尿路結石の発生原因に関する検討 (第1報)

—カルシウム代謝とくに血清イオン化カルシウムを中心として—

	井	口	正	典
	永	井	信	夫
	松	浦		健
	金	子	茂	男
近畿大学医学部泌尿器科学教室	郡	健	二	郎
(主任: 栗田孝教授)	南		光	二
	門	脇	照	雄
	秋	山	隆	弘
	八	竹		直
	栗	田		孝
近畿大学医学部中央臨床検査部	中	本	潤	子
(主任: 大場康寛教授)				
近畿大学医学部臨床病理学教室	大	場	康	寛
(主任: 大場康寛教授)				

INVESTIGATIONS OF THE CAUSES OF UROLITHIASIS

I. Calcium Metabolism, with Special Reference to
Serum Ionized Calcium

Masanori Iguchi, Nobuo Nagai, Takeshi Matsuura, Shigeo Kaneko,
Kenjiro Kohri, Koji Minami, Teruo Kadowaki,
Takahiro Akiyama, Sunao Yachiku and
Takashi Kurita

Department of Urology, Kinki University School of Medicine
(Director: Professor T. Kurita)

Junko Nakamoto

Department of Central Clinical Laboratory, Kinki University School of Medicine
(Director: Professor Y. Ohba)

Yasuhiro Ohba

Department of Clinical Pathology, Kinki University School of Medicine
(Director: Professor Y. Ohba)

To clarify the causes of urolithiasis, the authors routinely measure calcium, phosphate, magnesium and uric acid in blood and urine, as well as oxalate and citrate in urine of patients with urolithiasis. This report concerns with such investigations with special reference to calcium and ionized calcium.

The subjects were 51 patients, 20-59 years of age, with urolithiasis in whom calcium stones were clearly revealed by infrared spectroscopy (excluding cases with clear causes such as primary hyperparathyroidism and renal tubular acidosis). The urinary excretion of calcium showed significant differences from that of controls (28 persons) ($p<0.001$). In the control group, the urinary excretion of calcium was 99.6 ± 68 mg/day

(mean $\pm$ SD). So therefore, we designated 168mg/day as the normal upper limit. On the basis of these results, the patients were divided into the hypercalciuric stone group (HSG: above 168mg/day) and the normocalciuric stone group (NSG: below 168mg/day). Comparative studies were performed on these two groups and controls with respect to total serum calcium, ionized calcium (measured with an Orion ionized calcium analyzer, Model SS-20), ionized calcium/calcium ratio, filtered calcium and the reabsorption rate of calcium.

The HSG showed significant differences from the other two groups in total serum calcium and urinary excretion of calcium, but there were no significant differences between the NSG and controls. In the case of ionized calcium, there was no significant difference between the HSG and NSG, but both groups did show a significant difference from the controls. For the ionization rate, there was no significant difference between the HSG and controls, while there was a significant difference between the NSG and controls. There were no significant differences among the three groups for filtered calcium and creatinine clearance, but the reabsorption rate of calcium was remarkably lower in the HSG.

These results suggest that there may be a clear difference in the mechanism of stone formation between the HSG and NSG. In the HSG, it is assumed that calcium reabsorption disturbances may arise because of primary abnormalities in the renal tubulus, while in the NSG, the parathyroids may have a major effect of some sort on urolithiasis and factors such as matrix appear to play a major role. From the above results, it implies that there may be at least two mechanisms involved in calcium stone formation.

緒 言

上部尿路結石症の原因を究明するために、結石患者のカルシウム (Ca と略す) 代謝を知ることは極めて重要な問題である。この Ca の生体内動態を調べる目的のため、臨床上一般には血中総 Ca 量と尿中 Ca 排泄量が測定されている。周知のごとく血清総 Ca は protein bound calcium, complexed calcium, ionized calcium の3分画より構成されるが、これらのうち生理的作用を有するのは ionized calcium (Ca* と略す) である。すなわち骨形成、神経や筋肉の興奮、血液凝固、諸酵素の活性、腎機能、細胞膜の透過性、ホルモン合成などと密接な関係を有している¹⁾。通常 Ca* は腎、骨、腸管によつて、上皮小体ホルモン、カルシトニン、ビタミン D などのホルモンを介し正常範囲内に調節されているため、これら3分画の比率が大きく変化することはないが、体内の大きな環境の変化により各分画に異常を生ずる可能性が想像される。また尿中に排泄される Ca は、Ca* がその大部分を占める透析性分画であるため、Ca* の変動が結石形成に何らかの影響をおよぼすものと考えられる。

われわれは上部尿路結石症の発生原因を究明する目的で、結石症患者に対し、血中 Ca, Ca*, リン, マグネシウム, 尿酸, また尿中 Ca, リン, マグネシウム, 尿酸, クエン酸などを routine に測定してきたが、今回はそれらのうち Ca, Ca* を中心に検討し、興味ある結果を得たので若干の考察を加えて報告する。

対象および方法

昭和51年7月から昭和52年8月の間に上部尿路結石症

の診断で入院した患者のうち、自然排石または手術により摘出した結石の中で、回析格子赤外分光光度計 (日立製作所製215型) により結石が Ca-oxalate または Ca-phosphate と判明した51症例 (男子36名, 女子15名, 平均年齢 36.8 ± 9.7 歳) を対象とし、入院安静のもとに原則として3日間連続採血および24時間蓄尿をおこなった。食餌は free diet (普通食は1日450mg 前後の Ca を含有する) とし、特に制限は加えなかつた。なお原発性上皮小体機能亢進症や腎尿細管性アチドーシスなどの結石の原因の明らかなものは除外した。

対照群は結石症患者とはほぼ同年齢層 (20歳台から50歳台まで) で、結石、腎不全および悪性腫瘍以外の泌尿器科的疾患で入院した患者および健康成人28名 (男子23名, 女子5名, 平均年齢 40.0 ± 11.4 歳) を選び、同様の方法および条件下で測定した。

血清総 Ca 量の測定には Technicon 製 SMAC (OCPC 法) を、尿中 Ca 排泄量の測定には Calcium C-Test Wako (OCPC 法) を、Ca* の測定には Orion Bio-medical 製 Ionized Calcium Analyzer, Model SS-20を用いた。

結 果

血清総 Ca は結石群 9.25 ± 0.52 mg/dl に対し、対照群は 9.05 ± 0.39 mg/dl と有意差を認め ($p < 0.005$)、Ca* も結石群 4.38 ± 0.25 mg/dl に対し対照群は 4.22 ± 0.20 mg/dl と有意差を認めた ($p < 0.001$)。しかしイオン化率では両者間に有意差は認められなかつた (Table 1)。Ca 結石形成の最も重要な因子であると考えられる尿中 Ca 排泄量は Fig. 1のごとく結石群 173.3 ± 70 mg/day に

Table 1 血清総 Ca (Total Calcium), Ca^{*} (ionized calcium). イオン化率 ($\text{Ca}^{*}/\text{Ca} \times 100$) における結石群と対照群の比較.

	Stone Group	Control Group	
Total Calcium (mg/dl)	9.25 ± 0.52	9.05 ± 0.39	$p < 0.005$
ionized Calcium (mg/dl)	4.38 ± 0.25	4.22 ± 0.20	$p < 0.001$
$\text{Ca}^{*}/\text{Ca} \times 100 (\%)$	47.44 ± 2.95	46.55 ± 2.03	not significant
Mean $\pm$ S.D.			

Fig. 1 尿中 Ca 排泄量における結石群と対照群の比較. 3回の測定の最高値と最低値を線でむすび, その平均値を丸印でしめす. n: 測定回数

Table 2 対照群の尿中 Ca 排泄量上限 (mean $\pm$ SD) を境に, 結石群を 2 群に分類した.

	U-Ca	Case
Control	99.6 ± 68.0 mg/day	28
Hypercalciuric Stone Group (HSG)	> 168 mg/day	26
Normocalciuric Stone Group (NSG)	≤ 168 mg/day	25

対し対照群は $99.6 \pm 68 \text{ mg/day}$ と明らかに有意差を認めた ($p < 0.001$).

そこで結石群を対照群の平均 $\pm$ 標準偏差である 168 mg/day を境に 2 群, すなわち高 Ca 尿結石群 (HSG と

Fig. 2 高 Ca 尿結石群, 正常 Ca 尿結石群, 対照群における尿中 Ca 排泄量の比較 (mean $\pm$ SD)

略す) と正常 Ca 尿結石群 (NSG と略す) に分け, 対照群を含む 3 群 (Table 2) で以下のごとく比較検討した.

尿中 Ca 排泄量を 3 群で比較すると, 高 Ca 尿結石群 ($220 \pm 59 \text{ mg/day}$) は正常 Ca 尿結石群 ($124 \pm 43 \text{ mg/day}$), 対照群 ($99.6 \pm 68 \text{ mg/day}$) と 0.1% 以下の危険率で明らかな有意差を認めるが, 正常 Ca 尿結石群と対照群との間には有意差は認められなかった (Fig. 2).

血清総 Ca 値では, 高 Ca 尿結石群 ($9.36 \pm 0.57 \text{ mg/dl}$) は正常 Ca 尿結石群 ($9.13 \pm 0.44 \text{ mg/dl}$), 対照群 ($9.05 \pm 0.39 \text{ mg/dl}$) と有意差を認めるが ($p < 0.01$), 正常 Ca 尿結石群と対照群の間には有意差は認めなかった (Fig. 3).

Ca^{*} 値では, 高 Ca 尿結石群 ($4.41 \pm 0.26 \text{ mg/dl}$) と正常 Ca 尿結石群 ($4.35 \pm 0.23 \text{ mg/dl}$) との間には有意差は認められなかったが, 高 Ca 尿結石群, 正常 Ca 尿結石群は対照群 ($4.22 \pm 0.20 \text{ mg/dl}$) に対し明らかな有意差 ($p < 0.001$) を認めた (Fig. 4).

しかしイオン化率 ($\text{Ca}^{*}/\text{Ca} \times 100$) では, 高 Ca 尿結石群 ($47.25 \pm 3.07\%$) は正常 Ca 尿結石群 ($47.65 \pm 2.81\%$), 対照群 ($46.55 \pm 2.03\%$) に対し有意差を認め

Fig. 3 高 Ca 尿結石群, 正常 Ca 尿結石群, 対照群における血清総 Ca 値の比較 (mean±SD)

Fig. 4 高 Ca 尿結石群, 正常 Ca 尿結石群, 対照群における Ca^{++} 値の比較 (mean±SD)

Fig. 5 高 Ca 尿結石群, 正常 Ca 尿結石群, 対照群におけるイオン化率の比較 (mean±SD)

Fig. 6 高 Ca 尿結石群, 正常 Ca 尿結石群, 対照群におけるクレアチニン・クリアランス値の比較 (mean±SD)

なかつたにもかかわらず, 正常 Ca 尿結石群と対照群の間には有意差 ($p<0.01$) が認められた (Fig. 5).

以上の結果より, 高 Ca 尿結石群における尿中 Ca 排

泄量の増加の原因および正常 Ca 尿結石群におけるイオン化率の上昇の原因を究明する目的で, Ca 濾過量, Ca 再吸収率 (便宜上 % TRCa と略す) を検討した. なお透

Fig. 7 高 Ca 尿結石群, 正常 Ca 尿結石群, 対照群における Ca 濾過量の比較 (mean±SD)

Fig. 8 高 Ca 尿結石群, 正常 Ca 尿結石群, 対照群における Ca 再吸収率の比較 (mean±SD)

析性分画の Ca 値は Ca* 値で代用した。

クレアチニン・クリアランス (Ccr) は 3 者間に有意差を認めず (高 Ca 尿結石群 96.3±30.0ml/min, 正常

Ca 尿結石群 93.0±40.0ml/min, 対照群 93.5±27.5ml/min) (Fig. 6), また Ca 濾過量 (Filtered Calcium) でも 3 者間に有意差を認めなかつた (高 Ca 尿結石群 6144±2023mg/day, 正常 Ca 尿結石群 5833±2620mg/day, 対照群 5627±1592mg/day) (Fig. 7). しかし Ca 再吸収率では 3 者間に有意差を認め (高 Ca 尿結石群 95.4±1.69%, 正常 Ca 尿結石群 97.1±1.34%, 対照群 98.0±1.7%), とくに高 Ca 尿結石群では他の 2 群に比して著明に Ca 再吸収率が低下していた (Fig. 8).

考 按

先述のごとく, Ca* は血清総 Ca の生理的 active fraction であるため, その測定は尿路結石症患者の Ca 代謝を把握するうえで不可欠であると考えられるが, 現在まで尿路結石症患者の Ca* を測定し統計的観察をおこなった報告は認められず, わずかに原発性上皮小体機能亢進症とくに normocalcemic hyperparathyroidism において Ca* 測定の意義が指摘されている程度である²⁻⁵⁾. 従来血清 Ca* は McLean and Hastings (1935)⁶⁾ の nomogram により, 総 Ca, 総蛋白量, Ca* の関係より換算されてきたが, Ross (1967)⁷⁾ らにより Ca selective electrode を用いた測定方法が報告されて以来, Moore (1970)⁸⁾ や Pittinger et al (1971)⁹⁾ の指摘しているごとく, electrode による Ca* 値と nomogram により得られた Ca* 値には相関は認められず, 生理的 active fraction である Ca* を求めるためには Ca* の直接的測定のみが唯一の方法であると考えられる. 今回われわれが使用した Orion Biomedical 製 Ionized Calcium Analyzer, Model SS-20 は, すでに中本ら (1976)¹⁰⁾ が報告しているごとく, 再現性が高く, Ca* 値を迅速, 簡便, 精密かつ正確に測定できる極めて有用な測定機器であり, 現在までに borderline hypercalcemia の原発性上皮小体機能亢進症の発見などに大いなる力を発揮している。

Ca は大部分の上部尿路結石の主たる構成成分であり, とくに高 Ca 尿症と結石形成との間には密接なる関係が存在するため, 結石形成の原因を Ca 代謝面より論ずることは非常に重要である. そこで今回われわれが経験した結石群を Ca 代謝面より検討すると, 高 Ca 尿結石群では高 Ca 血症, 高 Ca 尿症を認めたがイオン化率では対照群と有意差を認めず, また著明な Ca 再吸収率の低下を認めた. 一方正常 Ca 尿結石群は血中総 Ca 値, 尿中 Ca 排泄量は対照群と何ら有意差を認めなかつたにもかかわらず, Ca* 値, イオン化率では対照群と有

意差を認めた。以上の結果より、高 Ca 尿結石群と正常 Ca 尿結石群の間には、明らかに結石形成の mechanism に違いのあることが示唆された。

高 Ca 尿結石群における結石形成機構に関する考察

近年尿路結石症患者における腸管での Ca 吸収異常が注目され、Nordin ら (1967)¹¹⁾ は idiopathic hypercalciuria で中等量以上の Ca 摂取により高 Ca 尿症を呈する腸管での Ca 吸収異常の状態を、absorptive hypercalciuria と命名し、また1976年には結石患者における腸管での Ca の吸収が、正常人よりはるかに多いことを証明した¹²⁾。一方 Pak (1976)⁹⁾ も Ca 代謝の検討から、idiopathic renal lithiasis を4群に分類し、その中で absorptive hypercalciuria を2群すなわち Ca 摂取量にかかわらず高 Ca 尿症を呈する群 (Type I) と、Nordin ら¹¹⁾ の言う Ca 摂取量の多い時のみ高 Ca 尿症を呈する群 (Type II) とに分け、それぞれの結石発生率を報告することにより、一般に idiopathic renal lithiasis と考えられてきた症例中に absorptive hypercalciuria を原因とする結石群が相当数含まれていることを強調している。自験例の高 Ca 尿結石群 ($u\text{Ca} > 168\text{mg/day}$) では対照群に比して著明な高 Ca 尿症 ($220 \pm 59\text{mg/day}$, $p < 0.001$) を呈していたため absorptive hypercalciuria が疑われたが、Ca 濾過量を検討したところ対照群と何ら有意差が認められないため、Ca の腸管からの吸収の亢進および骨からの Ca 融解の亢進は primary な問題とはならないと考えられた。一方 Ca 再吸収率が対照群に比して著明に低下している点から、Pak の分類における renal hypercalciuria に似た腎尿細管の異常が存在するものと推測された。すなわち腎尿細管での Ca 再吸収が障害されるという腎の primary abnormality¹⁴⁾ により、尿中 Ca の排泄が増加しその結果 secondary に腸管からの Ca 吸収の亢進や骨からの Ca の融解がおこり、血清総 Ca 値が正常域に維持されているものと推測された。

正常 Ca 尿結石群における結石形成機構に関する考察

尿路結石症患者の多くに結石形成の原因となるべき高 Ca 尿症が存在するという報告は多数認められるが (Evans et al. 1967¹⁵⁾, Yendt 1970¹⁶⁾, Rose and Harrison 1974¹⁷⁾, Nordin et al. 1976¹²⁾, Pak 1976¹³⁾)、的確に表現すれば、Robertson and Morgan (1972)¹⁸⁾ が述べるごとく、高 Ca 尿症の発生率は結石群の方が対照群よりいくぶん高いということであろう。つまり結石群

の中にも高 Ca 尿症を呈さないものが多数含まれているということを意味し、事実自験例51例の尿中 Ca 排泄量をみても正常 Ca 尿結石群 ($u\text{Ca} \leq 168\text{mg/day}$) は25例と結石群全体の約50%を占め、たとえ結石発生の地域性を考慮しても、高 Ca 尿症のみで結石発生の原因を論ずることは出来ず、他の何らかの要素が結石形成に働いているものと考えられる。これを Ca 代謝面より検討すると、正常 Ca 尿結石群では血清総 Ca 値や尿中 Ca 排泄量が対照群と全く有意差を認めないにもかかわらず、イオン化率では対照群に比較し有意に高値をしめした ($p < 0.01$)。前述のごとく正常人では上皮小体ホルモン、カルチトニン、ビタミンDなどの働きにより homeostasis が保たれ血清総 Ca の3分画の比率が大きく変化することはないが、このイオン化率を著明に上昇させる疾患としては原発性上皮小体機能亢進症が代表的である²⁰⁾。この原発性上皮小体機能亢進症におけるイオン化率の上昇については定説化していないが、われわれは上皮小体ホルモンの骨、腎などへの直接的作用がイオン化率を上昇させていると考えている⁹⁾。自験例51例は各種検査により上皮小体機能亢進症の存在は否定された症例であるが、対照群と比較しイオン化率が有意に高値をしめしている点を考えると、上皮小体が結石形成に何らかの形で関与していると考えざるを得ない。つまり上皮小体の関与により Ca 沈着の matrix となるべき酸性ムコ多糖類のごとき有機物質の排泄が促進された結果、これに Ca 塩が沈着することにより結石の母体が形成され¹⁹⁾、尿路結石が発生したものと推測される。

以上の Ca 代謝面からの種々の検討により、現在まで特発性尿路結石症と考えられてきた結石形成機構には、少なくとも2種以上の機構が存在するものと考えられ、今後症例を増して検討することにより、Ca 結石形成が更に多くの機構に分類され得ることを示唆する結果を得たものと思われる。

結 語

カルシウム結石形成の原因究明の一段階としてイオン化カルシウムを測定することにより、カルシウム代謝面から種々の検討をおこなった。その結果、カルシウム結石形成機構には少なくとも2種以上の機構が存在することを示唆する結果を得た。つまり腎の primary abnormality により腎尿細管でのカルシウム再吸収が障害される結果発生する高カルシウム尿症 (renal hypercalciuria) に起因するものと、上皮小体の関与により Matrix

形成が促進される結果発生すると考えられる2種の結石形成機構が推測された。

今回はカルシウム結石形成機構をカルシウム代謝面より論じたが、今後はカルシウム代謝に加えリン、マグネシウム、尿酸、蔞酸、クエン酸、cyclic AMPなどの諸因子を合せて検討し報告する予定である。

本論文の要旨は、昭和52年10月16日第29回日本泌尿器科学会西日本連合地方会において発表した。

文 献

- 1) 森井浩世：カルシウム生体動態とその調節。代謝，**6**，850，1969.
- 2) Muldowney, F.P., Freaney, R., Spillane, E.A. and O'Donohoe, P.: Ionized calcium levels in 'Normocalcaemic' hyperparathyroidism. *Irish J. Med. Sci.*, **142**, 223, 1973.
- 3) Low, J.C., Schaaf, M., Earll, J.M., Piechocki, J.T. and Li, T.K.: Ionic calcium determination in primary hyperparathyroidism. *J.A.M.A.*, **223**, 152, 1973.
- 4) 板谷宏彬，武本征人，八竹 直，古武敏彦，木下勝博：原発性副甲状腺機能亢進症における術前術後の血清イオン化カルシウムの推移について。日泌尿会誌，**65**，633，1974.
- 5) 八竹 直，井口正典，栗田 孝，板谷宏彬，武本征人，木下勝博：泌尿器科領域におけるカルシウム代謝異常をきたす疾患の血清イオン化カルシウム測定の意義について。日泌尿会誌，**69**，165，1978.
- 6) McLean, F.C. and Hastings, A.B.: The state of calcium in the fluids of the body. 1. The conditions affecting the ionization of calcium. *J. Biol. Chem.*, **108**, 285, 1935.
- 7) Ross, J.W.: Calcium-selective electrode with liquid ion exchanger. *Science*, **156**, 1378, 1967.
- 8) Moore, E.W.: Ionized calcium in normal serum, Ultrafiltrates and whole blood determined by ion exchange electrodes. *J. Clin. Invest.*, **49**, 318, 1970.
- 9) Pittinger, C., Chang, P.M. and Faulkner, W.: Serum ionized calcium: [Some factors influencing its level. *Southern Med. J.*, **64**, 1211, 1971.
- 10) 中本潤子，志摩信子，飯森真幸，田中史子，福岡慶子，坂井弘依，久城英人，古田格，八竹直：電極法による血中イオン化カルシウムの測定。臨床病理，**24** (Suppl.)，452，1976.
- 11) Nordin, B.E.C., Peacock, M. and Wilkinson, R.: Hypercalciuria and calcium stone disease. *Clinics Endocr. Metab.*, **1**, 169, 1972.
- 12) Nordin, B.E.C., Peacock, M. and Marshall, D.H.: Calcium excretion and hypercalciuria. *Urolithiasis research*, ed. by Fleisch, H., Robertson, W.G., Smith, L.H. and Vahlensieck, W., p. 101, Plenum press, New York & London, 1976.
- 13) Pak, C.Y.C.: Idiopathic Renal Lithiasis: New developments in evaluation and treatment. *Urolithiasis research*, ed. by Fleisch, H., Robertson, W.G., Smith, L.H. and Vahlensieck, W., p. 213, Plenum press, New York & London, 1976.
- 14) Coe, F.L., Canterbury, J.M., Firpo, J.J. and Reiss, E.: Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J. Clin. Invest.*, **52**, 134, 1973.
- 15) Evans, R.A., Forbes, M.A., Sutton, R.A.L. and Watson, L.: Urinary excretion of calcium and magnesium in patients with calcium-containing renal stone. *Lancet*, **II**, 598, 1967.
- 16) Yendt, E.R.: Renal Calculi. *Canad. Med. Ass. J.*, **102**, 479, 1970.
- 17) Rose, G.A. and Harrison, A.R.: The incidence, investigation and treatment of idiopathic hypercalciuria. *Brit. J. Urol.*, **46**, 261, 1974.
- 18) Robertson, W.G. and Morgan, D.B.: The distribution of urinary calcium excretions in normal persons and stone-formers. *Clin. Chim. Acta.*, **37**, 503, 1972.
- 19) 園田孝夫：副甲状腺機能亢進症。カルシウム—基礎と臨床。藤田拓男，大野丞二，尾形悦郎，佐々木哲共編。p.299, 医歯薬出版，東京，1970。
(1978年1月26日受付，特別掲載)