

無 尿 症 の 研 究

第 1 編 臨 床 篇

日本大学医学部泌尿器科教室（主任 永田正夫教授）

水 本 竜 助
寺 尾 尙
今 井 勲

Studies on Anuria

Part I : Clinical Studies on Anuria

Ryusuke MIZUMOTO, M. D., Takashi TERAOKA, M. D. and Isao IMAI, M. D.

*From the Department of Urology, N.U.S.M.**(Director : Prof. Masao Nagata)*

Anuria occurred in a 66-year-old man who developed what was diagnosed as hepatorenal syndrom. The patient who displayed severe symptoms for a time recovered due to BAL administration. The cause of anuria could not be cleared up.

緒 言

無尿症の原因には、種々の要因が考えられて居り、幾多先人の優れた業績がある。肝原性無尿に就ても種々研究されているが、未だその本態に就いては明らかにされてはいない。

一方、肝の病変が腎の病変とある特異的な関係にあると云う観察がしばしば行われている。1866年に Gaucher が肝腎は共に侵かされ易いと唱え、Richardiere が1890年に Hepatonephrite なる病名を かかげてより、数多くの研究、臨床報告があり、本邦でも松尾巖教授¹⁾により肝腎症候群と提唱され、研究されて居り、病理方面からは大野教授一門²⁾の業績がある。又最近では野並³⁾、渋沢⁴⁾、生駒⁵⁾等の綜説がある。但し、本症候群の成立機転を説明し、或はその本質を究めんとする試みは汗牛充棟の感あるも、未だ明快な解決点に到達していない。特に本症候群中に見られる無尿に就ても同様、不明である。野並は Beckmann⁶⁾の記載を参照しつつ、肝腎症候群を3型に分類、1) 肝疾患と腎障害が同等に侵かされる場合、例えば、ワ

イル氏病、悪性デフテリア、重症腸チフス等。

2) 肝疾患の存在のために腎障害を起こす場合（水田、Oettel）3) 続発性肝腎症候群、としている。肝腎症候群の分類も種々行われているが、この野並の分類は最も理解し易い。近年外科方面でいう肝腎症候群とは、ここでいう第3型であり、Heyd⁷⁾はこれを更に3型に、渋沢⁴⁾はこれを2型に細分しているが、主として急性腎不全として説明して居り、そのため本症候群も大いに整理された感が深い。又第1型の存在に就ては、古くから多数の業績があり大方の容認する所である。第2型は松尾教授門下、特に水田教授⁸⁾らの業績があり、又 Oettel⁹⁾は彼自身の実験的研究からそれを Schema で現わしている。

我々は、最近この第2型に属すると思われる症例を経験し、これを劇的に治癒せしめ得たのでここにその臨床例の概要を記し、又続篇に於ては、肝原性無尿の本態を究明し、更には無尿症の本態に迫らんとし追究中であるが、現在迄に我々の行なつた動物実験成績に就て記載す

る。

症 例

患者 松○捨○郎 男性 66才

初診 昭和33年8月18日

職業 動物園飼育係

主訴 無尿

家族歴 特記す可き事なし。

既往歴 30才急性肺炎，41才左腎結石にて左腎摘出術及び45才虫垂切除術を受く。

現病歴 33年8月17日午前4時30分頃，突然高度の腹痛を来した。疼痛は持続性で放散痛なく，殊に右上側腹部に著明であつた。30分後某医師の往診を受け，鎮痛剤の注射により疼痛はやや減少したが，この頃から無尿に気附き，救急車にて某大学病院内科を訪れたが診断不明のまま帰宅，翌日当科外来に転医受診，即日入院す。

現症 体格は大，肥満体，栄養は良好，顔面やや浮腫苦悶状，眼瞼結膜は甚だ蒼白，意識は正常，呼吸は規則正しく，舌には白色の薄い苔被あり，両側扁桃腺正常，腹壁は膨隆せるも浮腫なく，肝，脾及び右腎を触知し得ない。左側腹部に腎別出時の手術創及び右下腹部に虫垂切除手術創あり。鼠径，外陰部共に正常，胸部は理学的及びEKG所見共に正常。Nélatonカテーテル挿入を試みるに容易に膀胱まで到達し得るも排尿なし。

膀胱鏡所見 膀胱容量約200cc，膀胱粘膜正常。結石，潰瘍，腫瘍等は認めず。両側尿管口は正常位置に存す。左尿管口は萎縮，右尿管口はやや浮腫状を呈するも，収縮良好，尿管カテーテル挿入容易，排尿なし。

レ線像所見 腎臓部単純撮影にて結石像なく（図1），逆行性腎盂撮影では尿管像は明瞭に認めらるるも腎盂像は描出されていない（図2）

血液所見 赤血球数404万，Hb 12.7g/dl，白血球数10,400，FI≒1.05，白血球百分率，桿状核13%，分葉核51%，リンパ球29%，単球5%，好酸球2%。

NPN 68.1mg/dl，BSP 30' 値 19.5%。

入院後の経過 外来診察後直ちに，水分摂取を制限し，BAL 1cc 筋注す。この数時間後より排尿約300ccあり，12時間後迄に計500ccとなり，尿比重は1,020であつた。BAL注は以後6時間々隔で1ccづつ5日間，次で12時間々隔で2日間施行した。尿量は第2病日3000cc，比重1019，第3病日2300cc，1,014，以下は表一に示す如くである。尚第3病日よりマイシリン1日1g筋注及びグロンサン・メチオニ

ンの内服を開始した。[又 NPN は初診時 68.1mg/dl であつたものが，翌日 55mg/dl と下降し始め，第5病日 33.2mg/dl，第6病日 30.1mg/dl と正常に復した。ここで BAL 注を中止し，マイシリン注及肝保護剤の内服のみとした所，今迄1日量 2200cc～30000cc 以上あつた尿量が，中止後4日目より突然 800cc，5日目は 350cc と急激に減少を来たして来た。又前日迄 25.5mg/dl と正常値を保つていた NPN は 53mg/dl と上昇，更に翌日は 75.8mg/dl と急増して来た。そこで BAL 投与を6時間々隔で再開した所，翌日は尿量 1600cc，翌々日は 3700cc となり，NPN も 46.1mg/dl と下降を示し始めた。この時測定した血液電解質は Na 144mEq/l，K 5.4mEq/l，Cl 107mEq/l，Ca 5.4mEq/l，Mg 3.2mg/dl，P 3.75mg/dl で略々正常，十二指腸液検査所見は表二に示す如くで胆嚢の炎症，肝細胞障害を思はせる。この頃から全身状態悪化を来し始め，赤血球数347万，ESP 30' 値47.5%，モイレングラハト 30，硫酸亜鉛凝固反応 20unit となつた。胆嚢部単純撮影にて鳩卵大結石1ヶを認めた（図3）当院外科に於て胆石症兼急性胆嚢炎と診断され，強力な肝保護療法と化学療法の指示を受けたので，5%糖 500cc+V.C 200mg+V.B₁ 50mg 点滴静注及びクロマイ1日1g内服を追加併用したが，貧血は益々亢進し，翌日は赤血球数265万，Hb 7.7g/dl となり，血圧は 72～50 迄下降，心音微弱，嗜眠状態となつた。NPN は 80.2mg/dl となつたが尿量の減少は認められなかつた。然しその後も NPN は上昇し，98.5mg/dl となつた。そこで BAL 投与を中止し，輸血，強心剤投与を充分に行う事によりこの危険状態は約3日にして改善されたが，10日後も尚，赤血球数182万，Hb 6.2g/dl を示していた。その後は漸次恢復し，約10日後は赤血球数263万，Hb 6.7g/dl，白血球数4,600 BSP 30' 値 6.5%，血清高田反応 $\pm$ ，モイレングラハト6となり，10月27日軽快退院した。

退院時所見 NPN 21.5mg/dl，PSP 15' 18%，30' 11%，1時間 17%，2時間 16%，計 62%，血液比重 1,051，血漿比重1,029，Ht 34%，ESP 30' 4%，モイレングラハト5，血清高田反応 $\pm$ ，尿比重 1,020，ウロビリノーゲン $\pm$ ，ウロビリノー，蛋白 $\pm$ ，糖 $\pm$ ，アセトン $\pm$ ，沈渣赤血球 $\pm$ ，白血球 $\pm$ ，扁平上皮細胞 $\pm$ ，円柱 $\pm$

血清蛋白の定量 Total 7.7g/dl，Al. 36.3%， α -gl. 11.5%， β -gl. 14.3%， ϕ 13.7%， γ -gl. 24.2%。

膀胱鏡所見 膀胱尿清澄，容量約250cc。膀胱粘膜はほぼ正常，インヂゴカルミン排泄試験，右側は開始3'55"，濃青4'25"。

(表 1)

病 日		1	2	3	5	6	10	11	12	13	14	19	20	21	22	29	31	33	35	38	45	50	70	
尿 量 (cc)		500	3,000	2,300	3,600	3,700	800	350	1,600	3,700	3,300	1,700	1,800	1,950	2,100	1,800	1,700	1,900	1,500	1,300	1,650	1,100		
尿 比 重		1.020	1.019	1.014	1.007	1.014	1.005	1.004	1.005	1.007	1.005	1.016	1.015	1.016	1.020	1.010	1.014	1.015	1.015	1.015	1.010	1.018		
NPN (mg/dl)		68.1	55		33.2	30.1	25.5	53	75.8	75	46.1	45.2	68.8	58.6	53	80.2	98.5	45.9	33	22.3	23	18.4	21.5	
Creatinin(mg/dl)															5.8	2.77			2.3	1.88				
ESP 30' 値 (%)			19.5									34			47.5	28			12.5			6.5	4	
血 清 高 田 反 応													卅					卅				卅	±	
硫酸亜鉛濁濁反応													23		20							16.8		
モイレングラハト															30	22						6	5	
血 液 所 見	赤血球数(万)		404										455	386		347	265	251			182		263	342
	Hb (g/dl)		12.7										13	11.7		11.7	7.7	7.7			6.2		6.7	11.0
	白 血 球 数		11,400										17,800	12,300		8,800	28,000	19,200			8,000		4,600	5,200
	F. I.		1.05										0.95	1.02		1.13	0.97	1.02			1.14		0.85	1.0
	白 血 球 百 分 率	Stab.												10	10		7	5	5					
		Sag.												86	84		84	87	74					
		Lymph.												3	2		7	7	19					
		Mo.												1	3		1	1	1					
		Eosi.												0	1		1	0	0					
	Baso.												0	0		0	0	1						

（表 2）

時 間	前	5'	10'	15'	20'	30'	40'
色		黄褐色	黄色	黄色	黄褐色	黄褐色	
量 (cc)		20	20	15	17	10	
清 濁		軽濁	〃	〃	〃	〃	
粘 液		+	+	+	+	+	
モイレンドグラハット		225		4		150	
ウロビリノーゲン		—	—	—	—	—	
蛋白質		+	+	+	+	+	
沈 渣	赤血球数視野2, 3ヶ 白血球1視野15~20ヶ 扁平上皮1視野1, 2ヶ						

レ線像所見 逆行性及び経靜脈性腎盂撮影により、右側は正常の腎盂像を得た（図4, 5）

尚胆石に就ては手術をすすめたが、老令のため患者も家族も希望せぬため行なえなかつた。

退院後約1年半を経過した後の問い合はせに對し、現在元気で業務にたずさわっていると回答して來た。

総括並に考按

本患者は15年前に左腎摘出を受けて居り、その後、今回無尿を來す迄の間に腎臓及び肝臓疾患を経験していない。

本例の病像をさして肝腎症候群と称して良いかどうか。元來肝腎症候群とは、急性及び慢性の肝或は胆道疾患の上に乏尿、増窒素血症、遂には無尿の如き尿毒症様症状の加わつたものを總稱する³⁾ 本症候群の存在を否定する人もあるが、その存在は多くは容認されている。但し特有の疾患を指すのではなく、Helwig u. Schutz¹⁰⁾ が述べている如く、臨床症候が本症の主体であらう。

本症例に於て無尿に氣附く前に訴えていた右側腹痛は胆石の存在に由るものと考えられる。又十二腸液及び各種肝機能検査所見から肝細胞障害、胆嚢炎の存在は考えられる。これらが一朝にして生ずるものではないから、肝不全が潜

在性にしろ長らく存していた事は推定して良からう。次で腎機能不全が何らかの理由により生じて來たもので、本例は肝腎症候群の範疇に入れても良いものと思う。

次に無尿を招來した程の腎不全が何が故に生じたか、又始めに存していた肝不全との間にどのような因果関係があるのであらうか、甚だ興味深い 本患者は既往に左腎結石が存し、左腎摘出術を受けているが、残存せる右腎にはレ線像上結石を思わしめる所見はなく、又尿管カテーテルの挿入も容易であつた事等から、残腎尿管結石等による閉塞性無尿は考えられず、又外傷、スルフォン剤内服等のない事からも、分泌性無尿と考える可きであらう。当然、分泌性無尿を來すような因子の検討になるが、これは甚だ広範圍に亘り、難かしい。但し、ここで最大の関心事は BAL の効果である。無尿を訴えて來院し、無尿なる事を確認して、直ちに BAL 注を行なつた所、數時間にして、利尿が付き、又 BAL 注を中止した所、尿量の著明な減少を來たし、BAL 注再開により再び利尿を得た事である。元來、重金屬中毒殊に昇汞腎に BAL を使用して卓効のある事は汎く知られているが、肝腎症候群に BAL を使用したという記載はない。從來報告されている肝腎症候群の治療法としては、肝臓の保護、水分及び血液電解質の Balance 維持、感染予防及び積極的な方法として、男性ホルモン、ハイボン、副腎皮質ホルモン剤等の投与及び腹膜透析、人工腎臓の利用等である。又他方、本患者に於けるが如き單腎者の無尿の治療法も亦多く語られているが、特に Meuser¹¹⁾ は 1) Dekapsulation, 2) Nephrostomie, 3) Ureterkateterismus, 4) Paravertebrale Sympathikusblocks, 5) intravenöse Novokaingabe (bis 4×20 cm 1% Lösung in 24 Studen), 6) intravenöse Inj von Natriumsulfat (42.85 NaSO₄ in 1,000 aqua dest. gelöst, 500 ccm pro die intravenöse), 7) Exsanguinotransfusion, 8) peritoneal Dialyse を挙げて居り、又 Heusser¹²⁾ は急性無尿症では、先づ保存的療法を行う。注腸は外見上良いようであるがそ

う効果はない。次で観血的処置となるが、腎の被膜剝離術は未だ一般的でなく、**peritoneal Dialyse** と人工腎の灌流が良いとすすめている。以上何れにしる **BAL** を使用した報告はないようである。

我々が **BAL** を使用するに当り、その有効性に就て、格別、確実な根拠を有していたわけではなく、次の様な理由から使用したもので、入院と共に既に有効とせられている方法を行なう予定であつた所、幸にも利尿を得たものである。

従前より知られている **BAL** の作用としては、元来 **BAL** がその名の示す如く、**British Anti Lewisite** の略称であるように戦争用毒ガスルイサイトの解毒剤として出現したもので、これが砒素を含有している事から、この毒ガスの治療には砒素を如何に処置し、無害なものにするかが最大の関心事となつたもので、**Peter** 等により **2,3-Dimercaptopropanol** として完成されたものである。次でサルバルサン中毒、水銀中毒の解毒剤として使用され、更にその他の重金属の中毒にも使用されるようになったものである。この作用機転は主として **SH** 基奪取剤である重金属類に対し、**SH** 基を有する **BAL** を投与する事により、これら毒物のために害なわれていた酵素系の **SH** 基を活性化させると考えられている。又 **Price et al**¹⁵⁾ その他の記載によると **BAL** は生体内の亜鉛、銅に対して、**Chelating agent** として働くとしている。

一方、重金属中毒時の腎の変化は **Farman et al**¹⁴⁾ によれば、**Acute upper nephron nephrosis** という型で来るという。これは勿論 **proximal tubules** に病変を来たすもので、その **mortality rate** は 88.8% と報告している。又、子癇に伴う腎変化も同様 **proximal tubules** であるという。この原因としては **toxin** が古くから考えられている。又肝腎症候群に於ても肝内、肝外性の **toxin** 説が古くから存する。それ故、子癇と肝腎症候群の **toxin** が同一なものではないにしても、同じように **toxin** を考えられている子癇と、その腎の病理

学的変化が同一部位である重金属中毒に効果のある **BAL** が、ある程度肝腎症候群にも影響をもたらすのではないかと考えるのも、あながち無理ではあるまい（続篇に於て詳述するが我々の作つた実験的無尿症に於ても腎の該部に主病変を認めた）

BAL 使用により利尿を来たしたと考えるのは、**BAL** 注により無尿状態より解放され、**BAL** 中止により著明な尿量の減少を来とし、**BAL** 投与再開により、再び著明な尿量の増加を来たした事からで、先づ間違いないと思われる。然らば **BAL** に直接利尿作用があるのかというこれは問題である。谷奥他¹⁶⁾ は薬物性皮膚炎患者に **BAL** を投与して、著明な尿量の増加を来たした例を報告しているが、これは皮膚病変の治癒に伴う二次的な尿量の増加であつて、皮膚病変の好転を示さない患者では尿量の増加を認めなかつたとし、**BAL** に利尿作用なしと結論している。現在迄に知られている **BAL** の作用から考えてみても直接利尿作用はなさそうである。

他方、肝腎症候群の発生原因として古くより肝に生じた病変から生ずる **toxin** 或は肝を侵した病因と同様のものが腎を阻害するという事が云われて居り、その実体は明らかでないが、本邦に於ても、松尾¹⁷⁾、水田⁸⁾、深味¹⁰⁾、矢形¹⁷⁾、坂井¹⁸⁾ 等の実験がある。ただ沢沢教授⁴⁾ らは、術後肝腎症候群をとりあげて、このような **toxin** の存在を否定し、急性腎不全に肝障害という修飾が加わつたに過ぎないと記しているが、前述野並⁹⁾ の行なつていような分類からは、一応 **toxin** の存在を考慮に入れても良いものと考えられる。若し、この説を承認する事が許されるならば、**BAL** がこの **toxin** に対して **Chelating agent** として働き、二次的に利尿を来たしたと考えるのも良いのではなからうか。我々の目的とする所も亦ここにあり、**BAL** の作用点より、無尿症の実体を明らかにせんとするもので、実験的研究を行なつた所以である。

又 **BAL** 使用中、一時的に全身状態が重篤になつたのは **BAL** の副作用であらう。特に、肝

機能の増悪した事は、既に先人の業績に明らかな如く、BAL が肝の種々なる酵素作用を阻害し、ビリルビン代謝に影響を与える結果、肝臓阻害を惹起したものと考えられ、肝実質に障害がある時は使用禁忌とされている事及び加納教授の家兎に BAL を投与して、肝組織障害をみている事等から、従前から存していた肝障害を更に悪化せしめたものと考えられる。ただ臨床的に諸家の報告では、BAL による肝機能障害をみたという記載はないようである。僅かに三浦教授他¹⁹⁾の慢性エリテマトーデスに BAL を使用した例で、尿中ウロビリノーゲン陽性を証したものが、8 例中 3 例にあり、肝臓解毒剤の投与を行なつても、その消失までに 70 日を要したものが、これは偶発所見とは考えられず、BAL によるものであるとし、他に報告を見ないのは奇異の感なきを得ぬが、とに角、留意す可きであると記している。我々の症例に於ける血圧下降も亦、BAL の副作用と考える。又当初から見られた白血球増多が経過の途中で増悪したのは、もともと存在していた胆石症に於ける感染か、或は肝腎症候群を彩る 1 因子かが、BAL による障害の結果身体の衰弱となり、急増した事に間違いない。

この肝障害は途中から行なつた肝保護療法及び BAL 投与中止により漸次好転するを得た。ただ本患者は単腎者であり、胆石の存在があるため、肝腎症候群の再燃をいつ来たすか不明であるため、胆石の除去、少くとも試験的開腹をすすめ、一度は外科に転科させたが老令と患者及び家族の同意の得られぬため、手術を行なう事は出来なかつた。そのため、本症に就ては臨床検査事項及び臨床経過より推測する以外、手段はなく、これ亦、基礎的実験を行なわんとする理由であり、又その実際に当つて、その方法に困難を感ずる所以でもある。

結 論

66才男子の肝腎症候群と考えられるものに見

られた無尿に対し、BAL を投与する事により一時重篤な症状を呈したものが幸にも治癒せしめ得た症例を経験した。この無尿のよつて来る原因は明瞭にすることは出来なかつた。

文 献

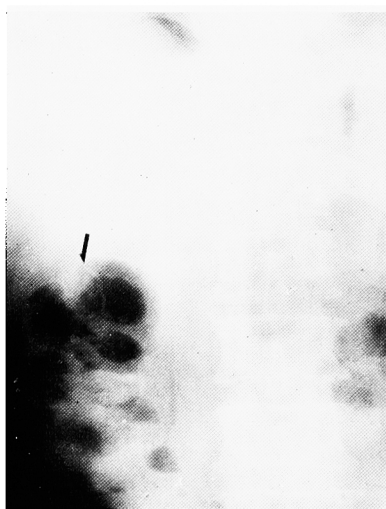
- 1) 松尾巖：臨牀の進歩，**3**：1，昭25；日本内科全書，7巻1冊P 82. 日本医書出版，東京・京都，昭28.
- 2) 大野章三：肝障害のない黄疸はない，永井書店，大阪，昭29.
- 3) 野並浩蔵：治療，**36**：1253，1954.
- 4) 渋谷喜守雄他：無尿と乏尿，医学書院，東京・大阪，1959；臨外科，**7**：549，1952；外科研の進歩，第9集肝胆膵の外科，P.143，昭33.
- 5) 生駒文彦：日泌尿会誌，**48**：828，昭32.
- 6) Beckmann, K. Handbuch d inn. Medizin., 4 Aufl., 3 Bd., 2 Teil, Springer-Verlag, Berlin. Göttingen. Heidelberg, p. 786, 1953.
- 7) Heyd, C. G. J.A.M.A., **97** 1847, 1931.
- 8) 水田信夫：日内会誌，**21**：129，昭和8～9
- 9) Oettel, H.: Schweiz. Med. Wschr., 833, 1948.
- 10) Helwig, F. C., u. Schutz, C. B. Surg. Gynec. Obst., **LV**：570, 1932.
- 11) Meuser, H. Z. Urol., **46** 66, 1953.
- 12) Heusser, H. Z. Urol., **46** 769, 1953.
- 13) Price, J. M., Brown, R. P., Peters, H. A. Neurology, **9**：456, 1959.
- 14) Farman, F., Lemon, K. A., Briskin, H. L. J. Urol., **65** 177, 1951.
- 15) 谷奥喜平他：綜医学，**7**：1075，昭和25；臨皮泌，**5**：579，昭和26.
- 16) 深味三郎：東北医誌，**13**：481，1930.
- 17) 矢形百一：実験消病，**5**：1100，1930.
- 18) 坂井道夫：実験消病，**3**：1107，昭和3—4.
- 19) 三浦修他：綜臨，**1**：689，1952.



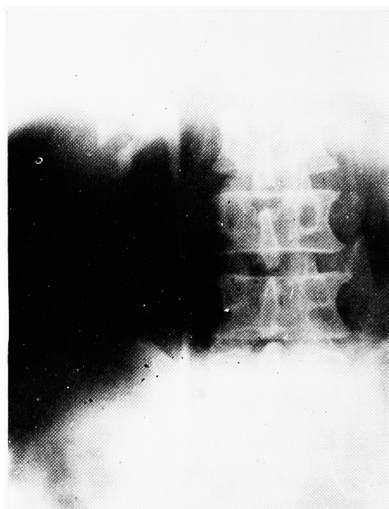
第 1 図



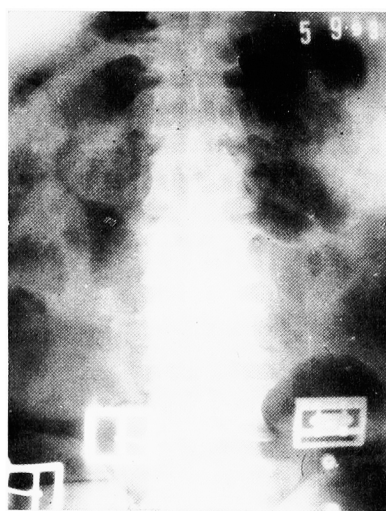
第 2 図



第 3 図



第 4 図



第 5 図