

教えて! 市田先生! ここまでわかってきた尿酸! 疾患理解の鍵

世界初、本邦発! 「腎性低尿酸血症診療 ガイドライン」を 日常診療にどう活かす?

監修：東京薬科大学 病態生理学教室 教授／
東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 客員教授 市田 公美 先生



2017年、「腎性低尿酸血症診療ガイドライン」
が世界に先駆け本邦で作成されました。
まず腎性低尿酸血症という疾患について
教えてください。

低尿酸血症は名前のとおり尿酸値が低値を示す疾患で、その発症機序から尿酸排泄亢進型と尿酸産生低下型に大別されます。このうち腎性低尿酸血症は尿酸排泄亢進型に該当する病態で、近位尿管にて尿酸の再吸収に働いているトランスポーターURAT1(urate transporter 1)やGLUT9(glucose transporter 9)の機能低下により生じ、それぞれ1型と2型に分類されます。なお、腎性低尿酸血症は基本的には無症状ですが、合併症として運動後急性腎障害と尿路結石が知られています。

日本人における腎性低尿酸血症の有病率は、およそ男性で0.2%、女性で0.4%と推定されています。決して高い有病率ではありませんが、諸外国に比べると高値であるため、我が国が腎性低尿酸血症の診療ガイドラインを最初に作成したことには、非常に大きな意義があると考えています。なお女性の方が腎性低尿酸血症の有病率が高い理由として、閉経前の女性はエストロゲンなどの女性ホルモンの働きにより、もともと血清尿酸値が男性に比べて低いことが関係していますが、本質的な有病率に差はないと考えています。

ガイドラインを発刊した経緯と意義、
その後の反応について教えてください。

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のですが、治療指針がないために疾患として認識されていませんでした。医療機関を受診

しても、症状として顕在化しない限り対応されることは稀であり、対処法も個々の医療現場の判断に委ねられていました。以前は健康診断などで検査値を示す際に、「正常上限」のみを示し「下限」を示してこなかったことも、なかなか認識されなかった一因になっていると思います。現在は、「正常範囲」として上限・下限を示すようになっていきますので、低尿酸血症にも気が付きやすくなっています。

そこで、疾患啓発と対処法の標準化を目的に、世界に先駆けて「腎性低尿酸血症診療ガイドライン¹⁾」を作成しました。本ガイドラインは、むしろ尿酸を専門とされていない先生方にこそ見ていただきたいと考えており、できるだけ簡潔な内容にまとめております。重要な内容は「エッセンス」として2ページ程度にまとめていますので、まずは「エッセンス」を確認いただき、腎性低尿酸血症という疾患があること、そしてその合併症や対処法を念頭に入れておいていただくことで、実際に血清尿酸値が低い患者さんが来院した際の診療の参考としていただければ幸いです。

本ガイドラインが発表された後、たくさんの先生方から反応をいただいています。また、私自身も驚いた例としては、患者さん自身が、マスメディアで本ガイドラインが紹介されたのを機に「自分は腎性低尿酸血症ではないか」と来院したケースがありました。この方は、以前より健康診断で尿酸の値が低く、かかりつけ医で相談しても「問題ない」といわれていたものの、どこか気にかかっていたようです。このように少しずつガイドラインの成果が出てきていることをうれしく思っています。

腎性低尿酸血症の診療アルゴリズムに
ついてご解説ください。

腎性低尿酸血症を診断するには、血清尿酸値が2.0mg/dL以下であることと、腎臓における選択的な尿酸排泄の亢進が重要です。薬剤性のもや、尿酸以外の検査値に異常を示すものは除かれます(図)。

尿酸排泄の亢進を確認するには、尿中尿酸排泄率または尿酸クリ

アランスが上昇していることが継続的に確認される必要がありますが、薬剤性のものを除くと、特に症状を示さないものは腎性低尿酸血症とキサンチン尿症くらいです。キサンチン尿症は、著しく低い尿酸排泄量を示すことから鑑別が可能です。

腎性低尿酸血症と診断された場合、運動後急性腎障害や尿路結石の合併症がみられなければ、合併症発症予防のための生活指導で構いません。しかし、合併症を有する場合は病態に応じた治療と再発予防のための生活指導を行い、時には薬物治療も選択肢となります。

腎性低尿酸血症の合併症 (運動後急性腎障害・尿路結石)について教えてください。

運 動後急性腎障害とは、激しい運動を比較的短時間に行った際に生じる急性腎障害で、激しい腰背部痛や嘔気・嘔吐を伴います。腎性低尿酸血症患者で多くみられますが、そうでない場合も多く、発症機序も十分解明されていません。

鑑別が必要な疾患として運動後の横紋筋融解により生じるミオグロビン尿性急性腎障害がありますが、腎性低尿酸血症に伴うものでは血清クレアチニンキナーゼ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)ため、ミオグロビン尿性急性腎障害とは異なった病態と考えられます。両疾患の鑑別のポイントは、腎性低尿酸血症のほうが、より強い強度の無酸素運動時や風邪症状に対する消炎鎮痛剤服用時に発症しやすいこと、患者の年齢が低く男性が圧倒的に多いことなどが挙げられます。

運動後急性腎障害の多くは一過性で、2週間程度で改善します。軽症な例では、「運動した後、少し気分が悪くなるが、休めば治る」程度のこともあり、原因がわからないまま過ごされている患者さんもいます。

短期的な予後は比較的良好ですが、再発を繰り返すと腎臓がダメージを受けてしまいます。そのため、運動前に水分を摂取すること、消炎鎮痛剤服用時は運動を避けること、過激な無酸素運動は控えることなど、再発予防のための生活習慣の指導が必要となります。また治療としては、一般的な急性腎障害と同様の治療を行います。予防策としての薬物治療も検討されています。

運動後急性腎障害はまだ認知度が低く、症状が一過性で特異的なものではないため、患者自身が受診しないことや、きちんと診断されず放置されていることが少なくないと思います。私が診察している腎性低尿酸血症患者も「こんな症状がありませんでしたか」と尋ねると、思い当たることがあるといわれる方が少なくありません。尿酸値が低い患者には、是非、運動後急性腎障害の症状の有無を確認していただけたらと思います。

尿路結石については、尿酸排泄量の増加によるものであり、高尿酸血症に伴う結石とよく似た特徴を持っています。したがって、尿酸結石だけでなく、カルシウム含有結石の合併も多くみられます。対処方法や予防についても高尿酸血症に伴う尿路結石と基本的に変わりはなく、日頃から酸性尿などのリスク因子に注目しながら、十分に水分を摂るなどの再発予防のための生活習慣を指導します。また、疼痛や炎症、腎機能低下がみられる場合には内視鏡的治療を含む積極的治療を行います。

最後に、先生方が尿酸値に着目した 日常臨床を行うにあたって コメントをお願いします。

これまでご紹介してきた通り、血清尿酸値は高すぎても低すぎても問題となります。

高尿酸血症については、まずは肥満や飲酒などの生活習慣の改善に取り組み、それでもなお高値が続くようであれば薬物治療を行うことになります。遺伝子変異の検査はまだ一般的ではありませんが、ABCG2の低下型変異は特に若年発症痛風の主要な病因であることも明らかになっています。もし20歳前後の若年者で血清尿酸値が高い場合は、生活習慣はさることながらそれ以外の要因も疑っていただきたいと思います。

私は尿酸代謝に関わる遺伝子変異の研究に長年携わっていますが、ABCG2の遺伝子変異を調べることで、将来高尿酸血症になりやすい集団を簡単に抽出できるようになってきています。これらの情報を活用すれば、現在、基本として行っている生活指導も、将来的には高リスク例に絞り、より効率的に指導できるようになるかもしれません。少なくとも、尿酸については現実味を帯びてきています。積極的に治療すべき例を具体的に示せるようになることが目標ですね。

逆に腎性低尿酸血症については、まずはその存在を念頭に置いていただくことで、適切な診断と日常生活指導を中心とした対処につながっていただければと思います。

個々の患者の尿酸にかかわる病態が適切に見極められ、それぞれに合った診断、治療が行われていくことを期待しています。

参考文献)

1) 日本痛風・核酸代謝学会監修：腎性低尿酸血症診療ガイドライン, 2017

図 腎性低尿酸血症の診療アルゴリズム
(腎性低尿酸血症診療ガイドライン)

