

尿 路 結 石 と 尿 酸 代 謝 異 常

国家公務員共済組合連合会浜の町病院泌尿器科（部長：江本侃一）

相 戸 賢 二
江 本 侃 一

DISORDERS IN URIC ACID METABOLISM AND UROLITHIASIS

Kenji ARIO and Kan'ichi EMOTO

From the Department of Urology, Hamanomachi General Hospital, Fukuoka

(Chief: K. Emoto, M. D.)

Metabolic studies in 136 patients with calcium renal stone, with special regard to the serum and urine uric acids, have shown the following findings.

1. The serum uric acid level was higher and the uric acid clearance was lower in the male patients than in the female (figure 2). No significant deviation of the serum and urine uric acids was found from the viewpoint of age, as shown in table 1.

2. The level of serum and urinary uric acids were slightly higher in calcium stone formers than in non-stone formers, but not being statistically significant.

3. Between urinary calcium and uric acid excretions a positive but feeble correlation was observed (figure 1). Between uric acid clearance and tubular reabsorption of calcium a negative correlation was found (figure 3). The level of calcium and uric acid excretions with 24-hour-urine tended to be somewhat higher in the male patients as shown in figure 1. The result is considered to have some causal relation to the fact that oxalate urolith is frequently found in the male.

4. In the patients with hyperuricemia the stone was likely to recur. Hyperuricosuria, on the other hand, did not appear to accelerate the recurrence. But, this should be reexamined by a more exact procedure.

These results suggest the existence of some correlation between the metabolisms of uric acid and of calcium. The authors here emphasize that it is necessary to observe the calcium stone formers carefully as regard to the uric acid metabolism and to correct the disorder, if it is found, for the prevention of new stone formation.

尿路結石と尿酸代謝異常の関係については、古くから知られている尿酸結石のみならず、カルシウム結石発生にも高尿酸血症が関与しているとの報告以来、注目されるところとなった。

本邦においても、上部尿路結石症の増加と、最近の食生活環境の変化に伴う尿酸代謝障害との関連性が問題にされている。著者も、尿路結石症患者については、原因究明と治療方針決定のためのスケジュールに従った検査を行なっているため、今回は、そのうち尿酸代謝に関する成績を総括し、結石発生におけるその

役割を検討することとした。

対 象 と 方 法

浜の町病院入院普通食下（1日当たり 2,000～2,100 Cal, カルシウム 200～350 mg, 燐 1,200～1,400 mg, プリン体 250～350 mg）にある、上部尿路カルシウム結石症患者（以下 Ca 結石症）の男87例、女49例、計136例について、下記の諸検査を行ない、それらの相互関係、非結石者の成績との比較、再発例と初発例の比較などを検討した。

Table 1. Serum and urine uric acids in calcium stone formers.

Age	Serum uric acid (mg/dl)		Urinary uric acid (mg/day)	
	male (No. of pts.)	female (No. of pts.)	male (No. of pts.)	female (No. of pts.)
10~19	6.0 (1)	4.5 (1)	670 (1)	520 (1)
20~29	6.2 (10)	4.7 (17)	721 (11)	603 (17)
30~39	6.2 (21)	4.2 (10)	682 (22)	613 (9)
40~49	5.9 (33)	4.3 (13)	734 (33)	589 (13)
50~59	5.9 (16)	5.0 (5)	638 (16)	568 (5)
60~69	8.4 (2)	5.0 (3)	778 (3)	637 (3)
70~79	6.0 (1)	—	460 (1)	—
Average	6.1±1.4 (84)	4.5±1.0 (49)	699±157 (87)	598±142 (48)
p	< 0.003		< 0.003	

検査事項：血清尿酸（以下 UA）値ほか、2日間連続蓄尿による24時間尿中 Ca, UA ほかの排泄量、8~12 a.m. 4時間蓄尿による Ca, Mg, 磷の尿細管再吸収率（以下それぞれ %TR-Ca, %TR-Mg, %TR-P）および UA クリアランス。ただし、UA クリアランスはクレアチニンクリアランスに対する比（以下 C_{UA}/C_{Cr} ）を%で表わした。

なお、Ca は flame photometry による比色法、Mg は Magnesium kit-N による magnored 直接比色法、無機磷（以下 Pi）は Fiske Subba-Row 法、クレアチニンは Folin Wu 法、UA はタングステン酸発色法によって、それぞれ定量した。

成 績

Ca 結石症患者における、男女別ならびに年齢別の血清 UA 値と24時間尿中 UA 排泄量を Table 1 に示した。

血清 UA 平均値は、男では 6.1 ± 1.4 mg/dl で、高尿酸血症を含む60歳台を除くと、年齢による変動はほとんどみられない。女では 4.5 ± 1.0 mg/dl で、高齢者でやや高くなる印象をえたが、大きな変動はみられなかった。尿中 UA 排泄量は、男平均 699 ± 157 mg/日、女平均 598 ± 142 mg/日で、ともに年齢の変動は著明でなかった。しかし、性別で比較してみると、血清・尿とも、男では女よりも有意の高値を示した ($p < 0.003$)。

腎機能正常な非結石入院患者における血清 UA 値は、男 5.5 ± 1.0 mg/dl ($n=13$, 15~69歳, 平均55.2歳), 女 3.6 mg/dl ($n=2$, 45および64歳, 平均54.5歳), 24時間尿中 UA 排泄量は、男 671 ± 100 mg/日 ($n=22$, 15~69歳, 平均50.3歳), 女 530 mg/日 ($n=3$, 45~64歳, 平均55.7歳) と、血清・尿とも、Ca 結石患者のそれより低い印象をえたが、統計的に有意差はなかった。

尿酸代謝における腎の役割をみるために、血清 UA

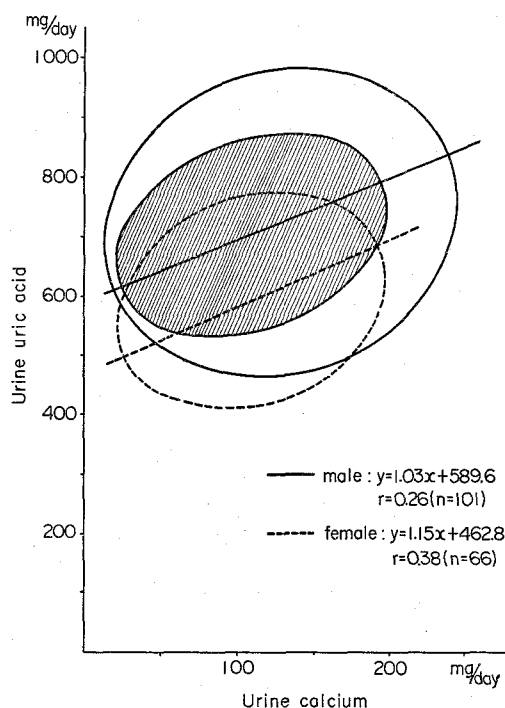


Fig. 1. Correlation between urinary calcium and uric acid. The closed and dotted-closed circles represent the distribution areas of male and female stone formers, respectively. The shaded area is that of male non-stone formers.

と C_{UA}/C_{Cr} の相関を Fig. 2 に示した。男では、女に比較して血清 UA は高く、 C_{UA}/C_{Cr} は低いところに分布する傾向がみられ、 C_{UA}/C_{Cr} 平均値も女の $12.3 \pm 3.7\%$ に対して、男 $9.6 \pm 3.4\%$ と有意に低かった ($p < 0.003$)。すなわち、男では UA の産生量が多いだけでなく、UA を保持しようとする傾向が強いことが示唆された。

さらに、UA クリアランスと他の電解質の尿細管再吸収率との比較を Fig. 3 に示した。 C_{UA}/C_{Cr} が大き

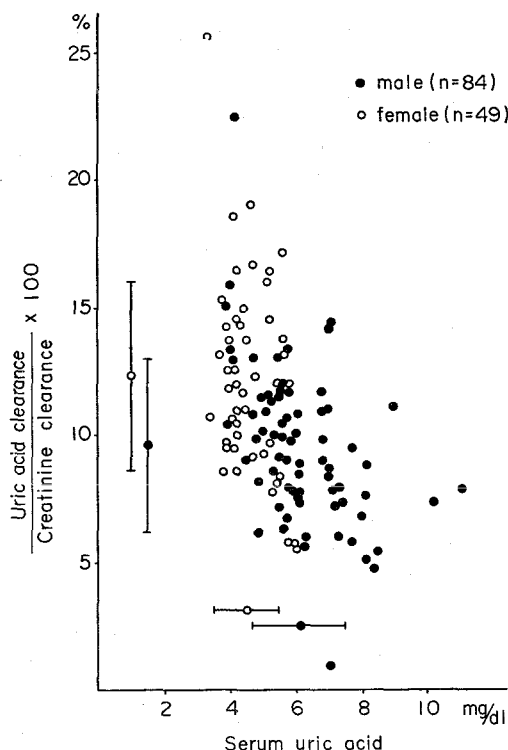


Fig. 2. Correlation between serum uric acid and uric acid clearance in calcium stone formers.

いほど %TR-Ca は低くなる傾向，すなわち，負の相関がみられた ($r = -0.34$)。また， C_{UA}/C_{Cr} と %TR-Mg, %TR-P の間にも弱いながら同様に負の相関関係がみとめられた。

Ca 結石再発における UA の役割はどのようなものであろうか。Ca 結石症男子患者 81 例を，高 UA 血症群 (7.0 mg/dl 以上) 19 例と，正常群 (7.0 mg/dl 未満) 62 例に分けて，再発率を比較した。前者での再発率は 31.6%，後者では 25.8% と，わずかながら高 UA 血症群の再発率が高い傾向がみられた。ただし，ここでの再発とは，4 年間の観察期間中に結石を新たに再発したもの，および，今回の結石の別に，明らかな結石の自排あるいは結石に対する手術を受けた既往を有するものとした。

同様に，尿中 UA 排泄量が 700 mg/日以上のも 41 例，700 mg/日未満の 40 例の間で再発率をみると，前者で 21.9%，後者で 35.0% と，高 UA 尿群がかえって再発率が低い成績がえられた。ちなみに 女子 Ca 結石症患者における尿中 UA 排泄量を 600 mg/日以上と未満の 2 群で比較した成績では，再発率は前者で 20 例中 1 例 (5.0%)，後者で 19 例中 1 例 (5.3%) と，

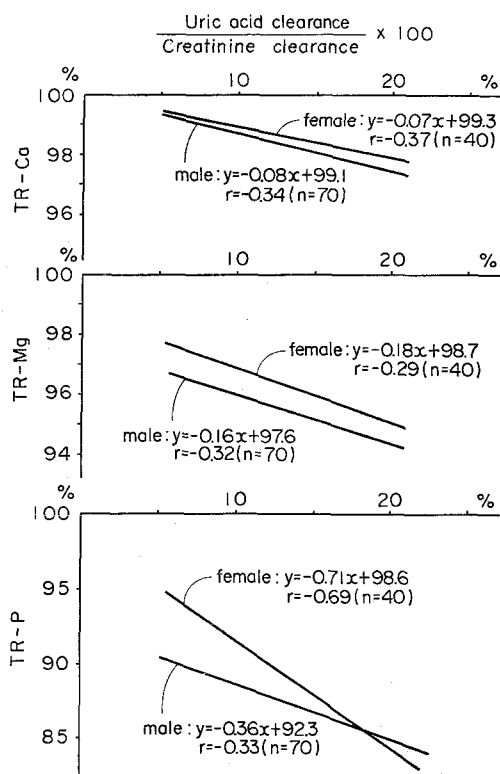


Fig. 3. Correlation between uric acid clearance and tubular reabsorptions of calcium, of magnesium and of phosphate.

症例数は少ないが，両群の間に差はみられなかった。

男子 Ca 結石症患者 83 例について，尿中 Ca 排泄量 156 mg/日以上と未満の 2 群間の比較では，再発率は，前者 10 例中 3 例 (30.0%)，後者 73 例中 19 例 (26.0%) と，高 Ca 尿群にわずかながら再発が多い傾向がみられた。

考 察

高尿酸血症と尿路結石症の関係については，尿酸結石の存在が古くから知られているほかに，最近，尿酸 Ca 結石とも因果関係を有することが注目されるようになった^{5,7)}。Hall らは血清 UA 値が高いものほど尿路結石の合併率が高いことを示し⁹⁾，Atsmon らは，痛風患者の発症は関節炎よりむしろ結石症であることの方が多くと報告している²⁾。Terhorst らは，尿酸 Ca 結石症患者には高 UA 血症が高頻度に見られることを指摘¹⁷⁾，とくに，Smith らは再発性のものに高 UA 血症が多かったとしている^{15,16)}。

このほか，尿酸と Ca の尿中排泄量が，弱いながら，たかひに正の相関関係にあることをすでに述べたが，これは文献的にも同じ見解がみられる¹⁰⁾。

尿酸代謝障害が、尿酸 Ca 結石発生前どのように関与するかについての文献上の知見を要約すると、つぎのとおりである。

1) Xanthine oxidase は glyoxylate から oxalate への移行に関与しているので、同酵素によって UA 生成が亢進しているような場合は、同時に尿酸生成も促進される^{9,11)}。

2) UA と Ca は尿細管での転送経路を部分的に共有しており、UA が負荷されると Ca の尿中排泄も増加する¹⁰⁾。

3) 痛風患者では尿細管上皮におけるアンモニア生成が低下している。その結果、アンモニアの前駆物質であるグルタミンが過剰となってプリン代謝のサイクルに入り、UA が過剰に産生される⁹⁾。

4) 析出した UA 結晶が Ca 結石の核となる¹⁴⁾。

5) pH 5.7 以上のとき、尿 UA が強い過飽和となると、salting-out 効果によって尿酸 Ca が先に析出する¹²⁾。

Smith らは、尿酸代謝に xanthine oxidase が関与する説の弱点として、尿酸 Ca 結石患者の尿中に尿酸が必ずしも増加していないことをあげているが¹⁶⁾、これにたいしては、本症にて尿酸が有意に高いことを証明した伊藤の報告がある¹¹⁾。これが正しければ、尿酸 Ca 結石症で、しばしば、高尿酸尿と高尿酸尿が同時にみとめられることへの有力な説明となるであろう。

この xanthine oxidase 阻害剤である allopurinol は、UA 産生を低下させると同時に、尿中尿酸排泄量をも低下せしめ¹⁰⁾、さらに、尿細管に対する UA 負荷の減少は、共有転送路からの Ca 再吸収を促進して、尿中 Ca 排泄減少をきたすと説明がきよう。

また、thiazide は尿細管上皮細胞に直接作用して、尿中 Ca 減少と同時に高尿酸血症をきたすが¹¹⁾、これも Ca と UA 見共有転送路の存在を示唆するものといえよう。

このほか、Ca 結石患者における高尿酸血症について、Hodgkinson は、その多くは食餌と関係したものであり、食餌制限だけである程度改善しうることを指摘しており¹⁰⁾、再発予防上、食餌療法の必要性が示唆される。

痛風患者や高齢者の尿が、強く酸性に傾くことは周知のことであるが、これは尿細管上皮細胞におけるアンモニア生成が不十分であることによるとされている¹⁶⁾。尿中 UA 排泄量が増加したとき、たとえば尿 pH が 5.7 以下ならば、この条件で溶解性の小さい UA 自身が析出するであろう。しかし、pH が 5.7 以上

で UA 濃度が大きくなった場合、この pH では尿酸 Ca の方が溶解性が小さくなるため、UA 自身が晶化する前に尿酸 Ca を析出せしめることになる。すなわち、形成される結石は、その成分そのものが高度に過飽和であることはもちろん重要であるが、そのときの尿 pH によっても左右されることを留意すべきである。

既述のごとく、血清 UA 値ならびに尿 UA 排泄量の分布をみると、男では女よりも高い傾向をみとめる。一方、UA クリアランスは、男では女にくらべてやや低く、%TR-Ca も男の方がやや小さい傾向を示す。すなわち、男では UA 産生量が多い上に、腎からの排泄率は小さいため、体内に UA を蓄積する傾向が強い。尿 UA 排泄量も大きいのは、この蓄積により腎への負荷が増加する結果と考えられる。

Ca については、男ではその産生量が大きく、尿細管再吸収率は女にくらべてむしろ小さいので、尿中排泄量も当然高い傾向を示す。

この性別による代謝の量的差異は、尿酸結石のみならず、尿酸 Ca 結石の頻度も男で高いという事実と、何らかの因果関係をもつものと考ええる。

尿路結石疾患患者の病歴による検討の結果では、総結石患者における再発率 21.0% に比較して、痛風あるいは高尿酸血症をみとめたもののそれは 33.3% とかなり高率を示したことから、尿酸代謝障害が再発の大きな因子であることは充分考えられる（相戸 ほか：未発表）。期間を限定していないため正確とはいえないが、UA 血清値の高かった群と尿 Ca 高値群で、わずかながら高い再発率をみとめたことは、従来の報告^{9,13)}と一致するところであった。しかし、尿 UA 排泄量の大小による比較において、高値群での再発率が低かったことは予想に反することであった。これは、尿中 UA 排泄が多い群で再発の頻度が高かったとする河村の報告¹³⁾とも相反しており、症例を加え、さらに厳密な方法で再検討すべき問題と考える。

結 語

浜の町病院泌尿器科における Ca 結石症患者 136 例（男 87 例、女 49 例）について、尿酸代謝を中心とする検討を行なった結果、つぎのごとき成績をえた。

1. 性別でみると、男にて、血清尿酸値は高く、尿酸クリアランスは小さい。尿中尿酸排泄量も大きいのは、蓄積した尿酸の腎にたいする負荷の結果と考えられる。しかし、年齢別では、血清尿酸値、尿中尿酸排泄量とも、ほとんど変動はみられなかった。

2. Ca 結石患者では、非結石患者にくらべて、血

清尿酸値，尿中尿酸排泄量ともやや高い印象をえたが，統計的には有意差をみとめなかった。

3. 尿中 Ca および尿酸排泄量の間には，男女とも，弱いながら正の相関がみられ，尿酸クリアランスと %TR-Ca の間には負の相関をみとめた。ただ，男では尿 Ca と尿酸は高値に分布し，尿酸クリアランスと %TR-Ca は，逆に低値に分布する傾向がみられた。これらは，尿酸結石のみならず，尿酸 Ca 結石が男性に多発することと何らかの因果関係をもつものと思惟する。

4. 高尿酸血症を呈するものでは，結石再発率が高い傾向がみられた。しかし，尿中尿酸高値群では，再発率はかえって低かった。ただし，これについては再検討を要するものと考える。

これらの成績により，尿酸代謝と Ca 代謝の間には何らかの相互関係の存在が示唆され，再発予防上，結石患者の尿酸代謝異常に注意し，それを改善することの重要性を強調するものである。

文 献

- 1) 相戸賢二：カルシウム腎結石再発予防の研究。第1報。尿中電解質にたいする trichlormethiazide の影響。西日泌尿，**40**：825～830，1978。
- 2) Atsmon, A. et al.: Uric acid lithiasis. pp. 89～123, Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1963.
- 3) Blacklock, N. J. and MacLeod, M. A.: Calcium-47 absorption in urolithiasis. Brit. J. Urol., **46**: 377～384 1974.
- 4) Coe, F. L. and Raisz, L.: Allopurinol treatment of uric-acid disorders in calcium-stone formers. Lancet, **I**: 129～131, 1973.
- 5) Coe, F. L. and Kavalach, A. G.: Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis. New Engl. J. Med., **291**: 1344～1350, 1974.
- 6) Gibbs, D. A. and Watts, R. W. E.: An investigation of the possible role of xanthine oxidase in the oxidation of glyoxylate to oxalate. Clin. Sci., **31**: 285～297, 1966.
- 7) Gutman, A. B.: Urate urolithiasis in primary and secondary gout. Ann. Int. Med., **58**: 741～742, 1963. (abstract).
- 8) Gutman, A. B. and Yü, T. F.: Uric acid nephrolithiasis. Amer. J. Med., **45**: 756～779, 1968.
- 9) Hall, A. P. et al.: Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study. Amer. J. Med., **42**: 27～37, 1967.
- 10) Hodgkinson, A.: Uric acid disorders in patients with calcium stones. Brit. J. Urol., **48**: 1～5, 1976.
- 11) 伊藤晴夫・ほか：尿酸代謝異常と尿路結石。第4編。尿酸カルシウム結石患者尿中への尿酸排泄量について。日泌尿会誌，**69**：643～646，1978。
- 12) Kallistratos, G.: Physicochemical principles and clinical results concerning the conservative treatment of kidney stones. Urol. int., **29**: 93～113, 1974.
- 13) 河村 毅：尿酸代謝よりみた尿路結石症の基礎的ならびに臨床的研究。第1編。尿路結石症の臨床統計，とくに尿酸塩系結石症例の血中尿酸値，尿中尿酸排泄量の検討。日泌尿会誌，**66**：656～660，1975。
- 14) Pak, C. Y. C. and Arnold, L. H.: Heterogeneous nucleation of calcium oxalate by seeds of monosodium urate. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **149**: 930～932, 1975.
- 15) Smith, M. J. V. and Boyce, W. H.: Allopurinol and urolithiasis. J. Urol., **102**: 750～753, 1969.
- 16) Smith, M. J. V. et al.: Uricemia and urolithiasis. J. Urol., **101**: 637～642, 1969.
- 17) Terhorst, B. und Lutzeyer, W.: Möglichkeiten der medikamentösen Oxalatstein Prophylaxe. Z. Urol. Nephrol., **65**: 815～825, 1972.

(1979年2月26日受付)