

- 40) Tiselius HG: Clin Chim Acta 122; 409-418, 1982
- 41) Ogawa Y: Int J Urol 3; 383-385,1996

## 第2章 再発に対する指導と薬物療法

尿路結石症の再発予防のための治療法概念として、非特異的治療（nonspecific treatment）と特異的治療（specific treatment）がある。非特異的治療とは、結石成分にかかわらず試みられる治療で、基本的には尿量を増加させて、尿中の結石形成に導く物質の濃度を低下させることが目的であり、飲水指導が中心となる。一方、特異的治療とは、結石成分に従った治療法で、食事指導の一部や薬物療法があてはまる。重要な点は、患者それぞれに結石の発生原因を十分に理解させ、それに適した指導と治療を行い、定期的通院で再発の有無を確認することである。これらがうまく施行できれば、尿路結石症の再発は確実に減少するものと考えられる。本章では、尿路結石症再発予防のための適正な指導および具体的な治療について解説している。

### 1. 基本的な項目

#### <標準>

飲水指導

#### <選択肢>

食事指導

#### 1) 飲水指導

水分を多く摂取し、尿量を増加させることは、結石成分や発生原因の如何を問わず、再発予防の基本であり<sup>1)</sup>、これを指導することが標準である。水分の補給源として、過剰摂取を控えるものに留意する。

##### a. 水分摂取量の目安

食事以外に1日2,000 ml以上（1日尿量を2,000 ml以上とするため）

##### b. 水分の補給源

補給源としては特に指定しないが、清涼飲料水、甘味飲料水、コーヒー、紅茶、アルコールの過剰摂取は避ける。

#### 【解説】

慢性的な脱水状態や水分摂取不足では尿路結石が発生しやすく<sup>2, 3)</sup>、特発性カルシウム結石症においては、水分の積極的な摂取を指導した群より指導を行わなかった群での結石再発が多いことが明らかとなっている<sup>4)</sup>。結石形成の危険度は、1日尿量が1,000 ml以下で増加、2,000 ml以上で低下し<sup>5, 6)</sup>、結石予防における適正な1日水分量は、欧米では2,250~2,500 ml程度と考えられている<sup>7, 8)</sup>。

水分の補給源としては、尿中に結石形成の促進物質（カルシウム、蓚酸、尿酸など）を過剰排泄させるものは避けるべきである。清涼飲料水、甘味飲料水は、多くの砂糖を含有し、砂糖の過剰摂取は尿中カルシウム排泄を増加させる<sup>9)</sup>。コーヒーは、尿中尿酸排泄を増加させるため、過剰摂取は結石形成の危険因子となる。アルコールはその利尿効果により、結石形成に抑制的に作用する部分もあるが、多量摂取により尿中尿酸排泄の増加や脱水を招きやすく<sup>10)</sup>、慢性的摂取では尿中カルシウム、リン排泄の増加を引き起こす可能性がある<sup>11)</sup>。ビールにはプリン体が多く含まれており<sup>12)</sup>、特に尿酸結石における過剰摂取は好ましいものではない。日本人の生活習慣からは、現実的には水道水や蓚酸含有量の少ない茶類（麦茶、ほうじ茶など）が最も適していると思われる。

## 2) 食事指導

食事内容や食事習慣が、種々の成分の尿路結石形成に関与することは多くの研究で明らかとなっており、個々の症例に応じた食事指導により、良好な再発予防効果が得られている<sup>13)</sup>。食事指導の目標は、偏食・過食を是正し、規則正しく、好き嫌いのないバランスのとれた食生活を送ることである<sup>10)</sup>。しかし、食事習慣には個々に大きな差があり、その指導には担当医師の豊富な知識と、栄養士、患者本人と家族の協力などが必要である。食事指導ですべての結石再発を抑制可能ではないこともあり、現時点で食事指導は選択肢とする。ただし、症例によっては薬物療法が併用され、それを長期間継続する場合、食事指導はたとえ簡素なものであっても結石再発予防のためにまず試みる必要がある<sup>14)</sup>。

### a. 栄養素摂取量からみた食事指導

バランスのとれた食事を心がけるように指導することが基本である。

- ① 動物性蛋白質の過剰摂取制限（1.0 g/kg/日、動物蛋白比 50%）
- ② 一定量のカルシウム摂取のすすめ（600～800 mg/日）
- ③ 蓚酸の過剰摂取の制限
- ④ 塩分の過剰摂取の制限（10g/日以下）
- ⑤ 炭水化物の摂取（穀物摂取のすすめ、砂糖の過剰摂取の制限）
- ⑥ 脂肪の過剰摂取の制限
- ⑦ クエン酸の適量摂取のすすめ

### b. 食生活からみた食事指導

- ① 朝昼夕 3 食のバランスをとる：朝食欠食、夕食過食を是正する。
- ② 夕食から就寝までの間隔をあける：4 時間程度の間隔を目標とする。

## 【解説】

## (1) 栄養素摂取量について

### ■蛋白質

尿路結石発生に関して、動物性蛋白質の過剰摂取が指摘されている<sup>15)</sup>。動物性蛋白質は尿中カルシウム、尿酸、尿酸排泄を増加させ、尿中クエン酸排泄を減少させる。したがってその過剰摂取は、尿酸結石形成を促進させるばかりか<sup>16)</sup>、カルシウム含有結石の発生も助長する<sup>17)</sup>。日本人の成人蛋白質所要量は1.01 g/kg/日であり<sup>18)</sup>、動物性/植物性蛋白質の比率は1が理想であるため、蛋白質の食事指導にはこれらの数値を目標とする。

### ■カルシウム

古くから、カルシウム摂取制限により、カルシウム結石形成の危険度は低下すると考えられてきた。しかし過度のカルシウム制限は、本来、腸管内でカルシウムと結合し糞便中に排泄されていた尿酸が、腸管から過剰に吸収されることを招く<sup>19, 20)</sup>。その結果、尿中尿酸排泄の増加をきたし<sup>21, 22)</sup>、尿酸カルシウム結石形成の危険度は増す<sup>22, 23)</sup>と考えられている。大規模な prospective 研究によっても、適度なカルシウム摂取は尿路結石症の発生頻度を減少させると報告されている<sup>24)</sup>。日本人のカルシウム摂取量は1日所要量の600 mgには未だ達しておらず、結石患者のカルシウム摂取量はさらに少ない傾向にある<sup>25, 26)</sup>。以上の観点から、我が国の結石患者に対する至適カルシウム摂取量は600~800 mg/日程度ではないかと推察される。

### ■尿酸

尿中尿酸は、わずかな増加でカルシウム結石の結晶形成を増加させるため、カルシウムよりもはるかに重要な結石形成促進物質である<sup>20, 27)</sup>。尿に排泄される尿酸のうち、食事由来のものは10~15%であるが<sup>28, 29)</sup>、日本人が好んで食べるホウレンソウ、タケノコ、チョコレート、紅茶などには尿酸が豊富に含まれているため、過剰摂取は控えたほうがよい<sup>30)</sup>。また尿酸摂取時にカルシウムを同時に摂取すると、腸管からの尿酸吸収を抑制することから、ホウレンソウの“おひたし”には“ちりめんじゃこ”を添える、チョコレートを食べるならミルクチョコレートを、紅茶を飲むならミルクティーを飲むというような工夫も一考である。

### ■塩分

ナトリウムの過剰摂取により、尿中ナトリウム排泄が増加するばかりか尿中カルシウム排泄も増加し<sup>10, 31, 32)</sup>、尿酸ナトリウム塩が産生されやすくなる<sup>33)</sup>。尿酸ナトリウム結晶はカルシウムの結晶化の核として働くため<sup>34)</sup>、結石再発の危険因子となる。したがって、結石患者、特に高カルシウム尿や低クエン酸尿を呈する患者には、ナトリウム摂取制限が必要である。我が国では、高血圧を予防するための食塩摂取量の目標値が10 g/日未満(0.15 g/kg 未満)であることから、結石再発予防のための食塩摂取量の指導も同様に10 g/日を目安として考えてよいと思われる。

## ■炭水化物

炭水化物（主に穀物）にはマグネシウムや食物繊維が多量に含まれている。結石患者のマグネシウム摂取量は少なく、穀物と野菜の摂取不足が原因の一つと考えられている<sup>24)</sup>。マグネシウムは、古くから結石形成を阻止する因子の一つとして考えられており、*in vitro*において蓚酸カルシウム結晶の発育を阻止する働きが確認されている<sup>35)</sup>。またマグネシウムは、腸管内で蓚酸と結合して蓚酸の吸収を妨げる<sup>36)</sup>一方、尿中でも蓚酸と結合し可溶性の蓚酸マグネシウムを形成することで、結果として蓚酸カルシウム結石形成の抑制につながるのではないかと考えられている<sup>37)</sup>。酸化マグネシウムやクエン酸マグネシウムの経口投与により、尿中マグネシウムやクエン酸排泄は増加する<sup>38)</sup>。食物繊維（ヒトの消化酵素で消化されない食品中の難消化性成分の総体）は、それに含まれるフィチン酸が腸管内でカルシウムと結合してカルシウムの吸収を抑制すること<sup>39)</sup>、食物の消化管内停滞時間を短縮するために栄養素の吸収を抑制することから、結石発生防止に有用である。結石患者と健常者の炭水化物摂取量には差はみられないが<sup>40)</sup>、穀物を主たるエネルギー源とする食生活は結石形成の予防に有用であると考えられる。一方、砂糖（refined carbohydrate）の過剰摂取は尿中カルシウム排泄を増加させるため、特に高カルシウム尿を示す患者には、砂糖摂取量を控えさせることが重要である<sup>41-43)</sup>。

## ■脂肪

過剰な脂肪摂取は、さまざまな生活習慣病を引き起こすことが知られている。結石患者の脂肪摂取量は多く<sup>25, 40, 44)</sup>、脂肪の過剰摂取は結石形成の危険因子の一つと考えられている<sup>44, 45)</sup>。結石発生予防のための脂肪摂取量の報告はないが、「第六次改定日本人の栄養所要量」で推奨される脂肪エネルギー比は20～25%で、また動物性：植物性：魚介類からの脂肪の比率の目安は5:4:1であることから<sup>46)</sup>、これらを目安に指導すればよいと考えられる。

## ■クエン酸

クエン酸は尿中においてカルシウムイオンとキレート結合し、可溶性錯塩を形成することで、尿中イオン化カルシウム濃度を低下させ、蓚酸カルシウムやリン酸カルシウムの相対的飽和度を減少させることから結石形成の阻止物質となる<sup>47, 48)</sup>。結石患者の尿中クエン酸排泄量は低下しており<sup>49, 50, 51)</sup>、クエン酸カリウムの経口投与により、尿pHの上昇とともに尿中クエン酸排泄量は増加し、結石の再発率は低下する<sup>52, 53)</sup>。特に尿のアルカリ化は尿酸結石、シスチン結石の再発予防や溶解に有用である。クエン酸は果物や野菜に多く含まれているが、過剰摂取により同時に蓚酸を多量に摂取する可能性がある<sup>54)</sup>。以上から、食物からクエン酸を多く摂取しようとするより、動物性蛋白質や砂糖の過剰摂取を控え、体液のsubclinical acidosis状態<sup>49)</sup>を是正することで、尿中クエン酸排泄を増加させるほうが食事指導上、理にかなっていると考え

られる。

## ② 食生活からみた食事指導

我が国の結石患者の緑黄色野菜摂取量は、不足傾向にあると考えられている<sup>24)</sup>。野菜は穀類と同様にマグネシウムや食物繊維を多く含んでいる。食生活のバランスの面からも、動物性蛋白質の多量摂取に対する警鐘もあり<sup>55)</sup>、適度な野菜の摂取が勧められる。

一方、我が国の結石患者の食生活の多くは、一日必要栄養素の半分近くを夕食で摂取する夕食中心型であり、特に夕食における動物性蛋白質摂取量が多い<sup>56)</sup>。夕食中心の食生活は、特に就寝後の尿中への結石形成促進物質の過剰排泄につながる<sup>56)</sup>。また夕食後の尿環境に影響を及ぼす他の因子として、夕食から就寝までの時間（夕食～就寝間隔）がある。食後の尿中結石関連物質の排泄は、約2～4時間後でピークに達し、その後漸減してゆく<sup>30)</sup>。したがって、尿路結石予防の観点からは、夕食～就寝間隔は4時間程度が適当と思われる。

## 2. 通院計画と経過観察法

### <標準>

患者指導と結石再発の確認のため、患者を定期的に通院させる。

### <指針>

- 1) 通院時に尿検査、KUB、超音波検査などで再発、結石の増大の有無を確認する。
- 2) 通院間隔について
  - ① 腎結石がない場合：6ヶ月から1年毎の通院
  - ② 腎結石を有する場合：3ヶ月から6ヶ月毎の通院

### 【解説】

定期的に患者が受診することで尿路結石再発の減少が報告されている (stone clinic effect)<sup>101)</sup>。受診時に尿路結石症の再発についての意識を持たせることが重要である。

厚生労働科学研究医療技術評価総合研究事業「尿路結石症診療ガイドラインの適正評価に関する研究」班で行った国内335例に対する定期通院中の結石再発、結石サイズの増大についての調査では、結石のない患者では6ヶ月で17.5%に再発または症状がみられた。結石を有する患者では6ヶ月間で17.7%に再発、結石サイズの増大または症状がみられた。結石を有する患者では6.1%、結石のない患者では3.3%が外科的治療を必要とすると考えられた。結石を有する患者では結石の増大、排石、尿路閉塞等の状況変化を起こしやすく、結石のない患者よりも頻回の通院が推奨される。

通院時の検査については、結石の成分や目的を考慮し、実施する検査を考慮すべきである。例えばシスチン結石や尿酸結石ではKUBにて結石が確認出来ないことも多く、エコーでの検索を行うべきである。

また、再発予防を目的とした薬剤を処方している場合は、コンプライアンス、副作用の確認のため、数ヶ月毎の診察が推奨される。

### 3. 尿路結石の種類に応じた指導と薬物療法

尿酸結石やシスチン結石では、薬物療法が有効である場合が多く、飲水指導や食事指導のほか、薬物療法も加えた治療を積極的に行う。カルシウム含有結石では、24時間尿化学検査で異常を認めた場合、飲水指導や食事療法によっても再発する患者や残存結石の増大を認める場合に内服薬による再発予防を考慮する<sup>57-59)</sup>。

#### 1) 尿酸結石

##### <標準>

飲水指導（1日尿量2,000 ml以上の維持）と食事指導

##### <指針>

患者の状況に応じた適切な薬剤投与

- (1) 尿 pH6.0 未満→尿アルカリ化剤（クエン酸製剤）の投与
- (2) 高尿酸血症→アロプリノールの投与
- (3) 高尿酸尿→アロプリノールと尿アルカリ化剤（クエン酸製剤）の投与

#### 【解説】

我が国の最近の疫学調査（1995年）によると、尿酸結石を含む結石は、上部尿路結石の8.9%（男性）、3.9%（女性）であり、それ以前の報告に比べ増加傾向にある<sup>60)</sup>。尿酸結石は痛風患者の22%に認められ、尿中尿酸排泄量が1,100 mg/日以上では約50%に尿酸結石を形成する<sup>61)</sup>。血清尿酸値が正常範囲であっても、尿中尿酸排泄量が多いことがあるため、24時間尿化学検査での評価が必要である。尿酸結石の危険因子は、脱水、持続する酸性尿、プリン体の過剰産生などであることから、飲水指導のみならず、尿のアルカリ化（クエン酸製剤内服）、高尿酸血症の改善（アロプリノール投与<sup>62-64)</sup>、食事療法（動物性蛋白質摂取の制限、特にプリン体摂取制限）が有効である。

尿のアルカリ化としては重曹の使用頻度は低く、胃部不快感やナトリウム負荷による血圧上昇の副作用が少ないクエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム配合剤が使用されている。逆に、尿のpHが7.5以上になるとリン酸カルシウムなどの他の結晶が形成されやすくなるので上がりすぎないように注意を要する。尿酸血症や高尿酸尿を惹起させる薬剤、特に尿酸排泄促進剤（プロベネシド、ブコロール、ベンズブロマロン）の使用では、尿酸が尿中に高濃度で排泄され、プリン体の摂取制限や尿pHのコントロール

ールが不十分だと尿酸結石が容易に形成される<sup>65)</sup>。アルコール、特にビールにより水分を補給することは、一時的な利尿効果があるものの、プリン体負荷が顕著であること<sup>12)</sup>やその後の脱水につながることから、過剰摂取は避けた方がよい。また、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病など）で形成される結石のうち、30%が尿酸結石であるとも報告されている<sup>66)</sup>。これは主に下痢による尿量低下や酸性尿の持続が原因であり、個々の患者に応じた指導が必要である。

## 2) シスチン結石

### <標準>

飲水指導（1日尿量 2,500 ml 以上の維持）と食事指導

### <指針>

患者の状況に応じた適切な薬剤投与

- (1) 尿アルカリ化剤の投与
- (2) チオプロニンの投与
- (3) 小児では飲水指導が中心、可能なら尿アルカリ化剤やチオプロニンの投与

### 【解説】

シスチン結石形成の防止のためには、まず十分な飲水により尿量を増やし、尿中シスチン濃度をその飽和溶解度である 250 mg/l 未満にすることが重要である。1日尿量 2,500 ml の場合、24時間尿中シスチン排泄量の目安は 600 mg 程度である。また、尿のアルカリ化によりシスチンの溶解度はさらに上昇するため、適正な尿 pH のコントロールも必須である。ただし過度のアルカリ化は、リン酸カルシウム結石形成の危険因子となるため、尿 pH の調整は 7.0～7.5 程度までが望ましい。チオプロニンは、尿中でシスチンと易溶性の複合体を形成するため、シスチンの尿中での結晶化の機会が著明に減少する。食事指導として、尿酸性を助長する食物（砂糖や動物性蛋白質）の制限は有効である。理論的には、シスチンやその前駆物質のメチオニンの制限も考えられるが実際的ではない。

対象患者が青壮年層に多く、治療が不定期になりやすいため、これらの治療は生涯継続するものであることを患者に十分に説明し、理解を受ける必要がある。小児においては、副作用や drug compliance の低さのため、薬剤を投与することなしに経過をみることも多い<sup>67-69)</sup>。シスチン結石では、適正な薬剤投与量や経過観察計画が確立されるまでは、専門医へのコンサルトが推奨される。

## 3) 感染結石（リン酸マグネシウムアンモニウム、カーボネートアパタイト）

### <標準>

飲水指導（1日尿量 2,000 ml 以上の維持）

### <指針>



### 尿路感染の原因の追及、適切な薬剤の選択と投与

- (1) 尿細菌培養による原因菌の同定
- (2) 感受性の高い抗生剤、抗菌剤の内服

#### 注\*

感染結石の再発防止には尿の無菌状態の持続が理想的であるが、実際には難治性の尿路感染が背景に存在することが多い。その場合は、尿の無菌状態の維持を目標とする。

#### 【解説】

ウレアーゼをもつ尿素分解菌により尿素からアンモニアが作られ、尿の著明なアルカリ化により形成される結石である。*Proteus* 属が最も多く、その他 *Klebsiella* 属、*Pseudomonas* 属、*Serratia* 属などの細菌感染により形成されやすい。まず結石の完全除去が原則であるが、それと平行して原因菌を同定し、抗生剤投与により尿を無菌的に保つことが再発予防に重要である<sup>57)</sup>。手術不能患者や結石の一部が残存した場合でも、尿の無菌状態においては、結石の再増大が抑制されたり、結石が部分的に溶解するという報告もなされている<sup>70)</sup>。また、細菌が完全に消失しなくても、細菌数が  $10^7$  /ml から  $10^5$  /ml に減少することで、ウレアーゼ産生は 99%減少すると考えられている<sup>71)</sup>。

継続的な治療および経過観察についての一つの考え方として、1) 1~2 週間は、尿細菌培養で感受性のある抗生剤、抗菌剤を常用量投与する、2) その後、細菌の消失が確認されれば、その半量を 3 ヶ月間投与する、3) 1 年間は 1 ヶ月ごとの尿細菌培養で経過観察し、もし細菌の再出現があれば、感受性のある抗生剤、抗菌剤を再度、常用量投与する、がある<sup>72)</sup>。患者背景として、長期臥床、尿路変更術後や神経因性膀胱などの基礎疾患を有する 경우가多く、定期的な画像診断による結石再発についての評価も必要である。

#### 4) 礫酸カルシウム結石、リン酸カルシウム結石

##### <標準>

飲水指導（1日尿量 2,000 ml 以上の維持）

##### <選択肢>

患者の状況に応じた適切な食事指導と薬剤投与

- (1) 高カルシウム尿[症]：食事指導、サイアザイド系薬剤やクエン酸製剤の投与
- (2) 高尿酸尿：食事指導、アロプリノールやクエン酸製剤の投与
- (3) 高礫酸尿[症]：食事指導、クエン酸製剤やカルシウム製剤の投与
- (4) 低クエン酸尿：食事指導、クエン酸製剤の投与

#### 【解説】

カルシウム含有結石は、初回例、単発例では薬物治療は行わないで、飲水指導で経過観察を行うことが推奨される。一方、適切な指導、観察にもかかわらず再発する例

や多発例では、血液生化学検査や24時間尿化学検査で評価した後、異常値に応じた食事指導や薬物療法が選択されるべきである。24時間尿化学検査の結果、カルシウム結石形成促進物質の過剰排泄と抑制物質の排泄量減少が見られれば、それに応じた薬剤を投与することになる。ただし、結石形成抑制効果は非カルシウム結石に比べると低いと考えられている。個々の患者について使用を考慮される薬剤は、ときに保険診療上の制約もあり、専門医との相談、連携の上での慎重な投与を勧めたい。

- ① 高カルシウム尿[症]：多くの場合バランスのとれた食事をすることで、高カルシウム尿は是正できる。しかし腎性高カルシウム尿症では、再発予防のためサイアザイド系薬剤やクエン酸製剤の投与を考慮する<sup>73,74)</sup>。
- ② 高尿酸尿：多くは男性に認める。動物性蛋白質、特にプリン体を多く含む食品の摂取を制限することや、アロプリノール内服が有効である<sup>75-77)</sup>。持続する酸性尿（pH 6.0未満）に対しては、クエン酸製剤による至適pHへの調整<sup>78,79)</sup>も考慮すべきである。
- ③ 高尿酸尿[症]：尿酸の過剰摂取に起因する高尿酸尿では、食事指導が有用である。酸性尿の存在があればクエン酸製剤を投与する<sup>80)</sup>。腸管内での尿酸の結合を目的として、血中・尿中カルシウム値のモニター下、カルシウム製剤が使用されることもある<sup>81)</sup>。原発性高尿酸尿症ではピリドキシン<sup>82)</sup>、マグネシウム製剤<sup>83)</sup>、クエン酸製剤<sup>84)</sup>を投与するが、専門医に相談することを推奨する。
- ④ 低クエン酸尿：尿路感染を予防し、動物性蛋白質や塩分の摂取制限を行っても、その効果が不十分であればクエン酸製剤を投与する<sup>79,85,86)</sup>。腎尿細管性アシドーシスでは、著明な低クエン酸尿を呈するため、クエン酸製剤が第1選択である<sup>87)</sup>。

## — 附録 —

## 尿路結石症の再発防止を目的として使用されることがある薬剤

## (1) クエン酸製剤(ウラリット®錠、ウラリット-U®)

## ＜結石再発の防止として＞

尿酸結石、シスチン結石、カルシウム含有結石（高カルシウム尿、高尿酸尿、高尿酸(症)、低クエン酸尿を伴う）に使用されることがある。

## ＜投与方法＞

1日 2～6 g (2～4 回分服)

## ＜注意点＞

尿 pH の過度の上昇 (7.5 以上) に注意。

## ＜副作用＞

カリウム含有製剤であり、副作用として血清カリウムの上昇がある。他に、肝障害、腎障害、消化器症状、発疹、頻脈など。

## 【解説】

尿アルカリ化剤として、かつては重曹が使用されることが多かったが、ナトリウム含有のため最近では使用頻度が低くなっている。そのため実際には、ナトリウム負荷による血圧上昇の副作用が少ないクエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム配合剤が多く使用されている。本剤は酸性尿の改善を目的に、尿酸結石<sup>63, 64)</sup>、シスチン結石<sup>67, 68)</sup>の再発予防にも有効である。また尿酸カルシウム、リン酸カルシウム結石においても、適切な飲水指導、食事療法によっても新たな結石形成、残存結石の増大化が認められ、24 時間尿化学検査にて高カルシウム尿、高尿酸尿、高尿酸尿、低クエン酸尿が確認されたとき、再発防止効果を期待して使用される<sup>86, 88-90)</sup>。

投与量は 1 日 2～6g であり、2～4 回に分けて服用させる。空腹時でも食後でも吸収量はほぼ同じである<sup>91)</sup>。一般に、尿中クエン酸濃度は早朝に低いことから、尿酸カルシウム結石患者においては就寝前、朝食後の内服が好ましい。ただし日内変動があるため、厳密には患者に尿 pH をモニターさせて内服量、内服時間が適切かどうか検討する必要もある。尿酸結石やシスチン結石の部分的な溶解を試みる目的<sup>62, 92)</sup>では、尿 pH は 6.5～7.0 程度を目標とする。尿 pH 7.5 以上のアルカリ化では、リン酸カルシウム結晶や結石が形成される危険がある。

## (2) アロプリノール(ザイロリック®錠、サロベール®錠、アロシトール®錠ほか)

## ＜結石再発の防止として＞

高尿酸血症および高尿酸尿を伴う、尿酸結石患者<sup>64)</sup>、尿酸カルシウム結石患者<sup>93)</sup>に投与する。

## ＜投与方法＞

1日 100～300 mg (1～3 回分服)

<注意点>

定期的に血清尿酸値を測定し、投与量を調整する。

<副作用>

発疹、皮膚炎、貧血、腎障害、肝障害、消化器症状など。

【解説】

一般に尿酸産生過剰型の高尿酸血症に対して使用する。アロプリノールは、hypoxanthine を xanthine に分解するための酵素 (xanthine oxidase) を抑制する<sup>93)</sup>。結果として尿中に xanthine が多く産生されるが、尿酸と比較して溶解度が高いため多くは問題ない。新たな結石形成の防止には、適度な尿アルカリ化は必要であり、クエン酸製剤を併用する。アロプリノールの大量投与により、まれにキサンチン結石の発生を見るため<sup>94)</sup>注意を要する。

(3) チオプロニン(チオラ®錠)

<結石再発の防止として>

シスチン尿症におけるシスチン結石の発生予防および溶解<sup>67, 68)</sup> (2002年7月から、新たに効能・効果として追加された)

<投与方法>

1日 400~2,000 mg (1~4回分服) \*

(\*1回 100 mg から開始し、適宜増減、最大量1回 500 mg (1日 2,000 mg)、1日 4回 (食後および就寝前) 投与)

<注意点>

十分な飲水指導 (1日 2,500 ml 以上の尿量を目安) により尿中シスチン濃度を 250 mg/l 以下に保つことや適正な尿アルカリ化に留意する。投与用量は、尿中シスチン排泄量に基づいて設定する。小児に対する投与は、副作用を踏まえて慎重を期するとともに、投与の際は、最大量1日 40 mg/kg とする。

<副作用>

発疹等の皮膚症状、ネフローゼ症候群、無顆粒球症、間質性肺炎、重症筋無力症、多発性筋炎、肝機能障害など

【解説】

シスチンは、特に酸性尿において、尿中での溶解度が低いため、容易に結晶化する。尿中に分泌されたチオプロニンは、シスチンと水溶性化合物を形成することにより、尿中でのシスチン結晶の析出を阻害し、結石再発の防止に有効である<sup>95)</sup>。尿量の増加や適度な尿アルカリ化を維持することにより、既存の結石を徐々に溶解させることも可能である<sup>67, 68)</sup>。しかし、シスチン結石にカルシウム含有結石を混合することがあり、その場合は尿アルカリ化療法と併用しても溶解は不十分である。

(4) サイアザイド系利尿薬(フルイトラン錠<sup>®</sup>、ダイクロライド錠<sup>®</sup>ほか)

＜結石再発の防止として＞

高カルシウム尿(症)を伴うカルシウム含有結石

＜投与方法＞

トリクロルメチアジド(フルイトラン<sup>®</sup>)、1日2～4mg(1～2回分服)

ヒドロクロロチアジド(ダイクロライド<sup>®</sup>)、1日25～50mg(1～2回分服)

＜注意点＞

低血圧、電解質異常に留意。

＜副作用＞

貧血、間質性肺炎、発疹、消化器症状、耐糖能異常、高尿酸血症など。

【解説】

高カルシウム尿(症)を有する蓚酸カルシウムやリン酸カルシウム結石に有効であると報告されている<sup>90)</sup>。利尿薬の少量投与による体液量減少の結果、腎尿細管でのカルシウム再吸収が高まり、尿中カルシウム排泄が20～30%減少する。長期連用により効果が減少したときには、他のサイアザイド剤に変更してみる。内服開始時には血圧に注意し、なるべく少量投与から始める。

(5) マグネシウム製剤(マグラックス<sup>®</sup>錠、酸化マグネシウム末)

＜結石再発の防止として＞

蓚酸カルシウム結石の発生予防

＜投与方法＞

1日0.2～0.6gを多量の水とともに服用(2～3回分服)

＜注意点＞

同時服用にて、テトラサイクリン系抗生剤やニューキノロン系抗菌剤の吸収阻害が起こることがある。

＜副作用＞

下痢、高マグネシウム血症

【解説】

蓚酸カルシウム結石の発生予防として、効能・効果に記載のある唯一の薬剤である。酸化マグネシウムは、一般には緩下剤(通常用量1日2g)や制酸剤(通常用量1日0.5～1.0g)として使用されており、蓚酸カルシウム結石の発生予防として使用する際は、用量を少なくして投与する必要がある。

腸管から吸収されたマグネシウムは、腎から尿中に排泄され、蓚酸カルシウムと可溶性の複合体を形成することにより、その排泄を促進すると考えられている<sup>35, 96)</sup>。またマグネシウムは、結石形成阻止物質の一つであるクエン酸の腎尿細管からの吸収を阻害し、尿中クエン酸濃度を高める作用も報告されている<sup>38, 97, 98)</sup>。一方、マグネシウ

ム製剤の臨床的な碳酸カルシウム結石形成防止効果については、未だその見解が分か  
れているため<sup>99, 100)</sup>、今後さらなる randomized study が必要であろう。

**\*\* 剤型写真(商品名)**

**尿路結石症の再発防止を目的として使用されることがある薬剤**

ウラリット®(錠) 500mg、ウラリット-U®(散) 1g、ザイロリック®(錠) 100mg (他 50mg  
錠)、サロベール®(錠) 100mg、アロシトール®(錠) 100mg、チオラ®(錠) 100mg (他 50mg  
錠)、フルイトラン®(錠) 2mg、ダイクロトライド®(錠) 25mg、マグラックス®(錠) 250mg  
他 200mg 錠、330mg 錠)

**疼痛や排石促進に対して使用されることがある薬剤**

インダシン®(坐剤) 50mg (他 25mg 坐剤)、ボルタレンサボ®(坐剤) 50mg (他 25mg 坐剤)、  
ブスコパン®(錠) 100mg、セスデン®(カプセル) 30mg (他細粒)、パドリン®(錠) 15mg、  
エスペラン®(錠) 10mg、シンメタン®(錠) 10mg、スパスメックス®(錠) 5mg、チアトン®  
(カプセル) 10mg (他 5mg カプセル、顆粒)、コスパノン®(カプセル) 40mg、コスパノン  
®(錠) 40mg (他 80mg 錠)、ウロカルン®(カプセル) 225mg、ロワチン®(カプセル) 100mg、  
猪苓湯®(エキス顆粒) 2.5g、猪苓湯®(エキス細粒) 3.0g (他 2.0g 細粒)

## 文献

- 1) Goldwasser B, Weinerth JL, Carson CC: Calcium stone disease: an overview. *J Urol.* 135: 1-9, 1986
- 2) Embon OM, Rose GA, Rosenbaum T: Chronic dehydration stone disease. *Br J Urol.* 66: 357-62, 1990
- 3) Borghi L, Meschi T, Amato F, Novarini A, Romanelli A, Cigala F: Hot occupation and nephrolithiasis. *J Urol.* 150: 1757-60, 1993
- 4) Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A: Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol.* 155: 839-43, 1996
- 5) Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Hanes FA: Epidemiological risk factors in calcium stone disease. *Scand J Urol Nephrol* 53: 15-30, 1980
- 6) Bataille P, Gregoire J, Charransol G, Pruna A, Coevoet B, Fournier A: Increased probability of forming stones with a simple calcium restriction in idiopathic hypercalciuria. *Contrib Nephrol* 37: 17-21, 1984
- 7) Hosking DH, Erickson SB, Van-den-Berg CJ, Wilson DM, Smith LH: The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *J Urol.* 130: 1115-1118, 1983
- 8) Ljunghall S, Backman U, Danielson BG, Fellstrom B, Johansson G, Wikstrom B: Prophylactic treatment of renal calcium stones. Experiences with dietary advice, cellulose phosphate and thiazide. *Scand J Urol Nephrol* 53: 239-252, 1980
- 9) Lemann JL, Piering WF, Lennon EJ: Possible role of carbohydrate-induced calciuria in calcium oxalate kidney-stone formation. *New Engl J Med.* 280: 232-237, 1969
- 10) Hesse A, Siener R, Heynck H, Jahn A: The influence of dietary factors on the risk of urinary stone formation. *Scanning Microsc.* 7: 1119-1127, 1993
- 11) Zechner O, Latal D, Pfluger H, Scheiber V: Nutritional risk factors in urinary stone disease. *J Urol.* 125: 51-54, 1981
- 12) 藤森 新、中山裕子、金子希代子、他：アルコール飲料中のプリン体含有量. *尿酸* 9:128-133, 1985
- 13) Iguchi M, Umekawa T, Ishikawa Y, et al: Clinical effects of prophylactic dietary treatment on renal stones. *J Urol.* 144: 229-232, 1990
- 14) Goldfarb S: The role of diet in the pathogenesis and therapy of nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 19: 805-20, 1990
- 15) Robertson WG, Peacock M: The pattern of urinary stone disease in Leeds and in the United Kingdom in relation to animal protein intake during the period 1960-1980. *Urol Int.* 37: 394-399, 1982
- 16) de Vries A: Purine metabolism in uric acid lithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 53: 161-70, 1980
- 17) Pak CY, Waters O, Arnold L, Holt K, Cox C, Barilla D: Mechanism for calcium urolithiasis among patients with hyperuricosuria: supersaturation of urine with respect to monosodium urate. *J Clin Invest.* 159: 426-31, 1977

- 18) 健康・栄養情報研究会編: 第六次改定 日本人の栄養所要量, 食事摂取基準 第一出版, 東京, 2000
- 19) Marshall RW, Cochran M, Hodgkinson A: Relationships between calcium and oxalic acid intake in the diet and their excretion in the urine of normal and renal-stone-forming subjects. *Clin Sci.* 43: 91-9, 1972
- 20) Tiselius HG: Oxalate and renal stone formation. *Scand J Urol Nephrol* 53: 135-48, 1980
- 21) Barilla DE, Notz C, Kennedy D, Pak CY: Renal oxalate excretion following oral oxalate loads in patients with ileal disease and with renal and absorptive hypercalciurias. Effect of calcium and magnesium. *Am J Med.* 64: 579-85, 1978
- 22) Bataille P, Charransol G, Gregoire I, et al: Effect of calcium restriction on renal excretion of oxalate and the probability of stones in the various pathophysiological groups with calcium stones. *J Urol.* 130: 218-23, 1983
- 23) Messa P, Marangella M, Paganin L, et al: Different dietary calcium intake and relative supersaturation of calcium oxalate in the urine of patients forming renal stones. *Clin Sci.* 93: 257-263, 1997
- 24) Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med.* 328: 833-8, 1993
- 25) Iguchi M, Umekawa T, Ishikawa Y, et al: Dietary intake and habits of Japanese renal stone patients. *J Urol.* 143: 1093-5, 1990
- 26) Ito H, Kotake T, Miura N: Evaluation and management of dietary habits in Japanese renal stone formers. *Scanning Microsc.* 7: 409-14, 1993
- 27) Robertson WG: Diet and calcium stones. *Miner Electrolyte Metab.* 13: 228-34, 1987
- 28) Hagler L, Herman RH: Oxalate metabolism. I. *Am J Clin Nutr.* 26: 758-65, 1973
- 29) Menon M, Mahle CJ: Oxalate metabolism and renal calculi. *J Urol.* 127: 148-51, 1982
- 30) 井口正典, 辻橋宏典, 永井信夫他: 尿路結石症の発生原因に関する検討(第4報) 食事が尿中排泄物質に及ぼす影響と食事指導について. *日泌尿会誌* 76: 293-302, 1985
- 31) 見裕太郎: 野菜の中の有害成分. *食の科学* 46: 78-86, 1979
- 32) Silver J, Rubinger D, Friedlaender MM, Popovtzer MM: Sodium-dependent idiopathic hypercalciuria in renal-stone formers. *Lancet* 2: 484-6, 1983
- 33) Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK, Whitson P, Pak CY: The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J Urol.* 150: 310-2, 1993
- 34) Sarig S: The hyperuricosuric calcium oxalate stone former. *Miner Electrolyte Metab.* 13: 251-6, 1987
- 35) Kohri K, Garside J, Blacklock NJ: The role of magnesium in calcium oxalate urolithiasis. *Br J Urol.* 61: 107-15, 1988
- 36) Berg W, Bothor C, Pirlich W, Janitzky V: Influence of magnesium on the absorption and excretion of calcium and oxalate ions. *Eur Urol.* 12: 274-82, 1986
- 37) Danielson BG: Drugs against kidney stones: effects of magnesium and alkali. In: Schwille PO, Smith LH, Robertson WG, Vahlensieck W (eds). *Urolithiasis and related clinical*



- research* Plenum Press, New York, 181-188, 1985
- 38) Lindberg J, Harvey J, Pak CY: Effect of magnesium citrate and magnesium oxide on the crystallization of calcium salts in urine: changes produced by food-magnesium interaction. *J Urol.* 143: 248-51, 1990
  - 39) Gleeson MJ, Thompson AS, Mehta S, Griffith DP: Effect of unprocessed wheat bran on calciuria and oxaluria in patients with urolithiasis. *Urology* 35: 231-4, 1990
  - 40) Trinchieri A, Mandressi A, Luongo P, Longo G, Pisani E: The influence of diet on urinary risk factors for stones in healthy subjects and idiopathic renal calcium stone formers. *Br J Urol.* 67: 230-6, 1991
  - 41) Thom JA, Morris JE, Bishop A, Blacklock NJ: The influence of refined carbohydrate on urinary calcium excretion. *Brit J Urol.* 50: 459-464, 1978
  - 42) Rao PN, Gordon C, Davies D, Blacklock NJ: Metabolic response to refined carbohydrates in idiopathic urolithiasis. *Urol Int.* 39: 165-9, 1984
  - 43) Iguchi M, Umekawa T, Takamura C, et al: Glucose metabolism in renal stone patients. *Urol Int.* 51: 185-90, 1993
  - 44) Al Zahrani H, Norman RW, Thompson C, Weerasinghe S: The dietary habits of idiopathic calcium stone-formers and normal control subjects. *BJU Int.* 85: 616-20, 2000
  - 45) Naya Y, Ito H, Masai M, Yamaguchi K: Effect of dietary intake on urinary oxalate excretion in calcium oxalate stone formers in their forties. *Eur Urol.* 37: 140-144, 2000
  - 46) 近藤和雄, 池田郁男, 石川俊次, 菅野道廣, 板倉弘重: 第6次改定日本人の栄養所要量 (1)-脂質. *臨床栄養* 95: 276-281, 1999
  - 47) Hastings AB, McLean FC, Eichelberger L, Hall JL, Costa ED: The ionization of calcium, magnesium, and strontium citrates. *J. Biol. Chem.* 107: 351-370, 1934
  - 48) Pak CY: Citrate and renal calculi. *Miner Electrolyte Metab.* 13: 257-66, 1987
  - 49) 井口正典, 江左篤宣, 永井信夫他: 尿路結石症の発生原因に関する検討(第6報) 食生活が尿中クエン酸排泄量に及ぼす影響について. *日泌尿会誌* 76: 1429-1438, 1985
  - 50) Menon M, Mahle CJ: Urinary citrate excretion in patients with renal calculi. *J Urol.* 129: 1158-60, 1983
  - 51) Nicar MJ, Skurla C, Sakhaee K, Pak CY: Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. *Urology* 21: 8-14, 1983
  - 52) Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, Pak CY: Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J Urol.* 134: 20-3, 1985
  - 53) Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, Preminger GM, Britton F: Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol.* 134: 11-19, 1985
  - 54) Wabner CL, Pak CY: Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol.* 149: 1405-8, 1993
  - 55) Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, et al: Should recurrent calcium oxalate stone formers become vegetarians? *Br J Urol.* 51: 427-31, 1979

- 56) 井口正典, 片山孔一, 江左篤宣他: 尿路結石症の発生に夕食摂取量が及ぼす影響. *日泌尿会誌* 79: 481-486, 1988
- 57) Tomson CRV: Prevention of recurrent calcium stones: a rational approach. *Br J Urol.* 76: 419-424, 1995
- 58) Pak CYC: Medical therapy and new approaches to management of urolithiasis. *Urol Clin North Am.* 27: 243-53, 2000
- 59) Strohmaier WL: Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? *Eur Urol.* 37: 339-344, 2000
- 60) Yoshida O, Terai A, Ohkawa T, Okada Y: National trend of the incidence of urolithiasis in Japan from 1965 to 1995. *Kidney Int.* 56: 1899-1904, 1999
- 61) Yu TF, Gutman AB: Uric acid nephrolithiasis in gout: predisposing factors. *Ann Intern Med.* 67, 1133, 1967
- 62) Heimbach D, Jacobs D, Muller SC, Hesse A: Influence of alkaline solutions on chemolitholysis and lithotripsy of uric acid stones. An in vitro study. *Eur Urol.* 38: 621-26, 2000
- 63) Rodman JS: Prophylaxis of uric acid stones with alternate day doses of alkaline potassium salts. *J Urol.* 145: 97-9, 1991
- 64) Preminger GM: Pharmacologic treatment of uric acid calculi. *Urol Clin North Am.* 14: 335-81, 1987
- 65) Yu TF: Uric acid nephrolithiasis. In: Kelly WN, Weiner IM (eds). *Handbook of Experimental Pharmacology.* Springer Verlag, New York, 397, 1978
- 66) Soble JJ, Hamilton Bd, Stroom SB: Ammonium acid urate calculi: a reevaluation of risk factors. *J Urol.* 161: 869-73, 1999
- 67) Hess B: Prophylaxis of uric acid and cystine stones. *Urol Res.* 18: S41-4, 1990
- 68) Barbey F, Rieu P, M'ejean A, Daudon M, Jungers P: Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol.* 163: 1419-23, 2000
- 69) Rodman JS, Blackburn P, Williams JJ, Brown A, Pospischil MA, Peterson CM: The effect of dietary protein on cystine excretion in patients with cystinuria. *Clin Nephrol* 22: 273-8. 1984
- 70) Griffith DP, Osborne CA: Infection (urease) stones. *Miner Electrolyte Metab.* 13: 278-285, 1987
- 71) Griffith DP, Moskowitz PA, Carlton CE Jr: Adjunctive chemotherapy of infection-induced staghorn calculi. *J Urol.* 121: 711-715, 1979
- 72) Wong HY, Riedl CR, Griffith DP: Medical management and prevention of struvite stones. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM (eds). *Kidney stones: Medical and surgical management.* Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 941-950, 1996
- 73) Zerwekh JE, Pak CY: Selective effects of thiazide therapy on serum 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D and intestinal calcium absorption in renal and absorptive hypercalciurias. *Metabolism,* 29: 13-17, 1980
- 74) Pak CY: Physiological basis for absorptive and renal hypercalciurias. *Am J Physiol.* 237:

F415-23, 1979

- 75) Ettinger B: Randomized trial of Allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med.* 315: 1386-1389, 1986
- 76) Coe FL: Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria, or no metabolic disorder. *Ann Intern Med.* 87: 404-10, 1977
- 77) Pak CY: Medical management of nephrolithiasis. *J Urol.* 128: 1157-64, 1982
- 78) Alvarez Arroyo MV, Traba ML, Rapado A: Hypocitraturia as a pathogenic risk factor in the mixed (calcium oxalate/uric acid) renal stones. *Urol Int.* 48: 342-346, 1992
- 79) Pak CY, Peterson R: Successful treatment of hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis with potassium citrate. *Arch Intern Med.* 146: 863-867, 1986
- 80) Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, Preminger GM, Britton F: Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol.* 134: 11-19, 1985
- 81) Stauffer JQ: Hyperoxaluria and intestinal disease. The role of steatorrhea and dietary calcium in regulating intestinal oxalate absorption. *Am J Dig Dis.* 22: 921-928, 1977
- 82) Gibbs DA, Watts RW: The action of pyridoxine in primary hyperoxaluria. *Clin Sci.* 38: 277-286, 1970
- 83) Dent CE, Stamp TC: Treatment of primary hyperoxaluria. *Arch Dis Child.* 45: 735-745, 1970
- 84) Leumann E, Hoppe B, Neuhaus T: Management of primary hyperoxaluria: efficacy of oral citrate administration. *Pediatr Nephrol.* 7: 207-11, 1993
- 85) Abdulhadi MH, Hall PM, Strem SB: Can citrate therapy prevent nephrolithiasis? *Urology* 41: 221-224, 1993
- 86) Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousud A, Pak CYC: Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol.* 150: 1761-1764, 1993
- 87) Domrongkitchaiporn S, Khositseth S, Stitchantrakul W, Tapaneya-olarn W, Radinahamed P: Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients. *Am J Kidney Dis.* 39: 383-91, 2002
- 88) Pak CYC: Idiopathic hypocitraturic calcium-oxalate nephrolithiasis successfully treated with potassium citrate. *Ann Intern Med.* 104: 33-37, 1986
- 89) Achilles W, Sulze D, Schalk C, Rodeck G: The in-vivo effect of sodium-potassium citrate on the crystal growth rate of calcium oxalate and other parameters in human urine. *Urol. Res.* 18: 1-6, 1990
- 90) Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CYC: Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol.* 13: 679-85, 1999
- 91) Rumenapf G: The influence of oral alkali citrate on intestinal calcium absorption in healthy man. *Clin Sci.* 73: 117-121, 1987
- 92) Sharma SK, Indudhara R: Chemodissolution of urinary uric acid stones by alkali therapy. *Urol Int.* 48: 81-86, 1992

- 93) Schneider HJ, Brundig P, Balogh A, Traeger A, Stein G, Funfstuck R: Prevention of recurrent uric acid and calcium oxalate stones by administration of the xanthine oxidase inhibitors Milurit 100 and Milurit 300. *Int Urol Nephrol.* 15: 121-129, 1983
- 94) Kranen S, Keough D, Gordon RB, Emmerson BT: Xanthine-containing calculi during allopurinol therapy. *J Urol.* 133: 658-659, 1985
- 95) Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, Zerwekh JE, Adams BV: Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopyronylglycine. *J Urol.* 136: 1003-1008, 1986
- 96) Li MK, Blacklock NJ, Garside J: Effects of magnesium on calcium oxalate crystallization. *J Urol.* 133: 123-125, 1985
- 97) Sakhaee K, Nicar M, Hill K, Pak CYC: Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salt. *Kidney Int.* 24: 348-352, 1983
- 98) Khan SR, Shevock PN, Hackett RJ: Magnesium oxide administration and prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol.* 149: 412-416, 1993
- 99) Johansson G, Backman U, Danielson BG, Fellstrom B, Ljunghall S, Wikstrom B: Biochemical and clinical effects of the prophylactic treatment of renal calcium stones with magnesium hydroxide. *J Urol.* 124: 770-774, 1980
- 100) Ettinger B, Citron JT, Livermore B, Dolman LI: Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol.* 139: 679-84, 1988
- 101) Hosking DH, Erickson SB, Van-den-Berg CJ, Wilson DM, Smith LH: The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *J Urol* 130: 1115-1118, 1983