トピックス

Ⅳ．特殊な病態と治療法

5．運動後の急性腎障害

石川　勲

要　旨

運動後にみられる急性腎障害には，ミオグロビン尿性と非ミオグロビン尿性の２種類がある．ミオグロビン尿性はマラソンなど過度の運動により横紋筋が融解されて起こる急性腎障害で赤褐色尿（コーク色の尿）で発見される．血清CK値は基準値上限の 20 倍以上と著しく高い．一方，非ミオグロビン尿性は運動後急性腎障害（ALPE）で，典型例は運動会で 200 mを全力疾走した後に，背腰痛で発見される．血清CK値は基準値内か軽度上昇で，腎性低尿酸血症患者に起こりやすい．

〔日内会誌　103：1101～1107，2014〕

Key words　背腰痛，斑状の楔形造影剤残存，無酸素運動，横紋筋融解

運動後にみられる急性腎障害（運動誘発性急性腎障害）には，２種類ある．ミオグロビン尿性と非ミオグロビン尿性急性腎障害（表 1）である[1]．

1．ミオグロビン尿性急性腎障害

1）頻度

急性腎障害を起こす原因をみると，横紋筋融解によるものは 7～10% で，そのうち運動性横紋筋融解[2]が占める割合は 4～33% である[2]．

2）発症促進因子と運動の種類

激しい運動，慣れない運動，長時間にわたる運動，繰り返す運動，高温多湿状態での運動が発症促進因子となる．具体的には，長時間にわたり筋肉を酷使する長距離走，マラソン，登山（とくに下山時）などがある．またレクレーション，学校の部活，新兵・消防隊員・警察官などの訓練や，McArdle病など遺伝性の筋疾患でも発症が多い．

3）診断

筋肉痛と赤褐色尿（コーク様の尿）を訴え受診することが多いが，赤褐色尿に気づかない例もあるので，筋肉痛を訴えて来院した場合には，救急医が強く疑うべき疾患のひとつである．

横紋筋融解の古典的３徴は筋肉痛，筋の脱力，赤褐色尿である．そのため診察では，まず障害筋の筋肉痛・腫脹の有無をみる．次いで尿検査で赤褐色尿の有無をみる．尿試験紙で潜血陽性なら尿沈渣では血尿のないことを確認する．その後は血清CK値の測定，BUN，クレアチニン，電解質の変化を調べる．

非ミオグロビン尿性の運動後急性腎障害

浅ノ川総合病院腎臓内科

Acute Kidney Injury : Progress in Diagnosis and Treatments. Topics : IV. Pathophysiology and Treatments ; 5. Exercise induced AKI.

Isao Ishikawa : Asanogawa General Hospital, Japan.

表 1．ミオグロビン尿性（運動性横紋筋融解）と非ミオグロビン尿性（運動後急性腎障害［ALPE］）急性腎障害の鑑別点

	ミオグロビン尿性急性腎障害：運動性横紋筋融解による急性腎障害	非ミオグロビン尿性急性腎障害：運動後急性腎障害（ALPE）
運動量	＋＋＋	＋
運動の種類	有酸素運動 （マラソン，登山）	無酸素運動 （トラック競技，全力疾走）
尿量	乏尿	非乏尿
赤褐色尿	＋＋＋	－
背腰痛	－～＋	＋＋＋
悪心・嘔吐・微熱	±	＋＋
脱水	＋＋＋	＋
血清CK値	↑↑↑	基準値内か軽度上昇
造影剤投与後のdelayed CT	び漫性造影剤残存	斑状の楔形造影剤残存

（ALPE：acute kidney injury with severe loin pain and patchy renal ischemia after anaerobic exercise）[1]と鑑別するには，まず痛みが運動で酷使した筋肉痛によるものか，あるいは腎虚血による背腰部痛によるものかをみる．次いで，血清CK値が著しく上昇している（横紋筋融解では血清CK値は通常基準値上限の 20 倍以上）か，あるいはほとんど上昇していないかをみる．また運動が長時間筋肉を酷使するマラソンや登山，あるいは全力疾走を繰り返すようなものだったかをみる（表 1）．

4）病態生理，発生機序

長時間にわたる激しい運動と脱水によって，筋肉内ATPの喪失，Na-K ATPase系の機能障害，細胞内のCa蓄積，サルコレンマ障害などが起こり，ミオグロビンや細胞内蛋白などが血中へ遊離し，過剰なミオグロビンが濾過され，尿細管障害を起こす[2]．また障害筋にコンパートメント症候群の発生をみたり，熱中症を合併する場合もある．

5）治療

早期診断によって横紋筋融解の重症化を抑え，それに続く急性腎障害，DICやコンパートメント症候群の発生を抑えることが大切である．急性腎障害の発生を減らし重症化と死亡を防ぐには大量の補液[3]，尿アルカリ化などを行う．また種々の電解質異常（高K・高P・高尿酸血症，低Ca血症，代謝性アシドーシス，利尿期の高Ca血症）をきたしやすいので，乏尿の持続，高K血症，代謝性アシドーシスがみられる時は血液浄化療法が必要である．

回復後の運動復帰指導としては，前回発症した運動条件を勘案し，発症する前に運動を中止し，脱水を予防する教育が大切である[2]．

2．非ミオグロビン尿性急性腎障害

非ミオグロビン尿性急性腎障害は石川らによって 1982 年に無酸素運動後に強い背腰痛を伴って発症すると記載され[4]，2002 年に運動後急性腎障害（ALPE）としてまとめられた[1]ものである．

1）運動後急性腎障害（ALPE）報告症例の集計

2010 年日内会誌[5]に記載した 221 例に，新たに 2013 年 9 月 30 日までの 44 例を加え，合計 265 例について今回まとめた．原著論文症例報告 125

表 2. 運動後急性腎障害（ALPE）265 例のまとめ

	記載例数	中央値（四分位数範囲）*，平均±SD（範囲）または陽性の症例数（%）
年齢（歳）	260	19（16～25）*
性別	262	男 241（92%），女 21
かぜ気味	79	33（41.8%）
鎮痛薬服用	90	28（31.1%）
悪心・嘔吐	185	180（97.3%）
微熱	98	76（77.6%）
背腰痛・疼痛の持続（日）	58	4（3～7）
最高血清クレアチニン値（mg/dl）	242	5.4（3.4～8.1） 透析療法 65（24.5%）
急性腎障害の持続（日）	165	13（8～18）
腎delayed CT所見	97	斑状あり 93（95.9%） 斑状なし 4
造影剤増強効果の持続（時間）	33	48（24～72）
CT以外の腎所見（MDP骨スキャン，MRI，超音波検査）	45	斑状あり　35 斑状なし　10
乏尿	189	42（22.2%）
血清CK（IU/l）	160	230（98～498）
（基準値に対する倍率）	182	1.2（1～2.3）
腎性低尿酸血症	242	148（61.2%）
ALPEの再発	265	47（17.7%）

例，会議録症例報告（抄録）140 例である．

集計の対象例は，運動後急性腎障害（ALPE）の診断基準に従った．1）短時間の激しい運動（主に無酸素運動）後の急性腎障害である，2）背腰痛がある，3）血清CK値が基準値上限の 9 倍未満である．ただし，抄録だけで血清CK値の記載のないものは，ALPEや非ミオグロビン尿症と記載されていれば，また 2008 年以降は，運動後急性腎不全と記載されていれば診断基準を満たすものとした．

運動後急性腎障害（ALPE）265 例のまとめ（表 2）

わが国における報告は 221 例で，韓国・中国・台湾が 33 例，欧米 11 例であった．年齢は 19（16～25）［中央値（四分位数範囲）］歳，男性が 92% を占め，発症前にかぜ気味の症例が 42%，鎮痛薬服用が 31%，腎性低尿酸血症が 61% の症例でみられた．運動の種類としてはトラック競技（265 例中 161 例：61%），サッカー（25 例）など無酸素運動や無酸素運動を含むもので発症していた（図 1）．また運動会や体育祭が多い 9 月に発症が多く，発症時には背腰痛などの痛み（100%）以外に，悪心・嘔吐（97%），微熱（78%）が認められた．最高血清クレアチニン値は 5.4（3.4～8.1）mg/dlで，透析が必要な例は 25% であった．血清CK値は基準値内か基準値上限の 1.2（1～2.3）倍の範囲であった．疼痛の持続は 4（3～7）日，急性腎障害の持続は 13（8～18）日であった．再発も 18% の症例にみられた．

次に，腎性低尿酸血症を伴う場合と伴わない場合の運動後急性腎障害（ALPE）を比較してみると（表 3），腎性低尿酸血症患者では，運動前の鎮痛薬服用が少なく，最大血清クレアチニン値が高く，急性腎障害持続期間が 14（10～19）日と長く，乏尿例・透析例が多く，再発例も 148 例中 38 例（26%）と多かった．

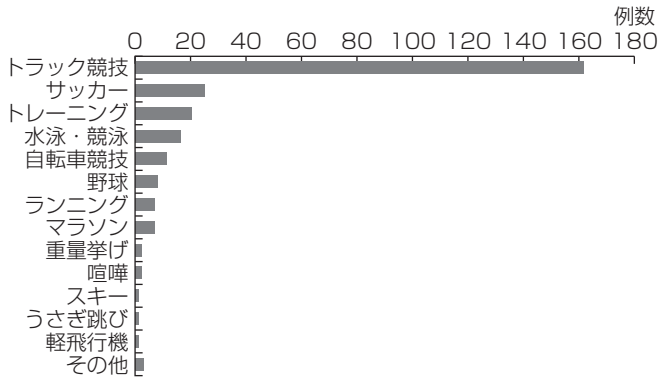


図 1. 運動後急性腎障害（ALPE）を起こす運動の種類と例数（n=265）

表 3. 腎性低尿酸血症を伴う場合と伴わない場合の運動後急性腎障害（ALPE）の比較（n=242）

	腎性低尿酸血症あり	腎性低尿酸血症なし	p
n	148（61.2%）	94	
年齢（歳）	18（15～25）*（n=147）	19（16～26）（n=94）	NS
性別（男：女）	136：12	82：10	NS
鎮痛薬服用	3/26**	18/54	p=0.038
かぜ気味	8/25	23/50	NS
悪心/嘔吐	106/107	63/66	NS
微熱	35/43	35/49	NS
背腰痛・疼痛の持続（日）	5（3～9）（n=26）	4（3～7）（n=31）	NS
血清クレアチニン 来院時/最高（mg/dl）	4.3（2.6～6.7）（n=122）/ 6.6（4.0～8.9）（n=135）	3.2（2～5.1）（n=75）/ 4.8（3～7.4）（n=91）	p=0.009/ p=0.004
急性腎障害の持続（日）	14（10～19）（n=85）	10（7～16）（n=66）	p=0.009
血液透析施行例（例数）	46	16	p=0.015
乏尿	31/101	9/69	p=0.039
Delayed CTでの斑状所見	31/32	56/58	NS
CT以外（骨スキャン，MRI，超音波検査）での斑状所見	10/13	20/26	NS
血清CK（IU/l）	212（100～447）（n=81）	317（124～696）（n=70）	NS
（基準値に対する倍率）	1（1～2）（n=98）	1.5（1～3.7）（n=74）	p=0.024
ALPEの再発（例数）	38	7	p=0.000

*中央値（四分位数範囲），p：Mann-Whitney's U testまたはχ^2 test

**陽性症例数/記載症例数

最近の報告例をみると，腎性低尿酸血症患者で遺伝子解析をしたもの，本疾患の特徴である斑状腎虚血を造影CT以外の手段で証明したもの，可逆性白質脳症（PRES）を合併したものがあり，整形外科や救急医学などからも注目されるようになった．

2）運動後急性腎障害（ALPE）の症候

発症年齢は中央値で19歳と若く，男性に圧倒的に多い．発症促進因子は腎性低尿酸血症，かぜ気味，鎮痛薬の服用があげられ，主に無酸素運動後に激しい背腰痛を訴え，プライマリーケア医ないし救急外来を受診している．プライマ

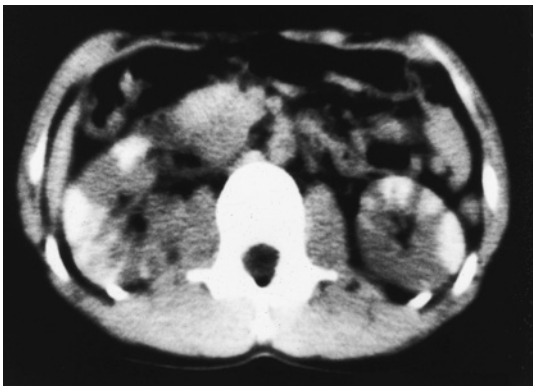


図 2. Delayed CTで斑状の楔形造影剤残存がみられる（文献 7 より引用）.

リーケア医が診療し，急性腎障害があると紹介されて来院した場合は，補液過剰のために体重増加，高血圧を呈していることが少なくない．また，プライマリーケア医で疼痛軽減のために鎮痛薬が投与されると急性腎障害が悪化し，透析が必要となることもある．

3）運動

典型例は運動会で 200 m走に複数回出場後に発症したというもので[6]，短距離の全力疾走が約 6 割を占め，サッカーや野球など全力疾走を繰り返す運動でも多くみられた．また重量挙げ，競輪，競泳，おぼれたり，おぼれた人を救助したり，警官が全力疾走で犯人を追跡してという事例も報告されている（図 1）．日本ではリレーなどトラック競技が含まれる運動会や体育祭が小学校から町内会まで広く行われるので発症の機会が多い．

4）背腰痛

全力疾走による筋肉痛ではなく，腎虚血によると思われる背腰痛を訴えて，運動をした当日に夜間救急外来を受診することが多い[6]．疼痛は腎性狭心症様の激しいものであるが背腰痛（171 例）以外に，腰痛（41 例），腹痛（50 例）などと訴えることもある．疼痛発症時間は運動後 3～12 時間後（1～48 時間後）で，程度は転げ回るほど激しいものが多い．

5）斑状腎虚血

造影CT遅延像（delayed CT）を見ると，本疾患の特徴である斑状の楔形造影剤残存が両腎にみられる（図 2）[7]．施行例の 93% にみられているが，急性腎障害時に造影剤を使用することに躊躇する医師も多い．Delayed CTを施行する時は，患者の同意書を取得した上で，脱水状態がないことを確認（体液過剰状態が多い）し，血清クレアチニン値が 1.5～3.0（範囲：1～4.0）mg/dlの軽度腎障害時に，少量の造影剤（40 ml）を投与し，24～48 時間後に腎の単純CTを撮影（delayed CT）する[6]．

血液透析が必要な例でも血清クレアチニン値が 1.5～3.0 mg/dlに低下した回復期に検査を行えば，斑状の楔形造影剤残存を証明できる[6]．造影剤の残存範囲は血清クレアチニン値に比例する．

なお，造影剤使用に躊躇する場合はdelayed CTを行わなくても，MDP（methylene diphosphonate）骨スキャン・MRI超音波検査で斑状の病変が施行例の 78% に見出された．MRIではT1WIやT2WIよりも拡散強調画像diffusion weighted MRI（DWI）でより感度良く描出できる．また超音波検査でも，レボビスト造影超音波検査やドップラー法によって描出が試みられている．しかし，現在最も鋭敏な検査法（gold standard）はdelayed CTである．

6）腎性低尿酸血症

著者らは 1990 年に，運動後急性腎障害（ALPE）を経験した例では 23% が腎性低尿酸血症患者であったと初めて報告した[8]．

日本人における腎性低尿酸血症の頻度は，0.12～0.4% と高く，腎性低尿酸血症患者は非腎性低尿酸血症患者より運動後急性腎障害（ALPE）を 50 倍発生しやすい[9]．また腎性低尿酸血症患者のおよそ 10% に運動後急性腎障害（ALPE）の既往があるとの報告[10]もある．

腎性低尿酸血症の原因遺伝子であるURAT1

（SLC22A12）やGLUT9（SLC2A9）の変異について31例を調べてみると，W258X（G774A）ホモ接合体を示す例が最も多く，次いでW258X（G774A）とR90H（G269A）の複合ヘテロ接合体が多かった．

7）可逆性白質脳症（posterior reversible encephalopathy syndrome：PRES）合併例

著者が集計した中に，PRES合併例[11]は7例みられた．運動による血管攣縮が腎だけでなく，脳血管にも起こり，運動後急性腎障害（ALPE）にさらにPRESが発症するのではないかと考えられている[11]．プライマリーケア医で過剰な補液を受け，頭痛，痙攣，意識障害を訴え紹介された場合はPRESの合併を考える必要がある．PRES合併例は腎性低尿酸血症患者だけでなくそうでない患者にもみられている．

8）運動後急性腎障害（ALPE）の発症機序

発症機序は完全には解明されていない．著者らは腎血管攣縮の機序を報告した[6]が，その後，腎性低尿酸血症患者に発生しやすいことが分かり，活性酸素関与説が出てきた．

1）活性酸素消去不全・腎虚血説が有力ではある．これは，著者の腎血管攣縮機序と活性酸素説を結びつけ，運動で活性酸素が増加し，筋肉への血流増加，腎虚血を来たすと，運動後は腎への虚血再潅流によって，活性酸素がさらに増加し急性腎障害を起こすという考えである．この仮説を証明する報告はなかったが，誘発試験によって，活性酸素の増加と消去にアンバランスがみられたとの報告はある．

腎性低尿酸血症患者では低尿酸血症そのものが発症リスクのスコアの大きな部分を占め，これに無酸素運動が加わると発症するが，非腎性低尿酸血症患者では，運動前のNSAIDsの服用や脱水に加え，激しい無酸素運動の繰り返しなどでリスクの合計がスコアを超えると発症すると著者は考えている．

2）急性尿酸腎症説も考えやすいが，腎生検の組織をみても尿酸結晶が尿細管を閉塞している像はほとんど捉えられていないので，否定的である．

9）運動後急性腎障害（ALPE）の診断

プライマリーケア医で，尿路結石，急性胃腸炎，いわゆる腰痛以外に，腎梗塞，横紋筋融解，椎間板ヘルニア，熱中症と診断されていることがある．

しかし若い男性が運動会当日の夜に背腰痛を訴えて受診したときは，1）運動会で全力疾走しなかったか尋ねることが診断の第一歩である．2）次に血清クレアチニン値，尿酸値，CK値の測定を行う[6]．

症例集計の項で示した運動後急性腎障害（ALPE）の診断基準[1]を参考に診断する．

診断基準に適合しない例，すなわち，運動した覚えがない，運動の記載がない，背腰痛の有無の記載が無いなどの例は，運動後急性腎障害（ALPE）の非定型例として取り扱う．また数例ではあるが，運動後急性腎障害（ALPE）で運動性横紋筋融解を合併した例，すなわち血清CK値が基準値上限の9倍以上に上昇し，横紋筋融解が激しい運動後急性腎障害（ALPE）の例も報告されている．

10）運動後急性腎障害（ALPE）の治療

発症後は，背部・腰部痛を訴えて救急外来を受診することが多い．この場合，NSAIDsの投与は急性腎障害の重症化を引き起こすことがあるので，極力使用を避ける．どうしても鎮痛が必要なときには，ペンタゾシンかブプレノルフィンの使用を考慮する．

治療は個々の症例でhydrationを評価し，脱水には補液を，溢水には利尿薬を用いて正常に維持し，回復を待つ．尿量が減少しフロセミドに反応しなくなったら血液浄化療法が必要となる．最近，ドパミンの投与，直接的レニン阻害薬の投与で，腎血流量が改善し有用であったとする報告がみられるが，いずれも1〜2例なので，今

後も検討が必要である．また，抗酸化薬がどれだけ運動後急性腎障害（ALPE）の予防や治療に効果あるかは不明である．

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文　献

1）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.
2）Patel DR, et al : Exertional rhabdomyolysis and acute kidney injury. Phys Sportsmed 37 : 71–79, 2009.
3）石川　勲：横紋筋融解による急性腎不全の治療　腎疾患・透析最新の治療 2008-2010．槇野博史，他編．南江堂，東京，2008, 299.
4）Ishikawa I, et al : Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal vasoconstriction. Eliahou HE, ed. Acute Renal Failure, John Libbey & Company, London, 1982, 224–229.
5）石川　勲：運動で生じる急性腎不全．日内会誌　99 : 970–976, 2010.
6）Ishikawa I : Exercise-Induced Acute Renal Failure-Acute Renal Failure with Severe Loin Pain and Patchy Renal Ischemia after Anaerobic Exercise, Springer Japan, Tokyo, 2007, 1–108.
7）Ishikawa I, et al : Evidence for patchy renal vasoconstriction in man : observation by CT scan. Nephron 27 : 31–34, 1981.
8）Ishikawa I, et al : Exercise-induced acute renal failure in 3 patients with renal hypouricemia. Nippon Jinzo Gakkai Shi 32 : 923–928, 1990.
9）石川　勲：運動後急性腎不全（ALPE），内灘．金沢医科大学出版局，2006, 1–65.
10）Ichida K, 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.
11）Fujinaga S, et al : Posterior reversible encephalopathy syndrome with exercise-induced acute kidney injury in renal hypouricemia type 1. Eur J Pediatr 172 : 1557–1560, 2013.