

平成20年度 有人サポート委員会宇宙医学研究推進分科会
「若田飛行士の国際宇宙ステーション長期滞在時に実施する宇宙医学研究」
に関するワークショップ

ビスフォスフォネート剤を用いた骨量減少・ 尿路結石予防対策に関する研究

名古屋市立大学大学院医学研究科
腎・泌尿器科学分野

郡 健二郎

2009.2.4

目次

- I. 尿路結石とは
 - 1. 疫学
 - 2. 形成機序
 - 3. 骨との類似性
- II. 微小重力環境における尿路結石形成
 - 1. Clinostat
 - 2. Parabolic-flight
 - 3. Bed-rest test
- III. まとめ

目次

- I. 尿路結石とは
 - 1. 疫学
 - 2. 形成機序
 - 3. 骨との類似性
- II. 微小重力環境における尿路結石形成
 - 1. Clinostat
 - 2. Parabolic-flight
 - 3. Bed-rest test
- III. まとめ



BC. 4800年

13歳少年 膀胱結石

発生部位による違い



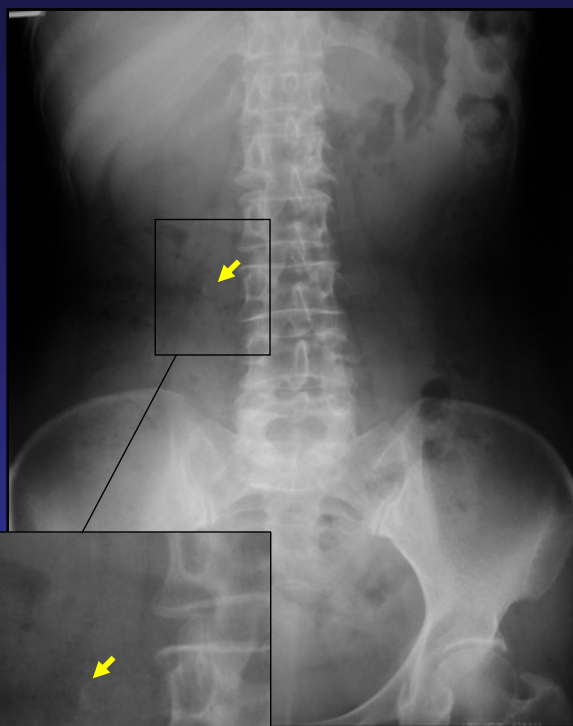
腎



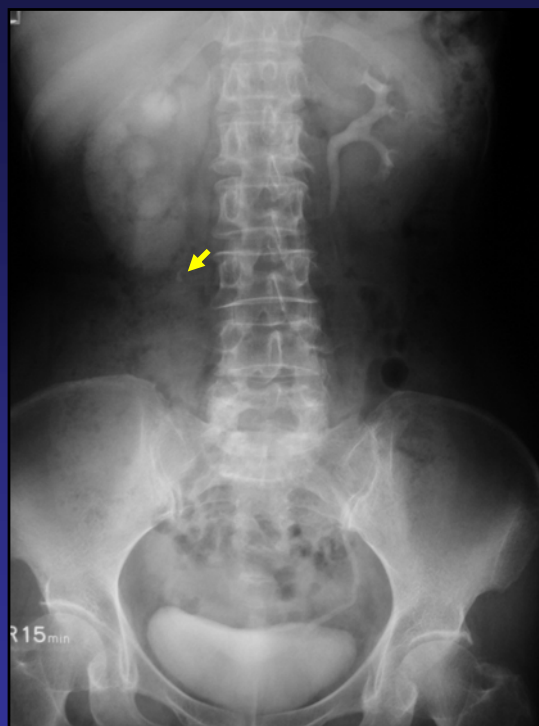
尿管



膀胱

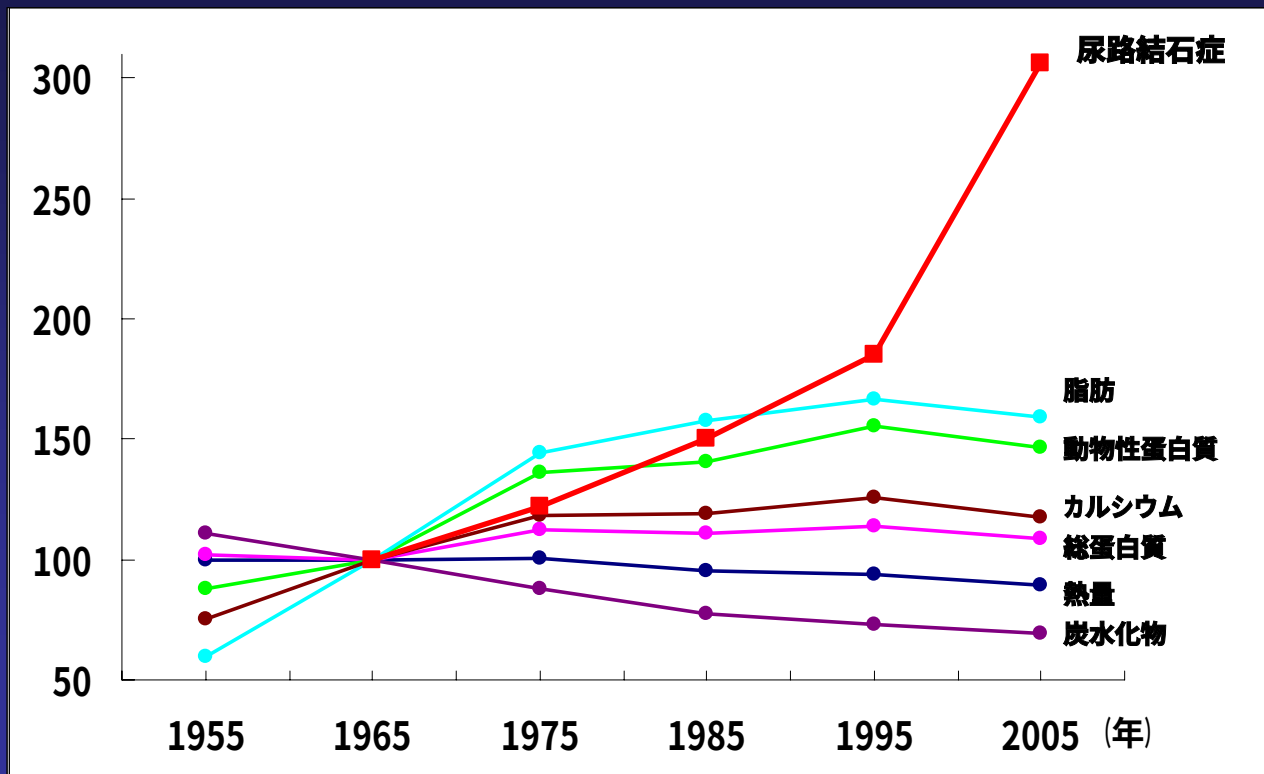


腹部レントゲン写真



尿路造影検査

栄養摂取量年次推移



美食・飽食は結石を作る



初発結石の年齢別年間罹患率

(尿路結石全国疫学調査)

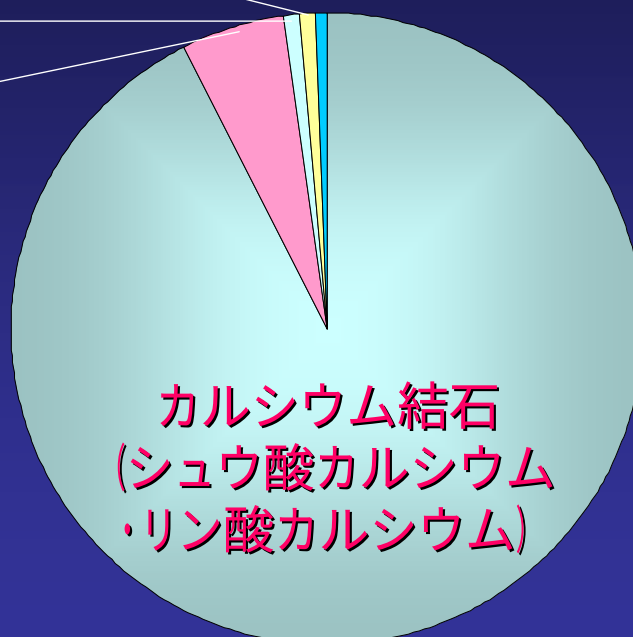


成分別頻度

シスチン結石

感染結石

尿酸結石



目次

I. 尿路結石とは

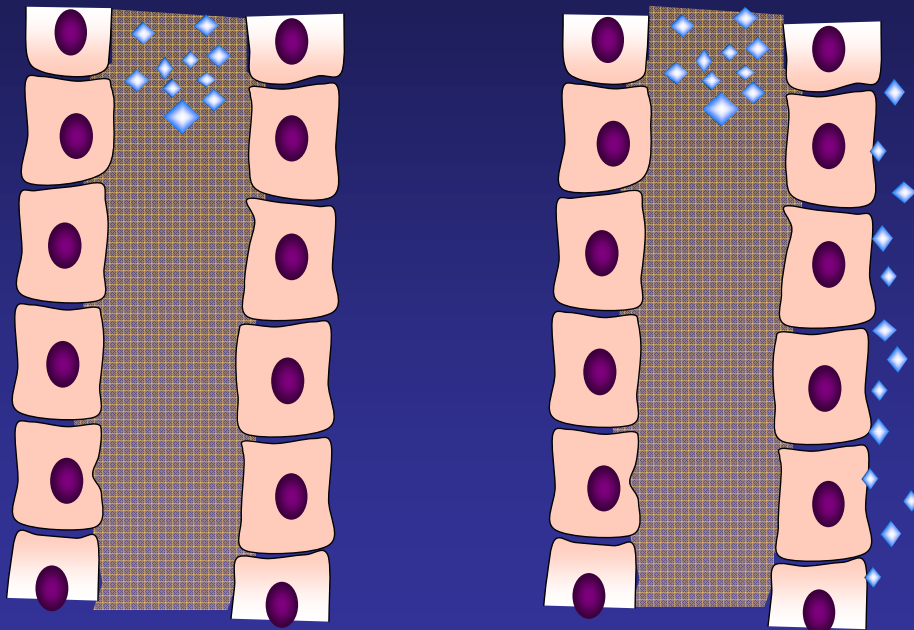
1. 疫学
2. 形成機序
3. 骨との類似性

II. 微小重力環境における尿路結石形成

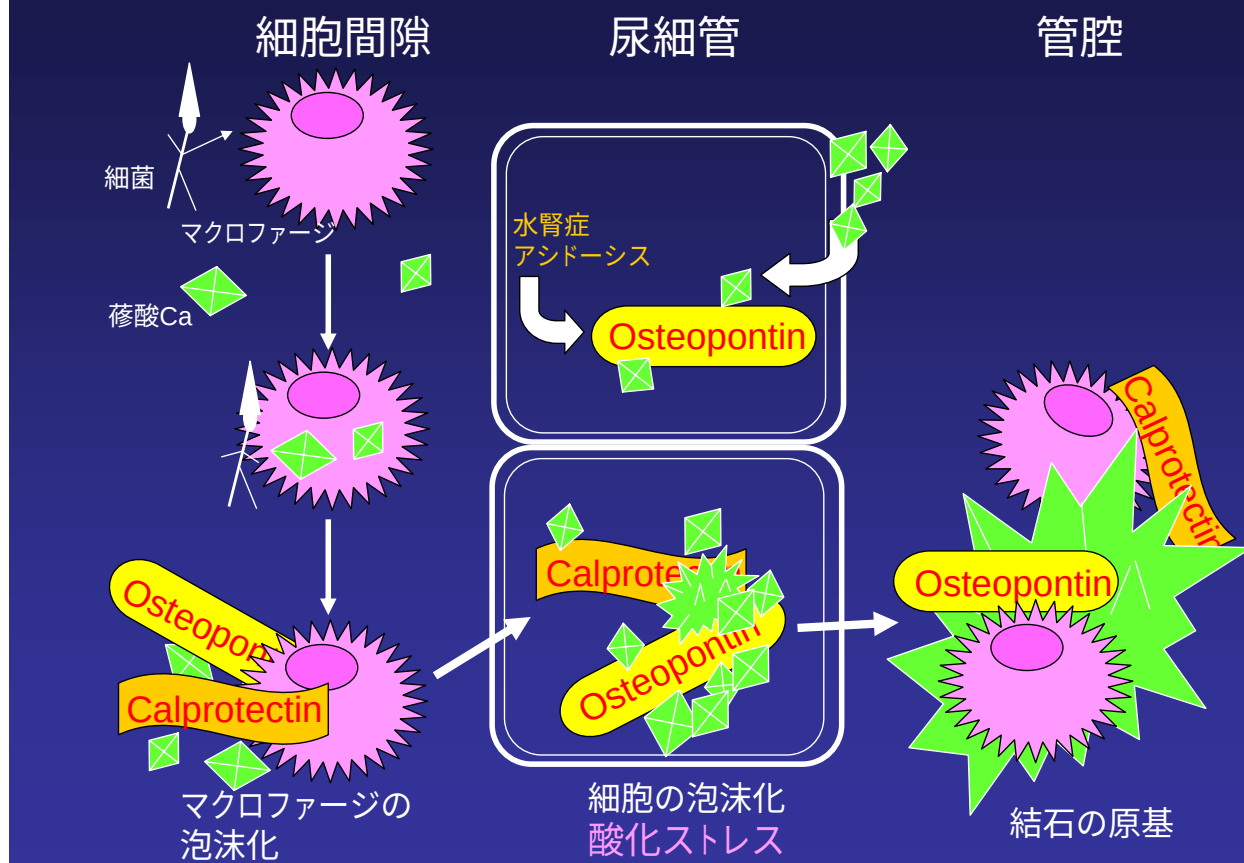
1. Clinostat
2. Parabolic-flight
3. Bed-rest test

III. まとめ

尿路結石はどこでできるか？
従来の概念の「尿中」から「腎組織」へ



結石原基の形成機序（推論）



尿路結石は多因子疾患である

- 欧米化の食生活
- 骨病変
- 酸化ストレス
- 脱水
- 尿路通過障害
- 遺伝性
- その他

目次

I. 尿路結石とは

1. 疫学
2. 形成機序
3. 骨との類似性

II. 微小重力環境における尿路結石形成

1. Clinostat
2. Parabolic-flight
3. Bed-rest test

III. まとめ

骨と尿路結石の類似性

1. 成分

- ◆ Ca, Pi, オステオポンチン

2. 成因

- ◆ 促進因子
 - ・長期臥床
 - ・上皮小体ホルモン
 - ・代謝性アシドーシス
- ◆ 抑制因子
 - ・女性ホルモン
(男女比, 閉経後に急増)

目次

- I. 尿路結石とは
 - 1. 疫学
 - 2. 形成機序
 - 3. 骨との類似性
- II. 微小重力環境における尿路結石形成
 - 1. Clinostat
 - 2. Parabolic-flight
 - 3. Bed-rest test
- III. まとめ

Clinostat

微小重力環境
Clinostat rotation



Control
Rotational control

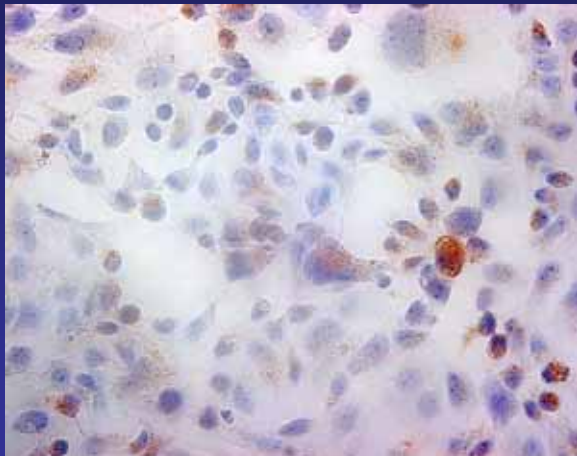


Clinostatによる細胞障害の検証

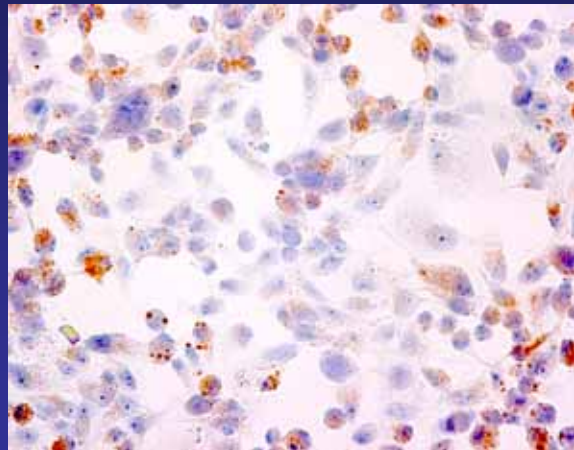
- 使用細胞 : ヒト腎尿細管細胞 (HK-2)
- 測定項目 : LDH (細胞傷害の指標)
LPO (酸化ストレスマーカー)
8-OHdG (DNA酸化ストレスの指標)
SOD (抗酸化酵素)
- 免疫染色 : Nox-4 (酸化ストレス関連蛋白)
8-OHdG
TUNEL染色 (apoptosisの検出)
Hoechst染色 (核の形態観察)

Nox4免疫染色 (酸化ストレス関連蛋白)

Rotational control

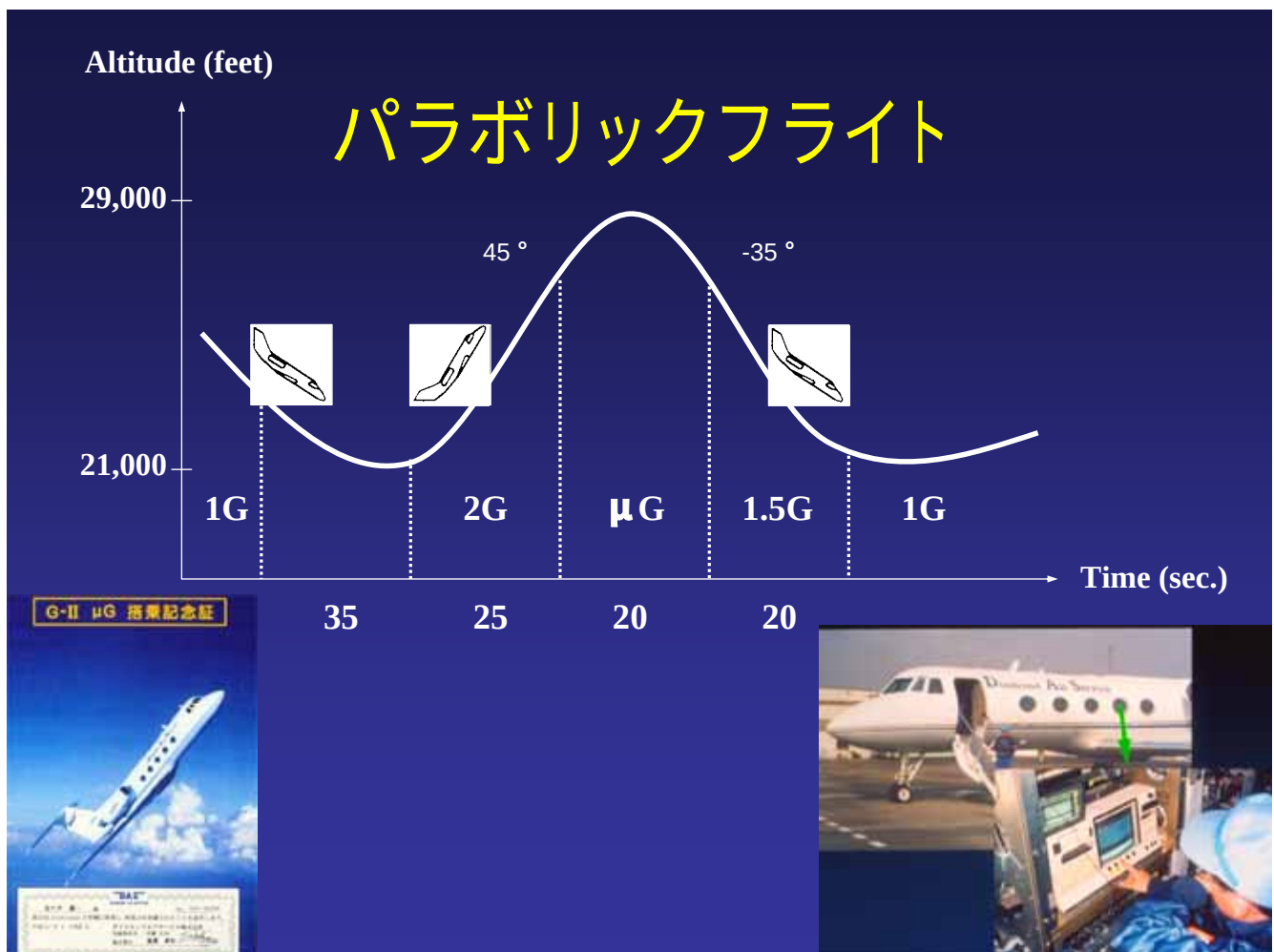


Clinostat rotation



(x 200倍)

微小重力環境では腎尿細管細胞への
酸化ストレスが増大する。



目次

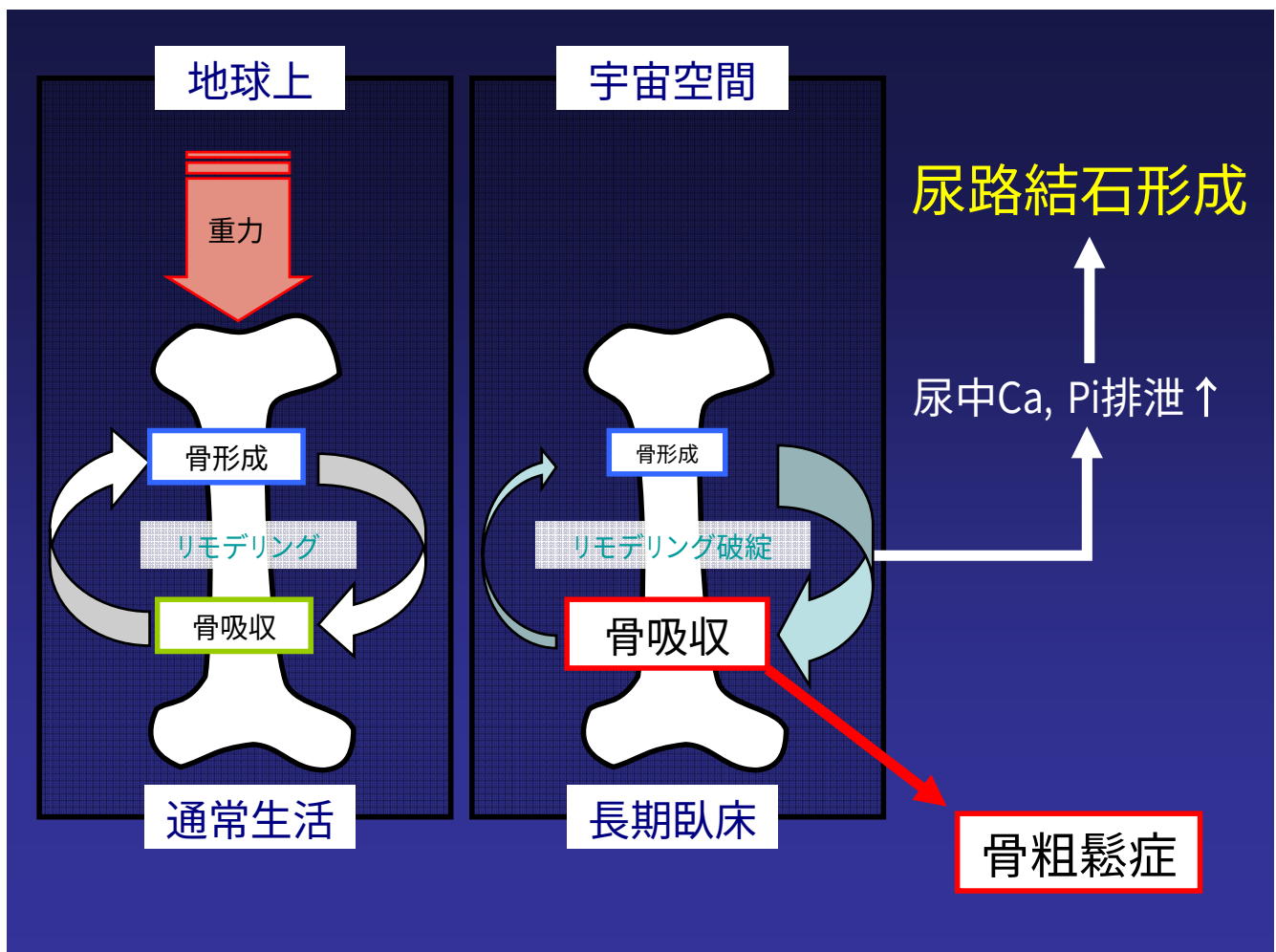
I. 尿路結石とは

1. 疫学
2. 形成機序
3. 骨との類似性

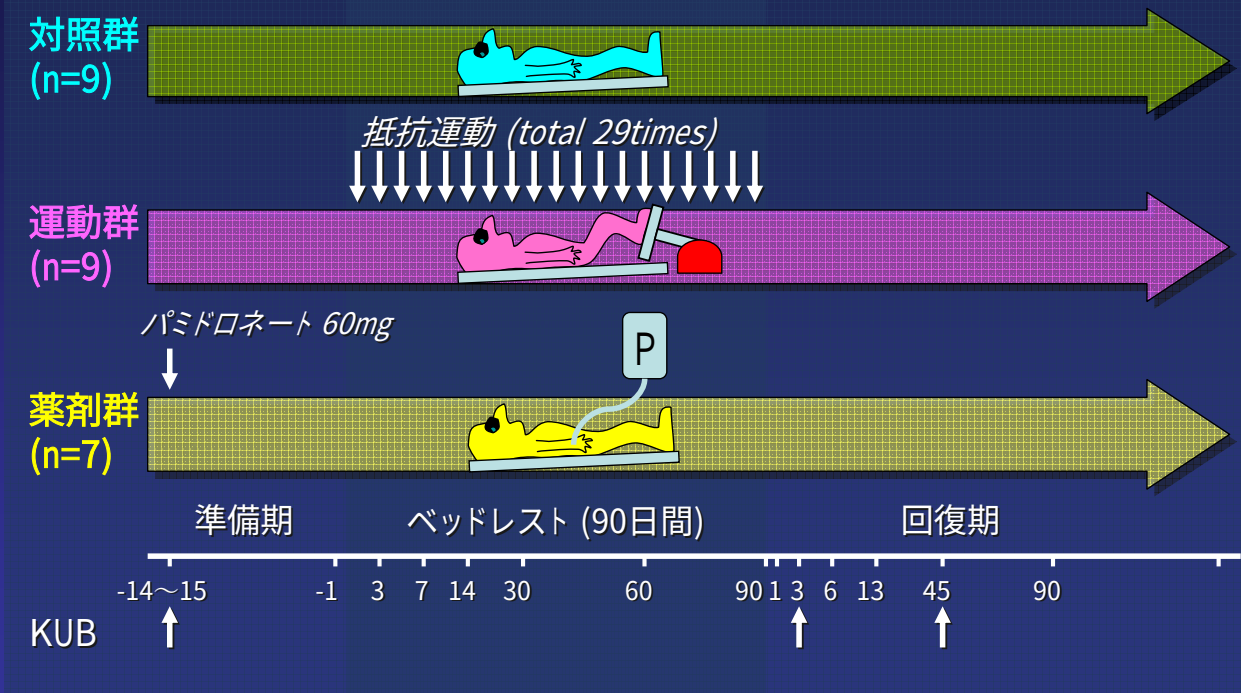
II. 微小重力環境における尿路結石形成

1. Clinostat
2. Parabolic-flight
3. Bed-rest test (*JAXA, ESA, CNESのベッドレスト研究 (2000-2001)*)

III. まとめ



JAXA, ESA, CNESのベッドレスト研究 (2000-2001)



Watanabe Y et al. J Bone Miner Res. 2004

ベッドレストの風景(食事の様子)



食事・排泄に至るまで、すべて臥位(-6°)で行われた。

MEDES(Toulouse, France), HPより

抵抗運動の内容

フライホール機器を使った宇宙空間でも行える臥位での抵抗運動



- ・スクワット
7回×4セット
- ・ヒールレイズ
14回×4セット

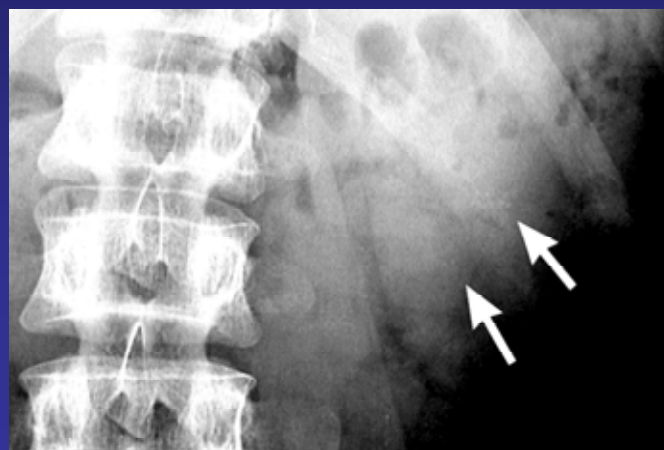
以上を最大抵抗で30分以内に終了

ベッドレスト5日目より開始し、ベッドレスト期間中3日ごとに実施した(計29回)

MEDES(Toulouse, France), HPより

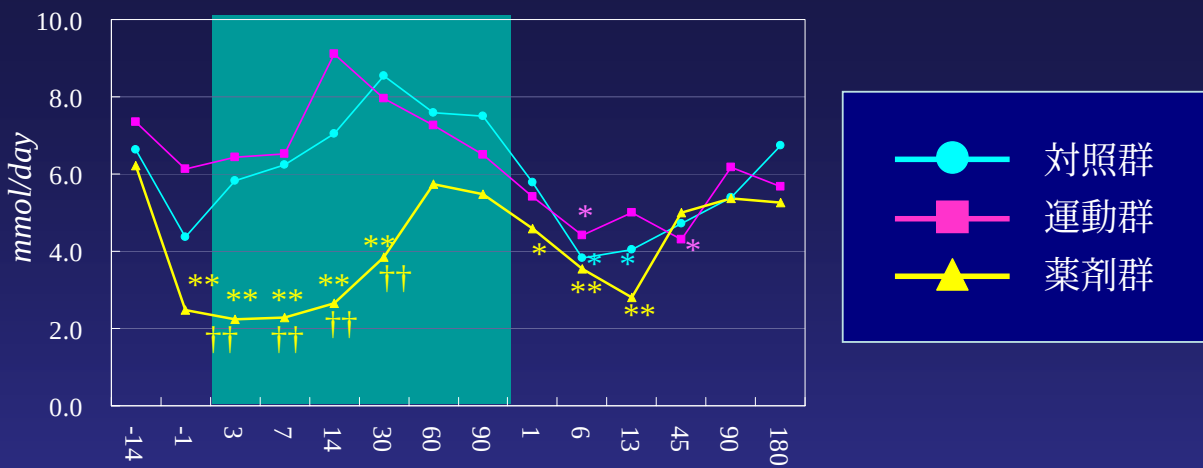
腹部X線による結石形成の有無

group	ベッドレスト 前	ベッドレスト後	
		3日目	45日目
対照群(n=9)	0	1(11%)	2 (22%)
運動群(n=9)	0	0	4 (44%)
薬剤群(n=7)	0	0	0

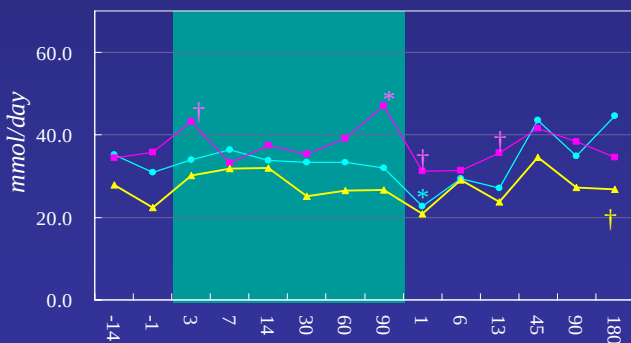


Okada A, Kohri K et al.Int J Urol. 2008

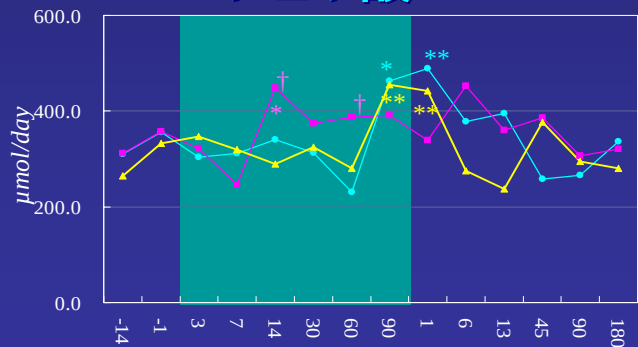
カルシウム



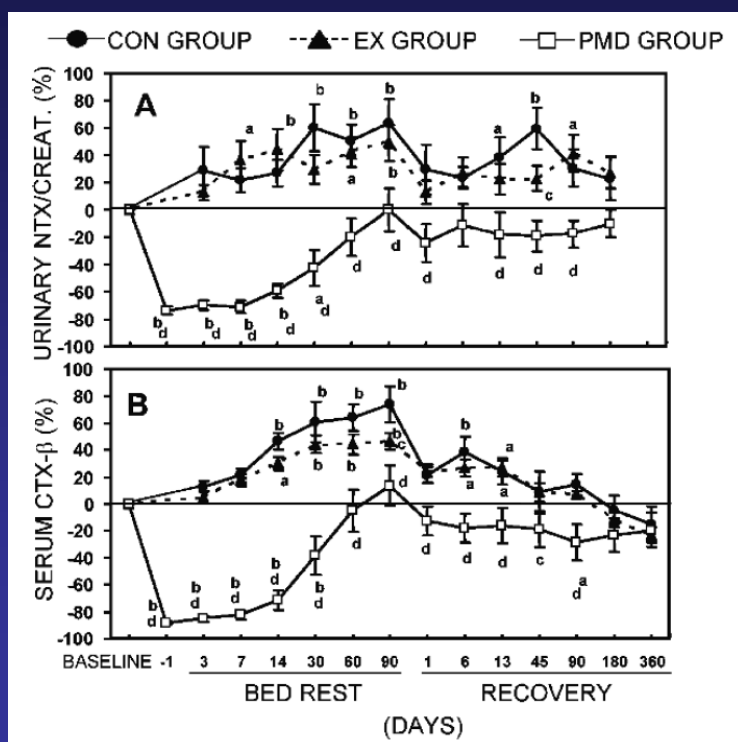
リン



シュウ酸



90日ベッドレストテストにおける 骨吸収マーカーの変化

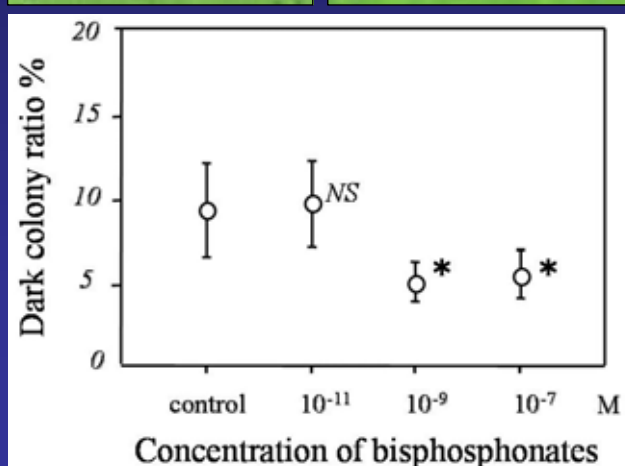
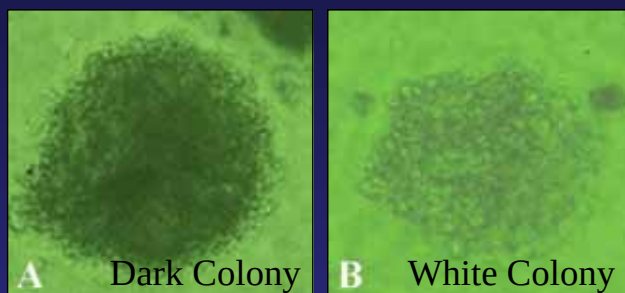


(Watanabe et.al, J Bone Miner Res 2004)

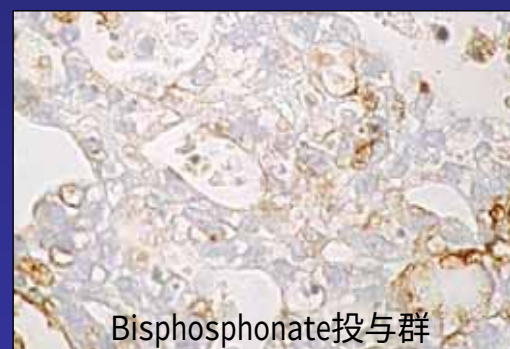
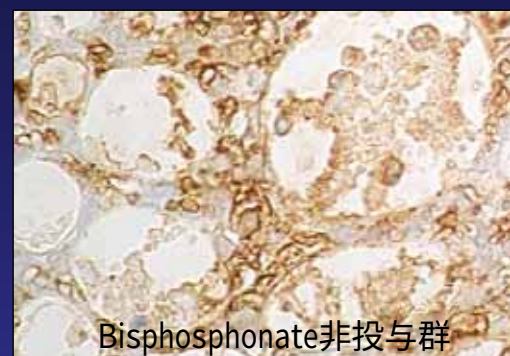
ベッドレスト実験の変化のまとめ

	結石形成	Bed-rest中	Bed-rest後
対照群 	+ (2 / 9)	pH ↓ Ca ↑ CaOx ↑ NTx ↑ CTX ↑	Ca ↓ Mg ↓ Ox ↑
運動群 	+ (4 / 9)	pH ↓ Ca ↑ P ↑ Mg ↑ Ox ↑ CaOx ↑ crystal ↑ NTx ↑ CTX ↑	Ca ↓ P ↑ Ox ↑ NTx ↑
薬剤群 P 	- (0 / 7)	pH ↓ Ca ↓ CaOx ↓ NTx ↓ CTX ↓	pH ↓ Ca ↓ Mg ↓ Ox ↑ CaOx ↓ NTx ↓

Bisphosphonateの結石形成予防効果



Bisphosphonateによる
Osteopontin発現抑制



(Senzaki et al. Urol Res 32:223-228, 2004)

宇宙飛行中の尿路結石

(シャトル・ミールの研究成果)

- これまで12名の飛行士に14回の尿路結石の報告
(NASA)
- フライト中の尿路結石1例 (ロシア)

宇宙空間における結石形成に関わる報告

- 宇宙飛行中の尿中リン排泄が増加
(Leach CS et al. In: Biomedical Results from Skylab.)
- 飲水量の減少や宇宙酔いによる嘔吐のために生じる尿量減少
(Nicolossian AE et al. In: Space Physiology and Medicine, 2nd ed.)
- 宇宙飛行から帰還後の尿量減少
(Whitson PA et al. J Urol 158: 2305-2310, 1997)
- 宇宙飛行から帰還後の尿中マグネシウム排泄が減少。
(Whitson PA et al. Aviation, Space, and Environmental Medicine 72, 368-372, 2001)

宇宙空間での結石の原因と考えられる因子

【離陸】

- ・飲水不足
- ・宇宙酔いによる嘔気・嘔吐



【宇宙空間】

- ・骨塩低下に伴う高Ca・高リン尿症
- ・尿中シュウ酸排泄増加
- ・Ca supersaturation増加
- ・酸化ストレスの亢進

【地球帰還後】

- ・着陸作業に伴う飲水減少
- ・帰還後の飲水指導の解除
- ・食事の自由化

