尿 路 結 石 症 の 研 究

第16報 尿路感染と尿石發症

横浜市立大学医学部泌尿器科教室

(主任：原田彰教授)

小 川 英

STUDIES OF THE UROLITHIASIS (XVI REPORT) URINARY INFECTION AND PRODUCTION OF URINARY CALCULI

Hide Ogawa

From the Department of Urology, Yokohama University, School of Medicine

(Director: Prof. A. Harada)

The relationship between infection and the formation of calculi has been mentioned by several authors. The author attempted some experiments on this subject.

1) The bacteriological examination of the urine of 61 patients suffering urinary calculi reveals that the incidence of urinary infection is 41 cases or 67.2%. The type of infection is as follows: Staphylococcus 48.8%, Echerichia coli 17.1%, Corynebacterium 2.4%, Proteus 4.9% and Pseudomonas 7.3%. The property of splitting urea is demonstrated in 34% of the isolated strains, of which Staphylococcus shows the highest frequency (50%). All the cultured strains have no faculty to produce mucoprotein in the test tube.

2) As to bacteriocidal activity examined by sensitive tablet, chloramphenicol is in most cases effective to these organisms. Other antibiotics as terramycin, streptomycin and aureomycin are also available almost to the same extent.

3) The author followed Hryntschak and succeeded in producing renal calculi in 50% of rabbits after repeated intravenous injections of Staphylococci isolated from the urine of patients. A great deal of Koch's elements of calcific crisis appears in the urine of rabbit soon after injection. It is indispensable in this experiment that the ureter of the same side be previously strictured.

4) The author succeeded in forming renal calculi in one third of the experimental rabbits, of which the paranasal cavity had been instilled with staphylococcal suspension fluid repeatedly so as to cause inflammation. In this case, too, the stasis of the upper urinary tract is necessary.

5) The principal pathological findings in the kidney of the above mentioned two experiments are slight circulatory disturbances associated with presence of Koch's elements of calculous crisis in the Bowman's capsules and renal tubuli.

6) The electromicroscopic examinations reveal in no case calculi, produced by above mentioned methods, presence of Staphylococci in the nucleus of the stone.

7) The author failed to confirm Boschamer's postulation that 5 to 10% solution of fibrinogen, if added with Staphylococci and incubated at 37°C for an hour, produces in the test tube dense agglomerate, which coincided with the nucleus of calculus in vivo.

8) Intravenous injection of staphylococcal toxin causes specific vascular spasm and distinct calculous crisis in the rabbit's kidney. Numerous spheroliths are found in the rabbit's urine soon after injection.

9) Under direct microscopic observation of the kidney of the Japanese frog (*Rana nigromaculata*) remarkable changes of glomerular circulation such as arrest, pulsation and slowing of the blood stream can be seen after injection of staphylococcal toxin.

10) The author followed and failed Davolas's postulation that succeeded in producing vesical calculi by repeated instillation of *Bac. proteus* in the rabbit's bladder, which had been previously inflamed by salicylic-acid in alcohol. It seems to the author that the formation of

experimental vesical calculus is more dependent upon the well prepared circumstance and good opportunity than urinary infection.

In view of the author's experiments it can be concluded that bacteria or bacterial toxin exert an unfavourable influence upon the renal blood flow and there occurs in the nephron the phenomenon of crisis, which can develop to concrement under favourable circumstances. Koch's theory would apply itself well to explain the genesis of the renal calculi correlated to infection.

緒 言

尿路結石の成因については従来種々の論議がなされているが一般にその形成には多くの原因が組合されることが必要で、中でも尿路の感染は逸すべからざる関係があると考えられている。

尿石発生の原因として細菌感染が注目されたのは古いことであり、既に1884年にEbsteinがこのことに言及している。Hellström¹⁾は1924年に葡萄球菌の結石形成に關する役割について論及している。その後Boschamer, Hagar and Magath, Rosenow and Meisser, Hryntschak, Keysor, 柳下等が感染と尿石発生に關する實驗を報告している。今日これらの實驗を顧るとあるものは既に否定され、あるものは吾人を満足さすに足る説明がなされていない。細菌感染特に尿素分解菌の感染による尿のアルカリ化が尿路結石の形成を促進させ或は再發性尿路結石症の一大原因となるであろうことはRovsing, Keyser, Suby等の強調する通りであろうが、細菌が尿石発生のどの過程に關與するかについては未だ定説がない。尿石の發生する場所と過程とを最もよく説明するものと考えられたRandallの石灰板説はその後反對者も多く、先に井上²⁾はこれに検討を加えて「possibleではあつてもprobableではない」と結論している。そしてこれに代る有力な説としてKochの結石發症説がとりあげられ、教室の齊藤³⁾及國分⁴⁾はKoch説を現在最も結石の發生機轉をよく説明するものと發表している。私はこのKoch説を感染との關係から検討し先人の實驗を追試しながら二、三の實驗を行いみるべき結果を得たのでここに報告し大方諸賢の御批判を乞うものである。

第1編 尿石症患者尿の細菌學的檢索

最初に尿路結石を有する患者の尿路感染の動向を知らんとしてその膀胱尿又は腎尿について細菌學的檢索を行った。尿採取はすべて、カテーテルで無菌的に行い遠心沈澱の後、沈渣を普通寒天及血液寒天に接種し、37°C 24~48時間培養した。發生した集落を更に純培養して形狀及性質を檢査し、レフレル氏單染色及グラム染色を行い必要により莢膜染色、芽胞染色を行つて檢鏡した。更に固定に當つて糖分解、インドール反應、Voges Prokower

試驗、メチール赤試驗、クエン酸ソーダ反應を檢査した。又尿素分解能檢査はT. L. Schulte⁵⁾法によつた。

成 績

尿路結石症と診斷された61例を部位別にみると腎結石21例、尿管結石33例、膀胱結石7例となつている。61例中細菌を認めたものは41例(67.2%)で無菌のものは20例(32.8%)であつた。檢出した細菌の主なものは葡萄球菌20、大腸菌7、緑膿菌3、變形菌2であつて他に同定不能であつたグラム陰性桿菌11、其の他であつた。再發性尿路結石の有力な一因子と考えられている尿素分解菌は14例で34%をしめ、中葡萄球菌10例で最も多く、次で變形菌2、大腸菌1、グラム陰性桿菌1となつている。

更にこれらの感染菌が種々の抗生物質に對して如何なる感受性を示すかを檢査するために感應錠テストを試みた。使用した感應錠はデンマークのRoskild社製のものをを用い、一部昭和新藥製品も使用した。方法は純培養した菌株をペプトンを除いた葡萄糖寒天に十分に塗抹し感應錠を置いて發育阻止帯の直徑を測つた。その結果葡萄球菌に於ては大體 $CH \geq SM \geq TM > AM > PE > SA$ の順であり、大腸菌では $CM \geq SM \geq TM > AM > SA > PE$ であつた。變形菌では $SM \geq CM > TM > SA > AM > PE$ で大體の處CM及びS.M, TMが最も優秀な成績をおさめた。

註; CH=Chloramphenicol

SM=Streptomycin

TM=Terramycin

AM=Aureomycin

PE=Penicillin

SA=Sulfathiazol

總 括

尿路感染菌の研究は現在迄多數の報告がある。本邦における最近の文獻をみても黒川⁶⁾、岩田⁷⁾、石井⁸⁾等の報告があるが、これらは何れも尿路の一般感染症の報告であつて尿路結石症單獨のものは甚少い。尿路結石症の感染の比率はどの位あるか調べてみると南⁹⁾(1955)は201例中25.3%であつたといひ、外國の文獻をみるとLett¹⁰⁾(1936)は636例で88.5%と高率にみたといひ、

その他 Hellström (1936) 750 例で 22 %, Chute¹¹⁾ (1941) 75%, Carrol¹²⁾ (1952) 50%と報告している。私の調査では67.2%と比較的高率にみられた。

尿路結石症の感染と一般尿路疾患の感染とを比較してみると、表1の如く黒川は葡萄球菌34%、大腸菌22.3%、緑膿菌11.7%、醸生菌8.5%と、岩田はCorynebacterium 27%、葡萄球菌23.5%、大腸菌17%、Micrococcus 9.2%連鎖球菌 6.7%、Neisseria 2.3 %、變形菌 2.5%と発表している。又石井によると葡萄球菌57%、大腸菌21% Corynebacterium 18%、變形菌11%、連鎖球菌及緑膿菌 4%と報告している。これらの発表と私の調査とを比較してみると岩田、石井では Corynebacterium の検出高く、殊に岩田は結石症には Corynebacterium が、膀胱炎には葡萄球菌、腎炎疾患には大腸菌の感染が多いと報告しているが黒川は必ずしも賛意を表していない。私の調査では Corynebacterium の検出が低く、葡萄球菌が多數に認められた。然し一般の尿路感染症と結石症との間には目立つ程の差異はないといつてよく、唯尿素分解菌が86%の多數に認められたことは注目される。

外國に於ても Cross 等(1943)はペンシルバニア病院に於ける 466例の腎尿の培養成績で 109例 (42.7%) に感染を認め中葡萄球菌26.6%、大腸菌22%であつたといひ、又 Coppridge¹⁴⁾ (1948) の 培養 471例では葡萄球菌が60%で第1位を占め、Hellströmも75%は葡萄球菌であつたという。以上の報告と私の今回の調査からみても尿石症の感染菌の主なもの葡萄球菌、大腸菌及變形菌で特に葡萄球菌が最も重視されることに誤りはない。

表 1

	黒 川 (93例)	岩 田 (119 例)	石 井 (84例)	小 川 (41例)
葡萄球菌	34%	23.5%	57.1%	48.8%
大 腸 菌	22.3%	17.5%	21.4%	17.1%
連鎖球菌		6.7%	4.18%	0
コリネバク テリウム		27.7%	18.5%	2.4%
醸 生 菌	8.5%	1.6%		0
ナイセリア		3.3%		
変 形 菌		2.5%	11.4%	4.9%
緑 膿 菌	11.7%	0	4.18%	7.3%

一般に感染の問題は結石の再發と關聯して重要視されているが、特に尿素分解菌の存在が重要と考えられている。Rovsing (1924) は再發性腎結石 の 71 %に尿素分解菌を證明し、Tweinem¹⁴⁾ (1937) は 變形菌、葡萄球菌、大腸菌を再發性腎結石の有力な原因にあげている。

菌、大腸菌を再發性腎結石の有力な原因にあげている。其の他 Suby¹⁵⁾ も再發性腎結石の54%に感染を認めてその重要性を強調している。私の調査では尿素分解菌の感染は34%で尿石發生との關係の深いことを示している。Carrol, Davolas¹⁶⁾ 等の研究によると尿素を分解する能力は變形菌は殆ど 100%に、葡萄球菌は約50%、緑膿菌が10%、大腸菌は 1 ~ 2 %であつて、この點からみても葡萄球菌感染は重要視されねばならない。更に治療の點からみてこれらの感染菌に對し最も有効な抗生物質を選ぶために感應錠による感受性テストを行つた。この成績は先に述べた如く Chloramphenicol, Streptomycin Terramycin が優秀な成績であつた。尿路感染菌の治療に關しては先に黒川¹⁷⁾の詳細な研究がある。同氏によると尿路感染菌では葡萄球菌、大腸菌感染が最も多く、その治療薬の選擇では葡萄球菌に對しては P E > T M > C M = A M > S M、大腸菌では C M > T M = A M > S M の順であると報告している。一方 Carrol¹²⁾ (1952) は尿石症の感染菌として變形菌と葡萄球菌とを最も重要なものとしてあげ、この 2 種類の菌について抗生物質の優劣を論じている。彼は變形菌に對しては Chloramphenicol (82%) Streptomycin (77%) Gantrisin (66%) の順に有効で Aureomycin, Terramycin は有用でないと述べている。又葡萄球菌に對しては Chloramphenicol, Aureomycin が斷然優秀で、次で Terramycinも優れているが Penicillin, Gantrisin は無効であつたと報告している。又 Raabe¹⁸⁾ 等も多數の急性及慢性の尿路疾患に抗生物質の感受性を檢査して Chloramphenicol を最優秀と推奨している。私が使用した Roskild社製の感應錠は長谷川¹⁹⁾鳥居²⁰⁾等の研究によると必ずしも臨床的の優劣と一致せず、特に Aureomycin に於てはその浸透性の特性上ディスクでは甚しく不利な成績が出ると報告している。これらの點を考え合せてみると尿路結石症の感染の治療の際最も信頼のおける抗生物質は第一に Chloramphenicol で次で Aureomycin, Terramycin, Streptomycin で Penicillin, Gantrisin 等は有用でないと言うことができる。

結論として尿石症の感染菌としては葡萄球菌が最も多く且尿素分解菌としても重要で、次で變形菌、大腸菌である。又この治療薬の選擇では、Chloramphenicol が最も優秀な成績をあげ得る。

實驗 2 葡萄球菌菌注による實驗的腎結石の形成

Th. Hryntsckach²¹⁾ (1935) は尿石症患者より得た白色葡萄球菌を使用し、一側尿管に狭窄を作つた家兎の耳

静脈にその葡萄球菌の浮游液を注射して高率に腎結石を作り得た。同時に大腸菌、變形菌、連鎖球菌をも同様に使用したが、これらの菌では結石を作ることができなかったと報告している。私もこの実験を追試し同様な結果を得たので報告する。

材料及方法

2 kg以上の健康雄性成熟家兎を使用し、食餌は「おくら」を主とした混合飼料を用いた。使用菌株は尿石症患者より分離した尿素分解能を有する葡萄球菌で、普通寒天に24時間培養したものを生理的食鹽水10cc中2白金耳を含有する浮游液を作つて使用した。

注射家兎の左側尿管に狭窄を作つたが、その方法はエーテルで麻酔し左側尿管を露出して尿管の上端から $\frac{1}{3}$ の部位に直径1 mmの小管を軸として挿入しその部を絹糸で結紮し、結紮後小管を抜去した。小管を軸としたのは、結紮により尿管の完全閉鎖を起させないためである。狭窄作製後1週間目より葡萄球菌浮游液を0.5ccより始め5～7日間隔で漸増して3.0ccにして以後この量を續けた。2週間ごとに尿のpH、沈渣、蛋白、石灰量（Sulkowitsch法）を検査し、半月ごとにX線撮影により、結石陰影の有無を調べ、又70% Neo-Iopax を用いて狭窄の程度を調べた。実験終了後空氣栓塞で殺して腎の肉眼的、組織學的検査を行い、結石は分光分析により分析した。別出腎の腎尿は培養により細菌の有無を調べた。更に結石核の細菌の有無を調べるため慈恵醫大南教授の御厚意により電子顯微鏡寫眞の撮影を行った。

実験成績

10例中5例に腎砂或は小結石を認めた。観察期間は3～8カ月で早いものは注射後1カ月目より結石陰影を認めた。主な実験例についてその検査成績を述べる。

実験 No. 5, 體重 2.450 g, $3\frac{1}{2}$ 月間に15回注射, 結石像 (一), 尿pH 7.2～7.8, 蛋白 時々 (+), Ca (卅) 腎尿培養 (一), 別出腎 左 9.0 g, 右 6.4 g, 肉眼的所見, 左側中等度の腎盂擴張, 表面比較的平滑, 暗赤色を呈している。實質の壓迫萎縮がある以外所見は少い。組織學的には糸球體の輕度鬱血, 尿管の濁腫腫脹以外いたした變化はない。右腎は正常。

実験No. 6, 8カ月間に27回注射, 7カ月目に左腎に小陰影を認む。尿pH 7.4～8.6, 蛋白 (+), Ca (卅) 腎尿培養 (一), 別出腎 左 6.5 g, 右 7.2 g, 肉眼的所見, 大ま概ね正常, 表面は不規則に隆起し腎盂は輕度に擴張する。腎實質に數コの出血巢を認め, 左腎杯に小結

石あり, 右腎は肉眼的にも組織學的にも正常。左腎は組織學的に輕度の糸球體炎即ち糸球體の鬱血, 淋巴球の浸潤あり。尿管には輕度の濁腫腫脹, 硝子様物質が充満している。間質の増殖はなく硬塞の所見がみられる。

実験No. 7, $3\frac{1}{2}$ カ月間に13回注射, 1カ月目に左腎に結石陰影を認め徐々に増大した。蛋白 (+), 別出腎左, は 9.9 g で腎盂は擴張し中に濁腫したゼリー状の液が充ちている。各腎杯内には黄色砂様の腎砂が認められた。腎の表面は粗雜で周圍脂肪組織との癒着が著明, 尿管も著しく肥厚擴大している。右腎は概ね正常で結石もなかった。組織學的には糸球體に輕度の鬱血, 尿管に濁腫腫脹を處々に認める以外いたした所見はなかった。

実験No. 8, $8\frac{1}{2}$ カ月間に26回注射, 結石陰影 (一) pH 7.4～8.6, 蛋白 (一), Ca (卅), 別出腎 左右共に外觀剖面に變化少く, 組織學的にもとりたてて程の變化に乏しい。

実験No. 21, 3カ月間に12回注射, 尿pH 5.8～8.6で注射前に比べ著明に上昇し蛋白も (+) となつた。然し本例には結石を認めず, 別出腎は左側は腎盂の擴張著明で實質は極めて薄くなり中に白色ゼリー様の内容が充満していた。尿管も著しく擴張し通過障害が高度である。右腎は概ね正常。組織學的には皮質, 髓質共に出血著明で間質の増殖も著しく硝子様變化がみられる。糸球體尿管の数は減少し糸球體の萎縮が認められる。右腎には殆ど變化を認めない。

実験No. 22, 4カ月間に12回注射, 3カ月目にレ線に結石陰影を認めた。尿pHは 7.2～8.8, 蛋白 (一), 別出腎の尿中から尿素分解能のある葡萄球菌を培養し得た。左腎12.5 g 右腎 9.9 g 肉眼的には腎盂の著しい擴張と髓質の萎縮があり腎杯には黄褐色の腎砂が多數に認められ尿管も擴張して同様の腎砂が貯つていた。右腎は正常で結石を認めない。組織學的には, 皮質糸球體の血液停滯と髓質の萎縮及數カ所に小さい硬塞部位が認められたが比較的變化は少なかった。

実験No. 23, 6カ月間に22回注射, 結石 (一)。本例は尿pHが比較的低値を示し終始 7.2前後であつた。蛋白 (+), 培養 (+)。左腎は 5.0 g で萎縮し貧血状を呈し腎盂は擴張し實質は極めて薄くなつている。腎盂内容は濁腫し, 培養によりグラム陰性球菌を認めた。右腎は 15.7 g で代償性肥大を示したが肉眼的には異常を認めない。組織學的には左腎は皮質髓質共に間質の増殖著明で残存している尿管には中心に硝子様物質を認めた。糸球體,

尿管は著しく減少し糸球體係蹄に萎縮が認められた。

實驗No. 25, 5カ月間に19回注射, 2カ月半で結石陰影を認めた。pH 6.2~9.6, 蛋白(+), 左腎 9.0 g, 右腎 6.5 g。左腎は腎盂擴張が軽度で大きさも正常であつたが腎杯内に小結石數コと腎砂を認めた。腎盂内容も比較的透明で培養により左側よりグラム陰性球菌, 右側よりはグラム陽性球菌を得た。組織學的には變化が軽度で糸球體の血液停滯を認める程度であつた。

實驗No. 27, 3カ月間に12回注射, 2カ月半で比較的大きい結石像を認めた。pHは 7.3前後で蛋白は終り近くに陽性となつた。左腎 10.7 g 腎盂の擴張は軽度で剖面も殆ど變化を認めなかつた。結石は半米粒大で完全な小結石で腎砂ではなかつた。右腎は略々正常で 8.0 g 左右腎盂より葡萄球菌を培養し得た。組織學的には糸球體に軽度の血液停滯があり, 尿管にも濁腫脹はあるが大きな變化はなかつた。

以上の實驗中, 尿を注射後時間を追つて調べると, 特に注射を開始した初期や, 増量した時に1時間目位より尿中に Koch の云う球石を見出した。その時には球石を確認出来なかつた場合でも一晝夜放置した後再び調べてみると, 今度は多數の球石を認めることがあつた。

膠質小體はそれと思われるものは度々見ることが出来たが, 無染色の標本では中々確認出来難い。組織標本では注射後早い時期に剔出したものに Gomori 染色で膠質小體を認めることが出来た。

この實驗で得られた結石及腎砂は何れも分析の結果磷酸鹽であつた。電子顯微鏡寫真による細菌の檢出では何れも陰性であつた。

小 括

10例中 5例に腎砂或は小結石を認めた。これは Hryntschak の成績80%と比べると稍々劣るけれども同様な實驗を行つた Apostolis 等の16.2%と比べるとかなり高率である。その成因については後に又考察を加えるが, 注射後1時間乃至2時間で尿中に多數の球石を認めたことは注目される。更に電子顯微鏡寫真によつて結石核中に葡萄球菌を見出し得なかつたことは本實驗に於ける結石形成機轉に大きな示唆を與えるものである。組織學的にみても, 結石を認めた例に於ては概して變化少く, 糸球體の血行障害が特徴的であつた。

實驗 3 葡萄球菌の副鼻腔感染による實驗的腎結石形成の研究

Rosenow and Meisser²⁴⁾ (1925) は犬の齒髓に腎結石患者より得た連鎖状球菌を接種し85%に腎結石の發生

をみたといつている。本實驗は後に Hryntschak により否定されてはいるが, 巢感染と尿石發生とを實驗的に示したものととして有名である。Hellström や Boschamer が癱や骨髓炎の後に尿石を發生した例を報告しているが, 一般に兩者の間には密接な關係があると考えられている。岡林²⁵⁾ (1939) は, 家兎の副鼻腔に小孔を穿ちそこより連鎖状球菌の浮游液を注入して實驗的に糸球體腎炎を作ること成功したが, 私もこれにヒントを得て家兎副鼻腔に葡萄球菌による慢性病巣を作り實驗的に腎結石を作らんとして次の如き實驗を行つた。

材料及方法

2.0kg以上の雄性家兎を使用し, 飼料は各種混合食とした。

岡林の方法に倣い家兎の内腎部より 3.0cmの部位に錐で小孔を穿ち, その小孔より葡萄球菌の濃厚浮游液を 5日間隔で 1.5cc ~ 2.0cc宛注入した。大體 1.0 ~ 1.2cc 位注入すると鼻腔より溢れ出てくる。使用菌株は前實驗と同じものを使用した。注入前に先の實驗と同じ方法で左側尿管に狭窄を作つた。1カ月毎にX線により結石の有無を調べ又隔週に尿検査を行つた。實驗終了後空氣栓塞にて殺し腎の檢索を行つた。腎尿の培養及結石の分析電子顯微鏡寫真撮影も同時に行つた。

實驗成績

實驗No. 10, 5 $\frac{1}{2}$ カ月間に20回注入, 2カ月後レ線に結石陰影を認む。尿 pH 7.6 ~ 8.2, 蛋白(±), 體重は 2,050 g - 2,675 g と増加した。剔出腎左 7.7 g 右 9.5 g。左腎は高度の水腎症となり萎縮して實質は極めて薄くなつて僅に上部にのみ残存し下半部は全く空洞化している。右腎は代償性に肥大しているが異常を認めない。腎砂は黄褐色で腎杯及尿管上部にありそのために水腎症が助長されたものと思われる。組織學的には皮質髓質の萎縮が著明で髓質には間質の増殖著しく, 尿管の擴大がみられる。皮質には間質の増殖がみられず尿管上皮の濁腫脹がある。糸球體には變化少く下半部は尿管の間腔が擴がり壓迫萎縮の像がみられる。副鼻腔斷面の所見は粘膜の肥厚と膿苔の附着で軽度の慢性炎症の像であつた。

實驗No. 11. 8カ月間に28回注入, 6カ月後に左腎に結石陰影を認む, 尿 pH 6.8 ~ 8.6, 蛋白(-)。左腎は大きな水腎となり腎盂の擴大實質の壓迫萎縮がみられた。表面は粗維で乳頭部の裏面に黒褐色の腎砂を認めた。腎盂内容には60ccにも達し茶褐色で濁濁していたが培養は陰性であつた。右腎は大きさ斷面共に, 正常であつた。組織學的には萎縮腎を思ふやうで髓質は, 間質の増殖, 尿管

管は一部消失し残存尿管は擴大し、上皮も萎縮し管内には硝子様物質が認められた。皮質も同様の所見であるが更に糸球體係蹄の構造は不明瞭であり細胞浸潤がみられる。間質の處々には圓形細胞浸潤が認められるが硝子様化している處はない。副鼻腔の變化は前例同様軽度の慢性炎症像であつた。

實驗 No. 12. 8 カ月間に29回注入、結石形成(一)、pH 7.2~8.0, 蛋白(一)。左腎は稍々萎縮し完全な水腎を呈し實質の萎縮は著明であつた。右腎は大體正常で組織検査でもNo. 10と大體類似の所見で、間質の増殖、尿管の擴大、上皮細胞の渾濁腫脹等であつた。

實驗No. 14. 8 カ月間に26回注入、結石形成(一)、蛋白(±), 尿 pH 7.2~8.4, 左腎は 5.5 g で萎縮著明で腎盂は擴張して實質の壓迫萎縮は高度である。右腎は代償性肥大を示して 15.6 g に達しているが肉眼的には變化がなかつた。副鼻腔より葡萄球菌を培養し得たが尿中よりは培養できなかった。副鼻腔は軽度の慢性炎で渾濁せる膿汁が貯留していた。組織學的の變化はNo. 11に近い變化であつたが稍々軽度であつた。

實驗 No. 33. 2 カ月間に8回注入、結石形成(一)、尿 pH 8.3~8.4, 蛋白(一)。左腎は大き、外觀概ね正常で肉眼的に余り變化はみられないが上極に近く出血巢がみられる。右腎は全く正常、副鼻腔には稍々渾濁せる漿液が貯留していた。組織學的には尿管上皮に部分的に渾濁腫脹があり中に硝子様物質がみられ、髓質には鬱血がかなり著明であつた。

實驗No. 41. 3 カ月半に12回注入、3 カ月半後結石陰影を認めた。尿 pH 7.2~7.5, 蛋白(一), 左腎は 7.2 g で軽度の腎盂擴張像を示しその内容は透明で細菌培養(一)であつた。各腎杯に黄褐色の腎砂を認めた。右腎は、7.25 g で肉眼的にも組織學的にも變化は殆ど認められない。左腎も組織學的に變化に乏しく軽度の血行障害以外殆ど異常を認めない位であつた。副鼻腔の變化は前者と同様軽度の慢性副鼻腔炎であつた。

他の實驗例には何れも結石を認めず肉眼的、組織的變化も大同小異であつた。これらの腎砂は何れも前實驗のそれと同じく磷酸鹽よりなつていた。その結石核の電子顯微鏡寫真はNo. 10及No. 41に細菌を認めず、No. 11, 12は細菌があつたが、葡萄球菌とは形状の異つたものであつた。

以上の實驗で結石の形成をみたものに高度の水腎症がおきたものもあるが、これは結石が形成されてから剔出するまでに1~3カ月位の期間があつたので結石による通過障害により余計に増進されたためと考えられる。比

較的早期に剔出したものでは強い水腎症はおきていなかった。一般にこれらの實驗に於ては狭窄の有無及程度が結石の形成に大きな影響を及すものと考えられる。これは狭窄を作らなかつた腎に結石をみなかつたことから組織所見からも推察される處であつて、柳下²⁶⁾ (1931) が腎盂内に細菌を注入して結石を作つた實驗報告でも強調している通りである。最近和泉等は私と全く同じ方法で病巣感染による實驗を行つてゐるが、それによると尿管の狭窄を施した片腎に於ては72.7%に結石、石灰沈着乃至結石發症を認めたのに對して、巣感染のみの影響を受けた片腎では27.3%にしかこれらの現象が起らなかったといつてゐる。

巣感染により結石の形成をみる場合にも結石發症説が當てはまるのではないかという考えは、組織所見からみても又後の葡萄球菌毒素による實驗からも想像される處で適當な尿の停滯により結成形成が助長されるものと考えられる。

小 括

葡萄球菌の頻回注入による副鼻腔感染で、10例中3例に腎砂の形成をみた。組織所見及電子顯微鏡所見よりみて血行障害による結石發症が發生要因ではないかと考えられる。

實驗 4 一側尿管に狭窄を作製したのみの腎結石形成實驗

以上2つの實驗の對照として左側尿管を絹絲で縛り狭窄のみを作り細菌の靜注又は副鼻腔感染を行はなかつた例は10例である。その10例中3例に結石形成をみたがその中2例に腎尿の培養によりグラム陰性の球菌及桿菌を認めた。次にその3例について簡単な所見を述べてみると

實驗No. 31. 狭窄手術後1カ月半でX線上、結石陰影を認めた。尿 pH 8.2, 蛋白(+)。左腎は 9.1 g 右腎は 7.2 g, 左腎盂は中等度に擴張し、髓質は貧血性であるが皮質には變化が少い。擴張せる腎杯に腎砂が附着している。腎盂内容の培養(一)、組織學的には余りとりあへる程の變化はなかつた。

實驗No. 43. 狭窄手術後2カ月でレ線上結石陰影を認めた。3カ月後殺して検査した。尿 pH 8.4, 蛋白(一) 左腎は 11.3 g, 右腎 7.3 g, 左腎盂は中等度に擴大し中にゼリー様の粘稠な内容がありその中腎砂が混ざつてゐた。肉眼的には殆ど變化を認めない。尿管は結紮部より上部は擴張し高度の通過障害があつた。腎盂内尿を培養しグラム陰性の双球菌を検出した。右腎は大體正常であるが、肉眼的に處々に出血巢を認めた。組織所見と

←第1図 実験No. 7.
3ヵ月後左腎結石陰影

第2図 No. 7. 剔出左→
腎(上部及び下部の腎
杯に結石が認められる)

←第3図 No. 10, 5ヵ月
後結石陰影

第4図 No. 27. 小結石

第5図 葡萄球菌静注後尿中に見られた球石

第6図 葡萄球菌毒素注射後の
1時間後の尿中の球石

第7図 葡萄球菌静注後，ポーマン氏
嚢内の膠状小体

第8図 葡萄球菌毒素注射後
ポーマン氏嚢内の膠状小体

第9図 葡萄球菌毒素注射後墨汁を注射した腎(右)
左は対照(真黒に墨汁が入っている)

第10図 実験No. 7の電子顕微鏡
写真 3500×

第11図 実験 No. 43の電子顕微鏡
写真 桿菌が認められる 3500×

しては糸球体の鬱血，尿細管の擴大，尿細管上皮の萎縮等で濁濁腫脹は見當らなかつた。

實驗No. 44. 3カ月半で結石陰影を認めた。4カ月で殺して検査した。pH 7.8~8.2, 蛋白(+)。左腎は9.8gで表面は粗雑，上極の皮質に2コ蠶豆大白色の硬い結節を認めた。腎盂は中等度に擴張し實質は壓迫萎縮をうけている。腎盂内容は茶褐色ゼリー様でその中に茶褐色の結石が數コあつた。右腎は8.2gで肉眼的にも組織上にも異常はない。培養により左腎盂内容よりグラム陰性桿菌，右腎よりも同様な桿菌を検出した。左腎の組織所見は被膜下の部分に全般に亘り壓迫症状著明で，糸球體，尿細管は殆ど構造を認め難い程であり，處々に細胞浸潤があつて，2カ所に硬塞の像はあるが壊死に陥つた處はない。然しその他の皮質及髓質には著變なく，何かの原因で部分的に強く循環障害が現れているのが特徴であつた。

小 括

對照として行つた狭窄のみを施した例にも約30%に結石の發生をみた。これらの結石をみた3例の中2例に尿中から細菌を培養し得た。Hryntschakも彼の實驗中1例にこの様な對照例に結石をみている。然しApostolis等の追試では對照例には1例も結石をみない。一般に家兎の尿中からは細菌を検出し難く靜注を實施中のものにも培養できないものが多い。この細菌が狭窄手術操作中に偶々感染巢を作つてしまつたものか或は他の原因で尿中にまぎれこんだものかは分らない，組織所見も一定でなくその原因は捕え難いが，尿の停滯は結石發生の最大要因であるから，そこに何等かの要因が加われば結石を形成するであろうことは想像がつく。今後の研究にまつ問題である。

實驗 5 細菌による結石核形成の研究

Boschamer²⁴⁾ (1932) は Hellström と同じく「葡萄球菌石」という論文の中で葡萄球菌による尿石の成立機轉について一つの見解を發表している。彼は細菌による尿石，特に葡萄球菌による結石の際は從來言われている様に單なる細菌塊が核を形成するというのではなく細菌によつて生じた蛋白融解産物が細菌と共に結石核を形成立すると主張している。彼はこの事實を實驗的に證明するために次の如き實驗を行い，その裏付けとしている。即ちフィブリノーゲン液なるものを作つてこれを一種の滲出液とみなし，これに葡萄球菌其他數種の細菌浮游液を加えて一時間孵卵器の中に放置した後，試験管底にできる沈澱物を結石核に相當する物質であるとみなした。その沈澱物を染色してみると線維性の構造を示し個

々の線維は密に細菌で塊つており特に線維の交叉部位に細菌が多數に認められるといつている。この沈澱物は葡萄球菌では5倍~10倍の稀釋度で陽性に現れるが，大腸菌では成績が一定せず，他の細菌（連鎖球菌，綠膿菌）では沈澱をみなかつたと報告している。彼はこの形式が細菌性尿路結石のすべての場合に當てはまるものではないと斷つてゐるが，葡萄球菌による尿石の場合には，本實驗でみられた様に腎及腎盂の炎症による滲出液の沈澱物が細菌塊と共に核となり，これに鹽類の沈澱が附着して増大するという形をとるものと考えている。この考えは，以前に唱えられた單なる細菌塊そのものが核となるという考え方と比較すれば有機物の重要性を強調したもので首肯される點が多いのではあるが，葡萄球菌にのみ起つて他の細菌では起らないという點は十分に説明がつかない。私はその信實性を確めるために本實驗を追試してみた。その方法は，28%の硫酸マグネシウム溶液1分と血液3分とを混合し遠心沈澱してフィブリノーゲン液を作る。これに葡萄球菌，連鎖球菌，大腸菌，綠膿菌の各々をリンゲル氏液1.0ccに對し1白金耳の割に浮游液を作り，先のフィブリノーゲン液の5倍，10倍，15倍，20倍の各稀釋液と混じて，37℃の孵卵器に1時間放置した後，底にできた沈澱物をみるのである。

この方法で結石症患者尿より分離した各細菌を用いて上述の方法で實施してみたが，葡萄球菌に於ては10倍及15倍のものに沈澱を認めたが他の細菌でははつきりした沈澱物はできなかつた。然もその沈澱物を Hämatoxylin-Eosin 染色及 Gomori 染色で染めて調べたが彼の云う様な線維性の構造はみられず又細菌も殆んど染まらず唯無構造の蛋白様沈澱物を認めるのみであつた。

尿路結石の形成に於て有機物質の果す役割の重要性については今更いうまでもなく，齋藤の詳細な研究の中でも述べられている。然し有機物質が果す役割は複雑で，この様な簡単な實驗では一定した成績が得られないのは當然なことと考えられる。細菌による炎症性結石が形成される場合この様な形で有機物質が關與するということは當然考えられることで今後大いに研究を要する問題である。

實驗 6 葡萄球菌毒素による腎血管の選擇的痙攣に関する實驗

從來特に小兒科領域に於て “Symmetric Cortical Necrosis” として知られている腎疾患があるが本症は一般に一種の毒素血症によるものと考えられている。Glynn²⁸⁾ (1937) Thal²⁹⁾ (1955)等は その原因として葡

葡萄球菌毒素が有力であると考え実験的に証明している。特に Thal は黄色葡萄球菌毒素液を家兎の静脈内に注射した處、腎血管に選擇的に血管痙攣がおり血流の一時的停止が認められ、更にインドインクを耳静脈より注射して對照例と較べて明らかに腎の黒化度が異なることを確めている。尿路結石が腎血流の循環障害によつて起り得ることは Gray³⁰⁾ (1935) その他の實驗があり本邦でも安田³¹⁾ (1944) が報告している。安田は腎動脈の一部を結紮して1~2ヵ月後に57.2%に該側腎に結石形成を認め、尿管管殊に集合管上皮細胞の變性剝離及びこれに續發する圓柱形成、石灰沈着更に集合管内小結石形成がその成因であるといっている。Koch は彼の結石發症説が腎の循環障害によつて起ることを説き、國分はこれを追試してその病理所見からその原因をやはり循環障害によると結論している。以上の事實から考え合せてみると葡萄球菌による腎結石發生の場合も毒素の影響が多分に存在するだろうと考えて本實驗を追試してみた。

實驗方法

葡萄球菌毒素は傳染病研究所より提供された黄色葡萄球菌寺島株より作ったものを使用した。本毒素液の力價は溶血價で128倍で、Thal の使用した葡萄球菌 Wood 46株の毒素液は236倍の溶血價であつたのに較べるとかなり低い價である。注射の際は本毒素液を生理的食鹽水で10倍に稀釋して使用するのであるが、Thal は多數の實驗によつて適當な使用量を決めている。それによるとプロキロ 0.6cc が最良で 0.2cc 以下では痙攣は起らず、0.8cc 以上では動物は30分以内に死亡すると述べている。私は寺島株の力價が Wood 株の約 $\frac{1}{2}$ の値であるので1.0~1.5cc とした。實驗動物は2.0kg 以上の健康成熟雄性家兎を用いた。

エーテル麻酔により開腹し右腎を周圍組織より十分に剝離露出しておく。10倍稀釋毒素液を耳静脈より注射し腎動脈の搏動及腎の色を觀察し1時間後及2時間後に空氣栓塞で殺して檢索した。又毒素液注射1時間後、耳静脈より2倍に稀釋した墨汁10ccを注射し黒變する狀態を觀察した。

成績

毒素液注射約20~30分後に腎動脈の搏動が微弱となるのが認められたが停止というのは見られなかつた。腎動脈の痙攣、腎の高度のチアノーゼ或は腎容積の膨大という様な現象は肉眼的には認め得なかつた。60~90分後に墨汁を注入してみると他の臓器及尿管は直ちに真黒に變化するのに比べて、腎は斑點狀の黒變は僅に見られるが

全體として黒くなることはなかつた。一方對照として毒素液の代りに1時間前に生理的食鹽水を同量注射したものは、墨汁注射後他の臓器尿管と同様に腎も直ちに黒變するのみがみられた。この現象は明らかに、毒素による血管の痙攣のため腎血管に高度の循環障害のおきたことを示すものである。毒素を注射した腎の組織學的變化は注射後1時間目のものよりも2時間目のものに變化が強いのは當然であるが、全體的にみて皮質髓質は共に輕度の充血を認めるが、皮質の尿管管上皮は一般に瀰漫腫脹を呈し一部に空胞形成、類壞死の像が認められる。鬱血の程度は左側より右側に著しい。又糸球體の變化も鬱血が著明で係蹄細胞の上皮は瀰漫腫脹著しくその爲壞死には陥つていないが構造が全く不明になっている。

小 括

Thal の論文をみると Toxin 注射後約20分にして腎は突然腫脹し始め正常な赤色が濃くなり始める。そして數分後には腎は正常の大きさより $\frac{1}{3}$ 位肥大し強いチアノーゼを呈する。腎静脈は全長に亘つて痙攣狀態になり腎動脈の搏動は停止し60分後も尚この狀態がみられ、一方その他の臓器には何の變化もみられなかつたと述べている。私の實驗例に於ては彼の述べる様な強い變化はみられなかつたが、これは Toxin の力價の相異によるものかもしれない。然し墨汁を注入すると對照とは明らかに相違して高度の血行障害を現した。實驗に使用した Toxin 量で墨汁を注射したものは何れも死亡したが、Toxin 注射のみのものは $\frac{1}{3}$ は生存した。

實驗 7 葡萄球菌毒素が蛙の糸球體血行に及ぼす影響について

國分⁴⁾は蛙の糸球體血行を顯微鏡下に觀察して、下肢壓挫、スルファピリジン注射等のストレスが生體に加わつた時の變化を報告している。私も前の實驗で葡萄球菌毒素が家兎の腎血管に選擇的に作用して痙攣をおこさせることを述べたが、この事實を更に確認するために蛙を用いて實驗を行った。

Hill, McQueen, Richards 等が1937年に發表した方法を後に田村³²⁾、宮村等が改良した方法を用いた。方法の詳細は國分の論文にあるので省略するが、20g 前後のとのさま蛙 (*Rana nigromaculata*) を使用し出血を出来るだけ避けるために電氣燒灼器で開腹して腎を慎重に剝離露出し、濕つた棉花を挿入して出来るだけ水平にし、プロジェクターを用いて強い光線を當てて顯微鏡下に觀察した。麻酔には10%ウレタンを使用し顎下淋巴囊に0.5ccを標準として注射した。使用した葡萄球菌

菌毒素液は先の實驗に使用したものと同一傳染病研究所より提供されたものである。本毒素液を種々の割合に稀釋し、その 0.3cc を頸下淋巴囊内に注射した。別に生理的食鹽水を同量注射して對照とした。注射前に腎を露出して固定台上に固定した蛙を食鹽水で濕した綿花で被い一時間放置して手術による影響を排除する様に努めた。注射開始前糸球體の數を數えて、急速、緩徐、停止の3つに分けて注射後時間を追つて數を調べた。

實驗成績

實驗操作に際して注意することはウレタンによる麻醉の程度と、腎を露出する迄の操作で出血させないことである。ウレタンの量は田村等の論文にも又國分の論文にもあるが、0.5cc～1.0cc がよい。2.0cc となると麻醉が深すぎて血流障害を起してくる。私は 0.5cc～0.8cc としたがこの位が適當で特に麻醉による障害を認めなかった。操作中の出血は實驗には、致命的で少し出血が多いと全然血行が停止してしまう。然しこの場合も一時間もすると恢復してくるのが普通である。毒素液の濃度は4倍、6倍、10倍の3種類を行つたが、表にある如く4倍では少し強すぎて6倍～10倍が適當であつた。その成績は次の表に示す通りである。田村等によると可視糸球體の數は約60位と云うことであるが、私の實驗では30～50の間であつた。

表(1)(2)に示す如く食鹽水注射により明らかに血行の改善がみられる。これに反して、Toxin の注射では何れの濃度によるものでも明らかに血行障害を來す。濃度による差異は著しい相異は認められないが、4倍稀釋によるものでは著しく衰弱して翌朝死亡したものもある。6倍～10倍稀釋では翌朝も死亡するものはなかった。Toxin の注射は注射直後に於ては刺戟となるのか、糸球體血行の改善がみられるものもあるがすぐに著明に減少してくる。6倍～10倍の稀釋では概ね5分～10分後に $\frac{2}{3}$ 、20分後 $\frac{1}{2}$ 、30分後に $\frac{1}{3}$ 、60分後には $\frac{1}{10}$ 位となる傾向を示す。4倍稀釋では更に強く20分で $\frac{1}{2}$ 、40分で $\frac{1}{3}$ 位となり急速に血行障害が増加する。

(1) 食鹽水注射による影響(I)
(ウレタン 0.4cc)

	急 速	緩 徐	停 止
PM1.00 (腎露出後40分)	27	21	5
1.15	食鹽水0.35cc注		
1.30	26	20	5
2.00	33	12	5
2.30	33	12	5
3.00	33	11	4
4.00	35	10	4

(2) 食鹽水注射による影響(II)
ウレタン 0.5cc麻醉

	急 速	緩 徐	停 止
PM3.30	18	10	3
食鹽水 0.4cc注			
PM4.00	17	8	3
PM4.30	19	7	3
PM5.00	22	5	2
PM6.00	23	4	2
PM7.00	22	5	2

(3) Toxinによる影響(I)
(ウレタン 0.5cc)

	急 速	緩 徐	停 止
PM 6.0	13	10	3
10×Toxin 0.25cc			
PM6.30	5	10	8
PM7.30	3	4	20
PM8.30	3	6	20

(4) Toxin による影響(II)
(ウレタン 0.5cc)

	急 速	緩 徐	停 止
PM5.40	10	12	8
PM6.40	12	8	5
PM6.45	10×Toxin 0.25cc		
PM6.50	4	6	16
PM7.20	0	1	26
PM8.30	2	1	22

(5) Toxin による影響(III)

	急 速	緩 徐	停 止
PM6.45 (術後60分)	35	3	4
PM 700	4×Toxin 0.3 cc		
PM7.05	22	15	7
PM7.15	10	22	12
PM7.30	15	20	8
PM8.00	3	13	27
PM8.30	1	4	38
(註) 元氣なく翌朝死亡してた			

(6) Toxin による影響 (Ⅳ)

	急	速	緩	徐	停	止
PM4. 00 (術後60分)	33		12		5	
PM4. 15	6 × Toxin 0.3cc					
PM4. 20	39		6		9	
PM4. 35	19		9		26	
PM5. 05	12		14		27	
PM5. 55	8		15		31	
PM6. 30	6		10		33	

(7) Toxin による影響 (Ⅴ)

	急	速	緩	徐	停	止
PM2. 30 (術後90分)	16		4		4	
PM2. 40	6 × Toxin 0.3cc					
PM2. 50	14		5		5	
PM3. 00	14		7		3	
PM3. 20	9		12		5	
PM4. 20	4		12		7	
PM5. 20	2		7		15	

以上の結果を先に発表された國分の報告と較べてみると出血、下肢壓挫、トリアノン注射等の結石發症をおこすストレスと全く同様に葡萄球菌毒素に於ても明らかに著しい絲球體血行の障害を起すことが認められる。

實驗 8 變形菌注入による膀胱結石形成に関する實驗

膀胱結石は古くより知られた疾患でありその實驗的研究も多數報告されている。膀胱結石は一般に異物の存在や前立腺肥大、膀胱頸部疾患、尿道狹窄等による尿流の停滯が永く續いた時以外には原發性に出來難いと考えられている。感染と膀胱結石との關係は腎、尿管におけるよりも弱いものと考えられ、Guyon も膀胱内に細菌を注入したのみでは膀胱結石となることはないといっている。然し尿のアルカリ化は重要な因子と考えられておりその意味では尿素分解菌の感染は大きな意義をもつものである。Hagar and Magath³³⁾ (1928)の實驗は細菌感染により惹起した膀胱結石として廣く知られているが、Davolas¹⁶⁾ (1948) は尿のアルカリ化に注目し Hagar and Magath 等と全く同じ構想で實驗を行った。結石患者より得た尿素分解菌たる變形菌を作用し、前準備として藥品により膀胱粘膜上皮に損傷を起させた後、變形菌の浮游液を注入して實驗的に膀胱結石を作ること成功した。彼は50羽の家兎を3群に分け、第1群はサルチル酸アルコールと變形菌の注入を行い、第2群は細菌注入のみ、第3群はサルチル酸アルコール注入のみを行つ

た。そして第1群にのみ10例の結石形成をみたと報告している。結石形成迄に要した時日は概ね60日であつた。

私は先に葡萄球菌を用いて實驗的に腎結石を作ること成功したが、膀胱にも同様に細菌感染による結石を作らんとして變形菌注入による實驗を行ったが結果は陰性であつた。

實驗方法

體重 2.0kg 以上の健康雄性成熟家兎を用いた。豫め1000倍のサルチル酸アルコールを毎日 2.0~ 4.0cc宛ネラトン氏カテーテルで膀胱内に注入して3日~5日後に24時間普通寒天に培養した變形菌の濃厚浮游液を5日間隔で3~5cc注入した。變形菌は膀胱結石患者より得たものを使用した。時々膀胱尿の培養並に顯微鏡的検査等を行い、更にレ線により膀胱結石形成の有無を調べた。

實驗結果

最初の4例はサルチル酸アルコール注入後何れも血尿及下痢で死亡したので以後注入量を減らし 2.0cc~ 3.0ccとした。前述の方法で2~4カ月間に亘り15例に行つたが1例も結石を認めたものはなかつた。實驗終了後空氣栓塞にて殺して検査したが、肉眼的には膀胱粘膜の肥厚が全例に認められ、一部には Cystitis cystica とも云える囊胞形成がみられた。又一部に強い局部的壞死像を認めたものもあつた。尿蛋白の所見としては最初は陽性になるものが多かつたが一時的で漸次少くなり、終始強い陽性を示すものはなかつた。尿pHも比較的に低く變形菌注入後も大體 7.0~ 7.8位の間に特に著明にアルカリ化することはなかつた。組織學的にも一般に變化に乏しく僅に上皮剝離、一部に細胞分裂がみられる位で大部分のものは粘膜下の細胞浸潤も殆どみられない程であつた。Davolas は變形菌の注入により尿のpHが 5.6より 8.2となり著しいアルカリ化がみられたと報告している。確かに尿のアルカリ化は、結石發生の要因となるし細菌感染も深い關係があるとは考えられるが尿の停滯が起らなくては結石は出來難いし膀胱では例え出來ても小さなものは容易に流出してしまうと思われる。實驗動物では尿を適當な時間保持させておくことも中々困難で私の實驗でpHが比較的高くならなかつたのもそこに原因があるとも考えられる。サルチル酸アルコールによる粘膜の損傷が丁度膀胱頸部に適當に出來て通過障害を作れば都合がよいが、そうでないと結石に迄發展しにくいと思われる。この實驗では藥品による粘膜損傷の程度及場所と細菌による炎症とが旨く合致しないと結石は形成され難く多分に偶然に支配されるものと考えられる。

実験 9 細菌感染と粘液多糖類

有機物質が結石形成に主要なる役割を演じるということをし説したのは Ebstein (1884) であるが、その後この考え方は研究上の困難から発展をみなかつた。然るに近年有機物質に関する知識と研究方法の進歩により今や尿石研究の主要問題となりつつある。齋藤²⁾ (1954) は尿石中に含まれる有機物質について詳しい検索を加えその有機物質はコンドロイチン硫酸と推定される粘液多糖類であることを報告している。多糖類が石灰沈着と密接な関係にあることは Engel³⁴⁾ (1952), Baker³⁵⁾ (1953) 等の研究により知られている事実であるが、最近は多糖類と石灰塩の親和性に考慮が拂われる様になった。Howard³⁶⁾ (1951) は骨及軟骨の代謝の研究から粘液糖類はすべての生物學的石灰化の基礎的成分であるとしている。又 Meyer (1952) 等も尿石形成にはコンドロイチン硫酸や他のイオン結合した粘液多糖類の存在が原發すると推定している。Boyce³⁷⁾ (1954) 等は透析と限外濾過と過蒸発とを併用して尿中の總コロイドを測り、尿石患者の平均値は正常値の 5 倍の値を示し、更に電気泳動法により尿石患者の尿中粘液多糖類は著しく増加していることを證明している。

或る種の細菌が多糖類を産生するということは廣く知られた事実であるが、私は尿石症患者より分離された細菌が、かかる作用を有するならば尿路感染と尿石發生との問題に關して新しい知見が得られるのではないかと考え次に述べる方法で實驗したが残念ながら結果は陰性に終つた。

方 法

液體培地であるチオグリコール酸培地を選びこれより葡萄糖及寒天を除いて使用した。

チオグリコール酸培地の組成は次のごときものである。

リスチン……………	0.75 g
寒 天……………	0.75 g
鹽化ナトリウム……………	2.5 g
ブドー糖……………	5.5 g
水溶性酵母エキス……………	5.0 g
カゼイン製ペプトン……………	15.0 g
チオグリコール酸ナトリウム……………	0.5 g
0.1% レサズリン溶液……………	1.0cc
水……………	1000.0cc

この除糖チオグリコール酸培地に 5 日間培養し、シヤンペラン濾過器を通過させて無菌の溶液を作り、その濾

液を實驗に供した。

Ferrante³⁸⁾ (1954) の發表した方法に従い酸性多糖類の檢出を試みた。最初に豫備試驗として沈澱反應により酸性多糖類の有無をみたが檢體に沈澱が起らず、更に本試驗として 1.0cc 當り 10 γ 及び 100 γ のヒアルウロン酸を加えて同じく沈澱反應を試みた處明らかに沈澱があつた。以上の結果檢體（培養濾液）中には酸性多糖類はなく例えあつたとしても 10 γ 以下である。

Butt³⁹⁾ の近著をみると彼は *Pseudomonas* 群を始めある種の葡萄球菌、大腸菌、連鎖球菌はヒアルウロン酸を産生しその英膜中に含まれているヒアルウロン酸は尿中に普通に分泌されるものより著しく高分子量をもつこと及び尿石症患者より得た緑膿菌の 21 株中 20 株が強力にヒアルウロン酸を産生することを發見したといっている。私の檢査した 1 例の緑膿菌では上述の様に酸性多糖類を認め得なかつた。

考 按

細菌が尿石發生に果す役割については、それを重要視する人と反對に過少評價する人とがあるが、然し尿路結石の再發という點では感染が大きな役割を持つていることは多くの人によつて立證されている。

現在最も廣く認められている尿石發生の理論は Lipschütz, Schade 等の異膠質尿説であり、更に詳しい尿石發生の場所の場所と過程とを説明するものとして Randall の石灰板説がある。然し Randall 説は最近その必然性の薄弱さを指摘され、より満足すべきものとして Koch³⁹⁾ の結石發症が提議された。國分は先に Koch 説に詳しい病理學的檢討を加えて現在この説が結石發生の機構を最も明快に説明するものであると推奨している。

Carroll¹²⁾ (1952) は細菌の結石形成に及ぼす影響として、1) 細菌によつておこる腎乳頭の損傷による Randall 斑の形成、2) 細菌が結石核となる場合、3) 尿中の膠質或は結晶質の不均衡、の 3 つをあげている。

Rosenow Jr.⁴⁰⁾ (1940) は 37 例中 24 例に乳頭部石灰化巢の近くに細菌を認めて感染が Randall 斑の前驅條件となることを強調しているが、Randall 自身は石灰板説を唱えた時に細菌の役割を重要視していなかつた。又細菌自體が結石核になるのではないかという考えは結石核中に細菌が屢々認められる點からも充分考慮される處で、この説を唱える人は多數あつた。Eisenstädt⁴¹⁾ (1931) は 55 例の結石の全例に核内に細菌を證明したというが、これは極端な例で實際には先人の報告からみても私の實驗例からみてもそれ程多いものとは思えない。瑞典の

Hellström は1924年初めて“葡萄球菌結石”なる名称を提唱したが、彼は結石核中に葡萄球菌を多数に認めて該菌の感染を有力な原因にあげている。彼の最近の論文⁴²⁾をみると葡萄球菌が尿石形成に果す役割として次の4つをあげている。1)葡萄球菌は結石の有機成分である。(鹽類を溶解した後には大部分が葡萄球菌よりなる有機物を認める)。2)葡萄球菌は腎盂の粘膜に炎症性の變化を起す。(實質には殆ど變化なく腎盂粘膜に上皮の剝離、葡萄球菌を多数に含む石灰の沈着がある)。3)葡萄球菌は結石を促進する尿膠質の障害をひき起す。(葡萄球菌はそれ自體親水コロイドとして又蛋白を含有する親水コロイドを分泌する特殊な炎症をひき起す。4)葡萄球菌は尿素を分解してアンモニアを作る能力をもつ。

以上が彼の長年に亘る研究の要約であるが今回の私の實驗より得た結石の分析からみて一概に首肯出来ないものも多々ある。Boschamer も“葡萄球菌結石”なる論文の中でその成立機轉について考察を加え核形成物質として、細菌及細菌による蛋白融解産物をあげていることは先に述べた通りである。彼の實驗を追試してみたが陰性の結果に終つた。その原因は尚検討の余地はあるが、齋藤の論文を讀んでも尿石核中に見られる線維状物や細菌は少數の例にみられたにすぎないとしている。

この點からみても彼の見た線維状物は必然性のあるものとは思えない。南教授は結石の電子顯微鏡的研究から本法が結石核中の細菌の検出に優秀な成績を示すことを發表されているが、私が南教授の御厚意により實驗で作られた結石の電子顯微鏡寫真をとつていただいたが8例中細菌を認めたものは2例でその細菌も葡萄球菌でないものが多く、核物質構成の際に偶然取込まれたものと考えられる。

近年尿石の形成には有機物質が重要であることが論じられているが、齋藤は結石核中の有機物質について詳しい研究を行い有機物質が結石の形成並びに増大に對して密接な關係のあることを證明した。そして Koch 説をとりあげて、膠質小體が有機物質を含有することよりみて、結石發症が尿石形成の上に大きな役割を果す證據となることを論じている。更に國分は Koch 説に病理組織學的な検討を加えて現在の處尿石形成の場所と成立過程とを説明する最良の説と推奨している。私は葡萄球菌を靜注した際に注射後2～3時間の尿中に Koch の球石と思われるものを多数に見出した。又その時には明に見出し得なくとも一晩尿を放置し翌朝再び調べると多数見出した経験もある。この事實は細菌感染の場合にも結石發

症説をあてはめることが出来ると考える根據となるものである。Hryntschak と同様の實驗は Suby⁴³⁾ も行つて高率に腎結石の形成をみている。彼はこれを尿素分解菌による尿のアルカリ化と尿の停滯とに歸している。又 Apostolis and Deliveliotin²²⁾ は Hryntschak のこの實驗を追試した時 Penicillin を加えて注射したものには全く結石の發生をみず組織標本でも何等の變化もなかつたこと及狭窄を作らなかつたもの或は狭窄のみを施したものに結石をみなかつたことから、この實驗による結石形成の原因は細菌自體の作用にあると強調している。

Hryntschak は葡萄球菌の靜脈内注射による實驗で作り得た腎砂を詳細に調べて核を構成する小粒子は常に彼の名附けた原發小體 (Primäres Körperchen) からなり、定型的結晶より構成されるものではないことを論じている。即ち中心をなすものは常に明暈でかこまれた仁よりなり少し大きなものは玉葱様の層状物であつた。この原發小體が數箇集まつて大きい球石 (Sphärolith) を作ることもあり、球石を溶解して染色すると各層に到る處原發小體が見出されるという。彼の原發小體の中心部は細菌や上皮ではなく電氣的に二極性を有する蛋白或は膠質沈澱物と考えている。彼は人間の尿石をも同様に検査した處、實驗的に作られた結石の構造と全く同じであることを發見した。この Hryntschak と同じ様な考え方は他にもみられるが、Hammarsten⁴⁴⁾ (1945) はサルファ劑結石の研究で尿中に青色に輝く滴状物を認め、これを Micelle と命名して結石核を構成するものであるといっている。この2人の論文を検討してみれば Hryntschak のいう原發小體は Koch の膠質小體と球石とを併せたものであり、球石というのは Koch の小石であると思われる。又 Hammarsten の云う Micelle なるものも Koch の膠質小體と考えられ、更にその後の發育に對する考え方も Koch と同様であることがわかる。

結石發症という現象は Koch も言っている様に尿石症の場合に限つておこるものではない。本邦に於ける Koch 説の追試者である齋藤、國分、大辻⁴⁵⁾等の論文にもある通り、生體にある種のストレスが加わつた時に起る現象で結石發症の起ることの多い割合に結石の形成の少いのは、例え發症がおきてもそこに尿の停滯、尿膠質の變化等が加わらなければ、そのまま流出してしまうことによると考えられる。私の實驗に於ても狭窄を施した側にのみ結石が陽性に現れたのはその間の事情を物語るものと思われる。

病巣感染と尿石發生に關し Hollström, Boschamer 等は有力な關係があるとしている。Rosenow and Meisser は犬の齒髓に尿石症患者より得た連鎖球菌を接種して實驗的に腎結石を作り得たことを報告している。彼等の實驗は從來深い因果關係ありと考えられていた事實に實驗的な裏附を與えたものとして有名であるが、彼等はその原因に細菌の特異的臓器親和性を強調するのみでその成立機轉には充分なる説明を加えていない。Hryntsachakはこの實驗を追試して全く陰性の結果に終りその實驗を否定した。病巣感染が腎に影響を與えることはアンギーナ腎炎等の事實からよく知られていることであつて、宇佐美教授⁴⁶⁾の教室12年間に於ける腎疾患の統計でも腎疾患 509名中 189名 (36.64 %) は細菌感染が原因であるといつている。岡林教授は家兎の副鼻腔に連鎖球菌による感染巣を作る事により實驗的に瀰漫性糸球體腎炎を發生せしめることに成功した。然し葡萄球菌による實驗は比較的少く Glahn 等⁴⁷⁾(1935)は葡萄球菌毒素により巢狀腎炎の意味での糸球體腎炎は形成したが瀰漫性のものは作り得ないと言ひ、後藤も同様な報告をしている。後藤⁴⁸⁾は葡萄球菌を使用して廣範な實驗的腎炎に關する論文を發表しているが、それによると慢性皮下膿瘍を作つたものに最も糸球體腎炎に近い病像を認めている。組織的變化は何れも軽度で無免疫家兎では主に尿細管に、免疫家兎では糸球體に何れも變性と循環障害の形の變化を認めたにすぎない。私の實驗で認められた組織變化も概ねこれに一致し、左側に狭窄を施したものはそれによる種々の程度の壓迫萎縮が附加されている。特に結石を認めたものに變化が軽度であつたのは、余り強い壓迫萎縮を起した腎ではもはや結石發症も尿膠質の變化も起し得ないためであらう。後藤は慢性膿瘍家兎に最も腎炎に近い病像をみたことから、腎炎發症には感染の程度の弱い慢性の経過をとるアレルギーを重要因子と考えている。これを結石發症の見地からみると、Koch もその原因を腎の循環障害によるものとしているし、これを追試した國分も同様な結論を得ている。これらの事實を考え合せれば副鼻腔感染の様な弱い感染から起つた腎結石はToxinによる循環障害ということが原因に擬せられる。腎の循環障害と石灰沈着との關聯は腎硬塞の實驗等から古くから知られた事實であるが、これを腎結石に結びつけたのは Gray (1935) で、腎動脈の一部を結紮して15%に腎結石を、30%に腎の石灰化を認めた。安田 (1944) もこれを追試し、57.2%に腎結石を認めこの原因を循環障害による尿細管上皮細胞の變性剝離、これ

に續發する圓柱形成、石灰沈着によるものとしている。

葡萄球菌毒素が腎血管に作用して循環障害を惹起することは Rigdon, Glahn 等も實驗しているが、臨床的にも小兒科領域の Symmetrical Cortical Necrosis と言われる疾患は葡萄球菌毒素が原因であろうとされている (Glynn, Novasequez, Thal)。Thal はこの問題について詳細な實驗をしているが、彼によると一定條件で一定量の葡萄球菌毒素の注射をうけた家兎及び其他二三の動物は規則的に腎血管の痙攣と虚血とを示した。そして抗毒素を加え或は加熱によつて無毒化したToxinではこの現象がみられなかつた。この痙攣は3~6時間續くが2日後には正常に戻る。更に毒素は腎血管にのみ特異的に作用し、他の臓器には全く影響を示さない事が墨汁注入によつて確められた。この實驗は結石發症の見地から非常に興味あるもので、私も Thal の方法に従つて實驗を試み、明に毒素液が腎血管に選擇的に作用することを確認した。唯私の實驗では使用菌株の力價の相異のためか、彼の述べる程定型的な痙攣は起らなかつたが、墨汁注入により、明に腎に強い血行障害が起つている事を確認した。然もその際尿中に多數の球石を認めた。この毒素液による作用は蛙の糸球體血行の觀察でも同じように確認せられた。動物特に蛙の様な下等動物と人間の場合では多少の相異があらうが、大體一致するものと考えてよいものと思う。

Koch の云う様に結石發症が腎の循環障害により起るものならば葡萄球菌毒素によるこの現象は實に定型的な結石發症の要因といふことができる。

葡萄球菌の感染による腎結石發生の成因については Hellström 等が唱えた様な機轉で結石が形成される場合も確かに存在すると思う。然し結石核中に細菌の集塊をみたり、炎症による沈澱物により結石梁が作られたりする例は必ずしも多くはないのであつて今一度別な角度から眺めてみる必要がある。そこで Koch 説の立場から葡萄球菌感染と結石發生について考慮してみると、靜注の場合でも、巢感染の場合でも先ず Toxin による腎の循環障害がおき次いで結石發症が起り、尿の停滯や、尿膠質の變化、自律神經の異常等の要素が組合されると結石に迄發展するということになる。私は實驗、3の腎で Koch の結石發症像を組織學的に證明しようと苦心したが、これを見發することが出来なかつた。この事は實驗動物屠殺の時期と、腎に結石發症の認められる時期とが一致しなかつたためと解している。恰も昭和32年日本泌尿器學會總會に於て、金澤大學黒田教室から私の實驗3の追試

が発表せられたが、私の見出し得なかつた尿管中の球石をみごとに発見されていた。これは私の上述の見解に有力なる證據を提示されたものであり喜びにたえない。

膀胱結石の場合は腎結石と較べると細菌感染の意義はかなり薄いものと考えられる。Hagar and Magath や Davolas が變形菌を使用して膀胱結石を作ること成功しているが、この際もサリチル酸アルコールによる適当な炎症というよく準備された状態が必要で、單なる細菌注入のみでは結石形成に至らない。Vermeulen⁴⁹⁾

(1954) は6種の細菌を使用し、細菌の種類によつて結石形成が促進されるのか或は抑制されるのかをみたが、その間に何の因果關係も證明することはできなかった。尿素分解菌でも結石の發育促進に特に役立つとは云えないとしている。膀胱の場合には細菌感染自体には意義が少く、尿の停滞の方に意味があるとも云えるだろう。

結 論

(1) 尿石症の感染菌としては葡萄球菌が最も多く且尿素分解菌としても重要で、次で變形菌、大腸菌が重視される。

(2) 治療薬品としては Chloramphenicol が最も優秀で Aureomycin, Terramycin, Streptomycin これに次ぐ。

(3) 葡萄球菌の靜注により家兎に50%に腎結石を作り得た。その際尿管に豫め狭窄を作ることが必要である。

(4) 葡萄球菌の靜注の際結石發症が認められた。

(5) 家兎の副鼻腔に葡萄球菌による感染巣を作り33%に腎結石の發生をみた。その際も一側尿管の狭窄が必要である。

(6) 葡萄球菌感染による腎結石形成の際、腎の變化は循環障害を特徴とする比較的輕微な變化であつた。

(7) 葡萄球菌結石の核形成機轉に關する、Boschamer の實驗を追試したが陰性に終つた。

(8) 葡萄球菌毒素を家兎に注射して選擇的に腎血管に痙攣の起るのをみた。

(9) その際に著明な結石發症の起るのを認めた。

(10) 蛙腎を顯微鏡下に觀察して葡萄球菌毒素が絲球體血行に著しい影響を及ぼすことをしつた。

(11) 家兎膀胱内に薬品による炎症を起させた後變形菌を注入したが結石を作ることにはできなかった。

(12) 尿石症の感染菌が酸性多糖類を產生するか否かをみたが、陰性の結果に終つた。

(13) 葡萄球菌感染による尿石發生の場合にも Koch

説が成立することを述べた。

擧筆するにあたり恩師原田教授の終始御懇篤なる御指導と御校閲に衷心より感謝致します。教室員諸兄特に井上博士の御援助並びに横須賀共済病院桑原院長の御教示及び三菱横浜病院村井院長の御厚配に深く感謝致します。なお本研究は昭和29~31年度の文部省科学研究費にまつ事大であつた。記し以て謝意を表する。

文 献

- 1) Hellström J.: Acta Chir. Scand., 57, Supple, No. 6.
- 2) 井上: 日泌尿会誌, 44, 111, 1953.
- 3) 齊藤: 日泌尿会誌, 45, 589, 1954.
- 4) 国分: 日泌尿会誌, 47, 649, 1956.
- 5) Schulte T.L.: J. Urol., 45, 733, 1941.
- 6) 黒川: 日泌尿会誌, 41, 84, 1950.
- 7) 岩田: 日泌尿会誌, 41, 84, 1950.
- 8) 石井: 皮膚と泌尿, 12, 57, 1950.
- 9) 南: 日泌尿会誌, 46, 514, 1955.
- 10) Lett, H.: Brit. J. Urol., 8, 205, 1936.
- 11) Chut, R.: J. Urol., 44, 590, 1941.
- 12) Carrol, G.: J. Urol., 68, 88, 1952.
- 13) Coppridge, W.H.: J. Urol., 49, 153, 1943.
- 14) Twinem, J. Urol., 37, 259, 1937.
- 15) Suby, R.H.: J. Urol., 44, 590, 1941.
- 16) Davolas: J. Urol., 49, 639, 1943.
- 17) 黒川: 日泌尿会誌, 46, 415, 1955.
- 18) Raabe: Dtsch. med. Wschr., 80, 1730, 1955.
- 19) 長谷川: 治療, 34, 963, 1952.
- 20) 鳥居: Chemotherapie, 2, 212, 1955.
- 21) Hryntschar Th: Zschr. f. Urol. Chir., 40, 211, 1935.
- 22) Gomori: Am. J. Clin. Path., 661, No. 7, 1950.
- 23) Apostolis, A., and Deliveliotis: J. d' Urol., 62, 680, 1956.
- 24) Rosenow and Meisser: J. Iowa Med., 15, 297, 1925.
- 25) 岡林: 東京医事新誌, 3118, 172, 1939.
- 26) 柳下: 日泌尿会誌, 19, 387, 1930.
- 27) Boschamer: Münch. med. Wschr., 49, 1951, 1932.
- 28) Glynn: Am. J. Path., 13, 593, 1937.
- 29) Thal, A.: Am. J. Path., 32, 233, 1955.
- 30) Gray, J.: Brit. J. Surg., 23, 458, 1935.
- 31) 安田: 日泌尿会誌, 36, 345, 1944.
- 32) 田村他: 医学總報, 第1巻, 第3冊, 養徳社.
- 33) Hagar and Magath: J. A. M. A., 90, 266, 1928.
- 34) Engel, M. B.: Arch. of Path., 53, 339, 1952.
- 35) Baker, R.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.,

- 83, 281, 1953.
- 36) Howard J.E.: J. Urol., 72, 999, 1954.
- 37) Boyce W.H.: J. Urol., 72, 1006, 1954.
- 38) Ferrante, N.: J. B. C., 209, 579, 1954.
- 39) Butt: Etiologic Factors in Renal Lithiasis, 1956.
- 40) Rosenow Jr. E. C.: J. Urol., 44, 19, 1940.
- 41) Eisensfädt J.S.: Surg. Gynae. Obst., 53, 730, 1931.
- 42) Hellström J.: Butt: Etiologic Factors in Renal Lithiasis., 1956.
- 43) Suby H. J. and Suby R. M.: J. Urol., 57, 995, 1947.
- 44) Hammarsten G.: J. Path. & Bac., 57, 375, 1945.
- 45) 大辻: 日泌尿会誌, 48, 1, 1957.
- 46) 宇佐美: 日内会誌, 39, 201, 1950.
- 47) Glahn: J. Exp. Med., 61, 1, 1935.
- 48) 後藤: 名古屋医学, 71, 97, 1956.
- 49) Vermeulen, C.W.: J. Urol., 72, 761, 1954.
-