潰瘍性大腸炎患者に発生した薬剤性アセチルスルファピリジン 尿路結石の1例

都立大久保病院泌尿器科

柳沢 良三 上條 利幸 長瀬 泰

A CASE OF DRUG INDUCED UROLITHIASIS COMPOSED OF ACETYL SULPHAPYRIDINE ASSOCIATED WITH ULCERATIVE COLITIS

Ryozo Yanagisawa, Toshiyuki Kamijo and Yasushi Nagase
Department of Urology, Tokyo Metropolitan Ohkubo Hospital

A 26-year-old female visited our hospital complaining left flank pain and macroscopic hematuria. She had been suffering ulcerative colitis and administered salazosulphapyridine and prednisolone from 17-year-old. Intravenous urography showed radiolucent multiple stones in the left renal pelvis. Three sessions of extracorporeal shock wave lithotripsy were performed after ureteral stenting. Although disintegration and discharge of the stones were satisfactory, bladder stone induced by ureteral stent was complicated. The extracted bladder stone showed a yellowish brown color and the surface was granular shape. Composition of the stone was acetyl sulphapyridine which was a metabolite of salazosulphapyridine. After maintenance of the urinary pH ranges between 6.5 and 7.5 by medication of sodium bicarbonate, the patient remains free of stone for 3 years.

Drug induced urolithiasis originated from salazosulphapyridine is extremely rare. Satisfactory oral fluid intake and urinary alkalization are important for prevention of sulpha drugs calculi of urinary tract.

Key words : Drug induced urolithiasis, Ulcerative colitis, Sulpha drugs calculi

要旨: 症例は26歳女性。17歳時に潰瘍性大腸炎を発症し、以来サラゾスルファピリジンとプレドニゾロンを内服中。1994年4月に左側腹部痛と肉眼的血尿出現し、当院を受診した。排泄性尿路造影にてX線陰性の左腎多発結石を認めたため、尿管ステント留置後に3回のESWLを施行した。結石の破碎排石は良好だったが、尿管ステントによる膀胱結石を合併した。摘出した膀胱結石は黄褐色顆粒状で分析結果はサラゾスルファピリジンの代謝産物であるacetyl sulphapyridineであった。重曹3.0g内服により尿pH 6.5~7.5を維持し、3年経過した現在再発はない。潰瘍性大腸炎患者におけるサラゾスルファピリジン由来の薬剤性結石は極めて稀である。サルファ剤による尿路結石の予防は水分負荷と尿のアルカリ化が重要と考えられた。

キーワード: 薬剤性尿路結石, 潰瘍性大腸炎, サルファ剤結石

緒 言

炎症性腸疾患に尿路結石が合併し易いことはよく知られている。その発生頻度は1.9~15%^{1)~3)}であり、その原因には慢性下痢すなわち腸液漏出やアシドーシスによる長期の脱水や尿pHの低下⁴⁾、腸性高尿酸血症⁵⁾、低クエン酸、低マグネシウム尿症⁴⁾などが推測されてい

る。結石成分では蓚酸カルシウムが最も多いとされるが、小腸疾患とくに腸切除術を受けたものは尿酸結石が多いといわれる⁶⁾。

今回、我々は潰瘍性大腸炎患者において、本疾患の治療薬サラゾスルファピリジンの代謝産物であるスルファピリジンを主成分とした薬剤性尿路結石を合併し

図1 IVU 15分像。左腎は軽度水腎症を示し、腎盂内に30×20 mm, 下腎杯に8×7.8×4 mmの計3個のX線陰性の腎結石を認める。

た極めて稀な1例を経験したので報告する。

症 例

患者：26歳，女性。

初診：1994年5月12日。

主訴：左腰部痛，肉眼的血尿。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：潰瘍性大腸炎（左側結腸型）。1986年10月初発。現在，サラゾスルファピリジン3.0 g/日，プレドニゾロン14 mg/日内服。

現病歴：1993年6月，左側腹部痛より左腎結石と診断され，他院にて体外衝撃波碎石術を受けた。しかし，1994年4月初旬より再び左腰部痛および肉眼的血尿が出現したため，当院消化器内科より当科に紹介された。

入院時現症：身長154 cm，体重44 kg。左背部に叩打痛を認めた。

入院時検査成績：末梢血液像；白血球数8,818/mm³，赤血球数448×10⁴/mm³，ヘモグロビン10.3 g/dl，ヘマトクリット34.9%，血小板18.9×10⁴/mm³と低色素性貧血を示した。血液生化学；TP 7.2 g/dl，A/G 1.57，UA 2.4 mg/dl，Na 142 mEq/l，K 3.8 mEq/l，Cl 107 mEq/l，Ca 9.1 mg/dl，IP 2.9 mg/dl 肝腎機能その他異常なし。尿検査；pH 6.5，蛋白（2+），糖（-），沈渣赤

図2 膀胱結石

上：結石は12×9×6 mm大で黄褐色で，表面は顆粒状を呈す。下：断面像では中央長軸方向に径2 mmの穿通孔を有する。

血球数多数/hpf，沈渣白血球数31～50/hpf。

画像診断：排泄性尿路造影では左腎は軽度水腎症を示し，腎盂内に30×20 mm，下腎杯に8×7.8×4 mmの計3個のX線陰性の腎結石を認めた（図1）。

入院後経過：左尿管ステント留置後，体外衝撃波碎石術を3回施行した。結石の破碎と排石は良好であったが，排砂は黄褐色の光沢のある微細顆粒状であり，結石分析の結果はサルファ剤疑いであった。治療開始3カ月後に排泄性尿路造影および腹部超音波検査で腎・尿管に残石なきことを確認し，尿管ステントを抜去したが，翌日，尿道内結石嵌頓による尿閉で救急受診となった。摘出結石は12×9×6 mm大で黄褐色であり，表面は金米糖状の凹凸をなし，中央長軸方向に径2 mmの穿通孔を有することから，ステントによる異物結石と診断した（図2）。

吸光度法による結石分析では通常の結石成分は含まれず，サルファ剤疑いであった。そこで潰瘍性大腸炎

表1 血清・蓄尿・結石のサラゾスルファピリジン代謝の産物の分析(SASP; 吸光度法, 他; 高速液体クロマトグラフ法)

	血清	蓄尿 (716ml/D)	結石 [1000 倍希釈]
SASP (μ g/ml)	2.5	5.3	12.7
SP ()	13.3	151.0	4.1
Ac-SP ()	43.9	378.6	4873.4
5-ASA ()	0.3	40.7	< 0.1
Ac-5-ASA ()	0.6	219.6	0.2

SASP; Salicyl-azo-sulphapyridine (salazosulphapyridine)
 SP; Sulphapyridine, Ac-SP; N⁴-acetyl sulphapyridine, 5-ASA; 5-amino salicylic acid, Ac-5-ASA; Acetyl 5-amino salicylic acid

の治療薬であるサラゾスルファピリジンの代謝産物について結石分析を行なったところ、アセチルスルファピリジンを主成分としたスルファピリジン結石と判明した。また同時に施行した血清および蓄尿中のサラゾスルファピリジンの代謝産物の測定においても、アセチルスルファピリジンが最も高濃度を示した(表1)。以上よりスルファピリジンによる薬剤性結石と診断し、再発予防として飲水励行とともに重曹 3.0 g/日の内服を開始した。1997年12月現在、尿 pH は 6.5~7.5 を維持し、再発は認めない。

考 察

薬剤性尿路結石には、薬剤自体が結石成分となるものと、薬理作用により通常の結石成分の尿中排泄が促されるものとがある。前者の代表はケイ酸結石であり、後者のものには緑内障治療薬の Acetazolamide (ダイアモックス®) や尿酸排泄促進剤が知られている⁷⁾。

潰瘍性大腸炎患者に発生したサラゾスルファピリジンの内服による薬剤性結石の報告は福島ら⁸⁾の1例と Sillar ら⁹⁾の1例の計2例がある。福島ら⁸⁾の症例は全大腸炎型の潰瘍性大腸炎であり、長期の脱水が先行しており、結石分析では中心部は蔞酸カルシウムで周囲がサラゾスルファピリジンと類似の吸光度を示す薬剤結石であった。Sillar ら⁹⁾の症例は脱水を伴う、重症の潰瘍性大腸炎患者であり、左側の腎盂と尿管に X 線陰性結石を合併している。結石分析はサルファ剤であった。2例とも結石分析はサラゾスルファピリジン類似の吸光度パターンからの推定であった。自験例では結石成分中の個々のサラゾスルファピリジン代謝産物を直接定量的に測定して、スルファピリジン結石と診断した。

サラゾスルファピリジンは Svartz¹⁰⁾の報告以来、50年にわたり潰瘍性大腸炎の主要治療薬として使用されてきた。本剤はサリチル酸とスルファピリジンの酸性アゾ化合物で、化学構造上、スルホンアミド即ちサルファ剤に分類される。サラゾスルファピリジンは小腸で一部そのままの形で吸収されるが、大部分は大腸に運ばれ、腸内細菌により5アミノサリチル酸とスルファピリジンに分解、吸収される。治療活性部分は5アミノサリチル酸で、腸粘膜上皮に坑炎症作用を示す。5アミノサリチル酸とスルファピリジンは各々肝臓でアセチル化を受けて、5アセチルアミノサリチル酸とアセチルスルファピリジンになり、尿中、糞中に排泄される。尿中排泄量はアセチルスルファピリジンとスルファピリジンが最も多く、水にほとんど不溶性であり、本剤内服患者の尿沈渣中には代謝産物の結晶が認められる。炎症性腸疾患では腸液漏出によって脱水と尿 pH 低下が起こり易い。スルファピリジンは酸性尿にほとんど不溶性なため、容易に尿中で晶出してくるものと思われる。サルファ剤による薬剤性結石には他に後天性免疫不全症候群患者に合併した大脳トキソプラズマに対するスルファジアジン投与後のスルファジアジン結石が報告¹¹⁾されている。

サルファ剤結石の治療の基本は、①使用薬剤の減量または中止、②水分負荷、③尿のアルカリ化である。本例はステント留置による異物結石を合併したが、体外衝撃波碎石術により腎結石は完全排石し、水分摂取、重曹内服により3年経過した現在再発はない。近年、副作用の原因となるスルファピリジン部分をなくした5アミノサリチル酸製剤が開発市販されており、他の合併症とともに結石の発生頻度に変化があるかどうか興味もたれる。

文 献

- 1) Deren, J.J., Porush, J.G., Levitt, M.F. and Khilnani, M.T.: Nephrolithiasis as a complication of ulcerative colitis and regional enteritis. *Ann. Intern. Med.* **56**, 843—853, 1962.
- 2) Gelzayd, E.A., Breuer, R.I. and Kirsner, J.B.: Nephrolithiasis in inflammatory bowel disease. *Am. J. Digest. Dis.* **13**, 1027—1034, 1968.
- 3) Knudsen, L., Marcussen, H., Fleckenstein, P., Pedersen, E.B. and Jarnum, S.: Urolithiasis in chronic inflammatory bowel disease. *Sacnd. J. Gastroenterol.* **13**, 431—436, 1978.
- 4) Cauderalla, R., Rizzoli, E., Pironi, L., Malavolta, N., Martelli, G., Poggioni, G., Gozzetti, G. and Miglioli, M.: Renal stone formation in patients with in-

- flammatory bowel disease. *Scanning Microscopy*, **7**, 371—380, 1993.
- 5) Earnest, D.L., Johnson, G., Williams, H.E. and Admirand, W.H. : Hyperoxaluria in patients with ileal resection : an abnormality in dietary oxalate absorption. *Gastroenterology*, **66**, 1114—1122, 1974.
 - 6) Bennett, R.C. and Jepson, R.P. : Uric acid stone formation following ileostomy. *Aust. N.Z.J. Surg.*, **36**, 153—158, 1966.
 - 7) 河村 毅, 諸角誠人 : 薬剤による尿路結石症. 腎と透析, 臨時増刊号 (腎尿路結石のすべて), 410—416, 1987.
 - 8) 福島恒男, 臼田和正, 石黒直樹, 堀嘉一郎, 松下和彦, 間宮紀治, 松田好雄, 竹村 浩, 土屋周二 : 潰瘍性大腸炎における尿路結石合併症の検討. 日消会誌, **74**, 795—801, 1977.
 - 9) Sillar, D.B. and Kleinig, D. : Sulphur calculi from ingestion of sulphasalazine. *Brit. J. Urol.*, **71**, 750—751, 1993.
 - 10) Svartz, N., Kallner, S. and Helander, S. : Sönderdelas Salazopyrin snabbt i organismen? *Nord. Med.*, **25**, 211—212, 1945.
 - 11) Kronawitter, U., Jakob, K., Zoller, W.G., Rauh, G. und Goebel, F.G. : Akute Niereninsuffizienz durch Sulfadiazinsteine. *Dtsch. Med. Wschr.*, **118**, 1683—1686, 1993.

(1998 年 1 月 19 日受付, 7 月 7 日受理)