

再発性特発性尿酸カルシウム尿路結石症に対する アロプリノール（ザイロリック®）の結石再発予防効果の検討

大阪大学医学部泌尿器科学教室(主任：園田孝夫教授)

園田 孝夫・小出 卓生・岡 聖次

市立堺病院泌尿器科 (部長：坂口 洋)

坂 口 洋

住友病院泌尿器科 (部長：板谷宏彬)

板 谷 宏 彬

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室

(主任：大川順正教授)

大川 順正・戎野 庄一・森本 鎮義

京都大学医学部泌尿器科学教室(主任：吉田 修教授)

吉田 修・岡田 裕作

国立京都病院泌尿器科 (部長：中川清秀)

中川 清秀・福山 拓夫・小倉 啓司

大津市民病院泌尿器科 (部長：林 正)

林 正*

公立豊岡病院泌尿器科 (医長：荒井陽一)

荒 井 陽 一

近畿大学医学部泌尿器科学教室(主任：栗田 孝教授)

栗田 孝・八竹 直**・郡 健二郎

三重大学医学部泌尿器科学教室(主任：多田 茂教授)

多田 茂・柳川 真

中勢総合病院泌尿器科 (部長：斉藤 薫)

斉 藤 薫

済生会松阪病院泌尿器科 (部長：森 脩)

森 脩・鈴木 紀元

徳島大学医学部泌尿器科学教室(主任：黒川一男教授)

平石 攻次・中村章一郎

愛媛大学医学部泌尿器科学教室(主任：竹内正文教授)

竹内 正文・若月 晶

滋賀医科大学泌尿器科学教室 (主任：友吉唯夫教授)

竹 内 秀 雄

A STUDY ON ALLOPURINOL IN THE PREVENTION OF RECURRENT CALCIUM OXALATE STONES

Takao SONODA, Takuo KOIDE and Toshitsugu OKA

From the Department of Urology, Osaka University Medical School

(Director: Prof. T. Sonoda)

Hiroshi SAKAGUCHI

From the Department of Urology, Sakai Munciple Hospital

(Chief: Dr. H. Sakaguchi)

Hiroaki ITATANI

From the Department of Urology, Sumitomo Hospital

(Chief: Dr. H. Itatani)

Tadashi OHKAWA, Shoichi EBISUNO and Shigeyoshi MORIMOTO

From the Department of Urology, Wakayama Medical College

(Director: Prof. T. Ohkawa)

Osamu YOSHIDA and Yusaku OKADA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. O. Yoshida)

*現：和歌山赤十字病院

**現：旭川医科大学

Kiyohide NAKAGAWA, Takuo FUKUYAMA and Keiji OGURA

From the Department of Urology, National Kyoto Hospital

(Chief: Dr. K. Nakagawa)

Tadashi HAYASHI*

From the Department of Urology, Otsu Municipal Hospital

(Chief: Dr. T. Hayashi)

Yoichi ARAI

From the Department of Urology, Toyooka Hospital

(Chief: Dr. Y. Arai)

Takashi KURITA, Sunao YACHIKU** and Kenjiro KOHRI

From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine

(Director: Prof. T. Kurita)

Shigeru TADA and Makoto YANAGAWA

From the Department of Urology, School of Medicine, Mie University

(Director: Prof. S. Tada)

Kaoru SAITO

From the Department of Urology, Chusei Sogo Hospital

(Chief: Dr. K. Saito)

Toru MORI and Norimoto SUZUKI

From the Department of Urology, Saiseikai Matsuzaka Hospital

(Chief: Dr. T. Mori)

Koji HIRAISHI and Shoichiro NAKAMURA

From the Department of Urology, School of Medicine, University of Tokushima

(Director: Prof. K. Kurokawa)

Masafumi TAKEUCHI and Akira WAKATSUKI

From the Department of Urology, Ehime University, School of Medicine

(Director: Prof. M. Takeuchi)

Hideo TAKEUCHI

From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science

(Director: Prof. T. Tomoyoshi)

We studied the effect of allopurinol on the prevention of stone recurrence in 134 patients with recurrent, idiopathic calcium nephrolithiasis. They consisted of 113 male patients and 21 female, between 16 and 72 years with an average age of 42.7. The patients were divided into two groups according to the type of stone occurrence; those with multiple stones without previous stone episodes (multiple stone group), and the those with recurrent stones (stone episode group). Twenty three patients belonged to the multiple stone group and 111 patients belonged to the stone episode group.

The stones in 19 of the 23 patients in the multiple stone group remained stable throughout the study, while stones in 4 grew. Fifty-nine of the 111 patients in the stone episode group were free from recurrence, but the others showed recurrence.

Statistical analyses was done on the stone episode group. The stone recurrence rate of all of the 111 cases showed significant decrease during prophylactic treatment with allopurinol

($p < 0.01$), although the observation period before treatment was 73.0 ± 65.8 months and that during and after treatment was 28.2 ± 12.1 months. During the two years before and after prophylaxis 79 patients also showed a significantly decreased recurrence rate. Moreover, regarding 37 cases without any stones at the start of treatment, stone recurrence rate decreased significantly after the administration of allopurinol.

Throughout this study, we used a new method for evaluating reasonable stone recurrence. It did not calculate the number of stones recurred, but the stone-forming circumstance in each kidney.

However, the definite conclusion with respect to the preventive effect of allopurinol on calcium oxalate stones can not be drawn without carrying out a careful double blind study and considering the 'stone clinic effect'.

Key words: Calcium oxalate urolithiasis, Allopurinol, Prophyaxis

はじめに

尿路結石症は青壮年を中心に高頻度に認められる疾患であり、本疾患の生涯罹患率は4%にもおぼると報告されており¹⁾、また泌尿器科外来受診総数の10%以上にも達する²⁾。今日の西欧先進諸国や本邦では、尿路結石症の大部分は腎・尿管結石の上部尿路結石症であり、またその成分としては尿酸カルシウムが全上部尿路結石の70%近くを占めている^{2,3)}。さらに、尿酸カルシウム結石の再発率は20~40%^{2,4)}と高頻度に認められ、それゆえに結石成因の究明ならびに再発予防の確立が強く望まれている。しかし、尿酸カルシウム結石の形成には、きわめて多くの要因が関与しており、いくつかの再発予防治療の試みがなされつつあるものの、現時点では特発性尿酸カルシウム結石症の普遍的再発予防治療法の確立には至っていない。

尿酸代謝と尿酸カルシウム結石形成の関係については、1970年前後より関心が寄せられており⁵⁻⁷⁾、尿中の尿酸または尿酸ナトリウムが尿酸カルシウム結石形成をなんらかの機序で促進するのではないかとの観点から、アロプリノール投与による尿酸カルシウム結石再発予防の臨床的研究がなされてきているが、現在までのところ最終的結論を得るに至っていない。

しかし、臨床で“過尿酸尿症性尿酸カルシウム結石症 hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis”と呼ばざるをえない、過尿酸尿症以外にあきらかな possible cause を見出しえない再発性結石患者は多数存在し、また尿酸カルシウム結石症患者の15%近くに過尿酸尿症を認めるのは事実である⁸⁾。すなわち、尿中尿酸(塩)が尿酸カルシウム結石形成になんらかの形で関与する可能性はきわめて高い。

そこで、多数の再発性・特発性尿酸カルシウム結石症例を対象として、最低2年間のアロプリノール投与

を目標として、その再発予防効果の検討をおこなったので報告する。

対象ならびに方法

大阪大学、和歌山県立医科大学、愛媛大学、近畿大学、京都大学、三重大学、滋賀医科大学、徳島大学、以上8大学の泌尿器科ならびにその関連病院泌尿器科において1975年11月より1982年2月の間に受診しかつ観察しえた再発性の特発性尿酸カルシウム結石症例150例を対象とした。症例の内訳は、男性129例、女性21例であり、年齢は16~72歳(平均42.9歳)である。

アロプリノールの投与方法は、原則として3T/日、3分割投与とし、適宜定期的に血液・尿化学検査、レントゲン検査をおこなった。

経過観察症例150例中、結石再発予防薬としての可能性を有するサイアザイド剤、マグネシウム製剤、コメヌカの併用のおこなわれていたもの9例、結石既往または治療開始後の再発の明確でないもの6例、副作用発現のため治療中止を余儀なくされたもの1例を除く134例を本検討の対象とした。134例の内訳は、男性113例、女性21例であり、年齢は16~72歳(平均42.7歳)である。

後述する、多発型結石症例は23例であり、episode型症例は111例であり、それぞれのアロプリノール投与継続期間は、多発型症例で23~89カ月(35.5±15.2カ月)、episode型症例で4~91カ月(28.2±12.1カ月)であり、アロプリノール単独投与をおこなったものの繰り返される結石再発により途中から他剤の併用に踏み切った症例については、単独投与期間中のデータを採用した。

なお、本検討では対象例を再発性・特発性尿酸カルシウム結石症とし、尿中尿酸排泄量の多寡は条件に含めなかった。

Table 1. 検討対象症例の概略

検討症例	134例	
男性	113例、女性	21例
年齢	16~72歳(平均42.7歳)	
結石発生・再発様式による分類		
多発型	23例	
episode型	111例	
検討期間(月)	投与前	投与後
多発型	—	23-89(35.5±15.2)
episode型	2-276(73.0±65.8)	4-91(28.2±12.1)

Table 2. episode 型症例における結石再発効果判定基準

〔投与前 episode 算定基準〕

* 自排1回を1 episode とする。

(同時2個以上の自排も1 episode とする。手術の遺残結石の自排は episode として数えない。)

* 結石手術は1 episode として数える。

(同時に偏側)に2以上の術式を行なった場合にも1 episode とする。)

* stone episode を study 開始前(投与前)に算定しうる症例で、投与開始時に結石を有するものについては、結石の数に拘わらず偏側は1 episode、両側は2 episodes を加算する。

* episode を有しない投与開始時両腎結石症例については多発型として episode の算定を避ける。

〔投与後 episode 算定基準〕

* 偏側腎における結石の新発生(同時発生ときは、多発も1 episode とする)

* 偏側腎における既存結石の増大(同時に増大したときは、多数であっても1 episode とする)

* 既存でない結石の自排(同時に多数の自排は1 episode とする)

* episode に算定されていない結石に対する手術(偏側の同時手術は1 episode とする)

* 偏側腎で新発生、増大が同時におこっているときも1 episode とする。

検討対象の概略を Table 1 に示した。

結石発生様式分類および効果判定基準

結石発生様式については、既往歴として、結石の自排・手術や結石の増大などのあきらかなものを episode 型と規定し、受診時に多発性結石を有するものの過去にあきらかな結石の episode を有しない症例についてはこれを多発型として別個に扱った。

結石の再発予防効果判定基準については、結石の発生・再発様式が実に多様なため、各腎における結石形成環境の発生回数を数えることを目的として、episode 型症例については Table 2 に示すごとき基準を

もうけた。多発型症例については、かかる基準による再発回数の算定が困難であり、結石の増大の有無について検討するとどめた。したがって、両型の再発予防効果判定にさいしては episode 型症例については再発・増大の有無の検討に加え、数的統計処理をおこなないえたものの、多発型症例については増大の有無を判定するとどまらざるをえなかった。

結 果

I. 134例全症例の再発・増大予防成績

Table 3 に多発型・episode 型別の再発・増大予防成績を示した。多発型では既存結石の増大を予防し

Table 3. 134症例全症例における結石再発・増大の有無

	結石再発・増大	
	なし	あり
多発型 (23例)	19	4
episode型(111例)	59	52
計 (134例)	78(58.2%)	56(41.8%)

えた症例が23例中19例, 増大を認めた症例が23例中4例であり, episode型症例に関しては新結石発生または既存結石の増大を予防した症例が111例中59例, 再発・増大傾向を示した症例が111例中52例であり, 全体の成績としては, 134例中78例(58.2%)で再発は予防した反面, 程度は別にして, 134例中56例(41.8%)になんらかの再発・増大傾向が観察された。

II. episode型症例111例の再発予防成績

Table 4に, episode型症例111例全例再発予防成績, 治療開始時に結石を有しなかった症例37例の再発予防成績, アロプリノール投与前後2年間の比較可能であった79症例の再発予防成績を示した。

既存結石の再発におよぼす影響および観察期間の相違による再発予防成績への影響を除外し評価をくたすためである。

再発率は, stone episode/patient・year (平均±1 S.D.) で表わし, 各群の統計学的検定は Wilcoxon signed rank test によりおこなった。

結果は, いずれの比較においてもアロプリノール投与後の結石再発率は, 有意の低下を示した。

III. 血液 尿生化学指標と結石再発予防成績

統計学的検定の可能な111症例の血清尿酸値は, 7.0 mg/dl 以上の高尿酸血症例が28例, 6.0 mg/dl 以下の正常例が43例であり, 尿中尿酸排泄量については800 mg/day 以上の過尿酸尿症例が41例, 800 mg/day 未満の症例が45例である。また, 尿中カルシウム排泄量については, 250 mg/dl 以上を過カルシウム尿症と規定すると27例を教え, 47例は正常排泄量を示した。

しかし, これらの血液・尿生化学指標と再発予防成績の間にはあきらかな相関はみられず多くの群で予防治療前後に有意の再発率低下が観察された。ただし, 尿中カルシウム排泄量 300 mg/day 以上10例, 400 mg/day 以上の群6例においては, 治療開始前後の再発率に有意の差は認められず, 過カルシウム尿症と結石再発の関係がうかがわれた。

IV. アロプリノール投与期間中の尿中尿酸排泄量, 尿中カルシウム排泄量血清尿酸値および尿 pH の推移

Table 5に, アロプリノール投与開始前および投与期間中の臨床検査値の推移を示したが, 血清および尿中の尿酸値の低下はあきらかであるものの, 尿中カルシウム排泄量, 尿 pH など他の生化学的指標に変動は認めなかった。

V. 副作用

アロプリノール連続投与中に認められた症候・症状としては, 発疹・じんま疹が4例, 手足のしびれ感1例, 胃部不快感1例と GOT, GPT 上昇をとまなう

Table 4. episode型症例におけるアロプリノール投与前後の再発率

	n	投与前	投与後
episode型全例	111	1.833±2.597	0.550±0.943*
episode型で投薬開始時結石を有しない症例	37	1.516±2.702	0.403±0.970*
episode型で投薬開始の前後2年間の比較可能症例	79	1.203±1.229	0.329±0.548*

(結石再発率は, stone episode/patient・yearで表した)
*p<0.01 (Wilcoxon signed rank test)

Table 5. アロプリノール投与前後の血液・尿生化学指標の推移

	投与前	1-3ヵ月後	6ヵ月後	12ヵ月後	24ヵ月後
尿中尿酸排泄量 (mg/day)	750.2±274.2 (n=102)	552.3±307.8 (n=55)	536.2±264.6 (n=44)	547.5±347.7 (n=56)	534.7±258.2 (n=57)
尿中カルシウム排泄量 (mg/day)	217.1±107.3 (n=89)	253.9±174.8 (n=50)	223.0±104.9 (n=42)	244.2±119.1 (n=52)	255.5±153.0 (n=49)
血清尿酸値 (mg/dl)	6.2±1.6 (n=118)	5.0±1.3 (n=71)	4.9±1.5 (n=58)	4.9±1.4 (n=70)	4.6±1.4 (n=85)
尿 pH	5.98±0.53 (n=94)	6.06±0.61 (n=59)	6.08±0.54 (n=49)	5.97±0.60 (n=55)	5.99±0.56 (n=66)

倦怠感1例が認められ、肝機能異常を呈した1例のみにおいて投薬が中止された。他の6例についてはいずれも軽微で投薬継続は可能であった。

考 察

過尿酸血症が尿酸カルシウム結石形成のきわめて重要なひとつの要因であるという考えは、今日多くの尿路結石症研究者の認めるところであり⁵⁻¹³⁾、これに異論を唱えるものはないが、尿中尿酸ないしは尿酸塩の尿酸カルシウム結石形成促進の機序についてはいまだあきらかにされていない。

尿酸あるいは尿酸ナトリウム結石による尿酸カルシウム結石形成促進作用は、*in vitro*の実験系で実際に容易に観察される事実であるが、その作用機序としては、(1)溶解度の異なる2種の物質間にみられる塩析効果、(2)尿酸または尿酸ナトリウム結石核への尿酸カルシウムの不均一核生成、(3)尿酸ナトリウムによる尿中の尿酸カルシウム結石形成阻止物質の作用阻害、などの仮説が唱えられているものの、真実はあきらかにされていない。(1)の塩析効果¹⁴⁾に関しては、最近頻繁にもちいられる*in vitro*の尿酸カルシウム準安定過飽和溶液での尿酸または尿酸ナトリウムの結晶添加にともなうすみやかな結石形成促進を説明するには多少無理があるように思われる。(2)の不均一核生成説に関しては、もっとも多くの研究がおこなわれており、尿酸カルシウムと尿酸ナトリウムの結晶学的類似性は不均一核生成を生じるに好都合であること^{5,15)}や、*in vitro*の実験系で尿酸ナトリウムや尿酸の結晶が尿酸カルシウム結石形成を容易に惹起すること¹⁶⁻¹⁸⁾などが本仮説を有力なものとしているが、反面、ヒト尿が尿酸ナトリウムに関して過飽和か否かは議論のあるところであり^{18,19)}、事実、尿中に尿酸ナトリウム結石を見出すことは少ない。そこで、コロイド状尿酸ナトリウムの不均一核生成における役割も論じられており^{19,20)}、ヒトに経口的にプリン負荷をおこない過尿酸血症を惹起せしめた場合には全尿中での尿酸カルシウムの結石形成が亢進し、アロプリノールで尿中尿酸排泄量を低下せしめるとこの尿酸カルシウム結石形成が抑制されるという事実をあげて、コロイド状尿酸ナトリウムの不均一核生成の核としての役割を強調するものもある²⁰⁾。しかし、尿酸カルシウムの不均一核生成の核としての尿酸あるいは尿酸ナトリウムの動態については不明の点が多く、また、不均一核生成のみでは尿管口径以上の大きさに達しえないことも報告されている⁹⁾。他方、(3)の尿中の尿酸カルシウム結石形成阻止物質に対する尿酸ナトリウムの阻害作用という考えか

たは、Robertsonら(1976)^{21,22)}が、尿中尿酸カルシウム結石形成阻止高分子物質を酸性ムコ多糖類と考え提唱したものであるが、この結石形成阻止高分子物質に異論のある現在²²⁻²⁶⁾、真偽のほどは定かではない。Tiselius(1984)²⁶⁾は、尿酸カルシウムの高度の準安定過飽和状態を示す実験系でのみ、尿酸ナトリウムが不均一核生成および結石形成阻止活性の低下を引き起こす可能性を報告し、中程度以下の尿酸カルシウム準安定過飽和溶液ではこの作用が確認されなかったとしていることは興味深い。

以上のように、過尿酸血症において尿酸カルシウム結石が形成されやすい事実の理論的背景はいまだ明確ではないものの、過尿酸血症が尿酸カルシウム結石予防上、はなはだ不都合な尿環境であることは事実であり、現在までにアロプリノール投与による尿酸カルシウム結石予防のいくつかの臨床的検討がなされてきており^{7,8,10,11,27,28)}、いずれの報告も、本論文の結果同様、アロプリノール投与前後で結石再発率の低下を認めている。

しかしながら、非常に残念なことに、過去のアロプリノールを含めた諸種の結石予防薬の効果判定において、結石再発の明確な判定規準とその妥当性が示されておらず、このことが結石予防治療成績の信頼性を低下させているとも言える。

われわれは、本成績の評価をおこなうにあたり、さきに大阪大学グループの提唱した結石再発率の算定法²⁹⁾に準じ、Table 2にあげた判定方法を採用した。すなわち、結石再発を新たな再発結石個数でとらえるという考えかた²⁸⁾よりも結石再発環境の発生回数でとらえようとする考えかたであり、Smith(1974)³⁰⁾もこの考えかたに近い評価を試みている。本判定法においても、受診前の結石既往歴に関しては、患者の陳述もしくは良くて前医の報告によらざるをえない点で、治療開始前の結石形成環境を正確に把握するという点での困難はあるが、従来の無秩序な予防効果判定に比して信頼性の点で優るものと考えられる。

ただ、結石再発予防効果判定の問題としては、依然、均質な代謝異常を有する対照群とのdouble blind studyの問題や³¹⁾、"stone clinic effect"と称される特異な治療なしに再発率の低下が観察されるという事実^{29,32)}、など厄介な問題が残されているし、悪性新生物の再発予防検討などとは異なり、結石の好発年齢が社会的にactiveな青壮年にあり、再発期間もしばしば長期にわたるという点からも治療の継続や経過追跡の困難さという問題がある。

しかし、アロプリノールが、多くの症例で結石再発

予防効果を示したことは事実であり、過カルシウム尿症を示した群ではその再発予防効果が充分でなかったということは“stone clinic effect”を考慮に入れるとしても、尿中尿酸の低減は尿酸カルシウム結石形成予防のひとつの手段として評価するに足るものであろうと察せられる。そして、本剤が適切な水分摂取指導、栄養指導、あるいは過カルシウム尿症を合併するものではサイアザイド剤との併用などという形で、個々の結石患者の代謝異常の性質に応じて投与される場合には、捨てることのできない有力な薬剤として今後とも検討されてゆくべきものと考えられる。

尿を中心とする生化学指標、とくに尿中尿酸排泄量と結石再発予防についてあきらかな相関を認めなかったことは意外であるが、尿中の結石構成塩類、とくに尿酸の測定には、今日大多数の施設で用いられている自動分析装置から得られるデータの信頼性に問題のあることから³⁹⁾、ここで得られた尿中尿酸排泄量に注意を払わねばならないし、また、結石再発が既知の生化学的指標のみでは推し測ることのできない側面を有する²⁹⁾ことも考慮に入れる必要もあると思われる。少なくともわれわれの検討を通じては、アロプリノールは既知の生化学指標のうち、血液・尿中の尿酸以外にはなんらの作用も示していない。

他方、アロプリノールの副作用に関しては、少ないとはいえ肝機能障害には留意されるべきであるが、一般的に言って、副作用は軽微であり長期投与によっても重篤な副作用の発現は認めていない。本剤の副作用については、痛風に対する長期投与例の蓄積がすでにあり、投与量を個々の症例に応じて使いわけることにより安全に投与しうる薬剤のひとつと考えられる。

結 語

1. 150例の再発性・特発性尿酸カルシウム尿路結石症を対象として、最低2年間を目標として、アロプリノール投与による結石再発予防の臨床的検討をおこなった。

2. 検討可能症例134例(男性113例, 女性21例, 平均年齢42.7歳)を結石の発生・再発様式により、多発型23例と episode 型111例に分類し、全例について結石の再発・増大の有無を、episode 型については統計学的にも治療前後の再発率の検討をおこなった。

3. 全症例の結石再発・増大に関しては、多発型23例中19例に再発・増大を認めず、4例のみに増大を認めた。episode 型111例については、59例に再発を認めず、52例に再発を認めた、134例全例を通じては、78例(58.2%)に再発または既存結石の増大は認めず、

56例(41.8%)に再発・増大を認めた。

4. episode 型111例のアロプリノール投与前後の再発率を統計学的に比較した。111例全例の治療前後の再発率、治療開始時に結石を有しなかった37例の治療前後の再発率、治療前後2年間ずつの同期間の再発率を比較しえた79例のいずれにおいてもアロプリノール投与により再発率の有意の低下が観察された。

5. 結石の再発予防効果判定方法ならびに“stone clinic effect”と称される薬剤非投与群の結石再発予後についても言及し、今後の結石再発予防の臨床的検討における問題点についても考察を加えた。

文 献

- 1) 吉田 修：日本における尿路結石症の疫学。日泌尿会誌 70：975～983, 1979
- 2) 武本征人・小出卓生・板谷宏彰・八竹 直・木下勝博・高羽 津：大阪大学泌尿器科における過去14年間の尿路結石症について。日泌尿会誌 71：552～561, 1980
- 3) Asper R: Epidemiology and socioeconomic aspects of urolithiasis. Urol Res 12：1～5, 1984
- 4) 高崎悦司：尿路結石の再発 一尿石患者700例735結石の分析を基礎として一。日泌尿会誌 65：423～436, 1974
- 5) Lonsdale K: Human stones: Limited studies give some details of composition, rates of growth, distribution and possible cause. Science 159: 1199～1206, 1968
- 6) Coe FL and Raisin L: Allopurinol treatment of uric acid disorders in calcium stone formers. Lancet I: 129～131, 1973
- 7) Coe FL and Kavalich AG: Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis. N Engl J Med 291: 1344～1350, 1974
- 8) Coe FL: Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. Kidney Int 13: 418～426, 1978
- 9) Smith MJV and Boyce WH: Allopurinol and urolithiasis. J Urol 102: 750～753, 1969
- 10) Prien EL and Prien EL Jr: Composition and structure of urinary stone. Amer J Med 45: 654～672, 1968
- 11) Gutman AB: Uric acid nephrolithiasis. Amer J Med 45: 756～779, 1968

- 12) Dent DE and Sutor DJ : Presence or absence of inhibitor of calcium oxalate crystal growth in urine of normals and of stone formers. *Lancet* I: 776~778, 1971
- 13) Smith MJV, Hunt LD, King JS Jr and Boyce WH: Uricemia and urolithiasis. *J Urol* **101**: 637~642, 1969
- 14) Kallistratos G, Timmermann A and Fenner O : Zun Einfluß des Aussalzeffektes auf die bildung von Calciumoxalat-Kristallen in menschlichen Harn. *Naturwiss* **57**: 198, 1970
- 15) Lonsdale K: Epitaxy as growth factor in urinary calculi and gallstones. *Nature* **217**: 56~58, 1968
- 16) Pak CYC and Arnold LH : Heterogeneous nucleation of calcium oxalate by seeds of monosodium urate. *Proc Soc Exp Biol Med* **149**: 930~932, 1975
- 17) Coe FL, Lawton RL, Goldstein RB and Tembe V : Sodium urate accelerates precipitation of calcium oxalate in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* **149**: 926~929, 1975
- 18) Robertson WG, Marshall RW, Peacock M and Knowles F: The saturation of urine in recurrent, idiopathic calcium stone formers. *Urolithiasis Research*, Fleisch H, Robertson WG, Smith LH and Vahlensieck W, 335~338 Plenum Press, London, 1976
- 19) Pak CYC, Waters O, Arnold L, Holt K, Cox C and Barilla DE: Mechanism for calcium nephrolithiasis among patients with hyperuricosuria : Supersaturation of urine with respect to monosodium urate. *J Clin Invest* **59**: 426~431, 1977
- 20) Pak CYC, Barilla DE, Holt K, Brinkley L, Tolentino R and Zerwekh JE : Effect of oral purine load and allopurinol on the crystallization of calcium salts in urine of patients with hyperuricosuric calcium urolithiasis. *Amer J Med* **65**: 593~599, 1978
- 21) Robertson WG : Physical chemical aspects of calcium stone formation in the urinary tract. *Urolithiasis Research*, Fleisch H, Robertson WG, Smith LH and Vahlensieck W, 25~39, Plenum Press, London, 1976
- 22) Robertson WG, Knowles F and Peacock M : Urinary mucopolysaccharide inhibitors of calcium oxalate crystallization. *Urolithiasis Research*, Fleisch H, Robertson WG, Smith LH and Vahlensieck W, 331~334 Plenum Press, London, 1976
- 23) Sallis JD and Lumley MF: On the possible role of glycosaminoglycans as natural inhibitors of calcium oxalate stones. *Invest Urol* **16**: 296~299, 1979
- 24) Bowyer RC, Brockis JG and McCulloch RK: The role of glycosaminoglycans in the inhibition of calcium oxalate crystal growth and aggregation in urine. *Urinary Calculus*, Brockis JG and Finlayson B, 329~334 Mass. PSG Publishing Company Inc. Littleton, 1981
- 25) Koide T, Takemoto M, Itatani H, Takaha M and Sonoda T: Urinary macromolecular substances as natural inhibitors of calcium oxalate crystal aggregation. *Invest Urol* **18**: 382~386, 1981
- 26) Tiselius HG : Effect of sodium urate and uric acid crystals on the crystallization of calcium oxalate. *Urol Res* **12** : 11~15, 1984
- 27) Coe FL Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria or no metabolic disorder. *Ann Intern Med* **87** : 404~410, 1977
- 28) Miano L, Petta S and Galluc M : Allopurinol in the prevention of calcium oxalate renal stones. *Eur Urol* **5**: 229~232, 1979
- 29) 岡 聖次・小出卓生・園田孝夫: 特発性カルシウム含有結石症に対する再発予防治療の検討. *日泌尿会誌* **76** : 65~73, 1985
- 30) Smith LH: Medical evaluation of urolithiasis. Etiologic aspects and diagnostic evaluation. *Urol Clin North Amer* **1** : 241~260, 1974
- 31) Pak CYC : Oral presentation in workshop C: Urinary stone, The VIIIth international conference of calcium regulating hormones, Kobe, 1984
- 32) Hosking DH, Erickson SB and Van Den Verg CJ: The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *J Urol*

- 130:** 1115~1118, 1983
- 33) Koide T, Oka T, Nakano E, Itatani H,
Takaha M and Sonoda T : A risk of inaccuracy in biochemical analysis of urinary
stone forming salts. J Urol **132** : 486~489,
1984
- (1985年5月24日迅速掲載受付)