

尿酸結石, とくに蓐酸カルシウムとの混合結石の構築

—薄切標本の偏光顕微鏡による観察—

滋賀医科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 友吉唯夫教授)

竹内 秀雄, 新井 豊, 小西 平, 友吉 唯夫

AN ARCHITECTURAL STUDY OF MIXED URIC ACID AND CALCIUM OXALATE STONES BY POLARIZED LIGHT MICROSCOPY OF THIN SECTION

Hideo TAKEUCHI, Yutaka ARAI, Taira KONISHI and Tadao TOMOYOSHI

From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science

(Director: Prof. T. Tomoyoshi)

The architecture of mixed uric acid and calcium oxalate stones was studied by polarized light microscopy. Some uric acid stones contained calcium oxalate stones (whewellite or weddellite) as a nucleus. Other uric acid stones contained calcium oxalate crystals in the nucleus or inner portion. A uric acid stone covered with layers of calcium oxalate was also found.

In the mixed stones, nuclei of randomly mixed fine grained whewellite and uric acid were seen and both crystals appeared in alternating sequence in the outer layers. Weddellite crystals dissolved layers of uric acid and invaded into them in the nuclear or peripheral zones. Whewellite may precipitate in the same or a similar condition as uric acid precipitates, whereas weddellite may precipitate in a different condition.

We discussed the pathogenesis of mixed uric acid and calcium oxalate stones, heterogeneous nucleation and epitaxial growth based on a morphologic study of the mixed stones.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1529-1535, 1988)

Key words: Urinary calculi, Mixed stone, Uric acid, Calcium oxalate, Architecture

緒 言

尿酸結石は純粋のものも多いが, 蓐酸カルシウム (CaOx) 含有のものも少なからず認められる¹⁻⁴⁾ また, 日常診療において尿沈渣中に CaOx と尿酸 (UA) の結晶が共存して認められることもたびたびで, UA と CaOx との間になんらかの相互関係が推察される。そこで尿酸結石, とくに CaOx の混合結石の構築について検討した。

対象および方法

手術的に取り出された結石あるいは自然排出された結石の中で, 赤外分光分析にて尿酸結石を選び出し, 薄切標本を作成し, 偏光顕微鏡にて観察した。薄切標本は日本地科学社 (京都) にて約 60 μm の厚さに作成された。また, 一部の標本は有機成分の観察のため PAS 染色を行った。

調べられた尿酸結石は20例で, 純粋のもの9例 (腎結石1, 尿管結石3, 膀胱結石5), 混合結石11例 (腎結石5, 尿管結石1, 膀胱結石5) であった。

結 果

尿酸結石の薄切標本を偏光顕微鏡にて観察すると, UA の結晶は黄緑色調を帯び, 著しい複屈折性および多色性がみられ, 粒状, 板状あるいは放射状をなし, CaOx の結晶とは容易に区別された。そして板状および放射状の結晶は粒状の結晶が密に規則正しく配列したものであった。

純粋の尿酸結石の核部は不定形の板状あるいは粒状の結晶が不規則に集合し (Fig. 1A), 周辺部に移行するにしたがい, 層状放射状の構造をとり, 最外層の辺縁は比較的平滑であった (Fig. 1B)。核部および内層の粒状, 板状の結晶より成る部は疎であり, 周辺部の層状放射状構造の部分は密であった。層構造をとら

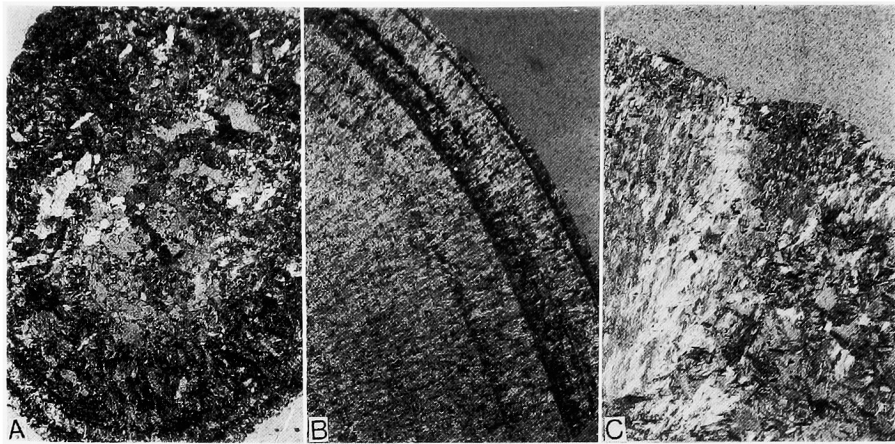


Fig. 1. A. A pure uric acid stone. The nuclear portion consists of plate crystals. $\times 10$.
B. The peripheral layers show concentric laminal structure of radial texture. $\times 10$
C. Radial texture and scattered columnar crystals are seen in the peripheral portion. $\times 10$

ず、放射状のものはやや疎で、不規則に柱状結晶を含むものもみられた (Fig. 1C). 疎な部分の結晶間隙の部分は有機成分とか推察されたが、PAS 染色ではほとんど染色されず、有機成分は比較的少量であると考えられ、この間隙は結晶が抜けたものと思われた。周辺部の同心円状層構造では多くの結晶体は層間におさまっているが、一部の結晶は層をきり、2, 3の層にまたがるものも見られた。この周辺部同心円層構造は

Table 1. Structure of uric acid stones

Peripheral	Nucleus	No. of case
UA	UA.....	9 (Fig.1)
UA	CaOx.....	2 (Fig.2, 3)
UA+CaOx	UA.....	3 (Fig.4)
UA	CaOx+UA ...	2 (Fig.5A)
CaOx	UA+CaOx ...	3 (Fig.5B)
CaOx	UA.....	1 (Fig.6)

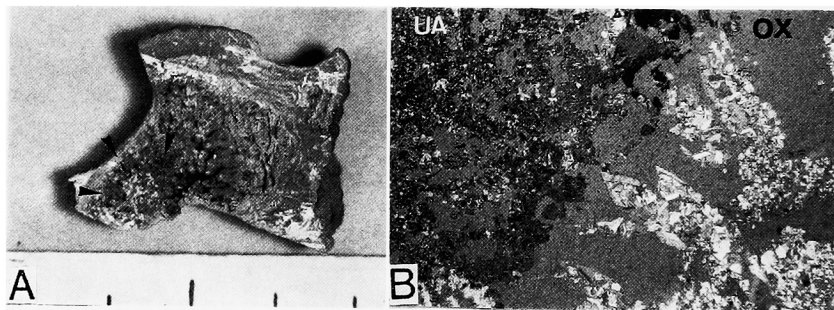


Fig. 2. A. A renal stone of uric acid containing a calcium oxalate stone (arrows). Inner portion is coarse and peripheral part shows dense concentric laminal structure.
B. Border of uric acid crystals (UA) and calcium oxalate crystals (OX). Conversions of weddellite into whewellite are seen. $\times 10$.

uric acid dihydrate の結晶と思われた。

CaOx と UA の混合結石の構成は Table 1 のごとくさまざまで、核部が CaOx で外層が UA (Fig. 2, 3), 核部が UA で内層に CaOx を混じり外層が UA (Fig. 4), 核部が UA と CaOx の混合で外層

が UA あるいは CaOX (Fig. 5) などが見出された。また尿酸結石の表層部に CaOx が付着、増大したもの (Fig. 6) もみられた。

まず CaOx を核とする尿酸結石は Fig. 2, 3 のごとくで、尿酸結石が形成された後、尿酸結石が付着

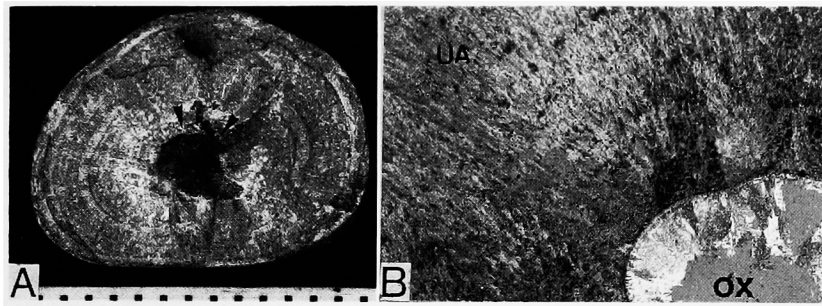


Fig. 3. A. A uric acid bladder stone containing calcium oxalate stone (arrows). Concentric laminal structure of uric acid crystals is predominant. B. Border of uric acid crystals (UA) and calcium oxalate crystals (OX) is close. Inner portion of the uric acid stone shows predominantly radial texture. $\times 10$

増大成長し、尿酸結石に変化したものである。核となる尿酸結石は2水化物 $\text{CaOx} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ のもの、1水化物 $\text{CaOx} \cdot \text{H}_2\text{O}$ のもの両方が認められた。Fig. 2A はサンゴ状腎結石で、核部は $\text{CaOx} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CaOx} \cdot \text{H}_2\text{O}$ の混合結石であった。核部および内層は疎で、周辺部は層状密になっていた。尿酸結石と尿酸の層の移行部は Fig. 2B のごとくで、粒状の $\text{CaOx} \cdot \text{H}_2\text{O}$ の外層に菱形の $\text{CaOx} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ および $\text{CaOx} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の仮像をなす $\text{CaOx} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、さらに粒状の尿酸の結晶の順に認められた。移行部は結晶間隙もひろく、不安定な状態と考えられ、さらに尿酸結石の最外層は放射状の結晶が同心円状に層構造をとり、次第に安定状態になっていったものと推察される。また $\text{CaOx} \cdot \text{H}_2\text{O}$ を核とする結石は Fig. 3A のごとくで、これは膀胱結石であるが、同心円状層構造が明らかで、中心部より認められた。核部との移行部は Fig. 3B のごとく、 $\text{CaOx} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の場合と異なり、密な $\text{CaOx} \cdot \text{H}_2\text{O}$ の結晶が層構造をとり、その外側にこれも密に放射状一層状に UA の層が接している。

核部は尿酸ではあるが、ところどころ尿酸の層を含む結石もみられた (Fig. 4A, B)。Fig. 4A は尿管結石であるが、UA の核部を取り巻くように $\text{CaOx} \cdot \text{H}_2\text{O}$ の結晶が見られた。これは尿酸結石の成長の途中で尿性状が変化し、 $\text{CaOx} \cdot \text{H}_2\text{O}$ が析出沈着したものと思われた。Fig. 4B は腎結石であるが、粒状の UA と粒状の $\text{CaOx} \cdot \text{H}_2\text{O}$ の層が交互にみられたり、UA の層内に CaOx の結晶が混在しているのがみられた。混在している場合は、粒状の UA と $\text{CaOx} \cdot \text{H}_2\text{O}$ はほぼ同時に析出したものと思われ、層が交互になる場合は析出条件がわずかに異なった結果

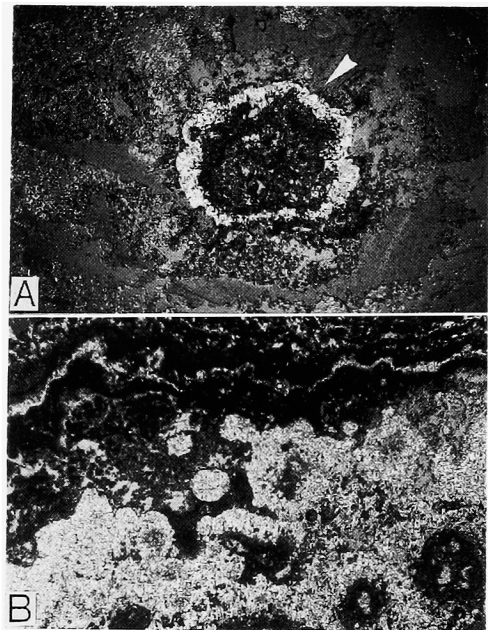


Fig. 4. A. A ureteral stone of uric acid containing whewellite crystals near nuclear part (arrow). $\times 10$ B. Fine grained uric acid and larger grained whewellite crystals are mixed in the peripheral part of a uric acid stone. $\times 10$

と思われた。

また、核部が CaOx と UA の混合で外層が UA あるいは CaOx のものも見られた。Fig. 5A のごとく核部は粒状の UA と菱形の $\text{CaOx} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の変化した (仮像をなす) $\text{CaOx} \cdot \text{H}_2\text{O}$ の結晶が不規則に混合してみられ、外層は UA であった。この混合の核部には PAS 陽性の有機成分および非晶質物が比

較的多く、核部にとりまくように層構造をとっていた。そして、 $\text{CaOx} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の結晶の一部は尿酸の層に付着したり、尿酸の層を切ったり、有機成分の層を切ったり、歪めたりして成長していた。また、中心部の核部にも $\text{CaOx} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の結晶があり、この核部および近傍の CaOx の結晶は同時にできたものか、核部が先で後に近傍の CaOx の結晶ができたものか不明であるが、少なくとも近傍の CaOx 結晶は尿酸の結晶析出後に遅れて析出したものと思われる。すなわち全体としては尿酸と非晶質物、有機成分があったところに $\text{CaOx} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の結晶群が侵入していった状態かと推察された。Fig. 5B では、核部は CaOx と UA の混合で外層は CaOx の結石であるが、核部の CaOx は粒状の $\text{CaOx} \cdot \text{H}_2\text{O}$ で、UA も粒状であった。この両方の結晶は混在し、どちらが先に析出したかは不明である。

すでに形成された尿酸結石に CaOx の結晶が析出沈着した結石も見られた。Fig. 6A は尿酸結石の一部が溶蝕され、そこに $\text{CaOx} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の菱形の結晶または $\text{CaOx} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の仮像をなす $\text{CaOx} \cdot \text{H}_2\text{O}$ の結晶が侵入して覆ってしまい、外観は蓍酸結石と見られたものである。結石の内側からは放射状層構造の UA に不規則な $\text{CaOx} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の菱形の結晶が侵食し、外側からは粒状の $\text{CaOx} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、さらに菱形の $\text{CaOx} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の結晶が溶蝕していた。また、Fig. 6B に示すごとく、尿酸結石の突起に粒状の $\text{CaOx} \cdot$

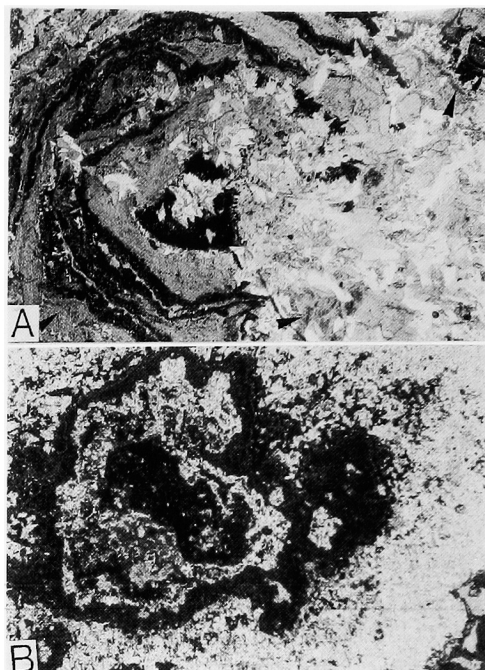


Fig. 5. A. The nuclear part consists of fine grained uric acid and rhombic weddellite. Concentric laminal layers are cut off with rhombic weddellite crystals. In the nuclear part organic matrix stained by PAS stain (arrows) and amorphous substances are also seen. $\times 10$. B. A nucleus consisting of mixed fine grained uric acid (black regions) and whewellite (white regions). $\times 10$

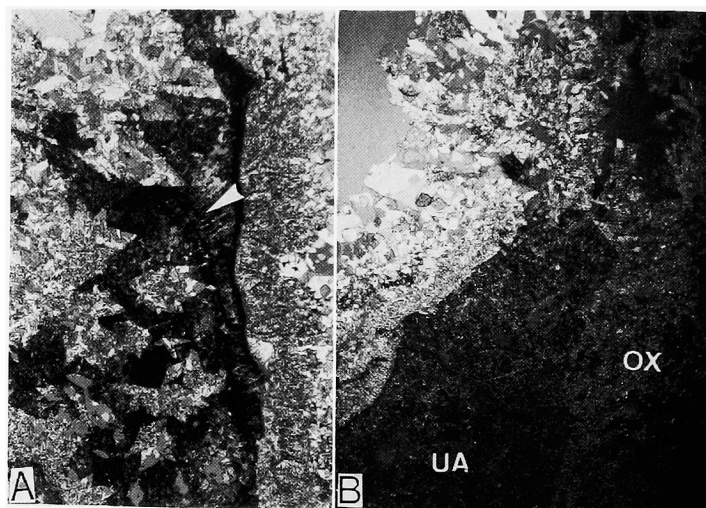


Fig. 6. A. The peripheral layers of a uric acid stone are dissolved and replaced by rhombic weddellite and grained whewellite. Some weddellite crystals are converted into whewellite. Note the concentric laminal structure of uric acid (arrow). $\times 10$. B. A uric acid stone covered with whewellite and weddellite. $\times 10$.

H₂O さらに最外層は菱形の CaOx・2H₂O の結晶が沈着して増大していた。

考 察

尿酸結石は欧米では比較的多く、全結石の10%前後を占めるという報告がみられるが⁴⁾、わが国では4.2%という報告がある⁵⁾。しかし、尿酸結石と尿酸結石との混合結石の頻度についてはあまり報告がない。Prién³⁾ は尿酸結石の18%、Schneider⁴⁾ は純粋のものは全体の6.3%、混合のもの3.6%と報告している。本邦では高崎⁶⁾ は1,020例の分析でも尿酸と尿酸の混合結石については特に報告していないが、山本⁷⁾ は上部尿路結石の中で尿酸との混合結石は45%と報告している。また、鳥越⁸⁾ は薄切標本の偏光顕微鏡的観察にて純粋のものはほとんどなく、多くは尿酸塩を含んでいたと報告している。われわれは同方法で20例中11例に尿酸との混合結石を見出し、尿酸結石は比較的多くが尿酸を含有していることが裏付けられた。その混合結石の構築については、いくつかの報告がみられるが^{8,9)}、尿酸と尿酸の相互関係において調べたものはあまりない。

薄切標本の偏光顕微鏡的観察では尿酸の結晶は粒状、板状、放射状のものがみられ、核部を構成するときは粒状、板状の結晶形態を、周辺部のときは柱状放射状(層状)の形態をとっていた。粒状の結晶は走査電顕でみられる単斜晶系の大きさ 20 μ 程度で¹⁰⁾、尿酸結晶の最小単位と推定され、これは集合変化し、板状さらに柱状放射状の結晶になるものと推察される。

尿酸と尿酸カルシウムの混合結石の構築は、尿酸カルシウムが核となるもの、内層に含まれるもの、外層を構成するものなど多彩であった。そしてその混合の程度は他成分結石を含む macroscopical なものから結晶群を含む microscopical なものまでみられた。尿酸カルシウムが核となる場合、尿酸結石 (CaOx・H₂O または CaOx・2H₂O) そのものの場合と、尿酸カルシウムと尿酸の結晶の混合物の場合の二通りであった。そして、混合物が核となる場合、尿酸は粒状の結晶で、CaOx は粒状の1水化物または菱形の2水化物の結晶であった。尿酸カルシウムが内層に含まれる場合は尿酸カルシウムは粒状の1水化物で、外層を覆う場合は粒状の1水化物および菱形の2水化物であった。

以上の観察結果より結晶形態上 UA と CaOx の相互関係をまとめてみると次のようになる。

層状放射状の UA の層には CaOx は混在せず、混在する場合は菱形の CaOx・2H₂O の結晶により

溶蝕されるときだけであり、このとき CaOx・2H₂O は CaOx・H₂O に変化している。粒状の UA には粒状の CaOx・H₂O の結晶が混在する場合と層を異にする場合、菱形の CaOx・2H₂O の結晶が溶蝕する場合とがみられた。そして UA と CaOx の結晶間の移行は CaOx・H₂O のときは密で、CaOx・2H₂O のときは溶蝕析出する以外は疎であった。これらの結果より、CaOx・2H₂O は粒状あるいは放射状尿酸を溶蝕し易く、尿酸とは異なった条件下で析出し易く、不安定で CaOx・H₂O に変化し、CaOx・H₂O は尿酸と同一条件で、あるいは微妙に異なった条件で析出するものと思われる。これは鳥越の報告⁸⁾ とやや異なる見解であるが、鳥越は尿酸の結晶と尿酸の結晶が混在する場合、層を異にする場合で結晶析出条件を考えたものと思われ、われわれは結晶の溶蝕に重点を置いたためと思われる。これらの条件は何によるものか、不明であるが、尿酸の溶解析出を考えると、尿 pH が大きな要因と考えられる。

一般に、尿から晶質が析出する場合、不安定過飽和 unstable supersaturation または準安定過飽和状態 metastable supersaturation であるが、結石内の結晶の形態を考えると、放射状柱状の尿酸あるいは尿酸カルシウムは結晶間隙も密で、発育も速いものと推定され、おそらく不安定過飽和状態あるいはそれに近い状態より析出し、粒状の尿酸、粒状の尿酸カルシウム1水化物は疎で、準安定過飽和状態より析出したものと考えられる。また菱形の尿酸カルシウム2水化物は大きな結晶を形成すること、Burns ら¹¹⁾ の *in vitro* の実験結果などより不安定過飽和状態より析出するものかと思われる。尿中では結石核部はコロイド状であり⁸⁾、晶質は溶解したり、析出したりし、摘出固定されるまでは不安定であると思われる。尿酸カルシウム2水化物は不安定で、次第に1水化物に変化するものと推察されるが、菱形の自形結晶は最外層と核部にみとめられ、両者はほぼ同時に析出した可能性もある。

混合結石の場合、なぜ混合してできたが、二つの晶質の間になにか互いに影響を及ぼす相互関係があるのか、全く別個に独立したものとしてあるのか種々の疑問がある。

二つの晶質の相互関係として、不均一系核形成 heterogeneous nucleation の理論で個々について説明を試みられている。すなわち、準安定飽和溶液に晶質学的に類似した他の結晶を加えると、その結晶の表面に析出付着する現象 epitaxy により核形成結晶成長が起こるとする説がある¹²⁾。尿酸カルシウムの析出には尿酸あるいは、尿酸ナトリウムの結晶が関与すると

の報告があるが^{13,14)}, *in vitro* での実験であり, *in vivo* や臨床ではまだ確かめられていない. Fig. 6 での尿酸の結石表面に粒状 $\text{CaOx} \cdot \text{H}_2\text{O}$ さらに $\text{CaOx} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ が付着した状態はまさに epitaxy を表しているようである. また, 結晶凝集の阻害作用の観点より結石の析出を阻害している物質 mucopolysaccharide を尿酸ナトリウムが吸着し, 尿酸カルシウムが析出し易くなるとの説もあり¹⁵⁾, heterogenous nucleation を演じているとされるが, 一般には尿中に尿酸ナトリウムの結晶はめったに見られず, また結石内に尿酸ナトリウムが認められることはごく稀であり^{4,6)}, 否定的である. しかし, Cifuentes-Delatte ら¹⁶⁾ の尿酸ナトリウムと尿酸の混合結石の報告からも CaOx と尿酸ナトリウム heterogenous nucleation の説も否定し得ず, なんらかの関係はあるかもしれない. 結石の核部は不安定であり, 尿酸—尿酸ナトリウム—尿酸と変化し, 結石中に尿酸ナトリウムを見い出せないのかもしれない.

逆に尿酸の結晶の析出に尿酸カルシウムの結晶が関与しているかもしれない. 尿酸結石を核として尿酸結石ができたり, 尿酸カルシウムの層と交互に層を形成することより推察される.

また, 有機性 matrix の役割であるが, PAS 陽性の有機物は尿酸結石内にはほとんどなく, わずか $\text{CaOx} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の見られる核部のみであったが, 微細構築を調べると有機性 matrix が網目のごとく分布しており¹⁷⁾, 結晶間の接着剤あるいは結晶の付着析出する基質として存在するのと思われる.

以上, 結晶間の直接作用による混合結石の形成機序を考察したが, 結晶間の作用を別にして, 尿酸と尿酸カルシウムがともに析出する条件を考えてみると, 高尿酸尿, 酸性尿, 高カルシウム尿, 高尿酸尿などがあるが, 食餌性のものか, 代謝異常, 腎尿細管異常によるものか, 明らかでないが, 高カルシウム尿と高尿酸尿, 高尿酸尿と高尿酸尿の合併^{18,19)}など, これらはたびたび合併して認められ, その結果として両方の晶質が析出し易い状態にあり, なんらかの作用で有機性 matrix に析出したり, 結晶そのものが凝集したりして核を形成するものと思われる. また, 何か核があれば, 縫糸糸やカテーテルなど異物などに析出するごとく, epitaxy によらなくても結晶は析出し易いものと思われる.

以上, 尿酸と尿酸との混合結石の薄切標本を偏光顕微鏡により観察し, 結晶間の相互作用について考察したが, なお不明の点が多い. 結石の構築は複雑であり, 結石が成長増大する間に種々の尿成分の変化が起こっ

ており, 結石患者の尿性状を 2, 3 回の検査で推定することは問題かもしれない.

なお, 近年, 経皮的腎砕石術, 経尿道的尿管砕石術, 体外衝撃波結石破碎術などの新しい破碎術式が盛んに行われているが, 尿酸と尿酸の混合結石はやや硬く, 砕石にはこのことを留意すべきである.

結 語

尿酸と尿酸カルシウムの混合結石の構築について, 薄切標本の偏光顕微鏡の観察によって検討した.

1) 尿酸と尿酸カルシウムの混合結石には, 尿酸カルシウム結石を核とするもの, 尿酸カルシウムの結晶群が核部に混在するもの, 内部に含むもの, 外層を覆うものなど多彩であった.

2) 尿酸と尿酸の混合結石では粒状の尿酸カルシウム 1 水化物の結晶は粒状の尿酸結晶と混在し, 菱形の 2 水化物の結晶は核部および外層の尿酸の層を溶蝕して混在する傾向がみられた. このことより尿酸カルシウム 1 水化物は尿酸とほぼ同じ条件で析出し, 2 水化物は異なる条件で析出し易いものと推察された.

3) 尿酸と尿酸カルシウムの混合結石の成因について考察した.

本論文の要旨の一部は第73回日本泌尿器科学会総会(1985年)にて発表した.

文 献

- 1) Prien EL and Frondel C: Studies in urolithiasis: I The composition of urinary calculi. J Urol 57: 949-991, 1947
- 2) Herring LC: Observation of the analysis of ten thousand urinary calculi. J Urol 188: 545-562, 1962
- 3) Prien EL: Crystallographic analysis of urinary calculi: a 23-year survey study. J Urol 88: 917-924, 1963
- 4) Schneider HJ: Urolithiasis: Etiology, Diagnosis edited by Peacock M., Robertson WG., Schneider HJ., Vahlensieck W. p. 10 Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1985
- 5) 吉田 修: 日本における尿路結石症の疫学. 日泌尿会誌 70: 975-983, 1979
- 6) 高崎悦司, 村橋 勲: 1,020尿石症患者の結石分析 日泌尿会誌 73: 658-665, 1982
- 7) 山本修三, 平石攻治: 尿酸尿酸カルシウム混合結石形成因子の検討. 日泌尿会誌 75: 1461-1466, 1984
- 8) 鳥越 勲: 尿路結石の偏光顕微鏡的研究 特に構造について 第3編 尿酸結石, シスチン結石, 不明結石, 付言, 結語. 日泌尿会誌 46: 263-275,

- 1955
- 9) Bastian HP and Gebhardt M : The varying composition of the nucleus and peripheral layers. *Urol Res* 2: 91-95, 1974
 - 10) Hesse A, Berg W, Bothor C: Scanning electron microscopic investigations on the morphology and phase conversions of uroliths. *Int Urol Nephrol* 11: 11-20, 1979
 - 11) Burns JR and Finlayson B: Changes in calcium oxalate crystal morphology as a function of concentration. *Invest Urol* 18: 174-177, 1980
 - 12) Lonsdale K : Epitaxy as a growth factor in urinary calculi and gallstones. *Nature* 217 : 56-58, 1968
 - 13) Meyer JL, Bergert JH and Smith LH : The epitaxially induced crystal growth of calcium oxalate by crystalline uric acid. *Invest Urol* 14: 115-119, 1976
 - 14) Pak CYC, Hayashi Y and Arnold L: Heterogenous nucleation with urate, calcium phosphate and calcium oxalate. *Proc Soc Exp Biol Med* 153: 83-87, 1976
 - 15) Robertson WG, Knowles F and Peacock M: Urinary acid mucopolysaccharide inhibitors of calcium oxalate crystallization. *Urolithiasis Research*, Edited by Fleisch H, Robertson WG, Smith LH, Vahlensieck W. pp. 331-334, Plenum Press, New York and London, 1976
 - 16) Cifuentes-Delatte L, Bellanato J, Santos M and Rodrigues-Minon JL : Monosodium urate in urinary calculi. *Eur Urol* 4: 441-447, 1978
 - 17) Iwata H, Abe Y, Nishio S, Wakatuki A, Ochi K and Takeuchi M : Crystal-matrix interrelations in brushite and uric acid calculi. *J Urol* 135: 397-401, 1986
 - 18) Millman S, Straus AL, Parks JH and Coe FL: Pathogenesis and clinical course of mixed calcium oxalate and uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 22: 366-370, 1982
 - 19) 野々村光生, 川村寿一, 上田 眞, 岡田裕作, 竹内秀雄, 吉田 修: 上部尿路結石の成因に関する研究—尿路結石形成危険因子の検討. *泌尿紀要* 32 : 311-325, 1986

(1987年10月20日受付)