

クローン病, 潰瘍性大腸炎に合併した尿路結石の4例

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

高橋 毅, 寺地 敏郎, 相馬 隆人

寺井 章人, 竹内 秀雄, 吉田 修

FOUR CASES OF URINARY LITHIASIS ASSOCIATED WITH
CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASETakeshi Takahashi, Toshiro Terachi, Takahito Sohma,
Akito Terai, Hideo Takeuchi and Osamu Yoshida*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*

We report 4 cases of urinary lithiasis associated with chronic inflammatory bowel disease. All cases were surgically treated and the mode of operation was total colectomy in two cases, ileal resection (1 m) in 1 case and total colectomy and ileal resection (1 m) in 1 case. The composition of the stone was uric acid in 2 cases treated with total colectomy and calcium oxalate in the other 2 cases treated with ileal resection. Low urine volume was observed in 3 cases and acid urine in all cases. Hypocitruria was observed in 3 cases. Two cases with ileal resection showed enteric hyperoxaluria and increased urinary excretion of oxalate was observed on the oxalate loading test.

(Acta Urol. Jpn. 41: 127-131, 1995)

Key words: Urinary lithiasis, Chronic inflammatory bowel disease

結 言

炎症性腸疾患における尿路結石の合併は、欧米での報告は散見されるが本邦での報告は少ない。炎症性腸疾患患者、ことに手術症例では生理条件の変化により結石形成が促進される。われわれはクローン病、潰瘍性大腸炎に対する手術後に尿路結石の発生をみた4症例を経験したので報告する。

症 例

症例1: 49歳男性

既往歴: 潰瘍性大腸炎

家族歴: 母, 高血圧, 脳血管障害。父, 胃ガン

現病歴: 1984年6月(43歳)潰瘍性大腸炎にて全大腸切除および回腸ストーマ造設術を施行。1986年1月より結石は自排を繰り返していたが、1990年12月、単純X線写真にて、左腎上腎杯に、中心部は濃く周辺は淡い径約20mmの結石陰影を認め、体外衝撃波結石破碎術および経尿道的尿管結石砕石術を施行した。結石成分は尿酸であった。一日尿中の結石形成関与因子の測定を入院時常食下に行い、3回の測定の平均値を

示した(Table 1)。1日尿量は1,020 mlと正常範囲であるが、尿pHは5~6と低く、低クエン酸尿症を認めたが、高尿酸血症、高尿酸尿症は認めなかった。重曹とアロプリノールを投与し経過観察を行ったが、その後も尿中に尿酸結晶をみとめ、1992年5月にも尿酸結石が自排している。

症例2: 26歳女性

既往歴: クローン病

家族歴: 母, SLE, 腎不全(人工透析中), 父, 尿路結石

現病歴: 1971年(6歳)クローン病を発症し、1987年1月、回腸ストーマを造設、さらに、同4月結腸全摘を施行。1988年9月に尿路結石が自排し、以後重曹を投与されていたが、1992年2月左側腹部痛より尿管結石による高度水腎症を発見され、同4月左単純腎摘除術を施行した。結石成分は尿酸であった。一日尿中の結石形成関与因子の測定を外来で常食下に行った。本症例では1回の測定値である(Table 1)。1日尿量は480 mlと少なく、入院時の一日尿量も400~600 ml程度であった。尿pHも5~6と低く、低クエン酸尿症が認められたが、高尿酸血症、高尿酸尿症

Table 1. Urinary risk factors of the 4 cases. Urine specimens were obtained on normal diet.

case	1	2	3	4
disease	ulcerative colitis	Crohn	Crohn	Crohn
mode of operation	total colectomy ileostomy	total colectomy ileostomy	ileal resection (1 m) ileo colostomy	ileal resection (1 m) total colectomy ileo-sigmoidostomy
composition of the stone	uric acid	uric acid	CaOx	CaOx
body weight (kg)	50	34	46	54
urine volume* (ml)	1020	480	1320	820
urine pH**	5-6	5-6	5-6	5-6
uric acid* (mg/day)	617	571	500	468
uric acid/creatinin* (0.5-1.0)	0.62	0.90	0.44	0.36
Ca* (mg/day) (100-300)	60.3	18.5	22.9	92.4
oxalate* (mg/day) (<40)	20.0	17.6	51.1	31.4
citrate* (mg/day) (<100)	5	N.D	N.D	175
Mg* (mg/day) (20-200)	19	36.9	7.5	37

* : average value, case 1 : n=3, case case 2 : n=1, case 3 : n=2, case 4 : n=6

** : range of several times

Table 2. Incidence of stone formation in patients with chronic inflammatory bowel disease. Note increased risk of stone formation in surgically treated patients.

author		in all patients with the disease (%)	in surgically treated patients (%)
Deren	1962 ²	28/583 (4.8)	23/342 (13.5)
Maratka	1964 ⁴	10/512 (1.9)	9/ 75 (12)
Gelzayd	1968 ⁵	64/885 (7.2)	29/179 (33)
Fukushima	1982 ⁷ 1991 ¹⁰	8/112 (7.1)	7/ 54 (13)

は認めなかった。現在重曹とアロプリノールを投与し、経過観察中である。

症例 3 : 27歳, 男性

既往歴 : 小腸クローン病

家族歴 : 父, 尿路結石, 脳血管障害。祖父, 脳血管障害。

現病歴 : 1979年 (21歳) 小腸クローン病にて回腸切除術 (切除回腸は 1 m) および回腸結腸吻合術を施行した。以後 1983年10月より 1986年7月までの間に4回, 結石が自排している。結石成分は尿酸カルシウムであった。一日尿中の結石形成関与因子の測定を外来にて常食下に行い, 2回の測定の平均値を示した (Table 1)。1日尿量は 1,320 ml と正常範囲であるが, 尿 pH は 5~6 と低く, 低クエン酸尿症を認めた (Table 1)。1日尿中尿酸排泄量は 51.1 mg と高値で, 乳酸カルシウム製剤 6 g/日を4日間投与した後では 36.4 mg と減少した。また, Gregory らの方法¹⁾に従い尿酸負荷試験を行ったところ, Gregory ら¹⁾や, 岡田ら²⁾の報告における対照群に比べ, 排泄

は亢進していた (Fig. 2, case 3)。本症例では尿酸負荷前値が高く, その後低下しているが, 外来での試験で, 食事指導が十分でなく, 前日に尿酸を多く含む食事をしたためと考えられる。しかし, 負荷後の排泄は明らかに亢進している。なお, 尿酸の測定は市山法³⁾にて行った。

症例 4 : 23歳, 男性

既往歴 : クローン病

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 1976年1月 (21歳) クローン病を発症し, 同5月に尿路結石の自排をみた。1977年2月回腸切除 (1 m), 全大腸切除, 回腸直腸吻合術を施行した。1978年4月頃より尿路結石の自排を1カ月に1回程度繰り返すようになった。成分は尿酸カルシウムであった。1978年より左腎結石を発見されていたが, 当時の結石治療の主流は開放手術であり, 術後も結石の再発は避けられないと考えられたため, 経過観察を行っていた。結石は徐々に増大し, 14年後の1992年には全腎杯にまたがるサンゴ状結石となったため (Fig. 1), 経皮的腎結石碎石術 (PNL) を施行した。結石成分は尿酸カルシウムであった。一日尿中の結石形成関与因子の測定を外来で3回, 入院時に3回, それぞれ常食下に行い, 平均値を示した (Table 1)。1日尿量は 820 ml と少なく, 尿 pH は 5~6 と低く, 1日尿中尿酸排泄量は 31.4 mg とやや高値ではあるが正常範囲であった (Table 1)。本症例でも症例3と同様に尿酸負荷試験を行ったところ, 排泄の亢進がみられた (Fig. 2, case 4)。現在, 乳酸カルシウム製剤を投与しつつ経過観察中である。なお, 本症例は岡田らがすでに報告している²⁾。

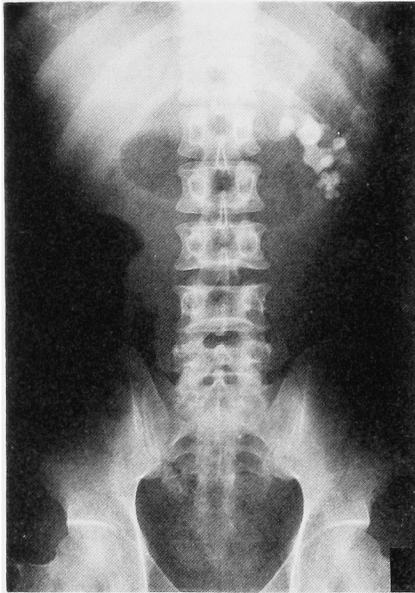


Fig. 1. KUB in case 2 showed left staghorn calculi (Ca oxalate stone)

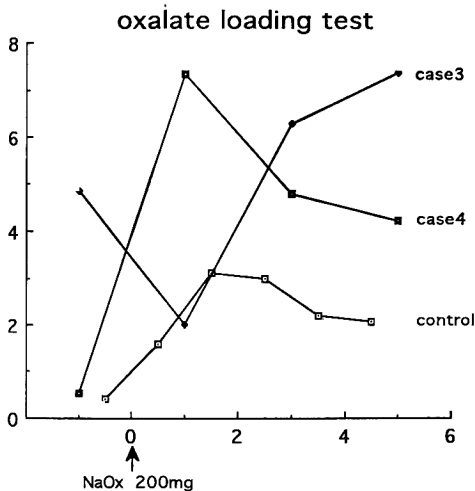


Fig. 2. Oxalate loading test
Increased urinary excretion of oxalate was observed in cases 3 and 4

考 察

クローン病、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の合併症としての尿路結石の発生は1962年のDeren⁴⁾以下、Table 2に示すような多数の報告があり⁴⁻⁷⁾、本邦でも数例の報告がある^{2,8-12)}。炎症性腸疾患自体が稀な疾患であるため、実際に経験することは少ないが、炎症性腸疾患に尿路結石が合併する頻度は高く、

定期的な経過観察が必要であり、その発生機序は原発性尿路結石の形成機序を考える上でも興味深い。

炎症性腸疾患では慢性の下痢または腸切除による生理条件の変化により尿路結石の形成が促進されるが、報告例の大半は腸切除症例であり、生理条件の変化がより大きいためであると考えられる。京都大学外科において1978年から1992年までの15年間にクローン病または潰瘍性大腸炎に対し手術を施行した症例は16例であったが、自覚症状あるいは腹部エックス線検査で発見しえる尿路結石が発生したのは4例(25%)であった。

炎症性腸疾患に合併した尿路結石の成分は尿酸と尿酸カルシウムが多く、尿酸結石の報告は大腸切除(回腸ストーマ造設)患者に、尿酸カルシウム結石は末端回腸切除患者に多い。今回報告した4症例でも、尿酸結石は回腸ストーマを造設した2症例で、尿酸カルシウム結石は回腸を切除した1症例と、大腸、小腸をとともに切除した1症例で発生している。

大腸切除患者において、尿酸結石の形成を促進する生理条件の変化としては、腸液を喪失することによる尿量の減少とpHの低下がいわれており、尿酸の生成、排泄に変化はみられない¹³⁾。これに対し、末端回腸切除患者における尿酸結石形成は、腸管から尿酸吸収の亢進による尿中尿酸排泄量の増加によるものであり、腸管性高尿酸血症(enteric hyperoxaluria)と呼ばれる¹⁴⁾。Bambach¹⁵⁾は大腸切除、小腸切除、大腸+小腸切除の3群にわけ、尿中結石形成関与因子を検討しているが、大腸+小腸切除の群では、上記の2つの生理条件の変化がともに起こるため、最も結石を形成しやすい環境にあるとし、実際の結石発生頻度は、それぞれ8.9%、6.7%、14.8%であったと報告している。

本4症例においては(Table 1)、尿量は大腸を切除した症例1, 2, 4で減少しており、尿pHは4症例とも低下傾向である。尿中尿酸排泄量は小腸のみを切除した症例3で高値となっているが、症例4でも症例3と同様、尿酸負荷試験で尿中尿酸排泄が亢進しており(Fig. 3)、症例3, 4はともにenteric hyperoxaluriaであると考えられる。症例4は今回の測定では尿中尿酸排泄量は正常域であったが、実際には尿酸カルシウムを成分とするサンゴ状結石が発生しており、大腸の切除による尿量の減少と尿pHの低下が結石形成をより促進したと考えられる。また、症例1では結石の成分は尿酸であったが、X線透過性の結石陰影の中心部はX線非透過性であり、カルシウムを含む結石を核に形成された可能性もある。結石形成関与因子の変化は相互に影響することが示唆される。

結石形成阻止因子については、尿中クエン酸排泄量は症例2を除いて低下しており、クエン酸製剤の投与により症例3では17.4 mg/day、症例4では463.4 mg/dayといずれも非投与時に比べ上昇した。また、マグネシウムは4症例ともやや低値を示している (Table 2)。これらの尿中結石形成阻止因子も腸切除により影響を受け、結石形成に関与している可能性がある。

予防については、腸切除後の生理条件の変化、すなわち脱水、アシドーシス、脂肪の吸収障害、腸内細菌叢の変化などは慢性の下痢によって増悪するため、内科医、外科医と協力し、下痢を防止することがまず必要であると思われる。

尿酸結石の予防には、尿のアルカリ化、十分な尿量の確保、尿酸生成の抑制などがあげられ、重曹の投与が有効であるとの報告もある^{10,11)}。しかし、大量の腸液を喪失する大腸切除患者では前2者は困難であることが多く、われわれは症例3、4に対し、重曹とアロプリノールを投与し経過観察を行っているが、投与量の問題のためか、症例3ではその後も尿沈渣中に尿酸結晶を認め、尿酸結石の再発をきたしている。他に輸液による尿量と尿pHの補正は比較的容易であり、尿酸結石の溶解療法として有効であると思われる。

尿酸結石の予防には、腸管からの尿酸の吸収を抑制することが必要である。腸管性高尿酸血症 (enteric hyperoxaluria) では、腸管からの尿酸の吸収が正常の5倍亢進しており¹⁴⁾、他にも脾機能不全、腸内細菌叢の異常などによる脂肪便の患者や、肥満に対する空気回腸バイパス手術後などでも尿中尿酸排泄が亢進することが報告されている¹⁶⁾。その機序について定説はなく、脂肪がカルシウムと結合し腸管からカルシウムが減少するため、不溶性の尿酸カルシウムが減少し、可溶性で吸収されやすい尿酸ナトリウムが増加するとする説¹⁴⁾、胆汁酸が末端回腸で再吸収を受けないため大腸における尿酸の吸収を促進するという説^{17,18)}、腸内細菌叢の変化により尿酸の分解が抑制されるという説¹⁹⁾などがある。enteric hyperoxaluriaでは尿酸摂取の制限により尿中尿酸排泄量は低下するため、尿酸制限食の指導は結石の予防に重要であると考えられる。また、われわれは腸管内カルシウムの減少が腸管からの尿酸の吸収亢進をきたすという機序を念頭におき、症例3、4に対し乳酸カルシウム製剤を投与したところ、症例3では尿中尿酸排泄量は減少したが、症例4では減少しなかった。enteric hyperoxaluriaの機序は単一ではなく、前述の種々の因子が関与していると考えられるが、尿中尿酸排泄が高値を示す症例に

対しては乳酸カルシウムの投与を試みる価値があると思われる。また、低クエン酸血症も結石形成に重要で、これを補正すべくクエン酸製剤は合理的であろう。

しかし、いずれの予防法も決定的なものではなく、内服薬の生涯にわたる投与は患者の負担も大きい。広範囲腸切除後の患者では、尿酸制限、脂肪制限食や下痢の防止等の生活指導を行うとともに、定期的な経過観察による尿路結石の早期の発見と対処が必要である。

結 語

炎症性腸疾患に尿路結石が合併した4例を報告した。4症例ともに手術症例で、全大腸切除を行った2例で尿酸結石、回腸切除 (1 m) を行った1例と、回腸切除 (1 m) と全大腸切除を行った1例で尿酸カルシウム結石であった。4例すべてに尿pHの低下を、3例に尿量の減少を認めた。回腸切除を行った2例は腸管性高尿酸血症であり、尿酸負荷試験で尿中尿酸排泄量の亢進を認めた。

本論文の要旨は第140回日本泌尿器科学会関西地方会で発表した。

文 献

- 1) Gregory JG, Park KY, Schoenberg HW, et al.: Oxalate stone disease after intestinal resection. *J Urol* 117: 631-634, 1977
- 2) 岡田裕作, 吉田 修, 竹内秀雄, ほか: クローン病で広範囲腸切除後に尿酸カルシウム尿路結石症を合併した Enteric Hyperoxaluria の1例. *泌尿紀要* 28: 417-423, 1982
- 3) 野々村光生, 岡田裕作, 川村寿一, ほか: 尿酸酸化酵素を用いた新しい尿中尿酸定量法 (市山法) について. *泌尿紀要* 31: 397-405, 1985
- 4) Deren JJ, Porush JG, Levitt MF, et al.: Nephrolithiasis as a complication of ulcerative colitis and regional enteritis. *Ann Intern Med* 56: 843-853, 1962
- 5) Maratka Z and Nedbal J: Urolithiasis as a complication of the surgical treatment of ulcerative colitis. *Gut* 5: 214-217, 1964
- 6) Gelzayd EA, Breuer RI and Kirsner JB: Nephrolithiasis in inflammatory bowel disease. *Am J Digest Dis* 13: 1027-1034, 1968
- 7) Robin SM and David NC: Urolithiasis complicating inflammatory bowel disease. *J Urol* 148: 974-978, 1992
- 8) Fukushima T, Ishiguro N, Matsuda Y, et al.: Clinical and urinary characteristics of urolithiasis in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 77: 238-242, 1982

- 9) 岩間毅夫, 今城真人, 三島好雄: 大腸全摘後の尿路結石についての検討. 日消外会誌 83: 66-71, 1986
- 10) Fukushima T, Sugita A, Masuzawa S, et al.: Prevention of Uric Acid Stone Formation by Sodium bicarbonate in an Ileostomy Patient. Jpn J Surg 18: 465-468, 1988
- 11) Fukushima T, Yamazaki Y, Sugita A, et al.: Prophylaxis of uric acid stone in patients with inflammatory bowel disease following extensive colonic resection. Gastroenterol Jpn 26: 430-434, 1991
- 12) 池田 稔, 伊東博己, 大森章男: Crohn 病に合併した尿路結石症の 1 例. 西日泌尿 53: 1166-1168, 1991
- 13) Clarke AM, Chirside A, Hill GL, et al.: Ileostomy and the risk of urinary uric acid stones. Lancet 2: 395-397, 1969
- 14) Earnest DL, Johnson G, Williams HE, et al.: Hyperoxaluria in patients with ileal resection: an abnormality in dietary oxalate absorption. Gastroenterology 66: 1114-1122, 1974
- 15) Bambach CP, Robertson WG, Peacock M, et al.: Effect of intestinal surgery on the risk of urinary stone formation. Gut 22: 257-263, 1981
- 16) Smith LH, Fromm H and Hofmann AF: Acquired hyperoxaluria, nephrolithiasis, and intestinal disease. N Engl J Med 286: 1371-1375, 1972
- 17) Dobbins JW and Binder HJ: Effect of bile salts and fatty acids on the colonic absorption of oxalate. Gastroenterology 70: 1096-1100, 1976
- 18) Dobbins JW: Nephrolithiasis associated with intestinal disease. In: Urolithiasis and Related Clinical Research. Edited by Schwille PO, Smith LH, Robertson WG, et al.: pp. 119-126, Penum Press, New York, 1985
- 19) Allison MJ, Cook HM, Milne DB, et al.: Oxalate degradation by gastro-intestinal bacteria from humans. J Nutr 116: 455-460, 1986

(Received on July 27, 1994)
(Accepted on October 31, 1994)