総説

尿路結石症の成因

名古屋市立大学医学部泌尿器科

郡 健 二 郎

PATHOGENESIS OF UROLITHIASIS

Kenjiro Kohri

Department of Urology Medical School, Nagoya City University

尿路結石の成因に関する総説は多い^{1)~4)}。本論文はそれらの内容を大きく越えたものでないが、次の2点については強調しておきたい。

(1) 尿路結石の成因は多岐にわたっていることである。成因の研究が再発予防や根本治療につながるものと確信しているが、1つの成因だけを究明しても予防法は確立されない。「尿路結石は1つの疾患ではなく、ある全身疾患の1症状である」⁵⁾という言葉をお忘れず、患者の診断、治療に当たりたい。

例えば、尿路結石の成因として欧米化した食事内容があることはよく知られ食事指導もされているが、別の拙論⁶⁾で記しているように、尿路結石は動脈硬化症、痛風、骨粗鬆症などの成人病の病態と類似点が多く、成人病の1疾患あるいはCa代謝異常の1症状として捉えることが大切である。尿路結石の成因を考えず、繰り返しESWL治療を続けることは、尿路結石の外科的治療を完璧におこなえたとしてもそれは一時的で、その一方で新たな成人病が進行している可能性すらあるのである⁷⁾。

(2) 従来までの尿路結石の成因の究明は尿路結石の晶質(無機物質)側からのアプローチが多く、それに関してはほぼ解明されているといっても過言ではない。しかし試験管内で、晶質だけを過飽和状態にしても、大きく成長した結晶の凝集塊はできても結石形成にまでは至らないことから、尿路結石形成にはマトリックス(有機成分)の存在が重要であることが分かる。

これからの尿路結石の研究の方向はマトリックスの成分の究明と、それが腎組織内で晶質といかに結合するかについて解明することが大切と考える。現在までマトリックスの研究が進んでいなかった理由は、結石内のマトリックス含有量が少ないことや⁸⁾、結石内で

有機成分が変成するために抽出が困難であったためと思われる。私達は最近これらの問題点を分子生物学的手法を用い解決し、マトリックスに関する新しい知見を得ている。それらについては、別の拙論にまとめる機会を与えられたので⁹⁾、今回はそれ以外の、尿路結石の成因全般について記したい。

図1 尿路結石の成因

多岐にわたる尿路結石の成因を便宜上図1のように4群に大別した。同心円の内側が尿路結石形成により重要と思われる因子である。紙面の都合から、これらの因子の内、結石形成に重要な因子と最近注目されている因子について、主にCa含有結石について記す。

I. 尿中物質の排泄異常

a. カルシウム(Ca)代謝異常

上部尿路結石の約80%はCa含有結石であることから⁹⁾、Ca代謝異常による尿路結石の形成は重要であ

る。その形成機序は詳しく分かっている反面、最近では新しい知見が少ない。従って本論文では、前述にあげた総説の他に若干の論文を引用するにとどめ^{10)~12)}、Ca代謝異常による尿路結石形成について2、3の私見を述べる。

1つは、特発性高(過)Ca尿症の病態についての疑問である。Pakら¹³⁾が提唱した3種類の分類(腸管Ca吸収型、腎Ca漏出型、骨吸収型)、さらにそれを発展させた6型の分類は高Ca尿症を理解する上に分かり易いが、骨吸収型(原発性上皮小体機能亢進症に相当する)以外の亜型についてはその真の病態が明らかでなく、その存在すら確認されたものではない¹⁴⁾。私自身の博士論文やその後の関連した仕事も¹⁵⁾これらの仕事に関したものであるので多くは語れないが、この分類が定説化していることに疑問を持つとともに、真の病態解明の必要性を感じている。

2つ目の私見は、高Ca尿症に対する治療法の考え方である。諸外国のCa摂取量は、乳製品などが異常に多いことから1日1g以上であり、それを是正することは尿路結石の再発予防面から大切である¹⁶⁾¹⁷⁾。一方我が国のCa摂取量は1日約550mgにすぎず^{18)~21)}、高Ca尿{1日尿Ca排泄量300mg(男性)、250mg(女性)以上}¹³⁾¹⁵⁾をCa摂取制限で治療することは、骨粗鬆症等の発病は勿論²²⁾²³⁾、腸管内での尿酸とCaとの結合量の低下による尿酸吸収量の増加、さらに高尿酸尿症の一因となるので、個々の患者の食生活を調べた上で、食事指導することが重要である^{18)~21)24)~28)}。

B. 高尿酸尿症

尿中の尿酸濃度はCaに比べ約10~20分の1である(20~40mg/日)²⁹⁾³⁰⁾。このことは、尿中の尿酸のある一定量の増加は、Caに比べ10倍以上も尿酸Ca結晶の形成に影響を及ぼすことを示している。

尿路結石における高尿酸尿症の頻度は1~50%と報告者により幅が広い^{31)~35)}。この理由は測定技術の違いによるもので、最近では酵素法や液体クロマトグラフィ法等により測定は簡易となり精度も高まっているが³⁵⁾³⁶⁾、まだ研究室段階である。尿酸はCaよりも結石形成に強い影響を持つのでその測定は重要で、健康保険適用となり一般に広く検査できるようになることが強く望まれる。

高尿酸尿症の原因は原発性、腸管型、食事性の3つに大別できる。

原発性高尿酸尿症は常染色体劣性遺伝形式をとる酵素欠損異常疾患である³⁷⁾。本症には2つのタイプがあ

るがどちらも非常に稀な疾患であり、且つ体内の尿酸生成経路は詳しく解明されているので、本論文では省略し詳細は他論文を参照されたい³⁸⁾。

腸管型高尿酸尿症の病態は、クローン氏病などの腸管疾患や、腸管切除や腸バイパスの手術後には吸収不良となり、腸内の胆汁酸や脂肪酸が増加しCaやMgなどの2価の陽イオンと結合し、結合されない尿酸が糖分やアミノ酸と共に過剰に吸収されるためである³²⁾³⁴⁾³⁹⁾。これらの治療には尿酸と脂肪の摂取制限、Ca製剤の内服、多量の飲水が有用である³⁷⁾³⁹⁾。

食事性高尿酸尿症は臨床的に最も頻度が高い³²⁾。尿中尿酸の約85%は肝臓で生成される内因性尿酸である。残りは外因性(主に食事性)であるが尿酸を豊富に含む食品(100g当り70mg含むホーレン草の他に、ココア、チョコレート、ピーナッツ、オクラ等)を多量に摂取すると1日尿中尿酸排泄量は20~30mgぐらゐは容易に増加する³³⁾。内因性尿酸の約40%はアスコルビン酸から生成されるので、ビタミンCを1日500mg以上を長期内服しても高尿酸尿症になる。他に尿酸排泄量を増やす物質として、キシリトール、グリセロール、ビタミンDの乳剤、メトキシフルレンがあり、長期使用には注意が必要である³⁴⁾³⁸⁾。

以上の他に原因が明らかでない高尿酸尿症として「代謝性高尿酸尿症」という概念がある¹²⁾。この病態は分かっていないが、高尿酸血症、高尿酸尿症、尿中グリコレイト排泄量の増加がみられるときは、原発性高尿酸尿症の治療に用いられるピリドキシンを投与し、尿酸の前駆物質のグリオキシレイトをグリシンへ変換すると、結石再発予防に役立つ¹⁰⁾³⁸⁾。

C. 低クエン酸尿症

再発性尿路結石の約30~50%に見られる^{40)~42)}。クエン酸はCaとキレート作用があり尿中Ca結晶の形成を抑制する。生殖期間の尿路結石の発生頻度が男性に多い理由の1つとして、女性の尿中クエン酸濃度が平均40mg/日に対し約30mg/日と低いことがある²⁾⁴⁰⁾。逆に女性で尿路結石になる人の中に低クエン酸尿症が主要な成因であることがあり、その理由を調べることが大切となる⁴³⁾。

低クエン酸尿症の主な原因は代謝性アシドーシスで、他に尿路感染症がある^{44)~46)}。アシドーシスになると腎遠位尿管細胞の刷子縁膜が脂厚し、クエン酸の再吸収が増加し、クエン酸の尿中排泄量が低下する⁴⁷⁾。アシドーシスの原因としては腎尿細管性アシドーシス、慢性下痢(腸内アルカリ流出による代謝性アシドー

シスのため)、サイアザイド剤内服(低K血症と細胞内アシドーシスのため)、過度の運動(乳酸蓄積のため)、過度のNa摂取、過度の動物性蛋白摂取がある²⁾¹⁰⁾⁴¹⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾。

D. 低マグネシウム(Mg)尿症

MgはCa同様2価の陽イオンを持ち、Caとの競合作用がある。蓚酸とはイオン結合をして沈殿しないことから、蓚酸Ca及び磷酸Caの結晶形成の核形成、成長、凝集のすべての過程で抑制作用がある⁴⁹⁾⁵⁰⁾。Mgの抑制作用は古く1938年に報告され、それ以後ラットを用いたMg投与による結石形成の抑制実験や、尿路結石症患者のMg摂取量は正常人の1日300~400mgに対しその半分以下でかつ尿中排泄量も少ないとの報告がある^{51)~56)}。しかし、その抑制作用はけっして強いものではない。

E. 高尿酸尿症

高尿酸尿症は尿酸結石形成の重要な因子であるが、Ca含有結石の形成にも関与している⁵⁷⁾。痛風患者では尿酸結石を合併する頻度は高いが、我が国ではCa含有結石を伴う頻度も高く、尿酸が尿路結石形成に係わっていることが分かる^{58)~62)}。

尿中尿酸排泄量の正常上限の設定は600~800mg/日と報告者により異なる^{61)~64)}。この理由の1つは結石形成における尿酸の重要度の認識の違いによる設定条件の違いにある。また尿酸の測定方法により同じ検体でも50~150mg/日の差があることも一因で、各施設で各々の正常値を持つことが大切である。

尿酸がCa含有結石の形成を促進する機序は、1)尿酸ナトリウム塩は蓚酸Ca結晶を過飽和の状態にし不均一核形成(heterogeneous nucleation)に働くこと、2)尿酸は高分子物質と結合しマトリックスを形成するため、3)尿酸と蓚酸が結晶表面の格子定数が類似していること(epitaxy)、などが考えられている^{57)~59)}。

尿酸はプリン体の最終産物で、プリン体を多く含む動物性蛋白質の摂取過多が高尿酸尿症の最大の原因である⁶²⁾⁶³⁾。尿酸はpH5.5以下の酸性尿では溶解度が極度に低下する。尿酸排泄量が多い結石患者の尿pHは動物性蛋白質摂取が多いことなどから代謝性アシドーシスになり、平均5.5以下と低く、このことが結石形成をさらに増長している^{61)~64)}。

治療にはプリン体の摂取の制限とアロプリノール製剤による高尿酸尿症の是正⁶⁴⁾。クエン酸製剤による尿のアルカリ化が大切である⁶⁵⁾。高尿酸血症や痛風の治療に整形外科や内科でユリノーム®が用いられること

がある。この薬剤は尿酸を腎から排泄し血清尿酸値を低下させるので尿酸結石の原因になり易く、使用に際しては細心の注意が必要である。

F. 微量元素

微量元素(鉄、銅、亜鉛、水銀など)についての報告は多い^{66)~68)}。それらを総合するとその作用に定説はなく、たとえ作用があったとしてもわずかであろうと思われる。

その中で作用が明らかなのは前記のMgと後記のカドミウム、それとアルミニウム(Al)である。MgとAlは蓚酸イオンとは可溶性のイオン結合をし、また後記の結晶形成過程の3つのいずれにも作用して、結石形成を抑制する。

G. 高分子物質、酸性ムコ多糖類

これらの物質は無機物質と結合して尿路結石のマトリックスの成分となっていると考えられる。これらの物質の研究は尿路結石の形成機序を解明する上において、これから最も重要になるであろうことは冒頭に述べた。現在では組成も充分に分かっておらず、その作用も結石形成の抑制と促進の相反する説がある^{69)~71)}。最近の私達の新しい知見と考え方を別の拙論⁴⁾で参照して頂きたい。

II. 環境の異常

A. 飲水不足、気温

飲水が尿路結石の予防や治療に最も有用なことは一般の人でもよく知っているが、これは紀元前3世紀にヒポクラテスがすでに唱えていることである⁷²⁾。1日1リットル以下の尿量の人は尿路結石の頻度が高く、飲水により結晶形成の過飽和の域値を下げることは物理化学的に明らかである。高温度の環境下での労働者など慢性の脱水症をきたす人達は尿路結石の頻度が高い⁷³⁾。

しかし、マラソン選手の尿中のCa結晶は大きく数も多いが、結晶形成は白人と黒人の間に差がありまた一過性の変化であることから、脱水が必ずしも尿路結石に結び付くとは言い難い。⁷⁴⁾⁷⁵⁾ また再発結石患者に多量の飲水の指導だけでは再発率を予防できなかったとの報告もある。その理由として尿中の結石形成の促進物質と共に抑制物質も濃度が低下するためと考えられている²⁾¹⁰⁾⁷⁶⁾。

好ましい飲料水の内容は、尿路結石形成の立場だけから言うと、Ca、Na、蓚酸が少なくMgが多い水質である。Naは腎尿管における移送がCaと同じであるので、Caの尿中排泄を増加させる⁷⁷⁾。これは動物実験

でもみられるが、高 Ca 尿症の尿路結石症では対照群に比べ、よりその作用が増強される⁷⁸⁾。高 Ca 尿症の原因の 1 つに Na の摂取過多があるほどである⁷⁸⁾。また Na 過多は低クエン酸尿症をきたし、特に高蛋白食でその傾向が高い⁷⁹⁾。他の疾患の予防を含め Na の摂取は制限すべきで 1 日 160mEq 以下が良い⁷⁹⁾。

著者らは、Mg/Ca 比が高い水道水の地域は低い地域に比べ、Ca 含有結石の発生頻度が低いことを見出し、長期にわたる水質の重要性を示した⁵⁴⁾。この水質の違いは地質の違いにあり、発生頻度が高い近畿、東海、中国地方は主に Ca 含有量が多い花崗岩地域で、低い関東、東北地方では Mg 含有量が多い堆積岩または玄武岩地域である。しかし Mg/Ca 比が高い地域では磷酸マグネシウムアンモニウム結石の頻度が高い傾向にあり⁸⁰⁾。何事でも言えることであるが、良いからと言って過ぎたることは好ましいことではない。

アルコールについて尿路結石との関係の報告は少ないが、アルコールは高尿酸尿症、高磷酸尿症、高 Ca 尿症の原因になることから危険因子と考えられる。また再発性尿路結石は対照者に比べ明らかにアルコール摂取量が多いことが報告されている^{81)~83)}。

清涼飲料水についてのデータも少ないが、磷酸塩を含むものは骨吸収をきたしやすく、また多くの清涼飲料水は pH が 2~4 と非常に低いので、長期にわたる飲水は好ましくないと思われる。

B. 偏食

これまで記してきた事柄は理想とする食事内容でもある。即ち、蓚酸、Na、動物性蛋白質、アルコールの過剰摂取を制限し、過度の Ca 摂取を慎み、Mg と水分を摂ることである。これらは重要であるが補記するに留め、その他の脂肪、糖質、繊維について記す。

B-1. 動物性蛋白質

動物性蛋白質が尿路結石形成を促進しているという論文は多い^{17)~20)27)}。オーストラリアやヨーロッパでは肉食主義者の尿路結石の頻度は少ない¹⁷⁾³³⁾。また「stone wave」といって、欧米では第 1 次大戦後、我が国では第 2 次大戦後、尿路結石の発生頻度が急増しているが、その主な理由はいわゆる洋風の食事にあると考えられている^{18)~20)85)}。古くはフランス革命後国民の食生活の改善と共に尿路結石が増加したという記載もみられる⁸⁶⁾。

動物性蛋白質が結石形成を促進する機序は、動物性蛋白質は硫酸を含むアミノ酸（メチオニン、システニン）を多く含み、摂取により代謝性アシドーシスとな

り、尿中の滴定酸が増加し、尿中 pH を下げ、そのため尿中クエン酸排泄量は低下し、Ca、磷酸、蓚酸、尿酸の排泄量は増加するためである。動物性蛋白質の関与を支持する事実として、尿中硫酸イオン排泄量と Ca 排泄量とが正の相関があることや、尿中尿素窒素排泄量と Ca、蓚酸及び蛋白質の摂取量が各々正の相関がある^{86)~89)}。

一方、動物性蛋白質の影響に疑問視する意見もある。例えば、家族や職場で同じ食事をしていても必ずしも全員が尿路結石にならないことや、硫酸イオンの尿中排泄量は尿路結石で高くないこと、尿中アミノ酸排泄量、特に硫酸含有アミノ酸排泄量は尿路結石で正常であること、さらに尿中蓚酸排泄量は動物性蛋白質よりも植物性蛋白質により増加する事実からである。

B-2. 脂肪

脂肪については、動物性蛋白質に比べ研究は進んでいないが、最近のいくつかの報告から尿路結石の形成に関与していると思われる。脂肪自体は蓚酸や Ca の代謝には直接作用はないが、腸管内で脂肪が過剰になると Ca と結合し、蓚酸は非結合の状態が多くなり、吸収が高まり過蓚酸尿症を引き起こす⁹⁰⁾。また磷脂質は磷酸 Ca の核形成を促進するとの報告や⁹⁰⁾、Ca 含有結石のマトリックス成分に脂肪が見られたとの報告もある⁹¹⁾。魚の脂肪中に含まれるエイコサペンタン酸はプロスタグランジン産生に関与して尿中の蓚酸及び Ca の排泄量を低下させ尿路結石形成を抑制する⁹²⁾。エスキモー人に尿路結石や動脈硬化症が少ない理由は魚の摂取量が多いためと推定されている。

私達は尿路結石と動脈硬化症の発生機序は疫学的、生化学的、分子生物学的のいずれの観点からみても類似していることに着目しており、これらの研究結果に興味をもっている⁴⁾。尿路結石の血中コレステロール値の平均値は異常であったとの最近の報告も注目される。

B-3. 糖質

糖質の尿路結石への詳しい関与は分かっていない。しかし、尿路結石の頻度が高い先進国の砂糖使用が多いことや⁹⁴⁾、糖負荷により腎遠位尿管での Ca 再吸収が抑制され尿中 Ca 排泄量が増加すること、またこの現象は再発性尿路結石で大きいことが分かっている。さらに最近では糖質は Ca の腸管吸収を増加するとの報告があるが、その機序は分かっていない^{95)~99)}。

B-4. 繊維質

繊維質は腸管で Ca と結合し、Ca の吸収を抑制する

ことが報告されている¹⁰⁰⁾。私達の追試では同様の結果に得られなかったが、繊維の種類や人間と動物の違いによるものかもしれない⁸⁴⁾。尿路結石の発生頻度と繊維質の摂取量が負の相関があることや、尿路結石は対照者に比べ繊維摂取量が少ないとの報告がある¹⁰¹⁾¹⁰²⁾。しかし、これらは過度のCaを摂取する欧米での報告であり、繊維質は高Ca尿症の治療には有用だが、過度の摂取は高尿酸血症やCa欠乏症状をおこす危険性があるので注意して用いるべきである。

食事療法をするにあたっては次の点に注意をしたい。繊維質のほかに高Ca尿症におけるCa制限など、たとえ尿路結石の予防にとって良いことであっても、長期にわたるときは逆に他の疾患(骨粗鬆症など)を生じる危険がある。また結石の再発予防は長期にわたるので、無理のない内容にすることである。私達はこれらの点を踏まえかつ患者個々の栄養調査後に食事指導をし、結石再発率を約1/10に減少している²⁴⁾²⁵⁾。

C. 男女差, 年齢

我が国における上部尿路結石の男女差は、第2次大戦前は6:1であったが、戦後その差は縮まり、1970年以降は2.5~2.3:1で以後一定である⁹⁾¹⁰³⁾。この数字は諸外国の2~4:1とほぼ同様である⁷²⁾¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾。

尿路結石の頻度の男女差は20~50歳ではさらにその差は大きく、小児及び60歳以降の老人では男女差はない¹⁰³⁾。また興味あることは、20~50歳の女性の結石成分は、男性に比べ燐酸Caの比率が著しく高く、小児及び老人では燐酸Caの頻度に性差がないことである¹⁰³⁾。これはプロゲステロンがアルカローシスへの作用を持つことが1因であるが、今後究明すべき課題である。

D. 気温

高温では尿は濃縮されpHは低下し、さらに紫外線によるビタミンD活性が増強し、腸Ca吸収が増えるために尿路結石は多いと考えられる¹⁰⁶⁾¹⁰⁷⁾。これを支持する報告として、英国の兵士が高温の海外勤務になると尿路結石の頻度が高くなるという調査結果がある¹⁰⁵⁾。また欧米、オーストラリア、日本では、尿路結石の頻度は夏に明らかに高い。他に「飲水の項」で記した事実もある。

一方、相反する事実としてアフリカや中南米の高温地域でも尿路結石の頻度は低いし、それらの住民の血清ビタミンD値は正常である。さらに欧米や我が国の尿路結石症のビタミンD値は対照群と差異がなく、九州や沖縄の結石頻度は全国平均より低い。これらのこ

とから高温も重要な原因の1つにすぎないことが分かる²⁾¹⁰⁾²⁶⁾。

E. ストレス, 喫煙

尿路結石の職業は知的労働者や運動手やパイロットに多く¹⁰⁸⁾、発生頻度は先進国に多くかつ漸増していることからストレスが尿路結石に関与していると推察される。一方、ラットを不動にしてストレスをかけると尿中の燐酸Caや燐酸Ca結晶の飽和度は予想に反し低下したという結果もあり、ストレスの影響についてはまだ分かっていない¹⁰⁹⁾。

カドミウムは尿路結石形成を促進させる。喫煙により血中カドミウムが増加することから、喫煙と尿路結石との関係も論じられている⁶⁶⁾⁶⁷⁾¹¹⁰⁾。

F. 遺伝

尿路結石症患者の両親、兄弟に尿路結石の既往ある頻度は対照群に比べ高いことから、遺伝的要因が考えられる²⁾¹¹¹⁾。私達の調査でも同様の結果を得ており、尿路結石の中でも再発性患者は単発性患者に比べ頻度が高いことや、配偶者の結石頻度は対照群と差がないことから、食事などの環境因子よりも遺伝因子は強い影響があるとさえ思われる。また400組余りの成人双生児を対象とした調査では、1卵生双生児の二人とも尿路結石になる、またはならない確率は、2卵生双生児に比べ強く¹¹²⁾。この確率は環境要因よりも遺伝要因が高いとされる糖尿病の約1/3で、尿路結石の形成にも遺伝的要因があることが判る。

尿路結石の家族発生はシスチン結石など極一部を除きほとんど考えられていなかったが興味ある今後の課題である。尿路結石の形成に遺伝的要因が生じる機序として、別の拙論で述べているように、結石マトリックス蛋白の腎臓内での発現形式にあると思われる。

III. 腎, 尿路の異常

尿路結石の形成要因に腎、尿路の異常、特に形態の異常がある。これに関しては今まで注意が払われず研究報告も少ない。私は再発性の尿路結石症では腎、尿路の形態異常が重要な要因であると考えている。

形態異常による結石形成には、腎尿細管と尿路の2つに分けると考えやすい。

A. 腎尿細管の異常

腎尿細管の形態異常による尿路結石は少ないが、その代表格として海綿腎がある。この疾患は錐体部の集合管が拡張し尿停滞と電解質(H⁺, Ca⁺⁺など)の吸収排泄障害により、尿酸性化障害と高Ca尿症や低クエン酸尿症、さらに尿路感染症を引き起こし、無数の燐

酸 Ca の小結石を形成する¹¹³⁾。

尿路結石の核は遠位腎尿細管で形成されるが、尿が腎尿細管内を流れる時間（約 5 分間）が病的な原因から延長するとは考えにくく、尿路結石の多くは腎尿細管の形態異常が原因でないと思われる。

腎尿細管の機能の異常の代表格には腎尿細管性アンダーシス type I（遠位尿細管型）がある¹¹⁴⁾。これについてはすでに詳細な論文が多いので省略するが、前記の海綿腎に似た病態と臨床像を呈する。

なお、良く知られているが臨床上大切なこととして、尿 pH が酸性側に傾けば形成されやすい結石成分はシスチンと尿酸で、アルカリ側では磷酸カルシウムと磷酸マグネシウムアンモニウムである。尿酸カルシウムは一般的には尿 pH と無関係といわれているが pH4.5~5.5 で結晶形成がおこりやすい。磷酸 Ca と尿酸 Ca の違いは主として、形成されたときの尿 pH の違いであると言える^{115)~119)}。

B. 尿路の異常

尿路の異常は先天性と後天性、尿路拡張と機能障害に分類できる。これらの実例は日常の臨床の場で常に遭遇しているので列挙するに暇がないが、結石の発生頻度が少ない小児では尿路奇形が遺伝性代謝異常と共に重要な因子である^{120)~123)}。また症例が増えていく尿路変向術後の結石形成は今後の課題である¹²⁴⁾。

本論文で取り上げたいことは、一見正常の形態や機能と思われる腎、尿路の中にも、形態の違いから、結石発生の頻度に差があることである。単発の腎結石の部位別頻度が約 70% が下腎杯であることや、ESWL 後の排石日数や完全排石率が下腎杯で最も悪いことは¹²⁵⁾、腎、尿路の形態と尿路結石形成の関係を示す典型と言える。従って ESWL 後の排石に指導している逆立ちや背中叩きは尿路結石の再発予防にとっても簡単で有用な方法であろう。

これらを確かめる目的で、一側のみ再発を繰り返し、IVP で形態や機能が正常と思われる腎結石患者において、結石再発尿足側と正常尿路側の腎、尿路の形態と尿流動態を比較した。結石再発尿路側では腎杯や腎盂が広くて長く、腎杯の数が多いことが判り、尿流が蛇行し停滞するため結石を形成しやすいと推察された¹²⁶⁾。さらにチップトランスジューサーを用いた腎臓から膀胱までの内圧測定では、正常尿路側の波形は一相性で一定のリズムで見られるが、結石再発尿路側の波形は 2 相性など多様な形をし、間隔も不整でかつ長いことが判った。これは初発結石による結果かもしれ

ないが再発をする原因になると思われる。結石再発側の逆立ちと背中叩きが大切になる¹²⁷⁾。

IV. 尿路結石の形成過程の異常

「この項」は具体的な結石形成要因を示すものではないが、尿路結石の形成過程を説明することを主眼とし、今まで述べてきた結石形成要因と別の拙稿で述べる有機物質（マトリックス成分）とが結石のどの形成過程でいかなる関与をしているかを述べる。

結石よ形成過程は、結晶の核が形成され（nucleation）、次いで成長（growth）し、さらに凝集（aggregation）し、それらが結石化または固化（concretion）する。最初の 3 つの過程は試験管内や尿沈渣で観察でき、晶質化物質が少ない単純な溶液中ではそれらが形成される理論式すら確立されている。

しかし結石化についてはほとんど判っておらず、これは結石以外の結晶物においても同様である。

in vitro で結晶が形成される機序は 2 つに大別される。1 つは、シスチンなど単一成分の時、飽和（saturation）になると結晶は形成され、その飽和状態の濃度を溶解度（solubility）という。一方、尿酸 Ca など 2 種以上の成分の時は、各々の物質の濃度の積で溶解度は規定され、飽和状態の積を溶解度積（solubility product）という。

尿では結石成分以外に多くの無機物質や有機物質が存在し、それらのイオン相互作用により、溶解度積を越えても結石成分は解けている。結晶の核形成がみられる時の成分の積を formation product という。尿中の尿酸 Ca の formation product は solubility product の数倍に達することもある。

尿で結石成分がどの程度の過飽和状態にあるかを示す指標を activity product という。

従って、結晶過程の面から見て、結晶形成が起こりやすい尿の状態とは、formation product の低下（主に結晶核形成の抑制物質の減少）と activity product の上昇（高 Ca 尿症、高尿酸尿症など）の時と考えられている。

以上の結晶形成理論を用い、尿が持つ尿酸 Ca 結晶の形成能を調べる方法を考案キット化し、薬物療法や食事療法による再発予防効果を患者自身が簡易に調べる方法を開発し再発予防に効果をあげている¹²⁸⁾。

V. 最後に

尿路結石の成因を 4 群に分類し、Ca 含有結石を中心に解説した。最も重要な成因である Ca 代謝異常にていては、すでに多くの総説や報告があることや、最近

の新しい知見に乏しいことなどから、紙面の都合もあり省略した。またマトリックス（有機物質）はまだ殆ど研究されていない分野だが、これからの研究の中心になると思われる。私達の最近の研究内容を別の拙論で詳述しているので、同時に参照して頂きたい。

文 献

- 1) 大川 順正：尿路結石症。日泌尿会誌，80：311—320，1989.
- 2) Pak, C.Y.C.: Etiology and treatment of urolithiasis. *Am. J. Kidney Dis.*, 18: 624—637, 1991.
- 3) Ryall, R.L.: The scientific basis calcium oxalate urolithiasis. Predilection and precipitation, promotion and proscriptioin. *World. J. Urol.*, 11: 59—65, 1993.
- 4) 郡健二郎，井口正典，栗田 孝：尿路結石の成因の最近の考え方。日本医事新報，3528：30—34，1992.
- 5) Joly, J.S.: Stones and calculous disease of urinary organs, Mosby, St. Louis, Missouri, cited by Renal tract stone: Metabolic basis and clinical practice. Churchill Livingstone, New York, 1990.
- 6) 郡健二郎：有機物質（マトリックス）からみた尿路結石形成機序の新しい展開。臨泌，47：997—1000，1993.
- 7) Kohri, K., Ishikawa, Y., Kodama, M., Katayama, Y., Iguchi, M., Yachiku, S. and Kurita, T.: Comparison of imaging methods for localizatin of parathyroid tumors. *Am. J. Surg.*, 164: 140—145, 1992.
- 8) Roberts, S.D. and Resnick, M.I.: Glycosaminoglycans content of stone matrix. *J. Urol.*, 135: 1078, 1986.
- 9) Yoshida, O. and Okada, Y.: Epidemiology of urolithiasis in Japan: A chronological and geographical study. *Urol. Int.*, 45: 104—111, 1990.
- 10) Coe, F.L., Parks, J.H. and Asplin, J.R.: The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N. Engl. J. Med.*, 327: 1141—1152, 1992.
- 11) Grases, F. and Costa-bauza, A.: Study of growth factors affecting calcium oxalate crystalline aggregation. *Br. J. Urol.*, 66: 240—244, 1990.
- 12) Menon, M. and Koul, H.: Calcium oxalate nephrolithiasis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 74: 703—707, 1992.
- 13) Pak, C.Y.C., Ohata, M., Lawrence, E.C. and Snyder, W.: The hypercalciuria. *J. Clin. Invest.*, 54: 387—400, 1974.
- 14) Buck, A.C.: Hypercalciuria in idiopathic calcium oxalate urolithiasis. in *Renal Tract Stone: Metabolic Basis and Clinical Practice*, p. 239—251, Churchill, Livingstone, New York, 1990.
- 15) Kohri, K., Kataoka, K., Iguchi, M., Yachiku, S. & Kurita, K.: Oral calcium tolerance test and serum calcitonin in calcium stone formers. *Urol. Res.*, 11: 33—37, 1983.
- 16) Pingle, U. and Ramasastri, B.V.: Absorption of calcium from a leafy vegetable rich in oxalates. *Br. J. Nutr.*, 39: 119—125, 1978.
- 17) Robertson, W.G., Peacock, M., Heyburn, P.J., Hanes, F.A., Rutherford, A., Clementson, E., Swaminathan, R. and Clark, P.B.: Should recurrent calcium oxalate stone formers become vegetarians? *Br. J. Urol.*, 51, 427—431, 1979.
- 18) 井口正典，片岡喜代徳，郡健二郎，八竹 直，栗田 孝，中野和美，木村朝美，37，1—7，1984.
- 19) Iguchi, M., Umekawa, T., Ishikawa, Y., Katayama, Y., Kodama, M., Takada, M., Katoh, Y., Kataoka, K., Kohri, K. and Kurita, T.: Dietary intake and habits of Japanese renal stone patients. *J. Urol.*, 143, 1093—1095, 1990.
- 20) 井口正典，梅川 徹，際本 宏，片山孔一，石川泰章，児玉光正，高村知諭，高田昌彦，加藤良成，片岡喜代徳，郡健二郎，栗田 孝：尿路結石症の発生原因に関する検討。日泌尿会誌，82，378—387，1991.
- 21) 伊藤晴夫，小竹 忠，林 裕子，鈴木文夫，梅田 健，三浦尚人，野村和史，結城崇夫，南出雅弘，池田良一，菅野丈夫，清水弘美，和田明子，伊藤智子：カルシウム含有尿路結石患者の栄養調査。泌尿紀要，38，9—14，1992.
- 22) 中尾純子，折茂 肇，大山俊郎，井藤英喜，白木正孝，村上元孝：加齢とカルシウム代謝に関する研究（第3報）。日老医誌，15，369—374，1978.
- 23) 片山孔一，梅川 徹，石川泰章，児玉光正，高田昌彦，加藤良成，片岡喜代徳，郡健二郎，井口正典，栗田 孝：カルシウム尿路結石症と骨変化。日泌尿会誌，81，89—95，1990.
- 24) Iguchi, M., Umekawa, T., Ishikawa, Y., Katayama, Y., Kodama, M., Takada, M., Katoh, Y., Kataoka, K., Kohri, K. and Kurita, T.: Clinical effects of prophylactic dietary treatment on renal stones. *J. Urol.*, 144: 229—232, 1990.
- 25) 井口正典，梅川 徹，高村知諭，石川泰章，片山孔一，児玉光正，高田昌彦，加藤良成，郡健二郎，栗田 孝，片岡喜代徳，光林 茂，神原信明：上部尿路結石症患者の食生活の特徴。日本栄養・食糧学会誌，44：163—169，1991.
- 26) Schuille, P.O. and Herrmann, U.: Environmental factors in the pathophysiology of recur-

- rent idiopathic calcium urolithiasis (RCU), with emphasis on nutrition. *Urol. Res.*, 20 : 72—83, 1992.
- 27) Fellström, B., Danielson, B.G., Karlström, B., Lithell, H., Ljunghall, S. and Yessby, B. : Dietary habits in renal stone patients compared with healthy subjects. *Br. J. Urol.*, 63, 575—580, 1989.
 - 28) Goldfarb, S. : Dietary factors in pathogenesis and prophylaxis of calcium nephrolithiasis. *Kidney. Int.*, 34, 544—555, 1988.
 - 29) Kataoka, K., Ishikawa, Y., Kitayama, Y., Kodama, M., Takada, M., Katoh, Y., Iguchi, M., Kohri, K. and Kurita, T. : Calcium-oxalate crystal formation in urolithiasis. *Urolithiasis*, 159—161, 1989.
 - 30) Holmes, R.P., Goodman, H.O., Hart, L.J. and Assimos, D.G. : Relationship of protein intake to urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney. Int.*, 44, 366—372, 1993.
 - 31) Anderson, D.A. : Environmental factors in the etiology of urolithiasis. *Urinary calculi, recent advances in aetiology. Stone Structure and Treatment*, p. 130, S. Karger, Basel, 1973.
 - 32) Binder, H.J. : Intestinal oxalate absorption. *Gastroenterology*, 67, 441, 1974.
 - 33) Brockis, J.G., Levitt, A.J. and Cruthers, S.M. : The effects of vegetable and animal protein diets on calcium, urate, and oxalate excretion. *Br. J. Urol.*, 54, 590, 1982.
 - 34) Hahn, R.G. : Glycine irrigation and urinary oxalate excretion. *Br. J. Urol.*, 64, 287—289, 1989.
 - 35) 八竹 直, 井口正典, 郡健二郎, 栗田 孝, 武本征人, 板谷宏彬 : 尿中酸に関する検討. *日泌尿会誌*, 70, 291—299, 1979.
 - 36) Kataoka, K., Takada, M., Katoh, Y., Iguchi, M., Kohri, K. and Kurita, T. : Determination of urinary oxalate by high-performance liquid chromatography monitoring with an ultraviolet detector. *Urol Res.*, 18, 25—28, 1990.
 - 37) Scheinman, J.I. : Primary hyperoxaluria : Therapeutic strategies for the 90's. *Kidney. Int.*, 40, 389—399, 1991.
 - 38) Conyers, R.A., Bis, R. and Rofo, A.M. : The relation of clinical catastrophes, endogenous oxalate production, and urolithiasis. *Clin. Chem.*, 36 : 1717, 1990.
 - 39) Hayashi, Y., Kaplan, R.A. and Pak, C.Y.C. : Effect of sodium cellulose phosphate therapy on crystallization of calcium oxalate in urine. *Metabolism*, 24, 1273—1278, 1975.
 - 40) Kodama, M., Kohri, K., Iguchi, M., Katoh, Y., Takada, M., Katayama, Y., Ishikawa, Y., Ume-kawa, T., Yachiku, S. and Kuriata, T. : A new method for determination of urinary citrate. *Urol. Res.*, 20, 165—168, 1992.
 - 41) Parks, J.H. and Coe, F.L. : A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney. Int.*, 30 : 85—90, 1986.
 - 42) Rudman, D., Kutner, M.H., Redd, S.C. II, Waters, W.C.I.V., Gerrpm, G.G. and Bleier, J. : Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55 : 1052—1057, 1982.
 - 43) Kohri, K., Kodama, M., Ishikawa, Y., Katayama, Y., Takada, M., Katoh, Y., Iguchi, M. and Kurita, T. : Relationship between metabolic acidosis and calcium phosphate urinary stone formation in women. *Int. Urol. Nephrol.*, 23 : 307—316, 1991.
 - 44) Hosking, D.H., Wilson, J.W.L., Liedike, R.R., Smith, L.H. and Wilson, D.M. : Urinary citrate excretion in normal persons and patients with idiopathic calcium urolithiasis. *J. Lab. Clin. Med.*, 106 : 682—189, 1985.
 - 45) Rudman, D., Dedoins, J.L., Fountain, M.T., Chandler, J.B., Gerrpm, G.G., Fleming, A.F. and Kutner, M.H. : Hypocitraturia in patients with gastrointestinal malabsorption. *N. Engl. J. Med.*, 303, 657—661, 1980.
 - 46) Coe, F.L. and Parks, J.H. : Stone disease in hereditary distal renal tubular acidosis. *Ann. Intern. Med.*, 93, 60—61, 1980.
 - 47) Jenkins, A.D., Dousa, T.P. and Smith, L.H. : Transport of citrate across renal brush border membrane : Effects of dietary acid and alkali loading. *Am. J. Physiol.*, 249, 590, 1985.
 - 48) Breslau, N.A., Brinkley, L. and Hill, K.D. : Relationship role of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 66, 140—146, 1988.
 - 49) Li, M.K., Blacklock, J.N. and Garside, J. : Effects of magnesium on calcium oxalate crystallization. *J. Urol.*, 133, 123, 1985.
 - 50) Kohri, K., Garside, J. and Blacklock, N.J. : The role of magnesium in calcium oxalate urolithiasis. *Br. J. Urol.*, 61, 107—115, 1988.
 - 51) Henrotte, J.G., Plouin, P.F., Levy-Leboyer, C., Moser, G., Sidoroff-Girault, N., Franck, G., Santarromana, M. and Pineau, M. : Blood and urinary magnesium, zinc, calcium, free fatty acids, and catecholamines in type A and type B subjects. *J. Am. Coll. Nutr.*, 4, 165, 1985.
 - 52) Whang, R. and Wslt, L.G. : Observations in experimental magnesium depletion. *J. Clin.*

- Invest., 42, 305, 1963.
- 53) Marier, J.R.: Dietary magnesium and drinking water: Effects on human health status. in: *Metal Ions in Biological Systems*. p. 85, Marcel Dekker, New York, 1990.
 - 54) Kohri, K., Kodama, M., Ishikawa, Y., Katayama, Y., Takada, M., Katoh, Y., Kataoka, K., Iguchi, M. and Kurita, T.: Magnesium-to-calcium ratio in tap water, and its relationship to geological features and the incidence of calcium-containing urinary stones. *J. Urol.*, 142, 1272–1275, 1989.
 - 55) Kohri, K., Kodama, M., Umekawa, T., Ishikawa, Y., Katayama, Y., Takada, M., Katoh, Y., Kataoka, K., Iguchi, M. and Kurita, T.: Calcium oxalate crystal formation in patients with hyperparathyroidism and hyperthyroidism and related metabolic disturbances. *Bone and Mineral*, 8, 59–67, 1990.
 - 56) Kohri, K., Umekawa, T., Ishikawa, Y., Katayama, Y., Kodama, M., Takada, M., Katoh, Y., Kataoka, K., Iguchi, M. and Kurita, T.: Relationship of plasma and urine composition to recurrence of calcium urinary stones in patients on drug therapy. *Int. Urol. Nephrol.*, 22, 13–23, 1990.
 - 57) Coe, F.L., Lawton, R.L., Goldstein, R.B. and Tembe, V.: Sodium urate accelerate precipitation of calcium oxalate in vitro. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 149, 926–929, 1975.
 - 58) Deganello, S. and Coe, F.L.: Epitaxy between uric acid and whewellite: Experimental verification. *N. Jb. Miner. Mh.*, 6, 270–276, 1983.
 - 59) Zerwekh, J.E., Holt, K. and Pak, C.Y.: Natural urinary macromolecular inhibitors attenuation of inhibitory activity by urate salts. *Kidney. Int.*, 23, 838–841, 1983.
 - 60) Pak, C.Y., Holt, K. and Zerwekh, J.E.: Attenuation by monosodium urate of the inhibitory effect of glycosaminoglycans on calcium oxalate nucleation. *Invest. Urol.*, 17, 138–140, 1979.
 - 61) Pak, C.Y.C., Holt, K., Britton, F., Peterson, R., Crowther, C. and Ward, D.: Assessment of pathogenetic roles of uric acid, monopotassium urate, monoammonium urate and monosodium urate in hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Miner. Electrolyte. Metab.*, 4, 130–136, 1980.
 - 62) Coe, F.L.: Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney. Int.*, 24, 392–403, 1983.
 - 63) Coe, F.L.: Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney. Int.*, 13 : 418–426, 1978.
 - 64) Smith, M.J.V. and Boyce, W.H.: Allopurinol and urolithiasis. *J. Urol.*, 102, 750, 1969.
 - 65) Pak, C.Y.C., Waters, O. and Arnold, L.: Mechanism for calcium urolithiasis among patients with hyperuricosuria: Supersaturation of urine with respect to monosodium urate. *J. Clin. Invest.*, 59, 426–432, 1977.
 - 66) Durak, I., Kilic, Z., Perk, H., Sahin, A., Yurtarslani, Z., Yasar, A., Kupeli, S. and Akpoyraz, M.: Iron, copper, cadmium, zinc and magnesium contents of urinary tract stones and hair from men with stone disease. *Eur. Urol.*, 17, 243–247, 1990.
 - 67) Durak, I., Sahin, A. and Perk, H.: Smoking, Jair cadmium and urinary tract stones. *Eur. Urol.*, 17, 267–268, 1990.
 - 68) Scott, R.: The role of trace metals in renal stone disease. in: *Renal tract stone: Metabolic basis and clinical practice*, p. 103–113, Churchill Livingstone, New York, 1990.
 - 69) Achilles, W., Dekanic, D., Burk, M., Schalk, Ch., Tucak, A. and Karner, I.: Crystal growth of calcium oxalate in urine of stone-formers and normal controls. *Urol. Res.*, 19, 159–164, 1991.
 - 70) Cao, L.C., Boevé, E.R., Schröder, F.H., Robertson, W.G., Ketelaars, G.A.M. and Bruijn, W.C.: The effect of two new semi-synthetic glycosaminoglycans (G871, G872) on the zeta potential of calcium oxalate crystals and on growth and agglomeration. *J. Urol.*, 147, 1643–1646, 1992.
 - 71) Kohri, K., Garside, J. and Blacklock, N.J.: The effect of glycosaminoglycans on the crystallisation of calcium oxalate. *Br. J. Urol.*, 63, 584–590, 1989.
 - 72) Goldman, I.L., Resnick, M.I. and Buck, A.C.: The history of urinary lithiasis and its treatment. in: *Renal Tract Stone*, p. 3–18, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990.
 - 73) Gokdferb, S.: The role of diet in the pathogenesis and therapy of nephrolithiasis. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.*, 19, 805, 1990.
 - 74) Rodgers, A.L., Greying, K.G. and Noakes, T.D.: Crystalluria in marathon runners III. Stone-forming subjects. *Urol. Res.*, 19, 189–192, 1991.
 - 75) Rodgers, A.L., Cox, T.A., Noakes, T.D. and Lombard, C.J.: Crystalluria in marathon runners IV. Black subjects. *Urol. Res.*, 20, 27–33, 1992.
 - 76) Ryall, R.L. and Marshall, V.R.: The investigation and management of idiopathic urolithiasis.

- in: *Renal Tract Stone*, p. 307—331, Churjchill Livingstone, Edinburgh, 1990.
- 77) Muldowney, F.P., Freaney, R. and Moloney, M. F.: Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney. Int.*, 22, 292, 1982.
 - 78) Silver, J., Rubinger, D., Friedlander, M.M. and Popovtzer, M.M.: Sodium-dependent idiopathic hypercalciuria in renal-stone formers. *Lancet*, 27, 484, 1983.
 - 79) Kok, D.J., Iestra, J.A., Doorenbos, C.J. and Papapoulos, S.E.: The effects of dietary excess in animal protein and in sodium of the composition and the crystallization kinetics of calcium oxalate monohydrate in urines of healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 71, 861, 1990.
 - 80) Kohri, K., Ishikawa, Y., Iguchi, M., Kiruta, T., Okada, Y. and Yoshida, O.: Relationship between the incidence infection stones and the magnesium-calcium ratio of tap water. *Urol. Res.*, 21, 269—272, 1993.
 - 81) Zechner, O., Latal, D., Pflüger, H. and Scheiben, V.: Nutritional risk factors in urinary stone disease. *J. Urol.*, 125, 51—54, 1981.
 - 82) Zechner, O. and Schreiber, V.: Alcohol as an epidemiologic risk factor in urolithiasis. in: *Urolithiasis and related clinical research*. Plenum Press, p. 315, New York, 1985.
 - 83) Krishnamra N and Limlongwongse, L.: The in vivo effect of ethanol on gastrointestinal motility and gastrointestinal handling of calcium in rats. *J. Nutr. Sc. Vitaminol.*, 33, 89, 1987.
 - 84) 片山孔一, 郡健二郎, 栗田 学: ポリデキストロースの尿中結石関連物質におよぼす影響の検討. 近畿大学環科, 20, 39—44, 1990.
 - 85) Coe, F.L., Parks, J.H. and Webb, D.R.: Stone-forming potential of milk or calcium-fortified orange juice in idiopathic hypercalciuric adults. *Kidney. Int.*, 41, 139—142, 1992.
 - 86) Marcet, A.: An essay on the chemical history and medical management of calculus disease. 1817. cited by Ref. 72.
 - 87) Schwille, P.O., Schöne, H. and Töpper, K.: Increased complex binding of serum calcium (Ca) in idiopathic calcium urolithiasis with normal (NC) or hypercalciuria (HC). *Urol. Res.*, 18, 69, (abstract) 1990.
 - 88) Schwille, P.O., Hamper, A. and Sigel, A.: Urinary and serum sulfate in idiopathic recurrent calcium urolithiasis. in: *Urolithiasis and Related Clinical Research*. p. 339, Plenum Press, New York, 1985.
 - 89) Kohri, K., Takada, M., Katoh, Y., Kataoka, K., Iguchi, M. and Kurita, T.: Amino acids in urine and plasma of urolithiasis patients. *Int. Urol. Nephrol.*, 21, 9—16, 1989.
 - 90) Boskey, A.L., Goldberg, M.R. and Posner, A.S.: Calcium-phospholipid-phosphate complexes in mineralizing tissues. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 157, 590, 1978.
 - 91) Khan, S.R., Shevock, P.N. and Hackett, R.L.: Presence of lipids in urinary stones: Results of preliminary studies. *Calcif. Tissue. Int.*, 42, 91, 1988.
 - 92) Buck, A.C., Davies, R.L. and Harrison, T.: The protective role of eicosapentaenoic acid [Epa] in the pathogenesis of nephrolithiasis. *J. Urol.*, 146, 188—194, 1991.
 - 93) Robertson, W.G., Peacock, M., Heyburn, P.J. and Marshall, D.H.: The role of affluence and diet in the genesis of calcium containing stones. *Fortschr. Urol. Nephrol.*, 11, 5, 1978.
 - 94) Robertson, W.G.: Diet and calcium stones. *Min. Electr. Metab.*, 13, 228, 1987.
 - 95) Lemann, J.: Urinary calcium excretion and net acid excretion: Effect of dietary protein, carbohydrate and calories. in: *Urolithiasis and Related Clinical Research*. p. 53, Plenum Press, New York, 1985.
 - 96) Griffith, H.M., O'Shea, B., Kevany, J.P. and McCormick, J.S.: A control study of dietary factors in renal stone formation. *Br. J. Urol.*, 53, 416, 1981.
 - 97) Robertson, W.G.: Dietary factors important in calcium stone formation. in: *Urolithiasis and Related Clinical Research*. p. 53, Plenum Press, New York, 1985.
 - 98) Bataille, P., Michel, A., Fournier, A., Boudailiez, B., Westeel, P.F., Esper, N.E., Bergot, C., Jans, I., Lalau, J.D., Petit, J., Henon, G., Jeantet, M.A.L., Bouillon, R., Sebert, J.L.: Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney. Int.*, 39: 1193—1205.
 - 99) Kohri, K., Takada, M., Katoh, Y., Kataoka, K., Iguchi, M., Yachiku, S. and Kurita, K.: Parathyroid hormone and electrolytes during long-term treatment with allopurinol and thiazide. *Br. J. Urol.*, 59, 503—507, 1987.
 - 100) Strohamier, W.L., Kalchthaler, M. and Bichler, K.H.: Metabolism in normal and in hypercalciuric patients on farnolith®, a dietary fibre preparation. *Urol. Res.*, 16, 437—440, 1988.
 - 101) Weaver, C.M., Martin, B.R., Ebner, J.S. and

- Krueger, C.A.: Oxalic acid decreases calcium absorption in rats. *J. Nutrl.*, 117, 1903—1906, 1987.
- 102) Coe, F.L. and Parks, J.H.: Clinical laboratory evaluation of patients with stones. in: *Nephrolithiasis. Pathogenesis and Treatment*. p. 27—35. Year Book Medical Publ. Chicago, 1988.
- 103) Kohri, K., Ishikawa, Y., Kataoka, K., Iguchi, M., Yachiku, S. and Kurita, T.: Epidemiology of urolithiasis in the elderly. *Int. Urol. Nephrol.*, 23, 413—421, 1991.
- 104) Robertson, W.G.: Epidemiology of urinary stone disease. *Urol. Res.*, 18, 3, 1990.
- 105) Blacklock, N.J.: The pattern of urolithiasis in the royal navy. in: *Renal Stone Research Symposium*. p. 33, Churchill Livingstone, London, 1969.
- 106) Sedrani, S.H., Al-Arabi, K.M., Abanmy, A., Elidrissy, A. and Lawson, D.E.M.: Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D in Saudi population in relation to age, sex, and type of house. Eighth workshop on vitamin D. July 5—10, Paris (abstract).
- 107) Broadus, A.E., Insogna, K.L., Lang, R., Ellison, A.F. and Dreyer, B.E.: Evidence for disordered control of 1,25-dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *New Engl. J. Med.*, 311, 73, 1984.
- 108) 加地正伸: 運航事務員における尿路結石症について. 第39回日本宇宙航空環境医学会文科会抄録, 1993.
- 109) Bonakdar, S.: Immons-Stress bei der Ratte-Wirkungen auf Mineralstoffwechsel und calciotrope Hormone, unter besonderer Beachtung des Einflusses von Schilddrüse und Nebenschilddrüsen. Dissertation Medizin, Universität Erlangen, 1992.
- 110) Coe, F.L. and Parks, J.H.: Causes of stones. in: *Nephrolithiasis. Pathogenesis and Treatment*. p. 25—26, Year Book Medical Publy Chicago, 1988.
- 111) 石川泰章, 郡健二郎, 栗田 孝, 加藤良成, 片岡喜代徳, 井口正典: 上部尿路結石症の家族性における遺伝要因と環境要因. 日本泌尿器科学会第142回関西地方会発表, 1992.
- 112) 郡健二郎, 早川和生, 栗田 孝: (未発表).
- 113) Berg, C. and Tiselius, H.-C.: The effect of pH on the risk of calcium oxalate crystallization in urine. *Eur. Urol.*, 12, 59—61, 1986.
- 114) Hallson, P.C. and Rose, G.A.: Measurement of calcium phosphate crystalluria: Influence of pH and osmolality and invariable presence of oxalate. *Br. J. Urol.*, 64, 458—462, 1989.
- 115) Kaufman, A.M., Brod-Miller, C. and Kahn, T.: Role of citrate excretion in acid-base balance in diuretic-induced alkalosis in the rat. *Am. J. Physiol.*, 248, 796—803, 1985.
- 116) Osther, P.J., Hansen, A.B. and Rohl, H.F.: Screening renal stone formers for distal renal tubular acidosis. *Br. J. Urol.*, 63, 581—583, 1989.
- 117) Simpson, D.P.: Influence of plasma bicarbonate concentration and pH on citrate excretion. *Am. J. Physiol.* 206, 875—882, 1964.
- 118) Simpson D. P. Citrate excretion: A window on renal metabolism. *Am. J. Physiol.*, 244, 223—234, 1983.
- 119) 戸塚一彦, 原 暢助, 森口英男, 菊地敬夫, 徳江章彦: 磷酸塩尿の出現における尿 pH の役割. 泌尿紀要, 35, 1475—1488, 1989.
- 120) Diamond, D.A.: Clinical patterns of paediatric urolithiasis. *Br. J. Urol.*, 68, 195—198, 1991.
- 121) 藤沢 真, 森川 満, 有馬 滋, 八竹 直: 小児期の尿酸カルシウム結石に關与する尿中危険因子の検討. 日泌尿会誌, 80, 1187—1194, 1989.
- 122) 片山孔一, 梅川 徹, 石川泰章, 児玉光正, 高村知諭, 高田昌彦, 加藤良成, 片岡喜代徳, 郡健二郎, 井口正典, 栗田 孝: 小児尿路結石症 32 例の臨床的検討. 日泌尿会誌, 81, 1379—1383, 1990.
- 123) 岡本圭生, 岡田裕作, 大石賢二, 竹内秀雄, 吉田修: 最近 22 年間の小児尿路結石症例についての臨床的検討. 泌尿紀要, 35, 1881—1886, 1989.
- 124) Haddad, F.S. and Campbell, O.P.: Lithiasis in the ileal conduit and the continent urinary pouch: Two cases and a review. *Urol. Int.*, 49, 114—118, 1992.
- 125) 高田昌彦, 松田久雄, 大西規夫, 植松匡志, 若林昭, 朴 英哲, 金子茂男, 郡健二郎, 栗田 孝, 神原信明, 田村峯雄: 体外衝撃波による腎, 尿管結石破碎術後における排石促進因子の検討. 日泌尿会誌, 78, 1764—1768, 1968.
- 126) Ishikawa, Y., Kohri, K., Iguchi, M., Umekawa, T., Katayama, Y., Kodama, M., Takamura, C., Takada, Y., Katoh, Y., Kataoka, K. and Kurita, T.: Influence of morphologic factors on calcium-containing stone formation. *Urol. Int.*, 48, 206—209, 1992.
- 127) 石川泰章: 上部尿路結石症に対する形態学的, 尿流動態学的検討. 日泌尿会誌, 投稿中.
- 128) Kohri, K., Kodama, M., Ishikawa, Y., Katayama, Y., Kataoka, K., Iguchi, M., Yachiku, S. and Kurita, T.: Simple tests to determine urinary risk factors and calcium oxalate crystallization in the outpatient clinic. *J. Urol.*, 146, 108—112, 1991.