原著 2

痛風と腎障害～クリアランス法および尿pH日内変動による検討

清水 徹¹⁾ 今西 努²⁾ 松本 早苗³⁾

要 約

男性痛風患者301例（16～79歳：平均48.1歳）の初診時における尿酸動態と尿pH日内変動型および尿路結石歴から、高尿酸血症の持続が腎機能に及ぼす影響について検討した。対照には人間ドックを受診した一般男性5519例（23～79歳：平均51.6歳）の検査値を用いた。痛風患者と一般男性の血清クレアチニン値（Scr）を10年ごとの年齢階層に分けて比較したところ、痛風男性のScrは20才代を除く年齢階層で一般男性より有意に高値を示し（ $p<0.05$ ），かつ95%信頼区間にも重複は見られなかった。同様に、痛風男性と一般男性のクレアチニン・クリアランス値（Ccr）をそれぞれのScrから堀尾の式で推算して比較したが、痛風男性のCcrは20才代を除く年齢階層で一般男性に比して有意に低値を示し（ $p<0.05$ ），かつ95%信頼区間も低値を示した。301例の痛風男性を尿pHの日内変動型により分類したところ、73例（24.3%）が終日酸性尿型（aA型）であった。aA型73例の血清尿酸値はaA型でない型（non-aA型）228例に比して高く（8.9 vs 8.4mg/dl, $p<0.01$ ），Scrもnon-aA型群より有意に高値を示した（1.02 vs 0.96mg/dl, $p<0.05$ ）。また、aA型群の尿路結石歴陽性率はnon-aA型群より1.8倍高率であった（23.3% vs 13.2%, $p<0.05$ ）。301例中、尿路結石症の既往があったものは47例（15.6%）で、その内の17例がaA型であった。この17例のScrはnon-aA型の30例より有意に高値を示した（ $p<0.01$ ）。

以上の結果は、高尿酸血症が持続する状態は腎糸球体機能障害を進行させること、そして酸性尿の併存も腎障害や尿路結石の発生に關与していることを示している。著者らは、痛風における腎障害は、急性尿酸性腎症に類似した病態がネフロン単位に発生し、intrarenal hydronephrosisを来たすことにより発症すると推定している。

はじめに

痛風は、高尿酸血症の持続により関節組織に尿酸塩沈着を来たして、痛風発作と呼ばれる特有の急性関節炎を起こす疾患であるが、同時に腎機能障害を進行させ、あるいは尿路結石症の発生を促進していると考えられている。しかしながら、欧米では痛風に起因する腎障害の存在には否定的で、高尿酸血症単独では腎機能障害の原因にはならないとの見方が有力である。例えば、1975年Bergerら¹⁾は痛風患者112例の糸球体濾過値（GFR）を測定し、その7～12年後に再検して高尿酸血症が腎障害に及ぼす影響を検討したところ、高血圧や動脈硬化等の血管障害を合併した痛風症例にはGFRの悪化が認められたが、合併症のなかった痛風では高尿酸血症を治療した群と治療せずに放置した群のGFRの変動に有意差はなかったと報告している。Fessel²⁾も、痛風発作後に治療を受けた群と受けなかった群を平均8.8年追跡して両者の血清クレアチニン値を比較したが、有意差は認められなかったという。

受付：2008年6月2日，受理：2008年12月8日

1) みどりヶ丘病院リウマチ科 Toru Shimizu

2) みどりヶ丘病院 外科 Tsutomu Imanishi

3) 京都工場保健会総合健診センター Sanae Matsumoto

これに対して本邦では、痛風の初期段階から尿酸濃縮力が低下することが加賀美³⁾によって1964年に報告されて以来、現在でも痛風患者においては腎髄質障害が先行する形で腎障害が進展するとの見解が一般的である^{4,5)}。また、痛風患者の腎臓を超音波 (US) で検査するとしばしば腎髄質の錐体部に“hyperechoic lesion”が観察される⁶⁾ことや、CTにおいても腎盂周辺の実質内に“high density area”が認められる⁷⁾など、病理学的な本態は不明ではあるが、画像診断上からも尿酸あるいは尿酸塩が関与する何らかの病態が腎髄質に存在する可能性が示唆されている。

以上のように、痛風に伴う腎障害に関しては十分に解明されているとはいえない。高尿酸血症による腎障害の存在に否定的な海外の論文の中には、高尿酸血症の影響が十分に反映されていないと思われるものや、加齢により大きく変化する血清クレアチニン値の評価に際し、年齢に配慮した分析がなされていないものも多く、この点を考慮した検討が必要と考えられる。著者らは、痛風男性と一般男性の検査値を10年ごとの年齢階層に分けて比較することにより、高尿酸血症の持続が腎機能にどのような影響を与えているのか、さらに酸性尿は腎障害や尿路結石症の発生にどのように関与しているのかなどについて検討した。

目 的

痛風すなわち高尿酸血症が持続した状態は腎機能を障害しているか、また酸性尿の併存は腎機能にどのような影響を与えているかについて検討する。

方 法

1. 対象

2002年から2006年までの5年間にみどりヶ丘病院を訪れ、診断基準⁸⁾に基づいて原発性痛風と診断された患者のうち、初診時の治療開始前にクリアランス法にて尿酸動態を調べ、かつ尿pHの日内変動型を調べることができた男性301例 (16～79歳、平均年齢48.1歳)を研究対象とした。

対照にした一般男性は、平成18年2月から12月までに京都工場保健会人間ドックを受診した男性5519名 (23～79才、平均年齢51.6才)で、受診当日の朝は絶飲食、常用中の薬剤は一部の降圧薬を除いて服用しない状態で検査を受けている。

2. クリアランス法

痛風男性301例のBMI、血清尿酸値 (Sua)、血清クレアチニン値 (Scr) とともにクリアランス法 (1時間法)⁹⁾によりクレアチニン・クリアランス (Ccr)、尿酸クリアランス (Cua)、クリアランス比 (Cua/Ccr)、1時間尿中尿酸排泄量 (EXua)などを測定した。Sua、Scrは酵素法で測定し、体表面補正には1.73を用いた。初診日直前に尿酸降下作用のある薬剤の服用が確認された例については、約1ヶ月の休薬期間を置いた。常用中の他の治療薬はクリアランス検査当日の朝のみ服用を休止した。

3. 尿pH日内変動型の分類

既に報告した方法¹⁰⁾に従って、患者自身に尿pHを1日3回 (朝起床直後、昼、夜)、pH試験紙 (尿pHテスト「トーヨー」) で1週間以上継続して測定し所定の用紙に記録してもらい、測定されたpH値の80%以上がpH5.8以下のものを酸性尿者 (終日酸性尿型：aA型) と判定し、301例をaA型とそうでない型 (non-aA型) に分けて検討した。

4. 尿路結石歴の確認

初診時点で尿路結石保有者であるかどうかは、CTやUSなどリアルタイム・スクリーニングが可能な手段によって判定されるべきであるが、今回の調査は尿路結石歴に準拠したものである。初診時の問診にて、それまでに尿路結石の自然排出を経験した例、もしくは尿路結石の臨床症状 (腹痛、血尿など) があり、かつX線検査やUSにより腎結石の存在が確認された例を尿路結石歴陽性と判定した。

5. 統計解析

- 1) クリアランス法によって得られた痛風症例301例の諸検査値間の相関を鳥瞰的に検討するために、Spearman順位相関分析を行なった。
- 2) 痛風男性のSuaが、どの年齢階層においても

一般男性群よりも有意に高く、この研究が有意なものかどうかを検定した。

3) 痛風男性300例（301例中16歳の1例は除いた）と一般男性5519例を各々10年ごとの年齢階層に分けてScrとCcrの有意差を検するとともに、95%信頼区間（95%Confidence Interval：95%CI）を比較した。痛風男性と一般男性のCcrの比較には、それぞれのScrから堀尾の式¹¹⁾により計算されたクレアチニン・クリアランス推算値（eCcr）を

用いた。

4) 痛風患者における酸性尿は、腎機能障害や尿路結石の発生にどのように関与しているかを検討するために、痛風男性301例をaA型とnon-aA型に分けて尿路結石歴陽性率および諸検査値を比較した。また、301例を尿路結石歴のあった群（47例）、結石歴のなかった群（254例）に分けて、それぞれのaA型群とnon-aA型群における諸検査値を比較した。

表1 痛風男性の諸検査値間の相関（Spearman 順位相関係数）

Spearman相関係数（n = 301）							
	BW	BMI	Sua	Scr	Ccr	Cua	EXua
Age	-0.37 ***	-0.24 ***	-0.16 **	0.27 ***	-0.56 ***	-0.14 *	-0.32 ***
	BW	0.89 ***	0.16 **	0.00	0.29 ***	0.05	0.36 ***
		BMI	0.18 **	0.07	0.21 ***	0.02	0.28 ***
			Sua	0.18 **	-0.07	-0.30 ***	0.19 ***
				Scr	-0.61 ***	-0.31 ***	-0.25 ***
					Ccr	0.53 ***	0.56 ***
						Cua	0.81 ***
							EXua

* p <0.05
** p <0.01
*** p <0.001

BW：体重 EXua：1時間尿中尿酸排泄量

表2 痛風男性と一般男性の年齢階層別血清尿酸値の比較

年齢階層	痛風男性300例			一般男性5519例			P値
	n	mean	SD	n	mean	SD	
20-30	14	8.8	0.9	27	5.4	1.5	P<0.001
31-40	90	8.8	1.3	623	5.8	1.2	P<0.001
41-50	71	8.5	1.1	1680	6.1	1.2	P<0.001
51-60	54	8.3	1.3	2094	6.2	1.2	P<0.001
61-70	56	8.3	1.2	864	6.4	1.2	P<0.001
71-80	15	8.3	1.3	231	6.4	1.3	P<0.001

mean：平均値 SD：標準偏差 CI：Confidence Interval

表3 痛風男性と一般男性の血清クレアチニン値(酵素法)の比較

年齢階層	痛風男性300例 (mg/dl)			一般男性5519例 (mg/dl)			P値
	mean	SD	95%CI	mean	SD	95%CI	
20-30	0.88	0.18	0.78-0.98	0.82	0.11	0.78-0.86	n.s.
31-40	0.94	0.19	0.90-0.98	0.85	0.10	0.84-0.86	p <0.001
41-50	0.93	0.14	0.90-0.96	0.87	0.21	0.86-0.88	p <0.05
51-60	0.99	0.15	0.95-1.03	0.86	0.14	0.86-0.87	p <0.001
61-70	1.04	0.24	0.98-1.10	0.88	0.15	0.87-0.89	p <0.001
71-80	1.08	0.24	0.95-1.21	0.91	0.23	0.89-0.94	p <0.01

mean: 平均値 SD: 標準偏差 CI: Confidence Interval

表4 痛風男性と一般男性のクレアチニン・クリアランス推算値(eCcr)の比較

年齢階層	痛風男性300例 (ml/min)			一般男性5519例 (ml/min)			P値
	mean	SD	95%CI	mean	SD	95%CI	
21-30	115.3	21.0	107.4-123.2	119.2	17.7	112.5-125.8	n.s.
31-40	103.2	18.2	101.8-104.6	109.2	15.9	107.9-110.4	p <0.01
41-50	97.9	15.9	97.1-98.7	104.1	15.3	103.3-104.8	p <0.001
51-60	84.5	12.7	84.0-85.1	98.0	15.0	97.3-98.6	p <0.001
61-70	80.0	17.8	78.8-81.2	90.1	14.5	89.2-91.1	p <0.001
71-80	72.5	19.0	70.1-75.0	82.4	15.8	80.4-84.4	p <0.05

mean: 平均値 SD: 標準偏差 CI: Confidence Interval

結 果

1. 表1に痛風男性301例における諸検査値を独立変数としたときのSpearman相関分析結果を示す。年齢とCcrには負の相関が、Scrとは正の相関が認められるが、これは腎機能を検討する際には年齢を考慮する必要があることを示している。

2. 表2は痛風男性300例および一般男性5519例の、年齢階層ごとの症例数およびSuaの平均値、標準偏差を示す。痛風男性と一般男性のSuaには各年齢階層において明確な有意差があり (p<0.001)、この両群の比較は、高尿酸血症が腎機能に及ぼす影響を検討する目的に合致していることを示

している。

3. 痛風男性のScrは、症例数の少ない20才代を除く年齢階層で一般男性よりも有意に高値を示し (p<0.05)、両群の95%CIにも重複は見られなかった (表3)。痛風男性のeCcrも20才代を除く年齢階層で一般男性のeCcrよりも有意に低値を示し (p<0.05)、95%CIは20才代を除く全ての年齢階層で低値を示し重複は見られなかった (表4)。しかしながら、Scr、Ccrに見られた痛風男性の腎障害は概して重篤ではなく、個々の症例を検討したところ、初診時のScrが1.2mg/dl以上であったのは301例中37例 (12.3%)、その内1.4mg/dl以上は14例 (4.7%)、1.8mg/dl以上は2例

表5 痛風男性301例における諸検査値の比較

検査項目	aA型 (n=73)		non-aA型 (n=228)		t-検定
	mean	SD	mean	SD	P 値
Age	48.2	11.5	48.1	13.5	n.s.
BMI	25.4	3.6	24.7	3.1	n.s.
Sua (mg/dl)	8.9	1.4	8.4	1.2	p<0.01
Scr (mg/dl)	1.02	0.23	0.96	0.18	p<0.05
Ccr (ml/min)	94.8	23.1	96.1	24.2	n.s.
Cua (ml/min)	5.1	1.6	5.1	1.5	n.s.
Cua/Ccr (%)	4.7	1.3	4.6	1.2	n.s.
EXua (mg/hour)	28.4	8.8	27.2	8.6	n.s.

mean: 平均値 SD: 標準偏差 EXua: 1時間尿中尿酸排泄量

表6a 尿路結石歴のある痛風男性47例における諸検査値の比較

検査項目	aA型 (n=17)		non-aA型 (n=30)		t-検定
	mean	SD	mean	SD	P値
Age	52.3	13.9	55.0	12.5	n.s.
BMI	25.9	3.7	25.1	3.0	n.s.
Sua (mg/dl)	8.9	1.3	8.1	0.9	p<0.05
Scr (mg/dl)	1.12	0.23	0.94	0.15	p<0.01
Ccr (ml/min)	78.7	18.0	92.9	23.6	p<0.05
Cua (ml/min)	4.4	1.2	5.4	1.4	p<0.05
Cua/Ccr (%)	5.0	1.5	5.1	1.1	n.s.
EXua (mg/hour)	25.0	7.5	28.6	9.7	n.s.

mean: 平均値 SD: 標準偏差 EXua: 1時間尿中尿酸排泄量

表6b 尿路結石歴のない痛風男性254例における諸検査値の比較

検査項目	aA型 (n=56)		non-aA型 (n=198)		t-検定
	mean	SD	mean	SD	p値
Age	46.9	10.5	47.0	13.4	n.s.
BMI	25.3	3.6	24.6	3.1	n.s.
Sua (mg/dl)	8.9	1.4	8.4	1.2	p<0.05
Scr (mg/dl)	0.98	0.22	0.96	0.18	n.s.
Ccr (ml/min)	99.7	22.3	96.6	24.3	n.s.
Cua (ml/min)	5.2	1.7	5.1	1.5	n.s.
Cua/Ccr (%)	4.6	1.2	4.6	1.2	n.s.
EXua (mg/hour)	29.4	9.0	27.0	8.4	n.s.

mean: 平均値 SD: 標準偏差 EXua: 1時間尿中尿酸排泄量

(0.66%)に過ぎなかった。

4. 痛風男性の24.3% (73/301) が終日酸性尿を呈するaA型であった。aA型群における尿路結石歴陽性率は23.3% (17/73) で、non-aA型群の13.2% (30/228) に比べて1.8倍高率であった ($p<0.05$)。また、301例における諸検査値を比較したところ、aA型群のSuaはnon-aA型群に比して高く (8.9 vs 8.4mg/dl, $p<0.01$)、Scrもnon-aA型群より有意に高値を示した (1.02 vs 0.96mg/dl, $p<0.05$) (表5)。痛風男性301例中47例 (15.6%) に尿路結石歴が認められたが、47例中のaA型は17例 (36.2%) で、301例全体における比率 (24.3%) よりも高率であった。尿路結石歴を有した痛風男性47例に限定して諸検査値を検定したところ、aA型17例のScr, Suaはnon-aA型30例に比して有意に高値を示し、Ccr, Cuaは有意に低値を示した (表6a)。尿路結石歴のない254例についても同様の比較をおこなったが、aA型群のSuaがnon-aA型群より高値を示したのみで、他の検査値には有意差は認められなかった (表6b)。

考 察

Bergerら¹⁾やFesser²⁾の報告以来、欧米では痛風や高尿酸血症は単独では腎機能障害を進展させないという見方が有力になり、その後のBeckの論評¹²⁾をみても、この説はもはや確定的と考えられている感がある。Campionら¹³⁾も、2046例の健常人を14.9年間追跡したNormative Aging Studyにおいて、最終的にScrが2.0mg/dlを超えた例は0.7%にすぎなかったことから、高尿酸血症が腎障害を進展させることには否定的である。ところがこの報告を検証してみると、Scrの経過観察を行った1658例中898例の追跡開始時のSuaは正常範囲 (6.9mg/dl以下) であり、追跡終了時のSuaの平均値も6.68mg/dlであったという。経過中に2046例中84例が痛風発作を起こしているが、それらに対する尿酸降下薬の使用歴も明らかでないなど、彼らの成績には高尿酸血症の影響が十分に反映されていないのではないかとこの疑問が残る。これに対して痛風を研究対象

にすれば、高尿酸血症が持続した状態について調査することができる (表2)。痛風は必ず高尿酸血症が一定期間継続しないと発症しないからである。また、腎機能のパラメーターとしてScrとCcrを選択する場合、これらはいずれも加齢とともに大きく変動する因子であるから、統計処理においては年齢を無視することはできない。この考えに基づいて、今回対象症例を10年ごとの年齢階層で区分して調査を行なったところ、痛風男性のScrはほぼ全ての年齢階層において一般男性より高値を示し、eCcrは低値を示した (表3, 4)。この結果は、痛風すなわち高尿酸血症が持続する状態は、腎糸球体機能を低下せしめる可能性を強く示唆している。

つぎに、痛風における腎障害に酸性尿が関与しているかどうかを調べた。一般に、体液の酸塩基平衡が維持される過程では、ある時には過剰な酸が、ある時には塩基が尿中に排泄されるので、尿pHは基本的には刻々変化している。またIn vitroの実験¹⁴⁾では、尿酸濃度の高い尿をpH5.0以下に調整すると急速に尿酸結晶が析出するが、pHを6.0以上に上げるとこの結晶は容易に再溶解する。したがって、スポット尿が酸性であってもそれ自体は異常とは言えない。著者らは終日にわたり酸性尿 (pH<5.8) が持続するタイプ (aA型) を病的な酸性尿者と判定している¹⁰⁾。このような概念に基づいて、301例の痛風男性の尿pH日内変動型を分類したところ、73例 (24.3%) がaA型であり、この群のScrはnon-aA型群より有意に高く、尿路結石歴陽性率も1.8倍高かった。一方、301例中で尿路結石症の既往があった47例中36.2%に相当する17例がaA型で、これは全体の比率24.3%より高率であった。そして、この17例のScrはnon-aA型30例より有意に高値を示した (表6a)。このような腎障害、酸性尿、尿路結石歴に関連した一連の結果は、高尿酸血症が持続した状態に酸性尿が併存すると尿路結石の形成が促進され、腎糸球体機能が低下する可能性を示唆している。尿路結石が形成されると腎水腫による二次的な腎障害が惹起される可能性もあるが、結石形成を促進する機転と腎機能障

害を招来する機転の間に酸性尿を介した共通の背景因子が存在するとも考えられる。

「高尿酸血症の存在下で酸性尿が関与して発生する腎障害」といえば、急性尿酸性腎症 (acute uric acid nephropathy) が想起される。この病態の病理所見は集合管、腎盂、尿管の閉塞に伴う intrarenal hydronephrosis と、それに伴う間質への単核球の浸潤や繊維化とされ^{15,16)}、悪性腫瘍の化学療法後に起こる急性腫瘍融解症候群 (acute tumor lysis syndrome)¹⁷⁾ や低尿酸血症に伴う運動後急性腎不全¹⁸⁾ など、大量の尿酸が排泄される状況に尿の濃縮、酸性尿が重なると発症する。尿管末端の集合管では、 H^+ を管腔内へ分泌することによって尿の酸性化が行なわれるが、個々のネフロンに有する H^+ 分泌能力は同一ではなく差があるものと推定される。悪条件が重なると一挙に尿酸結晶が析出して尿管の閉塞をきたすが、先に尿管閉塞を起こし破壊されるのは尿酸化能力の優れたネフロンではないかと推測することができる。

以上を総合した結果、著者らは、高尿酸血症に酸性尿が関与して惹起される腎障害は「急性尿酸性腎症に類似した病態がネフロン単位で発生し、intrarenal hydronephrosisをきたすことによって発生する」という仮説を立てた。Erleyら¹⁶⁾の論文に、急性尿酸性腎症における腎生検の組織所見が提示されているが、尿酸結晶が充満している尿管は部分的であることもこの説を裏付けている。集合管においては尿の酸性化だけでなく濃縮も行なわれているが、尿濃縮力にもネフロン単位で差異があるとすれば、濃縮力の強いネフロンから機能障害が進むと考えられ、加賀美⁴⁾や細谷ら³⁾の「痛風患者では早期から尿濃縮力の低下が始まる」という説も無理なく説明できる。尿管閉塞が繰り返されると尿管細胞の障害は不可逆的となりGFRは次第に低下していくが、痛風における腎障害は、糸球体機能障害が腎全体に系統的に進行するIgA腎症などとは本質的に異なり、部分的すなわちネフロン単位に進行するので、概して重篤にはならないと考えることができる。しかしながら今回の成

績は、痛風患者の初診時に横断的に行なわれた調査結果であり、これらの症例が未治療のまま放置され、さらに高尿酸血症や酸性尿が持続すれば、腎機能障害は加速されていくことが予測できる。

最近の人間ドックにおける長期の観察により、一般人口のBMIの上昇傾向とともに尿の酸性化傾向が進行していることが報告されている¹⁹⁾。内臓肥満に起因するインスリン抵抗性は尿酸の産生と排泄の両面からSuaを上昇させていることが知られているが、Abateら²⁰⁾の報告によると、インスリン抵抗性は尿細管細胞のグルタミナーゼ酵素系に影響して NH_3 の産生を減少させ、 H^+ を中和する能力を減弱させて尿の酸性化を促進しているという。海外の一部には、無症候の高尿酸血症における血清尿酸値の是正は不必要との意見もあるが、著者らは、肥満や尿の酸性化傾向が進む社会環境にあって、持続性的高尿酸血症は腎機能を低下させる無視できない要因であり、是正されるべき存在であると考えている。

文 献

- 1) Berger L, Yu TS : Renal function in gout. Am J Med 59 : 605-613, 1975.
- 2) Fessel WJ : Renal outcomes of gout and hyperuricemia. Am J Med 67 : 74-82, 1979.
- 3) 加賀美年秀 : 痛風における腎障害. 日本腎臓学会誌6 : 219-246, 1964.
- 4) 加賀美年秀 : 高尿酸血症による腎障害の病態と成因. 日本臨牀49 : 1074-1080, 1991.
- 5) 細谷龍男 : 特発性高尿酸血症にみられる重要な病態—腎障害. 日本臨牀61 (増刊号), 230-234, 2003.
- 6) Okabe H, Hosoya T, Hikita M et al : Analysis of urolithiasis in patients with gout and hyperuricemia using ultrasonography. Jpn J Rheum : 239-244, 1999.
- 7) 清水 徹, 今西 努, 加藤 大 他 : 痛風患者に合併する腎結石—Helical CTによる観察. 痛風と核酸代謝26 : 137-141, 2002.
- 8) Wallace SL, Robinson H, Masi AT et al :

- Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 20 : 895-900, 1977.
- 9) 中村 徹, 内田三千彦, 内野治人 他: 痛風・高尿酸血症の尿酸クリアランス法による検討. *尿酸*1 : 45-61, 1977.
 - 10) 清水 徹, 松繁 洋, 西川美年子 他: 痛風患者の尿pHに関する研究—尿pHの日内変動の分類. *日本プリン・ピリミジン代謝* 20 : 9-16, 1996.
 - 11) Horio M, Orita Y, Manabe S et al : Formula and nomogram for predicting creatinine clearance from serum creatinine concentration. *Clin Exp Nephrol* 1 : 110-114, 1997.
 - 12) Beck LH : Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int* 30 : 280-287, 1986.
 - 13) Campion EW, Glynn RJ, Delabry LO : Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 82 : 421-426, 1987.
 - 14) 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血症. *日本プリン・ピリミジン代謝*17 : 122-126, 1993.
 - 15) Klinenberg JR, Kippen I, Bluestone R : Hyperuricemic nephropathy : pathologic features and factors influencing urate deposition. *Nephron* 14 : 88-98, 1975.
 - 16) Erley CMM, Hirschberg RR, Hoefler W et al : Acute renal failure due to uric acid nephropathy in a patient with renal hypouricemia. *Klin Wochenschr* 67 : 308-312, 1989.
 - 17) 上田孝典, 田中経雄: 血液疾患・悪性腫瘍による痛風・高尿酸血症. *高尿酸血症と痛風*5 : 14-20, 1997.
 - 18) 佐藤祐二, 藤元昭一, 久永修一 他: 腎性低尿酸血症における運動後急性腎不全. *痛風と核酸代謝*25 : 164-168, 2001.
 - 19) 辻 裕之, 宮川 恵み, 有元佐多雄 他: メタボリックシンドローム先行指標としての血清尿酸値および尿pHの意義. *メタボリックシンドローム*3 : 49-55, 2006.
 - 20) Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr et al : The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis : novel feature of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 65 : 386-392, 2004.

GOUT AND RENAL DISORDER : Evaluation by the clearance method and the circadian change of urinary pH

Toru Shimizu¹⁾ Tsutomu Imanishi²⁾ Sanae Matsumoto³⁾

We studied the influences of gout on renal function by evaluating the indicators of uric acid metabolism and the circadian changes in urinary pH in 301 males (age 16-79 years) with gout. The serum creatinine level (Scr) and creatinine clearance level (Ccr) at the initial consultation, were compared to the data obtained from 5, 519 males (age 23-79 years) who underwent NINGEN DOCK (multiphasic health screening) as controls among the general population. The values were compared among 10-year age groups. The Scr in the gouty patients was significantly higher than that in the controls in most age groups ($p < 0.05$). Ccr in both patients and controls was predicted from the Scr using Horio's formula. The Ccr of gouty patients was significantly lower than that of controls in most age groups ($p < 0.05$). The observation of circadian changes in urinary pH

revealed that 73 (24.3%) of the 301 gouty patients showed acidic urine throughout the day, and that their serum uric acid level was higher than that of the remaining 228 patients (8.9mg/dl vs. 8.4mg/dl, $p < 0.01$), and Scr in the former was also higher than that in the latter (1.02mg/dl vs. 0.96mg/dl, $p < 0.05$). A history of urolithiasis was noted in 23.3% of gouty patients with acidic urine, but in only 13.2% of the patients without acidic urine ($p < 0.05$). These results suggest that persistent hyperuricemia induces glomerular dysfunction, and that acidic urine is also involved in the development of renal disorder. We speculate that renal disorder in gouty patients is due to intrarenal hydronephrosis, the etiology of which is similar to that of acute uric acid nephropathy.

1) Department of Rheumatology, Midorigaoka Hospital

2) Department of Surgery, Midorigaoka Hospital

3) Multiple Health Testing and Service Center, Kyoto Industrial Health Association