

酸性尿酸アンモニウム結石の臨床検討

鈴木康太郎, 山下 雄三, 松崎 純一
大口東総合病院泌尿器科

CLINICAL ASSESSMENT OF AMMONIUM
ACID URATE URINARY CALCULI

Kotaro SUZUKI, Yuzo YAMASHITA and Junichi MATUZAKI
The Department of Urology, Ohguchi Higashi General Hospital

We investigated the patients with ammonium acid urate (AAU) calculi in relation to dietary history, habit and lifestyle. From April, 2002 to March, 2009, AAU calculi were found in 9 patients (0.66%) out of 1,365 cases of stones. Three cases were pure, and 6 were mixed stones. We examined the risk factor of this stone generation, "continuation of malnutrition and dehydration" were seen in 5, "continuing urinary tract infection" was seen in 4 and "continuation of super-saturation of uric acid in urine" was seen in 3 cases. All the patients with "continuation of malnutrition and dehydration" were women, and 4 patients had a history of severe body weight loss. 2 patients were dieting consciously, and the other 2 were eating a poorly balanced diet unconsciously. One patient had no notable past history, but malnutrition was detected in blood examination. It is suggested that AAU calculi is generated even by dieting at a usual level. Compared with the report in the United States, obesity and inflammatory bowel disease were not major risk factors, and "continuation of malnutrition and dehydration" is the major factor in Japan.

(Hinyokika Kyo 56 : 5-9, 2010)

Key words : Ammonium acid urate calculi, Diet

緒 言

酸性尿酸アンモニウムは発展途上国の小児の膀胱結石に多く見られる結石成分である。しかし先進国では尿路結石として酸性尿酸アンモニウム結石が検出されることは非常に稀であり、その発生頻度は時代や地域によって差異があると思われるが、0.26~1.29%程度と報告されている¹⁻⁴⁾。本邦では緩下剤の濫用、あるいは過度のダイエットや神経性食思不振症などによる低栄養を原因とする症例の報告^{5,6)}が増加している。その他、炎症性腸疾患や慢性尿路感染症、肥満、尿酸結石の既往などもリスクファクターとして挙げられる。酸性尿酸アンモニウム結石の成因としては病的要因疾患に加え、地域性や食生活習慣、薬歴など多くの因子が関与するため、発生率や臨床的側面が報告された地域・時代によって異なると考えられる。

2002年4月より2009年3月までに大口東総合病院にて結石成分分析を施行した1,365例中9例に酸性尿酸アンモニウムの成分を確認した。9例の詳細を報告し、傾向を検討するとともに、本邦における酸性尿酸アンモニウム結石の特徴について文献的考察を行った。

対 象 と 方 法

当院を尿路結石のために受診し、自排石あるいは、

体外衝撃波結石破碎術(ESWL)、経尿道的尿管結石破碎術(TUL)、経皮的腎結石破碎術(PNL)などにより治療を行い、結石が排石された症例の中で、結石成分分析を行った症例を対象とした。調査期間は2002年4月より2009年3月までとした。結石分析は外部委託(SRL)にて赤外分光光度計を用いて行った。結石成分に酸性尿酸アンモニウム(ammonium acid urate; AAU)を含む症例に対しては、KUB・CT・腹部超音波検査などにより結石の最大径・X線透過性・位置を確認し、血液検査、尿検査に加えて、身長・体重、食事歴、嗜好歴、ダイエットを含めた体重の増減の有無、薬剤(下剤、利尿剤、市販薬も含め)の使用状況などの情報を詳細に聴取した。

統計学的有意差に関しては Mann-Whitney U-test, Welch's T-test を用いた。

結 果

2002年4月より2009年3月までの期間に結石分析を施行した1,365結石のうち、9症例9結石(0.66%)にAAU成分を検出した(Table 1, 2)。年齢は平均51.2歳(22~81歳)、男性2例、女性7例であった。AAUの単一結石は3例、他の結石との混合結石が6例見られた。混合結石の成分(重複あり)は4例(44.4%)でシュウ酸カルシウム、2例(22.2%)でリン酸カルシウム、2例(22.2%)でリン酸マグネシ

Table 1. Result of stone analysis

Category	Content	N	%
Calcium stone	CaOx* ¹	614	45.0
	CaP* ²	21	1.5
	CaOx + CaP	520	38.1
Infection stone	MAP* ³	31	2.3
	Carbonate-apatite	70	5.1
Prines	Uric acid	89	6.5
Others	Cystine	3	0.2
	AAU	2	0.07
	AANa* ⁴	1	0.07
	Fatty acid	1	0.2
	Tosufloxacin	2	0.2
	Unkown	4	0.4

*1 Calcium oxalate. *2 Calcium phosphate/Calcium hydrogen phosphate dihydrate. *3 Magnesium ammonium phosphate hexahydrate. *4 Ammonium acid sodium.

ウムアンモニウム, 1例(11.1%)でカーボネートアパタイト, 1例(11.1%)で尿酸であった。混合結石におけるAAU成分の含有率は3例では3種類以上の混合結石のため含有率の測定はできなかったが, 測定可能であったものでは21~46%であった。結石の長径は平均15.0mm(10~40mm)であり, 多発症例が4例見られた。膀胱結石が2例, 両側性尿管結石が1

例, 他は片側の腎・尿管結石であった。3例はX線陰性結石であり, いずれもAAUの単一成分結石であった。初診時における主訴は背部痛が5例, 慢性尿路感染に付随する症状が2例, 他の疾患検索中に偶然発見されたものが1例, 顕微鏡的血尿が1例であった。

尿路系基礎疾患は4例に見られ, 1例は腎杯憩室(結石は憩室内に存在), 1例で膀胱尿管逆流, 2例で前立腺肥大症・神経因性膀胱を認めた。尿路結石の既往を2例に認めたが, その成分は1例で尿酸含有結石, 1例は不明であった。また, 炎症性腸疾患や神経性食思不振症は見られなかった。初期治療に対する反応性は良好で, ESWL・TULにて砕石は問題なく行うことができた。

Table 3に尿検査・血液検査のデータを示した。尿中白血球は6例で陽性であったが, 尿培養が陽性となったものは症候性尿路感染を示した2例のみであった。培養では*E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Se. marcescens*が検出された。この2例以外に尿道留置カテーテルを定期交換されていた症例4と, 混合成分としてリン酸マグネシウムアンモニウム(MAP)結石が検出された症例7を含めた計4例で, 尿路感染が結石形成の因子となったと考えられた。高尿酸血症は1例のみであった。また, 血清総蛋白が低値を示したものが4例(5.0~6.4, 平均5.4)みられた。

Table 2. Stone & Patient Characteristics

No	Age	Sex	AAU (%)	Other contents of Stone**	Stone size	Stone site	X-ray	Past illness · urinary tract abnormality
1	64	F	—*	CaOX/CaP	5 mm/multi	R1	Positive	Renal pelvic diverticulum
2	54	F	98<		40 mm	R2	Negative	
3	44	F	46	CaOX	10 mm	U3	Positive	
4	79	M	21	MAP	10 mm/multi	B	Positive	NGB/BPH (catheterized)
5	22	F	98<		15 mm/10 mm	R3/U3	Negative	Rt-VUR
6	32	F	98<		12 mm	R2	Negative	
7	54	F	—*	Carbonate apatite/CaP/MAP	10 mm	U1	Positive	DM
8	31	F	40	CaOX	13 mm	U1	Positive	
9	81	M	—*	CaOX/Uric acid (UA)	20 mm/multi	B	Positive	NGB/BPH bed ridden

* Because the AAU peak in the infrared spectra overlapped with the other crystals, the percentage of contents could not be measured.

Table 3. Data of Urine & Blood Examination

No	Calculi type	Urine-pH	Chronic urinary tract infection	Urine-other finding	Serum-potassium (mEq/l)	Serum-uric acid (mg/dl)	Serum-total protein (g/dl)
1	Mixed	7.0	(+)		3.6	3.7	6.4
2	Pure	5.0	(-)		4.3	5.7	7.7
3	Mixed	6.0	(-)	Ketone body (+)	4.0	4.4	5.4
4	Mixed	?	(+)		4.0	5.9	7.7
5	Pure	6.0	(-)		3.6	5.7	5.0
6	Pure	5.0	(-)		3.3	3.4	6.9
7	Mixed	6.0	(-)		4.4	3.4	7.1
8	Mixed	7.0	(-)		3.5	4.9	6.1
9	Mixed	8.5	(+)	MAP crystal (+)	3.9	9.6	7.0

Table 4. Nutrient state and feeding situation

No	Age	Sex	Calculi type	BMI	Laxative use	BW loss	Consciousness of diet	Contents of unbalanced diet
1	64	F	Mixed	22.3	(-)	(-)		(-)
2	54	F	Pure	27.1	(-)	10 kg		Purine rich food
3	44	F	Mixed	18.9	(-)	22 kg		Low carbohydrate food
4	79	M	Mixed	22	(-)	(-)		(-)
5	22	F	Pure	18.6	(+)*	5 kg	(+)	Excessive intake of meat & low calorie
6	32	F	Pure	15.1	(+)*	10 kg	(+)	Excessive intake of meat & low calorie
7	54	F	Mixed	28.8	(-)	(-)		(-)
8	31	F	Mixed	15.8	(-)	(-)?		(-)?
9	81	M	Mixed	?	(-)	(-)		(-)

* Their usage of laxatives was not abuse.

Table 4 には食事歴・体重の減少の状況・ダイエットの意識の有無, 下剤の使用状況, body mass index (BMI) を示した. 下剤を常用していたものは2例認めたが, 慢性の便秘のために市販薬 (1例はコーラック, 1例は詳細不明) を便秘時に頓服にて使用とのことで, ダイエット目的ではなく, 使用量も適正範囲であった. サプリメント・市販薬も含め, 特殊なものは認められなかった. 最近の数年間で体重減少の見られたものが4例 (5~22 kg, 平均 11.25 kg) あり, そのうちダイエットを意識して行ったものが2例であった. 食事・嗜好歴としては, 高プリン食が1例, 低炭水化物食が1例, 動物性蛋白の過剰摂取が2例にみられた. 各症例で見ると, 症例2では, 子宮全摘術の際

の大量出血のため体調不良が続き, 10 kg の体重減少を認め, 貧血改善を目的にレバーと干物 (高プリン食) を毎日欠かさず数年に渡って摂取していた. 症例3ではダイエットの既往や意識はないというものの体重が 22 kg 減少しており, 食事内容を詳細に聴取すると, 炭水化物をかなり制限していた. 症例5・6では意識的にダイエットを行っており, 肉類に極端に偏った内容に加え, 総カロリーの制限を行っていた. 症例8は食事の制限やダイエットの既往はないとのことであったが, BMI = 15.8, 総蛋白も6.1と低値であり, 何らかの食事制限を行っている可能性が考えられた.

結石成分を単一結石と混合結石で分類して比較 (Table 5) をすると, 単一結石群では全例が女性で,

Table 5. Pure AAU vs Mixed AAU calculi

	Age	Women (%)	Urinary tract abnormality (%)	BMI	UTI (%)	Urine-pH	Uric acid (mg/dl)	K (mEq/l)	TP (g/dl)	Unbalanced diet/BW loss (%)
Pure type	36.0	100	33.3	20.3	0	5.3	4.9	3.7	6.5	100
Mixed type	58.8	66.7	50	21.6	50	7.0	5.3	3.9	6.6	16.7
Significant difference	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	P = 0.024	N.S	N.S	N.S	N.S (P = 0.053)

Table 6. Summary of risk factor of each cases

	Malnutrition/BW loss	Laxative abuse	UTI**	Hyperuricemia · purine rich diet	Repeat of UA stone	Content of calculi
1			○			CaOX, CaP
2	○			○	○	Pure
3	○					CaOX
4			○			MAP
5	○	△		△	○	Pure
6	○	△		△		Pure
7			○?			Carbonate apatite, CaP, MAP
8	○?					CaOX
9			○	○		CaOX, UA
Continuation of malnutrition and dehydration (55.6%)		Continuation of UTI (44.4%)		Continuation of uric acid super-saturation in urine (33.3%)		

* IBD: inflammatory bowel disease, ** UTI: urinary tract infection.

平均年齢36.0歳, 平均 BMI は20.3であった. 混合結石群では男女比は1:2で, 平均年齢58.9歳, 平均 BMI は21.0であった. 顕性の尿路感染は単一結石群ではみられず, 混合結石群では50%に認めた. 治療前の尿 pH は単一群では5.3, 混合群では7.0と混合群では有意に低かった ($P=0.024$). また, 単一結石群で偏食や体重減少を多く認めるものの, 今回の症例数では有意差は認められなかった.

リスクファクターを Table 6 にまとめた. 低栄養・体重減少が5例 (55.6%) と最も多く, ついで尿路感染が4例 (44.4%) にみられた. 高尿酸血症や高プリン食が2例, 尿酸結石の既往が1例に見られた.

結石成分に AAU が認められ, 病歴聴取にて食生活に問題がある症例に対しては, 生活指導を行い, 再発予防に努めた. 現時点では, 結石の再発はいずれの症例でも見られていない.

考 察

酸性尿酸アンモニウム (AAU) 結石は18~19世紀にヨーロッパの一部地域において, 小児の膀胱結石として多く見られ, 現在でも中東, インドやインドネシア, タイなどでは頻繁に見られている⁷⁾. 小児は活発な新陳代謝に伴う過尿酸尿症を呈しやすく, また飢餓や低栄養, 慢性の下痢から水分と電解質を喪失し, 低 Na・Cl 血症となりやすい. これによりアルドステロン分泌が亢進し, 低 K 血症・細胞内の K^+ 不足から H^+ の細胞内移行が生じ, 近位尿細管からのアンモニアの分泌が促進されて高アンモニア尿を生じる. 低リン酸食・低リン酸尿もこれを促進させると考えられる^{1,2)}. しかし, 発展途上国の中でも AAU 結石が見られない地域もあり, 発生機序にはまだ不明な点も多く見られる⁷⁾.

一方, 先進国での発生は散発的で頻度も稀とされる. リスクファクターとして, Dick ら²⁾, Soble ら¹⁾ は潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患, 回腸瘻, 肥満, 緩下剤の濫用, 尿酸結石の反復, 尿路感

染などを挙げており, 近年では神経性食思不振症や過激なダイエットによるものも報告されている⁶⁾.

従来より報告されているリスクファクターを分類すると以下の3因子に大別された.

①「低栄養・脱水の持続」: 過激なダイエットや神経性食思不振症, 炎症性腸疾患, 下剤の濫用などが含まれる. ②「慢性尿路感染」: 尿路感染単独では AAU 結石は生じないとされるが, ウレアーゼ産生菌の慢性感染による高アンモニア尿に高尿酸尿が加わった場合には AAU 結石が生じうる. ③「過尿酸尿症を呈する病態」: 肥満・反復する尿酸結石の既往, 高尿酸血症などと関連.

これら3つの因子が単独, あるいは複合して結石が発生し, また結石の性状が決定されると考えられ, 今回のリスクファクターと結石成分の比較 (Table 6) も含めて検討すると, 低栄養・脱水の持続では単一結石が目されるが, 実際にはカルシウム含有結石などの一般的な結石成分との混合結石も生じうると考えられた. 過尿酸尿が存在する場合は尿酸結石との混合が生じやすく, 尿路感染が存在する場合は MAP 結石やリン酸カルシウムとの混合結石が多いと考えられた.

一般的に GDP (Gross Domestic Product) と国民の BMI の間には正の相関があり, GDP が増加するにしたがって BMI が増加する傾向があるとされる. 日本は OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) 加盟先進国の中では BMI ≤ 18.5 の痩せの女性の比率が群を抜いて高く, WHO のデータベース (WHO GLOBAL DATA BASE ON BODY MASS INDEX, 2006より) によれば, 2003年時点で, 10.4%となっている (韓国は1998年時で5.6%). 逆に日本での BMI ≥ 30 の肥満人口は2003年時点では3.2%と非常に低率である. 現在の日本ではダイエットは特殊なものではなく, 下剤の濫用や神経性食思不振症などの精神疾患を背景にしたもの以外でも, ごく一般的にみられている. こういった本邦の特殊性が AAU 含有結石の疫学にも反映してくると考えられた.

Table 7. Comparison of several reports

	Incidence (%)	Female (%)	Pure AAU (%)	Obesity (BMI > 30) (%)	UTI (%)	Repeat of UA stone (%)	Laxative abuse/use (%)	IBD/Ileostomy (%)
Soble N = 44 (1999, USA)	1.29	52.3	0	40.9	36.4	20.5	13.6	22.7
Tanaka N = 20 (2003, Japan)	0.6	35.0	30.0	0	(20.0)	?	(30.0)*	0
Kuruma N = 29 (2006, Japan)	0.38	48.3	39.4	6.1	(62.1) (pyuria)	?	(41.4)*	0
Our cases N = 9 (2008, Japan)	0.66	77.8	33.3	0	44.4	22.2	(22.2)*	0
Japan total N = 58	0.47	48.3	32.8	3.4	—	—	(32.8)	0
Pure (N = 19)	0.15	84.2		5.3	—	—	(68.4)	0
Mixed (N = 39)	0.32	30.8		2.6	—	—	(15.4)	0

* Laxative use.

本邦での臨床統計としては2003年の田中ら³⁾と2006年に Kuruma らの報告⁴⁾があるが、これに本検討の9例を追加し、検討を行った (Table 7)。

単一成分群は31.1%を占め、女性が84.2%と有意に多く ($p=0.001$)、平均年齢が女性では28.6歳と若年であった。混合成分群では男性が69.2%と多く、平均年齢も54.4歳であった。緩下剤の使用は単一群で68.4%、混合群で15.4%と有意に単一成分群で高かった ($p=0.001$) が、濫用のケースがどのくらいあるかは不明であった。BMI では単一成分群の女性で平均17.6と低値であり、同群男性が平均24.8、混合成分群で平均22.9であった。

Soble らのアメリカでの報告では肥満 (BMI ≥ 30) は40.9%に見られ、炎症性腸疾患が22.7%で見られた。本邦では肥満の比率が低く、炎症性腸疾患などの消化器疾患を基礎疾患に持つ症例も少ない傾向があった。これは、炎症性腸疾患の発生率が欧米は日本に比較して10倍程度高いことと、肥満人口の比率もアメリカでは22.03% (1995年時) と日本の約7倍であることがこの結果となったものと思われた。

AAU 結石の発生の最も重要な因子は「低栄養・脱水の持続」であるが、地域・時代によりその原因は様々であり、近年の日本では食生活習慣が問題となるケースが多いと思われた。当院で経験した9症例のうち、5症例で食事・生活習慣に結石の発生原因が見られたが、下剤の濫用や神経性食思不振症といった病的なレベルの症例は見られなかった。そのためもあるのか、本人も食生活習慣の異常に対しての自覚は薄く、食事歴や薬歴に関してはこちらから積極的に質問をしなければ異常を把握できない場合が多いと思われた。本検討でも、低栄養を呈しながらも食生活などの異常を指摘できなかった症例もあり、十分な聞き取りがで

きていたのか、反省される点である。神経性食思不振症では、病識に欠ける下剤の濫用や異常な食生活が見られ、自己のパーキング行動 (下剤・利尿剤の濫用、自己誘発性嘔吐など) を秘匿する傾向があり、これも踏まえた上での聞き取りが必要と考えられた。AAU 含有結石においては、原疾患の治療や日常生活習慣の是正が行われない限りは結石の再発が多く見られ、医療者側も十分な食事歴や薬歴の聴取と適切な生活指導を行いつつ、場合によっては精神科的なアプローチも取り入れることが必要であると思われた。

文 献

- 1) Soble JJ, Hamilton BD, Stroom SB, et al.: Ammonium acid urate calculi: a reevaluation of risk factors. *J Urol* **161**: 869-873, 1999
- 2) Dick WH, Lingeman JE, Preminger GM, et al.: Laxative abuse as a cause for ammonium urate renal calculi. *J Urol* **143**: 244-247, 1990
- 3) Kuruma H, Arakawa T, Kubo S, et al.: Ammonium acid urate urolithiasis in Japan. *Int J Urol* **13**: 498-501, 2006
- 4) 田中 学, 正路晃一, 井上省吾, ほか: 酸性尿酸アンモニウム結石の臨床的検討. *臨泌* **57**: 821-824, 2003
- 5) 原 昇, 小池 宏: 尿酸アンモニウム結石の1例. *泌尿紀要* **50**: 351-353, 2004
- 6) 加藤久美子, 佐井紹徳, 平田朝彦, ほか: 神経性食思不振症と下剤乱用に伴う酸性尿酸アンモニウム結石の2例. *泌尿紀要* **50**: 181-185, 2004
- 7) Ashworth M: Endemic bladder stones: now disappeared from developed countries but still commonplace in much of Asia. *BMJ* **301**: 826-827, 1990

(Received on May 20, 2009)

(Accepted on August 5, 2009)