

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

大阪警察病院泌尿器科

本多 正人, 山本 圭介, 桃原 実大

小森 和彦, 高田 剛, 藤岡 秀樹

ORAL CHEMOLYSIS OF URIC ACID STONES

Masahito HONDA, Keisuke YAMAMOTO, Chikahiro MOMOHARA,

Kazuhiko KOMORI, Tuyoshi TAKADA and Hideki FUJIOKA

From the Department of Urology, Osaka Police Hospital

Oral chemolysis of uric acid stones was performed retrospectively. Twenty-one patients with upper urinary uric acid stones were given alkaline citrate (Uralyt-UTM) orally. In the case of hyperuricemia, allopurinol was combined. In 11 out of 15 patients (73.3%) treated with oral chemolysis alone, stones were dissolved. In 4 out of 6 cases (66.7%) combined with extracorporeal shock-wave lithotripsy, administration of alkaline citrate shortened the period to be stone-free. In conclusion, we successfully treated 15 out of 21 cases (71.4%) with the administration of alkaline citrate.

(Acta Urol. Jpn. 49 : 307-310, 2003)

Key words : Uric acid stone, Oral chemolysis

緒 言

上部尿路結石のうち尿酸結石は約5%の頻度とされている。尿酸結石は尿のアルカリ化により溶解可能であることは広く知られているが、これに関する臨床統計の報告は少ない。今回当科で施行した尿酸結石に対する外来溶解療法について臨床的検討を加えた。

対 象 と 方 法

1995年5月から2001年7月までの間に、結石成分分析もしくは臨床的検査所見から尿酸が主成分と考えられた上部尿路結石（腎結石18例、尿管結石3例、結石長径8~35mm）に対してクエン酸製剤を用いて外来溶解療法を施行した21例を対象とした。結石成分分析は14例に施行しいずれも尿酸が95%以上であった。残りの7例はX線陰性結石であることや、以前の尿酸結石既往歴などから臨床的に尿酸結石と診断した。結石

の診断、大きさおよび消失の確認については排泄性、逆行性腎盂造影、CT、超音波検査などを用いた。結石の大きさについてはX線検査、CT、超音波検査などの所見から最大長径を測定した。溶解療法は尿のアルカリ化を目的にクエン酸製剤（商品名 Uralyt-U）を投与し、同時に水分摂取を指導した。高尿酸血症を伴う場合はアロプリノール（商品名 Alositol）を併用した。尿 pH の測定は外来受診時の随時尿で簡易試験紙を用いて測定した。統計手法は Mann-Whitney の U 検定, Wilcoxon の符号付順位検定, Kuraskal-Wallis の検定などを用いた。

症例の分類

溶解療法開始時の状況が以下の2群に大別できるため症例を次のように分類し、検討を加えた。

1 溶解単独群 : 15例

溶解療法単独（初期治療として溶解療法のみを施行；狭義の溶解単独）：8例、残石溶解（ESWL,

Table 1. Stone characteristics (size and location)

	症例数	結石部位		結石長径 (mm)			
		腎	尿管	~9	10~19	20~29	30~
溶解単独群	15 (11)	12 (9)	3 (2)	2 (2)	10 (6)	2 (2)	1 (1)
溶解療法単独	8 (5)	5 (3)	3 (2)	0	7 (4)	0	1 (1)
残石溶解	7 (6)	7 (6)	0	2 (2)	3 (2)	2 (2)	0
ESWL 併用群	6 (4)	6	0	6 (4)*	0	0	0
計	21 (15)	18 (13)	3 (2)	8 (6)	10 (6)	2 (2)	1 (1)

() 溶解例, * ESWL 後の結石長径。

PNL を施行し経過観察の後、結果的に 8 mm 以上の残石となったものに対して溶解療法を施行；広義の溶解単独）：7 例。

2. ESWL 併用群（ESWL 直後から溶解療法を開始）：6 例

以上の分類に基づいて結石部位、結石の大きさ（長径）など症例の概要を Table 1 に示した。

結 果

治療内容

クエン酸製剤単独投与は 9 例で 1 日投与量は 3～6 g であった。アロプリノール併用は 12 例に施行され、1 日投与量はクエン酸製剤 3～8 g、アロプリノール 100～300 mg であった。群別の内訳は溶解単独群 15 例中ではクエン酸製剤単独投与 7 例、アロプリノール併用 8 例、ESWL 併用群 6 例ではクエン酸製剤単独投与 2 例、アロプリノール併用 4 例となった。

治療結果と溶解療法施行期間

前述の分類に基づいて結石部位、結石の大きさ（長径）および結石消失例の概要ならびに溶解療法施行期間を Table 1, 2 に示した。溶解単独群で 15 例中 11 例（73.3%）、ESWL 併用群では 6 例中 4 例（66.7%）で結石の消失を認めた。溶解単独群における治療開始時の状況の違いによる結石消失率の比較では、溶解療法単独（狭義の溶解単独）と ESWL ないし PNL 後の残石溶解（広義の溶解単独）との結石消失率はそれぞれ 8 例中 5 例（62.5%）および 7 例中 6 例（85.7%）で有意差は認められなかった。不変例はそれぞれ 8 例中 2 例（25.0%）、7 例中 1 例（14.3%）で、狭義の溶解療法単独 8 例中残りの 1 例は消失は認めなかった

ものの 50% 以上の結石縮小をみた。結石の消失が認められなかった 6 例のうち、溶解単独群の 4 例中 2 例は後日 ESWL を施行した。残りの 4 例は患者が途中で来院されなくなり治療中止となった。これら 6 例については ESWL を追加施行するまで、および来院されなくなる直前の結石径の評価施行時点までを溶解療法施行期間としたが、溶解療法開始時の状況別平均投薬期間は溶解療法単独群（狭義の溶解単独群） 102.5 ± 42.8 日、残石溶解群（広義の溶解単独群） 194.5 ± 60.0 日、ESWL 併用群 55.2 ± 27.5 日でありこれらの数字に有意差は認められなかった。結石が消失するまでの平均投薬期間は溶解単独群中結石消失例で 158.6 ± 43.1 日、残石例で 111.7 ± 77.1 日、ESWL 併用群では結石消失例で 24.5 ± 2.3 日、残石例で 116.5 ± 73.5 日となり、ESWL 併用群の結石消失例の平均投薬期間のみが有意に短かった（ $p < 0.05$ ）（Table 2）。

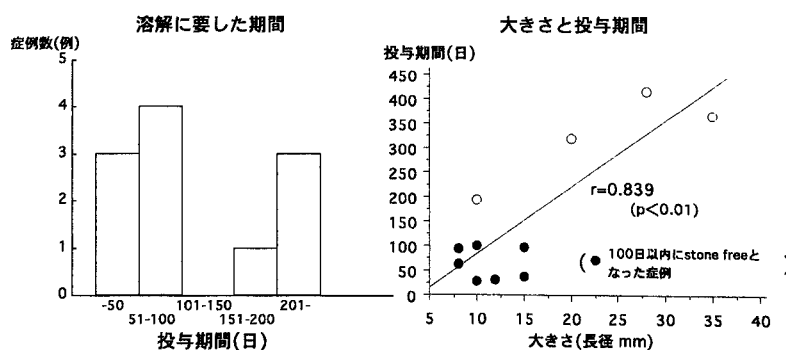
以上の臨床結果から 21 例中結石の消失を認めた 15 例（71.4%）を有効群、それ以外を無効群と判定し、有効群と無効群間での尿 pH の変動とアロプリノール併用の関与の有無、さらに結石の大きさと結石消失までの治療期間について検討を加えた。

尿 pH

全症例における溶解療法施行前と施行中の平均尿 pH は施行前 5.44 ± 0.08 、施行中 5.93 ± 0.09 であり、投薬により有意に尿はアルカリ化されていた（ $p < 0.01$ ）。有効群の溶解療法施行前と施行中の平均尿 pH はそれぞれ 5.45 ± 0.10 、 5.96 ± 0.12 、無効群ではそれぞれ 5.42 ± 0.18 、 5.85 ± 0.15 であり、有効群と無効群での投薬による尿のアルカリ化の程度には有意差

Table 2. Treatment period

	平均投与期間（日）	結石消失例の平均投与期間（日）	残石例の平均投与期間（日）
溶解単独群（15例）		158.6 ± 43.1 （11例）	111.7 ± 77.1 （4例）
溶解療法単独（8例）	102.5 ± 42.8		
残石溶解（7例）	194.5 ± 60.0		
ESWL 併用群（6例）	55.2 ± 27.5	24.5 ± 2.3 （4例）	116.5 ± 73.5 （2例）



対象 溶解群中のstone free症例11例

Fig. 1. Stone size and treatment period.

は認められなかった。

アロプリノール併用の関与

クエン酸製剤単独投与は9例, アロプリノール併用は12例に施行された。有効率はそれぞれ9例中6例(66.7%), 12例中9例(75.0%)でありこれらに有意差は認められなかった。尿 pH の変動もクエン酸製剤単独で投与前平均尿 pH が 5.51 ± 0.14 , 投与中 5.79 ± 0.16 , アロプリノール併用ではそれぞれ 5.39 ± 0.11 , 6.03 ± 0.11 となりアロプリノール併用による尿のアルカリ化の程度に有意差は認められなかった。

結石の大きさと治療期間

結石の大きさと溶解までの治療期間について, 溶解単独群15例中結石の消失をみた11例で検討した。8例が結石長径 15 mm 以下であるが, そのうち7例は結石消失までの投薬期間が100日以内であった。結石長径 20 mm 以上の3例は300日以上投薬期間を必要とした。結石長径と治療期間には $r=0.839$ と強い相関が認められた (Fig. 1)。

考 察

尿酸結石が尿のアルカリ化により溶解可能であることは広く知られているが, 溶解療法の治療成績に関する臨床的統計報告は意外に少ない。今回われわれは過去約6年間に尿のアルカリ化による外来溶解療法を施行した21例について retrospective に検討した。

溶液中の尿酸は非解離性尿酸と解離性尿酸 (尿酸イオン) との間で平衡が保たれその解離定数 (pKa) は約5.5とされている。したがって尿 pH が5.5よりも低く酸性になると非解離性尿酸分画が増大し, 容易に溶解度を越えて尿酸結石を形成しやすくなり, 逆にアルカリ化すると尿酸のイオン化率は指数関数的に増大しすでに形成された尿酸結石も溶解可能となる²⁾。一方過度のアルカリ化はリン酸カルシウムや尿酸ナトリウムなどの尿酸塩が析出しやすくなる³⁾。日本泌尿器科学会の尿路結石症診療ガイドラインでも触れられているように⁴⁾, 今回の治療に関しては尿 pH 6.0から7.0を指標としてクエン酸製剤が投与された。今回の検討でクエン酸製剤の投与前後の尿 pH は有意にアルカリ化されていたが, 有効群と無効群での尿のアルカリ化の程度には有意差は認められなかった。ただしこれは尿 pH の測定が外来随時尿で施行されたことに由来する可能性もあり, 事実今回の検討でもクエン酸製剤投与中の尿 pH も日によってかなりの変動が認められ, 1日中での複数回の尿 pH 測定記録などが必要と考えられた。また高尿酸血症を合併した12例にはアロプリノールの併用投与が施行されたが, クエン酸製剤単独投与群と比較して有効率, 尿 pH のアルカリ化の程度に有意差は認められず, 溶解自体に対するアロプリノールの関与の可能性は低いと考えられ

た。

Tiselius らによる尿路結石症の EUA guideline⁵⁾での尿酸結石の治療選択では, さんご状結石以外の腎結石および上部尿管結石は経口溶解療法が第1選択で第2選択が ESWL となっている。逆に中下部尿管結石の場合は ESWL あるいは TUL が第1選択となり, 経口溶解療法は中部尿管結石の場合のみ第2選択で, 下部尿管結石には推奨されていない。水腎症を伴う場合の経口溶解療法は尿管ステント併用が推奨されている。自験例では溶解群15例の内訳は腎結石12例, 中部尿管1例, 下部尿管2例であり, 下部尿管の2例を除いた13例がこの guideline に合致していた。今回の溶解療法単独の治療成績は全体で15例中11例(73.3%), この guideline に合致する13例では10例(76.9%)に結石の消失をみており, 比較的満足できる結果と考えられた。ただしその治療期間は結石消失例でも28日から416日と多岐にわたっている。もう少し厳密に尿 pH のモニタリングがなされていればもっと短期間に溶解できた可能性はあるが, 日常の外来診療では困難な面も多い。クエン酸製剤による尿酸結石溶解療法の治療成績に関する報告は非常に少なく, どのくらいの期間で結石が溶解するのかという点についての報告は見あたらない。そこで今回溶解までの治療期間について検討したが, 結石の大きさと溶解までの治療期間には, 強い相関が認められた。また結石長径 15 mm 以下の場合溶解療法が有効であれば, 結石消失までの投薬期間は8例中7例が100日以内であった。一方結石長径 20 mm 以上の3例は結石消失まで300日以上投薬期間を必要とした。また有意差は認めないものの結石消失例の治療平均期間は残石例の治療平均期間よりも長期間であり, 今回残石となった症例でも治療を継続すれば溶解できた可能性はある。ただし今回の結石径の測定法は一定ではなく CT で統一すればよかったと考えている。

EUA の guideline では腎および上部尿管の尿酸結石の場合第1選択の経口溶解療法から, 第2選択の ESWL を追加施行するタイミングについての具体的な条件は述べられていない。今回の検討では ESWL 併用群で有効と判定した6例中4例は当然自排石の関与はあるものの, 結石の消失までの期間が 24.5 ± 2.3 日と短期間であった。当科での腎結石 ESWL 単独治療後の1カ月後の結石消失率は35.7%にすぎず¹⁾, これら6例中4例は溶解により短期間に結石が消失したと考えられる。これは ESWL 直後から溶解療法を併用することで結石消失までの期間が非常に短縮できる可能性を示唆すると考えられる。尿酸結石の治療方針において結石溶解療法は有効な治療手段であると考えられるが, ESWL 併用の必要性およびその時期などに関しては今後の検討課題と考えている。

結 語

上部尿路尿酸結石21例に対して施行した外来溶解療法について検討した。有効率は21例中15例（71.4%）であった。結石長径と治療期間には $r=0.839$ と強い相関が認められた。結石長径 15 mm 以下で溶解療法有効例の結石消失までの投薬期間は8例中7例が100日以内であった。

本論文の要旨は第51回日本泌尿器科学会中部総会にて発表した。

文 献

- 1) 本多正人, 矢澤浩治, 西村健作, ほか: Storz

Modulith SL 20 を用いた上部尿路結石に対する ESWL 治療. 西日泌尿 **60**: 1-4, 1998

- 2) 大川順正, 森本鎮義: 尿酸結石の再発予防. 泌尿器外科 **9**: 1055-1060, 1996
3) 清水 徹: 尿酸沈着による合併症 尿酸結石. 高尿酸血症と痛風 **3**: 17-21, 1995
4) 尿路結石の種類に応じた指導と薬物療法. 尿路結石症診療ガイドライン. 日本泌尿器科学会日本 Endourology・ESWL 学会 日本尿路結石症学会編. 第1版, pp 68-69, 金原出版, 東京, 2002
5) Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, et al.: Guidelines on urolithiasis. Eur Urol **40**: 362-371, 2001

(Received on November 11, 2002)

(Accepted on February 16, 2003)