

Milk of calcium renal stone の2例

——走査電子顕微鏡による観察を中心として——

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：久住治男教授）

平野 章治・小泉 久志・池田 彰良・折戸 松男

内藤 克輔・大川 光央・久住 治男

MILK OF CALCIUM RENAL STONES:
A REPORT OF TWO CASES

Shoji HIRANO, Hisashi KOIZUMI, Akiyoshi IKEDA, Matsuo ORITO,

Katsusuke NAITOH, Mitsuo OHKAWA and Haruo HISAZUMI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University**(Director: Prof. H. Hisazumi)*

Two cases of milk of calcium renal stone are presented. The first case was a 55-year-old woman, who visited our clinic on June 23, 1980, with the complaints of pollakisuria, pain of urination and high fever for 5 months. An excretory pyelogram showed right renal stones and right movable kidney. Urinalysis revealed hematuria, and a urine culture grew more than 10^6 colonies of *Escherichia coli* per ml. No metabolic disorders concerning urolithiasis were detected. Right partial nephrectomy was performed, and a large stone and several hundreds of fine and granular stones in the form of milk of calcium renal stone were removed. Infrared spectrophotometry and X-ray microanalysis showed that the renal stones consisted of magnesium ammonium phosphate, calcium phosphate and calcium bicarbonate. Scanning electron microscopic studies of the cut surface of these fine stones showed the presence of concentric laminations of amorphous substance. The second case was a 28-year-old woman with a 4-month history of left flank pain and macroscopic hematuria. The patient had undergone left nephrolithotomy 6 years before, and a diagnosis of milk of calcium renal stone had been made. On the first visit to our clinic on June 5, 1981, a plain film in the supine position disclosed a typical half-moon-shaped calcific density in the upper position of the left kidney. A retrograde pyelogram demonstrated a parapelvic diverticulum containing the calcific density identified as milk of calcium renal stone. The patient had no evidences of urinary tract infection or hyperparathyroidism. Left partial nephrectomy was performed, and the parapelvic diverticulum and more than one hundred fine, granular stones were removed. These stones were found to consist of calcium phosphate by infrared spectrophotometry and X-ray microanalysis. A scanning electron microscopic examination of these stones showed a globular structure composed of concentric laminations of amorphous substance with a granular core. Scanning electron microscopy may be useful in the study of the calculogenesis of such concretions as milk of calcium renal stone.

Key words: Milk of calcium renal stone, Scanning electron microscopy

緒 言

立位あるいは側臥位の腎部単純撮影では上方に水平面を有する半月状陰影を示し、仰臥位で類円形陰影を示す流動性の多発性腎結石は、1959年の Howell¹⁾ による命名以来、milk of calcium renal stone として報告されている。本邦では1968年に広中ら²⁾ により第1例が報告され、1979年の塩見ら³⁾ の集計までに著者の1人である久住ら⁴⁾ の報告を含め42症例にたっし、その後も10例前後の milk of calcium renal stone が報告されている⁵⁻¹⁰⁾。最近、われわれは本症の2症例を経験し、走査電子顕微鏡を用いて結石を観察したので、その成績について報告する。

症 例

症例1

患者：55歳，女性

主訴：発熱

既往歴：25歳より肺結核で2カ年間療養した。27歳、虫垂切除術。50歳、痔核切除術

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：25歳時肺結核で治療を受けた頃より右腎結石を指摘されていたが、症状がないため放置していた。1980年1月頃より発熱を認め、頻尿および排尿時痛も認めるようになった。某病院泌尿器科で抗生剤の投薬を受けたが、症状は軽快せず1980年6月23日当科を受診した。両側腎結石、右慢性腎盂腎炎および右遊走腎と診断され、翌24日入院した。

入院時現症：回盲部に手術痕を認める以外、特記すべきことなし。

入院時諸検査成績：Hb 11.9 g/dl, RBC 362×10^4 /mm³, WBC 5300/mm³, Plts 21.7×10^4 /mm³, 出血時間 2分, 血清総蛋白 7.4 g/dl, Al-P 304 IU/l, GOT 44 IU/l, GPT 44 IU/l, LDH 243 IU/l, γ -GTP 121 IU/l, Na 144 mEq/l, K 4.1 mEq/l, Ca 4.6 mEq/l, Cl 108 mEq/l, P 3.1 mEq/dl, Mg 1.9 mg/dl, 尿酸 3.6 mg/dl, BUN 15 mg/dl, クレアチニン 1.0 mg/dl, PSP (15分) 23%, 24時間内因性クレアチニークリアランス 71.5 ml/min, %TRP 91%, Ca^{2+} 2.65 mEq/l, PTH 0.41 ng/ml, CRP < 0.6 mg/dl, 赤沈 1時間値 26 mm. 尿所見：pH 7, 蛋白 (+), 糖 (-), ウロビリノーゲン (±). 尿沈渣：RBC 4~6 /hpf, WBC 50~60 /hpf, 上皮 (+), 細菌 (+).

尿中細菌培養検査：右腎尿, *Escherichia coli* 3×10^5 /ml, 左腎尿, 陰性。尿中電解質は正常。

X線学的検査：KUB で右腎部に 45×35 mm の結

石陰影と2個の小結石陰影が認められ、また左腎部に4個の小結石陰影が認められた。DIP では右腎結石陰影は下腎杯に位置し、造影剤の排泄とともに同下腎杯の陰影は増強した。立位で右腎は9 cm 下降したが、結石陰影の形状に変化は認められた。逆行性気体腎盂造影では、右中腎杯に2個の小結石が認められ、右下腎杯には鉄垂鈴状の結石陰影が認められた (Fig. 1)。右腎動脈造影では、結石陰影の認められる部位近くで腎内分枝は乏しく、腎実質も菲薄化していた。

入院後経過：8月11日全麻下に右腎部分摘除術を施行したところ、右下腎杯内に大結石1個と細かな砂状結石が多数認められた (Fig. 2)。摘除標本の組織所見では、高度の腎実質の萎縮と炎症所見が認められ、腎盂粘膜の大部分は脱落して一部で扁平上皮化生が認められた (Fig. 3)。結石の赤外線分析では、大小の結石の成分ともに磷酸カルシウム、磷酸マグネシウムアンモニウムおよび炭酸カルシウムであった (Fig. 4)。砂状結石の断面を走査電子顕微鏡 (日立社製 HFS-II 型) を用いて観察すると、核部および外殻部ともに均一な無晶性物質よりなり、同中心状の層状配列を示していた (Fig. 5)。X線微小部分分析 (Kevex 社製 Micro-X 7000型 X-ray energy spectrometry) では、砂状結石でカルシウム、磷およびマグネシウムの成分が認められた (Fig. 6)。

術後経過：術後経過は順調で、9月14日退院した。

症例2

患者：28歳，女性

主訴：左側腹部痛

既往歴：6年半前虫垂切除術、また同年左腎切石術および左尿管切石術を受けた。

家族歴：配偶者に1年前尿路結石症が認められたが、結石は自然排出された。

現病歴：6年前、某外科で左尿管結石と診断され左尿管切石術を受け、術中左腎中部に嚢胞様の突出が認められ、同部の切開にて100個以上の砂状結石が摘出された。以後、無症状で経過したが、1980年11月左側腹部痛を認め、近医で血尿を指摘された。1981年5月肉眼的血尿を認め、6月5日当科を受診した。

KUB および DIP で左腎の milk of calcium stone と診断され (Fig. 7)、6月27日入院した。

入院時現症：左側腹部および回盲部に手術痕を認める以外に特記すべきことなし。

入院時検査成績：Hb 12.3 g/dl, RBC 436×10^4 /mm³, WBC 4300/mm³, Plts 20.3×10^4 /mm³, 出血時間 5分30秒, 血清総蛋白 6.6 g/dl, Al-P 138 IU/l, GOT 31 IU/l, GPT 11 IU/l, LDH 252 IU/l, γ -GTP 5 IU/l,

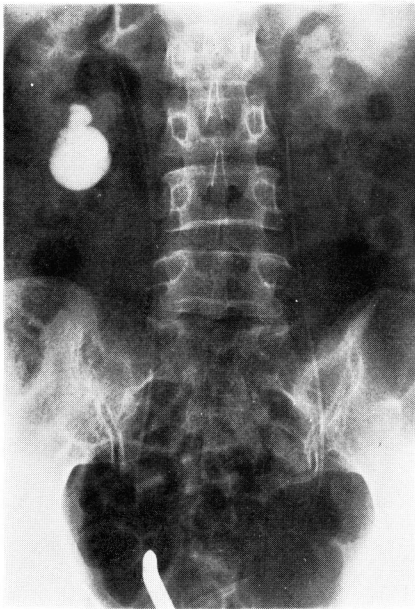


Fig. 1. Case 1. A supine air pyelogram shows a dumb-bell-shaped stone and small stones in the calyces of the right kidney. Several, small stones are also seen in the calyces of the left kidney

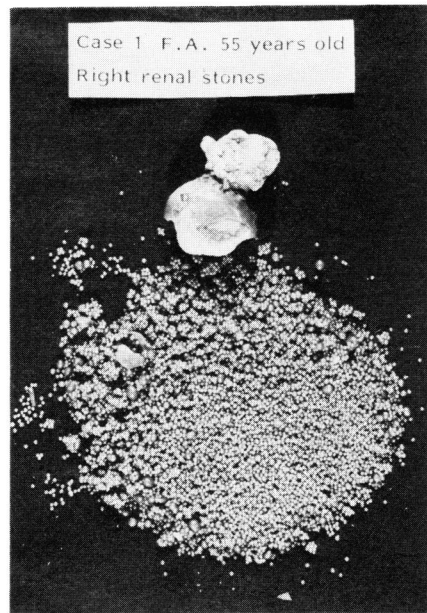


Fig. 2. Case 1. Gross appearance of right renal stones composed of a large stone (45×35 mm) and several hundred calcium stones



Fig. 3. Case 1. Photomicrogram showing right renal atrophy associated with squamous metaplasia of renal pelvic epithelium. H&E, reduced from ×200

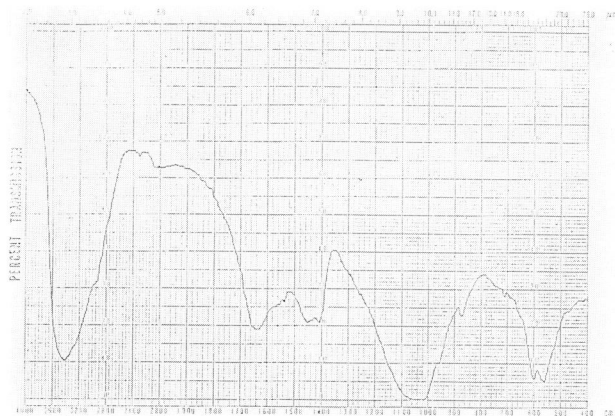


Fig. 4. Case 1. Infrared-rays spectrum of milk of calcium stone demonstrates a mixture of magnesium ammonium phosphate, calcium phosphate and calcium carbonate

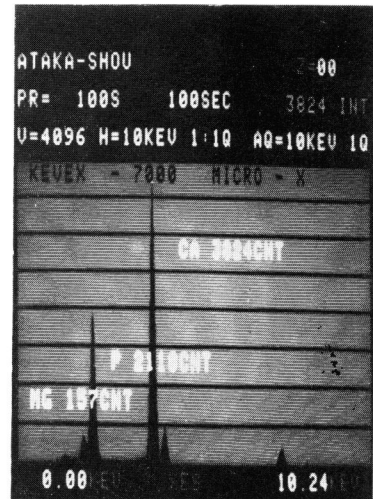


Fig. 5. Case 1. X-ray microanalysis of milk of calcium renal stone reveals 3 major peaks corresponding to calcium, phosphorus and magnesium

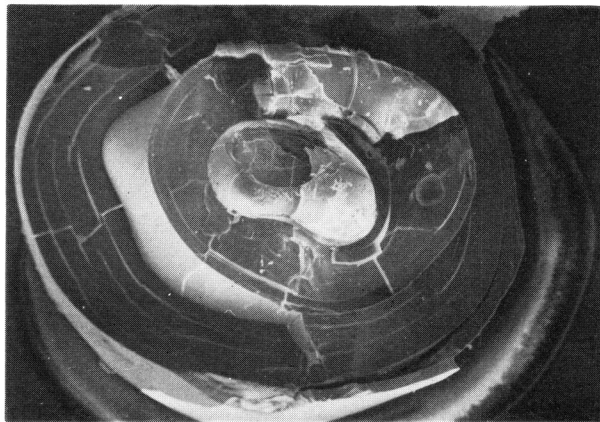


Fig. 6. Case 1. Scanning electron microgram of the cut surface of milk of calcium renal stone showing concentric laminations of amorphous substance. Reduced from $\times 50$

Na 141 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Ca 4.2 mEq/l, Cl 106 mEq/l, P 3.0 mg/dl, 尿酸 4.5 mg/dl, BUN 9 mg/dl, クレアチニン 0.5 mg/dl, PSP (15分) 53%, 24時間内因性クレアチニンクリアランス 139 ml/min, %TRP 92.7%, Ca^{2+} 2.29 mEq/l, PTH 0.50 ng/ml, CRP < 0.6 mg/dl, 赤沈 1 時間値 6 mm. 尿所見: pH 6.5, 蛋白(-), 糖(-), ウロビリノーゲン(±). 尿沈渣: RBC 20~30/hpf, WBC(-), 上皮(+), 細菌(-), 尿中細菌培養検査: 陰性. 尿中電解質: 正常.

X線学的検査: KUB (仰臥位) では, 左腎陰影の中極上部に 19×9 mm の楕円形の淡い結石陰影を認め, 立位では上方に水平面を有する半月状陰影を示した. 逆行性腎盂造影では結石陰影と腎盂腎杯との間に交通は認められなかったが, 結石陰影上部に 30×28 mm の円形の腎杯憩室が描出された (Fig. 8). 腹部大動脈造影では, 腎杯憩室に沿って腎内分枝が弧状に伸展, 圧排されていた.

入院時経過: 7月6日全麻下に左腎部分摘除術を施行



Fig. 7. Case 2. Drip infusion pyelogram at the erect position shows a typically half-moon-shaped configuration without a communication between branch of middle calyx and parapelvic cyst

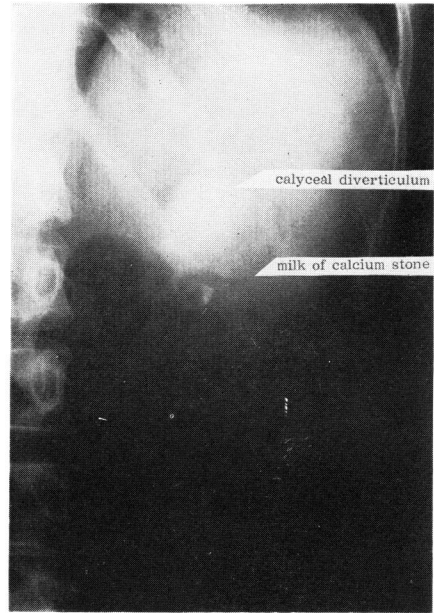


Fig. 8. Case 2. Delayed film of retrograde pyelography shows another parapelvic diverticulum separated from the shadow of milk of a calcium renal stone

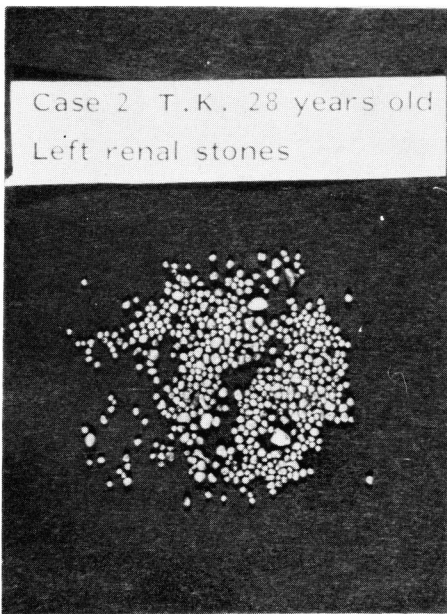


Fig. 9. Case 2. Gross appearance of left renal stones consists of more than one hundred calcium stones

した。切除された上部の腎杯憩室の内腔面は平滑で、下部の腎杯憩室内には約150個の径1~3 mm 大の細粒状結石が含まれていた (Fig. 9)。切除標本の組織所見では、腎盂粘膜は肥厚し、腎実質では萎縮した尿細管と軽度の小円形細胞浸潤が認められた。結石を走査型電子顕微鏡を用いて観察すると、表面は平滑、無構造で、断面では顆粒状の核部の周囲を均一な無晶性物質が層状にとりまき外殻部を形成していた (Fig. 10)。核部をさらに高倍で観察すると、やや粗い顆粒の部位と細かな顆粒の部位がみられ、その間に外殻部に接続する無構造な物質が陥入していた (Fig. 11)。粗い顆粒状の部位の一部には、角ばった小結晶を付着した網目状の表面構造が観察された (Fig. 12)。赤外線分析では、結石成分は磷酸カルシウムであった (Fig. 13)。X線微部分析では、多くの試料でカルシウムと磷の成分が認められたが、一部でマグネシウムの成分も含んでおり微量の磷酸マグネシウムアンモニウムの混在が示唆された。

術後経過：術後経過は順調で、7月25日退院した。

考 察

Milk of calcium renal stone は腎嚢胞、腎杯憩室あるいは水腎症に合併する疾患で、コロイド状結石

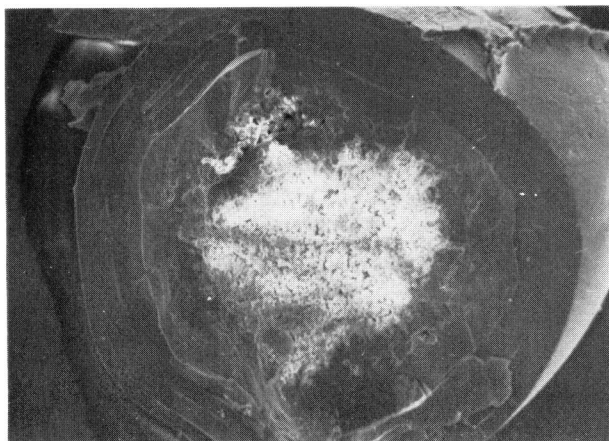


Fig. 10. Case 2. Scanning electron micrograph of the cut surface of milk of a calcium renal stone shows concentric laminations of amorphous substance with a granular core. Reduced from $\times 50$

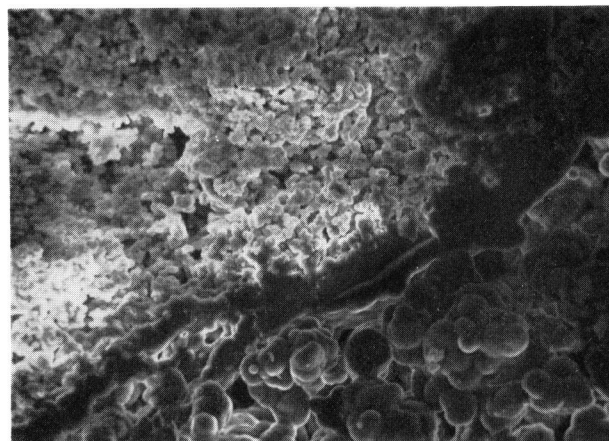


Fig. 11. Case 2. Scanning electron micrograph of the stone core shown in Fig. 10 demonstrates a strand of amorphous substance intervening between spherical of 2 different sizes. Reduced from $\times 200$

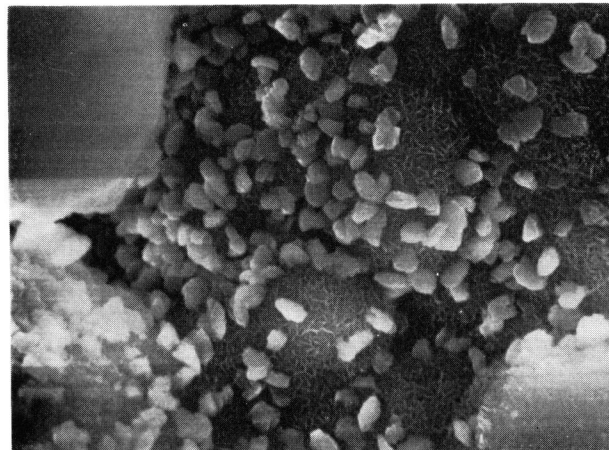


Fig. 12. Case 2. High-magnification scanning electron microgram of the stone core shows crystallized deposits on the network of matrix fibers. Reduced from $\times 5,000$

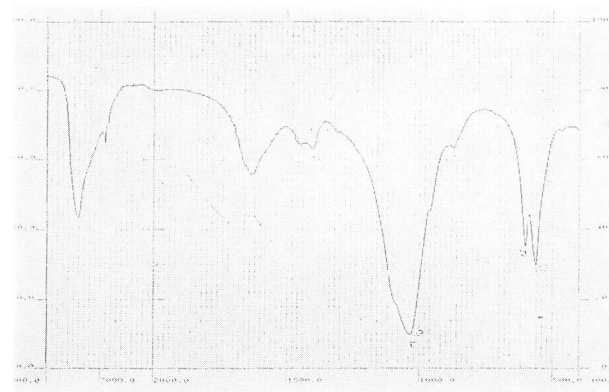


Fig. 13. Case 2. Infrared-rays spectrum of a calcium renal stone demonstrates the presence of calcium phosphate

あるいは多数の細粒状結石より成り立っている。本症は前述したような特異なX線像を示すことから比較的容易に診断され、立位あるいは側臥位で撮影する機会の多い胸部単純撮影、胆道撮影あるいは胃腸透視で偶然発見されることが多い。塩見ら³⁾の本邦42症例の集計でも22症例が胃腸透視時に発見されている。症例1では立位での水平面像が確認されていなかったため術中に本症と診断されたが、Murray¹¹⁾の指摘する仰臥位でのX線学的特徴1) Atypical location of calcium density within the kidney, 2) Often unusually large size of calcification, 3) Nearly circular shape of calcification, 4) Low calcium density in relation to apparent size, 5) Fuzzy indistinct margins of calcification に注意すれば、術前診断は可能であったと考えられた。本症が発見される年齢は30~40歳台に多く、性別では女性にやや多く、患側では左右差がないとされ、症状としては腰部痛、腹部痛が半数を占めると報告されている。

本症は Pomeranz ら¹²⁾の報告以来、pyelogenic cyst 内に発生するC型と hydronephrosis 内に発生するH型に分類されている。井口ら⁶⁾はおよそ4対1でC型が多いが、時にはC型がH型に移行する可能性もありうると報告し、小川ら¹³⁾はH型の milk of calcium renal stone が自然排石された症例を報告している。症例1では腎杯結石あるいは腎杯憩室結石が先行し、結石が腎杯頸部に嵌頓して水腎杯症ができた後で milk of calcium stone が形成された可能性があり、移行型としてもよいと思われる。

本症の成因については、感染をともなった尿路閉塞を原因として尿中に化学変化が生じ、結石が形成されとすると Berg の感染説¹⁴⁾と、腎盂腎杯から発生した憩室と尿路との交通が遮断され、憩室内内容液が濃縮してコロイド状となり膠質粒子を核として結石が形成されとすると Rudström のコロイド説¹⁵⁾がよく知られている。鄭ら¹⁶⁾は走査型電子顕微鏡を用いて milk of calcium renal stone の断面を観察し、本症では腎杯憩室が腎杯との交通が遮断された時にまず溶解度の低い成分が析出し、ついで溶解度の高い成分が沈着するため磷酸カルシウムと磷酸マグネシウムアンモニウムとの2層を形成したと推測し、コロイド説を支持している。いっぽう、井口⁶⁾は本邦のH型8例を集計し、結石の主成分として磷酸マグネシウムアンモニウムが多く認められていると報告し、かつ尿素分解能をもつ細菌による腎盂腎炎では同成分の結石が高率に発生することから感染説を支持している。症例1では *E. coli* による尿路感染が認められるが、大結石およ

び微小結石ともに磷酸マグネシウムアンモニウム、磷酸カルシウム、炭酸カルシウムを成分としており、微小結石の断面では核部に到るまで均一な無晶質の結石が認められたことは長期間のコロイド状態から結石が形成されたことを推測させた。症例2では尿路感染症の既往は認められず、微小結石はマグネシウムがわずかに含まれているものの磷酸カルシウムが大部分を占め、かつ結石の核部が SEM 像で顆粒状を示したことから、初期には多くの idiopathic stone formers における結石の発生と類似の機序¹⁷⁾で結石の核が形成され、ある段階、おそらく腎杯と憩室との交通が遮断された時期より憩室内内容液がコロイド状となり外殻部を形成したと推測された。また症例2では milk of calcium stone を含む憩室は腎杯との交通が認められないのに対し、その上部の結石を含まない憩室では腎杯との交通が認められたことは、C型の milk of calcium stone の形成には腎盂腎杯系と腎杯憩室との交通が遮断されることが重要な因子であると推測された。

Milk of calcium renal stone を含む腎杯憩室内内容液については、寺杣ら¹⁸⁾がレ線透過性は少なかったとし、逢坂ら¹⁹⁾は対照とした蒸留水との間に有意の差は認められなかったと報告している。鄭ら¹⁶⁾はH型の症例でレ線透過性の差は認められなかったと報告し、レ線透過性の差は発生された時期によると推測している。いっぽう、pyelogenic cyst あるいは腎杯憩室のような尿分泌が少ないか、または認められない部位にできるC型の milk of calcium stone と、尿分泌があり腎杯内に存在するH型の milk of calcium stone の成因に差違があることは十分考えられる。以上のように尿中のカルシウムを含む晶質成分がどのような条件でコロイド状を呈するのかについては十分に把握されていないのが現状である。

今後 milk of calcium renal stone の成因については、電子顕微鏡的検索を含めた諸種の方法で同一試料を観察、分析することによる微小結石およびコロイド状内容液の詳細な検索が必要と考えられた。

治療方法については、高度の腎機能障害をとまなうH型の症例では腎摘除術が施行されることが多く、腎機能が正常な場合の多いC型では腎部分摘除術が施行されることが多い。ちなみに、井口ら⁶⁾のH型8例の集計では6例に腎摘除術が施行され、塩見ら³⁾のC型37例の集計では6例に腎摘除術が施行されたに過ぎない。もちろん、milk of calcium renal stone、とくにC型では腎機能も正常で無症状に経過する症例も少なくなく、経過観察をおこなうだけで十分な症例も多

いものと考えられる。

結 語

55歳および28歳の女性にみられた milk of calcium renal stone の2症例を報告し、若干の考察を加えた。

文 献

- 1) Howell RD: Milk of calcium renal stone. J Urol **82**: 197~199, 1959
- 2) 広中 弘・酒徳治三郎・桐山喬夫・福田和男: 腎杯憩室内 Milk of calcium renal stone の1例. 泌尿紀要 **14**: 571~574, 1968
- 3) 塩見 努・平尾佳彦・岡島英五郎・松島 進・青山秀雄・藤川清武: Milk of calcium renal stone の1例. 泌尿紀要 **25**: 71~76, 1979
- 4) 久住治男・乗岡栄一: Milk of calcium renal stone の1例. 臨泌 **24**: 911~913, 1970
- 5) 鈴木信行・長根 裕: Milk of calcium renal stone の1例. 泌尿紀要 **25**: 183~187, 1979
- 6) 井口厚司・尾本徹男: Milk of calcium renal stone の1例. 西日泌尿 **42**: 1085~1088, 1980
- 7) 松元鉄二・大北健逸・吉本 純: 結核腎にみた Milk of calcium renal stone の1例. 日泌尿会誌 **70**: 128, 1979
- 8) 成山隆洋・杉村一誠・太田崇喜・川村正喜・大山武司: Milk of calcium renal stone の1例. 日泌尿会誌 **71**: 434~435, 1980
- 9) 大沢哲雄: Acromegaly に合併した Milk of calcium renal stone の1例. 日泌尿会誌 **72**: 262, 1981
- 10) 西 光雄・武田 克・松元鉄二・大北健逸: Milk of calcium renal stone の1例. 日泌尿会誌 **72**: 781, 1981
- 11) Murray RL: Milk of calcium in the kidney. Am J Roentgenol **113**: 455~458, 1971
- 12) Pomeranz RM, Kirschner LP and Twigg HL: Renal milk of calcium collection: Review of literature and report of case. J Urol **103**: 18~20, 1970
- 13) 小川由英・畠 亮・川上 隆・池田直昭: 多量の砂様結石を排出した腎結石症. 臨泌 **25**: 862~863, 1971
- 14) Berg GA: Milk of calcium renal disease. Report of cases and review of the literature. Am J Roentgenol **101**: 708~713, 1967
- 15) Rudström P: Ein Fall von Nierenzyste mit eigenartiger Konkrement-bildung. Acta Chir Scand **85**: 501~510, 1971
- 16) 鄭 漢彬・酒井俊助・河田 幸道: Milk of calcium renal stone の5例. 西日泌尿 **40**: 94~100, 1978
- 17) Malek RS and Boyce WH: Observations on the ultrastructure and genesis of urinary calculi. J Urol **117**: 336~341, 1977
- 18) 寺杣一徳・真弓研介・斉藤宗吾: Milk of calcium renal collection の1例. 泌尿紀要 **19**: 575~580, 1973
- 19) 逢坂宇一・長根 裕・岩動 孝・大堀 逸・松岡昭治・戸田 宏・鈴木俊彦: Milk of calcium renal stone の1例. 西日泌尿 **38**: 270~275, 1976

(1982年10月26日受付)