

尿管に嵌頓したシスチン結石に対する Tromethamine-E による溶解療法

岐阜大学医学部泌尿器科学教室（主任：河田幸道教授）
多田 晃司・米田 尚生・山羽 正義・竹内 敏視
兼松 稔・栗山 学・坂 義人・河田 幸道

CHEMOLYSIS OF CYSTINE CALCULI INCARCERATED IN THE URETER BY THE ALKALINE ORGANIC AMINE, TROMETHAMINE-E

Koji TADA, Hisao KOMEDA, Masayoshi YAMAHA, Toshimi TAKEUCHI,
Minoru KANEMATSU, Manabu KURIYAMA, Yoshito BAN and Yukimichi KAWADA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Gifu University
(Director: Prof. Y. Kawada)*

We dissolved the cystine calculi incarcerated in the ureter by irrigation with tromethamine-E via percutaneous nephrostomies.

Case 1: A 25-year-old man with a past history of cystinuria and staghorn calculi in the right kidney, suffered from obstructive renal failure caused by the incarceration of a stone (18×15 mm) in the left middle ureter. After recovering promptly from renal failure by left percutaneous nephrostomy, he received continuous irrigation with tromethamine-E through an angiographic catheter percutaneously placed in the ureter. The ureteral calculus was reduced by 70% in size after the irrigation for 35 days, and then extracted percutaneously.

Case 2: A 3-year-old child had multiple cystine calculi in the right renal pelvis and ureter. Although a calculus in the renal pelvis was extracted by the percutaneous ultrasound lithotripsy, two calculi incarcerated in the middle ureter were impossible to remove by a percutaneous approach. The irrigation with tromethamine-E was initiated through the catheter placed percutaneously in the right ureter. Both calculi completely dissolved 47 days later.

The chemolysis by irrigation with tromethamine-E was greatly valuable in the treatment of cystine calculi. This dissolution could be an alternative to surgery especially in the treatment of ureteral cystine calculi, which might be difficult to be extracted by the percutaneous or transurethral approach.

Key words: Cystine calculus, Ureteral calculus, Urolithiasis, Tromethamine-E, Chemolysis

緒 言

経皮的腎盂尿管切石術の進歩は、尿路結石の治療をより非侵襲的なものとしたが、破壊した小片が腎杯に入り込んだり、尿管に嵌頓したものに対しては、かなり困難をきわめていた。そのような場合に結石溶解剤を腎盂より尿管内に灌流させて結石の消失あるいは縮小を試みる事が有効であると報告されてきた。今回われわれは尿管内に嵌頓したシスチン結石2例に対して Tromethamine-E の尿管内灌流を試みたところ、

良好な成績を得たので文献による若干の考察を加えて報告する。

症 例

症例 1

患者：T.K., 26歳, 男性

初診：1983年4月18日

主訴：左側腹部痛

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：19歳時閉塞性腎不全のため血液透析をうけ

る。25歳時左尿管切石術（分析にてシスチン結石と判明）

現病歴：1977年頃より間欠的左側腹部痙痛を自覚し、ときに結石の自排に気付いていた。1983年4月28日左尿管切石術、コアグラム腎盂切石術を施行した。結石分析によりシスチン結石と判明したため Tio-pronin（チオラ®）1,200 mg/日の経口投与が行なわれ経過良好であった。1984年10月初旬より再び左側腹部痙痛および血尿に気付き、KUB, IVP, 超音波断層検査を施行したところ、閉塞性腎不全と診断され緊急入院となった。

入院時現症：体格小、栄養不良、食欲不振、左側腹部に鈍痛あり、その他の身体所見に異常なし

入院時検査成績：赤血球数 $477 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、ヘマトクリット 45.2%、ヘモグロビン 15.1 g/dl、白血球数 $8,400/\text{mm}^3$ 、血小板数 $28.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、Na 142 mEq/l、K 4.7 mEq/l、Cl 98 mEq/l、BUN 35.9 mg/dl、総蛋白 7.6 g/dl、アルブミン 4.7 g/dl、総ビリルビン 0.5 mg/dl、直接ビリルビン 0.3 mg/dl、AIP 201 IU/l、ChE 0.74 μpH 、LAP 54 IU/l、 γGTP 12 IU/l、Cr 5.3 mg/dl、尿酸 7.8 mg/dl、カルシウム 4.8 mEq/l、無機リン 2.6 mg/dl、マグネシウム 1.8 mEq/l、尿所見：pH 7.5、比重 1.010、糖（-）、蛋白（±）、RBC 10~15/視野、WBC 2~3/視野、細菌；鏡検および尿培養にて検出されず。

入院後経過：入院当日、局所浸潤麻酔下で左側腎瘻を設置した。腎瘻からの尿の流出は良好で、直接腎盂造影法によって結石（ $18 \times 13 \text{ mm}$ ）が左尿管第5腰椎の高さにとどまり、水腎尿管症の所見が得られた（Fig. 1B）。結石の高さ、尿管に嵌頓していることなどから経皮的腎・尿管結石摘出術（以下 PNL と略）は不可能と判断し、Tromethamine-E（サムセット® PH>9.1）の灌流による溶解を試みることにした。10

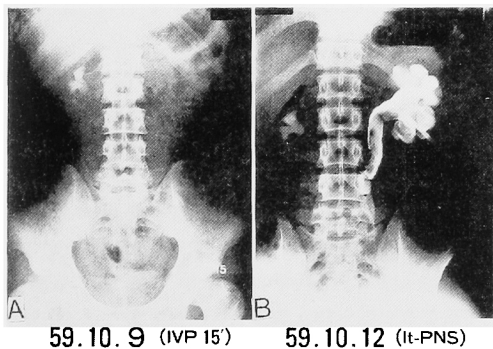


Fig. 1A: I.V.P. before admission (1984, 10, 9)
B: Antegrade pyelo-ureterography from left PNS (1984, 10, 12).

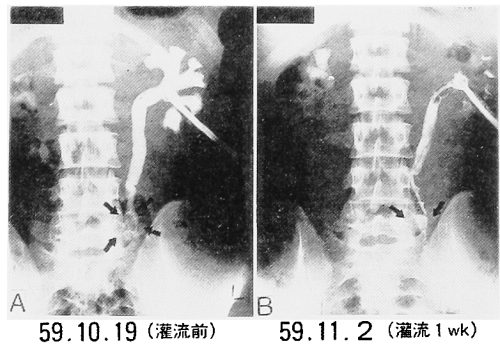


Fig. 2A: Antegrade pyelo-ureterography from left PNS (1984, 10, 19)
B: Antegrade pyelo-ureterography 1 week after the start of chemolysis (1984, 11, 2) Note the KIFA angiographic catheter on the cystine calculus.

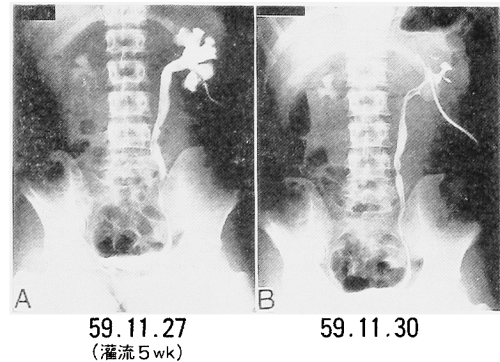


Fig. 3A: Antegrade pyelo-ureterography 5 weeks after the start of chemolysis (1984, 11, 27) Note the flow of contrast medium from the pelvis to the bladder.
B: Antegrade pyelo-ureterography after the last PNL on Nov. 27. Calculus in the left ureter had been removed.

月19日、左腎瘻より灌流のために血管造影用カテーテル（KIFA）挿入、左尿管結石上部まで進めた（Fig. 2A）。10月24日、灌流液の流量（30 ml/h~500 ml/h）と腎盂内圧の関係を検討し 50 ml/h の流量で、30 cm H_2O 以下の腎盂内圧が維持されることが判明したため、翌日より Tromethamine-E を 50 ml/h で持続灌流を行なった。結石溶解に対する灌流の効果を見るため、灌流中は重曹、チオフロンの内服は中止した。

入院当初 $18 \times 13 \text{ mm}$ であった結石が灌流1週間後の11月2日には $17 \times 10 \text{ mm}$ （Fig. 2B）、2週間後の11月9日には $15 \times 9 \text{ mm}$ と著明な縮小がみられた。11月27日、 $11 \times 6 \text{ mm}$ までに縮小されたため PNL によって結石を摘出した（Fig. 3）。結石摘出後の経

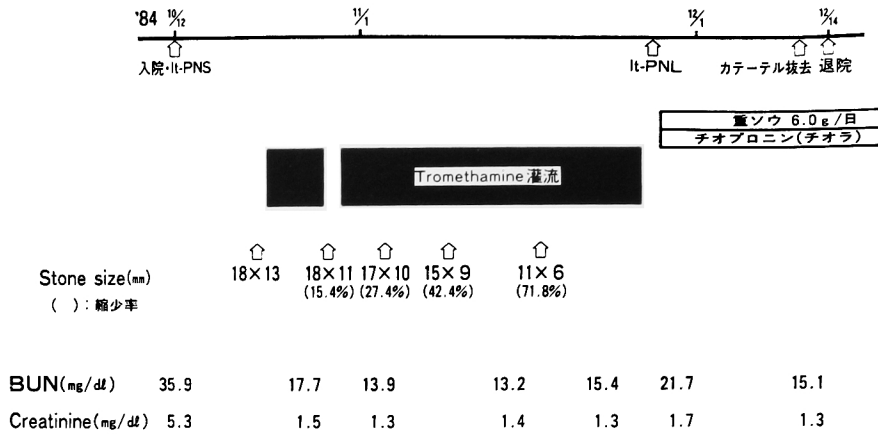


Fig. 4. Clinical course of Case 1 (T.K. 26y.o. Male).

過は順調で、12月11日腎盂カテーテルを抜去し12月14日退院となった (Fig. 4).

症例 2

患者：Y.O., 3歳, 男児

初診：1986年 3月19日

主訴：右無機能腎および多発性腎・尿管結石の精査および治療

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：1983年 8月 (生後11ヵ月), 小豆大の結石を自排し当院小児科にて精査したところ右腎結石, シスチン尿症と診断され, 1984年4月より重曹 0.9g/日, テオプロニン 400mg/日の経口投与をうけていた. 1986年 2月右腎機能の低下および結石増大を認めたため当科を紹介された.

入院時現症：体格小, 右腰部圧痛あり, その他異常所見なし

入院時検査成績：赤血球数 $499 \times 10^4 / \text{mm}^3$, ヘマトクリット40.6%, ヘモグロビン 13.7g/dl, 白血球数 $6,700 / \text{mm}^3$, 血小板数 $27.8 \times 10^4 / \text{mm}^3$, Na 141 mEq/l, K 4.7 mEq/l, Cl 98 mEq/l, BUN 11.1 mg/dl, 総蛋白 7.1 g/dl, アルブミン 4.5 g/dl, 総ビリルビン 0.3 mg/dl, 直接ビリルビン 0.2 mg/dl, ALP 287 IU/l, ChE 1.8 dpH, LAP 42 IU/l, γ GTP 11 IU/l, Cr 0.8 mg/dl, 尿酸5.0 mg/dl, マグネシウム 1.6 mEq/l, 尿所見：pH 7.5, 比重 1.018, 糖 (-), 蛋白 (±), RBC 3~4/視野, WBC 0~1/視野, 細菌; 鏡検および尿培養にても検出されず

入院後経過：1986年 4月 5日に撮影された KUB, IVP では結石が右側腎盂内に2個, 尿管内に1個見られた. 大きさは尿管のものが最大で $22 \times 11 \text{ mm}$, 腎盂内の2個の結石は $18 \times 10 \text{ mm}$ と $16 \times 10 \text{ mm}$ で

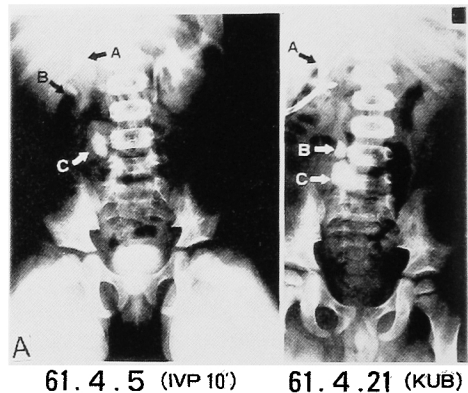


Fig. 5A: I.V.P. (1986. 4. 5) Note 3 calculi in the right pelvis & the right ureter.
Size: Calculus A $22 \times 11 \text{ mm}$
B $18 \times 10 \text{ mm}$
C $16 \times 10 \text{ mm}$
B: KUB after right PNS (1986. 4. 21)
In addition to Calculus C, Calculus B was descended into the right ureter.

あった (Fig. 5A). 入院後患児が中耳炎に罹患し, 結石の治療が中止されていた間に結石は徐々に下降した. 腎不全状態を脱するため, 4月17日, 右側腎瘻を設置した時点では, 結石は1個が第5腰椎の高さ, 1個が第4腰椎の高さ, 残りの1個も腎盂尿管移行部まで下降していた (Fig. 5B). 4月28日, PNSを施行. この時上部2個の結石を摘出する予定であったが, 腎盂尿管移行部の結石1個を摘出するにとどまったため, 残りの2個を Tromethamine-E の灌流により溶解することを試みた. 5月1日, 腎瘻より KIFA カテーテルを挿入し, 腎盂内圧を $30 \text{ cmH}_2\text{O}$ 以下に保ちながら Tromethamine-E の灌流 (30 ml/h) を開始した. 5月29日まで灌流を行なったところ, 上部結

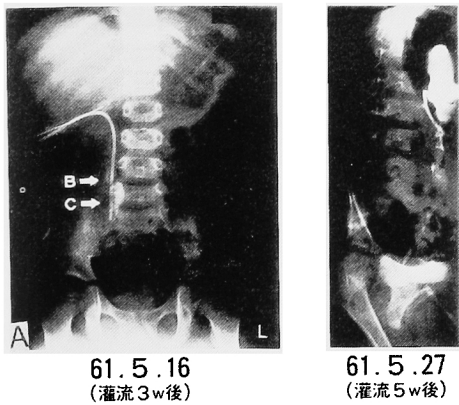


Fig. 6A: KUB 3 weeks after the start of chemotherapy (1986. 5. 16)
 B: Antegrade pyelo-ureterography from right PNS, right anterior oblique position (1986. 5. 27) Note the flow of contrast medium from the pelvis to the bladder.

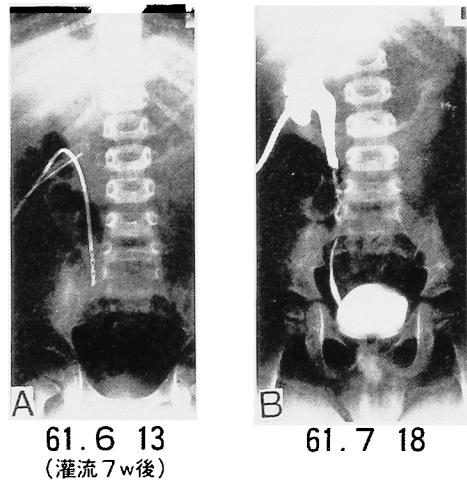


Fig. 7A: KUB 7 weeks after the start of chemotherapy (1986. 5. 16)
 B: Antegrade pyelo-ureterography from right PNS after the discharge. (1986. 7. 18)

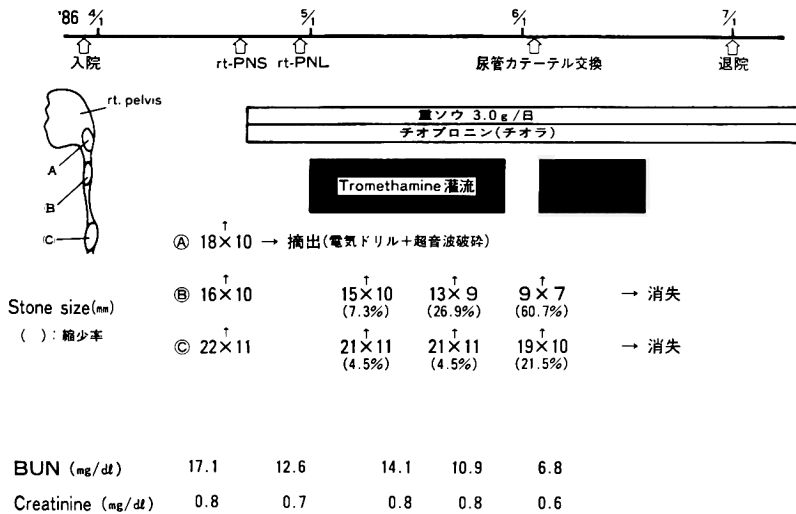


Fig. 8. Clinical course of Case 2 (Y.O. 3y.o. Male)

石は 15×10 mm→9×7 mm. 下部結石は 21×11 mm →19×10 mm に縮小していた (Fig. 6). 6月2日, 軟性腎盂鏡を使用して再度 PNL を施行したが, 尿管粘膜の浮腫が強く摘出は不可能であった. 上部結石は細片化されたが, 下部結石はそのまま残存したので, 血管造影用カテーテルの多孔のものを嵌頓結石に接するように押し進め再び灌流を続けた. 6月13日の右腎直接造影によって結石の消失が確認された (Fig. 7A). その後のレントゲン検査にて結石陰影が見られなかったため, 6月17日に灌流用カテーテルを抜去

し, 7月1日に退院した. 7月18日, 外来レントゲン検査にて右尿管浮腫の消失と右腎から尿管への尿流が良好であることを確認し, 腎盂カテーテルを抜去した.

考 察

シスチン尿症は, 腎尿管でのシスチンやアルギニン, リジン, オルニチンの4種のアミノ酸の輸送機構の先天性欠損による代謝異常疾患で, 尿中シスチンの溶解性が低いので, 結石の原因になる. 尿中に排泄さ

れたシスチンの濃度が 300 mg/dl を越えた場合に結石が形成される¹⁾。シスチン結石に対してその尿中の溶解度を高めるために、アルカリ剤の経口投与または直接腎臓より腎盂尿管内に薬物を灌流する方法が従来より行なわれてきた²⁾。

今回われわれが試みた直接灌流療法は、症状や合併症を有し可及的早期処置を要する腎盂内サンゴ状結石、術後の残存結石、尿管に嵌頓したり位置的に経皮的切石術では摘出困難な例などがよい適応と考えられている³⁾。

灌流に用いられる薬物として、Na-bicarbonate, tiopronin, D-penicillamine, N-acetylcystein, tromethamine-E などが使われている⁴⁾。前3者は経口投与されることも多い。Na-bicarbonate はアルカリ製剤として広く臨床応用されているが、シスチン結石はアルカリに析出しにくいという理由で使われている。D-penicillamine, tiopronin, N-acetylcystein は thiol と呼ばれ、シスチンと反応して易溶性の化合物を形成する⁵⁾。D-penicillamine は Wilson 病や重金属中毒の治療に使われるペニシリンの酸性水解物であるが、顆粒球減少、肝障害、精神神経障害などの副作用が多い⁵⁾。tiopronin は副作用が少なく長期投与可能であるのでむしろ本症の経口治療薬として広く使われている⁶⁾。N-acetylcystein は粘液溶解剤の一つで、Schmeller ら⁴⁾の報告によれば、他の薬剤に比べ価格も手ごろで結石を溶解する時間も短いとされている。

今回われわれが使用したアルカリ有機アミンの tromethamine-E は、溶解剤の中では最も pH が高く (10.2)、シスチン結石溶解に適していて、副作用も少ない薬物であると報告されている⁷⁾。

灌流の方法によっては、結石溶解が効率よく行なわれるか否か左右される。この溶解効率を向上させるために、注入用と排液用の2本のカテーテルが挿入されることが多い。一般に1本のカテーテルのみでは、腎杯や腎盂内に存在した結石が縮小した際に移動し、尿管内に嵌頓して尿管の閉塞を、続いて腎盂内圧の上昇をきたし、腎不全や尿路より逆行性の菌血症をおこすおそれがある⁸⁾。こういった状態を避けるためにも2本のカテーテルで持続灌流が最も多く行なわれるが、最近のマイクロコンピュータの発達により、腎盂内圧を安全な上限界とされている 30 cmH₂O 以下に維持しながら単一カテーテルのみで注入、腎盂内貯留、排液を連続的に行なうシステムも開発されている⁹⁾。結石溶解の際に結石表面での薬物の濃度が最も高くなるように注入用のカテーテル先端の位置を決めること

は重要と思われる。実際、複数結石を有した症例2において、単孔カテーテルチップに近接する結石のほうに縮小率が大きかった。また使用するカテーテルも、単孔のものよりも多孔のものの方が、結石溶解には有効と考えられる。

一方、シスチン結石は脆性破壊の困難な結石のひとつであるが、経皮的アプローチによる超音波破碎などにより結石をある程度破壊し、接触面積を大きくしてから灌流を行なうことも非常に有用である。Schmeller ら⁴⁾は体外衝撃波碎石装置 (ESWL) との併用を行ない、その有用性を報告している。とくにシスチン結石でもシュウ酸カルシウムなど難溶性成分に被覆された結石に対しては、碎石することが灌流療法には必須である。

灌流療法による副作用として、側腹部痛、無尿、血尿、腎盂腎炎、膀胱炎などが報告されている^{2,7)}が、これらは腎盂内圧、灌流量を適切にコントロールすれば防ぐことができると考えられる。また長期間腎臓カテーテルを留置する合併症として慢性尿路感染、とくに Proteus などのウレアーゼ産生菌による感染がおけると、尿素がアンモニアに分解され、灌流液によりアルカリ性となっている尿がさらに強アルカリ性となり、磷酸カルシウム系の二次結石、とくに磷酸マグネシウムアンモニウム結石ができやすくなる¹⁰⁾。このことより尿路感染の予防、灌流の短期化を計ることも重要である。尿路感染の予防は、尿検査、尿培養を定期的に行ない、感染がおきた場合は灌流の一部中止、適切な抗生剤の投与などが行なわれるべきである。

灌流期間については、Tromethamine-E の方が N-acetylcystein より短い期間で溶解効果が発現すると報告されている。例えば 1~2 cm のシスチン純結石ならば平均 9 日間ほどで溶解できるという⁸⁾。灌流液による刺激症状として尿路粘膜の浮腫がおこった場合も、灌流を一時中止するのみで全く支障ないとされている。

以上述べてきたように適切な灌流と管理がおこなわれれば、再発性が高く破碎しにくいシスチン結石に対して、Tromethamine-E の腎盂尿管内灌流は臨床的に非常に有用と考えられる。とくに今回われわれが経験した、経皮的にもあるいは経尿道的にも摘出困難な尿管に嵌頓したシスチン結石に対しては、積極的に施行されるべき方法と考えられた。

結 語

尿管に嵌頓したシスチン結石に対し、Tromethamine-E の灌流療法を試みた2例を報告し、若干の文

献的考察を加えた。

本症例は第153回東海泌尿器科学会において報告した。

文 献

- 1) Richard H: CYSTINE STONES, CURRENT UROLOGIC THERAPY, Joseph J. Kaufmann: 142~145, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1980
- 2) 藤澤保仁・有吉朝美: 腎結石に対する結石溶解法の経験. 臨泌 33: 879~883, 1979
- 3) 森下直由・足立望太郎・松尾栄之進・計屋秘信・関悦治・原種利・進藤和彦・近藤厚: 結石溶解剤の腎盂内灌流. 泌尿紀要 25: 1~8, 1979
- 4) Nikolaus TS, Holger K, Jorg S, Christian C and Egbert S Combination of chemolysis and shock wave lithotripsy in the treatment of cystine renal calculi J Urol 131: 434~438, 1984
- 5) 足立祐二・寺島光行・丸彰夫: Tioproninにより顆粒球減少症を起こしたシスチン尿症の1例: 西日泌尿 48: 911~914, 1986
- 6) Koide T, Kinoshita K, Takemoto M, Yachiku S and Sonoda T: Conservative treatment of cystine calculi: Effect of oral Alpha-Mercaptopropionyl glycine on cystine stone dissolution and on prevention of stone recurrence J Urol 128: 513~516, 1982
- 7) Michael MC and Ruben FG: Dissolution of cystine ureteral calculus by irrigation with tromethamine. J Urol 121: 811~812, 1979
- 8) Stephan PD, Richard CP, Jeffrey HN, Edwin LP Jr Percutaneous catheter dissolution of cystine calculi. J Urol 131: 216~219, 1984
- 9) 折笠精一・桑原正明・棚橋善克・沼田功・千葉裕・前原郁夫: 結石摘出手技, 経皮的腎・尿管結石摘出術, 第1版, 75~76, 金原出版, 東京, 1986
- 10) 平野章治・大川元史・中嶋孝夫・折戸松男・菅田敏明・久住治男: 感染と尿路結石形成. 泌尿紀要 31: 1387~1391, 1985

(1986年11月11日受付)