

AMCoR

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

日本尿路結石症学会誌 (2007) 5巻2号:79～85.

尿路結石症とメタボリックシンドロームの関連

加藤祐司、北雅史、奥山光彦、柿崎秀宏、山口聡

尿路結石症とメタボリックシンドロームの関連

旭川医科大学泌尿器科¹⁾
北海道社会事業協会富良野病院泌尿器科²⁾

加藤 祐司¹⁾、北 雅史¹⁾、奥山 光彦¹⁾
柿崎 秀宏¹⁾、山口 聡²⁾

尿路結石症と メタボリックシンドロームの関連

旭川医科大学泌尿器科
加藤祐司 北 雅史 奥山光彦 柿崎秀宏
富良野協会病院泌尿器科
山口 聡

▲【表題】

背景

- ・尿路結石症の発症には多くの因子が関与する
- ・中でも近年の生活習慣や食生活の欧米化といった変化が発症増加に起因している可能性
- ・尿路結石症患者では高脂血症、糖尿病、肥満の合併が多い

▲【スライド 1】

尿路結石症の発症には多くの因子が関与することはご存じの通りで、なかでも生活習慣、食生活の欧米化が発症増加に起因している可能性が指摘されており、それを表す一面として尿路結石症患者では糖尿病や高脂血症、肥満の合併が多いことも指摘されています。

メタボリックシンドローム (MS) の概念

- ・高脂血症、高血圧、糖尿病は個々人に別々に発症するよりもお互いに重なり合って、肥満に伴って発症することが多い
- ・そのような一連の疾患群をWHOはメタボリックシンドロームと提唱
- ・厚生労働省の調査では、40～74歳でMSまたはその予備軍は推計約1960万人
(男性：2人に1人、女性：5人に1人)
- ・ライフスタイルが関与する多くの病態を含む

▲【スライド 2】

この高血圧、糖尿病、高脂血症は個々人に別々に発症するよりもお互いがオーバーラップして、肥満に伴って発症することが多いことが分かってきており、そのような一連の症候群をメタボリックシンドロームと WHO は提唱しております。わが国では 40 歳から 74 歳までの人ではメタボリックシンドロームまたはその予備軍は 1960 万人にのぼると推計されています。メタボリックシンドロームはライフスタイルが関与する多くの病態を含むものであり、その中に尿路結石症も関与しているものと考えられます。

目的

MSと上部尿路結石症の関連について検討した

▲【スライド 3】

そこでこのメタボリックシンドロームと上部尿路結石症の関連について検討してみることにしました。

診断は1に該当しかつ2~4のうち2つ以上に該当するものメタボリックシンドロームと診断されます。

対象

検討方法

旭川医科大学および富良野協会病院にて上部尿路結石症と診断された症例（～2006年6月）
（既往が明かな症例は結石がなくてもentry）

以下の1～6の項目について検討した

除外項目：結石などによる尿路通過障害
：シスチン結石、感染結石
：遠位尿管管性アシドーシス
：ステロイド、ビタミンD、Ca製剤内服
：immobilized patient

1. ウェスト測定

- a. 臍レベル
- b. 腹部がせり出し臍が下垂している場合、肋骨弓下縁と上前腸骨突起部を結ぶ線の中点

- ・自然呼吸終末に測定
- ・原則として食事の影響を受けない空腹時に計測

同時に身長と体重を計測

▲【スライド4】

対象は、当科および富良野協会病院で今年の6月までに上部尿路結石症と診断された症例です。除外項目は尿路通過障害、シスチン結石、ステロイド、ビタミンD製剤内服症例などです。

▲【スライド6】

検討方法はメタボリックシンドロームの診断基準に従って、ウェスト測定を行いました。測定は臍のレベルまたは腹部がせり出し、臍が下垂している場合には、肋骨弓と上前腸骨突起部を結ぶ中点で測定しました。注意事項として、自然呼吸終末で測定することとして空腹時に測定することになっております。同時に身長と体重を計測しました。

MSの診断基準（2005年）

1. 内臓脂肪蓄積
ウェスト周囲径 男性：85cm以上 女性：90cm以上
2. 脂質代謝異常
TG値150mg/dl以上かつ/またはHDL-C40mg/dl未満
3. 血圧高値
収縮期血圧130mmHg以上かつ/または拡張期血圧85mmHg以上
4. 糖代謝異常
空腹時血糖値110mg/dl以上

高TG血症、低HDL-C血症、高血圧、糖尿病に対する薬物治療を受けている場合は、2～4の項目に該当する

1に該当（必須）し、2～4のうち2項目以上該当する場合、MSと診断

2. 採血（空腹時）

Tcho、TG、HDL-C、LDL-C、Glu、HbA1c、UA

3. 血圧測定

4. 問診

高脂血症、高血圧、糖尿病
虚血性心疾患、脳血管性疾患、高尿酸血症

5. 内服薬の確認

脂質低下剤、降圧剤、血糖降下剤、尿酸降下剤

6. 24時間蓄尿（oxalateは塩酸蓄尿） free diet

volume、Cr、Na、K、Ca、P、UA、Mg、oxalate、citrate

▲【スライド5】

メタボリックシンドロームの診断基準は2005年に日本人用のものが提唱されており、その基準に従って診断しました。まずもっとも重要なのは内臓脂肪蓄積の判定で、ウェスト周囲径をメジャーで測定し男性85cm以上、女性90cm以上を内臓脂肪蓄積ありと判定します。脂質代謝異常は中性脂肪値が150以上若しくはHDLコレステロール40未満、血圧の異常は130/85以上、糖代謝異常は空腹時血糖110以上となっております。なお高脂血症、高血圧、糖尿病に対する薬物治療を既に受けている場合にはその項目に該当すると判定されません。

▲【スライド7】

採血は空腹時の午前中に Tcho、TG、HDL および LDL コレステロール、空腹時血糖、HbA1c、尿酸を測定しました。血圧測定を行い、問診で高脂血症、高血圧、糖尿病の既往をきき、同時にメタボリックシンドローム関連疾患と考えられる虚血性心疾患、脳血管性疾患、高尿酸血症の既往も聞きました。更に問診だけでは怪しい患者さんもいるので降圧剤などの内服薬を確認しました。24時間蓄尿を行い、シュウ酸、クエン酸

を含んだこれらの項目について測定しました。

患者背景

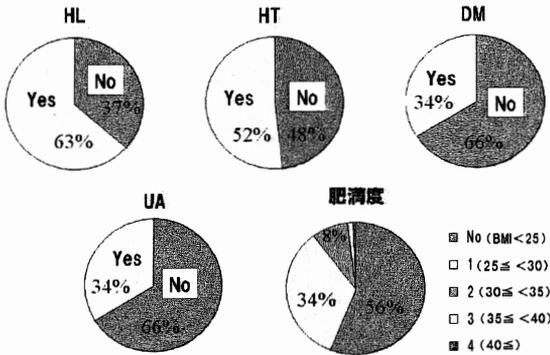
155名の患者 (Men: 113名, Women: 42)

| | Men | Women | p value |
|--------------------------|-----------|-----------|---------|
| Age (y) | 54.9±15.2 | 58.0±14.8 | NS |
| Height (cm) | 166.6±6.9 | 152.4±5.6 | <0.01 |
| Weight (kg) | 69.8±13.7 | 55.4±10.0 | <0.01 |
| BMI (kg/m ²) | 25.1±3.6 | 23.8±4.0 | <0.05 |
| Waist (cm) | 89.1±11.2 | 83.7±11.6 | <0.05 |
| Stone episode | 2.48±1.74 | 1.81±1.10 | <0.05 |

▲【スライド 8】

結果です。男性 113 名、女性 42 名、計 155 名の症例で検討が可能でした。身体計測の data は全て男性患者のほうが大きく、結果の episode 回数も男性のほうが多い結果でした。年齢には有意差を認めませんでした。

高脂血症、高血圧、糖尿病、高尿酸血症の合併



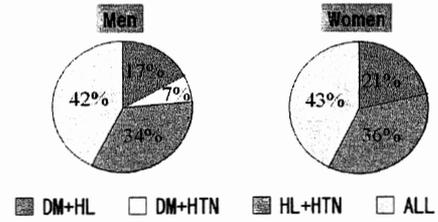
▲【スライド 9】

155 名の患者のうち高脂血症の合併は 63% に認め、同様に高血圧は 52%、糖尿病は 34%、高尿酸血症は 34% に認めました。肥満度は 56% の症例で BMI 25 未満、25~30 までが 34% で軽度の肥満の症例が多い傾向でした。

MSの診断

73名 (47.1%) がMSに該当

男性 59名 (52.2%) : 女性 14名 (33.3%)



※MS非該当者 (82名) のうち3つ全てがそろった患者は1名

▲【スライド 10】

メタボリックシンドロームと診断された症例は 73 名 (47.1%) で男性では 52.2%、女性では 33.3% でした。該当項目の内訳を男女別で示しますが、どちらも脂質代謝異常、高血圧、糖代謝異常の 3 つすべてが揃った症例が 40% を超え最多でした。なおメタボリックシンドロームに該当しない患者では、3 つが揃った症例は 1 名だけでした。

MS関連他疾患の合併

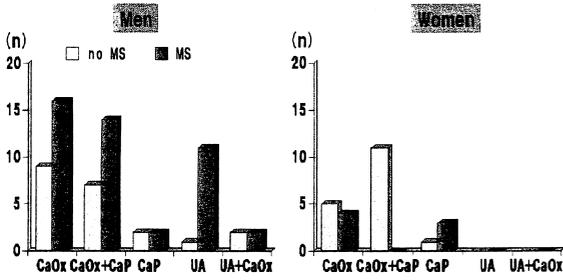
| 疾患 | MS患者 | MS患者 (%) |
|--------|------|-------------|
| 虚血性心疾患 | 10名 | 9名 (90%) |
| 脳血管性疾患 | 12名 | 9名 (75%) |
| 高尿酸血症 | 52名 | 36名 (69.2%) |

▲【スライド 11】

メタボリックシンドロームに関連した疾患の合併としては、虚血性心疾患を 10 名に認め、このうち 90% がメタボリックシンドローム患者でした。脳血管性疾患の合併は 12 名のうち 9 名がメタボリックシンドローム、高尿酸血症は 52 名のうち約 70% の症例がメタボリックシンドローム患者でした。

Stone analysis

90名の患者で分析が可能であった



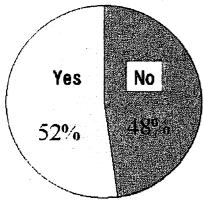
▲【スライド 12】

結石分析は 90 名の患者に行われました。男性ではメタボリックシンドローム患者では尿酸結石が多いという結果でした。女性では一定の傾向を認めませんでした。

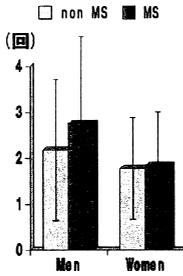
Stone episode

Mean ± SD

再発性



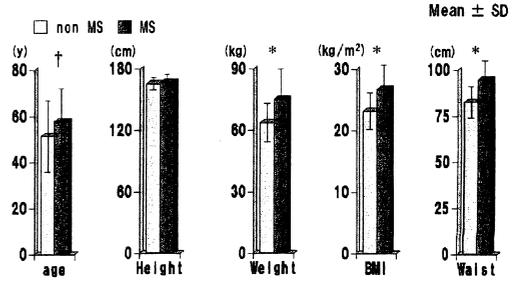
Stone episode



▲【スライド 13】

Stone episodeについてですが、金体で52%の症例で複数回の結石既往があり、それを男女別、メタボリックシンドロームの有無で分けてみると、男性ではメタボリックシンドローム患者で episode が多い傾向にありましたが有意差は認めませんでした。

身体計測値 (Men)

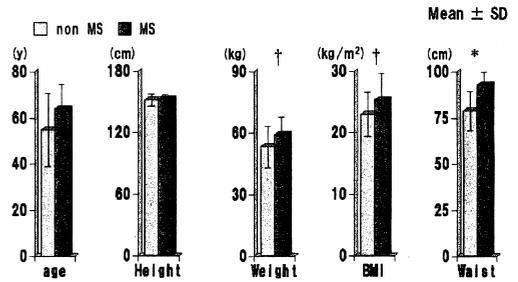


*p<0.01, †p<0.05 Mann-Whitney U test

▲【スライド 14】

身体計測値をメタボリックシンドロームの有無別でしてみました。まず男性患者ですが身長には差を認めませんでした。体重、BMI、ウエストの計測値はメタボリックシンドローム患者で有意に大きいという結果でした。メタボリックシンドローム患者では年齢が高い傾向を認めました。

身体計測値 (Women)

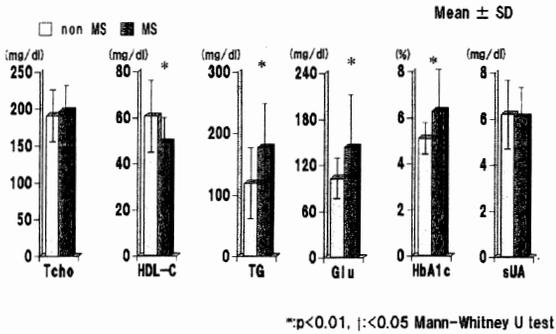


*p<0.01, †p<0.05 Mann-Whitney U test

▲【スライド 15】

次に女性ですが、男性と同様にメタボリックシンドローム患者で体重、BMI、ウエストは有意に大きいという結果でした。年齢は有意差は認めませんでした。メタボリックシンドローム患者で高い傾向にありました。

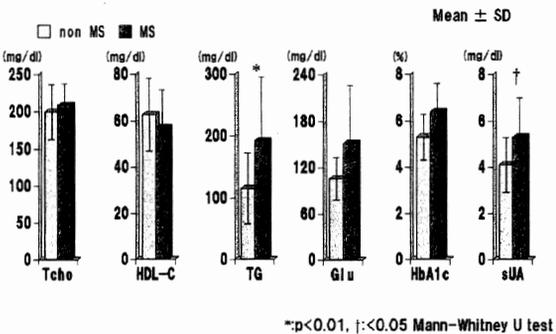
Serum data (Men)



▲【スライド 16】

血液 data の結果です。まずは男性ですが Tcho、尿酸値には有意差を認めませんでした。HDL コレステロール、TG、空腹時血糖、HbA1c はメタボリックシンドローム患者で有意に高値でした。

Serum data (Women)



▲【スライド 17】

次に女性ですが TG、尿酸値がメタボリックシンドローム患者で有意に高値で、その他の測定値は差を認めませんでした。

Urinary chemistry data

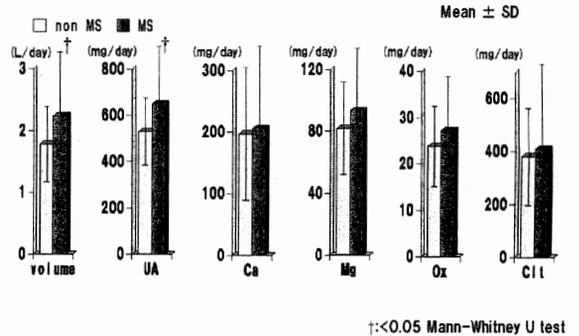
| | 全患者 | MS患者 |
|-----------------|-------------|-------------|
| Hyperuricosuria | 15名 (9.7%) | 13名 (86.7%) |
| Hypercalciuria | 21名 (13.5%) | 10名 (47.6%) |
| Hyperoxaluria | 4名 (2.6%) | 4名 (100%) |
| Hypocitraturia | 38名 (24.5%) | 21名 (55.3%) |
| Hypomagnesiuria | 47名 (30.3%) | 22名 (46.8%) |

基準値は尿路結石症診療ガイドラインに準拠

▲【スライド 18】

次に24時間蓄尿による尿生化の結果ですが、高尿酸尿は15名に認め、このうち13名(86.7%)がメタボリックシンドローム患者でした。高尿酸尿は4名に認め、いずれもメタボリックシンドローム患者でした。高Ca尿は21名、低クエン酸尿、低マグネシウム尿はそれぞれ38名、47名でメタボリックシンドローム患者の割合は40~50%ぐらいでした。

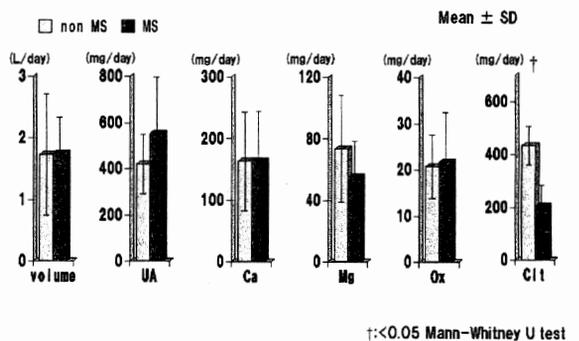
Urinary chemistry data (Men)



▲【スライド 19】

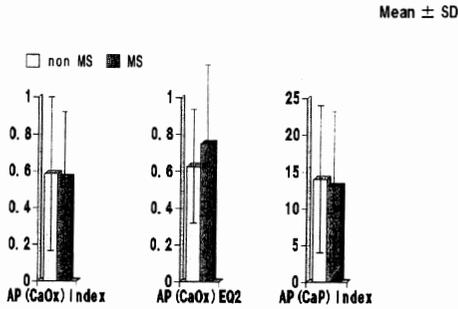
尿中パラメータですが、男性ではメタボリックシンドローム患者では尿量、尿酸排泄量が有意に多い結果でした。Ca、Mg、シュウ酸、クエン酸は差を認めませんでした。

Urinary chemistry data (Women)



▲【スライド 20】

女性ではクエン酸排泄量がメタボリックシンドローム患者で有意に低下していました。尿酸排泄量はメタボリックシンドローム患者で高い傾向にありましたが有意差を認めませんでした。



・MSの発症にはインスリン抵抗性 (insulin resistance) が関与

・その上流の基盤病態として内臓脂肪 (肥満) が有力視されている

・脂肪細胞から分泌される種々のアディポサイトカインがinsulin resistanceに関与?

・アディポサイトカインとして、TNF- α 、IL-6、アディポネクチンなどが考えられている

▲【スライド 21】

シュウ酸カルシウムとリン酸カルシウムの ion activity product index ですが、Tiselius と小川先生の式で計算しましたがいずれも有意な差を認めませんでした。

結果のまとめ

- ・男性MS患者では尿酸結石の割合が高い
- ・血清尿酸値は女性MS患者で高く、尿中尿酸排泄量は男性MS患者で有意に高値
- ・女性MS患者では尿中クエン酸排泄が有意に低下
- ・Hyperuricosuria, hyperoxaluriaはMS患者に多い
- ・MS患者は非患者と比べて体重、BMIが高い

▲【スライド 22】

結果のまとめを示します。男性メタボリックシンドローム患者では尿酸結石の割合が高い。血清尿酸値は女性メタボリックシンドローム患者で高く、尿中尿酸排泄量は男性メタボリックシンドローム患者で有意に高値でした。また女性メタボリックシンドローム患者では尿中クエン酸排泄量が有意に低下しておりました。高尿酸尿、高尿酸尿はメタボリックシンドローム患者に多く認められました。

▲【スライド 23】

考察です。メタボリックシンドロームの発症は未だに分かっていない部分が多いですが、その機序の一つとしてインスリン抵抗性の関与が考えられており、その上流の基盤病態として内臓脂肪の蓄積、内臓肥満が重要であるだろうと考えられています。

すなわち、脂肪細胞から分泌されるサイトカイン、これを総称してアディポサイトカインと言いますが、これがインスリン抵抗性に関与するとされ、アディポサイトカインとして TNF α 、IL-6、アディポネクチンなどが考えられています。

MSとurinary chemistry

Type 2 DMとの関連 (insulin resistance)

- ・腎でのアンモニア産生の低下による尿pH低下
- ・酸排泄低下によるhypocitraturia
- ・Hyperinsulinemiaによるhypercalciuria

Obesityとの関連

- ・尿中尿酸、シュウ酸排泄の増加

▲【スライド 24】

メタボリックシンドロームと尿路結石症あるいは尿中生化の関連に関してはinsulin resistance という点ではtipe2 DMと尿路結石症に関して検討されており、主として腎でのアンモニア産生低下による尿pH低下、酸排泄低下によるhypocitraturia、高インスリン血症によるhypercalciuriaが結石成因に関与しているとしています。また肥満との関連からはプリン体の過剰摂取による尿中尿酸排泄の増加やシュウ酸排泄の増加が結石

の発症に関与しているとされます。

今回のstudyでは男性メタボリックシンドローム患者で尿酸排泄の増加を認め、尿酸結石の発生も高く、メタボリックシンドロームが結石の発症に関与しているものと示唆されました。

しかし今回の study は少数の患者を対象としたものであり、また適切なコントロール群がいなかったという問題点があります。今後症例数の蓄積と、結石既往のないメタボリックシンドローム患者をコントロール群として検討していきたいと考えております。

結語

・MSと上部尿路結石症の関連について尿路結石症患者を対象に検討した

・47.1%の患者がメタボリックシンドロームに該当した

・男性MS患者では尿中尿酸排泄が高く、尿酸結石の割合が高い結果であった

▲【スライド 25】

結語を示します。メタボリックシンドロームと上部尿路結石症の関連について尿路結石症患者を対象に検討しました。今回の検討ではメタボリックシンドロームは47.1%の患者に認めました。男性メタボリックシンドローム患者では尿中尿酸排泄量が高く、尿酸結石の割合が高い傾向にあり、メタボリックシンドロームとの関連が示唆されました。