尿路結石症におけるクエン酸代謝の研究

2. 正常健康人におけるクエン酸剤投与後の尿中クエン酸及び 尿路結石関連物質の経時的変化について

	安	川	修
	上	原	正
	森	本	鎮
和歌山県立医科大学泌尿器科学教室	吉	田	利
(主任: 大川順正教授)	深	谷	俊
	戎	野	庄
	大	川	順
			正

STUDIES OF CITRATE METABOLISM IN UROLITHIASIS

2.—Influences of Citrate Compound Administration on Sequential Excretion of Urinary Citrate and Other Substances Related to Stone Formation in Healthy Controls

Shu Yasukawa, Masaki Uehara, Shigeyoshi Morimoto, Toshihiko Yoshida,
Toshiro Fukatani, Shoichi Ebisuno and Tadashi Ohkawa

Department of Urology, Wakayama Medical College
(Director: Prof. T. Ohkawa)

In five healthy men, the effect of two doses (3 g/day and 4 g/day) of orally ingested citrate compound, on urine volume, urinary pH, the excretion of citrate, calcium, magnesium, oxalate and creatinine were studied and compared with the corresponding values in a pre-loading day. Collections of every two hour urine (6 hours in night) were carried out to evaluate the influences of these administrations on circadian rhythms of them on consecutive three days.

Following administrations of citrate compound, the urinary excretion of citrate increased, and the rise of it was directly proportional to the dose. A rise in urinary pH was observed in the evening or early night. Although the urinary calcium decreased slightly, there were no changes in other substances,

In addition, an ion activity product index of calcium oxalate was calculated using the formula which was described by Ahlstrand and associates (1984). The highest level of supersaturation of calcium oxalate was recorded after the ingestion of dinner on pre-treatment day. However, the level was reduced to an almost metastable range by administrations of citrate compound.

In conclusion, the administration on citrate compound increased the urinary citrate, and decreased the saturation level of calcium oxalate. It was thus suggested that the citrate therapy was effective in preventing new calcium stone formation, especially, calcium oxalate stones.

要旨: 5名の健康人男子に、3g/day と4g/day のクエン酸剤の経口投与をおこない、それが尿量、尿 pH、クエン酸、カルシウム、マグネシウム、尿酸およびクレアチニンの各排泄量に及ぼす影響が比較検討された。さらに、クエン酸剤投与が日内変動に及ぼす影響を知るため、2時間毎の蓄尿(夜間は6時間)がなされた。

クエン酸剤の投与により尿中クエン酸排泄量は投与量に比例した上昇がみとめられた。尿 pH は、18時から22時までの期間での上昇がみとめられた。尿中カルシウム排泄量は若干低下傾向がみとめられたが、

他の物質に関しては著変がみとめられなかった。

さらに, Ahlstrand ら (1984) により記載された計算式により尿酸カルシウムの ion activity product index を求めたところ, 投与前では20時から24時までの期間に formation product を超す過飽和状態のピークがみとめられたが, クエン酸剤の投与によりこれらの夕食後のピークは著明に低下した。

以上より, クエン酸療法は尿酸カルシウム結石形成の予防に効果があるものと考えられた。

従来より尿路結石発生機序の一つとして尿中クエン酸排泄量が少ないことが関与するのではないかといわれてきているが, 古く Robertson ら¹⁾および Pak ら²⁾により示されたデータ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。近年, カルシウム結石患者における尿中クエン酸排泄量は正常健康人に比べ有意に低いとする報告が相次いでみられ^{3)~6)}, 著者らの臨床的検討においても男女ともカルシウム結石症患者群のクエン酸排泄が有意に少ないことが示されている⁷⁾⁸⁾。

ヨーロッパ諸国では, まず尿酸結石に対する尿アルカリ化効果を主目的としたクエン酸製剤の開発がなされた。この臨床的效果はかなり優れたものであり⁹⁾, また本邦で追試した結果もそれを首肯するものであった¹⁰⁾。さらに, 最近になりカルシウム結石症に対するクエン酸療法が脚光を浴びてきており, 特に Pak 一派はその優れた再発予防効果を報告している¹¹⁾。

著者らも尿路結石の研究の一端として, 尿にクエン酸を添加することにより尿中カルシウムイオン活量の低下がみられること¹²⁾, あるいはエチレンジグリコール投与による実験結石ラットにクエン酸ナトリウムの経口投与をおこない腎尿細管内の結晶形成の著明な抑制効果が観察されたことを報告している¹³⁾。しかしながらヒトに対しクエン酸あるいはクエン酸塩を投与した場合の尿中クエン酸, および他の結石関連物質の動態に関してはいまだ定説をみるに至っていない。

今回, 尿路結石症, とくにカルシウム結石症に対するクエン酸療法の有用性を検討するに先立ち, 正常健康人にクエン酸, クエン酸ナトリウム及びクエン酸カリウムから構成されているクエン酸剤を投与し, その投与後の尿中クエン酸量と始めとし, 各種結石関連物質および尿酸カルシウムの過飽和度を経時的に検討した結果を記載する。

対象および方法

本検討に用いたクエン酸剤は日本ケミファ社の CG-120 であり, この中には総クエン酸値として 70.6~72.6% のクエン酸が含有されている。

通常の日常生活を送っている 5 名の健康男子を選

び, 特に水分および食事内容には何らの制限もおこなわずに, 食事摂取時間のみを朝食 8 時, 昼食 12 時及び夕食 20 時と定めた上, 連続 3 日間, 即ち第 1 日目は投与前のコントロールとし, 第 2 日目はクエン酸剤を 3g 経口投与及び第 3 日目にはクエン酸剤を 4g 分割投与とし検討された。尚, 服用時間は 3g の場合には毎食後の 3 回とし, 他方 4g の場合には更に 24 時の服用と追加した。

尿の採集は午前 6 時より午後 12 時までは 2 時間毎にとり, 午前 0 時から翌朝 6 時までは 6 時間尿を蓄尿させた。

尚, 今回の第 1 日目, 即ち, クエン酸剤投与前日のデータの一部は既に尿路結石関連物質の日内変動の検討として記載した内容と重複するものである¹⁴⁾。

測定項目は尿量, 尿 pH, クエン酸, カルシウム, マグネシウム, 尿酸及びクレアチニンとした。測定方法については, 尿 pH は pH メーター, クエン酸はクエン酸リアーゼを用いた酵素法¹⁵⁾, 尿酸は高速液洞体クロマトグラフィー¹⁶⁾及びクレアチニンはクレアチニン測定用キット (栄研化学) が各々用いられた。

又, 2 時間毎に測定された尿量, カルシウム, マグネシウム, クエン酸及び尿酸を用いて, 尿酸カルシウムの ion activity product index が Ahlstrand ら¹⁷⁾により記載された以下の計算式に基づいて求められた;

Ion activity product index =

$$\frac{9.05 \times \text{Ca}^{0.71} \times \text{oxalate}}{\text{Mg}^{0.14} \times \text{citrate}^{0.10} \times \text{urine volume}^{1.2}}$$

上記の index の中で各測定値さすべて mM/2hours に換算され, また尿量は L/2hours として求められた。

結 果

3 日間の 24 時間尿中の排泄量の結果は Table 1 にまとめて記載し, 日内変動あるいは経時的变化は 5 名の平均値を Fig. 1~8 に示した。尚, 6 時間尿の蓄尿がなされた 24~6 時のものについては, すべて 2 時間排泄量に換算して図示されている。

1. 尿量

3 日間の尿量は早朝, 20~22 時, 及び就寝中に減少する傾向が認められたが, クエン酸剤の投与によると

Table 1 Effects of administrations of CG-120 on urinary biochemical parameters (24h) in healthy controls

	Non treatment	CG-120 3g/day	CG-120 4g/day
Urine volume(ml/24h)	2038 $\pm$ 194	1926 $\pm$ 381	2012 $\pm$ 306
Urinary citrate(mg/24h)	338.2 $\pm$ 29.7	420.6 $\pm$ 42.3	450.8 $\pm$ 48.2
Urinary calcium(mg/24h)	186.8 $\pm$ 46.4	159.2 $\pm$ 29.2	148.2 $\pm$ 20.2
Urinary magnesium(mg/24h)	101.7 $\pm$ 6.4	102.8 $\pm$ 5.0	98.9 $\pm$ 12.9
Urinary oxalate(mg/24h)	48.7 $\pm$ 5.4	46.8 $\pm$ 2.8	42.8 $\pm$ 4.9
Urinary creatinine(mg/24h)	1854 $\pm$ 158	1817 $\pm$ 121	1853 $\pm$ 132

(The results are expressed as mean $\pm$ SE.)

Fig. 1 Circadian rhythms of urine volume after administrations of citrate compound in healthy controls. Thick arrowheads indicate breakfast (B), lunch (L) and dinner (D). Thin arrowheads represent administrations of citrate compound.

Fig. 2 Circadian rhythms of urinary pH after administration of citrate compound in healthy controls.

思われる変化は示されなかった (Fig. 1).

2. 尿 pH

尿 pH は 3 時間共に二峰性を示す日内変動が認められた。また、クエン酸投与期間中、18~20時は2.5%以下の危険率で、さらに20~22時は5%以下の危険率でそれぞれ有意な尿 pH の上昇が観察された (Fig. 2, Student's t-test)。

3. クエン酸排泄量は第1日目では緩やかな二峰性を示す日内変動がみられ、3g および4g のクエン酸剤の投与により、その日内変動パターンは同様であるが排泄量は増加する傾向がみとめられ、3g 投与では18~20時に、4g 投与では18~20時、20~22時に有意なクエン酸排泄量の増加がみとめられた ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$)。また4g 投与では就寝中のクエン酸排

泄が比較的高値を保つ傾向がみとめられた (Fig. 3)。24時間排泄量では平均値でみると3g 投与で約80mg、4g 投与では約110mg の排泄増加がみられた ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。

4. カルシウム

尿中カルシウム排泄量は朝食及び夕食後に増加の傾向がみられるが、クエン酸剤の投与により24時間排泄量は有意の差は示さないが全体に低値になり、日内変動が小さくなる傾向が示された (Fig. 4)。

5. マグネシウム

3日間のマグネシウムの排泄量はほとんど差がみとめられなかった (Fig. 5)。

6. 尿酸

クエン酸剤4g の投与では24時間排泄量が軽度減少

Fig. 3 Circadian rhythms of urinary citrate after administration of citrate compound in healthy controls.

Fig. 5 Circadian rhythms of urinary magnesium after administration of citrate compound in healthy controls.

Fig. 4 Circadian rhythms of urinary calcium after administration of citrate compound in healthy controls.

Fig. 6 Circadian rhythms of urinary oxalate after administration of citrate compound in healthy controls.

する傾向がみられたが、その日内変動には3日間を通じてほとんど差は認められなかった (Fig. 6).

7. クレアチニン

クレアチニンの日内変動及び24時間排泄量は共に3日間を通じて差はみとめられなかった (Fig. 7).

8. 蓚酸カルシウムの ion activity product index

第1日目の蓚酸カルシウムの ion activity product index は早朝及び夕刻に低値がみられ、夕食後は著明な高値となり、その後、深夜にかけて減少する傾向が示される日内リズムが認められた。クエン酸剤の投与により昼間の index にはさほどの影響は認められないものの、夕食後のピークは第1日目と比較し低値を示す傾向が示され、4g 投与の22~24時では5%以下の

危険率で有意差を示した。また24時のクエン酸剤の投与は、深夜の index の値と低下させる傾向がみとめられた (Fig. 8).

考 察

1937年、Krebs and Johnson¹⁸⁾がクエン酸サイクルを提唱して以来、腎におけるクエン酸代謝の研究はさらに注目を集めるようになり、数多くの研究によりその一端が解明されつつある。また同じころ、尿路結石患者に尿中クエン酸排泄量の低下をみとめたという報告以来、泌尿器科医にとってもその代謝および尿中排泄等の検討は興味深いものとなっているが、その後50

Fig. 7 Circadian rhythms of urinary creatinine after administration of citrate compound in healthy controls.

Fig. 8 Circadian rhythms of the ion activity product index of calcium oxalate after administration of citrate compound in healthy controls.

年近く経過した現在でもいまだ尿中排泄量の正常域すら意見の一致をみていない。したがって報告者により低クエン酸尿症の定義あるいはその頻度には著しい差違がみとめられるものの尿路結石患者では健康人に比し尿中クエン酸排泄量が低い傾向にあるというのが定説になりつつある。クエン酸は尿路結石形成物質の重要な risk factor のひとつであるカルシウムと可溶性錯塩を形成すること、および尿酸カルシウムの結晶形成を低下させることにより、尿中クエン酸排泄量を増加させることが尿路結石症におけるひとつの治療の試みとして注目を浴びつつある。しかしながら尿中クエン酸排泄量を増加させる目的でのクエン酸、あるいはクエン酸塩の投与の効果についてはいまだ意見の一致はみられていない。Rudman¹⁹⁾や Fraser²⁰⁾の検討ではそれぞれ4.5gのクエン酸ナトリウムと10m mol (約2g)のクエン酸投与では尿中クエン酸の有意な上昇をみなかったとされている。他方、Pakら¹¹⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾は20meq

のクエン酸カリウム(1.26gクエン酸含有)の投与により尿中クエン酸はすみやかに有意の上昇を示し、且つこの変化が12時間続いたと報告し、Butzら²³⁾⁽²⁴⁾の検討でも同様に尿中クエン酸の有意な上昇がみとめられている。このようにクエン酸塩の経口投与が尿中クエン酸排泄量に及ぼす影響には複雑なものがあり、さらに投与するクエン酸塩の種類によってもその効果には多少の差がある可能性も否定できない。

著者らの今回の検討では、3g及び4gのクエン酸剤の投与量に応じた尿中クエン酸の排泄増加が観察された。

クエン酸剤の吸収排泄に関する検討は、既に若月ら²⁵⁾がラットにCG-120のCラベル体と投与して施行しており、その結果投与されたクエン酸は89%が呼吸として肺から排泄され、他方その約5%が腎から排泄されることが示されている。この他、人では総投与量の6～9%が尿中に排泄されるとのデータもみられる²⁶⁾。しかしながら、クエン酸の性質上、その排泄増加が単に腸管から吸収されたものがそのままの形で排泄されているものとは考えにくい。

Pakらは、Shermanら²⁷⁾の実験結果及びクエン酸投与での尿の上昇がみられることから、経口投与されたクエン酸そのものが尿中に排泄されるよりも、むしろアルカリ負荷という結果から腎内でのクエン酸の handling が変化し、腎尿細管での再吸収の低下が起るためであろうとしている。alkalosisの際にクエン酸の排泄が増加することは一般にみとめられており²⁸⁾⁽²⁹⁾、また最近の臨床検討においてもDanielson³⁰⁾は重炭酸ナトリウムの投与により明らかなクエン酸排泄量の増加を示すデータを報告している。更には三輪及び杉野²⁶⁾がクエン酸剤投与後に血漿中の重炭酸イオンの上昇が認められたとする結果を示していることなどからもこの考え方は妥当なものと思われる。

尿中クエン酸排泄量に影響を与える重要なもののひとつとしてカリウムがあり、その欠乏でクエン酸の排泄量が減少するといわれている³¹⁾⁽³²⁾。CG-120の投与で血中カリウム濃度の一過性の上昇がみられるとする報告²⁶⁾もあり、このことからCG-120に含まれるカリウム(178mg/g含有)がクエン酸排泄に関与している可能性も考えられる。

今回の検討において軽度の尿中カルシウム排泄量の減少が認められたが、この点に関しても興味のあるところである。既にSakhaeeら³³⁾及びButzら²³⁾⁽²⁴⁾はクエン酸剤の投与で尿中カルシウム減少効果を報告して

おり、その機序については前者は腎尿管での再吸収の増加として³⁴⁾³⁵⁾、また後者は alkalosis の際に骨でのカルシウムの turn over が減ること³⁶⁾としてそれぞれ説明している。また、Schwille ら³⁷⁾は腸管内でのカルシウム吸収がクエン酸との complex を形成するために抑制されるかもしれないとの意見を出しており、クエン酸投与に伴うカルシウムの腸管での吸収に与える影響を始めとして、上皮小体機能、腎でのカルシウムの handling に対する詳細な検討などが重要となる。

今回、2 時間毎に採集した尿の尿酸カルシウムの過飽和度を検討するために、その ion activity product index を指標とする試みをおこなった。この index は Ahlstrand ら¹⁷⁾が Robertson の示唆を受けて記載した計算式によるものであり、これによると彼らは尿酸カルシウムの solubility product を $0.2 \times 10^{-8} \text{M}^2$, formation product を $2.8 \times 10^{-8} \text{M}^2$ と考えており、これらの値から彼らの求めた ion activity product index は Marshall and Robertson³⁸⁾により記載された nomogram により求められた数値とよく一致することを示している。そして更に、彼らはその過飽和度のピークが午前及び午後の 6～10 時にみられたとしている。著者らの今回の検討では Ahlstrand らの指摘する formation product を起すところの過飽和状態は 20～24 時の 1 回にそのピークがみとめられた。このような結果は夕食で種々の栄養が過量に摂取されるため夕食後の数時間では極めて高い飽和度の尿が排泄されるとの解釈が可能となり日本における食生活の習慣と一致するが、他方種々の栄養素と結石との関連につき新たな課題を提起することになるかもしれない。また、Vahlensieck ら³⁹⁾にこのような日内変動の傾向が結石患者に強いと報告しているが、このように夕食後から深夜にかけてを結石発生の危険時間帯とする考え方も出て来るかもしれない。

他方、クエン酸剤の投与ではこれらの夕食後のピークが減少する傾向を示し(4g 投与, 22～24 時 $p < 0.01$)、尿酸カルシウムの過飽和度の減少が認められた。これはクエン酸排泄量の増加およびカルシウム排泄量の減少によるものと考えられる。従って尿酸カルシウム結石の再発予防療法としてのクエン酸療法が優れた効果を示すであろうことを示唆するものといえる。

ま と め

健康男子 5 名において、朝食、昼食及び夕食の摂取時間を一定にし、クエン酸、クエン酸ナトリウム及びクエン酸カリウムの複合塩であるクエン酸製剤 (CG-

120) を 3g/day 及び 4g/day 経口投与し、尿量、尿 pH、クエン酸、カルシウム、マグネシウム、尿酸及びクレアチニンの尿中排泄量を 2 時間毎に (深夜は 6 時間) に測定し、クエン酸剤の投与による尿路結石関連物質の動向を検討した。その結果、尿 pH は上昇し、クエン酸排泄量はその投与量に応じて増加することが認められた。又、カルシウム排泄量は極く軽度減少する傾向がみとめられたが、その他の物質にはほとんど影響を与えなかった。

2 時間毎に測定された尿量、カルシウム、マグネシウム、クエン酸及び尿酸値から尿酸カルシウムの ion activity product index を求めたところ、投与前日には夕食後に著明な高値が示され、尿酸カルシウムの formation product を起す過飽和状態が夕食後から深夜において持続することが認められた。またクエン酸剤の投与によりこれらの飽和度のピークが抑制されているとの結果が得られた。

以上のような結果から、クエン酸剤は尿酸カルシウムを含有する尿路結石の再発予防に優れた効果を示すであろうことが示唆された。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Welshman, S.G. and McGeown, M.G.: Urinary citrate excretion in stone formers and controls. Brit. J. Urol., 48, 7—11, 1976.
- 4) Pylpchuck, 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.
- 5) Menon, M. and Mahle, C.J.: Urinary citrate excretion in patients with renal calculi. J. Urol., 129, 1158—1160, 1983.
- 6) Nicar, M., Skurla, C., Sakhaee, K. and Pak, C. Y.C.: Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. Urology, 21, 8—14, 1983.
- 7) 大川順正, 戎野庄一, 森本鎮義: 再発予防に関する薬物療法。一米糖療法ならびにクエン酸療法一。臨泌, 40, 91—99, 1986.

- 8) 森本鎮義：尿路結石症における尿中クエン酸の意義。基礎的ならびに臨床的検討。日腎学会誌，投稿中。
- 9) Vries, A.: Clinical management of uric acid lithiasis. In *Stones, Clinical Management of Urolithiasis*, Roth, R.A. and Finlayson, B., p. 228, Williams and Wilkins Co., Baltimore and London, 1983.
- 10) 戎野庄一：尿酸結石症に対する CG-120 (Uralyt-U) の使用経験。医学と薬学，4，795—800，1980。
- 11) Pak, C.Y.C., Fuller, C., Sakhaee, K., Preminger, G.M. and Britton, F.: Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J. Urol.*, 134, 11—19, 1985.
- 12) 森本鎮義：尿路結石症における尿中カルシウムイオン活量の研究。第2報。蓆酸カルシウム結晶形成との関連ならびにマグネシウム及びクエン酸による影響について。日泌尿会誌，76，998—1005，1985。
- 13) 戎野庄一，森本鎮義，深谷俊郎，宮崎善久，安川修，沢田佳久，大川順正：実験的蓆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。日泌尿会誌，76，843—849，1985。
- 14) 戎野庄一，森本鎮義，安川修，吉田利彦，深谷俊郎，南方茂樹，上原正樹，大川順正：尿路結石関連物質の日内変動の検討。泌尿紀要，32，667—671，1986。
- 15) 安川修，高松正人，戎野庄一，森本鎮義，吉田利彦，大川順正：尿路結石症におけるクエン酸代謝の研究。1. クエン酸リアーゼを用いた尿中クエン酸の測定。日泌尿会誌，76，1848—1854，1985。
- 16) 戎野庄一，北川道夫，森本鎮義，宮崎善久，南方茂樹，安川修，大川順正：尿路結石症における蓆酸代謝の研究。1. High performance liquid anion exchange chromatography による尿中蓆酸の測定。日泌尿会誌，74，1598—1605，1983。
- 17) Ahlstrand, C., Larsson, L. and Tiselius, H.G.: Variations in urine composition during the day in patients with calcium oxalate stone disease. *J. Urol.*, 131, 77—81, 1984.
- 18) Krebs, H.A. and Johnson, W.A.: The role of citric acid in intermediate metabolism in animal tissues. *Enzymologia*, 4, 148—156, 1937.
- 19) 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.
- 20) Fraser, A., Gregory, M.C., Rose, G.A. and Samuelli, C.T.: A study of factors affecting urinary citrate levels. In *Urolithiasis and Related Clinical Research*, Schwille, P.O., Smith, L.H., Robertson, W.G. and Vahlensieck, W., p. 249, Plenum Press, New York and London, 1985.
- 21) Pak, C.Y.C., Skurla, C., Brinkley, 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.
- 22) Pak, C.Y.C., Sakhaee, K. and Fuller, C.J.: Physiological and physicochemical correction and prevention of calcium stone formation by potassium citrate therapy. *Trans. Ass. Amer. Physicians*, 96, 294—305, 1983.
- 23) Butz, M.: Oxalatsteinprophylaxe durch Alkali-Therapie. *Urologe(A)*, 21, 142—146, 1982.
- 24) Butz, M. and Dulce, H.J.: Enhancement of urinary citrate in oxalate stone formers by the intake of alkali salts. In *Urolithiasis, Clinical and Basic Research*, Smith, L.H., Robertson, W.G. and Finlayson, B., p. 881, Plenum Press, New York and London, 1981.
- 25) 若月哲男，大平貞夫，榎原 敏，丹生淳郷：CG-120 の生体内動態に関する研究 (1) —ラットにおける吸収・分布及び排泄—。基礎と臨床，14，75—84，1980。
- 26) 三輪東一郎，杉野信博：CG-120 (Uralyt-U) の健康人に及ぼす影響に関する研究。基礎と臨床，14，346—354，1980。
- 27) Sherman, C.C., Mendel, L.B. and Smith, T.H.: The mechanism of orally administered citric acid. *J. Biol. Chem.*, 113, 265—271, 1936.
- 28) Baruch, S.B., Burich, R.L., Eun, C.K. and King, V.F.: Renal metabolism of citrate. *Med. Clin. North. Amer.*, 59, 569—582, 1975.
- 29) Simpson, D.P.: Citrate excretion: A window on renal metabolism. *Amer. J. Physiol.*, 244, F223—234, 1983.
- 30) Danielson, B.G.: Drugs against kidney stones: Effects of magnesium and alkali. In *Urolithiasis and Related Clinical Research*, Schwille, P.O., Smith, L.H., Robertson, W.G. and Vahlensieck, W., p. 525, Plenum Press, New York and London, 1985.
- 31) Fourman, P. and Robinson, J.R.: Diminished urinary excretion of citrate during deficiencies of potassium in man. *Lancet*, 2, 656—657, 1953.
- 32) Adler, S., Zett, B. and Anderson, B.: Renal citrate in the potassium-deficient rat: Role of potassium and chloride ions. *J. Lab. Clin. Med.*, 84, 307—316, 1974.
- 33) Sakhaee, K., Nicar, M., Hill, K. and Pak, C.Y.C.: Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemis-

- tries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney Int.*, 24, 348—352, 1983.
- 34) Sutton, R.A.L., Wong, N.L.M. and Dirks, J.H.: Effects of metabolic acidosis and alkalosis in sodium and calcium transport in the dog kidney. *Kidney Int.*, 15, 520—533, 1979.
 - 35) Peraino, R.A. and Suki, W.M.: Urine HCO_3^- augments renal Ca^{2+} absorption independent of systemic acid-base changes. *Amer. J. Physiol.*, 238, F394—F398, 1980.
 - 36) Barzel, U.S. and Jowsey, J.: The effects of chronic acid and alkali administration on bone turn over in adult rats. *Clin. Sci.*, 36, 517—524, 1969.
 - 37) Schwille, P.O., Weippert, J.H., Bausch, W. and Rümnapf, G.: Acute oral alkali citrate load in healthy humans—Response of blood and urinary citrate, mineral metabolism, and factors related to stone formation. *Urol. Res.*, 13, 161—168, 1985.
 - 38) Marshall, R.W. and Robertson, W.G.: Nomograms for the estimation of the saturation of urine with calcium oxalate, calcium phosphate, magnesium ammonium phosphate, uric acid, sodium acid urate, ammonium acid urate and cystine. *Clin. Chem. Acta*, 72, 253—260, 1976.
 - 39) Vahlensieck, E.W., Bach, D. and Hesse, A.: Circadian rhythm of lithogenic substances in the urine. *Urol. Res.*, 10, 195—203, 1982.

(1986年6月10日受付)