

阻害物質としてのクエン酸

一腸管におけるクエン酸の吸収とカルシウム
の吸収に及ぼすクエン酸の影響について

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室（主任：大川順正教授）

安川 修, 上原 正樹, 山内 敏樹
森本 鎮義, 戎野 庄一, 大川 順正

CITRATE AS AN INHIBITOR OF STONE FORMATION

—WITH REFERENCE TO INTESTINAL CITRATE ABSORPTION AND THE
INFLUENCE OF CITRATE ON INTESTINAL CALCIUM ABSORPTION—

Shu Yasukawa, Masaki Uehara, Toshiki Yamauchi,
Shigeyoshi Morimoto, Shoichi Ebisuno and Tadashi Ohkawa

From the Department of Urology, Wakayama Medical College

The response of serum citrate to the oral citrate load was studied in seven healthy subjects. Serum citrate was significantly elevated from 15 to 60 min post-load with some individual variations. In 27 stone-formers serum citrate and the response to the oral citrate administration was studied and compared with the results obtained on healthy subjects. The serum citrate concentration of stone-formers was 1.99 ± 0.49 mg/dl as compared to 1.61 ± 0.35 mg/dl in healthy subjects. After citrate administration serum citrate increased significantly in both groups, but no significant difference was shown in response to the oral citrate load between these two groups (3.44 ± 0.94 mg/dl in stone-formers, 3.16 ± 0.38 mg/dl in healthy subjects).

In Sprague-Dawley rats each weighing about 200 g urinary citrate and calcium excretion were studied after administration of sodium citrate or calcium chloride or both. The concomitant equimolar administration of sodium citrate and calcium chloride did not have significant influence on urinary citrate or calcium excretion as compared when citrate or calcium was given alone. However, the calcium excretion was significantly decreased with the administration of citrate and calcium at a molar ratio of 1: 2.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1103-1106, 1991)

Key words: Urolithiasis, Citrate, Calcium, Intestinal absorption

結 言

尿路結石症、なかでもカルシウム結石症とクエン酸の関係は、近年簡便なクエン酸測定法が登場するに至り、比較的詳細に検討されるようになってきた。クエン酸が尿中でカルシウムと結合し、溶解度の高い塩を形成する性質を利用し、これを補うことにより、カルシウム結石の再発を予防したり^{1,2)}、あるいは ESWL 治療後に生じると考えられる小さな破片、いわゆる microfragment の溶解、排泄を目的とする試みもなされている³⁾。

著者らは、in vitro においてクエン酸が尿酸カル

シウム結晶を溶解すること、およびエチレングリコールによるラット実験結石モデルを用い、in vivo においても、クエン酸が尿酸結石形成抑制効果を示すことを報告してきた⁴⁾。

また、臨床的検討では、正常健康人の尿中クエン酸排泄量の検討から、男子 200 mg、女子 250 mg をクエン酸の24時間排泄量の正常下限と定義しているが、これに従うと尿路結石症患者の約4人に1人が低クエン酸尿症を示す結果となっている²⁾。

このように、クエン酸が尿酸カルシウム結石の形成に抑制的に働くであろうことは、比較的容易に理解できるが、他方実際に尿路結石症患者において、いかな

るクエン酸代謝の異常があるのかは、いまだほとんど検討されてはいないようである。

そこで著者らは、尿路結石症におけるクエン酸代謝の異常を解明する目的で、腸管におけるクエン酸の吸収と、カルシウムの吸収に与えるクエン酸の影響について、二、三の検討をおこなったので、その結果を記載するとともに、若干の考察を加える。

対象および方法

実験1：腸管におけるクエン酸の吸収を検討するため、クエン酸製剤（ウラリノトーU）3gを300mlの水で経口投与後、血液中のクエン酸濃度を経時的に測定検討した。対象となったのは腎機能障害を有さず、尿路結石の既往のない健康正常人7名（うち女性1名）である。なお血液中のクエン酸濃度の測定はクエン酸リアーゼを用いた酵素法によりおこなった⁵⁾。

実験2：健康正常人と尿路結石症患者の、腸管におけるクエン酸の吸収について比較検討する目的で、尿路結石患者27名の空腹時血中クエン酸濃度と、クエン酸製剤3gの経口投与30分後の血中クエン酸濃度を測定した。

実験3：腸管におけるカルシウムの吸収に与えるクエン酸の影響について検討する目的で、体重200g前後のSDラット（日本クレア株式会社）を用い、カルシウム製剤として塩化カルシウム、クエン酸製剤としてクエン酸ナトリウムを単独あるいは同時に強制投与をおこない、以後6時間の尿中カルシウムおよびクエン酸排泄量を測定検討した。

結 果

実験1：クエン酸製剤経口投与後の血中クエン酸濃度の経時変化について

クエン酸製剤投与後の血清中クエン酸濃度の変化をFig. 1に示す。クエン酸製剤投与後15分ですでに有意な上昇が観察され、30分付近でピークとなり、以後ゆるやかに漸減する傾向が認められた。ただし、これらの血清中クエン酸濃度の変化には症例によりばらつきがあり、投与後すみやかにピークに達するものや、ピークがおくれるもの、一度上昇したクエン酸濃度が持続するものなどが認められた。

実験2：クエン酸製剤経口投与後の、結石患者と健康人の血中クエン酸濃度の変化について

Fig. 2に正常健康人7名と結石患者27名のクエン酸投与前後の血清クエン酸濃度を示した。クエン酸投与前の血中クエン酸濃度は、正常健康人では 1.61 ± 0.35 mg/dl (mean $\pm$ SD) であったのに対し、結石患

者では 1.99 ± 0.49 mg/dl と結石患者群において有意に高値を呈し、他方、クエン酸投与30分後では、それぞれ 3.16 ± 0.38 mg/dl, 3.44 ± 0.94 mg/dl といずれも投与前に比べれば有意な上昇が認められたが、両群間における比較では有意な差は認められなかった。

実験3：ラットにおけるクエン酸とカルシウムの吸収について

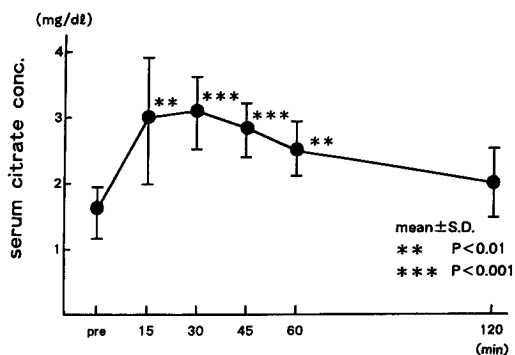


Fig. 1. Serum citrate concentration before and after oral administration of 3g sodium-potassium citrate in 7 healthy subjects

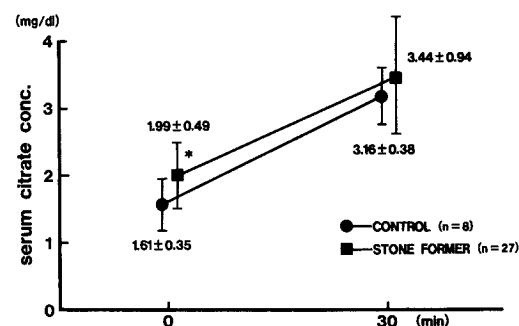


Fig. 2. The response of serum citrate to the oral citrate load.

Table 1. Effect of oral citrate and/or calcium load on urinary chemistries in rats.

Group	1	2	3	4	5
n	12	12	9	10	10
pH	6.59 (0.56)	5.93 ^a (0.54)	8.34 ^a (0.49)	8.01 ^a (0.29)	6.56 (0.50)
urine volume (ml/hrs)	3.44 (1.65)	2.35 (1.12)	4.67 (2.20)	5.96 ^a (2.22)	3.12 (1.21)
Creatinine (mg/hrs)	2.31 (0.79)	1.94 (0.60)	3.53 ^a (1.76)	3.34 ^a (1.31)	2.00 (1.38)
Calcium (mg/hrs)	0.19 (0.15)	0.61 ^c (0.36)	0.23 (0.12)	0.57 ^a (0.27)	0.27 ^a (0.16)
Citrate (mg/hrs)	2.69 (1.82)	3.01 (3.26)	29.83 ^a (7.18)	22.34 ^a (8.76)	4.12 (2.74)

Values given are averages. SD is in parentheses.

^aSignificantly different from controls ($p < 0.001$). ^b $p < 0.01$. ^c $p < 0.05$.

^dSignificantly different from group 2 ($p < 0.05$).

^eSignificantly different from group 4 ($p < 0.01$).

Group 1: Saline, Group 2: CaCl_2 1mmol, Group 3: 3Na citrate 1mmol,

Group 4: CaCl_2 1mmol + 3Na citrate 1mmol

Group 5: CaCl_2 1mmol + 3Na citrate 0.5mmol

Table 1 に, ラットに塩化カルシウム 1 mmol, クエン酸ナトリウム 1 mmol, 塩化カルシウムとクエン酸ナトリウムを各 1 mmol, および塩化カルシウムは 1 mmol のままでクエン酸ナトリウム 0.5 mmol を同時投与した時の尿 pH, 尿中クエン酸排泄量, および尿中カルシウム排泄量等の検討結果を示した。

尿 pH の検討では, コントロール群 (生理食塩水投与群, group 1) に比べ, 塩化カルシウム単独投与群 (group 2) では酸性に, およびクエン酸ナトリウム投与群 (group 3, 4) ではアルカリ性に有意な変化が認められた。クエン酸の投与量を半量とした群 (group 5) では, 塩化カルシウム溶液の pH と相殺するため, 有意な変化を示さなかった。

尿中クエン酸排泄量はカルシウムの投与の有無にかかわらず, クエン酸 1 mmol の投与をおこなった群において (group 3, 4) 有意な排泄増加が認められた。しかしながら, カルシウム投与下にクエン酸を半量とすると, 尿中クエン酸排泄量はほとんど増加を示さなかった。

尿中カルシウム排泄量は, 塩化カルシウムとクエン酸ナトリウムを同じモル比で投与しても (group 4), 塩化カルシウム単独投与の時 (group 2) と比べ有意な差は認められなかったが, クエン酸の投与量を半量にした場合 (group 5), すなわちカルシウムとクエン酸を 2 : 1 のモル比で投与した場合, カルシウム投与量は各群間で差はないにもかかわらず, 後者の方がカルシウム排泄量は有意に低値を示した。

考 察

一般に, 尿中クエン酸排泄量に最も影響を与えると考えられるのは, 酸塩基平衡であるとされている。すなわち, アシドーシスに傾くと, 尿細管におけるクエン酸の再吸収が亢進する結果, 尿中クエン酸排泄量が減少し, アルカローシスではその逆に尿中クエン酸排泄量が増加すると考えられている⁹⁾。

しかしながら, 実際にクエン酸塩を投与して, 尿中クエン酸排泄量の変化と尿の pH の変化を比較検討してみると, 必ずしも pH の変化とクエン酸排泄量の変化の間には良好な相関関係が認められない。もちろん, 尿の pH が腎尿細管細胞内での酸塩基状態を正確に反映しているとは限らないが, ここで, クエン酸投与による尿中クエン酸排泄量の変化の程度に個人差があることは興味深い。この原因の一つとして, 腸管におけるクエン酸の吸収には個人差があることが予想され, さらに結石患者においては, 健康人に比べクエン酸の吸収障害があり, そのために低クエン酸尿

症を呈する症例が多いことも考えられる。

今回, 腸管におけるクエン酸の吸収を検討する目的で, クエン酸製剤の経口負荷後の血中クエン酸濃度の検討をおこなった。

正常健康人 7 名の検討結果から, 負荷 30 分後付近に血中クエン酸濃度のピークがくることより, 結石患者 27 名において早朝空腹時とクエン酸負荷後 30 分に採血し, 両群間で比較検討したが, 予想に反し負荷後 30 分の血中クエン酸濃度は, 健康正常人と結石患者の間に有意な差は認められないという結果であった。

健康人と尿路結石患者の腸管におけるクエン酸の吸収については定説を見るに至っておらず, Rudman ら⁷⁾は結石患者においてクエン酸の吸収障害を証明できないと記載し, 他方 Cowley ら⁸⁾は, 結石患者においては明らかにクエン酸の吸収障害があることを指摘している。今回の検討では, 結石患者においてクエン酸の吸収障害を確認することはできなかったが, あるいは結石患者において, より詳細な経時的検討をおこなえば, 健康人との間になんらかの差が認められる可能性は否定できず, 今後の更なる検討が必要と思われる。

また, クエン酸負荷前の血中クエン酸濃度の検討で健康人と結石群の間に差ができたことは予想外であった。これは健康人の症例数が少ないことや, 健康人の場合, 安静や絶食などに関し結石群はとも厳密な制限をおこなっていなかったなどの条件の違いがあり, 一概に結石群において血中クエン酸濃度の baseline が高いという結論とはなりえないが, 興味深い結果と考えられるので, 今後健康人の血中クエン酸濃度の検討を重ね解明してゆく予定である。

今回の検討では, クエン酸の単剤投与では, 吸収に関して対照群と結石群の間に差は認められないという結果であったが, 実際の生活においてクエン酸のみを摂取することではなく, 他の物質との関連も重要と考えられる。今回, クエン酸と関係が深いと考えられるカルシウムとの関連について検討をおこなった。

塩化カルシウムとクエン酸ナトリウムを投与することにより尿 pH は有意な変動を呈するが, 塩化カルシウム溶液は酸性であり, クエン酸ナトリウム溶液はアルカリ性であるため, これらの投与による影響と考えられる。

尿中クエン酸排泄量は, クエン酸単独投与群 (group 3) とカルシウムとクエン酸の同時投与群 (group 4) では有意な排泄増加をしめし, 尿中排泄量からはクエン酸の吸収に対してカルシウムは影響を与えないように思われた。Group 5 においてはクエ

ン酸排泄量は増加を示さなかったが、尿 pH の結果にみられるように、酸塩基平衡が尿中クエン酸排泄量に影響を及ぼしている可能性が強く、尿中クエン酸排泄量が低値となっても、カルシウムがクエン酸の吸収に影響を与えているとは断定できない。事実、今回の検討でも尿中クエン酸排泄量と尿 pH の変化は比較的良好な傾向を示していると思われた。

クエン酸とカルシウムの同時投与がカルシウム排泄量に与える影響についての検討では、カルシウム：クエン酸を1：1で投与した場合（group 4）はカルシウム単独投与群との間に有意な差がみとめられず、カルシウム：クエン酸が2：1の場合（group 5）にカルシウムの排泄量が有意に低値をしめし、投与されるクエン酸とカルシウムの比により、カルシウムの吸収が阻害される可能性があるという結果が得られた。臨床の場合においてもクエン酸製剤の経口投与をおこなう尿中カルシウム排泄量を検討してみると、症例によってはカルシウム排泄量の有意な減少が認められることがある^{9,10)}。この原因として、一般的にはクエン酸製剤投与により惹起された代謝性アルカローシスに伴うカルシウム代謝の変化によるとされているが、Rümenapf and Schwille¹¹⁾ はラジオアイソトープを用いた実験で、クエン酸の存在下ではカルシウムの吸収は阻害されると記載している。他方、Cowley¹²⁾ らはカルシウムとクエン酸の同時投与により、カルシウムの吸収はむしろ亢進すると記載し、Nicar and Pak¹³⁾ もクエン酸カルシウムは炭酸カルシウムより吸収がよく、むしろクエン酸カルシウムのカルシウム製剤としての有用性を報告している。

以上のように、消化管におけるクエン酸とカルシウムの関係についてはいまだ一定の見解は得られるに至っておらず、投与されるカルシウムとクエン酸の比が吸収に与える影響についても不明な点が多い。今後の詳細な検討が必要であると思われる。

結 語

尿路結石症におけるクエン酸代謝異常を解明する目的で、腸管における吸収の面に重点をおいて検討した。現在の段階では、尿路結石症に関連すると思われる、クエン酸の吸収異常については解明するに至っていないが、今後のさらに詳細な検討と、クエン酸と他の物質との相互関係についての検討が必要と考えられた。

文 献

1) Pak CYC, Fuller CC, Sakhaee K, et al.:

- Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol* **134**: 11-19, 1985
- 2) 安川 修：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—。日泌尿会誌 **79**：620-628, 1988
- 3) 上原正樹，森本鎮義，安川 修，ほか：尿路結石症におけるクエン酸の研究—ESWL で破碎された蔞酸 Ca 結石の溶解効果の検討—。第78回日本泌尿器科学会総会 札幌市1990
- 4) 安川 修：尿路結石症におけるクエン酸療法の基礎的検討—クエン酸の蔞酸カルシウム結晶溶解作用およびラット実験結石に与える影響—。日泌尿会誌 **79**：613-619, 1988
- 5) 安川 修，戎野庄一，森本鎮義，ほか：クエン酸リアーゼを用いた血清クエン酸測定法の検討—。日泌尿会誌 in press
- 6) Simpson DP: Citrate excretion: a window on renal metabolism. *Am J Physiol* **244**: F223-F234, 1983
- 7) Rudman D, Kutner MH, Redd SC II, et al.: Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* **55**: 1052-1057, 1982
- 8) Cowley DM, McWhinney BC, Brown JM, et al.: Chemical factors important to calcium nephrolithiasis: Evidence for impaired hydroxycarboxylic acid absorption causing hyperoxaluria. *Clin Chem* **33**: 243-247, 1987
- 9) Sakhaee K, Nicar M, Hill K, et al.: Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney Int* **24**: 348-352, 1983
- 10) 大川順正，戎野庄一，森本鎮義，ほか：尿路結石症に対するクエン酸製剤（CG-120）療法の多施設共同臨床試験：2. 尿および血液化学検査成績。泌尿紀要 **34**：918-931, 1988
- 11) Rümenapf G and Schwille PO: The influence of oral alkali citrate on intestinal calcium absorption in healthy man. *Clin Sci* **73**: 117-121, 1987
- 12) Cowley DM, McWhinney BC, Brown JM, et al.: Effect of citrate on the urinary excretion of calcium and oxalate: relevance to calcium oxalate nephrolithiasis. *Clin Chem* **35**: 23-28, 1989
- 13) Nicar MJ and Pak CYC: Calcium bioavailability from calcium carbonate and calcium citrate. *J Clin Endocrinol Metab* **61**: 391-393, 1985

(Received on February 18, 1991)
(Accepted on April 22, 1991)