

## 尿 路 結 石 の 研 究

## 第Ⅱ篇 ビタミンAによる尿路結石の予防に関する研究

神戸医科大学皮膚科泌尿器科教室（主任 上月 実教授）

加 藤 晋 造

（本論文の要旨は第43回日本泌尿器科学会総会で発表した。）

## Study of Urinary Calculus

Chapter II. Study Pertaining to the Prevention of Urinary  
Calculus by Means of Vitamin A

Sinzo KATO

*From the Department of Dermatology and Urology, Kobe Medical College**(Director : Prof. Dr. M. Jogetsu)*

By the insertion of silk thread into the bladder of white rats and rabbits, and by administration of Vitamin A, the cystocalculus formation due to foreign body and the rise and fall of inorganic phosphorus, calcium, magnesium and chlor in serum and urine by administration of same drug were observed. Histological difference of administration and non-administration of Vitamin A to the mucous membrane of the bladder of rats and rabbits was tested. The change of urinary colloid by administering Vitamin A to rabbits and human body in accordance with Yamazoe method was also tested, which results were obtained as follows :

- 1) Against phosphoric acid ammonium magnesium calculus in rats, Vitamin A proved to have a remarkable effect on formation-control.
- 2) Against phosphoric acid calcium calculus in rabbits, Vitamin A proved to have no effect on formation-control, on the contrary a slight tendency of formation-acceleration was noted.
- 3) pH in urine of both rats and rabbits rose higher by administering chocolate A.
- 4) Inorganic phosphorus in rabbits in serum slightly rises by administration of Vitamin A, but calcium, magnesium and chlor hardly show a change by being administered.
- 5) By administration of Vitamin A, inorganic phosphorus of rats was not changed, and the volume of inorganic phosphorus, calcium and magnesium in urine of rabbits remained unfixed, the effect of Vitamin A was not ascertainable.
- 6) In regard to histological change of the bladder, a fixed difference was not seen between administration and non-administration of Vitamin A to rats, and by administering Vitamin A to rabbits keratinization and inflammatory reaction were restrained.

## I 結 言

ビタミンAが尿路結石形成と密接な関係をも

つ事は、古くから知られている事であり、1917年 Osborn と Mendel<sup>1)</sup> が、脂溶性ビタミンの

欠乏したラッテは速かに結石が形成されたと報告して以来、多数の実験報告がなされている。即ち Osborn と Mendel はラッテをビタミン A の不足した合成食で飼育した結果、857 例中 81 例に尿路結石の形成を認めた。1926 年藤巻<sup>2)</sup> はラッテ、モルモット、犬、猿の諸動物に脂溶性ビタミン欠乏飼料を与えて、尿路結石の発生を見た。これに反しビタミン B 欠乏、ビタミン C 欠乏、ビタミン B・C 欠乏、蛋白欠乏及び標準飼料を与えた動物には尿路結石を認めなかつたと報告している。その後 Mc Carison<sup>3)</sup> (1927), Grossmann<sup>4)</sup> (1933), Bliss, Livermore & Prather<sup>5)</sup> (1933), Higgins<sup>6)</sup> (1933~36), 渡辺<sup>7)</sup> (1934), Long & Pyrah<sup>8)</sup> (1939), Steiner<sup>9)</sup> (1939), Goliomari<sup>10)</sup> (1940), 安田<sup>11)</sup> (1944) 等の報告があるが、何れもビタミン A 欠乏食により実験的に尿路結石形成を来し得る事を証明している。又藤巻<sup>2)</sup> はビタミン A 欠乏による実験的膀胱結石が脂溶性ビタミン補給により消失したと報告し、Higgins<sup>6)</sup> も亦、同様の成績を得ている。Higgins は更に腎結石患者の 68% にビタミン A 欠乏を発見し、Logn & Pyrah<sup>8)</sup> は尿路結石患者の 40% に暗順応低下を証明した。1937 年 Moore<sup>12)</sup> は尿路の疾患で死亡したものが、肝臓のビタミン A の貯蔵量が最も減少しているという興味ある報告を行っている。1941 年秋間<sup>13)</sup> は尿路結石患者血清のビタミン A 量を測定し、対照と比して低値を示す事を発表している。之等の報告はいづれも尿路結石症とビタミン A 欠乏との関係を肯定しているものである。之に反し Schneider 等<sup>14)</sup> 主にドイツ学派の人々には否定的立場を取る人が少なくない。即ち彼らは多数の結石患者に於て、すべて患者の血中ビタミン A 欠乏を証明できるとは限らず、或は結石患者の食事の研究に於てビタミン A の欠乏がなかつた事を明かにしている。安田、比留間<sup>15)</sup> は 6 例の尿路結石患者の暗順応を測定して、1 例に軽度の障害を認めたと過ぎず、他は正常であつたと述べている。しかし結石形成と栄養とは密接な関係を有する事はつとに知られた事実であり、高度のビタミン A 含有食をとつている南アフリカの黒人や、

ミルクやバター豊富な牧場地帯に結石症発生の少ない事、或いは食生活に於てビタミン A の充分な現代に於ては、過去と比較して膀胱結石患者が著しく減少している事等はその一端である。

著者は先にラッテ膀胱異物結石形成に対してアルミゲルガ著明に抑制効果のある事を報告したが<sup>16)</sup>、今回はラッテ及び家兎の膀胱に異物を挿入し、同時にビタミン A を投与して異物結石形成に対するビタミン A の影響を観察した。

## Ⅱ 実験材料並に実験方法

1) 実験動物……体重 150 g 前後の雄のラッテ 20 匹及び体重 2 kg 前後の雄の家兎 20 匹を使用した。

2) 膀胱内異物挿入法……8 号絹糸を異物としラッテの場合は第 I 篇の報告<sup>16)</sup>と同様である。家兎の場合は絹糸が膀胱壁から約 1.5 cm 膀胱内に出るようにした。

3) 食飼

a) ラッテ……第 I 篇の報告<sup>16)</sup>と同一である。

b) 家兎……おから、ふすま、野菜等で特別な飼料ではない。

4) ビタミン A 投与法

a) ラッテ……水性チョコラ A 1 日 1000 単位をメリケン粉の団子に混じて与えた。

b) 家兎……水性チョコラ A 1 日 10,000 単位を毎日筋肉内注射した。

5) 結石重量……形成された異物結石の重量から始めの異物の重量を減じて決定された。

6) 採血法……心臓穿刺により採血した。

7) 生化学的検査法

a) 尿

i) 磷……Aminonaphthor Sulfonic Acid<sup>17)</sup> 法

ii) カルシウム……Phosphatase 法<sup>17)</sup>

iii) マグネシウム……Titan Yellow 法<sup>17)</sup>

iv) 膠質……山添法<sup>18)</sup>……24 時間尿を採血し 1 時間の尿量が 50 cc になる様に稀釈して測定した。

v) pH……東洋水素イオン濃度試験紙による。

b) 血清

i) 磷……Aminonaphthor Sulfonic Acid 法

ii) カルシウム……柳沢法<sup>19)</sup>

iii) マグネシウム……Sobel 法<sup>20)</sup>

iv) クロール……Schales & Schales 法<sup>20)</sup>

a) の i) ii) iii) 及び b) の i) ii) iii) は日立光電比色計により測定し b) の iv) は滴定法により測

定した。

### Ⅲ 実験成績

#### 1) ラツテに於ける実験

20匹のラツテの膀胱に絹糸を挿入し、その10匹はビタミンA投与群、残りの10匹を対照群とした。50日乃至60日後に剖検し膀胱異物結石の重量を計測した。第1表に示す如く対照群は10匹中9匹に結石形成を認めその中3匹は夫々835mg, 985mg, 620mgの大きな結石で、6匹は5~35mgの微小結石であつた。

ビタミンA投与群では10匹中8匹は全く結石の形成を認めず、僅かに2匹に夫々5mgの微小結石の附着

を見たに過ぎない。

ビタミンA投与5週経過後の尿中無機磷1日量は最小10.0mg 最高15.8mg 平均12.3mgを示し、対照の最小10.0mg 最高16.84mg 平均12.9mgと比較して大差がない。同じく5週経過後の尿pHは投与群では最小6.2 最高8.4 平均7.3で、非投与群は最小6.2最高7.0平均6.4を示し、ビタミンA投与により尿はアルカリ性に傾くといえる。

体重は投与群が平均60gの増加、対照は45gの増加を示すが、有意の差ではない。

結石は分析<sup>2)</sup>により磷酸アンモニウム マグネシウム結石であつた。

第 1 表

| チ<br>コ<br>コ<br>ラ                                           | ラ<br>ッ<br>テ<br>番<br>号 | 実<br>体<br>重<br>前 | 剖<br>体<br>重<br>時 | 経<br>過<br>日<br>数 | 結<br>石<br>形<br>成 | 結<br>石<br>重<br>量<br>mg | 尿<br>中<br>無<br>機<br>磷<br>(5週<br>後)<br>mg | 同<br>尿<br>pH | 結<br>石<br>形<br>成<br>率 |
|------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------------|------------------------------------------|--------------|-----------------------|
| 非<br>投<br>与<br>対<br>照<br>群                                 | 1                     | 116              | 182              | 60               | +                | 5                      | 14.5                                     | 6.0          | $\frac{9}{10}$        |
|                                                            | 2                     | 150              | 224              | 60               | +                | 24                     | 16.0                                     | 6.2          |                       |
|                                                            | 3                     | 136              | 162              | 60               | +                | 835                    | 15.74                                    | 7.0          |                       |
|                                                            | 4                     | 117              | 167              | 60               | +                | 985                    | 11.6                                     | 6.2          |                       |
|                                                            | 5                     | 157              | 170              | 60               | +                | 20                     | 11.0                                     | 6.8          |                       |
|                                                            | 6                     | 122              | 153              | 60               | +                | 35                     | 10.0                                     | 6.4          |                       |
|                                                            | 7                     | 160              | 205              | 50               | +                | 10                     | 8.96                                     |              |                       |
|                                                            | 8                     | 165              | 209              | 50               | +                | 620                    | 12.8                                     |              |                       |
|                                                            | 9                     | 140              | 196              | 50               | +                | 25                     | 16.84                                    |              |                       |
|                                                            | 10                    | 127              | 176              | 50               | -                |                        | 12.04                                    |              |                       |
| 平均                                                         |                       | 139              | 184 (+45)        |                  |                  |                        | 12.9                                     | 6.4          |                       |
| 投<br>与<br>群<br>(一<br>日<br>千<br>単<br>位<br>六<br>〇<br>日<br>間) | 11                    | 160              | 215              | 60               | +                |                        | 15.8                                     | 8.4          | $\frac{2}{10}$        |
|                                                            | 12                    | 205              | 240              | 60               | -                |                        | 10.8                                     | 6.2          |                       |
|                                                            | 13                    | 165              | 225              | 60               | -                |                        | 10.3                                     | 7.2          |                       |
|                                                            | 14                    | 175              | 270              | 60               | -                |                        | 15.4                                     | 7.6          |                       |
|                                                            | 15                    | 160              | 235              | 60               | -                |                        | 10.4                                     | 7.2          |                       |
|                                                            | 16                    | 180              | 265              | 60               | -                |                        | 12.6                                     | 8.2          |                       |
|                                                            | 17                    | 190              | 215              | 60               | -                |                        | 10.4                                     | 7.4          |                       |
|                                                            | 18                    | 180              | 250              | 60               | -                |                        | 14.5                                     | 6.6          |                       |
|                                                            | 18                    | 174              | 230              | 60               | -                |                        | 12.8                                     | 6.4          |                       |
|                                                            | 20                    | 205              | 245              | 60               | +                | 5                      | 10.0                                     | 8.0          |                       |
| 平均                                                         |                       | 179              | 239 (+60)        |                  |                  |                        | 12.3                                     | 7.3          |                       |

第 2 表

| チ<br>コ<br>コ<br>ラ                                                | 家<br>兎<br>番<br>号 | 実<br>体<br>重<br>前 | 剖<br>体<br>重<br>時 | 経<br>過<br>日<br>数 | 結<br>石<br>形<br>成 | 結<br>石<br>重<br>量<br>mg | 尿<br>中<br>無<br>機<br>磷<br>(5週<br>後)<br>mg | 同<br>尿<br>pH | 結<br>石<br>形<br>成<br>率 |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------------|------------------------------------------|--------------|-----------------------|
| 非<br>投<br>与<br>対<br>照<br>群                                      | 1                | 2.48             | 2.41             | 60               | +                | 276                    | 1.6                                      | 7.4          | $\frac{9}{9}$         |
|                                                                 | 2                | 2.46             |                  | 30<br>(死亡)       | -                |                        |                                          |              |                       |
|                                                                 | 3                | 2.1              | 2.03             | 60               | +                | 326                    | 1                                        | 7.6          |                       |
|                                                                 | 4                | 2.2              | 2.15             | 60               | +                | 264                    | 1                                        | 7.6          |                       |
|                                                                 | 5                | 2.52             | 2.61             | 60               | +                | 216                    | 1                                        | 8.0          |                       |
|                                                                 | 6                | 2.3              | 2.4              | 60               | +                | 238                    | 1.5                                      | 8.2          |                       |
|                                                                 | 7                | 1.82             | 1.97             | 60               | +                | 200                    | 2                                        | 6.6          |                       |
|                                                                 | 8                | 2.23             | 2.19             | 60               | +                | 412                    | 1                                        | 8.4          |                       |
|                                                                 | 9                | 2.15             | 2.29             | 60               | +                | 208                    | 2                                        | 8.4          |                       |
|                                                                 | 10               | 2.42             | 2.42             | 60               | +                | 305                    | 2                                        | 8.0          |                       |
| 平均                                                              |                  | 2.27             | 2.27             |                  |                  | 272                    | 1.44                                     | 7.8          |                       |
| 投<br>与<br>群<br>(一<br>日<br>一<br>万<br>単<br>位<br>六<br>〇<br>日<br>間) | 11               | 2.5              | 2.43             | 60               | +                | 228                    | 1                                        | 8.2          | $\frac{10}{10}$       |
|                                                                 | 12               | 2.4              | 2.44             | 60               | +                | 741                    | 3                                        | 8.6          |                       |
|                                                                 | 13               | 2.1              | 2.12             | 60               | +                | 189                    | 1                                        | 8.4          |                       |
|                                                                 | 14               | 2.25             | 2.28             | 60               | +                | 1750                   | 3                                        | 8.6          |                       |
|                                                                 | 15               | 2.2              | 2.25             | 60               | +                | 215                    | 2                                        | 8.4          |                       |
|                                                                 | 16               | 2.46             | 2.52             | 60               | +                | 475                    | 1.5                                      | 8.2          |                       |
|                                                                 | 17               | 2.36             | 2.3              | 60               | +                | 128                    | 1.5                                      | 8.2          |                       |
|                                                                 | 18               | 2.8              | 2.8              | 60               | +                | 262                    | 1                                        | 8.2          |                       |
|                                                                 | 19               | 2.3              | 2.4              | 60               | +                | 276                    | 2                                        | 8.6          |                       |
|                                                                 | 20               | 2.33             | 2.4              | 60               | +                | 250                    | 2.5                                      | 8.4          |                       |
| 平均                                                              |                  | 2.37             | 2.39 (+0.02)     |                  |                  | 451                    | 1.85                                     | 8.3          |                       |

## 2) 家兎に於ける実験

20匹の家兎の膀胱に絹糸を挿入しその10匹をビタミンA注射群、残りの10匹を対照群とした。60日後に剖検し結石形成の有無を検したが成績は第2表の通りである。即ち非投与対照群は10匹中1匹が実験途中で死亡したので、9匹について見るとその全例共結石の形成を見た。結石の重量は最小 200mg 最大 412mg 平均 272mg を示した。ビタミンA投与群では10匹中10匹に大小種々の結石形成を認め、最小 128mg 最大 1750mg 平均 415mg の重量を示し、非投与群に比し結石重量平均が可成に大であるが、それは投与群に於て714mg (No. 12) 1750mg (No. 14) の巨大な結石を得た為で、他の8例では非投与群の重量と大差は見られない。体重は投与群、非投与群共に殆んど不変で、両者間に認むべき差はなかつた。

尿膠質は剖検前の測定で第2表に示す通りである。即ち対照群の山添法による点数は1点のものが4例、1.5点が2例、2点が3例で、ビタミンA投与群では1点が3例、1.5点が2例、2点が2例、2.5点が1例、3点が2例と投与群の方がやや高い値を示している。

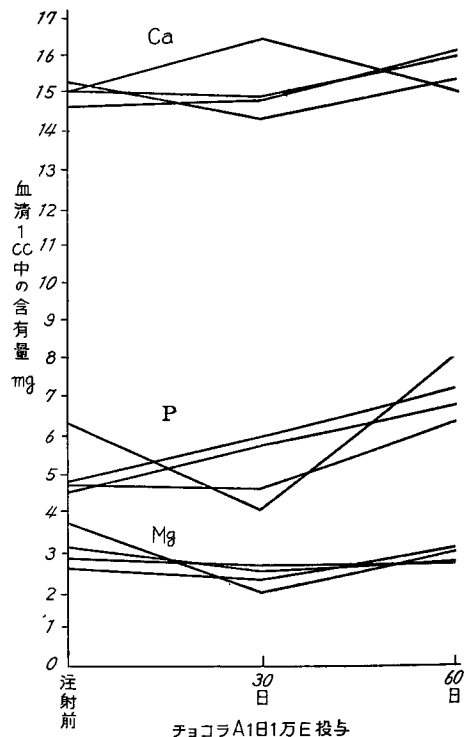
次にビタミンA投与群、非投与群の夫々4匹に就いて血清のカルシウム、磷、マグネシウム、クロールを定量した。その成績は第3表及び第1図及び第2図の如くである。即ちビタミンA注射群に於いては注射

第 3 表

| チヨコラ        | 家兎番号 | 血 清 |            |           |            |            |
|-------------|------|-----|------------|-----------|------------|------------|
|             |      | 測定時 | Ca<br>mg % | P<br>mg % | Mg<br>mg % | Cl<br>mg % |
| 注射群 (1日1万E) | 11   | 前   | 15.1       | 4.8       | 2.7        | 368        |
|             |      | 30日 | 16.3       | 6.0       | 2.5        | 355        |
|             |      | 60日 | 15.1       | 7.2       | 2.7        | 365        |
|             | 12   | 前   | 15.1       | 4.5       | 3.1        | 351        |
|             |      | 30日 | 14.9       | 5.9       | 2.4        | 351        |
|             |      | 60日 | 15.8       | 6.8       | 2.7        | 365        |
|             | 13   | 前   | 15.2       | 6.3       | 3.6        | 364        |
|             |      | 30日 | 14.5       | 4.1       | 2.0        | 360        |
|             |      | 60日 | 15.2       | 8.0       | 2.8        | 358        |
|             | 14   | 前   | 14.7       | 4.6       | 2.5        | 358        |
|             |      | 30日 | 14.8       | 4.5       | 2.2        | 358        |
|             |      | 60日 | 15.9       | 6.4       | 3.0        | 348        |

|        |   |     |      |     |     |     |
|--------|---|-----|------|-----|-----|-----|
| 非注射対照群 | 1 | 前   | 15.4 | 4.0 | 2.3 | 378 |
|        |   | 40日 | 14.7 | 5.4 | 3.8 | 365 |
|        | 2 | 前   | 14.5 | 4.7 | 2.8 | 351 |
|        |   | 40日 |      |     |     |     |
|        | 3 | 前   | 14.4 | 4.3 | 2.6 | 378 |
|        |   | 40日 | 14.7 | 4.3 | 2.4 | 398 |
|        | 4 | 前   | 15.2 | 3.9 | 3.0 | 385 |
|        |   | 40日 | 14.4 | 5.7 | 2.6 | 351 |
|        | 5 | 前   | 15.6 | 4.5 | 2.6 | 392 |
|        |   | 40日 | 15.6 | 4.7 | 2.5 | 378 |

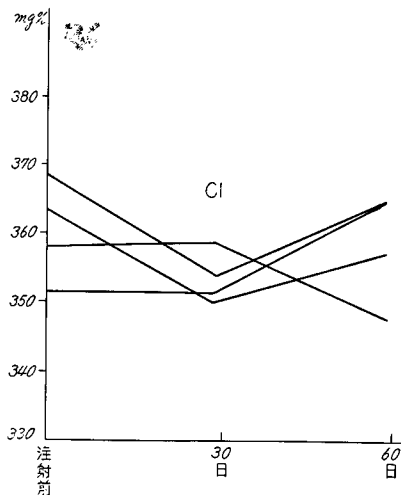
第 1 図



前、30日後、60日後の3回に定量したが、カルシウム、マグネシウム、クロールは注射前と注射後とあまり変化がなく、無機磷のみが注射後に軽度の上昇値を示している。対照群にては実験前及び60日後の2回に定量したが、カルシウム、磷、マグネシウム、クロール共に認むべき変化を見ない。

次にビタミンA注射群4匹に就いて、注射前、10日後、20日後の尿中の磷、カルシウム、マグネシウム値

第 2 図



第 4 表

|                       | 家兎  | 測定時 | 量<br>cc | P       |         | Ca      |         | Mg      |         |
|-----------------------|-----|-----|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|                       |     |     |         | mg<br>% | 1日<br>量 | mg<br>% | 1日<br>量 | mg<br>% | 1日<br>量 |
| チ<br>ヨ<br>コ<br>ラ<br>A | 1   | 前   | 115     |         |         | 32      | 37      |         |         |
|                       |     |     | 203     | 62.6    | 125     | 38      | 76      | 23      | 47      |
|                       |     |     | 200     | 50      | 100     | 11      | 22      |         |         |
|                       |     | 10日 | 80      | 75      | 60      | 23      | 18      | 24      | 19      |
|                       |     | 20日 | 200     | 75      | 150     | 52      | 103     | 21      | 42      |
|                       | 2   | 前   | 340     |         |         | 32      | 110     |         |         |
|                       |     |     | 145     | 41      | 60      | 31      | 45      | 34      | 49      |
|                       |     |     | 230     | 46      | 104     |         |         |         |         |
|                       |     | 10日 | 120     | 85      | 102     | 54      | 65      | 32      | 38      |
|                       |     | 20日 | 162     | 39      | 63      | 52      | 84      | 21      | 33      |
|                       | 3   | 前   | 130     |         |         | 54      | 70      |         |         |
|                       |     |     | 300     | 40      | 120     | 48      | 144     | 12      | 37      |
| 160                   |     |     | 45      | 68      | 34      | 55      |         |         |         |
| 10日                   |     | 80  | 97      | 78      | 35      | 29      | 19      | 16      |         |
| 20日                   |     | 165 | 40      | 66      | 18      | 29      | 14      | 24      |         |
| 4                     | 前   | 270 |         |         | 45      | 120     |         |         |         |
|                       |     | 300 | 57      | 171     | 46      | 138     | 20      | 60      |         |
|                       |     | 100 | 60      | 60      | 20      | 20      |         |         |         |
|                       | 10日 | 130 | 62      | 80      | 26      | 34      | 25      | 33      |         |
|                       | 20日 | 190 | 28      | 53      | 58      | 110     | 7       | 14      |         |

を測定したが第 4 表に示す如く、日によつて変動が甚しく、あるものは増加しあるものは減少して一定した成績を得なかつた。

尚家兎膀胱内に形成された結石は分析<sup>21)</sup>により磷酸カルシウム結石であつた。

### 3) ビタミンA投与によるラッテ及び家兎膀胱の組織学的変化

ラッテ及び家兎に於て剖検時膀胱を剔出し、絹糸を挿入固定した膀胱壁よりややなれた部の組織片をとり、ホルマリン固定後、ヘマトキシリンエオジン染色及びワンギーソン染色を行つた。尚何等実験的操作を加えない健常動物の膀胱組織標本を対照とした。

#### i) ラッテの場合 a) ビタミンA非投与ラッテ

No. 1) 粘膜は絨毛形成の部は細胞原形質内は明るく空胞形成を認め扁平な所は暗く平坦となつている。一部上層では均等にエオジンの色調をとつている。いづれにしても対照に比し粘膜は肥厚している。固有板の上層では血管の拡張、充血が著明で、その周囲に相当高度の而もびまん性の細胞浸潤を認め、浸潤細胞はリンパ球多核白血球、線維母細胞よりなり、その間に結合組織線の増殖を認める。

No. 2) 粘膜はほぼ No. 1 と同じであり、固有板上層は血管の拡張、充血及び軽度のびまん性の細胞浸潤を認める。

No. 3) No. 1, No. 2, とほぼ同様の所見で、即ち粘膜は空胞形成旺んで、固有板は上下層共に血管の拡張及びその周辺の細胞浸潤を認める。

#### b) ビタミンA投与ラッテ

No. 11) 粘膜では絨毛形成の部は細胞はやや大で原形質明るく核も大である。一部では細胞が蜂窩状にならび、互に連絡して、中に腔をつくる所がある。その周辺では粘膜が増殖し、一部ちぎれている所がある。固有板では結合組織線の増殖が旺んで、その間に所々血管周囲の細胞浸潤を認める。

No. 12) No. 11 とほぼ同様の所見を呈す。

No. 13) 粘膜の層は深淺不整で2~3層から7~8層に及んでいる。之も又蜂窩状な所見がみられる。空胞形成は比較的少ない。固有板上層では所々細胞浸潤があり、その周辺部では結合組織の増殖がみられる。

以上ラッテでは投与群と非投与群の間では一定の差を見出しにくく、強いて言えば結合組織増殖の度が投与群の方がやや強いという程度である。

#### ii) 家兎の場合

##### a) ビタミンA非投与家兎

No. 5) 粘膜は多くは2~3層で殆んど正常である

が、部位によつては一部剝離脱落せる所もある。固有板では結合織間に軽度の浮腫、血管の拡張を認めるが、細胞浸潤は著明でない。筋肉層はほぼ正常で、漿膜は対照に比し肥厚している。

No. 7) 粘膜は対照と変りなく、多くは2~3層で絨毛状の所では数層になつている。一部粘膜の欠損する所がある。その周辺で細胞間にリンパ球の限局性の浸潤を認める。固有板では結合織間の浮腫、血管の拡張を認める。筋肉層は著変なく漿膜は一部欠けている。

No. 3) 粘膜は絨毛状の部では増殖し、一部は Acantholyse 様を呈し、大きな空胞と原形質膜の消失及び融合せる像もみられる。固有板特にその上層では主に多核白血球、リンパ球、単核球よりなる著明な細胞浸潤を認め、これらの浸潤細胞は一部は粘膜中にも侵入している。尚血管の拡張、充血及び結合織の増殖がみられる。筋肉内にも血管の拡張とその周囲の軽度の細胞浸潤がある。漿膜は正常である。

#### b) ビタミンA投与容兎

No. 12) 粘膜は絨毛状の部は多くは3~4層で対照とほぼ同じである。粘膜と固有板の間に間隙をつくる所がある。固有板上層では、線維形成が旺んであり、その間に血管周囲の限局性細胞浸潤は非投与群に比し限局性で且つ軽度であり、主としてリンパ球で少数の組織球、線維母細胞を混じえる。浮腫は少なく結合織線維の新生を認める。

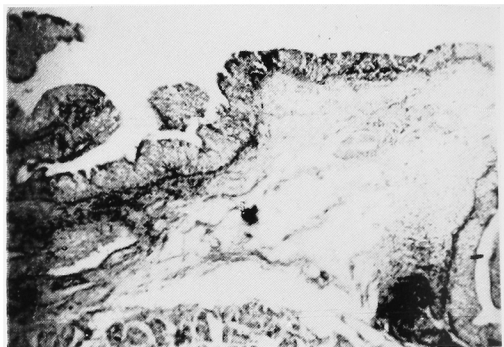
No. 14) 粘膜は多くは2~3層で絨毛状の部では全般に薄い。一部剝脱する所もある。固有板は浮腫があり、深部は比較的大きな血管の周囲に限局性の細胞浸潤を認め、主としてリンパ球よりなる。

No. 11) 絨毛状の粘膜部は肥厚し、他の部は薄い。その直下に主として多核白血球よりなる軽度の細胞浸潤を認める。

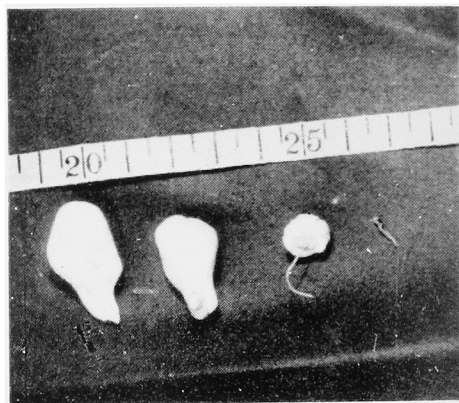
No. 16) 粘膜は非投与群に比し、又対照に比べて全



No. 3 家兎膀胱粘膜 (ビタミンA非投与)



No. 14 家兎膀胱粘膜 (ビタミンA投与)



家兎膀胱異物結石

般に非薄となつている感じが強い。細胞も小さい。固有板の上層には帯状に粘膜に接して主にリンパ球よりなる細胞浸潤を認める。その上の粘膜は核の濃染萎縮がある。結合織線維はやや増殖している。

以上を要約すると家兎に於てビタミンA非投与及び投与群間には各症例により多少その像を異にするが、次の様な組織的差異があるように思われる。

(1) 投与群では粘膜が比較的非薄となる事。

(2) 細胞浸潤の程度には差がないが、投与群の方がやや限局性で且つ結合織線維の増殖が盛んで、demarkieren される傾向が強い。

(3) 血管に対しては炎症性拡張を抑制するように思われる。

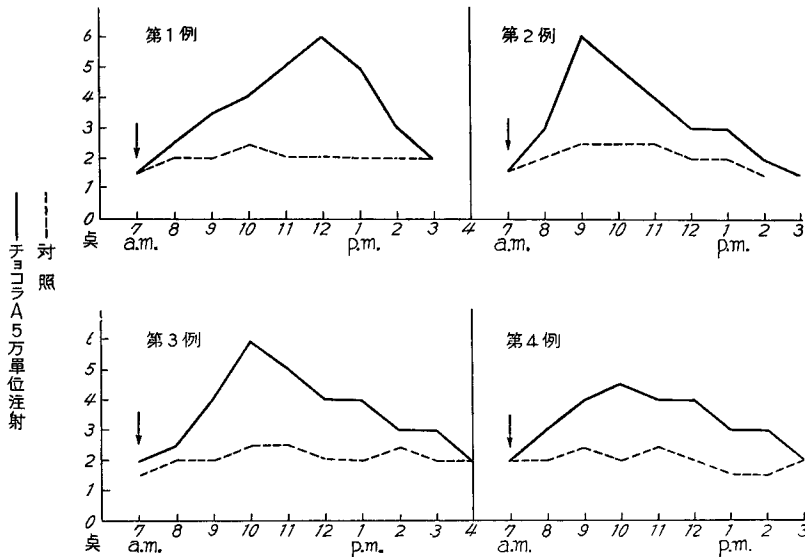
#### 4) 人に於けるビタミンAと尿膠質の関係

非結石入院患者にて尿中白血球、赤血球、結核菌及び蛋白陰性で腎機能良好な安静患者4例に就いて尿膠質とビタミンAの関係を調べた。即ち午前6時に放尿させ、7時より午後4時迄1時間毎に採尿し、午前7時にチョコラA5万単位を筋肉内注射した。その前日にチョコラAを注射する事なしに採尿のみを行い対照と

した。尿膠質の測定は山添法によつた。成績は第3図に示す如くビタミンAを投与すると尿膠質は1~2時

間で増加の傾向を示すが8時間後にはほぼもとえもどる様である。

第3図 尿膠質（山添法）



#### Ⅳ 総括並びに考按

以上の成績を総括すると、実験的膀胱異物結石形成に及ぼすビタミンAの作用は、ラツテに於ては著明な結石形成の抑制、家兎に於ては対照と不変か又は却つてやや促進させる様な結果をえた。両実験は一見相反するようであるが、ビタミンAの作用機転として尿路感染に対する阻止作用、尿 pH に及ぼす影響、結石の化学的成分を検討すればある程度説明がつくと考えられる。即ち安田<sup>11)</sup> はラツテに於ける実験的尿路結石形成の因子として、ビタミンA欠乏による尿路粘膜の増殖並びに之に伴う著明な角化現象、更に之に続発する角質剝離、壊死、石灰沈着を挙げている。Grossmann<sup>4)</sup> もビタミンA欠乏による尿路の変化を次の三つに分っている。

1) 尿路内側上皮の肥大と化生。2) 炎症。3) 尿管の結石沈着。即ち速かに増殖した上皮はまもなく落屑して、その多数の塊りは石灰塩で被われ炎症のすべての期間中に軽い充血から著明な壊死迄発見出来ると述べている。尿路の細菌感染が結石形成の主要な因子である事は広く知

らされている事で、特に混合結石が起り易いとされているが、ビタミンA欠乏に於ては一般に細菌感染に対する抵抗力が減弱すると言われ、竹内<sup>22)</sup> はビタミンA欠乏ラツテでは化膿創傷の治癒日数が著明に遅れ、化膿菌に対する抵抗力が対照に比し著しく減弱し、ビタミンA投与により著明に抵抗力を回復すると報告し、Green-Mellanby<sup>23)</sup> は72%に肺炎、中耳炎、副鼻腔炎、泌尿器疾患、腸炎を認めたと述べ、Schurly-Turner<sup>24)</sup> もビタミンA欠乏ラツテが副鼻腔及び上部気道の炎症に罹り易いと述べている。Grossmann<sup>4)</sup> もビタミンA欠乏食で飼育したラツテの殆んどすべてに、60日乃至70日後に尿路の感染が見られ、白色葡萄状球菌が大部分を占め、連鎖状球菌は少なく、稀に溶血性連鎖状球菌と大腸菌又は大腸菌と他の菌の混合感染が見られ、プロテウス菌は30例中1例のみに見られたと述べている。ラツテ膀胱異物により粘膜の炎症乃至は細菌感染を来すことは、本実験に於ても組織学的に並に結石成分の分析により認められる所である。即ちラツテの異物結石はすべて磷酸マグネシウムアンモンで、Pyrah<sup>8)</sup> によると磷酸マグネシウムアンモン結

石は、尿素分解菌即ち *Bac. proteus*, *Staphylococcus pyogenes* 等の感染によつて生ずる遊離アンモンの発生により形成されと考えられ、臨床的にも感染の屢々合併する巨大な腎臓結石殊に珊瑚状結石は磷酸マグネシウムアンモン結石である事が多いのも同様理由とされている。角質増殖、炎症、細菌感染の如き膀胱の変化は、ビタミンA欠乏による膀胱変化に準じるもので、従つて同剤投与により粘膜の退行変生防止去び細菌に対する抵抗力増加が起り、ラツテ膀胱異物結石形成を阻止したと考えたい。之に反し尿路感染とあまり関係のない磷酸カルシウム結石を証明した家兎では、結石形成の抑制がみられなかつたのは興味が深い。次にビタミンAと無機塩との代謝の関係については、家兎にては血清のカルシウム、マグネシウム、クロル値は対照と殆んど変わらず、磷のみがやや増加している程度で、ビタミンAにより上記無機塩の著明な変化は認められなかつた。瀬田<sup>26)</sup>は家兎にビタミンAを与えると一時的にカルシウムの増加を来すが、後次第に減少し、甚しい時には正常以下になると言っているが、本実験ではかかる事を認めなかつた。尿中無機塩はラツテに於ては無機磷量はビタミンA 5週間投与後も対照と大差なく、家兎に於ては磷カルシウム、マグネシウムは測定値の変動が甚しく、一定の傾向を得ず、ビタミンAの影響を観察する事は出来なかつた。

之は食飼を一定にしなければ1日の尿量に著明な増減がありその為と考えられる。又 Knapp<sup>26)</sup>によると食飼を一定にした時でさえ尿中に排泄されるカルシウム量は広い変化があると言われる。宗<sup>27)</sup>はビタミンA過剰症を起させた兎には、尿及糞中に無機塩の排泄が増加すると述べ、その排泄増加は組織の崩壊殊に消化管の一部の筋組織が崩壊するためらしいと述べている。Mc Carrison<sup>28)</sup>は結石形成に関する食餌的要素を陽性因子 (positive factor) と陰性因子 (negative factor) の二種に區別し、前者は食飼中の石灰の過量と未知の要因、後者はビタミンA欠乏及び食飼中の石灰の量に比例して磷酸量の少ない事を挙げている。

Higgins<sup>29)</sup>も又低カルシウム中性食で尿中カルシウムは95~145mg, 高カルシウム食では300mg以上になると述べ、結石予防に低カルシウム食をすすめているが、Hammarsten<sup>29)</sup>は食飼中のカルシウムを制限しても骨から動員されるので「尿石患者の食飼からカルシウムを除くべきだとする信念程誤つたものはない」と述べている。

腎の石灰沈着には過石灰尿が大きな役割をなすものであるが、その場合石灰の沈着し得る基質の存在を必要とする。前述の如くビタミンA欠乏により変生落屑した尿路上皮が、その基質となり得る事は疑いもなく、ビタミンA欠乏食飼育ラツテに於てヘンレー氏係蹄、遠側部尿管から集合管にかけて上皮或いは管腔内に石灰沈着が見られる事は、安田<sup>11)</sup>をはじめ多くの研究者の指摘する所である。以上の如く過石灰尿から結石形成に到る因子としてビタミンA欠乏が重要な役目を果たされているが他方Jáki<sup>30)</sup>は尿路結石とビタミンA欠乏の関係について、次の如き不合理な諸点を挙げている。

1) Osborne und Mendel 及び鈴木其の他によると、結石はビタミンA欠乏食を始めてから8~10週後即ち重症の尿路感染の起る迄は決して形成されない。即ちビタミンA欠乏は結石形成の直接の原因でなく、ビタミンA欠乏により起つた尿路感染こそ結石の原因と考えねばならぬ。

2) ビタミンA欠乏食飼育動物に於ける結石は大部分両側に来り、又磷酸結石であるが、人類に於ける尿路結石は85~90%が偏側性で、その化学的成分も種々である。

3) 人類に於ては動物実験に於ける程のビタミンA欠乏を来さしめ得る事は不可能である。又 Schneider は結石患者600人について調査しビタミンA欠乏症を認めず、逆にビタミンA欠乏症の証明される症例で腎臓結石の疑いのあるものは1例も存在しなかつたという。

尿路結石に於てビタミンA欠乏症が証明されたとしても、之は尿路の感染、腎機能障害の際に2次的に起るもので原因となりにくい。かくの如くビタミンA欠乏は尿路結石の原因とすれ

ば根拠不十分であるが、尿路結石患者にビタミンAを投与する事は次の如き作用があり有効と考えられる。即ち a) 尿路結石症の原因であるか否かは別問題として、ビタミンA投与はビタミンA欠乏を補い、ビタミンA欠乏による種々の病的状態を治癒せしめる。b) ビタミンAは皮膚及び粘膜を保護し、その炎症の防止作用及び尿を酸性にする作用により、尿路感染に対して有効に作用するものであると述べている。

著者の実験に於いても、ビタミンA非投与、投与群両者の膀胱粘膜の組織学的差異を見ると、ラッテに於ては一定の差を認める事が出来なかつたが、家兎に於てはビタミンA投与群の方が粘膜が菲薄であり、細胞浸潤が限局性であり且つ血管の炎症拡張を抑制する像が認められ、ビタミンAが尿路粘膜の角化及び炎症を抑制する事を知つたのである。尚著者の実験に於ては辻等<sup>31)</sup>が言うところの家兎膀胱内結石挿入により発生する嚢胞性膀胱炎の像は見られなかつたが、之は著者の実験では絹糸を挿入した異物結石である事、及び絹糸を膀胱壁に固定した為その部以外の膀胱壁に及ぼす刺激が少なかつた為と考えられる。

次にビタミンAの尿 pH に対する影響に就ては安田<sup>11)</sup>はビタミンA欠乏ラッテに於て尿はアルカリ性に偏する事を認め Grossman<sup>4)</sup> も同様の事実を認めている。Jáki<sup>30)</sup> はビタミンAは尿を酸性にする作用があると述べている。

著者の実験に於いては水性チョコラA(合成ビタミンA, パルミテートをポリエチレングリコール誘導体に溶した水性液)を投与して、ラッテ及び家兎の尿 pH はややアルカリ性に傾いた。とくに家兎に於いては高い pH を示した事は、その磷酸カルシウム結石がアルカリ尿中で増大する事を考えると、ビタミンA投与で家兎の結石形成がかえつてやや促進された理由がうなづける。

尿路結石症の食飼療法の目的は、結石構成成分を制限するよりも、むしろ尿反応を酸性化又はアルカリ化する点にあり、酸性食及びアルカリ性食の意義は Higgins<sup>32)</sup>, Oppenheim & Pollak<sup>33)</sup> 等の詳細な研究がある。辻<sup>34)</sup> は悪性

結石形成例にビタミンA投与と酸療法により著効を見た報告し、その排泄礫は磷酸マグネシウムアンモン結石を含む事を報告し、酸療法にビタミンA投与併用を推奨している。

ビタミンAと性ホルモン特にエストロゲンとは密接な関係をもつことは奏<sup>35)</sup>らの報告により明らかで、更に尿路結石症とエストロゲンについては、Shorr<sup>36)</sup>の述べる如く、エストロゲンが尿中枸橼酸量を増加して石灰の沈澱を抑制し、又 Reifstein & Albright<sup>37)</sup>の言う如くエストロゲンが、Ca, P の尿中排泄を減少して尿路結石の予防になる事及び女子が男子に比して尿路結石症の非常に少ない事等から考えて、大なる関係を有する事は言う迄もない。故にビタミンAがエストロゲンを介して尿路結石症の予防となると考えるのも間違つていないと思われる。

次に尿中保護膠質についてはその変調が尿路結石症の一原因を為すという説は、Ebstein(1884年<sup>38)</sup>)の昔から特に重要視され、尿中保護膠質のゾルよりゲル化に伴い、過飽和に溶解している塩類が沈降析出し結石形成に至るという Lichtwitz や Schade の説が広く信じられている<sup>38)</sup>

しかし膠質の保護作用の低下、沈降作用の増強が如何なる機構によるかに就いては現在尚不明の点が多い。Butt and Hauser<sup>39)</sup>はヒアルウロニダーゼが尿膠質活性度を高める事を認め、尿路結石患者に同酵素が予防効果のある事を報告して世人の関心を引いたが、Helsby<sup>40)</sup>等はラッテの膀胱異物結成に対してヒアルウロニダーゼは予防効果がなかつたと報告し、同じく Gibian, Prien も Butt の説に反対している。井上は<sup>38)</sup>金ゾル法、山添法によつて尿膠質を測定し、尿路結石患者は著明な沈降作用の増強、軽度の膠質保護作用減弱を示していると述べ、更に強力ネオミノフアーゲンCが著明な沈降作用減弱及び保護作用増強が有り、ヒアルウロニダーゼ、テストステロン、グルクロン酸、ルチンは少々有効であつたと述べている。著者も又数例の非結石入院患者にビタミンA(チョコラA 5万単位)を注射し、山添法により尿膠

質を測定したが、注射直後尿膠質は増強するが6時間位しか効果が持続しない。家兎に於ける尿膠質はビタミンA注射群と対照群との間には大差はないが、注射群の方がやや増強の感があった。

以上尿路結石症とビタミンAの関係に就いて述べたが、ビタミンAは尿路感染の合併した尿石症及び農村地方に於けるが如きビタミンA摂取不十分な尿路結石患者に特に有効であると思われる。

## V 結 論

著者はラツテ及び家兎の膀胱に絹糸を挿入し、同時にビタミンAを投与して同剤の異物結石抑制効果を見、更に家兎に於て血清及び尿の磷、カルシウム、マグネシウム、クロールを定量してビタミンAによる影響を観察した。尙ラツテ及び家兎の膀胱に於けるビタミンA非投与、投与群の組織学的差異を検索した。又家兎及び人に於けるビタミンA投与による尿膠質の変化を山添法により測定し次の如き成績を得た。

1) ラツテに於ける磷酸マグネシウム アンモン結石に対しては、ビタミンAは著明な形成抑制効果を呈した。

2) 家兎に於ける磷酸カルシウム結石に対しては、ビタミンAは全く形成抑制効果がなく、むしろ軽度ながら形成促進の傾向が見られた。

3) 尿 pH はラツテ及び家兎共にビタミンA投与により高くなった。

4) 家兎血清中の無機磷は、ビタミンA投与によりやや上昇するが、カルシウム、マグネシウム、クロールは殆んど変化がなかつた。

5) ラツテの尿中無機磷量はビタミンA投与群と非投与群の差は見られず、家兎の尿中磷、カルシウム、マグネシウム値は不定でビタミンAの影響は不明であつた。

6) 膀胱の組織学的変化は、ラツテに於ては、ビタミンA非投与、投与群の間に一定の差は見られず、家兎に於てはビタミンA投与により角化及び炎症性変化を抑制した。

(文献は第Ⅲ篇と共に後載する。)

# 細菌感染症に 抗菌範囲が広く 安心して使える

新抗生物質

# エリスロシン

ERYTHROCIN

エリスロシン錠

(ステアリン酸エリスロマイシン錠)

エリスロシン懸濁液

(ステアリン酸エリスロマイシン液)

注射用エリスロシン

(注射用ラクトビオン酸エリスロマイシン)

特 徴

- 1) ペニシリン過敏症にも安心して使用出来ます。
- 2) ペニシリンより抗菌範囲も広く、然も内服で効力があり、毒性、副作用の懸念はほとんどありません。
- 3) 2時間で有効血中濃度に、3~4時間

で最高濃度に達し、8時間効力を持続しますので、治療期間が短かく従つて経済的治療に最も適しています

包 装

錠 剤 (0.1g力価) 25錠 100錠  
懸濁液 (20mg/cc力価) 75cc瓶入  
注射用 (0.3g力価) 300mgバイアル入



アボット社製品

大阪 大日本製薬株式会社 東京



(ERN(8))