学　位　論　文　の　要　旨

学位の種類	博　　士	氏　　名	加藤　祐司

学　位　論　文　題　目

上部尿路結石症の成因、治療、予防に関する研究

Urology 63巻 7頁～12頁 平成16年1月
Urological Research 33巻 476頁～480頁 平成17年12月
International Journal of Urology 13巻 1461頁～1465頁 平成18年12月

研　究　目　的

上部尿路結石症の成因、治療、再発予防に関する以下の3つの検討を行った。

1. 健常男性および再発性シュウ酸カルシウム結石患者における酸化マグネシウム、クエン酸カリウム・ナトリウム剤内服による尿中結石関連物質の変化と予防効果の解析
2. 健常女性を対象とした尿中結石関連物質排泄における月経周期および女性ホルモン環境の関与についての解析
3. 体外衝撃波砕石術における衝撃波発射頻度の相違による砕石効果の臨床的影響の解析

対　象　・　方　法

1. 健常常成人男性25名を対象に、クエン酸カリウム・ナトリウムと酸化マグネシウム製剤を用い、各々の単独内服と2剤の同時内服を7日間施行し、24時間蓄尿検査で尿中結石関連物質の変動を評価した。また再発性シュウ酸カルシウム結石症患者14名を対象に、2剤の同時投与を施行し、尿中結石関連物質の変動を評価し、2剤の同時投与による再発予防の有用性を評価した。
2. 閉経前健常女性15名と閉経健常女性15名を対象として、月経周期1サイクルにおける尿中結石関連物質の変動を1日おきの24時間蓄尿検査で検討した。
3. 134名の上部尿路結石症患者を対象として、体外衝撃波砕石術（ESWL）における衝撃波の発射頻度（SW rate）の相違による治療効果について解析した。治療する発射頻度によって患者を2群に分け（60発/分、120発/分）、1回のESWL治療での結石破砕効果と3ヶ月目の結石消失率を比較した。

成　　績

1. 健常男性を対象とした検討では、2剤同時投与は単独投与と比較して、尿中クエン酸、マグネシウムの増加と尿pHの上昇が顕著であった。また酸化マグネシウムの単独投与で認められた尿中カルシウムの増加作用は、2剤同時投与で有意に低減した。結石患者を対象とした検討では、健常者で認められた効果の他に、最も重要な結石促進因子である尿中シュウ酸の低下を認め、シュウ酸カルシウム結晶の飽和度の指標であるion-activity product indexの低下を認めた。

2. 基礎体温にしたがって、月経周期を高温期と低温期に分けた場合、閉経前女性では尿中クエン酸の排泄は高温期に有意に増加し、低温期では閉経女性と同じレベルとなる周期性が確認された。閉経女性は閉経前女性と比較して、尿中カルシウム排泄量は有意に高値で、クエン酸、マグネシウム排泄量は低値であり、シュウ酸カルシウムおよびリン酸カルシウムのion-activity product indexも高値を示した。

3. ESWL治療の３ヶ月後の結石消失率は2群間で有意差を認めなかったが、1回の治療における破砕効果は、60発/分のSW rateでの治療群の方で有効な症例が多く（65.2% vs 47.1%)、その傾向は腎結石症例、結石面積が100mm^{2}未満の症例で認められた。60発/分による治療は、1回の治療における破砕効果に影響する有意な独立因子であった。

考　　案

1. 尿路結石症の形成には、尿中におけるシュウ酸、カルシウムなどの結石促進因子とクエン酸、マグネシウムなどの抑制因子の不均衡が結晶の尿中飽和度の上昇につながることが関連していると考えられている。クエン酸とマグネシウム製剤の2剤同時投与は、単独投与と比較して、1)クエン酸、マグネシウム排泄量の増加と尿pHの上昇をきたす、2)シュウ酸排泄量を低下させる、3)酸化マグネシウムの単独投与で認められた尿中カルシウムの排泄増加作用を低減する、４）シュウ酸カルシウムのion-activity product indexを低下させる。この結果から、2剤同時投与はEttingerら[1]が報告したクエン酸・マグネシウム・カリウムの合剤と同様に、シュウ酸カルシウム結石の再発予防に有用であると考えられる。

2. 閉経女性では閉経前女性と比較して、カルシウム排泄量が高値で、クエン酸、マグネシウム排泄量が低値であった。また閉経前女性ではクエン酸排泄量は月経周期に伴って基礎体温における高温期で増加することから、女性ホルモンは、よく知られているカルシウム代謝だけでなく、クエン酸代謝にも重要な働きを有していると考えられた[2]。また閉経女性ではシュウ酸カルシウムとリン酸カルシウムのion-activity product indexは高値を示しており、閉経前女性よりもカルシウム含有結石が形成されやすい状態にあると考えられる。

3. ESWL治療における砕石効果に影響を及ぼす因子は多数検討されており、治療方法に関連する因子として治療時のSW rateが注目されている[3]。遅いSW rateによる治療が何故砕石効果や結石消失率に影響するか正確には不明であるが、衝撃波の破砕メカニズムの一つとされるcavitationの関与が示唆されている。今後、SW rateの相違が組織傷害に与える影響を検討することにより、遅いSW rateによる治療の有用性が確立されると考えられる。

結　　論

1．　クエン酸製剤とマグネシウム製剤の2剤同時投与は、結石形成の抑制に有用である。

2．　女性結石患者における尿中結石関連物質の測定に際しては、対象者のホルモン環境に留意する必要がある。閉経後の女性では閉経前の女性と比較して、結石が形成されやすい状態にある。

3．　ESWLにおいては、砕石効果の観点から遅いSW rateでの治療が推奨される。

引　用　文　献

1.Ettinger B, Pak CYC, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Vangessel A: Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. J Urol **158**: 2069-2073, 1997

2.Yagisawa T, Hayashi T, Yoshida A, Kobayashi C, Okuda H, Ishikawa N, Toma H: Comparison of metabolic risk factors in patients with recurrent urolithiasis stratified according to age and gender. Eur Urol **38**: 297-301, 2000

3.Pace KT, Ghiculete D, Harju M, University of Toronto lithotripsy associates, Honey RJD. Shock wave lithotripsy at 60 or 120 shocks per minute: a randomized, double-blind trial. J Urol **174**: 595-599, 2005

参　考　論　文

加藤祐司、山口　聡、堀　淳一、奥山光彦、金子茂雄、八竹　直：体外衝撃波砕石術後のstone street発生症例における尿管ステントの有用性について．泌尿器科紀要　51:309-314, 2005

Yuji Kato, Narumi Taniguchi, Mitsuhiko Okuyama, Hidehiro Kakizaki: Three cases of urolithiasis associated with sarcoidosis: a review of Japanese cases. Int J Urol, 14,951-956, 2007

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第　　号		
学位の種類	博士(医学)	氏　　名	加藤　祐司

審査委員長　千石一雄 ㊞

審査委員　羽田勝計 ㊞

審査委員　柿崎秀宏 ㊞

学位論文題目

上部尿路結石症の成因、治療，予防に関する研究

上部尿路結石症の成因の解明、治療法の向上、再発予防法の確立を目的として論文提出者らは１）酸化マグネシウム、クエン酸カリウム・ナトリウム剤同時投与による予防効果２）尿中結石関連物質排泄における女性ホルモンの影響３）体外衝撃波砕石術(ESWL)における衝撃波発射頻度による砕石効果に関し臨床的解析を行った。

クエン酸カリウム・ナトリウムと酸化マグネシウム剤の同時投与により健常男性コントロール群では結石抑制因子である尿中クエン酸、マグネシウムの増加と pH の上昇を認め、結石患者群ではさらに最も重要な結石促進因子である尿中シュウ酸の低下、シュウ酸カルシウム結晶の飽和度の指標である ion-activity product index(AP index)の低下を認め、２剤同時投与による結石予防効果を示した。

また、閉経女性は閉経前女性と比較し結石促進因子である尿中カルシウム排泄量の高値と抑制因子のクエン酸、マグネシウム排泄量の低値、リン酸カルシウム，シュウ酸カルシウムのAP indexの高値を示し、さらに、月経周期により尿中クエン酸排泄量の変動を認めることより女性ホルモンがカルシウム代謝、クエン酸代謝に影響を及ぼすことを示唆した。

ESWLにおける衝撃波の発射頻度の相違による治療効果の解析では、slow rateとfast rateでは3ヶ月後の結石消失率に差は認められないものの、1回の治療における破砕効果は slow rate 群で効果が高いことを示し、slow rate治療の有用性を示した。

以上の研究成果は多因子疾患である尿路結石症の成因の一端を明らかにし、結石再発予防プログラムの作成、ESWLの治療成績の向上につながるものであり，臨床的意義は極めて大であると考えられた。

また、学位論文提出者は当該および関連分野に関し十分な知識を有しており、諮問審査においても適切な回答が得られた。以上より本論文が学位論文に値するものであると判定した。