

シンポジウム 5: 尿路結石におけるそもそもとまとう

無症候性腎結石の治療は

久留米大学医学部泌尿器科学講座

松尾光哲*・井川 掌

(受付日: 2022 年 1 月 22 日)

抄録:

これまで尿路結石症患者は増加傾向とされてきたが, その一因は健康診断や他疾患の精査などの際に偶然発見される無症候性腎結石である。多くの無症候性腎結石は下腎杯結石が多く, 迅速な治療を必要としない, いわゆる経過をみて良い小結石症例が多い。しかし, 非下腎杯結石は結石関連イベント出現の可能性が高くなり, 糖尿病などの合併は結石増大のリスクとなる。治療法については近年の内視鏡や機器・デバイスの進歩に伴い, ESWL (extracorporeal shockwave lithotripsy) 中心の外来治療から完全排石を目指す URS (ureterorenoscopy) へシフトしており, 手術介入率は急増している。治療の適応については, 無症候性であっても結石の増大や腎杯の拡張を認めるような症例は治療が推奨されるが, 治療のタイミングや治療モダリティについてのコンセンサスはない。ここでは小径の無症候性腎結石についての自然経過や active surveillance を含む治療法の選択などについて概説する。

(西日泌尿, 84: 460-463, 2022)

キーワード: 無症候性腎結石, 自然経過, active surveillance, URS, ESWL

はじめに

尿路結石症については, 1965 年から開始された疫学調査においてこれまで増加の一途を辿ってきた。無症候性腎結石は多くが健康診断や他疾患の精査などの際に偶然発見されるが, 10 mm 以下の腎結石については尿路結石症診療ガイドラインにおいて ESWL が推奨されている¹⁾。しかし近年の内視鏡機器の進歩やレーザーの普及により, URS を導入する施設が増え ESWL 症例は減少している。多くの無症候性腎結石は突然の痙攣発作や肉眼的血尿などの自覚症状を伴わないため, 迅速な治療を必要としない症例が多い。“そもそも”無症候性腎結石の治療は必要であろうか? 治療法や治療時期は“まっとう”であるのか? これらについて, さまざまな背景から考えていきたいと思う。

上部尿路結石患者の動向

2015 年の上部尿路結石疫学調査では初発上部尿路結石の人口 10 万人あたりの年間発生率は 137.9 人で年齢

の標準化された発生率は 107.8 人であったが, これは 2005 年の調査結果と同等で, 疫学調査開始以来 40 年間で初めて横ばいとなり増加傾向を示さず, 男女比においても 2.2:1 で前回と大きな変化を認めなかった。発生率が最も高かった年齢は男性が 40 代から 50 代に, 女性が 50 代から 60 代にシフトしており, さらに男女ともに 50 歳以下の発生率が低下していた²⁾。

無症候性腎結石の自然経過

無症候性腎結石については多くが腎杯結石であるが, 5 mm 前後の結石においては再発結石でなければ active surveillance は一つのおおきな選択肢である。無症候性腎結石の自然経過については 1992 年に Glowacki ら³⁾により初めてコホート研究の結果が報告されたが, 107 名の平均追跡期間 31.6 カ月において 68.2% (73 名) が無症候性で経過し, 31.8% (34 名) に結石関連イベントが出現した。その内訳は 15% (16 名) が自然排石で, 17% (18 名) が外科的治療介入で, そのうち URS または PNL が 9 名で ESWL が 9 名であった。Kanno ら⁴⁾は 5 mm 以下の無症候性腎結石 71 名とそれより大きい結石 136 名で自然経過を比較し, 追跡期間 3.3 年 (中央値) において全治療介入率についてのみ 5 mm より大きい結石

* 〒 830-0011 福岡県久留米市旭町 67
TEL 0942-31-7572, FAX 0942-34-2605
E-mail: mmatsuo@med.kurume-u.ac.jp

が有意に高かったが ($p=0.0238$), マッチング後の結果には有意差を認めなかった ($p=0.400$)。また全治療介入と積極的治療介入における多変量解析において, 50 歳以下の年齢と結石の手術歴がある人については有意な予測因子となったが, 結石サイズによる有意差は認めなかった。Li ら⁵⁾は 297 名の腎結石の平均追跡期間 4.2 年の自然経過において, 5 mm 以下の下腎杯結石は自然排石率が大きく低下し, 糖尿病・高尿酸血症・非下腎杯結石が結石増大の可能性が高かった。また治療介入の予測因子については結石サイズが 5 mm 以上と年齢が 60 歳以上であった。Dropkin ら⁶⁾は結石サイズ 7.0 ± 4.2 mm の 110 名 160 結石 (下腎杯: 25%) の平均観察期間 41 ± 19 カ月において症状出現が 28% (45 結石) で治療介入が 20% (33 結石), 自然排石が 7% (12 結石) であった。また非下腎杯結石は下腎杯結石よりも症候性となるか自然排石する可能性が高く, 症状発現の唯一の予測因子は下腎杯結石と報告した ($p=0.04$)。大規模コホート研究として Kang ら⁷⁾は 347 名の無症候性腎結石の平均追跡期間 31 カ月において, 29.1% (101 名) が自然排石し, 53.6% (186 名) において結石関連イベントが出現した。そのうち 24.5% (85 名) で治療介入が必要であったが, 手術を要したのは 4.6% のみであった。結石関連イベントの出現した人は男性 ($p=0.017$) で若く (44.6 ± 12.7 歳, $p=0.047$), 結石の既往がある人 ($p=0.014$) であったが, 若年者で結石が小さく, 増大傾向のない患者は自然排石の可能性が高く, 治療介入の可能性が低かった ($p=0.05$)。また Koh らの報告では 50 名 85 結石の平均 46 カ月のフォローにおいて自然排石が 20%, 増大が 45.9%, 治療介入が 7.1% で, 5 mm 以下の結石

は自然排石が有意に高かったが ($p=0.006$), 結石の位置による排石率に有意差を認めなかった ($p=0.092$)⁸⁾。無症候性腎結石の自然史におけるこれらの論文の要約を示す (Table 1)。

無症候性腎結石の自然経過については関連イベント出現が 28.0-60.1%, 自然排石が 7.0-32.1%, 治療介入が 7.1-31.9% とされる。10 mm 以下の下腎杯結石であれば自然排石の可能性が低く治療介入を延期できるが, 非下腎杯結石は関連イベント出現の可能性が高くなる。また糖尿病や高尿酸血症, メタボリックシンドロームなどの合併は結石増大のリスクとなるため, 治療介入を要する可能性が高くなり, 治療歴がある人も同様に治療介入の可能性が高くなるため早期の治療介入を考慮する必要がある。

ガイドラインにおける無症候性腎結石

無症候性腎結石については尿路結石症診療ガイドライン¹⁾において経過観察などは特に明記されていないが, 腎結石の治療方針のアルゴリズムにおいて“10 mm 未満”は結石の位置によらず, ESWL が広く適用でき, 結石や患者の状況に応じて URS や PNL も適応されると記載がある。一方, EAU と AUA のガイドライン^{9,10)}においては無症候性非閉塞性腎結石について, エビデンスレベル C を引用して積極的な active surveillance は選択肢の一つであるとしている。特に EAU ガイドライン⁹⁾においては“腎結石の経過観察”として, 関連イベントのリスクまたは非閉塞性の小結石患者への治療介入の必要性は年間 10-25% 程度であり, 前向き RCT では無症候性腎杯結石に対する予防的 ESWL の有効性は示さ

Table 1 Summary for the natural history of asymptomatic renal calculi

	患者数	結石数	平均結石 サイズ (mm)	観察期間	治療歴あり (%)	結石関連 イベント (%)	自然排石 (%)	治療介入 (%)
Glowacki ら ³⁾ 1992	107	-	-	31.6 カ月	-	31.8	15	17
Kanno ら ⁴⁾ 2020	全体 207	-	7	3.3 年	54.6	-	15.9	31.9
	71	-	≤ 5 mm	3.0 年	39.4	-	12.7	19.7
	136	-	5 mm <	3.4 年	62.5	-	17.6	38.2
Li ら ⁵⁾ 2019	297	-	4.7 ± 1.6	4.2 年	-	60.1	32.1	12.3
Dropkin ら ⁶⁾ 2015	110	160	7.0 ± 4.2	41 ± 19 カ月	87	28	7	20
Kang ら ⁷⁾ 2013	347	-	4.39	31 カ月	50.1	53.6	29.1	24.5
Koh ら ⁸⁾ 2011	50	86	5.7	46 カ月	-	-	20	7.1

れていないとした。また腎結石治療における推奨事項として以下のように記載されている。①6カ月以上無症状で非閉塞性腎杯結石に対する active surveillance は一つのオプションである（推奨グレード：C），②結石の増大や閉塞，感染合併，結石疼痛は治療介入すべきである（推奨グレード：A），③治療の決定を行う際には，併存疾患と患者の好みを考慮する必要がある（推奨グレード：C），④治療を行わなければ6カ月後と1年毎に定期的な評価を行う（推奨グレード：A）。

治療法の変化

治療法については ESWL が 60.4% で 1995 年の 91.2% から大きく減少し，逆に URS/PNL (Percutaneous nephrolithotomy) が 2005 年の 8.3% から 39.1% へ 10 年間で約 5 倍に増加した。その結果 URS/PNL の治療介入率が 56.6% で，1985 年の約 2 倍へと急増していた²⁾。

当院においても，2017 年から 2021 年の URS と ESWL 症例数では ESWL が減少傾向であり，2021 年は 2017 年より 39% 減少していた。また URS においては 2017 年からは横ばい傾向で，2020 年のみ症例数がやや少なかったが，その要因については新型コロナによる患者数の減少などの影響が考えられた (Fig. 1)。

治療法の選択

無症候性腎結石については閉塞を伴わない結石については，これまでに active surveillance も選択肢の一つであるとしてきたが，症状出現時や再発結石，糖尿病やメタボリック症候群などの合併例では早期に外科的治療介入を検討する必要がある。2015 年上部尿路結石の疫学調査においては ESWL が減少し，TUL/PNL が増加傾向にあるが²⁾，外科的治療介入の際の適切なタイミング

や治療法の選択については一定の見解は得られていない。2010 年に Yuruk ら¹¹⁾ は長径 2 cm 未満の無症候性下腎杯結石の PNL 群，ESWL 群および経過観察群における腎への影響を比較する 3 群のランダム化比較試験 (RCT) において，PNL 群は ESWL 群と比較して 3 カ月後の stone free rate が有意に高く (97% vs 55%)，平均 19.3 カ月のフォローにおいて腎の瘢痕も少なかった (3% vs 16%)。さらに Sener ら¹²⁾ は 10 mm 以下の無症候性下腎杯結石に対する ESWL 群と URS 群と経過観察群を比較した唯一のランダム化比較試験において，3 カ月後の stone free rate は ESWL 群と URS 群がともに 92% であるのに対して，経過観察群が 2% と有意に低く ($p < 0.01$)，21.2 カ月の平均観察期間で自然排石は 6%，治療介入が 12% であった。よって無症候性下腎杯結石に対する URS と ESWL は確立された良好な治療法であるが，経過観察は大半が治療介入を遅らせることが可能であり，結石管理のオプションとなるとした。治療法の選択における意思決定について，Sarkissian ら¹³⁾ は 101 名の対象者に仮想シナリオ（無症候性，8 mm，単発，下腎杯結石）を与え，経過観察，ESWL，URS についての利点やリスクについて説明し，治療法を選択してもらった。結石の既往がない人は 81.8% が経過観察を選択した。一方，以前に ESWL や URS の既往がある人はそれぞれ 66.7% と 47.8% が前治療と同じ治療法を選択した。再治療に関しては，以前経験した治療を選択する可能性が高く，さらに治療介入については 56.4% が治療開始の延期を希望したと報告した。

無症候性腎結石における治療介入のタイミングや治療モダリティについてのコンセンサスは得られていないが，特に合併症のない小径の下腎杯結石については，active surveillance が主要な選択肢となり得る。また外科的治療については，URS と ESWL は確立された治療法であるが治療選択の際には，治療歴のある人は前治療を含めて患者の希望を十分に考慮することが重要であると思われる。

おわりに

無症候性腎結石の治療については小径かつ下腎杯の症例が多く，“そもそも” 迅速な治療を必要としない。治療介入については下腎杯・治療歴・合併症が大きなポイントとなるが，下腎杯結石であれば結石関連イベントの出現率が低く，active surveillance も一つのオプションとなる。治療歴や糖尿病などの合併症がある人は，結石の再発・増大のリスクが高くなるため，これらのことを十分考慮した上で，経過観察を含めた患者の希望を十分考

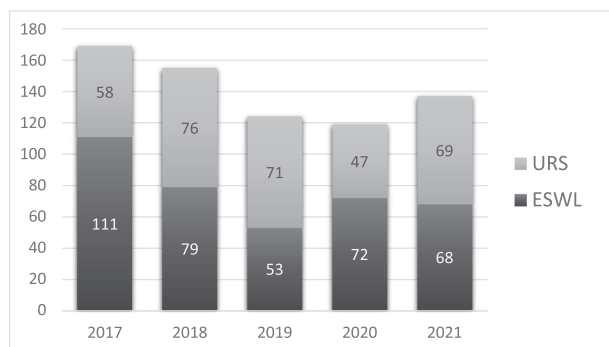


Fig. 1 Number of URS and ESWL from 2017 to 2021 in our department

慮した“まっとう”な治療法を選択するべきである。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本内視鏡学会, 日本尿路結石症学会. 尿路結石症診療ガイドライン 2013 年度版. 金原出版, 2013.
- 2) Sakamoto, S. et al.: Chronological changes in the epidemiological characteristics of upper urinary tract urolithiasis in Japan. *Int. J. Urol.* **25**: 373-378, 2018.
- 3) Glowacki, L. S. et al.: The natural history of asymptomatic urolithiasis. *J. Urol.* **147**: 319-321, 1992.
- 4) Kanno, T. et al.: The natural history of asymptomatic renal stones ≤ 5 mm: comparison with ≥ 5 mm. *J. Endourol.* **34**: 1188-1194, 2020.
- 5) Li, X. et al.: Outcomes of long-term follow-up of asymptomatic renal stones and prediction of stone related events. *BJU Int.* **123**: 485-492, 2019.
- 6) Dropkin, B. M. et al.: The natural history of nonobstructing asymptomatic renal stones managed with active surveillance. *J. Urol.* **193**: 1265-1269, 2015.
- 7) Kang, H. W. et al.: Natural history of asymptomatic renal stones and prediction of stone related events. *J. Urol.* **189**: 1740-1746, 2013.
- 8) Koh, L. T. et al.: Outcomes of long-term follow-up of patients with conservative management of asymptomatic renal calculi. *BJU Int.* **109**: 622-625, 2011.
- 9) Turk, C. et al.: EAU guidelines on diagnosis and conservative management of urolithiasis. *Eur Urol.* **69**: 468-474, 2016.
- 10) Assimos, D. et al.: Surgical management of stones: American Urological Association/Endourological Society guideline. *J. Urol.* **196**: 1153-1160, 2016.
- 11) Yuruk, E. et al.: A prospective, randomized trial of management for asymptomatic lower pole calculi. *J. Urol.* **183**: 1424-1428, 2010.
- 12) Sener, N. C. et al.: Asymptomatic lower pole small renal stones: Shock wave lithotripsy, flexible ureteroscopy, or observation? A prospective randomized trial. *Urology.* **85**: 33-37, 2015.
- 13) Sarkissian, C. et al.: Patient decision making for asymptomatic renal calculi: balancing benefit and risk. *Urology.* **81**: 236-240, 2013.

TREATMENT OF ASYMPTOMATIC RENAL CALCULI

MITSUNORI MATSUO AND TSUKASA IGAWA

Kurume University School of Medicine Department of Urology, Kurume, Japan

Abstract:

The number of patients with urolithiasis has been increasing, but one of the reasons for this is asymptomatic renal calculi that are accidentally detected during medical examinations and scrutiny of other diseases. Many asymptomatic kidney stones are often lower calyceal stones and often have small stones that do not require prompt treatment. However, non-lower calyceal stones are more likely to have stone-related events, and complications such as diabetes pose a risk of increased stones. With the recent advances in endoscopy, equipment and devices, the treatment method has shifted from outpatient treatment centered on ESWL (Extracorporeal shockwave lithotripsy) to URS (ureterorenoscopy), which completely removes stones, and the surgical intervention rate is rapidly increasing. Treatment is recommended for patients who are asymptomatic but have increased stones or dilated calyx, but there is no consensus on the timing or modality of treatment. This article presents the natural history of stones and treatment decisions including active surveillance about management for small asymptomatic renal calculi.

(Nishinohon *J. Urol.* **84**: 460-463, 2022)

key words: asymptomatic renal calculi, natural history, active surveillance, URS, ESWL