

クローン病で広範腸切除術後に尿酸カルシウム尿路
結石症を合併した Enteric Hyperoxaluria の1例

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

岡田 裕作・吉田 修

滋賀医科大学泌尿器科学教室 (主任: 友吉唯夫教授)

竹内 秀雄

京都大学医学部第二外科学教室 (主任: 日笠頼則教授)

児玉 宏*

A CASE OF ENTERIC HYPEROXALURIA AFTER ILEAL
AND COLONIC RESECTION FOR CROHN'S DISEASE

Yusaku OKADA, and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University (Director: Prof. O. Yoshida)

Hideo TAKEUCHI

From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science (Director: Prof. T. Tomoyoshi)

Hiroshi KODAMA

*From the Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Y. Higasa)*

A 23-year-old man who frequently passed pure calcium oxalate urinary stones after resection of about 100 cm of his ileum and all of his colon for Crohn's disease is presented.

Various clinical data, including sodium oxalate loading test, disclosed that hyperabsorption of oxalate from the intestine was the cause of recurrent urolithiasis, which had been well controlled by the adherence to a low-oxalate, low-fat diet and medication of calcium lactate for more than two years.

To our knowledge, this is the first reported case of enteric hyperoxaluria due to Crohn's disease in Japan.

Key words: Calcium oxalate stone, Enteric hyperoxaluria, Crohn's disease, Sodium oxalate load test

緒 言

慢性炎症性腸疾患や広範な腸切除,あるいは高度肥満に対するバイパス手術を既往にもつ患者で,尿酸の腸からの吸収が増え,尿中排泄量が増加し,ひいては尿酸カルシウム(以下 CaOx)結石症を合併するという enteric (または absorptive) hyperoxaluria が,ことに欧米において近年注目されて種々の報告がみられる¹⁻⁷⁾.

最近,われわれは原疾患にクローン (Crohn) 病を

有し広範な腸切を受けてから頻回に CaOx 結石を排石する患者を経験し,諸検査より enteric hyperoxaluria と思われ,クローン病の腸切後の尿路結石症合併報告は本邦ではこれが第1例目であるので,文献的考察とともに報告する.

症 例

患者: S. A. 23歳, 男, 学生.

初診: 1978年4月28日

主訴: 下痢および頻回な尿路結石自然排出.

家族歴: 特記するものなし.

既往歴: 下記に述べるクローン病以外に特記するも

* 現在 児玉クリニック

のなし。

現病歴：1976年1月ごろより下痢を頻回にきたすようになり、発熱とともに体重減少を著明に呈していた。同年5月に1回尿路結石自排を経験した。以後も下痢が続いたため、1977年2月京都大学医学部附属医院第2外科に入院精査を受け、クローン病の診断のもとに同年4月6日に回腸部分切除（切除回腸の長さは100 cm 約で全小腸長の約1/3）、全結腸切除、回腸直腸端々吻合を受けた。術後も下痢は続き、1日4～8行

であった。1978年4月ごろより尿路結石自排を1カ月に1回位と頻回に繰り返すようになり、同年4月28日当科に紹介され、8月17日精査のため入院となった。

入院時現症：体格中等度、るいそう著明（身長165 cm、体重49.5 kg）貧血、黄疸なし。胸部は聴打診上異常なく、腹部には右季肋部から下腹部にかけて傍正中切開創癒痕あり、左腰背部に軽度の叩打痛あり。脾は触れず。

入院時検査成績：検血、赤血球数 $462 \times 10^4/\text{mm}^3$,

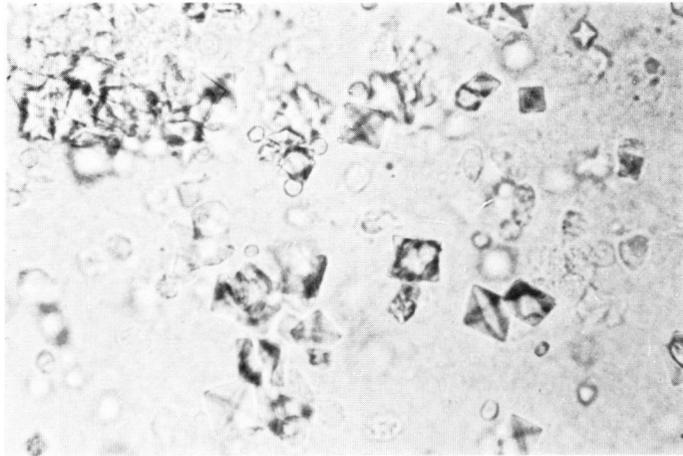


Fig. 1. Photomicrograph of the urinary sediment ($\times 400$). Note numerous calcium oxalate dihydrate crystals, some of which are aggregated.

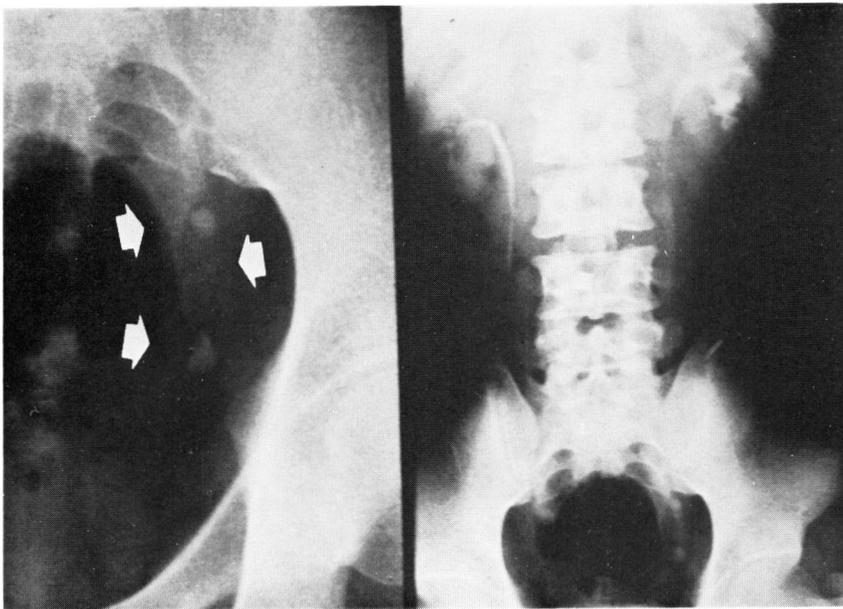


Fig. 2. Plain X-P of the left pelvis shows three ureteral stone shadows in a line (arrows), and IVP discloses moderate left hydroneurter and hydronephrosis.

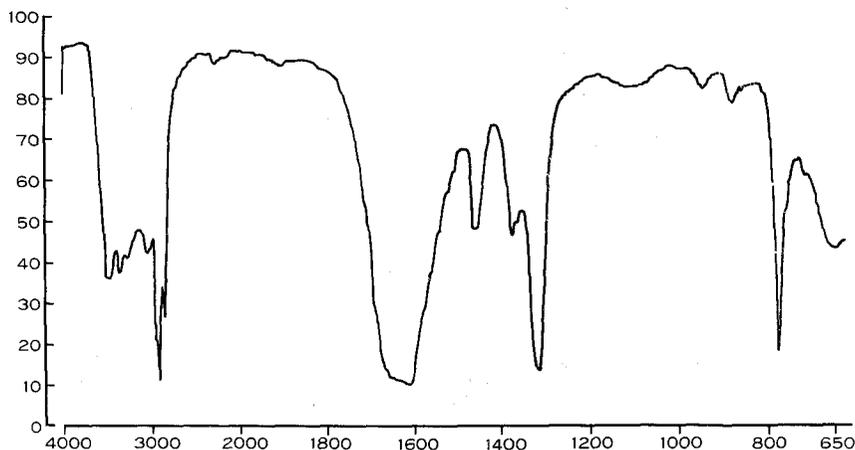


Fig. 3. Stone analysis by infra-red spectrophotometry reveals that the stone is composed of pure calcium oxalate.

Hb 14.2 g/dl, Ht 42.9%, 白血球数 7,600/mm³ 血小板 26.9 × 10⁴/mm³. 血液生化学; GOT 52 mU/ml, LDH 148 mU/ml, Al-P 86 mU/ml, 総ビリルビン 0.7 mg/dl, 総たん白 6.7 g/dl, アルブミン 4.2 g/dl, コレステロール 114 mg/dl, 尿酸 6.4 mg/dl, トリグリセライド 119 mg/dl, 血糖 79 mg/dl. 電解質; Na 145 mEq/L, K 3.9 mEq/L, Cl 106 mEq/L, Ca 8.7 mg/dl, Pi 3.5mEq/L, イオン化 Ca 1.98 mEq/L. 動脈血液ガス分析; pH 7.37, Pco₂ 42 mmHg, Po₂ 91 mmHg, [HCO₃⁻] 23.0 mEq/L.

PTH 0.1 ng/ml 以下. %TRP 82%. クレアチニン・クリアランス 75 ml/min.

尿所見: 尿量 450 ml, pH 6, 尿たん白 (-), 尿糖 (-), ウロビリノーゲン (+). 尿沈渣: 赤血球 (+), 白血球, (+), 上皮 (-), CaOx 結晶多数および凝集 (Fig. 1).

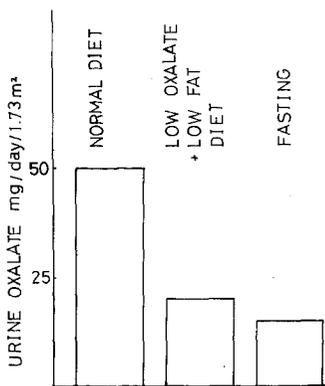


Fig. 4. Urinary oxalate excretion per day on various diets.

尿中濃度および排泄量; Na 81 mEq/L, K 32.0 mEq/L, Cl 625 mEq/L, Ca 30 mg/dl (135 mg/日), Pi 140mg/dl (630 mg/日), 尿酸 25.5 mg/dl (115 mg/日), クレアチニン 249 mg/dl.

心電図: 正常.

レ線学的所見: 胸部 X-P; 著変なし. 膀胱部単純, IVP で矢印に示す 3 コの左尿管結石および左尿路の軽度の尿流停滞, 水腎症を認める (Fig. 2).

結石分析: 3 コの尿管結石はいずれも自排し, 赤外線分光分析 (Nujol 法) で純粋な蔞酸カルシウム (2 水化物) 結石であった (Fig. 3).

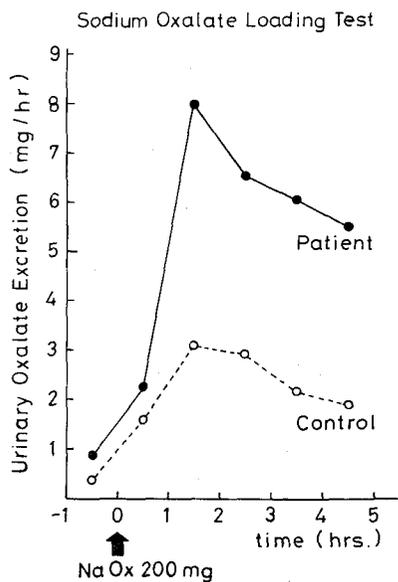


Fig. 5.

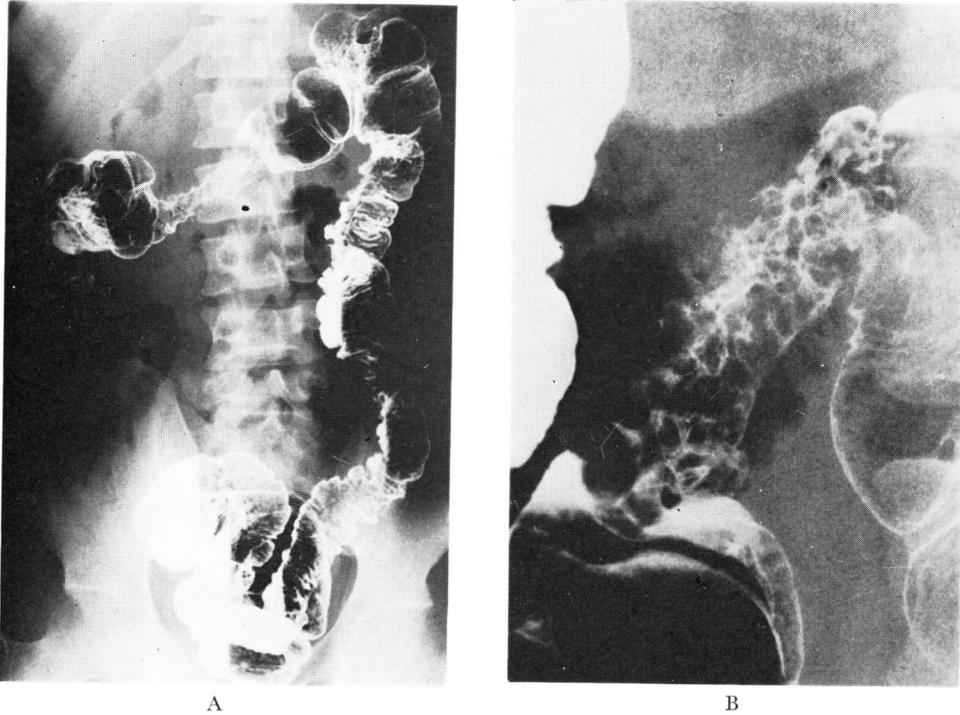


Fig. 6 A, B. Skip lesion and cobblestones-like appearance typical of Crohn's disease are shown on barium enema.

一日尿中尿酸排泄量：普通食下では 50 mg/日/1.73 m² と正常上限と高かったが、低尿酸・低脂肪食下で 20 mg/日/1.73 m² は絶食下では 15 mg/日/1.73 m² と著明に低下した (Fig. 4).

尿酸ナトリウム負荷試験：Gregory ら⁸⁾の方法に従い尿酸ナトリウム 200 mg を経口負荷し、経時的に尿中尿酸排泄量をみた (Fig. 5). 本患者では負荷後尿中尿酸排泄量は対照に比し著明に増加し負荷後 5 時間までの総排泄量は対照が負荷量 (尿酸として 133 mg) の 8.7%であったが、本患者では 21.3%と高値を示した.

なお尿中尿酸の測定は竹内ら⁹⁾その方法で施行した.

京大病院第 2 外科入院時クローン病と診断された際の注腸造影では、クローン病に典型的な非連続性狭窄像 (skip lesion) と多数の潰瘍像、敷石像 (cobblestones) を認める (Fig. 6 A, B).

小腸部分切除 (回腸 100 cm), 全結腸切除術を受けたときの切除標本では多数の潰瘍、縦走潰瘍および敷石様を呈す増殖性病変を認める (Fig. 7A). 病理組織診断では、粘膜の脱落による潰瘍性変化とともに、粘膜下層にはリンパ球浸潤が著しく非乾酪性肉芽腫を認める (Fig. 7B).

以上の諸検査より、本例をクローン病による広範腸切除術後の enteric hyperoxaluria と診断した.

考 察

腸管の疾患と尿路結石症との関連に最初に注目したのは Melick & Henneman (1958)¹⁰⁾であり、その後 Deren ら (1962)¹¹⁾が潰瘍性大腸炎やクローン病の患者 583 例中 28 例 (4.8%) と高率に上部尿路結石症の合併を報告しており、その結石成分はおもに CaOx 結石であることを見出した. Smith ら (1972)¹²⁾はそれが尿酸の尿中尿酸排泄量増加に因することを明らかにし、Chadwick ら (1973)¹³⁾によりその高尿酸血症は腸管からの尿酸の吸収が正常の約 5 倍と異常に亢進するために起こることが報告され enteric hyperoxaluria の概念が確立された. Earnest ら (1974)¹⁴⁾によればこれらの患者では高度の脂肪吸収障害が起り、吸収されない脂肪酸が腸管内のカルシウムと結合し脂肪酸として排泄されるために腸管内のカルシウム量が低下し、そのため食餌中の不溶性で吸収されにくい尿酸カルシウム量が減少し、かえってより溶け易く吸収され易い尿酸ナトリウムが増加するため、尿酸の腸管からの吸収が増加すると説明している (Fig. 8). 正常

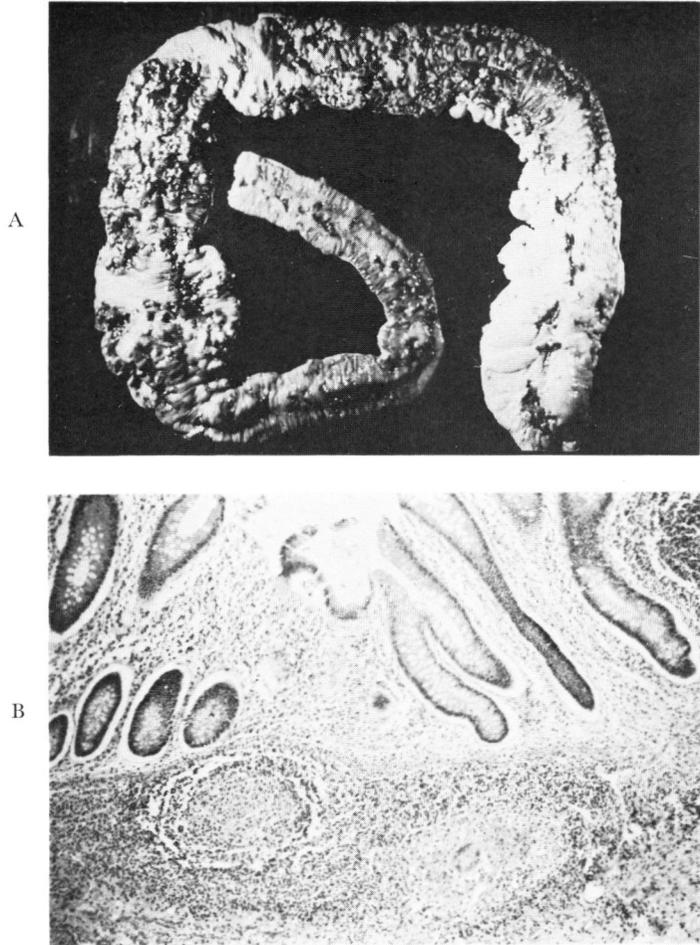


Fig. 7 A, B. Macroscopic view of the resected ileum and colon, and histopathology of the ileum.

Mechanism for Enteric Hyperoxaluria

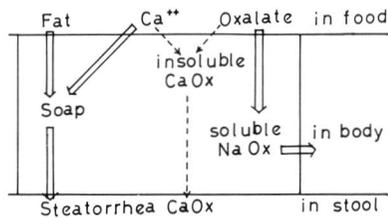


Fig. 8.

人では、食餌中の5~7%が吸収されるに過ぎないが100cm以上の広範な回腸切除を受けた患者ではその吸収は30%にも及ぶと報告している⁷⁾。

Hodgkinson (1977)¹¹⁾は蓚酸の体内経路を Fig. 9のごとくまとめており、Williams (1979)¹²⁾は過蓚酸

蓚酸の体内経路 (A. Hodgkinson, 1977)

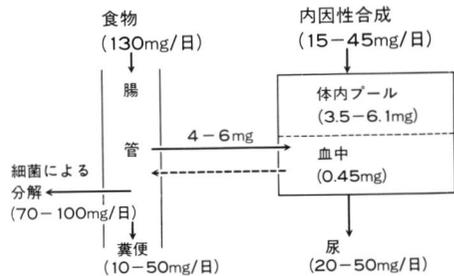


Fig. 9.

尿症を来す疾患を下記のように分類している。

- I. Increased endogenous production
- Primary hyperoxaluria, types I and II

Pyridoxine deficiency

Ingestion of oxalate precursors

Ethylene glycol

Ascorbic acid

Methoxyflurane

II. Increased exogenous oxalate

Massive oxalate ingestion

Enteric hyperoxaluria

蓚酸の腸管からの吸収は十二指腸, 空腸, 回腸, 大腸のすべての部位で, しかも拡散による受動輸送で行なわれることが Binder (1974)¹³⁾ により明らかにしているが, 以後 Dobbins (1977) ら¹⁴⁾ は蓚酸の吸収亢進には大腸の存在が不可欠であるとも報告している. その理由は吸収不良で残った胆汁が大腸において異常に蓚酸の透過性を亢進させるという “permeability” 説からである. 本例で1日尿中蓚酸排泄量が必ずしも異常高値を示さなかったのは全結腸切除を受けているためかも知れない. いずれにしても蓚酸吸収に影響を与える因子は, 腸管内カルシウム, 脂肪, 胆汁あるいは腸内細菌叢と多様であり, 今後検討すべきものと思われる.

また本患者の1日尿量は慢性の下痢のため 400~600 ml/日 ときわめて少なく, 1日尿中蓚酸排泄量は正常上限であったが, 尿中濃度は 8.0 mg/dl と非常に高いことも結石形成に大きく関与したものと考える.

慢性炎症腸疾患に対し広範な腸切除を受けたり, 高度肥満に対して種々のバイパス手術を受けたりした後に過蓚酸尿症となり腎不全となった例¹⁵⁾や, 尿路結石症を発症した¹⁷⁾ という報告は欧米ではかなり多く見られるが, 本邦では伊藤 (1976) ら¹⁶⁾が報告した腸結核による広範腸切除を受けて4年後に腎結石を併発した例に限られるようである.

クローン病は1975年に厚生省物定疾患の1つとしてとりあげられ, その診断基準が決められ1977年までに少なくとも127例が確実にクローン病と診断されており患者数も増加しているようである¹⁷⁾が, 欧米諸国に比べるといまだ本邦では稀な疾患である. 泌尿器科領域での合併症としては膀胱周囲炎, 腸・膀胱瘻, 尿管閉塞, 尿路結石症などがあるが, 本例のように確実にクローン病と診断され, 過蓚酸尿症を来し蓚酸カルシウム尿路結石症を合併したという報告は本例が本邦第1例目である.

enteric hyperoxaluria の根本治療は蓚酸摂取制限が第1である. 一般にはそれほど量的に問題とならない程度の蓚酸含有物でも本例のように正常の数倍も吸収が増える点を考慮すると厳密な食餌療法が必要であ

Table 1. 食物中蓚酸含有量 (mg/100g)

(A. Hodgkinson, 1977)

| 極多量 (100<) | 多量 (10-100) | 少量 (1-10) | 極微量 (0-1) |
|---------------|----------------|--------------|--------------|
| 大 黄 | 人 参 | トマト | キャベツ |
| かたばみ | さやいんげん | レタス | 大 根 |
| ハウレンソウ | セロリ | ジャガイモ | カボチャ |
| パセリ | 青バナナ | イチゴ | 果物類 |
| ココア | コーヒー | 穀 類 | 魚肉類 |
| チョコレート | | | 乳製品 |
| 茶の葉 | 茶 | | ビール |
| ピーナツ | | | |

る. Table 1 は Hodgkinson (1977)¹¹⁾ より引用した食物中蓚酸含有量である.

Earnest ら⁷⁾ の説より低脂肪食, カルシウム剤の投与も有効と思われる. 本例も乳酸カルシウム (6 g/日) を長期投与し, 約3年間経過観察しているが, CaOx結晶の減少もみ, 結石も再発していない. その他に蓚酸の吸収阻害剤としてコレステラミン⁴⁾, DEAE セルロース (diethylaminoethanol-cellulose)¹⁸⁾ などが試みられている.

結 語

23歳, 男子でクローン病により広範腸切除を受けた後, 蓚酸カルシウム結石を頻回に形成し, 諸検査により enteric hyperoxaluria と判明したので, 若干の文献的考察とともに報告した.

クローン病で尿路結石症を併発した例は本邦ではこれが第1例目である.

本症例の要旨は第28回泌尿器科中部連合地方会に発表した.

文 献

- 1) Deren JJ, Porush JG, Levitt MF and Khilnani MT: Nephrolithiasis as a complication of ulcerative colitis and regional enteritis. *Ann Intern Med* **56**: 843~853, 1962
- 2) Grossman MS and Nugent FW: Urolithiasis as a complication of chronic diarrheal disease. *Am J Dig Dis* **12**: 491~498, 1967
- 3) Gelzayd EA, Breuer RI and Kirsner JB: Nephrolithiasis in inflammatory bowel disease. *Am J Dig Dis* **13**: 1027~1034, 1968
- 4) Smith LH, Fromm H and Hofmann AF: Acquired hyperoxaluria, nephrolithiasis, and intestinal disease. *N Engl J Med* **286**: 1371~1375, 1972
- 5) Dickstein SS and Frame B: Urinary tract

- calculi after intestinal shunt operations for the treatment of obesity. *Surg Gynecol Obstet* **136**: 257~260, 1973
- 6) Chadwick VS, Modha K and Dowling RH: Mechanism for hyperoxaluria in patients with ileal dysfunction. *N Engl J Med* **289**: 172~176 1973
- 7) Earnest DL, Johnson G, Williams HE and Admirand WH: Hyperoxaluria in patients with ileal resection: An abnormality in dietary oxalate absorption. *Gastroenterology* **66**: 1114~1122, 1974
- 8) Gregory JG, Park KY and Schoenberg HW: Oxalate stone disease after intestinal resection. *J Urol* **117**: 631~634, 1977
- 9) 竹内秀雄・岡田裕作・吉田 修：簡単な尿中蓚酸の測定法. *泌尿紀要* **27**: 505~508, 1981
- 10) Melick RA and Henneman PH: Clinical and laboratory studies of 207 consecutive patients in a kidney stone clinic. *N Engl J Med* **259**: 307~314, 1958
- 11) Hodgkinson A: Oxalic acid in biology and medicine. Academic Press Inc. (London) Ltd, New York, p.180, pp.196~199, 1977
- 12) Williams HE: Oxalic acid: Absorption, excretion and metabolism in Urolithiasis Research. Edited by Fleish H, Robertson WG, Smith LH and Vahlensieck W, Plenum Press, New York, p.181, 1976
- 13) Binder HJ: Intestinal oxalate absorption. *Gastroenterology* **67**: 441~446, 1974
- 14) Dobbins JW and Binder HJ: Importance of the colon in enteric hyperoxaluria. *New Engl J Med* **296**: 298~301, 1977
- 15) Das S, Joseph B and Dick AL: Renal failure owing to oxalate nephrosis after jejunio-ileal bypass. *J Urol* **121**: 506~509, 1979
- 16) 伊藤晴夫・三橋慎一・真田寿彦・村上光右・島崎淳：蓚酸代謝異常と尿路結石. 第3編 回腸を使用した尿路変更術後の尿中への蓚酸排泄量について. *日泌尿会誌* **67**: 318~320, 1976
- 17) 渡辺 晃：わが国におけるクローン病の現況—「クローン病検討委員会」の研究経過の紹介を含めて—. *胃と腸* **13**: 309~314, 1978
- 18) Pinto B and Bernshtam J: Diethylaminoethanol-cellulose in the treatment of absorptive hyperoxaluria. *J Urol* **119**: 630~632, 1978

(1981年9月1日受付)