

〈総説〉

尿路結石症と臨床検査

山口 聡

A urolithiasis-related clinical laboratory investigation

Satoshi Yamaguchi

Summary Urolithiasis is frequently experienced as an emergency case in an out patient urological clinic. The main symptom is severe back, flank, and lower abdominal pain with hematuria. It can sometimes leads to a serious urinary tract infection. Consequently, the initial diagnosis and primary care are extremely important. On the other hand, urinary stone diseases have a high rate of recurrence. It is well known that many metabolic diseases, such as gout, hyperuricemia, and calcium metabolism disorder are strongly associated with urolithiasis. An elucidation of calculus diathesis is essential after stone removal. In the Japanese clinical guidelines for urinary stone treatment, blood tests (such as a complete blood cell count), C-reactive protein, blood chemistry data, and parathyroid hormone are indicated for an evaluation of urinary stones. Stone-component analysis and urinalysis are also important. A 24-hour urine collection is very useful for patients with recurrent stone episodes. Since urolithiasis is a multi-factorial disease, we have to evaluate these data comprehensively. The refore, a clinical laboratory investigation is mandatory for the proper diagnosis, treatment, and prevention of any recurrence of urinary stone disease.

Key words: Urolithiasis, Blood chemistry, Urinalysis, 24-hour urine collection, Stone recurrence

I. はじめに

腎臓、腎杯、腎盂、尿管、膀胱、尿道からなる尿路に結石が形成された状態を尿路結石症という。疼痛や血尿が主な症状であるが、尿管内に結石が嵌頓すると疝痛発作と呼ばれる激しい痛みを生じることが特徴である。尿路結石症の

治療として、かつては開腹手術が中心であったが、1980年代から、種々の内視鏡治療や体外衝撃波碎石術（ESWL）が行われるようになってきた。最近では、これらの低侵襲的治療によって、ほぼ全ての尿路結石が治療可能であり、多くの患者がその恩恵を受けている。しかし結石治療の簡素化に伴い、一部には「尿路結石が形

北海道社会事業協会富良野病院 泌尿器科
尿路結石治療センター
〒076-8765 富良野市住吉町1-30

Department of Urology and Urinary Stone Medical
Center, Hokkaido Social Welfare Association Furano
Hospital,
1-30 Sumiyoshi-cho, Furano, Hokkaido 076-8765, Japan

成されれば壊せばよい」などとした風潮を呼び、安易に取り扱われることも懸念される。

尿路結石症は、日常、最も多く経験される泌尿器科救急疾患の一つであり、疼痛や血尿のみならず、ときに重症感染症の契機ともなることから、その初期診断や初期治療は極めて重要である。一方、尿路結石症は再発しやすい疾患であり、腎結石においてその再発率は治療後3年間で30%、5年間で45%、10年間で60%とも報告されている¹⁾。またESWL施行後の結石再発率は高く²⁾、代謝疾患に起因することも多いため、結石素因の解明が必須である。尿路結石症の再発予防の観点からは、種々の臨床検査が非常に重要であり、本稿では、尿路結石症の初期診断や再発防止に関わる臨床検査について、関連する病態も踏まえて解説したい。

II. 尿路結石症の疫学

尿路結石症は、その発生部位により、上部尿路結石（腎結石、尿管結石）と下部尿路結石（膀胱結石、尿道結石）と大きく2つに区分される。1950年頃までは、上部尿路結石と下部尿路結石はほぼ同数であったが、その後、上部尿路結石が徐々に増加し、最近では上部尿路結石が約96%を占めている³⁾。性別比率は、1935年では男女比が約7:1であったが、その後、徐々に女性患者が増え、1965年頃からは、ほぼ2.4:1に固定している³⁾。2005年の全国疫学調査⁴⁾では、上部尿路結石の年間罹患率は、人口10万人対134人（男性192人、女性79人）であり、1965年の約3倍に増加している。生涯罹患率は、男性では4.3%（1965年）から15.1%、女性では1.8%（1965年）から6.8%へと変化した。つまり、2005年には、男性7人に1人が、女性15人に1人が、生涯に一度は上部尿路結石症に罹患するものと推定される。年齢別に見ると、上部尿路結石は、男性では40歳代に、女性では50歳代にピークを認めている。

結石成分は、上部尿路結石では、男女ともカルシウム含有結石が90%以上を占めるが、下部尿路結石では、カルシウム含有結石の比率が下がり、男性は感染結石（リン酸マグネシウムアンモニウム結石など）と尿酸結石が、女性は感染結石の割合が多くなっている³⁾。

III. 尿路結石の形成過程

尿路結石は、無機成分（晶質）と有機成分（基質またはマトリックス）から構成されている。無機成分の主な化学組成は、シュウ酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸マグネシウムアンモニウム、尿酸、シスチンである。基質は、これらの結晶成分を結びつけ、最終的に結石を形成するのに重要な働きをしている。尿路結石の形成過程として、腎尿細管内や腎乳頭部において、これらの無機成分が飽和状態を越えると結晶核が作られる。次いで、その結晶が成長、やがて凝集し、腎上皮細胞に付着、そして種々の有機成分を取り込んで結石化（固化）するものと考えられている（図1）。実際に摘出した結石を示すが、腎、尿管結石は一般に表面がざらざらしており、しばしばキラキラと輝く小さな結晶が肉眼的にも確認される（図2）。それに対し膀胱結石は、可動範囲が広く、複数の結石が互いに擦れあうなどして自然に研磨され、表面平滑な卵型を示すことが多い（図2）。尿路結石形成の促進因子としては、尿量減少、カルシウム、尿酸やシュウ酸などが、抑制因子としては、クエン酸やマグネシウムなどが挙げられる。一般の臨床検査において重要な項目は、尿中、あるいは血中におけるこれらの物質の測定と、尿路結石の無機成分の分析である。

IV. 尿路結石症の初期診断における重要な臨床検査

疼痛や血尿を訴えて来院した患者に対し、初期治療をおこないつつ、それが本当に尿路結石による症状なのか、結石の存在部位はどこかなどの確定診断を速やかにくださる必要がある。尿路結石症の診断には、問診による病歴の聴取、理学的所見、画像診断のほか、臨床検査としては、尿検査や血液検査が重要である。もちろん、疼痛発作など疼痛が著しい場合は、対症療法として疼痛管理が優先され、並行してこれらの検査が行われる。なお、詳細な手順については、尿路結石症診療ガイドライン⁵⁾が参考となる。ガイドラインでは、診療方針として、医学的、経済的に十分に妥当性があり、他に選択の余地はほとんどなく強く推奨されるものを“標準”、医学的、経済的に妥当性があり、推奨されるも

のを“指針”、医学的、経済的有用性が証明されていないが、選択されうるものを“選択肢”としている。尿路結石症の初期評価としての臨床検査法は、“指針”として、末梢血液検査、および、CRP、血液生化学（クレアチニン、尿酸、カルシウム、リン）が示されている。

1. 尿検査

肉眼的血尿が認められなくても、尿路結石症の多くでは顕微鏡的血尿が観察される。救急外来では、試験紙による尿潜血反応のみで血尿の

判定がなされることが多いが、疑陽性も少なく、正確には尿沈渣による赤血球の存在確認が必要である。

血尿は、尿路結石で尿路粘膜が損傷されることにより生じる。出血量が多ければ肉眼的血尿となり、少なれば顕微鏡的血尿となる。健康診断等で尿潜血反応陽性を指摘され、偶然、尿路結石が発見されることもまれではない。

一般に、疝痛発作とともに血尿が出現した場合、尿路結石症が強く疑われる。しかし、結石が尿管を完全に閉塞しているときは、血尿が認

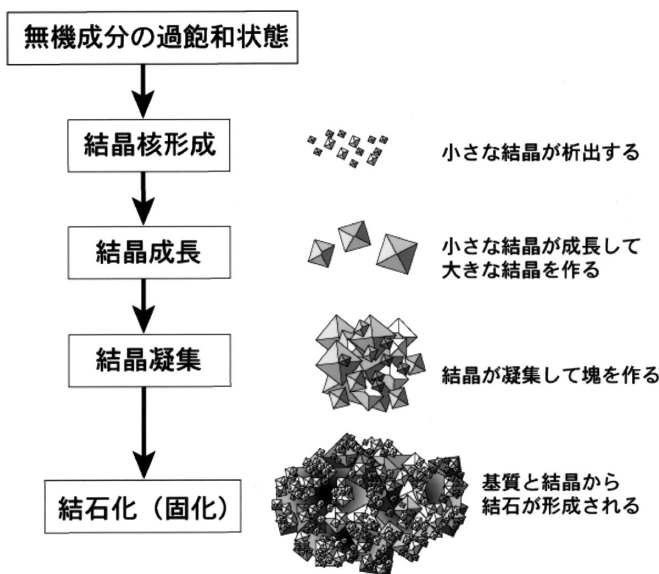


図1 尿路結石の形成過程の概要

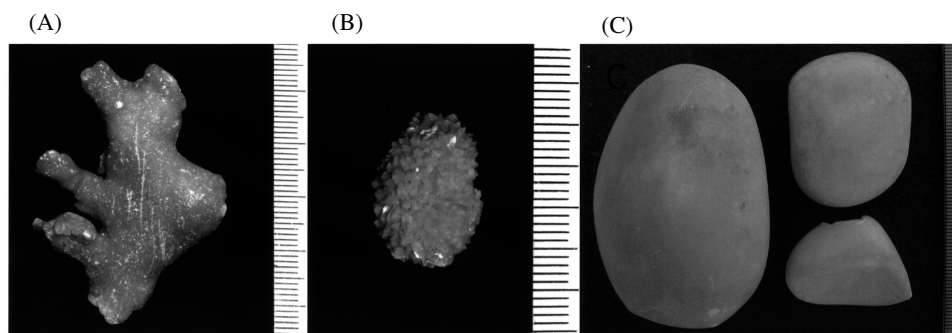


図2 開放（開腹）手術によって摘出された結石
 (A)：サンゴ状結石（シスチン結石）、(B)：尿管結石（シュウ酸カルシウム結石）、
 (C)：膀胱結石（リン酸マグネシウムアンモニウム結石）

められないこともある。また、尿路感染症が合併すると膿尿や細菌尿が認められる。これらの症状は、腎盂尿管腫瘍などの尿路悪性腫瘍でも認めることがあり、尿路結石症であるとの先入観を持たないことも必要である。結石成因を調べる目的では、後述する尿pHや尿中結晶形態も重要である。

2. 血液検査

炎症所見の把握、総腎機能の評価、他疾患との鑑別のために、並行しておこなわれることが多い。尿路結石症診療ガイドライン⁹⁾では、尿路結石症の初期評価には、末梢血液検査、CRP、クレアチニン、尿酸、カルシウムおよびリンが必須の検査項目となっている。

1) 末梢血液検査

尿路結石症の疼痛時は、白血球の増多はあったとしても軽度のことが多い。発熱を伴う、 $10,000/\text{mm}^3$ を超える増多は、腎盂腎炎などの尿路感染症の発症が疑われる。ただし、虫垂炎、胆嚢炎、憩室炎などの腹部臓器の炎症性疾患との鑑別診断は必須である。

2) CRP

末梢血液検査の白血球増多とともに、尿路結石に伴う炎症反応として重要である。腎盂腎炎などの有熱性尿路感染症の合併の可能性が高いが、特に高齢者の場合は、肺炎や腹部臓器の炎症性疾患の関与も稀ではなく、注意を要する。

3) クレアチニン

総腎機能評価として、重要である。両側性の尿路結石や単腎に発生した尿管結石などでは、短期間に腎後性腎不全に発展するため、早急に尿路閉塞の解除が必要である。また、基盤に腎機能低下が存在する場合、ヨード造影剤使用の可否を決定する上でも有用である。

4) 尿酸

尿酸結石は放射線（X線）陰性結石（X線撮影で写りにくい）であり、その診断に役立つことがある。高尿酸血症は尿酸結石のみならず、カルシウム含有結石の危険因子であることから、尿酸代謝異常の存在を知ることは、後の結石再発予防につながる。

5) カルシウム、リン

カルシウム代謝異常やリン代謝異常は、最も頻度の高いカルシウム含有結石の成因と密接な

関連がある。あらかじめ、これらの異常を把握しておけば、後の再発防止対策にきわめて有用である。

*尿路感染症～腎盂腎炎や敗血症に伴う結石

尿路結石自体が、尿流停滞を誘発させ、しばしば尿路感染症の原因となる。結石の尿路閉塞が長期間に及ぶと、やがて水腎症から腎盂腎炎を併発し、疼痛とともに発熱がみられる。尿路結石症の治療の中で、腎盂腎炎を伴う尿路結石は、最も重症度が高く、迅速な対応が要求される⁶⁾。糖尿病などの基礎疾患を有する場合は感染が重篤化し、菌血症や敗血症に進行しやすく、特に注意が必要である。このような重症例では、しばしば集学的治療に移行するため、施行される臨床検査も多岐に渡り、その役割はきわめて重要である。

尿路結石症の初期診断において、膿尿や細菌尿が合併し、肋骨脊柱角部（叩打）痛に発熱（ 38°C 以上）を伴うものは腎盂腎炎を併発している可能性が高い。血液検査では、白血球数とCRPの上昇、腎機能と電解質バランス（尿素窒素、クレアチニン、カリウム）に注目し、尿細菌培養は、抗菌薬使用前に必ず施行する。

重症感染症では容易に敗血症に移行するため、血液培養を施行した上で、血中エンドトキシン値を測定し、全身性炎症反応症候群（systemic inflammatory response syndrome; SIRS）の有無を判定する。SIRSは、①体温： 38°C を超えるか、 36°C 未満、②心拍数：90回/分以上、③呼吸数：20回/分を超えるか、 PaCO_2 が32 mmHg未満、④白血球数が $12,000/\text{mm}^3$ を超えるか、 $4,000/\text{mm}^3$ 未満のうち2項目以上を満たすものと定義されている⁷⁾。敗血症性ショックに陥ると、呼吸状態や循環動態が極めて不安定となり、播種性血管内凝固症候群（DIC）を合併、やがて多臓器不全に至るため、集中管理が必要である。この際、血液凝固系の検査は欠かすことは出来ない。

選択すべき抗菌薬は、尿細菌培養の薬剤感受性結果が間に合わないことがほとんどであり、実際には推定起炎菌に対しての治療（エンピリック治療）が先行される。結石性腎盂腎炎で最も多く検出されるのは大腸菌であり^{8,9)}、耐性菌出現の可能性を考えると、第三、第四世代セフェム系やカルバペネム系注射薬の投与が必要で

生 物 試 料 分 析

表1 尿路結石症の再発に対する診断に必要な臨床検査と診療方針の区分

標準	基本項目 血液生化学的検査 一般尿検査 24時間尿化学検査	結石成分分析 血清クレアチニン、カルシウム、尿酸 定性反応（蛋白、糖、pH）、尿沈渣 尿中クレアチニン、カルシウム、尿酸、尿量
指針	24時間尿化学検査	尿中シュウ酸、クエン酸
選択肢	血液生化学的検査 一般尿検査 24時間尿化学検査	血清アルブミン、カリウム、リン、PTH 尿pH測定（精密、複数回）、シスチン定性反応、尿細菌培養 尿中マグネシウム、カリウム、ナトリウム、リン、アミノ酸
標準：医学的、経済的に十分に妥当性があり、強く推奨される診療方針 指針：医学的、経済的に妥当性があり、推奨される診療方針 選択肢：医学的、経済的有用性が証明されていないが、選択されうる診療方針		

表2 結石成分分析の結果から推定される病態や疾患

シュウ酸カルシウム	高カルシウム尿[症]、高シュウ酸尿[症]、高尿酸尿、低クエン酸尿、低マグネシウム尿
リン酸（水素）カルシウム	高カルシウム尿[症]、低クエン酸尿、腎尿管性アシドーシス（type I）、副甲状腺機能亢進症
尿酸	高尿酸血症、高尿酸尿、痛風、尿酸排泄剤の使用
リン酸マグネシウムアンモニウム	尿路感染症
カーボネートアパタイト	尿路感染症
シスチン	シスチン尿症
2,8-dihydroxyadenine	adenine phosphoribosyltransferase欠損症
キサントシン	キサントシン尿症

表3 代表的な尿路結石の成分（鉱物名）

1 シュウ酸塩	シュウ酸カルシウム1水和物（Whewellite） シュウ酸カルシウム2水和物（Weddellite）
2 リン酸塩	ヒドロキシアパタイト（Hydroxyapatite） リン酸（水素）カルシウム（Brushite） リン酸マグネシウムアンモニウム（Struvite） カーボネートアパタイト（Carbonate-apatite）
3 プリン体	尿酸 2,8-デヒドロキシアデニン キサントシン
4 その他	シスチン

ある。エンドトキシン血症から敗血症性ショックへの進展があれば、救命のため、緊急血液浄化法としてエンドトキシン吸着療法を考慮する必要があるのである⁹⁾。

V. 尿路結石症の再発予防における重要な臨床検査

尿路結石症の初期診断とは異なり、尿路結石症の再発予防に関わる臨床検査は、治療対象と

なった尿路結石が十分に処置された後に考慮される。実際には、尿路結石の治療と平行して既にいくつかは施行されていると思われる。

尿路結石症の治療は、ESWLや各種尿路内視鏡により低侵襲的におこなわれるようになったものの、ESWL施行後の結石再発率は、ESWLが施行されていなかった時期よりも逆に高くなっている。また、ESWLの長期的な合併症として腎機能障害や高血圧などが考えられ、尿路結石の再発のたび、ESWLをいたずらに繰り返し施行することは避けるべきである。したがって、尿路結石が治療、除去された後は、その成因を精査し、適切な再発予防を試みる必要がある。

どのような結石やどのような患者の状態が再発を招きやすく、それに対してどのような対応をなすべきかを十分に認識することが再発に対する診断の重要点である。これらを明らかにする臨床検査として、前者に対しては結石成分分析が、後者に対しては血液生化学検査、一般尿検査、24時間尿生化学検査が挙げられる(表1)。

1. 結石成分分析

尿路結石成分からは、しばしばその原因となる病態の推定が可能であるため、特に、重要と考えられる(表2)。結石成分分析とともに、結石形成に深くかかわっているシュウ酸、尿酸、カルシウムなどの尿中動態や血中動態を知るこ

とにより、種々の原因が推定しやすくなり、個々の患者に対する再発予防プログラムの精度が飛躍的に増す。

ただし、尿路結石症の治療法が進歩した故の問題点として、結石サンプルを入手しにくくなったことが挙げられる。以前は、自然排石や開腹手術により、原因結石の分析は比較的容易であったが、ESWLにより多くの尿路結石が治療される昨今では、碎石片が非常に小さく、いつ排出するかが不明確である。加えて、医師側も治療の簡素化に伴い、結石を回収する熱意に欠ける傾向にあるため、さらに碎石片が得にくいという背景もある。われわれは、外来通院時においては結石採取器具(図3)を用いて、可能な限り碎石片を回収している。

結石成分分析(表3)は、主にX線回折法と赤外分光分析法により行われる¹⁰⁾。X線回折法では、粉末化した結石のサンプルにX線を照射し、X線の回折が発生する角度と回折強度を測定し、これらを既知物質のデータベースと照合することで結石成分を同定する。赤外分光分析法では、結石の粉末試料に赤外線を照射し、透過光を分光して得られる赤外線吸収スペクトルから結石成分を同定する。両者ともほとんどの種類の結石成分の分析が可能であるが、詳細な解析では一長一短がある。X線回折法では、特にシュウ酸カルシウムの一水和物(whewellite)と二水和物(wheddellite)の同定が正確に行われるが、

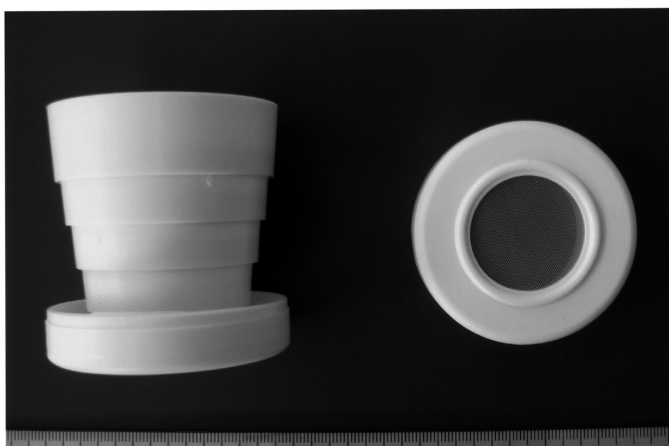


図3 結石採取器具 (Stone Screen™) ; 底部が細かいメッシュとなっており、尿を注ぐと小碎石片でも採取が可能である。蛇腹様構造のため、携帯も容易である。

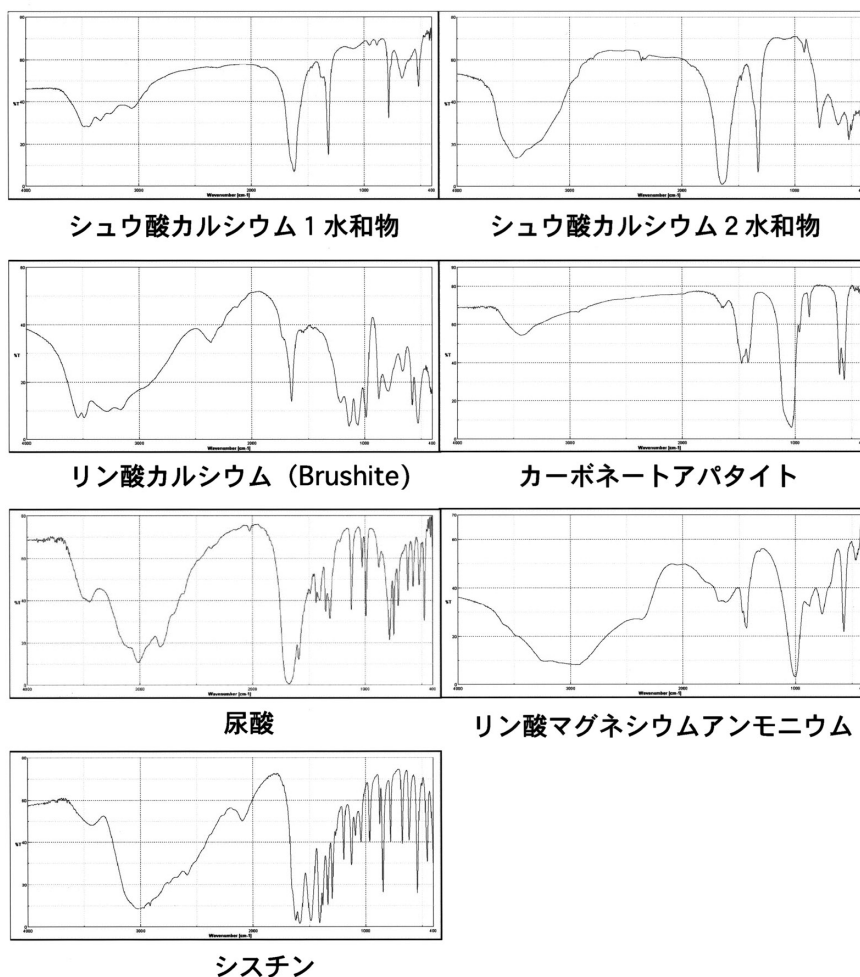


図4 代表的な尿路結石の赤外分析波形パターン

ヒドロキシアパタイトとカーボネートアパタイトの判別は困難である。赤外分光分析法では、ヒドロキシアパタイトとリン酸水素カルシウム (brushite) の区別なくリン酸カルシウムと報告されたり、カーボネートアパタイトが誤って炭酸カルシウムと報告されたりすることに留意する。また、シュウ酸カルシウム一水和物 (whewellite) と二水和物 (wheddellite) の区分は、しばしば困難である。

本邦では、比較的安価で、感度や精度に優れ、データ処理が容易なフーリエ変換赤外分光光度計による分析が主流である。主要な尿路結石成分の実際の分析結果を図4に示す。それぞれ特

徴的な波形パターンを有しており、その吸収帯の比較によって、構成成分が判明する。2種類以上の成分が含まれる結石については、成分比率を求めることも可能であるが、結石のごく一部の分析結果にすぎないので、あくまでも参考程度にとどめるべきである。

通常、診断が困難とされる疾患が、結石成分分析のみで診断が確定することがありきわめて意義深い(表2)。例えば、分析結果がシスチンであればシスチン尿症、2,8-dihydroxyadenineであれば、adenine phosphoribosyltransferase欠損症、キサンチンであればキサンチン尿症と確定される。また、結石に尿酸が含まれれば、高尿

酸血症や高尿酸尿の存在が、リン酸マグネシウムアンモニウムが含まれれば、尿路感染症の存在が、リン酸水素カルシウム (brushite) が主成分であれば、腎尿細管性アシドーシス (type 1) の存在を疑う根拠となる。

2. 血液検査

結石成因を知るためには、血液生化学的検査では、血清クレアチニン、カルシウム、尿酸が重要である。クレアチニンは腎機能の評価、カルシウムはカルシウム代謝に関わる病態の把握、尿酸は痛風や高尿酸血症の把握がそれぞれの目的である。また、アルブミンは補正カルシウム値を算出する際に必要なパラメータとなる¹¹⁾。疾患に特異的な検査として、副甲状腺ホルモン (PTH) は原発性副甲状腺機能亢進症、低カリウム血症は腎尿細管アシドーシスの診断に有用である¹²⁾。

PTHの測定系としては、C-PTH、高感度PTH、Intact PTH、whole PTHなどがあるが、Intact PTHの有用性が最も高く、次いで、whole PTH、高感度PTHである¹¹⁾。C-PTHは、原発性副甲状腺機能亢進症の診断にはほとんど有効ではない。

3. 尿検査

尿路結石症の再発予防においても、尿検査は基本的かつ重要な検査であり、まずは、試験紙による定性反応 (蛋白、糖、pH) を行い、尿沈渣で確認することが基本となる。

1) 尿pH

尿pHは、尿路結石症の原因推定および治療に重要な役割を担っており、特に、酸性尿 (pH 6.0未満) とアルカリ尿 (pH 7.5を越える) に留意する必要がある。酸性尿は、尿酸代謝異常 (尿酸結石) やシスチン尿症 (シスチン結石) の特徴であり、アルカリ尿の持続があれば、尿素分解菌による尿路感染症や遠位型 (type I) 腎尿細管性アシドーシスや存在が推定可能である。後述する析出した結晶成分も、尿pHに大きく影響される。これらの結石については、食事指導や薬物療法などにより、尿pHを中性近くにシフトさせることで、結石溶解や結石再発予防に応用できる可能性がある。しかし、尿pHは変動しやすく¹³⁾、これらの診断のためには、尿pHを精密に複数回検討することが望ましい。

① 尿酸代謝異常

痛風や高尿酸血症から形成される尿酸結石が代表的であり、その主な成因は尿pHの低下と尿中尿酸排泄量の増加である。尿中において尿酸は、非イオン化尿酸とイオン化尿酸の形で存在し、pHによっておのおの異なる溶解度を呈するため複雑である (図5)¹⁴⁾。酸性では非イオン化尿酸が、アルカリ性ではイオン化尿酸が多いが、特に酸性尿では溶解度が急速に低下し、尿酸結晶が析出しやすくなり、尿酸結石形成の契機となる。

② シスチン尿症

尿路結石の1-2%を占める常染色体劣性遺伝

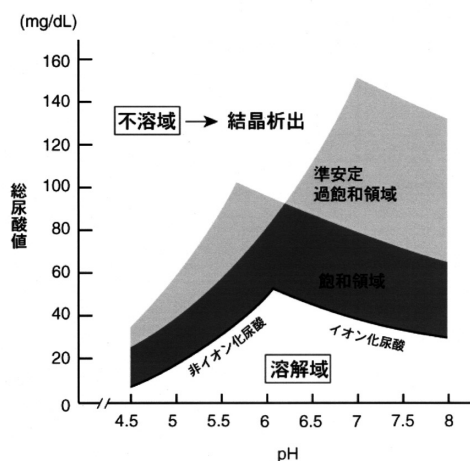


図5 総尿酸溶解度曲線

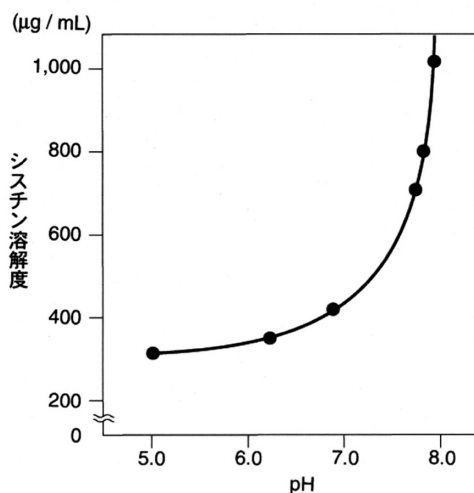


図6 シスチンの溶解度とpHの関係

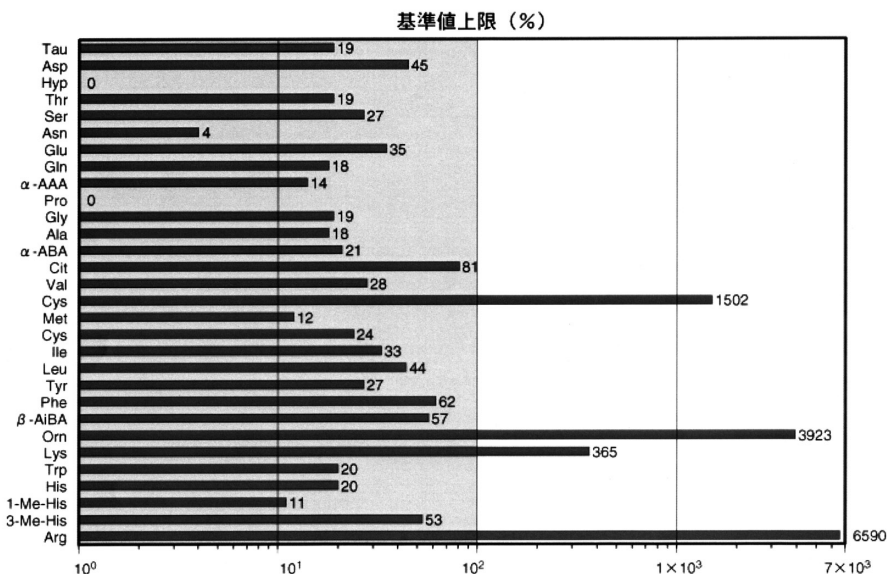


図7 シスチン尿症での尿中アミノ酸定量分析の結果～各アミノ酸の基準値上限に対する百分率
シスチン、オルニチン、リジン、アルギニンの尿中排泄量が著しく増加していることがわかる。

の先天性アミノ酸代謝異常である。本症では、シスチン、オルニチン、リジン、アルギニンのアミノ酸輸送異常により、これらのアミノ酸が尿中に多量に排泄されるが、そのうちシスチンが難溶性のため、尿路結石を形成する。シスチンの溶解度は尿pHに強く依存し、酸性尿下では極めて溶解しにくいことが知られている(図6)¹⁵⁾。したがって、尿の適度なアルカリ化は、シスチンの溶解度を増すため、シスチン結石の治療や予防にきわめて有効である。かつては、シスチン尿症診断薬としてウロシスチン®などの簡易判定法が存在していたが、現在は、尿中アミノ酸分析法によってかわられている。尿中アミノ酸定量では、シスチンや他のアミノ酸(オルニチン、リジン、アルギニン)の異常排泄を知ることが出来る(図7)。

③ 尿路感染症

Proteus属やKlebsiella属などの尿素分解酵素(ウレアーゼ)を有する細菌が尿路感染をおこすと尿中の尿素からアンモニアが生成され、尿はアルカリ化する。その結果、アルカリに不溶性リン酸塩が析出し、アンモニアやマグネシウムと結合して、リン酸マグネシウムアンモニウム結石が形成される(図8)。尿路通過障害や神経因性膀胱などの基礎疾患があると、慢性的

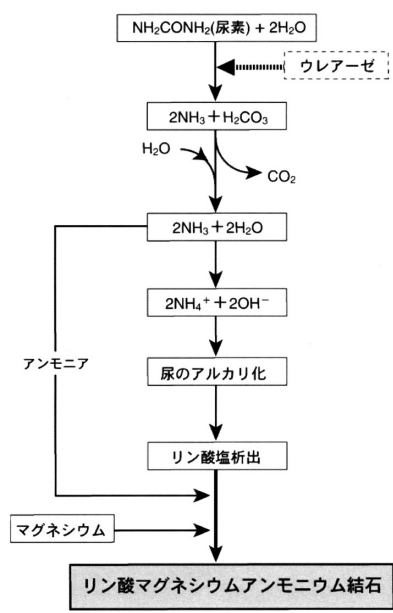


図8 リン酸マグネシウムアンモニウム結石(感染性結石)の形成機序

な尿路感染をきたしやすく、この結石が形成されやすい。

④ 腎尿管性アシドーシス

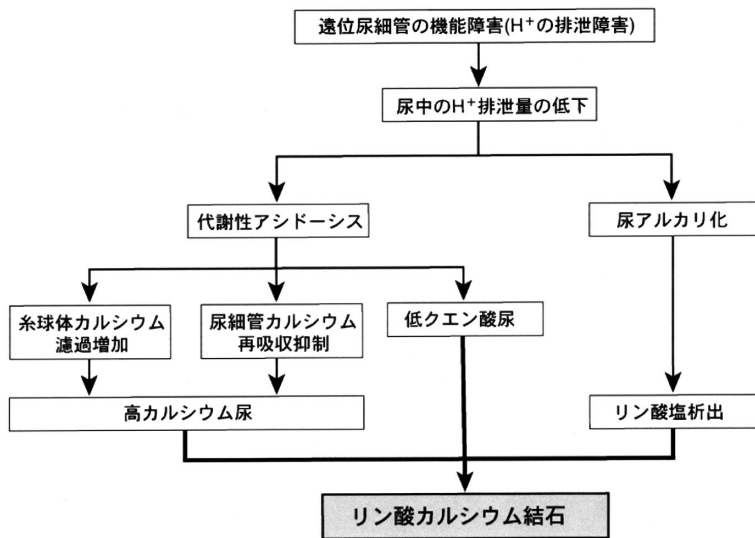


図9 遠位型(Type 1)腎尿細管性アシドーシスにおける尿路結石発生の機序

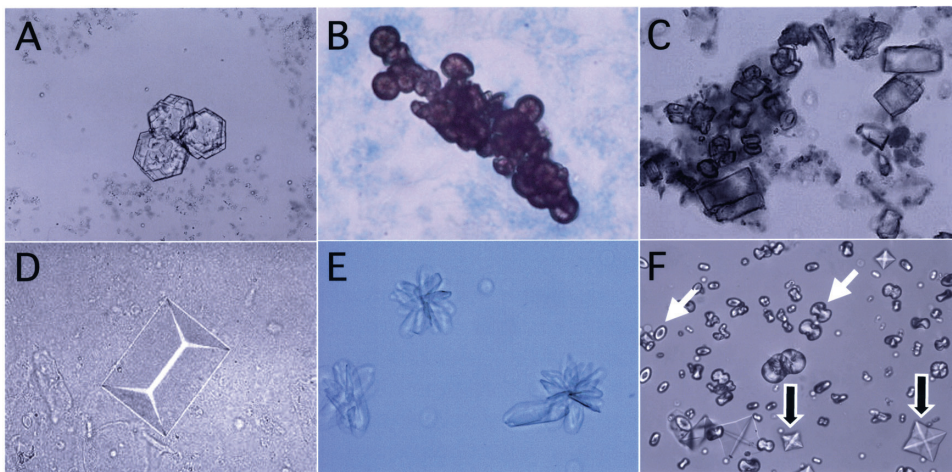


図10 尿沈渣における特徴的な結晶形態

A：シスチン結晶（六角形、ベンゼン環状）、B：2,8-dihydroxyadenine (DHA)、C：尿酸結晶（不規則板状）、D：リン酸マグネシウムアンモニウム結晶（棺蓋状）、E：リン酸カルシウム（無構造、針状、板状）、F：シュウ酸カルシウム結晶、1水合物（アレイ形、卵円形；白矢印）、2水合物（正八面体；黒矢印）。

遠位尿細管でのH⁺排泄障害を示す遠位型 (type I) 腎尿細管性アシドーシスにおいて、リン酸カルシウム結石の形成がみられる。その原因は、高カルシウム尿、低クエン酸尿とそれにとまう尿アルカリ化である。高カルシウム尿は、カルシウムの糸球体濾過量の増加と尿細管の再吸収抑制によって生じ、低クエン酸尿は、

アシドーシスを補正するためのクエン酸再吸収の増加と尿細管でのクエン酸輸送障害が原因と考えられている。また、酸排泄障害のため、尿pHは上昇し、リン酸塩が析出しやすい環境となる。これらが複合し、最終的にリン酸カルシウム結石が形成される (図9)。その結石の特徴は、両側腎に多発性に小結石がみられることで、

表4 24時間尿化学検査のうち主なものの基準値

1 尿路結石の促進因子	
カルシウム	4.0 mg/kg/day未満
尿酸	750 mg/day未満 (女性)、800 mg/day未満 (男性)
シュウ酸	45 mg/day未満
2 尿路結石の抑制因子	
マグネシウム	75 mg/day以上
クエン酸	320 mg/day以上
3 その他	
クレアチニン	15-20 mg/kg (女性)、20-25 mg/kg (男性)
尿量	2000 ml/day以上

原因疾患として、シェーグレン症候群やSLEなどの自己免疫疾患や海綿腎などが挙げられる。尿路結石に加えて、アルカリ尿や低カリウム血症（H⁺排泄障害の代償として尿中カリウム排泄量が増加するため生じる）があれば本症を疑い、血液ガス分析と塩化アンモニウム負荷試験をおこなう。

2) 尿沈渣（結晶成分）

前述した血尿、膿尿や細菌尿のほか、尿沈渣における結晶成分も尿路結石症の診断や治療に重要である（図10）。六角形（ベンゼン環状）の結晶を見いだした場合には、シスチン尿症（シスチン結石）とほぼ断定される。黄褐色・円形、車軸状の結晶は、2,8-dihydroxyadenine結石の存在が疑われる。酸性尿下で、黄褐色調の不規則板状結晶を見たときは、尿酸結石、高尿酸血症や高尿酸尿の存在が示唆される。アルカリ尿と膿尿の存在下で、棺蓋状の結晶を見た場合は、リン酸マグネシウムアンモニウム結石（感染性結石）を念頭に置く。無構造、針状や板状の結晶は、リン酸カルシウム結石に特徴的であり、シュウ酸カルシウム結晶は、1水和物ではアレイ形や卵円形を、2水和物では正八面体を呈する。しかし、特にシュウ酸カルシウム二水和物は、健常人でもその結晶がしばしば尿中に見られるため、必ずしもシュウ酸カルシウム結石の存在を示唆する所見ではない。結石以外の病態で外来受診している患者であっても、尿中にこれらの結晶が観察された場合は、尿路結石の有無について画像診断による精査を考慮する。

4. 24時間尿化学検査

①意義と検査法

24時間蓄尿による尿化学検査は、尿路結石症の初期診断には適用されないが、その原因精査や再発予防のためには極めて重要な位置を占めている。必要な測定項目は、クレアチニン、カルシウム、尿酸、シュウ酸、クエン酸、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、リン、尿量（10項目）であり、シスチン尿症が疑われるときは、アミノ酸分析（定量）を加える。そのうち、再発防止対策上、特に重要なものは、カルシウム、尿酸、シュウ酸、クエン酸、マグネシウム、尿量（6項目）である。

尿中において、結石形成に関する促進因子の排泄過剰や抑制因子の排泄減少は、結石再発の危険因子となる。上記項目のうち、結石形成を促進する因子はカルシウム、尿酸、およびシュウ酸である。一方、結石形成を抑制する因子はクエン酸であり、マグネシウム（感染性結石を除く）もその一つと考えられている。クレアチニンは、尿中に一定量排泄されるため、ときに各パラメータの補正に有用であり、また、腎機能評価や24時間蓄尿が正確に行われたかを知る指標となる。尿量も同様に重要な因子であり、例えば24時間尿量の減少により、結石発生の危険度が増すことが知られている¹⁶⁾。表4には、これらの基準値を示す。

シュウ酸とクエン酸については、残念ながら未だ保険適用にないため、一般には測定しにくいと思われるが、尿路結石症診療ガイドラインにおいて“指針”として取り扱われ⁹⁾、その後のガイドラインの適正評価研究によっても尿路結

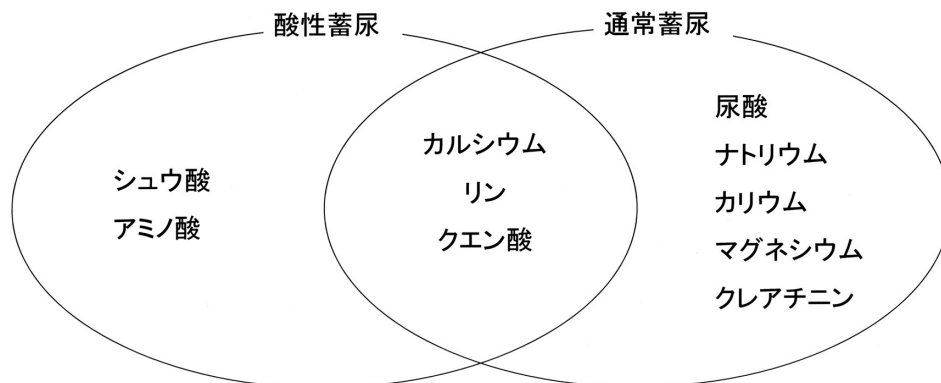


図11 24時間蓄尿法（酸性蓄尿と通常蓄尿）：正確には、目的の物質により、異なる条件での測定が必要である。酸性物質としては、例えば6N塩酸（尿100 mlに対し、塩酸1 mlを目安として）を添加する。

石症の再発に対する診断での有用性が再確認された¹⁷⁾。

蓄尿方法には、酸性蓄尿と通常蓄尿があり、基本的には冷所保存（可能であれば遮光）が勧められる。酸性蓄尿はシュウ酸とアミノ酸分析（定量）には必須であるが、他の物質の測定においては、冷所保存であれば通常蓄尿でも構わない（図11）。酸性蓄尿は、測定物質の安定化およびアスコルビン酸からシュウ酸への代謝阻害が目的である¹⁸⁾。また、通常蓄尿では、細菌増殖や臭気発生を抑制するためにアジ化ナトリウムなどの防腐剤が添加されることもある¹⁹⁾。酸性尿のため尿酸が析出する場合は、水酸化ナトリウムで溶解させることが必要である¹⁸⁾。

ただし、両者を試みる場合、通常2日間を要し、医療側と患者側ともに負担のかかる検査法であることは否定できない。われわれは、これらの作業を簡素化すべく、主に入院患者を対象として、図12のような均等分離型蓄尿装置を使用している²⁰⁾。本装置の原理は極めて簡単で、採尿のたび、尿を上部の分離カラムに注ぐことで、尿が均等に2分割され、それぞれの貯尿袋に蓄尿される。一方に適当量の塩酸を混入することで、酸性蓄尿と通常蓄尿を一日で遂行できる。貯尿袋は、一般に市販されているものを装着でき、この装置全体を冷蔵庫内に置くことで、冷所、遮光下での蓄尿が可能である。また、分離カラム内には、金属網が装着可能であり、ESWL後などの碎石片の採取にも役立つ。

24時間蓄尿は、日常生活と著しく異なる条件

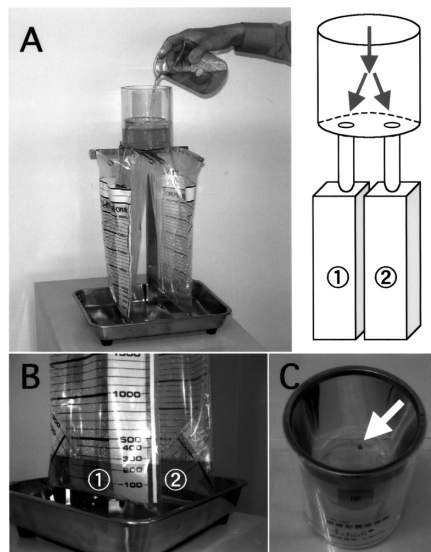


図12 均等分離型蓄尿装置

- A；尿を分離カラムに注ぐと、貯尿袋①②に2分割される。
- B；貯尿袋内に均等に分離される。一方に塩酸を混入しておくことで酸性蓄尿が可能。
- C；分離カラムに金属網を装着すると碎石片採取が可能。（矢印；自然排石した結石）。

下での蓄尿（激しい運動、飲酒、極端な食事内容など）やESWLなどの治療直後や血尿・尿路感染が著しいときの検査は避けるべきである。また、尿化学検査値は安静度や食事などの影響

生物試料分析

外来患者様・担当Drへのコメントシート 印刷

24時間蓄尿の生化学検査の結果を報告させていただきます。
検査結果につきましてはコメントを加えておりますので、ご参考にしていただけましたら幸いです。
今後ともどうぞ宜しくお願い致します。
(旭川医科大学泌尿器科/富良野協会病院泌尿器科・尿路結石治療センター)

検査日: 200 報告日: 200

BMI: 26.0 BMI = $\frac{\text{体重kg}}{(\text{身長cm}/100)^2} = \frac{96 \text{ kg}}{(182 \text{ cm} / 100)^2}$

24時間蓄尿量: 1880 mL

尿酸蓄尿量: 940 mL 尿酸尿pH: 1.86
通常蓄尿量: 940 mL 尿pH: 5.72
spot pH: 6.18

検査測定値 (24時間尿) (スポット尿)

24時間尿中の成分量	検査測定値 (24時間尿)	(スポット尿)
クエン酸	346 (mg) 260mg/日以上	184 171 (mg/L)
クレアチニン	2211 (mg) 15-20mg/kg/日(女性) 20-25mg/kg/日(男性)	117.61 66.90 (mg/dL)
尿酸	901 (mg) 750mg/日未満(女性) 800mg/日未満(男性)	47.9 48.1 (mg/dL)
ナトリウム	133 (mEq) 120-290mEq/日(2.8-6.8g/日)	71 60 (mEq/L)
カリウム	45 (mEq) 25-65mEq/日(1.0-2.5g/日)	24.0 25.1 (mEq/L)
カルシウム	160 (mg) 4mg/kg/日未満	8.5 4.0 (mg/dL)
無機リン	1011 (mg) 500-1200mg/日	53.8 15.3 (mg/dL)
マグネシウム	73 (mg) 60mg/日以上	3.9 1.7 (mg/dL)
シュウ酸	27 (mg) 40mg/日未満	14.5 12.3 (mg/L)

機体ID 5 あなたの体重は 86 kg なので
クレアチニンは 女性なら 1290 ~ 1720 mg/日
男性なら 1720 ~ 2150 mg/日
カルシウムは 344 mg/日未満 が正常値です。

コメント

1)高尿酸尿と遊性尿の傾向が認められます。場合により、投薬が必要となります。
2)肥満傾向が認められますので、体重減少に心がけましょう。
3)水分はこのくらいの尿量が得られるように、多めに摂取しましょう。
4)適切な食事指導を受けられることをお勧めします。

SRL報告ID 5 AP(CaOx)Index(Tisselius) 0.287 AP(CaP)Index(Tisselius) 0.076
AP(CaOx)Index(小川) 0.446

図13 われわれが使用している24時間尿生化学検査結果のサマリーシート；BMI、尿量、尿pH、シュウ酸カルシウムやリン酸カルシウム飽和度の値も含め、メタボリック症候群も意識した総合的なコメントが記載される。現在はスポット尿との比較も行われている。

によって変動するため、可能であれば、入院・外来において複数回評価することが望ましい。なお、検査結果の解釈として、性差による補正が必要な項目があること、クエン酸排泄量には女性の性周期による変動にも注意すべきである^{21,22)}。

一方、24時間蓄尿が煩雑であるため、随時尿(スポット尿)により、これらの値を推定する試みも検討されている²³⁾。われわれの検討では、クレアチニン補正值により、24時間尿化学検査値との間に若干の相関が認められたものの、随

時尿のみによって、24時間尿化学検査での異常値を見いだすことは困難であり、現時点では24時間蓄尿による尿中諸物質の測定が推奨される¹⁷⁾。

② 結果の解釈と患者へのフィードバック

得られた個々の尿化学検査異常値(例えば、高シュウ酸尿、低クエン酸尿など)は、治療すべき病態の把握には有用であるが、結石形成のリスク判定には、シュウ酸カルシウムやリン酸カルシウムなどの過飽和度の検討(Equil 2、Tiselius指数、Ogawa指数など)が必要である。

これらの値の算出は複雑であるので、成書を参考とされたい²⁴⁾。

24時間蓄尿による尿化学検査は、尿路結石の再発予防のための重要な指標の一つではあるが、全てではない。尿路結石症は、単一病因で説明されることは稀であり、これに結石成分分析、血液生化学検査、尿沈渣（結晶形態など）、および、尿pHなどを組み合わせ、結果を総合的に評価、解析することにより、個々の患者に対する再発予防プログラムの精度が飛躍的に増すと考えられる。ただ、そのままではデータが散逸するため、われわれは独自の結果報告書を作成し（図13）、尿路結石患者の再発予防指導に利用している²⁾。

市販のソフトウェアを用い、まず、患者データベースとして、対象患者の氏名、性別、年齢、身長、体重、尿量、尿pH、24時間尿生化学の生データ（濃度）を入力する。尿生化学データは、24時間排泄量（クレアチニンとカルシウムは体重補正も加味）やシュウ酸カルシウムやリン酸カルシウム飽和度が自動的に算出されるようプログラムされている。得られたデータは、BMI値も参考として、担当医により総合的に評価され、コメントが添えられる。これらを基に、メタボリック症候群や生活習慣病対策を含めた尿路結石再発予防に対する飲水・食事指導や適正な薬剤投与が行われている。

VI. おわりに

現在の尿路結石症治療のファーストラインは、ESWLと尿路内視鏡を用いた低侵襲的手術であり、近年のこれらの治療法の進歩と普及は、尿路結石症に悩む多くの患者の福音となってきた。しかし、治療後の再発も多いことに加え、医療費の削減は社会的急務の課題でもあることから、その再発防止対策はきわめて重要である。

先に述べたように尿路結石症は、他因子がかかわる疾患であり、血液検査、尿検査、結石成分分析などの臨床検査法は、尿路結石症の初期診断のみならず、再発予防にとっても重要な位置を占めている。結石再発に対する臨床検査診断は、とすれば漫然と経過を診てしまいそのような治療後の患者に対し、どのような結石やどのような患者の状態が再発を招きやすく、それに

対してどのような対応をなすべきかを十分に認識することにある。診断が適正に行われれば、その最終的な目標である再発に対する適切な指導と薬物療法につながるであろう。本稿が尿路結石症に関する臨床検査の理解への一助となれば幸いである。

参考文献

- 1) Strohmaier WL: Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? *Eur Urol.*, 37: 339-344, 2000
- 2) 山口 聡, 小山内裕昭: 不十分な術前・術後検査が危ない～血液・尿化学検査. *Jpn. J. Endourol. ESWL*, 19: 141-147, 2006
- 3) 井口正典, 安井孝周, 郡健二郎: 尿路結石の疫学. 尿路結石症のすべて(日本尿路結石症学会編), 8-11, 医学書院, 東京, (2008)
- 4) Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, Kohri K: Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. *Urology*, 71: 209-213, 2008
- 5) ガイドライン作成委員会(日本泌尿器科学会、日本Endourology・ESWL学会、日本尿路結石症学会編): 尿路結石症診療ガイドライン, 金原出版, 東京, (2002)
- 6) 山口 聡, 八竹 直: 救急診療ガイドライン, 外来でのトリアージと救急処置, 尿路結石症. 救急・集中治療, 14: 196-197, 2002
- 7) 堀 靖英, 木下修隆, 栗本勝弘, 加藤廣海, 柳川真, 杉村芳樹, 坂田裕子: 体外衝撃波結石破砕術(ESWL) 施行後に敗血症をきたし治療にエンドトキシン吸着療法を要した1例. *Jpn. J. Endourol. ESWL*, 16: 154-158, 2003
- 8) 新垣義孝: 上部尿路結石の救急. 急性結石性腎盂腎炎230例の検討. *日臨救医*, 2: 333-337, 1999
- 9) 堀 淳一, 山口 聡, 渡邊成樹, 小山内裕昭, 北瀬卓也, 米村克彦, 垣内時子, 杵渕貴洋: 重症尿路感染症に対するエンドトキシン吸着療法の検討. *日泌尿会誌*, 99: 578-583, 2008
- 10) 戸塚一彦: 結石成分分析の方法と意義. 尿路結石症のすべて(日本尿路結石症学会編), 41-42, 医学書院, 東京, (2008)
- 11) 山口 聡, 小山内裕昭: カルシウム代謝調節ホルモン検査. *臨床泌尿器科*, 60: 343-346, 2006
- 12) Menon M, Parulkar BG, Drach GW: Urinary lithiasis: Etiology, diagnosis, and medical management. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology*, 7th ed, Vol 3, WB Saunders Company, Philadelphia, 2686-2688, (1998)

生 物 試 料 分 析

- 13) 清水 徹: 尿アルカリ化薬. 高尿酸血症と痛風, 9: 41-46, 2001
- 14) 清水 徹, 松繁 洋, 西川美年子: 尿酸の溶解性の諸条件と高尿酸尿症. プリン・ピリミジン代謝, 17: 122-126, 1993
- 15) Dent CE, Senior B: Studies on the treatment of cystinuria. *Br. J. Urol.*, 27: 317-332, 1955
- 16) Borghi L, Meschi T, Schianchi T, Briganti A, Guerra A, Allegri F, Novarini A: Urine volume: stone risk factor and preventive measure. *Nephron*, 81: 31-37, 1999
- 17) 山口 聡: 診療ガイドラインの改訂, 新しい診断と治療のABC. 腎結石・尿路結石(小川由英編), 292-297, 最新医学社, 大阪, (2007)
- 18) Tiselius HG: Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: principles for the metabolic evaluation of patients with calcium stone disease. *BJU Int.*, 88: 158-168, 2001
- 19) 伊藤機一: 一般検査. *臨床病理*, 103: 81-91, 1996
- 20) 奥山光彦, 山口 聡, 石原知佳, 他: 酸性尿普通尿同時採尿器 (据置型と携帯型) の使用経験, *日尿結石誌*, 3: 68-71, 2004
- 21) 井口正典, 片岡喜代徳, 郡健二郎, 八竹 直, 栗田孝: 尿路結石の発生原因に関する検討(第2報). 正常女性における性周期が尿中クエン酸および電解質排泄量に及ぼす影響について. *日泌尿会誌*, 72: 856-864, 1981
- 22) Kato Y, Yamaguchi S, Kakizaki H, Yachiku S: Influence of estrus status on urinary chemical parameters related to urolithiasis. *Urol. Res.*, 33: 476-480, 2005
- 23) Strohmaier WL, Hoelz KJ, Bichler KH: Spot urine samples for the metabolic evaluation of urolithiasis patients. *Eur. Urol.*, 32: 294-300, 1997
- 24) 小川由英: 尿検査・過飽和度測定, 新しい診断と治療のABC. 腎結石・尿路結石(小川由英編), 123-129, 最新医学社, 大阪, (2007)