

メタボリックシンドロームと尿路結石症

柑本 康夫¹, 射場 昭典², 佐々木有見子¹, 原 勲¹¹和歌山県立医科大学医学部泌尿器科学, ²国立病院機構大阪南医療センター泌尿器科

METABOLIC SYNDROME AND NEPHROLITHIASIS

Yasuo KOHJIMOTO¹, Akinori IBA², Yumiko SASAKI¹ and Isao HARA¹¹The Department of Urology, Wakayama Medical University²The Department of Urology, National Hospital Organization Osaka Minami Medical Center

Recent epidemiological studies revealed an association of obesity, diabetes mellitus, hypertension and metabolic syndrome (MetS) with kidney stone disease. We examined how these disorders cause kidney stones. A clinical study on 467 patients with nephrolithiasis at our institution revealed that clustering of MetS traits increased the risk of uric acid stone formation by decreasing urinary pH. A subsequent study analyzing detailed data from 30,448 patients enrolled in the 6th Nationwide Survey on Urolithiasis in Japan showed that clustering of MetS traits were associated with an increased severity of the kidney stone disease and elevated urinary excretion of calcium, uric acid and oxalate. Finally, the OLETF rats, an animal model of MetS, showed lower urinary pH, decreased citrate excretion, and increased uric acid and calcium excretion. In addition, the administration of pioglitazone, an agent that improves insulin resistance, significantly increased the urinary pH. These results indicate that MetS causes changes in urinary constituents, leading to an increased risk of both uric acid and calcium oxalate stone formation. We suggest that kidney stone disease should be considered as a component of MetS and that the improvement in insulin resistance by means of diet and lifestyle changes and medical therapy might help to prevent this disorder.

(Hinyokika Kijo 57 : 43-47, 2011)

Key words : Nephrolithiasis, Metabolic syndrome, Insulin resistance

緒 言

海外の疫学データ

本邦における上部尿路結石の年間罹患率をみると、2005年には人口10万人対134人（男性192人、女性79.3人）であり、1965年の43.7人（男性63.8人、女性24.3人）と比較して約3倍に増加している¹⁾。こうした増加の原因としては、画像検査における診断率の向上、検診などによる無症状結石の発見、人口の高齢化などが挙げられるが、おもに食生活や生活様式の欧米化によるところが大きいと考えられている。すなわち、疫学的観点からみて尿路結石症は生活習慣病の1つと考えられる。実際、尿路結石症の再発予防のための食事療法や生活指導は、生活習慣病の予防法と共通点の多いことも指摘されている²⁾。

近年、肥満、糖尿病、高血圧などの生活習慣病は尿路結石症と関連性のあることが数多く報告されている³⁻⁶⁾。複数の生活習慣病が合併した状態はメタボリックシンドローム (MetS) と呼ばれ、動脈硬化性疾患の危険因子として注目されているが、われわれは上述の疫学的知見に基づき、MetS と尿路結石症との関連性を明らかにするための研究に取り組んでいる。本稿ではこれらの研究結果を紹介するとともに、MetS との関連性からみた尿路結石症に対する新たな予防法の可能性についても言及する。

肥満、糖尿病、高血圧といった個々の生活習慣病と尿路結石症の関連性を最も明確に示しているのは、米国で行われた男性約5万人、若年女性約10万人、中年女性約9万人を対象とした大規模なケース・コントロール研究およびコホート研究である³⁻⁶⁾。また、West らは20歳以上の男女約2万人を対象とした横断研究において、MetS 因子（肥満、高トリグリセリド血症、低 HDL コレステロール血症、高血圧、耐糖能異常）の保有数が多い人ほど自己申告による腎結石の既往が多くみられたことを報告している⁷⁾。年齢、性別、人種で調整したオッズ比は、MetS 因子2個以上で有意に高く、4個以上では約2倍とされている。このように MetS やそれを構成する個々の生活習慣病と尿路結石症との疫学的関連性は明確に証明されているが (Fig. 1)、残念なことにこれらの研究では結石の成分は調査されていない。したがって、今後は MetS がどのような機序でいかなる成分の結石形成に繋がっているのかを解明することが求められている。

生活習慣病と結石成分および尿 pH の
関連性についての検討

われわれは1996年6月から2007年5月までの8年間

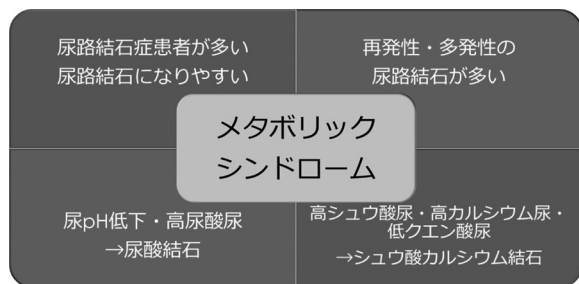


Fig. 1. Metabolic syndrome and nephrolithiasis.

に当科で結石分析を行った上部尿路結石患者467名のうち、カルシウム結石患者384名および尿酸結石患者48名の計432名について生活習慣病（肥満、糖尿病、脂質代謝異常、高尿酸血症、動脈硬化性疾患）との関連性について検討した⁸⁾。肥満（BMI ≥ 25 kg/m²）は全症例の44%にみられ、これは20歳以上の日本人の肥満の割合が30%に満たないことからすると、明らかに高率であった。高脂血症、高尿酸血症、糖尿病、動脈硬化性疾患の既往はそれぞれ39.6、25.9、17.4、40.5%にみられ、肥満を含めた何らかの生活習慣病を有する患者は77.5%にも及んでいた。

次に、生活習慣病の有無と結石成分の関係をみると、高尿酸血症や動脈硬化性疾患を有する患者では尿酸結石の比率が有意に高く、オッズ比（95%信頼区間）はそれぞれ3.05（1.65～5.63）、2.26（1.23～4.15）であった。諸家の報告とは異なり^{9,10)}、肥満や糖尿病の有無と結石成分に関連はみられなかった。

また、尿酸結石の一因は酸性尿であることから、生活習慣病の有無と尿pHの関連性についても検討した。高尿酸血症、動脈硬化性疾患、糖尿病を有する患者では酸性尿（pH 6未満）が有意に多くみられ、

オッズ比（95%信頼区間）はそれぞれ1.86（1.09～3.18）、1.96（1.21～3.17）、2.29（1.28～4.07）であった。また、生活習慣病の合併数が0～1の患者に対し、2～3および4～5の患者では酸性尿が有意に多くみられ、オッズ比（95%信頼区間）はそれぞれ1.82（1.00～3.36）、3.72（1.55～9.15）であった。この結果は、高尿酸血症、動脈硬化性疾患、糖尿病といった個々の生活習慣病のみならず、これらが重積することによって酸性尿のリスクがさらに高くなることを示唆している。

このように、われわれの臨床的検討では、上部尿路結石患者には肥満をはじめとする生活習慣病の合併が多いこと、個々の生活習慣病が重積した状態、すなわち MetS では尿pH低下によって尿酸結石が形成されやすいことが示された。尿pH低下の機序としては、MetSの本態であるインスリン抵抗性によって腎でのアンモニア産生が障害されることが明らかにされている¹¹⁾。また、インスリン抵抗性が内因性酸産生を増加させることや、腎における脂肪沈着がNa⁺/H⁺ exchanger 3 (NHE3) 活性を低下させることによって

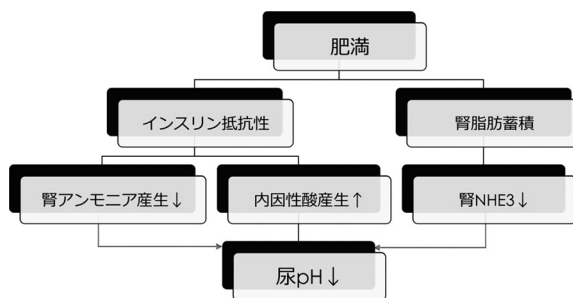


Fig. 2. Mechanism of low urine pH in metabolic syndrome.

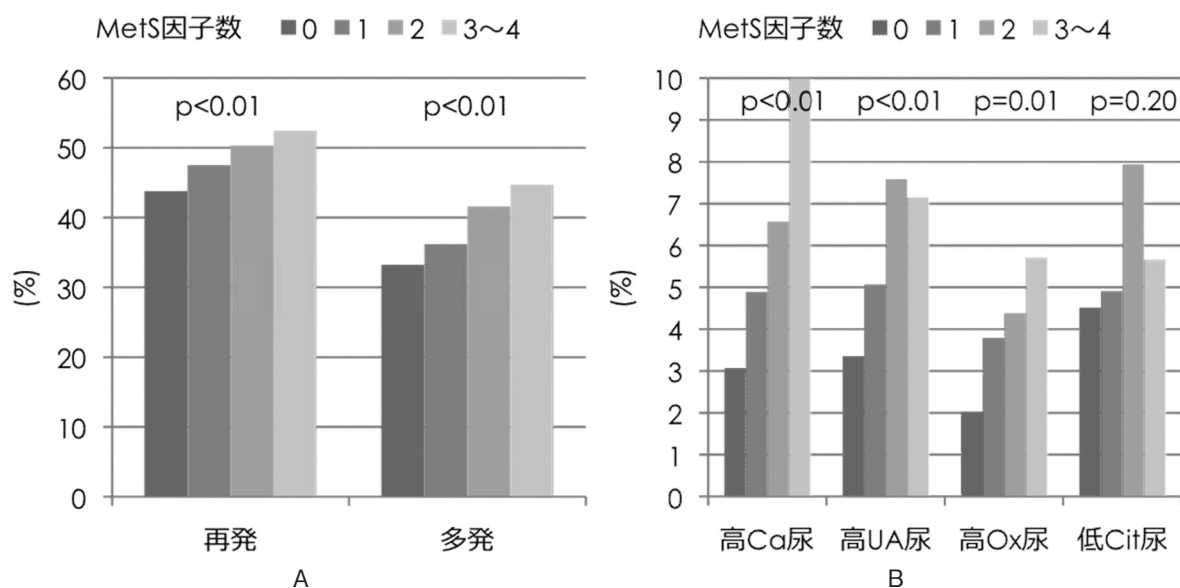


Fig. 3. (A) Proportions of patients with recurrent stones and multiple stone formers by the number of MetS traits. (B) Proportion of patients with urinary abnormalities by the number of MetS traits.

尿 pH が低下する可能性も指摘されている (Fig. 2)^{12,13)}.

2005年尿路結石症全国疫学調査データの解析

われわれは2005年に行われた尿路結石症全国疫学調査の個人調査30,448例のデータベースを用い、個々の患者における肥満 ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$), 高血圧, 高脂血症, 糖尿病の合併数 (MetS 因子数) と結石形成リスク (初発/再発, 単発/多発, 高カルシウム尿, 高尿酸尿, 高シュウ酸尿, 低クエン酸尿) の関係について検討した. 解析に際しては, ①下部尿路結石, ②リン酸マグネシウムアンモニウム結石, シスチン結石, その他の結石, ③結石形成の原因 (尿流停滞, 尿路感染, 長期臥床, 原発性上皮小体機能亢進症, 腎尿細管性アシドーシス, シスチン尿症, 薬歴) を有するものを除外し, 最終的に26,246例を対象とした.

MetS 因子を多く有する患者では再発症例や多発症例が有意に多くみとめられた (Fig. 3A). すなわち MetS 患者では再発性や多発性の尿路結石症が多く, MetS は尿路結石形成のリスク因子であることが明確に示された (Fig. 1). さらに, MetS 因子を多く有する患者では高カルシウム尿, 高尿酸尿, 高シュウ酸尿が有意に多く認められた (Fig. 3B). 低クエン酸尿についても有意ではないものの, MetS 患者に多い傾向がみられた. Sarica らは, 肥満患者 ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) では尿中シュウ酸およびカルシウム排泄量が有意に多く, クエン酸排泄量が少ないことを報告している¹⁴⁾. また, 糖尿病患者でも尿中シュウ酸排泄量が多いことや¹⁵⁾, 高血圧患者では尿中カルシウム排泄量が多いことも報告されている¹⁶⁾.

このように MetS 患者では尿 pH 低下や高尿酸尿から尿酸結石が形成されやすいのみならず, 高シュウ酸尿, 高カルシウム尿, 低クエン酸尿によってシュウ酸カルシウム結石も形成されやすくなっていると考えられる (Fig. 1).

メタボリックシンドロームモデルラットを用いた基礎的検討

われわれは, MetS による尿路結石形成機序をさらに詳しく検討するため, 過食, 内臓脂肪蓄積からヒトの MetS に類似した病態を呈する OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima fatty) ラットを用いた基礎研究を進めている (Fig. 4). まず, 4週齢の OLETF ラットおよび対照の LETO ラットにシュウ酸前駆物質である0.75%エチレングリコールの自由飲水下に2週間飼育し, 腎におけるシュウ酸カルシウム結晶沈着量を比較したところ, 前者により多くの結晶沈着が認められた¹⁷⁾. また, OLETF ラットでは体重増加, 高血糖, インスリン抵抗性の出現とともに LETO ラット

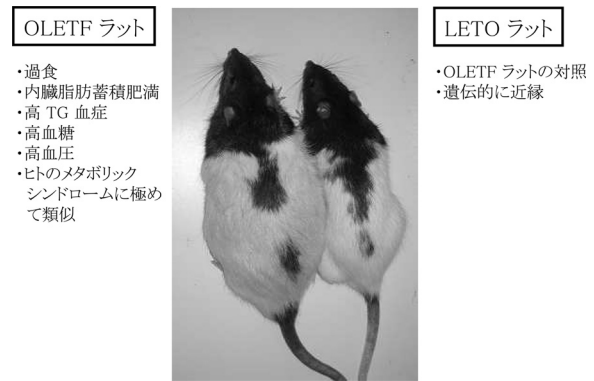


Fig. 4. Rat model of metabolic syndrome.

に比較して有意に尿 pH および尿中クエン酸排泄量が低下し, 尿中尿酸およびカルシウム排泄量が増加していた¹⁸⁾. さらに, 10週齢・雄 OLETF ラットにインスリン抵抗性改善剤であるビオグリタゾン (3 mg/kg/day あるいは 10 mg/kg/day) を4週間経口投与したところ, インスリン抵抗性の改善とともに尿 pH は対照に比べて有意に上昇していた ($p=0.07$, $p<0.01$). また, 尿中クエン酸排泄量についても有意差はないもののビオグリタゾン投与によって増加する傾向がみられた¹⁸⁾.

こうした動物実験のデータは, MetS では尿酸結石やシュウ酸カルシウム結石が形成されやすいという疫学研究や臨床研究の結果を支持するのみならず, インスリン抵抗性が MetS における尿路結石形成の鍵を担っていることを示唆している. 尿路結石形成過程には, われわれが検討してきた尿化学異常のみならず, オステオポンチンなどの高分子物質, 尿細管細胞への結晶付着, 細胞傷害, 腎組織における炎症なども関与することが知られている. 今後は, MetS における内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性がこうした結石形成における様々な過程に及ぼす影響についても検討する必要がある.

尿路結石予防の新しい考え方

上述のとおり, MetS 因子の重積は動脈硬化性疾患のみならず尿路結石症 (シュウ酸カルシウム結石および尿酸結石) のリスクファクターでもあると言える. しかしながら, 尿路結石症は短期的にみて直接生命に関わることの少ない疾患であり, また, 体外衝撃波碎石術やエンドウロロジーといった低侵襲手術の発展により容易に結石が除去できるようになったため, 患者のみならず医療従事者にも再発予防への関心が薄れていることが危惧される. 比較的若年層に多い尿路結石の発症をメタボリックシンドロームの警鐘と捉えることによって, 結石形成の原因を明らかにし改善しようという再発予防の重要性を患者および医療従事者が再認識する必要がある. 尿路結石症診療ガイドライン

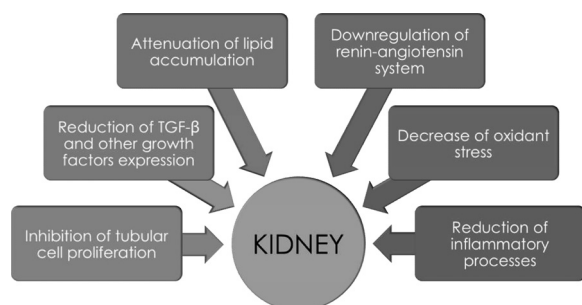


Fig. 5. Actions of thiazolidinediones possibly contributing to the attenuation of renal injury.

では、シュウ酸カルシウム結石の初発・単発例や再発・多発例でも血液生化学検査や24時間尿化学検査で異常が見られない場合には、飲水指導のみで経過観察することが推奨されている¹⁹⁾。しかしながら、こうした患者でも肥満やMetSがみられる場合には、腹囲測定などを指標としたMetSに対する生活・食事指導を行うことが結石の再発予防にも有用と思われる。

われわれの行った基礎実験からは、MetSの主たる病因であるインスリン抵抗性を改善することが結石予防に繋がることが示唆されている。ピオグリタゾンをはじめとするチアゾリジン誘導体(PPAR γ アゴニスト)には腎保護作用のあることが知られており、結石形成にも関与することが知られているTGF β 、レニン・アンジオテンシン系、酸化ストレス、炎症過程を抑制することが報告されている(Fig. 5)²⁰⁾。さらに、高脂血症治療薬であるフィブラート系薬剤(PPAR α アゴニスト)にはインスリン抵抗性改善によって酸性尿を是正する作用もあることが臨床的に確認されている²¹⁾。また、降圧剤であるアンジオテンシン受容体拮抗薬は動物実験においてシュウ酸カルシウム結石形成を強力に抑制することが報告されている²²⁾。こうしたMetSの種々の病態に対して用いられる薬剤は新たな尿路結石予防薬として応用できる可能性があり、今後の検討が期待される。

文 献

- Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, et al.: Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. *Urology* **71**: 209-213, 2008
- 井口正典: 上部尿路結石症の再発予防に対する食事指導の功罪. *臨泌* **55**: 293-304, 2001
- Taylor EN, Stampfer MJ and Curhan GC: Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* **293**: 255-462, 2005
- Taylor EN, Stampfer MJ and Curhan GC: Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* **68**: 1230-1235, 2005
- Madore F, Stampfer MJ, Rimm EB, et al.: Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am J Hypertens* **11**: 46-53, 1998
- Madore F, Stampfer MJ, Willett WC, et al.: Nephrolithiasis and risk of hypertension in women. *Am J Kidney Dis* **32**: 802-807, 1998
- West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, et al.: Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the national health and nutrition examination survey (NHANES III) 1994-1998. *Am J Kidney Dis* **51**: 741-747, 2008
- 射場昭典, 柑本康夫, 原 勲: 生活習慣病患者の尿路結石成分についての検討. *日尿路結石症会誌* **6**: 81-85, 2008
- Daudon M, Lacour B and Jungers P: Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* **34**: 193-199, 2006
- Daudon M, Traxer O, Conort P, et al.: Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol* **17**: 2026-2033, 2006
- Sakhae K: Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **17**: 304-309, 2008
- Bobulescu IA, Dubree M, Zhang J, et al.: Effect of renal lipid accumulation on proximal tubule Na⁺/H⁺ exchange and ammonium secretion. *Am J Physiol Renal Physiol* **249**: F1315-F1322, 2008
- Bobulescu IA, Dubree M, Zhang J, et al.: Reduction of renal triglyceride accumulation: effects on proximal tubule Na⁺/H⁺ exchange and urinary acidification. *Am J Physiol Renal Physiol* **297**: F1419-F1426, 2009
- Sarica K, Altay B and Erturhan S: Effect of being overweight on stone-forming risk factors. *Urology* **71**: 771-775, 2008
- Eisner BH, Porten SP, Bechis SK, et al.: Diabetic kidney stone formers excrete more oxalate and have lower urine pH than nondiabetic stone formers. *J Urol* **183**: 2244-2248, 2010
- Eisner BH, Porten SP, Bechis SK, et al.: Hypertension is associated with increased urinary calcium excretion in patients with nephrolithiasis. *J Urol* **183**: 576-579, 2010
- 岡本昌典, 重松 隆, 柑本康夫, ほか: メタボリックシンドロームラットにおける腎結石形成についての検討. *日尿路結石症会誌* **6**: 123-127, 2008
- Iba A, Kohjimoto Y, Mori T, et al.: Insulin resistance increases the risk of urinary stone formation in a rat model of metabolic syndrome. *BJU Int* (in press)
- 尿路結石症診療ガイドライン. 日本泌尿器科学会, 日本Endourology・ESWL学会, 日本尿路結石症学会編, 金原出版, 東京, 2002
- Sarafidis PA and Bakris GL: Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside. *Kidney Int* **70**: 1223-1233, 2006
- Takahashi S, Inokuchi T, Kobayashi T, et al.: Relationship between insulin resistance and low urinary pH in patients with gout, and effects of PPAR α

- agonists on urine pH. *Horm Metab Res* **39**: 511-514, 2007
- 22) Toblli JE, Ferder L, Stella I, et al: Effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade by losartan on tubulointerstitial lesions caused by hyperoxaluria. *J Urol* **168**: 1550-1555, 2002
- (Received on October 14, 2010)
(Accepted on October 18, 2010)