

CQ1

血清尿酸値が2.0 mg/dl以下の場合には
低尿酸血症の鑑別診断をするべきか？

推奨1

血清尿酸値が2.0 mg/dl以下の場合には
低尿酸血症の鑑別診断をすることを強く推奨する。

● 解説

低尿酸血症は健康診断（健診）等の際に偶然見出されることのある所見の一つである。腎性低尿酸血症（RHUC）の特徴のひとつに「血清尿酸値（ S_{UA} ）の低値」が挙げられるが、RHUCを疑うべき S_{UA} 値については明確な基準がなかった。

文献検索から得られた、 S_{UA} の疫学的検討に関する主な論文（表1）からは、少なくとも女性に関しては S_{UA} が2.0～3.0 mg/dlの場合にはRHUCではない偽陽性の対象者が多く含まれる可能性がある。その一方で、 S_{UA} 2.0 mg/dl以下を基準とすれば、偽陽性が適切に排除できるといえよう。

表1 血清尿酸値の疫学的検討に関する主な論文

文献	対象	血清尿酸値2.0 mg/dl以下 (%) (総対象者数)		血清尿酸値3.0 mg/dl以下 (%) (総対象者数)	
		男性	女性	男性	女性
Sasaki (1980) ¹	健診	1.07% (13,909)	10.05% (4,785)	-	-
Gresseer (1990) ²	献血者	0.0% (2,097)	0.3% (1,103)	0.3% (2,097)	8.3% (1,103)
金子 (1995) ³	人間ドック	0.11% (55,735)	0.44% (35,555)	-	-
田部 (1996) ⁴	人間ドック ・健診	0.14% (17,603)	0.40% (3,544)	0.48% (16,071)	3.87% (3,335)
Hamajima (2011) ⁵	健診 ^(注1)	0.0% (3,256)	0.1% (1,537)	0.1% (3,256)	3.5% (1,537)
Matsuo (2008) ⁶	健診 ^(注2)	0.18% (21,260)		0.94% (21,260)	

注1) 腎性低尿酸血症1型の原因遺伝子URAT1/SLC22A12の尿酸再吸収機能消失型遺伝子変異W258Xを持たない対象者のデータであり、RHUC症例の多くは除外されていると予想される（W258X変異以外によるRHUCは含まれる）。

注2) 自衛隊員を対象としており、男性の割合が多い。

また、合併症（運動後急性腎障害及び尿路結石症）が報告されたRHUC症例についても、普段の S_{UA} が2.0 mg/dlを超えた症例はほとんどない⁷⁻¹⁰ようである。

ただし、 S_{UA} が2.0 mg/dlを超えていても、再測定することによって、2.0 mg/dl以下の値を示すこともある^{11,12}。また、*URAT1/SLC22A12*遺伝子にヘテロ変異がある場合は S_{UA} にばらつきがあり、3.0 mg/dlを超える症例も少なくないという報告もある⁵。従って、 S_{UA} が2.0 mg/dlを超えていても、尿酸トランスポーターの遺伝子変異を有する場合があるので^{5-9,13,14}、運動後急性腎障害や尿路結石症の既往を認めたり、家族内に低尿酸血症を認めたりした場合は、複数回の S_{UA} 測定を行い、必要に応じ遺伝子変異の検索を行う必要がある。

鑑別疾患としては、 S_{UA} が1.0 mg/dl以下の場合には、RHUCとキサンチン尿症が特に疑われるが、キサンチン尿症はRHUCと比較して頻度が著しく低く、尿中尿酸排泄量または尿中尿酸排泄率が著しく低下していることから鑑別は比較的容易である。RHUC以外の続発性低尿酸血症の原因としては、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）や糖尿病などがあるが、 S_{UA} が2.0 mg/dlを超えるものが多く、また低ナトリウム血症や高血糖などの他の所見から鑑別は比較的容易である^{12,15}。同様に、ウィルソン病やファンコニー症候群に続発する低尿酸血症は、低セルロプラスミン血症や高アミノ酸尿症・高リン尿症などの他の所見を有するので、鑑別は比較的容易である。その他、腫瘍性疾患に伴う低尿酸血症や薬物による低尿酸血症が鑑別対象となりうるが、臨床経過から鑑別可能と考えられる。

● 文献

1. Sasaki, S. Congenital hypouricemia. *Ryumachi. [Rheumatism]* **20**, 95-106 (1980).
2. Gresser, U., Gathof, B. & Zollner, N. Uric acid levels in southern Germany in 1989. A comparison with studies from 1962, 1971, and 1984. *Klin. Wochenschr.* **68**, 1222-1228 (1990).
3. 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. *Med. Practice* **12**, 659-662 (1995).
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. Hamajima, N. *et al.* Serum uric acid distribution according to SLC22A12 W258X genotype in a cross-sectional study of a general Japanese population. *BMC Med. Genet.* **12**, 33 (2011).
6. Matsuo, H. *et al.* Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am. J. Hum. Genet.* **83**, 744-751 (2008).
7. Ichida, K. *et al.* Age and origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin. Genet.* **74**, 243-251 (2008).
8. Dinour, D. *et al.* URAT1 mutations cause renal hypouricemia type 1 in Iraqi Jews. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 2175-2181 (2011).
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. 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. Smetana, S. S. & Bar-Khayim, Y. Hypouricemia due to renal tubular defect. A study with the probenecid-pyrazinamide test. *Arch. Int. Med.* **145**, 1200-1203 (1985).
12. Shichiri, M., Itoh, H., Iwamoto, H., Hirata, Y. & Marumo, F. Renal tubular hypouricemia: evidence for defect of both secretion and reabsorption. *Nephron* **56**, 421-426 (1990).
13. Dinour, D. *et al.* Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 64-72 (2010).
14. Dinour, D. *et al.* Two novel homozygous SLC2A9 mutations cause renal hypouricemia type 2. *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 1035-1041 (2012).
15. Beck, L. H. Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N. Engl. J. Med.* **301**, 528-530 (1979).

CQ2

腎性低尿酸血症患者において、運動後急性腎障害の予防のために、薬物療法としてキサンチンオキシドレダクターゼ阻害薬は投与されるべきか？

?

推奨2

腎性低尿酸血症患者において、運動後急性腎障害の予防のために、薬物療法としてキサンチンオキシドレダクターゼ阻害薬を投与するべきかどうかは明確には推奨できない。

ただし、投与により発症や再発を予防できる可能性があることから、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、適応を決めるべきである。

!

● 解説

腎性低尿酸血症（RHUC）患者は、運動後急性腎障害（EIAKI）や尿路結石症などの合併症を繰り返し発症することがある。予防法として、「日常生活（特に運動前）における飲水を増やす」「過激な運動は行わないよう制限する」「NSAIDs内服時の運動を制限する」などの生活指導を行い、尿路結石予防のために尿アルカリ化薬を使用することもある。EIAKI予防のため運動前にキサンチンオキシドレダクターゼ（XOR）阻害薬（2015年現在、アロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタットが日本で発売されている）を投与することが提唱されているが、これまでその有効性については不明であった。

尿酸は強い抗酸化作用を持つため、無酸素運動時に産生される活性酸素などが引き起こす腎血管収縮作用を和らげている可能性がある。そのため、RHUC患者にEIAKIが合併する機序として、「RHUC患者では尿酸が低値のため、その抗酸化作用（スカベンジャー作用）が働きにくく、腎血管収縮作用が緩和されにくいことで腎虚血が継続するためである」という仮説が考えられてきた。少数であるが、この仮説の傍証となり得る以下の文献がみられる。

- RHUC患者2名に対して、臨床経過中に腎血流をドップラー法で測定し、腎血行動態の一過性障害を示唆するresistance indexの可逆性が示されている¹。
- EIAKIを起こしたRHUC患者に造影CTを行い、造影剤の投与後数時間～数日間にわたり腎臓に楔形に造影剤が残存する画像所見が得られたことから、腎虚血の可能性が推察されている²。
- 低尿酸血症患者を対象としたものではないが、EIAKIを発症した患者に運動負荷による介入を行い、酸化還元力不均衡の存在が示されている³。

XORの酸化酵素型であるキサンチンオキシダーゼ（XO）は、尿酸を合成する代謝過程で同時に活性酸素を産生する。通常、XOR阻害薬は尿酸の合成阻害を目的に尿酸降下薬として

使用されているが、同時に活性酸素の産生を抑制することで、RHUC患者における腎血行動態の破綻を緩和することが期待できる。

しかし、EIAKI予防を目的としてRHUC患者にXOR阻害薬を投与することの有用性を検討したエビデンスとなる文献は少なく、いずれも一例報告であった。

- RHUC患者（パキスタン人）1例に対して運動負荷を行ったところ腎機能低下がみられたが、アロプリノール（300 mg/日×5日間）を前投薬したところ腎機能低下を抑制し得ることを明らかにした。なお、健常者4例では運動負荷による腎機能低下はみられなかった⁴。
- 米国からの報告によると、400 m走の選手であるRHUC患者がEIAKIを経験したが、軽快後にアロプリノール（300 mg/日×3日間）を前投薬して再度陸上競技に臨んだところ、EIAKIは再発しなかった⁵。
- 運動選手を含む健常者を対象に、運動時のアロプリノール投与により骨格筋ダメージの指標となる血中逸脱酵素（クレアチンキナーゼなど）やミオグロビンなどが減少することを明らかにした⁶。

以上のように、アロプリノールがRHUC患者におけるEIAKIを抑制する可能性に言及した記載はあるものの、日本ならびに東アジアにおける検討、ランダム化比較試験を含む介入研究、多数例における検討の報告はいずれもみられない。さらに、投与量や投与期間に関しても、論拠となる報告はみられなかった。

RHUC患者の全員がEIAKIを引き起こすわけではないこと、またXOR阻害薬の投与により有害事象が発生する可能性があることを考えると、RHUC症例全例にEIAKI予防のためのXOR阻害薬を投与することは適切ではない。しかし、少数例ながら、比較的安価な既存薬によりEIAKIという重篤な合併症が予防できたことが報告されており、XOR阻害薬は特にEIAKIのリスクを持つ患者（既往のある患者や運動選手など）にとっては大きな利益をもたらす可能性がある。

なお、高尿酸血症患者などXOR阻害薬を用いる他の疾患と比較して、RHUC患者でXOR阻害薬による有害事象が発生する可能性が高くなるのかどうかについてのエビデンスは見出せなかった。

以上の議論から、「腎性低尿酸血症患者において、運動後急性腎障害の予防のために、薬物療法としてキサンチンオキシドレダクターゼ阻害薬は投与されるべきか？」というクリニカルクエスチョン（CQ）に対するガイドライン作成組織としての結論を「腎性低尿酸血症患者において、運動後急性腎障害の予防のために、薬物療法としてキサンチンオキシドレダクターゼ阻害薬を投与するべきかどうかは明確には推奨できない」とした。「ただし、投与により発症や再発を予防できる可能性があることから、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、適応を決めるべきである」という推奨も提示された。この重要臨床課題については、今後の研究のさらなる進展がまたれる。

● 文献

1. 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).
2. 山田明. 【AKIの管理Q&A-救急・集中治療のための質問237-】疾患によるAKI 運動後AKI. *救急・集中治療* **24**, 444-447 (2012).
3. 唐澤環, 池住洋平, 鈴木俊明, 長谷川博也, 内山聖. 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).
4. 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).
5. Bhasin, B. *et al.* Hereditary renal hypouricemia: a new role for allopurinol? *Am. J. Med.* **127**, e3-4 (2014).
6. Sanchis-Gomar, F. *et al.* Effects of allopurinol on exercise-induced muscle damage: new therapeutic approaches? *Cell Stress Chaperones* **20**, 3-13 (2015).



