

# 犬の尿石症の 栄養学的管理



## Abigail STEVENSON

PhD, BSc, MIBiol, Cbiol

Abigailは1992年にBSc (Hons)でスターリング大学を卒業した。卒業後6ヶ月間はアラスカのアンカレッジ大学で研究助手として勤めた後、1993年には猫のビタミンAとタウリンの代謝の研究のため技術研究員としてウォルサムセンターに従事した。1995年に、Abigailは尿管領域の健康状態における研究で研究科学者の地位に昇進し、2002年にこの分野でPhDを取得した。2002年から2005年まではウォルサムで鳥と魚の研究プログラムに従事していた。最近、再び異動してウォルサムのサイエンティフィック・コミュニケーションの任務に就いている。



## Caroline RUTGERS

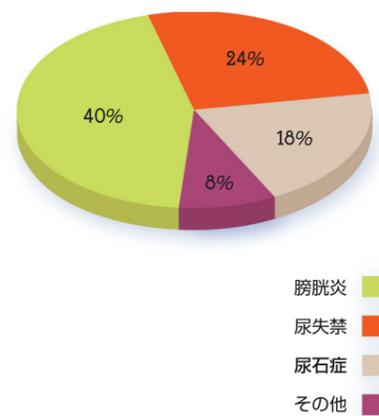
DVM, MS, Dipl ACVIM, Dipl ECVIM-CA, DSAM, MRCVS

Carolineはユトレヒト州立大学を卒業し、ペンシルバニア大学でインターンシップを終了した後、オハイオ州立大学でレジデンシーおよび修士を修了した。その間に、紹介専門の小動物臨床病院に勤務していた。彼女は小動物内科学の講師として1985年にリバプール大学に籍置き、1990年には王立獣医科大学に移動して上級講師となった。彼女は現在コンサルタントとして独立している。

Carolineは100以上の科学論文と叢書を発表および執筆し、UKおよび海外で幅広く講演している。彼女の主な研究対象は胃腸学および肝臓疾患である。米国獣医内科学会 (ACVIM) の専門医、ヨーロッパ獣医内科学会-コンパニオン・アニマル部門 (ECVIM-CA) の創設専門医、そして小動物内科学のRCVS専門医である。CarolineはECVIM-CAの創設委員会のメンバーの1人であり、RCVS小動物内科学および外科学委員会のメンバーであり、そして両方の専門医認定員でもある。

図1 犬の下部尿路疾患で臨床症状の原因となっている主な病態

(Lulich et al, 2000)



尿石症は尿路内における1種類以上の溶解し難い晶質から成る沈渣物の形成と定義されている。光顕的沈渣物は結晶といい、かなり大きな肉眼的沈渣物は尿石と呼ばれている。

尿石症は犬では一般的に見られる問題である。尿石は尿路のどの部位にも形成される可能性があるが、大多数の犬では膀胱に生じる。獣医師の診察した下部尿路疾患の犬のうちの約18%が尿石症である(図1) (Lulich et al, 2000)。

## 1- イントロダクション

犬の尿石症で検出される最も一般的な4種類のミネラルはリン酸アンモニウム・マグネシウム(ストルバイト)、シュウ酸カルシウム、尿酸アンモニウムおよびシスチンである (Osborne et al, 1995; Osborne et al, 1999b; Houston et al, 2004) (図2および3, 表1)。まれな尿石症の種類としてはリン酸カルシウム、シリカ、薬物および薬物代謝物がある。

シュウ酸カルシウムおよびストルバイトは犬の腎石症において主要なミネラルである (Ross et al, 1999)。尿石症の発生率および尿石の組成は、品種、性別、年齢、食事、解剖学的異常、尿路感染症 (UTI)、尿のpHおよび内科療法を含めた様々な因子に影響を受ける可能性がある (Ling, 1998)。これらの危険因子の特定は効果的な治療および尿石症の予防に不可欠である。尿石症は高い再発率を示すことが多い。これらのことから、ミネラルによってその溶解性に差はあるが、尿石症の溶解と予防の双方に対していっそう食事管理が利用されるようになっている。

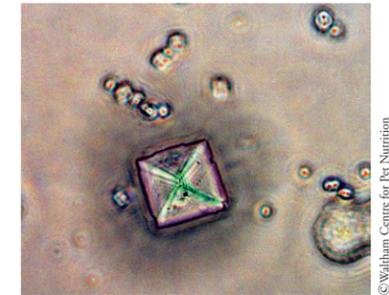


図2 シュウ酸カルシウム結晶

表1 犬における最も一般的な尿石の発生率 全年齢の犬に由来するミネソタ尿石センターに送付された77,000検体に基づく (Osborne et al, 1999; Houston et al, 2004から改変)					
	1981	1982~1986	1986~1997	1997	2003*
ストルバイト	78%	67%	49%	45%	43.8%
シュウ酸	5%	7%	32%	35%	41.5%
尿酸		5%	8%	9%	
シスチン		2%	1%	<1%	
混合尿石		12%	9%	8%	

以前はストルバイト尿石が最も一般的な種類であったが、ここ20年間はシュウ酸カルシウム尿石の発生率が増加し、ストルバイト尿石症は減少してきている。しかしながら、後者は依然として発生が多い (Ling et al, 2003)。  
\*カナダ獣医学尿石センターのデータ

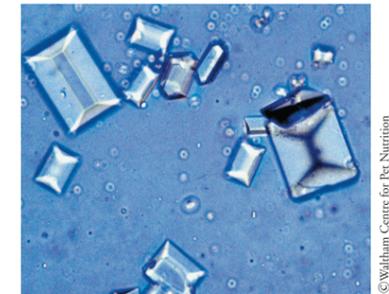


図3 ストルバイト結晶

## 2- 診断

### ▶ 病歴および臨床症状

尿石症の徴候は主に下部尿路粘膜に対する刺激によって起こり、その結果として膀胱炎や尿道炎の症状を生じる。血尿、排尿障害および頻尿が最も普通に認められる症状である。時々、尿石症は尿道閉塞を引き起こすことがあり、内科的および外科的エマーゼンシーの状態となる。腎結石はさらに腎盂腎炎、流出路の閉塞、腎容積の減少、高窒素血症および腎不全を引き起こすことがある。反対に、臨床的に無徴候の患者もいる。

### ▶ リポタンパクの産生

尿道閉塞を伴うかまたは伴わない血尿、排尿障害および頻尿を生じるその他の一般的な原因はUTI、ポリープ、そして腫瘍である。これらは尿培養および画像診断検査によって鑑別することができる。

### ▶ ラボラトリー検査および画像診断検査

尿石症を確認し、他の素因因子を検出するため、尿分析、定量的尿培養および画像診断（単純および二重造影X線検査や超音波画像診断）が必要である。

血清生化学検査は基礎疾患を識別し、腎石症のある犬では腎機能の評価に役立つ。さらに尿化学検査は尿石に含まれる過剰な1種類以上のミネラルを明らかにすることができる。

#### ■ 尿分析

尿分析では典型的な炎症像であるタンパク尿、血尿および膿尿を示す。尿pHは結石の種類、感染症の有無、そして食事に依存して様々である。一般的に、ストルバイト尿石はアルカリ尿で、これは特にウレアーゼ産生菌の存在と関連している。尿酸およびシスチンの形成は酸性から中性のpHに関連している傾向がある（Osborne et al, 1995）。反対に、シュウ酸カルシウムの形成には尿のpHはあまり重要な因子とはならない。

結晶尿は尿石症を伴わないことがあり、尿石症も結晶尿を伴わずに生じることがある。さらに、ストルバイト結晶はこれを析出させるウレアーゼ産生菌の影響を受けていることがあるため、結晶が必ずしも尿石の種類を反映しているわけではない。しかし、尿酸アンモニウム結晶（図4）は門脈体循環シャントを暗示していることがあり、シスチン結晶はシスチン尿（図5）の特有徴候になっている。結晶の析出は尿のpH、温度および濃度に左右される。尿サンプルは採取後30分以内に検査すべきであり、冷蔵してはならない。

#### ■ 尿培養検査

尿の細菌培養および感受性試験は原発性または二次性のUTIを評価するために全ての犬に実施すべきである。尿中の細菌は尿石中に潜伏した細菌と同一ではないことがあるため、可能性のある感染症誘発性結石の内部の細菌培養も有益なことがある（Osborne et al, 1995）。結石を除去するために膀胱切開術を実施する場合、尿を培養するよりも感度が高いという理由から、膀胱粘膜の一部を培養および感受性試験をすることが推奨される（Hamaide et al, 1998）。

#### ■ 画像診断法

X線検査や超音波検査は尿石の存在だけでなく、その部位、数、大きさ、透過性、および形状を確認するために適応される（図6）。尿石は3mm以上の大きさでないと腹部単純X線または超音波検査で検出することができない。尿酸尿石は最もX線透過性があり、通常は視覚化するために膀胱二重造影法が必要になる。尿道結石では逆行性造影検査の評価が必要であり、腎結石が疑われる場合は排泄性尿路造影が必要となる。

膀胱鏡検査は特殊な機器と全身麻酔を必要とする検査であるが、尿石症の確認と膀胱または尿道から小さな尿石を除去するのに非常に役立つ可能性がある（Cannizzo et al, 2001）。

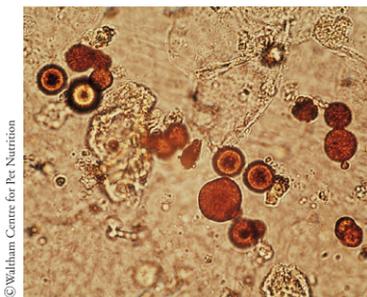


図4 — 尿の尿酸アンモニウム結晶

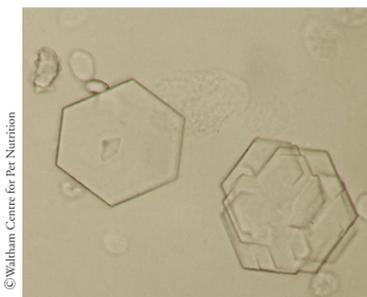


図5 — 尿のシスチン結晶



図6 — 犬の膀胱結石のX線像

### ▶ 尿石組成の分析

自然排出、尿路水圧推進法（Osborne et al, 1999e）、尿道カテーテルによる吸引、膀胱鏡、外科的除去により尿石を採取する。尿石の組成は、定性化学分析よりはるかに正確な定量物理分析で同定する必要がある。尿石は1種類以上のミネラルを含有している可能性があり、複合結石の場合は層毎のミネラル分析が必要となる。そのため、分析前に尿石を粉砕させないようにすることが重要になる。尿石を誘発した初期原因は、周囲の層とは異なる結石核のミネラル組成から同定することができる（Osborne et al, 1999c）。

### ▶ 尿石の種類予測

尿石の効果的な溶解はミネラル組成を認識しているかどうかにかかっている。理想的には、尿石を採取および分析すべきであるが、多数の因子が尿石組成の予測に役立つ可能性がある（表2、3）。

尿石のミネラルの組成の同定は特異的な治療および再発を防止するのに不可欠である。特殊検査機関で実施されている定量分析法が最も信頼できる方法である。

表2 — 犬の尿石組成の予測に役立つ因子（Osborne et al, 1995を改変）

シグナルメント:品種、年齢および性別 (表3参照)			
	尿石のX線上のデンシティー	-シュウ酸カルシウム、リン酸カルシウム -ストルバイト、シリカ -シスチン -尿酸アンモニウム	++++ ++~+++++ +~++ 0~+
	尿pH	-ストルバイト -シュウ酸カルシウム -尿酸アンモニウム、シリカ -シスチン	通常アルカリ傾向なし 酸性~中性 酸性
	結晶尿	-シスチン結晶はシスチン尿に特徴的であり、シスチン尿石の素因となる	
	UTIの存在、そして尿から分離された細菌の種類	-ウレアーゼ産生菌（スタフィロコッカス属、プロテウス属）を伴うUTIはストルバイト尿石症（一次性または二次性）を示唆している	
	疾患の関与（血清化学検査）	-高カルシウム血症はカルシウム含有尿石に関連していることがある -門脈体循環シャントは尿酸尿石の素因である -高コレステロール血症、低カリウム血症およびアシドーシスは遠位腎尿細管性アシドーシスおよびリン酸カルシウムまたはストルバイト尿石症に関連していることがある	
	尿の化学的評価	-結石に含まれる種々のミネラルに関する尿中の相対的な過飽和	
特殊な尿石の家族歴			
排尿中に通過した尿石、カテーテル吸引または水圧推進法により採取した尿石の定量分析			

表3 - 犬の尿石症に関する年齢、品種および性別の素因 (Osborne et al, 1999c; Lulich et al, 2000より改変)			
尿石の種類	一般的な罹患年齢	一般的な罹患品種	性別
ストルバイト	1~8歳 平均6歳	ミニチュア・シュナウザー ビション・フリーゼ シーズー ミニチュア・プードル ラサ・アプソ	雌 (>80%)
シュウ酸 カルシウム	6~12歳 平均8.5歳	ミニチュア・シュナウザー ラサ・アプソ ケアンテリア ヨークシャーテリア コッカー・スパニエル ビション・フリーゼ シーズー ミニチュア・プードル	雄 (>70%)
リン酸カルシウム	5~13歳	ヨークシャーテリア	雄 (>70%)
尿酸	PSS伴わない: 平均3.5歳 PSS伴う: 平均<1歳	ダルメシアン イングリッシュ・ブルドッグ ミニチュア・シュナウザー (PSS) ヨークシャーテリア (PSS)	雄 (>85%)
シスチン	2~7歳 平均5歳 ニューファンドランド・ ドッグの場合は<1歳	イングリッシュ・ブルドッグ ダックスフント ニューファンドランド・ドッグ	雄 (>90%)
シリカ	4~9歳	ジャーマン・シェパード・ドッグ オールド・イングリッシュ・シープドッグ	雄 (>90%)

PSS=門脈体循環シャント

▶ 特殊な尿石の種類

■ ストルバイト

ストルバイト ( $Mg NH_4 PO_4 \cdot 6H_2O$ ) は犬の尿石中に検出される最も一般的なミネラルの1つである (図7)。尿中のリン酸アンモニウム・マグネシウム・イオンの過飽和が必要ではあるが、UTI、アルカリ尿、食事および遺伝的素因を含む幾つかその他の因子が形成に影響を及ぼすことがある。犬の場合、殆どのストルバイト尿石はスタフィロコッカス属 (多くが *S. intermedius*) や、あまり一般的ではないが、プロテウス属のようなウレアーゼ産生菌による細菌性UTI (図8) に関連している。ウレアーゼは尿素を加水分解し、アンモニウム塩、リン酸塩、および炭酸塩を増加させてアルカリ尿を引き起こす酵素である。多くのストルバイト尿石はリン酸カルシウムや、あまり一般的ではないが尿酸アンモニウムのような少量の他のミネラルも含有している。

無菌性ストルバイト尿石は犬ではまれである。その病因には食事性、代謝性または家族性因子があるが、細菌のウレアーゼとは無関係である (Osborne et al, 1995)。

■ シュウ酸カルシウム

主な危険因子は尿中のカルシウムとシュウ酸の過飽和であり、相対的にはカルシウムが重要である (Stevenson, 2002; Stevenson et al, 2003a)。主要な因子は腸からのカルシウム過剰吸収であり、シュウ酸カルシウム尿石症に感受性のあるヒトおよび犬におけるシュウ酸カルシウム尿石症の原因として認識されている (Lulich et al, 2000; Stevenson, 2002)。間接的には、このことが高シュウ酸尿を誘発している。それは、シュウ酸の吸収を増加させるためである。腸管からのカルシウム吸収とシュウ酸の相互関係は臨床的に重要である。理由は、カルシウム濃度の低下がシュウ酸の吸収を高め、それが結石形成の危険性を増加させ



図7 - ストルバイト結石

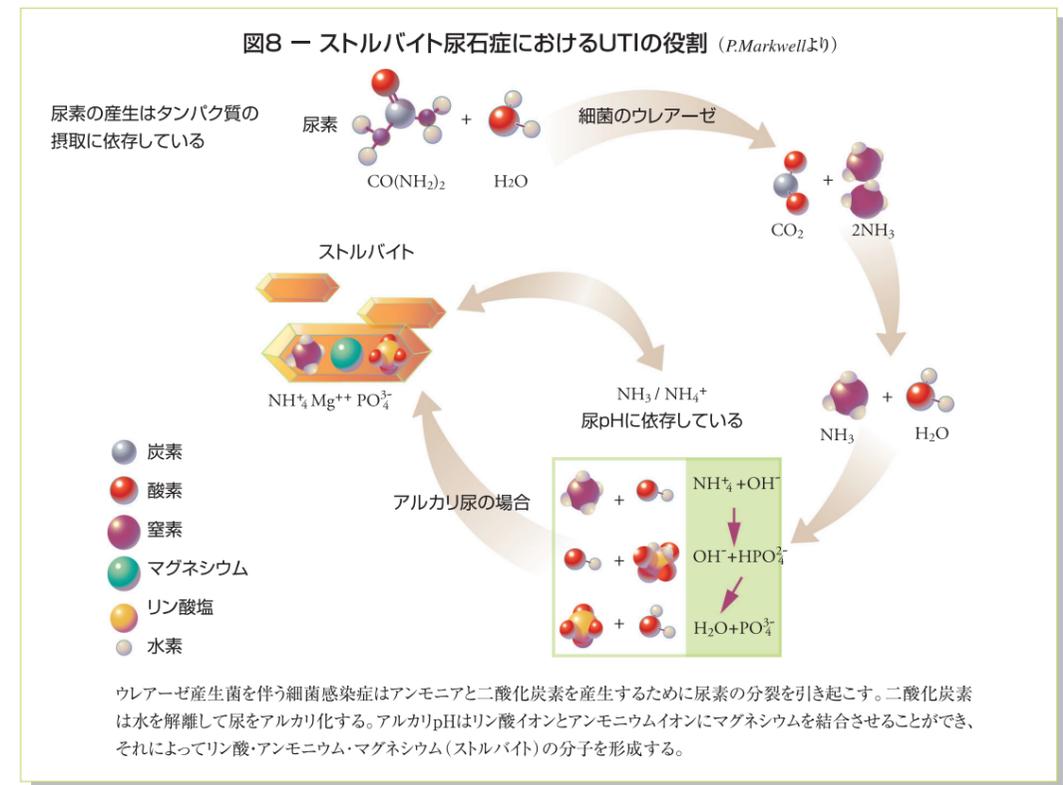


図8 - ストルバイト尿石症におけるUTIの役割 (P.Markwellより)

るためである。食事はこれらの尿石の発生に重要な役割を果たしている可能性がある (危険因子を参照) (Lekcharoensuk et al, 2002a; 2002b)。

カルシウムとシュウ酸の尿中排泄を増加させる疾患は多くない。シュウ酸カルシウム (図9) およびリン酸カルシウム尿石は原発性上皮小体機能亢進症の犬で報告されているが、腫瘍随伴性高カルシウム血症の犬にはこれまでのところ報告がない (Klausner et al, 1987; Lulich et al, 2000)。

■ 尿酸

尿酸はプリン・スクレオチド代謝による幾つかの生分解産物の1つである。ダルメシアン以外の犬では、プリン・スクレオチドの分解から形成された尿酸はほぼ全てが肝ウリカーゼ (尿酸分解酵素) によりアラントインに代謝され、大半が腎臓で溶解および排泄される。ダルメシアンの場合は、尿酸の30~40%のみがアラントインに変換されるため、結果的に尿酸の血清レベルおよび尿中排泄は増加する (Bartges et al, 1999)。このため、生じる尿石は殆どが尿酸アンモニウムで構成される (図10)。ダルメシアンの尿酸代謝の欠陥はおそらく肝臓および腎臓経路における変化に関連しているが、正確なメカニズムは完全には判明していない。ダルメシアンでは結晶化阻害物質の尿中排泄の減少が結石形成の一因である可能性がある (Carvalho et al, 2003)。ダルメシアンの尿石症はおそらく常染色体劣性遺伝であるが、これは雄犬に結石形成の危険性が高いことを説明するものではない。

どの種類でも重度の肝機能不全は犬の尿酸結石症の素因となり得るが、先天性または後天性門脈体循環シャントは犬に特異的な素因を与える (Kruger et al, 1986; Bartges et al, 1999)。門脈体循環シャントの犬は間欠的な結晶尿、尿酸結石あるいはその両方を頻繁に発現する。これらの犬の肝機能不全は尿酸からアラントイン、およびアンモニアから尿素への肝内変換の低下に関連しており、結果的に高尿酸血症および高アンモニア血症を引き起こすが、正確なメカニズムについては不明である。



図9 - シュウ酸カルシウム結石

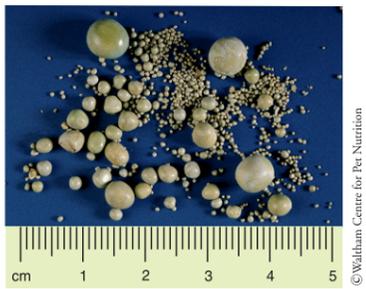


図10 - 尿酸結石

門脈体循環シャントではない非ダルメシアン犬種の尿酸尿石症については比較的判っていることが少ないが、イングリッシュ・ブルドッグでは家族性の疾病傾向が示唆されている (*Kruger et al, 1986; Bartges et al, 1994*)。尿酸尿石症に関する食事の危険因子には、高プリン食 (例: 屑肉の多い食事) および少ない水分摂取量がある。プリンは酸性pHでは殆ど溶解しないため、尿の酸性化は尿酸の結石形成を促進する。そのため、高タンパク食のような酸性尿を促進させる食事の摂取も素因のある犬では危険因子になる (*Bartges et al, 1999*)。

### ■ シスチン

この尿石 (図11) はシスチン尿の犬に生じ、近位尿細管におけるシスチンおよびその他のアミノ酸の再吸収の欠如を特徴とする先天的な代謝障害である。シスチン尿の犬は糸球体で濾過された極少量のシスチンを再吸収するが、一部の犬では正味のシスチン分泌をすることもある (*Casal et al, 1995*)。シスチン尿はタンパク質摂取を重度に制限しない限り、通常はアミノ酸喪失を検出できる唯一の徴候である。シスチン尿石症が発生するのは、シスチンが通常の尿pHである5.5~7.0で溶解性が低いからである。全てのシスチン尿の犬が尿石を形成するわけではなく、結石は成熟するまで認識されないことが多い。これは雄犬に好発する傾向があり、その他未特定の因子も病態発生に役割を果たしている可能性がある。犬のシスチン尿は遺伝的に不均質であり、種々のパターンのアミノ酸尿が60品種以上の犬で確認されている (*Case et al, 1992, 1993; Osborne et al, 1999g; Henthorn et al, 2000*)。

### ■ 他の尿石

リン酸カルシウム尿石 (図12) は一般にアパタイト尿石と呼ばれており、ハイドロキシアパタイトおよび炭酸アパタイトが最も一般的な形態である。これらは主に、ストルバイトおよびシュウ酸カルシウム結石のかなり少ない構成成分として生じる。純粋なリン酸カルシウム尿石はめったに検出されず、通常は代謝性障害 (原発性上皮小体機能亢進症、その他の高カルシウム血症性疾患、腎尿細管性アシドーシス、特発性高カルシウム尿) や食事中の過剰なカルシウムおよびリンと関連している (*Kruger et al, 1999*)。リン酸カルシウム結晶は下部尿路の過飽和において、均質ではなく不均質な結晶を形成してシュウ酸カルシウムの結晶化を誘発する可能性がある。そのため、リン酸カルシウムの形成に関連する危険因子は、別の種類の尿石を治療する際にも考慮する必要がある。

シリカ尿石症は最近発見された疾患である (*Aldrich et al, 1997*)。病因は種々の食物中の易吸収型シリカの摂取に関連しており、結果として尿中シリカの過剰排泄を引き起こす。これらの尿石症が最近になって発現し始めたのは、ドッグフードに繊維や糠類など植物由来の材料が多く使われるようになったことが幾分関係している可能性がある (*Osborne et al, 1995*)。

複合尿石は1種類のミネラルの核と別の種類のミネラルの殻から構成される。1種類の尿石の沈殿形成を促進する因子は、別の種類のミネラルの沈殿を促進する最初の因子に取って代わるため、複合的な尿石が形成される。また、ミネラルの一部の種類は他のミネラルが蓄積するための核として作用する。例えば、全ての尿石はUTIの素因になり、それが二次的にストルバイトの沈殿を引き起こすことがある。

## 3-病因論

### ▶ 原因

尿石症は潜在する遺伝的、先天性あるいは後天性異常の結果であり、それらが特定のミネラルの尿中排泄を増大し、また尿石形成の素因を作ることになる (*Osborne et al, 1995*)。尿の組成は代謝異常によって変化することがある。遺伝的メカニズムはダルメシアン (尿酸) およびニューファンドランド犬 (シスチン) で証明されており (*Sorenson & Ling, 1993; Henthorn et al, 2000*)、その他に幾つかの品種に認められる好発傾向もおそらく遺伝的基盤を示唆している。先天性の原因は個体に直接的 (例: 先

天性シスチン尿) または間接的 (例: 泌尿生殖器の奇形) に尿石形成の素因を与えている。後天性異常にはウレアーゼ産生菌を伴うUTIだけでなくミネラルの排泄を増加させる代謝障害 (例: 高カルシウム血症) も含まれる。薬物投与も症例によっては悪化の原因になる (*Osborne et al, 1999f*)。

### ▶ 素因および危険因子

#### ■ 品種、性別、年齢

尿石症は大型犬種よりも小型犬種のほうが罹患する傾向にある (*Lulich et al, 2000*)。小型犬種における素因は尿量の低下、排尿回数の低下、そしてそれによるミネラル濃度の増加に関連している (*Ling, 1998; Stevenson & Markwell, 2001*) (表4)。

特定のミネラルの種類でみられる品種素因は遺伝的基盤を示唆しており、しばしば性別と大きく相関している (表3) (*Stevenson, 2002*)。遺伝様式はシスチン尿のニューファンドランドでは確認されており、単一の常染色体劣性パターンで遺伝することが証明されている (*Casal et al, 1995; Henthorn et al, 2000*)。

尿石症の大半の種類は雄犬のほうが一般的であるが、ストルバイト尿石症は雌犬の発生率が高く、このことはおそらく雌が細菌性UTIを生じやすいことに関連している (表5)。

尿石症は一般に成犬に生じるが、年齢の範囲は幅広い。カルシウム含有結石 (リン酸およびシュウ酸) は高齢犬で検出される傾向がある。

#### ■ 食事および飲水量

食事は尿の組成に影響を及ぼす可能性があるため、尿石症の危険増加には食事性因子が重要な役割を果たすが、これは特定のミネラルの種類によって異なる可能性がある (表6)。

表4 - 小型犬種における尿石の危険因子 (*Stevenson et al, 2001*より改変)

一般的に罹患することが多い小型犬種: ビション・フリーゼ、ダックスフント、ラサ・アプソ、ミニチュア・プードル、ミニチュア・シュナウザー、シーズー、ヨークシャーテリア



8例のミニチュア・シュナウザーと8例のラブラドル・レトリバーで観察された尿の相違点

尿量* (mL/kg BW <sup>0.75</sup> )	ミニチュア・シュナウザー (12 ± 3) <ラブラドル (22 ± 15)
排尿回数/日	ミニチュア・シュナウザー (1.5 ± 0.5) <ラブラドル (2.9 ± 1.1)
尿pH	ミニチュア・シュナウザー (6.52 ± 0.18) <ラブラドル (6.14 ± 0.34)

\*ケアンテリアでは尿量の減量も観察された (<ラブラドル)

何種類かの食事性因子はシュウ酸カルシウム尿石症の発現に一定の役割を果たすことが示唆されており、これには水分とナトリウム含有量の少ない食事や、タンパク含有量の高い食事が含まれる。更に危険が高いのは乾燥製法と関連している (*Ling et al, 1998; Lekcharoensuk et al, 2002a; 2002b*)。水分量が高くナトリウム含有量を中等度に増加した食事は、感受性の高い犬種におけるシュウ酸カルシウム形成の危険性を低下させることが示されている (*Stevenson et al, 2003b; 2003c*)。健康犬およびダルメシアンの双方で重度のプリン制限が尿中の尿酸排泄を減少させることが判っている。また、シリカ尿石症はふすまや大豆殻のような植物成分の含有比率が高い食事と強い関連性をもっている (*Lulich et al, 2001*)。

尿石の発生率およびミネラルの組成は年齢、性別、遺伝的素因および品種、食事、飲水量、生活習慣、そしてUTIの存在を含む多様な因子の複合的相互作用に影響を受ける。



図11 - シスチン結石



図12 - リン酸カルシウム結石

**表5 犬の尿石組成を予測するのに役立つ因子 (Ling, 1998; Lulich, 2000)**

	尿酸	シスチン	ストルバイト	シュウ酸
性別	雄：症例の85%	雄：症例の90%	雌：症例の80%	雄：症例の70%
品種素因	ダルメシアン イングリッシュ・ブルドッグ ミニチュア・シュナウザー ヨークシャーテリア	イングリッシュ・ブルドッグ ダックスフント バセットハウンド ヨークシャーテリア	シーザー ミニチュア・シュナウザー ミニチュア・プードル ビション・フリーゼ ラサ・アプソ イングリッシュ・コッカー・スパニエル	シーザー ミニチュア・シュナウザー ミニチュア・プードル ビション・フリーゼ ラサ・アプソ ヨークシャーテリア
平均年齢	1~4歳齢	1~8歳齢	2~8歳齢	5~12歳齢
尿pH	酸性または中性	酸性または中性	アルカリ性または中性	—
尿感染症	—	—	2/3症例	—

■ 尿路感染症 (UTIs)

UTIsは特にウレアーゼ産生菌が関連しているとストルバイト尿石症の素因になる。尿路感染症は雄よりも雌において発生頻度が高く、このことはストルバイト尿石が雌犬、特に避妊済みの雌犬で発生頻度の高い理由と考えられている。

■ 環境

尿石形成パターンの差異は複数の国の間で観察されている。脱水(例：暑い気候、新鮮な水分の摂取制限)や膀胱内に尿の貯留(屋内飼育)を起こしやすい因子は、尿石を形成しやすくする可能性がある(Franti et al, 1999)。

■ 薬物の投与

診断薬や治療薬は尿のpH、尿管における再吸収または分泌、そして薬物とその代謝産物の沈殿を変化させることで尿石症の発生率を高める可能性がある(Osborne et al, 1999b, 1999f)。薬物誘発性尿石症の発生率は不明であるが、薬物とその代謝産物は尿石が既に存在している場合は尿中に

沈殿する可能性が高くなる。旧世代のスルホンアミドは最も頻繁に影響を及ぼしてきたが、沈殿および尿石症は新世代の薬物でも高用量で長期間投与したときに生じる可能性がある。

■ 代謝による影響

持続性の高カルシウム血症とそれに続くカルシウム尿はカルシウム含有結石の危険性を増大させることがある。グルココルチコイドは骨からのカルシウムの動員を増加させ、尿細管からの再吸収を減少させるため、カルシウム尿を引き起こす。そのため、副腎皮質機能亢進症はシュウ酸カルシウム結石と関連している(Hess et al, 1998; Lulich et al, 1999)。

慢性代謝性アシドーシスもシュウ酸カルシウム尿石症に関与している可能性があり、これはカルシウムの放出に伴う骨のリン酸および炭酸による過剰な水素イオンの緩衝作用のためと考えられている(Lulich et al, 1999) (図13)。

シスチン尿はシスチン尿石形成の素因となる遺伝性の先天性代謝障害であるが、シスチン尿またはシスチン結晶尿のみられる犬の全てが尿石を形成するわけではない。

4-病態生理

▶ 尿石形成

■ 相対的過飽和 (図14)

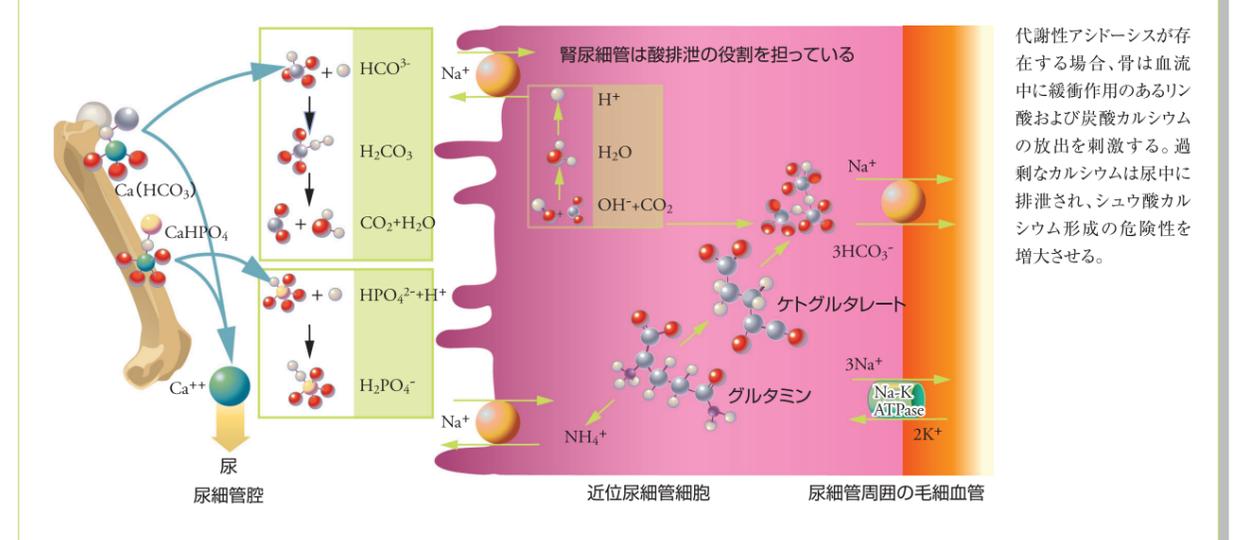
尿の過飽和は尿路内における結晶形成の推進力になる。特定のミネラルでは尿石形成の危険のある犬を同定するために、尿の相対的過飽和 (RSS) の判定が利用されている。RSSは以前に利用されていた活性産物比 (APR) よりも尿結晶化の可能性を予測する正確な因子とみなされている。APR法の主な限界は、仮定では固形相の安定化がインキュベーションの48時間後までに達成することになっているが、特に過飽和の状態で採取された尿の場合はそれが9日もかかることがあるという点である

**表6 食事、尿組成および代謝に結びつく犬の尿石形成の危険因子 (Osborne et al, 1999c; Lulich et al, 2000より改変)**

尿石の種類	食事	尿	代謝/その他
ストルバイト	高マグネシウム* 高リン* 少ない水分消費	アルカリpH ウレアーゼ酸性菌を伴うUTI 少ない尿量	
シュウ酸カルシウム	高カルシウム* 高シュウ酸* (特に食事内のカルシウム含量が低いとき) 過剰なビタミンC*	少ない尿量 高カルシウム尿 高シュウ酸尿	高カルシウム血症 副腎皮質機能亢進症 慢性代謝性アシドーシス
リン酸カルシウム	食事内の過剰なカルシウムおよびリン*	—	高カルシウム血症 (原発性上皮小体機能亢進症) 腎尿細管性アシドーシス
尿酸	高プリン体食 (例: 肩肉含量の多い食事)	—	遺伝的な尿酸代謝の先天性欠如 肝機能不全
シスチン	—	シスチン尿	近位尿細管のシスチンおよびその他の基礎アミノ酸の再吸収欠如
シリカ	高シリカ食*	—	

\* この食事性因子が重要になる程度は尿環境 (尿pH、阻害因子の存在、尿路感染症など) に依存している。

図13 尿中のカルシウム排泄に及ぼす代謝性アシドーシスの影響



(Robertson et al, 2002; Stevenson et al, 2003c)。単一の溶液の場合、RSSが1未満では不飽和相と一致し、RSSが1より大きい場合は過飽和相を示している。しかし、尿は複合溶液であるため、たとえ過飽和であったとしても、著しい尿流量、結晶化または凝集の阻害物質、イオン化力が結石形成を防止する可能性がある。これは準安定相である(図14)。尿が一層濃縮されるようになると、結晶が自然に形成されるようになり、この状態が過飽和と呼ばれている。尿が過飽和になった時点のRSSは、含有するミネラルに左右される。ヒトの尿では、ストルバイトではおよそ2.5、シュウ酸カルシウムでは10~14である(Robertson, 私信)。

■ 核形成

尿石が発生する過程の第一段階は結晶核(胚)の形成である。核形成と呼ばれるこの相は尿中の結石原性物質の過飽和に依存しており、これにより塩の沈殿および結晶化を生じることになる(Robertson, 1993)。尿の過飽和の程度は、晶質の腎排泄量、結晶化に適した尿pH(図15)、尿の貯留、そして尿中の結晶化阻害物質濃度の減少などの因子に影響を受けることがある(Robertson et al, 2002)。

シュウ酸カルシウム形成には、マグネシウム、クエン酸、そしてネフロカルシンおよびグリコサミノグリカンのような高分子インヒビターを含む多くの尿阻害物質が報告されている(Robertson et al, 2002)。犬のシュウ酸カルシウム形成における阻害物質の役割はまだ完全に解明されていない。

尿中の元素同士に相互作用がある場合、尿のイオン構成が核形成および沈殿に影響を及ぼす可能性がある。例えば、マグネシウムはシュウ酸と結合し、クエン酸はカルシウムに結合できるため、マグネシウムとクエン酸はシュウ酸カルシウム尿石症の阻害物質とみなされている。

図14 - 尿の相対過飽和

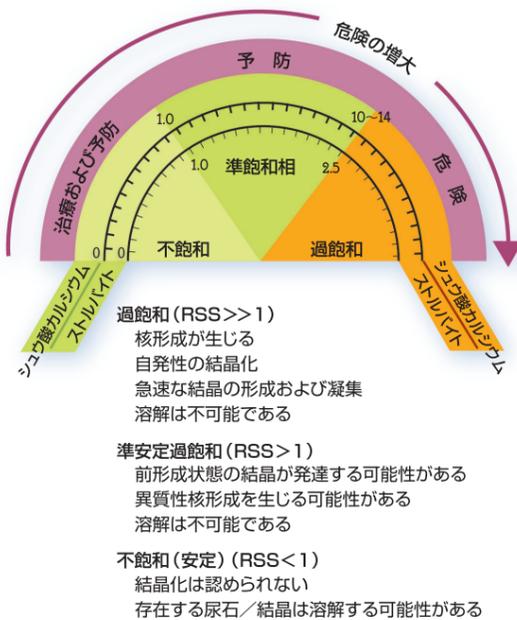
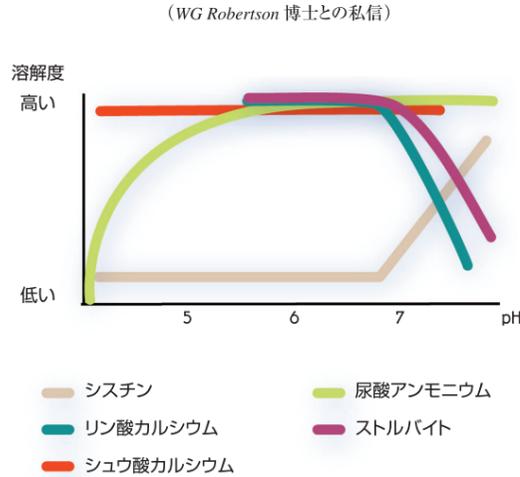


図15 - 溶解度およびpH



尿pHはある種の結晶および結石の溶解度に著しく影響する可能性がある。ストルバイト結晶は尿pHの変化に最も感受性が高い。尿の酸性化はストルバイト結晶の溶解を促進し、ストルバイト尿石症の危険を低下させる。他の結晶、特にシュウ酸カルシウムは尿pHにさほど感受性を示さない。

■ 結晶の発達

いったん核形成が始まると、さほど過飽和でなくとも結晶の発達を生じることがある。結晶核のその後の発達は、更に尿路内の通過期間、類似した結晶やその他の結晶における尿中過飽和の程度と期間、そして結晶の特性に左右される。結晶の発達を引き起こすメカニズムは未だ不明であり、おそらく核または基質格子の周囲の発達が関係しており、それが結晶凝集阻害物質の欠如によって促進されるものと考えられる(Osborne et al, 1995)。

▶ 尿石の転帰

尿石は尿路系を通過して排泄されることもあれば、自然に溶解することもある。また、不活化したり発達し続ける場合もある。持続的に存在する尿石が全て臨床症状を引き起こすわけではない。

5 - 栄養学的管理

▶ 利尿刺激

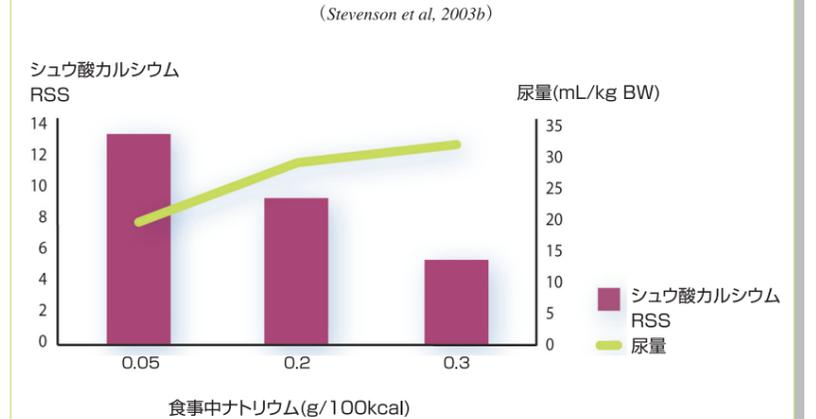
不飽和尿を産生させる最も簡単な方法は利尿を促進させることである。尿流量の増大は結石原性物質の濃度を低下させるので、希釈性結晶化阻害物質の欠点を大きく補う。また、尿量が多いと排尿頻度が増加するので、尿路内に形成されたあらゆる遊離結晶を取り除くのに役立つ(Borghi et al, 1999)。利尿を刺激するために、飲水を促す必要がある。このことは70~80%の水分を含むウェットフードを給与するか、食事に水分を加えるかあるいはドライフードの食塩含有量を僅かに増加させることで実施することができる。犬および猫の場合、食事中塩分の増加は水分摂取と同様に尿の産生を増大させ、尿の過飽和を減少させる(Stevenson et al, 2003b; Lulich et al, 2005)(図16)。

それにもかかわらず、尿のカルシウム排泄および血圧に影響を及ぼす可能性があるとして、食塩を利用した飲水と利尿の刺激には一部意見が分かれている(Lulich et al, 1999; Osborne et al, 2000)。

ヒトでは高用量の塩分摂取と尿中カルシウムの排泄は関連しており、犬でも初期に同様の観察結果が得られている(Lulich et al, 1999; Devois et al, 2000; Biourge et al, 2001)。このため、塩分含量の多い食事はシュウ酸カルシウム尿石症を促進させる可能性があるため、LUTDの管理用の食事には塩分を制限すべきであるという仮説が導き出された(Osborne et al, 2000; Allen et al, 2000)。

しかし、その後の研究では食事中塩分が犬の尿中カルシウム排泄に与える影響を観察することができなかった(Stevenson et al, 2003b)。さらに疫学調査からは、ナトリウム含量の多い食事による希釈効果が高カルシウム尿となる傾向を相殺するため、実際には食事中ナトリウムの増加がシュウ酸カルシウム尿石症の危険を低減することが示された(Lekcharoensuk et al, 2001; 2002)。

図16 - 食事中ナトリウム含有量がミニチュア・シュナウザーのシュウ酸カルシウム相対過飽和および尿量に与える影響



利尿を促進する中等度レベルの食事中ナトリウムは、健康犬および中等度の腎疾患の犬における血圧に影響を及ぼすことはない。

いくつかの研究は中等度に増加させた食事の食塩の摂取(3.2g Na/1000kcal ME以上)が健康な犬および腎疾患を誘発させた犬の血圧を変化させないことを示した(*Greco et al, 1994; Biourge et al, 2002; Kirk, 2002; Burankarl et al, 2003; Luckschander et al, 2004*)。

## ▶ 尿pHの変化

尿pHの変化(食事療法または内科療法による)は一部の尿石の管理にはかなり効果的であるが、全ての尿石に有効なわけではない。尿の酸性化はストルバイトの溶解性を著しく高めるので、この尿石を内科的に溶解する場合には不可欠である。反対に、尿のアルカリ化は尿酸およびシスチン結石の溶解性を高めるのに重要である(図15)。尿石形成に関わる晶質の尿中排泄も減少できる食事であれば、有効性は更に高くなる(*Lulich et al, 2000*)。

他の種類の尿石は殆ど、pHの変化だけでは溶解しない。共沈殿または阻害物質となる他のミネラルの沈殿を防止し、排泄を促進できるように尿pHを維持するほうがずっと賢明である。

# 6—尿石症の一般的な管理方法

溶解プロトコールの目標は、尿石を溶解し、結石原性物質の尿中過飽和を低下させて更なる発達を抑制することである。

## ▶ 必要であれば尿道閉塞を解除する

尿道閉塞の解除は、一般に患者を安定化させてから外科的に行う。雄犬の尿道結石は逆行性にフラッシュして膀胱内に戻してから手術で摘出するか、内科的に溶解する。

## ▶ 存在する尿石の除去

### ■ 内科的溶解

食事の調整によって、腸からの晶質の吸収や尿中排泄を減少させ、尿pHも調節することができる。様々な栄養素(カルシウム、リン、ナトリウム、酸化剤、食物繊維およびシュウ酸)のバランスは食事の組成に依存している。こうしてメーカーは、尿pHの変化、利尿の刺激、尿中のミネラル排泄の低下を生じて尿結石症の管理を補助できる食事の製造が可能になっている。食事療法は結石の種類によって様々である(栄養学的管理を参照)。シュウ酸カルシウム、リン酸カルシウム、シリカ尿石は生理学的な条件下では内科的には溶解できないために、外科的に除去してから再発防止の適切なプロトコールを実施する必要がある(*Osborne et al, 1995*)。

UTIが存在する場合や、尿石の種類が食事の変化に殆ど影響を受けない場合、あるいはさらに尿石が発達している場合は、補助的な内科的管理が必要になる。例えばダルメシアンの子犬のプリン尿石症におけるアロプリノールのように、ある種の薬物は晶質排泄の代謝経路を妨げることで特別な働きをする。酸化剤またはアルカリ化剤は尿pHを変化させるのに役立つ可能性がある。

溶解中に、尿石はかなり小さくなり、尿道(雄犬の場合)または尿管

内を通過して尿道閉塞や水腎症を引き起こすことがある。飼い主にこの可能性について知らせておく必要があり、腎結石の内科的な溶解療法中は、水腎症となる前に尿管結石を検出できるよう定期的なX線の再評価が必要となる(*Osborne et al, 1999d; Lulich et al, 2000*)。溶解には1~6ヶ月かかる可能性がある。

### ■ 機械的な除去

内科的には殆どあるいは全く溶解せず、尿道から排泄させるには大き過ぎるか尿道閉塞を引き起こしている結石には外科的な治療が適応される。また、UTIを起こしやすくする尿道の解剖学的異常(例:膀胱憩室)のある犬にも適応される。これらの症例には、結石の除去と異常の整復を合わせて実施する。外科手術単独では高い再発率がみられる。それは、手術が尿路結石症の基礎因子を補正するのではなく、後に結石形成の核として機能を持ち得る非常に小さい結石や断片を全て除去することは難しいためである(*Lulich et al, 2001*)。全ての結石が除去されているか確認するため、術後の画像検査は必要不可欠である。

膀胱や尿道内の小さな尿石は時々、水圧推進法による排泄中または膀胱鏡検査中に除去できることがある(*Osborne et al, 1999e*)。

碎石術は尿石を破砕する1つの方法として最近になって報告されている。電気水圧衝撃波碎石術(EHL)または体外衝撃波碎石術(ESWL)を用いた腎および尿管尿石の破砕が少数の犬で報告されている(*Block et al, 1996; Adams et al, 1999*)。また、レーザー碎石術も膀胱尿石を有効に破砕することが報告されている(*Davidson et al, 2004*)。しかし、これらの方法はまだ一般的でない。

## ▶ 種々の危険因子を排除する

酸性化食はストルバイト尿石症の予防には役立つが、尿酸尿石症の犬では避けるべきである。

UTIの治療はストルバイト尿石形成の危険を低下させるためには必須である。

尿石症を助長する可能性のある基礎疾患を治療する(例:上皮小体機能亢進症、副腎皮質機能亢進症)。

## ▶ 再発の予防

基礎疾患を補正する。

危険因子を最小限に止める(食事の適用)。

利尿を増大させ、尿の過飽和を減少させる。

ストルバイト尿石は一般に、抗生物質療法と尿石用食事療法食を併用した内科的溶解療法に感受性を示す。

尿石症の食事管理における一般的な目的は、以下のような結石原性物質を含む尿の過飽和を低減することにある。

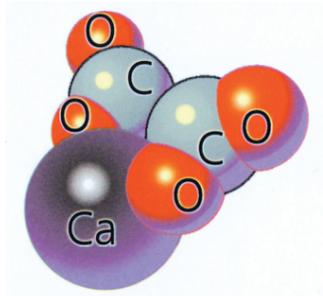
- 水分摂取と尿量を増加させて尿の晶質濃度を低下させること。
- 尿pHを変化させて尿中の晶質の溶解性を増加させること。
- 食事を変更して尿中に排泄される晶質量を減少させること。

### 治療時の一般的な注意点

- 膀胱結石は内科的溶解、水圧推進法、あるいは膀胱切開によって管理できる。
- 尿管および尿道の結石は不飽和尿と常に接触するわけではないため、内科的に溶解させにくい。尿管結石が完全な尿管閉塞および水腎症を伴う場合は外科的に除去する。部分的な尿管閉塞を伴う尿管結石は、膀胱内に移動する可能性があるため、保存的に管理することができる。尿道結石については、その多くが膀胱内へ逆行性にフラッシュできるため、内科的溶解で管理することができる。
- 腎結石は外科的除去で治療できる可能性もあるが、ストルバイト尿石には内科的溶解を検討する。非感染性および非閉塞性腎結石の場合には経過観察することもできる。



## シュウ酸カルシウム分子



シュウ酸の分子1つと、カルシウム分子1つが結合すると、非常に安定したシュウ酸カルシウム分子が形成される。

## ▶ シュウ酸カルシウム尿石症

シュウ酸カルシウム尿石症は内科的溶解療法に反応しない。症候性の結石は機械的な除去を必要とし、その後に再発を予防するための予防的な内科プロトコールを実施する。また、シュウ酸カルシウム尿石症に素因のある犬にも予防食が有益なことがある(図18)。

## ■ 再発の予防

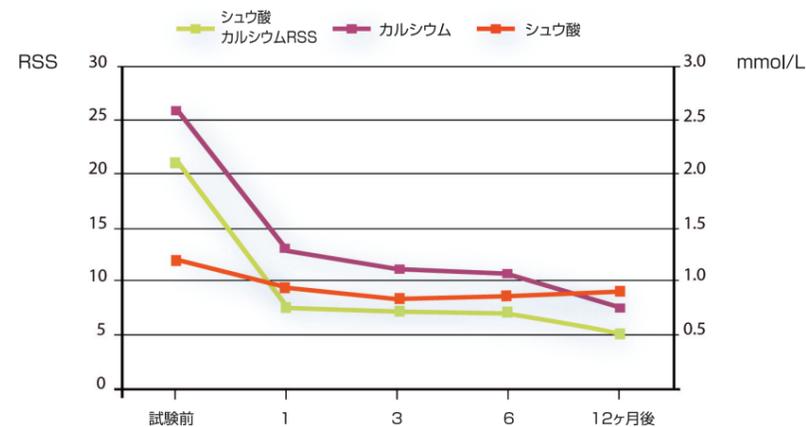
これらの尿石は、最初に除去してから2年間で50%という高い再発率を示す(Lulich et al, 1995; 1998)。そのため、内科的プロトコールは除去後の尿石再発を防止するには不可欠であり、食事の調整は罹患した個体の再発の危険を大きく低下させる(Stevenson et al, 2004)。

## ■ 危険因子の排除

犬が高カルシウム血症またはその他の疾患(例:副腎皮質機能亢進症)である場合はまず基礎原因を補正すべきである。通常はそれ以降の予防的処置は必要ない(Lulich et al, 1998)。

犬の血中カルシウムが正常である場合は、尿石の危険因子を特定して管理する必要がある。利尿を増加させるように調整されていない尿酸化用ドライフードと、尿中のカルシウム排泄を過度に促進させる薬物(尿酸化剤、フロセミド、グルココルチコイド)は避けなければならない。

図19 - 自然発症性シュウ酸カルシウム尿石症の犬における尿中シュウ酸カルシウムRSSを低下させるよう特別設計された食事の効果 (Stevenson et al, 2004)



カルシウムやビタミンDを含むおやつやサプリメント、そして過剰なビタミンCは与えてはならない。それは、これらがカルシウムやシュウ酸の排泄増加を促進するためである。(Lulich & Osborne, 1995)。

シュウ酸カルシウム予防食は水分消費を刺激し、タンパク質、カルシウム、リンを制限していないものにすべきである。最近の臨床研究により、食事の調整がシュウ酸カルシウム形成に関連した危険因子を低減し、それにより素因のある個体の再発危険率を低下させたことが証明されている(図19)(Stevenson et al, 2004)。

## ■ 食事の調整

## • 利尿

ウェットフードの給与や水分/塩分の添加によって水分摂取量を増加させることは、現在でもシュウ酸カルシウム尿石症を管理および予防するための主要な要素になっている(Lulich et al, 1998; Lekcharoensuk et al, 2002b; Stevenson et al, 2003a, 2003b; Lulich et al, 2005)。

## • ナトリウム

ドライフードは特に食事の塩分含量が低いと結石形成の危険増加と関連する(Lekcharoensuk et al, 2002a)。このことは、特に小型犬では大型犬に比べて排尿回数が少なく排尿量も少ないため、ドライフードでは十分な利尿を刺激しないという事実によるものと思われる(Stevenson et al, 2001)。

尿中シュウ酸カルシウムのRSSおよびそれによるシュウ酸カルシウム形成の危険は食事のナトリウム含有量を0.06g/100kcalから0.30g/100kcalまで増加させることで著しく低下することが研究により示されている(Stevenson et al, 2003a)。

## • カルシウムおよびリン

シュウ酸カルシウム予防食に推奨される食事のカルシウムおよびリンの含有量は変化してきている。以前は食事のカルシウムおよびリンを制限するとされていたが、最近の研究ではこれが実際にはシュウ酸カルシウム結石の形成を促進することが示唆されている(Curhan et al, 1993; Lekcharoensuk et al, 2002a, 2002b)。シュウ酸を同時に減量させずにカルシウムだけを制限すると、シュウ酸の腸管吸収と尿中排泄を増加し、尿石の危険を増大させる(Lulich et al, 2000; Stevenson et al, 2003a)。また、食事のリンの制限もカルシウムの吸収を増加させる(Lulich & Osborne, 1995)。そのため、シュウ酸カルシウムの予防食ではカルシウムやリンを制限すべきではない(Curhan et al, 1993; 1997)。

## • タンパク質

食事のタンパク質含有量については議論が続いている。以前は、タンパク質がカルシウムの排泄を促してクエン酸の排泄を抑えることから、タンパク質含有量を下げることが推奨されていた(クエン酸はカルシウムをキレートし安定塩を形成する)(Lulich et al, 1995; 2000)。しかし、研究により食事のタンパク質含有量が高いほど尿石症の危険は低下したことが示された(Lekcharoensuk et al, 2002a; 2002b)。メカニズムは未だ不明であるが、高タンパク食は利尿を刺激すると共により多くのリンおよびカリウムも含有しているため、おそらくその他の因子によることも大きいと考えられる。

## • 尿pH

シュウ酸カルシウム結晶は一般に尿pHに殆ど影響されないが、シュウ酸カルシウムと共沈殿するミネラルはpHの影響を受ける(Robertson, 1993)。代謝性アシドーシスを引き起こすような激しい酸性化は、シュウ酸カルシウム結石の形成を促進させる程高く尿中カルシウム濃度を増加させる(Lekcharoensuk et al, 2002a, 2002b)。著しいアルカリ化もリン酸カルシウム尿石症を促進するため避ける必要がある。軽度の酸性化(pH5.5~6.5)および利尿の増加を引き起こす食事はシュウ酸カルシウムとストルバイト結晶の形成の危険を低下させるため、両タイプの結石に素因をもつ犬種には有益である(Stevenson et al, 2002)。

## ■ 薬物療法

補助的な内科療法はリン酸カルシウム結晶尿が持続する場合や、尿石症が再発した場合に利用されている。

クエン酸カリウムはそのアルカリ化特性や、カルシウムと溶解性塩を形成することで、ヒトの再発性シュウ酸カルシウム尿石症の予防に利用されている。

経口クエン酸カリウムは、尿細管からのクエン酸再吸収を抑えることで、尿中へのクエン酸排泄を促し、尿のpHを上昇させる。しかし、健康犬に150mg/kg/日までの経口投与を行ったところ、尿中クエン酸濃度が一定して増加することなく、その後数日してからかなり高い尿pHを維持していた(Stevenson et al, 2002)。糖衣錠と粉末のサプリメントの違いは全く認められなかった。

ヒドロクロチアジド(2~4mg/kg PO BID)は尿へのカルシウム排泄を抑えるが、これはおそらく軽度の容量縮小を促して近位尿細管から幾つかの溶質(カルシウムおよびナトリウムなど)の再吸収を増加させるためと思われる(Lulich et al, 2000)。その低カルシウム尿の効果は、特に尿石予防食と組み合わせ合わせた場合は、シュウ酸カルシウム尿石形成の再発を最小限に抑えるのに役立つと考えられる(Lulich et al, 2001)。しかし、長期的な臨床研究によって長期投与の安全性と有効性を確認する必要がある。というのも低カリウム血症、高カルシウム血症および脱水を引き起こす可能性があるためである。

## ■ モニター

治療の有効性は初めのうち2~4週間毎に尿分析(pH、比重)でモニターする必要がある。ヒドロクロチアジド療法の場合は血清電解質濃度も調べるべきである。6~12ヶ月毎の画像検査は、新たな尿石がまだ非侵襲性に除去(例:水圧推進排尿法)できるほど小さいうちに検出するのに役立つことがある(Lulich et al, 2000)。

## ▶ 尿酸尿石症

### ■ 門脈体循環シャントではない犬の内科的管理(結石溶解)

ダルメシアンは尿酸尿石を食事によって溶解する主な方法は、尿pHを上昇させ、尿中の尿酸、アンモニウムや水素イオンの濃度を低下させることである。

## ■ 食事管理

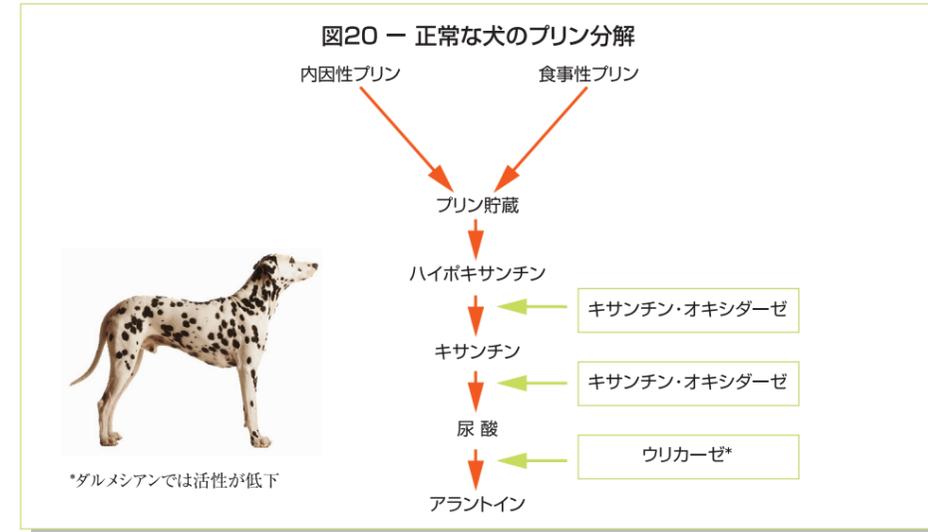
食事療法は食事の中のプリン含有量の低下を目的としている。それは、全体的なタンパク制限(18~10%)によって達成される。しかし、適切な材料を選択すれば、厳しいタンパク制限を行わずに低プリン食を設計することが可能である。高プリン性の魚または腺器官は避けるべきである。プリン前駆物質が比較的少ないタンパク源には、植物性タンパク質、卵、そして乳製品がある(Ling & Sorenson, 1995)。他の食事性サプリメントは一切与えてはならない。タンパクの少ない抗尿酸食は成長や授乳を維持できるほど十分なタンパク質を含んでいないため、両方の要求を満たせる実験的な食事が調整されている(Bijster et al, 2001)。その他全ての尿石種と同様に、ウェットフードの給与や、フードに水を加える、塩分を増やすなどは尿量の増加に役立つ。低タンパク食はこの他、腎髄質における尿酸の濃度を減少させるので、髄質の濃度勾配を低下させて尿の濃縮能を減弱させる。

## ■ 尿のアルカリ化

アルカリ化した尿に含まれるアンモニアとアンモニウムイオンの濃度は低いため、尿酸アンモニウム尿石症の危険を低減する。低タンパク食にもアルカリ化の効果はあるが、補助的に尿アルカリ化剤を投与する必要がある(Lulich et al, 2000)。重炭酸ナトリウム(25~50mg/kg q12h)およびクエン酸カリウム(50~150mg/kg q12h)が最も一般的に用いられている。用量は尿のpHをおよそ7.0で維持できるよう個別に調節する必要がある。>7.5のpHは二次的にリン酸カルシウムの沈着を促進し、これが結石の溶解を妨げるため、避ける必要がある(Bartges et al, 1999)。

## ■ キサンチン・オキシダーゼ阻害剤

尿中への尿酸排泄は、キサンチンおよびハイポキサンチンを尿酸に変換する反応を触媒するキサンチン・オキシダーゼという酵素の阻害剤であるアロプリノールを使用することで、最も効果的に低減できる(図20)。アロプリノール療法の結果、尿中のキサンチンおよびハイポキサンチンの濃度は増加するが尿酸塩は減少する。



アロプリノールはキサンチン結石形成の危険を最小限にするため低プリン食と共に投与する(Ling et al, 1991; Bartges et al, 1999)。尿酸尿石を溶解する推奨用量は15mg/kg q12hである(Lulich et al, 2000)。アロプリノールは腎臓で排泄されるために、腎機能障害のある患者では用量を減らす必要がある。ヒトでは皮膚の発疹、消化管障害、および溶血性貧血を含む種々の副作用が報告されているが、犬ではまれである。犬のアロプリノール療法の最も一般的な副作用はキサンチン尿石の発生であり、これは純粋に形成されるか、既存の尿酸結石の周囲に外殻として形成される。アロプリノールを休業して低プリン食を開始することで、キサンチン尿石を溶解できることが時々ある(Ling et al, 1991)。

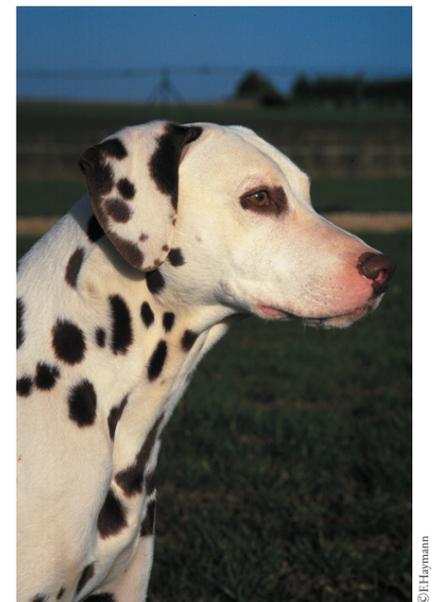
## ■ モニター

溶解中は尿石の大きさを単純または二重造影X線検査、あるいは超音波検査で定期的にモニターすべきである。排泄性尿路造影または超音波検査は、腎尿酸結石の溶解をモニターするために利用されている(Bartges et al, 1999)。溶解に要する時間にはかなりのばらつきがあり、4~40週間かかる可能性があるが、ある研究では平均期間は14週間であった(Bartges et al, 1999)。除去または溶解後、6ヶ月間は尿分析および超音波検査(または膀胱二重造影)を1~2ヶ月毎に実施する必要がある。

尿石が再発しない場合でも、プリンを制限したアルカリ化食を継続するべきである。その後の追跡検査は2~4ヶ月毎に行い、更に検査の間隔を徐々に延ばしていくとよい。

### ■ 門脈体循環シャントの犬の内科的溶解療法

門脈体循環シャントの外科的整復後における尿酸結石の生物学的動向については殆ど判っていない。シャント結紮時に尿石を除去できない場合は、術後の内科的溶解療法を検討すべきである。しかし、門脈体循環シャントの犬の尿酸アンモニウム尿石溶解に関して、食事療法食、アルカリ化やアロプリノールの相対的価値を比較するには更に研究を重ねる必要がある。



ダルメシアンの場合、結石の82%が尿酸結石である。(Bartges et al, 1994)

### 尿酸結石の内科的溶解には以下の組み合わせを用いる

- 尿酸結石を溶解するために設計された低プリン食の給与
- 尿のアルカリ化
- 尿量の増加
- 尿路感染症の管理
- キサンチン・オキシダーゼ阻害剤(アロプリノール)の投与

## ■ 予防

### ・ダルメシアン

ダルメシアンは尿酸尿石を再発する危険性が高いため、除去または溶解後の予防療法が重要になる。第一選択として、弱アルカリ性尿の産生を促進する低プリン食を給与する必要がある。尿pHが一定してアルカリ化しない場合や結晶尿が持続する場合に、アルカリ化剤を追加する。アロプリノールの予防的投与は、キサンチン尿石を形成する危険があるため日常的には推奨されていないが、予防が難しいときにはプロトコールに加えることがある。長期のアロプリノール療法は推奨されていない。

既に尿酸尿石が無くなったダルメシアンにプリン制限食を給与する必要はない。しかし、アンモニウムイオンの排泄を増加させる酸性度の強い高タンパク食は避けるべきである。それは、アンモニウムイオンが尿酸イオンと結びつきやすいため、尿酸アンモニウム結晶を形成する可能性が高くなるためである。

### ・ダルメシアン以外の犬種

尿酸尿石の再発はイングリッシュ・ブルドッグでも報告されており、ダルメシアンで述べたような予防法を実施すべきである (Bartges et al, 1999)。長期的にタンパク制限食 (10%) を給与された犬はタウリン欠乏症を生じて拡張型心筋症を引き起こす可能性がある。そのため、現在市販されているタンパク制限食にはタウリンが添加されている (Sanderson et al, 2001a)。

## ▶ シスチン尿石

### ■ 内科的溶解療法

治療の目的は尿中のシスチン濃度を低下させること、そしてシスチン溶解性を増加させることである。これには通常、チオール含有薬と食事調整の両方を必要とする。

### ■ 食事管理

食事性タンパクの減量はシスチン排泄を減少させるが、これはおそらく、そのような食事がシスチン前駆物質を殆ど含有していないためである (Osborne et al, 1999g)。しかし、シスチン尿の犬でもカルニチンを排泄し、そのため低タンパク食を給与されているとカルニチン欠乏および拡張型心筋症を発現する可能性が潜んでいるため、最適なタンパク制限量については結論がでない。そのため、タンパク制限食を食べているシスチン尿の犬には、タウリンはもちろんカルニチンも補給することが推奨されている (Sanderson, 2001b)。

### ■ 尿のアルカリ化

シスチンの溶解性はpH依存性である。尿のpHが7.5～7.8であればさらに著しく溶解する。尿のアルカリ化は、タンパクを低～中等度含む市販のアルカリ化食を利用することで実施できる。尿のpHが食事療法単独では十分にアルカリ化しない場合は、クエン酸カリウムを追加して尿pHをおよそ7.5に維持する (Osborne et al, 1999g)。アルカリ化はリン酸カルシウム尿石症の危険因子になる可能性があるため、この方法は慎重に実施する必要がある。

### ・チオール含有薬

これらの薬剤は二硫化チオールの交換反応でシスチンと反応し、尿中でシスチンよりも溶解性の高い複合物を形成する。N-(2-メルカプトプロピオニル)-グリシン (2-MPG) を20mg/kg 1日2回 POで最も一般的に用いられている。特に食事療法食を併用した場合に、シスチン尿石の溶解作用が証明されている (Lulich et al, 2000)。

溶解に要する期間は1～3ヶ月の範囲である。副作用は比較的まれであり、攻撃性、ミオパシー、貧血や血小板減少症が報告されているが、治療を休止すると症状は改善する (Osborne et al, 1999g)。

(Hoppe & Denneberg, 2001)。D-ベンニシラミンは幾つかの有効性があるとして過去に使われていた古いチオール含有薬剤であるが、頻発する過敏症反応を始めとした許容し難い副作用が多数あるため、既に使用されなくなっている。

### ■ モニター

尿石溶解は、尿分析 (pH、比重、沈渣) および結石の位置、数、大きさ、密度、形状を評価するため、30日ごとにX線検査で続けてモニターする必要がある。X線透過性結石には造影検査を利用することがある。食事療法食、2-MPGおよびアルカリ化療法は尿石のX線学的消失後少なくとも1ヶ月間は継続すべきである。

### ■ 予防

シスチン尿は遺伝性代謝障害であること、そして結石を形成した犬の大半はシスチン尿石を外科的に除去してから12ヶ月以内に再発するため、予防療法は重要である。犬が大量のシスチンを排泄する場合は再発する可能性が高くなる。タンパクを低～中程度に抑えたアルカリ化食は、軽度から中等度のシスチン尿の犬でシスチン尿石の再発を予防するのに有効である。必要に応じて、尿pHを高めてシスチン尿石を防止するアルカリ化療法を食事療法と併用することがある (Hoppe et al, 1993; Hoppe & Denneberg, 2001)。

治療は尿シアン-ニトロプルシッド試験陰性を維持できるよう調節する必要がある。一部の犬では加齢と共にシスチン尿の重症度が低下することがあり、結果的に2-MPGの投与を減量または休薬できることもある (Hoppe & Denneberg, 2001)。

## ▶ リン酸カルシウム尿石症

### ■ 内科的溶解

#### ・基礎的な代謝性疾患

リン酸カルシウム尿石は原発性上皮小体機能亢進症の治療としての上皮小体摘出術の後にまれに自然消滅することがある。結石が臨床的に不顕性である場合は、外科的または非外科的な除去を考慮する前にそうなるかどうか、待ってみても良いかもしれない。遠位腎尿細管性アシドーシスであれば内科的溶解は無効である。

#### ・特発性尿石

特異的な基礎疾患が診断されていない場合は、リン酸カルシウム尿石を外科的に除去し、それからシュウ酸カルシウム尿石症の時と同様に管理する (Lulich et al, 2000)。

### ■ 予防

助長因子となる基礎的な疾患を認識して管理することは、リン酸カルシウム尿石症を予防する上で最も重要な最初のステップである。原発性上皮小体機能亢進症、高カルシウム血症、尿中の過剰なカルシウムやリン、不適切にアルカリ化した尿などの徴候が無い患者を評価すべきである。別種の尿石を予防するために過去に食事療法やアルカリ化剤が投与されていなかったか、これまでの治療歴も聴取する。

特異的な基礎疾患が診断されていない場合、一般にリン酸カルシウム尿石はシュウ酸カルシウム尿石症と同様の方法で管理されている (Lulich et al, 2000)。しかし、シュウ酸カルシウム尿石の予防用に利用されている一部の食事は過剰なアルカリ尿を生じることがあるので、これを避けるように注意する必要がある。

シスチン尿石は以下の組み合わせによって内科的に溶解することができる

- タンパク制限したアルカリ化食
- 尿量の増量
- 尿のアルカリ化 (pHはおよそ7.5)
- チオール含有薬の投与

リン酸カルシウム尿石は内科的に溶解できないため通常は外科的除去が必要になる。基礎的な代謝異常の補正によって再発を最小限に抑えることができる。基礎疾患の原因が不明な場合は、シュウ酸カルシウム尿石症の場合と同様に管理する。

## ▶ シリカ尿石症

### ■ 予防

シリカ尿石の原因となり促進させる因子は十分に判っていないために、非特異的な推奨方法しか利用することができない。

シリカ尿石は異嗜(例:土を食べる)の犬または珪酸塩を含む穀物を多く含有する食事を食べている犬に生じる可能性がある。経験的に推奨されていることは食事を高品質のタンパク質を含むものに変更することであり、可能であれば非栄養的な植物成分の量を減少させる(*Osborne et al, 1999a*)。

その他全ての尿石症と同様に、水分摂取量の増加は結果的に尿中の結石原性物質の濃度を低下させる。

## ▶ 複合尿石

複合尿石の溶解は、理論的には外殻層から始まり、それから種々の尿石層を溶解するプロトコルの遂行を目的としている。実際には、殆どの複合尿石は外科的あるいは他の非外科的手段で除去されている。外殻層はおそらく異質な核に二次的に沈着したものであるため、一般的な除去後の対策としてはその尿石の核を構成するミネラルの再形成防止が目的になる(*Osborne et al, 1999c*)。

## 結 論

食事の調整はストルバイト尿石症に対する管理法の重要な部分である。食事は尿のpH、量および溶質濃度に変化を与えるので、ストルバイト尿の飽和状態にも影響を与える。尿pHはストルバイトの飽和を制御する最も重要な因子である。このため、食事の操作による尿pHの低下は、ストルバイト不飽和尿を産生する方法として最も信頼性が高いといえる。食事による晶質の摂取制限も有益であるが、尿中のマグネシウムとリンの濃度をそれぞれ変化させても、尿pHの変化ほど強くはストルバイトの飽和に影響を与えない。

シュウ酸カルシウム尿石症を食事管理する目的は、シュウ酸カルシウムの飽和を低減した尿を産生することである。理想的には尿を不飽和の状態にすべきである。それは、このような環境下では新たな結晶が形成されないためである。しかし、患者によってはこれを達成することが難しいことがある。過飽和の準安定ゾーンの低い部分では、同質の結晶形成が起こらず、異質の結晶形成も起こりにくい。そのため、このことが患者の再発リスクを低減させる現実的な管理の目標となる。

一定の溶質負荷に対して尿量を増加させることも、晶質の濃度を低下させることから飽和の低減につながる。さらに、尿量の増加は結晶が尿路を通過する時間にも影響を与えるので、それが結晶の潜在的な発達を抑えることになる。

複合(混合)結石の除去後は通常、その核を構成するミネラルの再形成を防止するために内科的溶解療法が行われる。

## 尿石症

Q	A
膀胱炎の症状を示す犬の腹部X線検査で膀胱結石が認められた。次にどうすればよいか?	(1) UTIを確認するために尿培養を行う。原発性UTIはストルバイト尿石症を生じやすくし、他の結石は二次性のUTIを引き起こして原発結石の周囲にストルバイトの外殻を形成することがある。UTIの治療は両方の状況で役に立つ。 (2) 尿中の結晶の種類を評価することは、どの結石が存在するかを推測するのに役立つことがある。 (3) 自然排尿、尿道カテーテルからの吸引、水圧推進排尿法、または外科的な方法で結石を除去することは、結石の種類と同定と特異的治療を可能にする。 注意:尿酸およびシスチン結石は通常X線透過性であるため、証明するには陽性造影検査または超音波検査を必要とする。そのため、結石がX線学的に可視できる場合はこれらの結石である可能性は低くなる。
腎結石はどのように治療すればよいのか?	腎結石は一般に外科的除去で治療されているが、ストルバイト尿石症の場合には内科的に溶解できることもある。一部の症例では碎石術を利用できるかもしれない。非感染性および非閉塞性腎結石の場合には経過観察することも可能である。
腎および膀胱結石を両方もつ犬を管理する最良の方法はどのようなものか?	最初に、結石の組成が何かを明らかにする。シュウ酸カルシウム、リン酸カルシウムおよびシリカは内科的に溶解できないため、再発予防のプロトコールを実施する前に外科的除去が必要になる。UTIが存在する場合、尿石が食事の調整には殆ど影響を受けない種類である場合、さらに尿石が発達する場合は、追加の内科的管理を適応する。
ストルバイト結石のある犬はどのように治療すればよいか?	ストルバイト尿石は一般に、抗生物質療法に尿石用食事療法食を併用した内科的溶解療法に感受性をもつ。市販の尿石用食事療法食は尿の酸性化と、尿素、リンおよびマグネシウムの尿中濃度を低下させることを目的としている。ストルバイト尿石の除去または溶解後も、X線学的には検出できないほど小さい尿石が残っている可能性があるために、そのような食事は更にもう1ヶ月間は与える必要がある。その後、一般的なドッグフードに変更することができる。塩化アンモニウムのような尿酸化剤は尿石用食事療法食を与えていれば必要なく、抗生物質を投与する。
シュウ酸カルシウム尿石の術後の犬にはどのような食事がよいのか?	カルシウム尿石は再発率が高いため、予防療法が重要になる。まず、上皮小体機能亢進症および副腎皮質機能亢進症のように、カルシウム尿石症を助長する可能性のあるあらゆる基礎疾患を調べて治療する。その後、食事の適用により危険因子を最小限に抑えるようにする。利尿を促進させるためにウェットフードまたは特別にナトリウムの濃度を増やしたドライフードを給与すること、そして例えばフロセミドや尿酸化剤のようなカルシウム尿を促進させる薬物を避けることが役に立つ。食事にはタンパク質、カルシウムおよびリンが通常のレベルに含まれていなければならない。
尿酸アンモニウム尿石症の疑いのあるダルメシアンをどのように管理すればよいか?	これはダルメシアンであるがために、最も可能性の高い診断が尿酸アンモニウム結石となる。推定診断は尿中の尿酸結晶を確認することで下すことができる。第一選択肢として、弱アルカリ尿の産生を促す低プリン食(例:野菜、卵および乳製品)を給与する。全種の尿石と同様に、ウェットフードの給与やフードへの水の添加が尿量の増加に役立つ。アロプリノール療法は尿中の尿酸排泄をさらに減少させるのに役立つ。

Allen TA, Kruger JM. Feline lower urinary tract disease - In: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL (eds). *Small animal clinical nutrition*. Walsworth, Missouri, 2000: 689-723.

Adams LG, Senior DF - Electrohydraulic and extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999; 29: 293-302.

Aldrich J, Ling GV, Ruby AL et al. - Silica-containing urinary calculi in dogs (1981-1993). *J Vet Intern Med* 1997; 11: 288-295.

Baillie NC, Osborne CA, Leininger JR - Teratogenic effects of acetohydroxamic acid in clinically normal beagles. *Am J Vet Res* 1986; 47: 2604-2611.

Bartges JW, Osborne CA, Felice LJ et al. - Prevalence of cystine and urate uroliths in English bulldogs and urate uroliths in Dalmatian dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 204: 1914-1918.

Bartges JW, Osborne CA, Lulich JP et al. - Canine urate urolithiasis. *Vet Clin North Am* 1999; 29: 161-191.

Biourge V, Devois C, Morice G et al. - Increased dietary NaCl significantly increases urine volume but does not increase urinary calcium oxalate supersaturation in healthy cats. *Proceedings of the 19th American Congress of Veterinary Internal Medicine, Denver, Colorado, 2001*: 866.

Biourge V, Iben C, Wagner E et al. - Does increasing dietary NaCl affect blood pressure in adult healthy dogs? *Proceedings of the 12th Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine, Munich, 2002*: 153.

Borghri L, Meschi T, Amato F et al. - Urine volume: stone risk factor and preventive measure. *Nephron* 1999; 81(suppl): 31-37.

Block G, Adams LG, Widmer WR et al. - Use of extracorporeal shock wave lithotripsy for treatment of nephrolithiasis and ureterolithiasis in five dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 531-536.

Bijster S, Nickel RF, Beynen AC - Comparison of the efficacy of two anti-uric acid diets in Dalmatian dogs. *Acta Vet Hung* 2001; 49: 295-300.

Burankarl C, Mathur SS, Cartier LI et al. - Effects of dietary sodium chloride (NaCl) supplementation on renal function and blood pressure (BP) in normal cats and in cats with induced renal insufficiency. *Proceeding of the WSAVA congress, Bangkok, Thailand 2003*: 749.

Cannizzo KL, McLoughlin MA, Chew DJ et al. - Uroendoscopy. Evaluation of the lower urinary tract. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001; 31: 789-807.

Carvalho M, Lulich JP, Osborne CA et al. - Role of urinary inhibitors of crystallization in uric acid nephrolithiasis: Dalmatian dog model. *Urology* 2003; 62: 566-570.

Casal ML, Giger U, Bovee KC et al. - Inheritance of cystinuria and renal defect in New foundlands. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 207: 1585-1589.

Case LC, Ling GV, Franti CE et al. - Cystine-containing urinary calculi in dogs: 102 cases (1981-1989). *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201: 129-133.

Case LC, Ling GV, Ruby AL et al. - Urolithiasis in Dalmatians: 275 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203: 96-100.

Curhan GC, Willett WC, Rimm EB et al. - A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-838.

Curhan GC, Willett WC, Speizer FE et al. - Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997; 126: 497-504.

Davidson EB, Ritchey JW, Higbee R et al. - Laser lithotripsy for treatment of canine uroliths. *Vet Surg* 2004; 33: 56-61.

Devois C, Biourge V, Morice G et al. - Influence of various amounts of dietary NaCl on urinary Na, Ca, and oxalate concentrations and excretions in adult cats. *Proceed. 10th Congress Eur Soc Vet Int Med, Neuchâtel, Switzerland 2000*: 85.

Franti CE, Ling GV, Ruby AL et al. - Urolithiasis in dogs. V: regional comparisons of breed, age, sex, anatomic location, and mineral type of calculus. *Am J Vet Res* 1999; 60: 29-42.

Greco DS, Lees GE, Dzendzel G et al. - Effects of dietary sodium intake on blood pressure measurements in partially nephrectomized dogs. *Am J Vet Res* 1994; 55: 160-165.

Hamaide AJ, Martinez SA, Hauptman J et al. - Prospective comparison of four sampling methods (cystocentesis, bladder mucosal swab, bladder mucosal biopsy, and urolith culture) to identify urinary tract infection in dogs with urolithiasis. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; 34: 423-430.

Henthorn PS, Liu J, Gidalevich T et al. - Canine cystinuria: polymorphism in the canine SLC3A1 gene and identification of a nonsense mutation in cystinuric Newfoundland dogs. *Hum Genet* 2000; 107: 295-303.

Hess RS, Kass PH, Ward CR - Association between hyperadrenocorticism and development of calcium-containing uroliths in dogs with urolithiasis. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212: 1889-1891.

Hoppe A, Denneberg T, Jeppsson JO et al. - Canine cystinuria: an extended study on the effects of 2-mercaptopyrionylglycine on cystine urolithiasis and urinary cystine excretion. *Br Vet J* 1993; 149(3): 235-51

Hoppe A, Denneberg T - Cystinuria in the dog: clinical studies during 14 years of medical treatment. *J Vet Intern Med* 2001; 15(4): 361-7.

Houston DM, Moore AEP, Favrin et al. - Canine urolithiasis: a look at over 16000 urolith submissions to the Canadian Veterinary Urolith Centre from February 1998 to April 2003. *Can Vet J* 2004; 45: 225-230.

Kirk CA - Dietary Salt and FLUTD: Risk or Benefit? *Proceedings of the 20th American College of Veterinary Internal Medicine Forum, Dallas, Texas, 2002*: 553-555.

Klausner JS, O'Leary TP, Osborne CA - Calcium urolithiasis in two dogs with parathyroid adenomas. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 191: 1423-1426.

Krawiec DR, Osborne CA, Leininger JR - Effect of acetohydroxamic acid on the dissolution of canine uroliths. *Am J Vet Res* 1984; 45: 1276-1284.

Kruger JM, Osborne CA - Etiopathogenesis of uric acid and ammonium urate uroliths in non-Dalmatian dogs. *Vet Clin North Am* 1986: 16: 87-126.

Kruger JM, Osborne CA, Lulich JP - Calcium phosphate urolithiasis: etiopathogenesis, diagnosis and management. *Vet Clin North Am* 1999; 29: 141-159.

Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich JP et al. - Associations between dry dietary factors and canine calcium oxalate uroliths. *Am J Vet Res* 2002a; 63: 330-337.

Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich JP et al. - Associations between dietary factors in canned food and formation of calcium oxalate uroliths in dogs. *Am J Vet Res* 2002b; 63: 163-169.

Ling GV - Urolithiasis in dogs. II: breed prevalence and interrelations of breed, sex, age and mineral composition. *Am J Vet Res* 1998; 59: 630-642.

Ling GV, Ruby AL, Harrold DR et al. - Xanthine-containing urinary calculi in dogs given allopurinol. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198: 1935-1940.

Ling GV, Sorenson JL - CVT Update: Management and prevention of urate urolithiasis. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII, Bonagura JW (ed). WB Saunders Co, Philadelphia, 1995*: 985-989.

Ling GV, Thurmond MC, Choi YK et al. - Changes in proportion of canine urinary calculi composed of calcium oxalate or struvite in specimens analysed from 1981 to 2001. *J Vet Int Med* 2003; 17: 817-823.

Luckschander N, Iben C, Hosgood G et al. - Dietary NaCl does not affect blood pressure in healthy cats. *J Vet Intern Med* 2004; 18(4): 463-7.

Lulich JP, Osborne CA - Canine calcium oxalate uroliths. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII, Bonagura JW (ed). WB Saunders Co, Philadelphia, 1995*: 992-996.

Lulich JP, Osborne CA, Bartges JW et al. - Canine lower urinary tract disorders. In: *Ettinger SJ, Feldman EC (eds). Textbook of Veterinary Internal Medicine - Diseases of the Dog and Cat. 5th edition. WB Saunders Co, Philadelphia, 2000*: 1747-1781.

Lulich JP, Osborne CA, Thumchai R et al. - Management of canine calcium oxalate urolith recurrence. *Comp Cont Educ Pract Vet* 1998; 20: 178-189.

Lulich JP, Osborne CA, Thumchai R et al. - Epidemiology of calcium oxalate urolithiasis - identifying risk factors. *Vet Clin North Am* 1999; 29: 113-122.

Lulich JP, Osborne CA, Lekcharoensuk C et al. - Effects of hydrochlorothiazide and diet in dogs with calcium oxalate urolithiasis. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218: 1583-1586.

Lulich JP, Osborne CA, Sanderson SL - Effects of dietary supplementation with sodium chloride on urinary relative supersaturation with calcium oxalate in healthy dogs. *Am J Vet Res* 2005; 66: 319-324.

Mishina M, Watanabe T, Fujii K et al. - Medical dissolution of struvite nephrolithiasis using amino acid preparation in dogs. *J Vet Med Sci* 2000; 62: 889-892.

Osborne CA, Bartges JW, Lulich JP et al. - Canine urolithiasis. In: *Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL (eds). Small animal clinical nutrition. Walsworth Publishing, Missouri, 2000*: 605-688.

Osborne CA, Jacob F, Lulich JP et al. - Canine silica urolithiasis. *Vet Clin North Am* 1999a; 29: 213-229.

Osborne CA, Lulich JP, Bartges JW et al. - Canine and feline urolithiasis: Relationship of etiopathogenesis to treatment and prevention. In: *Osborne CA, Finco DR (eds). Canine and feline nephrology and urology. Lea & Febiger, Philadelphia, 1995*: 798-888.

Osborne CA, Lulich JP, Bartges JW et al. - Drug-induced urolithiasis. *Vet Clin North Am* 1999b; 29: 251-266.

Osborne CA, Lulich JP, Polzin DJ et al. - Analysis of 77,000 canine uroliths. *Vet Clin North Am* 1999c; 29: 17-38.

Osborne CA, Lulich JP, Polzin DJ et al. - Medical dissolution and prevention of canine struvite urolithiasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999d; 29: 17-38.

Osborne CA, Lulich JP, Polzin DJ - Canine retrograde urohydropropulsion. *Lessons from 25 years of experience. Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999e; 29: 267-281.

Osborne CA, Lulich JP, Ulrich LK et al. - Adverse effects of drugs on formation of canine and feline crystalluria and uroliths. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII, Bonagura JW (ed). WB Saunders Co, Philadelphia, 1999*: 846-848.

Osborne CA, Sanderson SL, Lulich JP et al. - Canine cystine urolithiasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999g; 29: 193-211.

Rinkardt NE, Houston DM - Dissolution of infection-induced struvite bladder stones using a non-calculolytic diet and antibiotic therapy. *Can Vet J* 2004; 45: 838-840.

Robertson WG, Jones JS, Heaton MA et al. - Predicting the crystallisation potential of urine from cats and dogs with respect to calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate (struvite). *J Nutr* 2002; 132: 1637S-1641S.

Robertson WG - Urinary tract calculi. In: *Nordin BEC, Need AG, Morris HA (eds). Metabolic bone and stone disease. Churchill Livingstone, New York, 1993*: 249-311.

Ross SJ, Osborne CA, Lulich JP et al. - Canine and feline nephrolithiasis. *Epidemiology, detection, and management. Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999; 29: 231-250.

Sanderson SL, Gross KL, Ogburn PN et al. - Effects of dietary fat and L-carnitine on plasma and whole blood taurine concentrations and cardiac function in healthy dogs fed protein-restricted diets. *Am J Vet Res* 2001a; 62: 1616-1623.

Sanderson SL, Osborne CA, Lulich JP et al. - Evaluation of urinary carnitine and taurine excretion in 5 cystinuric dogs with carnitine and taurine deficiency. *J Vet Intern Med* 2001b; 15: 94-100.

Seaman R, Bartges JW - Struvite urolithiasis. *Comp Cont Edu* 2001; 23: 407-426.

Sorenson JL, Ling GV - Metabolic and genetic aspects of urate urolithiasis in Dalmatians. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203(6): 856-62.

Stevenson AE - The incidence of urolithiasis in cats and dogs and the influence of diet in formation and prevention of recurrence. *Thesis, Institute of Urology and Nephrology, University College London, 2002*.

Stevenson AE, Markwell PJ - Comparison of urine composition of healthy Labrador Retrievers and Miniature Schnauzers. *Am J Vet Res* 2001; 62: 1782-1786.

Stevenson AE, Hynds WK, Markwell PJ - The relative effects of supplemental dietary calcium and oxalate on urine composition and calcium oxalate relative supersaturation in healthy adult dogs. *Res Vet Sci* 2003a; 75: 33-41.

Stevenson AE, Hynds WK, Markwell PJ - Effect of dietary moisture and sodium content on urine composition and calcium oxalate relative supersaturation in healthy Miniature Schnauzers and Labrador Retrievers. *Res Vet Sci* 2003b; 74: 145-151.

Stevenson AE, Robertson WG, Markwell P - Risk factor analysis and relative supersaturation as tools for identifying calcium oxalate stone-forming dogs. *J Sm Anim Pract* 2003c; 44: 491-496.

Stevenson AE, Wrigglesworth DJ, Smith BH et al. - Effects of dietary potassium citrate supplementation on urine pH and urinary relative supersaturation of calcium oxalate and struvite in dogs. *Am J Vet Res* 2000; 61: 430-435.

Stevenson AE, Blackburn JM, Markwell PJ et al. - Nutrient intake and urine composition in calcium oxalate stone-forming dogs: comparison with healthy dogs and impact of dietary modification. *Vet Ther* 2004; 5(3): 218-231.

# 尿石症の食事療法に適応したホームメイド食の例

## 例 1

組成(食事1000g)	
ゆでたチキン	300g
固ゆで卵	50g
米(炊いたもの)	560g
小麦ふすま	30g
醸造用酵母	10g
菜種油	50g

低マグネシウムのミネラルおよびビタミンのサプリメントを添加する。

分析		
この方法で作られた食事は38%の乾物と62%の水分を含む。		
	乾物(%)	g/1000kcal
タンパク質	22	41
脂肪	31	59
可消化炭水化物	40	75
繊維	4	8

給与量			
エネルギー価(代謝エネルギー) 2040kcal/1000gの食事(5310kcal/1000g DMで調整)			
犬の体重(kg)*	1日量(g)**	犬の体重(kg)*	1日量(g)**
2	110	45	1110
4	180	50	1200
6	240	55	1290
10	360	60	1370
15	490	65	1460
20	600	70	1540
25	710	75	1620
30	820	80	1700
35	920	85	1780
40	1010	90	1860

**キーポイント**

- 尿のpHを酸性にすることで、リンイオンの利用を制限してストルバイト結石を効果的に防止する。酸性pHは細菌増殖の抑制にも好ましい。
- 低マグネシウムは、ストルバイト結石の前駆物質(またはリン酸アンモニウムマグネシウム)の形成を制限する。
- 高い水分含量:ウェットフードは天然の尿希釈剤である。

\*犬の健康時の体重に応じて給与する。肥満の場合は、実際の犬の体重ではなく理想体重に合わせて給与量を調整しなければならない。  
\*\*1日量を2回または3回の食事に分割することが食後のアルカリ傾向を抑えるために推奨されている。

## 例 2

組成(食事1000g)	
子牛の肩肉	400g
5%脂肪を含む牛のひき肉	100g
米(炊いたもの)	400g
小麦ふすま	50g
トマト	25g
菜種油	25g

低マグネシウムのミネラルおよびビタミンのサプリメントを添加する。

給与量			
エネルギー価(代謝エネルギー) 1335kcal/1000gの食事(4230kcal/1000g DMで調整)			
犬の体重(kg)*	1日量(g)**	犬の体重(kg)*	1日量(g)**
2	110	45	1110
4	180	50	1200
6	240	55	1290
10	360	60	1370
15	490	65	1460
20	600	70	1540
25	710	75	1620
30	820	80	1700
35	920	85	1780
40	1010	90	1860

分析		
この方法で作られた食事は32%の乾物と68%の水分を含む		
	乾物(%)	g/1000kcal
タンパク質	39	92
脂肪	13	31
可消化炭水化物	36	86
繊維	8	19

**禁忌**

- 妊娠期
- 授乳期
- 成長期
- 慢性腎不全
- 代謝性アシドーシス

ホームメイド食の例は Pr Patrick Nguyen の提案による。  
(Nutrition and Endocrinology Unit: Biology and Pathology Department, National Veterinary School of Nantes)

尿石症

尿石症



小型犬種（シーズー、ヨークシャーテリア、ミニチュア・シュナウザー、ペキニーズ）は尿石症のリスクが最も高い犬種である。

## キーポイント

### 犬の尿石症の治療および予防における栄養学的作用

#### 水分摂取および利尿の刺激

全種の結石において、犬に飲水を促して希釈尿の産生を増加することは結石形成を予防するための必要不可欠な部分になっている。尿の希釈は尿中の結晶前駆物質の濃度を下げる。水分摂取を促すための3つの簡単な方法は、ウェットフードを選択すること、給与前にドライフードを水でふやかすこと、そしてフードのナトリウム含有量を僅かに増加させることである。食事中ナトリウム含有量が3.2g/1000kcalの場合、健康犬または中等度の腎障害をもつ犬の血圧にはいかなる影響も与えない。

#### 尿pH

尿を酸性化することは尿中のストルバイト飽和度を低下させる最良の方法であり、それによってストルバイト尿石も予防できる。ストルバイト結石は酸性のpHで溶解性が高まるため、酸性化だけでも結石溶解に役立つことがある。

シュウ酸カルシウムは尿のpHに感受性を示さない。尿のアルカリ化は間接的に尿中の前駆物質形成を制限する（カルシウム尿を制限すること、そしてクエン酸の排泄を促進することで、そのいずれもがカルシウムと共に可溶性塩を形

成する）が、同時にストルバイト形成の危険性を増大させる。シュウ酸およびストルバイト結石双方の発現を同時に防止するには、中等度のpH（6～6.5）と利尿刺激を組み合わせることが望ましい。

反対に、シスチンおよび尿酸尿石の場合、これらの結石の溶解性を増大させるには更にアルカリ性（およそpH7）に近づける必要がある。しかし、尿のアルカリ化は二次性のリン酸カルシウム尿石の危険をいっそう増加させる。

#### タンパク質

タンパク制限は尿酸およびシスチン尿石症の両方の管理に推奨されてきた。特に、尿酸結石の好発犬種（ダルメシアン、イングリッシュ・ブルドッグ）はプリン体を抑えた食事を必要とし、必ずしも全てのタンパク質摂取を制限する必要はない。これらの2つの目標は、プリン含有量の低いタンパク源を選択することで両立することができる。

シスチン結石の管理としてタンパク制限を開始する場合は、拡張型心筋症の危険を防ぐためにタウリンおよびL-カルニチンを食事に添加する必要がある。

## ナトリウム

カルシウムおよびカリウムに次いで、ナトリウムは生体内で最も豊富なイオンであり、哺乳動物の体重のおよそ0.13%を占めている。細胞外ナトリウムは骨格筋（総ナトリウムの43%）、間質液（29%）および血漿（12%）中に存在する。残りの体内ナトリウムは細胞内に局在している。

ナトリウムは細胞の機能に不可欠で様々な役割を果たしている。

-細胞内外間の浸透圧平衡を維持し、これにより細胞

外液の量を調節する。この水分平衡の調節機能により、ナトリウムは空腹と排尿の感覚において重要な役割を果たしている。

- 酸塩基平衡に関与している。
- 神経伝達に関与している。

ナトリウムの消化吸収は非常に重要である。生体内でナトリウムレベルが一定に維持されるのは、腎臓および腸からの排泄調整に基づいている。犬は汗をかかないため、過剰なナトリウムの喪失の危険性はない。

### 種々のナトリウム塩にはどのくらいのナトリウムが含まれているのか？

- 塩化ナトリウム（NaCl）には39%のナトリウムが含まれている。
- 炭酸ナトリウムには37%のナトリウムが含まれている。
- 重炭酸ナトリウムには27%のナトリウムが含まれている。
- そのため、食物中の1%ナトリウムはおよそ1/0.39=2.5%NaClに相当する。



## 1・血圧は食事中の高い塩分に影響を受けるのか？

犬の場合、食事中のナトリウム含有量の増加は利尿を刺激し、尿中のシュウ酸カルシウム飽和度を低下させるという明らかな役割がある。ヒトでは食物の塩分含有量と高血圧症との関係において議論が白熱しているため、犬の血圧にも塩分 (NaCl) が影響するのではないかという疑問は理論的にも妥当である。ウィーン大学はロイヤ

ルカナンと共同して食事中NaCl含有量に基づく血圧の発現を研究した (Biourge et al, 2002)。

2~4歳の健康な雌のビーグル犬8頭を2つのグループに分け、同一のドライフード(酸性化作用)を2週間給与した。2つの食事の違いはNaCl含有量のみであった。

-コントロール食の含有量は:0.38%Naおよび1.40%Cl (DMB)  
 -NaCl高含有食の含有量は:0.96%Naおよび2.40%Cl (DMB)  
 移行期間として標準的な維持食を1週間食べさせた後、両グループとも続けてそれぞれ2つの療法食を給与した。

	結 果	
	コントロール食(0.38%Na; 1.40%Cl)	NaCl高含有食(0.96%Na; 2.40%Cl)
体 重	食事の消費は256 ± 31g/日に制限されており、犬の体重は全試験日程の間安定して維持された(11.4 ± 0.9kg)。	
尿量 (mL/kg BW/日)	22.8 ± 3.4	37 ± 3.1
平均血圧 (mmHg)	152 ± 9mmHg	158 ± 10mmHg

試験結果から、標準的なフードと比較した場合、食事中のNaClを中等度に増量させても、尿量は増加 (p<0.001) させるが、健康犬の血圧は変化させなかったことが明らかに証明された。測定した血圧の値は正常の参照範囲内である (<160mmHg)。また、その他4つの研究においても、ナトリウムを中等度に増加 (3.2g Na/1000kcal

以上)した食事が、健康または中等度の腎不全をもつ犬猫の血圧に影響を与えないというエビデンスを立証することができなかった (Burankarl et al, 2003; Greco et al, 1994; Kirk, 2002; Luckschander et al, 2002)。NRCは米国科学アカデミーで犬および猫の栄養要求量を確立する事業を実施した。その最新の推奨では4000kcal/kgを供

給するドライフード中にナトリウムの含有量が3.75g/1000kcal含まれていても犬の健康に悪影響を与える危険は全くないことを示している。これは1.5%のナトリウム含有量に相当する。

### 参考文献

Biourge V, Iben C, Wagner E et al. - Does increasing dietary NaCl affect blood pressure in adult healthy dogs? Proceedings of the 12th Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine, Munich, 2002; 153.

Burankarl C, Mathur SS, Cartier LI et al. - Effects of dietary sodium chloride (NaCl) supplementation on renal function and blood pressure (BP) in normal cats and in cats with induced renal insufficiency. Proceeding of the WSAVA congress, Bangkok, 2003; 749.

Greco DS, Lees GE, Dzendel G et al. - Effects of dietary sodium intake on blood pressure measurements in partially nephrectomized dogs. Am J Vet Res 1994; 55: 160-165.

Kirk CA - Dietary Salt and FLUTD: Risk or Benefit? Proceedings of the 20th American College of Veterinary Internal Medicine Forum. Dallas, Texas, 2002; 553-555.

Luckschander N, Iben C, Desprez G et al. - Does increasing dietary NaCl affect blood pressure in adult healthy cats? Proceedings of the 20th American College of Veterinary Internal Medicine Forum. Dallas, Texas, 2002; 788.

National Research Council of the National Academies - Nutrient requirements of dogs and cats. The National academies Press, Washington DC; 2006.

## 2・犬の尿の相対過飽和の検出

