

新結石溶解剤 Renacidin に関する基礎的実験

大阪通信病院泌尿器科 (主任 山本 弘博士)

石 原 藤 太 郎

川 本 幹 夫

Experimental Studies on Renacidin (A New
Solvent for Urinary Calculi)

Totaro ISHIHARA and Mikio KAWAMOTO

From the Department of Urology, Osaka Communications Hospital

(Director : H. Yamamoto, M. D.)

1. Extracted urinary and biliary calculi were immersed in renacidin solutions of various concentrations and their dissolving processes were observed.

Phosphate, carbonate and magnesium phosphate calculi were markedly dissolved, especially at the concentrations of 10 per cent or more. Oxalate calculi were less dissolvable, and uric acid, cholesterol and bilirubin calculi remained unchanged.

2. A comparative study of solution G, solution M and 10 per cent renacidin solution showed that the latter was the most efficient solvent.

3. Ten per cent renacidin solution gave no recognizable changes to the eyes of a rabbit instilled with it once an hour for 6 hours and to the mucous membrane of a newly removed human ureter immersed in it for 24 hours.

優れた結石溶解剤の出現は我々泌尿器科医の渴望するところであるが、最近、Renacidinと称する新結石溶解剤が紹介され (Mulvaney¹⁾, 1959), 臨床実験に於ても好成績が得られている (Mulvaney¹⁾, 1960, Abeshouse 等,²⁾ 1961)。

我々も本剤を入手し、その摘出結石に対する溶解作用、粘膜刺激作用等に就て基礎的実験を行う事が出来たので報告する。

Renacidin について

Renacidin は枸橼酸、グルコン酸、林檎酸等の多価有機酸65%を主成分とする白色粉末状物質で、その化学組成の詳細は明かでないが、Abeshouse 等²⁾ (1961) によると Table 1 の如くである。

本剤は水に易溶性で、加熱、加圧によりその力価を減じない。臨床的には、通常、蒸留水で10%溶液として用い、その場合の pH は略々 4.0 である。10%の濃度に於ては、家兎に対し静脈内及び腹腔内注射にて何等毒性を認めないと言われる。

Table 1. Formula for renacidin (Abeshouse et al., 1961).

Edible, multivalent organic acids selected from the group: gluconic, citric, malic in the form of their lactones, anhydrides and acid salts	65%
Esters of these acids consisting of the methyl, ethyl or propyl ester	not more than 1%
Inert ingredients	31%
Moisture	not more than 1%
Salts, such as sodium chloride	not more than 0.5%
Aryl acids such as benzoic	not more than 1%
Calcium as silicate and phosphate	not more than 0.5%

結石溶解力は磷酸石灰、炭酸石灰及び磷酸マグネシウム アンモンに対しては強く、尿酸石灰、尿酸塩及びコレステロールに対しては比較的弱いとされている。

実 験

1. 試験管内結石溶解作用

実験に供した摘出結石は、尿路結石16個、胆石2個、計18個で、その主成分及び重量は Table 2 の如くである。

Table 2.

Calculus No.	Chief ingredients	Weight (gm)
1	P, O	46.0
2	P, O	39.4
3	P, O, M	10.2
4	U	0.7
5	P, O, C	1.1
6	P, O	0.6
7	P, O, M	1.7
8	U, P	0.4
9	P, O, C, M	0.9
10	P, O	1.8
11	P, O	0.2
12	P, O	0.3
13	U, O, P	6.6
14	P, O	0.4
15	P, O	2.1
16	U	0.7
17	Cholesterin	0.4
18	Bilirubin	1.5

P phosphate, O oxalate,

C carbonate, U urate,

M magnesium salt.

〔実験1.〕 尿路結石5個を夫々4分し、之を蒸溜水、5%, 10%, 20% Renacidin 溶液に浸漬、37°C にて7日間観察した。

その結果は Table 3 の如く、尿酸結石を除く他の結石は総て Renacidin の各濃度に於て溶解が認められ、殊に10%以上の濃度に於て著明であつた。

結石の溶解過程は、Renacidin 溶液に浸漬後間もなく結石表面に発泡を認め、溶液は次第に濁濁しはじめる。次いで結石表面は白色顆粒状となり、時間の経過につれてその顆粒状物質は結石表面より剥脱し試験管底に沈澱する。沈澱量の増加に従い結石の容積は次第に減少し遂に全く崩壊するに至る (Fig. 1, 2)。

〔実験2.〕 尿路結石8個を10% Renacidin 溶液に浸漬、24時間毎に溶液を更新しつつ、37°C にて14日間観察を続けた。

その結果は Table 4 の如く、尿酸塩結石には殆ど変化が認められなかつたが、他の結石は何れも実験1.と同様の経過をもつて溶解した。

Fig. 3, 4 に見られる如く、磷酸塩を主成分とする珊瑚樹状結石に於ては、多量の泥状沈澱物を生じて容積の著明な縮少を認め、重量も 39.4 g が 15.1 g に減少した。

〔実験3.〕 尿路結石3個を各4分し、蒸溜水、10% Renacidin, Solution G 及び Solution M 中に浸漬、37°C にて観察、之等の結石溶解力を比較した。

その結果は Table 5 の如く、各液共尿酸塩結石に対しては作用しなかつたが、他の結石に対しては10% Renacidin 溶液の溶解力が最も優れていた (Fig. 5)。

〔実験4.〕 2個の胆石を10% Renacidin 溶液に浸漬、37°C にて観察したが、コレステリン結石には殆ど変化なく、ビリルビン結石は小片に破碎したのみであつた。(Table 6)。

Table 3.

Calculus No.	Ingredients	Concentrations of renacidin (%)	Duration of immersion			
			immediate	1 day	3 days	7 days
5	P, O, C	Control	unchanged			
		5	unchanged		T(+)	T(+)
		10	B(+)	T(+)	G(+)	G(+)
		20	B(+)	T(+)	S(+)	S(+)

6	P, O	Control	unchanged			softened
		5	B(—)	T(±)	G(++)	S(##)
		10	B(—)	G(+)	S(##)	completely dissolved
		20	B(+)	G(+)	S(##)	completely dissolved
7	P, O, M	Control	unchanged		T(+)	softened
		5	B(±)	T(+)	S(+)	S(++)
		10	B(++)	T(+)	S(##)	S(##)
		20	B(++)	T(+)	S(##)	completely dissolved
8	U, P	Control	unchanged			
		5				
		10				
		20				
9	P, O, C, M	Control	unchanged			
		5	unchanged		T(+)	S(+)
		10	B +)	T(+)	S(+)	S(++)
		20	B(+)	T(+)	S(++)	S(##)

B Bubbles on the surface of the calculus.

T : Turbidity of the solution.

G : Granular surface of the calculus.

S : Sedimentation of the dissolved calculus.

Table 4.

Calculus No.	Ingredients	Duration of immersion				
		immediate	1 day	3 days	7 days	14 days
1	P. O	B(##)	G(+)	S(+)	S(++)	S(##)
2	P. O	B(##)	S(+)	S(++)	S(###)	S(###)
3	P, O, M	B(##)	G(±)	S(+)	S(++)	S(##)
4	U	unchanged			T(+)	T(+)
10	P, O	B(##)	G(##)	S(+)	S(++)	completely dissolved
11	P. O	B(±)	unchanged		S(±)	S(+)
12	P, O	B(±)	unchanged		S(±)	completely dissolved
13	U, O, P	unchanged			S(+)	S(++)

Table 5.

Calculus No.	Ingredients	Solvents	Duration of immersion				
			immediate	1 day	2 days	3 days	4 days
14	P. O	Control	unchanged				
		10% renacidin	B(++)	S(++)	S(++)	S(##)	completely dissolved
		Solution G	B(+)	S(+)	S(++)	S(++)	S(##)
		Solution M	B(+)	S(+)	S(+)	S(++)	S(++)
15	P, O	Control	unchanged				
		10% renacidin	B(+)	S(++)	S(++)	S(##)	completely dissolved
		Solution G	B(-)	S(+)	S(++)	S(##)	completely dissolved
		Solution M	B(-)	S(±)	S(++)	S(##)	S(##)
16	U	Control	unchanged				
		10% renacidin					
		Solution G					
		Solution M					

Table 6.

Calculus No.	Ingredients	Duration of immersion			
		immediate	1 day	5 days	7 days
17	Cholesterin	unchanged		partially broken up	
18	Bilirubin	B(+)	broken up into several fragments		

Ⅱ. 粘膜に対する作用

〔実験5.〕 10% Renacidin 溶液を1時間毎, 6回に亘り家兎に点眼したが, 何等刺激症状を起さなかつた。

〔実験6.〕 特発性腎出血患者の腎剥出直後の尿管約3cmの両端を結紮, 管腔内に10% Renacidin 溶液を注入, 生理食塩水中に浸し, 5°Cにて24時間保存後組織学的に検索したが, 対照に比して特に変化を認めなかつた。

考 按

溶解剤を以て尿路を灌流し, 直接結石に作用せしめて之を溶解しようとする試みは, チステン結石に対してアルカリ剤を用いた Crowell¹⁴⁾ (1924) に始る。以来種々の溶解剤が報告されて居り, 代表的なものとしては, Suby 等¹⁵⁾ によ

る Solution G 及び Solution M, Abesho-use 等¹⁶⁾ による Versene 等がある。然し之等の溶解剤は試験管内実験に於ては比較的優れた溶解作用を示すが, その溶解性は磷酸塩及び炭酸塩結石に止り, 且, 粘膜に対する刺激性が強くて, 臨床的応用に際しては悲観の結果を経験する 경우가多く¹⁷⁾。各種の結石に有効な広い溶解性を有すると同時に粘膜に対する刺激性の少い優秀な溶解剤の出現が待望されている。

然るに, 1959年 Mulvaney¹⁸⁾ は一新結石溶解剤 Renacidin を紹介し, その試験管内実験及び3例の臨床実験成績を報告, 更に1960年には腎13例, 尿管8例, 膀胱10例の尿路結石症及び留置カテーテルの石灰沈着15例, 計46例に使用し好成績を収めた¹⁹⁾。次いで1961年 Abesh-

ouse等²⁾は14例の尿路結石症に応用し、結石の溶解或は軟化に対して極めて有効である事を報告した。

我々も Renacidin に就て基礎的実験を行い、本剤は尿酸塩、コレステリン及びビリルビン結石に対しては殆ど無効であるが、燐酸塩、炭酸塩及びマグネシウム塩結石に対しては、臨床的に用いられる10%溶液に於て、Solution G 及び Solution M に勝る優れた溶解性を示し、更に尿酸塩結石に対しても溶解力を有する事並に粘膜刺激作用の僅少である事を確認する事が出来た。

Renacidin は、夫々単独で結石溶解性を認められている枸橼酸、グルコン酸、林檎酸等の多価有機酸を主成分とする点で Solution G 及び Solution M と同様の原理に基く製剤であるが、之等よりも、結石溶解力及び無刺激性の点で一層優れた、臨床的応用を試むべき新結石溶解剤であると考えらる。

結 語

我々は新結石溶解剤 Renacidin に就て基礎的実験を行い次の成績を得た：

1. Renacidin は燐酸塩、炭酸塩及びマグネシウム塩結石に対して、殊に10%以上の濃度に於て、優れた溶解性を有し、又尿酸塩結石に

対しても可成り溶解性を示す。但し、尿酸塩、コレステリン及びビリルビン結石には殆ど無効である。

2. 10% Renacidin 溶液の結石溶解力は、Solution G 及び Solution M よりも勝っている。

3. 10% Renacidin 溶液の粘膜刺激作用は僅少である。

(御指導、御校閲を賜った山本弘部長に深謝する。尚本研究は日本電信電話公社医学研究費に負うところが多い。附記して謝意を表す。)

文 献

- 1) Abeshouse, B. S. and Weinberg, T. J. Urol., 65 : 316, 1951.
- 2) Abeshouse, G. A., Abeshouse, B. S. and Doroshow, L. W. J. Urol., 86 : 69, 1961.
- 3) Brosig, W., Klosterhalfen, H. and Kaufmann, J. : Ztschr. Urol., 54 : 245, 1961.
- 4) Crowell, A. J. : Surg. Gynec. & Obst., 38 : 87, 1924. (Brosig et al. より引用)
- 5) Mulvaney, W. P. : J. Urol., 82 : 546, 1959.
- 6) Mulvaney, W. P. : J. Urol., 84 : 206, 1960.
- 7) Suby, H., Suby, R. M. and Albright, F. : New Eng. J. Med., 228 : 81, 1943.

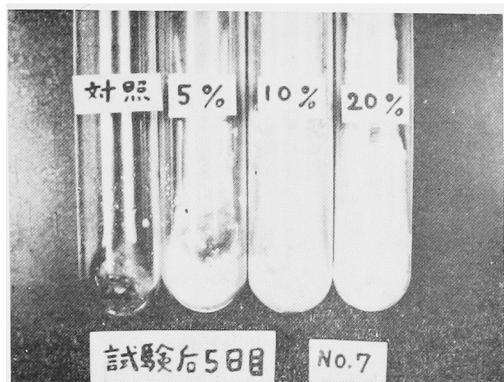


Fig. 1. Calculus No. 7 after 5 day immersion in various concentrations of renacidin.

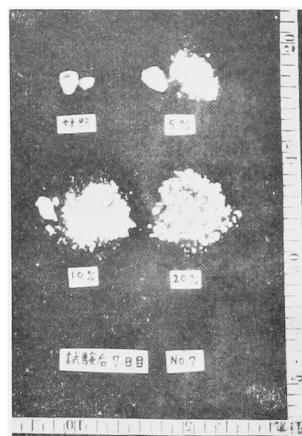


Fig. 2. Contents taken out of the test tubes in figure 1.



Fig. 3. Calculus No. 2 after 14 day immersion in 10% renacidin.

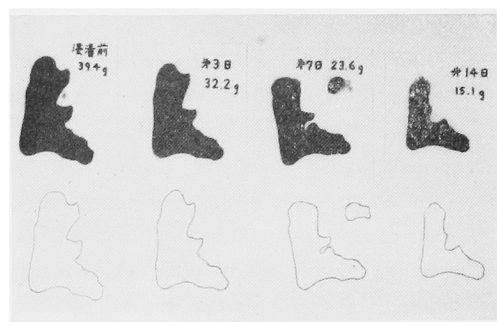


Fig. 4. Dissolving process of Calculus No. 2 (Roentgenograms).

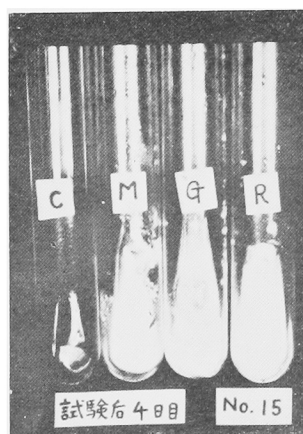


Fig. 5. Comparison after 4 day immersion of one fourth fragments of calculus No. 15 in 10% renacidin (R), solution G(G), solution M(M) and distilled water (C).