

酸性尿酸アンモニウム結石の成因に かんする実験的研究

滋賀医科大学医学部泌尿器科学教室

竹 内 秀 雄
友 吉 唯 夫

京都大学医学部泌尿器科学教室

岡 田 裕 作
吉 田 修

EXPERIMENTAL STUDY ON THE FORMATION OF AMMONIUM ACID URATE LITHIASIS

Hideo TAKEUCHI and Tadao TOMOYOSHI

*From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science
(Chairman: Prof. T. Tomoyoshi, M. D.)*

Yusaku OKADA and Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Chairman: Prof. O. Yoshida, M. D.)*

Experimental studies on the formation of ammonium acid urate stones *in vitro* and *in vivo* were performed. The results were as follows;

- 1) *In vitro* study showed that ammonium acid urate crystals were obtained by inoculating *Proteus mirabilis* in human urine with high concentration of uric acid.
- 2) Mixed ammonium acid urate and magnesium ammonium phosphate stones were formed in hyperuricemic rats, induced by oxonate administration, by implanting discs infected by *Proteus mirabilis* into the bladder.

These results disclosed some etiological factors of endemic bladder stone disease in the southeast Asian children.

緒 言

酸性尿酸アンモニウム結石は、わが国ではまれな結石¹⁾、わずかにリン酸マグネシウムアンモニウム結石とともに、少量認められるにすぎない²⁾。しかるに東南アジア諸国では、小児下部尿路結石の成分として、比較的多く認められる^{3,4)}。

酸性尿酸アンモニウム結石の成因はまだ明らかではないが、高尿酸尿症、高アンモニア尿症が関与していると考えられる。そこでわれわれは酸性尿酸アンモニウム結石の実験的作成を試み、若干の知見を得たので報告する。

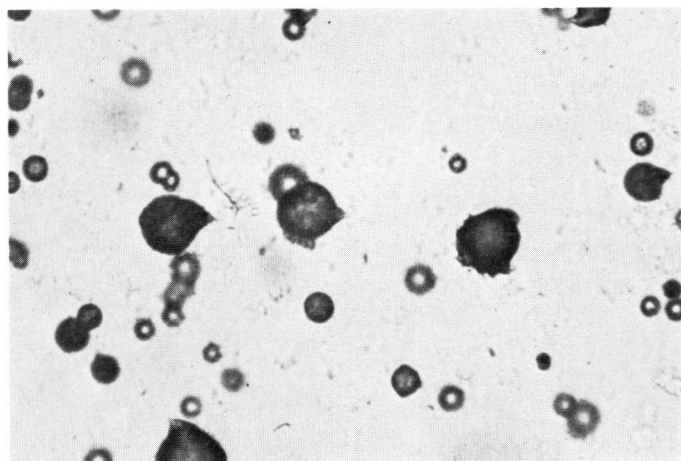
実 験 方 法

1) 酸性尿酸アンモニウム結晶の作成 (*in vitro*)

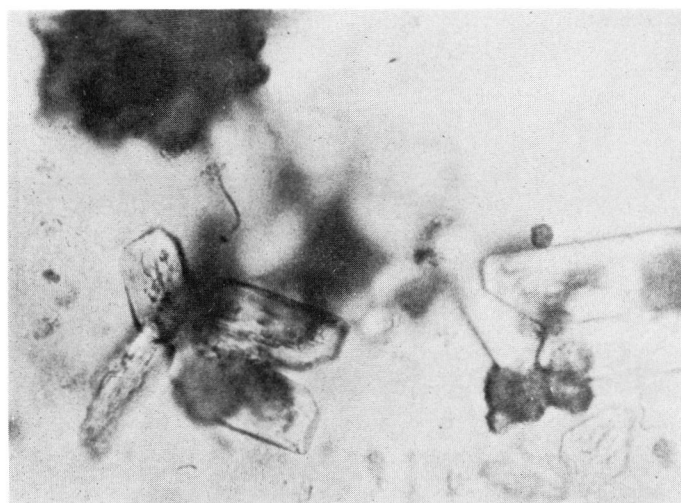
正常人より得た尿酸過飽和尿（室温にて数時間放置し赤色沈殿を多量に含む尿：尿酸濃度 136 mg/dl、尿酸/クレアチニン=1.17 に *Proteus mirabilis* 10⁷/ml（臨床分離株）になるよう接種し、24時間保温、得られた沈殿物を鏡検した。

2) 酸性尿酸アンモニウム結石の作成 (*in vivo*)

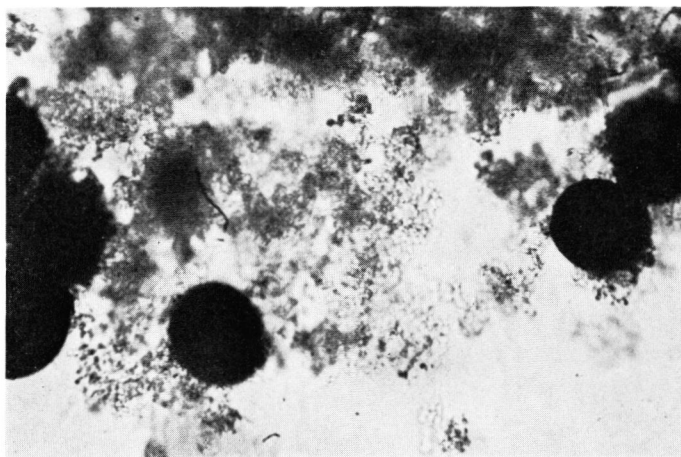
Wistar 系ラット（200 g、オス）を、*P. mirabilis* 10⁷/ml 浮遊液に浸した亜鉛片を膀胱内に入れた感染群と、滅菌亜鉛を入れた対照群の2群にわけ、高尿酸



a) Brown spherulites with processes, $\times 400$



b) Fusing spherulites and struvite, $\times 400$



c) Spherulites and amorphous phosphate, $\times 600$

Fig. 1. Crystals of ammonium acid urate

血症・高尿酸血症誘発食として1%尿酸・5%オキソニン酸を含む粉末飼料を自由摂取させて飼育し、1週後にト殺し、腎組織の変化、膀胱異物結石の形成程度を調べた。なお水分は自由摂取とし、尿pH測定は4時間蓄尿後おこない、尿中尿酸排泄量測定には24時間蓄尿した。血中および尿中尿酸は尿酸キット Uric acid Test Wako (和光純薬) にて測定、BUNはurea-N test Wako (和光純薬) にて測定した。またト殺時、膀胱尿はウリカルト (第一化学) を用いたdip slide法にて培養定量した。

実験結果

1) 酸性尿酸アンモニウム結晶の作成 (*in vitro*)

Proteus mirabilis 汚染の尿酸過飽和尿は24時間後、当初のpH 5.5よりpH 9.0と変化し、沈殿物を形成、これを顕微鏡にて観察すると、Fig. 1のごとく無晶性のリン酸カルシウムの結晶およびリン酸マグネシウムの結晶とともに、茶褐色球形でところどころ突起を示す酸性尿酸アンモニウム結晶が得られた。

2) 酸性尿酸アンモニウム結石の作成

実験結果はTable 1にまとめた。高尿酸血症誘発の2群では尿量も増加し、尿中尿酸排泄は著明に増加した。また血中尿酸も約9倍と高尿酸血症を示し、BUNも上昇した。また腎組織の尿酸沈着はFig. 2のごとく著明であった。高尿酸血症ラットの滅菌亜鉛挿入群と*Proteus*汚染亜鉛挿入群とを比較してみると、尿pHが汚染亜鉛群で高いほか、尿量、尿中尿酸排泄量、尿中尿酸値、BUN、腎尿酸沈着はとくに差はなかった。しかし膀胱内の結石は無菌亜鉛群ではほとんど結石形成がないのに対し、汚染亜鉛群では、かなりの量の黄色結石の形成がみられた (Fig. 2)。これを赤外線分光分析にて調べてみると、Fig. 3に示すごとく、酸性尿酸アンモニウムとリン酸マグネシウムアンモニウムの混合結石であると考えられた。

考 察

酸性尿酸アンモニウムの成因にかんする研究はあまりなされておらず、わずかにHsü, T.C.⁵⁾の*in vitro*における酸性尿酸アンモニウムの形成実験があるにすぎない。かれによれば酸性尿酸アンモニウムはじゅうぶんな尿酸とアンモニアの濃度があり、pHが7.0以上のときできるという。われわれも同様の考えのもとに、さらにもっと臨床に近い実験系を考え、*in vitro*および*in vivo*の実験をおこなった。すなわち、高アンモニア血症は尿素分解細菌の感染によるものではないか、また同結石が小児に多く、しかも2、3歳が多いことから、結石形成はもっと初期生後1年以内に作られているのではないかと考え (幼児では比較的高尿酸血症を示すが)、今回の実験をおこなった。

まず*in vitro*において、尿酸過飽和尿中に尿素分解細菌として*P. mirabilis*を接種、24時間保温するとpHの上昇とともに茶褐色球形の結晶が得られた。この結晶はHsüの示している結晶と同一のものである。しかしわれわれのおこなった実験ではリン酸塩成分があるため酸性尿酸アンモニウムのほかに、無晶性のリン酸カルシウムおよびリン酸マグネシウムアンモニウムの結晶が同時にみられた。ついでオキソニン酸にて作成する高尿酸血症ラットを用い、膀胱内に*Proteus*汚染の亜鉛片を入れると酸性尿酸アンモニウムとリン酸マグネシウムアンモニウムの混合結石が得られた。

この2つの実験により酸性尿酸アンモニウム結石はFig. 4に示すごとく尿pHの上昇、アンモニア濃度の上昇、高尿酸尿などが重要な要因で、尿素分解細菌の感染が直接の原因と考えられた。しかしこの2つの実験においてリン酸マグネシウムアンモニウムも同時につくられた。純粹の酸性尿酸アンモニウムの結石を作るには、尿中のリン酸塩の濃度を低くすればよいと

Table 1. Stone formation in hyperuricemic rat

Diet ^{a)}	No. of rats	Urine volume (ml/day)	pH	Uric acid (mg/day)	Serum BUN (mg/dl)	Uric acid (mg/dl)	Kidney urate deposit	Bladder stone (mg)	Bacteria (/ml)
C	4	7±2 ^{b)}	—	2±1	18±3	1.1±0.2	(-)	—	—
C-O-U sterile disc	4	36±6	7.8±0.5	68±11	45±10	9.3±0.8	(+++)	1±2	sterile
C-O-U infected disc	4	37±19	8.7±0.5	76±10	43±4	8.9±1.2	(+++)	29±21	>10 ⁵

a) C: Chow O: Oxonate U: Uric acid

b) Mean ± S.D.

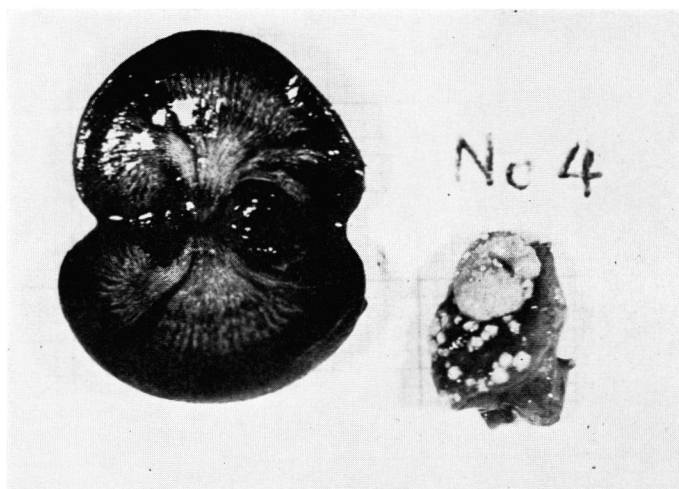


Fig. 2. Urate deposits in kidney and bladder stones

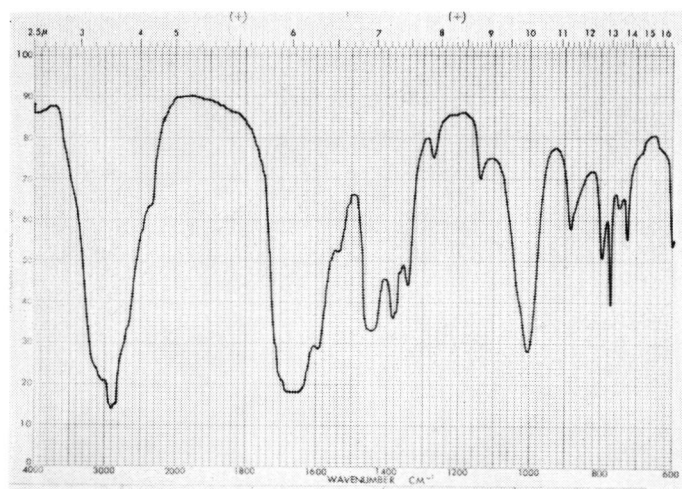


Fig. 3. Infrared spectra of the experimental bladder stone

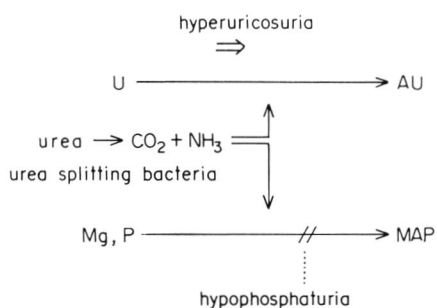


Fig. 4. Formation of ammonium acid urate stone

思われ、低リン尿症も重要な要因と考えられる。

われわれは以前にタイ国においておこなった結石調

査において、小児膀胱結石症例のほとんどに、菌種は不明であるが感染を認めている。また幼児では比較的高尿酸尿症の状態であること^{6,7)}、またタイ国の幼児結石症例では低リン酸尿症であること⁷⁾などからこの考えをうらづけるものである。Variyasavi ら⁷⁾はタイ國小児膀胱結石の原因として、低蛋白食摂取、低リン酸尿症が重要な要因であると主張している。

以上、酸性尿酸アンモニウムの成因にかんし、2つの実験結果より考察したが、タイ國小児膀胱結石の成因については患者の尿中細菌の同定や尿 pH 測定、尿中電解質の測定など、さらに臨床的に幅広く調べる必要があり、今後の課題である。なおタイ國小児膀胱結石には蔞酸カルシウム結石も多くみられ、高尿酸尿症

との関係にて興味ある問題で、その成因にかんしてもさらに検討する予定である。

結 語

酸性尿酸アンモニウム結石の成因にかんし、*in vitro* および *in vivo* の実験をおこなった。

1) 尿酸を多量に含むヒト尿中に *Proteus mirabilis* を接種すると、尿 pH 上昇とともに茶褐色球形の酸性尿酸アンモニウムと思われる結晶が得られた。

2) オキシネートおよび尿酸にて作成する高尿酸血症ラットを用い、膀胱内に *Proteus mirabilis* 汚染の異物を挿入すると、酸性尿酸アンモニウムとリン酸マグネシウムの混合結石がつくられた。

さらに東南アジア諸国でみられる小児膀胱結石の成因について考察した。

なお本論文の要旨は1979年、第67回日本泌尿器科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 高崎悦司：尿路結石の再発 尿結石患者 700 例 735 結石の分析を基礎として. 日泌尿会誌, 65 :

423, 1974.

- 2) 竹内秀雄 : unpublished date
- 3) Gershoff, S. N., Prien, E. L. and Chandrapanond A.: Urinary stones in Thailand. J. Urol., 90 : 285, 1963.
- 4) 竹内秀雄・岡田裕作・高橋陽一・吉田 修：タイ国の尿路結石症—わが国の尿路結石症との比較. 泌尿紀要, 26 : 1071, 1980.
- 5) Hsü, T. C.: Ammonium acid urate lithiasis: experimental observations. J. Urol., 96 : 88, 1966.
- 6) 青木継稔：Lesh-Nyhan 症候群とその尿酸代謝—本症候群 4 例の検討とそのスクリーニングについて. 小児科, 10 : 1231, 1969.
- 7) Variyasavi, A. and Dhanamitta, S.: A general hypothesis concerning the etiological factors in bladder stone disease. in Idiopathic Urinary Bladder Stone Disease, p.135, Fogarty International Center Proceedings No.37, Castle House Publications Ltd, London, 1979.

(1980年 7 月 17 日受付)