

シスチン結石に対して長期間体外衝撃波 結石破碎術 (ESWL) を施行した 1 例

高橋 俊文, 寒野 徹, 岡田 崇
東 義人, 山田 仁
医仁会武田総合病院泌尿器科

A CASE OF LONG-TERM TREATMENT WITH EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LITHOTRIPSY AND FOLLOW-UP FOR CYSTINE CALCULI BY CYSTINURIA

Toshifumi TAKAHASHI, Toru KANNO, Takashi OKADA,
Yoshihito HIGASHI and Hitoshi YAMADA
The Department of Urology, Ijinkai Takeda General Hospital

For the management of patients with cystinuria, forced hydration and medication have been used to prevent stone recurrence and growth, but not a few cystine stones require surgical intervention. However, the long-term follow-up data about surgical intervention for cystine stones is lacking. Here, we report a case of cystine calculi of cystinuria with many sessions of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) during the long-term follow-up period. A 13-year-old woman went to a local clinic with right flank pain in January 1993, and abdominal ultrasonography revealed right kidney stones. She was admitted to our hospital for treatment using ESWL. Analysis of the stone components revealed the stone to be composed of cystine. During the next 25 years, she received 157 sessions of ESWL and 2 sessions of transurethral ureterolithotripsy (TUL). Current examination revealed that although the lower pole of her right kidney is slightly atrophic, her renal function is stable and kidney stones remain small. Our case suggests that early intervention by ESWL could prevent stone growth and the deterioration in renal function.

(Hinyokika Kiyo 65 : 209-213, 2019 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_65_6_209)

Key words : ESWL, Cystine stones, Renal function

緒 言

シスチン尿症は腎臓の近位尿細管におけるシスチントランスポーターである rBAT (SLC3A1) または BAT1 (SLC7A9) の遺伝子異常による若年の再発性尿路結石症として発症する。一般的にシスチン結石に対して飲水や薬物療法による再発や増大の予防が行われているが、副作用や服薬コンプライアンスが不良であることが多く、外科的治療介入が必要になることも少なくない。

今回薬物療法に加え長期間多数回の体外衝撃波結石破碎術 (ESWL) を施行し経過を診た症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 13歳 (当科初診時), 女性
主 訴 : 右腰背部痛
家族歴 : 特記事項なし
既往歴 : 特記事項なし
現病歴 : 1993年1月に右腰背部痛あり近医を受診、腹部超音波検査にて右腎結石を指摘され、治療目的に

当科紹介となった。

初診時検査所見 :

血算生化学 : WBC 6,700/ μ l, RBC 4.19×10^6 / μ l, Hb 13.2 g/dl, Plt 26.2×10^4 / μ l, BUN 8.6 mg/dl, CRE 0.3 mg/dl, CRP 0.3 mg/dl 未満。尿所見 : pH 7.0, 尿沈渣 : RBC 40~50/hpf, WBC 1~4/hpf, 尿蛋白 (+)

初診時画像所見 : 腹部超音波検査にて右腎盂に 16×12 mm の結石あり、水腎症は認めず。

経 過 : 右腎結石に対し入院の上 ESWL を 3 回施行した。碎石良好であり、超音波検査にて中・下腎杯に小結石の残存にて退院となった。結石分析にてシスチン結石と診断され、その後はチオプロニン、クエン酸製剤の内服を開始、また超音波検査による経過観察を行い、再発、増大した結石に対して「疼痛を認める」、「尿管結石」または「結石のサイズが 5 mm 以上」の時に ESWL を施行した。被爆を抑えるため腎結石に対してはエコー下に ESWL を施行した。また尿管結石に対しても可能であればエコー下に ESWL を施行し、透視を用いる際は照射範囲を狭め、被爆線量の低減を図った。結石が ESWL による治療対象と

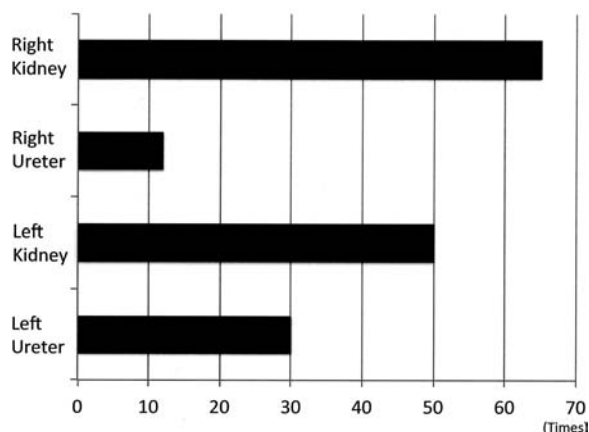


Fig. 1. The number of treatments with ESWL for kidney and ureteral stones.

なった回数は計77回であり、治療対象となった結石に対する ESWL の施行回数は1～5回（中央値2回）であり、計157回施行された。部位別に施行した回数では右腎に65回、左腎に50回、右尿管に12回、左尿管に30回であった（Fig. 1）。また、小児期である15歳までの3年間に計23回、20歳になるまでに計82回 ESWL を施行した。妊娠・出産のために2009年2月よりチオプロニン、クエン酸製剤の内服を中止したことや、つわり症状もあり脱水傾向の可能性もあったためか、2009年8月は右腎結石の長径は3.2 mmであったが2011年2月には14.1 mmと増大しており、ESWL を計14回施行した。クエン酸製剤は2011年3月、チオプロニンは2014年6月より再開している。2012年以降は疼痛の症状や尿管結石、または結石の増大を認めることが少なく、2012年以降から現在までの

5年間では施行された回数は計3回であった。本症例では結石に対して主に ESWL による破碎をしたが、1996年と2014年にはそれぞれ上部尿管結石と中等度の水腎症、疼痛を認め、結石も多発であったため、経尿道的尿管碎石術（TUL）を施行した（Fig. 2）。2018年2月において右腎に単発（長径3.1 mm）の結石、左腎に2個（長径最大3.2 mm）の結石を認めるのみで安定している。また2002年、2014年のCT画像では右腎下極の軽度萎縮は認めるが（Fig. 3）、2016年時点では creatinine 値は0.71 mg/dl、eGFR 75.1 ml/min/1.73 m² と大きな腎機能低下は認めなかった。

本症例の ESWL 累積数と creatinine 値の推移を Fig. 4 に示す。Creatinine 値は2003年時が1.0 mg/dl と最も高値となっているがその後は改善傾向であり、2016年時点においても大きな腎機能低下は認めなかった。

また本症例の年ごとの平均した尿比重と尿 pH の推移を Fig. 5 に示す。尿検体は大半が9～13時の間に採取された尿であった。尿 pH は年ごとに大きな差を認めないが尿比重は2015年以降ではそれ以前と比較し低値であった。

考 察

シスチン結石患者は全体の80%が20歳未満に発症し、75%以上が両側性に結石を形成、また残石消失後も再発率は60%と若年から多発、再発を繰り返す事が特徴である¹⁾。そのため薬物療法によるシスチン結石の溶解、予防が一般的に行われる。しかし薬物療法による合併症や経済的理由により患者の服薬コンプライアンスが不良であることや、Elaine ら²⁾が薬物療法に

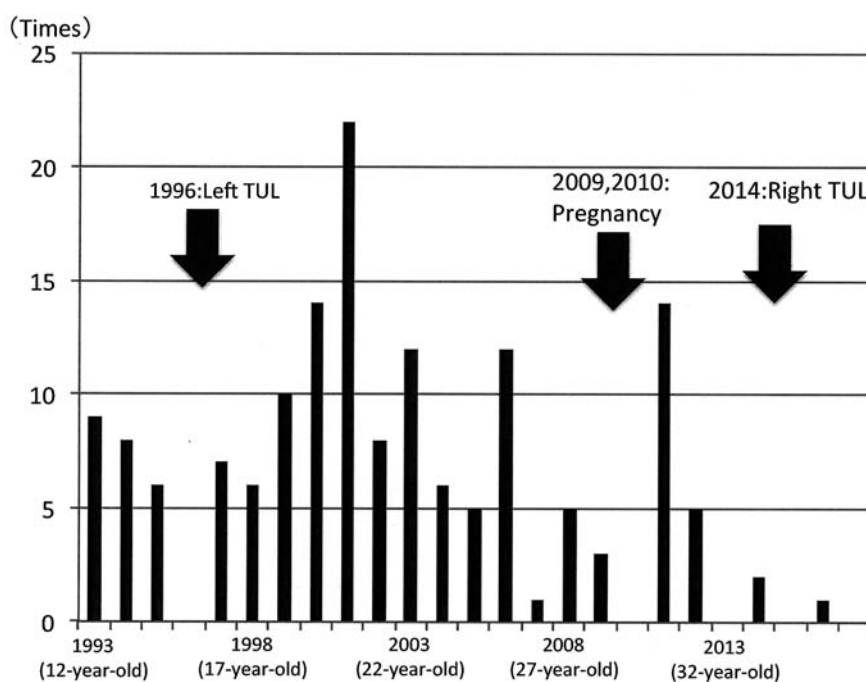


Fig. 2. The number of treatments with ESWL by year.

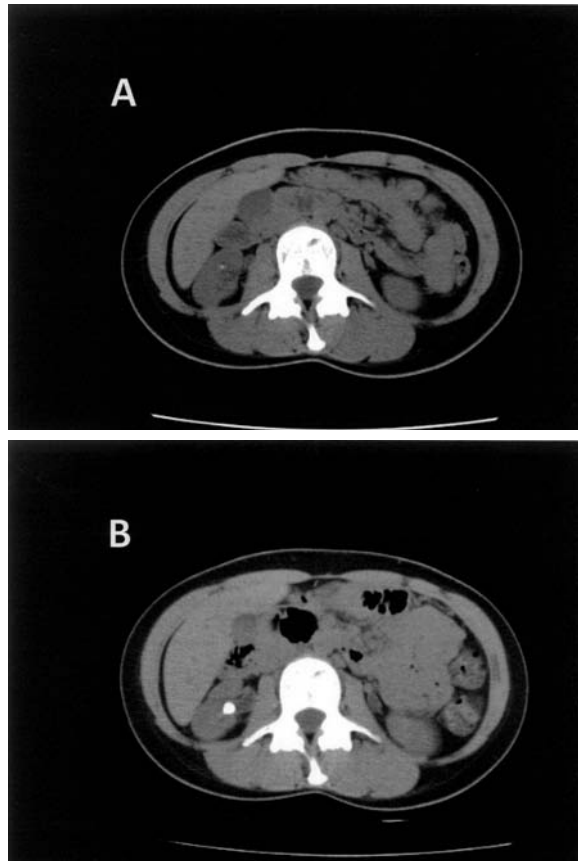


Fig. 3. Abdominal CT showed the lower pole of the right kidney of 2002 (A) and 2014 (B).

よる結石増大予防を報告する一方で Rajveer ら³⁾は予防効果が低いと報告しており、薬物療法は依然として議論が分かれている。

本症例では薬物療法に加えて、頻回の ESWL を施行した。シスチン結石への ESWL による破碎はやや困難であることが多く、Katz ら⁴⁾や山本ら⁵⁾は同一のシスチン結石に対して ESWL を平均 4 回施行したと報告している。Fuchs ら⁶⁾はウサギモデルに対する ESWL は長期的には腎の局所的な線維化や障害を報告しており、頻回な ESWL 施行は腎機能障害が認めやすいと考えられる。しかし Fig. 4 に示すように本症例の ESWL 累積数と creatinine 値の推移に明らかな相関関係は認めなかった。実際に患者に対する ESWL による晩期合併症としての腎機能障害の報告は少ない。小山ら⁷⁾は ESWL 後早期の腎機能障害は 24 時間後に正常化することを報告しており、Fayad ら⁸⁾は小児に対して ESWL を施行してから 1 年後における腎臓の成長阻害や腎機能に異常は認めなかったと報告している。また Pienkny ら⁹⁾は ESWL 後 1 年間ではクレアチニン値は変化なかったと報告しており、本症例でも 157 回と頻回な ESWL を施行しているが、今日に至るまで明らかな腎機能の増悪は認めていない。

また Elaine ら²⁾は 52 人のシスチン結石患者と 3,215 人のその他結石患者と比較し、クレアチニークリアランスの平均値は 63.2 ml/min 対 93.0 ml/min と腎機能が有意に低いと報告している。本症例のクレアチニークリアランスの平均値は 83.6 ml/min と軽度の腎機能低下を認めているが、Elaine らの報告したシスチン結石患者のクレアチニークリアランス値と比較すると低値ではなく、本症例のように早期に ESWL を併用することによって腎機能増悪を防ぐ可能性が示唆される。

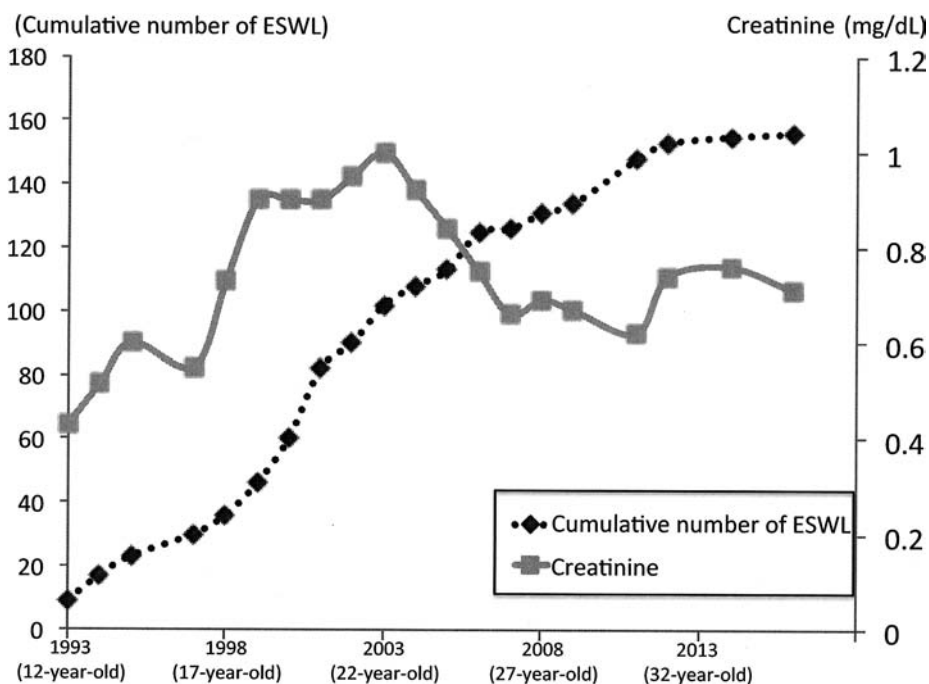


Fig. 4. The cumulative number of ESWL and the changes of creatinine.

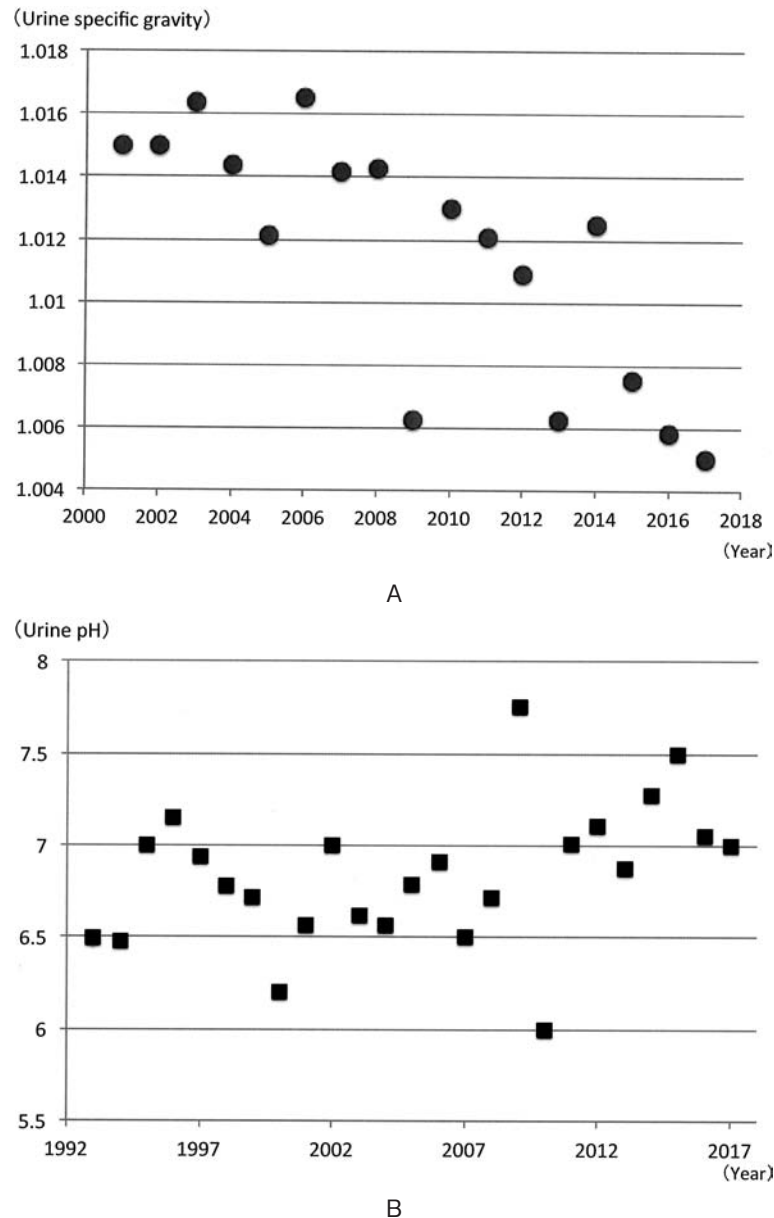


Fig. 5. The number of urine specific gravity (A) and urine pH (B) by year.

本症例では若年からシスチン結石の再発・増大に対し ESWL を繰り返しているが、2015年以降は ESWL の頻度は2016年に1度のみであり、その後今日に至るまで増大は認めていない。Mohamed ら¹⁰⁾はシスチン結石患者において、尿アミノ酸分析によるシスチンの24時間排泄量が400 mg を超える患者は有意に若年発症や再発・増大の頻度が多くなり、400 mg 以下の患者では初発が壮年期以降に多いと報告している。また Erica ら¹¹⁾は若年に発症する患者は壮年期に発症する患者と比較し尿中のシスチンが過飽和でありかつ尿量が少ない傾向にあると報告している。このように若年の発症と壮年以降に発症する患者の特徴は報告されているが、若年発症のシスチン結石患者が年齢によって再発、増大の頻度に差があるかは不明である。一般的に水分摂取と尿アルカリ化が増大予防とされており、

本症例においては Fig. 5 に示すように尿比重が2015年以降では低値であり、飲水による尿希釈が結石の増大予防に関与していると推察される。また多発結石に対しては ESWL より TUL が推奨されることもあり¹²⁾、2014年に施行した TUL によってその後の再発頻度が減少した可能性も示唆される。

また本症例では妊娠、出産しており、その間に結石の増大を認めている。Gregory ら¹³⁾はシスチン尿症の妊婦47人を調査し、外科的治療を要した者はいなかったが2人に結石の増大、18人に再発を認めた。妊娠女性は食欲減退や嘔吐といったつわり症状や、妊娠後も授乳による脱水傾向になりやすく、妊婦や授乳中の女性に対するチオプロニン、クエン酸製剤の安全性は確立されていないため、水分摂取による再発、増大の予防が必要と考えられる。

本症例では若年発症で再発, 増大の頻度も多く, また妊娠, 出産といったライフイベントも問題なく経験している. 水分摂取, 薬物療法に加え, 早期に ESWL を施行することで腎機能増悪を防ぐ可能性が示唆された.

結 語

25年間にわたりシスチン結石に対し ESWL を計157回施行している1例を経験した. 現在に至るまで腎機能の増悪は認めず, シスチン結石に対して早期に ESWL を介入することが腎機能の増悪を防ぐことに有用であると示唆された.

文 献

- 1) Knoll T, Zöllner A, Maurice G, et al.: Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol* **20**: 19-24, 2005
- 2) Elaine M, Fredric L, Andrew P, et al.: Reduced renal function and benefits of treatment in cystinuria vs other forms of nephrolithiasis. *BJU Int* **97**: 1285-1290, 2006
- 3) Rajveer S and Marshall L: Stone clustering of patients with cysteine urinary stone formation. *Urology* **63**: 630-635, 2004
- 4) Katz G, Lencovsky Z, Pode D, et al.: Place of extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL) in management of cystine calculi. *Urology* **36**: 124-128, 1990
- 5) 山本啓介, 加藤禎一, 熊田憲彦, ほか: 尿管結石およびシスチン結石に対する ESWL. *泌尿紀要* **37**: 1121-1124, 1991
- 6) Fuchs AM, Coulson W and Fuchs GJ: Effect of extracorporeally induced high-energy shock waves on the rabbit kidney and ureter: a morphologic and functional study. *J Endourol* **2**: 341-344, 1988
- 7) 小山泰樹, 川喜多繁誠, 佐藤 尚, ほか: 尿中逸脱酵素から見た ESWL 治療の腎機能への影響: 3日間隔での ESWL 治療. *日泌尿会誌* **87**: 564, 1996
- 8) Fayad A, El-Sheikh M, El-Fayoumy H, et al.: Effect of extracorporeal shock wave lithotripsy on kidney growth in children. *J Urol* **188**: 928-931, 2012
- 9) Pienkny AJ and Streem SB: Simultaneous versus staged bilateral extracorporeal shock wave lithotripsy: long-term effect on renal function. *J Urol* **162**: 1591-1593, 1999
- 10) Mohamed A and Sero A: Characterization of patients with heterozygous cystinuria. *Urology* **80**: 795-799, 2012
- 11) Erica H, John R, Stanley D, et al.: Analysis of 24-hour urine parameters as it relates to age of onset of cystine stone formation. *J Endourol* **24**: 1179-1182, 2010
- 12) Cho S: Current status of flexible ureteroscopy in urology. *Korean J Urol* **56**: 680-688, 2015
- 13) Gregory C and Mansell A: Pregnancy and cystinuria. *Lancet* **2**: 1158-1160, 1983

(Received on December 4, 2018)

(Accepted on February 14, 2019)