

多系統萎縮症における尿路結石の検討

酒井素子¹⁾²⁾ 源口まさの³⁾ 池庭千鶴²⁾ 小長谷正明²⁾

IRYO Vol. 62 No. 1 (12-18) 2008

要旨

多系統萎縮症：multiple system atrophy (MSA) における尿路結石について、自験例21例で検討した。14例に尿路結石が認められ、そのうち11例に長期間の膀胱カテーテル留置の既往があった。尿路結石はほとんどが感染結石であり、神経因性膀胱を基礎とする尿路感染症に、膀胱カテーテル留置が関わっている可能性が示唆された。また、神経因性膀胱でカテーテル留置の場合に高頻度とされている膀胱扁平上皮がんが1例に認められた。以上より、多系統萎縮症においても神経因性膀胱に対して膀胱カテーテル留置を漫然と行うことなく、間欠導尿などの方法が可能かどうかを検討する必要があると思われた。

キーワード 多系統萎縮症, 尿路結石, 膀胱カテーテル留置, 膀胱がん

はじめに

MSA は、起立性低血圧や神経因性膀胱などの自律神経障害を基本症状とし、パーキンソニズムと小脳失調をともなう進行性の神経変性疾患であり、パーキンソニズムを主症状とするものを MSA-P (multiple system atrophy-parkinsonian)、小脳失調を主症状とするものを MSA-C (multiple system atrophy-cerebellar) と表現する。われわれは、MSA 患者における死因と死亡につながりうる因子について検討し、腎不全により死亡した症例や生命の危険があった症例が多く認められること、腎不全の原因となった尿路感染症や尿路通過障害などの基礎として、尿路結石が関わっている可能性があることを報告した¹⁾。MSA では神経因性膀胱は必発症状であり、そのため尿路感染が高率に生じうるが、尿路結石に関する報告はほとんどない。われわれは、

尿路結石をともない腎不全で死亡した症例の経験をふまえ、MSA における合併症としての尿路結石の発生を抑制することが、全身状態の悪化因子の軽減、ひいては予後の改善につながると考え、自験例で認められた尿路結石に関し、調査検討した。

対象と方法

対象は、当院で死亡あるいは経過観察中の MSA 患者21症例 (表1) で、MSA-C が12例 (男性6例、女性6例)、MSA-P が9例 (男性3例、女性6例) である。これらの症例について、発病年齢・排尿障害出現年齢・発症から排尿障害出現までの期間・排尿障害の種類・半年以上の膀胱カテーテル留置既往の有無、尿路結石・膀胱腫瘍の有無を調査した。尿路結石が認められた症例については、尿路結石の診断あるいは発見方法・検尿・尿培養・尿路結石分析

国立病院機構鈴鹿病院 1) 臨床研究部 2) 神経内科 3) 看護科 (現国立病院機構榑原病院)
別刷請求先：酒井素子 国立病院機構鈴鹿病院 神経内科 〒513-8501 三重県鈴鹿市加佐登 3-2-1
(平成19年6月29日受付, 平成19年9月21日受理)

Urinary Calculus in Multiple System Atrophy

Motoko Sakai, Masano Minaguchi, Chizuru Ikeniwa and Masaaki Konagaya

Key Words: multiple system atrophy, urinary calculus, bladder catheterization, bladder cancer

表 1 症例一覧

症例	性別	病型	発症年齢	排尿障害出現年齢	排尿障害	膀胱カテーテル留置(半年以上)	尿路結石	尿路結石診断(発見)方法	膀胱腫瘍
1	男	MSA-P	44歳	46歳	排出障害	+	+	剖検時に発見	-
2	男	MSA-P	51	54	失禁→排出障害→失禁	+	+	腹部X線写真	+
3	女	MSA-P	54	60	排出障害・残尿→失禁	-	+	腹部CT	-
4	女	MSA-P	53	57	頻尿・失禁	+	+	腹部CT	-
5	女	MSA-P	53	54	頻尿・残尿→失禁	+	+	自然排出	-
6	女	MSA-P	75	76	失禁	+	+	腹部X線写真	-
7	女	MSA-P	73	76	失禁	+	+	血尿	-
8	男	MSA-C	63	66	排出障害→失禁	-	+	自然排出	-
9	男	MSA-C	48	50	頻尿・残尿→排出障害	-	+	腹部CT	-
10	男	MSA-C	55	55	排出障害・失禁	+	+	腹部X線写真	-
11	男	MSA-C	66	67	失禁	+	+	剖検時に発見	-
12	女	MSA-C	59	65	排出障害→失禁	+	+	膀胱カテーテル閉塞	-
13	女	MSA-C	73	79	失禁	+	+	剖検時に発見	-
14	女	MSA-C	40	不明	排出障害→失禁	+	+	不明	-
15	男	MSA-P	60	64	失禁	-	-		-
16	女	MSA-P	59	59	失禁	-	-		-
17	男	MSA-C	63	63	失禁	-	-		-
18	男	MSA-C	59	62	失禁→一時尿閉→失禁	+	-		-
19	女	MSA-C	50	51	尿閉→失禁	+	-		-
20	女	MSA-C	51	51	頻尿→失禁	-	-		-
21	女	MSA-C	51	55	失禁→一時尿閉→失禁	+	-		-

の検査結果を調査した。検尿と尿培養は院内検査科で施行し、検尿での尿沈渣中の有形成分は、尿沈渣塗抹標本を400倍で顕微鏡観察して形態などから判断した。尿培養は自動分析装置と同定キットを用い、 10^3 /ml以上の菌を抽出した。いずれも複数回検査施行症例では、各々で検出されたものを抽出した。結石分析は、(株)SRSで赤外線吸収スペクトロフォトメトリー法により施行された。

結 果

MSA-Cでは12例中7例(男性4例,女性3例)に,MSA-Pでは9例中7例(男性2例,女性5

例)に尿路結石が認められ,尿路結石を合併した症例は21例中14例で,全体の66.7%であった。膀胱腫瘍は1例に認められた。

全症例の発病年齢は40-75歳,平均 57.1 ± 9.1 歳,排尿障害出現年齢は,46-79歳,平均 60.5 ± 8.9 歳で,発症から排尿障害出現までの期間は0-6年,平均 2.5 ± 2.0 年であった。排尿障害出現時の症状は,尿閉などの排出障害が7例,尿失禁や頻尿などの刺激症状が14例であったが,排出障害で始まった症例のほとんどが尿失禁に移行していた。

尿路結石の発見・診断方法は,腹部X線やCTによるものが6例であり,図1に典型例を示す。その他,剖検時に確認されたものが3例,自然排出が

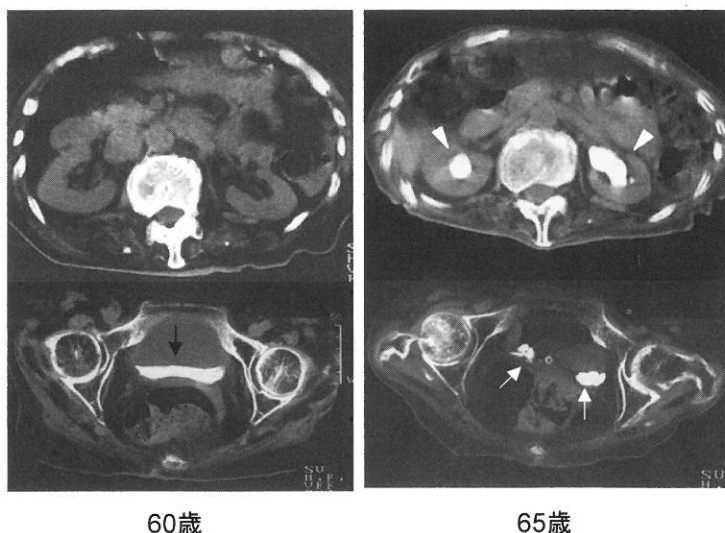


図1 腹部CT所見(症例4)

60歳時は尿路結石はみられないが、膀胱内にX線非透過性沈渣物を多量に認める(黒矢印)。65歳時には両側腎盂(白矢頭)と膀胱(白矢印)に結石を認める。

2例、膀胱カテーテル閉塞・血尿・不明が各1例であった。半年以上膀胱カテーテルを留置していた症例は、尿路結石合併例では14例中11例、非合併例では7例中3例であった。

尿路結石を合併した14例の検査所見は、検尿ではpHが6-9以上、多くの症例で多数の白血球など感染所見を示し、尿沈渣中の有形成分(表2)は14例中12例で検出され、リン酸マグネシウムアンモニウム:magnesium ammonium phosphate hexahydrate (MAP), MAP以外のリン酸塩が多くみられ、それらでは尿は強アルカリ性を示すものが多く、その他、蓂酸カルシウム、尿酸ナトリウムなどがみられ、9例で2種以上が認められた。膀胱カテーテル非留置の3例中2例では有形成分はみられなかった。尿培養は14例中11例で施行されており、*Proteus mirabilis*・Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)・*Enterococcus faecalis*・*Pseudomonas aeruginosa*が多くみられ、多くの症例で複数の菌が認められた(表3)。結石分析(表2)は4例で施行され、MAPとリン酸カルシウム、炭酸カルシウムが主成分だった。

症例呈示

死亡時年齢68歳の女性(表1における症例5)。現病歴は、53歳時動作緩慢で発症、54歳で固縮、暴動などのパーキンソン症状と排尿困難が出現し

た。55歳時某病院で精査しMSA-Pと診断され、泌尿器科的検査の結果、不完全排尿筋麻痺を指摘された。60歳時、発熱、排尿困難、膿尿のため当院に入院し、膀胱カテーテル留置となった。その後もたびたび尿路感染を併発した。64歳より経管栄養を開始、67歳時、声帯開大麻痺のため気管切開、人工呼吸器を装着した。68歳時、約2cmの膀胱結石2個を自然排出し、残りの2個はケリー鉗子で経尿道的に除去された。結石の成分はMAPであった。この時点から膀胱カテーテル留置を中止して間欠的導尿に変更し、2カ月後には尿中に存在していた緑膿菌とMRSAは消失した。その2カ月後、発熱、乏尿が出現、採血にて炎症反応、腎機能障害が認められ、尿路単純X線像:kidney, ureter and bladder (KUB)では両側腎盂のサンゴ状結石と右腎臓の腫大がみられ、CTではそれに加え両側尿管内の結石を認めた(図2)。泌尿器科から、「腎瘻を形成して腎盂の結石を排除し、小結石は対外的処置施行が望ましいが、全身状態を考慮するとリスクが大きい」とのコメントがあり、腎機能障害も軽度のため保存的治療とした。その後も尿路感染を繰り返しながら徐々に腎機能障害、貧血、低アルブミン血症が進行し、約5カ月後に腎不全で死亡した。

考 察

MSAでは、尿路結石が一因と考えられる腎不全

表2 尿路結石合併例の尿沈渣中有形成分と結石成分

症例	性別	膀胱カテーテル留置	尿沈渣中有形成分内容				結石成分
			MAP	リン酸塩 (MAPを除く)	蔘酸カルシウム	尿酸ナトリウム	
1	男	+	+	-	-	-	n.e.*
2	男	+	+	+	-	-	n.e.
3	女	-	-	-	-	-	n.e.
4	女	+	+	-	-	+	n.e.
5	女	+	+	-	-	-	MAP+炭酸カルシウム
6	女	+	+	-	-	-	n.e.
7	女	+	+	+	-	-	n.e.
8	男	-	-	+	+	-	n.e.
9	男	-	-	-	-	-	n.e.
10	男	+	+	+	+	-	MAP
11	男	+	+	+	-	-	n.e.
12	女	+	+	+	-	-	n.e.
13	女	+	+	+	-	-	リン酸カルシウム
14	女	+	+	+	-	-	MAP+炭酸カルシウム+リン酸カルシウム

*n.e.: not examined 検査未施行

表3 尿路結石合併例の尿培養結果

症例	膀胱カテーテル留置	菌種									
		<i>Proteus mirabilis</i>	MRSA	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus coli</i>	<i>Candida alubicans</i>	<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	others
1	+	+	+	+					+		
2	+	+	+	+	+		+		+	+	+
3	-	培養未施行									
4	+			+						+	
5	+	+	+	+	+						+
6	+		+		+						+
7	+				+	+		+			
8	-										+
9	-	培養未施行									
10	+		+	+	+						+
11	+	+		+		+		+			
12	+	+						+			
13	+	+	+			+					
14	+	培養未施行									

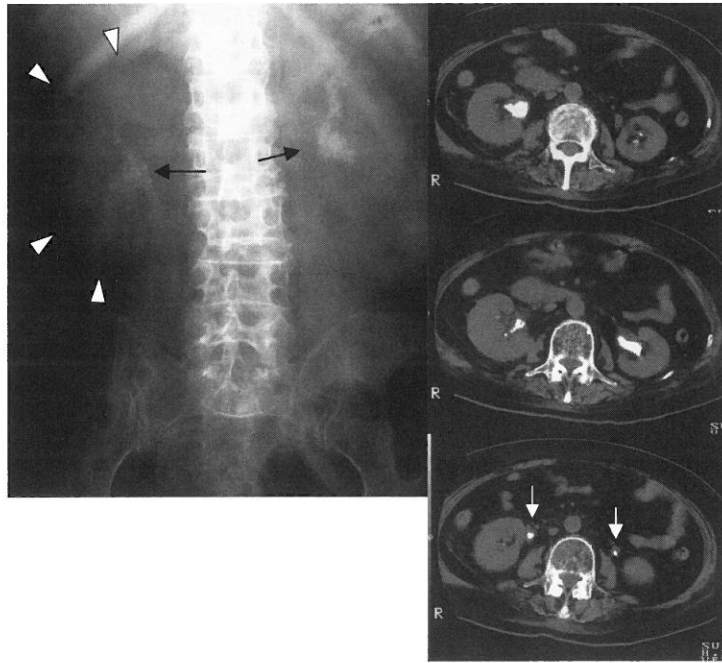


図2 KUBとCT所見(症例5)

KUB(左)では、鑄型状の結石(黒矢印)がみられ、右腎臓が腫大している(白矢頭)。
腹部CTでは、それらに加えて両側尿管内の結石を認める(白矢印)。

をきたす症例が存在し¹⁾、呈示した症例5のように、それが死因となることもあり、尿路結石は、MSAの予後に影響を与える因子として発生の予防が必要と思われる。神経因性膀胱にともなう尿路結石に関しては、脊髄損傷患者での検討はなされているが²⁾⁻⁵⁾、MSAのような神経変性疾患では神経因性膀胱の合併頻度が高いにもかかわらず、報告はきわめて少ない。今回の調査では、MSA21例全例で神経因性膀胱が認められ、63.6%に尿路結石を合併していた。剖検時に発見された症例が2例認められたことから、その存在に気づかれていない可能性もあり、それを考慮すると、MSAにおける尿路結石の合併はかなり高率と考えられる。また、ほとんどが画像等で偶然に発見され、血尿や腹痛・背部痛などの臨床症状に乏しいことにも注意を要する。

神経因性膀胱をともなう脊髄損傷症例での尿路結石の検討では、膀胱カテーテル留置が尿路結石の発生要因と考えられる症例が多く、できる限り間欠的導尿にすべきであると報告されている²⁾⁻⁵⁾。神経因性膀胱で尿排出障害により残尿が生じると、慢性尿路感染症の状態となりやすく、尿路感染症を合併した神経因性膀胱では、敗血症や腎機能低下をきたしうる。また、慢性尿路感染症は尿路結石の中で感染結石発生の一因となる。すなわち、尿素分解細菌による尿路感染症ではそれらの細菌はウレアーゼを産生

し、それが尿素を分解するためアンモニアが生じ、その結果尿がアルカリ性に傾き、MAP・リン酸カルシウム・炭酸カルシウムなどの溶解性が低下し、感染結石が形成される⁶⁾。尿路結石の存在や膀胱カテーテルの留置は、尿路の感染防御能を有する粘膜バリアを持続的に欠落させ、慢性炎症の原因となる細菌バイオフィルムを形成し⁴⁾⁷⁾、難治性尿路感染症の原因となる。よって、尿路結石や膀胱カテーテル留置を除去することがそれを予防し、結果として敗血症や腎機能低下を予防することにつながると思われる。今回尿培養で認められた *Proteus mirabilis*・*MRSA*・*Klebsiella pneumoniae*・*Pseudomonas aeruginosa*などは尿素分解細菌であり、尿路結石形成の基礎となっていた。また、長期間カテーテルが留置されていた14例中11例に尿路結石がみられ、尿路結石を合併した14例中11例においてカテーテルが留置されていたことから、MSAにおいてもカテーテル留置が尿路結石発生に関与していると考えられる。今回の検討で、当初は尿閉で導尿が必要な症例でも、経過中に失禁状態となる例が多く認められたことから、カテーテル留置症例でも膀胱機能を再評価し、カテーテル抜去ないしは間欠的導尿が可能かどうか検討する必要があると考えられる。結石成分は大多数がMAPとリン酸塩であったが、検尿でも同様の成分が多く認められたことから、尿沈渣結果

から結石の発生の可能性を予測できると思われる。また、同様に、尿の pH が強アルカリ性を示す場合も感染結石の発生を念頭に置く必要があると思われる。尿の酸性化などの検討が必要と考えられる。尿の酸性化については、クランベリージュースにその効果があり、摂取により尿路感染や感染結石に有用であるという報告がある⁸⁾。われわれは、多発性の膀胱感染結石をきたし、2年間に2度の結石除去を必要としたパーキンソン病で、その後クランベリージュースを約2年間毎日投与し、尿 pH が8.5以上の強アルカリ性を示すことがなくなり、結石の増加が抑制されている症例を経験しており、症例によっては効果が期待できると思われるが、多数例での検討が必要である。

今回調査した21例のMSA症例の1例(症例2)に、膀胱がんが認められた。本例は神経因性膀胱により膀胱カテーテルを留置し、5年目に尿管・膀胱結石がみられた。慢性的に尿路感染を認め、10年目にカテーテルを抜去し尿中のMRSAは消失したが、膀胱内腫瘍が出現して多臓器不全で死亡した⁹⁾。膀胱腫瘍は高分化型扁平上皮がんと診断され、漿膜面まで浸潤していたが転移はなかった。一般的に、膀胱の上皮性腫瘍のうち90%以上が移行上皮がんであり、扁平上皮がんは5%と少ない¹⁰⁾。しかし、脊損患者では扁平上皮がんがきわめて高率であり⁵⁾¹¹⁾¹²⁾、神経因性膀胱における膀胱がんの特徴と考えられる。Lockeら¹³⁾は、10年以上膀胱カテーテルを留置した脊損患者25例中2例に扁平上皮がんを認めたことから、長期のカテーテル留置がその誘因である可能性を示唆し、極力カテーテル留置を控えるべきであると述べている。また、ラットの膀胱がんモデルにおいて、カテーテル留置が扁平上皮がんに関わっていると報告¹⁴⁾がある。近年Douglasら⁵⁾は、脊髄損傷患者3万3565例での大規模調査を行い、130例(0.39%)で膀胱がんがみられ、そのうち病理学的診断がなされた42例で検討を行っている。その結果、移行上皮がんが23例(55%)、扁平上皮がんが14例(33%)、腺がんが4例で、従来の報告と異なり移行上皮がんが最多であったが、カテーテル留置症例では扁平上皮がんの頻度が高く、カテーテル使用を控えるアプローチが扁平上皮がんの減少につながったとしている。なお、カテーテル留置期間が短い症例での膀胱がん発生もあり、留置期間と膀胱がん発生の関連は必ずしも認められず¹¹⁾、注意を要する。また、2982例の膀胱がんのうち、とくに3回以

上の尿路感染既往で膀胱がんの発生率が高く、扁平上皮がんとの相関が高いという報告¹⁵⁾があり、尿路感染症は膀胱がん発生に関わる因子である可能性がある。

以上のように本調査では、MSA症例では尿路結石が高率に認められ、その多くが感染結石であり、腎不全の誘因となりうること、膀胱カテーテル留置が尿路感染症や尿路結石、さらには膀胱がん発生に関わっている可能性があることが示唆され、MSAにおける排尿管理においては、カテーテル留置を必要最低限にして対応する必要があると考えられた。また、尿の酸性化の方法について、さらなる検討が必要と思われた。

本稿の研究の実施にあたり、厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「政策医療ネットワークを基礎にした神経疾患の総合的研究」(15指-3)(班長 湯浅龍彦)から援助を受けた。

[文献]

- 1) 酒井素子, 小長谷正明. 多系統萎縮症の予後に関わる因子の検討(会議録). 神経治療 2005; 22: 359.
- 2) Ku JH, Jung TY, Lee JK et al. Risk factors for urinary stone formation in men with spinal cord injury: a 17-year follow-up study. BJU Int 2006; 97: 790-93.
- 3) 田中克幸, 小宮 敦, 石堂哲郎. 神経因性膀胱に合併した膀胱結石の臨床的検討(会議録). 日泌会誌 2001; 92: 403.
- 4) 多田 実. 神経因性膀胱と尿路感染症. 腎と透析 2003; 55: 102-06.
- 5) Douglas AW, James MC, Walter EL et al. Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury. Urology 1999; 53: 292-97.
- 6) 正井基之. 感染結石. 尿路結石症外来. 吉田治監修, 東京, メジカルビュー, 1998: p. 105-07.
- 7) 公文裕巳. カテーテル留置と Biofilm Disease. 泌尿器科 MOOK 1 尿路・性器感染症, 熊澤浄一編, 東京, 金原出版, 1992: p. 30-7.
- 8) KeBler T, Jansen B, Hesse A. Effect of blackcurrant-, cranberry- and plum juice consumption on risk factors associated with kidney stone formation. Eur J Clin Nutr 2002; 52: 1020-23.

- 9) 小長谷正明, 酒井素子, 吉田眞理ほか. 側頭葉の著明な萎縮と多数の神経細胞内封入体を認めた多系統萎縮症長期経過例. 脳と神経 2006; 58: 430-37.
- 10) 塚本泰司. 膀胱の腫瘍. 標準泌尿器科学7版, 折笠精一監修, 東京, 医学書院, 2005: p. 288-297.
- 11) 矢野彰一, 寺田勝彦, 高橋真一ほか. 脊損膀胱扁平上皮癌の1例. 西日泌 1988; 50: 711-15.
- 12) Bejany DE, Lockhart JL, Rhamy RK. Malignant vesical tumors following spinal cord injury. J Urol 1987; 138: 1390-92.
- 13) Locke JR, Hill DE, Walzer Y. Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage. J Urol 1985; 133: 1034-35.
- 14) Murphy WM, Blatnik AF, Shelton TB et al. Carcinogenesis in mammalian urothelium: Changes induced by non-carcinogenic substances and chronic indwelling catheters. J Urol 1986; 135: 840-44.
- 15) Kantor AF, Hartge P, Hoover RN et al. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. Am J Epidemiol 1984; 119: 510-15.

Urinary Calculus in Multiple System Atrophy

Motoko Sakai, Masano Minaguchi, Chizuru Ikeniwa and Masaaki Konagaya

Abstract Urinary calculuses complicating cases of multiple system atrophy (MSA) were reviewed in 21 patients in our study. The urinary calculuses were found in 14 cases, 11 of which had a long history of bladder catheterization.

Most of the urinary calculuses were infection stones, and the formation of the calculus seems to be based on chronic urinary infection complicated by long-term catheterization. In addition, outbreak of bladder cancer was accepted in one case. The cancer was pathologically diagnosed as squamous cell carcinoma that frequently occurs in neurogenic bladder patients with bladder catheterization. Therefore, catheterization for MSA patients should not be continued without good reason, especially with neurogenic bladder. Other methods such as intermittent urine withdrawal warrant consideration.