

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

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：稲田 務教授）

助手 松 尾 光 雄

BASIC STUDIES ON THE CAUSE OF UROLITHIASIS

III ROLE OF URINARY CITRATE IN UROLITHIASIS

Mitsuo MATSUO

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Director : Prof. T. Inada, M. D.)*

Studies were performed to measure urinary citrate excretion and calcium-citrate ratio of urine samples obtained from normal subjects, patients with urolithiasis and animals given CAI or PTE, all of which were under controlled diet, and from pregnant women under regular diet. For urine from urolithiasis, citrate-creatinine ratio and relationship between citrate and bacterial infection were also investigated.

1) Calcium-citrate ratio showed increases in the urine from urolithiasis and CAI administered subjects. Citrate-creatinine ratio showed a decrease in the urine from urolithiasis. Much citrate excretion was found in urine from pregnant women.

2) In urine from patients with bacterial infection, citrate excretion tended to be decreased.

3) It was supposed that urinary calcium ion and citric acid concentrations participated in cause of urolithiasis.

緒 言

Citrate が Ca と可溶性錯塩を作る事が知られてから, Boothy and Adams¹⁰⁾, Kissin and Lock⁵⁸⁾らは尿石症患者で尿中 Citrate が減少していたと述べ, 辻¹⁰⁸⁾も同様の成績を報告し, さらに尿石症患者の尿中 Citrate を分腎尿にて測定したところ, 患側尿で減少していると報告した。

Albright¹⁾らは Citrate が Ca 結石を溶解するといひ, その作用は酸の作用およびキレート作用によるためといった。Vermeulen¹⁷⁾は Citrate は尿中 Ca を過飽和にし, Walser¹²¹⁾は Citric acid は極く少量で Ca および Mg を溶解するといひ, Nordin^{79) 80)}は Citrate/Crea-

tinine が尿石尿で減少し, 細菌感染との関係をみた結果, 特に差を認めないといった。以上の報告の如く, 尿中 Citrate の減少が尿石症の成因に関係しているとする人々²³⁾が多い

一方, これに対して Furthermore, Sandholzer, Conway¹⁷⁾, Hodgkinson⁴²⁾, Taupitz¹⁰⁴⁾らは尿石症で尿中 Citrate は減少しているが, これは或る種の細菌により代謝される結果減少しているためで, 尿石症と尿中 Citrate 減少とは直接因果関係はないとし, Schweisfurth, Kuy⁶¹⁾らのごとく尿中 Citrate は Ca の溶解には全く関係ないという報告もある。また第Ⅰ編で述べた様に CAI 投与時にみられる尿石症の原因として, 従来 Becker⁸⁾, Gordon³⁰⁾, Harrison^{35) 36)}は Citrate の減少が尿石の原因で

あると考えていたが、私はアルカリ尿の時は Citrate の減少はほとんど尿石形成に無関係であるとのべた。

以上の如く尿石症における尿中 Citrate の意義について相対する意見があり、尿石症と尿中 Citrate との関係について、あらためて考え直す段階にある。

そこで私は尿中 Citrate が何らかの意味で尿石の成因に関与するか否かを知るために尿中 Citrate 濃度、排泄量、Ca/Citrate、Citrate/Creatinine、細菌感染、Parathormon（以下 PTE と略記）投与の影響等を観察し、尿石症を中心とした人体症例について総合的に尿石成因との関係について検討したので報告する。

実験材料および実験方法

本編においてはすべて人体例を使用した。研究材料として京都大学医学部付属病院入院患者より下記4群の尿を採取した。

- 正常尿：尿路に異常をみとめず腎機能正常な者よりえられたもの。
- 尿石尿：尿石症患者より得られたもので、手術前の尿。
- CAI投与尿：眼疾患にて Carbonic Anhydrase Inhibitor (CAI と略記) 1日量 250~500mg を経口的に3日以上投与をうけている患者よりえられたもの。
- 妊婦尿：妊娠3~10カ月の妊婦より採取したもの。

上記4群についてあらかじめ防腐剤としてトルエン数 ml を加えた容器に24時間尿を採取した。なおa, bおよびcの症例に対しては表1に示す様な比較的低磷、低ゲラチンの一定特殊食を2~3日間投与し、妊婦については普通自由食とした。

えられた尿について尿量、尿 pH、尿中 Ca 濃度および1日排泄量、尿中 Citrate 濃度および排泄量を求めた。また一部尿石尿については Creatinine の測定および尿細菌培養を行なった。

なお尿 pH は島津 pH メーターにより、尿中 Ca は EDTA によるキレート滴定法により、尿中 Citrate は Ettinger 法²⁷⁾により、尿中 Creatinine は Folin-Wu 法²⁸⁾により測定した。

以上にてえられた測定値より次の項目について検討を加えた。

- 1) 正常尿、尿石尿、CAI 投与尿および妊婦尿に

表1 特殊食

熱 量						
2,100 cal/day						
Ca						
500~600 mg/day						
蛋白質						
60 g/day						
比較的低磷, 低ゲラチン食						
内 容 例						
	材 料	分 量 (g)	蛋白質 (g)	脂 肪 (g)	カロリ ー	Ca (mg)
朝	パ ン	130	12		351	14
	バ タ ー	20		16.2	144	2
	チ ー ズ	20	5	5.4	72	126
	リ ン ゴ	100	0.4	0.5	45	3
	キャベツ	50	0.8	0.1	12	23
昼	パ ン	130	12		351	14
	バ タ ー	30		24.3	216	3
	チ ー ズ	20	5.0	5.4	72	126
	ミ カ ン	100	0.8	0.3	40	14
	野 菜	50	0.7		7	16
夕	上と同様かまたは { 御 飯 } にて代用 { ミ ソ 汁 (豆腐) } { 果 物 }					

において尿中 Citrate の濃度および1日排泄量について比較した。

2) 1と同様に4群の尿について、Ca の濃度および1日排泄量を測定し、さらにCa濃度および Citrate 濃度より Ca/Citrate を求め、これについて調べた。

3) 正常尿、尿石尿について 2と同様に Citrate/Creatinine の値を求め、これと pH との関係について調べた。

4) 正常尿について尿 pH、Citrate の濃度および1日排泄量を測定した後 Parathormon 200u/day 1日筋注後直ちに24時間尿を同様に蓄尿し、同様項目について測定し、投与前後における変化を追究した。

5) 一部尿石尿について尿の塗抹鏡検および培養による細菌学的検索を行ない、同時に Citrate 1日排泄量につき測定し、細菌感染と尿中 Citrate 排泄量との関係を調べた。

実験成績

- 1) 尿中 Citrate 濃度および排泄量

a) 正常尿13例について Citrate 濃度を測定した結果では最低 12mg/dl より最高 84.6mg/dl に達し、大部分は 14~24mg/dl の間にあった。平均値は 23 mg/dl であった。

尿石尿50例では 2mg/dl～75mg/dl の間にあるが、殆んどが 25mg/dl 以下であり、14mg/dl 以下のものも多く20例と 40%の高率になり、平均値は 18mg/dl と正常尿に比べてやや低いあまり変らなかった。しかし分布状態において明らかな差を示した。

CAI 投与尿18例では 3mg/dl～30.5mg/dl の範囲にあり、約70%が 15mg/dl 以下で平均値 14mg/dl と最も低く、従来いわれていた様に、いずれも低値を示した。

妊婦尿23例については 15mg/dl～100mg/dl の範囲にあり、40mg/dl 以上のものが約48%もみられ、平均値も 35mg/dl と明らかに高値を示した(図1)。

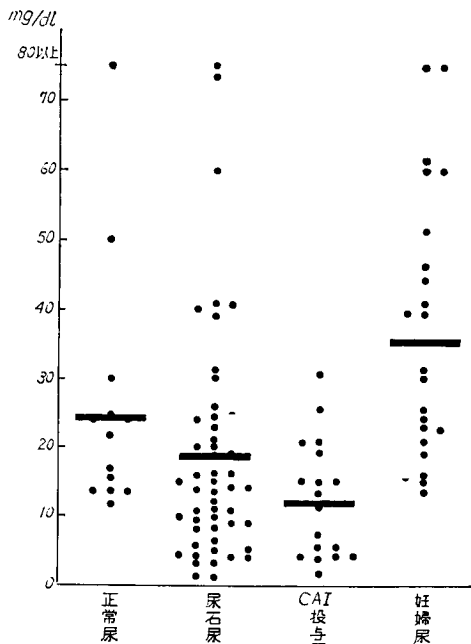


図1 尿中 Citrate 濃度

b) 次に1日排泄量についてみると、正常尿では 20mg/day～1,100mg/day の範囲にあり、その中 100mg/day～300mg/day が大部分をしめた。しかし平均値は 306mg±81mg/day となり、これは例数に比べて 1,100mg/day, 750mg/day, 420mg/day の各1例と特に高値のものがあったためと思われる。

尿石尿では 7mg/day～1,256mg/day の範囲にあり、400mg/day 以上のものが7例にみられたが、ほとんどが 20mg/day～200mg/day であり、分布状態では正常尿と良く似ているが 100mg/day 以下のものが15例と相当な率をしめた。平均値は 217mg±39mg/day と正常尿よりは低値を示した。1,256mg/day の最高値の症例は妊婦に合併したものである。

両側腎結石で感染のある1例では 50mg/day 以下と低値であった。

CAI 投与尿では 15mg/day～250mg/day の間にあり諸家の報告と一致して、平均値も 97.5mg±20mg/day と明らかに低い。

妊婦尿では6例しか測定出来なかったが、180mg/day～1,450mg/day と高値を示し、170mg/day の1例をのぞいた他、全例が 300mg/day 以上であり、平均値は 590mg/day と非常な高値を示した。

以上 Citrate 濃度と排泄量ともに正常尿、尿石尿間に有意の差をみとめなかったが、分布状態についてみると、尿石尿に低値のものが多かった。CAI 投与尿では Citrate は明らかに減少した。妊婦尿では明らかに排泄増加がみられた(図2)。

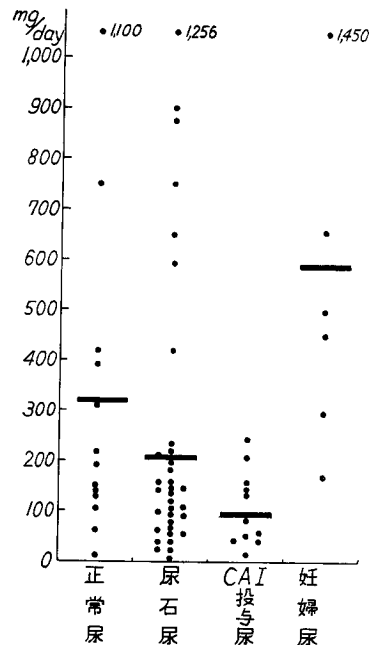


図2 尿中 Citrate 1日排泄量

2) Ca 濃度および1日排泄量と Ca/Citrate

a) Ca濃度は正常尿では最低 6mg%, 最高 50mg%で、大部分は 10mg%～30mg% の間にあり、平均値は 26mg% であった。

尿石尿では 8mg%～61mg% の間で 10mg%～35mg% が大多数をしめ、平均値は 27.5mg% となり、正常尿との間に差はみられなかった。

CAI 投与尿にても、平均値は 29mg% と前2者に比べてやや高いが同様の分布を示し、CAI の投与は尿中 Ca 排泄に何らの影響も与えないと考えられる。

妊婦尿では尿中 Ca 排泄が減少するといわれている

が 3mg%~50mg% の間に値し正常尿と大差はなく、平均値は 24mg% であった。

このように尿中 Ca 濃度に関しては、各群尿間に大した差は認められなかった (図 3)。

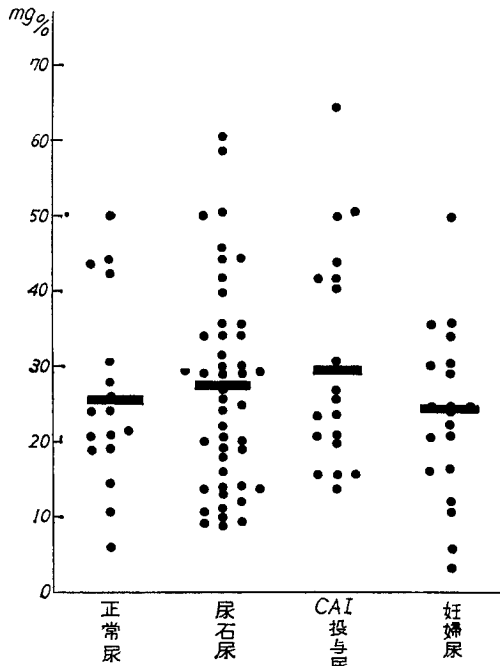


図 3 尿中 Ca 濃度

b) Ca 1日排泄量は、正常尿では 90mg/day~560mg/day の間にあり、大部分が 180mg/day~280mg/day の間にあった。平均値は 271mg/day である。

尿石尿では例数の多い関係もあるのか 20mg/day~960mg/day と広く分布していたが 180mg/day~450mg/day の間を過半数がしめ、500mg/day 以上の Hypercalciuria と考えられるものが約 10 例にみられた。平均値は 371mg/day でこれらの値は諸家の報告よりやや高い様である。

CAI 投与尿では平均値は 270mg/day と正常尿と同じであるが、ややばらつきが多い。

以上の様に Ca 排泄量に関しては尿石尿では正常尿、CAI 投与尿に比べてやや多い傾向がみられた (図 4)。

c) 尿中 Ca/Citrate について

正常尿では 2 例に 3 以上の値のものがみられた他は全例 1.5 以下であった。

尿石尿では最低を 0.2 とし、1.5 以上のものが 20 例 (58%) と多く、尿中 Citrate 排泄量では尿石尿でやや排泄が少ない程度で、著明な差はみられなかったが Ca/Citrate の値では明らかに差を示した。

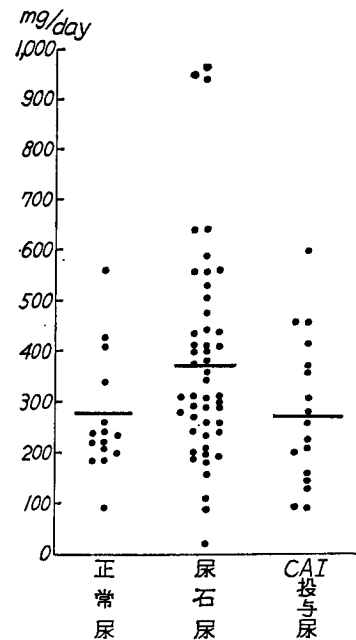


図 4 尿中 Ca 1 日排泄量

CAI 投与尿では Ca 排泄の正常な事および Citrate の減少している事より、0.8 のもの 1 例の他全部 1.5 以上であった。

妊婦尿では全例 1.5 以下と典型的に正常尿に近いものであった (図 5)。

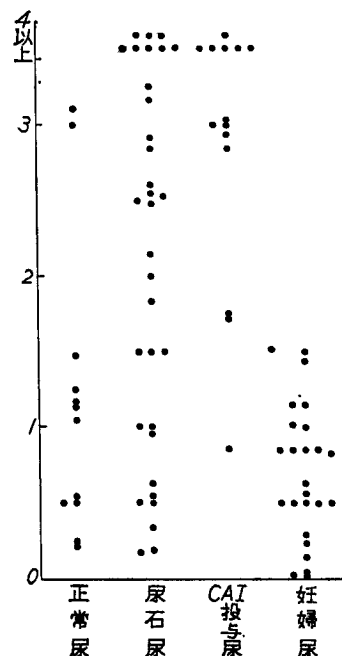


図 5 尿中 Ca/Citrate

以上 Ca/Citrate について、かりに1.5以下のものを正常型、1.5以上のものを尿石型とすれば、正常尿および尿石がほとんどみられない妊婦の尿は正常型に属し、尿石尿、しばしば尿石の発生をみる CAI 投与尿は尿石型とよく一致した。

3) 正常尿および尿石尿における Citrate/Creatinine および pH

a) 正常尿では0.15から1.2の範囲にあり、15例中12例の80%が0.15～0.6に止まり、この範囲では適当に分散していた。0.6以上の高値を示すものは3例にみられた。

pH は5.4～7.6の間にあり、pH の増加と Citrate/Creatinine との間に特に相関関係は認められなかった。

b) 尿石尿では0.02から1.4の範囲にあり、14例中13例(92%)が0.42以下であり、特に0.2以下のものが10例(71%)もみられた。すなわち正常尿の値と比較すると0.2以下のものは正常尿では15例中4例(26%)であるのに対し尿石尿では14例中10例(71%)と著明な差を認めた。

尿石尿の pH は5.8～7.5の間に分布し、特に過半数が6.0～7.0に存在した。

pH と Citrate/Creatinine については分布状態は大体一様であり、正常尿の場合と同様 pH の増加により増加したり、減少したとかいう相関はなかった(図6)。

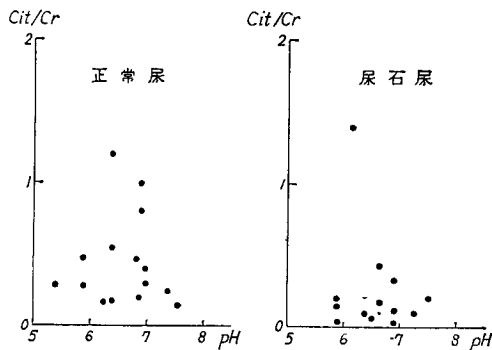


図6 Citrate/Creatinine

4) PTE 投与前後の尿 pH および Citrate の変化

a) 尿 pH に関しては投与12例中ほとんど不変のもの4例、明らかに投与後上昇したもの2例、減少したもの6例であり、50%が明らかに減少した。以上の結果から、不変および減少のものを加えると10例となり、この結果からのみ判定すれば酸性化する傾向があるのではないといえる(図7)。

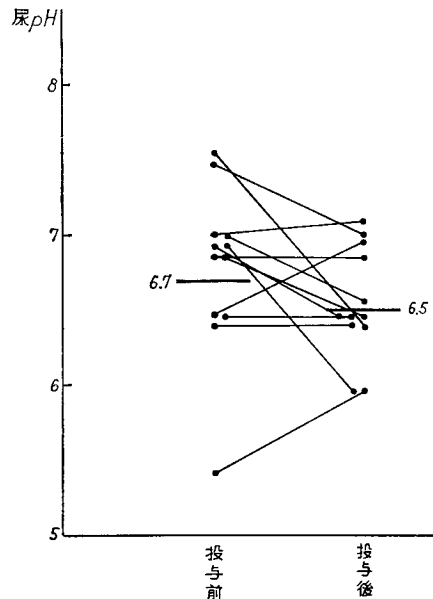


図7 PTE 投与時尿 pH

b) 尿中 Citrate 濃度に関しては、12例中上昇したもの4例、減少したもの8例で、明らかに減少するものが多くみられた。減少率も約50%以下になったものが5例にみられた(図8)。

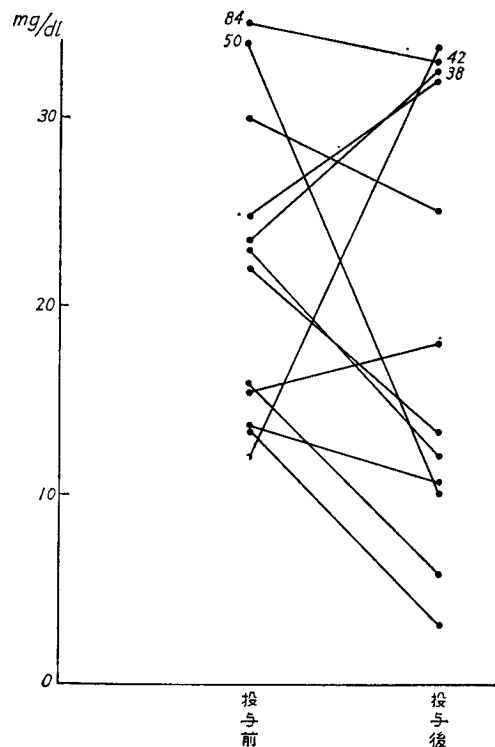


図8 PTE 投与時尿中 Citrate 濃度

尿中 Citrate 1 日排泄量では、明らかに増加したもの11例中2例、ほとんど変化のないもの4例、明らかに減少したもの5例があり、不変ないし減少する傾向がみられた(図9)。

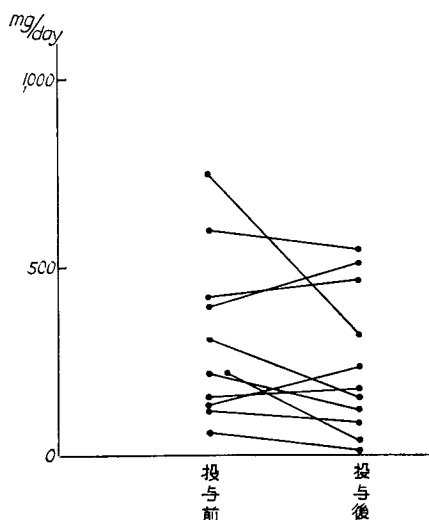


図9 PTE 投与時尿中 Citrate 1 日排泄量

5) 細菌感染と尿中 Citrate 排泄

25例の上部尿石尿について培養を行なったところ17例に細菌が認められ、8例が細菌陰性であった。即ち67%の高率に細菌を認めたわけである。勿論臨床的にそれらの症例が感染症といえるかどうかはより詳しい諸検査の上決定しなければならないが、或る種の細菌感染のため尿石症では Citrate が減少しているという説もあるので、私は一応17例を細菌陽性群、8例を細菌陰性群とした。

感染菌種としては *Staphylococcus epidermidis* 5例、*Staphylococcus aureus* の2例を筆頭に *Pseudomonas* 3例、他 *E. coli* 2例、同定不能な腸内細菌、*Proteus*、*Providencia* が証明された(表2)。

表2 感染菌の種類と例数

<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	例
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	例
<i>E. coli</i>	2	例
腸内細菌	2	例
<i>Proteus</i>	2	例
<i>Pseudomonas</i>	3	例
<i>Providencia</i>	1	例
培養陰性	8	例

Citrate 1 日排泄量についてみると、細菌陽性群17例では16mg~421mgの範囲にあり、200mg以上のものが7例にもみられた。平均値は171mg±30mgであった。細菌陰性群では例数が前者の約半分やや少ないが1日排泄量は54mg~403mgの範囲にあり、200mg以上が4例と半数にみられた。平均値224mg±91mgで平均値では50mgの差を認めたが有意の差とは考えられなかった(図10)。

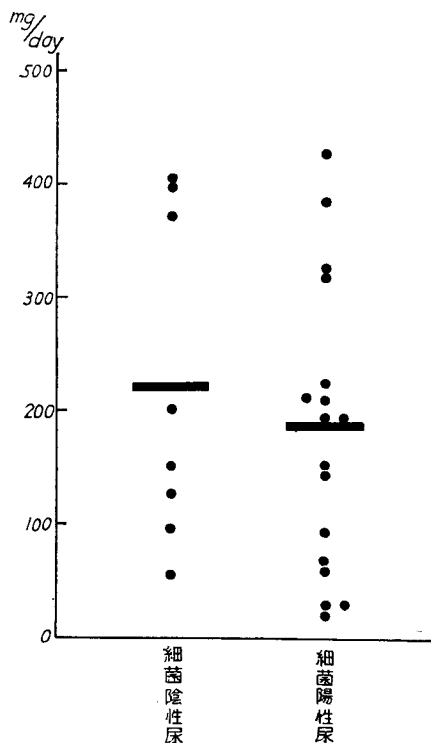


図10 尿石尿における Citrate 排泄と感染との関係

細菌陽性群中16mg、28mg、53mgと特に低値を示したものについてみると、いずれも両側珊瑚状結石で、排泄性腎盂撮影にて造影剤の排泄がほとんどみられず、残余窒素60mg/dl~80mg/dlと腎機能の相当悪いものであった。

また24mgの症例は片側尿管結石の例外的症例であった。

以上の成績から、細菌の存在と Citrate の量と全く無関係とは断定出来ないが、少なくとも腎機能の悪いものに明らかに排泄量減少をみとめた。

考 按

Citrate が Ca と可溶性錯塩を作る事を Subatani (1901)³⁴⁾ が発表してから諸家により尿

石症との関係について多くの報告がなされた。即ち Vermeulen (1958)¹¹⁷⁾は Citrate, Mg は尿の Ca を過飽和に保つ事が出来るといい、Walser (1961)¹²¹⁾は Citric acid は極く少量で Ca, Mg を溶解し、Nordin (1959)⁷⁸⁻⁸⁰⁾、Raa Flaub (1960)⁸⁴⁾は尿中 Ca の50~75%がCitrateと結合していると述べている。

一方 Yarbro (1958)¹²⁵⁻¹²⁶⁾は尿に磷酸カルシウムを加えて Citrate の濃度を変えて実験を行ったところ生理的な範囲ではあまりキレート作用はないが、比較的多量の Citrate を加えると溶解能を示したと報告した。またSchweisfurth (1961)は pH 7.0 以下では Citrate が存在しなくても Ca の沈澱は起らないといい、Kuy, Mapxencar (1965)⁶¹⁾のごとく Citrate は Ca の溶解、Ca 結石の形成に無関係であるとする一派もある。

Albright (1939)¹⁾らは Citrate が Ca 結石を溶解するといい、その作用は酸としての作用およびキレート作用によるためと述べた。Suby (1942)¹⁰⁰⁾らは結石溶解剤として Citrate を基本にした Solution G, Solution M を作っている。私は in vitro では Citrate が Ca の析出を強力に抑制する事を確認した。

まず排泄に影響を与える因子には体外性および体内性のものがあって、体外性のものとしては食餌、薬物投与等があげられる。山添¹²⁸⁾、辻¹⁰⁸⁾、Yarbro¹²⁵⁻¹²⁶⁾らはアルカリ食により増加し、酸性食で減少したといい、Smith⁹⁶⁾は高含炭素食、高脂肪食により増加し、高蛋白食では減少したと記載し、Scott⁹⁴⁾、Higgins³⁹⁻⁴⁰⁾、Selman は Citrate は経口的に大量投与されても体内で代謝をうけるため、少ししか尿中に増えないといっている。薬物では Vitamin D⁹⁾³⁵⁾⁹⁹⁾、PTE²¹⁾、Estrogen⁹⁵⁾ などにより増加し、CAI³⁰⁾³⁵⁾³⁶⁾⁹¹⁾¹⁰²⁾では著減する事が知られている。

体内性因子として、尿石症、尿路細菌感染、腎機能等がある。

尿石症では Boothy (1934)¹⁰⁾らが2例の尿石患者にて減少していたと報告して以来数多くの報告がある。Kissin & Locks (1941)⁵⁸⁾は尿中

Citrate 濃度を測定し尿石症では平均 13mg/dl、正常者は 61mg/dl、また1日排泄量では 165.3 mg および 627mg と尿石症で明らかに減少していたと報告した。その後 Scott⁹⁴⁾、辻¹⁰⁸⁾、Furthermore, Hodgkinson⁴²⁾、Taupitz¹⁰⁵⁾等ほとんどの報告³⁾⁴⁵⁾⁷³⁾において尿石症にては Citrate の減少がみられたといい、増加したという報告はみられない。私の実験の結果では尿石症の平均値 18mg/dl、217mg/day に対し正常者では 23mg/dl、306mg/day となっていて濃度、1日量ともに尿石症にて諸家の報告と同様低値を示したが、Kissin⁵⁸⁾らのいう如き有意の差を認める程ではなかった。

CAI 投与尿では平均 14mg/dl、97.5mg/day と明らかに低く、正常尿との間に有意の差を認めた。CAI投与者に最近尿石症がしばしばみられ、尿石症の原因として、Gordon³⁰⁾、Becker⁸⁾、Harrison³⁸⁾、高久¹⁰²⁾、坂上⁹¹⁾らは尿中 Citrate の減少が尿石の原因であろうとし、坂上⁹¹⁾は Vitamin C 併用患者に多くみられたので、分解産物の尿酸排泄が原因に関与するのではないかと述べている。

私は第I編にのべた如く pH と Citrate の2つの原因は互に関連性を有していて、分離して別個に考える事は困難であるが、尿中 P 濃度の方が Ca よりより強力に石灰沈着に関係がある事より、CAI 投与時の尿石症の原因は pH が主役を演ずるものと結論した。

妊婦に尿石の発見される事は非常に稀であり、その理由として Balch, Butt, Ernest, Arnell¹⁴⁾らは妊娠中の Vitamin の多量摂取、尿中保護膠質の増加、尿路拡張のため尿石が生じても容易に通過する、妊娠期間が10カ月である、等の理由をあげている。

妊婦について尿中 Citrate を測定すると 40 mg/dl 以上が半数をしめた。平均値も 35mg/dl で明らかに高く、1日量もほとんどが 300 mg 以上であった。この理由は妊娠中の Ca 代謝の亢進のために起ったものではないかと思われる。尿石との関係については後述する。

Walser¹²¹⁾、Nordin⁷⁸⁻⁸⁰⁾、RaaFlaub⁸⁴⁾らは尿中 Ca の50~70%が Citrate と結合していると

述べているがその結合の程度を知るため尿中 Ca/Citrate の値を計算した。すなわち尿中 Ca のほとんどが Ca イオンの形ではなく、高分子の Citrate と結合した錯塩の形で存在する時は Ca/Citrate 値は低く、反対に Ca が低分子即ち Ca イオンの形で多く存在する場合には高値を示す。これによって Ca の尿中の結合状態を或る程度推定出来るものと考えた。

以上の理由により各種尿について検討した結果、正常尿、妊婦尿にては大体低く、尿石尿、CAI 投与尿にては高い。したがって尿石尿、CAI 投与尿では高分子の Ca が尿中に少なく、Ca イオンの形で存在する比率が多いものと推定された。稲田はセロフェン膜による尿の透析を行なった所、正常尿では Ca は透析され難く、尿石尿において透析され易い事即ち尿石尿には Ca イオンの形で存在するものが多いのではないかと述べている。この結果は私の Ca/Citrate 値とよく一致した。CAI 投与尿では高値を示すが、CAI 投与時には著明なアルカリ尿をきたす。従って結石形成の原因としては第 I 編でのべた様に pH の上昇、Citrate の減少と 2 つの要素が問題となってくるのであるが、実験結果より pH の方が明らかに重要である事がわかった。即ち pH 7 以上の時は Citrate, Ca/Citrate は結石形成上大した意味を持たないと考えてよい。

妊婦に尿石症が稀とされる理由について再び述べてみると現在までいわれている上述の成因の他に Citrate の増加、Ca/Citrate の減少、Ca の胎児への移行等のため尿中に Ca イオンが非常に少ない事も原因の一つになりうると考える。

Creatinine は糸球体にて濾過され尿細管で分泌も再吸収もされないといわれている⁸⁰⁾。Dedmon²⁰⁾ らは Citrate/Creatinine はその時の腎の Citrate 排泄量をあらわすと述べている。Hodgkinson⁴²⁾によれば Citrate/Creatinine は 0.05~1.05 であり、Creatinine の 1 日排泄量を 1 g とすれば Citrate の 1 日排泄量にはほぼ一致するといひ、Nordin⁸⁰⁾ かも同様の報告をなし、尿石尿が低い値をしめ且細菌感染との関係

については差を認めず、尿石尿での減少は腎機能低下によるためだといった。

私の実験結果でも尿石尿では低いものが明らかに多く、pH との関係はみられなかった。その原因としてはやはり腎での Citrate 排泄の減少によるものと考えられる。

PTE 投与の影響について Dickens²¹⁾は PTE 投与により血中、尿中 Citrate、腎よりの排泄が影響されるといい、Olival も PTE が骨に働いて、血中 Ca, Citrate を増加させる作用を有するといひこのことから Citrate の尿中増加が期待されたが、私の成績では PTE 200u 1 日投与では増加したものもみられたが、むしろ減少した例数が多く、半量以下に減ったものが 60%をしめた。PTE 投与によって尿は酸性化する傾向があり、この事から考えれば若干の減少傾向がみられてもよい訳であるが、著減した理由は説明困難であり、今後例数、投与日数を増して検討したい。

尿石症と細菌感染との関係についての報告は数多くある。Hellström³⁴⁾の葡萄球菌の尿石形成に関する報告、Rovsing⁸³⁾、Keyser⁵⁵⁻⁵⁷⁾、Suby¹⁰⁰⁾ らは尿素分解菌の感染による尿のアルカリ化が原因である等の報告が見られるが細菌が尿石発生にどの様に関与するかまだ定説がない。

尿石症における尿路感染の頻度についてみると、Lett は 636 例で 88.5%、Hellström³⁴⁾は 750 例で 22%、Chute¹⁸⁾は 75%、Carrol は 50%、南⁷⁰⁾は 25.3%と報告し、感染菌種としては葡萄球菌、大腸菌、変形菌が多い。私が 25 例の上部尿石症について調べた結果では 17 例 67%に細菌を認めた。感染菌としては葡萄球菌、緑膿菌、大腸菌、変形菌等で、葡萄球菌が多い事は他の報告と一致していた。

尿石症で尿中 Citrate が減少している事はすでに何回も述べたのであるが、その Citrate 減少の理由として、Furthermore and Sandholzer, Conway¹⁷⁾ らは或る種の細菌による Citrate の分解のためであるといひ、Hodgkinson⁴²⁾、Taupitz¹⁰⁴⁻¹⁰⁵⁾、Schweisfurth も同様の意見を述べている。Nordin⁸⁰⁾は Citrate/Creatinine につい

て尿石尿の感染尿および非感染尿につき調べた結果、細菌感染はあまり関係はないと述べている。また Scott⁹⁴⁾は Citrate を正常者、尿石者に経口投与した場合血中ではほぼ同じ濃度であるが、尿中では尿石尿で減少するといひ、これは腎の排泄機構に障害があるためと論じている。

私が測定した結果では細菌陽性群が平均値においてやや低値を示したが陰性群との間に有意の差を認めなかった。細菌陽性群中 50mg/day 以下のものが3例もみられ、これらの中2例は両側珊瑚状結石で且腎機能が相当に悪いものであった。また1例は例外的で片側尿管結石であった。

特殊な膿尿の様な場合は別として、生成された尿が体外へ排泄されるに要する時間は比較的短かいので、尿石尿にみられる尿中 Citrate の減少が細菌感染の結果であるとは断定し難く、むしろ上述の腎機能低下を伴った例の事を考慮に入れると、Scott のいうごとく腎の排泄障害の方がより重要な Citrate 減少因子ではないかと考える。

以上総合すると尿石症における尿中 Citrate 減少の理由としては腎における排泄障害の方が細菌感染よりもより重要であると考えられる。

尿石症において尿中 Citrate の意味が問題になるが in vitro で Citric acid は Ca 塩沈澱に対して強力な予防的効果のある事、Citrate の減少により当然 Ca, Mg イオンの増加が考えられる事、Ca/Citrate の増加により Ca イオンの減少、Citrate の増加が推定されるので、尿中 Citrate の減少は尿石症の一因となり得ると考えてよい。しかしながら高度のアルカリ尿の場合には結石発生はむしろ pH に左右され Ca/Citrate のいかににかかわらず Citrate の減少はほとんど意味を持たないと考えられる。

結 語

一定食投与下に得られた、1) 正常尿、2) 尿石尿、3) CAI 投与尿、PTE 投与尿および普通食投与下の妊婦尿について、尿中 Ca 量および Citrate 量を測定して尿石尿の尿中 Citrate

を中心として種々の角度より調べた結果を得た。

1) 尿石尿の Citrate 濃度、1日排泄量は平均値では正常尿と有意の差を認めなかったが、尿石尿では 100mg/day 以下のものが多くみられた。

CAI 投与尿では明らかに正常尿に比べて尿中 Citrate は減少を示した。

2) 尿中の Ca 量は各尿間に特に差はみられなかったが、尿石尿の数例に過石灰尿がみられた。Ca/Citrate は正常尿、妊婦尿で低く、尿石尿、CAI 投与尿で高く、正常尿と尿石尿の間には明らかに差がみられた。

3) Citrate/Creatinine は尿石尿で低値を示した。

4) PTE 投与前後では尿中 Citrate にほとんど有意の差をみなかったが、どちらかといえば減少する傾向がみられた。

5) 尿石尿25例中67%に細菌を認めた、菌種別にみると Staphylococcus, Pseudomonas, Proteus などが主であった。細菌陽性群、細菌陰性群の尿中 Citrate 排泄に有意の差をみなかったが、細菌陽性群にてやや低値を示した。

6) 尿石尿の Ca/Citrate, Citrate/Creatinine が明らかに正常尿と差がみられた事は、尿中 Citrate は尿石症の成因の一つに関与し、特に尿中の Ca イオン、Citric acid の量が重要であると考ええる。唯第I編でのべた如く、CAI 投与尿などアルカリ尿の時には尿中 Citrate はほとんど尿石症の成因には関与しないものと考ええる。

稿を終るにあたり、御指導並びに御校閲をいただいた恩師稲田教授に深く感謝いたします。また御援助、御鞭撻いただいた酒徳助教授に感謝し、この研究に御協力いただいた高橋助手、京都大学眼科学教室坂上講師、京都大学産婦人科学教室城戸助手に感謝する。

尚本論文の要旨は第35回日本泌尿器科学会関西地方会、第54回日本泌尿器科学会総会の宿題報告の一部として報告した。

文 献

- 1) Albright, F., Sulkowitch, H. and Chute, R. : J. A. M. A., **113** : 2049, 1939.
- 2) Allen, A. C. : The Kidney, Second Edition, New York, 1962.
- 3) Amberg, S. and McClure, W. B. : Am. J. Physiol., **44** : 453, 1917.
- 4) Baker, R., Reaven, G. and Sawyer, J. : Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., **83** : 281, 1953.
- 5) Baker, R., Reaven, G. and Sawyer, J. J. Urol., **71** : 511, 1954.
- 6) Baker, R. and Sison, F. : J. Urol., **72** : 1032, 1954.
- 7) Barrett, G. S. : J. Urol., **66** : 315, 1951.
- 8) Becker, B. and Middleton, W. H. : A. M. A. Arch. Ophthalm., **54** : 187, 1955.
- 9) Bellin, S. A. and Steenbock, H. : J. Biol. Chem., **194** : 311, 1952.
- 10) Boothby, W. N. and Adams, N. : Am. J. Physiol., **107** : 471, 1934.
- 11) Boyce, W. H., Garvey, F. K. and Norfleet, C. M. : J. Clin. Invest., **33** : 1287, 1954.
- 12) Boyce, W. H., Garvey, F. K. : J. Urol., **76** : 213, 1956.
- 13) Burkland, G. E. : J. Urol., **46** : 82, 1941.
- 14) Butt, A. J. : Etiologic factors in renal lithiasis. Charles C. Thomas, Springfield 1956.
- 15) Care, A. D. and Nolan, B. : Brit. J. Urol., **35** : 312, 1963.
- 16) Care, A. D. and Wilson, G. : Clin. Sci., **15** : 183, 1956.
- 17) Conway, N. S., Maitland, A. I. L. and Rennie, J. B. : Brit. J. Urol., **21** : 30, 1949.
- 18) Chute, R. and Suby, H. I. : J. Urol., **44** : 590, 1941.
- 19) Crawford, M. A., Milne, M. D. and Scribner, B. H. : J. Physiol., **149** : 413, 1959.
- 20) Dedmon, R. E. and Wrong, O. : J. Physiol., **149** : 413, 1962.
- 21) Dickens, F. : Biochem. J., **35** : 1011, 1941.
- 22) Edwards, C. N., Boyce, W. H. and Drumm, C. S., Jr. : J. Urol., **86** : 364, 1961.
- 23) Elliot, J. S. : J. Urol., **77** : 269, 1957.
- 24) Engel, M. B. : A. M. A. Arch. Path., **53** : 339, 1951.
- 25) Engel, M. B. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **84** : 336, 1953.
- 26) Engfeldt, B., Gardell, J., Hellstrom, J., Ivermark, B., Rhodin, J. and Standh, J. : Acta Endocrinol., **29** : 15, 1958.
- 27) Ettinger, R. H., Goldbaum, L. R. and Smith, H. L. : J. Biol. Chem., **199** : 531, 1952.
- 28) Gersh, I. and Catchpole, H. R. : Am. J. Anat., **85** : 457, 1950.
- 29) Gill, W. B. and Vermeulen, C. W. : J. Urol., **88** : 103, 1962.
- 30) Gordon, E. E. and Sheps, S. G. : New Engl. J. Med., **256** : 1215, 1957.
- 31) Greep, R. O. and Talmage, R. V. : The Parathyroids, 1960.
- 32) Grimes, W. A. : J. Urol., **78** : 553, 1957.
- 33) Hammarsten, G. : Arch. Physiol., **80** : 165, 1938.
- 34) 原田 日本泌尿器科全書. Ⅲ : 南江堂, 東京, 昭34.
- 35) Harrison, H. E. and Harrison, H. C. : Yale J. Biol. Med., **24** : 273, 1952.
- 36) Harrison, H. E. and Harrison, H. C. : J. Clin. Invest., **34** : 1662, 1955.
- 37) 八田 : 泌尿紀要, **5** : 934, 昭34.
- 38) Helsby, R., Vermeulen, C. W. and Goetz, R. : J. Urol., **69** : 354, 1953.
- 39) Higgins, C. C. : J. Urol., **62** : 403, 1949.
- 40) Higgins, C. C. : J. Urol., **68** : 117, 1952.
- 41) 平川 : 泌尿紀要, **11** : 717, 昭40.
- 42) Hodgkinson, A. : Clin. Sci., **23** : 203, 1962.
- 43) 本郷 : 泌尿紀要, **9** : 117, 昭38.
- 44) 本郷・桐山 : 泌尿紀要, **10** : 617, 昭39.
- 45) Hunter, F. E. and Lehoir, L. F. : J. Biol. Chem., **159** : 295, 1945.
- 46) 稻田・後藤・酒徳 : 泌尿紀要, **2** : 117, 昭31.
- 47) 稻田 : 日本泌尿器科全書. Ⅲ : 南江堂, 東京, 昭34.
- 48) 井上武夫 : 日泌尿会誌, **44** : 111, 1953.

- 49) 井上武夫：日泌尿会誌, **46** : 16, 1955.
50) 岩尾：栄養学雑誌, **11** : 117, 1954.
51) 加藤：泌尿紀要, **2** : 270, 昭31.
52) 梶尾：泌尿紀要, **12** : 423, 昭41.
53) 金井：臨床検査法提要, 21~23版, 金原出版株式会社, 東京, 1964.
54) Kearns, W. H. : J. Urol., **43** : 598, 1940.
55) Keyser, L. D. : J. Urol., **42** : 420, 1939.
56) Keyser, L. D. : J. Urol., **50** : 169, 1943.
57) Keyser, L. D. : J. Urol., **59** : 826, 1948.
58) Kissen, B. and Locks, M. D. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **46** : 216, 1941.
59) Kjolhede, K. T. and Larsen, H. K. : J. Urol., **47** : 45, 1942.
60) Koch, F. E. : Med. Welt. Nr 27, 28, 876, 1951 (原田：日泌全書Ⅲより引用).
61) Kuy, V. W. und Mapxencar, D. : Zschr. Urol., **4** : 243, 1965.
62) Lison, L. : 組織化学および細胞化学, 今泉正訳, 昭37.
63) Mackenzie, A. R. : J. Urol., **84** : 453, 1960.
64) Maren, T. H., Wadsworth, B. C., Yale, E. K. and Alonso, L. G. : Bull. Johns Hopkins Hops., **96** : 277, 1955.
65) Marshall, V. F. and Green, J. L. : J. Urol., **67** : 611, 1952.
66) McGeown, M. G. : Ulster. Med. J., **24** : 129, 1955.
67) McGeown, M. G. : J. Urol., **78** : 318, 1957.
68) McGeown, M. G. : Irish J. M. Sc., pp. 301, 1963.
69) Miller, Z. B., Waldman, J. and McLeau, F. C. : J. Exp. Med., **95** : 497, 1952.
70) 南：日泌尿会誌, **46** : 514, 昭30.
71) 森：泌尿紀要, **1** : 153, 昭30.
72) 森・鏡：泌尿紀要, **2** : 26, 昭31.
73) Morris, P. G. and Steenboch, H. : Am. J. Physiol., **167** : 698, 1951.
74) 森脇：日泌尿会誌, **53** : 291, 昭37.
75) 森脇：日泌尿会誌, **53** : 308, 昭37.
76) Mukai, T. and Howard, J. E. : Bull. Johns Hopkins Hosp., **112** : 279, 1963.
77) Nicholson, T. F. and Shepherd, G. W. : Canad. J. Bioch. and Physiol., **37** : 103, 1959.
78) Nordin, B. E. C. : Brit. J. Urol., **31** : 404, 1959.
79) Nordin, B. E. C. and Tribedi, K. : Lancet, **1** : 409, 1962.
80) Nordin, B. E. C. and Smith, D. A. : Brit. J. Urol., **35** : 438, 1963.
81) 小川：日泌尿会誌, **48** : 749, 昭32.
82) 大辻：日泌尿会誌, **48** : 1, 昭32.
83) Persky, L., Chambers, D. and Potts, A. : J. A. M. A., **161** : 1625, 1956.
84) RaaFlaub, J. : Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, **18** : 87, 1960.
85) Randall, A. and Melbin, P. : J. Urol., **37** : 737, 1937.
86) Randall, A. : J. Urol., **44** : 580, 1940.
87) Richardson, R. E. : Clin. Radiol., **13** : 224, 1962.
88) Rovsing, C. : Urol. and Cutan. Rev., **38** : 594, 1934.
89) Rubin, P. S. and Howard, J. E. : Trans. of Macy Conf. on Met. Int., **2** : 155, 1950.
90) 齊藤：日泌尿会誌, **45** : 589, 昭29.
91) 坂上, 上野, 近藤, 小山, 重信：臨床眼科, **19** : 1265, 昭40.
92) Sambhavaphol, P. : Amer. J. Clin. Nutr., **6** : 159, 1955.
93) Schuch, C. : J. Nutr., **7** : 679, 1934.
94) Scott, W. W., Huggins, C. and Selman, B. C. : J. Urol., **50** : 202, 1943.
95) Shorr, E., Almy, T. P., Sloan, M. H., Taussky, H. and Toscani, V. : Science, **96** : 587, 1941.
96) Smith, A. H. and Meyer, C. E. : J. Biol. Chem., **131** : 45, 1939.
97) Sobel, A. E., Goldfarb, A. R. and Kramer, R. : J. Biol. Chem., **108** : 395, 1935.
98) Sobel, A. E. and Burger, M. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **87** : 7, 1954.
99) Steenbock, H. and Bellin, S. A. : J. Biol. Chem., **205** : 986, 1953.
100) Suby, H. I., Suby, R. M. and Albright, F. : J. Urol., **48** : 549, 1942.
101) Sylven, B. : J. Bone and Joint Surg., **29** : 745, 1947.
102) 高久・朝岡・小室・木村：臨床眼科, **18** : 921,

- 昭39.
- 103) 為政：日泌尿会誌, **49** : 12, 昭33.
 - 104) Taupitz, E. and Schweisfurth, R. : Klin. Wschr., **39** : 1256, 1961.
 - 105) Taupitz, E. and Gaca, A. : Urol. Int., **14** : 27, 1962.
 - 106) 富川・永井：皮と泌, **17** : 518, 昭30.
 - 107) 蔡：日泌尿会誌, **51** : 117, 昭34.
 - 108) 辻知躬：日泌尿会誌, **44** : 40, 昭28.
 - 109) 土屋・大森：日泌尿会誌, **29** : 117, 昭15.
 - 110) Unger, V. : Zschr. Urol., **51** : 69, 1958.
 - 111) Vermeulen, C. W., Grove, W. J., Goetz, R., Ragins, H. D. and Correll, N. O. : J. Urol., **64** : 541, 1950.
 - 112) Vermeulen, C. W., Ragins, H. D., Williams, J. G. and Goetz, R. : J. Urol., **66** : 1, 1951.
 - 113) Vermeulen, C. W., Goetz, R., Ragins, H. D. and Grove, H. : J. Urol., **66** : 6, 1951.
 - 114) Vermeulen, C. W., Helsby, C. R. and Goetz, R. : J. Urol., **68** : 790, 1952.
 - 115) Vermeulen, C. W. and Goetz, R. : J. Urol., **72** : 93, 1954.
 - 116) Vermeulen, C. W. and Goetz, R. : J. Urol., **72** : 99, 1954.
 - 117) Vermeulen, C. W., Miller, G. H. and Chapman, W. H. : J. Urol., **75** : 592, 1956.
 - 118) Vermeulen, C. W., Lyon, E. S., Gill, W. B. and Chapman, W. H. : J. Urol., **82** : 249, 1959.
 - 119) Vermeulen, C. W. and Reberts J. A. : Invest. Urol., **1** : 2, 1963.
 - 120) Vermooten, V. : J. Urol., **46** : 193, 1941.
 - 121) Walser, M. : J. Physiol. Chem., **65** : 159, 1961.
 - 122) Wexler, B. C. : J. Urol., **90** : 527, 1963.
 - 123) William, J. G., Vermeulen, C. W., Goetz, R. and Ragins, H. D. : J. Urol., **64** : 549, 1950.
 - 124) Winternitz, W. W. : J. Kentucky M. A., **59** : 980, 1961.
 - 125) Yarbro, C. L. : J. Urol., **75** : 216, 1956.
 - 126) Yarbro, C. L. : J. Urol., **80** : 383, 1958.
 - 127) 安田：日泌尿会誌, **36** : 267, 昭19.
 - 128) 山添：医学と生物学, **14** : 1, 昭24 (辻の論文より引用).
 - 129) Zewi, M. and Marjanen, S. : Acta Opht-hal., **39** : 483, 1961.

(1966年4月25日受付)