

高草酸尿症的病生理機轉與輔助診斷工具

洪瑋良

國軍高雄總醫院左營分院 內科部腎臟內科

國軍高雄總醫院岡山分院 腎臟內科

摘要

高草酸尿症 (hyperoxaluria) 依草酸過量的來源區分為原發性第一至第三型和次發性，因罕見臨床上容易被延遲診斷，常被視為復發的一般性尿路結石而僅施予碎石術，事實上卻是對腎臟及全身極具潛在破壞性的疾病，易導致迅速腎衰竭或系統性草酸毒血症等全身併發症甚或死亡。本文目的在於探討其各分型或亞型背後的致病機轉與其相關的部分治療，也嘗試探討輔助診斷的臨床線索或檢查工具，期能協助臨床人員更熟悉此疾病並更快建立診斷，幫助及早導入飲食控制或藥物治療甚至預劃可能的腎臟替代治療策略，以期降低腎功能惡化及相關死亡率。

關鍵詞：高草酸尿症 (Hyperoxaluria)

草酸 (Oxalate)

草酸毒血症 (Oxalosis)

腎結石 (Renal stone)

病生理機轉 (Pathophysiology)

前言

草酸離子或草酸根 (oxalate) 是草酸 (oxalic acid) 的陰離子形式 (anion form)，化學式 $C_2O_4^{2-}$ ，大量存在於多種動植物的成份中¹，也是人體代謝的終產物之一，以下內文以草酸概稱。正常情況下飲食來源的草酸僅有 5-10% 會被腸道吸收入體內，所以尿液排泄的草酸大部分來自內源性的肝臟製造²。草酸若以其鈣鹽 (calcium salt) 形式存在是高度不溶解之終產物，在人體內以草酸鈣晶體 (crystals of calcium oxalate, CaOx) 形式沉澱，主要透過

腎臟排泄，腎臟是第一個受過量結晶影響的器官，造成尿路結石 (nephrolithiasis)、腎鈣質沉積症 (nephrocalcinosis)、慢性腎病 (chronic kidney disease, CKD) 和末期腎衰竭 (end-stage renal disease, ESRD)^{3,4}。高草酸尿症是指尿液中草酸鹽的排泄過量；而草酸腎病變 (oxalate nephropathy, OxN) 依 Buyschaert 等人的定義是指 CaOx 結晶沉積於腎合併腎小管損傷或間質性腎炎 (tubular injury and/or interstitial nephritis)，並且有進行性腎損傷 (一年內血清肌酸酐增加 > 50%)，此外尚需排除除了非特異性微血管性 (nonspecific microvascular) 腎病變及糖尿病腎

病變 (diabetic nephropathy) 以外的其他腎臟疾病⁵。

原發性高草酸尿症 (primary hyperoxaluria, PH) 源於草酸代謝的相關酵素發生缺陷性遺傳突變導致內源性產生過多草酸，而次發性高草酸尿症 (secondary hyperoxaluria, SH) 則通常是源於存在一些造成增加腸道吸收草酸的高草酸尿症促成條件 (hyperoxaluria-enabling conditions)¹⁶；高草酸尿症的各種分類或亞型在發病機轉和臨床表現上各有異同之處，也影響後續相關治療策略的擬定^{1,3,4,6}。

原發性高草酸尿症

PH 又被名為遺傳性高草酸尿症 (inherited hyperoxaluria)，是一體染色體隱性遺傳 (autosomal recessive) 疾病，據公共全外顯子定序 (public whole exome sequencing) 的研究估計其盛行率約為 1:58,000⁷。目前依缺陷基因主要影響於 3 個不同酵素而分成三個亞型：PH 第一型 (type 1, PH1)，PH 第二型 (type 2, PH2)，PH 第三型 (type 3, PH3)；三個亞型的最終共同結果皆是內源性草酸製造過多^{4,8}。另尚有其他未歸類於這三個亞型的 PH 個案其病生理機轉待進一步研究⁹。

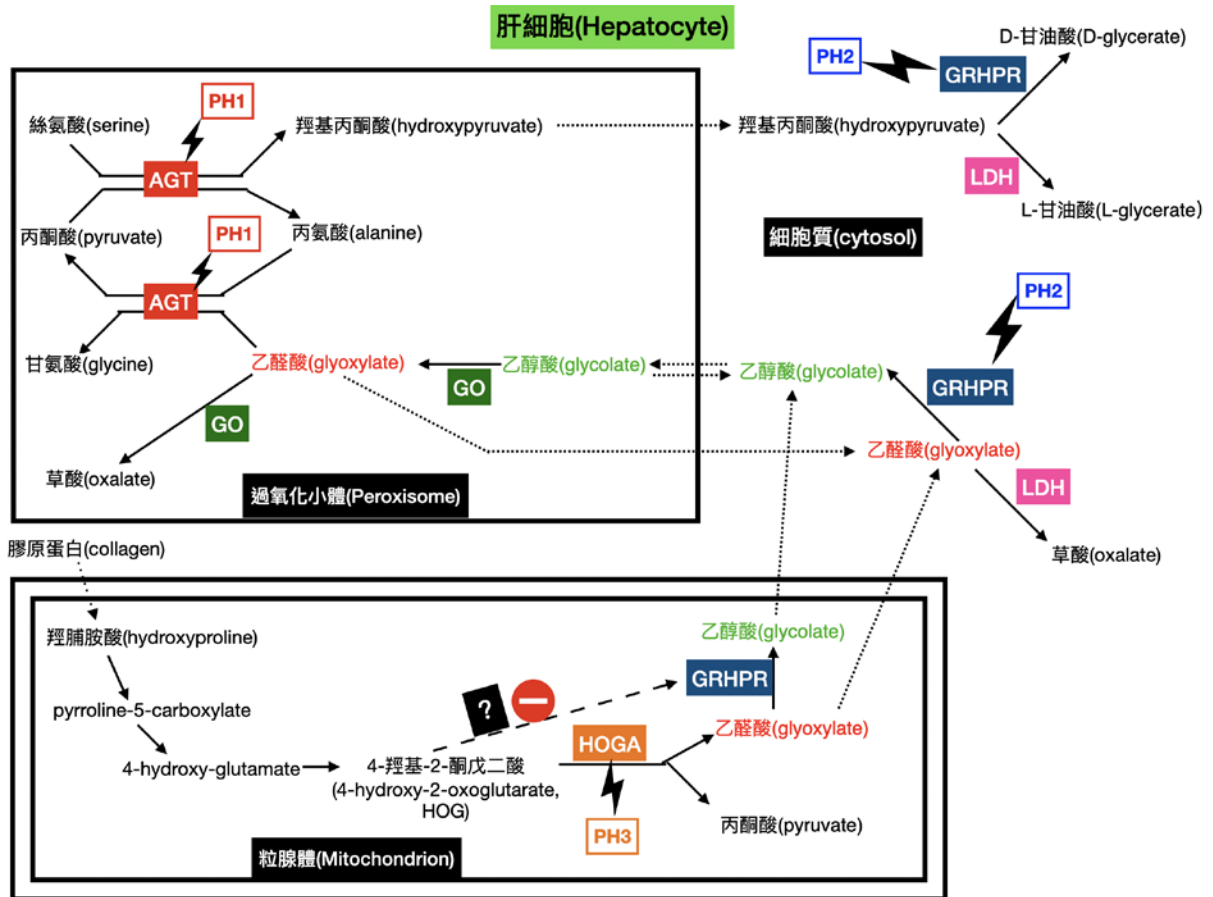
一、原發性高草酸尿症第一型

PH1 (人類線上孟德爾遺傳數據庫 OMIM 編號：259900)⁴，約佔所有 PH 案例的 70-80%⁹，是三個亞型中最常見和疾病程度最嚴重者¹，事實上 PH1 可能涵蓋了幾乎全部案例的嬰兒草酸毒血症 (infantile oxalosis, IO)。IO 是指出生的最初幾週或幾個月內出現瀰漫性腎鈣質沉積症 (diffuse nephrocalcinosis) 和嚴重腎衰竭，並於兩歲內達到 ESRD 者¹⁰。表現 IO 者通常無法存活，主因全身性草酸毒血症 (systemic oxalosis, SO) 的迅速產生，與 2 歲以上才達到 ESRD 的其他 PH 患者相比，IO 患者的早期死亡 (early death) 風險為 3.44 倍 (adjusted hazard ratio, 3.44; 95% confidence interval, CI, 1.15–10.28; $p=0.02$)¹¹。目前沒有任何透析方法能有效快速地

完全清除這些快速產生的草酸，即使是 PH1 唯一的治癒方法 - 肝腎移植，也不易在體型過小的 IO 患者身上執行⁸。

PH1 起因於肝細胞過氧化小體 (peroxisome) 內的丙氨酸乙醛酸氨基轉移酶 (alanine glyoxylate aminotransferase, AGT) 活性喪失或缺陷。此酶的缺陷來自 2 號染色體上的 AGXT 基因突變 (location: 2q37.3)^{1,4}。AGT 參與了催化乙醛酸 (glyoxylate) 轉氨基為甘氨酸 (glycine)，丙氨酸 (alanine) 轉氨基為丙酮酸 (pyruvate)，以及絲氨酸 (serine) 轉化為羥基丙酮酸 (hydroxypyruvate) 等三個步驟 (圖一)^{1,4}。AGT 一般呈一個穩定的同型二聚體 (homodimer)，其上存有一個 N 端氨基酸序列被庇鄰的單體 (monomer) 包覆著 (wrapped)。AGXT 基因上有一種經常存在的變異 Pro11Leu 會轉譯出具有較強粒線體靶向 (mitochondrial targeting) 的 N 端氨基酸序列；已知四個突變點如 Gly170Arg、Ile244Thr、Phe152Ile 和 Gly41Arg 則是造成這個變異 Pro11Leu 轉譯出的 N 端氨基酸序列被曝露 (unmask)，使得 AGT 從原本的過氧化小體靶向錯誤地轉變為粒線體靶向 (mistargeting)，進而導致 AGT 無法進入過氧化小體內發揮正常功能。目前至少有 200 個與 PH1 有關的基因突變點被發現，最常見的三種突變 p.G170R，c.33dupC，p.I244T 分別佔了約 30%，11% 及 6% 的突變等位基因 (alleles)¹²。當 AGT 無法發揮功能時則乙醛酸無法代謝為甘氨酸，過氧化小體內累積的過量乙醛酸會再被乙醇酸氧化酶 (glycolate oxidase, GO) 氧化成草酸¹，或者乙醛酸離開過氧化小體至細胞質 (cytosol)，於細胞質內被乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 轉化成草酸，亦可能被細胞質裡的另一個酶，乙醛酸還原酶 - 羥基丙酮酸還原酶 (glyoxylate reductase-hydroxypyruvate reductase, GRHPR) 轉化成乙醇酸 (glycolate)¹³，後續可再進入過氧化小體內被 GO 氧化成乙醛酸並再氧化成草酸，最終結果可以看到草酸和乙醇酸兩者都過量產生 (圖一)^{4,8,14}。

反復性尿路結石和進展性腎鈣質沉積症造



縮寫：AGT: alanine glyoxylate aminotransferase, HOGA: 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase, LDH: lactate dehydrogenase, GO: glyoxylate oxidase, GRHPR: glyoxylate reductase-hydroxypyruvate reductase。

圖一、原發性高草尿酸症的病生理機轉示意圖^{1,4,12-14,48}

成的腎損傷是 PH1 最常見的表現，在 20-30 歲以前的大多數患者與 40-50 歲以前的幾乎所有患者會惡化至 ESRD^{1,8}。研究顯示 PH1 發病年齡 (age at onset) 與突變之間則沒有強烈基因型-表現型關係 (genotype-phenotype relationship)，即使同一家族內的親屬，例如具相同基因型 (same genotype) 的親兄弟姐妹 (siblings)，症狀也可能表現明顯的臨床差異性 (稱為 *intrafamilial clinical heterogeneity*)¹。目前沒有很好的解釋，有學者認為環境或上基因的因素 (environmental or epigenetic factors) 扮演重要角色，也有學者推測 PH1 並非單基因遺傳疾病 (monogenic disease)⁸。AGT 是一種 5'-磷酸吡哆醛依賴的酵素 (pyridoxal 5'-phosphate-dependent enzyme)，其以 pyridoxine (vitamin B6, VB6) 為輔

酶 (co-enzyme)⁴。於 PH1 唯一被證實具強烈基因型-表現型關係的即是對 VB6 的治療反應，尤其帶有 Gly170Arg、Phe152Ile 或 Ile244Thr 基因突變者；具治療反應的定義是經 3 個月可容忍最大 VB6 劑量治療後尿液草酸排除量 (urine oxalate excretion, UOE) 達下降 30% 以上。VB6 可強化 AGT 的蛋白穩定度、催化活性及過氧化小體導向；統計上 VB6 可使約 30% 的 PH1 患者有效降低 UOE，故目前治療指引建議所有診斷為 PH 者應先至少接受 VB6 的治療反應測試，具治療反應者可藉 VB6 延緩腎功能的惡化^{1,4,15}。目前對 PH1 根治性的療法是執行序列性 (sequential) 或同時 (combined) 肝腎移植，單獨 (isolated) 腎臟移植可考慮於確定對 VB6 有治療反應者⁴。

二、原發性高草酸尿症第二型

PH2(人類線上孟德爾遺傳數據庫 OMIM 編號: 260000), 約佔所有 PH 患者的 10%, 因 GRHPR 功能遺傳缺陷導致, 受突變影響的 GRHPR 基因於 9 號染色體上 (location: 9p13.2)^{1,4}, 目前有至少 30 個 PH2 有關的基因突變被辨識出, 其中 c.103delG 和 c.403_404+2delAAGT 相對常見, c.103delG 僅發生在白人族群, c.403_404+2delAAGT 幾乎全發生於亞洲族群, 兩者分別佔了 37% 和 18% 的突變等位基因^{4,12}。不同於 AGT 僅存於肝細胞內, GRHPR 廣泛分佈於全身各組織, 但主要還是分佈於肝細胞內, 且大部分位於細胞質, 小部分位於粒線體。GRHPR 可以在細胞質及粒線體內催化乙醛酸還原為乙醇酸, 也可以在細胞質內催化羧基丙酮酸 (hydroxypyruvate) 還原為 D-甘油酸 (D-glycerate)。當 GRHPR 失去正常功能時會造成乙醛酸和羧基丙酮酸的堆積, 後續轉由 LDH 將積累的乙醛酸轉化為草酸, 同時 LDH 也會將積累的羧基丙酮酸轉化為 L-甘油酸 (L-glycerate) (圖一), 因此在 PH2 患者的尿液可預見草酸和 L-甘油酸的排泄量都增加^{1,4,14}。目前認為若 PH 的患者不存在 L-甘油酸尿症 (L-glyceric aciduria) 則可大致排除 PH2, 儘管仍有零星無表現 L-甘油酸尿症的個案⁸。PH2 與 PH1 無法單純根據發病年齡做區別, 過去曾有一些 PH2 個案未被診斷出或被誤診為 PH1^{4,8}; 與 PH1 相較, PH2 的病程侵襲度相對較低 (less aggressive) 且有較好的腎功能保存, 較少在一歲內造成嚴重腎衰竭¹⁰, 有較低的 ESRD 發生率和較不嚴重的腎鈣質沉積症; 部分原因可能與 PH2 的尿液成份較於 PH1 有較低的草酸排出量及較高濃度的檸檬酸離子 (citrate) 及鎂離子 (magnesium) 有關 (此二離子可分別結合尿中的鈣離子和草酸離子形成較可溶的化合物而降低 CaOx 沈積)¹。因 GRHPR 廣佈於全身組織, 故肝移植對其沒有根治性的效果, 目前對 ESRD 之 PH2 患者的移植考量仍是採單獨腎移植, 縱使高草酸尿症相關的移植腎損失 (oxalate-related graft loss) 還是有風險發生^{1,4}。

三、原發性高草酸尿症第三型

PH3(人類線上孟德爾遺傳數據庫 OMIM 編號: 613616), 於 2010 年首次被發現⁸, 約佔 PH 患者的 8-10%^{1,16}, 目前普遍認為起因於遺傳突變造成位於 10 號染色體 (location: 10q24.2) 上的 HOGA1 基因功能缺損^{1,4}。目前已知有至少 33 個 HOGA1 基因的突變被發現與 PH3 有關, 其中存在一個 c.700+5G → T2 的特殊變異約佔了所有突變等位基因的 50%¹²。該基因負責轉譯出肝細胞粒腺體內的 4-羧基-2-酮戊二酸醛縮酶 (4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase, HOGA), 此酶負責催化位於粒腺體內代謝羧脯胺酸 (hydroxyproline) 的最後一個步驟^{12,16}, 使 4-羧基-2-酮戊二酸 (4-hydroxy-2-oxoglutarate, HOG) 被轉化為丙酮酸和乙醛酸。羧脯胺酸則是膠原蛋白 (collagen, 佔動物體蛋白質約 1/3) 的主要組成氨基酸, 可由食物或體內的膠原蛋白代謝水解而來^{4,17}。目前尚未完全了解為何 HOGA 功能缺陷會導致草酸過量增加¹⁶, 因理論上是造成阻礙乙醛酸 (草酸的上游前驅物) 的生成¹⁸; 有一假設理論是過多的 HOG 再透過別的酶或其他方式被分解為草酸, 另一個理論是過多的 HOG 會抑制粒線體內的 GRHPR 導致乙醛酸堆積後續走類似 PH2 的致病路徑^{4,19,20} (圖一)。PH3 的表現是三種亞型裡面症狀最輕微者, 可能無症狀 (silent) 或出生後幾十年內僅有幾次復發的尿路結石, 不常見進展性的腎鈣質沈積症或 CKD, 甚至症狀可能隨著時間而改善; 過去較早的文獻指出 SO 及 ESRD 未曾被發現於 PH3 的患者, 但於 2015 年 Hopp 等人卻發現了第一個達 ESRD 的 PH3 個案^{7,16}。PH3 病患仍有持續性的高草酸尿症, 並常合併高尿鈣症 (hypercalciuria), 儘管也有未合併者^{1,4,6,14}。一個來自 Rare Kidney Stone Consortium PH Registry 數據庫的研究中 (共 496 位 PH 患者, 含 384 位 PH1, 51 位 PH2, 61 位 PH3): 相較於 PH2, PH3 患者更早出現有症狀的尿路結石; 而與 PH1 和 PH2 相比, PH3 的中位數 (median) UOE 最低 (1.1 versus 1.6 and 1.5 mmol/1.73m²/day in PH1 and PH2, $p < 0.001$), 尿鈣的排出在 PH3 患者

最高 (112 versus 51 and 98mg/1.73m²/day in PH1 and PH2, $p < 0.001$)；在 40 歲時，有 97% 的 PH3 患者未進展至 ESRD，而 PH1 和 PH2 患者則分別有 36% 和 66% 已進展至 ESRD¹⁶，其他影響因素包括環境因素和修飾基因 (modifier genes) 可能導致這些臨床差異性^{4,8}。

2022 年底美國 FDA 已核准一個相對安全且針對 PH1 治療的皮下注射新藥 lumasiran (Oxlumo®)，是一種僅針對肝細胞的 RNA 干擾藥物 (liver-directed RNA interference agent)，其干擾 DNA 轉錄出負責轉譯 GO 的信使核糖核酸 (messenger RNA)，阻斷 GO 的合成進而使其功能被抑制減少草酸產生，最常見的副作用僅注射部位紅腫不適，目前無肝臟方面副作用，不過由前述機轉可知對於 PH2 和 PH3 則無顯著療效^{12,21}。(各分型特徵及治療處置可參考表二)

次發性高草酸尿症

以 Lumlertgul 等人的定義 SH 是指暴露或存在於如下的高草酸尿症促成條件或狀況 (Hyperoxaluria-enabling conditions) 所造成的 OxN⁶。依致病機轉可分類如下：

一、腸源性高草酸尿症

腸源性高草酸尿症 (enteric hyperoxaluria, EH)，指的是因特別的腸胃道狀況 (gastrointestinal conditions) 致使脂肪吸收不良 (fat malabsorption) 或其他導致腸道增加草酸吸收的情形。脂肪吸收不良會促使更多游離脂肪酸 (free fatty acid) 在腸腔內與鈣離子螯合 (sequestration) 並皂化 (saponification)^{1,6}，增加草酸以更易溶解的鈉鹽形式 (sodium form) 存在，隨後可溶性的草酸 (soluble oxalate) 再於結腸段被吸收而導致 SH⁴，故這種致病機轉需要正常功能的結腸 (intact colon)。脂肪吸收不良導致的 SH 常見發生於胃切除術後 (partial gastrectomy)、減肥手術後 (bariatric surgery) 如 Roux-en-Y 胃繞道手術 (Roux-en-Y gastric bypass surgery)、空迴腸繞道手術後 (jejunoileal bypass)、發炎性腸疾 (inflammatory bowel disease) 如克隆氏症 (Crohn's disease)、麩質過敏性腸病 (celiac sprue)、迴腸切

除術後 (ileal resection)、短腸症候群 (short bowel syndrome)、慢性胰臟炎 (chronic pancreatitis)、胰功能不全 (pancreatic insufficiency)、囊性纖維化 (cystic fibrosis)、使用羅氏鮮 (orlistat) 減肥藥 (其抑制小腸對脂肪的吸收) 或全身性硬化症併腸道侵犯者 (systemic sclerosis with bowel involvement) 等^{1,6}。此外，游離脂肪酸和為幫助脂肪消化而分泌的膽鹽 (bile salt) 兩者也都會加強結腸黏膜對草酸的通透度 (permeability) 而強化吸收⁶。在正常情況下，原本只有 5-10% 的食入草酸會被腸道吸收，其餘排入糞便，在脂肪吸收不良導致的 SH 患者中，腸道吸收草酸的比率可增至 30% 以上²。

由上可理解，膳食內草酸的生體可用率 (bioavailability) 部分也取決於飲食內的鈣含量，低鈣飲食也會造成腸腔內游離草酸變多導致腸道增加吸收草酸²。研究顯示當同樣攝取含 250mg 草酸的飲食時，飲食鈣含量從 1002 mg 減少到 391 mg 時，UOE 平均增加 $28.2 \pm 4.8\%$ ，飲食攝入的草酸含量對 UOE 的貢獻佔比可以從 $41.5 \pm 9.1\%$ 增加至 $52.6 \pm 8.6\%$ ²²。高草酸尿症的支持性療法之一即是透過飲食同時攝取鈣或鎂鹽以增加與草酸於腸腔內結合為不可溶鹽形式，降低其吸收¹。另一個也是增加結腸黏膜對草酸的通透度而導致 SH 的情況，發生於結腸黏膜有受損的時候，例如困難梭狀桿菌結腸炎 (Clostridium difficile colitis) 後所造成的腸道非選擇性 (nonselective) 增加吸收草酸⁶。

二、食入過多的草酸或其前驅物

草酸除了是新陳代謝的終產物之一，也是人類食物中普遍存在的成分，一般情況下來自飲食的草酸約貢獻 10-20% 的 UOE^{20,22}。草酸普遍存於植物的組成中，富含草酸的食物來源主要為種子類 (seeds)、水果類 (fruits) 和蔬菜類 (vegetables)，例如大黃 (rhubarb)、菠菜 (spinach)、奇異果 (kiwi)、甜菜根 (beetroot)、堅果 (nuts)、李子 (plums)、巧克力 (chocolate)、草莓 (strawberries)、豆腐 (tofu)、茶類 (tea) 等^{1,6,22}。

過多地攝入食物中的草酸或草酸的前驅物 (precursor) 也會造成 SH。研究已證實隨著草酸

的飲食攝入量增加，UOE 及食入草酸對 UOE 的貢獻佔比皆一起增加²²。過去因倡導體內環保及減重而以榨(蔬果)汁(juicing)為主食的方式會大量攝入草酸，榨汁伴隨的液體也可增強腸道對草酸的旁細胞吸收路徑(paracellular absorption)；當腸道吸收的量大於每日腎臟可排除的負荷時即會發生 SH，尤其同時有 CKD 者更易發生¹。

維生素 C(ascorbic acid) 則是草酸的前驅物，攝取過量維生素 C 也會導致 CaOx 結石的風險，有研究發現在男性族群每日攝取 ≥ 1 克的量會增加腎結石的風險²³，也有個案報告報導 47 歲女性因每日攝取 ≥ 4 克多個月造成腎小管內 CaOx 沈積併急性腎衰竭及寡尿²⁴。

乙二醇(ethylene glycol) 在肝臟內被氧化代謝後的終產物之一即為草酸，除表現高陰離子間隙代謝酸外，乙二醇中毒也可導致 CaOx 結晶沈積於腎臟、心臟、大腦或肺臟²⁵；有個案報告報導過 3 歲男童乙二醇中毒後併發至少兩年的次發性腎鈣質沈積症²⁶。

三、腸道菌叢的改變

過去 20 多年的研究已確立了腸道微生物(gut microbiome) 在維持草酸恆定的角色，某些菌屬如 Oxalobacter spp.、Bifidobacterium spp. 和 Lactobacillus spp. 等可以分解草酸並調節腸道對草酸的分泌²。數據顯示抗生素的使用也會增加人類腎結石形成的風險²⁷，尤其在使用口服抗生素和較年輕時即接觸抗生素者²⁸，可歸因於抗生素致使腸道菌叢改變，尤其是細菌 Oxalobacter formigenes(O. formigenes) 的減少^{2,29}。O. formigenes 是一種革蘭氏陰性厭氧菌，存於正常腸道菌叢中，以代謝草酸為其能量來源。腸道內 O. formigenes 的減少已被證實與腸道草酸吸收增加、高草酸尿症和結石形成有直接相關^{1,6}。人類的 O. formigenes 菌株對常見使用的抗生素是具感受性(sensitivity) 的，諸如 azithromycin, ciprofloxacin, clarithromycin, clindamycin, doxycycline, gentamicin, levofloxacin, metronidazole, tetracycline 等³⁰。重建此菌於腸道菌叢可能有助於降低 UOE，口服補充

含 O. formigenes 的益生菌(probiotics) 配方(如 Oxabact™, a lyophilized O. formigenes formulation³¹) 在動物實驗的結果具正面意義，但是目前在人類的臨床試驗中雖可降低血中草酸濃度(plasma oxalate concentration, POx)，卻於腎結石發生率的降低及腎功能改善上未達統計意義，尚待進一步研究^{1,4,31,32}。

四、囊性纖維化

囊性纖維化(cystic fibrosis, CF) 也被發現與 SH 有關，與年齡相仿的無 CF 族群對照組(age-matched controls) 中僅有 1-2% 發生腎結石相比，有 CF 的族群有 3-6.3% 的比率併發腎結石³³。CF 患者的個案報告也有發現草酸的腸道吸收和腎小管分泌都呈現增加的現象¹。目前認為參與的原因機轉包括：胰腺外分泌功能不全(其發生於 $>85\%$ 的 CF 病人身上³⁴) 造成的脂肪吸收不良、曾使用抗生素致使 O. formigenes 減少³⁵、低檸檬酸尿症(hypocitraturia)、高尿酸尿症(hyperuricosuria)、或與原本 CF 於跨膜調節蛋白 CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) 的基因缺陷有關^{2,6,33}。其中 CFTR 已被證實可刺激 SLC26A6 轉運蛋白(solute carrier family 26 member-6 transporter) 的活性^{36,37}，而 SLC26A6 轉運蛋白是一種位於小腸刷狀緣(brush border) 腔面細胞膜(apical membrane) 上的陰離子交換通道蛋白，用於媒介腸道細胞分泌草酸⁶，故 CFTR 的缺陷會減少 SLC26A6 蛋白所媒介的腸道草酸排除³⁷。

五、其他形式的次發性高草酸尿症

其他實驗也證實 SLC26A6 轉運蛋白全缺陷的小鼠(Slc26a6-null mice) 表現出高草酸尿症和 POx 升高，並可以藉由低草酸飲食明顯改善這些現象^{38,39}。儘管小鼠與人類基因不完全一致，缺陷性遺傳突變發生於 SLC26A6 轉運蛋白很可能是人類遺傳形式之 EH (inherited form of enteric hyperoxaluria) 背後的致病機轉^{40,41}。

在 Lumlertgul 等人於 2018 年對 108 位 SH 個案的統合分析(meta-analysis) 中有探討 SH 的預後，在平均 12.9 (95% CI: 5.9-19.9) 個月

的追蹤期內，55% (95% CI: 38-70) 的個案接受過透析，沒有任何個案經歷腎功能的完全恢復 (complete kidney recovery)，42%(95% CI: 27-58) 的個案經歷部分腎功恢復 (partial kidney recovery)，58% (95% CI: 42-73) 的個案於追蹤期結束時仍依賴透析 (dialysis-dependent)，總體死亡率 (overall mortality rate) 為 33%(95% CI:17-55)⁶。治療處置上，飲食控制如低草酸 (low-oxalate) 及低脂 (low-fat) 飲食對 SH 的改善效果會比 PH 明顯 (因在 PH 腸道吸收僅佔 <7% 的草酸來源)^{1,4}；其他支持性治療如口服鈣補充劑 (oral calcium supplements)、膽酸或其螯合劑 (bile acids or bile acid sequestrants) 如 cholestyramine、草酸分解酶 (oxalate-degrading enzymes) 如 oxalate decarboxylase 也是可以改

善 UOE^{2,6,41}。(各分型特徵及治療處置可參考表二)

高草酸尿症的器官傷害

高草酸尿症除了造成結晶沈積直接引起腎小管損傷、阻塞或伴隨的感染，腎實質的炎症反應也參與其中；動物研究證實附著至上皮細胞的 CaOx 結晶會藉吞噬細胞吞噬 (phagocytosed) 及胞移 (transcytosed) 進入腎間質，誘發 NLRP3 炎症小體 (NLRP3 inflammasome) 所媒介的發炎反應，NLRP3 進一步刺激 TGF- β 的釋放引發腎臟纖維化和進行性的腎功能喪失^{1,2,4,10}。

高草酸尿症的第二階段傷害 (second phase of damage) 發生於腎外的全身組織，尤其當 eGFR 下降至 30-45ml/min/1.73m² BSA 以下

表一：尿液生化檢查參考值^{4,8}

24 小時尿液 (24h urine)	適用年紀	正常參考值*	單時間點尿液 (spot urine)	適用年紀	正常參考值*
尿液草酸排出量 (Urinary oxalate excretion)	全年齡	<0.50 mmol (<45 mg/ 1.73 m ² /日)	草酸 - 肌酸酐比值 (oxalate-to-creatinine ratio)	0-6 個月	<325-360 mmol/mol
				7-24 個月	<132-174 mmol/mol
				2-5 歲	<98-101 mmol/mol
				5-14 歲	<70-82 mmol/mol
				>16 歲	<40 mmol/mol
尿液乙醇酸排出量 (Urinary glycolate excretion)	全年齡	<0.50 mmol (<45 mg/ 1.73 m ² /日)	乙醇酸 - 肌酸酐比值 (glycolate-to-creatinine ratio)	0-6 個月	<363-425 mmol/mol
				7-24 個月	<245-293 mmol/mol
				2-5 歲	<191-229 mmol/mol
				5-14 歲	<166-186 mmol/mol
				>16 歲	<99-125 mmol/mol
尿液 L- 甘油酸排出量 (Urinary L-glyceric acid excretion)	全年齡	<5 μ mol/L	L- 甘油酸 - 肌酸酐比值 (L-glycerate-to-creatinine ratio)	0-6 個月	14-205 mmol/mol
				7-24 個月	14-205 mmol/mol
				2-5 歲	14-205 mmol/mol
				5-14 歲	23-138 mmol/mol
				>16 歲	<138 mmol/mol
			4- 羥基 -2- 酮戊二酸 - 肌酸酐比值 (HOG-to-creatinine ratio) ^{4,18}	成人 (adult)	0.1-3.9 μ g/mg (0.07-2.8 μ mol/mmol)

* 數值可能因檢測方法或儀器而不同。縮寫：HOG: 4-hydroxy-2-oxoglutarate。

表二、高草酸尿症各分型機轉、臨床表現特徵與治療處置

分型	佔比 (%)	致病機轉			臨床表現特徵	可能的治療處置		
		突變基因位址 / 遺傳模式	代謝缺損的酵素	酵素存在位置		保守處置及支持療法*	移植治療考量	特殊治療
PH 第一型	70-80	2號染色體的 AGXT 基因 (2q37.3)/AR	丙氨酸乙醛酸氨基轉移酶 (AGT)	肝細胞的過氧化小體	<ol style="list-style-type: none"> 嚴重高草酸尿症、反覆性尿路結石或進展性腎鈣質沉積症⁸。 常併發嬰兒草酸毒血症或全身性草酸毒血症^{8,10}。 40-50歲以前幾乎會惡化至 ESRD^{1,8}。 存在 in intra-familial clinical heterogeneity¹。 	<ol style="list-style-type: none"> 大量水份補充 (>2.3L/m² BSA/day)，嬰兒或幼童可鼻胃管或胃造瘻協助^{1,4}。 低脂飲食^{1,4,6}。 避免維他命 C、Ethylene glycol 或草酸前驅物的過度攝取^{1,2,4,6}。 避免低鈣飲食；口服鈣補充劑或鈣結石晶抑制劑並維持尿 pH 值 6.2-6.8，如 potassium citrate, orthophosphate。腎功能不佳或高血鉀疑慮者可改 sodium citrate^{1,4}。 泌尿道碎石術（輸尿管鏡取石術）或體外震波碎石術，因殘餘碎石可為下一次結晶的核心 (nidus)^{1,4}。 如 cholestyramine^{2,6}。 口服草酸分解劑 decarboxylase⁶。 口服補充益生菌 Probiotics 如 Oxalobacter formigenes^{1,2,4}。 ESRD 者可採透析治療。血液透析除草酸的效率優於腹膜透析，但仍無法的平衡狀態，尤於 PH 患者（盡量使透析前血中草酸濃度低於 30 至 45 μmol/L）^{1,4}。 	<ol style="list-style-type: none"> 肝移植可治癒 PH 第一型⁴。 腎衰竭至第 4 期 (含) 以上時可考慮預先性 (preemptive) 肝移植，以延緩腎功能惡化並降低全身性草酸毒血症；後續視腎功能再考慮腎移植⁴。 達 ESRD 且對 pyridoxine 無良好治療反應者，建議同時 (combined) 肝腎移植。無立即可得的捐贈腎時可採先肝後腎的序列性移植 (sequential liver-kidney transplantation)；體型過小無法同時肝腎移植的兒童 ESRD 患者亦適用序列性肝腎移植⁴。 對 pyridoxine 有良好治療反應 (Responsiveness*) 的 ESRD 患者可單獨 (isolated) 腎移植^{1,4}。 	<ol style="list-style-type: none"> 約 30% 對 pyridoxine 治療 (劑量 5-20 mg/kg) 有良好治療反應¹，故目前建議所有疑似 PH 者可先給予三個月 pyridoxine 測試治療反應⁸ (三個月後若無良好治療反應應可停用)^{1,4,8}。 2022 年底美國 FDA 已核准皮下注射新藥 lumasiran (Oxlumo®) (使尿液草酸排出量平均下降 65.4%)^{14,21}。
PH 第二型	10	9號染色體的 GRHPR 基因 (9p13.2)/AR	乙醛酸還原酶-羧基酮酸還原酶 (GRHPR)	分佈於全身各組織，主要於肝細胞。大部分位於細胞質，少部分位於粒線體。	<ol style="list-style-type: none"> 表現反覆尿路結石為主，較不常見腎鈣質沉積症^{1,4,14}。 病情嚴重度較第一型低，有較好的腎功能保存，較少見一歲內的嚴重腎衰竭¹⁰。 約 20% 風險惡化至 ESRD^{1,8}。 	<ol style="list-style-type: none"> 因 GRHPR 廣佈全身各組織，肝移植對此亞型無治療效果^{1,8}。 目前此亞型的 ESRD 患者仍建議採單獨腎移植為主 (草酸腎病變可能復發於移植腎)^{1,8}。 	<ol style="list-style-type: none"> 因 GRHPR 廣佈全身各組織，肝移植對此亞型無治療效果^{1,8}。 目前此亞型的 ESRD 患者仍建議採單獨腎移植為主 (草酸腎病變可能復發於移植腎)^{1,8}。 	<ol style="list-style-type: none"> 因 GRHPR 廣佈全身各組織，肝移植對此亞型無治療效果^{1,8}。 目前此亞型的 ESRD 患者仍建議採單獨腎移植為主 (草酸腎病變可能復發於移植腎)^{1,8}。
PH 第三型	8-10	10號染色體的 HOGA1 基因 (10q24.2)/AR	4-羧基-2-酮戊二酸縮酶 (HOGA)	肝細胞的粒線體	<ol style="list-style-type: none"> 無症狀或出生後幾十年內僅數次尿路結石；症狀可能隨時間改善^{7,16}。 不常見腎鈣質沉積症或慢性腎臟病^{7,16}。 2015 年以前的有限文獻未發現 ESRD 或全身性草酸毒血症者；2015 年發現一例 ESRD 的個案^{7,8,16}。 	<ol style="list-style-type: none"> 此亞型 ESRD 的治療經驗有限，目前尚無腎替代療法程序的具體建議⁸。 	<ol style="list-style-type: none"> 此亞型 ESRD 的治療經驗有限，目前尚無腎替代療法程序的具體建議⁸。 	<ol style="list-style-type: none"> 此亞型 ESRD 的治療經驗有限，目前尚無腎替代療法程序的具體建議⁸。
SH	較 PH 常見 ⁶	存在高草酸尿症促成狀況 (hyperoxaluria-enabling conditions) ⁶ 或 SLC26A6 轉運蛋白之功能缺損 ^{37,40,41} 。		<ol style="list-style-type: none"> 反覆性腎結石，腎鈣質沉積症，泌尿道感染，慢性腎臟病或未期腎衰竭¹。 全身性草酸毒血症較 PH 不常見，僅曾報導於較嚴重的克隆氏症個案¹。 	<ol style="list-style-type: none"> SH 的 ESRD 患者移植經驗亦有限 (腎移植後仍存在復發草酸腎病變風險)¹。 併發 SH 的兩個 ESRD 個案，成功恢復腎功能及正常化尿液草酸排出量⁴⁹。此移植手術是否適用於所有 SH 者仍待進一步研究評估^{1,6}。 	<ol style="list-style-type: none"> SH 的 ESRD 患者移植經驗亦有限 (腎移植後仍存在復發草酸腎病變風險)¹。 併發 SH 的兩個 ESRD 個案，成功恢復腎功能及正常化尿液草酸排出量⁴⁹。此移植手術是否適用於所有 SH 者仍待進一步研究評估^{1,6}。 	<ol style="list-style-type: none"> 可嘗試逆轉減肥手術 (reversal of bariatric surgery)，但效果尚需進一步研究證實⁶。 	

備註：* 因無根治藥物，若診斷出 PH 或 SH 目前建議儘早採取保守處置或支持療法^{1,4} (對 PH 的改善效果有限，據 Sikora 等人的研究 PH 患者源自腸道吸收的草酸僅佔 <7%¹)。 ** 良好治療反應 (Responsiveness) 定義：經三個月 pyridoxine 最大可容忍劑量治療後尿液草酸排出量下降達 30% 以上^{1,4}。縮寫：AGT, alanine glyoxylate aminotransferase; AR, autosomal recessive; BSA, body surface area; ESRD, end-stage renal disease; GRHPR, glyoxylate reductase-hydroxyypyruvate reductase; HOGA, 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase; PH, primary hyperoxaluria; SH, secondary hyperoxaluria。

(CKD stage 3b 以上)^{2,4,10}，因腎排除能力嚴重受損致使無法清除其所承受的草酸負荷，此時 POx 會升高，若超過血中的結晶飽和濃度 (exceed saturation) 便造成腎外組織沉積及傷害，這個階段即稱為 SO。腎外結晶沉積的主要器官包括視網膜，血管壁，皮膚，心肌、心臟傳導系統，關節，骨髓，骨骼或中樞神經系統。臨床上可呈現視網膜病變，血管疾病，皮膚組織鈣化併壞死，心肌疾病，心臟傳導阻滯，滑膜炎，頑固型貧血 (treatment-resistant anemia) 或草酸骨病變 (oxalate osteopathy) 而導致骨折，也有發生骨早熟而減少最終身高 (accelerated bone maturation with reduced final height) 的個案報告，最嚴重者可併發死亡^{1,4,10}。相較於 PH，SO 在 SH 中反而較不常見，僅曾被報導於一些較嚴重的克隆氏症案例¹。

高草酸尿症診斷的輔助檢查

高草酸尿症經常在症狀發生後的數年仍未被診斷，數據顯示有近 20-50% 的 PH 患者被診斷前已有嚴重腎衰竭或於腎移植後的復發時才被確診⁷，其中大於 30% 的 PH1 患者被錯過診斷或遲至 ESRD 才被發現^{4,6,8}。因為 SH 比 PH 更常見⁶，在開始進行 PH 診斷評估之前，可先從病史評估前述高草酸尿症促成條件是否存在以初步排除 SH 的可能性⁴。另外尚可參考以下的檢查來協助篩檢或加速診斷。

一、尿液生化

倘條件允許建議採集 24hr UOE 並校正以體表面積 (除以 1.73m^2 body surface area, BSA)¹。正常成人的 24hr UOE 應 $<0.5\text{mmol}/1.73\text{m}^2$ BSA/day⁸，也有文獻採計 $<0.45\text{mmol}/1.73\text{m}^2/\text{day}^1$ 。三種 PH 亞型的 UOE 可以明顯增加，大多數都有大於 $1\text{mmol}/1.73\text{m}^2$ BSA/day⁸，有些甚至超過 $2\text{mmol}/1.73\text{m}^2$ BSA/day¹。SH 患者的 UOE 也是升高的，可能增加至 $>0.7\text{mmol}/1.73\text{m}^2$ BSA/day，有些個案也可大於 $1.0\text{mmol}/1.73\text{m}^2$ BSA/day¹。但是並非所有 PH 患者的 UOE 都一定是明顯升高的，此時如果臨床症狀或徵候仍疑似 PH 且 UOE 有大於 $0.8\text{mmol}/1.73\text{m}^2$ BSA/day¹，

建議可一起參考尿中的其他代謝物質如乙醇酸、L-甘油酸或 HOG 相關的代謝物等⁴，儘管非專一性但對篩檢診斷也是有幫助的；尿液乙醇酸的濃度在約 2/3 的 PH1 患者呈現升高，也可能在 PH3 的患者升高；尿液 L-甘油酸的濃度升高對 PH2 是具特徵性的 (pathognomonic)，儘管不一定總是升高；尿中若存在升高的 HOG (表一) 或其前驅物 4-hydroxyglutamate (圖一)，或其衍生物 2,4-dihydroxyglutarate 也可用於輔助於診斷 PH3^{4,18}。另外高尿鈣 (urinary calcium excretion $>4\text{mg}/\text{kg}$ body weight/day⁸) 也被發現常存在於部分 PH3 患者中，而 PH1 和 PH2 患者的尿鈣排出量則通常是低的^{4,14}。

也有文獻計量 24hr UOE 單位採用毫克 / 日 (mg/day)，成人的正常範圍應在 10-40mg/day。此是基於三個大型流行病學研究 (epidemiologic cohorts)，當 UOE 從 20mg/day 增加兩倍至 40mg/day 時，形成結石的相對風險 (relative risk) 增加約 2.5-3.5 倍，所以 40mg/day 經常被視為定義臨床高草酸尿症 (clinical hyperoxaluria) 的閾值下限¹。研究證實少量地增加 UOE 約 4mg/day 即可增加結石事件發生風險約 60-100%²⁰。在 SH 的患者，24hr UOE 平均值 (mean) 可達到 85.4mg/day (95% CI: 68.7-102.1)⁶。

倘若無法收集 24 小時尿液的情形下，也可以參考隨機單時間點尿液的草酸與肌酸酐比值 (random spot urinary oxalate creatinine ratio, UOCR)，並建議至少經兩筆不同次的尿液確認^{1,8}。唯需注意這個比值的正常範圍會隨年齡而改變 (age-related normal values，如表一)。因比值受肌酸酐濃度的影響，所以嬰兒 (infants) 和兒童 (children) 時期的比值較大乃因這些時期尿液肌酸酐排出較低有關^{1,8}。PH 患者的 UOCR 通常會大於相應年紀的正常範圍⁴。另外 UOE 也可應用於初步區分 SH 和 PH，在飲水量正常的基礎上 (normal fluid intake) 可分別使病人採取正常飲食 (normal diet)、低和高草酸飲食 (low-oxalate diet, high-oxalate diet)，並取樣三種飲食下的尿液，則 SH 患者可以看到 UOE 僅在高草酸飲食時明顯升高，而 PH 患者的 UOE 則是三種模式下都會明顯升高⁸。

二、血液生化

在腎功能較好時，腎臟對草酸的排除能力尚可維持 POx 於正常範圍內，直至腎功能明顯受損排除能力下降時，POx 才會開始上升。當腎功能變差尤其到達 stage 3b CKD 以上 (eGFR < 30-45ml/min/1.73m²) 時，採用 UOE 的評估會不準確，此刻建議可以改採評估 POx。腎功能良好時成人 POx 正常範圍為 1-5 μmol/L，在 PH 合併 ESRD 的個案 POx 數值典型會大於 80 μmol/L，其他非 PH 原因的 ESRD 患者其 POx 數值可能在 30-80 μmol/L。但實際上應用 POx 於區別 PH 合併 ESRD 與非 PH 原因的 ESRD 的閾值濃度 (threshold plasma oxalate level) 還是可能有重疊的範圍，有文獻認為當 POx 大於 50 μmol/L 時即可考慮篩檢為疑似 PH 的個案^{1,4}。

三、結石成份分析

從尿路結石成份的分析也可以得到一些高草酸尿症的線索。PH 的結石成份超過 95% 是由單水草酸鈣 (calcium oxalate monohydrate, COM, 分子式 $\text{Ca}(\text{C}_2\text{O}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$ ，又名 whewellite) 所組成，結晶在尿液的顯微鏡檢下可以呈現典型的啞鈴狀 (dumbbell-shaped)、橢圓球體狀 (oval spheres)、紅血球狀 (red blood cell-shaped)、玫瑰花狀 (rosettes-shaped)、窄長的六角形狀 (elongated and narrow hexagon-shaped) 或 2022 年第一次被發現的球棒狀 (club-shaped)。其中窄長六角形狀的 COM 結晶會典型地出現在乙二醇中毒者的尿液中 (如誤食抗凍劑者)。SH 的結石則經常是由 COM 與典型呈信封狀或雙三角錐狀 (envelope or bipyramidal-shaped) 的雙水草酸鈣 (calcium oxalate dihydrate, COD, 分子式 $\text{Ca}(\text{C}_2\text{O}_4) \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$ ，又名 weddellite) 兩者混合組成，但是 COD 的結晶在尿中也可以罕見地呈現十二面體狀 (dodecahedral-shaped)^{1,42}。

四、腎臟病理切片

腎臟病理切片上的 CaOx 沈積也有特徵性的表現。在光學鏡檢 (Light microscopy) 下可以看到非特異性的急性腎小管損傷 (acute

tubular injury)、腎小管萎縮 (tubular atrophy)、近曲小管細胞的脫落 (sloughing) 或液胞化 (vacuolization)、管腔內的結晶併扁平的 (flattened) 小管上皮細胞。這些管腔內的 CaOx 結晶在 H&E 染色 (hematoxylin and eosin stain) 下是透明清澈的，在偏光鏡 (polarized light) 下呈現彩色的雙折色現象 (multicolored birefringence)，結晶可能聚集成典型的扇形 (fan-shaped) 或玫瑰花型 (rosette-shaped)。鑑別診斷時可用以區別於磷酸鈣 (calcium phosphate) 結晶，後者在 H&E 染色下反而呈現偏藍的紫色 (bluish-purple)，圓形 (round) 或球狀 (globular)，在偏光鏡下則不具有偏光性^{43,44}。

其他腎臟病理特徵包括，在 periodic acid-Schiff 或 masson's trichrome 染色上無法看見結晶，因為 CaOx 結晶會在這兩種染色的過程中被移除；免疫螢光鏡檢 (Immunofluorescence microscopy) 下無免疫染色；電子顯微鏡檢 (Electron microscopy) 下無免疫沈積物。另外也可發現結晶未沈積於腎絲球內以及間質單核細胞的浸潤^{6,44,45}。另需注意考量的是，其他非高草尿酸症原因造成的急慢性腎小管損傷在病理切片上也可能看到非特異性的稀少 (rare) 或偶現 (occasional) 的 CaOx 結晶沈積，尤其常見於移植腎的切片上，這可能跟移植腎短時間內排除受贈者體內重新溶解再分佈的草酸有關。可協助鑑別的是，高草尿酸症造成的腎病變是呈現明顯密集且大量的 CaOx 結晶沈積和腎小管上皮細胞受損^{44,46}。(各分型輔助診斷檢查工具比較如表三)

五、基因診斷、肝臟切片及其他檢查

PH 三種亞型的確立診斷仍須依靠基因檢測，在沒有其他特定線索時，一般會優先檢測 AGXT 基因相關的突變，因 PH1 佔了約 70-80% 的 PH，若無結果下一步再檢測 GRHPR 或 HOGA1 基因的突變⁴。對於有 PH 家族史的疑似個案，產前基因篩檢可於懷孕第一孕程 (first trimester) 安排絨毛膜取樣¹。至於需要採取全基因完整定序 (complete direct sequencing of whole gene) 或是僅選擇性針對最常發生突變的

表三：高草酸尿症各分型的輔助診斷工具

	原發性高草酸尿症 (PH)			次發性高草酸尿症 (SH)
	第一型	第二型	第三型	
尿液生化	呈高草酸尿症 ^{1,4,8,14} ： 1. 24hr UOE： (1) 大部分 >1 mmol/1.73m ² BSA/day ⁸ ，或有相關臨床症狀徵候加上 >0.8 mmol/1.73m ² BSA/day 可疑 ¹ 。 (2) >40mg/day ¹ 。 2. UOCR：通常大於相應年紀的正常範圍 ^{*4} 。			呈高草酸尿症 ^{1,4,8,14} ： 1. 24hr UOE： (1) 可能 > 0.7 mmol/ 1.73m ² BSA/day ¹ 。 (2) >40mg/day ¹ 。 2. UOCR：通常大於相應年紀的正常範圍 ^{*4} 。
血液生化	約 2/3 存在高乙醇酸尿症 ^{*8,4,18} 。	大部分存在高 L- 甘油酸尿症 ^{*1,4,14} 。	1. 可能存在高乙醇酸尿症 ^{*4,18} 。 2. 常合併高尿鈣症 (urinary calcium excretion >4 mg/kg body weight/day ⁸) ^{1,4,6,14} 。 3. 尿液可能存在升高的 HOG*、或其前驅物 4-hydroxyglutamate、或其衍生物 2,4-dihydroxyglutarate ^{4,18} 。	
尿路結石成份	>95% 由單水草酸鈣 (calcium oxalate monohydrate, Ca(C ₂ O ₄) · H ₂ O, whewellite) 組成 ^{1,42} 。			由單水草酸鈣與雙水草酸鈣 (calcium oxalate dihydrate, Ca(C ₂ O ₄) · 2(H ₂ O), weddellite) 兩者混合組成 ^{1,42} 。
腎臟病理切片	光學鏡檢 (Light microscopy) 時於偏光鏡 (polarized light) 的輔助下，腎實質內結晶物呈現多色彩的雙折色現象 (multicolored birefringence)；結晶可能聚集成扇形 (fan-shaped) 或玫瑰花型 (rosette-shaped)，結晶未沈積於腎絲球內 ^{6,43-45} 。免疫螢光鏡檢 (Immunofluorescence microscopy) 呈現無免疫染色 ^{6,44,45} 。電子顯微鏡檢 (Electron microscopy) 呈現無免疫沈積物 ^{6,44,45} 。			

備註：* 正常值可參考表一。縮寫：BSA, body surface area; CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease; PH, primary hyperoxaluria; POx, plasma oxalate concentration ;SH, secondary hyperoxaluria; UOCR, random spot urinary oxalate creatinine ratio; UOE, urine oxalate excretion。

特定外顯子 (selected exons) 做定序是當前一個重要的議題⁸；Williams 等人的研究支持後者，其指出標的性地針對 AGXT 基因最常見的三種突變 (c.33_34insC, c.508G>A, c.731T>C) 做定序即可診斷約 34.5% 的 PH1 個案，針對外顯子 1, 4, 7 做定序可以診斷出約 50% 的 PH1 個案⁴⁷。另一個重要議題是，基因檢測缺乏功能性分析 (functional analysis)，並非所有偵測到的基因變異皆具有致病性 (pathologic)⁸。刪除 (deletion) 模式的基因變異也可能具致病性，卻無法被偵測出來，除非同時有父母雙方的檢測；若在某些表現型像典型 PH 的個案卻檢測不到突變點，可能是突變點位於啟動子 (promoter) 或其他調節序列 (regulatory sequence)，也可能是目前還未被發

現的致病變異；針對這些無法歸類分型的 PH，文獻建議可以執行肝臟組織切片去檢測肝內代謝酶 AGT 或 GRHPR 的活性是否異常低下^{4,19}。

相較於 PH 亞型的診斷需要基因檢測，SH 的診斷除了根據是否有前述的高草酸尿症促成條件、血液尿液生化檢測，結石成分分析及腎臟病理切片外，其他協助診斷方法尚有以聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction) 證實糞便中是否缺少 *O. formigenes*，或透過同位素碳標記的草酸吸收試驗 (¹³C₂ oxalate absorption test) 以檢測腸道對草酸的吸收是否過強，既可幫助區別 PH 和 SH，也可應用於發掘潛在對限草酸及增鈣飲食控制有治療反應者¹。此外，電腦斷層的角色也可用於協助偵測各種腎外器官沈積

如腸壁、肌肉或動脈內的 CaOx 沉積。心電圖和心臟超音波也有助於評估，當心血管系統受到 SO 的影響，在血行動力學方面可能呈現降低的脈波速度 (pulse wave velocity) 和主動脈血壓 (central aortic blood pressure)¹⁰。皮膚的 CaOx 結晶沉積藉由皮膚切片可發現類似於鈣化尿毒血管病變 (calciophylaxis) 的皮膚病灶¹。

結 論

儘管腎鈣質沉積症或尿路結石顧名思義侷限於腎泌尿系統，但實質上這些病症可能僅是影響全身系統的疾病於泌尿道的一個呈現而已，高草酸尿症即是一個顯見的例子。處置考量上應不僅止於手術移除結石，更需理解其結石形成背後的病生理機轉，儘早辨識出潛在的臨床線索以加快診斷及預後評估，後續才能提供病患除了碎石術外的其他支持性治療，以減緩腎功能惡化或降低全身的併發症，若依據診斷預期無法免於末期腎衰竭時也期望能加快擬定透析策略或移植等候計畫。

利益衝突

本文作者並無接受任何來源之贊助 (financial disclosure) 或有任何利益衝突 (conflict of interest)。

參考文獻

- Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. *World J Nephrol* 2015;4(2):235-44.
- Witting C, Langman CB, Assimos D, et al. Pathophysiology and Treatment of Enteric Hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16(3):487-95.
- Cai R, Lin M, Chen Z, et al. Primary hyperoxaluria diagnosed after kidney transplantation failure: lesson from 3 case reports and literature review. *BMC Nephrol* 2019;20(1):224.
- Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med* 2013;369(7):649-58.
- Buysschaert B, Aydin S, Morelle J, Gillion V, Jadoul M, Demoulin N. Etiologies, Clinical Features, and Outcome of Oxalate Nephropathy. *Kidney Int Rep* 2020;5(9):1503-9.
- Lumlertgul N, Siribamrungwong M, Jaber BL, Susantitaphong P. Secondary Oxalate Nephropathy: A Systematic Review. *Kidney Int Rep* 2018;3(6):1363-72.
- Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, et al. Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(10):2559-70.
- Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(8):467-75.
- Cai Z, Ding M, Chen R, Zhu J, Li L, Wu X. Primary hyperoxaluria diagnosed after kidney transplantation: a case report and literature review. *BMC Nephrol* 2021;22(1):393.
- Ben-Shalom E, Garrelfs SF, Groothoff JW. Primary hyperoxaluria: the pediatric nephrologist's point of view. *Clin Kidney J* 2022;15(Supplement_1):i23-8.
- Harambat J, van Stralen KJ, Espinosa L, et al. Characteristics and Outcomes of Children with Primary Oxalosis Requiring Renal Replacement Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(3):458-65.
- Shee K, Stoller ML. Perspectives in primary hyperoxaluria — historical, current and future clinical interventions. *Nat Rev Urol* 2022;19(3):137-46.
- Bouzidi H, Majdoub A, Daudon M, Najjar MF. Hyperoxalurie primitive : une revue de la littérature [Primary hyperoxaluria: A review]. *Nephrol Ther* 2016;12(6):431-6.
- Hoppe B, Martin-Higuera C. Improving Treatment Options for Primary Hyperoxaluria. *Drugs* 2022;82(10):1077-94.
- Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(5):1729-36.
- Singh P, Viehman JK, Mehta RA, et al. Clinical characterization of primary hyperoxaluria type 3 in comparison with types 1 and 2. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37(5):869-75.
- Li P, Wu G. Roles of dietary glycine, proline, and hydroxyproline in collagen synthesis and animal growth. *Amino Acids* 2018;50(1):29-38.
- Belostotsky R, Pitt JJ, Frishberg Y. Primary hyperoxaluria type III—a model for studying perturbations in glyoxylate metabolism. *J Mol Med(Berl)* 2012;90(12):1497-504.
- Riedel TJ, Knight J, Murray MS, Milliner DS, Holmes RP, Lowther WT. 4-Hydroxy-2-oxoglutarate aldolase inactivity in primary hyperoxaluria type 3 and glyoxylate reductase inhibition. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(10):1544-52.
- Burns Z, Knight J, Fargue S, Holmes R, Assimos D, Wood K. Future treatments for hyperoxaluria. *Curr Opin Urol* 2020;30(2):171-6.
- Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med* 2021;384(13):1216-6.
- Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int* 2001;59(1):270-6.
- Ferraro PM, Curhan GC, Gambaro G, Taylor EN. Total, Dietary, and Supplemental Vitamin C Intake and Risk of Incident Kidney Stones. *Am J Kidney Dis* 2016;67(3):400-7.
- Nasr SH, Kashtanova Y, Levchuk V, Markowitz GS. Secondary oxalosis due to excess vitamin C intake. *Kidney Int* 2006;70(10):1672.
- Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Jan;3(1):208-25.
- Monet C, Richard E, Missonnier S, Rebouissoux L, Llanas

- B, Harambat J. Hyperoxalurie et néphrocalcinose secondaires à une intoxication à l'éthylène glycol. *Arch Pediatr* 2013;20(8):863-6.
27. Tasian GE, Jemielita T, Goldfarb DS, et al. Oral Antibiotic Exposure and Kidney Stone Disease. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(6):1731-40.
28. Daniel SL, Moradi L, Paiste H, et al. Forty Years of Oxalobacter formigenes, a Gutsy Oxalate-Degrading Specialist. *Appl Environ Microbiol* 2021;87(18):e0054421.
29. Joshi S, Goldfarb DS. The use of antibiotics and risk of kidney stones. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019;28(4):311-5.
30. Lange JN, Wood KD, Wong H, et al. Sensitivity of Human Strains of Oxalobacter formigenes to Commonly Prescribed Antibiotics. *Urology* 2012;79(6):1286-9.
31. Ariceta G, Collard L, Abroug S, et al. ePHex: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate long-term efficacy and safety of Oxalobacter formigenes in patients with primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol* 2023;38(2):403-15.
32. Hoppe B, Groothoff JW, Hulston SA, et al. Efficacy and safety of Oxalobacter formigenes to reduce urinary oxalate in primary hyperoxaluria. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(11):3609-15.
33. Gibney EM, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with cystic fibrosis. *Am J Kidney Dis* 2003;42(1):1-11.
34. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16(SUPPLEMENT 2):S70-8.
35. Sidhu H, Hoppe B, Hesse A, et al. Absence of Oxalobacter formigenes in cystic fibrosis patients: a risk factor for hyperoxaluria. *Lancet* 1998;352(9133):1026-9.
36. Chernova MN, Jiang L, Friedman DJ, et al. Functional Comparison of Mouse slc26a6 Anion Exchanger with Human SLC26A6 Polypeptide Variants. *J Biol Chem* 2005;280(9):8564-80.
37. Knauf F, Thomson RB, Heneghan JF, et al. Loss of Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Impairs Intestinal Oxalate Secretion. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(1):242-9.
38. Freel RW, Hatch M, Green M, Soleimani M. Ileal oxalate absorption and urinary oxalate excretion are enhanced in Slc26a6 null mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290(4):G719-28.
39. Jiang Z, Asplin JR, Evan AP, et al. Calcium oxalate urolithiasis in mice lacking anion transporter Slc26a6. *Nat Genet* 2006;38(4):474-8.
40. Cornière N, Thomson RB, Thauvin S, et al. Dominant negative mutation in oxalate transporter SLC26A6 associated with enteric hyperoxaluria and nephrolithiasis. *J Med Genet* 2022;59(11):1035-43.
41. Monico CG, Weinstein A, Jiang Z, et al. Phenotypic and Functional Analysis of Human SLC26A6 Variants in Patients With Familial Hyperoxaluria and Calcium Oxalate Nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 2008;52(6):1096-103.
42. Lee A, Yoo E, Bae Y, Jung SB, Jeon C. Differential identification of urine crystals with morphologic characteristics and solubility test. *J Clin Lab Anal* 2022;36(11):e24707.
43. Nicholas Cossey L, Dvanajscak Z, Larsen CP. A diagnostician's field guide to crystalline nephropathies. *Semin Diagn Pathol* 2020;37(3):135-42.
44. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Oxalosis*. *Am J Kidney Dis* 2017;69(3):e13-4.
45. Cartery C, Faguer S, Karras A, et al. Oxalate nephropathy associated with chronic pancreatitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(8):1895-902.
46. Pinheiro HS, Saraiva Câmara NO, Osaki KS, De Moura LAR, Pacheco-Silva A. Early Presence of Calcium Oxalate Deposition in Kidney Graft Biopsies is Associated with Poor Long-Term Graft Survival. *Am J Transplant* 2005;5(2):323-9.
47. Williams E, Rumsby G. Selected Exonic Sequencing of the AGXT Gene Provides a Genetic Diagnosis in 50% of Patients with Primary Hyperoxaluria Type 1. *Clin Chem* 2007;53(7):1216-21.
48. Cochat P, Fargue S, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A, Sabot JF, Harambat J. Hyperoxalurie primitive. *Nephrol Ther* 2011;7(4):249-59.
49. Ceulemans LJ, Nijs Y, Nuytens F, et al. Combined Kidney and Intestinal Transplantation in Patients With Enteric Hyperoxaluria Secondary to Short Bowel Syndrome. *Am J Transplant* 2013;13(7):1910-4.

Pathophysiology and Diagnostic Support Tools in Hyperoxaluria

Wei-Liang Hung

*Division of Nephrology, Department of Medicine,
Zouying Branch of Kaohsiung Armed Forces General Hospital, Kaohsiung, Taiwan
Division of Nephrology, Gangshan Branch of Kaohsiung Armed Forces General Hospital,
Kaohsiung, Taiwan*

Hyperoxaluria had been divided into primary type 1 to type 3 and secondary forms according to the source of oxalate excess. Because of its rarity, it had been usually diagnosed with delay in clinical practice. It had often been regarded as the ordinary recurrent urolithiasis and treated with lithotripsy only. In fact, it is a potentially devastating disease to both kidneys and other organs, so that it will easily lead to rapid renal failure and systemic complications such as systemic oxalosis or death. The prospection of this review article is to investigate the pathophysiological mechanisms of its various subtypes and some therapeutic options based on these mechanisms. We also tried to explore the clinical clues or diagnostic support tools which can help establishing the diagnosis as soon as possible. It is in hope that this investigation will help clinical personnel to become more familiar with this disease and to establish its diagnosis more rapidly so that diet control or medical management will be introduced earlier or probable strategies of renal replacement therapies will be planned earlier as well. And then attenuating the deterioration of renal function and reducing the associated mortality may be achieved through these efforts.