

運動後急性腎不全 (ALPE)

石川 勲

浅ノ川総合病院腎臓内科

key words : 急性腎不全, 背腰痛, 無酸素運動, 斑状腎虚血, 腎性低尿酸血症

要 旨

運動誘発性急性腎不全には従来のミオグロビン尿による急性腎不全とは異なり, 運動会で全力疾走するなど無酸素運動後に, 背腰痛を訴え救急外来を受診してくる運動後急性腎不全 (ALPE) がある. 運動前のNSAID服用や腎性低尿酸血症患者で発症リスクが高い. 血清CK値は基準値内か軽度上昇に留まり, 再発が多く, ときに透析療法が必要な例もある. 造影剤投与1~2日後にCTスキャンを行うと腎に斑状の楔形造影剤残存がみられる.

はじめに

これまで運動によって誘発される急性腎不全としては, 大量の横紋筋融解によって起こるミオグロビン尿性急性腎不全がよく知られていた. これはマラソン, 登山など長時間に及ぶ激しい運動の後に発生するものである.

ところが最近, これとは異なり, 短時間の運動, 無酸素運動の後に発生する急性腎不全があることがわかった. 具体的には, 運動会で短距離を全力疾走した後などに発生し, 患者は激しい背腰痛を訴え, 当日深夜に救急外来を受診することが多い. このミオグロビン尿によらない急性腎不全をわれわれは, 運動後急性腎不全 (ALPE)¹⁾ と呼んでいる. またこの運動後急性腎不全 (ALPE) は腎性低尿酸血症の患者に発生しやすく, 近年尿酸トランスポーター (URAT 1) が同定

された²⁾こともあり注目を浴びている. 症例の中には透析療法が必要になる例もある.

1 運動後急性腎不全 (ALPE) 症候群の概念の確立

この症候群を発見したいきさつを述べる.

1979年29歳の男性が背腰痛を訴え来院. まず尿路結石が疑われ, IVPが施行されたが認められなかった. しかし血清クレアチニン値の軽度上昇 (1.6 mg/dl) が認められ, CTスキャンで両腎に楔形の造影剤残存 (図1) が観察されたため, これは腎血管に斑状の血管攣縮が起こったのではないかと考え報告した³⁾.

次に経験した4例は, うち2例が運動会で200メートルを走った後に, 1例が競泳後, 残り1例が運動会で200メートル走に3回出場した後に, それぞれ背腰痛・嘔気を訴えて来院していた. いずれも当初, 尿路結石が疑われIVPを受けたが, 腎盂の描出がないということでわれわれのところを紹介され, delayed CTで斑状の楔形造影剤残存を認めたものである.

われわれはこれらより, この急性腎不全を「激しい背腰痛を伴い腎に楔形の造影剤残存を来す急性腎不全 (acute renal failure with severe loin pain and patchy renal vasoconstriction)⁴⁾」という新しい症候群と考えた. 発端例では運動の病歴が得られなかったが, その後の症例は運動を契機に発症していたため, 「運動 (会) 後の背腰痛と急性腎不全」⁵⁾ として報告した. さらに運動の特徴として, 無酸素運動が引き金になっているとの結論に達し, 2002年, 2007年には



図1 両腎にみられた斑状の楔形造影剤残存
運動後急性腎不全 (ALPE) の特徴の一つに腎血管の攣縮が考えられる。
(Ishikawa I, et al.: Nephron, 27; 31-34, 1981, より引用)

Acute renal failure with severe Loin pain and Patchy renal ischemia after anaerobic Exercise (ALPE)^{6, 7)}, としてまとめた。なお現在、日本語では運動後急性腎不全 (ALPE) と呼ぶことを提唱している¹⁾。

運動後急性腎不全 (ALPE) の診断クライテリアは、

- ① 短距離走など短時間に激しい運動 (無酸素運動) をした後に起こる
- ② 激しい背腰痛を伴う
- ③ 血清 CK (creatinine kinase) 値は基準値以内が多く、高くても基準値の9倍以内で、血清ミオグロビンは7倍以内である

の三つの条件を満たすものとし¹⁾、delayed CT による斑状の楔形造影剤残存の証明は必ずしも必要ではないとした。

運動後急性腎不全 (ALPE) は2007年11月末までに、自験例23例をはじめ、文献報告、学会報告、私信を含め、190例が集計された。これらにおいても多くの場合、病態の中心はミオグロビン尿ではなく無酸素運動によって起こる腎血管の攣縮で、疼痛 (背腰痛) と虚血性急性腎不全がみられた。

この血管攣縮を臨床的に証明するには、delayed CT によって楔形の斑状造影剤残存をみるのが最も確実である。^{99m}Tc methylene diphosphonate (MDP) による骨スキャン⁸⁾、MRI の T1 強調画像¹⁾、レボピスト使用による造影超音波検査でも証明できる場合がある⁹⁾が、感度は落ちる。

なお発端例のように運動をしたという病歴が得られ

ないもの、背腰痛の病歴がないものについては運動後急性腎不全 (ALPE) の非定型例と考えている^{1, 8)}。

2 運動後急性腎不全 (ALPE) 190 例の集計結果

前述の運動後急性腎不全 (ALPE) 190 例を表1にまとめてみた。

年齢：記載のあった185例の年齢分布をみると10～54歳で、平均21.8±8.0歳と若く、特に14～25歳で多くみられた。

性別：記載のあった189例中175例 (92.6%) が男性であった。

年間の発症時期：9月、10月と運動会がよく行われる時期に集中している。

運動前の NSAID 服用：運動前に風邪気味であったものが74例中30例 (41%) あり、運動前に風邪薬や NSAID を服用していたものが83例中24例 (29%) にみられた。NSAID は発症リスクの一つと考えられる。

運動の種類：図2に示すように、トラック競技としてまとめているが、短距離走とリレーが大部分で、ついでサッカー・野球など全力疾走を繰り返す運動、自転車競技、重量挙げなど、いずれも無酸素運動が占めていた。運動後急性腎不全 (ALPE) を最も起こしやすいのは、200メートルを繰り返し全力疾走することのようである。

背腰痛：症状は背腰痛123例、腰痛26例、腹痛39例、前胸部痛1例と激しい背腰痛で始まることが多い。疼痛の程度は激痛でころげ回るほど、夜中寝ていられ

表 1 運動後急性腎不全 (ALPE) 190 例のまとめ

	症例数	平均(範囲) または陽性例数
年齢 (歳)	185	21.8±8.0 (10~54)
性別	189	男性 175 (92.6%), 女性 14
風邪気味	74	30 (40.5%)
解熱薬	83	24 (28.9%)
嘔気/嘔吐	134	129 (96.3%)
微熱	79	62 (78.5%)
高血圧	93	46 (49.5%)
背腰痛の持続期間 (日)	49	5.0±3.3 (1~14)
初診時 S-Cr (mg/dl)	132	4.4±2.7 (0.6~15)
最大 S-Cr (mg/dl)	171	6.0±3.1 (1.2~15) 血液透析 38 (20%)
腎機能低下の持続期間 (日)	136	13.4±8.5 (3~60)
CT による楔形病変	75	patchy+71 (94.7%) patchy-4
楔形病変の持続時間 (時間)	30	51.4±35.3 (10~192)
骨スキャン (MDP) による patchy 病変	31	patchy+21 (67.7%) patchy-10
乏尿	150	27 (18.0%)
Uosm (mOsm/l)	31	277±75 (147~448)
Una (mEq/l)	37	43±22 (7~99)
FEna (%)	64	2.0±2.1 (0.06~12)
ミオグロビン尿	116	0
Serum myoglobin (ng/ml) (正常の何倍上昇か)	68	119±118 (4~728) 1.7±1.4 (1~7)
CPK (IU/l) (正常の何倍上昇か)	119	384±481 (18~2,863) 2.1±1.7 (1~8.8)
腎性低尿酸血症	169	96 (56.8%)
再発	190	37 (19.5%)

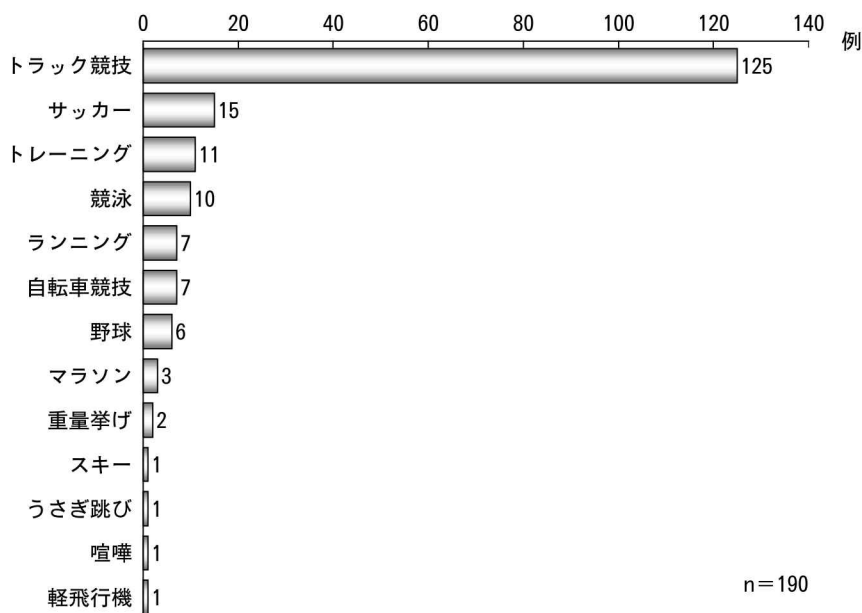


図 2 運動後急性腎不全 (ALPE) を起こした運動の種類
無酸素運動が多い。

ないほど、車も運転できないほど、疝痛様、というものであった。この疼痛はほとんどが運動後 3~12 時間後、ときに 1~48 時間後に発生し、平均 5 日間持続し

た。

嘔気・嘔吐：疼痛以外にも、症例の 96% が嘔吐・嘔気を訴え、75% が微熱を伴う。そのため急性胃腸

炎と診断されることも多い。CRP もしばしば陽性を示す。

血清クレアチニン値：来院時の血清クレアチニン値は、平均 4.4 ± 2.7 mg/dl であった。ただし、発症から来院までの時間は症例毎に異なる。最大血清クレアチニン値は平均 6.0 ± 3.1 mg/dl であった。

血清CK、ミオグロビン値：血清CK値はミオグロビン尿性急性腎不全時のように何万 IU/L にはならず、平均 384 ± 481 IU/L と、基準値の 2.1 倍の増加に過ぎなかった。またミオグロビン尿はなく、血清ミオグロビン値も平均 119 ± 118 ng/ml と基準値の 1.7 倍、最大でも 7 倍以下であった。

斑状の楔形造影剤残存：190 例中 75 例に delayed CT が施行され、うち 71 例が斑状の楔形造影剤残存を、残り 4 例はびまん性の造影剤残存を示した。後者の 4 例では血清クレアチニンが 6 mg/dl 以上と腎機能障害の強い時に delayed CT が施行されていた。斑状の楔形造影剤残存は血清クレアチニンが $1.2 \sim 3.5$ mg/dl の時に delayed CT が施行されると証明されやすい。このことからびまん性の造影剤残存しか示さなかった 4 例も、回復期に delayed CT が施行されれば、斑状の楔形造影剤残存を証明できるはずである。

予後：本症候群は一時的に透析療法を必要としたものも 171 例中 38 例 (20%) 認められた。しかし全般的に予後は良い。

再発：本疾患の特徴の一つとして、再発があげられる。再発の頻度は、190 例中 37 例 (19.5%) であった。

腎性低尿酸血症：1990 年に報告したわれわれの症例では、運動後急性腎不全 (ALPE) 13 例中 3 例 (23%) が腎性低尿酸血症患者であった¹⁰⁾。この 3 例では急性腎不全極期の血清クレアチニン値が 5.1 mg/dl のとき血清尿酸値は 4.7 mg/dl と低かったのに対し、腎性低尿酸血症を伴わない 10 例では血清クレアチニン値が 3.1 mg/dl のとき、血清尿酸値は 11.4 mg/dl と上昇していた¹⁰⁾。ところで集計例 190 例を詳しくみると、尿酸値の記載のある運動後急性腎不全 (ALPE) 169 例中 96 例 (56.8%) が腎性低尿酸血症患者であった。われわれの例と集計例で発生頻度に差があるのは、腎性低尿酸血症でない人が運動後急性腎不全 (ALPE) になっても、その多くが見逃されていることによるのではないかと考える。いずれにしても腎性低尿酸血症は運動前の NSAID の服用と共に運動

後急性腎不全 (ALPE) の高発生リスクとしてあげられる。腎性低尿酸血症患者はそうでない人に比べ運動後急性腎不全 (ALPE) が約 50 倍発生しやすく、日本人にはその腎性低尿酸血症患者が 0.2~0.6% の高頻度で存在する。

またこの 169 例について、腎性低尿酸血症を伴うものと伴わないもので相違点を比べると、伴うほうが平均年齢 20.6 ± 8.0 歳と伴わない 23.1 ± 8.2 歳より少し若く、微熱、再発例も多いという結果であった。

それでは腎性低尿酸血症患者はなぜ運動後急性腎不全 (ALPE) になりやすいのであろうか。その理由については現在まだ解明されておらず、二つの仮説が考えられている^{1,7)}。第一は、虚血性急性腎不全の発症には酸化ストレスが重要な要因の一つとなり、尿酸は腎においてこの酸化ストレスの防禦機構として働いているが、尿酸が少ない腎性低尿酸血症患者では酸化ストレスの影響を強く受け、虚血性急性腎不全を発症し、運動後急性腎不全になるのではないかと、いうものである。第二は、腎性低尿酸血症患者は、尿酸の再吸収に障害があるため、尿細管中の尿酸濃度が上昇するが、脱水や運動によって尿の酸性化が進むと尿酸の結晶化がおき、尿細管を閉塞 (急性尿酸腎症) させ、運動後急性腎不全 (ALPE) を発生させるのではないかと、いうものである。前者に対する証明はまだないが、後者は尿沈渣所見、腎生検所見、Uua/Ucr などから支持されていない。

URAT1 の遺伝子変異：URAT1 の遺伝子変異で一番多いのは W258X のホモ接合体で、全体の 74.1%¹¹⁾ を占めている。次に多いのが R90H ホモ接合体である。したがって、W258X のホモ接合体が運動後急性腎不全 (ALPE) を起こすことが多い。しかし、われわれは父親が R90H のホモ接合体で、息子が W258X と R90H の複合ヘテロ接合体の親子が 2 人とも運動後急性腎不全 (ALPE) を発生した例を経験した¹²⁾。

3 運動後急性腎不全 (ALPE) の診断

運動後急性腎不全 (ALPE) は救急外来を受診したとき、どのように診断されることが多いかをみると、尿路結石、急性胃腸炎、急性膵炎などが多かった¹⁾。

しかし運動会の当夜、褐色尿がなく、激しい背腰痛と嘔気・嘔吐を訴え、微熱を伴い救急外来を受診した患者には運動後急性腎不全 (ALPE) の可能性を考え

鑑別診断する必要がある。それには、まず血清クレアチニン値の測定を行う。運動後急性腎不全 (ALPE) なら血清クレアチニン値は上昇するが、血清 CK 値の上昇はほとんどみられない¹⁾。このことよりミオグロビン尿性急性腎不全と鑑別できる。また運動後急性腎不全 (ALPE) では delayed CT で楔形の造影剤残存がみられるが、ミオグロビン尿性急性腎不全ではびまん性の造影剤残存しかみられない。

4 運動後急性腎不全 (ALPE) の治療法と予防法

1) 治療法

- ① 発症後も NSAID の使用は極力さける。どうしても鎮痛が必要なときには非麻薬性鎮痛薬 (pentazocine, buprenorphine) を使用する。
- ② hydration の状態 (脱水や溢水) によって補液量を決め、適切な hydration を維持しながら保存的に回復を待つ。
- ③ 乏尿、高 K 血症、尿毒症症状のあるときは、通常の急性腎不全と同じ基準で透析療法を行う。

運動後急性腎不全で透析が必要となった例には、発症後の疼痛に NSAID が投与されたものがあつた。この場合、溢水状態にある例が多いので、透析では除水が必要となる。

2) 予防法

- ① 風邪気味の際は運動会などで全力疾走しない。
- ② 運動前には NSAID の服用をさける。発症後も背腰痛に対して安易に NSAID を処方しない。
- ③ 腎性低尿酸血症患者で普段の血清尿酸値が 1.0 mg/dl 以下の患者は特に注意が必要である。
- ④ 無酸素運動の繰り返しはさける。
- ⑤ 脱水を予防 (水分補給) し、飲酒後の全力疾走を禁止する。

なお抗酸化薬 (allopurinol, vitamin C, vitamin E) の使用を勧めるものもいるが、その効果についてはまだ確立されていない。

無酸素運動をしても必ずしも発症するとは限らないので、どの程度運動制限をすれば良いか判断が難しい。

5 運動後急性腎不全 (ALPE) の病因と筋線維のタイプ

運動後急性腎不全 (ALPE) の発生機序については

まだ解明されていない。しかし著者らは仮説として、次のように考えている^{1,7)}。まず全力疾走という無酸素運動で、主としてタイプ 2 筋線維に嫌気性解糖障害が起こる。すると、ATP が枯渇して筋に損傷を来すことになる。この時、ミオグロビン以外の何らかの筋由来の物質、活性酸素など腎血管収縮因子が放出され、これが主に葉間、弓状動脈レベルにおいて、腎血管の攣縮を促すのではないかと。またこの攣縮は血管の部分によって程度に違いが生じるため、一方では血清 CK 値・ミオグロビン値の上昇をみない急性尿細管壊死を、他方では「腎性狭心症」ともいふべき背腰痛を出現させるのではないかとこのものである。

また筋線維との関係については次のように考える。今回われわれが目している無酸素運動は、短時間に全力疾走を繰り返すといった運動で、この場合筋肉としては、タイプ 2 の筋線維、白筋を主に使うとされている。そしてこのタイプ 2 の筋線維はミオグロビン含量も少ないため、血清のミオグロビン、CK 値の上昇が少ないのではないかとこのものである¹⁾。

まとめ

運動後急性腎不全 (ALPE) の特徴をまとめてみる。

- ① 健康な若い男性に発生しやすい。200メートルを全力疾走するなど無酸素運動を繰り返した後に発症しやすく、再発も多い。
- ② 風邪気味で運動前に NSAID を服用したものや、腎性低尿酸血症患者で発症リスクが高い。
- ③ 激しい背腰痛を伴い、しばしば、尿路結石や急性胃腸炎と間違えられる。痛みは平均 5 日間持続する。
- ④ 造影剤投与後の腎単純 CT スキャンで、両腎に楔形の造影剤残存がみられる。この残存は 1~3 日間続く。
- ⑤ この急性腎不全は非乏尿性で、多くの場合予後は良好である。しかし一部には透析が必要な例もみられる。
- ⑥ 治療は hydration に気をつけ、NSAID を極力使用しない。乏尿になれば通常の急性尿細管壊死と同様に透析を行う。

文 献

- 1) 石川 勲: 運動後急性腎不全 (ALPE); 金沢医科大学出版

- 局, 内灘, pp. 1-65, 2006.
- 2) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al.: Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*, 417; 447-452, 2002.
 - 3) Ishikawa I, Saito Y, Shinoda A, et al.: Evidence for patchy renal vasoconstriction in man: observation by CT scan. *Nephron*, 27; 31-34, 1981.
 - 4) Ishikawa I, Onouchi Z, Yuri T, et al.: Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal vasoconstriction. *Acute Renal Failure*; Eliahou, HE(ed.), John Libbey & Company Ltd, London, pp. 224-229, 1982.
 - 5) 石川 勲: 運動(会)後の背腰痛と急性腎不全. *医学のあゆみ*, 119; 920, 1981.
 - 6) Ishikawa I: Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischemia after anaerobic exercise in patients with or without renal hypouricemia. *Nephron*, 91; 559-570, 2002.
 - 7) Ishikawa I: Exercise-Induced Acute Renal Failure—Acute Renal Failure with Severe Loin Pain and Patchy Renal Ischemia after Anaerobic Exercise; Springer Japan, Tokyo, pp. 1-108, 2007.
 - 8) Ishikawa I, Ishii H, Saito T, et al.: Increased patchy renal accumulation of ^{99m}Tc -methylene diphosphonate in a patient with severe loin pain after exercise. *Nephron*, 47; 29-31, 1987.
 - 9) 古松慶之, 和田 暢, 飯尾健一郎, 他: 運動後急性腎不全(ALPE)の楔形斑状腎虚血をレボピスト使用 Doppler Echoにて観察し得た症例. 第180回日本内科学会近畿地方会抄録, 2006.
 - 10) Ishikawa I, Sakurai Y, Masuzaki S, et al.: Exercise-induced acute renal failure in 3 patients with renal hypouricemia. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*, 32; 923-928, 1990.
 - 11) Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, et al.: Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan—influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol*, 15; 164-173, 2004.
 - 12) Ishikawa I, Nakagawa M, Hayama S, et al.: Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischaemia after anaerobic exercise (ALPE) (exercise-induced acute renal failure) in a father and child with URAT1 mutations beyond the W258X mutation. *Nephrol Dial Transplant*, 20; 1015, 2005.