Sulfonamid 劑ニヨル 尿路結石形成ノ 實驗的研究 (其一)

F. Tsuchiya und S. Ohmori: Experimentelle Untersuchung der
Steinbildung durch Sulfonamidverbindungen. I. Mitteilung.

東京帝國大學皮膚科泌尿器科教室(泌尿器科主任 高橋明教授)

東京逡信病院皮膚泌尿器科(醫 長)

土屋文雄

講師 醫學博士 土 屋 文 雄

副手 醫學博士 大 森 清 一

Prontosil = 始マリ幾百トナク合成セラレタ Sulfonamid 劑ノ中デ副作用ト效果トヲ目標ニ
臨床的ニ使用可能ナルモノトシテ殘サレタモノハ可成多數ニアル。Sulfanilamide, Disulfanilamid 系統ノモノ(或ハ Sulfanilylsulfanilamide), Sulfapyridine, para-Aminobenzene-sulfonacetylamid, Disulfanilamid ヲ二箇結合セルモノ(Phonocasil), Neoponsil 或ハ Ery-trin ノ如ク Sulfanilamide ノ para ノ位置ノ Amino 基ノ水素1箇ヲ Glycosid 或ハ Acetyl基
デ置換シタモノ, 或ハ Septazine ノ如ク Benzyl 基デ置換セルモノ等ガ外國及本邦デ使用セ
ラレテキル普通ノモノデアル。コノ他臨床的ニ使用セラレタモノデハ, 146 R. P. 或ハ Para-Aminobenzolsulfonamid-methyl-thiazol, 109 M 或ハ Novamide (p-Amino-phényl-sulfamide-méthylène-sulfonate de soude) $\text{SO}_2\text{NH}_2\text{—}\langle\text{—}\rangle\text{—NHCH}_2\text{SO}_3\text{Na}$, 214 M 或ハ Butamide(phényl-butyl-sulfamide) $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CO—HN}\langle\text{—}\rangle\text{—SO}_2\text{NH}_2$, 237 M 或ハ Lysamide(Alu-tri-para-amino-phényl-sulfamide) $\text{Al}=(\text{NH—SO}_2\text{—C}_6\text{H}_4\text{—NH}_2)_3\cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$, 402 M 或ハ Lysapyrine (Alu-tri-amino-phényl-sulfamidopyridine) $\text{Al}=(\text{NH}_2\text{—C}_6\text{H}_4\text{—SO}_2\text{—NH—C}_5\text{H}_4\text{N})_3$ 等ノ變ツタモノガアリ, 又其他ニ Sulfonamid 基ヲ含マナイ Sulfon 化合物ガ使用セラレ
テキル。後者ノ中デモ, 1399 F(Rodilone) $\text{CH}_3\text{COHN}\langle\text{—}\rangle\text{SO}_2\langle\text{—}\rangle\text{NHCOCH}_3$ 及 1423 F, 即 $\text{COHNH}\langle\text{—}\rangle\text{SO}_2\langle\text{—}\rangle\text{NHCOH}$ ガ優レテキル。

尿路結石形成ガ問題トナツタノハ Sulfapyridin, 即チ MB 693 ガ發見セラレテ以來ノコト
デアル。Sulfanilamid 或ハ Disulfanilamid 系統ノモノデハ多量ニ投與スルト尿ガ溷濁シテ白
濁ヲ呈シ, 之ヲ放置スレバ器底ニ沈澱シ, 結晶トシテ現ハレルコトガアルト云ハレテ居リ, 著
者等モ幾度モ之ヲ經驗シテ居ル。然シ尿路結石ヲ思ハセル様ナ痼痛發作及ビ血尿等ヲ記載シタ
モノハ無カツタ。ソシテ副作用ノ上デハ全ク吾々ノ注意ノ外ニ置カレテアツタ。

Sulfapyridin ノ尿路ニ對スル影響ニ就テ詳細ナ實驗的研究ヲ行ヒ, 尿路結石形成ヲ認メタノ
ハ Antopol & Robinson 等ト Gross, Cooper u. Lewis 等デアル。コノ二論文ハ全ク無關係

ニ試ミラレ、然モ時ト所ヲ同ジウシテ發表セラレタ。之動物實驗ニヨリ結石形成ガ確認セラレ、人體ニ於テモ之ガ起リ得ル可能性ガ示唆セラレテカラ、相ツイデ血尿、疝痛發作、排尿頻數、排尿時疼痛、灼熱感等ノ結石ヲ思ハセル様ナ臨床報告ガ現ハレタ。

Southworth & Cooke ハ肺炎治療ノ目的デ Sulfapyridin ヲ投與中 3 例ノ血尿例ヲ報告シ、Graham, Warner, Dauphinee & Dickson, Hansen, Adalja 其他ノ同様ナ報告ガ見ラレルガ、未ダニ確カニ結石トシテ排出サレタモノヲ確認セルモノハナカツタ。

然ルニ吾々ハ本邦製 Sulfapyridin ナル Trianon ヲ使用中、定型的ナ疝痛發作ト血尿トヲ來シ、確カニ米粒大ノ結石ヲ排出セル 1 例ト單ニ疼痛ト血尿トヲ來セル 2 例トヲ經驗シタ。之ハ恐ラク人體ニ於テ確カニ結石トシテ認メタ世界最初ノモノト信ズル。之等ニ關シテハ既ニ『Sulfapyridin ノ一般トソノ本邦製劑 Trianon ノ淋疾ニ對スル效果及新副作用（尿路結石、血尿）ニ就テ』ト題シテ『臨床ノ皮膚泌尿ト其領域』第 4 卷、第 9 號、第 36 冊（昭和 14 年 9 月 1 日發行）ニ掲載シタ。之ハ本論文歐文中ニモ簡單ニ載録スルコトトシタ。

吾々ト別個ニ山本欽三郎博士ハ、體性、第 26 卷、第 9 號ニ本劑 4 g デ惡心、嘔吐、裏急後重、尿意催促、膀胱痛並ニ排尿終末時疼痛ト右側下腹部ニ鈍痛ヲ伴ヒ、尿中ニ白色結晶性沈澱物ヲ來シタル 1 例ヲ報告セラレ、又新潟醫大ノ柴田經一郎教授ト松井信一氏ハ治療學雜誌、第 9 卷、第 9 號中ニ肺炎患者ヲ本劑デ治療中投與開始後 5 日目全量 25.5 g デ突然血尿ヲ來シ翌日左側腎臟部ヨリ輸尿管、左辜丸ニ亙リ劇痛ヲ來シ殊ニ左辜丸痛ガ最モ劇シカツタ 1 例ヲ報告サレタ。

土屋ハ前記報告（土屋、佐藤共著）中ニ大森ト共ニ行ツタ動物實驗ノ一部ヲ掲載シタ。之ニ依レバ 20 匹ノ「ラツテ」中 10 匹、即チ 50 % ニ結石ヲ生ゼシメルコトガ出來、血尿ヲ示セルモノハ 15 %、他臟器殊ニ肺、肝、稀ニ脾、腸、鼻出血等ヲ來セルモノ 30 % ヲ數ヘタ。

又人體ヨリ自然排出ヲ見タ結石ヲ分析ノ結果、Acetyl-sulfapyridin ガ 65 %、遊離ノ Sulfapyridin ガ 1.6 % ナル數値ヲ得、Acetylsulfapyridin 結石ナル事ヲ確メタ。

其後動物實驗ヲ繼續シ、其他ノ Sulfonamid 製劑デハ果シテ結石ガ形成セラレルデアラウカ、モシ然リトスレバ化學構造ノ異ルニ從ツテ如何ナル程度ニ差異ガアルカ等ヲ研究セント試ミタ。以下結石ノ出來ル割合ニ就テ簡單ニ報告スルガ、組織學的検査等ニ關シテハ後報ニ譲ル事トスル。

使用セル藥劑 實驗ニ供シタ藥劑ハ Gerison

(NH₂- -SO₂NH₂), Albasil C(NH₂-

- -SO₂NH- -SO₂NH₂),

Anabion (NH₂- -SO₂NH- -

SO₂NHCH₃), Albasil (NH₂- -SO₂NH

- SO₂N(CH₃)₂), Neogerison (NH₂- -

SO₂N(CH₃)₂), Phonocasil (NH₂- -

SO₂NH- -SO₂NH-CO-HNSO₂

- -SO₂NH- -NH₂),

Region (NH₂- -SO₂NHCOCH₃),

Trianon (-HNO₂S- -NH₂) 等

デアル。

試驗動物 主トシテ「ラツテ」ヲ用ヒ、目方 150—100 g ノモノ 10 頭ヲ 1 單位トシテ使用シ、其他

少數ノ家兎モ實驗ニ供シタ。

試験方法 「ラッテ」ヲ豫メ數日間飼育、飼料ハ白米、野菜、少量ノ肉汁。其後各藥劑ニ就イテ、10頭ヲ單位トシテ、1日量 $\text{pro kg } 2\text{g}$ ノ割合ニ14日間連續投與ナ行ヒ、10日後屠殺シテ剖檢ニ附シタ。尙14日以内ニ斃死セルモノニ就テモ同様ニ剖

檢シ、尿路結石形成ノ有無、内臟諸臟器ノ變化ヲ檢計シタ。

Trianon, Anabion 及 Albasil ニ就テハ結石形成不能ノ1日量ヲ決定スル爲メニ更ニ1日量 $\text{pro kg } 1\text{g}$, 0.5g 及ビ 0.25g 及 0.1g ナ與ヘテ試験シタ。

上記8種ノ Sulfonamid 劑中尿路結石形成ヲ認メタノハ Trianon, Anabion 及 Albasil ノ3種類デアル。Taanon, 即 Sulfapyridin ニ因ル結石形成ハ上述ノ如ク有名デアルガ、Anabion 及 Albasil ニヨル結石形成ニ關シテハ全ク報告ガナク新知見デアルト信ズル。尤モ患者ノ尿中ニ白色ノ細結晶ヲナシテ現ハレテ來ルコトハ Sulfamin, Disulfanilamid 系統ノモノニ就テモ記載サレタ事ガアリ、吾々モ數例之ヲ經驗シテハ居ツタノデアル。

Trianon ニヨル尿路結石形成

第1表ニ示スガ如ク $\text{pro kg } 2\text{g}$ 連續投與デハ141匹中95匹(67.4%)ニ、 $\text{pro kg } 1\text{g}$ デハ94.7%ニ、 0.5g デハ47.6%ニ結石形成が見ラレルガ、 $\text{pro kg } 0.25\text{g}$ 及 0.1g デハ發生率ハ著明ニ低下シ、ソレゾレ3.3%ト4.8%ニ過ギナイ。又ソノ發生率ハ必ズシモ投與量ニハ平行シナイ様デアル。 0.1g pro kg ト云フト大體人間ニ吾々が使用シテ居ル大量療法ノ投與量ニ一致スルノデアルガ、結石發生率4.8%ハ人間ニ於ケル場合ト大體一致スル様ニ考ヘラレル。

血尿ハ $\text{pro kg } 1\text{g}$ 及 2g ノモノニシカ認メ得ナカツタガ、ソレゾレ21.9%, 21%ニ現ハレテ居ル。然シ之モ顯微鏡の検査ヲ行ツタナラバ著シク増加スルノデハナイカト想像セラレルノデアル。

腎臟水腫及輸尿管水腫ハ結石ノ場合ニハ大抵ノ場合ニ附隨スル現象デアルガ、「ラッテ」ニ於テハ何分ニモ臟器ガ小サナコトト、「ピエログラフィー」ノ如クニ管腔ヲ充滿シテ充分ニ比較スルノデナイカラ程度ノ輕イモノ、即チ多少ノ腎盂或ハ輸尿管ノ擴張ハ見落シ勝チデアル。輸尿管ハ剖檢スレバ直チニ現ハレルカラ比較的比較シ易イノデアルガ、腎臟水腫或ハ輕イ腎盂擴張症ノ如キハ腎臟ヲ割ツテ見ナケレバナラズ、カハル操作ニヨツテソノ内容ハ流出シテ縮小スルガ故ニ尙更誤差ハ増加スルノデアル。輸尿管水腫ガ腎臟水腫ノ率ヨリ稍々高クナツテ居ルノハカカル理由カラデアル。從ツテ人體ニ於ケル「ピエログラフィー」ノ如キ正確サヲ期スルコトハ全ク不可能デアル。單ニ目分量デ行カネバナラスカラ格段ノ變化アルモノハ一目瞭然デアルガ、少イ變化ハ見落サレル方が多イ。此處ニ示シタ輸尿管水腫及腎臟水腫ノ率ガ結石發生率ニ比シテ著シク少イノモノニ原因シテ居ル。

腎臟水腫ハ $\text{pro kg } 2\text{g}$ デ35.5%, 0.5g デ4.8%ニ現ハレ、 $\text{pro kg } 1\text{g}$, 0.25g 及 0.1g 投與群ニハ見ラレテ居ナイ。又輸尿管水腫ハ $\text{pro kg } 2\text{g}$ 群ニ7.8%, 1g 群ニ5.2%, 0.5g 群ニ4.8%ニ見ラレ腎臟水腫ヨリ稍々高率ヲ示シ、 0.25g 及 0.1g 群ハ結石形成ガ何レモ1例宛シカナク、之ニハ現ハレテ居ナイ。

第 1 表 Trianon ニ由ル尿路結石形成（「ラッテ」）

	pro kg 2 g 投與 (141匹)	1 g/kg (19匹)	0.59 g/kg (21匹)	0.25 g/kg (30匹)	0.1 g/kg (21匹)	備 考
結石形成	95(67.4%)	18(94.7%)	10(47.6%)	1(3.3%)	1(4.8%)	
血 尿	31(21.9%)	4(21.0%)	0	0	0	
他臓器ノ 出血性變化	31(21.9%)	5(26.8%)	2(9.5%)	3(10%)	0	
腎臓水腫	5 $\left\{ \begin{smallmatrix} 左0 \\ 右1 \\ 兩主 \end{smallmatrix} \right.$ (3.5%)	0	1(4.8%)	0	0	
輸尿管水腫	11 $\left\{ \begin{smallmatrix} 左0 \\ 右1 \\ 兩副 \end{smallmatrix} \right.$ (7.8%)	1(5.2%)	1(4.8%)	0	0	
14 日 前 死 亡 率	112(79.3%)	15(78.9%)	14(66.6%)	11(36.7%)	13(61.8%)	0.1/kg 群試験時ニハ寒 氣ガ強カツタ爲メ死亡 率ニ影響シタラシイ
尿 ノ Ph	—	—	—	6.4—6.6	6.0—6.4	

斯クノ如ク結石形成ガ投與量ニ必ズシモ比例シナイノハ「ラッテ」ノ結石形成ニ個體差ガアル
爲メデアラウ。

尿ノ Ph ハ酸性デ 6.0—6.6 デアル。

Trianon 結石ハ幾回ノ連續投與ニヨリ發生スルデアラウカ 第2表ニ示スガ如ク pro kg 2 g 群ニ於テハ、既ニ 2 回、3 回ニシテ結石形成ガ認メラレテ居リ、4 回投與サレタルモノデハ急ニ増加シ pro kg 1 g 及 0.5 g 群ニ於テモ見ラレテ居ル。pro kg 0.25 g 及 0.1 g 群デハ僅カニ 1 例宛シカ結石ガ發生シナイノデアツテソレハ各々 14 回及 7 回投與例デアルガ、之等ノ 2 群ヲ除イタ pro kg 0.5 g 群以上ハ 4 回以上ノ投與回数ニ於テハ發生率ハ投與回数ト必ズシモ平行セズ寧ロ亂雜デハアルガ、結石發生ノ確率ハ増加シテ居ルト結論セラレ得ル。

Anabion ニヨル結石形成

Anabion ニヨル結石形成ハ pro kg 2 g カラ 0.25 g 投與群ニ至ル迄、ソノ投與量ニ殆ンド無關係ニ 30%—45.4% ニ結石ガ發生シテ居ル。然シ人間ノ大量投與ニ大體一致スル pro kg 0.1 g 投與デハ全ク結石ハ發生シナイ、之ハ人體ニ應用セル場合ニ未ダ結石ノ報告ガナイコトニ一致シテ居ル。

又 Trianon ト同ジ様ニ血尿、腎臓及輸尿管水腫ノ發生ヲ見ルノデアルガ、Trianon ト異ル所ハ他臓器ニ於ケル出血性變化ガ著シク少イコトト死亡率ガ少イコトデアル。

血尿ハ pro kg 1 g 群ト 0.25 g 群トニ各 1 例宛、他臓器ノ出血性變化ハ pro kg 1 g 群ニ僅カニ 1 例認メラレタルニ過ギズ、腎臓及輸尿管水腫ハ pro kg 2 g 群ニ 2 例認メラレテ居ルニ過ギナイ。

死亡率ハ Trianon ガ 60—80% ノ高率ヲ示スニ反シ 10—20% ニ過ギナイ。pro kg 0.1 g 群ニハ結石發生及ソノ他ノ變化ヲ全ク缺クニ拘ラズ 63.6% ト云フ高率ニ死ンデ居ルノハ Trianon, Albasil 何レニモ共通ナ現象デアツテ、0.1 g 比較試験ヲ行ツタ時ハ急劇ニ氣温ノ變化ヲ來シタタメ、寒冷ガ生命ニ直接影響ヲ及ボシタガ爲デアルト思ハレル(第3表)。

Anabion 結石ハ幾許ノ投與回数ヲ發生

スルカ 第4表ニ示スガ如ク4回投與ノモノカラ現ハレテ居ルガ、之ハ pro kg 1g 投與群ノミ僅カニ1例現ハレテ居ルニ過ギナイ。其他10回投與ノモノハ pro kg 0.5g 群ニ1例、11回投與ノモノハ pro kg 1g 群ニ1例、12回投與ノモノハ pro kg 2g 群ニ1例見ラレ、極メテ散發的ニシカ認メラレナイ、残りノ大部分ハ14日迄生存セルモノデ、之ヲ殺シテ検査シタガ、pro kg 0.25g 以上ヲ投與セル何レノ群ニ於テモ結石ガ認メラレタ。コノ結石形成率ハ上述ノ如ク投與量ニ平行シテ居ナイガ投與回数が増加スルト上昇スル傾向ノ様ニ考ヘラレル。

尿ノ pH ハ酸性ニ傾キ 6.0—7.0 デアツタ。

Albasil ニヨル結石形成

凡テノ投與群ニ結石形成ヲ見ル、pro kg 1g 群ニハ 60%、0.5g 群ハ 40%、0.25g 群ハ 30%、2g 群ハ之ニ反シテ反ツテ低ク 20% デ、0.1g 群ハ之ニ次ギ 10% ニ結石形成ヲ見、投與量ニ必ズシモ平行デハナイ。血尿ハ pro kg 1g 群ニ1例見タルノミニテ他臟器ノ出血及ビ腎臟輸尿管水腫等ハ1例モ認メラレナイ。

14日以内ノ死亡率ハ必ズシモ投與量ニ平行シナイ、40—60—70% デアルガ、0.1g 群ニ 70% ト云フ高率ヲ示シテ居ルノハ前ニ述ベタ如クニ 0.1g 群比較試験ハ急激ニ寒冷トナツタ時期ニ當ツテ居ルノデ、ソレガ關係シテ居ルノデアラウト思ハレル。

第 2 表 Trianon 投與回数ヨリ見タル結石形成ノ難易

薬剤投與回数	26回	23回	19回	17回	16回	15回	14回	13回	12回	11回	10回	9回	8回	7回	6回	5回	4回	3回	2回	計	
pro kg 2g 投與 (141匹)	{ 結石 (+) 結石 (-)	1	1	1	2	1	5	2	2	6	16	2	17	5	4	13	9	6	1	1	95 (67.4%)
					7	1	8		1	2	3	3	2	5	1	1	4	2	2	4	46
pro kg 1g 投與 (19匹)	{ 結石 (+) 結石 (-)						4	1						1	2	4	1	5		18 (94.7%)	
																			1		1
pro kg 0.5g 投與 (21匹)	{ 結石 (+) 結石 (-)						4				3		1		1			1		10 (47.6%)	
						1	2					1	1	3		1		2		11	
pro kg 0.25g 投與 (30匹)	{ 結石 (+) 結石 (-)								1											1 (3.3%)	
					8		1	10	1	1	1	2					2	1	2		29
pro kg 0.1g 投與 (21匹)	{ 結石 (+) 結石 (-)													1						1 (4.8%)	
								8	2	3		1	1	1			3	1			20

第 3 表 Anabion ニ由ル尿路結石形成

	pro kg 2 g 投與(10匹)	1 g (10匹)	0.5 g (11匹)	0.25 g (10匹)	0.1 g (11匹)
結 石 形 成	3 (30%)	3 (30%)	5 (45.4%)	3 (30%)	0
血 尿	0	1 (10%)	0	1 (10%)	0
他 臓 器 出 血 性 變 化	1 (10%)	1 (10%)	0	0	0
腎 臓 水 腫	1 (10%)	0	0	0	0
輸 尿 管 水 腫	2 (20%)	0	0	0	0
死 亡 率	1 (10%)	2 (20%)	3 (22.7%)	2 (20%)	7 (63.6%) (之ハ恐ラク寒冷 ノタメナラン)
尿 ノ Ph	—	—		6.2—7.0	6.0—6.2

第 4 表 Anabion 投與回数ヨリ見タル結石形成ノ難易

藥 劑 投 與 回 數	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	計
pro kg 2 g 投與 (10匹)	結 石 (+)	2		1										3 (30%)
	結 石 (-)	7												7
pro kg 1 g 投與 (10匹)	結 石 (+)	1			1						1			3 (30%)
	結 石 (-)	7												7
pro kg 0.5 g 投與 (11匹)	結 石 (+)	4				1								5 (45.4%)
	結 石 (-)	4				1					1			6
pro kg 0.25 g 投與 (10匹)	結 石 (+)	3												3 (30%)
	結 石 (-)	5					2							7
pro kg 0.1 g 投與 (11匹)	結 石 (+)													0 (0%)
	結 石 (-)	4	1	3			1		1		1			11

Anabion ヨリモ稍々發生率ノ高イノハ溶解度ガ前者ニ比シテ Albasil ノ方ガ低イ關係デ説明セラレルデアラウ。

尿ノ Ph ハ酸性ニ傾キ 6.0—7.0 デアツタ。

Albasil 結石ハ幾回投與ニヨリ發生スルカ 7 回投與 1 例 (Pro kg 0.25 g 群), 9 回投與 1 例 (pro kg 1 g 群), 10 回投與 3 例 (pro kg 1 g 群 1 例, 0.5 g 群 2 例), 12 回投與 1 例 (0.1 g 群), 13 回投與 2 例 (pro kg 1 g 群), 14 日迄生存セルモノノ中ニハ pro kg 2 g 群, 1 g 群, 0.5 g 群及 0.25 g 群何レニモ 2 例宛ノ結石ガ認メラレタ。

第 5 表 Albasil ニヨル尿路結石形成

	pro kg 2 g 投與 (10匹)	1 g (10匹)	0.5 g (10匹)	0.25 g (10匹)	0.1 g (10匹)
結 石 形 成	2 (20%)	6 (60%)	4 (40%)	3 (30%)	1 (10%)
血 尿	0	1 (10%)	0	0	0
他 臟 器 出 血 性 變 化	0	0	0	0	0
腎 臟 水 腫	0	0	0	0	0
輸 尿 管 水 腫	0	0	0	0	0
死 亡 率	0	6 (60%)	4 (40%)	4 (40%)	7 (70%) (寒氣ノ影響ガア ルヲシイ)
尿 ノ PH	—	—	—	6.0—7.0	6.0—7.0

第 6 表 Albasil 投與回数ヨリ見タル結石形成ノ難易

藥 劑 投 與 回 數	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	計
pro kg 2 g 投與 (10匹)	結 石 (+)	2											2 (20%)
	結 石 (-)	8											8
pro kg 1 g 投與 (10匹)	結 石 (+)	2	2			1	1						6 (60%)
	結 石 (-)	2		1			1						4
pro kg 0.5 g 投與 (10匹)	結 石 (+)	2				2							4 (40%)
	結 石 (-)	4	2										6
pro kg 0.25 g 投與 (10匹)	結 石 (+)	2						1					3 (30%)
	結 石 (-)	4	1			1	1						7
pro kg 0.1 g 投與 (10匹)	結 石 (+)			1									1 (10%)
	結 石 (-)	3	4	2									9

尿路結石ノ分布ニ就テ

各劑共ニ腎臟、輸尿管及膀胱中ニ於ケル發見率ハ投與量ニヨリ異ツテ居リ、一律ニ述ベルコトハ出來ナイ。今投與量ヲ度外視シテ各臟器別發見數ヲ比較シテ見ルト、Trianonデハ腎臟 123、輸尿管 52、膀胱 56 デ、腎臟ハ斷然多イ。腎臟中デモ左ヨリ右ガ多ク、之ニ相當シテ輸尿管デモ左ヨリ右ガ多イ。兩側ニ結石ノ發生スル率ハ單側ニ生ズルヨリハ斷然多ク腎臟ニ於テモ輸尿管ニ於テモ然ウデアル。

Anabion ニ於テハ同ジク腎臟ガ著シク多ク、輸尿管、膀胱之ニ次イデ居ルガ、本劑デハ腎臟及輸尿管ノ偏側ニノミ現ハレ、左右略々同率デ兩側ニ同時ニ見ラレタモノハ一例モナイ。

Albasil デハ腎臓ニ大多數ガ認メラレ膀胱及輸尿管ハ極メテ少イ。腎臓デハ右ニ稍々多ク、兩側同時ニ現ハレタモノト同ジデアル。

Anabion ト Albasil ハ實驗セル症例モ少ク、結石發生數ガ少イタメデモアラウガ、左右及兩側ノ關係。腎、輸尿管、膀胱内分布ノ關係ガ Trianon ニ於ケル場合ト喰違ツテ居ル所ガアル。

全般的ニ見テ共通的ニ顯著ナコトハ、何レニ於テモ腎臓ニ最モ多ク見ラレルト云フコトデアル。其他ノコトニ關シテハ實驗動物ノ數ガ多ク、又結石ノ最モ多ク生ジタ Trianon デノ考察ガ最モ頼リニナルコトト思ハレル。腎臓ニ發生スル率ガ最モ高く、然モ兩側ニ發生スル率ガ偏側ヨリモ遙カニ高く、左右何レカニ多ク發生シタ場合ニハソノ側ノ輸尿管ニモ多ク發見セラレルト云フ事實ガ理論ニモヨク一致スル様デアル。

而シテ之等カラ結石ハ大多數腎臓ニ於テ發生シ、之ガ排除セラレル過程ニ於テ輸尿管、膀胱内ニ介在シ發見セラレルノデアルト結論セラレル。

第 7 表 Trianonニヨル尿路結石形成ノ腎、輸尿管、膀胱ニ於ケル分布

	腎 臓				輸 尿 管				膀 胱
	左	右	兩 側	計	左	右	兩 側	計	
2 g/kg	12	19	60	91	6	14	23	43	44
1 g/kg	4	3	13	20	1	3	1	5	8
0.5 g/kg	1	2	7	10	1	0	2	3	4
0.25 g/kg	1	0	0	1	1	0	0	1	1
0.1 g/kg	1	0	0	1	0	0	0	0	0
計	19	24	80	123	9	17	26	52	56

第 8 表 Anabionニヨル結石形成ノ腎、輸尿管、膀胱ニ於ケル分布

	腎 臓				輸 尿 管				膀 胱
	左	右	兩 側	計	左	右	兩 側	計	
2 g/kg	1	1	0	2	1	1	0	2	0
1 g/kg	2	1	0	3	0	1	0	1	1
0.5 g/kg	2	2	0	4	1	0	0	1	0
0.25 g/kg	2	1	0	3	0	0	0	0	0
0.1 g/kg	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	7	5	0	12	2	2	0	4	1

第 9 表 Albasilニヨル尿路結石形成ノ腎、輸尿管、膀胱ニ於ケル分布

	腎 臓				輸 尿 管				膀 胱
	左	右	兩 側	計	左	右	兩 側	計	
2 g/kg	0	2	0	2	0	0	0	0	0
1 g/kg	0	1	5	6	0	0	0	0	2
0.5 g/kg	1	1	1	3	1	0	0	1	0
0.25 g/kg	1	2	0	3	0	0	0	0	2
0.1 g/kg	1	0	0	1	0	0	0	0	0
計	3	6	6	15	1	0	0	1	4

Trianon 及ヒ Anabion ニヨル種々臓器出血性變化ノ分布

Trianon 及 Anabion ニヨル動物實驗中種々臓器ニ出血性變化ヲ認メタ。腎、肺、肝、脾、鼻及腸管出血等デアル(第10及11表参照)。

Anabion ニ於テハ發生率が極メテ少ク pro kg 2g 群ト 1g 群ニ各 1 例宛デアリ、1 例ハ肺ニノミ、1 例ハ肝、肺及脾ニ出血ガアツタ。

Trianon ニ於テハ之ニ反シ發現率及出血臓器ノ種類ニ於テ非常ニ多數ニ現ハレルノデアル。pro kg 1g 群ニ於テハ 26.3% ニ現ハレテ居ル。最モ頻回ニ現ハレルノハ肺及肝デ、脾、鼻、腸管之ニ次ギ、腎臓實質ハ少イ。

之等ノ變化ハ今迄餘リ注目セラレナカッタ變化デアル。之ハ恐ラク細小血管ニ之等ノ Sulfonamid 劑ガ直接作用シテ血管壁ヲ障碍スルコトニ原因スルモノデアラウ。之ハ Sulfonamid ノ臨床中毒例中ニ諸臓器ノ出血ヲ起シ組織學的ニ毛細管及ヒ細小血管壁ノ障碍ノ認メラレタ事實ニ一致スル居ルノデアル。然モコノ變化ハ結石形成ヨリモ死亡原因トシテ有力デアルコトハ既ニ述ベタ。

第 10 表 Trianon ニヨル種々臓器出血性變化ノ分布

	腎臓	肺臓	脾臓	肝臓	鼻	腸管	出血發生頭數
2g/kg	3	17	7	15	12	6	31/141 (21.9%)
1g/kg	0	4	1	3	0	1	5/19 (26.3%)
0.5g/kg	0	2	2	2	0	0	2/21 (9.5%)
0.25g/kg	1	1	2	3	0	0	3/30 (10%)
0.1g/kg	0	0	0	0	0	0	0
計	3	24	12	20	12	7	

第 11 表 Anabion ニヨル種々臓器ノ出血性變化

	肝臓	肺臓	脾臓	鼻	出血發生頭數
2g/kg	0	1	0	0	1/10 (10%)
1g/kg	1	1	1	0	1/10 (10%)

試驗動物ノ死因ニ關スル考察

吾々ハ 1 實驗ヲ 2 週間ニ劃ツタノデ、ソレ以前ニ死亡セルモノヲ總テ死亡ト見、ソレ以上生存セルモノハ任意ノ日ニ瀉血ニヨリ致死セシメテ剖檢ニ附シタ。

コノ 2 週以内ニ死亡セル「ラッテ」ノ死因ニ就テ觀察シテ見ルト Trianon デハ pro kg 2g 投與群ニ於テハ結石ノ發生セルモノ 82 例(73.2%)、1g 群 14 例(93.3%)、0.5g 群 6 例(42.9%)、0.25g 群 1 例(9%)、0.1g 群 1 例(7.7%) デ投藥量ニ大體比例シテ結石ガ出來テ居ルモノガ多イ(第12表)。

又第13表ニ見ルガ如ク pro kg 2g 群 82 例中結石ノミヲ有スルモノ 50 例(61%)、結石形成及他臓器出血性變化ヲ共ニ有スルモノ 23 例(28%)、種臓器ノ出血性變化ノミヲ有スルモノ 7 例(8.5%)、血尿ノミノモノ 2 例(2.4%)、又 pro kg 1g 群ニ於テハ結石ノミノモノ 10 例

第 12 表 14 日以内死亡「ラット」ニ於ケル結石發見率

			pro kg 2 g	1 g	0.5 g	0.25 g	0.1 g
Trianon	結	(+)	82/112 (73.2%)	14/15 (93.3%)	6/14 (42.9%)	1/11 (9%)	1/13 (7.7%)
	石	(-)	30/112 (26.8%)	1/15 (6.7%)	8/14 (57.1%)	10/11 (91%)	12/13 (92.3%)
Anabion	結	(+)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	1/3 (33.3%)	0	0
	石	(-)	0	0	2/3 (66.7%)	2/2 (100%)	7/7 (100%)
Albasil	結	(+)	0	4/6 (66.7%)	2/4 (50%)	1/4 (25%)	1/7 (14.3%)
	石	(-)	0	2/6 (33.3%)	2/4 (50%)	3/4 (75%)	6/7 (85.7%)

第 13 表 Trianon 實驗中 14 日以内死亡「ラット」ノ剖檢所見

	血 尿	他 臓 器 ノ 出血性變化	結石形成及他臓器 出血性變化	結石形成ノミ	計
2 g/kg	2	7	23 (中 7 例血尿 ヲ伴フ)	50 (中 11 例血尿 ヲ伴フ)	82
1 g/kg	0	1	4 (中 2 例ハ血 尿ヲ伴フ)	10 (中 1 例血尿 ヲ伴フ)	15
0.5 g/kg	0	1	1	7	9
0.25 g/kg	0	1	0	1	2
0.1 g/kg	0	0	0	1	1

(66.7%), 結石形成及種臓器出血性變化ハ 4 例 (26.7%), 出血性變化ノミノモノ 1 例 (6.6%)
ニテ結石形成及諸臓器出血性變化ガ大部分ヲ占メテ居ル、之ニ反シテ pro kg 0.25 g 群及 0.1
g 群ヲ見ルニ結石形成ハ僅カニ 1 例宛ニ過ギズ、0.25 g 群ニ 1 例ノ諸臓器ノ出血性變化ヲ認ム
ル外、各ノ死亡例 91% 及 92.3% ハ全ク何等ノ變化ヲモ認ムル事ガ出来ナイノデアル。

Anabion 及 Albasil ニ於テモ之ト略々同ジ關係ガ成立シ投藥量ノ大ナルモノニハ結石ガ多
イガ、投藥量ノ少イ 0.25 g 群デハ Anabion デハ 100%, Albasil デハ 75% ガ結石形成ナク
シテ死亡シ、0.1 g 群ニ於テハ Anabion 100%, Albasil 85.7% ガ結石形成ナク死亡シテ居ル。

又ソノ剖檢所見ヲ見ルニ Anabion デハ結石形成 4 例、諸臓器出血性變化 1 例、Albasil デ
ハ結石形成 5 例、結石形成及出血性變化 3 例、諸臓器出血性變化 3 例ヲ認メル(第 14 及 15 表)。

故ニ上述ノコトヲ綜合スルト、投與量ガ大トナレバ結石形成ヲ來ス率ハ増加シ、之ニ比例シ
テ死亡例ニ於テモ結石ノ發見率ハ大トナル。

然シ第 1 表ニ見ルガ如ク結石發生率ト死亡率トハ平行シナイ。即チ投藥量大トナレバ死亡率
ハ次第ニ増加スル傾向アルモ投藥量ニヨリ著明ナル差異ヲ示サザルニ、結石發生率ニハ著明
ナ差異ヲバ見ルノデアル。

ソノ剖檢所見ヨリ見ル時ハ結石形成ノ外ニ、種々臓器ノ出血性變化ヲカナリノ率ニ見ル。又實
際ニ結石ヲ有スルモ 14 日後生存セルモノガ相當多數ニ認メラレル。例ヘバ Trianon デハ pro
kg 2 g 群デハ 95 例中 13 例 (13.7%), 1 g 群 18 例中 4 例 (22.2%), 0.5 g 群 10 例中 4 例 (40%)

第 1 圖

Trianon No. 6 0.1g/kg, 6 日間服用「ラッテ」
ニ發生セル左側急性腎臟及輸尿管水腫

第 2 圖

Anabion No. 4
(2 g/kg 14 回服藥)ニ發生セル腎臟結石

第 3 圖

Trianon No. IV₂
0.2 g/kg 17 回服用, 腎臟結石

第 4 圖

Albasil No. IV 及 No. VIII
何レモ 2 g/kg 14 回服用ニ發生セル腎臟結石

第 5 圖

Albasil 0.25g/kg 服用セル「ラッテ」
ニ發生セル腎臟結石

第 6 圖

Trianon No. 154 家兎, 2 g/kg 5 日間服用,
輸尿管結石ニヨリ發生セル輸尿管及腎盂ノ
擴張(血尿ヲ伴フ)

第 7 圖

Trianon No. 154 家兎, 2 g/kg 5日間服用,
腎盂及輸尿管擴張ヲ來セル輸尿管結石. 遊離
Sulfapyridin 59%, Acetyl-Sulfapyridin 42.1%

第 9 圖

Trianon No. 155 家兎, 2 g/kg 2日間服用
輸尿管結石: 遊離 Sulfapyridin 5.9%, 總
Sulfapyridin 48%

第 11 圖

Trianon No. 160 家兎, 2 g/kg 服用家兎ニ
發生セル左側腎臟結石
結石分析: 全 Sulfapyridin 量 60%, 遊離
Sulfapyridin 8.1 %, 結合 Sulfapyridin
51.9%

第 8 圖

Trianon No. 155 家兎, 2 g/kg 2日間服用,
兩側輸尿管結石ニヨル中等度ノ腎臟及輸尿
管水腫, 左側ニ殊ニ著明. 兩側腎盂ハ血塊ニ
ヨリ充サル

第 10 圖

Trianon No. 157 家兎, 2 g/kg 5日間服用家
兎ニ發生セル左側腎臟結石及右側輸尿管結
石ニテ輸尿管水腫ト血尿ヲ來ス. 5個結石ノ
重量(合シテ)15.5mg
結石分析: Sulfapyridin 總量 51.5%, 遊離
Sulfapyridin 量 5%, Acetyl-Sulfapyridin 量
46.5%

第 12 圖

人體ニ生ジタル Acetylsulfapyridin 結石.
Acetylsulfapyridin 65%, 遊離型 1.6%

ハ 14 日後モ生存シテ居ル。最モ顯著ナコトハ少量投與デ結石形成ガ少イニ拘ラズ比較的死亡率が大ナル事デアル。

從ツテ結石形成ソレ自體ガ直接死因トナルコトハ割合少クシテ、ソレヨリモ諸臟器ノ出血性變化及ビソノ他ノ Sulfonamid 劑ノ毒物作用、ソレニ加フルニ環境ノ變化、外界ノ影響等ガ大ナル役割ヲ演ジテ居ル様ニ思ハレル。

Gross, Cooper, Lewis 等ハ結石形成及之ヨリ結果スル尿毒症ガ死因ノ最大原因デアル様ニ述ベテ居ルノハ必ズシモ妥當性ヲモツテ居ル様ニハ考ヘラレナイ。稀ニハカ、ハル尿毒症ニ起因スル死亡例モアラウガ、著者等ハ死亡例ノ多クハソレ等藥劑自身ノ毒物作用ニ原因スルノデアツテ結石形成ハ單ニ之ヲ幫助スルニ過ギナイモノト思惟スル。

第 14 表 Anabion 死亡例ノ剖見所見

	他臟器ノ出血性變化	結石形成出血性變化	結石形成ノミ
2 g/kg	0	0	1 (13回投與)
1 g/kg	0	0	2 (4 及 11回投與)
0.5 g/kg	1 (4回投與)	0	1 (4回投與)
0.25 g/kg	0	0	0
0.1 g/kg	0	0	0

第 15 表 Albasil 死亡例ノ剖檢所見

	他臟器ノ出血性變化	結石形成及他臟器出血性變化	結石形成ノミ
2 g/kg	0	0	0
1 g/kg	2 (10日及ビ9日)	3 (9日, 13日及ビ13日)	1 (10日)
0.5 g/kg	0	0	2 (7日及9日)
0.25 g/kg	1 (13日)	0	1 (7日)
0.1 g/g	0	0	1 (13日)

家兎ニ於ケル Trianon ニヨル結石形成

1) 體重 1 kgニ就キ 1 g 投與ノ場合：5 匹ノ體重 2500 gノ家兎ヲ用ヒ 14 日間連續投與ヲ行フモ斃死セルモノ一例モナク、又剖檢所見ニ於テモ全ク變化ヲ認メナイ。

2) 體重 1 kgニ就キ 2 g 投與ノ場合：14 匹中 7 例(50%)ニ結石形成ヲ認メタ、第 17 表ノ如デアル。

pro kg 2 g 投與家兎 14 例中 7 例(50%)ノ結石形成ヲ見タガ、ソノ藥劑投與回数ヲ見ルト少キハ 2 回(1 例)デアリ、其他ハ總テ 5 回投與例デアル。コノ他ニ剖檢ニヨリ全ク結石ヲ認メナカツタガ、以前血尿ノアツタモノガ 2 例アル。之等ハ恐ラク以前結石ヲ生ジ、ソノ爲メニ血尿ヲ來シタルモ結石ガ自然ニ排出セラレテ剖檢時ニ發見出來ナカツタモノト推定セラレル。之ヲ

第 17 表 家兎ニ於ケル Trianon ニヨル結石形成

	家兎體重 (g)	投與回数 (投與日數)	轉 歸	結 石 形 成	備 考
1	2500	3	斃 死	ナシ	肺, 肝ニ出血
2	2600	12	13日目屠殺 (寫血ニヨル)	ナシ	異常ナシ
3	2650	14	屠 殺 (15日目)	腎臓ニ多數 膀胱ニ砂粒	異常ナシ
4	2700	16	屠 殺 (17日目)	ナシ	異常ナシ
5	2500	2	斃 死	腎臓ニ砂粒, 輸尿管ニ大小不同ノ結 石アリ, 腎臓及輸尿管水腫ヲ形成シ, 腎盂ハ凝血ヲ充ス	肺, 肝, 腎ニ出血
6	2800	5	屠 殺 (6日目)	兩側腎臓ニ結石アリ, 輸尿管稍々擴張ス	異常ナシ
7	2600	5	屠 殺 (6日目)	ナシ	異常ナシ
8	2700	4	斃 死	ナシ	異常ナシ
9	2500	5	屠 殺 (6日目)	左側輸尿管内ニ半米粒大ノ結石形成 アリ, 腎盂ニ血塊ヲ認ム	異常ナシ
10	2600	5	屠 殺 (6日目)	結石ナキモ血尿アリ	異常ナシ
11	2800	4	斃 死	結石ナキモ血尿アリ	異常ナシ
12	2500	5	屠 殺 (6日目)	右側輸尿管ハ水腫狀ナナシテ3個ノ 半米粒大結石ヲ容レ, 腎臓水腫ヲ起 ス, 左側腎盂ニ米粒大結石2個アリ, 同ジク腎臓水腫アリ	異常ナシ
13	2550	5	屠 殺 (6日目)	兩側腎盂ニ腎砂アリ	異常ナシ
14	2500	5	屠 殺 (6日目)	右腎ニ小豆大結石アリ, 腎臓水腫ヲ 起シ血尿ヲ來ス	異常ナシ

計算ニ入レルト 14 例中 9 匹(64.3%)ニ結石ガ生ジタコトナル。

斃死セルモノハ僅カニ 4 例(4 回, 4 回, 3 回, 2 回投與例)デ, ソノ中剖檢上全ク異常ナキモノ 1 例, 結石形成ナク肺及肝ニ出血アリタルモノ 1 例, 結石認メラレザルモ血尿アリタルモノ 1 例, 腎臓及輸尿管ニ結石ヲ認メ, 腎臓及輸尿管水腫ヲ起シ肺, 肝及腎ニ出血ヲ來シタルモノ 1 例デアル。

之ニ反シテ瀉血ニヨリ殺シタ 10 例ハ全ク變化ナキモノ 3 例(12 回, 16 回, 5 回投與), 結石ヲ認メ得ザルモ血尿アリタルモノ 1 例(5 回投與), 結石形成ト腎臓及輸尿管水腫ヲ認メタルモノ 6 例(14 回, 5 回, 5 回, 5 回, 5 回, 5 回投與)カラ成ツテキル。

即チ 12 回, 16 回投與ヲ行フモ全ク變化ナキモノガアリ, 又結石ヲ有シ且ツ腎臓及輸尿管水腫ヲ起シテ居ルニ拘ラズ死亡セザルモノガ 6 例モアル。興味アルコトニハ之等 10 例ノ生存例ニハ死亡例ニ見ラレタ所ノ諸臟器ノ出血性變化ガ全ク認メラレナイコトデアル。

死亡例 4 匹中剖檢ニヨリ變化ヲ認メラレザル 1 例ト血尿ノ 1 例ヲ除ケバ 2 例ハ諸臟器ニ出血性變化ガ認メラレテ居ル。

故ニ結石ソレ自體ガ死因ノ主要因子ヲナシテキルトハ考ヘラレナイ, 寧ロ細小血管ニ作用スル毒物性作用——ソノ結果臟器ノ出血ガ起ルノデアル——ガヨリ直接的ナ重大因子トシテ働イ

テキルノデアル。然シ出血ヲ起サズ又結石形成モナク死亡スルモノガアルカラニハ、以上ノ二因子ノ外ニ何カ他ノ種類ノ毒物性作用ガ關與シテキルデアラウコトハ想像ニ難クナイノデアル。コノ事ハ又「ラッテ」ニ於ケル實驗ト全クヨク符合スルノデアツテ、環境、生活狀況ノ變化、氣温ノ變化、ソレニ Sulfonamid 劑ノ種々ナ毒物作用ガ互ニ協力的ニ多カレ少カレ關與シテ居ルモノト推定サレルノデアル。

Sulfonamid, Phonocasil, Neogerison, Region (Albucid), Diseptal C

ニ依ル結石形成試験

Sulfapyridin, Albasil 及 Anabion ニ於テハ結石形成ヲ認ムルモ、之ニ反シテ Phonocasil, Neogerison, Region, Diseptal C 及 Sulfanilamid ニ於テハ全ク之ヲ認ムルコトガ出來ナカッタ。即チ後者ハ何レモ pro kg 2g 宛 14 回與ヘルモ「ラッテ」ノ死亡セルモノナク、剖檢ノ結果全ク結石形成ヲ認メズ、又何等ノ變化モ示サナカッタノデアル。

結石ノ定量分析法

吾々ハ生ジタ結石ガ Sulfonamid 結石ナルヤ、他ノ種類ノ結石ナルヤヲ檢査シ、多クガ Sulfonamid ニ由來スルモノナルコトヲ確メタ。

凡テ本劑ヲ與ヘタルモノハ尿ハ酸性デ、Trianon デハ pH 6.0—6.6, Anabion デハ 6.0—7.0 Albasil ニ於テモ 6.0—7.0 デアツタ。之等ノ事ハ磷酸結石、炭酸結石等ガアルカリ性尿中ニ生ズルコトニ反シ又 Vitamin A 缺乏時ノ結石ガ多ク「アルカリ性」尿中ニ生ズルコトニモ反シテキル。

之等ノコトカラモ Sulfonamid 以外ノ結石デナイコトガ想像セラレ得ルノデアル。

Sulfonamid 結石分析法ニ於テノ詳細ハ皮尿誌、第 46 卷、第 5 號土屋、川村原著ニ掲載シテアルガ今此處ニ簡單ニ述ベテ置ク。

所要藥品 1) 2N, 4N 鹽酸、2) 2N 苛性曹達、3) 0.1% 亞硝酸曹達、4) 4% 尿素水溶液、5) 0.4%「Dimethyl- α -naphthylamin-アルコール溶液」乃至ハ 0.4%「 α -Naphthylamin-アルコール溶液」

實施 コノ際ハ與ヘラレル試料ハ僅メテ少量ニ過ギズ、試料中ノ藥劑ノ含量ハ之ニ反シテ數%乃至數十%ニ及ブヲ常トスル。試料ヲ精密天秤ヲ用ヒテ秤量セル後、2nノ鹽酸又ハ苛性曹達ヲ用ヒテ、試料ヲ 100mg% 程ノ濃度ニ溶解スル。之際酸ヲ用フルカ鹼ヲ用フルカハ次表ヲ參照シテ決定スル。

上述ノ結石溶液又ハ必要ニ應ジテハ更ニ酸又ハ鹼ヲ用ヒテ順次 6 倍ニ稀釋シタルモノヲ、酸ヲ用

諸種 Sulfonamid 劑ノ水、酸及鹼ニ於ケル溶解度

藥劑ノ種類	酸溶性	水溶性	鹼溶性
Sulfanilamid (Gerison)	(+++)	(+)	(++)
Albucid (Region)	(++)	(+)	(+++)
Neogerison	(++)	(±)	(+++)
Diseptal C (Albasil C)	(+)	(+)	(+++)
Diseptal B (Anabion)	(+)	(±)	(+++)
Diseptal A (Albasil)	(+)	(±)	(+++)
Sulfapyridin (Trianon)	(+++)	(+)	(+++)
Phonocasil	(+)	(±)	(++)

ヒタル時ハソノ儘、鹼ヲ用ヒタル時ハ更ニ等量ノ 4N 鹽酸ヲ加ヘ全體ヲ大略 2N 鹽酸性トスル。總

量又ハ遊離「スルソオンアミツド量」ノ定量ニハ斯ル鹽酸性溶液ヲ使用スル。

鹽酸性溶液 1 cc ナトリ之ニ溜水 10 cc ナ加ヘ更ニ亞硝酸曹達 0.2 cc ナ加ヘテ 3 分間放置ス（晩春ヨリ中秋ノ候ニカケテハ亞硝酸添加前ヨリ後述ノ「アゾ色素」形成完成マデ氷水ヲ用ヒテ冷却スル。

然ル後尿素溶液 1 cc ナ加ヘテ更ニ 1 時間放置セル後 Naphthylamin 溶液ノ 5 cc ナ加ヘ 10 分間放置シ「アゾ色素形成」ノ完成ヲ待つ。

比色定量ノ標準液ハ 2—4 mg% ノ當該 Sulfonamid 溶液ノ 1 cc ナトリ、之ニ 10 cc ノ溜水ヲ加ヘ以下前述ト同様ニ處理シ呈色セシメタルモノヲ用ヒル。標準液ト被檢液トノ色彩ノ差異ハ少イ程ヨイ故ニ前述ノ通り、數種ノ濃度ノ結石溶液ヲ作り、最モ標準液ニ近い色彩ヲ示スモノニ就キ比色定量ヲ行フヲ得策トスル。

總量ヲ知ルニハ上述ノ 2 N 鹽酸性結石溶液ヲ重湯煎中ニテ 30 分間加水分解ヲ行ヒタル後、ソノ 1

cc ナ取り 10 cc ノ溜水ヲ加ヘ、以下上述ノ如ク處理スル。

計算 被檢 2 N 鹽酸性結石溶液（又ハソノ稀釋液）中ノ試料ノ濃度ヲ C_1 mg%, 被檢 2 N 鹽酸性結石溶液（又ハソノ稀釋液）中ノ Sulfonamid 劑ノ濃度（遊離又ハ總量）ヲ C_2 mg%, 試料中ノ Sulfonamid 濃度ヲ $C\%$ トスレバ $C = \frac{C_2}{C_1} \times 100$ トナル。

Trianonニ就テニ、三ノ例ヲ示セバ、No. 154 家兎 pro kg 2 g（5 日間服用）ニ生セル輸尿管結石ハ free sulfapyridin 量ハ 5.9%, conjugated sulfapyridin (acetylierte Sulfapyridin) 量ハ 42.1% ナ示シ、No. 155 家兎 (pro kg 2 g 2 日間服用) ノ輸尿管結石ハ遊離型 5.9%, Acetylsulfapyridin 量ハ 48% デアリ、No. 157 家兎 (pro kg 2 g 5 日間服用) ノ輸尿管結石ハ遊離型 5%, 抱合型（結合型）ハ 46.5% デアリ、No. 160 家兎 (pro kg 2 g 服用) 腎臟結石ハ遊離型 8.1%, 結合型 51.9% デアツタ。

即チ家兎ニ於ケル Sulfapyridin 結石又ハ Acetylsulfapyridin 結石デハ、各例ニヨツテ多少異ルガ、5—5.9—8.1% ノ遊離形が含有セラレ、42.1—46.5—48—51.9% ノ結合形が含有セラレテ居ルノデアル。

既ニ述ベタル如ク人體デ吾々が經驗セル結石ハ遊離形ガ 1.6%, 結合形ガ 65% ヲ占メテ居タ。

故ニ半量乃至過半量ハ結合形ニ依ツテ占メラレテ居ルノデアル。結合形ハ溶解度ガ小ナル爲メ遊離形ヨリモ一層析出スル度が大デアルカラ尿中ニ於テモ之ガ主トシテ沈澱シ結晶狀ヲナシ之ノ集積又ハ重積ニヨリテ結石狀ヲナスモノト考ヘラレル。尿中ノ所謂過飽和ノ狀態デ多量ニ排泄セラレルガ爲メニ、ソノ含有量が大ナレバ大ナル程、又尿中ノ保護膠質ノ狀態ニ變化ヲ來セバ來ス程、析出ノ程度ハ増加スルデアラウ。要スルニ本結石ハ分類上所謂原發性結石 (primärer Stein)ニ屬シ、敢テ炎症性變化ヲバ必要トシナイモノデアル。

ソノ成分ノ大部ガ acetylated form カラ成ル故 Acetylsulfapyridin 結石ト呼ブ方ガ正シイデアラウガ、遊離型モ含マレテ居リ、又元來遊離型ヲ與ヘテ之ガ Acetyl 化型ニ變化シタモノデアルカラ Sulfapyridin 結石ト呼ブノモ惡クハナイト思フ。

結石發生動物並ニ結石ノ運命

一度結石ガ生ジタル時、投藥ヲ中止シタナラバソノ個體又ハ結石ハ如何ニナリユクデアラウカ。コノ結石ヲ核トシテ他ノ成分ノ重積ヲ來シ結石ハ次第ニ大サヲ増スデアラウカ。又ハ自然ノ攝理ニ從ツテ自然ニ排除セラレ完全ニ治癒スルデアラウカ。將タ又之等ノ結石ニヨリ腎盂炎

或ハ腎臟輸尿管水腫ヲ起シ次デ尿毒症ヲ惹起シテ斃死スルデアラウカ。之等ヲ追求スルコトハ多分ニ興味ヲ喚ル問題デアル。

吾々ハ既ニ上述ノ如ク Sulfapyridin ガ最モ容易ニ且ツ最モ高率ニ結石ヲ發生セシメ得ルコトヲ知ツタ。即 pro kg 2g 投與デハ 67.4%ニ、pro kg 1g デハ 94.7%ニ、又 pro kg 0.5g デハ 47.6%ニ結石ノ形成セラレルコトヲ知ツタ。コノ結果ハ必ズシモ投與量ニハ比例シテキナイガ、pro kg 0.5g 以上ナレバ半數以上ニハ結石ガ形成ラセレルコトヲ物語ツテキル。此處ニ於テ吾々ハ Trianon pro kg 2g 宛ヲ 17 日間連續投與ヲ行ヒ、其後 1 ヶ月間放置シテ置キ、瀉血ニヨリテ死ニ至ラシメ剖檢シテ結石ノ有無ヲ檢查シタ。

30 頭ノ「ラッテ」ニ就テ試驗ヲ行ツタノデアルガ、18 匹(60%)ハ服藥 17 日ニ至ラズシテ死亡シ、他ノ 1 匹ハ逃亡シ、11 匹(36.7%)ダケガ所期ノ目的ヲ達シテ服藥 17 日後 1 ヶ月間生存シテ居タ。

コノ 11 匹中僅カニ 1 匹ノミガ兩腎ニ僅カノ腎砂ヲ有シテ居タニ過ギズ、他ハ殆ド何等ノ變化ヲモ認ムルコトガ出來ナカツタ。

18 匹ノ服藥 17 日ニ達セズシテ死亡セル「ラッテ」ニ就テ死亡期日ト結石ノ有無ヲ表示スレバ次ノ如クデアル。

死亡セル「ラッテ」ノ日數	4	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
結 石 (+)	1	1	1	1	1	1	1	2		1	計 10
結 石 (-)					1			6	1		計 8

即 18 例中 10 例ハ結石形成ヲ起シテ居タ。之ハ全數ノ 33.3%ニ當ル。コノ死因ハ結石ノミガ原因デナク、諸臟器ノ出血性變化、種々ノ毒物的作用其他ニモ大ニニ關係スルモノナルコトハ既ニ説明シタ。生存セル 11 匹中ニモ恐ラク結石形成ヲ來シタノモアツタデアラウコトハ、死亡例ニ於ケル結石形成ガ全數ノ 33.3%デ、前實驗ニヨル約半數デアルコトデモ想像ガツキ、若シモ 1 ヶ月生存セシメズ 2—3 週間デ殺シタナラバ結石形成率ハソノ倍數トナツテキタコトト思ハレル。即チ結石ガ生ジテモ本劑ニヨル他種ノ毒物的作用或ハソノ他ノ原因ニヨツテ斃死シナイナラバ、ソノ結石ハ自然ニ排除セラレテ舊ノ健康體トナルモノデアラウト推定セラレルノデアル。

結 語

1) 著者等ハ Gerison, Albasil, Albasil C, Anabion, Phonocasil, Neogerison, Region, Trianon 等ノ 8 種類ニ就テ「ラッテ」及家兎ヲ用ヒテ結石形成ノ實驗的研究ヲ行ツタ。

各劑共ソノ投與方法ハ pro kg 2.0 g, 1 g, 0.5 g, 0.25 g 及 0.1 g 宛連日投藥ノ形式ヲトリ、14 日以前ニ死亡セルモノヲ死亡例トシテ取扱ヒ、ソレ以上生存セルモノハ任意ノ日ニ瀉血ニヨリ致死セシメテ剖檢ニ附シタ。

2) 上記 8 種ノ Sulfonamid 劑中結石形成ヲ認メタルモノハ Trianon, Anabion 及 Albasil ノ 3 者ノミデアツテ, Gerison, Albasil C, Phonocasil, Neogerison, Region ノ 5 種類ニ於テハ全ク之ヲ認メ得ナカッタ。Anabion 及ビ Albasil 結石ハ新知見デアル。

3) Trianon デハ pro kg 2 g 投與ニテ 141 匹中 95 匹(67.4%), pro kg 1 g デハ 94.7%, 0.5 g デハ 47.6% =, 0.25 g デハ 3.3% =, 0.1 g デハ 4.8% = 結石ヲ發生セシメルコトガ出來タ。

是ハ必ズシモ投與量ニ平行ハシテ居ナイガ, 投與量ヲ増加スレバ結石發生率ノ増加スル傾向アルハ否メナイ。pro kg 0.1 g ト云ヘバ吾々が日常人體ニ應用スル大量療法ニ一致スルノデアルガ, ソノ際ノ結石發生率 4.8% ハ人間ニ於ケル場合ト大體ニ於テ一致スル。

血尿ハ肉眼の検査デ pro kg 1 g 及 2 g 投與ノモノニ 2% = 現ハレタ。

腎臓水腫ハ pro kg 2 g 群デ 3.5%, 0.5 g 群 = 4.8% = 見ラレ, 1 g, 0.25 g 及 0.1 g 群ニハ發見セラレナカッタ。

輸尿管水腫ノ發見ハ前者ヨリ容易ナルガ, 偽メニ發見率大デ, 2 g 群 7.8%, 1 g 群 5.2%, 0.5 g 群 4.8% = 見ラレタ。

尿ノ Ph ハ酸性デ 6.0—6.6 デアツタ。

Trianon = ヨル結石形成ハ幾回ノ投藥ニヨリ發生スルカ: pro kg 2 g デハ 2 回, 3 回投藥デ既ニ結石形成ヲ見ルガ 4 回デハ急ニ増加シ, pro kg 1 g 及 0.5 g 群ニ於テモ見ラレテ居ル。pro kg 0.25 g 及 0.1 g 群テハ僅カニ 1 例宛ガ 14 回及 7 回投與ニ現ハレタニ過ギナカッタ。

4) Anabion = ヨル結石形成: pro kg 2 g カラ 0.25 g 投與群ニ至ル迄, ソノ投與量ニ殆ンド無關係ニ 30—45.4% = 結石ガ發生シテ居ル。然シ人體ニ應用スル分量ノ pro kg 0.1 g 群デハ結石ハ全ク發生シナイ。是ハ人體ニ於テ結石形成ノ報告ガナイ事ニ一致スル。血尿, 腎及輸尿管水腫, 他臓器ノ出血性變化等ハ現ハレテモ Sulfapyridin ニ比スルト極メテ少ク又死亡率モ少イ。

投藥回数カラ見ルト, 4 回投與カラ結石ガ出來ルガ pro kg 1 g 投與群ニ 1 例生ジタルニ過ギズ, 10 回投與ノモノハ pro kg 0.5 g 群 = 1 例, 11 回投與デハ pro kg 1 g 群 = 1 例, 12 回投與ノモノハ pro kg 2 g 群 = 1 例見ラレタニ過ギズ極メテ散發性デアル。14 日迄生存セルモノハ 0.25 g 以上投與群ハソノ何レノ群ニモ結石形成ヲ示シタガ, 0.1 g 群ニハ之ヲ全然證明シ得ナカッタ。尿ノ Ph ハ酸性ニ傾キ 6.0—7.0 デアツタ。

5) Albasil = ヨル結石形成: 凡テノ投與群ニ結石形成ヲ見ル。pro kg 1 g 群 60%, 0.5 g 群 40%, 0.25 g 群 30%, 2 g 群 20%, 0.1 g 群 10% ト云フ割合デ必ズシモ投藥量ニハ平行シナイ。0.1 g 群デ見ラレタ結石ハ 12 回連續投藥デ生ジタノデアル。血尿ハ 1 g 群 = 1 例現ハレタルノミニテ他臓器ノ出血, 腎及輸尿管水腫等ハ一例モ認メラレナイ。

Anabion ヨリモ稍々發生率が高いノハ溶解度が前者ニ比シテ Albasil ノ方が低い關係デ説

明セラレルデアラウ。尿ノ pH ハ酸性ニ傾キ 6.0—7.0 デアツタ。

Albasil 結石ハ 7 回投與 1 例(pro kg 0.25 g 群), 9 回投與 1 例(1 g 群), 10 回投與 3 例(1.0 g 群 1 例, 0.5 g 群 2 例), 12 回投與 1 例(0.1 g 群), 13 回投與 2 例(1 g 群), 14 日迄生存セルモノ中ニハ pro kg 2 g 群, 1 g 群, 0.5 g 群及ビ 0.25 g 群何レモ 2 例宛ノ結石ヲ認メタ。

Albasil C ニ於テハ終始結石ヲ認メ得ナカツタガ, 是ハ溶解度が大デ析出シ難イコトニ歸因スルモノト思ハル。

6) 尿路結石ノ分布: 投與量ヲ度外視シテ發生數ヲ尿路ノ部位別ニシテ見ルト, Trianon デハ腎臟 123, 輸尿管 52, 膀胱 56 デ, 腎臟結石ガ斷然多イ。左腎ヨリ右腎ニ多ク, 之ニ相當シテ輸尿管デモ右ガ左ヨリ多イ。兩側ニ結石ノ發生スル率ハ單側ニ生ズルヨリハ斷然多ク, 腎臟ニ於テモ輸尿管ニ於テモ然ウデアル。

是ニヨリ結石ハ大多數腎臟ニ於テ發生シ, 之ガ排除セラレル過程ニ於テ輸尿管或ハ膀胱内ニ介在シ發見セラレルモノト思ハレル。

7) Trianon 及 Anabion ニヨツテハ他ノ Sulfonamid 劑ニ殆ド認メラレザル種々臟器ノ出血性變化ヲ認メ得ル。腎, 肺, 肝, 脾, 鼻及腸管出血等デアル。Anabion デハ僅カニ 2 例シカ現ハレナカツタガ, Trianon デハ發現率及出血臟器ノ種類ニ於テ非常ニ多數デアリ, pro kg 1 g 投與群ニ於テハ 26.3 % ニ現ハレテ居リ, 肺及肝最モ多ク, 脾, 鼻, 腸管之ニ次ギ, 腎實質ハ少イ。之ハ直接血管ガ侵サレル結果デ, 中毒症狀ノ一ツト見ラルベク, 死因トシテハ結石形成自體ヨリモ遙カニ有力ナルモノト考ヘラル。

8) 實驗動物ノ死因ヲ考察スルニ, 結石形成ソレ自體ガ直接死因トナル事ハ少ク, ソレヨリモ寧ロ諸臟器ノ出血性變化及ソノ他ノ中毒作用並ニ環境ノ變化, 外界ノ影響等ガ大ナル役割ヲ演ジテ居ル様ニ思ハレル。

9) 家兎ニ於ケル結石形成試験デハ體重 1 kg ニ就キ 1 g 投與ノ場合ニハ結石形成ヲ認メズ, 又斃死モナク, 剖檢所見ニモ異常ハナイ。

體重 1 kg ニ就キ 2 g 投與デハ 14 匹中 7 例(50 %)ニ結石形成ヲ認メ得タ。投藥回数ノ少キハ 2 回(1 例)ト云フモノガアルガ, ソノ他ハ凡テ 5 回投與例デアル。コノ外ニ剖檢ニヨリ結石ヲ認メナカツタガ, 以前ニ血尿ヲ來シタルモノ 2 例アリ, 14 匹中 2 週以內ニ斃死セルモノ 4 (中 1 例結石形成アリ), 生存セルモノ 10 匹ヲ數ヘ, 後者ノ中全ク變化ナキモノ 3 匹, 血尿 1 匹, 結石形成ト腎及輸尿管水腫ヲ來セルモノ 6 例デアル。斃死例 2 匹ニハ諸臟器ノ出血性變化ヲ認メ得タ。

10) 動物ニ發生セル結石ヲ分析スレバ, Trianon 結石デハ結合型, 即チ Acetylsulfapyridine 42.1—51.9 %, 遊離型 5—8.1 % ヨリ成ルヲ見タ。吾々が嘗テ人體デ得タ Trianon 結石ノ分析ハ遊離型 1.6 %, 結合型 65 % デアツタガ, 動物ノモノハ稍々 Acetyl 型ノ含有量ガ少イ様デアル。

11) 結石ノ運命：Trianon pro kg 2g 宛 17 日間連續投與ヲ行ヒ、其後 1 ヶ月間放置シテ置キ瀉血ニヨリ死ニ致ラシメ、剖檢シテ結石ノ有無ヲ檢查シタ。30 頭ノ「ラッテ」中 18 匹(60%)ハ服藥 17 日ニ至ラズシテ死亡シ、1 匹ハ逃亡シ、僅カニ 11 匹ダケガ所期ノ目的ニ副ツテ服藥 17 日後 1 ヶ月間生存シテ居タ。之ヲ殺シテ檢查スルニ 11 匹中僅カニ 1 匹ノミガ兩腎ニ僅カノ腎砂ヲ有シテ居タニ過ギズ、他ノモノハ何等ノ變化ヲモ示サナカッタ。服藥 17 日ニ至ラズ死亡シタ 18 例ヲ檢スルニ 10 匹(55.5%)ニ結石形成ヲ見タ。從ツテコノ生殘リノモノニモ結石形成ヲ來シタニ相異ナク、又既述ノ實驗ニ徴シテ斯克モ信ゼラレル所デアアルガ、之ヲ放置スレバ自然ニ排出セラレテ仕舞ヒ、何等ノ解剖的變化モ惹起シナイモノト考ヘラレル。

終リニ臨ミ恩師高橋教授ノ御指導御校閱ニ對シ深甚ノ謝意ヲ表ス。

文 獻

- 1) Antopol, W. & Robinson, H., Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 40, 428, March, 1939.
- 2) Gross, P., Cooper, F.B. and Lewis, M., Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 40, 37 and 448 1939; Urol. & Cutan. Review, Vol. 43, No. 5, 299, 1939; No. 7, 1939.
- 3) Southworth, H. & Cooke, C., Canad. J.A.M.A., 112, 1820, 1939.
- 4) Graham, D., Warner, W.P., Dauphinee, J.A. & Dickson, R.C., Canad. M.A.J. 40, 325, 1939.
- 5) Hanssen, P., Lancet, 1, 61, 1939.
- 6) Adalja, K.V., Brit. med. J., 1:643, 1939.
- 7) 土屋, 佐藤, 臨牀泌, 第4卷, 第9號(昭14, 9月).
- 8) 土屋, 臨牀醫學, 第27年, 第10號(昭14, 10月).
- 9) 土屋, 佐藤, 體性, 第25卷, 第7號(昭13, 7月).
- 10) 土屋, 佐藤, 體性, 第25卷, 第10號(昭13, 10月).
- 11) 土屋, 醫事公論, 第1371號(昭13, 10月).
- 12) 土屋, 佐藤, 皮泌, 第3卷, 第12號(昭13, 12月).
- 13) 土屋, 東西醫學, 第5卷, 第12號(昭13, 12月).
- 14) 土屋, 佐藤, 川村, 體性, 第26卷, 第6號(昭14, 6月).
- 15) 土屋, 大森, 佐藤, 體性, 第26卷, 第7號(昭14, 7月).
- 16) 土屋, 體性, 第26卷, 第8號(昭14, 8月).
- 17) 土屋, 佐藤, 川村, 實驗醫報, 第25年, 第299號(昭14, 9月).
- 18) 土屋, 體性, 第26卷, 第10號.
- 19) 土屋, 體性, 第26卷, 第11號.
- 20) 土屋, 體性, 第26卷, 第12號.
- 21) 土屋, 大森, 治療及處方, 第228號(昭14, 2月).
- 22) 土屋, 川村, 皮尿誌, 第46卷, 第5號(昭14, 11月).
- 23) 山本, 體性, 第26卷, 第9號(昭14, 9月).
- 24) 柴田, 治療學雜誌, 第9卷, 第9號(昭14, 9月).
- 25) 土屋, 大森, 日本泌尿器科學會第75回集談會(昭14, 9月2日)ニ於テ本論文内容ヲ發表.

(特掲 昭和15年1月10日受付)