

ステートメント

1. 低尿酸血症は、尿酸排泄亢進型低尿酸血症と尿酸産生低下型低尿酸血症に大別され、前者が多くを占める。
コンセンサス 5
★★★★★
2. 腎性低尿酸血症は排泄亢進型低尿酸血症であり、その診断には複数回の血清尿酸値 (S_{UA}) の測定による低尿酸血症 (S_{UA} 2.0 mg/dl以下) の確認とともに、尿中尿酸排泄率 (FE_{UA}) または尿酸クリアランス (C_{UA}) の上昇を確認する。
コンセンサス 5
★★★★★
3. FE_{UA} または C_{UA} は蓄尿による検査が望ましいが、 FE_{UA} は一時尿からでも算出可能であり、空腹時に複数回計測することが望ましい。
コンセンサス 4
★★★★☆
4. 低尿酸血症の鑑別疾患としてファンコニー症候群やキサンチン尿症などがある。
コンセンサス 5
★★★★★

まとめ

腎性低尿酸血症 (RHUC) は、尿酸排泄亢進型低尿酸血症に属し、尿細管障害を認めないにもかかわらず、腎臓における尿酸排泄が亢進して低尿酸血症をきたす疾患である¹⁻⁴。その原因は、尿細管において尿酸の再吸収方向に働くトランスポーターの欠損であり、今まで *URAT1/SLC22A12* および *GLUT9/SLC2A9* の欠損が報告されている⁵⁻⁸。RHUC 自体による症状はないが、合併症として運動後急性腎障害 (EIAKI) と尿路結石症が報告されている^{6,9-11}。日常生活の注意によりこれらの合併症を予防することが可能であるため、RHUC の診断は重要である。

1. 診断指針

RHUC の診断には、腎臓における選択的な尿酸排泄能の亢進が重要であり、他の低尿酸血症を否定する必要がある。また、RHUC の診断には、継続的に診断基準を満たすことが重要であり、複数回の検査により確認する必要がある¹²。これらを踏まえ、表1の診断指針を提唱する。なお、血清尿酸値 (S_{UA}) が

2.1~3.0 mg/dl で RHUC の病因遺伝子変異、EIAKI の既往、RHUC の家族歴のいずれかを認めた場合は、RHUC の可能性を考慮して、再検査を行うことが望ましい。また、 S_{UA} が 2.1~3.0 mg/dl で腎臓における尿酸排泄が亢進している場合 (軽度の RHUC) にも、EIAKI の発症例が報告されていることから^{13,14}、合併症の発症に留意し、患者に合併症の可能性について告知することが望ましい。

表1 腎性低尿酸血症診断指針

必須項目

1. および2. を継続的に認め、3. を満たすこと。

1. 血清尿酸値 (S_{UA}) 2.0 mg/dl以下の低尿酸血症を認める*。

2. 尿中尿酸排泄率 (FE_{UA}) または尿酸クリアランス (C_{UA}) の上昇を認める**。

3. 他の低尿酸血症 (表4) を否定できる。

* S_{UA} 2.1~3.0 mg/dlの場合も、軽度の腎性低尿酸血症の可能性は否定できない。特に、以下の参考項目1)~3)のいずれかを認めた場合は、腎性低尿酸血症の可能性を考慮して、必須項目1.と2.について再検査を行うことが望ましい。

** FE_{UA} と C_{UA} の正常値はそれぞれ8.3 (5.5~11.1) %および11.0 (7.3~14.7) ml/分である。

参考項目

1) 腎性低尿酸血症の病因遺伝子 ($URAT1/SLC22A12$ 遺伝子、 $GLUT9/SLC2A9$ 遺伝子) の変異を認める。

2) 運動後急性腎障害の既往がある***。

3) 腎性低尿酸血症の家族歴を認める。

*** 運動後急性腎障害発症時は S_{UA} の低値を認めないことがあるため、発症前や軽快後の S_{UA} を確認する。

2. 検査

検査として、複数回の S_{UA} 、尿中尿酸排泄量及び尿酸クリアランス (C_{UA}) または尿中尿酸排泄率 (FE_{UA}) の測定を行う。これらの測定法及び正常値は、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン (第2版)」の第2章に記載されているので、参照されたい。同ガイドラインより C_{UA} 、クレアチンクリアランス (C_{Cre}) 試験実施法 (60分法)、 C_{UA} および C_{Cre} とその比 (FE_{UA}) の算出法および尿中尿酸排泄量の算出法の表を示す (表2、表

3) ¹⁵。 C_{UA} の正常値は11.0 (7.3~14.7) mL/分であり、RHUCでは上昇を認める。 C_{UA} は尿量などに影響を受ける場合があるため、 C_{Cre} の測定を同時に行い、 FE_{UA} を算出することが望ましい。 FE_{UA} は一時尿からでも算出可能であり、空腹時に複数回計測することが望ましい。 FE_{UA} の正常値は、8.3 (5.5~11.1)%である。尿中尿酸排泄量の正常値は0.496 (0.483~0.509) mg/kg/時であり、RHUCでは正常または軽度の増加を認めることが多い。他の尿酸排泄亢進型低尿酸血症の鑑別診断のための検査として、必要に応じて検尿 (比重、pH、蛋白、糖、潜血)、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンや

表2 尿酸クリアランス、クレアチンクリアランス試験実施法 (60分法)

(文献15より引用改変)

試験3日前より	高プリン食制限・飲酒制限
試験当日・起床後	絶食・飲水コップ2杯
試験当日・外来	-30分：飲水300 ml 0分：30分後排尿 30分：中間時採血 [S_{UA} 、 S_{Cre} 測定] 60分：60分間の全尿採取 [尿量測定、 U_{UA} 、 U_{Cre} 測定]

**表3 尿酸クリアランス、クレアチニンクリアランス、尿中尿酸排泄率
および尿中尿酸排泄量の算出法** (文献15より引用改変)

$C_{UA} = \frac{[U_{UA} \text{ (mg/dl)}] \times [60 \text{ 分間尿量 (ml)}]}{[S_{UA} \text{ (mg/dl)}] \times 60} \times \frac{1.73}{[\text{体表面積 (m}^2\text{)}]}$ <p>正常値：11.0 (7.3~14.7) ml/分</p>
$C_{Cre} = \frac{[U_{Cre} \text{ (mg/dl)}] \times [60 \text{ 分間尿量 (ml)}]}{[S_{Cre} \text{ (mg/dl)}] \times 60} \times \frac{1.73}{[\text{体表面積 (m}^2\text{)}]}$ <p>正常値：134 (97~170) ml/分</p>
$FE_{UA} = \frac{[C_{UA}]}{[C_{Cre}]} \times 100 = \frac{[U_{UA}] \times [S_{Cre}]}{[S_{UA}] \times [U_{Cre}]} \times 100$ <p>正常値：8.3 (5.5~11.1) %</p> <p>※FE_{UA}は一時尿からでも算出可能であり、空腹時に複数回計測することが望ましい。</p>
$\text{尿中尿酸排泄量} = \frac{[U_{UA} \text{ (mg/dl)}] \times [60 \text{ 分間尿量 (ml)}]}{100 \times [\text{体重 (kg)}]}$ <p>正常値：0.496 (0.483~0.509) mg/kg/時</p>

尿中N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ (NAG) などの測定を行う。また、低尿酸血症の原因として可能性のある疾患のための検査を適時、追加する。

鑑別疾患は低尿酸血症を来す疾患であり、表4のような疾患がある。これらのなかで、薬物によるもの以外で、特に症状を認めず、尿酸関連以外の検査異常を示さないのは、腎性低尿酸血症とキサンチン尿症である。キサンチン尿症は、尿中尿酸排泄量が著しく少ないことから鑑別できる¹⁶。

3. 鑑別疾患

表4 腎性低尿酸血症の鑑別疾患（主な低尿酸血症の成因）

1 尿酸排泄亢進型低尿酸血症	
(1) 腎性低尿酸血症 (RHUC)	(6) 糖尿病
(2) ファンコニー症候群	(7) 薬物 (ベンズブロマロン、プロベネシドなど)
(3) ウィルソン病	(8) 妊娠
(4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)	(9) 難治性下痢
(5) 悪性腫瘍	
2 尿酸産生低下型低尿酸血症	
(1) キサンチン尿症 (タイプI、II)	(5) 特発性尿酸産生低下型低尿酸血症
(2) モリブデンコファクター欠損症	(6) 重症肝障害
(3) プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症 (PNP欠損症)	(7) 薬物 (アロプリノールなど)
(4) PRPP合成酵素活性低下症	(8) るいそう (低栄養状態)

● 文献

1. Praetorius, E., Kirk, J. E. Hypouricemia: with evidence for tubular elimination of uric acid. *J. Lab. Clin. Med.* **35**, 865-868 (1950).
2. Yeun, J. Y., Hasbargen, J. A. Renal hypouricemia: prevention of exercise-induced acute renal failure and a review of the literature. *Am. J. Kidney Dis.* **25**, 937-946 (1995).
3. 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).
4. Sperling, O. Hereditary renal hypouricemia. *Mol. Genet. Metab.* **89**, 14-18 (2006).
5. Enomoto, A. *et al.* Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* **417**, 447-452 (2002).
6. 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).
7. Matsuo, H. *et al.* Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am. J. Hum. Genet.* **83**, 744-751 (2008).
8. Dinour, D. *et al.* Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 64-72 (2010).
9. Erley, C. M. *et al.* Acute renal failure due to uric acid nephropathy in a patient with renal hypouricemia. *Klin. Wochenschr.* **67**, 308-312 (1989).
10. 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).
11. 石川勲. 運動後急性腎不全 in 腎性低尿酸血症. p39-41 (金沢医科大学出版局, 2006).
12. Hisatome, I. *et al.* Cause of persistent hypouricemia in outpatients. *Nephron* **51**, 13-16 (1989).
13. Ohtsuka, Y. *et al.* Human uric acid transporter 1 gene analysis in familial renal hypo-uricemia associated with exercise-induced acute renal failure. *Pediatr. Int.* **49**, 235-237 (2007).
14. Kaito, H. *et al.* Molecular background of urate transporter genes in patients with exercise-induced acute kidney injury. *Am. J. Nephrol.* **38**, 316-320 (2013).
15. 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会, in 高尿酸血症、痛風の治療ガイドライン (第2版). p63-65 (ed 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改定委員会) (メディカルレビュー社, 2010).
16. Ichida, K. *et al.* Identification of two mutations in human xanthine dehydrogenase gene responsible for classical type I xanthinuria. *J. Clin. Invest.* **99**, 2391-2397 (1997).

