〔泌尿紀要32巻5号
1986年5月〕

尿路結石関連物質の日内変動の検討

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室（主任：大川順正教授）
戎野庄一・森本鎮義
安川　修・吉田利彦
深谷俊郎・南方茂樹
上原正樹・大川順正

CIRCADIAN RHYTHMS OF LITHOGENIC AND INHIBITORY SUBSTANCES IN URINE

Shoichi EBISUNO, Shigeyoshi MORIMOTO, Shu YASUKAWA, Toshihiko YOSHIDA, Toshiro FUKATANI, Shigeki MINAKATA, Masaki UEHARA and Tadashi OHKAWA

From the Department of Urology, Wakayama Medical College
(Director: Prof. T. Ohkawa)

The diurnal variations of urine composition with respect to urinary pH, volume, creatinine, calcium, magnesium, phosphate, uric acid, citrate and oxalate were studied in five healthy men. Generally, there was considerable variations in the excretion of the different urine constituents with meal related peaks except phosphate, which was most pronounced after dinner.

The analysis of a 24-hour urine collection cannot acount fully for the crystallization properties of urine and a fractionated urinalysis might be of value for therapeutic decisions. However, such procedures probably will not be possible in clinical practice and more reliable methods for evaluation of the crystallization propensity in whole 24-hour urine have to be developed.

Key words: lithogenic substance, Inhibitory substance, Circadian rhythm

尿路結石の発生機序における起点としての核（nidus）の形成は，これまでに多くの尿路結石症患者や健康人の尿中排泄物質の詳細な検討結果から，尿中の結晶惹起物質の過飽和状態かあるいは結晶形成に対する抑制物質の低下かの一方あるいは両者の要因が存在するときにおこるものと考えられてきている．しかしながら，Hodgkinson ら[1] および Vahlensieck ら[2] によると結晶形成の条件が揃うのは恐らく短時間であろうとしており，更に Vahlensieck らは単に24時間尿の検討のみでは種々の異常はつかみきれず，そのような危険な条件は mask されてしまうだろうとしている．

そこで今回，著者は正常健康人を対象として種々の結石関連物質の日内変動がどの程度に，どのような動態でもって存在するのかを検討し，更に24時間尿中排泄量の分析から個々の結石患者について結石形成の原因あるいは誘因といった risk を検討することの是非について論じてみたい．

方　　法

ごく通常の日常生活をおくっている5人の健康男子を選び，とくに水分摂取および食餌内容には何らの制限も行わず，食餌摂取時間のみ朝食8時，昼食12時および夕食20時と定めたうえ，午前6時より午後12時までは2時間ごとに採尿し，午後12時から翌朝6時までは6時間尿を蓄尿させた．

測定項目は尿量，尿 pH，クレアチニン，カルシウム，マグネシウム，リン，尿酸，クエン酸および蓚酸

とした.

尿 pH は pH メーター. クレアチニンはクレアチニン測定用キット (栄研化学), カルシウムおよびマグネシウムは原子吸光分析, リンは Fiske-Subbrow 法, 尿酸は Uricase-Catalase 法 (ウリカラー, 小野薬品), クエン酸は Nielsen[3] により記載されたクエン酸リアーゼを用いる方法を改良[4] して用い, 蓚酸は高速液体クロマトグラフィー[5] で各々測定された.

結　　果

1　尿 pH および尿量 (Fig. 1)

尿 pH の日内変動には二峰性がみられた. すなわち, 10～12時および20～24時に高値が示され18～20時および24～6時に低値が示された.

尿量は早朝, 20～22時および就寝中に減少する傾向が認められ, 昼間の尿量は増加を示し, その変動は比較的少なかった. なお, 6時間尿の蓄尿がなされた24～6時については尿量および他のすべての排泄量は2時間排泄量に換算され図示している.

2　クレアチニン (Fig. 2)

クレアチニン排泄量は, 尿量の減少する時間帯にその濃度上昇がみられるが, 24時間を通して大きな日内変動は認められなかった.

3　カルシウム (Fig. 3)

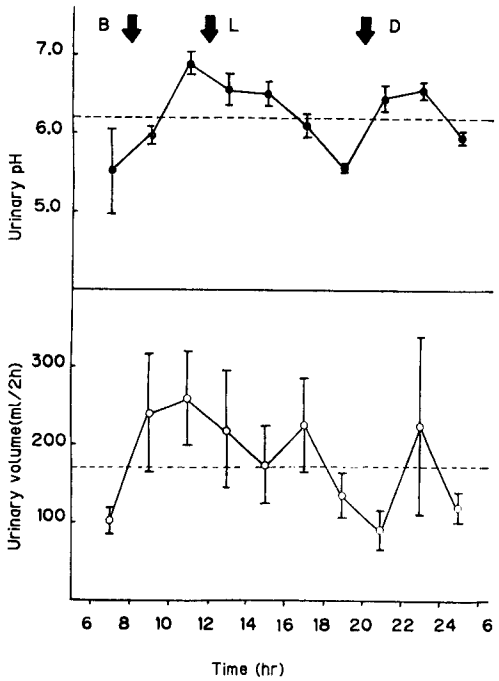

Fig. 1. Circadian rhythms of urinary pH and volume. Dotted line indicates the mean value of 24-hour urine in 5 healthy men. Arrowheads indicate breakfast (B), lunch (L) and dinner (D).

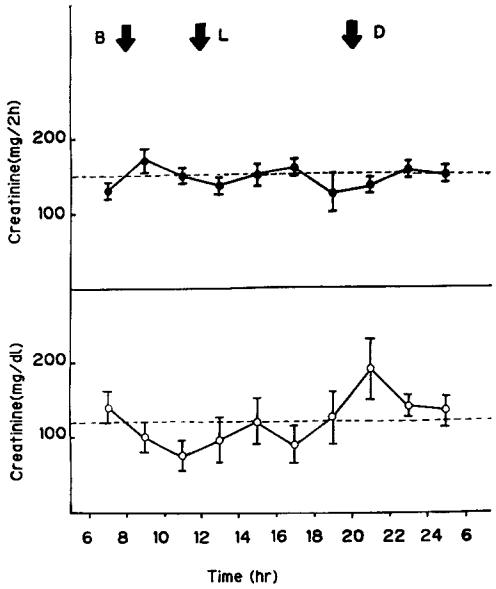

Fig. 2. Circadian rhythms of creatinine concentration and excretion. Dotted line indicates the mean value of 24-hour urine in 5 healthy men.

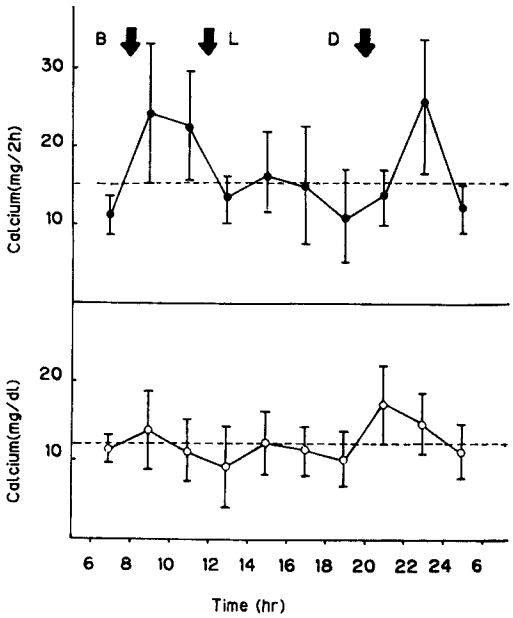

Fig. 3. Circadian rhythms of calcium concentration and excretion. Dotted line indicates the mean value of 24-hour urine in healthy men.

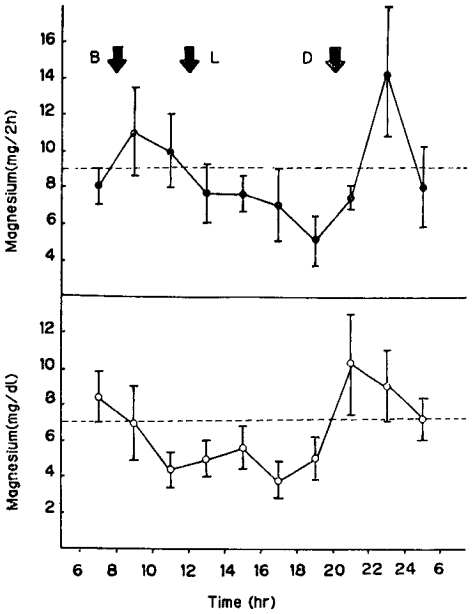

Fig. 4. Circadian rhythms of magnesium concentration and excretion. Dotted line indicates the mean value of 24-hour urine in 5 healthy men.

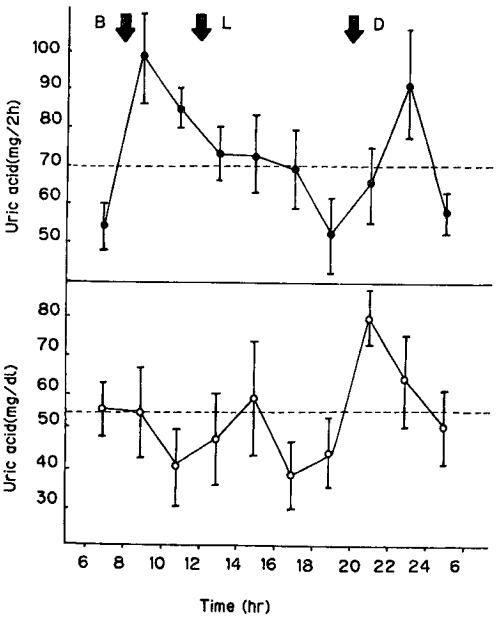

Fig. 5. Circadian rhythms of uric acid concentration and excretion. Dotted line indicates the mean value of 24-hour urine in healthy men.

尿中カルシウム濃度は朝食後，昼食後および夕食後に高値となり，更に尿量の増加に従ってその排泄量は朝食後および夕食後に著明な高値が示され，深夜から

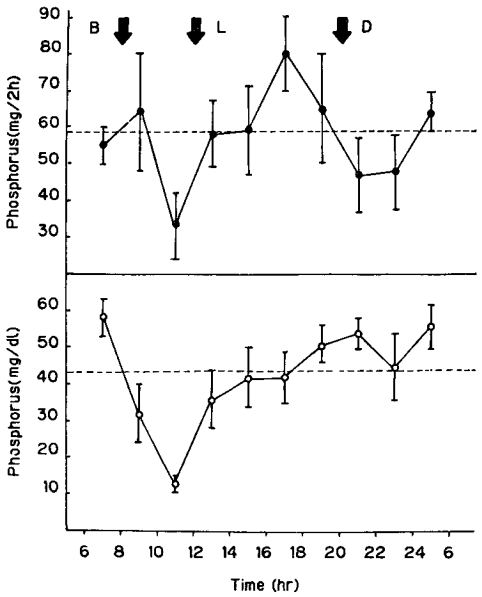

Fig. 6. Circadian rhythms of phosphate concentration and excretion. Dotted line indicates the mean value of 24-hour urine in healthy men.

早朝にかけて低値が示された．

4　マグネシウム（Fig. 4）

マグネシウムの排泄濃度および排泄量の日内変動はカルシウムとよく似た変化が示されたが，夕食摂取後やや遅い時間帯（22～24時）に著明な排泄増加が認められた．

5　尿酸（Fig. 5）

尿酸の排泄濃度はカルシウムあるいはマグネシウムと類似のパターンが示されたが，排泄量は8～10時および22～24時の時間帯にピークをもつ二峰性の変化がみられた．

6　リン（Fig. 6）

尿中リン濃度は早朝に高値がみられ，その後低下傾向がみられ10～12時に最低値が示された．その後漸増してからはさほどの変動は認められなかった．

しかし，排泄量は尿量の関係で16～18時にピークがみられ，最低値は10～12時に示されたが，深夜から早朝にかけてもさほどの排泄量の減少は示されず，他の物質の日内変動とは傾向がいささか異なった．

7　クエン酸（Fig. 7）

クエン酸排泄濃度は早朝から夕刻まで比較的変動が少ないが，夕食後にピークが示され深夜にかけて漸減傾向がみられた．排泄量は深夜から早朝にかけて低値が示されるものの，昼間は午前および午後を通じて大きな変化は認められなかった．

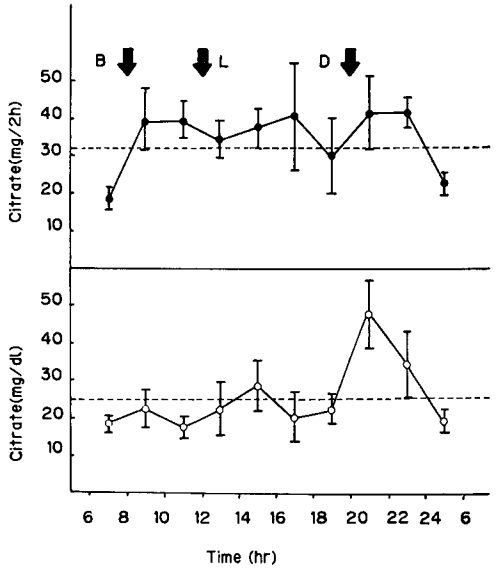

Fig. 7. Circadian rhythms of citrate concentration and excretion. Dotted line indicates the mean value of 24-hour urine in 5 healthy men.

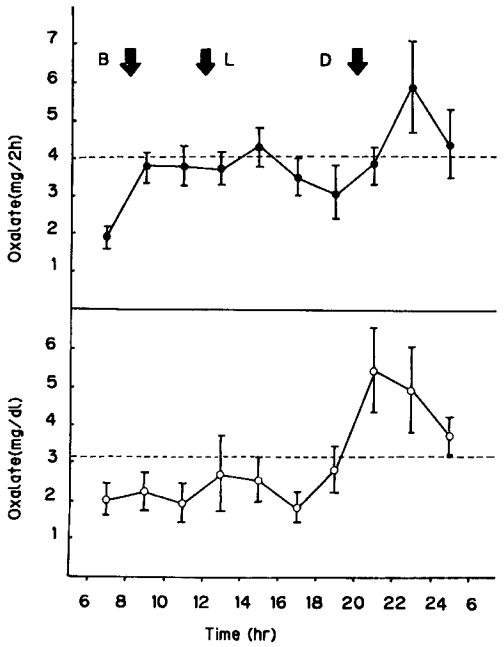

Fig. 8. Circadian rhythms of oxalate concentration and excretion. Dotted line indicates the mean value of 24-hour urine in 5 healthy men.

8 蓚酸 (Fig. 8)

蓚酸の排泄濃度はクエン酸とよく似たパターンを示し，早朝から夕刻まで比較的動きが少なく夕食後に増加する傾向がみられた．排泄量は早朝に最低値が示され，朝食後より増加傾向をもつものの昼間には大きな変動はみられず，夕食後の22～24時に最高値が示された．

考　　察

人体における各種臓器の機能には一般に何らかの日内リズムをもつことがよく知られており，尿中排泄物質の日内変動は腎そのものの排泄機能の変動も含めて，食餌などによる影響やその他の人体における合理的な調節機能が複雑に関与するために，その他のものに比べて大きく現われるものであると理解されている．

今回，検討した各種物質の排泄量は概して尿量の少ない夜間から早朝に少ない傾向があるが，その濃度はマグネシウムおよびリンを除き著明に増加しているとはいえないようである．また，逆に，排泄濃度の増加およびそれに伴う排泄量の増加が夕食後に著明にみられ，リンを除く他の物質の排泄量は朝食および昼食後に増加するようである．このように尿中排泄量の変動は各食餌による影響が強く現われており，クレアチニン排泄量の日内変動が今回検討された物質のうちでは最も少ないことからも腎自身の機能的な日内リズムによる影響自身はさほど大きいものとは考えられなかった．なお，尿中リン排泄の日内変動は Vahlensieck らの報告においても午後にピークを有しており，その理由は考察し難いが他の物質の動きとは趣きが異なるようである．

多発尿路結石患者において24時間尿を中心とした種々の検討でも何らの異常も見い出せない症例が多いことは臨床の場における現実であり，このような症例では，あるいは24時間尿のみの検討では危険因子がかくされている可能性があり，個々の患者の結石関連物質の日内変動までも追求した検討がなされれば興味のある結果が生じるかも知れない．ところが，現実の臨床検査ではこのような日内変動まで検討することは不可能であり，やはり24時間尿あるいは一定時間尿の分析でもって結石形成に対する risk factor を推し測る以外に方法はないものといえる．著者は尿路結石症患者の尿化学検査はもっぱら24時間尿について行っており，一定時間尿あるいは随時尿での検討に関しては諸々の問題点を残しているものとの見解に立っている．つまり，外来通院患者に定期的に24時間蓄尿を強いることはあまり実際的ではないとし，来院時に採集した尿のカルシウム・クレアチニン濃度比でもって過カルシウム尿症の一指標とする試みもみられる[6]が，各症

例の食餌摂取時間などの生活リズムにより大きな誤差を生じかねない危険性があるものと考えている．

尿路結石形成の risk factor の分析については，既に報告した研究[7]に今回の検討で得た知見を加味して考えると，単にある物質の排泄量のみを検討しても得られる情報は限られており，尿量も含めた結晶惹起物質および結晶形成に対する抑制物質などを総合的にとらえる試み，例えばある種のカルシウム塩に対する formation product の算定などが有用であろうと考えられた．

ま と め

健康男子5人について各食餌の摂取時間を一定とし，尿量，尿 pH，クレアチニン，カルシウム，マグネシウム，リン，尿酸，クエン酸および蓚酸の日内変動を2時間ごと（深夜は6時間尿）の採尿で検討し，尿 pH に二峰性の日内変動のあること，尿量は深夜に減少すること，クレアチニンの排泄量の日内変動が僅かであったこと，リンを除く他の物質は夜間から早朝にかけて排泄量の減少がみられ，各食餌摂取後に増加傾向が示され，とくに夕食後に著明に増加することなどが認められた．

実際の臨床検査に際し，大きく変動し，しかも食餌による影響を強くうける尿中排泄量の検討は24時間尿の検討以外に方法はないものと考えられたが，単にある物質の排泄量のみでの検討ではなく，尿量も含め種々の物質を総合的にとらえる試みがなされるべきであろうことを強調した．

文 献

1) Hodgkinson A, Marshall RW and Cochran M: Diurnal variation in calcium phosphate and calcium oxalate activity products in normal and stone-forming urines. Israel J Med Sci **7**: 1230～1234, 1971

2) Vahlensieck EW, Bach D and Hesse A. Circadian rhythm of lithogenic substances in the urine. Urol Res **10**: 195～203, 1982

3) Nielsen TT: A method for enzymatic determination of citrate in serum and urine. Scand J Clin Lab Invest **36**: 513～519, 1976

4) 安川 修・高松正人・戎野庄一・森本鎮義・吉田利彦・大川順正：尿路結石症におけるクエン酸代謝の研究．1．クエン酸リアーゼを用いた尿中クエン酸の測定．日泌尿会誌 **76**: 1848～1854, 1985

5) 戎野庄一・北川道夫・森本鎮義・宮崎善久・南方茂樹・安川 修・大川順正：尿路結石症における蓚酸代謝の研究．1．High performance liquid anion exchange chromatography による尿中蓚酸の測定．日泌尿会誌 **74**：1598～1605, 1983

6) 松下一男・谷川克己・勝岡洋治・岡田敬司・木下英親：カルシウム結石症の再発—特に術後再発について—．日泌尿会誌 **75**：1288～1292, 1984

7) 戎野庄一・北川道夫・森本鎮義・宮崎善久・南方茂樹・安川 修・深谷俊郎・大川順正：尿路結石症における尿中 risk factor の研究．泌尿紀要 **31**：1～15, 1985

（1985年8月7日受付）