

### ● 腎性低尿酸血症の概念と研究の発展

腎性低尿酸血症は、腎臓の尿酸再吸収機能異常が原因となって起きる低尿酸血症のことであり、キサンチン尿症やプリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症（PNP欠損症）などの先天性プリン代謝異常症に伴うものや悪性腫瘍に起因するものなど二次的要因は含まない。

本疾患の特徴のひとつは、その名のとおり、尿酸値が低値を示す点にある。低尿酸血症（hypouricemia）を示す患者の存在は1950年にPraetoriusら<sup>1</sup>によって初めて報告されているが、1972年にはGreeneら<sup>2</sup>により「遺伝性の尿細管における尿酸再吸収機能異常」という特徴とともに症例報告され、日本からは1975年にAkaokaら<sup>3</sup>が初めて報告した。当初より日本人及びユダヤ人に多い疾患と考えられており<sup>4</sup>、本邦での研究はこの疾患の理解に大きく貢献してきた。たとえば、Ishikawara<sup>5,6</sup>は腎性低尿酸血症に合併する腎障害（運動後急性腎障害）をその症状からALPE（Acute renal failure with severe Loin pain and Patchy renal ischemia after anaerobic Exercise）と命名し詳細な研究報告を行った。また、原因遺伝子（後述）は日本人患者から日本人研究者が同定している<sup>7,8</sup>。このように、本疾患の研究の発展において、日本は大きな役割を果たしてきた。

### ● 腎性低尿酸血症の分類

血液中の尿酸は腎糸球体から原尿として一旦尿細管中に排出されるが、近位尿細管上皮に発現しているURAT1/SLC22A12やGLUT9/SLC2A9などの尿酸トランスポーターを介して再吸収される。これらのトランスポーターの機能不全が腎性低尿酸血症の原因となる。URAT1/SLC22A12遺伝子の“W258X”機能消失変異<sup>7</sup>およびGLUT9/SLC2A9遺伝子の2つの機能消失変異“R198C”変異と“R380W”変異<sup>8</sup>が同定され、URAT1/SLC22A12遺伝子に起因するものを腎性低尿酸血症1型（MIM: 220150）、GLUT9/SLC2A9遺伝子に起因するものを腎性低尿酸血症2型（MIM: 612076）と呼ぶようになった。

腎性低尿酸血症は、健康診断などで血清尿酸値が低いことから偶然に発見されることが多いが、臨床では尿路結石症および運動後急性腎障害のリスクに関連する。

### ● ガイドライン策定の必要性

これまでの調査研究で、腎性低尿酸血症は一般の日本人の中におよそ0.2～0.5%程度の割合で存在するものと推測されるが、腎性低尿酸血症という病態概念の認識は、まだまだ一般医療や健康診断には浸透しておらず、症状として顕性化しない限り対応がなされることは稀で、しかも対処法は個々の臨床現場独自の判断に任されている。このような背景のもと、診断や治療など実際に患者個人に関わる医療業務を行うにあたり、分かりやすい基準や具体的指針が必要となる。そこで今回、「腎性低尿酸血症診療ガイドライン」を策定して明確な診断指針を示し、認知度の向上

を図るとともに、臨床的対処の指標を提供することとした。このような取り組みにより、腎性低尿酸血症の実態の全国的な把握や、1型、2型のいずれにも属さない原因不明のものについての検索など、更なる病態把握に繋がる可能性も考えられる。これらの点が、ガイドライン策定必要性の根拠要因となった。

## ● 目標

腎性低尿酸血症の診療を円滑に行うためには、何よりも診断基準の明確化が必要であり、これが第一の目標である。これにより、血液検査結果を的確に判断することができ、診断確定のためにどのような検査が必要となるのかを迅速に決定できる。もう一つは、キサンチンオキシドレクターゼ阻害薬を含めた治療薬・予防薬の効果と、それらの患者使用への是非を明確にし、今後の医療方針に目鼻をつけるという狙いがある。

診療ガイドラインの運用をもって初めて医療関係者への周知とそれに基づく正確な実態の把握が可能となってくる。また、これに引き続く種々の解析や診療現場へのフィードバックを行うことにより、更なる疾患の実態の解明につながる側面を有する。

腎性低尿酸血症でみられる末梢血液中や尿細管内での病態生理が、なぜ運動後急性腎障害や腎・尿管結石といった臨床的症候につながるのか、激しい運動など腎に急速な負荷がかかる事象の認識とその対応についての十分な根拠を示すための研究がなされなければならない。また、薬剤の効果メカニズム、使用による利点、有害事象の有無などについての調査を尽くさなければならない。合併症の頻度、要因、条件などを明確にすることが適切な予防につながる第一歩となる。本ガイドラインの狙いの一つは明確にこの点にある。

## ● 展望

先にも述べたとおり、医療従事者や患者などの関係者を対象に本診療ガイドラインを明示することにより、諸外国に比して腎性低尿酸血症の疾患頻度が比較的高いと考えられる日本国内においてその実態解明が進むとともに、これまで未発見であった1型2型のいずれにも属さない新たな遺伝因子の発見につながる可能性は高まるであろう。また、診断や治療などの対処法が比較的明確な既存の症例群のみならず、これまで対処が曖昧であった症例に対する新たな治療法・予防法へと繋げられることにも期待したい。

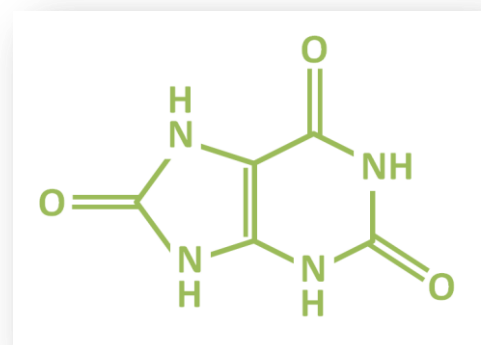
本ガイドライン策定にあたっては、科学的根拠を最大限に確保すべく、Minds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠した形で進めた。策定メンバーとして加わっていただいた諸氏に感謝申し上げますとともに、Mindsからの多大なご支援、ご助力に対しても改めて深謝の意を表したい。

腎性低尿酸血症診療ガイドライン作成委員長

四ノ宮 成祥

## ● 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. Greene, M. L. *et al.* Hypouricemia due to isolated renal tubular defect. Dalmatian dog mutation in man. *Am. J. Med.* **53**, 361-367 (1972).
3. Akaoka, I. *et al.* Familial hypouricaemia due to renal tubular defect of urate transport. *Ann. Clin. Res.* **7**, 318-324 (1975).
4. Suzuki, T. *et al.* Genetic heterogeneity of familial hypouricemia due to isolated renal tubular defect. *Jinrui Idengaku Zasshi* **26**, 243-248 (1981).
5. 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).
6. 石川勲. 運動後急性腎不全(ALPE). *痛風と核酸代謝* **34**, 145-157 (2010).
7. Enomoto, A. *et al.* Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* **417**, 447-452 (2002).
8. Matsuo, H. *et al.* Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am. J. Hum. Genet.* **83**, 744-751 (2008).



# ガイドラインの策定方法

## 1. 目的および想定される利用者・施設、注意点

本ガイドライン策定の主な目的は、(1) 腎性低尿酸血症 (RHUC) の診断・治療方針、および合併症の予防法における臨床決定を支援すること、(2) ガイドラインを通して医療従事者への啓発を行うこと、の2点である。

本ガイドラインは、特に血清尿酸値 ( $S_{UA}$ ) が低くRHUCが疑われる日本人 (乳児を除く) およびRHUC患者を運用対象と想定し、日本の一次～二次医療機関における医療従事者を利用者として策定した。そのために必要な情報や臨床上留意すべき点について分かりやすくまとめることを基本とした。しかしながら、臨床現場での意思決定はあくまでも医療従事者と患者間の合意に基づいて行われるものであり、ガイドラインにおける記載・推奨の一律の適用を求めるものではない。

本ガイドラインの策定には患者代表の方にもご協力いただき、貴重なコメントを掲載してもらった。将来的な改訂では、今後見出されるエビデンスを反映していくことに加え、患者側の希望も反映する方向で検討する予定である。

## 2. 作成委員および利益相反 (COI)

作成委員の所属・氏名は別に示した通りであり、全員、日本痛風・核酸代謝学会会員である。

作成委員が、ガイドライン作成着手の2年

前から作成終了までの期間 (2012年10月1日から2017年2月17日) において、腎性低尿酸血症診療ガイドライン策定内容に関連する企業 (または組織、団体) との経済的関係について、以下の基準に従い開示する。

- (1) 役員・顧問職  
(100万円以上/年; 委員本人または家族)
- (2) 株  
(100万円以上/年; 委員本人または家族)
- (3) 特許権使用料  
(100万円以上/年; 委員本人または家族)
- (4) 講演料  
(100万円以上/年; 委員本人)
- (5) 原稿料  
(100万円以上/年; 委員本人)
- (6) 研究費 (受託・共同研究費)  
(100万円以上/年; 委員本人)
- (7) 奨学 (奨励) 寄付金  
(100万円以上/年; 委員本人)
- (8) 寄附講座 (所属 (専任) の有無)
- (9) その他特記事項  
(100万円以上/年; 委員本人または家族)

COIの開示に際しては、上記の基準に従い各委員が自主申告した企業 (または組織、団体) の名称をリストとして提示するものとし、各委員の個別の情報は開示しない。

上記の基準にしたがって、ガイドライン作成委員のいずれかが該当するCOIを以下に列挙する。

- (1) なし

- (2) なし
  - (3) なし
  - (4) 帝人ファーマ株式会社、  
株式会社三和化学研究所、  
株式会社富士薬品
  - (5) なし
  - (6) 帝人ファーマ株式会社、  
株式会社三和化学研究所、  
株式会社富士薬品
  - (7) 帝人ファーマ株式会社、  
株式会社三和化学研究所、  
株式会社富士薬品、  
鳥居薬品株式会社
  - (8) なし
  - (9) なし
- 上記のCOIを受けて、以下の対応を行った。

- COIを有する委員を代表者にしない。
- COIを有する委員数を全委員数の2/3以上にしない。
- COIを有する委員を関連するシステムティック・レビューの担当にしない。
- 推奨作成時には、特定の人物の意向が反映しないようにデルファイ法を合意形成方法として採用する。

なお、ガイドライン作成委員長はガイドライン作成を統括総覧する立場にあるため、COIに関して個別に明確化する必要があり、上記(1)～(9)に該当する開示すべき情報はないことをここに明記する。

上記COIを加味し、作成組織について以下の役割分担と委員の指名を行った(下線は各チームの代表者)。

- ・ガイドライン統括委員会  
四ノ宮、久留、市田

- ・ガイドライン作成グループ  
市田、松尾、箱田、山口、中山
- ・システムティック・レビューチーム  
四ノ宮、細山田、荻野、浜田、太田原
- ・ガイドライン事務局  
松尾、中山

### 3. 作成資金

本ガイドラインは、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立(研究代表者:飯島一誠)」研究班の中の「腎性低尿酸血症(平成26~28(2014~2016)年度)」分担研究費により作成された。それ以外の資金供与は受けていない。

### 4. 作成工程

1. 本ガイドラインの策定にあたり、2014年および2016年に発行されたMinds診療ガイドライン作成マニュアル(Ver. 1.0, 1.1および2.0)を参考とした。
2. 2014年7月、平成26(2014)年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」研究班の腎性低尿酸血症担当者が日本痛風・核酸代謝学会にガイドラインの共同編集についての要望書を提出し、同年9月に同学会理事会において承認された。これを受けて合同の作成組織が編制された。委員は全員が公益財団法人日本医療機能評価機構・Mindsガイドラ

インセンターの主催する「診療ガイドライン作成ワークショップ」を受講、または同講義の動画を視聴した。

3. 委員間の連絡は、通常時はメールを基本としたが、緊密な連携並びに重要事項に関する意見交換を促進するため、下記のとおり定期的に全体会議を開催した。

第1回：2015年2月19日（木）

京王プラザホテル（東京都）

第2回：2016年2月19日（金）

千里ライフサイエンスセンター  
（大阪府）

第3回：2017年2月17日（金）

京王プラザホテル（東京都）

4. ガイドライン作成グループは、スコープおよび重要臨床課題とクリニカルクエスチョン（Clinical Question; CQ）を作成した。これらは、第1回全体会議において確認を受けた後、承認された（表1、表2；表中のoutcomeのリストには最終的に採用されたCQのみを記載した。なお、「重要度」は1~10点で評価している）。

5. システマティック・レビューチームは下記の方法で文献検索を行った。

・検索対象：

個別研究論文については、Medline/PubMed、医学中央雑誌（医中誌）の各データベース。システマティック・レビュー論文、メタア

表1 クリニカルクエスチョン1の設定

重要臨床課題 (Key Clinical Issue)			
<b>重要臨床課題1：腎性低尿酸血症 (RHUC) の診断</b>			
低尿酸血症は健診などの際に偶然見出されることのある所見の一つである。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。これまでに低尿酸血症について「 $S_{UA}$ が2 mg/dl以下」と定義しているものや、「 $S_{UA}$ が3 mg/dl以下」と定義しているものなど様々な報告があることから、低尿酸血症の一つであるRHUCの診断に有用なカットオフ値についての検討が必要である。			
CQの構成要素			
P (Patients, Problem, Population)			
性別	指定なし		
年齢	乳児を除く		
疾患・病態	低尿酸血症 (RHUCの確定診断前)		
地理的要因	特になし		
その他	日本人を中心とする		
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls, Comparators) のリスト			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>S_{UA}</math> が2 mg/dl以下で低尿酸血症の鑑別診断を行う</li> <li>• <math>S_{UA}</math> が3 mg/dl以下で低尿酸血症の鑑別診断を行う</li> <li>• <math>S_{UA}</math> が4 mg/dl以下で低尿酸血症の鑑別診断を行う</li> </ul>			
O (Outcomes) のリスト			
	Outcomeの内容	益か害か	重要度(点)
O1	RHUCを疑う有力な所見	益	8
作成したCQ			
CQ1: $S_{UA}$ 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？			

ナリシス論文については、Medline/PubMed、The Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)を含む)、UpToDate、The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)の各データベース。いずれも英語または日本語文献のみ検索した。

・期間：

1966年～2014年12月31日。

・エビデンスタイプ：

システマティック・レビュー論文、メタアナリシス論文、個別研究論文をこの優先順位で検索した。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とした。検索の結果、

エビデンスレベルの高い文献がなかった場合には、症例報告についても検索の対象とした。

・検索の方針：

介入の検索に際しては、PICOフォーマットを用いる(表1、表2)。PとIの組み合わせが基本で、時にCも特定する。Oについては特定しない。ひとつのCQにつき2名の担当委員が独立して文献検索とスクリーニングを行う。委員が特に必要と考えた場合には、検索結果外の文献からも採用可とする。検索された文献については、CQに合う文献を絞り込むため、まず題名と抄録を読んで1次スクリーニングを行う。2名の

表2 クリニカルクエスチョン2の設定

重要臨床課題 (Key Clinical Issue)			
<b>重要臨床課題2: 腎性低尿酸血症(RHUC)の合併症の予防方針</b>			
RHUCの患者は、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多い。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」「非ステロイド性抗炎症薬内服時の運動制限」などの生活指導を行う。また、薬物療法として、尿路結石予防のための尿アルカリ化薬の使用に加え、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)阻害薬を投与することが提唱されている。しかし、XOR阻害薬の有効性については不明であり、その臨床効果を検討する必要がある。			
CQの構成要素			
P (Patients, Problem, Population)			
性別	指定なし		
年齢	乳児を除く		
疾患・病態	RHUC		
地理的要因	特になし		
その他	日本人を中心とする		
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls, Comparators)のリスト			
<ul style="list-style-type: none"> <li>・XOR阻害薬(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)</li> <li>・他の薬物</li> <li>・無投薬</li> </ul>			
O (Outcomes)のリスト			
	Outcomeの内容	益か害か	重要度(点)
O1	EIAKIの発症・再発	害	10
O2	XOR阻害薬による有害事象	害	7
作成したCQ			
CQ2: RHUCの症例において、EIAKI予防のために薬物療法としてXOR阻害薬は投与されるべきか?			

委員が抽出した全文献は別の委員により統合され、再度、各委員が文献の本文全体を読み2次スクリーニングを行う。その結果選別された文献を採用文献とする。

・その他：

先行ガイドラインの検索として、National Guideline Clearinghouse (NGC)、NICE Evidence Search、International Guideline Library、Mindsガイドラインセンターの各データベースを2015年6月1日に検索したが、該当するものはなかった。また、臨床研究などの検索としてGrey Literature Report、Open Grey、Clinical Trials.gov、Virtual Health Library、World Health Organization (WHO)、UMIN臨床試験登録システム、国立保健医療科学院の各データベースを2015年6月1日に検索したが、RHUCに関連するものはなかった。

**6.** 文献検索の結果は以下の通りである。

CQ1においては、文献検索の結果545件が見出され、スクリーニングの結果455件が採用文献とされた。CQ2においては、文献検索の結果54件が見出され、スクリーニングの結果43件が採用文献とされた。いずれの文献も、症例報告や横断的研究、専門家の意見などのエビデンスレベルの低い文献であった。各文献についてPICOなどの一覧表を作成し、これを基にシステマティック・レビューレポートが作成された。

**7.** ガイドライン作成グループは、システマティック・レビューチームから提出されたレポートを基に推奨、およびその強さを第2回全体会議において決定した。合意形成にはデルファイ法を用いることを予定していたが、推奨案に対して全会一

致したため、用いられなかった。この結果をもとにガイドラインの草案が作成された。

**8.** 本ガイドラインの作成目的の一つに医療従事者への啓発がある。このため、CQに加えて、全委員が分担して教科書的記述を追加した。これらのすべての記述に対し、他の委員による査読がなされた。

システマティック・レビューにおいても、教科書的記述項目においても、RHUCに関する記載の十分な根拠となる、いわゆる「エビデンスレベルの高い研究」は存在しない。しかし、疾患そのものの頻度が高くないことやこれまでの病態解明に関する解析が不十分であることを考えると、質の高い介入研究を行う素地が整っていないのが現状であると言える。したがって、エビデンスレベルのみを根拠にこれまでの研究成果を一律に否定することは、臨床の現場に混乱を起こす可能性があり、また本ガイドラインの作成趣旨からも逸脱する。そのため、教科書的記述項目における各ステートメントについて専門家の意見としてのコンセンサスレベルを記載する方針をとった。コンセンサスレベルには全委員が5段階で評価した値（1は反対、3が中立、5が賛成）の中央値を用いた。

**9.** 外部評価の結果は以下の通りである。

ガイドラインの一般公開前に、記載内容について日本小児腎臓病学会の支援を得て、外部評価委員（日本痛風・核酸代謝学会の非学会員）によるAGREE II方式（AGREE Next Steps Consortium 2009; <http://www.agreetrust.org/>）を用いた評価を依頼した。なお、外部評価委員において



も、作成委員と同基準の利益相反の有無が確認されたが、開示すべき情報はないことをここに明記する。寄せられたコメントの概要と対応は以下の通りである。

**a) ガイドラインの運用対象者の明示**

→対象者を明示した。

**b) ガイドライン作成委員の全員が日本痛風・核酸代謝学会の会員であることによる、策定上の不偏性の確保の限界**

→ガイドラインの今後の普及および改訂において、他の学会との連携を課題とし明記した。

**c) ガイドラインの適用における促進要因・阻害要因の明示**

→促進要因・阻害要因を明示した。

**d) 推奨の適用についてのツールの提供**

→ガイドラインの要旨として、「ガイドラインのエッセンス」を作成し提示した。

また、Mindsが提供するGUIDEシステム (<http://minds.jcqh.or.jp/guide/pages/GuideTopHome.aspx>) によるパブリックコメントを2016年11月8日から12月8日まで31日間にわたり募集したが、特に修正を要するとのコメントは寄せられなかった。

これらのコメントを反映し、ガイドラインの最終案が作成され、第3回全体会議において承認され完成した。

また、患者代表の方に本ガイドラインの草案を通読・評価いただき、『アスリートの患者よりガイドラインによせて』として掲載した。

**10. ガイドラインの導入・活用における促進要因および阻害要因としては以下の点が考えられる。**

本ガイドラインにおける2つの推奨のうち、1つ目の推奨では「 $S_{UA}$ 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」としている。この推奨が使用される促進要因として、「健診でも一般的に測定される $S_{UA}$ そのものを基準として明確にしている」という点がある。対して、阻害要因としては「若年者は $S_{UA}$ を測定されることが少なく、RHUCを疑われる機会が少ない」という点がある。この問題を克服するために、「学校健診（貧血検査）にあわせて $S_{UA}$ を測定する」という対策も考えられるが、有病率などの疾患の正確な実態が分かっていない現状では時期尚早であろう。

2つ目の推奨では「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」としている。この推奨が使用される促進要因としては、「益と害の両方が存在することが明確になる」という点が挙げられる。一方、阻害要因としては「ガイドラインの推奨による意思決定の方向性が明確ではない」という点が挙げられる。この推奨の明確化については今後の研究課題であり、エビデンスの蓄積がまたれる。

**11. 公開後の取り組みは以下の通りである。**

本ガイドラインの公開後は、日常診療への導入と活用促進を図るため、日本痛風・核酸代謝学会やインターネットなどを通じた広報活動を実施する。本ガイドラインは3～5年後をめどに更新を行う予定であるが、その間、研究報告の定期的な検索などを通してエビデンスの収集に努めるとともに、研究集会の開催を行い新知見の発掘に努める。これらの活動を通して改訂の必要性を検討していく。また、新たな改訂委員会の組織化に向けて調整を開始する。本ガイドラインの普及および改訂において、RHUCの診療・研究に関与している他の学会との連携も今後の課題のひとつである。

