

## 尿のアルカリ化による尿中尿酸排泄量の増加の栄養学的意義

神原 彩\*, 瀬山 一正

(2010年10月12日 受理)

### Significance of Nutritional Intervention for Treatment of Hyperuricemia and Gout

Aya KANBARA\* and Issei SEYAMA

#### Abstract

An increase in the incidence of hyperuricemia associated with gout as well as hypertension, renal diseases and cardiovascular diseases has been a public health concern. We examined the possibility of facilitated excretion of uric acid by change in urine pH by managing food materials.

Within the framework of the Japanese government's health promotion program, we created recipes consisting of more protein and less fruit and vegetable-based food materials for H<sup>+</sup>-load (acid diet) and others composed of less protein but more fruit and vegetable-based materials (alkali diet). Healthy female students were enrolled in this 5-day study for each test. From a whole day collected urine, total volume, pH, organic acid, creatinine, uric acid and all cations (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) and anions (Cl<sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>-</sup>) necessary for the estimation of acid-base balance were measured.

Urine pH stabilized 3 days after switching from an ordinary daily diet to a specified regimens. The amount of acid generated ([SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>] + organic acid – gut alkali) was linearly related with that of the excretion of acid (titratable acidity + [NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] – [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]), indicating that H<sup>+</sup> in urine is generated by the metabolic degradation of food materials. Uric acid and excreted urine pH retained a linear relationship, where uric acid excretion increased from 302 mg/d at pH 5.9 to 413 mg/d at pH 6.5, despite the fact that the alkali diet contains a smaller purine load than the acid diet.

We conclude that alkalization of urine by eating nutritionally well-designed food is effective for removing uric acid from the body.

#### < 緒 言 >

ヒトを含む霊長類は、進化の過程で尿酸を分解する酵素ウリカーゼ機能を失活した。そのため、高尿酸血症とその結果として痛風を発症するのもこれらの種の特徴である。

\* 広島女学院大学生活科学部管理栄養学科実験助手

我が国において、1960年代まで痛風は稀な疾患であったが、高度成長期以降、急速に食生活が変化するとともに痛風とその基礎疾患である高尿酸血症が数倍に増加した。これらの疾患は現在も増加し続けているといわれており、この増加は、糖尿病や高血圧等のメタボリックシンドロームの構成因子となる疾患の増加に比例していると報告された<sup>1,2)</sup>。これらの疾患は、いずれが原因となっているかはまだ明らかになっていないが、相互に悪影響をもたらしている可能性が示されてきている。しかしながら、ビタミンCを合成することのできないヒトにとって、尿酸は血中で活性酸素種のスキャベンジャーとしての役割を果たす重要な抗酸化物質であり、それゆえ尿酸レベルの高い霊長類は長寿を得たといわれている。さらに、尿酸が中枢神経を刺激することによって、高等動物の脳は発達したのではないかと考えられている。そのため、ウリカーゼを欠いたことは、進化的利点であると考えられ、血中尿酸値の上昇が痛風を発症させない濃度範囲に保たれば、尿酸の持っている進化上の利点を最大限に引き出せることになる<sup>3)</sup>。

高尿酸血症は、血中尿酸値が7.0 mg/dl以上の状態をいい、産生過剰型、排泄低下型、混合型の3つに大きく分類される。わが国では、過半数が排泄低下型であり、遺伝的要因や食事、生活習慣が原因となる。尿酸の排泄を担っているのは腎臓であり、最終的に尿へ排泄される尿酸量を決定するのは、近位尿細管における再吸収量であることが明らかにされている。つまり、何らかの理由で、この部位における尿酸再吸収が高まると、血中尿酸値が上昇する原因となる。

動物実験や細胞レベルの実験から、いくつかの尿酸トランスポーターが同定されてきている。今のところ、尿酸の主な再吸収経路はpH非依存性の陰イオン/尿酸交換系 (URAT1) だと考えられているが<sup>4)</sup>、有機陰イオン/尿酸交換系 (hOAT4) が、OH<sup>-</sup>を基質とするpH依存性の尿酸再吸収を行っていることが明らかにされている<sup>5)</sup>。尿pHは、摂取食物の代謝成分によって変化するので、現代人の摂取食物の分析から、酸生成量が多いことが予測できる。さらに、痛風患者の尿pHが低いという報告があることから、尿pHの低下が尿酸値上昇に寄与している可能性がある。現在、痛風の治療は、痛風関節炎、腎障害 (痛風腎)、尿酸結石の予防が目的である。これらの治療は、薬物療法が主となっているが、痛風治療薬は腎機能、肝機能に障害をもたらすなど副作用も多く報告されている。

本実験では、まず食事の管理のみで尿pHを変化させることを証明し、尿pHが尿中尿酸排泄量を変化させることを証明する目的で行った。

## <実 験 方 法>

被験者は、広島女学院大学管理栄養学科の女子学生26名である。広島女学院大学倫理委員会の承諾を得ている。実験前には、インフォームドコンセントをとり、腎疾患等健康に異常がな

い事を自己申告で確認した。

食事は、尿 pH が低下するもの、上昇するものの2種類にわけて献立を作成し、それぞれ5日間摂取させた。一方は、精製穀物、含硫アミノ酸を多く含む動物性食品に富むもの（以下、酸性食と称す）、他方は、 $H^+$ の産生に関与するアミノ酸含量の少ない食品を選択したもの（以下、アルカリ性食と称す）とした。いずれも、1日に摂取する食材、重量は統一した。実験期間中の24時間尿を試料とし、各項目を測定した。まず、それぞれの測定値を一日当たりの量に換算するために、24時間尿の総量をメスシリンダーで測定した。尿 pH は、pH メーター（HORIBA）で測定し、摂取食物による違いを観察した。

さらに、尿 pH の変化が、食物の代謝によってもたらされたことを証明するために、酸の生成量、酸の排泄量の一致を確認した。酸の生成量は次式（ $[SO_4^{2-}] + \text{有機酸} - ([Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}] - [Cl^- + 1.8P])$ ）（mEg/日）によって求められ、酸の排泄量は次式（ $\text{滴定酸} + [NH_4^+] - [HCO_3^-]$ ）によって求められる。これらの各種イオンは、HPLC 分析装置（日立製作所 L-7470）で測定した。

有機酸は、pH 8 付近では、ほとんどが酢酸塩として存在し、pH 2.7 付近になるとほとんどが非解離型酢酸として存在するので、尿 pH を pH 8.0 から pH 2.7 に下げるために必要な塩酸の量から、有機酸の量を知ることができる。ただし、そのままではリン酸とクレアチニンが含まれた量になるため、リン酸を除くために、水酸化カルシウムで前処理し、Folin 法によって測定したクレアチニン量を差し引いて求めた（Van Slyke and Palmer 法）。

糸球体でろ過された直後の尿は、血清と同じ pH 7.4 であるが、原尿が尿細管を降る時に生体内で生成された酸の分泌が起こり、リン酸緩衝液と結合することによって尿 pH の低下が抑えられる。このように、リン酸塩や硫酸塩、クレアチニンなどと反応し、酸性塩の形で排泄された酸の総量を滴定酸という。滴定酸は、50 ml の尿が pH 7.4 に戻るまでに必要な NaOH の量から換算した。

尿中尿酸値はウリカーゼ・POD 法によって測定し、尿 pH との関係を調べた。試料は、同様の実験を行った2005年、2008年、2009年の $-80^\circ C$ で保存したものを使用し、酸性食摂取時とアルカリ性食摂取時の各値の違いを検討した。さらに2010年度は、これらの測定に加え、実験1日目、3日目、5日目に血中尿酸値の測定を行った。

食事による尿組成の変化への影響は、3日目頃からあらわれるといわれているので、実験開始3日目から5日目の3日間の平均値を用いて有意差を検定した。有意差検定は、unpaired t-test によって行い、危険率 $<0.01$ を有意差ありと判定した。

## ＜実 験 結 果＞

### 1. 摂取食物による尿組成の違い

尿 pH は、酸性食では3日目から一定値に収斂し、アルカリ性食でも同じ傾向であった。終わりの3日間の平均値では、有意に酸性食摂取によって尿 pH が低下していた。Na<sup>+</sup>や Cl<sup>-</sup>には差がみられなかったが、酸の生成および処理に關与するアンモニウムイオン、リン酸、硫酸イオンは、酸性食摂取により有意に上昇した。一方、クレアチニン量から糸球体での濾過量に食事による違いは見られなかったが、尿酸は、アルカリ性食の摂取により有意に尿への排泄量が増加していた（表1）。生体内で生成される酸は主に、含硫アミノ酸の代謝によって生成される硫酸、分解酵素を欠損しているために完全に代謝されずに尿中へ排泄される尿酸のような有機酸、あるいは途中で代謝回路から逃れて尿中へと排泄された一部の有機酸である。また、食物に含まれる成分のうち、アルギニンのような燃焼可能な有機陽イオンからは H<sup>+</sup>が発生し、クエン酸塩のような燃焼可能な有機陰イオンからは HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>が発生し得る。これらの有機イオンをそれぞれ測定することはできないが、前者は無機陰イオン（Cl<sup>-</sup>, P）と結合し、後者は無機陽イオン（Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>）と結合している。つまり、これらの無機イオンを測定し、 $[\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}] - [\text{Cl}^- + 1.8\text{P}]$  (mEq/日) の式から食事由来のアルカリ成分（腸管吸収イオン）を知ることができる（リン酸は P<sub>ka</sub>=6.8 であるため、血漿 pH 7.4 では、 $\text{pH} = \text{P}_{\text{ka}} + \log\left[\frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}\right]$  の関係から  $[\text{HPO}_4^{2-}]$  が0.8,  $[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$  が0.2の割合で存在する。従って、ミリモル単位からミリ当量に換算するには1.8 (=0.8×2+0.2×1) を乗ずる

表1 酸塩基平衡に關与する尿中イオンの比較（実験3日目から5日目のそれぞれの平均値±標準偏差：Nutrition Journal<sup>6)</sup> から引用）

	アルカリ性食		酸性食		p
総尿量 (l/d)	1.50 ± 0.63	1.37 ± 0.65	NS		
尿 pH	6.51 ± 0.34	5.92 ± 0.28	<0.01		
Na <sup>+</sup> (mmol/d)	172.73 ± 120.11	154.94 ± 76.34	NS		
Cl <sup>-</sup> (mmol/d)	128.34 ± 43.04	115.96 ± 32.59	NS		
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> (mmol/d)	24.11 ± 12.78	52.13 ± 13.27	<0.01		
PO <sub>4</sub> (mmol/d)	24.64 ± 10.37	35.76 ± 14.69	<0.01		
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> (mmol/d)	9.94 ± 3.25	21.51 ± 6.21	<0.01		
尿酸 (mg/d)	413.40 ± 81.76	302.84 ± 134.78	<0.01		

必要がある)。しかし、食事から摂取したこれらの成分はすべて腸管から吸収されるわけではなく、一部は糞便から排泄されているので、正味の腸管吸収イオンは、食事に含まれる  $([Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}] - [Cl^- + 1.8P])$  (mEq/日) から糞便に含まれる  $([Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}] - [Cl^- + 1.8P])$  (mEq/日) を差し引く必要がある。糞便が煩雑で取り扱いが困難であること、過去の研究からこの値が尿中に排泄される  $([Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}] - [Cl^- + 1.8P])$  (mEq/日) といい一致を示したと報告されていることから、本実験では、尿中の無機イオンから腸管吸収イオンを求めた。一方、生体内で生成された酸は、一時的に  $HCO_3^-$  で中和されるが、 $HCO_3^-$  は生体にとって重要な緩衝剤であるため、尿中に排泄される前に回収する必要がある。そこで、既述の通り  $H^+$  はリン酸緩衝系によって処理される（滴定酸）か、グルタミンの脱アミノによって生じる  $\alpha$  ケトグルタル酸の代謝過程で消費される。肝臓において  $H^+$  濃度が上昇すると、アミノ酸代謝によって生じた  $NH_4^+$  の処理を尿素回路からグルタミン合成に移行させる。1分子のグルタミンの脱アミノと、それに次ぐ  $\alpha$  ケトグルタル酸の分解で、合計2分子の  $NH_4^+$  が生じるが、これは腎尿細管の  $Na^+/H^+$  交換系の一部を使って尿へ排泄されている。また、 $\alpha$  ケトグルタル酸の分解の際に  $H^+$  を2分子消費すると同時に  $HCO_3^-$  を回収している。従って、 $HCO_3^-$  は尿中に排泄されなくなっているが、pHが6.5を上回ると徐々に尿へ排泄されるようになり、リン酸緩衝系と同様に  $H^+$  を中和するため、この量も考慮する必要がある。よって、 $(\text{滴定酸} + [NH_4^+] - [HCO_3^-])$  の式から酸排泄量を求めることができる。酸生成量と

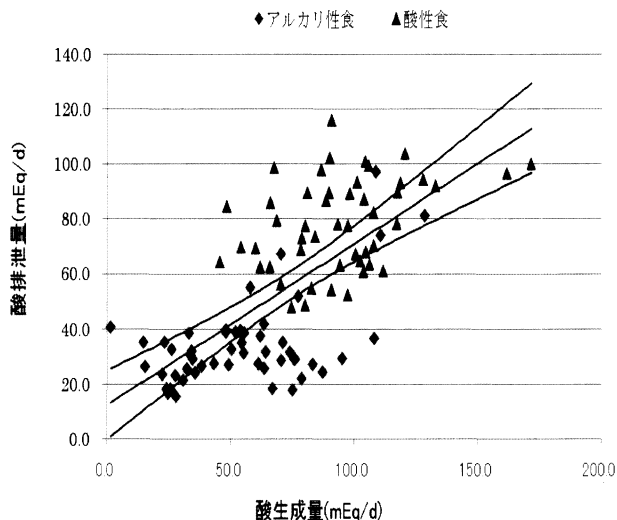


図1 内因性酸生成量と腎の酸排泄量との関係 最小二乗法で求めた直線の式は、 $y = 0.834x + 27.09$  ( $R^2 = 0.362$ ,  $n = 102$ ,  $p < 0.01$ ) 回帰直線の上下の曲線は、99%信頼限界 (Nutrition Journal<sup>6)</sup> から引用)

酸排泄量は、比例関係にあり、尿 pH の低下に伴って増加していることから、食品成分の代謝によって生じた酸によって尿 pH が低下した (図 1) といえる。

## 2. 尿 pH と尿中尿酸排泄量の関係

尿 pH と尿酸排泄量との関係を調べたところ、尿 pH の上昇に伴って尿酸排泄量の増加する正の相関関係がみられた (図 2)。表 1 に示した尿 pH が安定した実験後半 3 日間の平均 pH は酸性食で 5.9、アルカリ性食で 6.5 であった。このときに観察された尿酸排泄量はそれぞれ 302 mg/d 及び 413 mg/d であった。図 1 で求められた関係式に観察された pH の値を適応して求めた尿酸排泄量は 308 mg/d と 407 mg/d であった。両者の間でよい一致を見た。

## 3. 尿 pH と血中尿酸値の関係

代謝後尿酸になるプリン体は酸性食で 533 mg/d でアルカリ性食では 306 mg/d であった。食を通じて摂取したプリン体は、代謝されて尿酸となり、尿へ排泄されるが、血中尿酸値は尿酸産生と排泄のバランスによって決定する。今回例数は少ないのではあるが、初日、3 日目、最後の 5 日目に血中尿酸値の測定を行った。測定した 3 回とも、血中尿酸値は酸性食摂取時のほうが高い値となり、3 日目にはアルカリ性食摂取時との間に統計的に有意な差が認められた (図 3)。

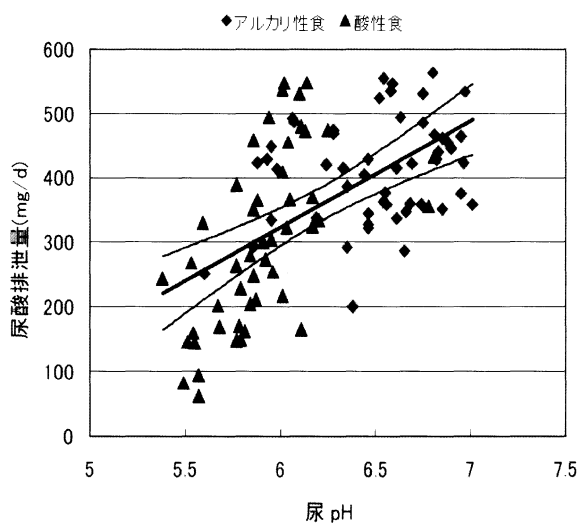


図 2 1 日尿あたり尿酸排泄量 (mg) と尿 pH との関係 (最小二乗法で求めた式は、 $y = 165x - 669$  ( $R^2 = 0.342$ ,  $n = 102$ ,  $p < 0.01$ ) 回帰直線の上下の曲線は、99% 信頼限界: Nutrition Journal<sup>6)</sup> から引用)

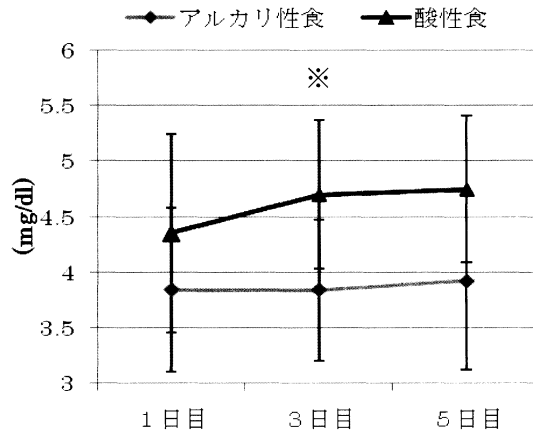


図3 血中尿酸値の推移

### < 考 察 >

本実験の結果は、食を通じて尿 pH をアルカリ化すると尿酸排泄が容易に増えることを示している。アルカリ性食中には、プリン体含量も少ない上に、尿酸排泄量が増加するのであるから、アルカリ性食摂取時には血漿中の尿酸濃度が酸性食摂取時と比較して低下すると予測されるが、3日目に統計的に有意差のある低下を認めた。この結果は、例数が少ないので、意義を強調するには慎重にならなければならないが、予測と合致することには留意する必要がある。これらの結果を総合すれば、食を通じて尿 pH を変化させることは容易であるので、うまく栄養的配慮をした献立をたてることで、高尿酸血症および痛風の予防・治療が可能であることを示唆している。そこで我々は、高尿酸血症および痛風予防のために、次のような2点に注意した食事を摂取することを提案する。1) 代謝の過程で硫酸を生成する含硫アミノ酸を多く含む動物性タンパク質の摂取過剰は避け、ミネラル豊富な精製度の低い植物性食品を十分摂取する、2) プリン体合成促進を抑制するという点から、プリン体豊富な食品や果糖・ショ糖の多い食品や飲料の摂取は控える。提案している食事の特徴は、高尿酸血症だけでなく、肥満、糖尿病、心血管疾患等の予防のために推奨されている食事の特徴と共通している。

また、Choi 等<sup>7)</sup>による12年間の前向きコホート研究では、肉や魚の摂取が多いほど痛風発症が有意に増加するのに対し、酪農製品の摂取量と痛風発症には逆相関があることを明らかにした。この報告の中で、Choi 等は酪農製品のタンパク質が尿酸代謝に対して、他の肉や魚のタンパク質とは違う効果を持っているのではないかと推測している。しかし、我々のデータを基に彼らの結果を再検討すると、酪農製品は、肉や魚介類より一回摂取量当たりの含硫アミノ酸量

表2 1サービング当たりの含硫アミノ酸量

	重量/サー ビング (g)	含硫アミノ 酸 (mg)		重量/サー ビング (g)	含硫アミノ 酸 (mg)
サ バ	60	517	鶏 モモ肉	100	782
タ イ	75	632	牛 乳	200	236
ア ュ	70	573	ヨーグルト	80	118
イ ワシ	60	456	全 粉 乳	10	92
マ グロ	50	557	脱 脂 粉 乳	10	112
ホ タテ	90	428	エダムチーズ	15	149
牛サーロイン	150	729	エメンタールチーズ	10	94
牛モモ肉	90	775	カマンベールチーズ	20	132
牛ヒレ肉	100	794	チェダーチーズ	15	134
豚ロース肉	80	726	バルメザンチーズ	10	152
豚モモ肉	85	751	プロセスチーズ	15	108

[http://www.maff.go.jp/j/balance\\_guide/b\\_about/index.html#a3](http://www.maff.go.jp/j/balance_guide/b_about/index.html#a3) 農林水産省ホームページ参照

がかなり少ない(表2)上にミネラルが豊富に含まれている。従って、肉や魚を多く摂取する場合と比較して酪農製品を多く摂取する場合には、尿 pH がアルカリ側に近くなるために、痛風に対していい効果を持ったのではないかと考えられる。

現代食は、摂取エネルギーの30~40%を精製穀物、精製脂肪、精製糖類から得ている。これらの食品群は、化学的にも精製度が高いので、C, H, O 分子で構成されている。従って、代謝分解後は、化学的に緩衝作用を持たない H<sub>2</sub>O と CO<sub>2</sub> になる。そのため、タンパク質摂取量は狩猟採集時代より少ないにも関わらず、動物性タンパク質の代謝により生成されるメチオニンとシスチン由来の硫酸、アルギニンやリジン、ヒスチジン由来の塩酸、および有機酸由来の H<sup>+</sup> 負荷を緩衝しきれていないことにより、現代人の排泄尿は酸性に傾いている。高尿酸血症および痛風患者で尿 pH が低いことがわかっているが、これは含硫アミノ酸の摂取量が多いことが推測される。

## 参 考 文 献

- 1) Ishizaki N, Ishizaki Y, Toda E, et al.: Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **25**: 1031-1044, 2005
- 2) Sui X, Church TS, Meriwether RA, et al.: Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism* **57**: 848-852, 2008



- 3) Ames BN, Cathcart R, Schniers E, et al.: Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant – and radical-caused aging and cancer: a hypthesis. PNAS **78**: 6858–62, 1981
- 4) Icida K, Hosoyamada M, Hisatome I, et al.: Clinical and Molecular Analysis of Patients with Renal Hypouricemia in Japan-Influence of URATI Gene on Urinary Urate Excretion. J. Am Soc Nephrol **15**: 164–173, 2004
- 5) Yohannes Hagos, Daniel Stein, Bernhard Ugele, Gerhard Burckhardt and Andrew Bahn: Human Renal Organic Anion Transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter. J Am Soc Nephrol **18**: 430–439, 2007
- 6) Kanbara A, Hakoda M, Seyama I: Urine alkalization facilitates uric acid excretion. Nutr J **9**: 45, 2010
- 7) Hyon K Choi, MD, Dr PH; David B. Mount, MD and Anthony M. Reginato, MD, PhD: Pathogenesis of gout. Ann Intern Med **143**: 495–516, 2005