

尿石症に対する外科手術は低侵襲の時代！

犬・猫に対する腹腔鏡・結石破碎術と 結石サプリの使い分け

重本 仁 SHIGEMOTO Jin, 河津充伸 KAWAZU Mitsunobu
王子ペットクリニック 東京どうぶつ低侵襲医療センター

はじめに

犬と猫の膀胱炎や尿石症は、比較的多く遭遇する疾患である。当センターは結石破碎という特殊な技術を導入しており、多いときは1日に何件も紹介や来院がある。結石が増えている要因として、犬・猫における手づくり食やペットフードなどの食事の変化の影響が大きいと考えている。特にシュウ酸カルシウム結石は食事療法をしても再発を繰り返し、複数回の膀胱切開を受けている症例にも多く遭遇する。

結石の手術では、経験豊富な外科医でも犬で15%、猫では20%は結石を取り残すという報告もある。X線検査で映らない細かい砂粒状の結石などは、通常の開腹手術および肉眼にてすべてを回収することは難しいのではないかと考えている。また、読者の中には結石の手術をして数週間再発しているケースも遭遇したことがあるのではなかろうか。このようなことを考えると、手術をした後の結石のケアは非常に大事で、しっかりと実施しなければならないと考えている。

しかし、療法食を食べない症例も多く存在する。筆者はできるだけ飲水量を増やす指示をし、ウェットフードやサプリメントもできるだけお勧めするようにしている。サプリメントは色々なものが存在するが、筆者はそれぞれの結石の種類や感染の有無で使い分けしている。そこで当センターで行っている結石治療(腹腔鏡手術・破碎)の紹介と筆者が使用しているサプリメント(ウリナシリーズ)をどのように使用しているのかを含めて、ここで紹介する。

結石破碎って何？

人の結石手術のほとんどがESWL(体外衝撃波結石破碎術)とTUL(経尿道的結石破碎術)およびPNL(経皮的尿路結石除去術)で実施されており、動物のように開腹で結石の手術をすることはまれである。筆者が実施しているのがTULである。はじめのころは情報も少なく、動物でのきちんとしたガイドラインや手技もなかったので、ぼんやりとしたイメージしかないまま医療機器や道具を揃え始めた。破碎の装置などはいくつか購入したものの、メーカーも動物での使用実績がなかった。論文などの報告はあるが、写真や詳細な情報がなくイメージするのが難しかったので、人医療を参考にして動物に適用した。破碎の医療機器の中には動物には適用できないものや、何度も内視鏡が壊れて数百万円の損害もあり膨大な出費になることもしばしばあったが、やっと症例数が増えてきて動物での適応が少しずつみえてきた。

ESWL(体外衝撃波結石破碎術)

結石破碎と聞くと大半の読者はESWLをイメージするのではなかろうか。ESWLは衝撃波を体外から当てることで、他の臓器に影響することなく結石を粉碎できる。

腎結石や尿管結石は獣医療では開腹手術が必要になり、大きな侵襲を伴うため動物の負担も大きいものになる。犬のESWLの報告はいくつかあり¹、比較的効果はあるが再発率も高く複数回の照射が必要になったり、尿管に破砕片が詰まり再閉塞を起こし尿管ステントなど

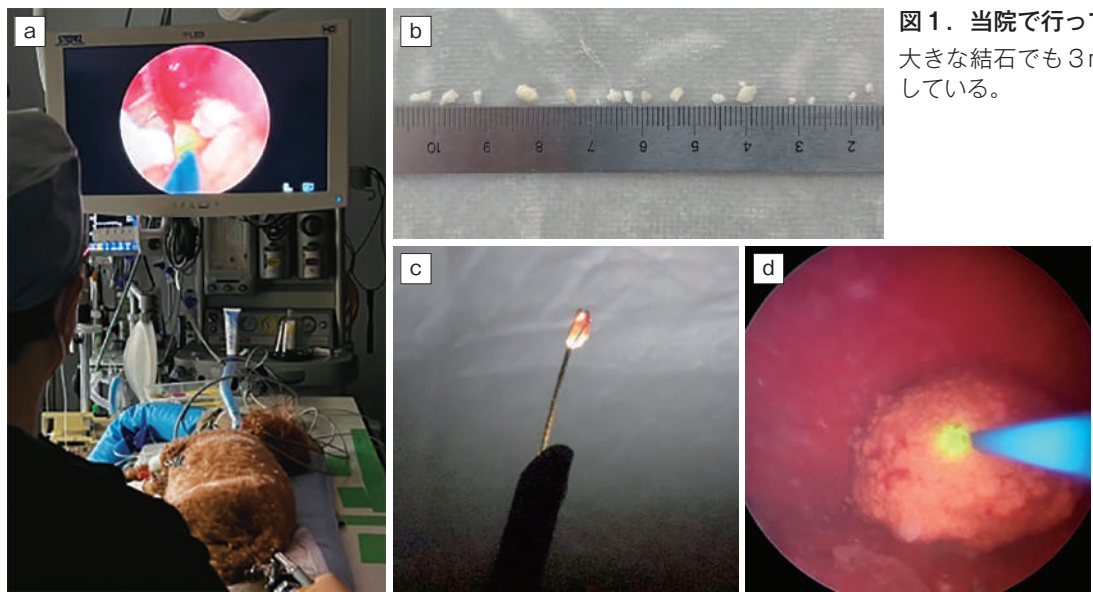


図1. 当院で行っている結石破碎術の様子
大きな結石でも3 mm 以下になるように破碎している。

の設置をしなければならなかったとされている。そして、合併症として犬の右腎臓結石の破碎の際に急性膀胱炎を2%、腎臓周囲の血腫形成と不整脈を0.5%で起こしたとの報告もある²。猫においては尿管内腔が0.4 mmと非常に小さく、腎結石を粉碎しても0.4 mm以下まで砕くことは難しいとされ、再閉塞の危険性もあるため推奨できないと報告されている。

犬や猫は人よりも小さいので衝撃波による周辺組織への影響が強く、ときに腎臓の壊死や線維化を起こすという報告もある。人は尿管へのアプローチが比較的容易で内視鏡でカテーテルを設置することができるが、そもそも動物は尿管への内視鏡の侵入が大型犬でない限りほぼ不可能である。そのためESWLの良好な結果の報告があったとしてもそれは非常にまれなケースで、実際は外科的な介入が必要なことがほとんどではないかと考えている。

TUL (経尿道的結石破碎術, 図1)

TULは軟性内視鏡もしくは硬性内視鏡を尿道口から挿入し、内視鏡下で目視しながら結石をレーザーや衝撃波を用いて破碎していくという技術である。破碎片は内視鏡を用いてできるだけ回収している。日本の小動物臨床では、筆者が知る限りで当センターのみが実施している。動物ではLulichらが2009年に犬の100例でTULにより尿石片を3 mm以下にできたものが82%という良好な成績を報告している³。Lulichらは破碎後の尿石

片が3 mm以下なら成功としており、当センターでもできるだけ目測になるが3 mm以下まで破碎するようにしている。

現在30例ほどを経験し、ある程度の適応がみえてきた。この手技を達成するためには尿道と膀胱に内視鏡を挿入しなければ何もできない。そのため筆者は軟性内視鏡3本と硬性内視鏡3本を、性別と体格にあわせて使い分けている。雄犬の場合は尿道口から軟性内視鏡を挿入する。しかし尿道が細いと挿入できないことがあるので、最近では腹腔鏡下で結石破碎を実施しており、かなりの手応えを感じている。雌犬は雄犬よりも少ないが、ほとんどの症例で適応可能である。雌猫も破碎可能であるが適応症例が少ない。雄猫は尿道に挿入できる内視鏡がなく、膀胱に直接硬性内視鏡を挿入している。この技術を用いることで、当センターで実施する犬・猫の結石摘出手術は、ほとんどの症例が日帰りできるようになった。

結石治療は術後管理がとても大事

ここまで結石破碎に関して記載してきたが、尿石症は再発を繰り返すので外科的な治療だけではなく、やはり内科的な管理が必須である。ウリナシリーズ(ST_{TM}, CA_{TM}, D_{TM}, 図2)は各種結石や細菌性膀胱炎に考慮された動物用サプリメントで、用途により使い分けができる。そのため筆者は尿石症を患っている全症例に飲んでもらうようにしている。ここからはウリナシリーズのそ



図2. ウリナシリーズ

左からウリナ STTM、ウリナ CATM、ウリナ DTM。

それぞれの特徴や成分に関して、筆者の使い方を交えて述べていく。

ウリナ STTM

●成分

ウリナ STTMはウラジログシエキス、カキドオシエキス、N-アセチルグルコサミン、D-マンノース、 α -カゼゾピン、クランベリーが含有されている。

ウラジログシエキス

エラグ酸や没食子酸が利尿作用を示すことが知られ、その他にリン酸石灰結石に対する溶解作用や結石発育抑制作用、排石作用があり、医療用の結石治療薬(ウロカルン[®]、日本新薬)として臨床応用されている。

カキドオシエキス

尿中クエン酸濃度を上昇させカルシウムと結合することで、クエン酸カルシウムとして尿中に排泄される。他にもシュウ酸カルシウム結石の成分や関連蛋白質の減少も報告されており、人ではウラジログシと一緒にお茶として煎じて飲まれている。2016年に Liang らによって、Nrf2/HO-1 シグナル経路を介し、シュウ酸カルシウムによって引き起こされる細胞のアポトーシスおよび酸化ストレスを用量依存性に減少させることが示された。腎結石症の治療薬になりうると結論付けられている⁴。

N-アセチルグルコサミン

膀胱粘膜のグリコサミノグリカン(GAG)構成成分であるアミノ酸で、膀胱粘膜の修復や保護を行い、細菌の付着を抑制する。猫の特発性膀胱炎にも有効とされている。

D-マンノース

尿中で細菌に付着し尿とともに排泄されることで、再

発性尿路感染症を大幅に低下させるという報告も多数ある⁵。

α -カゼゾピン

GABA レセプターと結合し不安行動の軽減と関連していることが、ラットの研究で明らかになっている。不安に対する効果はジアゼパムと同等であることが示されており、副作用はないとされている。猫に対しての特発性膀胱炎にも効果が期待されている⁶。

クランベリー

クランベリーに含まれるプロアントシアニジンはポリフェノールの一種で抗酸化力をもつ。また、キノリック酸が豊富に含まれており、体内で代謝され馬尿酸に変換される。馬尿酸が尿路感染を防ぐといわれており、尿のpHを酸性化することで結石を予防する。

●使い方

筆者はウリナ STTMを犬のストルバイトや感染性膀胱炎、猫の特発性膀胱炎で使用している。近年では薬剤耐性菌も問題となっているので、長期的な抗菌薬の投与や感受性試験なしでの処方はない。

ストルバイト結石は、尿中のリン酸・アンモニウムイオン・マグネシウムが過飽和になった状態で生じる。特にウレアーゼ産生菌に起因した尿路感染によりストルバイト結石の形成が促進される。このような病態からもストルバイト結石にはウラジログシエキスとカキドオシエキス、感染にはD-マンノースやクランベリーが有効であるとの報告もあるので、選択することが多い⁵。クランベリーはシュウ酸を多く含みpHを下げるため、筆者はシュウ酸カルシウム尿石症の症例には使用しない。

ウリナ CATM

●使い方とシュウ酸カルシウムの発生要因

ウリナ CATMはウラジログシエキス、カキドオシエキス、クエン酸三カリウム、N-アセチルグルコサミン、 α -カゼゾピンが含有されている。ウリナ CATMの特徴として、シュウ酸カルシウム尿石症に考慮したサプリメントで、D-マンノースの代わりにクエン酸三カリウムが入っている。

クエン酸三カリウム

シュウ酸カルシウム尿石症はシュウ酸とカルシウムが尿中で過飽和状態になった状態で生じる。動物性蛋白質を多量に摂取することは尿中のカルシウムを増やし、結

晶抑制因子であるクエン酸の尿中濃度を低下させるため、シュウ酸カルシウム結石の成長を助長する可能性が示唆されている。また、大量のナトリウムの摂取は腎臓からのカルシウム排泄を増大させることも確認されている。蛋白質含量が少なく、濃縮度の低い尿の生成を増加させるストルバイト結石溶解用食をシュウ酸カルシウム尿石症の動物に与えることはカルシウムとシュウ酸の尿中濃度を低下させる一方で、低クエン酸尿を助長する。また、リンの制限を過剰に行うと高カルシウム尿を助長する可能性がある。そのため、尿中クエン酸濃度の低下を防ぎ、尿中のシュウ酸とカルシウム濃度を抑制することがシュウ酸カルシウム結石を形成させないための因子となる。

人ではシュウ酸カルシウム結石の予防として水分とカルシウム、クエン酸の摂取が推奨され、尿中のクエン酸濃度を増加させクエン酸カルシウムとして排出させることが推奨されている。クエン酸三カリウムのカリウムは利尿作用をもたらすのでナトリウムを摂取する必要がなく、非常にメリットがあると考えている。さらに、クエン酸が代謝されると重炭酸イオンを生成し、尿がアルカリ化する。そのため、シスチン結石などのアルカリ化しなければならない結石にも有用である。

ウリナ D_{TM}

● 成分

ウリナ D_{TM} はラクトバチルスプラントルム、L-トリプトファン、N-アセチルグルコサミン、D-マンノース、クランベリーが含有されている。

ラクトバチルスプラントルム

ラクトバチルスプラントルムは発酵乳酸菌でグラム陽性の桿菌である。消化管内の環境を改善しアンモニアの発生を抑制する効果が認められており、免疫賦活作用や再発性膀胱炎にも効果があったことも報告されている⁶。また、2014年にシュウ酸をエネルギー源として利用し分解する能力が示されている。

L-トリプトファン

L-トリプトファンは脳で必要なセロトニンやメラトニンの前駆物質となるアミノ酸で、脳内の主な神経伝達物質の1つである。セロトニンは血液脳関門を通過して中枢神経系に入ることはできないが、L-トリプトファンは担体蛋白質により血液脳関門を通過でき、セロトニンの合成に利用されることが明らかになっている。2017

年に Landsberg らは L-トリプトファンを給与した実験で、犬および猫でのストレス関連行動の頻度を有意に減少させ、不安のシグナルを減少させて QOL を改善させると述べている⁷。

● 使い方

筆者はウリナ D_{TM} に関しては細菌性膀胱炎を繰り返す症例や猫の特発性膀胱炎に対して使っている。また、当センターでは尿管結石による尿管閉塞の症例に対して、尿管結石の摘出とともに SUB システムの設置術を多数実施している。SUB システムの合併症としてインプラントの感染や石灰化が挙げられるが、ウリナ D_{TM} を用いてインプラントの感染を起こしにくくできるのではないかと考えている。

症例報告

先にも述べたが、当センターでは犬・猫の膀胱結石に対して外科手術を行う際に、一般的な開腹手術ではなく腹腔鏡を用いた低侵襲手術を行っている。腹腔鏡を用いて行うことで取り残しがなくなり、さらに小さな傷口(1 cm ほど)で手術を実施することができる。また、当センターではレーザーによる結石破碎を行っているため、ある程度大きな結石であっても腹腔鏡と結石破碎を組み合わせたハイブリッド手術で対応可能である。今回は犬の膀胱結石に対して腹腔鏡や結石破碎を用いた外科手術を行った症例や、外科手術を行わずウリナシリーズのみで改善が認められた症例が多くいるので、報告する。

● 内視鏡で結石破碎術を行った症例

症例 1 : 膀胱結石に対して結石破碎術を行った犬の 1 例
甲斐, 9 歳 5 カ月齢, 雄, 10.2 kg

- ・主訴：尿が出づらい
- ・食事：ユリナリー S/O ドライ(ロイヤルカナン ジャポン)
- ・既往歴：なし

1 年前から膀胱結石が認められていたが、4 日前から尿がポタポタとしか出なくなった。ホームドクターにて尿道結石を指摘され、セカンドオピニオンで来院した(第 0 病日)。腹部 X 線検査を行ったところ、陰茎の尿道内に結石が 6 個認められた(図 3 a)。膀胱内には結石が認められなかった。尿は排泄できており尿道閉塞は認められなかったが排尿痛が強かったため、内視鏡下で結石

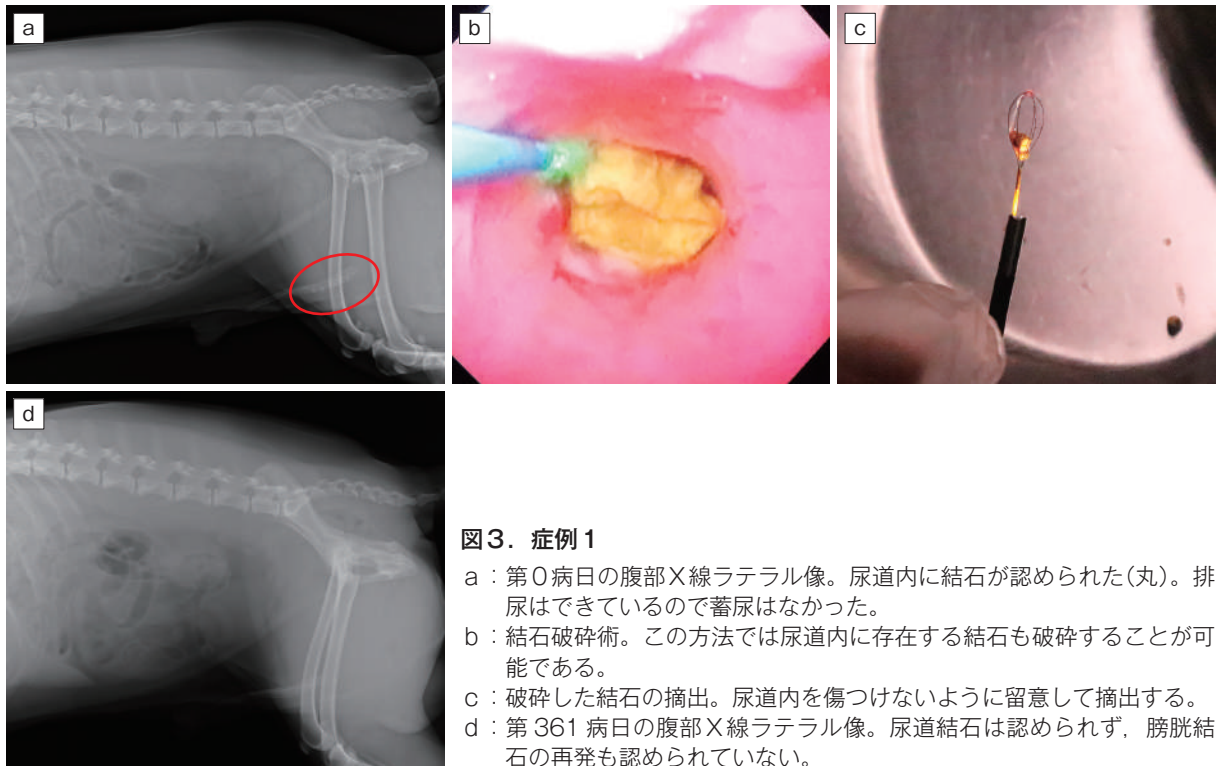


図3. 症例1

- a : 第0病日の腹部X線ラテラル像。尿道内に結石が認められた(丸)。排尿はできているので蓄尿はなかった。
 b : 結石破碎術。この方法では尿道内に存在する結石も破碎することが可能である。
 c : 破碎した結石の摘出。尿道内を傷つけないように留意して摘出する。
 d : 第361病日の腹部X線ラテラル像。尿道結石は認められず、膀胱結石の再発も認められていない。

破碎と回収を実施した(図3 b, c)。結石分析を行ったところシュウ酸カルシウム98%であったためウリナCA_{TM}、また感染があったためウリナD_{TM}を処方した。現在経過観察を行っているが、第361病日にて再発は認められていない(図3 d)。

● 腹腔鏡下膀胱結石摘出術を実施した犬の症例

症例2 : 尿道閉塞後に腹腔鏡による摘出手術を行った犬の1例

雑種, 4歳9カ月齢, 避妊雌, 3.2 kg

- ・主訴: 来院の前日から尿が出ない
- ・食事: スキンサポート ドライ(ロイヤルカナン ジャポン)
- ・既往歴: アレルギー性皮膚炎

来院の前日から尿が出ないとの主訴で来院した(第0病日)。腹部超音波検査と腹部X線検査を行ったところ、膀胱の尿道開口部に結石が閉塞しており、8Frの尿道カテーテルを用いて結石を膀胱内に押し戻した後、腹腔鏡を用いて膀胱結石の摘出術を実施した(図4 a~c)。結石分析を行ったところ、ストルバイト81%・リン酸カルシウム19%の混合結石であった。アレルギー性皮膚炎があり食事変更が困難であったため、食事はスキンサポートのままウリナST_{TM}の投与を行った。尿検

査では培養陰性であった。現在経過観察を行っており、第470病日にて再発は認められていない(図4 d)。

症例3 : 多数の膀胱結石(シュウ酸カルシウム)に対して腹腔鏡下で摘出手術を行った犬の1例

シー・ズー, 9歳5カ月齢, 去勢雄, 8.7 kg

- ・主訴: 数カ月前より頻尿・血尿
- ・食事: ユリナリーS/O ドライ+低分子プロテイン ドライ(ロイヤルカナン ジャポン)
- ・既往歴: 副腎皮質機能亢進症・僧帽弁閉鎖不全症・アレルギー性皮膚炎

頻尿・血尿のセカンドオピニオンで来院した(第0病日)。他院にて食事療法や止血剤などの治療を行っていたが、症状が改善しないとのことであった。腹部X線検査にて多数の膀胱結石が認められた(図5 a)。腹部超音波検査と血液検査にて副腎皮質機能亢進症が認められたため、その治療後に膀胱結石の摘出術を実施することとなった。第34病日、副腎皮質機能亢進症のコントロールがとれたため、腹腔鏡を用いた膀胱結石摘出術を実施し当日退院した(図5 b~d)。結石分析を行ったところ、シュウ酸カルシウム98%以上であったためウリナCA_{TM}、また感染があったためウリナD_{TM}の投与を行った。経過観察を行っているが、第274病日にて明らかな再発は認められていない(図5 e)。

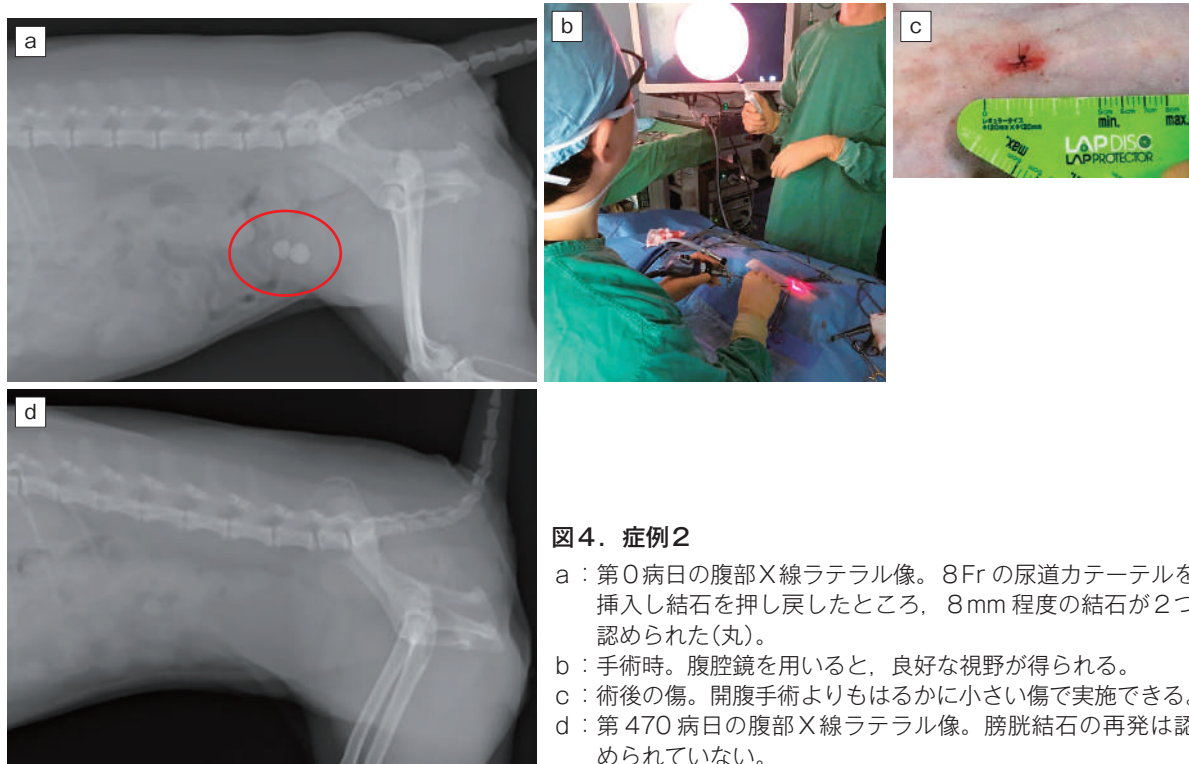


図4. 症例2

- a : 第0病日の腹部X線ラテラル像。8Frの尿道カテーテルを挿入し結石を押し戻したところ、8mm程度の結石が2つ認められた(丸)。
- b : 手術時。腹腔鏡を用いると、良好な視野が得られる。
- c : 術後の傷。開腹手術よりもはるかに小さい傷で実施できる。
- d : 第470病日の腹部X線ラテラル像。膀胱結石の再発は認められていない。

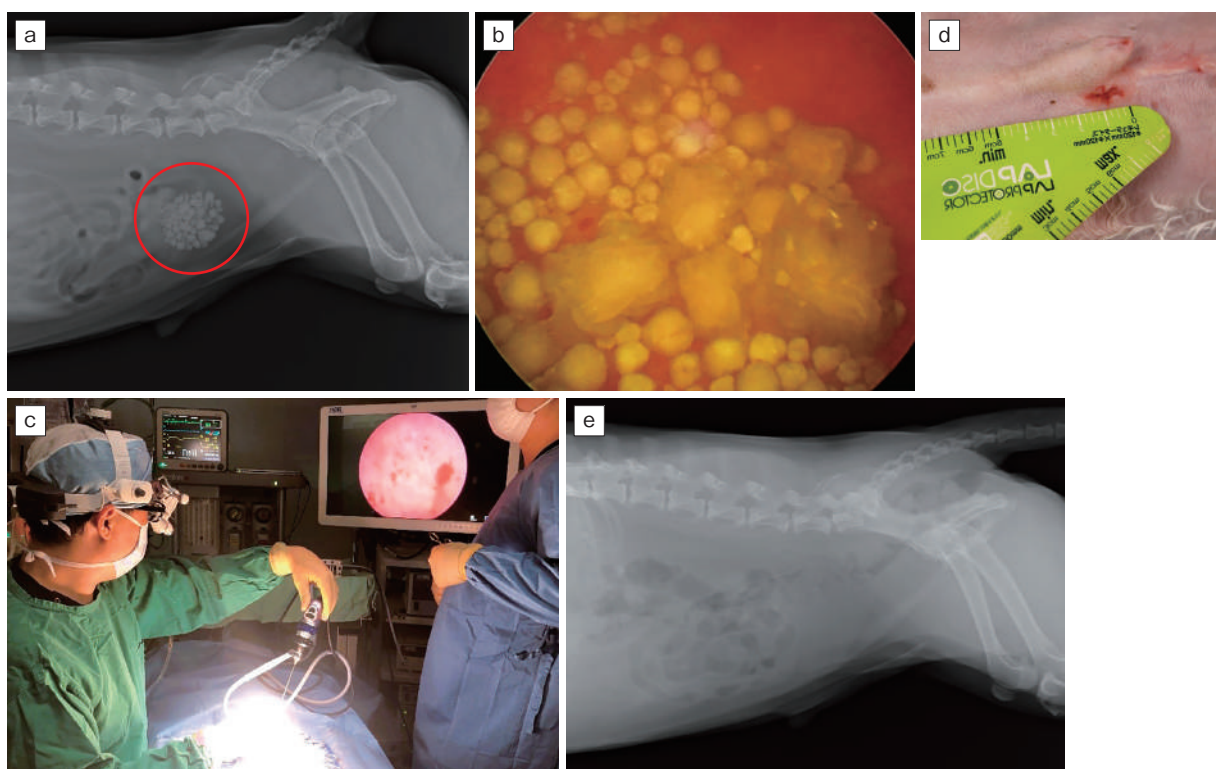


図5. 症例3

- a : 第0病日の腹部X線ラテラル像。多数の膀胱結石が認められた(丸)。
- b : 腹腔鏡画像。腹腔鏡では肉眼よりもはるかに鮮明に観察でき、取り残すことがない。
- c : 手術時。取り残しがないか腹腔鏡で膀胱内全体を観察できる。
- d : 術後の傷。雄でも雌と同じ大きさの傷で実施可能である。
- e : 第274病日の腹部X線ラテラル像。膀胱結石の再発は認められていない。

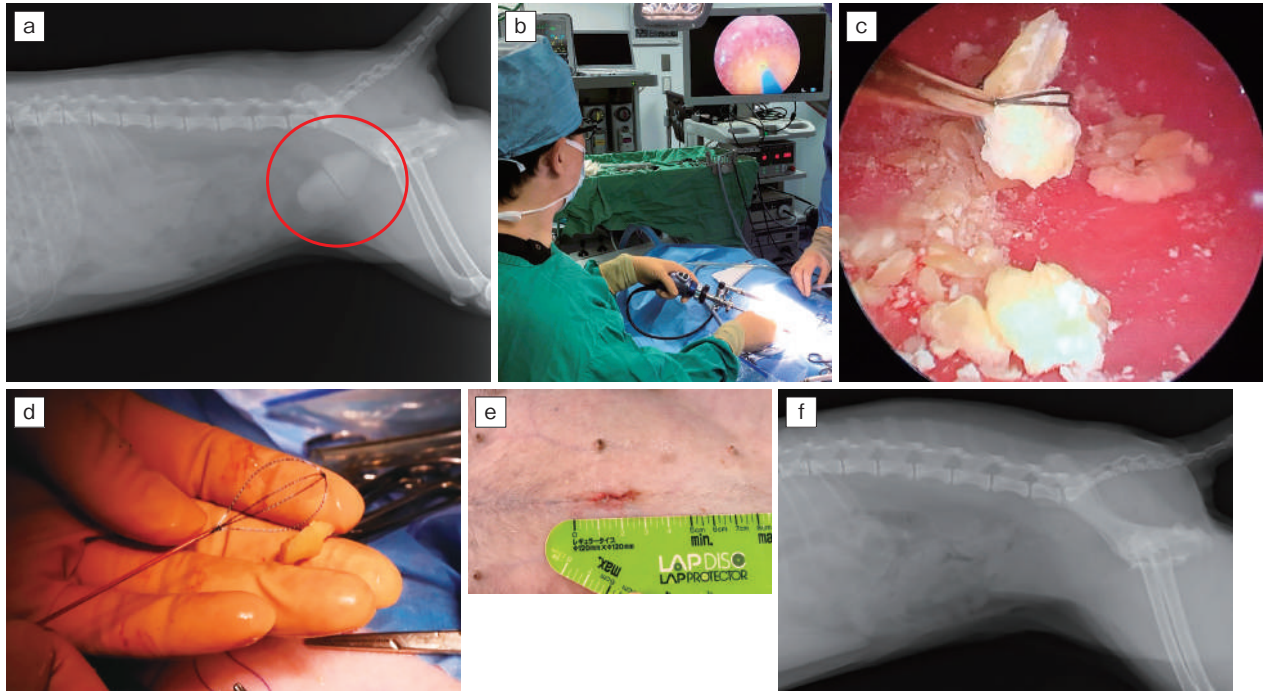


図6. 症例4

- a : 第0病日の腹部X線ラテラル像。2つの巨大な膀胱結石が認められた(丸)。
 b : 手術時。腹腔鏡手術の際も結石破碎術を併用可能である。
 c : 結石破碎後の腹腔鏡画像。
 d : 破碎後の結石摘出。膀胱切開を行っているため、すべての結石を3mm以下にする必要はない。
 e : 術後の傷。大きな結石でも結石破碎と組み合わせれば、小さな傷で実施可能である。
 f : 術後の腹部X線ラテラル像。膀胱内に結石は確認できない。

● 腹腔鏡と結石破碎のハイブリッド手術を行った症例

症例4：大きな膀胱結石に対して腹腔鏡下結石破碎術を実施して摘出を行った犬の1例

トイ・プードル，5歳10カ月齢，避妊雌，4.5 kg

- ・主訴：数カ月前から血尿
- ・食事：メディコート pH サポート ドライ(ペットライン)
- ・既往歴：なし

膀胱結石のセカンドオピニオンで来院した(第0病日)。他院にてストルバイト結石だといわれ，食事療法を行っているが改善が認められないとのことであった。腹部X線検査にて巨大な膀胱結石が認められた(図6 a)。尿検査を行ったところ，ストルバイト結晶が認められたため，ウリナST_{TM}とc/dドライ(ヒルズ)の処方経過を観察した。しかし，膀胱結石が縮小する傾向が認められなかったため，第27病日に腹腔鏡と結石破碎を組み合わせたハイブリッド手術を実施した(図6 b～e)。破碎した結石は腹腔鏡と組み合わせることですべてを回収できた(図6 f)。結石分析を行ったところ，リ

ン酸アンモニウムマグネシウム98%以上であったため，ウリナST_{TM}の投与を行った。セカンドオピニオンであったためその後の来院はなかったが，飼い主に連絡をとったところ，術後8カ月経過しているが再発は認められず調子は良好とのことであった。

● サプリメントのみの症例

症例5：繰り返す細菌性膀胱炎による膀胱結石に対してウリナST_{TM}で良好な経過が得られた犬の1例

ペキニーズ，3歳0カ月齢，避妊雌，3.2 kg

- ・主訴：頻尿・血尿
- ・食事：ユリナリーS/Oドライ
- ・既往歴：門脈体循環シャント(手術済み)

膀胱結石のセカンドオピニオンで来院した(第0病日)。他院にて2回開腹手術で膀胱結石摘出を行っており，細菌性膀胱炎とそれに伴うストルバイト結石を繰り返していた。腹部X線検査と腹部超音波検査にて，多数の膀胱結石が認められた(図7 a)。自力排尿をした際に結石の排出が認められ結石分析を行ったところ，ストルバイトであったためウリナST_{TM}を処方した。また，尿

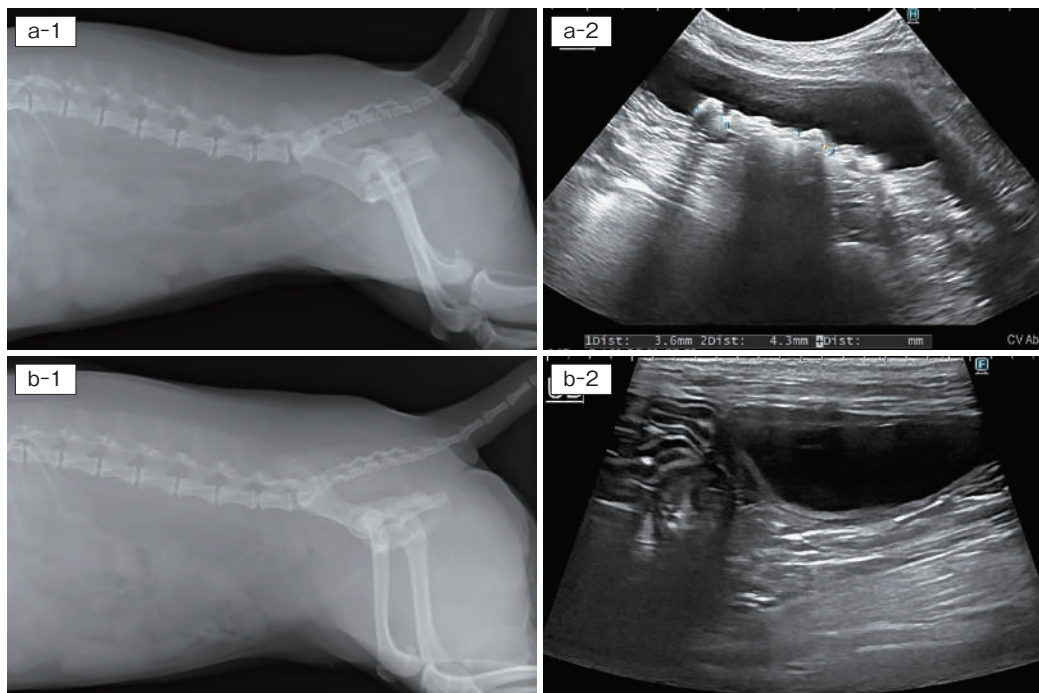


図7. 症例5

a : 第0病日の腹部X線ラテラル像(a-1)と腹部超音波画像(a-2)。
b : 第216病日の腹部X線ラテラル像(b-1)と腹部超音波画像(b-2)。

検査にて細菌感染が認められたため感受性試験を行い、抗菌薬(ホスホマイシン 15 mg/kg/BID)の投与を45日間行った。尿の培養検査が陰性になったことを確認し、抗菌薬を休薬し、ウリナST_{TM}のみとした。第167病日、膀胱結石の消失が確認され、第216病日現在、再発は認められていない(図7b)。

症例6 : 膀胱結石に対してウリナST_{TM}とウリナD_{TM}で良好な経過が得られた猫の1例

雑種, 7歳2カ月齢, 去勢雄, 4.3 kg

- ・主訴: 尿が出ない
- ・食事: アミノペプチドフォーミュラ ドライ(ロイヤルカナン ジャポン)
- ・既往歴: 食物アレルギー・慢性膀胱炎

トイレに何回も行くが尿が出ないとの主訴で来院した(第0病日)。膀胱結石が複数認められ、尿道閉塞があった(図8a)。尿道カテーテルにて膀胱内に押し戻した。尿検査にてストルバイト結晶と細菌が認められた。食物アレルギーがありアミノペプチドフォーミュラを食べており、食事変更が困難であったため、ウリナST_{TM}とウリナD_{TM}を処方した。第28病日に腹部超音波検査を行ったところ、膀胱結石の消失が認められ、頻尿や血尿も認められなかった(図8b)。この症例は抗菌薬を使用

しておらず、ウリナシリーズのサプリメントのみで改善した。

おわりに

今回は結石に対する新しい外科治療である結石破碎や、従来の開腹手術よりも低侵襲である腹腔鏡を用いた膀胱結石摘出術の話を変えながら、ストルバイト結石とシュウ酸カルシウム結石の原因や対処、またそれらに対する新しいサプリメントであるウリナシリーズと実際の症例をいくつか紹介した。

当センターで膀胱結石の手術を行った症例は、結石の再発が少ないように感じている。その理由として、やはり内視鏡で実施しているのも肉眼よりもはるかに拡大してみることができ、取り残しがないことだと考えている。内視鏡で実施すると、肉眼では確認できない、結石の核になりそうな砂粒状の結石も確認できる。筆者は開腹手術で膀胱結石の摘出を行う際にも、必ず内視鏡で取り残しがないかを確認している。また、腹腔鏡と結石破碎術を組み合わせると大きな結石でも小さな術創で対応可能であり、結石を全摘出できることが分かった。これらの手技を組み合わせることで当日退院も可能となっ

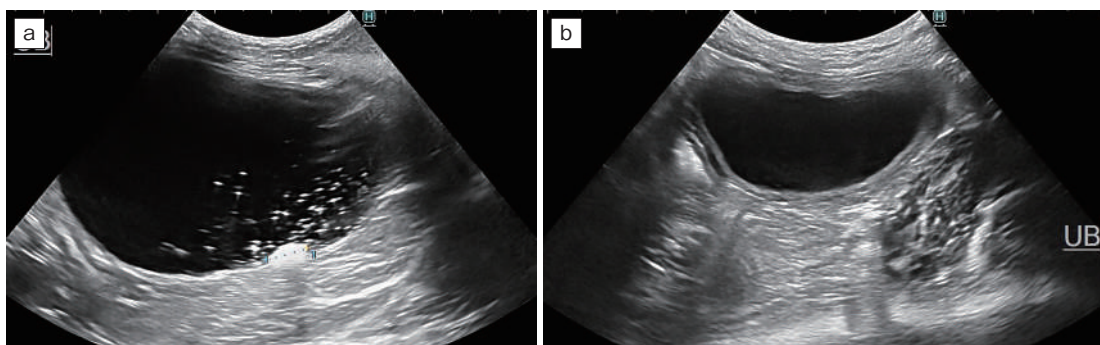


図8. 症例6

a : 第0病日の腹部超音波画像。ウリナシリーズのサプリメントのみで治療開始した。
b : 第28病日の腹部超音波画像。ウリナシリーズのサプリメントだけで膀胱内は改善していた。

た。筆者は、尿石症では摘出後の内科管理がとても重要であると考えており、今回紹介したウリナシリーズのストルバイト結石、シュウ酸カルシウム結石や細菌尿で使い分けができるという特徴は、尿石症の治療に対してメリットとして挙げられる。また、尿石症と尿路感染を繰り返している症例に対してウリナCA_{TM}とウリナD_{TM}を併用することも効果的であった。そのため、尿路感染がみられる症例にはウリナD_{TM}を必ず併用している。また当センターではSUBシステムの設置も数多く実施している。SUB症例の中にはチューブの感染や石灰化が起こりやすい症例があるので、ウリナCA_{TM}とウリナD_{TM}を必ず併用するようにし、ある程度対応している。

玄人向けのサプリメントではあるが、用途によって使い分けができるのは便利である。結石が何度も再発している症例、膀胱切開を何度も実施されている症例、あるいは療法食を食べない症例に対し、サプリメントを補助療法として使用するのには有効な手段であると考えている。本稿が皆様の診療の一助となれば幸いである。

参考文献

1. Milligan M, Berent AC. Medical and Interventional Management of Upper Urinary Tract Uroliths. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2019 ; 49(2) : 157-174.
2. Koga H, Matsuoka K, Noda S, et al. Cumulative renal damage in dogs by repeated treatment with extracorporeal shock waves. *Int J Urol.* 1996 ; 3(2) : 134-140.
3. Lulich JP, Osborne CA, Albanan H, et al. Efficacy and safety of laser lithotripsy in fragmentation of urocystoliths and urethroliths for removal in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2009 ; 234(10) : 1279-1285.
4. Liang Q, Li X, Zhou W, et al. An Explanation of the Underlying Mechanisms for the In Vitro and In Vivo Antiurolithic Activity of *Glechoma longituba*. *Oxid Med Cell Longev.* 2016 ; 2016 : 3134919.
5. Kyriakides R, Jones P, Somani BK. Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections : Evidence from a Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Focus.* 2021 ; 7(5) : 1166-1169.
6. Milandri R, Maltagliati M, Bocchialini T, et al. Effectiveness of D-mannose, *Hibiscus sabdariffa* and *Lactobacillus plantarum* therapy in prevention of infectious events following urodynamic study. *Urologia.* 2019 ; 86(3) : 122-125.
7. Landsberg G, Milgram B, Mougeot I, et al. Therapeutic effects of an alpha-casozepine and L-tryptophan supplemented diet on fear and anxiety in the cat. *J Feline Med Surg.* 2017 ; 19(6) : 594-602.