

クエン酸製剤内服により ESWL 施行側の多量の残石が完全に溶解した両側サンゴ状シスチン結石の 1 例

長島 政純¹, 宇田川幸一¹, 藤浪 潔¹
村井 哲夫¹, 野口 和美²

¹国際親善総合病院泌尿器科, ²横浜市立大学付属市民総合医療センター泌尿器科

MASSIVE RESIDUAL STONES AFTER ESWL FOR STAGHORN CYSTINE CALCULI WERE COMPLETELY DISSOLVED BY ORAL ADMINISTRATION OF ALKALINE CITRATE: A CASE REPORT

Masazumi NAGASHIMA¹, Koichi UDAGAWA¹, Kiyoshi FUJINAMI¹,
Tetsuo MURAI¹ and Kazumi NOGUCHI²

¹The Department of Urology, International Goodwill Hospital

²The Department of Urology, Yokohama City University Medical Center

A 62-year-old woman was referred to our hospital for bilateral renal stones. Ultrasonography (US) and computed tomography (CT) revealed bilateral staghorn calculi and atrophic left kidney. She had extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL) for right renal stone during the first 6 months. However, ESWL was not effective and the patient did not want to continue this treatment. Her stone was composed of cystine. We started oral administration of alkaline citrate. Then massive residual stones were completely dissolved during the next 32 months.

(Hinyokika Kiyo 53 : 809-812, 2007)

Key words : Cystine stone, Oral chemolysis, Extracorporeal shock-wave

緒 言

尿路結石の中でシスチン結石は1～2%といわれている。シスチン結石は尿のアルカリ化により溶解可能だが、体外衝撃波結石破碎術（以下 ESWL）抵抗性であることが多い。今回、ESWL に加え尿アルカリ化療法で、ESWL 施行側のみ溶解した両側サンゴ状シスチン結石の症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：62歳，女性

主訴：左背部痛

家族歴：6人兄弟のうち姉妹の1人が尿路結石。詳細は不明

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1975, 1976年に他院で左右の腎切石術を施行。切石術後数年は通院していたが自己中断。時折腰部痛の出現あるも放置していた。2002年10月左背部痛が持続するため近医受診。両側腎結石を認め当科紹介受診となった。

初診時現症：腹部所見異常なし，左背部に叩打痛を認めた。

初診時検査所見：KUB 上両側サンゴ状結石 (Fig.



Fig. 1. KUB showed bilateral staghorn stones.

1). 腹部超音波, CT では両側サンゴ状結石, 左腎実質の菲薄化を認めた (Fig. 2).

末梢血検査：WBC 8,850/mm³, RBC 436×10⁴/mm³, Hb 12.1 g/dl, Ht 36.4%, Plt 36×10⁴/mm³

血液生化学検査：Na 137 mEq/l, K 4.7 mEq/l, Cl 100 mEq/l, Ca 10.0 mEq/l, P 3.6 mEq/l, BUN 19 mg/dl, Cr 1.6 mg/dl, UA 6.7 mg/dl, TP 7.7 mg/dl,



Fig. 2. CT revealed bilateral renal stones and atrophic left kidney.

Alb 3.5 mg/dl, AST 26 IU/l, ALT 8 IU/l, γ -GTP 30 IU/l, ALP 237 IU/l, LDH 377 IU/l, イオン化カルシウム (2.25~2.50) 2.44 mEq/l, PTH-Intact (10~65) 38 pg/ml と軽度の腎機能障害を認めた。

尿一般・沈渣所見：比重1.007, pH 6.0, 蛋白 30 ml/dl, 糖 (-), 血色素+1, 白血球+3, 赤血球 5~9/HPF, 白血球 100/HPF 以上。

軽度の腎機能障害を認めたため、IVP は施行せず。またレノグラムは患者の同意が得られず施行しなかった。

治療経過：主訴は左背部痛であったが画像検査所見上左腎実質は菲薄化していたため、右腎結石の治療を優先することとした。右尿管ステントを挿入し、右腎結石に対し2002年11月より ESWL を開始。ESWL はストルツ社製、モデュリュス SLX83800G-1 を使用した。少量の排石を認め成分を分析した結果シスチン結石95%であったため、尿中アミノ酸分析を施行。

シスチン (13~76) 1,985.5 Umol/g cre, リジン (78~800) 5,062.8 Umol/g cre, オルニチン (-35) 1,525.8 Umol/g cre, アルギニン (8~71) 1,389.1 Umol/g cre とこれらの尿中アミノ酸は異常高値であり、シスチン尿症・シスチン結石と確定診断に至った。

ESWL 開始約2カ月後となる2003年1月よりクエン酸製剤 (ウラリット U®) 6g 分3で投与開始。また2003年1月よりチオプロニン (チオラ®) 800 mg で内服開始し1,200 mg で維持するも皮疹・掻痒感出現しチオプロニンは約2カ月間で中止とした。

その後の尿 pH は7.0~7.5とアルカリ化を認めた。

2003年5月までの約6カ月間で右側腎結石にのみ計15回の ESWL を施行。軽度の排石を認めたが、多量の残石を認める状態であった。しかし、これ以上の ESWL やステント交換の継続は望まず、患者の強い希望により2003年6月ステント抜去となった。また、PNL などの侵襲のある治療も希望しなかった。

以後はウラリット U® 6g 内服で経過観察とした。2003年7月ステント抜去1カ月後の KUB では右側

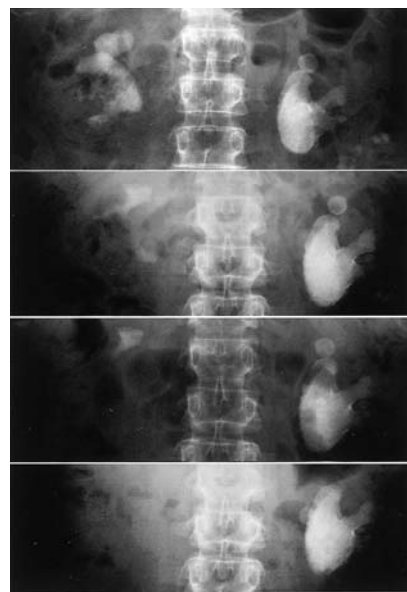


Fig. 3. Plain films showed change of the residual stones 1, 10, 20 and 32 months after ESWL.

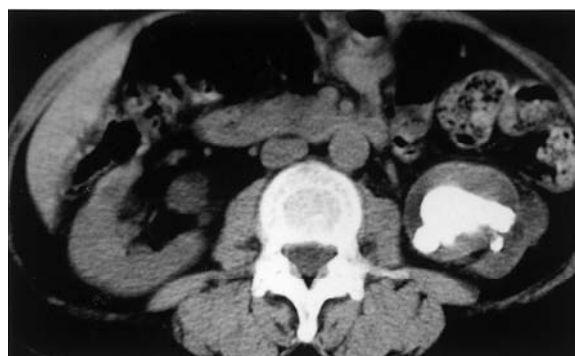


Fig. 4. CT in March 2006. Right renal stone was completely dissolved, but the left stone remained unchanged.

多量の残石を認める。その後自然排石は認めなかったが、2004年4月破碎終了約10カ月後の KUB では右側結石のみ減少。20カ月後の KUB でも同様に右側結石のみ減少2006年2月破碎終了約32カ月後の KUB では左側結石は初診時と著変なく、ESWL 施行側の右側結石のみ消失した (Fig. 3)。2006年3月の CT でも同様であった (Fig. 4)。現在もウラリット® 6g 内服のみで右腎結石の再発はなく、左腎結石は変化を認めていない。

考 察

シスチン結石は全尿路結石の約1~2%といわれ、二塩基性アミノ酸であるシスチン、リジン、オルニチン、アルギニンの腎尿細管および腸管における転送障害に基づく再吸収障害によるものであり、これらのアミノ酸で特に溶解度の低いシスチンが尿路に沈着、結石を形成する常染色体劣性遺伝の疾患である。当症例

も上記アミノ酸の尿中の値は異常高値であり, また詳細は不明だが同胞に尿路結石の家族歴がある。

治療法としては尿中シスチン濃度を下げることと, 尿のアルカリ化により尿 pH を 7.0~7.5 以上に保ちシスチンの溶解度を高くする, これら 2 つが治療の基本となる。Frederic ら¹⁾は, この基本治療を行った場合, 結石消失率に関してシスチンの 24 時間排泄量などには有意差はなく尿量 3 l/日と 2.5 l/日でのみ結石消失率に有意差を認めるという報告をしている。以前より重要と言われてはいることではあるが飲水を促すことの重要性を再認識するべきであると思われる。

尿の pH が 7.0 を超えると, シスチンの溶解度は急速に増大する。尿 pH を 7.0~7.5 以上に保ち, シスチンの溶解度を高くするには

①重曹, クエン酸製剤の内服

②ペニシラミン, チオプロニンなどの内服

③腎瘻造設による THAM (tris-hydroxymethylenc-aminomethan) 液などの還流などの方法がある。

重曹製剤による尿アルカリ化には 6~10 g/日の多量の服用が必要であり, ナトリウム含有量が 27% と多いなどの難点がある。

クエン酸・クエン酸ナトリウム・クエン酸カリウムの混合製剤であるウラリット U (Uralyt-U)[®] はナトリウム・糖の含有量は少なく尿酸結石においても良好な成績の報告が多い^{2, 3)}。

その他の治療法としては, SH 基をもつペニシラミン, チオプロニンなどの薬剤の内服で, これらはシスチンをより溶解性の高い二硫化化合物に変える。皮疹, 中毒性表皮壊死症, 間質性肺炎などの副作用が報告されており, 本症例もチオラ[®]内服にて皮疹, 掻痒感出現し約 2 カ月の内服で中止となっている。効果としてはある程度良好の報告が多く, 尿量増加と尿アルカリ化による治療で結石の減少がない, または新たに結石が出現してしまう症例には可能であれば継続して行すべき治療と思われる。

腎瘻造設による溶解液の還流は侵襲を伴い, Dormia ら⁴⁾によると 2 cm 以下の結石でも約 7 日間, サング状結石では約 20 日間程度の長期入院を要するため, 他治療で無効な場合に検討されるべきかと思われる。

また ESWL, PNL による結石破碎の方法があるが, シスチン結石は硬く破碎有効率は低いとする報告が多い。Koide ら⁵⁾はチオラ内服にあるいは尿アルカリ化剤内服を加え 3~9 年程度継続することにより無機化合物結石に変化し ESWL, PNL による破碎効果が良好になると報告している。本症例では ESWL は, 15 回施行したものの破碎不十分であった。

その後はウラリット U[®] 6 g 内服のみで経過観察をしていたが, ESWL 施行側のみ結石は溶解し消失,

非施行側の結石は著変を認めなかった。

考えうる理由としては,

① ESWL により結石が軽度破碎されアルカリ化された尿との接する面積が増大したこと。

山下ら⁶⁾はシスチン結石は表面に不溶性のミネラルでコーティングをされており, 溶解療法にも抵抗性があると報告している。破碎されることにより断面からのアルカリ尿の溶解も期待できると思われる。また, 本多ら⁷⁾は, 尿酸結石では尿アルカリ化剤単独と比べ尿アルカリ化剤+ESWL の併用で有意に結石消失までの期間が短くなると報告している。

シスチン結石においても先ほどの尿量増加+尿アルカリ化治療に加え, 軽度でも破碎効果が得られるのであれば有効ではないかと思われる。

②萎縮側の尿量が少ない可能性。

画像上左側腎の萎縮を認めるのみで分腎機能検査は施行していないが, 尿量の確保が結石溶解において重要な要因であることは前述しており, 原因の 1 つである可能性がある。

尿路結石症ガイドラインでは ESWL に抵抗するサング状結石は PNL を併用すべきとなっている。しかし当症例の患者は侵襲的な治療を希望せず半年にわたり ESWL を 15 回試行, その後はクエン酸製剤内服のみで経過観察を行うこととなった。しかしながら, その保存的治療を継続したために ESWL 施行側のみ結石が溶解, 非施行側の結石は著変ないという自ら比較対照をもった貴重な症例となった。

結 語

ESWL に加え尿アルカリ化療法で, ESWL 施行側のみ溶解した両側サング状シスチン結石の症例を経験した。

文 献

- 1) Barbey F, Joly D, Rieu P, et al.: Medical treatment of cystinuria. J Urol **163**: 1419-1423, 2000
- 2) 小島弘敬, 森 忠三, 松本克之, ほか: 尿アルカリ化療法により消失をみた腎盂尿酸結石の 2 症例. 泌尿器外科 **1**: 641-647, 1988
- 3) Lange K: Zur Behandlug des Uratsteinleidens mit dem preparat Uralyt-U. Urologe **7**: 194-200, 1968
- 4) Dormia E, Dormia G, Malagola G, et al.: With instrumental chemolysis for urolithiasis. J Urol **170**: 1105-1110, 2003
- 5) Koide T, Yoshioka T, Yamaguchi S, et al.: A strategy of cystine stone management. J Urol **147**: 112-114, 1992
- 6) 山下雄二郎, 大島一寛: 多発性腎シスチン結石に対する化学療法・ESWL 併用療法の経験. 西日泌尿 **57**: 158-161, 1995

- 7) 本多正人, 山本圭介, 桃原実大, ほか: クエン酸
製剤内服による尿酸結石溶解療法についての検
討. 泌尿紀要 **49**: 307-310, 2003

(Received on March 2, 2007)
(Accepted on May 10, 2007)