

メチルサイオユラシルによる實驗的尿路結石に就て

三重県立大学医学部皮膚科泌尿器科（主任 矢野教授）

助 手 森 幸 夫
もり ゆきお

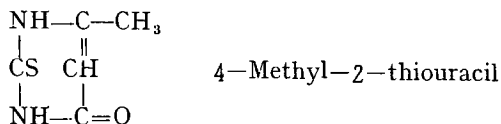
三重県立大学医学部外科教室（主任 山本教授）

助 手 鏡 友 雄
かがみ とも お

緒 言

尿路結石症の原因に就ては、實驗的に又臨床的に種々の研究がなされている。然し尿路結石には色々の種類があり、従つてその原因も種々考えられ、一元的に歸せしめることは困難である。

今日まで實驗的に動物体内に尿路結石を生ぜしめる研究としては、脂溶性ビタミン特にビタミン A の欠亡食による Osborne¹⁾, McCarison²⁾, Perlmann³⁾, 臼杵⁴⁾, 鈴木⁵⁾, Higgins⁷⁾, 安田⁸⁾ 等の報告があり、Keyser¹⁰⁾ はオキサマイドにて、柳下¹¹⁾ は尿ウツ積により、佐伯¹²⁾ は米麦精白用糠粉により尿路結石を生ぜしめた。又ズルホンアミド剤による尿路結石形成には Antopol 其他及び Gross 其他が 1939 年に発表して以来、本邦にても田中¹³⁾ 土屋及び大森¹⁴⁾、大森、川村、間瀬¹⁵⁾ の報告があり、Polak¹⁶⁾, Snapper¹⁷⁾ は炭酸カルシウム投与にて、横山¹⁸⁾ は銅及びカルシウムの併行投与にて、Chiray¹⁹⁾ はエチレングリコールにより、鈴木²⁰⁾ Vermeulen²¹⁾ は膀胱内異物により、Thaddea²²⁾ は Eubasin の投与により、Randall²³⁾、安田²⁴⁾ はパラトホルモンにて、更に安田は實驗的 V. D 過剰²⁵⁾ 及び腎血液循環障碍²⁶⁾ による尿石を報告している。其の他 Suby²⁷⁾ の尿素分解菌によるもの、Domansky²⁸⁾ の塩化アンモニウムと蓚酸アンモニウムとの併行投与によるもの、原田²⁹⁾ の蓚酸食によるもの、チピオン服用による坂口³⁰⁾、三上他³¹⁾、浜崎他³²⁾、井上³³⁾ の報告、メラミン服用による巷野他³⁴⁾、田坂他³⁵⁾、井上³⁶⁾ 等の報告がある。Kretshmer³⁷⁾ は胃潰瘍に用いる Sippy 療法の影響による尿石について報告している。1943 年 Astwood が -NH-CS NH- 基が甲状腺の機能亢進を抑制すると発表し、Wilhelm Raarb が狭心症の予防及び治療に効果のあることを発表して以来多くの臨床的応用が試みられている。実験に用いたメチルサイオユラシルは



の構造を有し、白色鱗片状結晶、苦味あり、326°C にて分解、アルコール及びエーテル難溶、稀アルカリ及びアンモニヤ水可溶であり、甲状腺ホルモンの抑制、甲状腺の沃度沈着の抑制、心筋の酸素消費の抑制等の作用を有し内、外、皮、婦科の領域にて治療に用いられている。本剤は内服により殆ど尿中に排泄される。以上の如きメチルサイオユラシルを長期間

大量に服用させることによりマウスに尿路結石を生ぜしめたので報告する。

実験方法

15 ～ 20g の雄マウスに実験飼料として，オリエンタル酵母会社製の MC 5 に 0.5% の割にメチルサイオユラシールを混じ，毎日 3～5g を与え同時に水を与えた。実験飼料の組成は第 1 表に示す。

第 1 表 実験食成分	
粗蛋白質	34.93%
粗脂肪	5.53 "
炭水化物	
糖類	48.12 "
繊維	3.58 "
粗灰分	6.29 "
水分	6.87 "
その他	4.68 "
ビタミン A	2000 I U
B ₁	800 γ
B ₂	400 γ
C	痕跡
D	400 γ
E	1.5mg

以上の食飼に 0.5% の割にメチルサイオユラシールを加えた。次いで尿の PH を最初毎日，次に間隔を置いて測定した。

生じた結石は通常行なわれている化学的方法にて分析した。

メチルサイオユラシールの確認試験

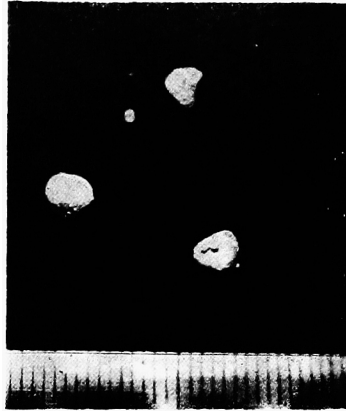
1. 本品 25mg をなるべく少量の臭素試液に溶かし，臭素の色が消えるまで加熱し，冷却した後水素化バリウム試液 10cc を加えるとき白色の沈澱を生じ，この沈澱は 1 分間以内に紫色に変らない。(チオユラシールとの区別)

2. 本品の熱飽和水溶液 5cc にナトリウムペンタシアノアミンフェロアート液 (1:100) 2cc を加えるとき緑色を呈する。

尚結石を生じたマウスの腎臓の組織片について多糖類染色 (メタクロマジー，PAS 反応) 及びヘマトキシリン—エオジン染色を施行した。

実験結果

20 匹のマウスに上記の食飼を与えて，順次 10 日，1 ヶ月，2 ヶ月，3 ヶ月後に 5 匹



第 1 図



第 2 図

づつ殺して結果を見た。10 日, 1 ヶ月, 2 ヶ月にては結石は見られず, 3 ヶ月にて 5 匹中に 3 匹膀胱内にゴマ大のものが見られた。更に長期間飼育して半年以上に及んだものの中で死亡せるものは図 1 及び 2 に示す如き結石を生じ, 結石は膀胱内に充満し, 輸尿管にも見られた。その結果輸尿管, 腎盂は拡張している。

次に実験期間中の尿の PH の値は第 2 表に示す如くである。更に結石を生じたマウスの腎を驗するに

1. 肉眼的所見

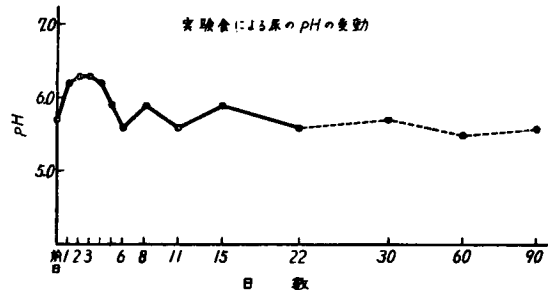
両側輸尿管は対照に比して約 3 倍に拡張し, その中には尿が充満している。腎は両側共腎盂が約 2 倍に拡張している。但し實質は薄くなつていない。

2. 組織学的所見

ヘマトキシリン・エオジン染色, メタクロマザー, PAS 反応共に健康マウスのそれに比して腎皮質 髓質共に特別の所見なく, 健腎との差異は見られなかつた。

尿石の成分としては尿酸, 磷酸, カルシウム, マグネシウム, シスチン, 稀酸, 炭酸, アンモニアはいづれも見られずメチルサイオユラシールの反応のみ著明に陽性で, 結晶質としては殆どメチルサイオユラシールのみより成る。

第 2 表



考 按

メチルサイオユラシール結石にはは通常臨床的に多く見る尿石の成分は含まれず, 殆どメチルサイオユラシールのみより成る。メチルサイオユラシールは甲状腺の機能を抑制して代謝を抑制し, 又尿量を減少せしめる。尿量を減少せしめることは即ちそのために尿中物質の濃度の上昇を意味する。従つて結石の形成には好都合になるわけである。

又実験期間を通じて尿の PH の変動を見ると投与後数日間には軽度 PH が上昇するが, 間もなく通常の PH に復帰する。即尿の PH は軽度に酸性側にある。実験に用いたメチルサイオユラシールはアルカリ性で溶け易いので, 尿の酸性は溶解上不都合となる。即ち難溶性の物質たるメチルサイオユラシールが甚しく過剰 (人間の一日の服用量に比較するとき約 50 倍以上) に与えられて尿中に排泄されるとき, 尿量の減少, PH の酸性等により溶解力が減少し, そのために結石を生じたものと考える。更に腎の変化が問題となるが, 結石によると思われる二次的の腎盂及び輸尿管の拡張以外には変化は見られなかつた。最近 Baker³⁸⁾ や斎藤³⁹⁾ は腎に於ける多糖類の沈着と結石との関係について興味ある報告をしているが, 本実験にて行つた多糖類の染色にては全く対照と異なる所がなかつた。これは本実験にて生じた結石はカルシウムを含まないことに関係があるかも知れない。

尚臨床上メチルサイオユラシールを用いる時, そのための尿路結石の出現に対しては全く考慮する必要はないと考える。

結 論

メチルサイオユラシールを 0.5% に実験食に混じ, 3 ヶ月以上マウスを飼育するとき, メチルサイオユラシールより成る結石の形成を見た。これはメチルサイオユラシールの難溶

性とその甚しき過剰の投与, 尿量の減少と尿の PH が酸性側にあることによりて, 尿中での溶解度の減少の結果本剤が尿路中に析出したものと考えられる。

文 献

- 1) **T. B. Osbone et al**: J. Am. Med. Associ., **69**, 32-3, 1917.
- 2) **R. McCarrison**: Brit. Med. J., **II**, 159 90, 1927.
- 3) **S. Perlmann et al**: Münch. Med. Woch., **75**, 2167, 1928.
- 4) **臼 杵**: 実験消化機病学., **4**, 6, 昭4.
- 5) **S. Perlmann**: Münch. Med. Woch., **77**, 680, 1930.
- 6) **鈴木**: 日泌会誌., **24**, 6, 409, 昭10.
- 7) **Higgins**: J. Urol., **36**, 168-177, 1936
- 8) **安 田**: 日泌会誌., **36**, 6, 昭19.
- 9) **Higgins**: J. Urol., **68**, No1, 1952.
- 10) **Keyser**: Arch. Surg., **6**, 525-53, 1923.
- 11) **柳 下**: 日泌会誌, **19**, 387, 昭5.
- 12) **佐 伯**: 栄養研究所報告., **4**, 2., 57, 昭7.
- 13) **田 中**: 京府医誌., **7**, 1, 昭3.
- 14) **土屋, 大森**: 日泌会誌., **29**, 117, 昭15.
- 15) **大森, 川村, 間瀬**: 日泌会誌., **33**, 161, 昭17.
- 16) **A. Polak**: Arch. Néerland Physiol., **19**, 176-90, 1934. Chemi. Abst., 58555, 1934.
- 17) **I. Snapper et al**: Brit. J. Urol., **8**, 337-45, 1936.
- 18) **横 山**: 日外誌., **38**, 5, 722, 昭12.
- 19) **M. Chiray**: Chemi. Abst., **83064**, 1939.
- 20) **鈴 木**: 名古屋医学., **49**, 6, 107, 昭14
- 21) **C. W. Vermeulen et al**: J. Urol., **64**, 541-8, 1950.
- 22) **S. Thaddea et al**: Z. Urol., **37**, 247-51, 1943.
- 23) **Randall. et al**: J. A. M. A., **109**, 1697, 1937.
- 24) **安 田**: 日泌会誌., **36**, 5, 197, 昭19.
- 25) **安 田**: 日泌会誌., **36**, 6, 267, 昭19.
- 26) **安 田**: 日泌会誌., **36**, 7, 352, 昭19.
- 27) **H. I. Suby**: J. Urol., **57**, 995~1000, 1947.
- 28) **T. J. Domanski**: Am. J. Clini. Path., **20**, 707-15, 1950.
- 29) **原 田**: 日泌会誌., **45**, 5, 234, 昭19.
- 30) **坂 口**: 診と治., **39**, 5, 319, 昭 6.
- 31) **三上他**: 診と治., **39**, 11, 744, 昭26.
- 32) **淡崎他**: 日内誌., **41**, 11, 766, 昭28.
- 33) **井 上**: 日泌会誌., **46**, 3, 183, 昭30.
- 34) **巷野他**: 臨床内科小児科., **7**, 60, 昭27.
- 35) **田坂他**: 日本医事新報., **1504**, 3, 1953, 昭28.
- 36) **井 上**: 日泌会誌., **46**, 1, 16, 昭30.
- 37) **Kretshmer**: J. A. M. A. **113**, 1471, 1939.
- 38) **R. Baker et al**: J. Urol., **72**, 6, 1019, 1954.
- 39) **斎 藤**: 日泌会誌., **45**, 9, 589, 昭29.