

尿路シスチン結石の9例

中本 富夫 保坂 恭子 渡辺 健二

富田 康敬 小川 秋實

信州大学医学部泌尿器科学教室

Urinary Cystine Stone : Report of Nine Cases

Tomio NAKAMOTO, Kyoko HOSAKA, Kenji WATANABE,

Yasunori TOMITA and Akimi OGAWA

Department of Urology, Shinshu University School of Medicine

We present 9 cases of urinary cystine stone diagnosed during the last 4 years. The cases ranged in age from 8 to 84 years and consisted of 5 males and 4 females. The stone was located in the kidney or ureter in 8 cases and in the bladder in 1. The diagnosis of cystine stone was made by a chemical analysis of the removed stone. Four cases had undergone operation for renal stone more than once, before the diagnosis of cystinuria was made. Since removal, 8 cases have been free of stone recurrence with administration of tiopronin and sodium bicarbonate. The ninth case, in which small stones remained after operation for a large renal stone that was made up of both cystine and calcium phosphate, has been successfully maintained on tiopronin, allopurinol and thiazide. We emphasize the need for suspecting cystinuria in a young patient with urinary stone and in any patient with multiple or recurrent urinary stone. *Shinshu Med. J.*, 30: 485-490, 1982

(Received for publication June 16, 1982)

Key words : cystine stone, cystinuria

シスチン結石, シスチン尿症

I 緒 言

最近の4年間に9例の尿路シスチン結石を経験した。シスチン結石は先天性代謝異常であるシスチン尿症患者に発生する。比較的まれな疾患であるため、従来は尿路結石と診断されてもシスチン結石であることが見落されがちであった。この論文では自験例の概要を提示し、再発性尿路結石や若年者の尿路結石にはシスチン尿症に基くものが少なくないことを強調したい。

II 症 例

第1例: 中○園○, 8才女。初診1978年7月17日。

1977年10月長野日赤病院で右外傷性白内障の手術のさい、胸部撮影で左腎結石を指摘され、同院泌尿器科でシスチン尿症と診断された。チオプロニン 300mg/日と重曹3g/日の投与を受けたが、1978年6月に右側腹部痛出現し、右腎結石も指摘された。当科初診時、尿のニトロプルシッド反応は陽性であった。チオプロニン 300mg/日と重曹3g/日の投与を続けていたが、結石が増大したため(図1)、1979年3月右腎盂切石術(摘出結石重量4.8g)、1981年8月左腎切石術(摘出結石重量15g)を施行した。以後チオプロニン 300mg/日と重曹5g/日で経過を追っているが、結石の再発はない。母親は尿ニトロプルシッド反応陰性であった。

第2例：本○光○，22才男。初診1976年6月25日。1976年2月から間歇的に右側腹部痛と血尿が出現した。右腎結石と右腎盂尿管移行部狭窄の診断で，1976年8月右腎盂切石術（摘出結石重量6.9g）と腎盂形成術を施行したが，右腎結石の再発，水腎症の増悪がみられたため，1977年11月右腎摘除術（摘出結石重量3.8g）を施行した。結石分析は行われなかった。1978年3月10日突然血尿と左側腹部痛が出現し，3月12日に無尿となった。結石の尿管嵌頓による無尿と診断し，3月16日結石を摘出した。摘出結石重量0.5g。尿ニトロプルシッド反応は陽性で，結石の分析結果は純シスチンであった。1978年6月よりチオプロニン800mg/日と重曹8g/日の投与を続けているが，現在まで結石の再発はない。母親は尿ニトロプルシッド反応陽性であった。

第3例：小○貴○，52才男。初診1979年12月17日。1979年11月右側腹部痛が出現し，松代病院で右腎結石を指摘され当科へ紹介された。初診時，尿中にシスチン結晶がみられ，シスチン試験（試ウロシスチン®）で強陽性であった。右腎機能の障害が高度なため同年12月右腎摘除術（摘出結石重量約30g）を施行した。結石分析では純シスチンであった。術後よりチオプロニン400mg/日と重曹4g/日を服用していたが，1980年12月から砂状結石を多数排出し，続いて左側腹部痛と無尿が出現したため，1981年1月2日左腎盂切石術と左尿管切石術（摘出結石重量約4g）を行った。以後チオプロニン1,200mg/日と重曹を服用している。重曹の量は尿pHが7～8になるように適宜調節している。現在まで結石の再発はない。

第4例：柳○保，84才男。初診1980年1月17日。1979年10月頃より頻尿，排尿時痛，肉眼的血尿が出現するようになった。近医で膀胱部の結石陰影を指摘され当科へ紹介された（図2）。1980年2月膀胱碎石術（結石重量11g）を施行した。尿ニトロプルシッド反応は陽性で，結石分析の結果は純シスチンであった。同年3月よりチオプロニン200mg/日と重曹2g/日を投与したが，その後は来院していない。

第5例：百○登，17才男。初診1980年6月4日。1977年頃より激しい運動をした後に肉眼的血尿が出現し，1979年7月国立松本病院泌尿器科で右腎結石を指摘された。1980年4月頃より右側腹部の鈍痛が出現したため当科受診（図3）。右腎機能障害が高度なため，同年6月右腎摘除術（摘出結石重量37g）を施行した（図4）。尿ニトロプルシッド反応は陽性で，結石分析

では純シスチンであった。術後よりチオプロニン200mg/日，重曹は尿pHをみながら適宜服用していた。1982年1月よりチオプロニン1,000mg/日に増量したが，現在まで結石の再発はない。両親，姉，および母方の伯母の1人は尿ニトロプルシッド反応が陽性であった。

第6例：藤○貞○，25才男。初診1981年3月14日。1981年2月右側腹部痛と肉眼的血尿，高熱が出現した。伊那中央病院泌尿器科で右尿管下端の小結石と診断され，保存的治療で排石した。結石分析で純シスチンと判明した。以後の経過観察を当科に依頼されたが，初診以後来院しなかった。1982年1月右背部痛出現したため受診し，右尿管結石と診断された。チオプロニン1,200mg/日と重曹9g/日の投与を開始し，同年2月結石陰影は消失した。その後は症状はなく，内服を続けている。

第7例：中○正○，40才女。初診1970年4月21日。1965年8月右腎結石にて右腎摘除術を受けた。1970年4月左側腹部痛と無尿で入院。左尿管結石の診断で4月24日左尿管切石術（摘出結石重量0.5g）を施行した（図5）。結石分析は行われなかった。1973年6月再び左側腹部痛と無尿になり，7月左腎盂切石術（摘出結石重量約5g）を施行した。結石分析は行われなかった。1981年5月再び左下腹部の疼痛と無尿を生じ，左尿管切石術（摘出結石重量0.2g）を施行した。尿ニトロプルシッド反応は疑陽性であったが，結石分析では純シスチンであった。同年7月よりチオプロニン1,200mg/日を服用しているが，結石の再発はみえない。

第8例：赤○悦○，49才女。初診1965年12月14日。1952年東京大学医学部泌尿器科で両側腎結石と診断され左腎切石術を受けた。結石分析では，シュウ酸カルシウムであった。1957年愛知県安城厚生病院で左腎結石の手術を受けた。その後，本院あるいは他院で両側腎結石として保存的に経過観察を受けていた。結石が増大してサンゴ状結石となったため（図6），1980年10月右腎切石術（摘出結石重量55g）を施行した。結石分析では，リン酸カルシウム92%，炭酸カルシウム8%の混合結石であった。以後，トリクロメチアジド4mg/日とアロプリノール200mg/日の服用をはじめ，1981年9月に左腎切石術（摘出結石重量31g）を施行した。結石分析で外殻がリン酸カルシウム100%，中核がシスチン100%であった。両腎とも小結石が残存しているが，同年12月よりトリクロメチアジド

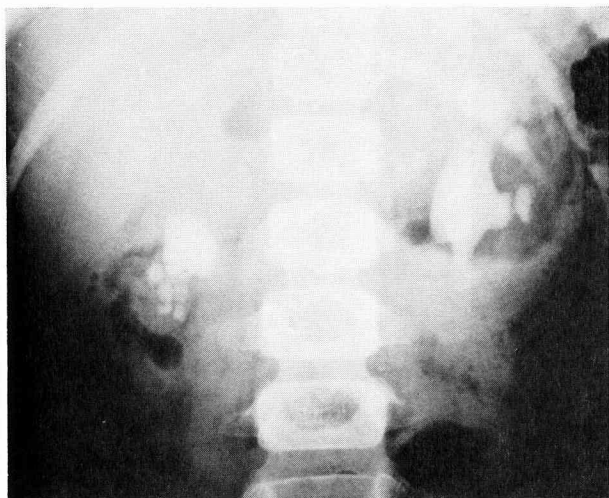


図1 第1例の尿路単純撮影，両腎結石が描出されている。

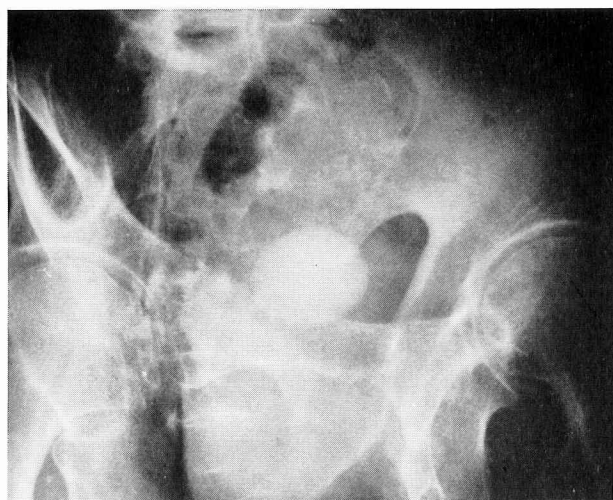


図2 第4例の膀胱部単純撮影，膀胱結石が描出されている。

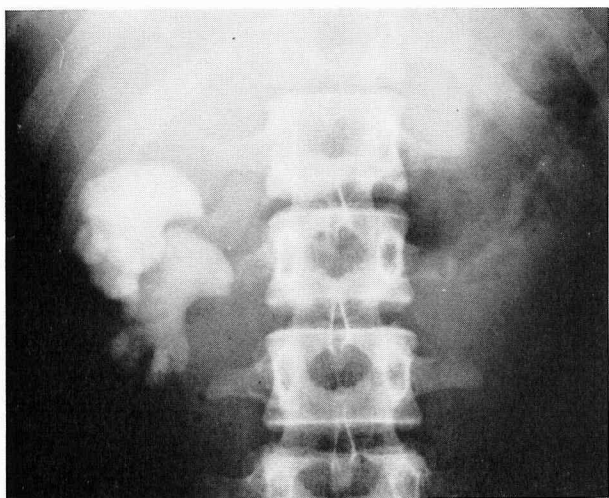


図3 第5例の尿路単純撮影，右腎結石が描出されている。

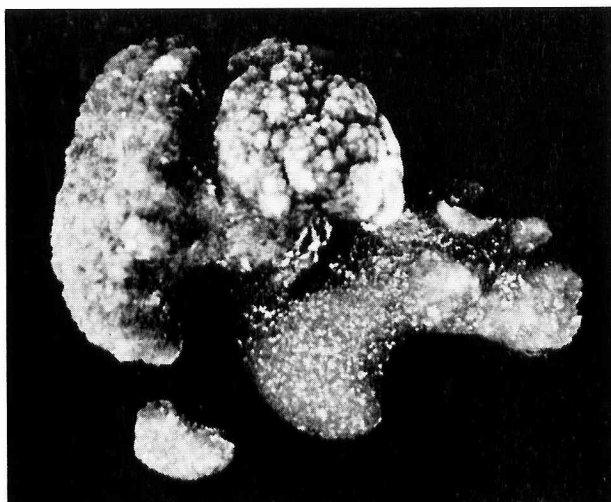


図4 第5例の摘出結石，シスチン結石の典型的な外観を呈している。

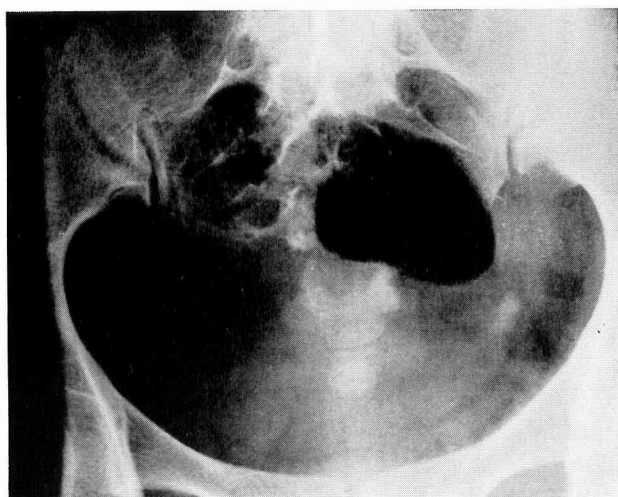


図5 第7例の膀胱部単純撮影，左尿管結石が描出されている。

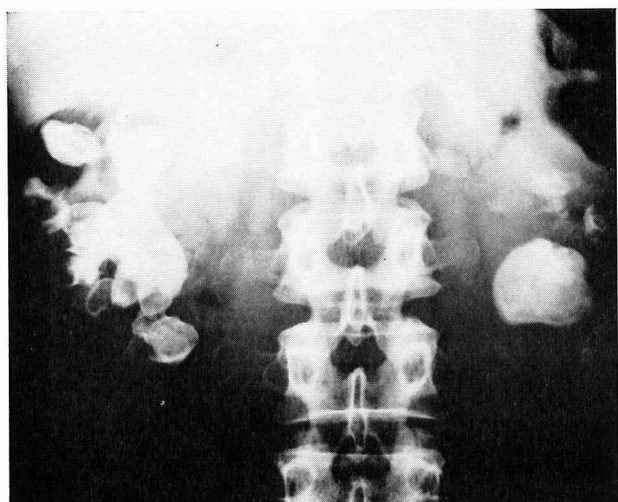


図6 第8例の尿路単純撮影，両腎結石が描出されている。

表1 尿中アミノ酸分析(1日排泄量 mg/日)

症 例 チオプロニン服用日数	第 1 例 8才 女	第 5 例 17才 男	第 6 例 25才 男	第 7 例 40才 女	第 8 例 49才 女		
	10ヵ月 3 年 10ヵ月	1 年 9 カ月	服 用 前	3 カ 月	服用前 1 カ月		
尿中アミノ酸（正常値）							
シ ス チ ン （12～14mg/日）	302	144	142	412	164	396	255
リ ジ ン （22～38mg/日）	724	334	1,133	1,054	375	621	497
オ ル ニ チ ン （7～11mg/日）	250	142	288	234	134	122	101
ア ル ギ ニ ン （14～23mg/日）	569	413	775	560	254	392	194

4mg/日, アロプリノール 200mg/日, チオプロニン 600mg/日 投与で経過を追っている。

第9例: 磯〇み〇子, 52才女。初診1982年4月8日。1972年偶然, 左腎結石を指摘されたが, 無症状のため放置していた。1981年12月心悸亢進のため山梨県峡南病院へ入院し, 両側腎結石を発見された。左腎が高度水腎のため, 1982年1月同院で左腎摘除術を受けた。右腎結石の手術のため当科へ紹介された。同年4月右腎盂切石術(摘出結石重量35g)を施行した。結石分析で外殻は純シスチン, 内部は純リン酸カルシウムであった。チオプロニン 900mg/日, 重曹 3g/日の投与を術後より開始している。

III 考 察

シスチン尿症は, シスチン, リジン, オルニチン, アルギニンの4種のアミノ酸の尿細管での再吸収障害があるため, 尿中にこれらのアミノ酸が多量に排泄される遺伝性疾患である。これらのアミノ酸は消化管からの吸収も障害されている。4種のアミノ酸のうち, シスチンのみが尿中溶解度が低いため結石を形成しやすくなる。遺伝形式は常染色体劣性であるが, 異常遺伝子が1個のみのヘテロ接合体でも尿中にシスチンとリジンの排泄が中等度に増加することがある¹⁾。この場合もシスチン結石を形成することがあるが, その頻度は低い²⁾。自験例のうち尿中アミノ酸分析を行った5例の結果を表1に示す。

シスチン尿症の頻度は, 新生児スクリーニングの結果では7,000人に1人の割合であり¹⁾, 臨床出現頻度は約20,000人に1人の割合と言われている³⁾。一般の尿路結石は20才未満ではまれであるが, シスチン結石は若年者にも生じることが特徴である。ただし, シスチン結石の年齢分布は, Broström と Hambræus⁴⁾

によると20才代が最も多く次いで10才代, 30才代になっている。西村²⁾, 折戸⁵⁾の報告もほぼ同様の傾向を示している。自験例では9例中2例が20才未満である。

シスチン結石はすべてシスチン尿症に基くものであるから, 結石を摘除するだけでは再び結石を生じることが多い。自験9例中4例がシスチン尿症と診断される以前に, 1回以上の尿路結石の手術をうけている。

シスチン尿症の診断は, 尿のニトロプルシッド反応, シスチン試験紙による検査, 尿中アミノ酸分析, あるいは摘出結石の分析によって可能であるが, 臨床的にはまず, 若年者の尿路結石や多発性尿路結石ではシスチン尿症の可能性を考えることが必要である。診断上問題になるのは, 自験第8例, 第9例のごとく, リン酸カルシウムとシスチンの混合結石の場合である。X線検査や結石の1部分の分析だけではシスチン結石であることを見落してしまう。結石の外殻がリン酸カルシウムであっても, 多発性結石では結石の中心部の分析と尿中シスチン試験を行わなければならないことを示している。

シスチン結石の予防法としては, 尿のアルカリ化とシスチンを可溶性化合物に変える薬剤の投与が行われている。後者としては, 一時D-ペニシラミンが用いられたが, 副作用があるため現在はチオプロニンを用いるのが主流である。尿のアルカリ化には重曹を投与するが, 強アルカリにするとリン酸カルシウム結石, リン酸アンモニウム・マグネシウム結石が生じやすくなるので, 尿pHを7~7.5に維持するようにする。この治療を確実に行えばシスチン結石の発生を予防できる。

治療に難渋するのは自験第8例のごとくリン酸カルシウムとの混合結石で, しかも結石が残っている場合

である。カルシウム結石の予防には、シスチン結石の予防とは逆に、尿を酸性に維持しなければならない。自験第8例では、カルシウム結石の増大防止にサイアザイドとアロプリノール、シスチン結石の予防にチオプロニンを投与し、尿 pH の調節をしていないが、この方法の評価は今後待たなければならない。

IV 結 語

最近4年間に経験した9例のシスチン結石症例を報

告した。若年者の尿路結石、多発性尿路結石はシスチン尿症に基くものが少なくないこと、治療により再発を防止しうるることについて述べた。

(本論文の要旨は第82回日本泌尿器科学会信州地方会において発表した。結石分析にあたり御協力をいただいた順応生化学教室武富 保教授に深謝いたします。)

文 献

- 1) Thier, S.O. and Segal, S. : Cystinuria. In : Stanbury, J.B., Wyngaarden, J. B. and Fredrickson, D.S. (eds.), *Metabolic Basis of Inherited Disease*, 4th ed., pp. 1578-1590, McGraw-Hill Book Co., New York, 1978
- 2) 西村隆一 : シスチン尿症. 臨泌, 31 : 1045-1055, 1977
- 3) Drach, G.W. : Urinary lithiasis. In : Harrison, J.H., Gittes, R.F., Perlmutter, A.D., Stamey, T.A. and Walsh, P.C. (eds.), *Campbell's Urology*, 4th ed., pp. 779-878, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1978
- 4) Broström, H. and Hambræus, L. : Cystinuria in Sweden. VII. Clinical, histopathological and medico-social aspects of the disease. *Acta Med Scand [Suppl]*, 411 : 7-61, 1964
- 5) 折戸松男, 川口光平, 内藤克輔, 大川光央, 黒田恭一 : シスチン尿症12例の臨床的観察. 西日泌尿, 42 : 369-374, 1980

(57. 6. 16 受稿)