Close up!

シュウ酸カルシウム結石に対する食事管理

～食事療法食に期待できること～

上田 綾子 Ayako Kamida（ロイヤルカナン ジャポン）

CAP Companion Animal Practice
月刊CAP 2014年1月号 P.75～80 別刷

© Royal Canin SAS. All Rights Reserved

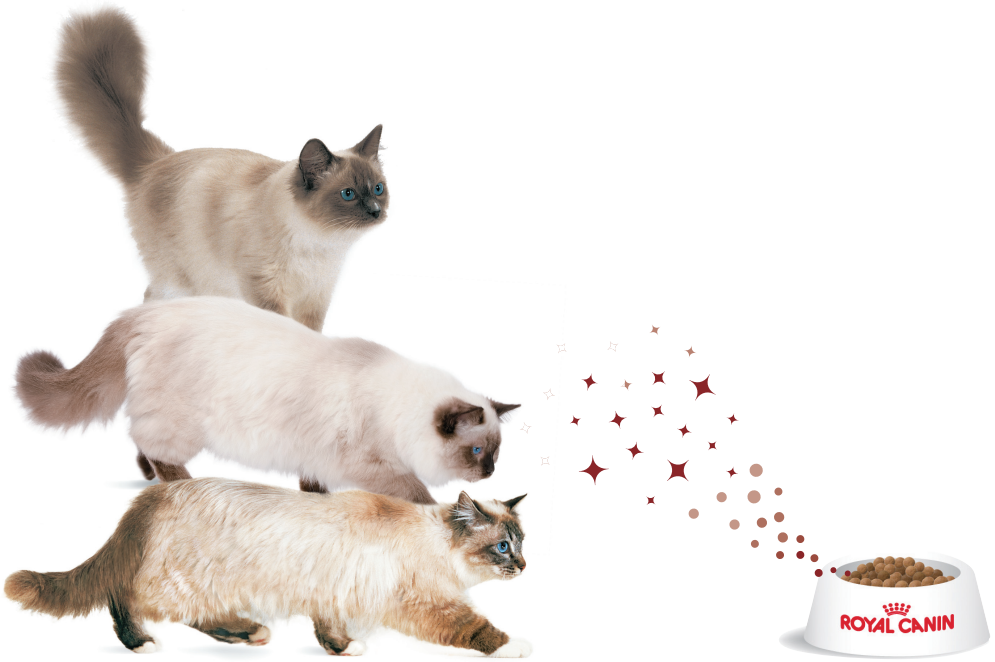
猫　用
VETERINARY EXCLUSIVE
動物病院
取扱品

VETERINARY

下部尿路疾患の猫のための

『嗅覚』にこだわった食事
「オルファクトリー」登場。

『pHコントロール オルファクトリー』は、猫の嗅覚（オルファクション）に
こだわった新しい猫用食事療法食です。



pHコントロール オルファクトリー
URINARY S/O OLFACTORY ATTRACTION

「高い嗜好性」を決める要因は、猫によって異なります。

食事の嗜好性には、『嗅覚』、『味覚』、『摂食後の消化状態』などの
複数の要因が影響します。

嗅覚

味覚

摂食後

新しい嗜好性の選択肢『嗅覚』を加えることで、下部尿路疾患（FLUTD）の
猫に必要な食事療法が受け入れられるチャンスが大きく広がります。
『pHコントロール オルファクトリー』は、嗅覚刺激を最適化するために、
特定の香り組成となる原材料を選択し、独自の香り組成に調整しています。

S/O® INDEX pHコントロール

新発売

［規格］500g／2kg／4kg

ROYAL CANIN

製品群の栄養に関するご質問は
テレフォンサポート
0120-761-101
受付時間　10:00～17:00（土日、祝日を除く）

www.royalcanin.co.jp

ロイヤルカナン ジャポン Inc.
<販売者>
共立製薬

Close up!

シュウ酸カルシウム結石に対する食事管理

～食事療法食に期待できること～

上田綾子 Ayako Kamida（ロイヤルカナン ジャポン）

はじめに

海外の調査によると，近年犬と猫における尿石症の発生傾向が変わってきており，かつてはストルバイト結石が大半を占めていたのに対して，シュウ酸カルシウム結石の発生率が著しく増加していることが報告されている（**図1，2**）[1-6]。我々は日本国内における犬の尿石症の疫学調査を目的に，尿結石の成分分析を2008年より開始し，2011年12月までに摘出された尿結石2,000例について解析を行った。

その結果，2,000例中，ストルバイト結石が44.7%，シュウ酸カルシウム結石が43.7%を占めており，過去の報告と同様にして国内においても，シュウ酸カルシウム結石の発生率が高まっていることが分かる（**図3**）[7]。また，犬におけるシュウ酸カルシウム結石の発生率はオス（未去勢および去勢された犬含む）で発生率が82.7%であり，メスとくらべて有意に高かった。好発犬種も過去の報告同様，ミニチュア・シュナウザー（以下M・シュナウザー），シー・ズー，ヨークシャー・テリアでの発生が多く，その他にも国内ではパピヨン，マルチーズ，ウェルシュ・コーギー・ペンブローク，ポメラニアンでの発生も多く認められている[7]。

今後も3,000例に到達した時点で再度集計を行う予定であるが，現時点では2,000例時の報告内容と同様の傾向を示している（2013年11月現在）。

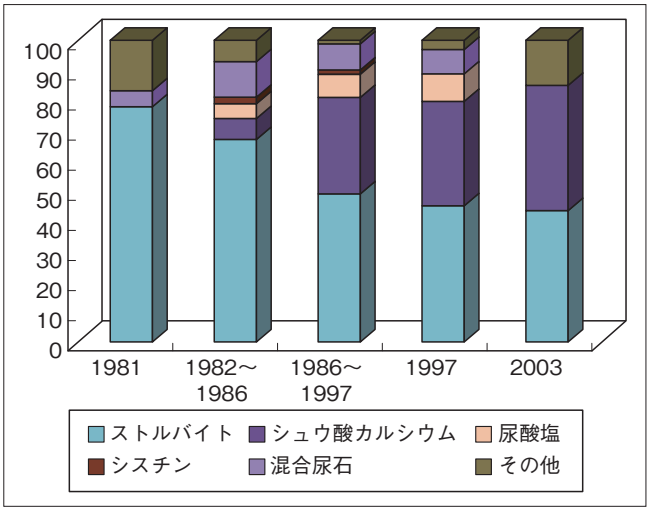


図1 犬での尿石症発生傾向
（Osborne et al 1999: Houston et al. 2004から改変）

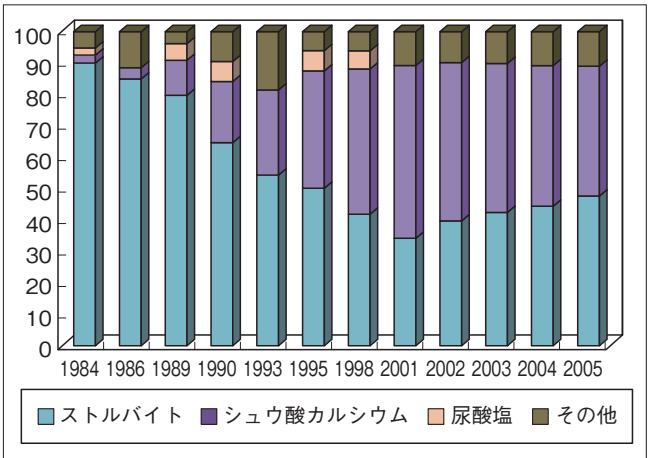


図2 猫での尿石症発生傾向
（Osborne et al 1999: Houston et al. 2004から改変）

食事療法食の役割

シュウ酸カルシウム結石の形成は，尿中のカルシウムとシュウ酸の過飽和（後述）が誘因であると考えられている[8]。過飽和になる機序としては，内分泌疾患（原発性上皮小体機

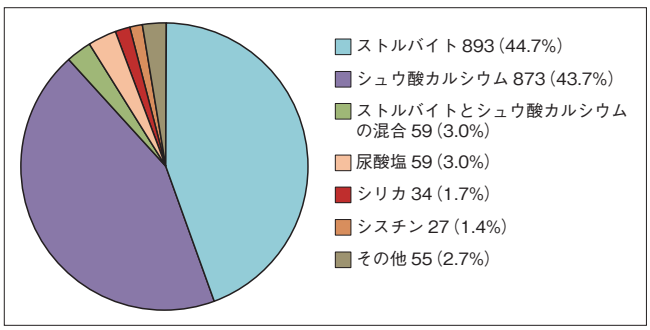


図3 国内の犬における尿石症発生傾向調査報告（2008～2011年）
（ロイヤルカナン調査）

能亢進症や副腎皮質機能亢進症など）に関連した高カルシウム血症や，代謝性アシドーシスなどの内因性の要因や食事中の結晶構成塩類摂取などの外因性要因が関与している。このように基礎疾患がある場合には，まずその治療を行うことが大前提となる[9]。シュウ酸カルシウム結石はストルバイト結石と異なり，内科的に溶解することが困難であり，症状に応じて外科的に除去する必要がある。

さらに，外科的に除去した後の再発率も高く，１年以内の再発は36％以上[10]，３年以内に60％との報告もある[11]。したがって，外科的に完全に取り除くことが必要である。症状が重篤でなく外科的に摘出を行わない場合においても，結石の成長や新たな結石形成を防ぐために，食事療法食を効果的に用い，シュウ酸カルシウム結石ができにくい環境を作ることが重要である。本稿では，シュウ酸カルシウム結石に対する食事療法食の給与によって期待できる効果について解説していきたい。

シュウ酸カルシウム結石が形成される過程

シュウ酸カルシウム結石は，シュウ酸カルシウム二水和塩とシュウ酸カルシウム一水和塩の２種類の異なる結晶構造を有しており，一般的に前者の方が，より早く成長し，再発のリスクも高く，高カルシウム血症との関連性が高いことが知られている[12]。また，尿へのカルシウム排泄量が多いM・シュナウザーのような素因を有する犬種[13]や，基礎疾患として高カルシウム血症や代謝性アシドーシスが存在する場合，尿へのカルシウム排泄量も相対的に増加する[9]。尿へのカルシウム排泄量増加に伴い，尿中のカルシウムとシュウ酸が過飽和状態に至り，結果的にシュウ酸カルシウム結石の形成リスクが高まると考えられている。人医療においては，それぞれ固有の相対過飽和（Relative Supersaturation：RSS）を指標として用いることで，結晶形成のリスクを予測することが可能である[14]。近年，獣医学においてもRSSを用いた考え方が浸透してきている[15,16]。

表　ストルバイトおよびシュウ酸カルシウムのRSS

RSS＝Y／X	不飽和	飽和	準安定過飽和	過飽和
ストルバイト	＜1	1	1～2.5	＞2.5
シュウ酸カルシウム	＜1	1	1～12	＞12

尿結石ができにくい環境づくり ―相対過飽和（RSS）とは？―

RSSとは，尿の結晶形成のリスクを予測するのに人医療で用いられている指標の１つで，犬や猫においてもこのRSSを用いることで，結晶形成リスクの目安となることが多くの文献で報告されている[16-18]。RSSは，尿中の結晶構成塩類（カルシウム，シュウ酸など），尿pH，尿量や結晶化阻害物質（クエン酸，マグネシウムなど）を基にSUPERSATやEQUILなどのコンピューターソフトウェアを用いて算出される値であり[19]，それぞれの物質ごとに算出される（**表**）。RSSが高いほど結晶形成のリスクは高く，RSSが低いほど結晶形成のリスクは低いことが知られている[16]。**図４**は，RSSの概念について簡単に模式化したものである。尿中に存在す

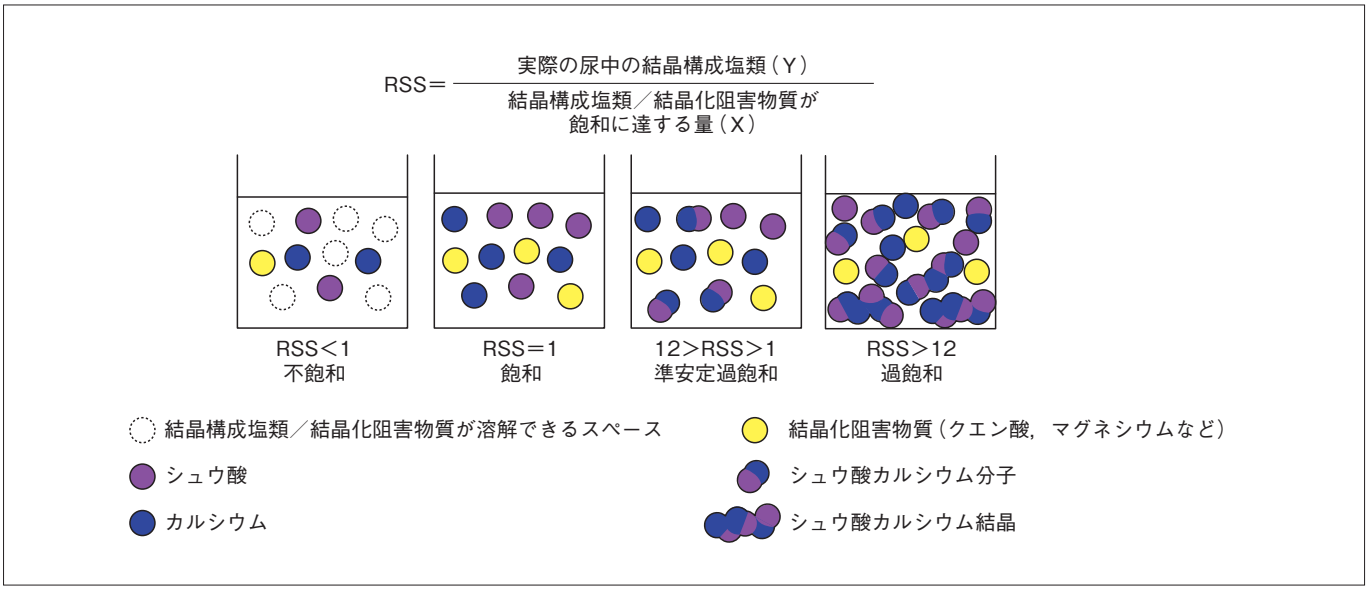


図４　RSSの考え方（シュウ酸カルシウム）

るシュウ酸カルシウム結晶を構成する塩類の量によって尿中でどの程度飽和しているのか？ というイメージで見て頂きたい。

まず，ある温度で一定量の尿中に結晶構成塩類（カルシウム，シュウ酸）や結晶化阻害物質（クエン酸，マグネシウムなど）が存在している時に，それらが飽和に達する量をXとする。そして実際に尿中に存在している結晶構成塩類をYとした時，RSS＝Y／Xと表すことができる。この時，RSS＜1であれば「不飽和」，RSS＝1であれば「飽和」，12＞RSS＞1であれば「準安定過飽和」，RSS＞12であれば「過飽和」となる。

「不飽和」とは，自然には結晶形成が起こらない状態である。「飽和」とは結晶構成塩類／結晶化阻害物質が飽和に達する量と実際の結晶構成塩類が平衡に達している状態であり，結晶の形成には至らない。それに対して「準安定過飽和」では結晶を構成する分子（シュウ酸カルシウム分子）が形成され始めるが，それらの分子同士は結合していない状態である。しかしすでに結晶が形成されている場合には，より大きく成長する可能性がある。そして「過飽和」とは，自発的に結晶が析出し，すでに結晶が存在する場合には速やかに成長する状態を表している。したがって，RSSが小さければ，まだ結晶の析出は起こらず，結晶を形成するリスクが低くなる（**図5**）[18, 20]。

これらのことを踏まえ，できるだけRSSを低値で抑えるような工夫が施された食事療法食を用い，結晶・結石ができにくい環境づくりに努めることが大切である。特にシュウ酸カルシウム結石は一旦形成されると，内科的に溶解が困難であることからも，RSSを低値に保つよう配慮された食事療法食の果たす役割は大きい。

食事療法食に期待できること ―RSSを低値に保つには？―

RSSの値は，①尿中の結晶構成塩類，②尿pH，③尿量，④結晶化阻害物質によって規定されている[5, 9]。そのためシュウ酸カルシウム結石の形成予防には，これらの要因について考慮する必要がある。

①尿中の結晶構成塩類：カルシウムとシュウ酸

前述したように，シュウ酸カルシウムの結晶構成塩類はカルシウムとシュウ酸であり，これらが尿中で過飽和に達することで結晶が形成される[8]。尿へのカルシウム排泄量は，高カルシウム血症を引き起こすような基礎疾患や代謝性アシドーシスなどによって影響を受けている。それ以外にも高カルシウム血症の原因として，消化管における過剰な吸収，腎

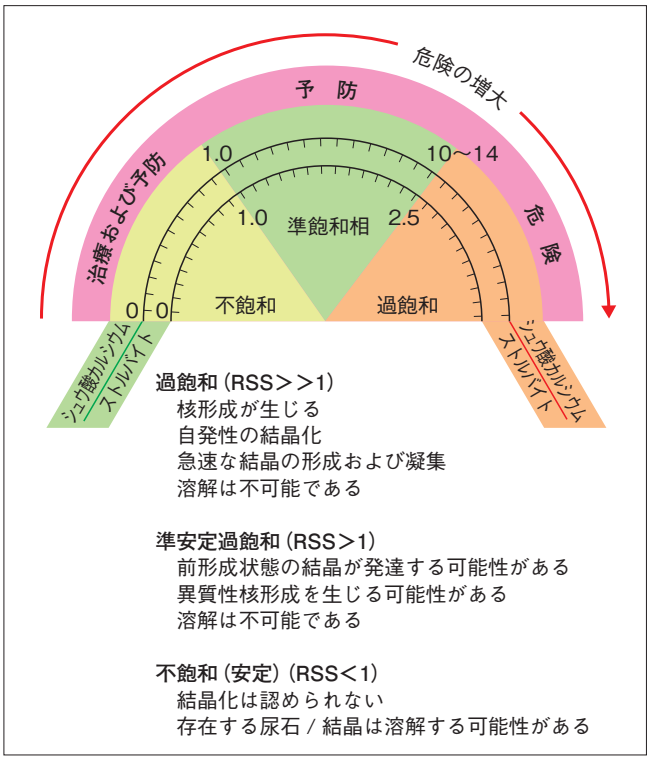


図5 尿のRSS

臓での再吸収機能低下や骨からの過剰なカルシウム動員などが挙げられる。**図6**は，代謝性アシドーシスによって尿へのカルシウム排泄量が増加する機序について示している[18, 20]。代謝性アシドーシスでは血中pHの低下に伴って，骨からはリン酸および炭酸カルシウムが溶出し血中pHの緩衝を行うが，過剰なカルシウムは尿へと排泄される。結果的に尿へのカルシウム排泄量が増加し，シュウ酸カルシウム結石の形成のリスクが高まると考えられる。また後述する結晶化阻害物質の機能も抑制することから，代謝性アシドーシスなどの尿へのカルシウム排泄量を増加させるような病態には注意が必要である。

一方で，結晶構成塩類であるカルシウムの尿への排泄量を抑制することを目的として，摂取制限を行うことは必ずしも予防にはつながらない[9]。体内でのカルシウム動態は複雑な機序で調整されているため，単にカルシウム摂取制限を行っても，尿への排泄量が減少するとは限らない。通常腸管内のカルシウムの一部はシュウ酸と結合し，不溶性化合物（シュウ酸カルシウム）として体外へ排泄される。そのため，カルシウム摂取量を極端に制限することで，本来であれば腸管内のシュウ酸と結合するカルシウム量が低下し，遊離のシュウ酸が増加し，それによりシュウ酸の吸収量も増加する。結果として，尿へのシュウ酸排泄量が増加し，シュウ酸カルシウム結石の形成リスクが高まることが報告されている[18, 20]。また，カルシウム制限をしていない食事を給与していた犬にお

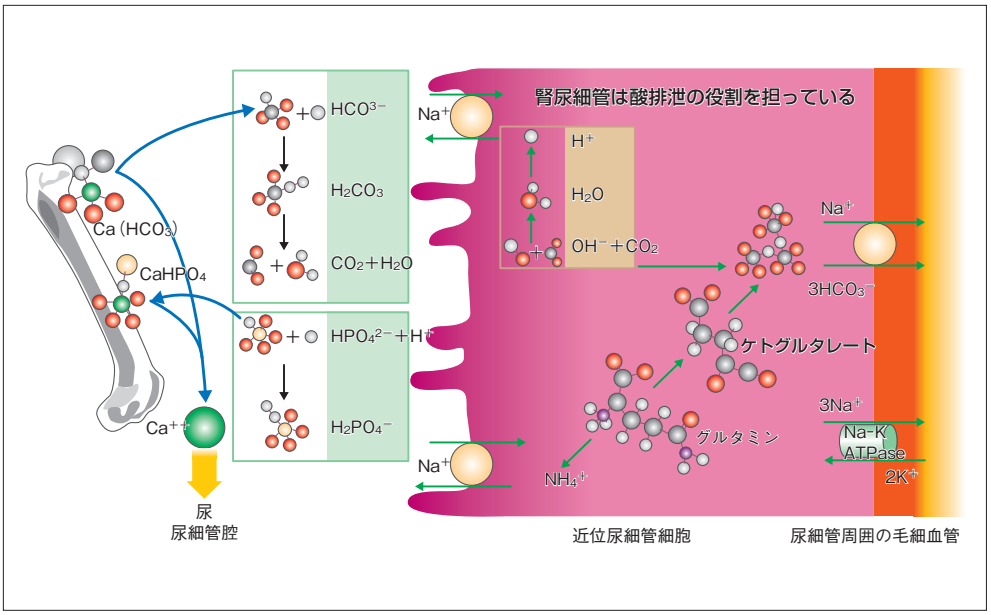


図6 代謝性アシドーシスとカルシウム代謝
(Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition —犬の臨床栄養—より引用)

いて，シュウ酸カルシウム結石の形成リスクが低かったとの報告もあるため[21]，極端にカルシウム制限を行うことは望ましくないと言える。また，シュウ酸は，食事中に含まれるアスコルビン酸（ビタミンC）および種々のアミノ酸（グリシンやセリン等）の最終代謝産物である[4, 9, 22]。したがって，これらシュウ酸の前駆物質になる物質の過剰摂取を行うと，尿へのシュウ酸排泄量の増加を引き起こすことが分かっている[4]。結晶構成塩類の極端な制限や過剰摂取は結晶形成の誘因となり得ることから，注意が必要である。

②尿pH：適切な尿ｐＨ

ストルバイト結石の多くは，ウレアーゼ産生菌の感染などによって尿がアルカリ性になることで，結石の形成リスクが上がる[18,20]。そのため，食事療法食の多くは尿を弱酸性に維持し，結石の溶解を可能とし，さらに結石形成のリスクを低く抑えるよう配慮されている。しかしその一方で，尿の酸性化によってシュウ酸カルシウム結石の形成リスクが高まるのではないか？ との見方もある。Quen Yらは，尿pHとシュウ酸カルシウムのRSSとの関連性について，次のような検討を行っている。**図7**は，尿の酸性化を目的として硫化水素ナトリウム（DL-メチオニンなどに含まれる硫黄は，代謝を受けて硫酸塩となり尿へ排泄され，尿を酸性化する）の含有量の異なる４つのフードを，健常猫にそれぞれ給与した際の，尿pHとシュウ酸カルシウムのRSSを示している。４つのフードは，材料や栄養素の含有量は全て同じであり，硫化水素ナトリウムの含有量によってそれぞれDiet A（含有量が最も高い），Diet B，Diet CとDiet D（含有量が最も低い）とした。Diet Aを給与されていた猫で尿pHが最も低く，Diet Dで尿pHが最も高いことを示している。硫化水素ナトリウムの含有量の違いによって尿pHに差が認められた一方で，シュウ酸カルシウムのRSSは尿pHの値に関係なく一定であった[23]。すなわち，シュウ酸カルシウム結石に対する食事療法食を考える上で，尿pHはさほど重要ではないと言える。このように，シュウ酸カルシウムのRSSは尿pHによる影響を受けていないことからも，シュウ酸カルシウムのRSSを低く保つよう工夫された食事療法食であれば，尿を弱酸性に保ちながらストルバイト結石の溶解とシュウ酸カルシウム結石の形成予防が可能となる。

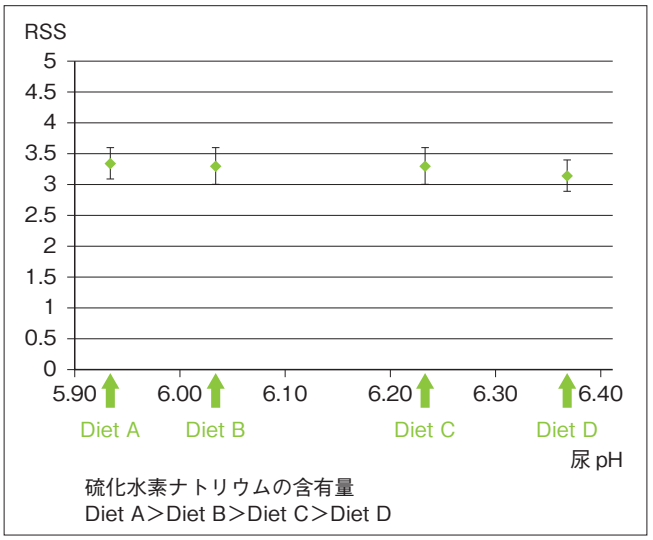


図7 尿pHとシュウ酸カルシウムのRSS
(Quen Y et al. 2013より改変)

③尿量：飲水量の増加と利尿促進

いずれの尿結石においても，飲水量を増加させ，結果的に尿量を増やすことは尿結石の形成予防に効果的である。飲水

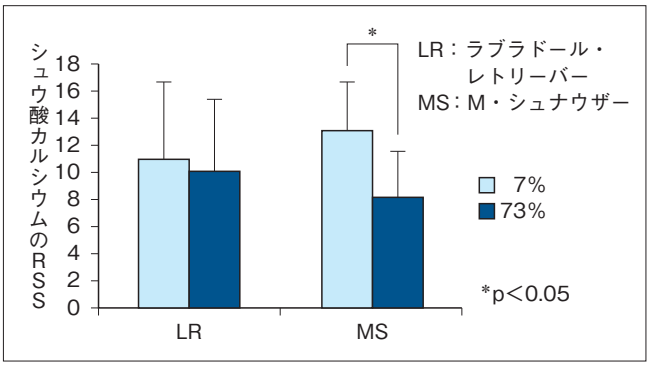


図8a 水分含有量とシュウ酸カルシウムのRSSに与える影響

水分含有量が7%と73%のフードをそれぞれラブラドール・レトリーバー（LR）とM・シュナウザー（MS）に給与した。その結果MSにおいてのみ，水分含有量の多いフードでシュウ酸カルシウムのRSSが有意に低下した（Stevenson AE et al. 2003より改変）

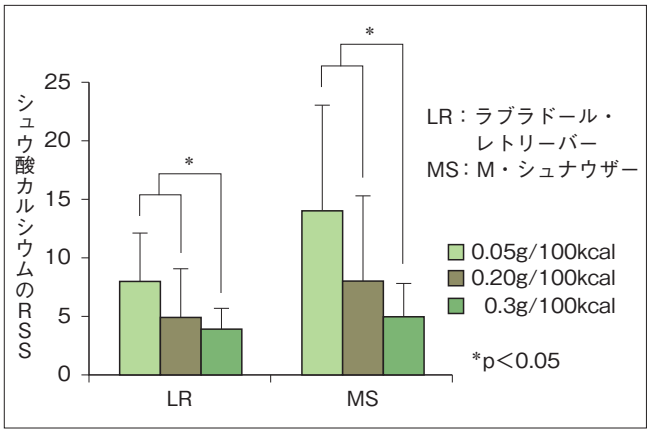


図8b ナトリウム含有量とシュウ酸カルシウムのRSSに与える影響

100kcal中のナトリウム含有量が0.05g，0.20g，0.30gのフードをそれぞれLRとMSに給与した。いずれの犬種においても，ナトリウム含有量が多くなるに伴いシュウ酸カルシウムのRSSが有意に低下した（Stevenson AE et al. 2003より改変）

量と尿量を増やすには，水分含有量が70～80％のウェットフードが有効との報告もある[16, 21]。特に飲水量が少なくなりがちなネコにおいては，ウェットフードを食べることで非常に効率的に水分摂取ができる。

好発犬種であるM・シュナウザーと発症が稀であるラブラドール・レトリーバーを用いて，食事中の水分含有量とナトリウム含有量の違いがシュウ酸カルシウムのRSSに及ぼす影響について検討した報告がある[16]。Stevenson AEらの研究によると，M・シュナウザーなどにおいては，水分含有量の多い食事の方が，シュウ酸カルシウムのRSSを有意に低下させることが明らかとなった（**図8a**）。さらに，ナトリウム含有量の増加によって水分摂取量が増加し，尿量の増加に伴い，RSSの明らかな低下が認められている。ナトリウム含有量を増加させると，M・シュナウザーとラブラドール・レトリーバーの両犬種において水分摂取量が増加し，結果的に尿量が増加しており，シュウ酸カルシウムのRSSが低下することを明らかとした（**図8b**）[16]。このことから，食事中のナトリウム含有量の増加は水分摂取量と尿量を効果的に増加させ，RSSを低下させることが可能であることが示唆された。

Kerry KRらの報告によると，尿量を増やすための理想的な食事中の水分含有量は，70％以上であると述べており[24]，これはウェットフードの給与やドライフードに水分を加えることで達成が可能となる。さらに，乾物量（DM）においてナトリウムは0.2～0.4％，クロールは0.3％以上含有し，高消化性のタンパク質を中程度～高度（30 ～ 40％）に含むことでより飲水量の増加と尿量の増加に貢献できる可能性を示唆している。また，食物繊維もDM 7.5％程度（不溶性繊維：可溶性繊維＝70：30～80：20）含有していることが理想とされている。

過去に食事から摂取する塩分量が血圧や腎臓に及ぼす影響について懸念もされていたが，NRC2006の指針によるとナトリウム含有量がDM 1.5％を超えない範囲であれば，健常犬および猫に対して影響がないことも確認されている[25-27]。その一方で，DM 1.5％を上回る量のナトリウム付加による生体への影響については，今後さらなる検討が必要だろう。

以上より，水分含有量，ナトリウム含有量，タンパク含有量や質といった栄養バランスを考慮した食事療法食を用いることで，効果的に飲水量を増加させ，尿量を増加させることでシュウ酸カルシウムのRSSを低値に保つことが期待できる。

④結晶化阻害物質：クエン酸とマグネシウム

シュウ酸カルシウムの形成には，結晶構成塩類だけでなくクエン酸やマグネシウムといった結晶化阻害物質による影響も関与している。クエン酸は，カルシウムと結合して可溶性の化合物を生成し，遊離のカルシウムイオンを減らすことで間接的にカルシウムがシュウ酸と結合して不溶性の化合物を形成することを抑制する働きがある[4]。

また，マグネシウムはシュウ酸と結合し，シュウ酸がカルシウムと不溶性の化合物を形成するのを阻害する働きがある[9]。猫でも犬と同様にシュウ酸カルシウム結石の発生率が増加しているが，ストルバイト結石をコントロールするためにマグネシウムを過度に制限した食事によって，尿へのカルシウム排泄量が増加したことが一因と考えられている[28]。マグネシウムをある程度制限することで尿pH低下につながることが知られているが，マグネシウムがある程度存在していることで，シュウ酸カルシウム結石の形成を防ぐことが報告されている[9]。ストルバイト結石形成を予防する観点から，

マグネシウムの摂取量を抑える必要はあるが，極端な制限ではシュウ酸カルシウム結石の形成リスクが高くなる。つまり，ストルバイト結石溶解だけを目的とし尿を酸性化するために，DL-メチオニンなどの尿酸性化物質を増量することで血液のpHを低下させるような食事や，マグネシウムの含有量を極端に制限したような食事では，シュウ酸カルシウム結石の発生リスクを高めてしまう可能性がある。

おわりに

シュウ酸カルシウム結石に対して，現時点では予防方法が確立されていないことから，食事療法食に期待できるのはシュウ酸カルシウム結石が“できにくい環境づくり”を行うことである。食事療法食のゴールは，尿中のカルシウムとシュウ酸の飽和度を低下させるために，飲水量を増加させ希釈尿をつくらせることや，結晶化阻害物質を増やすことを目的としている。しかしその一方で，前述したように未だ確立された予防法がなく，食事療法食を給与していても再発や新たな結石が形成される可能性があることも事実である。とはいえ，結石予防に配慮した食事療法食を用いることで，シュウ酸カルシウム結石に対しては特にこの“できにくい環境づくり”をすることが大切である。

シュウ酸カルシウム結石が持つ物理化学的性質から内科的に溶解するのは困難であるが，結石ができにくい環境をつくりあげるために，食事療法食の果たす役割は大きい。本稿が“なんとなく”気休めとして食事療法食を給与するのではなく，シュウ酸カルシウム結石に対して食事療法食に期待できる効果とコンセプトを理解し，あくまでも結石を溶かすのではなく，環境を整えているという観点から食事療法食を推奨するきっかけになれば幸いである。

参考文献

1）Osborne CA, Lulich JP, Polzin DJ et al. Analysis of 77,000 canine uroliths. *Vet Clin North Am* 1999；29：17-38
2）Houston DM, Moore AEP, Favrin MG et al. Canine urolithiasis：a look at over 16000 urolith centre from February 1998 to April 2003. *Can Vet J* 2004；45：225-230
3）Cannon AB, Westropp JL, Ruby AL, et al. Evaluation of trends in urolith composition in cats：n5,230 cases（1985-2004）. *J Am Vet Med Assoc* 2007；231：570-576
4）Thumchai R, Lulich J, Osborne CA, et al. Epizootiologic evaluation of urolithiasis in cats：3,498 cases（1982-1992）. *J Am Vet Med Assoc* 1996；208（4）：547-551
5）Osborne CA, Lulich JP, Kruger JM, et al. Feline urethral plugs-etiology and pathophysiology. Vet Clin *North Am Small Anim Pract* 1996；26：233-253
6）Robertson WG, Jones JS, Heatom AM, et al. Predicting the Crystallization Potential of Urine from Cats and Dogs with Respect to Calcium Oxalate and Magnesium Ammonium Phosphate（Struite）. *J Nutr* 2002；132：1637S-1641S
7）「犬の尿石データ収集プロジェクト 2,000症例中間報告」ロイヤルカナン
8）Bartges JW, Kirk C A, Lulich JP, et al. Methods for evaluating treatment of uroliths. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999；29：45-57
9）Bartges JW, Kirk C a. Nutrition and lower urinary tract disease in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006；36：1361–1376
10）Lulich JP, Osborne CA, Canine calcium oxalate uroliths. Current Veterinary Therapy Ⅶ, *Small Animal Practice*, W.Saunders, Philadelphia, 1995；992-996
11）Lulich JP, Perrine L, Osborne CA, Postsurgical recurrence of calcium oxalate urolithiasis in dogs. *J Vet Int Med* 1992；6：119
12）Hesse A, Berg W, Schneider HJ et al. A contribution to the formation mechanism of calcium oxalate urinary calculi. Ⅱ *In vitro* experiments concerning the theory of the formation of Whewellite and Weddellite urinary calculi. *Urological Research* 1976；4：157-160
13）Lulich JP, Osborne CA, Nagode LA. Evaluation of urine and serum metabolites in miniature shnauzers with calcium oxalate urolithiasis. *Am J Vet Res* 1991；52（10）：1583-1590
14）Pak CYC, Hayashi Y, Finlayson B, et al. Estimation of the state of saturation of brushite and calcium oxalate urine：A comparison of three methods. *J Lab Clin Med* 1977；89：891-901
15）Markwell PJ., Smith BHE, McCarthy K. A non-invasive method for assessing the effect of diet on urinary calcium oxalate and struvite supersaturation in the cat. *Animal Technolgy* 1999；50；61-67
16）Stevenson AE, Hynds WK, Markwell PJ, Effect of dietary moisture and sodium content on urine composition and calcium oxalate relative supersaturation in healthy miniature shnauzers and Labrador retrievers. *Res Vet Sci* 2003；74；145-151
17）Stevenson AE, Hynds WK, Smith BHE, et al. Effects of dietary potassium citrate supplementation on urine pH and urinary relative supersaturation of calcium oxalate and struvite in healthy dogs. *Am J Vet Res* 2000；61（4）；430-435
18）Pibot P, Biourge V, Elliott D, Encyclopedia of Feline Clinical Nutrition－猫の臨床栄養－2010；286-321
19）Hesse A, Neiger R, A colour hand book of urinary stones in small animal medicine. Maison publishing 2009
20）Pibot P, Biourge V, Elliott D, Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition－犬の臨床栄養－2008；284-315
21）Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich JP et al. Associations between dietary factors in canned food and formation of calcium oxalate uroliths in dogs. *Am J Vet Res* 2002；63：163-169
22）Lulich JP, Osborne CA, Thumchai R et al. Epidemiology of canine calcium oxalate uroliths *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999；29（1）：113-122
23）Quean Y, Hoek I, Feugier A, et al. Urinary pH affects urinary calcium excretion but not calcium oxalate relative supersaturaration in healthy cats. *ACVIM Abstruct* 2013；738-739
24）Kerry KR. Companion animals symposium：Dietary management of feline lower urinary tract symptoms. *J Anim Sci* 2013；91：2965-2975
25）Nutrient requirements of dogs and cats. Animal Nutrition Series. National Research Council of the National Academies 2006
26）Biourge V, Iben C, Wagner E et al. Does increasing dietary NaCl affect blood pressure in adult healthy dogs? *Proceeding of the 12th ECVIM congress*, Munich, 2002
27）Luckschander N, Iben C, Hosgood G et al. Dietary NaCl does not affect blood pressure in healthy cats. *J Vet Intern Med* 2004；18（4）：463-467
28）Kirk CA, Ling GV, Franti CE, et al. Evaluation of factors associated with development of calcium oxalate urolithiasis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1995；207：1429-1434