

III-3

特集 心腎連鎖の克服を目指した糖尿病腎症の治療

Ⅲ. 心腎連関におけるトピックス

尿酸の意義 ：バイオマーカーか病因か

西川 元¹⁾，大野岩男²⁾，細谷龍男²⁾

1) 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科
2) 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 教授

血清尿酸値と心血管系リスクの関連については、長年にわたって議論されつづけている。一方最近では、尿酸代謝、糖代謝と脂質代謝は相互に関連があることが知られてきており、このような関連が心血管系リスクにどうかかわっているかが検討されている。高尿酸血症が心血管疾患の独立したリスクファクターであるかは、現在も議論の余地は残されているものの、初期の糖尿病患者では高尿酸血症を合併しやすいことが臨床的によく知られている。高尿酸血症の心腎連関における意義についても議論されているところであり、なんらかの関連があることが示されてきている。また、血清尿酸値の意義をどのように解釈すべきかを解決するには、糖尿病と尿酸の関連について理解することが重要である。

本稿では、高尿酸血症についての知見を整理し、糖尿病および腎との関連、さらに血清尿酸値に対する管理についても言及していく。

に分類されるが、混合型を含めると日本人における高尿酸血症の約8割が排泄低下型であることが知られている¹⁾。

また近年、尿酸の近位尿細管での輸送に関与する輸送体が明らかにされてきている。2002年に尿酸の再吸収において働く輸送体(URAT1)が同定され、この輸送体の欠損によって腎性低尿酸血症を呈することが明らかになった²⁾。最近では、ゲノムワイド解析 (genome-wide association study ; GWAS) により、血清尿酸値に影響を与える遺伝子の検索がなされ、さらにいくつかの尿酸輸送体が同定された (図3)。このうちABCG2は、抗癌剤などの薬剤の排泄に関与することが知られていたが、近位尿細管管腔側にあり、尿酸分泌にもかかわることが明らかとなった。すなわち、このABCG2の機能低下が痛風や高尿酸血症の発症リスクを著しく上昇させることが報告されており³⁾、このことからABCG2の機能低下が腎障害の進展をもたら

尿酸代謝

ヒトにおいて尿酸は、ATPやDNA、RNAなどといったプリン体の最終代謝産物であり、キサンチンオキシダーゼにより主に肝臓で合成され (図1)、約1/3が腸管から、約2/3が腎から排泄される。霊長類以外で、ラットなどの多くの哺乳類では、尿酸はウリカーゼ(尿酸酸化酵素)によりアラントインに代謝されて排泄される。

血清尿酸値は、尿酸の産生と排泄のバランスによって規定されている (図2)。尿酸産生の増加および排泄低下は血清尿酸値の増加を招き、組織中への尿酸塩の蓄積を生じ、痛風関節炎や痛風結節などを引き起こす。高尿酸血症はその成因の違いによって産生過剰型、排泄低下型、混合型

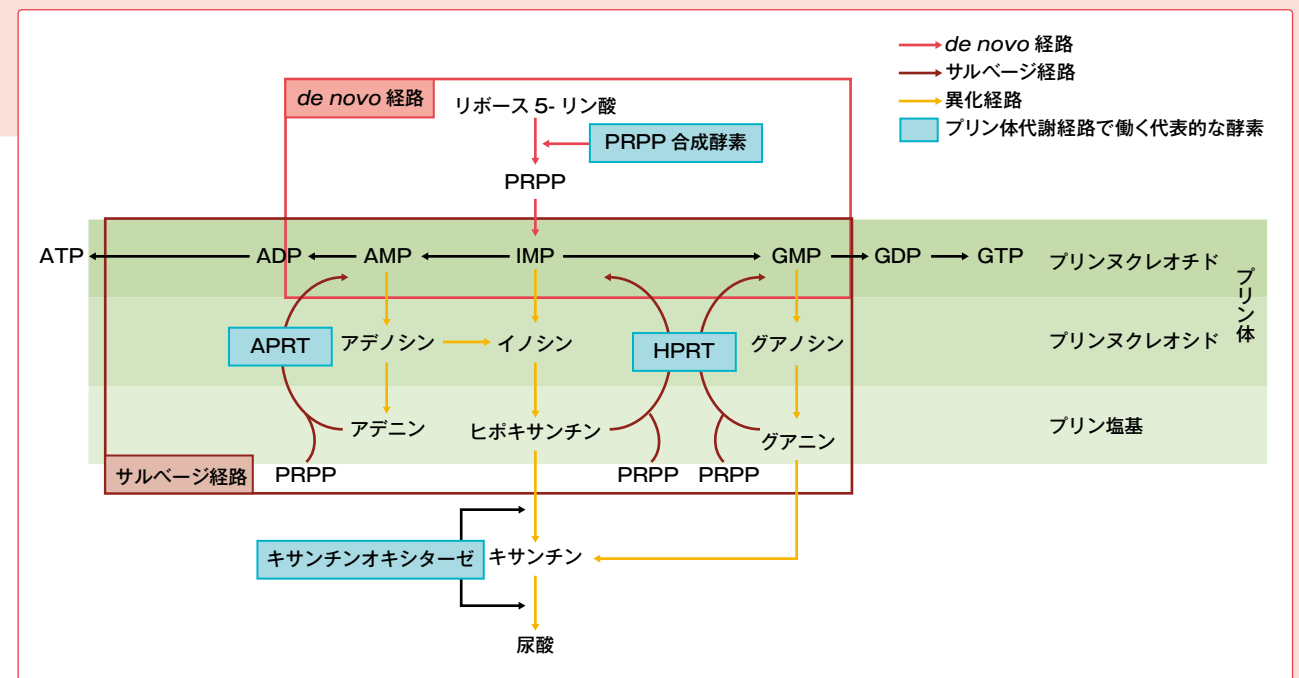


図1 尿酸代謝

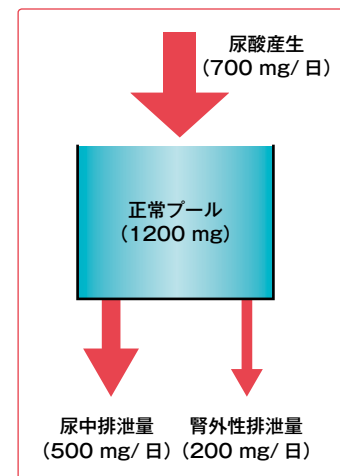


図2 尿酸プールとその動態

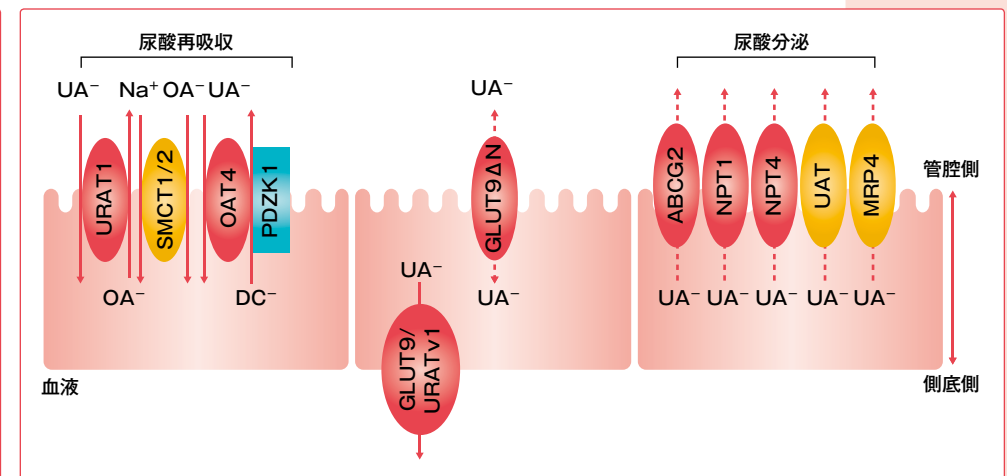


図3 近位尿細管の尿酸輸送体(文献20改変)
UA：尿酸，OA：有機アニオン，DC：ジカルボン酸

す可能性があることが示唆された。一方、これらのトランスポーターの発現と、糖尿病および高血圧などの生活習慣病の発症との関連については明らかとなっていない。

糖尿病と尿酸

糖尿病患者では、2次性の排泄亢進による低尿酸血症をきたすことがある。これは糖尿病における高血糖状態や

尿酸が糸球体濾過量を増大させるため、同時に尿酸クリアランスも増加し、尿酸排泄亢進の低尿酸血症となると考えられている。

一方、糖尿病患者には高尿酸血症がしばしば合併することがあるが、その原因としては2つの機序があると考えられている。ひとつはインスリン抵抗性が増すことによってナトリウムの再吸収と尿細管管腔側にある尿酸輸送体(URAT1)からの尿酸再吸収も亢進(尿酸排泄低下)する機序で、そしてもうひとつは、内臓脂肪蓄積に基づくインスリン抵抗性によって、グリセルアルデヒド3-リン酸デヒドロゲナー