

尿路結石症に対する Isosorbide の効果

日本大学医学部泌尿器科学教室（主任：永田正夫教授）

永 田 正 夫
水 本 龍 助
福 地 晋

TREATMENT OF UROLITHIASIS WITH ISOSORBIDE

Masao NAGATA, Ryūsuke Mizumoto and Susumu Fukuchi

From the Department of Urology, School of Medicine, Nihon University

(Chairman : Prof. M. Nagata, M. D.)

Stenosis was made in a unilateral ureter of the rabbit to produce hydronephrosis in the related kidney. As a result of 70% Isosorbide administration, increase of urinary excretion from the both kidneys was observed. Isosorbide was administered to thirty-four cases of urolithiasis and the result obtained showed that it was effective for spontaneous passage of calculi. No side effects were observed in all the cases.

緒 言

上部尿路結石の保存療法，特に薬物療法には，すでに多数の薬剤が使用されている。

最近，われわれは経口利尿剤 Isosorbide を，実験的に尿管狭窄を作成して水腎症を招来せしめた家兎に投与して，利尿効果を検討するとともに，臨床的に上部尿路結石症に本剤を投与したので，その成績を報告する。

動 物 実 験

A. 実験動物および実験方法

体重 2.5kg 以上の雄性家兎 5 羽を用いた。家兎を腹位に固定し，左傍脊椎切開で左腎を腹膜外に剥離し，腎盂尿管移行部より約 1cm 下方の尿管を No. 24 の注射針とともに 2 号絹糸で結紮，結紮後注射針を抜去し，手術創を閉じた。

a) レ線検査：手術前，手術後 5 日および 10 日後にそれぞれコンラキシン L 2cc を使用して IVP を行なった。

b) 分離尿検査：手術後 11 日目にふたたび家兎を腹位に固定し，両側傍脊椎切開で尿管下部を剥離，切断し，両側分離尿の排泄状態を観察，ついで胃ゾンデにより Isosorbide の 70% 溶液を 1cc/kg，飲用せしめ，

20 分間排尿状態を観察した。

c) 病理組織学的検査：分離尿検査終了後，家兎を屠殺し，両腎および尿管の病理組織標本を作成し，ヘマトキシリンエオジン，エラスチカ・ワンギーソン，アザンマロリー各染色を行ない検索した。

B. 実験成績

a) レ線検査：手術前の両側腎盂，上部尿管像は正常であるが (Fig. 1)，手術後 5 日目の右腎盂像は明瞭で，やや拡大しているに反し，左腎盂像は全く描出されていない (Fig. 2)。10 日目のものも同様であった。

b) 分離尿検査：i) 分離尿の排泄は，健側では 1 分間に 4～5 滴の排泄をみたが，手術側では 10 分間経過を観察したが排泄をみなかった。ii) Isosorbide 飲用後は，健側の排泄は 1 分間に 10～12 滴となり，手術側では 5 羽中 4 羽の家兎が 1 分間に 3～4 滴の排泄をみた。20 分経過を観察したが 1 羽のみは排泄をみなかった。排泄をみた 4 羽は，すべて Isosorbide 飲用後数分にして排泄を開始した。

c) 病理組織学的検査：ほとんどの尿細管は上皮が圧迫されて，管腔は拡大しており，糸球体は鬱血している。一部では eosin に淡染する cast を入れている (Fig. 3)。腎線維膜は肥厚し，一部の近位尿細管では，上皮細胞の混濁腫脹が強い (Fig. 4)。乳頭部では集合管腔の拡大と間質の著明な鬱血がみられる (Fig. 5)。

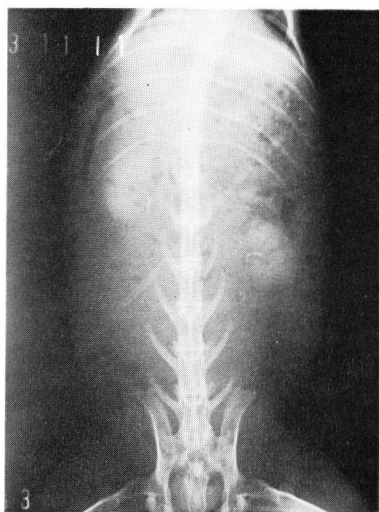


Fig. 1

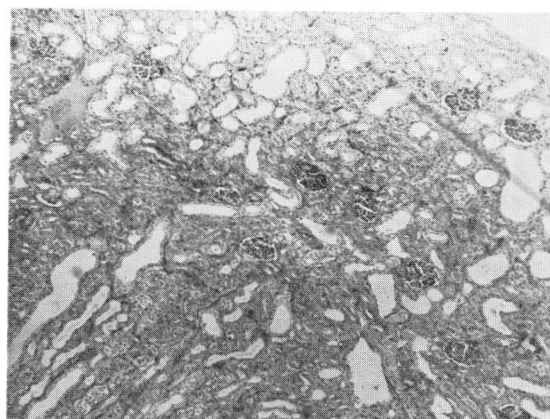


Fig. 3

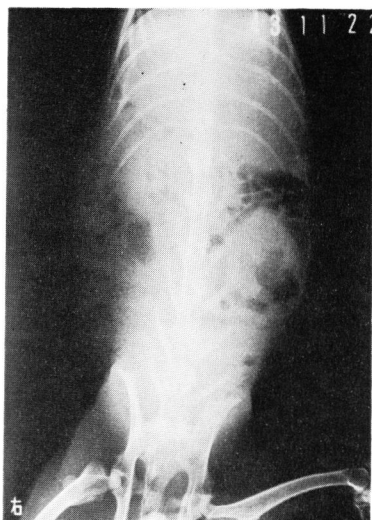


Fig. 2

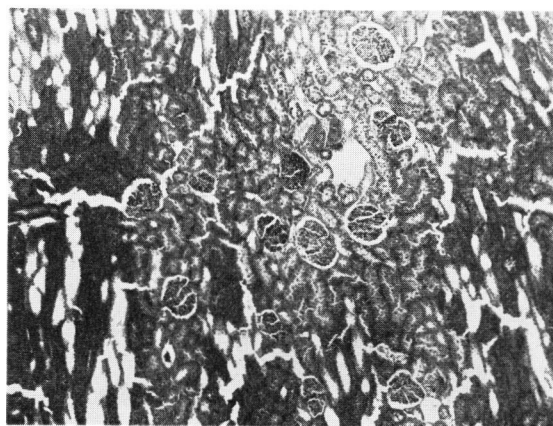


Fig. 4

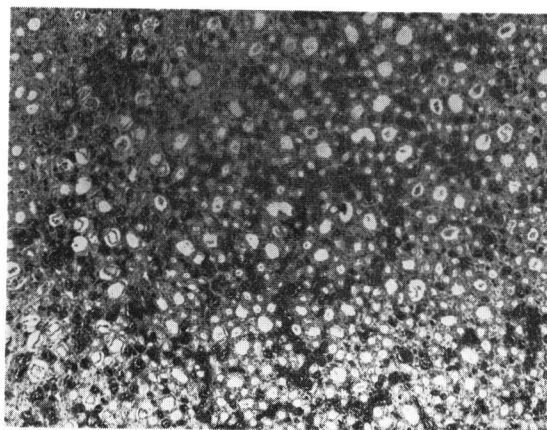


Fig. 5

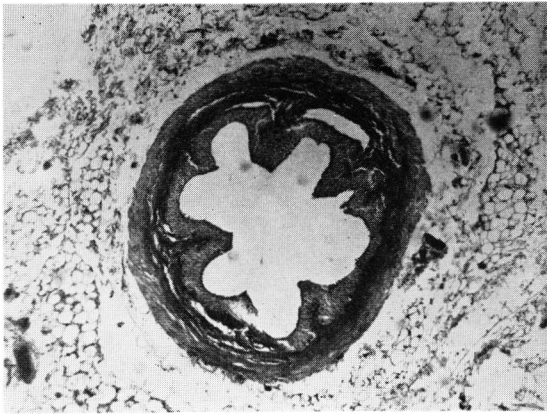


Fig. 6

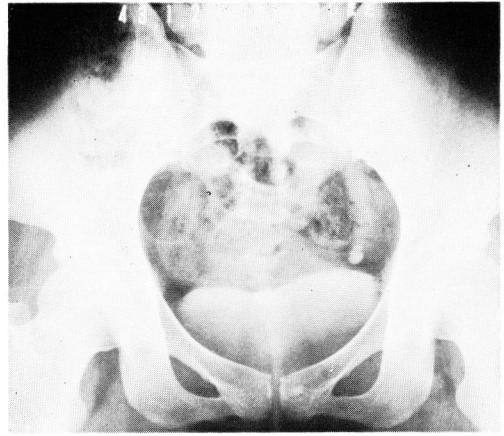


Fig. 9

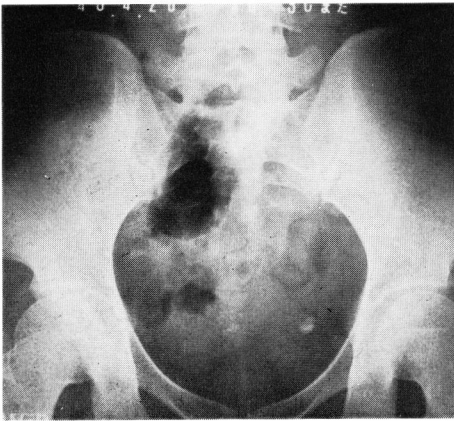


Fig. 7

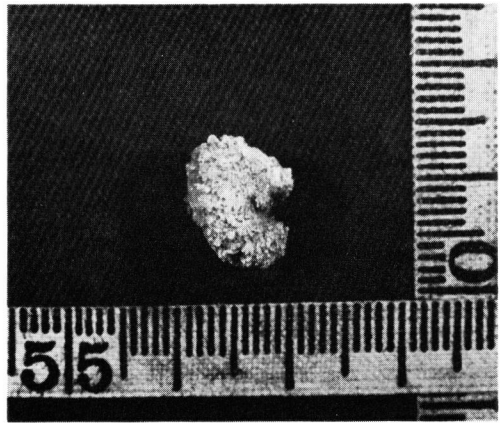


Fig. 10

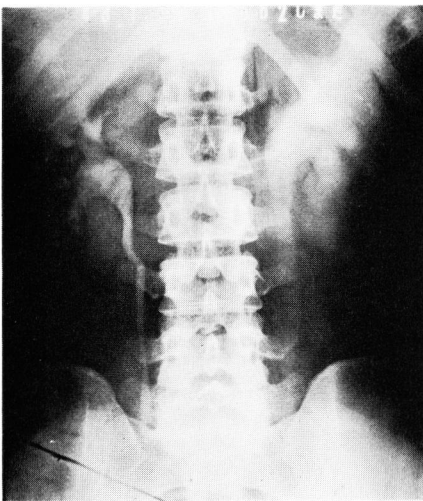


Fig. 8

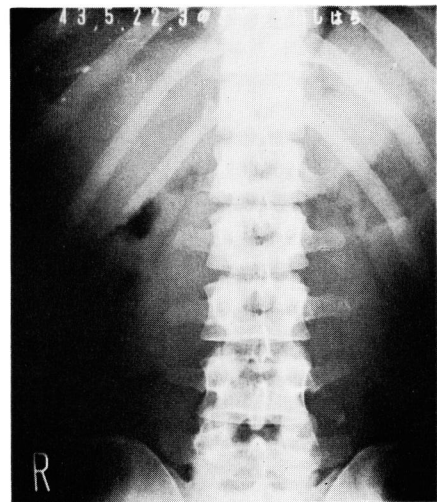


Fig. 11



Fig. 12

全般的に強い細胞浸潤はみられなかったが、わずかの円形細胞の浸潤はみられた。結紮部より上方の尿管では、管腔は拡大し、筋層の肥大がみられた (Fig. 6)。

臨床例

A. 症例および投与方法

症例は34例で、すべて上部尿路結石である (Table 1)。男性24例、女性10例、年齢は18才から54才までである。結石の大きさは $0.5 \times 0.5\text{cm}$ 以下のもの18例、 $0.5 \times 0.5\text{cm}$ から $0.6 \times 1.0\text{cm}$ までのもの12例、 $0.6 \times 1.0\text{cm}$ 以上のもの6例である。結石の部位は、腎盂6例で両側が1例あり、尿管は28例で1側に2個あったものが1例あったので結石の数は36個となる。

Isosorbide の投与は、70%溶液を 1cc/kg として、1日量とし、朝食後30分と午後2時の2回に分けて服用せしめた。服用期間は、1週から22週までであり、4週以内が18例、5週から8週までが8例、9週以上が8例である。

B. 治療成績

結石の排泄のあったものを(+)、結石が5cm以上下降したものを(+)、ほとんど結石の移動しなかったものを(-)とした。

$0.5 \times 0.5\text{cm}$ 以下の結石は、18例中9例が排泄し、1例が5cm以上の下降を示した。 $0.5 \times 0.5\text{cm}$ 以上 $0.6 \times 1.0\text{cm}$ までの結石は、12例中5例が排泄し、2例が5cm以上の下降を示した。 $0.6 \times 1.0\text{cm}$ 以上の結石は、6例中1例が排泄された。Isosorbide 服用後4週以内に排泄したものは36例中8例、5週から8週までに排泄したもの3例、9週以上で排泄したもの4例である。服用後2週間で排泄した膀胱近接部尿管結石症例 (Fig. 7, 8, 9, 10) と服用後3週間で排泄した

Table 1

症例	年齢	性	大きさ (cm)	部位	投与期間	効果	併用薬剤	副作用
1	29	男	0.5×0.8	左膀胱近接部尿管	1 W	(-)	アルミゲル	(-)
2	25	男	0.5×1.0	左尿管	4 W	(-)	アルミゲル	(-)
3	25	女	0.8×1.1	左尿管	2 W	(+)	アルミゲル ロワチン	(-)
4	45	女	0.4×0.6	左L3尿管	18 W	(-)	アルミゲル ロワチン	(-)
5	54	男	0.1×0.3	左尿管	2 W	(+)	ロワチン	(-)
6	25	女	0.5×0.7	左L2尿管	6 W	(-)	アルミゲル	嘔気
7	25	男	0.2×0.4	右腎盂尿管	7 W	(+)	アルミゲル	嘔気
8	31	女	0.7×0.6	左尿管	13 W	(+)	アルミゲル	(-)
9	24	男	0.5×0.7	左L4尿管	3 W	(+)	アルミゲル	(-)
10	18	男	0.5×0.9 1.1×1.0	両側尿管	22 W	(-)	アルミゲル	(-)
11	22	男	0.3×0.6	左尿管	1 W	(+)	(-)	(-)
12	43	男	0.8×1.0	左尿管	1 W	(+)	アルミゲル ロワチン	(-)
13	20	男	0.8×1.1	左L2~3尿管	5 W	(-)	アルミゲル	(-)
14	20	男	0.3×0.5	右S下端	3 W	(-)	(-)	(-)
15	20	男	0.2×0.3	左S中間	4 W	(-)	アルミゲル	(-)
16	32	女	0.1×0.4	右腎盂尿管	9 W	(-)	(-)	嘔気
17	19	男	0.5×0.3	右膀胱近接部尿管	2 W	(-)	アルミゲル	(-)
18	26	男	0.5×0.9	右L3尿管	20 W	(+)	アルミゲル	(-)
19	20	女	0.2×0.2	右L2尿管	2 W	(+)	アルミゲル ロワチン	(-)
20	42	男	0.2×0.3	左L3尿管	18 W	(+)	アルミゲル	(-)
21	27	男	0.3×1.0	右腎盂尿管	8 W	(+)	アルミゲル	(-)
22	39	女	0.8×0.8	右L5尿管	19 W	(+)	アルミゲル	(-)
23	26	男	0.9×1.1 0.9×1.0	左L2尿管 左S中間	5 W	(-)	アルミゲル	(-)
24	36	男	0.6×0.8	左L3尿管	5 W	(+)	ネフレス	(-)
25	34	男	0.3×0.8	左尿管	2 W	(-)	アルミゲル	(-)
26	49	男	0.4×0.5	右L5尿管	4 W	(+)	アルミゲル	(-)
27	21	女	0.2×0.3	左L5尿管	7 W	(+)	アルミゲル	(-)
28	41	男	0.1×0.8	左L4尿管	12 W	(+)	アルミゲル	(-)
29	32	男	0.3×0.4	右S下端	3 W	(+)	アルミゲル	(-)
30	18	女	0.2×0.1	左S下端	2 W	(-)	アルミゲル	(-)
31	26	男	0.5×1.1	左L4尿管	2 W	(-)	アルミゲル	(-)
32	24	男	0.4×0.6	左腎盂尿管	2 W	(-)	アルミゲル	(-)
33	21	女	0.4×0.5	左L5尿管	2 W	(+)	アルミゲル	(-)
34	36	男	0.5×1.0	左腎盂尿管	5 W	(-)	アルミゲル ロワチン	(-)

中部尿管結石症例 (Fig. 11, 12) のそれぞれレ線フィルムと結石を図示した。

なお、Isosorbide 服用により軽度の胃障害のあったものが3例あったが、特に治療を要するようなことはなかった。

総括ならびに考按

尿路結石症の増加が知られてからすでに久しく、特に上部尿路結石症の治療は、最もありふれた泌尿器科的治療となった。上部尿路結石の中でも、解剖学的にみてとうてい自然排泄の期待しえない大きなもの、あるいは不正形のものにあつては、手術的療法が唯一の解決策であるが、小さいものでは保存的に治療されることが多い。この保存的療法の一つに尿量の増加をはかる方法がある。

われわれが、用いた Isosorbide は、Müller および Hoffman によって合成された6価の糖アルコールであるソルビットから、2分子の水が脱水されたもので1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol である。

Isosorbide は、Wise ら¹⁾によれば正常人に1g/kg を経口投与すると60分以内に滲透圧利尿がおこり、4～6時間持続するといひ、Troncale ら²⁾は、本剤経口投与による尿流量と水のクリアランスの変化は、滲透圧利尿効果と一致するという。鉄塚ら³⁾は、分腎機能検査で健側腎と結石側腎の RPF は、ともにそれぞれ7例中5例に増加を認めている。

われわれは、家兎を用いて1側の尿管狭窄を作成し、尿管結石と同様な通過障害を作つて Isosorbide の利尿作用を検討したが、盛⁴⁾は、家兎の尿管内に円管を挿入して、任意の程度の尿管狭窄状態をきたさしめ水腎症を形成している。尿管狭窄の程度と水腎症の成立には、なお異論があり、多くの実験報告がみられているが、狭窄が強いほど、水腎症は形成される⁵⁾。

われわれの行なつた実験側の腎の病理組織像は、水腎症についての Allen⁶⁾ の記載のように、皮質部の尿細管とボウマン氏囊の拡張、髓質から皮質へ進行する病変、尿細管上皮の強い腫脹、静脈と小血管の鬱血がみられている。

岸⁷⁾は、上部尿管の閉塞のほうが下部尿管の

閉塞よりも強い水腎症を生ずるという。われわれはこれに従つて比較的腎盂に近い部分の尿管に狭窄を作つた。狭窄部より上方の尿管では筋層の肥大を認めたが、岸は、尿管閉塞後はじめは筋層が肥大するが、第7週ごろから漸次萎縮し、第30週では結合織に置換されるという。われわれの所見は、尿管結紮後11日目の組織標本によるものであり、この記載に一致する。

Isosorbide を服用せしめると、健側と結紮側の両方の分離尿の排泄増加をみた。かつ結紮側では服用後きわめて短時間に排泄が開始されている。

宮崎ら⁸⁾は、イヌを用いて Isosorbide の利尿効果を検討するさい、他の3種の液体と比較しているが、Isosorbide が内服から利尿開始までの時間が最も早いと述べている。

このように尿管狭窄の存する場合でも尿量の増加することが知られたので、上部尿路結石症に投与してみた。

元来尿路結石は自然排泄することがしばしばあり、前川ら⁹⁾によれば、0.5×0.5cm 以下の結石は1カ月以内に68.1%が自然排泄されるといひ、南ら¹⁰⁾は、0.5×0.5cm 以下の小結石では1カ月以内に72.9%、3カ月までに87.3%、6カ月までに90%あまりが自然排泄し、0.5×0.5cm 以上 0.6×1.0cm までの中結石では、1カ月以内に25%、3カ月までに60%あまり、6カ月までに80%が自然排泄されるところから、小、中結石では6カ月までは自然排泄を期待すべきであると述べている。

われわれの症例では、腎盂結石が7例含まれており、また 0.6×1.0cm 以上の結石が6例含まれているので、南の統計と直ちに比較するわけにはいかないが、Isosorbide の服用により尿管狭窄のある側の分離尿の増加をみる点より、自然排泄を促進させる薬剤として価値ありと考えられる。

なお、長期服用例にも忌むべき副作用はみられなかった。

結 論

家兎の1側尿管を狭窄して水腎症を発生せしめたのち、70% Isosorbide 溶液を1cc/kg 飲用

せしめたところ、健側とともに結紮側の分離尿の排泄増加を認めた。

上部尿路結石症34例、36個の結石に対し、Isosorbide を経口投与したところ、自然排泄を促進させる薬剤としての価値を認めた。

Isosorbide (イソバイド) の提供をうけた日研化学株式会社に感謝いたします。

文 献

- 1) Wise, B. L., Mathis, J. L. & Wright, J. H.: J. Neurosurgery, 2: 183, 1966.
- 2) Troncale, F. J., Captain, L. S. & Shina-berger, J. H.: Am. J. Med. Sci., 251: 188, 1966.
- 3) 鍛塚 寿・高崎 登・深町弘光：皮と泌，30：

173, 1968.

- 4) 盛弥寿男：日外宝函，8：865，1931.
- 5) 岡 直友：日本泌尿器科全書2巻1，P.263，金原出版，東京，1960.
- 6) Allen, A. C.: The Kidney, Grune & Stratton, 1951.
- 7) 岸五八郎：日外宝函，15：907，1938；16：16，1939.
- 8) 宮崎 重・佐藤公彦・西村保昭：第42回日本泌尿器科学会近畿地方会発表，1967年5月.
- 9) 前川正信・ほか：泌尿器科アリナミン研究会，1966年，大津.
- 10) 南 武・千野一郎・増田富士男：日泌尿会誌，55：994，1964.

(1969年6月13日 受付)

経口による滲透圧利尿剤！

浮腫・尿路結石・脳圧，眼圧亢進に——
電解質バランスを乱すことなく安心して長期治療ができる

経口滲透圧利尿・脳圧降下・眼圧降下剤

イソバイド
ISOBIDE

●効能および効果

脳腫瘍時の脳圧降下

頭部外傷に起因する脳圧亢進時の脳圧降下

腎・尿管結石時の利尿

緑内障の眼圧降下

●包装：500ml (瓶入)

●薬価：1ml ￥8.00

〈新発売〉

〈健保適用〉



日研化学株式会社

本社 東京都中央区日本橋通1の5

支店 東京・関東・名古屋・大阪・金沢

営業所 札幌・仙台・新潟・中国・福岡