

## サルファ剤無尿症の 4 例

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任 稲田 務教授）

大学院学生 広 川 栄 助

## SULFONAMIDE ANURIA, REPORT OF FOUR CASES

Eisuke HIROKAWA

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

Here reported are four cases of anuria due to sulfonamide experienced during the last ten years. Clearance test and PSP test were performed in one case, and it was found that diuresis was obtained rather quickly by alkalization, but renal function would not return to normal until considerable days passed after diuresis had begun. This delayed improvement of renal function might be due to sulfonamide crystals which not only obstruct tubules, collecting tubules and ureter, but also give some organic damage to nephron possibly by allergic reaction.

数年前迄はサルファ剤の副作用による無尿症は多く報告されている。即ち奥井、増田<sup>1)</sup>の集計によると、本邦では昭和27年迄で37例、その後若干の報告があるが、最近ではサルファ剤の改良に伴い症例報告も殆んど見られなくなった。最近、我々のクリニックに於いて、Diazine 無尿症を経験したので、この症例と過去10年間の入院患者で経験した3例を報告する。

## 症 例

症例 1)。

患者：谷〇〇重，26才，♂。

初診：昭和26年2月6日。

主訴：無尿，血尿，下腹部痛。

家族歴：既往歴に特記すべきものなし。

現病歴：本年の1月27日に突然，発熱，下痢，頭痛があつたので，Sulzol を服用した所，その夕方より腹痛が起り，某医で急性虫垂炎併腹膜炎と診断され Appendectomy を受けた。その術後にもサルファ剤の注射を受けていたが，下腹部痛が去らず，血尿，無尿を来し当科へ紹介された。

現症：胸部，心，肺に著変なし。腹壁防禦反射あり。両腎は触れないが圧痛あり。その他泌尿，性器触

診上異常なし。

膀胱鏡所見：容量は150cc以上，両尿管口は浮腫状に腫脹している以外，著変なし。尿管カテーテル法では両法とも25cm迄挿入可能。腎，膀胱部単純撮影では結石像は認めなかつた。現病歴と検査成績より，Sulzol による無尿症と診断された。

治療：入院中1日目に7%の重曹水による腎盂洗滌，経口的に10gの重曹の投与を行つた所，20時間後に利尿がついている。

症例 2)。

患者：室〇〇吉，28才，♂。

主訴：無尿。

現病歴：前年の9月急性尿道炎で治療を受け軽快したが，3月初旬頃から感染の機会はないのに前と同じ様に尿道から膿の排出があるので，薬局で，Diazine を求め初めの2日で40錠（1錠中0.5gを含む），1日おいて更に40錠を3日間に分服し，次の3月10日に1日で30錠を，11日に10錠の合計7日間で120錠を服用したが，既に内服開始翌日より尿濁濁を来し，更に病日の進むに従い血尿をみたが，淋疾によるものと自ら考えそのまま Diazine の内服を続けた。3月8日，血尿と共に米粒大結石の排出があつて腹痛を伴い，その時以来無尿となり全身倦怠，悪心，嘔吐，口

渴を訴えるようになった。

現症と諸検査：胸部には、心肥大と心雑音を認め、腹部には異常所見はない。X線で証明出来る結石像はないが、膀胱鏡的には、膀胱は全く空虚で、両側とも尿管カテーテルは入らない。血圧は142/84と高い。

治療：無尿3日目に入院、直ちにアルカリ療法を開始し、更に傍脊神経遮断の目的で3%塩酸プロカイン 20cc を使用して  $L_I \sim L_{III}$  の高さで浸潤麻酔を行った。治療開始後20時間で利尿が始り、その日の中に比重1018のコロイド残渣色の尿 3780cc を排出し、これに Diazine 結晶を多量に認め、膀胱鏡、尿管カテーテル法でこの尿は左側のみから出ることを知った。以後、24時間尿量は 2500cc, 1500cc と正常になり、3月16日には両側に尿管カテーテルが入り、1週間後には PSP-test, IVP は正常となつた。

症例 3).

患者：山〇〇平, 21才, ♂.

家族歴、既往歴に特記すべきものなし。

現病歴：昭和34年7月31日発熱があり、毎4時間 Diazine 2錠宛、3日間、計18g 服用したところ、左側の腹痛を訴え、それが回盲部に移動して来たので某医で Appendectomy を受けたが疼痛は去らず、無尿となり当科に訪れた。

現症：胸部、心、肺はに著変を認めず。腹壁防禦反射は陽性、両腎共に下極を触知し圧痛あり。回盲部に手術創あり。

膀胱鏡所見：両尿管口は浮腫状に発赤し、青排泄は両側とも26で初発を見ず、尿管カテーテル法は左側 25cm 迄挿入可能、右側は挿入不能。腎・膀胱部単純撮影に於いて結石像を認めない。

血液所見：赤血球数375万、血色素量82%(ザリー)、白血球数9900, NPN, 114mg/dl.

尿所見：黄褐色濁濁、酸性、蛋白弱陽性、ウロビリノーゲン(+)、沈渣には赤血球(++)、白血球(+), 上皮細胞(+), 塩類結晶(+), Diazine 結晶(-)。

治療とその経過：直ちにアルカリ療法を行う。10時間後に利尿を見、2日目の NPN は 80mg/dl に下り、5日目には 26.5mg/dl と正常範囲内に下つた。

症例 4).

患者：大〇信〇〇, 59才, ♂.

初診：昭和36年8月23日。

主診：無尿と右側腎部の疝痛。

家族歴、既往歴に特記すべきものなし。

現病歴：今年の8月15日に歯痛のため、市販の

Diazine を1日量5g、6日間で計30gを服用したところ、8月20日突然右側腹部に疝痛様発作、悪心、嘔吐があつた。直ちに某病院に入院し、鎮痛剤の投与を受けたが寛解せず、8月21日の尿量が100cc、8月22日は20cc と無尿になり当科外来に受診した。

現症：顔貌苦悶状、胸部に異常なし。腹部全体に緊張、両腎とも触知しないが圧痛があつて特に右側に著明。その他、泌尿性器は解診上異常なし。顔面、下肢に浮腫は見られない。導尿するも尿は出ない。

膀胱鏡所見：容量150cc以上、両尿管口は浮腫状に発赤腫脹し、収縮運動は認められない。

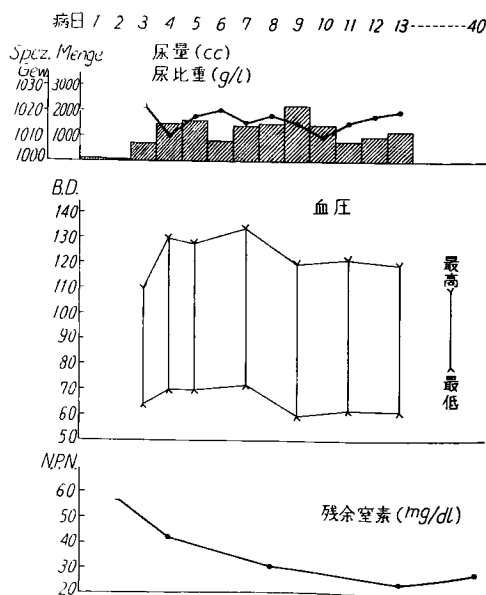
尿管口及び膀胱底部に、多少の結晶が見られた。青排泄は両側とも15'(-)。尿管カテーテル法では右側は挿入不能、左側は25cm 迄挿入可能。腎、膀胱部X線単純撮影では結石像を見ず(写真1)。

入院時検査成績：赤血球数331万、血色素量74%(Sahli)、白血球数5700, NPN, 57.2mg/dl, クレアチニン 4.7mg/dl, 血清中K値 4.74mEq/L, 血清総蛋白 6.4g/dl, 肝機能検査：コバルト反応-1, BSP test 30%(30分), カドミウム反応10。

診断：Diazine 無尿症。

治療：アルカリ療法により4時間後に利尿がつき、その日は700ccの尿量があつた。尿反応は酸性。その後の経過は第1図に示す如く尿量は増加し、血圧及びNPNは下降して約1週間後には正常範囲内となつた。入院後4日目のIVPでは注射後10'・20'に於いても右腎からの造影剤の排泄は見られなかつたが、左

第1図 症例4の経過



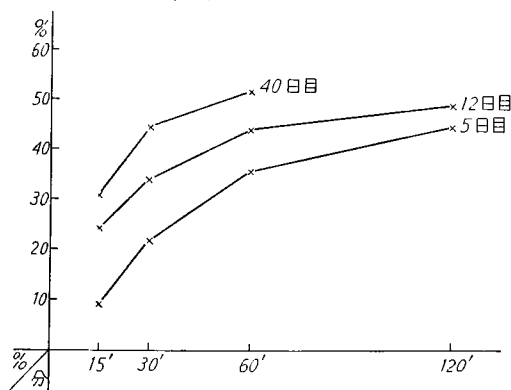
腎のそれは正常であつた（写真2）。7日目に行つた逆行性の検査では、膀胱内は外来初診時と余り変化は無つたが、尿管口は以前に比し腫脹が強かつた。青排泄は左側は初発3'30"、濃染5'43"、右側は初発8'29"濃染11'。尿管カテーテル法は両側とも容易に25cm迄挿入出来た。11日目のIVPでは両腎とも造影剤の排泄良好で形態にも異常を認めない（写真3）。

腎機能検査としてはPSP-test（第1表、第2図）、Clearance test（第2表、第3図）で経過を追つた。NPN及び血清クレアチニン値は利尿開始後約1週間で、血清電解質は約2週間後には正常範囲内にかへつ

第1表 PSP Test

|      | 15分 | 30分 | 60分 | 120分 |
|------|-----|-----|-----|------|
| 5日目  | 9   | 22  | 36  | 45%  |
| 12日目 | 24  | 34  | 44  | 49%  |
| 40日目 | 31  | 44  | 52  | %    |

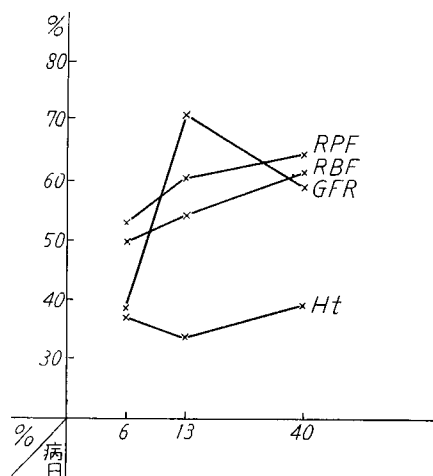
第2図 PSP Test



第2表 Clearance Test

|      | RPF (%) | Ht (%) | RBF (%) | GFR (%) | FF (%) | UF (cc/min.) |
|------|---------|--------|---------|---------|--------|--------------|
| 6日目  | 52.5    | 37     | 49.2    | 38.8    | 73     | 1.10         |
| 13日目 | 60.6    | 33.5   | 54.0    | 70.3    | 114    | 1.15         |
| 40日目 | 64.7    | 38     | 61.8    | 59.5    | 90.5   | 1.63         |

第3図 Clearance Test



ているが、これ等の時期には何れも腎機能の低下が認められ、正常範囲に回復するには1カ月以上かかることを示している。

### 総括並びに考按

自験例の4例をまとめると第3表に示す如くで、今迄の報告例と比較検討して2,3の点について考察を加える。

第3表 サルファ 剤無尿症例

| 症例  | 年齢性別 | サルファ 剤服用量                | 無尿発現時の症          | 無尿期間 | 無尿に対する処置                                                                                                                     | 治療開始より利尿の期間 |
|-----|------|--------------------------|------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| I   | 26才♂ | サイアゾール量不明                | 血尿 → 虫垂切除        | 3日間  | NaHCO <sub>3</sub> 10g(経口)<br>7%NaHCO <sub>3</sub> 20cc<br>腎盂洗滌                                                              | 20時間        |
| II  | 28才♂ | ダイアジン 1日10g, 6日間計60g     | 血尿 下腹痛           | 3日間  | NaHCO <sub>3</sub> 10g(経口)<br>NaHCO <sub>3</sub> 5g(注腸)<br>7%NaHCO <sub>3</sub> 100cc(静注)<br>7%NaHCO <sub>3</sub> 20cc(腎盂洗滌) | 20時間        |
| III | 21才♂ | ダイアジン 1日6g, 3日間計18g      | 左腹痛 → 下腹痛 → 虫垂切除 | 2日間  | 7%NaHCO <sub>3</sub> 300cc(静注)<br>10%ブドウ糖1500cc(静注)                                                                          | 10時間        |
| IV  | 59才♂ | ダイアジン 1日5g, 4回分服 6日間計30g | 右腰痛              | 3日間  | 7%NaHCO <sub>3</sub> 300cc(静注)<br>5%ブドウ糖 700cc<br>NaHCO <sub>3</sub> 3g/日10日間                                                | 4時間         |

## 1) サルファ剤無尿発現と服用量.

サ剤は腸管から吸収され、全身を循環して、その大部分が腎臓から体外に排泄される。尿路を通過する時に色々な条件で結晶化するが、その内でサ剤の溶解度とアセチル化形成の大小が重要である。従つてSulfapyridine, Sulfathiazole, Sulfadiazineの順序に閉塞性無尿が起りやすい。Rake, von Dyke, Corwin<sup>2)</sup>とその共同研究者は二十日鼠で実験的にSulfapyridineよりSulfathiazoleの方が毒性が弱いと云つているし、Borst<sup>3)</sup>はSulfapyridine, Sulfathiazoleに比し、Sulfadiazineは無尿を起しにくいと述べている。我々の4症例中3例がDiazineによる無尿症であるから、それについて文献的考察を加へる。Keitzer,<sup>4)</sup>及びCampbellは11例を記載し、1日平均5.5g, 1週間で無尿症が起りその時の平均血中濃度が11mg%であつたと云い、1日平均4gで血中濃度が8mg%を越えなければ心配ないと云つてゐるが、市川、高安<sup>5)</sup>は32才の男子で1g宛、毎4時間、4回計4gを服用し、その日は水分を十分に摂取しなかつた所、約30時間後に閉塞性無尿を来し、血中サ剤の濃度は10.3mg%, 又52才の男子で2g宛1日2回4日間、計16gの服用で無尿時の血中濃度は5.56mg%で低かつたが、アセチル化型が半分以上占めていたと報告している。Thompson等<sup>6)</sup>は7日間に44gのDiazineを分服して閉塞性無尿が起つた16人の患者の中で、1人以外は尿はアルカリ性であつたと云い、我々の症例と考へ合せて見て次の事が云える。

(イ) 水分摂取量が少く脱水状態にある時には1日4gの服用でも無尿が起り得る。

(ロ) 静脈内或いは大量の経口投与によつて血中濃度を急に高めると無尿症を起す事があつた。

(ハ) アルカリ併用による服用はサ剤の溶解度を高めるが、尿がアルカリ性のものでも無尿を来たしている。

(ニ) 尿路に通過障碍のあるものはサ剤の結晶化を起しやすい(Keitzer et al.<sup>4)</sup>)。

## 2) 無尿発現前の症状

腎部の疝痛、腹痛、血尿、乏尿、高血圧等が主症状であるが、それにサルファ剤使用前の疾患の症状も考慮に入れる必要がある。我々の症例では下腹部痛を主訴として医師のもとへ訪れた3例中2例が急性虫垂炎の診断でAppendectomyを受けている。この場合検尿していれば、例え肉眼的に血尿を認め得なかつたとしても、顕微鏡的には赤血球が多数認められ、結石を疑い得たに違ひない。

## 3) 無尿に対する処置

腎性無尿か閉塞性無尿かをまず鑑別しなければならない。

(イ) 閉塞性無尿に対してはアルカリ療法、重曹水による腎盂洗滌を行う。アルカリ療法は、まず最初の日に総量15~25gの重曹を静脈内注射、経口的、注腸に投与し次の日から、3~5gの重曹の投与を行うと良いように思う。我々の症例が示す様に閉塞性無尿の場合には、24時間以内に利尿がつき、早期に血液の生化学的成分は正常化している。しかし閉塞性無尿の場合でも、尿細管及びその他の組織に器質的損傷を来たしているので、利尿がつかなければ、腎性無尿に対する処置を併用しなければならない。

## (ロ) 腎性無尿に対する処置

原因は何であろうと急性腎不全の共通の問題としては、血液化学的成分の変動に対する対策が重要である。

無尿期に於ける水分補給量は不感蒸発量と尿量の和から内因性代謝水量を差し引いた量に目安をおき、嘔吐、下痢があれば、それだけ多くの水分の補給が必要となる。Merrill<sup>7)</sup>の説によると、不感蒸発量は12~14.5cc/kg, 内因性代謝水量は、少くとも成人では300cc以上の水分が酸化によつて産生されると云う。

電解質代謝の異常、高窒素血症に対して、最近積極的にイオン交換樹脂、交換輸血、腸管灌流法、腹膜灌流法、人工腎、その他があるが、サルファ剤による腎性無尿に対して腎被膜剝離術<sup>8) 9) 10) 11)</sup>、腎瘻術<sup>9)</sup>、腹膜灌流法<sup>12)</sup>、人工腎<sup>13)</sup>の施行例が文献上に見られる。

## 4) サルファ剤服用中に起る腎合併症

サルファ剤の体組織に対する障害は種々様々

で、肝、肺、脾臓、及びその他あらゆる臓器に現れ<sup>19)</sup>。特に腎に対する障害は大きいものがある。

Röllinghoff<sup>14)</sup>、Allen<sup>15)</sup> は病理組織学的にアレルギー説を強調し、Murphy<sup>16)</sup>、More<sup>17)</sup>等はサルファ剤が血漿中の蛋白と結合してそれが抗原として、Allergic reaction が起ると述べている。

サルファ剤服用中に副作用として起る腎不全成立機序は複雑で Allen によると次の如く分類している。

#### Renal Reactions to the sulfonamids

##### 1) Obstructive calcinosis

Intrarenal, pelvic and ureteral

##### 2) Inflammatory

###### a) Nephrosis

Necrotizing nephrosis

Hemoglobinuric nephrosis

###### b) Interstitial nephritis

Diffuse, focal

###### c) Acute glomerulonephritis

Diffuse, focal

###### d) Acute necrotizing pyelitis

###### e) Periarteritis nodosa

1)の Obstructive calcinosis はサルファ剤の結晶又はアセチル化誘導体による腎内、腎盂、尿管の閉塞であるが、Finegold<sup>18)</sup>や Schrifrin and Kelson<sup>19)</sup>の報告例の様に、一次的に腎盂、尿管内に結石を見る事は稀れであり、腎内特に distal convoluted tubules の閉塞が起り、それに伴つて、hemodynamic或いはアレルギー変化による乏尿、無尿のために腎盂、尿管内の結晶形成が促進されると考へられる。我々の4症例は、アルカリ療法、尿管カテーテルによる腎盂洗滌によつて、早期に利尿がついているが、症例4の PSP-test, Clearance test が示す様に、利尿後相当の日数を経過して、腎機能が正常化している。Redish<sup>20)</sup>はサイアゾールによる4日間の無尿症で、利尿後21日目の CPAH 14.6cc/min., TMPAH 1.1 mg/min., 利尿後31日目の CPAH 220cc/min., TMPAH 9.4mg/min. で、尿細管の機能回復は

著しく遅延したと報告しているが、これは閉塞性無尿症でも糸球体、尿細管が障害される事を示すもので、lower nephron nephrosis<sup>21)</sup>及びその他の inflammatory な変化やサルファ剤そのものの毒性が存在しているのであろう

## 結 語

- (1) サルファ剤無尿症の4例を報告した。
- (2) サルファ剤による閉塞性無尿症成立条件には色々な要素が関与している事を文献的に考察した。
- (3) サルファ剤の閉塞性無尿に於いても腎機能が障害され、しかも回復迄に相当の日数を要する事を PSP test, Clearance test で示した。

稿を終えるに当り、終始御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜つた恩師稲田教授に深甚なる謝意を表します

## 参 考 文 献

- 1) 奥井・増田：信州医学，2：43，昭28。
- 2) Geoffrey, R., von Dyke, H. B. and Corwin, W. C. : Am. J. M. Sc. 200：353, 1940.
- 3) Borst, R. C. : New York State J. Med., 42 216, 1942.
- 4) Keitzer, W. A. et al. 119 701, 1942.
- 5) 市川・高安：日本臨床，9：142，昭26。
- 6) Thompson, G. J., Herrell, W.E. and Brown, A. E. : Proc. Staff Meet. Mayo clin., 16 609, 1941.
- 7) Merrill, J. P. Treatment of renal failure, pp. 70, Grune & Stratton, New York, 1955.
- 8) 野崎・桑名：日医大誌，19：816，昭27。
- 9) Wattenberg, C.A. and associates : Surg., 14：670, 1943.
- 10) Prien, E. L. : New Eng. J. Med., 232：63, 1945.
- 11) 高安：日本の医学の1959，IV：666，1959。
- 12) Askari, S. A. et al. : J. Urol., 82：203, 1959.
- 13) Lenderer, M. and Rosenblatt, P. J. A. M. A., 119：8, 1942.

- 14) Röllinghoff, W. Klin. Wschr. 27 : 553, 1949.
- 15) Allen, C. The kidney, pp. 240, Grune & Stratton, New York, 1951.
- 16) Murphy, F. D. and associates Arch. Int. med., 73 : 433, 1944.
- 17) More, R.H. and associates : Am. J. Path., 22 : 703, 1946.
- 18) Finegold, A. N. : J. Urol., 56 : 652, 1946.
- 19) Schiffrin & Kelson : Arch. Path., 30 : 983, 1940.
- 20) Redish, J., West, J. R., Whitehead, B. W. & Chasis, H. J. Clin. Invest., 26 : 1043, 1947.

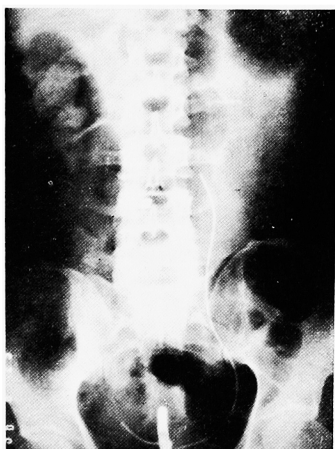


写真1 単純撮影

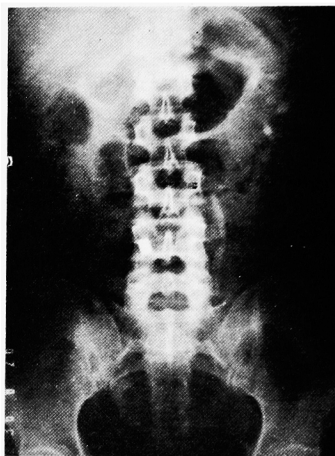


写真2 排泄性腎盂撮影(10分後)

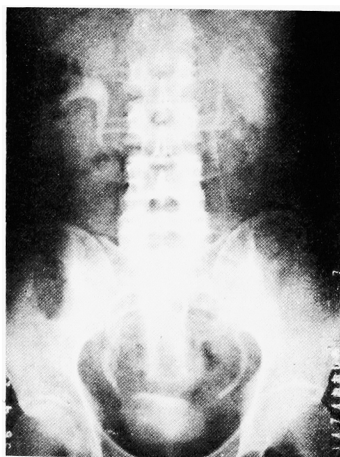


写真3 排泄性腎盂撮影(7分後)