

が分泌されるとの今までの想定以上に尿酸分泌が行われていることを示している。

### おわりに

現在、痛風、高尿酸血症は生活習慣病の一つとして認知され、高尿酸血症は人間ドック受診男性の二十数%と高頻度に認められる。最近、尿酸を輸送するトランスポーターの知見が急速に集積されている。今後これらのトランスポーターの SNP の情報から、生活習慣の影響が強い場合や遺伝的要素が強い場合等が症例毎に解析され、テーラーメイド医療につながる事が大いに期待される。効性、副反応のモニタリングが必要とされる。

### 文献

- 1) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, *et al.* Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002;417:447-52.
- 2) Matsuo H, Takada T, Ichida K, *et al.* Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci Transl Med* 2009;1:5ra11.
- 3) Woodward OM, Kottgen A, Coresh J, Boerwinkle E, Guggino WB, Kottgen M. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:10338-42.
- 4) Urano W, Taniguchi A, Anzai N, *et al.* Sodium-dependent phosphate cotransporter type 1 sequence polymorphisms in male patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1232-4.
- 5) van der Harst P, Bakker SJ, de Boer RA, *et al.* Replication of the five novel loci for uric acid concentrations and potential mediating mechanisms. *Hum Mol Genet* 2010;19:387-95.
- 6) Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, *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* 2004;15:164-73.
- 7) 石川 勲. 運動後急性腎不全 (ALPE). 金沢: 金沢医科大学出版局; 2006.
- 8) Anzai N, Ichida K, Jutabha P, *et al.* Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J Biol Chem* 2008;283:26834-8.
- 9) Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, *et al.* Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet* 2008;83:744-51.
- 10) Ichida K, Hosoyamada M, Kamatani N, *et al.* Age and origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin Genet* 2008;74:243-51.
- 11) Li S, Sanna S, Maschio A, *et al.* The GLUT9 Gene Is Associated with Serum Uric Acid Levels in Sardinia and Chianti Cohorts. *PLoS Genet* 2007;3:e194.
- 12) Dinour D, Gray NK, Campbell S, *et al.* Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:64-72.
- 13) Stiburkova B, Ichida K, Sebesta I. Novel homozygous insertion in SLC2A9 gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab* 2011;102:430-5.



## 6. 併存疾患別にみた高尿酸血症治療・管理のあり方

### 2) 腎障害・慢性腎臓病(CKD)合併例

Ichida Kimiyoshi  
市田 公美\*

\*東京薬科大学病態生理学教室

#### はじめに

高尿酸血症と腎障害に密接な関係があることが、以前より知られていた。高尿酸血症の持続により、腎臓において尿酸が析出し、腎障害や尿路結石を来しやすくなる。一方、腎機能が低下すると、腎臓からの尿酸排泄が低下し、高尿酸血症を来すようになるなど、高尿酸血症と腎障害は相互に関連しあっている。腎機能低下時の高尿酸血症の取り扱いに関しては、合併症を認めない高尿酸血症と同様に、痛風発症リスクの観点からの血清尿酸値のコントロールが試みられてきた。しかし、腎機能低下時には尿酸降下薬を減量する必要があるなどの制約のため、十分な血清尿酸値のコントロールができないことが多くあった。さらに、最近では多くの疫学研究により、高尿酸血症が慢性腎臓病(CKD)の腎機能低下の促進因子である可能性が指摘されている<sup>1-3)</sup>。また、高尿酸血症ラットなどの基礎実験においても、高尿酸血症が腎障害を促進することが示されている<sup>3)</sup>。これらのことから、CKDに高尿酸血症を認めた場合における腎障害進行抑制も視野に入れ、いままでもより厳密に血清尿酸値を低下させる必要が出てきた。幸い、2011年に新しい尿酸降下薬が使用可能になったことにより、腎機能低下時の尿酸降下療法の選択肢は広がった。しかし、CKDの進行を抑制するためにどのように血清尿酸値をコントロールするべきかに関し、いまだ十分なデータが揃っていないのが現状である。本稿では、現在までに明らかになっている研究結果をもとに、CKDに高尿酸血症が認められた場合の治療について概説する。

#### 高尿酸血症と腎障害の関係に関する疫学研究

高尿酸血症に腎障害の合併が高頻度に認められることは、以前より多数報告されている。しかし、尿酸が腎臓から排泄され、腎機能低下に伴い血清尿酸値は上昇することから、疫学研究において高尿酸血症と腎障害の因果関係を正確に評価するのは難しいことが多い。近年の、ある程度以上の例数を用いた解析では、高尿酸血症が腎障害を引き起こす可能性を示す研究の方が、否定的な結果の報告に比し明らかに多い。例えば、日本のIsekiらは6,403人の健診受診者を2年間観察したところ、血清尿酸値は血清クレアチニン高値への進展と正の相関を示し、血清尿酸値8.0 mg/dL以上の者は血清尿酸値5.0 mg/dL未満の者に比し、その相対危険度は男性で2.9、女性で10.4であったと報告している<sup>1)</sup>。またObermayrらは、健康なボランティア21,475人を平均7.4年間観察し、CKDステージ3に進展するオッズ比は、血清尿酸値7.0~8.9 mg/dLで1.26、血清尿酸値9.0 mg/dL以上で1.63であり、独立した危険因子であると述べている<sup>2)</sup>。さらに、約25年間にわたる177,570人もの健診受診者のデータが解析され、血清尿酸値の上位quartileは、下位quartileに対して末期腎不全に進展する補正ハザード比が2.14であったと報告されている(図1)<sup>4)</sup>。このように、健常者集団において、高尿酸血症がCKDへの進展の独立した危険因子であることは確立されつつある。一方、CKDの患者に対して、高尿酸血症が腎障害の進行を促進するか否かに関しては、いまだ報告は多くなく否定的な報告が散見される。例

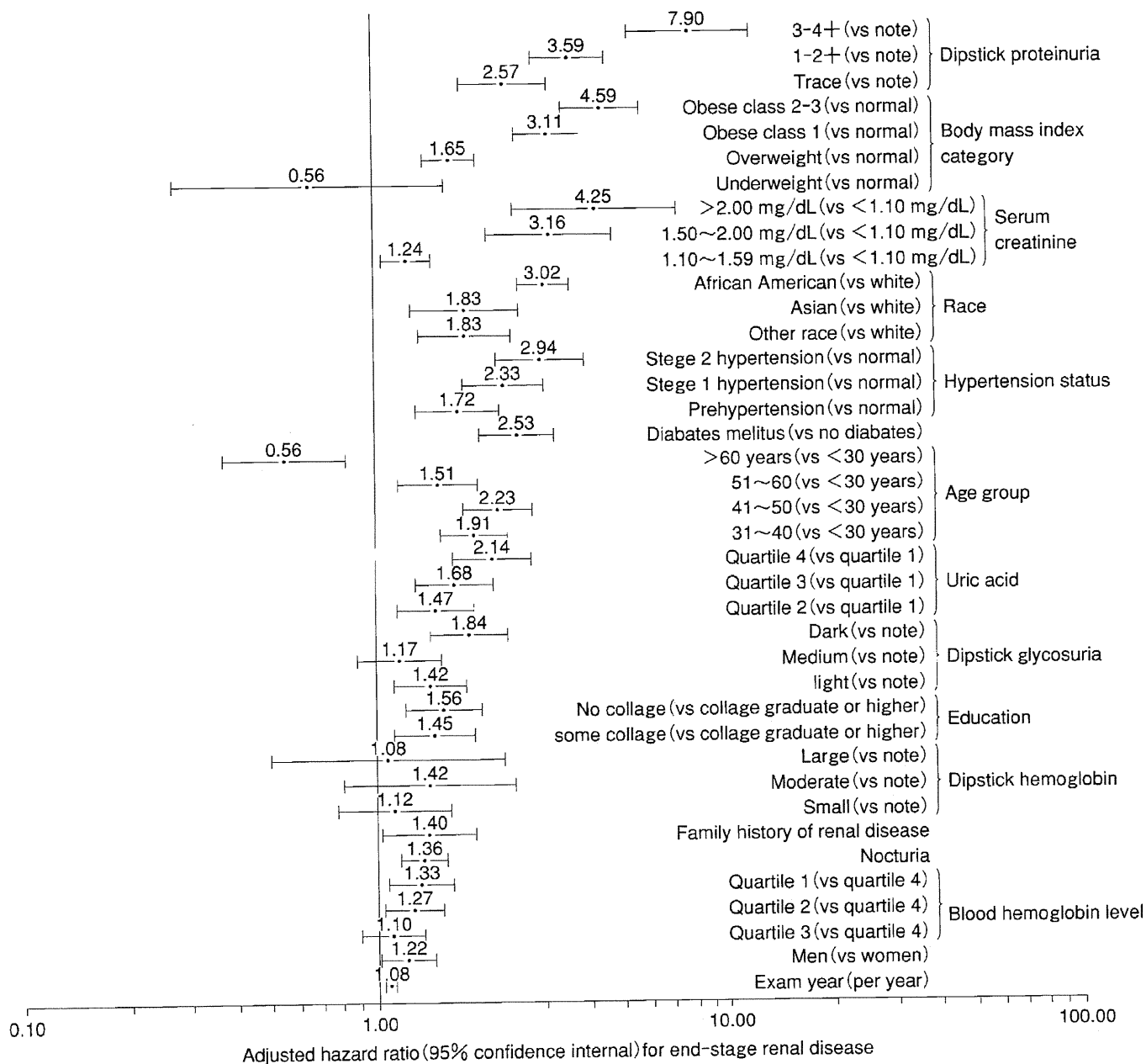


図1 末期腎不全の独立した危険因子の補正ハザード比(95%CI)

血清尿酸値の四分位

Quartile 1: 血清尿酸値 0.10~4.17 mg/dL, quartile 2: 血清尿酸値 4.18~5.09 mg/dL, quartile 3:

血清尿酸値 5.10~5.99 mg/dL, quartile 4: 血清尿酸値 6.00~14.9 mg/dL.

(文献4より引用改変)

例えば、177例のCKD患者に対して、血清クレアチニンが2倍の値になるか透析導入が必要になるかをエンドポイントとして7年間の検討を行い、血清尿酸値はCKDの進行に影響を与えなかったことが報告されている<sup>5)</sup>。またMaderoらは、10年間の838例のCKD患者のコホート研究においても、血清尿酸値と腎不全への進行の間に関係は認められなかったと報告している<sup>6)</sup>。しかし、CKDの原因疾患は多彩であるため、CKDとして解析をするには、これらの研究は症例数が十分でない可能性は否定できず、さらなる検討が必要と思われる。

一方、腎障害の個々の原因疾患を対象とした検討では、高尿酸血症が腎障害の進行を促進することが報告されている。透析導入の原因疾患として最も多い糖尿病性腎症においても、慢性糸球体腎炎のIgA腎症においても、血清尿酸値の高低が腎障害の進行に影響を与えていることが報告されている<sup>7-10)</sup>。例えばItoらは、ステージ1+2が32%、ステージ3が59%、ステージ4+5が9%である1,213例の2型糖尿病患者を3.5年にわたり観察し、高尿酸血症が糖尿病性血管障害に関係していると同時に、腎障害の進行にも関与している

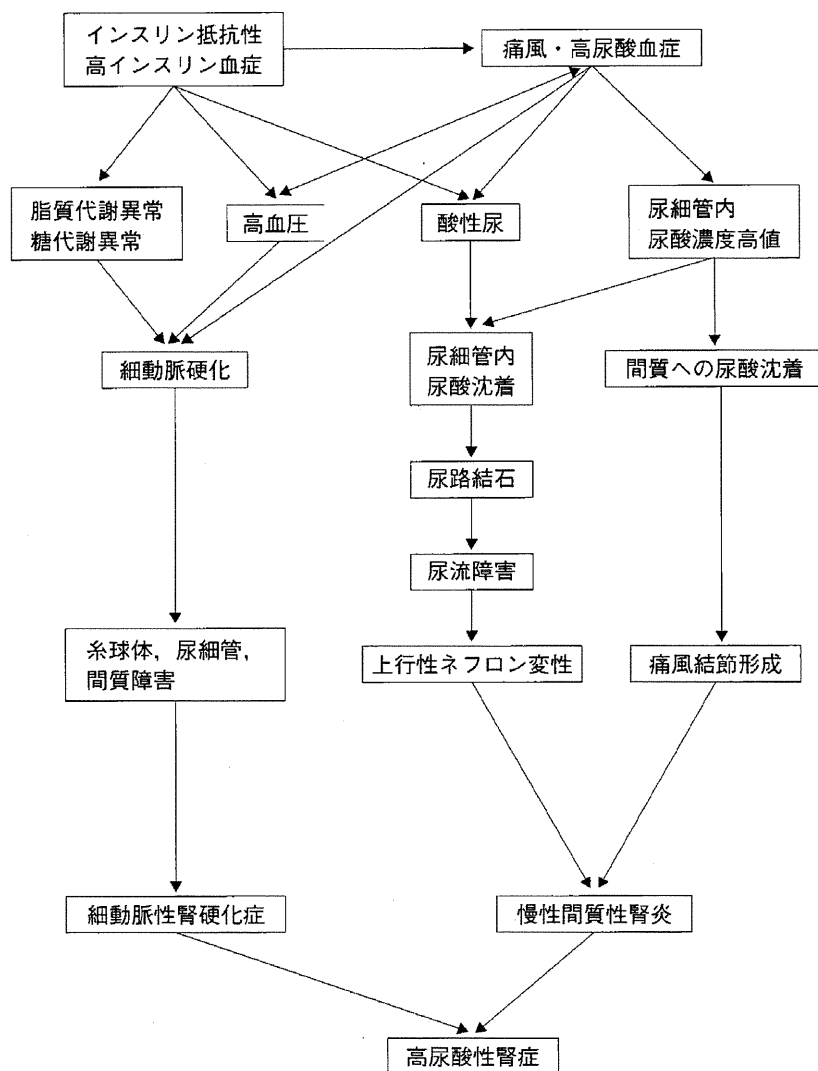


図2 高尿酸血症による腎障害の機序

ことを明らかにしている<sup>8)</sup>。またOhnoらは、226例のIgA腎症患者を5年間観察し、高尿酸血症は独立して腎障害の進行と関連していたと報告している<sup>9)</sup>。

### 尿酸による腎障害進行の機序

尿酸により腎障害が引き起こされる機序は、痛風に伴い起こる腎障害、いわゆる痛風腎において研究されてきた。高尿酸血症による腎障害は、尿酸の析出・沈着による腎障害と、尿酸による血管内皮細胞機能障害などを介した血管障害が想定されている。尿酸は糸球体基底膜を通過したあと、糸球体でろ過された尿酸の6～10%が終末尿に排泄される。同時に水の再吸収が行われ、結果的に集合管までに尿中尿酸濃度は約10倍に上昇する。したがって、尿細管腔で尿酸が析出し、それによる尿流障害・尿細管腔の閉塞、そして間質への尿酸塩沈着が起これ、腎障害を来しやすいと考えら

れている(図2)。

また、尿酸の沈着による腎障害以外の機序として、尿酸自体が高血圧や腎障害を引き起こし、さらに尿酸降下薬の使用により、それらが改善することが、ウリカーゼ阻害薬であるオキソン酸を投与した高尿酸血症モデルラットにおいて報告されている<sup>11,12)</sup>。さらに、ラットやヒトの血管平滑筋細胞や内皮細胞を用い、尿酸が炎症性サイトカインや増殖因子の活性化、フリーラジカル産生と酸化ストレスの亢進や、血管拡張物質である一酸化窒素産生の抑制などを通じて血管平滑筋細胞の増殖、血管内皮細胞機能低下や炎症を惹起し、血管障害性に作用することも報告されている<sup>13,14)</sup>。最近では、フルクトース過剰摂取により惹起されるインスリン抵抗性の一部に、高尿酸血症が関与している可能性も提示されている<sup>15,16)</sup>。

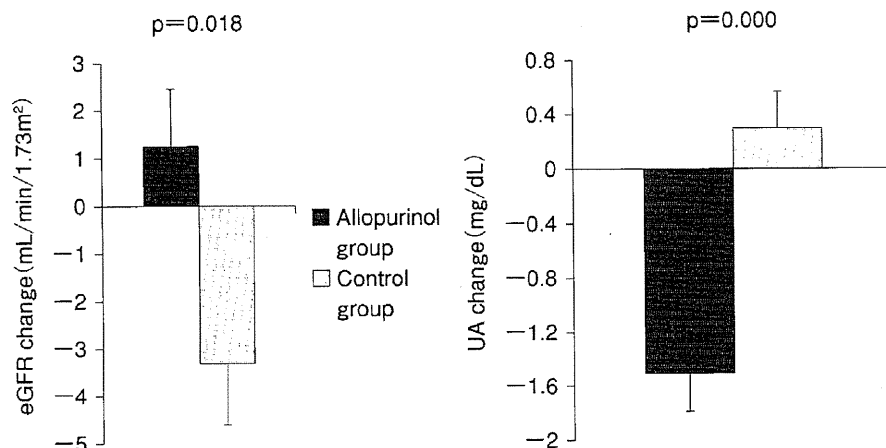


図3 観察開始時と終了時の間の血清尿酸値とeGFRの変化  
(文献18より引用改変)

### 高尿酸血症治療のCKDへの効果

CKDの腎障害進行の抑制を目的とした高尿酸血症の治療の必要性、および治療する場合の開始基準や目標値の詳細を明らかにするためには、CKD患者の高尿酸血症に対する尿酸降下薬による介入試験が必須であるが、これらの報告は多くはない。

Siuらは、高尿酸血症を合併した血清クレアチニンが1.35 mg/dLを超えた54例のCKD患者に対して、アロプリノール投与群とアロプリノール非投与群に分け、1年間観察し、アロプリノール投与群の方が、有意ではないものの血清クレアチニン値の上昇が少なかったことを報告している<sup>17)</sup>。さらに、期間中に腎機能の悪化を認めなかった患者の割合は、投与群では84%であるのに対し、非投与群では54%にとどまったことを述べている。最近では、推定GFR(eGFR)60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満のCKD患者113例をアロプリノール投与群と非投与群に分け、アロプリノール投与による腎障害進行への効果が検討されている<sup>18)</sup>。24カ月後の判定において、アロプリノール投与群が有意に腎障害の進行を抑制している(図3)。また、eGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上の高尿酸血症患者58例に、アロプリノールを3カ月間投与し、血清尿酸値正常の健常者21例と比較した研究によれば、非投与群では特に変化を認めなかったのに対し、投与群では血圧とGFRの改善が認められている<sup>19)</sup>。このことからわれわれは、CKDにおける高尿酸血症の治療が腎障害の進展抑制に有効である可能性と、早期からの血清尿酸値コントロールが重要である可能性を指摘している。以上のように、CKDに合併する高尿酸血症に対して、アロプリノールにより治療を

行った方が腎障害進行を抑制することができる可能性が示されている。

しかし一方で、高尿酸血症による腎障害の機序の1つとして想定されている血管障害に関しては、尿酸降下薬による治療に対する評価は定まっていない。例えば、慢性心不全患者30例に対し、アロプリノール投与により、用量依存性に血管内皮機能の改善を認めたことが示されている。しかし、尿酸排泄促進薬であるプロベネシドを用いて同程度に血清尿酸値を低下させた場合、血管内皮機能の改善は認められず、アロプリノールの作用は活性酸素のスカベンジャーとしての機能を介したものである可能性が報告されている<sup>20)</sup>。同様に、尿酸分解酵素であるウリカーゼの投与により、糖尿病患者の血清尿酸値を低下させても血管内皮機能の改善が認められなかったことや、活性酸素のスカベンジャーである尿酸を糖尿病患者や喫煙者へ投与することにより、逆に血管内皮機能の改善が認められたと報告されている<sup>21,22)</sup>。したがって、CKD合併高尿酸血症の腎障害進行抑制のための尿酸降下療法の有効性に関しては、ある程度実証されてきたと考えられるが、腎障害進展の機序の1つである血管に対する治療効果に関しては、さらなる検証が必要である。

### 治療

CKD患者における高尿酸血症を治療する場合、通常の高尿酸血症のように痛風発作、尿路結石や腎障害を来す危険性の回避のための治療方針に加えて、CKDにおける腎障害進行の抑制も目的として考慮する必要がある。また、腎障害の程度に合わせた尿酸降下薬の選

択や投与量の決定も必要になる。CKDにおける腎障害進行の抑制も目的とした高尿酸血症治療に関しては、前述のように高尿酸血症を治療した方がCKD進行を抑制できる可能性を示す結果が出始めているものの、どの程度の血清尿酸値から治療開始し、どの程度まで低下させるべきかなどの詳細は不明のままである。そのため、『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版』で推奨されている基準をもとに、個々の症例で判断することが望ましい。ガイドラインでは無症候性高尿酸血症の場合、血清尿酸値9.0 mg/dLに満たない血清尿酸値8.0 mg/dL台でも、腎障害などの合併症を認めた場合に治療開始を考慮することとしている。現時点では、CKD患者に対し血清尿酸値7.0 mg/dL台でも尿酸降下薬を使用した方が良いとの結果は得られておらず、血清尿酸値コントロールによりCKD進行を抑制できる可能性があるため、CKD合併無症候性高尿酸血症では、血清尿酸値8.0 mg/dL台で治療開始を検討するべきと思われる。また、痛風を発症したことがあるCKD患者であれば、通常の痛風患者と同様に尿酸降下薬を開始する。

治療によるコントロール目標値であるが、前述のように尿酸の血管に対する作用については、統一した結果が得られていない。したがって、従来の痛風発作予防と腎臓への尿酸の沈着を減らすことを目的にし、目標値を設定するべきと思われるので、通常と同様に血清尿酸値6.0 mg/dL以下を目標とする。

尿酸降下薬の選択に関しては、軽度の腎障害までは尿酸降下薬の使用に制約はなく、合併症を認めない高尿酸血症の治療と同様に治療を行うことができる。一方、中等度以上の腎機能低下時には、尿酸排泄促進薬の効果は減弱するため、尿酸排泄促進薬ではなく、尿酸産生抑制薬を用いる。従来、尿酸産生抑制薬はアロプリノールのみであり、アロプリノールを使用する場合、活性代謝産物であるオキシプリノールが腎排泄性であるため、腎機能低下時に蓄積し骨髄抑制などの副作用を起こしやすくなるとの問題点があった。そのため、アロプリノール投与の際には腎機能に合わせた投与量の調整が必要であった。

2011年に新しい尿酸産生抑制薬であるフェブキソスタットが発売された。フェブキソスタットは、アロプリノールと同様に尿酸への代謝酵素であるキサンチンデハイドロゲナーゼ(キサンチンオキシダーゼ)を阻害することにより、効果を発現する薬物であるが、腎臓以外の胆汁排泄などの複数の排泄経路をもっているた

め、中等度の腎機能低下まで通常量での使用が可能である。腎機能別にフェブキソスタットとアロプリノールを比較した検討により、フェブキソスタット40 mgはCcr 60~89 mL/minの軽度腎障害群でも、Ccr 30~59 mL/minの中等度腎障害群でもアロプリノール(軽度腎障害群300 mg, 中等度腎障害群200 mg)に比較して、血清尿酸値6.0 mg/dL未満の達成率において上回っている<sup>23)</sup>。したがって、軽度から中等度の腎機能低下を認める場合に、フェブキソスタットは有効な薬といえる。重度の腎機能低下においても、フェブキソスタットの投与量を減量することにより使用できると考えられるが、いまだ十分な使用経験が集積されていない。

腎機能低下時の尿酸降下薬の使用法として、尿量が確保できている患者に対して、しばしば尿酸産生抑制薬と尿酸排泄促進薬の併用療法が行われてきた。腎機能低下により作用の減弱した尿酸排泄促進薬と、投与量の制限のあるアロプリノールを組み合わせることにより、相加的な血清尿酸値低下効果を目的としたもので、主にアロプリノール50~100 mgとベンズプロマロン25 mgの併用が行われてきた。今後、併用療法はフェブキソスタットと尿酸排泄促進薬と組み合わせることにより、より強力な血清尿酸値低下効果が期待される。

尿酸降下薬を使用する際の注意点として、尿量の確保と酸性尿の是正がある。尿量を増やすことは尿中尿酸濃度を低下させることになるため、尿酸の析出防止として重要である。尿中尿酸排泄量は尿量により影響を受け、尿量1.5~2 mL/min以下では減少するため、尿量が少なく尿中尿酸排泄量が減少し高尿酸血症を助長する。したがって、飲水により尿量を約2,000 mL/day以上に保つことを目標とする。また、尿酸はpHの低下に伴い溶解度が低下する。したがって尿が酸性に傾いている場合は、重曹やクエン酸製剤などにより酸性尿の是正を行う。このとき高血圧の合併などによりナトリウム負荷を避けたい場合には、クエン酸製剤を使う。しかしクエン酸製剤はカリウムを含んでいるため、腎機能低下時の血清カリウム上昇を助長する可能性があるため注意が必要である。目標とする尿pHは6~6.5である。

## 文献

- 1) Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al: Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in

- a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001 ; **24** : 691-697.
- 2) Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, et al : Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; **19** : 2407-2413.
  - 3) Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, et al : Uric acid—a uremic toxin? *Blood Purif* 2006 ; **24** : 67-70.
  - 4) Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, et al : Risk factors for end-stage renal disease : 25-years follow-up. *Arch Intern Med* 2009 ; **169** : 342-350.
  - 5) Sturm G, Kollerits B, Neyer U, et al : Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *Exp Gerontol* 2008 ; **43** : 347-352.
  - 6) Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al : Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009 ; **53** : 796-803.
  - 7) Altemtam N, Russell J, El Nahas M : A study of the natural history of diabetic kidney disease (DKD). *Nephrol Dial Transplant* 2011. (doi : 10.1093/ndt/gfr561)
  - 8) Ito H, Abe M, Mifune M, et al : Hyperuricemia is independently associated with coronary heart disease and renal dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE* 2011 ; **6** : e27817.
  - 9) Ohno I, Hosoya T, Gomi H, et al : Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 2001 ; **87** : 333-339.
  - 10) Shi Y, Chen W, Jalal D, et al : Clinical Outcome of Hyperuricemia in IgA Nephropathy : a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res* 2011 ; **35** : 153-160.
  - 11) Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al : Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001 ; **38** : 1101-1106.
  - 12) Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al : A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; **13** : 2888-2897.
  - 13) Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al : Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003 ; **41** : 1287-1293.
  - 14) Kang DH, Park SK, Lee IK, et al : Uric acid-induced C-reactive protein expression : implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; **16** : 3553-3562.
  - 15) Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al : A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 ; **290** : F625-F631.
  - 16) Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, et al : Hypothesis : could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev* 2009 ; **30** : 96-116.
  - 17) Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al : Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006 ; **47** : 51-59.
  - 18) Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al : Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; **5** : 1388-1393.
  - 19) Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, et al : Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol* 2007 ; **39** : 1227-1233.
  - 20) George J, Carr E, Davies J, et al : High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006 ; **114** : 2508-2516.
  - 21) Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, et al : Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007 ; **50** : 2572-2579.
  - 22) Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, et al : Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers. *Diabetes* 2006 ; **55** : 3127-3132.
  - 23) Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al : The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout : the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010 ; **12** : R63.

## 総説

## 低尿酸血症

市田 公美

## はじめに

尿酸は、プリン体の最終代謝産物であり、主に腎臓から尿中へ排泄される。血清尿酸値は、尿酸への代謝量（産生量）と腎臓を中心とした排泄能のバランスにより規定されている。高尿酸血症は痛風や尿路結石を引き起こすだけでなく、腎障害や動脈硬化性病変の進行を促進する可能性が指摘されている。したがって、高尿酸血症に関しては種々の研究が行われ、一般診療の場においても高尿酸血症は十分に認知されている。一方、低尿酸血症に関しては、直接的な症状を認めないことから特に関心は払われていなかった。しかし、最近の健康診断の普及により、低尿酸血症を指摘されての医療機関への受診者が増加し、その取り扱いに戸惑うことが増加していた。また、プリン代謝や尿酸トランスポーターの研究の進歩から低尿酸血症をきたす疾患の解析が進み、原因遺伝子が同定され、病態も解明されてきた。その結果、低尿酸血症は臨床面において合併症を認めることも多く、日常生活における指導が必要であることが分かってきた。本稿では、尿酸動態、遺伝性の尿酸産生低下及び尿酸排泄亢進による低尿酸血症についての最近の知見につき概説する。なお、purine nucleoside phosphorylase欠損症とPRPP synthetase活性低下症も低尿酸血症をきたすが、著しく頻度が低いことから割愛した。

## 1 尿酸動態

プリン体とはプリン骨格を持つ生体物質の総称で、ヒトでは尿酸が最終代謝産物である。プリン骨格は、プリン塩基（アデニンやグアニン等）、プリンヌクレオシド（アデノシン、グアノシンやイノシン）、ヌクレオシドにリン酸基が結合した物質であるプリンヌクレオチド（AMP, ATP, GMP等）、さらに核酸（DNAとRNA）等に含まれている。プリン代謝には、ホスホリボシルピロリン酸から多くの反応を経て、新規にプリン骨格を生合成するプリンヌクレオチドのde novo合成経路、既存のプリン塩基からプリンヌクレオチドを生合成するsalvage経路やATPからAMPへの分解などがあり、複雑な代謝調節機構が存在する（図1）。通常、ヒトの体内の尿酸プールは、成人男性で約700-1700mg、平均1200mgであり、成人女性は550-700mgといわれている。壊れた細胞からのプリン体や新規に合成されるプリン体400-500mgと食事からのプリン体の持ち込みにより、1日あたり700-800mgのプリン体が尿酸プールに流入してくる。それと同じ量の尿酸が体外に排泄されることにより血清尿酸値はほぼ一定に保たれている。この排泄される尿酸の約2/3は腎臓から排泄され、残りのほとんどは消化管から排泄されると考えられている。腎臓において、蛋白と結合していない血漿中の尿酸は、糸球体濾過膜を自由に通過した後、近位尿細管を中心に再吸収と分泌が両方向性に行われ、最終的には糸球体を通過した尿酸の6-10%が尿中

東京薬科大学病態生理学教室 Kimiyoshi Ichida

キーワード：キサンチン尿症、モリブデン補酵素欠損症、腎性低尿酸血症、URAT1、GLUT9 (URATv1)



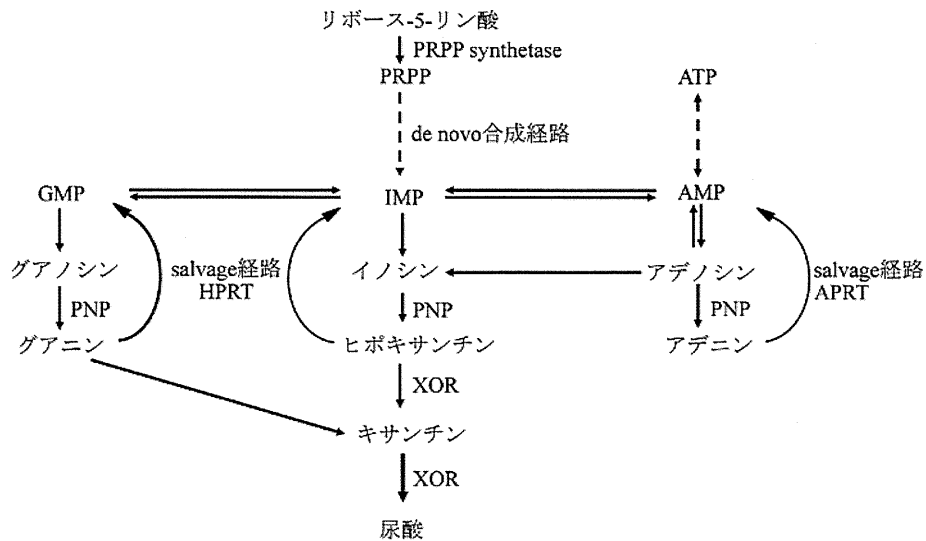


図1 プリン代謝

ATP: アデノシン三リン酸, AMP: アデニル酸, IMP: イノシン酸, GMP: グアニル酸, PRPP: ホスホリボシルピロリン酸, XOR: xanthine oxidoreductase, HPRT: hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase, APRT: adenine phosphoribosyltransferase, PNP: purine nucleoside phosphorylase

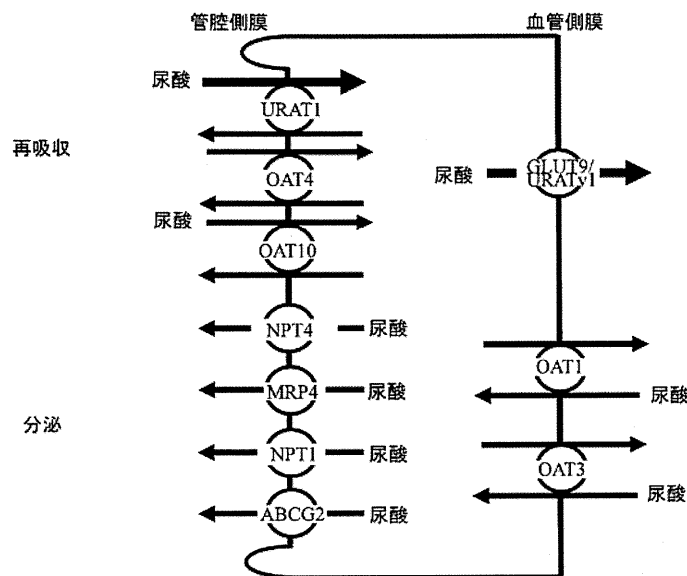


図2 近位尿細管における尿酸トランスポーター

MCT9は、発現部位等が不明のため、割愛した。

URAT1: urate transporter 1, OAT1, 3, 4 and 10: organic anion transporters 1, 3, 4 and 10, NPT1 and 4: sodium phosphate transporters 1 and 4, MRP4: multidrug resistance-associated protein 4, ABCG2: ATP-binding cassette transporter 2, GLUT9/ URATv1: glucose transporter 9

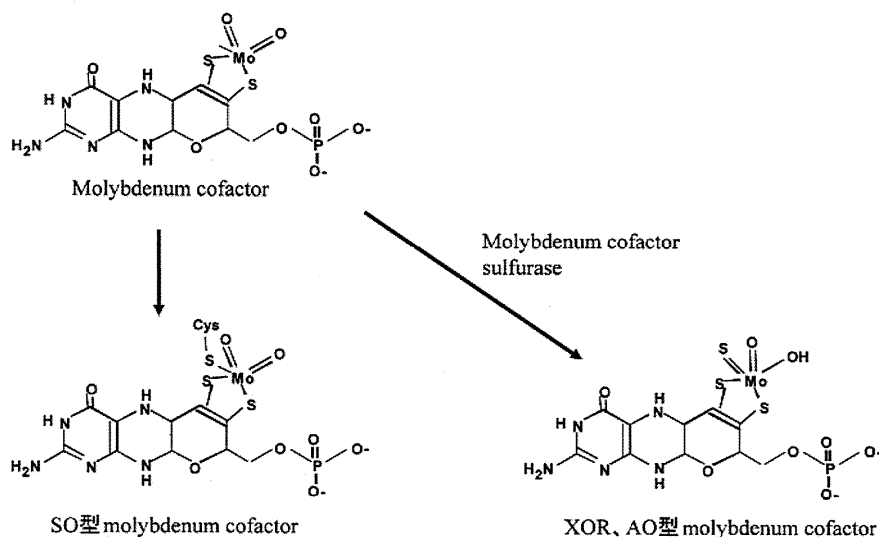


図3 Molybdenum cofactorの構造及びmolybdenum cofactor sulfuraseによる反応  
XOR: xanthine oxidoreductase, AO: aldehyde oxidase, SO: sulfite oxidase

に排泄される。有機酸トランスポーターである organic anion transporter 4 の相同体の検索から、2002年にurate transporter 1 (URAT1) が同定された<sup>1)</sup>。URAT1は、生体内では乳酸等を交換基質として、尿酸の再吸収に働き、尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロンやプロベネシドの作用点になっている<sup>1)</sup>。その後、この報告を契機にいくつかの尿酸トランスポーターが報告され、さらに最近いくつかの尿酸トランスポーターが全ゲノム関連解析 (GWAS) により新たに同定された。GWASにより血清尿酸値と関連がある遺伝子として、グルコーストランスポーターとして分類されていた glucose transporter 9 (GLUT9/URATv1) をコードしている遺伝子 *SLC2A9* が報告され、続いて GLUT9/URATv1 が尿酸を輸送することが証明された<sup>2,3,8)</sup>。また、抗癌剤輸送ポンプで抗癌剤耐性に関与し breast cancer resistance protein (BCRP) として知られていた ATP-binding cassette, sub-family G, member 2 (ABCG2) も、尿酸トランスポーターであることが明らかになった<sup>9,10)</sup>。これらの中で、尿酸の再吸収に主に関与しているのが管腔側膜の URAT1 と基底側膜の GLUT9/URATv1 である。GLUT9/URATv1 にはア

イソフォームがあり、管腔側膜に発現しているが、この機能の詳細は明らかになっていない。現在までに報告された尿酸トランスポーターを図2に示す。

## 2 キサンチン尿症

プリン代謝の最終代謝産物である尿酸への最後の二つの反応、すなわちヒポキサンチンからキサンチンへ、そしてキサンチンからの尿酸への反応を触媒する酵素がキサンチン酸化還元酵素 (xanthine oxidoreductase: XOR) である。この xanthine oxidoreductase は、通常 xanthine dehydrogenase として働くが、ある条件下で xanthine oxidase に変換され、反応過程で活性酸素種を産生する。XOR が欠損している遺伝性疾患には、キサンチン尿症とモリブデン補酵素 (molybdenum cofactor: MOCO) 欠損症がある。

キサンチン尿症は1954年に初めて報告され、今までに100例以上が報告されているが、比較的稀な疾患である<sup>11)</sup>。キサンチン尿症には、XOR 単独欠損のタイプIと aldehyde oxidase (AO) も欠損しているタイプIIが存在する。タイプIとタイプIIは臨床症状及び臨床検査所見がほとんど同じこ

とから、1990年前後になって初めて異なるタイプが存在し、それがAO欠損も認めるタイプIIであることが認識された<sup>12,13)</sup>。タイプIとタイプIIの比率の詳細は明らかでないが、タイプIの報告数の方が多い。

ヒトのXORをコードする遺伝子*XDH*は1993年に単離され、この欠損によりキサンチン尿症タイプIは発症する<sup>14,15)</sup>。一方、タイプIIはMOCOへ硫黄原子を組み込む酵素であるMOCO sulfurase (MOCOS) の欠損により発症する<sup>16)</sup> (図3)。MOCOを補酵素として必要とする酵素は、XOR, AOとsulfite oxidase (SO) が知られている。しかし、XORとAOで要求されるMOCOは、SOで要求されるものとは異なっており、XOR, AO型MOCOへの硫黄付加反応を触媒するMOCOS欠損によりXORとAOの機能が失われる。この酵素のヒトの遺伝子*MOCOS*は、相同体である*Drosophila*の*maroon-like gene (ma-l gene)* や *Aspergillus* の*hypoxanthine non-utilizers, gene B (hxB gene)* を基に同定され、888アミノ酸をコードし、これらと約30%のホモロジーを有する<sup>16)</sup>。

キサンチン尿症は、常染色体劣性遺伝形式をとり、XOR欠損により、血清尿酸値1mg/dl以下の著しい低尿酸血症を認め、尿中尿酸排泄量は著しい低値(多くの場合30mg/day以下)を示す。そして、尿酸へ代謝されないため、血清及び尿中ヒポキサンチン及びキサンチンの増加を認める。しかし、ヒポキサンチンはhypoxanthine guanine phosphoribosyltransferaseにより基質として利用されるため、ある程度以上は増加しない。なお、本疾患におけるキサンチンはグアニンの代謝によって生じたものである。結果として、血清オキシプリン(ヒポキサンチン+キサンチン)濃度0.1-1.0mg/dl程度の上昇と、キサンチンを主にしたオキシプリン尿中排泄量の著しい増加60-560mg/day(キサンチン:70-90%)とを認める。日本における報告例のほとんどは、タイプIとタイプIIとも無症状であるが、尿中オキシプリン排泄量増加によるキサンチン結石を主とした尿路結石を認めることがある。地中海沿岸部や中東などにおける症例報告では尿路結石の合併が

多く、報告されたキサンチン結石の2/3以上を占めている<sup>17,18)</sup>。この原因として、食事や気候などの差異が影響していることが推測されているが、詳細は不明である。一方、タイプIIにおいて、AOの欠損に起因する臨床症状と一般臨床検査は報告されていない。AOは生体異物の酸化、すなわち解毒過程の第1相反応に関与し、多くの薬物の代謝過程に働いている。したがって、生体異物に暴露されない環境下では特に身体的にも臨床検査上も異常を認めないものと思われる。最近ではAOが脂肪組織に多く発現し、脂肪細胞の分化や脂質代謝に関与していることや、以前にも増して抗癌剤等の代謝への関与が報告されている<sup>19-22)</sup>。

タイプIとタイプIIの鑑別はアロプリノール負荷試験、酵素活性測定、遺伝子解析により行うことが可能であるが、アロプリノール負荷試験が最も簡便である。アロプリノールはXORあるいはAOによりオキシプリノールへ酸化されるので、アロプリノールを投与しオキシプリノールに代謝されなければXOR及びAO両方の欠損症、すなわちタイプIIであり、オキシプリノールへ代謝されればタイプIと診断できる<sup>23,24)</sup>。具体的には、アロプリノールを投与し、数時間後に血中または尿中オキシプリノールが確認されればタイプIである。

キサンチン尿症患者に対する薬物治療は基本的に必要ないが、生活指導として、尿へのキサンチンの溶解度は低いので、尿路結石やそれに伴う腎機能低下を予防するため、患者へ飲水により尿量を増すように指導する。また、酸性尿の場合は尿のアルカリ化を行う。但し、尿へのキサンチンの溶解度は酸性尿の改善により上昇するが、尿酸の場合に比較すると軽度であり、尿のアルカリ化による効果は限定的である。尿路結石や著しいオキシプリン排泄量増加が原因と思われる腎機能低下を認めるような症例には、食事療法として低プリン食を指導する。

現在までAOの単独欠損症の報告はなく、タイプIIのみがAO欠損を認める疾患である。今後、さらに生体におけるAOの機能が明らかになる

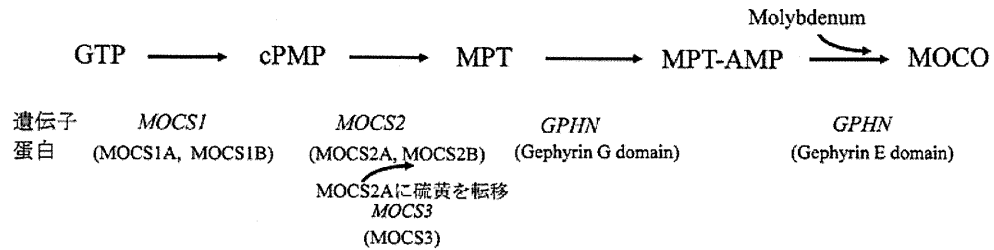


図4 Molybdenum cofactor合成系の遺伝子と蛋白

cPMP: cyclic pyranopterin monophosphate, MPT: molybdopterin, MOCO: molybdenum cofactor

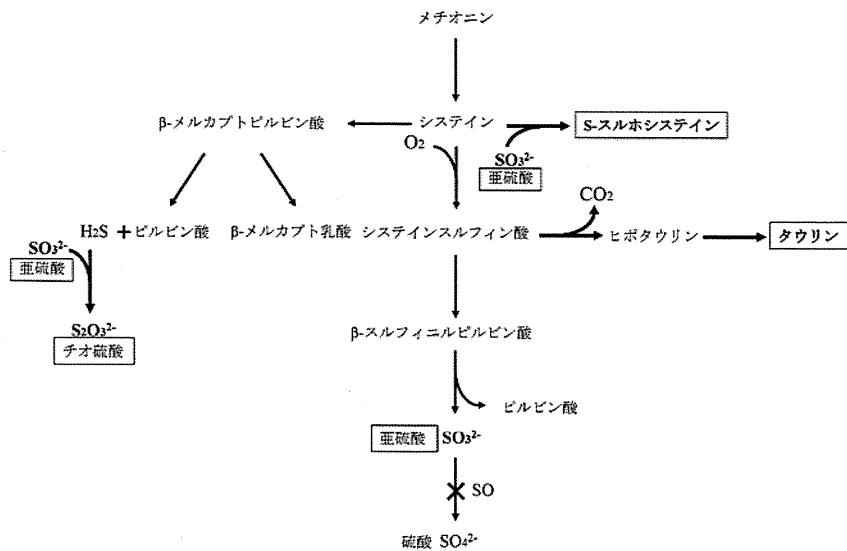


図5 sulfite oxidase欠損時のメチオニン、システイン代謝系  
SO: sulfite oxidase

と、タイプIIはタイプIと明確に区別し、薬物の投与量や併用に関して注意が必要になるかもしれない。

### 3 モリブデン補酵素欠損症

MOCOは、モリブドプテリンにモリブデンが配位した構造を持ち、このMOCO合成系の障害によりMOCO欠損症を来し、XOR、AOとSOの3つの酵素が欠損する。MOCO欠損症は1978年にXORとSOの両酵素の欠損として当初報告され、その後AOも欠損していることが推定され、MOCO合成系の研究の進歩とともに疾患概念が確立された<sup>25-29)</sup>。現在、ヒトのMOCO合成系は

MOCS1Bの位置づけに関して一部のデータベースに混乱が認められるものの、*MOCS1*、*MOCS2*、*MOCS3*及び*GPHN*の4つの遺伝子が合成に関与することが明らかにされている(図4)<sup>30-34)</sup>。しかし、合成反応の詳細は、まだ十分に解明されていない。

MOCO欠損症は稀な疾患であるが、少なくとも世界で80人以上が報告されている。MOCO欠損症の症状は、キサンチン尿症にSO欠損による症状が加わるのみであるが、SO欠損による症状が重篤であるため、キサンチン尿症とは著しく異なった臨床症状及び予後を示す。SOは硫黄を含むアミノ酸であるメチオニンとシステインの

分解の最終過程等に働き、亜硫酸から硫酸への酸化を触媒する酵素である。また外部からの亜硫酸や二酸化硫黄の解毒過程にも重要な役割を担っている。SOの欠損により基質である亜硫酸の尿中排泄量の増加、増加した亜硫酸がシステインと反応することによるS-スルホシステイン生成の増加、またシステインの副代謝経路を介しチオ硫酸生成の増加が起こる(図5)。しかしシステインの中間代謝産物であるシステインスルフィン酸からタウリンへの反応経路が増えるため亜硫酸そのものの増加はそれほど多くない。また亜硫酸の増加の結果、チオ硫酸も増加する<sup>29)</sup>。

MOCO欠損症は常染色体劣性遺伝形式をとる疾患である。MOCO欠損症では、出産に特に問題はないがSO欠損により毒性がある亜硫酸の処理が十分に出来ないことから、生後まもなく哺乳困難を認め、数日以内に治療抵抗性の痙攣発作などが出現する。さらに筋緊張低下、末梢性筋緊張亢進や痙性四肢麻痺等の多彩な神経学的異常と著しい精神発達遅滞を認める。また半数以上の症例に水晶体偏位を認める。頭部CTでは生後数週で脳浮腫、白質のlow densityや脳室拡大が認められる。

生後後早期より治療に抵抗性の痙攣と低尿酸血症が認められたらMOCO欠損症が疑われる。本疾患は、亜硫酸、チオ硫酸、S-スルホシステインやタウリンの尿中排泄量の増加とキサンチン尿症の検査所見を同時に認めることにより診断できる。MOCO欠損症診断のための亜硫酸の検出方法として、sulfite test等の簡易定性試験がある。この際、亜硫酸は室温ですぐに酸化されるので新鮮尿で行う。MOCO欠損症の臨床症状を認めるものの低尿酸血症を認めない場合、SOの単独欠損症を考慮する。家族歴から胎児がMOCO欠損症の可能性が想定される場合には、絨毛検査(Chorionic Villi Sampling; CVS)により遺伝子解析が行われる。

現時点でMOCO欠損症の有効な治療法は確立されておらず、ほとんどが早期に死亡に至る。MOCO合成の最初のステップの異常を持つ患者に対し、cyclic pyranopterin monophosphateの投与

により症状の改善の報告がされ、今後の治療法の進展が期待される<sup>35)</sup>。

#### 4 腎性低尿酸血症

腎性低尿酸血症は、尿細管障害を認めないにもかかわらず、腎臓における尿酸再吸収の低下または分泌の亢進により尿酸排泄が亢進し、低尿酸血症を示す疾患である。低尿酸血症に関しての明確な基準はないが、血清尿酸値2 mg/dl以下を低尿酸血症としている報告が多い。日本では、日常遭遇する無症状の低尿酸血症のほとんどは本疾患である。他疾患も含んだ低尿酸血症の頻度は、男性で0.14-0.22%、女性で0.25-0.40%である。2次性低尿酸血症を除外すると、日本では無症状の低尿酸血症のほとんどが腎性低尿酸血症である。腎性低尿酸血症は、多くの場合血清尿酸値1 mg/dl以下の著しい低尿酸血症を呈し、常染色体劣性遺伝形式をとることが多い。低尿酸血症自体による臨床症状は、特に認めない。合併症として、尿路結石と運動後急性腎不全が多く、尿路結石は腎性低尿酸血症患者の7-10%程度に、運動後急性腎不全は腎性低尿酸血症患者の10%近くに疑わしい症状の経験または既往を認める<sup>36)</sup>。

近位尿細管において尿酸の再吸収に働く中心的な尿酸トランスポーターである管腔側膜に発現しているURAT1と血管側膜のGLUT9/URATv1の欠損により、尿酸排泄が亢進し腎性低尿酸血症をきたす。日本人の腎性低尿酸血症の80-90%にURAT1をコードしている遺伝子SLC22A12の変異が認められる。腎性低尿酸血症は日本人に著しく多く、その特徴は遺伝子SLC22A12においてW258Stopとなる変異G774Aが、SLC22A12の遺伝子変異の80%近くを占めていることである<sup>36)</sup>。これは、日本人ではG774Aのアレル頻度が2.3-2.37%と高率<sup>37,38)</sup>であるためである。この原因は、アジア大陸においてG774A変異が起こり、日本に渡ってくる際に創始者効果という現象により日本人にURAT1のG774Aが多くなったためである<sup>39)</sup>。韓国も腎性低尿酸血症の発症頻度が他の国より高いと想定されるが、URAT1のG774A変異

のアレル頻度は1.10%と日本人に比較し低い<sup>40)</sup>。これは、ホモ接合体でのみ発症すると仮定すると日本人は韓国人と比較して腎性低尿酸血症の発症率が4.4 - 4.6倍高いことを意味している。

GLUT9/ URATv1の欠損により腎性低尿酸血症を引き起こすことが報告されたのは、比較的最近である<sup>41-43)</sup>。GLUT9/ URATv1欠損による腎性低尿酸血症の血清尿酸値は、URAT1欠損の場合とほぼ同程度である。GLUT9/ URATv1欠損による腎性低尿酸血症の報告は世界的にもまだ数例であり、日本における頻度はURAT1欠損に比し著しく少ない。現時点におけるGLUT9/ URATv1欠損とURAT1欠損による腎性低尿酸血症の臨床上の比較は難しいが、GLUT9/ URATv1欠損腎性低尿酸血症においても、合併症として運動後急性腎不全が報告された<sup>42)</sup>。したがって、合併症などの臨床面における差異はあまり無いと思われる<sup>8,41-43)</sup>。しかし、尿酸排泄能の指標である尿酸クリアランス/クレアチニンクリアランス (CUA/Ccr) に関しては、GLUT9/ URATv1の完全欠損による腎性低尿酸血症では1.9程度と、URAT1完全欠損による腎性低尿酸血症よりも明らかに高値である<sup>42,43)</sup>。これは、管腔側膜にはURAT1以外の尿酸再吸収に働くトランスポーターが存在するのに対し、現時点では血管側膜ではGLUT9/ URATv1以外のトランスポーターは想定されていないことに一致している (図2)。すなわち、URAT1欠損では管腔側膜における尿酸再吸収は他のトランスポーターを介してある程度行われるが、GLUT9/ URATv1欠損では血管側膜における尿酸再吸収がほとんど行われなくなる。このため、GLUT9/ URATv1欠損においては、特殊な条件下ではあるが結果的に尿酸分泌を反映していることになると考えられる。また、GLUT9/ URATv1の完全欠損症例のFEUAがこのような著しい高値を示すことは、糸球体で濾過された尿酸の40-50%程度が分泌されるとの今までの想定以上に尿酸分泌が行われている可能性を示している。

尿路結石の合併が多い原因として、腎臓における尿酸排泄効率の上昇により、相対的に尿酸の腎外排泄が減少し、結果的に尿中尿酸排泄量

が増加しているためと考えられる。尿への尿酸の溶解度は高くないため、尿中尿酸排泄量の増加の程度は軽度であるにもかかわらず、尿路結石の発症率が著しく増加していると思われる。

運動後急性腎不全は、運動の数時間後から出現する腰背部痛を主徴とする急性腎不全で、稀に腎性低尿酸血症以外でも発症することがある。運動後急性腎不全は、血清CPKや血清ミオグロビンの上昇は認めない、または軽度であり、横紋筋融解症と異なる疾患である。症状は、比較的強い腰背部痛と嘔気、嘔吐や乏尿である。予後は良く、腎機能は1週間から1ヶ月程度で回復する。運動により必ず起こるわけではなく、短時間でも激しい運動が運動後急性腎不全を誘発しやすいと考えられている。特徴的な検査所見として、造影剤使用による検査の翌日の再検査、いわゆるdelayed CT、MRIや超音波などの画像検査において、造影剤の残存、信号強度やエコー強度がまだらな楔形になることが知られている<sup>44)</sup>。また、脱水やNSAID内服などの何らかの促進因子が運動に加わったときに発症すると考えられているが、まだ十分に明らかになっていない<sup>45)</sup>。急性腎不全に伴い血清尿酸値は正常になり、腎性低尿酸血症を見逃しやすいが、腎機能の回復に伴い血清尿酸値の低下を認めるため、腎機能に比しての相対的低尿酸血症や血清尿酸値の推移が診断の一助になる。発症機序として、前述の画像検査から、腎臓の血管れん縮が原因であると推定されている。運動により活性酸素が増加し、腎臓の弓状動脈・葉間動脈がれん縮を起こし虚血状態になり、再還流時に活性酸素による虚血再還流障害を来すためであると考えられている。また、腎性低尿酸血症に運動後急性腎不全を合併しやすい理由は、活性酸素のスカルベンジャーである尿酸が少ないためであると推定されている。

運動後急性腎不全は再発を認めることが多いので、運動強度に関する指導が必要である<sup>46)</sup>。また、ヘテロ接合型のURAT1の欠損でも、時に運動後急性腎不全を認めることがあるので、注意が必要である<sup>36)</sup>。

### おわりに

低尿酸血症に関して、多くの知見が集積されてきた。その結果の一部として、日本人に腎性低尿酸血症が多く、合併症も存在することが明らかになった。したがって、日本では低尿酸血症に注意を払い、日本人に合わせた医療を行うことが必要になると思われる。また、低尿酸血症の発症機序の解析は、尿酸降下薬の開発を含む血清尿酸値降下方法に示唆を与えるという点でも重要である。

今後さらに低尿酸血症の研究が進み、尿酸代謝の基礎と臨床への貢献につながることで大いに期待される。

### 文 献

1. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al: Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 417:447-452, 2002.
2. Li S, Sanna S, Maschio A, et al: The GLUT9 Gene Is Associated with Serum Uric Acid Levels in Sardinia and Chianti Cohorts. *PLoS Genet* 3:e194, 2007.
3. Wallace C, Newhouse SJ, Braund P, et al: Genome-wide association study identifies genes for biomarkers of cardiovascular disease: serum urate and dyslipidemia. *Am J Hum Genet* 82:139-149, 2008.
4. Dehghan A, Kottgen A, Yang Q, et al: Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet* 372:1953-1961, 2008.
5. Doring A, Gieger C, Mehta D, et al: SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet* 40:430-436, 2008.
6. McArdle PF, Parsa A, Chang YP, et al: Association of a common nonsynonymous variant in GLUT9 with serum uric acid levels in old order amish. *Arthritis Rheum* 58:2874-2881, 2008.
7. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al: SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet* 40:437-442, 2008.
8. Anzai N, Ichida K, Jutabha P, et al: Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J Biol Chem* 283:26834-26838, 2008.
9. Matsuo H, Takada T, Ichida K, et al: Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci Transl Med* 1:5ra11, 2009.
10. Woodward OM, Kottgen A, Coresh J, et al: Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:10338-10342, 2009.
11. Dent CE, Philpot GR: Xanthinuria, an inborn error (or deviation) of metabolism. *Lancet* 266:182-185, 1954.
12. Yamamoto T, Higashino K, Kono N, et al: Metabolism of pyrazinamide and allopurinol in hereditary xanthine oxidase deficiency. *Clin Chim Acta* 180:169-175, 1989.
13. Reiter S, Simmonds HA, Zollner N, et al: Demonstration of a combined deficiency of xanthine oxidase and aldehyde oxidase in xanthinuric patients not forming oxipurinol. *Clin Chim Acta* 187:221-234, 1990.
14. Ichida K, Amaya Y, Noda K, et al: Cloning of the cDNA encoding human xanthine dehydrogenase (oxidase) : structural analysis of the protein and chromosomal location of the gene. *Gene* 133:279-284, 1993.
15. Ichida K, Amaya Y, Kamatani N, et al: Identification of two mutations in human xanthine dehydrogenase gene responsible for classical type I xanthinuria. *J Clin Invest* 99:2391-2397, 1997.
16. Ichida K, Matsumura T, Sakuma R, et al:

- Mutation of human molybdenum cofactor sulfurase gene is responsible for classical xanthinuria type II. *Biochem Biophys Res Commun* 282:1194-1200, 2001.
17. Al-Eisa AA, Al-Hunayyan A, Gupta R: Pediatric urolithiasis in Kuwait. *Int Urol Nephrol* 33:3-6, 2002.
  18. Arikoyants N, Sarkissian A, Hesse A, et al: Xanthinuria type I: a rare cause of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 22:310-314, 2007.
  19. Neumeier M, Weigert J, Schaffler A, et al: Aldehyde oxidase 1 is highly abundant in hepatic steatosis and is downregulated by adiponectin and fenofibric acid in hepatocytes in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 350:731-735, 2006.
  20. Weigert J, Neumeier M, Bauer S, et al: Small-interference RNA-mediated knock-down of aldehyde oxidase 1 in 3T3-L1 cells impairs adipogenesis and adiponectin release. *FEBS Lett* 582:2965-2972, 2008.
  21. Linton A, Kang P, Ornelas M, et al: Systematic Structure Modifications of Imidazo[1,2-a]pyrimidine to Reduce Metabolism Mediated by Aldehyde Oxidase (AO). *J Med Chem* 54:7705-7712, 2011.
  22. Garattini E, Terao M: Increasing recognition of the importance of aldehyde oxidase in drug development and discovery. *Drug Metab Rev* 43:374-386, 2011.
  23. Yamamoto T, Kario K, Suda M, et al: A case of xanthinuria: a study on the metabolism of pyrazinamide and allopurinol. *Jpn J Med* 30:430-434, 1991.
  24. Ichida K, Yoshida M, Sakuma R, et al: Two siblings with classical xanthinuria type 1: significance of allopurinol loading test. *Intern Med* 37:77-82, 1998.
  25. Duran M, Beemer FA, van de Heiden C, et al: Combined deficiency of xanthine oxidase and sulphite oxidase: a defect of molybdenum metabolism or transport? *J Inherit Metab Dis* 1:175-178, 1978.
  26. Johnson JL, Waud WR, Rajagopalan KV, et al: Inborn errors of molybdenum metabolism: combined deficiencies of sulfite oxidase and xanthine dehydrogenase in a patient lacking the molybdenum cofactor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 77:3715-3719, 1980.
  27. Wadman SK, Duran M, Beemer FA, et al: Absence of hepatic molybdenum cofactor: an inborn error of metabolism leading to a combined deficiency of sulphite oxidase and xanthine dehydrogenase. *J Inherit Metab Dis* 6 Suppl 1:78-83, 1983.
  28. Johnson JL, Wuebbens MM, Mandell R, et al: Molybdenum cofactor biosynthesis in humans. Identification of two complementation groups of cofactor-deficient patients and preliminary characterization of a diffusible molybdopterin precursor. *J Clin Invest* 83:897-903, 1989.
  29. Reiss J, Hahnewald R: Molybdenum cofactor deficiency: Mutations in GPHN, MOCS1, and MOCS2. *Hum Mutat* 32:10-18, 2011.
  30. Reiss J, Cohen N, Dorche C, et al: Mutations in a polycistronic nuclear gene associated with molybdenum cofactor deficiency. *Nat Genet* 20:51-53, 1998.
  31. Reiss J, Dorche C, Stallmeyer B, et al: Human molybdopterin synthase gene: genomic structure and mutations in molybdenum cofactor deficiency type B. *Am J Hum Genet* 64:706-711, 1999.
  32. Reiss J, Gross-Hardt S, Christensen E, et al: A mutation in the gene for the neurotransmitter receptor-clustering protein gephyrin causes a novel form of molybdenum cofactor deficiency. *Am J Hum Genet* 68:208-213, 2001.
  33. Hille R, Nishino T, Bittner F: Molybdenum enzymes in higher organisms. *Coord Chem Rev* 255:1179-1205, 2011.
  34. Mendel RR, Schwarz G: Molybdenum cofactor biosynthesis in plants and humans. *Coord Chem*



- Rev 255:1145-1158, 2011.
35. Veldman A, Santamaria-Araujo JA, Sollazzo S, et al: Successful treatment of molybdenum cofactor deficiency type A with cPMP. *Pediatrics* 125:e1249-1254, 2010.
  36. Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, 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.
  37. Iwai N, Mino Y, Hosoyamada M, et al: A high prevalence of renal hypouricemia caused by inactive SLC22A12 in Japanese. *Kidney Int* 66:935-944, 2004.
  38. Taniguchi A, Urano W, Yamanaka M, et al: A common mutation in an organic anion transporter gene, SLC22A12, is a suppressing factor for the development of gout. *Arthritis Rheum* 52:2576-2577, 2005.
  39. Ichida K, Hosoyamada M, Kamatani N, et al: Age and origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin Genet* 74:243-251, 2008.
  40. Lee JH, Choi HJ, Lee BH, et al: Prevalence of hypouricaemia and SLC22A12 mutations in healthy Korean subjects. *Nephrology (Carlton)* 13:661-666, 2008.
  41. Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, et al: Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet* 83:744-751, 2008.
  42. Dinour D, Gray NK, Campbell S, et al: Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* 21:64-72, 2010.
  43. Stiburkova B, Ichida K, Sebesta I: Novel homozygous insertion in SLC2A9 gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab* 102:430-435, 2011.
  44. 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.
  45. 石川勲: 運動後急性腎不全 (ALPE). 金沢, 金沢医科大学出版局, 2006.
  46. Ohta T, Sakano T, Igarashi 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.

# 腎性低尿酸血症

東京薬科大学薬学部医療薬学科病態生理学教室  
市田公美

表 低尿酸血症の成因

## はじめに

尿酸はプリン体の最終代謝産物であり、体外に排泄される尿酸は主に腎臓から排泄される。血清尿酸値は、尿酸への代謝量(産生量)と腎臓を中心とした排泄能のバランスにより規定されている。このなかで、血清尿酸値の決定に、より大きく関与しているのが尿酸排泄能である。そして、この尿酸排泄に関与しているのが尿酸を輸送するトランスポーターであるが、近年までその実体は不明のままであった。

低尿酸血症は種々の原因により起こるが、临床上、低尿酸血症が問題となることは少ない(表)。低尿酸血症には、尿酸産生低下型低尿酸血症と尿酸排泄亢進型低尿酸血症があり、後者に属する腎性低尿酸血症が日常遭遇する低尿酸血症のほとんどを占めている(図1)。

腎性低尿酸血症は、他の原因による尿細管障害を認めないにもかかわらず、腎臓における尿酸排泄が亢進し、低尿酸血症を示す疾患である。腎性低尿酸血症の原因として尿酸トランスポーターの異常が想定されていたが、無症状と考えられていたことと尿酸トランスポーター研究が進んでいなかったことにより、疾患への理解は十分ではなかった。2002年に尿酸の再吸収に働

- |                 |   |
|-----------------|---|
| A. 尿酸産生低下型低尿酸血症 |   |
| 1.              | 特発性尿酸産生低下型低尿酸血症                               |
| 2.              | キサンチン尿症(タイプI, タイプII)                          |
| 3.              | モリブデンコファクター欠損症                                |
| 4.              | Purine nucleoside phosphorylase 欠損症 (PNP 欠損症) |
| 5.              | PRPP synthetase 活性低下症                         |
| 6.              | 重症肝障害   |
| 7.              | 薬物(アロプリノールなど)                                 |
| 8.              | るいそう  |
| B. 尿酸排泄亢進型低尿酸血症 |   |
| 1.              | 腎性低尿酸血症                                       |
| 2.              | Wilson 病                                      |
| 3.              | Fanconi 症候群                                   |
| 4.              | 抗利尿ホルモン分泌異常症候群(SIADH)                         |
| 5.              | 悪性腫瘍  |
| 6.              | 糖尿病   |
| 7.              | 薬物(ベンズプロマロン, プロベネシド, スルフィンピラゾンなど)             |
| 8.              | 妊娠  |
| 9.              | 難治性下痢   |

くトランスポーター urate transporter 1 (URAT1) が同定され、このトランスポーターの欠損により腎性低尿酸血症を発症することが明らかになった<sup>1)</sup>。この報告を契機に、尿酸を輸送するトランスポーターが多く報告されるようになった。さらに最近、全ゲノム関連解析 (Genome-Wide Association Study : GWAS) により、血清尿酸値と関連を示す遺伝子の検討がなされ、当初グルコースのトランスポーターのファミリーと

### Renal hypouricemia

key words : 腎性低尿酸血症, 運動後急性腎不全,  
URAT1, GLUT9/URATv1

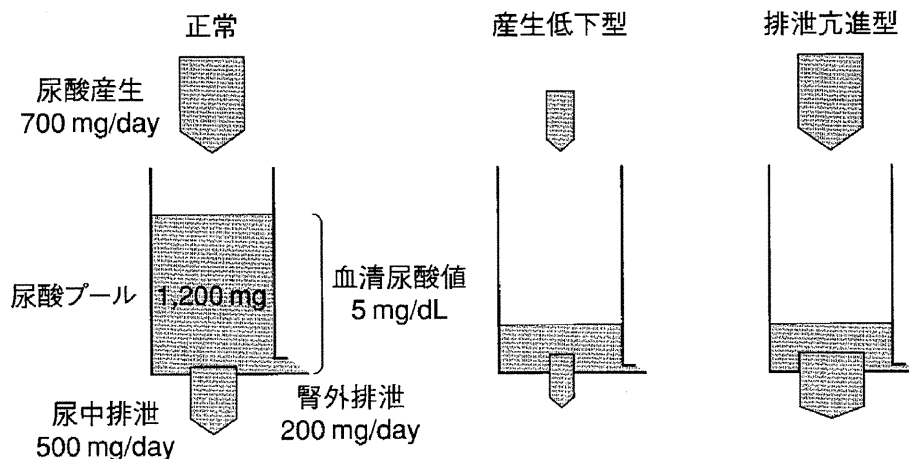


図 1 低尿酸血症の病型

して同定された glucose transporter 9 (GLUT9/URATv1) が、URAT1 と同様に腎性低尿酸血症の原因遺伝子であることが明らかになった<sup>2)</sup>。

本稿では、現在までに明らかになった尿酸トランスポーターと腎性低尿酸血症の関係につき概説する。

## 腎臓における尿酸の動態と尿酸トランスポーター

1日に約700 mgの尿酸が体外に排泄され、その約70%が腎臓から、残りは主に消化管から排泄される。血液中の尿酸の約90%は蛋白と結合せず遊離しており、糸球体で濾過された後、近位尿細管を中心に再吸収と分泌が両方向性に行われ、最終的には糸球体を通過した尿酸の6~10%が尿中に排泄される。尿酸が再吸収または分泌されるためには、尿酸が細胞膜を越えて輸送される必要があり、これはトランスポーターを介して行われる。これらのトランスポーターのなかで、尿酸の再吸収に働くトランスポーターの欠損により、腎性低尿酸血症が起こる。

有機酸トランスポーターである organic anion transporter 4 (OAT4) の相同体の検索を契機に、2002年にURAT1が同定された<sup>1)</sup>。URAT1は近位尿細管の管腔側膜に発現し、生体内では乳酸などを交換基質として尿酸の再吸収に働き、*in vitro*の実験により尿酸排泄促進薬であるベンズプロマロンやプロベネシドの作用

点になっていることが明らかにされた<sup>1)</sup>。最近、腎性低尿酸血症患者に対し、ベンズプロマロンを投与してもほとんど尿酸排泄促進効果を認めないことから、*in vivo*においてもベンズプロマロンがURAT1を介して効果を発現していることが確認された。URAT1の欠損による腎性低尿酸血症では、尿酸クリアランス(CUA)がCcrとの比(CUA/Ccr)で0.45~0.87と著しく高い値を示すことから、URAT1は近位尿細管の管腔側膜における尿酸再吸収の中心的役割を担っていると推定されている。

GLUT9/URATv1は、当初、グルコーストランスポーターのファミリーであるGLUT9(後に、その電位依存性の尿酸輸送からURATv1の呼称が提案された)として同定されていた。しかし、生体内で何を輸送しているのかについて明確になっていなかった。2007年に、GWASにより血清尿酸値と関連を有する遺伝子の一つとして報告された<sup>2~5)</sup>。Vitartらは、GLUT9/URATv1が血管側膜に発現し、尿酸を輸送することを報告し、後にAnzaiらがGLUT9/URATv1の輸送特性につき、詳細な検討結果を報告した<sup>6,7)</sup>。その後、この欠損により腎性低尿酸血症を発症することと、その血清尿酸値がURAT1の欠損と同程度の低い値を示すことが報告されたことから、GLUT9/URATv1が血管側膜において尿酸再吸収の方向に中心的に働いていることが明らかになった<sup>8,9)</sup>。なお、このトランスポーターにはN末端が短いアイソフォームがあり、遠位尿

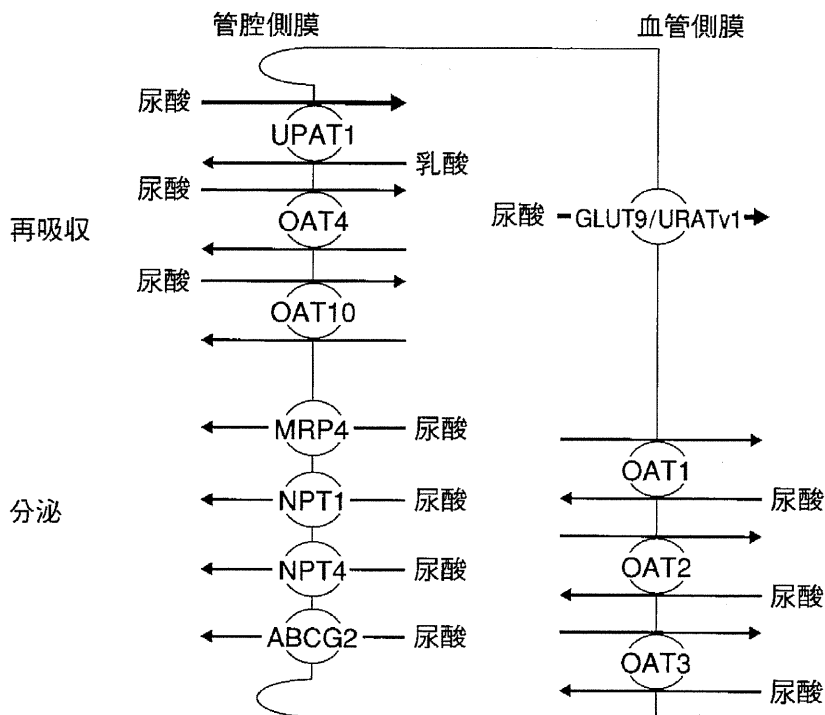


図 2 近位尿細管における尿酸トランスポーター

細管の管腔側膜に発現することが報告された<sup>10)</sup>。

そのほかの、現在までに報告された尿酸トランスポーターを図 2 に示す。尿酸トランスポーターのなかで、URAT1, GLUT9/URATv1, ABCG2, monocarboxylic acid transporter 9 (MCT9), OAT4, sodium-dependent phosphate cotransporter type 1 (NPT1) や NPT4 などは、最初の GWAS による報告以後も、血清尿酸値に影響を及ぼすことが確認されている<sup>5,8,11~14)</sup>。なお、MCT9 は局在を含め、詳細が不明なため図 2 には記載していない。

## 腎性低尿酸血症

### 1. 疫学

明確な低尿酸血症の基準はなく、低尿酸血症の診断のための血清尿酸値の下限は、報告者により 1.5 から 4 mg/dL まで幅がある。血清尿酸値の基準値の下限は施設により差があり、多くは男性で 3.0~3.8 mg/dL、女性は 2.1~3.0 mg/dL となっている。これらの下限を下回れば、異常値として低尿酸血症と診断される可能性があ

る。しかし、血清尿酸値は、食事、飲酒や運動などの環境因子により影響を受けることから、最近では、基準値下限よりさらに低い血清尿酸値 2 mg/dL 以下を低尿酸血症としている報告が多くなっている。

腎性低尿酸血症と診断するためには、尿中尿酸排泄量や CUA を測定する必要があるため、疫学研究では低尿酸血症としての報告が多い。しかし、わが国で日常遭遇する無症状の低尿酸血症は、腎性低尿酸血症がそのほとんどを占めている。一般に女性の血清尿酸値は男性よりも 2 mg/dL 程度低いため、女性の低尿酸血症の頻度のほうが男性より少し高い傾向にあ

る。低尿酸血症の頻度は、男性 0.14~0.22%、女性で 0.25~0.40% と報告されている<sup>15)</sup>。また、報告された症例数は日本人に圧倒的に多く、韓国人も多いが、その他の国では比較的稀である。

### 2. 遺伝子異常

腎性低尿酸血症の原因遺伝子として、URAT1 をコードしている遺伝子 *SLC22A12* と GLUT9/URATv1 をコードしている *SLC2A9* が報告されている。腎性低尿酸血症の原因遺伝子として、*SLC22A12* に続いて *SLC2A9* が同定されたことにより、*SLC22A12* 変異によるものが腎性低尿酸血症 1 型 (RHUC1, renal hypouricemia type 1, OMIM 220150)、*SLC2A9* 変異によるものが腎性低尿酸血症 2 型 (RHUC2, renal hypouricemia type 2, OMIM 612076) と分類されるようになった。URAT1 と GLUT9/URATv1 のそれぞれの欠損により、同程度の低尿酸血症、すなわち多くの場合、血清尿酸値 1 mg/dL 以下の著しい低尿酸血症を呈する。日本人の腎性低尿酸血症の 80~90% に遺伝子 *SLC22A12* の変異が認められる。日本人の腎性低尿酸血症の特徴は、*SLC22A12* において W258Stop となる変異 G774A が、*SLC22A12* の遺伝子変異の 80%