

尿路結石症の要因と予防策を考察

尿路結石症の治療は体外衝撃波砕石術や内視鏡手術の普及で容易になつたが、さらなる予防策の研究は不可欠である。札幌市で開かれた第101回日本泌尿器科学会(会長=北海道大学腎臓泌尿器科学分野・野々村克也教授)のシンポジウム「尿路結石症のリスクファクターと再発予防」(座長=千葉大学大学院泌尿器科学・市川智彦教授, 名古屋市立大学大学院腎・泌尿器科学分野・郡健二郎教授)では、尿路結石の発生に関わる要因と再発予防に向けたアプローチに関する最新の知見が報告された。

酸化ストレス・性ホルモンの関与から

尿路結石症には食生活や尿路感染症、長期臥床による尿路停滞などさまざまな要因がある。大阪労災病院泌尿器科の辻畑正雄部長は、結石形成につながる高シュウ酸血症と高カルシウム(Ca)血症、高尿酸血症の因子の中で、酸化ストレス(OS)と性ホルモン(SH)を中心に解説した。

結石形成の男女差に着目

OSは高血圧、糖尿病などの生活習慣病や慢性腎臓病に加え、尿路結石症にも関わりとされる。辻畑部長はOSによる結石の発生病機に、アポトーシスやなんらかの形成促進物が関連するとの仮説を立てた。結石形成ラットを用いた検討では、OSの主要マーカーである8-OHdGの尿中排泄量が増加している他、腎尿細管でアポトーシス陽性細胞や結晶形成が見られた。

次に小児の尿路結石発症頻度が低いことに着目し、10歳前後の男児と父親の尿蛋白を分析した。すると、父親では結石形成の細胞外基質であるオステオポンチンやCa結合蛋白質のカルグレニューリンBが強く発現しており、仮説を支持する結果が得られた。同部長は「結石形成にはア

ポトーシスや結晶モジュレータ、化学誘引物質が重要な役割を果たしている」との見解を示した。

尿路結石症は男性患者が多く、発症ピークの40歳代以降は減少するが、女性は50~70歳代までピークが続く。同部長はSHの変化と結石形成が関連しているとの見方を強め、ラットでシュウ酸Ca結石に対するSHの影響を検討した。すると、オスの精巣摘除群とエストロゲン(Est)投与群では結石形成が有意に減少し、メスのテストステロン(Tes)投与群では逆に増加することを確認した。

この結果から、男性ホルモンが結石形成の促進、女性ホルモンは抑制に作用すると考え、さらに尿中のシュウ酸排泄量を調べた。オス、メスともTes投与群で排泄量が最も多くなった一方、オスの精巣摘除群とEst投与群は対照群を下回り、仮説を裏付ける結果となった。

同部長は、結石形成におけるOSとSHの働きが明らかにされてきたことを踏まえ「結石患者を取り巻くさまざまな危険因子の解析に努め、個々の状態に適した尿路結石症の予防につなげたい」と話した。

シスチン結石・尿酸結石の成因と予防

シスチン結石は尿路結石症の約1%, 尿酸結石は約5%を占め、いずれもX線透過性を有し、薬剤溶出が可能など共通点が少なくない。千葉大学大学院泌尿器科学の坂本信一氏は、遺伝的要因に関わるシスチン結石と生活習慣病との関連が指摘される尿酸結石について解説した。

それぞれの成因から考える対策

シスチン尿症は、腎近位尿細管にあるシスチントランスポーターのrBAT(SLC3A1)またはBAT1(SLC7A9)の遺伝子異常が関係する。これらの遺伝子異常は常染色体劣性遺伝で、2002年のDelloらによる遺伝子型分類では、rBATホモまたはA、BAT1ホモはB、両方によるヘテロはABにタイプ分けされた。AとBの数が同等の欧州人に比べて日本人はBが大半を占めるが、うち約7割にBAT1に存在するP482Lの遺伝子

異常が認められる。

坂本氏らが同分類でシスチン結石患者92例の遺伝子型を検討すると、44例は分類できず、うち5例はrBATヘテロ、39例はBAT1ヘテロだった。そしてP482Lの遺伝子型異常は92例中66例に見られ、特にBAT1ヘテロ39例では32例に認められた。このことからシスチン結石を発症する日本人は、独自の遺伝子型や表現型を有することが示唆された。同氏はシスチン結石への対策として、早期発見には家族歴が有用で、2~2.5L/日の水分摂取が予防につながるとした他、アミノ酸代謝が盛んな10~20歳代では頻繁な結石モニタリングが重要であることも強調した。

尿酸結石は尿中pHに依存する溶解性を有し、尿のアルカリ化が最も重要な治療法になる。高尿酸血症や尿量の低下、酸性尿が原因に挙げられる。酸性尿は腎脂肪の蓄積やイン

スリン抵抗性の関連が指摘されており、同氏は「尿酸結石の成因は生活

メタボ対策が尿路結石の予防に有効

尿路結石症と生活習慣病の関連は以前から指摘されている。和歌山県立医科大学泌尿器科学の根本康夫准教授は、メタボリックシンドロームの合併因子が多いほど尿路結石の形成リスクが高まると報告。ラットを用いた実験などから、結石形成の予防に対しMetSを予防・改善させる取り組みが有効であることが示唆されたと述べた。

食事・運動療法で尿のpHが改善

根本准教授は、尿路結石全国疫学調査データベースで同シンドロームと尿路結石症の疫学的関連を検討し、生活習慣病がある患者ほど結石の再発や多発が見られることを確認した。

個々の生活習慣病と尿pHの関連については、肥満や動脈硬化性疾患、糖尿病、高尿酸血症では有意に酸性を示した。同シンドロームモデル(OLETF)ラットで尿化学検査の経時的変化を見ると、pHやクエン酸値がより低下し、逆に尿酸値やCa値は上昇していた。

再発予防に対する薬物療法の未来

尿路結石症の生涯罹患率は男性約15%、女性約4%で予防対策が急務となっているが、予防目的の投薬は対象患者の基準や効果が曖昧なため低調なのが実情である。名古屋市立大学大学院腎・泌尿器科学分野の安井孝周講師は、尿路結石症の関連疾患に対する薬物治療に結石形成の抑制効果を見出し、結石再発予防における薬物療法の未来を展望した。

合併症に応じた薬剤選択が可能に

安井講師は、まず尿路結石症の関連疾患に用いる薬剤の応用を試みた。結石形成の分子機構が動脈硬化の石灰化に似ている点に着目し、高Ca血症を伴う尿路結石症患者に動脈硬化治療薬のエイコサペンタエン酸(EPA)を投与したところ、尿中Ca排泄量の低下が認められた。結石の再発予防にEPAを長期投与すると、投与期間中は再発が有意に抑制されることも分かった。

骨密度と尿路結石症の関連を指摘する声もある。そこで同講師は、ラットに骨粗鬆症治療薬のビスホスホネート(BPs)を投与し、低下した腰椎骨密度の改善を確認した。また、BPsを高年齢女性の骨粗鬆症患者に投与するとCaやリンの尿中排泄量が低

習慣病との関わりも深いことから、再発は日常生活の改善で予防可能と思われる」との見解を示した。そして、予防には水分摂取や野菜、果物などアルカリ化食品の摂取、適度な運動なども重要と強調した。

同准教授は尿pHの酸化機序として、インスリン抵抗性による内因性酸産生の上昇や腎臓のアミノ酸産生低下、さらに腎臓の脂肪蓄積による腎Na⁺/H⁺exchanger3(NHE3)活性の低下が関連することを指摘。このうちインスリン抵抗性との関連に着目し、OLETFラットにピオグリタゾン投与して尿化学の経時的変化を観察したところ、pHの有意な改善が確認された。クエン酸値については有意差は見られなかったものの、同様の傾向にあることが分かった。

続いて結石形成に対する運動療法(FR)や食事療法(ET)の効果を同ラットで検討したところ、FRやETの施行群では尿中pHが改善され、クエン酸の尿中排泄量は増加した。シュウ酸Ca結石の形成リスクを示すAPインデックスも改善され、結石形成の予防に対する同シンドローム予防・改善策の有効性が示唆された。

以上から、同准教授は「メタボリックシンドロームの改善が尿酸結石やシュウ酸Ca結石の防止につながる」とまとめた。

下し、結石インデックスが改善することも明らかになった。

尿路結石症と肥満・糖尿病の関連も検討した。食欲を抑制するレプチン遺伝子に変異を来す肥満モデルマウスは尿路結石症になりやすいが、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンを投与すると結石形成が抑制された。糖尿病治療薬のピオグリタゾンを結石モデルラットに投与しても、結石形成の抑制が認められた。

さらに同講師は、結石形成初期にミトコンドリアが傷害されて崩壊することから、ミトコンドリア膜透過孔に注目した。膜内蛋白質の抑制薬を結石モデルマウスに投与し、ミトコンドリアの崩壊が抑制されることを確認。さらに結石形成初期のメカニズムを解明し、現在は分子標的治療薬の研究を進めている。また、尿路結石症では遺伝因子にさまざまな環境因子が重なることから、遺伝子多型を用いた結石形成リスク診断法の開発にも力を入れている。

以上から、同講師は「合併症によって、尿路結石症の予防が期待できる薬剤が選択できる。再発リスクを詳細に予測できるよう遺伝子解析も進め、予防対象者の明確な基準を確立したい」と述べた。