

においては、必ずしも同様な結果が得られていない。この原因の1つとして、種によりXORの活性や分布に差があることが考えられる。また、血管内皮細胞において、NADPHオキシダーゼ

の活性化がXDHからXOへの変換の増加を誘導するなど、ROS発生源が相互に作用しているため、明確にXOによる作用だけを抽出することができないこともある。ROSが関与している多くの

疾患において、XOが一定以上の役割を果たしているのは確かであるが、ヒトにおける病態について、さらなる検討が必要である。

文献

- 1) 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.
- 2) Nishino T, Okamoto K, Eger BT, et al: Mammalian xanthine oxidoreductase - mechanism of transition from xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. *FEBS J* 275: 3278-3289, 2008.
- 3) Rowlands DJ, Islam MN, Das SR, et al: Activation of TNFR1 ectodomain shedding by mitochondrial Ca²⁺ determines the severity of inflammation in mouse lung microvessels. *J Clin Invest* 121: 1986-1999, 2011.
- 4) Widlansky ME, Gutterman DD: Regulation of endothelial function by mitochondrial reactive oxygen species. *Antioxid Redox Signal* 15: 1517-1530, 2011.
- 5) McCord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 312: 159-163, 1985.
- 6) Godber BL, Doel JJ, Durgan J, et al: A new route to peroxynitrite: a role for xanthine oxidoreductase. *FEBS Lett* 475: 93-96, 2000.
- 7) Sanders SA, Eisenthal R, Harrison R: NADH oxidase activity of human xanthine oxidoreductase--generation of superoxide anion. *Eur J Biochem* 245: 541-548, 1997.
- 8) Zweier JL, Talukder MA: The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 70: 181-190, 2006.
- 9) Agarwal A, Banerjee A, Banerjee UC: Xanthine oxidoreductase: a journey from purine metabolism to cardiovascular excitation-contraction coupling. *Crit Rev Biotechnol* 31: 264-280, 2011.
- 10) Viel EC, Benkirane K, Javeshghani D, et al: Xanthine oxidase and mitochondria contribute to vascular superoxide anion generation in DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H281-288, 2008.
- 11) McNally JS, Saxena A, Cai H, et al: Regulation of xanthine oxidoreductase protein expression by hydrogen peroxide and calcium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 1623-1628, 2005.
- 12) Radi R, Rubbo H, Bush K, et al: Xanthine oxidase binding to glycosaminoglycans: kinetics and superoxide dismutase interactions of immobilized xanthine oxidase-heparin complexes. *Arch Biochem Biophys* 339: 125-135, 1997.
- 13) Suzuki H, DeLano FA, Parks DA, et al: Xanthine oxidase activity associated with arterial blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 4754-4759, 1998.
- 14) Chaves FJ, Corella D, Blesa S, et al: Xanthine oxidoreductase polymorphisms: influence in blood pressure and oxidative stress levels. *Pharmacogenet Genomics* 17: 589-596, 2007.
- 15) Lacy F, O'Connor DT, Schmid-Schonbein GW: Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. *J Hypertens* 16: 291-303, 1998.
- 16) Montezano AC, Touyz RM: Molecular mechanisms of hypertension--reactive oxygen species and antioxidants: a basic science update for the clinician. *Can J Cardiol* 28: 288-295, 2012.
- 17) White CR, Darley-Usmar V, Berrington WR, et al: Circulating plasma xanthine oxidase contributes to vascular dysfunction in hypercholesterolemic rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 8745-8749, 1996.
- 18) Montor SG, Thoolen MJ, Mackin WM, et al: Effect of azapropazone and allopurinol on myocardial infarct size in rats. *Eur J Pharmacol* 140: 203-207, 1987.
- 19) Koek R, Delvoux B, Sigmund M, et al: A comparative study of the concentrations of hypoxanthine, xanthine, uric acid and allantoin in the peripheral blood of normals and patients with acute myocardial infarction and other ischaemic diseases. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 32: 837-842, 1994.
- 20) Johnson WD, Kayser KL, Brenowitz JB, et al: A randomized controlled trial of allopurinol in coronary bypass surgery. *Am Heart J* 121: 20-24, 1991.
- 21) Parmley LF, Mufti AG, Downey JM: Allopurinol therapy of ischemic heart disease with infarct extension. *Can J Cardiol* 8: 280-286, 1992.
- 22) Ferdinandy P, Panas D, Schulz R: Peroxynitrite contributes to spontaneous loss of cardiac efficiency in isolated working rat hearts. *Am J Physiol* 276: H1861-1867, 1999.
- 23) Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P, et al: Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart* 87: 229-234, 2002.

低尿酸血症の臨床的取り扱い

市田 公美

ポイント

- ★無症状で、臨床検査所見に異常を認めない低尿酸血症は、ほとんどが腎性低尿酸血症である。
- ★腎性低尿酸血症は、合併症として尿路結石と運動後急性腎不全を認めることがある。
- ★日本人の腎性低尿酸血症の多くは、URAT1をコードしている遺伝子 *SLC22A12* の変異による。
- ★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。
- ★運動後急性腎不全では、腎障害に伴い血清尿酸値は正常になり、通常低尿酸血症を確認することができない。

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。低尿酸血症は、尿酸の産生量が少ないか、腎臓での尿酸の排泄量が多いことにより起こる。従来は、低尿酸血症は、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多くなっている。低尿酸血症をきたす疾患のなかで、無症状であり、臨床検査所見に異常を認めないのは、キサンチン

【表1】低尿酸血症の成因

- 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 (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. 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

尿酸と腎性低尿酸血症である(表1)。キサンチン尿症は稀な疾患であり、日本では腎性低尿酸血症がこれらの低尿酸血症のほとんどを占めている。本稿では、腎性低尿酸血症とその合併症である運動後急性腎不全について概説する。

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

で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。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。

日本人に多い理由

腎性低尿酸血症は、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、尿酸排泄が亢進することで起こる。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¹⁾。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²⁾。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るが合併症として運動後急性腎不全が報告されており、現時点において GLUT9/URATv1 欠損と URAT1 欠損による腎性低尿酸血症の臨床上の差異はほとんどないと思われる²⁾。

合併症

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¹⁾。

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

運動後に発症する急性腎不全は、横紋筋融解症が有名であり、実際、ほとんどが横紋筋融解症である。運動後急性腎不全は、横紋筋融解症とは異なる疾患であり、稀に血清尿酸値に異常を認めない健常者にも発症することがあるが、腎性低尿酸血症に合併して発症することがほとんどである。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し、腎機能は 1 週間~1 カ月程度で回復することが多い、比較的予後の良い疾患である。

症状と鑑別

運動後急性腎不全の症状は、比較的強い腰背部痛のほか、嘔気、嘔吐や乏尿も認め、運動直後ではなく数時間後に現れることが多く、横紋筋融解症にみられるような筋肉痛や筋脱力が症状の主体となることは少ない。また、腰背部痛が強いため、尿路結石との鑑別が必要となることがある。臨床検査においては、運動後急性腎不全では血清クレアチンキナーゼ(CK)や血清ミオグロビンの上昇を認めないか、認めたとしても軽度である。

一方、横紋筋融解症では、血清 CK や血清ミオグロビンの著しい上昇が特徴であり、血清 CK は 2~12 時間以内に上昇を認め、1~3 日で

ピークとなる。横紋筋融解症の診断のための血清CK値は、1,000 IU/l以上または正常値上限の5倍以上といわれている。しかし、入院時に血清CK値15,000~20,000 IU/l以下であれば急性腎不全発症の危険性は少なく、血清CK値が著しく高くないにもかかわらず発症する場合は、脱水やアシドーシスなどの合併があることが多い。したがって、合併症を認めず、血清CK値がそれほど高くないにもかかわらず急性腎不全の発症を認める場合には、運動後急性腎不全が強く疑われることになる。しかし、急性腎不全に伴い血清尿酸値は正常になり、低尿酸血症は通常確認できない。この場合、血清クレアチニン値の上昇に比して血清尿酸値の上昇が明確でなければ、運動後急性腎不全を強く疑うことができる。さらに、腎機能の回復に伴い血清尿酸値の低下を認めるため、血清尿酸値の推移も診断の一助になる。また、横紋筋融解症でも、血清CK値の測定時期によっては十分な上昇を確認できない場合があるので、横紋筋融解症との鑑別が必要な場合、運動後12時間以降の血清CK値が参考になる。

画像検査の特徴としては、造影剤を使用した場合、翌日の再検査(delayed CT, MRIや超音波)により造影剤の残存が認められ、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、診断の一助になる³⁾。この所見は、尿路結石が疑われて画像検査が行われたことから発見されたものである。

発症機序と再発予防指導

運動後急性腎不全は、運動により必ず起こるわけではなく、短時間であって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。また、脱水やNSAID内服などの何らかの促進因子が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³⁾。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⁴⁾。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¹⁾。

発症機序としては、前述の画像検査から、腎臓の血管攣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・葉間動脈が攣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きた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。

おわりに

低尿酸血症に関して多くの知見が集積され、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必要がある。健診で無症状の低尿酸血症を認めたときには、腎性低尿酸血症またはキサンチン尿症の確定診断を行い、腎性低尿酸血症では合併症の予防のために飲水を十分行うよう指導し、激しい運動の制限や定期的な検査が必要となる。

文献

- 1) Ichida K, 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
- 2) Dinour D, et al : Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. J Am Soc Nephrol 21 : 64-72, 2010
- 3) 石川 勲 : 運動後急性腎不全(ALPE), 金沢医科大学出版局, 2006
- 4) 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

その他

29. 健康診断で血清尿酸値の低い人がいます。 何か不都合はありますか？

東京薬科大学病態生理学教室 教授

Kimiyoichi Ichida 市田 公美

はじめに

血清尿酸値が低値を示す疾患は、表1に示すように種々存在する。しかし、継続する低尿酸血症のうち、健康診断で低尿酸血症以外に異常が認められず、薬物の影響が否定できる場合は、腎性低尿酸血症とキサンチン尿症の2つの疾患に絞られる。腎性低尿酸血症とキサンチン尿症の典型例では、共に血清尿酸値が1.0mg/dL以下を示す。両疾患とも低尿酸血症自体による臨床症状は認めず、薬物治療は必要ないが、合併症の予防のために日常生活の注意が必要となる。両疾患の概略を以下に述べる。

1 腎性低尿酸血症の病態と合併症

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。本邦で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。腎性低尿酸血症の原因として、尿酸の再吸収に働く尿酸トランスポーターである

URAT1とGLUT9/URATv1の欠損が報告されている¹⁾²⁾。URAT1は近位尿細管の管腔側膜に発現し、GLUT9/URATv1は血管側膜に発現している尿酸トランスポーターである。腎性低尿酸血症は日本人に著しく多く、ほとんどがURAT1の欠損による腎性低尿酸血症と考えられている。その理由は、URAT1をコードしている遺伝子*SLC22A12*においてW258Stopとなる変異G774Aが日本人に多いため、腎性低尿酸血症における*SLC22A12*の遺伝子変異の80%近くを占めている³⁾。一方、GLUT9/URATv1欠損による腎性低尿酸血症は、世界的にもまだ報告例が少ない²⁾⁴⁾⁷⁾。

腎性低尿酸血症の合併症として、患者の10%近くに尿路結石や運動後急性腎不全の疑われる症状の経験または既往を認める³⁾。最近、GLUT9/URATv1の欠損による腎性低尿酸血症においても、運動後急性腎不全の発症例が報告されており、GLUT9/URATv1欠損とURAT1欠損の腎性低尿酸血症の臨床面における差異はあまりないと思われる⁵⁾⁷⁾。

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

表 1. 低尿酸血症の成因

尿酸産生低下型低尿酸血症
<ul style="list-style-type: none"> ・ 特発性尿酸産生低下型低尿酸血症 ・ キサンチン尿症(タイプ I, II) ・ モリブデン補酵素欠損症 ・ Purine nucleoside phosphorylase (PNP) 欠損症 ・ PRPP synthetase 活性低下症 ・ 重症肝障害 ・ 薬物(アロプリノールなど) ・ るいそう
尿酸排泄亢進型低尿酸血症
<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎性低尿酸血症 ・ Wilson 病 ・ Fanconi 症候群 ・ 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of ADH; SIADH) ・ 悪性腫瘍 ・ 糖尿病 ・ 薬物(ベンズプロマロン, プロベネシドなど) ・ 妊娠 ・ 難治性下痢

と考えられる。運動後急性腎不全は、血清クレアチンフォスフォキナーゼ(CPK)や血清ミオグロビンの上昇は認めないか、または軽度であり、横紋筋融解症と異なる病態である。症状は、運動の数時間後から出現する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~1ヵ月程度で回復する。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⁸⁾。また、脱水や非ステロイド抗炎症薬(nonsteroidal antiinflammatory drug; NSAID)内服などの、なん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⁹⁾。発症機序として、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て虚血状態になり、再灌流時に活性酸素による虚血再灌流障害をきた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、運動強度や促進因子に関する指導が必要である¹⁰⁾。

2 キサンチン尿症の病態と合併症

キサンチン尿症は、プリン代謝の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尿酸への反応を触媒する酵素、キサンチン脱水素酵素(xanthine dehydrogenase; XDH)の欠損による疾患である。稀な疾患で、XDH単独欠損のタイプ I と、アルデヒド酸化酵素(aldehyde oxidase; AO)も欠損しているタイプ II が存在するが、臨床症状および臨床検査所見に差異は認められない。キサンチン尿症タイプ I はXDHをコードする遺伝子XDHの欠損により発症し、タイプ II はモリブデン補酵素へ硫黄原子を組み込む酵素の欠損により発症する¹¹⁾¹²⁾。タイプ I とタイプ II の鑑別はアロプリノール負荷試験により行うことが可能である。アロプリノールはXDH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タイプ II と診断できる¹³⁾¹⁴⁾。臨床検査上、尿中尿酸排泄量の著しい低下と血清・尿中ヒポキサンチンおよびキサンチンの増加を認める。合併症として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。尿へのキサンチンの溶解度は低いので、飲水により尿量を増やすように生活指導し尿路結石を予防する。尿路結石や著しいオキシプリン排泄量増加による腎機能低下を認める症例には、食事療法として低プリン食を指導する。

おわりに

以上のように、健康診断で無症状の低尿酸血症を認めるときには、腎性低尿酸血症またはキサンチン尿症の確定診断を行い、それぞれの合併症の予防のために、定期的な検査と生活指導が必要である。

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) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Dinour D, Gray NK, Campbell S, et al : Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* **21** : 64-72, 2010
- 6) Stiburkova B, Ichida K, Sebesta I : Novel homozygous insertion in SLC2A9 gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab* **102** : 430-435, 2011
- 7) Shima Y, Nozu K, Nozu Y, et al : Recurrent EIARF and PRES with severe renal hypouricemia by compound heterozygous SLC2A9 mutation. *Pediatrics* **127** : e1621-1625, 2011
- 8) 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
- 9) 石川 勲 : 運動後急性腎不全(ALPE). 金沢, 金沢医科大学出版局, 2006
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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

尿酸トランスポーター異常症 (GLUT9)

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、血清尿酸値は尿酸への代謝量（産生量）および腎臓と腸管からの排泄能のバランスにより規定されている。なかでも、尿酸排泄能が血清尿酸値に大きく影響を与えることがわかってきた。その尿酸排泄能の本態である尿酸を輸送する尿酸トランスポーターは、URAT1 や OAT1 などの有機酸のトランスポーターファミリーを中心に同定されてきた。最近、新たな手法として、全ゲノム関連解析 (GWAS) により、血清尿酸値に影響を及ぼす遺伝子の検討がなされ、さらにいくつかの尿酸トランスポーターが同定された。そのなかで、当初グルコースのトランスポーターのファミリーとして同定された GLUT9（後に URATv1 との呼称が提唱されたため、本稿では GLUT9/URATv1 とする）が、尿酸トランスポーターであることが明らかになっている。このように尿酸トランスポーターが明らかになってきたことにより、高尿酸血症や低尿酸血症を尿酸トランスポーター異常症として捉えることができるようになった。本稿では、尿酸トランスポーター GLUT9/URATv1 による異常症として、腎性低尿酸血症を中心に概説する。

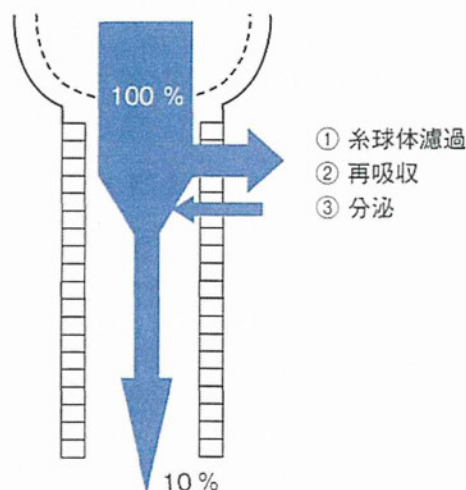


図 1 腎臓における尿酸の動態

I. 腎臓における尿酸動態

体外に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。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る。この腎臓における尿酸の分泌量は、糸球体濾過膜を通過した尿酸量の 40~50% であると動物実験などから推定されており、最終的には糸球体を通じた尿酸の 6~10% が尿中に排泄される (図 1)。すなわち、尿酸排泄能の指標である FEUA (尿酸クリアランス/クレアチニンクリアランス: C_{UA}/C_{Cr}) は 0.08 前後になる。尿酸トランスポーターは、有機酸トランスポーターである OAT4 の相同体の検索から、2002 年に URAT1 が同定された¹⁾。これを契機に、多くの尿酸トランスポーターが同定された (図 2)。これら尿酸ト

Ichida Kimiyoshi

* 東京薬科大学病態生理学教室

[〒192-0392 八王子市堀之内 1432-1]

TEL 042-676-5680 FAX 042-676-5680

E-mail: ichida@toyaku.ac.jp

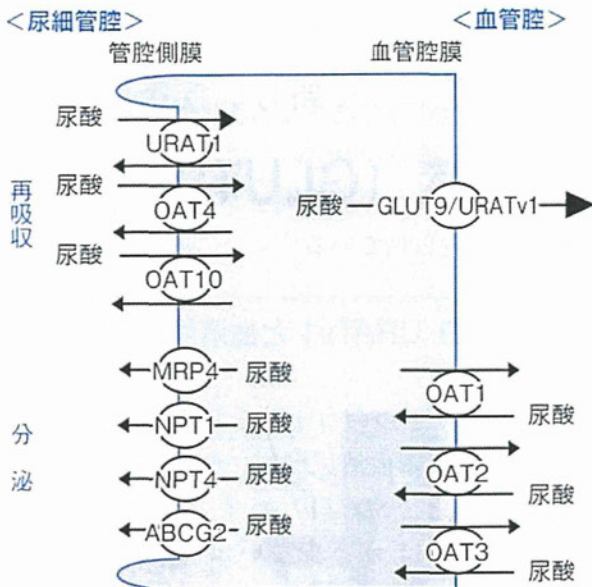


図 2 尿酸トランスポーター

トランスポーターのなかで、尿酸再吸収の中心となるのが近位尿細管の管腔側膜に発現している URAT1 と血管側膜に発現している GLUT9/URATv1 であり、分泌の中心となるのが血管側膜に発現している ABCG2 である。なお、ABCG2 は腎臓だけでなく腸管などにも発現しており、腸管からの尿酸排泄を担う重要なトランスポーターである。

II. 腎性低尿酸血症

腎性低尿酸血症は、ほか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することにより低尿酸血症を示す疾患である。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。低尿酸血症自体による臨床症状はとくに認めないが、合併症として、尿路結石と運動後急性腎不全が多い。この疾患は、血清尿酸値に影響を及ぼすような、尿酸の再吸収に働く主要なトランスポーターが欠損した場合に発症する。この腎性低尿酸血症の原因となるトランスポーターとして、URAT1 と GLUT9/URATv1 が同定されている^{1~3)}。日本人は、創始者効果により URAT1 をコードしている遺伝子 *SLC22A12* の SNP, rs121907892 (Trp258X) のア

レル頻度が高率であり、この変異により機能を失うため腎性低尿酸血症の頻度が高い^{4,5)}。また、腎性低尿酸血症のなかでは、*SLC22A12* の変異によるものが多い。

GLUT9/URATv1 をコードしている遺伝子 *SLC2A9* は、GWAS により血清尿酸値と関連がある遺伝子として、2007 年後半から 2008 年にかけて、いくつかの論文で報告され、その後このトランスポーター GLUT9/URATv1 が尿酸輸送能をもつことが示された^{6~9)}。

この GLUT9/URATv1 の欠損による腎性低尿酸血症症例の報告は、まだ少数であるため、URAT1 欠損による腎性低尿酸血症との臨床上の正確な比較は難しい。しかし、その少数例を集計すると、GLUT9/URATv1 の完全欠損による腎性低尿酸血症の FEUA が 1.9 程度と、URAT1 完全欠損による腎性低尿酸血症よりも、FEUA が明らかに高値である^{3,10)}。このことは、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、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より説明可能である(図 2)。すなわち、URAT1 欠損の場合には管腔側膜における尿酸再吸収はほかのトランスポーターを介してある程度行われるが、GLUT9/URATv1 欠損の場合には血管側膜における尿酸再吸収が途絶し、尿細管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 欠損による腎性低尿酸血症のほうが、FEUA が高値になると推定される。また、GLUT9/URATv1 欠損においては、結果的に尿細管における尿酸分泌を観察していることになると考えられる。これは非生理的な状態であるため、通常の生体内でも同様なことが起きているとはいえないが、GLUT9/URATv1 の完全欠損症例が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。

なお、GLUT9/URATv1 にはアイソフォーム (GLUT9ΔN) があり、管腔側膜に発現しているが、生体における役割は明らかになっていない。

Ⅲ. 運動後急性腎不全

運動後に発症する急性腎不全のほとんどは、横紋筋融解症によるものである。運動後急性腎不全は、まれに血清尿酸値に異常を認めない健常者にも発症することがあるが、腎性低尿酸血症に合併して発症することがほとんどである。URAT1 欠損による運動後急性腎不全は多数例報告され、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し、腎機能は1週間から1か月程度で回復することが多い、比較的予後の良い疾患である。発症機序としては、腎臓の血管攣縮による虚血再還流障害、または尿酸析出による閉塞性尿細管障害と推定されてきたが、URAT1 欠損による輸送基質の増減が原因である可能性も否定できていなかった。GLUT9/URATv1 欠損による腎性低尿酸血症が明らかになり、続いてこの欠損による腎性低尿酸血症にも運動後急性腎不全が合併することが報告された。このことにより、トランスポーターの種類にかかわらず、尿細管に多量の尿酸が流れ、血清尿酸値が低下することにより運動後急性腎不全が発症することが明らかになった。発症機序として、運動により活性酸素が増加し、腎臓の弓状動脈・葉間動脈が攣縮を起し虚血状態になり、再還流時に活性酸素による虚血再還流障害をきたすためであるとの説が、現時点では有力と考えられている。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。

運動後急性腎不全の症状は、強い腰背部痛、嘔気・嘔吐や乏尿であり、運動の数時間後に現れることが多く、横紋筋融解症にみられるような筋肉痛や筋脱力が主症状となることは少ない。臨床検査においては、運動後急性腎不全では血清CKや血清ミオグロビンの上昇を認めないか、認めたとしても軽度である。急性腎不全に伴い血清尿酸値は正常になり、低尿酸血症を確認することは通常できない。画像検査の特徴は、造影剤を使用した場合、翌日の再検査（delayed CT, MRI や超音波）により造影剤の残存が認められ、信号強度や

エコー強度がまだらな楔形になることである¹¹⁾。運動後急性腎不全は、運動により必ず起こるわけではなく、短時間であっても激しい運動が運動後急性腎不全を誘発しやすい。また、脱水やNSAID内服などの何らかの促進因子が加わったときに発症すると考えられている¹¹⁾。

Ⅳ. GLUT9 URATv1 と血清尿酸値

イタリアの2つのコホート調査の集団を用いたGWASによる血清尿酸値に関連する遺伝子の検討によると、*SLC2A9* のイントロンにあるSNP, rs6855911 が、少ないほうの対立遺伝子（アレル）であるマイナーアレルGが増えるごとに、血清尿酸値がそれぞれの集団で男性では0.289 mg/dL と 0.311 mg/dL ずつ低下し、女性では0.359 mg/dL と 0.490 mg/dL ずつ低下していた⁶⁾。同様な報告のなかの多くのSNPは、イントロン内にあり、GLUT9/URATv1 の機能を直接は変化させない可能性が高い。しかし、これらのSNPsにより血清尿酸値に差が認められるのは、機能に影響を与える非同義置換などを起こすSNPと連鎖している可能性が考えられている。また、イントロン内でも機能に影響を与えるSNPがあることが報告されており、そのようなSNPである可能性も考えられる。McArdleらはアーミッシュを対象としたGWASにおいて、非同義置換をひき起こすSNP, rs16890979 (Val 253Ile) のマイナーアレルが増えるごとに血清尿酸値が0.47 mg/dL 低下したと報告し、このrs16890979 が血清尿酸値に直接影響を及ぼしているSNPであると結論づけている⁸⁾。このrs16890979 のマイナーアレル頻度は、日本人では0.006と著しく低いため、日本人の血清尿酸値へ、このSNPが影響を及ぼしているとは考えにくい。しかし、他の民族と同様に日本人においても、*SLC2A9* のSNPsは血清尿酸値と関連性を認めている¹²⁾。Kamataniらは日本人を対象としてGWASを行い、*SLC2A9* のイントロン内のSNP, rs11722228 が血清尿酸値と関連性を示したことを報告している¹²⁾。

おわりに

日本人を含む多くの民族において、*SLC2A9* の SNPs により、明らかに血清尿酸値は影響を受けている。このように、SNPs などによる GLUT9/URATv1 の軽度の機能低下であれば、血清尿酸値の低下もわずかであるが、欠損をきたすと尿酸トランスポーター異常症として、腎性低尿酸血症を発症する。

Key Points

- ① 近位尿細管で尿酸の再吸収に働く主要なトランスポーターとして、URAT1 と GLUT9/URATv1 が同定されている。
- ② 腎性低尿酸血症は、合併症として尿路結石と運動後急性腎不全を認めることがある。
- ③ 腎性低尿酸血症の責任遺伝子は、URAT1 をコードしている遺伝子 *SLC22A12* と GLUT9/URATv1 をコードする遺伝子 *SLC2A9* である。
- ④ 遺伝子 *SLC22A12* と遺伝子 *SLC2A9* のどちらによる腎性低尿酸血症であっても、運動後急性腎不全を合併症として認める。

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) 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
- 3) Dinour D, Gray NK, Campbell S, et al : Homozygous *SLC2A9* mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* **21** : 64-72, 2010
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Doring A, Gieger C, Mehta D, et al : *SLC2A9* influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet* **40** : 430-436, 2008
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Stiburkova B, Ichida K, Sebesta I : Novel homozygous insertion in *SLC2A9* gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab* **102** : 430-435, 2011
- 11) 石川 勲 : 運動後急性腎不全 (ALPE), 金沢医科大学出版局, 金沢, 2006
- 12) Kamatani Y, Matsuda K, Okada Y, et al : Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nat Genet* **42** : 210-215, 2010

* * *

健診で尿酸値の低い人がいます。 その対応を教えてください*

市田公美**



●モデル回答●

一般に血清尿酸値の基準範囲を下回る、または 2 mg/dL 以下を低尿酸血症というが、最近では後者が低尿酸血症の定義として用いられることが多い。低尿酸血症は、尿酸への代謝（尿酸産生）が低下、または腎臓からの尿酸の排泄が亢進することにより起こる。低尿酸血症を示す疾患には、表に示すような種々の疾患が存在する。健診で発見されるということは、明らかな臨床症状がなく社会生活を送っていることを意味している。低尿酸血症をきたす疾患のなかで、持続的な低尿酸血症であり、低尿酸血症以外には身体的および臨床検査にて異常が認められず薬物の影響が否定できる場合は、腎性低尿酸血症とキサンチン尿症の2つの疾患に絞られる。腎性低尿酸血症とキサンチン尿症の典型例では、ともに血清尿酸値が 1.0 mg/dL 以下を示す。

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、腎臓における尿酸排泄が亢進し、低尿酸血症を示す疾患である。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。腎性低尿酸血症は、尿酸クリアランスが高いことにより診断でき、多くの症例の尿酸クリアランスは正常上限の約 15 mL/min を著しく上回る。本疾患による臨床症状はないが、合併症として、患者の 10% 近くに尿路結石や運動後急性腎不全の疑わしい症状の経験または既往を認める¹⁾。運動後急性腎不全は、運動の数時間後から出現する比較的強い腰背部痛や嘔気、嘔吐などにより発症する急性腎不全である。予後はよく、腎機能は 1 週間～1 カ月程度で回復することが多い。運動により必ず起こるわけではなく、激しい運動や脱水により誘発されやすい。腎性低尿酸血症を発見した場合には、本合併症の予防のために過激な運動を避けるよう指導が必要である。また、本合併症および尿路結石を合併しにくくするために、飲水を十分に摂取することも指導する。

キサンチン尿症は、プリン代謝の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尿酸への反応を触媒する酵素、xanthine dehydrogenase (XDH) の欠損症である。キサンチン尿症は、低尿酸血症に加えて尿中尿酸排泄量が著しく少ないことにより診断できる。本疾患も特に症状を認めないが、XDH により代謝される薬物を用いる場合、投与量を減らすなどの注意が必要である。また、尿路結石の合併が多いことから、飲水を十分に摂取するよう指導する。

* Dealing with hypouricemia in a medical examination

key words : 腎性低尿酸血症, キサンチン尿症, URAT1, GLUT9, xanthine dehydrogenase, aldehyde oxidase

** 東京薬科大学病態生理学教室 Ichida Kimiyoshi

(〒192-0392 八王子市堀之内 1432-1)

● 回答のポイント

- (1) 持続的な低尿酸血症で、低尿酸血症以外には身体的および臨床検査にて異常が認められず、薬物の影響が否定できる場合は、腎性低尿酸血症とキサンチン尿症の2つの疾患が考えられる。
- (2) 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、腎臓における尿酸排泄が亢進し、低尿酸血症を示す疾患であり、腎臓において尿酸の再吸収に働く尿酸トランスポーター URAT1 や GLUT9/URATv1 の欠損により発症する。
- (3) 腎性低尿酸血症の合併症として、尿路結石や運動後急性腎不全を認めることがあり、飲水を十分に摂取することや過激な運動を避けるよう指導する。
- (4) キサンチン尿症は、プリン代謝の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尿酸への反応を触媒する酵素、xanthine dehydrogenase の欠損症であり、低尿酸血症に加えて尿中尿酸排泄量が著しく少ない。
- (5) キサンチン尿症は、xanthine dehydrogenase により代謝される薬物を用いる場合、投与量を減らすなどの注意が必要である。
- (6) キサンチン尿症は、尿路結石の合併が多いことから、飲水を十分に摂取するよう指導する。

■ 解説

尿酸はプリン体の最終代謝産物であり、プリン体とはプリン骨格をもつ生体物質の総称である。プリン骨格は、プリン塩基（アデニンやグアニンなど）、プリンヌクレオシド（アデノシン、グアノシンやイノシン）や、プリンヌクレオチド（AMP、ATP、GMP など）、さらに核酸（DNA と RNA）などに認められる。通常、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 400~500 mg と食事からのプリン体の持ち込みにより、1日当たり 700~800 mg 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（図 1）。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。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% が尿中に排泄される。これらの尿酸の輸送を制御しているのが尿酸トランスポーターであり、多くの尿酸トランスポーターが同定されている（図 2）。これら尿酸トランスポーターのなかで

表 低尿酸血症の成因

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. モリブデン補酵素欠損症
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（allopurinol 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. SIADH
5. 悪性腫瘍
6. 糖尿病
7. 薬物（benzbromarone, probenecid, sulfipyrazone など）
8. 妊娠
9. 難治性下痢

尿酸再吸収の中心となるのが、近位尿細管の管腔側膜に発現している URAT1 と、血管側膜に発現している GLUT9/URATv1 であり、分泌の中心となるのが血管側膜に発現している ABCG2 であ

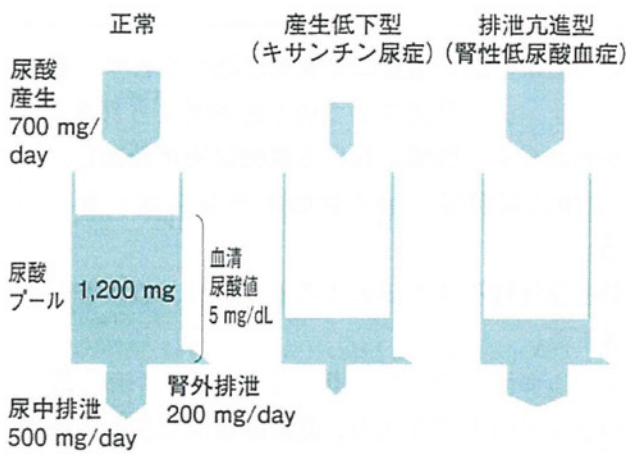


図1 低尿酸血症の病型

る。なお、ABCG2 は腎臓だけでなく腸管などにも発現しており、腸管からの尿酸排泄を担う重要なトランスポーターである。

低尿酸血症に関する明確な基準はないが、最近では血清尿酸値 2 mg/dL 以下を低尿酸血症としている報告が多い。低尿酸血症の頻度は、男性で 0.14~0.22%、女性で 0.25~0.40%と、女性のほうがやや高い。二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。

腎性低尿酸血症の原因として、尿酸の再吸収に働く尿酸トランスポーターである URAT1 と GLUT9/URATv1 の欠損が報告されている。腎性低尿酸血症は日本人に著しく多く、ほとんどが URAT1 の欠損による腎性低尿酸血症である。その理由は、URAT1 をコードしている遺伝子 *SLC22A12* において W258Stop となる変異 G774A が創始者効果により日本人に多いため、腎性低尿酸血症における *SLC22A12* の遺伝子変異の 80% 近くを占めている^{1,2)}。一方、GLUT9/URATv1 欠損による腎性低尿酸血症は、世界的にもまだ報告例が少ない^{3~7)}。GLUT9/URATv1 欠損と URAT1 欠損による腎性低尿酸血症の両方において、運動後急性腎不全の発症例が報告されており、両者の臨床面における差異はあまりないと考えられる^{5,7)}。横紋筋融解症と異なり、運動後急性腎不全では血清 CPK や血清ミオグロビンの上昇は認めないか、または軽度である。症状は、運動

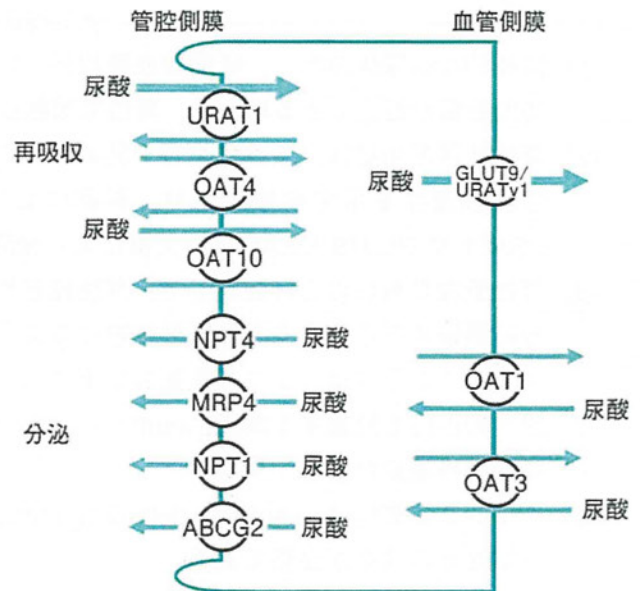


図2 近位尿細管における尿酸トランスポーター

の数時間後から出現する比較的強い腰背部痛と嘔気、嘔吐や乏尿である。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⁸⁾。発症機序として、運動により活性酸素が増加し、腎臓の弓状動脈・葉間動脈が攣縮を起し虚血状態になり、再灌流時に活性酸素による虚血再灌流障害をきたすためであると考えられている。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、前述のように運動強度や促進因子に関する指導が必要である⁹⁾。尿路結石の合併が多い原因としては、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。

キサンチン尿症はまれな疾患で、XDH 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。しかし両タイプに、臨床症状および臨床検査所見に差異は認められない。キサンチン尿症タイプ I は XDH をコードす

る遺伝子 *XDH* の欠損により発症し、タイプ II は *XDH* が要求するモリブデン補酵素へ硫黄原子を組み込む酵素 molybdenum cofactor sulfurase の欠損により発症する^{10,11)}。タイプ I とタイプ II の鑑別は、アロプリノール負荷試験により行うことが可能である。アロプリノールは *XDH* 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タイプ II と診断できる^{12,13)}。臨床検査上、多くの場合 30 mg/day 以下の尿中尿酸排泄量の著しい低値と、血清および尿中ヒポキサンチンおよびキサンチンの増加を認める。合併症として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。尿へのキサンチンの溶解度は低いので、飲水により尿量を増すように生活指導し尿路結石を予防する。尿路結石や著しいオキシプリン排泄量増加による腎機能低下を認める症例には、食事療法として低プリン食を指導する。また、*XDH* により代謝される薬物としては、アザチオプリンやメルカプトプリン (6-MP) が知られている。これら以外でも、*XDH* により代謝される薬物を用いる場合には、減量などの注意が必要である。また、*AO* によってのみ代謝される薬物は知られていないが、今後明らかになれば、キサンチン尿症のサブタイプを明確にし、その薬物使用時には注意が必要になる。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Dinour D, Gray NK, Campbell S, et al : Homozygous *SLC2A9* mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* 21 : 64-72, 2010
- 6) Stiburkova B, Ichida K, Sebesta I : Novel homozygous insertion in *SLC2A9* gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab* 102 : 430-435, 2011
- 7) Shima Y, Nozu K, Nozu Y, et al : Recurrent *EIARF* and *PRES* with severe renal hypouricemia by compound heterozygous *SLC2A9* mutation. *Pediatrics* 127 : e1621-1625, 2011
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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

* * *

IX 尿細管輸送異常症

腎性低尿酸血症 [特発性, 続発性]

Renal hypouricemia

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

市田公美

1. 概念・定義

プリン体の最終代謝産物である尿酸は, 主に腎臓から体外に排泄される。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。この中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。

低尿酸血症の定義に明確な基準はなく, 報告者により血清尿酸値を1.5mg/dL以下から4mg/dL以下までとするなど, 幅がある。しかし, 最近では血清尿酸値2mg/dL以下を低尿酸血症としている報告が多い。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(腎性低尿酸血症)があり, 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。

2. 疫学

腎性低尿酸血症と診断するためには, 尿中尿酸排泄量や尿酸排泄能の指標である尿酸クリアランス(C_{UA})または C_{UA}/C_{Cr} (FEUA)を測定する必要があるため, 疫学研究では腎性低尿酸血症としてではなく低尿酸血症としての報告が多い。しかし, 日本で日常遭遇する無症状の低尿酸血症は, ほとんどが腎性低尿酸血症である。低尿酸血症の頻度は, 男性0.14–0.22%, 女性で0.25–0.40%である。日本において特発性腎性低尿酸血症は, 他国に比較し著しく頻度が高い。

表1 尿酸排泄亢進型低尿酸血症の成因

特発性腎性低尿酸血症(遺伝性: 1型, 2型)
続発性尿酸排泄亢進型低尿酸血症(続発性腎性低尿酸血症)
遺伝性 Fanconi 症候群
続発性 Fanconi 症候群(薬物, Wilson 病, 多発性骨髄腫, 重金属毒性など)
SIADH
悪性腫瘍
糖尿病
肝硬変
薬物(benzbromarone, probenecid, sulfapyrazone など)
妊娠
難治性下痢

3. 病因

1日に約700mg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。血液中のタンパクと結合していない尿酸は, 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。

尿酸排泄亢進型低尿酸血症の原因を表1に示す。特発性腎性低尿酸血症の原因としては, 近位尿細管の管腔側膜で尿酸の再吸収に働くトランスポーターurate transporter 1(URAT1)と血管側膜で尿酸の再吸収方向に働くトランスポー

ター glucose transporter 9 (GLUT9/URATv1) のそれぞれの欠損により、腎性低尿酸血症が発症することが明らかになっている。URAT1 をコードしている遺伝子 *SLC22A12* 変異によるものが腎性低尿酸血症 1 型 (OMIM 220150)、GLUT9/URATv1 をコードしている *SLC2A9* 変異によるものが腎性低尿酸血症 2 型 (OMIM 612076) と分類される¹⁻³⁾。

URAT1 は、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 benzbromarone や probenecid の作用点になっていることが明らかにされた⁴⁾。最近、腎性低尿酸血症 1 型患者に対し、benzbromarone を投与しても有意な尿酸排泄促進効果を認めないことから、*in vivo* においても benzbromarone が URAT1 を介して効果を発現していることが確認された⁴⁾。腎性低尿酸血症 1 型では、FEUA で 0.45-0.87 と、正常値の 0.055-0.111 に比し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ことが明らかにされた。

日本人の特発性腎性低尿酸血症の 80-90% は、腎性低尿酸血症 1 型である。日本人の特発性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% 近くを占めていることである⁵⁾。日本人における G774A のアレル頻度は 2.3-2.37% と高率であり^{6,7)}、日本人に腎性低尿酸血症が著しく多い原因となっている。大陸から日本に人が移動してくる際に、創始者効果により G774A の頻度が高くなったと考えられている⁸⁾。

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 として同定され、その後、全ゲノム関連解析により、*SLC2A9* が血清尿酸値と関連を示す遺伝子として報告され、尿酸を輸送することが明らかになった^{2,9,10)}。現在、URATv1 との呼称が提唱されている。腎性低尿酸血症 2 型症例の報告はまだ少数であるため、腎性低尿酸血症 1 型との臨床上の正確な比較は難しい^{2,3,11,12)}。しかし、その少

数例を集計すると、GLUT9/URATv1 の完全欠損による腎性低尿酸血症 2 型の方が URAT1 完全欠損による腎性低尿酸血症 1 型よりも、FEUA が 1.9 程度と著しい高値を示す^{11,12)}。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 1)。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、結果的に近位尿細管における尿酸分泌を観察していることになると考えられる。GLUT9/URATv1 の完全欠損症例の FEUA が高値を示すことは、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ことを示している。

続発性腎性低尿酸血症は、近位尿細管の障害により尿酸再吸収が減少することにより起こる。したがって、Fanconi 症候群などに伴って続発性腎性低尿酸血症が認められることが多い。

4. 病 態

特発性腎性低尿酸血症において、血清尿酸値が低いことによる直接的な症状は報告されていない。合併症として、尿路結石と運動後急性腎不全の発症率が高い。尿路結石は、特発性腎性低尿酸血症患者の 7-10% 程度に認められる⁵⁾。その原因として、低尿酸血症により尿酸の腎外排泄が減少しているため、腎臓からの排泄の比率が増し、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ている。

運動後急性腎不全の臨床症状は、運動後数時間後から著しい腰背部痛を伴う急性腎不全である¹³⁾。詳細な問診により、特発性腎性低尿酸血症患者の 10% 近くに運動後急性腎不全を疑わせる症状の既往を認める。運動後急性腎不全を誘発する運動の種類は、短時間でも激しい運動であることが多く、有酸素運動より無酸素運動

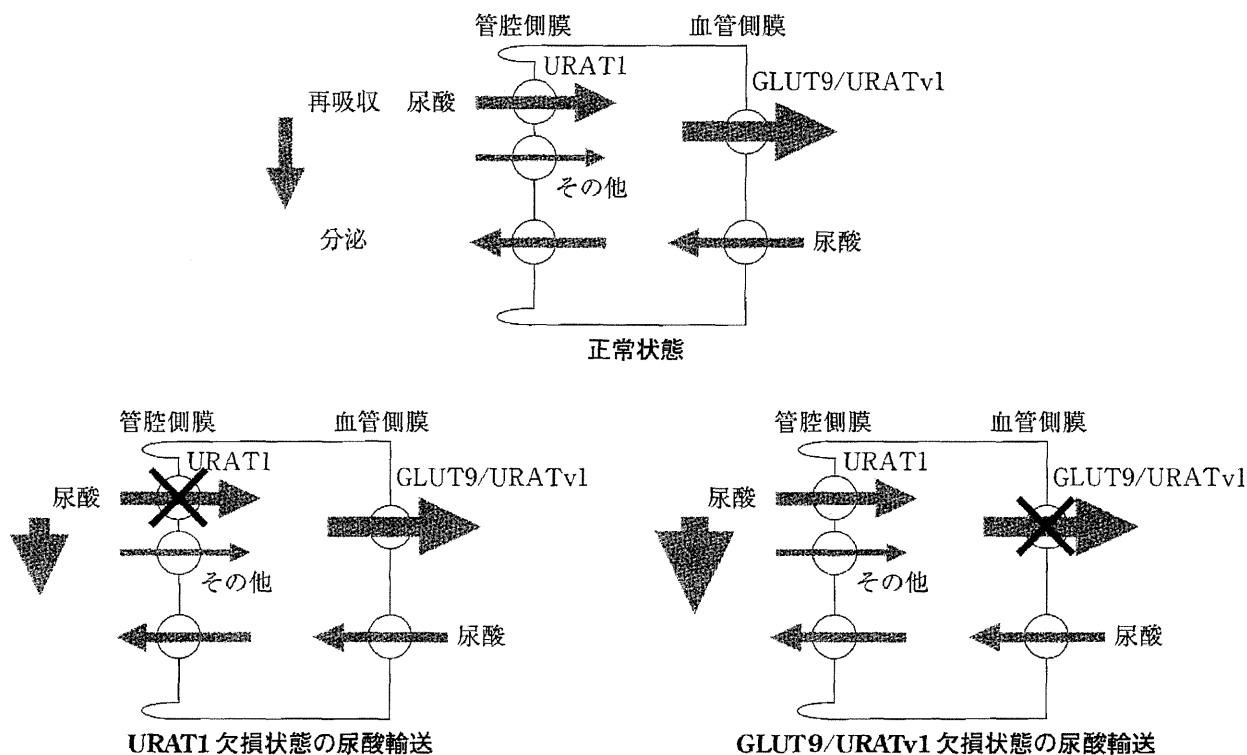


図1 URAT1とGLUT9/URATv1欠損による尿酸輸送の違い

簡略化のため、URAT1およびGLUT9/URATv1以外のトランスポーターは、1つのトランスポーターで表した。

で起こりやすいと推測されている。また、運動により必ず運動後急性腎不全を発症するのではなく、脱水やNSAIDs内服など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、まだ促進因子については十分に明らかになっていない¹⁴⁾。

横紋筋融解症と異なり、運動後急性腎不全における血清CPKや血清ミオグロビンの上昇は、認めないか認めたとしても軽度である。delayed CT、MRIや超音波などの画像検査において、造影剤残存、信号強度やエコー強度がまだらな楔形になることが診断の一助になる。腎組織所見は、尿細管壊死が多い。急性腎不全に伴い血清尿酸値は上昇し正常範囲になっていることが多いため、急性腎不全期には腎性低尿酸血症を見逃しやすい。

運動後急性腎不全の発症機序は、腎臓の血管攣縮の関与が推定されている。すなわち、運動により活性酸素が増加し、腎臓の弓状動脈・葉間動脈が攣縮を起こし虚血状態になり、再灌流時に活性酸素による虚血再灌流障害をきたすと

考えられている。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、活性酸素のスカベンジャーとして働く尿酸が少ないためであると推定されている。このほかの機序として、腎臓からの尿酸排泄が増加していることによる閉塞性腎障害説が提唱されているが、運動後急性腎不全発症時の腎生検において、尿酸による尿細管閉塞所見がほとんど認められないことから、否定的な意見が多い。以上のように、運動後急性腎不全の発症機序の仮説は出されているものの、現段階では発症機序はまだ明確になっていない。

5. 診断と鑑別診断

血清尿酸値2mg/dL以下の低尿酸血症に加え、 C_{UA} またはFEUAの上昇を認めれば診断できる。典型的な特発性腎性低尿酸血症では、血清尿酸値は1mg/dL以下と低く、尿中尿酸排泄量は700mg/day程度と増加を認める。鑑別診断としては、表1の疾患となるが、特発性腎性低尿酸血症は無症状でほかの検査では異常を認

めないため、診断に苦慮することは少ない。

6. 治療と予後

特に治療は必要としない。運動後急性腎不全の予後は良く、腎機能は1週間から1カ月程度

で回復するが、再発例が多い¹⁵⁾。運動後急性腎不全の予防のために、無酸素運動や脱水を避ける指導が行われている。また、allopurinolの内服が有効だとする論文もあるが、確認されていない。

文献

- 1) Enomoto A, et al: Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* **417**: 447-452, 2002.
- 2) Anzai N, 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.
- 3) Matsuo H, et al: Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet* **83**: 744-751, 2008.
- 4) Hamada T, et al: Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients. *Am J Hypertens* **21**: 1157-1162, 2008.
- 5) Ichida K, 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.
- 6) Iwai N, et al: A high prevalence of renal hypouricemia caused by inactive SLC22A12 in Japanese. *Kidney Int* **66**: 935-944, 2004.
- 7) Taniguchi A, 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.
- 8) Ichida K, et al: Age and origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin Genet* **74**: 243-251, 2008.
- 9) Li S, et al: The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS Genet* **3**: e194, 2007.
- 10) Vitart V, et al: SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet* **40**: 437-442, 2008.
- 11) Dinour D, et al: Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* **21**: 64-72, 2010.
- 12) Stiburkova B, et al: Novel homozygous insertion in SLC2A9 gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab* **102**: 430-435, 2011.
- 13) 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.
- 14) 石川 勲: 運動後急性腎不全(ALPE). 金沢医科大学出版局, 2006.
- 15) 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.

研究戦略 YAKU学

研究現場から臨床へ

No.46

はじめに

近年の研究の進展により、細胞膜の内外的化合物の移動におけるトランスポーターの重要性が次々と明らかになってい

ます。哺乳類には、一次性能動輸送を担うABCトランスポーターが約50種、二次性能動輸送を促進拡散輸送を担うSGLTトランスポーターが約50種存在する

生活習慣病とトランスポーター

おひ、遺伝性疾患の原因因子として知られるものも数多く存在します。薬学分野においては、薬物の体内動態制御を担う薬物トランスポーターに関する研究が有意です

尿酸の体内動態制御 尿酸の体内動態制御は、尿酸の体内動態制御に重要な役割を担うトランスポーターに

の最終代謝産物である尿酸は、血清中濃度が高値になると、痛風や尿酸結石を発症しやすくなるとい

た。尿酸排出トランスポーターABC G2と高尿酸血症・痛風リスク

尿酸排出トランスポーターABC G2と高尿酸血症・痛風リスク

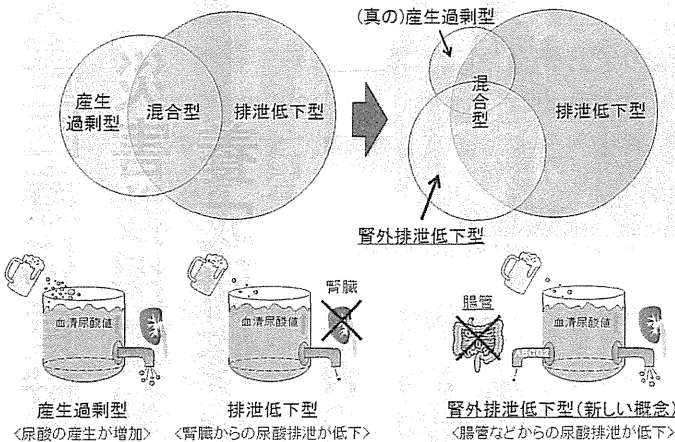
尿酸排出トランスポーターABC G2と高尿酸血症・痛風リスク

尿酸排出トランスポーターABC G2と高尿酸血症・痛風リスク

高尿酸血症の病型分類

これまでの考え方

新たな考え方



このことは、多動的な細胞膜透過がほぼ不可能である尿酸の体内動態制御にはトランスポーターが必須であり、血清尿酸値の個人差の遺伝的背景の多くは、尿酸トランスポーターの遺伝的多様性に

よる尿酸の体内動態制御にはトランスポーターが必須であり、血清尿酸値の個人差の遺伝的背景の多くは、尿酸トランスポーターの遺伝的多様性に

よる尿酸の体内動態制御にはトランスポーターが必須であり、血清尿酸値の個人差の遺伝的背景の多くは、尿酸トランスポーターの遺伝的多様性に

よる尿酸の体内動態制御にはトランスポーターが必須であり、血清尿酸値の個人差の遺伝的背景の多くは、尿酸トランスポーターの遺伝的多様性に

よる尿酸の体内動態制御にはトランスポーターが必須であり、血清尿酸値の個人差の遺伝的背景の多くは、尿酸トランスポーターの遺伝的多様性に

CPC配合液体歯磨の効果、臨床試験で確認

サンスターと3大学共同

サンスターは、3大学（大阪大学大学院歯学研、愛知学院大学歯学研、広島大学大学院歯学研）と共同で殺菌剤CPC（塩化セチルピリジニウム）の配合液体歯磨の効果を臨床試験で確認した。

FDA(米国食品医薬品局)のジェネリック薬承認システムと申請時に必要な資料、特許証明、生物学的同等性試験データなどについて解説しています。

目次
第1章 ジェネリック承認システムの確立
第2章 ジェネリック薬の発展
第3章 審査体制と承認プロセス
第4章 ANDAに要求される情報とデータ
第5章 生物学的利用性と生物学的同等性
第6章 生物学的同等性の統計学的評価
第7章 医薬品マスターファイル(DMF)の意義
第8章 ジェネリック薬の効果問題

ジェネリック薬

FDAの知識 ~不安と期待~

石居昭夫 著

四六判 293頁 定価 2,520円(税込)

薬事日報社 書籍のご注文は、オンラインショップ(http://yakuji-shop.jp/)または、書籍注文FAX03-3866-8408まで