

高尿酸血症予防への食品選択による 尿 pH のアルカリ化の影響

下岡 里英, 野村希代子, 神原 彩, 瀬山 一正, 石村 和敬, 三浦 芳助

The Influence of Urinary Alkalinization Caused by Dietary Intervention on Hyperuricemia

Rie SHIMOOKA, Kiyoko NOMURA, Aya KANBARA, Issei SEYAMA,
Kazunori ISHIMURA and Yoshisuke MIURA

Abstract

The purpose of this study is to make an investigation of the influence upon uric acid metabolism through the urinary alkalinization caused by the increase in an intake of vegetables. For the present examination we asked seven healthy subjects (male) aged from 23 to 70 to have vegetables more than 350 grams a day for one month. At the beginning and at the ending of this experiment we measured their P/K⁺ ratio, urine pH, uric acid excretion quantity, R (uric acid clearance/creatinine clearance), and serum uric acid level. The measurement told us that the increase in an intake of vegetables lowers P/K⁺ ratio less than 1.5. However, the measurement also showed that we cannot certify urinary alkalinization only with their P/K⁺ ratio. There were some subjects whose quantity of urinary uric acid excretion changed with urinary alkalinization. But their urinary uric acid excretion increased without any relation to the change of urine pH. The increase of urinary uric acid excretion as well as the improvement in the ratio of R were observed in all the subjects who continued to take in vegetables more than 350 grams a day. We did not observe a prominent change in the serum uric acid level. What is noteworthy of notice in the present investigation, however, is that the intake of vegetables more than 350 grams a day makes a great effect on uric acid metabolism.

緒 言

現在, わが国の高尿酸血症の患者は500~600万人といわれている。これは成人男性の20~25%にあたり, 特に30代でその発生が顕著となる。さらに, 高尿酸血症の発症の若年化も問題となっ

ており, 10代の発生頻度は16.3%であると報告されている¹⁾。高尿酸血症と密接に関係する痛風も年々増加している。国民生活基礎調査によると痛風による通院中の者が2013年には106.3万人に達しており, その94%が男性である²⁾。高尿酸血症は痛風の要因になるだけでなく, 尿酸が血管内皮障害を介してメタボリックシンドロームを惹起している可能性が指摘されており³⁾, また, メタボリックシンドロームのバイオマーカーとしても扱われている⁴⁾。

神原らは20代女性被験者において, 尿 pH のアルカリ化が尿酸排泄量の増加をもたらすこと⁵⁾, 逆に酸性食摂取による尿の酸性化が尿酸排泄量を減少させること⁶⁾を示しており, 食品選択により尿 pH をアルカリ化することにより, 高尿酸血症が予防される可能性があることを示した。しかし, 痛風の発症率は男性20に対して女性1の割合であることから, 食による介入がこの疾病状態を改善するにあたり有効かどうかは男性に対して実証することが求められる。

Frassetto ら⁷⁾は, 食事に含まれるたんぱく質量と K^+ 量の比 (以下, P/K^+ 比と称す) が腎臓における正味の酸排泄量と正の相関があることを報告している。このことは, 神原らの実験においても⁸⁾実証されている。さらに神原らは, 尿路結石予防のために尿 pH を6.0以上に保つことが望ましいとする日本痛風・核酸代謝学会の治療指針を達成するためには, 1日の食事の P/K^+ 比を1.5以下にする必要があると報告している⁸⁾。

そこで, 本研究では, 成人男性を被験者とし, 野菜摂取増加による P/K^+ 比の低下を介して, 高尿酸血症が改善されるかどうかを検証することを目的とした。

実験方法

実験期間は2014年11月からの1ヶ月間, あるいは2015年1月からの1ヶ月間とした。被験者は広島市内居住の20代から70代の男性7名であった。被験者の基本属性を表1に示す。実験前

表1 被験者の基本属性 (実験開始前)

	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI
A	70	158.5	48.9	19.5
B	66	162.8	63.1	23.8
C	65	173.8	89.7	29.7
D	47	168.0	80.0	28.3
E	23	174.0	91.3	30.2
F	23	173.0	49.8	16.6
G	23	169.0	72.8	25.5

に各被験者から本研究に関連する疾患の既往がないこと、高尿酸血症のための通院・服薬を行っていないことを確認し、インフォームドコンセントをとった。本研究は広島女学院大学倫理委員会の承認を得て行った。

1. 食事内容の把握

実験開始前および実験終了時の食事調査には食事記録法を用いた。調査日数は2日間とし、食事前に1食分の写真を撮影させるとともに、料理ごとに喫食前後の食器を含む重量を記録させ、使用食材とその摂取重量を把握した。食事記録法で把握した食事内容はエクセル栄養君 ver. 6.0 (建帛社) を用い栄養計算を行った。食事中カリウム量は『日本食品標準成分表2010 (文部科学省 科学技術・学術審議会 資源調査分科会 報告)』に示される範囲内で調理済み状態として算出した。

実験期間中の食事内容として、食事中 P/K⁺ 比が1.5以下になるように、たんぱく質食品および野菜等副菜や果物の摂取の仕方について書面を用い指導した。具体的には以下の点を伝えた。野菜のおかずは、野菜摂取量が 350 g/日以上を目標とし、野菜 350 g の目安となる食事例を示した。また、食事中 P/K⁺ 比をより低くするために、野菜の中でも、たんぱく質含量の多い野菜やカリウム含量の少ない野菜を列挙し、その野菜類は継続的に大量に摂取しないこと、また、1日に5種類以上の野菜を摂取することが望ましいことを伝えた。主食は『食事バランスガイド』の考え方に準じた1回および1日の目安量を示した。主菜も『食事バランスガイド』の考え方に準じた目安量を示し、偏りのない食品選択を推奨した。果物は主として生果の摂取を薦めた。乳類としては牛乳を1日1杯程度摂取することを薦めた。飲酒については、適量範囲内にとどめることとした。プリン体の多い食品の摂取制限については本実験では特に強調はしていない。

実験期間中の食事内容の把握は、野菜を主に用いたおかず (以下、野菜のおかずと称する) の摂取状況のみとし、事前に野菜のおかずの1皿の目安量について写真で示し、皿数で回答を求めた。野菜のおかずの摂取状況は、原則毎食記録することとした。

2. 尿・血清分析

実験開始前および終了時に、採血及び採尿を行った。血清尿酸値、血漿クレアチニン濃度、尿中尿酸濃度、尿中クレアチニン濃度を測定し、尿中尿酸排泄量、尿酸クリアランス、クレアチニンクリアランス、R (尿酸クリアランス/クレアチニンクリアランス比) を求めた。採血および採尿の方法は、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版に示される60分法⁹⁾を用いた。実験開始前および終了時の採血・採尿当日は絶食とし、3日前から禁酒とした。

実験期間中の尿 pH は早朝第 1 尿で測定することとした。測定には pH 試験紙 (測定範囲: pH 5.1~7.2, アズワン (株)) を用い, 原則, 毎日測定し記録することとした。

3. 統計処理

実験期間中の野菜摂取状況, 尿 pH の変化は個々のデータを詳細にみるため統計処理を行わず, データのみを継時的に示した。それ以外の項目の実験前と終了時の比較は, 対応のある t test を用い評価した。血清尿酸値と尿 pH の関係は, ピアソンの積率相関係数を求め有意性を検討した。有意水準は 5% とした。

結 果

野菜摂取量を表 2 に示す。実験開始前が 262 ± 76 g/日 (139~339 g/日) で健康日本 21 (第二次)¹⁰⁾ が示す野菜摂取目標量である 350 g/日を超える者はいなかったが, 実験終了時には野菜摂取量は 409 ± 155 g/日 (147~624 g/日) となり, 被験者 G を除くすべての被験者において実験前に比べ実験終了時で野菜摂取量が増加した。実験終了時の野菜摂取量が 350 g/日に満たない者は 2 名であった (被験者 F, G)。次に, 実験期間中の野菜のおかずの摂取状況を図 1 に示す。実験期間中の野菜のおかずの摂取状況を皿数の平均値で表すと, 最も少ない被験者が 2 ± 1 皿であり, 最も多い被験者は 8 ± 1 皿であった。実験期間を通じて平均 350 g/日以上野菜摂取が見込まれた被験者は 4 名 (被験者 A, B, C, D) であった。なお, 実験終了時の野菜摂取量と皿数の申告状況により, どの被験者も申告された皿数は 1 皿の野菜 (生)

表 2 野菜類摂取重量 (g/日)

	開始前	終了時
A	339	624
B	238	379
C	281	542
D	250	452
E	139	414
F	158	308
G	134	147

数値は 2 日間の平均値を示す。

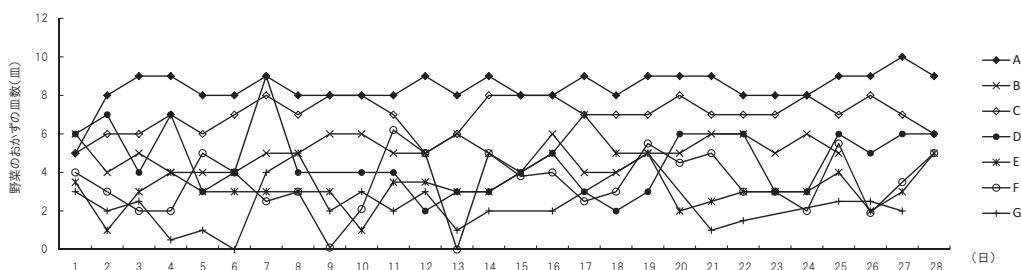


図 1 実験期間中における野菜のおかずの摂取状況

表3 摂取エネルギー量および栄養素量

	エネルギー (kcal)		たんぱく質 (g) [†]		カリウム (mg)		P/K ⁺ 比	
	開始前	終了時	開始前	終了時	開始前	終了時	開始前	終了時
A	2,041	2,197	84.3 (16.5%)	90.8 (16.5%)	3,320	4,029	0.9	0.9
B	1,896	1,836	81.7 (17.1%)	71.1 (15.5%)	2,527	2,631	1.3	1.1
C	1,837	1,912	87.9 (19.1%)	86.2 (18.0%)	2,874	3,076	1.2	1.1
D	2,175	1,574	57.4 (10.6%)	56.6 (14.4%)	2,421	2,765	0.9	0.8
E	1,331	1,759	57.0 (17.0%)	66.8 (15.2%)	1,360	1,930	1.6	1.4
F	1,777	1,756	55.2 (12.4%)	68.4 (15.6%)	1,729	2,003	1.4	1.3
G	1,735	1,528	58.9 (13.6%)	61.9 (16.2%)	1,361	1,428	1.7	1.7

数値は2日間の平均値を示す。

[†] () 内の数値はたんぱく質エネルギー比 (%) を示す。

重量として約 70 g と概算でき、実験開始前に示した皿数の数え方は理解できていると判断した。実験開始前と終了時の摂取エネルギー量および栄養素量を表3に示す。カリウム摂取量は、すべての被験者において実験開始前に比べ終了時で増加した。P/K⁺ 比の変化としてみると、実験開始前に比べて低下した者が5名（被験者B, C, D, E, F）いた。また、野菜摂取量がほとんど変化しなかった被験者G以外は P/K⁺ 比が1.5以下であった。つまり、たんぱく質摂取量に対して厳しい条件を示さない場合、今回の被験者程度のたんぱく質摂取量であれば、野菜摂取量を強調することで、P/K⁺ 比として0.1~0.2程度の低下を見込むことができる。

尿と血液の測定値および尿酸代謝係数を表4に示す。実験開始前の尿 pH をみると、pH 6.0 を下回る者が2名（被験者A, D）、pH 7.0 を超える者が2名（被験者C, F）であり、それ以外（被験者B, E, G）は pH 6.0~7.0 の範囲内であった。実験開始前から終了時への尿 pH の変動としては、尿 pH が上昇した被験者が2名（被験者B, D）、明らかな変動のなかった被験者が3名（被験者A, E, G）、低下した被験者が2名（被験者C, F）であった。

被験者ごとの実験期間中の尿 pH の変化を図2に示す。被験者Aは実験開始前に pH 5.1 でありその後も pH 5.1 が続いたが、実験開始2週間を過ぎると pH 6.0 を超える日が4日みられた。被験者Bは、実験開始前に pH 6.2 であったが、実験開始当初に比べ実験期間後半において高値を示す日が多くなり、pH 6.0 を超える日は実験期間を通して78%を占めた。実験開始前に pH 7.0 を上回った被験者Cは、実験開始後1週間は実験開始前の値より低下したがその後はやや高値を維持し、pH 6.0 を超える日は実験期間を通して38%を占めた。被験者Dは実験開始前に pH 5.0 であったが、実験開始から1週間はすべて pH 6.0 を超えた。その後も pH 6.0

表4 尿と血液の測定値および尿酸代謝係数

	尿 pH		血清尿酸値 (mg/dL)		尿中尿酸排泄量 (mg/kg/h)		尿酸クリアランス (mL/min)		CCr (mL/min)		R (%)	
	開始前	終了時	開始前	終了時	開始前	終了時	開始前	終了時	開始前	終了時	開始前	終了時
A	5.1	5.1	7.1	7.4	0.294	0.469	4.1	6.2	78	99	5.2	6.3
B	6.2	6.7	7.0	7.2	0.308	0.418	4.9	6.4	105	121	4.7	5.3
C	7.3	5.6	6.5	6.2	0.347	0.426	6.9	8.8	68	94	10.2	9.4
D	5.0	6.9	7.9	7.9	0.186	0.264	2.9	4.2	76	67	3.9	6.2
E	6.8	6.6	7.1	6.9	0.472	0.360	8.7	6.8	173	158	5.0	4.3
F	7.2	6.5	5.2	4.8	1.324	0.511	23.8	10.0	253	137	9.4	7.3
G	6.1	6.2	6.8	7.0	0.239	0.242	4.1	4.1	87	141	4.7	2.9

Ccr: クレアチンクリアランス, R: 尿酸クリアランス/Ccr 比

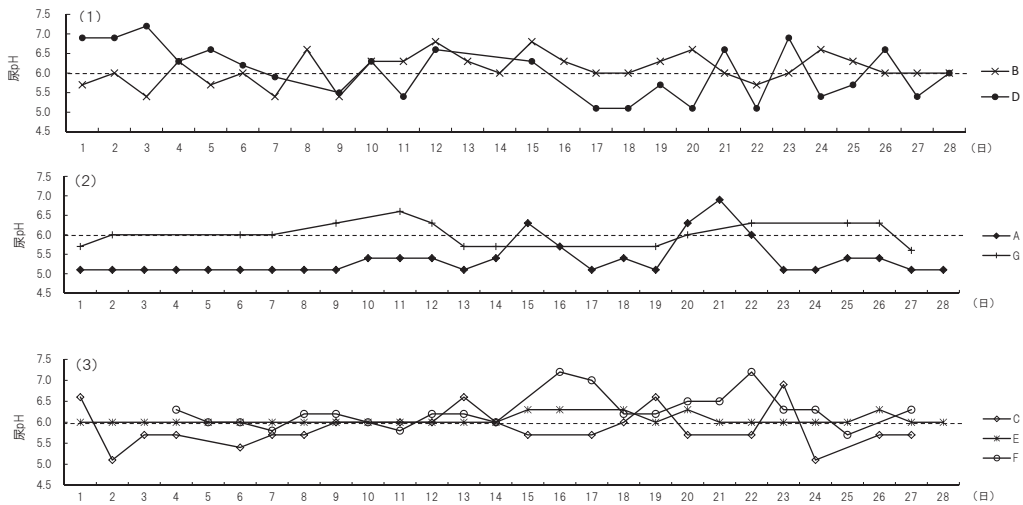


図2 実験期間中における尿 pH の変化

- (1) 実験開始前と比較し実験終了時において尿 pH が増加した者
- (2) 実験開始前と比較し実験終了時において尿 pH に明らかな変動のなかった者
- (3) 実験開始前と比較し実験終了時において尿 pH が低下した者

を超える日があり, 実験期間中の54%が pH 6.0 を超えた。被験者 E は実験開始前に pH 6.8 であり, 実験期間中を通して概ね pH 6.0 で推移し, 大きな変動はなかった。被験者 F は実験開始前に pH 7.2 であり, 実験期間中を通して pH 6.0 を超える日が86%と多かった。被験者 G は実験開始前に pH 6.1 であり実験期間中を通して pH 6.0 を超える日が68%を占め, 大きな変動はなかった。

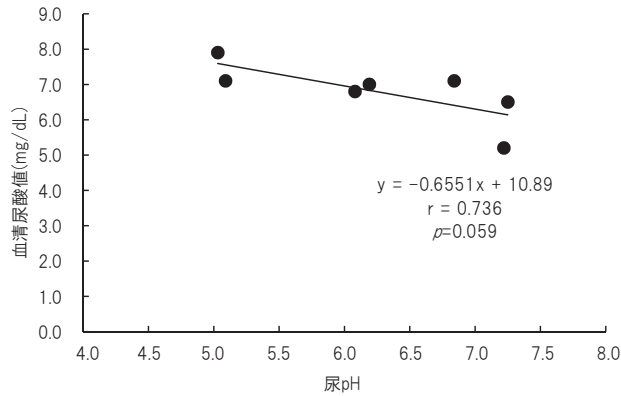


図3 尿 pH と血清尿酸値の関係 (実験開始前)

実験開始前と終了時における血液の測定値および尿酸代謝係数をみる (表4)。実験開始前の血清尿酸値が7.0 mg/dLを超える被験者が4名 (被験者A, B, D, E), 7.0 mg/dLに近い被験者が1名 (被験者G)であった。実験開始前の尿 pH と血清尿酸値との関係をみると、尿 pH が高値の者ほど血清尿酸値が低値であるという関係 ($r=0.736$, $p=0.059$) がみられた (図3)。尿中尿酸排泄量が、実験開始前に比べ終了時で増加した者は4名 (被験者A, B, C, D), 減少した者は2名 (被験者E, F), 変化のなかった者は1名 (被験者G)であった。Rは、実験開始前に正常値範囲より低値であった者が5名いた。このうち、2名 (被験者A, D) は実験終了時に正常範囲内となり、1名は (被験者B) は、正常範囲までは至らなかったものの増加した。血清尿酸値については、どの被験者においても、1か月間では変化はみられなかった。

考 察

本研究は、食品選択により尿アルカリ化を図り、尿酸排泄を促進して尿酸代謝の改善につなげることを目的として行った。最終目標は適切な食品選択を促すことによって、高尿酸血症患者、痛風患者を減少させることである。

体内の酸生成量が食事中 P/K^+ 比から予測できる⁷⁾ ことから、尿のアルカリ化にはカリウム摂取が重要な役割を担う。カリウムの供給食材は無数にあるが、 P/K^+ 比を効率よく下げるためにはたんぱく質含量が少なくカリウム含量が多い食品を選ぶことが有効である。この条件に合う食材としては、野菜類、果実類、いも類、海藻類などがあげられる。さらにこれらの中で、日常的に摂取量が多い食品群を考えると野菜類がカリウム摂取量に最も影響すると考える。ま

た、平成25年の日本人の野菜摂取量は成人男性で 296 g/日であり¹¹⁾、健康日本21（第二次）が示す目標量から乖離しており、この摂取量向上は健康増進の観点からも必要なことである。実際の食教育の場面において、対象者一人ひとりが継続的に食事管理を実施するためには、より単純化された方針を示すことが大切である。そこで、本実験の被験者に対して摂取に努めるよう指示する食品は野菜類のみとし、摂取量は健康日本21（第二次）に示す目標量（350 g/日）とした。本実験のすべての被験者において、実験開始前の野菜摂取量は 350 g/日に達していなかったが、被験者G以外は実験終了時には摂取量が増加し、カリウム摂取量の増加は主に野菜摂取量増加によるものであることを確認した。期待通り、被験者7名のうち5名（被験者B, C, D, E, F）の P/K⁺ 比が実験終了時に低下した。

食事中 P/K⁺ 比で尿のアルカリ化が予想できる⁸⁾ という前提に従うと、P/K⁺ 比が1.5以下であれば尿 pH は6.0を超えることが予想される。実際に、ほとんどの被験者で実験期間中に断続的に pH 6.0 以上の値が観察された。つまり、食事中 P/K⁺ 比で尿 pH をある程度予想できることを確認した。しかし、実験期間中の食事中 P/K⁺ 比が低いと予想されるにもかかわらず、尿 pH が6.0を超える回数が極端に少ない者（被験者A）がいた。また、実験期間終了時の P/K⁺ 比の低下の程度からは、pH の変動幅は0.1程度と考えられる⁸⁾ にもかかわらず、被験者の中には尿 pH が大きく変動する者（被験者B, D）もいた。よって、P/K⁺ 比のみで尿のアルカリ化を予想できない場合があり、さらなる検討が必要である。

野菜摂取量増加による尿アルカリ化が尿酸排泄量へ及ぼす影響をみると、尿 pH の上昇に伴い尿酸排泄量が増加した2名（被験者B, D）、尿 pH の低下に伴い尿酸排泄量が低下した1名（被験者F）、尿 pH が変動せず尿酸排泄量も変動しなかった1名（被験者G）は本研究の仮説通りの変化であるといえる。被験者数が少なく基本属性も異なるために統計的な処理が困難であるが、このことは、尿のアルカリ化を導くことにより、尿酸排泄の促進による尿酸代謝の改善に寄与できることを示すものである。しかし、この反応と異なる様子を示した被験者もいた。つまり、尿 pH が不変あるいは低下したにもかかわらず、尿酸排泄量が増加した事例（被験者A, C）と、尿 pH が不変であるにもかかわらず尿酸排泄量が低下した事例（被験者E）である。本研究では、尿中尿酸排泄量の増加がみられた被験者はすべて実験期間中に 350 g/日以上の野菜摂取が見込まれた者であった。また、実験開始前にRが正常範囲外であった被験者のうち、実験期間中に 350 g/日以上の野菜摂取が見込まれた者では、正常範囲内あるいはその近くまで改善したことは特筆すべきである。このことは、野菜摂取増加やカリウム摂取量の増加が、尿酸代謝に影響する可能性を示唆するものであると考えられる。なお、被験者Fはもともと血清尿酸値が低く、尿中尿酸排泄量が著しく高い値を示したことから、素因として特別な例かもしれない。

平成25年度国民健康・栄養調査の結果¹¹⁾では、20歳以上の男性において平均たんぱく質摂取量が68.9 g/日に対し平均カリウム摂取量が2,231 mg/日であり、P/K⁺比が1.20と算出できる。この値から尿 pH は6.0程度を予想できる。それにもかかわらず全国的に高尿酸血症患者や痛風発症者が多いということは、平均値から逸脱している男性が多数いることを物語る。このことは本実験結果からも予想ができる。本研究では、一般に受け入れられやすいように、より単純化された食教育方針を示すことに配慮して、野菜類の摂取量増加にだけ力点を置いた。被験者7名のうち4名は350 g/日以上野菜摂取を継続することができ、これはカリウムとして2,600 mg/日以上摂取に相当した。尿 pH の変化は概ね野菜摂取量、すなわちカリウム摂取量に従うが、人によってはこれに合致しないものもあった。しかし、野菜摂取量350 g/日の摂取を維持し、摂取カリウム量が多いと見込まれた被験者は、尿中尿酸排泄量が増え、Rが改善していた。血清尿酸値の明らかな変化を見いだすには至らなかったが、これは期間が短いことも要因であると思われる。今後、少なくとも数か月にわたる同様の追跡を行う必要がある。今回の研究を基に、今後も350 g/日以上野菜摂取を呼びかけるとともに、P/K⁺比を考慮した食品の種類、組合せについて提案し、高尿酸血症、痛風の予防・改善につなげていきたいと考える。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、被験者としてご協力頂いた皆様、採血等医学的技術提供にご協力頂いた皆様に謝意を表す。

本研究は、2014年度広島女学院大学学術研究助成金（共同研究）を受けて実施した。

参 考 文 献

- 1) 富田眞佐子, 水野正一: 高尿酸血症は増加しているか?—性差を中心に. *Gout and Nucleic Acid Metabolism* **30** (1): 1-5, 2006.
- 2) 厚生労働省: 平成25年 国民生活基礎調査
- 3) Tsutsumi Z, Takahashi S, Inokuchi T, Ka T, Moriwaki Y, Yamamoto T: Metabolic syndrome in patients with gout. *Gout and Nucleic Acid Metabolism* **32** (1): 25-31, 2008.
- 4) Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, Ouyang X, Feig DI, Block ER, Herrera-Acosta J, Patel JM, Johnson RJ: A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *American Journal of Physiology. Renal Physiology* **290** (3): F625-631, 2006.
- 5) Kanbara A, Hakoda M, Seyama I: Urine alkalization facilitates uric acid excretion. *Nutrition journal* **9**: 45, 2010.

- 6) Kanbara A, Seyama I: Effect of urine pH on uric excretion by manipulating food materials. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **30**(12): 1066–71, 2011.
- 7) Frassetto LA, Todd KM, Morris RC Jr, Sebastian A: Estimation of net endogenous non carbonic acid production in humans from diet potassium and protein contents. *The American Journal of Clinical Nutrition* **68**: 576–583, 1998.
- 8) Kanbara A, Miura Y, Seyama I: A plan for dietary prevention of hyperuricemia and gout. *Gout and Nucleic Acid Metabolism* **36**(2): 95–103, 2012.
- 9) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会（編）：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版 p. 63, 2013.
- 10) 厚生労働省：二十一世紀における第二次国民健康づくり運動（健康日本21（第二次））
- 11) 厚生労働省：平成25年 国民健康・栄養調査報告