

琉球大学学術リポジトリ

[総説] 尿路結石の基礎と臨床

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小川, 由英, Ogawa, Yoshihide メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015927

尿路結石の基礎と臨床

小川由英

琉球大学医学部泌尿器科学講座

Basic research and clinical implication in urolithiasis

Yoshihide Ogawa

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus
Okinawa 903-01 Japan

Oxalate is well known to exert a very important effect on urinary calcium oxalate saturation. There are a variety of factors which influence the urinary concentration of oxalate, calcium, and other stone-related substances. In addition, there is a diurnal variation in the saturation of urinary calcium oxalate. Oral intake of oxalate-containing food increases urinary oxalate excretion in three ways, i. e., direct oxalate absorption, endogenous metabolism from vitamin C and glycolate. The latter path seems to be most important. Magnesium and citrate salts are shown to have inhibitory activity against stone formation, in particular, alkaline salts being more potent. It is hard to predict the level of calcium-oxalate saturation using single parameters. Hypomagnesiuria, a high Ca/Mg ratio, and hypocitraturia were previously believed to be associated with stone formation, but these risk factors seem to be less associated with stone formation. Since delicious food has been implicated in stone formation, continuous fluid intake and moderate exercise are essential to make stone-formers free of stone recurrence. *Ryukyu Med. J.*, 15(1)1~3, 1995

はじめに

砂様の結石を毎日排石していた29歳男性に認められた水腎症に合併した2万個の磷酸カルシウム結石 (Milk of Calcium) の症例を経験した¹⁾。これだけの多量の結石が何故生ずるのかの疑問が頭から離れず、結石研究を開始する切っ掛けとなった。尿路結石の70~80%は尿酸カルシウムが成分である。尿中の尿酸は微量であるが、その結石形成に果たす役割は重要であるとされているので、尿酸測定の研究から開始した。その研究で得られたものの主要な部分を紹介させて頂く。

尿中尿酸

一日の尿酸摂取は約130mgとされている。経口的にその3~5%が吸収され、内因性の尿酸産生は15~45mg/日とされ、尿中排泄は20~50mg/日とされている。結石患者25名と正常人30名を対象として、尿中尿酸排泄を比較した。対照患者の尿中尿酸排泄が平均 24.7 ± 6.1 mg/日、結石患者では 30.4 ± 11.6 mg/日であり、両群間に有意差を認めた^{2,3)}。結石患者では軽症の尿酸尿症を呈する傾向が見られた。血漿尿酸濃度は、対照者(15名)では 14.3 ± 7.6 μmol/Lであり、結石患者では 12.1 ± 4.5 μmol/Lであり、両群間に有意差は認められなかった⁴⁾。この尿中排泄の増加傾向は、尿酸含有食物の摂取が多いに影響する。そこで尿酸を多く含有している日本人が口にする食物は、ほうれん草などの緑色野菜、香辛料、チョコレ-

ト、お茶などである⁵⁾。これらの食物には、生体内で尿酸に代謝されるグリコール酸、ビタミンCを含有するものも多い。食物中の尿酸は、尿酸カルシウム塩として存在することが多く、消化管からは吸収されにくい。従って、経口摂取した食物中からの尿酸の吸収は僅かで、むしろグリコール酸、ビタミンCなどの尿酸前駆物質が吸収され、尿酸に代謝され、尿中に排泄される経路がより重要と考えられる。

キシリトール大量輸液により尿酸カルシウム結晶が組織に沈着することがEvansら(1973)により報告され、問題となった。そこで、尿酸カルシウム結石患者12名と対照者7名を対照として、キシリトールの負荷試験を実施した。5%キシリトール500ml点滴(2時間)開始より3時間での尿中尿酸の排泄増加は、結石群で 2.92 ± 1.59 (SD)mg、対照者で 2.25 ± 1.48 (SD)mgであった⁶⁾。そこで、ブドウ糖とキシリトールとを基質として、ラットの単離肝細胞を用いて、尿酸産生を比較したが、尿酸産生はブドウ糖とはほぼ同等であり、キシリトールの通常投与量では有意差はなかった。

尿中飽和度と日内変動

尿中物質の濃度は、経時的に変動することが、結石形成にも関連すると考えた。そこでICP発光分析により、Ca、Mg、Pなどの尿中濃度の日内変動を見ると、結石群(15名)と対照群(15名)とで有意差は無かった。尿中Ca濃度の日内変動は、比較的変動がすくなく、Mg、P濃度は、夜間よ

り早朝にかけて高くなる傾向が認められた⁷⁾。尿路結石の内には、Ca、Mg、P以外の微量元素も含有されており、Mo、Sr、Znの含有量が比較的多く、出現率も高かった⁸⁾。これらの微量元素が結石形成にどのように関与しているかは今なお不明である。

尿から結石が生ずるためには、尿中の結石成分の過飽和状態が必須である。過飽和状態が亢進すると尿中に結晶が生ずる。そこで、尿酸Caの過飽和度の日内変動を測定し、夜間より早朝にかけて不安定～準安定過飽和状態となることを明らかにした⁹⁾。これは、従来から信じられていた“結石は夜つくられる”と云う考えに一致する。

カルシウムと尿酸からその飽和度を求めると発表した頃より⁹⁾、多数の因子によりコンピュータプログラム (Equil2) を用いて尿中飽和度の測定が可能となった¹⁰⁾。これによりさらに厳密に飽和度が測定される様になり、正確性が増したと考えられる。

Equil2に近似した計算式も考えられ、臨床応用可能なものも報告され、これらの式とコンピュータプログラム (Equil2) を用いて尿中飽和度を求めた¹¹⁻¹⁴⁾。やはり夜間から早朝にかけての結石形成の危険性は確認された。臨床で結石形成の危険因子と考えられるものは、尿酸濃度とCa濃度のみであり、クエン酸濃度、Mgの濃度、Ca/Mg比などは予測因子としては重要でない。不安定過飽和状態は夜間より朝に著明で、クエン酸塩は、尿中のクエン酸排泄を増加し、過飽和状態の改善に有効性があることが示唆された¹⁴⁾。

小児の尿酸カルシウムの蓄尿中飽和度は、年齢とともに増加する。これは、腎機能の発達とも関係し、尿量、尿中カルシウム、マグネシウム、クエン酸、クレアチニンなどの濃度は年齢とともに増加傾向が認められるが、尿酸はほぼ一定の濃度であったことなどが反映されたためと考えられる¹⁵⁾。

ラットの実験

ラットに於いて、Mg欠乏により、リン酸カルシウム結石を生ずる。ビタミンB6欠乏により、尿酸カルシウム結石を生ずる¹⁶⁾。欠乏食による実験モデルは、死亡しやすいため、再現性が良くない。そこで、実験的にラットに尿酸¹⁷⁾、その前駆物質であるグリコール酸あるいはグリオキシル酸などの投与で尿酸Ca結石症モデルを作製した。尿酸投与に関しては、食物中の尿酸/Caのモル比を変えると、このモル比の高い場合尿酸の消化管よりの吸収が多くなり、尿酸カルシウム結石形成がみられ、これは人間にも外挿可能である。最も安定して結石形成の見られるグリコール酸投与ラットを用いて以下の実験を実施した。クエン酸、その他のアルカリ塩の投与により、結石形成は抑制され^{18,19)}、アルカリ性 (Na、K) が強いほど抑制が強かった。また、Mg塩も、そのアルカリ性の強い程抑制作用が強く、硫酸マグネシウムは結石形成を全く抑制しなかった²⁰⁾。したがって、極端なアルカリ化は避けて、尿をアルカリ化することが、尿中のクエン酸とマグネシウム排泄を増加させ、カルシウム排泄を低下させるため、尿酸カルシウム結石形成抑制となる。

漢方薬も何らかの機序でラットの結石形成を抑制することが知られ、特に尿酸排泄を正常化する傾向が示されている^{21,22)}。

尿路結石の臨床

尿路結石の原因は多岐にわたるが、結石成分を分析することが最も重要である。特に再発を繰り返す患者では、尿中の諸物質の濃度を測定することが大切である。尿酸^{2,23,24,25)} およびクエン酸測定²⁶⁾ も大切である。臨床的に結石と関係して発見される疾患としては、副甲状腺機能亢進症、吸収性過カルシウム尿症、腎性過カルシウム尿症、過尿酸尿症、過尿酸尿症、低クエン酸尿症、遠位型尿細管性アシドーシス、システン尿症、感染性結石などがあり、その鑑別が必要である^{27,28)}。

治療に関しては、最新の体外衝撃波碎石術 (ESWL)、経皮的碎石術 (PNL)、経尿道的碎石術 (TUL) が一般化して、著しい進歩が見られている^{29,30,31)}。

結石の治療が非侵襲的になった一方、尿路結石の発生率は増加の一途を辿っている。これもひとえにグルメ社会の産物と云わざるを得ない。そこで、飲水励行と適度の運動が結石予防には必要であり、食事も規則的にバランスよく摂取することが大切である³²⁾。また、慢性脱水状態となるような仕事、自然環境、過度の運動の場合には、水不足を補う適切な水分摂取が必要である。これから高齢者社会となるに従い、緑内障 (ダイアモックス)、痛風 (ユリノーム)、骨粗鬆症 (活性型ビタミンD)、膠原病 (ステロイド)、美容のため (ビタミンC) などでは、その投与薬剤に注意すると同時に、十分な飲水と尿のアルカリ化が必要である。

おわりに

九州 (尿路結石の発生頻度が少ない) とは異なり、沖縄は尿路結石が多い。沖縄が長寿である原因は、蛋白摂取が多いからとされているが、多すぎると尿路結石を生ずる危険性は高い。沖縄での食事および飲水と尿路結石との関係はこれから高齢化が進む上で、高齢者に結石の疼痛に見舞われない生活をしていただくためには、検討すべき点であると考えている。

参考文献

- 1) 小川由英, 畠 亮, 川上 隆, 池田直昭: 多量の砂様結石を尿中に排出した腎結石症. 臨泌25: 図譜358, 1971.
- 2) 小川由英: 尿路結石症における尿酸に関する研究 I. Radioenzyme 法による尿中尿酸の測定. 日泌尿会誌72: 694 - 700, 1981.
- 3) 小川由英: 尿路結石症における尿酸に関する研究 II. 尿酸カルシウム結石患者の尿中尿酸排泄. 日泌尿会誌72: 1546 - 1552, 1981.
- 4) 小川由英: 尿路結石症における尿酸に関する研究 IV. 尿酸カルシウム結石患者の血中尿酸排泄. 日泌尿会誌72: 971 - 976, 1982.
- 5) 小川由英: 尿路結石症における尿酸に関する研究 III. キシリトール負荷の血中および尿中尿酸への影響. 日泌尿会誌72: 1553 - 1558, 1981.
- 6) Ogawa, Y., Takahashi, S., and Kitagawa, R.: [¹⁴C] oxalate formation from [U-¹⁴C] glucose and [U-¹⁴C] xylitol in isolated rat hepatocytes. Jpn. J. Nephrol. 15: 1079 - 1082, 1983.

- 7) Ogawa, Y., Kitagawa, R., and Umeyama, T. : Diurnal variations of calcium, phosphorus, and magnesium in normal and calcium oxalate stone-forming urine. *Jpn. J. Nephrol.* 15: 1131 - 1134, 1983.
- 8) 梅山知一, 小川由英: 尿路結石症における微量金属に関する研究 I. 尿路結石の分析. *日泌尿会誌*75: 1038 - 1042.
- 9) Ogawa, Y., Takahashi, S., Kitagawa, R., Umeyama, T., and Aoyagi, K. : Diurnal variation in calcium-oxalate supersaturation level in normal and stone-forming urine. *Jpn. J. Nephrol.* 15: 1127 - 1130, 1983.
- 10) 小川由英: 尿検査の進め方. *泌尿器科MOOK* 8: 67 - 75, 1994.
- 11) Ogawa, Y. : Modification of estimation of the urinary ion-activity products of calcium oxalate and calcium phosphate. *Acta. Urol. Jpn.* 39: 407 - 411, 1993.
- 12) Ogawa, Y. : Circadian rhythms of urinary saturation levels of calcium oxalate and calcium phosphate in normal male individuals. *Acta. Urol. Jpn.* 39: 785 - 789, 1993.
- 13) Ogawa, Y. : Impact of sodium-potassium citrate therapy on the circadian rhythm of urinary uric acid and urate saturation in normal individuals. *Acta. Urol. Jpn.* 39: 883 - 890, 1993.
- 14) Ogawa, Y. : Impact of sodium-potassium citrate on the diurnal variations in urinary calcium oxalate and calcium phosphate saturation levels in normal individuals. *Br. J. Urol.* 73: 136 - 141, 1993.
- 15) Ogawa, Y., Umeyama, T., Hasegawa, A., and Kawamura, T. : Calcium-oxalate crystallization levels among pediatric patients. *Jpn. J. Ped. Surg.* 25: 231 - 235, 1989.
- 16) 小川由英: 自然発症尿路結石ラット. *腎と透析 (臨時増刊)*: 173 - 176, 1991.
- 17) 諸角誠人, 山口千美, 小川由英, 北川龍一: 尿路結石患者における尿酸代謝. *腎と透析 (臨時増刊号)*: 332 - 337, 1987.
- 18) Ogawa, Y., Yamaguchi, K., Tanaka, T., and Morozumi, M. : Effects of pyruvate salts, pyruvic acid, and bicarbonate salts in preventing experimental oxalate urolithiasis in rats. *J. Urol.* 135: 1057 - 1060.
- 19) 山口千美, 小川由英, 諸角誠人, 田中 徹, 北川龍一: 実験的尿酸カルシウム結石症におけるリンゴ酸塩、コハク酸塩、および重炭酸塩の結石形成抑制に関する研究. *日泌尿会誌* 78: 311 - 318, 1987.
- 20) Ogawa, Y., Yamaguchi, K., and Morozumi, M. : Effects of magnesium salts in preventing experimental oxalate urolithiasis in rats. *J. Urol.* 144: 385 - 389, 1990.
- 21) Ogawa, Y., Takahashi, S., Kitagawa, R. : Effect of herb medicines for urolithiasis on urinary oxalate excretion in rats. *Acta. Urol. Jpn.* 29: 1269 - 1271, 1983.
- 22) Ogawa, Y., Morozumi, M., Tanaka, T., Yamaguchi, K. : A comparison between effects of pyruvate and herb medicines in preventing experimental oxalate urolithiasis. *Act. Urol. Jpn.* 32: 1127 - 1126, 1986.
- 23) Ogawa, Y., Kitagawa, R. : Determination of urinary oxalate by ion chromatography: some modifications. *Acta. Urol. Jpn.* 30: 147 - 151, 1984.
- 24) 小川由英, 山口千美, 田中 徹, 諸角誠人, 北川龍一: 尿酸酸化酵素を用いた尿中尿酸測定法の検討. *泌尿紀要* 32: 1951 - 1954, 1987.
- 25) 小川由英: 尿酸測定法. *腎と透析 (臨時増刊)*: 62 - 67, 1987.
- 26) Ogawa, Y., Morozumi, M., Tanaka, T., and Yamaguchi, K. : Determination of urinary citrate by ion chromatography. *J. Urol.* 135: 178 - 181, 1986.
- 27) 小川由英: 腎結石の新しい診断法. *循環器科* 17: 279 - 287, 1985.
- 28) 小川由英: 結石に関する代謝系の検査法. *臨泌* 45: 47 - 49, 1991.
- 29) 小川由英, 折笠精一, 町田豊平: 尿路結石の衝撃的变化. *日医会誌* 95: 2039 - 2051, 1986.
- 30) 小川由英: 尿路結石の最新の治療法. *医薬ジャーナル* 19: 63 - 67, 1983.
- 31) 小川由英: 結石症の治療. *内視鏡検査-腎尿路. 総合臨床* 41: 457 - 461, 1992.
- 32) 小川由英, 秦野 直: 水分摂取・運動療法による再発予防. *臨泌* 48/13: 995 - 1001, 1994.