

## 尿路結石症の燐・石灰代謝に関する研究

## 第 II 編 各種薬剤の燐・石灰代謝に及ぼす影響

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任 稲田 務教授）

八 田 栄 造

## Studies on Phosphate and Calcium Metabolism in Urolithiasis

## II. Effects of Various Drugs on Phosphate and Calcium Metabolism

Eizo HACHIDA

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

Effects of various drugs closely related to formation or prevention of urinary calculi on phosphate and calcium metabolism have been experimentally and clinically studied.

## 1) Cortisone and ACTH

If a large doses of cortisone and ACTH were injected daily to rabbits in short period, urinary outputs of phosphate and calcium were transiently decreased, then increased and again decreased, in another words the outputs showed biphasic pattern. This tendency was more prominent in calcium metabolism than that of phosphate. If a large doses of Cortisone and ACTH were injected daily in shorter period, effects of the former were prominent than that of ACTH and the larger the dose injected, the longer was the period of increased urinary outputs of phosphate and calcium.

## 2) Alumi-gel

Oral administration of Alumi-gel to human subjects slightly decreased the level of serum phosphate and markedly decreased urinary output of phosphate. The mechanism of decrease in urinary output of phosphate has been confirmed by Tracer Test of  $P^{32}$ , which indicated the blocking action of Alumi-gel to intestinal phosphate absorption. Theoretically prevention of phosphate calculi by Alumi-gel will be recommended. Since oral administration of large doses of Alumi-gel in longer period, however, may cause hypophosphatemia and disfunction of gastric secretion, treatment with Alumi-gel for urinary phosphate calculi should be limited only to those cases which are relapsing and excreting large amount of phosphate in urine and furthermore regular biochemical test and gastric secretory function test are both essential.

## 3) Neo-strong Minophagen C and Chondroitin Sulfate

Prevention of urinary calculi formation by these drugs is due to their protective action of urinary colloids and no effect on urinary outputs of phosphate and calcium. Therefore if one expects full effect of these drugs for prevention of urinary calculi formation, it is recommended that urinary outputs of phosphate and calcium are decreased by other drugs.

## 4) Sulfonamide

In a case of anuria due to acute sulfonamide poisoning, the level of serum and urinary

phosphate and calcium were measured after the patient started urinating. Immediately after urination has been started, the high level of serum phosphate, phosphaturia, calciuria were encountered. As renal function was improved, serum phosphate and urinary phosphate and calcium were decreased. In acute sulfonamide poisoning, both urinary obstruction due to non-soluble sulfonamide and formations of phosphate and calcium calculi produce anuria. Administration of Alumi-gel for prevention of phosphaturia and for activation of protective action on urinary colloids is recommended.

## 緒 言

磷・石灰代謝は生理的、病理的な各種の条件に左右され、これが直接または間接的原因となつて尿石発生を助長しているが、外来性の各種の薬物による影響も無視出来ない。余は主として尿石発生乃至予防と関係の深い2～3の薬物を扱ひこれら薬物の磷・石灰代謝に及ぼす影響を臨牀的、実験的に研究した。

### 第1章 コーチゾン及び ACTH

#### (A) 文献的考察

副腎皮質機能低下症たる Addison 氏病に於いては尿石症の合併を見る事は殆んどないのに反して副腎皮質機能亢進症乃至脳下垂体前葉好塩基性細胞腫を原因とする Cushing 氏病又は Cushing 氏症候群に於いては尿石症の合併率が高い事は Brown, Prien を初めとし、多くの人に認められている所であり、Suby は合併率90%の多きに達するとしている。たとえ尿石症の合併を認めなくても本症の特徴的症狀として骨鬆粗症の合併が重視せられ、本症に磷・石灰代謝異常の存在が推定されていた。本症の骨鬆粗症は主として背椎骨（腰椎骨）、肋骨、頭蓋骨、骨盤骨に見る事が多く、Bishop は特に頭蓋骨を重視し、時として Processus clinoides にも見られ、骨鬆粗症を認めた27例中9例にトルコ鞍の拡張を見ている。井林は本邦症例の文献よりして骨鬆粗症の合併率を33.3%となし、血清磷・石灰・アルカリフォスファターゼ値はいずれも正常であるとしている。Knowlton も血清磷・石灰値は正常となし、Sofer は、大量の磷・石灰が糞便中に排泄されて負平衡状態にあるとしている。谷奥は家兎にコーチゾン 25mg 7日間投与して血清カリウム、石灰の減少を認め、堀は軽度に血清石灰の上昇を認めた。Mirvisch 等も家兎に副腎皮質エキスを注射して血清石灰の上昇を見ている。併し杉本は家兎に副腎エキスを及びインテレンを注射した所、血清石灰に変動無く、カリウムの上昇を認め、Harrop は人

体に副腎エキスを注射するも血清石灰の変動を見ない。谷奥 安西は ACTH 5～10mg の点滴静注で血液電解質は正常範囲内で動揺するとしている。かくの如く血清石灰の変動に関して一定の結論が出ていないが、いずれにしても副腎皮質ホルモンにより、血清石灰が変動を起こす事は事実であり、従つて尿中石灰量にも変動が予想される。

Albright は、Cushing 氏病に於ける骨鬆粗症の原因は、酸化ステロイドたる Glucocorticoid により蛋白質の転化が異常に促進され、骨の同化機能を防止し、骨組織の基質に欠損を生ずることにあると考え、蛋白質同化ホルモンたる Testosteron を投与すると窒素の蓄積と共に磷・石灰代謝も正常化し、骨鬆粗症も正常化されるとしている。事実、Eisenstadt 及び Cohen は長期間コーチゾン及び ACTH を以つて治療中の2例の気管枝喘息患者に骨鬆粗症及び圧迫骨折を認め、Methyl testosteron により骨鬆粗症が改善されたのを見ている。原田等は尿道損傷、骨盤骨折及び広範火傷で長期臥床せる2例の患者に骨鬆粗症、尿石症、睪丸萎縮、女性乳房化を認め、第1例に両性混合ホルモンたるボセルモンを使用して窒素平衡が正常化し、石灰バランスは窒素平衡程ではないが、影響される事を報告している。

かくの如く Cushing 氏病又はコーチゾン投与により骨同化作用障碍が発生し、必然的に過剰の石灰は尿中に排泄せられ、過石灰尿となり腎石の発生を助長する。Roger, Baker はコーチゾン投与患者の膀胱留置カテーテルに石灰沈着の多い事を述べ、Prién は長期間コーチゾン投与患者に多発性両側腎結石の発生した例を報じ、更に Butt は Addison 氏病に DOCA 投与中は腎石の発生を見なかつたが、コーチゾン投与に変えた所、6カ月以内に両側腎石の発生を見ている。併し Selye et al (1945) 及び Friedman et al (1948) は両側副腎を摘出せし鼠に1%磷酸塩を経口摂取せしめると共に、DOCA 及び COLA (Cortisol acetate) を投与すると、DOCA では腎石灰沈着を認め、COLA では石灰沈着無く、両者併用群では軽度

の石灰沈着を見ている。これを以て見るに DOCA は石灰沈着を促進し、COLA は抑制的に作用すると思われるが、この所見は Butt の臨床経験と相反している。勿論臨床的事実と動物実験成績を同一に論ずる事は不可能であるが、いずれにしても副腎皮質ホルモンと尿石発生乃至腎石灰沈着の間に何らかの因果関係の存在する事は否定出来ない。

樋口は人体に ACTH を投与すると過石灰尿の起こる事を認めている。かくの如くコーチゾン、ACTH 投与により過石灰尿の発現を認めた報告が多いが、反面 Folelis はコーチゾンは女性ホルモンと同じく尿中石灰量を減少せしめるとしているのは注目に値する。

Butt によれば Cushing 氏病やコーチゾン投与による尿石形成は過石灰尿を第一次の原因と考えるよりも、むしろコーチゾンによる尿中保護膠質の減少を重視している。即ちコーチゾン、ACTH により細胞間隙の基質の解合 (Depolymerization) を防止し、尿中保護膠質を減少せしめ、過石灰尿と相伴つて結石を形成すると考えている。更に ACTH は核蛋白質分解を促進して尿酸排泄を増加し、尿酸結石の発生を助長するとなし、精神的、肉体的 Stress の多い野戦部隊に尿酸結石患者の多い事実を挙げている。Kittredge 等は関節痛風の治療にコーチゾン、ACTH の有効なる事を述べている。

Selye は Stress により尿中尿酸が増加するとなし、国分はフォルマリン注射を Stressor として Koch の尿石発症が起こる事を証明した。Ca<sup>45</sup>を用いて筋肉挫傷後の急性外科的腎機能不全時の石灰変動を追求した Meroney の研究によれば、高磷血症、高加里血症、低石灰血症と共に3日後に12~15倍の大量の石灰が損傷筋肉中に沈着するとなし、しかもその沈着は尿毒症の存在により促進される事を認めた。現今一部の研究者に於いては Selye の adaptation syndrome theory を以て尿石発生を説明せんとする向もあり、以上の研究成果よりしても、之を全面的に否定する事も出来ない。併し諸家いずれの統計を見る

も第二次大戦終末たる1945年前後に於いて、低栄養状態、精神的、肉体的の強い過労があつたにも不拘、尿石発生頻度が最低値を示している事実は、単に Stress のみを以てしては尿石の発生を説明出来ない。1954年米国泌尿器科学会の尿石症に関するパネルディスカッションに於いても Stress 乃至副腎皮質機能と腎石発生の間は何らかの関連性が存在するとの意見が有力なるも、明確な結論が出ていないのが現状であり、今後の研究に期待する所が大である。

余は健康家兎に連日大量のコーチゾン、ACTH を注射し、尿中磷・石灰量の変動を観察したのでここに報告する。

## (B) 実験方法

健康成熟雄性家兎を約7~10日間1日300grの豆腐粕を餌料として特殊採尿管内にて飼育後大量のコーチゾン、ACTH を5日間連日皮下注射し連日尿中磷・石灰排泄量を測定した。薬剤投与形式は漸減注射法と連日同量注射法の二方式となし、磷・石灰定量法は第I篇で記述した方法と同様である。

## (C) 対照実験 (第1表)

1羽 (No.1) について23日間採尿管にて放置飼育し、再三尿中磷・石灰量を測定した。採尿管は尿の損失を可及的防止する為に可成り狭小で運動不足なるにも不拘、この間食欲は極めて良好で餌料の食べ残しは無く、体重も次第に増加傾向が見られた。即ち狭小な特殊採尿管内にて飼育するも家兎の健康を碍害していない。尿量は70~195ccの間を動揺した。尿中磷・石灰排泄量は各々16.8~38.5mg/day (平均24.1) 及び21.7~33.4mg/day (平均28.2) の間を動揺した。なお本対照例をも含めて薬剤注射前に測定せる健康家兎24時間尿中磷・石灰排泄量の正常平均値は各々31.3mg/day 及び38.4mg/day であつた (家兎18羽、延べ測定回数50回)

第1表 健康家兎特殊採尿管内にて飼育後の体重、尿中磷・石灰排泄量の変動

飼育開始後日数		1	3	5	6	8	9	10	12	14	16	19	21	23	平均値
No. 1	体 重 kg	1.34	1.37	1.38	1.38	1.42	1.40	1.43	1.49	1.52	1.72	1.82	1.64	1.65	—
	尿 量 cc	71	112	124	128	170	195	70	162	176	181	116	90	169	—
	磷 mg/day	25.2	16.8	20.0	17.2	28.2	38.5	23.2	27.4	21.6	24.4	19.9	26.5	24.2	24.1
	石灰 mg/day	33.4	32.6	21.7	29.6	26.1	26.3	22.5	27.2	30.4	25.5	31.8	30.9	28.3	28.2

(D) 実験成績

(1) コーチゾン

(i) 漸減注射法 (第2表, 第1図)

3羽の家兎について行つた。1日量を 30, 22.5, 15, 15, 7.5mg, と漸減し, 3回分割注射連日5日間に及んだ(合計 90mg) コーチゾンは Schering 会社製 Scheroson を使用した。試獣の個体差により可成りの変動が見られたが, 之を平均すると次の如くである。磷は注射後第1日より次第に減少し, 第2, 第3日で最低となり, 以後次第に増加し, 第6~8日で最高となり, 以後次第に著明に減少している。石灰排泄量も磷と略々同様な経過をとるが, 第8日以後の減少は磷程著明でない。即ち磷・石灰共に注射期間中は一過性に減少し, 注射終了後一過性に増加, 次いで著明に減少している。体重は No. 2, No. 3 は変化なく, No. 4 は食欲不振と共に減少している。

(ii) 連日同量注射法 (第3表, 第2図)

3羽の家兎に1日量 22.5mg 3回分割投与5日間連日皮下注射した(合計 112.5mg) 磷と石灰は略々平行して変動し, 注射終了後一過性に増加し次いで減少している。漸減法と略々同様な経過であるが, 注射後の石灰の減少は前者よりも更に著明である。之は投与量が前者よりも多い事が関係していると思われる。

る。体重は No. 5 のみが減少し, No. 6, No. 7 は変動を認めない。

(2) ACTH (第4表 第3図)

(i) 漸減注射法

3羽の家兎について1日投与量を 2.1, 1.5, 1.2, 0.6, 0.3mg, と漸減し3回分割注射連日5日間に及んだ(合計 5.7mg) ACTH は Schering 会社製を使用した。磷は注射期間中著明に減少し, 第4日で最低となり, 以後第6日まで減少し, 次に第10日まで減少, 第12日に時々増加している。即ちコーチゾンに於ける同量注射法に似た経過を示している。石灰は第2日まで減少するも以後増加し, 第4日を最高として以後第10日まで徐々に減少している。第12日に於いて磷と同じく時々増加し始めた。第4日に於いて磷は最低, 石灰は最高となり, グラフ上著明な開きが見られた。本実験に於いても磷では一過性の減少増加と云う二相性が見られたが, 石灰に於いては注射期間中に既に増加が見られ, 磷程著明な二相性を示していない。体重は殆んど変化が見られない。

(ii) 連日同量注射法 (第5表, 第4図)

8羽の家兎について1日量を 4mg とし, 4回分割注射連日4日間投与した(合計 16mg) 個体差が可成

第2表 コーチゾン漸減注射後の尿中磷・石灰排泄量

コーチゾン注射量 mg		30.0		22.5		15.0		15.0		7.5						
注射開始後日数		注射前	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	14			
No. 2	体重 kg	1.35	1.36	1.36	1.39	1.39	1.37	1.37	1.36	1.35	1.36	1.32	1.36	1.57		
	尿量 cc	131	172	167	158	194	174	176	194	190	190	191	170	178		
	磷 mg/day	44.8	19.3	18.0	7.4	17.2	22.1	24.5	38.0	23.9	11.8	3.6	5.8	1.9		
	石灰 mg/day	22.9	16.0	24.5	14.7	28.5	23.3	18.0	9.8	44.7	41.0	31.9	25.3	22.4		
No. 3	体重 kg	1.83	1.95	1.96	1.86	1.95	1.95	1.94	1.94	1.92	1.90	1.89	1.88	1.88		
	尿量 cc	123	188	190	192	174	174	192	204	215	203	167	163	181		
	磷 mg/day	34.4	26.3	24.3	8.4	4.7	3.9	12.1	30.0	41.3	47.1	8.2	8.0	2.4		
	石灰 mg/day	47.3	57.0	44.7	19.4	25.6	30.1	16.2	36.5	46.2	44.4	46.6	37.3	27.9		
No. 4	体重 kg	1.40	1.43	1.43	1.40	1.43	1.43	1.43	1.30	1.40	1.36	1.27	1.19	1.32		
	尿量 cc	109	198	196	224	178	224	206	238	195	80	61	42	94		
	磷 mg/day	42.5	20.6	25.9	16.1	3.8	13.4	13.3	42.1	19.5	40.0	17.3	9.2	26.7		
	石灰 mg/day	31.5	65.6	35.4	28.0	25.3	51.5	24.0	54.5	38.9	15.7	11.4	23.5	28.1		
平均	磷 mg/day	40.6	22.1	22.7	10.6	8.6	21.7	16.6	36.7	28.2	32.9	9.7	7.6	10.3		
	石灰 mg/day	33.9	46.2	34.8	20.7	26.4	34.9	19.4	33.6	43.3	33.7	30.0	28.7	26.1		

第3表 コーチゾン連日同量注射後の尿中磷・石灰排泄量

コーチゾン注射量 mg				22.5	22.5	22.5	22.5	22.5							
注射開始後日数		注射前	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	
No. 5	体重 kg	1.64	1.63	1.66	1.52	1.48	1.45	1.47	1.42	1.44	1.38	1.33	1.31	1.32	1.35
	尿量 cc	205	136	180	124	172	205	205	134	148	152	223	191	168	158
	磷 mg/day	49.2	95.2	123.8	75.4	88.1	54.9	80.4	93.8	106.3	100.7	43.7	19.1	18.8	11.6
	石灰 mg/day	61.8	47.2	97.8	54.3	73.1	63.4	82.8	86.8	80.4	106.9	67.1	40.1	35.5	29.1
No. 6	体重 kg	1.31	1.31	1.48	1.38	1.36	1.33	1.33	1.35	1.40	1.33	1.31	1.34	1.33	1.35
	尿量 cc	152	158	173	210	234	244	採尿 失敗	201	220	212	214	183	173	122
	磷 mg/day	52.1	27.1	18.3	8.8	9.4	40.5	—	46.6	52.4	40.7	15.6	15.7	9.3	2.8
	石灰 mg/day	64.2	76.5	84.8	61.5	4.5	39.2	—	76.2	114.9	111.3	35.2	27.6	27.7	17.1
No. 7	体重 kg	1.54	1.55	1.52	1.58	1.58	1.58	1.57	1.59	1.54	1.51	1.49	1.54	1.49	1.44
	尿量 cc	175	134	176	160	210	146	208	202	102	154	220	204	122	168
	磷 mg/day	31.7	29.5	37.7	6.5	3.2	3.5	39.9	67.9	37.9	55.4	40.5	22.6	24.9	23.9
	石灰 mg/day	46.2	37.4	70.4	50.6	44.4	28.2	30.6	46.1	35.2	44.0	43.1	42.8	23.9	7.8
平均	磷 mg/day	45.0	50.6	59.9	30.2	33.5	32.9	60.2	69.4	65.5	65.6	33.3	19.1	17.7	12.7
	石灰 mg/day	57.4	53.7	84.3	55.4	40.6	43.6	56.7	69.6	76.8	87.4	48.4	36.8	29.0	21.3

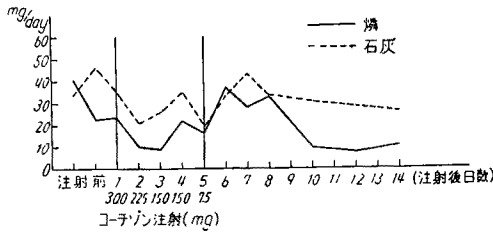
第4表 ACTH 漸減注射後の尿中磷・石灰排泄量

ACTH 注射量 mg				2.1	1.5	1.2	0.6	0.3						
注射開始後日数		注射前	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12		
No. 8	体重 kg	1.86	1.86	1.88	1.89	1.91	1.93	2.11	1.95	1.89	1.94	1.92	1.90	
	尿量 cc	188	192	195	194	160	180	168	207	82	90	75	180	
	磷 mg/day	32.3	39.7	29.6	9.7	8.3	8.2	9.2	24.2	11.8	15.0	9.0	23.0	
	石灰 mg/day	26.0	35.3	41.2	45.4	39.6	50.0	29.5	38.1	25.9	8.8	11.4	26.5	
No. 9	体重 kg	2.11	2.11	2.22	2.16	2.13	2.07	2.25	2.08	2.00	2.01	1.97	1.97	
	尿量 cc	174	採尿 失敗	228	152	114	採尿 失敗	106	126	128	176	68	92	
	磷 mg/day	50.1	—	57.5	69.9	35.6	—	53.1	51.7	29.7	20.6	11.7	35.8	
	石灰 mg/day	60.5	—	64.4	53.6	45.1	—	47.2	53.2	31.9	51.4	13.0	18.1	
No. 10	体重 kg	1.69	1.71	1.68	1.69	1.72	1.72	1.89	1.73	1.73	1.75	1.74	1.75	
	尿量 cc	211	188	197	186	188	184	174	176	200	176	170	170	
	磷 mg/day	46.8	24.8	33.8	13.4	16.5	28.3	23.5	54.2	23.3	19.2	13.6	30.6	
	石灰 mg/day	99.3	89.5	43.8	43.7	60.3	74.5	49.3	44.1	31.3	33.9	32.2	36.3	
平均	磷 mg/day	43.1	32.5	40.3	31.0	20.1	18.3	28.6	43.4	21.6	18.3	11.4	29.8	
	石灰 mg/day	61.9	62.4	49.8	40.9	48.3	62.3	42.0	45.1	29.7	31.4	18.9	27.0	

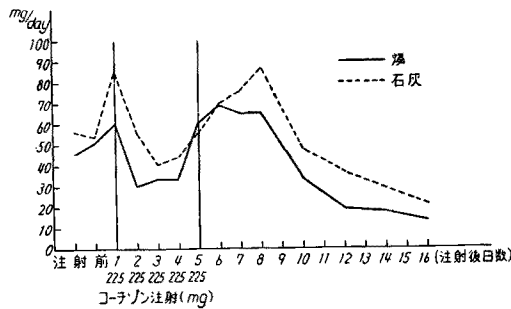
第5表 ACTH 連日同量注射後の尿中磷石灰排泄量

ACTH 注射量 mg				4.0	4.0	4.0	4.0							
注射開始後日数		注 射 前		1	2	3	4	5	6	7	9	11	15	
No. 11	体 重 kg			1.81	1.53	1.61	1.50	1.58	1.64	1.82	1.62	1.63	1.63	1.66
	尿 量 cc	172	96	177	230	275	243	226	179	234	168	205	236	215
	磷 mg/day	26.2	20.7	20.0	23.8	17.4	12.6	15.4	25.1	28.9	37.4	20.8	10.4	9.9
	石灰 mg/day	38.2	36.5	41.6	16.1	27.0	26.7	26.2	44.6	39.6	35.4	34.4	23.9	20.0
No. 12	体 重 kg			1.56	1.30	1.37	1.40	1.36	1.40	1.59	1.47	1.41	1.44	1.49
	尿 量 cc	110	176	54	154	242	194	187	153	198	採尿 失敗	194	182	215
	磷 mg/day	25.5	22.2	30.7	26.0	21.6	9.8	17.9	29.3	30.0	—	11.4	4.4	8.0
	石灰 mg/day	26.3	26.7	21.8	10.9	21.5	20.6	28.4	31.9	32.3	—	15.4	11.1	13.5
No. 13	体 重 kg			1.53	1.27	1.35	1.38	1.37	1.37	1.54	1.39	1.44	1.49	1.53
	尿 量 cc	100	129	90	156	229	130	195	149	236	採尿 失敗	154	108	229
	磷 mg/day	21.6	34.4	23.8	17.5	22.9	12.0	18.1	19.4	18.0	—	6.2	6.0	7.0
	石灰 mg/day	27.0	32.0	23.5	26.2	26.1	24.1	42.3	45.7	38.8	—	36.5	17.1	20.3
No. 14	体 重 kg			1.80	1.60	1.60	1.64	1.63	1.64	1.79	1.60	1.60	1.64	1.68
	尿 量 cc	149	162	101	132	192	142	183	194	219	145	175	194	215
	磷 mg/day	32.8	36.9	30.8	25.5	23.0	20.2	19.8	24.1	23.9	13.6	14.1	13.2	16.1
	石灰 mg/day	36.9	32.2	28.6	30.4	27.3	29.5	31.3	33.9	47.0	26.0	22.1	18.4	13.2
No. 15	体 重 kg			1.84	1.62	1.81	1.73	1.72	1.72	1.89	1.68	1.69	1.77	1.73
	尿 量 cc	124	175	167	117	221	158	194	193	採尿 失敗	149	130	172	228
	磷 mg/day	31.8	35.7	32.0	21.7	15.9	14.2	10.9	17.1	—	27.3	16.0	12.3	13.4
	石灰 mg/day	14.1	13.6	24.5	9.9	8.1	10.1	17.5	20.7	—	25.0	14.3	17.0	22.3
No. 16	体 重 kg			1.86	1.76	1.65	1.79	1.81	1.82	1.99	1.80	1.79	1.83	1.92
	尿 量 cc	160	174	100	128	100	232	200	212	253	164	108	154	170
	磷 mg/day	21.8	25.1	28.8	28.4	31.2	13.9	12.0	19.6	24.8	20.7	27.4	17.1	15.3
	石灰 mg/day	27.8	40.2	30.4	15.9	25.4	21.8	25.2	37.3	39.7	21.2	16.1	19.3	22.7
No. 17	体 重 kg			1.92	1.68	1.70	1.72	1.73	1.74	1.96	1.75	1.72	1.75	1.79
	尿 量 cc	88	223	165	165	199	152	198	193	184	170	170	104	214
	磷 mg/day	14.8	16.9	18.5	21.8	27.1	21.6	19.8	23.5	24.9	18.0	15.2	10.0	16.6
	石灰 mg/day	33.6	48.5	34.0	29.4	20.3	23.0	42.6	46.8	37.8	21.4	22.6	18.5	22.3
No. 18	体 重 kg			15.5	1.46	1.40	1.52	1.56	1.54	1.75	1.57	1.59	1.46	1.61
	尿 量 cc	118	99	採尿 失敗	130	138	採尿 失敗	163	163	232	130	125	156	176
	磷 mg/day	18.9	13.3	—	35.7	21.9	—	14.9	12.0	22.8	20.0	13.4	14.4	11.0
	石灰 mg/day	26.2	15.5	—	15.1	12.0	—	18.9	39.4	33.2	23.3	20.0	23.7	19.7
平均	磷 mg/day	24.2	25.7	26.4	25.1	22.6	14.9	16.1	21.3	24.9	22.8	15.6	11.0	12.2
	石灰 mg/day	27.5	30.7	29.2	19.2	21.0	22.3	29.1	37.6	38.3	25.4	22.6	18.7	19.3

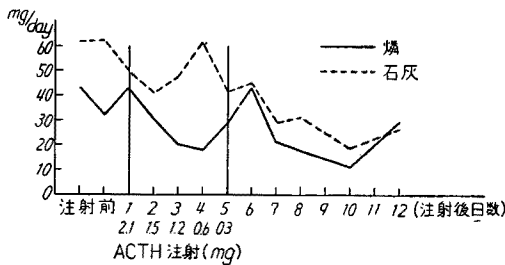
第1図 コーチゾン漸減注射後の尿中磷・石灰排泄量平均曲線



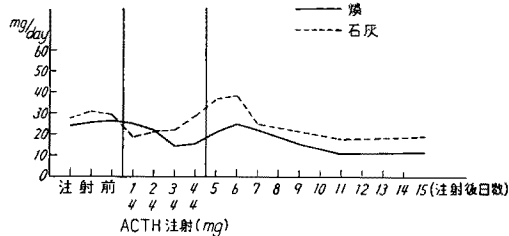
第2図 コーチゾン連日同量注射後の尿中磷・石灰排泄量平均曲線



第3図 ACTH漸減注射後の尿中磷・石灰排泄量平均曲線



第4図 ACTH連日同量注射後の尿中磷・石灰排泄量平均曲線



り大きい。之を平均すると、磷に於いては注射後次第に減少し、第3日に於いて最低となり、以後一過性に次第に増加して第6日に於いて最高となり、次いで徐々に減少している。石灰は第1日に極く軽度の減少

を来たせるも第3日まで殆んど不変であり、以後第5、第6日まで一過性に増加し、以後徐々に下降している。

ACTH 漸減注射法と比較すると磷では殆んど同様なも石灰では前者が注射期間中に極く一過性に増加しているのに反し、後者では注射終了後もなお増加傾向を示している。之も投与量による差と考える事も出来るが、前者に於いても更に実験例数を追加すれば後者に似た平均曲線を得られる可能性も否定出来ない。体重は軽度に減少せる例もあるが、全般的に有意の変動を見ていない。

(E) 考 按

前述の如く Folelis を除いては、Cushing 氏病やコーチゾン、ACTH 投与により過石灰尿を認めた報告が多い。余の実験に於いても磷・石灰の増加を来たしているが、その経過は単純なものでなく、波動性を呈している。即ちコーチゾン、ACTH 共に注射期間中磷・石灰共に一過性減少を来たし、注射終了と共に一過性に増加、次いで減少と云う二相性波型を呈した。この傾向は磷に於いてはコーチゾン、ACTH 共に著明なるも石灰では、投与群に於いては磷に於ける程著明でない。又一過性増加傾向は注射期間の末期より始まり、注射終了後2~3日で最高となつている。但し ACTH 漸減注射群の石灰のみは注射期間中に既に一過性増加を完了し、以後減少している。之は前述の如く他の実験群に比して注射量が比較的少量であつた事以外に実験例数の不足も考慮に入れなければならない。ACTH とコーチゾンを比較するに、コーチゾンの方が変動がより著明である。一過性増加期間を見るも、コーチゾンでは第8日で終了しているに反し、ACTH では第6日で既に減少し始めている。元来 ACTH は副腎皮質を刺激して間接的にコーチゾンを放出せしめるものであり、骨代謝に関する作用も間接的である。従つて磷・石灰代謝に関する作用もコーチゾンに比すれば間接的で比較的少ないのではなかろうか。併し長期間連用によりコーチゾンが副腎皮質機能を低下させ、ACTH が促進する事を考えると、長期間連用時には逆に ACTH の方がより影響が大となる事も考えられる。何故に上述の如き二相性波型を呈するかについては本実験では解明出来なかつたが、副腎が脳下垂体を中心として他の内分泌腺、間脳、自律神経と密接な関係を有する事を考える時、その発来機転は決して単純なものでなく、全内分泌腺及び自律神経機能検査をも加味した総合的研究が必要と思われる。

併しいずれにしても諸家の報告や、余の実験結果からしても考えられる如く、大量の副腎皮質ホルモンは過石灰尿、過磷酸塩尿を来とし、腎石灰化乃至腎石形成の危険性を多分に有するものである。本実験の投与量は体重より換算する時、臨床常用量に比すれば極めて大量であり、動物実験成績と臨床的事実とを同一に論ずる事は適当でないが、ロイマチスムス、慢性皮膚疾患等で長期間本薬剤連用時には常に骨鬆粗症、過石灰尿の発生に留意し、少なくとも Sulkowitch test を反復実施する事は尿石予防上極めて重要である。

## (F) 結 論

(1) 健康成熟家兔に大量のコーチゾン、ACTH を連日皮下注射し、尿中磷・石灰量の変動を追求した。

(2) コーチゾン、ACTH 投与期間中磷・石灰いずれも一過性に減少し、以後一過性に増加し、次いで減少する、即ち二相性波型を呈する。この傾向は石灰よりも磷においてより著明である。また比較的短期間投与では ACTH よりもコーチゾンの方が影響大であり、且つ投与量が多い方が磷・石灰排泄量増加期間が長い。

## 第2章 アルミゲル末の尿中磷排泄に及ぼす影響

### (A) 文献的考察

腎結石の再発頻度に関しては、保存手術後同側腎に於いて 16.5%、反対側腎に於いて 2~4% とせられているが、磷酸結石のみについて見るに 40% に及び、他の結石に比すれば再発が多い。これ等の再発率は細菌感染も大いに関係があり、Hellstön によれば同側腎の再発率は非感染石では 16% なるも感染石では 55% に及ぶとなし、又腎盂切石術よりも腎切石術の方が感染、非感染結石たるを問わず、約 2 倍も再発が多いとしている。Oppenheimer も略々同様な傾向を認め、サルファ剤、抗生物質投与により再発を抑制しようとしている。尿路感染特に尿素分解菌感染により、尿中にアンモニア形成が盛となり、尿の pH を上昇せしめると尿中磷酸塩の溶解性を低下せしめ、磷酸塩の沈澱、更には磷酸結石の発生成長を促進する。従つて磷酸結石の予防上最も大切な事は、尿路感染を防止乃至治癒せしめ、更に尿の pH を低下せしめ、磷酸塩の沈澱を防止する事である。Oppenheimer も云える如く、サルファ剤、抗生物質の使用は結石再発予防に可

成りの効果を挙げている事は事実なるも、併しなお尿石が残存したり尿路通過障碍が存在すると、抗生物質を以つても尿路感染を根治せしめる事はしばしば困難である。又腎機能低下時に酸療法を行うと、過塩素血症、炭酸抱合力低下、石灰喪失、酸毒症を来す危険性があり、之も症例により適応の限界が存在する。

1941年 Freeman and Freeman は慢性腎機能不全の幼児にアルミゲル末（以下 AG と略す）を内服せしめ、血中、尿中磷濃度を減少せしめたと報告し、1945年 Shorr and Carter により、磷酸結石症患者に AG が使用され、磷酸結石防止上の AG 療法の基礎が確立された。

尿中磷排泄量は摂取食品中の磷濃度に左右される以外に、飢餓、重労働、蛋白食、石灰塩投与により増加し、妊娠、腎機能不全、或種の骨疾患等で減少する。併し生理的状态に於いて最も影響の大なる因子は、経口摂取した磷量及び腸管に於ける磷の吸収率である。磷・石灰共にアルカリ性の時吸収不良となり、酸性化と共に吸収が良くなるが、磷の方が石灰よりも吸収良好である。磷の吸収利用率は pH 以外に磷化合物の型と食品中成分に左右される所が大であり、特に穀物中のフィチンは酵素で分解されぬため利用率が悪い。更に磷と石灰の比率も重要であり、Ca P=1 1.2 にて最も吸収良好となるとされている。ビタミン D 欠乏により腸管内で石灰が増加し、不溶性磷酸石灰を形成して磷の吸収は不良となる。

以上いずれの方法によるも磷の吸収率低下と共に尿中磷排泄量は減少するが、磷の吸収を低下させる最も有効な薬物は水酸化アルミニウム末、即ち AG である。AG は水酸化アルミニウムの乾燥粉末を恒量になるまで灼熱したもので、過酸化アルミニウムを 50% 以上含有する。製剤には液剤、粉末、錠剤があり、Shorr 等は好んで液剤を使用しているが、本邦では一般に粉末が使用されている。

本剤の尿中磷排泄量減少機転に関しては、Shorr 等は腸管内に於いて不溶性アルミニウム磷酸塩を形成して腸管よりの磷の吸収を防止し、二次的に血中磷、尿中磷の減少を来すもので、尿の pH に影響されないとしている。Shorr and Carter (1945, 1950) は AG を磷酸結石症患者に使用し、再発防止上極めて有効なるのみならず、19例中 6 例は結石が消失又は縮小したものと云えるとしている。Marshall and Green も結石形成傾向大なる 37 名の患者に AG を平均 49 月間投与した所、投与前には 78 回の結石除去手術を行つた



にも不拘、投与後には4回しか手術を実施していないとなし、しかも実験例中5例は患者が勝手に休薬し、その中の3例は直ちに結石再発を認めた。更に彼等は膀胱内留置カテーテルの磷酸塩沈着による閉塞を予防する目的でAGを使用すべき事を述べている。Satterthwaite, Richard等はAmphojelによりParaplegie患者の磷酸結石発生を防止し、Spellmanは18例の磷酸結石保存手術後AGを使用し、1~7年間再発を認めていない。本邦では辻、加藤、石神、土井等は臨床的効果を述べ、更にVermeulen、加藤は実験的膀胱異物結石発生防止上、AGの有効なる事を証明した。

余は尿中磷排泄量の多い数例の患者を選び、之にAGを内服せしめ、血中、尿中磷石灰変動を観察すると共に、家兎にP<sup>32</sup>を内服せしめ、AGの磷代謝に及ぼす影響を観察した。

## (B) 臨床実験

### (1) 実験方法

尿中磷排泄量の多い6例の患者を選び、尿中磷総排泄量を余の決定した正常範囲(382.0~781.8mg/day)まで低下せしめる事を目標とし、之にAG末(中外製薬)1日3g、3回分服、3日間連用せしめ、血中、尿中磷・石灰量を測定した。但し第6例はダイアジン急性中毒による無尿症であり、之のみ1日AG 5gr 3日間内服せしめた。本症例に関しては第4章で詳述する。第1~第5例はすべて磷酸結石症であり、切石術乃至腎摘出術後にAGを内服せしめた。磷・石灰定量法は第Ⅰ篇に於けると同様である。

### (2) 実験成績(第6表)

(i) No. 1. 田○. ♂. 20才 右腎結石症。

右腎切石術後14日目にAG内服を開始した。AG内服前には高度の過磷酸尿(2180mg/day)を呈していたが、AG内服第1日より著明に減少して1550mg/dayとなり、第3日には1118mg/dayまで低下した。併し休薬後再び上昇傾向が見られる。本例の如く高度の過磷酸尿ではAG 1日3grでは不十分であり、更に大量を長期間連用する必要あるものと考えられる。血中磷・石灰濃度は少々低下するも有意の変動ではない。尿中石灰排出量の変動は不定であり、尿のpHは軽度上昇を認めた。

(ii) No. 2. 北○. ♂. 38才 右腎結石症及び左尿管結石症。

左尿管切石術後、腎部分切除術にて結石除去後20日目にAG内服を開始した。本症例も高度の過磷酸尿

があり、AG内服後第3日目には760mg/dayとなり、休薬後も更に下降して395mg/dayとなった。本例では第3日に於いて過石灰尿を呈した。尿のpHは軽度上昇し、血中磷・石灰量は少々減少を認めた。

(iii) No. 3. 山○. ♀. 39才 左尿管結石症。

尿中磷は約1/2に減少し、休薬後再び上昇し始めた。血中磷は少々減少し、血中石灰は極く軽度に増加した。本例には過度の過石灰尿を合併していたがAG内服後減少した。

(iv) No. 4. 沼○. ♂. 42才 右腎結石症。

右腎摘出術後10日目にAG内服を開始した。AGにより尿中磷は約1/3に減少し、正常範囲の下限界に達したが、休薬すると再び増加し、正常範囲の上限界に達している。尿中石灰量の変動は殆んどないが、血清磷・石灰は少々減少している。

(v) No. 5. 小○. ♂. 34才 左尿管結石症。

尿中磷の減少は著明なるも血中磷の減少は殆んど見られない。むしろ血中石灰量の減少の方が著明である。尿中石灰量は少々増加している。

### (3) 小括及び考按

Taussky, Shorr等は磷酸結石の予防には尿中磷排泄量を300mg/day以下に抑制すべきであり、AGの効果を確実にするために再三尿中磷の定量を行う必要性ある事を述べ、簡易磷定量法を発表した。加藤は尿中磷排泄量を300mg/dayまで低下させるにはAGを1日5~6g内服を要するとしている。余の実験例について見るに効果不十分なものは第1例のみである。併し第1例は当初より高度の過磷酸尿があり、AG使用量が少ないために1000mg/day以下に低下しなかつたと考えられる。第1例を除外すると全例余の決定した正常範囲(352.0~751.8mg/day)まで低下している。併し正常範囲の下限界まで低下したのは第4例のみであり、AG 3grでは300mg/day以下に低下させる事は困難であり、加藤の主張する如く、更に大量を必要とすると思われる。血清中磷・石灰量は少々減少が見られたが、その変化は極めて軽度である。尿中石灰量の変動には一定の傾向が見られない。尿のpHは少々上昇せるも、之も変化は軽度である。即ちAGにより尿中磷排泄量は著明に減少するも、短期間の使用では血中磷・石灰、尿中石灰排泄に著変を来さなかつた。Shorr等によれば、AGは尿素分解菌感染や腎機能低下時にも使用可能となし、理論上磷酸結石発生防止に極めて有力な薬物と云える。

併し臨床上AGを磷酸結石予防に使用するに当つ

第6表 アルミゲル未投与前後の血清，尿中磷・石灰量

氏名	年齢	性別	病名	AG投与量 (gr)		AG投与開始後日数					
						投与前	1	2	3	4	
No. 1 田 〇	20	♂	右腎結石症	血清	磷 mg/dl	5.1				4.7	
					石灰 mg/dl	14.4				13.1	
				尿	尿量 cc	2870	3655	3620	3240	2620	
					pH	7.0	7.2	7.4	7.4	7.2	
					磷 mg/day	2180	1550	1213	1118	1376	
					石灰 mg/day	165	132	147	189	154	
No. 2 北 〇	38	♂	右結石症、左尿管結石症	血清	磷 mg/dl	5.6				5.0	
					石灰 mg/dl	14.3				12.9	
				尿	尿量 cc	2400	2640	2800	2690	2890	
					pH	6.8	7.2	7.4	7.4	7.2	
					磷 mg/day	2400	846	739	760	566	
					石灰 mg/day	367	397	239	530	395	
No. 3 山 〇	34	♀	左尿管結石症	血清	磷 mg/dl	5.8				4.9	
					石灰 mg/dl	10.2				10.5	
				尿	尿量 cc	2310	2830	3440	1970	3210	
					pH	6.3	7.2	7.0	7.2	6.8	
					磷 mg/day	1155	906	612	571	732	
					石灰 mg/day	666	317	320	388	359	
No. 4 沼 〇	42	♂	右腎結石症	血清	磷 mg/dl	6.0				5.1	
					石灰 mg/dl	13.2				12.7	
				尿	尿量 cc	1590	2040		1920	2290	
					pH	5.4	5.8		6.0	6.0	
					磷 mg/day	939	783		331	788	
					石灰 mg/day	185	311		228	317	
No. 5 小 〇	34	♂	左尿管結石症	血清	磷 mg/dl	4.6				4.3	
					石灰 mg/dl	13.7				11.7	
				尿	尿量 cc	1280	1510	2025	2565	1655	
					pH	7.6	7.4	7.6	7.8	7.6	
					磷 mg/day	112	763	53	468	610	
					石灰 mg/day	96	145	139	186	207	

て1日量 5~6gr と云う大量を長期間連用しなければならぬと云う点に於いて実際問題として一考を要する。元来 AG は制酸剤、収斂剤として胃酸過多症、胃潰瘍の治療に使用される薬物であり、その常用量も

0.5~1.0gr で磷酸結石予防の常用量に比すれば極めて少ない。余の経験によれば1日量 3g でも食後の上腹部膨満感、食欲不振、便秘を来たす者多く、仮性マグネシア又はラクサトールの併用を必要としている。

更に1日量を5~6gとした約20例の追加臨床経験よりすると、この傾向は一層増悪し、患者は結石による自覚症状の消失と共に本剤の効果が自覚的に著明に現れるものでなく、且本剤による消化器症状の発現、経済的理由と相俟つて本剤内服を忌避する傾向が見られ、1~2ヵ月後に患者自から休業している者が多い現状である。故に再発傾向強く、AGの絶対的適応の存する患者には積極的指導を行わなければ長期間連用は極めて困難である。

### (C) 動物実験

#### (1) 実験目的

AGの尿中磷排泄減少機転に関しては、腸管内に於いて不溶性アルミニウム磷酸塩を形成して腸管よりの磷の吸収を防止し、従つて血清磷の減少、腎糸球体濾液中磷濃度の低下を来し、更に尿細管に於ける磷の逆吸収を完全ならしめるためと説明されている。余は臨床実験に於いて尿中磷排泄量の減少のみならず、極く軽度ながら血清磷濃度の低下を認め、上記学説の

真実性を或程度証明出来たが、更に健康家兎にAGと共に $P^{32}$ を内服せしめTracer実験によりこの理論を実証した。

#### (2) 実験方法

体重1970~2200grの健康成熟家兎6羽(♂3羽, ♀3羽)を3羽づつA, B2群に分け, A, B両群共に体重1000grにつき $50\mu\text{c}$ の $P^{32}$ を含む溶液をCarrier(約5cc)と共に胃ゾンデを通じて胃内に注入した。Carrierとして $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  2grを使用した。次にA群のみに同時にAG末(2gr)の蒸溜水浮遊液15ccを同様にして胃内に注入し, B群は対照とした。両群共に12時間後に心臓穿刺により採血, 血清分離し, 更に注入後12時まで及び12時間~36時間の尿を集め, 血清尿中の $P^{32}$ 濃度を測定し1分間Count数を以つて示した。又血清は灰化して総磷量( $P^{31}+P^{32}$ )を測定しmg/dlを以つて示した。 $P^{32}$ の定量法に関しては宮崎等が皮膚科紀要(9巻, 1号, 1頁, 昭和28年1月)に詳述したので省略する。

#### (3) 実験成績(第7表)

第7表 アルミゲル末及び $P^{32}$ 投与後の血清, 尿中 $P^{32}$ 濃度

家 兎 番 号	A 群				B 群				両群の平均値の比率 A : B	
	19	20	21	平均値	22	23	24	平均値		
性別, 体重(kg)	♂ 1.97	♀ 2.02	♀ 1.98		♂ 1.81	♀ 2.20	♂ 1.98			
$P^{32}$ 投与量( $\mu\text{c}$ )	98.5	101.0	99.0		90.5	110.0	99.0			
AG投与量(gr)	2.0	2.0	2.0		0	0	0			
12時間後の血清中 $P^{32}$ 濃度	51	77	86	72	417	173	150	253	0.28 : 1	
12時間後の血清中総磷濃度 $P^{31} + P^{32}$ (mg/dl)	30.24	41.52	33.60	50.12	15.36	34.44	29.16	26.32	1.90 : 1	
尿中に排泄された $P^{32}$ 濃度	0 ~ 12時間	39410	61335	78710	59818	301900	73300	287900	220733	0.27 : 1
	12 ~ 36時間	45800	8580	4200	19527	72100	94630	118200	94977	0.21 : 1
	0 ~ 36時間	95210	69915	82910	82678	374000	167930	406100	316010	0.26 : 1

( $P^{32}$ 濃度は1分間Count数で示す)

(i) 12時間後の血清中 $P^{32}$ のCount数の平均はA群72, B群253でA : B = 0.28 : 1となり, A群の方が著明に少ない。

(ii) 12時間後の血清中総磷量( $P^{31}+P^{32}$ )の平均はA群50.12mg/dl, B群26.32mg/dlでA : B = 1.90 : 1となり, B群の方が少ない。

(iii) 内服直後より12時間までの尿中 $P^{32}$ のCount数の平均はA群59818, B群220733でA : B = 0.27 : 1となり, A群の方が著明に少ない。

(iv) 12時間後より36時間後までの尿中 $P^{32}$ のCount数平均はA群19527, B群94977でA : B =

0.21 : 1となり, 両群の差は更に著明となつた。

(v) 内服直後より36時間後までの尿中 $P^{32}$ の総計の平均はA群82678, B群316010でA : B = 0.26 : 1とらり, 内服直後より12時間までの $P^{32}$ 濃度と比較すると, A, B両群の差は稍々大となつているが, 12~36時間後に於ける程著明ではない。換言すればA群に於ては0~12時間時よりも12~36時後の方が $P^{32}$ 排泄抑制作用がより著明である。

#### (4) 小括

AG投与群に於いては対照群に比し同時に経口摂取せる $P^{32}$ が血清中へ移動せる量が極めて少なく, 約

1/3であり、従つて尿中  $P^{32}$  排泄量も AG 投与群の方がはるかに少ない。しかも両群の比は時間の経過と共に大となり、0~12時間後では0.27・1なるも12~36時間後には0.21・1となつている。腸管内容の  $P^{32}$  を定量していないが、以上の実験結果よりしても  $P^{32}$  は腸管よりの吸収が AG により防止され、血清中の  $P^{32}$  濃度の低下、尿中排泄の減少を来たしたものと考えられ、従来の学説を立証する事が出来た。併し AG 投与群に於いて  $P^{32}$  の減少あるに不拘、総磷濃度が対照群より大であつた理由に関しては、本実験では解明出来ず、今後の再検討を必要とする。

#### (D) 総 考 按

前述の如く AG の尿中磷排泄抑制作用は極めて顯著であり、磷酸結石予防上極めて有効な薬物である。併し AG の作用は一過性であり、休業と共に尿中磷排泄量は直ちに増加する。従つて結石予防には大量を長期間連用しなければならぬ。Shorr and Carter は長期間連用するも血清石灰量、アルカリフォスファターゼ値、血中炭酸抱合力に変化を来たさず、又尿中石灰排泄量は殆んど変化しないか又は増加するも100mg/day 以下であるとなし、著明な副作用乃至組織障害を来たさないとしている。欠点として長期間使用しなければならぬ事及び便秘傾向ある事を挙げ、低收入者には医療費増大も無視出来ないとしている。Marshall, Green も49か月間連用するも著明な副作用なく、腸機能も異常を来たさないとし、その後の多くの追試者も本剤の優秀性を述べている。余も極めて短時日の小実験であるが、AG は尿中磷排泄抑制作用のみが著明であり、血清磷濃度の極く軽度の低下を認めたのみで、石灰代謝には著変を見ていない。併し  $P^{32}$  の Tracer 実験に於て見る如く、AG の腸管内磷吸収抑制作用は極めて強力であり、之を長期間大量連用すれば当然磷欠乏状態を招来する可能性が考えられる。人体の磷必要量は年令、妊娠等で大いに左右される。Stearns は学童では少なくとも体重 1kg につき 10mg の磷の蓄積を必要とするとし、Macy は学童の磷平衡試験に於いて 1日平均 1250mg の磷を摂取すると14%の蓄積が見られ、それは体重 1kg 当り 55mg 摂取で約 8mg 蓄積することになるとしている。Sherman は成人の磷必要量を 1200mg 平均 880mg とし、Toverud は妊婦では摂取量が 1000mg 以下であれば負平衡になるとしている。Marshall は AG 療法を行う時には 1日 1300mg の磷酸と 700mg の石灰を含有する食餌を摂取せしめ、水分は 1日3000

cc 摂取を推めた。以上の諸家の栄養学的研究よりすれば、Marshall の云う如く 1日 1300mg の磷酸摂取と共に AG を内服すると当然磷代謝は負平衡となり磷の欠乏状態を招来する危険性が存在する。磷は糖代謝を初めとし、各種の生化学的機能と密接な関係を有し、磷欠乏状態を発生すれば当然之等の生化学的機能にも変調を来たす可能性が存在する。又血清磷濃度の低下は必然的に血清石灰濃度を上昇せしめ、二次的上皮小体機能亢進症、骨組織の脱灰、過石灰尿を来たす可能性も考えられる。更に消化器系に於いても大量の AG を連用すれば胃分泌機能障害を発生する危険性も否定出来ず、事実短期間の使用に於いてさえ、食欲不振、便秘等の胃腸症状が発現している。以上の諸点よりして、果して Shorr and Carter, Green 等が主張する如く、AG 療法が全く無害な治療法であるか否かに関してなお疑問の余地が存在する。従つて余は本療法実施に当つては常に定期的な血清、尿の生化学的検査を行い、胃腸機能にも充分な注意が払われるべきであり、患者が医師の指導を離れて自宅療法を行う事は適当でないと考え、余も磷酸結石予防上 AG 療法が理論上優秀な治療法である事を認めるのに吝かではないが、上述の如き副作用発現の可能性を考える時、嚴重に症例を選択し、尿中磷排泄量多く、尿の酸性化困難で、しかも再発傾向大なる磷酸結石症についてのみ実施すべきであり、且定期的に血清、尿の生化学的検査、胃腸機能検査を実施するの必要性を強調したい。ただ単に尿中磷排泄量が多いとの理由のみで無批判的に漫然と長期間 AG 療法を行う事には難色を示さざるを得ない。まして結石除去法に関しては、他に優秀な保存的観血的療法の存在する現今に於て、AG を結石を消失乃至縮小する目的で長期間連用する事には賛意を表し難い。

#### (E) 結 論

AG は腸管内にて摂取せる磷を不溶解性となし、腸管より吸収を防止し、二次的に血清中、尿中磷を減少せしめる作用があり、磷酸結石予防上極めて有効である。併しその作用は一過性であり磷酸結石予防には大量を長期間連用しなければならぬ。従つて磷欠乏状態、引いては各種の生化学的機能障害および胃腸障害を招来する可能性があり、本療法実施に当つては症例の選択を嚴重にし、定期的な生化学的検査、胃腸機能検査を必要とすると思われる。

### 第3章 強力ミノファージェンC及びコ ンドロイチン硫酸の尿中磷・ 石灰排泄量に及ぼす影響

#### (A) 緒言及び文献の考察

尿中保護膠質の存在は尿石発生上、古くから注目された所であり、既に1884年 Ebstein は膠質晶質不平衡説を発表し、Lichtwitz は尿中不安定膠質が安定膠質より優位になると尿中塩類が析出すると述べ、坂口は尿の金ゾル反応で尿石症患者尿の保護作用増大を認め、結石除去後保護作用は少々減少したとしている。その後尿石症患者尿の保護作用減少を認めた報告は極めて多く、岩城、井上、加藤、杉山等により述べられている。

一方尿石を分析せる Howard、齊藤等の研究によれば、尿石の有機成分は酸性多糖類、Desoxyribo 核酸を主体となす事を発見し、しかも之等の物質が強い保護膠質作用を有する点よりして、之等の物質は尿中で Sol 状態に於て尿石形成に反抗しているが、その作用が無くなると Gel 化して晶質と共に尿石中に幽閉されたものと考えている。片村は尿石中の蛋白質が各種のアミノ酸より成る事を証明したが、尿石発生上蛋白質は二次的意義を有するもので、尿石発生のイニシアチブを持つものは尿中無機晶質なる事を指摘した。

尿中膠質と尿中塩類の関係について論じた報告も少なくない。加藤は尿石症患者では尿中保護膠質の減少と共に過石灰尿を合併する者が多くなし、矢野は尿中膠質を不安定化する最大因子は石灰イオンなる事を指摘し、Blum はグリセリンの磷酸石灰溶解作用を磷酸結石の予防溶解に利用し、大堀はグリセリンの保護作用増強能力を認めた。Prien はアセチルサリチル酸、サリチラアミドを内服すると尿中に抱合グルクロン酸の排泄増加が起り、磷酸石灰の溶解度を上昇せしめる事により、再発性石灰結石を除去した19名の患者に應用し17例に予防的効果を認めた。

いずれにしても過飽和状態にある尿中塩類の析出を防止している物質は各種の有機物質なる事は多くの人に認められた所であり、之等の有機物質を投与する事に依り、尿石症患者に於て減少せる保護膠質作用を増大せしめんとする試みは多くの人により実施されている。

坂口は胃液のムコ蛋白質の保護作用に着目し、Frankenke は酸性多糖類、Butt 等はヒアルロニダーゼ、森はグルクロン酸、辻、井上、加藤、杉山等は強力ミ

ノファージェンC、コンドロイチン硫酸、ペレストンN、チョコラA等について検討を行つている。

併し片村が指摘せる如く、尿石形成上、主演をなす物はあくまで尿中塩類であり、過石灰尿の重要性については余も再三述べた所であり、加藤も之を認めている。従つて上記の各種有機物の尿中塩類に及ぼす膠質化学的研究が最も重要であるが、更に之等の膠質乃至有機物質が尿中磷・石灰排泄に及ぼす影響に関しても一応検討を要する問題である。併し余が探索せる範囲に於ては之等の有機物質が尿中磷・石灰排泄に及ぼす影響に関して論述せる文献を見出し得なかつた。尿中保護膠質の結石形成生論上の本質的意義に関しては本研究の主目的でないので、余は諸家に依り、保護作用が最も強力なる事を確認された強力ネオミノファージェンC及びコンドロイチン硫酸の尿中磷石灰排泄に及ぼす影響に関して臨床実験を行つたのでここに報告する。尚本実験例の尿中保護膠質量に関しては、杉山の論文（泌尿紀要。5巻、4号、228頁、昭和34年4月）を参照されたい。

#### (B) 臨床実験

##### (1) 強力ネオミノファージェンC

###### (i) 実験方法

上部尿石症患者4例に強力ネオミノファージェンC（以下強力Cと略す）20ccを朝夕2回3日間連日静注し、注射前後の尿中磷石灰排泄量を測定した。尚右水腎症、左腎膀胱結核症の1例（第Ⅰ編、第4章附記、第4症例）に同様に強力Cを静注し、左右腎尿の磷石灰排泄量を比較検討した。

磷石灰定量法は第Ⅰ編に述べたと同様である。

###### (ii) 実験成績（第8表）

第1例乃至第4例を通じて見るにpHは第3例に於て6.4より5.8まで徐々に低下せる他は殆ど不変である。尿中磷排泄量は第3例が注射期間中一過性に軽度減少せる他は不変である。石灰排出量も全例略々恒定し、有意の変動が見られなかつた。

第5例は右尿管皮膚移植術により左右腎尿完全分離採尿可能となり、左右別々に磷・石灰排泄量を測定した。右腎尿の尿量、pH 磷排泄量は各々1050~1300cc、8.8、234~288mg/dayで略々恒定している。石灰排出量は注射前55mg/dayで少々低いが、注射開始と共に徐々に増加し注射終了と共に注射前の値まで低下している。併しその変動も生理的範囲内にあり有意性はないと考えられる。左腎尿は右腎尿に比して尿量少く約1/5でありpHも7.2~7.4で右側よりも中性に

第8表 強力ネオミノフアゲンC静注前後の尿中磷・石灰排泄量

氏名	年齢	性別	病名	強力C注射量 (cc)		40	40	40	4	5	
				強力C注射開始後日数	注射前						
No. 1 坪 ○	55	♂	左尿管結石症	尿量 cc	1010	1020	1120	1590	1000	960	
				pH	6.4	6.6	6.4	6.6	6.4	6.6	
				磷 mg/day	717	727	672	744	532	546	
				石灰 mg/day	226	215	240	253	201	198	
No. 2 奥 ○	44	♂	左腎結石症	尿量 cc	1706	2050	1740	1497	1280	820	
				pH	6.6	6.6	6.4	6.4	6.4	6.4	
				磷 mg/day	498	611	529	449	484	536	
				石灰 mg/day	183	112	179	228	187	176	
No. 3 南 ○	24	♂	右馬左 腎蹄重 結鉄履 尿管尿 症腎管	尿量 cc	1806	2210	1880	1757	1880	1480	
				pH	6.4	6.2	6.0	6.0	5.8	5.8	
				磷 mg/day	845	813	733	734	914	885	
				石灰 mg/day	311	377	274	338	297	287	
No. 4 清 ○	28	♂	右左腎 腎結核 結石症 核症	尿量 cc	1110	1500	1000	900	1072	1065	
				pH	6.0	6.2	5.8	6.0	6.2	6.2	
				磷 mg/day	462	524	484	403	540	428	
				石灰 mg/day	157	135	154	170	166	110	
No. 5 林 ○	71	♂	右左腎 水腎膀 腎膀胱 結核症 核症	右	尿量 cc	1127	1240	1290	1245	1300	1050
				腎	pH	8.6	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8
				尿	磷 mg/day	262	288	281	249	234	265
					石灰 mg/day	55	99	139	197	65	90
				左	尿量 cc	256	230	220	245	215	170
				腎	pH	7.4	7.4	7.2	7.4	7.4	7.4
				尿	磷 mg/day	21	23	16	14	12	15
					石灰 mg/day	26	14	17	30	21	14

偏している。磷石灰共に注射期間中少々減少しているが、その変動は極めて僅少である。右腎尿と比するに磷は約1/10、石灰は1/4に過ぎない。

尚両腎のPSPは3時間合計右腎36.3%、左腎殆ど0%で両腎共に著明に低下しているが、左腎機能は殆ど廃絶に近い。

(iii) 小 括

強力Cの尿中保護膠質増強作用に関しては原田、

楠、加藤、杉山等が報告し、原田は強力Cの成分中で、グリチールリチンが保護作用最も強力であるとしている。併し井上は人体に強力Cを投与すると尿中保護作用が増すが、強力Cを直接尿に混じても保護作用は増加しないとなし、之に反して杉山は尿中に不分解電極を入れる時、之に強力Cを加えると塩類析出を阻止するとなし、更に強力Cを注射せる人尿に於ても非注射人尿に比して塩類析出の少い事を実証した。いず

れにしても強力Cは強力な保護作用を有する事は疑いのない事実であるが、尿中磷石灰排泄の立場より余の臨床成績を見るに第1例内至第4例まで多少の動揺あるも磷・石灰排泄量は略々恒定し、強力Cに依る影響は無いものと考えられる。又第5例に於て左腎尿に於て右腎尿よりも磷・石灰排泄が少い事実も両腎の機能差によるものであり、強力Cの作用とは考えられない。以上により強力Cは尿中磷・石灰排泄に影響を与

えないと考えられる。

(2) コンドロイチン硫酸

(i) 実験方法

上部尿石症患者4例に1%コンドロイチン硫酸(以下コ硫と略す)4ccを朝夕2回、3日間連日筋注し、注射前後の尿中磷・石灰排泄量の変動を追究した。

(ii) 実験成績(第9表)

尿のpHは全例殆ど変動なく、尿中磷排泄量も第

第9表 1%コンドロイチン硫酸注射前後の尿中磷・石灰排泄量

氏名	年齢	性別	病名	コ硫注射量(cc)		コ硫注射開始後日数				
				注射前	1	2	3	4	5	
No. 1 佐 ○	25	♂	左腎結石症	尿量 cc	1220	960	1480	2400	1320	1360
				pH	6.0	6.0	6.6	6.6	6.6	6.8
				磷 mg/day	831	734	912	840	715	659
				石灰 mg/day	136	211	226	236	160	159
No. 2 福 ○	38	♂	左尿管結石症	尿量 cc	1560	1740	1680	1250	1320	1460
				pH	6.2	6.0	6.4	6.0	6.4	6.0
				磷 mg/day	674	787	733	543	715	873
				石灰 mg/day	182	165	247	216	161	183
No. 3 太 ○	21	♂	右腎結石症	尿量 cc	1460	1320	1280	2130	1700	
				pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	
				磷 mg/day	964	824	698	809	643	
				石灰 mg/day	156	181	166	163	158	
No. 4 奥 ○	34	♂	右腎結石症	尿量 cc	1720	1510	1400	1450	1270	1560
				pH	5.4	5.8	5.6	5.6	6.0	5.8
				磷 mg/day	577	607	636	545	462	451
				石灰 mg/day	182	202	168	173	165	206

3例に於て稍々減少せる他は殆ど恒定している。併し第3例に於ける減少も極度軽度である。尿中石灰排泄量は第1、第2例に於て極く軽度に増加し第3、第4例は殆ど変動を認めない。

(iii) 小括

コ硫酸も強力Cと同じく体内で分解してグルクロン酸を生じ、著明な保護作用を示すもので、Traubeはコ硫が尿酸石灰浮遊液に対して安定性を有する事を試験管内実験で証明し、Goldbergはコ硫を投与した人尿がTraubeの尿酸石灰浮遊液に対して保護作用を有

する事を証明した。齊藤も家兎にコ硫を静注して同様な結果を得て居る。杉山は人体にコ硫を注射すると尿中保護膠質が増加し、24時間後に注射前に復帰するとしている。コ硫は以上の如き保護作用以外に更に数種の生理作用を有すると考えられている。即ち血清コリンエステラーゼを抑制し、尿中グルクロン酸排泄を増加し、更に正宗はコ硫の強酸度からカチオン交換樹脂に類して塩及び代謝産物の交換調節を営むと考えている。又佐野等はコ硫に依り9例中8例に於て血中好酸球が15.7~77.4%減少することを認め、好酸球に対す

る反応よりしてコ硫には副腎皮質ホルモンと類似の効力を持つと考えている。

以上の諸点より考察するに、コ硫が何等かの型式で副腎皮質ホルモン類似の作用を有するとすれば、何らかの型式で塩類代謝に影響を来たす可能性も推定される。併し余の臨床実験よりすると、尿中燐・石灰排泄量は多少の変動あるも極めて軽度であり有意の変動とは認め難い。従つて1%コ硫1日8cc 3日間筋注では、尿中燐・石灰排泄量に影響を与えないと思われる。

### (C) 総括及び結論

強力Cおよびコ硫の尿石発生防止上、尿中塩類に対する作用は尿の保護膠質作用を上昇せしめ、塩類の溶解性を安定化するにあり、燐・石灰排泄には影響を来さない。従つて本剤を尿石予防に用うるに当つても、尿中燐・石灰濃度および排泄量を低下せしめるべく努力する事の重要性を忘れてはならない。

## 第4章 スルファダイアジン急性中毒 腎と燐 石灰代謝の関連性

### (A) 緒 言

近年高級サルファ剤の出現と共にサルファ剤(以下サ剤と略す)の急性中毒は殆ど見られなくなり、今更之に関して論述する余地もない。併しサ剤は古来尿石形成上注目された薬物であり、余は臨床例を通じて燐・石灰代謝の立場からサ剤結石発生理論を考察した。

### (B) 症 例

28才。♂。初診：昭和29年3月11日。

主訴：無尿症

現病歴：昭和28年11月急性淋疾に罹患し抗生物質により急性症状消失せるも尚尿道分泌物、淋糸を認めるため、昭和29年3月4日よりスルファダイアジン錠内服による素人療法を開始した。始め2日間に80錠、次の3日間に40錠、計120錠(ダイアジン60g)を重曹、大量の水分を摂取する事なく5日間で内服した。内服第2日目より尿白濁、軽度の終末血尿を来たせるも淋疾の症状と考え内服を続行した。3月7日即ち内服開始後第4日目より排尿困難を来たし、3月8日には尿量次第に減少し、廻首部痛、血尿と共に灰白色米粒大結石1個を自然排出した

3月8日午後11時頃より完全に無尿状態となり3月11日我々の外来を訪れて来た。来院当時悪心、嘔吐、口喝あるも未だ浮腫を認めなかつた。

入院後の経過概要(第10表)：血圧142~84mmHgで稍々亢進し、両側尿管口は強く浮腫状に発赤腫脹し両側共に尿排出を認めない。尿管カテーテル挿入不能、血清総蛋白量は正常なるも血清無機燐は5.4mg/dlで稍々高く、血清石灰は正常であつた。X線上結石像を認めない。直ちに重曹22g投与、50%高張糖100cc静注、瀉血100ccを行つた。3月12日午前9時即ち無尿症発現後82時間で左腎より血性利尿が開始した。尿量極めて多く、強いアルカリ性反応を示し、且過燐酸尿、過石灰尿を呈し、尿中に無数のサ剤結晶を認めた。以後2日間左尿管に留置カテーテルを置き、頻回7%重曹水を以て腎盂洗浄を反復した。尿量は次第に減少し尿pHも3月15日には7.2まで低下せるも尚過燐酸尿、過石灰尿を呈している。3月16日右尿管カテーテル挿入可能となり、重曹水による腎盂洗浄開始と共に大量のサ剤結晶を含んだ血性利尿を来たした。左右両腎分離尿を比較するにpHは右5.4、左7.0で著明な差が見られ、燐・石灰濃度は右54.4mg/dl、3.1mg/dl、左65.6mg/dl、4.4mg/dlでいずれも左腎尿の方が高濃度である。3月17日には血圧は略々正常となり、血清燐、石灰共に稍々低下した。この頃には尿量は水分制限を中止するも1000~2000ccの間を動揺し尿のpHも酸性化している。併し尚軽度の過燐酸尿、過石灰尿が見られた。尿中燐排泄を抑制する目的で3月25日より3日間連日アルミゲル末5.0grを内服せしめるにアルミゲル投与第1日目より尿中燐排泄は正常以下に減少し、アルミゲル廃棄後も尚尿中燐は低値を示している。併し尿中石灰排泄量は尚徐々に一様に減少し、アルミゲル末による減少とは思われない。3月30日血清総蛋白量に変動なく、血清無機燐血清石灰は更に減少せるも正常範囲に止まつている。PSP(3月20日)3時間合計63.6%で総腎機能は著明に回復せるも青排泄(3月27日)は右腎は10分に至るも色素排出を認めず、左腎は略正常化していた。尚3月30日IPでは15分で両腎共に鮮明な正常腎盂像が得られた。4月1日尿スルフォサリチル酸反応弱陽性なるも沈渣に少数の赤血球を認めるのみとなり、4月2日全治退院した。

### (C) 考 按

スルファダイアジンはFlippenによれば遊離型85%、接合型15%であり、溶解度は37.5°Cに於て水12mg/dl、血清120mg/dl、尿(アセチル化pH7.0)115mg/dlとされ、近年の高級サ剤に比すべくもないが、それでも安全性の比較的高いものであり、用法を



第10表 スルファダイアジン急性中毒による無尿症の血清尿中磷・石灰量

月日	無尿開始後日数	血 清			尿										血 庄 mmHg	備 考					
		総蛋白量 gr/dl	無機磷 mg/dl	総石灰 mg/dl	全 尿					分 離 尿											
					尿量 cc	比 重	pH	磷		石 灰		右 腎 尿					左 腎 尿				
								mg/dl	mg/day	mg/dl	mg/day	pH	磷 mg/dl	石灰 mg/dl			pH	磷 mg/dl	石灰 mg/dl		
11/III	3	07.34	5.4	9.6	0	—	—													142~84	重曹内服 22gr
12	4	1			3820	1.012	8.0	75.68	2891	10.62	406									150~98	重曹内服 20gr
13	5	2			2600	1.013	8.4	100.11	2603	14.42	375									146~90	重曹内服 20gr
14	6	3			2100	1.016	8.2	92.95	1952	10.14	213										
15	7	4			1360	1.016	7.2	105.59	1436	6.71	91										
16	8	5			1500	1.014	7.2					5.4	54.4	3.1	7.0	65.6	4.4				
17	9	6	7.74	4.4	8.9	1700	1.013	7.4												124~68	
18	10	7			2000	1.012	7.0														
19	11	8			1910	1.013	6.6	70.68	1350	5.92	113									108~58	
20	12	9			1860	1.011	6.0	81.24	1511	5.59	104										PSP 3時間合計63%
25	17	14			930	1.018	6.8	46.34	431	10.21	95										アルミゲル末5gr内服
26	18	15			1060	1.014	7.0	20.00	212	7.36	78										アルミゲル末5gr内服
27	19	16			1670	1.013	7.2														アルミゲル末5gr内服
28	20	17			1610	1.014	6.8	30.37	489	4.41	71										
29	21	18			1530	1.016	7.0	28.82	441	4.77	73										
30	22	19	7.34	3.3	8.5	1860	1.013	6.8	26.40	491	4.62	86									
31	23	20			1630	1.019	7.4	23.19	378	6.38	104									110~62	

誤らぬ限り副作用発現は比較的少いとされている。自験症例は短期間中に大量をしかもアルカリ剤、水分を摂取する事なく誤った用法により副作用を来たしたもので、尿管口所見、尿所見より按ずるに、尿路にサ剤結晶が閉塞したものと思われる。

一般にサ剤中毒による腎障碍は中毒性腎炎、アレルギー反応及び尿石形成の三型に大別せられている。この中で、サ剤による尿石形成は大部分が不溶性サ剤結晶が上部尿路を閉塞したものであり、真の意味に於ける尿石形成とは少々趣を異にしている。併しサ剤中毒を急性外科的腎機能不全症と考えると、真の尿石形成内至腎石灰沈着を来たす可能性が考えられる。事実 Greenspan, Engel はサ剤で腎石灰沈着の起る事を認め、土屋は動物実験で軽度のネフローゼを有する時には、尿細管内に塩類沈着を見ている。Harrison は Diamox を投与せるラツテに於て尿中クエン酸の排泄

が著しく減少し尿細管腎盂内に磷酸石灰沈着を見ている。Shorr は尿中石灰濃度とクエン酸濃度が平行して上昇する事を発見し、Harrison は Shorr と同じく尿中クエン酸は石灰を可溶性塩とする作用を持ち、磷と石灰の比率が正常な時に尿中クエン酸が減少すれば磷酸石灰の沈澱を来たすと考えている。Lester, Persky 等は比較的短期間の Diamox の使用により磷酸石灰結石形成及び尿管痙攣を来たした3例を報告し、尿のアルカリ化が起らなかつた点よりして、その原因を Harrison 等の意見に従つて石灰生成物質たるクエン酸塩産生が抑制された為と考えている。辻は家兎にスルファミンを投与すると尿中クエン酸が著明に減少し、尿 pH が酸性に偏する事を認め更にスルファミンに塩化カルシウムを併用するとクエン酸の減少は更に著明となり腎細尿管は壊死状となるとしている。井上は家兎にスルファピリジンを投与するも血中

磷・石灰の減少は極く軽度であり、尿中石灰量も少々増加せるも極く軽度で、腎内石灰沈着を認めていない。併し同氏は昇汞中毒家兎では血中磷・石灰の減少、過石灰尿を認めヘレン氏係蹄より遠位細尿管にかけて中等度乃至高度の石灰沈着を見ている。併し井上等は人体の昇汞急性中毒例に於て高磷血症、低石灰血症を認めた。林も手術後急性腎機能不全症による無尿症例に於て残余窒素の上昇と共に血中磷の上昇を来たす事を報告している。

更にサ剤と類似化学構造を有するチビオンが磷酸石灰結石を形成しやすい事は本邦に於て多数報告があり、沼田・千葉はその原因を副交感神経緊張による過石灰尿に求め、Heilmeyer はチビオンが血漿膠質に何等かの影響を与えたとし、井上は試験管内で尿の保護膠質作用を低下せしめる事を証明した。Scudi and Robinson は動物実験上サ剤で肝障害を起すと尿石発生率が著しく上昇する事を認め、之は正常時には肝臓が種々の可溶性スルファピリジン誘導体（例えばグルクロン酸誘導体）を作り、結石形成を防止しているが、肝障害が発生するとこの抑制が除去される為に尿石を作りやすいと考えている。この学説はグルクロン酸が尿保護膠質作用増強能力を有する事を考える時興味深い。

Fanconi の腎機能を説明せる模型図によれば、磷は近位細尿管で逆吸収され、石灰は糸球体で濾過される以外に遠位細尿管よりも塩基性物質として排泄せられ、酸塩基平衡に関与していると考えられる。サ剤中毒を Lucké の下部ネフロン症候群と考え、之を Fanconi の理論に適用すれば、可逆性変性を起した遠位細尿管に於て石灰排泄が増加して過石灰尿となり、過剰分泌された石灰が変性せる細尿管に沈着して腎石灰沈着症を成立せしめる可能性があり、前述の Greenspan, Engel, 土屋等の実験を始めとし、チビオンに依る過石灰尿等はこの事実を証明するものであり、余の自験例に於ける過石灰尿も之を以て説明出来る。併し自験例に見られた過磷酸尿は Fanconi の理論及び Lucké の下部ネフロン症候群を以ては説明出来ない。自験例に於て利尿当初高度のアルカリ尿が見られるが、之はサ剤自身の作用と言うよりはむしろ治療に用いた重曹の影響と考える方が適当であり、重曹内服中止と共に酸性化している。従つて Shorr, Harrison, 辻等が述べる如くサ剤中毒に依り尿中クエン酸が減少し、磷酸石灰の溶解性が減少したと考える方が至当である。

又、サ剤中毒で中毒腎が成立するとすれば、遠位細

尿管のみならず近位細尿管にも変性が起りうる可能性があり、近位細尿管に於ける磷逆吸収不全が起りうる。更に急性腎機能不全症による高磷血症は磷逆吸収不全と共に過磷酸尿の成立を容易ならしめている。臨床症状、腎機能の回善と共に当初見られた高磷血症が次第に正常化し、且尿中磷排泄量が徐々に減少して事実は以上の考察を裏書するものである。

Koch はスルファミン内服に於ても所謂結石発症が起る事を認めているが、之に過磷酸尿、過石灰尿、細尿管変性、クエン酸減少に依る磷酸石灰の溶解度の低下が加われれば結石核を形成し腎石灰沈着を容易ならしめる事は自明の理であり、更に之に肝障害を併発すれば Scudi and Robinson の主張する如くグルクロン酸減少による尿膠質保護作用低下の為に過飽和状態、不溶解性となつた磷酸石灰は容易に沈澱しうる。

Lester Persky 等が見た Diamox による磷酸結石や井上が見たチビオン磷酸結石等も以上の如き機転が互に組み合ひ、助け合つて形成されたものと推論しうるし、又余の自験例に於てもダイアジン内服開始第5日に於て既に灰白色の磷酸結石と思われる結石を自然排出している。併しこの結石を入手分析出来なかつた事は残念である。

磷酸石灰は尿のアルカリ化に依り溶解性を低下する。従つてサ剤により一度磷酸結石を形成すれば、アルカリ療法と過磷酸尿、過石灰尿と相伴つて結石発育を促進される可能性が存在する。併しサ剤中毒に於てアルカリ療法は不可欠の治療である以上、磷酸結石予防乃至発育阻止には過磷酸尿を抑制し、尿膠質作用を増強せしめる以外に方法はない。この意味に於てアルミゲル末を以て腸管よりの磷吸収を阻止して高磷血症を防止し、尿中磷排泄を抑制し、更にコンドロイチン硫酸、強力ネオミノファーゲンC等を以て尿膠質作用を増強せしめる事は理論上合理的であり、臨床上重要な事と思われる。

## (D) 結 論

(1) サルファダイアジン急性中毒に依る無尿症を経験し、利尿開始後の血清尿中磷・石灰量を経過を追つて測定した。

(i) 血清総蛋白量には著明な変動を認めないが血清無機磷は始め高く次第に減少する。血清石灰量は正常範囲内において徐々に減少した。

(ii) 尿中磷・石灰排泄量は利尿開始当初は

極めて多いが経過と共に次第に減少する。尿中燐排泄量はアルミゲル末内服に依り著明に減少した。

（2）サルファ剤結石形成理論を燐・石灰代謝の立場より考察し、サルファ剤中毒では、燐酸結石予防のために尿中燐排泄抑制、尿膠質保護作用増強の必要性を述べた。

（文献は第Ⅲ編に一括掲載する）

稿を終るに際し恩師稲田教授の御指導、御校閲に対し深甚の感謝を捧げる。又本研究に御援助下さった教室員諸氏に感謝を捧げる。特に放射性同位元素の研究に際して宮崎博士を始めとし、仁平・杉山、山崎諸氏の御協力に負う所大なる事を記し謝意を表したい。

尚本研究は文部省科学研究費に負う所が大であり、感謝を捧げる。