

第3章 尿路結石形成リスクの上昇に対する予防的薬剤投与・抵抗トレーニングの有用性の検証

岡田淳志¹、大島 博²、渡辺友紀子³、関口千春²、郡 健二郎¹

1. 背景・目的

尿路結石症の有病率は世界的に20%にまで達するが⁹⁾、宇宙飛行士が飛行中に罹病した場合、その任務遂行に支障を来す可能性がある¹⁴⁾。尿路結石はシュウ酸カルシウム、リン酸カルシウムを主成分としたカルシウム結石が75%を占め、これらは高カルシウム尿症、高尿酸尿症、高リン酸尿症、高シュウ酸尿および低クエン酸尿により誘発される^{1, 11, 14)}。宇宙(微小重力)環境では、急激な骨塩量低下に伴う尿中カルシウム排泄増加により、尿路結石形成のリスクが増大すると考えられている⁵⁾。さらに宇宙飛行中の尿中リン酸増加^{3, 6)}、飲水減少、またいわゆる宇宙酔いに関連した嘔吐による尿量の減少も結石増大に寄与すると考えられている⁶⁾。宇宙飛行に伴い実際に尿中カルシウムが増加することが報告されている^{3, 6, 14)}。しかし短期間の宇宙飛行のデータのみでは、結石形成リスクを評価するのは困難であるため、Hwang²⁾らは微小重力環境下で生じる生理的変化を示すモデルとしてベッドレストテストが有用であることを報告し、長期ベッドレストにより腎結石形成傾向となる点を指摘している。実際に骨折などで短期臥床を強いられた患者で尿路結石が発生したという報告もある^{4, 12, 13)}。このような微小重力環境下による高カルシウム尿症に対し、Rumlら¹⁰⁾は bisphosphonate 製剤の一つ alendronate が有用である可能性を示唆している。しかしこれまで長期臥床が実際に尿路結石を誘発せしめるのかについて尿路結石を専門とする泌尿器科医を交えた研究が行われたことはなく、bisphosphonate が結石形成予防効果を有する点についても確認はされていない。そこで、本研究では90日間6度ヘッドダウンティルトベッドレストが尿成分に与える影響を評価し、さらに、ベッドレスト前後の結石形成を判定した。また、骨量減少対策として検討されている予防的 bisphosphonate 投与と軌道用運動機器として開発されたFW運動の結石形成防止効果についても検証した。

¹名古屋市立大学大学院 医学研究科 病態外科学講座 腎・泌尿器科学

²宇宙航空研究開発機構 宇宙医学グループ

³(株)エイ・イー・エス

2. 方法

2.1 腹部レントゲン検査(KUB)

KUB は被験者選抜時およびベッドレスト終了後 3, 45 日目の計 3 回施行し、名古屋市立大学泌尿器科尿路結石研究担当医師 6 名がこの読影に当たった。レントゲン写真は無作為に抽出され、医師らに対し実験条件は予め伝えられていなかった。

2.2 尿検査

ベッドレスト開始前 15, 1 日、開始後 3, 7, 14, 30, 60, 90 日目およびベッドレスト終了後 1, 6, 13, 45, 90, 180 日目に 24 時間蓄尿を行い、尿量、尿中結石関連項目(表 1)を測定した。なお、尿中 pH は、早朝第二尿 10ml を用いて、測定した。また尿中結石関連因子より、下記の式に基づき、CaOx supersaturation*を算出した¹⁶⁾。

表 1 尿路結石関連項目

	測定項目
尿沈渣	赤血球、白血球、円柱細胞、結晶、Hb、尿路上皮由来細胞
尿生化学	カルシウム、リン、シュウ酸、マグネシウム、クエン酸

$$*CaOx \text{ supersaturation} = B0+B1R1+B2R2+B3R3+B4R4+B5R5$$

$$B0 = -0.220,$$

$$B1 = 0.0119, \quad R1 = \text{カルシウム(mg/day)} / \text{尿量(L/day)},$$

$$B2 = 0.0379, \quad R2 = \text{シュウ酸(mg/day)} / \text{尿量(L/day)},$$

$$B3 = -9.26 \times 10^{-4}, \quad R3 = \text{クエン酸(mg/day)} / \text{尿量(L/day)},$$

$$B4 = 6.69 \times 10^{-5}, \quad R4 = \text{カルシウム(mg/day)} \times \text{シュウ酸(mg/day)},$$

$$B5 = 1.69 \times 10^{-5}, \quad R5 = \text{カルシウム(mg/day)} \times \text{リン(mg/day)}$$

3. 結果

3.1 腹部レントゲン検査(KUB)の結果

KUBにて実験終了後3日目に1名、45日目にさらに5名の微小腎結石の形成を認めた(図1)。腎結石形成者のうち4名は運動群、2名は対照群であり、薬剤投与群には結石発生を認めなかった。

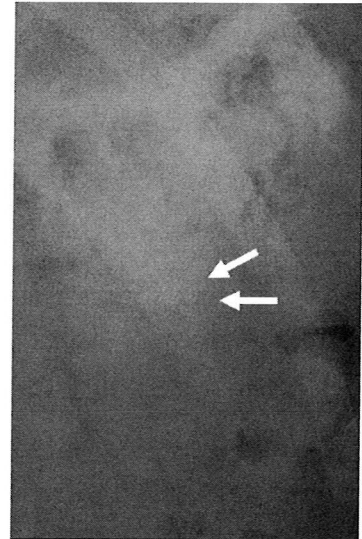


図1

ベッドレスト後45日目のKUB(運動群の1例)。腎内に微小石灰化を認めた。KUBは無作為に抽出され、名古屋市立大学泌尿器科結石研究専門医師によって読映された。

3.2 尿検査結果

1) 尿沈渣

結晶数・形態に有意差や特筆すべき所見は存在しなかった。

2) 尿測定項目では

小人数の研究ながら有意な変動を示すデータが得られた(次頁、図2)。

○尿量

ベッドレスト期間中を通して各群とも有意な変動を認めなかった。しかし終了後1日目に尿量は各群とも有意に増加し(1.3~1.5倍, $p < 0.05$)、その後速やかに実験前のレベルまで戻った。なお、これは、ベッドレスト終了後3日間、ベッドレストによる体液の減少を補う目的で、水分摂取が奨励されたためである(第1章、2.4項参照)。

○尿 pH

開始前に5.5~6.0であったが、ベッドレスト期間中は有意ではないが低下する傾向を認めた($pH 5.0 \sim 6.0$)。ベッドレスト終了後、対照群と運動群は1~6日後にかけて急激にpHが上昇したが、薬剤投与群ではpHは低下したままであった。

○尿中結石促進物質

一尿中カルシウム

対照群と運動群ではほぼ同じ動態を示し、ベッドレスト開始後2~4週間で有意ではないが増加を認める。しかし薬剤投与群ではベッドレスト開始直前から有意な減少を認め($p < 0.05$)、この効果は開始後14日目まで持続した($p < 0.01$)。ベッドレスト60~90日目にかけて3群とも尿中カルシウム排泄の低下が始まり、終了後13日目に最も減少し、その後もとのレベルまで戻った。

—尿中リン

ベッドレスト期間中を通してほぼ一定の排泄量を保つが、運動群のみ開始後90日目に有意に増加した。またベッドレスト直後に各群とも速やかに低下した。

—尿中シュウ酸

対照群および薬剤投与群ではベッドレスト期間中を通して安定であったが、90日目から終了1日目に急激な増加($p<0.01$)を呈し、その後速やかに回復した。しかし運動群ではベッドレスト開始後、一時的な減少($p<0.05$)を見せたものの14日目には有意に増加($p<0.05$)し、その後やや高値を保ったまま実験後に緩やかに回復した。

○ 尿中結石抑制物質

—尿中マグネシウム

ベッドレスト中は変動を示さなかったが、3群とも終了後より若干の低下を認めた。

—尿中クエン酸

実験期間を通じて変動を示さなかった。

○ CaOx supersaturation

対照群・運動群では有意な変動を認めなかったが、運動群ではベッドレスト中にやや高値を示す傾向を認めた。薬剤投与群は尿中カルシウムの変動とほぼ相関し、ベッドレスト直前から有意に低下し($p<0.05$)、実験後13日目にも再度低下($p<0.05$)した。

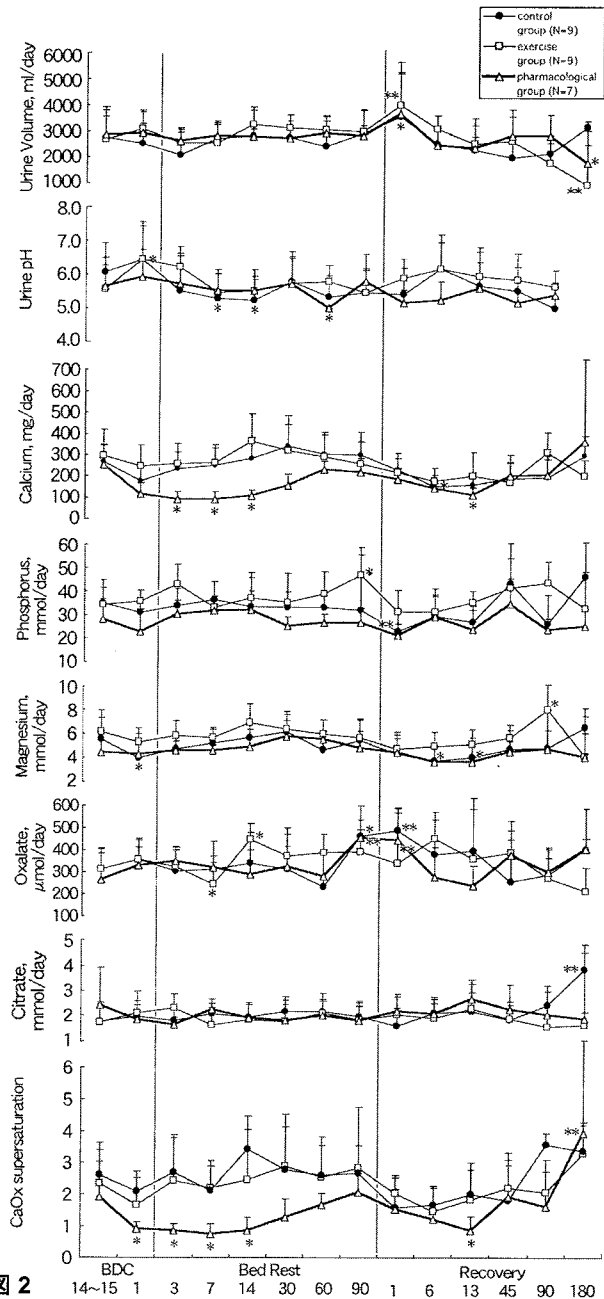


図2 ベッドレスト経過における尿量、尿 pH、尿カルシウム、リン、マグネシウム、シュウ酸、クエン酸排泄、および CaOx supersaturation の推移。統計学的有意差は各群のベッドレスト前(BDC14-15)の値とベッドレスト経過中の測定値との間で示された(* $p<0.05$, ** $p<0.01$)。

4. 考察

本研究ではこれまでのベッドレスト研究や実際の宇宙飛行研究では行われなかった、腹部単純写真を用いた結石形成判定を泌尿器科専門医により行った。その結果、対照群だけでなく、運動群にも結石形成を確認した。さらにベッドレスト終了後、ある程度の期間において腎結石が増大する傾向があったことより、ベッドレスト期間中に結晶核が形成され、その後結石の成長が起こった結果と推測される。これは宇宙から帰還した後にも引き続き尿路結石の増大を引き起こす可能性があることを示唆するものである。

ベッドレスト開始に伴う尿量変化は認めなかったが、実際の宇宙飛行の研究では宇宙滞在開始直後の尿量減少が報告されている^{3, 6, 15})。これは離陸時の飲水量の減少や、宇宙酔いに起因した飲水減少・嘔吐による脱水がベッドレストでは再現できないことによると考察される。実際の宇宙飛行では離陸時から宇宙滞在開始時の尿量減少が尿中結石関連因子の濃度上昇を引き起こし、さらに結石リスクを増大させることが懸念される。

尿 pH の低下は一般的には尿酸(pK5.47)の溶解度を低下させ、尿酸の結晶化を誘発するだけでなく、シュウ酸カルシウム結石の起点となりうる。また尿 pH の上昇はリン酸カルシウム結石のリスクを増大させる。後述する尿中カルシウムやリンの排泄増加は、尿 pH 上昇により容易にリン酸カルシウム結石形成を誘発する可能性がある。しかしこれまでの報告ではベッドレスト実験の前後で尿 pH に変化は見られない^{2, 10})。しかし宇宙飛行直後に有意な尿 pH 低下をきたすという報告^{14, 16})もあり、実際の宇宙空間ではベッドレストでは再現できない代謝バランスの変動が生じると考えられる。

高カルシウム尿はカルシウム含有結石の主要な原因であり、宇宙空間での骨吸収増大に伴う尿中カルシウム排泄の増大をいかに予防するかが宇宙予防医学における結石研究の主眼といえる。本研究においてもこれまでの報告^{2, 10})と同様にベッドレスト中に尿中カルシウム増加を認め、宇宙(微小重力)環境が尿路結石形成に促進的に働く可能性を強く示唆している。また薬剤投与群では尿中カルシウムは有意に低下した。Ruml ら¹⁰)は bisphosphonate 製剤である Alendronate を投与したベッドレスト研究を報告しており、同様に尿中カルシウム排泄の有意な低下を確認した。

リン排泄の増加はリン酸カルシウム結石やリン酸マグネシウムアンモニウム結石のリスクを増大させるが、これまでの宇宙飛行の研究では尿中リン排泄は着陸後に減少¹⁵)もしくは、変化しない^{14, 16})とされており、本研究ではベッドレスト終了後に減少傾向を示している。またフライト中にも

有意な変化を示さず、この傾向は本研究でも確認される。しかし運動群においてはベッドレスト初期と後期に尿中リン排泄の増加を認めた。これは宇宙飛行中のFW運動がリン酸系結石の発生リスクを増大する可能性があることを示唆する。実際のKUBによる検討では、対照群2名および運動群2名に結石形成を認めており、少なくともFW運動が結石発生リスクを軽減していないといえる。

高シュウ酸尿はシュウ酸カルシウム結石の主因であるが、これまでの宇宙飛行・ベッドレスト研究報告では明らかな増加を示さなかった^{2, 7, 10, 14-16)}。しかし本研究においては対照群および薬剤投与群にベッドレスト終了直前から直後にかけて急激な上昇を、運動群ではベッドレスト中から高値を示した。これは今回のKUBの検討で、ベッドレスト終了1日後よりも45日後の方が結石形成数が多かった現象を支持するデータであり、地球帰還後もしばらくは結石形成のリスクが高いことを示している。またbisphosphonate投与はこのシュウ酸排泄増加を抑制できておらず、FW運動ではさらに高シュウ酸尿を誘発する可能性も否定できないため、尿路結石形成リスクの回避に関しては、高カルシウム尿以上に今後検討されねばならない問題である。

結石形成抑制因子として今回測定された項目にマグネシウムとクエン酸がある。尿中マグネシウムはカルシウム結石の抑制因子として考えられている物質で、尿中カルシウムと拮抗することにより結晶形成を阻害していると考えられている。またクエン酸は尿中カルシウムのキレート作用を持つために重要な結石形成抑制因子と考えられている。宇宙飛行後には有意な低マグネシウム・低クエン酸尿が生じることが報告されている^{15, 16)}。本研究では尿マグネシウムはベッドレスト中に変動しなかったが、終了後に低下傾向を呈したことより、これも地球帰還後の尿路結石増大の原因となりうると思う。しかし尿クエン酸は研究を通じて全く変動を示さず、宇宙飛行研究との相違が指摘される。

尿路結石はその形成過程において、結晶核形成(nucleation)、結晶の成長・凝集(growth & aggregation)、結石化(固化)(concretion)という過程を辿るといわれている。この最初の段階である結晶核形成を生じるためには、成分となる晶質が析出する必要がある。しかし尿中環境では、クエン酸、マグネシウム、ピロリン酸、蛋白複合物質、酸性ムコ多糖類、尿pHなどの結石化第2因子と呼ばれる物質により、飽和度をこえて晶質が溶解する過飽和という状態になっている。本研究ではシュウ酸カルシウムの過飽和度(CaOx supersaturation)をPietrzykらの用いた手法⁸⁾で算出し、シュウ酸カルシウム結石形成のリスクを評価した。その結果、対照では明らかな変動を認めなかったが、FW運動を行った群では、ベッドレスト中に一時高値を示すというデータが得られた。これは前述したとおり、FW運動により宇宙飛行中の尿路結石形成リスクがかえって高まる

可能性を支持するデータといえる。またPamidronate投与により、CaOx supersaturationはベッドレスト中とベッドレスト後に二峰性に低下したことは、宇宙空間での結石形成予防効果に加え、長期臥床を余儀なくされた一般患者における尿路結石予防にも高い効果を発揮する可能性を示唆している。

以上、尿生化学の観点から結石リスクの評価を行ったが、実際の宇宙空間において結石発生を早期診断するための手法は確立していない。尿沈渣の検討においても、結晶数の増加や血尿の発生も認めることはなく、今後重要な課題といえる。また本研究では宇宙環境モデルとしてのベッドレストに伴う尿路結石の発生をKUBにより評価したが、実際の診療の現場では、尿酸結石やキサンチン結石といったX線陰性結石の存在や異所性石灰化(睥石, 静脈石, 糞石)との鑑別のために、腹部超音波検査とCTが必須検査となっている。今後さらに結石発生時期および結石の増大について評価するために、これら検査を導入した研究を行っていく必要がある。

【参考文献】

1. Breslau, N.A. and Sakhaee, K.: Pathophysiology of nonhypercalciuric causes of stones. In: Renal Stone Disease. Edited by Pak, C.Y.C. Boston: Martinus Nijhoff Publishing, chapt. 3: 47, 1987.
2. Hwang, T.I.S., Hill, K., Schneider, V. and Pak, C.Y.C.: Effect of prolonged bedrest on propensity for renal stone formation. J. Clin. Endocr. Metab., 66: 109, 1988.
3. Leach, C.S. and Rambaut, P.C.: Biochemical responses of the Skylab crewmen: an overview. In: Biomedical Results from Skylab. Edited by Johnston, R.S. and Dietlein, L.F. Washington, D. C., National Aeronautics and Space Administration, NASA SP-377, chapt. 23: 204-216, 1977.
4. 松山健, 清水マリ子, 五月女友美子: 脛骨骨折後 2 週間で多発腎に結石を認めた 10 歳女児例, 日本小児科学会雑誌, 104 巻 11 号: 1119-1122, 2000.
5. Müller, C.E., Bianchetti, M., Kaiser, G.: Immobilization, A risk factor for urinary tract stones in children. A case report. Eur. J. Pediatr. Surg., 4: 201-204, 1994.
6. Nicogossian, A.E., Huntoon, C.L. and Pool, S.L.: Overall Physiological response to space flight. In: Space Physiology and Medicine, 2nd ed. Edited by Nicogossian, A. E. Philadelphia: Lea & Febiger, chapt. 7: 139-153, 1982.
7. Pak, C.Y.C., Hill, H., Citron, N.M. and Huntoon, C.: Assessing applicants to the NASA flight program for their renal stone-forming potential. Aviation, Space, and Environmental Medicine. 69: 157-161, 1989.

8. Pietrzyk, R.A., Feiveson, A.H. and Whitson, P.A.: Mathematical Model to Estimate Risk of Calcium-Containing Renal Stones, *Miner Electrolyte Metab*, 25: 199-203, 1999.
9. Preminger, G.M: Renal Calculi: Pathogenesis, diagnosis and medical therapy. *Semin. Nephrol.*, 12: 200, 1992.
10. Ruml, L.A., Dubois, S.K., Roberts, M.L. and Pak, C.Y.: Prevention of hypercalciuria and stone-forming propensity during prolonged bedrest by alendronate., *J. Bone Miner. Res.*, 10(4): 655-62, 1995.
11. Samuelli, C.T. and Kasidas, G.P.: Biochemical investigations in renal stone formers. *Ann. Clin. Biochem.*, 32: 112, 1995.
12. Scharli, A.F., Rumlova, E. and Schubiger, G.: Immobilisation hypercalciuria after limb fractures in children. *Z. Klinderchir*, 38: 240-242, 1983.
13. Waymack, J.P. and Warden, G.D. Renal calculi in the burned child. *Burns.*, 13: 190-193, 1987.
14. Whitson, P.A, Pietrzyk, R.A. and Pak, C.Y.C.: Renal stone risk assessment during space shuttle flights. *J Urol*. 158: 2305-2310, 1997.
15. Whitson, P.A., Pietrzyk, R.A. and Sams, C.F.: Urine Volume and its Effect on Renal Stone Risk in Astronauts. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. 72: 368-372, 2001.
16. Whitson, P.A., Pietrzyk, R.A., Pak, C.Y. and Citron, N.M.: Alterations in renal stone risk factors after space shuttle flights. *J Urol*. 150: 808-807, 1993.