泌尿紀要5巻1号
昭和34年1月

尿路結石症の研究

第2編 グリセリンによるチビオン結石形成予防について

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室（主任 南 武教授）
助手 大堀 勉

（本論文要旨は昭和32年3月，第45回日本泌尿器科学会総会に於て発表した）

Studies on Urolithiasis

Chapter II : Prevention of the Formation of Conteben Calculi by Glycerin

Tsutomu ŌHORI

From the Department of Urology, Tokyo Jikeikai School of Medicine
(Director Prof. T. Minami)

The author administered conteben to mice continuously and injected glycerin. After eight days examination was undertaken for urinary calculi.

At the same time the histological findings of the liver and kidney were also examined.

The results were as follows

1. Of the group in which 10mg of conteben were solely administered 51% showed the existence of urinary calculi containing conteben and phosphate, but to the group in which 15 mg were administered urinary calculi were evident in 80.7%.

2. In the group in which 5% glycerin was injected 30.5% showed urinary calculi, while on the other hand, when 1% of glycerin was injected 35.5% showed them.

3. It is believed that an important factor in prevention of the formation of conteben calculi by glycerin is due to increasing the protective action of the urinary colloids.

4. The damage to liver and kidney by administration of conteben is negligible.

5. In examining the kidney in groups in which glycerin was injected and to that in which conteben was solely administered and Stronger Neo-Minophagen C the following was noted, namely,

a. flatness of the epithelial cells of tubules was negligible

b. caryorrhexis was negligible

c. magnification of the tubules was also negligible.

On the other hand, it was noted that the blood congestion in the tubules and collecting tubules was outstanding. This is probably due to large dasage (1.0cckg/wt) of glycerin injected.

I 緒言

尿路結石症と尿保護膠質の問題及びグリセリンが尿膠質に及ぼす影響に就ては，尿路結石症の研究第1編の中で述べたが，本編に於ては動物に実験的にチビオンの尿路結石を形成し且グリセリンの併用投与により見るべき成果を得たのでその成績を報告する．

チビオンは次項に述べる如く結核治療剤であ

り，チビオンによる結核治療中臨床的に尿路結石を得たという報告は，坂口（昭和30年），三上（理）（昭和26年），三上（次）（昭和27年），沼田・千葉（昭和27年），大平（昭和27年），梶田（昭和27年），白石（昭和28年），西村（昭和29年）等によつてなされているが，井上（昭和30年）はマウスに経口的にチビオンを投与し実験的に尿路結石形成を証明し，又強力ネオミノフアーゲンCなる薬剤がチビオン結石形成の予防作用を有することを認めたと報告している．

Ⅱ　チビオンについて

チビオンは結核治療剤であり，西独バイエル研究所に於て G. Domagh 教授によつて発見された．氏は1940年「スルフアチアゾール」が試験管内に於て結核菌の発育を抑制する作用のあることを知り，その抗菌作用は Sulfonamid, Sulfon 基，Thiazol 基 Thiodiazol 基によるもの（$-SO_2-NH-$）でなく，N と S との開放性連鎖系の存在に基くことを見出し，これ等の環の開いた Thiosemicarbazone に注目し，その誘導体を種々合成し，効力・毒性について比較研究した結果，4—Acetylaminobenzaldehydethiosemicarbazone，$CH_3 \cdot CO \cdot NH-C_6H_4-CH=N \cdot NH \cdot CS \cdot NH_2$ を最も有効なものとしてとりあげ，これが1946年に TBI/698 という名称が附され，製剤として「Conteben」と名づけられた．之が即ちチビオンである．

ドイツでは1948年より，本邦では昭和25年(1950年)より使用され臨床的，実験的研究が多数報告されている．又本剤の副作用についても種々記載されているが之を列挙すると次の通りである．

（a）胃腸障碍：最も多く見られるものであつて，食慾不振，悪心，嘔吐，胃部膨満感，嚥嚥，胃痛，腹痛，下痢等があげられる．

（b）中枢神経障碍：頭痛，眩暈，不眠，耳鳴

（c）結膜炎及び発疹

（d）造血臓器の障碍：貧血，白血球減少症，顆粒白血球減少症

（e）尿路の障碍：軽度の蛋白尿，尿路結石形成

（f）肝臓障碍：黄疸，ウロビリン尿

以上の中，泌尿器科医にとり重視すべきは尿路の障碍特に尿路結石の形成であり前述の如き報告が見られる．

Ⅲ　実　験　成　績

1）実験材料及び方法

動物は15～20 g のマウスを用い，之に経口的にチビオンを夫々 10mg（人間(50kg) の25 g に相当する），15mg の大量を連日投与し，屠殺剖検して尿路結石の有無をしらべ，更に肝・腎の組織学的検査を行つた．又チビオンは米飯に混じて投与した．

2）チビオンによるチビオン結石形成

マウスにチビオンを1日夫々，10 mg，15 mg を連日投与し，8日目に屠殺剖検した．即ちチビオン1日10mg 投与群では47匹中24匹（51%）に結石形成を認めた．その部位別については第1表に示す通りで，上部尿路結石が最も多く16匹（34%）であり，その中偏側に認めたものは11匹で両側に認めたものは5匹であつた．又第1図に示す如く水腎・水尿管を呈するものあり，之を両側に認めたのは2匹，偏側に認めたのは4匹であつた．尚本実験に於ては後述のものもすべて腎結石と尿管結石とを区別せずに両者を併せて上部尿路結石とした．それは剖検の操作に際して結石が腎と尿管との間を容易に移動するものがあつて，腎結石と尿管結石とを区別することは不確実になると考えたからである．

第1表　チビオン1日 10mg 投与群

	動物数	計	
上部尿路結石	両側　5匹	16匹	24匹（51%）
	偏側　11〃		
下部　〃	2〃	2〃	
上・下部　〃	6〃	6〃	
結石　（—）	23〃	23匹	

次に1日 15 mg 投与群では第2表に示す如く，26匹中21匹（80.7%）の高率に結石形成を認めた．結石の部位別は上部が13匹，下部が3匹，上部と下部と合

第2表　チビオン1日 15mg 投与群

	動物数	計	
上部尿路結石	両側 5匹	13匹	21匹（80.7%）
	偏側 8〃		
下部　〃	3〃	3〃	
上・下部〃	5〃	5〃	
結石　（—）	5〃	5匹	

併しているものが5匹であつた．

以上の実験でマウスに形成された尿路結石は，第2図の如く大きいのは半米粒大位のものもあるが，大部分は粟粒大以下の小結石で，色は白色，軟かく指で圧すると容易につぶれた．又結石の数は2～3箇のものから十数箇位で，腎外腎盂に充満しているものもあつた．次に結石を集めて分析すると燐酸塩は微弱陽性で，尿酸塩，炭酸塩，蓚酸塩，キサンチン．チスチンは陰性であつた．そして黒色の硫化鉛の沈澱により判定するチビオン定性法を行い，陽性であつたので結石はチビオンと燐酸塩を含むものと考えた．対照の米飯のみを与えた20匹では全例結石は認められず，水腎・水尿管等も見られなかつた．

以上のことから結石はチビオン投与によつて発生したものと考え，人体に於ても同様のことが起るのだろうと推察した．

3）チビオン結石形成に及ぼす薬剤の影響

其の1．チビオン1日 10mg 投与群

グリセリンが尿膠質保護作用を増強させることを第1編に於て述べたが，動物実験に於てもグリセリンが有効ではないかと考え次の実験を行つた．即ちマウスにチビオン 10mg を連日投与しつつ，同時に5％グリセリン 0.4cc，1％グリセリン 0.4cc. を夫々連日皮下注射して8日目の結石発生率をしらべた．又井上は強力ネオミノフアーゲンC（以下強力 N.M.C. とする）を 0.4 cc. 皮下注射して此の実験を行つているので，比較の意味で著者も此の実験を行つた．

グリセリンを5％，1％夫々0.4cc. とした理由は，チビオンの投与量が大量のため（20 g のマウスに対するチビオン 10 mg は 50 kg の人間の25 g に相当する），グリセリンも可及的大量をと考えたが，野田（昭和16年）はグリセリンによる血色素尿発生の実験を行い，家兎に於て体重毎瓩1.5～3.0 g に相当する量を皮下注射して血色素尿を得たと報告しているため，著者は此の量より稍々少い量を皮下注射した．即ち体重20 g のマウスに対する5％グリセリン 0.4 cc，1％グリセリン 0.4cc. は夫々体重毎瓩 1.0 cc，0.2 cc. に相当する．

（a）5％グリセリン 0.4cc. 注射群

36匹に5％グリセリン 0.4cc. を注射したが，その中11匹（30.5％）に結石発生を認めた．即ち第3表に示す如く上部尿路結石は両側に発生したものが3匹，偏側が3匹で計6匹，下部が1匹，上部と下部に併発しているものが4匹で，25匹には結石を認めなかつた．

第3表　5％グリセリン注射群

	動物数	計	
上部尿路結石	両側 3匹	6匹	11匹（30.5％）
	偏側 3〃		
下部　〃	1〃	1〃	
上　下部〃	4〃	4〃	
結石　（－）	25〃	52匹	

第4表　1％グリセリン注射群

	動物数	計	
上部尿路結石	両側 3匹	7匹	11匹（35.5％）
	偏側 4〃		
下部　〃	2〃	2〃	
上・下部〃	2〃	2〃	
結石　（－）	20〃	20匹	

（b）1％グリセリン 0.4cc. 注射群

1％グリセリン 0.4cc. を注射した群では，第4表に示す如く31匹の中11匹（35.5％）に結石発生を認めた．その部位別は上部尿路結石は両側が3匹，偏側が4匹で計7匹，下部が2匹，上部と下部に併発しているものが2匹で，20匹はに結石を認めなかつた．

（c）強力 N.M.C. 0.4cc. 注射群

強力 N.M.C. 0.4 cc. を注射した群では，第5表に示す如く47匹中14匹（29.7％）に結石発生を認めた．

第5表　強力 N.M.C. 注射群

	動物数	計	
上部尿路結石	両側 4匹	11匹	14匹（29.7％）
	偏側 7〃		
下部　〃	2〃	2〃	
上・下部〃	1〃	1〃	
結石　（－）	33〃	33〃	

その部位別は上部尿路結石が両側4匹，偏側7匹で計11匹，下部が2匹，上・下部が1匹で，33匹には結石を認めなかつた．

以上，5％グリセリン注射群の結石発生率は強力 N.M.C. 注射群と略々同様で，チビオン単独投与群に比して約20％の減少を示した．即ち此の動物実験の成

績は，第1編に於て述べた山添法による成績と略々一致しているわけである．

其の2．チビオン1日 15mg 投与群

次にマウスにチビオン1日 15 mg を連日投与しつつ，同時に5％グリセリン 0.4 cc，強力 N.M.C. 0.4 cc. を夫々皮下注射し，其の1と同様の実験を行つた．即ちその成績は第6表に示す通りでチビオン 15 mg 単独投与群では15匹中12匹（80％）の高率に結石発生を認め，5％グリセリン注射群では20匹中11匹（55％）に結石発生を認めチビオン単独投与に比し25％の減少率を見た．又強力 N.M.C. 注射群では14匹中8匹（57.1％）に結石発生がありチビオン単独投与に比し22.9％の減少率を見た．

第　6　表

	実験動物数	結石発生動物数
チビオン 15mg	15 匹	12匹（80％）
チビオン 15mg＋5％グリセリン	20 〃	11〃（55％）
チビオン 15mg＋強力 N.M.C.	14 〃	8〃（57.1％）
5％グリセリン	7 〃	0
米飯のみ	9 〃	0

尚米飯のみを与えた9匹及び米飯のみを与えて5％グリセリンを皮下注射した7匹に於ては全例に結石の発生は認めなかつた．

4）組織学的所見

（a）チビオン単独投与群

腎：（i）結石発生群：肉眼的所見…水腎水尿管を呈したものもあるが，その外は特別な変化は見られない．顕微鏡的所見…糸球体は殆ど正常である．細尿管には軽度の鬱血があり，細尿管上皮の扁平化，核の融解，一部細尿管上皮の浮腫拡大を示すものもあり，集合管の拡大，上皮扁平化が所々見られた．又第3図に示す如く一部には細尿管内に蛋白様の無定形又は顆粒状の物質が認められた．肉眼的に水腎を呈したものでは上記所見の外に腎盂粘膜に円形細胞浸潤があり，一部肥厚し又細尿管上皮剝脱が著しく，細尿管上皮の中等度の鬱血が見られた．（ii）非結石発生群の腎所見も結石発生群のそれと略々同様の所見であつた．

肝：軽度の脂肪変性をみたものもあり又一部肝細胞腫大，鬱血，核染色低下せるものも見られたが，概して変化は軽度であつた．

（b）強力 N.M.C. 注射併用群

腎：結石発生腎は第4図，第5図に示す如く（a）のチビオン単独投与群に於ける腎変化と同様の所見であつた．非結石発生の腎は殆ど正常に近かつた．

肝：チビオン単独投与群に比し概して変化は軽度であり，非結石発生群の肝は殆ど正常であつた．

（c）5％グリセリン注射併用群

腎：結石発生腎では，糸球体は一部に鬱血状のものがあるが殆ど正常である．少数に円形細胞浸潤，上皮剝脱などが見られる外は変化は軽度であるが，第6図に示す如く（a），（b）のものに比し概して鬱血の程度が少しく著明であつた．非結石発生群に於ても同様の所見であつた．

肝：一部に軽度の肝細胞腫大，鬱血がある外は殆ど正常であつた．

（d）5％グリセリン単独注射群

之はグリセリンによる肝・腎の組織変化を見るために米飯のみを与え，5％グリセリンを 0.4 cc. 宛他群と同期間注射したものであるが，腎では細尿管に軽度の鬱血が見られ，肝は殆ど正常であつた．

（e）石灰染色（Kossa）

30個の結石形成のあつた腎に Kossa 氏染色を行い，7箇の腎に Kossa 陽性物質の附着を見た．

Ⅳ　考　按

チビオンによる尿路結石症は臨床的には数多くの報告が見られるが，井上（昭和30年）は之を実験的に証明した．即ちマウスに経口的にチビオン 10 mg を連日投与し8日後に51.7％にチビオン，燐酸塩より成る結石を認めた．著者も同様の方法でチビオン 10 mg を連日投与して8日後にマウス47匹中24匹（51％）に同様の結石を認め，又 15 mg 宛投与したものでは26匹中21匹（80.7％）に結石を認めた．チビオンによる結石形成の原因については後述する．

グリセリンのチビオン結石形成阻止作用

尿路結石症の原因については既に多くの研究報告があるが，最近尿膠質の変調が大きな役割をなすことが信ぜられる様になり，又此のことが結石予防の面にも応用される様になつた．即ち Butt and Hauser（1952年）はヒアルロニダーゼが尿中保護膠質を増加せしめ，之を結石形成の傾向ある患者に用いて結石の再発予防に効果的であつたと報告し，又井上は各種薬剤の尿膠質えの影響をしらべ，強力 N. M. C. が優

れた増強作用のあることを見出し，之を動物実験に応用してチビオン結石発生を減少させたと報告している．

著者は第1編に於てグリセリンが著明な尿膠質保護作用増強のある事を報告したが，前述の実験ではマウスに於てグリセリンを皮下注射した群がその対照に比し20%のチビオン結石発生率の減少を認めた．グリセリンを結石形成予防に応用したという文献は，著者が調査した範囲では僅か Blum が述べているだけである．即ち蓚酸カルシウムがグリセリンに溶解するという理由から蓚酸結石の予防に毎月1週間グリセリンリモナーデを与えているが，実際には別の関係があるのだろうと述べている．さてグリセリンがチビオン結石発生を減少させる因子を考えると，グリセリンの著明な尿膠質保護作用増強力が重要な一因子をなすと推定されるが又次のことも考えられる．即ちグリセリンは三価のアルコールでアルコールとしての特性を有し又利尿作用（H. Gissel), Ca 塩溶解作用（Hansen u. Kamm), 尿酸溶解作用（P. Wagner）等をも有するから，之等の作用がチビオン結石阻止に対して多少の関与があることも考えられる．

チビオンによる結石形成の原因

沼田・千葉（昭和27年）はチビオンによる結石形成の直接原因は過石灰尿であり，過石灰尿はワゴトニーに由来すると述べている．Heilmyer（1950年）はチビオンによる赤沈値の急激な正常値復帰，A/G 比の減少，線維素原の減少等からチビオンは血漿膠質に何か特殊な影響を与えるためであると推定し，井上は尿膠質にも同様な影響を与えて結石形成を促すものと推定している．井上はチビオンが尿膠質保護作用を著明に減弱せしめることを試験管内実験で証明している．又光井等によるとチビオンは遊離型や錯化型となり尿中に排泄されるが，経口的連続投与の場合1日全尿に服用量の40～70%排泄されると述べている．著者が行つた動物実験では大量のチビオンが投与されるから（マウスの 10 mg は人間（50kg）の約25 g に相当する）相当量の排出が考えられ，加うるにチビオンが尿膠質保護作用を減弱せしめることなどが結石形成を容易ならしめる一因と考えられる．

チビオンによる肝・腎の障碍

肝：Falk et al（1951年），Kalk（1951年）はチビオン服用者の肝穿刺によつて脂肪肝を認めたがそれは可逆的でありチビオン服用中止後2～3カ月で消失すると述べている．本邦に於ては駒野（昭和26年），中院（昭和26年）は動物実験で経口的投与により確実に脂肪沈着を認め，特に中院は軽度の壊死，出血，細胞浸潤を認めている．井上も同様の実験で脂肪変性，肝細胞の腫大を主とする変化を認めている．梶田（昭和26年），大平（昭和27年）は剖検各3例で脂肪変性を認めたと報告しているが，白石・清瀬（昭和28年）は臨床的に35名の肝穿刺を行い，服用後可逆的な脂肪肝を見，その他毛細管出血，肝細胞腫脹，線維化，細胞浸潤の傾向があり，一部軽度の壊死を見たと報告している．又臨床的肝機能検査からの観察は堂野前（昭和26年），島本（昭和26年）等を始めとして多数あり，概して著明な変化は見られないが，軽度の障碍はあるというのが結論の様である．

著者の動物実験に於ける肝の組織変化は諸家の報告と略々同様で，脂肪変性，肝細胞の腫大を主とする軽度の変化を認めた．グリセリン皮下注射併用群に於ける肝では，此の様な変化はあつても極めて軽度で殆どは正常であつた．

腎：臨床的腎機能障碍については諸家の報告によると一過性の蛋白尿が主たる症状で，楠は5%，白石は 6.4%に蛋白尿を認めたと報告している．腎の組織学的変化に就ては井上が動物実験により之を報告している．即ち軽度の鬱血，中等度の細尿管上皮の変性，一部の核崩壊，集合管の拡張等を認めたが一般に変化は軽度であると述べている．著者が行つた動物実験に於ける腎変化も前項に於て述べた様に大体同様の所見を認めた．ただグリセリン皮下注射併用群の腎に於ては対照のそれに比し細尿管上皮の扁平化，核崩壊，集合管拡大等の変化は極めて軽度であるが，細尿管及び集合管の鬱血が少しく著明であつた．之はグリセリンの注射量が大量

（マウスに対する5％グリセリン 0.4 cc. は体重毎瓩 1.0 cc. に相当する）であるから野田が述べているグリセリン溶血と一部関係があることも推定される．即ち野田（昭和16年）は家兎に大量のグリセリン（体重毎瓩1.5～3.0瓦）を皮下注射して血色素尿を発生させ，それが「ヘモグロビネミー」に由来していることを認めているが，その「ヘモグロビネミー」は生体内グリセリン溶血に起因しているから結局血色素尿は生体内に起るグリセリン溶血に由来すると述べている．

V 結 語

1） マウスに経口的にチビオン 10 mg を連日投与し，8日後に51％に尿路結石（チビオン燐酸塩より成る）を認めた．又 15 mg 投与群では80.7％に結石を認めた．

2） 5％グリセリン皮下注射併用群では30.5％，1％グリセリン皮下注射併用群では35.5％の結石発生を認めた．

3） グリセリンのチビオン結石発生阻止作用はその尿膠質保護作用増強力が重要な一因子であると考える．

4） チビオン投与による肝・腎の障碍は組織学上軽度であつた．

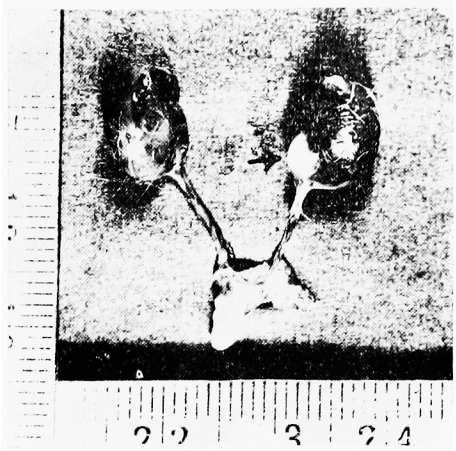
5） グリセリン皮下注射併用群の腎組織はチビオン単独投与群，強力ネオミノフアーゲンC皮下注射併用群に比し細尿管上皮の扁平化，核崩壊，細尿管拡大等の変化は極めて軽度であつたが，細尿管集合管の鬱血が少しく著明であつた．これはグリセリンの皮下注射量が体重毎瓩 1.0 cc の大量のためであろう．

終りに臨み，御指導，御校閲を賜つた恩師南教授に深甚なる謝意を捧げると共に，御援助を頂いた本教室安藤講師に感謝の意を表します．

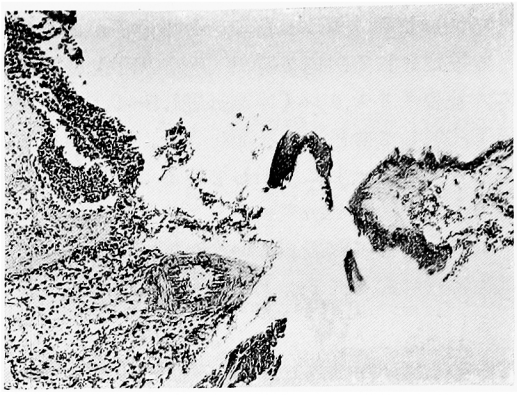
尚本研究は文部省科学研究費に負う所大であり，記して謝意を表します

文　献

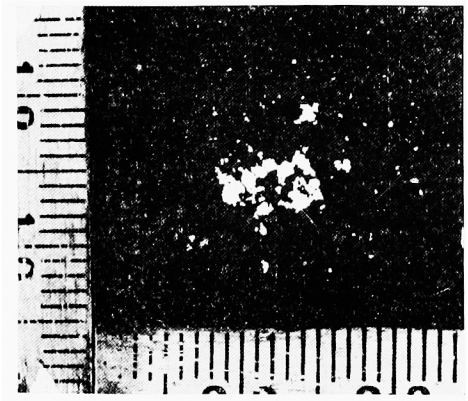
1）坂口：診断と治療，**39**：318，昭26.
2）三上（理）他：診断と治療，**39**：744，昭26.
3）島本：診断と治療，**38**：9，昭26.
4）梶田：日本臨床結核，**10**：11，昭26.
5）堂野前：日本臨床，**8**：9，昭26.
6）中院：臨床，**4**：12，昭26.
7）駒野：綜合医学，**8**：22，昭26.
8）三上(次）他：日本臨床結核，**11**．107，昭27.
9）大平：日本臨床結核，**11**：604，昭27
10）光井他：臨床と研究，**29**：27，昭27.
11）沼田他：日本内科学会誌，**41**：287，昭27.
12）白石他：治療，**35**：509，昭28.
13）白石他：内科の領域，**1**：21，昭28.
14）西村他：臨皮泌，**8**：105，昭29.
15）原田：日本医事新報，**1571**．6，昭29.
16）井上：日泌尿会誌，**46**：100，昭30.
17）井上．日泌尿会誌，**46**：183，昭30.
18）南他：日泌尿会誌，**48**：439，昭32.
19）楠他：最新医学，6：913，昭26.
20）Butt and Hauser　New Eng. Med., **122**: 1932.
21）Heilmyer : Deut. Klini. Wschr., **28** : 254 1950.
22）Gissel　Klini. Wschr., **12** : 1867, 1933.
23）Hansen u Kamm : Biochem. Z., **173** : 327, 1926.
24）Lickint　Münch. Med. Wschr., **81**, 1 : 821, 1934.
25）Kalk : Am. Rev. Tbc., **61**　145, 1950.
26）Falk etal　J. Urol., **69** : 354, 1954.
27）野田：長崎医学会誌，**19**：1222，昭16.
28）野田：長崎医学会誌，**19**：1450，昭16.



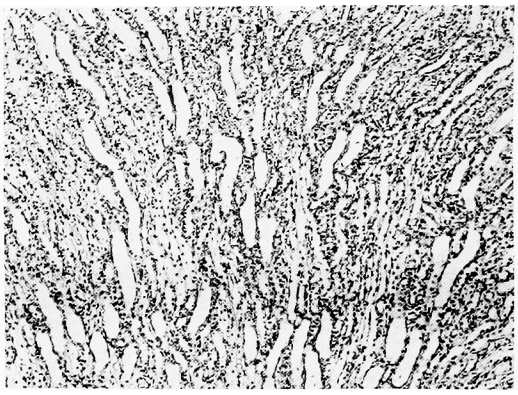
第1図　マウスの両側腎結石腎は両側共水腎を呈し正常の約2倍大である．→印は結石が透見されるところである．



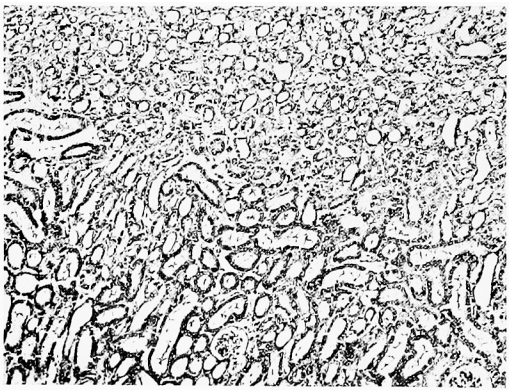
第　4　図



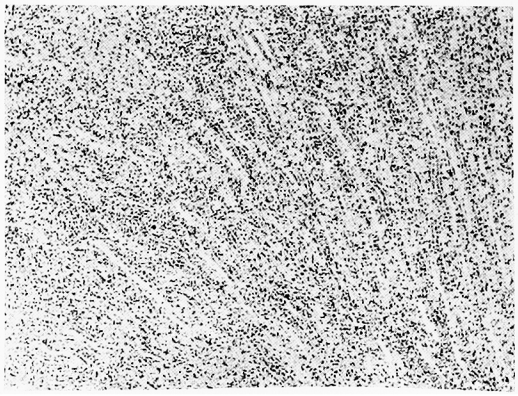
第2図　チビオン結石



第　5　図



第　3　図



第　6　図