

下部尿路結石の治療薬について

A 泌尿器科さんから、下部尿路結石の患者に、適応外となるが下記のような処方をもっとよく受けるようになりましたので、ご紹介いたします。

男性 45 歳

Rp.1 ウロカルン錠 4錠
チアトンカプセル 2C
分2 朝夕食後 14日分
Rp.2 ハルナール D 錠 0.2mg 1錠
分1 朝食後 14日分

下部尿路結石には、通常『表2』及び『表3』のような薬が処方されるのだが、適応外である α_1 ブロッカーやカルシウムブロッカー、プレドニンなどを併用することにより、排出時間、排出率を高めることが報告されています。

α_1 ブロッカーである「ハルナール D 錠」の適応症は、「前立腺肥大症に伴う排尿障害」のみであるが、これを併用することにより、有意に排出時間や排出率を高めることができるという報告が多くあります。これは、尿管に α_1 受容体が存在することからも想像されます。 α_1 ブロッカーは排尿障害治療薬として用いられているが、膀胱、前立腺と同じ平滑筋からなり、神経支配も同じである尿管にも用いられています。

Rp.1 ウロカルン錠 4錠
チアトンカプセル 2C
分2 朝夕食後 14日分
Rp.2 アダラートCR錠 20mg 1錠
分1 朝食後 14日分

また、同じ理由からカルシウムブロッカーである「アダラート」などが、用いられます。副作用に注意をしながら投薬する必要がありますが、排石日数は、投与しない場合と比べて7日から3日へと明らかな短縮が見られます。

Rp.1 ウロカルン錠 4錠
チアトンカプセル 2C
分2 朝夕食後 14日分
Rp.2 ハルナール D 錠 0.2mg 1錠
分1 朝食後 14日分
Rp.3 プレドニン錠 5mg 1錠
分1 朝食後 14日分

更に、難治性の場合、「プレドニン」などのステロイド剤がこれらに加えて使用されます。これは、結石による尿管浮腫を取り除くためと思われます。排石率には大差が無いと報告されていますが、排石日数は4日から3日へと短縮が見られます。

男性 40歳

Rp.1 ロキソニン錠 2錠

ムコスタ錠 2錠

分2 朝夕食後 4日分

尿管結石の約60%は自然排石するため、多目の水を飲むことを指導し、自然排出を待つことも有効で、上記の処方のように痛み止めのみでの対処療法も多くみられます。これは、結石の部位により自然排出率は異なり、上部、中部、下部尿管にある場合、それぞれ22%、46%、71%の排石が見られ、下部尿管では、医療費のことを考慮すると、痛み止めのみで自然排出を期待することが好ましいとされています。無論、小結石の方が大結石より排石しやすいといわれ、特に、8mm以下の結石は自然排石の可能性が高いため、上記のような処方で自然排出を待つことが良いと思われるが、10mmを超えるような結石の場合、難治性であることが予想されるため、患者のQOLを考慮すると、前述の積極的治療の方が良いと思われます。

尿路結石病態・疾患

- (1) 尿路結石の構成成分は、全結石の90%前後はシュウ酸カルシウムやリン酸カルシウムなどのカルシウム結石です。
- (2) 上部尿路結石(腎結石, 尿管結石)
 - a) 腎・尿管結石は、10人に1人が一生のうちに罹患するとされています。男性に多く(男女比=2.5:1)、20-50歳代の方に多くみられる。
 - b) 腎結石の最初の結石発作後4年以内は、最も注意が必要です。一般に、長期(10年)間での再発率は約40%とされていますが、日本での過去の報告によると、平均観察期間7年での平均再発率は、シュウ酸カルシウムとリン酸カルシウム結石で約41%、リン酸マグネシウムアンモニウム結石で約39%、尿酸結石で56%、システイン結石で50%となっています。
 - c) 尿管結石の自然排石率は、約60%です。発作の起こる状況は、地域と気候により発作の起こる状況が異なるため、四季がある地域では夏期に約2倍結石発作が多く起こりやすいとされていますが、排石は冬期に多いという報告があります。結石発作は、気温が20℃以上の時や、急に低気圧となった場合にも気をつけた方がよいといわれています。また、高気圧が来ていて晴天であると結石発作は少ないといわれています。
- (3) 下部尿路結石(膀胱結石, 尿道結石)
 - a) 膀胱結石や尿道結石は、膀胱内で形成されたものと腎結石が降りてきたものがあり、全尿路結石の5%程度です。性差でいえば男性が多い(男女比=6:1)のですが、男女ともに、60歳代以上の方は注意が必要です。
 - b) 下部尿路結石は、上部尿路結石に比べてカルシウム結石が少なく尿酸結石や感染症による結石が多いのが特徴です。

代表的な尿路結石の成分と推定される病態・疾患

尿路結石の成分を分析することは、結石発生の原因究明と再発予防のために重要です。しかし、尿路結石の成分分析が不明な場合は、それまでの画像診断、血液・尿検査や問診などにより、結石成分を推定することによって精査が進められるようです。まったく推定不可能な場合は、シュウ酸カルシウム結石と同様に取り扱いがあります。また、カルシウム含有結石と非カルシウム結石の成分が混合する場合は、多くは非カルシウム結石として取り扱われています。

代表的な尿路結石の成分と推定される病態と疾患を『表1』に示しました。

表 1. 尿路結石成分例と推定される病態・疾患

結石成分		推定される病態や疾患
シュウ酸塩	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
リン酸塩	リン酸カルシウム	高カルシウム尿(症), 低クエン酸尿, 腎尿細管性アシドーシス, 上皮小体(副甲状腺)機能亢進症
	リン酸マグネシウムアンモニウム, カーボネートアパタイト	尿路感染症
プリン体	尿酸	高尿酸血症, 高尿酸尿, 痛風, 尿酸排泄剤の使用
	2,8-デヒドロキシアデニン	adenine phosphoribosyltransferase 欠損症
その他	シスチン	シスチン尿症(シスチン, リジン, アルギニン, オルニチンの4種類のアミノ酸が大量に尿中に排泄されます。)

尿路結石症に使用する薬

尿路結石症の検査は、尿検査、腎尿管膀胱部単純X線撮影(KUB)、腹部超音波断層法、末梢血液検査、CRP(炎症反応)、血液生化学(クレアチニン、尿酸、カルシウム、リン)検査などが行われます。

尿路結石症の症状には、疼痛の他に発熱や血尿、排尿障害も伴うことがあります。治療は一般に、結石破砕術や手術などの外科的方法と排石を待つ方法があります。5mm以下の小さい結石であれば、自然排石が期待できますが定期的な通院と水分の摂取が必要です。薬で治療を受ける場合も、水分の補給とバランスのよい食生活が必要です。下記『表2』及び『表3』に尿路結石症に使用されている治療薬を示しました。

- 痛みを訴える患者様には、抗コリン作用をもつ鎮痙薬やジクロフェナクナトリウムやインドメタシンなどの非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)の坐薬、ペンタゾシンなどの注射薬、時には麻酔薬などが使われます。
- 排石促進薬としては、抗コリン薬や生薬や漢方薬などがあります。
- 感染症による結石の場合は、原因菌に感受性の高い抗菌薬が使用されます。

表 2. 尿路結石症で使用されることのある薬

商品名		成分名	効能・効果
排石薬	ウロカルン®錠 225mg	ウラジログシエキス	腎や尿管にできた結石の発育抑制作用と溶解作用があります。 また、抗炎症作用や利尿作用があります。
	猪苓湯エキス細粒	猪苓湯	尿量が減少し、尿が出にくく、排尿痛あるいは残尿感のある症状に使われます。
	ラシックス®	フロセミド	尿を出して尿管の結石を外に出します。
	イソバイド®	イソソルビド内用液剤	腎や尿管に結石があるとき、尿量を増やし、結石を尿と一緒に体の外に出します。
鎮痙薬	セスデン®	臭化チメピジウム	尿路の通路を広げて、結石を排出しやすくし痛みをやわらげます。(抗コリン薬)
	チアトン®	臭化チキジウム	
	スパスマックス®錠	塩化トロスピウム	
	ブスコパン®	臭化ブチルスコポラミン	腎臓・膀胱結石の痙攣痛をやわらげます。 (骨格筋や平滑筋の痙攣をおさえます。)
	コスパノン®錠	フロプロピオン	
	芍薬甘草湯エキス細粒	芍薬甘草湯	
その他	ロワチン®	α 、 β -ピネン、ボルネオール、アネトール、d-カンフェン、シネオール、フェンコン	尿路結石の生成を防止し、排石する作用があります。また、炎症・疼痛の緩解作用もあります

表 3. 尿路結石症の再発防止を目的として使用されることのある薬

商品例	成分名	使用目的例	注意点	備考
ウラリット®錠 ウラリット®-U	クエン酸製剤	・尿酸結石 ・シスチン結石 ・カルシウム含有結石 [高カルシウム尿、高尿酸尿、高シュウ酸尿(症)、低クエン酸尿を伴うもの]	尿 pH の過度の上昇(7.5 以上)に注意が必要です。	・クエン酸製剤は、尿アルカリ化剤ですので、酸性尿を改善します。
ザイロリック®錠 サロベール®錠 アロシトール®錠	アロプリノール	・高尿酸血症や高尿酸尿を伴う尿酸結石患者 ・高尿酸血症や高尿酸尿を伴うシュウ酸カルシウム結石患者	定期的に血清尿酸値を測定し、投与量が検討されます。	・アロプリノールは、尿酸の生合成に関係するキサンチンオキシダーゼという酵素を阻害して、血液中の尿酸値と尿中尿酸値を低下させます。 ・アロプリノールの主な代謝物(オキシプリノール)も尿酸産生を抑制します。
チオラ®錠	チオプロニン	・シスチン尿症におけるシスチン結石の発生予防	十分な飲水指導により尿中シス	・シスチンは、特に酸性尿では、尿中での溶解度が低いため、容易に結晶化します。

		および溶解	チン濃度を250mg/L以下に保つことや適正な尿アルカリ化に留意します。	・チオプロニンは、尿中に分泌されるとシスチンと水溶性化合物を形成し、尿中でシスチンが結晶として析出するのを阻害し、結石再発の防止に有効です。尿量を増加させ、適度な尿アルカリ化を維持することで、既存の結石を徐々に溶解させることも可能です。 ・シスチン結石にカルシウム含有結石を混合する場合は、尿アルカリ化療法と併用しても溶解は不十分といわれています。
フルイトラン®錠 ダイクロライド®錠	サイアザイド系利尿薬	・高カルシウム尿(症)を伴うカルシウム含有結石	低血圧、カリウムなどの電解質異常に留意します。	・利尿薬を少量使用することで体液量が減少し、腎尿細管でのカルシウム再吸収が高まり、尿中カルシウム排泄が20~30%減少するといわれています。
マグラックス®錠 酸化マグネシウム末	マグネシウム製剤	・シュウ酸カルシウム結石の発生予防	テトラサイクリン系・ニューキノロン系抗菌薬と同時に服用すると、これらの抗菌薬の吸収を阻害します	・腸管から吸収されたマグネシウムは、腎臓から尿中に排泄され、シュウ酸カルシウムと結合し可溶性物質を形成することで、その排泄を促進すると考えられています。 ・マグネシウムは、結石形成阻止物質の一つであるクエン酸の腎尿細管からの吸収を阻害し、尿中クエン酸濃度を高める作用があるという報告もあります。
アルミゲル®細粒	乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒	・尿中リン排泄増加に伴う尿路結石の発生予防	腎機能低下者の長期投与に注意 アルミニウム脳症、アルミニウム骨症等が現れることがあります	・アルミニウムは消化管内でリン酸塩と結合し、リン酸塩の吸収を阻害します。→ アルミニウムは、消化管内でリン酸アルミニウムになり、尿中ではなく糞便中へ排泄されます。

尿路結石に注意する薬

尿路結石症の患者様が使用している内服薬の情報は重要であり、特に長期間に服用している薬が原因と疑われる場合は、薬の減量、中止、あるいは代替薬について検討する必要があります。下記『表4』に尿路結石形成に注意する薬を示しています。

表 4. 尿路結石の形成に注意する薬

一般名 (商品例)	適応症	作用例	結石の種類	備考
アセタゾラミド	緑内障, 浮腫, メ	炭酸脱水酵素の抑制に	リン酸カルシウ	アセタゾラミドは、尿 pH と尿中カルシウ

(ダイアモックス®)	ニエル病, 睡眠時無呼吸症候群, てんかんなど	より利用効果を発揮します。	ム結石	ム, リン排泄を増加させて, リン酸カルシウム結石を形成することがあります。
グルココルチコイド (プレドニン®)	リウマチ疾患, 膠原病, 副腎不全, ネフローゼなど	抗炎症, 抗免疫作用など	カルシウム含有結石	グルココルチコイドや活性型ビタミンD3製剤は, 尿中へのカルシウム排泄を増加させ, カルシウム含有結石を形成する可能性があります。これらに併用されるカルシウム製剤にも注意が必要です。
活性型ビタミンD3 (ロカルトロール®)	骨粗鬆症など	腸管でカルシウムの吸収を増加させ, 腎臓でカルシウムの再吸収を促進することにより, 血液中のカルシウム値を上昇させます。 また, 骨の形成に貢献します。	カルシウム含有結石	
カルシウム製剤 (乳酸カルシウム)	カルシウム欠乏症など	カルシウム補給	カルシウム含有結石	
プロベネシド (ベネシッド®) ブコローム (パラミチン®) ベンズプロマロン (ユリノーム®)	痛風, 高尿酸血症	尿酸排泄促進	尿酸結石	尿酸排泄促進薬によって, 高濃度で尿酸が尿中に排泄されると, プリン体の摂取制限や尿 pH のコントロールが不十分だと尿酸結石が形成されやすくなります。
ケイ酸アルミン酸マグネシウム (グリネート®S)	胃炎, 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍	制酸, 抗潰瘍作用	ケイ酸結石	薬の直接の代謝産物が結石に関与する例として, 制酸剤として用いられるケイ酸アルミン酸マグネシウムの長期投与ではケイ酸結石のできる可能性があります。
インジナビル (クリキシバン®)	HIV 感染症	HIV プロテアーゼ阻害作用	インジナビル結石	薬の直接の代謝産物が結石に関与する例として, 抗 HIV 薬のひとつで HIV プロテアーゼ阻害剤のインジナビルではインジナビル結石が形成されることがあります。

再発しないためには・・・

■ 尿路結石は慢性的な脱水状態や水分摂取不足で発生しやすく、食事以外にも水分を補給して1日の尿量を2,000mL以上にできるようにすることが理想とされています。

■ 水分の補給源としては特に指定されていないようですが、尿中に結石形成を促進させる物質(カルシウム, シュウ酸, 尿酸など)を過剰排泄させるものは避けるべきです。例えば、清涼飲料水, 甘味飲料水, コーヒー, 紅茶, アルコールなどの取り過ぎに注意が必要です。

理由

- 清涼飲料水, 甘味飲料水は、多くの砂糖を含み、砂糖の過剰摂取は尿中カルシウム排泄を増加させ結石形成の危険因子となります。
- コーヒーは、尿中尿酸排泄を増加させるので、過剰摂取は結石形成の危険因子となります。
- 紅茶は、シュウ酸を含み結石形成の危険因子となります。
- アルコールは利尿効果があるので、結石形成を抑えようとする部分もありますが、多量に飲み過ぎると尿中尿酸排泄の増加や脱水を招きやすく、慢性的に飲んでいると尿中にカルシウムやリンがたくさん排泄されてしまう可能性があります。ビールにはプリン体が多く含まれており、特に尿酸結石となると飲み過ぎに注意が必要です。

栄養素	参考メモ
蛋白質	<ul style="list-style-type: none"> ・尿路結石発生の原因のひとつとして、動物性蛋白質の過剰摂取が指摘されています。 ・動物性蛋白質は尿中カルシウム, シュウ酸, 尿酸排泄を増やし、尿中クエン酸排泄を減少させますので、取り過ぎると尿酸結石を発生させやすくなるだけでなく、カルシウム含有結石も発生しやすくなるといわれています。
カルシウム	<ul style="list-style-type: none"> ・古くから、カルシウムの摂取を制限するとカルシウム結石形成の危険性が低下すると考えられてきましたが、カルシウムを制限し過ぎると、本来、腸管内でカルシウムと結合し糞便中に排泄されていたシュウ酸が、腸管から過剰に吸収されることになり、尿中でのシュウ酸排泄量が増えてしまい、シュウ酸カルシウム結石形成の危険性が増えると考えられています。 ・尿中のシュウ酸が増えると、カルシウム結石を発生させやすくするため、カルシウムよりも重要視されています。
シュウ酸	<ul style="list-style-type: none"> ・尿に排泄されるシュウ酸のうち、食事由来のものは10~15%とされています。 ・ホウレン草, タケノコ, チョコレート, 紅茶などにはシュウ酸が多く含まれていますので摂り過ぎには注意が必要です。また、イモ類にも含まれています。 ・シュウ酸カルシウム結石は、尿が酸性に傾いているとできやすいといわれていますので、アルカリ食品(緑黄色野菜, 海藻類やクエン酸を含む柑橘類など)を食べるよう心がけましょう。
塩分	<ul style="list-style-type: none"> ・ナトリウムを取り過ぎると、尿中のカルシウム排泄量が増加し、尿酸ナトリウム塩ができ易くなります。 ・尿酸ナトリウムの結晶はカルシウム含有結石再発の危険因子といわれています。
炭水化物	<ul style="list-style-type: none"> ・主に穀物のような炭水化物には、マグネシウムや食物繊維がたくさん含まれています。 ・マグネシウムは、古くから結石形成の防御因子の一つとして考えられています。

	<ul style="list-style-type: none"> ・マグネシウムは、腸管内ではシュウ酸と結合してシュウ酸の吸収を妨げ、尿中でもシュウ酸と結合し可溶性物質を形成して、結果的にシュウ酸カルシウム結石形成の抑制につながるのではないかと考えられています。 ・食物繊維に含まれるフィチン酸には、腸管内でカルシウムと結合してカルシウムの吸収を抑制したり、食物の消化管内停滞時間を短縮して栄養素の吸収を抑制する働きがあり、結石発生防止に役立っています。
脂 肪	<ul style="list-style-type: none"> ・脂肪の過剰摂取は、生活習慣病の原因になりますし、尿路結石患者様は脂肪摂取量が多いといわれています。 ・食事で脂肪をたくさん摂ると、腸管内の脂肪酸が増えてカルシウムと結合し、シュウ酸がカルシウムと結合できなくなります。結合できなくなったシュウ酸が吸収されて尿中に排泄され、結石が形成されやすくなります。
クエン酸	<ul style="list-style-type: none"> ・クエン酸は、尿中のカルシウムがシュウ酸やリン酸と結合するのを阻害し、結石形成を阻止すると考えられています。クエン酸は、尿中でカルシウムと結合しても可溶性物質ですので、そのまま排泄されます。 ・クエン酸はアルカリ食品(果物や野菜など)に多く含まれていますが、過剰摂取により同時にシュウ酸を多量に摂取する可能性がありますので、適量をおすすめします。