

AMCoR

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

高尿酸血症と痛風 (2010.03) 18巻1号:53～58.

【リスクファクターとしての尿酸】
尿路結石のリスクファクターとしての尿酸

山口 聡

高尿酸血症と痛風

特集

リスクファクターとしての尿酸

9 尿路結石のリスクファクターとしての尿酸

Hyperuricemia as a risk factor for urolithiasis

山口 聡

Satoshi Yamaguchi

北海道社会事業協会富良野病院 泌尿器科主任部長

北海道社会事業協会富良野病院 尿路結石治療センター長

キーワード

高尿酸血症、高尿酸尿(症)、酸性尿、尿酸結石、シュウ酸カルシウム結石

サマリー

尿酸代謝は、尿酸結石に限らず、尿路結石の中で最も頻度の高いシュウ酸カルシウム結石の形成にも大きく関与しているため、尿路結石症全体の発生機序を知るうえでも極めて重要である。これらのリスクファクターは、尿量低下、高尿酸尿(症)および酸性尿である。高尿酸血症の存在だけでは、必ずしも尿路結石の頻度は増加しないが、リスクファクターを認識するためには有用な情報である。高尿酸尿(症)を有すると尿路結石症の頻度は増加し、持続する酸性尿は尿路結石の最も大きな危険因子である。尿酸降下薬の選択として、尿酸排泄低下型ではベンズブロマロンなどの尿酸排泄促進薬が使用されることが多いが、これらの薬剤により、尿中尿酸排泄量が増加するため、プリン体摂取過剰や酸性尿を伴うと尿酸結石が容易に形成される。尿酸排泄促進薬を使用する際は、尿の適正なアルカリ化が必須となる。

はじめに

高尿酸血症と痛風の重要な合併症として、尿路結石症があげられる。高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインにおいても、尿路結石症はそのリスクと治療の独立した項目として、それぞれ記載されている。尿路結石症は、遺伝的背景のほか、環境要因が複雑に絡み合って発症する multifactorial な疾患群と言った点で、高尿酸血症や痛風と大きな共通点がある。最近では特定健診や特定保健指導の開始とも相俟って、関連する尿酸代謝異常を指摘される患者が増加し、その診断過程で発見される尿路結石症が急増している。

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、尿路結石症全体から見た頻度は必ずしも高くなく、2005年の統計¹⁾では、男性5.5%、女性2.2%である。かつて痛風患者の尿路結石の84%が尿酸結石である²⁾と報告されたことから、現在でも、痛風や高尿酸血症に合併する尿路結石は、尿酸結石と誤解されがちである。しかし実際には、高尿酸血症や痛風の存在は、最も多く見られるシュウ酸カルシウム結石の形成にも大きく関与している³⁾。本稿では、尿路結石症診療の立場から、尿路結石のリスクファクターとしての尿酸について論じたい。

1 尿路結石と高尿酸血症の関係

痛風患者の22%が尿酸結石を排出した既往があり²⁾、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⁴⁾。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⁵⁾。このような結石は、高尿酸血症や痛風の罹患期間に依存して増加する傾向にあり、痛風発作を起こす前であっても、すでに約半数の症例で何らかの尿路結石が存在していたという⁶⁾。

以前は、痛風や高尿酸血症の程度と尿酸結石発生の関係が有力視されていた²⁾が、最近では、尿中尿酸排泄量がより重要と考えられている^{3, 7)}。健常者に比し、高尿酸血症や痛風を有する患者に尿酸結石が発生する頻度は高いことには疑いはないが、これらの患者の場合、高尿酸血症を示していても、必ずしも高尿酸尿(症)を呈してはいないため、尿酸結石の頻度が特に多いとは言えない⁸⁾。

ただし画像診断においては、形成された尿路結石の種類を確実に診断することは出来ない。また、現在、体外衝撃波砕石術が尿路結石治療の中心であるため、結石分析が充分に行われていない現状から、高尿酸血症が尿路結石症のリスクファクターになりうるか否かについては、将来的に再検証する必要がある。

2 尿路結石と高尿酸尿(症)の関係

尿中尿酸排泄量の増加に依存して、尿路結石の発生頻度が増加すると考えられており²⁾、尿中尿酸排泄量が 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 50%に尿酸結石を形成していたという⁹⁾ (図1)。

血清尿酸値が正常域～低値であるにも関わらず、尿中尿酸排泄量が多いことが頻繁に見られるため、尿酸代謝と尿路結石症の関連を追及するためには、24 時間尿化学検査での評価が必須となる¹⁰⁾。尿路結石症診療ガイドラインでは、尿路結石形成予防の観点から、24 時間尿化学検査における尿酸排泄量の基準値を、男性で 800mg/day 未満、女性で 750mg/day 未満と規定している¹¹⁾。したがって、男性では 800mg/day 以上、女性では 750mg/day 以上の尿中尿酸排泄があれば、高尿酸尿(症)と診断される。なお 24 時間尿化学検査での蓄尿法として、尿酸は酸性で難溶性であるため、酸性蓄尿での測定は絶対的に不可である。また酸性尿により、蓄尿中に尿酸が析出してしまう場合は、水酸化ナトリウムで溶解させ、尿酸値を測定することが必要である。

(図1 尿路結石症の発生と尿中尿酸排泄量の関係)

3 尿路結石と尿 pH の関係

理論的に、尿酸は酸性下での溶解度が低く、尿中でもほぼ同様な動態を示す。従って、尿酸結石の形成においては、尿中尿酸排泄量だけではなく、尿 pH が非常に重要である。痛風患者において尿 pH の低下にともない、尿路結石の発生頻度が増加することが報告されている²⁾(図2)。また痛風患者の約 20%は、高尿酸尿(症)がないにも関わらず尿路結石を形成しており、これらの患者には、持続する酸性尿がみられるという²⁾。一方、結石の種類による検討では、シュウ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 と低かったとの報告がある¹²⁾。

通常、健常者において、尿 pH は一日に数回の上昇と下降を繰り返しており、食事摂取に伴う胃液分泌の影響が大きい³⁾。一般に、食後には胃酸分泌により反応性に血中重炭酸イオンが増加して、尿の pH は上昇する(postprandial alkaline tide)。睡眠中には、逆に換気低下により炭酸ガスが蓄積、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)¹³⁾。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%程度である¹⁴⁾。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報告されている³⁾。加えて、尿 pH は、食事内容にも影響され、動物性蛋白が多い食事は野菜中心の食事に比し、尿中尿酸排泄量が多く、尿 pH も低下しやすい¹⁵⁾。最近では、2型糖尿病患者における尿酸結石の発生について詳細に検討された¹⁶⁾。その結果、尿 pH の低下が共通した異常と考えられ、インスリン抵抗性との関係も示唆されている。

(図2 尿路結石症の発生と尿 pH の関係)

4 尿路結石と尿量の関係

尿酸結石のみならず、他の尿路結石にも同様にあてはまるが、これらを誘発しやすい外的要因として、脱水状態に陥りやすい暑い気候¹⁷⁾、温度の高い場所での仕事¹⁸⁾、激しい運動¹⁹⁾や水分を多くとりにくい職業²⁰⁾などが挙げられる。これらを回避し、尿中に排出される尿酸の飽和度を減じることを目的に飲水指導が行われる。実際には2000-2500 ml/day程度の水分摂取により、尿量を2000 ml/day以上確保することが目標である²¹⁾。水分の補給源として、アルコール、糖分やプリン体を多く含むものは避ける。それとともに動物性蛋白質の摂取制限、特にプリン体の摂取制限などの食事療法も必要である²²⁾。

5 尿路結石と尿酸排泄促進薬の関係

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、ベンズブ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。これらの薬剤により、尿中尿酸排泄量が増加するため、プリン体過剰摂取や持続する酸性尿が伴うと尿酸結石が容易に形成される³⁾。したがって、尿酸排泄促進薬を使用する際は、尿の適正なアルカリ化が必須となる。一方、既に尿路結石を合併している症例には、尿酸排泄促進薬を使用すべきではなく、尿路結石の既往がある症例で、高尿酸血症の是正のために、やむなく尿酸排泄促進薬を選択せざるを得ない場合は、尿 pH と尿量に留意しながら、きわめて慎重に投与する。

尿アルカリ化薬として、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。実際、重炭酸ナトリウムとクエン酸製剤の臨床検討において、クエン酸製剤が優れた尿アルカリ化効果を有することが示されている²³⁾。尿酸結石患者の検討でも、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウムともに尿 pH を上昇させ、尿中クエン酸排泄量が増加している²⁴⁾。本邦で使用可能なクエン酸製剤は、カリウムを含むため、血清カリウム値に留意する必要がある。一方、過度の尿アルカリ化(尿 pH 7.5 以上)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 の維持を目標とする。

5 シュウ酸カルシウム結石と尿酸代謝の関係

痛風や高尿酸血症に合併する尿路結石は、必ずしも尿酸結石ばかりではない。尿路結石の 90%前後を占め、最も頻度が高いシュウ酸カルシウム結石の形成にも大きく関与している。Prien らは、痛風患者が排出した尿路結石に、尿酸のみならず、シュウ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²⁵⁾。Yuら²⁾は、痛風患者が有した尿路結石のうち、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ったと報告した。

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²⁶⁾は尿中尿酸排泄量の増加がシュウ酸カルシウム形成と密接な関係があり、「高尿酸尿によるシュウ酸カルシウム結石症」の概念を提唱した。尿中で溶解している尿酸が一定の濃度を超えるとシュウ酸カルシウムの溶解度を下げ、結晶を析出しやすくさせることが主な原因と考えられている。一方、最近では、高尿酸尿の状態は、必ずしもシュウ酸カルシウム結石のリスクを高めないという、大規模な横断研究の結果も示されている²⁷⁾。

基礎的検討において、高尿酸尿の状態が、どのようにシュウ酸カルシウム結晶成長を促進させるかについては、以下の4つの仮説がある。

①不均一核形成

結晶形成に関わる物理学的特性を示す用語で、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。不均一核形成とシュウ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^{28, 29)}。尿酸や尿酸ナトリウムの結晶は、シュウ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シュウ酸カルシウム結晶が成長する。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³⁰⁾。

②シュウ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、シュウ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がある^{31, 32)}。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ははっきりとせず、*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³³⁾。

③塩析効果によるシュウ酸カルシウム結晶の析出

尿中で、尿酸や尿酸ナトリウムとシュウ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、尿酸あるいは尿酸塩濃度が上昇すると、シュウ酸カルシウムの溶解度が減少し、シュウ酸カルシウム結晶が析出してくる³⁴⁾。*in vitro*では、尿中尿酸塩濃度が3-4 mmol/L 上昇するとき、シュウ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³³⁾。この実験において形成されたシュウ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³⁵⁾。

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シュウ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³⁶⁾。尿酸や尿酸塩の存

在下に、シュウ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、シュウ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³⁶⁾。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。そのためシュウ酸カルシウム結晶の排出が遅れ、結果的にシュウ酸カルシウム結晶が凝集し、やがてシュウ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³⁷⁾。

おわりに

尿酸代謝は、尿酸結石に限らず、尿路結石の中で最も頻度の高いシュウ酸カルシウム結石の形成にも大きく関与しているため、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。本邦における疫学調査(2005 年)¹⁾によれば、上部尿路(腎、尿管)結石の年間罹患率は、人口 10 万人対 134 人(男性 192 人、女性 79 人)であり、1995 年に比し、約 1.6 倍増加している。本邦において尿酸結石の頻度が特に増している訳ではないが、食生活を中心としたライフスタイルの変化とともに、患者の絶対数は着実に増加している。そのため、今後、そのリスクファクターに対する認識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も改訂がなされており、本稿に沿って、尿路結石症と尿酸代謝に関する重要な事項をまとめた(表1)。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。

(表1 尿路結石症のリスクファクターとしての尿酸代謝に関する重要な事項)

文献

- 1) Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, et al: Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. *Urology* 71: 209–213, 2008.
- 2) Yu TF, Gutman AB: Uric acid nephrolithiasis in gout: predisposing factors. *Ann Intern Med* 67: 1133–1148, 1967.
- 3) Shekarriz B, Stoller ML: Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol.* 168: 1307–14, 2002.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Okabe H, et al: Analysis of urolithiasis in patients with gout and hyperuricemia using ultrasonography. *Jpn J Rheum* 9: 239–244, 1999.
- 7) Low RK, Stoller ML: Uric acid-related nephrolithiasis. *Urol Clin North Am.* 24: 135–48, 1997.
- 8) Khatchadourian J, Preminger GM, Whitson PA, et al: Clinical and biochemical presentation of gouty diathesis: comparison of uric acid versus pure calcium stone formation. *J Urol.* 154: 1665–9, 1995.
- 9) 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.
- 10) Yu KH, Luo SF, Tsai WP, Huang YY: Intermittent elevation of serum urate and 24-hour urinary uric acid excretion. *Rheumatology* 43: 1541–5, 2004.
- 11) ガイドライン作成委員会(日本泌尿器科学会、日本Endourology・ESWL学会、日本尿路結石症学会編): 尿路結石症診療ガイドライン、p59–61、金原出版、東京、2002.

- 12) 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.
- 13) 清水 徹: 尿アルカリ化薬. 高尿酸血症と痛風 9: 41-46, 2001.
- 14) Yu TF, Gutman AB: Uric acid nephrolithiasis. *Am J Med* 45: 756-779, 1968.
- 15) Siener R, Hesse A: The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation. *Eur J Nutr.* 42: 332-7, 2003.
- 16) Cameron MA, et al. :Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol.* 17: 1422-8, 2006.
- 17) De Vries A, Frank M, Atsmon A: Inherited uric acid lithiasis. *Am J Med* 33: 880, 1962.
- 18) Robertson WG, Peacock M, Marshall RW, Speed R, Nordin BE: Seasonal variations in the composition of urine in relation to calcium stone-formation. *Clin Sci Mol Med* 49: 597-602, 1975.
- 19) Sakhaee K, Nigam S, Snell P, Hsu MC, Pak CY: Assessment of the pathogenetic role of physical exercise in renal stone formation. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 974-979, 1987.
- 20) Coe FL, Parks JH: Nephrolithiasis: Pathogenesis and Treatment, Year Book Medical Publishers, 1988.
- 21) 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, pp 980-982, 1996.
- 22) Iguchi M, Umekawa T, Ishikawa Y et al: Clinical effects of prophylactic dietary treatment on renal stones. *J Urol* 144: 229-232, 1990.
- 23) 上田 泰, 御巫清允, 熊谷 朗, 他:尿アルカリ化剤 CG-120(ウラリット U) の臨床

評価: 重曹を対照とした多施設非盲検 Well-controlled trial. Clin Evol. 9: 421-433, 1981.

24) Sakhaee K, et al. Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. Kidney Int. 24: 348-52, 1983.

25) Prien EL, Prien EL Jr: Composition and structure of urinary stone. Am J Med 45: 654-672, 1968.

26) Coe FL, Evan A, Worcester E: Kidney stone disease. J Clin Invest. 115: 2598-608, 2005.

27) Curhan GC, Taylor EN: 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. Kidney Int. 73: 489-96, 2008.

28) Coe FL: Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. Kidney Int 13: 418-426, 1978.

29) Meyer JL, Bergert JH, Smith LH: The epitaxially induced crystal growth of calcium oxalate by crystalline uric acid. Invest Urol 14: 115-119, 1976.

30) 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.

31) Tiselius HG: Effects of sodium urate and uric acid crystals on the crystallization of calcium oxalate. Urol Res 12: 11-15, 1984.

32) 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.

33) 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.

- 34) 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.
- 35) Grover PK, Ryall RL, Marshall VR: Dissolved urate promotes calcium oxalate crystallization: epitaxy is not the cause. Clin Sci (Lond) 85: 303-307, 1993.
- 36) Finlayson B, Newman RC, Hunter PT: The role of urate and allopurinol in stone disease: a review. Urolithiasis and related research, Schille PO, Smith LH, Robertson WG, Vahlensieck W (eds), Plenum, pp499-503, 1985.
- 37) Coe FL: Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. Nephrolithiasis (Contemporary Issues in Nephrology, vol 5), Coe FL (ed), Churchill Livingstone, pp116-135, 1980.

图 1

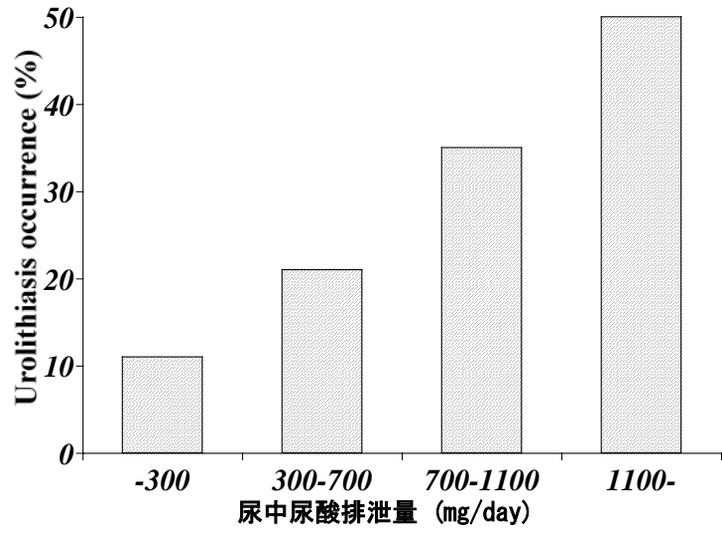


图2

