

AMCoR

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

痛風と核酸代謝 (2003.12) 27巻2号:107～118.

尿路結石症診療ガイドライン
～尿酸代謝に関する結石を中心に～

山口 聡

総説 2

尿路結石症診療ガイドライン ～尿酸代謝に関係する結石を中心に～

山口 聡

尿路結石症全体に対する診療指針の必要性は、一般論としては早くから認められていた。しかし、尿路結石症の病態が非常に複雑であることに加え、検査法や治療法が多岐にわたること、再発予防のための指導法が煩雑であることなどのため、その治療方針は、長い間、診療担当医師の経験や裁量に委ねられてきた。特に1980年代以降、尿路結石症治療の中心が、従来の開腹手術から尿路内視鏡を用いた低侵襲的手術や体外衝撃波碎石術 (ESWL) に移行したことは、尿路結石症に悩む多くの患者の福音となったが、一部には「結石は形成されれば壊せばよい」という風潮を呼んだことも否定できない。

最近では、ESWL施行後の尿路結石の再発率が高いことが知られ、さらに医療経済の観点からも再発予防の重要性が再認識されるに至り、より確実かつ効率的な診療が望まれてきた。これらを背景に、evidence based medicine (EBM) に基づいた尿路結石症の再発予防に対するガイドラインの必要性が提唱され、1998年からガイドライン作成作業が開始された。その後、日本泌尿器科学会 (序論・総論担当)、日本 Endourology・ESWL学会 (治療ガイドライン担当) および日本尿路結石症学会 (再発予防ガイドライン担当) の合同作業が進められ、数多くの議論を経て、改訂を重ねた後、2002年末に尿路結石症診療ガイドライン¹⁾が刊行された。

尿路結石症診療ガイドラインは、表1のように構成され、各々についての説明が加えられている。治療ガイドラインは、実際の診療で最も頻度が高いと考えられている標準的な患者、す

なわち基礎疾患のない、成人の初回、単発、放射線不透過性結石 (カルシウム含有結石を想定) を対象としている。本稿では、特に、尿酸結石や尿酸代謝異常に関係して形成される結石の記載がある、総論および再発予防ガイドラインを中心に解説する。

一方、時をほぼ同じくして、同様なコンセプトの下、日本痛風・核酸代謝学会により、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン²⁾が発刊された。同ガイドラインでは、尿路合併症への関心の高まりにより、初めて尿路管理を治療の独立した位置付けとしている。なお尿酸代謝と尿路結石の関わりについては、先の総説を参照していただきたい³⁾。

表1. 尿路結石症診療ガイドラインの構成

1	要約	治療ガイドライン 再発予防ガイドライン
2	序論	ガイドラインの目的や意義についての解説 診療方針の分類、腎尿管区分
3	総論	尿路結石症の自然経過 尿路結石症の疫学
4	治療 ガイドライン	尿路結石症の存在診断と初期治療 治療手段の説明 尿路結石の積極的治療
5	再発予防 ガイドライン	再発に対する診断 再発に対する指導と薬物療法

附録 尿路結石症の再発防止を目的として
使用されることがある薬剤剤型写真

I 診療方針の分類

尿路結石症診療ガイドラインでは、幅広く関連する論文を批判的に吟味し、その結果による専門家の意見として、診療方針を、標準 (standard), 指針 (guideline), 選択肢 (option) の3つに分類した (表2)。推奨の程度は、選択肢, 指針, 標準の順に強くなっている。

表2. 尿路結石症診療ガイドラインにおける診療方針の分類

- 標準 (standard) : 医学的, 経済的に十分に妥当性があり, 強く推奨される診療方針.
他に選択の余地はほとんどない
- 指針 (guideline) : 医学的, 経済的に妥当性があり, 推奨される診療方針
- 選択肢 (option) : 医学的, 経済的有用性が証明されていないが, 選択される治療方針

II 疫学的背景

わが国の尿路結石症の疫学調査としては、泌尿器科を有する全国の主要医療施設を対象とした大規模なhospital surveyが、これまで5回実施されてきた。これらにより、過去50年以上に渡る、わが国の尿路結石症の変遷を検討することが可能となっている^{4, 5)}。

部位別では、1965年頃から上部尿路 (腎, 尿管) 結石が95%以上と下部尿路 (膀胱, 尿道) 結石を大きく凌駕し、性別では最近の男女比はほぼ2.5 : 1に固定している。上部尿路結石の年間罹患率 (人口10万対) は、男性では64 (1965年) から118 (1995年) へと84%増加し、女性では24から46へと90%増加した。一方、下部尿路結石に関しては著明な変動は認められなかった。また生涯罹患率 (年間罹患率×平均寿命) は、男性では4.3% (1965年) から9.0% (1995年) に、女性では1.8%から3.8%に増加していた。したがって1995年には男性11人に1人、女性26人に1人が一生の間に一度は尿路結石症に罹患することが推定される。

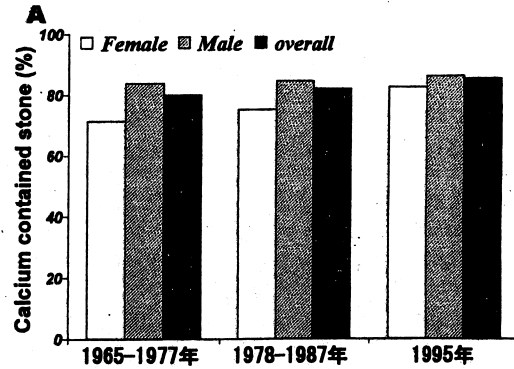


図1-A : カルシウム含有結石の頻度の年次推移
女性, 男性, 全体ともに徐々に増加傾向にある。

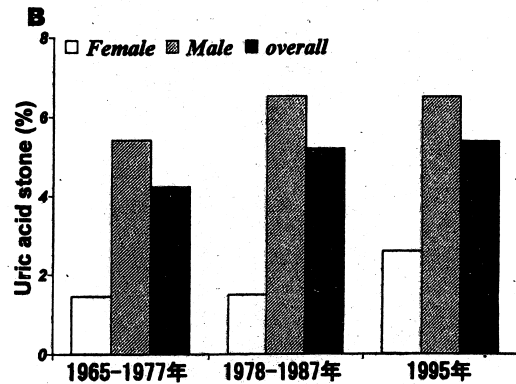


図1-B : 尿酸結石の頻度の年次推移
以前は男性の頻度が高かったが、最近では女性患者が増加しており、全体でも増加傾向にある。

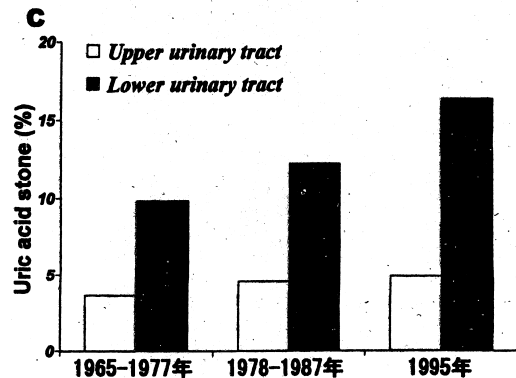


図1-C : 尿酸結石の部位別頻度の年次推移
上部尿路に比し、下部尿路で発生する頻度が高く、徐々に増加している。

結石成分に関しては、1965～1977年、1978～1987年および1995年の比較が可能で⁶⁾、上部尿路結石では、カルシウム含有結石が最も多く増加傾向にある(1995年:男性86.1%,女性82.5%,全体85.2%) (図1-A)。尿酸結石は、かつては男性優位の発生率を示したが、最近では女性で増加してきた(1995年:男性6.5%,女性2.6%,全体5.4%) (図1-B)。尿酸結石は、下部尿路結石での頻度が高いことが特徴であり、1995年では上部尿路結石の4.9%であったのに対し、下部尿路結石では16.3%を占めている (図1-C)。

Ⅲ 再発予防ガイドライン

1 再発に対する診断

尿路結石症の再発に対する診断は、尿路結石の存在診断とは異なり、治療対象となった尿路結石が十分に処置された後に考慮される。しかし実際には、尿路結石の治療と平行して既に施行されている項目も幾つかあると思われるため、それらについては検査等の重複を避け、十分に参考とする。再発に対する診断の重要な点は、結石除去後の患者に対し、どのような結石やどのような患者の状態が再発を招きやすく、それに対してどのような対応をなすべきかを十分に認識することにある。診断が適正に行われれば、その最終的な目標である再発に対する適切な指導と薬物療法につなげることができる。以下に、尿酸結石や尿酸代謝異常に関するものを示す。

1) 基本項目

標準 (standard) : 結石成分分析, 問診
(家族歴, 既往歴, 現病歴)

指針 (guideline) : 問診 (投与中の薬剤)

①結石成分分析

尿路結石成分は、再発予防法を計画する上で、最も重要な位置を占める⁷⁾。結石成分からは、しばしばその原因となる病態の推定が可能であり、再発予防にとってきわめて有用な情報が得られる。主なものとして、シュウ酸カルシウムからは、高カルシウム尿 (症)、高シュウ酸尿 (症)、

高尿酸尿や低クエン酸尿の存在が、尿酸については、高尿酸血症、高尿酸尿や痛風の存在などが、推定可能となる。ESWLが普及してからの結石分析は多少煩雑であるが、可能な限り碎石片を回収し、まず結石成分分析を行うことが原則となる。その分析法は特に問わないが、赤外分光分析法とX線回折分析法がその精度と確実性から推奨される。しかし、どうしても結石成分分析が不明な場合は、それまでの画像診断、血液・尿検査や問診により、結石成分を推定することによって精査を進める。例えば、放射線不透過性の結石で、高尿酸血症を認めたようなときは、尿酸結石と扱って差し支えない。また、まったく推定不可能な場合は、シュウ酸カルシウム結石と同様に扱う。カルシウム含有結石と非カルシウム結石 (例えば尿酸結石) の成分が混合する場合は、非カルシウム結石として優先させる。

図2に、結石成分からの再発予防のためのフローチャートを示す。検査や指導項目の詳細は後述するが、シュウ酸カルシウムを主成分とする結石は、基礎疾患がなく、かつ初発例、単発例では、血液生化学・尿化学検査での異常はほとんどないと考えられている⁸⁾。これらの患者では、飲水指導のみで経過観察することが再発防止につながる⁹⁾。しかし、シュウ酸カルシウム結石の再発例と多発例や尿酸結石は、より専門的な見地からの検討が必要である⁸⁾。

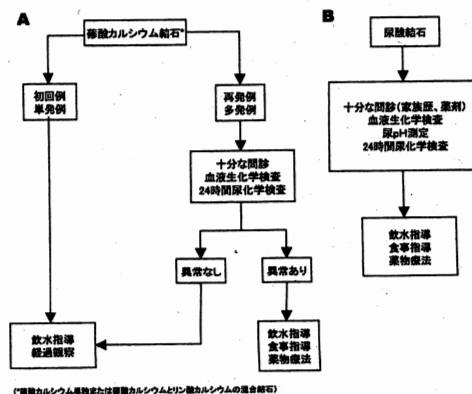


図2 結石成分からの再発予防のためのフローチャート
A: 尿酸カルシウム結石, B: 尿酸結石

②問診

多忙な日常臨床では軽視されがちであるが、問診による家族歴、既往歴や現病歴はきわめて有益な情報である。表3には、尿酸代謝に関わる結石の重要な問診項目を示している。家族歴では、特に、遺伝性疾患であるLesch-Nyhan症候群(尿酸結石)、APRT欠損症(2,8-dihydroxyadenine (DHA) 結石)などでは、詳細な調査を要する。一方、カルシウム含有結石や尿酸結石においても、日常生活習慣の関与が明らかとなっており、家族内の尿路結石症の既往を知ることは重要である¹⁰⁾。既往歴、現病歴では、ESWL治療後は、結石再発率が增大するとされ¹¹⁾、¹²⁾、微小碎石片がそれに関与するとも考えられているため¹²⁾、治療方法や残石の有無の情報は有用である。尿路通過障害などの尿路の基礎疾患は、尿流停滞や尿路感染を招き、尿路結石が形成されやすい。内分泌・代謝異常のうち、問診上探求しやすいものは、高尿酸血症や痛風に代表される尿酸代謝異常である。また回腸瘻や潰瘍性大腸炎、Crohn病などの炎症性腸疾患では、慢性的な下痢による水分の喪失に加え、重炭酸イオンも失われ、持続する酸性尿を介して尿酸結石が形成されやすい¹³⁾。

表3. 再発予防のために重要な問診項目
(尿酸代謝に関わる結石について)

1 家族歴

- 1) 遺伝性疾患: Lesch-Nyhan症候群 (HGPRT*欠損), APRT**欠損症など
- 2) 日常生活習慣の共有: カルシウム含有結石、尿酸結石

2 既往歴、現病歴

- 1) 尿路結石症の既往と治療歴(残結石の有無について)
- 2) 泌尿器科疾患の既往や治療歴
- 3) 内分泌・代謝疾患の既往と治療歴
- 4) 腸疾患の既往と治療歴

3 投与されている薬剤と服薬期間

グルココルチコイド、活性型ビタミンD3製剤、カルシウム製剤
プロベネシド、ブコローム、ベンズプロマロンなどの
尿酸排泄促進薬
アロプリノール(大量投与によりxanthine結石の発生)

* hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase

** adenine phosphoribosyltransferase

投与されている薬剤では、カルシウム代謝に関わる薬剤や尿酸排泄促進剤などに特に注意を払う必要がある。尿酸排泄促進剤は、尿中に高濃度で尿酸が排泄されるため、プリン体の摂取制限や尿pHのコントロールが十分に行われないと容易に尿酸結石が形成される¹⁴⁾。Lesch-Nyhan症候群で使用されることがあるアロプリノールの大量投与では、まれにxanthine結石の発生を見る¹⁵⁾。これらの薬剤は通常、長期間投与されているため、他科との協議の上、薬剤の減量、中止、および代替薬について考慮すべきである。

2) 血液、尿検査

標準 (standard):

血液生化学的検査: 血清クレアチニン、
カルシウム、尿酸

一般尿検査: 試験紙による定性反応
(蛋白, 糖, pH), 尿沈渣

24時間尿化学検査: クレアチニン, カルシウム,
尿酸, 尿量

指針 (guideline):

24時間尿化学検査: シュウ酸, クエン酸

選択肢 (option):

一般尿検査: 尿pH測定(精密, 複数回)

24時間尿化学検査: ナトリウム, カリウム,
マグネシウム, リン

血液生化学的検査において、血清尿酸値は高尿酸血症や痛風の程度の把握を目的としている。一般尿検査において、尿pH、特に酸性尿の持続は尿酸結石の特徴である。尿pHは変動しやすく¹⁶⁾、アルカリ尿や酸性尿の正しい診断のためには、“選択肢”として、尿pHを精密に複数回検討することが必要である。尿沈渣の結晶成分は、尿の濃縮度合いやpHに影響されやすく、結石成分のみならず尿路結石症の再発予防や治療効果の判定に有用なことがある。尿酸代謝に関係する、尿中の結晶形態を図3に示す。

24時間尿化学検査のうち、結石形成の促進因子は、カルシウム、尿酸、およびシュウ酸である。一方、結石形成の抑制因子はクエン酸、マ

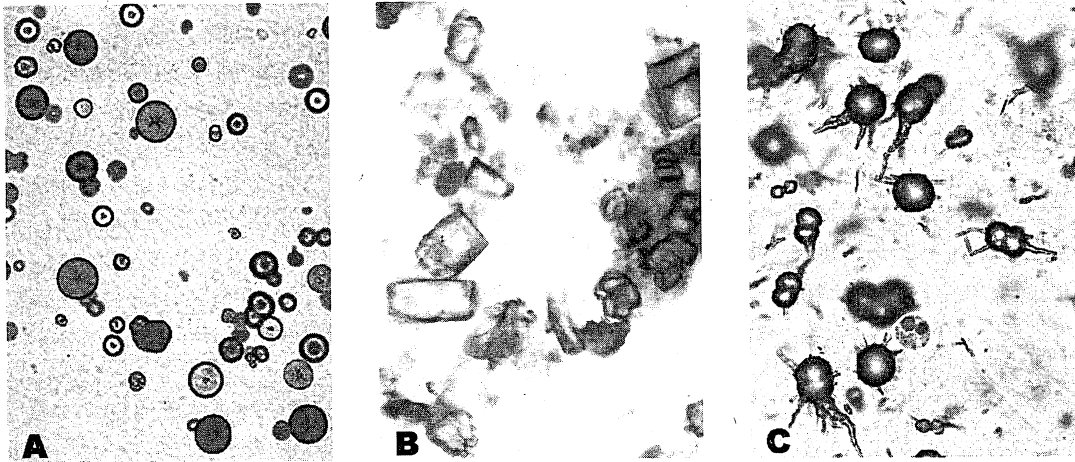


図3：尿酸代謝に関する尿中結晶形態

- A：2,8-dihydroxyadenine結晶（黄褐色，円形・車軸状の結晶が特徴である。）
 B：尿酸結晶（黄褐色で，砥石状，平板状など様々な結晶形態を示す。酸性尿で認められる。）
 C：尿酸アンモニウム結晶（褐色調で，球形の結晶に棘形成を認める。主にアルカリ尿で認められる。）

グネシウムと考えられている。促進因子の過剰や抑制因子の減少は，結石再発の危険因子となるため，これらは再発に対する診断に特に重要な意味を持つ。そのうち特に重要なクレアチニン，カルシウム，尿酸が“標準”として挙げられている。尿量は，促進因子と抑制因子と同様に重要であり，例えば24時間尿量の減少により，結石発生の危険度が増すと考えられている^{17, 18)}。シュウ酸とクエン酸は，再発診断プログラムにとって非常に有用であると広く認知されているが，保険未収載であるため，“指針”の扱いとなっている。ナトリウムは，食事中的ナトリウム摂取量と尿中カルシウム排泄量と相関し¹⁹⁾，他の電解質成分も日常の食事習慣を反映すると考えられている²⁰⁾。表4にその基準値を示すが，尿化学検査値は食事などの影響によって変動するため，複数回施行することが望ましい。また，その値に性差があることやクエン酸値では女性の性周期に変動があること²¹⁾も留意すべきである。なお，これらの基準値は，多くは欧米での値が参考となっており，近い将来，本邦の基準値に改訂する余地が残されている。随時尿（スポッ

ト尿）の扱いとして，24時間蓄尿法の代用となりうるとの意見があり²²⁾，特に早朝尿は内科的腎疾患のスクリーニングには重要であるため，完全には否定するものではないが，現時点では24時間蓄尿法による尿中諸物質の測定を推奨する。

表4 24時間尿化学検査の基準値
 (項目) (基準値)

標準	項目	基準値
	クレアチニン	15-20 mg/kg (女性), 20-25 mg/kg (男性)
	カルシウム	4.0 mg/kg/day未満 (男女)
	尿酸	750 mg/day未満 (女性), 800 mg/day未満 (男性)
	尿量	2000 ml/day以上*
指針	シュウ酸	45 mg/day未満
	クエン酸	320 mg/day以上
選択肢	ナトリウム	4.0-8.0 g/day (170-340 mEq/day)
	カリウム	1.0-2.5 g/day (25-65 mEq/day)
	マグネシウム	75 mg/day以上
	リン	500-2000 mg/day

(*尿量の基準値設定は難しいため，ここでは再発に対する指導も踏まえ，目標値として提示した。)

24時間蓄尿方法は検査項目によって異なるが、基本的には冷所保存で、可能であれば検体の遮光が勧められる。酸性蓄尿(例:6N塩酸の添加)は、微生物の増殖や尿中成分の結晶化の防止、検査対象物質の安定化およびアスコルビン酸からシュウ酸への代謝の阻害が主な目的である²⁰⁾。酸性蓄尿の適応は、シュウ酸、アミノ酸、カルシウム、リン、クエン酸などである。通常蓄尿(尿酸、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、クレアチニンなどが適応)は、冷所保存のみでも構わないが、細菌の増殖や臭気発生を抑制するために種々の防腐剤(例:アジ化ナトリウム、チモールなど)の添加下に行われることもある²¹⁾。また酸性尿のため尿酸が析出する場合は、水酸化ナトリウムで溶解させる²⁰⁾。24時間蓄尿は、日常生活と著しく異なる条件下での蓄尿(激しい運動、飲酒、極端な食事内容など)や、尿路結石による通過障害があるとき、ESWLなどの治療直後や血尿・尿路感染が著しいときの検査は避けるべきである。

2 再発に対する指導と薬物療法

尿路結石症の再発予防のための治療法として、結石成分にかかわらず試みられる非特異的治療(飲水指導と食事指導の一部)と、結石成分に従った特異的治療(食事指導の一部と薬物療法)がある。いずれも患者それぞれに結石の発生原因を十分に理解させ、それに適合した指導と治療を行いつつ、定期的通院で再発の有無を確認することが重要である。これらにより尿路結石症の再発は確実に減少するものと考えられるが、現実的には、結石除去後の患者の通院コンプライアンスや服薬コンプライアンスは低いと思われる。患者と医師双方の粘り強い対応が必要となる。

1) 基本項目

標準(standard) : 飲水指導

選択肢(option) : 食事指導

① 飲水指導(表5)

水分を多く摂取し、尿量を増加させることは、

結石成分や発生原因の如何を問わず、再発予防の基本であることには疑いがない²⁴⁾。結石形成の危険度は、尿量が1000 ml/day以下で増加、2000 ml/day以上で低下するため^{25, 26)}、水分摂取量は、食事以外に1日2000 ml以上を目安とする。水分の補給源としては特に規定しないが、尿中に結石形成の促進物質(カルシウム、シュウ酸、尿酸など)を過剰排泄させるものは避けるべきである。清涼飲料水、甘味飲料水は、多くの砂糖を含有し、砂糖の過剰摂取は尿中カルシウム排泄を増加させる²⁷⁾。コーヒーは、尿中尿酸排泄を増加させるため、過剰摂取は結石形成の危険因子となる。アルコールはその利尿効果により、結石形成に抑制的に作用する部分もあるが、多量摂取により尿中尿酸排泄の増加や脱水を招きやすく²⁸⁾、慢性的摂取では尿中カルシウム、リン排泄の増加を引き起こす可能性がある²⁹⁾。ビールにはプリン体が多く含まれており³⁰⁾、特に尿酸結石における過剰摂取は好ましいものではない。一般の水道水やシュウ酸含有量の少ない麦茶やほうじ茶などの茶類が、本邦での指導として現実的と思われる。

表5 飲水指導の具体的な内容

- 1 水分摂取量の目安
食事以外に1日2000 ml以上
(1日尿量を2000 ml以上とするため)
- 2 水分の補給源
特に限定しない: 一般の水道水や茶類(麦茶やほうじ茶など)が指導しやすい。
過剰摂取を
避けるべきもの: 清涼飲料水、甘味飲料水、コーヒー、紅茶、アルコールなど

② 食事指導

種々の成分の尿路結石形成に食事内容や食事習慣が関与しており、個々の症例に応じた食事指導により、良好な再発予防効果が得られている³¹⁾。しかし、その指導には担当医師の豊富な知識と、栄養士、患者本人と家族を交えた協力が必要であること、食事指導ですべての結石再発を抑制可能ではないこともあり、食事指導は

“選択肢”となっている。しかし、薬物療法が併用される場合、食事指導はたとえ簡素なものであっても同時に試みる必要がある³²⁾。食事指導には、栄養素摂取量と食生活に関するものがあり(表6)、具体的には下記の点が挙げられる。

表6 食事指導の種類と内容

A 栄養素摂取量に関する食事指導

- ①動物性蛋白質の過剰摂取制限 (1.0 g/kg/日, 動物蛋白比50%)
- ②一定量のカルシウム摂取のすすめ (600-800 mg/日)
- ③シュウ酸の過剰摂取の制限
- ④塩分の過剰摂取の制限 (10g/日以下)
- ⑤炭水化物の摂取 (穀物摂取のすすめ, 砂糖の過剰摂取の制限)
- ⑥脂肪の過剰摂取の制限
- ⑦クエン酸の適量摂取のすすめ

B 食生活に関する食事指導

- ①朝昼夕3食のバランスをとる: 朝食欠食, 夕食過食を是正する。
- ②夕食から就寝までの間隔をあける: 4時間程度の間隔を目標とする。

A 栄養素摂取量について

・蛋白質

尿路結石発生に関して、動物性蛋白質の過剰摂取が指摘されている³³⁾。動物性蛋白質は尿中カルシウム、シュウ酸、尿酸排泄を増加させ、尿中クエン酸排泄を減少させる。したがってその過剰摂取は、尿酸結石形成を促進させるだけではなく³⁴⁾、カルシウム含有結石の発生も助長する³⁵⁾。

・カルシウム

従来、カルシウム摂取の制限により、カルシウム結石形成の危険度は低下すると考えられてきた。しかし過度のカルシウム制限は、本来、腸管内でカルシウムと結合し便中に排泄されていたシュウ酸が、腸管から過剰に吸収されることを招く^{36, 37)}。その結果、尿中シュウ酸排泄の増加を来し^{38, 39)}、シュウ酸カルシウム結石形成の危険度は増す^{39, 40)}と考えられている。大規模な前向き研究によっても、適度なカルシウム摂取は尿路結石症の発生頻度を減少させると報告されている⁴¹⁾。日本人のカルシウム摂取量は1日必要量の600 mgには未だ達しておらず、結石患者

のカルシウム摂取量は更に少ない傾向にあるため^{42, 43)}、適量のカルシウム摂取 (600-800 mg/day程度) が望ましい。

・シュウ酸

尿中シュウ酸は、僅かな増加でカルシウム結石の結晶形成を増加させるため、カルシウムよりもはるかに重要な結石形成促進物質である^{37, 44)}。尿に排泄されるシュウ酸のうち、食事由来のものは10-15%と考えられている^{45, 46)}。シュウ酸含有量が多い食品、例えばホウレンソウ、タケノコ、チョコレート、紅茶などの過剰摂取は控えたほうがよい⁴⁷⁾。

・塩分

ナトリウムの過剰摂取により、尿中ナトリウム排泄が増加するだけではなく、尿中カルシウム排泄も増加し^{28, 48)}、尿酸ナトリウム塩が形成されやすくなる⁴⁹⁾。尿酸ナトリウム結晶はカルシウムの結晶化の核として働くため⁵⁰⁾、結石再発の危険因子となる。本邦では、高血圧を予防するための食塩摂取量の目標値が10 g/day未満 (0.15 g/kg未満) であり、結石再発予防のための食塩摂取量の指導も同様に考えてよいと思われる。

・炭水化物

炭水化物 (主に穀物) にはマグネシウムや食物繊維が多量に含まれている。結石患者のマグネシウム摂取量は少なく、穀物と野菜の摂取不足が原因の一つと考えられている⁴¹⁾。マグネシウムは、*in vitro*においてシュウ酸カルシウム結晶の発育を阻止し⁵¹⁾、*in vivo*では、腸管内でシュウ酸と結合してシュウ酸の吸収を妨げる⁵²⁾一方、尿中でも可溶性のシュウ酸マグネシウムを形成して、シュウ酸カルシウム結石形成を抑制している⁵³⁾。酸化マグネシウムやクエン酸マグネシウムの経口投与により、尿中マグネシウムやクエン酸排泄が増加する^{54, 55)}。食物繊維には、それに含まれるフィチン酸が腸管内でカルシウムと結合してカルシウムの吸収を抑制すること⁵⁶⁾、食物の消化管内停滞時間を短縮するために栄養素の

吸収を抑制することから、結石発生防止に有用である。

・脂肪

結石患者の脂肪摂取量は多く^{42, 57)}、脂肪の過剰摂取は結石形成の危険因子の一つと考えられている^{57, 58)}。「第六次改定日本人の栄養所要量」で推奨される脂肪エネルギー比は20-25%であること、また「動物性：植物性：魚介類」からの脂肪の比率の目安は「5：4：1」であることから⁵⁹⁾、これらを目安とする指導が勧められる。

・クエン酸

クエン酸は尿中においてカルシウムイオンとキレート結合し、可溶性錯塩を形成することで、尿中イオン化カルシウム濃度を低下させる。またシュウ酸カルシウムやリン酸カルシウムの相対的飽和度を減少させることから、結石形成の阻止物質となる^{60, 61)}。結石患者の尿中クエン酸排泄量は低下しており^{62, 63)}、クエン酸カリウムの経口投与により、尿pHの上昇とともに尿中クエン酸排泄量は増加し、結石の再発率は低下する^{64, 65)}。特に尿のアルカリ化は、尿酸結石の再発予防や溶解に有用である。クエン酸は果物や野菜に多く含まれているが、過剰摂取により同時にシュウ酸を多量に摂取する可能性があること⁶⁶⁾を念頭に置く。

B. 食生活からみた食事指導

本邦の結石患者の食生活の分析によると、一日必要栄養素の半分近くを夕食で摂取する夕食中心型が優位で、特に夕食における動物性蛋白質摂取量が多い⁶⁷⁾。夕食中心の食生活は、特に就寝後の尿中への結石形成促進物質の過剰排泄につながる⁶⁷⁾。また食後の尿中結石関連物質の排泄は、約2-4時間後でピークに達し、その後漸減してゆくため⁶⁷⁾、夕食から就寝までの時間（夕食-就寝間隔）にも注意を払うべきである。

2) 通院計画と経過観察法

標準 (standard)：患者を定期的に通院させること。

指針 (guideline)：

①腎結石がない場合

- a. 6ヶ月から1年毎の通院と尿検査
- b. 1年毎の超音波断層検査, KUB

②腎結石を有する場合

- a. 3ヶ月から6ヶ月毎の通院と尿検査
- b. 6ヶ月毎の超音波断層検査, KUB

通院計画と経過観察法については、確固たる evidenceがないため、今後のprospective studyなどにより再考されるべき余地が残されている。

3) 尿路結石の種類に応じた指導と薬物療法 (尿酸代謝異常をとまなうもの)

①尿酸結石

標準 (standard)：

飲水指導 (1日尿量2000ml以上の維持) と食事指導

指針 (guideline)：

患者の状況に応じた適切な薬剤投与

- a. 尿pH 6.0未満→尿アルカリ化剤
- b. 高尿酸血症→アロプリノール
- c. 高尿酸尿→アロプリノールおよび尿アルカリ化剤

尿酸結石の危険因子として、脱水、プリン体の過剰産生や持続する酸性尿などが挙げられる。飲水指導やプリン体摂取制限を中心とした食事療法がまず必要である。加えて、尿アルカリ化、高尿酸血症や高尿酸尿の改善を目的に、患者の状況に応じた適切な薬剤投与が必要である。尿のアルカリ化としては重曹の使用頻度は低く、胃部不快感やナトリウム負荷による血圧上昇の副作用が少ないクエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム配合剤が使用されることが多い。しかし過度の尿アルカリ化 (pH 7.5以上) は、時にリン酸カルシウムなどの他の結晶の形成を促すことがある。尿酸結石を有する患者の高尿酸血症の改善にはアロプリノール投与を優先させ、尿酸排泄促進剤の投与は尿酸排泄低下型で尿アルカリ療法下に限定されるべきである。高尿酸尿における尿アルカリ化剤は必須であり、高尿酸血症が合併する際はアロプリノールを併用する。

- ②シュウ酸カルシウム結石, リン酸カルシウム結石
 標準 (standard) : 飲水指導 (1日尿量2000 ml
 以上の維持)
 選択肢 (option) : 患者の状況に応じた適切な食
 事指導と薬剤投与
 ・高尿酸尿→食事指導, アロ
 プリノールやクエン酸製剤
 の投与

尿酸代謝異常をとまなうカルシウム含有結石は, 尿酸結石に準じて取り扱う必要がある。本ガイドラインでは, このような結石については24時間尿化学検査で高尿酸尿が認められたときに, 飲水指導に加えて, 食事指導と薬剤投与が選択肢として記載されている。高尿酸尿についてもプリン体を多く含む食品の摂取を制限することが食事指導として望ましい。薬剤としては, 高尿酸血症を有するときは勿論のこと, 高尿酸血症がなくても, アロプリノール内服が有効であり^{68, 69)}, 持続する酸性尿 (pH 6.0未満) に対しては, クエン酸製剤による至適pHへの調整^{70, 71)}が考慮されるべきである。

おわりに

尿路結石症診療ガイドラインは, EBMにもとづき現時点でもっとも妥当と思われる診療方針を示している。ただし本ガイドラインは, 標準的な患者に対する診療方針であり, 例外的な診療や技術的な問題には立ち入ってはいない。したがって実際の診療にあたって診療担当者は, 個々の患者のさまざまな状況を勘案し, 患者の意思を尊重して方針を決定すべきである。一方, 医師が患者に説明する際に本ガイドラインを利用することにより, 客観的かつ説得力のある説明が可能で, informed consentの実践に役立つ。そのことで医療の透明性を高め, 患者と医師等との間の信頼を構築する上でも有用であろう。

本ガイドラインの策定にあたっては, 膨大な数の文献から, 729論文を批判的に総括し, 各々のランク付けを行ったが, 必ずしも十分なevidenceが得られていない部分もいくつか存在する。

例えば, 通院計画と経過観察法が代表的であり, また尿化学検査値の基準値については, 本邦におけるデータの不足から, 多くは欧米での値が参考となっている。改めて臨床研究の重要性が認識される場所であるが, 今後, 尿路結石症に関わる幅広い分野においてevidenceの不足を補うべく, 他施設でのrandomized controlled trialが計画, 実施されることが期待される。その結果をもとに本ガイドラインを適宜, 改訂してゆくことが近い将来への重要な課題と考えられる。

文 献

- 1) ガイドライン作成委員会 (日本泌尿器科学会, 日本Endourology・ESWL学会, 日本尿路結石症学会編) : 尿路結石症診療ガイドライン, 金原出版, 東京, 2002.
- 2) 治療ガイドライン作成委員会 : 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン, 日本痛風・核酸代謝学会, 東京, 2002.
- 3) 山口 聡, 八竹 直 : 尿酸代謝と尿路結石症. 痛風と核酸代謝26: 1-11, 2002.
- 4) Yoshida O, Terai A, Ohkawa T et al: National trend of the incidence of urolithiasis in Japan from 1965 to 1995. *Kidney Int* 56: 1899-1904, 1999.
- 5) Terai A, Okada Y, Ogawa O et al: Changes in the incidence of lower urinary tract stones in Japan from 1965 to 1995. *Int J Urol* 7: 452-456, 2000.
- 6) Terai A, Yoshida O: Epidemiology of Urolithiasis in Japan. In: Akimoto M, Higashihara E, Orikasa S, Masaki Z, Kumon H (eds) *Recent Advances in Treatment of Urolithiasis. Recent Advances in Endourology Vol. 3*, pp.23-36, Springer-Verlag, Tokyo, 2001.
- 7) Dretler SP: Ureteral stone disease. Options for management. *Urol Clin North Am* 17: 217-230, 1990.
- 8) Strohmaier WL: Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? *Eur Urol* 37: 339-344, 2000.

- 9) Borghi L, Meschi T, Amato F et al: Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 155: 839-843, 1996.
- 10) Menon M, Parulkar BG, Drach GW: Urinary lithiasis: Etiology, diagnosis, and medical management. In *Campbell's Urology*, 7th ed., p 2686-2688, WB Saunders Co., Philadelphia, 1998.
- 11) 田代和也, 岩室紳也, 中條 洋 他: ESWL後の再発の検討. *日泌尿会誌* 88: 434-438, 1997.
- 12) Carr LK, D'A Honey J, Jewett MA et al: New stone formation: a comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 155: 1565-1567, 1996.
- 13) Rodman JS, Sosa RE, Lopes MA: Diagnosis and treatment of uric acid calculi. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM (eds). *Kidney stones: Medical and surgical management*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996.
- 14) Yu TF: Uric acid nephrolithiasis. In: Kelly WN, Weiner IM (eds). *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer Verlag, New York, 397, 1978.
- 15) Kranen S, Keough D, Gordon RB et al: Xanthine-containing calculi during allopurinol therapy. *J Urol* 133: 658-659, 1985.
- 16) 清水 徹: 尿アルカリ化薬. *高尿酸血症と痛風* 9: 41-46, 2001.
- 17) Strauss AL, Coe FL, Parks JH: Formation of a single calcium stone of renal origin. Clinical and laboratory characteristics of patients. *Arch Intern Med* 142: 504-507, 1982.
- 18) Borghi L, Meschi T, Schianchi T et al: Urine volume: stone risk factor and preventive measure. *Nephron* 81 Suppl 1: 31-37, 1999.
- 19) Silver J, Rubinger D, Friedlaender MM et al: Sodium-dependent idiopathic hypercalciuria in renal-stone formers. *Lancet* 27: 484-486, 1983.
- 20) Tiselius HG: Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: principles for the metabolic evaluation of patients with calcium stone disease. *BJU Int* 88: 158-168, 2001.
- 21) 井口正典, 片岡喜代徳, 郡健二郎 他: 尿路結石の発生原因に関する検討 (第2報). 正常女性における性周期が尿中クエン酸および電解質排泄量に及ぼす影響について. *日泌尿会誌* 72: 856-864, 1981.
- 22) Strohmaier WL, Hoelz KJ, Bichler KH: Spot urine samples for the metabolic evaluation of urolithiasis patients. *Eur Urol* 32: 294-300, 1997.
- 23) 伊藤機一: 一般検査. *臨床病理* 103: 81-91, 1996.
- 24) Goldwasser B, Weinerth JL, Carson CC et al: Calcium stone disease: an overview. *J Urol* 135: 1-9, 1986.
- 25) Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ et al: Epidemiological risk factors in calcium stone disease. *Scand J Urol Nephrol* 53: 15-30, 1980.
- 26) Bataille P, Gregoire J, Charransol G et al: Increased probability of forming stones with a simple calcium restriction in idiopathic hypercalciuria. *Contrib Nephrol* 37: 17-21, 1984.
- 27) Lemann JL, Piering WF, Lennon EJ: Possible role of carbohydrate-induced calciuria in calcium oxalate kidney-stone formation. *New Engl J Med* 280: 232-237, 1969.
- 28) Hesse A, Siener R, Heynck H et al: The influence of dietary factors on the risk of urinary stone formation. *Scanning Microsc* 7: 1119-1127, 1993.
- 29) Zechner O, Latal D, Pfluger H et al: Nutritional risk factors in urinary stone disease. *J Urol* 125: 51-54, 1981.
- 30) 藤森 新, 中山裕子, 金子希代子 他: アルコール飲料中のプリン体含有量. *尿酸* 9: 128-133, 1985.
- 31) Iguchi M, Umekawa T, Ishikawa Y et al: Clinical effects of prophylactic dietary treatment on renal stones. *J Urol* 144: 229-232, 1990.
- 32) Goldfarb S: The role of diet in the pathogenesis

- and therapy of nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 19: 805-820, 1990.
- 33) Robertson WG, Peacock M : The pattern of urinary stone disease in Leeds and in the United Kingdom in relation to animal protein intake during the period 1960-1980. *Urol Int* 37: 394-399, 1982.
 - 34) de Vries A: Purine metabolism in uric acid lithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 53: 161-170, 1980.
 - 35) Pak CY, Waters O, Arnold L et al : Mechanism for calcium urolithiasis among patients with hyperuricosuria: supersaturation of urine with respect to monosodium urate. *J Clin Invest* 59: 426-431, 1977.
 - 36) Marshall RW, Cochran M, Hodgkinson A: Relationships between calcium and oxalic acid intake in the diet and their excretion in the urine of normal and renal-stone-forming subjects. *Clin Sci* 43: 91-99, 1972.
 - 37) Tiselius HG: Oxalate and renal stone formation. *Scand J Urol Nephrol* 53: 135-148, 1980.
 - 38) Barilla DE, Notz C, Kennedy D et al : Renal oxalate excretion following oral oxalate loads in patients with ileal disease and with renal and absorptive hypercalciurias. Effect of calcium and magnesium. *Am J Med* 64: 579-585, 1978.
 - 39) Bataille P, Charransol G, Gregoire I et al: Effect of calcium restriction on renal excretion of oxalate and the probability of stones in the various pathophysiological groups with calcium stones. *J Urol* 130: 218-223, 1983.
 - 40) Messa P, Marangella M, Paganin L et al: Different dietary calcium intake and relative supersaturation of calcium oxalate in the urine of patients forming renal stones. *Clin Sci* 93: 257-263, 1997.
 - 41) Curhan GC, Willett WC, Rimm EB et al : A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 328: 833-838, 1993.
 - 42) Iguchi M, Umekawa T, Ishikawa Y et al: Dietary intake and habits of Japanese renal stone patients. *J Urol* 143: 1093-1095, 1990.
 - 43) Ito H, Kotake T, Miura N: Evaluation and management of dietary habits in Japanese renal stone formers. *Scanning Microsc* 7: 409-414, 1993.
 - 44) Robertson WG: Diet and calcium stones. *Miner Electrolyte Metab* 13: 228-234, 1987.
 - 45) Hagler L, Herman RH: Oxalate metabolism. I. *Am J Clin Nutr* 26: 758-765, 1973.
 - 46) Menon M, Mahle CJ: Oxalate metabolism and renal calculi. *J Urol* 127: 148-151, 1982.
 - 47) 井口正典, 辻橋宏典, 永井信夫 他: 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* 76: 293-302, 1985.
 - 48) Silver J, Rubinger D, Friedlaender MM et al : Sodium-dependent idiopathic hypercalciuria in renal-stone formers. *Lancet* 2: 484-486, 1983.
 - 49) Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK et al : The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J Urol* 150: 310-312, 1993.
 - 50) Sarig S: The hyperuricosuric calcium oxalate stone former. *Miner Electrolyte Metab* 13: 251-256, 1987.
 - 51) Kohri K, Garside J, Blacklock NJ: The role of magnesium in calcium oxalate urolithiasis. *Br J Urol* 61: 107-115, 1988.
 - 52) Berg W, Bothor C, Pirlich W et al : Influence of magnesium on the absorption and excretion of calcium and oxalate ions. *Eur Urol* 12: 274-282, 1986.
 - 53) Danielson BG: Drugs against kidney stones: effects of magnesium and alkali. In: Schuille PO, Smith LH, Robertson WG, Vahlensieck W (eds) .Urolithiasis and related clinical research. Plenum Press, New York, pp181-188, 1985.
 - 54) Lindberg J, Harvey J, Pak CY: Effect of magnesium citrate and magnesium oxide on the crystallization of calcium salts in urine: changes produced by food-magnesium interaction. *J Urol* 143: 248-251, 1990.

- 55) Kato Y, Yamaguchi S, Yachiku S et al : Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis. *Urology* 62, 2003. (in printing)
- 56) Gleeson MJ, Thompson AS, Mehta S et al : Effect of unprocessed wheat bran on calciuria and oxaluria in patients with urolithiasis. *Urology* 35: 231-234, 1990.
- 57) Al Zahrani H, Norman RW, Thompson C et al : The dietary habits of idiopathic calcium stone-formers and normal control subjects. *BJU Int* 85: 616-620, 2000.
- 58) Naya Y, Ito H, Masai M et al: Effect of dietary intake on urinary oxalate excretion in calcium oxalate stone formers in their forties. *Eur Urol* 37: 140-144, 2000.
- 59) 近藤和雄, 池田郁男, 石川俊次 他: 第6次改定日本人の栄養所要量 (1) -脂質. *臨床栄養* 95: 276-281, 1999.
- 60) Hastings AB, McLean FC, Eichelberger L et al : The ionization of calcium, magnesium, and strontium citrates. *J. Biol. Chem* 107: 351-370, 1934.
- 61) Pak CY: Citrate and renal calculi. *Miner Electrolyte Metab* 13: 257-266, 1987.
- 62) Menon M, Mahle CJ: Urinary citrate excretion in patients with renal calculi. *J Urol* 129: 1158-1160, 1983.
- 63) Nicar MJ, Skurla C, Sakhaee K et al : Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. *Urology* 21: 8-14, 1983.
- 64) Preminger GM, Sakhaee K, Skurla et al : Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J Urol* 134: 20-23, 1985.
- 65) Pak CY, Fuller C, Sakhaee K et al : Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol* 134: 11-19, 1985.
- 66) Wabner CL, Pak CY: Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 149: 1405-1408, 1993.
- 67) 井口正典, 片山孔一, 江左篤宣 他: 尿路結石症の発生に夕食摂取量が及ぼす影響. *日泌尿会誌* 79: 481-486, 1988.
- 68) Ettinger B: Randomized trial of Allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* 315: 1386-1389, 1986.
- 69) Pak CY: Medical management of nephrolithiasis. *J Urol* 128: 1157-1164, 1982.
- 70) Alvarez Arroyo MV, Traba ML, Rapado A : Hypocitraturia as a pathogenic risk factor in the mixed (calcium oxalate/uric acid) renal stones. *Urol Int* 48: 342-346, 1992.
- 71) Pak CY, Peterson R: Successful treatment of hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis with potassium citrate. *Arch Intern Med* 146: 863-867, 1986.