尿路結石症におけるクエン酸療法の臨床的検討

—尿路結石症患者のクエン酸排泄量の検討と

クエン酸剤投与による治療効果の検討—

和歌山県立医科大学泌尿器科 (主任: 大川順正教授)

安 川 修

CLINICAL STUDIES OF CITRATE THERAPY ON UROLITHIASIS

—Estimations of Urinary Citrate Excretion in Patients with Urolithiasis and the Results of Treatment with Sodium-Potassium Citrate—

Shu Yasukawa

Department of Urology, Wakayama Medical College

(Director: Prof. T. Ohkawa)

1. Calcium stone formers (male; 170, female; 61) and healthy controls (male; 72, female; 37) were examined with respect to urinary citrate and several urinary biochemistries. Urinary citrate was determined using an enzymatic method which we had reported.

The following results were obtained:

1) The mean value of urinary citrate excretion was 383.9 ± 156.5 mg/day in male controls, and 452.6 ± 171.4 mg/day in female controls. In healthy controls, urinary citrate in females was significantly higher than in males ($p < 0.05$).

2) In male patients with calcium urolithiasis urinary citrate was significantly lower than the healthy controls. In female patients urinary citrate excretion was significantly lower only in the group of recurrent stone formers.

3) Hypocitraturia was defined when citrate excretion was under 200 mg/day in males and under 250 mg/day in female. According to this definition, 45 of 116 male patients (26.5%) and 17 of 61 female patients (27.9%) were classified to hypocitraturia.

4) Hypocitraturia was associated with hypercalciuria in 12.4 per cent of male stone formers, and in 6.6 per cent of female stone formers. Both of hypocitraturia and hyperoxaluria were found in only about 10 per cent of stone formers in both sexes. These results showed that hypocitraturia itself was one of the serious risk factors of stone formation.

5) There were low statistical correlation between urinary citrate and urine volume, urinary magnesium, uric acid, phosphorus or oxalate. Urinary citrate was correlated with urinary calcium only in stone formers and was not correlated with urinary pH.

2. Citrate therapy with sodium-potassium-citrate (CG-120) was performed in 31 calcium stone formers. During the therapy urinary citrate excretion was significantly increased and the effect was sustained. Of 23 patients, who have received citrate therapy for at least 6 months, only two patients had recurrence of stones after treatment. Citrate therapy was considered to be useful for preventing the recurrence of calcium urolithiasis.

要旨: 1. クエン酸リアーゼを用いた酵素法による測定で正常健康人109例, 及びカルシウム結石患者231例の尿中クエン酸排泄量について検討し以下のような結果が得られた。

1) 健康人男子72例, および女子37例の尿中クエン酸排泄量は 383.9 ± 156.5 mg/day, および 452.6 ± 171.4 mg/dayであり, 女子の方が5%の危険率で有意に高値を示した。また, カルシウム結石群では男子 326.2 ± 203.6 mg/day, 女子 374.2 ± 219.7 mg/dayであり, 男子は5%の危険率で低値を示し, 女子は結

石再発群のみが有意な低値を示した。

2) 健康人の男女の排泄量の統計学的検討により、クエン酸排泄量の正常下限値を男子200mg/day, 女子250mg/day として低クエン酸尿症を定義したところ、結石群では男女とも約30%の低クエン酸尿症が認められた。

3) 過カルシウム尿症あるいは過尿酸尿症と低クエン酸尿症の合併は、いずれも結石群の10%前後に過ぎなかった。

4) 尿中クエン酸排泄量と尿量、尿中マグネシウム、尿酸、リンおよび尿酸排泄量の間には弱い正の相関を示す傾向が認められた。

2. カルシウム結石患者に対し、クエン酸剤を1日3gを経口投与し、尿中パラメーターの追跡検討を行ったところ尿 pH と尿中クエン酸排泄量の有意な上昇の持続が観察された。

また6ヵ月以上の投与症例での検討では結石再発防止効果が予想される結果が得られた。

尿路結石関連物質として最もよく知られているカルシウムは、尿中において約30~70%がクエン酸と結合し可溶性の錯塩を形成するといわれている¹⁾²⁾。したがって尿中クエン酸排泄量の減少は、カルシウム塩の結晶析出の機会を増加せしめる可能性が考えられる。尿路結石とクエン酸に関しては比較的古くより報告が散見されるが、カルシウムや尿酸など他の尿路結石関連物質にくらべればいささかその検討がおくれている感がある。最近になって欧米ではその検討が急速に進展しつつあり、すでにクエン酸剤が尿路結石、特にカルシウム結石の治療薬として用いられるに至っている^{3)~5)}。本邦においては辻⁶⁾の報告のはじめとし、松尾⁷⁾、平石ら⁸⁾および井口ら⁹⁾の報告などが散見されるものの、その尿中排泄量についても諸家により必ずしも意見の一致をみていない。今回著者は、既に報告したクエン酸リアーゼを用いた酵素法¹⁰⁾により、カルシウム結石患者の尿中クエン酸排泄量を測定し、他の尿路結石関連物質との相関をあわせ検討した。さらにカルシウム結石患者の再発予防としてクエン酸剤の投与を行いその臨床効果についても検討を行ったのでその結果について記載する。

対象および方法

尿路結石症例は1984年1月から1985年6月までに和歌山県立医科大学を訪れた外来および入院患者のうち、赤外線分光分析により結石成分がカルシウム含有と確認された症例および結石成分は確認されていないがレ線所見などによりカルシウム含有結石と推察されたる症例で、男子170例、女子61例が検討の対象となった。またこれらの結石患者群はさらに単発症例群、および多発あるいは再発症例群にわけて検討がなされた。

対照群である正常健康人は教室及び教室関連の

healthy control, 和歌山市立成人病センターで施行されている短期間コースの人間ドッグ症例、および尿路結石や腎疾患の既往を持たず、重篤な疾患や尿路感染を伴っていない患者を含め、男子72例、女子32例であった。採尿にあたっては添加物は加えず蓄尿終了後すみやかに-20度にて凍結保存がなされた。なお女子症例については可能な限り月経期およびその付近を避けて採尿がなされた。

測定方法は、尿 pH は pH メーター、クエン酸はクエンリアーゼを用いた酵素法、尿酸は高速液体クロマトグラフィー法、カルシウム及びマグネシウムは原子吸光法で測定された。

各排泄量の測定は対照群では1日のみの蓄尿による1回測定を原則とし、尿路結石群では何らの加療も施していない状態で測定し、かつ2回以上測定されたものでは、各測定値の平均値をその症例の排泄量とした。

また、クエン酸剤の臨床効果についての検討は当科において診断されたカルシウムを主成分とする結石患者31例（男子18例女子13例）が検討の対象となり、原則として1日3gのクエン酸剤（CG-120、日本ケミファ社；クエン酸、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウムが1：1：2のモル比で配合。総クエン酸として約70%を含有）が毎食後に分割投与され、投与前後の尿中の尿路結石関連物質の動態について検討がなされた。さらに6ヵ月以上連続投与が可能であった症例23例（男子13例女子10例）についてはその尿路結石再発防止効果についても検討がなされた。

各群間における排泄量の有意差検定はt検定を用いて検討がなされた。

結 果

1) クエン酸排泄量

24時間尿中クエン酸排泄量について、結石症例を単

Table 1 The urinary excretions of citrate in healthy controls and stone formers.

group	n	mean	SD	p
Male				
Healthy controls	72	383.9	156.5	—
Ca stone formers	170	326.2	203.6	0.05
Single	54	323.6	175.6	NS
Recurrent	116	326.6	215.4	NS
Female				
Healthy controls	37	452.6	171.4	—
Ca stone formers	61	374.2	219.7	NS
Single	23	430.2	224.9	NS
Recurrent	38	338.6	214.5	0.05

発群と再発群とにわけ、対照群と男女別に比較した結果を Table 1 に示した。

対照群のクエン酸排泄量は男子383.9±156.5mg/day、女子452.6±171.4mg/day となり、女子のほうが5%の危険率で有意に高い傾向が示された。

結石患者群は男子326.2±203.6mg/day、女子374.2±219.7mg/day で男女とも対照群より低値を示す傾向が認められ、男子の場合は単発群および再発群とにわたった検討ではともに有意ではないものの対照群に比して低値を示す傾向が認められた。他方、女子については、再発群のみが有意な低値を示し、結石群全体では対照群に比し有意差が認められないという結果が得られた。また単発群と再発群との間には有意な差は認められなかったが、女子症例においては再発群の排泄量が単発群より低値である傾向が示された。

2) カルシウム結石患者及び正常健康人におけるクエン酸排泄量の度数分布

クエン酸排泄量のカルシウム結石患者群及び対照群における度数分布を Fig. 1 に示した。男女ともその分布は結石群において左方へかたより、クエン酸排泄量の低いものが多いことが示された。特に女子では24時間排泄量が100mg 未満の症例が対照群では認められなかったのに対し、結石群では13%の頻度に認められた。

3) 低クエン酸尿症の定義の頻度

対照群の比率累積度数の5%を基準として、24時間尿中クエン酸排泄量の正常下限値を男子200mg、女子250mg とし、これに達しないものを低クエン酸尿症と定義したところ、Fig. 2 に示す検討結果が得られた。すなわち男子においてはカルシウム結石患者の26.5% (45例)が低クエン酸尿症に相当し、かつ単発群に比し再発群での頻度が若干高い傾向を示した。女子においてもこの傾向は概ね同様であり、結石群において

Fig. 1 Frequency distribution for urinary citrate excretion in controls and stone formers.

Fig. 2 Incidence of hypocitraturia in healthy controls and stone formers.

Table 2 Correlations between urinary citrate and several urinary chemistries (r).

	Controls			Stone formers			
	Total (n)	Male (n)	Female (n)	Total (n)	Male		Female
					Single (n)	Recurrent (n)	
Urine volume	0.152 (109)	0.298* (72)	0.217 (37)	0.125 (231)	0.301* (54)	0.083 (116)	0.491* (23)
pH	0.054 (91)	0.105 (70)	-0.094 (21)	0.177 (104)	-0.088 (24)	-0.048 (49)	0.709** (14)
Ca	0.066 (85)	0.148 (69)	-0.072 (16)	0.262*** (231)	0.074 (54)	0.350*** (116)	0.277 (23)
Mg	0.377*** (83)	0.379** (67)	0.531* (16)	0.271*** (225)	0.129 (51)	0.361*** (114)	0.443* (23)
iP	0.305** (82)	0.377*** (66)	0.106 (16)	0.231*** (231)	0.357* (54)	0.291** (116)	0.521* (23)
Uric acid	0.238* (73)	0.321* (57)	0.030 (16)	0.322*** (230)	0.427** (54)	0.363*** (116)	0.673*** (23)
Oxalate	0.280** (84)	0.338** (68)	0.034 (16)	0.170* (230)	0.344* (53)	0.248** (118)	0.432* (23)

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Fig. 3 Incidences of hypercalciuria and hypocitraturia in stone formers.

- 27.9% (17例) が低クエン酸尿症を示した。
- 4) クエン酸排泄量と他の関連物質との相関 (Table 2)
- a) クエン酸排泄量と尿 pH
- 女子単発群に有意な相関が認められたが全体としてはクエン酸と尿 pH の間には一定の傾向は認められなかった。
- b) クエン酸排泄量と尿量
- 対照群男子、結石群では男子単発群、女子単発群に正の相関を持つ傾向が認められたが、いずれも強い相関ではなかった。
- c) クエン酸排泄量と尿酸排泄量
- 女子の対照群および結石再発群を除きいずれも正の相関が認められた。このうち女子単発群では比較強い相関関係が認められた。
- d) クエン酸排泄量とマグネシウム排泄量
- 男子単発群と女子再発群を除き弱い正の相関が認められた。
- e) クエン酸排泄量とリン排泄量
- 女子の対照群と再発群を除き正の相関が認められた。
- f) クエン酸排泄量とカルシウム排泄量

男女ともに結石再発群において正の相関を示し、その結果結石群全体においても正の相関が示されたが、いずれも強い相関ではなかった。カルシウム排泄量との関係は、結石群においてさらに以下の 4 つのグループ、すなわち過カルシウム尿症のみを示すもの、低クエン酸尿症のみを示すもの、過カルシウム尿症と低クエン酸尿症の両方をしめすもの、両者とも排泄異常を示さないものにかけて検討された (Fig. 3)。男子においては122例 (71.7%) が小な

くともどちらかひとつの排泄異常を示し、このうち両者ともに排泄異常を示したものは21例 (12.4%) であった。

過カルシウム尿症を呈する98例中低クエン酸尿症をあわせ示すものは21例で過カルシウム尿症群の20%強であり、低クエン酸尿症を呈する45例のうち21例 (47%) が過カルシウム尿症を合併するという結果であった。他方、女子においては過カルシウム尿症を呈する頻度は男子のそれよりも低値であり、少なくともどちらかひとつの排泄異常を示すものは35例 (54.7%) であり、他方両者ともに排泄異常を示すものは僅かに4例で、これは全症例中の6.6%、過カルシウム尿症群での19%、及び低クエン酸尿症群では24%という結果であった。

g) クエン酸排泄量と尿酸排泄量

女子の対照群と再発群を除き正の相関を示す傾向が認められたがいずれも強いものではなかった。尿酸排泄量についてもカルシウムと同様に4群にかけて検討

Fig. 4 Incidences of hyperoxaluria and hypocitraturia in stone formers.

された (Fig. 4)。男子において過尿酸尿症を示したの
は70例 (41.2%) であり、96例 (56.5%) が少なくとも
どちらかひとつの排泄異常を示した。

両者を合併するものは19例 (11.2%) であり、これ
は過尿酸尿症の27%、低クエン酸尿症の42%に相当し
た。女子においては24例 (39.3%) とほぼ男子症例と
同時頻度に認められ、33例 (54.1%) が少なくともど
ちらかひとつの排泄異常を呈した。ともに排泄異常を
呈した。ともに排泄異常を示すものは8例 (13.1%)
で、これは過尿酸尿症群の33%、低クエン酸尿症群の
46%の頻度であった。

5) クエン酸療法

クエン酸剤投与前後の尿中パラメーターの検討結果
を Table 3 に示した。尿中クエン酸排泄量と尿 pH は
クエン酸投与とともに上昇を持続することが観察され
た。また、クエン酸剤に含有されるカリウムの影響と
思われる尿中カリウム排泄量の有意な増加が認められ

Table 3 Urinary chemistries during citrate therapy.

	Pre (n=31)	1M (28)	2 (23)	4 (16)	6 (17)	9 (11)	12 (9)
Urine volume (ml/day)	1471±583	1615±631	1648±673	1725±591	1582±601	1657±700	1821±1000
pH	6.08±0.44	6.60±0.81**	6.54±0.75*	6.70±0.56**	6.73±0.49**	6.72±0.45**	6.60±0.37**
Citric acid (mg/day)	269±190	484±292**	436±227**	445±225**	474±242**	416±202*	529±466
Calcium (mg/day)	210±112	187±84	175±93	185±120	164±91	174±77	227±169
Sodium (g/day)	4.2±1.6	5.0±2.2	5.0±2.5	4.4±1.8	5.3±2.0	5.1±1.5	5.4±2.4
Potassium (g/day)	1.4±0.6	2.1±1.0**	1.9±0.7**	1.9±1.0	2.0±0.8**	2.3±1.0**	1.9±0.8*

(Mean±SD, *P<0.05 **P<0.01 vs. pre-treatment values)

Fig. 5 Effects of citrate therapy on calcium stone recurrence.

た。尿中カルシウム排泄量は若干低下する傾向が示さ
れたが、これは有意なものではなかった。その他の尿
中パラメーターには有意な変化は認められなかった。
また、6 カ月以上の連続投与症例における再発防止効
果の検討結果を Fig. 5 に示した。最長追跡症例でも追
跡期間がいまだ 2 年に満たず充分な検討とはいえな
かったが、23 症例中結石の再発あるいは増大が認めら
れた症例はリン酸カルシウムが主成分であった 2 症例
に過ぎなかった。

考 察

尿路結石患者の尿中クエン酸排泄量の測定検討は、
1934 年 Boothby and Adams¹¹⁾の報告に始まり、Kissin
and Locks¹²⁾はカルシウム結石患者と健康人それぞれ
16 名について検討し、健康人では 627.6mg/day であ
ったのに対し結石群では 165.3mg/day という著明な差
が認められたと報告した。Scott ら¹³⁾は結石患者で健
康人に比し血中のクエン酸濃度が有意な差を認めない
にもかかわらず、尿中のクエン酸排泄量が明らかな低
値を示すこと、さらに多量のクエン酸を経口投与した
場合血中のクエン酸レベルは健康人と結石患者はとも

に同程度の上昇が認められるが、尿中排泄量では健康人が上昇をみるのに比して結石群は低レベルのままであることを確認し、この原因を消化管における吸収段階での差や、腎に至るまでの代謝や輸送段階での差ではなく、結石群における腎での何らかの代謝異常が存在する可能性を示唆した。本邦においても辻は結石患者において尿中クエン酸排泄量の低下した症例があることを記載している。

他方、Conway¹⁴⁾は尿路結石患者で尿中クエン酸排泄量が低下するのは腎からの排泄量が低下しているのではなく、結石に伴う感染の起因菌のため尿中において排泄されたクエン酸が分解消費をうけることが原因であり、結石症例でも尿感染のない症例では健康人と差が認められなかったと報告し、尿路結石症におけるクエン酸代謝異常に否定的な見解を示している。その後の諸家の検討により、尿感染の存在をその原因とすることは否定的となり、今日では詳細な原因は尚不明ではあるものの、尿路結石症患者では健康人に比しクエン酸排泄量が低値を示す傾向にあるという考え方が一般的である。著者の今回の検討でも結石群は男子では健康人に比して有意な低値を示し、また女子では再発群のみが有意な低値を示すという結果であった。

尿中クエン酸排泄量の正常範囲、特に正常下限値をどこに置くかということに関しては諸家によってさまざまな見解が示されている。

健康人の尿中クエン酸排泄量については一般に欧米の報告は本邦に比して高値を示すものが多く、Hodgkinson¹⁵⁾は男子 $556 \pm 199 \text{ mg/day}$ 、女子 $716 \pm 233 \text{ mg/day}$ 、Elliot and Ribeiro¹⁶⁾は男子 $528 \pm 283 \text{ mg/day}$ 、女子 $706 \pm 378 \text{ mg/day}$ 、Nicar¹⁷⁾は男女の区別なく $643 \pm 236 \text{ mg/day}$ としている。他方、本邦では松尾が $306 \pm 292 \text{ mg/day}$ 、平石らは男子 $447 \pm 252 \text{ mg/day}$ 、女子 $506 \pm 294 \text{ mg/day}$ と報告し、今回の著者の検討でも、男子 $384 \pm 157 \text{ mg/day}$ 、女子 $453 \pm 171 \text{ mg/day}$ と欧米の報告に比して低い傾向が認められた。

男女間の尿中クエン酸排泄量の差についてのもいまだ意見の一致をみておらず、これは Shorr¹⁸⁾及び井口¹⁹⁾が指摘しているように女性の性周期によって尿中クエン酸排泄量には無視できない変化があるものと思われる。これも女子の排泄量に影響を及ぼしている可能性が考えられる。著者も性周期とクエン酸排泄量について少数例の検討を行ったところ、月経期とその付近で極端な低値を示す症例が認められたことから、今回の検討では可能な限り月経期周辺を避けて採尿するこ

とにした。今回の検討では、女子は男子に比して5%の危険率で高値を示すという結果が示された。

年齢とクエン酸排泄量の関係については Scott¹⁾らは小児は成人に比し排泄量が少ないことを指摘しており、Schwille²⁰⁾、Hosking²¹⁾および、井口らは加齢とともにクエン酸排泄量が増加する傾向を示唆し、特に Hosking²¹⁾らは年齢とクエン酸排泄量との間には有意な相関関係があることを指摘している。他方 Nicar¹⁷⁾らは閉経前後の女性のクエン酸排泄量には有意な差が認められなかったとし、性周期の問題とともに、少なくとも女性においては年齢によるクエン酸排泄量の差は否定的であるという見解を示している。今回の著者の検討では対照群のほとんどが20~30代の年齢構成であったため、年齢とクエン酸排泄量についての統計学的検討はおこなえなかったが、とくに40~50代での尿中クエン酸排泄量が有意に高いという印象はもたなかった。

クエン酸排泄量の正常域の決定が非常に困難なことは、当然低クエン酸尿症の定義が容易にはなされ得ないことを物語る。これまでに報告されているクエン酸排泄量の正常下限値は Menon and Mahle²²⁾の男子 115 mg/day 、女子 198 mg/day 、Nicar¹⁷⁾の男女の区別なく 320 mg/day および Hodgkinson¹⁵⁾の男子 200 mg/day 、女子 400 mg/day などがあり、これらに依じて結石患者の低クエン酸尿症の頻度も15~75%の範囲でさまざまな報告されている。今回著者は統計学的処理により男子 200 mg/day 、女子 250 mg/day を正常下限値として低クエン酸尿症との定義をしたところ、カルシウム結石患者群では男子の26.5%に、そして女子の27.9%に低クエン酸尿症が認められる結果が得られた。

尿中クエン酸と他の尿路結石関連物質の間の相関については、Schwille²³⁾は、尿量、尿中カルシウム、尿酸および尿酸排泄量と尿中クエン酸排泄量との間に有意な正の相関が認められたと記載し、また Nicar¹⁷⁾らはカルシウム、マグネシウムおよび尿酸排泄量が有意な正の相関を示したと報告している。今回の著者の検討では、尿量、マグネシウム、リン、尿酸および尿酸排泄量とクエン酸排泄量の間には正の相関をもつ傾向が認められたが、その相関係数はいずれも大きなものではなく、強い相関関係は認められなかった。井口らは尿 pH と尿中クエン酸排泄量との間に有意な相関をみとめたと報告しているが、今回の検討では特に一定の傾向は認められなかった。

尿中カルシウムとクエン酸排泄量との関連についてはこれまでいくつかの報告が散見されるが、Welschman and McGeown²⁴⁾も、健康人、結石群、patient controlsのいずれについても正の相関が認められたと記載している。しかし今回の著者の検討では男女とも結石再発群のみに弱い正の相関が認められ、その結果として結石群全体にも有意差が認められたがその相関は強いものではなく、対照群においては有意な相関は認められなかった。

Nicarらはカルシウムやマグネシウムなどの2価の陽イオンは尿中においてクエン酸と結合することによりクエン酸の再吸収をおさえる可能性を指摘しているが、Vishwakarma and Miller²⁵⁾は逆にクエン酸が近位尿細管におけるカルシウムの再吸収を促進すると記載しており、この点に関しての詳細な説明は今後の検討が待たれるところである。

今回、著者はカルシウムおよび尿酸排泄量とクエン酸排泄量について、さらに検討を行ったところ、過カルシウム尿症と低クエン酸尿症の両者を合併するものは結石群男子で12.4%、同女子で6.6%であり、Butzの報告した27%に比して低い値であった。またクエン酸と尿酸との排泄量の検討においても、過尿酸尿症と低クエン酸尿症を合併する頻度は10%強と比較的少なかった。

このように尿路結石症における尿中inhibitorの欠如としての低クエン酸尿症はそれ単独でも尿路結石のひとつの重要なrisk factorとなりうる可能性が示唆されるとともに、他の尿路結石関連物質とともにルーチンに検討されなければならないものと思われた。

カルシウム結石患者の尿中クエン酸排泄量を増加させることが尿路結石の再発防止に有効かもしれないことは比較的古くから考慮されていたようであるが、実際にカルシウム結石患者に対しクエン酸剤を用いてその再発を防止しようという試みは1982年のButzの報告をもって嚆矢とするようであり、ついでPakらがクエン酸カリウムを用いた臨床検討を精力的におこなってきている。Butzは尿酸カルシウム結石患者に対しクエン酸、クエン酸ナトリウムおよびクエン酸カリウムの合剤を1日8.75～12.5g投与し尿中クエン酸の118%の増加とカルシウムの29.5%の減少がみとめられたと報告した。またPakらはクエン酸ナトリウムとクエン酸カリウムとの効果について比較検討し、尿中クエン酸の増加については両者間に差は認められなかったがクエン酸カリウムの投与の場合にのみ尿中カ

ルシウム排泄量の低下が観察されることを記載し、クエン酸カリウムが尿路結石患者により適したものであると報告している。今回の著者の検討ではButzと同じくクエン酸、クエン酸ナトリウムおよびクエン酸カリウムよりなる合剤を用いた。今回の検討を含め、いずれの報告でもクエン酸を塩の形を投与するために尿中クエン酸排泄量の増加に加えて尿のpHがアルカリ側に変動する傾向がみとめられ、このことはクエン酸がカルシウムと結合しやすくなる環境を提供する意味からは有意義と思われるが、他方クエン酸投与に対する反応にはかなりの個人差が認められることもあり、また過度の尿のアルカリ化はリン酸カルシウム塩の析出の危険性を増すことが考えられ、患者の選択ならび注意深い追跡検討が必要と思われる。

クエン酸剤の投与による尿中クエン酸の増加と尿の適度のアルカリ化は尿酸カルシウムの結晶形成を抑制することが期待され、実際の臨床的検討においても良好な結果が認められることから、低クエン酸尿症の患者に対するクエン酸療法は試みられるべき有用な治療法と思われる。

結 語

1. 健康人とカルシウム結石患者の尿中クエン酸排泄量について

クエン酸リアーゼを用いた酵素法による測定で正常健康人109例、及びカルシウム結石患者231例の尿中クエン酸排泄量について検討し以下のような結果が得られた。

a. 健康人男子72例、および女子37例の尿中クエン酸排泄量は $383.9 \pm 156.5 \text{ mg/day}$ 、および $452.6 \pm 171.4 \text{ mg/day}$ であり、女子の方が統計学上5%の危険率で有意に高値を示す傾向が認められた。

b. カルシウム結石群では男子 $326.2 \pm 203.6 \text{ mg/day}$ 、女子 $374.2 \pm 219.7 \text{ mg/day}$ であり、男子は5%の危険率で低値を示し、女子は統計学的には有意ではないが低値を示す傾向が示された。また、結石群を単発群と再発群にわけた検討では男子においては有意な変化は認められなかったが、女子においては再発群のみが健康人に対して有意な低値を示した。

2. 低クエン酸尿症について

a. 健康人の男女の排泄量の統計学的検討により、クエン酸排泄量の正常下限値を男子 200 mg/day 、女子 250 mg/day として低クエン酸尿症を定義したところ、結石群では男女とも30%近くの低クエン酸尿症が認められた。

b. 尿中カルシウム, および尿酸排泄量と尿中クエン酸排泄量の検討では, 過カルシウム尿症と低クエン酸尿症の合併および過尿酸尿症と低クエン酸尿症の合併は, いずれも結石群の10%前後に過ぎなかった。

以上の結果より, 低クエン酸尿症はそれ単独でもカルシウム結石形成の重要な risk factor となり得る可能性が示唆された。

3. 尿中クエン酸排泄量と他の関連物質との関連について

尿中クエン酸排泄量と尿量, 尿中マグネシウム, 尿酸, リンおよび尿酸排泄量の間には弱い正の相関を示す傾向が認められた。尿中カルシウム排泄量とクエン酸排泄量も結石群において同様に弱い正の相関傾向を示したが対照群においては相関は認めれず, 尿 pH とクエン酸排泄量の間には相関が認められなかった。

3. カルシウム結石患者に対するクエン酸療法について

カルシウム結石患者に対し, クエン酸剤を1日3gを経口投与し, 尿中パラメーターの追跡検討を行ったところ尿 pH と尿中クエン酸排泄量の有意な上昇の持続が観察された。

また長期投与症例においては結石再発防止効果が予想される結果が認められた。

稿を終えるに臨み, 御指導と御校閲を賜りました恩師大川順正教授に深甚の謝意を表します。また細部にわたり直接御指導, 御助力を頂きました戎野庄一講師をはじめ, 終始御協力を頂いた教室各位に深く感謝致します。

文 献

- Robertson, W.G.: Measurement of ionized calcium in biological fluids. Clin. Chim. Acta, 24, 149—157, 1969.
- Gordon, E.E. and Sheps, S.G.: Effect of acetazolamide on citrate excretion and formation of renal calculi. Report of case and study of five normal subjects. N. Engl. J. Med., 256, 1215—1219, 1957.
- Butz, M.: Oxalatsteinprophylaxe durch Alkali-Therapie. Urologe A, 21, 142—146, 1982.
- 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.
- 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.
- 辻 知躬: 尿路結石の研究, 第5報, 尿路結石とクエン酸代謝について。日泌尿会誌, 44, 40—46, 1953.
- 松尾光尾: 尿石症の成因に関する研究, 第III編, 尿石症における尿中 citrate 排泄の意義について。泌尿紀要, 12, 869—880, 1966.
- 平石攻治, 山下利幸, 白根由美子: 上部尿路結石症の臨床的意義。その3, 上部尿路結石症患者における Ca, P, Mg, 尿酸, クエン酸排泄量について。西日泌尿, 42, 383—390, 1980.
- 井口正典, 江左篤宣, 永井信夫, 高田昌彦, 片岡喜代徳, 加藤良成, 郡健二郎, 栗田 孝, 八竹 直: 尿路結石症の発生原因に関する検討(独6報)一食生活が尿中クエン酸排泄量に及ぼす影響について。日泌尿会誌, 76, 1429—1438, 1985.
- 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.
- Boothby, W.M. and Adams, M.: The occurrence of citric acid in urine and body fluids. Am. J. Physiol., 107, 471—479, 1934.
- Kissin, B. and Locks, M.O.: Urinary citrates in calcium urolithiasis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 46, 216—218, 1941.
- Scott, W.W., Huggins, C. and Selman, B.C.: Metabolism of citric acid in urolithiasis. J. Urol., 50, 202—209, 1943.
- Conway, N.S.: The urinary citrate excretion in patient with renal calculi. Brit. J. Urol., 21, 30—38, 1949.
- Hodgkinson, A.: Citric acid excretion in normal adults and in patients with renal calculus. Clin. Sci., 23, 203—212, 1962.
- Elliot, J.S. and Ribeiro, M.E.: The urinary excretion of citric, hippuric, an lactic acid in normal adults and in patients with calcium oxalate urinary calculus disease. Invest. Urol., 10, 102—106, 1972.
- Nicar, M.J., Skurla, C., Sakhaee, K. and Pak, C.Y.C.: Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. Urology, 21, 8—14, 1983.
- Shorr, E., Bernheim, A.R. and Tausky, H.: The relation of urinary citric acid excretion to the menstrual cycle and the steroidal reproductive hormones. Science, 95, 606—607, 1942.
- 井口正典, 片岡喜代徳, 郡健二郎, 八竹 直, 栗田孝: 尿路結石の発生原因に関する検討(第2報)一正常女性における性周期が尿中クエン酸および電解質排泄量に及ぼす影響について。日泌尿会

- 誌, 72, 856—864, 1981.
- 20) Schwille, P.O., Scholz, D., Schwille, K., Leutsch, R., Goldberg, I. and Sigel, A.: Citrate in urine and serum and associated variables in subgroups of urolithiasis. Results from an outpatient stone clinic. *Nephron*, 31, 194—202, 1982.
 - 21) Hosking, D.H., Wilson, J.W.L., Liedke, R.R., Smith, L.H. and Wilson, D.M.: Urinary citrate excretion in normals and patients with idiopathic calcium urolithiasis. in *Urolithiasis and Related Clinical Research*, Schwille, P.O., Smith, L.H. Robertson, W.G. and Vahlensieck, W., p. 367, Plenum Press, New York and London, 1985.
 - 22) Menon, M. and Mahle, C.J.: Urinary citrate excretion in patients with renal calculi. *J. Urol.*, 129, 1158—1160, 1983.
 - 23) Schwille, P.O., Scholz, D., Paulus, M., Engelhardt, W. and Sigel, A.: Citrate in daily and fasting urine. Results of controls, patients with recurrent idiopathic calcium urolithiasis, and primary hyperparathyroidism. *Invest. Urol.*, 16, 457—464, 1979.
 - 24) Welshman, S.G. and McGeown, M.G.: Urinary citrate excretion in stone formers and normal controls. *Brit. J. Urol.*, 48, 7—11, 1976.
 - 25) Vishwakarma, P. and Miller, T.: Renal tubular transport of citrate: Relations with calcium. *Am. J. Physiol.*, 205, 281—285, 1963.
- (1987年12月3日受理, 特別掲載)
-