

Clindamycin (7-Chlorolincomycin) に関する研究

中沢 進 竹内方志 岡 秀・佐藤 肇 渡辺 修

昭大医学部小児科，都立荏原病院小児科

張 南薫 国井勝昭・伊藤達也

昭大医学部産婦人科

新井 蔵 吉

同中央研究検査所細菌部

高山 宏 夫

同 外 科

7-Chlorolincomycin (Clindamycin, CLM) は従来の Lincomycin (LCM) に比較して抗菌性は 4~8 倍強く、少量投与によつて血中濃度もよく上昇する点が本剤の特徴とされている。従つて LCM 適応症の治療に際しては 10 mg/kg/日 前後の少量で満足な臨床効果のあることが期待されている¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。私等は今回 CLM を使用して一連の基礎的、臨床的検討を行ない、みるべき成果を取ることができたので、今までの成績について以下報告したいと思う。

I. LCM, CLM との抗菌性比較

8 種類の菌種について至適寒天平板培地 (普通寒天培地, 10% 血液寒天培地) 使用, 劃線培養法によつて両者の MIC を比較した。

a) *Staphy. aureus haemoly.* (表 1)

37~38 株の病巣分離株を使用した。同時に比較して

10 種類の抗生剤中 CLM が最も感性であり、MIC の Peak は 0.025 mcg/ml にあり、LCM より 4 倍感性で他種抗生剤耐性株に対しても強い感性態度を示した。

38 株中 LCM, CLM に対し 50 mcg/ml の菌株が 7 株とされているが、このことは LCM と CLM 間に交叉耐性の存在することを物語っている。

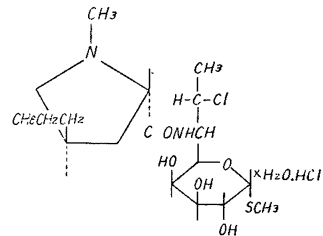


表 1 最近分離した *Staphy. aureus* に対する MIC (43.1)

抗 生 剤	M.I.C. (mcg/ml)											検 査 株 数
	0.025	0.05	0.1	0.5	1.0	2.5	5.0	10.0	25	50	100 \leq	
PC.G		4		1	2				2	2	26	37
TC.HCl							1	14	7	2	13	37
SM						13	8	1	1		11	37
EM			28							10		38
LM			1	29						8		38
(LCM)			28	2				1		7		38
(CL-LCM)	5	25		1						7		38
CP				1	1	1	3	29			3	38
KM				2	25	10		1				38
CER	1	8	11	12	4				2			38
MCI-PC			32						2	4		38
JOS-M			2	29	2					5		38

表2 最近分離した *Str. haemoly.* に対する M.I.C. (26 株)

抗 生 剤	M.I.C. (mcg/ml)												
	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.8	12.8<	
DB-ED-PC	2	20	4										
AB-PC	2	18	6										
PE-PC	3	19	5										
MPI-PC	2	15	4	1		4							
MCI-PC	1	10	9		1	1	3		1				
CER	6	18	2										
CET	5	13	4	2		1	1						
CP							2		14	10			
TC						8	7	1	2		4	4	
(EM)	3	12	11										
(LM)					11	15							
(LCM)		10	16										
(CL-LCM)	8	16	2										
JOS-M			8	6	2	10							

いても発揮されるか否かについての検討を行なつてみた。この種の検討はまた行なわれていない。

(感染菌株) *Staph. aureus* SMITH 株

(感染法) Heart infusion broth に培養した菌液に Gastric mucin を最終濃度 4% に加えたものをマウス腹腔に 10 MLD 量接種 (8×10^3 個/20 g mouse)。

(使用マウス) ICR 系 ♂, 週令 4 週, 体重 18~20 g。

(治療法) 菌接種後 1 時間

目に薬剤溶液を経口投与。

(治療成績) 治療後 24.48

表3 その他の菌属に対する MIC 比較 (mcg/ml)

菌 種	LCM	CLM
<i>Bor. pertussis</i>	1.56	0.78
<i>H. influenzae</i>	6.25	0.78
<i>Cor. diphtheriae</i>	0.2	0.1
"	0.2	0.1
<i>Cor. xerosis</i>	0.39	0.2
<i>Dip. pneumoniae</i>	0.025	0.0125
<i>Str. faecalis</i> No. 2	25.0	12.5
" No. 3	25.0	12.5

b) *Str. haemoly.* (表2)

26 株を使用し, LCM のほか 12 種類の抗生剤と比較した。CLM では 0.025~0.05 mcg/ml 間に分布していたが LCM では 0.2~0.4 mcg/ml に分布し, 感性の差は約 10 倍であった。

CLM は PC 属, Macrolide 群抗生剤と同様 *Str. haemoly.* に対して最も感性な群に属し自然耐性株は発見されていない。

c) その他の菌属 (表3)

6 種類について両者の比較を行なつてみたが両者間に 2~10 倍間の MIC の差がみられた。

II. 実験的ブドウ球菌感染に対する治療効果の比較 (表4)

In vitro における両者の差が *in vivo* にお

時間後にマウスの生, 死を観察, 表4の成績を得ることができた。

CLM 治療群では LCM 群の約 $\frac{1}{10}$ 量で 100% の生存を示し, *in vitro* における両者間の差が *in vivo* においても明かに認められたことになる。

III. 内服後の小児血中濃度の消長 (表5,6)

学童期の小児に早朝空腹時約 10.0 mg/kg を内服させ, 1, 3, 5, 8 時間目の血中濃度を浴連菌 Cook 株を標示菌とする 1 次元拡散重層法によつて測定した。

4 名の平均血中濃度は以下のごとくで, LCM に比較して少量で有効血中濃度の持続することを認めることができた。

表4 実験的ブドウ球菌感染 (マウス) に対する治療効果と比較

投薬量 (p.o.)	LCM 群		CLM 群		
	24 時間	48 時間	24 時間	48 時間	
64 mg/kg	5/5	"	8 mg/kg	5/5	"
32 mg/kg	5/5	"	4 mg/kg	5/5	"
16 mg/kg	0/5	"	2 mg/kg	4/5	"
8 mg/kg	0/5	"	1 mg/kg	4/5	"
4 mg/kg	0/5	"	0.5 mg/kg	2/5	"
Control	0/5	"	0.25 mg/kg	1/5	"
			0.13 mg/kg	0/5	"

生存マウス/使用マウス

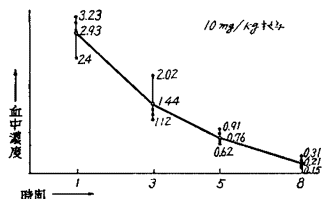
表5 CLM 内服後の小児血中濃度
(1 回約 10.0 mg/kg 内服)

年齢, 性	体重 (kg)	1 回の投与量 (mg)	血中濃度 mcg/ml			
			1 時間	3	5	8
5 年♀	16	150	2.4	1.24	0.62	0.19
5 年♂	18	225	3.23	1.12	0.82	0.15
6 年♂	24	225	2.96	2.02	0.91	0.31
7 年♀	26	300	3.12	1.36	0.68	0.22
平均	Ca 10.0 mg/kg		2.93	1.44	0.76	0.21

CLM 内服後の学童血中濃度の平均 (mcg/ml)
(1 回約 10.0 mg/kg 内服)

1 時間	3	5	8
2.93	1.44	0.76	0.21

表6 CLM 内服後の小児血中濃度



IV. 小児疾患に対する臨床成績の検討 (表7)

小児期の感染症 8 種類計 32 例を抗生剤としては CLM の内服を主体として治療し、表7に略記した成績を収めることができた。

各種疾患についての分離菌についてはできるだけ他種抗生剤の感受性を Disk 法によって測定し、その内一部の菌、溶連菌については CLM に対する MIC を寒天平板劃線培養法によって測定してみた。急性呼吸器疾患、たとえば急性扁桃炎、腺窩性扁桃炎、急性気管支炎、気管支肺炎等から分離した各種菌属をただちに起原菌として結び付けることは困難かと思われるが感染の誘発になんらかの関係の存在することが多いので、これらの諸菌に対する CLM の感性態度について特に注目し検査してみた。

各種化膿性疾患から直接分離した諸菌 (大半ブ菌) は起原菌と見なしてよろしいであろう。

表中にある臨床効果の判定は、いちおう以下のごとくに行なってみた。

著効……CLM 投与開始後 3~4 日以内に主症状の消 (#) 失したもの

有効……CLM 投与開始後 5~6 日以内に主症状の消 (+) 失したもの

※ただし気管支肺炎では下熱、一般症状の好転後も胸部所見の残存するのが多いので7日以内に好転した

ものを有効 (+) として取扱った。

a) 急性扁桃炎……4 例

高熱、著明な咽頭粘膜炎の発赤、腫張、扁桃の腫大を伴った病型で来院までに 1~2 日他医の治療を受け下熱ならびに一般症状の好転をみながつたため来院した病型であり、全例の咽頭粘液培養によつて溶連菌、またはブ菌が証明され、CLM に対する MIC は溶連菌では全株 0.025 mcg/ml、ブ菌では 0.05 mcg/ml であつた。1 日量約 10 mg/kg の投与で全例 3~4 日以内に平温に復し局処所見も好転した。

b) 腺窩性扁桃炎……5 例

急性扁桃炎より重症型で著明な義膜、発熱、嚥下痛、両顎下淋巴腺の軽圧痛を伴う腫張を伴った症例が大半であつた。咽頭粘液培養上ブ菌、溶連菌が証明され、これらは CLM に対していずれも感性であつた。

1 日量約 10~20 mg/kg、2~7 日間の内服で全例に明かな臨床効果を認めることができた。

c) 習慣性扁桃炎兼頸部淋巴腺炎……3 例

b) の病型に類似しているが両側顎下淋巴腺が $\frac{1}{2}$ 小鶏卵大に腫脹し高熱を継続している症例である。起原菌はブ菌、溶連菌であり、1 日量約 10 mg/kg を 7 日間投与、3~4 日間目から平温に復し、5~6 日目には淋巴腺の腫脹も治療開始当日の $\frac{1}{2}$ 以下に縮小し、以後再発熱、発腫脹をみず快方に向つた。分離したブ菌、溶連菌いずれも CLM に対していずれも感性であつた。淋巴腺腫脹縮小までに 5~6 日間を要したので有効例と判定した。

d) 猩紅熱……3 例

咽頭から分離された溶連菌の CLM に対する MIC はいずれも 0.025 mcg/ml と感性であり治療開始後 2~3 日目には平温となり、7 日間の継続投与によつて以後の再排菌、再発熱をみながつた。

e) 急性気管支炎……8 例

1 例麻疹併発例を含んでいる。

1 日量は前記症例とほぼ同様の約 10 mg/kg 使用期間 4~7 日、大半 6~7 日となつているが治療開始後 3~4 日以内に胸部所見の略治した症例 4 例、5~6 日以内 3 例、1 例のみは 7 日間の継続投与で、さほどの改善がみられなかつた。麻疹併発例にもよく著効した。

f) 気管支肺炎……5 例

使用用量は急性気管支炎の場合と類似しているが使用期間は 7~8 日間が大半であつた。治療開始後全例 2~4 日以内に平温に復し 5~6 日目には胸部所見とともに一般状態も著しく好転、改善された。

g) 顔面膿痂疹……3 例

いずれもコアグラゼ陽性ブ菌を起原菌とした病型であり CLM の内服の外に抗生剤、ステロイド軟膏の塗布

表7 Clindamycin による小児科領域の治療成績

No.	年令	性	病名	CLM 投与法					主症状好転までの日数, 起因菌, 感性 態度	効果	副作用
				1回 (mg)	1日 (回)	1日量 (mg)	日数	総量 (mg)			
1	5年2ヵ月	♂	急性扁桃炎	75	3	225	3	675	2日, プ菌(+)(PC.G(-), SM(-), TC(+), CP(+), EM(+), KM(≡), LCM(+), CLM(0.05), 溶連菌(+)(PC.G(≡), SM(+), TC(+), CP(+), EM(≡), KM(+), LCM(≡))	+	-
2	5年8ヵ月	♀		75	3	225	3	675	3日, 溶連菌(+)(PC.G(+), SM(+), TC(≡), CP(+), EM(≡), KM(+), LCM(≡)) CLM(0.025)	+	-
3	6年2ヵ月	♂		75	3	225	2	450	2日, 溶連菌(+)	+	-
4	8年6ヵ月	♀		75	3	225	3	675	4日, 溶連菌(+)(PC.G(≡), SM(+), TC(+), CP(+), EM(≡), KM(+), LCM(≡)) CLM(0.025)	+	-
5	4年2ヵ月	♂	腺窩性扁桃炎	75	3	225	2	450	3日, プ菌(+)(PC(-), SM(+), TC(+), CP(+), EM(+), KM(≡), LCM(≡)) CLM(0.05)	+	-
6	4年6ヵ月	♂		75	4	300	5	1,500	3日, プ菌(+)(PC(-), SM(+), TC(≡), CP(≡), EM(≡), KM(≡), LCM(≡)) 溶連菌(+)	+	-
7	5年	♂		75	3	225	4	900	3日, プ菌(+), 溶連菌(+)	+	-
8	5年2ヵ月	♀		75	3	225	7	1,575	3日, 溶連菌(+)	+	-
9	8年3ヵ月	♀		150	3	450	2	900	同上	+	-
10	5年6ヵ月	♂		75	3	225	7	1,575	5日, 溶連菌(+)	+	-
11	5年10ヵ月	♂	習慣性扁桃炎 兼 頸部淋巴腺炎	75	4	300	7	2,100	5日, プ菌(+), (PC(-), SM(-), TC(-), CP(+), EM(≡), KM(≡), LCM(≡)) CLM(0.05)	+	-
12	6年9ヵ月	♀		75	4	300	7	2,100	6日, プ菌(+), 溶連菌(+), プ菌(PC(+), SM(+), TC(+), CP(+), EM(+), KM(+), LCM(+)) プ菌 CLM 0.05, 溶連菌 CLM 0.025	+	-
13	4年2ヵ月	♂		75	3	225	7	1,575	2日, 溶連菌(+)(PC(+), SM(+), TC(-), CP(+), EM(≡), KM(+), LCM(≡)) CLM 0.025	+	-
14	6年3ヵ月	♀	猩紅熱	75	3	225	7	1,575	2日, 溶連菌(+)(PC(≡), SM(+), TC(+), CP(+), EM(≡), KM(+), LCM(≡)) CLM 0.025	+	-
15	7年2ヵ月	♂		75	3	225	7	1,575	3日, 他同上 CLM 0.025	+	-

No.	年齢	性	病名	CLM 投与法					主症状好転までの日数, 起因菌, 感性 態度	効果	副作用
				1回 (mg)	1日 (回)	1日量 (mg)	日数	総量 (mg)			
16	4年7ヵ月	♂	急性気管炎 + (麻疹)	75	3	225	4	900	3日, プ菌(+)(PC(-), SM(+), TC(-), CP(+), EM(+), KM(##), LCM(##)) CLM(0.05)	+	-
17	5年2ヵ月	♂		75	4	300	7	2,100	7日	?	-
18	5年5ヵ月	♀		75	3	225	4	900	2日	+	-
19	6年	♂		75	4	300	6	1,800	5日, プ菌(+), 肺炎菌(+)	+	-
20	6年6ヵ月	♀		75	4	300	7	2,100	5日, プ菌(+), 肺炎菌(+) 肺炎菌 CLM 0.025	+	-
21	4年	♀	気管支肺炎	75	4	300	7	2,100	5日	+	-
22	5年	♀		75	3	225	5	1,125	6日	+	-
23	5年10ヵ月	♀		75	4	300	7	2,100	6日, プ菌(+)(PC(+), SM(-), TC(-), CP(##), EM(##), KM(##), LCM(##)) 肺炎菌(+), (PC(##), SM(+), TC(+), CP(##), EM(+), KM(+), LCM(##)) プ菌 CLM 0.05	+	-
24	4年1ヵ月	♂		75	4	300	7	2,100	6日, プ菌(+)(PC(-), SM(-), TC(+), CP(+), EM(+), KM(##), LCM(##))	+	-
25	6年11ヵ月	♂		75	4	300	8	2,400	5日	+	-
26	5年2ヵ月	♂	顔面膿痂疹	75	3	225	4	900	3日, プ菌(##)(PC(-), SM(-), TC(-), CP(-), EM(+), KM(##), LCM(##)) CLM(0.025)	+	-
27	5年9ヵ月	♂		} ほぼ同上 CLM(0.05)	75	3	225	6	1,350	+	-
28	6年1ヵ月	♀			75	3	225	6	1,350	+	-
29	4年2ヵ月	♀	右側化膿性 頭部淋巴腺炎	150	3	450	4	1,800	3日目腫脹好転せず切開 溶連菌(PCG(##), SM(+), TC(+), CP(##), EM(+), KM(+), LCM(##)) CLM(0.05)	?	-
30	6年1ヵ月	♂	右側化膿性 顎下淋巴腺炎	150	3	450	6	2,700	3日, プ菌(+)(PCG(+), SM(+), TC(+), CP(+), EM(##), KM(##), LCM(##))	+	-
31	7年2ヵ月	♀	右大腿部膿瘍	75	4	300	5	1,500	4日, プ菌(+)(PCG(-), SM(-), TC(-), CP(-), EM(+), KM(##), LCM(##)) CLM 0.05	+	-
32	8年6ヵ月	♂	左頬部膿瘍	75	4	300	6	1,800	4日, プ菌(+)(PCG(-), SM(-), TC(-), CP(-), EM(+), KM(+), LCM(##)) CLM 0.05	+	-

表8 CLM による小児科領域治療成績

病 名	例 数	CHL-LCM 投 与 法				治 療 効 果	副 作 用
		1 回 量 (mg)	1 日 量 (mg)	使 用 日 数	総 量 (mg)		
急性扁桃炎	4	75	225	2~3	450~675	+(3)+(1)	—
腺窩性扁桃炎	5	75	225~300	2~5	450~1500	+(4)+(1)	—
習慣性扁桃炎	3	75	225~300	7	1575~2100	+(3)	—
頸部リンパ腺炎	3	75	225	7	1575	+(3)	—
猩紅熱	3	75	225	7	1575	+(3)	—
急性気管支炎	5	75	225~300	4~7	900~2100	+(1)+(3) ?(1)	—
気管支肺炎	5	75	225~300	3~4	1125~2400	+(5)	—
顔面膿痂疹	3	75	225	4~6	900~1350	+(3)	—
化膿性リンパ腺炎	4	75	300~450	4~6	500~2700	+(3) ? (1)	—
計	32	75	225~300	2~7	450~2700	+(14) +(15) ?(2)	—

を局所に併用したが、3日以内の使用で局処所見は著しく好転した。病巣から分離されたブ菌はいずれも CLM 感性株であった。

h) 各種化膿性リンパ腺炎、膿瘍……4例

全例ブ菌を起因菌とした病型であり CLM 1日、10~20 mg/kg、4~6日間投与、1例(No. 29)のみ比較的大きな切開を必要としたが、他の3例では小切開のみで3~4日以内に局処所見は著しく好転した。本病型においても病巣分離株の全株が CLM 感性であった。

V. CLM 治療患者から分離した各種細菌類の CLM 感性対治療成績との関係

CLM 治療を行なった患者から分離した菌種でそれぞれの疾患の原因菌としてなんらかの関係のあると思われる新鮮分離菌株中ブ菌 15株、溶連菌 9株、肺炎菌 1株について寒天平板割線培養法によつて MIC を測定し以下の結果を収めることができた。

ブ 菌 (15株)	MIC
0.025 mcg/ml	0.05
1 (株)	14
溶 連 菌 (9株)	
0.025 mcg/ml	0.05
6 (株)	3
肺 炎 菌 (1株)	
0.025 mcg/ml	
1 (株)	

ブ菌 15株の大半は常用抗生剤耐性株であったが CLM に対しては感性であり、また溶連菌中にも TC 耐性株があつたが CLM には感性であった。以上 3菌種計 25株の起因菌はいずれも CLM に感性であり、内 1例の右側

化膿性頸部リンパ腺炎を除き感性態度と臨床効果は一致した。

VI. 治療成績のまとめ

CLM の内服を主体とした小児急性感染症 8疾患 32例中 2例を除き他の全例に本剤の投与によると思われる明かな臨床的効果を認めることができた。

VII. 副作用に関する検討

幼児、学童期の小児計 32例に約 10~20 mg/kg/日を 2~8日間連続投与を行なつたことになるが悪化、嘔吐等の消化器症状、その他血液、肝、腎機能に悪影響を及ぼしたと思われる結果は得られなかつた。

総 括

CLM を使用しての一連の基礎的、臨床的検討を行ない以下の成績を収めることができた。

1) *Staphy. aureus haemoly.* に対する MIC の Peak は 0.025 mcg/ml で LCM より約 4倍感性であり、他抗生剤耐性株にも感性であつたが一部に本剤耐性株が発見され、この面では LCM 間に交叉耐性が存在した。

2) *Str. haemoly.* に対する MIC は 0.025~0.05 mcg/ml で LCM より 10倍感性であつた。

3) *Bor. pertussis*, *H. influenzae*, *Cor. diph.*, *Cor. xer.*, *Dip. pneum.*, *Str. faec.* などに対しても LCM より約 2倍以上感性であつた。

4) 実験的マウス、ブ菌感染に対して CLM では LCM の $\frac{1}{10}$ 量で同一の治療効果を上げることができた。すなわち、*in vitro* の抗菌性の差が *in vivo* でも明かに平行

していることを認めたことになる。

5) 小児に約 10 mg/kg 1 回の内服させた場合の血中濃度の Peak は 1 時間目にあり、8 時間目まで CLM 感性菌に有効な血中濃度の持続が証明できた。

6) 小児感染症 8 疾患 32 例を本剤の内服を主体として治療し、30 例に明かに本剤によると思われる治療効果を認めることができた。

この際起因菌の感性態度と臨床効果とはよく平行した結果であった。

7) 10~20 mg/kg/日 8 日間の継続投与によつては本剤によると思われる消化器、血液、肝、腎等の機能障害症状の出現には遭遇しなかつた。

(本報告の一部は昭和 43 年 5 月第 16 回日本化学療

法学会総会において発表した。)

参 考 文 献

- 1) HERR, R.R. & SLOWP, G.: J. Am. Chem. Soc., 89, 2444~2447 (1967).
- 2) HERR, R.R. & BERG, M.E.: *ibid.* 1962, p. 560~564.
- 3) MAGERLEIN, B.J., BIRKENMEYER, R. & KAGAN, F.: *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1966, p. 727~736.
- 4) MASON, D.J., DIETZ, A. & BE BOAR, C., *ibid.*, p. 554~559.
- 5) SCHROEDER, W., HOEKSEMA, H., & BANNISTER, B.: J. Am. Chem. Soc. 89, 2448~2453 (1967).
- 6) 中沢昭三: 抗生物質の基礎知識。

STUDY ON CLINDAMYCIN (7-CHLOROLINCOMYCIN)

SUSUMU NAKAZAWA, MASASHI TAKEUCHI, SHU OKA,
HAJIME SATO & OSAMU WATANABE

Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine.

Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Ebara Hospital

NANKUN CHO, KATSUAKI KUNII & TATSUYA ITO

Department of Gyneco-obstetrics, Showa University School of Medicine

KURAKICHI ARAI

Department of Bacteriology, Central Laboratory, Showa University School of Medicine

HIROO TAKAYAMA

Department of Surgery, Showa University School of Medicine

A series of basic and clinical study on clindamycin was conducted at our institutions to obtain the following results:

1) M.I.C. of clindamycin against *Staphylococcus aureus haemolyticus* was 0.025 mcg/ml, or about 4 times as strong as lincomycin in antibiotic activity. Although most strains resistant to other antibiotics were susceptible to clindamycin, some were found resistant. Clindamycin was cross-resistant with lincomycin in these resistant strains.

2) M.I.C. of clindamycin against *Streptococcus haemolyticus* was 0.025 to 0.05 mcg/ml, or 10 times as strong as that of lincomycin.

3) *Bor. pertussis*, *H. influenzae*, *Cor. diph.*, *Cor. xer.*, *Dip. pneum.*, *Strep. faec.*, etc. were found more than twice as susceptible to clindamycin as to lincomycin.

4) In experimental mice with staphylococcal infection, clindamycin could achieve the same therapeutic effect as lincomycin with one tenth dose of the latter. This indicates an apparent parallelism between *in vitro* and *in vivo* antibiotic activities of these two antibiotics.

5) A single 10 mg/kg dose of oral clindamycin to a child patient attained the highest blood level 1 hour after administration and sustained for 8 hours blood level effective to clindamycin sensitive organisms.

6) Therapeutic effect apparently due to clindamycin was observed in 30 out of 32 pediatric patients of 8 different infections. Good parallelism existed between the *in vitro* sensitivity of the causative organisms and the clinical effect in these patients.

7) The 10~20 mg/kg/day clindamycin regimen continued for 8 days did not bring any symptoms of gastrointestinal, hematological, hepatic, and renal dysfunctions.

(Part of this report was made public at the 16th general meeting of Japan Society of Chemotherapy, May, 1968.)