

# 蓆酸カルシウム結石患者における尿中蓆酸量 におよぼす食餌の影響に関する研究

三重大学医学部泌尿器科学教室（主任：多田 茂教授）

有 馬 公 伸

## STUDIES OF DIETARY INFLUENCE ON URINARY OXALATE IN CALCIUM OXALATE STONE FORMERS

Kiminobu ARIMA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Mie University*

*(Director: Prof. S. Tada, M.D.)*

In order to examine the effect of diet on the urinary excretion of oxalate, a spinach loading and milk loading experiment was performed in normal subjects and patients with single calcium oxalate stones and recurrent calcium oxalate stones after a rat experiment.

When spinach (100 g, total oxalate 642.57 mg, insoluble oxalate 282.21 mg, taken oxalate 444.57 mg) was given with a low calcium diet to the patients, the increase of urinary oxalate was more prominent in those with recurrent stones; the mean urinary oxalate increased from 39.84 to 84.18 mg/day ( $P<0.01$ ) in the group with recurrent stones, from 36.95 to 55.12 mg/day ( $P<0.05$ ) in the group with single stones and from 33.99 to 42.78 mg/day in the control group.

These increases in oxalate excretion could be ameliorated by the concurrent oral administration of milk (calcium 343 mg).

Moreover, diurnal variation in oxalate excretion was observed. It was more evident under spinach load in the group with recurrent stones than in the control group. Urinary oxalate increased promptly, reaching peak levels between 4 and 6 hours after loading in the group with recurrent stones and single stones, and between 2 and 4 hours in the control group. The influence of the spinach load disappeared within 24 hours.

**Key words:** Calcium oxalate stone, Diet, Urinary oxalate, Calcium, Diurnal variation

## 結 言

尿中蓆酸排泄量の10%前後が外因性由来と言われている<sup>1)</sup>が、日常、普通に摂取されている食餌をすこし変化させると、この数値にも幅がでてきそうであり、外因性蓆酸の占める割合がかなり増加する可能性は十分残されている。

最近にいたり、尿中蓆酸の測定が正確かつ簡易におこなわれるようになり、結石患者と非結石患者の1日蓆酸排泄量については、多くの報告がなされているが、

これらは無制限食下に施行されたものである。尿中蓆酸排泄量におよぼす食餌の影響に関しても、ふたたび注目され始めているが、蓆酸ナトリウムのような soluble form での蓆酸負荷が多く、高蓆酸含有食物負荷による制限食下での蓆酸測定の報告は少ない。

一般に、結石患者においては、尿中カルシウム量の増加は結石形成の危険因子と考えられており、食餌性カルシウム制限を指導している臨床医が多い。しかし、腸管内で、蓆酸がカルシウムと結合し、難溶性の蓆酸カルシウムとなれば吸収されないと考えられており、

Table 1. 24-hour urinary oxalate and Ca. excretion in 4 rat groups (mean $\pm$ SD)

|                        | Low-Ox. Low-Ca.    | Low-Ox. High-Ca.  | High-Ox. Low-Ca.   | High-Ox. High-Ca. |
|------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| Ox. excre. (mg)        | 1.02 $\pm$ 0.14    | 0.32 $\pm$ 0.04   | 1.63 $\pm$ 0.23    | 0.38 $\pm$ 0.11   |
| Ox. con. ( $\mu$ g/ml) | 210.37 $\pm$ 35.43 | 79.90 $\pm$ 38.40 | 353.02 $\pm$ 66.10 | 127.3 $\pm$ 51.85 |
| Ca. excre. (mg)        | 0.27 $\pm$ 0.12    | 0.93 $\pm$ 0.26   | 0.30 $\pm$ 0.08    | 0.34 $\pm$ 0.12   |
| Number                 | 5                  | 5                 | 5                  | 5                 |

Table 2. A significant difference between the two groups (rat group. n=5)

|                        | H-Ox=L-Ox<br>L-Ca=H-Ca | H-Ox=H-Ox<br>L-Ca=H-Ca | L-Ox=H-Ox<br>H-Ca=H-Ca | H-Ox=L-Ox<br>L-Ca=L-Ca | L-Ox=L-Ox<br>H-Ca=L-Ca | H-Ox=L-Ox<br>H-Ca=L-Ca |
|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Ox. excre. (mg)        | p<0.01                 | p<0.01                 | n.s.                   | p<0.01                 | p<0.01                 | p<0.01                 |
| Ox. con. ( $\mu$ g/ml) | p<0.01                 | p<0.01                 | n.s.                   | p<0.01                 | p<0.01                 | p<0.05                 |
| Ca. excre. (mg)        | p<0.01                 | n.s.                   | p<0.01                 | n.s.                   | p<0.01                 | n.s.                   |

理論的には、こうしたカルシウム制限には疑問が起ってくる。

そこで、著者は、蓚酸とカルシウムの高・低食を作成し、一定の条件下で、ラットおよび結石患者の蓚酸およびカルシウム排泄の日内変動を追い検討を加えた。

### ラットにおける蓚酸食による尿中蓚酸量の変化に関する研究

#### 1) 実験方法

生後6週齢の Wistar 系雄性ラット (平均体重125 g) 20匹を用い、食餌は日本クレア CE-7 を基に、蛋白を全重量の17%と一定にしたものを基本食とし、蓚酸量およびカルシウム量を変化させた。蓚酸は、もともと1日基本食15g中14.1mg含まれており、これを便宜上低蓚酸食とし、さらに全重量の0.1%(15mg)の蓚酸を付加したものを高蓚酸食とした。カルシウム量は1日全重量の0.2%(30mg)と1.2%(180mg)を与えることにより、それぞれ低・高カルシウム食とした。これらをもとに4群、すなわち、低蓚酸低カルシウム食群 (以下、低 Ox・低 Ca 食群)、低蓚酸高カルシウム食群 (以下、低 Ox・高 Ca 食群)、高蓚酸低カルシウム食群 (以下、高 Ox・低 Ca 食群) および高蓚酸高カルシウム食群 (以下、高 Ox・高 Ca 食群) を作成した。各群は、5匹ずつとし、48時間絶食させた後、1日15gの食餌を与え、負荷後24時間尿中蓚酸排泄量、濃度およびカルシウム排泄量を測定した。食餌は全量摂取されており、飲水は自由とし

た。

蓚酸測定は、すでに当教室の柳川が報告した gas-chromatograph 法により<sup>2)</sup>、カルシウム測定は OCPC 法によりおこなった。

#### 2) 結果 (Table 1, 2)

##### イ) 24時間平均尿中蓚酸排泄量

24時間平均尿中蓚酸排泄量は、低 Ox・低 Ca 食群で1.02 $\pm$ 0.14 (SD) mg, 低 Ox・高 Ca 食群で0.32 $\pm$ 0.04 (SD) mg, 高 Ox・低 Ca 食群で1.63 $\pm$ 0.23 (SD) mg, 高 Ox・高 Ca 食群では0.38 $\pm$ 0.11 (SD) mg であった。

蓚酸排泄量を高 Ox・低 Ca 食群と低 Ox・低 Ca 食群と比較すると、蓚酸の投与を約2倍とした前者は1.63 mg と後者の1.02 mg と比して60%の高値を示した。

低 Ox・高 Ca 食群と低 Ox・低 Ca 食群では、カルシウム投与を6倍とした前者での蓚酸排泄量は0.32 mg と後者と比して69%の低値を示した。

低 Ox・高 Ca 食群と高 Ox・高 Ca 食群を比較すると、両群とも低 Ca 食群の6倍のカルシウムを投与しており、排泄量は前者で0.32 mg, 後者で0.38 mg となったが、蓚酸投与量を2倍とした後者で19%の高値を示した。

高 Ox・高 Ca 食群と高 Ox・低 Ca 食群とを比較すると、低 Ox 食群の約2倍の蓚酸を投与したが、カルシウム投与量を6倍とした前者での排泄量は0.38 mg と、後者より77%の低値を示した。

蓚酸排泄量は高 Ca 食群で低く、低 Ca 食群で高値

を示した。また、高 Ox 食群では、カルシウム量により、尿酸排泄量は著明に変化を受けた。

Welch の test で検定をおこなったところ、低 Ox・高 Ca 食群と高 Ox・高 Ca 食群の間以外は、すべて有意差を認めた ( $P < 0.01$ )。

#### ロ) 24時間平均尿中尿酸濃度

24時間平均尿中尿酸濃度は、低 Ox・低 Ca 食群で  $210.37 \pm 35.43$  (SD)  $\mu\text{g/ml}$ 、低 Ox・高 Ca 食群で  $79.90 \pm 38.40$  (SD)  $\mu\text{g/ml}$ 、高 Ox・低 Ca 食群で  $353.02 \pm 66.10$  (SD)  $\mu\text{g/ml}$ 、高 Ox・高 Ca 食群では  $127.30 \pm 51.85$  (SD)  $\mu\text{g/ml}$  であった。

尿酸濃度を高 Ox・低 Ca 食群と低 Ox・低 Ca 食群で比較すると、前者は  $353.02 \mu\text{g/ml}$  と後者の  $210.37 \mu\text{g/ml}$  と比べ68%の高値を示した。

低 Ox・高 Ca 食群と低 Ox・低 Ca 食群では、前者は  $79.90 \mu\text{g/ml}$  と後者より66%の低値を示した。

高 Ox・高 Ca 食群と低 Ox・高 Ca 食群を比較すると、前者は  $127.30 \mu\text{g/ml}$  と後者の  $79.90 \mu\text{g/ml}$  と比べ59%の高値を示した。

高 Ox・高 Ca 食群と高 Ox・低 Ca 食群とを比較すると、前者は  $127.30 \mu\text{g/ml}$  と後者と比して64%の低値を示した。

尿酸濃度は高 Ca 食群で低く、低 Ca 食群で高値を示した。また、高および低 Ox 食群で、カルシウム量により尿酸濃度は著明に変化を呈した。

推計学的な検討では、低 Ox・高 Ca 食群と高 Ox・高 Ca 食群との間以外は、すべて有意差を認めた ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。

#### ハ) 24時間平均尿中カルシウム排泄量

24時間平均尿中カルシウム排泄量は、低 Ox・低 Ca 食群で  $0.27 \pm 0.12$  (SD) mg、低 Ox・高 Ca 食群で  $0.93 \pm 0.26$  (SD) mg、高 Ox・低 Ca 食群で  $0.30 \pm 0.08$  (SD) mg、高 Ox・高 Ca 食群で  $0.34 \pm 0.12$  (SD) mg であった。

カルシウム排泄量を高 Ox・低 Ca 食群と低 Ox・低 Ca 食群で比較すると、前者は  $0.30 \text{ mg}$  と後者の  $0.27 \text{ mg}$  と比べ11%の高値を示した。

低 Ox・高 Ca 食群と低 Ox・低 Ca 食群では、前者は  $0.93 \text{ mg}$  と後者の  $0.27 \text{ mg}$  と比し244%の高値を示した。

高 Ox・高 Ca 食群と低 Ox・高 Ca 食群では、前者は  $0.34 \text{ mg}$  と後者より63%の低値を示した。

高 Ox・高 Ca 食群と高 Ox・低 Ca 食群を比較すると、前者は  $0.34 \text{ mg}$  と後者の  $0.30 \text{ mg}$  と比べ13%の高値を示した。

一般に、カルシウム排泄量は高 Ca 食群で高く、低

Ca 食群で低値を示した。高 Ca 食群では、尿酸量によりカルシウム排泄量は著明に変化を受けた。

推計学的には、低 Ox・低 Ca 食群と低 Ox・高 Ca 食群、低 Ox・高 Ca 食群と高 Ox・低 Ca 食群、低 Ox・高 Ca 食群と高 Ox・高 Ca 食群の間で有意差を認めた ( $P < 0.01$ )。

### 尿酸およびカルシウムを負荷した食餌による尿中尿酸の24時間排泄量および日内変動についての臨床的研究

#### 1) 対象

尿中尿酸の24時間排泄量および日内変動を検討するために、腸および代謝性疾患を合併しない成人男子尿酸カルシウム結石患者を対象とした。対照として、正常成人男子5名を選んだ。対照群5名の平均年齢は  $33.6 \pm 8.8$  (SD) 歳であった。結石群は、成人男子単発尿酸カルシウム結石群（以下、単発群）5名と、成人男子再発尿酸カルシウム結石群（以下、再発群）10名の2群とした。単発群5名の平均年齢は、 $44.8 \pm 12.5$  (SD) 歳で、再発群10名の平均年齢は、 $43.8 \pm 12.9$  (SD) 歳であった。なお、測定時点で、結石症罹患が1度で、結石数が1個のものを単発結石患者とした。

#### 2) 方法

患者を1週間入院させ、食餌は Table 3 のごとく、ほぼ一定の蛋白質、糖質、脂質、ナトリウム、カロリーの基本食とし、第1日目、第2日目を低 Ox・低 Ca 食（総尿酸量  $46.6 \text{ mg}$ 、不溶性尿酸量  $12.92 \text{ mg}$ 、カルシウム量  $184 \text{ mg}$ ）とし、第3日目の朝食にホウレン草  $100 \text{ g}$ （調理後  $78 \text{ g}$ 、総尿酸量  $642.57 \text{ mg}$ 、不溶性尿酸量  $282.21 \text{ mg}$ 、摂取尿酸量  $444.57 \text{ mg}$ ）<sup>3)</sup>を負荷し、高 Ox・低 Ca 食（総尿酸量  $689.17 \text{ mg}$ 、不溶性尿酸量  $295.13 \text{ mg}$ 、朝食のカルシウム量  $115 \text{ mg}$ 、総カルシウム量  $242 \text{ mg}$ ）とした。第4日目は、低 Ox・低 Ca 食（総尿酸量  $46.6 \text{ mg}$ 、不溶性尿酸量  $12.92 \text{ mg}$ 、カルシウム量  $182 \text{ mg}$ ）に戻したのち、第5日目の朝食にホウレン草  $100 \text{ g}$  とミルク  $218 \text{ g}$ （カルシウム量  $343 \text{ mg}$ ）、朝食の総カルシウム量  $551 \text{ mg}$  を負荷し、高 Ox・高 Ca 食（総尿酸量  $689.17 \text{ mg}$ 、不溶性尿酸量  $295.13 \text{ mg}$ 、総カルシウム量  $811 \text{ mg}$ ）とし、第6日目は、ふたたび低 Ox・低 Ca 食（総尿酸量  $46.6 \text{ mg}$ 、不溶性尿酸量  $12.92 \text{ mg}$ 、カルシウム量  $186 \text{ mg}$ ）を与えた。

朝食は8時に、昼食は12時に、夕食は17時に摂取させ、飲水は水道水のみとし、飲水量は自由とした。就寝は21時、起床は6時とした。連日午前8時より翌朝

Table 3. Menu

| Day                    | 1 st  | 2 nd  | 3 rd                                             | 4 th  | 5 th                                                                       | 6 th  |
|------------------------|-------|-------|--------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------|-------|
| Energy (kcal)          | 1840  | 1838  | 1836                                             | 1839  | 1853                                                                       | 1841  |
| Protein (g)            | 70.8  | 70.9  | 74.3                                             | 71.1  | 72.5                                                                       | 71.1  |
| Lipids (g)             | 41.0  | 40.4  | 39.1                                             | 41.5  | 35.4                                                                       | 41.7  |
| Glucides (g)           | 290.3 | 290.0 | 289.7                                            | 287.4 | 306.2                                                                      | 289.1 |
| Na (mg)                | 923   | 936   | 939                                              | 929   | 1063                                                                       | 942   |
| K (mg)                 | 1429  | 1430  | 2129                                             | 1428  | 2552                                                                       | 1429  |
| Ca (mg)                | 184   | 184   | 242                                              | 182   | 811                                                                        | 186   |
| Ox (total)             | 46.6  | 46.6  | 689.17                                           | 46.6  | 689.17                                                                     | 46.6  |
| Ox (insoluble)<br>(mg) | 12.92 | 12.92 | 295.13                                           | 12.92 | 295.13                                                                     | 12.92 |
|                        |       |       | ↑                                                |       | ↑                                                                          |       |
|                        |       |       | Spinach<br>(Φ. 642.57)<br>(Φ. 444.57)<br>(100 g) |       | Spinach<br>(Φ. 642.57)<br>(Φ. 444.57)<br>(100 g)<br>+ Milk<br>(Ca. 343 mg) |       |

Table 4. 24-hour urinary oxalate and calcium excretion in 3 groups

| Group                        | Sex | No | Mean age<br>± S.D. | Excretion (mg/day) Mean ± S.D. |                     |                      |                    |                     |                      |
|------------------------------|-----|----|--------------------|--------------------------------|---------------------|----------------------|--------------------|---------------------|----------------------|
|                              |     |    |                    | Oxalate                        |                     |                      | Calcium            |                     |                      |
|                              |     |    |                    | Low-Ox<br>+ Low-Ca             | High-Ox<br>+ Low-Ca | High-Ox<br>+ High-Ca | Low-Ox<br>+ Low-Ca | High-Ox<br>+ Low-Ca | High-Ox<br>+ High-Ca |
| Control                      | m   | 5  | 33.6<br>± 8.8      | 33.99<br>± 10.91               | 42.78<br>± 8.15     | 29.65<br>± 5.54      | 130.95<br>± 19.47  | 126.04<br>± 37.25   | 148.86<br>± 39.88    |
| Single<br>stone<br>former    | m   | 5  | 44.8<br>± 12.5     | 36.95<br>± 6.92                | 55.12<br>± 12.88    | 36.02<br>± 3.14      | 97.78<br>± 51.32   | 111.20<br>± 50.30   | 169.22<br>± 63.90    |
| Recurrent<br>stone<br>former | m   | 10 | 43.8<br>± 12.9     | 39.84<br>± 8.42                | 84.18<br>± 23.07    | 37.71<br>± 7.63      | 194.17<br>± 41.45  | 156.94<br>± 40.68   | 230.02<br>± 36.22    |

Significant differences between 2 groups.

→ P &lt; 0.01

⇨ P &lt; 0.05

8時まで2時間ごとに採尿し、尿中尿酸排泄量、濃度およびカルシウム排泄量を測定した。ただし、午前0時より6時までは6時間尿として採尿した。

尿酸測定は、gas-chromatograph 法により<sup>23)</sup>、カルシウム測定は OCPC 法によりおこなった。

### 3) 結果

i) 24時間尿中尿酸量、カルシウム量および尿量

イ) 24時間平均尿中尿酸排泄量 (Table 4)

低 Ox・低 Ca 食の24時間平均尿中尿酸排泄量は、対照群 33.99±10.91 (SD)mg、単発群 36.95±6.92 (SD)mg および再発群 39.84±8.42 (SD)mg であり、各群間にほとんど差は認められず、推計学的にも3群間で有意の差は認められなかった。

ホウレン草 100 g を朝食に負荷し、高 Ox・低 Ca

食とすると、対照群  $42.78 \pm 8.15$  (SD) mg, 単発群  $55.12 \pm 12.88$  (SD) mg, 再発群  $84.18 \pm 23.07$  (SD) mg と各群とも増加した。各群の増加率は、それぞれ、26, 49, 111%であった。推計学的には、単発群 ( $P < 0.05$ ) および再発群 ( $P < 0.01$ ) において、高 Ox・低 Ca 食時の方が、低 Ox・低 Ca 食時に比べて有意に高値を示した。また、各群間を比較すると、再発群 ( $P < 0.01$ ) および単発群 ( $P < 0.05$ ) が対照群より有意に高値を示した。

ホウレン草 100 g とミルク 218 g を朝食に負荷し、高 Ox・高 Ca 食とすると、対照群  $29.65 \pm 5.54$  (SD) mg, 単発群  $36.02 \pm 3.14$  (SD) mg, 再発群  $37.71 \pm 7.63$  (SD) mg と、各群とも負荷前より低値を示した。高 Ox・低 Ca 食時と比較して、それぞれ、31, 35, 55%の減少を示した。推計学的には、対照群および再発群 ( $P < 0.01$ ), 単発群 ( $P < 0.05$ ) の3群すべてにおいて、高 Ox・高 Ca 食時の方が高 Ox・低 Ca 食時よりも、有意に低値を示した。各群間には、有意の差を認めなかった。

#### ロ) 24時間平均尿中尿酸濃度

低 Ox・低 Ca 食の24時間平均尿中尿酸濃度は、対照群  $31.16 \pm 10.15$  (SD)  $\mu\text{g/ml}$ , 単発群  $33.37 \pm 11.09$  (SD)  $\mu\text{g/ml}$ , 再発群  $32.64 \pm 13.82$  (SD)  $\mu\text{g/ml}$  と、各群間にはほとんど差は認められず、推計学的にも3群間に有意の差は認められなかった。

高 Ox・低 Ca 食では、対照群  $45.41 \pm 14.04$  (SD)  $\mu\text{g/ml}$ , 単発群  $58.55 \pm 21.93$  (SD)  $\mu\text{g/ml}$ , 再発群  $69.84 \pm 27.12$  (SD)  $\mu\text{g/ml}$  と各群とも増加した。3群間で、再発群が対照群に比べて有意に高値を示した ( $P < 0.05$ )。低 Ox・低 Ca 食時と比較して、各群の増加率は、それぞれ46, 75, 114%であり、推計学的には、再発群で、有意に高値を示した ( $P < 0.01$ )。

高 Ox・高 Ca 食では、対照群  $27.58 \pm 8.91$  (SD)  $\mu\text{g/ml}$ , 単発群  $33.66 \pm 7.09$  (SD)  $\mu\text{g/ml}$ , 再発群  $29.48 \pm 12.05$  (SD)  $\mu\text{g/ml}$  となり、3群間に有意の差を認めなかった。また、各群とも高 Ox・低 Ca 食時より、39, 43, 58%減少し、負荷前のレベルとなった。推計学的には、再発群において、高 Ox・低 Ca 食時よりも高 Ox・高 Ca 食時の方が有意に低値を示した ( $P < 0.05$ )。

#### ハ) 24時間平均尿中カルシウム排泄量 (Table 4)

低 Ox・低 Ca 食の24時間平均尿中カルシウム排泄量は、対照群  $130.95 \pm 19.47$  (SD) mg, 再発群  $97.78 \pm 51.32$  (SD) mg, 再発群  $194.17 \pm 41.45$  (SD) mg であった。推計学的には、再発群が、対照群 ( $P < 0.01$ ) および単発群 ( $P < 0.05$ ) より有意に高値を示した。

高 Ox・低 Ca 食では、対照群  $126.04 \pm 37.25$  (SD) mg, 単発群  $111.20 \pm 50.30$  (SD) mg, 再発群  $156.94 \pm 40.68$  (SD) mg であり、3群間に有意差は認められなかった。対照群および再発群では、負荷前よりも、それぞれ、4, 19%の減少を示し、単発群では、14%増加したが、推計学的には有意な差は認められなかった。

高 Ox・高 Ca 食では、対照群  $148.86 \pm 39.88$  (SD) mg, 単発群  $169.22 \pm 63.90$  (SD) mg, 再発群  $230.02 \pm 36.22$  (SD) mg であり、再発群が、対照群よりも有意に高値を示した ( $P < 0.05$ )。高 Ox・低 Ca 食時と比較すると、それぞれ、18, 52, 47%の増加を示した。推計学的には、再発群において、高 Ox・高 Ca 食時の方が高 Ox・低 Ca 食時よりも有意に高値を示した ( $P < 0.01$ )。

#### ニ) 24時間平均尿量

低 Ox・低 Ca 食の24時間平均尿量は、対照群  $1302 \pm 463$  (SD) ml, 単発群  $1470 \pm 358$  (SD) ml, 再発群  $1603 \pm 656$  (SD) ml であり、高 Ox・低 Ca 食では、それぞれ  $1193 \pm 550$  (SD) ml,  $1228 \pm 342$  (SD) ml,  $1528 \pm 608$  (SD) ml であり、高 Ox・高 Ca 食では、それぞれ  $1306 \pm 416$  (SD) ml,  $1330 \pm 319$  (SD) ml,  $1579 \pm 615$  (SD) ml であった。当科結石外来での水分摂取の指導のためと推察されるが、尿量は、各食餌において、再発群、単発群、対照群の順に多かった。各食餌間および3群間に、有意の差を認めなかった。

#### ii) 尿中尿酸量およびカルシウム量の日内変動

##### イ) 尿中尿酸排泄量の日内変動 (Fig. 1~3)

低 Ox・低 Ca 食では、単発群および再発群が、24~6時の間でやや低値を示したほかには、大きな変動はみられなかった。推計学的には、20~22時の2時間尿で、再発群が対照群よりも有意に高値を示したのみであった ( $P < 0.05$ )。

ホウレン草 100 g を8時の朝食に負荷した高 Ox・低 Ca 食では、対照群が、食後2~4時間後の2時間尿で、単発群および再発群が、食後4~6時間後の2時間尿でピークを形成し、徐々に低下し、尿酸負荷後24時間経過すると、負荷の影響はなくなるという結果が得られた。3群間のグラフを比較すると、おおむね、単発群は対照群と再発群の間に位置しており、さらに、対照群側に近い位置にあった。推計学的には、再発群が単発群および対照群よりも有意に高値を示す時間帯が多くみられた。

ホウレン草およびミルクを8時の朝食に負荷した高 Ox・高 Ca 食では、対照群および再発群が、食後4~6時間後の2時間尿で、単発群が、食後6~8時間

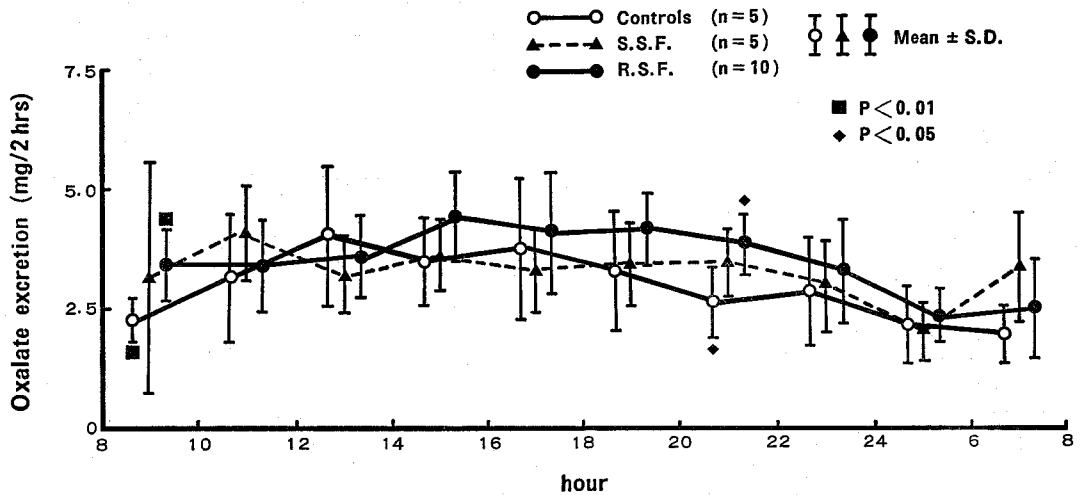


Fig. 1. Diurnal variation of oxalate excretion in 3 groups under low calcium and low oxalate diets (controls, single oxalate stone formers and recurrent oxalate stone formers)

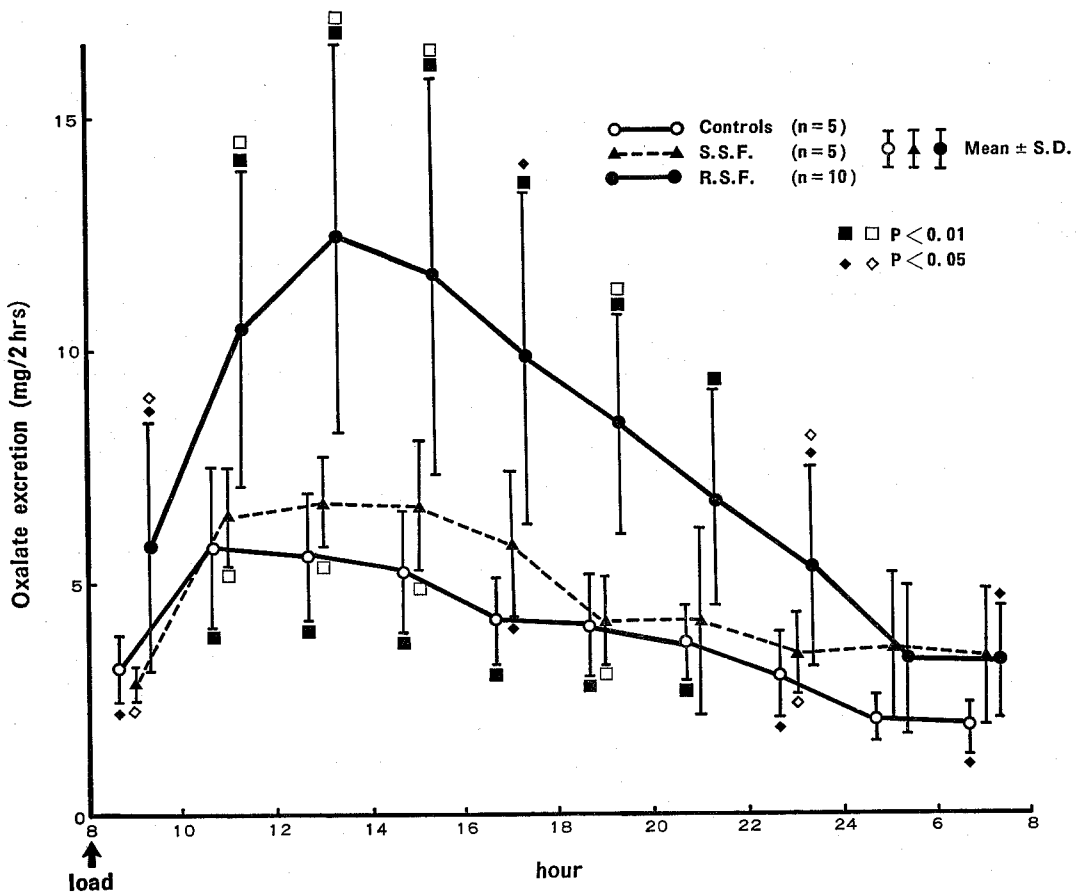


Fig. 2. Diurnal variation of oxalate excretion in 3 groups following oral loads of high oxalate and low calcium diets (controls, single oxalate stone formers and recurrent oxalate stone formers)

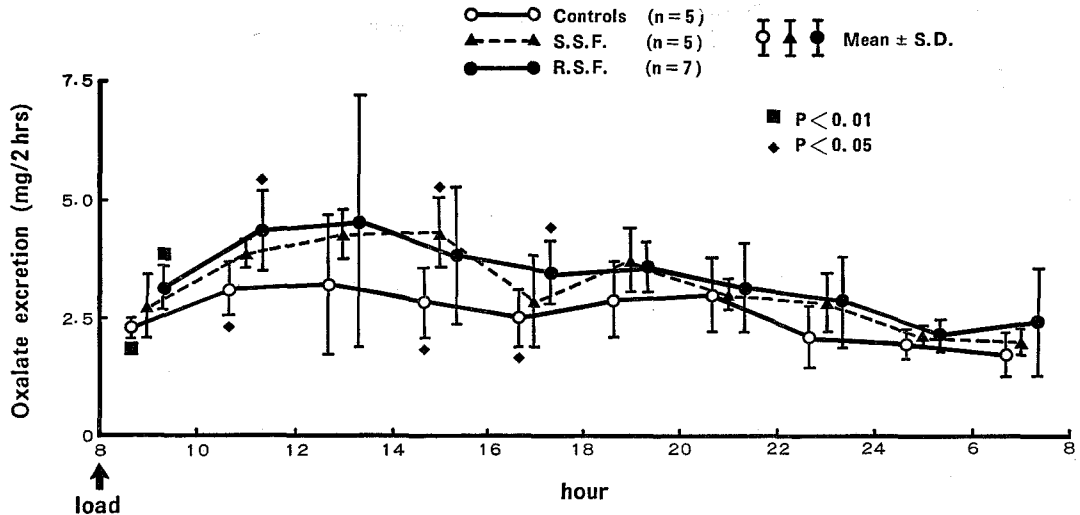


Fig. 3. Diurnal variation of oxalate excretion in 3 groups following oral loads of high oxalate and high calcium diets (controls, single oxalate stone formers and recurrent oxalate stone formers)

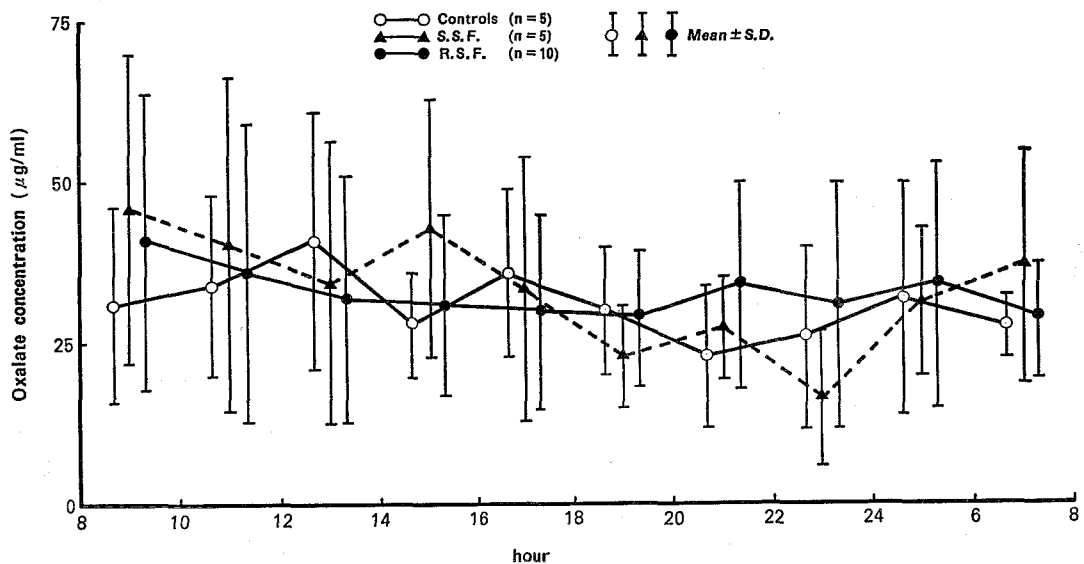


Fig. 4. Diurnal variation of oxalate concentration in 3 groups under low calcium and low oxalate diets (controls, single oxalate stone formers and recurrent oxalate stone formers)

後の2時間尿でピークとなる非常に緩慢な曲線を描いた。さらに、対照群では夕食後3～5時間後の2時間尿が、単発群および再発群では夕食後1～3時間後の2時間尿が第2のピークを形成するグラフを描いた。推計学的には、再発群で日中に有意の差をもって高値を示すことが多かった。

高Ox・低Ca食において、朝食後6時間の尿中蓂酸排泄量を各群で測定した。対照群  $14.56 \pm 3.31$  (SD) mg/6 hrs, 単発群  $16.06 \pm 1.90$  (SD) mg/6 hrs, 再発群

$28.73 \pm 7.88$  (SD) mg/6 hrs と、再発群で高値を示した。推計学的にも、再発群が、対照群および単発群よりも有意に高かった ( $P < 0.01$ )。

ロ) 尿中蓂酸濃度の日内変動 (Fig. 4～6)

低Ox・低Ca食では、大きな変動は認められなかった。また、夜間に濃度が高くなる傾向は認められず、むしろ、単発群では、最低の濃度を示したのは、22～24時の2時間尿であった。

高Ox・低Ca食では、各群とも、ハウレン草負荷

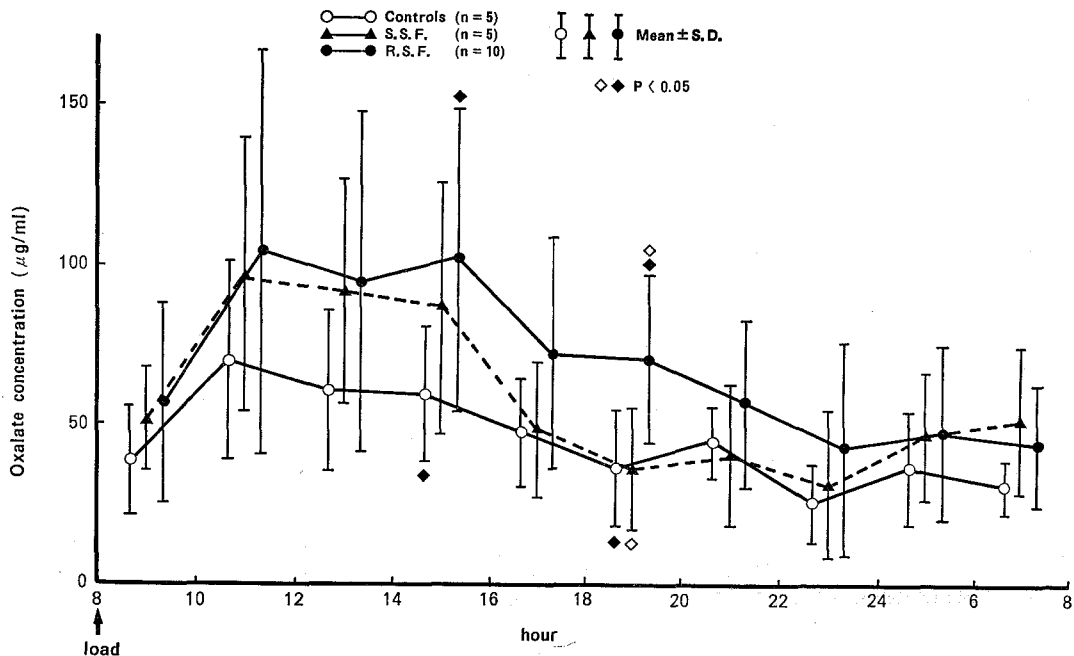


Fig. 5. Diurnal variation of oxalate concentration in 3 groups following oral loads of high oxalate and low calcium diets (controls, single oxalate stone formers and recurrent oxalate stone formers)

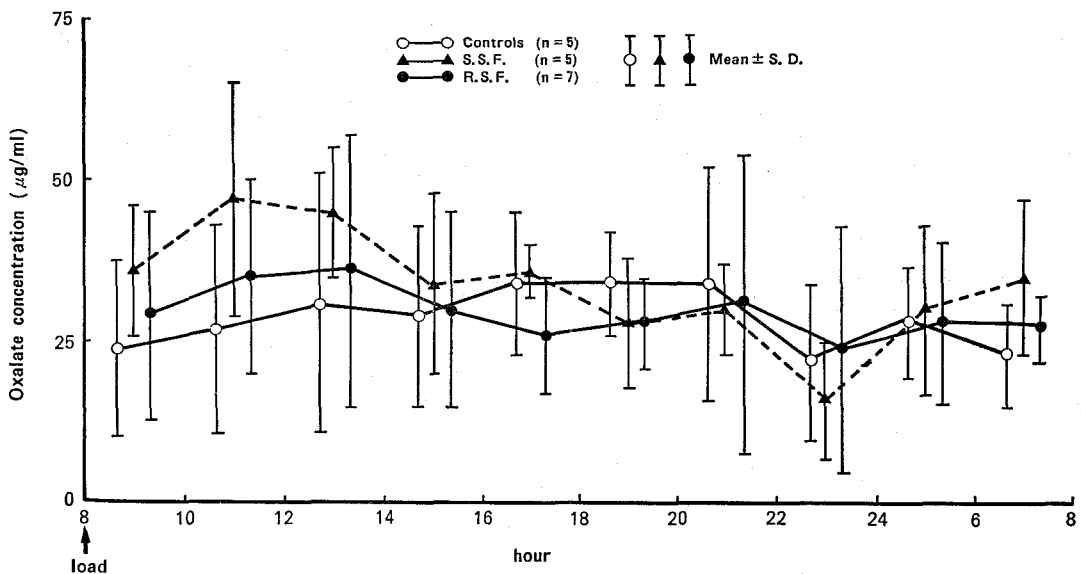


Fig. 6. Diurnal variation of oxalate concentration in 3 groups following oral loads of high oxalate and high calcium diets (controls, single oxalate stone formers and recurrent oxalate stone formers)

後2～8時間後で増加を認め、再発群と対照群の間に単発群が位置していた。また、3群とも、22～24時の2時間尿が最低の濃度を示した。推計学的には、14～16時の2時間尿において、再発群が対照群よりも、18～20時の2時間尿において、再発群が対照群および単

発群よりも有意に高値を示した ( $P < 0.05$ )。

高Ox・高Ca食では、単発群および再発群が、負荷後2～6時間で、軽度増加を認めた。3群とも、最低の濃度を示したのは、22～24時の2時間尿であった。

ハ) 尿中カルシウム排泄量の日内変動 (Fig. 7～9)



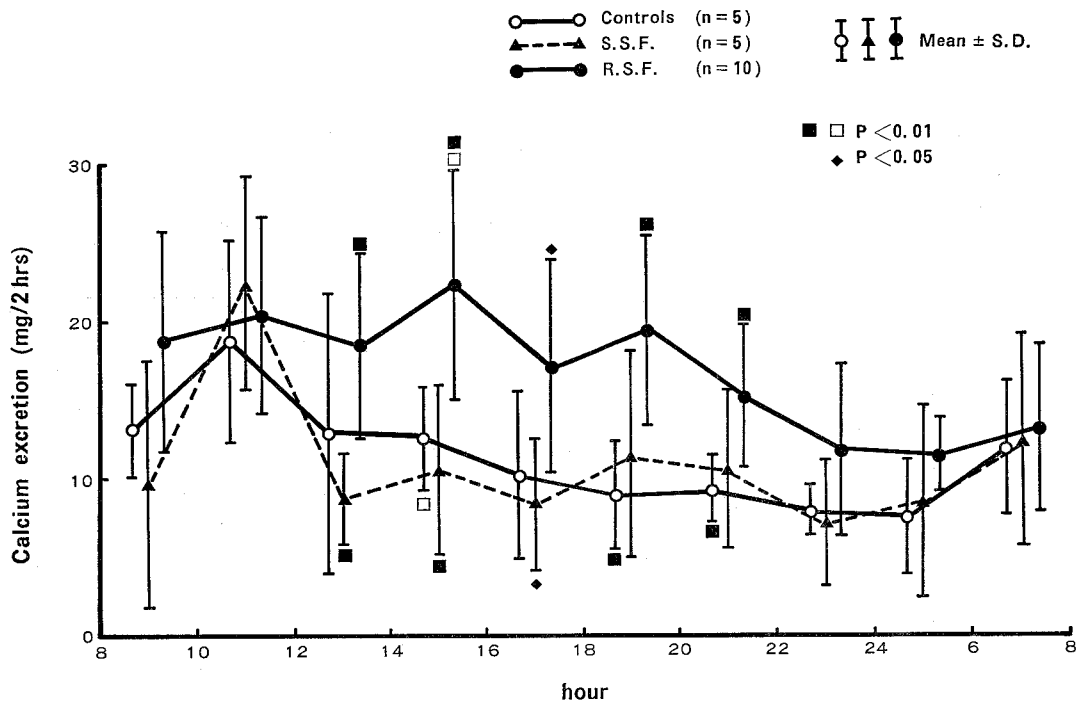


Fig. 7. Diurnal variation of calcium excretion in 3 groups under low calcium and low oxalate diets (controls, single oxalate stone formers and recurrent oxalate stone formers)

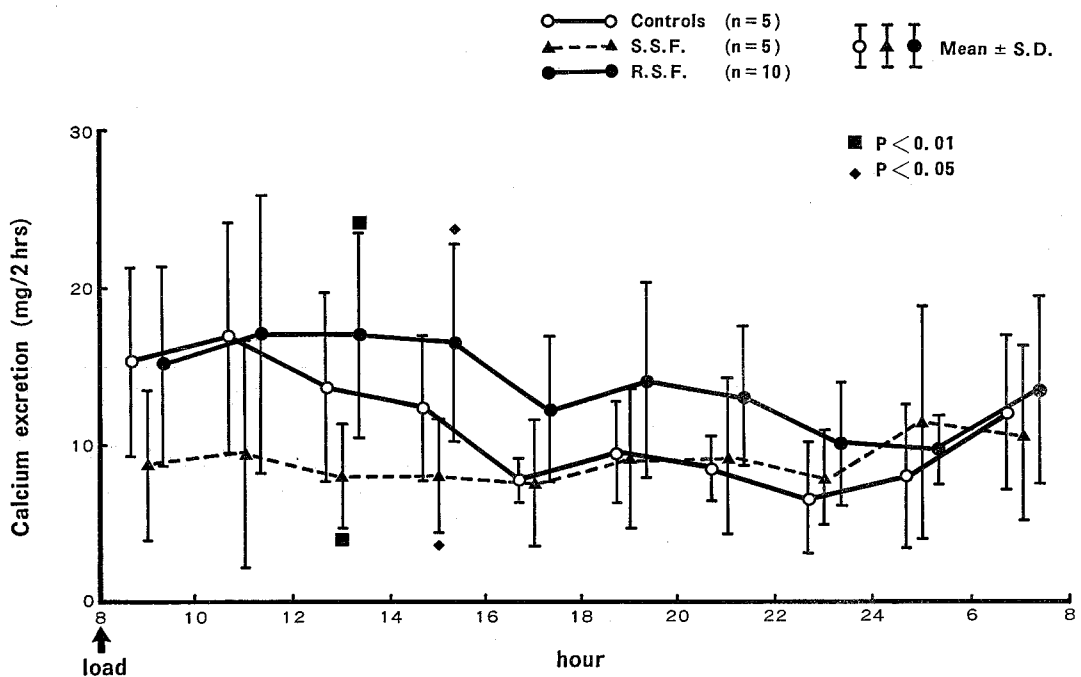


Fig. 8. Diurnal variation of calcium excretion in 3 groups following oral loads of high oxalate and low calcium diets (controls, single oxalate stone formers and recurrent oxalate stone formers)

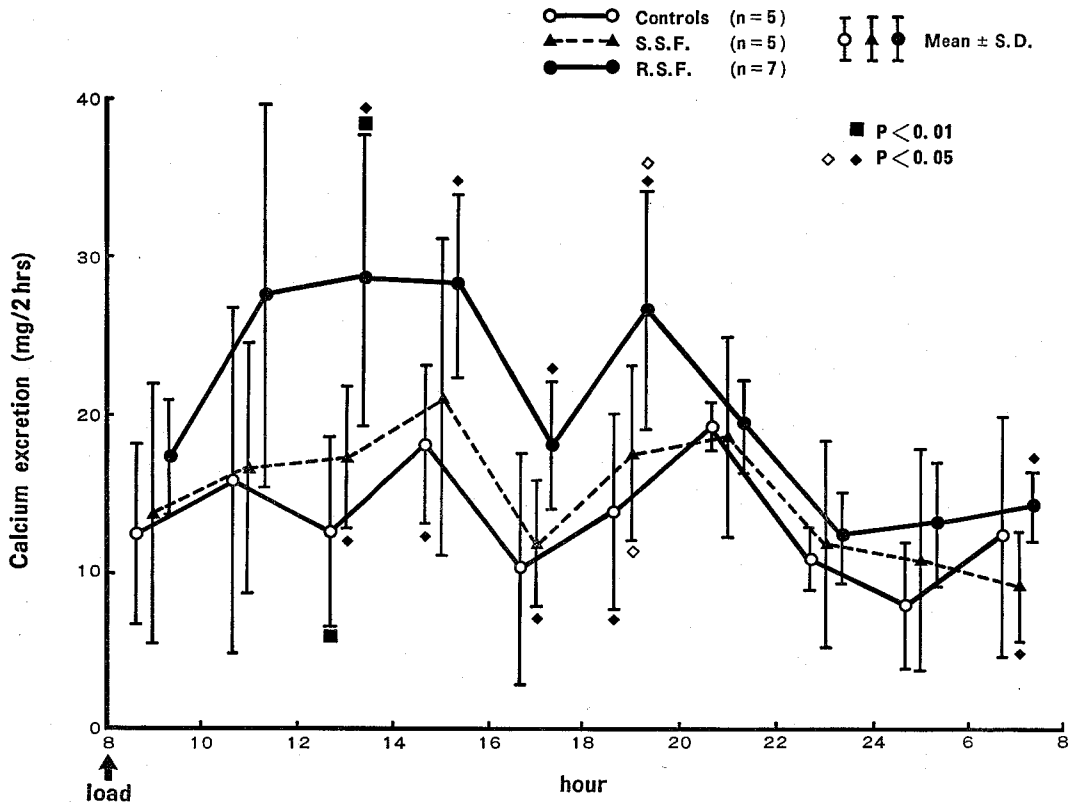


Fig. 9. Diurnal variation of calcium excretion in 3 groups following oral loads of high oxalate and high calcium diets (controls, single oxalate stone formers and recurrent oxalate stone formers)

低 Ox・低 Ca 食では、対照群および単発群が、10～12時の2時間尿で高値を示し、また、夜間にやや低値であったほかは、とくに変動がなかった。推計学的には、12～22時で、再発群が対照群あるいは単発群よりも有意に高値を示した ( $P < 0.05, 0.01$ )。

高 Ox・低 Ca 食では、対照群および再発群で夜間にやや低値を示した。推計学的には、12～16時で、再発群が単発群よりも有意に高値を示した ( $P < 0.05$ )。

高 Ox・高 Ca 食では、おおむね、再発群と対照群の間に、単発群が位置していた。再発群では、ホウレン草およびミルク負荷後2～8時間および夕食後1～3時間で高値を示すグラフを描いた。推計学的には、12～20時、6～8時の2時間尿で、再発群が、対照群あるいは単発群よりも有意に高値を示した ( $P < 0.05, 0.01$ )。また、3群とも夜間に低値を示した。

#### 考 察

尿酸カルシウム結石の発生予防としての食餌療法については、多くの議論がなされている。とくに、食餌性カルシウム制限は、結石患者に日常よく指導されて

いることである。動物性蛋白摂取により、尿中カルシウム排泄量が増加する<sup>4,9)</sup>ので、尿酸カルシウム結石患者に菜食を勧めている報告がある<sup>7)</sup>。

マグネシウムが腸管でのカルシウム吸収の減退を起こし<sup>8,9)</sup>、尿中マグネシウムは、尿中尿酸カルシウムと錯塩を形成し、その溶解度を20倍も高めることにより<sup>10,11)</sup>、マグネシウムを多量に含む青色野菜の摂取を無制限に勧めているものもある。

しかし、著者は、野菜には多量の尿酸が含まれているものがあり、カルシウム制限よりも、むしろ、こうした野菜の制限を重視すべきと考えている。尿中尿酸カルシウムの飽和状態を変化させていくと、カルシウム濃度の変化よりも、尿酸濃度の変化の方が15倍も影響がある<sup>12)</sup>。カルシウム結石形成に関し、尿中カルシウム、尿酸および pH は、尿中でのカルシウム塩の飽和度を、acid mucopolysaccharide と尿酸は、inhibitory activity を決定するとし、これら5つを main risk factors とした Robertson ら<sup>13)</sup>も、最近の報告では、尿量減少と尿中尿酸排泄量の増加が結石形成の risk を増強する greatest effect であり、

hypercalciuria は、さほど重要なものではないことを述べている<sup>14)</sup>。Thailand の小児膀胱結石の患者は、ほとんどが貧村にみられ、都市にはみられない<sup>15)</sup>。これは、日常食餌として多量に摂取される村の野菜には、大量の蓆酸を含むものが多く、Bangkok では、それらはほとんど出回らないことより、これら蓆酸含有量の多い野菜の摂取も結石形成のひとつの原因と考えられている<sup>16)</sup>。わが国において、日常よく摂取される食品 100 g 中、可溶性蓆酸量が 500 mg を越すものの例を挙げると、ツルナ ( $1277 \pm 45$  mg)、煎茶 ( $1044 \pm 34$  mg)、タケノコ ( $654 \pm 51$  mg)、ホウレン草 ( $650 \pm 73$  mg)、ハマボウフウ ( $585 \pm 82$  mg)、フダンソウ ( $580 \pm 78$  mg)、ショウガ ( $574 \pm 94$  mg) などがある<sup>17)</sup>。Kasidas & Rose<sup>18)</sup>によると、ホウレン草、大黃、ピーナツ、チョコレート、パセリおよび紅茶が、英国人のよく摂取する高蓆酸含有食品で、このうち紅茶は、平均的な English diet 中の蓆酸の the largest single source であり<sup>19)</sup>、Hodgkinson はこれらの食品の蓆酸含有量を考慮に入れたうえで、再発蓆酸カルシウム結石患者の治療のために、低蓆酸低カルシウム食を考案している<sup>20)</sup>。

蓆酸カルシウム結石患者は、非結石患者に比べて、一方では、尿中蓆酸排泄量が多いとする報告があるが<sup>21-23)</sup>、他方では、不変であるとする報告もある<sup>24-26)</sup>。これらのほとんどは、無制限食下での報告であり、測定当日に、蓆酸含有量の多い食餌を摂取しているか否かによって、まったく逆の結果もありうると思われる。

さらに、尿中蓆酸排泄量は、カルシウム摂取量と逆比例しているようである<sup>27)</sup>。結石患者において、カルシウム 150 mg の低カルシウム食では、蓆酸排泄量が、普通の食餌より、平均 56% 増加したとの報告もある<sup>28)</sup>。腸疾患群、結石群および対照群に、経口的に蓆酸ナトリウムを投与した実験では、増加していた尿中蓆酸排泄量が、当モルのカルシウムを付加することにより、各群ともその約 80% が減少した<sup>29)</sup>。Earnest ら<sup>30)</sup>も、enteric hyperoxaluria の患者において、カルシウム投与により、尿中カルシウム排泄量の上昇よりも、尿中蓆酸排泄量のより顕著な減少を観察している。それゆえに、蓆酸排泄量の測定には、摂取カルシウム量も一定としなければ、比較をしても意味がないわけである。したがって、カルシウム摂取で、尿中蓆酸排泄量が著減するとすれば、結石の予防のためには、カルシウム制限は、むしろ逆効果で、hypercalciuria とならない範囲であれば、カルシウム摂取を勧めるべきと考えている。

そこで、著者は、予備実験としてラットを使用し、一定食下で蓆酸排泄量、濃度およびカルシウム排泄量の変化を観察した。約 2 倍の蓆酸を負荷した高 Ox 群では、30 mg と 180 mg 投与の 2 つのカルシウム一定下において、尿中蓆酸排泄量は、低 Ox 群よりも、それぞれ、60% と 18% の増加を示した。高 Ox 群と低 Ox 群の 2 つの蓆酸一定下においては、高 Ca 群がそれぞれ、低 Ca 群より 77% と 69% 減少した。濃度の変化も同様な傾向を示していた。尿中カルシウム排泄量は、低 Ox・高 Ca 食群において、0.93 mg と高値を示したが、高 Ox・高 Ca 食群では、0.34 mg と減少しており、高カルシウム負荷時には、蓆酸が多く投与されている方が、尿中カルシウム排泄量が抑制された。

さらに、結石患者群および対照群に日常よく摂取されるホウレン草 100 g (調理後 78 g) を投与し、尿中蓆酸排泄量の日内変動を比較し、また、ミルクによるカルシウム摂取を併用することにより、いかに変化するかも観察する目的で臨床での検討をおこなった。過去には、蓆酸ナトリウム投与での検討が報告されている<sup>29)</sup>。しかし、著者は、日常よく摂取される食餌の状態での負荷が、natural な排泄パターンを比較するうえで意味があると考えている。もちろん、Brocks ら<sup>27)</sup>が指摘しているように、摂取蓆酸の形態が soluble form か insoluble form かを分析する研究は、さらに進められねばならない。いっぽう、今回負荷に使用したホウレン草を始めとする植物には、age と season により蓆酸含有量にかなりの変化があることが記されている<sup>31)</sup>。今回の実験の測定時期は、6～12 月までにわたっているが、結石患者と対照者は、それぞれ分散されており、検討上の支障はないと思われる。

蓆酸の吸収は、蓆酸の形態や腸管内の条件によりかなり違うようである。<sup>14</sup>C-Oxalic acid を使用した報告では<sup>32)</sup>、健常者において、食餌とともに投与した時には、蓆酸の吸収率は 6.6% であったが、絶食状態では 28% が吸収されたとしている。Marshall ら<sup>33)</sup>は健常者で低カルシウムとした時に、約 10% の吸収率であったとしており、この値は、Butz ら<sup>34)</sup>の食餌に蓆酸ナトリウム 400 mg を付加した時の 9.6% という値に近い。このように蓆酸ナトリウムという soluble form を投与した時の吸収率の高さは、よく報告されている。さらに、Barilla ら<sup>29)</sup>は、絶食状態にして蓆酸ナトリウムを投与した時の吸収率について述べ、健常者群では 9%、結石患者群では 8%、ileal disease 群 (ileal resection あるいは jejunoileal bypass

surgery) では35%の高率であったとしている。いっぽう、Zaremski & Hodgkinson<sup>28)</sup>は、日常食下での吸収率は、結石患者群では10.3%であり、健常者群の3.4%の約3倍を示したと報告している。著者の研究でも、低カルシウム食下で、低Ox食群と高Ox食群とでは、実際に摂取された蓚酸量に対する尿中蓚酸排泄増加量の比率は、対照群2.0%に対し、単発群4.1%、再発群10.0%と増加している。健常者群と結石患者群にほとんど差のなかったとする Barilla ら<sup>29)</sup>は、soluble form の蓚酸ナトリウムを与えており、insoluble form を含む natural な食餌中の蓚酸の吸収に関しては、結石患者と健常者では吸収能力の上で相違があるのかもしれない。

蓚酸負荷後の最大尿中蓚酸排泄量については、1～2時間後であったとの報告<sup>30)</sup>もあるが、著者の観察では、2～6時間後に最大排泄量を示し、この点は Barilla ら<sup>29)</sup>の報告と同様であった。蓚酸負荷の影響は、彼らのグラフが8～10時間で平坦化するのに対し、著者のグラフは、より緩慢な経過をたどった。これは、彼らの蓚酸が soluble form であったためと思われる。ともかく、著者の臨床検討では、各負荷食投与後、翌朝6～8時の蓚酸排泄量には有意差はなく、負荷翌日の排泄パターンも、負荷前のパターンと同様であったことより、蓚酸負荷後、少なくとも1日経過すれば負荷の影響はなくなると考えられる。

さらに、高Ox・低Ca食の負荷後6時間に排泄された蓚酸量のみを測定したところ、結石群と対照群で、あきらかな差異を生じる。蓚酸の日内変動をみてみると、単発群は、対照群と再発群の中間に位置しているが、標準偏差も大きいので、再発群側にあるか対照群側にあるかにより、将来の経過を予想しうるかもしれない。これら単発群の治療のうえでも、また潜在性結石予備患者のスクリーニングのうえでも、簡便な外来負荷試験を施行しうれば、結石患者にとっては福音となる。その意味で、外来診療にて、朝一定のホウレン草を摂取させ、直後6時間尿を採取することにより、その蓚酸量を評価すれば、その実行は十分可能であり、近々実施を予定している。

一般に、結石患者は、夜間の危険性が指摘され、それは、ADH の作用による尿量の減少、そのための濃度の上昇、安静臥床、尿pHの低下などによるとされている。再発群における無制限食下での尿中蓚酸排泄の日内変動で、排泄量は20～22時が、濃度は24～2時が最高となるとの報告<sup>30)</sup>もあれば、逆に、夜間より昼間に高くなるとの報告<sup>28)</sup>もある。著者の負荷試験では、排泄量も濃度も昼間に高値を、夜間に低値を示し

ていた。絶食状態では、尿中蓚酸排泄量の日内変動は少なくなる<sup>37)</sup>と考えあわせ、これらの違いは、しよせん、1日のうちの何時に蓚酸含有量の多い食餌を摂ったかに帰せられる。したがって、夕食は蓚酸含有量の多い食餌を制限し、また、早めに摂取することにより、夕食と就寝の間隔を長くし、さらに就寝直前に排尿し、多量の飲水摂取をすれば、夜間に尿中蓚酸濃度が上昇する危険性が少なくなることは、著者の測定結果より明白である。Earnest ら<sup>30)</sup>は、ileal disease のカルシウム結石に対する治療として、経口カルシウム投与を推薦している。腸管の機能が正常であれば、腸管内で蓚酸とカルシウムが結合し、難溶性の蓚酸カルシウムとなり、体外へ排泄される。Barilla ら<sup>29)</sup>は、ileal disease 群では、カルシウムの当モル量以下の併用により、尿中蓚酸排泄量は併用前より62%減少し、当モル量の併用で、約80%減少し、さらに、結石群では、当モル量以下で26%、当モル量で74%の減少を示したことにより、当モル量のカルシウム併用で尿中蓚酸排泄量の減少は顕著であったと述べている。著者の蓚酸とカルシウムのモル比は、高Ox・低Ca食時には、1:0.58に対し、高Ox・高Ca食時には、1:2.79と、カルシウム併用量は当モル以上であったが、各群とも、尿中蓚酸排泄量は、蓚酸のみの負荷時以下となった。いっぽう、Barilla ら<sup>29)</sup>は、カルシウム負荷により、尿中カルシウムの60～100%の著明な増加を認め、蓚酸カルシウムの mean activity product ratio は不変であったと述べ、2価陽イオン therapy の効果を疑問視している。しかし、著者の当モル以上のカルシウム投与における尿中カルシウム量の上昇率は、対照群で14%、単発群で73%、再発群で18%であった。単発群では、もともと負荷前の値が97.78 mgとかなり低値なため、高上昇率となり、また、再発群では、負荷後尿中カルシウム量は230.02±36.22(SD) mg/day とやや高値を示したが、推計学的には、負荷前後で有意差はなかった。したがって、カルシウム投与により、尿中蓚酸排泄量が負荷前以下に減少し、尿中カルシウムの増加もこの程度であれば、再発群に対しても、カルシウムの同時投与は十分有効な予防となりうると考えられる。結石患者で腸管からのカルシウムの吸収が異常に高いものもいるが<sup>38)</sup>、一般に、結石患者でも、蓚酸含有量の多い食餌を摂取する場合には、カルシウムの同時摂取をすべきであり、たとえば、ホウレン草100gの蓚酸に対しては、少なくとも、ほぼ当モル量に値する牛乳200ml(カルシウム量200mg)1本以上は、同時摂取すべきである。1日量としても、1日尿中カルシウム排泄量が250mgを越えない範囲

であれば、日本人の平均カルシウム必要量 600 mg の摂取は、結石患者においても許容の範囲以内であると思われる。

結石患者で腸管からの尿酸吸収亢進が顕著であるとすれば、腸管の吸収部位が問題となる。尿酸吸収部位は、12指腸より結腸に渡り、吸収は passive transport によるとされている<sup>39,40)</sup>。しかし、最近の研究によると、active uptake も証明され、尿酸が低濃度では特殊な尿酸結合蛋白による active binding により吸収が促進され、高濃度では passive diffusion が働くとの仮説もある<sup>41)</sup>。また、カルシウムが存在すると、尿酸輸送のうえで active component が認められており、カルシウムイオンが membrane integrity を保ち、粘膜を leaking より予防するとした仮説もある<sup>42)</sup>。腸疾患患者の、いわゆる enteric hyperoxaluria の研究については報告が多く、腸疾患での尿酸の過剰吸収は fat malabsorption により、脂肪酸とカルシウムがケン化し、腸管内が低カルシウム状態となること<sup>32,43,44)</sup>、また、胆汁酸および脂肪酸の作用を受け、粘膜浸透性が非特異的に変化することにより吸収が増すこと<sup>45)</sup>、さらに結腸での吸収増進<sup>46)</sup>が推定されており、吸収部位についての示唆を与えている。著者の日内変動をみてみると、再発群のピークも高く、高排泄量が遷延している。このことより、再発群では、腸管のカルシウム濃度も重要であるが、腸管での尿酸吸収部位が拡大し、吸収能力が亢進している可能性がある。

尿中に排泄される尿酸には、食餌から吸収されるほかに、代謝の終末産物として肝で生成され尿中に排泄されるものが90%を占め、そのうち、約40%はアスコルビン酸に、約40%はグリオキシル酸を経るグリシンに、残りは、グリコール酸やグリオキシル酸を産生する代謝系に由来するとされている<sup>1,20)</sup>。アスコルビン酸は、果物、野菜および鎮痛剤を始めとする薬物にも多く含まれる。アスコルビン酸の過剰摂取により、尿中尿酸排泄量の大きな増加はみられないとする報告は多い<sup>34,47~49)</sup>。いっぽう、増加するとの報告もあり<sup>50,51)</sup>、Hatch ら<sup>52)</sup>は、アスコルビン酸投与中止後1週間後のほうが、尿中尿酸排泄量が多いとしている。ラットにおいては、人間と代謝系が異なり、アスコルビン酸の生合成がおこなわれるが、著者のラットを使った実験では、アスコルビン酸の皮下注射にて、尿中尿酸排泄量は増加を示した。アルカリ尿では、アスコルビン酸の尿酸への酸化は、いつもの増加結果をつくるとの報告もあり<sup>53)</sup>、今後の検討を要するところである。また、アスコルビン酸摂取後、尿酸クリアランスにお

ける 100 % の増加も観察されており<sup>54)</sup>、尿酸ナトリウム結晶が metastable solution から尿酸カルシウム沈澱物をきたしうる<sup>55)</sup>ことに加え、尿酸が結石形成における inhibitor としての acid mucopolysaccharide の作用を中和する<sup>56)</sup>ことより、アスコルビン酸の大量投与は、尿酸カルシウム結石形成のうえで risk が高くなりえそうである。いっぽう、グリシン<sup>28,57)</sup>および hydroxyprolin<sup>20)</sup>の大量投与では、尿中尿酸排泄量あるいは血清尿酸値は、ほとんど不変であったとしている。

動物性蛋白摂取による尿中カルシウム排泄量の増加については前述したが、これは、糸球体濾過率の増加とカルシウムのわずかな尿細管再吸収の減少に関係していると考えられる<sup>27)</sup>。最近の報告では<sup>58)</sup>、硫黄含有アミノ酸に由来する尿中硫酸塩と hypercalciuria との関係が重要であるようである。methionine は典型的な硫黄含有アミノ酸であり、肉には殻類の約2倍、豆の約5倍含まれている<sup>27)</sup>。以上のことにより、尿中カルシウム排泄量が減少するために、総蛋白、とくに動物性蛋白摂取の減少を勧めるゆえんである。さらに、蛋白の内でも、植物性蛋白のみが尿中尿酸排泄量と相関するという報告もあり<sup>27)</sup>、蛋白は動物性と植物性に分けて検討する必要がある。

最近の研究では、増加した白糖摂取<sup>59)</sup>や、減少した線維内容<sup>60)</sup>までが結石の増加と関係があるという。Vit. A 欠乏が尿路上皮細胞の変性をきたし、この脱落が結石の基質となること、Vit. B<sub>6</sub> 欠乏が glyoxylate の glycine への転換を困難にする<sup>61)</sup>こと、Vit. D 過剰が腸管でのカルシウム吸収を増大させることなども、昔から言われているが、食餌の偏りが、いかに結石形成を助長しているかの根拠となり得るものである。

今回の研究で、尿酸カルシウム結石患者は、尿酸含有量の多い食餌を避けるべきであり、もし、尿酸含有量の多い食餌を摂る場合には、尿中カルシウム排泄量が 250 mg を越えない範囲であれば、カルシウムの同時摂取をすべきであることを指摘したが、食餌の結石形成におよぼす影響ははかりしれないものがあり、今後、さらに研究を続ける必要がある。

## 結 語

尿酸およびカルシウムの高・低食を作成し、一定の条件下で、食餌と尿中尿酸量およびカルシウム量との関係を検討した。

Ⅰ. ラットにおける尿酸食による尿中尿酸量の変化に関する研究

## 1) 24時間平均尿中尿酸排泄量

尿酸排泄量は高 Ca 食群で低く、低 Ca 食群で高値を呈した。また、高 Ox 食群では、カルシウム量により尿酸排泄量は著明に変化を受けた。

## 2) 24時間平均尿中尿酸濃度

24時間平均尿中尿酸排泄量と同様な傾向を示した。

## 3) 24時間平均尿中カルシウム排泄量

高 Ca 食群では、尿酸量によりカルシウム排泄量は著明に変化を受けた。

II. 尿酸およびカルシウムを負荷した食餌による尿中尿酸の24時間排泄量および日内変動についての臨床的研究

## 1) 24時間平均尿中尿酸排泄量

高 Ox・低 Ca 食では、低 Ox・低 Ca 食時と比して、対照群26%、単発群49%、再発群は111%の増加を示した。高 Ox・高 Ca 食では、高 Ox・低 Ca 食時と比して、対照群31%、単発群35%、再発群は55%減少し、負荷前以下となった。

## 2) 24時間平均尿中尿酸濃度

24時間平均尿中尿酸排泄量と同様な傾向を示した。

## 3) 24時間平均尿中カルシウム排泄量

高 Ox・低 Ca 食では、低 Ox・低 Ca 食時と比して、対照群4%、再発群は19%減少した。高 Ox・高 Ca 食では、高 Ox・低 Ca 食と比して、対照群18%、単発群52%、再発群は47%増加した。

## 4) 尿中尿酸排泄量の日内変動

高 Ox・低 Ca 食において、対照群では負荷後2～4時間後、単発群および再発群では、4～6時間後がピークとなり、徐々に低下し、24時間経過すると、負荷の影響はなくなった。単発群が、対照群と再発群の間に位置するグラフが描けた。

## 5) 尿中尿酸濃度の日内変動

高 Ox・低 Ca 食（朝食時のみ負荷）では、負荷後2～8時間が高く、夜間は高濃度とならなかった。単発群が再発群と対照群の間に位置するグラフが描けた。

## 6) 尿中カルシウム排泄量の日内変動

高 Ox・高 Ca 食では、おおむね、再発群と対照群の間に単発群が位置するグラフとなった。再発群では、負荷後2～8時間および夕食後1～3時間で高値を示す2つのピークをもつグラフとなった。

7) 高 Ox・低 Ca 食（朝食時のみ負荷）において、負荷後6時間の尿中尿酸排泄量を検討したところ、再発群で有意に高値を示したことより、外来負荷試験への応用が考えられた。

8) 尿酸カルシウム結石患者は、尿酸含有量の多い食餌を避けるべきであり、尿酸含有量の多い食餌を摂

る場合には、尿中カルシウム排泄量が250 mg を越えない範囲であれば、カルシウムの同時摂取をすべきである。

稿を終るにあたり、御指導ならびに御校閲を賜りました恩師、多田茂教授に厚く感謝の意を表わすとともに、御協力頂きました教室員諸兄、栄養室の神田則子嬢、中央検査部の奥山理主任に深謝致します。

本論文要旨は、第71回日本泌尿器科学会総会（大阪・1983年）において発表した。

## 文 献

- 1) Richardson KE and Farinelli MP: The pathways of oxalate biosynthesis. In: Urolithiasis, Clinical and Basic Research, ed. by L. H. Smith, W. G. Robertson and B. Finlayson, pp 855~863, Plenum Press, New York, 1981
- 2) Yanagawa M, Ohkawa H and Tada S: The determination of urinary oxalate by gas chromatography. *J Urol* 129: 357~359, 1983
- 3) 大川博徳: 未発表 私信
- 4) Allen LH, Bartlett RS and Block GD: Reduction of renal calcium reabsorption in many by consumption of dietary protein. *J Nutr* 109: 1345~1350, 1979
- 5) Licata AA, Bau E, Bartter FC and Cox G: Effects of dietary protein on urinary calcium in normal patients and in patients with nephrolithiasis. *Metabolism* 28: 895~900, 1979
- 6) Johnson NE, Alcantara EN and Linkswiler H: Effect of level of protein intake on urinary and fecal calcium and calcium retention of young adult males. *J Nutr* 100: 1425~1430, 1970
- 7) Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Hanes FA, Rutherford HA, Clementson E, Swaminathan R and Clark PB: Should recurrent calcium oxalate stone formers become vegetarians? *Br J Urol* 51: 427~431, 1979
- 8) Schachter D, Dowdle EB and Schenker H: Accumulation of  $\text{Ca}^{45}$  by slices of the small intestine. *Amer J Physiol* 198: 275~279, 1960

- 9) Hienzsch E, Schneider HJ und Martinsohn M: Magnesiumstoffwechsel und Magnesiumtherapie bei der Oxalatnephrolithiasis. 臨泌 25 : 249~253, 1971
- 10) Albuquerque PF and Tuma M: Investigation on urolithiasis. II: Studie on oxalate. J Urol 87 : 504~506, 1962
- 11) Raaflaub J: Über die Beziehungen zwischen dem Totalgehalt von Calcium und der Calciumionenkonzentration im Harn. Helvet Physiol Pharmacol Acta 18 : 87~89, 1960
- 12) Finlayson B: Renal lithiasis in review. Urol Clin N Am 1 : 181~212, 1974
- 13) 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
- 14) Robertson WG and Peacock M: The cause of idiopathic calcium stone disease: Hypercalciuria or hyperoxaluria? Nephron 26 : 105~110, 1980
- 15) 多田 茂: 尿路結石症の疫学. 日本医事新報 3048 : 28~34, 1982
- 16) Suvachittanont O, Meksongsee LA, Dhana-mitta S and Valyasevi A: The oxalic acid content of some vegetables in Thailand, It's possible relationships with the bladder stone disease. J Med Ass Thai 51 : 645~653, 1973
- 17) 細見祐太郎: 野菜のなかの有害成分. 食の科学 46 : 78~86, 1979
- 18) Kasidas GP and Rose GA: Oxalate content of some common foods: determination by an enzymatic method. J Human Nutr 34 : 255~266, 1980
- 19) Zarembski PM and Hodgkinson A: The oxalic acid content of English diets. Brit J Nutr 16 : 627~634, 1962
- 20) Hodgkinson A: Oxalate metabolism and hyperoxaluria. In: Scientific Foundation of Urology, ed. by D.I. Williams and G.D. Chisholm, 1st ed., Vol. I, pp.289~296, William Heinemann Medical Books LTD, London, 1976
- 21) Revusova V, Zvara V and Gratzlova J: Urinary oxalate excretion in patients with urolithiasis. Urol Int 26 : 277~282, 1971
- 22) Hodgkinson A: Relations between oxalic acid, calcium, magnesium and creatinine excretion in normal men and male patients with calcium oxalate kidney stones. Clin Sci Mol Med 46 : 357~367, 1974
- 23) 堀内英輔: 尿路結石の研究. 三重医学 24 : 280~298, 1980
- 24) Dempsey EF, Forbes AP, Melick RA and Henneman PH: Urinary oxalate excretion. Metabolism 9 : 52~53, 1960
- 25) Elliot JS: A comparison of the chemical composition of urine in normal subjects and in patients with calcium oxalate urinary calculi. In: Urinary calculi Int. Symp. Renal Stone Res., Madrid 1972 pp.24~30, Karger, Basel, 1973
- 26) Butz M and Kohlbecker G: Oxalate urolithiasis: Significance of serum and urinary oxalate. Urol Int 35 : 303~308, 1980
- 27) Brockis JG, Levitt AJ and Cruthers SM: The effects of vegetable and animal protein diets on calcium, urate and oxalate excretion. Brit J Urol 54 : 590~593, 1982
- 28) Zarembski PM and Hodgkinson A: Some factors influencing the urinary excretion of oxalic acid in man. Clin Chim Acta 25 : 1~10, 1969
- 29) 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. Am J Med 64 : 579~585, 1978
- 30) Earnest DL, Williams HE and Admirand WH: A physicochemical basis for treatment of enteric hyperoxaluria. Trans Assoc Am physicians 88 : 224~234, 1975
- 31) Singh PP and Saxena SN: Effect of maturity on the oxalate and cation contents of six leafy vegetables. Ind J Nutr Diet 9 : 269~276, 1972
- 32) Chadwick VS, Modha K and Dowling RH: Mechanism for hyperoxaluria in patients with ileal dysfunction. New Engl J Med 289 : 172~176, 1973
- 33) Marshall RW, Cochran M and Hodgkinson A: Relationships between calcium and oxalic

- acid intake in the diet and their excretion in the urine of normal and renal-stone-forming subjects. *Clin Sci* **43**: 91~99, 1972
- 34) 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
  - 35) Pinto B, Crespi G, Sole-Balcels F and Barcelo P: Patterns of oxalate metabolism in recurrent oxalate stone formers. *Kidney Int* **5**: 285~291, 1974
  - 36) 柳川 真: 尿路結石に関する研究. 第2編. 男子 尿酸カルシウム結石患者における尿中尿酸排泄動態. 三重医学 投稿中
  - 37) Hodgkinson A: Determination of oxalic acid in biological material. *Clin Chem* **16**: 547~557, 1970
  - 38) Pak CYC, East DA, Sanzenbacher LJ, Delea CS and Bartter FC: Gastrointestinal calcium absorption in nephrolithiasis. *J Endocrinol Metab* **35**: 261~270, 1972
  - 39) Binder HJ: Intestinal oxalate absorption. *Gastroenterology* **67**: 441~446, 1974
  - 40) Schwartz SE, Stauffer JA, Burgess LW and Cheney M: Oxalate uptake by everted sacs of rat colon, regional differences and the effects of PH and ricinoleic acid. *Biochim Biophys Acta* **596**: 404~413, 1980
  - 41) Pinto P and Paternain JL: Oxalate transport by the human small intestine. *Invest Urol* **6**: 502~506, 1978
  - 42) Freel RW, Hatch M, Earnest DL and Goldner AM: Oxalate transport across the isolated rat colon: A re-examination. *Biochim Biophys Acta* **600**: 838~843, 1980
  - 43) Stauffer JQ, Humphreys MH and Wier GJ: Acquired hyperoxaluria with regional enteritis after ileal resection: Role of dietary oxalate. *Ann Int Med* **79**: 383~391, 1973
  - 44) Earnest DL, Johnson G, Williams HE and Amirand WH: Hyperoxaluria in patients with ileal resection: An abnormality in dietary oxalate absorption. *Gastroenterology* **66**: 1114~1122, 1974
  - 45) Dobbins JW and Binder HJ: Effect of bile salts and fatty acids on the colonic absorption of oxalate. *Gastroenterology* **70**: 1096~1100, 1976
  - 46) Dobbins JW and Binder HJ: Importance of the colon in enteric hyperoxaluria. *N Engl J Med* **296**: 298~301, 1977
  - 47) Tiselius HG and Almgard LE: The diurnal urinary excretion of oxalate and the effect of pyridoxine and ascorbate on oxalate excretion. *Eur Urol* **3**: 41~46, 1977
  - 48) Takiguchi H, Furuyama S and Shimazono N: Urinary oxalic acid excretion by man following ingestion of large amounts of ascorbic acid. *J Vitam* **12**: 307~312, 1966
  - 49) Briggs M: Letter: Vitamin-C-induced hyperoxaluria. *Lancet* **17**: 154, 1976
  - 50) Takenouchi K, Aso K, Kawase K, Ichikawa H and Shiomi T: On the metabolites of ascorbic acid, especially oxalic acid, eliminated in the urine following the administration of large amounts of ascorbic acid. *J Vitam* **13**: 49~58, 1966
  - 51) Lamden MP and Chrystowski GA: Urinary oxalate excretion by man following ascorbic acid ingestion. *Proc Soc exp Biol Med* **85**: 190~192, 1954
  - 52) Hatch M, Mulgrew S, Bourke E, Keogh B and Costello J: Effect of megadoses of ascorbic acid on serum and urinary oxalate. *Eur Urol* **6**: 166~169, 1980
  - 53) Smith LH: Risk of oxalate stones from extra large doses of Vitamin C. *N Eng J Med* **298**: 856, 1978
  - 54) Stein HB, Hasan A and Fox IH: Ascorbic acid induced uricosuria. A consequence of megavitamin therapy. *Ann intern Med* **84**: 385~388, 1976
  - 55) Coe FL, Lawton RL, Goldstein RB and Tembe V: Sodium urate accelerates precipitation of calcium oxalate in vitro. *Proc Soc exp Biol Med* **149**: 926~929, 1975
  - 56) Robertson WG and Peacock M: Risk factors in calcium stone formation. *Proc. VII Int Congr Nephrology* 369~369, 1978
  - 57) Butz M, Hoffman H, Kohlbecker G und Brosig W: Der Einfluß eiweißreicher Diät auf Oxalat im Plasma und Urin und die



- Bedeutung des Urin-Oxalats für die Calcium-Oxalat-Lithiasis. Fortschr Urol Nephrol **14** : 43~47, 1979
- 58) Whiting SJ and Draper HH: The role of sulfate in the calciuria of high protein diets in adult rats. J Nutr **110** : 212~222, 1980
- 59) Thom JA, Morris JE, Bishop A and Blacklock NJ: Effect of dietary sucrose on urinary calcium oxalate activity product. In: Urinary Calculus, International urinary stone conference, ed. by J G Brockis and B Finlayson, pp. 103~115, PSG Publishing Company, Inc. Littleton, 1981
- 60) Gibbon NOK: Urological implications of food refining. Eur Urol **1** : 36~37, 1975
- 61) Gershoff SN, Faragalla FF, Nelson DA and Andrus SB: Vitamin B<sub>6</sub> deficiency and oxalate nephrocalcinosis in the cat. Amer J Med **27** : 72~80, 1959
- (1983年7月15日迅速掲載受付)