助教授が邦訳)