実験的蓚酸カルシウム結石の研究

2. フィチン及びクエン酸の抑制効果について

戎	野	庄	一
森	本	鎮	義
深	谷	俊	郎
宮	崎	善	久
安	川		修
澤	田	佳	久
大	川	順	正

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室
(主任: 大川順正教授)

STUDIES OF EXPERIMENTAL CALCIUM OXALATE STONE

2. The Preventive Effects of Phytin and Citrate on Renal Deposition of Calcium Oxalate Induced by Ethylene Glycol Administration

Shoichi Ebisuno, Shigeyoshi Morimoto, Toshiro Fukatani, Yoshihisa Miyazaki,
Shu Yasukawa, Yoshihisa Sawada and Tadashi Ohkawa

Department of Urology, Wakayama Medical College

(Director: Prof. T. Ohkawa)

Previous study has shown that high-Ca diet develops severe renal tubular calcium oxalate deposition in rats on a hyperoxaluric protocol of ethylene glycol administration. The present study was conducted to investigate the preventive effects of phytin (extracted from rice-bran) and sodium citrate on intratubular calcium oxalate. These objectives were estimated using a histological grading (Grade 0-Grade 3) and calcium contents of whole renal tissue.

When rats fed by high-Ca diet were supplemented with phytin (3g/100g diet), a partial but significant protection against calcium oxalate deposition was achieved histologically and biochemistrally. It appeared that the hypocalciuric action of phytin was attributed to the inhibition of crystal formation.

Investigations of the effect of citrate on calcium oxalate crystal in rats were carried out continuous by administration of sodium citrate (0.5%—2.5%), giving drinking water ad libitum. There were significant inhibitions of renal deposition of calcium oxalate by addition of citrate, even at the lowest concentration (0.5%). The effectiveness of the protection of calcium oxalate crystal was ocrrelated directly with the level of citrate concentration.

要旨: 第1報で報告したエチレングリコール投与によるラット実験結石モデルを用いて, 米糠から抽出されたフィチン及びクエン酸ナトリウムを投与し, 腎尿細管内蓚酸カルシウム結晶形成に対する抑制効果を組織学的及び生化学的に検討し以下の結果が得られた。

(1) フィチン投与 (3%/高カルシウム食100g) により, 尿中カルシウム排泄量は著明に減少し, 且つ腎尿細管内結晶形成も明らかに抑制された。これはフィチン投与に伴う尿中カルシウム排泄量の低下によるものと考えられた。

(2) クエン酸ナトリウムの投与においては, 0.5%投与群でも明らかに腎尿細管内の結晶形成の抑制が確認され, 1.0%及び2.5%と投与量の増加に従いその抑制効果が増加した。

著者らはこれまでに過カルシウム尿症を伴うカルシウム結石症の治療として米糠療法を提唱し、その基礎的並びに臨床的検討の結果を既に報告しており、尿中カルシウム排泄量の著明な減少と結石発生率の低下を認めると共に、その主たる作用機序は米糠中に含まれるフィチンによる腸管内でのカルシウム吸収抑制であることを明らかにし、本法がカルシウム結石症の再発防止として優れた一治療法であることを主張して来ている^{1)~5)}。今回、第1法で記載したエチレンジグリコール(以下EGと略す)を用いる実験的尿酸カルシウム結石モデルを用いて、高カルシウム食飼育ラットに米糠から抽出したフィチンを投与し、腎尿細管内の尿酸カルシウム結晶形成に抑制がみられ得るか否かを検討したのでこの結果を記載し、若干の考察を加える。

又、低クエン酸尿がカルシウム結石患者におけるある種の risk factor になると云う指摘は以前より散見されているところであるが、最近になって結石の治療にクエン酸が投与される試みが報告されて来ている。そこで、今回フィチンと同様にクエン酸の投与も試みラットの腎尿細管内での尿酸カルシウム結晶形成に対する効果をも検討したのでこの結果も併せ記載する。

方 法

実験動物及び飼料：実験動物は体重130~190gの雄Sprague-Dawley ラット(日本クレア)を用い、飼育飼料は Table 1 に示した如くの高カルシウム食及び高カルシウム・フィチン食を使用した。

Table 1 Constituents of experimental diets

Diet	High-Ca diet	High-Ca+3% phytin diet
Calcium (mg%)	1725	1760
Magnesium (mg%)	338	249
Total phosphorus (mg%)	660	993
Phytate phosphorus (mg%)	11	340

飼育及び実験方法：今回のフィチン及びクエン酸投与の飼育及び実験方法は Fig. 1 に示した。フィチン投与実験群は1週間高カルシウム食と蒸留水の自由摂取で飼育され、引き続き高カルシウム・フィチン食に変更の上、蒸留水で1週間飼育された後に1%EGを飲料水として3日間のみ自由摂取という条件で飼育(以下1%EG導入群とする)し、この時点で半数を屠殺し以下に記載する検討をおこなった。他方、残る半数は0.1%EGを飲料水として自由摂取させ、更に2週間の飼育が維持(以下0.1%EG維持群とする)された。クエン酸投与実験群は1週間高カルシウム食と蒸留水の自由摂取で飼育され、引き続き高カルシウム食の摂取を続行しながらクエン酸ナトリウムを各々0.5%, 1%及び2.5%となるように添加した蒸留水で1週間飼育された後に、更にその飲料水中にEGを1%となるように加えたものを自由摂取させる条件下で3日間飼育し、この時点で半数を屠殺した。残る半数はクエン酸ナトリウムの添加濃度を変えずにEG濃度を0.1%に

Fig. 1 Protocols of two experiments.

(1) Experiment 1 (phytin study)

(2) Experiment 2 (citrate study)

した飲料水で更に2週間飼育を維持した後、屠殺し検討した。各グループのラット数は0.5%クエン酸ナトリウム投与群のみ12匹であつたが、他の4グループは各々20匹で検討した。

各グループは高カルシウム食での飼育開始後1週間目、高カルシウム・フィチン食あるいはクエン酸ナトリウムのみ投与後1週間目、1%EG投与3日目及び0.1%EG投与2週目には代謝ケージ内に収容し、24時間尿の採集及び採血をおこない。血清中ではクレアチニン、カルシウム及びマグネシウムを測定し、尿中ではクレアチニン、カルシウム、マグネシウム及び尿酸の排泄量をそれぞれ測定した。

血中及び尿中の関連物質の測定法並びに腎尿細管内の尿酸カルシウム結晶の沈着の検討方法た第1報と同様におこなつた。

又、フィチン投与実験群及びクエン酸投与実験群の対照群としては第1報の高カルシウム食群が用いられ、統計学的処理はt検定において99%以上の信頼性のあるものを有意の差があるものとした。

結 果

(1) 血清クレアチニン、カルシウム及びマグネシウム

高カルシウム食群をも含めた5群の血清クレアチニン、カルシウム及びマグネシウムの測定値は Table 2

に示した。

血清クレアチニンは高カルシウム食群の1%EG投与3日目が著明な高値を示しており、高カルシウム・フィチン食群では1%EG投与期にわずかに上昇傾向を示している。又、クエン酸ナトリウム投与の0.5%群では1%EG投与により有意の上昇を示したが、1.0%及び2.5%ではクレアチニン値の変動は認められなかった。

血清カルシウム値の上昇は対照群である高カルシウム食群のみで観察された。マグネシウムは高カルシウム食群及び高カルシウム・フィチン食群の1%EG投与3日目において高値がみられ、逆にクエン酸ナトリウム投与の1.0%及び2.5%群ではEGの投与期間にマグネシウムの低値が認められた。

(2) 尿中カルシウム、マグネシウム及び尿酸排泄量
高カルシウム食群をも含めた5群のクレアチニン比で求めたカルシウム、マグネシウム及び尿酸の排泄量は Table 3に示した。

尿中カルシウムは高カルシウム・フィチン食群ではフィチンの投与により約1/2量に減少しており、クエン酸の投与量が大量になると尿中カルシウムの減少する傾向がみられた。

尿中マグネシウム排泄は1.0%及び2.5%のクエン酸投与群の0.1%EG維持群で低値が観察された。

Table 2 Serum creatinine, calcium and magnesium

	Diet	High-Ca.	High-Ca+ 3% phytin	High Ca+ 0.5% Na-citrate	High Ca+ 1.0% Na-citrate	High Ca+ 2.5% Na-citrate
Creatinine(mg/dl)	Pre-Pre.	—	1.03±0.11 (n=20)	1.08±0.08 (n=12)	0.96±0.11 (n=20)	1.03±0.10 (n=20)
	Pre.	1.05±0.16 (n=20)	1.09±0.10 (n=20)	1.00±0.06 (n=12)	0.93±0.11 (n=20)	0.96±0.10 (n=20)
	1% EG 3 days	2.46±0.59 [*] (n=20)	1.19±0.37 (n=12)	1.36±0.27 [*] (n=20)	0.92±0.20 (n=20)	0.91±0.17 (n=20)
	0.1% EG 2 weeks	1.17±0.11 (n=10)	1.01±0.17 (n=6)	0.95±0.10 (n=10)	0.96±0.13 (n=10)	1.03±0.13 (n=10)
Calcium(mg/dl)	Pre-Pre.	—	8.71±0.37	8.85±0.37	8.63±0.29	8.75±0.42
	Pre.	8.72±0.60	8.90±0.43	8.35±0.49	8.73±0.42	8.63±0.64
	1% EG 3 days	9.63±1.10 [*]	8.65±0.78	8.25±0.75	8.56±0.37	8.49±0.54
	0.1% EG 2 weeks	8.76±0.46	8.25±0.98	8.32±0.38	8.64±0.29	8.50±0.48
Magnesium(mg/dl)	Pre-Pre.	—	1.93±0.32	1.97±0.12	1.96±0.21	1.91±0.15
	Pre.	2.30±0.27	2.15±0.19	1.91±0.22	2.11±0.21	1.89±0.13
	1% EG 3 days	3.50±1.97 [*]	2.62±0.65 [*]	1.96±0.31	1.63±0.17 [*]	1.66±0.20 [*]
	0.1% EG 2 weeks	2.29±0.63	2.29±0.33	1.85±0.20	1.50±0.19 [*]	1.28±0.23 [*]

(Pre-Pre.; Rats were fed by high-Ca control diet. The results are expressed as the mean±SD. ^{*}; significantly different from Pre-Pre. and Pre-treatment values.)

Table 3 Dialyexcretions of calcium, magnesium and oxalate (ratio to urinary creatinine)

Diet	High-Ca.	High Ca+ 3% phytin	High-Ca+ 0.5% Na-citrate	High-Ca+ 1.0% Na-citrate	High-Ca+ 2.5% Na-citrate
U-Ca(mg/day)/U-Cr(mg/day) Pre-Pre.	—	0.876 $\pm$ 0.443	0.802 $\pm$ 0.473	0.793 $\pm$ 0.239	0.813 $\pm$ 0.347
Pre.	0.778 $\pm$ 0.255	0.451 $\pm$ 0.292*	0.910 $\pm$ 0.274	0.880 $\pm$ 0.273	0.485 $\pm$ 0.277*
1% EG 3 days	0.687 $\pm$ 0.302	0.406 $\pm$ 0.227*	0.693 $\pm$ 0.322	0.636 $\pm$ 0.189	0.345 $\pm$ 0.149*
0.1% EG 2 weeks	0.687 $\pm$ 0.302	0.449 $\pm$ 0.130*	0.734 $\pm$ 0.072	0.660 $\pm$ 0.153	0.597 $\pm$ 0.316*
U-Mg(mg/day)/U-Cr(mg/day) Pre-Pre.	—	0.689 $\pm$ 0.233	0.634 $\pm$ 0.326	0.823 $\pm$ 0.209	0.798 $\pm$ 0.224
Pre.	0.814 $\pm$ 0.373	0.674 $\pm$ 0.295	0.586 $\pm$ 0.260	0.610 $\pm$ 0.328	0.654 $\pm$ 0.228
1% EG 3 days	0.756 $\pm$ 0.267	0.784 $\pm$ 0.162	0.545 $\pm$ 0.117	0.525 $\pm$ 0.110	0.594 $\pm$ 0.110
0.1% EG 2 weeks	0.756 $\pm$ 0.250	0.635 $\pm$ 0.063	0.646 $\pm$ 0.155	0.499 $\pm$ 0.092*	0.455 $\pm$ 0.186*
U-Ox(mg/day)/U-Cr(mg/day) Pre-Pre.	—	0.149 $\pm$ 0.039	0.199 $\pm$ 0.104	0.208 $\pm$ 0.069	0.087 $\pm$ 0.033
Pre.	0.198 $\pm$ 0.083	0.172 $\pm$ 0.088	0.112 $\pm$ 0.025	0.212 $\pm$ 0.084	0.118 $\pm$ 0.076
1% EG 3 days	0.812 $\pm$ 0.559**	0.954 $\pm$ 0.342*	0.760 $\pm$ 0.560*	0.603 $\pm$ 0.317*	0.701 $\pm$ 0.483*
0.1% EG 2 weeks	0.416 $\pm$ 0.109**	0.295 $\pm$ 0.169*	0.251 $\pm$ 0.175	0.251 $\pm$ 0.183	0.218 $\pm$ 0.075*
U-Cit(mg/day)/U-Cr(mg/day)Pre-Pre.	—	—	2.028 $\pm$ 0.796	—	2.704 $\pm$ 0.845
Pre.	—	—	5.414 $\pm$ 0.951*	—	7.273 $\pm$ 2.160*
1% EG 3 days	—	—	6.424 $\pm$ 0.795*	—	7.378 $\pm$ 1.543*
0.1% EG 2 weeks	—	—	3.295 $\pm$ 1.244	—	3.877 $\pm$ 0.569*

(Pre-Pre.;Rats were fed by high-Ca control diet. The results are expressed as the mean $\pm$ SD. *,significantly different from Pre-Pre. treatment values. **,significantly different from Pre-treatment values.)

尿中尿酸排泄量は1%EGの投与により、すべての実験群において著明な過尿酸尿症が認められ、0.1%EGの投与においても高値が示された。

(3) 腎尿細管内尿酸カルシウム結晶沈着

各食餌群における腎尿細管内の尿酸カルシウム結晶沈着を第1報に記載した grade に分けて、1%EG導入群及び0.1%EG維持群の両群において検討しその結果は Fig. 2に示した。

高カルシウム・フィチン食では対照群である高カルシウム食群に比較すると、明らかに結晶沈着は抑制されており、1%EG導入群では grade 0と判定されたものが2腎にみられ grade 3は認められなかった。更に0.1%EG維持群では結晶の認められないものが半数に達し、フィチン投与に伴う尿中カルシウム排泄量の減少によるものと考えられると共に、第1報で報告した如く重篤でない過尿酸尿症という条件では尿中カルシウム濃度を抑えると結晶形成の抑制のみではなく固着していない結晶の消失も可能であることが示唆された。

クエン酸ナトリウム投与群は0.5%群においても明らかに結晶形成の抑制が認められ、1.0%及び2.5%と

投与量が増加するに従って、その抑制効果は増加しており、2.5%群では第1報で報告した低カルシウム食群と同じくらいの低い結晶形成率を示した。

(4) 腎組織内カルシウム濃度

対照群である高カルシウム食群をも含めた5群の腎組織内カルシウム濃度は Fig. 3に示した。

高カルシウム・フィチン食では結晶形成の grade 分類でみられた結果以上に、高カルシウム食群と比較すると明らかな低値を示し、0.1%EG維持群では更に低値が示された。

クエン酸ナトリウム投与群においても結晶形成の grade 分類でみられた結果と同様に、その投与量に従って抑制効果が強く発揮されていることが確認された。

考 察

第1報ではEG投与によるラットの腎尿細管内の尿酸カルシウム結晶が、摂取カルシウム量あるいは尿中カルシウム排泄量の増加に従って高度になり、いかに重篤な過尿酸尿症が存在していても尿中カルシウム排泄が少ない状態では結晶形成がなされ難いことを記載した。本検討では、食飼中のカルシウム含量を最も強

Fig. 2 Results of renal tubular deposition of caldium oxlate crystal.

Fig. 3 Calcium cotents of rat kidney.

い結晶形成がみられた高カルシウム食とし、これに尿中カルシウム排泄を抑える目的で米糠から抽出されたフィチンを投与し、その結晶形成に与える影響を検討したものである。その結果、フィチンによる尿中カルシウム排泄量の減少に伴い、明らかに結晶形成は抑制

されることが確認された。この点に関しては、著者らの米糠療法の臨床的検討でも既に明らかにしている⁵⁾とされており、また、他の過カルシウム尿症の治療薬である sodium cellulose phosphate⁷⁾やサイアザイド系利尿薬⁸⁾による長期の治療成績からも示されている

ように、尿中カルシウム排泄を抑制することによりカルシウム結石の発生率が明らかに減少するという事実を動物実験で裏づける事実であろうと考えられる。

又、古くから尿路結石症の発生に尿中クエン酸排泄の低いことが関連すると云われているが⁹⁾¹⁰⁾、Robertson^ら¹¹⁾及びPak^ら¹²⁾以前の報告では尿路結石症患者と正常健康人の間には尿中クエン酸排泄量に差がみられないとされていた。しかしながら、最近になってカルシウム結石症における尿中クエン酸排泄量の低下を示す報告が相次いでみられ^{13)~16)}、中でも、低クエン酸尿症がある種の代謝障害であろうとするSchwille^ら¹⁷⁾の報告あるいはこれがクエン酸の尿細管における再吸収の増加によるものであって、カルシウム結石症の1つの発症因子かも知れないとするRudman^ら¹⁸⁾の報告が注目されているところである。一方、*in vitro*の実験ではクエン酸そのものの性質が蓆酸カルシウムやリン酸カルシウムの結晶形成を阻害する可能性はよく知られており、尿中においてもクエン酸-カルシウム錯体を形成することによりカルシウムイオン強度が減少し、尿中のカルシウム塩の過飽和度が下がることが示されている¹⁹⁾²⁰⁾。

今回、著者らのEG投与による実験結石ではクエン酸ナトリウムの経口投与により明らかにその形成が抑制効果が著明になることが示された。実験動物における実験的カルシウム結石に、クエン酸を投与することによって結石形成の抑制が明らかにされた報告はいまだなされておらず、わずかにGershoff and Andrus²¹⁾がビタミンB₆欠乏ラットにマグネシウムを投与すると尿中クエン酸排泄が増加し、マグネシウム投与効果は単にマグネシウムのみの効果ではなくクエン酸による作用も加味されているのではないかとの推察と、Rajagopal^ら²²⁾がEGの毒性を論じる中でEG投与によりラット尿中クエン酸が低値を示すことを認め、腎内の結晶形成の助長と関連づけている報告が散見されるにすぎない。

今回の著者らの尿化学データからでは、EG投与による尿中クエン酸排泄量の変動については言及できなかったが、クエン酸ナトリウムの投与によって、尿中クエン酸の排泄が増加することが認められると共に、その過剰投与ではカルシウムのみならずマグネシウム代謝に対しても影響をもつ傾向を示す結果がみられた。

以上の成績は臨床的にも極めて重要なところである。クエン酸あるいはクエン酸塩の投与で真に尿中の

クエン酸排泄量が増加するか否かについては、Rudman^らはクエン酸制限食と4.5gのクエン酸ナトリウム投与とでは尿中クエン酸排泄量に差がみられなかったとしている反面、Pak^ら²³⁾の最近の報告ではクエン酸カリウム60mEq/dayの投与で320mg/day以上のクエン酸排泄量が維持できるとされている。著者らもクエン酸の経口投与では吸収されたものがすべて体内で消費されるものではなく、この結果、尿中排泄量が増加するものと考えている。

クエン酸投与に伴う尿中カルシウム排泄量の変化についてはいまだ結論のでていないところであるが、Sakhæe^ら²⁴⁾は尿酸結石症例でのクエン酸ナトリウム及びクエン酸カリウムの投与効果の比較をおこなっており、クエン酸カリウムでは尿中カルシウム排泄量の減少がみられたとしており、腎尿細管内での再吸収増加にその機序を求めている。このようにクエン酸代謝と尿路結石症との関連性については不明な点が多いが、結石症の治療及び発症因子の1つとして興味のあるところであり、今後の研究の進歩が望まれるところである。

ま と め

ラット実験結石モデルを用いて、米糠から抽出されたフィチン及びクエン酸ナトリウムを投与し、蓆酸カルシウム結晶形成を抑制する効果を組織学的及び生化学的に検討し以下の結果を得た。

(1) フィチン投与(3%/高カルシウム食100g)により、尿中カルシウムは著明に減少し、且つ腎尿細管内結晶形成も明らかに抑制された。

(2) クエン酸ナトリウムの投与においては、0.5%投与群でも明らかに結晶形成の抑制が認められ、1.0%及び2.5%と投与量の増加に従いその抑制効果が増加した。

本研究の一部は文部省科学研究費B-59480330の補助によるものである。又、本研究に御協力して頂いた泌尿器科研究室、寺本智子嬢に感謝致します。尚、本論文の要旨は第72回日本泌尿器科学会総会(徳島)シンポジウムにおいて発表した。

文 献

- 1) Ohkawa, T., Ebisuno, S., Kitagawa, M., Morimoto, S. and Miyazaki, Y.: Rice-bran treatment for hypercalciuric patients with calculous disease. *J. Urol.*, 129, 1009-1011, 1983.
- 2) 戎野庄一: 特発性過カルシウム尿症を伴う尿路結石症に対するrice-bran療法の研究. I. 臨床的検討. *日泌尿会誌*, 75, 1-9, 1984.

- 3) 戎野庄一：特発性過カルシウム尿症を伴う尿路結石症に対する rice-bran 療法の研究. II. カルシウム結合併用についての基礎的検討. 日泌尿会誌, 75, 10—15, 1984.
- 4) 戎野庄一：特発性過カルシウム尿症を伴う尿路結石症に対する rice-bran 療法の研究. III. ラットにおける rice-bran 投与効果の検討. 日泌尿会誌, 75, 16—24, 1984.
- 5) Ohkawa, T., Ebisuno, S., Kitagawa, M., Morimoto, S., Miyazaki, Y. and Yasukawa, S.: Rice-bran treatment for patients of hypercalciuric stones. *J. Urol.*, in press.
- 6) 戎野庄一, 森本鎮義, 深谷俊郎, 宮崎善久, 安川修, 澤田佳久, 大川順正：実験的尿酸カルシウム結石の研究. 日泌尿会誌, 76, 831—842, 1985.
- 7) Pak, C.Y.C., Peters, P., Hurt, G., Kadesky, M., Fine, M., Reisman, D., Splann, F., Caramela, C., Freeman, A., Britton, F., Sakhaee, K. and Breslau, N.: Is selective therapy of recurrent nephrolithiasis possible? *Am. J. Med.*, 71, 615—622, 1981.
- 8) Yendt, E.R. and Cohanin, M.: Prevention of calcium stones with thiazides. *Kidney Int.*, 13, 397—409, 1978.
- 9) Kissin, B. and Locks, M.W.: Urinary citrates in calcium urolithiasis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 46, 216—218, 1941.
- 10) Shorr, E., Almy, T.P., Sloan, M.H., Taussky, H. H. and Toscani, V.: The relation between the urinary excretion of citric acid and calcium: Its implications for urinary calcium stone formation. *Science*, 96, 587—589, 1942.
- 11) Robertson, W.G., Peacock, M. and Nordin, B.E. C.: Activity products in stone forming and non-stone forming urine. *Clin. Sci.*, 34, 579—594, 1968.
- 12) Pak, C.Y.C., Holz, K., Zerwekh, J. and Barilla, D.E.: Effects of orthophosphate therapy on the crystallisation of calcium salts in urine. *mineral Electrolyte Metab.*, 2, 147—154, 1978.
- 13) Welshman, S.G. and McGeown, M.G.: Urinary citrate excretion in stone formers and controls. *Brit. J. Urol.*, 48, 7—11, 1976.
- 14) Pylpchuk, G., Ehrig, U. and Wilson, D.R.: Idiopathic calcium nephrolithiasis. 1. Differences in urine crystalloids, urine saturation with brushite and urine inhibitors of calcification between persons with and persons without recurrent kidney stone formation. *Can. Med. Ass. J.*, 120, 658—665, 1979.
- 15) Menon, M. and Mahle, C.J.: Urinary citrate excretion in patients with renal calculi. *J. Urol.*, 129, 1158—1160, 1982.
- 16) Nicar, M.J., Skurla, C., Sakhaee, K. and Pak, C. Y.C.: Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. *Urology*, 11, 8—14, 1983.
- 17) Schwille, P.O., Scholz, D., Schwille, K., Leutschacht, R., Goldberg, I. and Sigel, A.: Citrate in urine and serum and associated variable in subgroups of urolithiasis. *Nephron*, 31, 194—202, 1982.
- 18) Rudman, D., Kutner, M.H., Redd, S.C. II, Water, W.C. IV, Gerron, G.G. and Bleier, J.: Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis. *J. Clin. Endocri. Metab.*, 55, 1052—1057, 1982.
- 19) Meyer, J.L. and Smith, L.H.: Growth of calcium oxalate crystals. II. Inhibition by natural urinary crystal growth inhibitors. *Invest. Urol.*, 13, 36—39, 1975.
- 20) Hallson, P.C., Rose, G.A. and Sulaiman, S.: Raising urinary citrate lowers calcium oxalate and calcium phosphate crystal formation in whole urine. *Urol. Int.*, 38, 179—181, 1983.
- 21) Gershoff, S.N. and Andrus, S.B.: Dietary magnesium, calcium and vitamin B₆ and experimental nephropathies in rats: Calcium oxalate calculi, apatite nephrocalcinosis. *J. Nutr.*, 73, 308—316, 1961.
- 22) Rajagopal, G., Venkatesan, K., Ranganathan, P. and Ramakrishnan, S.: Calcium and phosphorus metabolism in ethylene glycol toxicity in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 39, 543—547, 1977.
- 23) Pak, C.Y.C., Skurla, C., Brikley, L. and Sakhaee, K.: Augmentation of renal citrate excretion by oral potassium citrate administration: Time course, dose frequency schedule, and dose-response relationship. *J. Clin. Pharmacol.*, 24, 19—26, 1984.
- 24) Sakhaee, K., Nicar, M., Hill, K. and Pak, C.Y. C.: Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney Int.*, 24, 348—352, 1983.

(1984年11月2日受付)