

尿 膠 質 の 研 究

第Ⅲ篇 各種薬剤の尿膠質に及ぼす影響

京都大学医学部泌尿器科教室（主任 稲田 務教授）

杉 山 喜 一

Studies on Urinary Colloids

Report III. The Influence of Several Medical Drugs on Protective Colloids in Urine

Kiichi SUGIYAMA

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

The increasing effects of various amino acids and medical drugs upon urinary protective colloids has been investigated by three differing procedures: 1) addition of various substances in vitro, 2) administration of various substances to the patients with urolithiasis, 3) salts prezipitated experiment.

1) In this experiment, both Ogawa's method and Yamazoe's method were utilized as a test for protective activity of urinary colloids. Tryptophan, cystine and l-methionin increased the effect of urinary protective colloids both in Ogawa's method and Yamazoe's method in vitro. On the other hand, arginine hydrochloride, isoleutine, lysin and glutamic acid increased the protective colloidal effect only in Yamazoe's method in vitro.

Polytamin, mastigen B₁₂, rutin, neo-strong Minophagen C and its constituent components (glycyrrhizine, glycyrrhezic acid and glucose cysteine) increased the protective colloidal effect both in Yamazoe's method and Ogawa's method in vitro. On the other hand, methio-mastigen B₁₂ revealed the effect only in Ogawa's method, and chondroitin sulfate revealed the effect only in Yamazoe's method.

2) As a clinical experiment, neo-strong Minophagen C, hyaluronidase and chondroitin sulfate were given to the patients with urolithiasis. It was found that neo-strong Minophagen C and chondroitin sulfate increased the protective colloidal effect in urine, and hyaluronidase did not show an obvious increasing effect. It is obscure, however, that such an increasing effect of chondroitin sulfate is due to the chondroitin sulfate itself or some unknown substance in the metabolic process of chondroitin sulfate. The protective effect of neo-strong Minophagen C seems to be a direct protection for urinary salts, and glycyrrhizine particularly glycyrrhezic acid, above all other constituent elements of neo-strong Minophagen C, seems most effective.

3) From the results of salt prezipitated experiment, electrodes were inserted into urine, with or without addition of polytamin, neo-strong Minophagen C and its constituent components and chondroitin sulfate, it was recognized that the amount of prezipitated salts were decreased by the addition of these substances. Also in this experiment, the amount of prezipitated salts were increased with addition of salts or colon bacilli.

緒 言

尿路結石形成の一因子として尿中保護膠質の減少が挙げられ、此の尿中増加を将来する事によつて尿石の発生、又は再発、更にはその發育を阻止せんとする試みに 関 しては、Frankе (1943) の酸性多糖類が保護作用をなすとの報告があり、更に Butt and Hauser (1952) はヒアルロナーゼの注射により尿中膠質の活性度を増加させる事を報告し、更に結石患者に用いて尿石形成の停止、或は遅延する事を認め、又 Wohlzogen u Brandstetter (1952-1953) はヒアルロン酸又はその分解産物等が尿中に出る為、尿酸結晶の大きさを變化させるとして結石患者の治療に用いられると述べた。而し Gibian 等 (1953) は更に低い分子量の分解産物で膠質性を有するものが問題であり、ヒアルロン酸に対しては反対意見を述べて居る。

更にムコ蛋白、コンドロイチン硫酸等に就いて古くから述べられ、本邦にては坂口 (昭和 8 年) が唾液及び胃液を用いて試験管内でそのムチンが膠質保護作用を増強させる事を述べ、又原田等は強力ミノファアゲン C, ルチン, スブラーゼ, エナルモン, L-メチオニン, グルクロン酸, 均塩酸ソーダ等に就いてその保護作用の有無を調査報告して居る。更に井上も同様の報告をなし、楠も強力ミノファアゲン C に就き臨床的効果を述べ、森等はグルクロン酸に就き、更に加藤はパレストン N, チョコラ A に就き、又大堀はグリセリン投与に就いて種々の報告を行つて居る。

私も同様に各種薬剤に就いて試験管内及び臨床的に各々を用いて、その作用の強弱を調べ、更に同一条件下に於いて各薬剤添加による場合の尿中塩類の析出状態を調べて、各薬剤の尿中膠質増加に効ある程度を見出したので茲に報告する。

実 験 方 法

第Ⅰ篇に記載せる如く小川膠質反応を用いたが、更に一部山添法も同時に行つた。尚山添法は井上等によれば肉眼的比色採点であるが私は光電比色計を用い、あらかじめ標準曲線を標準液により作製し、此れによ

つて比色採点した。各試薬 M/100 昇永水溶液、フクシン試薬, M/50 ヨードカリ液及び標準液は全部同様であり、且つその実験方法も混合、振盪、遠心共に同様である為その詳細は文献を挙げるに止める。

又不分極電極挿入による塩類析出阻止実験では各試料の pH, 及び塩類濃度、更に極間距離、時間、電圧等に左右される為、此れらの条件を全べて一定として各試料間の塩類析出状態に就いて観察した。此の実験方法の詳細も長沢によつて述べられて居る為文献を挙げるに止める。

試験管内実験成績

先ず種々のアミノ酸の中、2% DL-Alanin, 2% L-Lysin, 2% L-Isoleucine, 2% L-Leucine, 2% DL-Aspartic acid, 2% DL-Phenyl alanin, 1% L-Arginine Hydrochloride, 1% glutamic acid, 1% Threonine, 1% Serine, 1% Tyrosine, 1% Hydro oxy proline, 1% Hystidine, 1% Valine, 1% Proline, 1% Glycine, 2% L-Methionin, Tryptophan 飽和溶液, Cystine 飽和溶液の 19 種のアミノ酸に就いて、小川膠質反応を試みたが、Methionin, Tryptophan, Cystine の 3 者を除く他の 16 種のアミノ酸は全く保護作用を認めず、上記 3 種のみに保護作用を認めた (第Ⅰ表)

特に Tryptophan 懸濁液 (1% の割合) にては 0.00024%迄、Cystine 懸濁液 (1% の割合) にては 0.03125%迄夫々保護作用を認めた。又 Methionin は 0.5%迄、又 Tryptophan, 及び Cystine の上清液にても夫々 512 倍稀釈, 16 倍稀釈迄保護作用を認めた。

又 1% Glutamic acid, 1% Arginine Hydrochloride, 2% Isoleucine, 2% Lysine, 2% Alanin, 2% Leucine, 2% Phenyl alanin の 7 種に前記の保護作用を有すると思はれる Tryptophan, Cystine, Methionin を加えて山添法にて測定した場合は第Ⅱ及び第Ⅲ表の如くであつて、正常尿の 1 時間全量を 800 cc に稀釈し、此の 3 cc に蒸留水 1 cc を加えたものを対象として、被験アミノ酸は蒸留水に代えて夫々同一尿に 1cc 宛を加えて測定した。此の場合小川反応にて保護作用を認めた 3 種のアミノ酸は勿論保護作用を認めたが、更に此の場合は Arginine Hydrochloride に高値の保護作用指数を認め、Isoleucine が此れに次ぎ、更には Lysine, Glutamic acid にも軽度の指数上昇を認めた。他の Alanine, Leucine Phenil alanin の 3 種は対照より低値を示した (第Ⅱ, Ⅲ表)

第Ⅰ表 アミノ酸の小川膠質反応

	Y	YYR	YR	RRY	R
2% L-メチオニン	1	—	2—3	—	4→
トリプトファン飽和	1—3	4—6	7	8—9	10→
チスチン飽和	1—3	—	4	—	5→

第Ⅱ表 アミノ酸の山添法

	点 数	
被検尿	2.96	3.68
尿 3cc+2% L-メチオニン 1cc	3.70	4.34
〃 +トリプトファン飽和液 1cc	3.71	3.71
〃 +チスチン飽和液 1cc	3.13	2.96
被検尿	1.32	1.41
尿 2cc+2% L-メチオニン 2cc	1.85	1.30
〃 +トリプトファン飽和液 2cc	1.26	1.77
〃 +チスチン飽和液 2cc	2.36	1.93

第Ⅲ表 アミノ酸の山添法

	点数
被検尿 3cc+溜水 1cc	1.45
〃 +1%グルタミン酸 1cc	1.55
〃 +1%アルギニンヒドロクロリド 1cc	6以上
〃 +2%イソロイチン 1cc	4.85
〃 +2%リジン 1cc	1.73
〃 +2%アラニン 1cc	1.41
〃 +2%ロイチン 1cc	1.20
〃 +2%フェニールアラニン 1cc	1.14

次に各種製剤及びその構成成分に就いて小川膠質反応を試みると第Ⅳ表の如くであつて、強力ミノファアゲンC（以下強力Cと略す）にては2倍稀釈迄は完全に保護作用を認め、8倍稀釈にては保護作用は消失した。更にその構成成分である所のグリチールリチン、グルコースシステイン、グリココールに就いて検すると、グリチールリチンに於て最高度の保護作用を認め、その0.5%懸濁液にて32倍稀釈迄完全に保護作用を認め、128倍稀釈にてその作用は消失した。又0.5%グルコースシステイン懸濁液は32倍稀釈迄は保護作用を有し、64倍稀釈にてその作用は消失した。グリココールでは1%溶液ではその作用は認め得なかつた。更にグリチールリチンをグリチールレツクアシドとグルクロン酸に分け、その各々に就いて験すると、前者は0.2%溶液で256倍稀釈にて完全に保護作用を有し、その作用消失は1024倍稀釈にて初めて認めた。又グルクロン酸に就いては10%溶液にては保護作用は認め得なかつた。以上より強力Cに於ける保護作用を営む主たるものはグリチールリチン、特にその分解物たるグリチールレツク酸と考えられる。

次に生体内に生理的に存在する Mucopolysaccharid 酸に属するヒアルロン酸 (N-Acetyl-glucosamin とグルクロン酸) 及びヘパリン (Glucosamin とグルクロン酸と硫酸基) 及びコンドロイチン硫酸 (以下コ硫酸と略す) (N-Acetyl-galactosamin とグルクロン酸と硫酸) の中、後の2者を得る事が出来たので、夫々に就いて小川反応を試みた結果1%コ硫酸 (科研セレブリン又はコンドロンを使用) 及び1%ヘパリン Na 塩 (Connanght社製) は共に保護作用は認められないが、此れにヒアルロニダーゼ 1000u (Mc.c 法) を 37°C にて約20時間作用させると8倍及び16倍稀釈迄保護作用を有した。又これをヒアルロニダーゼの作用を減弱せしめる意味で夫々、100°C 10分間加熱した場合も同様に16倍及び32倍稀釈で保護作用は消失し、8倍及び16倍迄は保護作用を有した。即ちヒアルロニダーゼ単独の場合よりも2~4倍の保護作用を認めた。

ヒアルロニダーゼ単独の場合は表に示す如く、1000 TRU (1cc 中) にては32倍稀釈にて保護作用が有り64倍稀釈にて初めてその作用は消失した。又 1000 u (Mc.c 法) にては16倍稀釈にて保護作用は消失した。又 100°C、10分の加熱によつて約1/2にその作用の減弱するのを認めた。

コ硫酸及びヘパリンの分解産物としてのグルクロン酸に就いては先に述べたが、又ガラクトサミン、グルコサミンの各々に就いて小川反応を試みたが2%溶液ではその保護作用は認められなかつた。故にここ迄来る分解過程の途中に於て保護作用を発揮するのかもしれないが、山添法による時は明らかにヘパリン、コ硫酸共にそのままで保護作用が認められた。

以上の他にマステゲンB₁₂、メチオマステゲンB₁₂は夫々512倍稀釈、16倍稀釈迄保護作用を示し、1024倍、32倍稀釈にてその作用は消失した。更に2%ルチノンは1024倍稀釈にて尚保護作用を認めた。而し20%葡萄糖は殆んどその作用は認め得なかつた。

ポリタリン静注用は512倍稀釈にて尚保護作用を

有して居り、此れがカゼイン分解産物より成る所から見て、第Ⅰ、Ⅱ篇に述べた如く蛋白質又はその分解産物が強い保護作用を成す事が考えられ、尿中膠質の炎症時増加を認めるのも此の尿中蛋白質又はその分解過程に於ける物質によるのであらうと考えられる(第Ⅳ表)

第Ⅳ表 各種薬剤小川反応

	Y	YR	YR	RRY	R
10%グルクロン酸					1→
20%ブドウ糖				1	2→
ポリタミン静注用	1—8	—	9	—	10→
メチオマスチゲン B ₁₂ 注			1—3	4	5→
マスチゲン B ₁₂ 注	1—4	5	6—9	—	10→
2%ルチノン	1—3	—	4—10	—	11→
強力C			1	2	3
0.5%グリチールリチン	1	2	3—5	6	7→
0.5%グルコースシステイン	1—4	—	5	—	6→
1%グリココール					1→
0.2%グリチールレチックアシッド		1—4	5—8	9	10→
ヒアルロニダーゼ1000TR.U.	1	—	2—4	5	6→
〃 1000u (MC 法)			1—2	3	4→
〃 100°C 10分加熱			1—2	—	3→
1%コ硫酸					1→
〃 +1000u 37°C 20時間後			1—2	3	4→
100°C 10分加熱					1→
1%ヘパリン (100u/mg)					1→
〃 +1000u 37°C 20時間後			1—3	4	5→
100°C 10分加熱					1→
2%Nアセチル、グルコサミン及びガラクトサミン					1→

以上の諸種薬剤に就いて山添法を試みると強力C、コ硫酸、ヘパリン、マスチゲン B₁₂、2%ルチン、ポリタミン或は強力Cの構成々分たるグリチールリチン、グリチールレチック酸にては保護作用のあるのを認め、又小川反応にて此れを認め得なかつたグルクロン酸にても軽度の保護作用を認めた。而しながら逆にヒアルロニダーゼ、メチオマスチゲンB₁₂、に於いては何れも保護作用を認め得なかつた。

即ち両者の被験成績が共にその作用を有する強力Cとその構成々分グリチールリチン、グリチールレチック酸、及びコ硫酸、ヘパリン、マスチゲン B₁₂、ルチ

ン、ポリタミン等に於いては夫々に保護作用を有するものと考えられる(第Ⅴ及び第Ⅵ表)

第Ⅴ表 各種薬剤山添法

	点 数			
被験尿	2.96	1.68	3.68	2.19 1.82
同尿 3cc+強力C 1cc	3.70	3.74	4.11	
〃 +1%コ硫酸 1cc	6以上	6以上		
〃 +ヘパリン (20mg) 1cc	4.85			
〃 +0.5%グリチールリチン 1cc	4.70	6以上		
〃 +0.5%グルコースシステイン 1cc	2.79	2.67		
〃 +グルクロン酸 1cc(100mg)	3.52			2.33
〃 +ヒアルロニダーゼ 1cc (2000u)	2.01			
〃 +マスチゲン B ₁₂ 1cc		4.60	5.23	3.24
〃 +メチオマスチゲン B ₁₂ 1cc		0	0	
〃 +2%ルチノン 1cc		3.29		3.68
〃 +ポリタミン静注用 1cc		4.68		

第Ⅵ表 各種薬剤山添法

	点 数		
被験尿	1.32	1.29	1.41
同尿 2cc+強力c 2cc	6以上	6以上	6以上
〃 +1%コ硫酸 2cc	6以上		6以上
〃 +0.5%グリチールリチン 2cc		3.21	4.38
〃 +0.5%グルコースシステイン 2cc	1.29		4.43
〃 +グルクロン酸 (100mg) 1cc		1.47	
〃 +ヒアルニダーゼ 2000u溶解		3.15	3.83
〃 +マスチゲン B ₁₂ 1cc		6以上	3.66
〃 +メチオマスチゲン B ₁₂ 1cc			0
〃 +2%ルチノン 1cc	4.00	3.43	
〃 +ポリタミン静注用 2cc		3.70	4.47

臨床投与成績

上記薬剤の中現在迄に認められて来た、コ硫酸、強力C、ヒアルロニダーゼの各々に就いて尿石症患者にこれを試みて見た。

1) コ硫酸.

コ硫酸投与例としては上部尿石症 5例に就いて0時

第Ⅶ表 1%コ硫酸投与例

症例	Y	YYR	YR	RRY	R	
Ⅰ 福○ δ (左尿管石)	1	2	3—4	5	6→	注射前日24時間尿 (毎12時4cc筋注)
	1	—	2—5	—	6→	注射開始24時間尿
	1	—	2—5	—	6→	第2日全尿(注経続)
	1	—	2—5	—	6→	第3日全尿(注経続)
	1—2	—	3—5	—	6→	注終了24時間尿
	1	—	2—4	—	5→	〃 第2日全尿
Ⅱ 田○ δ (右尿管石)	1—3	—	4—5	—	6→	注射前日24時間尿 (毎12時 4cc 筋注)
	1—5	—	6	—	7→	注射開始24時間尿
	1—5	—	6	—	7→	第2日全尿(注経続)
	1—5	—	—	6	7→	第3日全尿(注経続)
	1	—	2—4	—	5→	注終了後第2日全尿
Ⅲ 佐○ δ (左尿管石)	1—2	—	3—5	—	6→	注射前日24時間尿 (毎12時 4cc 筋注)
	1—3	—	4—6	—	7→	注射開始24時間尿
	1—3	—	4—6	—	7→	第2日全尿(注経続)
	1—3	—	4—6	—	7→	第3日全尿(注経続)
	1—2	—	3—5	—	6→	注終了24時間尿
	1	—	2—4	5	6→	〃 第3日全尿
Ⅳ 村○ δ (右尿管石)	1	—	2—4	—	5→	注射前日24時間尿 (毎12時 4cc 筋注)
	1	—	2—5	—	6→	注射開始24時間尿
	1—2	—	3—4	5	6→	第2日全尿(注経続)
	1	—	2—5	—	6→	第3日全尿(注経続)
	1—2	—	3—5	—	6→	注終了24時間尿
	1	—	2—4	—	5→	〃 第2日全尿
Ⅴ 部○ δ (右腎盂石)	1—5	—	—	—	6→	注射前日24時間尿 (毎12時 4cc 筋注)
	1—7	—	—	—	8→	注射開始24時間尿
	1—5	—	6	—	7→	第2日全尿(注経続)
	1—5	—	6—7	—	8→	第3日全尿(注経続)
	1—4	—	5	—	6→	注終了第2日全尿

及び12時に1%コ硫酸を4cc宛筋注し、連日正午より翌日正午迄の24時間尿を採取し注射前日及び注射開始3—4日間の連続投与期間及び投与終了後の1—3日間の各尿の一部をとつて膠質量を測定した。本剤の注

射後の時間的経過に就いては既に Goldberg, 及び斉藤により述べられて居る為省略した。

本剤の投与結果は第Ⅶ表に示す如くであつて第Ⅰ, Ⅱ, Ⅳ, Ⅴ例に於いて膠質量の増加を認め、第Ⅰ例のみ極く軽度の増加傾向を示し、特に第Ⅴ例は著明に増加した。而して注射終了後第1日(24時間)にて膠質量の旧態へ復したの第Ⅲ, Ⅳ例であり、第Ⅰ, Ⅱ, Ⅴ例は48時間後に於て略々旧態に復して居り、全体の傾向としては注射終了後24時間にてその保護作用は消失するものの様である。全例に於て膠質減少又は全く変化の無かつた症例は認めなかつた。尚一側腎切除後他側の尿管皮膚吻合を施行した一例に於いて強度の塩類尿を持続する患者に2%コンドロン 4cc宛毎12時間に静注した所、その混濁尿は極めて軽快した症例を経験した(第Ⅶ表)

2) ヒアルロニダーゼ

ヒアルロニダーゼ投与例としては上部尿石症3例、下部尿石症1例に就いて、各症例に就いて種々の方法で投与し、その膠質量を測定して見た。その結果は第Ⅷ, Ⅸ表の如くであつて2000 TRU 投与群、症例Ⅰの1, 2, Ⅱの1, 2に於いてその増量傾向を認めたのは症例Ⅱの1のみであり、此の場合は投与後1—3時間の尿に増量を来し、12時間後迄持続したが、24時間後にては投与前値に下降した。而しながら他の場合特に症例Ⅰの1, 2に於ては全く変化を認めなかつた

症例Ⅱの2に於いては投与2時間後に於いて軽度の増加を認めた。又4000 TRU 投与せる症例Ⅰの3, 4, 症例Ⅱの3にては、症例Ⅰの3に於いてのみ投与2時間後に軽度の増加を認めた以外は殆んど認め得る様な変化は無かつた。以上の結果から増量する場合は2—4時間値との判定で、両腎分離尿を右腎盂結石に於いて試みたが(第Ⅸ表)、投与前及び投与4時間後の何れにも全く変化は認め得なかつた。

又スプラーゼ 1000 u を右腎結石の一例に投与したが此の場合も同様に変化は認めなかつた。

以上よりヒアルロニダーゼ投与にては余り判然とした膠質量の増加は認められず、少数例を除いて大半は全く変化を認めず、又増加を見た場合も注射後2—4時間に限られる様であり、此の増加も詳細に検討すると、それ程はつきりした意味付けは困難の様である(第Ⅷ, 及びⅨ表)

3) 強力C

本剤の投与成績は既にその詳細を発表したが、その投与時の膠質増加傾向は概して3—11時間に亘つて此

第Ⅶ表 ヒアルロニダーゼ投与例

症例	Y	YYR	YR	RRY	R	
I 清〇	1—2	—	3—5	—	6→	注射前尿
δ	1—2	—	3—5	—	6→	2000TRU 注後1時間尿
(左腎石)	1—2	—	3—5	—	6→	1—3時間尿
I の1	1—2	—	3—5	—	6→	3—6時間尿
	1—2	3	4—5	—	6→	6—11時間尿
	1—2	3	4—5	—	6→	24時間尿
I の2	1—2	—	3—5	—	6→	注射前尿
	1—2	—	3—5	—	6→	2000TRU 注後—4時間尿
	1—2	—	3—5	—	6→	24時間尿
I の3	1—2	—	3—5	—	6→	注射前尿
	1—2	3	4—6	—	7→	4000TRU 注後—2時間尿
	1—2	—	3—5	—	6→	2—4時間尿
	1	2—3	4—5	—	6→	4—8時間尿
	1	—	2—3	4	5→	24時間尿
I の4	1—2	—	3—5	—	6→	注射前尿
	1—2	—	3—5	—	6→	4000TRU 注後8時間尿
	1	2	3—5	—	6→	24時間尿
	1	2	3—4	5	6→	4日目全尿

Ⅱ〇川	1	2	3—5	6	7→	注射前尿
δ	1—2	—	3—6	—	7→	2000TRU 注後1時間尿
(膀胱石)	1—2	—	3—6	7	8→	1—3時間尿
	1—2	3	4—6	7	8→	3—6時間尿
Ⅱの1	1—3	—	4—6	7	8→	12時間尿
	1—2	—	3—6	—	7→	24時間尿
Ⅱの2	1	2	3—5	6	7→	注射前尿
	1—2	—	3—6	—	7→	2000TRU 注後4時間尿
	1	2	3—5	6	7→	24時間尿
Ⅱの3	1	2	3—5	6	7→	注射前尿
	1	2	3—6	—	7→	4000TRU 注後2時間尿
	1—2	3	4—6	—	7→	2—4時間尿
	1—2	3	4—6	—	7→	4—8時間尿
	1	2	3—6	—	7→	24時間尿
Ⅲ小〇	1	2	3—5	—	6→	注射前尿
δ	1—2	3	4—5	—	6→	スブラーゼ 1000u 注後3時間尿
(右腎石)	1	2	3—5	—	6→	注後24時間全尿
	1	2	3—5	—	6→	24—48時間全尿
	1	2	3—5	—	6→	(注後72—96時間値も同じ)
	1	2	3—5	—	6→	48—72時間全尿

第Ⅷ表 ヒアルロニダーゼ投与例(分離尿)

症 例	右 尿					左 尿					
	Y	YYR	YR	RRY	R	Y	YYR	YR	RRY	R	
南〇 δ	1—3	—	4—7	—	8→	1—2	3	4—6	—	7→	注射前尿
(右腎石)	1—3	—	4—6	7	8→	1—3	—	4—6	—	7→	4000TRU 注後4時間尿

れを認め、又投与量に関しては大量注射を行う程膠質増加は著明である。特に 25 cc 投与に於いては 15～20 cc 投与例に比して 8 時間を頂点とする著明な増加を認めた。

又持続投与成績としては 0 時及び 12 時に各 20cc 宛 1 日 40 cc を投与し、翌日正午迄の 24 時間尿を採取し、注射前日、及び 2—3 日間の連続投与期間及び投与終了後 2 日間の各全尿の一部に就いて膠質量を測定した。これによると全例に尿中保護膠質の増量を認め

且つ注射終了後も少なくとも第 2 日目迄は高濃度を持続し、第Ⅲ例に於いては注射後 4 日目にして初めて濃度の低下を示して居る。又再発性左腎結石症例に強力 C 20 cc を投与し、その前後の両側採尿を行つたが注射 4 時間後では両側共軽度の増加傾向を示すのみであつたが、8 時間後の膀胱尿では著明な変化を認めた。

又前立腺肥大症、膀胱結石、高度の膀胱炎を合併した症例、及び両腎共に高度の機能障害を有する左腎結

第Ⅹ表 強力C投与例

症例	Y	YYR	YR	RRY	R	
I 西○ δ (右腎石)	1 1-2 1-2 1-2 1	2-3 — — — 2	4-5 3-5 3-5 3-5 3-5	— 6 6 — —	6→ 7→ 7→ 6→ 6→	注射前尿 15cc 静注後1時間尿 3時間尿 6時間尿 12時間尿
II 水○ δ (左腎石)	1 1 1 1-2 1-2 1	— — 2 — — —	2-4 2-4 3-5 3-5 3-5 2-4	5 5 — — — 5	6→ 6→ 6→ 6→ 6→ 6→	注射前尿 20cc 静注後1時間尿 3時間尿 6時間尿 11時間尿 24時間尿
III 清○ δ (左腎石)	1 1-2 1-2 1 1-2 1-2 1	— 3 3 2 — — —	2-4 4-5 4-5 3-5 4-5-7 3-6 2-4	5 6 6 6 — — 5	6→ 7→ 7→ 7→ 8→ 7→ 6→	注射前尿 25cc 静注後2時間尿 4時間尿 6時間尿 8時間尿 12時間尿 24時間尿

IV 部○ δ (右腎石)	1-4 1-5 1-5 1-5 1-5 1-5	— — — — — —	— — 6 6 6 6	— — — — — —	5→ 6→ 7→ 7→ 7→ 7→	注射前日24時間尿 (毎12時 20cc 静注) 注射開始24時間尿 第2日全尿(注経続) 第3日全尿(注経続) 注終了後24時間全尿 第2日全尿
V 奥○ δ (左腎石)	1-5 1-5 1-5 1-6 1-6 1-6	— — — — — —	— 6 — — — —	— — — — — 7	6→ 7→ 6→ 7→ 7→ 8→	注射前日24時間尿 (毎12時 20cc 静注) 注射開始24時間尿 第2日全尿(注経続) 第3日全尿(注経続) 注終了後24時間全尿 第2日全尿
VI 田○ δ (左腎石)	1-2 1-2 1-6 1-5 1-5 1-3	— 3 — — — —	3-6 4-5-8 — 6 — 5	— — 7 — 6 —	7→ 9→ 8→ 7→ 7→ 6→	注射前日24時間尿 (毎12時 20cc 静注) 注射開始24時間尿 第2日全尿(注経続) 注終了後24時間尿 第2日全尿 第4日全尿

第Ⅺ表 強力C投与例(分離尿)

症 例	右 尿					左 尿					
	Y	YYR	YR	RRY	R	Y	YYR	YR	RRY	R	
駒 ○ δ (左腎石)	— 1	— —	1-2 2	— —	3→ 3→	— 1	— —	1-2 2	— —	3 3	注射前尿 20cc 静注後4時間尿
	膀胱 尿					1	—	2-3	4	5→	8時間尿

核の1例に於いては投与前後に認め得べき変化はなかった(第Ⅹ及び第Ⅺ表)

不分極電極挿入による塩類析出阻止成績

尿中に不分極電極を挿入せる場合、長沢によれば陽極先端に塩類の析出を認め、且つ此の程度は pH の大なる程、電圧の大なる程大量であり、又尿の濃縮による影響は認められて居ない。

此の濃縮は尿中塩類濃度と膠質濃度の比が同一であ

る為変化がないものと考えて、次の種々の実験を試みた。

1) 尿 200 cc を 60°C にて 100 cc 迄濃縮し、此れに 100 cc の強力 C を加へた液 (A) を原尿のままの 200 cc (B) を対照として、此の両者の各々に不分極電極を24時間挿入した。

此の場合の各液 pH 共に 6.2 であり、電極間距離 3 cm, 電圧 6 V であり、その小川反応は A 液 Y 1-

2, YR3, R 4 →, B液 Y 1—2, RRY3, R 4 → であった(此の場合両液の塩類濃度は同一なるも、膠質濃度はA液の方が増加して居る)

此の24時間通電後の成績はA液側硝子容器にては陽極先端に若干の白濁及び容器底部の陽極下方に軽度の混濁を認めた。B液容器にては陽極先端より底迄塩類が雲状になつて連なり、又此の陽極下部の混濁は陰極の近く迄達し、両極中央より陽極側は尿混濁(塩類析出の爲)著明で、且つその周囲約 1 cm に亘り析出塩類塊の浮遊するのを認めた。

2) 尿 150 cc に強力C 50 cc を加えた液(A)及び同一尿 150 cc に蒸溜水 50 cc を加えた液(B)を作り、共に pH 6.8 として、その各々に不分極電極間距離 3 cm, 電圧 3 V にて48時間通電した。此の両液の小川反応値はA液 Y 1, YR2, YYR3, R 4 → でB液 Y 1, YR2, R 3 →, であつた。

此の場合も実験1と同様A液にては殆んど沈澱物を認めず、B液にては陽極先端部に塩類析出著明で、その周囲に同様の混濁を認め、板状沈澱物を底部に認めた。此の両液を濾過して析出塩類の重量を測定すると、その重量差はB液に於ける方が0.06 g 過重であつた。

3) 強力Cを毎12時間 20 cc 宛静注した場合の24時間尿中の 200 cc (A), 及び同一人の注射前日24時間尿中の 200 cc (B) の各々に就いて、両液 pH 6.2 として同様に極間距離 3 cm, 電圧 6 V にて24時間通電した。此の場合の塩類析出状態はB液に於いてはA液より著明であり、約2倍量の塩類析出を認めた。此の塩類析出重量はA液0.98 g に対しB液1.05 g であり0.07 g の差を認めた。此の電極挿入前の小川反応はA液 Y 1—2, YYR3—4, YR5—8, R 9 → であり、比重は1024, 全尿量は 1010 cc, P 濃度は 72mg/dl, Ca 濃度は 26.2 mg/dl であつた。又B液小川反応は Y 1—2, YR3—6, R 7 → であり、比重は 1021, 全尿量は 1010 cc, P 濃度は 71 mg/dl, Ca 濃度は 22.4 mg/dl であつた。

4) 尿 150 cc にグリチルリチン 250 mg を強力C 50 cc に溶解せる液を加えた場合(A), 及び同一尿 150cc に蒸溜水 50ccを加えた場合(B)を作り、共に pH 6.6 として、電極間距離 3 cm, 電圧 6 V. にて48時間通電した。此の場合両液に於ける析出塩類重量差は0.06 g であつてB液の方に大量の塩類析出を認めた。尚小川反応値はA液 Y 1, YR2—3, R 4 →, B液 Y 1, YR2, R 3 →, であつた。

5) 尿 150 cc にグルコースシステイン 250mg を強力C 50 cc に溶解せる液を加えた場合(A), 及

び同一尿 150cc に蒸溜水 50 cc を加えた液(B), を作り、共に pH 6.4 として、電極間距離 3 cm, 電圧 6 V にて48時間通電した。此の場合の両液に於ける析出塩類重量差は 0.1 g であり、B液の方に大量の塩類析出を認めた。両液の小川反応値はA液 Y 1—2 YR3—4, R 5 →, B液 YR1—2, R 3 → であつた。

6) 実験(2)と同様に尿 150 cc に 1% 硫酸 50 cc を加えた液(A), 及び同一尿 150 cc に蒸溜水 50cc を加えた液(B)を作り、両者の pH を 6.6 として、極間距離 3 cm, 電圧 3 V. にて48時間通電した。此の場合の両液に於ける析出塩類量は明らかにB液の方に大量であり、その両者の塩類重量差は0.08 g であつた。

7) 尿 140 cc にポリタミン 静注用 60 cc を加えた液(A), 及び同一尿 140 cc に蒸溜水 60cc を加えた液(B), の夫々の pH を 6.2 として、電極間距離 3 cm, 電圧 3 V にて48時間通電した。此の場合明らかにB液容器内に塩類析出の大なるのを認め、A液の塩類析出量は極く少量であつた。両液の小川反応値はA液 Y 1—4, YR 5—6, RRY 7, R 8 → B液 Y 1, YR 2 R 3 →, であつた。

8) 尿 190 cc 中に尿素 1.0 g, 尿酸加里 0.5 g 及び尿酸痕跡を加えた液(A)及び同一尿 190 cc (B) に就いて、その各々に電極間距離 3cm, 両液 pH 5.8 として電圧 3 V. にて48時間通電した。此の場合両液共に塩類析出はかなり著明であるが、特にA液に於いて強く、硝子容器底部に板状の塩類の沈着を認めた。析出塩類重量差は0.16 g であり、A液の方がかなり大量であつた。

以上の実験(1)―(7)の場合は塩類濃度が同一で膠質濃度に相違の有る場合であつたが、此の実験(8)の場合は膠質濃度は同一であり、塩類濃度のみに相違を生ぜしめたもので、以上より塩類濃度と膠質濃度とが互に塩類析出に逆の作用をなして居る事が明らかであり、又尿を濃縮した場合と濃縮しないそのままの同一尿との間に析出塩類量の差が無いと云う事も、此の膠質と塩類との濃度が共に濃縮される為であり、此の二者間の平衡の差が大なる程、即ち膠質濃度低下及び塩類濃度上昇がある程、塩類の析出が促進され、又逆の差が大なる程、即ち膠質濃度上昇及び塩類濃度低下によつて塩類析出は抑制される。

9) 次に膠質濃度、塩類濃度共に等しい場合の細菌による影響を見る為に、尿 200 cc に大腸菌を浮游せしめ、此れを 37°C にて24時間放置後の菌繁殖の為に軽度に濁濁せる尿(A), 及び無菌を保つた同一尿 200 cc (B) の両者の pH を 6.6 として、その各々に

電極間距離 3 cm, 電圧 6 V. にて24時間通電した。此の電極挿入前の両者の膠質濃度は等しく、共に小川反応で32倍稀釈にて保護作用は消失した。24時間後に於ける塩類析出状態は共に著明であるが、大腸菌を浮遊せしめたA液の方に塩類の析出がやや多い様に見られ、此の析出塩類重量差は 0.1 g でA液の方に大量であつた。

以上(1)より(9)迄の各組の被験尿は(3)の場合を除いて

全て正常尿を用いた。

又夫々の析出塩類の定性分析の結果は第Ⅻ表の通りである。

以上の結果より強力C、及びその構成々分、 γ 硫酸、ポリタミン等試験管内で保護作用の明らかな薬剤の添加によつて塩類の析出が抑制され、又膠質及び塩類濃度が同一の場合は大腸菌感染のある方が、やや塩類析出は増加する様である(第Ⅻ表)

第Ⅻ表 電極挿入による塩類析出

資	料	電圧	pH	塩類析出量	電極挿入時間	アンモニア	炭酸	尿酸	石灰	磷酸	マグネシウム	尿酸	磷酸
1	尿 200cc を 100cc 迄濃縮+強力C 100cc (A)	6V	6.2	+	24st								
	同一尿 200cc (対象) (B)	6V	6.2	卅	24st								
2	尿 150cc+強力C 50cc (A)	3V	6.8	±	48st	+	-	÷	÷	-	-	+	-
	同一尿 150cc+溜水 50cc (B)	3V	6.8	卅	48st	÷	-	-	-	-	-	-	卅
3	毎12時強力C 20cc 静注後24時間尿の中 200cc (A)	6V	6.2	卅	24st	÷	+	÷	÷	-	-	+	+
	同一人注射前日尿中 200cc (B)	6V	6.2	卅	24st	÷	-	+			-	-	卅
4	尿 150cc+強力C 50cc+グリチールリチン250mg (A)	6V	6.6	卅	48st	-	-	÷	-	-	-	-	÷
	同一尿 150cc+溜水 50cc (B)	6V	6.6	卅	48st	-	-	÷	-	-	-	-	÷
5	尿 150cc+強力C 50cc+グルコースシステイン 250mg (A)	6V	6.4	卅	48st	÷	+	-	+	-	-	-	+
	同一尿 150cc+溜水 50cc (B)	6V	6.4	卅	48st	÷	-	÷	÷	-	-	-	-
6	尿 150cc+1% γ 硫酸 50cc (A)	3V	6.6	±	48st								
	同一尿 150cc+溜水 50cc (B)	3V	6.6	卅	48st								
7	尿 140cc+ポリタミン静注用 60cc (A)	3V	6.2	+	48st	-	-	-	÷	-	-	-	+
	同一尿 140cc+溜水 60cc (B)	3V	6.2	卅	48st	÷	-	÷	+	-	-	-	+
8	尿 190cc+尿素 1.0g+尿酸0.5g+尿酸 (A)	3V	5.8	卅	48st	-	-	+	+	+	-	+	÷
	同一尿 190cc (B)	3V	5.8	卅	48st	-	-	-	÷	-	-	-	-
9	尿 200cc に大腸菌浮遊 (A)	6V	6.6	卅	24st	-	-	-	+	-	-	-	-
	同一尿 200cc (B)	6V	6.6	卅	24st	÷	-	-	÷	-	-	÷	+

考按並びに総括

尿石症の原因は多く数えられて来て居るがその中で尿膠質の変調が重要な役割をなす事が信ぜられる様になり、此の増加を以つて尿石形成を阻止或は増大を防止せんとする試みが種々の薬剤を投与する事によつて研究されて来た。

Butt and Hauser (1952) はヒアルロニダーゼを皮下注射する事によつて、150 mg の注射では1～2時間後に膠質濃度は最高となり、その作用は24～96時間持続する事を暗視野顕微鏡、表面張力測定、尿濁測定によつて述べて居る。

又 Wohlzogen u. Brandstetter (1952) はヒアルロニダーゼ又はヒアルロン酸は尿中保護膠質を増加させるが、その膠質の本体がヒアルロン酸か或はその分解産物であるか、又は此れらの結合した高分子化合物であるかは不明であると述べて居る。

而し又 Helsby et al. (1953) はヒアルロニダーゼの家兎の異物結石に対する成長阻止効果を調べて対照と差位の無かつた事から、又 Gibian (1953) はヒアルロニダーゼ注射2時間後の尿中にヒアルロン酸を主成分とする酸性多糖類が増加して居ない事から、何れも Butt の説には反対して居る。又井上 (昭和30年) は金ゾル反応によつて、同様にヒアルロニダーゼ注射後の膠質に就いて精査し、Butt の云う様な著明な保護作用増強、沈降作用減少を認めず、その効果持続は僅かに3～5時間であると述べて居る。

私もヒアルロニダーゼの影響を小川膠質反応により、その時間的経過を精査して見たが、2000～4000 TRU の投与によつて増加を認めた場合は8回試みた申わずに2回に過ぎず、その持続時間も注射後1～3時間に限られる様であり、且つ大多数の例に於いては認め得られる様な高濃度は来たさず、殆んど注射前と同様の状態を示した。

強力Cに関しては井上は著明な尿膠質保護作用の増強、沈降作用の減少がある事を認め、その有効時間は6～15時間であると述べ、更に動

物実験によりチビオン結石の発生を予防し得る事を認めて居り、且つその構成成分中ではグリチールリチンが最もその作用が強いとして居る。又此の保護作用増強は間接的であると推定して居るが、加藤 (昭和32年) は直接的であると述べて居る。

私は小川反応により患者に各量の強力Cを投与し、その尿中膠質を調べたが、特殊な2例を除いて他の6例に尿膠質増加を認め、且つその作用持続時間は6～12時間であり、連続投与した場合は注射終了後24～48時間は高濃度を維持する様である。又大量に注射する程膠質の著明な増加を認めた。更に試験管内実験で小川反応、山添法共に著明に増強した為、又電極挿入実験に於いて析出塩類量の軽減が明らかな為、その成分たる有機高分子物質が尿中に排泄される為その混在による直接的な保護作用増強と考えられるが、而し全尿量と注射量とを比較すると直接的な因子だけでは臨床成績に見られる如く高い保護作用は期待出来ない為、直接作用以外に此れらの物質が体内にて他の膠質の排出を刺激するか、或は膠質保護作用を増強させる様な物質を排泄させるかの間接的な作用も同時に加わるのではないかと考える。又その主成分たるグリチールリチン、グルコースシステイン、グリココールに就いて試験管内に於ける保護作用を精査したが、前二者に著明な膠質保護作用を認め、特にグリチールリチンに強度であつた。尚グリチールリチンよりグルクロン酸を分離したグリチールレチック酸に就て検すると、その作用は更に強力である事を確認した。

尚強力Cに関しては原田等 (1954) 及び楠等 (昭和30年) によつても、その膠質保護作用の増強する事が認められて居り、共にグリチールリチンが最もその作用が強いと述べて居る。

コ硫酸に就いては齊藤 (1954) が蓨酸カルシウム浮游液の沈降を阻止する能力の有るのを認め、その最大阻止作用は注射後から2～3時間が著明であると述べ、更に注射前に塩類結晶の為、白濁して居た尿が注射数分後より実験終了時迄数時間も清澄になつた事を記載して居り、又山添法によつて注射1時間後より3～6

時間迄点数の上昇を認め、同様の構造を有するヘパリンに就いても同様の作用が有る事を証明して居る。

私は本剤を5例の患者に連続的に投与して、その膠質保護作用を24時間尿の一部を取り測定して見たが、その結果は全例に膠質増加を認め、且つ注射終了後の膠質の高濃度持続は24～48時間である事を確認した。更に塩類尿の為に常時尿澆濁を来たせる患者に本剤を投与して、その澆濁の極めて軽快した1例を経験した。

又本剤の試験管内実験では小川反応では膠質作用は全く認められず、ヒアルロニダーゼと一定時間 37°C にて置いた場合に保護作用が出現する様であり、それよりコ硫酸の分解産物が保護作用を有するのことも考えて、N-Acetyl galactosamin に就いてその作用を検して見たが同様に保護作用は認め得なかつた。而しながらコ硫酸自体、山添法にて試みた場合は、明らかに保護作用がある為、その作用が分解過程に於けるものか、それ自体にあるのか、何れの部分で惹起されるかは不明である。又電極挿入実験に於いてはコ硫酸自体による保護作用が明らかに認められる。

コ硫酸と同様にヘパリンに就いても試験管内実験を試みたが、全くコ硫酸と同様の態度を小川反応、山添法共に示した。

本剤の保護作用増強も試験管内実験及び電極挿入による実験の結果に見られる如く、明らかに直接的な保護作用増強と考えられるが、更に前述した強力Cに於ける場合と同様に臨床使用量から考えて間接的な作用も同時に加わるであろうと考える。

以上の薬剤の他に H. C. Harlin and L. Wiesel (1954) は尿石患者25例にグルクロノラクトンを経口的に投与して、尿表面張力の減少を認め、グルクロン酸が尿石予防に応用し得ると述べて居る。又井上は強力Cの他にスブラーゼ、テストステロン、グルクロン酸、ルチンに保護作用増強を認め、森等はグルクロン酸にその作用がある事を認めて居る。

加藤は(昭和32年)ペレストンN、チョコラA注射液、10%ゼラチン注射液、グリチロン注

射液、強力Cは何れも臨床実験及び試験管内実験で著明な膠質保護作用を有し、特にペレストンN、チョコラAは優れて居ると山添法によつて述べて居り、又家兎膀胱異物に対し、ペレストンN注射は或る程度結石形成抑制効果がある事を証明し、更に此れら薬剤即ちポリビニールピロリドン、チョコラAの溶媒たるポリエチレングリコール誘導体、又蛋白ゼラチン、グリチールリチンの何れもが分子量が大なる為、此れらの高分子物質が著明な膠質保護作用を有すると考えて居る。

大堀(昭和34年)はグリセリンの経口投与により著明に尿膠質保護作用増強を来す事を認め、その有効持続時間は5～6時間であると述べ、更に動物実験によりグリセリン内服がチビオン結石の発生率を減少させる事を確認して居る。又此のグリセリンの保護作用増強は、その排泄途中でグリセリンが膠質の排泄を刺激するか、或は膠質保護作用を増強せしめる様な物質群を排泄させるかの何れかであると considering 居り、試験管内では直接作用がない為に間接的な作用であると述べて居る。

私も種々の物質に就いて試験管内で直接的に保護作用増強を示す物質を調べたが、前述した強力C、コ硫酸、ヒアルロニダーゼ、ヘパリン及び此れらの分解産物以外にはLメチオニン、トリプトファン、チスチン、ポリタミン静注用液、メチオマスチゲン B₁₂、マスチゲン B₁₂、ルチンに夫々小川反応にて保護作用を認めたが、更に山添法にてはチスチン、メチオニン、トリプトファン、グルタミン酸、アルギニンヒドロクロリド、イソロイチン、リヂンにも程度の差はあつたが、夫々に保護作用増強を認め、又グルクロン酸、マスチゲン B₁₂、ルチン、ポリタミン静注用液にも直接的な保護作用増強を確認した。而して此れらの中面膠質反応成績の一致しないものに就いては今後更に検討を要するものと考ええる。

次に臨症実験に用いた強力C、及びその構成々分、コ硫酸の他にポリタミン静注用液を用いて、此れら薬剤を尿中に添加せる場合と尿のみの場合とに就いて、不分極電極を夫々に挿入し

て塩類析出状態を観察し、その析出塩類量により保護作用を確かめて見た。その結果は同項に記載した様に何れもが明らかに析出塩類量を減少せしめる作用を有して居り、此の点より見ても此れら薬剤の作用は人体経過による間接的な作用だけではなく、直接的な膠質保護作用をも有するものと考えられる。

更に逆の対照として膠質物質とは逆に塩類を尿中に添加した場合をも対照尿と共に検したが、明らかに塩類濃度の高いものの方が析出塩類量も増量して居た。又強力C注射前と注射後の尿に就いても、注射後の尿の方に明らかに析出塩類量の減少を認めた。

又膠質濃度、塩類濃度共に同量の場合は、菌感染(大腸菌)のある尿の方が析出塩類量も増大する様であり、同一条件下では菌感染のある方が尿石形成を来し易いと考えられる。

(以上実験剤料中コ硫酸は科研製セレブリン及びコンドロンを使用した)

結 語

小川膠質反応及び山添法を用いて各種アミノ酸及び各種薬剤に就いて尿膠質増強作用を試験管内に検し、又各症例に投与して次の如き結果を得た。

1) 各種アミノ酸の試験管内の態度はトリプトファン、チスチン、Lメチオニンに両膠質反応共に陽性であり、アルギニンヒドロクロリド、イソロイチン、リジン、グルタミン酸は山添法のみ陽性である。

2) 各種薬剤の試験管内での成績は、ポリタミン静注用液、マスチゲン B₁₂、ルチン、強力

C及びその構成々分たるグリチールリチン、グリチールレチツク酸、グルコースシステイン等に両反応共に増強を認め、メチオマスチゲン B₁₂は小川反応のみに、コ硫酸は山添法のみその作用増強を認めた。

3) 尿石症患者を主とした各症例に強力C、ヒアルロニダーゼ、コ硫酸を投与し、その尿膠質に及ぼす影響に就いては強力C、コ硫酸は共に尿中保護膠質の増強作用が強い事を確認したが、ヒアルロニダーゼに関してはその効果は疑問である。

又コ硫酸自体及びその分解過程に於ける物質の何れもが保護作用を営むものと推定され、その作用は直接的であると共に間接的にも影響を及ぼすものと考えられる。又強力Cに就いても同様に両面の作用があると思われ、その構成々分中ではグリチールリチン、特にグリチールレチツク酸がその作用が強い。

4) 尿中にポリタミン静脈用液、強力C及びその構成物質、コ硫酸を加えて不分極電極挿入による塩類析出実験を行ない、対照尿との比較を行つたが、此れら薬剤の混合によつて明らかに析出塩類量は抑制される。

又塩類添加、大腸菌浮游尿にては対照に比して明らかに析出塩類量は増大した。

(本論文の要旨は昭和30年日本医学会第43回総会に於て稲田教授により宿題報告の一部として報告した)

(御指導並びに御校閲を賜つた恩師稲田教授に深謝する)

(本研究は文部省科学研究費に負う所大きく、記して謝意を表する)

文献は最終篇に譲る。