

尿路結核症殊に膀胱結核に対する ネオ・イスコチンの使用

京都大学医学部泌尿器科教室（主任 稲田 務教授）

教 授	稲	田	務
講 師	多	田	茂
講 師	大	森	孝 郎
助 手	杉	山	喜 一
副 手	麻	生	田 幸 雄

Chemotherapy for Urinary Tuberculosis with NEO-ISCOTIN

Tsutomu INADA, Shigeru TADA, Takao OMORI, Kiichi SHUGIYAMA
and Yukio ASODA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director : Prof. T. Inada)*

The chemotherapy was carried out with NEO-ISCOTIN (isonicotinic acid hydrazide methane sulphonate sodium) in 10 cases of urinary tuberculosis, especially vesical tuberculosis. Administrations of NEO-ISCOTIN were as effective as streptomycin or isonicotinic acid hydrazide. Dosage that we used ordinary (10-20 mg. per kilo of body weight daily) showed no side reactions.

緒 言

最近に於ける結核化学療法剤の進歩は目覚ましいものがある。イソニコチン酸ヒドラジドの誘導体から更に優秀な薬剤を得んとする研究が盛に行われ、我国に於てはイソニコチン酸ヒドラジドメタンサルフォン酸ソーダ (IHMS) が先ずとりあげられ、種々検討の結果優れた抗結核剤として一般に使用せられている。本剤の特徴としては毒性が極めて低く、従つて大量投与が可能であり、しかも副作用の少いこと、INAHに比して耐性菌出現が遅く且つ効果に於ても優れていること等が挙げられており、既に多数の学者によつて認められているところである。我々は本剤を泌尿生殖器結核に対して使用し極めて満足すべき結果を得たので報告する。本実験

に使用せる薬剤は第一製薬株式会社のネオ・イスコチン (Neo-iscotin) である。

治 療 成 績

症例：初診時膀胱粘膜に定型的結核性病変を認めた腎及び膀胱結核患者10例に対し IHMS 単独療法を行い、大よそ2週～1カ月の治療の後に再び膀胱鏡検査を行つて膀胱結核の状態を調べ、同時に自覚症状、尿所見、その他の変化について調べた。症例は第1表に示した如くである。記載した尿所見、膀胱所見、インジゴカルミン試験等は大部分初診時のものである。表中、膀胱所見及び腎変化の項の記号は故井上五郎教授の分類によるものであつて、膀胱は変化の軽いものからⅠ、Ⅱと表わし最も高度なる変化をⅦとする。腎は最も軽きをAとし最も変化の著しきをEとする。従つて膀胱変化は2、3を除き中等度以上であり、腎変化は殆どすべて完成期乃至末期のものである。症例1及

第 1 表

症例	年齢・性	病 名	主 訴	尿 所 見			膀胱所見	インジゴ カルミン 試 験	IHMS 投与期間	手術及び 腎 変 化
				蛋白	白血球	結核菌				
1	30 ♀	残腎・膀胱結核 (左)	排尿痛	++	++	+	Ⅲ	正 常	26日	
2	35 ♀	左腎・膀胱結核	排尿痛 頻 尿	+	++	+	Ⅳ	10' (—)	5日	5日目腎摘出 D
3	20 ♀	右腎・膀胱結核	〃	++	++	+	Ⅳ	正 常	15日	15日目腎摘出 C
4	34 ♂	右腎・膀胱結核 右副睪丸結核	排尿痛 頻 尿	++	+++	+	Ⅳ	10' (—)	15日	15日目腎摘出 D
5	32 ♀	左腎・膀胱結核	排尿痛 血 尿 頻 尿	++	++	+	Ⅲ (容量90cc)	10' (—)	11日	11日目腎摘出 E
6	28 ♀	両腎・膀胱結核 (特に左)	頻 尿 排尿痛	+++	+++	+	Ⅱ	7' (—)	48日	48日目左腎摘出 C
7	20 ♂	右腎・膀胱結核	血 尿	++	++	+	Ⅴ	7' (—)	21日	21日目腎摘出 D
8	13 ♂	右腎・膀胱結核	排尿痛	++	++	+	Ⅴ (容量100cc)	両側不明	10日	10日目腎摘出 D
9	33 ♀	左腎・膀胱結核	排尿痛 頻 尿	++	++	+	Ⅲ	8' (—)	36日	36日目腎摘出 C
10	37 ♀	左腎・膀胱結核	頻 尿 排尿痛	+	++	—	Ⅰ	著しく不良 15' (+)	143日	

び10はそのレ線像より比較的变化の軽い事が想像される。その変化は一腎證に限局されており Lattimer 等が化学療法の効果をみるために行つた分類によれば中病巣に属する変化である。

投与方法及び使用期間；IHMS の効果を見るため他の薬剤との併用は行わず専ら単独療法を行つた。投与量は最初1週間 1日 0.5g, 以後 1.0g とした。これは最初副作用を顧慮して少量より始めたのであるが、杞憂にすぎない事が判明したので現在では普通体重 1kg 当り 15~30mg を最初から使用している。但し症例8は年齢が少いので終始 0.5g とした。8例は腎摘出術の適応があり10~48日の治療の後手術を施行した。症例10は患者が手術を拒絶し辛い病変も比較的小さい様であるので 143日間治療を続行し極めてよい効果をみたので以後は併用療法とした。

既往に於ける化学療法 明瞭な膀胱結核を示す患者を対象としたので、初診前より化学療法を受けている患者は殆ど含まれていない。症例5は8カ月前より間歇的に SM 単独療法を受けており総量 25g と云つていた。症例6は1年9カ月前今回と同様の診断で SM, PAS 併用療法を受け (40g) 一時軽快したので中止していた。症例9は今回の疾患とは無関係に3年前少量の SM を使用した。従つて総て INAH を使用したことのない症例である。

自覚症例 膀胱結核を有する患者を選んで対象としたので、当然全症例が膀胱症状を訴えている。症例7を除く全例が多かれ少かれ排尿痛を訴えているが第2表に示す如く4, 5日から10日前後で消失している。

症例2は治療期間が短いため殆ど変化がなかつた。

第2表 排尿痛消失までの日数

	5 日以内	6 日~10日	11日~15日
症 例	1・6・8	4・5・9	3・10
計	3	3	2

排尿痛と同じく頻尿も著しく改善される。頻尿を訴えたのは第3, 4, 5, 6, 9, 10例であり、第3表に示す如く各例とも短期日の間に排尿回数が正常となつて来る。

第3表 排尿回数

1日の排尿回数

症例	1~5	6~10	11~15	15以上
3	4 日	5 日	2 週	
4		2 週		
5		2 週		
6	2 週	1 月		
9		10 日		
10				

症例7は膀胱所見が比較的高度であるにも拘らず終末血尿のみを訴えており、治療開始後3日にして消失した。

尿所見 尿蛋白、尿中白血球等は治療と共に急速に

改善される例が多い。これは膀胱結核が速かに治癒するためである。勿論腎病変に由来する蛋白, 白血球も次第に改善されるのであるが、之はさほど速かには起らないのが普通である。若し短期間の内に蛋白, 白血球等の消失があつた場合は一応尿管狭窄の発生を疑わねばならない。今回の症例の中には此の様な例はなかつた。尿中結核菌は症例 6, 10 以外は治療後も尚陽性であつた。これは治療期間が短いので当然のことである。

尿蛋白に殆ど変化を見なかつたのは症例 2, 4, 5 であり、他はすべて減少し、症例 1, 6, 8 は極めて軽微となり、症例 10 は約 4 カ月の後消失した。

尿中白血球の推移もほぼ同様であり症例 1, 6, 7, 8 は著明に減少、症例 1 は殆ど消失、症例 10 は約 5 カ月で消失に近い状態となつた。症例 2, 3, 4, 5, 9 は不変か減少しても軽度であつた。

治療前尿中結核菌は症例 10 以外すべて陽性であつたが、症例 6 では手術直前検出不能となり、症例 10 は染色標本では常に陰性、治療開始後 3 カ月、5 カ月、7 カ月に培養検査を行つたが常に陰性であつた。

膀胱鏡所見 膀胱粘膜には全例に於て治療前定型的結核性変化があり、結核結節、潰瘍、浸潤等が存在したが、治療後の検査に於ては総て特殊性病変は消失し全治又はそれに近い状態となつていた。症例 5 では治療期間が短いため僅かの改善が見られたのみであつた(第 4 表)

第4表 膀胱所見

症例	初診時 病変程度	再検まで の 日 数	所 見
1	Ⅲ	26	全 治
2	Ⅳ	5	やや軽快
3	Ⅳ	{ 7 14	著しく軽快、潰瘍(+) 全治
4	Ⅳ	14	殆ど治癒重かに浸潤、発 赤斑(+)
5	Ⅲ	10	全 治
6	Ⅱ	28	全 治
7	V	14	殆ど治癒軽度発赤斑 (+)
8	V	8	殆ど治癒2~3発赤斑 (+)
9	Ⅲ	34	全 治
10	I	27	全 治

症例 5 及び 8 に於て治療前膀胱容量の減少が存在したが、治療により膀胱病変の軽快と共に増大した。即ち症例 5 は 10 日後に膀胱結核の全治を認めたが、尚容

量は 100cc であつた。これは今回治療前既に SM による治療が行われており、そのため膀胱が痙攣性に治癒したためと思われる、症例 8 は 8 日後の再検査時容量 150 cc となつている。

インジゴカルミン試験も膀胱、尿管及び腎の改善によつて変化を来す例がある。症例 1, 2, 3, 4, 9 は不変であつたが、症例 5 では治療前患側(-), 健側初発 9'50" であつたものが治療後患側(-), 健側正常となり、症例 6 では患側 7' まで排出を見なかつたのが 6'00" で初発した。又症例 7 も同様 7' まで排出がなかつたのが、14 日後の再検時には初発 4'15" となつたが、濃青とはならなかつた。症例 8 は膀胱病変が高度であり 10' まで排出を認め得なかつたのが、8 日の治療によつて健側が正常に復した、しかし患側は 8' まで排出を見ない。症例 10 は健側正常、患側初発 15' であつたが、27 日後は初発 6'10" で 9'31" で濃青となり、7 カ月後の検査では正常値となつた。之等の改善は主として膀胱及び尿管病変の治療によるものと考えられるが、症例 10 の場合は腎病変の改善の結果と思われる。

腎盂レ線像 症例 3, 4, 6, 10 に於て治療前後の腎盂レ線像を比較することが出来たが、此の程度の短期間の治療では殆どとりあげるべき変化の起らないのは当然である。然し少くとも腎結核に悪影響を及ぼす様な変化は全然認めなかつた。症例 3 に於ては 14 日の治療によつて尿管不整像の可成りの改善が認められ、治療前明らかに認め得た空洞が治療後は現われなくなつた。これは造影剤注入量の不足によるものではなく空洞入口に狭窄が起つた為ではないかと想像される。症例 4 では殆ど変化が現われていない。症例 6 は以前化学療法を受けたことがあり、そのためか腎盂尿管移行部に狭窄が存在したが今回の治療によつて増悪する様なことはなかつた。症例 10 は最初左腎下腎盂に明瞭な崩壊像を認め 2 個の空洞が存在するのを認めたが 7 カ月後の検査に於てはそれ等の像が全く消失している。空洞の大いさより考えると全く消失したのではなくて実際は空洞入口に狭窄が起り腎盂と交通を絶つたものと思われる。此の頃より尿には殆ど所見がなくなつている。(第 1 図, 第 2 図)

摘出腎所見 治療期間が何れも短期間であり摘出腎を肉眼的に見ても殆ど治療の効果を認めることは出来なかつた。即ち症例 5 は今回の治療前既に化学療法を受けているが、摘出腎で肉眼的には効果を認め得なかつた。症例 6 に於ては空洞壁が可なり清浄化されつつあり、多少効果を認め得るが、尚実質内には多数の結核結節、腎盂粘膜には肥厚、浸潤、潰瘍を認める。症

第 1 図



症例10 治療前

第 2 図



症例 治療後7ヵ月

例7も同様空洞壁, 腎盂の僅かな清浄化の傾向を認める。他の例は全く改善のあとを認め得なかつた。

体重 症例6, 7, 9, 10に於て測定して比較したが何れも増加の傾向があり, 殊に症例10に於ては著しい増加を認めた。

赤血球沈降速度 症例5, 6, 7, 9, 10に於て観察したが腎病変の存在にも拘らず短期間の投与によって総て著しく改善される。中間値を比較して見ると,

症例5では 38.5mm が10日後 10mm となり, 症例6では 19.25 mm が1ヵ月後 5 mm, 症例7では 15.0mm が2週後 12.0mm, 病例9では 78.5 mm が1ヵ月後 48.5, 症例10では 12.0 mm が3ヵ月後 8.25 mm になっている。

副作用 対象とした10例に於ては全く副作用を訴えるものはなかつた。尿中ウロビリノーゲンを全例に於て検したが, 陽性化した例はない。本治療群に加えていないが, 1日 0.5 g を投与し3日目に全身に発疹を来たし投薬を中止した例が1例ある。然しかかることは極めて稀であつて本治療群以外多数の患者に本剤を使用しているがその後かかる例には遭遇しない。手術前, 全例に於て血液像を検しているが, 特に挙げるべき変化は認めなかつた。

総括並びに考接

10例の尿路結核患者に対してイソニコチン酸ヒドラジドメタンスルホン酸ソーダ (IHMS, ネオ イスコチン) を使用してその効果を主として膀胱病変の改善を指標として検したのであるが, その結果は極めて優秀であり従来の *Streptomycin*, *INH* に勝るとも劣らぬ成績を得た。即ち自覚症状は数日からおそくとも2週間以内に消失し, それと共に尿所見も著しく改善される。膀胱結核は劇的に治癒し, 中等度以下の膀胱病変は治療開始後2週前後で全治乃至それに近い状態にまで治癒する様である。本治療群では膀胱容量の減少を来した例はなく, 1, 2, の例に於て容量の増加を認めた。インジゴカルミン試験も数例に於て膀胱乃至尿管病変の軽快のため治療前排泄を見なかつたものに, 排泄が起こる様になった。1例は腎病変の改善と共に漸次正常値に復している。腎盂レ線像は治療が短期間であつた為特に変化は起こらなかつたが, 少なくとも *SM* による治療の際屢々起こる様な尿管狭窄その他の傾向は認められなかつた。症例10は空洞の閉鎖を来したが, その後約2年間再発が起こらないところを見ると結核性病変の減少乃至消失が考えられ極めて有効であつたと考えられる。摘出腎に於ては治療が短期間であり, 殆ど効果を認め得なかつたが, 1, 2の例に於ては肉眼的にも病変軽快の兆が認められた。やや長期間使用した例では組織学的に治癒の傾向が認められ滲出性炎症の進

行停止が認められ空洞壁の清浄化, 急性乾酪病巣の吸収, 類上皮細胞の萎縮, 上皮細胞の成熟その他が認められる。体重は一般に増加し, 赤血球沈降速度も短期間の治療によつて著しく改善される。INAH に換算すれば可成り大量を投与しているにも拘らず副作用は殆ど認められず, 全く顧慮するに及ばない様である。

本実験は IHMS の効果を明らかにする目的をもつて故意に単独療法によつたのであるが, 菌の耐性獲得の問題を考慮に入れるならば SM, PAS 等との併用療法が優れていることは周知の事実であり, 我々も亦日常併用療法によつて満足すべき成績を収めつつある。これに就ては後日稿を改めて発表する予定である。

稿を終る前に最近に於ける尿路結核の治療と化学療法との占める位置について簡単に触れておきたい。腎結核に対する化学療法はその効果は未だ充分なものではなく, 化学療法による治癒は初期の病変に対してのみ期待出来る程度であつて, レ線像に於て崩壊像を認め得ないものは化学療法で治癒する可能性があるが, 既に崩壊像を認めるものではたとえそれが小病巣であつても不確実であり, 更に大なる変化が認められる場合は化学療法による治癒は期待出来ないと云うのが現在大体一致した見解である。化学療法実施中屢々尿管狭窄等の通過障害が起こり腎病変に対し悪影響を及ぼすことがあるのは多数の人の認めるところであるが, 我々も早くからこの事実を指摘し発表している。膀胱結核に対しては極めて顕著に奏効するのであるが, 稀に頑強に抵抗する場合もある。膀胱に対する悪影響としては萎縮膀胱を招来することが挙げられるが, 前述の尿管狭窄と共に化学療法特に SM の使用によつて起こる事が多く INAH 使用の場合は少い様に思われる。

腎結核に対する化学療法の効果が上述の如き現状にあるので, 一側性腎結核の治療は矢張り外科的手術が主体であつて化学療法は補助的手段にすぎない。然し補助的手段とは云うもののその効果は実にすばらしいものであつて, そのため手術の遠隔予後が著しく改善せられている。即ち我々の調査によれば従来 50% 前後と

云われていた 5 年後の生存率が化学療法の出現によつて殆ど 90% 近くまで上昇している。従来殆ど放置せられていた両側腎結核に於て著しくその生命を延長せしめ得る様になつたこと, 若し一側のみ高度の場合は之を摘出し残腎に対して積極的に治療を加え得る様になつたこと, 又結核腎に対する腎部分切除術が安全且つ確実に実施し得る様になつたこと等化学療法の功績は大きい。

Albarran, Wildbolz 以来即時手術が鉄則の如く考えられていたが, 最近では腎結核は二次的結核症であるとの観点からサナトリウム療法及び化学療法を行い経過を観察した後手術を行うことを推奨する人々がある。Fey の *néphrectomie retardée* 或は Moon の *néphrectomie opportune* 等がこれであつて漸次賛成者が増加しつつある。更に検討を要する問題であらう。

要するに尿路結核の治療に於ては化学療法は尙補助的手段たるにすぎないが, その予後に及ぼす影響は極めて大であり決してゆるがせには出来ない。我々は従来より尿路結核の治療に関する限り SM よりも INAH の方が悪影響を来たすことが少く安心して使用出来ると主張して来たが, IHMS の出現は此の点非常に喜ばしく, 実際使用してみてその効果は SM に劣らず極めて優秀な薬剤であると考えている。

結 論

1. 尿路結核 10 例に於て IHMS を使用し主として膀胱結核に対する効果について述べた。
2. 膀胱結核に対する効果は極めて良好で SM, INAH に比して遜色ないと思われる。
3. 短期間の治療ではあるが体重, 赤血球, 沈降速度等の著しい改善がみられた。
4. IHMS 単独療法により臨床所見の著しく軽快した腎結核患者について述べた。
5. 体重 1 kg 当り 10~20 mg の投与量に於ては副作用は殆ど考慮する必要がない程度である。
6. 尿路結核患者に対する化学療法は SM よりも INAH 乃至 IHMS の方が適當と思われる。

文 献

- 1) ネオ・イスコチン文献集
- 2) 北木: 最新医学, **6**: 633, 1953.
- 3) Lattimer et al J. Urol., **67**: 750, 1952.
- 4) / : J. Urol., **69**: 745, 1953.
- 5) 稲田・他: 日医新, **1515**: 6, 1953.
- 6) 稲田・他: 日臨結核, **14**: 217, 1955.
- 7) 井上・皮紀要, **8**: 627, 1926.

泌尿器結核に

健保・予防法適用

(特許212376号)
IMHS イームス
(イソニコチン酸ヒドラジド)
(メタンスルホン酸ソーダ)

ネオイスコチン

特に**膀胱結核**に対しては顕著な効果が報告されています。

其の他 腎結核等泌尿器結核に特異の効を奏し、大量投与にかゝわらず重篤な副作用は殆んど認められていません。(文献進呈)

(末) 25瓦 100瓦 500瓦 (錠500mg) 50錠 100錠 500錠



第一製薬
東京日本橋