

尿石症の成因に関する研究

第I編 結石形成物質および薬剤投与による実験的 尿石形成について

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：稲田 務教授）

助 手 松 尾 光 雄

BASIC STUDIES ON THE CAUSE OF UROLITHIASIS

I STONE PRODUCING SUBSTANCES AND EXPERIMENTAL STONE FORMATION WITH ADMINISTRATION OF DRUGS

Mitsuo MATSUO

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. T. Inada, M. D.)

1) Vitamin D, oxalic acid and CAI (carbonic anhydrase inhibitor) were administered to Wistar strain rats as stone producing substances. Although nephrocalcinosis was observed in the experimental animals, results did not come to formation of urolithiasis.

2) Histochemical examination of the produced nephrocalcinosis proved presence of mucopolysaccharide. However it was supposed from the results of CAI administration that the appearance of mucopolysaccharide is the secondary outcome and is not the foregoing phenomenon as it has been believed.

3) The cause of calcinosis after administration of CAI was thought to be due to alkalization of urine. Decrease of urinary citrate was supposed to be not an important factor as it was considered.

4) Nephrocalcinosis after administration of CAI was inhibited by simultaneous treatment with alumigel.

5) Administration of hexasodiummetaphosphate resulted in inhibition of nephrocalcinosis in consequence of oxalic acid but not of CAI.

緒 言

尿石症の成因に関しては、古来数多くの報告があるが、いまだ症候群といわれる段階に止まり、確定的な一元的な発生病理は確立されるに至っていない

主な実験的尿石症についての研究としては、膀胱異物結石 (Vermeulen)¹¹¹⁻¹¹⁸⁾、副甲状腺ホルモン投与 (Engel)²⁴⁻²⁵⁾、女性ホルモン投与 (Wilson)³⁴⁾、Vitamin D 過剰投与¹⁰⁶⁾ (安田)¹²⁷⁾、Vitamin A 欠乏食投与 (Osborne)³⁴⁾、昇汞腎

(井上)⁴⁹⁾、サルファ剤投与 (土屋)¹⁰⁹⁾、蓚酸塩投与 (Domansky)³⁴⁾、Carbonic Anhydrase Inhibitor 投与 (Harrison)³⁵⁻³⁶⁾、葡萄球菌静注 (Rosenow)³⁴⁾、などによる結石の形成実験があげられる。

核存在下では確実に尿石が出来る事は Vermeulen らの異物結石形成実験によっても示されており、異物となる核の発生機序が少なくとも尿石の成因の1つとして関与していると考えられる。

尿石形成の最初の段階である核発生の際に如

何なる物質がその主役を演ずるかについては諸説がみられる。尿石成分は結晶質と有機成分に大別されるが、一般に両者は共存しており、Hammarsten³³⁾, Vermeulen¹¹⁹⁾らは結石の成立にあたっては結晶質がより重要であるとの見解をもっている。一方尿石中の有機成分として、Higgins³⁹⁾⁴⁰⁾は窒素および硫黄を証明し、Boyce¹¹⁾¹²⁾はアミノ酸、Mucoprotein (以下MPと略)、Mucopolysaccharide (以下MPSと略)を主成分とすると述べ、斎藤⁷⁰⁾は多糖類、DNA、アミノ酸が存在する事を確認し、森⁷¹⁾は定性分析を行ない、蛋白質、アミノ酸、MPS、尿色素、ゴム様物を認め、南⁷⁰⁾は尿中にコンドロイチン硫酸の存在を確認した。これらの研究によって有機成分特にMPSが尿石の成因として重要な役割を演じると唱えられるにいたった。

Baker⁵⁾⁶⁾, Grimes³²⁾らは核発生機序に関して、腎石灰化にはMPSが関係する事をのべた。即ちラットにParathormon, Oxamide等を投与して腎石灰沈着症をおこした結果、石灰化に先駆して尿細管にMPSが多量に出現し、その後その部分に石灰沈着が二次的におこり、これらが尿石への発展の基礎となるとした。

かくの如く核形成機序について尚多くの論点が残されているので、その機序解明のために私は次の様な研究を行なった。即ちVitamin D, 蔞酸およびCarbonic Anhydrase Inhibitor (以下CAIと略)をラットに投与して腎石灰化をおこし、この際における核発生の様相について尿中成分の理化学的所見と腎の組織化学的所見を中心に詳細に検討を加えた。

特にCAIは近来眼圧降下剤として臨床的に広く使用されており、本剤の内服による所謂医原性結石症⁶³⁾⁸³⁾¹²⁰⁾の問題も抬頭して来ているため、その予防法に対しても若干の実験的観察を行なった。即ちFreeman³⁴⁾ら、Shorr⁹⁵⁾らはAlumigelが磷酸結石の発育防止に有効であるとし、Vermeulen¹¹⁷⁾らも実験的膀胱内異物結石形成の際に同様の成績をえている。また最近尿石予防剤として、Vermeulen¹¹⁸⁾, Care¹⁵⁻¹⁶⁾らはHexasodiummetaphosphate (以下HS-

MPと略)が腸管でのCa, Mgの吸収を抑制し、尿中Ca, Mg排泄の減少を来とし、膀胱異物結石形成実験により、これの投与が異物結石形成を抑制すると述べ、Care¹⁵⁾はin vitroにても蔞酸カルシウムの沈澱に抑制的に働くことを述べた。

私はこれらの事実に興味をいただき、CAI投与による尿石発生或いは腎石灰化症に対するAlumigelおよびHSMPの予防的効果についてもあわせて検討し、興味ある成績をえたので報告する。

実験1 Vitamin D 過剰投与実験

実験材料および実験方法

体重100~150gのウイスター系雄性ラット10匹を自由飲水、CLEA CE-2にて飼育し、Vitamin D (水性オボラール、藤沢薬品工業製) 1日20,000uの皮下注射を40日間継続し、その間の発育状態を体重を中心に観察しつつ、尿中Ca, P, Citrateの1日排泄量を測定した。40日後屠殺し、尿石の有無および腎の石灰沈着の状態およびMPSについて組織化学的に観察した。同時に3匹のラットに生理的食塩水0.5mlを連日皮下注射して対照とした。

なお尿中Ca測定はEDTAによるキレート滴定法、P測定はFiske Subbarow法⁵⁹⁾, Citrate測定はEttinger法²⁷⁾によった。また組織化学的検査法としては腎組織をアルコール固定、パラフィン切片とし、Ca染色は岡本Alizarin法、MPS染色はVialli法⁶²⁾, Lison法⁶²⁾およびLison+McManus法⁶²⁾を実施した。

実験成績

1日投与量20,000uにて40日間に体重増加不良なものおよび死亡したものが約1/3にみられた。まず尿Ca, P, Citrateに対するVitamin Dの影響をみるとCa, Citrateは正常に比べ明らかに増加を示した(表1)。40日後屠殺時腎部の単純X線像にて明らかに腎部皮質に瀰漫性石灰沈着像を認めた(図1)。全例においてこのような石灰沈着を証明したが、尿石はX線上でも剖検時にも全くみられなかった。

組織化学的にCa染色にて髓質の外側部に比較的限局性に多数の石灰沈着がみられた。主として尿細管内腔または上皮に沈着がみられ、その部分では管腔は拡大し、原型を止めないものが多い(図2, 3)。

MPSについてはVialli法, Lison+McManus法

第1表 Vitamin D による尿 Ca, P, Citrate の変動 (平均値)

	正 常 群	Vitamin D 投与群
Ca mg/day	9.3	22
P mg/day	90	78
Citrate mg/day	81	152

染色などを行なった。その結果いずれも石灰沈着部周囲およびその部の尿細管壁に酸性 MPS, 中性 MPS (PAS 陽性) が多量にみられた (図 4, 5)。

実験 2 磷酸投与実験

実験材料および実験方法

実験 1 におけると同様に体重 100~150 g の雄性ラット 10 匹を使用し次の 2 群をもうけた。

a) 10 匹を使用し、水分は自由に摂取させたが、基本食としては表 2 に示す基本食 (ただし Salt Mixture における Ca/P が 7/5.6 の DI 食) を 40 日間にわたって投与した。

b) さらに自由飲水の代りに Hexasodiummetaphosphate (NaHPO_3)₆ (以下 HSMP と略) 1% 水溶液を飲水として投与したものの。

第2表 Composition of diets

Casein	180 g
Cornstarch	450 g
Dextrose	250 g
Peanut Oil	80 g
Brewer's Yeast	50 g
Salt Mixture	50 g *
VA. Conc.	10,000 u

* Salt Mixture

	Ca	P
D I	7mg/g	5.6mg/g
D II	16mg/g	2mg/g
D III	12.5mg/g	3.8mg/g

以上の 2 群について各基本食に磷酸を 1% 含む様に混合投与して、実験 1 と同様に組織化学的所見を中心に検索した。

実験成績

a) 1% 磷酸投与にて約 3 割の実験動物が 40 日の観察期間中に死亡したが、生存したものでは、体重増加がやや正常を下廻る程度であった。尿石に関しては実験 1 と同様肉眼的には 1 例も見出し得なかった。また X 線像上で腎石灰化の程度も顕著ではなかった。

腎の石灰沈着状態を組織化学的にみるために Ca 染色を行なった。Vitamin D 投与時に比べてはるかに少ないが、それでも多数の石灰沈着を認めた。皮質には石灰沈着は全くみられず、主として尿細管にみられ、間質にも極く一部に沈着が証明された。また乳頭部には皮質と同様石灰沈着はみられなかった。石灰沈着のある尿細管は管腔のやや拡張したもの、非常に拡張して周囲に小さな石灰片の認められるもの、腔内に存在するもの、一部上皮に付着しているもの等種々の様式が認められた (図 6, 7)。

腎石灰沈着と MPS の関連性について観察するため Vialli 法, Lison 法にて染色を行なった。皮質には酸性 MPS は全くみられず、主として髓質特に尿細管に多くみられ、これは石灰沈着部位と一致する。結合組織にも一部みられるが程度は軽度である。乳頭部の粘膜下にもごくわずかにみられる。その程度は石灰沈着部の周囲において最も多く存在する。小さな石灰沈着の周囲に酸性 MPS が染まり、それらが数個集って一塊となり、その周囲にさらに酸性 MPS がみられる所もあり、これらの所見は石灰沈着が尿石へと発展する前段階ではないかと考えられる (図 8, 9)。

b) HSMP を摂取させた実験群における尿中諸成分は表 3 のごとくである。すなわち尿量, 尿 pH, Citrate 量は正常対照群と比べて殆ど影響されることはなかったが、尿中 Ca は 4.8 mg/day と著明な減少を示し、一方尿中 P は 140 mg/day と増加をみて

第3表 Hexasodiummetaphosphate 投与ラット尿中成分

	正 常 群	1% 磷酸食 + 1% (NaHPO_3) ₆	正常食 + CAI + 1% (NaHPO_3) ₆
pH	7.1	6.8	7.4
Ca mg/day	9.3	4.8	2.0
P mg/day	90	140	95
Citrate mg/day	81	75	8.2

いる。実験動物の発育も順調で経過中に斃死したものはみられなかった。

40日後尿石は全例において発見出来なかった。

腎の石灰沈着を検索するため Ca 染色を行なったが、全前額断標本にもわずかに1～2個所に極く小さい石灰沈着を認めるのみであった(図10)。この点 HSMP 非投与群との間に明らかな相違が証明された。

酸性 MPS を Lison 法にて染色した結果では石灰沈着部を除いて殆んど酸性 MPS の存在はみられなかった(図11, 12)。すなわち1% HSMP 投与により、尿酸投与時の腎石灰沈着は殆んど抑制され、かつ投与による悪影響は認められなかった。

実験 3 CAI 投与実験

実験材料および実験方法

a) 前述の実験と同様ラット30匹を自由飲水とし、基本食餌の種類は(表2)に示すごとく3群わけた。

D I 群：正常 Ca, P 食餌投与群

D II 群：高 Ca, 低 P 食餌投与群

D III 群：比較的高 Ca, 低 P 食餌投与群

これらの各群とも1匹あたり CAI (Carbonic Anhydrase Inhibitor) 10mg を1日量として基本食に混合して経口投与した。

投与期間中採尿、尿 pH, 尿中 Ca, P, Citrate 1日排泄量を測定した。CAI 投与後7日、14日、40日後に屠殺し、X線撮影および剖検によって腎石灰沈着、尿路結石の有無をまた実験1と同様の項目について腎を組織化学的に観察した。

b) 上記 CAI 投与 D I 群にさらに Alumigel 約100mg/1日量を40日間投与して、aと同様の事項および Alumigel の影響を観察した。

c) CAI 投与 D I 群に、飲水として1% HSMP を与え、aと同様の事項につき観察し上記実験群との差異を検索した。

実験成績

a) D I 群、D II 群および D III 群の CAI 投与動物では、D II 群において一部体重増加が不良な例もみられたが、他はすべて発育は良好であった。

尿 pH, 尿中 Ca, P, Citrate 値を各群別に表示すると表4のごとくなる。特徴的な事は正常の尿 pH 7.1 (以下平均値) に対し、どの CAI 投与群も pH 7.4～7.5 と増加し、Citrate は正常の 81mg/day に対し約1/10に著減したことである。また D II 群にては尿中 Ca の増加、P 減少の傾向がみられた。

第4表 CAI 投与ラット尿中成分

	正常群	正常食+ CAI (D _I)	高 Ca 低 P 食+ CAI(D _{II})	正常食+ CAI+アル ミゲル
pH	7.1	7.5	7.5	7.4
Ca mg/day	9.3	2.4	5.0	3.3
P mg/day	90	154	36	90
Citrate mg/day	81	9.6	8.6	6.9
腎の石灰化	—	+	—	—

7日、14日および40日目に屠殺し、尿石の形成の有無を観察したが、3群ともに尿石は肉眼的には発見出来なかった。CAI 投与後40日目の腎部単純X線像では、D I 群の全例に明らかな腎石灰沈着像を認めたが、D II 群、D III 群にては認められなかった(図13, 14)。

各群腎について Ca 染色を行なった結果、D I 群では多発性の石灰沈着巣がみられ、主として皮質髄質境界部付近に層状に分布している(図15)。石灰沈着は主として尿細管腔内およびその上皮に認められ、尿細管腔の拡張のみられる所もあった(図16, 17)。

一方 D II 群では石灰沈着は全くみられず、一部に尿細管腔の軽度拡張を認めるのみであった(図18)。

D III 群にても D II 群と同様で石灰沈着を認めなかった(図19)。

組織化学的に腎における MPS と Ca との関係をみると、石灰沈着の存在する所にはその周囲により濃青色に染まった酸性 MPS の出現をみた。また Ca が層状にみられるものもあった(図20, 21)。

PAS 染色を併用すると、PAS 陰性の物質が青緑色に染まり、これらは主として酸性官能の炭水化物で酸性 MPS よりなると思われ、その周囲に PAS 陽性物質が淡桃色に染まっているのがみられた。これはグリコール官能炭水化物で中性 MPS または多糖類である(図22)。

以上の所見で MPS と Ca との間に密接な関係がある事が判明したが、どちらが先に生ずるかすなわち MPS が核の先駆をなすものか否かについては CAI 投与7日、14日の組織化学的所見が興味ある成績を示した。すなわち投与7日後で石灰沈着はすでにみられ(図23)、この時 MPS も Ca の周囲に証明された(図24)。しかし Ca のみの所、MPS のみの所はみられず常に両者は共存していた。以上の結果よりこの両者は平行してあらわれるものと考えられ、どちらが先に出来るものか断定する事は出来なかった。

D II, D III群にては石灰沈着はみられず, D I群にみられたような MPS の出現もみとめられなかった。

b) CAI 投与 D I 群に Alumigel を摂取させたラットは全実験期間中体重増加は順調であった。

尿 pH の平均値は 7.4 と Alumigel 非投与群との間に差をみとめなかったが, 尿中 P 排泄量の減少がみられた (表 4)。

本実験では肉眼的にも組織学的にも石灰沈着はみられなかった (図 25)。

c) CAI 投与 D I 群に HSMP を併用したラット 1 日尿量を採尿し, 各成分をみると尿量約 6 ml とやや多く pH は 7.4, Ca 2mg/day, P 95 mg/day, Citrate 8.2mg/day であり, pH, Citrate には大した影響を与えず Ca は著明に減少を示した (表 3)。

CAI および 1% HSMP 投与後 14 日後では石灰沈着は何処にもみられなかった (図 26)。

CAI 投与のみでは 7 日後にすでに 極く軽度の石灰沈着を認めるので, ある程度の石灰沈着予防効果を有すると考えられた。20 日後では CAI 投与 14 日でみられたよりやや少ない程度で大体同じ部位に石灰沈着が認められ, 40 日後では CAI 投与 14 日～20 日の程度に石灰沈着を認めた。ただ CAI 投与のみに比べて程度は非常に軽度であった (図 27, 28)。

以上より CAI 投与時の石灰沈着に対しては 1% HSMP の投与は Alumigel 投与時のように完全には石灰沈着を予防出来なかったが, 若干の予防効果がみられた。Alumigel 投与では尿中 P の減少を, HSMP 投与では尿中 Ca の減少をみとめたが, Alumigel 投与で尿中 P が減少はするがなお排泄が認められる事より, CAI 投与時の腎石灰沈着は食餌中 Ca より P の量に左右されるものと考えられる。

考 按

尿石成因に関する多くの研究分野のなかで尿石形成が腎の如何なる部分で, 如何なる形式で初発するかという事に関する卓越した業績として, 1937 年 Randall⁸⁵⁻⁸⁶⁾ による石灰板説が挙げられる。石灰板は腎乳頭部上皮細胞直下の間質にみられ, これが成長増大すると上皮細胞を圧迫壊死に陥れ, 腎杯腔に露出して脱落する。この石灰板が核となり尿中結石形成成分がこれに沈着し尿石へと発展するというものである。

次いで Koch⁹⁰⁾ は 尿酸アミド・サルファ剤, 炭酸カルシウムを投与した実験において尿中に

Sphärolithen を証明し, これが発展したものが肉眼的に認められる小結石となるといった。

一方腎石灰沈着の発生機構としては Baker⁵⁻⁶⁾, Boyce¹¹⁻¹²⁾, Engel²⁴⁻²⁵⁾, Sylven¹⁰¹⁾, Grimes³²⁾, 森脇⁷⁴⁻⁷⁵⁾ らの実験が見られる。腎間質結合組織, 尿細管においてまず酸性 MPS およびこれと結合した MP が増加し, その後その部分に二次的に石灰沈着がおこると述べた。これらがさらに尿石へと発展するためには感染, 尿流停滞があれば尿石形成が促進されると考えられる。

一方 Vermooten¹²⁰⁾, Anderson³⁴⁾, 井上⁴⁶⁾ らは摘出腎について組織化学的に調べたところ, 尿石の有無とは無関係に腎に石灰沈着を認めたので, これらの石灰沈着より尿石が発生する可能性がある事是否定出来ないが, 石灰沈着がすべて結石の成因にむすびつくと考えを否定している。また Kjolhede and Larsen⁵⁹⁾ は Randall 石灰板は病的のものとは考え難いとのべている。

尿石発生の最初の段階においては核形成が最も重要な役割を演ずるものと考えられるので, 本編においては動物における尿石核形成機序に関する 2, 3 の研究を行ないその成績をのべた。

核となる物質の発生機序に関しては最近では腎尿細管に MPS, MP が特異的に増加し, その後その部分に石灰化がおこるといふ説が有力である。即ち Rubin⁸⁹⁾ は MPS は Ca と磷酸とが結合したり解離したりする機構に影響を与えるといい, Miller⁶⁹⁾ はクル病軟骨の石灰化がトルイジンブルーにより抑制されることより, トルイジンブルーは基質の MPS との結合が強いため Ca を block すると述べた。Engel²⁴⁻²⁵⁾ によれば Parathormon は腎尿細管基質に変化を与えて石灰化をおこすと述べ, Baker⁴⁻⁵⁾ らは副甲状腺機能亢進症の 30% に腎石灰化症および尿石症のみられる事より, ラットに Parathormon, 尿酸塩, 尿酸を投与して腎石灰化症をおこした結果, 最初尿細管に MPS の増加を認め, それに次いで同じ部位に石灰化がおこる事を明らかにした。

Boyce¹¹⁻¹²⁾, Sobel⁹⁷⁻⁹⁸⁾, Sylven¹⁰¹⁾ らは、コンドロイチン硫酸多糖類が石灰化に関与するが、この他にコンドロイチン硫酸は蛋白と結びつき、尿石患者の尿中MPが増加すると述べている。Grimes³²⁾ は腎における MPS, MP が腎の石灰化に関与し、尿石患者尿中に Ca 結合MPを含むと述べ、森脇⁷⁴⁻⁷⁵⁾ は腎阻血により実験的腎石灰沈着症をおこし、尿管管障 碍部に MPS, MP の増加をみ、これらは石灰沈着の基盤となると述べた。

尿中のMPに関して、本郷⁴³⁾ は尿石症、尿路感染症について尿中MPの測定を行ない、尿石症においてMPが増加するが、手術前後においても変動を示し、感染症によっても増加をみた事から尿中MPの変動が尿石形成機転に直接関与しているという考え方には反対している。

以上現在までの所腎石灰沈着発生機序に対する見解は腎尿細管、結合織にまず MPS, MP (特に PAS 陽性物質) が出現し、その後二次的に同じ部位に石灰化がおこるという報告^{26) 28)} が圧倒的である。

私の実験では Vitamin D, 蔞酸, CAI 等の投与によりラットに尿石を作るのが目的であったが、いずれも腎石灰沈着をおこし、期待した尿石をみるにいたらなかった。しかしながら Albright¹⁾ らは腎石灰沈着の病因究明は Randall 石灰板の研究と同様に尿石発生の病理的解決の基礎的方法であると述べており、私も結石核の形成と石灰沈着は極めて密接な関連性を有するものと考えた。本実験では石灰沈着はほとんど尿管にみられ、蔞酸を投与したものにより一基質にみられたものがあつた。

MPS との関係を組織化学的に調べた結果ではいずれも石灰沈着部位に一致して存在し、石灰内に層状にみられるもの、周囲のみにみられるものがあり大部分は酸性 MPS よりなり、外側のものでは一部 PAS 陽性物質、主として中性 MPS であつた。これらの所見は Grimes³²⁾ らのいう如き MPS-Proteinbound の形のものと一致するものと思われる。

次に MPS と石灰沈着との因果関係について若干の考察を加える。実験40日の腎においては

MPS 存在部位と石灰沈着は大体一致する事、一部に MPS のみの所もあるがこの部位ですでに尿管腔が非常に拡張していて、石灰が離脱したと思われる所見を呈しており、一方多数の石灰沈着をみたものでは石灰沈着が二次的であるかどうかは全く不明であつた。さらに CAI 投与群において、極く早期に両者の関係をみた結果では、投与後7日後すでに2~3個の石灰沈着巣をみた。また MPS も全く同じ所即ち石灰沈着部に存在し、いまだ石灰沈着のみられない所には全く MPS の増加を認めなかった。石灰沈着が MPS 出現後二次的なものであるとすれば当然石灰沈着部以外の部位に MPS の増加がみられなければならないと考える。以上の結果より Baker⁴⁻⁵⁾, Boyce¹¹⁻¹²⁾, Engfeldt²⁶⁾, Milton, Sylven¹⁰¹⁾, Sobel⁹⁷⁻⁹⁸⁾ らのいう石灰化は MPS, MP 出現後二次的におこるという意見には賛成し難い。しかし MPS が石灰沈着と密接な関係を持つ事は明らかな事実であり、層状に存在するものがある事から考えると、石灰沈着およびその周囲の MPS とを一つの核単位とすれば、さらにその周囲に石灰沈着をうながし、その結果核を増大させ尿石に発展させる可能性がより多くなる事も考えられる。私は CAI 投与による石灰沈着を組織化学的に観察した結果、石灰化が先行し、その後二次的な変化として MPS が出現したと考えたい。

Vitamin D, 蔞酸投与による結石形成に関しては、すでに数多くの報告があるのでその詳細については省略し、今回は臨床的にも高率に尿石のみられる CAI 投与腎石灰沈着についてその発生過程について考えてみた。

Harrison³⁶⁾ らは CAI 投与ラットに腎石灰沈着症をつくり、その成因として尿中 Citrate の減少が原因であろうと述べた。臨床的な症例報告も多数みられるが、いずれも同様の意見を述べている。

CAI 投与^{21) 36)} により尿 pH の増加、尿中 Citrate の減少をみる事はよく知られている。Marren⁶⁴⁾ らは CAI は近位尿管に働き炭酸脱水酵素を抑制する結果尿中 H^+ , HCO_3^- , NH_4^+ の減少がみられるが、尿中 Ca, P 排泄

には何らの影響も与えないと述べている。腎糸球体によって濾過された原尿が近位尿細管にて先ずPの再吸収をうけ⁷⁷⁾、その後CAIが近位曲尿細管に働いて²⁾尿の急速なアルカリ化をおこす。この時一部磷酸カルシウムが析出される可能性があると考えられる。さらに遠位尿細管にてPが分泌され⁷⁷⁾、その時のpHと磷酸カルシウムの溶解度により、容易に磷酸カルシウムが析出し石灰化がおこる事が推定される。この時Citrateはすでに減少していると考えられるので、析出を助ける方に働くと思惟される。

磷酸カルシウム析出に対してpH, Citrateの二つの因子の中どちらがより重要な意味を持つかについては決定的な説明がみられず、尿を酸性化する薬剤を併用する事はCAIの薬理効果を減じ、Citrateを投与⁹⁴⁾してもCAI投与下では全く尿中に増加はみられない。この様に2因子が併存するためその各々を分離して考え難いが、私はpHの方が優位の因子であると思われる結果をえたので後述する。

MPSの意義については組織化学的検査成績より推論しても二次的に生じたものであろうと前述した。いま述べた様に生化学的な考察からもCAI投与時にはアルカリ尿による磷酸カルシウムの析出がまず遠位尿細管におこると推定され、MPSは二次的なものと考えられる。しかしながらParathormon等による実験では石灰沈着が二次的であるとの説が有力であるがCAIは作用機序も異なる故、この様に石灰沈着につぐMPSの出現即ちMPSが二次的な解釈も存在すると考えられる。

Vitamin D, 蔞酸などの多量投与は実験的な意義に止まり臨床的には概して価値は少ない。しかし治療上の薬物投与によって出来る尿石すなわち医原性尿石症については臨床上多くの問題がおこってくる。特にCAIは最も有効な眼圧降下剤として盛んに使用されているため副作用としての尿石の発生は看過出来ない問題である。坂上⁹¹⁾らはこれらの尿石発生を予防出来ないものであろうかと考え水分の多量摂取、早期離床が望ましいと述べている。

私はさらに根本的な発生予防の可能性に関す

る研究を行なったのでその成績について述べてみる。

私は尿石発生予防薬としてAlumigelとHSMPをえらんで使用した。Freeman³⁴⁾, Shorr⁹⁵⁾らによれば人体例においてAlumigelの内服によって血中および尿中無機P濃度を減少させたと述べている。またMarshall and Green⁶⁵⁾は臨床的に結石予防効果をみとめたといひ、Vermeulenら¹¹⁷⁾は膀胱内異物結石実験でラットにAlumigelを投与して予防上有効であったと記載している。

Barett⁷⁾はこの機序について考察を行ない、腸管内にて不溶性のアルミウム磷酸塩を形成して吸収を阻止するため、血清中および尿中のPが減少するのに基づくといっている。

Harrison³⁶⁾らのCAI投与実験で高Ca低P食の場合、腎乳頭の先端に石灰沈着或は尿石がみられたと述べているが、私の成績では尿中Ca増加、P減少がみられ、石灰沈着は全く証明されなかった。また普通食にAlumigel投与を行なった所、尿のアルカリ化はそのままであったが尿中Pは減少し、腎の石灰沈着は抑制された。さらにやや高Ca、低P食投与でも同様に石灰沈着は抑制された。この事よりCAI投与時の腎石灰沈着には尿中P排泄量が関係し、P排泄の少ない時には腎石灰沈着がおこらないと結論される。この機序について考えると遠位尿細管におけるP分泌の減少のため、アルカリ尿中でも磷酸カルシウムの溶解性を保持出来るか或は極く少量の磷酸カルシウムの析出を生じても沈着をみるにいたらず排泄されるものと考えられる。

以上の成績は動物実験によってえられたものであるので、人間の場合も全く同様とは考えにくい。CAI投与は長くて6カ月前後であるので、この期間中比較的低P食にAlumigelの投与、水分多量摂取、早期離床により尿石を予防出来る可能性が十分あると考えられるので今後臨床例に応用する価値があると思われる。

キレート物質HSMPについてはJonesはCa, Mgとキレートし可溶性錯塩を作るといい、Care¹⁵⁾は腸管にてCa, Mgと結合し、腸管か

らの Ca, Mg の吸収を抑制すると述べた。Vermeulen¹¹⁸⁾, Care and Wilson¹⁶⁾, Care and Nolan¹⁵⁾ らは 0.5~1% HSMP 投与下で膀胱内異物結石実験では結石形成が抑制され、in vitro でも蓚酸カルシウムの沈澱を抑制すると報告した。

Care¹⁵⁾ は、HSMP は軽度利尿、尿中 Ca, Mg 減少作用を有するといひ、一方 Schwarz は尿中 Ca は増加するといった。1%HSMP は尿量をやや増加するが pH にはほとんど影響を与えない事より、私も蓚酸投与ラットおよび CAI 投与ラットに 1%溶液の経口投与を行なった結果では、尿量、尿中 pH、尿中 Citrate 量には変化を認めず、尿 Ca 量の減少、尿 P 量の増加がみられ、蓚酸投与ラットでは腎石灰沈着は明らかに抑制され、CAI 投与ラットでは腎石灰沈着はやや抑制されたが、中等度に認められ完全に予防する事は出来なかった。ここで CAI 投与時の石灰沈着の原因を今一度考えてみると、HSMP 投与により、尿 Ca 量著減し、Ca とキレートする Citrate の CAI による減少は除外して考えていいと思うが、その結果は腎石灰沈着は軽度抑制のみであった。Citrate の減少が CAI 投与時尿石の主要の原因であれば、腎石灰沈着は著明に抑制されてよいわけである。従って CAI 投与時尿石の成因としては前述の様に尿のアルカリ化、尿中 P 量が大きな要素となり、特に磷酸カルシウム析出を左右する因子として第一に pH があげられるので、結論的にいえば CAI 投与時の尿石の成因はアルカリ尿であり、Citrate の減少がその主因であるという従来の説は誤りであると考えたい。

石灰沈着予防剤としての HSMP を考えるとき、蓚酸投与ラットでは前述の如く明らかに予防効果を示したが、臨床的には当然長期間の服用を必要とし、その際は副作用についても十分

考慮する必要があるので、従来の Alumigel の如く簡単には使用されないが、ただ短期間の投与ですむ様な時であれば使用してみる価値はあるものと思われる。

結 語

Vitamin D, 蓚酸, Carbonic Anhydrase Inhibitor (CAI) をラットに投与したところ、尿石形成はみられなかったが、腎石灰沈着を生じた。これらの石灰沈着機序について組織化学的および生化学的な検討を加えたところ、次の様な結果を得た。

1) 組織化学的に腎石灰沈着と Mucopolysaccharide (MPS) は密接な関係を認めたが、MPS が石灰沈着に先行するという従来の結果は得られず、むしろ CAI 投与時では MPS の出現は二次的と考えられた。

2) CAI 投与時の石灰沈着の成因はアルカリ性尿であり、尿中 Citrate の減少はあまり意味を持たないと考えられた。

3) CAI 投与時の腎石灰沈着は Alumigel の投与により抑制された。

4) Hexasodiummetaphosphate (HSMP) の投与により、蓚酸投与時の腎石灰沈着は抑制されたが、CAI 投与時の腎石灰沈着は抑制出来なかった。

稿を終るに臨み、御指導並びに御校閲をいただいた恩師 稲田教授に深甚の謝意を表するとともに、御援助、御鞭撻をいただいた酒徳助教授に感謝する。なお実験にさいし種々御協力いただいた高橋助手に感謝する。

なお本論文の要旨は第36回日本泌尿器科学会関西地方会、第54回日本泌尿器科学会総会の宿題報告の一部として報告した。

参考文献は一括して第III編に付した。

(1966年4月25日受付)

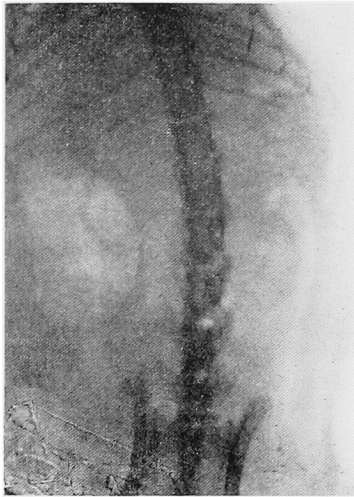


図1 Vitamin D 投与40日後単純X線像
腎部皮質に瀰漫性石灰沈着像を認める

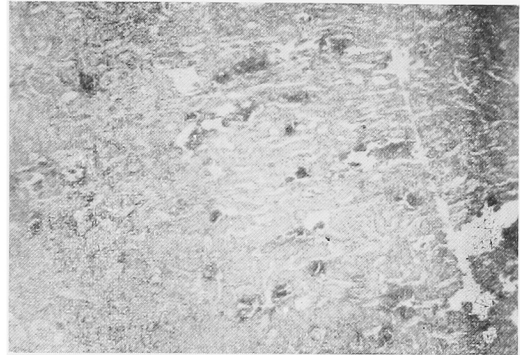


図4 Vitamin D 投与40日ラット腎石灰沈着部に
みられる MPS (Vialli 染色×100)

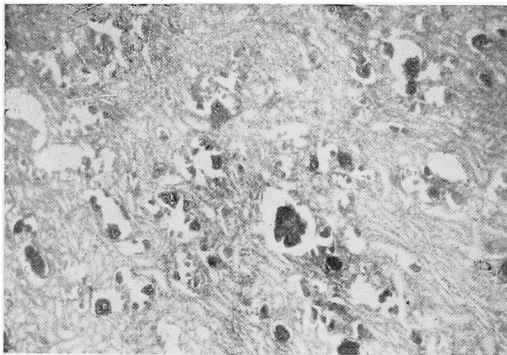


図2 Vitamin D 投与40日ラット腎、髓質外側部
に多数の石灰沈着がみられ、それらは尿細管内
腔又は上皮にみられ管腔も拡大している (Ca
染色×100)

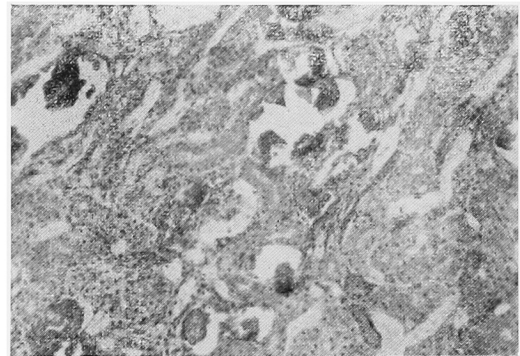


図5 図4と同じ、拡大した尿細管部にみられる石
灰沈着部周囲および管壁に酸性 MPS, 中性
MPS がみられる (Lison+McManus 法×200)

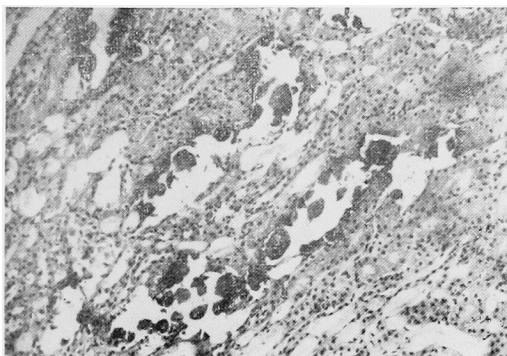


図3 図2と同じ、拡大した尿細管腔および上皮に
付着した石灰沈着 (Ca 染色×400)

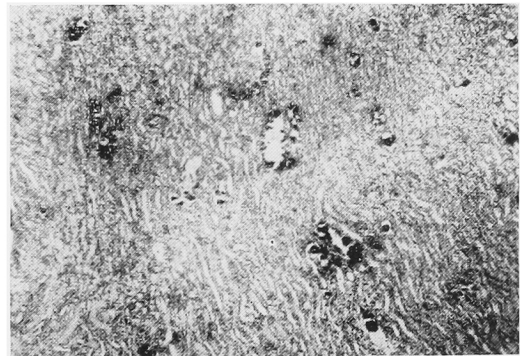


図6 蔞酸投与40日ラット腎、拡張した尿細管腔内
および上皮に付着した石灰沈着
(Ca 染色×100)

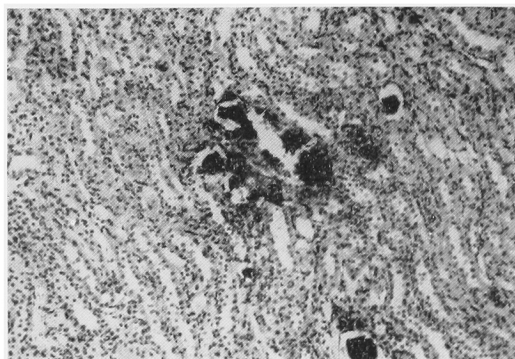


図7 図6と同様 (Ca 染色×200)

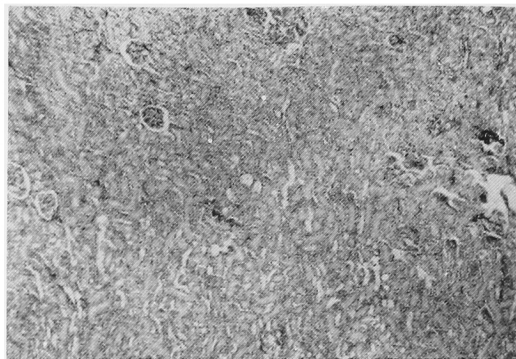


図10 蔞酸および1% HSMP 投与40日ラット腎
わずか1~2箇所(右の方)に石灰沈着がみら
れる (Ca 染色×100)

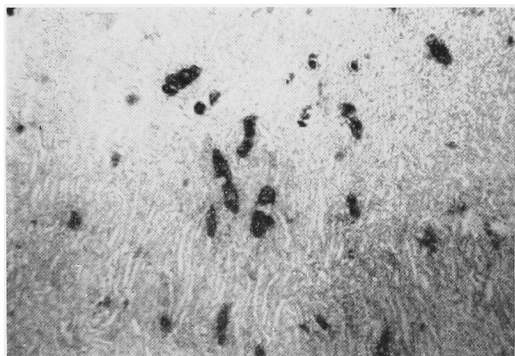


図8 蔞酸投与40日ラット腎
石灰沈着部に一致して酸性 MPS がみられる
(Lison 法×100)

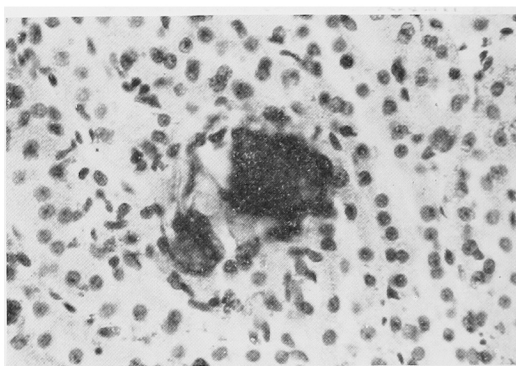


図11 図10と同様、石灰沈着部には酸性 MPS が周
囲にみとめられる (Lison 法×400)



図9 図8と同様、石灰沈着周囲に酸性 MPS がみ
られ数箇集り1塊となっている
(Lison 法×400)

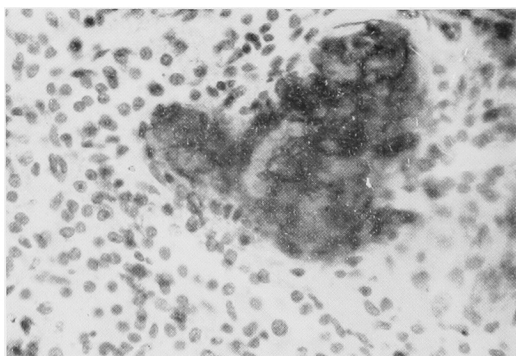


図12 図11と同様、石灰沈着部のみにみられた酸性
MPS (Lison 法×400)

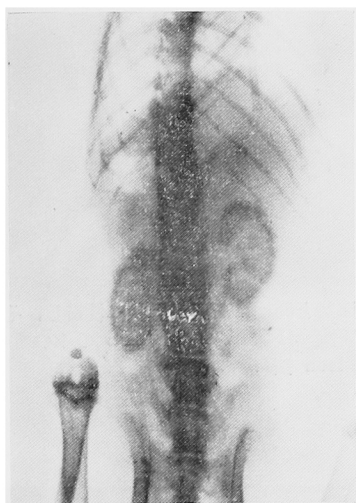


図13 CAI 投与D I 群 40 日ラット単純X線像
明らかな腎石灰沈着像を認める

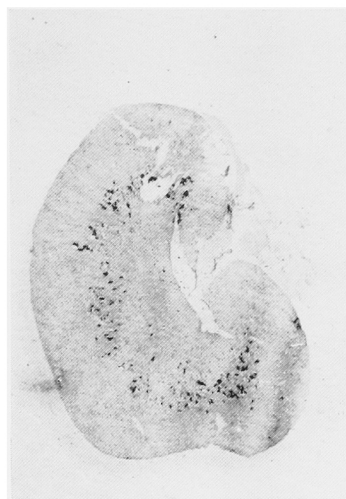


図15 CAI 投与D I 群40日, 皮髄境界部付近にみられる層状の石灰沈着 (Ca 染色)

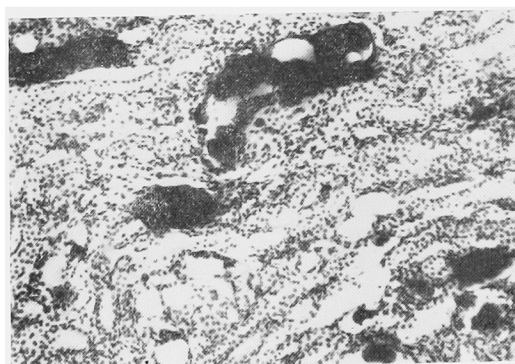


図16 CAI 投与D I 群 40 日ラット腎 尿細管腔内
および上皮に石灰沈着が多数みとめられる
(Ca 染色×200)



図14 CAI 投与D II 群 40 日ラット単純X線像
腎に石灰沈着像を全く認めない

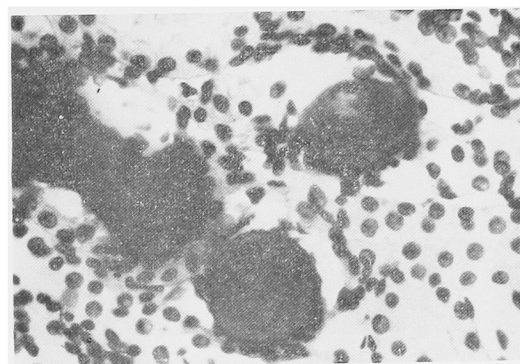


図17 図16と同様 (Ca 染色×400)

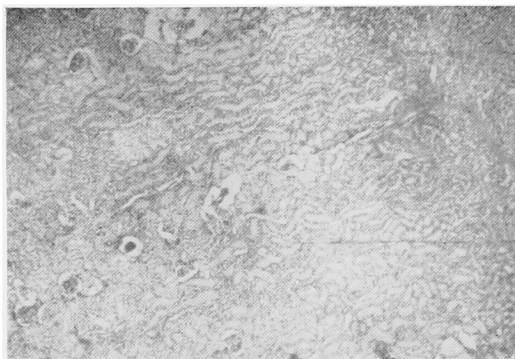


図18 CAI 投与DⅡ群 40日ラット腎，石灰沈着は全く認められない (Ca 染色×100)

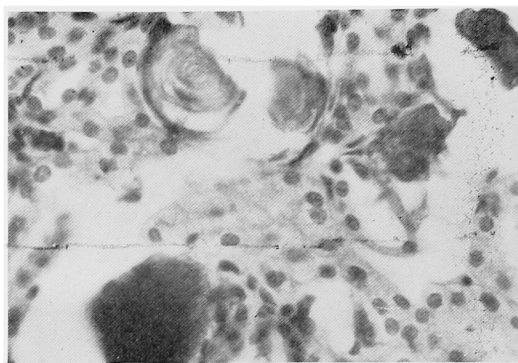


図21 図20と同様 石灰が層状に沈着し，その周囲に酸性 MPS がみられ MPS のみの所もある (Lison 法×400)

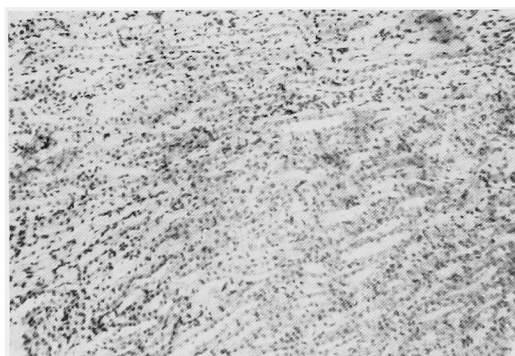


図19 CAI 投与DⅢ群 40日ラット腎，石灰沈着は図18と同様みられない (Ca 染色×200)

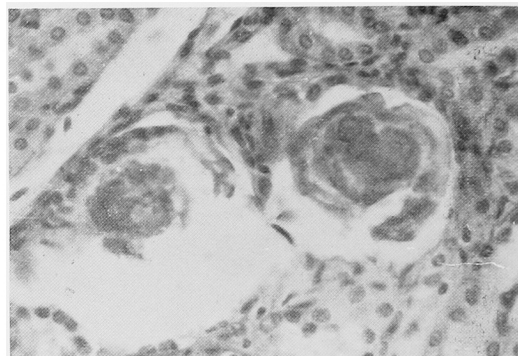


図22 図20と同様，石灰沈着部の中心の所は PAS 陰性，周囲は PAS 陽性物質よりなる (Lison + McManus 法×400)

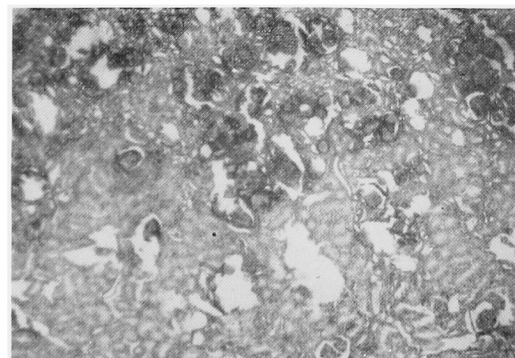


図20 CAI 投与DⅠ群，40日ラット腎，石灰沈着の周囲に酸性 MPS がみられる (Vialli 法×100)

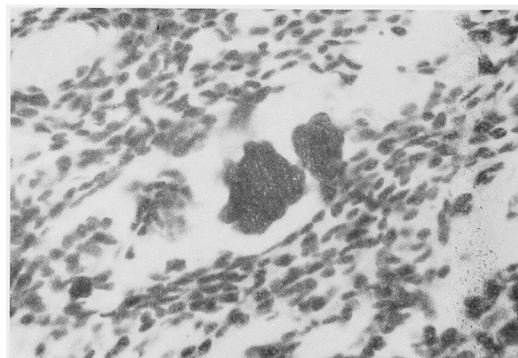


図23 CAI 投与DⅠ群 7日ラット腎，すでにわずかに石灰沈着がみられる (Ca 染色×400)

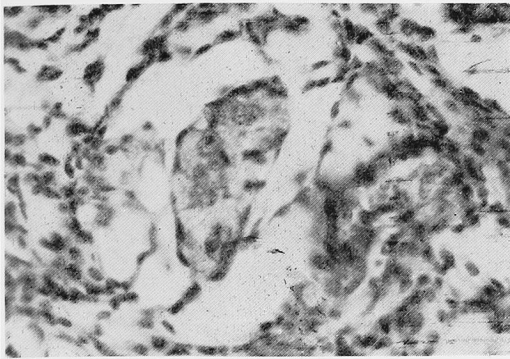


図24 CAI 投与 D I 群 7 日, ラット腎石灰沈着部に酸性 MPS がみられた (Lison 法×400)

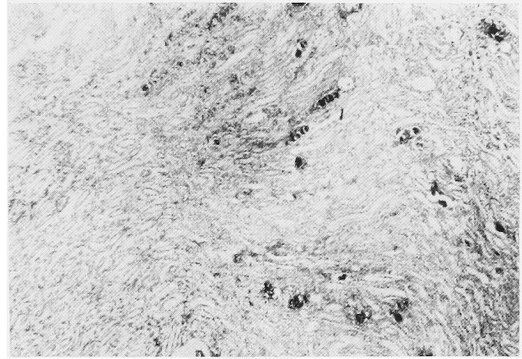


図27 図26と同様, 20日ラット腎, 石灰沈着が軽度
にみられる (Ca 染色×100)

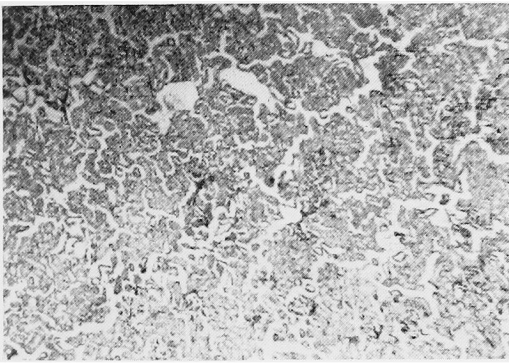


図25 CAI 投与 D I 群に Alumigel を摂取40日ラ
ット腎, 石灰沈着はみられない (Ca 染色×100)

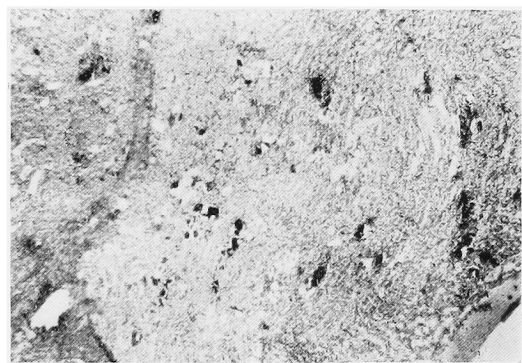


図28 図26と同様, 40日ラット腎石灰沈着が相当み
られる (Ca 染色×100)

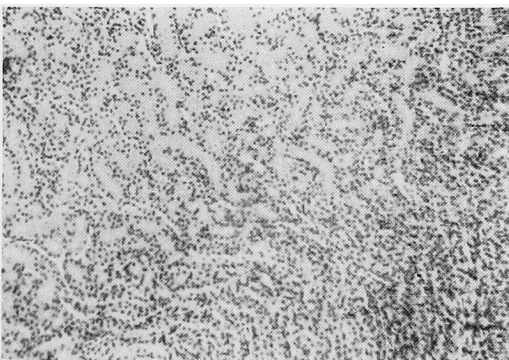


図26 CAI 投与 D I 群に HSMP 投与14日ラット
腎, 石灰沈着はみられない (Ca 染色×200)