

# AMCoR

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

日本尿路結石症学会誌 (2003.11) 2巻1号:23～27.

尿路結石症患者及び健常者における尿中結石関連物質の男女差について

加藤祐司, 山口聡, 高下紀子, 北雅史, 奥山光彦, 八竹直,  
徳光正行

## 尿路結石症患者および健常者における 尿中結石関連物質の男女差について

1) 旭川医科大学 泌尿器科 2) 仁友会石田病院 泌尿器科

加藤 祐司<sup>1)</sup> 山口 聡<sup>1)</sup> 高下 紀子<sup>1)</sup> 北 雅史<sup>1)</sup>  
奥山 光彦<sup>1)</sup> 八竹 直<sup>1)</sup> 徳光 正行<sup>2)</sup>



Dr.Kato

### 背景

尿路結石症は男性優位な疾患であることは周知の事実である。  
また、menopauseの女性はreproductive ageの女性に比べて結石の発生頻度は高い。  
これらの事実から尿路結石症の発症には性ホルモンの関与が示唆されている。

#### ▲【スライド1】

尿路結石症は男性優位な疾患であることと、menopauseの女性は妊娠可能なreproductive ageの女性に比べて、尿路結石症の発症頻度は高いことはよく知られています。この事から、尿路結石症の発症には性ホルモンの関与が示唆されています。

尿路結石症患者における尿中パラメーターの性差に関する報告はあるが、女性患者の年齢、特に女性ホルモン環境を考慮したものは少ない。

今回我々は、健常者と尿路結石症患者における尿中パラメーターの性差について、特に女性ホルモン環境を考慮し検討した。

#### ▲【スライド2】

尿路結石症患者における尿中パラメーターの性差に関する検討は今までも存在しますが、女性患者の年齢、特に女性ホルモン環境を考慮した報告は少ないです。今回はこの点を考慮して、健常者と結石患者の尿中パラメーターの性差について検討しました。

### 検討1

尿路結石の既往のないreproductive ageと閉経女性および成人男性におけるurinary parameterの相違についての検討

#### ▲【スライド3】

はじめの検討は健常者についてのものです。

### 対象

#### 尿路結石症の既往のない健康な男女55名

Young群 (n=15): 月経不順のないreproductive ageの女性  
Menopause群 (n=15): 過去2年間以上月経のない女性  
Men群 (n=25): 結石既往のない健康成人男性

	Young	Menopause	Men
Age (y)	21.7 ± 0.6	54.2 ± 0.5	31.5 ± 0.74
Body Weight (kg)	50.2 ± 1.3	51.5 ± 2.2	65.3 ± 0.95
Height (cm)	159.1 ± 1.4	148.4 ± 1.9	171.4 ± 0.31
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19.8 ± 0.36	23.3 ± 0.48	22.2 ± 0.74
Follicular phase (day)	14.7 ± 0.33	NA	NA
Luteal phase (day)	14.5 ± 0.19	NA	NA

NA: not applicable

#### ▲【スライド4】

対象は結石既往のない健康成人55名です。女性30名のうち15名は月経不順のないreproductive ageの女性でYoung群とし、残りの15名は過去2年以上月経のない女性でmenopause群としました。女性の2群間では身長とBody mass indexに差を認めましたが体重には差を認めませんでした。

**検討方法**

1. 女性は基礎体温を毎日測定
2. 週3回、24時間蓄尿を施行  
(menstruation中はtamponを使用)
3. 食事、life styleについて特に制限なし
4. 男性はランダムに6回の蓄尿を施行

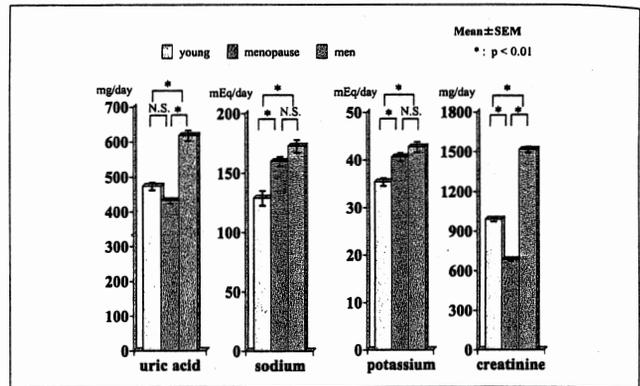
**測定項目**

[尿] oxalate, citrate, Mg, Ca, UA, Na, K, IP, Cr, pH, urine volume

▲【スライド5】

検討方法は女性の人たちには毎日基礎体温を測定してもらい、おおよそ週3回24時間蓄尿をしてもらいました。男性はランダムに計6回蓄尿を施行しました。測定項目は尿酸、クエン酸を含めたスライドに示した12項目です。

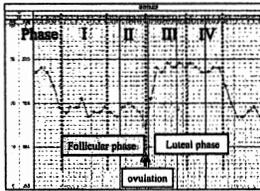
有意に高値でした。シュウ酸も男性が最も高く、女性の2群間には有意差を認めませんでした。逆にクエン酸はmenopause群と男性はほぼ同じぐらいの排泄量で、young群との間に有意差を認めました。



▲【スライド8】

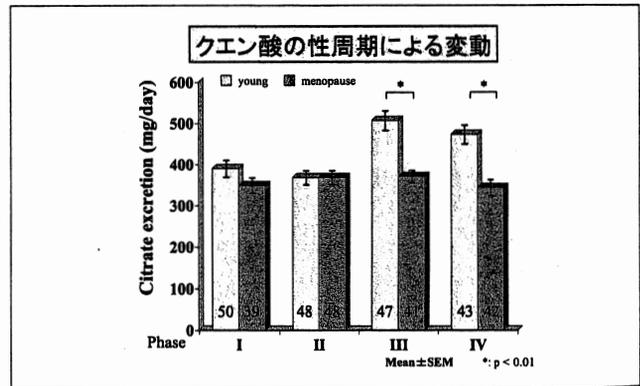
尿酸はシュウ酸と同様に男性が最も高く、女性の2群間には有意な差を認めませんでした。ナトリウム、カリウムは男性とmenopause群がほぼ同じ排泄量で、young群と有意差を認めました。スライドに示していない尿のパラメーターに関しては3群間で有意差は認められませんでした。

Young群では性周期の時期(基礎体温表)に従って以下の4 phaseにわたった  
(Menopause群では検討期間を4分割して4 phaseとした)  
Phase I : Follicular phaseの前半(月経開始から)  
Phase II : Follicular phaseの後半  
Phase III : Luteal phaseの前半  
Phase IV : Luteal phaseの後半(月経開始前まで)



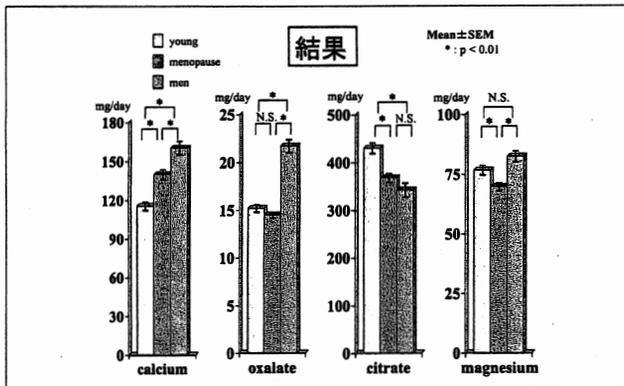
▲【スライド6】

性周期の時期に関しては、女性のyoung群では計測してもらった基礎体温に従って、スライドに示す4つのphaseにわけました。Menopause群では基礎体温の周期性は認められませんでしたので、検討期間を4等分にかけて4phaseとしました。



▲【スライド9】

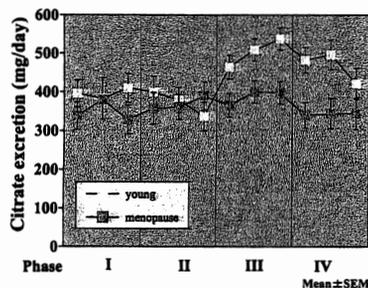
次に女性の2群について性周期の4つのphaseに分けた時のクエン酸の排泄量を示します。young群では性周期の黄体期、高温相で高くなる傾向があり、低温相では2群間に有意差を認めませんでした。Menopause群では蓄尿の時期による変化は認めませんでした。クエン酸以外の尿パラメーターに関しては性周期による変動は認めませんでした。



▲【スライド7】

結果です。まず性周期の時期で分けない場合の尿のparameterをしめします。黄がYoung群、オレンジがmenopause群、ブルーが男性です。カルシウム排泄量は、男性が最も高く、menopause群はyoung群よりも

## クエン酸の性周期による変動



## ▲【スライド10】

先程のグラフを各 phase で 3 point ずつ測定値をわけ、時系列風なグラフにしてみました。黄体期の前半でクエン酸排泄量は増加傾向にあり、黄体期の後半になると低下していく傾向を認めました。

## 小括1

性周期でクエン酸排泄量は変化することが再確認され、閉経女性のクエン酸排泄量は閉経前女性の follicular phase の排泄量にほぼ一致した。このことからクエン酸の排泄には女性ホルモンの関与が示唆される。

カルシウム排泄量は性周期とは無関係であったが、閉経女性では有意に高値を示し、男性の排泄量に近づく傾向を認め、女性ホルモンの低下による影響が示唆される。

## ▲【スライド11】

ここまでのまとめですが、性周期でクエン酸排泄量が増えることは、本邦では井口先生らが報告されており、今回の結果はそれらの報告と同様に、黄体期のはじめに排泄のピークが存在しました。また menopause の女性ではそうでない女性に比べてクエン酸の排泄量は低値であるということから、クエン酸の排泄に女性ホルモンが関与していることが推測されました。

また尿中カルシウムは性周期の時期によって変動することはありませんでしたが、menopause の女性では有意に高値であり、従来言われている女性ホルモンの calcium metabolism に対する影響が示唆されました。

## 検討2

上部尿路結石症患者における urinary parameter の性差についての検討

## ▲【スライド12】

検討2は上部尿路結石症患者を対象としました。

## 対象

過去2年、当科に検査・治療のため入院したCaOx結石患者で  
女性は閉経後、男性は50才以上

除外：原発性副甲状腺機能亢進症  
遠位尿細管性アシドーシス  
活動性尿路感染症  
女性ホルモン補充療法中  
steroid, Ca, Citrate, Mg製剤, vitamin D製剤  
尿酸降下剤の服用中

女性：39名、男性：42名

## ▲【スライド13】

対象は過去2年間に当科で検査・治療のため入院した上部尿路結石症患者で結石成分分析でシュウ酸カルシウムを含んでいたものです。該当する女性患者のうち、正常な性周期を有していた者は5名しかいなかったため、男性は50才以上、女性は閉経後の人を対象としました。原発性副甲状腺機能亢進症、遠位尿細管性アシドーシスなどの基礎疾患を有する患者、ステロイド、カルシウム、クエン酸製剤などを内服中の患者は除外しました。対象は女性39名、男性42名です。

## 検討方法

入院下に24時間蓄尿を施行(1回)  
飲水は2000ml/day以上を励行  
食事は入院食(2000kcal、蛋白質80g、脂質40g、塩分10g以内、Ca 600mg)

## 測定項目

[尿] oxalate, citrate, Mg, Ca, UA, Na, K, IP, Cl  
Cr, pH, urine volume

## ▲【スライド14】

検討方法は入院食下、十分な飲水を心がけてもらうように指導し、24時間蓄尿を施行しました。測定項目は健常者の検討と同じです。

	Women	Men
Age (y)	64.5 ± 1.6	62.5 ± 1.2
Body Weight (kg)	52.6 ± 1.5	66.0 ± 1.1
Height (cm)	150.5 ± 1.0	163.4 ± 0.69
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.2 ± 0.64	24.7 ± 2.4

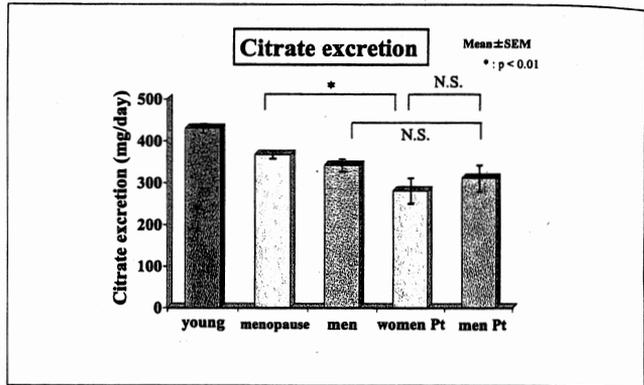
  

	Women	Men
高シュウ酸尿 (45mg以上)	0	2 (4.8%)
高尿酸尿 (男750 mg, 女800mg以上)	0	6 (14.3%)
高カルシウム尿 (4.0mg/kg以上)	12 (30.8%)	10 (23.8%)
低クエン酸尿 (320mg未満)	26 (66.6%)	23 (54.8%)
低マグネシウム尿 (75mg未満)	25 (64.0%)	11 (26.2%)

▲【スライド15】

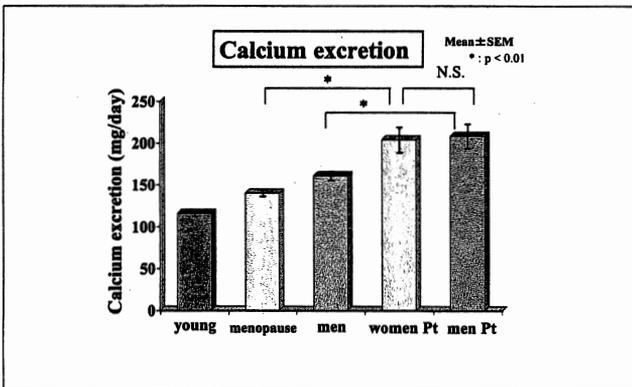
患者の背景ですが年齢は男女とも60代前半で、男女間でBMIはほとんど認めませんでした。過樫酸尿症、過尿酸尿症は男性にのみ認められました。低クエン酸尿症は男女ともほぼ同じ人数で全体の約半数に認められました。

高い傾向を認めたものの有意差を認めませんでした。男性では健常者と患者にはほとんど差を認めませんでした。女性患者は閉経後の健常者と比べてシュウ酸排泄量が高い傾向を認めました。



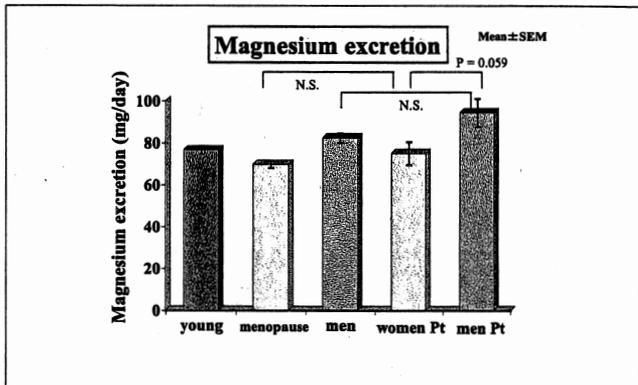
▲【スライド18】

クエン酸排泄量は結石患者は男女とも健常者よりも低い傾向を認め、特に女性患者は閉経後の健常者と比べて特に低いと言う結果でした。男性患者と女性患者間では有意差を認めませんでした。



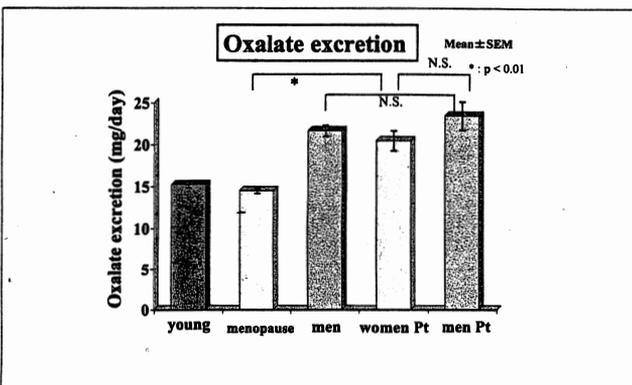
▲【スライド16】

各パラメーターを示します。患者の値は右の2つで、左の3つは先程示した健常者の値です。統計解析は男女の患者同士、男性健常者と男性患者、および閉経後女性と女性患者の間で行いました。男性と女性結石患者のカルシウム排泄量には差を認めませんでした。また健常者と比べて結石患者は男女ともカルシウム排泄量が多い傾向を認めました。



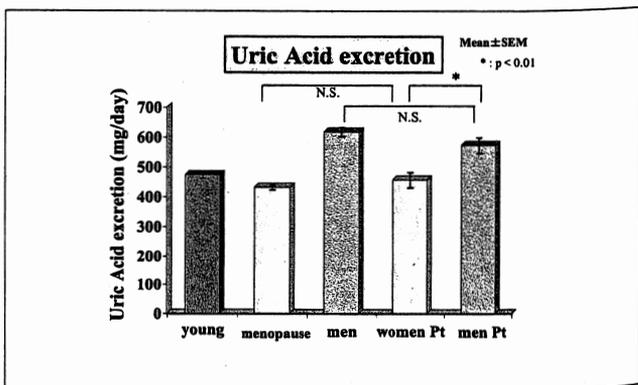
▲【スライド19】

マグネシウム排泄量は健常者と比べて男性患者では若干高い傾向を認めましたが、女性では差を認めませんでした。健常者と患者間でも有意差を認めませんでした。



▲【スライド17】

シュウ酸排泄量は男性結石患者は女性患者よりも若干



▲【スライド20】

尿酸排泄量は結石患者も健常者でも男性で有意に高値

を示しましたが、健常者と比べて男女とも排泄量には変化を認めませんでした。なお、スライドに示しませんが、男性と女性の結石患者間で尿量、尿 pH では有意差を認めず、尿ナトリウム、カリウム、リン、クレアチニン、クロライドは男性患者で有意に高値を示しました。

### 小括2

閉経後の女性結石患者は健常閉経群と比較すると、クエン酸とカルシウム排泄の変化が顕著であり、さらにシュウ酸排泄の増加を認めた。これは男性患者の排泄傾向にほぼ一致した。

閉経後女性患者では尿クエン酸の低下、カルシウムとシュウ酸の排泄増加が結石発症のリスクになると思われた。

一方、男性結石患者では、カルシウム排泄量の増加だけが認められ、シュウ酸排泄量は健常者と差を認めなかった。

### ▲【スライド21】

検討2のまとめです。閉経後の女性結石症患者は健常な閉経群と比較するとクエン酸排泄量は更に低下し、カルシウム排泄量は更に増加していました。さらにシュウ酸排泄の増加を認め、これらの排泄量は尿酸の排泄量を除くと男性結石患者の排泄傾向にほぼ一致しました。このことから、閉経後の女性結石患者ではクエン酸、カルシウム、シュウ酸排泄の変化が結石発症のリスクの一つとなる可能性が示唆されました。

一方男性結石患者では健常男性と比べてカルシウム排泄量の増加だけが認められ、シュウ酸排泄量には健常者と差を認めませんでした。これは男性健常者と患者の年齢がマッチしていなかったことが原因の一つかもしれません。

### 総括

女性では尿路結石症の発症に二峰性のピークがあるとされ、一つのピークは閉経後に一致する。

エストロゲンは骨吸収を抑制し、腎尿細管でのカルシウムの再吸収を亢進させる。

エストロゲンはクエン酸の排泄を増加させる可能性がある。

### ▲【スライド22】

考察です。過去の報告から女性では尿路結石症の発症には二峰性のピークが存在するとされ、2つ目のピークは閉経の時期に一致すると報告されています。このことから結石の発症には女性ホルモンが何らかの関与をしているものと考えられています。エストロゲンには骨吸収を抑制し、腎尿細管でのカルシウムの再吸収を亢進させ

る作用があると報告されています。閉経後のヒトに対するホルモン補充療法の検討では逆の報告もありますが、おおむね女性ホルモンの補充によりカルシウム排泄量は低下するようです。

また、正確な機序は不明ですがエストロゲンは腎に作用しクエン酸の排泄量を増加させる作用があるようです。結石患者に対するホルモン補充療法の検討は2つ報告されていますが、クエン酸の排泄量は増加したと報告されています。

今回の検討から、閉経後の健常女性ではクエン酸排泄量の低下とカルシウム排泄量の増加を認め、潜在的に尿路結石症を発症しやすい状態にある？

閉経後の女性の中にクエン酸とカルシウム排泄の変化が顕著な人がいて、その変化にシュウ酸排泄の増加が加わることで発症しやすくなる？

正常な性周期を有する女性結石患者の尿中パラメーターと比較する必要がある。

### ▲【スライド23】

今回の検討では閉経後の女性に注目して検討しましたが、閉経後の健常女性では、クエン酸排泄の低下とカルシウム排泄の増加を認めました。このことから閉経後の女性は潜在的に尿路結石症を発症しやすい状態にあるのかもしれない。

また、女性患者と健常閉経女性の尿パラメータの検討結果からは、食事による影響か他のメカニズムがあるのかわかりませんが、閉経女性の中にはクエン酸とカルシウム排泄の変化が顕著な人がいて、その変化に加えてシュウ酸排泄が増加することで結石が形成される可能性があると思われまます。

しかし、今回の検討では若年の正常な性周期を有する女性結石患者は少数であったため検討することが出来ず、女性結石患者の尿パラメーターにおける女性ホルモンの影響を確認することが出来ませんでした。今後これらの症例を増やして再検討したいと思います。