

ステートメント

- 腎性低尿酸血症の有病率は、おおよそ男性で0.2%、女性で0.4%と推定される。
コンセンサス 4
★★★★☆
- 腎性低尿酸血症の合併症として尿路結石症、運動後急性腎障害があるが、その正確な頻度は明らかになっていない。
コンセンサス 4
★★★★☆

まとめ

腎性低尿酸血症（RHUC）の有病率は、低尿酸血症を血清尿酸値2.0 mg/dl以下とすると、おおよそ男性で0.2%、女性で0.4%と推定される。女性では閉経前はさらに頻度が高いと考えられる。これまで、RHUCの合併症には尿路結石症と運動後急性腎障害（EIAKI）が挙げられてきたが、その頻度の詳細は不明である。血管内皮機能低下や糸球体濾過量の低下もRHUCの合併症として最近報告された。

1. RHUCの有病率

RHUCは、腎臓からの尿酸排泄亢進を原因とした低尿酸血症と定義される。しかし、尿酸ナトリウムの血漿溶解度に基づいた高尿酸血症の基準値とは異なり、どのレベルの血清尿酸値から低尿酸血症と診断するかについては、これまで明確な基準は存在しなかった。一般的には2.0 mg/dl以下が低尿酸血症の基準値として用いられてきた^{1,2}。この基準を用いて日本における有病率を検討した研究では、特定健康診査で尿酸値が測定された24都道府県の男性90,710名、女性136,935名について調査したWakasugiら³の報告が、最も大規模でかつ一般集団の状況を反映した結果である。それによれば、男性では0.21%（193名）、女性では0.39%（540名）が低尿酸血症であった。田部⁴は、人間ドックおよび企業健診受診者

（男性17,603名、女性3,544名）を検討し、血清尿酸値2.0 mg/dl以下の低尿酸血症の頻度が男性で0.14%、女性で0.40%であったと報告した。また、金子ら⁵も人間ドック受診者を対象に男女それぞれ1万人前後について1年毎に4年間にわたり検討し、低尿酸血症が男性で0.09~0.12%、女性で0.36~0.51%であったと報告している。Matsuoら⁶は自衛隊員21,260名を調査し、血清尿酸値2.0 mg/dl以下が0.18%であることを示した。この調査では男女の内訳は不明であるが、自衛隊員が対象であることから男性の割合が多いものと予測される。以上のように大規模調査のデータから、我が国における低尿酸血症の頻度は男性で0.2%前後、女性で0.4%前後と考えられる。

低尿酸血症のほとんどは、RHUCであるとされる^{2,4}。しかし、Hisatomeら⁷は外来患者3,258名の検討において13名が低尿酸血症を

示したが、このうち8名は合併疾患（糖尿病、肝硬変、肝癌）や薬剤（アロプリノール、ベンズブロマロン）による一過性の低尿酸血症であったとしている。Wakasugiら³の調査は40歳～74歳の全地域住民が対象であり、疾患を有する割合はHisatomeら⁷の調査よりは低いと考えられる。実際に、低尿酸血症を示す人のなかで糖尿病の割合は高くなかった³。また肝疾患についての記載はなかったが、AST、ALT、 γ -GTPの平均値は他の尿酸値群と比べて特に違いはなかった³。尿酸降下薬の使用についても特に記載はないが、一般的に男性において尿酸降下薬の内服頻度は年齢と共に急上昇する⁸。しかし、男性における低尿酸血症の頻度に年齢による違いは認められていない³。以上のことから、Wakasugiら³の報告による低尿酸血症有病率は、RHUCの有病率とほぼ同じと考えてよいと思われる。

2. RHUCの有病率の性差

先に述べたように、低尿酸血症の有病率は、男性に比べて女性では約2倍であった。

Wakasugiら³は年齢別に低尿酸血症の有病率を初めて検討し、女性では年齢とともに有病率が低下することを示した（図1）。このような女性における低尿酸血症有病率の年齢に伴う変化は、閉経に伴って女性ホルモンによる血清尿酸値低下作用が消失することによると考えられる。40歳代の女性では低尿酸血症の有病率は0.6%台であった（図1）。この検討では閉経の有無についての調査はされていないが、日本人女性の80%が45～54歳で閉経を迎えることから、Wakasugiら³の報告における40歳代には閉経後の女性も含まれていたと考えられる。したがって、閉経前の女性のみを対象とすると低尿酸血症の頻度はさらに高くなる可能性が考えられる。

RHUCの原因のほとんどはURATI/SLC22A12遺伝子の変異によるものであり⁹⁻¹¹、URATI/SLC22A12遺伝子が常染色体上に存在することから、変異遺伝子の分布が男女で異なることは考えにくい。したがって女性、特に閉経前の女性で低尿酸血症の頻度が高い理由として、女性ホルモンの血清尿酸値低下作用によってURATI/SLC22A12遺伝子変異の血

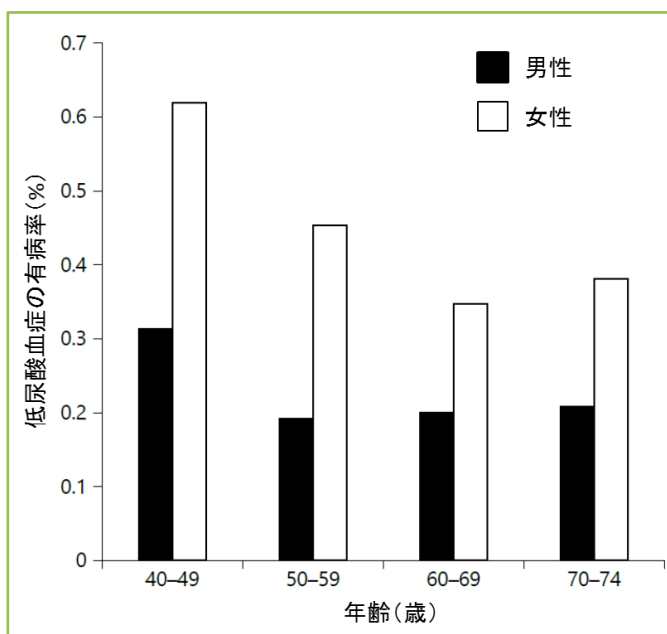


図1 低尿酸血症の有病率（文献3より引用）

清尿酸値への影響が反映されやすい可能性が考えられる。片方の*URATI/SLC22A12*対立遺伝子には変異を認めるがもう片方には変異が認められないヘテロ接合体では両方の対立遺伝子に変異を有するホモ接合体より血清尿酸値が高い傾向を示すが、Ichidaら¹¹の報告によればヘテロ接合体で低尿酸血症を示した11名のうち7名が女性であった。またSugiharaら¹²の報告においても、ヘテロ接合体の低尿酸血症5名全員が女性であった。

3. RHUCの合併症の頻度

RHUCの合併症としては尿路結石症が挙げられるが、その頻度についてのデータは大規模なものはない。Ichidaら¹¹の71名の検討では、6名（8.5%）に尿路結石症の既往が認められた。このうち、男性43名中4名（9.3%）、女性28名中2名（7.1%）であった。厚労省班会議の全国アンケート調査¹³では、179名のRHUCが回答され、尿路結石症の合併は11名（6.1%）であった。2005年における尿路結石症の全国集計¹⁴では、年間罹患率は男性では0.19%、女性では0.08%となっている。また、生涯罹患率は男性15.1%、女性6.8%とされる。RHUCにおける尿路結石症の年間罹患率や生涯罹患率についてはデータがない。

EIAKIについても、RHUCに特徴的な病態とされるが、正確な頻度は不明である。Ichidaら¹¹の検討では、RHUC患者71名中15名（21.1%）に既往が認められ、全員男性であった。男性（43名）におけるEIAKIの既往は34.9%となる。頻度がかかなり高い印象であるが、対象となったRHUCが大学病院受診例であることを考えると、症状を有したために受診した例が多く含まれた可能性もある。な

お、Ichidaらの別の報告¹⁰では、EIAKIの発症を契機にRHUCを診断された症例を除くと、RHUCにおけるEIAKIの発症頻度は31例中2例（6.5%）であった。Ishikawa¹⁵は、血清クレアチンキナーゼ値や血清ミオグロビン値が正常範囲かやや上昇程度のEIAKIで、血清尿酸値が評価可能であった96例について解析した結果、約半数の49例（51%）がRHUCであったと報告している。全国アンケート調査¹³では、179名のRHUC患者のうち、EIAKIの合併は11名（6.1%）であった。

Sugiharaら¹²は、RHUCにおいて血管内皮機能の低下が生じることを報告している。血管内皮機能は血管内皮依存性の血管拡張反応であり、その低下は動脈硬化のリスクとされている。本報告によれば、血清尿酸値が0.8 mg/dl以下の場合に血管内皮機能の低下を認める例が多かったとされる。これら血清尿酸値が0.8 mg/dl以下を示した例は、すべて*URATI/SLC22A12*対立遺伝子の両方に変異を有していた。また、Wakasugiら³は、低尿酸血症は男性において腎臓糸球体濾過量の低下と関連したと報告している。Tabaraら¹⁶も、低尿酸血症をもたらす*URATI/SLC22A12*遺伝子のナンセンス変異が糸球体濾過量の低下と関連したと報告している。したがって、RHUCが腎機能障害と関連する可能性も示唆されるが、今後、疫学的なエビデンスやメカニズムの解明が期待される。

● 文献

1. Ohta, T. *et al.* Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricaemia: results of a questionnaire-based survey in Japan. *Nephrol. Dial. Transplant.* **19**, 1447- 1453 (2004).
2. 市田公美. 【尿酸排泄異常の成因】腎性低尿酸血症. *高尿酸血症と痛風* **17**, 28- 32 (2009).
3. Wakasugi, M. *et al.* Association between hypouricemia and reduced kidney function: a cross-sectional population-based study in Japan. *Am. J. Nephrol.* **41**, 138-146 (2015).
4. 田部晃. 低尿酸血症の病態についての研究. *東京慈恵会医科大学雑誌* **111**, 821- 839 (1996).
5. 金子希代子, 藤森新. 低尿酸血症 低い尿酸値の頻度と臨床的意味. *Medical Practice* **12**, 659-662 (1995).
6. Matsuo, H. *et al.* Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am. J. Hum. Genet.* **83**, 744- 751 (2008).
7. Hisatome, I. *et al.* Cause of persistent hypouricemia in outpatients. *Nephron* **51**, 13-16 (1989).
8. 箱田雅之, 富田眞佐子. 高尿酸血症頻度の年齢差の原因 診療報酬明細書(レセプト)データベースを利用した解析. *痛風と核酸代謝* **37**, 111-116 (2013).
9. Enomoto, A. *et al.* Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* **417**, 447-452 (2002).
10. Ichida, K. *et al.* Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 164-173 (2004).
11. Ichida, K. *et al.* Age and origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin. Genet.* **74**, 243-251 (2008).
12. Sugihara, S. *et al.* Depletion of uric acid due to SLC22A12 (URAT1) loss-of-function mutation causes endothelial dysfunction in hypouricemia. *Circ. J.* **79**, 1125-1132 (2015).
13. 四ノ宮成祥. 腎性低尿酸血症の全国の実態把握 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業) 総合報告書 (2014).
14. Yasui, T. *et al.* Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. *Urology* **71**, 209-213 (2008).
15. Ishikawa, I. Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischemia after anaerobic exercise in patients with or without renal hypouricemia. *Nephron* **91**, 559-570 (2002).
16. Tabara, Y. *et al.* Association of four genetic loci with uric acid levels and reduced renal function: the J-SHIP Suita study. *Am. J. Nephrol.* **32**, 279-286 (2010).

