〔泌尿紀要26巻4号
1980年4月〕

オキソニン酸による実験的高尿酸血症
— 特に尿酸沈着と尿 pH について —

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田　修教授）
竹　内　秀　雄*
岡　田　裕　作
友　吉　唯　夫*
吉　田　　修

EXPERIMENTAL HYPERURICEMIA
—URATE DEPOSITION AND URINARY pH—

Hideo TAKEUCHI*, Yusaku OKADA,
Tadao TOMOYOSHI* and Osamu YOSHIDA
From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Chairman: Prof. O. Yoshida, M. D.)

The biochemical and morphologic studies were performed in hyperuricemic rats produced by feeding 1% uric acid and 5% oxonic acid. After 7 days of feeding, rats had deposits of uric acid and urate crystals within the collecting tubules of the renal papillae. Addition of 2% sodium bicarbonate or 2% ammonium chloride to the hyperuricemic diet did not affect the crystal deposition in the kidney, while addition of sodium bicarbonate reduced the precipitation of uric acid in the bladder.

The oxonic acid-treated rat may serve as a useful animal model for the study of hyperuricemia and uric acid urolithiasis.

緒　　言

尿酸結石および高尿酸血症の研究には実験的高尿酸血症・高尿酸尿症の動物モデルが必要である．一般実験動物では肝臓に尿酸分解酵素ウリカーゼがあり，尿酸はアラントインに分解されるため，血清尿酸値も低く，主としてアラントインが尿中に排泄される．このため実験的に高尿酸血症動物を作成することは困難であったが，近年になりウリカーゼの強力な阻害剤であるオキソニン酸が見いだされ Stavric ら[1,2] はラットで高尿酸血症，実験的尿酸結石を作成した．

そこでわれわれも同様の方法にて高尿酸血症ラットの作成を試み，生化学的，組織学的検索をおこない，あわせ尿酸性化剤および尿アルカリ化剤の影響を調べ，若干の知見を得たので報告する．

方　　法

Wistar 系雄ラット (200g) を代謝ケージにて飼育

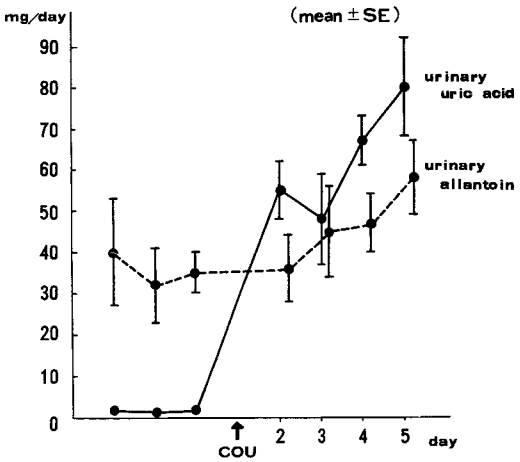


Fig. 1. Effect of dietary oxonate and uric acid on urinary nric and urinary allantoin.

* 現 滋賀医科大学医学部泌尿器科学教室

し，つぎの各飼料群にわけた．

1)　第1群：粉末飼料のみ（以下C群と略）

2)　第2群：5％オキソニン酸，1％尿酸を含む粉末飼料（以下 COU 群と略）

3)　第3群：5％オキソニン酸，1％尿酸，2％重ソウを含む粉末飼料（以下 COUS 群と略）

4)　第4群：5％オキソニン酸，1％尿酸，2％塩化アンモニウムを含む粉末飼料(以下 COUA 群と略)

水分ともに自由摂取とし，尿量，尿 pH，尿中尿酸量を測定し，1週後に屠殺して血中尿酸，BUN，腎組織中尿酸量，腎組織像などを調べ比較した．

粉末飼料は C-E2（日本クレア）を用い，オキソニン酸は Aldrich chemical Company Inc. 製を用いた．尿 pH は4時間蓄尿し，pH メーター Ravoma et II（東芝ベックマン社）にて測定，尿中尿酸は1日蓄尿し，よく撹拌して尿酸キット uric acid Test Wako（和光純薬）にて測定し，尿中アラントインは Borchers[3] の方法にて測定した．血中尿酸測定は同様に尿酸キットにておこない，BUN は urea-N Test Wako（和光純薬）にて測定した．腎組織は右腎を尿酸定量に供し，左腎を半切し，一方を HE 染色に，他方を De Galantha 染色に供した．腎組織の尿酸定量には Friedman ら[4] の方法に準じ処置し，尿酸キットにて測定した．

結　　果

Fig. 1 はオキソニン酸の尿中尿酸およびアラントイレにおよぼす効果をみたものであるが，1％尿酸，5％オキソニン酸を与えると尿中尿酸排泄は2日後すでに著明に増加し，4，5日後には 70～80 mg/day もの尿酸を排泄，アラントインは投与前に比しやや増加する程度で，ウリカーゼはじゅうぶん阻害されている．

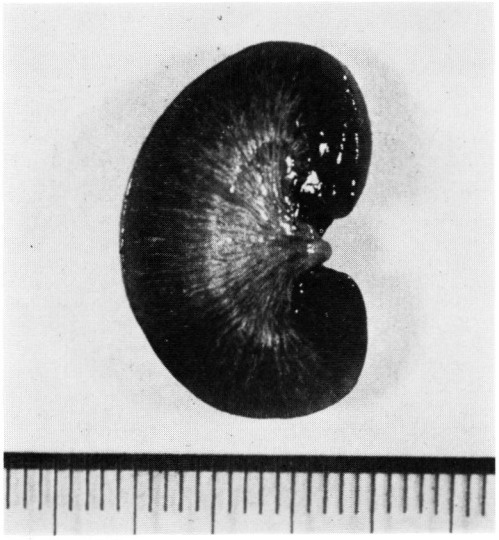


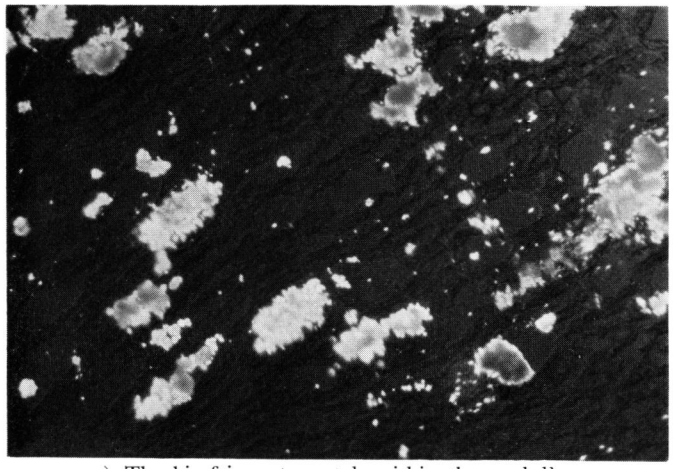
Fig. 2.　Uric acid and urate deposits.

Table 1 は実験結果をまとめたものである．体重は1週後の増減の平均を示し，尿量は個々のラットの4日の平均を出し，群の平均を出したもので，尿中尿酸，pH は3回測定の平均より群の平均を出したものである．まず C 群と COU 群と比較してみると，C 群では体重は増加し，尿量は 10 ml 以下であるが，5％オキソニン酸投与の COU 群では体重も減少し，水分摂取は著明に増加，尿量も5倍にも増加した．また尿中尿酸濃度は 100～200 mg/dl となり，1日排泄量も30倍以上にもなった．血中尿酸値は 7.6 mg/dl

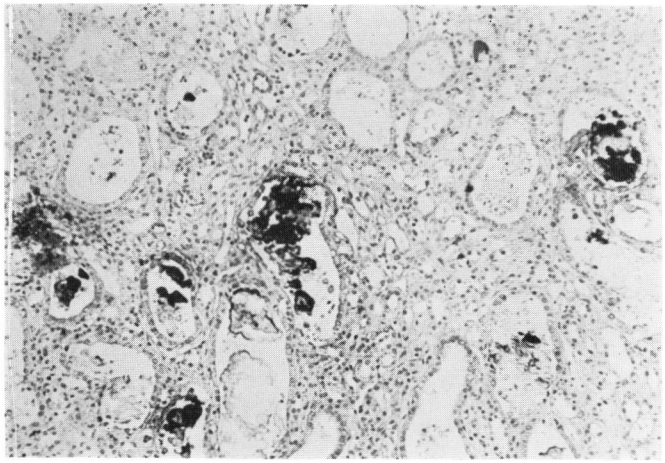
Table 1

Diet[a]	No. of rats	B.W. gain (g)	Urine			Serum		Kidney uric acid (mg/wet g)	Bladder sand
			Volume (ml/day)	pH	Uric acid (mg/day)	BUN (mg/dl)	uric acid (mg/dl)		
1. C	4	+33	7		2±1	18±3	1.1±0.2	0.2±0.1	
2. C-O-U	9	−23	35	6.6±0.2[b]	75±17	42±13	7.6±2.6	6.2±2.1 (n=7)	6/9
3. C-O-U-S	8	−21	37	7.3±0.3	58±17	53±20	6.5±3.6	5.4±1.4 (n=7)	1/8
4. C-O-U-A	9	−14	44	6.2±0.1	56±13	41±10	6.3±1.9	4.3±2.2 (n=8)	7/9

a) C, chow ; O, oxonic acid ; U, uric acid ; S, sodium bicarbonate ; A, ammonium chloride
b) Mean ± S.D.

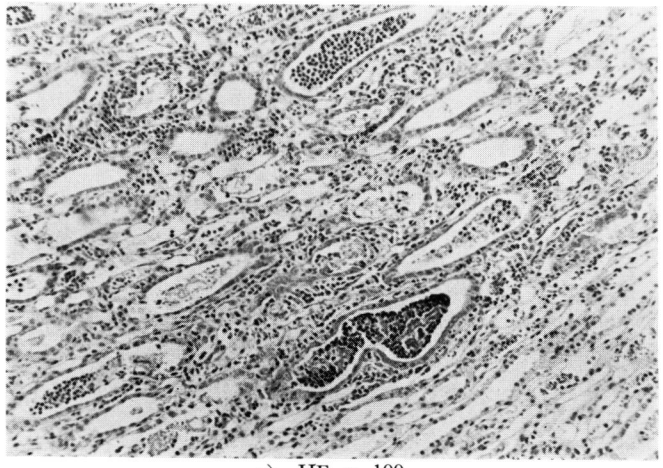


a) The birefringent crystals within the medullary tubules: frozen section, polarized light, ×100.

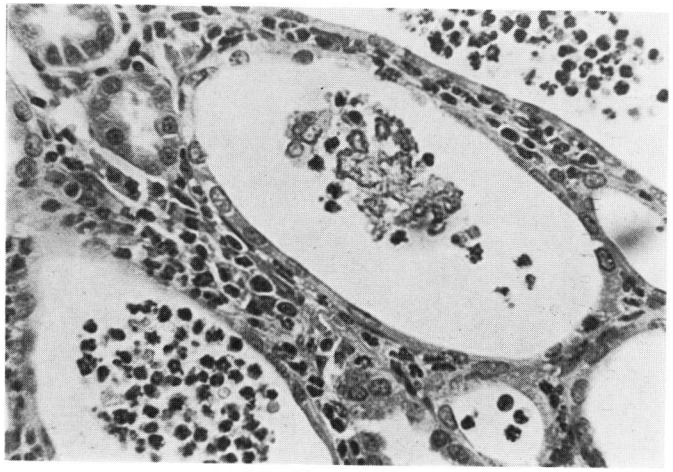


b) Urates appear as dark brown deposits in collecting tubules, De Galantha stain, ×100.

Fig. 3



a) HE × 100



b) HE × 400

Dilated medullary tubules contain cellular debris and amorphous material, and interstitial exudate is noted.

Fig. 4

と高尿酸血症を示した．また腎は大きさ，重量ともに増加し，腎組織中の尿酸量は 6.2 mg/wet g と尿酸および尿酸塩の著明な沈着がみられ，BUN も上昇した．腎表面は黄色顆粒状になったところがみられ，割面は Fig. 2 のごとく髄質より皮質方向に放射状に黄色の沈着物がみられた．これを凍結切片にて偏光顕微鏡でみると拡張した尿細管内に複屈折性の尿酸の沈着が認められ (Fig. 3 a)，De Galantha 染色では茶褐色に染まった無晶性の沈着物として認められた．(Fig. 3 b) また HE 染色では，糸球体はとくに変化はないが，髄質部尿細管は拡張し，腔内に無晶性物質および好中球の集塊がみられ，また間質内にも細胞浸潤が認められた (Fig. 4 a, b)．この無晶性物質はホルマリン固定にて尿酸の溶解変形したものと思われる．膀胱を調べると 9 例中 6 例に黄白色の砂状の沈殿物がみられたが結石は認めなかった．なお腎盂内にも結石は認めなかった．

つぎに COUS 群ならびに COUA 群と比較してみると，尿 pH は COU 群 6.6 に対し，COUS 群 7.3，COUA 群 6.2 と，高くあるいは低くなっているが，腎における尿酸沈着の程度は Table 1 に示すごとく，COU，COUA，COUS 群 3 群でとくに差はみられず，また血中尿酸，尿中尿酸でも差は認めなかった．腎組織をも比較してみたが，尿酸結晶の状態も変わらず，針状の尿酸ソーダの結晶は認めなかった．ただ COUS 群 1 例に renal tophus を認めた (Fig. 5)．しかし膀胱内の砂状物の沈澱は COU群 9 例中 6 例，COUA 群 9 例中 7 例に認めたのに対し，COUS 群は 8 例中 1 例しか認めなかった．

考　　察

高尿酸血症の作成には，これまで窒素化合物の終末産物として尿酸を排泄する鳥類を用いたり[5]，ラットやイヌに尿酸塩を静注して作成したりしたが[6]，最近ではオキソニン酸を用い比較的容易に高尿酸血症の動物モデルがつくられるようになった[1,2,7]．われわれも Stavric ら[1] の方法に準じ，高尿酸血症ラットの作成を試みた．すなわち，1％尿酸，5％オキソニン酸を含む飼料を与えると，尿中尿酸排泄は著明に増加し，7 mg/dl 前後の高尿酸血症を示し，腎に多量の尿酸沈着がみられ，いわゆる acute uric acid nephropathy の所見を得た．このメカニズムは尿酸が経口摂取により腸管より吸収され，オキソニン酸による阻害のためほとんど分解されず，多量の尿酸が糸球体より濾過され，尿細管内での濃縮と酸性化により過飽和状態となり，髄質部尿細管に無晶性の尿酸沈着をきたし，尿細管の拡張，損傷をおこし，腎盂腎炎や間質性腎炎をひきおこすと考えられる．このような所見はヒトでの痛風腎の初期の状態にみられるものであり，ヒトの高尿酸血症モデルとして有用である．この実験でとくに興味があるのは尿量が著明に増加することで，これは Johnson ら[8] ものべているごとく，オキソニン酸そのものの影響よりむしろ尿酸自体の antidiuretic hormone に対する作用かと思われる．尿中の尿酸濃度は利尿のついている状態で約 200 mg/dl にもなり，ほとんど過飽和の状態である．

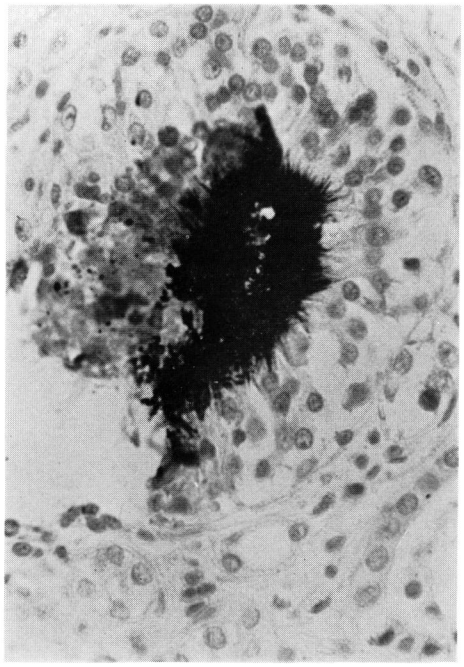


Fig. 5. A renal tophus in the interstitium, C-O-U-S rats, De Galantha; ×400.

尿中での尿酸の溶解度は pH により著しく異なり pH 5.0 で 6 mg/dl, pH 6.0 で 22 mg/dl, pH 7.0 で 158 mg/dl とされている[9]．前述の尿中尿酸濃度にて pH が変動すれば腎組織での沈着にも相当影響されるかと思われたが，組織沈着での差はほとんどみられなかった．しかしこれは尿酸の排泄量が多すぎるためと考えられた．しかし尿 pH をさらに低くすれば，尿酸沈着はさらに増加すると考えられ，このことは実験的に尿酸結石を作成する場合，塩化アンモニウムを併用すればより確実に，短期間で作れるのではないかと思われる．また，重曹の投与で膀胱内の尿酸の沈殿はほとんどなく，これは尿酸結石の治療および予防の目的で一般的におこなわれていることであるが尿アルカ

リ化の意義を裏付けるものである．

今後さらに検討を加え，同モデルを用い実験的尿酸結石の作成および各種薬剤の効果を検討する予定である．

結　　語

5％オキソニン酸，1％尿酸を含む飼料にてラットを飼育し，実験的高尿酸血症の作成を試み，生化学的ならびに組織学的検討を加えた．

1) 5％オキソニン酸，1％尿酸投与にて，高尿酸血症および高尿酸尿症をきたし，いわゆる acute uric acid nephropathy の所見を得た．

2) 腎における尿酸沈着は重曹および塩化アンモニウム投与にほとんど影響されなかった．しかし，膀胱内の砂状沈殿は重曹投与下では認められなかった．

3) オキソニン酸を用いて作成する高尿酸血症は有用な高尿酸血症の実験モデルであり，これを用いて実験的尿酸結石症の作成とそれにたいする各種薬剤効果の検討という一連の研究を進める予定である．

本実験に協力頂いた保坂久美子，樋口房子両氏に感謝する．
なお本論文の要旨は1978年4月第66回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文　　献

1) Stavric, B., Johnson, W. J., and Grice, H. C.: Uric acid nephropathy: an experimental model. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **130**: 512, 1969.

2) Stavric, B., Nera, E. A., Johnson, W. J., and Salem, F. A.: Uric acid kidney stones induced in rats by oxonic acid, auricase inhibitor. Invest. Urol., **11**: 3, 1973.

3) Borchers, R.: Allantoin determination. Anal. Biochem., **79**: 612, 1977.

4) Friedman, M. and Byers, S. O.: Distribution of uric acid in rat tissues and its production in tissue homogenates. Am. J. Physiol., **172**: 29, 1953.

5) Austic, R. E. and Cole, R. K.: Impaired renal clearance of uric acid in chickens having hyperuricemia and articular gout. Am. J. Physiol., **223**: 525, 1972.

6) Duncan, H., Wakim, K. G., and Ward, L. E.: Cited in Waisman, J., Bluestone, R., and Klinenberg, J. R.: A preliminary report of nephropathy in hyperuricemic rats. Lab. Invest., **30**: 716, 1974.

7) Waisman, J., Mwasi, L. M., Bluestone, R., and Klinenberg, J. R.,: Acute hyperuricemic nephropathy in rats: An electron microscopic study. Am. J. Pathol., **81**: 367, 1975.

8) Johnson, W. J., Stavric, B., and Chartrand, A.: Uricase inhibition in the rat by s-triazines An animal model for hyperuricemia and hyperuricosuria. Proc. Soc. Exp. Biol: Med., **131**: 8, 1969.

9) Peters, J. P., and Van Slyke, D. D.: Cited in Gutman, A. B., and Yu, T. F.: Uric acid nephrolithiasis. Am. J. Med., **45**: 756, 1968.

（1979年11月15日受付）