

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

痛風と核酸代謝 (2002.07) 26巻1号:1~11.

尿酸代謝と尿路結石症

山口 聡、八竹 直

総説
----

## 尿酸代謝と尿路結石症

山口 聡 八竹 直

### I はじめに

高尿酸血症と痛風の重要な尿路合併症として、腎障害と尿路結石症があげられる。最近提示された高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（原案）でも、尿路管理を治療の独立した位置付けとするなど、尿路合併症への関心が徐々に高まってきている。尿酸代謝にかかわる尿路結石の中では、もちろん尿酸結石が最も重要であるが、一方で上部尿路結石の80%以上を占める尿酸カルシウム結石の形成にも深く関係している。また他のpurine体代謝関連で見られる尿路結石として、遺伝的疾患である2,8-dihydroxyadenine (DHA) 結石やxanthine結石が見られる。本稿では、これらを踏まえ、尿酸代謝とそれに関連する尿路結石症について述べたい。

### II 疫学的背景について

膀胱結石が多かった中世では、尿酸結石がその大部分を占めていたと言われている<sup>1)</sup>。尿路結石診断時の存在部位は、最近の50年間で下部尿路から上部尿路へと変化してきたが、尿酸結石においても同様な変化が見られる<sup>2)</sup>。

地中海沿岸の中近東付近には、stone beltと呼ばれる尿酸結石が好発する地域がある。これら地域では、尿路結石の約1/3を尿酸結石が占めており、イスラエルではかつて75%の尿路結石が尿酸を含有していたという<sup>3)</sup>。最近の検討では、尿酸結石は英国や他の多くのヨーロッパ諸国において5%前後、米国では8.0-9.4%と報告されている<sup>4)</sup>。本邦の最近の疫学調査（1995年）によると、尿酸結石を含む結石は、上部尿路結石の8.9%（男性）、3.9%（女性）であり、それ以前の

報告に比べ増加傾向にある<sup>7)</sup>。

尿酸結石を誘発しやすい外的要因（危険因子）として、他の尿路結石と同様に、脱水状態に陥りやすい暑い気候<sup>8)</sup>、温度の高い場所での仕事<sup>9)</sup>、激しい運動<sup>10)</sup>や水分を多くとりにくい職業<sup>11)</sup>などが考えられている。

### III 尿酸の体内および尿中動態について

#### 1) 尿酸の体内動態

ヒトでは多くの動物と異なり、尿酸分解酵素であるuricaseが働かないため、その代謝産物であるallantoinまで分解できない<sup>12)</sup>。すなわち、ヒトにおけるpurine体の最終代謝産物が尿酸であり、尿中では尿路結石症に関わる重要な関連物質として作用している。健常成人において、体内にあらかじめ存在する尿酸は約1200 mgであり、尿酸の新たな産生と排泄はほぼ平衡を保っている。尿酸は、通常、肝臓、腎臓、靭帯、腱、結合織などに分布しており、主に以下の3ルートから産生される。

- ①食物中のpurine体由来（種々の食物に含まれる核蛋白は、核酸と蛋白質に分解、さらに核酸が尿酸に代謝される。）
- ②組織の異化作用によるもの（細胞のapoptosis、炎症・腫瘍や抗癌剤の使用など様々な要因で細胞壊死が引き起こされ、分解された核酸が尿酸に代謝される。）
- ③新たに生合成されるpurine体由来（*de novo*合成）

健常成人の尿酸の産生は、1日700-750 mgであり、0.5 mg/kg/hour以上が産生過剰と考えられている<sup>13)</sup>。健常男性において、同じエネルギー量

を保ちつつ、かつpurine体を含まない食事を与えると、すみやかに血清尿酸値は下がり、尿中尿酸排泄も抑制されるが<sup>14)</sup>、高蛋白食では著明な高尿酸尿となる<sup>15, 16)</sup>。

一方、尿酸の約75%が尿中に排泄され、その他は主に腸管から排泄される。前述のように、purine体の摂取と尿中への尿酸の排泄量には、密接な関係がある<sup>17)</sup>。腎臓では、糸球体でほぼ100%濾過された尿酸が、近位尿細管で99%再吸収、ついでその40-50%が分泌され、さらに遠位尿細管で30-40%が分泌後再吸収されて、5-10%が尿中に排泄される<sup>18)</sup>。しかし、同時に尿細管では水の再吸収のため、終末尿の尿酸濃度は約10倍に上昇し、さらに遠位尿細管における尿の酸性化により、遠位尿細管から集合管近傍が尿酸の最も析出しやすい領域と考えられている<sup>19)</sup>。尿細管での尿酸輸送は複雑であるが、尿酸transporter<sup>20)</sup>やuricase欠損マウス<sup>21)</sup>などの検討により、その詳細が解明されつつある。

## 2) 尿酸の尿中動態

尿酸は2価の弱酸で、生体内では非解離型尿酸(一般に広く用いられている「尿酸」; uric acid)と、解離型(イオン化)尿酸(urate)の形で存在し、その理論的pKaは5.7である。したがってpH 5.7では、非解離型と解離型が50%ずつ存在し、それより酸性側では非解離型が、アルカリ側では解離型が優位となる(図1)<sup>22)</sup>。解離型尿酸は陽イオンと結合し、通常は尿酸ナトリウムなどの尿酸塩を形成する。非解離型尿酸と解離型尿酸は、pHによっておのおの異なった溶解度を呈するため、その溶解と析出の関係は非常に複雑となる。清水らは、尿中における非解離型尿酸と解離型尿酸(尿中の代表的な形である尿酸ナトリウム)の飽和度を詳細に検討し、より実際の両者の溶解度曲線を提案している(図2)<sup>23)</sup>。非解離型尿酸はpHの下降により、また尿酸ナトリウムはpHの上昇により理論的には結晶が析出しやすくなる。しかし、実際には尿酸ナトリウムは、尿中において飽和度以上に溶解する幅広い準安定過飽和領域を有しているため、アルカリ側での

結晶の析出はさほど問題とはならない。従って、臨床的に最も注意すべき点は、酸性尿中で起こる非解離型尿酸の析出である。

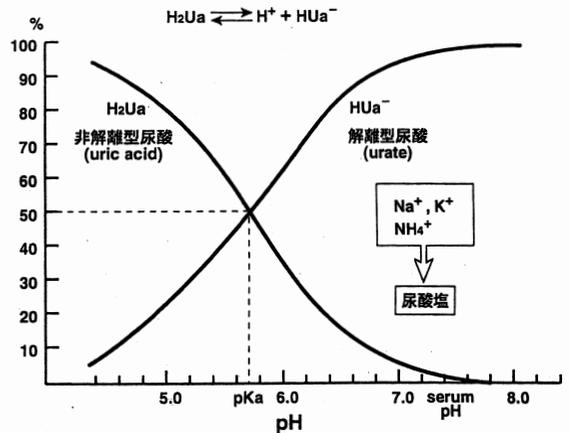


図1 非解離型尿酸(uric acid)と解離型尿酸(urate)の比率~pHとの関係 <文献22)より改変>

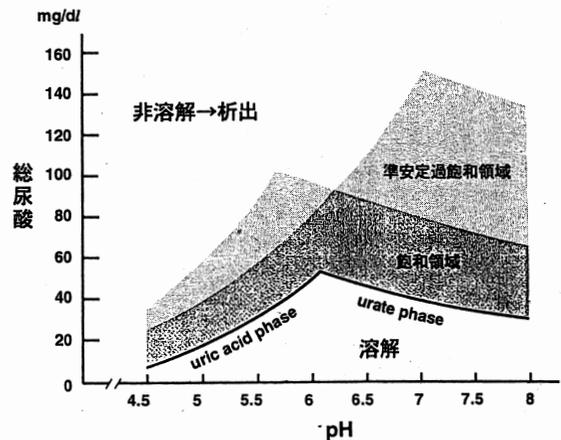


図2 尿中における総尿酸の溶解度曲線 <文献23)より改変>

## IV 尿酸結石の発生原因について

### 1) 痛風、高尿酸血症と尿酸結石

すべての結石に占める尿酸結石の比率は高くはないが、痛風患者での尿酸結石の合併は高く、その発生率は健常者の1000倍以上にも及ぶと考えられている<sup>24)</sup>。痛風患者の22%が尿酸結石を排出した既往があり<sup>24)</sup>、男性(平均年齢58歳)において、血清尿酸値が7-8 mg/dlでは12.7%、8-9 mg/dlでは22%、9 mg/dl以上では40%に尿酸結

石を有していたと報告されている<sup>25)</sup>。一方、尿中尿酸排泄量で見ると、300 mg/day未満では11%、300-699 mg/dayでは21%、700-1100 mg/dayでは35%、尿中尿酸排泄量が1100 mg/day以上では約50%に尿酸結石を形成すると考えられている<sup>26)</sup>。また痛風、高尿酸血症の患者の腹部超音波検査において、腎内での結石形成は28.4%に認められており、尿酸結石に限らず尿路結石そのものが潜在的に多く存在する可能性が示唆されている<sup>27)</sup>。

## 2) 尿pHと尿酸結石

痛風患者は酸性尿かつ高尿酸尿を示すことが多く、尿酸結石を有している患者ではしばしば尿の酸性化が遷延化している。前述の如く、持続する酸性尿は、尿酸結石形成の最も大きな危険因子と考えられている。

尿pHと結石の関係については、蓆酸カルシウム患者の尿pHが平均6.0であるのに対し、尿酸結石患者では5.5と低かったと報告されている<sup>28)</sup>。また痛風患者の約20%は、高尿酸尿がないにも関わらず尿酸結石を形成しており、その患者に共通する事項は、持続する酸性尿の存在である<sup>24,29)</sup>。早朝尿の検討において、pH 5.7以上を示す割合は、健常者では26%であるのに対し、痛風または尿酸結石を有する患者では10%のみであった<sup>30)</sup>。さらにこれらの患者では、尿pHの日内変動が欠落しているという。健常者の尿pHは通常、一日に数回の上昇と下降を繰り返しており、なかでも食事摂取に伴う胃液分泌と睡眠の影響が大きいと考えられている<sup>31)</sup>。一般に、食後には胃酸分泌により尿のpHは上昇し (postprandial alkaline tide)、睡眠中には逆に換気レベルの低下によるCO<sub>2</sub>の蓄積により尿は酸性に傾くが、これは覚醒とともに改善されるため、尿pHは起床後に上昇する (morning alkaline tide)<sup>31)</sup>。

生体における酸の排泄は、腎において不揮発性酸 (固定酸) として排泄される。通常これは滴定酸 (主に1価のリン酸イオン、H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>) とアンモニアイオンの排泄により中和され、排泄された残りの酸で尿pHが決定される<sup>31)</sup>。痛風患者

では、尿細管でのアンモニア生成に関わる glutaminase 酵素系に異常があり、不揮発性の酸の中和能が劣るため酸性尿が多いと考えられている<sup>32)</sup>。

## 3) 消化管病変と尿酸結石

腸管の機能異常は、尿酸結石の危険因子の一つである。回腸瘻の患者では、腸管から重炭酸イオンや水分が多量に喪失するが、重炭酸イオンの減少は、腎から酸の排泄を増すことによって代償するようになり、結果的に尿pHの持続的な酸性化と食事後の尿のアルカリ化 (postprandial alkaline tide) の消失を招く。これに慢性的な下痢が加わることで、脱水、濃縮尿が惹起され、尿酸結石が発生すると考えられている<sup>32)</sup>。また、炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎、クローン病など) においても、下痢による尿量低下や尿の酸性化によって尿路結石が形成されやすく、その30%が尿酸を含む結石である<sup>33)</sup>。

## 4) 血液疾患と尿酸結石

急性白血病などの骨髄増殖性疾患の治療の際、特に小児例において著明な高尿酸尿を来とし、尿酸結石が形成されることがある<sup>34)</sup>。化学療法により腫瘍細胞が壊死することで、大量の核酸が遊離され、これは最終的に尿酸に代謝される。そして一気に析出した尿酸結晶が腎尿細管腔を閉塞し、時に急性尿酸性腎症と呼ばれる病態が惹起される<sup>22)</sup>。化学療法前にallopurinolを投与することで、この状態を軽減することが可能である。

## 5) 酵素異常と尿酸結石 (図3)

purine体代謝に関わる酵素異常により、尿酸結石が形成されることがある。生体において、guanosine monophosphate (GMP) や inosine monophosphate (IMP) などのpurine nucleotideは、単純な糖やアミノ酸から *de novo* 合成され、やがてこれらは塩基から尿酸へと分解される。しかし、通常はサルベージ経路により、hypoxanthine あるいは guanine といった塩基から、必要量が

purine nucleotideに再合成される。この反応を触媒する酵素が、hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferase (HGPRT)であり、この酵素の欠損により、サルベージ経路が機能せず、purine nucleotideの分解のみが進行することになる(図3)。その結果、尿酸が大量に産生され、高尿酸血症が引き起こされる。このHGPRT酵素欠損として重要な疾患が、高尿酸血症に知能障害、不随意運動、自傷行為を伴うLesch-Nyhan症候群(X染色体性劣性遺伝)である<sup>35, 36)</sup>。一方、phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP)は、*de novo*合成経路およびサルベージ経路においてpurine nucleotideの形成に重要な物質であるが、遺伝的にPRPPを合成する酵素が亢進している場合、purine nucleotideが必要以上に産生される<sup>37)</sup>。従って、この病態においても、やがて尿酸過剰産生型の高尿酸血症や痛風が惹起される。

一方、まれな酵素異常として、糖尿病I型で

見られるglucose-6-phosphatase欠損がある<sup>38)</sup>。glucose-6-phosphataseは、糖新生の最終段階(glucose-6-phosphateをグルコースに分解する反応)を触媒する酵素である。この酵素の欠損により、大量のglucose-6-phosphateが残存し、それがpentose cycleに送られ、核酸合成の原料となるribose-5-phosphateに変換される。従って、その後はpurine nucleotideの合成が活発化、やがて塩基から尿酸へと分解され、尿酸が過剰に産生されることになる。

## 6) 低尿酸血症と尿酸結石

特発性の腎性の低尿酸血症では、尿中尿酸排泄の増加の結果、尿酸結石を形成することがある<sup>39, 40)</sup>。遺伝的背景が推定され、本邦に比較的多いとされている<sup>41)</sup>が、多くは無症状である。その発生機序として、尿細管における尿酸の転送障害、主に再吸収障害が主因と考えられている。

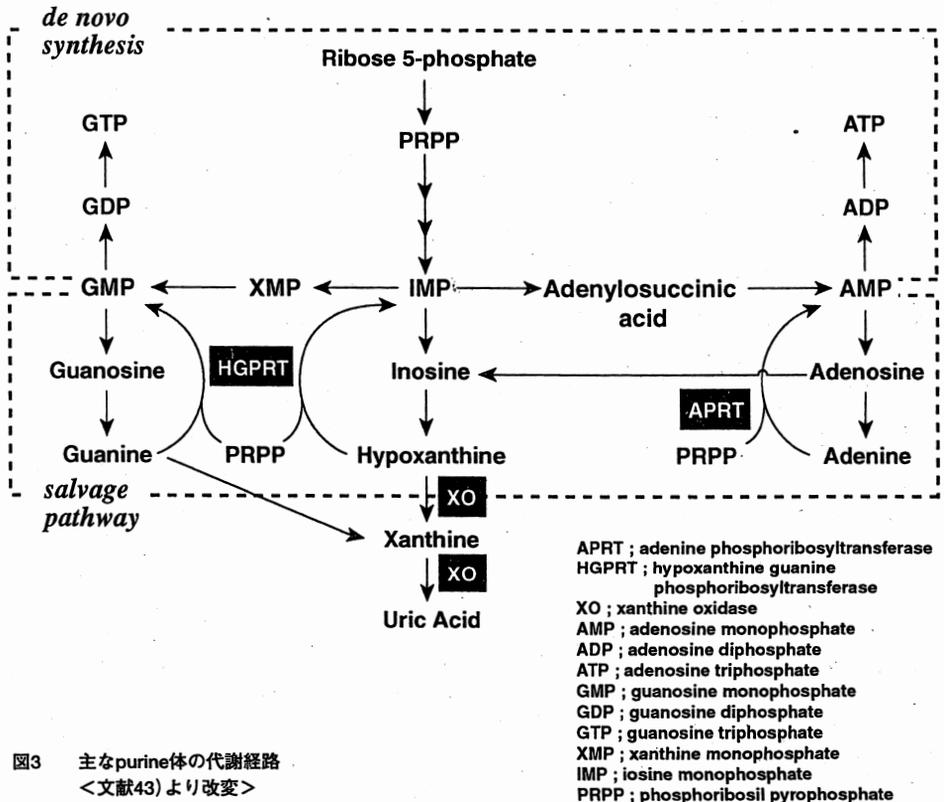


図3 主なpurine体の代謝経路  
<文献43)より改変>

## 7) 薬剤性の尿酸結石

尿酸降下薬の選択として、尿酸排泄低下型ではプロベネシド、ブコローム、ベンズプロマロンといった尿酸排泄促進薬が使用されることが多い。これらの薬剤の使用では、尿酸が尿中に高濃度で排泄され、purine体摂取の過剰や酸性尿の持続により尿酸結石が容易に形成される<sup>42)</sup>。従って、このような状況下では、尿の適正なアルカリ化が必須となる。しかし過度のアルカリ化は、逆にリン酸カルシウム結晶の析出を招き、時にリン酸カルシウム結石形成の誘因となるため注意を要する。

## V purine代謝に関わる他の尿路結石症について

### 1) 2,8-dihydroxyadenine (DHA) 結石

purine nucleotideの再合成過程(サルベージ経路)で、adenineとPRPPによりadenosine monophosphate (AMP) が作られる(図3)。この反応に必要なadenine phosphoribosyltransferase (APRT) が、遺伝的に欠損すると(常染色体劣性遺伝)、adenineが蓄積し、最終的にはきわめて難溶なDHAが形成される<sup>43)</sup>。これが尿路で成長するとDHA結石に発展してゆく<sup>44)</sup>。

### 2) xanthine結石

遺伝性や薬剤投与を背景とするxanthine尿症を原因として発生する。遺伝性のもは、hypoxanthineからxanthine, xanthineから尿酸への代謝を触媒する酵素であるxanthine oxidase (XO) 欠損に起因し、過剰のxanthineが尿中に析出して尿路結石が形成される<sup>45)</sup>。また薬剤性のもは、主にallopurinol投与によるもので、allopurinol自体やその代謝産物であるoxypurinolはXO活性を阻害する。そしてその基質であるxanthineが蓄積し、尿中濃度が上昇することにより、xanthine結石を形成する可能性がある<sup>46)</sup>が、後述のように通常、臨床的には問題とならないことが多い。

## VI 痛風・高尿酸血症と尿酸カルシウム結石について

痛風や高尿酸血症に合併する結石は、必ずし

も尿酸結石ばかりではない。尿路結石の80%程度を占め、最も頻度が高い尿酸カルシウム結石の形成にも大きく関与すると考えられている。Priemらは、痛風患者が排出した結石に、尿酸のみならず、尿酸カルシウムが含まれることが多いという事実から、カルシウム結石形成が尿酸代謝と関わっている可能性を示唆した<sup>47)</sup>。またほぼ同時期に、痛風患者の尿路結石の84%が尿酸単独結石、12%がカルシウム単独結石、4%が尿酸結石とカルシウム結石の混合であることも報告された<sup>24, 30)</sup>。最近の結石成分分析の検討では、これらの混合結石は、米国では2.2-5.0%<sup>48)</sup>、スペインでは5.0%<sup>49)</sup>、本邦では男性3.3%、女性1.2%と報告されている<sup>7)</sup>。当初、高尿酸血症自体の影響がカルシウム結石形成の危険因子と考えられたが、Coeらは尿中への過剰な尿酸排泄が尿酸カルシウム形成と密接な関係があり、高尿酸尿による尿酸カルシウム結石症(hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis)の存在を明らかにした<sup>17, 49)</sup>。混合結石を有する例では、総尿酸排泄量、非解離型尿酸排泄量および尿pHは、それぞれ尿酸カルシウム単独結石例と尿酸単独結石例の中間の値を示した<sup>28)</sup>。また尿酸カルシウム単独結石例と比較して、尿中クエン酸排泄量が約半分であり、低クエン酸尿を示す例が約3倍の頻度であったという<sup>48)</sup>。

### 1) 尿酸カルシウムの結晶形成に関する尿酸の役割

高尿酸尿の状態が、どのように尿酸カルシウム結晶成長を促進するかについては4つの仮説がある。

#### ①不均一核形成 (Heterogeneous nucleation)

結晶形成に関わる物理学的特性を示す言葉で理解しにくいのが、尿中においては、純粋過飽和溶液からの結晶形成と考えられている。不均一核形成と尿酸カルシウム結石の結晶成長は、実験的には尿酸と尿酸ナトリウムを用いて論じられている<sup>17, 30)</sup>。尿酸や尿酸ナトリウムの結晶は、尿酸カルシウムの結晶格子面に類似しており、ひとたび尿酸結晶が形成されるとそれを核として尿酸カルシウム結晶が成長すると考えられてい

る。この過程がepitaxyと呼ばれるが<sup>51)</sup>、この状態が不均一核形成をさらに促進し、実際にはこれらの作用を仲介する尿酸結合性蛋白の存在も示唆されている<sup>52)</sup>。

② 尿酸カルシウム結晶形成の抑制物質の減少  
尿中で尿酸結晶が形成されるときや尿酸ナトリウムの過飽和領域においては、尿酸カルシウム結晶の形成や成長を抑制する物質を消費してしまうという考え方もある<sup>53,54)</sup>。しかし、通常の尿中において尿酸塩の結晶やコロイド状の尿酸塩はきわめて形成されにくいいため、抑制物質を消費する場がはっきりとせず、*in vitro*の結晶化実験においてもこの仮説を否定する見解が多い<sup>55)</sup>。

③ 塩析効果 (salting-out effect) による尿酸カルシウム結晶の析出

尿中において、尿酸や尿酸ナトリウムと尿酸カルシウムがそれぞれ低濃度で存在する時は問題がないが、一方が高濃度で存在するときに難溶性の塩が析出しやすくなる (塩析効果salting-out effect)<sup>56)</sup>。つまり尿酸あるいは尿酸塩濃度が上昇することにより、尿酸カルシウムの溶解度が減少し、尿酸カルシウム結晶が析出してくる。*in vitro*では、尿中尿酸塩濃度が3-4 mmol/L上昇するとき、尿酸カルシウムの結晶量が2倍となり、さらにこれらの結晶は凝集し大きく成長するという<sup>57)</sup>。この実験において形成された尿酸カルシウム結晶には、尿酸はまったく含まれず、尿酸塩濃度にも変化がないこと、また同時には尿酸結晶は生じないことが確認されている<sup>57)</sup>。

④ 尿酸による尿細管管腔の閉塞

Finlysonらは、*in vitro*における尿酸による尿酸カルシウム結晶形成の促進は、*in vivo*での結石形成とは直接には関係しないことを示している<sup>58)</sup>。尿酸や尿酸塩の存在下に、尿酸カルシウムの結晶化が進むためには、実際は30-40分の時間が必要と考えられている。しかし、尿細管から集合管近傍の尿の停留時間は数分程度にすぎず、尿酸カルシウム結晶形成に影響を与えるほどの時間ではないという<sup>59)</sup>。尿酸結晶がまず尿細管腔内で形成され、部分的または完全に尿細管腔が閉塞される。そのため尿酸カルシウム結晶の排出が

遅れ、結果的に尿酸カルシウム結晶が凝集し、やがて尿酸カルシウム結石に成長してゆくのではないかと説明されている<sup>59)</sup>。

2) 結晶細胞間相互作用 (crystal-cell interaction)

結石形成の初期過程において、尿中の微小結晶と尿路上皮細胞の相互作用が重要な役割を果たしており、これが臨床的に意味をもつ結石に成長してゆく過程で最も重要と考えられている。最近、注目されている分野であり、これまでは尿酸カルシウム結晶での検討が多いが、尿酸結晶においても尿路上皮細胞との結合は、ほぼ同じ機序で行われていると考えられている<sup>60)</sup>。尿路上皮細胞と尿酸結晶の付着はglycosaminoglycanによって抑制され、水素結合や疎水性の結合などが結晶と細胞の相互作用に重要と考えられている<sup>61)</sup>。

## Ⅶ 治療について

1) 尿酸結石の治療と再発防止

① 積極的治療

現在、尿路結石の破碎と摘除は、体外衝撃波碎石術 (ESWL) と経皮的腎尿管碎石術、経尿道的尿管碎石術などのendourology的技法がfirst lineである。尿酸結石も例外ではないが、尿酸結石はX線陰性であるため、そのimagingには工夫を要する。一般に超音波断層法やX線CTが有用であるが、造影剤を使用して、結石を陰影欠損として認識しながら治療を行うことも時に必要である<sup>62)</sup>。

② 結石溶解療法

ESWLの普及により試みられることは少なくなったが、何らかの事情で積極的治療が選択できないときには、十分な水分補強と尿アルカリ化剤の内服により、既存の尿酸結石を溶解させることも可能である<sup>63)</sup>。ただし結石の完全溶解には、通常、長期間を要し、尿の過度のアルカリ化は、リン酸カルシウム結石の発生を、もしナトリウムなどが尿中に多ければ尿酸塩の析出を促進するため注意が必要である<sup>64)</sup>。また特殊な治療法として、アルカリ灌流療法が挙げられる。経皮的

腎臓などから直接的にアルカリ化剤を作用させ、結石を溶解するのがその目的である。Tham溶液<sup>65)</sup>や重炭酸ナトリウム溶液が有用と考えられているが、その際、腎盂内圧のmonitoringが必要で、過度のアルカリ化にも注意を要する<sup>66)</sup>。尿路上皮傷害などの副作用も多く<sup>67)</sup>、その適用はかなり限られたものである。

### ③再発防止

尿酸結石に対しては、結石除去もさることながら、再発にいたる危険因子を排除、適正な再発防止プログラムを計画し、最終的には尿中の尿酸飽和度を低下させることにある。その中心をなすのが、飲水指導、食事指導、薬物療法（尿アルカリ化剤やallopurinolの投与）である<sup>68)</sup>。

飲水指導としては、2000-2500 ml/day程度の水分摂取により、尿量を1500-2000 ml/day程度確保することが目標である<sup>64, 68)</sup>。食事療法では、動物性蛋白質の摂取制限、特にpurine体の摂取制限が有効である<sup>69, 70)</sup>。尿アルカリ化剤は、かつては重炭酸ナトリウムが使用されたが、ナトリウム過剰負荷の危険性があり、現在はクエン酸製剤（クエン酸カリウムおよびクエン酸ナトリウムとの合剤）を使用することが多い<sup>31)</sup>。過度の尿アルカリ化は、リン酸カルシウムや尿酸ナトリウムの析出を促進するため、尿pHは6.0-7.0程度の維持を目標とする。特に尿酸排泄剤を投与しているときは、高尿酸尿は必発であるため、より適正な尿のアルカリ化が必須となる。また一般に、尿酸産生過剰型の高尿酸血症に対してはallopurinolの投与が有効である。allopurinolは、hypoxanthineをxanthineに分解するための酵素(xanthine oxidase)を抑制する<sup>71)</sup>。結果として尿中にxanthineが多く排出されるが、尿酸と比較して溶解度がかなり高いため多くは問題ない。しかしallopurinolの大量投与により、まれにxanthine結石の発生を見るため注意を要する<sup>46)</sup>。

### 2) 高尿酸尿を伴う尿酸カルシウム結石の治療

この場合も治療の基本は、十分な水分の補給と食事指導であり、両者で結石の再発率は約50%まで抑制可能である<sup>72, 73)</sup>。薬物治療としては、

allopurinolが有効と考えられており<sup>74-77)</sup>、placeboとの二重盲検試験ではallopurinol投与（300 mg/day）により、尿酸カルシウム結石の再発率が有意に低下したとの報告がある<sup>74)</sup>。しかし最近までの基礎的検討において、カルシウム結石形成抑制に対するallopurinolの作用機序は、まだ十分には解明されていない<sup>73, 78, 79)</sup>。尿アルカリ化剤については、クエン酸カリウムの投与で再発率を抑制したとの報告があり<sup>80)</sup>、尿中クエン酸排泄が少ない患者には有用と考えられている<sup>46)</sup>。また高尿酸尿を有する患者には、高カルシウム尿を合併することがあり、このような患者には、allopurinol単独投与の効果は低く<sup>81)</sup>、thiazide製剤との併用が有効であると報告されている<sup>82, 83)</sup>。

## Ⅷ おわりに

尿酸代謝および purine 体代謝は、尿酸結石に限らず、カルシウム含有結石や遺伝性の尿路結石の形成にも大きく関与しており、尿路結石症全体の発生機序を知るうえで極めて重要な位置を占めている。尿酸結石を含め、尿路結石症の罹患率は徐々に増加しており、今後、その治療や再発防止はますます重要となってくると思われる。高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインと同様に、尿路結石症診療ガイドラインの作成も進行中であり、結石の除去のみならず、その再発防止対策についても明記される予定である。本稿が、尿酸代謝と尿路結石症の深い関わりについての関心の一助となれば幸いである。

## 文 献

- 1) Halstead SB : Cause of primary bladder stone in England-a retrospective study. *Urolithiasis Clinical and Basic Research*, Smith LH (ed), Plenum, pp325-328, 1981.
- 2) Asper R : Epidemiology and socioeconomic aspects of urolithiasis. *Urol Res* 12 : 1-5, 1984.
- 3) Atstom A, De Vries A, Frank M : Uric acid lithiasis, Elsevier Publishing Co., 1963.
- 4) Herring LC : Observations in the analysis of ten thousand urinary calculi. *J Urol* 88 : 545, 1962.

- 5) Prien EL : Crystallographic analysis of urinary calculi : a 23-year survey study. *J Urol* 89: 917, 1963.
- 6) Mandel NS, Mandel GS : Urinary tract stone disease in the United States veteran population. II. Geographical analysis of variations in composition. *J Urol* 142 : 1516-1521, 1989.
- 7) 吉田 修, 寺井章人 : 日本における尿路結石症の変遷. 全国調査を中心に. *ホルモンと臨床* 49 : 3-8, 2001.
- 8) De Vries A, Frank M, Atsmon A : Inherited uric acid lithiasis. *Am J Med* 33 : 880, 1962.
- 9) Robertson WG, Peacock M, Marshall RW et al : Seasonal variations in the composition of urine in relation to calcium stone-formation. *Clin Sci Mol Med* 49 : 597-602, 1975.
- 10) Sakhaee K, Nigam S, Snell P et al : Assessment of the pathogenetic role of physical exercise in renal stone formation. *J Clin Endocrinol Metab* 65 : 974-979, 1987.
- 11) Coe FL, Parks JH: *Nephrolithiasis : Pathogenesis and Treatment*, Year Book Medical Publishers, 1988.
- 12) Riese RJ, Sakhaee K : Uric acid nephrolithiasis : pathogenesis and treatment. *J Urol* 148 : 765-771, 1992.
- 13) 中村 徹, 高木和貴, 上田孝典 : 尿酸の動力学と輸送・排泄機構. *日本臨床* 54 : 3230-3236, 1996.
- 14) Zollner N : Influence of diet on urinary acid excretion. *Urolithiasis Research*, Fleish H, Robertson WG, Smith LH (eds) p155, 1976.
- 15) Timmermann A, Kallistratos G : Modern aspects of chemical dissolution of human renal calculi by irrigation. *J Urol* 95 : 469-475, 1966.
- 16) Kubota N, Koide T, Takemoto M et al : Successful renal stone dissolution by long-term irrigation. *Eur Urol* 7 : 312-313, 1981.
- 17) Coe FL : Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 13 : 418-426, 1978.
- 18) 影山慎二, 藤田公生 : 尿路結石既往者の効果的な結石予防法は何か. *臨床と薬物治療* 19 : 448-453, 2000.
- 19) 大野岩男, 五味秀穂, 細谷龍男 : 腎障害・尿路結石の治療, 管理. *Mebio* 17 : 70-77, 2000.
- 20) Knorr BA, Lipkowitz MS, Potter BJ et al : Isolation and immunolocalization of a rat renal cortical membrane urate transporter. *J Biol Chem* 269 : 6759-6764, 1994.
- 21) Wu X, Wakamiya M, Vaishnav S et al : Hyperuricemia and urate nephropathy in urate oxidase-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci* 91 : 742-746, 1994.
- 22) 清水 徹 : 尿酸沈着による合併症. *高尿酸血症と痛風* 3 : 17-22, 1995.
- 23) 清水 徹, 松繁 洋, 西川美年子 : 尿酸の溶解性の諸条件と高尿酸尿症. *プリン・ピリミジン代謝* 17 : 122-126, 1993.
- 24) Yu TF, Gutman AB : Uric acid nephrolithiasis in gout : predisposing factors. *Ann Intern Med* 67 : 1133, 1967.
- 25) Hall AP, Barry PE, Dawber TR et al : Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study. *Am J Med* 42 : 27-37, 1967.
- 26) Gutman AB, Yu TF : Renal function in gout, with a commentary on the renal regulation of urate excretion, and role of the kidney in the pathogenesis in gout. *Am J Med* 23 : 600-622, 1957.
- 27) 岡部英明, 細谷龍男 : 尿路結石の多面性. *高尿酸血症と痛風* 8 : 47-50, 2000.
- 28) Millman S, Strauss AL, Parks JH et al : Pathogenesis and clinical course of mixed calcium oxalate and uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 22 : 366-370, 1982.
- 29) Holmes EW : Uric acid nephrolithiasis. *Contemp Issues in Nephrol* 5 : 325, 1980.
- 30) Yu TF, Gutman AB : Uric acid nephrolithiasis. *Am J Med* 45 : 756-779, 1968.
- 31) 清水 徹 : 尿アルカリ化薬. *高尿酸血症と痛風*

- 9 : 41-46, 2001.
- 32) Gutman AB, Yu TF : An abnormality of glutamine metabolism in primary gout. *Am J Med* 35 : 820-831, 1963.
  - 33) Soble JJ, Hamilton Bd, Strem SB : Ammonium acid urate calculi : a reevaluation of risk factors. *J Urol* 161 : 869-873, 1999.
  - 34) Yu TF, Weinreb N, Wittman R et al : Secondary gout associated with chronic myeloproliferative disorders. *Semin Arthritis Rheum* 5 : 247, 1976.
  - 35) Lesch M, Nyhan WL : A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 36 : 561-570, 1964.
  - 36) Seegmiller JE, Rosenbloom FM, Kelley WN : Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science* 155 : 1682-1684, 1967.
  - 37) Becker MA, Puig JG, Mateos FA et al : Inherited superactivity of phosphoribosyl pyrophosphate synthetase : association of uric acid overproduction and sensorineural deafness. *Am J Med* 85 : 383-390, 1988.
  - 38) Rodman JS, Sosa RE, Lopes MA : Diagnosis and treatment of uric acid calculi. *Kidney stones : Medical and surgical management*, Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM (eds), Lippincott-Ravens Publishers, p986, 1996.
  - 39) 東福要平, 伊藤正典, 高崎秀昭 他 : 急性腎不全を合併した家族性腎性低尿酸血症の1例. *プリン・ピリミジン代謝* 14 : 8-14, 1990.
  - 40) Ishikawa I, Sakurai Y, Masuzaki S et al : Exercise-induced acute renal failure in 3 patients with renal hypouricemia. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 32 : 923-928, 1990.
  - 41) 鎌谷直之 : 高尿酸血症・痛風の民族疫学. *高尿酸血症と痛風* 2 : 15-21, 1994.
  - 42) Yu TF : Uric acid nephrolithiasis. *Handbook of Experimental Pharmacology*, Kelly WN, Weiner IM (eds), Springer-Verlag, p397, 1978.
  - 43) 鎌谷直之, 寺井千尋 : プリン代謝関連の尿路結石症. *ホルモンと臨床* 49 : 55-61, 2001.
  - 44) Watts RW : Metabolic causes of renal stone formation. *Postgrad Med J* 53 : 7-24, 1977.
  - 45) Ichida K, Amaya Y, Kamatani N et al : Identification of two mutations in human xanthine dehydrogenase gene responsible for classical type I xanthinuria. *J Clin Invest* 15 : 99, 2391-2397, 1997.
  - 46) Kranen S, Keough D, Gordon RB et al : Xanthine-containing calculi during allopurinol therapy. *J Urol* 133 : 658-659, 1985.
  - 47) Prien EL, Prien EL Jr : Composition and structure of urinary stone. *Am J Med* 45 : 654-672, 1968.
  - 48) Alvarez Arroyo MV, Traba ML, Rapado A : Hypocitraturia as a pathogenic risk factor in the mixed (calcium oxalate/uric acid) renal stones. *Urol Int* 48 : 342-346, 1992.
  - 49) Coe FL : Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 24 : 392-403, 1983.
  - 50) Meyer JL, Bergert JH, Smith LH : The epitaxially induced crystal growth of calcium oxalate by crystalline uric acid. *Invest Urol* 14 : 115-119, 1976.
  - 51) Lonsdale K : Epitaxy as a growth factor in urinary calculi and gallstones. *Nature* 217 : 56-58, 1968.
  - 52) Kalaiselvi P, Udayapriya KL, Selvam R : Uric acid-binding proteins in calcium oxalate stone formers and their effect on calcium oxalate crystallization. *BJU Int* 83 : 919-923, 1999.
  - 53) Tiselius HG : Effects of sodium urate and uric acid crystals on the crystallization of calcium oxalate. *Urol Res* 12 : 11-15, 1984.
  - 54) Fellstrom B, Backman U, Danielson BG et al : Inhibitory activity of human urine on calcium oxalate crystal growth : effects of sodium urate and uric acid. *Clin Sci (Lond)* 62 : 509-514, 1982.
  - 55) Ryall RL, Hibberd CM, Marshall VR : The effect of crystalline monosodium urate on the crystallisation of calcium oxalate in whole

- human urine. *Urol Res* 14 : 63-65, 1986.
- 56) 藤田公生: 泌尿器科よりみた尿酸代謝異常. 高尿酸血症と痛風 7 : 23-27, 1999.
  - 57) Grover PK, Ryall RL, Marshall VR : Dissolved urate promotes calcium oxalate crystallization : epitaxy is not the cause. *Clin Sci (Lond)* 85 : 303-307, 1993.
  - 58) Finlayson B, Newman RC, Hunter PT : The role of urate and allopurinol in stone disease : a review. *Urolithiasis and related research*, Schwille PO, Smith LH, Robertson WG, Vahlensieck W (eds), Plenum, pp499-503, 1985.
  - 59) Coe FL : Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Nephrolithiasis (Contemporary Issues in Nephrology, vol 5)*, Coe FL (ed), Churchill Livingstone, pp116-135, 1980.
  - 60) Riese RJ, Kleinman JG, Wiessner JH et al : Uric acid crystal binding to renal inner medullary collecting duct cells in primary culture. *J Am Soc Nephrol* 1 : 187-192, 1990.
  - 61) Koka RM, Huang E, Lieske JC : Adhesion of uric acid crystals to the surface of renal epithelial cells. *Am J Physiol* 278 : F989-998, 2000.
  - 62) Strem SB : Visualization and removal of uric acid calculi. *Kidney stones : Medical and surgical management*, Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM (eds), Lippincott-Ravens Publishers, pp991-1006, 1996.
  - 63) Kursh ED, Resnick MI: Dissolution of uric acid calculi with systemic alkalization. *J Urol.* 132: 286-287, 1984.
  - 64) Rodman JS, Sosa RE, Lopes MA : Diagnosis and treatment of uric acid calculi. *Kidney stones: Medical and surgical management*, Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM (eds), Lippincott-Ravens Publishers, pp980-982, 1996.
  - 65) Sadi MV, Saltzman N, Feria G et al : Experimental observations on dissolution of uric acid calculi. *J Urol* 134 : 575-579, 1985.
  - 66) Dretler SP, Pfister RC : Percutaneous dissolution of renal calculi. *Annu Rev Med* 34: 359-366, 1983.
  - 67) Chernesky CE, Rodman JS, Reckler J et al : Urothelial injury to the rabbit bladder from alkaline irrigants useful in the treatment of uric acid stones. *J Urol* 138: 893-894, 1987.
  - 68) Menon M, Parulkar BG, Drach GW : Urinary lithiasis : Etiology, diagnosis, and medical management. *Campbell's Urology*, seventh edition, volume 3, Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds), W. B. Saunders Co., pp2688-2690, 1998.
  - 69) Iguchi M, Umekawa T, Ishikawa Y et al : Clinical effects of prophylactic dietary treatment on renal stones. *J Urol* 144: 229-232, 1990.
  - 70) Emmerson BT : Identification of the causes of persistent hyperuricaemia. *Lancet* 337: 1461-1463, 1991.
  - 71) Schneider HJ, Brundig P, Balogh A et al : Prevention of recurrent uric acid and calcium oxalate stones by administration of the xanthine oxidase inhibitors Milurit 100 and Milurit 300. *Int Urol Nephrol* 15 : 121-129, 1983.
  - 72) Ettinger B, Citron JT, Livermore B et al : Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol* 139 : 679-684, 1988.
  - 73) Finlayson B, Burns J, Smith A et al : Effect of oxipurinol and allopurinol riboside on whewellite crystallization : in vitro and in vivo observations. *Invest Urol* 17 : 227-229, 1979.
  - 74) Ettinger B, Tang A, Citron JT et al: Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* 315 : 1386-1389, 1986.
  - 75) Coe FL : Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria, or no metabolic disorder. *Ann Intern Med* 87 : 404-410, 1977.
  - 76) Oka T, Koide T, Sonoda T : A study on the effect

- of the treatment for idiopathic calcium urolithiasis on the prevention of recurrences. Estimation of stone episodes and clinical effects. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 76: 65-73, 1985.
- 77) Okada Y, Nonomura M, Takeuchi H et al: Experimental and clinical studies on calcium lithiasis. II. Prevention of recurrent calcium stones with thiazides and allopurinol. *Hinyokika Kyo* 32: 1247-1257, 1986.
- 78) Finlayson B, Reid F : The effect of allopurinol on calcium oxalate (whewellite) precipitation. *Invest Urol* 15 : 489-492, 1978.
- 79) Pak CY, Barilla DE, Holt K et al : Effect of oral purine load and allopurinol on the crystallization of calcium salts in urine of patients with hyperuricosuric calcium urolithiasis. *Am J Med* 65 : 593-599, 1978.
- 80) Pak CY, Peterson R : Successful treatment of hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis with potassium citrate. *Arch Intern Med* 146 : 863-867, 1986.
- 81) Ettinger B : Does hyperuricosuria play a role in calcium oxalate lithiasis? *J Urol.* 141 : 738-741, 1989.
- 82) Coe FL : Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 13 : 418-426, 1978.
- 83) Yendt ER, Cohan M : Prevention of calcium stones with thiazides. *Kidney Int.* 13 : 397-409, 1978.