〔泌尿紀要29巻3号
1983年3月〕

感染結石の治療

I. 実験的ラット感染結石の溶解

滋賀医科大学泌尿器科学教室（主任：友吉唯夫教授）
竹内秀雄
友吉唯夫

TREATMENT OF INFECTION STONES

I. DISSOLUTION OF EXPERIMENTAL INFECTION STONES IN RATS

Hideo TAKEUCHI and Tadao TOMOYOSHI
From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science

The *in vivo* solubility of struvite stones experimentally induced in rats was investigated. The struvite stones implanted into bladders of normal rats were reduced in weight; and, they were dissolved by oral administration of ammonium chloride. Cefmetazone cured pyelonephritis and dissolved the bladder stones when it was administered to rats with urinary tract infection caused by *Proteus mirabilis*. Normalization of urine by antibiotics and acidifying agents may dissolve struvite stones, and help treat infection stones.

Key words: Infection stone, Dissolution, Rat, Antibiotics

緒言

尿路結石の予防および治療（溶解）を考えるとき，尿の性状を正常化することがもっとも重要である．感染結石すなわちリン酸塩結石とくにリン酸マグネシウムアンモニウム (MAP, struvite) 結石は尿素分解菌の感染が原因で尿中アンモニア濃度の上昇，尿アルカリ化がおこり，MAP の結晶が析出し形成される[1,2]．この感染結石の場合，感染を除去し，尿を正常化すれば1度できた結石が溶解するかどうか，MAP 結石の形成は生体内で可逆性のものか，非可逆性のものかはいまだあきらかでない．

そこでわれわれはラットを用い実験的に形成された MAP 結石が溶解しえるかどうかを検討したので報告する．

方法

1. 実験的膀胱結石の作成

Proteus mirabilis 付着の亜鉛片をラット膀胱内に手術的に挿入して作成する方法[3]を用いると，Fig. 1 のごとく相当量のリン酸マグネシウムアンモニウムの異物結石が形成される．

2. 正常ラットでの膀胱結石の溶解

上記の方法にてあらかじめ結石を作成し，ラット膀胱よりとり出し，じゅうぶん表面を洗浄したのち自然乾燥せしめ，総重量（結石重量＋異物重量）を測定し，ほぼ同じ重量の結石を準備した．これらの結石を70%エチルアルコールにて10分間浸透せしめたのち滅菌蒸留水にてよく洗浄し，これを手術的にラットの膀胱に挿入した．抗生剤セファレキシン 20 mg 1回経口投与した後，粉末飼料（CE2 日本クレア）無添加群および2%塩化アンモニウム添加群の2群にわけ，代謝ケージに入れ，水分および飼料は自由摂取として飼育した．

術後7日または8日目に尿 pH，尿量を測定し，10日目にと殺し，尿路の変化の肉眼的観察，膀胱尿の培養をおこない尿路感染の有無を調べ，結石重量の測定をおこなった．

3. 抗生剤投与による膀胱結石の治療

1と同様 *Proteus mirabilis* 10^8/ml 懸濁の生理食塩水に浸した亜鉛片をラット膀胱に挿入して感染ラットを作成し，術後5日目にと殺した群と，10日目にと殺

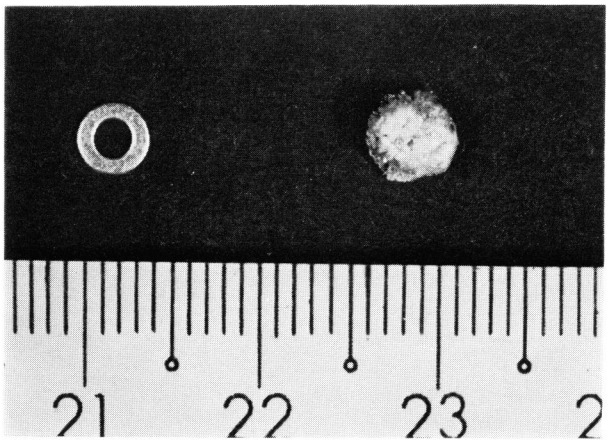

Fig. 1.　Zinc disc and bladder stone

した群の2群を無治療対照群とし，5日目より抗生剤セフメタゾールナトリウム（セフメタゾン，CMZ）10 mg 朝夕1日2回皮下注投与し，10日目にと殺して対照群と結石重量，膀胱尿の細菌培養，尿路の変化などを比較した．

Proteus mirabilis は臨床分離株を用い，MIC は CEX 25 μg/ml, CMZ 1.56 μg/ml であった．ラットは Wistar 系雄 200 g を用いた．尿細菌培養はウリカルト（第1化学薬品）による半定量をおこなった．尿 pH は4時間蓄尿し，pH メーター（トーワ電波 HE-20E）にて測定し，尿量は24時間蓄尿し測定した．結石重量は24時間ふ卵器にて乾燥後測定した．なお結石重量の比較は総重量より異物重量（26 mg）を減じた値でおこなった．また数値の比較検定は t- 検定を用いた．

結　　果

1.　正常ラットでの膀胱結石の溶解

実験結果は Table 1, Fig. 2 のごとくである．実験期間中塩化アンモニウム添加群の1例が途中で死亡除外された．そのほかは比較的元気よく，水分および飼料もよく摂取した．まず両群を尿量より比較すると，塩化アンモニウム添加群は無添加群に比し約2倍の尿量増加がみられた．また尿 pH は無添加群 6.97±0.53（Mean±SD）に対し，塩化アンモニウム添加群では 6.39±0.48 と有意に下降した．と殺時に観察した腎および尿管の形態的変化では，無添加群の10例中3例に中等度～軽度の腎の腫大，尿管の拡張がみられたが，塩化アンモニウム添加群ではとくに異常は認めなかった．膀胱尿の細菌培養では全例陰性で，尿路感染のないことが確認された．

結石重量の変化は Fig. 2 に示すごとく，無添加群では1例を除く9例が減少し，挿入時重量 42±12 mg が 25±14 mg と有意に減少した．また塩化アンモニウム添加群では挿入重量 37±5 mg が 8±6 mg と著明に減少した．両者の減少程度を比較すると無添加群では 17 mg，塩化アンモニウム添加群では 28 mg の減少となり，有意の差がみられ，塩化アンモニウムの結石溶解効果が認められた．

2.　抗生剤投与による膀胱結石の治療

Fig. 3 に示すごとく，結石重量は対照群で5日目 22±4 mg（Mean±SD）が10日目 63±13 mg と増大したが，CMZ 投与群では 11±16 mg と結石形成は有意に抑制され，さらに1例 38 mg を除くほかの4例は 0 mg, 2 mg, 6 mg, 8 mg と5日目対照群に比し著明に縮小しており，溶解しているものと考えられ

Table 1.　Effect of ammonium chloride on dissolution of the struvite stones

Diet	No. of rat	Urine Volume(ml)[a]	pH[a]	Stone Wt.(mg)[a] initial	final (decrease)
A. chow	10	20±6 (n=4)	6.97±0.53	42±12	25±14 (17±13)
B. chow +2%NH_4Cl	9	37±3** (n=4)	6.39±0.48*	37±5	8±6 (28±6)

[a]Values represented as mean ± standard deviation. Significant difference between A and B　　*p<0.05　　**p<0.01

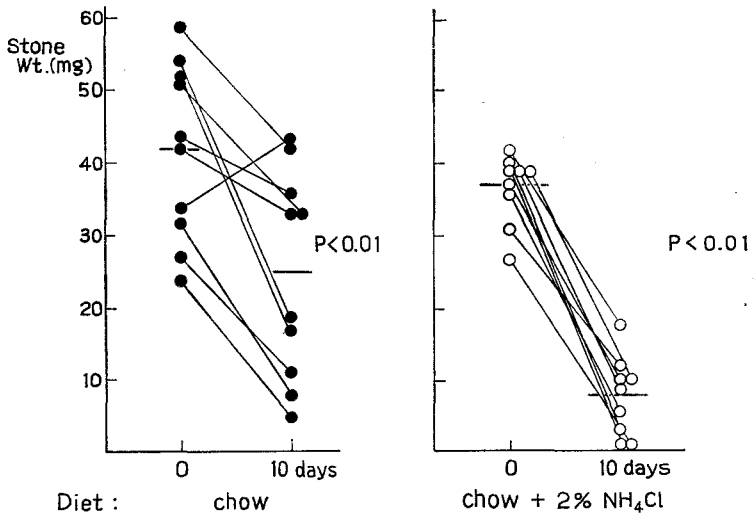

Fig. 2. Dissolution of stuvite stones in the bladder of normal rats

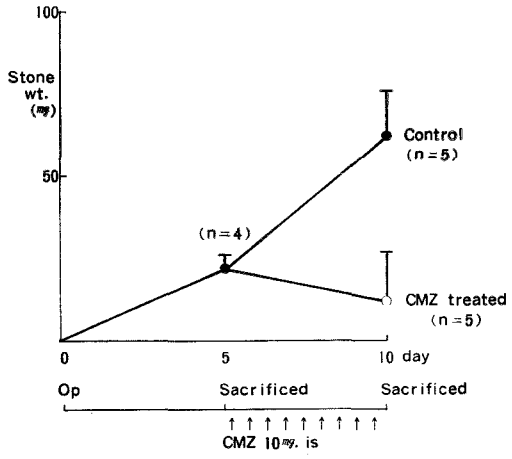

Fig. 3. Effect of CMZ on stone formation

た.

また対照群ではいずれも尿 pH 8.5 以上に上昇し，腎は水腎症・腎膿瘍などの変化がみられたのに対し，治療群では腎皮質の瘢痕様変化がみられるものの腎膿瘍は1例のほかみられず，また尿培養では対照群で全例 10^5/ml 以上認められるのに対し，治療群ではまったく認められないもの3例，10^3/ml のもの1例，10^4～10^5/ml のもの1例と尿路感染症の抑制も十分に認められた.

考　　察

尿路結石の溶解治療は一般に困難とされ，臨床的には一部の結石にしか試みられていない．尿酸結石での alloprinol および重曹投与[4]，シスチン結石のチオプロニンや重ソウ投与[5]などがあるが，リン酸塩結石に対しては hemiacidrin[6]，solution G or M[7] などの酸性溶液の尿路灌流がおこなわれているにすぎず，これとてもさまざまの副作用の問題があり，一般的でない．またリン酸塩結石（主として MAP 結石）は感染結石と呼ばれるごとく，ほとんど常に尿路感染がともなっており，これに対し種々抗生剤を投与するも尿所見がなかなか改善せず，難治であることが多く，もちろん結石溶解も認められない.

それでは MAP 結石は局所灌流以外溶解は不可能かどうかということであるが，Griffith ら[8]は in vitro の実験系でヒト正常尿の灌流で MAP 結石は溶解しうることを報告しており，著者ら[9]はラットでの実験的感染結石に対し，ウレアーゼ阻害剤および抗生剤を用い，結石溶解を示唆する結果を得ている．また肥育牛にみられる MAP 結石の予防および治療に塩化アンモニウム投与が有効との報告もあり[10]，尿路感染をうまくコントロールし，尿性状を正常化すればヒト感染結石溶解の可能性もあると考えられた.

そこでこのことを確かめるべく今回の実験をおこなった．すなわち尿路感染にて生じた結石は感染のない尿路では溶解するか，尿 pH を低く保つため塩化アンモニウムを投与すればどうかを調べた．その結果感染のない尿路では MAP 結石は溶解傾向がみられ，さらに塩化アンモニウム投与では尿量の増加，尿 pH の下降がみられ，結石溶解もより顕著であった．また *Proteus* 感染膀胱結石ラットに対し，抗生剤を投与し

感染の治療をおこなえば，腎膿瘍・腎盂腎炎などの尿路感染をおさえ，治癒せしめるとともに結石溶解も認められた．これらの実験結果より当初の推測どおり，感染をコントロールし，尿を正常化すれば MAP 結石はじゅうぶん溶解しうることが判明した．

しかし今回の実験結果は直接ヒト感染結石の場合にあてはまるわけではない．ラットでの実験的感染結石では，成分はほとんど純粋の MAP であるのに対し，ヒトでの感染結石は純粋のものは少なく，ほとんどリン酸カルシウム（アパタイト）との混合結石であり，またムコ蛋白などの有機物も混じており，尿の正常化だけでは溶解は無理かもしれない．また実際の臨床ではラットの実験のように簡単に感染尿を無菌化できることはほとんどない．これは結石患者での尿中抗生剤濃度の問題，結石内細菌の問題などとの関係によるものであろう．しかしヒト感染結石でも強力な抗生剤，ウレアーゼ阻害剤，尿酸性化剤，酵素製剤などをうまく併用すれば結石溶解の可能性もあると考えられ，向後さらに検討する．

結　　語

1．ラットにおいて実験的に作成された感染結石（リン酸マグネシウムアンモニウム・MAP）の溶解の可能性を検討した．

2．MAP 結石は正常ラット膀胱内で溶解傾向がみられ，さらに塩化アンモニウム経口投与にて溶解した．

3．*Proteus* 感染をともなった膀胱結石ラットを抗生剤セフメタゾンにて治療した結果，腎膿瘍や腎盂腎炎は軽快し，膀胱結石は縮小し，溶解したものと考えられた．

4．ヒト感染結石においては抗生剤や尿酸性化剤により尿正常化を導けば，結石が溶解する可能性が示唆された．

なお本論文の要旨の一部は第69回（1981年）日本泌尿器科学会総会において発表した．

文　　献

1) Griffith DP, Musher DM and Itin C: Urease: The primary cause of infection-induced urinary stones. Invest Urol **13**: 346～350, 1976

2) 竹内秀雄・高橋陽一・吉田　修・小橋恭一：ウレアーゼ阻害剤による尿路結石の予防　第1報　感染尿とウレアーゼ阻害剤．泌尿紀要 **22**：115～120, 1976

3) 竹内秀雄・大石賢二・吉田　修・小橋恭一・竹部幸子・長谷純一：ウレアーゼ阻害剤による尿路結石の予防　第3報　新ヒドロキサム酸誘導体によるウレアーゼ阻害と膀胱結石形成の防止．泌尿紀要 **24**: 21～26, 1978

4) 高橋陽一：高尿酸血症と尿路結石．最新医学 **29**: 444～452, 1974

5) 荒木　徹・新島端夫・児玉裕敬：チスチン結石の治療，自験10例の臨床経過を中心として．日泌尿会誌 **66**: 862～875, 1975

6) Nemoy NJ and Stamey TA: Use of hemiacidrin in management of infection stones. J Urol **116**: 693～695, 1976

7) Suby HI: Dissolution of urinary calculi. J Urol **68**: 96～104, 1952

8) Griffith DP, Bragin S and Musher DM: Dissolution of struvite urinary stones, experimental studies in vitro. Invest Urol **13**: 351～353, 1976

9) Takeuchi H, Okada Y, Kobashi K and Yoshida O: Treatment of infected urinary stones in rats by a new hydroxamic acid, "N-(pivaroyl) glycinohydroxamic acid". Urol Res **10**: 217～219 1982

10) Yano H, Kawashima R and Uesaka S: Studies on urolithiasis in fattening cattle 4. Effect of ammonium chloride on urine and serum mineral levels in wethers fed calculogenic rations. Memoirs of the College of Agric Kyoto Univ. No **101**:27～34, 1972

（1982年10月4日受付）