

15-2-6
(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

MILK AND CALCIUM PREVENT GASTROINTESTINAL ABSORPTION AND
URINARY EXCRETION OF OXALATE IN RATS

(牛乳とカルシウムは、ラットの消化管でのシュウ酸吸収を抑制し、尿中
シュウ酸排泄を減少)

氏 名 RAYHAN ZUBAIR HOSSAIN 印

論文要旨

(研究の目的) シュウ酸カルシウムが尿路結石成分の中では最も多く、沖縄でも80%以上である。尿中にシュウ酸排泄が多いと尿路結石が形成され易い。尿路結石患者の多くは、食事中のシュウ酸がその尿中排泄に重要な影響を及ぼすが、シュウ酸を摂取する際にカルシウムを予め摂取すると、消化管中で結合してカルシウム塩となりシュウ酸は吸収され難くなり、尿中へのシュウ酸排泄は減少する。疫学調査で牛乳を摂取する方が尿路結石になりにくいとの報告があり、本研究ではそれを検証するための急性実験を行った。塩化カルシウム、成分無調整牛乳、高カルシウム低脂肪牛乳などによるカルシウム投与後、シュウ酸を経口投与し、カルシウム負荷が尿中シュウ酸排泄に及ぼす影響を検討した。(方法) 180-200gのWistar雄性ラットを7群(各群6匹)に分けた。ウレタン麻酔下に各群ラットに生理的食塩水、塩化カルシウム

(1 1 1 . 1 μ m o l) 、 成 分 無 調 整 牛 乳
(C a : 5 8 μ m o l) 、 高 カ ル シ ウ ム 低 脂 肪 牛
乳 (C a : 1 0 2 . 6 μ m o l) 、 シ ュ ウ 酸
(1 1 1 . 1 μ m o l) と 塩 化 カ ル シ ウ ム
(1 1 1 . 1 μ m o l) 、 シ ュ ウ 酸 (1 1 1 . 1 μ
m o l) と 成 分 無 調 整 牛 乳 (C a : 5 8 μ m o l) 、
シ ュ ウ 酸 (1 1 1 . 1 μ m o l) と 高 カ ル シ ウ ム
低 脂 肪 牛 乳 (C a : 1 0 2 . 6 μ m o l) そ れ ぞ れ
2 m l を 胃 瘻 よ り 投 与 し た 。 投 与 前 と 投 与 後
5 時 間 ま で 尿 を 1 時 間 毎 採 取 し 、 尿 中 シ ュ ウ
酸 、 カ ル シ ウ ム 、 マ グ ネ シ ウ ム 、 リ ン を 測 定
し 、 群 間 比 較 し た 。 (結 果) シ ュ ウ 酸 単 独 投
与 群 の ラ ッ ト 尿 中 シ ュ ウ 酸 排 泄 量 は 投 与 後 1
時 間 目 で ピ ー ク と な っ た が 、 シ ュ ウ 酸 と カ ル
シ ウ ム 投 与 併 用 群 、 シ ュ ウ 酸 と 高 カ ル シ ウ ム
低 脂 肪 牛 乳 併 用 投 与 群 、 シ ュ ウ 酸 と 成 分 無 調
整 牛 乳 併 用 投 与 群 の ラ ッ ト 尿 中 シ ュ ウ 酸 の 時
間 排 泄 量 は 2 - 3 時 間 で ピ ー ク に な っ た 。 尿
中 シ ュ ウ 酸 排 泄 量 は 、 シ ュ ウ 酸 と カ ル シ ウ ム
併 用 投 与 群 、 シ ュ ウ 酸 と 高 カ ル シ ウ ム 低 脂 肪

牛乳併用投与群、シュウ酸と成分無調整牛乳併用投与群では、シュウ酸単独投与群に比べて有意に低下した。また、それぞれの群において、シュウ酸投与後5時間目までのシュウ酸の尿中回収率は、シュウ酸単独投与群で13.6%、シュウ酸とカルシウム併用投与群で3.5%、シュウ酸と高カルシウム低脂肪牛乳併用投与群で1.6%、シュウ酸と成分無調整牛乳併用投与群で2.4%であった。

(結論と考案) カルシウム製剤、牛乳、食事などに含まれるカルシウムは、消化管でのシュウ酸吸収を抑制し、尿中シュウ酸排泄量を減少させるのを、ラットを用いた実験で示した。脂肪酸はカルシウムと結合するので、高カルシウム低脂肪牛乳の方が尿中シュウ酸排泄を低下させる傾向が強かった。シュウ酸カルシウム結石の原因となるシュウ酸の尿中排泄を低下させるには、適切なカルシウム摂取と脂肪の制限が必要であり、尿路結石の予防にカルシウム制限は勧められない。

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	Rayhan Zubair Hossain
論文審査委員	平成 15 年 7 月 2 日		
	主査教授	瀧下 修一	(瀧下)印
	副査教授	高須 信行	(高須)印
	副査教授	小杉 忠誠	(小杉)印
(論文題目) MILK AND CALCIUM PREVENT GASTROINTESTINAL ABSORPTION AND URINARY EXCRETION OF OXALATE IN RATS (牛乳およびカルシウムはラットの消化管におけるシュウ酸吸収を抑制し、 尿中シュウ酸排泄を減少させる)			
(論文審査結果の要旨) 上記の論文について慎重に審査を行い、次のような結果を得た。			
1. 研究の背景と目的 シュウ酸カルシウムが尿路結石成分の中では最も多く、申請者らの沖縄における 尿路結石 1,816 例の分析ではシュウ酸カルシウムが 81.61% を占めていた。尿路結石 患者の多くは明らかな代謝異常を示さず、生活習慣がその原因と考えられている。ま た、尿中にシュウ酸排泄が多いとシュウ酸カルシウム結石が形成され易く、経口摂取 される外因性シュウ酸がその尿中排泄に重要な影響を及ぼすこと、カルシウムを予め 摂取すると外因性シュウ酸は消化管内でカルシウムと結合し、シュウ酸は消化管から 吸収され難くなり、尿中へのシュウ酸排泄が減少することが知られている。これは、 牛乳を摂取する方が尿路結石になり難いという疫学調査による報告に一致する。本研 究では、それを検証するために、カルシウム、成分無調整牛乳(牛乳)、高カルシウ ム低脂肪牛乳の投与後にシュウ酸を経口投与させ、カルシウムが尿中シュウ酸排泄に 及ぼす影響に関して検討した。			
2. 研究内容 Wistar 系雄性ラットを 7 群に分け、ウレタン麻酔下に各群ラットに生理食塩水、 塩化カルシウム (111.1 μ mol)、牛乳 (Ca: 58 μ mol)、高カルシウム低脂肪牛乳 (Ca:			

102.6 μmol)、シュウ酸(111.1 μmol)と塩化カルシウム(111.1 μmol)、シュウ酸(111.1 μmol)と牛乳(Ca: 58 μmol)、シュウ酸(111.1 μmol)と高カルシウム低脂肪牛乳(Ca: 102.6 μmol)など2 mlをそれぞれ胃より投与した。投与前と投与後5時間まで尿を1時間毎採取し、尿中シュウ酸、カルシウム、マグネシウム、リンを測定し、群間比較した。その結果、シュウ酸単独投与群のラット尿中シュウ酸排泄量は投与後1時間目でピークとなったが、シュウ酸とカルシウム投与群、シュウ酸と高カルシウム低脂肪牛乳投与群、シュウ酸と牛乳投与群のラット尿中シュウ酸の時間排泄量は2-3時間でピークになった。尿中シュウ酸排泄量は、シュウ酸とカルシウム投与群、シュウ酸と高カルシウム低脂肪牛乳投与群、シュウ酸と牛乳投与群では、シュウ酸単独投与群に比べて有意に低かった。それぞれシュウ酸投与後5時間目までのシュウ酸の尿中回収率(対照群よりの増加量)は、シュウ酸単独投与群でシュウ酸投与量(10 mg)の13.6%、シュウ酸とカルシウム投与群で3.5%、シュウ酸と高カルシウム低脂肪牛乳投与群で1.6%、シュウ酸と牛乳投与群で2.4%であった。

3. 研究成果の意義と学術的水準

申請者はキャピラリー電気泳動による尿中シュウ酸測定法とプラズマ発光分析による尿中カルシウム、マグネシウム、リンの測定法を予め十分に検討した。次いで、ラットにおける適切なシュウ酸投与量、カルシウムとシュウ酸の投与量とタイミングに関する実験を繰り返し、再現性の良いラットのモデルを作製した。本研究では、カルシウムおよび牛乳は消化管でのシュウ酸吸収を抑制し、尿中シュウ酸排泄量を減少させることを示した。特に、脂肪酸はカルシウムと結合するため、シュウ酸と結合しうる遊離のカルシウムの多い高カルシウム低脂肪牛乳が無調整牛乳に比し尿中シュウ酸排泄を低下させる傾向が強かった。尿中シュウ酸排泄を低下させるためには適切なカルシウム摂取と脂肪の制限が必要であり、尿路結石の発生予防としてカルシウム制限は勧められないことになる。これらの結果は、結石形成のメカニズムと予防を考える上で重要であり、国際的に評価できるものと考えられる。

以上により、本研究は学位授与に十分に値するものであると判断した。