

腎性低尿酸血症の合併症 (運動後急性腎障害)

ステートメント

1. 腎性低尿酸血症では運動後急性腎障害の発症に留意すべきである。
 コンセンサス 5
 ★★★★★
2. 運動後に発症するミオグロビン尿性急性腎障害との鑑別診断が必要である。
 コンセンサス 4
 ★★★★★
3. 多くは一過性の急性腎障害で、一般的な急性腎障害に対する治療が行われている。
 コンセンサス 4
 ★★★★★
4. 短期的な予後は良好であるが長期的予後は不明で、再発例の報告もみられる。
 コンセンサス 4
 ★★★★★
5. 予防法として、運動前の飲水、非ステロイド性抗炎症薬内服時の運動を避ける、過激な運動を控えることが報告されている。
 コンセンサス 4
 ★★★★★
6. 発症機序の仮説に基づく予防策として、キサンチンオキシドレダクターゼ阻害薬であるアロプリノールを投与された報告はあるが、それらのエビデンスは十分確立されていない。
 コンセンサス 5
 ★★★★★

まとめ

腎性低尿酸血症 (RHUC) には強度の高い運動 (無酸素運動) により背部痛を伴った血清クレアチンキナーゼやミオグロビンの上昇を認めない急性腎障害 (運動後急性腎障害) を合併する頻度が高い。その発症機序には不明な点が多いが、近年の画像診断により虚血性変化が関与している可能性が示唆されている。

多くの症例が一過性の腎障害を生じるものの維持透析に移行した報告はない。しかしながら、乏尿、尿毒症、電解質異常、心不全のため透析療法が一時的に必要とされる症例や可逆性後頭葉白質脳症 (PRES) といわれる急性期に神経症状を伴った脳浮腫を呈する症候群が生じる報告もある。長期予後に関してのエビデンスはない。

治療は一般的な急性腎障害に対する治療が主体となり、予防策としていくつか試験的に施されているものはあるが、いずれも確立されているものはない。

1. 運動後急性腎障害 (EIAKI) の診断と特徴

腎性低尿酸血症 (RHUC) の合併症として、比較的短時間の強度の高い運動 (無酸素運動) により背部痛を伴った血清クレアチンキナーゼ (CK) やミオグロビンの上昇を認めない、または軽度の上昇にとどまる急性腎障害 (AKI) が報告されている。この運動後急性腎障害 (Exercise-induced acute kidney injury: EIAKI) は、運動性横紋筋融解により生じるミオグロビン尿を伴ったAKIとは異なった病態と考えられている。EIAKIは激しい腰背部痛を伴うことが多いことなどから、acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischemia after anaerobic exercise (ALPE)とも呼ばれている¹。

EIAKIはミオグロビン尿性急性腎障害に比べて強い強度の無酸素運動 (短距離全力走、サッカー、筋肉トレーニング、自転車競技、重量挙げなど) により発症しやすく、先行する風邪症状での消炎鎮痛剤の服用が多い²。年齢の中央値は19歳で男女比は202:18と男性に圧倒的に多い²。運動後の1時間から48時間後までに尿路結石症を疑われるような背部痛や嘔気嘔吐などの自覚症状を認め、ミオグロビン尿性急性腎障害に比し、脱水の程度は強くなく非乏尿性である³。そして、血清CKやミオグロビンの上昇は軽度で、血清CKは正常値の9倍以内で、血清ミオグロビンは7倍以内で、赤褐色尿 (ミオグロビン尿) は認められない¹。AKIの持続日数は平均で14日と報告されている³。

2. 腎性低尿酸血症 (RHUC) 患者は正常者に比して EIAKIを発症しやすいか

EIAKI 201例の集計によれば、RHUCを伴った患者は116例と57.7%にのぼる²。我が国におけるRHUC患者の頻度は0.2~0.4%であることから (第2章を参照)、血清尿酸値正常者に比較してRHUC患者にEIAKIが生じ易いことが推察される。一方、RHUCにおけるEIAKIの発症頻度は、EIAKIの発症を契機にRHUCを診断された症例を除くと31例中2例 (6.5%) である⁴。また、EIAKIの発症を契機にRHUCを診断された症例も含めて集計した報告によると、71例中15例 (21.1%)⁵あるいは54例中13例 (24.1%)⁶にEIAKIの既往が認められている。今後は、疫学調査などによりRHUC患者における軽症例も含めたEIAKIの頻度に対する検討が必要である。

再発の頻度については前出の集計報告によれば221例中43例 (19.5%) に再発が認められている¹。また、運動後急性腎障害には可逆性後頭葉白質脳症 (PRES) といわれる急性期に神経症状を伴った脳浮腫を呈する症候群が生じることも報告されている^{7,8}。

以上のことから、RHUC患者を取り扱う際には常にEIAKIの発症およびその再発について十分配慮する必要がある。

3. RHUC患者における EIAKIの発症機序

RHUCにEIAKIが多く発症する機序は解明されておらず、現在のところ様々な仮説が唱えられている。一つの仮説として、無酸素運動時に産生される活性酸素や未知の物質が腎血管収縮因子を活性化するために虚血が生じ、RHUCでは尿酸のラジカルスカベンジャー作用が働きにくいためにこの作用が強調されるというものがある。この仮説に基づき、低尿酸血症ではないEIAKIを発症した患者に運動

負荷の介入を行い酸化還元力不均衡の存在を示した報告や^{9,10} EIAKIを発症した患者の腎血流をドップラー法で測定しresistance indexの可逆性を提示している症例報告がみられる¹¹。また、腎機能回復期（血清クレアチニン1.5～3.0 mg/dl）に40 ml造影剤投与後のdelayed CT（数時間から数日後）で楔形造影剤残存が認められることが報告されている²（ミオグロビン尿性急性腎障害ではびまん性の造影剤残存を認めることが特徴である）が、AKI症例に対し造影CTを実施することには注意が必要である。Diffusion-weighted MRIを利用して、楔状の虚血性病変の描出を試みた報告もある¹²。

その他の仮説として、急激な尿酸の尿細管腔内への析出による閉塞性腎障害説があるが、これに一致した所見はこれまでに腎生検で得られていない。

4. EIAKIを発症したRHUC患者の治療

症例報告によれば、腎血流増加などをねらった一般的なAKIに対する治療が行われ、実際には十分な補液やカルシウム拮抗薬、ドパミン製剤などが使用されている。また、後述の理由でアロプリノールが使用されている症例も散見される。乏尿、尿毒症、電解質異常、心不全に至れば透析療法も適応となるが、慢性腎臓病（CKD）に移行して維持透析となった症例は報告されていない。石川の総説（116例中記述のあったものが34例）²や症例報告例の中には一時的な人工透析導入を施行されている例もある。

5. RHUC患者に対するEIAKI発症予防

EIAKIはRHUC患者に認められることが多

いが、突発的に起こる合併症であり、症例数を収集した介入試験などの実施が困難であることから、十分なエビデンスレベルを持つ報告はない。症例報告などから以下が報告されている。

尿酸合成にかかわる、キサンチンオキシドレダクターゼ（XOR）の酸化酵素型であるキサンチンオキシダーゼ（XO）からの、活性酸素による腎血管収縮がRHUC患者におけるEIAKI発症に寄与しているという仮説に基づき、本症に対するXOR阻害薬投与を推奨する論文がみられる。実際に運動選手を含む健康者を対象にして、運動時のアロプリノール（XOR阻害薬）投与によって骨格筋から産生される逸脱酵素の減少やミオグロビン産生が抑制される報告のほか¹³、RHUC患者に対するアロプリノール投与が運動時の尿中尿酸排泄を低下させ、EIAKIを予防し得たという報告がなされている^{14,15}。アロプリノールを介したXOによる活性酸素産生の抑制、または尿中尿酸排泄量の抑制が上記の効果に関連した可能性が推察されているが、いずれも症例報告でありエビデンスレベルとしては十分とはいえない。しかしながら、上記によりEIAKIの発症や再発を予防できる可能性はあることから、特にリスクを持つ患者（既往のある患者や運動選手など）に対しては益と害を十分に勘案し、その適応を決めるべきである。

さらに、腎障害再発予防を期待して、運動前の飲水、NSAIDs内服を避ける、または内服時の運動を避ける、過激な運動を控えることなどを推奨している論文²がある。

● 文献

1. 石川勲. 【痛風と高尿酸血症の最新治療】 運動による尿酸上昇と運動後急性腎不全. *成人病と生活習慣病* **43**, 970-975 (2013).
2. 石川勲. 運動後急性腎不全(ALPE). *痛風と核酸代謝* **34**, 145-157 (2010).
3. 石川勲. 【急性腎不全 診断と治療の進歩】 特殊な病態とその対応 運動で生じる急性腎不全. *日本内科学会雑誌* **99**, 970-976 (2010).
4. 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).
5. Ichida, K. *et al.* Age and origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin. Genet.* **74**, 243-251 (2008).
6. 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).
7. 島友子ら. 運動後急性腎不全とPRES(Posterior reversible encephalopathy syndrome)の合併を反復した腎性低尿酸血症の1例. *日本小児腎不全学会雑誌* **30**, 145-146 (2010).
8. Shima, Y. *et al.* Recurrent EIARF and PRES with severe renal hypouricemia by compound heterozygous SLC2A9 mutation. *Pediatrics* **127**, e1621-1625 (2011).
9. Kaneko, K. *et al.* Oxidative imbalance in idiopathic renal hypouricemia. *Pediatr. Nephrol.* **24**, 869-871 (2009).
10. 唐澤環ら. 運動後急性腎不全の1例における病態に関する検討. *日本小児腎臓病学会雑誌* **23**, 96-101 (2010).
11. Saito, O. *et al.* Two cases of renal hypouricemia in which dopamine infusion produced a good recovery from exercise-induced acute kidney injury. *Clin. Nephrol.* **76**, 83-90 (2011).
12. Ohta, K. *et al.* Diffusion-weighted MRI of exercise-induced acute renal failure (ALPE). *Pediatr. Nephrol.* **26**, 1321-1324 (2011).
13. Sanchis-Gomar, F. *et al.* Effects of allopurinol on exercise-induced muscle damage: new therapeutic approaches? *Cell Stress Chaperones* **20**, 3-13 (2015).
14. Bhasin, B. *et al.* Hereditary renal hypouricemia: a new role for allopurinol? *Am. J. Med.* **127**, e3-4 (2014).
15. 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).

