

AMCoR

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

Progress in Medicine (2004.05) 24巻5号:1213~1218.

【痛風・高尿酸血症の治療と生活習慣病】
高尿酸血症の治療
尿路結石合併例における治療

山口 聡

痛風・高尿酸血症の治療と生活習慣病



5. 高尿酸血症の治療

3) 尿路結石合併例における治療

Yamaguchi Satoshi
山口 聡*

*旭川医科大学医学部泌尿器科学講座

はじめに

高尿酸血症と痛風の重要な合併症の1つとして尿路結石症が挙げられ、『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン』¹⁾においても、尿路管理が正式な治療法として位置づけられている。ほぼ同時期に発行された『尿路結石症診療ガイドライン』²⁾では、外科的処置などの積極的治療のほか、再発予防にも重点が置かれ、尿酸結石への対策にも言及している。高尿酸血症に関わる尿路結石のうち、尿酸結石の頻度が最も高いが、一方で尿酸代謝は、上部尿路結石の80%以上を占める尿酸カルシウム結石の形成にも深く関与している。

本稿では、両ガイドラインでの取扱いを踏まえて、尿酸結石と尿酸代謝に関連する尿路結石の治療と再発予防について論じたい。

尿酸結石の疫学的特徴

下部尿路(膀胱, 尿道)に発見される結石は、全体の5%以下にすぎないが、尿酸結石は下部尿路に多いことが特徴である。本邦の統計(1995年)において、尿酸結石は上部尿路結石の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³⁾。尿路結石全体の比率では、尿酸結石は地中海沿岸の中近東付近などの好発地域を除き⁴⁾、ヨーロッパ諸国ではおよそ5%前後、米国では8.0~9.4%、本邦では5.4%と報告されている^{3,5-7)}。性別では、男性に優位な疾患であるが、最近

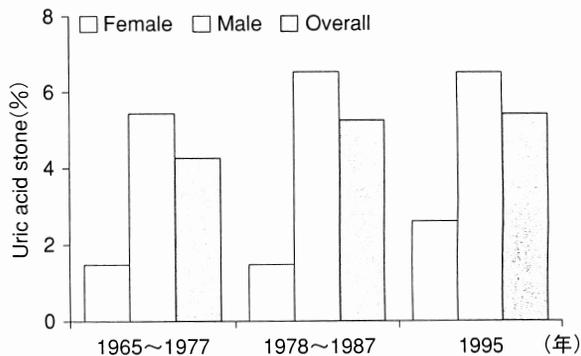


図1 尿酸結石の頻度の年次推移

性別では男性の頻度が高いが、最近では女性の頻度が増加している。全体でも微増傾向にある。

では女性で増加傾向を示している³⁾(図1)。

尿酸代謝と尿路結石形成の関係

1. 高尿酸血症および痛風と尿路結石

健常者に比し、高尿酸血症や痛風を有する患者に尿酸結石が発生する頻度は極めて高い⁸⁾。痛風患者の22%に尿酸結石排出の既往が確認され⁸⁾、高尿酸血症・痛風患者の超音波検査では、28%に腎内の結石形成が認められている⁹⁾。このような結石は、高尿酸血症や痛風の罹患期間に依存して増加する傾向にあり、痛風発作を起こす前であっても、既に48%の症例で何らかの尿路結石が存在していたという⁹⁾。血清尿酸値との関連では、男性(平均年齢58歳)において、血清尿酸値に依存して、尿路結石罹患率の上昇が報告されている¹⁰⁾(図2-A)。

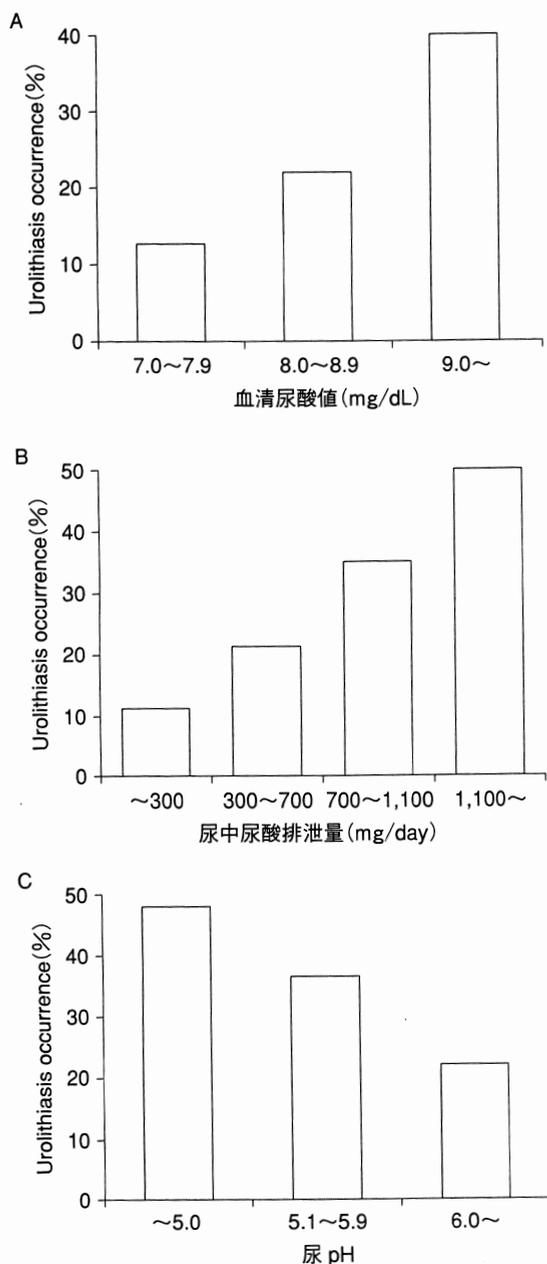


図 2

- A: 血清尿酸値と尿路結石罹患率
血清尿酸値の上昇に伴い、尿路結石の発生が増加している。
- B: 尿酸排泄量(尿)と尿路結石罹患率
尿中への尿酸排泄量の上昇に伴い、尿路結石の発生が増加している。
- C: 痛風患者における尿pHと尿路結石罹患率
酸性尿の程度が強いほど、尿路結石の発生頻度が増加している。

2. 高尿酸尿および尿pHと尿路結石

血清尿酸値と同様に、尿中への尿酸排泄量の増加に依存して、尿路結石の発生が増加する⁸⁾(図2-B)。尿pHとの関係については、痛風患者において尿pHの低下に伴い、尿路結石の発生頻度が増加することが報告されている⁸⁾(図2-C)。また痛風患者の約20%は、高尿酸尿

がないにもかかわらず尿酸結石を形成しており、その患者に共通する事項は、持続する酸性尿の存在である^{8,11)}。

3. 高尿酸血症および痛風と尿酸カルシウム結石

高尿酸血症や痛風には、尿酸結石のみならず、尿路結石のうち最も頻度が高い尿酸カルシウム結石も合併しやすくなる。Yuらは、痛風患者の尿路結石の84%が尿酸単独結石、12%が尿酸カルシウム単独結石、4%が尿酸結石と尿酸カルシウム結石の混合であったと報告した^{8,12)}。最近の検討では、この混合結石の割合は、米国では2.2~5.0%^{5,7)}、スペインでは5.0%¹³⁾、本邦では男性3.3%、女性1.2%³⁾である。当初、高尿酸血症自体が尿酸カルシウム結石形成の危険因子と考えられたが、Coeらは尿中尿酸排泄増加が尿酸カルシウム形成と密接な関係があり、「高尿酸尿による尿酸カルシウム結石症」の概念を提唱した^{14,15)}。高尿酸尿の状態が、どのように尿酸カルシウム結晶成長を促進するかについては、①不均一核形成、②尿酸カルシウム結晶形成の抑制物質の減少、③塩析効果による尿酸カルシウム結晶の析出、④尿酸による尿管管腔の閉塞の4つの仮説がある¹⁶⁾。

尿酸結石の治療と再発予防

1. 積極的治療

現在、尿路結石の破碎と除去は、体外衝撃波碎石術(ESWL)と経皮的腎尿管碎石術、経尿道的尿管碎石術などの内視鏡的技法が主体である。尿酸結石についても、一般にこれらの治療が選択されるが、尿酸結石はX線陰性であるため、通常のX線撮影では描出不能である(図3-A)。一般にCTや超音波断層法が有用である(図3-B, C)が、造影剤を使用して、結石を陰影欠損として認識しながら治療を行うこともある(図3-D)。なお、尿酸結石はしばしば腎盂、尿管腫瘍との鑑別を要するため、複数の画像診断の所見を比較する必要がある。

2. 結石溶解療法

ESWLの普及により試みられることは少なくなったが、何らかの事情で積極的治療が選択できないときには、尿アルカリ化薬の内服と十分な利尿により、既存の尿酸結石を溶解させることも可能である¹⁷⁾(図4-A, B)。ただし、結石の完全溶解には通常、長期間を要し、その間過度の尿アルカリ化によるリン酸カルシウム結石形成や尿酸ナトリウムなどの尿酸塩析出に注意す

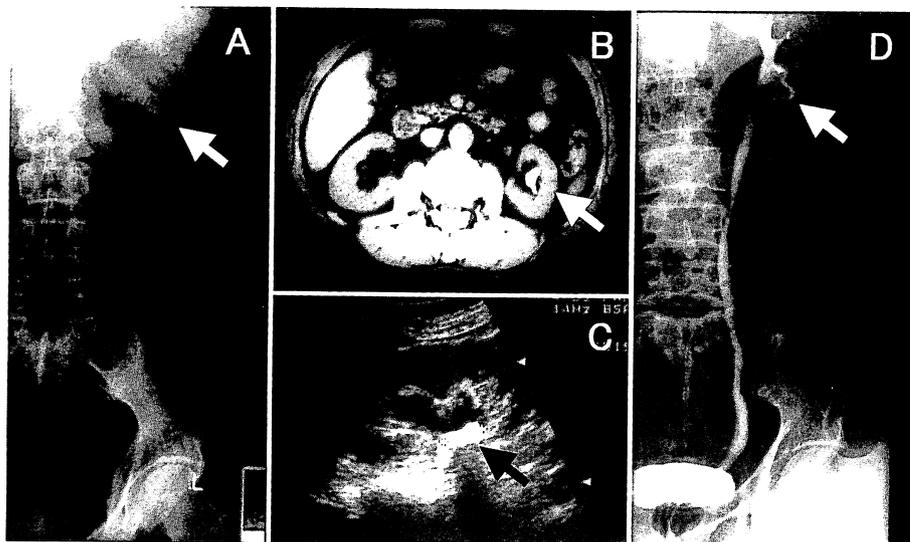


図3 尿酸結石(矢印)症例の画像診断

A: 腎尿管膀胱部単純撮影(KUB)

尿酸結石はX線陰性であり、単純撮影では描出されない。

B: 腎部単純CT

尿酸結石は高吸収域として描出される。造影CTは、尿路が一様に造影されるため結石の存在診断には適していないが、腎盂、尿管腫瘍等の鑑別には有効である。

C: 腎超音波断層法

尿酸結石は、音響陰影を伴う高エコー域として描出される。水腎症が合併するとより明瞭となる。

D: 逆行性腎盂尿管造影

尿酸結石は、左下腎杯から腎盂方向に伸びる陰影欠損として描出されている。腎盂腫瘍との鑑別のためには、他の画像診断と対比する必要がある。

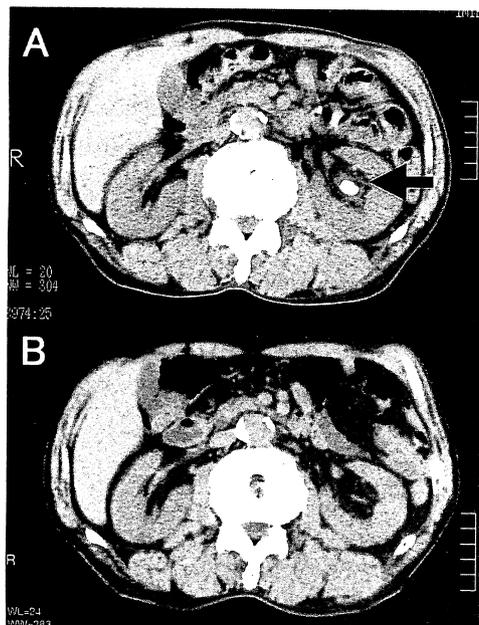


図4 循環器合併症のため抗凝固療法が中止できない

尿酸結石症例に対する結石溶解療法

A(治療前): 単純CTで左腎盂内に結石による高吸収域を認めた(20×10 mm)。腹部単純撮影では結石が確認されず、高尿酸血症、高尿酸尿を認めたため、尿酸結石と診断した。

B(治療後): ESWLが施行できなかったため、水分摂取励行下にアロプリノールと尿アルカリ化薬(クエン酸製剤)を12か月投与したところ、尿酸結石は完全に消失した。

る¹⁸⁾。また特殊な治療法として、THAM溶液¹⁹⁾や重炭酸ナトリウム溶液を経皮的腎瘻などから灌流させる治療法がある。アルカリ化薬の直接作用により結石を溶解することが目的であるが、その際、腎盂内圧の監視とともに、過度のアルカリ化²⁰⁾や尿路上皮傷害などの副作用²¹⁾に留意する必要がある。

3. 再発予防

これらの処置により結石が除去されても、適切な再発予防対策が施されなければ、尿酸結石の再発は必至である。そのため、十分な問診により危険因子を認識、排除し、飲水指導、食事指導や薬物療法による適正な再発予防プログラムを遂行することが必要である。

1) 問診(表1)

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、既往歴や現病歴の聴取は、尿酸結石の再発予防にとって極めて有益な情報となる。家族歴では、遺伝性疾患や日常生活習慣の共有の有無が、既往歴、現病歴では、結石の治療歴や尿路通過障害などの尿路の基礎疾患の有無が重要である。高尿酸血症や痛風の治療歴はもちろんのこと、回腸瘻や潰瘍性大腸炎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、持続する酸性尿を介して尿酸結石が形成され

表1 尿酸結石の再発予防のために重要な問診項目

<p>1. 家族歴</p> <p>1) 遺伝性疾患: Lesch-Nyhan症候群(HGPRT*欠損)など</p> <p>2) 日常生活習慣の共有</p> <p>2. 既往歴, 現病歴</p> <p>1) 尿路結石症の既往と治療歴(残結石の有無について)</p> <p>2) 泌尿器科疾患の既往や治療歴</p> <p>3) 高尿酸血症と痛風の既往と治療歴</p> <p>4) 腸疾患の既往と治療歴</p> <p>3. 投与されている薬剤と服薬期間</p> <p>プロベネシド, プロクローム, 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, 尿アルカリ化薬</p>

* : hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase

表2 尿路結石の種類に応じた指導と薬物療法(尿酸代謝異常を伴う結石)

<p>(1)尿酸結石</p> <p>標準: 飲水指導(1日尿量2,000 mL以上の維持)と食事指導</p> <p>指針: 患者の状況に応じた適切な薬剤投与</p> <p>①尿pH6.0未満→尿アルカリ化剤(クエン酸製剤)</p> <p>②高尿酸血症→アロプリノール</p> <p>③高尿酸尿→アロプリノールおよび尿アルカリ化剤(クエン酸製剤)</p> <p>(2) 蔞酸カルシウム結石, リン酸カルシウム結石(尿酸代謝が関与するもの)</p> <p>標準: 飲水指導(1日尿量2,000 mL以上の維持)</p> <p>選択肢: 患者の状況に応じた適切な食事指導と薬剤投与</p> <p>・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</p>
--

やすい²²⁾ため注意が必要である。

投与されている薬剤のうち, 特に尿酸排泄促進薬は, 尿中に高濃度で尿酸が排泄されるため, プリン体摂取制限や尿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²³⁾。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る。

2) 飲水指導, 食事指導や薬物療法による再発予防

尿酸代謝異常を伴う尿路結石の指導と薬物療法は, 『尿路結石症診療ガイドライン』の再発予防ガイドライン²⁾において, 表2のように示されている。

飲水指導としては, 2,000~2,500 mL/day程度の水分摂取により, 尿量を2,000 mL/day以上確保することが目標である^{8,24)}。水分の補給源は特に規定しないが, 尿中に尿酸を過剰排泄させるものは避けるべきである。コーヒーは尿中尿酸排泄を増加させ, ビールにはプリン体が多く含まれるため¹²⁾, 過剰摂取は好ましくない。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い²⁵⁾。

食事療法の詳細は, 『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン』¹⁾に述べられているが, 十分な水分摂取とともに, 摂取エネルギーの適正化, プリン体の摂取制限, 尿をアルカリ化する食品の摂取を中心に指導する。

薬物療法としては, 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。尿アルカリ化薬は, かつては重炭酸ナトリウムが使用されたが, ナトリウム過剰負荷の危険性があり, 現在はクエン酸製剤を使用することが多い²⁶⁾。過度の尿アルカリ化は, リン酸カルシウムや尿酸ナトリウムの析出を促進するため, 尿pHは6.0以上7.0未満の維持を目標とする。

尿酸産生過剰型の高尿酸血症に対する薬物療法の基本としては, 尿酸生成抑制薬であるアロプリノール投与が優先される。高尿酸血症は, 性別, 年齢を問わず, 血清尿酸値が7.0 mg/dLを超えるものと定義され, 治療中の血清尿酸値は6.0 mg/dL以下に維持することが推奨されている¹⁾。血清尿酸値を速やかに低下させる尿酸排泄促進薬の効果は否定しないが, その投与は明らかな尿酸排泄低下型の症例で, 厳密な尿アルカリ化

療法が施行される場合に限定されるべきである。また高尿酸尿についても、尿アルカリ化薬は必須であり、高尿酸血症が合併する際はアロプリノールを併用することが勧められる。アロプリノールは、ヒポキサンチンをキサンチンに、キサンチンを尿酸に分解するための酵素(キサンチンオキシダーゼ)を抑制する²⁷⁾。結果として、尿中にヒポキサンチンやキサンチンが多く排出されるが、尿酸と比較して溶解度がかなり高いため多くは問題ない。しかし、アロプリノールの大量投与により、まれにキサンチン結石の発生をみるため注意を要する²⁸⁾。

高尿酸尿を伴う尿酸カルシウム結石の再発予防

尿酸代謝異常を伴う尿酸カルシウム結石は、尿酸結石に準じて取り扱う必要がある。この場合も、治療の基本は十分な水分の補給と食事指導であり、両者で結石の再発率は約50%まで抑制可能である^{29,30)}。高尿酸尿についても、プリン体過剰摂取の制限を中心とした食事指導が望ましい。

薬剤としては、高尿酸血症を有するときはもちろんのこと、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^{31,32)}、持続する酸性尿(pH6.0未満)に対しては、クエン酸製剤による至適pHへの調整³³⁾が考慮されるべきである。また、高尿酸尿を有する患者には高カルシウム尿を合併することがあり、このような患者には、アロプリノール単独投与の効果は低く³⁴⁾、サイアザイド系利尿薬との併用が有効であると報告されている^{14,35)}。

おわりに

ESWLの普及や尿路内視鏡を用いた低侵襲的手術の進歩は、すべての尿路結石治療を容易にしてきた。しかし、高尿酸血症あるいは痛風に合併した尿路結石は、その根本的な原因が解決されない限り、再発を免れることはできない。尿酸代謝は、尿酸結石に限らず、カルシウム含有結石の形成にも大きく関与しており、尿路結石症全体の発生機序を知る上においても極めて重要な位置を占めている。尿酸結石を含め、尿路結石症の罹患率は徐々に増加しており、今後、その治療や再発予防はますます重要となってくるであろう。

文 献

- 1) 高尿酸血症・痛風の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第1版。日本痛風・核酸代謝学会，東京，2002
- 2) ガイドライン作成委員会：尿路結石症診療ガイドライン(日本泌尿器科学会，日本Endourology・ESWL学会，日本尿路結石症学会編)，金原出版，東京，2002
- 3) 吉田 修，寺井章人：日本における尿路結石症の変遷全国調査を中心に。ホルモンと臨床 49：3-8，2001
- 4) Atstom, A., De Vries, A. and Frank, M. : Uric acid lithiasis, Elsevier Publishing Co., 1963
- 5) Herring, L. C. : Observations on the analysis of ten thousand urinary calculi. J. Urol. 88 : 545, 1962
- 6) Prien, E. L. : Crystallographic analysis of urinary calculi : a 23-year survey study. J. Urol. 89 : 917, 1963
- 7) Mandel, N. S. and Mandel, G. S. : Urinary tract stone disease in the United States veteran population. II. Geographical analysis of variations in composition. J. Urol. 142 : 1516-1521, 1989
- 8) Yu, T. F. and Gutman, A. B. : Uric acid nephrolithiasis in gout : predisposing factors. Ann. Intern. Med. 67 : 1133, 1967
- 9) Okabe, H., Hosoya, T., Hikita, M. et al. : Analysis of urolithiasis in patients with gout and hyperuricemia using ultrasonography. Jpn. J. Rheum. 9 : 239-244, 1999
- 10) Hall, A. P., Barry, P. E., Dawber, T. R. et al. : Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study. Am. J. Med. 42 : 27-37, 1967
- 11) Holmes, E. W. : Uric acid nephrolithiasis. Contemp. Issues in Nephrol. 5 : 325, 1980
- 12) Yu, T. F. and Gutman, A. B. : Uric acid nephrolithiasis. Am. J. Med. 45 : 756-779, 1968
- 13) Alvarez Arroyo, M. V., Traba, M. L. and Rapado, A. : Hypocitraturia as a pathogenic risk factor in the mixed (calcium oxalate/uric acid) renal stones. Urol. Int. 48 : 342-346, 1992
- 14) Coe, F. L. : Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. Kidney Int. 13 : 418-426, 1978
- 15) Coe, F. L. : Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. Kidney Int. 24 : 392-403, 1983
- 16) 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
- 17) Kursh, E. D. and Resnick, M. I. : Dissolution of uric acid calculi with systemic alkalization. J. Urol. 132 : 286-287, 1984
- 18) Rodman, J. S., Sosa, R. E. and Lopes, M. A. : Diagnosis and treatment of uric acid calculi. Kidney Stones : Medical and Surgical Management (Coe, F. L., Favus, M. J., Pak, C. Y. C. et al. eds.), pp.980-982, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996
- 19) Sadi, M. V., Saltzman, N., Feria, G. et al. : Experimental observations on dissolution of uric acid calculi. J. Urol. 134 : 575-579, 1985
- 20) Dretler, S. P. and Pfister, R. C. : Percutaneous dissolution of renal calculi. Annu. Rev. Med. 34 : 359-

- 366, 1983
- 21) Chernesky, C. E., Rodman, J. S., Reckler, J. et al. : Urothelial injury to the rabbit bladder from alkaline irrigants useful in the treatment of uric acid stones. *J. Urol.* **138** : 893-894, 1987
 - 22) Rodman, J. S., Sosa, R. E. and Lopes, M. A. : Diagnosis and treatment of uric acid calculi. *Kidney Stones : Medical and Surgical Management* (Coe, F. L., Favus, M. J., Pak, C. Y. C. et al. eds.), pp.986, Lippincott-Ravens Publishers, Philadelphia, 1996
 - 23) Yu, T. F. : Uric acid nephrolithiasis. *Handbook of Experimental Pharmacology* (Kelly, W. N. and Weiner, I. M. eds.), p.397, Springer Verlag, New York, 1978
 - 24) Menon, M., Parulkar, B. G. and Drach, G. W. : Urinary lithiasis : Etiology, diagnosis, and medical management. *Campbell's Urology*, seventh edition, volume 3 (Walsh, P. C., Retik, A. B., Vaughan, E. D. et al. eds.), pp.2688-2690, W. B. Saunders Co, 1998
 - 25) 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
 - 26) 清水 徹 : 尿アルカリ化薬。高尿酸血症と痛風 **9** : 41-46, 2001
 - 27) Schneider, H. J., Brundig, P., Balogh, A. et al. : Prevention of recurrent uric acid and calcium oxalate stones by administration of the xanthine oxidase inhibitors Milurit 100 and Milurit 300. *Int. Urol. Nephrol.* **15** : 121-129, 1983
 - 28) Kranen, S., Keough, D., Gordon, R. B. et al. : Xanthine-containing calculi during allopurinol therapy. *J. Urol.* **133** : 658-659, 1985
 - 29) Ettinger, B., Citron, J. T., Livermore, B. et al. : Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J. Urol.* **139** : 679-684, 1988
 - 30) Finlayson, B., Burns, J., Smith, A. et al. : Effect of oxipurinol and allopurinol riboside on whewellite crystallization : *in vitro* and *in vivo* observations. *Invest. Urol.* **17** : 227-229, 1979
 - 31) Ettinger, B. : Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N. Engl. J. Med.* **315** : 1386-1389, 1986
 - 32) Pak, C. Y. : Medical management of nephrolithiasis. *J. Urol.* **128** : 1157-1164, 1982
 - 33) Pak, C. Y. and Peterson, R. : Successful treatment of hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis with potassium citrate. *Arch. Intern. Med.* **146** : 863-867, 1986
 - 34) Ettinger, B. : Does hyperuricosuria play a role in calcium oxalate lithiasis? *J. Urol.* **141** : 738-741, 1989
 - 35) Yendt, E. R. and Cohanin, M. : Prevention of calcium stones with thiazides. *Kidney Int.* **13** : 397-409, 1978

Treatment for Hyperuricosemia in Patients with Urolithiasis Including Uric Acid Stone

Satoshi Yamaguchi*

*Department of Urology, Asahikawa Medical College

Urinary stone formation is one of the important complications for patients with hyperuricemia and gout. Urinary alkalization therapy preventing urolithiasis is accepted as a formal therapy in the guideline for the management of hyperuricemia and gout. In the guideline for management of urolithiasis, active treatment such as surgical management and prophylaxis for stone recurrence including uric acid stone are mentioned. The stones formed by hyperuricemia are not only uric acid stone but also calcium oxalate stone. Uric acid stone is fragmented and extracted by extracorporeal shock wave lithotripsy and other endourological procedures such as percutaneous nephrolithotripsy and transurethral ureterolithotripsy. Systemic alkalization is also available for dissolution of uric acid calculi. However, prevention of stone recurrence is mandatory after stone removal. Drinking guidance, dietary counseling, and pharmacotherapy are included in a prevention program for uric acid stone. The baselines of medical therapy are administration of allopurinol as xanthine oxidase inhibitor and citrate compound for the treatment of acidic urine. As prevalence of urolithiasis including uric acid stone gradually increases, an adequate management should be performed and prevention of recurrence will become more important in the near future.