泌尿生殖器結核の化學療法

東京大學醫學部泌尿器科教室

(主任: 市川篤二教授)

講師 堀 内 誠 三

CHEMOTHERAPY OF GENITOURINARY TUBERCULOSIS

Seizō Horiuchi

From the Urology Department, Medical Faculty, University of Tokyo

(Director: Prof. Dr. T. Ichikawa)

(本論文の要旨は昭和26, 28, 29年第39, 41, 42回日本泌尿器科學會總會に於いて發表した)

I. 緒 言

Waksman の Streptomycin (SM) の發見以來 Paraaminosalicylic Acid (PAS), 4-Acetylaminobenzaldehyde thiosemicarbozone (TBI), Isonicotinic Acid hydrazide (INH), Sodium isonicotynyl hydrazide methansulfonate (IHMS)等と相次いで抗結核劑が出現し, 人體の結核症に應用されて, 結核治療上に一大進歩を來した。

著者は先づ泌尿生殖器結核の化學療法に對する文獻的考察を行い, 主としてSM, TBI, INH, IHMSにて治療した臨床的効果を觀察し, それ等の腎結核の組織に及ぼす影響, 吸収排泄, 結核菌の最小阻止濃度及び耐性等について検索した結果を報告する。

II. 文獻的考察

A. Streptomycin

Waksman 等により *Streptomyces grieseus* から分離され, 1944年に結核菌ばかりでなくグラム陽性菌並に陰性菌をも廣く發育阻止すると發表された¹⁾。

その後多數の人々の實驗によれば, 結核菌に對する試験管内最小阻止濃度は培地により多少の相異はあるが, それ等の値を綜合すると $2.5 \sim 0.3 \text{ r/cc}$ であり^{2)~7)}, 固形培地では液體培地より少々弱いといわれている⁷⁾。腎結核患者より分離せる結核菌についての報告⁸⁾は少いが上述と一致している。著者の實驗でも同様である。

Feldman の動物實驗により有効であることが認められ⁹⁾, 次いで Hinshaw and Feldman により人體の結核症に應用されるに到つた¹⁰⁾。その後結核症に對する報告は多數にあるが, このうち泌尿生殖器結核に對するものについて考察してみよう^{11)~84)}。

1) 腎結核

腎結核に對するSM治療の最初の報告は Hinshaw 等の63例の報告中に11例の腎結核患者が含まれており¹⁰⁾, 有効なことについての報告は内外非常に多數に昇つてい

る。

これ等の發表から現在一致した見解をのべてみよう。腎結核に對しても他の結核症と同様に初期の病變には効果が期待される。例えばSMのみで治療した Lattimer の數回にわたる報告によると^{35)~38)}腎盂像に變化を認められない程度の腎結核は化學療法のみで治癒する可能性が多く, SM療法により2年後の尿中結核菌陰性化は90%であり, 4年後には約80%の陰性化を示しているという。この程度の小病巣に對してはSM(化學)療法のみで治癒するとの意見には賛成者が多い。

次に1腎杯のみに病變を認めるものにつき, LattimerはSM療法のみで尿中結核菌陰性化に40~50%成功している³⁸⁾。かゝる病變に對する治癒率は Nesbit¹⁸⁾, その他も大體一致している²⁰⁾⁴⁷⁾。しかし一時的に症狀が好轉しても再發する率が高いので, 手術療法を併用することをすすめる人もあるが, かゝる例は先づ化學療法を施行して, その経過により腎別除術或は部分的腎別除術を行うことを主張する人も多い²⁸⁾³³⁾³⁵⁾⁴⁰⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾⁵⁴⁾。

1側のみの高度の病變のある場合には化學療法は効果が少いので, 直ちに腎別除術を行い, その後には化學療法とサナトリウム療法を行うというのは一致した見解であるが, 腎結核が他の結核症の2次的感染であるという考えから, サナトリウム療法及び化學療法により経過を觀察してから手術療法をすすめる人もある。要するに Albarán, Wildbolz 以來の鐵則 *néphrectomie immédiate* より, Fey の *néphrectomie retardée*⁶⁷⁾或は Moonen のいう *néphrectomie opportune* の方針をとるべきで

あるという意見が有力に成つて來た³²⁾⁴⁰⁾⁶⁸⁾。

兩側腎結核については、上記の法則と同様であり、兩側の病變が軽度の場合には先ず化學療法のみで治療して経過を観察し、病巣の變化により、治療の効果の認められない側を、或は剔除し、或は部分的腎切除術を施行する。又1側が軽度で他側が高度であるか、又は閉塞性である場合には化學療法を充分行つて剔除し、その後も長期の化學療法を續ける。兩側高度の病變のある例は化學療法により生命の延長を計るべきである。

Medlar⁶⁹⁾によれば腎結核は殆んど兩側性であるといわれているので、たとえ1側のみが症状を現わしていても、他側が犯されている場合も充分考えねばならないので、手術後の化學療法は少くとも6ヶ月以上は必要であり、それにより残腎結核の發生を防止することが大切である。

又1側腎結核患者の腎剔除後の永久治癒率は、化學療法施行前40年間の發表によれば⁶⁴⁾いずれも50%内外であり、その死亡の原因は結核性病變が大部分である。この事は腎結核が2次的結核であり、且つ腎剔除術のみにより解決し得ないことを示し、化學療法がこの意味でも重要な役割を演ずることは當然考えられる。當教室の報告もこれを示している⁷⁰⁾。

以上のことは單にSMのみならず、化學療法一般に對する見解である。

SM使用量及び期間については、SMの發表された當初より現在迄にはかなりの變遷をみている。初期には1g 毎12時間法、0.5g 毎12時間法、0.3~0.6g 毎6時間法等があり、その期間も最短40日より90日或は120日治療を1クールとしたが、SM單獨療法では副作用が強く、約40~60gで抵抗性が出現する事實を知つたので²⁰⁾⁴⁸⁾⁶⁶⁾、單獨療法は否定されるに到り、Paraaminosalicylic Acid (PAS)との併用が用いられている。

SM使用後の尿管狭窄についてはRinkerの報告⁵³⁾以來しばしば報告されており^{71)~73)}、腎盂の狭窄も報告されている⁷⁴⁾⁷⁵⁾。従つて結核菌尿の消失及び尿所見の改善も上述の尿管、腎盂の狭窄による閉塞に起因することもあり、その爲に病巣の悪化が起り得ることもあるので注意を要する。

種々の細菌がSMに對する抵抗性を容易に獲得することは知られているが、結核菌も同様にSM耐性菌に成る。Youmans等の試験管内實驗による抵抗性の増加の發表以來、人體の結核症におけるSM耐性菌出現の報告は多い。腎結核に於いてもSM治療による結核菌のSM耐性

出現が報告されている。Emmett等によればSM 1日1g使用6週で約 $\frac{1}{3}$ は耐性菌と成り、120日では結核菌尿を示す全症例とも耐性であるといわれ²⁰⁾、Lattimer等の1日1g、120日治療後の再發例は全症例とも耐性菌であると云う³⁷⁾。耐性菌とは何 γ /cc以上を阻止しない場合を言うのかは人により多少相異があるが、大體10 γ で耐性菌としている人が多い⁵⁰⁾。しかしその耐性菌も對照に生育した結核菌に對する%が問題に成る場合も多いので、固形培地に發育させ對照と比較して何 γ 耐性菌が何%出現したとする方法がよいともいわれている。

尚耐性菌が出現しても治療を繼續すると、臨床的に効果を示す場合も報告されている³⁷⁾⁴⁵⁾。この點については、耐性菌が全結核菌の何%をしめているかということが、臨床効果を左右するのであろう。SM使用例で腎と他臓器から分離した結核菌の耐性が同様に出現するとはかぎらないと言われている。

SM療法後の腎組織像に及ぼす影響については、腎結核の組織像が非常に多様であるので種々言われている。今これ等のうち比較的多くの人々が認め得たことを中心として觀察してみる。

SM治療により、腎結核の病巣には滲出性機轉の抑制と吸収の促進が起り、周局炎が消退する^{76)~79)}。結核結節は縮小、消失の傾向を示し^{76)~78)}、瘢痕治癒する⁷⁷⁾⁷⁸⁾。類上皮細胞及び巨細胞は萎縮變形を示す^{76)~79)}。腎盂と交通ある空洞壁は清浄化を示し、上皮再生を認める^{76)~79)81)84)}。又結核性肉芽内に毛細血管の新生を認める⁷³⁾⁷⁶⁾⁸⁴⁾。

結合組織については増殖が著明であつたと云う報告も認められるが¹²⁾⁸⁰⁾⁸²⁾、又膠原線維の増殖を認める人もある⁸¹⁾。佐々はFibrillosisを示すという⁷⁶⁾。

結核結節はSMにより硬化型を示すという説⁸²⁾に對して、かゝる硬化型には影響がない⁷⁸⁾⁸³⁾か或は少いともいわれている⁸⁴⁾。

その他組織エオジノフイリーを認めている人もあり²⁾、綜合的に治療傾向は認められるけれども完全な閉塞ではないという人もあり³⁹⁾、全く特記すべき變化はないという人もある¹⁶⁾⁵⁸⁾。

Dickは耐性菌が出現すると空洞壁に急性の乾酪性變化を認めるという⁸³⁾。尚彼はSMとPASの併用治療例でFibrosisの増加と急性病變の抑制を認め、その他の變化はSM單獨治療と全く同様であり、PAS、Terramycin, Neomycin等は單にSM耐性菌出現の防止のみの作用であらうという⁸⁴⁾。

2) 膀胱結核

SM治療が膀胱粘膜に著明な効果を示す報告は多數認められる。即ち自覺症状の消失、膀胱鏡所見の改善、菌の消失であり、殊に浅い潰瘍は結核菌尿の存在するにも拘らず治癒することもまれでない。しかしかゝる例ではSM中止により再発を見ることもまれでない。膀胱壁の深層に迄およぶ結核性の變化と、長期にわたる拘縮を示す例では改善を望み得ない場合がある許りか、萎縮膀胱に成ることも多い。

3) 前立腺結核

前立腺結核の際に前立腺内に觸診し得る結節は、SM治療とは無關係に大きく成るし、治療中に新しい結節が現われることもあり、一般に本疾患は乾酪性變化を示すものであるから化学療法の効果は期待し難い。多くの発表も効果不十分としている。たゞ膿瘍が尿道に破れた場合は著効を呈するという⁸¹⁾。

4) 副睾丸結核

副睾丸内の慢性の結核性浸潤には化学療法で効果は期待されず、急性の場合にはSM療法で漸時改善されるものもあるが、これは化学療法をしなくても同等の改善があるもので判定は困難である。たゞSM療法を施行すると皮膚に破壊し難く成るし、難治の瘻孔も治癒せしめ得るという。

以上の事實より、副睾丸結核は化学療法施行のもとに剔除するがよいといわれている。

吸収及び排泄:

米國ではカップ法によるSMの定量法が發表されたが、その後の報告によれば低濃度の測定には稀釋法並に比濁法が用いられており本邦では鳥居等の重層法⁸⁶⁾とカップ法の改善による變法⁸⁷⁾が用いられている。

イ) 血中濃度

カップ法も重層法も殆んど同様な値を報告して居り、著者の重層法による測定も一致している⁸⁸⁾。SM 0.5 g 毎12時間法で注射後30分より1時間は10~40 r/cc 2時間後は急激に減少し、12時間後に痕跡より4 r/cc位になる。

ロ) 尿中濃度

SM尿中排泄については毎12時間 0.5 g 筋注の場合、尿量に左右されてかなりの差はあるけれども、最高1600~1400 r/cc 排泄され、總排泄量は40~90%前後と云われている^{88)~90)}。尚腎機能不全(主として腎炎)の患者では同様な注射で700 r/cc以上は排泄されず、24時間で4.3~26.1%が排泄されるにすぎないと云われている⁹³⁾。

ハ) 臓器内濃度

多くの發表を綜合すると⁹⁰⁾⁹¹⁾⁹²⁾、尿>血清>腎>副睾丸>肺>辜丸の順であるが、腎と血清が反對の報告もある。

ニ) 腎病巣内濃度

著者は石山と共に別除腎病變部のSM濃度を測定した⁸⁸⁾。腎の健康部が一番高く、空洞壁は低濃度であり、空洞内は更に低かつた。その後同様の報告がある⁸⁹⁾⁹⁰⁾。

副作用:

筋肉内注射による局所の疼痛、發赤及び硬結などがあるが、最も重大なものは第8腦神經障害でめまい、耳鳴、頭痛等がある。腎刺激症状として圓柱尿、蛋白尿及び血尿があるが、泌尿器結核の場合は判定が困難な場合もある。過敏反應として、發熱、發疹、皮膚炎、エオジン好性細胞増加等があげられている。

Dihydrostreptomycin (DSM):

DSMはSMの還元型で、試験管内實驗では、阻止力にはSMと殆んど同様か、少々弱いといわれている⁹⁴⁾。

動物實驗はFeldman等⁹⁴⁾により行われ、SM感受性菌感染には効果があるが、SM耐性菌感染にはSMと同様効果が少い。

吸収、排泄に關してもSMと殆んど同様であるといわれている⁹⁵⁾。

米國ではDSMは副作用が少ないが、効果も劣るので結核症には主としてSMが用いられている。Nesbit等の如くDSMを用いている人もある。

副作用として三半器官の障害によるものが最も重大なものである。

本邦ではDSMが配給された關係上、著者のSM治療は主としてDSMによるものである。

B. Paraaminosalicylic Acid

 PAS (2 hydro-4-aminosalicylic Acid) は1902年 Seidal and Bittner によつて合成されたもので⁹⁵⁾、1944年 Lehmann によつて抗結核劑として着目された⁹⁷⁾。

白色結晶形であり、融點は150~151°Cであり、20~25°Cでは0.1%溶解するに過ぎないが、本劑を炭酸ナトリウム又は重曹を以て中和するとPASのNa鹽と成る。Na鹽は水溶性であり、副作用も少い。又近時Ca鹽も用いられている。

Lehmann は Sauton 培地により0.15mg/dlで抗結核

菌作用のあることを知った。その後の最小阻止濃度の發表を綜合すると^{5) 6) 8) 9)} 0.078~0.19mg%である。著者の腎結核患者より分離せる菌についても上述の値に一致している。

Lehmann 等による動物の實驗結核では有効であると報告あり、1944年彼により肺結核患者に使用された。

泌尿生殖器結核については多數例に試みた報告は少ない^{99)~102)}。

1) 腎結核

PASが腎結核に効果を示すと云う報告は、SMと同様に病變初期のもので長期の使用によるものと考えられるが^{100)~102)}、一方短時間の報告では治癒の傾向を認めない例が多い^{99) 100)}。結局PASの單獨療法では効果が不充分である故腎結核治療には現在一般に用いられていない。この點につき Dick はPASの作用をSM耐性の防止以外にはないという⁸⁴⁾。

2) 膀胱結核

膀胱結核については症状の輕快、潰瘍の消失を認める^{99)~102)}。

3) 副辜丸結核及び前立腺結核

効果は不充分なりとする人が多い。

使用量は種々の方法があり、1日量10gより30gの多量を投與する人もあるが、現在米國では12gが普通用いられ、SMと併用されている。尚PASは腎より多量に排泄される故4gでよいとする人もある⁶⁵⁾。期間も人により一定せず休藥期間をおく人もあつたが、現在はSM併用の連續治療が多いようである。又投藥の時間も毎3、毎4、毎6、毎12時間法等がある。

Lehmann は抵抗性の出現を見ないと發表した。實際試験管内で耐性菌の出現を認め難かつたという報告もあるが、PAS使用の肺結核患者より耐性菌を分離した報告もあり¹⁰⁴⁾、腎結核患者からもPAS耐性菌を分離したという報告がある。SMに比して耐性菌の出現が遅いことは事實である。耐性菌による動物實驗では効果は殆んどないといわれている。

吸収及排泄:

PASの定量法にはBratton-Marshall變法¹⁰⁵⁾、Way法¹⁰⁶⁾、Alin 等の方法¹⁰⁷⁾等が行われている。

イ) 血中濃度

發表者により多少の差はあるが2g経口投與で最高7~9mg/dl、3gで11mg/dlに達し、5g服用後は8時間、2~4gでは約6時間、結核菌發育抑制的であるという¹⁰⁸⁾。一方 Brodie はPAS-Na鹽3g、毎3時間経口投與により、血中に6mg/dl維持するけれども、2gでは

3時間後に2mg/dl迄下る故不充分であるという。

ロ) 尿中濃度

経口投與により尿中に排泄されたPASの濃度は測定者により相異があり、10時間以内で85%が排泄されると云う人もあり¹⁰⁶⁾、24時間で40~60%がアセチル化して排泄されるとも云われている¹⁰⁸⁾。その濃度も45~50mg/dlである。

ハ) 臓器内濃度

腎>血液>肺>肝の順であるという¹⁰⁶⁾。

ニ) 腎病巢内濃度

坂本によれば、PASも別除腎の健康部には比較的多量に存在するが、病變部には排泄が不良であるという⁸⁰⁾。

尚PASの排泄を遅延せしめる爲に Caronamide¹⁰⁸⁾ 或は Benemid¹⁰⁹⁾を用い、その血中濃度を2~4倍にしたとの報告がある。

副作用:

胃腸障害として悪心、嘔吐、下痢等が認められるが、Na鹽、更に顆粒PAS、Ca鹽等の出現で比較的少く成つた。腎障害として蛋白尿、血尿、結晶尿等がある。時に發熱と皮膚刺激も認められる。皮疹としては癩痒性の紅斑、中毒性發疹があり、發熱と發疹は全症例2~4%に認められるという。

C. 4-Acetylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone (TBI)

DomagkはSulfathiazoleに抗結核菌作用のあることに着目し、thiosemicarbazoneの結核菌阻止力のあることより、I B Iが最も有効であることを知り、1948年に發表した¹¹¹⁾。

TBIは $\text{CH}_3\text{CONH} \langle \bigcirc \rangle \text{CH} : \text{N} \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2$ の示性式を有し、分解點は230~238°C、分子量は236.28で淡黄色結晶性粉末であり、水、アルコール等に難容である¹¹²⁾。

Domagkによればその試験管内に於ける結核菌の最小阻止濃度は5~3.3r/ccであるという¹¹³⁾。本邦に於ける發表では製品により阻止力が非常に弱いものもあるけれども大體5~20r/cc前後である¹¹⁴⁾。

動物の實驗結核に對して Domagk は非常に有効であると發表したが、米國學派では反對している人もある。

その後ドイツにて1万名の結核症に對する治験が報告され注目に値すると結論された。

1) 腎結核

Boshamer によれば T B I は腎結核に効果を示し、腎病巣は結合組織で置きかえられ、空洞は清浄化する。空洞は結合組織でかこまれるが消失せずに残り、大空洞があつても治療 4 カ月で結核菌尿の消失した例もある。尿所見も全體としては改善する。しかし他臓器に活動性病變がある場合には結核菌尿は消失しない。本剤は手術不能なる症例に最も有意義である¹¹⁵⁾。

しかるに本邦製の T B I による自験例ではドイツ學派の云う程の組織學的効果はみられず、治癒の可能性も少いと思われる。この點について本邦では効果の少いと言う報告も認められる^{116) 117)}。

組織像の變化についての報告をまとめると佐々はその作用は一般に弱く、長期使用例では時に空洞の清浄化、上皮再生のある事を認め、類上皮細胞の萎縮、巨細胞の萎縮を認めるという¹¹⁸⁾。一方空洞壁の結合組織の増加、結核結節の膠原化、器質化を認め、血管の新生をも認めたという報告もある¹¹⁹⁾。

2) 膀胱結核

膀胱の潰瘍、結核結節は極めて高度のものを除いて 1～2 ヶ月内に治癒し、腎より結核菌尿が排泄されていても本剤の経口投與で治癒するという¹¹⁵⁾。此の點に関しては著者の例も本邦の報告も一致する。

3) 前立腺結核及び精囊腺結核

前立腺の空洞には効果が確実ではないが、尿道に排膿した例には効果があるという¹¹⁵⁾。又精囊腺結核に効果があるという人もある。

4) 副睾丸結核

乾酪化が起つていないうちは治癒するといわれ、

Boshamer によれば膿瘍形成のある場合も膿瘍が包囊されて、病巣の進行は停止し、従来 50% に見られた他側への侵襲も防止し得るという¹¹⁵⁾。

使用量は初め 6 週間は 25mg を投與して、副作用に注意しながら最大量 100mg に増量すべきであるという。

吸収及び排泄:

種々の方法により測定した文獻がある。即ち銅錯鹽による方法、Wollenberg 法、W-Chloracetophenone による方法、Wollenberg 變法¹²⁰⁾、Heilmeyer 法¹²¹⁾、インドール加による尿中定量法があるが、方法により、測定値が一定しない。

イ) 血中濃度

経口投與により 4 時間で最高に達し、8 時間で急激に下降し、24 時間で消失するという。

50mg 2 回投與では 0.2mg%, 50mg 4 回投與では 0.4～0.5mg% の血中濃度を持續する故、1 日 100mg 以下では効果を期待し得ないという。

ロ) 尿中濃度

Wollenberg¹²⁰⁾が W-Chloracetophenone と Wallenberg の變法によつて測定した値も相當の差が認められている。測定法による相異については Simos 等の報告もある。

結論として T B I の吸収、排泄は微量であるために良い方法がなく、個人差も強いものであろう。

ドイツ學派によれば抵抗性は出現しないと發表したが、その後試験管内實驗でも、人體より分離せる菌も抵抗性の出現を報告して居り^{122) 133)}、著者は長期の T B I 單獨治療の腎結核患者より耐性 100r/cc のものを認めた。

副作用:

胃腸障害としては食欲不振、悪心、嘔吐等であり、腦障害としては頭痛及び腦壓亢進の症狀が多い。その他蛋白尿、結膜炎、發疹を示しヘモグロビン及び赤血球の減少、血清ビルルビンの増加、尿中ウロビリノーゲン、ウロビリンの排泄増加を認める。又注意すべきことは白血球の減少とアグロマトトーゼである。時に出血時間、凝固時間の延長と肝障害を認める。

本剤は効果が不充分で、副作用が強いので、アメリカでは殆んど使用されず、ドイツ學派で一部使用しているにすぎない。

D. 4 (P-Ethylsulfonal benzaldehyde thiosomicarbazone) (P54 [森永製薬] と略す)

1949 年英國の Hoggarth 等により本剤がマウスの實驗結核に於て T B I より強力であると發表された¹²⁴⁾。

本剤は $C_2H_5 \cdot SO_2 \cdot \langle \text{Benzene Ring} \rangle \cdot CH : N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$ なる示性式で、帶黄白色粉末である。血中濃度も高く且つ長く維持されるという。

試験管内實驗による最少阻止濃度は 2.0 $\mu\text{g/ml}$ である^{125) 126)}。本邦に於ける試験管内實驗でも T B I より阻止力が劣っている。

北本等¹²⁷⁾は肺結核に使用して効果を得たという。著者の少數例の泌尿器結核に應用した効果は、T B I と同様で S M 等に比較して劣っている。

副作用として胃腸障害、頭痛、白血球減少等が報告されている¹²⁸⁾。

E. Isonicotinic acid hydrazide (INAH)

本剤はTBIの出現後、その副作用が強いために thio-semicarbazone 誘導體の研究が行われた結果、米國の Hoffman La Roche⁽²⁹⁾ 及び Squibb⁽³⁰⁾⁽³¹⁾ の兩社にて無關係に isonicotinic acid 誘導體中に hydrazide が最も有効であることを知り1952年の初めに發表された。

又ドイツでは Domagk が Conteben の改良研究中に稍々おくれて同じ藥品の有効なることを知り Neoteben と名命して1952年5月に治験例を發表した⁽³²⁾。

本剤は左の如き化學構造を有する白色針狀結晶で水に容易にとけ安定である。

結核菌最小阻止濃度は H37 Rv 株に於て 0.02~0.06 γ /cc であるといわれている^{(29)~(35)}、腎結核より分離した菌については岩崎の報告がある⁽³⁵⁾。

米國及びドイツで動物の實驗結核に有効であることが判り、人體に應用されるに到つた。

人體の結核症に有効であるという發表は多數あるが、泌尿生殖器結核に關する報告は次の通りである^{(35)~(38)}。

1) 腎結核

尿所見の改善、結核菌尿の消失、腎空洞の縮少等の有効な報告は多く、尿培養でも結核菌陰性と成り、SM耐性菌にも有効である。しかし2~8週間の治療で耐性菌が出現する。又治療前にも耐性の存在する例もあるという⁽³⁸⁾。兩側腎結核で健康なる腎錐體が僅か2個しかない血中殘餘窒素の上昇した症例に本剤を使用して血中殘餘窒素が正常に復したという⁽³⁸⁾。

耐性菌の出現は上述したが、耐性菌が出現すると効果も不十分に成る。本剤の耐性を何 γ /cc とするかについては10 γ /ccと主張するものもあり、1 γ /ccと云うものもある。要するに効果が不十分に成つた場合が問題に成るのであろう。

組織像⁽¹¹⁸⁾⁽¹³⁹⁾に對する影響としては滲出性局局炎の消退、類上皮細胞の變形萎縮、潰瘍面の清浄化、上皮再生が認められている。これを Dick は急性乾酪病巣の吸収、類上皮細胞の萎縮、上皮細胞の成熟とし、その他病巣周邊部の血管新生、結合織の消失をも報告している。尚彼は耐性菌が出現すると、空洞壁に結核性病變が再燃するといふ⁽¹⁴⁰⁾。

又 Dick は SM と INAH の併用例について、SM より INAH の影響が強く表われて、INAH 單獨と殆んど同様の組織像を示し、乾酪巢の吸収が著明で、病巣内に出血が多いという。

2) 膀胱結核

本剤が膀胱結核に著効を呈することは、すでに幾多の報告があり、SM に比肩し得る藥劑である。

3) 副睪丸結核・前立腺結核・精囊腺結核

これ等には効果が不充分なりと思われる報告に接するのみである。

吸収及び排泄:

定量法については當教室より發表がある⁽³⁷⁾。

1) 血中濃度

3 mg/kg 投與により血中濃度は 1~3.5 γ /cc に昇り、1~6 時間で最高と成り、約12時間は有効濃度を保つという。

ロ) 尿中濃度

3 mg/kg 投與後 24 時間で大略 50~70% 尿中に排泄される。その濃度は14時間迄は 47~191 γ /cc の高値と示すという。

ハ) 臓器内濃度

腎組織と血液は殆んど同値であり、肝及び肺臓ははるかにひくいという。

ニ) 腎病巣内濃度

INAH も他の藥劑と同様に剔除腎の健康部には比較的高濃度に存在するが、腎病巣部には低濃度である。

副作用:

めまい、頭痛、耳鳴、反射亢進、下肢痙攣、睡氣、不眠、視覺障害、排尿開始遲延、蛋白尿、精神障害が報告されている。腎機能の悪い患者は特に痙攣に注意すべきであるといわれている⁽³⁸⁾。

使用量については INAH は普通 3~5 mg/kg の割合で投與するが、7 mg/kg でも副作用のない場合が多いので 300~400mg の投與も可能である。

F. Sodium isonicotinyl hydrazide methansulfonate (IHMS)

INAH の出現後、その誘導體の研究は非常に盛んに成り、種々の誘導體が發表され、本邦に於いても IHMS が登場した。本剤は左の如き構造式を有する白色の結晶性粉末であり、水によく溶ける。

北本⁽¹⁴¹⁾によれば H37 Rv 株による結核菌最少阻止濃度は 0.5 γ /u 前後である。

動物の實驗結核も INAH に匹敵するといわれて居

り、次いで人體の結核症に應用された。

1) 腎結核

既に當教室より報告されている通り⁴²⁾, 腎結核患者に使用して, 尿所見, インチゴカルミン排泄時間, 腎盂像にも好影響をあたえている。

2) 膀胱結核

膀胱症状の改善, 粘膜の結核性變化に及ぼす影響は I NAH と匹敵するという。

使用量は 15~30mg/kg であり, 従つて成人では 500mg~1000mg にあたる。

尚 IHMS 中に含まれる I NAH は次の式から求められる。

$$\frac{\text{I NAH 量}}{\text{IHMS 量}} = \frac{\text{I NAH 分子量 (137)}}{\text{IHMS 分子量 (271)}} \times 2$$

吸収及び排泄

本剤の吸収及び排泄 I NAH と同様の方法を用いて測定可能であるといわれる。

G. 併用療法

現在主として用いられる抗結核剤について述べてきたが, このうち著効を呈するのは, SM と I NAH (IHMS を含む) である。しかし, これ等はいずれも耐性菌の出現しやすい傾向があり, 耐性の出現と共に効果は不十分に成るか, 場合により無効になる缺點がある。従つて現在はこれ等の薬剤を併用して, 耐性の出現を阻止して最も有効に治療する必要があるといわれている。これには當然種々の組合せがあり, 且つ好みがある。例えば米英学派は SM を中心とし, ドイツ学派は TBI をも使用する。これらの方法と期間を列挙して見よう。

Nesbit 等⁴⁶⁾は D SM 1 日 2 g と PAS 1 日 12~15 g を使用し 90 日間を 1 クールとする。Lattimer 等³⁷⁾は最初 SM 1.0 毎日と PAS 12 g 毎日 90 日間を使用した, その後 SM の毎 3 日に 1 g と PAS 12 g 毎日の間歇療法を主張して場合により SM を増量するという³⁸⁾。この方法は賛成者が多い。

又 SM 毎日 1 g と PAS 1 日 12~20 g を併用し 120 日間使用する人もある。

Alken 等¹¹⁾は SM 1 日 1 g に PAS 10 g 以上を併用し, SM は 30 g を 2 ヶ月間隔で 3 回行う。

Cappellin¹⁶⁾は SM 1 日 1 g と PAS 12~16 g に Moolgrol 毎日 1 cc の併用を施行している。

Ljunggren⁴¹⁾は PAS 毎日 10 g を用い, それに D SM 2 日に 1 g と TBI 0.1 g を併用し, Otto⁵¹⁾は毎日 TBI 0.2 g と PAS 8~10 g とを併用する。

又 Ross⁵⁵⁾は SM 1 日 2 g と I NAH 250mg 毎日 14 日使用し, 次いで TBI 100~150mg と PAS 7 g 14 日間の交互使用を, Petković⁵²⁾ は SM と PAS, SM と I NAH, PAS と I NAH と交互に使用している。

尚この他に SM と Chaulmoogra 油を用いる人もある^{20) 57)}。

要するにこれ等の方法は耐性の出現を極力抑えて, 副作用を少くし, 臨床効果を出来るだけあげるために用いられるものであつて, その人の好みの薬剤を使用するのは當然である。従つて今後種々の薬剤が出現すれば, 更に色々な併用方法が行われるであろうし, 又それによつて治療は進歩するものと考えられる。

III. 自家實驗

A. 治療成績

第 I 節 腎結核

腎結核 155 例に化學療法を施行し, その尿所見, インチゴカルミン排泄試験, 腎盂像への影響を観察し, 腎切除施行例については, その一部は化學療法の腎組織像に及ぼす影響を検索し, 腎組織像と臨床所見, 腎病變, 腎内容及び結核菌の有無等の關係について觀察した。

(1) 症例

施行した化學療法により症例を分類し, 手術未施行例と腎切除施行例に分けた (第 1 表)。

これ等を性別, 年齢別及び患側別に分類表示する (第 2, 3 表)。

(2) 使用量

SM は 1 日 1 g (毎 12 時間 0.5 g) 筋肉内注射を行つた。TBI は初め 1 日 25mg を 2~3 回に分服し, 副作用のない場合は漸増量し, 100~200mg に及んだ。P54 は TBI に準じた。I NAH は最初 5~7 日 100mg 次いで 200mg を 1 日 3 回に分服したが, 副作用が少ないので最初より 300mg を用いた例もある。IHMS は最初 500~750mg を 1 日 3 回に分服し, 1 g に増量したが, 最初より 1 g を使用した例もある。併用例については種々の組合せて施行したので比較し得ない例もある。このうち SM 0.5 g 毎 12 時間筋注と毎日 PAS 10 g 使用を併用 (1) とし, SM 1 g 週 2 回筋注, 毎日 PAS 10 g 投與を併用 (2) として比較した。

(3) 尿所見

尿所見については使用前と使用後の尿の混濁, 蛋白, 白血球及び結核菌の變化について検索した結果は次の表に示す (第 4 表 a 及び b.)。

第1表 腎結核患者各種化学療法施行例

症例	種類	SM	TBI	P54	INAH	IHMS	併用例	合 計
腎 剔 未 施 行 例		5	11	5	20	9	23	73
腎 剔 除 例		15	14	1	18	10	24	82
合 計		20	25	6	38	19	47	155

第2表 性別・年齢別

種 類	年 齢		1～9	10～19	20～29	30～39	40～49	50～59	60～	合 計
	性									
SM	♂		0	2	5	6	0	0	0	13
	♀		0	0	5	0	2	0	0	7
TBI *(P54)	♂		0	2	8(3)	6(1)	0	1	0	17(4)
	♀		0	0	4(2)	2	2	0	0	8(2)
INAH	♂		0	4	5	10	2	2	0	23
	♀		0	3	6	4	2	0	0	15
IHMS	♂		0	0	7	3	2	1	0	13
	♀		0	0	2	2	2	0	0	6
併用例	♂		0	1	8	5	5	0	0	19
	♀		0	4	9	7	2	4	0	26

* カッコ内はP54症例である。

第3表 腎結核の種類及び患側

疾患種類	患 側	SM	TBI	P54	INAH	IHMS	併用例	合 計
1 側腎結核	右 側	8	8	2	13	10	10	51
	左 側	6	7	0	11	7	11	42
兩 腎 結 核	—	4	3	3	5	2	17	34
残 腎 結 核	右 側	1	2	0	6	0	3	12
	左 側	0	2	0	1	0	4	7
腎結核の疑	—	1	3	1	2	0	2	9
合 計		20	25	6	38	19	47	155

尿所見の全般的改善が現われるに要したg数及び日数について比較すると、SMは20g～30g（20～30日）、TBIは約6g（100日前後）であるが不確實であり、INAHは3～6g（15～30日）、IHMSは20～30g（30日前後）、併用（1）は20～30日、併用（2）は40～60日位である。

但しINAH、IHMSでは一時改善した尿所見がが再び悪化する場合を認める。恐らくこれは耐性と関係があるものと思われる。

尿所見の改善はSM、併用（1）、INAH、IHMSの間に殆んど優劣の差を認めず、併用（2）は稍々遅く、TBI、P54は明らかに効果がおとつているものと考えられる。

全症例を通じて尿所見の改善は一般に腎機能の良好

な、腎病巣の軽度の症例程顯著であつた。

（4）インヂゴカルミン排泄試験

SM施行例では特に著明な影響は認められなかつたが、2例に排泄時間の短縮を認めた。TBIも2例に排泄時間が稍々短縮した。しかし、INAHの3例、IHMSの3例には著明な排泄時間の短縮が起つた。併用（2）では5例に著明な改善を認めている。改善の起つた日数はSMの40及び55日、INAHの20～60日、IHMSの17～60日、併用（2）の40～60日である。一般に比較的長期の日数を要するものであるが、INAH、IHMSは稍々早く起るようである。

（5）腎盂像に對する影響

SMは約20%に改善を示すといわれているが、著者の例ではSM33g使用例に稍々改善を認めた程度で、TB

Iには改善例がなく、I NAHの60日使用例に1例、I HMSの60～120日使用例に3例の改善を認めた。併用例には比較的改善例が多く認められ、併用(2)に3例、I NAH+SMに3例、PAS+I HMSに2例の改善例がある。これ等はいずれも60日以上の使用例であり、病變の軽度の症例のうち長期化学療法例に多い。

(6) 腎組織像に及ぼす影響

腎結核がその時期、病型により非常に複雑な組織像を示すことは既に知られている。従つてその組織像に対する化学療法の影響を判定するのは困難な點も少くないが、未治療を対照として、これに認められない組織像で、化学療法による影響と思われる點を觀察した。

用いた標本は Haematoxylin-Eosin染色、Van Gieson染色、Azan 染色及び鍍銀法によるものである。

a) 腎空洞乃至腎潰瘍

(i) 未治療例(寫真1)

對照の未治療例は潰瘍面には厚く乾酪物質が附着し、類上皮細胞層は乾酪物質へ移行し、銀好線維も壊死層内への移行が認められ、その間に明らかな區別が認められず、滲出性の周局炎が存在し、周囲には急性結核性病變が認められる場合も多い。結核性肉芽内には毛細血管の新生はない。

(ii) SM使用例(寫真2)

乾酪物質は潰瘍面の清浄化に従い水分を消失し、剝脱して少く成つて行く。SM15g使用で乾酪物質の剝脱を認め、空洞壁の清浄化が起る。15～20g使用せるもので清浄化された例にはその空洞表面に上皮再生の認められるものがあり、30g以上の例ではそれが屢々認められる。類上皮細胞層は15g以上使用例で著明な萎縮が見られ、類上皮細胞層が薄く成り、巨細胞も萎縮變形して定型的な Langhans 氏巨細胞の型を失う例も多い。周囲の滲出性炎症の停止、周局炎の消退は5～10gで起り明瞭な膠原線維の分割は形成されず、或る程度以上の使用例は細胞層が殆んど正常腎組織と接して居り、病變の進展は停止している。結核性肉芽内に血管の新生を認める例もある。

(iii) TBI使用例(寫真3)

SMと同様に空洞壁の乾酪物質は、表面の清浄化に従い減少してくるが、これが明らかに成るのは4.35g(99日)使用後の例で、清浄化に伴い一部に上皮の再生が起る。上述の例より上皮再生が起っているが、8.1g(110日)位使用した例で明らかに成る。類上皮細胞層も萎縮するが、これは2.05g(50日)使用の例で認められ、

4.53g或はそれ以上の例で明らかに成るがSMに比して弱い。類上皮細胞、巨細胞も萎縮する。膠原線維の分割形成は試められない。病變周囲の滲出性の炎症の消退は2g(38日)の例に認められる。しかし、5.2g(46日)使用例で滲出性炎症の消退しない例も認められ、SMに比して非常に効果が弱いものと思われる。

(iv) I NAH使用例(寫真4,5)

本剤も腎盂と交通ある空洞は、乾酪物質の減少と表面の清浄化を起す。2.5g(15日)使用で清浄化が認められ、清浄化された潰瘍面には3.5g(30日)で上皮再生を認めた例もあるが、確實に成るのは4.5g以上の使用例である。類上皮細胞層の萎縮空洞化は0.5g(5日)使用例で既に起り初め、2.5g(15日)以上の使用で著明に成る。巨細胞も萎縮するが類上皮細胞より遅く、類上皮細胞消失後も残存する。又明瞭な膠原線維の形成は認められず、炎症性滲出は1.5g(10日)の使用で消退する。結核性肉芽組織内え著明な血管新生を認める例もある。

(v) I HMS使用例(寫真6,7)

I HMS 15g(20日)で乾酪物質の剝脱、空洞表面の清浄化が起り、且つ上皮の再生を認めた例もあるが、清浄化と上皮再生が確實に成るのは48g(48日)以上であつた。類上皮細胞層の萎縮、空洞化も15g(20日)で起り、周局炎も消退している。恐らく本剤とI NAHとの間には本質的には差がなく、もしあるとしても多分量的なものと考えられる。

b) 腎實質内の結核結節

(i) 未使用例

結核結節は類上皮細胞結節と中心に乾酪巢を有するものとがある。これ等の結節中の類上皮細胞及び巨細胞は多くは定型的であり、周囲には著明な周局炎の存在する場合が多い。結節の銀好線維の状態は種々であり、慢性化を示した場合は比較的多い。

(ii) SM使用例(寫真8)

結核結節の周局炎は10g位で消退し、15g使用例ではその類上皮細胞が萎縮し、やせた状態になり、原形質も狭く成る。類上皮細胞結節は全體として粗に成り萎縮、縮小する。巨細胞も定型的な Langhans 氏型をとらなく成る。結節内の銀好線維の増殖は認められず、周囲の膠原線維の被囊形成も見られない。結節内の乾酪物質は乾燥固化し、20g以上の例は乾酪物質内に不規則な間隙を生じ、時に壊死前の構造を示すものがあり、周囲より淋

第5表 剔除腎組織に及ぼす影響その他

a. SM.

姓 名	性別・年齢	患側	使用量 (日数)	I.P. 20分 排泄	イン デ キ ス	空 洞 壁					腎實質内 結核結節			効果 果	剔除 重量 (g)	病 變	空洞 内容	(肉 眼的)	同左 結核	同左 結核	菌 (顯 微)	菌 (培 養)	剔除 前 尿 球	中 白 血 球	備 考
						乾酪物質	清淨化	上皮再生	類胞上皮萎縮	周局炎	周局炎	類胞上皮萎縮	新結し節												
1. 小○	21 ♂	兩 (右)	94 g (94)	無	無	—	Ⅲ	Ⅲ	+	—	—	Ⅲ	—	Ⅲ	175	Ⅳ	黄色水様	Ⅲ	+	+	+	+	TBI 2.5 g 併用		
2. 岡○	16 ♀	右	46 g (46)	—	不良	—	Ⅲ	+	+	—	—	Ⅲ	—	+	130	Ⅱ	黄色	+	+	+	+	+	TBI 4.5 g 併用		
3. 遠○	26 ♂	左	42 g (42)	無	無	Ⅲ	—	—	Ⅲ	±				±	350	Ⅳ	膿様	Ⅲ	Ⅲ	±	±	±			
4. 笛	35 ♂	右	37 g (37)	不良	稍 不良	Ⅲ	±	—	+	—	—	Ⅲ	—	+	260	Ⅳ	黄色	±	—	±	±	±			
5. 高○	35 ♂	右	33 g (33)	無	無	+	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ	—	—	+	—	+	340	Ⅳ	膿様	Ⅲ	Ⅲ	+	+	+			
6. 松○	23 ♂	左	30 g (30)	無	無	Ⅲ	—	—	+	±	±	±	—	±	610	Ⅳ	膿様	Ⅲ	Ⅲ	—	—	—	閉塞		
7. 柳○	22 ♀	右	28 g (28)	良好	正常	—	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ	—	—	Ⅲ	—	Ⅲ	145	Ⅱ	水様	+	+	—	—	—			
8. 藤○	23 ♀	右	26 g (26)	稍 不良	稍 不良	—	+	+	Ⅲ	—	—	Ⅲ	—	Ⅲ	170	Ⅲ	水様	Ⅲ	—	—	—	—			
9. 和○	40 ♀	右	15 g (15)	—	稍 不良	—	+	+	Ⅲ	—	—	Ⅲ	—	+	140	Ⅱ	水様	+	+	±	±	±			
10. 田○	27 ♂	右	12 g (12)	不良	無	Ⅲ	+	+	—	±				±	125	Ⅲ	黄色水様	+	+	+	+	+			
11. 丸○	37 ♂	右	10 g (10)	良好	正常	Ⅲ	—	—	±	—	—	+	—	±	160	Ⅳ	膿様	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ			
12. 筑○	19 ♂	左	6 g (6)	不良	無	Ⅲ	—	—	+	+				—	291	Ⅳ	膿様	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ			
13. 井○	41 ♀	左	2 g (2)	無	無	Ⅲ	—	—	—	+	+	—	—	—	70	Ⅲ	膿様	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ			
14. 高○	18 ♂	右	60 g (60)	不良	無	—	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ	—	—	Ⅲ	—	Ⅲ	150	Ⅲ	膿様	+	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ			
15. 大○	25 ♂	右	32 g (32)	—	稍 不良	—	Ⅲ	Ⅲ	+	—	—	Ⅲ	—	Ⅲ	150	Ⅲ	膿様	+	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ			
16. 塩○	25 ♂	左	23 g (23)	—	正常	—	Ⅲ	+	Ⅲ	—	—	Ⅲ	—	Ⅲ	145	Ⅱ	膿様	+	Ⅲ	±	±	±			
17. 山○	23 ♂	右	10 g (10)	不良	無	±	—	—	—	±	±	±	—	—	390	Ⅳ	膿様	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ			

註：1～13迄は剔除直前使用例，14～17迄は剔除前数カ月の間に使用

巴球の侵入を見る。

(iii) TBI 使用例

或る程度使用した例では周局炎の消退を認めるが，SM程顯著でない。しかしその類上皮細胞及び巨細胞にも萎縮する傾向は認められる。結核結節も縮小の傾向を認めるが，しばしば同一標本内にも縮小しない結節が混在するも例ある。結節周囲の膠原線維の被囊形成は明かでないが，長期の使用により周囲の進展傾向はなくなるものと考えられる。しかしSMに比してその程度は極めて弱いものと考えられる。

(iv) INAH 使用例 (写真9)

周局炎は 0.5 g (5日) で減退し，1 g (10日) 以上では殆んど認められない。類上皮細胞の萎縮，空泡形成は 0.5 g で起りはじめ，1.5 g (15日) の使用量で顯著に成る。2～3 g (20日) 以上の例では類上皮細胞の消退して行く像が認められる。しかし巨細胞は残存している。乾酪巣の修理反応はSMと同様である。

(v) IHMS 使用例 (写真10)

周局炎はほとんど全症例に消失して居り，類上皮細胞，巨細胞の萎縮も大體全症例に認められる。これ等の點に

第5表 b. TBI 及び P54

姓 名	性別・年齢	患側	使用量 (日数)	I.P. 20分排泄	インデ コ泄	空 洞 壁					腎實質内 結核結節		効果	別重 除量(g)	病變	空洞内容 (肉眼的)	同左結核	菌(顯)	菌(培)	別除前尿	中白血球	備考
						乾酪物質	清淨化	上皮再生	類上皮萎縮	周局炎	周局炎	類上皮萎縮										
1. 岡○	36♀	左	15.36g (166)	—	稍不良	++	+	—	+	+	—	++	—	++	140	Ⅲ	黄色水様	+	施行せず	—	SM 10g 併用	
2. 内○	20♂	右	10.2g (160)	良好	正常	±	++	++	++	—	—	+	—	++	95	Ⅱ	黄色水様	+	+	+		
3. 中○	24♂	左	8.2g (110)	無	無	±	++	++	++	—	—	+	—	++	180	Ⅳ	膿様	+	++	+		
4. 内○	54♂	左	6.0g (99)	稍不良	稍不良	—	++	++	++	—				+	170	Ⅲ	黄色水様	+	++	±		
5. 野○	27♀	左	5.2g (46)	同上	無	++	++	—	—	±	±	+	+	—	210	Ⅳ	膿様	++	++	+		
6. 關○	32♂	右	2.5g (38)	—	稍不良	+	+	—	++	+	±	++	—	+	135	Ⅱ	膿様	+	++	+		
7. 長○	26♀	右	1.65g (39)	無	無	++	—	—	+	—	—	±	—	±	116	Ⅳ	乾酪様	+	+	+		
8. 安○	23♀	右	1.5g (48)	同上	同上	++	—	—	—	+	+	—	—	—	585	Ⅳ	膿様	++	++	++		
9. 中○	27♂	右	1.45g (37)	—	無	++	—	—	—	+	+	—	—	—	125	Ⅱ	膿様	++	++	++		
10. 辻○	35♂	左	1.05g (40)	不良	正常	++	—	—	—	+	+	+	—	—	280	Ⅲ	膿様	++	++	++		
11. 杉○	19♀	右	0.75g (32)	良好	正常	++	—	—	—	+	+	—	—	—	125	Ⅱ	黄色水様	+	++	+		
12. 白○	40♀	右	0.47g (19)	無	無	++	—	—	—	+	+	—	—	—	240	Ⅳ	膿様	++	++	++		
13. 豊○	21♀	左	0.4g (4)	—	不良	++	—	—	—	+				—	370	Ⅳ	膿様	++	++	++		
14. 菊○	32♂	左	0.4g (4)	—	正常	++	—	—	—	±	+	—	—	—	220	Ⅲ	乾酪様	++	++	++		
15. 橋○	42♀	右	0.35g (13)	稍不良	無	++	—	—	—	+	+	—	—	—	160	Ⅲ	膿様	++	++	++		
16. 山○	22♀	右	0.5g (17)	無	無	++	—	—	—	±	±	—	—	—	280	Ⅳ	膿様	++	++	++		

註 16は P54使用例

關しては I N A H 例と全く同様であり、周囲の膠原線維も認められない。

小括：以上の影響を空洞壁、腎實質に分け、空洞壁では空洞表面の乾酪物質の存在、清淨化、上皮再生、類上皮細胞層の萎縮、滲出性周局炎の存在について、腎實質内結核結節については周局炎の存在、類上皮細胞の萎縮、新しい結節の新生等について表示する（第5表 a～d）。

(7) 別除腎機能及び病變

別除腎の機能について、インデゴカルミン排泄試験の排泄時間と靜脈性腎盂像（I.P.）により、これを比較して見た。

インデゴカルミン排泄は、その排泄時間により正常、稍々不良、不良、無の4つに分け、I.P.については注射後20分の排泄像について良好、稍々不良、不良、無とに分けた（第5表）。

次に別除腎の病變を Lattimer の分類²⁴⁾により 0～4 群に分けた。即ち 0群は小病巣といわれる腎盂像に病變の認められないもので腎尿に結核菌陽性群、Ⅰ群は腎尿に結核菌陽性で腎盂像に輕微な變化があり腎杯の破壊の疑ある例、Ⅱ群は1個の腎杯に破壊像あり、結核菌陽性例、Ⅰ及びⅡ群は又中病巣ともいわれる。Ⅲ群は2個の腎杯が結核性の破壊を示す例、Ⅳ群は3個以上の腎杯の結核性の破壊を示す例であり、Ⅲ及びⅣ群は大病巣といわれる。これ等により上述の組織像えの影響を比較するた

第5表 c. INAH

姓 名	性別・年齢	患側	使用量 (日数)	I.P. 20分 排泄	イン デ ゴ ル ミ ン 排 泄	空 洞 壁					腎實質内 結核結節			效 果	剔 除 量 (g)	病 變	空 洞 内 容 (肉 眼 的)	同 左 結 核	同 左 結 核	同 左 結 核	剔 除 前 尿 球	中 白 血 球	備 考
						乾 酪 物 質	清 淨 化	上 皮 再 生	類 上 皮 萎 縮	周 局 炎	周 局 炎	類 上 皮 萎 縮	新 結 核										
1. 石○	17 ♂	右	24.5g (118)	稍 [△] 不良	正常	+	++	++	++	+	-	+	-	++	165	Ⅱ	水様	-	-	-	-	SM20g 使用後	
2. 片○	39 ♂	右	14.65g (90)	正常	正常	+	-	-	++	-				++	135	Ⅱ	膿様	+	+	+	+		
3. 鶴○	34 ♂	右	14.3g (80)	無	不良	+	++	+	++	±	-	++	-	±	200	Ⅳ	黄色	-	-	-	-		
4. 鈴○	37 ♀	右	13.75g (70)	無	無	++	±	-	++	-	-	+	-	±	105	Ⅲ	血性	+	+	+	±		
5. 田○	23 ♀	左	7.0g (32)	不良	無	++	±	-	++	±	-	++	-	++	180	Ⅲ	血性	+	+	+	±		
6. 今○	21 ♂	右	6.8g (31)	不良	無	+	±	±	++	-	-	++	-	+	300	Ⅳ	膿様	+	++	+	+		
7. 大○	53 ♂	右	5.25g (36)	稍 [△] 不良	正常	+	-	-	+	±	±	+	-	±	160	Ⅲ	黄色	+	施行 せず	-	-		
8. 荒○	17 ♂	左	5.0g (20)	無	無	++	-	-	++	-	±	+	-	±	220	Ⅳ	膿様	+	++	++	++		
9. 浅○	36 ♀	左	4.5g (26)	不良	無	++	±	±	++	-	-	+	-	+	170	Ⅲ	膿様	+	++	+	+		
10. 宮○	19 ♂	左	4.4g (29)	不良	無	++	±	-	++	-	-	+	-	±	400	Ⅳ	膿様	++	+	+	+		
11. 染○	21 ♂	右	3.5g (30)	-	稍 [△] 不良	+	++	++	++	-	-	++	-	++	180	Ⅲ	黄色 水様	+	+	+	±		
12. 溝○	47 ♀	左	2.5g (15)	不良	正常	+	++	-	++	-	-	++	-	+	150	Ⅲ	黄色 水様	+	+	+	+		
13. 平○	26 ♂	右	2.0g (20)	無	無	++	-	-	±	+	-	-	-	-	490	Ⅳ	膿様	++	++	++	++		
14. 針○	18 ♀	左	1.7g (18)	無	無	++	-	-	±	-	-	±	-	-	160	Ⅲ	膿様	++	++	+	+		
15. 黒○	27 ♂	左	1.5g (10)	稍 [△] 不良	稍 [△] 不良	+	-	-	+	-	-	+	-	±	170	Ⅲ	膿様	+	+	+	+		
16. 床○	23 ♀	右	0.7g (8)	無	無	±	-	-	±	±	±	±	-	-	190	Ⅳ	膿様	++	++	++	++		
17. 鍋○	25 ♂	左	0.7g (7)	正常	正常	±	-	-	+	+	+	±	-	-	部分的 腎剔除	-	-	+	+	±	±		
18. 森○	25 ♂	右	0.5g (5)	無	無	++	-	-	+	±	+	±	-	-		200	Ⅳ	膿様	++	++	++	++	

めに第5表に示す。

(8) 腎空洞内容、空洞内結核菌の有無、培養成績、剔除直前の尿中の白血球。

剔除せる腎臓の空洞内容、空洞内容中の結核菌の有無、培養成績を検索した結果を同じく第5表に示す。

第5表を見ると、腎剔除術施行例であるから勿論 0群は存在しないし、又I群も存在せず、Ⅱ—Ⅳ群に属している。次にこれ等を比較検討する。

a) 腎組織に及ぼす影響

すべての抗結核剤が効果を示すには、腎病巣が軽度の

場合に著明である。例えばⅣ群の症例では比較的多量の抗結核剤使用にもかかわらず、一般に充分な効果が組織像に表われない。しかしⅡ群に属する症例は空洞壁の清浄化、上皮再生、類上皮細胞の萎縮を認める場合が多い。又インヂゴカルミン、I.P.の排泄による腎機能検査で、腎機能が比較的良好に保持されていると思われる症例では、上述の變化が明らかである。従つて腎病變が高度となり、腎機能が低下すれば、化学療法は奏効し難くなる。即ちこのような症例では抗結核剤が病變部に滲透しないためであろう。著者及び石山はSMについて、教

第5表 d. IHMS

姓 名	性 別・ 年 齢	患 側	使用量 (日數)	I.P. 20分 排泄	イン チゲ 排泄	空 洞 壁					腎實質内節 結核新節			效 果	別 除 腎 重 量 (g)	病 變	空洞 内容 (肉 眼 的)	同 左 結 核	菌 (懸 濁)	菌 (培 植)	中 除 前 尿 球	備 考
						乾 酪 物 質	清 淨 化	上 皮 再 生	類 胞 上 皮 萎 縮	周 局 炎	周 局 炎	類 胞 上 皮 萎 縮	新 結 核									
1. 岡○	44 ♀	右	132 g (140)	良好	稍々不良	±	Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ	—	—	Ⅲ	—	Ⅲ	150	Ⅲ	水様	—	—	—		
2. 川○	22 ♀	右	95 g (180)	不良	無	+	Ⅱ	+	Ⅲ	—	—	Ⅱ	—	Ⅱ	140	Ⅲ	黃色 水様	Ⅱ	+	+	PAS 1,328 g 併用	
3. 伊○	20 ♂	左	62 g (90)	良好	正常	±	Ⅲ	Ⅱ	Ⅲ	—	—	Ⅲ	—	Ⅲ	160	Ⅲ	黃色 水様	Ⅱ	—	±		
4. 須○	41 ♂	左	51 g (51)	不良	不良	+	+	+	+	—	—	+	—	+	270	Ⅳ	黃色 水様	+	+	+	SM 3 g PAS 60 g 併用	
5. 加○	28 ♂	右	49 g (49)	不良	無	±	Ⅱ	+	Ⅲ	—	—	Ⅱ	—	Ⅱ	320	Ⅳ	黃色 水様	Ⅱ	+	+		
6. 植○	30 ♀	右	48 g (48)	稍々不良	稍々不良	+	+	+	Ⅲ	—	—	Ⅲ	—	Ⅱ	315	Ⅳ	黃色 水様	+	+	±		
7. 春○	38 ♂	右	46 g (46)	不良	無	+	+	—	Ⅲ	—	—	—	—	+	410	Ⅳ	黃色 水様	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ	SM, PAS, TBI 併用	
8. 大○	28 ♀	右	46 g (49)	不良	無	+	+	+	Ⅱ	—	—	+	—	+	380	Ⅳ	膿様	Ⅱ	Ⅱ	+		
9. 小○	23 ♀	右	26.5 g (36)	不良	無	+	—	—	+	—	—	+	—	±	165	Ⅳ	膿様	+	Ⅱ	+	INAH 2.1 g 後	
10. 瀬○	43 ♂	右	26.2 g (28)	不良	不良	+	+	+	+	—	—	Ⅱ	—	Ⅱ	170	Ⅲ	膿様	+	+	±		
11. 吉○	25 ♂	左	24 g (24)	良好	不良	+	±	—	Ⅱ	—	—	+	—	+	200	Ⅲ	膿様	Ⅱ	+	±		
12. 足○	53 ♀	左	19 g (19)	不良	無	+	—	—	+	—	—	+	—	±	135	Ⅳ	膿様	+	+	+	PAS 190 g 併用	
13. 山○	12 ♀	右	16 g (40)	無	無	+	+	—	Ⅱ	—	—	Ⅱ	—	+	150	Ⅲ	膿様	Ⅱ	Ⅱ	+	PAS 160 g 併用	
14. 大○	33 ♀	左	15 g (20)	不良	無	+	+	+	+	—	—	+	—	±	320	Ⅳ	膿様	Ⅱ	Ⅲ	+		
15. 三○	18 ♂	左	6 g (24)	不良	正常	Ⅱ	—	—	±	—	—	+	—	—	390	Ⅳ	膿様	Ⅱ	Ⅲ	Ⅱ	PAS 168 g 併用	

室より I NAH について、別除腎の健康組織、空洞壁、空洞内容のそれ等の濃度を測定した結果によつても、空洞周囲に抗結核剤が充分滲透しないことが分る。Lattimer は大動脈撮影により中病巣の腎結核でさえ、空洞周囲の血行の不十分なることを報告して居り³⁷⁾、このことが空洞治癒に大きな障害をあたえているのであろう。以上の事実が腎結核の初期に効果を示す化学療法も、一度空洞の形成された症例では効果が不十分なることを示すものであろう。

b) 別除腎空洞内容と腎組織空洞壁

空洞面の清浄化の進んでいる症例には、空洞内容が乾酪状より膿様に、次いで黄色水様、水様清澄に変化する。腎盂と交通のある空洞壁の場合には腎空洞の清浄化と腎内容の變化がある程度一致している。唯 I NAH、

I H M S では血性の色調を帯びた例が稍々多い。

c) 組織像と結核菌

一般に組織像に抗結核剤の影響が著明で、効果を示した症例も空洞壁に附着する乾酪物質中に結核菌を認め、且つ大半は結核菌の培養に成功している。即ち組織學的に結核性病巣が治癒に近い状態を示したとしても尚結核菌の培養に成功する場合は、再びその部分より再發の起る可能性を持つている。S M 使用例の第14及び15例では一時結核菌が陰性化したが、S M 中止後再び陽性化し、別除した症例であり、第16例は腎盂の狭窄のために結核菌陰性化を示したが、別除後狭窄部内の乾酪物質中に結核菌を認め且つ培養陽性であつた。しかしこの3例はいづれも組織學的に著明な効果を示している。

Hobby¹⁴⁵⁾等は肺結核の別除標本中に組織學的には殆んど治癒を思わせる症例も空洞壁に附着せる乾酪物質よ

り培養陽性である例を報告している。腎結核に於いても同様で、組織學的に治癒に近い場合でも完全に治癒したとは考えられず、組織像の効果は治癒と一致しないものであろう。

d) 尿所見と腎組織像

尿所見は化学療法により、非常に改善される例も多いが、剔除前の尿中白血球は、腎盂、尿管の狭窄及び閉塞のない症例では大體空洞内容と平行して居り、組織に好影響をあたえた例は、尿所見も改善している。即ち空洞壁の清浄化、滲出性炎症の停止が、尿所見に好影響をあたえているのであろう。しかしかゝる例のわづかに附着せる乾酪物質内に、結核菌が生存している場合は、薬剤中止により再燃の可能性がある故、尿所見の改善後も長期の化学療法を施行する必要がある。尿所見の正常化を認めた例は、その腎盂、尿管に閉塞のないことを確めると共に化学療法を続けるべきである。

e) 腎組織像と耐性

Dick によれば SM, INAH の單獨治療例で、長期治療の場合に、腎實質内の結核性病變は短期治療例より効果を示すが、空洞壁に再び急性病變を認めており、これは耐性菌によつて起るという。著者の INAH の症例 3 は空洞壁に周圍えの進行を思わせる像がある。この例は顯微鏡的にも結核菌は認められず、培養も不成功であつた爲に耐性の測定が出来なかつたので、結論を得るに到らなかつた。

(9) 小 括

155例の腎結核患者に化学療法を施行して、次のことを知つた。

(1) 各種の抗結核剤の使用により、臨床的に尿所見の改善及び尿中結核菌の消失が起る。

尿所見の改善に要した日数を比較すると、SM=併用(1) $\geq$ INAH=IHMS > 併用(2) > TBI=P54 の順であつた。SM、併用(1)、INAH及びIHMSは著効を呈するけれども、SM毎日1gの連續使用は副作用を起しやすい又 INAH、IHMSは單獨使用で1度改善した尿所見が悪化することもあるので、併用療法が必要である。

(2) 尿所見の改善と結核菌尿の消失が起つた例を剔除して検索すると、我々が豫期していたより効果が不充分であり空洞内より結核菌培養に成功する場合が多く、特に大空洞を形成している例は効果も少い。

(3) 腎組織に及ぼす影響としては、いつれの抗結核剤を使用しても、腎空洞内の清浄化、上皮再生、類上皮

細胞層萎縮が起る。又腎實質内の結核結節では、類上皮細胞の萎縮空洞化、巨細胞の萎縮變形等が起り、結核結節の萎縮消失の傾向を認める。これ等の治癒傾向は SM, INAH, IHMS で比較的早く起り、TBI では効果が不充分である。しかしいつれの薬剤も腎機能の良い症例では上述の影響が早く起り且つ著明であり、同程度の病變では長期使用例ほど効果があきらかである。

(4) 腎盂と交通のある空洞を持つ症例では、腎空洞壁の清浄化と滲出炎の消退に伴つて、空洞内容が清浄化され、又空洞内容の變化に伴つて尿所見の改善が起るものと考えられる。

(5) SM28g 使用のⅡ群に屬する症例は、組織學的に非常な効果を示し、腎剔除前の尿所見も完全に正常であつたけれども、空洞内に僅かに附着していた乾酪物質より結核菌の培養に成功した。即ち尿所見が正常化して、組織學的に殆んど治癒を思わせる症例も、實際には治癒していない場合もある。

第Ⅱ節 膀胱結核

膀胱結核 156例に化学療法を施行した。その種類と例数を表示する(第6表)。

これ等の症例について、膀胱容量、膀胱症状、膀胱粘膜の變化等について觀察した。

用量については腎結核と同様である。

(1) 膀胱容量

殆んど全症例に増加を認めたが、一部膀胱粘膜が正常に成りながら減少を示した例もある(第7表)。

但し膀胱粘膜の結核性變化が強度である症例と、萎縮膀胱を思わせる症例では容量の急激の減少を認めることもあつた。

容量の増加した日数は SM20g (20日) 前後、TBI 3g (40日) 以上、P54 3g (約40日)、INAH 3g (約20日)、IHMS 20g (約20日) であり併用(1)は20日、併用(2)は30日位である。

即ち膀胱容量増加についての効果を比較すると。

SM=併用(1)=INAH=IHMS > 併用(2) > TBI=P54 と成る。

(2) 自覺症状

膀胱結核が存在しても膀胱容量の 200cc 以上ある例では自覺症状を缺く場合もかなり多い。自覺症状のうち、頻尿と排尿痛を訴えた例について、治療により症状の消失した日数を比較した(第8表)。

膀胱結核の病變により、ある程度の差はあるが、頻尿の消失した平均日数を比較して見ると、SM: INAH

第6表 膀胱結核に對する化學療法

種 類	SM	TBI	PAS	P54	INAH	IHMS	併用(1)	併用(2)
症 例	31	31	3	8	38	18	8	19

第7表 膀胱容量に及ぼす影響

種 類		SM			TBI(P54)				INAH				
		10~19g	20~39g	40~60g	0~3g	3~6g	6~10g	10g以上	0~3g	3~6g	6~10g	10~20g	20g以上
正 常		2	0	0	0	0	0	2	1	2	0	2	1
減 少		1	1	0	0(1)	0	1	0	0	0	0	1	0
不 變		2	0	0	3(1)	0	0(1)	2	3	1	0	1	0
増加	0~50cc	3	3	0	1(1)	3(2)	2	6(1)	1	3	1	2	1
	~100cc	3	4	4	0	1	1	4(1)	1	0	1	2	1
	100cc~	0	3	4	0	0	2	4	2	2	0	0	0

IHMS				併 用(1)			併 用(2)			
0~40g	40~60g	60~100g	100g以上	10~19日	20~39日	40日以上	10~30日	30~60日	60~90日	60~120日
0	2	1	0	0	1	1	1	1	0	1
1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
3	1	1	1	2	1	0	1	2	1	2
1	3	0	1	0	1	0	0	2	1	1
1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3

第8表 自覺症狀消失迄の日數

種 類	症例	頻 尿						排 尿 痛					
		無	有	不變	消失迄の日數		無	有	不變	消失迄の日數		無	有
					最短~最長	平均				最短~最長	平均		
SM	31	11	20	3	7~ 46	17	7	24	1	3~ 36	12		
TBI	31	9	22	4	15~150	66	8	23	1	6~120	56		
INAH	38	16	22	2	4~ 55	18	18	20	1	2~ 53	15		
IHMS	18	11	7	1	9~ 30	19	10	8	1	1~ 30	14		
PAS	3	2	1	0	26	—	0	3	0	6~ 60	41		
P~54	8	4	4	2	42~ 48	46	4	4	1	22~ 40	30		
併用(1)	8	3	6	2	4~ 34	17	4	5	1	4~ 27	13		
併用(2)	19	5	14	1	6~ 72	29	5	14	0	3~ 62	21		

H, IHMS及び併用(1)は20日以内で殆んどその間に
優劣なく、次いで併用(2)の約80日, P54の64日, T
B Iの66日である。排尿痛の消失もSM, 併用(1),
INAH及びIHMSは殆んど優劣の差はなく、やや併
用(2)が遅く, P54, PAS, TBIの順に成る, 以上
のことより, SM, 併用(1), INAH, IHMSは殆
んど同効果であり, 併用(2)は約1.5~2倍, PASは

2~3倍, P54は約3倍, TBIは約4倍の治療日數を
要することを知つた。

(3) 膀胱粘膜

膀胱鏡的に膀胱粘膜の變化を觀察した(第9表)。此の
場合病變が輕度のものは化學療法もよく奏効し、最も早
く治癒した例はSM, IHMSの10日, INAHの15日
であり, TBI, P54は治癒するのに長い日數を要して

第9表 膀胱粘膜の變化

種 類		SM			TBI(P54)				INAH				
使用量又は日数		1~19 g	20~39 g	40 g 以上	0~3 g	3~6 g	6~10 g	10 g 以上	0~3 g	3~6 g	6~10 g	10~20 g	20 g 以上
粘膜變化													
全	治	2	2	3	5(1)	1(2)	3	4	3	5	2	5	3
癒	痕	1	2	2	0	2(1)	0	4	2	1	0	2	0
輕	快	6	5	3	4(1)	3	1	1(1)	2	1	1	1	0
未	治	2	2	0	0(1)	0	1	1	1	1	1	0	0

IHMS				併 用(1)			併 用(2)			
0~20g	20~40g	40~60g	60g以上	1~19日	20~39日	40日以上	1~30日	30~60日	60~90日	90~120日
4	1	2	1	0	1	2	2	2	2	3
1	0	2	1	1	0	0	1	0	1	1
1	1	0	0	1	2	0	1	1	0	1
1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0

第10表 膀胱粘膜治癒に要した日数(膀胱容量200cc以上)

種 類	SM	TBI	INAH	IHMS	P54	PAS	併用(1)	併用(2)
症 例 数	6	8	9	5	3	2	2	3
最短(日)	10	47	8	8	28	43	16	20
最長(日)	26	89	30	27	85	68	20	41
平均(日)	18.5	61.5	18.5	17.6	62	52	18	32

いる。しかし一般に粘膜上に白苔を有した症例は治癒しがたかつた。

膀胱容量が 200cc以上の症例で、癒痕治癒を加えて治癒した日数を観察した(第10表)。

その平均日数で比較して見ても分る様に、SM, INAH, IHMS, 併用(1)は殆んど同効果で、併用(2)がやや劣り、PAS, TBI, P54の順に成る。

尚これ等の症例中には尿中結核菌が陽性でありながら膀胱結核の治癒した例も少なくなかつたし、再發を見た症例もある。

膀胱の高度の潰瘍では、長期の化学療法でも治癒し難い例があることは事實である。

(4) 小 括

156例の膀胱結核に化学療法を施行した結果、次の事實を認めた。

(1) SM, TBI, INAS, IHMS, PAS及び併用(1), 併用(2)はいずれも膀胱結核に効果がある。

(2) 膀胱容量の増加, 自覺症状の消失, 膀胱粘膜の變化に對する治療日数の比較により, SM, 併用(1), INAS, IHMSは殆んど優劣の差を認めず, 前2者が稍々すぐれているかと思われる程度であつた。以上の

化学療法に比して併用(2)は効果がおとり約 1.5倍の治療日数を要し, PASは約 2~3 倍, TBI, P54は約 3~4 倍の日数を要した。

(3) 長期の化学療法でも治癒しがたい例もある。

第Ⅲ節 生殖器結核

1) 副睪丸結核

42例の副睪丸結核に SM, TBI, INAH, IHMSを施行した。

a) SM療法

SM單獨による治療は 5例 10g~30g 使用例であり、その臨床所見に於いて急性症状の消退を思わしめる程度の効果を示したものは 2例であり、20~40g 使用した例も効果は不確實であつた。このうち 3例に組織學的検査を施行したが、1例に滲出性炎症の消退と 2例に類上皮細胞の萎縮を認めた。しかしその内の 2例は膿瘍中より結核菌の培養に成功して居り、治癒の望みは少いものと思われた。即ち一度形成された乾酪物質はその中に結核菌を有し、その結核菌は SMで死滅せず、又その乾酪物質の排出が困難なためであらう。

b) TBI治療

TBIの症例は17例 0.6~21.6 g使用例であり、このうち3例は臨床的治癒を思わしめたが、いずれも極めて初期と思われる例であつた。4例は浸潤の縮小を見たが他の2例は治療中に悪化している。3例の治癒を思わしめた例は約1ヶ月間総量2 gの治療例であり、Boshamerのいう乾酪化の起らなかった症例であろう。このような例は他のいずれの化学療法でも有効であつたのかも知れない。3例の剔出後の組織學的検査によると、乾酪巢中に結核菌が存在し、SMに比して組織學的の效果も不十分であり、炎症の停止を認めない症例もある。

c) INAH治療

14例について効果を觀察した。使用量は1.5~17.8 gであり、いずれの例も臨床的に治癒を思わしめる程効果のあつた例はない。このうち2例に組織學的検査を施行した。1例は3.5 g使用により、滲出性炎症の停止、類上皮細胞の萎縮を認めたが、他の9.8 g使用例は滲出性炎症も停止せず、類上皮細胞の萎縮も認め得なかつた。従つて一部組織に影響をあたえとしても、乾酪巢の存在は認められ治癒は困難と考えられる。

d) IHMS治療

6例のIHMS單獨治療、約15~35 gの使用例では、臨床的に治療と思わしめる症例はなく、指頭大の浸潤は消失していない。

以上のべたように種々の化学療法も副睾丸結核に効果を示すには極めて初期の症例のみであり、一度乾酪巢を形成せる例は、効果が不十分で治癒せしめ得ない。従つて現在の最良の方法は手術前後に化学療法を施行することで、それは瘻孔の發生と他側及び他臓器への結核の侵襲を防止するに止まる。

2) 前立腺結核及び精囊腺結核

前立腺結核に対してSM11例、TBI8例、INAH16例、IHMS6例の効果を觀察した。これ等の抗結核剤はいずれも充分たる効果を認めがたく、多少症状に變化を來した程度である。

精囊腺結核に対しても全く同様で確實な効果を認めた例はない。これ等の生殖器結核は一般に強い乾酪化を起す傾向がある。しかし化学療法によつても乾酪の排泄が不十分なために奏効し難いのであろう。又これ等の薬剤がその乾酪物質内に排泄されたとしても、結核菌を死滅せしめ得る程ではないので、組織内の炎症の停止も完全に起らぬものと考えられる。

3) 小 括

(1) 副睾丸結核は一度乾酪巢を形成した場合には化学療法にて治癒せしめることは困難であり、手術的に剔

出しその前後に化学療法を行うべきである。

(2) 前立腺及び精囊腺結核に対しても化学療法は効果が不十分である。

B. 吸収及び排泄

(1) SM

川上氏の培地により重層法で測定した。

イ) 血中濃度

0.5 g 毎12時間及び1 g 1回筋肉内注射による血中濃度を測定した(第11, 12表)。

第11表 SM 0.5 g 毎12時間血中濃度(24例)

時間	1	3	5	6	7	12
最高値(γ)	36.4	19.4	13.3	9.3	7.2	4.0
最低値	13.7	8.9	7.5	2.1	1.6	0.2
平均	26.1	14.7	9.6	6.6	4.7	1.6

第12表 SM 1 g 1回筋注血中濃度(5例)

時 間	1	3	6	9	12	24
最高値(γ)	112	132	61	37	21.0	4.4
最低値	68	56	22	20.2	7.0	spur
平均	91.8	85.2	39.2	24.9	11.2	2.2

0.5 g では注射後1時間平均26.1γ/cc, 1 g では平均91.8γ/cc に昇り、除々に下降して前者では12時間、後者では24時間SMが血中内に存在する。

ロ) 尿中濃度

0.5 g 毎12時間筋注で4例5回の測定は第13表に表示する。又1 g 1回筋注も第14表に表示する。この場合尿中1 ccに含有されるSM濃度は尿量により左右され、同1人2回の測定でも可成り動揺を示している。

ハ) 別除腎組織、空洞壁及び空洞内容SM濃度

これについては著者は既に發表しているので略記する。

健康部と思われる腎組織は空洞壁よりSM濃度が高く、空洞内は一般に更に低濃度と成っている。従つてSMが空洞壁には充分滲透しないと考えられる。

(2) PAS

PASの測定について津田試薬、過クロール鐵による定量法を追試したが不十分なる結果を得たので、Alin等の方法を用いて測定した。

血漿中のPAS濃度は、PASのNa鹽の3 g 經口投與3例の測定の結果、投與後30分にして11.0~13.0mg/dl, 1時間半で12.5~14.5mg/dl, 3時間 5.0~7.5mg/dlなる

第13表 SM 0.5 g 毎12時間筋注による尿中濃度及び排泄量

時 間		0~1		1~3		3~5		5~7		7~12		12時間	12時間
患 者	排泄 性・年齢	濃 度 r/cc	排泄量 mg	濃 度 r/cc	排泄量 mg	濃 度 r/cc	排泄量 mg	濃 度 r/cc	排泄量 mg	濃 度 r/cc	排泄量 mg	総排泄 量 mg	排泄率 %
吉 ○	12♂	340	17.0	360	47.9	320	38.6	920	96.6	160	56.8	256.9	55.8
比 留○	26♂	739	54.0	1106	78.5	850	147.9	765	81.8	289	63.8	426.0	90.6
松 ○	23♂	782	58.5	410	87.1	140	42.0	452	64.2	132	47.6	299.4	66.5
金 ○ I	18♀	209	27.2	464	115.5	118	21.2	460	78.2	82	29.9	271.0	60.0
II	同 上	393	55.8	947	174.7	310	51.8	155	33.6	49	26.1	342.0	76.0

第14表 SM 1 g 使用による尿中濃度及び排泄量

時 間		0~1		1~3		3~5		5~7		7~12		12時間	12時間
患 者	排泄 性・年齢	濃 度 r/cc	排泄量 mg	濃 度 r/cc	排泄量 mg	濃 度 r/cc	排泄量 mg	濃 度 r/cc	排泄量 mg	濃 度 r/cc	排泄量 mg	総排泄 量 mg	排泄率 %
濱 ○	28♀	1900	129.2	1250	188.8	620	62.0	230	149.0	8.9	1.6	396.5	39.65
田 久○	27♂	1600	144	1400	288	912	160.4	280	128.8	16	128.0	848.4	84.84
湯 ○	23♂	1600	146	1450	214	1080	270.0	390	120.0	0.9	22.1	897.6	89.76

第15表 SM の副作用

種 類	第 8 脳 神 經 機 能 } 障 害 前 庭 機 能			腎 障 害 (ネフローゼ?)	發 疹	シ ビ レ 感
	眩 暈	平 衡 失 調	耳 鳴			
症 例 数	4	1	1	1	1	1
g 数	32, 33, 55, 57 g	32 g	136 g	32 g	20 g	1.5 g

値を得た。

(3) INAH

INAHについて詳細な報告は既に教室より発表しているので略記する。

イ) 血中濃度

経口投與 3 mg/kg では 6 時間で最高 3.4r/cc と成り投與後 1 時間乃至 12 時間は 1.2r/cc の血中濃度を持續する。

ロ) 尿中濃度

経口投與 3 mg/kg 1 回投與で 4~6 時間が最高と成り 191r/cc で 8 時間後より急激に下降して 14~24 時間は 10 r/cc と成り、総排泄量は 55.4% であった。

ハ) 剔除腎組織及び空洞内濃度

正常腎組織は空洞周縁より高いが、空洞内は更に高く成った。これは比較的健健康腎杯部よりの尿が空洞内に流入するためと思われる。空洞内に密着している乾酪物質は更に低いものであろう。

C. 副作用及びその他

(1) SM

イ) 尿管及び腎盂狭窄

SM 治療中に患側の尿管狭窄を起す例をしばしば経験するが、一側が健康の場合には特に気づかない場合も多く、尿所見は全く正常に成る。しかし両側の腎結核、残腎結核及び健側の膀胱尿管移項部に狭窄を起すと無尿が現われる。2 例の両側腎結核 20 及び 23 g 使用例と、健側の膀胱尿管移項部に 10 g にして狭窄を起し無尿に成った例を経験した。尚腎組織を検査せる 23 g 使用例で腎盂の狭窄も認めている。

ロ) 血液像

血液像にエオジノフィリーが来る場合が多く、34 例中 14 例に認められ、約 7 g にして起る場合が多かった。

ハ) 副作用

34 例中 6 例に發現した (第 15 表)。このうち眩暈の 1 例は 28 g より出現し、32 g にして高度の平衡失調と成り、1 ケ年を経過するも歩行不可能であった。

(2) TBI

イ) 尿管狭窄

著明に狭窄を起した例は認められなかった。

ロ) 副作用

全症例 69 例中内主要な副作用の發現 g 数と日数を表示

第16表 TBI の副作用

副作用	発 現 g 数				発 現 日 数						合 計
	25mg	50mg	100mg	100mg以上	週 0~2	週 2~4	2 カ月迄	4 カ月迄	6 カ月迄	6 カ月以上	
食慾不振	5	10	7	1	2	6	8	4	2	1	23
嘔氣, 嘔吐	3	2	3	0	1	2	4	1	0	0	8
腹 痛	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	4
便秘, 下痢	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	2
眩暈, 耳鳴	1	1	2	0	0	0	3	1	0	0	4
脳 症 状	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
貧 血	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	4
アグラヌロチトーゼ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少5000以下	5	3	3	0	2	4	5	0	0	0	11
エオジノフィリー	4	3	3	0	2	4	2	1	1	0	10
凝血出血時間延長	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カドミウム反応陽性	3	3	7	0	2	7	1	2	1	0	13
ヘパトサルファレン試験陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウロビリノーゲン増加	7	5	5	0	2	5	6	3	1	0	17
發 疹	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	3
結 膜 炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口 渴	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	2
シビレ感	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
卵アルブミン感作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

する (第16表).特に多いものは胃腸障害, 肝障害及び白血球の減少であり, 注意して投薬を見まもらなければならない.

(3) P54

9例の使用 中 1例に悪心, 嘔吐, 2例に胃腸障害, 1例に白血球数の減少を認めたが, TBIより 稍 少いようである.

(4) PAS

PASの副作用中最も多いものは胃腸障害であるが, 顆粒状, Na 鹽, Ca 鹽等の出現により副作用が少く成つて來た. 併用療法を含めて30例中 7例は強い胃腸障害を認めたが, そのうち 2例を除いてはPASの種類を變えることにより續け得た. その他發熱と藥劑による中毒疹の出現を 2例に認めた.

(5) INAH

イ) 尿管狭窄

13.7g 使用後に腎盂尿管移項部の狭窄を起した 1例がある.

ロ) 副作用

38例中副作用のため中止したのは 7例であり, 頭痛 4例, 悪心 1例, ウロビリノーゲン陽性 2例 (このうち 1例は腎刺戟症状と同時に發現した), 反射亢進と排尿開始

遲延 1例, 白血球減少 1例である. この白血球減少例はTBIも亦白血球を減少せしめた例である.

(6) IHMS

イ) 尿管狭窄

1例に91g 使用後尿管狭窄を惹起した例がある.

ロ) 副作用

18例中 INAHにより下痢を起した症例に同様に下痢を起した爲中止した他, 下痢 2例, 悪心, 眩暈を起した例 1例, 腹痛 1例, ウロビリノーゲン陽性 2例を経験したが, 藥劑を半量にするか, そのまゝ續けて支障をきたさなかつた.

D. 細菌學的研究

結核症に對して, 化學療法を施行すると耐性菌が出現することは既に多數に報告されている.

腎結核患者に對して, 化學療法を施行した場合も同様に耐性菌が出現する. SMについては既に主としてアメリカ學派よりの報告に接し, 又 INAHについても同様に耐性が出現すると報告されているが, 詳細な報告は少い.

著者は腎結核患者より分離した結核菌について, 種々

検索した結果について述べる。

(1)試験管内最小阻止濃度

化学療法未施行の腎結核患者より分離せる結核菌について、SM、PAS、TBI、INAH、IHMSの最小阻止濃度を測定した。分離に使用せる培地は、主として3%KH₂PO₄培地、一部岡・片倉培地である。細菌阻止力に対する測定培地には1%KH₂PO₄培地及びKirchner培地を使用して間接法により測定した。培地の製法は小川氏の論文¹⁴³⁾により作製し、同氏の方法により施行し判定したが、固形培地に於いては集落数が100コロニー以下の場合には集落数を算えた。

イ) SM: SM未施行例18株について測定した。

その最小阻止濃度は0.5γで12株、1γで6株であり、いずれも1γ以下で阻止された。

ロ) TBI: TBI未施行14株について測定した。

最小阻止濃度は1γで4株、2γで5株であり、残りの5株は1γで發育し、10γで阻止されていた。

ハ) PAS: 18株のPAS未施行例について最小阻止濃度を測定した。その阻止力は0.1γ4株、0.5γ5株であり、他の9株は1γ以下を施行しなかつたが、全部1γで阻止された。

ニ) INAH: 17株のINAH、IHMSの未施行例

について最小阻止濃度を測定したが、0.05γで3株、0.1γで6株、0.5γで1株を阻止し、他の7株は全部1γ以下施行しなかつたが、1γで阻止されていた。

ホ) IHMS: 10株のINAH、IHMS未施行例について最小阻止濃度を測定した結果、0.05γで1株、0.1γで8株、0.5γで1株が阻止された。

試験管内で測定した結核菌の阻止力ではINAH>IHMS>PAS>SM>TBIの順である。

(2) 化学療法施行後の結核菌

イ) 尿中結核菌

化学療法施行により、尿中結核菌が顕微鏡的に陰性化することは、既にのべた。しかし化学療法の初期に顕微鏡的には陰性であつても、培養陽性の例が多い。長期の化学療法を施行している症例では、逆に鏡檢陽性であつても、並通の培養方法で陰性例を認める。この點について肺結核の分野では既に多數の報告¹⁴⁵⁾¹⁴⁶⁾に接するが、これと同様な症例を腎結核患者にも認められる。これを知つた當初は培養法の未熟によるものと思つた。しかしその後腎空洞内の結核菌の顕微鏡檢査、培養檢査により鏡檢陽性で培養陰性例を認めた。

尿中結核菌は長期の化学療法により、顕微鏡的に陰性化を示す場合が多いので症例は比較的少い(第17表)。

第17表 尿中結核菌鏡檢陽性培養陰性例

症 例	患 側	期間(日)	SM(g)	PAS(g)	TBI(g)	INAH(g)	IHMS(g)
1. 荒○	兩 側	900	42	144	—	160.5	332.5
2. 清○	左 殘 腎	800	180	7,200	15	13.5	—
3. 實○	右 殘 腎	1,000	250	5,200	—	6.8	—
4. 金○	右 殘 腎	900	130	936	—	—	—
5. 遠○	兩 側	400	—	—	—	—	120

注目すべきことはこれ等の症例が、いずれも兩側及び残腎結核である。兩側及び残腎結核の場合には、抗結核剤が患腎より高濃度に排泄される。従つて結核菌が高濃度の藥劑に接觸している時間が長いために、死滅するか、弱くなつており、普通の培養方法では發育困難となつていたのであろう。

ロ) 剔除腎空洞内結核菌

化学療法施行後に剔除せる腎空洞内容を検索すると、結核菌が鏡檢陽性がありながら、培養陰性例を経験する。このような化学療法後の剔除標本内に鏡檢陽性、培養陰性の結核菌があることについては種々の報告に接するが、いずれも肺結核である。又これ等も Hobby 等¹⁴⁵⁾の報告のように特種な培養方法によれば、生育する可能

性がある。

Sivertson 等の報告¹⁴⁹⁾によれば、腎結核患者の長期化学療法後の剔除腎空洞内に鏡檢では結核菌陽性で、培養及び動物接種試験陰性例が存在するという。著者は動物試験を施行しなかつたが、36例中の12例に培養不成功例を認めた(第18表)。このうち2例は空洞内に結核菌を認め得ず、培養も陰性であつた。

第18表 空洞内結核菌培養成績

顯微鏡	培 養	
	陽 性	陰 性
陽 性	23	10
陰 性	1	2

第19表 a. 培養陰性例

症 例	空洞内結核菌		使用 培養 器数	I.P. 20分 排泄	術尿(白 所血 前見)	化 學 療 法						腎病變	備 考
	顯	培養				日 期間	SM ^g	PAS ^g	TBI ^g	INAH ^g	IHMS ^g		
1. 田 ○	—	—	4	++	++	40	0	0	0	12	0	Ⅱ	小空洞
2. 和 ○	—	—	3	++	±	80	18	600	2.1	0	0	Ⅱ	
3. 高 ○	++	—	8	++	—	120	30	1,200	0	0	0	Ⅱ	
4. 大 ○	+	—	4	+	—	320	30	3,200	0	0	0	Ⅱ	
5. 荒 ○	+	—	4	++	+	90	30	900	0	0	0	Ⅲ	
6. 木 ○	+	—	3	++	++	30	0	0	0	7.1	0	Ⅳ	
7. 石 ○	++	—	5	++	±	21	0	0	0	6.3	0	Ⅳ	
8. 藤 ○	+	—	3	—	+	180	65	1,800	0	0	0	Ⅳ	
9. 石 ○	++	—	4	—	—	50	0	0	0	15	0	Ⅳ	閉塞
10. 須 ○	+	—	4	++	—	51	3	60	0	0	51	Ⅳ	
11. 西 ○	+	—	3	—	++	18	12	180	0	1.8	0	Ⅳ	
12. 湯 ○	+	—	3	—	++	32	30	320	0	0	0	Ⅳ	

第19表 b. 長期培養により結核菌陽性例

症 例	空洞内結核菌		使用 培養 器数	I.P. 20分 排泄	術尿(白 所血 前見)	化 學 療 法						腎病變	備 考
	顯	培養				日 期間	SM ^g	PAS ^g	TBI ^g	INAH ^g	IHMS ^g		
1. 川 ○	++	+	2/8	++	++	180	0	1,328	0	0	95	Ⅲ	培養2ヵ月目(—) 培養3ヵ月目(+)
2. 福 ○	++	+	2/6	—	++	360	148	120	0	0	0	Ⅳ	同 上

培養不成功例について化学療法の間、使用量、病変、腎機能、剔除前の膀胱尿中の白血球を表示する(第19表a)。

尚これ等の陰性例に、検査材料内に含有されている抗結核剤によつて發育阻止の起る場合も存在することは當然豫想されることであり、Donovick等⁽⁴⁹⁾はSMについて、高橋⁽⁵⁰⁾はINAHとPASについてその不活性化による培養を行つている。これ等を利用すれば更に陽性率を高め得るであろう。

(3) 剔除腎病變と培養成績

12例の培養不成功例について、その病變を見ると、Si-vertson等のいう小空洞に對する長期化学療法例と思われる例は第2～5例迄である。第1例は小空洞であり腎機能が非常によい。第6、7例は腎機能が比較的良好に保持されていた例である。第8例は約半年の化学療法例、第9、10例は閉塞性に變つた例である。

(4) 剔除腎空洞内結核菌の培養期間

長期化学療法後の2例に於いて、2ヶ月の觀察で培養陰性であつたが、3ヶ月後に2例共數コロニーの結核菌の發育を認め、其の後コロニー數の増加した例がある

(第19表b)。

他の症例では約2ヶ月で觀察を中止した例が大部分であるので、或は更に長期間の培養で陽性化する可能性があつたのであろう。これは既にのべたHobby等も指摘し、小川も報告している⁽⁴⁶⁾。しかし腎結核については未だこのような報告には接していない。

(5) 抗結核剤に對する耐性

イ) 尿中結核菌

化学療法施行中の患者の尿中結核菌を分離することは困難な場合が多く、特に長期化学療法を繼續する場合に多くの症例では尿中結核菌が陰性に成るので症例は12例にすぎない(第20表)。

このうち第1～3例は片側腎結核、第4～7例は兩側腎結核、第8～12例は殘腎結核症例である。

第1例は患側のI.P.の排泄良好な例であり、手術療法を欲せず、化学療法のみにより治療した。使用せる藥劑はSM、PAS、TBI、INAHの各單獨使用例である。SMは20g使用で1r/cc迄陽性、TBIは約1年間使用で100γ耐性であるが、PAS、INAHは耐性でない。

第2及び3例は患側の I.P. 排泄を認めない患者で、前者は併用治療で耐性菌はない。後者は TBI が 10 γ 迄發育しているが、TBI 治療の既往歴が判然としていない。しかし SM, PAS, INAH については併用治療例であるためか、いづれにも感受性である。

兩側腎結核の第4～7例中、第4例は兩側共 I.P. の排泄良好な症例であり、はじめに SM 32 g を 45 日間使用し、次いで PAS 1 日 10 g 150 日間使用後 TBI 1 日 0.03～0.1 g を約 1 年間使用した。いづれの薬剤も單獨治療であり、培養した結核菌の耐性は第 20 表 4-A である。SM 1,000 γ 耐性、TBI 100 γ 耐性となっていた。更に INAH と TBI を併用した所一時尿中結核菌の陰性化を見たが、約 50 日後に尿所見の悪化が起り、INAH 使用 57 日後の尿中結核菌の培養は陽性となつた (4-B)。このとき INAH は 10 γ の不完全耐性であり、SM, TBI の耐性には變化が認められなかつた。その後 TBI、次いで PAS の使用後の結核菌の耐性測定の結果は 4-C である、PAS は總計 3,400 g 使用したけれども尚感受性菌であり、SM, TBI の耐性には變化を認めなかつたが INAH 10 γ 耐性菌のコロニー数は約 $\frac{1}{3}$ に減少した。

第5例は兩側共 I.P. の排泄良好な例で、TBI 單獨約 2 年の長期投與により 100 γ 完全耐性と成つていた。SM と PAS は併用であるためか耐性を認めていない。

第6例も兩側の I.P. 排泄良好例であるが、SM と PAS の併用例であるためか耐性の出現を認めない。

第7例は他の病院にて SM と PAS の併用治療を行っていたが、PAS は胃腸障害が強く 20 日で投薬を中止し、その後 SM 40 g を單獨使用したものである。初診時に尿中結核菌は非常に多量認められた。I.P. によると右腎は排泄良好である。逆行性腎盂撮影により右側の腎盂の狭窄と空洞形成を認め、且つ右腎尿より結核菌培養陽性であつた。この結核菌につき耐性を測定した結果 SM 1,000 γ 耐性であることを知つた。この例はその後 SM と PAS の併用治療では効果を全く示さなかつた。

第8～12例は既に一侧の腎別除術を施行した残存腎結核例であり、従つて抗結核剤は患腎より排泄されることは確實である。第8～11例はいづれも Lattimer の I～II 群に屬する症例と考えられる。第8例は INAH 單獨治療 18 ヶ月、第10例は INAH 單獨 5 ヶ月治療後の尿中結核菌により耐性を測定したもので、共に INAH 10 γ 耐性であつた。このうち前者は IHMS も 10 γ 耐性であつた。兩例共に SM と PAS の併用治療にして 10 ヶ月及

び 4 ヶ月治療で、尿中結核菌は培養陰性、尿所見は完全に正常化している。

第9例は初めに SM と TBI を併用し、次いで PAS と TBI の併用治療を施行したが、PAS を中止して TBI 單獨治療を約 1 年行つた。その間に尿中結核菌の檢鏡及び培養は常に陰性であつた。次いで INAH の單獨治療約 30 日を行つた所、腎障害が起つたので、投薬を中止した。休薬 4 ヶ月目に尿中結核菌の培養陽性となり、その菌は SM 1 γ /cc 迄發育し、TBI の 100 γ 不完全耐性菌であるが、PAS 及び INAH に対しては感受性菌であつた。即ち長期單獨療法を行つた TBI のみが耐性となつたものである。この症例の残腎は Lattimer の分類では II 群に屬しているが、この程度の病變でさえ上述の化學療法 2 年以上も不充分であることが分る。その後 SM と PAS 併用長期療法を施行中である。

第12例は約 5 年前に右腎別除術を受けた症例で、初診時の I.P. では腎杯に一致して圓形の造影劑排泄 3 箇を認めた。SM と PAS の併用療法の豫定であつたが、PAS は嘔氣強く服用不可能であり、TBI も胃腸障害強く服用困難なために SM 1 日 1 g 單獨治療を行つた。SM 40 g 使用により尿所見は全く正常となり、尿中結核菌の檢鏡及び培養陰性であつた。しかし 2 ヶ月の休薬により、尿所見の悪化と結核菌が陽性化したので、再び SM 毎日 1 g の治療を行つた。一時尿所見の改善と尿中結核菌の陰性化を認めたが、30 g 後 (即ち總計 70 g) に再び尿中結核菌が多量に認められ、培養も陽性となつた。この菌は直接法も關接法でも SM 1,000 γ 耐性菌であり、對照と殆んど同數に發育した。その後の SM 治療も全く効果なく結核性腹膜炎で死亡した。尚この SM 1,000 γ 耐性菌は PAS, INAH 及び TBI には感受性菌であつた。

以上の結果より、抗結核剤の單獨使用は耐性の出現しやすいこと、特に SM, INAH では耐性出現が迅速であることを知つた。兩側腎結核、残腎結核のように化學療法の對象になる例は、耐性の防止が大切であるから、種々の抗結核剤の併用により、副作用と耐性を防止しながら長期の化學療法により最も効果的な治療を行うべきであらう。

完全耐性の出現を見た症例は、その薬剤の効果を認められないので、直ちに他の薬剤に變えるべきである。

ロ) 別除腎空洞内結核菌

別除腎の空洞内より培養し得た結核菌 16 株について、各種結核剤に対する耐性を測定した結果は第 21 表に示す。

第21表 空洞内結核菌の耐性

症 例	患側	患側 I.P. 20分 排泄	化 學 療 法						最小阻止濃度(γ)					備 考
			日 期間	g SM	g PAS	g TBI	g INAH	g IHMS	SM	PAS	TBI	INAH	IHMS	
1. 萩○	右	—	30	15	300	—	—	—	1	1	1	1	—	
2. 寺○	右	卅	32	14	320	—	—	—	1	1	2	1	—	
3. 今○	左	—	36	12	360	—	—	—	1) 2)1	1	1	1	—	2カ所の空洞より分離
4. 牧○	右	+	70	21	700	—	—	—	1	1	10	1	—	
5. 阿○	左	+	53	27	170	—	—	—	10	1	10	1	—	SM 1 γ(+)
6. 辻○	左	—	105	32	1,000	—	0.96	—	1	1	10	1	—	
7. 山○	左	—	7	—	—	—	2.1	—	1	1	1	0.1	0.5	
8. 瀧○	右	—	30	8	240	—	—	1.6	1	0.5	2	0.5	0.5	
9. 森○	左	—	21	—	—	—	8.2	—	1	0.5	1	0.5	0.5	
10. 栗○	左	卅	30	10	280	—	0.9	—	1	1	1	0.1	0.1	
11. 岡○	右	+	360	25	1,800	—	8.4	—	1	1	2	0.5	0.5	
12. 富○	左	卅	54	—	—	—	16.2	—	1	1	1	10	10	INAH 2 γ 30コロ＝ IHMS 2 γ 50コロ＝
13. 内○	右	卅	40	—	—	—	12.0	—	1	1	2	2	2	INAH 1 γ(+) IHMS 1 γ(+)
14. 大○	右	—	120	42	1,200	—	11.2	—	1	1	2	0.1	0.5	
15. 宮○	左	—	120	35	1,200	—	1.8	—	1	1	1	0.1	0.1	
16. 鈴○	右	—	14	7	50	—	4.2	—	1	1	1	0.1	0.1	

16例中耐性出現を認めた例はINAH單獨使用の第12及び13例であり、共に患側のI.P.排泄に比較的良好であつた。尚この2例ではINAH使用前の尿中結核菌はINAH 0.5γ/ccで阻止されていたが、空洞内より分離した結核菌は1及び2γ耐性となつたものである。他の症例中2例のINAH單獨使用例はいずれも使用期間の短いもので、残つた12例はいずれも併用治療であつたためか、耐性の出現を見ていない。

耐性の出現した症例は、いずれもI.P.の排泄が比較的良好で、腎機能が良く保持されていたことは注目すべきであり、Lattimer, Emmett等の報告によるとSM單獨治療では40g位より耐性菌が出現するというが、彼等の症例は一般に本邦症例より初期の例が多いと考えられ、腎機能の良い例が多い故に、耐性の出現を認めるものと考えられる。著者の例では、このような小病巣の再発例が少いので結論を得るにはいたらないが、小病巣といえども化学療法のみで治癒せしめるには、併用療法の長期投薬が必要であることは推察し得る。

(6) 小 括

腎結核患者より分離した菌及び各種抗結核剤にて治療した後に分離した結核菌について種々検査した結果、次のことを認めた。

(1) 化学療法未施行の腎結核患者より分離した結核菌の最小阻止濃度は、肺結核患者より分離した結核菌の阻止濃度と大體一致しており、その阻止力は、INAH > IHMS > PAS > SM > TBIの順である。

(2) 化学療法施行により、尿中及び空洞内の結核菌のうち、検鏡陽性であつても、一般に行われている培養方法では陰性である例を認める。

(3) 結核菌の培養期間は、長期化学療法施行では普通より長期間の観察を必要とする例もある。

(4) 尿路結核菌の耐性については

イ) SM : SMは3例(32g, 60g, 70g使用例)に1,000γ耐性菌の出現を見た。いずれもSM單獨治療例であり、後2者は共に完全耐性と考えられ、SM治療は効果を認めなかつた。前者は2カ年間のPAS, TBI, INAHの治療にもかかわらず、耐性に變化はなかつた。

ロ) TBI : TBIは比較的耐性になり難いといわれているが、長期の單獨治療例5例に100γ耐性菌を認めた。

ハ) PAS : PASは單獨使用例が少ないが、比較的耐性になり難いものと考えられる。3,600g單獨使用例、1日5g 360日使用例も耐性は認めなかつた。

ニ) INAH : INAHもSMと同様に効果は顯著で

あるが、耐性の出現が早いので單獨使用は避けるべきであろう。尿中結核菌3例(57日, 160日, 450日使用例)に10 γ 耐性菌を認めた他、空洞内結核菌2例に耐性菌を認めた。尚 I N A H と I H M S には交叉耐性がある。

(5) 剔除腎空洞内結核菌は、36例中12例に培養不成功であつた。36例中検鏡陽性33例であり、このうち10例は培養陰性であつた。

(6) 耐性の出現した場合には、その薬劑は併用しても他の抗結核劑の耐性阻止に役立たないようである。

V. 考 按

泌尿生殖器結核に種々の抗結核劑を施行した結果を中心として現在の見解に考按を下して見る。

1) 腎結核

Lattimer の云う小病巣即ち O 群に於いて、抗結核劑のみで治癒の可能性があることは異論がない所であるが、かゝる症例を経験することは非常に少い。この場合にも再發する例があり、米國の報告によれば再發例は耐性を示すといわれて居り、著者の経験でも腎機能が良好な程、尿所見の改善は著明であるが、耐性が出現しやすいと思われるので、S M, I N A H, I H M S の様に効果が著明でも耐性の出現しやすい薬劑の單獨使用は危険であり、種々の併用療法により効果を充分にあげるべきであろう。又その使用期間も少い程再發のおそれがある故、長期使用がよい。

中病巣即ち I 及び II 群について現在の化學療法では治癒には不充分なことが多いので、先づ化學療法により経過を観察して効果が不充分な場合は、腎剔除乃至部分的腎剔除術を施行すべきである。著者の経験では、II 群即ち乳頭部に1個の結核性小空洞の疑いある例で、S M 單獨治療28 g にして剔除した症例であるが、約20 g 使用后より尿所見は全く正常で、結核菌は陰性であり、その剔除腎の組織學的影響は非常に効果を示したが、空洞内乾酪物質中に結核菌を認め且つ培養に成功している。この場合は空洞を剔除するか、更に大量の化學療法により、乾酪物質中の結核菌を死滅せしめなければ治癒は不可能である。従つて尿所見の改善、結核菌尿の消失後も當然長期の化學療法を施行しなければならない。

本邦に於ける腎結核は一般に發見がおそい。従つて今後は早期發見注意を向けるべきであろう。

大病巣に對しては効果が不充分な故手術療法は絶対に必要である。この點に關して著者は S M が空洞壁、空

洞内に滲透不充分なることを既に報告したが、その組織學的檢索でも使用量に比して効果が少く、且つ細菌學的にも結核菌陽性であり、又その耐性の出現も少い。結局これ等の事實は大病巣に抗結核劑が到達しがたいことを意味し、治癒の困難を示すものである。

一側腎結核の手術の時期については、Albarran, Wildbolz 以來の *nephrectomie immédiate* の方針より、Fey の云う *Nephrectomie retardée* 或は Thomas 等の *delayed nephrectomy*, Moonen の提唱する *nephrectomie opportune* に轉換して來たが、理想的にはサナトリウム療法と化學療法により充分加療して全身狀態の改善を見てから *nephrectomie opportune* を施行すべきである。この點について著者は他病院に於いて不充分な化學療法と剔除術を受け極めて初期の腎結核であつたといわれた症例が、他側の健康と思われた腎に僅か3ヶ月後に空洞を形成し來院し、その後の強力な化學療法も病變を停止せしめるに到らなかつた症例を経験している。即ちこれは1側腎結核が早期の場合には全身症狀が進行性である許りでなく、剔除により健腎と思われる腎に負擔が非常に多くかゝるものと考えられ、Fey, Thomas, Moonen の主張の根據に成るところであり、楠もかゝる例は充分な長期化學療法を必要とするとのべている様に注意すべき點であろう。

要するに腎剔除患者の豫後が悪い理由として、大部分が結核性病變で死亡していることより、今後は如何にしてこれ等の結核性病變を防止するかが化學療法に課せられた問題となるであろう。

即ち剔除後に必要な化學療法としては少くとも8カ月以上の治療を要するものと考えらる。

兩側腎結核で1側が極めて軽度の場合は上記と同様な方針で強力な化學療法により、高度の1側の手術を施行するか、場合により兩側の部分的腎剔除術を行うがよい。

手術不可能な兩側腎結核及び殘腎結核には治癒不可能であつても、その生命の延長と症狀の輕快を計るべきであるが、著者の経験では耐性が出現しやすいので、特に注意して使用し、副作用を少くし有効に治療すべきである。併用療法として S M は毎日1 g 使用すると約30日で副作用が現われる故、S M 週2 g と併用して P A S 10 g 以上、I N A H 0.3 g (或は I H M S 1 g) を毎日使用するのが現在では最も有効な方法であると思われる。

I N A H, I H M S は腎結核に著効を呈し、且つ副作用が少ないので、腎結核治療上に非常に希望が大きく成つた

写真1 化学療法未施行例
腎空洞壁：乾酪物質が厚く附着，銀線維が空洞内に移行す。鍍銀標本 8×10

写真4 INAH 2.5g
腎空洞壁：一部に清浄化が起つている，結核性肉芽組織は萎縮し，各細胞間は粗鬆となる。
H-E 染色 8×10

写真2 SM 33g
腎空洞壁：清浄化が進行し，上皮再生が起る。
Azan 染色 8×10

写真5 INAH 14.3g
腎空洞壁：清浄化が起り上皮再生が著明である。
H-E 染色 8×12

写真3 TBI 8.2g
腎空洞壁：一部清浄化が進み，上皮再生も起つている。Azan 染色 8×10

写真6 IHMS 132g
腎空洞壁：清浄化が起り，上皮再生が起つている。類上皮細胞層は空泡状となる。H-E 染色 8×12

写真7 IHMS 49g
空洞壁周囲の血管新生
Azan 染色 8×12

写真9 INAH 3.5g
比較的新しい結核結節：類上皮細胞の萎縮。
H.E. 染色 40×10

写真8 SM 94g, TBI 2.5g
結核結節：類上皮細胞は萎縮し粗鬆である。
鏡銀標本 8×10

写真10 IHMS 49g
結核結節：類上皮細胞の萎縮，巨細胞の變形
H.E. 染色 8×12

わけである。

2. 膀胱結核

すべての抗結核剤も効果を呈するが、特にSM, INAH, IHMSは効果が著明である。これ等の治療に際しては主として腎結核に主眼を置いて治療するがよい。萎縮膀胱に成つた場合は種々の擴張手術を行う。

3. 副睾丸結核

化学療法では極めて初期の症例のみに効果があるので、一度乾酪性變化が起つたならば効果は不充分なる故、化学療法施行中に剔出術を行う。

4. 前立腺結核及び精囊腺結核

化学療法では効果が期待出来ない故、症状の強い場合には手術療法を行うがよい。

VI. 結 語

(1) 腎結核 155例に化学療法を施行した結果次の知

見を得た。

イ) 各種の抗結核剤使用により尿所見の改善と尿中結核菌の消失を認める。尿所見の改善に對する効果は、SM=併用(1)≥INAH=IHMS>併用(2)>TBI=P54の順である。

ロ) 尿所見の改善、尿中結核菌の陰性例も剔除後腎空洞内に結核菌を認め、培養に成功する場合が多い。

ハ) 腎組織に及ぼす影響として、腎空洞内の乾酪物質の減少、空洞壁の清浄化と上皮再生、類上皮細胞層の萎縮等を認め、腎實質内の結核結節では、類上皮細胞、巨細胞の萎縮等を認める。これ等の變化はSM, INAH, IHMSで顯著である。又腎機能の良好な症例程迅速で著明である。

ニ) 腎空洞内の清浄化と滲出炎の消退に伴つて尿所見は改善すると考えられる。

ホ) 尿所見が正常化して、腎組織の効果が著明な症例も結核菌の培養に成功する例がある。

(2) 膀胱結核 156例に化学療法を施行して次のことを知った。

イ) SM, TBI, INAH, IHMS, 併用 (1), 併用 (2)はいずれも効果を示し、膀胱容量を増加し、膀胱粘膜の結核性変化を治癒又は改善する。自覚症状も軽快消失する。

ロ) 膀胱結核の膀胱容量、自覚症状、粘膜の病變に對する効果は、SM=併用 (1)=INAH=IHMS>併用 (2)>PAS>TBI=P54の順である。

(3) 生殖器結核の化学療法により。

イ) 副睾丸結核にはSM, TBI, INAH, IHMSのいずれも効果は不十分である。

ロ) 前立腺結核及び精囊腺結核にも効果は不確實である。

(4) SM, PAS, INAHの吸収排泄を測定した。SMは尿中に非常に高濃度に排泄されていることを知った。

(5) SM, PAS, TBI, INAH, IHMSの副作用を検索した。SMは毎日1g使用で約30gにして副作用の出現する例が多い。TBIでは種々の副作用を認める場合が多い。INAH, IHMSは比較的副作用も少ない。

(6) 尿管狭窄、腎盂狭窄については、SMで4例、INAHで1例、IHMSで1例を認めた。

(7) 腎結核患者より分離した結核菌について次の知見を見た。

イ) 化学療法未施行例の結核菌の最小阻止濃度を測定した。その阻止力は、INAH>IHMS>PAS>SM>TBIである。

ロ) 化学療法施行例で、尿中及び空洞内の結核菌のうち鏡検陽性、培養陰性例を認める。

ハ) 長期化学療法施行例の空洞内結核菌は、普通より長期の培養期間を要する例もある。

ニ) 化学療法後の尿中結核菌の耐性測定により、SM 1,000γ耐性菌、TBI 100γ耐性菌、INAH 10γ耐性菌出現を認めた。いずれも單獨治療例である。

ホ) SM 1,000γ 完全耐性例2例はSM治療により効果を示さなかった。

ヘ) 剔除腎空洞内結核菌は鏡検陽性例のうち約30%に培養不成功であつた。

ト) 耐性の出現した症例は腎機能が良好に保持されて

いる場合が多く、又兩側及び残腎結核に多かつた。片側腎結核の場合には空洞内え抗結核劑が到達しないため耐性の出現が少いであろう。

本研究に當り終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた市川教授に衷心より感謝を捧げると共に、種々御協力下された教室員諸兄に謝意を表する。

又本論文に關して病理學的の御指導を賜つた東京大學病理學教室岡前教授及び佐々博士に深甚の感謝を表する。

主要文献

- 1) Waksman, S.A. & Lechevalier, H.A.: *Science*, **109**, 305, 1949.
- 2) Domagk, G.: *Am. Rev. Tuberc.*, **61**, 8, 1950.
- 3) Graessle, O.T. & Pietrowski, J.J.: *J. Bact.*, **57**, 459, 1949.
- 4) Rake, G. et al.: *Am. Rev. Tuberc.*, **58**, 479, 1948.
- 5) Walinsky, E., Reginster, A. & Steenken W. J. R.: *Am. Rev. Tuberc.*, **58**, 335, 1948.
- 6) 川上保雄, 他: *結核*, **25**, 584, 1951.
- 7) 小酒井望: *綜合醫學*, **7**, 1154, 1950.
- 8) 松田正三: *醫學研究*, **23**, 86, 1953.
- 9) Feldman, W.H.: *Am. Rev. Tuberc.*, **52**, 269, 1945.
- 10) Hinshan, H.C., Feldman, W.H. & Pfuetze K.H.: *J.A.M.A.*, **132**, 668, 1946.
- 11) Alken, C.E. und Bücher, E.: *Zschr. Urol.*, **45**, 434, 1952.
- 12) Abernethy, A.C. & Edelbrock, H.H.: *J. Urol.*, **61**, 410, 1949.
- 13) 荒木龍爾, 他: *臨泌*, **4**, 453, 1950.
- 14) Bandler, C.G., Roen, P.R. & Mulaire, V.J.: *J. Urol.*, **59**, 96, 1948.
- 15) Bravetta, G.: *Zschr. Urol.*, **47**, 293, 1954.
- 16) Cappellen, D.V.: *J. Urol.*, **63**, 333, 1950.
- 17) Cook, E.N. & Greene, L.F.: *J. Urol.*, **60**, 187, 1948.
- 18) Cooper, H.G.: *J. Urol.*, **72**, 950, 1954.
- 19) Dean, L.A.: *J. Urol.*, **73**, 599, 1955.
- 20) Ericsson, N.O.: *J.A.M.A.*, **144**, 1031, 1950.
- 21) Faulkner, J.W., Carr, D.T. & Emmett: *Surg. Gyn. and Obs. Int. Abst.*, **23**, 417, 1954.
- 22) Garvey, F.K. & Tanning, T.R.: *J. Urol.*, **60**, 176, 1948.
- 23) Gow, J.G.: *Brit. J. Urol.*, **25**, 316, 1953.
- 24) Hermann, L.: *J. Urol.*, **61**, 122, 1949.
- 25) Halbeisen, K.: *Zschr. Urol.*, **47**, 280, 1954.
- 26) Huffines, T.R. & Weber, W.D.: *J. Urol.*, **62**, 862, 1949.
- 27) 市川篤二: *日泌尿會誌*, **42**, 150, 1951.

- 28) 市川篤二, 大越正秋: 化學とホルモン, **1**, 137, 1948.
- 29) 市川篤二, 大越正秋, 高安久雄: 治療, **31**, 542, 1949.
- 30) 稻田務他: 臨床, **4**, 478, 1951.
- 31) 楠隆光: 日結, **13**, 394, 1934.
- 32) 楠隆光, 他: 日結, **12**, 332, 1953.
- 33) 楠隆光: 最新醫學, **10**, 1302, 1955.
- 34) Lattimer J.K.: Am. Rev. Tuberc., **67**, 604, 1953.
- 35) Lattimer J.K., Amberson, J.B. & Braham, S.: Am. Rev. Tuberc., **61**, 518, 1950.
- 36) Lattimer J.K., Steans, W.H. et al.: J. Urol., **60**, 974, 1948.
- 37) Lattimer J.K., Heryberg, A. et al.: J. Urol., **67**, 750, 1952.
- 38) Lattimer J.K., et al.: J. Urol., **69**, 745, 1953.
- 39) Lloyd, F.A.: Lattimer Discussion(36).
- 40) Ljunggren, E.: J. Urol., **67**, 129, 1952.
- 41) Ljunggren, E.: Zschr. Urol., **47**, 273, 1954.
- 42) Mathé, E.: J. Urol., **57**, 451, 1947.
- 43) Nesbit, R.M. & Bohne, A.W.: J. Urol., **60**, 532, 1948.
- 44) Nesbit, R.M. & Bohne, A.W.: J.A.M.A., **138**, 937, 1948.
- 45) Nesbit, R.M. & Thirlby, R.L.: J. Urol., **68**, 394, 1952.
- 46) Nesbit, R.M. & Mackinney, C.C.: J. Urol., **72**, 296, 1954.
- 47) Meyer, J.: Zschr. Urol., **47**, 311, 1954.
- 48) Nicolish, G.: Zschr. Urol., **47**, 295, 1954.
- 49) 中野柘, 他: 醫學研究, **23**, 1773, 1953.
- 50) 大越正秋: 腎結核, 醫學書院(Tokyo)1954.
- 51) Otto H.: Z. f. d. ges. Inn. Med., **7**, 258, 1952.
- 52) Petković, S. & Ilic, V.: Zschr. Urol., **47**, 694, 1954.
- 53) Rinker, J.R.: J.A.M.A., **142**, 87, 1950.
- 54) Ross J.C., Brit. J. Urol., **25**, 277, 1953.
- 55) Ross J.C., Gow, G.J. et al.: Lancet, **1**, 116, 1955.
- 56) Satterthwaite, R.W. & White, T.T.: J. Urol., **60**, 678, 1948.
- 57) Slotkin, J.C. & Spencer, W.: J. Urol., **61**, 658, 1949.
- 58) Taylor, J.A.: J. Urol., **59**, 806, 1948.
- 59) 土屋文雄: 日結, **9**, 64, 1950.
- 60) 土屋文雄: 日本醫事新報, No. 1513, 1591, 1953.
- 61) 富川梁次: 日泌尿會誌, **44**, 209, 1953.
- 62) 高安久雄: 新藥と臨床, **2**, 467, 1953.
- 63) 高安久雄: 綜合臨床, **3**, 1145, 1954.
- 64) 高安久雄, 堀内誠三: 診斷と治療, **43**, 605, 1954.
- 65) Vries, V.: Zschr. Urol., **47**, 293, 1954.
- 66) Wildbolz, E.: Zschr. Urol., **43**, 333, 1950.
- 67) Fey, B.: J. d' Urol., **49**, 383, 1941.
- 68) Beanfound.: cit. from Cappellen.
- 69) Medlar, E.M. et al.: J. Urol., **61**, 1078, 1949.
- 70) 市川篤二, 大越正秋, 他: 日泌尿會誌, **45**, 730, 1954.
- 71) 宮川忠弘: 臨皮泌, **8**, 42, 1954.
- 72) 土屋文雄: 治療, **33**, 131, 1951.
- 73) 矢口宏: 臨皮泌, **8**, 359, 1954.
- 74) 大越正秋, 齋藤豊一: 日本醫事新報, No. 1630, 15, 1955.
- 75) Crofton, J. & Mitchison, C.H.: Brit. Med. J., **II**, 1009, 1948.
- 76) 佐々弘: 東京醫學雜誌, **61**, 22, 1953.
- 77) 岡治道他: 日本醫事新報, No. 1503, 651, 1953.
- 78) 岩崎龍郎: 臨床, **4**, 104, 1951.
- 79) 小見山主計: 醫學研究, **23**, 1758, 1953.
- 80) 三谷久雄, 他: 交通醫學, **5**, 1, 1951.
- 81) 赤崎兼義: 臨床, **3**, 154, 1950.
- 82) 森脇三郎: 最新醫學, **6**, 734, 1951.
- 83) Fey, B.: Press Med., **60**, 7, 1952.
- 84) Dick, J.C.: J. Path., Bakt., **66**, 365, 1953.
- 85) Dick, J.C.: Lancet, **2**, 516, 1954.
- 86) 鳥居敏雄, 他: J. Antibiotics, **3**, 8, 1949.
- 87) 宮村定雄, 他: 臨床, **4**, 678, 1951.
- 88) 堀内誠三, 石山脩二: 日泌尿會誌, **43**, 441, 1952.
- 89) 熊谷直: 東北醫誌, **47**, 352, 1953.
- 90) 坂本公考: 醫學研究, **23**, 72, 1953.
- 91) 木村元, 他: ヘニシリン, **3**, 53, 1949.
- 92) 海老名敏明: 醫療, **4**, 506, 1950.
- 93) Scherman-Warczewski: Annales de Medicine, **51**, 1950.
- 94) Feldman, W.H. et al.: Am. Rev. Tuberc., **57**, 162, 1948.
- 95) Levin, C. et al.: Am. Rev. Tuberc., **58**, 531, 1948.
- 96) Seidal & Bittner: cit. from Okoshi.
- 97) Lehman, J.: Lancet., **1**, 15, 1946.
- 98) Carstensen, B.O.: Am. Rev. Tuberc., **61**, 621, 1950.
- 99) 小山征助, 他: 日泌尿會誌, **41**, 83, 1950.
- 100) 根岸博, 他: 治療, **32**, 1044, 1950.
- 101) Razaz, L.: Schweiz Med. Wschr., **78**, 332, 1948.
- 102) Dempsey, J.G. & Logg, M.H.: Lancet, **2**, 871, 1747.
- 103) Graessle, O.E. & Pietrowski, J.J.: J. Bact., **57**, 459, 1949.
- 104) Karlson, A.G. et al.: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., **24**, 544, 1949.
- 105) Marschall, E.K.: Proc. Soc. Exper. Biol. & M., **68**, 471, 1948.
- 106) Way E. et al.: J. Pharm. & Exp. Ther., **93**,

- 368, 1948.
- 107) Alin, K. and Difs, H.: Nord. Med. **33**, 151, 1947.
 - 108) 北本治, 他: 臨床, **3**, 223, 1950.
 - 109) Horne, N.W. et al.: Lancet, **2**, 17, 1949.
 - 110) Boger, W.P. & Pitto, F.W.: Am. Rev. Tuberc., **62**, 610, 1950.
 - 111) Domagk G.: Am. Rev. Tuberc., **61**, 21, 1949,
 - 112) Benisch, R. et al: Am. Rev. Tuberc., **61**, 1, 1950.
 - 113) Domagk, G.: cit. from "Zur. Chemotherapie der Tuberkulose mit Conteben" 1951, Bayer.
 - 114) 堂野前維摩郷他: 日本臨床, **8**, 700, 1950.
 - 115) Boshamer, K.: cit. from "Zur. Chemotherapie der Tuberkulose mit Conteben" 1951. Bayer.
 - 116) 川村太郎, 他: 治療藥報, **475**, 3, 1951.
 - 117) 外松茂太郎, 他: 皮膚科紀要, **47**, 271, 1951.
 - 118) 佐々弘: 日病學會誌, **43**, 51, 1952.
 - 119) 田村峯雄, 他: 皮膚科紀要, **48**, 425, 1952.
 - 120) Wollenberg, O.: Deut. Med. Wschr. **75**, 899, 1950.
 - 121) Heilmeyer, L.: Deut. Med. Wschr., **75**, 473, 1950.
 - 122) 坂口康藏, 他: 最新醫學, **9**, 1095, 1954.
 - 123) 小川政敏, 他: 最新醫學, **9**, 119, 1954.
 - 124) Hoggarth, E. et al.: Brit. J. Pharm. Chem., **4**, 288, 1949.
 - 125) Donovan, R. et al.: J. Bact., **59**, 667, 1950.
 - 126) Hamre, D. et al.: J. Bact., **59**, 675, 1950.
 - 127) 北本治: プリント, 1951,
 - 128) 島本多喜雄: 日雄醫事新報, No. 1406, 3, 1951.
 - 129) Bernstein, J. et al.: Am. Rev. Tuberc., **65**, 357, 1952.
 - 130) Benson, W.M. et al.: ibid., **65**, 376, 1952.
 - 131) Robitzek, E.H. et al.: ibid., **65**, 402, 1952.
 - 132) Domagk, G.: Dsch. Med. Wschr., **77**, 573, 1952.
 - 133) Middlebrock, G.: Am. Rev. Tuberc., **65**, 765, 1952.
 - 134) Pansy, F. et al.: ibid., **65**, 761, 1952.
 - 135) Stenken, W. et al.: ibid., **65**, 365, 1952.
 - 136) 岩崎太郎, 他: 新藥と臨床, **2**, No. 8, 47, 1953.
 - 137) 市川篤二, 高安久雄, 他: 最新醫學, **8**, 633, 1953.
 - 138) Lattimer, J.K.: J.A.M.A., **150**, 981, 1952.
 - 139) 市川篤二, 岡治道, 他: 治療, **35**, 77, 1953.
 - 140) Dick J.C.: Lancet, **1**, 808, 1953.
 - 141) 北本治: 最新醫學, **6**, 438, 1954.
 - 142) 市川篤二, 他: 新藥と臨床, **3**, 550, 1954.
 - 143) 小川辰次: 最新醫學, **6**, 581, 1951.
 - 144) 日本醫事新報, No. 1490, 45, 1952.
 - 145) Hobby, G.L. et al.: Am. Rev. Tuberc., **70**, 191, 1954.
 - 146) 小川辰次, 他: 日本醫事新報, No. 1627, 20, 1955.
 - 147) 龜山禧, 他: Chemotherapy, **3**, 92, 1955.
 - 148) Sivertson, S.E. et al.: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., **28**, 554, 1953.
 - 149) Rake G. & Donovan, R.: Proc. Soc. exp. Biol. Med., **62**, 31, 1946.
 - 150) 高橋照三: 最新醫學, **10**, 648, 1955.