

# 尿路結核知見補遺

## 第Ⅳ篇 尿路結核における結核菌培養成績及び薬剤耐性に就て

京都大学医学部泌尿器科教室（主任 稲田 務教授）

講師 大 森 孝 郎

### Studies on Urinary Tuberculosis

#### Report 4 : Examination of Tubercle Bacilli in Urinary Tuberculosis

Takao OMORI

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*

*(Director : Prof. T. Inada, M. D.)*

The culture of tubercle bacilli was carried out in 76 cases of urinary tuberculosis, and the results obtained by culture was compared with that of Ziehl-Neelsen stain. The culture is a more surer way to recognize the tubercle bacilli in urine than microscopic examination of stained preparations. The culture was positive in 28 cases out of 31 control series, and in the chemo-series the positive results were obtained in 25 out of 45 cases. The results show that the length of treatment and the negative culture is proportionate, but after the long term treatment over three years tubercle bacilli were still found in three out of four cases. Tubercle bacilli could not be isolated in the cases with calix occlusion or ureteral obstruction frequently.

Initial resistant strain could not be found in 28 control strains. The incidence of resistant strain and length of treatment is proportionate. Treatment with only one drug and irregular administration promote the incidence of resistant strain, so antibiotics should be administrated in form of combination therapy, and the triple drug therapy is a superior method to reduce the rate of acquisition of resistance to drugs. No tubercle bacilli in urine do not mean the histological healing of renal lesion.

### 1 緒 言

尿路結核における尿中結核菌の検出は診断、治療経過観察のみならず治癒判定を下すに際し極めて重要な資料となる場合が少なくない。最近化学療法 of 長期化に伴い結核菌の検出率が低下し、特に従来は少くとも塗抹染色標本において陽性であれば必ず培養陽性であるとされていたのであるが、最近に於ては塗抹陽性培養陰性である場合が次第に増加し注目されつつある。また長期化学療法の際の結核菌の抵抗性獲得の問題は結核化学療法に対する重大な障碍とされ、人体結核症における耐性菌に関する研究業績

は既に多数の内外文献において見られる。しかし乍ら腎結核症における尿中結核菌に関する最近の文献は比較的少く、本邦においては松田（1953）、堀内（1956）、山下（1956）、笠原（1957）、阿世知（1958）などの報告を、外国においては Emmett（1954）、Lattimer（1952）、Wildbolz（1950）、Nicolch（1954）、Crofton（1948）、Colquhoun（1953）Obrant and Lind（1957）、Ross（1956）、Petković（1956）、Karlsón（1951）、Lind（1955）、Gloor（1956）等の記載をみるが、肺結核の領域に比較してその数も少く充分な検討が行われているとはいえない

い。著者は昭和30年11月より翌年6月に至る8ヵ月間に教室で取扱つた尿路結核患者の若干において尿および摘出腎の結核菌の培養検査を行い、同時に各種薬剤に対する耐性検査を実施し、いささか知見を得たので報告する。

## II 検査方法

塗抹染色標本による検索はZiehl-Neelsenにより実施した。培養及び耐性検査は次の如き方法によつて行つた。即ち4%NaOHにて処理した尿或は空洞内容をDubos液体培地“栄研”及び岡・片倉培地各2本に接種して分離培養を行い、培養可能であつたものでは比濁法によつて1mg/dlの菌浮遊液を作製し、その0.1ccを耐性検査用培地に接種する間接法を行つた。耐性検査用培地としては対照培地の他に、SM, PASは0.1, 1, 10, 100 $\gamma$ /cc, INAHは0.1, 0.5, 1, 10, 100 $\gamma$ /ccの割合に含有する如きDubos液体培地を作製して用いた。分離培養は2ヵ月或いはそれ以上まで観察し、耐性検査は2週間後に判定した。耐性検査に於ける判定は肉眼的に行い対照と同程度の発育をみたものを(冊)とし、発育の程度により(-), (±), (+), (++) (冊)と記載した。

## III 検査成績

### 1 化学療法未施行例の尿中結核菌培養成績及び薬剤耐性

臨床的に腎結核の診断が確実であり、しかも既往に於て結核化学療法を受けていない31例に於ける鏡検及び培養による結核菌検査成績を示したのが表1である。結核菌陽性率は染色標本の顕微鏡検査に於て58.1% (鏡検実施例では72.0%)であり、培養により90.3%であつた。鏡検陽性で培養陰性の症例はなかつた。培養

表1 化学療法未施行例の尿中結核菌検査成績

| 鏡 検 | 培 養 | 例 数 | %    |
|-----|-----|-----|------|
| +   | +   | 18  | 58.1 |
| -   | +   | 7   | 22.6 |
| 行わず | +   | 3   | 9.7  |
| +   | -   | 0   | 0    |
| -   | -   | 3   | 9.7  |
| 計   |     | 31  | 100  |

により陰性であつた症例が3例あつたが、尿管閉塞性末期腎結核で膀胱結核を証明せず尿も清澄で異常所見をみない例、開放性末期腎結核で高度の膿尿をみるが膀胱に特異性変化を缺如した例及び極めて初期の残腎結核の症例であつた。何れも結核菌の排泄がないか、或は微量と考えられた症例である。化学療法を受けていない症例では培養による結核菌の陽性率は極めて高く、著者の培養手技には誤りがないと考えられる。

分離し得た28株に就て前記各種薬剤に対する耐性試験を実施したが、SMに於ては10 $\gamma$ /cc以上の完全耐性株はなく、100 $\gamma$ /ccでは全例発育を認めず、10 $\gamma$ /ccで1例(3.6%), 1 $\gamma$ /ccで4例(14.3%), 0.5 $\gamma$ /ccで5例(17.9%)に於て発育を認め他の18例(64.3%)は0.5 $\gamma$ /ccで発育をみなかつた。対照とほぼ同程度の発育をみたものは0.5 $\gamma$ /ccで1例ある。PASにおいても10 $\gamma$ /ccで発育したものはなく、1 $\gamma$ /ccで1例(3.6%) 0.5 $\gamma$ /ccで4例(14.3%)に発育を認め、他の23株(82.1%)は0.5 $\gamma$ /ccで発育が阻止され、対照とほぼ同程度の発育をみたのは0.5 $\gamma$ /cc 1株だけであつた。INAHにおいては10 $\gamma$ /cc不完全耐性は2例(7.2%), 1 $\gamma$ /cc不完全耐性1例(3.6%), 0.5 $\gamma$ /cc不完全耐性8例(28.6%), 0.1 $\gamma$ /cc不完全耐性14例(50.0%)であり0.1 $\gamma$ /ccで阻止されたものは僅かに4例(14.3%)にすぎなかつた。しかし対照と同程度の発育をみた例は1例もない。

### 2 化学療法例における尿中結核菌陽性率

化学療法実施中或は中止中に培養検査を施行した症例が45例。偏側性腎結核28例、両側性腎結核9例および腎摘出術後の残腎結核8例であるが、その約2/3は初診までに他医によつて化学療法が行われた症例である。なお男子例は20例であり、その内12例60%に性器結核の合併をみた。腎摘出術の際若干の化学療法が行われ、3年後に来院した際培養検査を行い、約100日後に再び検査した症例があるが、これは各々別個に記入した。

a 染色標本：第I篇においても既にのべたところであるが、ここでは鏡検を実施し同時に培養検査を施行した43例についてZiehl-Neelsen染色による顕微鏡検査による陽性率と化学療法の期間および腎病変程度との関係について述べる。その成績は表2に示したが、一般に化学療法の期間に応じて結核菌陽性率は低下し30日以下の治療例では100%, 90日以下の例では55.9%, 約半年以内の症例では16例中8例50%であり、それ以上の治療例ではすべて陰性であつた。また以前に治療を受け検査前に中止中であつた例では比較

表2 染色標本による尿中結核菌陽性率と化学療法期間及び腎病変程度との関係

| 検査までの治療期間<br>腎変化 | 1~30日 | 31~60日 | 61~90日 | 91~120日 | 121~180日 | 181~365日 | 1年~3年未満 | 3年以上 | 治療中止中 | 計     | 陽性率(%) |
|------------------|-------|--------|--------|---------|----------|----------|---------|------|-------|-------|--------|
| A・B              |       |        | 0/1    | 0/2     | 0/2      | 0/6      |         | 0/1  | 2/5   | 2/17  | 11.8   |
| C・D              | 4/4   | 0/3    |        | 1/1     | 2/2      | 0/1      | 0/3     | 0/1  | 3/6   | 10/21 | 47.6   |
| E・F              | 1/1   |        |        |         |          |          | 0/1     | 0/1  | 1/2   | 2/5   | 40.0   |
| 計                | 5/5   | 0/3    | 0/1    | 1/3     | 2/4      | 0/7      | 0/4     | 0/3  | 6/13  | 14/43 | 32.6   |
| 陽性率(%)           | 55.9  |        |        | 42.9    |          | 0.0      | 0.0     | 0.0  | 46.2  | 32.6  |        |

(分母は検査例数, 分子は陽性例数を示す)

の高率に見られ46.2%に陽性であった。腎病変程度は第Ⅲ篇に述べた分類によつたが、非手術例は腎盂像より想像して分類した。A, B 類およびE, F 類では化学療法開始後早期に陽性率が低下するが、C, D類では半年程度の化学療法を行つてもなお検出される症例がある。検微鏡検査による陽性率は検索の精粗に大いに関係がある。更に頻回検査するならば陽性率は若干上昇することが考えられる。

d 培養検査；大多数の症例では1回の培養検査しか実施し得なかつた。培養陰性例22例の中には再三培養を繰返したものがあり、2回実施例4例、3回以上5回実施例3例、6回以上実施例3例がある。Dono-

vick 高橋などが述べている薬剤の不活性化は行わなかつたが、尿採取後直ちに遠心沈澱し、沈澱に4% NaOH 10cc を加えて処理し、再び遠心沈澱を行つて接種した。又培養陰性であった例で生理的食塩水による洗滌を行つたもの7例、検査前1週乃至10日の休業を実施したものが3例あるがこのことにより成功した例はなかつた。陽性例24例の大多数は1回の培養で成功しているが、初回不成功で2回目に陽性となつたものが1例ある。従つて化学療法実施中の陽性例14例はすべて食塩水による洗滌或は休業など特殊な処置を行わなかつたものである。

治療期間及び腎病変程度との関係を表3に示した。

表3 培養検査による尿中結核菌陽性率と化学療法期間及び腎病変程度との関係

| 検査までの治療期間<br>腎変化 | 1~30日 | 31~60日 | 61~90日 | 91~120日 | 121~180日 | 181~365日 | 1年~3年未満 | 3年以上 | 治療中止中 | 計     | 陽性率(%) |
|------------------|-------|--------|--------|---------|----------|----------|---------|------|-------|-------|--------|
| A・B              |       |        | 0/1    | 1/2     | 0/2      | 1/6      |         | 0/1  | 3/5   | 5/17  | 29.4   |
| C・D              | 5/5   | 3/3    |        | 0/1     | 1/2      | 0/1      | 0/3     | 1/1  | 6/6   | 16/22 | 72.7   |
| E・F              | 1/2   |        |        |         |          |          | 0/2     | 1/1  | 1/2   | 3/7   | 42.9   |
| 計                | 6/7   | 3/3    | 0/1    | 1/3     | 1/4      | 1/7      | 0/5     | 2/3  | 10/13 | 24/46 | 52.2   |
| 陽性率(%)           | 81.8  |        |        | 28.6    |          | 14.3     | 0.0     | 66.7 | 76.9  | 52.2  |        |

(分母は検査例数, 分子は陽性例数を示す)

染色標本による成績に比較して全般に陽性率が高いが、91~180日に於ては2例鏡検陽性培養陰性例があつたので培養の方が低率となつている。90日以下の治療例では81.8%に於いて培養陽性であり、181日~365日では7例中1例に陽性、1年以上3年未満は全例陰性であつたが、3年以上にわたる例では3例中2例が培養陽性であつた。全体としての陽性率は52.2%

であり、鏡検による陽性率より遙かに高いが、非化学療法例のそれに比べれば著明に低い値である。腎病変程度との関係は鏡検に於ける場合と同様の傾向にあるがどの群に於ても高率である。初期に於ては比較的早期に病巣の改善が起り陽性率が低下し、末期に於ては尿管閉塞のため陰性となつた例が2例あり、膿尿があるにも拘らず陰性であつた例が1例ある。又C, D

類に於いては陽性率が高いが、空洞が閉鎖性となり尿所見も改善されて培養陰性となつた例が2例、病巣は開放性であるが陰性となつたものが2例、鏡検陽性であるが培養で陰性であつたもの2例があつた。尚治療中止中の陰性例3例の内2例は腎病変軽度で1年以上の化学療法が行われており、治癒か或はそれに近い状態と考えられ、その1例には再三試みたが常に陰性、1例は再検し得なかつた。他の1例は両側性で一側の

末期腎結核、他側の軽度の結核性水腎症で膿尿を示しながら陰性であり、再検出来なかつた。

c 薬剤投与方法と培養陽性率との関係：来院までに化学療法が行われている例が多いので、投与せられた薬剤の種類、投与量、投与方法は一定していない。各薬剤の単独投与、2又は3種の薬剤の併用法、併用法を行つたり単独投与を受けたりして一定していないものに分けて、治療期間と陽性率の関係を表4に示し

表4 薬剤投与方法及び治療期間と培養陽性率との関係

| 治療期間<br>投与方法 |             | 1~90日     | 91~180日         | 181~365日 | 1年~3年未満 | 3年以上      | 治療中止中     | 計          |
|--------------|-------------|-----------|-----------------|----------|---------|-----------|-----------|------------|
|              |             | 単独投与      | SM<br>2/2 (100) |          |         |           | 0/1 (0)   |            |
|              | INAH<br>PAS |           | 1/1 (100)       |          |         |           | 1/1 (100) | 1/2 (50)   |
|              |             |           |                 |          |         |           |           | 1/1 (100)  |
| 併用法          |             | 5/7 (71)  | 1/6 (17)        | 1/7 (14) | 0/3 (0) | 0/1 (0)   | 5/6 (83)  | 12/30 (40) |
| 不定           |             | 2/2 (100) |                 |          | 0/1 (0) | 2/2 (100) | 2/4 (50)  | 6/9 (67)   |

(分母は検査例数、分子は陽性例数を示し、括弧内は%を示す)

た。単独投与例は症例が少ないが陽性率は高く7例中陰性であつたのは僅かに1例であり、尿管閉塞によるアウトネフレクトミーの状態の症例であつた。全治療期間にわたり併用法が行われた症例での陽性率は40%であるが、治療継続中の24例についてみれば陽性率は29%であり、1年以上の治療例では0%であつた。不定の投与方法が行われている症例では陽性率が高く3年以上にわたり治療が行われている2例とも陽性であつた。尚併用法で約4年間治療されている症例では陰性であつた。此の症例は第III篇に於ける症例4であり結石を合併したが組織学的に治癒していた症例である。

d 染色標本鏡検と培養との陽性率の差：表2、3よりわかる様に陽性率に著明な差があるが、表5に両者の関係を示した。表1に示した化学療法未施行例との間にも著明な差がある。即ち鏡検陰性例の著明な増加、培養陰性例の増加が著明であるが、46例中2例(4.3%)に於いて染色標本に於いて陽性であるにも拘らず培養で陰性であつたことが特異である。1例は35才の男子で右腎、前立腺及び右副辜丸結核があり、4カ月前から肺結核に対してSM1g及びINAH 200mg週2回、PAS 10g毎日の投与が行われたもので、尿は殆ど清澄、蛋白(+), 赤血球(-), 白血球(+)で染色標本に於いて明らかに結核菌を証明し、膀胱に

表5 化学療法例に於ける尿中結核菌検査成績

| 鏡検  | 培養 | 例数 | %     |
|-----|----|----|-------|
| +   | +  | 12 | 26.1  |
| -   | +  | 11 | 23.9  |
| 行わず | +  | 1  | 2.2   |
| +   | -  | 2  | 4.3   |
| -   | -  | 18 | 39.1  |
| 行わず | -  | 2  | 4.3   |
| 計   |    | 46 | 100.0 |

は三角部の軽度の炎症を見るのみであつた。抽出標本は第III篇に於いて症例15として記載したものである。培養は2回実施した。他の1例は23才女子で検査の127日前からSM 1g週2回、PAS 10g毎日の投与を受けて来院した両側腎結核患者で右は完成期、左は初期の変化があるが膀胱には変化なく、尿は蛋白(+), 軽度に濁濁し、染色標本に多数の結核菌を証明したにも拘らず、岡・片倉、Dubos 両培地に発育を認めなかつた。本例の培養は1回行い得たのみである。

表6 培養陽性の化学療法例と薬剤耐性

| 番<br>号 | 氏<br>名 | 年<br>・<br>性 | 患<br>側 | 病<br>変<br>程<br>度 | 膀<br>胱 | 腎<br>機<br>能 | 尿 |        |             | 使 用 量 (g) |      |      |     |     | 使 用 方 法 | 使 用 期 間 | 中<br>期<br>止<br>よ<br>り<br>の<br>間 | 耐 性 試 験  |     |    |    |     |     |   |      |     |     |     |   |    |     |   |   |   |   |   |   |
|--------|--------|-------------|--------|------------------|--------|-------------|---|--------|-------------|-----------|------|------|-----|-----|---------|---------|---------------------------------|----------|-----|----|----|-----|-----|---|------|-----|-----|-----|---|----|-----|---|---|---|---|---|---|
|        |        |             |        |                  |        |             | 濁 | 蛋<br>白 | 結<br>核<br>菌 | SM        | INAH | IHMS | PAS | TB  |         |         |                                 | 対<br>照   | SM  |    |    | PAS |     |   | INAH |     |     |     |   |    |     |   |   |   |   |   |   |
|        |        |             |        |                  |        |             |   |        |             |           |      |      |     |     |         |         |                                 |          | 0.5 | 1  | 10 | 100 | 0.5 | 1 | 10   | 100 | 0.1 | 0.5 | 1 | 10 | 100 |   |   |   |   |   |   |
| 1      | 谷○     | 30♂         | 偏腎     | A                | I      | 1           | ± | +      | +           | 50        |      |      |     |     | 500     | +       | 併用                              | 不明(50日?) | 5   | 年  | 冊  | +   | +   | - | -    | +   | -   | -   | ± | -  | -   | - | - | - | - |   |   |
| 2      | 中○     | 26♂         | 〃      | C                | I      | 1           | + | +      | +           | 2.5       |      |      |     |     | 5       |         | 併用                              | 5        | 日   | 治  | 療  | 中   | 冊   | - | -    | -   | -   | -   | - | -  | ±   | - | - | - | - |   |   |
| 3      | 德○     | 21♂         | 〃      | 〃                | I      | 1           | ± | +      | -           | 10        |      |      |     |     | 250     |         | 併用                              | 30       | 日   | 10 | 年  | 冊   | -   | - | -    | -   | -   | -   | - | ±  | +   | - | - | - | - |   |   |
| 4      | 芝○     | 34♀         | 〃      | 〃                | Ⅲ      | 1           | ± | ±      | ±           |           |      |      |     | 300 |         | 単独      | 30                              | 日        | 1   | 年  | 5  | 冊   | -   | - | -    | -   | -   | -   | - | ±  | -   | - | - | - | - |   |   |
| 5      | 都○     | 21♀         | 〃      | 〃                | (I)    | 1           | ± | -      | -           | 9         | 6.6  |      |     |     |         |         | 併用                              | 33       | 日   | 治  | 療  | 中   | 冊   | + | +    | +   | -   | ±   | + | -  | -   | ± | + | - | - | - | - |
| 6      | 田○     | 44♂         | 〃      | 〃                | V      | 2           | ± | ±      | +           | 50        |      |      |     |     | 500     |         | 併用                              | 50       | 日   | 2  | 年  | 10  | 冊   | - | -    | -   | -   | -   | - | -  | ±   | + | - | - | - | - |   |
| 7      | 岡○     | 32♂         | 〃      | 〃                | 0'     | 1           | + | ±      | -           | 20        |      |      |     |     | 600     |         | 併用                              | 60       | 日   | 治  | 療  | 中   | 冊   | - | -    | -   | -   | -   | - | ±  | ±   | + | - | - | - | - |   |
| 8      | 小○     | 27♂         | 〃      | 〃                | I'     | 1           | ± | -      | -           | 30        | 21.6 |      |     |     | 200     |         | 不定                              | 約        | 40  | 日  | 3  | 年   | 冊   | ± | -    | -   | -   | -   | - | ±  | -   | - | - | - | - | - |   |
| 9      | 安○     | 23♀         | 〃      | 〃                | D      | I'          | 2 | 冊      | ±           | +         | 2.2  |      |     |     |         |         | 単独                              | 11       | 日   | 治  | 療  | 中   | 冊   | - | -    | -   | -   | ±   | ± | -  | -   | + | - | - | - | - |   |
| 10     | 井○     | 14♂         | 〃      | 〃                | 〃      | 2           | 冊 | ±      | +           | 4         |      |      |     |     |         |         | 単独                              | 12       | 日   | 治  | 療  | 中   | 冊   | - | -    | -   | -   | -   | - | -  | -   | - | - | - | - | - |   |
| 11     | 市○     | 45♀         | 〃      | 〃                | Ⅲ      | 2           | 冊 | ±      | +           | 11        |      |      |     |     | 200     |         | 併用                              | 20       | 日   | 治  | 療  | 中   | 冊   | + | -    | -   | -   | -   | - | -  | -   | - | - | - | - | - |   |
| 12     | 鈴○     | 24♂         | 〃      | 〃                | (IV)   | 2           | 冊 | ±      | +           | 24        |      |      |     |     |         |         | 併用                              | 35       | 日   | 4  | 年  | 冊   | +   | ± | -    | -   | ±   | -   | - | ±  | ±   | - | - | - | - | - |   |
| 13     | 本○     | 32♂         | 〃      | 〃                | 0'     | 2           | 冊 | ±      | -           | 55        | 25   |      |     |     | 830     |         | 不定                              | 3        | 年   | 2  | 回  | 休   | 冊   | ± | ±    | -   | -   | -   | - | ±  | ±   | + | + | - | - | - |   |
| 14     | 櫛○     | 34♀         | 〃      | 完成期              | I      | 2           | 冊 | ±      | -           | 5         |      |      |     |     |         |         | 単独                              | 5        | 日   | 治  | 療  | 中   | 冊   | - | -    | -   | -   | -   | - | ±  | -   | - | - | - | - |   |   |
| 15     | 齊○     | 19♂         | 〃      | 〃                | 0      | 1           | ± | +      | +           |           | 10.5 |      |     |     |         |         | 単独                              | 124      | 日   | 間  | 治  | 療   | 中   | 冊 | +    | -   | -   | -   | - | ±  | ±   | + | - | - | - | - |   |
| 16     | 藤○     | 25♀         | 〃      | 〃                | F      | I'          | 2 | ±      | ±           | -         | 16   |      |     |     | 350     |         | 併用                              | 35       | 日   | 治  | 療  | 中   | 冊   | - | -    | -   | -   | ±   | - | -  | -   | ± | - | - | - | - |   |
| 17     | 倉○     | 8♀          | 〃      | 末期               | Ⅲ      | 2           | 冊 | ±      | 冊           | 3.5       |      |      |     |     |         |         | 単独                              | 7        | 日   | 治  | 療  | 中   | 冊   | - | -    | -   | -   | -   | - | ±  | -   | - | - | - | - |   |   |
| 18     | 野○     | 19♂         | 〃      | 〃                | Ⅱ      | 2           | + | +      |             | 8         | 2.4  |      |     |     | 280     |         | 併用                              | 28       | 日   | 治  | 療  | 中   | 冊   | ± | -    | -   | -   | -   | - | ±  | -   | - | - | - | - | - |   |
| 19     | 梶○     | 34♂         | 両腎     | 末期               | IV     | 2           | 冊 | 冊      | +           | 36        |      |      |     |     | 1150    |         | 併用                              | 115      | 日   | 2  | 年  | 8   | 冊   | ± | ±    | ±   | +   | -   | - | -  | +   | ± | - | - | + | - | + |
| 20     | 島○     | 51♀         | 〃      | 末期               | 0'     | 2           | + | +      | -           | +         |      |      |     |     |         |         | 不定                              | 約        | 5   | 年  | 治  | 療   | 中   | 冊 | 冊    | 冊   | 冊   | 冊   | + | +  | ±   | - | 冊 | 冊 | 冊 | 冊 | - |
| 21     | 毛○     | 26♂         | 残腎     | 初期               | I      | 1           | + | +      | -           | 30        |      |      |     |     |         |         | 単独                              | 60       | 日   | 3  | 年  | 冊   | ±   | + | +    | -   | -   | -   | - | ±  | -   | - | - | - | - | - |   |
| 22     | 毛○     | 26♂         | 〃      | 〃                | 0      | 1           | ± | -      | -           | 54        |      |      |     |     | 1040    |         | 併用                              | 3        | 年   | 前  | 60 | 日   | 冊   | ± | ±    | +   | -   | -   | - | ±  | -   | - | - | - | - | - |   |
| 23     | 堀○     | 28♀         | 〃      | 〃                | I      | 1           | + | +      | +           | 83        | 61.2 |      |     |     |         |         | 不定                              | 104      | 日   | 約  | 2  | 年   | 冊   | + | -    | -   | -   | -   | - | ±  | ±   | + | ± | - | - | - |   |
| 24     | 中○     | 34♂         | 〃      | 〃                | 0      | 1           | + | -      | -           | 148       |      |      |     |     | 340     | 3400    | 不定                              | 11       | 月   | 半  | 以上 | 治   | 療   | 中 | 冊    | 冊   | 冊   | 冊   | 冊 | +  | +   | - | - | ± | ± | ± | - |
| 25     | 吉○     | 40♂         | 〃      | 完成期              | 萎      | 冊           | 冊 | -      | 42          | 170       |      |      |     |     | 1800    |         | 不定                              | 31.5     | 月   | 治  | 療  | 中   | 冊   | 冊 | 冊    | 冊   | 冊   | +   | - | -  | -   | 冊 | 冊 | 冊 | 冊 | + |   |

e 鏡検，培養共に陰性の症例：鏡検，培養ともに陰性であった症例が18例あり，これらについてはb項で記載したが，治癒か否かについて検討してみると，A，B類に於ける陰性例12例中摘出術を行った症例は約4年の化学療法を受けた1例のみで，組織学的に治癒と考えられたが他の偏側性6例，両側性1例，残腎結核4例は病巣の改善によつて菌が消失または減少したものであると思われが治癒か否かに関しては不明である。病巣が閉鎖していると考えられる症例が1例あった。

C，D類に於いて陰性であったものは4例あるが，1例は両腎結核で左腎の閉鎖性空洞，右腎の軽微な変化を有していたもので，診断後直ちにSM 1g 週2回，IHMS 1g 及びPAS 10g 毎日の投与を行い，治療開始後6ヵ月より11ヵ月までの間に7回の培養試験を行い，腎摘出後閉鎖性空洞及び実質より培養を試みたが遂に分離不成功であった症例で，その組織学的所見は第III篇に症例17として記載したが，治癒とし得ない状態であった。1例は左側の閉塞性腎結核と右側の閉鎖性病巣を有する例で膀胱，尿に著変を認めない例であり，他の2例は尿所見及び腎盂像より治癒とは考え得ない状態の両腎結核であるが，何れも摘出術を行い得なかつた。E，F類に於ける2例は何れも尿管閉塞性腎結核で摘出したが，治癒ではなかつた。

3 化学療法例の結核菌耐性試験成績

既往に化学療法を受けたことのある症例の尿より分離培養し得た24株及び摘出腎より分離した1株についてSM，PAS，INAHに対する耐性試験を秋葉・高橋の方法に準じて実施したので，症例の概要及びその成績を表6に示した。培養検査実施期間中に腎摘出術を施行した症例は36例あるが，その内2週間以上の化学療法を受けた症例は16例あり，尿の顕微鏡検査に於いて結核菌陰性であった症例は9例あった。染色による結核菌陰性例の内7例に於いて摘出腎の病巣より培養を試みたが，5例に於いて成功し2例に於いて陰性であった。陽性例は表6中の症例5，7，8，13，16であり，症例16は尿より検出不能のものであった。陰性例は第III篇に於いて症例4及び17として記載した症例で，前者は組織学的に治癒していたが，後者は閉鎖性空洞を有し組織学的にもまだ巨細胞を認めた例である。表中，腎病変程度は摘出腎については井上氏分類，非手術例については腎盂像より3期に分類し，膀胱病変程度は第I篇の記載に従い，化学療法施行前のは括弧内に示した。腎機能については第II，III篇の記載に準じ，排泄性腎盂像第1類或は約10分以内に青排泄を認めたものを1，他を2として記入した。症

例20は長期間に各種薬剤の投与が行われているが正確な治療法及び期間の詳細については不明であったが，多くは単独投与が行われている。

a SMに対する耐性菌の出現：化学療法剤としてSMが使用されている22例についてみるに，最小発育阻止濃度は0.5γ/cc 8例，1γ/cc 4例，10γ/cc 3例，100γ/cc 3例，100γ/cc にて阻止されなかつたもの4例であり，SM未使用例3例では2例が0.5γ感受性，1例が0.5γ耐性1γ感受性であった。尚，10γ/ccに於いて対照とはほぼ同程度の発育をみたのは4例であった。10γ/ccを含む培地に発育するか否かを規準として治療日数，治療方法との関係を表7に示した。30日

表7 SMに耐する耐性菌の出現，治療期間及び投与方法との関係

| 治 療 法            | 日 数  |       |        |           |          |
|------------------|------|-------|--------|-----------|----------|
|                  | 1~30 | 31~90 | 91~180 | 180<br>1年 | 1年<br>以上 |
| SM 週2回+PAS ,INAH | 1    |       |        |           |          |
| SM 週2回+PAS       | 1    | 2     | ①      |           |          |
| SM 隔日+PAS        | 1    | 1     |        |           |          |
| SM 週2回+INAH      |      | ①     |        |           |          |
| SM+INAH          |      |       |        | 1         |          |
| SM1g+PAS 毎日      | 1    | 3     |        |           |          |
| SM0.5+PAS 毎日     | 1    |       |        |           |          |
| SM 単独週2回         | 1    |       |        |           |          |
| 〃 1g 毎日          | 1    |       |        |           |          |
| 〃 0.5g 毎日        | 1    | ①     |        |           |          |
| 不 定              |      |       | ①      |           | (3)      |
| 計                | 8    | 6+②   | ②      | 1         | (3)      |

(○内は 10γ/cc 不完全耐性( )内は完全耐性を示し他は阻止された症例数を示す)

以内の例では全例 10γ/cc 感受性であったが，31~90日の例では8例中2例(25%)に 10γ/cc の不完全耐性菌があつた。即ち症例5及び21であり，前者は検査まで33日間の併用法(SM 1.0 週2回，INAH 0.2 毎日)が行われており，後者では約3年前の腎摘出術前後60日間にSM 0.5g 毎日の治療が行われた残腎結核である。91~180日治療例(症例19，22)は2例とも10γ/cc 以上の不完全耐性菌であった。前者はSM 1.0 週2回，PAS 10g の併用で約115日間の投与を受け以後2年8月放置していたと称する両腎結核で，左腎は漆灰腎，右腎は排泄性腎盂撮影法で30分に至るも造影

剤を認めぬ例であり、後者は前述の症例21に対し初診後 SM1.0 週 2回, PAS 10g 毎日の併用法を104日間にわたり施行した例であるが、耐性菌の状況には著変をみなかつた。1年以上にわたり一定しない治療法が行われている3例（症例20, 24, 25）は何れも高度の耐性菌を有していた。症例20では当然であるが、症例24では規則正しい三者併用法が11カ月半以上に行われているが、その約3年前に SM 単独投与（0.5～1.0 毎日約50日間）が行われている事が関係していると思われる。症例25は約3年半前に SM 0.5, PAS 10g 毎日の併用法を約3カ月間行つたとしているが、それに比して著明な耐性を有していた。患者は医師であり、他にも時折使用したことがあるのではないかと想像される。

b INAH に対する耐性菌の出現：INAH 或は IHMS が使用されている12例に就てみるに、最小発育阻止濃度は 0.1γ/cc 0例, 0.5γ/cc 4例, 1γ/cc 2例, 10γ/cc 1例, 100γ/cc 3例で、100γ/cc にて阻止されぬものが2例あつた。尚、1γ/cc に於ける完全耐性は2例, 10γ/cc に於ける完全耐性は1例（症例20）であつた。INAH 又はその誘導体を使用していない症例は13例あるが、0.1γ/cc 感受性1例, 0.1γ/cc 不完全耐性8例, 0.5γ/cc 不完全耐性3例, 1γ/cc 不完全耐性1例であつた。

表8に治療方法及び治療期間と耐性出現の関係を示した。90日以下の治療例では 1γ/cc 以上の耐性菌はない。症例8は2年前 INAH 単独投与が行われており、耐性菌の出現の可能性が大きいものであるが0.5γ 感受性であつた。これは最初から耐性菌が現れなかつた

表8 INAH に対する耐性出現、治療期間及び投与方法との関係

| 治 療 法            | 日 数  |       |        |       |
|------------------|------|-------|--------|-------|
|                  | 1~30 | 31~90 | 91~180 | 181以上 |
| INAH 週2回+PAS, SM | 1    |       |        |       |
| IHMS+PAS, SM     | 1    |       |        | ①     |
| INAH+SM          |      | 1     |        |       |
| IHMS+PAS         | 1    |       |        |       |
| INAH 単独          | 1    | 1     | (1)①   | ①     |
| 不 定              |      |       |        | ②     |
| 計                | 4    | 2     | (1)+①  | ① ③   |

（括弧内は1γ/cc発育, ○内は 10γ 以上発育, 他は 1γ/cc 以下で阻止された症例数を示す）

たのかも分らぬが、治療中止後2年間に耐性復帰が起つたのではないかも考えられる。91日以上治療が行われている症例はすべて 1γ/cc 以上の耐性菌であり1例を除きすべて 10γ/cc 以上の耐性菌であつた。完全耐性は症例20に於いて 10γ/cc, 症例25に於いて 1γ/cc であつた。1γ/cc 以上耐性菌は併用法を行つたものでも1例に見られたが（20%）、1γ/cc 以上の発育は微量であつた。単独療法を行つたものでは高率に且つ高度に見られた。

c PAS に対する耐性菌の出現：PAS に対する耐性獲得は殆んど見られない。表6にみる如く 10γ/cc 不完全耐性が僅かに1例あつたのみである。

d 腎病変程度との関係：表6に見る如く各病変程度の症例が少く、且つ治療日数も短期間の症例が多いので、腎病変程度或は腎病巣の形態と耐性獲得との関係を明らかにすることは困難であつた。

e 耐性菌を持つ症例の治療効果：腎摘出術を行わず、治療経過を観察し得た症例は症例15, 20, 21, 23, 24, 25であるが、治療中臨床的に悪化をみた例は1例もなく、症例23は INAH0.5, SM0.5 週 2回 PAS 8g毎日投与し35日後の培養では陰性となつていた。又症例7は培養検査後 SM 0.5g 毎日投与を56日間行われており、その後の培養では菌を分離し得なかつた。

#### IV 総括並びに考按

最近化学療法の普及、長期化に伴い、結核菌検出率が低下して来た。Ziehl-Neelsen 法（Z-N法）による検出率は検査の精粗により著明な差があり、従来の報告でも一定していない。第I篇において述べた如く尿中結核菌については60～90%の陽性率が報告せられており、著者が224例について調査したところでは54.5%の陽性率で、化学療法例と非化学療法例の間にかなりの差が見られた。志賀（1932）、高橋（1939）等は腎盂撮影法の進歩によつて尿中結核菌検出は必須不可欠の意義を失つたとしている。しかし化学療法が行われる場合は病像の変貌をみる事が多く、診断に際して結核菌の検索が重要である場合があり、治療経過観察に役立ち、また治癒判定の参考資料ともなる。かかる意味で尿中結核菌検索は可成り重要視されており、外国においては培養のみならず動物接種を行つて治癒判定の資料としている人が多いようである。Hagemann（1937）が螢光顕微鏡による検

査法を行つて以来多数の研究が行われ、本邦でも上坂、清島、養茂、松田、笠原などの報告がみられ、笠原は116例において Z-N 法51%、螢光法90%、松田は41例において Z-N 法63%、螢光法71%の陽性率を報じその優秀性を述べているが、著者は螢光法による検索は行つておらず専ら Z-N 法を行つた。分離培養は岡、片倉培地および Dubos 液体培地（栄研）を併用したが、Dubos培地の方が僅かに陽性率が高く、判定までに要する日数も少く、耐性試験などの実施に際し菌の磨砕の必要がない点などが優れているように思われた。

化学療法未施行例における尿中結核菌陽性率は鏡検により72%、培養により90.3%であつたが、化学療法例では鏡検32.6%、培養52.2%であつた。一般に培養検査の方が優秀であるが、化学療法例においては鏡検陽性培養陰性例が4.3%あつた。鏡検による陽性率は治療開始後約6ヵ月まで漸次低下し、それ以後において殆んど証明得ないが、培養法においては治療開始後1年間に漸次低下し1年以上になると著明な低下を認めるが、3年以上治療された例および治療中止後の再発例では陽性率が高かつた。3年以上治療例で高率であつたのは耐性菌の出現のためと考えられる。陽性率は完成期において最も高く、初期において最も低い。完成期以後においては菌陰性化が遅れる。培養による菌陰性の原因には病巣の改善空洞乃至乾酪巣の閉鎖、尿管閉塞などの他に、培養材料中への抗生物質の混入、そのための細菌の生活力の低下、更には培養基自体の能力の問題などがあつたり、これらのことを考慮に入れねばならない。一般に単独投与よりも併用法が成績が良く、不定の治療法を行つた例では陽性率が高い。培養、鏡検共に陰性であつても必ずしも治癒を意味するものでなく、結核菌検索を根気よく試みるとともに他の臨床と検査成績総合して判断すべきものである。尿中結核菌消失は他の尿所見の改善より早く起る傾向があり、尿中結核菌が消失していても組織学的にはなお結核性変化をみる例が少くない。

鏡検或は培養による結核菌陽性率、殊に化学療法による陰性化に関する文献は内外におい

て少なからず見ることが出来る。松田はZ-N法により67%培養により78%の陽性率を報じ、笠原は化学療法中の患者38例の分離腎尿においてZ-N法による陽性率は7.9%、培養法によつて55.3%であるのは対し、螢光法では84.2%の高率を示したと述べている。Cologuhoun は尿路結核患者においてZ-N法、Lowenstein-Jensen 培地および Dorset egg による培養、動物接種によつて菌の検索を行つた結果356の材料中陽性であつたのは56例（16%）であり、陽性例の48%においてZ-N法で陰性、26%は動物接種試験のみ陽性、2%が培養のみ陽性であつたとし、Z-N 法のみで陽性であつたものが14%であると記している。彼は Z-N 法で陽性でも結核菌であるという証拠にはならぬとし、培養又は動物接種試験を重視しており、このことについては Obrant (1956) も同様の意見をのべている。恥垢菌との鑑別は厳にせねばならぬ。多数の人々によつて動物接種試験の鋭敏性が説かれ、外国においては可成り行われているようであるが、我が国においては臨床検査として広く応用されるに到つていないようである。化学療法の有無と結核菌陽性率の関係は第I篇に述べた如く可成りの差が見られる。化学療法の期間と結核菌陰性化との関係についての本邦文献としては阿世知、堀内などの報告があるが著者の成績と大差はないように思われる。Petković (1956) は化学療法の長期行われた症例ほど良好で、3~4年の SM, INAH 併用法によつて76%、5~6年の治療によつて80%が菌陰性となるが、陰性化した例でも再発の可能性があり治癒の判定には注意を要すると述べている。尿中結核菌陰性化は化学療法の期間、方法、病巣の大きさなどに密接な関係があり、この問題については外国において Lattimer の多数の報告、Nesbit(1948, 1952, 1954等)、Dean(1955)、Sporer and Gordon (1956) 其の他多数の報告があり1956年の欧洲尿路結核シンポジウムにおいても詳しく検討されているが、本邦においては堀内、阿世知などによつて検討されているにすぎない。Dean (1955)は培養および動物接種試験で詳細な検討を行つてゐるが、SM 1.8g



毎日 6 回分注 120 日間治療例では治療終了時 81% において尿中結核菌が消失，1 年後 62% において正常尿であり，SM 1.0g 2 回分注 120 日間終了時 78%，6 ヶ月後 46% が陰性であったが，上記の方法 42 日間では終了時 50% が陰性，6 ヶ月後には全例再発し，1 日 0.5g 42 日間では効果が僅かであると述べ，PAS 12g 毎日，SM 3 日毎の 90 日間投与では 70% に成功したが再発が多く，1 年間の治療を行ったものの 80% は 3 年後も陰性であり，INAH を用いた三者併用法を試みつつあることを報じている。又彼は病巣の大きさと SM 療法の効果について Lattimer (1952) の分類による小病巣では 9 例中 7 例が，中病巣では 8 例中 4 例が 7 年後に陰性であったが，大病巣では一時的の消失が 25% であり，2 年後にはすべて再発したと述べている。Alken u. Obé (1958) は 1 個の腎杯或は腎杯群の侵された偏側性腎結核，両腎および残腎結核 61 例に対して治療を行った結果未治 5 例，細菌学治癒 43 例，再発 10 例，死亡 3 例として治療期間および観察期間との関係を述べている。Gloria は 3 年以上治療した 75 例について，2 年後において 25 例の両側性腎結核，12 例の偏側性腎結核合計 37 例約 50% において stable conversion を来したと述べている。Kanzler は早期に 80.2%，2～5 年の後に 82.3% の陰性化を認めている。Halkier u. Meyer (1956) は化学療法がほとんど行われていない症例と 6 ヶ月以上の併用療法を行った症例を比較して stable conversion（動物接種による）は対照群の 20%，化学療法例の 75% に見られ，腎機能低下例では正常例に比して不良であり DHS+PAS では 52% の permanent conversion があつたのに対し INAH+DHS+PAS では 80% であつたとしている。また再発について Alken は治療中止後 6 ヶ月以内に起るものが再発例の 66% であるとし，Halkier は 3 ヶ月以内 52%，6 ヶ月以内 76% で 1 年以後は稀であるとしている。治療中止後 1 年間は再発の有無を厳重に監視すべきである。他の多数の報告もほぼ同様な結果を報じており，治療期間の長い程，また病巣の小さい程陰性化率が高く再発が少く，治療方法は単独

よりも併用法が優れているとしている。薬剤の組合せについては一定の意見はない

鏡検陽性培養陰性の結核菌については肺結核の分野において多数の報告がみられ，わが国でも小川，蓑茂，岡西などによつて比較的高率に存在することが記載せられている。尿中結核菌については堀内，笠原が述べているが，著者例でも 2 例に見られた。堀内は両側および残腎結核に見られたとし，その理由として両側および残腎結核における抗結核剤の排泄は高濃度であり，菌が死滅するか或いは弱くなつてゐるためとしている。また笠原は腎尿において螢光法陽性，培養陰性症例が 36.8% であつたとし，その理由は尿中に混入する高濃度の抗生物質のためであり，尿沈渣の洗滌を励行することによつて陽性率が向上したと述べている。著者例は偏側性，両側性各 1 例で夫々 2 および 1 回しか検査していないので確言は出来ないが，他の鏡検陽性例は総て特別の前処置を行つたのに発育したのに対し，2 例のみ陰性であつたことについて明快な説明を加えることは困難である。長期間の化学療法のため生活力が著明に低下したか，或いは死滅した菌を鏡検によつて発見したものと考える。しかしこの種の菌が永久に病原性を失つたものか否かについては確実な結論は出ていない。Hobby などは特殊な液で洗滌して，病巣中の微量の化学療法剤や発育阻止物質を除去し，特殊の培地で長期間培養すれば，コロニーを作り得るとしておりこれと同様の研究が少くない。従つて死滅したのではなく休止状態にあるものと言へるが，この状態の持続および再繁殖に関しては結論が出されておらず，塗沫陽性培養陰性菌を安全なものとするわけにはいかないようである。

現在のところ尿中結核菌の検出は新鮮な腎結核においては重要なことではないが，既に化学療法を受けている例，或は治療中の例では診断および経過観察の重要な資料となるわけであり，塗沫染色法よりも培養の方が陽性率が高いので，日常の臨床検査として用いられることが望ましい。培養陰性であつても結核菌の絶滅，組織学的治療を意味するものではなく，検査前

の休業，混入抗生物質の除去などを行つし繰返し検索すべきである。尿路と直接交通しない空洞閉鎖性或いは尿管閉塞性病巣の検索も怠つてはならない。一方培養陽性であつても性器よりの混入の可能性があり，このことも考慮に入れておかねばならない。治癒判定には他の臨床所見，検査成績と総合して下すべきで，Lattimerや堀内がいう如く長期培養によつて始めて発育する菌もあるので，慎重を期すべきである。

非化学療法例および化学療法例より夫々28株，25株を分離し，それらのSM, PAS, INAHに対する耐性試験を実施した。耐性という言葉は二様に使われており，一つはある菌がある薬剤に対して何 $r/cc$ 耐性とか，何 $r/cc$ 感受性とする使い方であり，これには問題が少いが，生体において薬剤の効果が期待出来るか否かについて臨床的な耐性，感受性の境界を定めて，ある菌が耐性と称する場合には多くの問題がある。生体内においては血行を介して薬剤が病巣に達する場合でも，病巣の部位，性状によつて抗結核剤の濃度に差があり，個体差もあるので正確な境界を定めるには難かしく，この問題については肺結核の領域での研究が多く，SMは $10r/cc$ ，PAS, TBIでも $10r/cc$ ，INAHでは $1r/cc$ が広く使用されているようである。しかしINAHに関しては $1r/cc$  (Medical Research Council (1952), Dye等)， $3r/cc$  (小山)， $5r/cc$  (Petit, Johnston, 北本)， $10r/cc$  (堂野前)など種々の濃度が提案されている。また耐性菌が全体の菌の何割程度になると薬剤の効果が認められないかと言うことも考慮に入れねばならない。小酒井は10%乃至それ以上になると対照培地と同程度の発育を認め，それを臨床的耐性としている。貝田(小酒井による)は耐性菌の耐性度と，耐性菌の割合から耐性発現の基準を求めているが，高耐性菌を有する患者はその菌が比較的僅かでも臨床効果が期待出来ないとしている。泌尿器科領域においては臨床的の耐性感受性の境界について殆んど研究されていない。腎における組織内濃度は他臓器より高いと小酒井，本田，水野，坂本などにより報告されているが，坂本(1953)は結核病巣

において著るしく低いとし，石神(1952)も患腎よりの排泄は少く空洞内における排泄の少いことを報じている。正常尿には最も高濃度に排泄せられ，腎機能の低下と共に低濃度となるが，尿に接して病巣があることは他臓器と違うことであつて，泌尿器科領域においても耐性の境界を別に検討せねばならない。上記の規準による耐性菌を有する患者においても治療中に悪化した症例がないことから，腎結核の際の耐性の境界は肺結核のそれよりも幾分高いのではないかとも考えられる。

尿中結核菌の自然耐性については山下，堀内，松田，佐々木，阿世知などの報告がみられ，何れも肺結核におけるそれと大差がないとしている。著者も同様であり各薬剤とも完全耐性を有するものは1例もなかつた。SMに対する感受性について山下は19例中5例(26%)に不完全耐性を認め，堀内は18株中 $10r/cc$ で発育したものはないとし，松田は26株中 $10r/cc$ で発育したものは1例，阿世知は9例中 $10r/cc$ 不完全耐性2例(22.2%)としているが，著者例では28例中 $10r$ 不完全耐性が1例(3.6%)あつた。PASに就て山下，堀内は $10r/cc$ 耐性株を認めず，阿世知は9例中1例に $10r/cc$ 不完全耐性を認めている。著者は $10r/cc$ で発育したものを見なかつた。INAHに就いて山下は36例において $1r/cc$ 以上の完全耐性はなく $1\sim 25r/cc$ で3例(8%)の不完全耐性を認め，堀内は $1r/cc$ で17株全例が阻止されたとし，阿世知は完全耐性なく $10r/cc$ 不完全耐性を9例中1例にみたと言つて述べている。著者は $10r/cc$ 不完全耐性を2例(7.2%)， $1r/cc$ 不完全耐性を1例認めた。肺結核の領域でINAHに対する自然耐性が問題となつたことがあるが，これについて小酒井は耐性変異個体を多く含む菌株と見做すべきであるとしている。また肺結核領域において耐性菌による感染が問題となり，McCoy (1950), Harold (1951)を始め多数報告せられ，わが国においても田坂(1950)，西谷(1954)などによりSM耐性菌による感染が報告せられている。しかし泌尿器科領域においては完全耐性菌による報告はまだない。これ

は泌尿器結核の感染から発病までの期間が長いことによるものと思われ、将来泌尿器科においても問題となるであろう。

既往に化学療法を受けた症例より分離した24株について検討した結果、SM使用例22例中10 $\gamma$ /cc以上不完全耐性3例(13.6%)完全耐性3例(13.6%)計27.2%が見られた。INAH使用例12例中1 $\gamma$ /cc以上の不完全耐性4例、完全耐性2例計6例(50.0%)が見られ、PASにおいては17例中10 $\gamma$ /cc不完全耐性が1例見られたのみであった。治療期間の長い程、また投与方法が単独又は不規則な例において発見し易い。腎病変程度と耐性発現速度或いは耐性度については明瞭にし得なかつた。耐性菌を持つ症例も臨床的に悪化した症例はなかつた。化学療法例におけるSM耐性発現について、笠原は逆行性腎盂内SM注入療法およびSM筋注を行った症例の21株中12株(50%)が10 $\gamma$ /cc以上の耐性菌を有しSM20~40g投与前後より耐性菌が出現し出現率および耐性度は投与量と大体平行することをのべている。松田は単独投与20g使用前より抵抗性獲得が始まるのではないかとし、26株中10 $\gamma$ /cc以上の耐性株は2株であったと述べている。山下は種々な投与方法の結果1~3月で23%、3~6月で31%、6月以上は75%において完全耐性を認めている。阿世知は主としてSM週2回+PASによる治療が行われた9例において10 $\gamma$ /cc以上完全耐性5例(55.5%)不完全耐性3例(33.3%)とし、5月~5年5月使用例で完全耐性があつたとしている。INAHについて山下は種々な治療法を行った結果、1ヵ月以内の9例には耐性の出現なく、1~3月使用では12例中1例(8%)が、3~6月使用18例では4例22%が、6ヵ月以上使用13例では62%が耐性を有していたとのべている。PASに対する耐性については堀内、山下、阿世知などが発生が遅く高度耐性菌の少いことを述べている。SM、INAHの単独投与を行うと耐性菌出現が速かであることは周知の事実であり、耐性獲得防止のために種々の薬剤の組合せが行われている。一般に耐性となる条件として薬剤使用期間、1日の使用量が問題となり、多く使つた程

耐性になり易く、不規則な投与も原因となるというのが一般の意見のようである。大越(1959)の調査によると、三者併用法とそれに準ずる方法を行つているものが本邦で84%、外国で62.6%であり、外国の方が三者併用以外の変つた方法を行つているものが多いとされている。Lattimer, Deanなどを始め多くの人がSM1g週2回、INAH 300mg毎日、PAS12~15g毎日の投与により1年でも2年でも使用出来るとの考えをもっており、Petković(1956)は腎結核においては余り耐性の問題にこだわる必要はないとさえ述べている。Mackness(1952)は単核喰細胞内の結核菌に対してINAHはよく作用するが、SM、PASは高濃度でも作用し難くSM50 $\gamma$ /ccを以てしても7日以内に結核菌を殺し得ず、PASは100 $\gamma$ /ccも発育を阻止し得ないと述べている。この影響もあつてSMの大量投与を主張する人もある。多少変つた投与方法を2、3挙げると、Karlson(1951)は副作用のためPASの連日投与不能の患者にDH SM 1.0g、PAS 15~20gの週2~3回投与を行い3ヵ月以上の投与後なお菌陽性であつた29例中8例がSMに対して不完全耐性をもち、3例が耐性を有していたが、臨床的には連日投与と同様な成績であつたとのべている。Obrant and LindはTerramycinとCAHの併用を行つて良成績を報じている。Ross(1956)はSM 2g+INAH 200mg連日2週とViomycin 1g、Nupersal 1.5~2g連日2週を交互に行い、退院後は普通の三者併用法を行つている。M.R.Gの報告(1955)はSM 1g週2回INAH 200mg毎日の方法は耐性菌が出現し易いと報じている。Alken(1958)はTebefan+PAS毎日による3者併用法を行つている。Slotkin(1947)のChaulmoograを用いる方法も変つた方法である。小酒井、小川はINAHについて既に低い感受性をもつている菌はPASを併用しても耐性出現の経過は同様であるとし、Tucker(1953)もSMについて同様のことを述べている。耐性菌に対する治療法も検討されねばならない。最近ではSulfa剤をPASの代用として使用している人がある。

耐性菌の毒力の変化については、SMでは感受性菌との間に著明な差が見られないとされているが、INAH 耐性菌の毒力低下は Mitchison (1953) により検討せられ耐性度と毒力の内に一定の関係がありとされ、多少の反対がないわけではないが認められており、腎結核にても Lind (1966) が報じている。

耐性になり易い条件としては投与方法の他に、大空洞、病変の広範なもの、菌排出の多いことなどが考えられており、山下がその間の関係を明らかにしており、他の報告者も同様の意見をのべているが、堀内は小病巣で腎機能良好な例では耐性が発現し易いとのべている。著者の症例は複雑でこの点明瞭にし得なかつたが、矢張り病変高度なもの程耐性になり易いと考えて差支えないようである。INAH 耐性菌では耐性復帰が述べられているが、著者は確認し得なかつた。しかしそれを想像し得る症例があつた。

腎結核の化学療法に際しては先ずその適応を誤らないことが肝要であり、治療法としては各種薬剤の併用法を行うべきであり、その方法は今後益々検討されなければならぬ。耐性菌出現により必ずしも臨床的増悪が来るとは限らぬので、余り神経質になる必要はなく、通常は三者併用法、或はそれに準ずる方法を行い、尿中結核菌、或いは尿所見の改善が停頓した場合、耐性検査を施行して新しい治療方針を立てるといふ程度でよいのではないかと考える。

## 結 論

1 尿路結核患者76例（化学療法例45例、非化学療法例31例）について Z-N 法による塗抹染色検本の顕微鏡的検査および培養試験を行つた、尿中結核菌の検索を行つた。

2 尿中結核菌陽性率は化学療法の実施により低下する。培養による方が塗抹標本より著明に陽性率が高いが 鏡検陽性培養陰性例もあり4.3%に見られた。治療期間に平行して陽性率が低下するが長期間の治療が行われた例では耐性菌が出現し、培養陽性率が高かつた。化学療法例の結核菌陽性率は完成期に最も高く、初期で最も低い。

3 結核菌陰性の場合には空洞の閉鎖、尿管の閉塞を考慮に入れる必要がある。菌陰性化は必ずしも組織学的治癒を意味するものではなく、治癒判定として用いる場合は慎重なることを要する。

4 分離培養可能であつた53株（化学療法例25株、非化学療法例28株）について耐性試験を行つた。尿中結核菌の自然耐性は従来の報告と大差なく、完全耐性菌は見られなかつた。

5 化学療法施行例より分離した25株について耐性検査を行つたが、SM 使用例22例中 SM に対する耐性は 10 $\gamma$ /cc 以上の不完全耐性は3例（13.6%）、完全耐性菌は3例（13.6%）計27.2%に見られた。INAH に対する耐性菌は INAH IHMS 使用例12例中 1 $\gamma$ /cc 以上の不完全耐性は4例、完全耐性2例、計50%に見られた。PAS 使用例17例では 10 $\gamma$ /cc 不完全耐性が1例に見られた。耐性獲得は治療期間、投与方法と関係があり、単独投与或いは不規則な投与が行われたものに多く見られる。SM, INAH の単独投与では急速に耐性菌が出現する。

6 腎結核の化学療法に際しては、その適応を誤らないことが肝要であり、治療法としては単独投与、或いは不規則な投与を避けるべきである。併用法を行えば耐性出現を抑制出来る。耐性菌の出現をみても必ずしも臨床的増悪は起らない。従つて耐性について余り神経質になる必要はないが、尿所見その他の臨床所見の改善が停頓した時は耐性検査を施行して治療法を変更する必要がある。

（終りにのぞみ稲田教授の御懇篤なる御指導御校閲に深謝致します。）

## 主要参考文献

- 1) 赤坂・他：泌尿紀要，5：80，昭34。
- 2) 赤崎・大崎・島田・谷内：臨床，3：154，昭25。
- 3) 秋葉・高橋 日栄ダイジェスト，16号。昭30。
- 4) 阿世知：日泌尿会誌，49：1109，昭33。
- 5) 荒川：弘前医学，8：261，昭32。
- 6) 荒木・他：臨床皮泌，4：453，昭25。
- 7) 伊賀：皮紀要，48：93，142，昭27。
- 8) 石神：最新医学，7：1300，昭27。

- 9) 石神：泌尿紀要，**1**：131，昭30.
- 10) 一井：日泌尿会誌，**46**：53，昭30.
- 11) 市川：日レ会誌，**16**：230；昭13.
- 12) 市川・柿崎：腎臓結核の諸問題，昭26.
- 13) 市川・他：日泌尿会誌，**42**：391，昭26；**43**：449，昭27；**44**：505，昭28.
- 14) 市川・岸本：外領，**1**：297，昭28.
- 15) 市川・他：日泌尿会誌，**45**：730，昭29.
- 16) 稲田：皮紀要，**31**．1，昭13；**31**：71，昭13；**31**：429，昭13；**32**：71，昭13.
- 17) 稲田・多田・大森：日医新報，**1515**：6，昭28.
- 18) 稲田・大森：最新医学，**9**：490，昭29.
- 19) 稲田・後藤・大森・他：臨床皮泌，**8**：687，昭29.
- 20) 稲田・後藤・大森：治療，**37**：714，昭30.
- 21) 稲田・加藤・後藤・大森：綜合臨床，**4**：1753，昭30.
- 22) 稲田・加藤・後藤・大森：臨床皮泌，**9**：51，昭30.
- 23) 稲田・大森・他：日臨結，**14**：217，昭30.
- 24) 稲田・後藤・仁平・酒徳：臨床皮泌，**9**：3，昭30.
- 25) 稲田・後藤・大森：治療，**37**：714，昭30.
- 26) 稲田・後藤・大森：酒徳：治療，**38**：431，昭31.
- 27) 稲田・後藤・大森・酒徳：泌尿紀要，**2**：171，昭31.
- 28) 稲田・大森・他：泌尿紀要，**3**：89，昭31.
- 29) 稲田・大森・杉山：臨床皮泌，**11**：660，昭32.
- 30) 稲田・後藤・片村：泌尿紀要，**3**：338，昭32.
- 31) 稲田：泌尿器科診断と治療，昭34.
- 32) 井上：皮紀要，**8**：627，大15.
- 33) 井上：治療及処方，**24**：254，昭18.
- 34) 猪股：東北医誌，**46**：259，昭27.
- 35) 岩崎：臨床，**4**：104，昭26.
- 36) 岩崎：結核新書第19集，結核の化学療法，58頁，昭28.
- 37) 上坂：結核研究，**1**：259，昭18.
- 38) 江本・他：皮と泌，**16**：339，昭29.
- 39) 大北・杉原：日病会誌，**43**：総会号，49，昭29.
- 40) 大桑：十全会誌，**42**：2012，昭12.
- 41) 大越：Medical Digest，**5**：12，昭27.
- 42) 大越：腎結核，昭29.
- 43) 大越：日泌尿会誌，**50**：211，昭34.
- 44) 大塚：皮尿誌，**31**：714，昭6.
- 45) 大森・八田・片村：泌尿紀要，**1**：64，昭30.
- 46) 大森・山崎：泌尿紀要，**3**：449，昭32.
- 47) 岡：日本医事新報，**1503**：3，昭28.
- 48) 岡・鈴木・黒羽：日医会誌，**36**：278，昭31.
- 49) 岡西：日医会誌，**38**：285，昭32.
- 50) 小川：最新医学，**9**：148，昭29.
- 51) 小川：最新医学，**9**：1139，昭29.
- 52) 小川：日本医事新報，**1484**：28，昭27.
- 53) 折笠：日泌尿会誌，**25**：631，昭11.
- 54) 笠原：臨床皮泌，**8**：209，昭29.
- 55) 笠原：日医大誌，**24**：683，昭32.
- 56) 金子・杉崎：日泌尿会誌，**22**：213，昭8.
- 57) 川島：日泌尿会誌，**30**：283，566，昭16.
- 58) 岸本：日泌尿会誌，**45**：136，昭29.
- 59) 北川・岡部：日泌尿会誌，**19**：219，325，昭5.
- 60) 北川・鈴木：日泌尿会誌，**23**：617，昭9.
- 61) 北川：体性，**25**：675，昭13.
- 62) 小池：Mitt. üb. allg. Path. u. path. Anat., **3**：490，1927.
- 63) 小酒井：最新医学，**9**：158，昭29.
- 64) 小酒井：細菌の薬剤耐性，医学書院，昭30.
- 65) 後藤・大森・他：泌尿紀要，**3**：99，昭32.
- 66) 後藤・大森・他：泌尿紀要，**4**：392，昭33.
- 67) 後藤・大森・他：泌尿紀要，**4**：421，昭33.
- 68) 小松：皮紀要，**49**：97，昭28.
- 69) 小松：臨床皮泌，**11**：12，昭32.
- 70) 齊藤：日外会誌，**37**：1477，昭12.
- 71) 坂本：医学研究，**23**：1834，昭28.
- 72) 佐々：東京医誌，**61**：22，昭28.
- 73) 塩田・高橋：グレンツ，**8**：393，昭9.
- 75) 志賀・高橋：日泌尿会誌，**18**：69，昭4.
- 75) 志賀：グレンツ，**3**：11，昭4；**6**：4，昭7.
- 76) 志賀：日泌尿会誌，**21**：282，昭7.
- 77) 志賀・杉山：実験医報，**23**，昭12.
- 78) 志賀：腎臓結核に就て，昭25.
- 79) 重松・他：皮と泌，**17**：201，昭30.
- 80) 鋤柄：福岡医誌，**25**：1479，1541，昭7.
- 81) 高橋・尾関：皮尿誌，**33**：931，昭8.
- 82) 高橋・植田・原田・他：皮尿誌，**46**：256，昭14.
- 83) 高橋・原田：日泌尿会誌，**31**：346，昭16.

- 84) 高橋：最新医学，**10**：648，昭30。  
 85) 田坂・他：臨床，**3**：243，昭25。  
 86) 多田：泌尿紀要，**1**：1，昭30；**2**：329，昭31；**3**：17，昭32。  
 87) 土屋・豊田：日泌尿会誌，**44**：387，昭28；臨床皮泌，**8**：865，昭29。  
 88) 富川・他：皮と泌，**13**：367，昭26。  
 89) 富川：日泌尿会誌，**44**：209，昭28。  
 90) 中島・桜根：日泌尿会誌，**28**：429，昭14。  
 91) 西谷：日臨結，**13**：47，昭29。  
 92) 野田：東北医誌，**50**：235，昭29。  
 93) 野見山：医学研究，**23**：1785，昭28。  
 94) 橋本：日泌尿会誌，**41**：16，昭25。  
 95) 波戸：日泌尿会誌，**22**：117，180，昭8。  
 96) 花井：日泌尿会誌，**33**：10，昭17。  
 97) 原口：皮紀要，**45**：173，昭24；**46**：40，昭25。  
 98) 原口・太藤：皮紀要，**46**：187，昭25。  
 99) 久田：日病会誌，**41**：396，昭27。  
 100) 広田・他：日泌尿会誌，**28**：659，昭14。  
 101) 藤田：臨床皮泌，**7**：663，昭28。  
 102) 堀内：日泌尿会誌，**47**：165，昭31。  
 103) 本間：東北医誌，**45**：311，昭25。  
 104) 松田：医学研究，**23**：1848，昭28。  
 105) 菱茂：日医大誌，**22**：550，昭30。  
 106) 宮内：日泌尿会誌，**22**：597，661，昭8；**23**：1，昭9。  
 107) 百瀬：臨床皮泌，**7**：357，昭28。  
 108) 森脇：最新医学，**6**：734，昭26。  
 109) 矢口・松田：日泌尿会誌，**45**：673，昭29。  
 110) 矢口・他：臨床皮泌，**8**：359，昭29。  
 111) 山下：東北医誌，**54**：628，昭31。  
 112) 山田：日泌尿会誌，**31**：321，昭16。  
 113) 山田：日泌尿会誌，**31**：420，昭16。  
 114) 山田：日泌尿会誌，**32**：277，昭17。  
 115) 渡利：日泌尿会誌，**24**：15，昭10。  
 116) Albarran：Presse méd.，**80**：517，1905，cited from Lunggren，J. Urol.，**67**：129，1952。  
 117) Alken，C. E. und Obé，G.：Zschr. Urol.，**51**：90，1958。  
 118) Asshauer，E.：Urol. internation.，**4**：29，1957。  
 119) Campbell，M.：Urology，Vol. 3，2114，1954。  
 120) Casey，C.，Goodwin，W. E.：J. Urol.，**74**：164，1955。  
 121) Cibert，J.：J. d' Urol.，**58**：569，1952。  
 122) Colquhoun，J.：Brit. J. Urol.，**25**：321，1953。  
 123) Crenshaw，J. L.：J. Urol.，**23**：515，1930。  
 124) Dean，A. L.：J. Urol.，**73**：598，1955。  
 125) Dick，J. C.：J. Path. Bact.，**66**：365，1953。  
 126) Dick，J. C.：Lancet，**2**：516，1954。  
 127) Doss，A. K.：J. Urol.，**55**：594，1946。  
 128) Edholm，P.，Seldinger，S. J.：Acta radiol.，**45**：15，1956。  
 129) Faulkner，J. W.，Carr，D. T. and Emmett，J. L.：Surg. Gyn. & Obst. Int. Abst.，**28**：419，1954。  
 130) Feldmann & Hishaw，H. C.：Ann. N. Y. Acad. Sci.，**48**：175，1946。  
 131) Fey，B.：Press Med.，**60**：7，1952。  
 132) Gloor，H. U.：Urol. internation.，**3**：66，1956。  
 133) Gollmann，G.：Fortschr. Roentgen-str.，**87**：211，1957。  
 134) Greenberger，A. J.，Greenberger，M. E.：J. Urol.，**67**：222，1952。  
 135) Greenwood，F. G.：Brit. J. Radiol.，**30**：357：493，1957。  
 136) Gunst，v. W.：Zschr. Urol.，**50**：177，1957。  
 137) Halkier，E. and J. Meyer：Urol. internation.，**3**：96，1956。  
 138) Halkier，E.：quoted from Alken：Zschr. Urol.，**51**：90，1958。  
 139) Hanley，H. G.：Brit. J. Urol.，**24**：188，1952。  
 140) Harold，J. T.：Lancet，**2**：658，1951。  
 141) Hobby，G. L. et al.：Am. Rev. Tuberc.，**70**：191，1954。  
 142) Höeg，K.：Urol. internation.，**3**：110，1956。  
 143) Hryntschak，Th.：Zschr. Urol.，**25**：819，1931。  
 144) v. Huth，T.，Myer，F. K.：Zschr. Urol. Chir.，**25**：77，1928。  
 145) Israel，W.：Zschr. Urol.，**22**：626，1928。  
 146) Kanzler，W.：Urol. internation.，**3**：80，1956。  
 147) Karlson，A. G. et al.：Urol. Survey，**2**：

160.  
 148) Kenney, M., Lattimer, J.K. and Goldman, M. : *Am. Rev. Tuberc.*, **70** 1, 1954.  
 149) Kretschmer, H. L. : *Urol. & Cut. Rev.*, **55** 715, 1951.  
 150) Lattimer, J. K. : *J. A. M. A.*, **150** : 981, 1952.  
 151) Lattimer, J. K., et al : *J. Urol.*, **67**: 750, 1952.  
 152) Lattimer, J. K., Roland, J. *Am. J. Med.*, **17** : 533, 1954.  
 153) Lattimer, J. K. : *J. International Coll. Surgeons*, **21** : 489, 1954.  
 154) Lattimer, J. K. et al . *J. Urol.*, **69**: 745, 1954.  
 155) Lattimer, J. K.: *J. Urol.*, **74** : 291, 1955.  
 156) Lattimer, J. K. and Spirito, A. L. *J. Urol.*, **75** : 375, 1956.  
 157) Lattimer, J. K. *J. A. M. A.*, **160**: 544, 1956.  
 158) Lattimer, J. K.:結核文献の抄速報, **9**: 141, 1957.  
 159) Lind, A. : *Urol. internation.*, **1** : 63, 1955.  
 160) Lunggren, E. : *J. Urol.*, **78** : 499, 1957.  
 161) Mackaness, G. B. *J. Path. Bact.*, **64** : 429, 1952.  
 162) Mackaness, C. B. and Smith, K. *Am. Rev. Tuberc.*, **66** : 125, 1952.  
 163) Mackaness, C. B. and Smith, K. *Am. Rev. Tuberc.*, **67** : 322, 1953.  
 164) May, F.: *Urol. internation.*, **3**: 126, 1956.  
 165) McCoy, H. I. : *Am. Rev. Tuberc.*, **62** : 227, 1950.  
 166) Medlar, E. M. et al : *J. Urol.*, **61**: 1078, 1949.  
 167) Morino, F. et al *Urol. internation.*, **4**: 321, 1957.  
 168) M. R. G. Report : *Brit. med. J.*, **1**: 435, 1955.  
 169) Murphie, C. I. : *Brit. J. Urol.*, **27** : 408, 1955.  
 170) Nelson, O. A.: *Surg. Gynec. Obstet.*, **74**: 655, 1942.  
 171) Nesbit, R. M. *J. Urol.*, **60** : 532, 1948.  
 172) Nesbit, R. M. and Thirlby, R. L. . *J. Urol.*, **68** : 394, 1952.  
 173) Nesbit, R. M. et al : *J. Urol.*, **72** : 296, 1954.  
 174) Nicolch, G.: *Zschr. Urol.*, **47** : 295, 1954.  
 175) Obé, G. : *Zschr. Urol.*, **50** : 297, 1957.  
 176) Obrant, K. O. and Lind, A. : *Urol. internation.*, **4** 16, 1957.  
 177) Oedman, P. : *Acta radiol.*, **45** : 1, 1956.  
 178) Osario, P. A. *J. A. M. A.*, **100** : 1555, 1933.  
 179) Petković, S. D. : *Urol. internation.*, **3**: 39, 1956.  
 180) Rake, G. and Donovick, R : *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **62** : 31, 1946.  
 181) Rinker, J. R.: *J. A. M. A.*, **142**: 87, 1950.  
 182) Ross, J. C. *Urol. internation.*, **3** : 90, 1956.  
 183) Ruiz Rivas, M. : *Am. J. Roent. & Radium Therapy*, **64** 723, 1950.  
 184) Runeberg, B. *Zschr. Urol. Chir.*, **21** : 261, 1927.  
 185) Santos, R. Dos, Lamas, A. C. and Caldes, J. : *Med. contemp. (London)*, **47** : 93, 1929.  
 186) Schimatzeck, A : *Zschr. Urol.*, **50** : 454, 1957.  
 187) Semb, C. *Acta chir. scand.*, **98** 457, 1949.  
 188) Semb, C. *J. Oslo Hosp.*, **3** : 114, 1956.  
 189) Singer, L. *Urol. internation.*, **3** 144, 1956.  
 190) Smith, P. G., Rush, T. W., Evans, A.T.: *J. Urol.*, **65** 911, 1951. ; *J. Urol.*, **66** : 145, 1951. ; *J. A. M. A.*, **148** : 255, 1952.  
 191) Sporer, A. and Gordon, D.: *J. Mt. Sinai Hosp.*, **23** : 521, 1956, quoted from *Year Book of Urology*, 1956-57.  
 192) Stirling, W. B. : *Aortography*, 1957, London.  
 193) Tucker, W. B. : *Ann. Int. Med.*, **39** : 1045, 1953.  
 194) Ustvedt, H. J. *Nord. Med.*, **31** 1755, 1946.  
 195) Voelcker, F. u. Lichtenberg, A.: *Münch.*

- med. Wschr., **3** 105, 1906.
- 196) Vogler, E., et al : Fortschr. Roentgenstr., **77** : 594, 1952.
- 197) Vogler, E., Herbst, R. Angiographie der Nieren, 1958, Leipzig.
- 198) Wagner, F. B. : J. Urol., **56** :625, 1946.
- 199) Wall, B., Rose, D. K. J. Urol., **66** 305, 1951.
- 200) Wallgren, A. Tubercle, **29** : 245, 1948.
- 201) Weens, H. S., Florence, T. J.: J. Urol., **72** : 589, 1954.
- 202) Weyde, R. : J. Oslo Hosn., **1** : 269, quoted by Stirling's Aortography, 1957, London.
- 203) Wickbom, I. : Acta radiol., **41** . 505, 1954.
- 204) Wildbolz, E.: Zschr. Urol., **43**: 333, 1950.
- 205) Williams, J. . 結核文献の抄速報, **9** : 141, 1958.
- 206) Zuckerkandl, O. Zschr. Urol., **2** 97, 1908.