

高尿酸血症と腎疾患の関連

大野岩男

東京慈恵会医科大学

key words : 高尿酸血症, 慢性腎臓病, メタボリックシンドローム, 血液透析, 内皮機能

要 旨

高尿酸血症は、内皮細胞障害、メタボリックシンドロームなどを介して慢性腎臓病（CKD）、心血管疾患（CVD）に関連すると考えられる。高尿酸血症はCKDの発症と関連しており、またCKD患者において高尿酸血症は腎障害進展と関連している。尿酸降下療法は腎障害進展抑制に有効であるとされている。血液透析患者の高尿酸血症に関しては、血清尿酸値が栄養指標の一つであるとの側面を持っていることから、キサンチンオキシダーゼ阻害薬による高尿酸血症治療は血清尿酸値低下を期待するより、その抗酸化作用による内皮機能障害の改善を期待して使用することになる。

はじめに

尿酸の大部分が腎臓から排泄されることから、尿酸排泄が低下する慢性腎臓病（CKD）では高尿酸血症が認められることが多い。これまでCKDにみられる高尿酸血症は腎機能低下（尿酸排泄低下）に伴って出現する二次的なもので特段の対策は不要であるとも考えられてきた。しかし最近の研究成績から、高尿酸血症は痛風の基礎病態であるばかりではなく、高血圧やCKD、心血管疾患（CVD）と密接に関係することがわかってきている。

本稿では高尿酸血症とCKDの関連を中心に考察し、また血液透析患者の高尿酸血症の取扱いについても詳述する。

1 高尿酸血症とCKDとの関連

1-1 疫学研究

Isekiらは日本人のコホート研究において、血清尿酸値高値と腎機能低下への進展（血清クレアチニン値の上昇）は有意に関連しており¹⁾、また女性において高尿酸血症（6.0 mg/dL以上）は末期腎不全進展の危険因子であることを示している²⁾。さらにIsekiらは一般住民を用いた10年間の観察研究から、血清尿酸値の変化量はeGFRの変化量と逆相関していることを示し、GFRの維持には尿酸の正常化が重要であると報告している³⁾。Kameiらは、2008年と2010年に特定健診を受けた日本人165,847人（29～74歳、男性40%、16都道府県からのデータ）を用いた研究から、正常範囲内での軽度尿酸値上昇がeGFR低下に有意に関連していることを示している⁴⁾。

一方、高尿酸血症と腎疾患との関連をみると、IgA腎症に関して、著者らは高尿酸血症（血清尿酸値7.0 mg/dL以上）がIgA腎症の腎機能予後に関する危険因子であると報告しており⁵⁾、さらにSyrjanenらは、高中性脂肪血症と高尿酸血症（血清尿酸値：男性>7.6 mg/dL、女性>5.5 mg/dL）はIgA腎症進行の危険因子であるとしている⁶⁾。また糖尿病に関しては、Ficocielloらは、355人のアルブミン尿のある1型糖尿病患者を4～6年間観察し、血清尿酸値は早期GFR低下と有意に関連すると報告している（OR 1.4; 95% CI, 1.1, 1.8）⁷⁾。また、Cosmoらは、腎症を認めない20,142人の2型糖尿病患者を4年間観察し、軽度の高

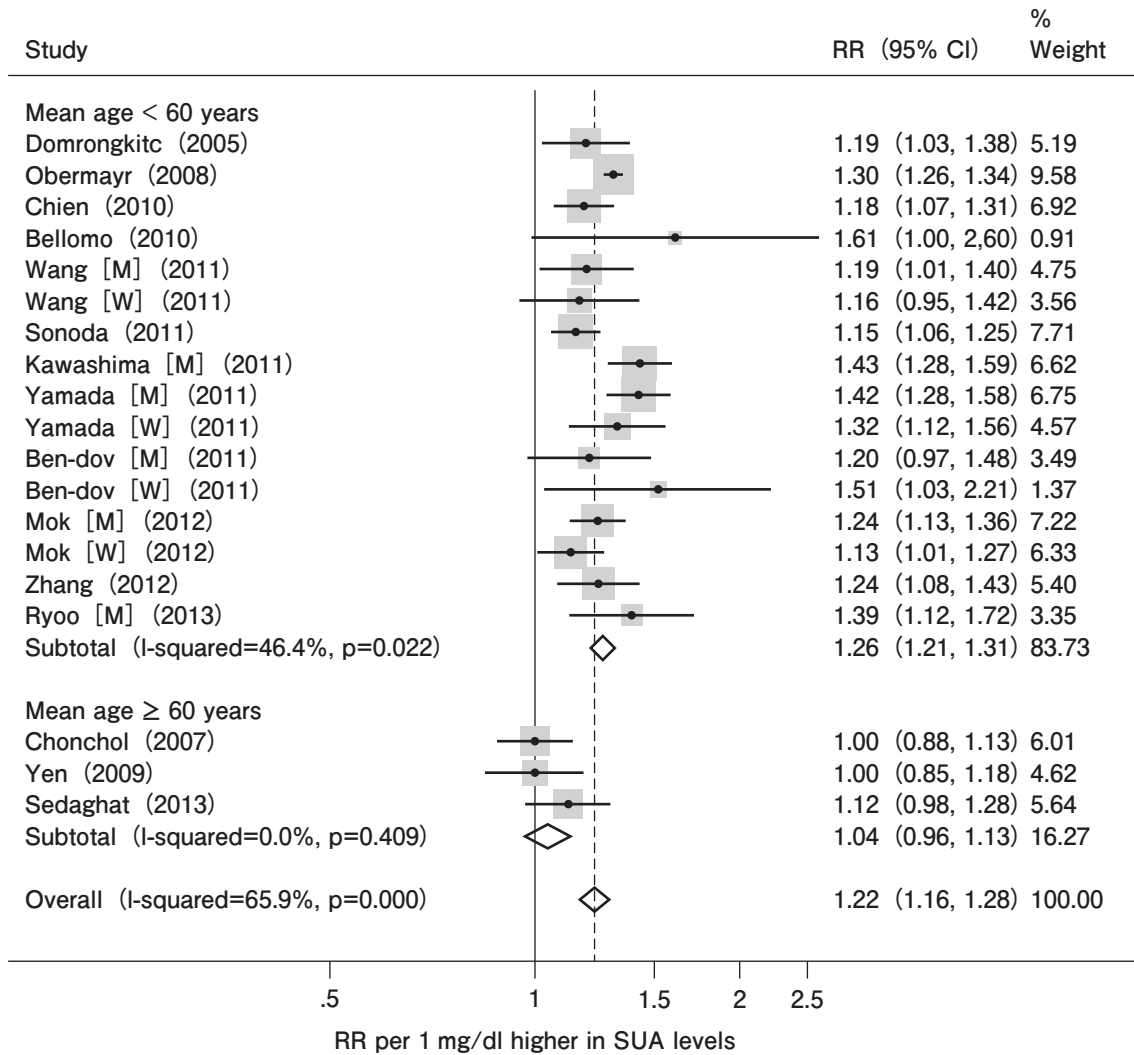


図1 血清尿酸値とCKD発症に関するメタアナリシス
 RR：相対危険度，SUA：血清尿酸
 (文献10より引用)

尿酸血症はCKD発症のリスクであると報告している⁸⁾。腎硬化症については、Momokiらは腎生検で確定診断のついた腎硬化症患者45人において、高尿酸血症(血清尿酸値8.0 mg/dL以上)と腎イベント(50%以上のeGFR低下またはESRD)の関連を検討し、高尿酸血症は腎硬化症の腎予後の予測因子であると報告している⁹⁾。

図1に示すように、Zhuらは、血清尿酸値とCKDの発症について検討した15のコホート研究(総数99,205人)を用いたメタアナリシスにおいて、血清尿酸値1 mg/dLの上昇はCKDの発症を1.22倍上昇させることを報告している。さらに血清尿酸値とCKDの発症については60歳未満では有意な関連がみられたが、60歳以上では関連が見られなかったと報告している¹⁰⁾。

したがって、一般集団および各種疾患においても、高尿酸血症はCKDの発症・進展と関連していると考えられる。

1-2 高尿酸血症治療による腎疾患進展抑制(介入研究)

(1) 高尿酸血症治療と腎障害

Goicoecheaらは、CKD患者(CKDステージG3)にアロプリノール100 mg/日の上乗せ治療を行い24カ月観察し、腎疾患進展の抑制(図2)と心血管リスク、および入院リスクの改善をもたらしたと報告している¹¹⁾。さらにGoicoecheaらは、この研究をもう5年間継続した臨床試験の結果から、アロプリノール投与群はコントロール群に比して累積腎イベント(透析導入、Crの倍加、eGFRの50%以上低下)の有意な低下を認め(図3)、アロプリノールの長期治療はCKD

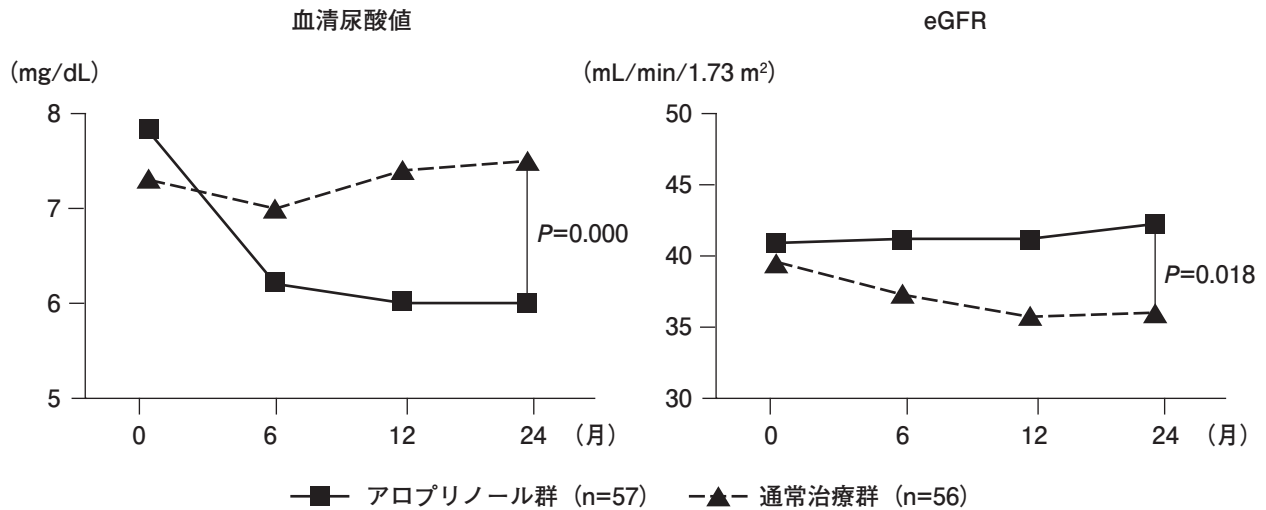


図2 血清尿酸値低下とCKD進展抑制
(文献11より作図)

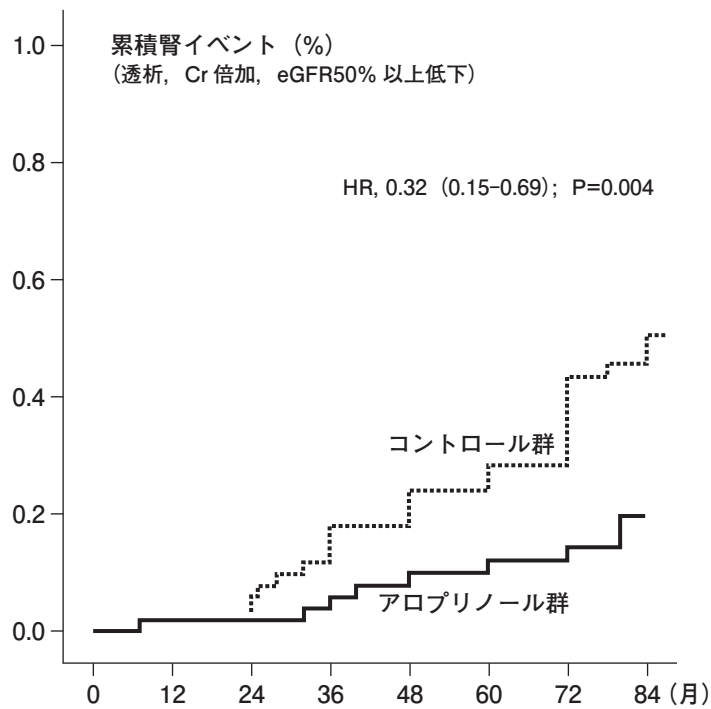


図3 アロプリノール治療とCKD進展
(文献12より引用)

の進展を抑制し、心血管リスクも減少すると報告している¹²⁾。

Wheltonらは、新規キサンチンオキシダーゼ阻害薬であるフェブキソスタット治療の長期腎機能に及ぼす効果を検討し、フェブキソスタット治療による尿酸低下効果が高いほど腎機能の悪化が抑制され、または腎機能が安定化することを示している¹³⁾。彼らはこれらの成績から血清尿酸値1 mg/dLの低下はeGFR 1 mL/minの改善に相当すると推定している。また Shibagakiらは、CKD ステージ G3b~5 の患者 70 人に対して

フェブキソスタットを24週間投与したところ、CKD ステージ G3b の患者においてフェブキソスタット投与によりeGFRの改善を認め、血清尿酸値の減少はeGFRの維持に関連していたとしている¹⁴⁾。

Hosoyaらは、痛風患者を含むCKD ステージ G3 の患者を対象に、新規キサンチンオキシダーゼ阻害薬であるトピロキソスタット 160 mg 群 (62 人) とコントロール群 (61 人) とを22週にわたり比較するランダム化比較試験を行った結果、トピロキソスタットは血清尿酸値を45%低下したが、eGFRには有意な変化を

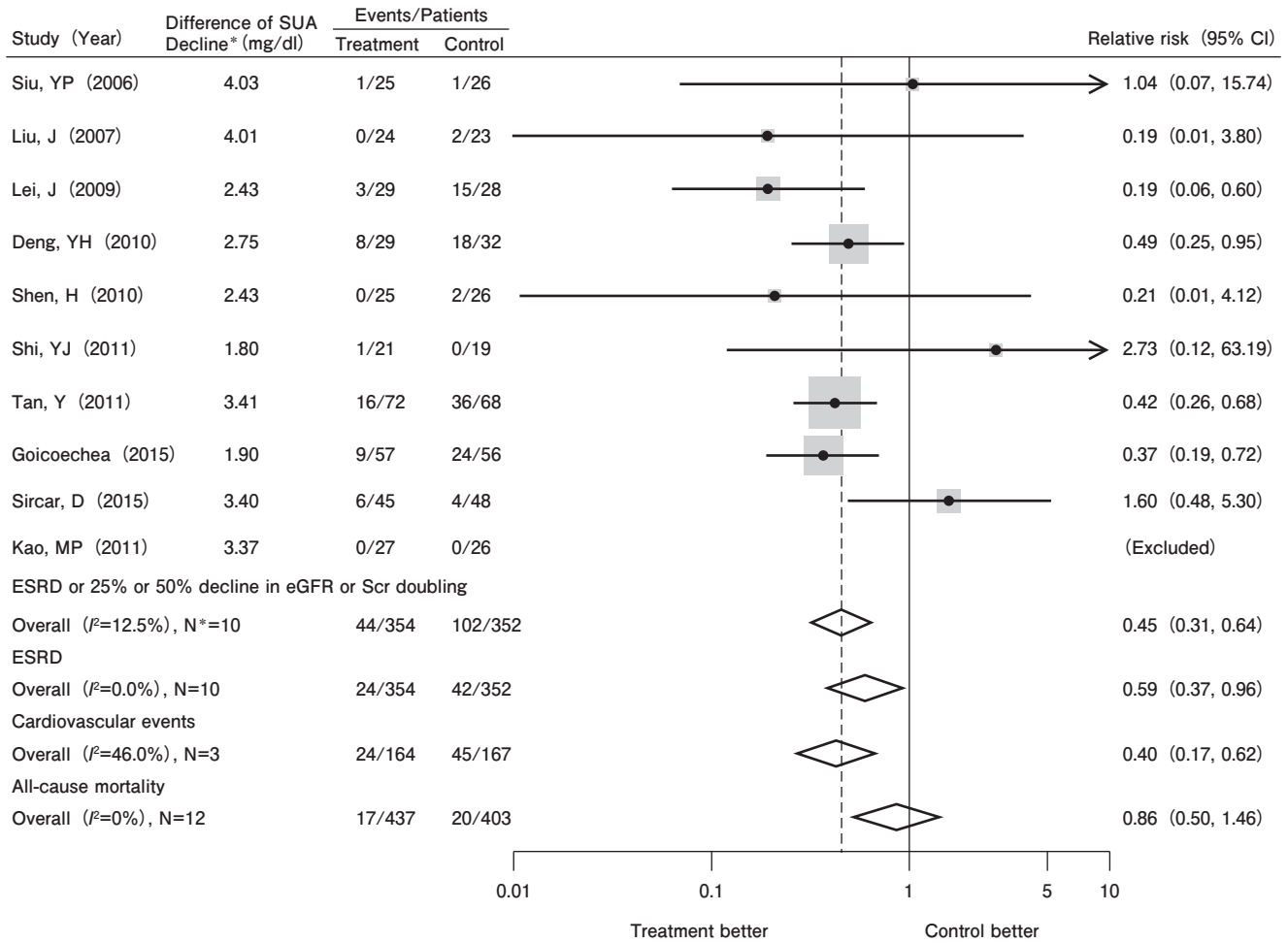


図4 CKD患者での尿酸降下療法の効果 (メタアナリシス)
 SUA: 血清尿酸, ESRD: 末期腎疾患
 (文献16より引用)

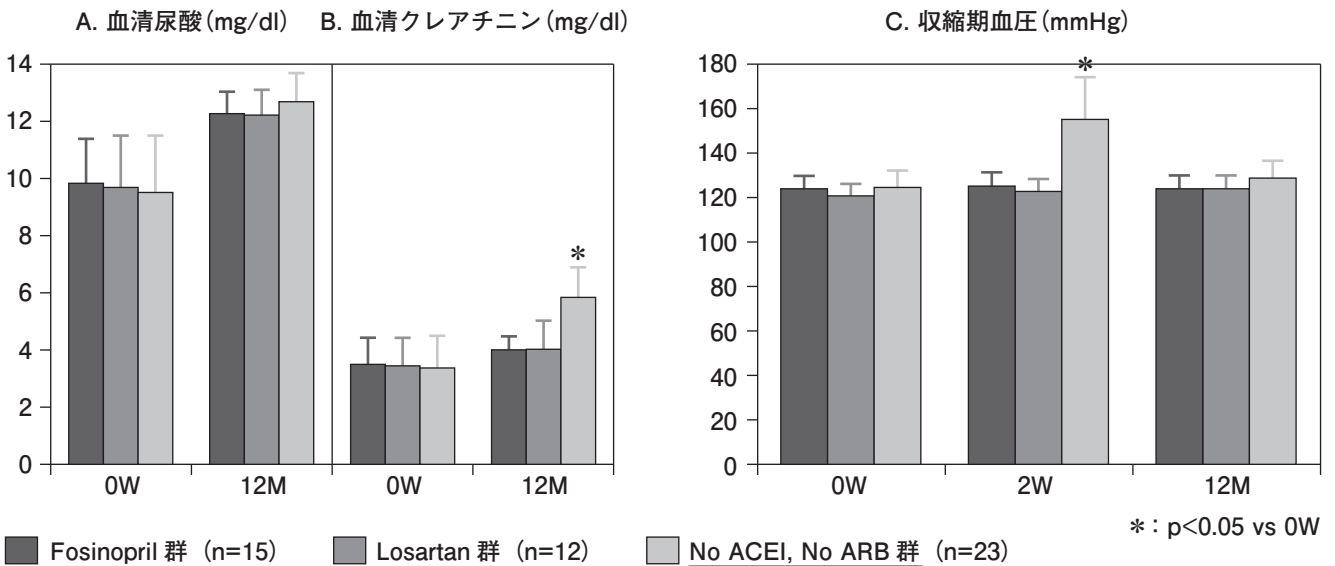


図5 アロプリノール治療中止による効果 (CKD患者, non DM)
 ACEI: アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB: アンジオテンシン受容体拮抗薬
 (文献17より作図)

示さなかった。しかしトピロキソスタットは尿アルブミン排泄量を 33% 低下させたと報告している¹⁵⁾。

以上より、アロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタットなどのキサンチンオキシダーゼ阻害薬による治療は腎障害進展を抑制する可能性があると考えられる。

図 4 に示すように Wang らは、腎障害進展抑制における尿酸降下療法の効果を検討した 11 論文（総数 753 人）を用いたメタアナリシスにおいて、尿酸降下療法（アロプリノール 9 論文、ラスブリカーゼ 1 論文、ベンズブロマロン 1 論文）は血清クレアチニンの減少、eGFR の上昇に関連していると報告しており、尿酸降下療法は腎機能進展抑制に有効である可能性を示唆している¹⁶⁾。

(2) 高尿酸血症治療中断と腎障害

逆に、CKD において高尿酸血症治療を中断すると血圧、腎機能にどのような影響を及ぼすかについて検討した Talaat らの研究を図 5 に示す¹⁷⁾。CKD においてアロプリノールによる高尿酸血症治療を中断すると、中断 2 週間後の血圧はレニン・アンジオテンシン (RA) 系抑制薬の服用群では上昇を示さなかったが、RA 系抑制薬の非服用群においてだけ有意な上昇を示していた。しかし中断 12 カ月後の血圧にはプロトコールに従った降圧薬の増量により各群において差異はみられていない。一方、血清クレアチニン値は、治療中断 12 カ月後において、RA 系抑制薬の非服用群においてのみ有意な上昇を示していた。このことは、高尿酸血症は CKD における高血圧・腎障害の進展に重要であり、さらにその機序として RA 系亢進が重要な役割を演じていることを示唆している。

2 高尿酸血症と metabolic syndrome との関連

高尿酸血症は生活習慣病やその集簇である metabolic syndrome (MetS) と密接に関連していることが知られている。血清尿酸値は内臓脂肪面積と正相関を示し、MetS の構成要素数が増加するほど上昇することが知られている。一般的に、MetS と高尿酸血症が関連する機序としては、内臓脂肪蓄積に伴う尿酸産生の亢進とインスリン抵抗性による腎での尿酸の排泄低下などが考えられている。Nagahama らは、4 年間の住民コホート研究において、高尿酸血症は高血圧や MetS の発症と関連することを示している¹⁸⁾。このことは高尿酸血症と MetS は相互に関連し合っていることを示している。さらに、Thomas らは、MetS と CKD の発症に関するメタアナリシスにおいて、MetS は CKD の発症に有意に関連することを報告している（オッズ比 1.55 (1.34~1.80))¹⁹⁾。

高尿酸血症と高血圧・腎疾患との関連についてのヒトでの臨床成績をまとめると図 6 のようになる。すなわち高尿酸血症、インスリン抵抗性（高インスリン血症）、高血圧は三者間で密接に関連している。高尿酸血症・高尿酸尿症と腎でのインスリン抵抗性を表している酸性尿は尿路結石、痛風腎（痛風による腎障害）に結びついてくる。また高尿酸血症は RA 系の亢進を介して高血圧、CKD の発症・進展に関わってくると考えられ、さらに CKD の発症・進展には高尿酸血症と酸性尿の両者の合併も関連してくる可能性がある。

3 高尿酸血症と CKD との関連機序

高尿酸血症は血管内皮細胞障害を引き起こすとの成績が報告されてきている。Kang らは、尿酸はヒト血

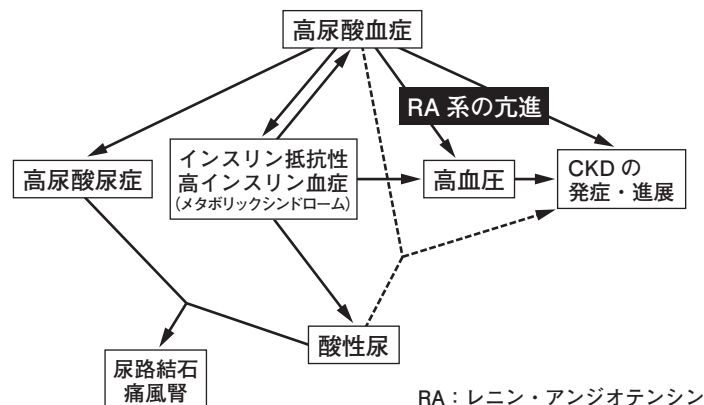


図 6 高尿酸血症と高血圧・腎疾患との関連 (ヒト)

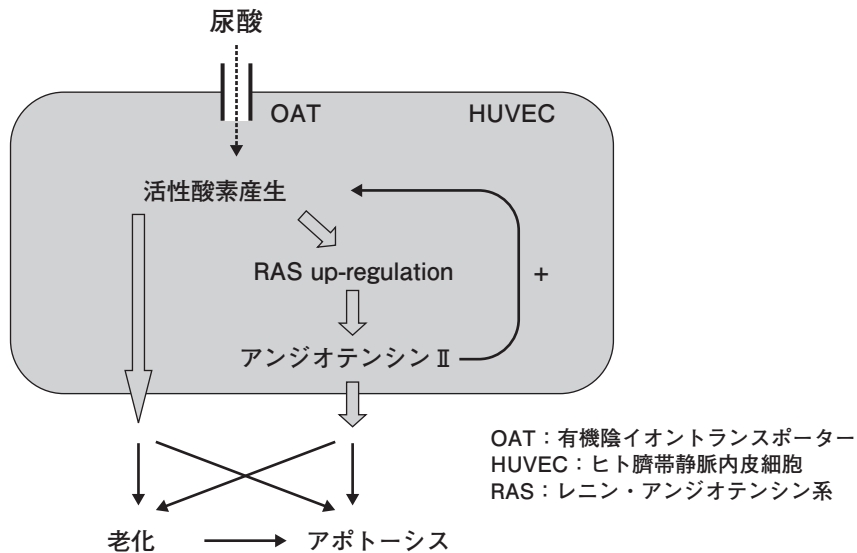


図7 尿酸による内皮細胞障害の機序 (文献20より引用)

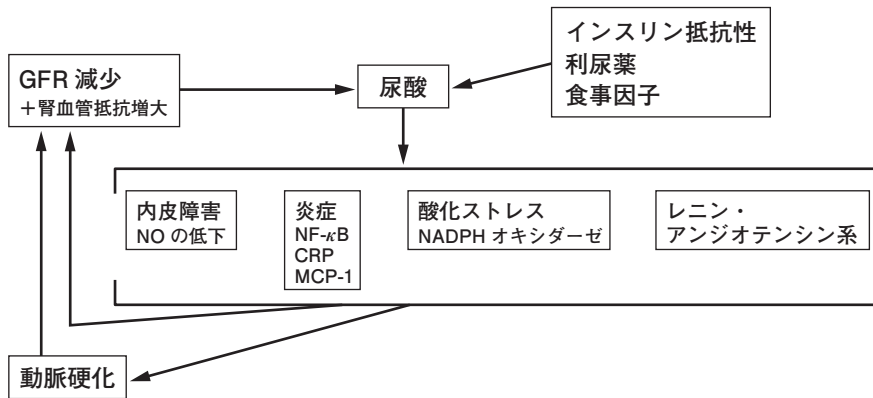


図8 高尿酸血症がCKDの発症・進展に関与する機序 (文献21より引用)

管平滑筋細胞 (HVSMC) およびヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の C-reactive protein (CRP) 産生を促進することを示し、またこの尿酸による CRP 産生は有機陰イオントランスポーター (OAT) 阻害薬であるプロベネシドにより阻害されることから、CRP 産生には尿酸が OAT を介して細胞内に入る必要があることを示している。

これらを踏まえて Yu らは、尿酸が内皮細胞障害を示す機序を以下のように提唱している²⁰⁾。図7に示すように HUVEC において、尿酸は OAT を介して細胞に取り込まれ、活性酸素産生を誘導し、これが局所の RA 系の活性化、アンジオテンシン II 産生につながる。細胞内での尿酸による活性酸素産生およびアンジオテンシン II 産生の両者は内皮細胞の老化やアポトーシスへの進展に関連するとしている。この成績は血漿中で

は抗酸化作用を示すとされる尿酸が、細胞内に取り込まれると内皮細胞障害を起こすことを示しており、このことは尿酸が抗酸化作用を示すと同時に、高尿酸血症では内皮細胞障害因子でかつ心血管危険因子でもあるという2面性をもっていることを説明している。

また Jalal らは、高尿酸血症がCKDの発症・進展に関与する機序として、内皮細胞障害に加えて、炎症、酸化ストレス、レニン・アンジオテンシン系亢進などからくる動脈硬化を介する GFR の低下が重要であるとしている (図8)²¹⁾。

4 痛風・高尿酸血症治療における目標血清尿酸値

4-1 痛風関節炎治療における目標血清尿酸値

血清尿酸値を低く維持するほど痛風結節の縮小速度は速く、12 カ月以上、血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下

に維持できた痛風患者は、6.0 mg/dL 以上であった患者に比して、膝関節中の尿酸の蓄積量が有意に低下して痛風関節炎も起こりにくくなることが知られている。また Shoji らは、尿酸降下薬が投与された痛風患者 267 例についての後ろ向き研究において、再発作を起こした患者の血清尿酸値の平均は 7.0 mg/dL であったのに対して、再発作のなかった患者の血清尿酸値の平均は 6.4 mg/dL で、その半数は 6.0 mg/dL 以下に維持されていたと報告している²²⁾。

これらのことから、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版」では、痛風患者において尿酸結晶を溶解除去して痛風関節炎の再発を防止するためには、尿酸の体液中での溶解限界と考えられる 6.4 mg/dL よりも低い、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を治療目標とするとされている²³⁾。

4-2 CKD における目標血清尿酸値

前述したように、高尿酸血症を伴う CKD 患者に対する高尿酸治療は腎障害の進展抑制に有効であると考えられている。しかし CKD における目標血清尿酸値については、これまで明らかではなく、痛風関節炎治療における目標血清尿酸値である 6.0 mg/dL 以下を準用してきた。

最近 Chang らは、propensity score matching を用いた CKD 患者の解析を行い興味深い報告を行っている²⁴⁾。彼らは傾向スコア分析を用いて、交絡因子をマッチさせた CKD 症例を検討し、2 年間で eGFR が 30% 減少するリスクを腎機能低下の指標として生存時

間解析を行っている。図 9 に示すように、時間平均血清尿酸値 6.0, 6.5, 7.0 mg/dL のいずれの境界値でも、尿酸低値群が高値群と比較して有意に生存率が高いという結果であった (各々、 $p=0.004$, $p=0.007$, $p<0.001$, log-rank 検定)。その中で、最も低い時間平均血清尿酸値である 6.0 mg/dL の境界値において、6.0 mg/dL 未満ではほとんど腎機能低下を示していないが、6.0 mg/dL 以上では有意に腎機能低下をきたすことから、CKD の進展を遅らせるための血清尿酸値の管理目標値とし 6.0 mg/dL 未満とすることを推奨している。

本研究は retrospective な研究であるが重要な示唆を与える研究であり、CKD における暫定的な目標血清尿酸値として 6.0 mg/dL 以下として良いと思われる。

4-3 痛風・高尿酸血症治療における目標血清尿酸値の下限

最近、高尿酸血症ばかりではなく、血清尿酸低値が腎機能低下と関連しているとの成績が出てきている。

Kanda らは、4,188 人の地域住民のコホート研究から、高尿酸血症・低尿酸血症は腎機能低下と関連 (Uカーブ) していると報告している。また Matsukuma らは、1,218 人の IgA 腎症患者において、血清尿酸値は末期腎不全と関連しているが、特に女性においては高尿酸血症・低尿酸血症が有意に末期腎不全と関連していたとしている (Jカーブ現象)²⁵⁾。さらに、Uedono らは、48 人の健康成人において、イヌリンおよびパラアミノ馬尿酸クリアランス試験を用いて腎内血

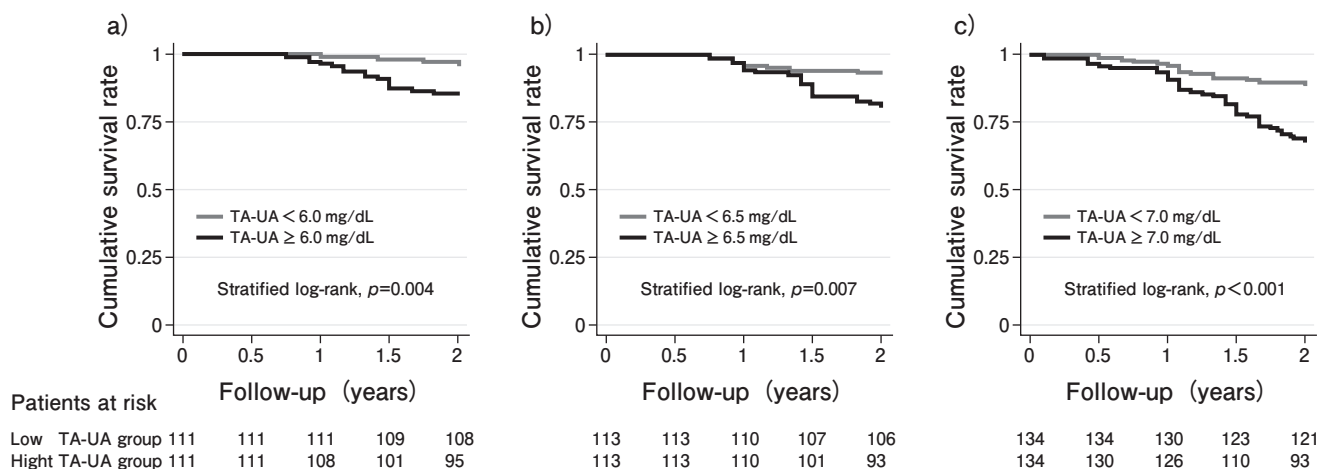


図 9 CKD 患者における目標血清尿酸値
TA-UA: 時間平均血清尿酸値
(文献 24 より引用)

行動態パラメーターの検討を行い、軽度の高尿酸血症・低尿酸血症は共に腎輸入細動脈血管抵抗上昇（腎機能低下）と関連していたと報告している²⁶⁾。

一方、血清尿酸値と心血管リスクの関連については、本態性高血圧患者において血清尿酸値と心血管リスクを検討した臨床研究である PIUMA study において、血清尿酸値は心血管リスクや総死亡と関連しており、この関連は高尿酸血症のみならず低尿酸血症でも見られ、いわゆる Jカーブ現象が見られると報告されている。

血清尿酸はパーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症のような神経変性疾患を予防する可能性があることから、EULAR（ヨーロッパリウマチ学会）の「痛風ガイドライン 2016」では長期にわたる目標血清尿酸値としては 3 mg/dL 未満は推奨しないとされている²⁷⁾。以上のように、尿酸の持つ抗酸化作用が神経変性疾患に及ぼす好影響と、高尿酸血症・低尿酸血症が共に腎機能低下に関連しているとの成績も出てきていることから、現在のところ治療目標血清尿酸値の下限としては 3.0 mg/dL 以上が妥当であると考えられる。

5 血液透析患者における高尿酸血症対策

5-1 末期腎不全患者における痛風発作状況

腎機能が低下すると高尿酸血症が認められるようになり、腎機能が廃絶している透析患者では多数の患者が高尿酸血症を呈している。しかし腎機能低下と高尿

酸血症の程度は必ずしも相関するものではないとされている。その理由として腎機能低下例では、

- ① 残存ネフロン当たりの尿酸クリアランスが増加する
- ② 尿酸の腎外排泄（腸管排泄）が亢進する
- ③ 尿酸の産生低下がみられる

などが考えられている。

尿酸は難溶性の物質であるために、高尿酸血症が持続すると、関節腔内（痛風関節炎）、皮下組織、腎、尿路などに沈着することが知られている。欧米の報告では、鉛中毒による腎障害や多発性嚢胞腎を除けば腎不全に伴う二次性高尿酸血症では痛風関節炎の発症頻度が低いとされている。本邦における末期腎不全時の痛風発作に関して調査した著者らの成績では、**図 10**に示すように、末期腎不全患者における痛風関節炎発作頻度は、透析導入 2 年前までは腎機能正常の高尿酸血症患者と同程度であったが、それ以降は減少し、特に透析導入後は激減していることが明らかとなっている²⁸⁾。このことは、透析患者における高尿酸血症治療に関して有益な情報を与えている。

5-2 透析患者における高尿酸血症対策

前述したように、末期腎不全患者における痛風関節炎発作頻度は、腎不全が高度になるにつれ減少し、特に透析導入後には激減していたことが明らかとなっている。透析導入後の痛風発作が激減することは、末期腎不全患者単球の炎症性サイトカイン産生能の低下に

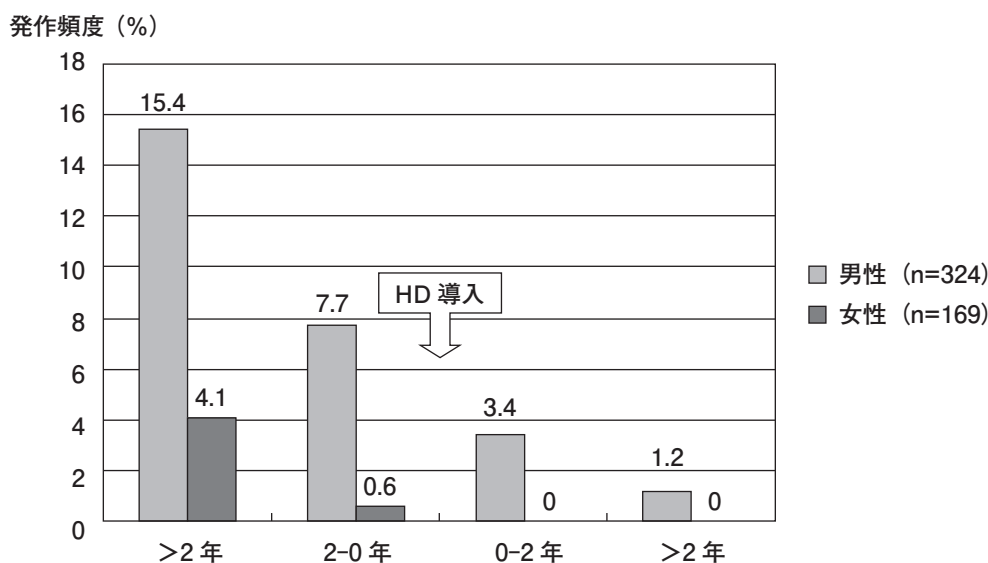


図 10 末期腎不全患者における痛風発作頻度
(文献 28 より引用)

加えて、透析導入により体内尿酸プールが減少することが主な要因であると考えられる。したがって、透析患者においては、高尿酸血症があるにもかかわらず痛風発作頻度は非常に低いので、痛風発作を抑制するために高尿酸血症対策を行う必要性は低いと考えられる。

そこで問題になるのは透析患者における高尿酸血症と心血管疾患・全死亡との関連である。Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) に参加している6カ国からの5,827人の血液透析患者のデータを用いて、血液透析患者における尿酸値と全死亡、および心血管死亡の関連について検討した結果、血液透

析患者では、一般人とは異なり、尿酸値が高いことが全死亡や心血管死亡が低いことと関連していたとされている。また図11に示すように、Parkらは、一般人と異なり血液透析患者では血清尿酸値低値は全死亡と関連している（特に低蛋白摂取患者において）と報告しており、血清尿酸値は栄養指標の一つであるとしている²⁹⁾。

したがって、血液透析患者では、生命予後の改善を目的として尿酸降下療法を行う必要性は低いと思われる。Tsurutaらは、血液透析患者におけるフェブキソスタット治療に関して興味深い報告を行っている³⁰⁾。

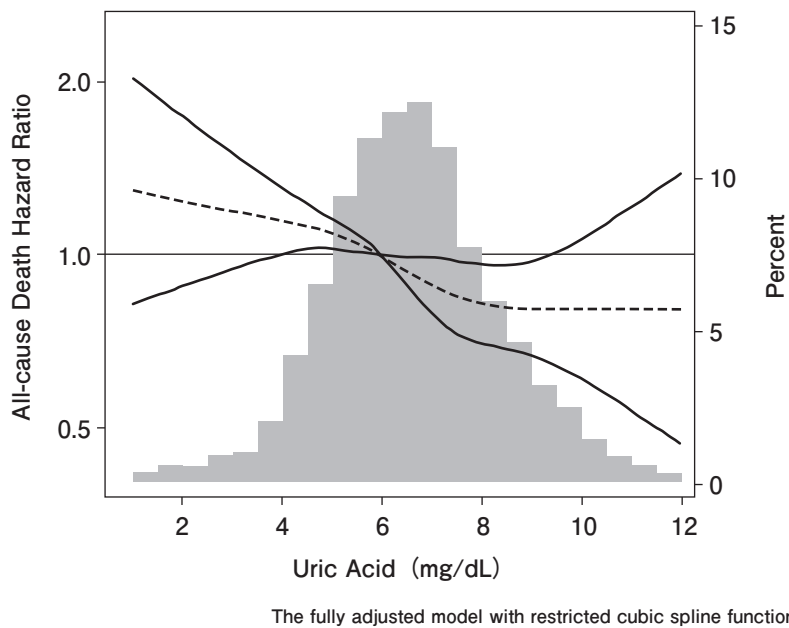


図11 血清尿酸値と全死亡 (HD 患者)
(文献29より引用)

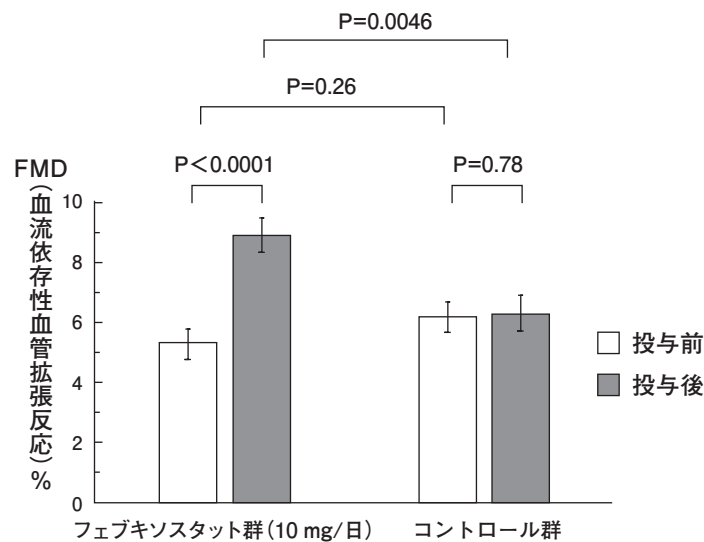


図12 フェブキソスタット治療と内皮機能 (HD 患者)
(文献30より引用)

彼らは血液透析患者において少量のフェブキソスタットは尿酸値および酸化ストレス (MDA-LDL) の低下と内皮機能 (血流依存性血管拡張反応, FMD) の改善をもたらすと報告している (図 12)。このことから、血液透析患者での高尿酸血症治療 (フェブキソスタット治療) は、尿酸降下作用ではなく抗酸化作用を期待して使用することになると思われる。

おわりに

高尿酸血症は、内皮細胞障害、MetSなどを介してCKD・CVDに関連すると考えられる。特に高尿酸血症はCKDの発症・進展と密接に関連することがわかっており、2018年12月に発刊された「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版」においても、「腎障害を有する高尿酸血症の患者に対して、腎機能低下を抑制する目的に尿酸降下薬を用いることを条件付きで推奨する」とされている。血液透析患者の高尿酸血症に関しては、血清尿酸値が栄養指標の一つであるとの側面を持っていることから、キサンチンオキシダーゼ阻害薬による高尿酸血症治療は、血清尿酸値低下を期待するより、その抗酸化作用による内皮機能障害の改善を期待して使用することになる。

利益相反：講演料 (帝人ファーマ)

文 献

- Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al. : Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001; 24 : 691-697.
- Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. : Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 : 642-650.
- Iseki K, Iseki C, Kinjo K : Changes in serum uric acid have a reciprocal effect on eGFR change : a 10-year follow-up study of community-based screening in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2013; 36 : 650-654.
- Kamei K, Konta T, Hirayama A, et al. : A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function : associations in a community-based population. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 : 2286-2292.
- Ohno I, Hosoya T, Gomi H, et al. : Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 2001; 87 : 333-339.
- Syrjanen N, Russell J, El Nahas M : A hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 : 34-42.
- Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, et al. : High normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes : results of a 6-year follow-up. *Diabetes care* 2010; 33 : 1337-1343.
- De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al. : Serum Uric Acid and Risk of CKD in Type 2 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 : 1921-1929.
- Momoki K, Kataoka H, Moriyama T, et al. : Hyperuricemia as a predictive marker for progression of nephrosclerosis : clinical assessment of prognostic factors in biopsy-proven arterial/ arteriolar nephrosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24 : 630-642.
- Zhu P, Liu Y, Han L, et al. : Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations : a meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One* 2014; 9 (6) : e100801.
- Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. : Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 : 1388-1393.
- Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. : Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2015; 65 : 543-549.
- Whelton A, Macdonald PA, Zhao L, et al. : Renal function in gout. Long-term treatment effects of febuxostat. *J Clin Rheumatol* 2011; 17 : 7-13.
- Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, et al. : Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res* 2014; 37 : 919-925.
- Hosoya T, Ohno I, Nomura S, et al. : Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18 : 876-884.
- Wang H, Wei Y, Kong K, et al. : Effects of urate-lowering therapy in hyperuricemia on slowing the progression of renal function : A meta-analysis. *J Ren Nutr* 2013; 23 : 389-396.
- Talaat KM, et al. : The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007; 27 : 435-440.
- Nagahama K, Inoue T, Kohagura K, et al. : Hyperuricemia predicts future metabolic syndrome : a 4-year follow-up study of a large screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2014; 37 : 232-238.
- Thomas G1, et al. : Metabolic syndrome and kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 : 2364-2373.
- YU MA, et al. : Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells

- as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens* 2010; 28 : 1234–1242.
- 21) Jalal DI, Chonchol M, Chen W, et al. : Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013; 61 : 134–146.
- 22) Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N : A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis; Evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum* 2004; 51 : 321–325.
- 23) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン改訂委員会編：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン，第2版，2012年追補版，日本痛風・核酸代謝学会，2012.
- 24) Chang WX, Xu N, Kumagai T, et al. : Uric Acid in the Follow-Up Determines 30% Decline in Estimated GFR Over 2 Years : a Propensity Score Analysis. *Kidney Blood Press Res* 2017; 42 : 1053–1067.
- 25) Matsukuma Y, Masutani K, Tanaka S, et al. : A J-shaped association between serum uric acid levels and poor renal survival in female patients with IgA nephropathy. *Hypertens Res* 2017; 40 : 291–297.
- 26) Uedono H, Tsuda A, Ishimura E, et al. : U-shaped relationship between serum uric acid levels and intrarenal hemodynamic parameters in healthy subjects. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 312 : F992–F997.
- 27) Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. : 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 : 29–42.
- 28) Ohno I, Ichida K, Okabe H, et al. : Frequency of gouty arthritis in patients with end-stage renal disease in Japan. *Intern Med* 2005; 44 : 706–709.
- 29) Park C, Obi Y, Streja E, et al. : Serum uric acid, protein intake and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 : 1750–1757.
- 30) Tsuruta Y, Kikuchi K, Tsuruta Y, et al. : Febuxostat improves endothelial function in hemodialysis patients with hyperuricemia : A randomized controlled study. *Hemodial Int* 2015; 19 : 514–520.