

Title	尿路結石症の発生原因に関する研究 尿中尿酸量に対する Vitamin B6およびB1の影響について
Author(s)	八竹, 直; 大川, 順正; 竹内, 正文; 園田, 孝夫
Citation	泌尿器科紀要 (1969), 15(5): 297-303
Issue Date	1969-05
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/120002">http://hdl.handle.net/2433/120002</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

## 尿路結石症の発生原因に関する研究：

尿中蓂酸量に対する Vitamin B<sub>6</sub> および B<sub>1</sub> の影響について

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）

八	竹	直
大	川	順
竹	内	正
園	田	孝
		夫

### STUDIES ON THE ETIOLOGY OF UROLITHIASIS :

#### EFFECTS OF VITAMIN B<sub>6</sub> AND VITAMIN B<sub>1</sub> ON URINARY OXALATE EXCRETION

Sunao YACHIKU, Tadashi OHKAWA, Masafumi TAKEUCHI and Takao SONODA

*From the Department of Urology, Osaka University Medical School*

*(Chairman : Prof. T. Sonoda, M. D.)*

Oxalic acid metabolism is of considerable importance, because approximately 70% of human urinary stones are composed of either pure calcium oxalate or calcium oxalate plus apatite. It is well known that vitamin B<sub>6</sub> affects oxalic acid metabolism *in vivo* and vitamin B<sub>1</sub> does it *in vitro*. However, the effect of vitamin B<sub>1</sub> on urinary oxalate excretion has not been established yet. In this paper, the influence of vitamin B<sub>1</sub> deficiency on urinary oxalate excretion in rats was studied and was compared with the change in vitamin B<sub>6</sub> deficiency and in both vitamin B<sub>6</sub> and B<sub>1</sub> deficiency. The oxalic acid in urine was estimated by Zarembski and Hodgkinson's method.

In vitamin B<sub>1</sub> deficient rats, the increase of urinary oxalate excretion was proved. However, the increase was moderate in comparison with the marked increase of urinary oxalate excretion in vitamin B<sub>6</sub> deficient rats. There was no difference between the increase in vitamin B<sub>6</sub> deficient rats and the increase in both vitamin B<sub>6</sub> and B<sub>1</sub> deficient rats.

Patients with oxalate-containing urinary stone excreted approximately normal amounts of oxalate except several cases with increased urinary oxalate excretion. In these stone patients with increased urinary oxalate excretion, vitamin B<sub>6</sub> and vitamin B<sub>1</sub> administration reduced the urinary oxalate excretion.

From these results, it is suggested that vitamin B<sub>6</sub> and B<sub>1</sub> play a significant role in oxalate metabolism and the etiology of oxalate-containing urinary stone.

尿路結石症の発生には、多くの要因が考えられているが、いまなお不明な点が多い。特に、蓂酸は尿路結石の構成成分のうち、最大の要素であり、蓂酸塩結石の全結石に占める割合は70%以上にもなると報告されている<sup>1,2)</sup>。それにもかかわらず、その正確な定量が困難なため

か、蓂酸についての研究は少なく、特に尿路結石症に関する報告はさらに乏しい。

尿中に排泄される蓂酸は、腸管での蓂酸の吸収が非常に少ないために、そのほとんどが、体内でグリシンおよびアスコルビン酸から形成されると考えられている<sup>3)</sup>。

グリシンは、グリオキシル酸を経て尿酸に代謝されるが、その経路に vitamin B<sub>6</sub> が関与していることが知られている。すなわち、vitamin B<sub>6</sub> 欠乏の動物では、尿中に排泄される尿酸量が著しく増加する<sup>4,5)</sup>。

さらに、この尿酸の前駆物質であるグリオキシル酸の代謝に vitamin B<sub>1</sub> も関与していることが、*in vitro* の実験で証明され<sup>6,7)</sup>、また vitamin B<sub>1</sub> 欠乏ラットの血中、尿中にはグリオキシル酸濃度が増加することが Liang (1962) によって報告されている<sup>8)</sup>。それゆえ、vitamin B<sub>1</sub> が尿中尿酸排泄量に何らかの影響を与えることが考えられるが、現在まで vitamin B<sub>1</sub> と尿酸代謝に関する動物実験の報告はない。しかし、最近になり Zaremski and Hodgkinson によって尿酸の微量定量が可能になった<sup>9)</sup>。そこで、この方法を用いて著者は、vitamin B<sub>1</sub> 欠乏状態におけるラットの尿中尿酸排泄量を測定し、その増加をみだし、1968年にこれを報告した<sup>10)</sup>が、最近になり高崎も同様の結果を得たと報告している<sup>11)</sup>。

今回、vitamin B<sub>6</sub> 欠乏、vitamin B<sub>1</sub> 欠乏および vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> とともに欠乏状態にしたラットの尿中尿酸排泄量の変化を経時的に比較検討し、また尿路結石症患者に vitamin B<sub>6</sub> および B<sub>1</sub> を大量投与して尿中尿酸排泄量への影響を調べ、尿石症と vitamin の関係について考察することにした。

### 実験方法

動物実験は、150g 前後の Sprague-Dawley 系の雄のラットを用い、vitamin B<sub>6</sub> および B<sub>1</sub> 欠乏食投与による尿中尿酸量の変化を検討した。

vitamin B<sub>6</sub> 欠乏食は Gershoff and Andrus (1961) の処方に基づき<sup>12)</sup>、対照群には vitamin B<sub>6</sub> 30 mg/kg diet を添加した食餌を与え、vitamin B<sub>1</sub> 欠乏食には、その食餌から vitamin B<sub>1</sub> を除いたものを用いた。

実験までの食餌の影響を除くため、すべてのラットに対照群の食餌を1週間摂取させたのち実験を開始した。

尿酸の定量には、Zaremski and Hodgkinson の方法<sup>9)</sup>を用いた。なお尿酸の recovery は、88~91%であった。

vitamin B<sub>1</sub> 欠乏の指標に血中 pyruvate の濃度を

用い、その定量には Bucker et al. (1963) の方法を用いた<sup>13)</sup>。

ヒトにおける尿路結石症と尿酸代謝の関係を検討するために、尿路結石症の既往のない成人 (18~50才) 30人を対照群とし、ほぼ同年令の尿路結石症患者34人を選んだ。なお尿路結石症患者の結石は、手術後尿酸塩を含むことが確認されている。採尿中の食餌は 50 mg/日前後の尿酸を含み、極端に尿酸量の多い食品およびアスコルビン酸の摂取は制限した。また、食餌中の尿酸量の尿中尿酸排泄量への影響を検討する場合には、20mg/日以下の低尿酸食を与えた。なお食品中の尿酸量は Zaremski and Hodgkinson (1962) の結果から算出した<sup>14)</sup>。

### 実験結果

前述のように、vitamin B<sub>6</sub> は尿酸代謝に重要な役割を演じ、その欠乏は尿中尿酸排泄の著明な増加をもたらすといわれる。しかしその変化の様子を経時的に観察した報告は少ない。そこで vitamin B<sub>6</sub> 欠乏状態にしたラットの尿中尿酸排泄量の変化を1週間間隔で測定した。なお結果は、実験開始後5週間生存した10匹についての尿酸排泄値の平均としてあらわした (Fig. 1)。この結果からわかるように vitamin B<sub>6</sub> 制限を開始すると直ちに尿酸排泄量の増加がみられ、その後はやや下降傾向がみられるが、依然、対照群とくらべてその排泄量が多い。

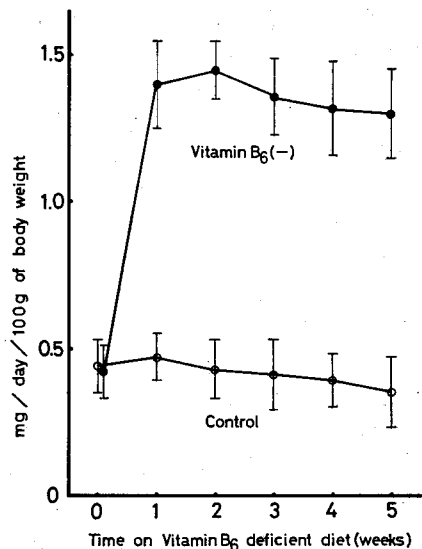


Fig. 1 Urinary excretion of oxalic acid in controls and vitamin B<sub>6</sub> deficient rats. The points and vertical lines represent mean values and standard deviation from 10 rats.

つぎに、vitamin B<sub>1</sub> 欠乏状態にしたラットの尿中尿酸排泄量を vitamin B<sub>6</sub> 欠乏実験と同じ条件で検討した。この結果は Fig. 2 に示すように、尿中尿酸排泄の増加は緩慢であるが、3週目に最高値に達し、対照群と比較して有意の差が認められた ( $P < 0.01$ )。この実験と同時に、vitamin B<sub>1</sub> 欠乏食を摂取させた状態で、vitamin B<sub>1</sub> 欠乏状態をよく反映するといわれる血中の pyruvate を測定した<sup>19)</sup>。その結果は Fig. 3 に示すごとく、3週目に血中濃度は最も上昇し、尿中尿酸排泄量の増加の時期とほぼ一致していた。vitamin B<sub>6</sub> および B<sub>1</sub> の欠乏がおおのほの尿酸排泄量を増加させる結果を得たが、vitamin B<sub>1</sub> と B<sub>6</sub> をともに欠乏状態にした場合に尿中尿酸排泄量がどのような影響をうけるかを検討した。ところが、その変化は vitamin B<sub>6</sub> 単独欠乏状態における排泄量の変化と大きな相違はみられなかった (Fig. 4)。

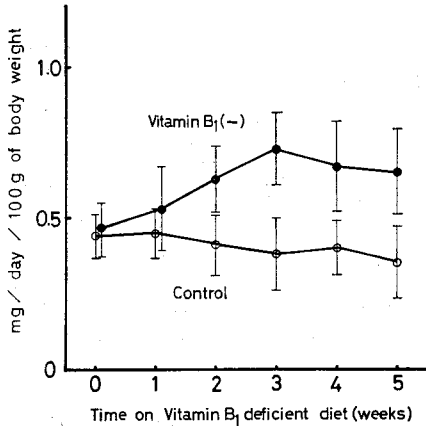


Fig. 2 Urinary excretion of oxalic acid in controls and vitamin B<sub>1</sub> deficient rats. The points and vertical lines represent mean values and standard deviation from 10 rats.

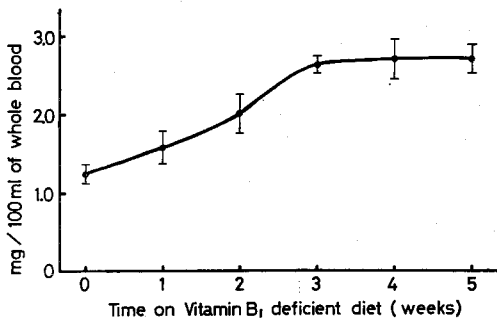


Fig. 3 Changes of pyruvic acid in blood of rats during the period of vitamin B<sub>1</sub> deficiency. The points and vertical lines represent mean values and standard deviation from 10 rats.

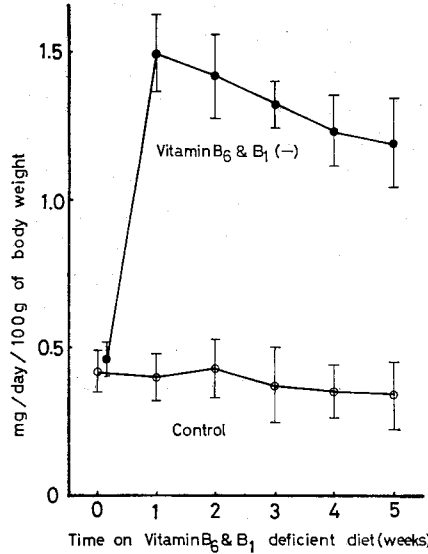


Fig. 4 Urinary excretion of oxalic acid in controls and vitamin B<sub>6</sub> and B<sub>1</sub> deficient rats. The points and vertical lines represent mean values and standard deviation from 10 rats.

つぎに、尿路結石症患者の尿酸代謝について検討を加えることにした。まず、ほぼ一定の尿酸食を摂取した状態で、対照群と尿路結石症患者について、1日の尿酸の排泄量を比較した。その結果は Fig. 5 に示すとおりである。尿路結石症患者群は対照群にくらべて、やや増加が認められるが著明な差異は示さなかった。

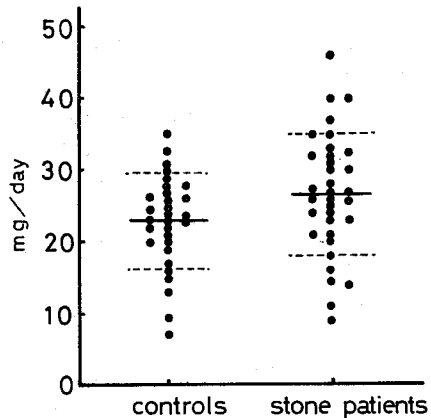


Fig. 5 Urinary oxalate excretion in urinary stone patients and in normal control subjects. In each group, solid lines represent mean values and dotted lines represent standard deviation.

しかしながら、動物実験の結果からは尿石症と

vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>1</sub> に関連のあることがなお想像される。そこで、尿路結石症患者のうち比較的尿酸排泄量の多い患者8名を選び、vitamin B<sub>6</sub> および B<sub>1</sub> を大量負荷することによって、尿中の尿酸排泄量にどのような影響を与えるかを検討した。vitamin B<sub>1</sub> および B<sub>6</sub> の投与量は、1日 100mg 以上として経口により与えた。またこの測定には、対照期間に3日連続測定し、vitamin を1週間投与したのち vitamin の投与をつづけながらふたたび3日連続測定した。その結果は、Fig. 6, Table 1 に示すように、対照時期にくらべ、vitamin B<sub>1</sub> および B<sub>6</sub> 投与によって尿酸排泄量に減少がみられた。しかしながらこの減少は食餌中の尿酸量の減少による低下も考えられるため、6名の尿路結

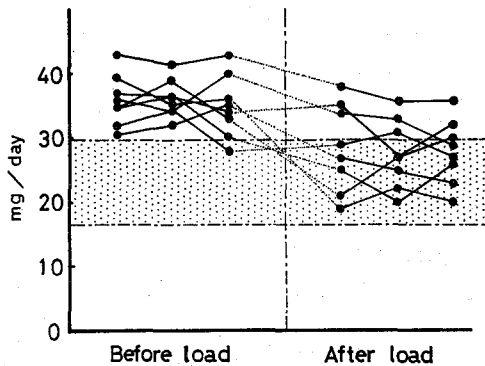


Fig. 6 Effect of vitamin B<sub>1</sub> and B<sub>6</sub> administration on urinary oxalate excretion in urinary stone patients. Zone represents standard deviation of normal control subjects.

Table 1 Effect of vitamin B<sub>6</sub> and B<sub>1</sub> administration on urinary oxalate excretion in urinary stone patients.

	mg urinary oxalate/24 hours	
	mean	standard deviation
Before load	35.5	3.68
After load	28.1	5.78*

\* p<0.01

Table 2 Effect of low oxalate diet on urinary oxalate excretion in urinary stone patients.

Diet	mg urinary oxalate/24 hours	
	mean	standard deviation
Normal diet	32.0	4.13
Low oxalate diet	31.2	3.31

石症患者に低尿酸食を投与し、その尿中尿酸量を定量したが、Table 2 に示すように、普通食摂取時とはほとんど差異は認められなかった。この結果、vitamin の投与による排泄値の低下は食事の影響によるものではないことがわかった。

考 按

人体における尿酸代謝は不明な点が少なくない。尿中へ排泄される尿酸は、食餌により吸収された尿酸、すなわち外因性尿酸と体内で合成された内因性の尿酸がある。前者が60%、後者が40%の割合で排泄されると記載されたこともあるが<sup>16)</sup>、最近では、経口摂取された尿酸はほとんど吸収されないと報告されている。すなわち、可溶性尿酸を経口摂取しても、尿中尿酸の増加の程度から判定して、腸管から吸収される量は、摂取された量の2.3~4.5%にすぎないし、尿酸カルシウム塩では、ほとんど吸収されない<sup>17,18)</sup>。Table 2 に示すように、普通食と低尿酸食を摂取させた状態で比較して、尿中排泄量に差異のないことも、腸管で尿酸はほとんど吸収されないことの裏づけとなるようにも考えられる。それゆえ、尿中に排泄される尿酸は大部分が内因性に生じたものであるが、そのうち約35~50%はアスコルビン酸から生じ<sup>19,20)</sup>、約40%がグリニンから合成されるといわれる<sup>21)</sup>。この内因性の尿酸の生成過程は、現在のところ Fig. 7 のように考えられている<sup>3)</sup>。さらにアスコルビン酸から尿酸が形成される経路は Fig. 8 のように考えられている<sup>3)</sup>。この経路によって形成される尿酸の量は、アスコルビン酸の摂取量には関係しても<sup>22)</sup>、尿酸形成過程において、

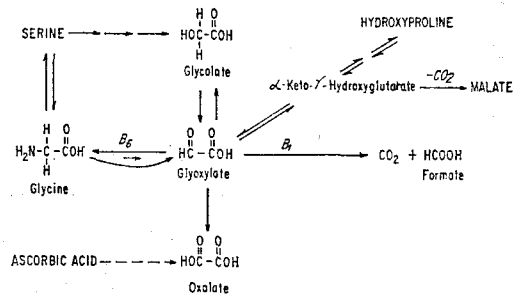


Fig. 7 Major pathways in glyoxylate metabolism and oxalate synthesis in mammalian systems.

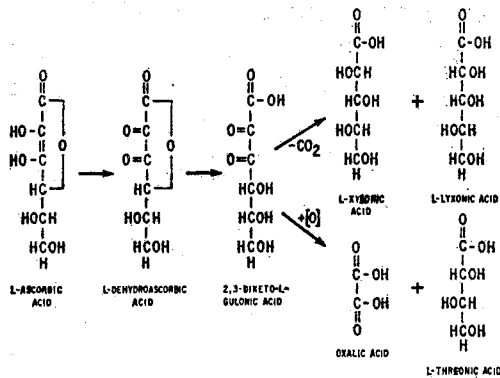


Fig. 8 Pathways of L-ascorbic acid metabolism to form oxalic acid.

それを調節する要素は知られていないようである。

尿酸の前駆物質であるグリオキシル酸の大部分はグリシンから glycine oxidase によって形成される。しかし vitamin B<sub>6</sub> を co-enzyme とし、transaminase による逆反応、すなわち、グリオキシル酸からグリシンになる反応が知られている。primary hyperoxaluria では、この経路に genetic block があり、過剰のグリオキシル酸から尿酸が大量に形成、排泄されるものと考えられる<sup>3)</sup>。また vitamin B<sub>6</sub> 欠乏状態では、transaminase による反応は促進されず、primary hyperoxaluria と同様に尿中の尿酸排泄量が増加する。すなわち、vitamin B<sub>6</sub> 欠乏ラットの尿中尿酸排泄量が著増することを Gershoff and Faragalla (1959) が報告し<sup>4)</sup>、さらに Gershoff et al. (1959) は vitamin B<sub>6</sub> 欠乏ネコに<sup>23)</sup>、また Andrus et al. (1959) はラットに尿酸カルシウム塩の尿路結石の発現を報告している<sup>24)</sup>。ヒトにおいても vitamin B<sub>6</sub> 欠乏状態は高尿酸尿症をもたらすことを Faber et al. (1963) が報告している<sup>25)</sup>。著者の実験結果 (Fig. 1) もこれによく一致し、vitamin B<sub>6</sub> 欠乏状態にすると直ちに尿中尿酸排泄量は著増し、その後やや下降傾向を示すとはいえ、高値を持続している。この結果からも、vitamin B<sub>6</sub> が、尿酸代謝に非常に重要な役割を演じていることが確かめられた。

つぎに、グリオキシル酸が、ギ酸と CO<sub>2</sub> に

分解される経路は、Nakada and Weinhouse (1953) により、ラットの肝ミトコンドリアの酵素によって *in vitro* の実験で見いだされた<sup>6)</sup>。さらに Nakada and Sund (1958) はこのグリオキシル酸の decarboxylation には、diphosphopyridine nucleotide, thiamine pyrophosphate, L-glutamate と Mn<sup>++</sup> が必要であることを明らかにした<sup>7)</sup>。一方、前述のように Liang (1962) は、ラットを vitamin B<sub>1</sub> 欠乏状態にすると、血清中や脳、肝などの組織および尿中にグリオキシル酸が増加していることを認めている<sup>8)</sup>。また、vitamin B<sub>1</sub> 欠乏状態の 2 例の患者の血中グリオキシル酸の増加を認めたとも報告されている<sup>26)</sup>。このように、グリオキシル酸は、vitamin B<sub>1</sub> の欠乏下では decarboxylation が順調に行なわれず、しだいに増加してくると考えられる。それゆえ、当然 vitamin B<sub>1</sub> 欠乏状態下ではグリオキシル酸の代謝産物である尿酸の増加が推定される。しかしながら vitamin B<sub>1</sub> 欠乏状態での尿中尿酸排泄量についての報告は 1968 年著者がその排泄量の増加を発表するまで検討は試みられていないようである。Fig. 2 に示すように、vitamin B<sub>1</sub> を欠乏にした場合には、その排泄量の増加は緩慢で時間を要し、実験開始後 3 週目に最高値になる。この増加の様子は vitamin B<sub>6</sub> 欠乏状態での急激かつ著明な増加の pattern とは明らかに趣を異にしている。しかしながら Liang (1962) の報告する vitamin B<sub>1</sub> 欠乏状態における glyoxylate および pyruvate の増加の傾向と、著者の実験結果の oxalate および pyruvate の増加の傾向がほぼ一致していることから、vitamin B<sub>1</sub> 欠乏状態がかなり高度にならないと oxalate の排泄増加はみられないのではないかと推測される。

vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>1</sub> とともに欠乏状態にした場合におのおのの相乗効果が期待されたが、vitamin B<sub>6</sub> 欠乏状態の傾向とあまり変化がみられなかったばかりか、かえって 2 週以後、下降傾向が強くあらわれた (Fig. 4)。しかし、これは vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>1</sub> とともに欠乏状態にすると 2 週以後実験動物の食餌摂取量が減少してくるこ

とに原因があるのかもしれない。

動物実験で vitamin B<sub>1</sub> および B<sub>6</sub> 欠乏状態をひきおこすことによって尿中尿酸が増加してくること、また Faber et al. (1963) の報告するようにヒトにおいても vitamin B<sub>6</sub> 欠乏状態で高尿酸尿症をきたすことを考えあわすと、尿路結石の発生には、摂取される vitamin B<sub>6</sub> や B<sub>1</sub> の量に密接に関係があるように思える。しかしながら、多くの報告者は尿酸塩結石患者の尿中尿酸排泄量がほぼ正常人の排泄量に等しいと述べ<sup>27-29)</sup>、本邦においても、高崎・島野 (19-66) は、ほとんどの結石患者では正常域であるが、再発性結石患者群では排泄量がやや多いと報告している<sup>16)</sup>。著者の測定結果も尿酸塩結石患者群にやや排泄値の上昇がみられるが、多数が正常域内にある (Fig. 5)。この結果や他の臨床症状から考えて、結石患者に vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>1</sub> が極端に欠乏しているとは考えにくい。ところが成長や外観では正常に保てる程度の vitamin B<sub>6</sub> の最少量を与えたラットにも、1年後には腎結石が発生したとの報告や<sup>5)</sup>、Ludwig (1963) の尿路結石症患者や高尿酸尿症患者に vitamin B<sub>6</sub> を投与して尿中尿酸排泄量が減少したとの報告がある<sup>30)</sup>。さらに、アジア地域、特に栄養状態の悪い地帯に尿石症が多発するという事実や、タイの農村部の子どもの尿中尿酸排泄量が、アメリカ合衆国の子どものみならず、タイの都市部の子どものそれよりも著しく増加しているとの報告<sup>31)</sup>などを考えあわすと、結石形成にはなお慢性的かつ潜在的な vitamin 栄養障害を否定することはできない。Fig. 6, Table 1 に示すように、尿酸排泄量の比較的多い結石患者群に、vitamin B<sub>6</sub> および B<sub>1</sub> を大量投与して尿酸排泄量が減少したこともこれを裏書きするように思える。すなわち、ある一時期に極端な vitamin B<sub>6</sub> あるいは B<sub>1</sub> の欠乏状態が存在する場合、また食餌摂取の趣向によって、vitamin B<sub>6</sub> および B<sub>1</sub> などの潜在的な欠乏状態が持続すれば結石形成の可能性もきわめて大であると思われる。

Gershoff (1964) も、臨床的な vitamin B<sub>6</sub> 欠乏症状があらわれるのを防ぐ量のみの vitamin B<sub>6</sub> を摂取させるのではじゅうぶんではなく、

もっと大量投与すれば尿中尿酸排泄量は減少し、尿路結石形成の危険は少なくなると論じている<sup>5)</sup>。著者の実験結果は、尿路結石、とくに尿酸塩結石形成の予防には vitamin B<sub>6</sub> のみならず、vitamin B<sub>1</sub> が非常に重要であることを示している。

## 結 語

1. ラットで vitamin B<sub>6</sub> 欠乏状態にすると尿中尿酸排泄量は直ちに増加し、その後も高値を示した。
2. vitamin B<sub>1</sub> 欠乏ラットにおいては、欠乏開始3週後に尿中尿酸排泄量の増加は最高となったが、その増加は vitamin B<sub>6</sub> 欠乏状態時とくらべ軽度であった。
3. vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> ともに欠乏にしても、B<sub>6</sub> 単独欠乏状態と大きな変化はなかった。
4. 尿路結石症 (尿酸塩結石) 患者は対照群とくらべ、有意の差とは認めにくい尿中尿酸排泄量はやや増加している。
5. 尿中尿酸排泄量の多い尿路結石患者に vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> の大量投与をすると、尿酸排泄量は減少した。
6. 以上の結果より、尿酸代謝ならびに尿路結石症の発生原因に、vitamin B<sub>6</sub> のみならず B<sub>1</sub> が重要な役割を演じていることが推定される。

## 文 献

- 1) 市川篤二・柿崎 勉・今村一男・高崎悦司・千原呉郎：日泌尿会誌，50：1，1959。
- 2) Wax, S. H. and Frank, I. N. : J. Urol., 94：28，1965。
- 3) Hockaday, T. D. R., Clayton, J. E., Frederick, E. W. and Smith, L. H., Jr. : Medicine, 43：315，1964。
- 4) Gershoff, S. N. and Faragalla, F. F. : J. Biol. Chem., 234：2391，1959。
- 5) Gershoff, S. N. : Vitamins and Hormones, 22：581，1964。
- 6) Nakada, H. I. and Weinhouse, S. : Arch. Biochem. Biophys., 42：257，1953。
- 7) Nakada, H. I. and Sund, L. P. : J. Biol. Chem., 233：8，1958。

- 8) Liang, C. C. : *Biochem. J.*, **82** : 429, 1962.
- 9) Zaremski, P. M. and Hodgkinson, A. : *Biochem. J.*, **96** : 717, 1965.
- 10) 八竹 直・大川順正・竹内正文・古武敏彦・奥田 暎・園田孝夫 : *日泌尿会誌*, **59** : 804, 1968.
- 11) 高崎悦司 : *ビタミン*, **38** : 437, 1968.
- 12) Gershoff, S. N. and Andrus, S. B. : *J. Nutr.*, **73** : 308, 1961.
- 13) Bücker, T., Czok, R., Lamprecht, W. and Latzko, E. : *Methods of Enzymatic Analysis*, edit. by Bergmeyer, H. U., p. 253, Academic Press, New York & London, 1963.
- 14) Zaremski, P. M. and Hodgkinson, A. : *Brit. J. Nutr.*, **16** : 627, 1962.
- 15) Peters, R. A. : *Lancet*, **1** : 1161, 1936.
- 16) 高崎悦司・島野栄一郎 : *日泌尿会誌*, **57** : 1267, 1966.
- 17) Archer, H. E., Dormer, A. E., Scowen, E. F. and Watts, R. W. E. : *Clin. Sci.*, **16** : 405, 1957.
- 18) Archer, H. E., Dormer, A. E., Scowen, E. F. and Watts, R. W. E. : *Brit. med. J.*, **1** : 175, 1958.
- 19) Hellman, L. and Burns, J. J. : *J. Biol. Chem.*, **230** : 923, 1958.
- 20) Baker, E. M., Sauberlich, H. E., Wolfskill, S. J., Wallace, W. T. and Dean, E. E. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **109** : 737, 1962.
- 21) Watts, R. W. E. and Crawhall, J. C. : *Biochem. J.*, **73** : 277, 1959.
- 22) Lamden, M. P. and Chrystowski, G. A. : *Proc. Exp. Biol. Med.*, **85** : 190, 1954.
- 23) Gershoff, S. N., Faragalla, F. F., Nelson, D. A. and Andrus, S. B. : *Amer. J. Med.*, **27** : 72, 1959.
- 24) Andrus, S. B., Gershoff, S. N. and Faragalla, F. F. : *Amer. J. Path.*, **35** : 671, 1959.
- 25) Faber, S. R., Feitler, W. W., Bleiler, R. E., Ohlson, M. A. and Hodges, R. E. : *Amer. J. Clin. Nutr.*, **12** : 406, 1963.
- 26) Buckle, R. M. : *Clin. Sci.*, **25** : 207, 1963.
- 27) Hodgkinson, A. : *Proc. Roy. Soc. Med.*, **51** : 970, 1958.
- 28) Gershoff, S. N. and Prien, E. L. : *Amer. J. Clin. Nutr.*, **8** : 812, 1960.
- 29) Nordin, B. E. C. and Robertson, W. G. : *Brit. Med. J.*, **1** : 450, 1966.
- 30) Ludwig, G. D. : *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **104** : 621, 1963.
- 31) Gershoff, S. N., Prien, E. L. and Chandrapanond, A. : *J. Urol.*, **90** : 285, 1963.

(1969年3月24日特別掲載受付)