



講演I：

「慢性腎臓病における尿酸代謝：  
重症化と合併症を予防する  
観点から」

聖路加国際病院臨床検査科部長  
帝京大学医学部第三内科学講座客員教授

寺 脇 博 之 先 生



講演II：

「メタボリックシンドロームと  
高尿酸血症：up to date」

大阪大学大学院医学系研究科  
内分泌・代謝内科学教授

下 村 伊 一 郎 先 生



プロフィール

1991年 3月 岐阜大学医学部を卒業  
1991年 4月 聖路加国際病院内科系レジデント  
1993年 4月 聖路加国際病院内科医員  
1994年 10月 聖路加国際病院内科チーフレジデント  
1995年 4月 東京慈恵会医科大学内科学講座第2 医員  
2000年 1月 国立佐倉病院内科 医員  
2004年 3月 東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科 助手  
(附属柏病院に勤務)  
2005年 1月 医学博士号取得(東京慈恵会医科大学 乙第2759号)  
2005年 10月 東北大学大学院医学系研究科 腎不全対策研究講座に  
国内留学  
2007年 10月 東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科 助教  
(附属柏病院に勤務)  
2011年 2月 東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科 講師  
2012年 4月 福島県立医科大学人工透析センター 特命准教授  
2015年 4月 福島県立医科大学人工透析センター 部長・准教授  
2017年 5月 帝京大学医学部 第三内科学講座 教授・腎センター長  
2023年 4月 聖路加国際病院 臨床検査科 部長  
帝京大学医学部 第三内科学講座 客員教授  
現在に至る

主な受賞歴：

2004年 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 最優秀論文(Best paper)賞  
2005年 社団医療法人養生会かしま病院 奨励賞  
2007年 日本腎臓財団 医師部門公募助成  
2007年 第8回日本腎不全病態治療研究会 優秀演題賞  
2010年 東京慈恵会医科大学附属柏病院Good Dr.賞  
2011年 日本透析医学会 学会奨励賞  
2014年 日本透析医学会 学会賞(木本賞)  
2016年 福島県立医科大学 部門顕彰(顕彰対象:人工透析センター)  
2018年 聖路加国際病院トイ斯拉ークラブ 医師部門褒賞

1989年 大阪大学医学部医学科卒業  
1993年 大阪大学大学院医学博士課程内科学修了  
1994年 市立豊中病院医員  
1995-2001年 テキサス大学サウスウエスタンメディカルセンター分子遺伝学講座  
1995年 研究員、1997年 Instructor、1999年 Assistant Professor  
2001年 大阪大学大学院 医学系研究科 分子制御内科学 特任研究員  
2002年 大阪大学大学院 生命機能研究科・医学系研究科  
病態医科学 教授  
2004年 大阪大学大学院 医学系研究科 分子制御内科学 教授  
2005年 大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学 教授  
現在に至る

主な受賞歴：

2001年 日本肥満学会賞(現在の日本肥満学会学術奨励賞に相当)  
2001年 ベルツ賞1等賞  
2002年 読売新聞・東京テクノフォーラム「ゴールド・メダル賞」  
2002年 日本医師会医学研究助成  
2003年 日本糖尿病学会賞(リリー賞)  
2022年 日本肥満学会賞

# 慢性腎臓病における尿酸代謝： 重症化と合併症を予防する観点から

聖路加国際病院臨床検査科部長  
帝京大学医学部第三内科学講座客員教授

寺 脇 博 之

## 1. 慢性腎臓病のあらまし

慢性腎臓病 (CKD) は腎機能低下と持続的腎障害 (蛋白尿) で定義づけられる疾患概念である。我々の報告 (Nakayama M et al. Nephrol Dial Transplant 2007) を含む過去の諸家による検討を通して、このCKDが単なる末期腎不全=透析導入の予備軍ではなく、それ自体が総死亡・心血管死亡・初発脳卒中といったイベント発症のリスクである状況が確認されている。このことからCKDへの対策として、腎機能低下の進行 (重症化) を抑制する視点だけではなく、イベント発症 (合併症) を抑制する視点も大切であるといえよう。そして、このCKDの重症化・合併症の両者に「尿酸代謝」が関与している。

## 2. CKD重症化と血清尿酸濃度

高尿酸血症が痛風関節炎のリスク因子であることは広く認識されているが、高尿酸血症はCKDの新規発症リスクでもある。我々の職場健診データを用いた検討 (Kawashima M et al. BMC Nephrol 2011) によると、

高尿酸血症（血清尿酸値7.0mg/dL）が存在する場合のCKD新規発症に関する点推定ハザードは3.99であり、高血圧が存在する場合の点推定ハザード（2.00）の約2倍であった。一方、尿酸はビタミンCを凌駕する抗酸化能を有しており（Nakayama K et al. Clin Exp Nephrol 2007）、その血中濃度の不足（低尿酸血症）もまた腎機能低下に寄与する可能性が憂慮される。実際に我々の健診データを用いた検討（Ueda H et al. Clin Exp Nephrol 2023）を通して、特に65歳未満の若壮年者において、血清尿酸値が4.0mg/dLを下回る場合に腎機能早期低下のリスクである状況が確認されている。

### 3. CKD合併症と尿酸合成酵素キサンチンオキシドリダクターゼ

興味深いことに、尿酸合成酵素であるキサンチンオキシダーゼ（XOR）の活性が、CKD症例におけるイベントリスクと関連している状況が確認されている。CKDステージG3b以上であるCKD患者群を対象とした我々の検討（Terawaki H et al. Clin Exp Nephrol 2013）によると、XOR阻害薬を投与されている場合の死亡+心血管疾患発症に関する点推定ハザードは0.342であった。CKD患者では腎機能低下の程度が強いほど血漿XORに占める活性酸素産生型アイソフォーム・キサンチンオキシダーゼ（XO）の比率が高くなることが確認されており（Terawaki H et al. J Clin Exp Nephrol 2017）、XOR阻害薬の投与はXO活性の抑制を介した酸化ストレスの抑制（Terawaki H. Oxid Med Cell Longev 2018）を介してCKD患者のイベントリスク軽減に寄与しているものと考えられる。

#### 4. まとめ

尿酸代謝はCKDの重症化・合併症の両面と密接に関与している。高尿酸血症に対して適切な治療目標設定に基づいた適切な治療介入を行うことによって、CKDの重症化・合併症発症の回避が期待される。

## メタボリックシンドロームと高尿酸血症: up to date

大阪大学大学院医学系研究科  
内分泌・代謝内科学教授

下村 伊一郎

日本の診断基準におけるメタボリックシンドロームの構成因子は、腹囲に加えて、血糖値、血圧、脂質値であるが、メタボリックシンドロームと高尿酸血症は強く関連する。私達は、内臓脂肪の蓄積、またその増減と血中尿酸値は相関し、かつ産生過剰型の高尿酸血症が多いことを臨床的に示してきた。生体において、尿酸産生は主に肝臓でその合成酵素であるキサンチン酸化還元酵素 (XOR) が担い、尿酸合成が過剰の際には同時に酸化ストレスが産生される。

メタボリックシンドロームの構成因子である高血糖、高血圧、脂質異常症と動脈硬化性疾患との関連は示されてきたが、高尿酸血症と動脈硬化性疾患との関連については一定した見解が得られていない。

最近、我々は、メタボリックシンドロームと強く関連する異所性脂肪蓄積の代表である非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) において、キサンチン酸化還元酵素 (XOR) が肝臓より逸脱し血中濃度が上昇し、血液中での尿酸代謝の亢進ならびに酸化ストレス産生が動脈硬化性病態に関連する可能性を見出した (J Diabetes Investig. 2021, JCI Insight. 2021)。

XORはヒポキサンチンをキサンチンおよび尿酸に代謝する酵素であり、その反応過程において活性酸素種 (ROS) を産生することから、様々な臓器障害との関連が示唆されてきた。今回、2型糖尿病や減量・代謝改善手術を施行された高度肥満症患者を対象とした横断的・縦断的臨床研究によって、血中XOR活性はAST・ALTといった肝逸脱酵素と強い正相関を示すことを見出した(J Diabetes Investig. 2021)。さらに、NAFLD病態において血中に過剰に逸脱したXORが、脂肪細胞や血管内皮細胞から分泌されたヒポキサンチンを基質として、血中あるいは血管局所でその酵素活性を発揮し、血管新生内膜増殖亢進・動脈硬化病態に関与し得ることを報告した(JCI Insight. 2021)。また、縦断的臨床研究として、XOR阻害薬ランダム化介入試験のサブ解析として、肝機能障害合併・高尿酸血症患者では、血中XOR阻害率の高いXOR阻害薬により血管伸展性等の血管障害指標が有意に改善することを報告した(Biomedicines 2023)。

これら一連の研究により、肥満症・メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症の意義として、XORを介した肝臓と血管の新たな病態医学的臓器連関機構を見出した。