

特発性高カルシウム尿症を有する尿路結石患者に 対する thiazide 療法の臨床効果

浜松医科大学泌尿器科学教室（主任：河邊香月 教授）

栗田 豊, 影山 慎二, 石川 晃, 牛山 知己
太田 信隆, 鈴木 和雄, 河邊 香月

THIAZIDE TREATMENT FOR CALCIUM UROLITHIASIS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC HYPERCALCIURIA

Yutaka Kurita, Shinji Kageyama, Akira Ishikawa
Tomomi Ushiyama, Nobutaka Ohta, Kazuo Suzuki
and Kazuki Kawabe

From the Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

The prophylactic effect of hydrochlorothiazide on stone formation was studied in 66 patients with calcium urolithiasis, (49 men and 17 women between 25 and 76 years old, mean 52.2 ± 11.7 years) due to idiopathic hypercalciuria.

Urinary calcium excretion was significantly decreased during treatment when compared to the baseline value. The stone formation rate was also significantly reduced when compared with that before treatment.

With regard to side effects, hyperuricemia was observed in 21 patients, hypokalemia in 9 patients, hypotension in 3 patients, and glycosuria in 4 patients.

Thiazide treatment was concluded to be effective for preventing the recurrence of calcium stones in patients with idiopathic hypercalciuria. However, this therapy should be used only in conjunction with the careful monitoring of possible adverse reactions

(Acta Urol. Jpn. 40: 479-483, 1994)

Key words: Calcium urolithiasis, Idiopathic hypercalciuria, Thiazide therapy

緒 言

上部尿路結石症の約80%はシュウ酸カルシウム (CaOx) およびリン酸カルシウム (CaP) を中心とした Ca 含有結石からなるとされているが、その原因はいまだ不明な点も多い。近年体外衝撃波碎石術などの画期的な治療法の出現により、尿路結石症の治療法は大きく変化してきている。しかし、再発防止を含めた原因治療がなされなければ真の解決にはならない。今回われわれは Ca 含有結石症で特発性高 Ca 尿症を有する症例に thiazide を長期間投与し、臨床的に検討を加えたので報告する。

対象および方法

対象は1987年4月から1993年3月までに上部尿路結

石治療のために浜松医科大学泌尿器科に入院した患者のうち、特発性高 Ca 尿症と診断された66例である。Table 1 に示す如く、年齢は25歳～76歳、平均52.2歳。男性49例、女性17例。初発例9例、多発あるいは再発例57例であった。また赤外線吸収スペクトロフォトメトリー法による結石成分分析では CaOx 結石23例、CaOx, CaP 混合結石30例、CaOx, CaCO₃ 混合結石3例、未施行例が10例であった。特発性高 Ca 尿症と診断した66例のうち、腸管吸収型 (absorptive hypercalciuria) が42例、腎漏出型 (renal hypercalciuria) が24例であった。なお、腎機能障害、原発性副甲状腺機能亢進症、尿細管性アシドーシスなどを有する症例や、thiazide 投与前より高尿酸血症のため allopurinol を投与されていた症例は除外した。

対象症例は全例、入院常食下において男性で 250

Table 1. Clinical characteristics of patients evaluated before thiazide treatment

Characteristics	Classification of Hypercalciuria		Statistical Analysis	Total
	Absorptive	Renal		
No. of patients	42	24		66
Age (years) (mean $\pm$ FD)	25-76 (52.1 $\pm$ 10.8)	27-76 (52.3 $\pm$ 13.6)	NS	25-76 (52.2 $\pm$ 11.7)
Sex (male/female)	32/10	17/ 7	NS	49/17
single stone/multiple or recurrent stone patients	5/37	4/20	NS	9/57
Stone composition				
calcium oxalate	14	9	NS	23
calcium oxalate and calcium phosphate	18	12	NS	30
calcium oxalate and calcium carbonate	2	1	NS	3
unknown	8	2	NS	10

NS is not significant.

mg/day, 女性で 200 mg/day 以上の尿中 Ca 排泄を認めた。特発性高 Ca 尿症の診断は Pak ら¹⁾の方法に準じ 3 日間 Ca 制限食 (Ca 250~300 mg/day, P 800~1,100 mg/day, NaCl 8~10 g/day) と乳酸 Ca 7.0 g (約 Ca 1.0 g) 経口負荷による経口 Ca 負荷試験にて判定した。

投与方法は尿中 Ca 排泄量の減少を目的として原則として、hydrochlorothiazide 50 mg/day を服用させた。投与期間は 10 カ月~91 カ月、平均 51.2 カ月であった。なお、投与に際し、食事の制限は行わなかった。投与期間中は血清 Ca; (OCPC 法), 血清 P, 尿酸 Mg; (酵素法), および 24 時間蓄尿を用いた尿中 Ca; (OCPC 法), 尿中 P, 尿酸; (酵素法) を測定した。

再発予防効果の検討には、全症例の内であつた結石の再発を見なかった症例の率 (remission rate) と, group formation rate (stone episodes/patient/year²⁾) を治療前後で比較することにより行った。対象症例の多くが軟性尿管鏡による電気水圧破砕器を用いた経尿道的碎石術が施行され、結石は砂状になるため、自排については治療前後において今回の検討から除外した。なお、本検討における治療前の観察期間は stone history 開始時から thiazide 投与開始時までの期間とした。

さらに尿路結石の再発増大の評価を生存率算出と同様な方法で行った。すなわち、観察期間中の KUB または DIP 所見 (原則として 1 年に 1 回施行) で新たな結石の出現、既存結石の明らかな増大を認めたものを再発増大例とし、頻回に再発増大を認めた症例はその最も短い再発増大までの期間を用い、非再発率を

Kaplan-Meier 法にて算出し、generalized Wilcoxon 法を用いて検定した。

thiazide 投与前と各投与期間における血中および尿中生化学検査値の統計学的な検定は paired t-test を用いた。

結 果

尿中 Ca 排泄量は、thiazide 投与前 339.2 mg/day が、投与後 1 年で 191.5 mg/day と有意な低下を示した ($p < 0.0001$)。しかし投与後 4 年頃より、やや上昇する傾向がみられた。尿中 P、尿酸排泄量は治療期間中有意な変化は認められなかった (Table 2)。

腸管吸収型と腎漏出型のおのおのについて尿中 Ca 排泄量を thiazide 治療前と検討したところ両者とも治療期間中、有意に減少していた (Table 3)。

血清尿酸値は投与前 5.14 mg/dl に比べ、thiazid 投与後 1 年で 5.82 mg/dl と有意に増加した。高尿酸血症 (血清尿酸値 男 8 mg/dl 以上、女 7 mg/dl 以上) のため allopurinol の併用を必要とした症例は 21 例 (31.8%) にみられた。血清 Ca, P, Mg は投与前および投与期間中に有意な変化はみられなかった。

thiazide 投与前後における再発予防効果を Table 4 に示す。stone formation rate (stone episodes/patient/year) は投与前 0.718 から投与後 0.061 へと有意に ($P < 0.001$) 減少した。また remission rate は 60.6% であった。

Fig. 1 に thiazide 投与を行った 66 例における結石の非再発率を示す。また thiazide 投与群のうち男女別および結石成分で CaOx 群と CaOx と CaP の混合結石群との比較では非再発率に有意差はなかった。

Table 2. Mean urinary calcium, phosphate and uric acid excretion before and during the study period

	before treatment (n=64)	1 year (n=64)	2 years (n=50)	3 years (n=36)	4 years (n=35)	5 years (n=25)	6 years (n=29)
Ca	339.2±102.3	191.5± 85.9*	201.3± 97.6*	194.0± 93.4*	218.1± 90.2*	243.3±167.3*	211.7±108.3*
P	835.2±276.6	798.8±248.7	806.2±284.1	831.7±292.5	812.5±259.5	799.7±282.2	796.1±207.6
Uric Acid	616.9±214.9	587.6±176	601.9±199.4	610.9±176.3	669.4±193.9	607.8±211.2	634 ±158.7

* P<0.0001 compared to pre-treatment values by paired t test

Table 3. Mean urinary calcium excretion before and during the study period

	before treatment	1 years	2 years	3 years	4 years	5 years	6 years
Absorptive							
Hypercalciuria	330.1± 95.1 (n=41)	184.9±87.9* (n=41)	187.9± 88.7** (n=30)	202 ±101.8* (n=22)	226.4±112.6* (n=17)	233.9±186.9** (n=16)	207.4±113.2*** (n=20)
Renal							
Hypercalciuria	356 ±114.7 (n=22)	203 ±82.7* (n=22)	222.8±109.3* (n=19)	180.8± 79.3** (n=13)	209.8± 62.9** (n=17)	260.2±130.7**** (n= 8)	221.9±101.5** (n= 8)

* P<0.0001, ** P<0.001, *** P<0.005 and **** <0.02 compared to pre-treatment values by paired t test

Table 4. Effect on stone recurrence before and during treatment

	Before Treatment	During Treatment
No. of Patients	52	66
Mean Duration (years)	3.08	4.21
Stone Episodes	115	17
Stone Formation Rate (episodes/patient/year)	0.356	0.061 (P<0.001)
Remission Rate (%)	—	60.6

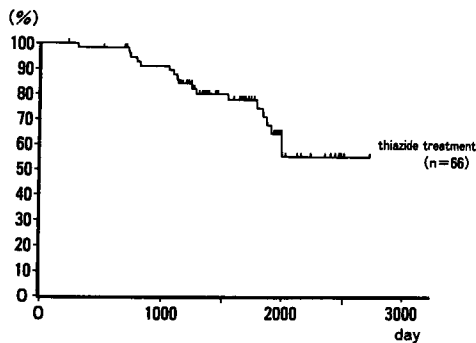


Fig. 1. Non-recurrence rate of after the thiazide treatment

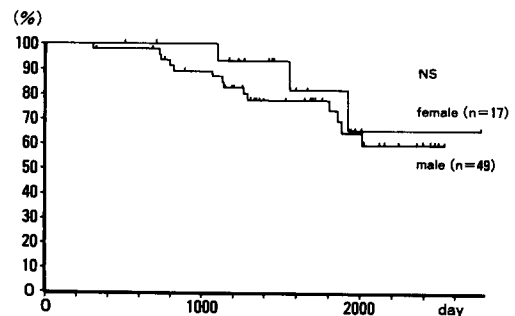


Fig. 2. Non-recurrence rate of male and female groups

(Fig. 2, 3). 腸管吸収型群, 腎漏出型群との比較では有意に腸管吸収型が非再発率が高かった ($p<0.01$) (Fig. 4).

thiazide 投与期間中の副作用は高尿酸血症が21例 (31.8%), 低カルシウム血症9例 (13.6%), 低血圧3例 (4.5%), 耐糖能異常による尿糖の出現が4例

(6.1%) に認められた。低カルシウム血症 (血清k値 3.5 mEq/l 以下) に対してはK製剤の投与を行った。しかし, 起立性低血圧, 全身倦怠感, 耐糖能の悪化のため, 6例 (9.1%) において thiazide の投与を中止した。

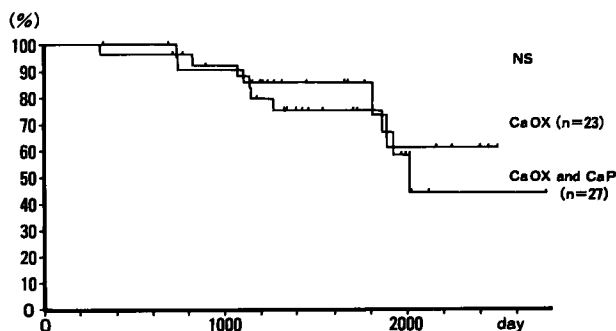


Fig. 3. Non-recurrence rate of CaOx and CaOx plus CaP groups.

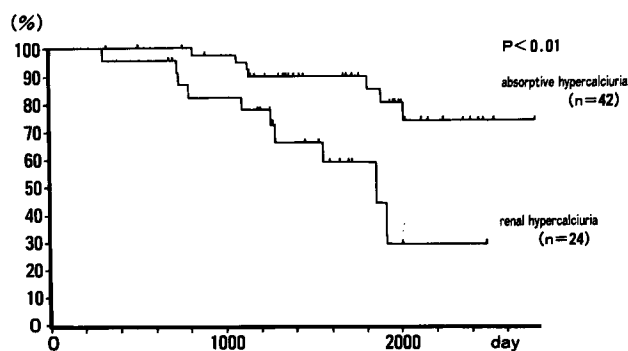


Fig. 4. Non-recurrence rates of absorptive hypercalciuria and renal hypercalciuria groups.

考 察

本邦では高カルシウム尿症の明確な定義はない。本検討では対象症例に入院常食下（カルシウム約600 mg/day）で男女とも200 mg/day以上を高カルシウム尿症とした。Pakはカルシウム制限食（400 mg/day）で、200 mg/day以上の排泄量を示すものを高カルシウム尿症と提唱している³⁾。本邦におけるカルシウム摂取量は欧米に比し、かなり少ないことより、われわれの基準はPakの基準に準ずるものと考えられる。

CaOx含有結石症においては尿中Ca排泄量との関連が古くより注目されてきた。Pakら¹⁾は特発性高Ca尿症の病態を1) resorptive hypercalciuria (primary hyperparathyroidism) 2) absorptive hypercalciuria 3) renal hypercalciuria (renal leak) に大きく分類した。以後、Ca結石症の基礎疾患として結石の再発予防の見地から種々の検討がされるようになったが、その再発防止のための薬物療法もまだ確立されたものはない。

thiazideは、Lambergら⁴⁾により尿中Ca排泄量を減少させることが報告されて以来、Ca結石症の再発予防に用いられるようになった。

thiazideの結石形成予防の作用機序は尿中Ca排泄量の減少にあると考えられているがまだ不明な点が多い。おもに遠位尿細管前半部に作用し、Na利尿による細胞外液量の減少とNa再吸収の抑制に伴うCa再吸収の促進により、尿中へのCa排泄を抑制するとされている。今回の検討では尿中Ca排泄量は投与6年まで投与前値に比し有意に減少していた。しかし、投与4年頃より軽度増加する傾向がみられた。Kohriら⁵⁾は、腎がthiazideに対する耐性を獲得する可能性を述べているが詳細は不明である。

thiazideの結石再発予防効果は、投与前後における結石の発生は有意に減少しており、その有効性が認められた（Table 4）。しかし、尿酸が尿酸カルシウム結石発生において重要な因子となる機序は確立されていないが、allopurinol投与による尿酸カルシウム結石の再発予防効果の報告もある為、対象症例の内thiazide投与中に高尿酸血症の副作用でallopurinolを

併用投与した21例については thiazide 単独の再発予防効果とするには問題があるかもしれない。また、この stone episode の算定方法にも問題がある。すなわち各患者の stone history の開始から初診までの情報は患者の供述による場合がほとんどであるため、ある程度の不正確さを伴っている。また、thiazide 投与前後における水分摂取量の効果の違いも再発予防効果に影響を与えた可能性があり、thiazide の真の結石再発予防効果を検討するには double blind study が必要であると考えられた。

thiazide は理論的には腎漏出型に有効であるが、Table 2 に示すごとく腸管吸収型にも十分な尿中 Ca 排泄量減少効果を有すると考えられた。Ca の腸管吸収を抑制するには Ca 含有食品の摂取制限が重要であることは論をまたない。しかしながら、干し海老やじゃこなどの骨付き魚、乳製品に加え、最近では動物性タンパク質も尿中 Ca 排泄を増加させるとの報告⁶⁾もあり、今日の日常生活において食事摂取の制限にて尿中 Ca 排泄を減少させるには限界があると考えられる。

本検討において、尿中 Ca 排泄は同様に抑制されているにもかかわらず、腎漏出型が腸管吸収型に比し有意に再発率が高かったことは興味深い。Ca 結石の形成機序としては単純に尿中 Ca 排泄の増加のみでは説明できない点が多く、今後さらに検討する必要がある。また、特発性高 Ca 尿症の鑑別診断⁷⁾についても、まだ確立されたものではなく、clear cut に腎漏出型と腸管吸収型に分類することには注意が必要であると考えられた。

thiazide 投与における副作用は低カリウム血症、高尿酸血症、耐糖能異常などが認められ、症例によっては K 製剤と allopurinol の併用投与が必要であった。thiazide は簡便有効な治療である⁸⁾が臨床的に無視できない副作用もある。特に allopurinol や K 製剤を併用投与している症例については、thiazide 投与が再発予防を目的とする以上、その臨床的意義については問題があると思われる。いずれにせよ本剤を長期間投与するにあたっては種々の副作用に対して厳重な注意が必要であると考えられた。

結 語

1) 66例の特発性高 Ca 尿症と診断した Ca 含有尿

路結石患者に thiazide を投与し、その臨床効果について検討した。

- 2) 尿中 Ca 排泄量は thiazide 投与前に比し、投与期間中有意に減少した。
- 3) thiazide 投与前後における group formation rate では、thiazide 投与後有意に低下し、再発予防に有効であると考えられた。
- 3) 副作用として高尿酸血症、低カリウム血症、耐糖能異常などがあり、長期投与に際しては注意が必要である。

文 献

- 1) Pak CYC, Kaplan R, Bone H, et al.: A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciuria. *N Engl J Med* 292: 497-500, 1975
- 2) Pak CYC, Peters P, Hurt G, et al.: Is selective therapy of recurrent nephrolithiasis possible? *Am J Med* 71: 615-622, 1981
- 3) Pak CYC: Idiopathic renal lithiasis: New developments in evaluation and treatment. In *Urolithiasis Research*, Fleisch H, Robertson WG, Smith LH and Vahlensiek W, pp. 213-224, Plenum Press, New York and London, 1976
- 4) Lamberg BA and Kuhlback B: Effect of chlorothiazide and hydrochlorothiazide on the excretion of calcium in urine. *Scand J Clin Lab Invest* 11: 351-357, 1959
- 5) Kohri K, Takada M, Katoh Y, et al.: Parathyroid hormone and electrolytes during long-term treatment with allopurinol and thiazide. *Br J Urol* 59: 503-507, 1987
- 6) Chu JY, Margen S and Costa FM: Studies in calcium metabolism. II. Effect of low calcium and variable protein intake on human calcium metabolism. *Am J Clin Nutr* 28: 1028-1035, 1975
- 7) 中西正一郎: 高カルシウム尿症の臨床的研究。カルシウム系結石患者における経口カルシウム負荷試験。日泌尿会誌 74: 1583-1597, 1983
- 8) Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T, et al.: Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol* 69: 571-576, 1992

(Received on November 10, 1993)
(Accepted on January 31, 1994)