

## 尿路結石患者に見出された高カルシウム尿の治療

千葉大学医学部泌尿器科学教室（主任：島崎 淳教授）

山口 邦雄・宮内 大成・臼井 利夫

村上 光右・伊藤 晴夫・島崎 淳

### TREATMENT OF HYPERCALCIURIA FOUND IN UROLITHIASIS PATIENTS

Kunio YAMAGUCHI, Taisei MIYAUCHI,  
Toshio USUI, Mitsusuke MURAKAMI,  
Haruo ITO and Jun SHIMAZAKI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University  
(Director: Prof. J. Shimazaki)*

To reduce urinary calcium excretion, 50 mg of hydrochlorothiazide per day was given to 35 patients with hypercalciuria. Urinary calcium decreased significantly after 4 weeks of drug administration, but urinary magnesium did not change. Magnesium calcium ratio increased significantly. Although serious side effects were not seen, serum potassium decreased and serum uric acid increased significantly. From these results thiazide seems to be a useful and safe medicine to reduce urinary calcium excretion. The dose and method of administration require further examination because the patients have to take the drug for a long time.

**Key words:** Urolithiasis, Hypercalciuria, Prophylactic use, Hydrochlorothiazide

#### はじめに

尿路結石症は再発することが多いので、再発防止対策が問題となる。結石再発をおこさせる因子として高カルシウム尿（高Ca尿）が重要であるとされる。われわれも再発結石患者の49%に高Ca尿が見出されることを報告してきた<sup>1)</sup>。このことから、高Ca尿の治療が再発予防に有用であると考え、高Ca尿を示す患者に対してサイアザイドを投与した。本剤の尿中・血中電解質および尿酸値におよぼす影響について検討するとともに若干の文献的考察を加えた。

#### 対象と方法

対象は尿路結石症の既往があり、副甲状腺機能亢進症の否定された、高Ca尿を有する35例である。性別は男23例、女12例であり、その年齢分布はTable 1に示した。また、その結石成分はTable 2のごとく

である。

これらの症例に対し、Yendtら<sup>2)</sup>に準じて、すべての薬剤投与を中止し、Hydrochlorothiazide 50 mg/日を投与した。投与前および投与4週後に24時間蓄尿を用いて尿化学を測定した。同時に血液化学検査をおこなった。以後も可能なかぎり24時間尿にて尿化学を測定した。食事制限はとくにおこなわず、水分の多量摂取のみを指示した。また、来院時ごとに血圧測定および自覚症状の聴取をおこなった。

Table 1. Age and sex distribution

Age	Male	Female
11-20		4
21-30	3	
31-40	7	3
41-50	5	4
51-60	8	1
Total	23	12

Table 2. Composition of stones in 35 patients

Calcium oxalate + Calcium phosphate	31
Calcium phosphate + Magnesium ammonium phosphate	2
Calcium oxalate	1
Calcium oxalate + Magnesium ammonium phosphate	1
	<b>35</b>

Table 3. Serum and urine chemistry values

		Pre-thiazide	On thiazide	P
Calcium	Serum	9.26 ± 0.08	9.09 ± 0.10	N.S.
	Urine	338.9 ± 14.2	197.1 ± 18.8	<0.005
Magnesium	Serum	2.22 ± 0.03	2.20 ± 0.03	N.S.
	Urine	121.1 ± 7.4	118.4 ± 7.4	N.S.
Phosphorus	Serum	2.93 ± 0.12	2.72 ± 0.14	N.S.
	Urine	715.0 ± 40.0	734.9 ± 52.0	N.S.
Sodium	Serum	139.6 ± 0.4	137.6 ± 0.4	<0.005
	Urine	262.4 ± 15.5	288.5 ± 24.2	N.S.
Potassium	Serum	4.19 ± 0.08	3.90 ± 0.08	<0.005
	Urine	51.7 ± 4.2	54.6 ± 4.2	N.S.
Chloride	Serum	105.8 ± 0.9	102.3 ± 0.9	N.S.
	Urine	317.3 ± 3.8	294.7 ± 25.9	N.S.
Uric acid	Serum	4.79 ± 0.22	5.70 ± 0.24	<0.005
	Urine	845.4 ± 51.1	763.2 ± 47.3	N.S.

Serum ; mg/dl

Urine ; mg/day

Values are expressed as mean ± standard error of the mean

N.S. ; Not significant

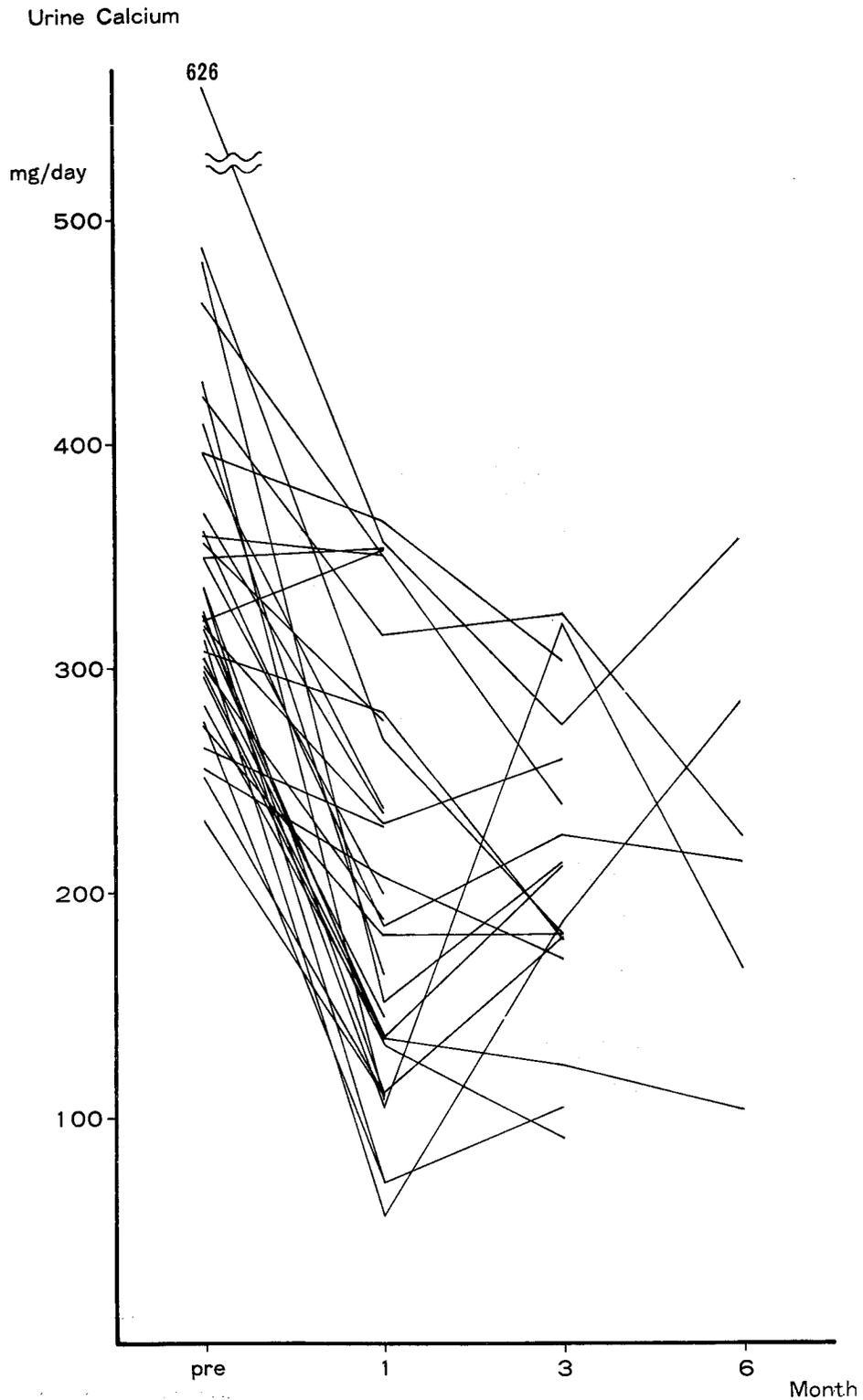


Fig. 1. Effects of hydrochlorothiazide (50 mg/day) on urinary calcium excretion

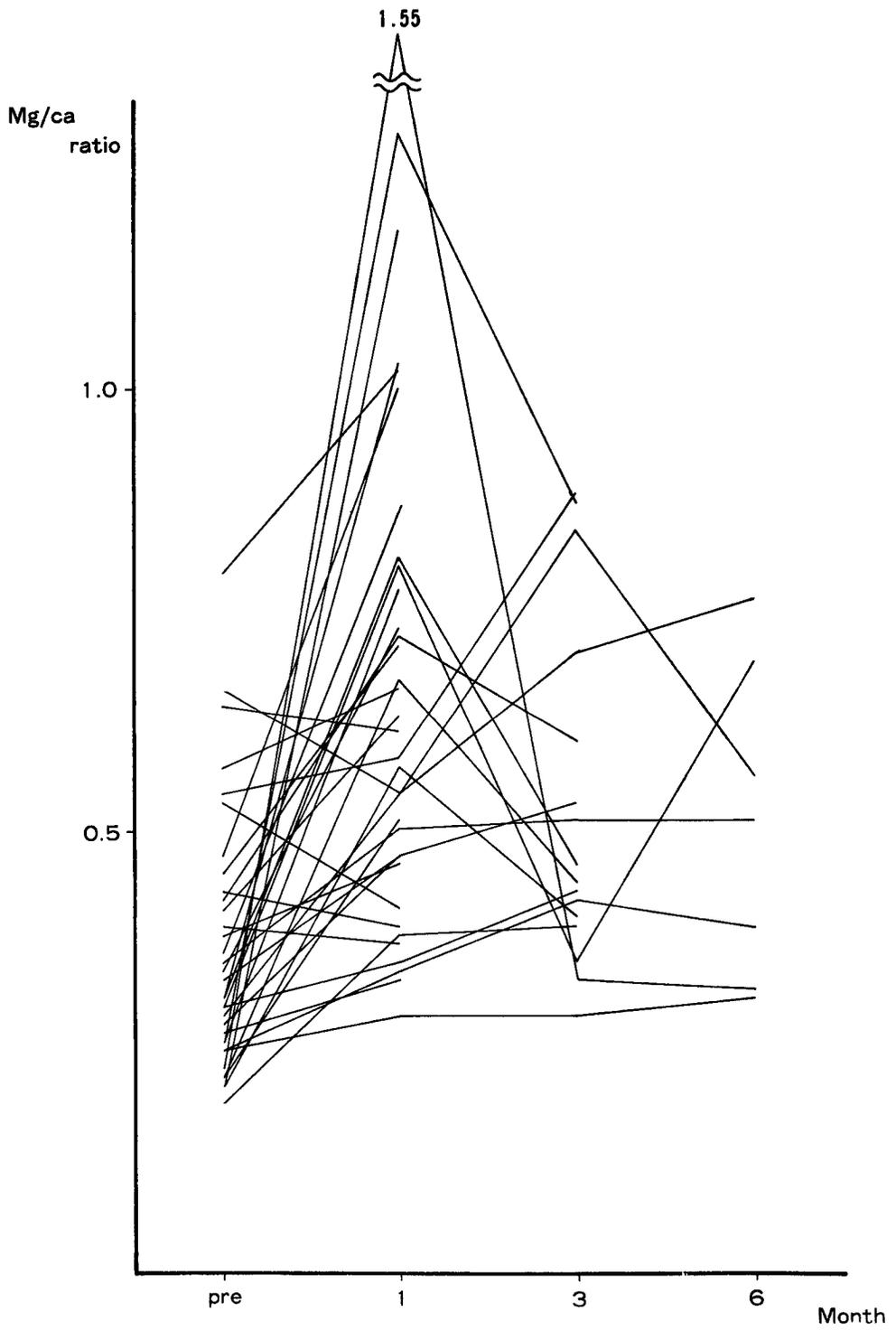


Fig. 2. Effects of hydrochlorothiazide (50 mg/day) on urinary magnesium calcium ratio

## 結 果

### 1. hydrochlorothiazide 投与前と投与4週後との比較

尿中 Ca 排泄量は低下した。尿中 Mg, P, Na, K, Cl および尿酸は変化しなかった。

血中の値をみると、Na と K が減少し、尿酸は上昇した。これ以外の Ca, Mg, P, Cl は変化しなかった (Table 3)。

### 2. 経時的推移

尿中 Ca 排泄量の推移をみると、4 週後には全例で減少した。最高 320 mg の減少をみた。3 カ月後には 17 例中 8 例で再上昇がみられたが、いずれも投与前よりは低値であった。6 カ月後には 6 例中 2 例で上昇傾向を示した。しかし、いずれの時点においても投与前と比較すると有意の低下をみた (Fig. 1)。

尿中 Mg : Ca 比は、4 週後には 5 例で低下を示したが、全体としては上昇した。3 カ月後および 6 カ月後にも有意な上昇が続いた (Fig. 2)。

血中 Ca 値は、上昇したもの、不変のもの、低下したものがあるが、一定の傾向はなかった。これは 3 カ月、6 カ月後も同様であった。

### 3. 副作用

低 K 血を 3 例に、高尿酸血を 1 例に認めた。低 K 血を呈した者の 1 例は K 補給後に、ほかの 2 例は経過観察中に正常化した。高尿酸血の 1 例にはアロプリノールを投与し、正常化した。そのほか、著明な血圧低下や起立性低血圧をきたした例はなかった。

## 考 察

高 Ca 尿の定義として、Coe<sup>9)</sup> は 24 時間尿中排泄量で女性 250 mg/day、男性 300 mg/day 以上、または 4 mg/kg/day 以上とした。Hodgkinson らの報告も同様であり、われわれもこの規準を採った。

再発尿路結石患者における高 Ca 尿の頻度は、Blacklock ら<sup>4)</sup> は 40%、Hodgkinson ら<sup>5)</sup> は 32% と報告しており、ほかの報告でも 30~40% である。われわれのすでに報告した 49% は、これらに比してやや高目である。

サイアザイド剤が尿中への Ca 排泄抑制効果を有することは Lamberg ら<sup>6)</sup> により報告された。彼らによると尿中 Ca 低下作用は投与後 2~3 日以内には始まり、6 日以内に最大となり、以後もそのまま持続するという。排泄抑制の程度は諸家の報告で差があるが、Yendt ら<sup>7)</sup> によれば hydrochlorothiazide 100 mg/day 投与で尿中 Ca の減少は約 150 mg/day という。

また、高 Ca 尿患者における最大効果は 400 mg/day であった。今回の結果では平均 180 mg/day の減少をみ、最高は 320 mg/day の排泄減少であり、Yendt らの値に近い。

尿中 Mg 排泄量に関しては、Cohanin ら<sup>8)</sup> は増加すると報告したが、自験例では低下傾向を示した。しかし Mg : Ca 比は上昇した。これは尿中 Ca 排泄低下による相対的な上昇と考えられる。Pak ら<sup>9)</sup> は尿中 Mg は短期的には上昇するが、1 カ月目には上昇持続はみられないという。

サイアザイドによる Ca 排泄減少の機序はいまだ十分には解明されていないが、遠位尿管での Ca 再吸収の促進によると考えられている<sup>10)</sup>。しかし、腸管よりの Ca 吸収を抑制するという報告もある。すなわち、Cohanin ら<sup>8)</sup> は balance study で、便中の Ca 量は長期投与では増加していることから、腸管からの Ca の吸収は長期投与では減少していると指摘している。

サイアザイド長期投与により良好な結石再発予防効果が認められたとの報告が多いが、われわれの症例でもいまだ再発例はみられていない。これについては投与期間が 1 年以内と短かいため、さらに長期間の経過観察をおこなう予定である。

適応に関して、われわれは高 Ca 尿のみに投与しているが、Backman ら<sup>11)</sup> は Ca 排泄量正常の結石患者に対しても投与し、全例で尿中 Ca 排泄量の減少をみている。また、Yendt ら<sup>12)</sup> はサイアザイドの結石再発抑制効果は Ca 排泄量正常の患者でも同様であると報告している。Ljunghall ら<sup>13)</sup> は結石形成における尿中 Ca 排泄量には安全下限といったものではなく、個々の症例において尿中 Ca 排泄量をさらに下げることが必要であると述べている。Ryall ら<sup>14)</sup> によれば、結石患者と正常者の間で 24 時間尿中 Ca 排泄量に差がないという。これらのことより Ca 排泄量正常の患者への投与も、検討されるべきであろう。

薬剤投与が長期にわたるので、投与方法についても検討を要しよう。Rundle ら<sup>15)</sup> は 17 例の再発結石患者に対して 7 年間の間歇投与、すなわち、6 カ月服薬後 6 カ月休薬する方法をおこなっている。この方法は連続投与と比較し再発抑制効果に差がないという。また、蓆酸および Ca は尿路結石症患者では早朝尿中において過飽和状態になることが結石形成に重要であるとの指摘がある<sup>16)</sup>。このように、サイアザイド剤の投与時間や投与回数も今後検討されるべきであろう。このほか、サイアザイド投与後の低 K 血に対する K 補充、とくにクエン酸カリウムの投与<sup>17)</sup> なども注意すべきであろう。

## 結 語

尿路結石症の既往のある高 Ca 尿35例に対し、Hydrochlorothiazide 50 mg/day を投与し、つぎの結果を得た。

1) 投与前に比し、投与4週後の尿中 Ca 排泄量は有意に低下した。この低下は3カ月、6カ月後も持続した。尿中 Mg 量には差がなかったが、Mg:Ca 比は上昇した。尿量には変化がなかった。

2) 血中尿酸値は上昇したが、尿中尿酸値には差を認めなかった。

3) 血中K値は本剤により低下した。

4) 本剤投与による重篤な副作用はみられなかった。

以上より、高 Ca 尿の治療として Hydrochlorothiazide は有用であると考えらる。

## 文 献

- 1) 村上光右：再発性尿路結石—再発の因子と再発予防—。千葉医学 57：253～261, 1981
- 2) Yendt ER, Guay GF and Garcia DA: The use of thiazides in the prevention of renal calculi. CMA Journal 102: 614～620, 1970
- 3) Coe FL: Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria, or no metabolic disorder. Ann Int Med 87: 404～410, 1977
- 4) Blacklock NJ and MacLeod MA: The effect of cellulose phosphate on intestinal absorption and urinary excretion of calcium. Some experience in its use in the treatment of calcium stone formation. Brit J Urol 46: 385～392, 1974
- 5) Hodgkinson A and Pyrah LN: The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin. Brit Med J 46: 10～18, 1958
- 6) Lamberg BA and Kuhlback B: Effect of chlorothiazide and hydrochlorothiazide on the excretion of calcium in the urine. Scan J Clin Lab Investigation 11: 351～357, 1959
- 7) Yendt ER and Cohanin M: Prevention of calcium stones with thiazides. Kidney Int

13: 399～409, 1978

- 8) Cohanin M and Yendt ER: Reduction of urine oxalate during long-term thiazide therapy in patients with calcium urolithiasis. Invest Urol 18: 170～173, 1980
- 9) Pak CYC, Fetner C, Townsend J, Brinkley L, Northcutt C, Barilla DE, Kadesky M and Peters P: Evaluation of calcium urolithiasis in ambulatory patients. Am J Med 64: 979～987, 1978
- 10) Edwards BR, Baer PG, Sutton RAL and Dirks JH: Micropuncture study of diuretic effects on sodium and calcium reabsorption in the dog nephron. J Clin Invest 52: 2418～2427, 1973
- 11) Backman U, Danielson BG, Johansson G, Ljunghall S and Wikstrom B: Effect of therapy with Bendroflumethiazide in patients with recurrent renal calcium stones. Brit J Urol 51: 175～180, 1979
- 12) Yendt ER and Cohanin M: Experience with thiazide diuretics in calcium oxalate urolithiasis. World J Urol 1: 176～179, 1983
- 13) Ljunghall S and Waern AU: Urinary electrolytes in renal stone formers and healthy subjects. Scand J Urol and Nephrol Supplement 41: 55～76, 1977
- 14) Ryall RL and Marshall VR: The value of the 24-hour urine analysis in the assessment of stone formers attending a general hospital outpatient clinic. Brit J Urol 55: 1～5, 1983
- 15) Rundle JSH and Scott R: Intermittent thiazide therapy in recurrent stone formers. Urol 16: 464～466, 1980
- 16) 小川由英：尿路結石症における尿酸に関する研究 II. 尿酸カルシウム結石患者の尿中尿酸排泄。日泌尿会誌 72: 1546～1552, 1981
- 17) Nicar MJ, Peterson R and Pak CYC: Use of potassium citrate as potassium supplement during thiazide therapy of calcium nephrolithiasis. J Urol 131: 430～433, 1984

(1984年6月7日受付)