

原 著

上部尿路結石症における尿中結石形成関連物質 —埼玉県栗橋地区における検討—

¹東京女子医科大学 医学部 泌尿器科学²佐賀大学 医学部 泌尿器科学³自治医科大学 医学部 腎泌尿器外科学カジモト シュンイチ ハシモト ヤスノブ ナンリ マサユキ ヤギサワ タカシ トウマ ヒロシ
梶本 俊一¹・橋本 恭伸¹・南里 正之²・八木澤 隆³・東間 紘¹

(受理 平成 17年 11月 14日)

Metabolic Evaluation of Urolithiasis Patients: A Study in the Kurihashi District in Saitama

Shunichi KAJIMOTO¹, Yasunobu HASHIMOTO¹, Masayuki NANRI²
Takashi YAGISAWA³ and Hiroshi TOMA¹¹Department of Urology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine²Department of Urology, Saga University, School of Medicine³Department of Urology and Surgery, Jichi Medical School

Little relation has been identified between urolithiasis promoting factors and gender, age or stone recurrence. We surveyed patients with upper urinary tract calculi in the Kurihashi district in Northeastern Saitama Prefecture, analyzing stone promoting metabolic substances presumably important for identifying the causes and prevention of stones. One hundred thirty six patients with upper urinary tract calculi (89 males and 47 females) were enrolled in this study. We analyzed stone promoting substances from 24-hr urine samples of outpatients with non-restricted diets. The patients were categorized in groups according to gender, age, first or subsequent stone. Males had significantly higher incidence of hyperuricosuria. First-time males had significantly higher incidence of hyperuricosuria than first-time females. Hypercalciuria was observed significantly more in recurrent females than recurrent males. Recurrent young males had significantly lower urine volume than first-time young males. Recurrent young males had significantly lower urine volume than recurrent old males. Recurrent young females had significantly higher incidence in hypercalciuria than first-time young females. Recurrent young females had significantly higher incidence of hypercalciuria than first-time female. Oral water intake, diet and sex hormones seemed to affect the incidence of upper urolithiasis according to age and gender.

Key words: urolithiasis, urine, metabolism

緒 言

尿路結石の治療法は、過去 20 数年間に大きな変革を遂げた。この変革により、治療手段は多様性を増し、侵襲は低いものになった¹⁾。しかし我が国での、尿路結石の平均観察期間 7 年における平均再発率は 38.6~55.6%²⁾とされ、再発に起因する医療・社会経済的損失は莫大なものであるため、再発予防の重要

性が再び認識されてきている。ところが、尿路結石症は病態が複雑な上、再発と性差や年齢の及ぼす影響、および再発に関する因子は未だ不明な点が多い³⁾。

現時点で結石再発防止のために用いる臨床的手段は、結石構成物質である Ca, 尿酸, 尿酸, P の排泄を減少させること、結石形成阻止物質の一つとい

表1 当科外来を受診した上部尿路結石患者の分類

	年齢			合計 136例
	45歳以下	46～60歳	61歳以上	
男性	M1	M2	M3	
中央値(歳)	36.3	52.2	65.1	
初発	22	12	8	42
再発	16	19	12	47
合計	38	31	20	89
女性	F1	F2	F3	
中央値(歳)	34.8	54.1	68.1	
初発	4	14	5	23
再発	6	9	9	24
合計	10	23	14	47

表2 各尿代謝異常の発生頻度の性差

項目(定義)	男性	女性	合計
全体	n = 89	n = 47	n = 136
低尿量(1,500ml/24h以下)	29 (32.6)	13 (27.7)	42 (30.9)
高尿酸尿(45mg/24h以上)	31 (34.8)	12 (25.5)	43 (31.6)
高Ca尿(男性240, 女性200mg/24h以上)	40 (44.9)	28 (59.6)	68 (50.0)
低Mg尿(70mg/24h未満)	30 (33.7)	19 (40.4)	49 (34.6)
低クエン酸尿(320mg/24h未満)	51 (57.3)	20 (42.6)	71 (52.2)
高尿酸尿(800mg/24h以上)	22 (24.7)*	3 (6.4)*	25 (18.4)
高尿酸尿 初発	13/42 (31.0)*	2/23 (8.7)*	15/65 (23.1)
高Ca尿 再発	22/47 (46.8)*	17/24 (70.8)*	39/71 (54.9)

* : p < 0.05, () 内は%.

われるMgやクエン酸の尿中排泄を増加させること、尿のpHの適正化、尿量の増加などである⁴⁾。したがって、すべての尿路結石患者は結石分析とともに結石形成関連物質を測定し、その結果に応じて適切に治療を行い、あるいは生活指導をすることが結石再発防止のために有用である⁵⁾。

今回我々は、埼玉県栗橋地区周辺の上部尿路結石患者を対象に尿中結石形成関連物質の測定を行い、その結果を検討した。

対象と方法

2002年7月～2004年3月に埼玉県済生会栗橋病院泌尿器科外来を受診した上部尿路結石患者136名(男性89名:平均48±33歳, 女性47名:平均54±24歳)を対象とした。なお、日常生活の中で結石が再発することを考え、蓄尿検査は外来において非制限食下で24時間蓄尿検査を実施した。対象群は性別、年齢別に分け、測定結果を比較検討した。

まず対象患者を性別に分け、それぞれを45歳以下(M1, F1), 46～60歳(M2, F2), 61歳以上(M3, F3)の6群に分類し、比較検討した上で、初発、再発群間でも検討を加えた(表1)。

なお、24時間尿中結石形成関連物質の基準値は、

尿路結石症ガイドライン¹⁾およびYagisawaら⁶⁾の研究より、低尿量は尿量1,500ml/24h以下、高尿酸尿は尿酸45mg/24h以上、高Ca尿症はCa240mg/24h以上(男), 200mg/24h以上(女)、低Mg尿はMg70mg/24h未満、低クエン酸尿はクエン酸320mg/24h未満、高尿酸尿は尿酸800mg/24h以上とそれぞれ定義した(表2)。

統計学的な検討は、 χ^2 検定およびPaired t testを用い、p < 0.05を有意差ありとした。

結果

今回検討を行った全症例を検討した。男性ではM1は38名(再発16名), M2は31名(再発19名), M3は20名(再発12名)であった。女性ではF1は10名(再発6名), F2は23名(再発9名), F3は14名(再発9名)であった(表1)。

低尿量は42名に見られた。高Ca尿は68名、低Mg尿が49名に認められた。高尿酸尿は40名、高尿酸尿は25名、低クエン酸尿は71名であった。

代謝異常項目に関して男女別で見ると、全体で男性の高尿酸尿が女性より有意に多く、初発例に限っても同様の結果であった。また、再発例では高Ca尿が有意に多く見られた(表2)。各尿代謝異常の発

表3 各尿代謝異常の発生頻度

	M1	M2	M3	F1	F2	F3
全体	n = 38	n = 31	n = 20	n = 10	n = 23	n = 14
低尿量	20 (52.6)	6 (19.4)	3 (15.0)	3 (30.0)	7 (30.4)	3 (21.4)
高尿酸尿	18 (47.4)*	10 (32.3)	3 (15.0)*	2 (20.0)	5 (21.7)	5 (35.7)
高Ca尿	16 (42.1)	15 (48.4)	10 (50.0)	8 (80.0)	11 (47.8)	9 (64.3)
低Mg尿	13 (34.2)	13 (41.9)	5 (25.0)	2 (20.0)	10 (43.5)	7 (50.0)
低クエン酸尿	16 (42.1)	15 (48.4)	11 (55.0)	4 (40.0)	5 (21.7)	11 (78.6)
高尿酸尿	10 (26.3)	7 (22.6)	5 (25.0)	0 (0)	2 (8.7)	1 (7.1)
再発	n = 16	n = 19	n = 12	n = 6	n = 9	n = 9
低尿量	12 (75.0)*	5 (26.3)	1 (8.3)*	2 (33.3)	4 (44.4)	0 (0)
高尿酸尿	8 (50.0)	6 (31.6)	2 (16.7)	2 (33.3)	1 (11.1)	4 (44.4)
高Ca尿	6 (37.5)	10 (52.6)	6 (50.0)	6 (100)	4 (44.4)	7 (77.8)
低Mg尿	5 (31.3)	7 (36.8)	1 (8.3)	1 (16.7)	5 (55.6)	3 (33.3)
低クエン酸尿	8 (50.0)	11 (57.9)	8 (66.7)	2 (33.3)	6 (66.7)	2 (22.2)
高尿酸尿	4 (25.0)	3 (15.8)	2 (16.7)	0 (0)	0 (0)	1 (11.1)

*: p < 0.01, () 内は%.

表4 各尿代謝異常の発生頻度 (初発・再発比較)

	初発	再発
M	n = 42	n = 47
低尿量	11 (26.2)	18 (38.3)
高尿酸尿	15 (35.7)	16 (34.0)
高Ca尿	18 (42.9)	22 (46.8)
低Mg尿	17 (40.5)	13 (27.7)
低クエン酸尿	24 (57.1)	27 (57.4)
高尿酸尿	13 (31.0)	9 (19.1)
F	n = 23	n = 24
低尿量	4 (17.4)	6 (25.0)
高尿酸尿	5 (21.7)	7 (29.2)
高Ca尿	11 (47.8)	17 (70.8)
低Mg尿	10 (43.5)	9 (37.5)
低クエン酸尿	14 (60.9)	10 (41.7)
高尿酸尿	7 (30.4)	1 (4.2)
M1	n = 22	n = 16
低尿量	8 (36.4)*	12 (75.0)*
高尿酸尿	10 (45.5)	8 (50.0)
高Ca尿	9 (40.9)	6 (37.5)
低Mg尿	8 (36.4)	5 (31.3)
低クエン酸尿	12 (54.5)	8 (50.0)
高尿酸尿	6 (27.3)	4 (25.0)

*: p < 0.02, () 内は%.

生頻度を全体で見ると、若年男性は高齢男性と比較して高尿酸尿が有意に多く見られた (表3)。

再発例では、若年男性は高齢男性と比較して低尿量が有意に多く認められた。初発、再発間で比較すると、男女とも有意差を示す項目はなかったが、若年男性に限定した場合に、初発例は再発例と比較して低尿量が有意に多く見られた (表4)。

尿代謝物質量の平均値を各年齢間および初発・再発間で比較した (表5)。若年男性は高齢男性に比較

し、有意の差で尿量が少なかった。初発および再発例で比較した場合、初発の若年男性は再発の若年男性と比較し有意に尿量が少なかった。再発若年および高齢女性は初発女性と比較し尿中Ca値が有意に高値であった。

以上より、初発例と再発例とを比較した場合、性差では男性に高尿酸尿が有意に多く見られ、女性に有意に高Ca尿が多い。年齢別では若年男性で有意に低尿量が多く、高尿酸尿が多い。初発・再発の比較では再発男性で低尿量が有意に多いことがわかった。

また、尿中関連物質量の平均で見た場合、年齢では若年男性は高齢男性に比較し尿量が少なく、初発・再発の比較では再発男性は初発男性より尿量が有意に少なく、再発高齢女性は初発高齢女性に比べCa排泄が有意に多いという結果であった。また、若年女性にも同様に再発例にCa排泄が有意に多いことがわかった。

考 察

尿路結石症は男性優位の疾患といわれ⁶⁾、日本の全国疫学調査⁷⁾の男女比2.5:1と比較すると、今回の調査ではおよそ2:1とほぼ同様の結果であった。尿路結石症と性差については様々な因子が関係していると考えられているが、体内環境における因子としてまず考えられるのは、性ホルモンであろう。

テストステロンは肝臓での尿酸合成を促し血中尿酸値を上昇させる⁸⁾ことで尿中尿酸排泄量が増加し、腎臓への尿酸Ca結晶の沈着が増加する⁹⁾といわれている。今回の調査においては、血中テストステロン濃度が高値と考えられる45歳以下という青壮年

表5 尿代謝物質の平均値（年齢間および初発・再発間の比較）

尿代謝物質	M1	M2	M3	F1	F2	F3
全体						
尿量 (ml/24h)	1,649 *	2,060.25	2,207.2 *	1,682.9	1,744.45	2,243
尿酸 (mg/24h)	42.15	37.25	35.1	37.9	28.35	35.8
Ca (mg/24h)	219.6	270.35	229.9	266.25	209.1	242.25
Mg (mg/24h)	0.0925	0.0825	0.097	0.09	0.1135	0.0815
クエン酸 (mg/24h)	319	274.5	362	296.5	349	380
尿酸 (g/24h)	0.57	0.475	0.48	0.465	0.435	0.3
初発						
尿量 (ml/24h)	1,959.2 #	2,151.2	2,226.9	1,247.5	1,814.8	2,002
尿酸 (mg/24h)	40.1	38.3	38.5	39.5	33.7	43.4
Ca (mg/24h)	231.9	199.1	221	173.5 ##	254.9	183.9 ###
Mg (mg/24h)	0.098	0.065	0.084	0.07	0.094	0.058
クエン酸 (mg/24h)	301	264	404	231	397	357
尿酸 (g/24h)	0.54	0.59	0.5	0.5	0.57	0.3
再発						
尿量 (ml/24h)	1,338.8 ***	1,969.3	2,187.5**	2,118.3	1,674.1	2,484
尿酸 (mg/24h)	44.2	36.2	31.7	36.3	23	28.2
Ca (mg/24h)	207.3	341.6	238.8	359 ##	163.3	300.6 ###
Mg (mg/24h)	0.087	0.1	0.11	0.11	0.133	0.105
クエン酸 (mg/24h)	337	285	320	362	301	403
尿酸 (g/24h)	0.6	0.36	0.46	0.43	0.3	0.3

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, #, ##, ### : $p < 0.05$.

男性での発症が多く、尿路結石と男性ホルモンとの関連が示唆された。

一方、女性に関しては、エストロゲンが尿中Ca排泄量を減少させ尿中クエン酸排泄を増加するといわれている⁶⁾。尿路結石再発女性には低クエン酸尿が多く見られるという報告¹⁰⁾があるが、今回の調査では低クエン酸尿に関する有意差は認められなかった。血中女性ホルモン値が低値であると予想される60歳以上の高齢女性において、高Ca尿が有意に多く見られることより、女性のホルモン環境変化が結石形成に及ぼす影響が示唆された。

その一方、本研究では、45歳以下の若年女性の再発例でも高Ca尿が多く見られた。同年代の多くは閉経前であり、血中エストロゲン濃度は十分保たれていると思われるため、内部環境の変化によるものとは考えにくい。そのため、結石形成の原因として外的環境因子、特に食生活との関連を考えた。

1998年の国民栄養調査によると、埼玉県民の食塩摂取量は全国平均の1日当たり12.7gに比べ13.3gと多く、その原因としては外食や惣菜などの加工食品摂取の増加などが影響しているものと考えられる¹¹⁾。

Naの負荷は近位尿細管における再吸収を抑制することで、尿中Ca、尿酸、尿酸の尿中排泄量を増加

させる¹²⁾ことが知られており、重要な結石形成促進因子の一つである。

さらに外食や加工食品には多くの動物性蛋白質が含まれており、尿酸および尿酸の尿中排出量を増加させる作用がある¹³⁾。また、国民栄養調査によると、週3日以上かつ1回に飲む量が酒で1合（ビール大1本、ウイスキーでダブル1杯）以上の飲酒習慣者の割合は女性の8.5%に対し男性で49.0%である¹⁴⁾。アルコール摂取は尿酸および尿酸の尿中排出量が増加する¹³⁾ことが知られているため、男性優位に尿路結石の発生を促進する因子としては無視できない。

昨今、女性の社会進出が進み、2000年の総務省の調査では、埼玉県在住の20～44歳の女性就業率は61.2%である¹⁵⁾。栗橋地区は首都圏から約50kmの距離に位置し、首都圏のベッドタウンとして人口が増加してきたことから、仕事を持つ女性も男性と同様に外食をする機会や加工食品を摂取する機会は少なくないと思われ、若年女性に結石患者が多く見られた原因の一つとして考えられる。

また、日本の結石患者の食生活の多くは、1日の必要栄養素の半分近くを夕食で摂取する夕食中心型であり、特に夕食における動物性蛋白質摂取量が多い。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¹⁶⁾といわれてい

る。仕事帰りの帰宅時間が遅くなり、食事時間が遅くなる場合には、さらに結石形成の危険が高まるだろう。

従来から、水分摂取量、尿量が少ないと尿路結石が発生しやすい¹⁷⁾とされている。このことは男性の再発群で尿量が有意に少なかったことで検証できたが、若年男性群で尿量が少ない原因ははっきりしない。予測の範囲を超えないが、活動性の高さに由来する発汗量の増加によるものであろうか。

また、我が国での上部尿路結石における年齢分布は、1995年の全国調査では、男性では30～60歳代に幅広いピークを認め、女性ではそのピークが50～60歳代に移行している⁶⁾とされているが、今回の調査では女性の46～60歳での発症が48.9%と高い傾向にあり、全国調査の結果に合致していた。

尿路結石症は要因が様々あり、それぞれが複雑に絡み合い結石形成を促進している。1回の24時間蓄尿検査の結果のみで尿路結石に関する代謝異常の評価を行うのは不十分であるという報告¹⁸⁾もあり、内服治療や食事指導後の評価のためにも複数回24時間蓄尿検査を行うことが有用と考えられる。

結 語

埼玉県栗橋地区における尿路結石形成に関し、再発男性に高尿酸尿が多く見られ、再発女性に高Ca尿が多かった。若年男性に高尿酸尿が多く見られ、再発男性で低尿量が多かった。若年再発男性で低尿量が、再発高齢女性に高Ca尿が多く見られ、若年再発女性で高Ca尿が多かった。

以上の結果は、性ホルモンの年齢動態に加え、外部環境因子の寄与も大きいことを示唆すると思われる。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本 Endourology・ESWL 学会, 日本尿路結石症学会: 尿路結石症診療ガイドライン. 金原出版, 東京 (2002)
- 2) Takasaki E: An observation on the composition and recurrence of urinary calculi. *Urol Int* **30**: 228-236, 1975
- 3) Strohmaier WL: Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? *Eur Urol*

- 37: 339-344, 2000
- 4) 村山鉄郎, 田口裕功: 尿路結石再発に関する臨床的検討 (1) 結石構成物質の尿中排泄について—特に入院普通食下と外来自由食下の差について—. *泌紀* **33**: 1321-1330, 1987
- 5) Menon M, Resnick M: Urinary lithiasis: etiology, diagnosis, and medical management. *In Campbell's Urology 8th ed* (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED et al eds), pp 3229-3305, Saunders, Philadelphia (2002)
- 6) Yagisawa T, Hayashi T, Yoshida A et al: Comparison of metabolic risk factors in patients with recurrent urolithiasis stratified according to age and gender. *Eur Urol* **38**: 297-301, 2000
- 7) Toshida O, Terai A, Okada Y et al: National trends of the incidence of urolithiasis in Japan from 1965 to 1995. *Kidney Int* **56**: 1899-1904, 1999
- 8) Liao LL, Recharadson KE: The metabolism of oxalate precursors in isolated perfused rat livers. *Arch Biochem Biophys* **153**: 438-448, 1972
- 9) van Aswegen CH, Hurter P, van der Merwe CA et al: The relationship between total urinary testosterone and renal calculi. *Urol Res* **17**: 181-183, 1989
- 10) Yagisawa T, Paramijit SC, Fan J: Metabolic risk factors in patients with first-time and recurrent stone formations as determined by comprehensive metabolic evaluation. *Urology* **52** (5): 750-755, 1998
- 11) 石津日出子: 現代食事“考” 6. 日常の食生活における塩分摂取の留意点. 近畿大学大学新聞 第418号: 2000
- 12) 村山鉄郎, 田口裕功: 尿路結石再発に関する臨床的検討 (3) Na 摂取と尿中 Ca, 尿酸, 尿酸, P, Mg 排泄について. *泌紀* **34**: 1537-1541, 1988
- 13) Siener R, Schade, Nicolay C et al: The efficacy of dietary intervention on urinary risk factors for stone formation in recurrent calcium oxalate stone patients. *J Urol* **173** (5): 1601-1605, 2005
- 14) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室: 平成14年国民栄養調査結果の概要. 2002
- 15) 総務省統計局: 就業構造基本調査. 2002
- 16) 井口正典, 片山孔一, 江左篤宣ほか: 尿路結石症の発生に夕食摂取量が及ぼす影響. *日泌会誌* **79**: 481-486, 1988
- 17) 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
- 18) Parks HJ, Goldfisher E, Asplin JR et al: A single 24-hour urine collection is inadequate for the medical evaluation of nephrolithiasis. *J Urol* **167**: 1607-1612, 2002