

尿路結石症患者および正常健康人における 経口蓐酸負荷後の尿中蓐酸排泄について

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室（主任：大川順正教授）

戎 野 庄 一・森 本 鎮 義
吉 田 利 彦・深 谷 俊 郎
安 川 修・大 川 順 正

RENAL OXALATE EXCRETION FOLLOWING ORAL OXALATE LOAD IN PATIENTS WITH URINARY CALCULOUS DISEASE AND HEALTHY CONTROLS

Shoichi EBISUNO, Shigeyoshi MORIMOTO, Toshihiko YOSHIDA,
Toshiro FUKATANI, Shu YASUKAWA and Tadashi OKAWA

From the Department of Urology, Wakayama Medical College

(Director: Prof. T. Okawa)

Oral oxalate loading using sodium oxalate or a vegetable juice was done to evaluate the intestinal absorption of exogenous oxalate in 30 patients with renal stones and 13 healthy controls. Fifteen calcium oxalate stone formers, 7 non-oxalate stone formers and 10 healthy volunteers were given an oral loading of sodium oxalate (500 mg). Urinary oxalate increased promptly, reaching a peak value within 4 to 8 hours after administration of a synthetic oxalate orally in a fasting state. In calcium oxalate stone formers, the mean increment of urinary oxalate and the bioavailability following oral sodium oxalate load were significantly higher than in the healthy controls and non-oxalate stone formers. Furthermore, intestinal hyperabsorption of oxalate in our criterion was defined in six patients with calcium oxalate stones (40%).

On the other hand, eight calcium oxalate stone formers and three healthy controls were given vegetable juice. Urinary oxalate was increased only slightly after the ingestion, and there was no difference between calcium oxalate stone formers and normal controls.

These results suggest that a certain hyperoxaluria might be induced by intestinal absorption of exogenous oxalate, and that the hyperabsorption might indicate a possible risk factor for calcium oxalate stone formation.

Key words: Urolithiasis, Oxalate, Intestinal absorption, Hyperoxaluria

著者は既に、蓐酸含有結石症患者的尿中蓐酸排泄量が健康人に比し高値を示し、かつそれらの患者のうち1/4以上の症例が過蓐酸尿症を呈することを報告し^{1,2)}、同時に尿中蓐酸排泄量が蓐酸含有結石のみならず、広くカルシウム結石の形成における重要な risk factorの一つである可能性を述べた。

今回、過蓐酸尿症の病因を検討する第一歩として、

結石患者および正常健康人を含む非結石対照患者に、蓐酸ナトリウムおよび市販されているハウレン草を主体とした野菜ジュースの経口負荷テストを試み、腸管でのその吸収動態ならびに両群間でのその差違を検討するとともに、外因性の蓐酸、すなわち合成蓐酸あるいは自然食品中に存在する蓐酸が尿中蓐酸排泄量にどのような影響を与え得るかという点などについて記載

する。

対 象

蓆酸ナトリウムの負荷テストは上部尿路結石患者22例（男性19例，女性3例）を結石成分から蓆酸カルシウム含有結石患者15例，蓆酸を含まない結石患者7例に分けて検討し，対照として10例の男子非結石患者および健康人を併せ検討した。

また，野菜ジュースの負荷テストは8例の男子蓆酸カルシウム含有結石患者および3例の男子健康人において施行した。

方 法

まず，普通食下において24時間尿中蓆酸排泄量を少なくとも2日間測定する。被検者は負荷前日の21時より絶食とし，就寝までに計600 mlの水を飲ませ，翌日の6時に300 mlの水を飲ませた後に，10時に蓆酸ナトリウム500 mgを300 mlの水とともに経口摂取させた。経口負荷後の尿中排泄量の経時変化を検討した対照群症例では4時間尿を計6回，すなわち24時間後まで採取し，その他の症例では負荷前後の4時間尿ならびに負荷後24時間尿を採取し，いずれも蓆酸およびクレアチニンの排泄量を測定した。なお，食飼の経口摂取は負荷後4時間後から自由とした。

また，ハウレン草を主体とした野菜ジュース（朝市ジュース，カゴメKK）を用いる場合も前述のプロトコールと全く同様に行ない，負荷前の4時間尿の採取後に野菜ジュース400 mlの投与を行なった。なお，このジュースの蓆酸およびカルシウムの含量は，異なる製造日の5検体を用いて測定した結果，その平均値から400 ml中に含有する蓆酸は262 mgおよびカルシウムは152 mgであった。

尿中蓆酸は high performance anion exchange chromatography を用い³⁾，クレアチニンは Jaffe 法（クレアチニンキット，栄研化学）で行なった。

結 果

(1) 蓆酸ナトリウム500 mgを経口負荷した後の尿中蓆酸排泄量の経時変化は Fig. 1 に示した。検討した5例のうち4例では負荷後4時間で最大の排泄量を示し，その後は漸減し24時間後には略々負荷前の値にもどるという型を示したが，残る1例のみでは8時間でそのピークを示した。

(2) 蓆酸ナトリウム500 mg負荷テストが行なわれた32例についての検討では，負荷前すなわち fasting state での4時間尿中蓆酸排泄量は3群には差は認め

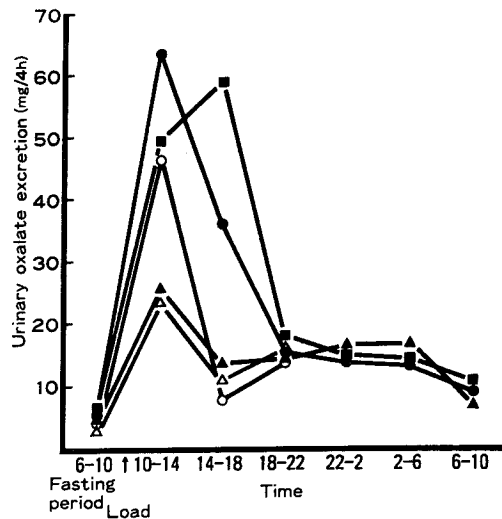


Fig. 1. Urinary oxalate excretion following oral Na-oxalate (500 mg) loading

られず，負荷後には蓆酸含有結石患者群が最も高値を示したが推計学的には有意の差はみられなかった。また，蓆酸/クレアチニン比は負荷前には3群に差はみられないが，負荷後には蓆酸含有結石群のみにおいて非結石患者群とは有意の差を示した (Table 1, Fig. 2)。

他方，野菜ジュースの負荷テストでは，合成蓆酸に比べ負荷4時間後の尿中蓆酸排泄量の増加は著しく低く，対照群をも含めた11例の平均排泄量は負荷前値の約2倍に過ぎなかった。また，負荷後の蓆酸排泄量は蓆酸カルシウム結石患者群と対照群の間には差はみられなかった (Table 1, Fig. 3)。

(3) 負荷前後の24時間尿中蓆酸排泄量および蓆酸/クレアチニン比を同様に検討した結果を Table 2 および Fig. 4 に示した。

蓆酸ナトリウム負荷テストにおいては，負荷前値はこの3群には明らかな差は認められなかったが，負荷後の排泄量は非結石患者群および蓆酸非含有結石患者群は略同様の排泄量を示した。しかし，蓆酸含有結石患者群は著明な高値を示し，これは非結石患者および蓆酸非含有結石群の両者とは明らかな有意差が認められた。また，蓆酸/クレアチニン比も略々同様の傾向が認められた。

しかしながら，野菜ジュースを用いての蓆酸負荷では，負荷後24時間の蓆酸排泄量の増加は合成蓆酸を用いた場合と比較すると極めて低値であり，しかも，蓆酸カルシウム結石患者群と対照群の間には明らかな差は得られなかった (Table 2, Fig. 5)。

Table 1. Urinary oxalate excretion (4h) before and after the oxalate loading

		Na-oxalate(500mg)		Vegetable juice	
		Oxalate (mg/4h)	Oxalate/Creatinine (mg/mg)	Oxalate (mg/4h)	Oxalate/Creatinine (mg/mg)
Controls	Fast	6.7 $\pm$ 3.9(n=10)	0.028 $\pm$ 0.014	4.1 $\pm$ 0.6(n=3)	0.018 $\pm$ 0.003
	Load	30.4 $\pm$ 15.5	0.122 $\pm$ 0.056	10.6 $\pm$ 4.7	0.035 $\pm$ 0.018
Ox. stone former	Fast	5.4 $\pm$ 2.6(n=15)	0.035 $\pm$ 0.024	5.3 $\pm$ 2.1(n=8)	0.026 $\pm$ 0.013
	Load	34.8 $\pm$ 10.1	0.219 $\pm$ 0.120*	8.9 $\pm$ 2.4	0.041 $\pm$ 0.016
Non-Ox. stone former	Fast	5.7 $\pm$ 1.0(n=7)	0.032 $\pm$ 0.009		
	Load	28.4 $\pm$ 7.3	0.156 $\pm$ 0.084		

(The results are expressed as mean $\pm$ SD. * p<0.05; compared with non-stone former)

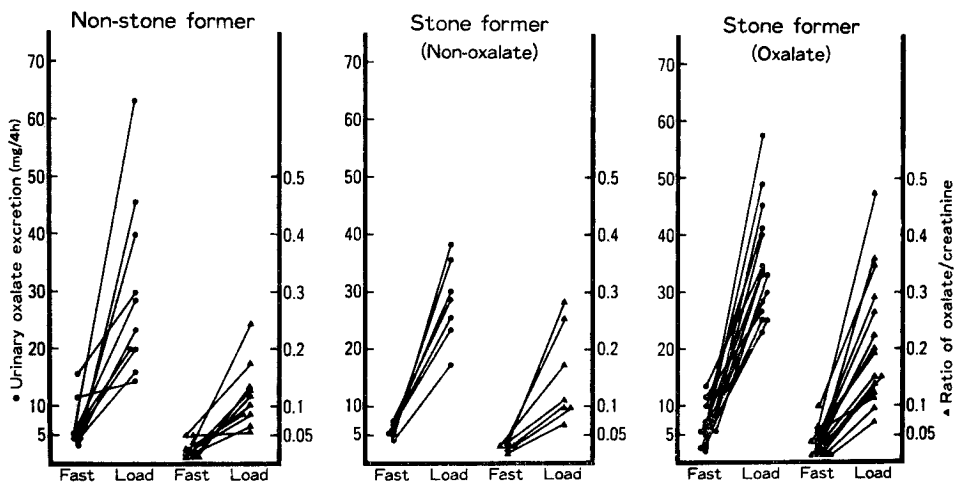


Fig. 2. Urinary oxalate excretion (4h) before and after the oral Na-oxalate loading

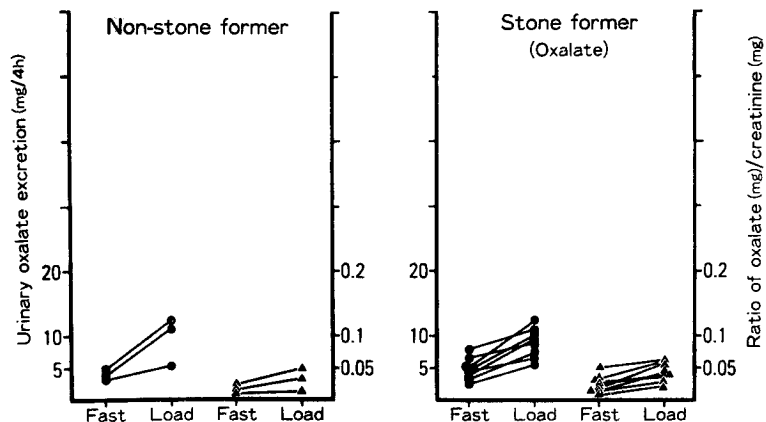


Fig. 3. Urinary oxalate excretion (4h) before and after the oral vegetable juice (262 mg/400 ml)

Table 2. Urinary oxalate excretion (24h) before and after the oxalate loading

	Na-oxalate(500mg)		Vegetable juice	
	Oxalate (mg/24h)	Oxalate/Creatinine (mg/mg)	Oxalate (mg/24h)	Oxalate/Creatinine (mg/mg)
Controls	Before 33.8 $\pm$ 10.0	0.026 $\pm$ 0.008	41.1 $\pm$ 8.1	0.026 $\pm$ 0.009
	After 79.0 $\pm$ 34.5	0.053 $\pm$ 0.016	55.8 $\pm$ 4.9	0.031 $\pm$ 0.007
Ox. stone former	Before 37.5 $\pm$ 12.0	0.039 $\pm$ 0.021	34.1 $\pm$ 10.7	0.029 $\pm$ 0.012
	After 134.8 $\pm$ 57.1*	0.119 $\pm$ 0.060**	47.9 $\pm$ 10.7	0.038 $\pm$ 0.014
Non-Ox. stone former	Before 31.8 $\pm$ 6.2	0.036 $\pm$ 0.012		
	After 87.8 $\pm$ 21.7	0.089 $\pm$ 0.037		

(The results are expressed as mean $\pm$ SD. * $p < 0.025$, ** $p < 0.005$; compared with non-stone former)

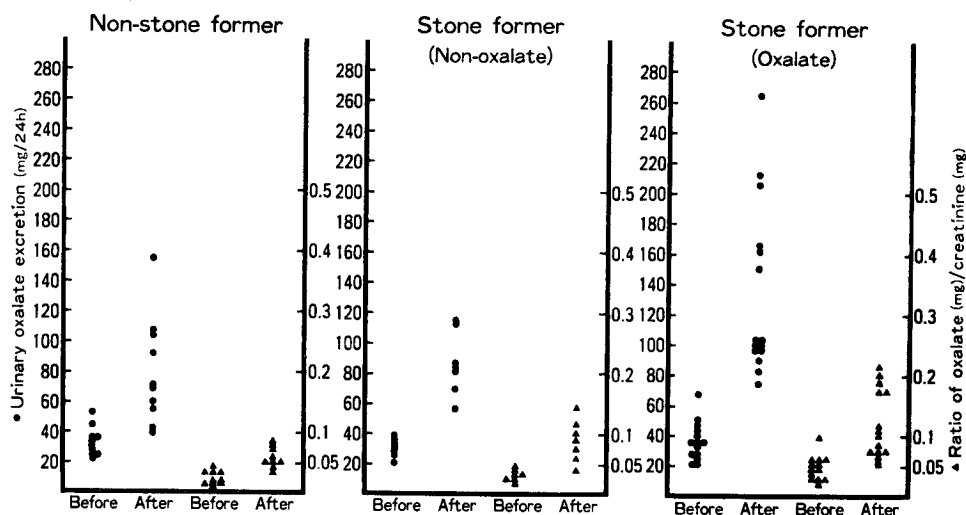


Fig. 4. Urinary oxalate excretion (24h) before and after the oral Na-oxalate loading

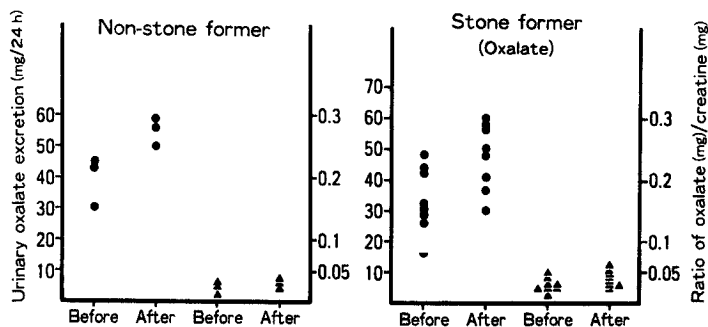


Fig. 5. Urinary oxalate excretion (24h) before and after the oral vegetable juice (262 mg/400 ml)

Table 3. Bioavailability (%) of loading oxalate

	Na-oxalate(500mg)	Vegetable juice
Controls	13.3±10.0	5.6±1.5
Ox. stone former	29.0±17.1*	5.3±3.5
Non-Ox. stone former	16.7±6.9	

(The result are expressed as mean±SD. * p 0.025; compared with non-stone former)

(4)経口負荷蓆酸に対する bioavailability を以下の如く求めた

$$\text{Bioavailability (\%)} = \frac{\text{Ox. excretion after loading (mg/24h)} - \text{before loading (mg/24h)}}{\text{loading Ox. amount}} \times 100$$

なお、経口負荷蓆酸量は蓆酸ナトリウム 500 mg の負荷では無水蓆酸として 335.8 mg とし、野菜ジュースは 262 mg とし算出された。

これによる検討では、蓆酸ナトリウムの負荷テストにおける蓆酸カルシウム結石患者群の bioavailability は対照群および蓆酸非含有結石患者群の両群と比較すると著明に高く、約 2 倍であった。なお、対照群と蓆酸を含有しない結石群との間には差は認めなかった (Table 3)。

他方、食品ジュースを用いての蓆酸負荷では正常健康人と蓆酸カルシウム結石患者群とにおける、負荷蓆酸の bioavailability には全く差違は示されなかった (Table 3)。

(5)蓆酸ナトリウム負荷後 24 時間の蓆酸排泄量の正常域の上界を対照群の mean+2SD から求めると 150 mg となり、蓆酸結石患者 15 例中 6 例がそれ以上の排泄量を示した。また、bioavailability も同様にその上界値を 33.3% とすると、全く同様の結果が得られた。他方、蓆酸非含有結石患者群では蓆酸排泄量および bioavailability の両者ともに上記の上界値を超える症例はみられなかった。

考 察

カルシウム結石患者に尿中蓆酸排泄量が高いとする報告は、既に Robertson ら^{4,5)}あるいは Revusova ら⁶⁾により出されており、尿路結石形成の risk factor の一つとして過蓆酸尿症が過カルシウム尿症と同様あるいはそれ以上に重要なものであるという考え方は実証されつつあるところである。

しかしながら、この過蓆酸尿症の原因は現在までは

んど解明されていない状態であると言っても過言ではなく、腎での蓆酸のクリアランスの増加⁷⁾あるいは蓆酸の先天的代謝異常⁸⁾にその原因を求めるとする記載などはみられるが、その評価はさほど高いものとされるには至っていない。他方、尿中蓆酸排泄に及ぼす外因性蓆酸の重要性については、Zarembski and Hodgkinson⁹⁾が尿中蓆酸排泄量は腸管でのその吸収により増減することを示唆するデータを報告したのをはじめとし、Hodgkinson (1978)¹⁰⁾、Dobbins ら (1980)¹¹⁾、Hesse ら (1980)¹²⁾および Marangella ら (1980)¹³⁾などにより、カルシウム結石患者において、腸管での蓆酸の吸収が亢進しているだろうことが強く示唆される報告が出されている。他方、逆に蓆酸の腸管での吸収がコントロール群とに差はみられなかったとする報告もみられるように^{14,15)}、カルシウム結石患者における外因性蓆酸の吸収機転に関しては大いに論議されつつあり、その結論が得られるには更に多方面からの検討を要するものと思われる。

著者の検討では、蓆酸ナトリウムを単独でしかも空腹時に経口投与した場合には、予想以上に腸管での吸収が高く、投与後 4～8 時間でその尿中排泄量は最高値に達することが示された。これらの吸収および排泄動態は、既に記載されている諸家の報告ともよく一致しており^{12,14,16)}、腸管内で蓆酸が最も有効に吸収され得る部位は、カルシウムと略々同様であろうと考えられる。

また、今回の検討では蓆酸ナトリウムの経口負荷が尿中蓆酸排泄量に及ぼす影響は、蓆酸カルシウム結石患者群が対照群および蓆酸非含有結石患者群に比して有意に強く、しかも、その bioavailability も高いという極めて興味深い結果が得られた。このことは蓆酸カルシウム結石患者における蓆酸排泄異常には外因性蓆酸の摂取量およびその腸管での吸収が重要な因子の一つであることを示唆し得るものかも知れないと考えられた。

しかしながら、合成蓆酸としてではなく蓆酸に富む

自然食品を経口負荷した場合においては、合成蓚酸の負荷に比較すると負荷後の尿中蓚酸排泄量の増加は極めて乏しく、著者の用いた bioavailability 値も低値であった。これは自然食品とくに植物には、蓚酸は種々の含有量でもって広く分布しているが、大部分が蓚酸カルシウムと言う極めて不溶性の型で存在し、一部が可溶性、すなわち、ナトリウムおよびカリウム塩あるいは極く微量にマグネシウム塩や遊離型の蓚酸そのもので存在すると言われている¹⁷⁾ところから容易に理解され得る結果であろう。また、Barilla ら (1978)¹⁴⁾の報告では蓚酸ナトリウム単独投与で得られた尿中蓚酸排泄量の増加は、同時にカルシウムあるいはマグネシウムを投与することで著明に低下することを認めており、Streng¹⁸⁾によると大量のホウレン草および大黃の投与による吸収率は各々2.16%および3.64%であったとし、その吸収の差をカルシウム含有量が前者が約2倍であるところに求めており、Brinkley ら¹⁹⁾もホウレン草を用いた場合には略々同様の bioavailability を示している。

カルシウム結石患者の過蓚酸尿症を腸管での蓚酸過吸収とし、更にカルシウム吸収亢進をその機序の中心と推定する報告もみられる^{11,12)}。今回の蓚酸ナトリウム経口負荷テストのなされた15例の蓚酸カルシウム結石患者のうち4例の過カルシウム尿症を呈する患者がみられたが、前述の criteria で蓚酸の吸収亢進とされた症例は認められなかった。しかし、野菜ジュース負荷がなされた結石患者群のうち5例が過カルシウム尿症患者であり、その中の2例が9.7%および9.8%という高い bioavailability を示していることが注目されたが、腸管型の過カルシウム尿症に蓚酸の吸収亢進が随伴するの否かという点については今後の課題であり、カルシウム結石の再発防止に対する薬物療法の概念の確立には極めて重要なところであると思われる。

今回施行した経口蓚酸負荷テストの方法および臨床的意義は今後の更なる検討で確立されるものと思われるが、カルシウム負荷テストと同様の考え方から腸管内での蓚酸の吸収動態を知り得る一つの手段となるものと考えられ、そのためには合成蓚酸で可溶性に富むものを用いての検討が優れているものと判断された。

ま と め

過蓚酸尿症の病因を検討するために、上部尿路結石患者22例（蓚酸カルシウム含有結石患者15例、蓚酸非含有結石患者7例）および10例の非結石患者あるいは正常健康人に蓚酸ナトリウムの経口負荷を行ない、他

方、8例の蓚酸カルシウム結石患者および3例の正常健康人にホウレン草を主体とした野菜ジュースを同様に経口負荷し、以下の結果を得た。

(1)空腹時における蓚酸ナトリウムの吸収は極めて良く、かつ短時間で尿中排泄がピークに達することが認められた。

(2)15例の蓚酸カルシウム含有結石患者群の蓚酸負荷後の尿中蓚酸排泄量の増加は非結石患者群ならびに蓚酸非含有結石患者群に比し、著明に高いことが認められ、腸管内での蓚酸の吸収率も著明な高値を示した。

(3)その吸収率から著者の criteria でもって腸管での蓚酸の吸収異常を検討すると、蓚酸カルシウム結石患者群のうち6例（40%）が腸管での蓚酸の吸収亢進を示す結果が得られた。

(4)野菜ジュースの負荷においては、合成蓚酸に比べ、負荷後の尿中蓚酸排泄量の増加は著しく低く、蓚酸カルシウム結石群と対照群との間には負荷蓚酸の吸収動態には差は認め得なかった。

(5)経口蓚酸負荷テストは腸管内での蓚酸の吸収動態を知り得る一つの手段であり、そのためには合成蓚酸で可溶性に富むものが優れているものと思われた。

(6)蓚酸ナトリウムの経口負荷テストにより得られた結果から、蓚酸カルシウム結石患者における蓚酸排泄異常は外因性の蓚酸の吸収が重要な因子の一つであることが示唆された。

文 献

- 1) 戎野庄一・宮崎善久・安川 修・大川順正：尿路結石症における蓚酸代謝の研究。2. 尿路結石症患者及び正常健康人における尿中蓚酸排泄量について。日泌尿会誌 75：467～475, 1984
- 2) 戎野庄一・北川道夫・森本鎮義・宮崎善久・南方茂樹・安川 修・深谷俊郎・大川順正：尿路結石症における尿中 risk factor の研究。泌尿紀要 31：1～15, 1985
- 3) 戎野庄一・北川道夫・森本鎮義・宮崎善久・南方茂樹・安川 修・大川順正：尿路結石症における蓚酸代謝の研究。1. High performance liquid anion exchange chromatography による尿中蓚酸の測定。日泌尿会誌 74：1598～1605, 1983
- 4) Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Marshall DH and Clark PB : Risk factors in calcium stone disease of the urinary tract. Brit J Urol 50: 449～454, 1978
- 5) Robertson WG, Peacock M, Ouiment D, Heyburn PJ and Rutherford A : The main

- risk factor calcium oxalate stone disease in man: Hypercalciuria or mild hyperoxaluria ? Urolithiasis, Clinical and Basic Research, p.3. 1981 Ed. Smith, L.H., Robertson, W.G. and Finlayson, B. Plenum Press, New York, London
- 6) Revusova V, Zvara V and Gratzlova J : Urinary oxalate excretion in patients with urolithiasis. Urol Int 26: 277~282, 1971
 - 7) Pinto B, Crespi G, Sole-Barcells F and Barcelo P : Patterns of oxalate metabolism in recurrent oxalate stone formers. Kidney Int 5: 285~291, 1974
 - 8) Hautmann R and lutzeyer W : Calcium oxalate stone disease : congenital defect of metabolism? J Urol 116: 687~689, 1976
 - 9) Zaremski PM and Hodgkinson A : Some factors influencing the urinary excretion of oxalic acid in man. Clin Chim Acta 25: 1~10, 1969
 - 10) Hodgkinson A : Evidence of increased oxalate absorption in patients with calcium-containing renal stones. Clin Sci Mol Med 54: 29 ~294, 1978
 - 11) Dobbins JW, Cooper K, Lang R, Smith LH, Binder HJ and Broadus AE. Intestinal oxalate absorption in calcium oxalate stone disease. Urolithiasis, Clinical and Basic Research, p.775. 1980. Ed. Smith, L. H., Robertson, W.G. and Finlayson, B. Plenum Press, New York, London
 - 12) Hesse A, Streng A, Bach D and Vahlensieck W : Oxalate loading test for the diagnosis of oxalate hyperabsorption. Urolithiasis, Clinical and Basis Research, p.779. 1981. Ed Smith, L.H., Robertson, W.G. and Finlayson, B. Plenum Press, New York, London
 - 13) Marangella M, Fruttero B, Bruno M and Linari F : Hyperoxaluria in idiopathic calcium stone disease : further evidence of intestinal hyperabsorption of oxalate. Clin Sci 63: 381~385, 1982
 - 14) Barilla DE, Notz C, Kennedy D and Pak CYC : Renal oxalate excretion following oral oxalate loads in patients with ileal disease and with renal and absorptive hypercalciurias. Amer J Med 64: 579~585, 1978
 - 15) Butz M, Hoffmann H and Kohlbecker G : Dietary influence on serum and urinary oxalate in healthy subjects and oxalate stone formers. Urol Int 35: 309~315, 1980
 - 16) Stauffer JQ. Hyperoxaluria and intestinal disease. The role of streatorrhea and dietary calcium in regulating intestinal oxalate absorption. Digestive Diseases 22: 921~928, 1977
 - 17) Oke OL : Oxalic acid in plants and in nutrition. World Rev Nutr Dietet 10 : 262~303, 1969
 - 18) Streng A, Hesse A, Bach D and Vahlensieck W: Excretion of oxalic acid following the ingestion of various amounts of oxalic acid-rich foods. Urolithiasis, clinical and Basis Research, p.789. 1981. Ed. Smith, L.H., Robertson, W. G. and Finlayson, B. Plenum Press. New York, London
 - 19) Brinkley L, McGuire J, Gregory J and Pak CYC : Bioavailability of oxalate in foods. Urology 17: 534~538, 1981

(1985年12月 6 日受付)