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Ⅱ編 再発性尿酸塩系結石症と尿中尿酸排泄量, とくに 再発予防との関連について

東京大学医学部泌尿器科教室 河 村 毅
(主任: 高安久雄教授)

THE EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON THE URINARY CALCULI WITH THE SPECIAL REFERENCE TO THE METABOLISM OF URIC ACID

Report II: Relationship between Urinary Uric Acid Excretion and Recurrent Urinary Oxalate Containing Calculus Formation with Special Reference to the Prevention of Recurrence of Formation

Takeshi Kawamura

Department of Urology, Faculty of Medicine, the University of Tokyo

(Director: Prof. H. Takayasu)

With the aim of establishing methods for the prevention of recurrent formation of urinary oxalate containing calculi, the author made the following examinations.

- 1) Urinary uric acid excretion and urinary pH in 43 cases of urinary oxalate containing calculus.
- 2) Control of urinary uric acid excretion with 4-hydroxypyrazolo (3,4-D) pyrimidine (allopurinol).
- 3) The effect of allopurinol on urinary calcium, magnesium, and phosphate excretion.
- 4) Prevention of recurrence, and side effects caused by allopurinol in 11 cases of recurrent urinary oxalate containing calculus.

The following results were obtained.

- 1) Of the 43 patients with urinary oxalate containing stones of unknown etiology except for abnormality of uric acid metabolism, 15 out of 21 cases (71.4%) having a urinary pH value of below 6.0 and urinary uric acid excretion of over 500 mg/24 hours showed recurrence of stone formation. On the other hand, recurrence was seen in only 4 out of 22 patients with urinary pH of over 6.0 and urinary uric acid excretion of under 500 mg/24 hours.
- 2) A significant decrease in 24-hour urinary uric acid excretion was seen after administration of 200-300 mg/day of allopurinol.
- 3) Allopurinol administration did not affect serum calcium, magnesium and phosphate concentrations, or urinary phosphate and magnesium excretion; but it caused a significant decrease of urinary calcium excretion, on the average from 107 mg to 88 mg ($p < 0.01$).
- 4) Allopurinol was administered to 11 patients with recurrent urinary oxalate containing calculi of unknown etiology except for abnormality of uric acid metabolism (uric acid excretion over 500 mg/24 hours, urinary pH less than 6.0) for from 10 to 43 months. New calculus formation was recognized in no case. Except for one case of skin rash, no side effect of allopurinol was experienced.
- 5) The results suggest that allopurinol affords successful prophylaxis against recurrent oxalate containing stones in patients without explicit cause of stone formation but with a urinary pH of below 6.0 and urinary uric acid excretion of over 500 mg per 24 hours.

緒 言

尿路結石は泌尿器科領域では重要な疾患であり、我が国では泌尿器科外来患者の7~8%を占めている¹⁾²⁾。またその再発は20%前後³⁾⁴⁾とされているが、長期間の観察では、再発率は更に高率であると云われている⁵⁾。

従つて尿路結石症の治療としては、結石を尿路系より除去するのが第一であるが、泌尿器科医としては如何に再発を予防するかが第二の問題点となつて来る。しかし、現在尿路結石の成因論、とくに結石形成の最初の段階といはれる核形成に関する病態生理学的解釈は未だ一元の統一的見解はなされていない。よつて尿路結石形成の予防としては、尿路結石の成分を分析し、これに基づいた主成分の尿中溶解度を高めること、およびその尿中排泄濃度を下げることがおこなわれている。この様な考えに基づいて現在臨床的に行なわれているものとしては、尿酸結石に対する4-hydroxypyrazolo [3,4-D] pyrimidine (allopurinol) の投与⁶⁾⁷⁾、チスチン結石に対しては、SH-SS 交換反応による尿中チスチン濃度の低下を目的として D-penicillamine⁸⁾、Mercaptopropionylglycine⁹⁾ の投与がある。この両結石の場合、これらの薬剤服用により、ほぼ完全にその再発防止が可能であるといわれている。

一方、尿路結石症の構成成分のうち最も頻度が高い尿酸塩を主成分とした結石（以下尿酸塩系結石と省略）——全結石の70%前後を占めるという¹⁰⁾¹¹⁾——に対する予防法としては、ビタミン B₁、B₆¹²⁾¹³⁾ マグネシウム剤¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、リン酸塩¹⁷⁾¹⁸⁾などの服用が有効であるとの報告があるが、これらの予防法は、先に述べた尿酸結石に対する allopurinol、チスチン結石に対する D-penicillamine などに比較すると、その予防効果は未だ十分とは云い難い。

近年 Smith¹⁹⁾ らは尿酸塩結石症の場合にも、正常者より血中および尿中尿酸値が高いことから、尿中尿酸量が尿酸塩系結石形成の原因の重要な一因ではないかと推論し、allopurinol で尿中尿酸排泄量を低下させることによつて、尿酸結石のみならず、尿酸塩結石もある程度予防出来ると報告している。しかし Yü²⁰⁾ らによると、痛風を伴う尿路結石症で結石形成の主役をなすのは、尿中尿酸排泄量よりむしろ尿 pH であると述べている。

また、Smith¹⁹⁾ らは allopurinol が尿路結石発生の重要な因子の一つである尿中カルシウム排泄量を低下させる作用があるのではないかとその成績を報告している。

いずれにしても、現時点では、これらの諸点について

の検討がいまだ未解決である点を考慮して、著者は以下の事項について検討を加えた。

1) 尿中尿酸排泄量、尿 pH および尿酸塩系結石との関係。

2) 尿中尿酸排泄量のコントロール。

3) allopurinol の尿中カルシウム、マグネシウム、リン排泄量におよぼす影響。

4) allopurinol 投与による再発性尿酸塩系結石症の治療および予防の効果と副作用。

研究方法

1) 尿中尿酸排泄量、尿 pH および尿酸塩系結石との関係についての検討。

総腎機能が正常範囲内にある尿酸塩系結石症例43例を対象とした。43例のうち再発症例は19例であつた。なお、対象43例は第I編で示した尿路結石の原因疾患のうち、高尿酸血症以外の原因を有さないもののみを対象とした。検査中尿pH、尿中尿酸排泄量に影響をおよぼす薬剤はすべて中止した。しかし食事制限はおこなわなかつた。

尿酸の測定は一部リントングステン酸法²¹⁾により、大部分は uricase-catalase 法²²⁾によつた。

尿 pH は早朝にもつとも酸性に傾く頻度が高いといわれているので²³⁾、早朝の新鮮尿を Toyo pH Test paper で測定した。

2) 尿中尿酸排泄量のコントロールの検討。

痛風関節炎または高尿酸血症を有している25例を対象として allopurinol 1日200~300mg (分3) 経口的に投与した(300mg投与9例、200mg投与16例)。投与期間は1カ月で、その前後における血中尿酸値、尿中尿酸値を測定した。尿酸値の測定は第1項と同様におこなつた。

3) allopurinol の尿中カルシウム、マグネシウム、リン排泄量におよぼす影響についての検討。

対象として尿路結石症の17例(年齢は15歳から76歳、男13名、女4名)を選んだ。検査中はカルシウム一定食(1日200mg)の食事制限をおこなつた。allopurinol は1日300mg (分3) を経口的に3日間投与し、その前後で血中および尿中カルシウム、マグネシウムおよびリンを測定した。また同時に腎機能の指標として血中クレアチニンを測定した。

カルシウムは症例 No. 1—9 まで原子吸光分析(原子吸光分光光度計、日立 208型、日立)と orthocresolphthalein complexone 法(OCPC 法)²⁴⁾で測定した。原子吸光分析と OC-PC 法により測定した症例 No. 1—9

では両者に差のないことを確認したため、症例 No. 10—17までは OCPC 法のみによつて測定した。

マグネシウムは原子吸光分析により測定した。

リンは Fiske-Subbarow 法²⁵⁾、クレアチニンは Folin-Wu 法²⁶⁾によつた。

4) allopurinol 投与による臨床例の検討と副作用。

11例の再発性尿路結石症について、その治療および予防法について臨床的検討を行なつた。対象とした11例は尿pHが6.0以下、尿中尿酸排泄量が500mg/day 以上の症例で、いずれも男子で、その臨床所見、臨床経過は表2に示した。全例に allopurinol の投与を行なつた。投与期間は10カ月より43カ月であつた。症例 No. 7は40カ月目で患者が来院しなくなり投薬を中止する結果となつた。

なお、これらの症例に対しては、尿 pH を変動させる操作は、他の成分の結石形成をひきおこす危険性を考慮しておこなわなかつた。

結石成分の分析は赤外分光分析 (DS-301型、日本分光工業、東京) でおこなつた²⁷⁾。

11例のうち9例は尿酸塩系結石であつた。分析をおこなわなかつた2例は、いずれもX線陽性結石で、尿pH 6.0以下、高尿酸血症（一日排泄量 500mg以上）の症例で、尿酸塩系結石の可能性が高い症例であつた。

allopurinol の副作用については6カ月以上 allopurinol を経口的に200~300mg/day 服用している痛風関節炎、高尿酸血症、尿路結石症などの26例（300mg投与7例、200mg投与19例）について glutamic oxaloacetic-transaminase（以下 GOT と省略）および glutamic pyruvic transaminase（以下 GPT と省略）を測定²⁸⁾した。

結 果

1) 尿酸塩系尿路結石症における尿酸排泄量と尿 pH との関係。

43例を対象とした測定結果は図1に示した。

縦軸 y は1日尿酸排泄量 (mg/day) を、横軸 x は尿pH を示し（但し $x > 4.8$ ）、対象例中非再発性結石症例を●（24例）、再発性結石症例を○（19例）にて表現した。

この図において、尿酸塩を成分とした再発性の結石症例は尿 pH 6.0以下、尿中尿酸排泄量が500mg/day 以上の図の上で斜線を引いた部分に19例中15例（78.9%）が含まれた。一方この斜線の範囲内に再発のない症例は24例中6例（25.0%）みとめられた。すなわち斜線の範囲内にある症例は21例中15例（71.4%）が再発性の症例であつた。一方、この斜線の範囲外にある症例では22例中4

図1 尿酸塩系結石症よりみた尿中尿酸1日排泄量と尿pHとの関係。

例（18.2%）が再発例であつた。

2) 尿中尿酸排泄量のコントロール。

allopurinol 1日200~300mg、分3投与し、その前後の血中ならびに尿中尿酸値の結果は図2、3に示した。血中尿酸値は25例全例、尿中尿酸1日排泄量は24例全例投与前に比較し著明に減少した。すなわち血中尿酸値は平均 9.5mg/dl が 5.8mg/dl まで下降した。また尿中尿酸排泄量は平均 839 ± 333 mg/day (平均 $\pm$ SD) が 448 ± 173 mg/day まで有意に減少した。

3) allopurinol の尿中カルシウム、マグネシウム、リ

図2 血中尿酸値に対する allopurinol の効果。

図3 尿中尿酸1日排泄量に対する allopurinol の効果.

ン排泄量におよぼす影響.

i) allopurinol 投与前の血中クレアチニン値は 0.9~1.4mg/dlの範囲内であつた.

ii) 尿酸.

投与前の血中尿酸値は3.6~7.5mg/dl, 平均 5.6mg/dlであつたが, 投与後1.0~5.9mg/dl, 平均 3.8mg/dlと明らかに低下した.

尿中尿酸排泄量は投与前249~677mg/day, 平均509mg/dayであつたが, 投与後118~537mg/day, 平均294mg/dayと有意に低下した.

iii) カルシウム

血中カルシウム濃度は投与前後でほとんど差がみられなかつた (図4).

尿中カルシウム 1日排泄量は17例中2例 (症例3, 9) に投与後上昇がみられたが, 他の15例は投与後減少を示した. 投与前の平均カルシウム排泄量は 107mg/dayで, 投与後88mg/day と有意の減少が認められた (図5), (二元配置分散分析による).

iv) マグネシウム.

血中マグネシウム 濃度は 投与前1.7~2.9mg/dl, 平均

表1 allopurinol 投与前後における血中・尿中尿酸, カルシウム, マグネシウム, リンの変動.

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Creat. mg/dl	Before Allopurinol Administration								After Allopurinol Administration							
					Serum mg/dl				Urine mg/day				Serum mg/dl				Urine mg/day			
					U. A.	Ca	P	Mg	U.A.	Ca	P	Mg	U. A.	Ca	P	Mg	U.A.	Ca	P	Mg
1	76	♂	bilat. Renal st.	1.4	3.6	8.1	4.1	2.6	400.0	125.1	297.2	50.9	2.1	9.1	3.5	2.7	284.0	124.3	281.8	23.1
2	42	♂	lt. Ureter st.	0.9	5.1	9.8	3.9	2.7	469.0	94.0	574.0	50.4	3.4	9.6	4.3	2.8	340.0	90.5	496.0	63.6
3	58	♀	rt. Renal lt. Ureter >st.	1.2	4.6	8.7	2.4	1.7	249.1	61.4	207.7	28.9	2.8	8.7	2.5	1.4	206.4	86.5	268.3	30.3
4	40	♂	lt. Ureter st.	1.1	6.6	10.6	4.1	2.9	669.1	137.3	898.9	—	5.6	10.4	4.8	2.5	486.0	117.9	836.0	—
5	44	♂	rt. Renal st.	1.3	4.6	9.0	4.2	2.9	677.0	176.9	603.1	52.6	3.8	9.1	4.3	2.6	346.6	161.8	572.8	49.0
6	15	♂	rt. Renal st.	1.1	7.3	10.3	4.0	2.4	629.0	218.8	685.5	83.1	5.8	10.5	3.8	2.5	537.6	186.7	697.2	60.9
7	46	♂	rt. Renal st.	0.9	5.4	9.8	4.3	2.5	440.0	61.5	542.0	24.5	4.4	10.0	3.9	2.5	357.0	49.4	501.0	35.5
8	28	♂	rt. Renal st.	1.3	5.9	9.2	3.8	1.8	676.4	93.2	712.8	99.0	3.6	9.7	3.7	1.9	350.5	83.2	667.9	65.0
9	33	♂	lt. Ureter st.	1.1	6.4	10.4	3.9	2.5	403.8	39.7	398.9	38.6	4.3	9.7	4.1	2.0	316.8	55.1	476.3	26.6
10	33	♂	bilat. Renal st.	1.1	5.9	9.5	4.9	—	513.3	64.5	344.5	—	5.5	9.1	4.0	—	159.3	23.6	372.3	—
11	24	♀	bilat. Renal st.	0.9	—	9.1	4.1	—	444.9	23.5	476.3	—	1.8	9.4	4.0	—	155.0	12.4	410.0	—
12	52	♂	rt. Renal rt. Ureter >st.	1.4	7.5	8.9	3.7	—	555.4	191.2	546.8	—	5.9	8.9	4.6	—	386.4	110.4	624.0	—
13	22	♀	rt. Ureter st.	1.0	4.0	9.0	4.4	—	499.3	41.3	618.0	—	1.0	9.6	4.9	—	118.8	36.1	251.7	—
14	55	♀	lt. Ureter st.	1.1	5.0	9.1	4.7	—	446.3	117.5	605.0	—	2.0	9.3	4.7	—	172.5	84.0	394.2	—
15	46	♂	lt. Ureter st.	1.2	5.8	9.4	3.8	—	581.0	91.0	800.8	—	3.2	9.1	3.1	—	316.0	55.8	580.0	—
16	47	♂	lt. Renal st.	1.1	6.7	8.9	4.8	—	347.0	121.6	434.0	—	5.2	9.0	4.2	—	133.0	82.3	535.0	—
17	50	♂	lt. Renal st.	1.0	5.0	8.7	3.7	—	660.0	156.2	774.0	—	3.6	9.4	4.1	—	325.0	137.8	614.0	—

図4 血清カルシウムに対する allopurinol の影響.

図5 尿中カルシウム1日排泄量に対する allopurinol の影響.

2.4mg/dlであるが、投与後でも1.4~2.8mg/dl、平均 2.3 mg/dlであり、ほとんど差をみとめなかつた(図6)。尿中マグネシウム排泄量は投与前24.5~99.0mg/day、平均 53.5mg/day であるが、投与後23.1~65.0mg/day、平均

図6 血清マグネシウムに対する allopurinol の影響.

図7 尿中マグネシウム排泄量に対する allopurinol の影響.

44.3mgでやや低下を示していた。しかし個々の症例で見ると低下しているもの5例(症例1, 5, 6, 8, 9), 逆に上昇しているもの3例(症例2, 3, 7)で一定の傾向が認められなかつた(図7)。

v) リン。

血中のリンの濃度は投与前2.4~4.9mg/dl、平均4.05 mg/dlであり、投与後2.5~4.9mg/dl、平均4.03mg/dlを示し、投与前後で差は認められなかつた(図8)。

尿中リン排泄量はマグネシウムと同様一定の傾向を

図8 血清リンに対する allopurinol の影響.

図9 尿中リン1日排泄量に対するallopurinolの影響.

示さなかつた。すなわち投与前平均560mg/day, 投与後505mg/dayで上昇したもの6例(症例3, 6, 9, 10, 12, 16),低下したもの11例であつた(図9)。

4) allopurinol 投与による臨床成績と副作用.

11例に対する治療成績を表2に示した。すなわち、手術施行後または自然排出後治療を開始した症例 No. 1～6のうち、治療開始時結石が存在しなかつた症例 No. 1～3では、19カ月から43カ月の経過観察中結石の再発を認めなかつた。治療開始時一側に結石がなく、他側に結

表2 11例の尿酸塩系の再発性結石症例に対する allopurinol 投与による結石再発防止の検討

症 例	年 令	性 別	初 診 年月日	結石部位	転帰	結石成分	一日尿酸 排 泄 量 (mg/day)	尿 pH	再 発 の 既 往 および年月日	Allopu- rinol 投与量 (mg/day)	投与 期間 (M)	投与後一 日尿酸排 泄量 (mg/day)	結 果
1	40	♂	1973. 3	左尿管結石	切石術	尿酸 Ca・ 磷酸 Ca	1017	5.6	2回1970 1973. 3	300	19	437	再発(一)
2	24	♂	1971. 3	左腎結石	自然排 出	尿酸 Ca	1012	6.0	2回1969. 7 1971. 3	300	43	420	再発(一)
3	31	♂	1973. 3	左尿管結石	切石術	尿酸 Ca	840	5.5	3回1958 1973 1968	200	19	376	再発(一)
4	42	♂	1971. 12	右腎結石 左尿管結石	自然排 出	尿酸 Ca・ 尿酸	1050	5.5	10回1961～1971 毎年1回	300	34	446	右腎結石消失 左側再発(一)
5	24	♂	1973. 2	左腎結石 右尿管結石	切石術	尿酸 Ca	580	6.0	3回1971. 1 1971. 4 1973. 2	200	20	280	左腎結石増大 右側再発(一)
6	63	♂	1972. 10	左腎結石 右尿管結石	切石術	尿酸 Ca・ 磷酸 Ca	960	6.0	2回1970. 1 1972. 10	200	23	427	左腎結石消失 右側再発(一)
7	40	♂	1969. 7	両腎結石 右尿管結石	自然排 出	尿酸 Ca・ 磷酸 Ca	1250	5.8	5回1963 1968 1965 1969 1966	300	40	482	両腎結石縮小 一部自然排出
8	38	♂	1972. 11	両腎結石	/	不明	1068	5.8	2回1962 1972	300	22	443	両腎結石縮小
9	23	♂	1972. 10	両腎結石 左尿管結石	切石術	尿酸 Ca・ 磷酸 Ca	780	5.8	2回1970 1972	200	23	407	両腎結石縮小
10	33	♂	1973. 6	両腎結石 左尿管結石	自然排 出	尿酸 Ca	601	5.6	5回1956 1971 1957 1973 1970	200	16	159	両腎結石不変
11	34	♂	1973. 12	両腎結石	/	不明	629	5.6	4回1962 1971 1964 1973	200	10	260	両腎結石不変

石が存在していた症例 No. 4～6 では、20カ月から34カ月の経過観察中結石の新たな形成はなく、既存の結石が症例 No. 4 および 6 では消失、症例 No. 5 では増大した。一方、治療開始時両側に結石が存在していた症例 No. 7～11 では、10カ月から40カ月の経過観察中新たな

図10 allopurinol 投与による尿酸塩系の尿路結石再発防止。

●印は結石と診断された時期。

——は結石の存在を示す。

.....は結石の存在しないことを示す。

なお上段の線は右側、下段の線は左側、中央の線は左右不明の場合を示す。

図11 allopurinol 投与による S-GOT に与える影響。

—— 300mg投与

..... 200mg投与

図12 allopurinol 投与による S-GPT に与える影響。

—— 300mg投与

..... 200mg投与

結石形成はなく、既存の結石の縮小がみられたもの3例（症例 No. 7, 8, 9）、不変のもの2例（症例 No. 10, 11）であつた。なお症例 No. 7 では一部自然排出が認められた。

以上をまとめると、図10に示すごとく、治療開始時結石の存在の有無にかかわらず、10カ月から43カ月の経過観察中、新たな結石形成は11例全例に認めなかつた。

経過観察中既存の結石の消失が8例中2例に認められたが、外来でのX線撮影による経過観察のため、結石が溶解消失したのか、自然排出したのか定かでなかつた。

allopurinol の副作用については300mg/day 経口投与で胃腸症状を訴えるものがごくわずかにみられたが、投薬中止で軽快した。皮膚発疹は1例にみられたのみであつた。肝機能に与える影響は図11, 12に示したごとく GOT, GPT でみると正常上限を越えて上昇したものが300mg投与例7例のうち GOT で1例, GPT で1例に、また200mg投与例19例のうち GOT が4例, GPT が3例にみられた。しかし、逆に投与前正常上限を越えていた症例でも投与後正常範囲内に復した例が GOT で2例, GPT で1例にみられた。14人の痛風症例では、投与後痛風発作の誘発が5例にみられた。しかし、この際

allopurinol 投与を継続し、発作時コルヒチン投与で経過をみていると、短期間で発作は消失し、以後発作の出現はなくなった。造血機能障害、xanthine 結石形成などは経験しなかった。

考 按

臨床的に xanthine oxidase inhibitor である allopurinol 投与により、尿中尿酸の排泄量を減少させて、尿酸ならびに尿酸塩結石の再発予防が可能であるとする de Vries²⁹⁾ らのほか、多くの報告があり^{30) 31) 32) 33) 34)}、今日衆人の認めるところである。

一方尿路結石症の70%以上をしめている尿酸塩結石の場合^{10) 11)}、その主成分である尿中尿酸量は、尿酸代謝異常による場合を除けば正常者とかわらないといわれている^{35) 36) 37) 38)}。また尿酸と塩を形成する主役をなすカルシウムの尿中排泄量については、欧米の文献では Melick³⁹⁾ らが尿路結石症では32.8%に、Albuquerque ら⁴⁰⁾ は18.9%に高カルシウム尿症を見出したと述べ、高カルシウム尿症が尿路結石形成の原因の一つとしている。しかし、本邦での高崎ら⁴¹⁾ が報告した例では、健康人と尿酸塩結石単発性群と多発性群との間に差がみとめられないと報告している。このように尿路結石と高カルシウム尿症との関係は未だ明確な関連性を得るに至っていない。高カルシウム尿症があれば、結石形成が促進される可能性は十分考えられるが、多くの尿酸塩結石で尿中カルシウムは正常であり、尿酸塩結石の第一義的原因とは考え難い。このことは、尿路結石の2%以上を占める尿酸塩結石の薬剤による予防は、特発性高カルシウム尿症に対するリン酸塩投与^{17) 18)}、代謝異常にもとづく高尿酸尿症に対するマグネシウム剤^{14) 15) 16)}、ビタミンB₆剤投与^{12) 42)}などを除けば、尿酸塩結石に対する allopurinol 投与ほどの効果は期待出来ないということが出来よう。

Smith らは¹⁹⁾ 血中および尿中尿酸値と結石との関係を検討した。すなわち、394人の尿路結石症患者と106人の健康者を対照として血中および尿中尿酸値を比較した。その結果100人の尿酸カルシウム結石患者と82人の尿酸カルシウム・リン酸カルシウム結石患者では血中ならびに尿中尿酸1日排泄量が健康者に比較し高値を示した。そこで allopurinol を投与して尿酸値を低下させた場合どのような結果になるか観察した。allopurinol 投与前、1年間に少くとも4回結石の自然排出を認めた92人の尿路結石症患者に対し（尿酸カルシウム結石47例、尿酸カルシウム・リン酸カルシウム結石38例、尿酸結石3例、リン酸マグネシウム・アンモニウム結石4例）

allopurinol を投与し、血中尿酸値を5.0mg/dl前後にコントロールし、尿pHを7.0以上として6カ月以上24カ月まで観察した。その結果48.5%に再発を認めず、18.2%に改善があり、10%が不変であつたと報告している⁴³⁾。その後 Coe⁴⁴⁾ らも同様の目的で、血中および尿中尿酸値が高値を示す以外、まったく異常所見のない再発性尿酸カルシウム結石の21例に対し、allopurinol を投与して最高7年まで経過を観察し、非常によい結果を得たと述べている。また Gertner⁴⁵⁾ も同様の報告をしている。

Smith^{19) 43)} らは尿酸塩結石で高尿酸血症、高尿酸尿症が多く、またこれらの症例に対し尿酸値を低下させると尿路結石予防が可能であるかについて説明を加えている。すなわち尿酸塩結石の患者の尿酸値の上昇は尿酸代謝にも関与している xanthine oxidase 活性の増加に起因する可能性があり、また腎でのグルタミンからアンモニア生成に障害があるため増加したグルタミンが尿酸生成を促進する可能性があるなどの説を紹介しているが、これだけではその説明として不十分である。しかし、いずれにしても血中および尿中尿酸が尿酸塩系結石形成に大きな役割をはたしていると推論している。

本来高尿酸尿症を有する原発性痛風患者に合併した尿路結石症の場合、その結石の成分は尿酸結石と考えられる。事実 Gutman⁷⁾ らによると84%は尿酸結石であるという。しかし注目すべきは10%に尿酸カルシウム結石、4%に尿酸と尿酸の混合結石があるという点である。逆に尿酸を含まない尿酸塩結石症例でも高尿酸尿症が多い点などより考え合せると、尿酸の結石形成に関与する役割は、尿酸が結石成分に直接関係する可能性に加えて、尿酸の尿中濃度と尿pHが結石とくに尿酸塩の尿中溶解度に何らかの影響を与えるのではないかと推論される。

Prien⁴⁶⁾ によれば尿酸は尿pHによつて、その溶解度が著明に影響をうけ、pH6.0以下で過飽和状態になるという。また尿酸カルシウムはほとんど尿pHの影響をうけずに軽度ではあるが常に尿中に過飽和の状態で存在しているという（図13）。この図から尿酸が尿酸カルシウムより溶解性が高くなるのはpH5.7以上であり、これは生理的条件下の尿pH5.7—6.5で尿酸が尿酸カルシウムより非常にとけやすい状態であることを示している。

このような溶解度の異なる2種類の物質が溶けている場合、溶解度の高い物質の濃度が増加してくると、溶解度の低い物質が過飽和の状態となり沈澱してくることは塩析効果として良く知られているところである。事実、この様な現象は尿酸と尿酸カルシウムとの関係にもあて

図13 尿酸カルシウムと尿酸の尿中飽和度。(Prien, E.L.: J. Urol., 73, 627, 1955を改変)

はめることが可能であり、この現象は尿酸カルシウムの塩析効果として Kallistratos⁴⁷⁾ らによつて実際にたしかめられた。すなわち、Kallistratos らの実験によれば尿pH 6.0—6.5のところで、尿路結石症患者の尿に徐々に尿酸を加えていくと生じてくる沈澱はほとんど尿酸カルシウム塩であつたという点である。ここではじめて、Smith⁴³⁾や Coe⁴⁴⁾の尿酸塩結石患者では高尿酸血症が多く、高尿酸血症を是正すれば結石がある程度予防出来るという臨床結果が基礎的な実験で証明されたことになる。すなわち、原発性痛風などで尿pHが強い酸性を示したり、著明に尿中尿酸排泄量が多い場合尿酸結石が発生し、尿pHが原発性痛風例ほど強くない酸性尿で、かつ尿酸排泄量が多く、尿酸が尿酸カルシウムより溶け易い状態下では尿酸塩結石が発生するものと考えられる。

この様な事実より、高尿酸血症を伴う尿酸塩結石患者において尿中尿酸の排泄量を低下させれば尿酸塩結石の再発が防止出来る様に考えられるが、文献的にみると必ずしもこの方法で100%再発防止が出来るとはいえないようである⁴³⁾⁴⁴⁾。Smith⁴³⁾の報告でも allopurinol 投与後2年の経過観察で再発を防止出来たものは48.5%であつた。また効果のなかつたものが10%にみられている。このことは、これらの尿路結石再発の予防にあつては尿中尿酸排泄量のみを目標においたのでは十分でなく、尿のpHも考慮すべきであることが示唆される。しかしどの様に臨床尿pHを考慮したら良いかについては、今迄この指標がなかつた。

著者はこれらの点に鑑み、尿酸排泄量と尿pHとの関係につき検討した。その結果、尿酸代謝以外まつたく結石形成の原因疾患を有しない尿酸塩を主成分とした結石症の場合尿pH 6.0以下で、尿中尿酸1日排泄量が500mg以上の症例の場合再発する可能性の高いことが示された。

そして、このような症例の場合、尿酸排泄量を500mg以下に減少させるか、または尿pHをアルカリへ近づければ再発の予防がある程度可能ではないかと考えられる。

そこで、実際にこの条件にあてはまる再発性の症例11例に対し、尿中尿酸排泄量を500mg以下に減少させることにより経過を観察したが、厳密に結石再発の効果があるか否かを判定するためには、長期間の観察、少くとも投与前と同じ期間の観察が必要である。

著者の経験した11例に対する結果からみると、症例No. 2, 5の場合投与中はその効果があつたと考えられる症例もあるが、全体としてみると、現時点で再発予防に対する治療効果を判定することは無理であり、今後も経過を観察して行きたい。また、結石を有していた症例で、経過観察中既存の結石がX線写真上で消失ないし縮小した例が認められたが、これらの症例はいずれも外来で経過観察のため、結石が自然排出したのか、または allopurinol 投与により、尿中尿酸排泄量を低下させることにより、何等かの誘因で既存の結石が溶解しうる可能性があるのか現時点では不明であり、この点も今後更に検討して行きたい。

Smith¹⁹⁾⁴³⁾は allopurinol が血中および尿中尿酸値を低下させるほかに、尿中カルシウム排泄量を減じる傾向のあることを指摘したが、カルシウム一定食のもとで得られた結果ではなく、その事実疑問がもたれていた。そこで、第3項で示したようにカルシウム一定食のもとで、allopurinol 投与前後の尿中カルシウム排泄量を検討したところ、有意の差で投与後尿中カルシウム排泄量が減少することを示した。しかし、同時に測定したマグネシウムおよびリン排泄量は変化を認めなかつた。この説明として、Smith らは尿酸とカルシウムは尿細管で共通の輸送系に依つており、尿酸による尿細管への負荷の減少によつてカルシウム処理が改善されたためとも考えられると述べている。一方、竹内⁴⁸⁾は高尿酸血症・排泄遅延型 (hyperuricemic·normouricosuria) の症例に allopurinol を投与したところ、TRP の著明な改善がみられたと述べ、その説明として、尿細管腔への尿酸結晶の脱落、溶解による形態学的変化が、これに寄与したと考えるのが妥当であろうと説明している。しかし著者の例では尿中リン排泄には変化がなかつた。

カルシウム、無機リン、尿酸の尿細管転送機構に関する関連性について多くの報告がなされているが、尿酸との関連については未だ十分解明されていない。これら三者の尿細管吸収競合を含めた十分な解明がなされること

が, allopurinol 投与によるカルシウム排泄減少の説明のために必要である。

いずれにしても, allopurinol が尿酸値を確実に低下させ, 尿中カルシウム排泄量を減少させるという効果を有していることは, 尿酸塩系結石形成予防にとって, この薬剤の有用性をさらに強調するものと思われる。

allopurinol の副作用については, 一般に考えられているものとして, 造血障害, 胃腸症状 (食思不振, 悪心, 下痢), 薬疹, 肝障害, xanthine 結石形成, 痛風発作の誘発などがあげられているが^{49) 50) 51) 52) 53)}, 今回の経験では服用を中止せざるを得なかつたものは薬疹の 1 例のみであつた。しかし, 結石再発予防のためには長期間服用が必要なため, 定期的観察と副作用の出現⁵⁴⁾については今後とも引続き検討して行きたい。

結 語

1) 尿酸代謝以外に結石形成の原因を有しない尿酸塩系結石症における尿中尿酸 1 日排泄量と尿 pH の関係について検討した。その結果, 尿酸排泄量が 500mg/day 以上, 尿 pH 6.0 以下の症例の場合, 再発性の症例が多かつた。

2) allopurinol 200~300mg/day 経口投与で尿中尿酸排泄量の減少は有意であつた。

3) allopurinol 投与により尿中カルシウムが有意の減少を示した。

4) 尿酸代謝以外は結石発生の明らかな原因を有しない尿酸排泄量 500mg/day 以上, 尿 pH 6.0 以下の再発性の尿酸塩系結石症例 11 例に allopurinol 200~300mg/day 投与して尿酸排泄量 500mg/day 以下として経過を観察した。その結果, 10 カ月から 43 カ月の経過観察中, 治療開始時結石が存在しなかつた 3 例では再発がなく, 1 側に結石がなく他側に結石が存在した 3 例では新たな結石の形成はなく, 既存の結石の消失が 2 例, 増大が 1 例であつた。一方, 治療開始時両側に結石が存在した 5 例では, 新たな結石形成はなく, 既存の結石が縮小したものの 3 例, 不変 2 例であつた。

allopurinol の投与を中止するほどの副作用は 1 例を除いて認めなかつた。しかし, 使用目的が結石予防であることから, 長期服用がさけられないため定期的観察の必要性を述べた。

5) 再発性の尿酸塩系尿路結石症例のうち, 尿 pH が 6.0 以下で, 高尿酸血症を有する症例では, 結石の治療と再発防止に allopurinol 投与が有効であることを示した。

稿を終わるにあたり, 終始御指導, 御校閲をたまわりました恩師高安久雄教授に深甚なる謝意を表すると共に, 直接御指導いただきました小磯謙吉講師に感謝致します。また御協力いただいた小川秋実助教授をはじめ教室員諸兄ならびに症例検討に御協力いただいた三井記念病院泌尿器科西村洋司部長にお礼申し上げます。

なお, 本論文の一部は第 61 回 (シンポジウム「尿石症の治療と再発防止」) および第 63 回日本泌尿器科学会総会で発表した。

文 献

- 1) 稲田 務: 日泌尿会誌, 57, 917, 1966.
- 2) 河村 毅, 和久正良, 北川竜一, 岩動孝一郎, 松本 泰, 徳江章彦, 高崎悦司: 臨牀, 25, 157, 1971.
- 3) 高崎悦司, 島野栄一郎: 治療, 49, 897, 1967.
- 4) Williams, R.E.: Brit. J. Urol., **35**, 416, 1963.
- 5) Williams, R.E.: Brit. J. Urol., **44**, 292, 1972.
- 6) Anderson, E.E., Rundles, R.W., Silberman, H.R. and Metz, E.N.: J. Urol., **97**, 344, 1967.
- 7) Guman, A.B. and Yü, T.-F.: Am. J. Med., **45**, 756, 1968.
- 8) Crawhall, J.C. and Watts, R.W.E.: Am. J. Med., **45**, 736, 1968.
- 9) King, J.S. Jr.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **129**, 927, 1968.
- 10) Herring, L.C.: J. Urol., **88**, 545, 1962.
- 11) Prien, L.C.: J. Urol., **89**, 917, 1963.
- 12) Ludwig, G.D.: Ann. N. Y. Acad. Sci., **104**, 621, 1963.
- 13) 八竹 直, 大川順正, 竹内正文, 園田孝夫: 泌尿紀要, 15, 297, 1969.
- 14) 高崎悦司: 日泌尿会誌, 64, 718, 1973.
- 15) Miller, G.H., Vermeulen, C.W. and Moore, J.D.: J. Urol., **79**, 607, 1958.
- 16) Moore, C.A. and Bunce, G.E.: Invest. Urol., **2**, 7, 1964.
- 17) Howard, J.E., Thomas, W.C. Jr., Johnston, R.A. Jr. and Pascoe, B.J.: Trans. Ass. Am. Phys., **75**, 301, 1962.
- 18) Kollwitz, A.A., Brauer, R. and Kracht, H.: Urologe, **6**, 228, 1967.
- 19) Smith, M.J.V., Hunt, L.D., King, J.S. Jr. and Boyce, W.H.: J. Urol., **101**, 637, 1969.
- 20) Yü, T.-F. and Gutman, A.B.: Ann. Int. Med., **67**, 1133, 1967.
- 21) Henry, R.J., Sobel, C. and Kim, J.: Am. J. Clin. Path., **28**, 152, 1957.
- 22) 影山信雄, 牧 幸子, 出田 修, 田中正紘, 馬場康子, 田口淳子, 森崎祥子, 稲葉久美子: 衛生検査会誌, 19, 338, 1969.
- 23) Elliot, J.S., Sharp, R.F. and Lewis, L.: J.

- Urol., **81**, 339, 1959.
- 24) Connerty, H.V. and Briggs, A.R.: Am. J. Clin. Path., **45**, 290, 1966.
  - 25) Fiske, C.H. and Subbarow, Y.: J. Biol. Chem., **66**, 375, 1925.
  - 26) Bonsnes, R.W. and Taussky, H.H.: J. Biol. Chem., **158**, 581, 1945.
  - 27) 市川篤二, 柿崎 勉, 今村一男, 高崎悦司, 千原呉郎: 日泌尿会誌, 50, 1, 1959.
  - 28) 日本消化器病学会 肝機能研究班: 日本消化会誌, 61, 621, 1964.
  - 29) de Vries, A., Frank, M., Liberman, U.A. and Sperling, O.: Ann. rheum. Dis., **25**, 691, 1966.
  - 30) Alexander, S. and Brendler, H.: J. Urol., **97**, 340, 1967.
  - 31) Harbaugh, J.T.: J. Urol., **100**, 412, 1968.
  - 32) Billings, A.A., Kandel, G.L. and Shapiro, C.M.: J.A.M.A., **210**, 2093, 1969.
  - 33) Godfrey, R.G. and Rankin, T.J.: J. Urol., **101**, 643, 1969.
  - 34) Kersley, G.D.: Ann. rheum. Dis., **29**, 89, 1970.
  - 35) Hodgkinson, A.: Proc. Roy. Soc. Med., **51**, 970, 1958.
  - 36) Mayer, G.G., Markow, D. and Karp, F.: Clin. Chem., **9**, 334, 1963.
  - 37) 高崎悦司, 島野栄一郎: 日泌尿会誌, 57, 1267, 1966.
  - 38) Williams, H.E. and Smith, L.H. Jr.: Am. J. Med., **45**, 715, 1968.
  - 39) Melick, R.A. and Hennerman, P.H.: New Eng. J. Med., **307**, 259, 1958.
  - 40) Albuquerque, P.F., Forster, R. and Zandrea, R.: J. Urol., **89**, 325, 1963.
  - 41) 高崎悦司, 島野栄一郎: 日泌尿会誌, 58, 210, 1967.
  - 42) Gershoff, S.N. and Prien, E.L.: Am. J. Clin. Nutr., **20**, 393, 1967.
  - 43) Smith, M.J.W. and Boyce, W.H.: J. Urol., **102**, 750, 1969.
  - 44) Coe, F.L. and Raisin, L.: Lancet, **1**, 129, 1973.
  - 45) Gertner, J.J.: Lancet, **1**, 834, 1973.
  - 46) Prien, E.L.: J. Urol., **73**, 627, 1955.
  - 47) Kallistratos, G., Timmermann, A. and Fenner, O.: Naturwiss., **57**, 198, 1970.
  - 48) 竹内正文, 園田孝夫, 大川順正, 奥田 敬: 泌尿紀要, 17, 483, 1971.
  - 49) Kuzell, W.C., Seebach, L.M., Glover, R.P. and Jackman, A.E.: Ann. rheum. Dis., **25**, 634, 1966.
  - 50) Yü, T.F. and Gutman, A.B.: Am. J. Med., **37**, 885, 1964.
  - 51) Levin, N.W. and Abrahams, O.L.: Ann. rheum. Dis., **25**, 681, 1966.
  - 52) Lidsky, M.D. and Sharp, J.T.: Arth. and Rheum., **10**, 294, 1967.
  - 53) Greene, M.L., Fujimoto, W.Y. and Seegmiller, J.E.: New Eng. J. Med., **280**, 426, 1969.
  - 54) 河村 毅: 日泌尿会誌, 64, 716, 1973.

(1975年4月10日受付)