

腎移植後の高尿酸血症および痛風発作の検討

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

今西 正昭, 池上 雅久, 石井 徳味, 西岡 伯

植村 匡志, 国方 聖司, 神田 英憲, 松浦 健

秋山 隆弘, 栗田 孝

CLINICAL STUDIES ON HYPERURICEMIA AND GOUT AFTER TRANSPLANTATION

Masaaki Imanishi, Masahisa Ikegami, Tokumi Ishii,
Tsukasa Nishioka, Tadashi Uemura, Seiji Kunikata,
Hidenori Kanda, Takeshi Matsuura, Takahiro Akiyama
and Takashi Kurita

From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine

We performed renal transplantation on 67 patients (living 37, cadaver 30) between November 1975 and December 1987. Twenty-seven of the 67 patients had hyperuricemia (serum uric acid: male ≥ 8.0 mg/dl, female ≥ 7.0 mg/dl) and 2 of them had episodes of gout. However, there was no correlation between serum creatinine and uric acid in 27 hyperuricemic patients.

Twelve of 27 hyperuricemic patients were treated with either allopurinol or benzbromarone. These therapies were effective for 9 of them and serum uric acid level controlled well.

One of 2 gouty patients developed gout 4 years after cadaveric renal transplantation. She was treated with anodyne and benzbromarone for gout. These treatments were effective and she has been in good condition.

We consider it necessary to treat hyperuricemia after renal transplantation and to control serum uric acid well.

(Acta Urol. Jpn. 36: 893-896, 1990)

Key words: Renal transplantation, Hyperuricemia, Gout

緒 言

腎移植後に高尿酸血症を呈する症例は比較的多く経験し、腎機能をはじめとして、種々の全身的な悪影響が生じる可能性は無視できないものと考えられる。近畿大学泌尿器科学教室では、腎移植を施行後、徐々に高尿酸血症を呈した症例および痛風発作を発症した症例を経験した。今回、これらの症例において高尿酸血症と移植腎機能の関連および治療法について検討したので報告する。

対 象 と 方 法

対象は、当科において1975年11月より1987年12月までに腎移植を施行した生体腎37例、死体腎30例、合計67例(男性45例、女性22例)のうち3カ月以上生着した51例(男性31例、女性20例)である。使用した免疫

抑制剤は、アザチオプリン、ミゾリビン、シクロスポリン、プレドニンでこれらを併用して投与した (Table 1)。また、その他の高尿酸血症を誘発すると考えられる薬剤の投与はなかった。これらの症例で、全経過中に腎機能が安定し、3カ月以上の期間で男性 8.0 mg/dl 以上、女性 7.0 mg/dl 以上の血中尿酸値を認めた症例を高尿酸血症として、移植腎機能との関連につき検討をおこなった。

結 果

1 症例数

対象症例51例のうち高尿酸血症を認めた症例は、27例(生体腎13例、死体腎14例: 男性17例、女性10例) 52.9%で、また、痛風発作が発症したものは、2例(死体腎2例: 男性1例、女性1例) 3.9%であった。

2 高尿酸血症と免疫抑制剤 (Table 2)

Table 1. Immunosuppressive regimen

Az・P	9例
Az・Miz・P	11例
CsA・P	16例
CsA・Miz・P	8例
CsA・Az・P	6例
CsA・P・Az・Miz	1例
51例	
Az: アザチオプリン, Miz: ミソリピン, CsA: シクロスポリン, P: プレドニン	

Table 2. Hyperuricemia and immunosuppressive drugs

	正常尿酸	高尿酸血症
Az・P	5例	4例
Az・Miz・P	9例	2例
CsA・P	9例	7例
CsA・Miz・P	1例	7例
CsA・Az・P		6例
CsA・P・Az・Miz		1例
	24例	27例

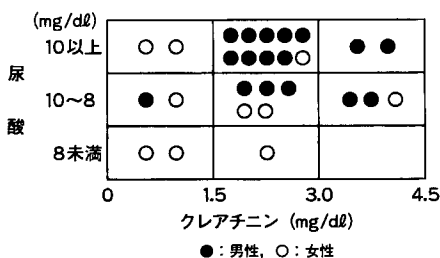


Fig. 1. Correlation between serum creatinine and uric acid

おのおのの免疫抑制剤ごとに高尿酸血症の頻度を比較した。アザチオプリンは27例に使用し13例48.1%に、また、シクロスポリンは31例に使用し21例67.7%に高尿酸血症を認めた。ミソリピンは20例に使用し10例50.0%であった。高尿酸血症はシクロスポリン投与症例で高頻度に認めた。また、痛風発作を認めた2例ともシクロスポリン投与症例であった。

3. 血中尿酸値とクレアチニンの関係

高尿酸血症を認めた27例について、移植腎機能が安定している時の血中尿酸値とクレアチニンの関係を示している (Fig. 1)。血中クレアチニン 1.5 mg/dl 以下で高尿酸血症を認めたものは、6例あった。しかし、中等度の移植腎機能障害でも血中尿酸値の正常な

症例もみられた。また、痛風発作を発症した2例とも、血中尿酸値は 10 mg/dl 以上で、血中クレアチニンは 1.5 mg/dl から 2.0 mg/dl までの中等度の移植腎機能障害を認めた。

4. 治療

高尿酸血症を呈した27例のうち、12例に血中尿酸のコントロールを行った。3例にアロプリノールを使用し、5例にベンズブロマロンを使用した。他の4例は、最初アロプリノールを投与されていたが、白血球減少を認めたためベンズブロマロンに変更された。

9例が血中尿酸 10 mg/dl 以下にコントロールされ、ベンズブロマロンを使用した1例で不変であった。また、アロプリノールを使用した1例とベンズブロマロンを使用した1例でおのおのの慢性拒絶反応から移植腎機能廃絶にいたった。

5. 症例

代表的症例を供覧する。

患者: S. S., 30歳, 女性。

主訴: 右第1中足趾関節痛。

家族歴: 特記すべきことはない。

既往歴: 慢性糸球体腎炎による腎不全のため、1975年8月より血液透析療法を開始した。26歳時の1983年4月14日に、死体腎移植術を施行された。ドナーとの組織適合度は、HLA-A.B 2 mismatch, HLA-DR 1 mismatch であった。

現病歴: 死体腎移植後の免疫抑制剤は、導入時、アザチオプリン 100 mg/day, プレドニン 150 mg/day であった。以後減量し、維持量として、アザチオプリン 50 mg/day, シクロスポリン 2 mg/kg/day, メチルプレドニゾン 8 mg/day にて、Cr. 1.3 mg/dl と良好に経過していた。

移植後約1年目より、血中尿酸値は 10 mg/dl 以上となったが、特に治療は行なわなかった。移植後4年目の1987年2月6日より右第1中足趾関節部の熱感、疼痛が出現して、徐々に増強し、同部の発赤、腫脹を伴って、歩行困難をきたしたため、同年4月30日に当科へ入院となった。

入院時現症: 身長 156.6 cm, 体重 41.2 kg, 血圧 136/94 mmHg, 脈拍66/分・整。37.6°C の発熱と右第1中足趾関節部に熱感、発赤、腫脹、疼痛を認めた。その他に特記することはない。

入院時検査所見: WBC 10,800/mm³, RBC 4.32 × 10⁶/mm³, Hb. 12.0 g/dl, Ht. 39.6%, Plat. 27.0 × 10⁴/mm³, ESR 1時間値 46 mm, CRP 2 (+), T.P 6.5 g/dl, ALB 3.9 g/dl, Cr. 1.7 mg/dl, BUN 44 mg/dl, U.A. 14.5 mg/dl, GOT 19 IU/L, GPT

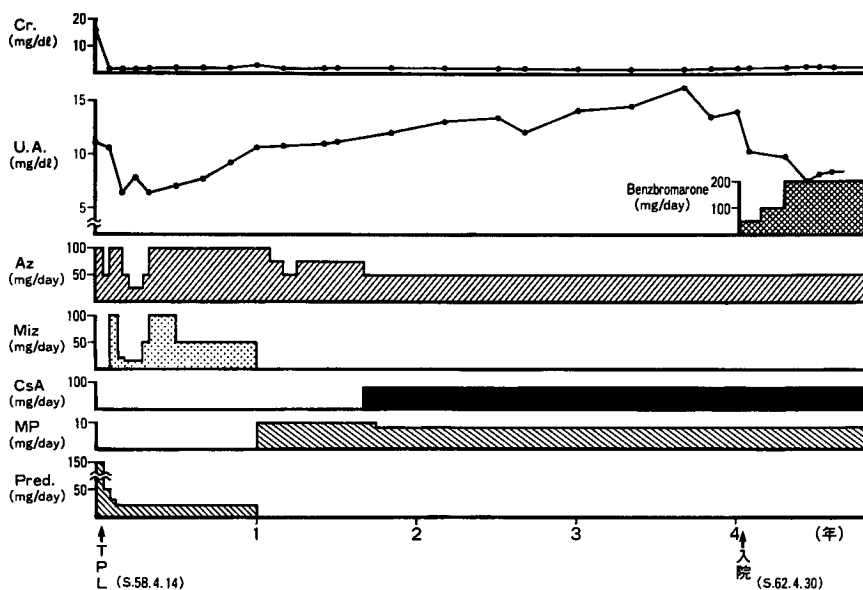


Fig. 2. Clinical progression after admission

24 IU/L, T.CHO 219 mg/dl, Na 141 mEq/L, K 4.7 mEq/L, Ca 9.0 mg/dl, P 4.6 mg/dl, 尿量 1,000 ml/day, 尿比重 1.012, 尿中 Cr. 0.66 g/day, 尿中尿酸 0.21 g/day.

上記のごとく, 炎症所見と高尿酸血症を呈していた。

X線検査: X線上関節の打ちぬき像, 破壊, 変形および石灰沈着など痛風の特徴的所見を認めなかった。

入院後経過 (Fig. 2): 上記の症状, 検査所見より, 急性痛風性関節炎発作と診断した。入院後, 鎮痛剤 (ボルタレン®) 150 mg/day, ベンズブロマロン 50 mg/day により治療を開始し, 8日後より症状改善を認め, また, 血中尿酸値は, 9.6 mg/dl と下降したため, 13日目に退院した。しかし, 退院10日後に反対側の左第1中足趾関節の同症状を発症したため再入院した。この時の血中尿酸値 8.9 mg/dl, Cr. 1.6 mg/dl であった。同様の加療により軽快し退院となった。退院後は Cr. 1.4 mg/dl と移植腎機能は安定し, また, ベンズブロマロン 200 mg/day により, 血中尿酸値 7.4 mg/dl とコントロールは良好で, 以後, 急性痛風性関節炎も認めていない。

考 察

腎移植後に高尿酸血症を呈することは多く, また, 痛風を併発するものもかなり認められる¹⁻³⁾。Westらは, 腎移植患者の 45.7%に高尿酸血症を認め, 9.7%

に痛風が発症し, それらにおいて血中尿酸値とクレアチニン値には, 関連性を認めなかったと報告している¹⁾。当科においても高尿酸血症の発症率は52.9%とほぼ同様に高頻度であった。また, 高尿酸血症を認めた27例中血中尿酸値とクレアチニン値には関連性がないと思われるものもあった。移植後の高尿酸血症は, 移植腎の機能低下に伴う尿酸の蓄積によるものが多数を占める。しかし, 移植腎機能がほぼ良好であるにもかかわらず高尿酸血症を認めるものもあり, 単に移植腎機能低下によるものだけとは思わず, 多くの要因が関係していることが示唆された。

移植後の高尿酸血症と免疫抑制剤には重大な関連がある。石川らによると, ミゾリビンの投与により血中尿酸値の上昇が起こるという⁴⁾。また, West によると, シクロスポリンが投与されたものは, アザチオプリンを投与していたものより高尿酸血症の頻度が高く, 痛風の発症をみたものはシクロスポリンを投与したものであったと報告している¹⁾。自験例においてもシクロスポリン投与症例に高尿酸血症の頻度が高く, これはシクロスポリンの重大な副作用の一つである腎毒性に関連していると思われた。また, 自験例では, ミゾリビン投与症例とアザチオプリン投与症例の高尿酸血症の発生頻度はほぼ同程度であった。

高尿酸血症の治療薬であるアロプリノールは, キサンチン・オキシダーゼを阻害することにより, 尿酸生成を阻害し, 尿酸の前駆物質であるヒポキサンチン,

キサンチンを尿中に排泄する。また、アロプリノールは、アザチオプリンの中間代謝で、6-メルカプト-8-ヒドロキシプリンの活性物質であるチオイノシン・モノファスフェートの産生を高める作用がある。このため、アザチオプリンとの合併投与のさい、免疫抑制効果の増強とともに、白血球減少などの副作用が起こりやすくなる⁶⁾。合併投与を行う場合には、アザチオプリンの投与量を減量して使用されている。当科においても合併投与されたものが4例あったが、白血球減少を認め、アロプリノールの投与を中止し、ベンズブロマロンに変更されてからは良好な経過をたどっている。ベンズブロマロンは、遠位尿細管において尿酸の再吸収を選択的に阻害し、尿中尿酸排泄を促進させる作用を有する。また、軽度から中等度の腎機能低下症例においても効果がある。しかし、尿中への尿酸排泄促進により尿酸結石を形成することも考えられ、移植腎機能障害の可能性もあり、長期投与においては注意を要する。今回の検討ではベンズブロマロンを9例に使用したが、現在のところ尿酸結石の形成は認めていない。

血中尿酸をコントロールした12例のうち、慢性拒絶反応から移植腎機能廃絶にいたった2例は治療成績を評価するうえで除外した。10例中9例(90%)に良好なコントロールを得られた。このうち2例に痛風発作を認めたが、血中尿酸の良好なコントロール以後は痛風発作を認めていない。他の1例にはベンズブロマロンを投与したが血中尿酸値は不変であった。血中尿酸は90%に良好なコントロールがえられ満足できるものと思われる。

急性痛風の治療は、局所の安静、固定を行い、コルヒチンを投与する。投与量は腎機能障害の程度を考慮し調整する⁴⁾。

腎移植後の急性痛風は、血中尿酸値が高くX線上軟部組織の腫脹があるのみである。一般的に通常の痛風では、X線上打ちぬき像が現われるのは慢性期であり、さらに病期が進むと、破壊、変形が認められる。腎移植後の急性痛風にX線上骨病変を認めない理由は、移植後であり経過観察が十分になされておりまた、発症しても慢性期に至るまでに治療をほどこされるためと思われる。われわれの経験した急性痛風2例ともX線上骨病変を認めなかった。

移植後の高尿酸血症は高頻度であり痛風を併発することもある。また、uric acid nephropathy により移植腎機能の低下を助長することもありうる。これらのことを考慮すると、移植後の高尿酸血症も治療が必要であり、治療薬あるいは、低プリン食などの食事療法による血中尿酸値の十分なコントロールが必要である。

結 語

1) 生体腎37例、死体腎30例、合計67例に腎移植を施行し、27例に高尿酸血症を認め、2例に痛風を併発した。

2) 移植腎機能と血中尿酸値には関連を認めない症例もあり、移植後の血中尿酸値の上昇は腎機能低下にともなう尿酸の蓄積によるものだけとは思えない。

3) 移植後の高尿酸血症は、治療薬や食事療法による血中尿酸値の十分なコントロールが必要である。

本論文の要旨は、第21回腎移植臨床検討会にて発表した。

文 献

- 1) West C, Carpenter BJ and Hakala TR: The incidence of gout in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 10: 369-371, 1987
- 2) 丹藤幸作, 紺野宣郎, 長谷川壮八, 千葉勝実, 松本 淳, 井上 仁, 薄場 彰, 長井 靖: 腎移植後に痛風と病的大腿骨頸部骨折を合併した1例. *東北整災紀要* 25: 81-84, 1982
- 3) Tiller DJ, Hall BM, Horvath JS, Duggin GG, Thompson JF and Sheil AGR: Gout and hyperuricemia in patients on cyclosporin and diuretics. *Lancet* 1: 453, 1985
- 4) Chatterjee SN: Complications of renal transplantation. In: *Manual of renal transplantation*. Edited by Chatterjee SN. 1st ed, pp. 127-165, Springer-Verlag, New York, 1979
- 5) 石川 勲, 前川幸子, 齊藤 正, 堀口孝泰, 篠田 昭, 石井博史: Mizoribine 投与中にみられる血清尿酸値の上昇について. *日腎誌* 28 1353-1358, 1986
- 6) 内田久則: 免疫抑制剤と免疫抑制法. 腎移植の実際, 太田和夫, 岩崎洋治, 園田孝夫編, 第1版, pp. 157-188, 南江堂, 東京, 1985

(Received on November 10, 1989)
(Accepted on February 27, 1990)