

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

保団連 (1985.01) 211号:71～78.

尿路結石
原因究明と治療の最近の進歩について

八竹 直

尿路結石

原因究明と治療の最近の進歩について

旭川医科大学泌尿器科

八竹直

尿路結石症は有史以前より人類を悩ましてきた疾患であり、今なお増加の一途を辿っている。

吉田(1979)¹⁾による日本の尿路結石症の疫学調査でも明らかに増加傾向にあり、推計学的に日本人の100人中4人が生涯に一度は尿石症を経験するという。このように高頻度に発生する疾患であるので、泌尿器科領域に留まらず、内科、外科、整形外科、婦人科、小児科の広い分野で遭遇される。しかし、基本的な診断法を蔑ろにすると往々にして他の疾患と誤診されたまま長期にわたり誤った治療が行われている例がしばしばある。

たとえば、突然の側腹部痛で急性虫垂炎と紛らわしい結石症に対し虫垂切除術が行われる場合や、激しい症状なしに腎臓機能の低下が進行し、腎炎と誤って治療されている場合もある。また排尿困難だけを主訴とする下部尿路結石などがある。しかし適切な診断法を駆使すればその確定診断は多くの場合さほど困難ではない。

しかしながら、その治療となるとなかなか難しい問題を持っている。それはこの結石の発生原因が多岐にわたり、それらを究明し適切な根本的治療を行わないと次々と再発をみる場合があり、予後に影響するからである。

I 分類

部位による分類(図1)は、治療法特に外科的療法の術式の選択にとって重要である。この上部尿路結石と下部尿路結石の比率(結石波ともいわれる)は世の近代化とともに上部尿路結石の比率が上昇している。最近では下部尿路結石として発見されるのは数%にすぎない。それゆえ尿路結石を論ずる場合はほとんど上部尿路結石についてである。

尿路結石は泌尿器科領域の日常診療では尿路感染症について頻度の高い疾患で、外来では8~10%、入院患者では約20%である。男女差は普通3:1で男子に多いが、最近の統計ではやや接近の傾向がみられる。下部尿路結石は、頻度そのもの

が少ないことについては前述したが、男女間では圧倒的に男子に多い(16:1)。これは下部尿路通過障害が男子に発生しやすいためである。

図1 尿路結石症の部位による分類

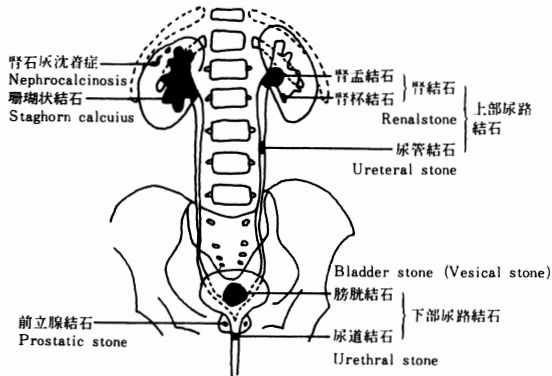
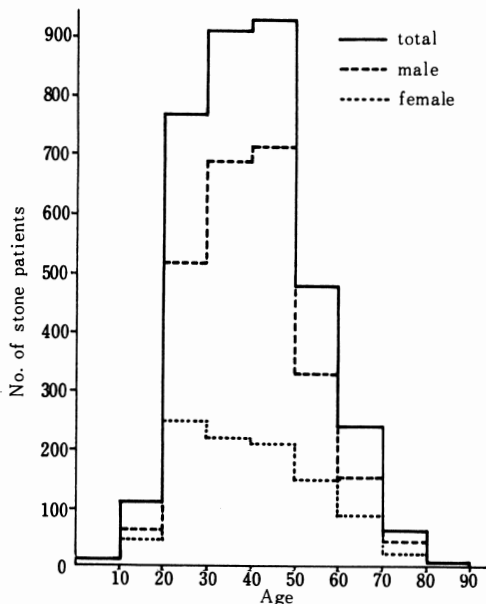


図2 上部尿路結石の年齢別頻度

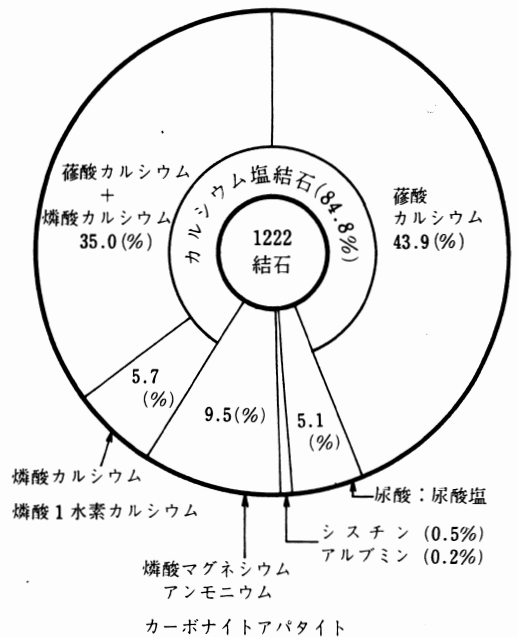


尿路結石症の年齢分布であるが、図2に示したものは大阪泌尿器科臨床医会加盟31機関の統計である²⁾。これで見ると年齢のピークが過去の統計にくらべ、やや高齢層に移行して40歳代が最も多い。しかし女性は依然として20歳代に発生頻度

が高いのは注目される。

次に尿路結石において重要な事柄はその成分についてである。一概に尿路結石といっても成分が1種類ではないということである。もちろんある症例の結石に限れば普通は1種類か2種類の成分でできている。しかし結石全体で見ると主な成分だけで5ないし6種類、細かく分類すれば10数種類にものぼる。図3は近畿大学医学部泌尿器科で経験した1,222個の結石の赤外分光分析の結果である。このような異った結石成分(品質)からなる結石が形成されるには、それぞれ異なった原因が当然考えられる。

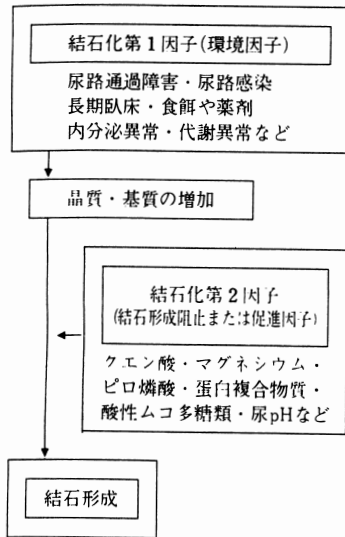
図3 上部尿路結石1,222個の赤外分光分析法による結石構成成分の分類と頻度



Ⅱ 成因について

尿路結石は図3に示す品質以外に極く少量の有機成分(基質)から成っている。この尿路結石が形成される原因は極めて複雑であるが、その過程を非常に簡略化すると2つの因子群に大別される(図4)。

図4 尿路結石形成と諸因子の関係



結石化第1因子群（環境因子）は互いに複雑に影響しあっているが、いずれにしても主として晶質や基質の増加を来す。この条件下で尿路結石は腎臓において、まず結晶核生成から始まり、その成長、凝集を経て結石化していくと考えられる。この過程に結石化第2因子群が関与していると考えられる。すなわちその過程の進行を阻止するか促進するかが、結石形成に重大な影響を与えているものと推察される。

さて、結石化第1因子群に列記した、いわゆる結石の原因となる疾患あるいは状態が、尿路結石症のすべてに判明するかというと、現在の色々な検査方法を動員しても、残念ながら17~40%ぐらいしかわからない。

原因と考えられているものと、それぞれの比率は表1に示した。その各々の原因と結石との関係は次のように考えられる。

表1 上部尿路結石症の原因別内訳³⁾ (大阪大学泌尿器科における過去14年間の結果)

1965~1971		原因内訳	1972~1978		
男 (%)	女 (%)		男 (%)	女 (%)	
667 (80.9)	281 (78.6)	原因不明	556 (60.0)	251 (60.4)	
34 (4.1)	17 (4.8)	尿流停滞	41 (4.4)	26 (6.3)	
7 (0.8)	32 (9.0)	尿路感染	18 (1.9)	71 (17.1)	
4 (0.5)	2 (0.6)	長期臥床又は骨折	16 (1.7)	3 (0.7)	
53 (6.4)	3 (0.8)	内分泌・代謝異常	高尿酸血症(尿)症	86 (9.2)	2 (0.5)
12 (1.5)	2 (0.6)		原発性副甲状腺機能亢進症	15 (1.6)	9 (2.2)
	3 (0.8)		腎尿管細管性アシドーシス	2 (0.2)	4 (1.0)
5 (0.6)	3 (0.8)		シスチン尿症	17 (1.8)	11 (2.7)
			原発性過燻酸尿症	1 (0.1)	
2 (0.2)	2 (0.6)		過カルシウム尿症	70 (7.5)	15 (3.6)
30 (3.6)	5 (1.4)		低リン酸血症	48 (5.2)	9 (2.2)
	1 (0.3)		クッシング症候群		
			APRT欠損症	1 (0.1)	
			小計	240 (25.7)	50 (12.1)
102 (12.3)	19 (5.3)	薬剤(医原)性	アセタゾールアミド	35 (3.8)	5 (1.2)
4 (0.5)			ステロイド	5 (0.5)	3 (0.7)
1 (0.1)	1 (0.3)		PAS-Ca	17 (1.8)	4 (1.0)
6 (0.7)	3 (0.8)		ケイ酸マグネシウム		1 (0.2)
			小計	57 (6.1)	13 (3.1)
11 (1.3)	4 (1.1)	その他	2 (0.2)		
1 (0.1)	2 (0.6)				
826 (100.0)	357 (100.0)	総計	930 (100.0)	414 (100.0)	

① 尿路通過障害

結石形成の原因のなかでも、最も頻度の高いものは表1からわかるように尿管狭窄や前立腺肥大症などによる尿の通過障害である。尿路系内に尿が淀むと、そこでは結石の核となり得る細胞の脱落や燻酸カリウムや燻酸カルシウムなどの結石成分(晶質)が析出しやすくなると考えられる。また次に述べる尿路感染も生来しやすくなる。

② 尿路感染

細菌、特に変形菌やある種のブドウ球菌や連鎖球菌は尿中の尿素をアンモニアと炭酸ガスに分解する。これによって尿はアルカリ性となると同時に尿中のマグネシウムや燻酸と結合して、燻酸マグネシウムアンモニウムを主成分として結石が出来やすくなる。この結石のX線透過性は割合良好で単純写真では描出しにくいものの一つである。この感染の場合のように尿がアルカリ性になると燻酸マグネシウム

アンモニウムとか、磷酸カルシウムやカーボナトアパタイトなどの結石は生じやすく、反対に尿の酸性度が強くなり、かつ後に述べる尿酸やシスチンの尿中排泄が多いとこれらが結石化しやすくなる。

③長期臥床

体動が許されない状況がつづくとき骨のカルシウム代謝は異化作用の方向に進行し、尿中にカルシウムを多量に排泄させる。それによってカルシウム塩の結石を形成させ易くなると同時に、臥床状態では尿流も緩徐になり、結石成分が析出しやすくなる。

④食餌や薬剤

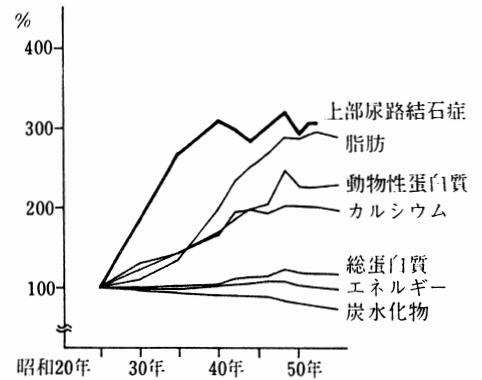
現在、薬剤の影響によって結石が形成される可能性のあるものとしては、緑内障の治療薬であるアセタゾールアミド（ダイアモックス®）がある。この投与によりしばしばカルシウム塩結石が発生する。このダイアモックス®は尿をアルカリ性にすると同時に尿中のカルシウム排泄の増加と、結石形成を防止すると考えられるクエン酸の排泄量を低下させることにより結石を生じさせ易くするのではないかと考えられる。

その他の薬剤としては大量のステロイドホルモンや1- α -(OH)-D₃、PAS-Caがあるが、頻度の高いものではない。

食餌としては、カルシウム量を多量に含有する物、たとえば乳製品や大豆製品などを片寄って摂取するとか、肝臓とか肉類の多量摂取も原因となり得る。食餌と結石に関して、最近興味ある結果を得ている。図5は第2次世界大戦後の本邦における結石の増加率が脂肪や動物性蛋白質、カルシウムの摂取量の増加と極めて強い関係にあることを示している⁴⁾。これをもとに各栄養素と尿中結石構成成分排泄量の関係を検討したところ、総蛋白質摂取量の増加が尿中カルシウム排泄量の増加と関係があることを人間およびラットの実験において認めた。それゆえ、食物摂取の片寄りには結石の

原因となり得るものと思われる。

図5 上部尿路結石発生率の推移と栄養摂取量の割合の変化



⑤内分泌異常，代謝異常

現在最も注目している分野で、これらの異常により尿中に結石成分が多量に排泄されるために尿路結石が発生する場合がある。

①尿酸代謝異常

痛風の原因としてよく知られている尿酸の尿中排泄が増加すれば、前述のように、特に酸性尿で尿酸が析出しやすく、尿酸または尿酸塩結石が形成されやすくなる。さらに尿酸排泄量の増加は尿酸カルシウムなどのカルシウム塩結石も発生しやすくなるという。

②シスチン代謝異常

劣性遺伝ではあるが、複雑な遺伝形式をとるシスチン尿症はシスチン、リジン、オルニチン、アルギニンの4種のアミノ酸を尿中に排泄する。シスチンは難溶性で、酸性尿で結石形成が促進される。

③尿酸代謝異常

結石成分中最大のものである尿酸は通常グリシンから生成されるグリオキシル酸やビタミンCから代謝される。この代謝経路中の酵素欠損によって原発性過尿酸尿症を生ずることがあり、腎のみならず、全身の臓器に尿酸カルシウムを沈着さ

表2 特発性過カルシウム尿症の検討結果

腸管型過カルシウム尿症	腎型過カルシウム尿症	腎型過カルシウム尿症
尿中Ca排泄量	<0.12 mg/q·Cr	>0.15 mg/q·Cr
Ca制限	Ca負荷	Ca負荷
血中Ca・Ca ²⁺ 値	軽度低値	軽度高値
血中PTH値と尿中cAMP値	軽度低値	軽度高値
血中calcitonin値		

表3 尿石の密度と放射線不透過性⁷⁾

	Density	Degree of Radiopacity
Calcium phosphate	22.0	Very opaque
Calcium oxalate	10.8	Opaque
Magnesium ammonium phosphate	4.1	Moderately opaque
Cystine	3.7	Slightly opaque
Uric acid	1.4	Nonopaque
Xanthine	1.4	Nonopaque

せ、早世させるが、この頻度は極めて少ない。通常の尿酸カルシウム結石患者は、正常人と比較すると尿酸の排泄量は統計的には有意に多いという結果を得ているが、正常値との重なりも大きい⁵⁾。

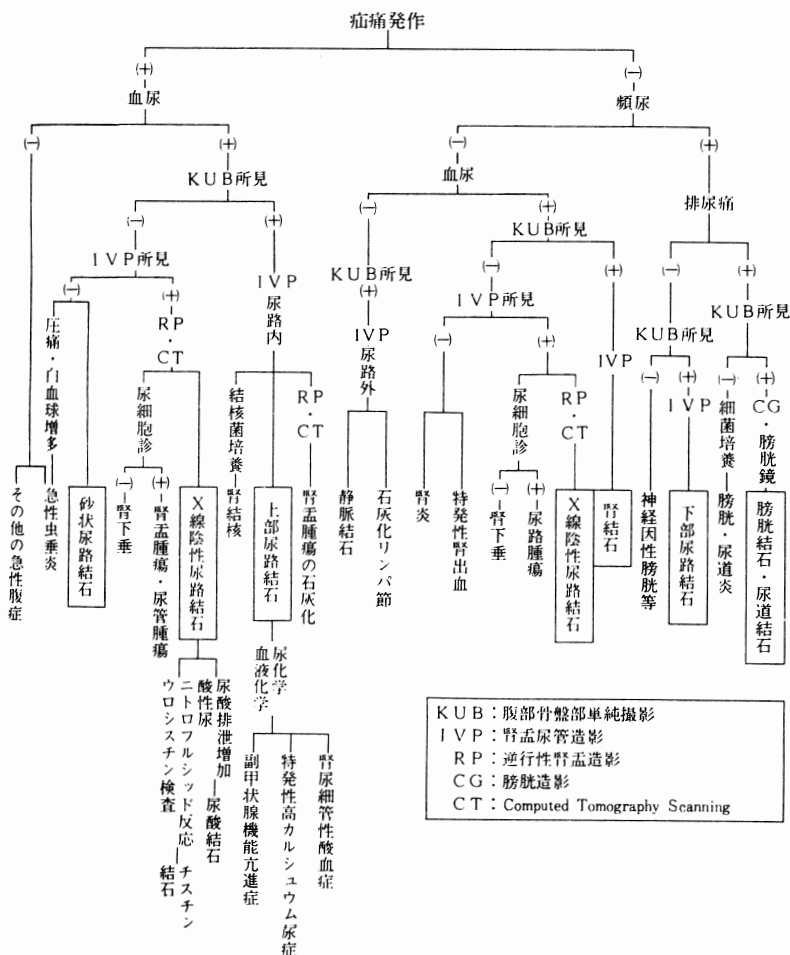
④ カルシウム代謝異常

最も代表的なものとしては原発性上皮小体機能亢進症 (primary hyperparathyroidism) が挙げられる。この上皮小体ホルモンの過剰分泌により、血中Ca値の上昇とそれともなう尿中カルシウム排泄量の増加および無機燐排泄の増加により尿路結石を生ずる。

Cushing 症候群も過カルシウム尿症を認め、結石形成の可能性がある。

現在興味深いのは、最近まで原因不明とされていた「特発性過カルシウム尿症」の研究の進歩である。表2に示すわれわれが得た結果もこの疾患がカルシウムの腸管吸収が異常亢進している「腸管型過カルシウム尿症」と腎よりのカルシウム漏出が原因と考えられる「腎型過カルシウム尿症」に大別されることを示している⁶⁾。

図6 鑑別診断のフローチャート



Ⅲ 診断について

尿路結石症の一般的な症状は痙攣発作と血尿であるのはいうまでもない。

診断法の最も重要なものは検尿とレ線撮影，それも腎盂造影 (IVP) である。このレ線撮影で重要なことは，ある種の結石成分はレ線透過性であるということである。表3に示すように，水の透過性を1.0とした場合，尿酸とかシスチン，磷酸マグネシウムアンモニウムなどは水に近い透過性をもっているため，しばしばレ線陰性となり，診断が難しくなる。特に腫瘍との鑑別に困難を感じる場合もあった。しかし最近ではCTを応用するとこれらの結石も描出されるようになった。

その他の疾患と結石との鑑別診断については図6に示すフローチャートにまとめた。

IV 治療

尿路結石に治療としては，①自然排石の促進
②手術療法および非観血的療法 ③結石の薬剤による溶解や再発防止の方法が考えられる。

①自然排石の促進

尿路結石の多くは手術療法を施行しなくても体外に排石される。レ線像上5×5mm程度の小結石で，すでに尿管にまで降下しているものは約97%排石し，5×10mm程度の中結石でも約62%は排石することを経験している。しかしこれ以上大きくなると排石の確率は低下し，短径が8mmを越えるとほとんど自然排石はないといわれる。

この自然排石を促進するための方法には色々あるが，基本的治療としては利尿と体動の2要素が重要である。これに加えて，疼痛に対する治療として，硬膜外麻酔，疼痛部の皮内または筋膜部への局所麻酔や傍脊髄神経ブロック等が利用される。または尿管の痙攣を防止し，疼痛を防ぎ，結石の移動を良好にするため種々な鎮痛剤が用いられる。さらにウロカルン® やロワチン® といった排石を促進すると考えられる薬剤や最近では猪苓湯や芍薬甘草湯といった漢方薬の治療が数多く報告されている⁸⁾。

②手術療法および非観血的療法

尿路結石は再発することが多いため，出来るだけ従来からの観血的手術は避け，自然排石や後に述べる経皮的結石摘出術や薬剤による溶解といった方法を考えるべきである。

手術療法が適応になると考えられる条件としては次のような場合が考えられる。

①腎機能低下：結石により尿の流出が防げられ，水腎症となり腎機能が低下していく場合。

②尿路感染：化学療法だけでは治癒し難い腎盂腎炎などの尿路感染をおこし，腎機能が障害される場合。

③症状の悪化：血尿や疝痛発作などの頻発など，激しい自覚症状があり，しかも自然排石が期待出来ない大きさの結石の場合。

④結石の増大：結石が進行的に増大していくか，数を増していく場合。

以上の場合に行われる手術も，出来るだけ腎機能の低下を招かない術式が望ましい。しかし術後に結石が残存するのは結石が成長する恐れもあり，厳に戒しめねばならないので，各症例に応じて適切な術式が選ばねばならない。その場合にも可能な限り腎臓は保存するよう努力すべきで，安易に腎摘除術を行うべきではない。さらに手術療法に関して大切なことは結石発生の原因となる尿路の通過障害に対する治療を施し，尿の流出を良好にする必要がある。

最近，超音波診断技術の発達により，容易に経皮的腎瘻造設が出来るようになった。この瘻孔を利用して，内視鏡を腎盂や尿管に挿入し結石を砕石し摘出する治療が研究されつつある。これは再発性の結石にも適応出来る侵襲の少ない治療法であり，今後より一層技術や器具の改良，進歩が期待される。

内視鏡を利用したものには，さらに経尿道的に尿管にまで内視鏡を挿入し，結石を摘出する方法もあり，今までのように尿管にカテーテル式の結石捕獲器具を挿入し盲目的に結石を摘出するものより一層確実性が高まって来ている。さらにショ

ッキングな治療法があらわれた。西ドイツで開発された体外衝撃波結石碎石術は何の侵襲もなく体外より腎、尿管の結石を碎石し体外へ尿とともに排出させるといふ。この装置も本邦に輸入され、使用され始めているが、何分にも値段が高く、普及するか否かは不明である。

膀胱や尿道に存在する下部尿路結石の治療は小さいものに対しては、経尿道的に異物鉗子や可視的碎石器を膀胱に挿入し、結石を碎石した後、洗浄により排出させるが、それより大きいものは開腹術を行い結石を摘出してきた（膀胱切石術）。しかしこれら下部尿路結石は前立腺肥大症や膀胱頸部硬化症などに合併してくるものが多い。これらの疾患は経尿道的に内視鏡手術（TUR）が行われることが多いので、これらの結石も経尿道的に碎石摘出したい。その要望に対し、電気水圧波碎石術や超音波碎石術、それに最近では微小発破に

よる碎石術も試みられている。

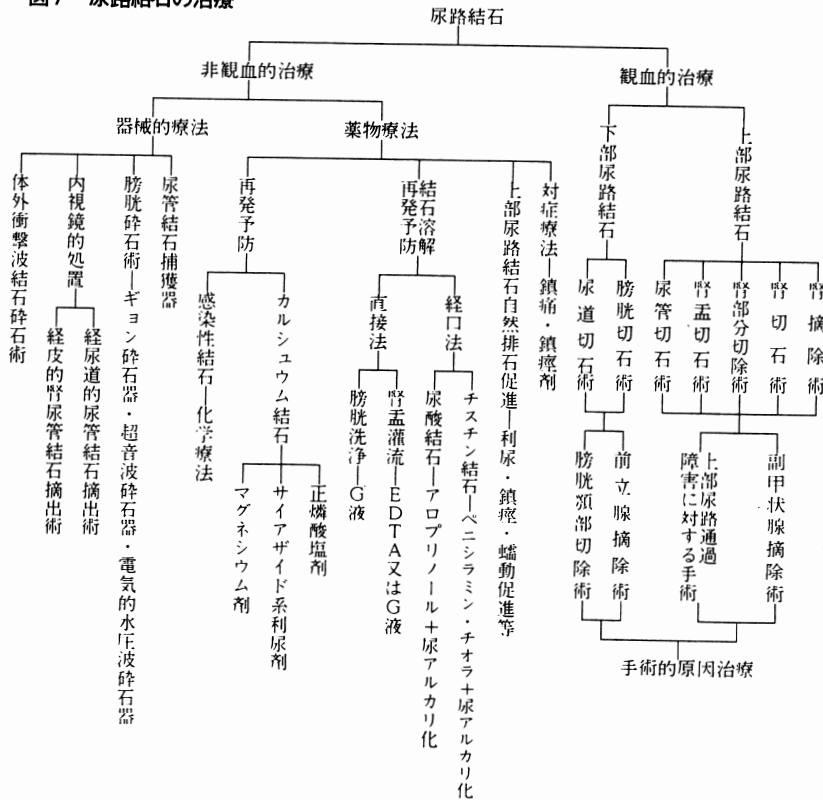
③結石の溶解や再発防止

現在すべての結石に応用出来るような薬剤の処方はない。けれども結石の成分によっては色々な薬剤が工夫されている。

まず効果をはっきりしているものとしては尿酸結石に対し、尿酸産生を減少させるアロプリノールの投与がある。さらにこの結石はアルカリ性で易溶性であるため、重曹やクエン酸塩の投与による尿のアルカリ化が尿酸結石の再発予防に効果的である。シスチン結石もD-ペニシラミンやα-メルカプトプロピオニールグリシン（チオラ®）の服用が尿中シスチンを減少させ、アルカリ化剤の投与による溶解度の上昇と相俟ってこの結石を溶解することも可能である。

最も頻度の高いカルシウム塩結石（蔞酸カルシ

図7 尿路結石の治療



ウムや磷酸カルシウム)の結石に関しては現在のところ特効薬的な薬剤はない。原発性上皮小体機能亢進症のように外科的に治療が出来るものは別にしても、特発性過カルシウム尿症の場合、腸管吸収型には食餌指導のほか、磷酸剤による腸管内でのカルシウム吸収を低下させる方法がある。その応用として、和歌山医大大川順正教授らは、rice branを投与する方法を開発されている⁹⁾。

最近注目されているものは、サイアザイド系薬剤である。この投与は尿中のカルシウム排泄量を減少させる。

近年、尿酸カルシウム結石を予防するのに、尿酸結石に用いられるアロプリノールが効果があるとする報告も多い¹⁰⁾。

またマグネシウム剤がカルシウム塩の溶解度を高めるために用いられることもある。

いずれにしてもカルシウム塩結石に対する薬物治療は難しく、その発生頻度が高いにもかかわらず、現在のところ劇的な進歩はない。

そこで、種々な薬剤を使用しながらそれに併用する食餌指導が必要となる。この場合あまり厳密

なカルシウム制限食は必要ないし、実際には不可能に近い。前述したように蛋白の大量摂取が尿中カルシウム排泄量を増加させる研究結果や、緑色野菜の摂取によって尿中マグネシウムの排泄量を増加させるなどから考えて、食餌はよくバランスのとれたものが必要である。また水分摂取は結石予防に極めて重要な因子であるし、夕食中心の食生活の是正と夕食から就寝までの間隔をあけることが重要であることもわかってきた¹¹⁾。

これらの治療以外に、直接薬剤を尿路に注入することで目的を達する方法もある。たとえば、腎盂や膀胱に留置したカテーテルにより、EDTAやD-ペニシラミン、クエン酸を主としたG液などにより長期間洗浄することにより結石を溶解させる方法である。

これらの治療方法の選択に関しては図7にまとめた。

いずれにしても、結石成分の分析、原因となる疾患の解明、結石の状態などの注意深い判断から治療法は選択されるべきであることを強調したい。(やちく すなお)

- 1) 吉田 修：日本における尿路結石症の疫学，日泌尿会誌，70：975-983，1979。
- 2) 八竹 直：大阪府に於ける尿路結石の疫学的調査ならびに結石再発防止に関する研究，大阪府医師会医学雑誌，15：91-94，1981。
- 3) 武本征人，小出卓生ほか：大阪大学泌尿器科における過去14年間の尿路結石症について，日泌尿会誌，71：552-561，1980。
- 4) 井口正典，片岡喜代徳ほか：上部尿路結石症の栄養学的研究，日本栄養，食糧学会誌，37：1-7，1984。
- 5) 八竹直，井口正典ほか：尿中尿酸に関する検討，第II報，尿路結石症における尿中尿酸排泄量について，日泌尿会誌，70：291-299，1979。
- 6) 八竹直，郡健二郎ほか：尿路結石の成因と治療，第21回日本医学会総会会誌，774-777，1983。
- 7) Smith, D.R. : Urinary Stones, General Urology, ed, by Smith, D.R. 10 ed. P222, Lange Medical Publications, Drawer L, 1981.
- 8) 栗田孝，八竹直ほか，ツムラ猪苓湯の尿管結石排出に及ぼす効果の検討，泌尿紀要，27：801-814，1981
- 9) Ohkawa, T., Ebisuno, S. et al : Rice bran treatment for hypercalciuric patients with urinary calculous disease, J. Urol, 129 : 1009-1011, 1983.
- 10) Coe, F.L : Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis, kidney Int, 13:418-426, 1978.
- 11) 井口正典，辻橋宏典ほか：尿路結石症の発生原因に関する検討（第4報）—食事が尿中排泄物質に及ぼす影響と食事指導について，日泌尿会誌，投稿中。