



Title	炭酸脱水酵素阻害剤によって誘発される尿路結石症の予防に関する臨床的研究
Author(s)	武本, 征人
Citation	大阪大学, 1978, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32347
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

[5]

氏名・(本籍)	武 本 征 人
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 4326 号
学位授与の日付	昭和 53 年 5 月 12 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	炭酸脱水酵素阻害剤によって誘発される尿路結石症の予防に関する臨床的研究
論文審査委員	(主査) 教授 園田 孝夫 (副査) 教授 真鍋 禮三 教授 吉田 博

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

炭酸脱水酵素阻害剤 (Acetazolamide 以下 ACZA と略す) はとくに眼科領域において、現在なお使用される機会が多く、緑内障の眼圧コントロールには必要欠くべからざる薬剤である。ACZA の長期連用に伴う副作用の 1 つとして尿路結石症 (以下尿石症と略す) があることは古くから周知の事実であるが、現在のところ ACZA の服用を中止することなく尿石症を予防する満足すべき方法はみあたらない。これは治療に携わる者にとっては勿論のこと、ACZA を長期間服用せざるを得ない患者にとっては、はなはだ重要な問題である。

そこで大阪大学医学部眼科学教室に協力を依頼し、ACZA の眼圧降下作用を阻害せず、外来で長期間に行いうる尿石症の予防法を追求した。

〔方法ならびに成績〕

まず ACZA 服用中に発生した尿路結石 17 個を赤外線分光分析法により定性分析した。17 結石中 15 結石は内外層とも磷酸カルシウムで、残る 2 結石は外層部に磷酸カルシウムを含有する磷酸カルシウムとの混合結石であり、いずれもカルシウム含有結石であることが確認された。

次に非尿石症で当科に入院した患者 19 例 (男子 14 例、女子 5 例) を対照群とし、ACZA の内服量 250mg/day 以上、投与期間 3 週以上の緑内障外来通院患者 19 例 (男子 14 例、女子 5 例) を ACZA 長期投与群として、血液酸塩基平衡、尿 pH、血清 K, Citric acid, Ca, Ca⁺, Pi, Cr 及び 24 時間尿中 Citric acid, Ca, Pi, Cr を測定し比較検討した。血清及び尿中の Citric acid は Hori et al の o-Aminothiophenol を用いた Fluorometric method で、血清 Ca⁺ は F2112Ca Calcium ion selec-

trode®（ラジオメーター社）で測定した。ACZA長期投与群では低K血症を伴う代謝性アシドーシス及び尿の弱アルカリ化が認められる以外に、血清Ca⁺/Caと尿中Ca/Crに有意な上昇が認められた。尿中Citric acid/Crは有意に低下し、尿中Pi/Crは有意差を認めなかった。

以上の検査結果から、遠位尿細管型腎性酸血症にみられる尿石症の発生機序と類似点が多いことに注目し、適当なアルカリ化剤及びその投与法を考えて代謝性アシドーシスを改善すれば、血清Ca⁺/Caの低下を介して、尿中Ca/Crを低下せしめ尿石症を予防することが可能となるのではないかと考えた。

そこで実際にACZA服用中の患者26例にアルカリ化剤としてK Citrate 10g/day, Na Citrate 4g/day前後を併用内服せしめ、経過を観察した。尿石症に対する予防効果はX線、問診及び尿沈渣で判定、眼科的検査も定期的に行なわれた。

Citrate併用による予防効果をNumber of stone episodes/Number of patients×Number of yearsで表現すると、経過観察期間を併用前後1年半として、前は26/11×1.5=1.58、後は1/9×1.5=0.07となり、Citrateの併用が極めて有効であることが判明した。なお Citrateの併用によってACZAの眼圧降下作用が阻害され、高眼圧を来たしたと考えられる症例は1例もなかった。また僅く少數に一過性の下痢、悪心がみられた以外に大した副作用は認められなかった。

先に示したACZA長期服用群19例に、Citrate併用後も同様の検査を行い、併用前後の変化を比較検討した。代謝性アシドーシスが改善され、血清Ca⁺/Caは有意に低下し、尿中Ca/Crも有意に低下した。しかしながら尿pHは却って有意に上昇した。尿中Citric acid/Crは上昇する症例と殆んど上昇しない症例がみられた。尿中Pi/Crは併用前後で有意の変化を認めなかった。

〔総括〕

ACZAを長期間服用せざるを得ない緑内障患者にCitrateを併用せしめ、経過を観察したところ、次のような結論を得た。

- 1) 尿石症の発生ならびに再発を極めて高率に予防することができた。
- 2) Citrateの併用によって、ACZAの眼圧降下作用が阻害され、高眼圧を呈したと考えられる症例は1例もなかった。
- 3) Citrateの尿石症に対する予防効果は、代謝性アシドーシスの改善を介した尿中アルシウム排泄量の減少による。

論文の審査結果の要旨

著者は炭酸脱水酵素阻害剤(Acetazolamide)の長期連用により誘発される上部尿路結石が磷酸カルシウムよりなることを証明し、その結石発生機序が尿細管性酸血症のそれに類似する点に注目した。

Acetazolamide服用中の緑内障患者26例に対し、アルカリ化剤としてクエン酸カリウムおよびクエン酸ナトリウムの合剤を内服せしめ、尿路結石の発生ならびに再発を極めて高率に予防することに成

功した。またこの予防効果が代謝性アシドーシスの改善を介した尿中カルシウム排泄量の減少によることを明らかにした。

クエン酸塩の投与がAcetazolamideの眼圧降下作用に影響を与えることなく、合併症としての上部尿路結石発生を阻止する点は臨床的に評価しうるものである。