

AMCoR

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

日本医師会雑誌 (1986.06) 95巻12号:2083～2087.

[変貌する尿路結石症の治療]
尿路結石症の薬物療法

八竹直, 小出卓生

尿路結石症の薬物療法

八 竹 直* 小 出 卓 生**

Key words / 薬物療法 自然排石 結石溶解

尿路結石の薬物治療は、対症療法、自然排石促進、結石溶解療法および結石再発予防などいろいろな目的に対して行われる。再発防止に関しては次項で述べられるので、それ以外の薬物治療について述べることにする。

I. 対症療法

尿路結石症の最も一般的な症状は、腎部または側腹部の疼痛と血尿である。この疼痛にも激しい疝痛発作と鈍痛がある。薬物治療が必要なのは主として前者であるが、この疝痛発作は小結石が腎盂尿管移行部や尿管内に嵌頓した場合に生じる。この結石の刺激で尿管が急激に攣縮したり、結石によって尿流が障害され、腎盂や尿管内の圧力が上昇するとともに、腎被膜も緊張することにより疼痛が生じると考えられている。これから分かるように、疝痛発作は尿管内を移動できる程度の割合小さい結石で発生し、腎盂や腎杯内にある比較的大きい結石は感染を合併しない限り、疼痛は強くなく、鈍痛または無症状の場合が多い。



*やちく・すなお(写真)：旭川医科大学教授(泌尿器科)。昭和39年大阪大学医学部卒業。昭和50年近畿大学医学部助教授。昭和58年現職。主研究領域／尿路結石の発生に関する研究、排尿機構に関する研究。

**こいで・たくお：大阪大学医学部泌尿器科。

治療としては、この疼痛の発生機序から考えて、尿管を弛緩させ、尿流状態を改善するのが最も重要である。そこで一般的には、鎮痛鎮痙剤として副交感神経系を抑制する抗コリン剤が第一選択として用いられる。そのなかでも臭化ブチルスコポラミンはよく用いられる。そのほかの経口鎮痛鎮痙剤として臭化パレタメート、フロプロピオン、臭化チメピジウムなども繁用される。インドメタシンの坐薬が有効な場合もあるが、激しい疝痛発作にはペンタゾシンなどを用いることもある。このような全身投与だけでなく、0.5～1%塩酸リドカインを傍脊椎(腰)神経ブロックとして用いたり、疼痛部の皮下に広く注入する治療法もある。

II. 自然排石促進療法

尿路結石、特に尿管結石は幸いなことに、その多くが尿とともに体外に排石される。われわれの経験では、尿管内の直径約5mm以下の小結石は92～97%、それより大きい直径1cmを超えない中結石で62～72%、1cm以上の大結石でも13～36%の排石率を得ている^{1,2)}。

これらの結石をできるだけ多数排石させるために、いろいろな工夫を行っている。

まず結石を物理的に押し流したり、尿管の蠕動運動を活発にするためには十分な尿量が必要である。このためには多量の水分摂取が重要であるし、いろいろな利尿剤が用いられることも

ある。しかし結石排出のための薬物治療としては、尿管の痙攣を緩和し、疼痛を少なくするとともに、尿流状態を改善し、結石の移動を容易にすることを目的に、前述の鎮痛鎮痙剤が用いられることが多い。そのほか、作用機序については不明な点が多いが、臨床的によく用いられている薬剤に、生薬であるウラジオガシエキスがある。さらに最近では、漢方薬に対する検討も行われ、猪苓湯や芍薬甘草湯などが有効であるとの結果を得ている。それも猪苓湯単独で治療すると、下部尿管結石の排石効果が著しく高まり、また芍薬甘草湯との併用で上部尿管結石の中結石の排石効果が向上することが認められるなど興味ある傾向がみられる²⁾。さらに排石効果を高めるためには適当な体動もきわめて重要である。

III. 結石溶解療法

薬物で尿路結石を溶解除去することは理想であるが、なかなかむずかしい問題ではある。しかしある種の成分からなる結石については、かなり良い成績もあげうるようになってきている。この溶解療法には、経口的薬物治療法と、尿路内へカテーテルを挿入し薬液を結石周囲に直接灌流する治療の2種類がある。

経口的な薬物治療で効果がはっきり認められているのは、尿酸やチスチンを成分とした結石であり、結石の80%前後を占める碳酸カルシウムや磷酸カルシウムなどを成分としたカルシウム塩結石を溶解させる経口治療薬は現在のところ見当たらない。

チスチン結石は、チスチン以外にリジン、アルギニン、オルニチンの4種のアミノ酸の尿細管の先天性再吸収障害によって生じるチスチン尿症に発生する。この4種のアミノ酸のうちチスチンは尿中では難溶性、特に酸性尿でその傾向が強い物質であり、結石となりやすい。この結石は前述のように先天性代謝異常に基づいているわけであるから、一時的に外科的処置によって結石を除去しても、再発の可能性は非常

に高い。それゆえ、腎機能を障害するおそれのある外科的治療より薬物治療が望ましいことになる。

この疾患に対し、Crawhallら(1963)³⁾はD-penicillamine投与により尿中チスチン濃度が低下することを見出し、チスチン結石の溶解、再発予防に利用されるようになった。D-penicillamineを投与すると、尿中のチスチンは易溶性のD-penicillamine-cysteine mixed disulfideに変化し、チスチン濃度が低下する。この薬剤とともに尿のアルカリ化剤(たとえば重碳酸ナトリウムやクエン酸製剤)を投与し、かつ十分な水利尿を行うことでチスチン結石は溶解していく。しかしそれにはかなり長期間、根気よい治療が必要になる。またこの薬剤は白血球減少症、鉄欠乏性貧血あるいはネフローゼ様症状などの副作用がかなり認められる。

そこで1970年ごろから、われわれはこの薬剤の代わりに同じSH化合物である α -mercapto-propionylglycine(MPGまたはtiopronin)を用いるようになり、良好な結果を得ている⁴⁾。この作用機序もD-penicillamineのそれと同じで、SH-SS交換反応(thiol disulfide exchange reaction)で、易溶性のMPG-cysteine mixed disulfideを形成する。結石溶解を目的とした場合には、600~1,800 mg/日のtioproninを投与すると同時に、尿のアルカリ化剤で尿pH 7を超えるように調節する。水分摂取を十分にし、利尿をつけ、特に夜間の尿量の確保を重点的に指導する。尿路感染のある場合に尿のアルカリ化を強くすると、結石周囲に磷酸マグネシウムアンモニウムなどが付着し、溶解しにくくなるので注意する必要がある。

図1は14歳男子の左腎のチスチンによるサンゴ状結石に対し、tioproninと尿のアルカリ化で結石が溶解した例を示している⁴⁾。tioproninは1,500 mg/日、重曹3 g/日で治療した。Aのような大きな結石が40か月にわたる長期投与によってCに示すように完全に溶解した。



図1 14歳男子チスチン結石症の経口的薬物治療による溶解例⁴⁾

- A: tiopronin と重曹投与前: 左腎内に大きい結石を認める。
 B: 投与後2か月後: 結石の部分的溶解および尿管へ小結石(矢印)の下降を認める。
 C: 40か月後: 結石は完全に溶解した。

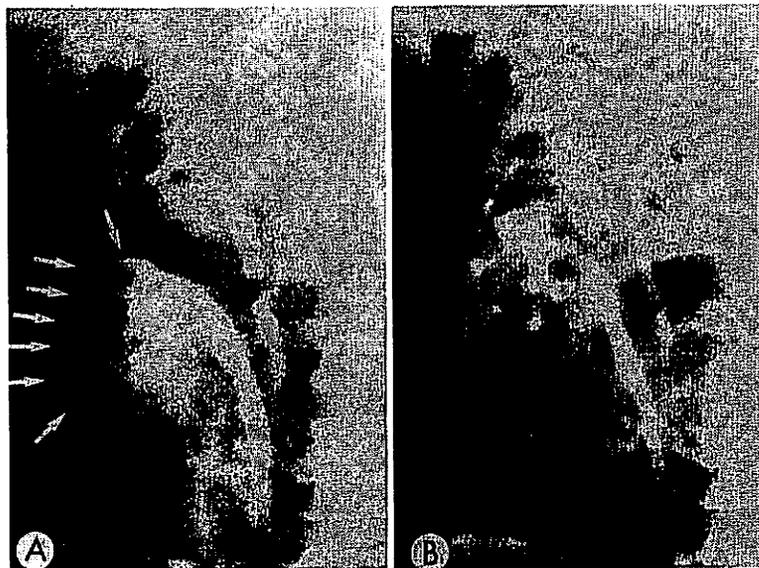


図2 50歳男子尿酸結石症の経口的薬物治療による溶解例

- A: 腎盂造形上, 右重複腎盂の下半腎盂に尿酸結石による陰影欠損(矢印)が認められる。
 B: Allopurinol と重曹投与約3か月後の腎盂造形上, 陰影欠損はなく結石の溶解が認められる。

もう一つの溶解しやすい結石である尿酸結石溶解の原則も、まず水分摂取による尿量の増加をはかることで、1日2,000 ml以上の尿量が

得られるようにする必要がある。またこの尿酸も酸性で析出しやすく、アルカリ性で溶ける性質がある。しかしpH 7を大きく超えると尿酸-

1-ナトリウム塩が析出したり⁶⁾、燐酸カルシウムが沈着し、結石溶解を妨げる場合があるので、極端なアルカリ化には気をつけなければならないという。このアルカリ化には重曹が最も簡便であるが、Naの摂取量の増加を防止するため、クエン酸とそのNa塩やK塩を混合した製剤(Shohl液やUralyt-U)などが用いられること

もある。これに尿酸合成を阻害するアロプリノール(200~300 mg/日)を高尿酸血症や過尿酸血症が認められるときには、同時に投与し尿酸排泄を減少させると非常に効果的である。

図2は尿酸結石の50歳男子症例の腎盂造影である。Aに示すように矢印部の陰影欠損として描出されている結石が2,000~3,000 ml/日

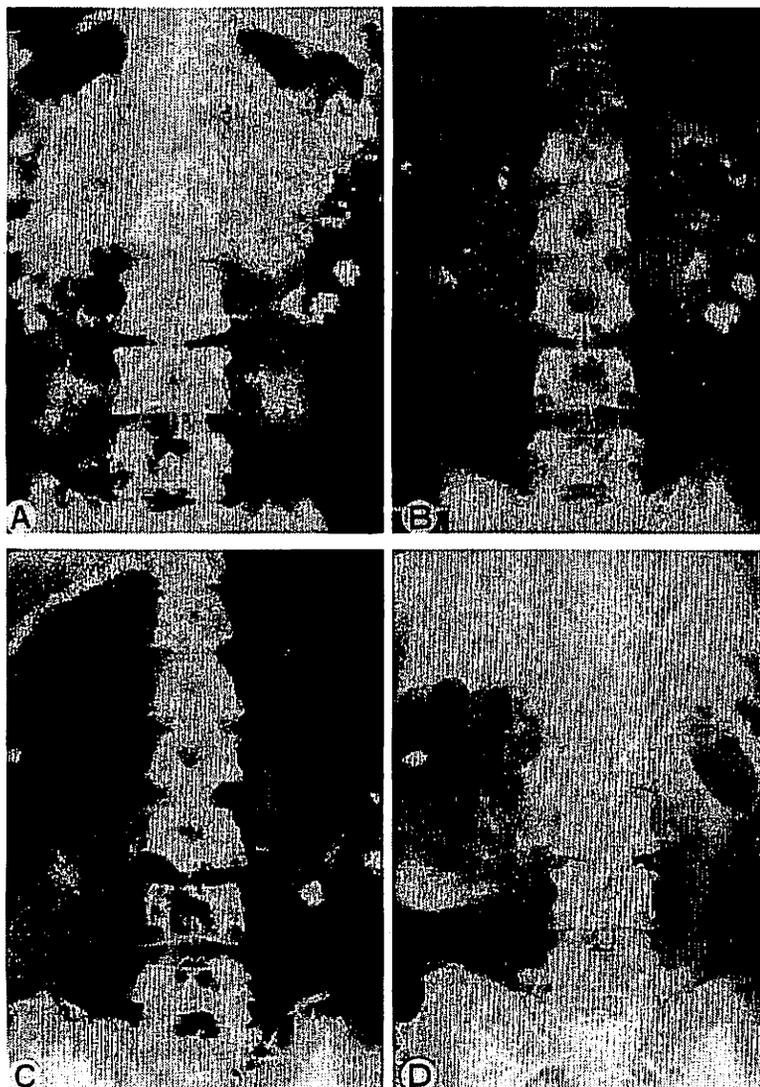


図3 34歳女子、腎尿管性酸血症による腎実質石灰沈着症に対するG液の腎杯腎盂内灌流による結石溶解例¹¹⁾

- A: 初診時腹部単純撮影: 両腎に多数の石灰陰影を認める。
 B: shohl液によるアルカリ化で約3年間治療し、その間、多数の結石の自然排出と3回の尿管切石術で石灰化陰影はやや減少した。
 C: 両側腎盂造設し、G液による灌流1年後、多数の結石は溶解した。
 D: 灌流3年後、小結石以外はほとんど溶解した。

の尿量とアロプリノール 300 mg/日、重曹 6 g/日を約 3 か月間投与した結果、B に示すように完全に溶解し、正常の腎盂腎杯像に改善された。

尿酸やチスチンを成分とする結石以外は、現在の段階では経口的薬剤で溶解するのはむずかしい。そこで薬液を直接腎盂腎杯内に注入灌流して、結石を溶解する方法を用いることがある。その方法にも Timmermann & Kallistratos (1966)⁹⁾により報告された 2 腔式の尿管カテテルを経尿道的に腎盂に挿入し灌流する方法や、腎瘻を利用して薬液を腎盂内に注入する方法がある。溶解させるための薬液の種類についてはいろいろのものが報告されている。それは結石成分によって反応する薬剤が異なるからである。蔞酸カルシウム結石に対する EDTA や、蔞酸カルシウム結石や蔞酸マグネシウムアンモニウム結石に対して Renacidin の利用が欧米の報告^{6,7)}には認められるが、尿路の刺激や高マグネシウム血症による中枢神経系や循環器系への影響や、敗血症などの副作用の問題⁸⁾への危惧のためか、本邦ではあまり用いられない。さらにチスチン結石に tiopronin 溶液を灌流したり⁹⁾、尿酸結石に重曹液が用いられることもある¹⁰⁾。われわれは蔞酸カルシウム結石や蔞酸マグネシウムアンモニウムのよう、酸性で溶解しやすい結石には G 液(クエン酸、酸化マグネシウムおよび炭酸ナトリウムによる pH 4 の溶液)を灌流液として用いることが多い。

ここで腎瘻から長期間 G 液を灌流し、結石を溶解させた例を示す¹¹⁾。34 歳女性の腎尿細管性酸血症の患者で、図 3A に示すように両側に高度の腎実質石灰沈着症がある。頻回に結石が排石し、尿管にも嵌頓して外科的処置をうけた(図 3B)、その間、酸血症を補正するために Shohl 液の服用も行っている。その後、両腎に腎瘻をつくり、これを用いて G 液の灌流を 1 腎当たり 1 l/日の割合で自宅で行った。およそ 3 年ほどで図 3D のようにほとんどの結石を溶解せしめた。なお、この結石の成分は蔞酸カルシウム

結石であった。最近のように経皮的腎結石砕石術が盛んに行われると、その残石処理のために、このような腎盂内への薬液の直接灌流による溶解が、今まで以上によく利用されることになるかもしれない。そのためにも、もう少し効率よくかつ副作用のない薬液の開発が望まれる。

文 献

- 1) 八竹 直, 南 光二, 秋山隆弘, 栗田 孝: 尿管結石の自然排出について. 泌尿紀要 26: 89-95, 1980.
- 2) 栗田 孝, 八竹 直, 郡 健二郎: 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.
- 3) Crawhall, J.C., Scowen, E.F. & Watts, R.W.: Effect of penicillamine on cystinuria. *Brit. Med. J.* I: 588-590, 1963.
- 4) Koide, T., Kinoshita, K., Takemoto, M., Yachiku, S. & Sonoda, T.: Conservative treatment of cystine calculi: effect of oral alpha-mercaptopropionylglycine on cystine stone dissolution and on prevention of stone recurrence. *J. Urol.* 128: 513-516, 1982.
- 5) 清水 徹, 西川美年子, 八谷 孝, 甲斐敏晴: 尿酸の溶解性と高尿酸血症における尿 pH の調節について. 尿酸 5: 50-61, 1981.
- 6) Timmermann, A. & Kallistratos, G.: Modern aspects of chemical dissolution of human renal calculi by irrigation. *J. Urol.* 95: 469-475, 1966.
- 7) Royle, G. & Smith, J.C.: Recurrence of infected calculi following postoperative renal irrigation with stone solvent. *Brit. J. Urol.* 48: 531-537, 1976.
- 8) Roth, R.A.: Residual stones. in *Stones clinical management of urolithiasis*. ed. by Roth, R.A. & Finlayson, B., Williams & Wilkins, Baltimore, 1983, p. 421.
- 9) Hayase, Y., Fukatsu, H. & Segawa, A.: The dissolution of cystine stones by irrigated tiopronin solution. *J. Urol.* 124: 775-778, 1980.
- 10) Spataro, R.F., Linke, C.A. & Barbaric, Z.L.: The use of percutaneous nephrostomy and urinary alkalization in the dissolution of obstructing uric acid stones. *Radiology* 129: 629-632, 1978.
- 11) Kubota, N., Koide, T., Takemoto, M., Itatani, H., Kinoshita, K. & Sonoda, T.: Successful renal stone dissolution by long-term irrigation. *Eur. Urol.* 7: 312-313, 1981.