

# 運動後に急性腎不全を呈した特発性腎性低尿酸血症の 2 例

竹田 征 治    藤 本   隆    鷗 山 秀 人    椎 木 英 夫  
山 野   繁    金 内 雅 夫    藪 田 又 弘    土 肥 和 紘

Two cases of exercise-induced acute renal failure with idiopathic renal hypouricemia

Yukiji TAKEDA, Takashi FUJIMOTO, Hideto UYAMA, Hideo SHIIKI, Shigeru YAMANO,  
Masao KANAUCHI, Matahiro YABUTA, and Kazuhiro DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Nara, Japan

Acute renal failure without oliguria developed in a 25-year-old male and a 19-year-old male after exercise. Marked hypouricemia became apparent during improvement of their renal function. Increased excretion of uric acid into the urine, increased fractional excretion of uric acid (clearance ratio of uric acid against creatinine), and normal concentration of plasma xanthine and hypoxanthine were observed in both cases. Probenecid and pyrazinamide loading test suggesting decreased reabsorption of uric acid in the proximal convoluted tubules revealed that presecretory reabsorption defect of uric acid resulted in the hypouricemia in both cases. These two cases were diagnosed as having idiopathic renal hypouricemia.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 384-388.

**Key words** : acute renal failure, idiopathic renal hypouricemia, presecretory reabsorption defect of uric acid

## はじめに

腎性低尿酸血症は、薬物、悪性疾患、Fanconi 症候群、先天性酵素異常などに起因する続発性腎性低尿酸血症と、特発性腎性低尿酸血症に大別される。特発性腎性低尿酸血症は、1950 年に Praetorius<sup>1)</sup>によって初めて報告された病態であり、尿酸の産生には異常がなく、腎の尿酸排泄が亢進した状態と定義される。また、1989 年に Erley ら<sup>2)</sup>によって、特発性腎性低尿酸血症に急性腎不全を合併する症例が報告されて以来、その病態が注目されている。1990 年には、Ishikawa<sup>3)</sup>によって運動後に急性腎不全を発症した特発性腎性低尿酸血症が報告された。今回、われわれは、運動後に急性腎不全を呈した特発性腎性低尿酸血症の 2 例を経験し、本症の病態について文献的考察を加えて報告する。

## 症例 1

患 者：25 歳，男性

主 訴：腎機能障害

家族歴：長兄 急性腎不全

既往歴：特記することなし

現病歴：平成 3 年 10 月と平成 5 年 8 月の硬式野球の試合後に、腰痛と 37°C 台の発熱が 5 日間持続した。平成 10 年 9 月 30 日には 100 m 走の後にも同様の発熱が出現した。近医で血清クレアチニン(Scr)値の上昇(4.3 mg/dl)を指摘され、精査を目的として当科に紹介され同年 10 月 14 日に入院した。

入院時身体所見：両側腰背部に軽度の叩打痛を認める以外に異常はなかった。

入院時検査成績：検尿と血液学検査に異常はなかった。

血液生化学検査では、Scrが1.4 mg/dlに上昇、血清尿酸値が1.1 mg/dlに低下していた。一方、血清BUN、電解質およびCK値は正常範囲にあった。24時間法によるクレアチニンクリアランス(24時間Ccr)は70.3 ml/分であり、軽度に低下していた。尿酸排泄分画(FEUA)は、41% (正常4~13%)であり高度に上昇していた。血清 $\beta_2$ ミクログロブリン( $\beta_2$ MG)値は、3.5 mg/lであり、軽度上昇していた。 $\beta_2$ MGの1日尿中排泄量も、246  $\mu$ gであり増加していた。一方、尿中N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG)活性、1日尿中アミノ酸排泄量、血清ミオグロビン値、尿中ミオグロビン値、血清キサントシン値および血清ヒポキサントシン値は正常範囲にあった(Table 1)。

本例での尿酸排泄亢進の病態を解明する目的で、近位尿細管での尿酸の再吸収を抑制するプロベネシドと分泌を抑制するピラジナミドを投与してFEUAの変動について検索した。プロベネシド尿酸再吸収抑制試験では、FEUAは負荷前が54%、負荷後が68%であり、負荷前に比して負荷後に軽度上昇した。一方、ピラジナミド尿酸分泌抑制試験では、FEUAは負荷前が55%、負荷後が60%であり、負荷前後で有意の変動を示さなかった。

**腎生検所見**：第10病日に施行した腎生検組織像では糸球体には明らかな異常は認められなかった。一方、尿細管・間質には近位尿細管基底膜に肥厚、間質に線維化、および近位尿細管のbrush borderに萎縮が認められ、急性尿細管壊死の再生像に一致する所見と考えられた(Fig. 1a)。

**入院後経過**：Scr値は入院2週前では4.3 mg/dlに上昇していたが、入院時に1.4 mg/dlに低下しており、第14病日には1.1 mg/dlまで改善した。血清尿酸値は入院時では1.1 mg/dlに低下していたが、第14病日にはさらに0.7 mg/dlまで低下した。また、FEUAは入院時に41% (正常4~13%)の高値を示したが、第14病日にはさらに上昇して63%に達していた。

## 症例2

**患者**：19歳、男性

**主訴**：発熱、嘔吐および尿量減少

**家族歴**：特記することなし

**既往歴**：特記することなし

**現病歴**：平成11年9月20日に競輪のトレーニングをして帰宅した。同日の深夜から37.5°Cの発熱に加えて頻回の嘔吐を自覚した。翌日から下腿浮腫、尿量減少、および右腰背部痛が出現した。9月24日に近医で血清BUN値の

**Table 1. Laboratory findings on admission of Case 1 and 2**

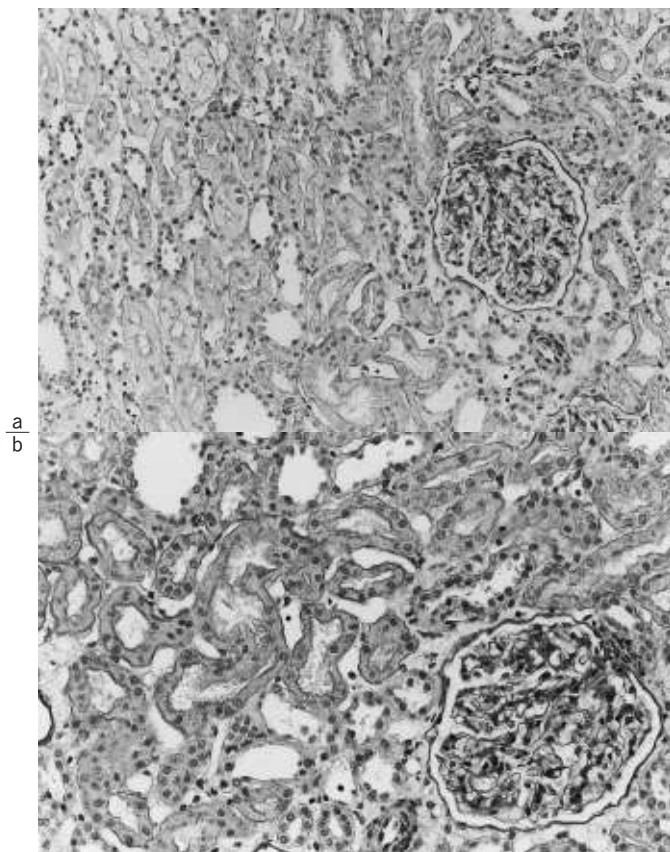
	Case 1	Case 2
Urinalysis		
specific gravity	1.015	1.015
pH	5.5	5.5
protein	(-)	(-)
sugar	(-)	(-)
blood	(-)	(-)
CBC		
RBC	465 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	412 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l
Ht	43.3%	38.3%
Hb	15.0 g/dl	14.2 g/dl
WBC	6,000/ $\mu$ l	8,400/ $\mu$ l
plt	24.0 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	16.3 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l
Blood chemistry		
BUN	15 mg/dl	44 mg/dl
Scr	1.4 mg/dl	4.9 mg/dl
UA	1.1 mg/dl	1.6 mg/dl
Na	140 mEq/l	138 mEq/l
K	4.5 mEq/l	3.9 mEq/l
Cl	100 mEq/l	103 mEq/l
LDH	255 IU/l	211 IU/l
CK	59 IU/l	106 IU/l
LDH	255 IU/l	211 IU/l
myoglobin	43.7 ng/ml	78.1 ng/ml
xanthine	0.09 $\mu$ g/ml	0.33 $\mu$ g/ml
hypoxanthine	0.70 $\mu$ g/ml	2.17 $\mu$ g/ml
$\beta_2$ MG	3.5 mg/l	3.2 mg/l
Urine		
$\beta_2$ MG	246 $\mu$ g/day	924 $\mu$ g/day
NAG	700 $\mu$ g/day	900 $\mu$ g/day
amino acid	normal	normal
myoglobin	10.0 $\mu$ g/day	12.2 $\mu$ g/day
Renal function		
Ccr	70.3 ml/min	24.4 ml/min
FEUA	41%	48%

上昇(41 mg/dl)を指摘され、9月25日に精査を目的として当科に紹介された。

**入院時身体所見**：右腰背部に叩打痛および両側下腿に浮腫を認める以外には異常はなかった。

**入院時検査成績**：検尿と血液学検査に異常はなかった。血液生化学検査では、血清BUN値が44 mg/dlに上昇、Scr値が4.9 mg/dlに上昇、尿酸値が1.6 mg/dlに低下していた。24時間Ccrは24.2 ml/分に低下していた。一方、血清電解質およびCK値は正常範囲にあった。FEUAは48%であり、高度に上昇していた。血清 $\beta_2$ MGも3.2 mg/lであり上昇していた。

$\beta_2$ MGの1日尿中排泄量は924  $\mu$ gであり著増してい



**Fig. 1. Light microscopic findings of renal biopsy**

- a. Case 1: The brush borders of the proximal tubules are markedly atrophic. The epithelial cells in the distal tubule are basophilic and flattened. Interstitium is mildly edematous. A glomerulus is intact. (PAS stain,  $\times 400$ )
- b. Case 2: The glomerulus shows no remarkable change. Interstitium is mildly widened due to edema. (PAS stain,  $\times 400$ )

た。一方、尿中 NAG 活性、1 日尿中アミノ酸排泄量、血清ミオグロビン値、尿中ミオグロビン値、血清キサンチン値および血清ヒポキサンチン値は正常範囲にあった (Table 1)。プロベネシド尿酸再吸収抑制試験では、FEUA は負荷前が 37%、負荷後が 64% であり増加していた。ピラジナミド尿酸分泌抑制試験では、FEUA は負荷前が 67%、負荷後が 67% であり負荷前後で変化がなかった。

**腎生検所見：**第 3 病日に施行した腎生検組織像では、糸球体には明らかな変化が認められなかった。一方、近位尿細管は浮腫状で、間質の浮腫を伴っており、急性尿細管壊死に一致する所見であった (Fig. 1b)。

**入院後経過：**入院当日に 1,000 ml/日の等張電解質輸液とフロセミド 20 mg/日の投与で尿量は増加し (1,500 ml/日)、下腿の浮腫も消失した。発熱、嘔吐、および腰部部

痛は第 4 病日に消失した。また、Scr 値は徐々に低下し、第 32 病日には正常範囲まで改善した。血清尿酸値も徐々に低下し、第 32 病日には 0.7 mg/dl まで低下した。

## 考 察

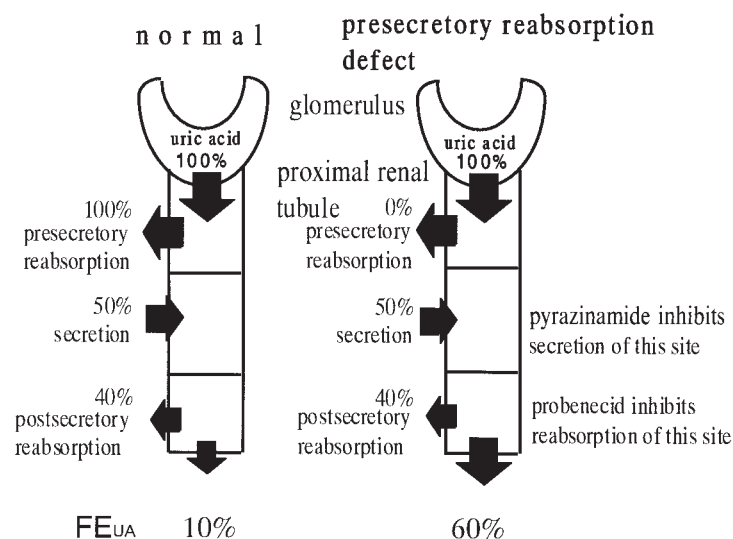
### 1. 特発性腎性低尿酸血症の診断

特発性腎性低尿酸血症は発症頻度に人種差があり、日本人 (0.14~0.40%) とユダヤ人に高頻度に認められる<sup>4)</sup>。特発性腎性低尿酸血症は、低尿酸血症の存在 (血清尿酸値 2.0 mg/dl 以下<sup>4)</sup>)、尿酸尿中排泄の亢進および続発性低尿酸血症の除外から診断される。つまり、先天性酵素異常、薬物性低尿酸血症、悪性腫瘍、Fanconi 症候群、横紋筋融解症などを除外する必要がある。今回の 2 例は、血清尿酸値が 2.0 mg/dl 以下の低尿酸血症と尿酸尿中排泄の亢進が認められた。一方、先天性酵素異常は血中キサンチンおよびヒポキサンチン値が正常範囲にあることから否定され、また、Fanconi 症候群も尿中アミノ酸排泄量と 75 g OGTT のいずれにも異常が認められないことから否定された。したがって、今回の 2 例は特発性腎性低尿酸血症と診断された。

### 2. 特発性腎性低尿酸血症の分類

特発性腎性低尿酸血症は、尿酸の再吸収障害部位から、1) 分泌前再吸収障害型、2) 分泌後再吸収障害型、3) 分泌再吸収障害型、4) 全ネフロン再吸収障害型、および 5) 分泌亢進型の 5 病型に分類される<sup>4)</sup>。この病型の分類には、ピラジナミド尿酸分泌抑制試験とプロベネシド尿酸再吸収抑制試験が用いられる<sup>6)</sup>。正常腎では尿酸は近位尿細管で分泌・再吸収される。近位尿細管は、尿酸の分泌・再吸収の動態で近位から順に分泌前再吸収領域、分泌領域、および分泌後再吸収領域の 3 領域に区分される<sup>6)</sup>。糸球体で 100% 濾過された尿酸は、分泌前再吸収領域でその 100% が再吸収される。次いで、再吸収された尿酸の 50% が分泌領域で分泌され、分泌後再吸収領域ではその 40% が再吸収され、最終的に濾過された尿酸の 10% が尿中に排泄される。ピラジナミドは分泌領域に作用して尿酸の分泌を抑制する。正常腎では、FEUA はピラジナミド投与でほぼ 0% に減少する。また、プロベネシドは分泌後再吸収領域に作用して尿酸の再吸収を抑制する。正常腎では、FEUA はプロベネシド投与後に約 3~5 倍増加する (Fig. 2)。

自験の 2 例の尿酸排泄障害部位についてみると、2 例ともプロベネシド尿酸再吸収抑制試験で FEUA に軽度の上昇が認められたこと、ピラジナミド尿酸分泌抑制試験では



**Fig. 2. Uric acid reabsorption defect of two cases**

Pyrazinamide and probenecid loading test were undertaken on them to determine the sites of renal tubular defect. Pyrazinamide inhibits uric acid secretion at proximal tubules. Probenecid inhibits postsecretory reabsorption. Both of two cases revealed presecretory reabsorption defect.

FE<sub>UA</sub>に有意の変動が認められなかったことから、両例とも分泌前再吸収障害型と診断された。本邦では、現在までに35例の特発性腎性低尿酸血症が報告されており<sup>4,5,7-16)</sup>、運動後急性腎不全を発症した特発性腎性低尿酸血症の尿酸排泄障害部位は、分泌前再吸収型の頻度が最も高い(Table 2)。

### 3. 特発性腎性低尿酸血症に合併する急性腎不全の病態

自験の2例は、運動後に低尿酸血症に加えて急性腎不全が出現し、腎生検所見で急性尿細管壊死に一致する所見を示した。腎機能は入院後の補液と利尿薬の投与で正常範囲に回復したが、血清尿酸値はさらに低下した。腎性低尿酸血症に合併する急性腎不全の病因はまだ十分に明らかにされていないが、次のような機序が推測されている。つまり、激しい運動によって肝、腎および腸管で虚血・再灌流による組織障害が惹起され、同時に活性酸素が産生される。しかし、特発性腎性低尿酸血症では、抗酸化物質である血中尿酸が減少しているため、正常では処理される腎での活性酸素が処理されない。したがって、過剰な活性酸素が血管内皮細胞のシクロオキシゲナーゼを不活化することにより、腎動脈が収縮して腎血流量が低下する<sup>4)</sup>。腎動脈の収縮は、delayed CT, MRI, あるいは超音波ドプラ法によって確認できる。このうち、delayed CTは、造影剤が腎血管で楔型に残存している像(patchy renal vasoconstriction)を確認することが可能である。patchy renal

**Table 2. Summary of previous cases of acute renal failure with idiopathic renal hypouricemia**

Type of tubular defect	No. of cases
presecretory defect	8
postsecretory defect	1
presecretory and postsecretory defect	4
total secretory and reabsorption defect	3
secretory defect	2
unknown	17
<b>total</b>	<b>35</b>

vasoconstriction は腎の葉間動脈や弓状動脈の攣縮により出現すると推定されている。Ishikawa らの報告<sup>17)</sup>では、造影剤投与24時間後のCTで両側の腎に patchy renal vasoconstriction を認め、その2日後にも造影剤の残存が認められたとされており、運動後急性腎不全の回復期に特異的な所見とされている<sup>17-20)</sup>。本例では、血清クレアチニン値が高値であったことから造影CTは施行しなかった。また、Scrの改善に伴って血清尿酸値が低下する機序を明らかにした報告はないが、急性尿細管壊死で障害された尿酸分泌能が正常に回復したことが一因と考えられる。

また、特発性腎性低尿酸血症には常染色体劣性遺伝例が報告されている<sup>6)</sup>。症例1は、長兄に急性腎不全の既往が

あるので、遺伝的背景の検索が不可欠である。

#### 4. 特発性腎性低尿酸血症に合併した急性腎不全の治療

本症に合併した急性腎不全に対する治療法は確立されていない。強度の運動を控えること、ビタミンE、Cなどの抗酸化物質を摂取すること、活性酸素生成を抑制するアロプリノールを投与することなどが急性腎不全の防止に有効と考えられている<sup>9)</sup>。

### おわりに

強度の運動後に急性腎不全を発症した特発性腎性低尿酸血症の2例を報告した。

本論文の要旨は、第29回日本腎臓学会西部学術大会(1999年10月、兵庫)で発表した。

### 文 献

1. Praetorius E. Hypouricemia. *J Lab Clin Med* 1950; 35: 865-7.
2. Erley CM, Hirschberg RR, Hoefler W, Schaefer K. Acute renal failure due to uric acid nephropathy in a patient with renal hypouricemia. *Klin Wochenschr* 1989; 67: 308-12.
3. Ishikawa I. Exercise-induced acute renal failure in 3 patients with renal hypouricemia. *Jpn J Nephrol* 1990; 32: 923-8.
4. 五十嵐 隆. 腎性低尿酸血症の運動後の急性腎不全. 腎と透析 1996; 41: 237-40.
5. 大井景子, 市田公美, 岡部英明, 加藤尚彦, 中村宏二, 久保 仁, 川村哲也, 細谷龍男. 運動後急性腎不全をきたした腎性低尿酸血症の1例. 日内会誌 1998; 87: 732-4.
6. 久留一郎, 坪井麻理子, 重政千秋. 遺伝性腎性低尿酸血症. 日臨 1996; 54: 155-160.
7. 上田典子, 中田裕生, 兵藤純夫, 浜本和子, 西 美和. 腎性低尿酸血症による運動後急性腎不全の1例. 小児臨 1998; 51: 67-9.
8. 大嶋 智, 阿部重人. 運動後急性腎不全をきたした特発性腎性低尿酸血症の1例. 防衛衛生 1998; 45: 273-8.
9. 村上俊雄. 腎性低尿酸血症. 小児診療 1996; 57: 2035-41.
10. 沼部敦司, 塚田博樹, 杉本徳一郎, 小野英彦, 平尾 修, 阿部 實, 八木 繁. 特発性低尿酸血症に発症した急性腎不全の1例. 日腎会誌 1992; 34: 841-5.
11. 上田 修, 岡 敏明, 喜屋武 元. 運動後急性腎不全に脳血流障害を合併した低尿酸血症の1例. 日小児会誌 1997; 101: 1620-5.
12. 佐藤 忠, 久野建夫, 田代克弥, 宮崎澄雄. 腎性低尿酸血症の女児における運動誘発性急性腎不全. 日小児会誌 1998; 40: 93-5.
13. 伊丹儀友, 大平整爾, 古賀康嗣. 急性腎不全を発症した腎性低尿酸血症の1例. 日小児腎不全会誌 1998; 18: 51-3.
14. 鈴木 朗, 戸川雅樹, 齋藤中哉, 林 晃正, 勝二達也, 岡田倫之, 椿原美治, 和泉雅章, 今井圓裕. Exercise-induced ARF(EIARF)を来した腎性低尿酸血症の1例. 日腎会誌 1998; 40: 402.
15. 本田典子, 中田裕生, 兵藤純夫, 浜本和子, 西 美和. 運動後に急性腎不全を呈した低尿酸血症の1男児例. 日小児会誌 1997; 101: 1337.
16. Sato T, Kuno T, Tashiro K, Fujita I, Miyazaki S. Exercise-induced acute renal failure in a girl with renal hypouricemia. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40: 93-5.
17. Ishikawa I, Saito Y, Shinoda A, Onouti Z. Evidence for patchy renal vasoconstriction in man. *Nephron* 1981; 27: 31-4.
18. Ozaki I, Sakemi T, Sanai T, Ohsako S, Rikitake O. Patchy renal vasoconstriction in rhabdomyolysis-related acute renal failure. *Nephron* 1988; 48: 136-7.
19. Sakemi T, Kudo S, Nagano Y, Kiyama S, Shimamoto Y. Persistent wedge-shaped low-density lesions on computed tomography of the kidneys without infarction. *Nephron* 1989; 51: 112-4.
20. Sakemi T, Ikeda Y, Matsuo Y, Kudo S, Nishihara G, Baba N. Renal wedge-shaped lesions on computed tomography and ultrasonography in two patients who developed acute renal failure with severe loin pain after exercise. *Nephron* 1996; 73: 679-681.