

〈特集：尿路結石〉

尿路結石症：臨床における最近の動向について

酒井 直樹

Recent issues in urolithiasis

Naoki Sakai

Summary Urolithiasis is a common condition affecting about 12% of the world's population. The intake of animal protein is directly associated with the risk of stone formation. Recently, several studies have revealed the association between urinary stones and metabolic syndrome. Patients with metabolic syndrome are characterized by a significantly low 24-h urine pH. Acidic urine in patients with metabolic syndrome is associated with urinary stones, particularly uric acid stones. The alpha 1-adrenergic antagonists tamsulosin and naftopidil are effective for conservative expulsive therapy in patients with ureteral stones. Here, we reviewed several problems in the field of nephrolithiasis.

Key words: Urolithiasis, Metabolic syndrome, Alpha 1-adrenergic antagonists

I. はじめに

尿路結石症は食生活の向上とともに患者数が増加し、世界的には12%の人が尿路結石症に罹患すると報告されている¹⁾。尿路結石症の増加は食生活の向上と関係があるとされるが、特に、動物性タンパクの摂取と関係があるとされる^{2,3)}。動物性タンパクの摂取は尿中尿酸排泄増加、クエン酸排泄低下を招き、尿酸結石のリスクを高めるとされる。尿中クエン酸排泄の低下はカルシウム結石の発生にも関連があると考えられる。わが国においても、戦後の高度成長に合わせて、食生活の向上とともに尿路結石症が増加していることは間違いないことである。日本において

も尿路結石症の全国規模の疫学調査はあるが、あまりに結石症患者が多すぎるため、正確に患者動態を把握することは非常に困難と思われる。

また、尿路結石症は内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性という病態を共通の基盤として、高血圧症、脂質代謝異常、糖尿病、肥満、粥状動脈硬化症、虚血性心疾患などを発症するメタボリックシンドロームのひとつであり、生活習慣病のひとつである、という考え方が提唱されている^{4,5)}。実際、尿路結石症の臨床に携わっていると、高脂血症、肥満、脂肪肝、高尿酸血症、糖尿病、高血圧症、さらに大動脈石灰化を合併している症例が少なくない。

また、尿路結石症の臨床はこの20年間に非常

現：横須賀共済病院 泌尿器科
〒238-8558 横須賀市米ヶ浜通1-16

Yokosuka Kyosai Hospital, Department of Urology,
1-16 yonegahama dori, Yokosuka, Kanagawa 238-8558,
Japan

に大きな変化を遂げた。治療では以前の結石切石手術はほとんど行われなくなり、体外衝撃波による結石破砕または内視鏡による治療が主流となっている。また、現在では尿路結石症の成因についても大規模な臨床試験、また、分子生物学的アプローチから、少しずつではあるが、いろいろなことがわかってきており、それらの成果を踏まえて、治療だけではなく、再発予防にも重点がおかれるようになってきている。そのため、現在の尿路結石症臨床においては結石の治療だけではなく、再発予防のための生活指導、

栄養指導は必須という時代になっている。また、結石の排石を促進するための保存的治療も新たな展開をみせている。以下に尿路結石症臨床の最近の動向を紹介する。

1. 横須賀北部共済病院における過去3年間の患者統計(表1、2)

表1は過去3年間の当院における結石患者統計である。初発、再発を問わず画像診断で尿路結石症と診断された患者の年齢“性別”別の統計である。表1から、この3年間では大きな変

表1 男女別年齢別尿路結石症患者統計

年	2006		2007		2008	
	男性/女性	318	75	296	100	337
男女比	4.2		3.0		3.3	
20才台	16	6	10	7	16	1
30才台	61	13	51	11	59	12
40才台	58	5	54	16	65	12
50才台	86	26	76	22	94	30
60才台	69	14	69	22	66	21
70才台	23	8	32	13	29	18

表2 尿路結石患者のメタボリックシンドローム関連因子

年	2006		2007		2008	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
TC \geq 230	41	10	19	9	22	11
TC<230	114	21	100	30	81	20
UA \geq 7.5	33	1	12	2	13	0
UA<7.5	165	45	109	39	83	29
脂肪肝+	46	2	32	7	47	10
脂肪肝-	56	9	41	16	47	20
Ca結石	156	31	82	27	76	27
UA結石	6	0	6	0	2	0
BMI \geq 25			14	4	36	10
BMI<25			41	7	58	22

(注 TC:総コレステロール、UA:尿酸、脂肪肝:CTで肝のCT値を3点測定、55を基準とし、55未満を脂肪肝とした。Ca結石:シュウ酸カルシウム含有結石、UA結石:尿酸含有結石、BMI:Body Mass Index)

化はみられない。男女比は概ね、3-4倍で男性に多い。年齢別では20才台では少数であるが、30才代になると急増する。

尿路結石症とメタボリックシンドローム関連因子について検討してみた(表2)。コレステロール値は女性に高く、尿酸値は男性に高い傾向がみられた。脂肪肝は男性患者によくみられ、その割合は(計測した患者数を100%として)2006年の45%から2008年は50%と漸増、BMIは25以上の男性患者は(同様に計測した患者数を100%)2006年の25%から2008年は38%とやはり漸増していた。

2 再発予防・生活指導

尿路結石症において、再発予防のための生活指導も大きく変化した。以前は十分な水分摂取とカルシウムを控えることとされてきたが1993年に発表されたCurhanらの論文⁹⁾は当時の泌尿器科医にとっては非常に驚くべき論文で、発想の転換を迫られるものであった。当時は高カルシウム食が結石のリスクを上げるという仮説が支持されていたが、その理由は結石患者の20-40%に高カルシウム尿症がある、という事実に基づいていた。そのため、結石症患者はカルシウムを控えるよう指導されてきた。しかし、カルシウムを摂取すると、尿中シュウ酸排泄が減少すること、すなわち、結石のリスクが減少することがわかってきたのである。この論文が優れているのは結石の既往がない45,619人もの男性健康人を対象として、4年間経過観察し、結石の発生した505人と発生しなかった人の食生活の関係を研究していることにある。それによると、動物性タンパク摂取量はリスクを上げる一方、カリウム、水分摂取はリスクを下げる、という結果とともに、カルシウムは摂取量が少ないと結石が発生しやすいことをはじめて見出した。その原因はカルシウム制限を行うと腸管でのシュウ酸吸収が増加し、その結果、尿中シュウ酸排泄が増加することであると結論された。尿中シュウ酸はわずかに増加するとシュウ酸カルシウムの飽和度は上昇し、結晶ができやすくなる。したがって、カルシウム制限はシュウ酸の尿中排泄が増加するため、結石の発生リスクが高まると結論された。

この知見はBorghiらにより、カルシウム制限

食と結石発生率に関する論文が発表され、その正しさが確かめられた⁹⁾。Borghiらによると、男性の再発性シュウ酸カルシウム結石患者120人を対象とし、動物性タンパク減量、塩分減量のもとで、Ca普通食とCa制限食の2群に分けて5年間経過観察したところ、Ca普通群では結石再発は60人中12人、Ca制限食群では再発は60人中23人とCaを制限する方が再発率は高い結果が得られた。Ca普通群ではシュウ酸排泄量低下、Ca制限群ではシュウ酸排泄量が増加した。これらの結果、臨床の現場では再発性シュウ酸Ca結石患者では従来のCa制限ではなくCaは普通にし、動物性タンパクは減らし、塩分は控えめにする、という生活指導、栄養指導に改められた。

ところが、塩分については、従来、塩分は再発性結石患者においては尿中カルシウムを増加させるため控えるのがよい、とされてきたが塩分は制限しなくてもよい、という論文が発表された¹⁰⁾。Stollerらによると、尿路結石症の既往があり、低クエン酸尿のある患者を対象とし、塩分負荷を行うと、尿中Na、の排泄量は増加したが、Ca、シュウ酸、尿酸の尿中排泄量は変化なく、尿量が増加したため、シュウ酸カルシウムの飽和度は低下した。塩分により、尿量が増加するので過剰ではなく、適切に摂取することはいいのではないかと結論された¹⁰⁾。

また、尿中尿酸についても異論が発表された¹¹⁾。従来、尿中尿酸はシュウ酸カルシウム結晶を増大させる因子であり、シュウ酸Ca結石のリスクファクターであると考えられてきた。しかし、Curhanらによると、男性の健康者および結石患者について、尿中生化学検査を行った結果、尿中尿酸は結石患者で低い結果が得られたと報告している¹¹⁾。尿中尿酸排泄量はシュウ酸Ca結石のリスクファクターにならない可能性が示唆される。このように、尿路結石の成因に関する大規模臨床試験は、従来の説とは反対の結果が得られることがしばしばみられる。今後も結石の成因についてより理解が深まり、再発予防に結びつくことが期待される。

3 メタボリックシンドロームと尿路結石症

尿路結石症の増加はメタボリックシンドロームの増加と関係があるとされてきている^{4,8)}。特に、2型糖尿病、BMIの高値、高血圧症、高脂

血症との関連⁹⁾、また心血管系疾患との関連も指摘されてきている⁹⁾。メタボリック症候群の患者では尿路結石、特に尿酸結石症が多いと指摘されている^{5,6,7)}。その原因としては、メタボリック症候群では尿pHの低下が特徴とされる。尿pHの低下の原因は、尿中への酸排泄増加、アンモニウム排泄障害が考えられている⁸⁾。糖尿病患者が尿酸結石を合併する主な原因は尿pHが低いことであるとされる。また、果糖の摂取増加が、メタボリック症候群を引き起こし、尿路結石症の増加につながったとする論文もある¹²⁾。尿酸結石の原因は尿pHの低下である。とくに、尿pHが1日を通して常に低い状態、(通常尿pHは日内変動があり、朝と夜は低いが、昼に一過性にpHは上昇する)、尿pHの日内変動が消失して、一日中、尿pHが低い状態が持続すると、常に尿酸の溶解度が低くなるため、尿酸が析出し、尿酸結石が発生する¹³⁾。

4 尿路結石症の治療

結石治療は20年前までは開放手術が主体であったが、結石は再発することが多く、一度手術すると手術した部位は癒着するため、再手術が困難という問題があった。この20年間においては日本ではminimally invasive surgeryという観点から、体外衝撃波結石破砕治療Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL)が広く普及した。一時、Percutaneous Nephrouretero-Lithotomy (PNL)、経皮的に腎廔を作成して、結石破砕を行う手術が行われたが、手技の困難さと侵襲性ことから、普及することなく、現在では一部の施設で行われている。この20年間の結石破砕治療はESWLを主体とし、経尿道的尿管結石破砕治療Trans Urethral Lithotripsy (TUL)がESWLの補完として、すなわち、ESWLでは破砕効果が乏しい結石に対してTULが選択されてきた。従来の開放手術では再発予防の観点から、できるだけ結石を残さないよう、結石を摘出することに重点が置かれたが、ESWLでは結石が破砕され、排石したとしても、腎結石は当然、上部尿管結石でも破砕された結石の一部が腎盂に上行し、腎に残ることがしばしばみられた。そして、腎に残存した結石が時間とともに増大して、尿管結石として、再発することも少なくなかった。すなわち、ESWLは再発しやすい、という欠点

を併せ持っていた。ところが、ここ数年間においてはTULの領域において、従来の硬性鏡だけでなく、軟性鏡が発達し、破砕装置として、レーザーが用いられるようになった。硬性鏡は腎盂には到達出来なかったが、軟性鏡は腎盂にも到達することが出来、軟性鏡によるTUL、flexible-TUL (f-TUL)が発達してきた。f-TULの破砕効果は明らかにESWLを凌駕し、しかも破砕片を抽出することが出来るため、再発率を下げられる利点も持つ。我国では結石の治療はこれまで、90%以上がESWLで行われてきたが、今後はf-TULの比率が増すとみられている。

ESWL治療では結石再発率が高いとされるが、治療後の残石とは別の原因も示唆されている。結石の基礎研究において、尿細管上皮における炎症あるいは損傷が結石発生に重要な役割を果たす、という論文が発表された¹⁴⁾。シュウ酸、あるいはシュウ酸Ca結晶が尿細管上皮に沈着すると、炎症、損傷が発生し、Reactive Oxygen Species (ROS)が発生する。ROSはさまざまな経路により結石発生の方向へ進ませる。抗酸化作用を有する物質は結石発生を抑制する可能性がある、とされる。また、ESWLの衝撃波そのものが尿細管上皮を損傷し、ROSを発生させ、結石再発の原因となりうる、とされている¹⁴⁾。

5 $\alpha 1$ ブロッカーによる結石排石治療

2003年には結石の排石に関する革新的な論文が発表された。泌尿器科領域では前立腺肥大症の治療に非常によく使用されている $\alpha 1$ ブロッカーが、前立腺部尿道を緩めるだけでなく、尿管下部も緩める作用があることが報告された¹⁵⁾。Dellabellaらによると、タムスロシン ($\alpha 1$ ブロッカー)を尿管膀胱移行部の結石症例に使用したところ、結石の排石を促進、排石までの時間を短縮させた。 $\alpha 1$ ブロッカーが尿管下端の結石の排石の促進に有用であることがはじめて報告された¹⁵⁾。さらに、タムスロシンは結石仙痛発作の回数を減らし、さらに、疼痛の程度も抑える効果があると報告された¹⁶⁾。また、 $\alpha 1$ 受容体は尿管の下端に存在するだけではなく、上部、中部尿管にも存在することが報告された¹⁷⁾。また、 $\alpha 1$ 受容体のサブタイプ ($\alpha 1$ -A, B, D)を検討してみると、上部から下部にかけて、すべての領域において、 $\alpha 1$ D受容体の発現が最も高

いと報告された¹⁷⁾。タムスロシンは α 1A選択性の薬剤であることから、 α 1D選択性の薬剤である、ナフトピジルを尿管結石に使用した論文も発表され、タムスロシン同様に、ナフトピジルも尿管結石の排石促進作用があることが報告された¹⁸⁾。実際、臨床では尿管膀胱移行部に結石が下降してくると、激しい疼痛、または尿意が出現して来るが、 α 1ブロッカーの投与により、疼痛の軽減、尿意の消失、速やかな排石をししばし経験し、 α 1ブロッカーの有効性を確認することが多い。

II. まとめ

尿路結石症の臨床はこの20年間に大きな変化がみられた。食生活の改善とともにメタボリック症候群の患者は増加し、それに伴い尿路結石症患者も増加した。治療では開放手術の時代から、PNL、ESWL、TUL、そして、ESWLは今後も行われるであろうが、f-TULの時代へととなりつつある。また、尿管の小さな結石の排石促進と疼痛緩和のため、 α 1ブロッカーが使用されるようになった。結石の成因に関する基礎研究、生化学的研究の進歩の結果、再発予防ではカルシウムは制限ではなく、適切に摂取することによって変わった。今後は結石の成因に関する基礎研究、臨床研究がさらに進み、再発予防に関する知見も深まることが期待される。

文献

- 1) Pak CY: Kidney stones. *Lancet*, 351: 1797-1802, 1998
- 2) Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CY: Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 66(1): 140-146, 1988
- 3) Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N. Engl. J. Med.*, 328: 833-838, 1993
- 4) Sakhaee K. *Curr. Nephrolithiasis as a systemic disorder. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 17(3): 304-309, 2008
- 5) Sakhaee K, Maalouf NM, Adams-Huet B, Moe OW, Sakhaee K: Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. *Semin. Nephrol.*, 28(2): 174-180, 2008
- 6) Cameron NA, Maalouf NM: Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid Nephrolithiasis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 17(5): 1422-1428, 2006
- 7) Abate N, Chandalia M, Cab-Chan AV Jr., Moe OW, Sakhaee K: The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int.*, 65(2): 386-392, 2004
- 8) Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Adams-Huet B, Sakhaee K: Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2(5): 869-871, 2007
- 9) Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, Novarini A: Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.*, 346: 77-84, 2002
- 10) Stoller ML, Chi T, Eisner BH, Shami G, Gentle DL: Changes in urinary stone risk factors in hypocitraturic calcium oxalate stone formers treated with dietary sodium supplementation. *J. Urol.*, 181(3): 1140-1144, 2009
- 11) Curhan GC and Taylor EN: 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int.*, 73: 489-496, 2008
- 12) Taylor EN and Curhan GC: Fructose consumption and the risk of kidney stones. *Kidney Int.*, 73: 207-212, 2008
- 13) Murayama T, Sakai N, Takano T, Yamada T: Role of the diurnal variation of urinary pH and urinary calcium in urolithiasis: a study in outpatients. *Int. J. Urol.*, 8(10): 525-532, 2001
- 14) Khan SR: Hyperoxaluria-induced oxidative stress and antioxidants for renal protection. *Urol. Res.*, 33(5): 349-57, 2005
- 15) Dellabella M, Milanese G, Mussoni G: Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. *J. Urol.*, 170 (6): 2202-2205, 2003
- 16) Resim S, Ekerbicer HC, Ciftci A: Role of tamsulosin in treatment of patients with steinstrasse developing after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urology*, 66(5): 945-948, 2005
- 17) Itoh Y, Kojima Y, Yasui T, Tozawa K, Sasaki S, Kohri K: Examination of alpha 1 adrenoceptor subtypes in the human ureter. *Int. J. Urol.*, 14(8): 749-753, 2007
- 18) Sun X, He L, Ge W and Lv J: Efficacy of Selective α 1D-Blocker Naftopidil as Medical Expulsive therapy for distal ureteral stones. *J. Urol.*, 181(4): 1716-1720, 2009