

AMCoR

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

医薬の門 (2011.03) 51巻1号:42～44.

高尿酸血症・痛風治療ガイドライン(第2版)を使いこなすために(第5回)
合併症、併発症を有する高尿酸血症のリスクと治療(1)
尿路結石

山口 聡

高尿酸血症・痛風
治療ガイドライン(第2版)を
使いこなすために

尿路結石

北海道社会事業協会富良野病院
泌尿器科主任部長
尿路結石治療センター長
山口 聡

✓ 尿路結石のリスク(表1)

2005年の本邦の最新統計¹⁾によると、高尿酸血症および痛風に関連する尿酸結石は、男性では5.5%、女性では2.2%である。欧米での尿酸結石の頻度は、ドイツでは17~25%、米国では9.4%などと報告されており²⁾、本邦においても尿酸結石の増加が予想されたが³⁾、その頻度は1995年と著変はなかった。しかし、高尿酸血症や痛風の存在は、最も多く見られるシュウ酸カルシウム結石の形成にも関与しているため²⁾、その影響はかなり大きいものと推定される。

尿酸結石を誘発させる要因として、①尿量低下あるいは水分摂取不足、②尿中尿酸排泄量の増加、③酸性尿の存在、があげられる²⁾。かつて尿酸結石は、痛風や高尿酸血症の程度との関係が有力視されていた³⁾

が³⁾、最近では、尿中尿酸排泄量がより重要と考えられている²⁾。尿中尿酸排泄量600mg/日未満では23%、1,000mg/日以上では50%に尿酸結石を形成したとの報告がある³⁾。

痛風や高尿酸血症を伴う患者では、しばしば尿の酸性化が認められる。酸性尿の持続は、尿酸結石形成の最も大きな危険因子と考えられている²⁾。通常、健常者において、尿pHは一日に数回の上昇と下降を繰り返しており、なかでも食事摂取に伴う胃液分泌の影響が大きい。痛風や尿酸結石を有する患者では、尿pHの日内変動が欠落すると考えられている²⁾。

一方、尿pHは、食事内容にも影響され、動物性蛋白が多い食事は野菜中心の食事に比し、尿中尿酸排泄量が多く、尿pHも低下しやすい⁴⁾。最近では、2型糖尿病患者における尿酸結石の発生について詳細に検討され、尿pHの低下に加え、インスリン抵抗性との関係も示唆されている⁵⁾。

尿酸降下薬の選択として、尿酸排泄低下型ではプロベネシド、ブコローム、ベンズブロマロンといった尿酸排泄促進薬が使用されることが多い。これらの薬剤により、尿中尿酸排泄量が増加するため、プリン体摂取過剰や持続する酸性尿が伴うと尿酸結石が容易に形成される²⁾。

痛風や高尿酸血症に合併する結石は、必ずしも尿酸結石ばかりではない。尿路結石のうち、最も頻度が高いシュウ酸カルシウム結石の形成にも大きく関与してい

表1 尿路結石症を有する高尿酸血症・痛風のリスクについて

- 1 尿酸結石の危険因子は、①尿量低下、②高尿酸尿(症)、③酸性尿である。
- 2 高尿酸血症を有していても、必ずしも尿路結石症の頻度は増加しない。
- 3 高尿酸尿(症)を有すると、尿路結石症の頻度が増加する傾向にある。
- 4 持続する酸性尿は、尿路結石症の最も大きな危険因子である。
- 5 尿酸排泄促進薬は、プリン体摂取過剰や酸性尿により、尿酸結石の形成を促進させる。
- 6 高尿酸血症や痛風に合併する尿路結石は、尿酸結石だけではなく、最も頻度が高いシュウ酸カルシウム結石もある。

る。Coeら⁶⁾は、尿中への過剰な尿酸排泄が³⁾、シュウ酸カルシウム結石の形成と密接な関係があり、高尿酸尿によるシュウ酸カルシウム結石症の存在を明らかにした。尿中で溶解している尿酸が一定の濃度を超えるとシュウ酸カルシウムの溶解度を下げ、結晶を析出しやすくさせることが主な原因と考えられている。

尿路結石の治療(表2)

前述した尿路結石のリスクを回避、是正することにより、尿路結石の形成を抑制することは可能である。

飲水指導は、尿中に排出される尿酸の飽和度を減じることが目的であり、尿量を2,000mL/day以上確保することが目標である²⁾。水分の補給源としては、アルコール、糖分やプリン体を多く含むものは避ける。

尿路結石を合併する高尿酸血症の治療薬は、アロプリノールが第一選択である。アロプリノールは、ヒポキサンチンをキサンチンに分解するための酵素を抑制する。結果として尿中に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、アロプリノールの長期投与や大量投与により、稀にキサンチン結石の発生をみるため注意を要する⁷⁾。

前述したように、尿路結石を合併する症例には、尿酸排泄促進薬を原則として使用すべきではない。しかし、尿路結石の既往がある症例で、高尿酸血症の是正のために、やむなく尿酸排泄促進薬を選択せざるを得ない場合は、尿pHと尿量に留意しながら、きわめて慎重に投与する。

尿中尿酸は、pHの上昇に伴って溶解度が増すため、高尿酸血症や痛風の尿路管理において、尿アルカリ化は必須である。尿アルカリ化薬としては、ナトリウム過剰負荷の可能性のある重炭酸ナトリウムにかわり、現在はクエン酸製剤が使用される。臨床検討において、クエン酸製剤が優れた尿アルカリ化効果を有し⁸⁾、尿酸結石患者の検討でも、クエン酸製剤は尿pHを上昇

表2 尿路結石症を有する高尿酸血症・痛風の治療について
(高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版。メディカルレビュー社、2010年、p94より)

- 1 飲水指導は、尿量を2,000mL/day以上確保することが目標である。
- 2 尿路結石を合併する高尿酸血症の治療薬は、アロプリノールが第一選択である。
- 3 尿酸排泄促進薬は尿酸結石の形成を促進させるため、原則として尿路結石を合併している症例には使用しない。
- 4 尿アルカリ化はクエン酸製剤を中心とし、尿pHは6.0～7.0の維持を目標とする。並行してプリン体摂取制限などの食事療法が必要である。
- 5 高尿酸尿(症)を伴うシュウ酸カルシウム結石の再発防止には、アロプリノールや尿アルカリ化薬が有効である。
- 6 尿酸結石の治療は、体外衝撃波碎石術(ESWL)が中心となるが、尿アルカリ化薬やアロプリノールによる結石溶解療法も選択肢となる。

させ、尿中クエン酸排泄量が増加した⁹⁾と報告されている。しかし、過度の尿アルカリ化(尿pH 7.5以上)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。また、本邦で使用可能なクエン酸製剤はカリウムを含むため、血清カリウム値には留意する。並行して、動物性蛋白質摂取の制限、特にプリン体摂取制限を中心とする食事療法が有効である。一方、高尿酸尿を伴うシュウ酸カルシウム結石の再発防止には、アロプリノールや尿アルカリ化薬が有効である。

既存の尿路結石の治療としては、体外衝撃波碎石術と経尿道的尿管碎石術などの内視鏡的治療が第一選択である。尿酸結石も例外ではないが³⁾、尿酸結石はX線陰性であるため、そのイメージングには工夫を要する。これらの積極的治療が選択できない場合、十分な水分摂取の下、尿アルカリ化薬の内服により、既存の尿酸結石を溶解させることも可能である^{10, 11)}。その際、アロプリノールが併用されることも多いが³⁾、結石の完全溶解には、長期間を要し、尿の過度のアルカリ化は前述した他の結石の発生を促すため注意が必要である。なお、頻度の最も多いシュウ酸カルシウム結石は非溶解性であり、これらの結石溶解療法は適用できない。

文 献

- 1) Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, Kohri K : Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan : National trends between 1965 and 2005. *Urology* 2008 ; 71 : 209-13.
- 2) Shekarriz B, Stoller ML : Uric acid nephrolithiasis : current concepts and controversies. *J Urol* 2002 ; 168 (4 Pt 1) : 1307-14.
- 3) Yü T, Gutman AB : Uric acid nephrolithiasis in gout : predisposing factors. *Ann Intern Med* 1967 ; 67 : 1133-48.
- 4) Siener R, Hesse A : The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation. *Eur J Nutr* 2003 ; 42 : 332-7.
- 5) Cameron MA, et al : Urine composition in type 2 diabetes : predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1422-8.
- 6) Coe FL, Evan A, Worcester E : Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 2598-608.
- 7) Klivenberg JR, Goldfinger SE, Seegmiller JE : The effectiveness of the xanthine oxidase inhibitor allopurinol in the treatment of gout. *Ann Intern Med* 1965 ; 62 : 639-47.
- 8) 上田 泰, 御巫清允, 熊谷 朗, 他 : 尿アルカリ化剤CG-120(ウラリットU)の臨床評価 : 重曹を対照とした多施設非盲検Well-controlled trial. *Clin Evol* 1981 ; 9 : 421-33.
- 9) Sakhaee K, et al : Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney Int* 1983 ; 24 : 348-52.
- 10) Kursh ED, Resnick MJ : Disolution of uric acid calculi with systemic alkalization. *J Urol* 1984 ; 132 : 286-7.
- 11) Moran ME, et al : Utility of oral dissolution therapy in the management of referred patients with secondarily treated uric acid stones. *Urology* 2002 ; 59 : 206-10.