

腎性低尿酸血症の合併症 (尿路結石症)

ステートメント

- 腎性低尿酸血症では、尿路結石症の合併に留意すべきである。
コンセンサス 5
★★★★★
- 尿酸結石の場合は、尿アルカリ化薬による結石溶解療法が有効である。
コンセンサス 4
★★★★☆
- 尿路結石症の予防のための飲水指導は、2,000 ml/日以上尿量を確保することが目標である。
コンセンサス 4
★★★★☆
- 尿路結石症の予防のための尿アルカリ化はクエン酸製剤を中心とし、尿pHは6.0～7.0の維持を目標とする。
コンセンサス 4
★★★★☆

まとめ

腎性低尿酸血症（RHUC）には尿路結石症を合併することが多く、尿酸結石やシュウ酸カルシウム結石が形成される。尿酸結石は放射線透過性結石であるため、尿路結石の画像診断としては、超音波断層法とX線CTが使用される。尿検査では、尿pH、尿沈渣における結晶成分の確認と、24時間尿化学検査での尿酸排泄量の評価が有用である。また結石種類の確定のために、排出した結石の成分分析を行うことが望ましい。

尿路結石の積極的治療として、体外衝撃波碎石術と経皮的腎尿管碎石術、経尿道的尿管碎石術などの内視鏡的治療が行われる。尿酸結石では、尿アルカリ化薬による結石溶解療法も有効である。尿路結石症の予防には、尿量を2,000 ml/日以上確保することを目標とした飲水指導やクエン酸製剤による尿アルカリ化（尿pH：6.0～7.0）が必須である。

1. はじめに

RHUCでは、尿細管腔内の尿酸濃度が上昇して、尿中尿酸排泄量が増大するため、尿路結石症が合併しやすいことが知られている。*URATI/SLC22A12*遺伝子変異によるRHUC

(RHUC1)における尿路結石症の発症は、日本人では6.1～8.5%と報告されている¹²が、無

症候性の尿路結石症を含めると実際の患者数はさらに増加する可能性が高い。*GLUT9/SLC2A9*遺伝子変異によるRHUC (RHUC2)の場合、尿細管腔内での尿酸濃度がより上昇するため、*URATI/SLC22A12*遺伝子変異のそれと比較して、尿路結石症の合併が多くなることも予想されている³。

RHUCに合併する尿路結石の種類は、尿酸結石のみならず、シュウ酸カルシウム結石（

単独、もしくは尿酸結石との混合)も多く認められている⁴。このことは高尿酸血症や痛風に合併する尿路結石の特徴とも一致している⁵。

尿路結石の発症機序として、尿酸結石は、尿酸結晶の尿細管腔や集合管での析出や尿路上皮細胞への結晶付着⁶が主体と考えられている。一方、シュウ酸カルシウム結石は、不均一核形成(尿酸結晶が形成されると、それを核としてシュウ酸カルシウム結晶が成長する)⁷や塩析効果によるシュウ酸カルシウム結晶の成長促進⁸が発症機序として想定されている。また尿酸結晶の尿細管腔の閉塞は、運動後急性腎障害(EIAKI)の発症^{9,10}やシュウ酸カルシウム結石の形成¹¹にも影響するとの考えもある。

RHUCの診断が確定した場合、EIAKIとともに、尿路結石症に対する長期的観察や発症防止対策が必要である。

2. 診断

RHUCに合併する尿路結石の画像診断は、通常の尿路結石と同様に、超音波断層法が用いられる¹²。超音波断層法は、腎、上部尿管や膀胱近傍の結石に対して用いられるが、それ以外の部位では結石が同定されにくい。また、簡便であるが技術者の技能に結果が左右されることが問題である。腹部単純X線検査(KUB)は、カルシウム含有結石の経過観察に有用であるが、尿酸結石は放射線透過性であるため、画像診断としては適していない。X線CTは、尿酸代謝に関わる尿路結石全般の確定診断に最も有用であり¹³、特に救急分野では第一選択である。最近では、X線源を複数有したCT装置を用いた検査(dual energy CT)で、尿路結石の存在診断のみならず、尿

路結石の組成分析が可能となった¹⁴。尿酸結石では、高電圧と低電圧のCT値はほとんど変わらないが、カルシウム含有結石では、両者の差が明確であるため、CT検査のみで尿路結石の種類が推定が可能である。

尿検査では、尿pHと尿沈渣における結晶成分の観察が重要である。尿pHは、酸性尿(pH 6.0未満)に留意し、酸性尿下で黄褐色調の不規則板状結晶を見たときは、尿酸結石の存在が示唆される。

RHUCの診断には、空腹時の一時尿による FE_{UA} の算出が簡易であるが、尿路結石症の評価には24時間尿化学検査での尿酸排泄量の検討が望ましい。尿路結石症診療ガイドライン(初版)では、24時間尿化学検査における尿酸排泄量の基準値を、男性で800 mg/日未満、女性で750 mg/日未満と規定している¹⁵。したがって、各々それ以上が高尿酸尿と診断される。

尿路結石成分を知ることにより、尿路結石症への再発防止に有用な情報を得ることができ、可能な限り、排出した結石の成分分析を行うことが望ましい。結石成分分析は、低コストで感度や精度に優れ、データ処理が容易なフーリエ変換赤外分光光度計による分析が主流である。赤外分光分析法では、結石の粉末試料に赤外線を照射し、透過光を分光して得られる赤外線吸収スペクトルから結石成分を同定する¹⁶。

3. 治療

RHUCに合併する尿路結石においても、その治療方針は通常の尿路結石と同様である。自然に排出されず、疼痛の遷延化、炎症所見の合併、腎機能の低下などの症状を伴う尿路

結石は、結石除去療法の対象となる。積極的治療として、体外衝撃波碎石術と経皮的腎尿管碎石術、経尿道的尿管碎石術などの内視鏡的治療が行われ、結石の部位や大きさなどにより治療方針が異なる¹⁷。前述の画像診断において尿酸結石が疑われる場合には、RHUCにおいても尿アルカリ化薬による結石溶解療法が有効である¹⁸。ただし結石の完全溶解には、通常長期間を要する。

4. 再発予防

高尿酸血症・痛風に合併する尿路結石症の危険因子は、(1)尿量低下あるいは水分摂取不足、(2)尿中尿酸排泄量の増加、(3)酸性尿の存在であり⁵、RHUCにおいても同様である。

飲水指導は、尿中尿酸の濃度や飽和度を低下させることが目的であり、尿量を2,000 ml/日以上確保することが目標である。なお水分の補給源として、アルコール、糖分やプリン体を多く含むものは避けるように指導する。

RHUCの食事療法についてはまだ十分に検討されていないが、上述した尿路結石症の危険因子排除の観点から、野菜や海藻類などのアルカリ性食品の摂取指導が望ましい。またRHUCにおけるプリン体摂取制限の積極的意義は乏しいと考えられるが、極端なプリン体摂取は尿中尿酸排泄量の増加を招くことが予想されるため、プリン体の過剰摂取には留意する。

尿中尿酸の溶解度は、尿pH 5.0では15 mg/dl、pH 7.0では200 mg/dlと考えられている⁵。pHの上昇に伴い、尿酸の溶解度が増大するため、RHUCでみられる高尿酸尿の状態において、尿アルカリ化は必須である。RHUCと酸性尿

の合併も報告されており¹⁹、尿アルカリ化薬は、クエン酸製剤（クエン酸カリウムおよびクエン酸ナトリウムとの合剤）を使用する。しかし過度の尿アルカリ化（尿pH 7.5以上）は、リン酸カルシウムや尿酸ナトリウムの析出を促進するため、尿pHは6.0以上、7.0未満の維持を目標とする。

一般的に尿中尿酸排泄量の増加が確認された尿酸結石やシュウ酸カルシウム結石の再発防止には、尿アルカリ化のほか、キサントキソオキシドレダクターゼ（XOR）阻害薬の併用が勧められる²⁰が、RHUCに合併する尿路結石症におけるXOR阻害薬については報告が非常に少ない。アロプリノール、フェブキソスタットやトピロキソスタットといったXOR阻害薬は、腎尿管細管への尿酸負荷を軽減させることで、尿管細管内の尿酸結晶形成が抑制され、結果的にEIAKIの発症も減少させたという報告もある²¹。したがって、尿中尿酸排泄量が多い場合には、XOR阻害薬と尿アルカリ化薬の併用も考慮される。

● 文献

1. Ichida, K. *et al.* Age and origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin. Genet.* **74**, 243-251 (2008).
2. 四ノ宮成祥. 腎性低尿酸血症の全国的実態把握 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).
3. Dinour, D. *et al.* Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 64-72 (2010).
4. 杉下尚康, 石川勲, 立石圭太. 尿酸結石を伴った特発性低尿酸血症の1例. *腎と透析* **15**, 277-281 (1983).
5. 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)* p44-45 (ed 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会) (メディカルレビュー社, 2010).
6. Riese, R. J., Kleinman, J. G., Wiessner, J. H., Mandel, G. S. & Mandel, N. S. Uric acid crystal binding to renal inner medullary collecting duct cells in primary culture. *J. Am. Soc. Nephrol.* **1**, 187-192 (1990).

7. Meyer, J. L., Bergert, J. H. & Smith, L. H. The epitaxially induced crystal growth of calcium oxalate by crystalline uric acid. *Invest. Urol.* **14**, 115-119 (1976).
8. Grover, P. K., Marshall, V. R. & Ryall, R. L. Dissolved urate salts out calcium oxalate in undiluted human urine in vitro: implications for calcium oxalate stone genesis. *Chem. Biol.* **10**, 271-278 (2003).
9. Jeannin, G. *et al.* Recurrent exercise-induced acute renal failure in a young Pakistani man with severe renal hypouricemia and SLC2A9 compound heterozygosity. *BMC Med. Genet.* **15**, 3 (2014).
10. Erley, C. M., Hirschberg, R. R., Hoefler, W. & Schaefer, K. Acute renal failure due to uric acid nephropathy in a patient with renal hypouricemia. *Klin. Wochenschr.* **67**, 308-312 (1989).
11. Coe, F. L. Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int.* **24**, 392-403 (1983).
12. 日本泌尿器科学会、日本泌尿器内視鏡学会、日本尿路結石症学会. in *尿路結石症診療ガイドライン (第2版)* (ed 日本泌尿器科学会、日本泌尿器内視鏡学会、日本尿路結石症学会) p37-39 (金原出版, 2013).
13. Shimizu, T., Kitada, H., Umeyama, M., Hori, H. & Takasaki, N. Novel evaluation of nephrolithiasis as a complication of gout: a cross-sectional study using helical computerized tomography. *J. Urol.* **189**, 1747-1752 (2013).
14. 山口聡 *et al.* Dual energy CTによる結石成分の質的診断への応用とその臨床的検討. *日本尿路結石症学会誌* **12**, 96-100 (2014).
15. ガイドライン作成委員会. in *尿路結石症診療ガイドライン* (ed 日本泌尿器科学会、日本Endourology・ESWL学会、日本尿路結石症学会) p59-61 (金原出版, 2002).
16. 戸塚一彦. in *尿路結石症のすべて* (ed 日本尿路結石症学会) p41-42 (医学書院, 2008).
17. 日本泌尿器科学会、日本泌尿器内視鏡学会、日本尿路結石症学会. in *尿路結石症診療ガイドライン (第2版)* (ed 日本泌尿器科学会、日本泌尿器内視鏡学会、日本尿路結石症学会) p30-36 (金原出版, 2013).
18. Hisatome, I. *et al.* Excess urate excretion correlates with severely acidic urine in patients with renal hypouricemia. *Intern. Med.* **37**, 726-731 (1998).
19. Hisatome, I. *et al.* Renal hypouricemia due to enhanced tubular secretion of urate associated with urolithiasis: successful treatment of urolithiasis by alkalinization of urine K⁺, Na⁺-citrate. *Nephron* **65**, 578-582 (1993).
20. Klinenberg, J. R., Goldfinger, S. E. & Seegmiller, J. E. The effectiveness of the xanthine oxidase inhibitor allopurinol in the treatment of gout. *Ann. Intern. Med.* **62**, 639-647 (1965).
21. Bhasin, B. *et al.* Hereditary renal hypouricemia: a new role for allopurinol? *Am. J. Med.* **127**, e3-4 (2014).



