尿路結石症の研究

第14報 腎結石發生病理知見補遺

横浜市立大學醫學部泌尿器科教室 國 分 一 朗
(主任: 原田彰教授)

STUDIES ON UROLITHIASIS (XV. REPORT) CONTRIBUTION TO THE PATHOGENESIS OF RENAL CALCULI Ichirō Kokubun

From the Department of Urology, Yokohama University, School of Medicine
(Director: Prof. A. Harada)

緒 言

Lichtwitz, Schade等の Theorie der Dyskolloid- und Dyskrystalloidurie は確に尿石發生の原理を説くものであるが然らば結石が腎のどの部分でどの様にして作られるかと云う問題になると從來定説がなかった。Randall の Theory of calcium plaque はこの問題に解決を與える學説として、一時は學界を風靡したものであるが其後反對者も現われ、わが教室の井上¹⁾も之を検討し「Randall 説は possible であつても probable ではない」と結論している。

最近發表された Koch^{2,3)} の Theorie der Steinkrise は腎石發生の場所と様式とを明らかにしたもので本邦では教室の齋藤⁴⁾が始めて之を追試した。しかし乍ら齋藤の研究目標は他にあつたために、Koch 説の吟味は必ずしも満足とは言えないので私は之を主題として追究し若干の成績を得た。又1954年 R.Carr⁵⁾により新しい結石形成説が發表せられたので私は本學放射線科教室の援助を得てこの説にも検討を加えた。茲にそれ等の成績を發表し諸腎の御批判を乞ふものである。

實驗成績

實驗1 チビオン投與腎の組織學的所見

チビオン服用により尿石が發生する事は本邦に於て始めて認められたが、動物實驗によりそれを確認したのは教室の井上⁶⁾である。しかし同氏は最短何日目にチビオン結石が形成せられるかは決定しておらず、又組織學的知見についても更に付け加う可きものがあるので私は次の如く實驗を行った。

實驗方法: 15~20 g の南京鼠にチビオンを経口的に1

日15mgを投與し連日3匹宛屠殺剖検し結石の有無及び腎組織の變化を調べた。

成績: 結石は4日目より發生し、日を追つて増加する。即ち4日目1匹、5日目1匹、6日目2匹、7日目3匹であつた。

腎は肉眼的には變化が認められない。普通染色標本では井上の報告と大差なく3日目迄は鬱血が主な變化であるが4日目から更に皮質尿細管上皮の濁濁腫脹剝離等が認められる。一部では剝離してもなお管壁と連絡のあるものもある。尿細管腔に均等無定形、顆粒状の物質を認めることもある。絲狀體には殆ど變化が認められない。髓質の變化は輕度で上皮の變性は殆どない。かゝる所見は結石の有無に關係がない。

Kossa の方法で石灰沈着を検討したが非結石腎では全部陰性で、結石腎6例中1例の皮髓境界部に管内性の石灰沈着を認めた(第1圖)。この例に Mc Manus 染色を施すとその石灰沈着部におそらく脱落細胞と思われるものが認められた(第2圖)。Requard-Kopsch 法により固定し、Alzheimer の第6變法により絲粒體染色を行つた所見は投與第1日から尿細管部の染色性低下が輕度に見られ、一部に於ては絲粒體がやゝ膨大している。第2日、第3日の標本で曲尿細管部の Plastolysis が見られた處もあつた。一般に絲粒體染色性低下は曲尿細管の方が Henle の蹄係よりもやゝ強い。しかしかゝる變化は腎全般に均等に起つてゐるものではなく染色性の良好な場合もある。第7日目迄調べたが絲粒體の變化が日を追つて強くなると云う所見はなく又結石の有無にも關係しない。

實驗2 チビオン投與腎の結石發症所見

齋藤は尿酸アミドを投與した大黒鼠の腎組織にアザン染色を行い Koch の云う如き灰紫色に染る膠質小體をボーマン氏囊及び尿管主部の管腔内に見出した。Koch 説が結石發症の本態を衝くものであるとすれば短期間内に結石發症率の大きいチビオン投與腎には當然かかる變化が見られる筈である。よつて私は上述の連日チビオン投與腎にアザン・マロリー染色を施し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本と對比しつゝ検討した。

検査材料は連日チビオンを15mg投與した南京鼠腎で1日目2個 2, 3, 4日目各1個 5日目2個 6, 7日目1個 8日目25個 合計34個の腎である。

實驗成績：5日目の1個及び8日目の4個の尿管細管腔内及び8日目の1個のボーマン氏囊内に灰紫色に染つた膠質小體を見出した(第3圖, 第4圖)。成績陽性であつた8日目の3個には腎結石が、1個には膀胱結石が存在した。膠質小體は大體赤血球位の大きさであるがそれより小さいものもあり、慣れればヘマトキシリン、エオジン染色でもエオジンに染る膠質小體を識別する事が出来る。

以上34腎の標本では球石、小石を發見する事が出来なかつたが、その後再實驗を行つた所、7日目の標本2個に興味ある所見を見出した。即ち1つの標本で Henle 氏蹄系の細い脚の管腔内に圓形のヘマトキシリンの色を濃くとり紫黒色に染る物を見出し(第5圖)、又他の標本では擴張した直尿管腔内に多數の膠質小體を證明すると共に、ある管腔内に膠質小體に同大乃至はそれよりやや大きいヘマトキシリンで紫黒色に染つている物を見出したがその多くは2個枝狀に連つている(第6圖)。

實驗3 チビオン投與時の腎血行

Koch は結石發症は發症惹起因子により絲球體血行に流通障礙が起るためだとしている。私は家兎にチビオンを毎日 200mg ずつ7日間投與した後に墨汁法により腎血流状態を調べたが對照と差異は認められなかつた。

しかるに1日 500mg 投與したところ5羽とも全部翌日斃死した。その腎を調べてみると肉眼的に皮質は貧血狀に、髓質は著明な鬱血を呈しているのて、Lephene 法によりヘモグロビン染色を行つたところ全例とも皮質は比較的を行行不良で被膜下の絲球體には殆ど赤血球を證明されないものもあつた。傍髓質部絲球體は比較的を行行が良い。皮髓境界部から俄然毛細血管内血液充滿が著明になり、3羽では乳頭尖端の毛細血管迄赤血球が充滿していた。この5羽の標本は肉眼でも明に皮髓境界部の鬱血を識別しうる(第7圖)。

對照として自然死、電氣ショック死、空氣栓塞死の家兎腎を調べた。自然死では絲球體に血液がよく充滿して

おり皮髓境界部は最も強く、乳頭に赴くにつれて血流は乏しくなつてゐる。電氣ショック死腎は一般に貧血狀で絲球體の血球は極めて少い。皮髓境界部より鬱血は著明になり乳頭尖端部でもなお著しい。空氣栓塞死腎は絲球體の血行は前者よりも良好であるが、前例と同様に乳頭部まで血液充滿が見られる。

實驗4 メラミン(テオハルン)投與腎の所見

利尿劑メラミン(テオハルン)により結石が形成される事は既に井上⁷⁾が報告している。今回再實驗の結果主として形成されるのは膀胱結石であり、最短1週目で發生することを知つた。腎組織像は井上の報告と大差なくアザン、マロリー染色で結石發症を檢索したがこれを證明することが出来なかつた。

實驗5 フォルマリン背筋注射時の結石發症

Stressor が生體に作用した時に結石發症が起るか否かを見るために私は小此木⁸⁾等の方法を行つた。即ち體重2kg前後の家兎に臓器固定に供する10%フォルマリン15ccを背筋内4カ所に分注し、以後毎時間採尿した。

その成績では1羽の家兎の3時間尿に定型的の球石を見出したが(第8圖)、4時間以後には認められなかつた。1羽は1時間後に球石を證明したが2時間目に斃死した。更に他の1羽は2時間尿に球石を認めた。他の3羽には終始球石を證明し得なかつた。なお球石を證明した家兎は榮養不良で甚だ衰弱していたものである。

これらの家兎を注射後4時間目に屠殺して腎組織の結石發症像を調べたがこれを見出すことが出来なかつた。

實驗6 下肢壓挫時の結石發症

下肢壓挫により Renal vascular shunt が起ると Trueta⁹⁾ が唱道して以來多くの人がこれを追試した。わが教室でも黒田¹⁰⁾が急性腎機能障礙の實驗的研究でこれを追試し Trueta と同様の成績は得なかつたが壓挫時に腎血流減少が起ることを報告している。腎血流障礙のある場合に結石發症が起ると Koch は説いているので下肢壓挫時に結石發症が起ることを豫想して實驗を行つた。

實驗方法：黒田記載の方法によつた。即ち體重2kg前後の健康成熟家兎4羽の左大腿を万力を以て8時間壓挫し、壓挫前、壓挫開始後1時間ごとに16時間、その後は4時間ごとに52時間迄採尿しその沈渣を鏡檢した。

成績：1羽では壓挫開始後1時間目より多數の膠質小體が出現し12時間目迄認められた。壓挫開始後2時間目より球石が現れ12時間目迄つゞいた。7時間目以後の球石のあるものは周圍に幅2~5μ 程度の水様透明帯を有していた(第9圖)。又ある球石はその透明帯の外層

に不規則に鹽類結晶が附着し小石への發展經過を述べていることを示していた(第10圖)。次に壓挫開始後1~4時間目の腎について結石發症を調べた。丹念に探すと既に10枚の標本中6枚に膠質小體を發見した。即ち絲球體內2(第11圖)、近側曲尿細管内1、下行直尿細管内3、集合管内3(第12圖)であつた。4時間後の1例で直尿細管腔(第13圖)及び腎杯内(第14圖)に球石の存在したものがあつた。膠質小體の数はチビオン投與腎に比較すると遙に少い。

實驗7 人部分別除腎に於ける結石發症

Koch 等は人結石腎に於ても結石發症を證明しているので私は腎結石で部分別除術の施された標本について検討した。材料は教室保存のもの、及び楠教授、黒田教授寄贈のもの合計12である。

成績: 12例中4例にボーマン氏囊内(第15圖)乃至は尿細管内(第16圖)に膠質小體を證明した。なお腎の病變(膿腎、水腎、腎盂腎炎)が高度のために剔出術の行われた8個の結石腎に就いても検討したがこれらでは結石發症を認める事が出来なかつた。

實驗8 腎莖壓迫時の結石發症

上述の如く部分別除結石腎に於て結石發症を組織的に證明したがこれを以て直に結石發生因子によるものと連斷する譯にはゆかない。それで實驗8、9の如く腎部分別除術に際して腎に影響を及す因子について検討した。腎部分別除術では腎莖血管に鉗子をかけてから目的とする部分をメスで切除し終える迄の所要時間は3~5分位のものであるから、私は成熟家兎の腎莖を鉗子で挟んでから3乃至5分後に腎剔を行い、その標本について結石發症の有無を検討した。

その成績は絲球體の鬱血が一般に著明であるが、3分標本でボーマン氏囊内の膠質小體を見出した(第17圖)。多數の標本について尿細管のものを探したが證明出来なかつた。

實驗9 出血時の結石發症

腎手術に際して出血による悪影響が結石發症を起す可能性がある。それで私は40~70ccの血液を急速に採血し殆どショック状態に陥らしめた家兎の腎について結石發症を検討した。なおアザン・マロリー染色以外に[Gomori¹⁴⁾]の染色を用いたが操作簡單で失敗が少い事を知つた。これらの染色によりボーマン氏囊内に可成り澤山の膠質小體を證明した(第18圖)。

ゴモリ法は次の如く行う。

(1) 脱パラ親水操作後、(2) Trichrome mixture で5~20分染色する。特に核染色を必要とする時は豫め

ヘマトキシリンで染色しておく。(3) 0.2% 醋酸水で簡単に洗滌、(4) 酒精脱水及び封入。

Trichrome mixture の處方は

chromotrope 2 R	0.6 g
fast green C.F.C. 又は light green S.F.	0.3 g
phosphotungstic acid	0.6 ~ 0.7 g
acetic acid	1 ml
distilled water	100ml

染色所見は結合組織は綠色、細胞體はふじ色乃至うすい紫紅色、赤血球は真紅、分泌顆粒は濃紫紅色、そして膠質小體はふじ色に染るが染めわけの具合により幾分紫がかつたり綠色がかつたりする。

實驗10 他の腎疾患に於ける結石發症

私は以上の組織標本の検討を病理學教室吉村教授にお願いした所、同教授はKochの膠質小體に類する物を腎結石以外の他の腎疾患でも見る事があると仰言せられたので、この實驗を行つた。検査材料は本學病理學教室所蔵の剖檢材料でその内譯は腎炎6例(慢性4、亞急性1、その他1)、ネフローゼ2例、萎縮腎、外傷後の Lower nephron nephrosis、腎破裂、火傷、心内膜炎、心筋肝臓各1例の合計14例で、アザン・マロリー染色で検討した。

成績: Lower nephron nephrosis (第19圖)に於て尿細管主部に膠質小體を多數見出した。なおネフローゼの1例と心筋肝臓の1例に於て、尿細管主部に直徑5~20 μ の紫灰色に染る膠質小體に極めて類似する球狀の物を可成り多數發見したがその輪廓がやゝ不明瞭であるから膠質小體であると斷定する事は差控える。

實驗11 蛙絲球體血行に及す2・3の結石發症惹起因子の影響

私は藥理學教室田邊教授の御指導を受けて下肢壓挫及びサルファピリジン注射が蛙絲球體血行に如何なる影響を及すかを検討した。

實驗方法: 田村、宮村¹²⁾¹³⁾等のHill法を改良した術式で行つた。20g位のとのさま蛙(Rana nigromaculata)の雄を使用し、麻酔は10%ウレタンを0.5 cc頸下淋巴囊内に注射した(0.5%クラレ液0.05cc注射で麻痺させてもよい)。約30分後完全麻酔に陥つた蛙を板の上に背位に固定する。出血を防ぐために電氣燒灼器を以て頭側は兩前肢のつけねを結ぶ線から、尾側は恥骨部に至る腹壁正中線の皮膚切開を行う。更にその中點よりやや尾側よりこれと直角の皮膚切開を加え皮膚を筋肉から剝離する。次に腹直筋に縦切開を加えるのであるが正中線には相當太い血管が縦走しているのて之を傷けぬために正中線より少しはずれた方がよい。次いで骨盤から數えて第

1, 第2 腿畫の中間に横切開を加えて腹腔に到達し更に後腹膜腔を開くと腎が露出する. 腎の下に濕つた綿を挿入して腎の表面を出来るだけ水平にする.

第 1 表 正常血行

			急速	緩徐	搏動	停止
I 回	4.30' P.M.	I	3	1		
		II	3	1		
		III	4			
		IV	2			
		V				
		計	12 (86%)	2 (14%)	0	0
II 回	5.00' P.M.	I	3			
		II	7			
		III	2	1		2
		IV	5			
		V	3	1		1
		計	20 (80%)	2 (8%)	0	3 12%
III 回	5.30' P.M.	I	4			
		II	4			
		III	3	1		
		IV	3			
		V	6	2		
		VI	7			
		計	24 (85%)	3 (11%)	0	1 4%
IV 回	6.00' P.M.	I	5	1		
		II	5			2
		III	5	1		
		IV	4			2
		計	19 (76%)	2 (8%)	0	4 (16%)
V 回	6.30' P.M.	I	5			2
		II	5			
		III	4			
		計	14 (88%)	0	0	2 (12%)

照明はやゝ離れた側方からプロジェクターの光線をあてたが、電気スタンドを用いるよりも明るくかつ觀察部位の温度があまり上昇せず好都合であつた. 顯微鏡のレンズは對物レンズ10, 對眼レンズP10×(オリンパス)を用いた.

腎は大體この擴大で上極から下極迄觀察する事が出来る. 一視野には平均5~10個の絲球體が見える. 正常の場合は可視絲球體のすべての毛細血管内を赤血球が一定の速度で遲滞なく流動している.

血流状態を急速, 緩徐, 搏動停止に分けて數を數えてゆくのであるが大體實驗開始2 時間後でも血流は一定しており第1 表の如く2 時間後も急速のもの80%以上である. 時に血漿のみが流れているがこれは貧血動物に多い. 蛙を水に滲すと腎内の透明度が増し毛細血管内血行が早くなる. 従つて實驗中四肢を常に濕つて綿で覆ふ様に心がける必要がある. 利尿劑を注射すると絲球體内の毛細管には全部血流が見られ多くは速度が速くなる.

實驗操作に際し特に注意すべきは第1 にウレタン麻酔の深度が大である和絲球體血行障礙が起ることである(第2 表). その場合圓滑な血行が見られる正常の絲球體もあるが搏動する血行を示すものもあり, 甚しきは全然毛細管内の赤血球が認められなくなつてしまう絲球體も出來てくる.

第 2 表 麻酔過度による影響

		急速	緩徐	搏動	停止
3.15' P.M.	I	5	1	1	
	II	4		2	1
	III	6	3	4	1
	IV	3		2	2
	V	4	2		1
	VI	5	2	1	1
	計	27	8	10	6
	ウレタン 1.0cc注射後30分				
3.45' P.M.	I	5	2		2
	II	3	2	2	
	III	4	2	1	1
	IV	3		1	2
	V	4	3	2	1
	計	19	9	6	6
4.15' P.M.	I	3		2	1
	II	4	2	2	
	III	2	3	1	1
	IV	3		1	2
	V	3	1	3	3
	計	15	6	9	7
5.15' P.M.	I	5	2	1	
	II	4		1	2
	III	3		1	
	IV	5	1		1
	V	4	1		1
	VI	6	1		
	計	27	5	3	4
	過度の麻酔より恢復している				

第2に腎を露出する操作中絶対に出血させぬように注意しなければならぬ。出血が甚だ強い時は殆ど全血行が停止してしまうが、それ程でない時は糸球體は正常から停止までの種々段階を示す。軽い出血の時は血行の恢復は比較的早く起つてくる(第3表)。

第3表 出血による影響

		急速	緩徐	搏動	停止
2.20' P.M.	I	3	2	2	3
	II	2	2	3	1
	III	3	3		2
	IV	2	2	1	2
	V	2		3	2
	VI		2	2	2
	計	12	11	11	12
2.50' P.M.	中等度出血後30分				
	I		3		3
	II	1	1	1	2
	III		2		2
	IV	1		3	1
	V	2	3	1	
	計	4	9	5	8
3.30' P.M.	I		1	2	3
	II	1	1		2
	III	1	2	2	3
	IV				
	V		1	4	1
	VI	1	1	2	3
	計	3	6	10	12

成績A：下肢にコツヘル氏鉗子をかけはなし骨折を起す程度に壓挫しつつ同側の腎を觀察した。

第1例(第4表) 壓挫前急速23 緩徐2であつたが壓挫後時間の経過とともに緩徐停止が多くなり2時間後には急速に對し緩徐乃至停止がほぼ同數になつた。

第2例(第5表) この例も2時間後には緩徐や停止が多くなつてゐる。

第3例(第6表) この例は開腹操作の影響によるものか壓挫前に既に急速32.4%で緩徐、搏動、停止の群が多かつたが、壓挫後30分で停止は3%より36%に、1時間後ではやゝ回復して22%になつてゐる。

第4例(第7表) 本例も壓挫を加える前に半數の糸球體に軽い血行障碍が認められてゐるが壓挫後時間の経過とともに血行停止の糸球體が多くなつた。

第5例(第8表) 本例は誤つて反対側を壓挫したもの

第4表 下肢壓挫の影響

		急速	緩徐	搏動	停止
3.50' P.M.	I	5	2		
	II	2			
	III	2	1		
	計	9	3	0	0
4.30' P.M.	I	3			
	II	4			
	III	4	1		
	IV	4			
	V	4	1		
	VI	4			
	計	23	2	0	0
手術より恢復した					
4.15' P.M.	I	1	1		
	II	4			
	III	4			
	IV	3	3		3
	計	12	4	0	3
壓挫開始					
5.30' P.M.	I	4			
	II	3	2		
	III	1	1		
	IV	1		5	
	V	1		3	
	VI	3	3		
	計	13	6	8	0
6.00' P.M.	I	5	5		1
	II	5	5		
	III	1			
	計	11	10	0	1
6.30' P.M.	I	5	5		5
	II	5	5		2
	III	5	1		
	IV	2			
	計	17	11	0	7

であるが血流は惡化せず、40分後には實驗操作の惡影響から血流が回復してきた。こゝで同側下肢を壓挫した所急に血流は惡化し第1、第2例と同様の傾向を示した。

實驗B：10%トリアノン(サルファピリジン) 0.5 cc 皮下注射による影響

第1例(第9表) 注射後30分で全糸球體の血流は停止し糸球體以外の血管中を赤血球が緩かに搏動的に流れるのが認められるのみである。

第5表 下肢壓挫の影響

		急速	緩徐	搏動	停止
6.10' P.M.	I	4			
	II	5			
	III	5	1		
	IV	3	1		
	V	6		1	1
	VI	10			
	計	33	2	1	1
7.15' P.M.	I	3			
	II	5	1		
	III	4	1		
	IV		2		
	V	3			2
	VI	5			
	VII	2			
	計	22	4	0	2
壓挫後30分					
7.45' P.M.	I	2	1		
	II	2			
	III	3	3		
	IV	3	1		
	V	1			
	VI	2	1		1
	VII	5			
	VIII	2			
	計	21	6	0	1
8.15' P.M.	I	8			
	II	5			1
	III	2	1		
	IV	5	1		
	V	1	4		
	VI		1		
	VII	1	3	1	1
	VIII		2		2
	IX	3	2		4
	X	3	1		
	XI	3	1		1
	XII	1			
	計	32	16	1	9
8.45' P.M.	I	1	4		1
	II	3	1		
	III	5	4		
	IV	4	1		
	V	1	3		
	VI	6	8		2
	VII	4			
	計	24	21		3

第6表 下肢壓挫の影響

		急速	緩徐	搏動	停止
1.30' P.M.	I	1	3		1
	II	2	2		
	III	3	2		
	IV	2	1		
	V	1	2	1	
	VI	2	2		2
	VII	1	5		1
	VIII		3		
	計	12 (32.4%)	20 (54%)	1 (3%)	4 (11%)
2.15' P.M.	I	1			3
	II		1		2
	III	2	9		2
	IV			2	1
	V	1	4		
	VI		2		
	VII			1	2
	VIII		3		3
	IX	1	5		4
	計	5 (10%)	24 (50%)	3 (4%)	17 (36%)
壓挫後30分					
2.45' P.M.	I	1	3		
	II		3		
	III	1	1		
	IV	2	3	1	
	V		1	1	
	VI		1	1	1
	VII			1	
	VIII		1		2
	IX	1	1	2	1
	X		4		3
	XI		1	1	3
	XII		4	1	
	計	5	23 (17%)	8 (17%)	10 (22%)

第2例(第10表)開腹術中に少量の出血があつたために注射前の血流は不良であつたが、注射の悪影響は1時間後もあり見られない。

第3例(第11表)注射30分で著明に悪化し1時間後には絲球體血行は殆ど停止している

第4例(第12表)注射の悪影響が第2例と同じく殆ど見られない。注射後2時間45分に及ぶもお血流は良好である。

第7表 下肢壓挫の影響

		急速	緩徐	搏動	停止
2.50' P.M.	I	3	2	1	
	II	2	2	1	
	III	5	1	1	
	IV	5	2	2	4
	V	3	3		
	計	18 (49%)	10 (27%)	5 (13%)	4 (1%)
3.30' P.M.	I	5			
	II	1	1		1
	III	3			1
	IV	5	3	1	
	V	1	4	3	2
	VI	2		4	1
	計	17 (45%)	8 (21%)	8 (21%)	5 (13%)
壓挫 (3.00' P.M.) 30分後					
4.00' P.M.	I	15			1
	II	2	6	3	3
	III			3	2
	IV	2			3
	計	19 (47%)	6 (13%)	6 (13%)	9 (23%)

第8表 下肢壓挫の影響

		急速	緩徐	搏動	停止
3.20' P.M.	I	2	1		
	II	5	4	1	
	III	1			1
	計	8	5	1	1
4.10' P.M.	I	5	1		1
	II	5	2		
	III	4	2		
	計	14	5		1
反対側壓挫後40分					
4.45' P.M.	I	3	2		
	II	3	1		3
	III	5	1	1	
	IV	4	2	1	1
	計	15	6	2	4
同側壓挫後30分					
5.15' P.M.	I	1		1	3
	II	7	1		
	III	6	5	1	6
	計	14	6	2	9
5.45' P.M.	I	5	3	2	5
	II	3			5
	計	8	3	2	14

第9表 トリアノン注射の影響

		急速	緩徐	搏動	停止
3.15' P.M.	I	5		2	2
	II	1		2	1
	III	5	1		1
	IV	3		1	
	計	14	1	5	4
3.45' P.M.	I				4
	II				3
	III				6
	IV				5
	V				5
	計	0	0	0	23
10% トリアノン 0.5cc 皮下注射後30分					
4.45' P.M.	I				6
	II				6
	III				6
	計	0	0	0	18

第10表 トリアノン注射の影響 (2)

		急速	緩徐	搏動	停止
3.30' P.M.	I	2			4
	II	9	1	1	3
	III	5	3		2
	IV	3			
	V	4			
	計	26	4	1	9
手術中少量出血					
4.30' P.M.	I	6		1	
	II	3	1		2
	III	10			
	IV	6			
	V	5	4	1	1
	VI	5			
	計	38	5	2	4
4.00' P.M. トリアノン注射					
5.00' P.M.	I	4	1		1
	II	3	1	4	4
	III	7	1	2	1
	IV	5			
	V	7	1	1	
	VI	7		1	
	計	41	4	8	8

第11表 トリアノン注射の影響 (3)

		急速	緩徐	搏動	停止
2.20' P.M.	I	4			
	II	5			
	III	5			
	IV	5			
	V	5			
	VI	2			
	計	26	0	0	0
3.05' P.M.	I	1	1		
	II	1		3	3
	III	1		1	10
	IV				6
	V				5
	VI				3
	VII				4
	計	3	1	4	31
トリアノン注射(2.35/P.M.)後30分					
3.35' P.M.	I		3		4
	II		1	2	1
	III			1	4
	IV				4
	V				3
	VI				2
	VII				4
	VIII				5
	IX				6
	計	0	4	3	33
4.05' P.M.	I				5
	II				8
	III				7
	IV				6
	V				4
	VI				6
	VII				5
	VIII				2
	計	0	0	0	43

實驗12 2・3臨床例の結石發症

第1例 メラミン(テオハルン)を服用すると翌日から酸性尿中の尿酸鹽の松葉狀針狀結晶以外に球石様の結晶が多數出現する。これらの結晶は0.2 %苛性ソーダを加えると容易に溶解する。その後0.2 %醋酸を加えて再びもとのpHに戻した時に如何なる結晶が現われるかを調べてみた。

メラミン1日量2gを投與すると翌日の尿に上記兩種の結晶が析出した(第20圖)。pHは5.6~5.8である。なお

第12表 トリアノン注射の影響 (4)

		急速	緩徐	搏動	停止
3.15' P.M.	I	5			
	II	3			
	III	5	2		
	IV	5			
	V	5			
	計	23	2	0	0
3.45' P.M.	I	4			
	II	3			
	III	4	1		
	IV	5			
	V	3	1	1	
	計	19	2	1	0
3.30/P.M. 注射					
4.15' P.M.	I	5			1
	II	4			
	III	9			
	IV	8			
	V	7			
4.45' P.M.	計	33	0	0	1
	I	5		1	2
	II	9	2		
	III	5			
	IV	2			
	V	2	1		
	VI	3			
	計	26	3	1	2
5.15' P.M.	I	5			
	II	3	2		
	III		2		
	IV	6	1		
	V	4	1		1
	VI	3	1		
	VII	3	3		
	計	24	10	0	1
5.45' P.M.	I	3			
	II	3		1	
	III	3	1		
	IV	9	1		
	V	4			
	VI	1			
	計	23	2	1	0

仔細に調べると赤血球の2倍大で圓形半透明、膠狀の膠質小體らしい物が數個認められた。この尿に0.2 %苛性ソーダを加えてpHを6.4~6.5にすると結晶はすべて溶解

し清楚になり、上記膠質小體の如きものも消失してしまった。この尿に再び0.2%醋酸を加えてpHをもとに戻し18時間後に観察したが結晶はすべて松葉狀針狀のものばかりで球石様結晶も膠質小體の如き物も證明せられなかった(第21圖)。對照の無處置尿は18時間後も最初と同じく松葉狀結晶、球石様結晶が認められた。しかしこの球石様結晶が成長して大きくなっていると云う所見はない。更に別の人にメラミンを2g與えて同様の検査を行つたが結果は全く同じであつた。

第2例 43才男子、昭和30年5月30日初診、15日前及び昨日午後左側腰部に長時間つき痛痛發作があり鎮痛劑の注射によつても容易に症狀が去らなかつた。發作は特に體動と關係はない。第1回の發作時血尿を認め尿意頻數もあつた。

現症 兩腎觸知せず壓痛もない。尿管に沿つて壓痛なく、膀胱部も異常がない。性器にも異常を認めない。尿は前杯後杯ともに強く濁濁し、蛋白(土)白血球(+)赤血球(++)細菌(-)球石(+++)である(第23圖)。膀胱容量200cc、内景に異常はないが左尿管口部が膨隆している。インジゴ排泄は右側3分25秒開始、4分5秒濃青、左側は8分迄排泄がない。左側尿路結石症の疑いで單純撮影を行うと果たして左側尿管下端に淡い陰影の圓形粟粒大以上の結石像が認められた。

この患者の尿pHは5.6~5.8であるがこれを6.4にすると球石は完全に消失してしまつた。再びpHを5.6に戻し18時間に沈澱を調べたが球石は全然認められなかつた。對照無處置尿では18時間後も球石は存在し、その他無晶形の鹽類も析出していた。

第3例 19才女子、初診昭和30年6月1日。4~5日來回盲部に持続性鈍痛あり次第に背部に移行した。血尿を認めず排尿終末痛があつた。昨日惡寒發熱があつたのでサルファダイアジン12錠を服用した。

現症 右腎は觸知し得ぬが壓痛がある。左腎兩側尿管部膀胱部には異常ない。尿は輕度に濁濁するが、蛋白(-)白血球(土)赤血球(-)上皮(+)細菌(-)球石(+++) pH5.0であつた。膀胱容量300cc以上、三角部に發赤がある。インジゴ排泄は右側3分18秒開始4分18秒濃青、左側3分6秒開始4分7秒濃青である。

尿に苛性ソーダを加えてpHを8.4にすると球石は完全に消失した。再びpHを5.0に戻し翌朝沈澱を調べたが球石は認められない。對照の無處置尿では翌朝球石が大きくついている所見があつた。患者に重曹水を與え同時に多量の飲料を服用するよう命じた所翌日には自覺症狀は全く消失し尿中に球石は認められなかつた。

第4例 2才4カ月少年、初診昭和30年6月15日。三輪車に乗つて遊戯中オート三輪車に跳ねとばされて左大腿骨折を起し本學整形外科に入院した。血尿があり右下腹部痛を訴えるので兼診を依頼された。

診察の結果右腎破裂の疑がおかれてしかるべく處置せられた患者であるが、検尿すると赤血球(++)球石(++)であつた(第23圖)。24時間後尿はなお血尿であるが球石は證明せられなかつた。

實驗13 チビオン投與腎の Microradiography

この實驗は後述する R. Carr の新しい結石形成説を検討するために行つたものである。

密度が小さく且つ厚さの薄い組織切片の如きもの、構造をレ線學的に研究しようとする時な透過度の少い長波長のレ線を用いなければならない。その理由を述べると隣接する2つの部分の厚みの差が Δd と云う材料を透過したレ線のコントラストは $\Delta d \times \lambda^3$ に比例する。 λ はレ線波長である。薄い試料の場合には Δd が小さいからコントラストを良好にするためには λ が大でなければならない。厚みは同じでも隣接する部分a及びbの密度が異つたり物質の組織が異なる場合にはレ線コントラストは $d \times (Z^3 a \rho_a - Z^3 b \rho_b) \times \lambda^3$ に比例する。 Z 及び ρ は各々の物質の原子番號及び密度である。原子番號と密度の差が大であればコントラストも良くなるが試料が薄いために長波長(即ち軟線)のレ線を使用すると云う事が最も大きな影響を與えるのである。

抑々レ線管球から出るレ線は多くの波長を連續的に含む連續スペクトル(阻止線)と對陰極(焦點)物質に固有の幾つかの線スペクトル(示性線)との混合した不均衡のものである。連續スペクトルの最短波長は管電壓に逆比例し、レ線スペクトルはその時の管電壓に對する最短波長より長い場合に發生する。それ故に管電壓が低い程長波長の含まれる割合が大きくなると云う事になる。

普通われわれが用いている診斷用レ線管球は管壁がAlの1.5mm位の密度であるとされており、レ線の物質による吸収は波長の3乗に比例するので、管電壓を下げても發生する軟線は大部分レ線管の放射窓で吸収されてしまう。Buckyの超軟レ線裝置では放射窓にリンデマン硝子が用いられ軟線の吸収を低下させるよう試みられている。リンデマン硝子はボロン(5)ベリウム(4)リチウム(3)などのレ線吸収の少い低原子番號(括弧内の數字)の元素を材料とした特殊の硝子であるが、高價で濕氣の影響を受け易く脆い欠點があり實用的でない憾が多かつた。ところが最近 target と放射窓の改良により超軟レ線發生裝置に格段の進歩が見られるやうにな

りこれを用いて組織切片材料のレ線學的研究も行われるようになってきた。

この方面の研究は古く P. Lamarque¹⁴⁾ (1911年) に始まっている。彼は解像力の極めて大きい感光材料を塗った乾板上に超軟レ線で組織切片の撮影を行い、之を擴大觀察或は擴大撮影して組織の微細構造を研究しこの方法を組織レ線撮影術 (Historadiography) と稱した。最近 Barclay¹⁵⁾ (1948年), Tirman¹⁶⁾ (1951年) 等の努力によつて撮影術に急速の進歩が認められるようになり興味ある研究分野が拓けてきた。Tirman は一般にかゝる撮影法を Microradiography と稱している。わが國では中泉¹⁷⁾ 江藤^{18) 19)} 等 (1954年) が初めてこの方面に着手した。

超軟レ線撮影に際してレ線寫眞の鮮明度にはレ線焦點の大きさ、焦點と試料間の距離、焦點と乾板間の距離等が影響している。焦點は小さい方が良いのであるが焦點と乾板間の距離が大になれば、それ程焦點の大きさは問題にならなくなってくる。Barclay は實効焦點 1mm^2 程度のものを、中泉、江藤は 4mm^2 程度のものを用いている。レ線の強さは焦點からの距離に反比例するから、距離を遠くすれば撮影時間を延長しなくてはならなくなってくる。しかし波長の長いレ線は途中の空氣によつても吸収されるからそう無暗に距離を大にする事は出来ない。Barclay は $20\sim 30\text{cm}$ とし、Tirman はレ線放射窓に $15\sim 20\text{cm}$ の真鍮圓筒を、中泉、江藤は 20cm の木製暗箱を装着し、必要に応じて排氣裝置により空氣を排除し長波長レ線が吸収されることを防止する様工夫している。

感光材料は擴大を行つてもなお充分なる解明度を持つために粒子の細い乳劑を用いねばならぬが感度は粒子の大きさに反比例するから撮影に時間を長くかける事になる。

私の實驗方式を説明すると組織材料は前述の 1～7 日間チビオンを投與した南京鼠腎を用いた。この實驗の目的は Carr の主張する様な腎杯圓蓋部粘膜直下に粗大陰影が認められるか否か、序に Randall の主張する如き乳頭部石灰板の陰影が現れるか否かを見るものであるから、腎をホルマリン固定後乳頭部を含む様に $150\sim 200\mu$ の厚さに切つて、酒精脱水、キシロール透徹を行つてから撮影した。鼠では腎乳頭が 1 個であるから觀察が簡便で都合がよい。

使用した超軟 X 線發生裝置は小泉レ線工社製の Softex である (第 24 圖)。この器械は高壓裝置とレ線管球が金屬ケース内に收容された防 X 線電擊裝置である。電源電壓は $100\sim 110\text{V}$ で 2 次電壓はレ線の發生する 8KV

P より 18KV P 迄自由に調節出来る。管球電流は $5\sim 8\text{mA}$ である。レ線管の放射窓には $3/100\text{mm}$ 程度の極めて薄い雲母の板が張つてあり、リンデマン硝子やベリリウム窓に同様に長波長レ線の吸収を極度に少なくしてある。焦點は 1mm 程度で映像の鮮鋭が期されてある。波長は Duan Hut の公式 $\lambda=12.34/V$ に従えば Softex の標準電壓 15KV では $0.8\text{\AA}$ の最短波長で陽極 Cu の固有波長 $1.54\text{\AA}$ 迄發生せられる。それ故にこの裝置によつて従來は困難であつた植物小動物は勿論、人體の軟部組織の撮影も容易である。

撮影は豫備實驗でタップ 1 で撮影し、5 秒曝寫 5 秒、休止を 3 回繰返したのが最もコントラストが良好であつたから以後これに従つた。使用したフィルムは富士フィルム足柄工場の庄野伸雄氏の好意により提供された超微粒子フィルム「フジリス」で指定の超微粒子現像を行つた。現像後ルーペで陰影の有無を調べ必要に応じて擴大焼付を行つた。

成績 用に供したチビオン投與腎は非結石腎 9 個、結石腎 22 個であつたが石灰陰影の認められたものは 8 日目屠殺の結石腎 2、同非結石腎 1 のみであつた。

第 1 例 結石腎 2 條は明に、1 條は薄く葉間動脈が撮影されている。石灰沈着は皮質にも髓質にも散在性或はやゝ密集して認められるが特に圓蓋部に接した部分に不規則な形をした、他に數倍する大型の石灰沈着が認められる。乳頭部には全然陰影が認められない (第 25 圖)。

第 2 例 結石腎 皮質に集簇性の石灰沈着が認められる。圓蓋部には認められない (第 26 圖)。

第 3 例 非結石腎 數條の縦走する血液が映つている。腎の上葉に特に石灰沈着が著しく腎被膜直下の皮質より髓質にかけて點狀乃至小斑狀の陰影が彌慢性に散在している。圓蓋部にも陰影が認められるが、第 1 例とは異り甚だ微細である。この例も乳頭部に石灰沈着が認められない (第 27 圖)。

以上の成績から Carr の説く様な圓蓋部の著明な石灰沈着は極めて頻度が低いと言える。

考 按

齋藤が第 11 報で述べた如く結石形成論に 2 つの流があり 1 は結石中に含有せられる有機物質が結石形成に際して働く役割を重要視するものであり 1 はそれを否定するものである。

前者は Ebstein に胚胎し、後者は Kleinschmidt に始る思想であるが Kleinschmidt も Orel, Posner, Lichtwitz, Schade 等の Dyskolloidurie の思想を自説にとり入れている。Boshamer²⁰⁾ の論文を讀むと、

第1圖 チビオン投與腎の皮髓境部に於ける
管内性石灰沈着（コッサ染色）

第4圖 尿細管内の多数の膠質小體

第2圖 第1圖標本に於けるマックマーヌス
染色を施せるもの

第5圖 ヘンレー氏係蹄管腔内の球石？

第3圖 ボーマン氏嚢内の膠質小體
（アザンマロリー染色）

第6圖 尿細管内の鼓狀の球石

右上方の管腔内に膠質小體がみえる

第7圖 チピオン1日500mg投與
家兎腎の皮髓境界部
(Lephene 氏ヘモグロビン染色)

皮質は貧血狀，髓質は著明な鬱血がある

第8圖 フォルマリン背筋注射後3時間尿中の球石

第9圖 1側下肢壓挫家兎7時間尿にみられた球石

周圍に水様透明帶を有する

第10圖 一側下肢壓挫家兎尿中の球石

その周圍に結晶が附着している

第11圖 一側下肢壓挫家兎腎
ボーマン氏囊内の膠質小體
(アザンマロリー染色)

第12圖 一側下肢壓挫家兎腎
集合管内の膠質小體
(ゴモリー染色)

第13圖 一側下肢壓挫家兔腎
直尿細管腔内の球石
(ヘマトキシリンエオジン染色)

第14圖 腎杯内の球石
(ヘマトキシリンエオジン染色)

第15圖 人部分別除腎
ボーマン氏囊内の膠質小體
(アザンマロリー染色)

第16圖 人部分別除腎
尿細管腔内の膠質小體
(アザンマロリー染色)

第17圖 家兔腎莖結紮

3分後の標本, ボーマン氏囊内の膠質小體
(アザンマロリー染色)

第18圖 家兔出血ショック時の
ボーマン氏囊内の膠質小體
(ゴモリー染色)

第19圖 人 Lower nephron nephrosis の
尿細管内の結石發症

第22圖 右尿管結石患者尿中の球石

第20圖 人、テオハルン服用時尿中の
球石及び針狀結晶

第23圖 小兒腎破裂症の尿中の多數の球石

第21圖 テオハルン尿のpH變動後の尿沈渣

第24圖 小泉X線工社製超軟レ線發生裝置Softex

第25圖 チビオン投與南京鼠の
超軟レ線撮影像(第1例)

第26圖 同 第2例

第27圖 同 第3例

この Dyskolidurie の思想は Snapper, Bendin und Polak, Traube, Skumburdis, Goldbery 等を経て Holtz (1936 年) に至つたが彼は尿中に現れる Harn-fremd の蛋白が集簇して結石核或は結石梁を作り、この蛋白ゼリー内に瀰漫した尿中鹽類が結晶して結石が出来ることを證明し、Korbonen も結石梁を構成するものは病的 Harn-fremd の蛋白である事を證明したという。私は Holtz や Korbonen の原著を見る機会を得ないので批判の限でないが結石中の有機物質に就いては齋藤の詳しい研究があり、結石形成上その役割を無視し得ぬ事を教えている。齋藤は F.E. Koch の結石形成説 (1949 年) を追試し、この説は結石の成り立ち方と場所とを明に示すもので最も合理的な結石形成説であると推奨している。

Koch 説の詳細は齋藤の論文に紹介してあるが要約すると炭酸石灰、尿酸アミド、サルファアゾール等を以て動物を飼育した場合に早きは10分後に尿中に $5 \sim 20 \mu$ 球型均等質殆ど無色透明の膠狀の物體が現れる。之が膠

質小體 (Kolloidkörperchen) で結石形成の第1歩である。この膠質小體に鹽類が附着して放射狀の線條のある球石 (Sphärolithen) となり、更に晶質と膠質が附着して小石 (Mikrolithen) となるが小石は放射狀線條以外に同心層を示す。この小石が更に發育して肉眼的可視の結石 (Konkrement) になるのであるがこの一連の過程を結石發症 (Steinkrise) と命名している。而して Koch 等は結石發症を起した腎の組織的検査により、膠質小體はボーマン氏囊内で發生し球石、小石への發育は早きは尿細管内で起る事を證明している。

齋藤は尿酸アミド投與大黒鼠の30分尿に膠質小體、球石を見出し、又その腎のボーマン氏囊内及び尿細管主部の管腔内に極めて僅かではあるがアデンマローリー染色で灰紫色に染る膠質小體を證明した。又サルファオンアミドを投與した家兎の尿にも膠質小體と球石を見出した。且又臨床例としてサルファダイアジン服用例、尿酸鹽過剰排泄例及び胸腰部交感神經剔除例に動物實驗と規

を一にした結石發症が起つている事を證明した。なお齋藤は組織化學的に膠質小體や球石が酸性多糖類も含む事を證明した。

猪, 私はチビオンを南京鼠に投與し4日目から肉眼的に結石が存在する事を知つたがこの際の組織的所見は既に井上も述べているように軽度の鬱血と皮質尿細管の瀰濁腫脹であり, 絲粒體の變化も主として曲尿細管の染色性低下, 時に *Plastolysis* が見られる程度の軽い變化である。絲粒體の染色性低下は投與第1日目に既に現れてくるがその變化が日を追つて高度になると云う所見ではなく, 絲粒體の消失のような高度の變化が認められないから, チビオンは一定の毒作用を及ぼすにせよ腎機能に著明な變化を及ぼすものと考えられない。

Kossa 法による石灰沈着の検討成績では, 検査例中1例にのみ皮髓境界部に管内性石灰沈着が認められた。Mc, Manus 染色所見からそれはおそらく脱落した上皮に石灰が沈着したものであらうと考えられる。チビオンにより腎に著しい石灰沈着が起らぬ事は實驗13の超軟線撮影所見とよく一致するものである。Randall 説や Carr 説が正しいものとすれば短期間に相當高率に結石が形成せられるチビオン投與腎では當然乳頭部乃至は圓蓋部に著明な石灰沈着が現れる可きである。

しかるにこの事が殆ど見られぬ點から私も井上と同じく Raudall 説或は Carr 説に賛意を表し得ぬものである。

チビオン投與腎について結石發症を検討すると相當高率にボーマン氏嚢内にも尿細管腔にも膠質小體が見出されるからチビオンが結石發症惹起因子である事は疑ない。私は, 放射線條を有する定型的の球石は見発出来なかつたが, ヘマトキシリンの色をとつて紫黒色に染る圓盤狀乃至鼓狀の物を見出した。Koch の原著に鼠腎のヘンレー氏係蹄内の球石と説明された寫真が掲載されているが之を見ると放射狀線條は必ずしも明確でなく一樣に黒く見える所から考えると私の見た圓盤狀の物は球石としてよいのではないだろうか。鼓狀の物は2つの膠質小體が相接したまゝ, 球石に發展したと考え得べく Koch の所謂 *Diabolo-form* に一致する物であらう。

メラミン(テオハルン)投與南京鼠腎について結石發症を調べたが, ついに組織學的證明に成功しなかつた。井上が既に述べている所であるがメラミンでは腎結石を作り難く, 多くは膀胱結石が形成せられ, 腎の變化はチビオン投與腎に較べて遙に輕微な點から考えて, 結石發症を組織學的に證明し得なかつたのであらう。しかし私は實驗12の第1例で述べた如くメラミン投與の人尿中に中

等度擴大で相當大型の半透明圓形の膠質小體と思われるものを見出した。この物は尿中をアルカリ性になると完全に消失するのであるから上皮でない事は確である。たゞ無染色標本で見たのであるから絶対に膠質小體であると斷言は出来ないがメラミン投與でも結石發症が起る可能性は豫想出来る。

フオルマリン注射により尿中に結石發症要素を認めた事は甚だ興味深い。最近結石波の現象がわが國に於ても全国的に認められる事は文部省尿路結石研究班の疫學的調査²¹⁾によつて明にされた。この上部尿路結石の激増について, Fuchs²²⁾の如く改善された食餌によると考えている人もあるが, Klemperer や Mosqueria-Lomas²⁴⁾は複雑な近代文化生活の心身に及ぼす影響を重要視している。Stress が加つた際に副腎皮質ホルモンが過剰に分泌される。このホルモン過剰生産によつて骨鬆粗症, ひいては過石灰尿が起り結石が形成される可能性がある事は Cushing 氏病に高率に尿石症が合併する事から容易に理解される。所が文獻を調べても Stress と尿石症發生の關係に言及した文獻は見當らない。1954年全米泌尿器科學會の尿石症に關するパネルディスカッションで司會者 Nesbit の Stress と尿石症との關係如何という質問に對し兩者の間に何等かの因果關係がある事は考えられるが具體的な證據がないと答える講師が多かつた。たゞ Butt が第2次世界大戰中北亞戰線後方部隊に比較して前線部隊に尿石症が多發したのは心身に加つた Stress によるものであらうと云う Kimbrough の經驗を引用した事は注目される。なお Butt が Hyaluronidase により尿中グルクロン酸量が増加し, ACTH, Cortisone により減少すると發言している事は注目されるが, この問題の解決は將來に残されていると言う可きである。

フオルマリン注射が Stress になる事は Selye²⁶⁾ も記載しているが比較的少量を與えると循環血中へ移動する量も少く而も繰返して與えると純然たる非特異性の病變を生じ慢性の適應症候を起すと言われている。小此木等はフオルマリン背筋1回注射後2時間から1週間迄副腎皮質及び淋巴様組織(脾, 淋巴腺, 胸腺)の組織像を検討している。流血中の淋巴球の減少は既に2時間にして始り全期間中減少傾向を示し, 腸間膜淋巴腺濾胞の淋巴球も之と同一態度をとる。脾濾胞では3~7日迄, 胸腺皮質では3日迄著しい淋巴球減少が見られる。副腎皮質では特に索狀層の脂肪の減少が6時間以降に現われ時間の経過につれて著明となる。従つてフオルマリン注射が Stressor となる事は疑いないと報告している。所で私がフオルマリン注射後尿中に球石を證明したのは

注射後1～2時間の間でそれ以後は認めなかつたし組織的に發症を證明する事に成功しなかつた。それ故にこの際の尿中に結石發症要素が存在したと云う事は微量ながら循環血中に移動したフォルマリンの直接作用や或はフォルマリン注射部位の壊死蛋白の腎に對する間接作用が考えられ、敢て結石發症を以て Stressor に對する適應症候なりと解釋するのはゆきすぎであらう。しかしフォルマリン注射も亦結石發症惹起因子である事を知つたのは一收穫であつた。

下肢壓挫により Renal vascular shunt が起るという Trueta 等の説に對し反對論も多い。教室の黒田も「壓挫により腎血流の變化も起るがそれは壓挫中よりも壓挫後に著明に起るもので又壓挫により髓質路性の血流がある程度増す様な所見を呈するが完全な Shunt は起らぬ」としている。かゝる状況下では後述する Koch の考を押し擴めると當然結石發症が起つても良い筈であるから私は一側下肢壓挫家兎について尿及び腎組織を檢討した所豫想の如く之を確認し得た。この實驗を完了した後に私は Boshamer の論文を讀み Koch も坐骨神經に輕度の刺戟を加えて結石發症を起し得たと云う事實を知つた。Boshamer も大腿切斷患者 9 人中 6 人に手術後 4～6 時間で尿中に發症要素が現われそれが 30～36 時間つづくと報告している。

私の實驗で興味深いことは壓挫 7 時間以後の尿中に現われた球石の周圍に水様透明帶を認めた事で、この透明帶は Koch によると膠質小體が崩壊して球石の周圍に附着したものであり、Trypanblau の生體染色でそれが證明出来るとしている。更に私はこの透明帶に結晶が附着し今後の發育を示唆している所見を得たがこれも Koch の報告とよく一致する所である。なお Koch は發症惹起因子を投與した動物の尿を暗視野裝置で觀察し、尿採取後 1 分後に多數の膠質小體を、2 分後には急速に増大しつつある膠質小體をとり圍む明暈を、8 分後には線條形成と明暈内へ新しい膠質小體が溶けこんでゆく像を見ており、28 分で終末期に達したと報告している。

齋藤は動物腎組織では結石發症を證明したが人腎組織ではそれを確認するに至つていない。それで私は部分切除の施された人結石腎標本について調べた所、症例の 1/3 に膠質小體を證明し茲に人の腎でも動物と同一機構の結石發症が起る事を確認した。なお Koch は腎結石を有し心内膜炎で死亡した者の剖檢例でボーマン氏嚢内に膠質小體、尿細管内に球石、小石を證明し、Boshamer 氏炎症性結石腎の被膜下緑球體内に膠質小體を認めている。しかし乍ら實驗 8、9 で腎莖血管壓迫急性性出血等も發症

惹起因子になる事が判つたのであるから部分切除腎に見た膠質小體を以て直に結石形成因子に基くものと斷言は出来ない。それと反對に僅か 1 回發症が起つても 2 次的な結石形成條件が揃えば結石を充分形成し得るものであるから、部分切除標本の 2/3 に膠質小體が證明されなくても Koch 説を否定する根據にはならない。

しかし乍ら實驗 12 で痛痛發作を伴つた尿管結石の患者の尿に球石を認めた事實は、尿酸鹽過剰排泄で痛痛發作を起した人の尿中に多數の球石を見た齋藤の經驗、或は又 2 年間殆ど連日の如く腎砂腎礫を排出した悪性結石形成者の尿中に頻々と膠質球狀の物を見た辻の經驗と相俟つて人の尿石症の成因を Koch 説を以て説明し得る 1 つの論據となる。

しからは結石發症と云う現象は結石腎にのみ見られる特異的のものであるかどうかと言うと答は否定的ならざるを得ない。即ち實驗 10 の如く腎結石とならん關係のない Lower nephron nephrosis で確實な膠質小體を、Nephrose の 1 例と心筋肝臓の 1 例にそれを疑わすものを私は見出した。又實驗 12 の第 4 例は結石とは何等關係のない腎破裂の疑いの患者であり、又齋藤も高血壓の治療としての胸腰部交感神經節剔除術後に發症要素を尿中に認めている。

又 Allen²⁰⁾の名著“The Kidney”と云う成書を調べると掲載されている寫真の中で「急性間質性腎炎の尿細管内浸出物」と説明したものは膠質小體に他ならないし、又 Crush syndrome の Lower nephron nephrosis に見た管内性石灰沈着と説明したものゝ中に球石と解釋し得る像が見られる。又 Hepatorenal syndrome の項で「急性肝炎の時に見た Sulfonamide 結晶と誤られ易い尿細管内の Leucine 結晶？」と疑問符をつけて説明してある寫真は球石又は小石に甚だよく一致している。

かくの如き諸事實から考えると結石發症と云うものは必ずしも Lithogenic agents によつて尿石症のみに特異的に起る現象ではないと言える。

しからは結石發症の本態は如何なるものかと云う事が當然問題になつてくる。Koch によると Boshamer は Müller und Petersen の動物實驗成績に基いて結石形成の第 1 原因は腎血管運動自律性の破壊による血管收縮なりとしている。Koch もこの線に沿つて動物實驗を行い死に導く重症發症の状態にある鼠腎ではレ線所見で 50% 以上に正常腎と異なる血流状態が見られると言つてゐる。即ち發症時の腎血管充滿度は正常腎に比較して不十分であり、殊に皮質部に於てそれが著しいと云う。又赤

血球染色を施して組織學的検査を行うと正常腎では皮質に血液が強く充滿し恰も車輪の如くに見える。髓質外層部は比較的血管に乏しいように見えるが髓質外層部乳頭部迄血液がよく充滿している。しかるに重症發症腎では皮質部及び髓質外層部の血液充滿が不良で血液の充滿した絲球體の數は極めて少いのに対し髓質内層部乳頭部には鬱血が著しい。しかしかかる強い變化を見るのは無尿や尿毒症に進む重症發症の場合で、輕症發症や初期の重症發症では皮質小動脈は收縮、毛細血管及び小靜脈は擴張の状態即ち Ricker の peristatischer Zustand にあるとしている。最近(1953年) Koch²⁷⁾ は蛙の腎血流状態を映画に撮影しているが發症時に絲球體血流障礙が起る事を證明している。かくの如く結石發症時には腎血流障礙が存在すると云う事實から Koch は血流改善作用のある Convallaria 製劑を投與した所結石發症を完全に阻止し得たと共に既に起つていた發症も之を弱める事を確認した。又利尿阻止作用のある下垂體後葉抽出物は發症を強め、前葉抽出物は之を阻止する事も認めた。

以上の成績から Koch は次のような假説を樹てたのである。即ち多數の發症惹起乃至は協力因子(例は腦脊髓外傷、化學的毒物、細菌毒素、アレルギー作用、内分泌障礙等)は腎血管運動神經を刺激して血流障礙を起す。それが續くとボーマン氏囊内に異常蛋白が排泄せられるが他方腎の血流障礙により炭酸ガスが蓄積し(Schade)水素イオン濃度に變化が起るために蛋白體はその膠質状態に影響を蒙り膨化 Hydration(膠質粒子の表面が水の被膜で包まれる現象)、膠質粒子の大きさ並に安定性の變化等が現れる。之が先人の説く Dyskolloidurie でありひいては Dyskrystalloidurie を起すと説明している。

緒、發症時の腎血流状態に關する私の實驗中赤血球染色標本の所見は概々 Koch の成績と一致している。即ち1日チビオン 200mg 投與では腎の血流状態に變化は見られないが、1日 500mg 投與では致死の経過を辿り、皮質の虚血と髓質部乳頭部の鬱血が著明で自然死の血流状態と相當差があつた。電気ショック死腎も空氣栓塞死腎も大體似た變化があつたが、ショック腎では髓質部血管即ち Vasa recta に鬱血を認める事は先人の説く所であり黒田の論文に詳しく引用してある。

次に私は正常蛙腎の絲球體血行を直接顯微鏡下に觀察して田村、宮村の記載した所見と一致する事を確認した。次いで1つは體液の影響を及ぼすトリアノン注射を、1つは神經の影響を及ぼす下肢壓挫を行つて腎血流状態を觀察した。冷血動物である蛙の腎が刺激に反應する態

度と温血動物である人、家兎、鼠等のそれとが全然一致するか否かに就いては異論もあろうが大體平行するものと考えてよいであろう。この實驗から私は鼠腎に結石發症を惹起しうるトリアノン注射と下肢壓挫は蛙絲球體血行に一定の障礙を起す事を確認した。

次に同一戟戟に對する絲球體血行の反應には個體差がある事を知つた。この事はチビオン投與により必ずしも全例に結石發症像や結石形成が見られない事を説明するものである。又麻酔や出血が敏感に絲球體血行に影響を及ぼす事を知つたが、之は家兎で急速出血により結石發症像を見た實驗10を説明するものである。利尿劑の注射によりすべての絲球體に血流が見られ、その速度も早くなる事は Convallaria 製劑や下垂體前葉ホルモンの結石發症阻止作用を説明するものである。又フォルマリン注射により結石發症を見た家兎は甚しく栄養不良であつた事は、貧血状態の蛙では絲球體毛細管内を血漿のみが流れる事實と關係があるのであろう。以上實驗3, 11から私は結石發症の成因は腎血流障礙にあるとする Koch の意見に賛意を表するものである。

しかし乍ら結石發症が起つてもそれが必ずしも結石形成の経過を辿るとは限らず發症要素の多くは尿とともに體外におし流されてしまうものである。如何なる2次的因子によつて生體内で膠質小體が結石に迄發育するかに關しては Koch は何等述べていないが私は尿流通障礙、尿中結石成分濃度の増加、pHの變化等が重大な影響を及ぼすものと考えている。

尿路に發症要素がより長く停滞すれば結石に發展する確率の大きい事は自明の理である。Hryntschak²⁸⁾ は尿石症患者から分離した細菌の浮游液を家兎の靜脈に注射して結石を作る事に成功したが、結石は手術的に狭窄を尿管におこさせた側の腎に限つて發生した。教室の小川²⁹⁾ も之を追試し同一成績を得たが同氏は細菌注射により尿中に球石が現われる事を證明した。又脊髓損傷に際して排尿障礙が起ると共に高率に結石が形成される事は衆知の事實であるが Boshamer³⁰⁾ は Th₉~L₁ の損傷に限つて結石が作られると主張し、その理由はこの範圍の損傷によつて Splanchnicus が刺激状態におかれて腎に結石發症を起すためであるとしている。以上より結石發症に尿の流通障礙が加わると結石が形成され易い事が理解される。

次に膠質小體は假令作られても尿中の結石成分濃度が低ければ結石を作り難い事も自明の理である。沼田³¹⁾、千葉はチビオン連用により過石灰尿が起る事を、光井³²⁾

は連用時には服用量の40~70%が尿中に排泄される事を報告している。又メラミン結石に關し井上はメラミン連用によつて尿中に尿酸値の高まる事、形成される結石が尿酸結石である事を報告している。更に岩尾はほうれん草を大量に家兎に與えて、又大辻は蓆酸を鼠に與えて蓆酸結石を作つたがこの場合尿中蓆酸量は著明に上昇する。

次に尿中の變化により品質の溶解度が影響を蒙る事は衆知の事實であるが私は實驗12の如くpHの變化が結石發症要素に影響を及ぼす事を知つた。メラミン尿の沈渣はpHを變えると完全に溶解してしまうが再びpHを元に戻すと松葉狀針狀結晶は再生するに反し球石は現われてこない。それは球石の基礎構材である膠質小體が破壊されてしまうので元のpHに戻しても鹽類の附着する母體がない爲と私は解釋する。

以上の諸實驗から私は Koch の結石形成説は從來のどの學説よりもすぐれたものと推奨する。その細部に至つてはなお検討を要するものがあるが clinical entity ではあつても etiologic entity でない原發性腎結石症を Koch 説によつて初めて明快に genetical entity として取扱ひ得るからである。

次に Microradiography による Carr 説の検討について考察しよう。Carr (1954年) は Randall 説が結石の成因を説くものでなく、單に乳頭部に存在する結石の發育機序を明にするのみであると考えた。又 Randall の實驗方法では標本作製中微細な石灰粒は脱落してしまうと考え超軟レ線撮影を行い、その結果に基いて新しい結石形成説を唱えた。

彼は腎切片に現われる不透明物を(場合によつては肉眼でも識別し得ると云う) Concretion と命名しこれを結石の第1歩とみなした。この Concretion は顯微鏡の弱擴大下に初めて觀察し得る所の Anderson の所謂 Microliths s. microscopic calculi とは區別すべきものであり、又腎杯や腎盂に存在する眞の腎結石とも區別すべきものとしている。Concretion は腎内に無秩序に配列するものではなく一定の場所に見出される。即ち(1)腎杯圓蓋部に密接する部位或は腎錐體の側方乃至中間で葉間血管に沿う部位、(2)皮髓境界部、(3)腎被膜直下等であるが時に腎周圍脂肪膜内にも見られる。その形は不規則であるが直徑0.2 mm以上になると球形を呈し硬度はかたく色彩は紅褐色で透過光線ではやや溷濁して見える。大きい物は1~2 mmに達するがこの様な物は腎杯乃至乳頭尖端より遙に離れて存在する。正常腎では Con-

cretion の数は普通1~2個であるが時には1打以上に及ぶ事もある。時には數個の Concretion が線狀に配列して鎖狀に見える事もある。腎杯に結石が存在する時には Concretion が特に著明で時には結石表面から圓蓋部の表層に向けて突起を出しているのが見られる。乳頭に結石が附着する場合にはいろんなサイズの Concretion がその附着部に房狀をなして集つている。

かゝる Concretion の存在する位置及び配列狀態から考えると、この物は腎の淋巴管内にとりこまれた無機物質粒子の集簇したものと考えられる。なんらかの因子により腎組織に沈着した Anderson の所謂 Microlith は異物であるから生體の防衛作用として淋巴路を介して腎外に排出されるものであるが、副甲狀腺機能亢進、石灰排泄異常、保護膠質の減少等の病的狀態が存在すると甚しくその數を増し處置出來ぬ様になつて遂に淋巴管を填塞してしまう。かゝる病的狀態がなくても腎組織に炎症があると線維化のために淋巴管が閉塞され同一狀態に陥る。かゝる Microlith がその部で大きくなつたのが Concretion であるが、その中腎錐體の側方葉間血管に沿う淋巴管内に停滯し、遂に腎杯に露出したものが結石核になると云うのが Carr の見解であり、煎じつめれば Randall の乳頭部石灰沈着の代りに圓蓋部或は圓錐側方の石灰沈着が結石核になると云うに過ぎず、たゞその物の由來に考察がめぐらしてあるのみである。Randall 説に關しては井上は人腎組織やチビオン投與鼠腎組織の検討から、その可能性は否定しないが確率は少く、原發性腎結石形成の本態を衝くものではないとしているが、Carr 説も亦同様だと私は考える。即ち私は結石形成の頻度が甚だ大きいチビオン投與腎の薄切片を作り超軟レ線撮影を行つたが、31個の腎で僅に3個の腎即ち結石腎2、非結石腎1にのみ Concretion を見出したにすぎない。確に Carr の云う様に Concretion は腎被膜下皮髓境界部、圓蓋部等に認められるが Carr の結石核として重視する圓蓋部に近接する大きな Concretion はたゞ1例に認められたのみである。又 Randall の説く乳頭部尖端の石灰沈着は1例も見出されなかつた。結石發生率の大きいチビオン投與腎でもかくの如き次第であるから私は Carr 説は普偏妥當性を有していないものと結論するものである。

腎石灰沈着の機構については最近井上³⁹⁾が検討したが生化學的には酸毒症の強い時期に起り易く組織化學的には酸性多糖類の沈着した場所に現われるものである。しかし結石發生因子が働く時に毎常強い酸毒症が起るもの

ではないし、又腎組織に強い多糖類沈着が見られると云う譯でもない。以上の點からも私は Carr説はRandall説と同じ位置を占めるもので原發性腎結石形成の本態をつくものではないと考える。

結 論

- (1) チピオン15mgを南京鼠に連日投與すると最短4日目から結石が発生する。
- (2) チピオン投與腎組織で Koch の結石發症像を認めた。
- (3) チピオン大量投與により死亡した家兎の腎に一定の血流變化を見た。
- (4) メラミン(テオハルン)投與腎では發症像を證明出来なかつたが、メラミン服用の人尿中に膠質小體を疑ふものを見出した。
- (5) フオルマリン背筋注射も結石發症を惹起することを知つた。
- (6) 1側下肢壓挫と云う機械的刺戟によつても結石發症が起る。
- (7) 人の結石腎部分別除標本で結石發症を證明した。
- (8) 腎莖壓迫や急性失血によつても結石發症が起る。
- (9) 結石と關係のない腎疾患に於ても結石發症像が證明せられた。それ故に結石發症は尿石症に特有の現象ではない。
- (10) 蛙腎を直接顯微鏡下に觀察し、下肢壓挫、サルファピリジン注射、出血、過度麻酔により糸球體血流障礙が起る事を確認した。
- (11) 2・3臨床例の尿中に現われた球石は尿pHの變化により消失しpHを元に戻しても再び現われない。
- (12) 結石發症は腎結石形成の第1歩であるが膠質小體から結石に發展するためには尿流通障礙、尿中結石成分濃度の上昇、pHの變化等の2次的條件が大に關與する。
- (13) チピオン投與腎薄片の超軟レ線撮影所見から Carr説は Randall 説と同じくその可能性はあるが普偏妥當性のない結石形成説と考える。
- (14) 細部に至つてはなお検討を要するものがあるが Koch 説は原發性腎結石症を genetical entity として最も明快に説明するものである。

原田教授の御指導及び教室員各位特に黒田、齋藤、井

上三博士の御後援を深謝する。又宮川、田邊、吉村三教授及び新潟大學楠教授、金澤大學黒田教授の御高配に對し衷心御禮を申上る。

なお本研究は文部省科學研究費にまつ事大であつた。記し以て謝意を表する。

主要文獻

- 1) 井上: 日泌尿會誌, **44**, 111, 1953.
- 2) Koch: Med. Welt, Nr. 27/28, 576, 1951.
- 3) Koch: Ztschr. Urol., Sonderheft, 110, 1950.
- 4) 齋藤: 日泌尿會誌, **45**, 589, 1954.
- 5) Carr: Brit. J. Urol., **26**, 105, 1954.
- 6) 井上: 日泌尿會誌, **46**, 183, 1955.
- 7) 井上: 日泌尿會誌, **46**, 16, 1955.
- 8) 小此木他: 內分泌, **1**, 388, 1954.
- 9) Trueta et al.: Studies of the Renal Circulation, Blackwell Scientific Publ. Oxford, 1947.
- 10) 黒田: 日泌尿會誌, **45**, 441, 1954.
- 11) Gomori: Am. J. Clin. Path., 661, No. 7, 1950.
- 12) Tamura et al.: Jap. J. of Med. Sciences Pharmacol., **1**, No. 2, 1927.
- 13) 田村: 醫學綜報, 第1卷, 第3冊, 養德社, 1938.
- 14) Lamarque: Brit. J. Radiol., **11**, 425, 1938.
- 15) Barclay: Am. J. Roent., **60**, 1, 1948.
- 16) Tirman et al.: Radiology, **57**, 70, 1951.
- 17) 中泉他: 日本醫放誌, **13**, 587, 1954.
- 18) 中泉他: 日本醫放誌, **13**, 592, 1954.
- 19) 江藤: 醫學の歩み, **18**, 223, 1954.
- 20) Boshamer: Ztschr. Urol., **48**, 193, 1955.
- 21) 稻田他: 泌尿紀要, **1**, 143, 1955.
- 22) Fochs: Ztschr. Urol., **46**, 690, 1953.
- 23) Mosqueria-Lomas: J. Urol., **57**, 1142, 1947.
- 24) Panel-discussion on Urolithiasis, Urol. Surv., **4**, 2, 1954.
- 25) Selye: Stress. ACTH. INC. medical Publishers. Montriol, 1950.
- 26) Allen: The Kidney. Medical and Surgical Diseases, Grune & Stratton, New York 1951.
- 27) Koch: Ärztl. Forsch., **7**, 1/345, 1953.
- 28) Hryntschak: Ztschr. f. Urol. Chir., **40**, 211, 1935.
- 29) 小川: 日泌尿會誌, 近刊.
- 30) Boshamer: Verhandlungsbericht, Urologische Tagung, Düsseldorf, 1948. s. 148.
- 31) 沼田, 光井: 日本內科學會雜誌, **41**, 287, 1952.
- 32) 光井他: 臨床と研究, **29**, 27, 1952.
- 33) 井上: 日泌尿會誌, **46**, 8, 1955.