遠位型腎尿細管性アシドーシスに伴う尿路結石症に対する アルカリ剤の長期投与の有効性について

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 奥山明彦)

山口 誓司 小出 卓生 宇都宮正登
吉岡 俊昭 奥山 明彦

THE EFFECT OF LONG TERM ALKALI THERAPY FOR RECURRENT CALCIUM STONE PATIENTS WITH DISTAL RENAL TUBULAR ACIDOSIS

Seiji Yamaguchi, Takuo Koide, Masato Utsunomiya, Toshiaki Yoshioka and Akihiko Okuyama
Department of Urology, Osaka University School of Medicine
(Professor: Akihiko Okuyama)

Alkali therapy is widely accepted as a treatment for recurrent calcium stone patients with distal renal tubular acidosis (dRTA).

Nine patients, five with complete and four with incomplete type of dRTA, were treated with alkali agents for more than three years; an average period of 10.8 years. In five patients, new stone formation and stone growth were completely prevented by this treatment. Among the four failed cases, three did not take enough alkali agents (in spite of our medication), and the other had recurrent urinary tract infection resulting in infectious stone formation.

In conclusion, the long-term efficacy of alkali therapy for prevention of recurrent stone formation with dRTA is confirmed when the patient takes enough alkali agents and the urinary tract infection is well controlled.

Key words: distal renal tubular acidosis, calcium renal stone, alkali therapy

要旨: 遠位型腎尿細管性アシドーシス(dRTA)に伴う尿路結石症に対する治療としてはアルカリ剤が一般的によく使われているが、我々は長期アルカリ剤投与による結石再発予防効果について検討したので報告する。対象は大阪大学泌尿器科で経過観察中のdRTAに伴う尿路結石症患者のうちアルカリ剤投与を開始してから3年以上経過している症例を対象とした。対象症例は9例で完全型5例、不完全型4例であり、評価は治療前後の腹部レントゲン検査により、結石増大の有無、結石形成の有無について検討した。9例中5例に結石の増大や、形成を認めず有効であったが、アルカリ剤が無効であった4例のうち3例は服薬が不規則な症例であり、残りの1例は尿路感染の繰り返しにより、感染結石の形成を来した症例であった。

dRTAに対するアルカリ剤の投与は尿中クエン酸排泄量の増加、尿中カルシウム排泄量の低下等により有効であるとの理論的背景は明確にされているが臨床上也dRTAに伴う既存尿路結石の増大予防や新たな結石形成を長期にわたり予防しうることが証明された。

キーワード: 遠位型腎尿細管性アシドーシス, 尿路結石症, アルカリ剤

緒 言

腎尿細管性アシドーシス(以下RTAと略す)は腎尿細管の異常による酸塩基平衡障害を呈する疾患で、近位尿細管での HCO_3^- の再吸収障害である近位型尿細管性アシドーシス(pRTA)と遠位尿細管での H^+ の排

泄障害である遠位型尿細管性アシドーシス(dRTA)に大別される。このうち遠位型尿細管性アシドーシスは高率に腎結石症や腎石灰化症を合併し、この疾患を早期に確実に診断し、治療を行うことが腎の実質障害を予防しうる唯一の方法とされている¹⁾²⁾。dRTA患者に

伴う腎結石症や腎石灰化症に対するアルカリ療法の短期的な効果についてはすでに周知のところであるが³⁾⁴⁾、その長期的な効果についての報告は少ない。今回我々は長期アルカリ剤投与による結石再発予防効果について検討したので報告する。

対象と方法

大阪大学泌尿器科を受診した腎尿細管性アシドーシスに伴う尿路結石患者21例のうちでアルカリ剤の投与を開始してから3年以上経過している症例を対象とした。RTAの診断はWrongらの方法⁵⁾により経口塩化アンモニウム負荷試験(0.1g/kg)8時間法を行い、尿pHが5.3以下にならないものをRTAとし、動脈血ガス分析にて明らかなアシドーシスの存在するものは完全型と診断し、明らかなアシドーシスが認められなくても、経口塩化アンモニウム負荷試験において、尿の酸性化障害が認められるものは不完全型と診断した。対象症例は完全型5例、不完全型4例の9例で、初診時の年齢は22歳から50歳で平均35.6歳であった。男性は4例、女性は5例であった。治療期間は4年から14年で平均10.8年であった。

治療薬剤は現在全例クエン酸カリウムとクエン酸ナトリウムの合剤であるUralyt-U®を内服しているが、Uralyt-U®発売以前初期の頃は変法ショール氏液を使用し、次いでUralyt-U®と同一成分のものを院内で

処方し内服させていた。分量はUralyt-U®として完全型は6~9g/日、不完全型は3~6g/日内服している。

アルカリ剤投与前と投与を開始してから最も最近の腹部レントゲン検査により結石増大の有無、結石形成の有無について検討した。評価は結石の増大や新たな結石の形成を認めないものを有効とし、結石の増大や新たな結石の形成を認めたものを無効とした。また腹部レントゲン検査にて確認できなくても結石の自排を繰り返すものも無効とした。

結 果

全症例は表1に示した通りであった。

結果はレントゲン上結石の増大を認めなかったものは完全型4例、不完全型1例で有効例は5例であった。また、結石の増大を認めたもの3例、レントゲン上結

表1 症例

No	症例	年齢	性	タイプ	現在の治療	治療期間	経過
1	Y.S.	22	M	不完全型	クエン酸塩合剤* 3g	14年	増大
2	E.T.	28	F	不完全型	クエン酸塩合剤* 3g	14年	変化なし
3	H.K.	39	F	完全型	クエン酸塩合剤* 9g	14年	増大
4	T.S.	50	M	不完全型	クエン酸塩合剤* 6g	14年	結石の自排度々
5	K.T.	38	F	不完全型	クエン酸塩合剤* 4g	13年	増大
6	T.K.	31	M	完全型	クエン酸塩合剤* 9g	10年	変化なし
7	S.M.	35	M	完全型	クエン酸塩合剤* 9g	10年	変化なし
8	Y.O.	39	F	完全型	クエン酸塩合剤* 6g	4年	変化なし
9	F.T.	38	F	完全型	クエン酸塩合剤* 9g	4年	変化なし

クエン酸塩合剤* = クラリットU®

図1 アルカリ療法が有効であった症例

図2 アルカリ療法が無効であった症例

石陰影を認めないものの結石の自排を繰り返すもの1例であり、無効例は4例であった。

無効例のうちで完全型の1例と不完全型の2例は服薬が不規則な症例であり、残りの不完全型の1例は繰り返す尿路感染のために感染結石の形成を来した症例であった。

アルカリ療法が有効であった症例の腹部レントゲン検査を図1に示した。これは症例 No. 6の完全型の症例で左が投与開始前、右が投与開始してから10年後のレントゲンであり、両側の多発性の結石陰影は変化がほとんど認められなかった。

図2は症例 No. 5の不完全型の症例で左が投与前、右が投与開始してから13年後の腹部レントゲン検査であるが、右腎内の多発結石陰影の若干の増大凝集傾向を示しており、左腎に新たな結石形成を来たしている。これは繰り返す尿路感染のためにカルボネートアパタイト結石の形成を来した症例であった。尿路感染時の起炎菌は主に E. coli で、尿 pH は pH 6.5~6.8 の範囲であり、治療は主にセフェム系抗生物質を使用しながらアルカリ療法を行った。なおこの症例は最近、右腎結石に対して ESWL 治療を行い stone free とし、アルカリ療法を継続している。

治療前後の各種検査データの変化は表2および表3に示した。アシドーシスの補正により動脈血 pH、HCO₃⁻の正常化、および尿 pH の上昇がみられた。血

表2 治療前後の尿および血液生化学的検査

No	症例	尿 pH		血液 pH		血液重炭酸イオン		Ccr	
		前	後	前	後	前	後	前	後
1	Y.S.	6.31	5.95	7.356	7.395	23.1	23.5	119	90.5
2	E.T.	6.50	6.73	7.404	7.443	21.8	24.7	106	81
3	H.K.	7.01	6.98	7.343	7.432	16.7	23.5	-	-
4	T.S.	6.48	7.65	7.356	7.360	20.7	20.7	158	146
5	K.T.	6.41	7.36	7.398	7.416	25.0	27.7	72	73.7
6	T.K.	6.87	6.96	7.342	7.383	16.5	23.5	65	66.4
7	S.M.	6.49	7.52	7.292	7.407	15.2	23.0	68	98.7
8	Y.O.	6.49	7.00	7.353	7.426	19.2	23.0	99.3	128
9	F.T.	6.62	7.06	7.337	7.411	13.8	21.8	-	-

重炭酸イオン=meq/L, Ccr=ml/min

表3 治療前後の血清電解質の変化

	before	after
s-Ca (mg/dl)	9.73±0.64	9.38±0.49
s-iP (mg/dl)	3.46±0.56	3.32±0.34
s-Na (mEq/l)	143.38±1.92	143.11±2.26
s-K (mEq/l)	3.98±0.47	4.42±0.42
s-Cl (mEq/l)	109.5±5.86	106.67±4.47

Values are presented as mean ± standard deviation

清カリウムは3.97mEq/l から4.4mEq/l と有意に上昇し、クロールは有意差は認めないものの下降傾向を示した。また血清リン、ナトリウムの値はアルカリ剤投与前後で変化は見られず、また低カルシウム血症も認めなかった。

尿中カルシウム排泄量は治療前と治療後では図3に示すように有意に低下が認められる。これは他の報告

図3 治療前後の尿中カルシウム排泄量の変化

図4 治療前後の尿中リン排泄量の変化

とも同様の結果であった。また尿中リン排泄量も低下傾向になっていたが、有意差は認めなかった(図4)。なお、治療前後において腎機能の有意な差を認めなかった。

考 察

再発性尿路結石症患者中を占める dRTA の頻度は比較的高く Backman ら⁶⁾ 19%, Anton ら⁷⁾ は 6% と報告している。また我々の施設では 750 人の尿路結石症患者中に占める dRTA の割合は 1.9% であり、380 人の再発性尿路結石症患者中に占める RTA の割合は 3% となっており、その頻度もさることながら、再発性尿路結石症の原因としては薬物治療によりほぼ完全に再発予防がなし得るといった観点からも重要な疾患の 1 つである⁸⁾。また、dRTA 患者中に占める腎結石症の割合は 56% とも、77% とも言われている¹⁾。高率に腎石灰化症も合併するとの報告もある。

dRTA 患者における腎結石症、腎石灰化症の機序としては Konnak ら³⁾は、

- 1) 尿中カルシウム排泄量の増加。
- 2) カルシウムと結合し、溶解性の高いカルシウムとの錯塩を作るクエン酸排泄量の低下。
- 3) 尿 pH の上昇のためにリン酸塩の溶解度が低下すること、等を指摘しているがいずれにせよ複数の結石形成の危険因子の存在が挙げられる。

高カルシウム尿症の発生の機序としては現在いくつかの可能性が考えられており、単一のメカニズムで全ての症例を説明しがたい。

まず、第一番目としてアシドーシスが直接尿細管に作用し、カルシウム再吸収を抑制するという考え方がある。

Lemann ら⁹⁾は正常人に NH_4Cl を投与すると代謝性アシドーシスとともに尿中カルシウム排泄量の上昇を認め、これらは副甲状腺機能低下度の 4 症例でも同様に認められていることより PTH が関与することなくアシドーシスが直接尿細管に作用し、カルシウムの再吸収を抑制すると報告している。

Coe ら⁸⁾は尿中カルシウム排泄量の増加とともに PTH の上昇を認めており、これはアシドーシスに遅れて起こることより、アシドーシスの直接作用ではなくて、高カルシウム尿症によるものと推定している。これは高カルシウム尿症により血清総カルシウムおよびイオン化カルシウムの低下が起こり、そのため PTH 分泌が亢進していると考えている。高 Ca 尿症そのものは糸球体濾過量に比較してアシドーシスによる再吸収量の低下によるものであるとしている。Higashihara ら¹¹⁾も PTH の上昇は高カルシウム尿症による二次的なものと推定している。

二番目の考え方としては、アシドーシス下では蛋白結合カルシウム比率が低下しイオン化カルシウム比率が上昇する。すなわちアシドーシスではイオン化カルシウム分画が増加し、アルカローシスでは逆に減少する。糸球体でのカルシウムの濾過は血漿中のイオン化カルシウム分画と糸球体灌流血液量に依存するので、アシドーシスでは糸球体濾過カルシウムの量が多く、このためカルシウム排泄量が増加すると推定されている¹²⁾。従って、この場合血清イオン化カルシウムの上昇により、PTH 分泌は抑制されている。我々の以前の報告でも治療前では血清イオン化カルシウムの上昇を認め、PTH 分泌はむしろ抑制されており、アルカリ剤投与後、血清イオン化カルシウムの明らかな低下と

PTHの著明な上昇を認めた¹³⁾。

低クエン酸尿症は、FourmanとRobinsonら¹⁴⁾により最初に報告されておりRTAの結石形成の重要な因子の一つであると考えられている。尿中のクエン酸排泄はpHの変動に依存しており、クエン酸排泄量はアシドーシスでは減少し、アルカローシスで増加する。尿細管におけるクエン酸の再吸収量はpH 5.5の時はpH 7.5の時に比べて約20倍も多いとされている¹⁵⁾。クエン酸はカルシウムとのキレート結合により錯塩を形成するがこの錯塩は溶解性が高いため、カルシウムが蓆酸やリン酸と結合し、結晶を形成するのを防ぐ役割を行っていると考えられている。このクエン酸の作用が、結石形成の場においてどの程度の影響を及ぼしているのかは不明であるが、我々は今回尿中クエン酸排泄量は一部の症例でのみ測定しており、治療前後での測定がなされている症例E.T.では324mg/day→592mg/dayと上昇しており、再発予防に関与していたことが推定される。

尿pHの上昇の関与についてはアルカリ尿ではリン酸塩の溶解度が低下するからリン酸塩の結晶析出が亢進し、dRTA患者の結石成分は一般にリン酸カルシウムである。dRTA患者の場合尿は治療の如何にかかわらずアルカリ尿が持続しており、リン酸カルシウム結石の形成に関与していると推定されている。しかし今回の検討では、尿の感染がなく規則的な内服を行っている症例では尿pHは治療前に比較しアルカリ剤の内服中では有意に上昇していたにもかかわらず新たな結石形成や既存の結石の増大を認めなかった。尿pHの上昇がリン酸カルシウム結晶の析出を加速し、リン酸カルシウム結石形成を促進することが危惧されたが高カルシウム尿症や低クエン酸尿症ほど重要な危険因子ではないと考えられるに至った。

治療としてはアシドーシスの補正が最も重要かつ根本的な治療であり、アシドーシスの補正により、高カルシウム尿症、低クエン酸尿症が補正される。このアルカリ療法の有効性についてはよく知られるところであるが、完全型のみならず不完全型に対してもアルカリ療法にて高カルシウム尿症、低クエン酸尿症の是正が得られ、Konnakら³⁾の報告やPremingerら⁴⁾の報告でも結石再発の予防に有効な成績が示されている。

dRTAによる腎結石症や腎石灰化症に対するアルカリ療法は、高カルシウム尿症の是正、低クエン酸尿症の改善により結石再発が予防されるとされておりその理論的背景はすでに確立されているが、一方でその

長期的な効果については現在のところまだ報告されていない。我々は当初よりdRTA患者に対してアルカリ療法を行ってきたが、今回我々の長期的な経過観察の結果、高カルシウム尿症の改善を認めており、尿の感染がない場合、規則的なアルカリ剤投与によりきわめて長期にわたり腎石灰化症、腎結石の発生成長を予防することができた。しかもその効果は完全型のみならず、不完全型の腎尿細管性アシドーシス患者に対しても、結石再発予防においてはアルカリ剤の投与が有効であった。

しかしながら、アルカリ剤投与の際注意しなければならないのが尿路感染であり、尿路感染を伴っていてもアルカリ剤の投与は必要である為、抗生物質等により感染を取り除くことが重要である。ときにはESWL, Endourology等によりstone freeとし、感染の原因を取り除くこともアルカリ化を行う上で必要であると考えられる。

結 語

dRTAに伴う尿路結石症に対し、アルカリ剤の長期投与を行い以下の結果を得た。

- 1) アルカリ剤投与による結石再発予防効果については、長期投与においてもその有効性が確認された。
- 2) 不完全型のdRTA患者においても結石再発予防にはアルカリ剤の投与が有効であった。

- 3) 尿路感染を伴うときは結石の増大や形成に注意しながら、アルカリ剤の投与を慎重に行うべきである。

本論文の要旨は第41回日本泌尿器科学会中部総会において発表した。

文 献

- 1) Caruana, R.J. and Buckalew, V.M. Jr.: The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine*, 67, 84—99, 1988.
- 2) Buckalew, V.M. Jr.: Nephrolithiasis in renal tubular acidosis. *J. Urol.*, 141, 731—737, 1989.
- 3) Konnak, J.W., Kogan, B.A. and Lau, K.: Renal calculi associated with incomplete distal renal tubular acidosis. *J. Urol.*, 128, 900—902, 1982.
- 4) Preminger, G.M., Sakhaee, K., Skurla, C. and Pak, C.Y.C.: Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J. Urol.*, 134, 20—23, 1985.
- 5) Wrong, O. and Davies, H.E.F.: The excretion of acid in renal disease. *Quart. J. Med.*, 28, 259—313, 1959.

- 6) Backman, U., Danielson, B.G., Johansson, G., Ljunghall, S. and Wikstr, B.: Incidence and clinical importance of renal tubular defect in recurrent renal stone formers. *Nephron*, 25, 96—101, 1980.
- 7) Anton, F.M., Puig, J.G., Gaspar, G., Martinez, M.E., Ramos, T. and Pineiro, J.A.M.: Renal tubular acidosis in recurrent renal stone formers. *Eur. Urol.*, 10, 55—59, 1984.
- 8) Koide, T., Oka, T., Takaha, M. and Sonoda, T.: Urinary tract stone disease in modern Japan, Stone incidence, Composition and Possible Causes in Osaka District. *Eur. Urol.*, 12, 403—407, 1986.
- 9) Lemann, J. Jr., Litzow, J.R. and Lennon, E.J.: Studies of the mechanism by which chronic metabolic acidosis augments urinary calcium excretion in man. *J. Clin. Invest.*, 46, 1318—1328, 1967.
- 10) Coe, F. and Firpo, J.J.: Effect of acute and chronic metabolic acidosis on serum immunoreactive parathroid hormone in man. *Kidney Int.* 8, 262—273, 1975.
- 11) Higashihara, E., Nutahara, K., Takeuchi, T., Shoji, N., Araie, M. and Aso, Y.: Calcium metabolism in acidotic patient induced by carbonic anhydrase inhibitors: Responses to citrate. *J. Urol.*, 145, 942—948, 1991.
- 12) 藤田拓男: 尿細管性アシドーシスに見られる代謝異常, カルシウム, 磷代謝異常, *日本臨床*, 43, 919—924, 1985.
- 13) 小出卓生, 武本征人, 板谷宏彬, 木下勝博: 腎尿管性アシドーシス, 特に血清カルシウムの動態についての一考察, *日泌尿会誌*, 67, 99—102, 1976.
- 14) Fourman, P. and Robinson, J.R.: Diminished urinary excretion of citrate during deficiencies of potassium in man: Preliminary communication. *Lancet*, 2, 656—657, 1953.
- 15) 郡健二郎, 井口正典, 加藤良成: 尿路結石症におけるクエン酸代謝, 腎と透析, *臨時増刊号*, 338—342, 1987.

(1992年10月20日受理)