

教えて！ 岡田先生！ 尿路結石症のトータルマネジメント

治療の最新知見と今後の展望

— 結石形成を抑制する 新治療法にも期待 —

監修：名古屋市立大学大学院 医学研究科 腎・泌尿器科学分野
准教授 岡田 淳志 先生



尿路結石ができる機序を
教えてください。



尿 路結石は無機成分と有機成分で構成されています。結石成分の0.1~10%を占める有機成分は結石マトリックスとも呼ばれ、オステオポンチン(OPN)などが主成分として同定されています。無機成分の種類によってOPNの含有量は異なり、結石の硬度(破碎しやすさ)に影響するとして注目され、機能解析が主に基礎研究で進行中です。

効果的な再発予防治療に不可欠な結石成分分析の手法にはいろいろありますが、現在、臨床で最もよく用いられているのは赤外分光法です。結石の成分を明らかにすることで、再発予防はもちろん、成分によっては薬物療法での効果も期待できます。

結石形成の成因や病態は結石の成分ごとに異なりますが、临床上最も多いシュウ酸カルシウム結石では、高カルシウム尿症、高シュウ酸尿症、高尿酸尿症などが成因となります。

高尿酸尿症に伴う結石というと、尿酸結石をイメージされる場合が多いようですが、高尿酸尿症は尿中尿酸ナトリウム結晶核の形成によってシュウ酸カルシウム結石の促進因子となります。また尿酸結晶は尿pH5.5以下で形成されるため、尿pHを6.5~7.5で管理することが重要です。

このような病態の中には薬物療法が有効な疾病もありますが、薬物療法の基盤は飲水・食事療法を含めた生活指導です。痛みなどの自覚症状がないために治療を中断してしまう患者さんが少なくありませんが、通院すると結石ができにくくなる報告もされており、これはstone clinic effectと呼ばれています。初診の際に、尿路結石症の治療は石がなくなったら終わりという訳ではなく、何回も再発する可能性が高い上に、メタボリックシンドロームやCKD、CVDとも深くかわかることをしっかり伝えましょう。痛みがあるときに話すと、その後もアドヒアランスが維持されやすくなります。

カルシウム結石の形成にかかわる
オステオポンチンについて
教えてください。



尿 路結石は、腎尿細管腔内における結晶核形成、結晶の成長、凝集、結石化(固化)という4段階で形成されると考えられてきました(図1)。

尿中では、結石形成促進物質であるカルシウム、リン、シュウ酸、尿酸が、抑制物質であるマグネシウム、クエン酸の存在下で

図1 尿路結石の形成過程

結石化
第一段階
促進因子

カルシウム
リン
シュウ酸
尿酸
抑制因子
マグネシウム
クエン酸

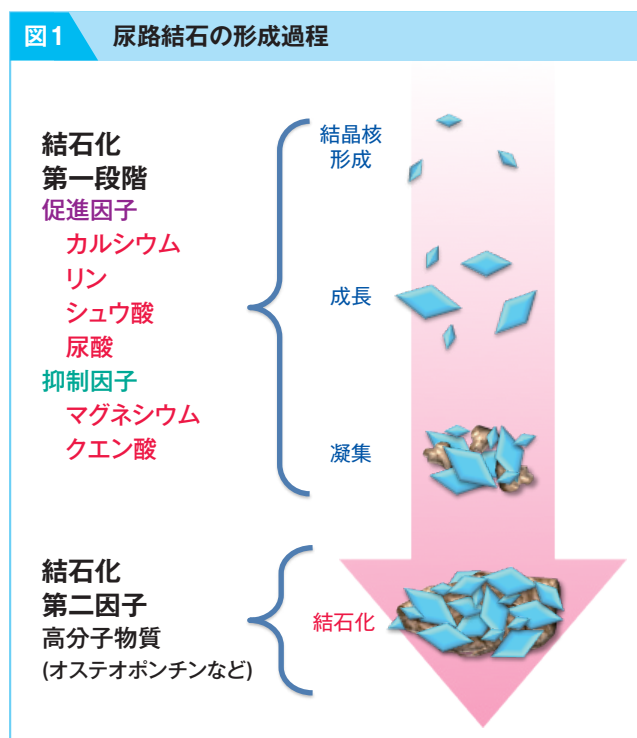
結晶核
形成

成長

凝集

結石化
第二因子
高分子物質
(オステオポンチンなど)

結石化



過飽和の状態になっているため、結石成分の濃度が一定値を超えると、pHなど尿中環境の条件によって結晶形成が生じます。ところが、*in vitro*では第3段階である結晶の凝集までしか再現できません。その主な原因として、私たちは尿路結石内に数%含有される有機成分のOPNに着目しました。そして、世界に先駆けてOPNをクローニングし、OPNが結石形成時に腎遠位尿細管細胞とその周囲の間質で強く発現することを突き止めたのです¹⁾。

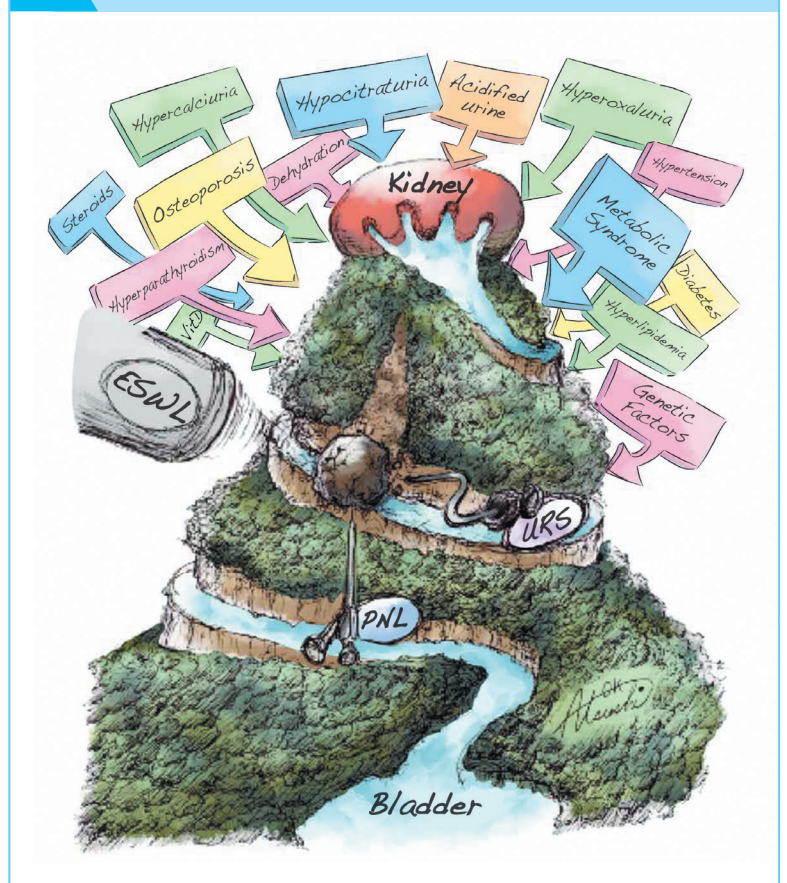
また、OPN-antisenseを発現する腎尿細管細胞を作製し、OPN蛋白が発現しない細胞では、細胞表面に付着するシュウ酸カルシウム結晶が減少し、結晶も凝集しないことを確認しました²⁾。OPNノックアウトマウスを用いた研究も行い、結石形成にOPNが必須であることも証明しています³⁾。さらに、活性型OPN抗体がマウス結石形成を抑制することもわかり、分子標的薬開発への道が見えてきました⁴⁾。

最後に、尿路結石症治療の課題と、今後の展望をお聞かせください。

日本では、尿路結石症の患者さんの56%に積極的治療が行われています。80%が自然排石することを考えると、十分な観察期間を待たずに積極的治療が行われている可能性を否定できません。10mm以下の尿路結石に対しては、自然排石を期待したMedical Expulsion therapy (MET) が推奨されているものの、エビデンスがある薬剤のいずれも保険収載されていないことなどにより、有効な排石療法を遠ざけて医療費増大につながっているとも考えられます。結果として、Stone-free重視の治療が行われ、「尿路結石は破碎して終了」という認識が広まっています。しかし、これまでも述べてきたように尿路結石治療の真の目的は、成因精査に基づく再発予防です。従って、現状での課題は、尿路結石症の治療をいかに成因精査重視に変えていくかであると考えています。

そして、今後はやはり、結石形成を抑制する治療法に期待したいと思います。私たちは、遺伝子組換えマウスでの腎結石モデルを世界で初めて確立しましたが、その研究の過程で「結石が自然消滅する」という、これまでの結石学の概念にはない現象を捉えました。結石を抑制するマクロファージの発見の他、宇宙飛行士による国際宇宙ステーションでの予防薬についての臨床研究、ゲノム解析によるリスク診断法の開発など、前述の活性型OPN抗体と同様、創薬や臨床応用に向けた取り組みを積極的に進めています。

図2 尿路結石治療のイメージ



(イラスト:岡田淳志氏)

さらに、結石の形成過程をひもとく研究として、隕石学・結晶学の専門家との医工連携研究 (METEOR* Project) を開始することで、総合的な結石予防アルゴリズムを確立したいと考えています。

目の前の結石だけを見て、結石の原因疾患や生活習慣に意識を向けないと、CKDやCVDのリスクにも気が付きにくくなります。結石破碎術は、がけ崩れでふさがった道路を開通させるために落石を取り除く作業のようなものです (図2)。崩れる原因を調べてそれを絶たない限り、がけ崩れはまた起こる——。尿路結石症状もまったく同じです。いまここで原因を断たなければ、次は心筋梗塞で救急搬送されてくるかもしれないと想像することで、患者さんの健康寿命を延ばす手助けができます。

尿路結石症は、メタボリックシンドロームを含めた全身疾患のはじまりであり、一生付き合っていく疾患です。尿路結石の再発予防は、CKDやCVDの発症予防にもつながるものであり、泌尿器科のみならず、診療に携わる全科の先生方と連携を図ることにより、患者さんを総合的にマネジメントしていきたいですね。

*METEOR: Medical and Engineering Tactics for Elimination Of Rocks

参考文献)

- 1) Kohri K, et al.: Biochem Biophys Res Commun 184(2), 859-864, 1992
- 2) Yasui T, et al.: Int J Urol 9(2), 100-108, 2002
- 3) Okada A, et al.: J Bone Miner Res 23(10), 1629-1637, 2008
- 4) Hamamoto S, Okada A, et al.: J Bone Miner Res 26(12), 2967-2977, 2011