

氏名	田邊靖雄 たなべやすお
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第432号
学位授与の日付	昭和48年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	人間における尿酸代謝の研究
論文調査委員	(主査) 教授 桂英輔 教授 脇坂行一 教授 早石修

## 論文内容の要旨

著者は、人体における尿酸代謝動態を産生と排泄の両面から解析する目的で、 $^{14}\text{C}$ -尿酸を静注後、血漿の放射活性を経時的に測定し、その推移から体内尿酸プール、交換率、一日産生量等の代謝諸係数を算出する方法を考案し、この方法により正常人及び高尿酸血症症例の尿酸代謝動態を研究した。

第一報においては、測定方法と二三の問題点を検討した。 $^{14}\text{C}$ -尿酸  $2\mu\text{C}$  を静注後、血漿の放射活性を経時的に測定し、その推移を片対数グラフ上にプロットすると、約2時間後より30時間の間直線的減少を示した。この直線の  $t=0$  の比放射活性値から算出された投与  $^{14}\text{C}$ -尿酸の稀釈率と直線の勾配から、尿酸プール、交換率、一日産生量を計算した。血漿の尿酸を分離精製する事なく放射活性を直接測定する方法では、血漿中に尿酸- $^{14}\text{C}$  の分解産物の放射活性がどの程度含まれているかが問題となる。そこで  $^{14}\text{C}$ -尿酸静注後、26時間から38時間に採集された尿を高圧濾紙電気泳動を用いて展開し放射活性の分布を測定した結果、放射活性の91.2%が尿酸のスポットから検出され、血漿放射活性の大半が  $^{14}\text{C}$ -尿酸に由来する事が認められた。本法と従来行なわれてきた尿中尿酸の放射活性の測定とを同一症例に同時に行ない、尿酸プール、一日産生量を算出し比較した結果、各測定値は両法においてよく一致していた。

正常人6名の尿酸プール、交換率、一日産生量の平均値及び標準偏差は夫々、 $1270\pm 270\text{ mg}$ 、 $55\pm 9\%$ 、 $690\pm 130\text{ mg}$ 、であった。

第二報においては、痛風症15例、痛風家系の高尿酸血症2例、腎炎と高尿酸血症の合併例2例、計19例について前述の方法で尿酸プール、交換率、一日産生量を算出し、同時に排泄状態の指標である尿酸クリアランス (Cua) を測定して高尿酸血症における尿酸代謝動態の解析を行ない、併せて痛風治療剤の同代謝に及ぼす効果についても検討した。痛風症例の尿酸プールは最高  $3730\text{ mg}$ 、最低  $1260\text{ mg}$ 、で正常人に比して増加していた。血漿尿酸値とプールは正の相関を示した。(P<0.001) 上記19例の高尿酸血症中7例は、一日産生量が  $950\text{ mg}$  以上で正常人に比して有意の増加を示しており過剰産生型と考えられた。他の12例は正常産生型であった。痛風症例において交換率は減少傾向がみられた。Cuaも種々の程度に低下

していた。従って痛風症の高尿酸血症の原因として、過剰産生と腎臓からの尿酸排泄障害とが種々の割合に關与していることが推測された。

高尿酸血症治療剤 4-Hydroxypyrazolopyrimidine (H. P. P.), Bucolome (B), Benziodarone (BI), Benzbromarone (BB) 投与により血漿尿酸値の低下とはほぼ平行したプールの縮少を認めた。HPP 投与で尿酸産生量の減少がみられたが Cua には著変なく尿中排泄量の減少がみられた。これに反して B, BI, BB の排泄促進剤では尿酸産生量に著変なく Cua の増加と尿中排泄量の増加がみられた。痛風症例中、正常産生型に排泄促進剤を投与すると Cua の上昇と交換率の正常化がみられたが HPP を投与した場合には、Cua, 交換率は低値を持續しており、産生阻害による血漿尿酸値の改善は認められたが排泄障害の存続を示した。過剰産生型に排泄促進剤を投与した場合、Cua, 交換率の著明な上昇を認めたが HPP の併用により交換率の正常化をみた。

以上の如く、高尿酸血症の成因には、産生過剰と排泄障害の二つの因子があり、この二つが種々の程度に混在しているので高尿酸血症の尿酸代謝動態的確な把握には尿酸の産生と排泄の両面からの検索が必要である。著者の  $^{14}\text{C}$ -尿酸を静注後の血漿放射活性測定による尿酸代謝動態の解析法は、操作が簡便であるから上記の目的に日常臨床検査法として実施されるべきものとする。

### 論文審査の結果の要旨

人体における尿酸代謝動態を明らかにするためには尿酸の産生と排泄の両面から解析する必要がある。著者は従来方法よりも簡単な、 $^{14}\text{C}$ -尿酸を静注後に血漿の放射活性を経時的に測定し、その推移から体内尿酸プール、交換率、1日産生量を算出する方法を考案し、正常人および高尿酸血症例の尿酸代謝を研究した。まず本法の信頼性を検討し、本法が従来方法とよく一致することを確認した。

正常例6例、痛風症15例、その他の高尿酸血症4例について、上記の方法による尿酸代謝動態の観察と尿酸クリアランスの測定を行なった。その結果、痛風症の高尿酸血症の原因としては、尿酸の体内における産生過剰と腎臓からの排泄障害とが種々の割合に關与していることを明らかにした。

さらに各種の高尿酸血症治療剤の高尿酸血症に及ぼす作用を観察し、尿酸産生阻害剤(4-Hydroxypyrazolopyrimidine)と排泄促進剤(Benzbromarone など)で尿酸代謝動態に及ぼす影響が異なることを証明した。

本研究は高尿酸血症の病態生理と高尿酸血症治療剤の作用機序の解明ならびに治療方針の決定に有益な資料を提供するものである。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。