

Title	尿路結石症基礎と臨床：促進物質としての尿酸の役割
Author(s)	山川, 謙輔; 加藤, 貴裕; 有馬, 公伸; 柳川, 真; 川村, 寿一
Citation	泌尿器科紀要 (1991), 37(10): 1111-1114
Issue Date	1991-10
URL	http://hdl.handle.net/2433/117341
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

尿路結石症 基礎と臨床

—促進物質としての蓚酸の役割—

三重大学泌尿器科学教室 (主任: 川村寿一教授)

山川 謙輔, 加藤 貴裕, 有馬 公伸

柳川 真, 川村 寿一

Oxalate as a Promoter in Calcium Oxalate Nephrolithiasis

Kensuke Yamakawa, Takahiro Katou, Kiminobu Arima,
Makoto Yanagawa and Juichi Kawamura

From the Department of Urology, Mie University School of Medicine

Oxalate transports on membranes of red blood cell, intestinal epithelium and proximal tubule cell were reviewed, and the new findings about oxalate transport across these membranes are reported. Red blood cell oxalate influx rate in a group of recurrent calcium oxalate stone formers was significantly higher than that of a control group. In the red blood cells of mammals, the band 3 protein transports oxalate. Although abnormal influx rate of red blood cells might be recognized as an expression of somatic cell abnormality of oxalate transport in some recurrent stone formers, the band 3 protein is not related to oxalate transport in both kidney and intestine. The study using brush border membrane vesicles suggested the presence of Na-oxalate co-transport. In humans, sodium intake increased the oxalate/creatinine ratio of urine. This indicated that excessive sodium intake might be a risk factor of stone formation. Further study of oxalate transport of both kidney and intestine will be required to elucidate an etiology of calcium oxalate nephrolithiasis.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1111-1114, 1991)

Key words: Oxalate transport, Intestine, Kidney, Red blood cell, Nephrolithiasis

緒 言

赤血球¹⁾, 腎²⁻⁵⁾および小腸^{6,7)}に蓚酸輸送系が存在することが知られているが, 最近, これらの細胞膜での蓚酸の輸送異常が尿路結石症に関与していることを示唆する報告があり⁸⁾. その成因の解明にさいして蓚酸輸送系の研究は避けて通れないものとなってきた. 本論文では尿路結石症の観点から赤血球, 腎および消化管上皮細胞の細胞膜での蓚酸輸送についてわれわれの成績と文献的考察からその臨床的研究と基礎的研究を関連させて述べる.

対象ならびに方法

赤血球膜における蓚酸輸送系の観察は Baggio⁹⁾らの方法に準じて行い⁹⁾, 再発性蓚酸カルシウム結石患者10名, 健常対照15名で oxalate influx rate を測定した. 蓚酸負荷試験では, 経口負荷する蓚酸は蓚酸ナ

トリウムとし, その毒性を考え, 投与する蓚酸量は一般的な人の一日蓚酸排泄量に近似させて $4 \mu\text{mol/kg}$ とし, 塩化ナトリウムを負荷する場合はその量を 1.2 mmol/kg とし, 蓚酸ナトリウムと塩化ナトリウムを同時に経口負荷する場合と蓚酸ナトリウムのみの場合の2つの場合を尿路結石症の既往のない5人について行った. 負荷前の蓚酸・クレアチニン比を1として負荷後2時間, 4時間での蓚酸・クレアチニン比を求めた. 尿中蓚酸は蓚酸酸化酵素法¹⁰⁾で測定した. 小腸の刷子縁膜小胞の分離¹¹⁾にはオスの Wistar rat (体重 $180 \sim 300 \text{ g}$) をもちいた.

結果ならびに考察

最近, Baggio らは再発性蓚酸カルシウム結石患者で赤血球における蓚酸輸送 (oxalate influx rate) が亢進していることを報告している⁹⁾. われわれはその追試として蓚酸輸送速度, oxalate influx rate を測

定し、健常対照群および再発性蓚酸カルシウム結石患者群の間の oxalate influx rate に有意差を認めた (Fig. 1). Table 1 は赤血球膜における oxalate influx rate についての報告をまとめたものである^{8,9,12,13}. 各報告の健常対照群および再発性蓚酸カルシウム結石患者での oxalate influx rate に一定性はなく、

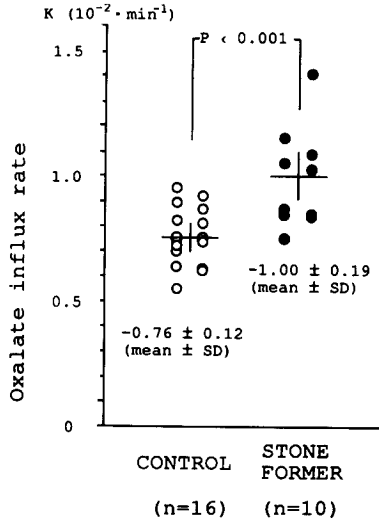


Fig. 1. Red blood cell oxalate influx rate in recurrent calcium oxalate stone formers and controls.

Table 1. Reports on red blood cell oxalate influx rate

Reportor	Control	Stone former
Baggio ⁸⁾	0.31 ± 0.12	1.10 ± 0.95
Narula ¹²⁾	0.10 ± 0.11	0.81 ± 0.57
Menon ¹³⁾	0.41	0.56
Kato ⁹⁾	0.76 ± 0.12	1.00 ± 0.19

oxalate influx rate の絶対値を測定しているものではない可能性が考えられる. しかし、各報告とも2群間の oxalate influx rate に有意差を認めている (Table 1).

この oxalate influx rate の臨床的な意義であるが、Baggio らは oxalate influx rate が一方が正常、他方が異常な5家系について標識蓚酸の経口負荷試験を行い、oxalate influx rate が亢進している方は蓚酸が尿中に多く排泄される結果を報告している⁸⁾. これは相対的な absorptive hyperoxaluria と考えられ、尿路結石症患者での oxalate influx rate の亢進はすくなくとも蓚酸の消化管からの吸収亢進、腎からの排泄亢進のいずれかが関与している可能性を示唆していると考えられる. ここで問題となるのは腎・消化管の上皮細胞膜および赤血球膜で蓚酸輸送に共通点があるのかということである. 赤血球膜の蓚酸輸送は band 3 protein を介して行われることが知られている¹⁴⁾. 腎にも band 3 protein が存在するが、集合管に限局しており、また重炭酸イオンの吸収に関与していると考えられている¹⁵⁾. したがって、Baggio らの報告している oxalate influx rate の異常と腎・消化管での蓚酸輸送異常は蓚酸輸送蛋白の関与がないように思われる.

つぎに、問題となるのは腎・消化管の蓚酸輸送系である. まず、腎についてであるが、腎での蓚酸輸送については代表的なものとして Hautmann らの研究があげられ、尿管での蓚酸分泌は近位尿管でしか行われていないことが示されている¹⁶⁾. したがって、集合管の band 3 protein が蓚酸輸送に関係していないと考えられる.

近年、近位尿管では膜小胞をもちいてさまざまな物質の輸送系の存在が確かめられてきた¹¹⁾. Fig. 2

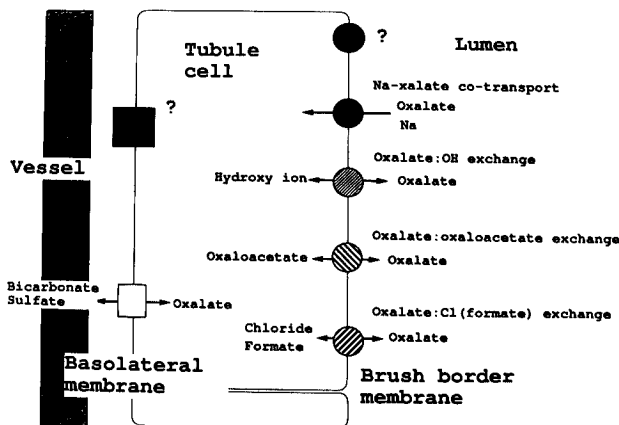


Fig. 2. Oxalate transport systems in the proximal tubule cell.

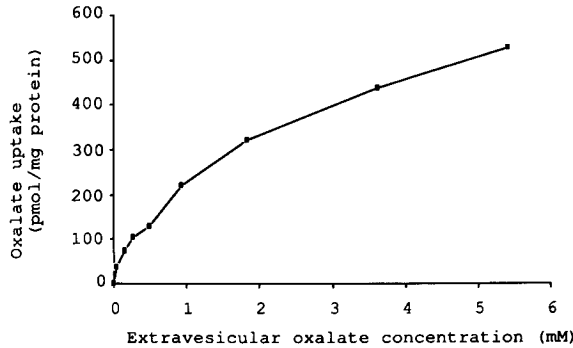


Fig. 3. Na-dependent oxalate uptake by brush border membrane vesicles isolated from rat small intestine.

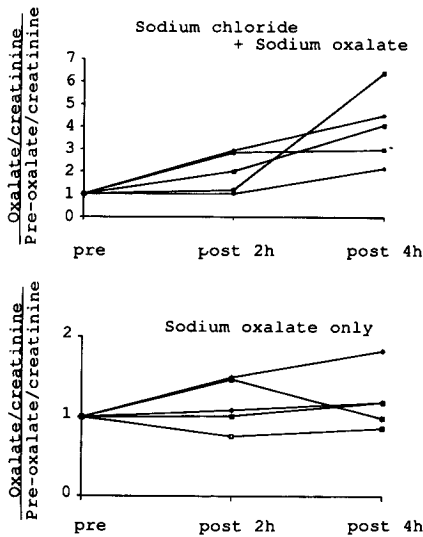


Fig. 4. Oxalate loading test with and without administration of sodium chloride.

に示したように現在までの細胞膜小胞をもちいた実験より近位尿細管刷子縁膜では蓚酸とナトリウムの共輸送系²⁾, 蓚酸と水酸基⁵⁾, 蟻酸, 塩素³⁾, オギザロコハク酸との交換¹⁷⁾が観察されており, 血管側膜では蓚酸と重炭酸, 硫酸の交換が報告されている⁴⁾.

消化管では回腸および大腸で蓚酸輸送系の存在が考えられている. 小腸上皮細胞でも近位尿細管上皮細胞からと同じように膜小胞をもちいて物質の輸送系の研究が行われてきた¹²⁾. 回腸刷子縁膜では, 現在までに蓚酸と水酸基, 塩素⁶⁾, 蟻酸, オギザロコハク酸⁷⁾との交換が報告されている. また, 遠位大腸では陰イオン交換系阻害剤に感受性を示す蓚酸輸送系の存在が示唆されている¹⁸⁾. われわれはラット小腸刷子縁膜小胞を用い, ナトリウムの存在下に蓚酸の膜小胞内への

取り込みを観察した (Fig. 3). Fig. 3 では縦軸が膜蛋白あたりの膜小胞内に取り込まれた蓚酸量で, 横軸が膜小胞外の蓚酸濃度である. 膜小胞外の蓚酸濃度を増やしても膜小胞内に取り込まれる蓚酸は徐々に頭打ちとなり, 輸送系での saturability が認められた. この結果よりナトリウムと蓚酸が同時に輸送されるナトリウム-蓚酸共輸送系の存在が示唆され, ナトリウムが小腸よりの蓚酸の吸収を促進するという可能性が考えられた.

この現象が in vivo でも起こりうるのかを蓚酸負荷試験で検討するためにヒトにおいてナトリウム同時投与による蓚酸負荷試験を行った (Fig. 4). ナトリウムが蓚酸吸収におよぼす影響をみるために蓚酸ナトリウムと塩化ナトリウムを同時に経口負荷する場合と蓚酸ナトリウムのみを投与する場合の2つの条件を設定した. 蓚酸ナトリウムのみの場合には負荷後2時間, 4時間での蓚酸・クレアチニン比は負荷前とほとんど変化しないが, 塩化ナトリウムを同時に経口負荷した場合は蓚酸・クレアチニン比の上昇を認めた (Fig. 4). この結果より塩化ナトリウムと蓚酸の同時摂取は尿中蓚酸排泄を増加させると考えられた.

以上, 腎・消化管の上皮細胞膜と赤血球膜での蓚酸輸送系について簡単に述べたが, 腎・消化管の上皮細胞膜と赤血球膜での蓚酸輸送蛋白はまったく異なるものである. 一部の結石患者にみられるような蓚酸輸送異常は輸送蛋白の異常よりも, むしろ膜蛋白を除く膜構成成分の異常が関与している可能性が考えられる. 今後, さらに腎・消化管での蓚酸輸送系を研究するとともに, 再発性蓚酸カルシウム結石患者群と健常対照群で蓚酸負荷試験を行い, red blood cell oxalate influx rate を測定し, 両者の関係より尿路結石症の一部に生体膜での蓚酸輸送異常が存在する可能性を検

討する必要があると考えている。

結 語

1. 特発性蓚酸カルシウム結石患者群では健常対照群に比べ赤血球膜における蓚酸輸送速度 (oxalate influx rate) は亢進していた。
2. ラット小腸刷子縁膜ではナトリウム-蓚酸共輸送系の存在が示唆された。
3. 塩化ナトリウムと蓚酸の同時摂取は蓚酸の腎負荷を増加させると考えられた。
4. 赤血球および腎・消化管上皮細胞膜での蓚酸輸送について文献的考察を加えた。

参 考 文 献

- 1) Cousin JL and Motais R: The role of carbonic anhydrase inhibitors on anion permeability into ox red blood cells. *J Physiol* **256**: 61-80, 1976
- 2) Bastlein C and Burckhard G: Sensitivity of rat renal luminal and contraluminal sulfate transport system to DIDS. *Am J Physiol* **250**: F226-F234, 1986
- 3) Karniski LP and Aronson PS: Anion exchange pathways for Cl-transport in rabbit renal microvillus membranes. *Am J Physiol* **253**: F513-F521, 1987
- 4) Kuo SM and Aronson PS: Oxalate transport via the sulfate/HCO₃ exchanger in rabbit renal basolateral membrane vesicles. *J Biol Chem* **263**: 9710-9717, 1988
- 5) Yamakawa K and Kawamura J: Oxalate: OH exchange across rat renal cortical brush border membrane. *Kidney Int* **37**: 1105-1112, 1990
- 6) Knickelbein RG, Aronson PS and Dobbins JW: Substrate and inhibitor specificity of anion exchangers on the brush border membrane of rabbit ileum. *J Membr Biol* **88**: 199-204, 1985
- 7) Knickelbein RG, Schron CM, Aronson PS, et al.: Anion exchange across rabbit ileal brush border membrane. *Gastroenterology* **88**: 1449, 1985
- 8) Baggio B, Gambaro G, Marchini F, et al.: An inheritable anomaly of red-cell oxalate transport in "primary" calcium nephrolithiasis correctable with diuresis. *N Engl J Med* **314**: 559-604, 1986
- 9) 加藤貴裕, 山川謙輔, 川村寿一: 蓚酸カルシウム結石患者赤血球膜における oxalate influx rate の検討. *泌尿紀要* **37**: 837-844, 1991
- 10) 山本逸夫, 柳川 真, 山川謙輔, ほか: 蓚酸酸化酵素を用いた尿中蓚酸定量法について—Gas-chromatography 法との比較—. *泌尿紀要* **34**: 419-422, 1988
- 11) Stieger B and Murer H: Heterogeneity of brush-border-membrane vesicles from rat small intestine prepared by a precipitation method using Mg/EGTA. *Eur J Biochem* **135**: 95-101, 1983
- 12) Narula R, Sharma S, Sidhu H, et al.: Transport of oxalate in intact red blood cells can identify potential stone-formers. *Urol Res* **16**: 193, 1988
- 13) Menon M, Roth RA, Goodman N, et al.: Red cell oxalate flux in patients undergoing ESWL. *J Urol* **139**: 266A, 1988
- 14) Baggio B, Gambaro G, Borsatti A, et al.: Relation between band 3 red cell protein and transmembrane oxalate flux in stone formers. *Lancet* **2**: 223-224, 1984
- 15) Schuster VL, Bonsib SM and Jennings M: Two types of collecting duct mitochondria-rich (intercalated) cells: lectin and band 3 cytochemistry. *Am J Physiol* **251**: C347-C355, 1986
- 16) Hautmann R and Osswald H: Renal handling of oxalate. In *Urolithiasis and related clinical research*, ed. by Schwile LH, Smith LH, Robertson WG and Vahlensieck W, pp 193-200, Plenum Press, New York and London, 1984
- 17) 山川謙輔, 柳川 真, 田島和洋, ほか: 近位尿管刷子縁膜からの蓚酸分泌に関する蓚酸輸送系の存在. *日泌尿会誌* **80**: 1970, 1989
- 18) Hatch MR, Freel RW, Goldner AM, et al.: Oxalate and chloride absorption by the rabbit colon: sensitivity to metabolic and anion transport inhibitors. *Gut* **25**: 232-237, 1984

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