

琉球大学学術リポジトリ

[総説] 尿路結石の基礎と臨床： シュウ酸と付き合って20年

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): Oxalate metabolism, hyperoxaluria, urolithiasis 作成者: 小川, 由英, Ogawa, Yoshihide メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016193

尿路結石の基礎と臨床：シュウ酸と付き合って20年

小川由英

琉球大学医学部泌尿器科

Two Decades of Basic Research on Calcium Oxalate Urolithiasis and its Clinical Implications

Yoshihide Ogawa

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus
Nishihara, Okinawa 903-0215

ABSTRACT

In higher plants, oxalate is synthesized from glycolate (a major product of photorespiration) or ascorbate (a product of photosynthesis), and it regulates calcium activity through the production of an insoluble salt. Under conditions of calcium depletion, however, calcium oxalate crystals can dissolve, presumably providing calcium for plant growth and development. Soluble oxalate and calcium oxalate can inhibit the activity of sucking insects and may also provide a degree of protection against grazing animals. Therefore, oxalates are common constituents of plants and are found in the majority of plant families. Most animals are protected from oxalate toxicity by oxalate-degrading bacteria. In humans, oral intake of oxalate-containing food increases urinary oxalate excretion in three ways, i.e., direct absorption of an oxalate load, endogenous metabolism from vitamin C, and metabolism from glycolate (from glycolate itself and via xylitol or hydroxyproline). The role of the last pathway seems to be underestimated. Mild hyperoxaluria is well known to have an important influence on urinary oxalate saturation and stone formation. There are a variety of factors that influence the urinary concentrations of oxalate, calcium, and other stone-related substances. In addition, there is diurnal variation in the urinary saturation of calcium oxalate. Magnesium and citrate salts have been shown to inhibit stone formation in rats, with alkaline salts being more potent. It is hard to predict the level of calcium oxalate saturation using any single parameter. Hypomagnesuria, a high Ca/Mg ratio, and hypocitraturia were previously believed to be associated with stone formation, but these putative risk factors now seem to be less important. Since a high protein diet has been implicated in stone formation, continuous fluid intake and moderate physical exercise are essential to avoid stone recurrence in stone-formers. *Ryukyu Med. J.*, 20(3)107~115, 2001

Key words: Oxalate metabolism, hyperoxaluria, urolithiasis

はじめに

尿路結石の70~80%はシュウ酸カルシウムが構成成分である。シュウ酸とカルシウムの尿中濃度が高く、それが持続するとシュウ酸カルシウム結石が形成される。尿中のシュウ酸(0.1~0.4 mmol/L)はカルシウム(1~5 mmol/L)に比較すると微量ではあるが、その結石形成に果たす役割は重要である¹⁾。飽食(グルメ)の時代とともに尿路結石の発生は増加し、シュウ酸カルシウムを成分とする結石も増加傾向である。尿路結石患者、特に再発性と多発結石に関して、病因究明のために尿中カルシウムとシュウ酸測定は必須である。シュウ

酸測定が極めて困難である頃から、正確で簡単にシュウ酸が測定できる方法はないかと思いを巡らせながら^{2,3)} シュウ酸と結石形成との関連を研究し続け20年が経過しました。

シュウ酸は経口摂取からの吸収もあり、内因性にアスコルビン酸とグリオキシル酸よりシュウ酸に代謝される。腎よりの排泄は、糸球体濾過と尿細管よりの分泌による。シュウ酸が尿中に過剰に排泄される病態を過シュウ酸尿症と云うが、原発性過シュウ酸尿症と続発性過シュウ酸尿症がある。約20年前米国留学中に原発性過シュウ酸尿症により腎不全となつた患者に対し腎移植を数例経験し、また再発するのに何故腎移植をするのかとの疑問を持ちながら帰国した。現在ではこ

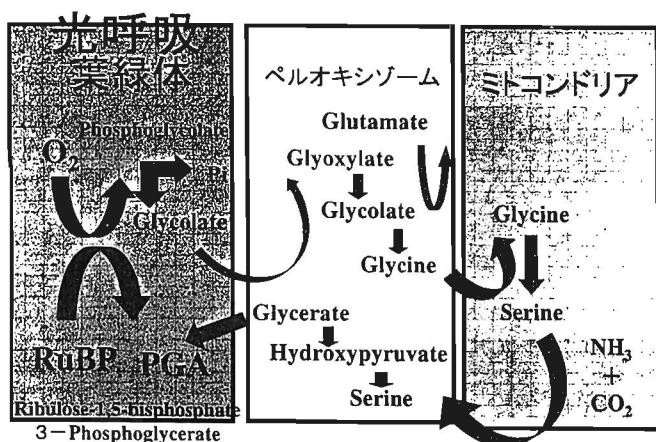


Fig. 1. Glycolate biosynthesis in photorespiration.

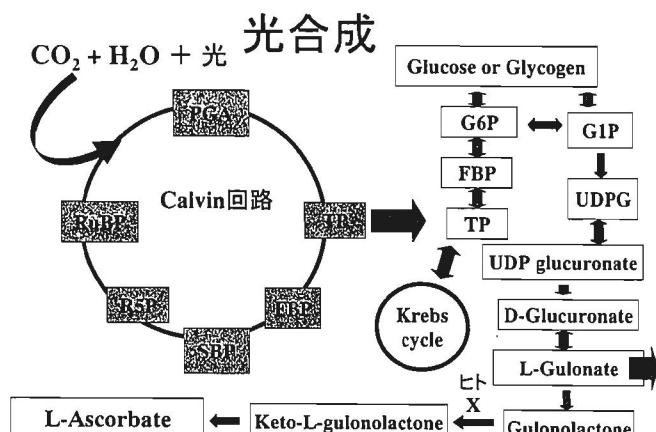


Fig. 2. Ascorbate biosynthesis in photosynthesis.

の原発性過シュウ酸尿症の病因が遺伝子レベルで解明され、原発性過シュウ酸尿症の治療に肝腎同時移植が実施されている。続発性過シュウ酸尿症の原因と重症度は様々で、軽症の過シュウ酸尿症が結石患者に多い。その病態を正確に診断・治療することが結石再発防止に役立つ。シュウ酸研究に関する主要な部分を紹介させて頂く。

尿中シュウ酸測定

シュウ酸測定はLehman (1850) およびSchultzen (1868) により始められたが、カルシウム塩として沈殿させ、重量測定をした。測定に1週間以上を要し、正確・精密とは云えなかった。尿中シュウ酸をエーテル抽出し、カルシウムと結合させ、滴定法と比色法により測定され、エーテル抽出と沈殿法も改良が重ねられた。アイソトープと特異的酵素が使用されるようになり、種々の改良がなされた。現在用いられている測定法は、比色法 (Hodgkinson and Williams)、酵素法、ガスクロマトグラフィー、イオンクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、キャピラリー電気泳動などである。しかし、測定値はかなり変動し、ある共同研究の報告では、Hodgkinson and Williamsの原法による比色法、酵素法、Hodgkinson and Williamsの改良比色法、ガスクロマトグラフィー、イオンクロマトグラフィー、高速液体クロマトグ

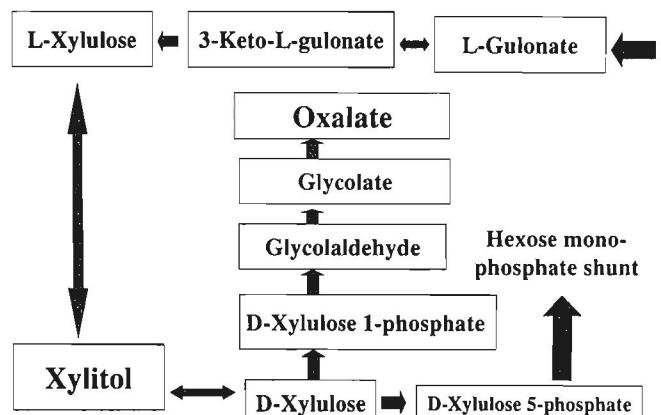


Fig. 3. Oxalate production via xylitol.

ラフィーなどによる10~20 μg/mlの添加回収率は、83~326%と非常にバラツキが大きいと報告されている⁴⁾。

この誤差を最小限にするために通常の場合、我々は全ての尿サンプルに既知量のシュウ酸(25 ppm)添加と無添加と比較してその値を求めるこにしていた^{5,6,7)}。最近、キャピラリー電気泳動などが用いられるようになり、測定が容易となり、精度が増し、標準溶液との比較で測定可能となった^{8,9)}。

結石スクリーニングとして、24時間蓄尿検査を1回実施することにより、尿に異常所見がある患者の約75%が発見される。24時間蓄尿中のシュウ酸を測定する場合、シュウ酸カルシウム結晶を完全に溶解する必要がある。そのためには、蓄尿袋に塩酸を予め0.1 mol/L (6 N塩酸15 ml/L尿)となるように添加すると蓄尿のpHは2以下となる。一般に、殺菌の目的で1 mlの20% (w/v) chlorhexidine gluconate (ヒビテン)を予め添加し、蓄尿を十分に攪拌して成分分析に用いる。この蓄尿法によると、もしpHが8と高くアスコルビン酸摂取が多い場合、室温でシュウ酸値に20%前後の誤差を生ずる。蓄尿が煩わしい場合には、スポット尿でクレアチニンと比較する簡易法がある。尿中クレアチニン量は、一般に男性で(140-年齢) × 体重/72 × 10 (mg)として与えられる(女性は × 0.85)ので、1日排泄量はこれより推定できる。尿中シュウ酸の排泄量の日内変動はあまり大きくなないことより、スポット尿で24時間排泄量の推測はある程度可能と考える。過シュウ酸尿は、尿中シュウ酸排泄が44 mg/日とPakらにより定義されたが¹⁰⁾、一般には40 mg/日(男性では43 mg/日、女性では32 mg/日)と定義されている¹¹⁾。しかし、尿中物質の濃度は、経時的に変動し、それが結石形成にも関連する¹²⁻¹⁴⁾。尿中Ca濃度の日内変動は、比較的変動が少なく、Mg, P濃度は、夜間より早朝にかけて高くなり、結石群と対照群とで明らかな差はない¹⁵⁾。

シュウ酸とは？

シュウ酸は2価のカルボン酸(HOOC-COOH、分子量90.04)で、強酸(pKa 1 = 1.27, pKa 2 = 3.8)である。水には可溶性(シュウ酸8.7 g/dl溶解)であるが、シュウ酸カルシウム(分子量128.10)となると水に不溶性(37°C, pH 7.0で、5 mg/L溶解=66 μmol/L)である¹⁾。生体内では、最終代謝産物であり、尿中に排泄される。シュウ酸カルシウムの尿路結石はBrugnatelliとWollaston (1810)により初めて報

告され、尿中のシュウ酸カルシウム結晶はDonne (1939) により初めて認められた⁸⁾。

植物中にシュウ酸が存在することが18世紀 (Duclos) に初めて報告された。C3植物における光呼吸の際に、取込んだ酸素とリブロースビスフォスフォネートとが葉緑体の中で反応し、グリコール酸が産生される (Fig. 1)。ペルオキソーム内でグリオキシル酸が合成され、それがシュウ酸へと代謝される。さらに、光合成で作られる糖類からウロン酸回路を経由してアスコルビン酸 (ビタミンC) とキシリトールが作られる (Fig. 2)。アスコルビン酸はシュウ酸とスレオニンに分解され、キシリトールはグリコール酸を経由してシュウ酸となる (Fig. 3)。したがって、グリオキシル酸とアスコルビン酸がその前駆物質として重要である¹⁰⁾。

植物におけるシュウ酸の機能は、イオンバランスを保ち、カルシウムを保存し、草食動物に中毒症状を起こさせる。シュウ酸はイオンバランスを保ち、カルシウムと不溶塩を作り、カルシウムの作用を制御する。イオン溶液を多く含有する液胞にて陰イオンとして働く。カルシウムは根から吸収され、土壤のカルシウム含有量によりその吸収量は左右される。植物は細胞と器官の発生とともに成長し、長年生育を続ける。その際にカルシウムを必要とする。シュウ酸カルシウム結晶は、カルシウム欠乏に対する備蓄として役立つ。多くの草食動物は、消化管内にシュウ酸分解菌を有しているので、シュウ酸の急性毒性からは保護される。昆虫などはシュウ酸含有量の多い植物を食べると中毒症状を呈したり、カルシウムの利用が出来なくなる^{17,18)}。ヒトでも、家庭でのさび除去剤として1800年代にシュウ酸カリウムが用いられ、シュウ酸中毒による死亡が報告された。シュウ酸がカルシウムと結合してテタニーを起こすことが知られ、血中の全イオン化カルシウムと結合するには約600 mgが必要であるとされている。シュウ酸は食物中に含まれ、特に、含有量が多いものは、ほうれん草などの緑色野菜、紫蘇、唐辛子、胡椒、豆類、人参、チョコレート、お茶などである¹⁹⁾。食事よりのシュウ酸摂取は80~130 mg (0.9~1.4 mmol) /日が平均とされ、その3~10%が吸収される。生体内で産生されるシュウ酸は15~45 mg/日とされ、全シュウ酸排泄量の30~40%はアスコルビン酸より、50~60%はグリコール酸/グリオキシル酸よりの代謝である²⁰⁾。これらの野菜には、生体内でシュウ酸に代謝されるグリコール酸、アスコルビン酸を含有するものも少なくない²¹⁾。

シュウ酸の生体内動態と代謝

シュウ酸の消化管よりの吸収 経口摂取されるシュウ酸は80~130 mg/日とされ、その3~20%が通常は吸収される。一部 (10~50 mg) は分解されずに糞便中に排泄される。食物中のシュウ酸の殆どは消化管の中でカルシウム (基準量600 mg=15 mmol/日) と結合し、カルシウム塩として存在すると吸収されにくい²²⁾。シュウ酸の血中濃度が最高となるのは摂取後2~4時間後であり、小腸および大腸がその吸収の主たる場所と考えられる²³⁾。吸収されるシュウ酸量は腸管内のカルシウム量に反比例し、低カルシウム食やシュウ酸負荷をするとシュウ酸の吸収は増加する²⁴⁾。全シュウ酸排泄量の50%が食事より吸収されることもあり、特殊な病態では食物中からのシュウ酸吸収が亢進する。通常の場合、そのシュウ酸の一部が大腸の細菌により分解されることが古くより (Barber 1940) 知られ²⁵⁾、主として結腸にてその70~100 mgが細菌に

より分解され、一部はそのまま糞便中に排泄され、残りの3~20%が吸収される。主たるシュウ酸分解菌は、偏性嫌気性菌 (*Oxalobacter formigenes*) とされるが、通性菌も発見されている²⁶⁾。

シュウ酸含有食物の摂取が影響するが、食物中のシュウ酸はカルシウム塩として存在することが多く、消化管からは吸収されにくく、摂取した食物中のシュウ酸量と尿中排泄量とは必ずしも比例しない。ほうれん草などの緑色野菜、香辛料、甜菜、ピーナッツ、チョコレート、お茶などのシュウ酸含有食物の摂取は尿中シュウ酸排泄を増加させ、肉食に比べて尿中シュウ酸排泄を増加させる²⁷⁾。低カルシウム食 (150 mg/日) がシュウ酸排泄量を増加することは古く (Zarembski & Hodgkinson 1969) より知られている¹¹⁾。カルシウムを605 mg/日以上摂取することにより、腎結石を予防できるともされている (Curhan et al 1993)²⁸⁾。人工的にカルシウムを補充するよりは、自然のカルシウム食が大事である。結石形成に関与する食事性危険因子として、動物性蛋白質、砂糖などの糖類、植物繊維、食事中のカルシウム、脂肪、アルコールなども挙げられる。この中で最も危険因子として重要なのは動物性蛋白質とされている。疫学調査でも、食事中のシュウ酸含有量が低ければ、シュウ酸結石の危険性は低いとされている^{22,24)}。さらに、結石患者は軽症の過シュウ酸尿を呈する傾向があるとされる。経口摂取した食物中からのシュウ酸の吸収は僅かでも、グリコール酸、グリオキシル酸、ビタミンCなどのシュウ酸前駆物質が吸収され、シュウ酸に代謝され、尿中に排泄される経路も無視できないと考えられる²²⁾。

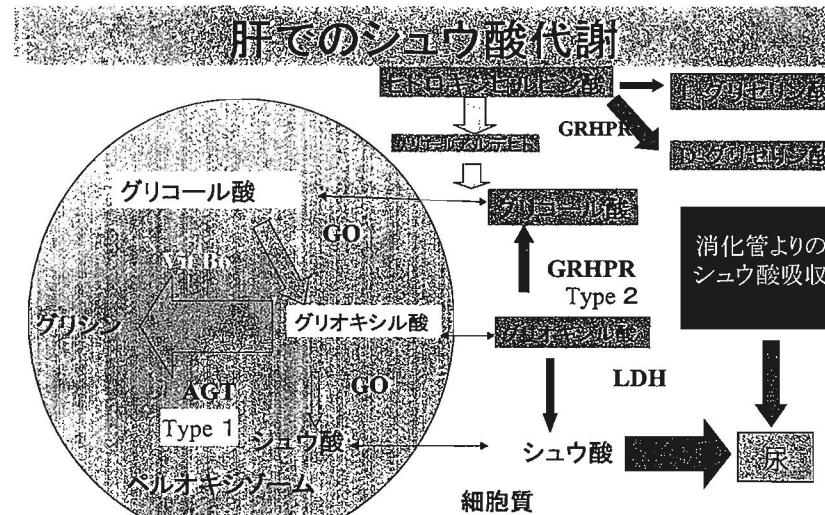
シュウ酸は細胞間輸送 (単純拡散と水にともなう溶質の移動) により消化管より吸収される。その吸収は、細胞間接合部の透過性が亢進するに従い増加する。回腸 (ウサギ) におけるシュウ酸の管腔側よりの吸収は、シュウ酸/陰イオン (OH⁻, Cl⁻, HCO₃⁻) 交換輸送系による能動輸送が行われている。結腸 (ラット、ウサギ) におけるシュウ酸の吸収は、Cl⁻/HCO₃⁻交換輸送系を介した能動共輸送が行われる^{20,26)}。

生体内動態 ヒトではシュウ酸が代謝の最終産物であり、グリオキシル酸あるいはアスコルビン酸より代謝される。尿中に排泄されるシュウ酸の50~60%はグリオキシル酸より、30~40%はアスコルビン酸より、残りは食事に由来するものである^{22,24)}。シュウ酸はアスコルビン酸の酸化産物でもあり、デヒドロ-L-アスコルビン酸と2, 3-ジケト-L-グルコン酸が中间代謝物とされる²⁷⁾。

アスコルビン酸 (ビタミンC) の基準量は60 mg/日であるが、大量 (1~10 g) 摂取する場合がある。しかし、大量投与されたとしてもその代謝酵素が無いために、シュウ酸に代謝される量は限定されてしまう。しかし、アスコルビン酸は、アルカリの環境でシュウ酸に代謝され、シュウ酸測定に影響する²⁸⁾。

グリオキシル酸の直接の前駆体は、グリコール酸、α-ケトγ-ヒドロキシグルタル酸などである (Fig. 4)。他の物質でグリオキシル酸産生に関与するものは、ヒドロキシプロリン酸、セリン、ハイドロキシプロリンなどである²⁹⁾ (Fig. 5)。グリオキシル酸がグリシンに代謝されるためにはトランスアミナーゼ (AGT) とピリドキサール磷酸 (補酵素) を要する。

グリオキシル酸からシュウ酸に代謝される過程に関与する酵素は、グリコール酸オキシダーゼ (GO) と乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) である。グリコール酸オキシダーゼ (GO) はペルオキソーム酵素であり、グリコール酸からグリオキ



Holmes: J Nephrol 11:S 1122-35, 1998 & Danpure CJ: J Inher Metab Dis 17:27-40, 1994

Fig. 4. Oxalate metabolism in hepatocytes and hyperoxaluria.

シル酸への代謝を触媒する。LDHはサイトゾール酵素であり、グリオキシル酸からシュウ酸への代謝を触媒する²⁹⁾。

体液および組織中のシュウ酸濃度は、40～110 μg/100 gのレベルと報告されており、全体液内分布量は5 mgとされており、それより血漿シュウ酸濃度は16 μg/100 mlと推定されている。我々が測定した血漿シュウ酸濃度は、対照者では14.3 ± 7.6 μmol/L (1.3 ± 0.7 mg/L) であり、結石患者では12.1 ± 4.5 μmol/L (1.1 ± 0.4 mg/L) であり、両群間に有意差は認められなかった³⁰⁾。これに近い値（健常者で9 ± 2 μmol/L、移植患者で21 ± 3 μmol/L、透析患者で55 ± 9 μmol/L）の報告と10のオーダー低い報告（健常者で1.28 ± 0.71 μmol/L）がある³¹⁾。

尿中排泄 通常尿中シュウ酸の排泄量は110～440 μmol (9.9～39.6 mg)/日であり、尿量は1～2 L/日である。したがって、尿はシュウ酸カルシウムの過飽和溶液であり、結石形成はシュウ酸濃度に指數関数的に比例する。更に、その排泄量が450 μmol (40.5 mg)/日以上になると結石形成の危険性は非常に高くなる²⁴⁾。シュウ酸の腎よりの排泄量（イヌとヒツジ）は、糸球体濾過量より多いとされ、イヌリンクリアランスの1.28倍とされ、尿細管よりのシュウ酸分泌が示唆される。また、シュウ酸が再吸収されることも示されている。ラットの腎臓で、シュウ酸は近位尿細管で両方向性の輸送があり、最初は分泌、その後再吸収、また、分泌される。陰イオンの腎での輸送系は、Na⁺の一次的能動輸送 (Na-Kポンプ) により共輸送され再吸収（二次性能動輸送）されるか、あるいは、対向輸送（三次的）による。シュウ酸と対向輸送を行われるイオンは、硫酸、重炭酸、クロールなどである。シュウ酸の経細胞輸送系が、管腔側と側底側にそれぞれ想定されている。シュウ酸と重炭酸/硫酸との交換輸送が側底側（ウサギ、ラット）に、シュウ酸とクロール/蟻酸との交換輸送が管腔側（ウサギ）に存在し、これらの交換輸送によりシュウ酸の再吸収と分泌がなされている。他の尿細管部位での輸送は見られない。最終的に、シュウ酸の排泄量は糸球体濾過量に尿細管分泌量が加わる。ヒトでも尿中シュウ酸排泄量は、クレアチニンクリアランスの1.33～2.09倍とされ、過シュウ酸尿症の患者でもその範囲である。シュウ酸の排泄分画は1

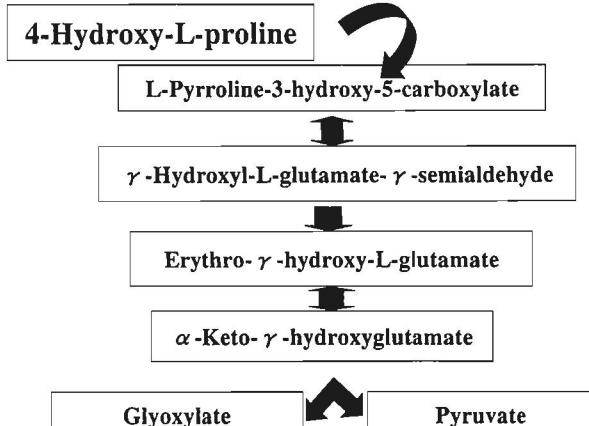


Fig. 5. Oxalate production via hydroxyproline.

以上であり、尿細管分泌が想定される^{20, 26)}。

過シュウ酸尿症候群

腸管吸収性過シュウ酸尿症 慢性消化管疾患患者に過シュウ酸尿症がしばしば認められる。慢性炎症性腸疾患、肥満のバイパス術後、先天的短腸症候群、腸管切除後などの場合、脂肪の吸収障害により、未消化の脂肪はカルシウムと石鹼を形成するために、遊離のシュウ酸が増加する。腸管内の吸収されない胆汁酸塩と脂肪酸が大腸粘膜のシュウ酸の透過性を増し、シュウ酸吸収が亢進する。ビタミンD過剰投与により、多量のカルシウムが吸収されると、シュウ酸が消化管内で遊離され、シュウ酸吸収も増加する³²⁾。結腸内のシュウ酸分解菌が抗生剤投与などで消失したり、菌が存在しなかつたりするとシュウ酸が分解されないためシュウ酸吸収が増える。アスコルビン酸（ビタミンC）も下痢および短腸症候群では吸収されず、腸管内に残るとアルカリ性の腸液と接触するとシュウ酸に分解される。また、多量のビタミンC摂取時には、消化管内で約30%（ビタミンC 300～4,000 mg）がシュウ酸に分解されるといわれている^{22, 26, 27)}。従って、消化管よりの吸収を

減少させるには、食事性のシュウ酸と脂肪摂取を減少させる。また、腸管内のシュウ酸と胆汁酸塩を減少するために、カルシウム、アルミニウム、コレステラシンなどの陽イオンを投与する^{22,23}。

シュウ酸前駆物質（グリコール酸、グリオキシル酸、ビタミンC、キシリトール）の過剰摂取 C3植物において光呼吸時に産生されるグリコール酸とグリオキシル酸は生体内でシュウ酸に代謝される。これらの物質を経口摂取すると体内で代謝され、シュウ酸として腎より排泄される。ラットではグリコール酸を静脈投与すると約5～11.2%がシュウ酸に代謝され尿中に排泄され、経口投与すると0.5～5.0%が尿中に排泄される。野菜にグリコール酸は約1～7 mg/100 gとされ、通常ではグリコール酸33 mg/日がヒトの摂取量とされる。その約5%がヒトの尿中に排泄されると考されている³³。グリオキシル酸は植物中に含有されるが、その含有量に関する報告は無い。ラットで静脈内投与の約15～30%がシュウ酸に代謝され尿中に排泄される³⁴。これはヒトにおいても、冠動脈疾患に対する薬剤でピリドキシレート（ピリドキシン 435 mg + グリオキシル酸165 mg/日）の長期投与により、シュウ酸カルシウム結石形成と尿中シュウ酸排泄増加（18 mg/日）が認められた。その量はグリオキシル酸の投与量の16%と推定される³⁵。

他の薬剤による過シュウ酸尿症としては、不凍液用に用いられるエチレングリコールを摂取すると生体内でシュウ酸に代謝され、シュウ酸中毒症を起こす^{20,36}。全身麻酔薬メトキシフルレイン（ペントレン）は哺乳類では一部シュウ酸に代謝され、シュウ酸産生が増加するために使用は中止された³⁶。キシリトール大量輸液により、シュウ酸カルシウム結晶が組織に沈着することがEvansら（1973）により報告され、問題となつた。そこで、シュウ酸カルシウム結石患者12名と対照者7名を対象として、キシリトールの負荷試験を実施した。5%キシリトール500 ml点滴（2時間）開始より3時間での尿中シュウ酸の排泄増加は、結石群で2.92±1.59 (SD) mg、対照者で2.25±1.48 (SD) mgであった³⁷。そこで、ブドウ糖とキシリトールとを基質として、ラットの単離肝細胞を用いて、シュウ酸産生を比較したが、シュウ酸産生はブドウ糖とほぼ同等であり、キシリトールの通常投与量で差はなかった³⁸。これらの前駆物質の投与でシュウ酸が増加するには、何か特殊な条件（高カロリー輸液、カロリー過剰、飽食）がある可能性があると考えられた。

ピリドキシン（ビタミンB₆）欠乏症 ピリドキシン（ビタミンB₆）はAGTの補酵素として、グリオキシル酸の代謝に関与する。欠乏するとシュウ酸産生が亢進する。ピリドキシン欠乏により、過シュウ酸尿症となることがネコとヒトで示された。その欠乏のために、グリオキシル酸からグリシンへのアミノ基転移反応が阻害され、グリオキシル酸はシュウ酸産生の方向に向けられ、シュウ酸産生が増加する^{20,36}。

特発性シュウ酸カルシウム結石症（軽症の過シュウ酸尿症）
特発性シュウ酸カルシウム結石患者の殆どは、シュウ酸代謝の異常を示さない。しかし、その一部に尿中シュウ酸の軽度上昇を認める患者がいる。この僅かなシュウ酸の上昇が腎結石の形成に大きく寄与する³⁹。この軽症の過シュウ酸尿症の原因として、原発性過シュウ酸尿症のある種のものであるとか赤血球膜のシュウ酸輸送系の異常と説明されている。前者ではAGT酵素欠損の多様性を反映している可能性も否定できない。後者の場合、赤血球のシュウ酸輸送異常が、全身性のシュウ酸輸送異常を示唆するのであれば、消化管のシュウ酸吸収

と腎でのシュウ酸排泄の亢進が起こり、シュウ酸カルシウム結晶さらに結石を形成する。ピリドキシン投与に反応する症例も見られる³⁹。また、過カルシウム尿症（副甲状腺機能亢進症、吸収性、腎性）の中で、消化管吸収性の場合、カルシウムに伴ってシュウ酸が消化管より吸収される可能性がある。それぞれ適切な治療が必要である^{40,41}。

原発性過シュウ酸尿症1型 [Lepoutre症候群、primary hyperoxaluria (PH)] 過シュウ酸尿症がLepoutre（1925）により初めて報告され、過シュウ酸尿症の詳細な報告はDavisら（1950）による。生存中の症例報告はNewnsら（1953）が初めてであった。現在までに世界中で、過シュウ酸尿症1型は400例前後、2型は22例が報告されている⁴²。第2番染色体の長腕（2q37.3）に存在するAGXT遺伝子の異常により生ずる常染色体劣性遺伝性疾患である。肝のペルオキシソームに局在するアラニン：グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ（AGT）の欠損と局在の異常により生ずる。この酵素は、アミノ酸392個よりなる蛋白質（43 kDa）で、染色体2q37.3上にあるAGXT遺伝子によりプログラムされる。このAGXT遺伝子は全長約10 kbで、11のエキソンより構成される。肝生検により、AGT欠損は3つの表現型をとる。その欠損の42%がAGTの免疫反応と酵素活性を欠く、16%がAGTの免疫反応はあるが酵素活性を欠く、残りの41%が免疫反応と酵素活性をin vitroでは有する。この最後の免疫反応と酵素活性を有する群は、AGT酵素がペルオキシソームに局在すべきところを誤ってミトコンドリアに局在（mistarget）したため、代謝が出来なくなったものである^{43,44}。グリオキシル酸の代謝異常が原因で、内因性のシュウ酸産生が亢進し、尿路結石、腎石灰化症および多臓器にわたる石灰沈着がみられる。

哺乳類とウサギではAGTが肝細胞のペルオキシソームに、他の肉食動物ではミトコンドリアに、ラット/マウスでは両器官に存在する。過シュウ酸尿症1型の患者2名で、AGTがミトコンドリアに存在することが認められ、ミトコンドリアAGTもその原因とされている。多くの場合、過シュウ酸尿症1型は腎不全となり、全身性シュウ酸塩沈着を起こす。腎移植で一時的に腎機能は回復するが、腎肝同時移植が根本的治療である^{45,46}。内因性のシュウ酸の過剰産生により血中シュウ酸が高値となり、低カルシウム血症によるテタニーを起すこともある。血漿中のシュウ酸（POx μmol/l）は、血漿中のクレアチニン（PCr μmol/l）の上昇に伴って上昇する（logPOx=0.94 x logPCr - 1.39）⁴⁷。

特に、腎不全となった過シュウ酸尿の鑑別には、透析患者のシュウ酸（50.9±18.4 μmol/L）とグリコール酸（6.1±0.8 μmol/L）に対し、過シュウ酸尿症患者のシュウ酸（162.0±24.0）とグリコール酸（1536±1062）とは正常の十数倍にも及ぶ。出生前診断として、羊水中のシュウ酸とグリコール酸測定が試みられ、診断的価値が高いと解釈された時期があった。現在では、両物質とも胎盤を通過移動し、羊水中で高濃度になることはないとされている⁴⁸。尿中シュウ酸排泄は正常の数倍（100～400 mg/日）、尿中グリコール酸の排泄亢進（100 mg/日以上）を認める。

原発性過シュウ酸尿症2型[Primary hyperoxaluria type 2 (PH2)] 過シュウ酸尿症2型（L-グリセリン酸尿症）がWilliamsら（1971）により初めて報告された。原発性過シュウ酸尿症2型は極めて稀な疾患で、現在までに欧米で24例の報告しかなく、本邦でも少ない^{49,50}。グリオキシル酸の代謝異常による遺伝性疾患で、内因性のシュウ酸が増加し、尿路結石、

腎石灰化症および多臓器にわたる石灰沈着がみられる。過シュウ酸尿症2型は過シュウ酸尿とともに過L-グリセリン酸尿を呈し、肝のサイトゾルに主として局在するヒドロキシピルビン酸還元酵素(D-グリセリン酸脱水素酵素)/グリオキシリ酸還元酵素欠損とされている⁴³⁾。ヒドロキシピルビン酸還元酵素(D-グリセリン酸脱水素酵素)がグリオキシリ酸還元酵素活性を有することより、これらの酵素は同一であるとされている。ヒドロキシピルビン酸還元酵素(D-グリセリン酸脱水素酵素)欠損により、L-乳酸脱水素酵素がヒドロキシピルビン酸を分解してL-グリセリン酸を最終産物として生ずる。一方、グリオキシリ酸還元酵素の欠損により、L-乳酸脱水素酵素がグリオキシリ酸を分解してシュウ酸を産生する。ヒドロキシピルビン酸還元酵素(D-グリセリン酸脱水素酵素)/グリオキシリ酸還元酵素(GRHP)の局在は、主として肝細胞のサイトゾルに、また、白血球にも存在するとされる。しかし、この異なる酵素の局在により過シュウ酸尿症の病態が如何に異なるかに関する報告はない。また、この酵素の責任遺伝子は第9番染色体上(9q11/p11)に同定された⁵⁰⁾。常染色体劣性遺伝をする稀な先天性代謝異常症であるが、過シュウ酸尿症1型と報告されている中に相当数(20%)2型が含まれているとの報告もある⁵¹⁾。シュウ酸とL-グリセリン酸の尿中排泄が亢進する。尿路結石として発症することが多く(17/24例)、初診時の年齢も0.5~20歳と幅がある。この2型で、初診時に腎石灰化症を呈することはまれである(2/24)。腎不全は稀とされるが、3例の報告がある⁴⁸⁾。

全身性沈着を見た透析症例で、血漿中のシュウ酸は170 μmol/Lと高値であり、過シュウ酸尿症1型の透析患者でも同レベル(162 μmol/L)であり、それ以外の疾患による透析患者の血中シュウ酸濃度は27.8 μmol/Lであった。血中のシュウ酸が高くなるのは、1型と同様で腎機能障害とともに上昇するためと考えられる⁵²⁾。特に、過シュウ酸尿症でグリコール酸排泄が多くない場合には2型である可能性が高い。尿中シュウ酸排泄が多い(シュウ酸排泄量0.46 mmol/1.73m²/日以上、シュウ酸/クレアチニン比が正常の平均+2SD以上)。尿中グリコール酸、グリオキシリ酸の排泄は正常であり、尿中L-グリセリン酸の排泄亢進(>28 μmol/mmolクレアチニン；即ち、200~600 mg/日)を認める⁴⁹⁾。内因性のシュウ酸の過剰産生により生じ、低カルシウム血症によるテタニーを起すこともあり得る。全身の諸臓器にシュウ酸カルシウム沈着を起こし、関節炎、神経症状、心筋の伝導障害などを起すこともある。

尿路結石

尿路結石の原因は多岐にわたり、その原因を診断するには結石成分を分析することが最も重要である。特に再発を繰り返す患者では、尿中の諸物質の濃度を測定することが大切である。尿から結石が作られるためには、尿中の結石成分の過飽和状態が必須であり、その測定法は種々報告されている。シュウ酸カルシウムの飽和度は、尿中の14の因子よりコンピュータプログラム(Equil2)を用いて計算され、シュウ酸カルシウムのイオン活量(AP_{CaOx})、およびGibbsの自由エネルギーの微分DG値(=1.2935 × ln(AP_{CaOx} × 2746/6.16/10⁻⁶)が求められ、DGの値が0以上で過飽和となり、2.8以上で不安定過飽和状態と考える^{53,54)}。

シュウ酸カルシウムの過飽和度は、夜間より早朝にかけて

不安定～準安定過飽和状態となる。従来から信じられていた“結石は夜つくられる”と云う考えに一致する^{12,14)}。夜間より朝の不安定過飽和状態は、クエン酸塩投与により、尿中のクエン酸排泄が増加し、過飽和状態が改善される¹⁴⁾。臨床で結石形成の危険因子と考えられるものは、シュウ酸濃度とCa濃度が重要であり、クエン酸濃度、Mgの濃度、Ca/Mg比などは危険因子としては余り重要でない⁵⁵⁾。小児ではシュウ酸カルシウムの尿中飽和度は、年齢とともに増加する。これは、腎機能の発達とも関係し、尿量、尿中カルシウム、マグネシウム、クエン酸、クレアチニンなどの濃度は年齢とともに増加傾向が認められるが、シュウ酸はほぼ一定の濃度で推移する⁵⁶⁾。尿路結石の内には、Ca、Mg、P以外の微量元素(Mo、Sr、Zn)が含有され、これらの微量元素が結石形成にどのように関与しているかは今なお不明である⁵⁷⁾。

飲水励行と適度の運動が結石予防には必要であり、食事も規則的にバランスよく摂取することが大切である⁵⁸⁾。また、慢性脱水状態となるような仕事、自然環境、過度の運動の場合には、水不足を補う適切な水分摂取が必要である。これから高齢者社会となるに従い、緑内障(ダイアモックス)、痛風(ユリノーム)、骨粗鬆症(活性型ビタミンD)、膠原病(ステロイド)、美容のため(ビタミンC)などでは、その投与薬剤に注意すると同時に、十分な飲水と尿のアルカリ化が必要である⁵⁹⁾。

飲水は、結石との関連性に於て、2つの意味がある。汗などで失われる不感蒸泄などに対し水分を補給するためと、その地域での水に含有される金属および微量元素の摂取が関連する。一般的には、多量の飲水により尿量が増加し、結石を形成しやすい患者でその発生率を減少する⁵⁹⁾。飲水の硬度(水中的CaイオンとMgイオンの合計量を相当する炭酸カルシウムの量ppm(mg/L)で表示する)およびMg/Ca比が結石形成に直接関連するとは考えられない^{58,60)}。結石の発生率にプラスの影響を与えるものは、飲水中のNaとCa濃度であり、マイナスの影響を与えるものは、pH値とK、Mg、Cl、SO₄、SiO₂濃度などで、特に、MgとSiO₂濃度が重要である⁵⁸⁾。

日常好んで飲まれるソフトドリンクスの中で、クエン酸で酸性化した飲み物は結石形成を促進しないが、リン酸で酸性化したソーダ、特にコーラ(pH 1~3)の摂取を結石患者は避けるべきである⁶¹⁾。嗜好飲料類の中には、飲水とはけた違いに多くのCa、P、Na、Kなどが含まれ、その果たす役割は重要である。オレンジジュースは、カリウムを多く含有し、尿のpH値とクエン酸排泄を増加する。また、尿酸、酸性磷酸カルシウムなどの飽和度を有意に低下し、カルシウム系結石と尿酸結石にも有益と考えられる⁶¹⁾。カルシウムを多量に含有する牛乳などの過剰な摂取を避け、適切な量の摂取が望ましい。

コーヒーとお茶は、シュウ酸とカルシウム濃度がほぼ等量のモル比で含有されているので¹⁹⁾、多量にシュウ酸が腸管より吸収されることはある得ないと考えるが、紅茶は尿中シュウ酸を7.9%増加するとの報告もある。したがって、ミルクを入れて、シュウ酸の腸管吸収を抑えることは大切である¹⁹⁾。コーヒーと紅茶には、シュウ酸の前駆物質(グリコール酸)も含有されていて、内因性に代謝され、尿中にシュウ酸として排泄されることが重要であろうと考えられる^{21,22,62)}。コーヒー(アメリカン)は結石発生率を低下させるとされている⁶²⁾。ビルは、結石発生率を低下させるとの報告があるが⁶³⁾、一過性に利尿をつけ、その後に代償性に抗利尿状態となり、結石形成

の危険性を増す可能性もあるとHesseら(1993)は一般論として述べている⁵³⁾。

適度の運動が結石予防に良いと言われる。マラソン走者は、高温環境と発汗に加え、長時間の筋肉運動により、腎結石と結晶尿が多いとIrvingら(1986)が報告している⁵⁴⁾。また、中等度の運動(70%最大酸素消費量、心拍数160~170/分位の運動を60分間)であっても、水補給無しでは、シュウ酸カルシウムと尿酸結石形成の危険性があるとSakhaeeら(1987)が報告している⁵⁵⁾。結石が夜間に形成される可能性が高いことより、睡眠中の体位変換が多い(寝相が悪い)ほど結石を作り難いと考えられる。また、睡眠中の脱水状態を避ける注意も大切である。尿管結石治療のために、充分な飲水と適度の上下運動の運動が結石再発予防にも有効とされている⁵⁶⁾。

おわりに

シュウ酸は本来人体に不要のものであろうが、生物界の中では重要な働きをしている。結石形成を形成することは、我々に“飽食”に対するアラームを鳴らすためにあるのかもしれない。結石の病態を正しく把握し、病態にあった特異的治療をすることが大切である。一般的に飲水と運動を正しく実施すれば、特殊な病態の場合を除けば結石形成または再発は防止できる可能性がある。生活環境(高温、乾燥、宇宙空間、運動不足)および運動の程度に見合う飲水、適切な嗜好飲料の正しい摂取が大切である。運動も慢性脱水状態を引き起さない様に、しかも毎日繰り返し実施することが勧められる。食事と同様にバランスの良い飲水と弛まぬ適度の運動が結石再発予防として役立つ。九州(尿路結石の発生頻度が少ない)とは異なり、沖縄は尿路結石が多い。沖縄が長寿である原因是、蛋白摂取が多いからとされているが、多すぎると尿路結石を生ずる危険性は高い。沖縄での食事および飲水と尿路結石との関係はこれから高齢化が進む上で、高齢者に結石の疼痛に見舞われない生活をしていただくためにも、検討すべき点が多い。これからもたゆまずシュウ酸を研究し続けるつもりです。

謝 辞

これらの一連の研究の一部は、文部省科学研究費補助金(基盤研究(B)(2), 課題番号13470338)の助成により行った。

参考文献

- 1) 小川由英: 蔗酸結石: 蔗酸代謝、過蔗酸尿症、再発防止。泌尿器外科 9: 1033-1041, 1996.
- 2) 小川由英: 尿路結石症におけるシュウ酸に関する研究 I. Radioenzyme法による尿中シュウ酸の測定。日泌尿会誌 72: 694-700, 1981.
- 3) 小川由英: 尿路結石症におけるシュウ酸に関する研究 II. シュウ酸カルシウム結石患者の尿中シュウ酸排泄。日泌尿会誌 72: 1546-1552, 1981.
- 4) Zerwekh J.E., Drake E., Gregory J., Griffith D., Hofmann A.F., Menon M. and Pak C.Y.C.: Assay of urinary oxalate: Six methodologies compared. Clin. Chem., 29: 1977-1980, 1983.
- 5) Ogawa Y. and Kitagawa R.: Determination of urinary oxalate by ion chromatography: some modifications. Acta Urol. Jpn., 30: 147-151, 1984.
- 6) 小川由英、山口千美、田中徹、諸角誠人、北川龍一: シュウ酸酸化酵素を用いた尿中シュウ酸測定法の検討。泌尿紀要 32: 1951-1954, 1987.
- 7) 小川由英: シュウ酸測定法。腎と透析(臨時増刊): 62-67, 1987.
- 8) 小川由英、秦野直: 尿中シュウ酸とクエン酸の測定。腎と透析(臨時増刊): 11-17, 1997.
- 9) Holmes R.P.: Measurement of urinary oxalate and citrate by capillary electrophoresis and indirect ultraviolet absorbance. Clin Chem 41: 1297, 1995
- 10) Levy F.L., Adams-Huet B. and Pak C.Y.C.: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: An update of a 1980 protocol. Am J Med 98: 50-59, 1995.
- 11) Nemeh M.N., Weinman E.J., Kayne L.H. and Lee D.B.N.: Absorption and excretion of urate, oxalate, and amino acids. Kidney Stones: Medical and Surgical Management. Ed. by Coe F.L., Favus M.J., Pak C.Y.C., Parks J.H. and Preminger G.M., Lippincott-Raven Pub., Philadelphia, pp.303-319, 1996.
- 12) Ogawa Y., Takahashi S., Kitagawa R., Umeyama T. and Aoyagi K.: Diurnal variation in calcium-oxalate supersaturation level in normal and stone-forming urine. Jpn J Nephrol 15: 1127-1130, 1983.
- 13) Ogawa Y.: Circadian rhythms of urinary saturation levels of calcium oxalate and calcium phosphate in normal male individuals. Acta Urol Jpn 39: 785-789, 1993.
- 14) Ogawa Y.: Impact of sodium-potassium citrate therapy on the circadian rhythm of urinary calcium oxalate and calcium phosphate saturation levels in normal individuals. Br J Urol 73: 136-141, 1993.
- 15) Ogawa Y., Kitagawa R. and Umeyama T.: Diurnal variations of calcium, phosphorus, and magnesium in normal and calcium oxalate stone-forming urine. Jpn J Nephrol 15: 1131-1134, 1983.
- 16) Foyer C.H.: Photorespiration. In: Photosynthesis. Ed. by Foyer C.H., Wiley-Interscience Pub., New York, pp.198-211, 1984.
- 17) Horner H.T. and Wagner B.L.: Calcium oxalate formation in higher plants. In: Calcium oxalate in Biological Systems. Ed. by Khan S.R., CRC Press, New York, pp. 53-72, 1995.
- 18) Franceschi V.R. and Loewus F.A.: Oxalate biosynthesis and function in plants and fungi. In: Calcium oxalate in Biological Systems. Ed. by Khan S.R., CRC Press, New York, pp.113-130, 1995.
- 19) Ogawa Y., Takahashi S. and Kitagawa R.: Oxalate content in common Japanese foods. Acta Urol Jpn 30: 305-310, 1984.
- 20) Wandzilak T.R. and Williams H.E.: The hyperoxaluric syndromes. Endocrinol. Metab. Clinics North Am 19: 851-867, 1990.
- 21) Harris K.S. and Richardson K.E.: Glycolate in the diet and its conversion to urinary oxalate in the rat.

- Inv Urol 18:106-109, 1980.
- 22) 諸角誠人, 山口千美, 小川由英, 北川龍一: 尿路結石患者におけるシュウ酸代謝. 腎と透析(腎尿路結石のすべて, 臨時増刊号) 332-337, 1987.
- 23) Morozumi M. and Ogawa Y.: Impact of dietary calcium and oxalate ratio on urinary stone formation in rats. Mol Urol 4: 313-320, 2000.
- 24) Massey L.K., Roman-Smith H. and Sutton R.A.: Effect of dietary oxalate and calcium on urinary oxalate and risk of formation of calcium oxalate kidney stones. J Am Diet Assoc 93: 901-906, 1993.
- 25) 小川由英, 秦野直: 尿路結石・治療法の選択 保存的治療法. 臨床と研究75: 1040-1047, 1998.
- 26) Williams H.E. and Wandzilak T.R.: Oxalate synthesis, transport and the hyperoxaluric syndromes. J Urol 141: 742-749, 1989.
- 27) Hokama S., Toma C., Jahana M., Iwanaga M., Morozumi M., Hatano T. and Ogawa Y.: Ascorbate conversion to oxalate in alkaline milieu and *Proteus mirabilis* culture. Mol Urol 4: 321-327, 2000.
- 28) Ichiyama A., Xue H-H., Oda T., Uchida C., Sugiyama T., Maeda-Nakai E., Sat K., Nagai E., Watanabe S. and Takayama T.: Oxalate synthesis in mammals: properties and subcellular distribution of serine: pyruvate/glyoxylate aminotransferase in the liver. Mol Urol 4: 333-340, 2000.
- 29) Holmes R.P.: Oxalate synthesis in humans: assumption, problems, and unresolved issues. Mol Urol 4: 329-332, 2000.
- 30) 小川由英: 尿路結石症におけるシュウ酸に関する研究 IV. シュウ酸カルシウム結石患者の血中シュウ酸濃度. 日泌尿会誌73: 971-976, 1982.
- 31) Petrarulo M., Cerelli E., Marangella M., Cosseddu D., Viyale C. and Linari F.: Assay of plasma oxalate with soluble oxalate oxidase. Clin Chem 40: 2030-4, 1994.
- 32) Giannini S., Nobile M., Castrignano R., Pati T., Tasca A., Villi G., Pellegrini F. and D'Angelo A.: Possible link between vitamin D and hyperoxaluria in patients with renal stone disease. Clin Sci 84: 51-54, 1993.
- 33) Miyazato T., Ogawa Y., Nishijima S. and Hatano T.: Urinary oxalate and glycolate levels after acute administration of glycolate in rats. In *Urolithiasis 2000*, ed. by Rodgers A., Univ. of Cape Town, Cape Town, pp79-83, 2000.
- 34) Ogawa Y., Miyazato T., Morozumi M., Sugaya K. and Hatano T.: Urinary oxalate, glycolate, glyoxyalate, and citrate after acute intravenous administration of glyoxylate in rats. Mol Urol 4: 341-347, 2000.
- 35) Daudon M., Reveillaud R.J., Normand M., Petit C. and Jungers P.: Piridoxilate-induced calcium oxalate calculi: A new drug-induced metabolic nephrolithiasis. J Urol 138: 258-261, 1987.
- 36) 小川由英: 結石の再発防止法 シュウ酸結石: シュウ酸代謝, 過シュウ酸尿症, 再発防止. 泌尿器外科 9: 1033-1041, 1996.
- 37) 小川由英: 尿路結石症におけるシュウ酸に関する研究 III. キシリトール負荷の血中および尿中シュウ酸への影響. 日泌尿会誌72: 1553-1558, 1981.
- 38) Ogawa Y., Takahashi S. and Kitagawa R.: [¹⁴C] oxalate formation from [U-¹⁴C] glucose and [U-¹⁴C]xyitol in isolated rat hepatocytes. Jpn J Nephrol 15: 1079-1082, 1983.
- 39) Gill H.S. and Rose G.A.: Mild metabolic hyperoxaluria and its response to pyridoxine. Urol Int 41: 392-396, 1986.
- 40) 小川由英: 腎結石の新しい診断法. 循環器科 17: 279-287, 1985.
- 41) 小川由英: 結石に関する代謝系の検査法. 臨泌 45: 47-49, 1991.
- 42) 小川由英, 秦野直: 原発性過シュウ酸尿症1型. 日本臨床領域別症候群シリーズ(先天代謝異常症候群 下巻) 19:335-339, 1997.
- 43) Ogawa Y. and Hatano T.: Genetic aspects of urolithiasis. Mol Urol 1:65-83, 1997.
- 44) Danpure C.J.: Advances in the enzymology and molecular genetics of primary hyperoxaluria type 1. Prospects for gene therapy. Nephrol Dial Transplant 10 (Suppl 8): 24-29, 1995.
- 45) 小川由英: 結石の再発防止法 シュウ酸結石: シュウ酸代謝, 過シュウ酸尿症, 再発防止. 泌尿器外科 9: 1033-1041, 1996.
- 46) Barratt T.M. and van't Hoff W.G.: Are there guidelines for a strategy according to glomerular filtration rate, plasma oxalate determination and the risk of oxalate accumulation? Nephrol Dial Transplant 10 (Supple 8):22-23, 1995.
- 47) Leumann E.P., Niederwieser A. and Fanconi A.: New aspects of infantile oxalosis. Pediatr Nephrol 1:531-5, 1987.
- 48) Kemper M.J., Conrad S. and Muller-Wiefel D.E.: Primary hyperoxaluria type 2. Eur J Pediatr 156:509-512, 1997.
- 49) 八十嶋弘一, 鮑津泰史, 楠幸博, 伊丹儀友, 萬丸博幸, 武越靖郎, 荒島真一郎, 岡安多香子, 浅野嘉文, 野々村克也, 松野正, 山口清次: 原発性高シュウ酸尿症II型(L-グリセリン酸尿症)の1例. 日児誌93: 2091-2097, 1989.
- 50) Webster K.E. and Cramer S.D.: Genetic basis of primary hyperoxaluria type II. Mol Urol 4: 355-363, 2000.
- 51) Chlebeck P.T., Miliner D.S., and Smith L.H.: Long-term prognosis in primary hyperoxaluria type 2 (L-glyceric aciduria). Am J Kidney Dis 23:255-259, 1994.
- 52) Marangella M., Petrarulo M., Cosseddu D., Vitale C., Cadario A., Barbos M.P., Gurioli L. and Linari F.: Detection of primary hyperoxaluria type 2(L-glyceric aciduria) in patients with maintained renal function or end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant 10: 1381-1385, 1995.
- 53) 小川由英, 秦野直: 尿路結石の尿中飽和度測定. 臨泌 52: 721-728, 1998.
- 54) Ogawa Y. and Hatano T.: Comparison of the Equil2 program and other methods for estimating the ion-

- activity product of urinary calcium oxalate: A new simplified method is proposed. *Int J Urol* 3: 383-385, 1996.
- 55) Ogawa Y. and Hatano T.: Risk factors in urinary calcium oxalate stone formation and their relation to urinary calcium oxalate supersaturation. *Int J Urol* 3: 356-360, 1996.
- 56) Ogawa Y., Umeyama T., Hasegawa A. and Kawamura T.: Calcium-oxalate crystallization levels among pediatric patients. *Jpn J Ped Surg* 25: 231-235, 1989
- 57) 梅山知一, 小川由英: 尿路結石症における微量元素に関する研究 I. 尿路結石の分析. *日泌尿会誌* 75: 1038-1042, 1984.
- 58) 小川由英, 秦野直: 水分摂取・運動療法による再発予防. *臨泌* 48: 995-1001, 1994.
- 59) Shuster J., Jenkins A., Logan C., Barnett T., Riehle R., Zackson D., Wolfe H., Dale A., Daley M., Malik I. and Schnarch S.: Soft drink consumption and urinary stone recurrence: a randomized prevention trial. *J Clin Epidemiol* 45: 911-916, 1992.
- 60) Shuster J., Finlayson B., Scheaffer R., Sierakowski R., Zoltek J. and Dzegede S.: Water hardness and urinary stone disease. *J Urol* 128: 422-425, 1982.
- 61) Wabner C.L. and Pak C.Y.C.: Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 149: 1405-8, 1993.
- 62) Shuster J., Finlayson B., Scheaffer R.L., Sierakowski R., Zoltek J. and Dzegede S.: Primary liquid intake and urinary stone disease. *J Chronic Dis* 38: 907-914, 1985.
- 63) Hesse A., Siener R., Heynck H. and Jahnen A.: The influence of dietary factors on the risk of urinary stone formation. *Scanning Microsc* 7: 1119-28, 1993.