ストレプトマイシンによる膀胱結核の治驗

牧　野　一　郎
札幌医科大学皮膚泌尿器科教室（主任　小室前教授・外塚教授）

Results of Streptmycin Therapy in Bladder Tuberculosis

By
ICHIRO MAKINO
Department of Dermatology and Urology, Sapporo University of Medicine
(Directed by Formerly Prof. S. KOMURO and Prof. I. TOZUKA)

緒　言

腎結核に於て患腎摘出後，吾々泌尿器科医が最も苦心するのは，膀胱結核の治療である。これに就いては，從來自然治癒に待つより仕方なかつたが，最近の結核化学療法の進歩により，ストレプトマイシン(以下「ス」と略記する)，パス，ネオマイシン，チビオン，ネオミノハーゲンAT等が相次いで登場し，ここに新しい曙光が見出されるに至つた。

「ス」の治療効果については，米國はもとより，本邦に於ても多数の報告があるが，わが教室に於ても「ス」を患腎摘出後の膀胱結核に使用し，化学療法を行わなかつた症例の成績と比較検討したので，それに就いて報告する。

実験方法

腎結核の診断の下に患腎を摘出した症例，及び両腎結核例に，本剤を通常1日量1g，12時間毎に0.5g宛腎筋内に注射した。全量は5～30gを使用した。但し全量5g使用例では日量0.5g，12時間毎に2回分注した。何れも「ス」を單独投與し，他の結核化学療法剤は併用しなかつた。

効果は腎摘出前後の膀胱鏡所見，排尿痛，排尿回数，尿所見及び膀胱容量から判定したが，多数の実驗例の中，ここでは確実に効果を観察し得た偏腎剔出後の膀胱結核36例，両側腎結核6例，計42例について報告する。

偏側腎結核例ではこれを膀胱病変の程度から下記の3群に大別して観察した。

第1群(16例)：　膀胱粘膜に單に発赤，浮腫，結節を有するか，或は少数の小さく浅い潰瘍を認めたもので，志賀教授[1]分類の第1度，第2度に相当する。

第2群(13例)：　膀胱粘膜に比較的廣汎に亘る潰瘍の認められるもので，志賀教授分類の第3度に相当する。

第3群(7例)：　殆ど膀胱粘膜全面に拡がつた高度の病変を有するもので，志賀教授分類の第4度，第5度に相当する。

なお同時に「ス」を使用しない21例を対照として比較観察した。

両側腎結核6例では，中3例は病変高度の患腎を摘出したが，残る3例は腎摘出を施行しなかつた。これらの膀胱病変は3例が第2群に，3例は第3群に相当し，いずれも「ス」30gを使用した。

実験成績

[A]　偏腎結核に於ける効果

(36例，対照21例)（第1表）

1)　自覚症状

(i)　排尿痛：　全36例中，治療後排尿痛の完全に消失したものが19例，著しく軽快したものが12例，計30例(83.3%)に効果を認めた。然るに対照21例では，中5例(22.9%)に排尿痛の軽快を認めたに過ぎなかつた点は「ス」が明らかに著効のある事を示すものである。膀胱病変の軽度なもの程治療効果が著しく，第1群の如きは，10g使用の1例を除けばすべて「ス」に良く反應し，僅か5gの使用でも4例の中3例が排尿痛が消失し，1例は軽快した。第2群では第1群に比して効果が少しく劣つていたが，13

1) 志賀：グレンツ，4，1284(昭5).

第1表　偏側腎結核摘出後の効果

「ス」使用量 (g)		第1群				第2群			第3群		
		5	10	20	対照	10	20	対照	10	20	対照
例数		4	10	2	10	6	7	6	4	3	5
排尿痛	消失	3	7	2		2	4			1	
	軽快	1	2		2	3	2	1	2	1	2
	不変		1		6	1	1	4	1	1	1
	増悪				2			1	1		2
排尿回数	消失	2	6	1	2	4	4	2	2	2	1
	不変	2	2	1	7	2	3	3	2	1	2
	増加		2		1			1			2
尿所見	改善	4	9	2	7	3	4	1	2	2	1
	不変		1		3	3	3	4	2	1	3
	増悪							1			1
膀胱鏡的所見	治癒		5			1	3				
	改善	4	4	2	2	3	3	2	2	3	2
	不変		1		5	2	1	3	2		3
	悪化				3			1			
膀胱容量	増加	3	6	2	2	4	5	1	2	2	1
	不変	1	3		7	2	2	4	2		3
	減少		1		1			1		1	1

例中11例に有効で，対照（6例中1例軽快）に比して明らかに効果があつた。第3群の如き膀胱病変高度のものでは，20g使用の3例の中2例に有効であり，また10gの使用の4例では，軽快したもの2例，不変或は増悪したもの2例であつて，対照例（5例の中2例軽快，1例不変，2例増悪）と比較して著明な効果の差違は認められなかつた。

(ii) 排尿回数：　全36例の中21例(58.3%)に排尿回数の減少が認められ，対照例(21例中5例減少；23.8%)に比較すると相当の効果が視われた。

病変程度との関係は排尿痛の場合程効果の差違は認められなかつたが，第1群16例では8例，第2群14例では8例，第3群7例では4例とそれぞれ排尿回数の減少が認められ，病変度の進む程稍目立つていたのは，第1群の如き軽症例では始めから尿意頻数が認められなかつた例があつた爲かと考えられる。

2) 他覚的所見

(i) 尿所見：　尿溷濁，膿球，赤血球，結核菌及び蛋白の消長を示標として観察した。36例の中26例(70.6%)に改善が認められ，対照(21例中改善2例；43.0%)に比較して有効であつた。

尿所見もまた膀胱病変の程度に著しく左右され，第1群では16例の中全く効果の無かつた1例を除いては，本剤により尿は肉眼的に澄明となり，検鏡的にも赤血球，白血球が著明に減少し，結核菌は全く消失し，対照例（10例中改善7例）より効果が稍目立つていた。然るに第2群では13例の中改善7例，対照(6例中改善1例)，第3群では7例の中改善4例，対照(5例中改善1例)と第1群に比して効果は劣つていたが，それぞれ対照例に比して著効を示していた。

(ii) 膀胱鏡的所見：　36例の中結核病変の悉く治癒したもの9例，改善したもの21例で，計30例(83.3%)に効果を認めた。対照21例の中改善したものが僅か6例(28.6%)に過ぎなかつた点と対比して「ス」は極めて優れた成績を示していた。発赤，浮腫，結節等の軽度な膀胱病変は比較的速かに消失し，浅い小潰瘍は治癒後瘢痕が認められなかつた。

第1群16例の中治癒5例，改善10例，計15例で1例を除けば著効が認められ，対照(10例の中改善2例)に比して「ス」の有効な事が認められた。第2群では13例中治癒4例，改善6例，対照(6例中改善2例)，第3群では7例中改善5例，対照(5例中改善2例)で第1群に比し効果が劣るとは言え，対照例に比べると確かに有効な事が認められた。第3群の20g使用例では発赤の消失，潰瘍面の縮小等治癒傾向を示したものはあつたが，第2群の10g使用の1例，20g使用の3例の如く，ほぼ完全治癒を営んだものはなかつた。ただ第3群の20g使用の1例に著明な膀胱の瘢痕萎縮，胼胝状肉芽形成と，軽度の尿道狭窄を継発した事実は注目された。

(iii) 膀胱容量：「ス」剤により膀胱容量増加の傾向が，全36例の中24例(66.6%)に認められた。これに反し，対照側では21例の中4例(19%)に過ぎなかつた。この中特異な経過をとつたものとしては，第1群の10g使用例に於

て新鮮肉芽面からの出血に影響されて一過性に250ccより150ccに減少し，後暫くして正常量に戻つたもの，或は第3群の尿道狭窄併発例で150ccから250ccに増加し，2箇月後に再び80ccに減じたものがある。

[B] 両側腎結核に於ける効果（第2表）

6例何れも「ス」30g使用しての観察であるが，殆ど効果の認められなかつたのは僅か1例で，他の5例は多かれ少かれ症状の改善が見られた。

排尿痛は5例に，排尿回数及び尿所見は殆ど大部分に，膀胱鏡所見は4例に改善し，膀胱容量は5例に増加を認めた。然し尿中結核菌は腎摘出を施行しなかつた2例に「ス」注射終了後も屢々検出された。

第2表　両側腎結核に対する効果

	「ス」使用量	例数	排尿痛				排尿回数			尿所見			膀胱鏡的所見				膀胱容量		
			消失	軽快	不変	増悪	減少	不変	増加	改善	不変	悪化	治癒	改善	不変	悪化	増加	不変	減少
腎摘した例	30	3	1	2			2	1		2	1			2	1		3		
腎摘しなかつた例	30	3		2	1		1	2			3			2		1	2	1	

[C] 副作用（第3表）

全42例の中5g使用例では何等副作用を起さなかつたが，10g以上の使用例では6例に軽度の副作用を認めた。

10g及び20g使用各1例に軽度の頭痛，嘔吐，20g使用の1例に舌のしびれ感，30g使用の2例に眩暈，1例に耳鳴り及び難聴を認めたが，何れも軽微で中止後間もなく回復し，腎刺戟症状，例えば円柱尿等は1例も出現しなかつた。

第3表　注射量と効果の関係

「ス」使用量	例数	著効	効	稍効	無効	副作用
5g	4	3	1			
10g	20	10	6	3	1	1
20g	12	6	4	2		2
30g	6	1	3	1	1	3
計	42	20	14	6	2	6

総　括

以上の成績を一括すると，本剤の膀胱結核に対する効果は，1) 排尿痛の軽快，2) 排尿回数の減少，3) 尿所見及び膀胱鏡所見の改善，4) 膀胱容量の増加等自覚並びに他覚的症状に著効を示し，何れも対照例に比較して顕著な効果を確認し得た。

これらの成績を注射量及び膀胱病変度と比較して観察して見よう。

1. 注射量と効果の関係（第3表）：偏側腎結核36例，両側腎結核6例，計42例につき，排尿痛，尿意頻数，尿所見，膀胱鏡的所見及び膀胱容量の5項目の中全症状の改善されたものを著効，3～4症状の改善されたものを効，2症状のみ改善されたものを稍効とした。

5g使用（0.5g 10日間使用）の4例では中3例が著効，1例が効で無効例は無かつた。これはすべて膀胱病変の軽度な第1群に属するものであつた。10g使用の20例では中10例著効，6例が効，3例が稍効を示し，無効は1例に過ぎなかつた。無効乃至稍効の4例は何れも膀胱病変の第3群に属するものであつた。20g使用の12例の中6例が著効，4例が効，稍効が2例であつて無効例は無かつた。

また30g使用の6例はすべて両側腎結核例であつたが，1例が著効，3例が効，1例が稍効，1例は無効であつた。

2. 膀胱病変程度と効果との関係（第4表）：第1群16例では11例が著効，5例が効で稍効乃至無効例は無く，第2群16例でも9例が著効，6例が効，1例が稍効で矢張り無効例は無かつた。反之膀胱病変の高度な第3群では著効例は1例も無く，10例の中，効が僅かに3例，稍効が5例で，無効例が2例も見られた。

第2表　膀胱病変と効果の関係

病変度	例数	著効	効	稍効	無効
第1群	16	11	5		
第2群	16	9	6	1	
第3群	10		3	5	2
計	42	20	14	6	2

以上の結果より「ス」の膀胱結核に対する効果は，膀胱病変の軽度なもの程有効であつた。何れにしても42例の中2例の無効例を除けば多かれ少かれ効果を認めた点は「ス」が膀胱結核に対し卓効を示すものであつて，従来の化学療法剤に比べて格段の相違を示すものと言い得る。

考　按

(1) 治療効果：「ス」の結核に対する作用機轉に関しては，種々な実驗的根據から「ス」の結核菌抑制作用は不完全であるとの悲観的見解をとつている Corper & Cohn[2] は別として，「ス」が結核菌に対し発育抑制作用を有する事は一般から認められている。又現在までの臨床的経驗から「ス」の効果が臓器の種類並びに結核病変の程度により著しく異なる事も知られている。之を一般的に云えば粘膜，漿液膜，皮膚，臓器表層の結核に対しては良く作用するのである。膀胱粘膜に対する効果についての諸家の成績は一致して極めて有効な事を示しており， Cook & Greene[3] は膀胱鏡的に 3/4 が軽快し，潰瘍も半数に治癒したと述べ，本邦に於ける市川[4]，楠[5]，富川[6]，土屋[7]，荒木[8]等の報告も膀胱病変の軽度なもの程有効であり，末期萎縮膀胱には殆ど無効である点で一致している。又赤崎[9]は「ス」が病理解剖学的に膀胱及び尿管に対し卓効のある事を認めている。吾々の経驗も全 42 例中 2 例を除けば，何れも多かれ少なかれ効果を認めた。殊に排尿痛及び膀胱鏡的所見に対しては顯著な効果を見ている。

斯くの如く「ス」が膀胱結核に対し顯著な効果を示すのは，血管に富む膀胱粘膜に「ス」が良く到達する事と，「ス」を含む尿により潰瘍が清浄化される事によるのであろう。而も膀胱病変が軽度な程奏効する事は云う迄もないが，吾々の経驗例でも膀胱病変の最も軽度な第 1 群 16 例では全例に著効の認められた点は注目に値した。

次に注目すべきは結核潰瘍の急速なる瘢痕治癒により，尿管，尿道等に狭窄を継発する事である。尿管狭窄経発例については既に，Lattimer[10]，Rinker[11]，土屋[7]，稲田[12]等の報告があるが，吾々も病変高度な膀胱結核の 1 例に於て「ス」20 g 使用後尿道狭窄を継発した経驗を持つている。

2. 「ス」投與法：現在本邦に於ける投與法は，ほぼ 1 日量 1 g，2 回分注，40 日間連続という形式によつており，米國の文献に見られる Cook[3] の 1 日量 1～2 g，1～2.5 年間，Nesbit[13] の 1 日量 2 g 120 日間，Lattimer[10] の 1 日量 1～1.8 g，120 日間よりは遙かに少量である。然しこれ等の投與法は云う迄も無く腎結核を対象としての事であるが，腎摘出後の膀胱結核に使用する場合は，残腎結核の恐れ無き限り少量 (10～20 g) でも有効であると考えられる。吾々の経驗では僅か全量 5 g 使用でも著効を見た点は注目に値した。「ス」を血中に長時間有効以上に保つ事は必ずしも治療の必要條件では無く，むしろ長期間使用により惹起する副作用の点からも，第 1 群の如き軽症例には少量投與を選ぶべきであろう。

3. 副作用：「ス」療法の欠点として大きく取り上げられているのは毒性と結核菌の抵抗獲得との問題である。副作用は 1 日量及び使用期間に左右される事は云う迄も無いが，「ス」に最も特異にして屢々起る副作用は神経系に及ぼす障碍，特に聴神経障碍であつて，その頻度も高い。一般に長期に且つ大量 (1 日 1 g 以上) 使用の場合に多く，通常 1 日量 1 g，120 日間の連用では約 20% に頻発する (Smith[14], 1948)。

吾々の経驗では 42 例中 6 例 (14%) に副作用を認め，中 3 例は 30 g 使用の両側腎結核であつた。これは勿論比較的多量用いたことによるだろうが，腎機能不全による血中濃度の上昇も又見逃し得ないだろう。吾々の経驗した副作用は何れも軽度であり，「ス」中止後間もなく消失した。

結　論

(1) 患腎摘出後の膀胱結核 36 例，両側腎結核 6 例に「ス」日量 0.5～1 g 宛，総量 5～30 g 投與し

2) Corper and Cohn : J.A.M.A., **137**, 357 (1948).
3) Cook and Greene : G. of Urol., **60**, 187 (1948).
4) 市川・大越：治療, **31**, 542 (1949).
5) 楠：最新医学, **4**, 509 (1949).
6) 富川：臨床と研究, **26**, 787 (1949).
7) 土屋：治療, **33**, 131 (1951).
8) 荒木・他：臨床皮泌, **4**, 453 (1950).
9) 赤崎：臨牀, **3**, 154 (1950).
10) Lattimer et al : Am. Rev. Tubec., **61**, 518 (1950).
11) Rinkel : J. of Urol., **64**, 242 (1950).
12) 稲田：日結, **10**, 133 (1950).
13) Nesbit and Bohne : J.A.M.A., **138**, 937 (1948).
14) Smith : Report of the Counail, J.A.M.A., **138**, 594 (1948).

た場合の膀胱結核に対する効果を，化学療法を行わなかつた21例の成績と比較検討した。

(2) 全42例中著効の見られたのは20例(47.5%)，著効とは云えぬ迄も明らかに効果のみられたものは14例(33.3%)，やや効いたと思われるものは6例(14.3%)で，結局無効の2例を除いては多かれ少なかれ効果を認めた。

(3) 排尿痛に対する効果が最も顕著で，42例の中20例は完全に消失し，15例は著しく軽快した。尿意頻数に対しては排尿痛程顕著では無かつたが，矢張りかなりの効果がみられた。

(4) 膀胱鏡的には，両側腎結核では結核病変の治癒乃至軽快したものは無かつたが，患腎摘出後の膀胱結核では結核潰瘍の完全に治癒したものが9例にみられ，著しく縮少したものが20例に上つた。特に病変の軽度なもの程その影響がより顕著であつた。

(6) 膀胱病変高度な20g投與の1例に著明な萎縮膀胱と軽度の尿道狭窄が継発したことは注目に値した。

(7) 副作用は全42例中6例(14%)に認めたが，何れも中止後間もなく回復した。

(27. 5. 2 受付)

其の他主な參考文献

1) 佐々：化学療法，第1版(昭和25年).
2) 小川：日結，**9**，221(1950).
3) 医学のあゆみ：**9**，346(1950).
4) 飯塚：日結，**10**，599(1950).
5) 檜原：日本医事新報，**1432**，2761(1950).
6) 桶：臨牀，**4**，478(1951).
7) 藤田：臨牀，**4**，386(1951).

Summary

A report on 42 cases of tuberculos cystitis treated with streptomysin as compared to 21 cases not receiving any chemical treatment. Out of the 42 cases 36 had renal tuberculosis of unilateral kidney (the other kidney had been removed) and 6 had tuberculosis of bilateral kidney. A total of 5 to 30 g was administered in doses varying from 0.5 to 1.0 g daily. The effects were observed through vesical symptoms: burning and frequent urination, urinary findings, cystoscopic findings and vesical capacity. Out of the 42, 20 showed remarkable improvement, 14 fair, 6 some and 2 none.

The improvements were out standing in burning urination; out of the 42 cases symptoms completely vanished from 20 and 15 improved strikingly.

Against frequent urination, obvious improvements were also observed which however were not as remarkable as in the cases of burning urination.

Cystoscopically in 9 cases ulcers completely disappeared and in 20 ulcers were reduced remarkably. The slighter the lesions were the more conspicuous the improvements. It is worthy of notice that in one serious cases in which 20 g of streptomycin was administered, contracture of the bladder and stricture of the urethra resulted.

III effects were observed in 6 cases out of the 42 which however disappeared shortly after termination of injections.