

尿路結石症における尿中 risk factor の研究

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室 (主任：大川順正教授)

戎野 庄一・北川 道夫・森本 鎮義・宮崎 善久

南方 茂樹・安川 修・深谷 俊郎・大川 順正

STUDIES OF URINARY RISK FACTORS IN UROLITHIASIS

Shoichi EBISUNO, Michio KITAGAWA,

Shigeyoshi MORIMOTO, Yoshihisa MIYAZAKI,

Shigeki MINAKATA, Shu YASUKAWA,

Toshiro FUKATANI and Tadashi OHKAWA

*From the Department of Urology, Wakayama Medical College**(Director: Prof. T. Ohkawa)*

Urinary excretions of calcium, oxalate and uric acid were estimated in 160 stone-formers (male 118, female 42) and 257 healthy controls (male 207, female 50). Stone-formers were divided into two groups according to their stone analysis: calcium containing stone-formers and non-calcium stone-formers. Calcium stone-formers were divided again into those who had a single stone episode and multiple or recurrent stone episodes.

Urinary calcium and oxalate showed significant increases in calcium stone-formers, while urinary uric acid increased only in male calcium stone-formers. Recurrent calcium stone-formers demonstrated significant high levels of urinary calcium excretion especially in males, whereas no difference of urinary oxalate excretion between recurrent and single stone-formers.

The frequency distributions on the excretion of three subjects were estimated respectively in patients with calcium stone and in controls. Relative risks, risk curves and stone probabilities were proposed and compared. The higher excretion values of urinary calcium and oxalate closely related to higher risks of forming calcium stones. On the other hand, urinary uric acid did not have such a relation to calcium stone formation.

We defined the states which urinary excretions exceeded 95% upper confidence limits of normal controls as hyperexcretions. Hypercalciuria was more than 200 mg/day in male and female, hyperoxaluria was 50 mg/day in male and 45 mg/day in female and hyperuricosuria was 850 mg/day in male and 650 mg/day in female according to our definition. Among male calcium stone-formers, hypercalciuria was found in 45.3%, hyperoxaluria in 26.4% and hyperuricosuria in 15.1%. While in female calcium stone-formers, hypercalciuria in 23.7%, hyperoxaluria in 26.3% and hyperuricosuria in 13.2%. Of the male calcium stone-formers 57.5% showed either or both hypercalciuria and hyperoxaluria, and recurrent stone-formers also demonstrated a higher incidence among them.

Excretion products of urinary calcium and oxalate were calculated and compared in each group. Calcium stone-formers showed significant high values especially in male recurrent stone-formers.

The estimation by combining some risk factors will provide more useful means of assessing

severity of urinary calculous diseases and therapeutic effects of their various treatments.

Key words: Calcium stone-former, Risk factor, Hypercalciuria, Hyperoxaluria, Hyperuricosuria

尿路結石形成の重要なメカニズムについては、近年、結石関連物質の濃度とその溶解性との関係、あるいは結晶形成とその凝集の promotor および inhibitor などが論議され、これらに関して多方面からの研究がなされてきている。

Robertson 一派はその一連の研究によりカルシウム結石形成には、尿そのものの尿酸カルシウムあるいはリン酸カルシウムの過飽和度および結晶形成に対する inhibitory activity の二大要素が重要であるとし^{1,2)}、さらに前者にはカルシウム、尿酸および尿の pH がもっとも大きく関与し³⁾、後者には酸性ムコ多糖類がきわめて重大な作用を示し、しかもその作用の干渉が尿酸の過剰排泄とみられると報告している⁴⁾。このような系統的な追求の結果から、彼らはカルシウム結石形成に関連する重要な 5 因子として、カルシウム、尿酸、尿酸、酸性ムコ多糖類および尿の pH をあげ、その risk factor としての重要性について総合的な評価を試みている⁵⁾。

著者もこれまでに尿路結石症患者における尿酸、カルシウムおよび尿酸の排泄異常については報告し、それぞれについての risk factor としての重要性を論じてきている⁶⁻⁹⁾。本論文では尿路結石症の risk factor として尿酸、カルシウムおよび尿酸の尿中排泄の 3 点を取りあげ、これらを多面的に検討した結果を記載するが、本検討は尿路結石症の promotor および inhibitor などに関する総合的な評価における、いまだ前段階の過程にあるものと理解されるべきものである。

今回の検討は尿路結石症患者および正常健康人の多数例において上記物質の排泄量を定量し、各物質の正常域の決定、尿路結石症患者における異常排泄を示す頻度、各物質の "risk curve" および結石形成に対する "probability" を Robertson ら⁵⁾により提唱された方法に準じ算出し、各物質の risk factor としての重要性の比較および尿酸とカルシウムの相乗的な重要性などにつき詳細に分析されたものである。

対象および方法

尿路結石症例は1982年3月から1983年4月までに和歌山県立医科大学泌尿器科を訪れた外来および入院患者、男子118例および女子42例について検討した。このうち赤外線分光分析による結石成分の分析がなされ

た症例は男子80例および女子29例であるが、これらの症例に加えてなんらかの理由で現在までにその分析がなされていない症例では、各症例のレ線フィルム上の結石陰影像などからの推察される結果をも含めて、男子カルシウム結石患者106例、男子非カルシウム結石患者12例、女子カルシウム結石患者および女子非カルシウム結石患者がそれぞれ38例および4例として検討の対象とし、男女ともカルシウム結石患者群はさらに単発症例群 (single stone formers) および多発あるいは再発症例群 (recurrent stone formers) にわけて検討をおこなった。

対照群である正常健康人は和歌山市立成人病センターで施行されている3日間コースの人間ドック症例と、教室および教室関連の healthy volunteer を合わせ、男子207人および女子50人について検討をおこなった。なお、この正常健康人群には過去に尿路結石や腎疾患の既往がないことおよび重篤な他疾患をとまなっていないことが確認されている。

24時間の採尿に際しては、食餌および水分摂取についてとくに制限は加えていない。また、蓄尿にあたってはなんらの添加物も加えず、できるだけ速やかに測定がなされた。

カルシウムは原子吸光分析法 (AA-630-12, 島津製作所)、尿酸は uricase-catalase 法 (ウリカラー, 小野薬品) および尿酸は著者が開発した post-labelling 法を用いた高速液体クロマトグラフィー¹⁰⁾で定量がなされた。

各物質の測定は正常健康人の場合には、1日のみの蓄尿による1回測定とし、他方、尿路結石症例ではそのほとんどがなんらかの加療を施していない状態で24時間の蓄尿が少なくとも2回以上はなされているため、各測定での平均値をその症例の排泄量とした。

各群間における有意差検定は t-検定を用い、尿酸、カルシウムおよび尿酸排泄量の正常上限値は正常健康人の排泄量から比率累積度数を求め、これに基づいて正規確率紙を用いて95%の信頼区間でもって算出された。

Relative risk (α) は、まず各物質の各排泄量についての度数分布をカルシウム結石群および対照群の両群において個別にとり、各排泄量における結石群の呈する頻度(%)を対照群の呈する頻度(%)で割り求められた。このようにして求められた (α) 値を Y 軸上に、

Table 1. The urinary excretions of oxalate, calcium and uric acid in healthy controls and stone formers

Group	n	Oxalate(mg/24h) mean±SD	p*	p**	calcium(mg/24h) mean±SD	p*	p**	Uric acid(mg/24h) mean±SD	p*	p**
<u>MALE</u>										
Healthy controls	207	31.9±10.6	—	—	105.1±55.3	—	—	541.7±170.0	—	—
Ca stone-formers	106	41.7±15.1	0.01	—	195.7±81.2	0.01	—	617.8±213.2	0.01	—
Single stone-formers	42	39.4±15.7	0.01	—	169.4±61.2	0.01	—	606.2±213.0	ns	—
Recurrent stone-formers	64	43.1±14.8	0.01	ns	213.2±88.4	0.01	0.05	625.1±214.8	0.01	ns
Non-ca stone-formers	12	34.1±12.4	ns	—	198.3±111.2	0.01	—	577.4±156.7	ns	—
<u>FEMALE</u>										
Healthy controls	50	26.7±10.3	—	—	102.2±54.2	—	—	452.9±113.9	—	—
Ca stone-formers	38	34.4±12.2	0.01	—	162.7±68.4	—	—	451.0±158.9	ns	—
Single stone-formers	22	35.8±10.3	0.01	—	160.1±75.1	0.01	—	489.6±152.6	ns	—
Recurrent stone-formers	16	33.9±12.2	0.05	ns	166.2±60.2	0.01	ns	393.1±155.5	0.05	ns
Non-Ca stone-formers	4	22.2±3.5	ns	—	84.0±27.4	ns	—	324.8±60.0	ns	—

(p* ; significance of difference from healthy controls. p** ; significance of difference from single Ca stone-formers.)

排泄量をX軸上にとり各物質の risk curve が得られた。さらに、尿酸、カルシウムおよび尿酸の排泄量の risk factor としての重要度を同一の指標のもとで比較するために、それぞれの排泄量を健康人の平均値を中心として5段階、すなわち、 $-1SD$ 以下、 $-1SD \sim \text{mean}$, $\text{mean} \sim +1SD$, $+1SD \sim +2SD$ および $+2SD$ をこえるものとのわけ、前述と同様の方法で relative risk(α) および risk curve を求めた。

結石形成の probability はカルシウム結石群および対照群の個々の症例のカルシウムおよび尿酸排泄量に応じて前述の risk curve を用いて、カルシウムの relative risk : [$\alpha(\text{Ca})$] および尿酸の relative risk : [$\alpha(\text{OX})$] を求めたうえで、下に示したごとの計算式で算出された

$$\begin{aligned} \text{Relative probability of forming stones} \\ = \frac{\alpha(\text{Ca}) \cdot \alpha(\text{OX})}{1 + \alpha(\text{Ca}) \cdot \alpha(\text{OX})} \end{aligned}$$

カルシウムおよび尿酸の排泄量積は、カルシウム排泄量 : [$\text{Ca} (\text{mg/day})$] と尿酸排泄量 : [$\text{OX} (\text{mg/day})$] から次式のごとくに求められた。

$$\begin{aligned} \text{Excretion product of calcium and oxalate} = \\ \text{Ca} \cdot \text{OX}/100 \end{aligned}$$

結 果

1) 尿酸、カルシウムおよび尿酸排泄量

尿酸、カルシウムおよび尿酸の各群における排泄量は Table 1 に示した。

尿酸の排泄量は男女ともにカルシウム結石患者群では対照群に比しあきらかな高値を示し、非カルシウム結石患者群においては差が認められなかった。また、カルシウム結石患者群を単発症例群および多発症例群にわけて検討した結果では、男女ともに単発群および再発群の両者ともに対照群よりあきらかな高値を示したが、この両者間では、男子の再発群でのみ、やや高値を示したが、有意の差は認められなかった。

カルシウムの排泄量は男子においてはカルシウム結石患者群および非カルシウム結石患者群ともに対照群よりあきらかな高値を示し、カルシウム結石患者群では単発および再発群の両者ともに対照群より有意の高値を示し、さらに、この両者間にも有意の差がみられた。他方、女子ではカルシウム結石患者群のみが著明な高値を示し、その単発群および再発群の両群ともに対照群よりあきらかな高値がみられたが、両群間では有意の差がみられなかった。

尿酸の排泄量は男子のカルシウム結石患者群において対照群に比して有意の高値を示すのみであり、また、このうち単発群には対照群との差がみられず、わずかに

に再発群のみに有意の差が観察できたにすぎず、その両者間にも差はみられなかった。他方、女子では結石患者群と対照群の間には差は認められず、逆に、カルシウム結石患者群の再発群においては対照群に比し有意の低値が示された。

2) カルシウム結石患者および正常健康人におけるカルシウム、尿酸および尿酸排泄量の度数分布

カルシウム、尿酸および尿酸排泄量の男子のカルシウム結石患者群および対照群における度数分布は Fig. 1 に示した。

カルシウムおよび尿酸排泄量に関しては、その分布がカルシウム結石患者群では対照群に比して右寄りであり排泄量の高値のものがあきらかに多いことが示されたが、尿酸に関しては両群でのその分布はほぼ同様であった。

女子の両群における度数分布は Fig. 2 に示したが、カルシウム、尿酸および尿酸排泄量の分布は男子におけるその分布とほぼ同様の傾向が示された。

3) カルシウム結石形成に関するカルシウム、尿酸および尿酸排泄量による risk curve

男子のカルシウム、尿酸および尿酸の各排泄量における relative risk (α) を求め、その risk curve を Fig. 3 に示した。

この relative risk (α) は、カルシウム結石群と対照群の両群の排泄量がほぼ同様とされるそれぞれの物質の排泄量のところでは1に近い数値を示し、さらに、結石患者群の頻度が高ければ高いほど relative risk(α) は高値をとることになり、男子における risk curve ではカルシウムでは 200 mg/day 尿酸では 40 mg/day 以上の排泄量を示す場合にはこの値の著明な上昇が認められた。しかしながら、尿酸では前2者とはその傾向が異なり、排泄量の著明な高値が示された場合でもその risk の上昇はさほど著明ではないとの結果が得られた。

他方、女子における risk curve は Fig. 4 に示した。カルシウム、尿酸および尿酸の3物質ともに男子に得られたものと比べ著明ではないがほぼ同様の傾向が得られた。

4) 同一指標におけるカルシウム、尿酸および尿酸排泄量による risk curve

正常健康人の平均値を中心としたカルシウム、尿酸および尿酸排泄量の度数分布を横軸に対照群の平均値を中心として指標をとり各物質の risk curve をそれぞれ求めて比較した。

男子のカルシウム結石患者群のその risk curve は Fig. 5 に示したが、カルシウム、尿酸および尿酸の

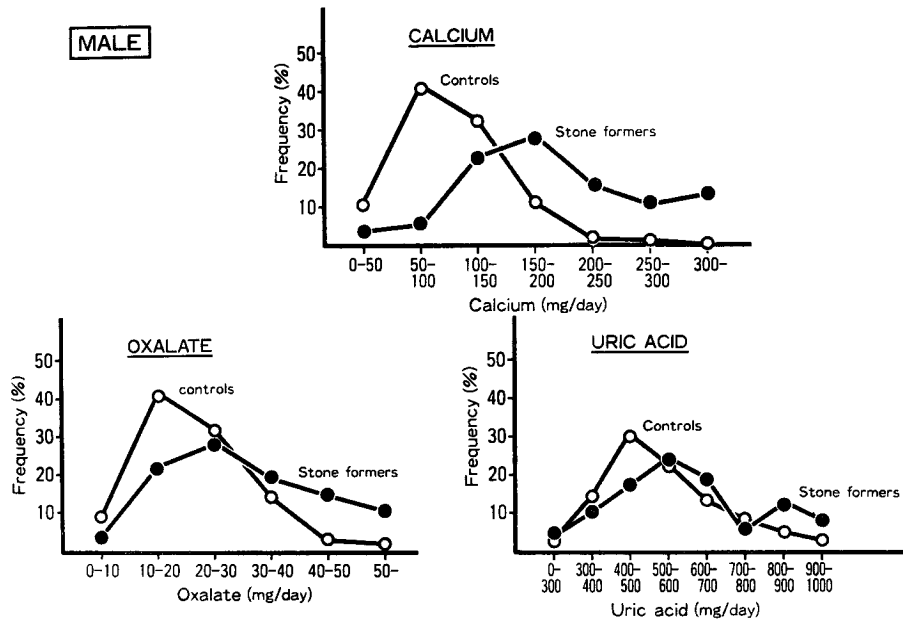


Fig. 1. Frequency distributions for calcium, oxalate and uric acid excretion in male controls and stone formers

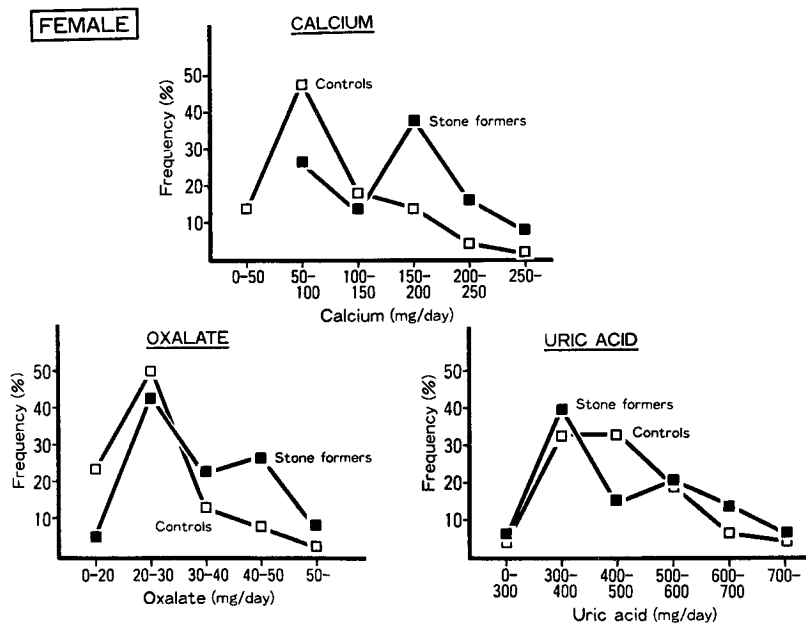


Fig. 2. Frequency distributions for calcium, oxalate and uric acid excretion in female controls and stone formers

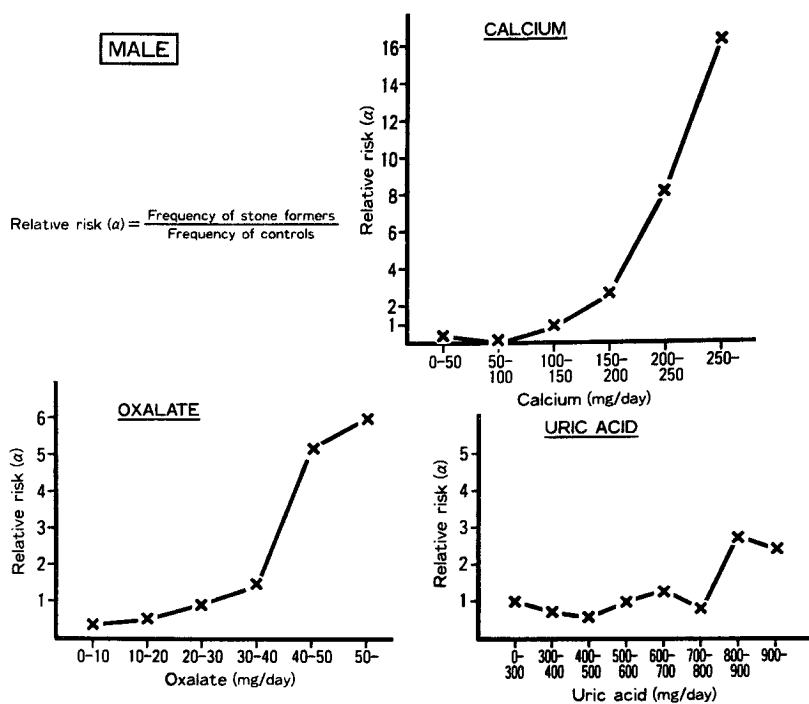


Fig. 3. Risk curves for calcium, oxalate and uric acid excretion at various levels (male)

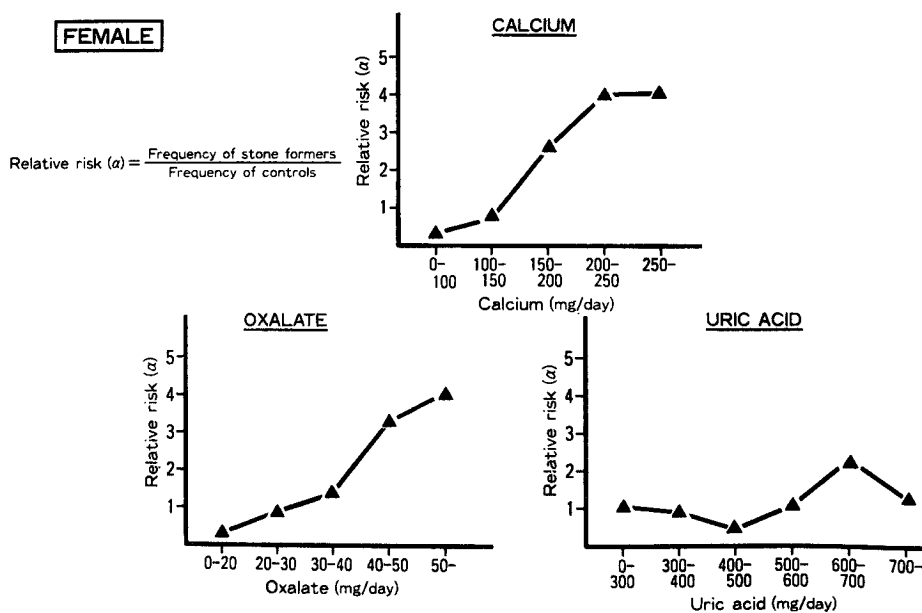


Fig. 4. Risk curves for calcium, oxalate and uric acid excretion at various levels (female)

順に排泄量が +1SD を越えるところから risk curve が急上昇することが観察できた。

他方、女子においても +1SD を越えるところより尿酸、カルシウムおよび尿酸の順で risk curve の上昇がみられるものの、+2SD 以上では検討症例が少数であるため男子の場合ほど著明な上昇は観察できなかった (Fig. 6)。

5) カルシウムおよび尿酸の排泄量から求めた結石形成に関する probability

カルシウムおよび尿酸の risk curve より個々の症例のカルシウムの relative risk: $\alpha(\text{Ca})$ および尿酸の relative risk: $\alpha(\text{OX})$ を求めたうえで、計算式を用いて relative probability を算出し、その probability (0~100) に対する度数分布を男女別に示し、

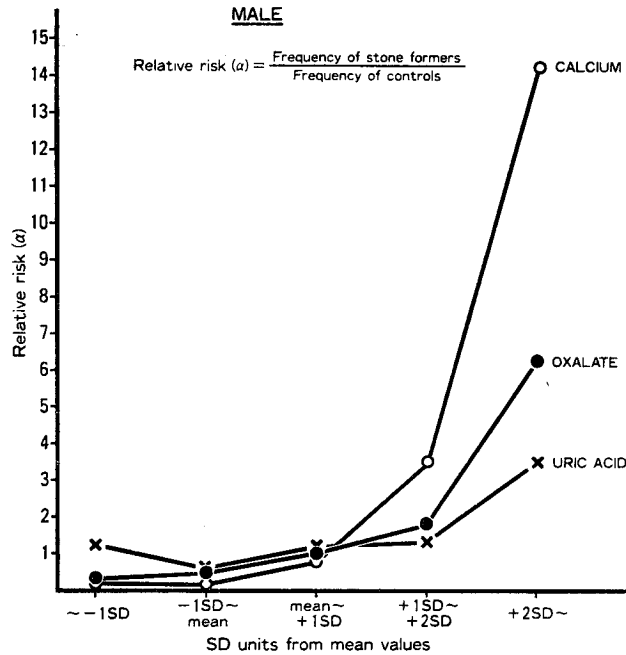


Fig. 5. Risk curves for calcium, oxalate and uric acid plotted in relation to the number of SD units around the mean values in the healthy controls

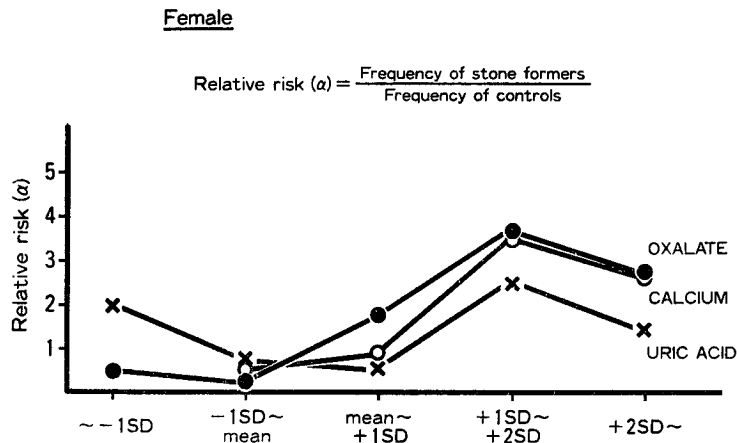


Fig. 6. Risk curves for calcium, oxalate and uric acid plotted in relation to the number of SD units around the mean values in the healthy controls

カルシウム結石患者群ではさらに単発群および再発群にわけそれぞれ検討した結果を示した (Fig. 7, 8).

男子においてはカルシウム結石患者群の probability の度数分布ではその高いものが著明に多いことが対照群とはきわめて対称的に認められ、とくに、再発群では probability が80以上のものが半数以上にも達することがわかった。

他方、女子のカルシウム結石患者群においても pro-

bability が80以上の症例が37%にもみられた。

6) カルシウムおよび尿酸の排泄量積

結石患者群および対照群の $\text{Ca} \cdot \text{Ox}$ 積は Table 2 に示した。

男子ではカルシウム結石患者群および非カルシウム結石患者群の両群ともに対照群と比較すると著明な差があり、また、カルシウム結石患者群では単発群および再発群を問わず対照群とは有意の差がみられ、しか

$$\text{MALE} \quad \text{Relative probability of forming stones} = \frac{\alpha(\text{Ca}) \times \alpha(\text{Ox})}{1 + \alpha(\text{Ca}) \times \alpha(\text{Ox})} \times 100$$

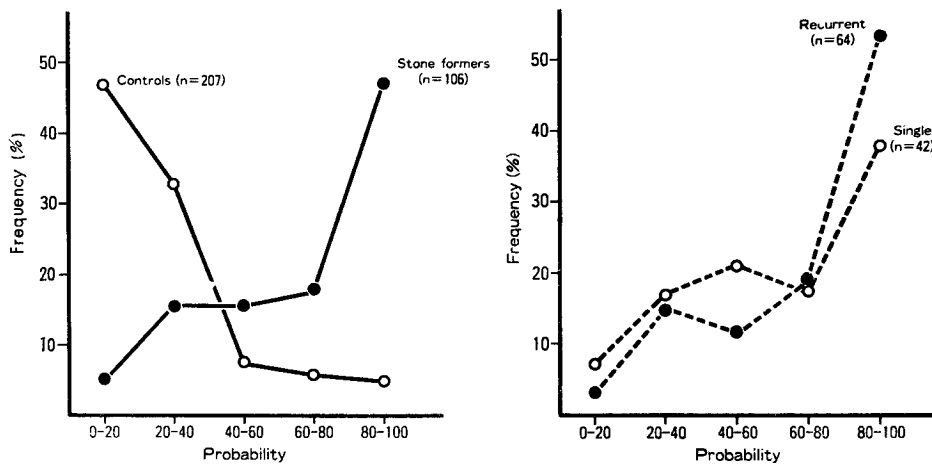


Fig. 7. Frequency distributions for relative probability of forming stones in male controls and stone formers

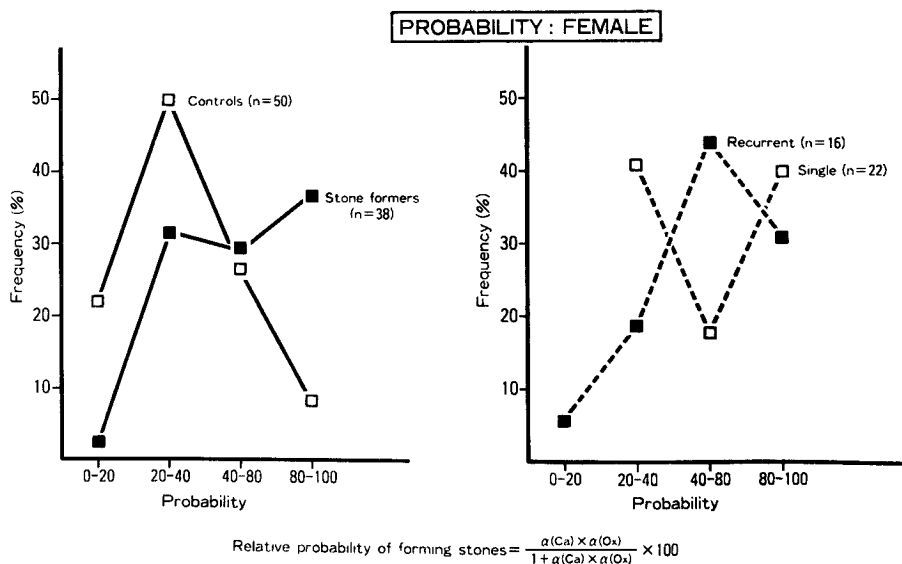


Fig. 8. Frequency distributions for relative probability of forming stones in female controls and stone formers

Table 2. The Ca・Ox/100 values in stone formers and healthy controls

Group	n	Ca・Ox/100(mg ²) mean±SD	p*	p**
<u>MALE</u>				
Healthy controls	207	34.5±23.2	—	—
Ca stone-formers	106	83.6±50.4	0.01	—
Single stone-formers	42	69.2±41.6	0.01	—
Recurrent stone-formers	64	93.4±53.7	0.01	0.01
Non-Ca stone-formers	12	73.7±55.7	0.01	—
<u>FEMALE</u>				
Healthy controls	50	26.7±16.5	—	—
Ca stone-formers	38	60.5±39.0	0.01	—
Single stone-formers	22	62.1±42.6	0.01	—
Recurrent stone-formers	16	58.2±34.6	0.01	ns
Non-Ca stone-formers	4	18.6±6.8	ns	—

(p* ; significance of difference from healthy controls.

p** ; significance of difference from single Ca stone-formers.)

も再発群が単発群に比しあきらかな高値が示された。

女子ではカルシウム結石患者群のみに対照群よりも有意の高値がみられ、これらを単発群および再発群にわけて検討したところでも有意の高値を示したが、これらの両者間では差が認めえなかった。

7) カルシウム結石患者および正常健康人における過尿酸血症、過カルシウム尿症および過尿酸尿症の頻度

統計的処理により男子における尿酸、カルシウムおよび尿酸排泄量の正常上限値をそれぞれ 50 mg/day, 200 mg/day および 850 mg/day と定め、これらの異常排泄症例の頻度を検討し Fig. 9 に示した。

過尿酸尿症を呈する頻度は対照群においては4.8%に過ぎなかったが、カルシウム結石患者群では26.4%の高率に異常排泄が示された。しかしながら、単発群および再発群での呈する頻度は大きな差がみられず、再発群で28.1%とわずかに多いという結果であった。

過カルシウム尿症は対照群では3.4%の症例に認められたにすぎないが、カルシウム結石患者では45.3%にみられ、さらにその再発群では56.3%と半数以上の症例にカルシウムの異常排泄が認められた。

カルシウム結石患者群における尿酸の異常排泄を示

す症例は前2者に比較し、あきらかに少ない頻度であった。

女子における尿酸、カルシウムおよび尿酸排泄量の正常上限値はそれぞれ 45 mg/day, 200 mg/day および 650 mg/day と定められ、その異常排泄を示す頻度を Fig. 10 に示した。

カルシウム結石患者群における尿酸および尿酸の異常排泄を示す頻度に関しては、男子のその頻度とはほぼ同様であったが、過カルシウム尿症を呈する頻度は男子よりも著明に少なく約1/2であった。

8) 過尿酸尿症と過カルシウム尿症の組み合わせ

尿酸排泄量およびカルシウム排泄量から正常健康人およびカルシウム結石患者群を4つのグループ、すなわち、両者とも異常排泄を示さないもの、過カルシウム尿症のみを示すもの、過尿酸尿症のみを呈するもの、および両者とも異常排泄を呈するものにおいて検討し、男子におけるその結果は Fig. 11 に示した。

対照群ではその両者の異常排泄を示すものは1例(0.5%)のみであったが、カルシウム結石患者群では15例(14.2%)であり、かつ尿酸あるいはカルシウムどちらかの排泄異常を示す症例を加えると61例(57.5%)と半数以上の症例で尿酸あるいはカルシウ

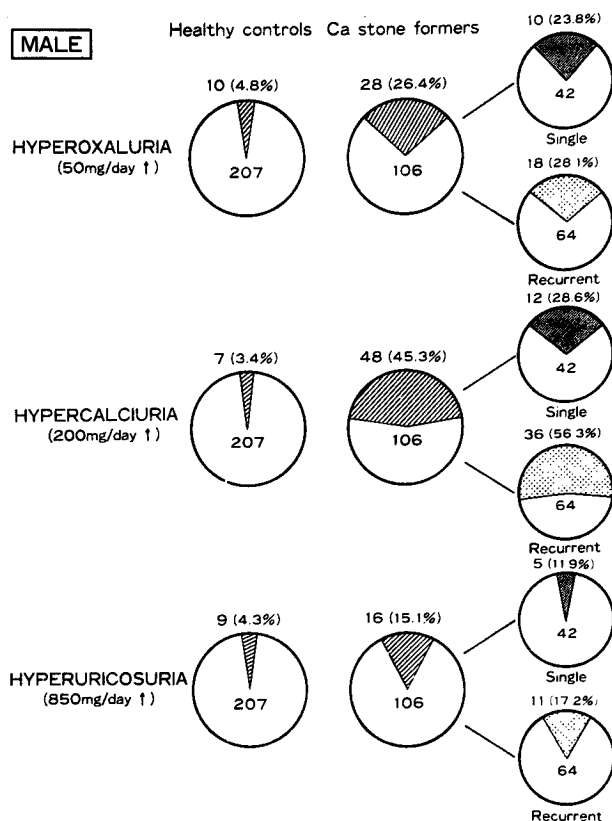


Fig. 9. Incidences of hyperoxaluria, hypercalciuria and hyperuricosuria in male healthy controls and stone formers

ウムの排泄量が高値であった。さらに、再発群においては両者の異常排泄がみられなかった症例はわずかに22例(34.4%)に過ぎず、残る症例が過尿酸血症、過カルシウム尿症のいずれかあるいはその両者の合併を示した。

他方、女子におけるその結果は Fig. 12 に示したが、カルシウム結石患者群における過カルシウム尿症を呈する頻度が男子のそれよりも少ないことから、全体に排泄異常を示す各グループの頻度が少なく異常排泄3グループの合計は14例(36.8%)であった。しかしながら、過尿酸血症および過カルシウム尿症を同時に呈する症例の頻度は、男子のそれとほぼ同様であり、かつ、再発群におけるその頻度も男子と同様であることが注目された。

考 察

尿路結石症に関連する risk factor の個々については、これまでも多数の研究がなされてきており、な

かでも、尿中カルシウム排泄量は結石形成ときわめて密接な関連性をもつと断定的に述べられている^{11,12)}ようにそのもっとも重要な factor のひとつであると思われる。再発性カルシウム結石症における特発性過カルシウム尿症の頻度は欧米では40~73%(Table 3)¹³⁻¹⁷⁾とされ、その病態の解明はまだ充分ではないが、その治療様式はほぼ一定の criteria が確立されつつある¹⁸⁾。

本邦においては、いまだ過カルシウム尿症の明確な基準すら確立されていないようであり、カルシウム結石症におけるその頻度にもかなりの差がみられているのが現状である (Table 4)¹⁹⁻²²⁾。

今回、著者の多数例の正常健康人を含めた検討では、尿中カルシウム排泄量は男女ともにカルシウム結石患者群が対照群より著明な高値を示し、なかでも再発群における過カルシウム尿症を呈する症例の頻度は男子56.3%、女子25%とほぼ欧米の頻度に匹敵するものであった。

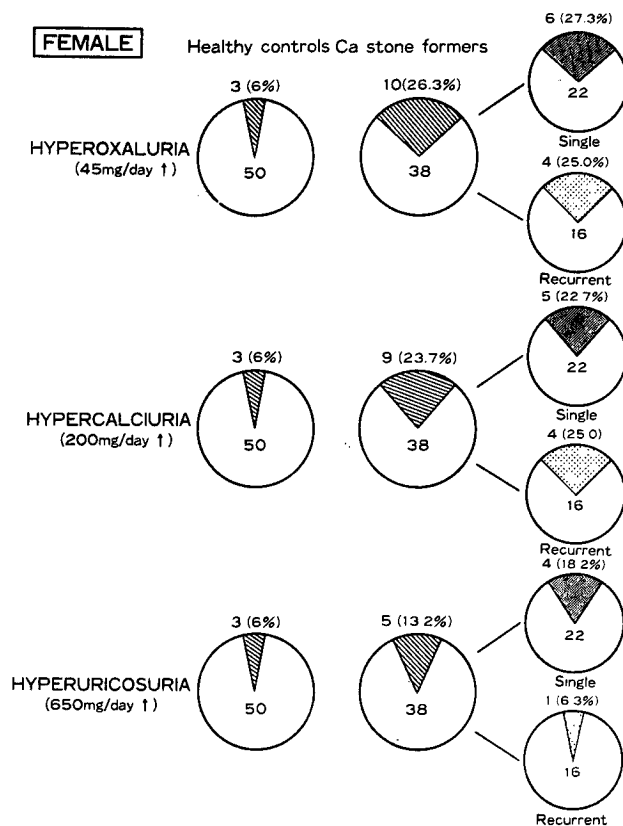


Fig. 10. Incidences of hyperoxaluria, hypercalciuria and hyperuricosuria in female healthy controls and stone formers

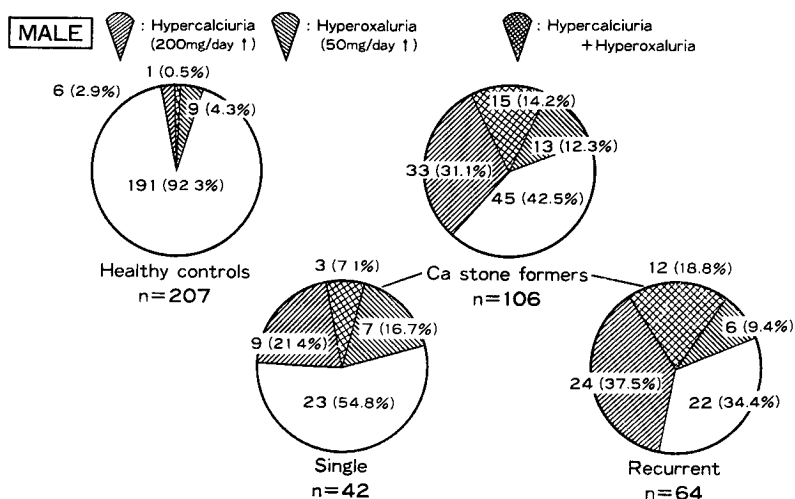


Fig. 11. Incidences of hypercalciuria and hyperoxaluria in male healthy controls and stone formers

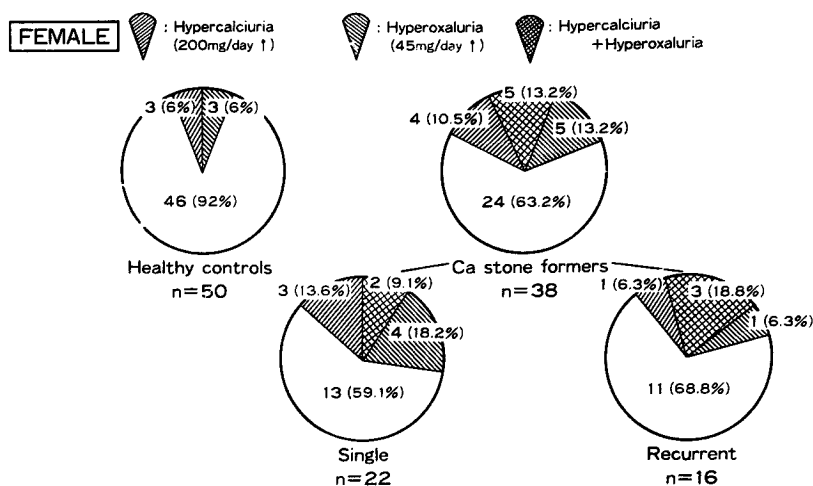


Fig. 12. Incidences of hypercalciuria and hyperoxaluria in female healthy controls and stone formers

Table 3. Occurrence of idiopathic hypercalciuria in patients with recurrent calcium stones in the world literatures

Series	Criteria of diagnosis (urinary Ca:mg/24h)	No. of pts.	Hypercalciuria(%)
Yendt(1970)	Male:300, Female:250	439	184(41.9%)
Coe & Kavalach(1974)	Male:300, Female:250 (or over 4mg/kg/24h)	146	58(39.7%)
Ehrig et al.(1974)	Male:250, Female:200 (on a low Ca intake)	41	30(73.2%)
Rose & Harrison(1974)	Male:350, Female:300	108	66(61.1%)
Pak(1976)	Male & Female:200 (on Ca 400mg diet)	117	75(64.1%)

Table 4. Occurrence of idiopathic hypercalciuria in patients with calcium stone by Japanese subjects

Series	Criteria of diagnosis (urinary Ca:mg/24h)	No. of pts.	Hypercalciuria(%)
Matsushita et al.(1981)	Male & Female:250	86	35(40.7%)
Kohri et al.(1982)	Male:280 Female:200	96 47	23(24.0%) 15(31.9%)
Murakami et al.(1982)	Male:300, Female:250	96*	41(42.7%)
Tsujimura & Hiraishi(1983)	Male:250 Female:200	123 72	24(19.5%) 21(29.2%)
Present study(1984)	Male:200 Female:200	106 38	48(45.3%) 9(23.7%)

(* ; Their series was only recurrent calcium stone formers)

著者は、統計学的処理により男女とも 200 mg/day 以上を過カルシウム尿症と定義した。Pak¹⁷⁾ はカルシウム 400 mg/day 制限食で、200 mg 以上の排泄量を示すものを過カルシウム尿症と提唱している。著者は、対象症例にカルシウムの摂取制限を施行しなかったが、本邦におけるカルシウム摂取量は欧米と比較してかなり少なく、約 550 mg/day といわれている²³⁾ ところから、この基準は、Pak の提唱する基準とはば合致するものと考えられる。

尿路結石症群と健康対照群とにおける尿酸の排泄量あるいはその排泄異常についての詳細はすでに著者が報告したところではあるが⁹⁾、カルシウム結石症例の約1/4に過尿酸尿症があることから、尿中尿酸排泄量測定の重要性は強調されるべきものであろう。

尿路結石症における尿酸の排泄量は、男子においてはのみ正常健康人より有意の高値が示されたにすぎず、過尿酸尿症の頻度はカルシウムあるいは尿酸の異常排泄を示す頻度よりあきらかに低いものであった。

また、尿酸、カルシウムおよび尿酸のそれぞれの排泄量による risk curve からみると、尿酸およびカルシウムは排泄量が高くなればなるほどその risk curve は上昇するが、他方、尿酸では前2者とはその傾向が異なり、さらに、3者の risk factor としての重要度を同一の指標でもって比較した場合では、より一層その傾向があきらかとなった。すなわち、男子においてはカルシウム、尿酸および尿酸の順の risk curve が得られ、他方、女子においては尿酸、カルシウムおよび尿酸の順となり、男女とも尿酸の risk factor としての重要性は前2者と比較するとやや低いものと考えられた。

今回の検討では、再発性結石患者では尿酸およびカルシウムの両者の異常排泄を示すものは男女とも18.8%にみられ、これはそれぞれの単発群におけるその頻度の2倍以上であった。さらに、直接的な排泄量積の検討では、男子のカルシウム結石症の再発群が単発群よりあきらかな高値を示し、尿酸を単独に検討した場合にはその両群で有意差をみなかったことと考え合わせると、結石形成の promotor としての因子は、単一の物質のみで決定されえるべきものではないという点を考えさせるうえで興味ある結果と思われる。

尿中排泄物質の過飽和度と結石形成の因果関係はきわめて重要なものであるが、尿路結石関連物質の排泄量を定量することは、個々の結石症例のもつ尿の過飽和度をおし計るひとつの指標であると考えられ、欧米の諸家の研究もこの点に集約されており、尿中の尿酸一カルシウムの過飽和度の程度を個々の物質の排泄量

あるいは排泄濃度を用いて、なんらかの簡便な指標でもって判定しようとするいくつかの試みがなされている²⁴⁻²⁷⁾。最近の Tiselius (1983)²⁸⁾ の報告では尿酸一カルシウムのコンピューターによる計算で求められた activity product は $\text{Ca} \cdot \text{OX}$ (いずれも mmol/24h) にもっとも良く相関し、かつ重要であるとし、その意義は Robertson ら (1976)²⁹⁾ の saturation-inhibition index と類似するだろうと述べている。著者は今回、単純な $\text{Ca} \cdot \text{OX}$ 積での排泄量積の算出方法を用いたが、今後さらに検討を加えてゆく予定である。

結石形成に関する probability は Robertson ら⁵⁾ により提唱されたものであるが、その後 Bataille ら (1983)³⁰⁾ は、尿酸およびカルシウムの排泄量から求めた probability を治療効果のひとつの説得力のある判定材料として報告している。著者の検討結果では、カルシウム結石患者と対照群における probability は、逆の度数分布を示し、とくに再発群にその高値を示すものが著明に多かったことから、結石症患者の個々の症例について結石再発などの悪性度 (severity) をも含めた診断および治療効果の判定には、尿酸およびカルシウムなどを個々に検討するよりもはるかに有力な指標となるものと思われる。

Pak (1980³¹⁾, 1982¹⁸⁾) は、尿路結石症例の約90%になんらかの代謝異常が認められるとし、同時に、その外来患者に対する詳細な protocol を記載し、その診断的 approach およびそれに従ってとられるべき治療法を解説している。近年では、尿路結石形成に関連すると考えられるさまざまな代謝異常などが比較的簡単に検討できるようになり、同時に、これまで不明の部分が多かった特発性腎結石の病態も徐々に multifactorial disease としてそのペールを脱がされつつあるところと思われる。今後はさらにさまざまな代謝性疾患との関連性を追求するとともに、検討できる risk factor あるいは inhibitory factor を総合的あるいは多面的にとらえねばならないものと考えている。

ま と め

男子上部尿路結石患者118例、女子結石患者42例を対象患者とし、男女の正常健康人を各々207人および50人を対照群として、尿酸、カルシウムおよび尿酸排泄量を risk factor としてあげ、多面的な検討をおこない以下に示すような結果を得た。

1) 尿酸およびカルシウム排泄量は男女ともに、再発群および単発群を問わずカルシウム結石患者群が対照

群に比しあきらかな高値が示されたが、再発群と単発群の間には男子におけるカルシウム排泄量のみ有意の差が認められたに過ぎなかった。

尿酸排泄量は男子のカルシウム結石患者群のみにあって対照群より有意の高値を示したが、その単発群には対照群との差が認められず、他方、女子では結石群と対照群の間には差はみられなかった。

2) 尿酸、カルシウムおよび尿酸のそれぞれの排泄量による risk curve を男女別に検討した結果、尿酸およびカルシウムはその排泄量が増加すればするほど risk curve の上昇がみられたが、尿酸は前2者とはその傾向を異にし排泄量の著明な高値が示された場合においても、その risk の上昇はさほど著明ではなかった。

3) 尿酸、カルシウムおよび尿酸排泄量についての同一指標による risk curve の比較において、上記2)の結果がより明白に示され、尿酸の risk factor としての重要性は前2者と比較するとやや低いものと考えられた。

4) 結石形成に関する probability を各症例の尿酸およびカルシウムの排泄量から求め検討し、カルシウム結石患者群に probability の高値のものが著明に多く、男子におけるその再発群に probability が80以上のものが半数以上占めることを示した。

5) カルシウムおよび尿酸の相乗排泄量は、男女ともカルシウム結石患者群が対照群と比較すると著明な高値を示すとともに、男子においてはその再発群が単発群に比しあきらかな高値が得られた。

6) 男子のカルシウム結石患者の過尿酸尿症を示す頻度は26.4%、過カルシウム尿症は45.3%であったが、過尿酸尿症は15.1%と前2者に比較するとあきらかにその頻度は低かった。

他方、女子のカルシウム結石患者における過尿酸尿症および過尿酸尿症を呈する頻度は男子とほぼ同様であったが、過カルシウム尿症は男子の約半分位の頻度であった。

7) 男子のカルシウム結石患者における過尿酸尿症および過カルシウム尿症の両者あるいはそのどちらかの異常排泄を示す症例は57.5%であり、その再発群ではさらにその頻度は増加した。

他方、女子におけるその頻度は36.8%であったが、その両者の異常排泄を同時に示す頻度は男子とほぼ同様であったことが注目された。

8) 尿酸およびカルシウムの両者の組み合わせによる検討が risk factor としての評価に大切であることを強調した。

9) 結石形成に関する probability の算出結果は、そ

の診断および治療の評価に対する有用な指標となることを述べた。

稿を終えるに臨み、多数の検体の御提供を頂きました和歌山市立成人病センターの各位に厚く感謝の意を表します。また、本研究に御協力して頂いた泌尿器科研究室、寺本智子嬢に感謝いたします。

文 献

- 1) Robertson WG, Peacock M and Nordin BEC
Calcium oxalate crystalluria and urine saturation in recurrent renal stone-formers.
Clin Sci 40: 365~374, 1971
- 2) Robertson WG and Peacock M: Calcium oxalate crystalluria and inhibitors of crystallisation in recurrent renal stone-formers.
Clin Sci 43: 499~506, 1972
- 3) Robertson WG: Physical chemical aspects of calcium stone-formation in the urinary tract. in Urolithiasis Research, Fleisch, H., Robertson, W.G., Smith L.H. and Vahlensieck, W., pp25~39, Plenum Press, New York and London, 1976
- 4) Robertson WG, Knowles CF and Peacock M: Urinary acid mucopolysaccharide inhibitors of calcium oxalate crystallisation. in Urolithiasis Research, Fleisch H, Robertson WG, Smith LH and Vahlensieck W, pp331~334, Plenum Press, New York and London, 1976
- 5) Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Marshall DH and Clark PB: Risk factors in calcium stone disease of the urinary tract.
Brit J Urol 50: 449~454, 1978
- 6) 戎野庄一・高松正人・北川道夫・田中美治・大川順正: 尿路結石症患者の尿酸値異常に関する臨床的検討. 尿酸 2: 111~115, 1978
- 7) 森本鎮義・戎野庄一・北川道夫・吉田利彦・高松正人・大川順正: 尿路結石患者における尿酸値異常の検討. 日泌尿会誌 72: 271~277, 1981
- 8) 森本鎮義・戎野庄一・北川道夫・宮崎善久・大川順正: 尿路結石患者における過カルシウム尿症の検討. 日泌尿会誌 74: 770~776, 1983
- 9) 戎野庄一・宮崎善久・安川 修・大川順正: 尿路結石症における尿酸代謝の研究. 2. 尿路結石症患者及び正常健康人における尿中尿酸排泄量につ

- いて。日泌尿会誌 75: 467~475, 1984
- 10) 戎野庄一・北川道夫・森本鎮義・宮崎善久・南方茂樹・安川 修・大川順正：尿路結石症における蔞酸代謝の研究。1. High performance liquid anion exchange chromatography による尿中蔞酸の測定。日泌尿会誌 74: 1598~1605, 1983
 - 11) Pak CYC and Halt K: Nucleation and growth of brushite and calcium oxalate in urine of stone-formers. *Metabolism* 25: 665~673, 1976
 - 12) Ljunghall S and Waern AU: Urinary electrolytes in renal stone formers and healthy subjects. A population study of 60-year-old man. *Scand J Urol Nephrol suppl* 41: 55~75, 1977
 - 13) Yendt ER: Renal calculi. *Can Med Assoc J* 102: 479~489, 1970
 - 14) Coe FL and Kavalach AG: Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis. *New Engl J Med* 291: 1344~1350, 1974
 - 15) Ehrig U, Harrison JE and Wilson DR: Effect of long-term thiazide therapy on intestinal calcium absorption in patients with recurrent renal calculi. *Metabolism* 23: 139~149, 1974
 - 16) Rose GA and Harrison AR: The incidence, investigation and treatment of idiopathic hypercalciuria. *Brit J Urol* 46: 261~274, 1974
 - 17) Pak CYC: Idiopathic renal lithiasis: New developments in evaluation and treatment. in *Urolithiasis Research*, Fleisch H, Robertson WG, Smith LH and Vahlensieck W, pp213~224; Plenum Press, New York and London, 1976
 - 18) Pak CYC: Medical management of nephrolithiasis. *J Urol* 128: 1157~1164, 1982
 - 19) 松下一男・早川正道・藤岡俊夫・小田島邦夫：特発性カルシウム結石症における過カルシウム尿症の意義について。日泌尿会誌 72: 590~596, 1981
 - 20) 郡 健二郎・八竹 直・栗田 孝：高カルシウム尿症の発生原因に対する内分泌学的検討。西日泌尿 44: 453~458, 1982
 - 21) 村上光右・山口邦雄・森偉久夫・内藤 仁・宮内大成・伊藤晴夫・島崎 淳：再発性尿路結石症—その原因と治療—。日泌尿会誌 73: 1402~1409, 1982
 - 22) 辻村玄弘・平石政治：特発性高カルシウム尿症に対する検討。日泌尿会誌 74: 368~378, 1983
 - 23) 厚生省公衆衛生局栄養課：国民栄養の現状。昭和54年国民栄養調査成績。厚生省, 1981
 - 24) Marshall RW and Robertson WG: Nomograms for the estimation of the saturation of urine with calcium oxalate, calcium phosphate, magnesium ammonium phosphate, uric acid, sodium acid urate, ammonium acid urate and cystine. *Clin Chim Acta* 72: 253~260, 1976
 - 25) Tiselius HG and Larsson L: Biochemical evaluation of patients with urolithiasis. *Eur Urol* 7: 31~34, 1981
 - 26) Tiselius HG: An improved method for the routine biochemical evaluation of patients with recurrent calcium oxalate stone disease. *Clin Chim Acta* 122: 409~418, 1982
 - 27) Baggio B, Gambaro G, Oliva O, Favaro S and Borsatti A: Calcium oxalate nephrolithiasis: An easy way to detect an imbalance between promoting and inhibiting factors. *Clin Chim Acta* 124: 149~155, 1982
 - 28) Tiselius HG: Different estimates of the risk of calcium oxalate crystallization in urine. *Eur Urol* 9: 231~234, 1983
 - 29) Robertson WG, Peacock M, Marshall RW, Marshall DH and Nordin BEC: Saturation-inhibition index as a measure of the risk of calcium oxalate stone formation in the urinary tract. *New Engl J Med* 294: 249~252, 1976
 - 30) Bataille P, Charransol G, Gregoire I, Daigre JL, Coevoet B, Makdassi R, Pruna A, Locquet P, Sueur JP and Fournier A: 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
 - 31) Pak CYC: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. Classification, clinical presentation and diagnostic criteria. *Amer J Med* 69: 19~30, 1980

(1984年6月26日受付)