

高尿酸血症と腎機能障害 ～腎障害進展との関連と新規尿酸降下薬の可能性～

北島 信治 遠山 直志 原 章規
岩田 恭宜 坂井 宣彦 清水 美保
古市 賢吾 和田 隆志

高尿酸血症の腎・尿路系合併症としては、尿酸結晶の産生に関連した痛風腎や尿路結石などが知られている。一方、近年の基礎及び臨床研究から、高尿酸血症による尿酸結晶形成とは異なる機序による腎障害への関連が明らかになってきている。近年の研究から、家族性若年性高尿酸血症性腎症の原因遺伝子としての *uromodulin* の発見や尿酸トランスポーター *ABCG2* の異常による腎外排泄低下型高尿酸血症などが報告されている。また、大規模疫学研究の結果においても高尿酸血症と腎機能低下が関連することが報告されている。

組織学的な検討として、高尿酸血症の程度に応じて腎の細動脈硬化が進行するとの報告がなされている。我々は、糖尿病性腎症の腎生検例323例における血清尿酸値と腎組織所見、腎予後との関連を検討した。腎生検時の尿酸値により3群に分け検討を行った。その結果、血清尿酸値が高いほど腎組織所見の悪化を認め、硝子化スコア、動脈硬化スコアともに高値であった。また、血清尿酸値が高いほど腎機能は低下していた。

コホート研究を対象としたメタ解析において、尿酸値が1.0 mg/dL上昇すると慢性腎臓病 (CKD: eGFR 60 mL/min/未満) の発症リスクが1.22倍となることが2014年に報告された。我々は日本人男性41,632人を対象とした検討を行った。対象は正常腎機能 (eGFR 60 mL/min以上) とし、平均年齢は45.4歳で、平均尿酸値は6.0 mg/dLであった。平均観察期間は4年で、期間中に3186人 (7.6%) がCKDを発症した。尿酸値4.0~4.9 mg/dLの群

に比べ、尿酸値6.0~6.9 mg/dLおよび7.0 mg/dL以上の群のCKD発症のリスクはそれぞれ1.24倍、1.23倍であり、腎機能低下速度も有意に大きかった。その傾向は腎機能軽度低下群 (eGFR 60-89 ml/min) でより顕著であった。

一方で、高尿酸血症に対する治療介入により、腎機能障害の進展を抑制できる可能性がある。アロプリノールの介入効果を検討したメタ解析が報告され、治療介入により、血清クレアチニンを低下させ、CKD進行を遅らせる可能性が示されている。最近では、フェブキソスタットなどの新規XO阻害薬の有効性・安全性も検討が進められてきている。しかしながら、これらの新規薬剤に関しても、いまだ十分な規模での検討は不足しており、現在行われている多施設共同、プラセボ対照、二重盲検ランダム化比較試験 (FEATHER試験) などの結果が待たれるところである。

高尿酸血症が腎機能障害の原因となるものの、治療介入によりその病態が改善することが示唆されてきた。新規薬剤の有効性も含め、今後の追加研究および検討結果が待たれる。