

AMCoR

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

泌尿器科紀要 (2004.11) 50巻11号:799～803.

緩下剤の長期乱用による酸性尿酸アンモニウム結石の1例
本邦報告例の検討

加藤祐司, 芳生旭辰, 佐賀祐司, 奥山光彦, 山口聡, 八竹直, 川上憲裕

緩下剤の長期乱用による
酸性尿酸アンモニウム結石の1例
－本邦報告例の検討－

旭川医科大学泌尿器科

(主任：八竹 直教授)

加藤祐司 芳生旭辰 佐賀祐司
奥山光彦 山口 聡 八竹 直

道立紋別病院泌尿器科

(科長：川上憲裕)

川上憲裕

加藤,ほか：酸性尿酸アンモニウム

緩下剤乱用

偽性バーター症候群

Ammonium acid urate stone due to laxative abuse
: a case report

Yuji Kato, Kyokushin Hou, Yuji Saga,
Mitsuhiko Okuyama, Satoshi Yamaguchi, Sunao Yachiku
From Department of Urology, Asahikawa Medical College

Norihiro Kawakami
From Department of Urology, Dohritsu Monbetsu Hospital

Key words: acid ammonium urate, laxative abuse
pseudo-Bartter syndrome

Abstract

We report a case of ammonium acid urate stone due to laxative abuse. A 27-year-old female complained of left flank pain. Computed tomography revealed bilateral ureter stones (right 16.5 × 9.0 mm; left 4 mm), while left ureter stone was radiolucent in plain X ray film. Bilateral hydronephrosis was seen, but no therapy was performed for the right stone, because ^{99m}Tc-MAG3 scintigraphy revealed that right kidney had no function. The left stone was successfully removed by transurethral approach. The stone was exhibited an ammonium acid urate by infrared spectrophotometry. She has taken many laxatives (bisacodyl, sennoside, aloe extract) for 12 years to control her body weight.

Ammonium acid urate stones are rarely seen in the developed countries. We have reviewed 9 cases in Japan, describing ammonium acid urate stone due to laxative abuse. Among these patients, 24-hour urine volume and excretion in urinary sodium were decreased, and serum aldosterone was increased. The involvement of laxative abuse should be considered when ammonium acid urate is formed in woman who has low body mass index.

英文抄録和訳

緩下剤乱用に起因した酸性尿酸アンモニウム結石の1症例を報告する。27歳の女性が左背部痛を訴えた。CTでは両側尿管結石（右16.5 x 9.0 mm, 左4 mm）を認めたが、単純X線写真では左尿管結石はX線透過性であった。両側水腎症を認めたが、 $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ シンチでは右腎は無機能であったため、右尿管結石に対しては治療しなかった。左側の結石は経尿道的アプローチで摘出に成功した。赤外分光分析では結石成分は酸性尿酸アンモニウムであった。患者は体重コントロールのために、12年間に渡り多くの緩下剤（ピサコジル、センノサイド、アロエ抽出物）を内服していた。

酸性尿酸アンモニウム結石は先進国では稀である。我々は日本における緩下剤乱用に起因した酸性尿酸アンモニウム結石の9症例を再検討した。これらの患者では24時間尿量と尿中Na排出量が低下し、血中アルドステロンが

上昇していた。Body mass index の低い女性が酸性尿酸アンモニウム結石を発症した場合には、緩下剤乱用の関与について考慮するべきである。

緒言

酸性尿酸アンモニウム ammonium acid urate 結石(以下 AAU 結石)は、本邦では非常に稀な尿路結石であるが、近年美容目的や瘦身願望による緩下剤乱用が原因と考えられる AAU 結石の報告例が散見される。今回われわれは緩下剤の長期乱用に起因した AAU 結石の 1 症例を経験したので、本邦における報告例を集計し文献的考察を加えて報告する。

症例

患者：27 才，女性

主訴：左背部痛

職業：水産加工場勤務

現病歴：2003 年 9 月 21 日，左背部痛を自覚し道立紋別病院泌尿器科を受診。血液検査で腎機能の低下 (BUN 26.5 mg/dl, Cr 3.3 mg/dl)

と，腹部 CT で両側尿管結石による水腎症を認め，同日緊急入院し左経尿道的尿管碎石術を試みたが，結石は腎内に push up され，左尿管ステントを留置した。10月2日精査・加療のため当科に入院した。

15歳頃から体重増加を予防する目的で，市販の緩下剤(スルーラック[®]：主成分ピサコジル/センノシドカルシウム，サラリン[®]：主成分アロエエキス/センノシド)を内服するようになり，数年前より約30錠をほぼ毎日常用していたことが前医の問診により判明した。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

入院時現症：身長 151.3cm，体重 41.0kg，body mass index(BMI) 17.9kg/m²，血圧 82/55mmHg，脈拍 90/min，整。

当科入院時検査所見：尿定性・沈渣所見；糖(-)，蛋白(-)，pH 6.5，潜血(3+)，WBC 0-1/hpf，RBC 2-3/hpf，尿細菌培養検査；陰性。

血液生化学検査(基準値)；WBC 2,820/μl，

RBC $318 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Hb 8.6 g/dl, Ht 27.5%,
Plt $33.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$, BUN 14 mg/dl, Cr 0.75 mg/dl,
UA 4.4 mg/dl, Na 144 mEq/l, K 3.3 mEq/l, Ca
9.2 mg/dl, IP 3.3 mg/dl, Mg 1.8 mg/dl。内分泌学
的検査；アルドステロン 304 pg/ml(30-159),
Intact-PTH 63 pg/ml(14-66)。動脈血液ガス分
析；pH 7.434, Pco_2 47.8 mmHg, Po_2 95.0 mmHg,
 HCO_3^- 31.5 mEq/l, ABE 6.9 mmol/l。24時間尿
生化学検査(基準値¹⁾)；尿量 600~700 ml/day,
Cr 630.0 mg/day, UA 357.0 mg/day(<750), Na
56.7 mEq/day(170~340), K 32.9 mEq/day(25
~65), Ca 72.0 mg/day(<160), IP 392.0 mg/day
(500~2000), Mg 52.0 mg/day(>75), 蔞酸
7.4 mg/day(<45), クエン酸 371.0 mg/day
(>320), 24時間クレアチニンクリアランス；
79.31/day。血液検査では小球性低色素性貧血
と血清K濃度の軽度低下, アルドステロンの
分泌亢進を認め, 24時間尿量と尿中Na排泄
量の著明な低下を認めた。

画像検査：前医初診時のKUBでは右上部尿

管に $16.5 \times 9.0 \text{ mm}$ の淡い結石陰影を認めたが、左側の結石は不明であった (Fig 1)。初診時の腹部 CT では右尿管結石による高度水腎症と左上部尿管に 4 mm の結石を認めた (Fig 2 a, 2 b)。当科入院時の CT では尿管ステントが挿入されており、結石の同定は困難であった。左尿管ステント留置後の腎動態シンチ ($^{99\text{m}}\text{Tc-MAG3}$) では右腎機能はほぼ廃絶しており機能的左単腎の状態であった。

手術：左腎内に **push up** した結石が再嵌頓し腎不全に陥る危険性が高いと判断し、尿管鏡による結石の摘出を試みた。10月15日、腰椎麻酔下にて軟性尿管鏡を経尿道的に挿入し、左腎杯内を観察したところ、中腎杯内に結石を認めバスケット鉗子で摘出した。赤外分光分析による結石成分分析の結果は AAU であった。

経過：長期間の緩下剤乱用が結石成因であり、内服の継続は結石の再発を惹起することを理解させ緩下剤を中止した。緩下剤の中止

により一時的に下腿浮腫が出現したが，保存的治療により改善した。また精神科医によるカウンセリングにより，患者には *body image* の認知の歪みと中学生の頃に減量に失敗し過食となり，体重が 65kg になった事が心理的トラウマとなり肥満への恐怖心から，体重 30kg を目標に食事を控え緩下剤を乱用するに至った経緯が明らかとなった。また摂食障害も認められ神経性食思不振症と診断されたが，今回の入院治療が患者の内省を促しており，内服治療の必要はないと判断された。

緩下剤中止後の尿量は 1200～1500ml/day，尿中 Na 排泄量 150mEq/day と著明な改善を認めた。現在外来にて経過観察中であるが，明らかかな結石再発を認めていない。また排便に関しては常用量の酸化マグネシウムや大建中湯などでコントロールされている。

考 察

AAU 結石は東南アジア，インドなどでは小児の尿路結石症として多く発生することが知られており^{2,3)}，竹内ら⁴⁾のタイ国における調査報告では，小児膀胱結石の約67%にAAUが含有されていた。同地域でのAAU結石発症には，幼児期の著しい新陳代謝による高尿酸尿や低栄養状態による低リン尿，保健衛生・医療体制の不備による慢性下痢症や尿路感染症の関与が考えられている⁴⁾。一方，先進国でのAAU結石発生率は全尿路結石中0.07～0.2%と非常に稀であり⁵⁻⁷⁾，これらの国での結石形成の危険因子として，Sobleら⁸⁾は潰瘍性大腸炎などの炎症性消化器疾患⁹⁾，大腸全摘後¹⁰⁾や回腸瘻，高度肥満，再発性の尿酸結石や再発性尿路感染症の既往，緩下剤乱用を挙げている。

緩下剤乱用 (laxative abuse) は，頑固な慢性便秘の改善，美容目的や瘦身願望により緩下剤を大量または長期間服用してしまう状態で

^{11,12)}，便秘薬依存症 (laxative dependence) とほぼ同義である。女性に多く認められる病態で，神経性食思不振症の患者では利尿剤や緩下剤の乱用はしばしば認められ，心身症を背景とすることもある¹¹⁾。

緩下剤乱用による AAU 結石の発症例については，海外では Dick ら¹³⁾が詳細に報告しているが，本邦ではまとまった報告はない。緩下剤使用の記載が不明であった神経性食思不振症患者での発症例¹⁴⁻¹⁶⁾を除いた本邦報告例は，われわれが調べ得た限り自験例を含めると 10 例であった¹⁷⁻²⁵⁾ (Table)。患者の平均年齢は 25.6 歳で全例女性であった。身長，体重，BMI の平均値は 153.3 cm，39.2 kg， 16.7 kg/m^2 で全例やせの範疇に属していた。緩下剤は大腸刺激性下剤のピサコジルが多く，服用量も常用量をはるかに越えており，服用期間も平均 6.6 年で長期間の乱用が特徴的であった。

緩下剤乱用による AAU 結石形成の機序は

まだ十分には解明されてはいないが，偽性バークレー症候群の病態が基礎にあると考えられている。すなわち緩下剤による慢性的な下痢のため，消化管からの塩類 (Na、K、Cl) と水分の喪失により，血中 Na 濃度と尿量の低下を来たし，レニン-アンギオテンシン系が賦活化され，アルドステロン分泌が亢進する。その結果 H^+ の尿中排泄が亢進し，これに対する代償作用により腎近位尿細管でアンモニアが産生される²⁶⁾。また尿の濃縮のため尿中尿酸濃度は相対的に上昇し，尿 pH が尿酸の pK_{a1} (5.57) よりも高い状態となると *monohydrogen form* の割合が多くなる。通常は尿酸ナトリウムを形成するが，本病態のように尿中 Na 排泄が低下しアンモニア濃度が高い状態では，尿酸アンモニウムが形成されると考えられている²⁾。*In vitro* の検討では尿 pH が 5.7 以下なら尿酸が，6.3 を越えると AAU が，その中間ならば両者が結晶化する²⁷⁾。

Dick ら¹³⁾の報告によると本疾患の患者で

は血清 K, Mg 濃度の低下と尿量, 尿中 Na, K, Mg, IP, 尿酸, クエン酸の排泄が低下する傾向があり, 特に尿中 Na 排泄量は 9 例中 8 例で極度に低下していた。本邦報告例での各パラメータの平均値は, 血清 K 3.5 mEq/l, 尿酸 4.5 mg/dl, 尿量 663.4 ml/day, 尿 Na 17.3 mEq/day, K 17.3 mEq/day, 尿酸 348.8 mg/day, IP 188.9 mg/day であり, 尿量と尿中 Na, K, IP 排泄量の低下が特徴的であった。また本邦報告例でアルドステロンを測定した 7 例は全例異常高値を呈しており, 先述の偽性バーター症候群の合併が強く示唆された。

本疾患の診断には緩下剤などの薬剤服用歴の詳細な問診が肝要であるが, 薬剤の服用を隠蔽する患者も多く, 緩下剤の内服が確認できない症例では, 尿フェノールフタレイン反応¹¹⁾や血液, 尿, 糞便中の緩下剤の成分分析が有用である¹²⁾。緩下剤乱用に対する治療法としては, 行動療法などの精神心理学的治療や薬物療法として抗うつ薬などが使用される

ことが多い¹²⁾。自験例では比較的容易に緩下剤を中止することが可能であったが、治療に抵抗する症例では積極的に専門医の支援を仰ぐ必要がある。

緩下剤の中止時には、排便障害が出現・増悪する可能性があり、適切な食事や運動指導の他に、大腸刺激性下剤以外の緩下剤・漢方薬などによる排便のコントロールが必要となることが多い。また自験例では緩下剤中止後に下腿浮腫を認めたが、緩下剤中止後10日目に心不全に陥った症例（非結石症例）も報告されており²⁸⁾、定期的な水分バランスの確認と体重測定、胸部Xp撮影が推奨される。

AAU結石自体に対する治療は比較的容易であるが、緩下剤を中止せず尿管ステントを留置した際に短期間でステント周囲に結石が形成された症例が2例報告されており^{19,29)}、注意が必要である。

本邦報告例のうち4例(40%)が再発症例であり、予防のためには緩下剤の中止が必須で

ある。Dick ら¹³⁾は緩下剤の中止により、各尿中パラメータは数週で正常化することを報告しており、自験例でも尿量と尿中Na排泄量の増加を認めた。一般にAAU結石症例で尿中尿酸排泄量が多い場合には、アロプリノールの内服が推奨されるが³⁰⁾、緩下剤を中止しない状態では、その予防効果は不十分である²⁰⁾。また、AAU結石は尿pHコントロールでの溶解は困難であるが、緩下剤の中止により結石の縮小・消失例が報告されている^{13,29)}。

自験例では右尿管結石に対しては、右腎機能が廃絶している状態にあり腎摘出術も考慮したが、患者は自分の容姿に過度に敏感な状態にあり、仮に腹腔鏡手術であっても手術創が付いてしまうことによる患者の心理状態の悪化が懸念されたため経過観察とした。今後の精神的ケアを通じて治療法を再検討する方針である。

結語

緩下剤乱用に起因した酸性尿酸アンモニウ

ム結石の1症例を経験した。近年のダイエットブームを反映して今後同様の病態が増加すると思われる。BMIの低い若年女性で酸性尿酸アンモニウム結石の発症を認めた場合には、緩下剤乱用の可能性を常に念頭に置くべきである。

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. pp 53-61, 金原出版, 東京, 2002
- 2) Worcester EM: Stones due to bowel disease. In: Kidney Stones. Medical and Surgical Management. Edited by Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, et al. 1st ed., pp.883-903, Lipincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996
- 3) Borden TA and Dean WM: Ammonium acid urate stones in Navajo Indian children. *Urology* **14**: 9-12, 1979
- 4) 竹内秀雄, 岡田裕作, 高橋陽一, ほか: タイ国の尿路結石—わが国の尿路結石症との比較—. *泌尿紀要* **26**: 1071-1077, 1980
- 5) Mandel NS and Mandel GS: Urinary tract stone disease in the United States veteran population. II. Geographical analysis of variations in composition. *J Urol* **142**: 1516-1521, 1989
- 6) 岡田裕作: 尿路結石の疫学—特殊な尿路結石について—. *泌外* **3**: 939-944, 1990
- 7) Pichette V, Bonnardeaux A, Cardinal J, et al.: Ammonium acid urate crystal formation in adult North American stone-formers. *Am J Kidney Dis* **30**: 237-242, 1997
- 8) Soble JJ, Hamilton BD and Strem SB: Ammonium acid urate calculi: A reevaluation of risk factors. *J Urol* **161**: 869-873, 1999
- 9) 山本恭代, 黒川泰史, 岡 夏生, ほか: 潰瘍性大腸炎に合併した酸性尿酸アンモニウム結石の1小児例. *日泌尿会誌* **93**: 652-655, 2002
- 10) 岩間毅夫, 今城真人, 三島好雄: 大腸全摘後の尿路結石についての検討. *日消誌* **83**: 66-71, 1986

- 11) Oster JR, Materson BJ and Rogers AI: Laxative abuse syndrome. *Am J Gastroenterol* **74**: 451-458, 1980
- 12) 星野恵津夫, 茂木秀人, 鈴木大介: 便秘の特殊病態一病態, 診断から治療まで一刺激性下剤長期乱用と便秘薬依存症. *Medicina* **36**: 1511-1513, 1999
- 13) Dick WH, Lingeman JE, Preminger GM, et al.: Laxative abuse as a cause for ammonium urate renal calculi. *J Urol* **143**: 244-247, 1990
- 14) 斎藤秀樹, 吉川和暁, 古家琢也, ほか: 神経性食欲不振症に発生した尿酸水素アンモニウム結石. *臨泌* **51**: 323-325, 1997
- 15) 小森和彦, 新井浩樹, 後藤隆康, ほか: Anorexia nervosa (神経性食思不振症) に合併した尿酸アンモニウム結石の1例. *泌尿紀要* **46**: 627-629, 2000
- 16) Nakamura K, Kokubo H, Kato K, et al.: Ammonium acid urate urinary stone caused by a low-caloric diet: a case report. *Acta Urol Jpn* **48**: 483-486, 2002
- 17) 宮本忠幸, 橋本寛文, 竹中 章, ほか: 腎結石により発見された Pseudo-Bartter 症候群の1例. *西日泌尿* **50**: 1045-1049, 1988
- 18) 榎本 裕, 宮崎 淳, 小山康弘, ほか: 緩下剤長期連用患者に発生した酸性尿酸アンモニウム結石. *臨泌* **51**: 745-747, 1997
- 19) 加藤 温, 石金朋人, 笠原敏彦: 下剤乱用により尿路結石を生じたと思われる摂食障害の1例. *精神医学* **40**: 419-421, 1998
- 20) 石津和彦, 内藤克輔: 低カロリー食および緩下剤の使用による尿酸アンモニウム結石の1例. *西日泌尿* **62**: 454-456, 2000
- 21) 北嶋将之, 八木澤 隆, 小林千佳, ほか: Ammonium acid urate 結石 (pure) の1例. *泌外* **13**: 1069-1072, 2000
- 22) 松崎 敦, 小林 裕, 熊丸貴俊, ほか: 酸性尿酸アンモニウム結石の2症例. *臨泌* **55**: 563-566, 2001
- 23) 西尾礼文, 藤内靖喜, 永川 修, ほか: 神経性食思不振症に認められ

- た酸性尿酸アンモニウム結石の1例. 泌外 **14**, 45-47, 2001
- 24) 加藤智幸, 国井拓也, 柿崎 弘: 酸性尿酸アンモニウム結石の1例. 山形県病医誌 **36**: 30-32, 2002
- 25) 鈴木康之, 大石幸彦, 吉田 昭, ほか: 刺激性下剤乱用により発生した酸性尿酸アンモニウム結石の1例. 泌外 **16**: 879-882, 2003
- 26) Tannen RL: Relationship of renal ammonia production and potassium homeostasis. *Kidney Int* **11**: 453-465, 1977
- 27) Bowyer RC, McCulloch RK, Brockis JG, et al.: Factor affecting the solubility of ammonium acid urate. *Clin Chem Acta* **95**: 17-22, 1979
- 28) Riley JA, Brown AR and Walker BE: Congestive cardiac failure following laxative withdrawal. *Postgrad Med J* **72**: 491-492, 1996
- 29) Wu WJ, Huang CH, Chiang CP, et al.: Urolithiasis related to laxative abuse. *J Formos Med Assoc* **92**: 1004-1006, 1993
- 30) Hesse A, Tiselius HG and Jahnen A: Ammonium acid urate stones. In: *Urinary stones: Diagnosis, treatment, and prevention of recurrence*. Edited by Hesse A, Tiselius HG and Jahnen A. 2nd ed., pp167-177, Karger, Switzerland, 2002

図・表の説明

Fig. 1: KUB revealed a right ureter stone (16 × 7mm, arrow).

Left ureter stone was radiolucent.

Fig. 2: Computed tomography showed a severe hydronephrosis due to right ureter stone (2a, arrow). Left ureter stone (4 mm) was revealed in upper ureter (2b, arrow).

Table : Summary of 10 cases with ammonium acid urate stone due to laxative abuse.

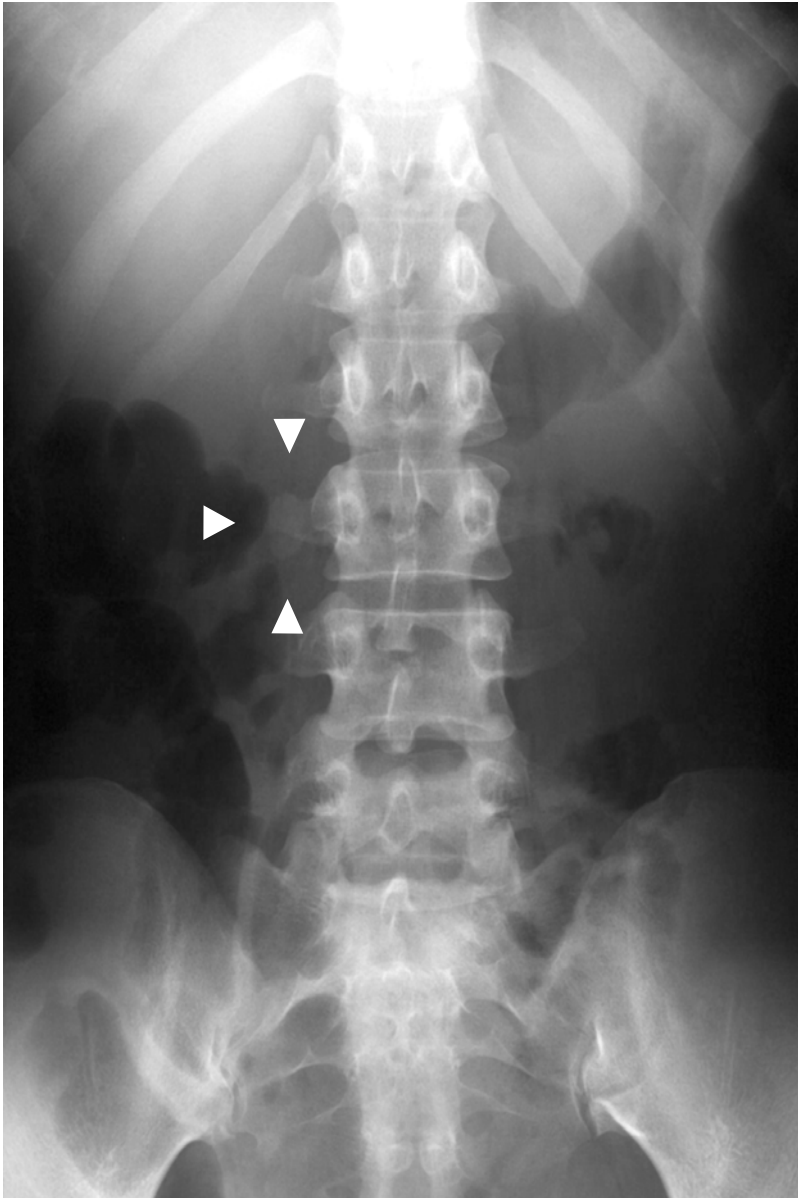


Figure 1

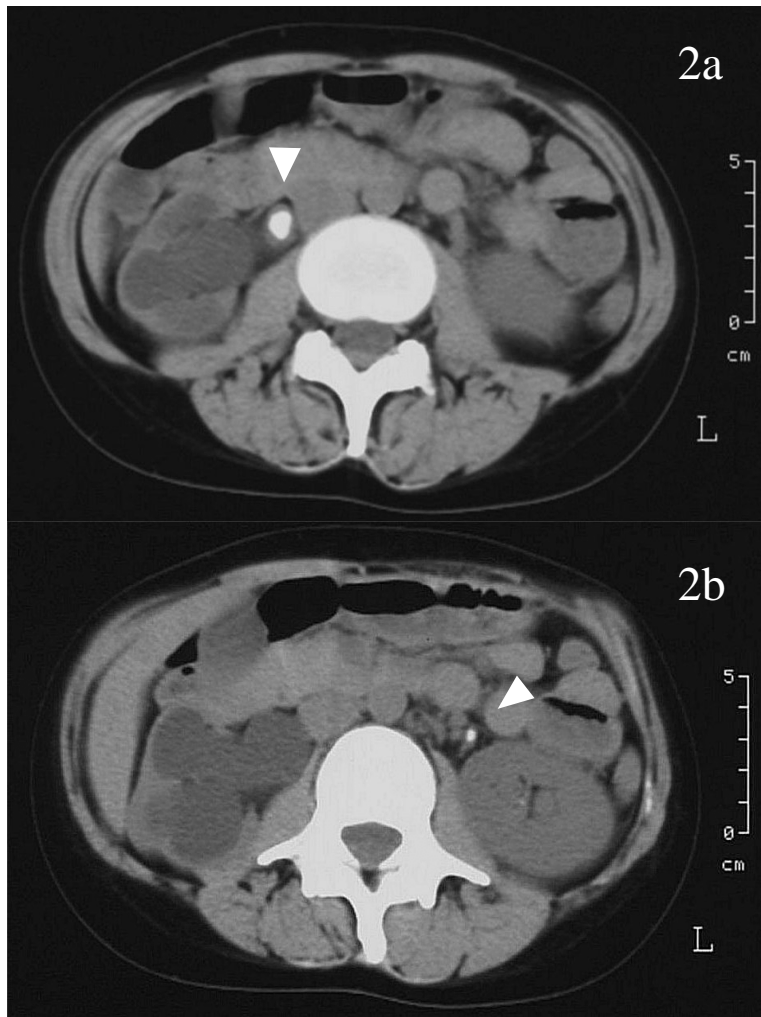


Figure 2

No.	author (year)	age (y)	sex	body weight (kg)	height (cm)	body mass index (kg/m ²)	laxatives (dose)	duration (years)	stone size (mm)
1	宮本ら (1988)	28	F	38.5	153.3	16.4	unknown	NA	11 x 10, 8 x 8
2	榎本ら (1997)	26	F	41.0	148.5	18.6	bisacodyl (40Tab/day)	8	4 x 5
3	加藤ら (1998)	26	F	38.0	160.0	14.8	unknown (90-120Tab/day)	8	NA
4	石津ら (2000)	23	F	42.0	155.0	17.5	bisacodyl (3-4Tab/day)	5	NA
5	北嶋ら (2000)	30	F	42.0	155.0	17.5	bisacodyl (30Tab/day)	7	15 x 10
6	松崎ら (2001)	25	F	35.0	148.0	16.0	unknown	NA	10 x 17, 7 x 10
7	西尾ら (2001)	20	F	31.0	157.0	12.6	unknown	NA	20 x 5
8	加藤ら (2002)	25	F	42.0	153.0	17.9	bisacodyl	4	NA
9	鈴木ら (2003)	26	F	41.0	152.0	17.7	bisacodyl (200mg/day)	2	33 x 25
10	自験例 (2004)	27	F	41.0	151.0	17.9	bisacodyl, sennoside, aloe extract (30Tab/day)	12	rt :14 x 9, lt :4

Tab: tablets, NA: not available