

蓆酸カルシウム結石患者における血中蓆酸濃度
ならびに蓆酸クリアランスの日内変動に関する研究,
ことに蓆酸負荷時の変化について

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 川村寿一教授)

木 下 修 隆

DIURNAL VARIATION IN PLASMA OXALATE CONCENTRATION
AND OXALATE CLEARANCE IN CALCIUM OXALATE STONE
FORMERS WITH SPECIAL REFERENCE TO THE EFFECT
OF OXALATE LOADING

Nobutaka KINOSHITA

*From the Department of Urology, Mie University School of Medicine
(Director: Prof. J. Kawamura)*

The diurnal variations in the plasma oxalate concentration and oxalate clearance were examined at the state of oxalate restriction and loading on 6 normal subjects and 11 calcium oxalate stone formers. The oxalate-restricted diet contained 44.5 mg of total oxalate, 32.2 mg of soluble oxalate, and for oxalate loading, spinach (100 g: total oxalate 429 mg, soluble oxalate 156 mg) was added to the oxalate-restricted diet at breakfast.

Normal subjects showed a diurnal variation in plasma oxalate at oxalate restriction and loading. The plasma oxalate concentration showed the highest level under the fasting condition, gradually dropped and was then fixed at the lower level during the day. The oxalate clearance during the day was significantly higher ($p < 0.05$) than that during the night in normal subjects taking the oxalate restricted diet, and after they were oxalate loaded, it increased significantly ($p < 0.05$) for 6 hours, but returned to the level at oxalate restriction during the night. Meanwhile, there was no significant difference in oxalate clearance between day and night in calcium oxalate stone formers. As compared with the control group, there were no significant differences in the diurnal variation in the plasma oxalate concentration, oxalate clearance at oxalate restriction, or in the diurnal variation of the plasma oxalate concentration at oxalate loading. However, the oxalate clearance during the night after oxalate loading increased significantly ($p < 0.05$) compared with the control group.

Based on the pattern of urinary oxalate excretion during the night compared with the control group, the stone formers were divided into two groups. The first group showed significantly ($p < 0.01$) higher oxalate clearance during the night both during oxalate restriction and loading. The oxalate clearance increased significantly up to 8 hours after oxalate loading ($p < 0.01$) and during the night ($p < 0.05$) compared with the level during oxalate restriction. The plasma oxalate concentration did not increase after loading. The second group showed a significantly ($p < 0.05$) lower oxalate clearance during the day after oxalate loading. The oxalate clearance ($p < 0.05$) was significantly increased for 4 hours after the loading compared to the during oxalate restriction. The plasma oxalate concentration increased at 6 hours after oxalate loading. There was no significant difference in oxalate clearance during the night.

The diurnal variation in plasma oxalate level, a decrease during the day and an increase during the night, was shown in both normal subjects and stone formers. The diurnal change in urinary oxalate excretion, an increase during the day and a decrease during the

night, was also shown in both groups. Although there was a regulating mechanism to decrease the oxalate excretion during the night at the expense of the increment of plasma oxalate levels in normal subjects, this mechanism was not evident in some stone formers and high levels of oxalate excretion continued after supper. This change at night was exaggerated by oxalate loading. Therefore, some stone formers may have an inability to decrease the urinary oxalate to the normal low level during the night, which may raise the risk of forming stones at night.

Key words: Calcium oxalate stone, Diurnal variation, Plasma oxalate concentration, Renal oxalate clearance, Oxalate loading

緒 言

尿路結石症は泌尿器科領域において遭遇する機会の多い疾患のひとつである。なかでも蓂酸カルシウム含有結石はその約70%を占め、蓂酸はカルシウムとともに尿路結石形成因子として大きな役割を果たしていることが推測される。実際に原発性過蓂酸尿症¹⁾やある種の腸疾患に起因する続発性過蓂酸尿症²⁾では高頻度に尿路結石が合併することが知られている。しかしながら蓂酸定量の困難さも手伝って現在のところ特発性蓂酸カルシウム結石症の発生機序は不明な点が多い。これを解明するためには蓂酸の吸収・排泄ならびに体内での変化などを把握することが重要であると思われる。

1981年 Robertson ら³⁾は mild hyperoxaluria という概念を用い結石形成における蓂酸の重要性を述べており、他にも結石患者の尿中蓂酸排泄量は正常人より増加しているとの報告も多くみられる⁴⁻⁷⁾。しかし一方、結石患者と正常人の尿中蓂酸排泄量は著明な差はないとの報告もあり^{8,9)}、食事の関連が示唆されている¹⁰⁾。当教室でも蓂酸の過剰吸収による mild hyperoxaluria に着目し研究を重ねてきたが¹⁰⁻¹²⁾、蓂酸の過剰吸収を示さない患者も存在し、他の危険因子の検討が必要と思われた。

Mild hyperoxaluria の原因としては当然ながら消化管からの蓂酸の過剰吸収や蓂酸の代謝亢進があげられるが、腎での蓂酸の排泄亢進によっても一時的ある

いは断続的に mild hyperoxaluria が認められると考えられる。1974年 Pinto ら¹³⁾は蓂酸結石患者について蓂酸負荷時の血中蓂酸濃度と蓂酸クリアランスを検討し、1) 蓂酸クリアランスが上昇し、血中蓂酸濃度は正常の群、2) 蓂酸クリアランスが低下あるいは正常で血中蓂酸濃度が上昇する群、3) 蓂酸の吸収亢進を示す群の3群に大別している。しかしその後は血中蓂酸の定量が困難なこともあり血中蓂酸濃度ならびに蓂酸クリアランスの経時的な経過を観察した報告は認められない。近年、教室の保科が血中蓂酸の定量法を確立し¹¹⁾、絶食下での蓂酸負荷に対する血中蓂酸濃度の変化を検討したところ蓂酸負荷後6時間での血中蓂酸濃度は結石患者は正常人より有意に上昇すると述べ、結石患者で蓂酸の排泄が遅延することを示唆した。しかし結石患者の最大尿中蓂酸排泄は4~6時間またはそれ以降にあるとし蓂酸負荷後6時間以後の観察の必要性も示唆している。

そこで今回著者は、蓂酸カルシウム結石患者における蓂酸排泄量の増加または排泄遅延に対して、蓂酸の腸管での吸収能や腎での排泄能がどのように関与しているのかを知ること、さらにその経時的な変化を知る目的で、低蓂酸食下での血中蓂酸濃度ならびに蓂酸クリアランスの変動と蓂酸負荷時の変化を24時間観察し正常群と比較検討した。

対 象

三重大学附属病院泌尿器科入院の、腸および代謝性

Table 1. Age, Ccr, Pox and Uox in controls and stone formers

	Age (y.o) Mean ± SD	Ccr(ml/min) Mean ± SD	Pox(μg/ml) Mean ± SD	Uox(mg/day) Mean ± SD
Control (n=6)	30.3 ± 2.0	85.2 ± 5.7	1.6 ± 0.2	41.6 ± 6.4
S.F (n=11)	44.3 ± 8.9	79.5 ± 11.8	1.8 ± 0.5	43.3 ± 5.3

Pox : Plasma oxalate concentration at 8:00 am after low oxalate diet
Uox : Oxalate excretion during 24 hrs on low oxalate diet
S.F Stone Former

疾患を合併しない成人男子蓆酸カルシウム含有結石患者11名を対象とした。対照として正常成人男子6名を選んだ。結石群および対照群の平均年齢はそれぞれ 44.3 ± 8.9 (SD) 歳, 30.3 ± 2.0 (SD) 歳であった。また他日測定したクレアチニンクリアランス (以下 Ccr と略す) の平均は結石群 79.5 ± 11.8 (SD) ml/min, 対照群 85.3 ± 5.7 (SD) ml/min であった (Table 1)。

方 法

患者を4日間入院させ、食事は蛋白質 71 g/日、糖質 290 g/日、脂質 41 g/日、カルシウム 185 mg/日、総蓆酸 44.5 mg/日、可溶性蓆酸 32.2 mg/日、カロリー 1,840 kcal/日となるような一定の基本食を作成した。第1日目は前日までの摂取蓆酸の影響を除去する目的でこの基本食を摂取させ、第2日目の午前8時から第4日目の午前8時までの48時間を測定の対象とした。第2日目は基本食のみを摂取させ低蓆酸食下での変化を観察した。第3日目は基本食の朝食時にハウレン草 100 g (総蓆酸 429 mg、水溶性蓆酸 156 mg) を同時摂取させ、蓆酸負荷時の変化を観察した。朝食は8時に、昼食は12時に、夕食は17時に摂取させ、飲水は水道水または白湯のみとし飲水量は自由とした。

採血は8, 12, 14, 16, 20時に行ない、血中蓆酸濃度および血中クレアチニン濃度を測定した。また採尿は8時から20時までは2時間ごとに、20時から翌朝8時までは12時間蓄尿で行ない、尿中蓆酸濃度および尿中クレアチニン濃度を測定した。

血中蓆酸濃度の測定は採血後ただちに保科の方法¹¹⁾で行ない、尿中蓆酸濃度の測定は柳川の方法¹⁴⁾で行なった。また血中および尿中クレアチニン濃度の測定はアルカリピクリン酸法で行なった。蓆酸クリアランス (以下 Cox と略す) は次式にて算出し、Ccr の算出もこれに準じた。

$$\text{Cox (ml/min)} = \frac{\text{Uox} \cdot \text{Vox}}{\text{Pox}} \times \frac{1.48}{A}$$

Uox = 尿中蓆酸濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

Vox = 1 分間尿量 (ml/min)

Pox = 血中蓆酸濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

A = 体表面積 (m^2)

結 果

1. コントロール群について

a) 血中蓆酸濃度の変化

血中蓆酸濃度の変化を Fig. 1A に示した。低蓆酸食下および蓆酸負荷時ともに午前8時 (空腹時) に $1.7 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ および $1.6 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ と高値をとり以後昼間は有意 ($p < 0.05$) に低下し、翌日朝8時に

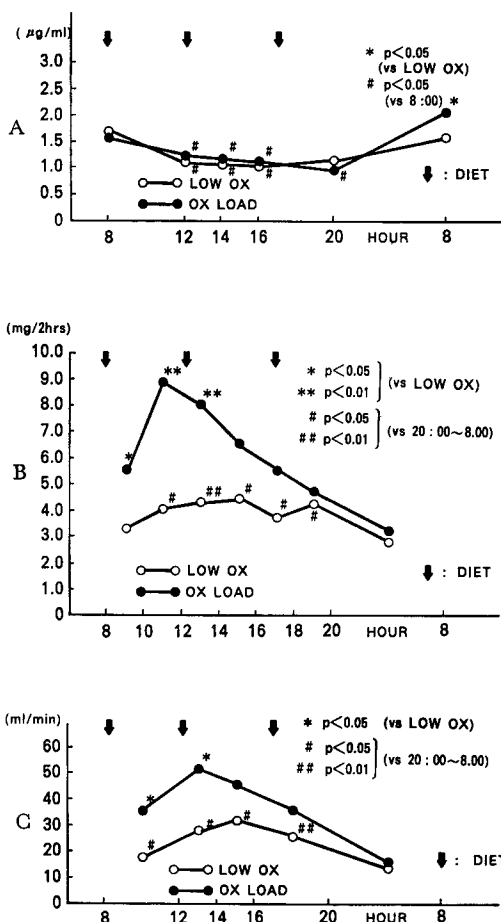


Fig. 1 A. Diurnal variation of plasma oxalate concentration (control: n=6) B. Diurnal variation of oxalate excretion (control: n=6) C. Diurnal variation of oxalate clearance (control: n=6)

は再度 $1.6 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ および $2.1 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ と高値を示す日内変動を認めた。蓆酸制限時に比し蓆酸負荷時には24時間後 (翌朝8時) に有意 ($p < 0.05$) に血中蓆酸濃度の上昇がみられたが、負荷後12時間までの各測定時刻において有意な差は認められなかった。

b) 尿中蓆酸排泄量の変化

2時間あたりの平均尿中蓆酸排泄量の変化を Fig. 1B に示した。蓆酸制限時でも昼間の方が夜間 ($2.9 \pm 0.5 \text{ mg/2 h}$) に比し有意 ($p < 0.05$) に蓆酸の排泄量が多かった。また蓆酸負荷により負荷後2~4時間の蓆酸排泄量は $8.9 \pm 1.9 \text{ mg/2 h}$ でピークを示し、以後漸減した。負荷後6時間までは蓆酸制限時に比し有意 ($p < 0.05$) な増加を示した。

c) 蓆酸クリアランスの変化

Cox は低尿酸食下で夜間 (14.0 ± 1.5 ml/min) に比し昼間の方が有意 ($p < 0.05$) に高値を示し、尿酸負荷では尿酸制限時に比し負荷後6時間まで有意 ($p < 0.05$) に増加した。その後は徐々に減少し、夜間は尿酸制限時と同等のレベル (14.4 ± 1.9 ml/min) まで下降した (Fig. 1C)。

d) 尿量と尿酸排泄量・尿酸クリアランス

低尿酸食下での2時間尿量 (夜間は平均) とその間の尿中尿酸排泄量の関係は相関係数 (k) = 0.14 で相関関係は認められなかった。

また尿量と Cox の間にも相関関係は認められなかった。

II. 結石群について

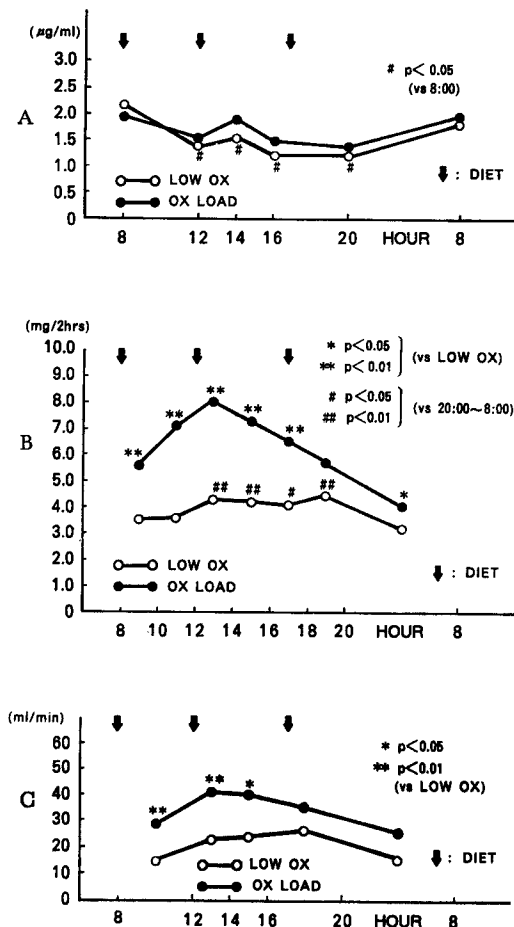


Fig. 2 A. Diurnal variation of plasma oxalate concentration (stone former: n=11) B. Diurnal variation of oxalate excretion (stone former: n=11) C. Diurnal variation of oxalate clearance (stone former: n=11)

a) 血中尿酸濃度の変化

低尿酸食下ではコントロール群と同じく午前8時に 2.2 ± 0.8 μg/ml と高値を示し、以後有意に ($p < 0.05$) 減少し翌朝8時に再度 1.8 ± 0.5 μg/ml と高値を示したが、尿酸負荷時には血中尿酸濃度は有意な低下を認めなかった (Fig. 2A)。しかしコントロール群と比較すると、各測定時刻において有意な差は認められなかった。

b) 尿中尿酸排泄量の変化

低尿酸食下での変化はコントロール群と同様、夜間 (3.1 ± 0.5 mg/2 h) に比べ昼間の方が尿中尿酸排泄量が多く、各時間での尿酸排泄量もコントロール群と差は認められなかった。尿酸負荷時には負荷後4～6時間の尿酸排泄量は 8.0 ± 1.6 mg/2 h でピークを示し、以後漸減するものの負荷後10時間までと夜間の12時間にも有意に尿中尿酸排泄量が増加した (Fig. 2B)。しかし各時間における尿中尿酸排泄量はコントロール群との間に有意な差は認められなかった。

c) 尿酸クリアランスの変化

低尿酸食下において昼間と夜間で有意な差は認められなかった。コントロール群との間にも有意な差は認められなかった。また尿酸負荷によって負荷後8時間まで有意 ($p < 0.05$) に増加した。その後徐々に減少するものの夜間の Cox (25.5 ± 13.6 ml/min) は尿酸制限時 (16.6 ± 5.9 ml/min) に比し高値を示した (Fig. 2C)。なお、これら尿酸負荷時の Cox をコントロール群のそれと比較すると昼間は有意な差は認められなかったが、夜間の Cox は結石群で有意 ($p < 0.05$) に高値を示した (Fig. 3)。

d) 尿量と尿酸排泄量・尿酸クリアランス

低尿酸食下での2時間尿量 (夜間は平均) とその間の尿中尿酸排泄量の関係は相関係数 (k) = 0.29 ($p < 0.01$) で相関関係が認められた。尿量と Cox の間には相関関係は認められなかった。

以上よりコントロール群と結石群の間に有意な差が認められた尿酸負荷時の夜間の Cox に着目し、結石群を夜間 Cox の低下しない群 (Group 1: Cox 20.1 ml/min 以上) と夜間 Cox の正常な群 (Group 2: Cox 20.1 ml/min 未満) に大別し、血中尿酸濃度、尿中尿酸排泄量、尿酸クリアランスについてコントロール群と比較検討した。Group 1 および Group 2 の平均年齢はそれぞれ 43.9 ± 10.1 (SD) 歳、 45.0 ± 7.7 (SD) 歳であった。また Ccr の平均は Group 1 は 83.1 ± 13.4 (SD) ml/min, Group 2 は 73.1 ± 4.4 (SD) ml/min であった (Table 2)。Group 2 で Ccr の有意な低下が認められたため、尿酸の fracti-

onal excretion (Cox/Ccr) も以後の検討に加えた。

Ⅲ. 夜間蓆酸クリアランス高値持続群 (Group 1) について

a) 血中蓆酸濃度の変化

低蓆酸食下ならびに蓆酸負荷時の血中蓆酸濃度はほぼコントロールと類似した変化を示し、午前8時に $2.2 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ および $1.6 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ と高値をとり、その後漸減したのち翌朝8時に再度 $1.6 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ および $1.4 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ と高値を示した。蓆酸負荷後

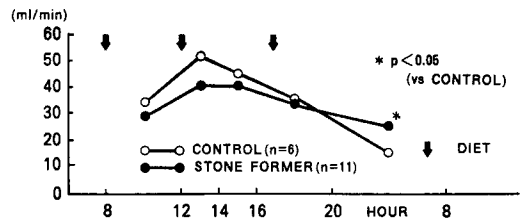


Fig. 3. Diurnal variation of oxalate clearance (oxalate load)

Table 2. Age, Ccr, Pox and Uox in group 1 and group 2

	Age (y. o.) Mean $\pm$ SD	Ccr (ml/min) Mean $\pm$ SD	Pox ($\mu\text{g/ml}$) Mean $\pm$ SD	Uox (mg/day) Mean $\pm$ SD
Control (n=6)	30.3 $\pm$ 2.0	85.2 $\pm$ 5.7	1.6 $\pm$ 0.2	41.6 $\pm$ 6.4
Group 1 (n=7)	43.9 $\pm$ 10.1	83.1 $\pm$ 13.4	1.6 $\pm$ 0.5	43.4 $\pm$ 5.9
Group 2 (n=4)	45.0 $\pm$ 7.7	73.1 $\pm$ 4.4 *	2.3 $\pm$ 0.1 **	43.2 $\pm$ 4.7

Pox: Plasma oxalate concentration at 8:00 am after low oxalate diet

Uox: Oxalate excretion during 24 hrs on low oxalate diet

*: $p < 0.05$ vs Control **: $p < 0.01$ vs Control & Group 1

24時間の血中蓆酸濃度はコントロール群に比し低値であった ($p < 0.05$) が、他の各測定時刻では有意な差は認められなかった (Fig. 4A, Fig. 5A).

b) 尿中蓆酸排泄量の変化

低蓆酸食下での尿中蓆酸排泄量はコントロール群とほぼ同等の変化を示し、夜間の $3.2 \pm 0.5 \text{ mg/2 h}$ に比し昼間の方が有意に ($p < 0.05$) 蓆酸排泄量が多く、また各時間の蓆酸排泄量もコントロール群と差はなかった。蓆酸負荷時には負荷後4～6時間の蓆酸排泄量は $7.8 \pm 1.4 \text{ mg/2 h}$ でピークを示し、8時間後まで有意に蓆酸排泄量が増加した。コントロール群に比し排泄遅延の傾向を認めるものの、各測定時間における蓆酸排泄量はコントロール群と有意な差は認めなかった (Fig. 4B).

c) 蓆酸クリアランスの変化

低蓆酸食下での Cox の変動は昼間はコントロール群に類似しているが、夜間の Cox は $20.2 \pm 3.6 \text{ ml/min}$ でコントロール群に比し有意に ($p < 0.01$) 高値を示した。また昼間と夜間で有意な差は認められなかった。蓆酸負荷時には負荷後8時間まで有意に ($p < 0.01$) 増加し、夜間の12時間も Cox は $32.3 \pm 11.6 \text{ mg/min}$ と有意に ($p < 0.01$) 増加していた (Fig. 4C). コントロール群との比較では昼間は有意な差はみられないが、夜間では有意に ($p < 0.01$) 高値を示した (Fig. 5B).

Ⅳ. 昼間蓆酸クリアランス低下群 (Group 2) について

a) 血中蓆酸濃度の変化

低蓆酸食下ではコントロール群や Group 1 に比しやや高値をとるものの日内変動としては、午前8時に最高値 ($2.3 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$) をとり前二者とほぼ同様の変動パターンを示した (Fig. 6A). コントロール群が蓆酸制限後の午前8時には血中蓆酸濃度が $1.6 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ と低下したのに比し、Group 2 では $2.3 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ と低下せずコントロール群に比し有意に ($p < 0.01$) 高値を示した。蓆酸負荷時には6時間後に血中蓆酸濃度は $2.8 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ まで上昇しピークを示したが、低蓆酸食下での血中蓆酸濃度の変化と比較して各測定時刻において有意な差は認められなかった (Fig. 6A). またコントロール群との間にも各測定時刻において有意な差は認められなかった。

b) 尿中蓆酸排泄量の変化

低蓆酸食下での尿中蓆酸排泄量はコントロール群とほぼ同様の変化を示し、各時間の蓆酸排泄量はコントロール群と有意な差は認められなかった (Fig. 6B). 蓆酸負荷時には負荷後6～8時間の蓆酸排泄量は $8.4 \pm 4.4 \text{ mg/2 h}$ でピークを示し、10時間後まで有意に蓆酸排泄量が増加した。コントロール群と比較して各測定時間において有意な差は認められないものの、蓆酸排泄量のピークが6～8時間と遅延し、その後の減

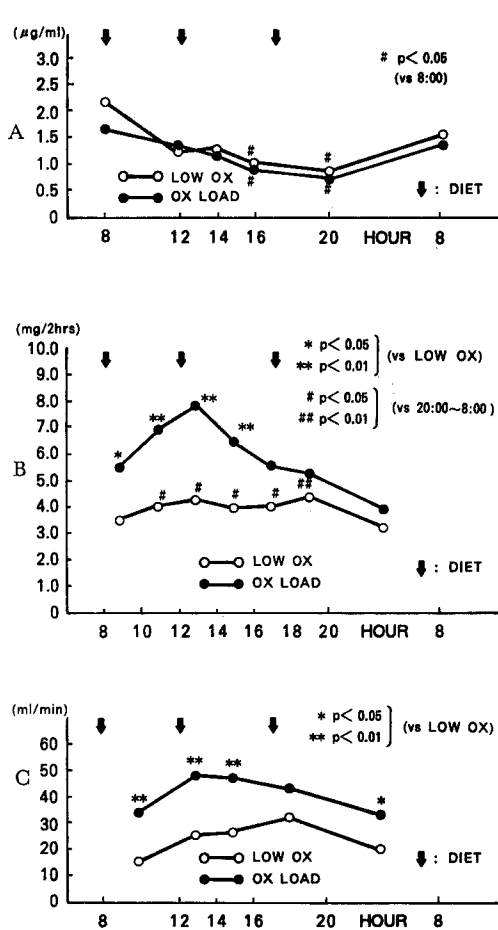


Fig. 4 A. Diurnal variation of plasma oxalate concentration (group 1: n=7) B. Diurnal variation of oxalate excretion (group 1: n=7) C. Diurnal variation of oxalate clearance (group 1: n=7)

少も緩徐であった。

c) 尿酸クリアランスの変化

低尿酸食下では昼夜間に有意な差はなく、昼間の Cox はコントロール群よりやや低い傾向であった。尿酸負荷時には負荷後4時間まで有意な ($p < 0.05$) 上昇を示すのみで (Fig. 6C), コントロール群に比し負荷後6時間までの Cox は有意に ($p < 0.05$) 低値を示した。夜間の Cox はコントロール群と同等であった (Fig. 5B)。

V. 尿酸の fractional excretion (Cox/Ccr) の変化

a) コントロール群

低尿酸食下では昼間は夜間 (0.19 ± 0.02) に比し有意に ($p < 0.05$) 高値をとる日内変動を示した。尿酸負

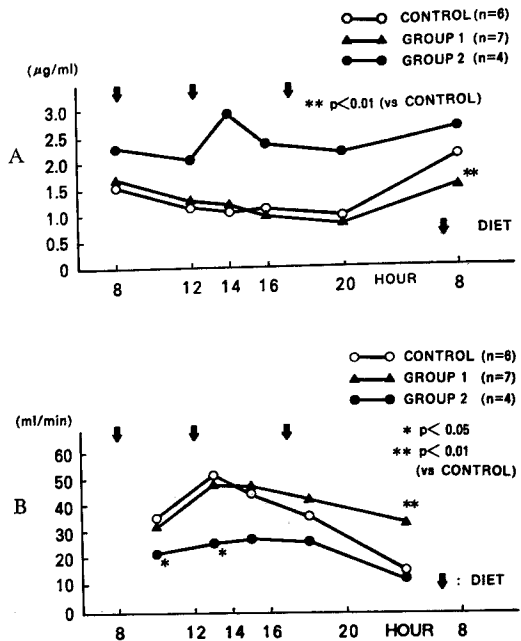


Fig. 5 A. Diurnal variation of plasma oxalate concentration (oxalate load) B. Diurnal variation of oxalate clearance (oxalate load)

荷にて負荷後4時間の Cox/Ccr は 0.41 ± 0.14 で、尿酸制限時に比し有意な ($p < 0.05$) 上昇を認めた (Fig. 7A)。

b) Group 1

低尿酸食下で昼夜間に有意な差は認めず、夜間の Cox/Ccr は 0.32 ± 0.06 でコントロール群に比し有意に ($p < 0.01$) 高値であった。尿酸負荷にて負荷後6時間まで有意に ($p < 0.01$) 上昇し (Fig. 7B), 夜間の Cox/Ccr は 0.41 ± 0.1 でコントロール群に比し有意に ($p < 0.01$) 高値であった (Fig. 8)。

c) Group 2

低尿酸食下では Group 1 と同様昼夜間に有意な差は認められなかったが、変動パターンはコントロール群と同様で夜間は低値を示した。尿酸負荷にて負荷後4時間の Cox/Ccr は 0.35 ± 0.04 で有意な ($p < 0.05$) 上昇を認めたが (Fig. 7C), Group 1 に比し有意に ($p < 0.01$) 低値であった (Fig. 8)。

考 察

尿酸カルシウム結石形成の危険因子として mild hyperoxaluria が Robertson ら¹⁾ によって提唱され、現在広く認められるようになってきている¹⁵⁾ 従来、尿中へ排泄される尿酸の約90%は内因性、約10%が外

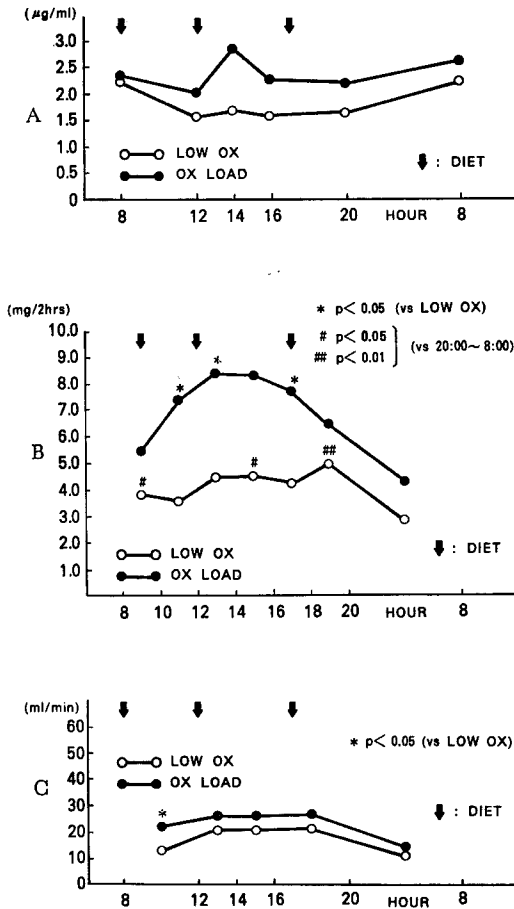


Fig. 6 A. Diurnal variation of plasma oxalate concentration (group 2: n=4) B. Diurnal variation of oxalate excretion (group 2: n=4) C. Diurnal variation of oxalate clearance (group 2: n=4)

因性由来であると考えられてきたが¹⁶⁾、食事内容によってこれが大きく左右されること^{10,17)}、また絶食下では蓆酸の吸収は非常に亢進する^{11,18)}ことも報告されている。今回の検討では基本食を作成することによって、これらの因子の影響を防ぐことができたと思われる。

蓆酸の吸収や排泄の機構を解明する目的でさまざまな研究が行われてきたが、そのほとんどは尿中蓆酸の排泄量や濃度に関したもので、血中蓆酸濃度に関した報告は少なく、腎での蓆酸に対する排泄機構が考慮されていない場合が少なくない。また血中蓆酸濃度に関する報告も1日1回の測定のものが多く、蓆酸負荷による変化を調べたものは数少ない^{11,19,20)} さらに血中蓆酸濃度の日内変動について述べられた報告は現

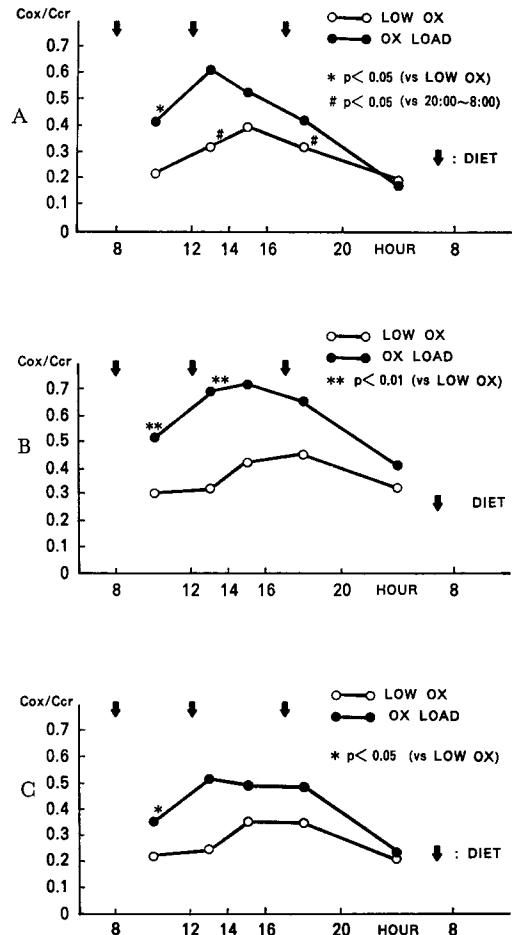


Fig. 7 A. Diurnal variation of Cox/Ccr ratio (control: n=6) B. Diurnal variation of Cox/Ccr ratio (group 1: n=7) C. Diurnal variation of Cox/Ccr ratio (group 2: n=4)

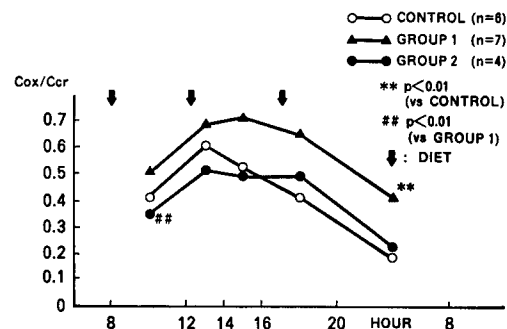


Fig. 8. Diurnal variation of Cox/Ccr ratio (oxalate load)

在までにみあたらない。結石患者での蓆酸の吸収・代謝・排泄の異常を検討するうえで、正常者の血中蓆酸

濃度および尿酸クリアランスの日内変動および尿酸負荷時の変化を知ることは非常に重要なことであると思われる。

1) コントロール群について

尿酸制限時も尿酸負荷時も早朝空腹時に血中尿酸濃度は最高値をとり、日中は低下しほぼ一定の濃度となる。尿酸制限の状態では尿酸の吸収による影響がほとんどないと考え、尿酸に対する腎での排泄の相違が昼間と夜間の間にあることが推測される。すなわち昼間は尿酸は腎よりほぼ自由に排泄されるが、夜間は尿酸の排泄が制限をうけるのではなからうか。これを Cox の変化から考えると、尿酸制限時でも Cox は昼間は夜間に比し高値をとり、昼夜間に尿酸排泄能の差があることが示唆される。また尿酸負荷時には昼間は Cox が増加し血中尿酸濃度が上昇しない程度に自由に腎より尿酸を排泄する能力を有しているにもかかわらず、夜間には Cox は尿酸制限時のレベルまで低下し血中尿酸濃度の上昇をきたしている。このことから昼夜間で尿酸の排泄能が異なると考えられる。したがって尿酸排泄能が正常であれば昼間は通常の食事で血中尿酸濃度が上昇することはなく、夕食時に尿酸を大量摂取した場合は翌朝の血中尿酸濃度がおおいに上昇することが予測された。

血中尿酸濃度の変化に関して、Sugiura ら¹⁹⁾ は食後1時間で1.5倍に上昇したと述べ、Butz ら²⁰⁾ は尿酸ナトリウム 400 mg/day を投与した場合でも血中尿酸濃度は変化しなかったとしている。保科¹¹⁾ は絶食状態でのハウレン草 100 g (総尿酸 545.5mg, 可溶性尿酸 381.5 mg) を負荷した後の血中尿酸濃度の変化を調べ、負荷後6時間に163%の上昇を認めたと述べている。今回の結果とはおおいに異なるが負荷後6時間の尿中尿酸排泄量は保科のそれと比べ約1/2~2/3程度であり、絶食下と食事下における尿酸の吸収状態の相違によるものと考えられる。

腎での尿酸の排泄は糸球体での濾過、尿細管での分泌・再吸収によって調節されているであろうことは想像に難くないが、その詳細なメカニズムは現在のところほとんど知られていない。ラットの腎では micro-puncture 法にて尿酸は糸球体で自由に限外濾過され、近位尿細管で分泌されていると報告されている²¹⁻²³⁾。ヒトでは Cox より尿細管での尿酸の再吸収と分泌について論じられているが、尿酸は尿細管で分泌されているとする報告^{24,25)} もあれば、再吸収の方が優位との報告^{11,26)} もある。今回の結果では Cox は 14.0 ml/min から 51.2 ml/min までの変動で、Cox/Ccr 比は0.18から0.61までの変動であり、尿酸は尿細管での

再吸収の方が分泌より優位であることが示唆された。すなわち夜間には尿酸の尿細管での再吸収が亢進するものと考えられた。一般に結石形成の危険は夜間にあると考えられているが、夜間の Cox の低下は結石形成を防止する一役を担っているのかもしれない。

2) 結石群について

尿酸の腎での排泄機構は現在なお不明な点が多く今後の研究を待たねばならない。今回の研究の目的のひとつは尿酸カルシウム結石患者の尿酸排泄を血中尿酸濃度や Cox を介して正常群と比較検討することにあった。

Zarembski ら²⁷⁾ は尿酸カルシウム結石患者で尿量が増加すると尿酸排泄量が増加し、腎尿細管での再吸収が受動拡散によるものではないかと述べ、八竹ら⁴⁾ も尿量増加による尿酸排泄量の増加は尿細管での再吸収異常がおもな原因ではないかと考えている。また正常群より結石群の方が尿酸排泄に対して尿量の影響を受けやすい傾向も指摘されており⁴⁾、正常群では尿量と尿酸排泄量に相関関係はないが、結石群では有意な正の相関があるとの報告もある²⁷⁾。今回の検討ではコントロール群では尿量と尿酸排泄量には有意な相関関係は認められなかったが、結石群では1%以下の危険率で有意な相関関係が認められ、結石群では尿酸に対する腎での排泄機構に何らかの異常があることが示唆された。

血中尿酸濃度や尿中尿酸排泄量の変化において結石群全体としてはコントロール群と有意な差はなかったが、これは Group 2 の症例や尿酸の過剰吸収を示す症例が少なかったためかもしれない。しかし Cox の変化においてはコントロール群では昼夜間で有意な差が認められたのに対し、結石群では Group 1, Group 2 とともに昼夜間で Cox に有意な差が認められず、ここでも結石患者の腎での尿酸排泄機構に何らかの異常があることが推測された。特に尿酸負荷後の夜間の Cox でコントロール群と結石群の間に有意な差が認められたため、コントロール群の夜間の Cox の平均に標準偏差の3倍を加えた 20.1 ml/min を正常上限として、結石群を Group 1 と Group 2 に大別して検討を行なった。夜間の Cox が高値を持続している Group 1 では尿酸制限時でも夜間の Cox はコントロール群に比し有意に高値を示し、尿酸負荷時の Cox の増加もコントロール群より長時間にわたることから、Group 1 では夜間および尿酸摂取時の尿酸排泄能の亢進が予測され、夕食時の尿酸摂取により夜間の尿中尿酸排泄量が増加する可能性があると思われる。一方、Group 2 では夜間の Cox はコントロール群

と同等であるが、昼間の Cox は全体に低値を示し、尿酸負荷時の反応も不良でコントロール群や Group 1 に比し有意に低値であったことより、昼間の尿酸の排泄能低下が示唆され、連日の尿酸摂取により尿酸は体内に蓄積され終日にわたって尿中尿酸排泄量が増加する可能性があると思われた。

Group 2 では Ccr の軽度低下が認められたため尿酸の fractional excretion (Cox/Ccr) も検討したところ、尿酸の排泄能は低下傾向を示すもののコントロール群との有意な差は認められなくなり、Group 2 の尿酸排泄能の低下は腎機能の軽度低下が関与しているものと思われた。しかし Group 1 とは依然として明らかに差が認められ、結石患者は尿酸の排泄機構の面から二群に大別されると考えられた。すなわち Group 1 は尿酸負荷において血中尿酸濃度は上昇せず Cox はコントロール群よりやや過剰反応を示し、夜間の Cox が高値を持続する夜間尿酸排泄能亢進群といえる。この群は Pinto ら¹³⁾ の Cox 亢進群に相当すると思われる。また Group 2 は尿酸負荷において血中尿酸濃度が上昇し Cox はコントロール群より反応が不良で、夜間の Cox はコントロール群と同等であるが昼間の Cox が低下している昼間尿酸排泄能低下群といえる。この群は Pinto ら¹³⁾ の血中尿酸濃度上昇群に相当するものと思われる。

最後に今回の検討においては尿酸の吸収については言及できなかったが、尿酸カルシウム結石患者における尿酸の排泄遅延は尿酸の過剰吸収がなくても腎での尿酸の排泄能の低下や過剰亢進によっても生じうることが示され、今後の尿酸に対する研究において尿酸排泄量のみならず血中尿酸濃度も同時に検討される必要があると思われた。また尿酸に対する排泄機構の相違から尿酸カルシウム結石患者は二群に大別され、それぞれが断続的あるいは持続的に尿酸排泄量が増加する可能性が示されたが、食事指導を含めそれぞれに応じた結石の再発予防を工夫する必要があると思われた。結石形成の原因解明ならびに再発予防には尿酸の排泄機構を知ることは非常に重要であり、今後さらに研究を続ける必要がある。

総 括

尿酸制限食下での血中尿酸濃度と Cox の日内変動ならびに尿酸負荷時の血中尿酸濃度と尿酸クリアランスの変化を、健康成人男子 6 名および尿酸カルシウム結石患者 11 名に対して検討した。

1) コントロール群では尿酸制限時、血中尿酸濃度は早朝空腹時に最高値となり、昼間は低下してはば一

定となるような日内変動を有した。Cox は昼間高く、夜間は低下していた ($p < 0.05$)。また尿量と尿酸排泄量および Cox とは相関を認めなかった。

2) コントロール群の尿酸負荷時には、尿酸制限時に比し Cox は尿酸負荷後 6 時間まで有意に ($p < 0.05$) 増加し、血中尿酸濃度の上昇は認められなかったが、夜間の Cox は尿酸制限時のレベルまで減少し、尿酸負荷後 24 時間の早朝血中尿酸濃度は尿酸負荷前に比し有意に ($p < 0.05$) 上昇していた。

3) 尿酸カルシウム結石群では尿量と尿酸排泄量との間に有意な ($p < 0.01$) 相関関係が認められたが、尿量と Cox の間には有意な相関関係は認められなかった。

4) 尿酸カルシウム結石群では昼間と夜間の Cox に有意な差は認められなかった。

5) 尿酸カルシウム結石患者は Cox の変化の相違において夜間尿酸排泄能亢進群 (Group 1) と昼間尿酸排泄能低下群 (Group 2) に大別された。

6) Group 1 では尿酸制限時、血中尿酸濃度の日内変動はコントロール群と同等であった。Cox は昼間はコントロール群と同等であったが、夜間は有意に ($p < 0.01$) 亢進していた。Cox は昼夜間で有意な差は認められなかった。

7) Group 1 の尿酸負荷時には、尿酸制限時に比し Cox は尿酸負荷後 8 時間まで有意な ($p < 0.01$) 増加を示し、血中尿酸濃度の上昇は認められなかった。夜間の Cox は尿酸制限時と比較しても有意に ($p < 0.05$) 増加しており、一方コントロール群の尿酸負荷時と比較しても有意に ($p < 0.01$) 高値であった。尿酸負荷後 24 時間の早朝血中尿酸濃度は、尿酸負荷前と同等であった。

以上より Group 1 では夕食時の尿酸摂取により、夜間の尿中尿酸排泄量が非常に増加する可能性があると思われた。

8) Group 2 では尿酸制限時、血中尿酸濃度の日内変動はコントロール群より全体的に高値を示す傾向であったが、早朝空腹時に最高値をとり昼間は下降してほぼ一定となる日内変動のパターンは一致していた。Cox は有意な差はないもののコントロール群に比し低下傾向で、昼夜間で有意な差は認められなかった。

9) Group 2 の尿酸負荷時には、尿酸制限時に比し Cox は尿酸負荷後 4 時間までしか有意な ($p < 0.05$) 増加はなく、コントロール群と比較しても尿酸負荷後 6 時間まで有意に ($p < 0.05$) 低値を示した。しかし Cox/Ccr はコントロール群と有意な差は認め

られず、尿酸排泄量の低下は腎機能の軽度低下に由来するものと考えられた。血中尿酸濃度は上昇し、尿酸負荷後6時間ピークを示した。夜間のCoxは尿酸制限時と同等のレベルで、コントロール群とも有意な差は認められなかった。

以上よりGroup 2では連日の尿酸摂取により、終日にわたって尿中尿酸排泄量が増加する可能性があると思われた。

結 語

本研究からコントロール群では血中尿酸濃度は早朝高く昼間は低下し、夜間から翌早朝にかけて再上昇する日内変動を有し、尿中尿酸排泄量は昼間高く夜間低下する日内変動が認められた。尿酸負荷時も夜間の尿酸排泄量は尿酸負荷前と同等のレベルまで低下し、翌早朝の血中尿酸濃度が高値を示し尿酸の排泄を翌日へ持ち越してでも夜間の尿酸の排泄を抑制しようとする機構が働くものと思われた。一方、尿酸カルシウム結石患者のある群ではこの機構が働かず、夜間帯の尿酸排泄量はコントロール群に比し亢進した状態を保ち、さらに尿酸負荷によってこのことがより顕著となり、夜間の尿酸カルシウム結石形成の危険性の増加が示唆された。

稿を終るにあたり、御指導ならびに御校閲を賜りました故多田 茂名誉教授、川村寿一教授に厚く感謝の意を表すとともに、御協力頂きました教室員諸兄、栄養室の三根登志子嬢に深謝致します。

本論文の要旨は、第35回泌尿器科中部連合総会（金沢・1985年）において発表した。

文 献

- 1) 板谷宏彬・園田孝夫：原発性過尿酸血症。腎と透析 10：363～370, 1981
- 2) Smith LH and Hofmann AF: Acquired hyperoxaluria, urolithiasis, and intestinal disease: A new digestive disorder? Gastroenterology 66: 1257～1261, 1974
- 3) Robertson WG, Peacock M, Ouimet D, Heyburn PJ and Rutherford A: The main risk factor for calcium oxalate stone disease in man: Hypercalciuria or mild hyperoxaluria? In: Urolithiasis, Clinical and basic research, ed. by Smith LH, Robertson WG and Finlayson B: pp3～12, Plenum Press, New York, 1981
- 4) 八竹 直・井口正典・郡健二郎・栗田 孝・武本征人・板田宏彬：尿中尿酸に関する検討。第Ⅱ報。尿路結石症における尿中尿酸排泄量について。日泌尿会誌 70：291～299, 1979
- 5) 朴木繁博：尿路結石の研究。尿酸カルシウム結石症における尿中尿酸排泄動態の意義について。三重医学 24：299～313, 1980
- 6) Hodgkinson A: Relations between oxalic acid, calcium, magnesium and creatinine excretion in normal men and male patients with calcium oxalate kidney stones. Clin Sci Mol Med 46: 357～367, 1974
- 7) 植田秀雄：上部尿路結石症における尿中尿酸排泄について。日泌尿会誌 76：338～347, 1985
- 8) Dempsey EF, Forbes AP, Melick RA and Henneman PH: Urinary oxalate excretion. Metabolism 9: 52～58, 1960
- 9) Butz M and Kohlbecker G: Oxalate urolithiasis: Significance of serum and urinary oxalate. Urol Int 35: 303～308, 1980
- 10) 有馬公伸：尿酸カルシウム結石患者における尿中尿酸量におよぼす食餌の影響に関する研究。泌尿紀要 29：1587～1603, 1983
- 11) 保科 彰：尿酸カルシウム結石患者における血中尿酸濃度について。泌尿紀要 30：1405～1415, 1984
- 12) 加藤雅史：尿酸カルシウム結石患者における外来尿酸負荷試験の検討。泌尿紀要 32：351～360, 1986
- 13) Pinto B, Crespi G, Sole-Balcels F and Barcelo P: Patterns of oxalate metabolism in recurrent oxalate stone formers. Kidney Int 5: 285～291, 1971
- 14) Yanagawa M, Ohkawa H and Tada S: The determination of urinary oxalate by gaschromatography. J Urol 129: 1163～1165, 1983
- 15) Antonacci A, Colussi G, De Ferrari ME, Rombola G, Pontoriero G, Surian M, Malberti F and Minetti L: Calcium oxalate urine supersaturation in calcium stone formers: Hypercalciuria versus hyperoxaluria. In: Urolithiasis and related clinical research, ed. by Schwille PO, Smith LH, Robertson WG, Vehlensieck W, pp.283～286, Plenum Press, New York, 1985
- 16) Richardson KE and Farinelli MP: The pathway of oxalate biosynthesis. In: Urolithiasis, Clinical and Basic Research, ed. by Smith LH, Robertson WG and Finlayson B, pp.855～863, Plenum Press, New York, 1981
- 17) Barilla DE, Notz C, Kennedy D and Pak CY: Renal oxalate excretion following oral oxalate loads in patients with ileal disease and with renal and absorptive hypercalciurias. Am J Med 64: 579～585, 1978
- 18) Chadwick VS, Modha K and Dowling RH: Mechanism for hyperoxaluria in patients with ileal dysfunction. N Engl J Med 289: 172～176, 1973
- 19) Sugiura M, Yamamura H, Hirano K, Ito Y, Sasaki M, Morikawa M, Inoue M and

- Tsuboi M : Enzymic determination of serum oxalate. *Clin Chim Acta* **105**:393~399, 1980
- 20) Butz M, Hoffmann H and Kohlbecker G : Dietary Influence on serum and urinary oxalate in healthy subjects and oxalate stone formers. *Urol Int* **35**: 309~315, 1980
- 21) Weinman EJ, Frankfurt SJ, Ince A and Sanson S : Renal tubular transport of organic acids. *J Clin Invest* **61** : 801~806, 1978
- 22) Greger R, Lang F, Oberleithner H and Deetjen P : Handling of oxalate by the rat kidney. *Pflügers Arch* **374**: 243~248, 1978
- 23) Hautmann R and Osswald H: Renal handling of oxalate. In: *Urolithiasis and related clinical research*, ed. by P.O. Schwille, L.H. Smith, W.G. Robertson and W. Vehlensieck, PP. 193~200, Plenum Press, New York, 1985
- 24) Williams HE, Johnson GA and Smith LH : The renal clearance of oxalate in normal subjects and patients with primary hyperoxaluria. *Clin Sci* **41**: 213~218, 1971
- 25) Constable AR, Joeke AM, Kasidas GP, O'Regan P and Rose GA : Plasma level and renal clearance of oxalate in normal subjects and in patients with primary hyperoxaluria or chronic renal failure. *Clin Sci* **56**: 299~304, 1979
- 26) Zarembski PM and Hodgkinson A : The renal clearance of oxalic acid in normal subjects and in patients with primary hyperoxaluria. *Invest Urol* **1**: 87~93, 1963
- 27) Zarembski PM and Hodgkinson A : Some factors influencing the urinary excretion of oxalic acid in man. *Clin Chim Acta* **25** : 1~10, 1969

(1987年5月6日迅速掲載受付)