2010年改訂

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第2版

Guideline for the management of hyperuricemia and gout

編集 日本痛風・核酸代謝学会
ガイドライン改訂委員会



メディカルレビュー社

2010年改訂

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第2版

Guideline for the management of hyperuricemia and gout

編集 日本痛風・核酸代謝学会
ガイドライン改訂委員会

メディカルレビュー社

序　文

『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第１版）』が2002年に発行され，８年が経過しました。ガイドラインが発行されたことで，わが国における高尿酸血症・痛風の診療はかなり標準化されたと考えています。しかしながら，この８年間にさまざまなエビデンスが蓄積され，特に高尿酸血症に対する理解が深まるとともに，ガイドラインそのもののあり方も大きく進歩しました。

日本痛風・核酸代謝学会ではこれらの状況を鑑み，2006年からガイドライン改訂を企画し，３年あまりの年月をかけて，この度，『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第２版）』の発行にこぎ着けることができました。ガイドライン改訂作業は，日本痛風・核酸代謝学会会員のみならず，多くの方々の協力を得て初めて軌道に乗せることができました。改訂作業にご貢献いただいたすべての方々に深謝いたします。

ガイドライン改訂にあたっては，第１版の精神を継承し，かつ客観的に評価されるガイドライン作りを目指しました。その結果，作成過程ではエビデンスに基づくガイドライン作成班が等しく遭遇している問題点，すなわち構造化抄録の作成，エビデンスレベルや推奨度の基準，合意形成の取り入れ，外部評価の方法，利益相反の扱いなどに苦慮し，予想外の時間を要しました。治療ガイドラインはエビデンスに基づくことが基本ではありますが，ガイドラインの対象疾患によってはエビデンス準拠に限界があることも指摘されています。今回の改訂作業においては，ガイドラインの内容と日常診療との乖離を防ぐことも目的として，コンセンサスのレベルも定量的に判定し，推奨度に反映させる試みを取り入れました。新しい試みですので今後の評価を待ちたいと思います。

よく言われることですが，治療ガイドラインは日常診療を制限するものではありません。「ガイドラインの記載通りの診療が行われなければならない」との考えは正当性を欠いたものです。臨床の現場では個々の症例において，個々の判断が下されるべきであり，ガイドラインはそのような臨床的判断を下す資料です。『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第２版）』が臨床の現場で適正に活用され，一人でも多くの臨床医の治療方針決定に役立ち，一人でも多くの患者さんが良質な医療を享受できることを願ってやみません。

2010年１月

日本痛風・核酸代謝学会 ガイドライン改訂委員会

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第２版)凡例

●この本の特長と使い方

本書では，多忙な医療関係者が活用しやすいよう，要点とエビデンスの有無が一目で把握できるようにまとめています。
各項目の最初には，ステートメントとしてまとめを提示しており，これはガイドライン改訂委員会からのメッセージです。付記されているエビデンスレベル，コンセンサスレベル，推奨度を参照しながら日常診療に利用してください。

■エビデンスレベル

エビデンス 1a ：ランダム化比較試験(RCT)のメタアナリシスがあるか，複数の RCT の結果がほぼ一致している
エビデンス 1b ：少なくとも１つの RCT がある
エビデンス 2a ：よくデザインされた比較研究(非ランダム化)がある。前向きコホート研究を含む
エビデンス 2b ：よくデザインされた準実験的研究がある。後ろ向きコホート研究を含む
エビデンス 3 ：よくデザインされた非実験的記述研究がある。ケースコントロールを含む
エビデンス 4 ：症例報告，対照群のない研究，質の低いコホート研究，横断的研究などに基づく
エビデンス 5 ：専門家の報告・意見・経験に基づく
(→詳細は18～19ページ参照)

■コンセンサスレベル

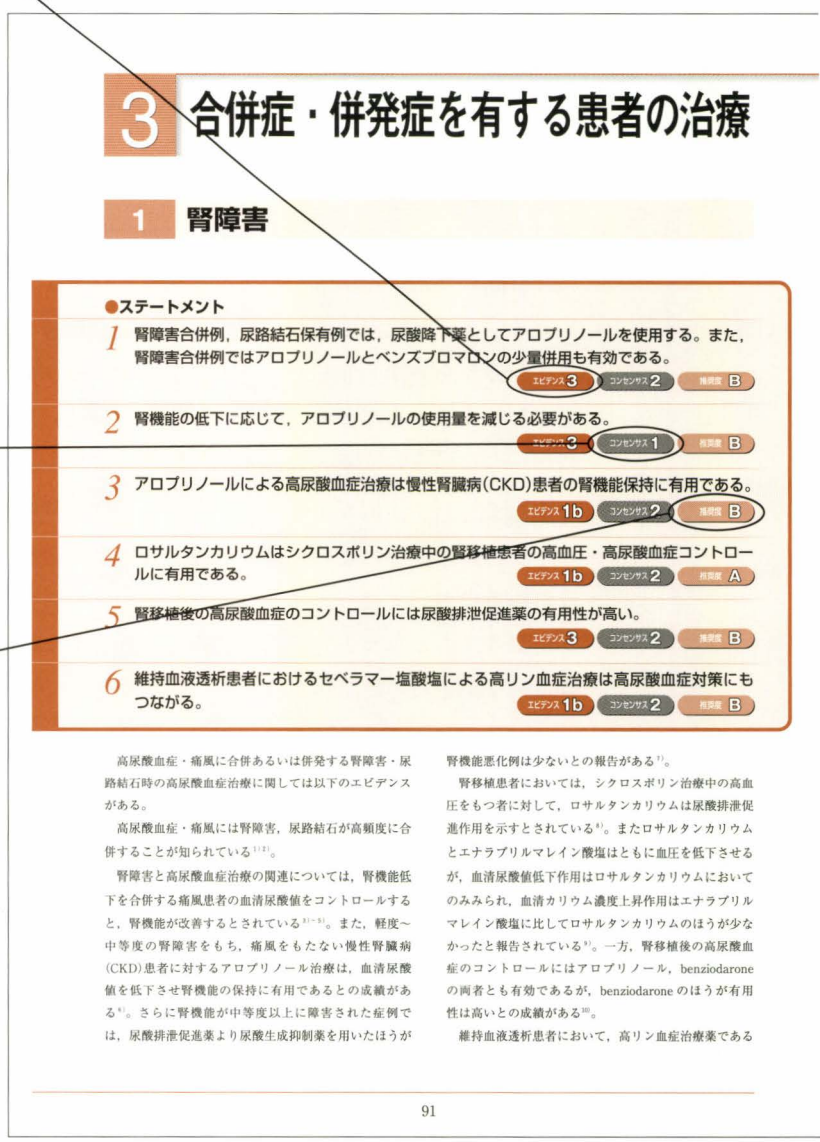
７段階評価にて，１(コンセンサスがある)～４(どちらともいえない)～７(コンセンサスがない)と評価しました。
(→詳細は18～19ページ参照)

■推奨度

エビデンスのレベルを基本とし，コンセンサスレベルを加味して決定しました。

①疫学・診断について(第１章，第２章)
推奨度 A ：言い切れる強い根拠がある
(１つ以上の エビデンス 1 の研究がある)
推奨度 B ：言い切れる根拠がある
(１つ以上の エビデンス 2 の研究がある)
推奨度 C ：言い切れる根拠がない(上記以外)

②治療に関して(第３章，第４章)
推奨度 A ：行うよう強く勧められる
(１つ以上の エビデンス 1 の研究がある)
推奨度 B ：行うよう勧められる
(１つ以上の エビデンス 2 の研究がある)
推奨度 C ：行うことを考慮してよい(上記以外)
(→詳細は18～19ページ参照)



3 合併症・併発症を有する患者の治療

1 腎障害

●ステートメント

1 腎障害合併例，尿路結石保有例では，尿酸降下薬としてアロプリノールを使用する。また，腎障害合併例ではアロプリノールとベンズブロマロンの少量併用も有効である。
エビデンス 3 コンセンサス 2 推奨度 B

2 腎機能の低下に応じて，アロプリノールの使用量を減じる必要がある。
エビデンス 3 コンセンサス 1 推奨度 B

3 アロプリノールによる高尿酸血症治療は慢性腎臓病(CKD)患者の腎機能保持に有用である。
エビデンス 1b コンセンサス 2 推奨度 B

4 ロサルタンカリウムはシクロスポリン治療中の腎移植患者の高血圧・高尿酸血症コントロールに有用である。
エビデンス 1b コンセンサス 2 推奨度 A

5 腎移植後の高尿酸血症のコントロールには尿酸排泄促進薬の有用性が高い。
エビデンス 3 コンセンサス 2 推奨度 B

6 維持血液透析患者におけるセベラマー塩酸塩による高リン血症治療は高尿酸血症対策にもつながる。
エビデンス 1b コンセンサス 2 推奨度 B

高尿酸血症・痛風に合併あるいは併発する腎障害・尿路結石時の高尿酸血症治療に関しては以下のエビデンスがある。

高尿酸血症・痛風には腎障害，尿路結石が高頻度に合併することが知られている[1][2]。

腎障害と高尿酸血症治療の関連については，腎機能低下を合併する痛風患者の血清尿酸値をコントロールすると，腎機能が改善するとされている[3]-[5]。また，軽度～中等度の腎障害をもち，痛風をもたない慢性腎臓病(CKD)患者に対するアロプリノール治療は，血清尿酸値を低下させ腎機能の保持に有用であるとの成績がある[6]。さらに腎機能が中等度以上に障害された症例では，尿酸排泄促進薬より尿酸生成抑制薬を用いたほうが腎機能悪化例は少ないとの報告がある[7]。

腎移植患者においては，シクロスポリン治療中の高血圧をもつ者に対して，ロサルタンカリウムは尿酸排泄促進作用を示すとされている[8]。またロサルタンカリウムとエナラプリルマレイン酸塩はともに血圧を低下させるが，血清尿酸値低下作用はロサルタンカリウムにおいてのみみられ，血清カリウム濃度上昇作用はエナラプリルマレイン酸塩に比してロサルタンカリウムのほうが少なかったと報告されている[9]。一方，腎移植後の高尿酸血症のコントロールにはアロプリノール，benziodarone の両者とも有効であるが，benziodarone のほうが有用性は高いとの成績がある[10]。

維持血液透析患者において，高リン血症治療薬である

91

セベラマー塩酸塩治療はカルシウムベースのリン吸着薬に比して有意な血清尿酸値低下作用をもたらしたとの報告がある[11]。

1 治療の適応と実際

腎障害のある例，尿路結石保有例あるいは既往のある例に対する尿酸降下薬は，尿酸生成抑制薬であるアロプリノールが中心となる（表1）。またCcrが30mL/分以下の腎障害例では，腎機能が低下しても比較的効果の認められるベンズブロマロン（25～50mg/日）とアロプリノール（50～100mg/日）の少量併用療法も有効であり，アロプリノールの用量も減ずることができると報告されている[12][13]。

シクロスポリン治療中の腎移植患者の高血圧，高尿酸血症コントロールにはロサルタンカリウムが有用であり，また腎移植後の高尿酸血症のコントロールには尿酸生成抑制薬より尿酸排泄促進薬の有用性が高いとされている[14]。

セベラマー塩酸塩には血清尿酸値低下作用があるので，維持血液透析患者におけるセベラマー塩酸塩による高リン血症治療は高尿酸血症対策にもつながる。

表1　腎機能に応じたアロプリノールの使用量

腎機能	アロプリノール投与量
Ccr>50mL/分	100～300mg/日
30mL/分<Ccr≦50mL/分	100mg/日
Ccr≦30mL/分	50mg/日
血液透析施行例	透析終了時に100mg
腹膜透析施行例	50mg/日

Ccr：クレアチニン・クリアランス

注意事項

腎機能低下例にアロプリノールを使用する際には，腎機能に応じてアロプリノールの用量を減じる必要がある。

尿酸排泄促進薬は腎機能が低下してくるとその効果が減弱することが知られているため，腎障害例では尿酸生成抑制薬であるアロプリノールが使用されることが多い。しかし腎不全例では，アロプリノールの重篤な副作用の頻度が高いことが報告されており[15]，その原因としてアロプリノールの活性代謝産物である血中オキシプリノール濃度の上昇が考えられる[15]。血中オキシプリノール濃度を安全域とされる20μg/mL以下[16]にするためには，腎機能の程度に応じて表1のようにアロプリノールの使用量を減じる必要がある。腎機能低下時に認められるアロプリノールの重篤な副作用として骨髄抑制（血球減少症，再生不良性貧血），皮膚過敏反応，肝障害には注意を要する。

文献

1）米澤　博：痛風における腎障害に関する研究．慈恵医大誌 **94**：629-648，1979 エビデンス3
2）Okabe H, Hosoya T, Hikita M, et al：Analysis of urolithiasis in patients with gout and hyperuricemia using ultrasonography. Jpn J Rheumatol **9**：239-244, 1999 エビデンス3
3）Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, et al：Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment an open, randomized, actively controlled study. J Clin Rheumatol **5**：49-55, 1999 エビデンス1b
4）Tarng DC, Lin HY, Shyong ML, et al：Renal function in gout patients. Am J Nephrol **15**：31-37, 1995 エビデンス1b
5）Perez-Ruiz F, Calabozo M, Herrero-Beites AM, et al：Improvement of renal function in patients with chronic gout after proper control of hyperuricemia and gouty bouts. Nephron **86**：287-291, 2000 エビデンス2b
6）Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al：Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. Am J Kidney Dis **47**：51-59, 2006 エビデンス1b
7）河野　洋，米沢　博，内藤裕郎：尿酸排泄剤と生成阻害剤の選択．日臨 **33**：356-361，1975 エビデンス3
8）Kamper AL, Nielsen AH：Uricosuric effect of losartan in patients with renal transplants. Transplantation **72**：671-674, 2001 エビデンス1b
9）Schmidt A, Gruber U, Böhmig G, et al：The effect of ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy on serum uric acid levels and potassium homeostasis in hypertensive renal transplant recipients treated with CsA. Nephrol Dial Transplant **16**：1034-1037, 2001 エビデンス1b

■注意事項

必要に応じて，注意事項を掲載しています。ステートメントと併せて参考にしてください。

■文　献

系統的文献検索により抽出された2008年12月末までの論文を基本としています。ガイドライン改訂委員により参考にする必要があると考えられた論文には［○○追加］と付記して引用しています。

CONTENTS

序文　3
凡例　4
略語一覧　10

総論

緒　言　12
ガイドライン改訂作業の経過　15
本ガイドラインの概要と評価　25

第1章 高尿酸血症・痛風の最近のトレンドとリスク

1 高尿酸血症の定義　30
2 高尿酸血症・痛風の最近の動向　32
3 高尿酸血症のリスク
1）痛風関節炎・痛風結節　37
2）腎障害　42
3）尿路結石　44
4）メタボリックシンドローム関連　46
5）高血圧・心血管系疾患　49
6）悪性腫瘍　53
7）総死亡　55

第2章 高尿酸血症・痛風の診断

1 尿酸の測定法　60
2 高尿酸血症の病型分類　63
3 痛風の診断　66
4 二次性高尿酸血症・痛風　69

第3章 高尿酸血症・痛風の治療

1 痛風関節炎・痛風結節の治療 74

2 高尿酸血症の治療

1）治療目標 79

2）尿酸降下薬の種類と選択 83

3）痛風関節炎，痛風結節のない高尿酸血症（無症候性高尿酸血症）に対する治療 87

4）痛風発作（痛風関節炎）時と痛風間欠期の治療 89

3 合併症・併発症を有する患者の治療

1）腎障害 91

2）尿路結石 94

3）高血圧・心血管系疾患 97

4）脂質異常症 101

5）メタボリックシンドローム 103

6）二次性高尿酸血症・痛風 106

第4章 高尿酸血症・痛風の生活指導

1 生活指導 110

付 録

患者からみた『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）』 114

プリン体含有量 116

薬剤一覧 124

索引 126

委員一覧

（五十音順）

日本痛風・核酸代謝学会 ガイドライン改訂委員

委員長

山中　寿　東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 所長

委　員

上田　孝典　福井大学医学部内科学（Ⅰ）教授

大野　岩男　東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 教授

金子希代子　帝京大学薬学部薬品分析学教室 教授

小島原典子　東京女子医科大学大学院医学研究科衛生学公衆衛生学（二）講師

谷口　敦夫　東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授

長瀬　満夫　長瀬クリニック 院長

中山　健夫　京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授

箱田　雅之　安田女子大学家政学部管理栄養学科 教授

浜口　朋也　兵庫医科大学先進糖尿病治療学（寄附講座）准教授

浜田　紀宏　鳥取大学医学部医学科統合内科医学講座病態情報内科学分野 講師

藤森　新　帝京大学医学部内科 教授

嶺尾　郁夫　市立豊中病院糖尿病センター長

森脇　優司　兵庫医科大学内科学内分泌・代謝科 准教授

山内　高弘　福井大学医学部内科学（Ⅰ）講師

山口　聡　北海道社会事業協会富良野病院泌尿器科・尿路結石治療センター長

山本　徹也　兵庫医科大学内科学内分泌・代謝科 教授

エビデンスブック作成委員

大野　岩男　東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 教授
金子希代子　帝京大学薬学部薬品分析学教室 教授
谷口　敦夫　東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授
長瀬　満夫　長瀬クリニック 院長
箱田　雅之　安田女子大学家政学部管理栄養学科 教授
浜口　朋也　兵庫医科大学先進糖尿病治療学(寄附講座) 准教授
浜田　紀宏　鳥取大学医学部医学科統合内科医学講座病態情報内科学分野 講師
森脇　優司　兵庫医科大学内科学内分泌・代謝科 准教授
山内　高弘　福井大学医学部内科学(Ⅰ) 講師
山口　　聡　北海道社会事業協会富良野病院泌尿器科・尿路結石治療センター長

リエゾン委員

血液学領域　上田　孝典，山内　高弘
腎臓学領域　大野　岩男
栄養学領域　金子希代子，箱田　雅之
リウマチ学領域　谷口　敦夫
整形外科学領域　長瀬　満夫
糖尿病領域　浜口　朋也，嶺尾　郁夫
高血圧領域　浜田　紀宏
動脈硬化領域　藤森　　新，森脇　優司，山本　徹也
尿路結石領域　山口　　聡

ガイドライン外部評価委員

各学会の理事長宛てに了解を求める文書を提出し，＊の学会から承認を得た

川合　眞一　日本リウマチ学会*　(理事長／宮坂信之)
山田　　明　日本腎臓学会*　(理事長／槇野博史)
田村　和夫　日本臨床腫瘍学会*　(理事長／田村和夫)
木下　　誠　日本動脈硬化学会*　(理事長／北　　徹)
田嶼　尚子　日本糖尿病学会*　(理事長／門脇　孝)
細田　公則　日本内分泌学会*　(理事長／森　昌朋)
星野　　孝　日本整形外科学会*　(理事長／中村耕三)
辻橋　卓也　日本高血圧学会*　(理事長／島本和明)
橋詰　直孝　日本臨床栄養学会　(理事長／板倉弘重)
宮澤　克人　日本尿路結石症学会　(理事長／鈴木孝治)
中村　直登　日本病態栄養学会*　(理事長／清野　裕)

略語一覧

ACE	angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ARB	angiotensin Ⅱ receptor blocker	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
BMI	body mass index	肥満指数
Ccr	creatinine clearance	クレアチニン・クリアランス
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
COX	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HDL	high-density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
HOMA-R	homeostasis model assessment ratio	インスリン抵抗性指数
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
Lp(a)	lipoprotein(a)	リポ蛋白(a)
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
NSAID	nonsteroidal antiinflammatory agent	非ステロイド抗炎症薬
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized clinical trial	ランダム化比較試験
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
URAT 1	urate transporter 1	尿酸トランスポーター 1

総論

緒 言

1 高尿酸血症・痛風の診療になぜガイドラインが必要か

臨床医学が経験重視からエビデンス重視へ変わってきたことは，この10年間の大きな流れである。このevidence based medicine(EBM)の時代において，科学的に妥当なエビデンスに基づく治療ガイドラインは医療機関が多くの患者に均質な医療を提供するうえで大きなサポートとなる。

そもそも治療ガイドラインは，「当該疾患を有する患者の半数以上(60～95%)に当てはまる診療手順を文書化したもの」[1]と定義されている。絶対的な水準ではなく，医師の裁量を侵害するものではないことを強調する必要はあるが，診療の標準化の１つの有力な手段であることは疑いがない。高尿酸血症や痛風は，日常ありふれた疾患(common disease)であり，多くの場合は重装備の医療を必要としないため，原則的には一般医，家庭医で対処しうる。また，高尿酸血症・痛風の治療体系は，1980年代には大筋で確立し，その後も基本的な考えは変化していない。したがってガイドラインの有用性が高いと考えられる。

もともと痛風は，欧米においては古くから知られているが，日本においては明治以降に初めて報告された疾患である。その基礎病態である高尿酸血症は，遺伝的背景に加えて環境要因が大きく発症に関与する生活習慣病の一部と考えられており，他の生活習慣病と同様に，飽食の時代とともに患者数が増加している。その一方で，高尿酸血症・痛風は，急性関節炎を生じた患者は整形外科を受診し，メタボリックシンドローム関連で高尿酸血症を指摘された患者は内科が担当し，尿路結石などを生じた場合には泌尿器科を受診するというように，患者の窓口となる診療科が多岐にわたっているのが特徴でもある。診療科により，治療方針に違いがあることは容易に想像できることである。また，高尿酸血症や痛風に関しては俗説も多く，患者のみならず医師の誤解例も多いのが現状であり，一般医と専門医で診療内容が大きく異なることが指摘されている[2]。

これらのことから，国民が均質な医療を享受するためのよりどころの１つとしてガイドラインが必要であろうと考えられた。日本痛風・核酸代謝学会では，2000年より治療ガイドライン作成委員会を立ち上げ，その時点で集めうるエビデンスを網羅した『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第１版)』を2002年に発行した[3]。

2 『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第１版)』の発行

2002年に発行された治療ガイドライン(第１版)は，高尿酸血症・痛風に関するエビデンスに基づくガイドラインとしては世界初のものと考えられる。もちろん十分なエビデンスのない部分もあったが，できる限りデータに基づいて作成され，またそのデータの根拠となる文献も挙げた。エビデンスレベルに関しては，「◎：ぜひ行ってほしい―十分なエビデンスに基づいている」「○：行ってほしい―コンセンサスが得られている」を明示し，それ以下のものは無印とした。

治療ガイドライン(第１版)では，現時点における診療のレベルが明確に示され，また血清尿酸値に基づく治療方針が明確に示された。その結果，薬物治療が必要な患者は治療に誘導し，生活指導がまず必要な患者には生活指導を勧めるというように，医学的見地からの適切なアドバイスを行う指針になったと考える。

治療ガイドライン(第１版)は，生活習慣に関連する代謝疾患における治療ガイドラインの先がけとなり，他の学会にも波及効果があった。ガイドラインの内容をコンパクトにしたダイジェスト版も作成され，ダイジェスト版は学会ホームページから自由にダウンロードできるように配慮がなされた。これらのことにより，治療ガイドライン(第１版)は広く日本の臨床医に行き渡り，高尿酸血症・痛風の診療の質向上に貢献したと考えている。

3『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第1版)』発行後の動向

2002年に治療ガイドライン(第1版)が発行されてから，ガイドラインを巡る環境にもさまざまな変化があった。箇条書きに記載すると，以下である。

①多くの疾患で治療ガイドラインが作成された

わが国で作成された治療ガイドラインは，2008年末の時点で数百にものぼる。作成手順の標準化などによるガイドラインの評価や，周辺領域のガイドラインとの整合性が必要になってきた。

②治療ガイドラインの作成，評価，普及に関する支援体制が整ってきた

厚生労働省主導による第三者評価機関が立ち上げられ，ガイドライン評価とインターネットを通じた普及活動が開始された。

③欧米では忘れられた疾患とさえいわれた痛風に対する認識が再び高まっている

欧州リウマチ学会が痛風の診断と治療に関して20の推奨項目を発表した[4)5)]。リウマチ性疾患の臨床評価基準を議論する場であるOMERACT(outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trial)で，急性痛風・慢性痛風の臨床評価基準が検討されている[6)]。新規薬剤であるfebuxostatの開発[7)]がその方向性に拍車をかけている。学会における痛風関連演題の発表数も増加傾向にある。

このような環境の変化は，『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン』を改訂する必要性を高め，日本痛風・核酸代謝学会では，ガイドライン改訂委員会を立ち上げ，改訂作業に取りかかった。

4『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン』改訂作業の経緯

2006年，日本痛風・核酸代謝学会は治療ガイドラインを改訂するにあたって，まず学会のすべての評議員に意見を集めることから開始した。これにより，改訂作業の方向性を明確にすることができた。

その結果，以下を基本に，改訂計画を立てた。

①臨床的エビデンスの有無を重視し，エビデンスに基づく治療ガイドライン作成を目指す

②第1版の精神を継承し，日常診療に役立つ資料集としての意義ももたせる

③作成にあたっては，治療ガイドライン作成のガイドラインに準拠し，第三者に評価されるものにする

次いで，ガイドライン作成に豊富な経験のある多くの先生方からご意見をいただきながら，以下の2段階方式による改訂を考案した。

第1段階として，2002年以降に発表されたエビデンスを収集し，批判的吟味を加えたのちにアブストラクトフォームを作成する委員会(エビデンスブック作成委員会)を立ち上げた。本委員会は，ガイドライン改訂の如何を問わず，時々エビデンスのアップデートを行う予定である。

第2段階として，収集した資料に基づき，第三者も加えてガイドラインを改訂する委員会(ガイドライン改訂委員会)を設置した。ガイドライン改訂委員会では2007年12月から2009年9月までに計8回の委員会を開催し，内容の検討にあたった。

治療ガイドラインは，多くの臨床医の診療行動に影響を及ぼすものであるだけに，そのガイドライン自体の質も評価される必要がある[8)]。そのため，改訂作業に関しては，ガイドラインに関する国際的な研究班であるThe AGREE Research Trustが作成したAGREE(appraisal of guidelines for research and evaluation instrument)チェックリストに準拠しながら実施した。

さらに新たな試みとして，治療の項目に限り，エビデンスレベルとは別にコンセンサスレベルを定量化することを目的として，デルファイ法による合意形成[9)]を実施した。そして，コンセンサスレベルをガイドラインに反映するために，エビデンスレベルにコンセンサスレベルを加味したものを推奨度とすることとした。これは新たな試みであるが，日常診療に近い立場からのガイドラインを作成するためには必要なことではないかと考える。本方法に対する今後の評価を待ちたい。

また，高尿酸血症・痛風の領域は他の診療科と重複する部分も多く，他疾患の既存のガイドラインとの整合性が問題になる場合があることが予想されたため，改訂に際しては新たにリエゾン委員を指名した。リエゾン委員はガイドライン改訂委員の中から専門領域を考慮してガ

イドライン改訂委員長が選定し，関連領域の治療ガイドラインとの整合性を検討した。

こうして『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第2版)』のドラフトが完成したのは2009年7月である。こののち，ドラフトを日本痛風・核酸代謝学会評議員に公開し，パブリックコメントを求めた。同時に高尿酸血症・痛風に関連があると予想される11の学会の学会員(日本痛風・核酸代謝学会の非会員であることが条件)をリエゾン委員が推薦し，当該学会の理事長の承認を求め査読をお願いした。これらの意見は前向きに内容に反映させた。

さらに，最近の治療ガイドラインでは，患者の視点(patient perspective)を加えることが推奨されており，患者の参加も試みた。従来のガイドラインではなかった新たな試みとして，患者さんの1人に外部評価委員としてドラフトを評価していただき，さらに外部評価を通して得られたコメントを「患者からみた『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第2版)』」として記載していただいた。

5 『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第2版)』の目指すもの

学術団体としての学会が発表する治療ガイドラインは，良質な医療を提供しうる方法を多くの医師に伝える強いメッセージである。そのためには，ガイドラインが学会員のみならず，多くの医師や医療関係者から評価されることを目指して，ガイドライン改訂作業を行ったつもりである。諸先生方のご理解をお願いしたい。

謝 辞

本ガイドライン(第2版)を作成するにあたって，日本痛風・核酸代謝学会 ガイドライン改訂委員，エビデンスブック作成委員の皆様の貢献に感謝いたします。また日本痛風・核酸代謝学会評議員の先生方からも貴重なご意見をいただきました。改めて感謝いたします。

また，財団法人 日本医療機能評価機構から，文献検索をはじめとする実質的な支援を受け，財団法人 痛風研究会から研究助成金を受けました。両団体の貢献に深謝いたします。

文 献

1) Eddy DM : Clinical decision making ; From theory to practice. Designing a practice policy. Standards, guidelines, and options. JAMA **263** : 3077, 3081, 3084, 1990
2) 御巫清允，山中 寿：我が国における高尿酸血症，痛風診療の現状調査；アンケートによる一般医と専門医の治療内容の差を中心に．プリン・ピリミジン代謝 **21**：11-25，1997
3) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン作成委員会 編：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第1版)．東京，日本痛風・核酸代謝学会，2002
4) Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al ; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics : EULAR evidence based recommendations for gout. Part Ⅰ ; Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis **65** : 1301-1311, 2006
5) Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al ; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics : EULAR evidence based recommendations for gout. Part Ⅱ ; Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis **65** : 1312-1324, 2006
6) Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al : Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med **353** : 2450-2461, 2005
8) Minds 診療ガイドライン選定部会 監，福井次矢，吉田雅博，山口直人 編：Minds 診療ガイドライン作成の手引き2007．東京，医学書院，2007
9) Taylor WJ, Schumacher HR Jr, Baraf HS, et al : A modified Delphi exercise to determine the extent of consensus with OMERACT outcome domains for studies of acute and chronic gout. Ann Rheum Dis **67** : 888-891, 2008

ガイドライン改訂作業の経過

1 Clinical Question の選定と選択

1）『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン』改訂作業の第1段階として，エビデンスブック作成委員会を立ち上げ，10名のエビデンスブック作成委員を委託した。

2）エビデンスブック作成委員は，京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野教授 中山健夫先生からガイドライン作成手順についての講義を受けた後，Clinical Question を抽出した。

3）2006年10月末までに全10名から216のClinical Questionが集まった(重複を含む)。

4）ガイドライン改訂委員長が，216の Clinical Question を第1版の項目に従って分類し，一部新たな項目を設けたうえで，41の包括的な Clinical Question(表1)にまとめた。

表1 包括的にまとめた41の Clinical Question

CQ 1	高尿酸血症・痛風は増えているか？(日本人と他の人種において)	CQ23	クエン酸カリウム製剤の効果と副作用に関するエビデンスはあるか？
CQ 2	高尿酸血症は痛風関節炎のリスクか？	CQ24	無症候性高尿酸血症は治療の必要があるか？
CQ 3	高尿酸血症は心血管イベントのリスクか？	CQ25	腎障害を有する患者の高尿酸血症の治療に関するエビデンスはあるか？
CQ 4	高尿酸血症は腎機能障害のリスクか？	CQ26	高尿酸血症・痛風患者の尿路結石の疫学と予防法(尿路管理)にはどのようなものがあるか？
CQ 5	高尿酸血症は尿路結石のリスクか？	CQ27	尿路結石を合併する患者の治療はどうすべきか？
CQ 6	高尿酸血症は総死亡のリスクか？	CQ28	肝障害を有する患者の高尿酸血症の治療に関するエビデンスはあるか？
CQ 7	メタボリックシンドロームと高尿酸血症の関連についてのエビデンスはあるか？	CQ29	高血圧・心血管系疾患を有する患者の高尿酸血症の治療に関するエビデンスはあるか？
CQ 8	痛風の定義と診断基準は日常診療で役に立つか？	CQ30	メタボリックシンドロームを有する患者の高尿酸血症の治療に関するエビデンスはあるか？
CQ 9	尿酸の生理的意義についてのエビデンスはあるか？	CQ31	糖尿病を有する患者の高尿酸血症の治療に関するエビデンスはあるか？
CQ10	高尿酸血症の定義を作成するうえでのエビデンスはあるか？	CQ32	脂質異常症を有する患者の高尿酸血症の治療に関するエビデンスはあるか？
CQ11	日常診療で気をつける必要がある血清尿酸値の生理的変動にはどのようなものがあるか？	CQ33	二次性高尿酸血症とその治療に関するエビデンスはあるか？
CQ12	高尿酸血症の病型分類の必要性と具体的な測定方法のエビデンスはあるか？	CQ34	高尿酸血症・痛風患者の生活指導全般に関するエビデンスはあるか？
CQ13	痛風関節炎の治療に関するエビデンスはあるか？	CQ35	高尿酸血症・痛風患者の食事指導に関するエビデンスはあるか？
CQ14	高尿酸血症の治療目標を決めるうえでのエビデンスはあるか？ 特に，合併病態に応じて目標を変える必要があるか？	CQ36	高尿酸血症・痛風とアルコール飲料に関するエビデンスはあるか？
CQ15	尿酸降下薬を投与する適応についてのエビデンスはあるか？	CQ37	高尿酸血症・痛風患者の水分摂取に関するエビデンスはあるか？
CQ16	尿酸生成抑制薬と尿酸排泄促進薬の使い分けに関するエビデンスはあるか？(併用薬のある場合も含む)	CQ38	高尿酸血症・痛風患者の運動に関するエビデンスはあるか？
CQ17	血清尿酸値の至適降下速度に関するエビデンスはあるか？	CQ39	高尿酸血症・痛風とストレスに関するエビデンスはあるか？
CQ18	尿酸降下薬は中止することができるか？	CQ40	低尿酸血症はどのように扱うか？
CQ19	アロプリノールの効果と副作用に関するエビデンスはあるか？	CQ41	患者からみた痛風や高尿酸血症に関するエビデンスはあるか？
CQ20	ベンズブロマロンの効果と副作用に関するエビデンスはあるか？		
CQ21	尿酸降下作用を有する他の薬剤(尿酸降下薬以外)のエビデンスはあるか？		
CQ22	開発中の高尿酸血症治療薬に関するエビデンスはあるか？		

2 Clinical Question の PECO，PICO フォーマットへの変換

以上の41の Clinical Question をさらにまとめるとともに，PECO(patients exposure control outcome)フォーマット(表2)，PICO(patients intervention control outcome)フォーマット(表3)への変換を行った。

表2 PECO フォーマット

高尿酸血症・痛風の診療のために知っておきたい情報
1．(日本人で)：高尿酸血症を有すると：対照群に比して：心血管イベントが増えるか？
2．(日本人で)：高尿酸血症を有すると：対照群に比して：腎機能障害が増えるか？
3．(日本人で)：高尿酸血症を有すると：対照群に比して：尿路結石が増えるか？
4．(日本人で)：高尿酸血症を有すると：対照群に比して：総死亡が増えるか？
5．(日本人で)：高尿酸尿症を有すると：対照群に比して：尿路結石が増えるか？

3 系統的文献検索

1）以上の Clinical Question に基づき検索式を立てた。

①期間：1966～2008年8月31日

②検索対象：PubMed，The Cochrane Library

③ Human，Cohort+RCT

2）47の検索式による16,511論文のうち，ガイドライン改訂委員の2名が適切と思われる16の検索式による697論文を抽出した。さらに697論文のタイトルとアブストラクトから不適切なものを除外し，492の論文に絞り込んだ。

3）492論文のタイトルとアブストラクトをエビデンスブック作成委員10名の専門分野を考慮して分担し送付した。エビデンスブック作成委員は，タイトルとアブストラクトより今回のガイドライン改訂に必要かどうかを判断し，(A)必要：90論文，(B)必要かもしれない：135論文，(C)不要：135論文に選別した。論文の妥当性の評価は表4[1)-4)]の基準に従った。

4）(A)(B)ランクの論文の合計225編を財団法人 日本医療機能評価機構の援助によりコピーし，10名のエビデンスブック作成委員に配分した。

表3 PICO フォーマット

高尿酸血症・痛風治療のガイドライン
1．痛風患者に：コルヒチンを投与すると：対照群に比して：関節炎が改善するか？
2．痛風患者に：NSAID を投与すると：対照群に比して：関節炎が改善するか？
3．痛風患者に：尿酸降下薬を投与すると：対照群に比して：関節炎，腎障害などが減るか？
4．高尿酸血症患者に：尿酸降下薬を投与すると：対照群に比して：関節炎，腎障害などが減るか？
5．痛風患者で：血清尿酸値を＜6.0mg/dL に維持すると：対照群に比して：関節炎，腎障害などが減るか？
6．痛風＋合併症患者で：血清尿酸値を＜6.0mg/dL に維持すると：対照群に比して：関節炎，腎障害などが減るか？
7．痛風患者で：血清尿酸値の低下速度により：対照群に比して：関節炎が増えるか？
8．痛風患者に：アロプリノールを投与すると：対照群に比して：有効性・安全性はどうか？
9．痛風患者に：ベンズブロマロンを投与すると：対照群に比して：有効性・安全性はどうか？
10．痛風患者で：尿酸降下薬を中止すると：対照群に比して：関節炎，腎障害などが増えるか？
11．高尿酸尿症を有する患者に：アロプリノールを投与すると：対照群に比して：尿路結石が減るか？
12．腎障害を有する患者に：尿酸降下薬を投与すると：対照群に比して：腎障害が改善するか？
13．尿路結石を有する患者に：尿酸降下薬を投与すると：対照群に比して：尿路結石が改善するか？
14．心血管病変を有する患者に：尿酸降下薬を投与すると：対照群に比して：心血管系疾患(二次予防)が減るか？
15．メタボリックシンドロームを有する患者に：尿酸降下薬を投与すると：対照群に比して：心血管系疾患が減るか？
16．高血圧を有する患者に：尿酸降下薬を投与すると：対照群に比して：心血管系疾患が減るか？
17．糖尿病を有する患者に：尿酸降下薬を投与すると：対照群に比して：心血管系疾患が減るか？
18．合併症を有する患者に：尿酸降下薬を投与すると：対照群に比して：心血管系疾患が減るか？
19．腫瘍崩壊症候群患者に：アロプリノールを投与すると：対照群に比して：腎障害が減るか？
20．高尿酸血症患者に：生活指導を実施すると：対照群に比して：血清尿酸値が低下するか？ 痛風関節炎が減るか？

4 構造化抄録の作成

1）系統的文献検索とその後の作業で選択された225論文をガイドライン改訂委員長がエビデンスブック作成委員に専門性を考慮して配分し，エビデンスブッ

表 4　論文の妥当性評価

1　メタ分析のチェックリスト[2)]

1．結果は信頼できるか？
①自分の臨床的疑問について明確に答えているメタ分析か
②一次研究の選択基準は適切か
③一次研究の検索方法は適切か。重要な一次研究が見逃されていないか
④メタ分析の対象となった個々の一次研究の信頼性が評価されているか
⑤個々の一次研究の結論は一致しているか
⑥個々の一次研究が対象とした患者群の臨床的特徴が述べられているか

2．結果は何か？
①メタ分析の結論は何か
②結論はどれくらい正確か

3．結果は目の前の患者のケアに役立つか？
①結果を目の前の患者に適応できるか
②すべての臨床上重要な転帰が考察されているか
③その治療による利益は，副作用や費用を上回るものか

2　RCT のチェックリスト[3)]

1．研究方法は妥当か？
①第一の基準
・治療への患者割り付けは，ランダム化されているか
・治療に組み込まれたすべての患者が，結果に含まれているか。追跡は完全か。患者は割り付けられた群として解析されているか
②第二の基準
・患者，医師，評価者が盲検化されているか
・研究の開始時に比較する両群の背景は揃っているか
・比較しようとする治療以外は等しく扱われているか

2．結果は臨床的に重要か？
①治療効果の大きさはどのくらいか
②治療効果の推定はどのくらい正確か

3．結果は自分の患者のケアに役立つか？
①結果は目の前の患者に適応できるか
②すべての臨床上重要な転帰が考察されているか
③その治療による利益は，副作用や費用を上回るものか

3　コホート研究のチェックリスト[4)]

1．エビデンスに関する記述
①評価する暴露もしくは治療法は何か
②評価する結果は何か
③研究デザインは何か
④研究対象集団は何か
⑤主たる研究結果は何か

2．内的妥当性：因果性の有無がどちらの場合にも考慮すべき点
①研究結果に，観察バイアスの影響がありそうか
②研究結果に，交絡の影響がありそうか
③研究結果に，偶然変動の影響がありそうか

3．内的妥当性：因果性ありとする場合に考慮すべき点
①時間性について正しい関連があるか
②関連は強いものか
③量－反応関係があるか
④研究内で結果が一貫しているか
⑤研究内で特異性があるか

4．外的妥当性：研究結果の一般化
①研究結果は，研究対象規定に適格な人全体に適応できるか
②研究結果は，母集団全体に適応できるか
③研究結果は，適当な他集団にも適応できるか

5．他のエビデンスとの結果の比較
①他のエビデンスと一致した結果であるか
②すべてのエビデンスからみて，なんらかの特異性が示唆されるか
③研究結果は，生物学的メカニズムの点で妥当なものか
④重要な影響・効果がみられた場合，暴露の分布と結果事象の分布は一致するか

RCT：ランダム化比較試験

（文献 1 より引用）

ク作成委員は各々の構造化抄録を作成した。

2）構造化抄録は PDF ファイル化し，各エビデンスブック作成委員で共有し，その後の作業に活用した。

5 ガイドライン改訂委員会の立ち上げと改訂作業の開始

1）2007年10月にガイドライン改訂委員17名を委嘱した。

2）ガイドライン改訂委員は構造化抄録に基づき，改訂作業を行った。具体的には各章を 2 名で分担し，最終的にガイドライン改訂委員全員が内容を確認した。委員から出された問題点，疑問点についてはガイドライン改訂委員会で協議するとともに，電子メールにて協議を重ねた。

3）開催したガイドライン改訂委員会は以下のとおりである。

①第 1 回：2007年12月11日（火）
於：八重洲倶楽部（東京都）

②第 2 回：2008年 1 月19日（土）
於：東京国際フォーラム（東京都）

③第3回：2008年2月15日(金)
於：福井商工会議所(福井県)
④第4回：2008年9月20日(土)
於：八重洲倶楽部(東京都)
⑤第5回：2008年11月8日(土)
於：チサンホテル新大阪(大阪府)
⑥第6回：2009年2月20日(金)
於：京王プラザホテル(東京都)
⑦第7回：2009年4月11日(土)
於：東京国際フォーラム(東京都)
⑧第8回：2009年9月13日(日)
於：東京慈恵会医科大学(東京都)

6 引用論文の追加

1）2009年2月に前回と同様の系統的文献検索を実施し，2007年6月末～2008年12月末までの462編の論文を追加した。この論文に関する情報はガイドライン改訂委員に送付し，必要に応じて追加した。
2）系統的文献検索にて抽出されなかったが，ガイドライン改訂委員が参考にする必要があると考えた論文は引用のうえ，[○○追加]と付記することとした。

7 エビデンスレベル

第1版のものを基本とし，本ガイドラインの作成にあたっては，下記のエビデンスレベルの表示方法を採用した。

【エビデンスレベル】

エビデンス1a：ランダム化比較試験(RCT)のメタアナリシスがあるか，複数のRCTの結果がほぼ一致している。
エビデンス1b：少なくとも1つのRCTがある。
エビデンス2a：よくデザインされた比較研究(非ランダム化)がある。前向きコホート研究を含む。
エビデンス2b：よくデザインされた準実験的研究がある。後ろ向きコホート研究を含む。
エビデンス3：よくデザインされた非実験的記述研究がある。ケースコントロールを含む。
エビデンス4：症例報告，対照群のない研究，質の低いコホート研究，横断的研究などに基づく。
エビデンス5：専門家の報告・意見・経験に基づく。

第1版ではAHCPR(agency of health care policy and research)分類を使用したが，第2版ではさらに「エビデンスレベル4」を設定し，各々の説明を補足した。

8 コンセンサスレベル－デルファイ法を用いた合意形成について

高尿酸血症・痛風の領域は，20年以上もの長い間，新規治療薬が開発されてこなかったこともあり，RCTをはじめとする良質なエビデンスは多くない。したがって，日常診療の現場では，一定のコンセンサスに基づく治療が体系化されていると考えられる。今回のガイドライン改訂では，RCTをはじめとする質の高いエビデンスが精力的に検索されたが，「エビデンスレベル1」に該当するものは少なく，「エビデンスレベル3」が最も多いという結果であった。それらをエビデンスがないとして否定することは臨床の現場に混乱を起こす可能性が高く，ガイドライン作成目的から考えて，好ましいものとは考えられない。そこで，臨床医によるコンセンサスがどの程度あるかを定量的に検証するため，デルファイ法を用いてコンセンサスレベルを決定することにした。

デルファイ法は，「専門家集団などがもつ直感的意見や経験的判断を反復型アンケートを使って，組織的・統計的に集約・洗練する意見収束技法」といわれているもので，各々のステートメントが日常診療のうえでどの程度一般化されているかを点数つきで評価するものである。

今回は，治療に関するステートメント55項目について，高尿酸血症・痛風の診療に携わっているガイドライン改訂委員15名がコンセンサスの程度を7段階(1は賛成，4は中立，7は反対)で評価した。評価者自身が日常診療で全く扱わない，ないしは合意の程度を評価するのは不適切であると判断した場合には0とした。そして，集計結果を公表したうえで，もう1度15名が評価し，2度目の中央値をコンセンサスレベルとした。

コンセンサスレベルは，エビデンスレベル，推奨度とは区別して各ステートメントに記載した。多くのステートメントではコンセンサスレベルは，エビデンスレベルや推奨度とほぼ一致していたが，一部のステートメントではエビデンスレベルが比較的低いものであってもコンセンサスレベルの高いものがあった。この点に留意して

臨床現場で応用することを勧めたい。デルファイ法の経過[5]を表5に示す。

9 推奨度

推奨度は，前述の基準で評価されたエビデンスのレベルを基本とし，コンセンサスレベルを加味して決定した。推奨度は次の形式で記述した。

【推奨度】

①疫学・診断について(第1章，第2章)

推奨度A：言い切れる強い根拠がある
(1つ以上のエビデンス1の研究がある)

推奨度B：言い切れる根拠がある
(1つ以上のエビデンス2の研究がある)

推奨度C：言い切れる根拠がない(上記以外)

②治療に関して(第3章，第4章)

推奨度A：行うよう強く勧められる
(1つ以上のエビデンス1の研究がある)

推奨度B：行うよう勧められる
(1つ以上のエビデンス2の研究がある)

推奨度C：行うことを考慮してよい(上記以外)

10 リエゾン委員による関連領域の治療ガイドラインとの整合性の確認

高尿酸血症・痛風の領域は他の診療科と重複する部分も多く，他疾患の既存の治療ガイドラインとの整合性が問題になる場合があることが予想された。そのため，本改訂に際しては新たにリエゾン委員を指名した。リエゾン委員はガイドライン改訂委員の中から専門領域を考慮してガイドライン改訂委員長が選定し，関連領域の治療ガイドラインとの整合性を検討した。リエゾン委員の一覧は巻頭に示した。

11 学会員・外部評価委員によるパブリックコメント

『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第2版)』のドラフトが完成したのは2009年7月である。こののち，ドラフトを日本痛風・核酸代謝学会評議員に公開し，パブリックコメントを求めた。同時に高尿酸血症・痛風で関連があると予想される11の学会の学会員(日本痛風・核酸代謝学会は非会員)をリエゾン委員が推薦し，当該学会の理事長の承認を求め査読をお願いした。これらの意見は内容に反映させた。

12 患者の視点からの評価

最近の治療ガイドラインでは，患者の視点(patient perspective)を加えることが推奨されており，患者の参加も試みた。従来のガイドラインではなかった新たな試みとして，患者さんの1人に外部評価委員としてドラフトを評価していただき，さらに外部評価を通して得られたコメントを記載していただいた。

13 『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン』改訂に関する利益相反の取り扱いについて

ガイドライン改訂にあたって，以下の指針により利益相反の管理を行った。

『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン』と利益相反の管理 (2008年12月1日作成)

1．本ガイドラインは，日本痛風・核酸代謝学会に設置されたガイドライン改訂委員会が作成した。ガイドライン改訂委員会の開催および活動に関わる経費は，日本痛風・核酸代謝学会の年間予算より支出され，他に財団法人 痛風研究会の2006年度研究助成金が充当された。その他の資金提供は一切受けていない。

2．ガイドラインの記載内容は，ガイドライン改訂委員全員が詳細に検討したものであり，ガイドライン改訂委員は全内容につき，等しく責任を負う。

3．ガイドライン改訂委員会の利益相反に関しては，以下の基準に従い開示する。

1）ガイドライン改訂委員が，ガイドライン改訂委員会が活動していた期間(2007年度，2008年度，2009年度)のいずれかの1年間において，当ガイドライン内に薬品名が記載された薬剤(以下，当該薬剤)に関する以下の場合に開示する。

①当該薬剤に関する研究費が1企業あたり100万円を超えた場合

②当該薬剤に関する講演料・指導料・原稿料・その他の報酬が1企業あたり総額で100万円を超えた場合

表 5　デルファイ法の経過

第 3 章　高尿酸血症・痛風の治療
1．痛風関節炎・痛風結節の治療
1．痛風発作の前兆期にはコルヒチン 1 錠(0.5mg)を用い，発作を頓挫させる。痛風発作が頻発する場合には，コルヒチン 1 日 1 錠を連日内服させる「コルヒチン・カバー」が有効である。
2．痛風発作の極期には非ステロイド抗炎症薬(NSAID)が有効であるが，短期間に限り比較的多量を投与して炎症を鎮静化させる(NSAID パルス療法)。副作用の発現に注意する。
3．NSAID が使用できない場合，NSAID 投与が無効であった場合，多発性に関節炎を生じている場合などには，経口にて副腎皮質ステロイドを投与する。
4．痛風発作時に血清尿酸値を変動させると発作の増悪を認めることが多いため，発作中に尿酸降下薬を開始しないことを原則とする。
5．痛風結節の治療では摘出術が考慮されることもあるが，手術をした場合も薬物療法は必要である。
2．高尿酸血症の治療
1）治療目標
1．高尿酸血症の治療では，予後に関係する肥満，高血圧，糖・脂質代謝異常などの合併症もきたしやすい高尿酸血症の発症に関連する生活習慣を改善することが最も大切である。
2．痛風関節炎を繰り返す症例や痛風結節を認める症例は薬物治療の適応となり，血清尿酸値を6.0mg/dL 以下に維持するのが望ましい。
3．無症候性高尿酸血症への薬物治療の導入は血清尿酸値8.0mg/dL 以上を一応の目安とするが，適応は慎重にすべきである。
2）尿酸降下薬の種類と選択
1．現在わが国で使用できる尿酸排泄促進薬は 3 種類あるが，尿酸生成抑制薬はアロプリノールのみである。
2．尿酸排泄低下型に尿酸排泄促進薬，尿酸産生過剰型に尿酸生成抑制薬(アロプリノール)を選択することを基本原則とする。
3．中等度以上[クレアチニン・クリアランス(Ccr)，推算糸球体濾過量(GFR)30mL/分/1.73m^{2}以下，または血清クレアチニン値2.0mg/dL 以上]の腎機能障害はアロプリノールを選択する。
4．アロプリノールを腎不全の患者に使用するときは腎障害の程度に合わせて投与量を調節する。
5．尿路結石の既往ないし合併がある場合はアロプリノールを選択する。
6．尿酸排泄促進薬を使用する場合は尿路結石の発現に注意し，尿アルカリ化薬を併用する。
7．ベンズブロマロンとブコロームはワルファリンカリウムの血中濃度を増加させるため，併用時は注意を要する。
3）痛風関節炎，痛風結節のない高尿酸血症(無症候性高尿酸血症)に対する治療
1．無症候性高尿酸血症の段階で，高尿酸血症を基盤とする痛風関節炎，痛風結節，腎障害，尿路結石の発症を防ぐために血清尿酸値を低下させることが望ましい。
2．血清尿酸値を下げるために生活習慣の改善を指導することが重要であり，具体的にはアルコール飲料やプリン体，果糖，ショ糖やカロリーの過剰摂取を避け，また過激な運動は控えるように指導する。
3．生活習慣の改善にもかかわらず血清尿酸値が9.0mg/dL 以上の無症候性高尿酸血症では薬物療法を考慮する。また尿路結石，腎疾患，高血圧などの合併がある場合は，血清尿酸値が8.0mg/dL 以上で薬物療法を考慮する。
4）痛風発作(痛風関節炎)時と痛風間欠期の治療
1．未治療例の痛風関節炎時には尿酸降下薬を投与せず，NSAID パルス療法で発作を寛解させる。
2．高尿酸血症の薬物療法は血清尿酸値を 3 ～ 6 ヵ月かけて徐々に低下させ，6.0mg/dL 以下にし，その後は6.0mg/dL 以下に安定する用量を続ける。
3．尿酸降下薬は痛風関節炎の寛解約 2 週後から少量(ベンズブロマロン12.5mg，アロプリノール50mg)で開始する。
4．尿酸降下薬の投与開始初期は，痛風関節炎を防止するために少量のコルヒチンを併用投与するとよい。
5．適量の尿酸降下薬投与時に痛風関節炎が起こった場合は，尿酸降下薬を中止することなく，痛風関節炎の治療に準じて NSAID パルス療法を併用する。
3．合併症・併発症を有する患者の治療
1）腎障害
1．腎障害合併例，尿路結石保有例では，尿酸降下薬としてアロプリノールを使用する。また，腎障害合併例ではアロプリノールとベンズブロマロンの少量併用も有効である。
2．腎機能の低下に応じて，アロプリノールの使用量を減じる必要がある。
3．アロプリノールによる高尿酸血症治療は慢性腎臓病(CKD)患者の腎機能保持に有用である。
4．ロサルタンカリウムはシクロスポリン治療中の腎移植患者の高血圧・高尿酸血症コントロールに有用である。
5．腎移植後の高尿酸血症のコントロールには尿酸排泄促進薬の有用性が高い。
6．維持血液透析患者におけるセベラマー塩酸塩による高リン血症治療は高尿酸血症対策にもつながる。

エビデンスレベル	コンセンサスレベル	推奨度	Delphi exercise 第1回					Delphi exercise 第2回				
			n	中央値 median	最大値 max	最小値 min	最頻値 mode	n	中央値 median	最大値 max	最小値 min	最頻値 mode
3	1	B	15	1	4	1	1	15	1	2	1	1
3	1	B	15	2	4	1	1	15	1	2	1	1
1a	1	A	15	1	2	1	1	15	1	2	1	1
3	1	B	15	1	2	1	1	15	1	2	1	1
3	1	B	15	1	4	1	1	15	1	2	1	1
2a	1	A	15	1	3	1	1	15	1	2	1	1
2a	1	A	15	1	3	1	1	15	1	3	1	1
3	2	C	15	2	5	1	1	15	2	4	1	2
3	2	C	15	2	4	1	1	15	2	4	1	2
3	2	C	15	2	3	1	1	15	2	3	1	2
3	1	B	15	1	4	1	1	15	1	3	1	1
3	2	C	15	2	2	1	2	15	2	2	1	2
3	1	B	15	1	2	1	1	15	1	2	1	1
4	1	A	15	1	3	1	1	15	1	2	1	1
3	2	B	15	2	3	1	2	15	2	3	1	2
3	1	A	14	1	3	1	1	15	1	2	1	1
3	2	B	15	2	6	1	3	15	2	4	1	3
2b	1	A	15	1	4	1	1	15	1	2	1	1
2b	2	B	15	2	4	1	1	15	2	4	1	2
2b	2	B	15	2	4	1	2	15	2	3	1	2
1b	2	B	15	2	4	1	2	15	2	4	1	2
2b	2	B	15	2	4	1	2	15	2	3	1	2
3	2	B	15	2	2	1	2	15	2	2	1	2
3	1	B	15	1	3	1	1	15	1	3	1	1
1b	2	B	15	2	4	1	2	15	2	4	1	2
1b	2	A	15	2	4	1	2	15	2	4	1	2
3	2	B	15	2	4	1	2	15	2	4	1	2
1b	2	B	15	2	4	1	2	15	2	4	1	2

2）尿路結石

1．飲水指導は，尿量を2,000mL/日以上確保することが目標である。

2．尿路結石を合併する高尿酸血症の治療薬は，アロプリノールが第一選択である。

3．尿酸排泄促進薬は尿酸結石の形成を促進させるため，原則として尿路結石を合併している症例には使用しない。

4．尿アルカリ化はクエン酸製剤を中心とし，尿 pH は6.0～7.0の維持を目標とする。並行してプリン体摂取制限などの食事療法が必要である。

5．高尿酸尿(症)を伴うシュウ酸カルシウム結石の再発防止には，アロプリノールや尿アルカリ化薬が有効である。

6．尿酸結石の治療は，体外衝撃波砕石術(ESWL)が中心となるが，尿アルカリ化薬やアロプリノールによる結石溶解療法も選択肢となる。

3）高血圧・心血管系疾患

1．高血圧合併高尿酸血症患者に対しては，高尿酸血症の発症に関連する生活習慣を同時に改善する「総合的な臓器のリスク回避」を目指し，まず生活指導を行う。

2．薬物療法は血圧管理を優先し，可能な限り尿酸代謝に悪影響を及ぼさない降圧薬を優先して用いることが望ましい。

3．生活指導ならびに尿酸代謝に好ましい降圧薬を用いても，血清尿酸値が8.0mg/dL 以上の場合は，尿酸降下薬の投与開始を考慮する。治療中の血清尿酸値は6.0mg/dL 以下に維持することが望ましい。

4．尿酸降下薬の選択は病型分類に基づいて行うが，腎障害の程度，肝障害の有無によって治療薬，投与量を慎重に決定する。また，尿 pH の測定を行い，尿アルカリ化薬併用も考慮する。

4）脂質異常症

1．高尿酸血症の治療とともに動脈硬化性疾患の一因子となる脂質異常症を治療し，動脈硬化性疾患の軽減を図ることを目標とする。

2．診断は，『動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2007年版)』の診断基準に従う。すなわち高 LDL-コレステロール血症(LDL-コレステロール≧140mg/dL)，低 HDL-コレステロール血症(HDL-コレステロール＜40mg/dL)，もしくは高トリグリセリド血症(トリグリセリド≧150mg/dL)を脂質異常症と診断する。

3．高尿酸血症・痛風に合併する脂質異常症の治療は『動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2007年版)』に基づいて行う。

4．脂質異常症治療薬の中には血清尿酸値に影響を与える薬剤があるので考慮する。特にフェノフィブラートは高トリグリセリド血症と高尿酸血症の合併，特に尿酸排泄低下型高尿酸血症の合併には有効な薬剤である。

5）メタボリックシンドローム

1．メタボリックシンドロームの治療の最終目標は，本症候群の臨床的帰結である動脈硬化性疾患や 2 型糖尿病の発症予防と進展阻止にある。

2．食事療法や運動療法，また禁煙などの生活習慣をまず改善することが，治療の基本である。

3．本症候群に伴う各種病態(高尿酸血症を含む)は，食事療法や運動療法により改善し，特に両療法を併せて実践して体重が減量すれば，効果は大きい。

4．生活習慣の改善のみでは効果が乏しい場合や，十分な効果が期待できない場合に，個々の合併疾患に対する薬物療法を行う。薬物療法に際しては，尿酸代謝への影響も配慮して薬剤を選択する。

6）二次性高尿酸血症・痛風

1．基礎疾患の消長に応じて，治療内容を調節する。

2．急性尿酸性腎症および腫瘍融解症候群は治癒を目指しうる緊急疾患である。

3．混合型二次性高尿酸血症の治療は，尿酸産生過剰型，尿酸排泄低下型両者の特徴に配慮しつつ，原発性に準じて行う。

4．尿酸排泄低下型高尿酸血症治療の第一選択は尿酸排泄促進薬のベンズブロマロンである。しかし腎機能低下例では尿酸生成抑制薬のアロプリノールの併用あるいは単独投与が適応になるが，その際には腎機能に応じて投与量を減じる必要がある。

第 4 章　高尿酸血症・痛風の生活指導

1．生活指導

1．高尿酸血症・痛風は代表的な生活習慣病であり，生活習慣の是正を目的とした非薬物療法としての生活指導は，薬物療法の有無にかかわらず重要な役割を有する。

2．高尿酸血症・痛風に対する生活指導は，食事療法，飲酒制限，運動の推奨が中心となり，肥満の解消は血清尿酸値を低下させる効果が期待される。

3．食事療法としては適正なエネルギー摂取，プリン体・果糖の過剰摂取制限，十分な飲水が勧められる。

4．身体活動(運動)は，メタボリックシンドロームの種々の病態を改善するため奨励できる。

エビデンスレベル	コンセンサスレベル	推奨度（グレード）	Delphi exercise 第1回 n	中央値 median	最大値 max	最小値 min	最頻値 mode	Delphi exercise 第2回 n	中央値 median	最大値 max	最小値 min	最頻値 mode
2b	2	B	15	2	3	1	2	15	2	3	1	2
3	1	B	15	1	2	1	1	15	1	2	1	1
3	2	B	15	2	3	1	2	15	2	2	1	2
3	2	B	15	2	2	1	2	15	2	2	1	2
1b	1	A	15	1	4	1	1	15	1	2	1	1
2b	1	B	15	1	3	1	1	15	1	2	1	1
2a	1	B	15	1	3	1	1	15	1	3	1	1
2a	1	B	15	1	3	1	1	15	1	2	1	1
3	2	C	15	2	6	1	2	15	2	4	1	2
3	2	C	15	2	4	1	2	15	2	3	1	2
1b	1	A	15	1	2	1	1	15	1	1	1	1
1b	1	A	15	1	2	1	1	15	1	2	1	1
1b	1	A	15	1	3	1	1	15	1	2	1	1
3	1	A	15	2	3	1	1	15	1	2	1	1
判定不能	1	A	15	1	3	1	1	15	1	2	1	1
1b	1	A	15	1	2	1	1	15	1	1	1	1
1b	1	A	15	1	3	1	1	15	1	2	1	1
4	1	C	15	1	4	1	1	15	1	2	1	1
2b	1	B	15	1	3	1	1	15	1	2	1	1
1b	1	A	15	1	3	1	1	15	1	2	1	1
3	2	C	15	2	3	1	2	15	2	2	1	2
3	2	C	15	2	3	1	2	15	2	3	1	2
2a	1	B	15	1	3	1	1	15	1	2	1	1
2b	1	B	15	1	2	1	1	15	1	2	1	1
2a	1	B	15	1	2	1	1	15	1	2	1	1
3	2	C	15	2	2	1	2	15	2	2	1	2
			平均	1.46	3.22	1.00	1.37	平均	1.43	2.54	1.00	1.44

③当該薬剤に関与する企業の株などによる収入が100万円を超えてあった場合
④当該薬剤に関与する企業と雇用関係にある場合

2）開示は上記の基準に従い各々のガイドライン改訂委員が自主申告した企業名をリストとして提示する。各委員の個別の情報は開示しない。

4．上記の基準により，ガイドライン改訂委員のいずれかが該当する利益相反を以下に列挙する。

①アステラス製薬株式会社，アストラゼネカ株式会社，塩野義製薬株式会社，第一三共株式会社，田辺三菱製薬株式会社，鳥居薬品株式会社，バイエル薬品株式会社
②帝人ファーマ株式会社
③なし
④なし

5．なお，ガイドライン改訂委員長はガイドライン改訂作業を総覧する地位にいるため，利益相反に関しては明確に対処する必要があるが，上記①～④に該当して開示すべき利益相反はないことを明記する。

文 献

1）Minds診療ガイドライン選定部会 監，福井次矢，吉田雅博，山口直人 編：Minds診療ガイドライン作成の手引き2007．東京，医学書院，2007
2）Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH : Users' guides to the medical literature. Ⅵ. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA **272** : 1367-1371, 1994
3）Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ : Users' guides to the medical literature. Ⅱ. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA **270** : 2598-2601, 1993
4）Elwood JM : Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials (2nd ed.). New York, Oxford University Press, 296, 1998
5）Taylor WJ, Schumacher HR Jr, Baraf HS, et al : A modified Delphi exercise to determine the extent of consensus with OMERACT outcome domains for studies of acute and chronic gout. Ann Rheum Dis **67** : 888-891, 2008

本ガイドラインの概要と評価

本ガイドライン改訂の経緯については前項に記載したが，ガイドライン評価に関わる概要に関して以下に記載する。

1 要約 *Summary*

日本痛風・核酸代謝学会が作成した『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）』は2010年1月1日に株式会社メディカルレビュー社より出版された。出版日より1年を経過した時点で，日本痛風・核酸代謝学会ホームページならびに財団法人 日本医療機能評価機構のホームページ Minds（http://minds.jcqhc.or.jp/）に掲載する予定である。

2 焦点 *Focus*

本ガイドラインは，血清尿酸値のリスクを解説し，高尿酸血症・痛風の診断・治療に焦点を当てている。

高尿酸血症・痛風の治療法として，薬物療法，食事療法について既存のエビデンスを検討し，推奨を行った。

日本で認められていない治療法，海外では質の高いエビデンスで有効性が示されているが国内での使用経験が乏しい治療法なども検討対象とし，エビデンスに基づいて推奨している。さらにエビデンスの十分でない分野を補完するためにデルファイ法を用いた合意形成を実施し，コンセンサスの程度を明示した。推奨度の決定はエビデンスレベルを基本とし，コンセンサスの程度を加味して行った。

3 目標 *Goal*

治療ガイドラインとは一般的に，「特定の臨床状況において，適切な判断を行うために，臨床家と患者を支援する目的で系統的に作成された文書」とされている。

本ガイドラインの目標は，「高尿酸血症・痛風の診断・治療における意思決定を支援する推奨を系統的に示すことで，高尿酸血症・痛風の診療全般の質を向上させること」である。

4 利用者・利用場面 *Users / setting*

本ガイドラインの主たる利用者は，高尿酸血症・痛風の診療にあたる医師（標榜科は問わない）を想定しているが，それらに限定するものではない。看護師，薬剤師，管理栄養士など高尿酸血症・痛風の診療に関与する医療関係者も含まれる。患者・その家族などによる本ガイドラインの利用については別に述べる。

5 対象集団 *Target population*

本ガイドラインの推奨は，外来，入院，または在宅における高尿酸血症・痛風の患者を対象とする。しかし，本疾患の多くが外来で治療を受けていることから，一般的な外来患者を主として想定している。

6 作成者 *Developer*

①所属はフルネームで，関連資格を明示した。

②ガイドライン改訂作業に関わった委員のうち，ガイドライン改訂委員，エビデンスブック作成委員，リエゾン委員はいずれも日本痛風・核酸代謝学会の会員である。ガイドライン改訂委員長は，日本痛風・核酸代謝学会の理事長が指名し，理事会にて決定された。ガイドライン改訂委員，エビデンスブック作成委員，リエゾン委員はガイドライン改訂委員長が指名し，理事会にて決定された。

③外部評価委員は全員，日本痛風・核酸代謝学会の非会員である。

④利益相反の可能性については，本ガイドライン改訂委員会という組織レベルのものと，改訂委員の個人レベルのものがある。個人レベルの利益相反の適切な扱いは国内外で重要な課題と認識されているが，そのルールはそれぞれの作成主体（国レベル，各学会など）で模索されている状況である。本委員会では試行的に下記の方針を採った。詳細は☞19〜24ページに記載した。

・第1回ガイドライン改訂委員会の招集の前，1年以内に本ガイドラインが扱う内容と関連があるとみなされる企業から提供されたなんらかの謝金，研究費，その他の資金，同等とみなされる便宜について

扱う。各委員は委員長，事務局にその事実を申告する。

・大学などの研究機関においては，教授などの講座責任者の名義で，企業から講座に提供される奨学寄付金も含む。

・本ガイドライン上での利益相反の開示は，個別ではなく，各委員から申告のあった企業名をリストとして提示する。

7 資金提供者・スポンサー *Funding source / sponsor*

本ガイドラインは日本痛風・核酸代謝学会の運営費によって作成された。その他，財団法人 痛風研究会から2006年度に100万円の研究助成を受けた。

上記以外には，日本痛風・核酸代謝学会は本ガイドラインの作成に際して，特定の団体・企業からの支援を一切受けていない。

また，本ガイドライン改訂委員会は学会と別個に，製薬会社などの企業から資金やその他の支援は一切受けていない。

8 エビデンスの収集 *Evidence collection*

PubMed 検索は，1966年から2008年 8 月31日までを検索（すべて Limits : only items with links to full text, English OR Japanese, Humans）しても，以下の通り総数が少なかった。

Search urate	7,076件
Search gout	2,716件
Search hyperuricemia	1,396件

加えて，PICO，PECO をキーワードとして検索すると多くの文献が漏れることが判明したため，前項の**表 4** に示すように，研究デザインから包括的な検索を行った。総数1,058件のうち重複を除いた697件につき，ガイドラインの科学的根拠として必要な文献かの 1 次スクリーニングを行い，492件を章立てに従って振り分けた。

医学中央雑誌 Web についても同様に検索した。

採択基準としては，ランダム化比較試験（RCT）のシステマティック・レビュー，個々の RCT の文献を優先し，それがない場合はコホート研究，ケースコントロール研究などの観察研究の文献を採用した。さらにそれらもない場合は症例集積（ケースシリーズ），横断研究の文献まで拡大した。

動物実験や基礎的な知見に関する文献は除外した。

9 推奨度決定基準 *Recommendation grading criteria*

本ガイドラインの作成にあたっては，コンセンサスレベルに基づき，推奨度を決定した。詳細は☞18〜19ページに記した。

10 エビデンスの統合のための手法 *Method for synthesizing evidence*

エビデンスを統合するためには，個々の文献の主たる知見を抽出してエビデンス・テーブルを作成し，それぞれの特徴を比較・評価した。検索でシステマティック・レビュー，メタ・アナリシスの文献が得られた場合はその結果を参照した。本ガイドラインの作成に際して，新たにメタ・アナリシス，決断分析は実施しなかった。

11 リリース前のレビュー *Prerelease review*

本ガイドラインを一般公開する前に，記載形式については COGS（conference on guideline standardization）の提案，記述内容については AGREE（appraisal of guidelines for research and evaluation instrument）の評価法を参照してレビューを行った。

本ガイドラインの公開に先立ち，2009年 7 月にはガイドラインの一般的な利用者と考えられる学会員を対象として，臨床での使い勝手について調査を行い，適宜，その結果を反映させた。

さらに，高尿酸血症・痛風と関連する領域の11の学会に所属し，当学会には所属しない11名の外部評価委員を委嘱し，ドラフト段階でガイドラインの外部評価を依頼した。指摘された問題点は内容の修正に反映した。外部評価委員の一覧は巻頭に示した。

12 更新の計画 *Update plan*

本ガイドラインは 3 年を目途に更新を行う予定である。

本ガイドラインの公開後は，新たな改訂委員会の組織化に向けて調整を開始する。

新しく発表されるエビデンスを系統的に把握してレビューを行い，ガイドライン更新に供する資料とするためのワーキンググループを設置する。

ガイドラインの部分的更新が必要となった場合は，適宜，学会ホームページに掲載する。

13 定義 *Definitions*

以下のように語句を統一した。

尿酸産生阻害薬	→	尿酸生成抑制薬
尿酸過産生型	→	尿酸産生過剰型
痛風性関節炎	→	痛風関節炎
血清尿酸	→	血清尿酸値
尿酸塩蓄積症	→	尿酸塩沈着症

14 推奨および理由説明 *Recommendations and rationale*

推奨と，その根拠となる文献の具体的な関係は，ガイドライン本文の各項目で記述する。

本ガイドラインでは系統的に臨床的疑問を挙げ，それらに対して9で示した方式に沿ってエビデンスをレビューし，推奨度を示した。しかし，本ガイドラインの示す推奨は，経験のある医療者の判断に代わるものではなく，あくまでも意思決定を支援するものであることを重ねて強調する。

15 考えられる利益と害 *Potential benefits and harms*

本ガイドラインの推奨を実施することで，高尿酸血症・痛風の診療の質が向上することが期待される。

推奨の実施による利益と害については，必要に応じて各項目で述べる。

16 患者の希望 *Patient prefer ences*

本ガイドラインにおける推奨の決定に際して，患者または介護者の希望を積極的に考慮することはしていない。しかし，個々の患者，臨床状況に対応する際に，ガイドラインの推奨を一律に適用することは，ガイドラインの趣旨に照らして本末転倒といえる。

現場での意思決定は，常に，ガイドラインをはじめとするエビデンスや推奨，医療者の経験・専門性，そして患者・介護者の希望，価値観を勘案して行われる必要があることを重ねて強調するものである。

今回は，従来のガイドラインではなかった新たな試みとして，患者さんの１人に外部評価委員としてドラフトを評価していただき，さらに外部評価を通して得られたコメントを記載していただいた。

ガイドラインの将来的な改訂では，患者・介護者の希望を反映する取り組みについても検討する予定である。

17 アルゴリズム *Algorithm*

高尿酸血症の治療手段に関するアルゴリズムを☞80ページに記載した。これは第１版に用いられた図を改良したものである。

18 実施における検討事項 *Implementation considerations*

本ガイドラインでは，原則として薬物を商品名ではなく一般名で記述している。

その主な理由は，一部の商品をガイドライン中で言及することは公平性を欠くため，後発品を完全にカバーし，その情報を更新していくことは作成委員会の作業負担が過重になるためである。

第1章

高尿酸血症・痛風の最近のトレンドとリスク

1 高尿酸血症の定義

●ステートメント

1 **高尿酸血症は，尿酸塩沈着症（痛風関節炎，腎障害など）の病因であり，血清尿酸値が7.0mg/dLを超えるものと定義する。性・年齢を問わない。**

エビデンス 2a　推奨度 B

2 **女性においては，血清尿酸値が7.0mg/dL 以下であっても，血清尿酸値の上昇とともに生活習慣病のリスクが高くなる。潜在する疾患の検査と生活指導を行うが，尿酸降下薬の適応ではない。**

エビデンス 2a　推奨度 B

『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）』では，血清尿酸値を2つの観点から検討する。

1．痛風関節炎，腎障害をはじめとする尿酸塩沈着症（urate deposition diseases）の原因としての高尿酸血症
2．種々の生活習慣病の病態において臨床上有用な指標（マーカー）としての血清尿酸値

高尿酸血症・痛風の診療においては，上記1の尿酸塩沈着症が現実的な問題であった。『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第1版）』[1]は，主としてこの視点から作成され，治療方針も尿酸塩沈着を生じる可能性がある血清尿酸値で層別化された。したがって，高尿酸血症は体液中で溶解度を超える血清尿酸の濃度であり，7.0mg/dL を超えるもの[2)3)]と定義した。血清尿酸値には著明な性差があり，男性は女性より明らかに高値であるが，血清尿酸の飽和濃度に男女差はなく，高尿酸血症の定義には性差を設定しなかった。つまり，「性，年齢を問わず，血清尿酸値が7.0mg/dL を超えるものを高尿酸血症」と定義した。

尿酸塩沈着症において高尿酸血症は原因であり，しか

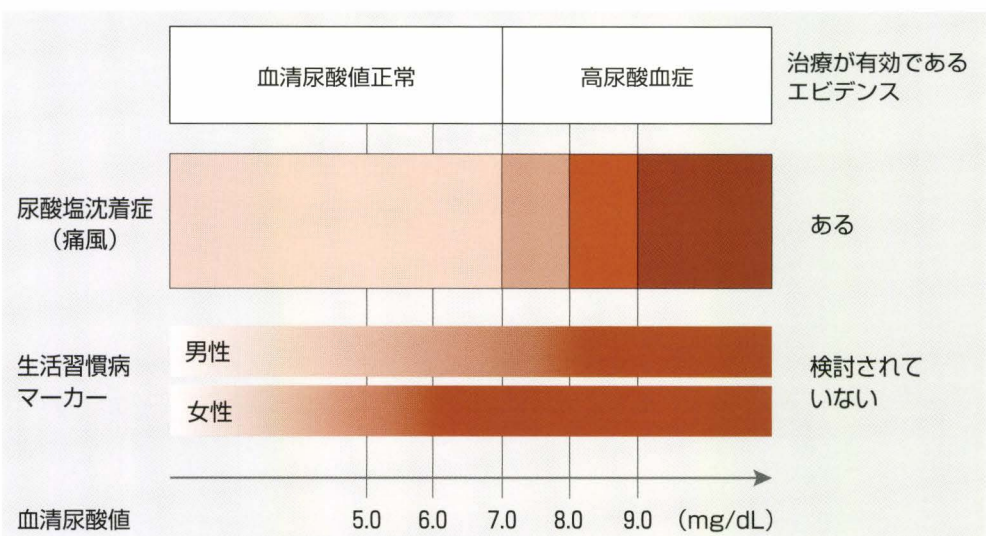


図1　高尿酸血症の定義

□：正常，□：生活指導，■：高血圧・虚血性心疾患・糖尿病・メタボリックシンドロームなどでは状況に応じて薬物治療を考慮，■：薬物治療

も治療が可能である。高尿酸血症は痛風関節炎の明確なリスクであり，治療的介入により痛風関節炎は再発しなくなる。『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第1版)』が発行された後もこのことを裏づけるエビデンスは増加しており，第2版においても高尿酸血症は尿酸塩沈着症の原因となる病態として定義する。治療方針についても第1版と基本的に変わりはない。

しかしながら，種々の生活習慣病においては血清尿酸値が臨床上有用なマーカーになることが示されてきた。メタボリックシンドロームが注目され，心血管系疾患のリスクを中心とした解析が行われた結果，血清尿酸値の高値が疾病の発症を予測する因子であることも示された。しかしながら，これらの病態における尿酸の意義づけは明確ではない。痛風関節炎のような尿酸塩沈着症でないことは，病態に関与する臓器に尿酸塩の沈着を認めることがないこと，特に女性において血清尿酸値の飽和濃度である7.0mg/dL以下でもリスクの上昇が認められていることから明らかである[4]。さらに，現在に至るまで，これらの病態のリスクが治療的介入により改善(回避)されたという報告はない。

これらを総合的に勘案し，第2版では，血清尿酸値が7.0mg/dL以下であっても血清尿酸値の上昇とともに男女ともに生活習慣病のリスクが高まることを指摘する(図1)。女性は男性よりも低い血清尿酸値から，潜在する疾患の検査と生活指導が勧められる。ただし，リスクの増加は連続的であって明確な基準値を示すことはできなかった。また現時点では尿酸降下薬の適応にはならない。

文 献

1) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン作成委員会 編：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第1版)．東京，日本痛風・核酸代謝学会，2002

2) Loeb JN : The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. Arthritis Rheum **15** : 189-192, 1972

3) Mikkelsen WN, Dodge HJ, Valkenburg H : The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia ; Tecumseh, Michigan 1959-1960. Am J Med **39** : 242-251, 1965

4) Hakoda M, Masunari N, Yamada M, et al : Serum uric acid concentration as a risk factor for cardiovascular mortality ; A longterm cohort study of atomic bomb survivors. J Rheumatol **32** : 906-912, 2005 エビデンス2b

2 高尿酸血症・痛風の最近の動向

●ステートメント

1 高尿酸血症の動向：本邦の成人男性における高尿酸血症の頻度は，30歳以降では30%に達していると推定される。　エビデンス 3　推奨度 C

2 高尿酸血症は現在も増加傾向にある。　エビデンス 2b　推奨度 B

3 痛風の動向：痛風の有病率は，男性において30歳以降では1%を超えていると推定され，現在も増加傾向であると考えられる。　エビデンス 3　推奨度 C

1 高尿酸血症の動向

1 高尿酸血症の性別・年齢別頻度

最近の本邦における2つの大規模な調査結果によれば，高尿酸血症の頻度は，成人男性において，21.5%あるいは26.2%と報告されている[1)2)]。年齢別の頻度では，30歳台，40歳台が最も高く，30歳台の頻度は30%に達した(図1)[1)]。また，10歳台における高尿酸血症の頻度は16.3%であった[1)]。

これらの調査は，尿酸降下薬を内服中の者も含まれているが，その割合は不明である。厚生労働省による2004年の国民生活基礎調査によれば，「痛風で通院中」と回答した者は60歳台が最も多く，30歳台は6%(4.8万人)を占めるに過ぎない(図2)[3)]。これらの通院者の多くは尿酸降下薬を内服中と考えられ，通院者には高尿酸血症も含まれると考えられる。通院者の年齢分布は，前述の高尿酸血症の頻度の年齢分布とちょうど逆になっており(図1[1)]，図2[3)])，高尿酸血症の頻度が30歳以降低下傾向であるのは，尿酸降下薬内服者の割合の増加を反映している可能性がある。すなわち，尿酸降下薬によって血清尿酸値が低下し，高尿酸血症がみかけ上減少している可能性がある。男性における血清尿酸値は，成人後は年齢の影響をほとんど受けないとされており，本邦における男性の高尿酸血症の頻度は，尿酸降下薬内服中の者が少ない30歳台のデータを基にするのが妥当と考えられる。上記の調査[1)]は3万人以上を対象とした大規模なものであり，この調査における30歳台の結果である30%が，本邦の成人男性における高尿酸血症(痛風を含めた)の頻度と考えられる。この数値はしかし，尿酸降下薬内服中の者も存在することを考えると，なお実際より低めである可能性がある。

女性では，閉経後に血清尿酸値が上昇することから，高尿酸血症の頻度は閉経を考慮に入れる必要があるが，明確に閉経前後で分けて検討した報告は本邦にはない。日本人女性の閉経年齢は45～55歳とされているが，職域における調査で，女性の高尿酸血症の頻度は，50歳未満で1.3%，50歳以降で3.7%であった[1)]。人間ドックにおける調査でもほぼ同様の結果が得られている[4)]。

2 高尿酸血症頻度のトレンド

高尿酸血症が増加傾向であるか否かについては，増加傾向であるとする報告が多い。職域における1996年から2004年にかけての調査では，男性において20～60歳台のすべての年齢層で増加傾向であった(図3)[1)]。この調査において，同一人について1996年と2000年とで比較した検討でも，両年で喫煙習慣に変化のなかった者では，血清尿酸値の平均が0.3mg/dLの増加，途中で禁煙した者では0.7mg/dLの増加がみられた[5)]。別の職域での調査でも，尿酸降下薬内服のない同一人における検討で，1998年に比べて2003年では血清尿酸値の平均が0.3mg/dL増加していた[6)]。男子の大学新入生を経年的に調査した検討では，1991年から2002年にかけて，血清尿酸値の平均が0.3mg/dL増加していた[7)]。一方，人間ドックにおける調査[2)]では，1993年から2003年にかけて男性における

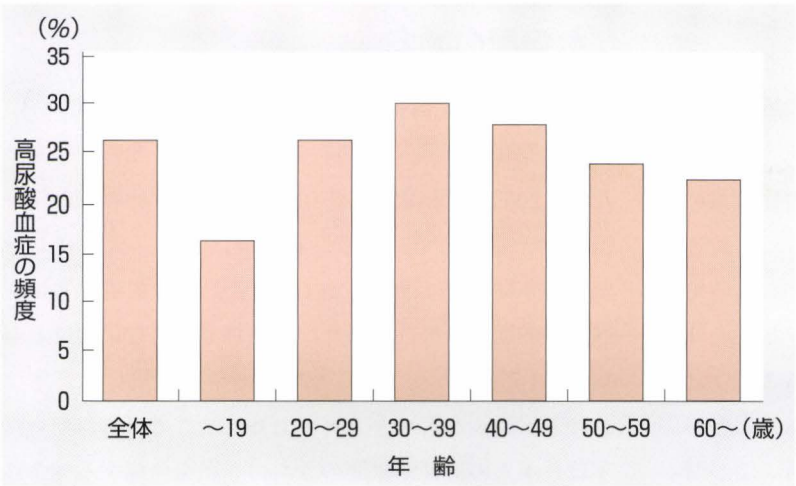


図1　男性における高尿酸血症の年齢別頻度
2004年の職域における調査。
(文献1より引用)

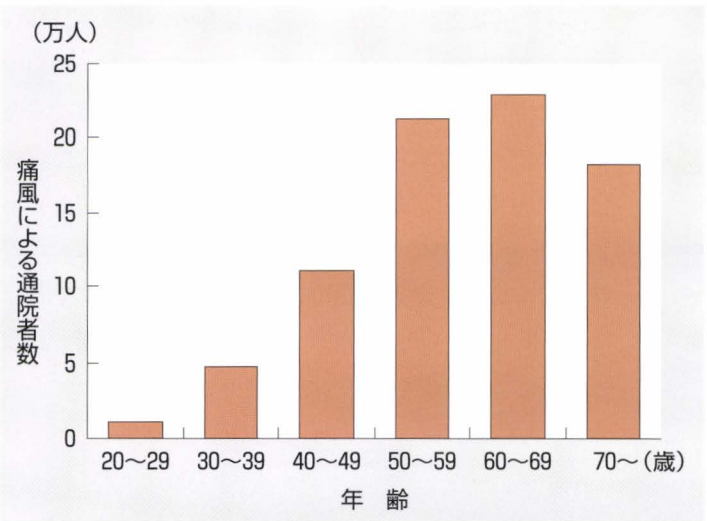


図2　男性における痛風による通院者の年齢別頻度
2004年の国民生活基礎調査において，「痛風で通院中」との回答から推定された男性の年齢別患者数。
(文献3より引用)

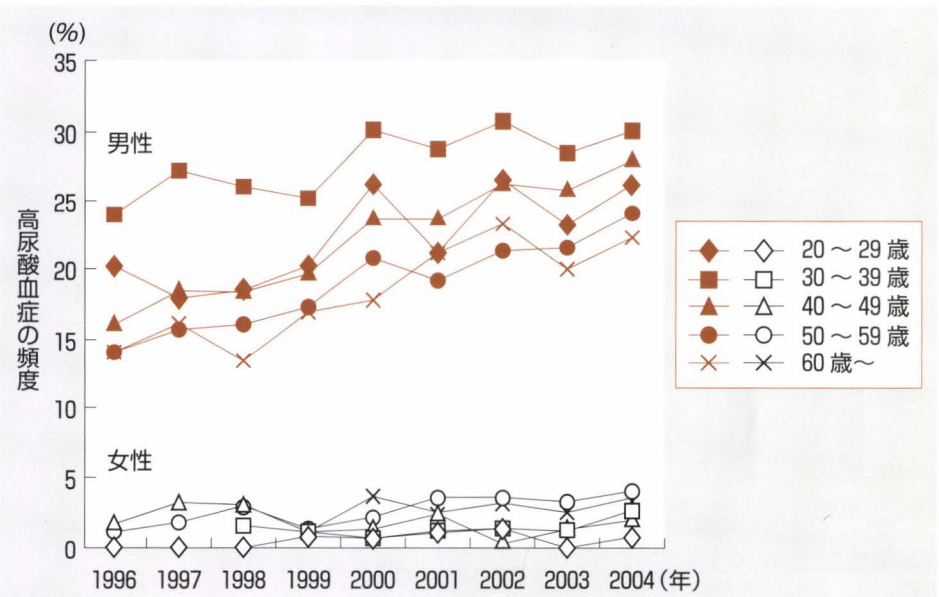


図3　高尿酸血症の頻度の推移
1996年から2004年にかけての職域における調査。
(文献1より引用)

高尿酸血症の頻度は不変あるいはやや低下傾向と報告されているが，尿酸降下薬の影響は検討されていない。

高尿酸血症と強く関連する肥満についての最近のトレンドをみてみると，厚生労働省による国民健康・栄養調査によれば，30～60歳台のすべての年齢層の男性において増加傾向である[8]。同調査によると，これらの年齢層の男性における1日あたりの摂取カロリーは，むしろすべて減少傾向であった[8]。摂取カロリーが減少しているにもかかわらず，肥満者の割合が増加していることは意外であるが，1日あたりの歩数が減少傾向であることが同調査で示されており[8]，肥満の増加には運動不足が関連している可能性がある。

一方，喫煙習慣やアルコール摂取に変化のなかった者についての4年間の追跡調査で，BMIに変化がなかったにもかかわらず血清尿酸値が平均0.3mg/dL上昇していたこと[5]，男子大学新入生の経年調査でBMIが低下傾向にもかかわらず血清尿酸値が上昇傾向であったこと[7]などは，体重増加以外の要因（おそらくは運動不足による体脂肪率の増加）も，血清尿酸値の上昇に結びつく可能性を示している。

肥満および運動不足が増加している現状は，高尿酸血症の今後のさらなる増加につながる可能性がある。

2 痛風の動向

1 最近の痛風有病率

痛風の有病率については，最近ほとんど報告がなかったが，2003年に和歌山県の一地域において行われた住民調査による検討で，全体の有病率は0.5%，男性における有病率は1.1%と報告された[9]。これらの痛風患者はすべて30歳以上の男性であり，30歳以上の男性における有病率は1.7%であった。この地域の年齢構成は，日本における平均的なものとされており，ここで得られた有病率は日本人の男性が生涯のうちに痛風を発症する割合に近いといえるかもしれない。すなわち，日本人男性の約60人に1人が痛風を発症することになる。

国民生活基礎調査では，現在通院している疾患について本人が回答する形式で調査が行われているが，2004年の調査では，「痛風で通院中」と答えた者は全国で87万4,000人であった[3]。この調査による痛風患者数は急速に増加傾向であり，2004年は1995年と比べて2.1倍，1986年と比べると3.4倍となっている（図4）。しかし，この調査では疾患の選択肢の中に高尿酸血症は入っておらず，痛風発作を生じていない無症候性高尿酸血症で尿酸降下薬による治療をすでに受けている者が含まれていると考えられる。

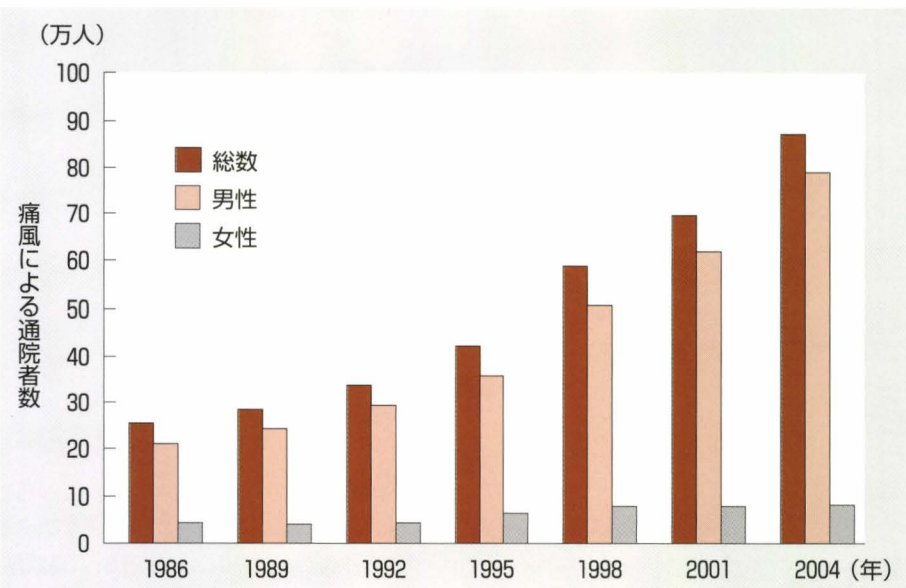


図4　国民生活基礎調査において「痛風で通院中」との回答から推定された痛風患者数の推移

このように，痛風あるいは高尿酸血症で治療を受けている者は急速に増加傾向であり，このことは，尿酸降下薬の販売錠数の増加にも反映されている[10]。したがって，調査対象によっては，高尿酸血症増減のトレンドが，尿酸降下薬による治療者数の増加によって影響を受けていることも十分考えられる。人間ドック受診者で報告された高尿酸血症の減少傾向[2]もこのような現象で説明されるのかもしれない。

2 痛風有病率のトレンド

欧米において，痛風は増加傾向とされている[11)-15)]。本邦では，1969～1974年に，前述の和歌山県における2003年の調査[9]と同一地域において調査が行われ，全体の有病率は0.3%，男性における有病率は0.6%と報告されている[16]。2003年の調査結果(全体の有病率0.5%，男性の有病率1.1%)[9]から，痛風は30年前と比べて増加傾向といえるかもしれない。

欧米では痛風の罹患率および有病率の増加は主として高齢者で観察されており，70歳台で最も高くなっている[12)-14)]。本邦では痛風の罹患率をみた調査はなく，また住民調査における有病率の検討でも，痛風患者の年齢分布は示されていない。本邦の痛風専門外来における初診者の発症年齢を調査した報告では，30歳台の発症が最も多く，次いで40歳台，50歳台の順となっており，60歳以降は10%程度を占めるのみであった[17]。したがって，痛風の年齢分布は欧米と日本とでかなり異なっている可能性がある。台湾における痛風専門外来受診者においても，発症年齢は30歳台がやはり最も多く，次いで40歳台，20歳台がほぼ同数，60歳以降は10%程度と報告されており[18]，日本と同様の傾向であった。

国民生活基礎調査による痛風患者(「痛風で通院中」と答えた者)の年齢分布は，2004年の調査で60歳台が最も多く，次いで50歳台と70歳台がほぼ同数となっている(図2)[3]。この結果は，前述した痛風専門外来における患者の年齢分布とはかなり異なっており，高尿酸血症の項でも述べたように，痛風を発症していない高尿酸血症の段階で尿酸降下薬による内服治療を受けている者が年齢とともに増加していることを反映しているものと思われる。

欧米においては，痛風患者の男女比は3.5：1程度とされており[12)-14)]，日本とはかなり異なっている。すなわち，本邦の痛風専門外来における検討では，女性は全痛風患者の1.5%であり[19]，和歌山県の住民調査で検出された患者14人もすべて男性であった[9]。台湾においては痛風患者に占める女性患者の割合は8%程度と報告されており[18)20)]，欧米ほどではないが，日本よりはかなり高い。

文 献

1) 冨田眞佐子，水野正一：高尿酸血症は増加しているか？；性差を中心に．痛風と核酸代謝 **30**：1-5，2006 エビデンス3 [MH追加]
2) 藤森 新，伊藤 洋，加藤敬三，他：わが国の高尿酸血症・痛風は増え続けていない．痛風と核酸代謝 **30**：13-19，2006 エビデンス3 [MH追加]
3) 厚生労働省大臣官房統計情報部 編：平成16年国民生活基礎調査．東京，厚生統計協会，2006 エビデンス3 [MH追加]
4) 藤森 新，伊藤 洋：高尿酸血症・痛風は増えているか；1)わが国の動向．高尿酸血症と痛風 **12**：114-119，2004 エビデンス3 [MH追加]
5) 水野正一，冨田眞佐子，村山隆志：禁煙が血清尿酸値上昇に及ぼす影響(縦断研究)．痛風と核酸代謝 **30**：217-222，2006 エビデンス2b [MH追加]
6) Fukuda H, Haruyama Y, Nakade M, et al : Relationship between lifestyle and change of cardiovascular risk factors based on a five-year follow-up of employees in Japan. Ind Health **45** : 56-61, 2007 エビデンス2b [MH追加]
7) Ogura T, Matsuura K, Matsumoto Y, et al : Recent trends of hyperuricemia and obesity in Japanese male adolescents 1991 through 2002. Metabolism **53** : 448-453, 2004 エビデンス3
8) 健康・栄養情報研究会 編：国民栄養の現状．東京，第一出版，2006 エビデンス3 [MH追加]
9) 川崎 拓，七川歓次：住民検診による痛風の疫学調査．痛風と核酸代謝 **30**：66，2006 エビデンス2b [MH追加]
10) 箱田雅之：疫学．新しい診断と治療の ABC37—高尿酸血症・痛風，鎌谷直之 編．大阪，最新医学社，15-23，2006 エビデンス3 [MH追加]
11) Klemp P, Stansfield SA, Castle B, et al : Gout is on the increase in New Zealand. Ann Rheum Dis **56** : 22-26, 1997 エビデンス3 [MH追加]
12) Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, et al : Epidemiology of gout ; Is the incidence rising? J Rheumatol **29** : 2403-2406, 2002

エビデンス2b [MH 追加]
13) Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, et al : Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. J Rheumatol **31** : 1582-1587, 2004 エビデンス2b [MH 追加]
14) Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, et al : Gout epidemiology ; Results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. Ann Rheum Dis **64** : 267-272, 2005 エビデンス2b [MH 追加]
15) Roddy E, Zhang W, Doherty M : The changing epidemiology of gout. Nat Clin Pract Rheumatol **3** : 443-449, 2007 エビデンス2b [MH 追加]
16) 七川歓次：痛風の疫学．臨成人病 **5**：331-337，1975 エビデンス3 [MH 追加]
17) 山中　寿，作山理子，渡辺純子，他：女性，若年者における痛風；最近の傾向．高尿酸血症と痛風 **2**：23-29，1994 エビデンス3 [MH 追加]
18) Yu KH, Luo SF : Younger age of onset of gout in Taiwan. Rheumatology (Oxford) **42** : 166-170, 2003 エビデンス3 [MH 追加]
19) 作山理子，山中　寿，鎌谷直之，他：本邦女性痛風患者43例の特徴．プリン・ピリミジン代謝 **17**：17-23，1993 エビデンス3 [MH 追加]
20) Chen SY, Chen CL, Shen ML, et al : Trends in the manifestations of gout in Taiwan. Rheumatology (Oxford) **42** : 1529-1533, 2003 エビデンス2b [MH 追加]

3 高尿酸血症のリスク

1 痛風関節炎・痛風結節

●ステートメント

1 血清尿酸値が7.0mg/dLを超えると，高くなるに従って痛風関節炎の発症リスクがより高まる。
エビデンス 2a　推奨度 A

2 高尿酸血症の期間が長く，また高度であるほど，痛風結節はできやすい。
エビデンス 3　推奨度 C

3 アルコール摂取量は痛風発症リスクを用量依存的に上昇させる。肉類・砂糖入りソフトドリンク・果糖の摂取量が多い集団，BMI の高い集団は痛風になりやすい。
エビデンス 2a　推奨度 B

4 コーヒー摂取量が多い，ランニング距離が長い，適度な運動を日常的に行う集団は痛風になりにくい。
エビデンス 2a　推奨度 B

高尿酸血症が持続して尿酸塩結晶が沈着した結果として起こる病態として，痛風関節炎・痛風結節がある。しかしながら，高尿酸血症から痛風関節炎や痛風結節の発症を前向きに追跡した研究は少ない。

1 痛風関節炎の発症リスク

米国では，1987年に Campion ら[1]が2,046人の健常男性を対象に14.9年間の前向きコホート研究を行っている。その結果，血清尿酸値の前値が6.0mg/dL 未満では，痛風関節炎の 5 年間累積発症率は0.5%，6.0～6.9mg/dLで0.6%，7.0～7.9mg/dL で2.0%，8.0～8.9mg/dL で4.1%，9.0～9.9mg/dL で19.8%，10.0mg/dL 以上では30.5%であった（図 1）[1]。台湾では2000年に Lin ら[2]が223人の無症候性高尿酸血症男性を対象に 5 年間の前向きコホート研究を行っている。その結果，血清尿酸値の前値が7.0～7.9mg/dLでは痛風関節炎の 5 年間累積発症率は10.8%，8.0～8.9mg/dLで27.7%，9.0mg/dL以上では61.1%であった（図 2）[2]。

日本では成人男性における高尿酸血症の頻度は20～25%，痛風の有病率は約 1 %と報告されている[3]。高尿酸血症の頻度や痛風有病率が近年劇的に変化したとは考えられず，したがって，高尿酸血症で痛風関節炎を発症するのは，そのうちの一部と考えられる。高尿酸血症の集団を実際に追跡調査して痛風関節炎がどの程度生じるかをみた検討は日本においては行われていない。報告によってあるいは人種によって発症頻度に違いが認められるが，血清尿酸値が高くなるに従って痛風関節炎の発症リスクがより高まることは共通している。繰り返す痛風関節炎の頻度は血清尿酸値の高さと持続期間に依存する（図 3）[4]。また，痛風の既往のある集団では術後 8 日以内に痛風関節炎が起こることがあり，しばしば感染と間違われ，入院期間の延長につながるので注意が必要である[5]。

2 痛風結節の発症リスク

高尿酸血症から痛風結節の発症を前向きに追跡した研

究はみあたらない。高尿酸血症の期間が長く，また高度であるほど，痛風結節はできやすいと考えられている。したがって，古い時代のデータほど痛風結節の発症頻度は高い傾向がある[6]。尿酸降下薬が登場する以前は，50～70%の痛風患者に，肉眼で痛風結節が確認できた。血清尿酸値が11.0mg/dL以上の痛風患者では約70%に痛風結節がみられ，そのうち約半数に多発性痛風結節がみられた。痛風結節は温度が低く，血流が乏しく，力学的刺激を受けやすい部位にみられることが多い。さまざまな組織や解剖学的部位での存在の報告がある。脳での

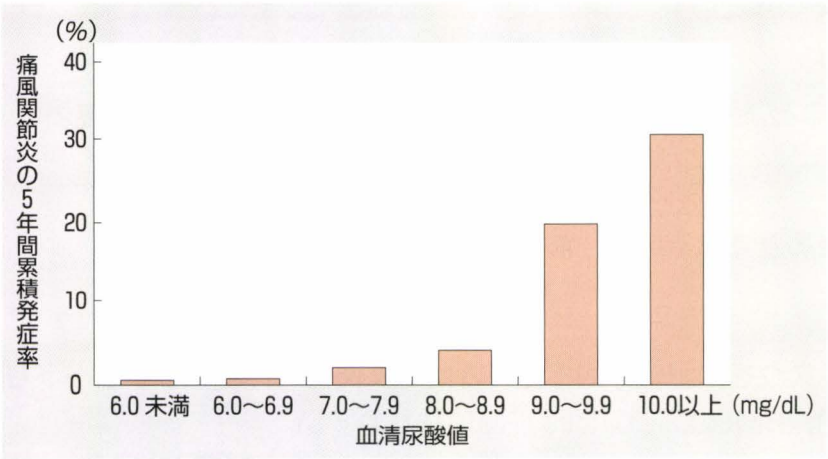


図1　高尿酸血症から痛風関節炎を発症するリスク(米国)

(文献1を元に作成)

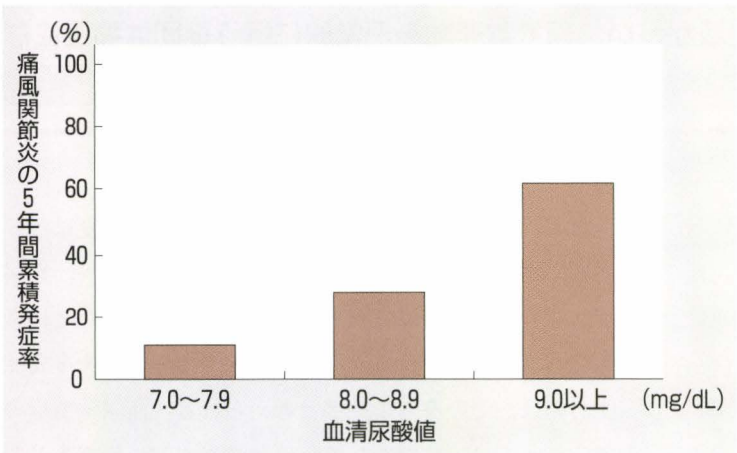


図2　高尿酸血症から痛風関節炎を発症するリスク(台湾)

(文献2を元に作成)

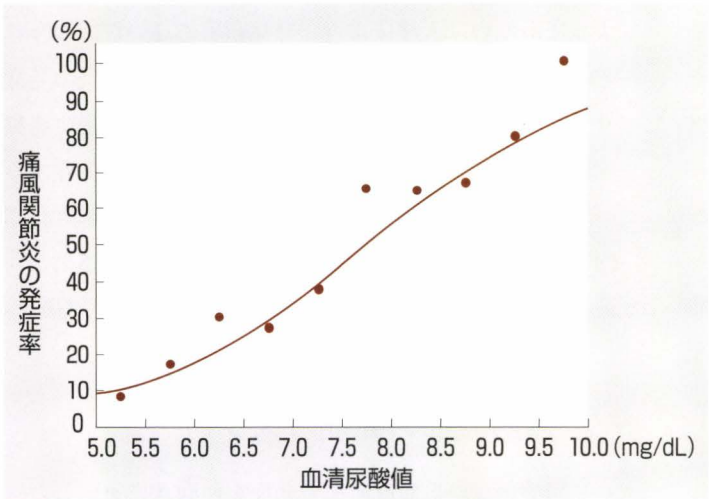


図3　血清尿酸値が痛風関節炎発症に与える影響

血清尿酸値を低く維持するほど痛風関節炎の発症頻度は低下する。

(文献4より引用)

報告例がない他は体のどこにでもできる可能性があるといっても過言ではない。指腹部の痛風結節は稀なものではなく，慢性結節性痛風患者の実に30.5%にみられるといわれている[7]。痛風結節を疑って内容物を採取できれば，顕微鏡で尿酸塩結晶をみつけられることが多い。まず，その患者の軟部腫瘤が痛風結節であることを想起することが大切である。

3 生活習慣と痛風

米国で2004年にChoi ら[8]は4万7,150人の痛風の既往のない男性を対象に12年間の前向きコホート研究を行った。その結果，730人が痛風を発症したが，肉類摂取量が多い集団は少ない集団より痛風発症リスクが1.4倍高く(P<0.02)，魚介類摂取量が多い集団は少ない集団より痛風発症リスクが1.5倍高く(P<0.02)，乳製品摂取量が多い集団は少ない集団より痛風発症リスクが0.6倍と低く(P<0.001)，プリン体含有量の多い野菜の摂取では関係は認められなかった(図4)[8]。同じコホート研究の解析で，アルコール摂取量が多い集団ほど痛風発症リスクが高く(P<0.0001)(図5)[9]，ビールやスピリッツは痛風発症リスクがそれぞれ1.5倍，1.2倍高かったが，ワインでは関係は認められなかった(図6)[9]。

同じくChoi ら[10]は，米国で2007年に4万5,869人の痛風の既往のない男性を対象に12年間の前向きコホート研究を行っている。その結果，757人が痛風を発症したが，コーヒーを飲まない集団に比べてコーヒーの摂取量が1日に1杯未満，1～3杯，4～5杯，6杯以上飲む集団は痛風発症リスクがそれぞれ1.0倍，0.9倍，0.6倍，0.4倍と低かった(P<0.009)(図7)[10]。カフェイン抜きコーヒー摂取でも痛風発症リスクは低かったが，総カフェイン量や茶摂取と痛風発症リスクに関連は認められなかった。

Choi ら[11]は2008年にも米国で4万6,393人の痛風の既往のない男性を対象に12年間の前向きコホート研究を行っている。その結果，755人が痛風を発症したが，砂糖入りソフトドリンクの摂取量が1ヵ月に1回未満の集

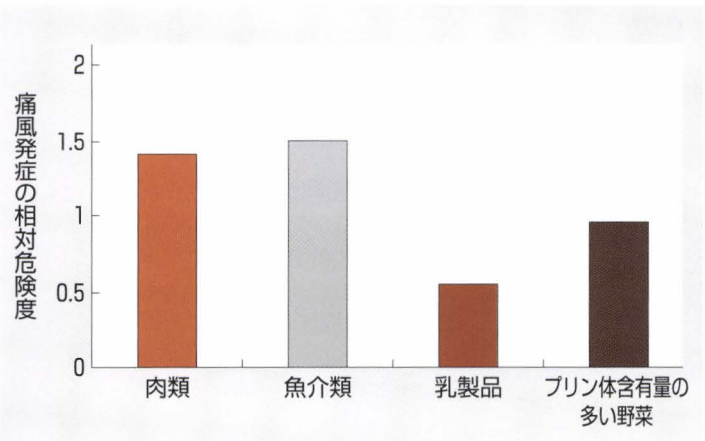


図4 食品と痛風発症の関係
肉類・魚介類の摂取が多いと痛風発症リスクが増える。
(文献8を元に作成)

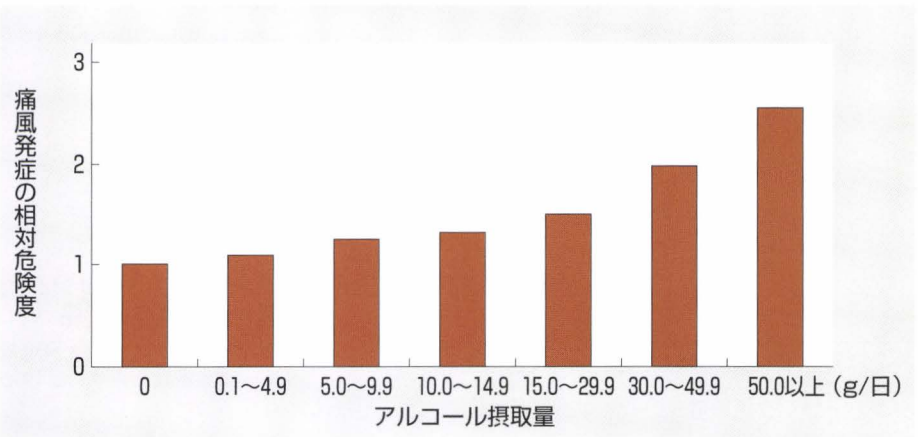


図5 アルコール摂取量と痛風発症の関係
アルコール摂取量が多いほど痛風発症リスクは増える。
(文献9を元に作成)

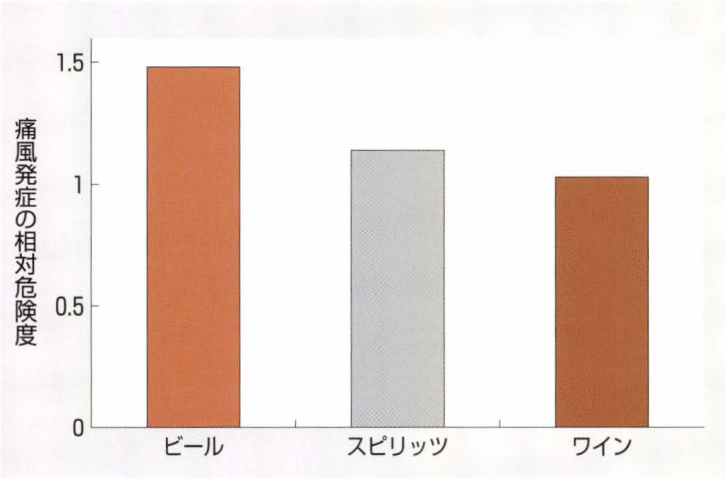


図6　アルコールの種類と痛風発症の関係
ビールは痛風発症を最も増やす。
（文献9を元に作成）

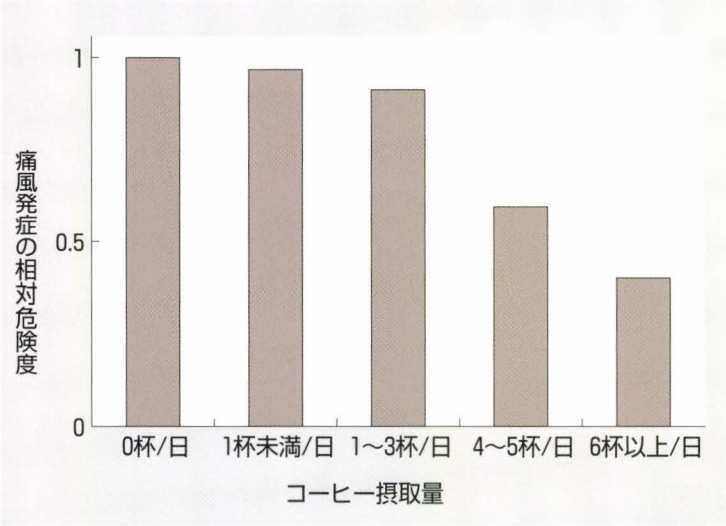


図7　コーヒー摂取量と痛風発症の関係
コーヒー摂取量が多いほど痛風発症リスクは減る。
（文献10を元に作成）

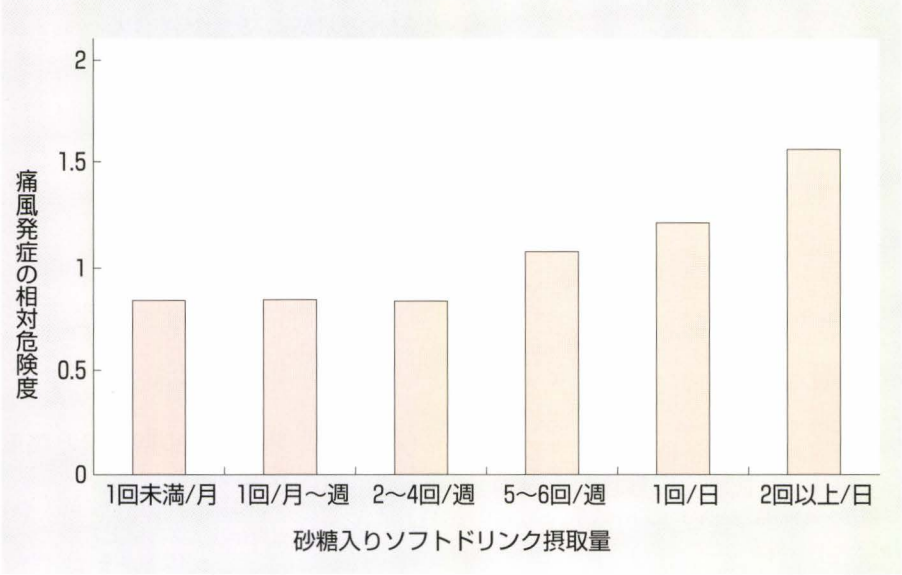


図8　砂糖入りソフトドリンク摂取量と痛風発症の関係
砂糖入りソフトドリンク摂取量が多いほど痛風発症リスクは増える。
（文献11を元に作成）

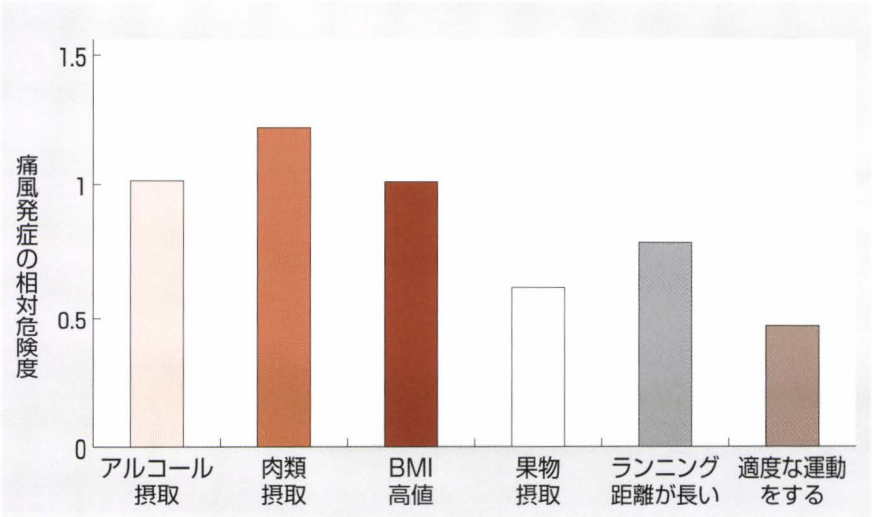


図9 痛風発症リスクの比較
ランニング距離が長い集団や適度な運動をする集団では痛風発症リスクは減る。
（文献12を元に作成）

団に比べて1週間に5～6回飲む集団，1日に1回飲む集団，1日に2回以上飲む集団は痛風発症リスクがそれぞれ1.3倍，1.5倍，1.9倍高かった（P＜0.002）（図8）[11]。ダイエットソフトドリンクと痛風リスクに関連は認められなかった。また，果糖摂取量が多い集団ほど痛風発症リスクが高く（P＜0.001），果物ジュースや果糖豊富な果物（リンゴやオレンジ等）などの果糖摂取の主な寄与因子も痛風発症リスク上昇と関連した（P＜0.05）。

またWilliams[12]は，米国で2008年に2万8,990人の男性を対象に7.7年間の前向きコホート研究を行っている。その結果，アルコール摂取集団，肉類摂取集団，BMIの高い集団は痛風発症リスクがそれぞれ1.2倍，1.5倍，1.2倍高く，果物摂取集団，ランニング距離が長い集団や適度な運動をする集団は痛風発症リスクがそれぞれ0.7倍，0.9倍，0.6倍低かった（図9）[12]。

文 献

1）Campion EW, glynn RJ, DeLabry LO : Asymptomatic hyperuricemia ; Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med **82** : 421-426, 1987 エビデンス2 [MN 追加]
2）Lin KC, Lin HY, Chou P : The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. J Rheumatol **27** : 1501-1505, 2000 エビデンス2 [MN 追加]
3）川崎　拓，七川歓次：住民検診による痛風の疫学調査．痛風と核酸代謝 **30**：66，2006 エビデンス3 [MN 追加]
4）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 **51** : 321-325, 2004 エビデンス3 [MN 追加]
5）Kang EH, Lee EY, Lee YJ, et al : Clinical features and risk factors of postsurgical gout. Ann Rheum Dis **67** : 1271-1275, 2008 エビデンス4
6）Yü T, Yu TF : Milestones in the treatment of gout. Am J Med **56** : 676-685, 1974 エビデンス4 [MN 追加]
7）Holland NW, Jost D, Beutler A, et al : Finger pad tophi in gout. J Rheumatol **23** : 690-692, 1996 エビデンス4 [MN 追加]
8）Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al : Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. N Engl J Med **350** : 1093-1103, 2004 エビデンス2 [MN 追加]
9）Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al : Alcohol intake and risk of incident gout in men ; A prospective study. Lancet **363** : 1277-1281, 2004 エビデンス2 [MN 追加]
10）Choi HK, Willett W, Curhan G : Coffee consumption and risk of incident gout in men ; A prospective study. Arthritis Rheum **56** : 2049-2055, 2007 エビデンス2 [MN 追加]
11）Choi HK, Curhan G : Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men ; Prospective cohort study. BMJ **336** : 309-312, 2008 エビデンス2 [MN 追加]
12）Williams PT : Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. Am J Clin Nutr **87** : 1480-1487, 2008 エビデンス2 [MN 追加]

2 腎障害

●ステートメント

1 血清尿酸値は慢性腎臓病(CKD)の発症や進展と関係する。　エビデンス 2b　推奨度 A

2 一般集団において高尿酸血症は腎不全の危険因子である。　エビデンス 2b　推奨度 A

3 IgA 腎症において高尿酸血症は腎機能予後に関する危険因子である。　エビデンス 3　推奨度 B

4 CKD と痛風を併せもつ症例には体内鉛蓄積が関与している可能性がある。　エビデンス 1b　推奨度 A

最近，一般集団および慢性腎臓病(CKD)の両者において，高尿酸血症と腎障害とは密接な関連を有していることが示されてきている。以下にそのエビデンスを示す。

①集団健診に参加した6,403人(男性4,222人，女性2,181人)を2年間観察した結果，血清尿酸値は血清クレアチニン高値(男性≧1.4mg/dL，女性≧1.2mg/dL)への進展と正の相関を示していた。血清尿酸値が8.0mg/dL以上の集団の相対危険度は，血清尿酸値5.0mg/dL未満と比較して，男性では2.9(1.8～4.8)，女性では10.4(1.9～56.6)であった[1]。

②5,808人を用いたコホート研究において，血清尿酸値が高いほど推定糸球体濾過量(GFR)60mL/分/1.73m^{2}未満の割合が高く，また血清尿酸値のレベルと腎機能低下の進行とは有意に関連していた[2]。

③1万3,338人を用いた8.5±0.9年間のコホート研究において，各種因子の補正後においても血清尿酸値は腎臓病の発症リスクと関連していた(血清尿酸値1.0mg/dL上昇あたりのオッズ比は，GFR低下の観点でも血清クレアチニン値上昇の観点でも1.1であった[3])。

④集団健診の受診者4万8,177人(男性2万2,949人，女性2万5,228人)を8年間観察した結果，女性において高尿酸血症(血清尿酸値≧6.0mg/dL)は末期腎不全(end-stage renal disease；ESRD)の独立した予測因子であった(補正ハザード比5.8，p＝0.0002)。しかし男性では，高尿酸血症(血清尿酸値≧7.0mg/dL)はESRDの独立した予測因子とはいえなかった[4]。

⑤4万9,413人の日本人男性を用いた平均5.4年の観察において，高尿酸血症(血清尿酸値≧8.5mg/dL)は血清尿酸値5.0～6.4mg/dLと比較して腎不全の相対危険度(年齢補正相対危険度8.5，p＜0.01)と強く関係していた[5]。

⑥高尿酸血症(血清尿酸値≧7.0mg/dL)はIgA腎症の腎機能予後に関する危険因子である[6]。

⑦高中性脂肪血症と高尿酸血症(血清尿酸値：男性＞7.6mg/dL，女性＞5.5mg/dL)はIgA腎症進行の危険因子である[7]。

⑧CKDと痛風を併せもつ症例の体内鉛蓄積は，CKDだけの症例より多かった。さらにCKDと痛風を併せもつ症例に対して，キレート治療により体内鉛蓄積を減少させると尿酸クリアランスは著明に改善した。また，慢性の低レベル環境鉛蓄積は，CKD患者の尿酸排泄を阻害していることが示唆された[8]。

文 献

1）Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al : Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. Hypertension Res **24** : 691-697, 2001 エビデンス2b
2）Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, et al : Relationship of uric acid with progression of kidney disease. Am J Kidney Dis **50** : 239-247, 2007 エビデンス2a
3）Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al : Uric acid and incident kidney disease in the community. J Am Soc Nephrol **19** : 1204-1211, 2008 エビデンス2a
4）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 **44** : 642-650, 2004 エビデンス2b
5）Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, et al : Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. J Epidemiol **10** : 403-409, 2000 エビデンス2b [IO 追加]
6）Ohno I, Hosoya T, gomi H, et al : Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. Nephron **87** : 333-339, 2001 エビデンス3 [IO 追加]
7）Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A : Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant **15** : 34-42, 2000 エビデンス3 [IO 追加]
8）Lin JL, Yu CC, Lin-Tan DT, et al : Lead chelation therapy and urate excretion in patients with chronic renal diseases and gout. Kidney Int **60** : 266-271, 2001 エビデンス3 と エビデンス1b

3 尿路結石

●ステートメント

1 尿酸結石の危険因子は，①尿量低下，②高尿酸尿(症)，③酸性尿である。
エビデンス3　推奨度 B

2 高尿酸血症を有していても，必ずしも尿路結石の頻度は増加しない。
エビデンス3　推奨度 B

3 高尿酸尿(症)を有すると，尿路結石の頻度が増加する傾向にある。
エビデンス3　推奨度 B

4 持続する酸性尿は，尿路結石の最も大きな危険因子である。
エビデンス3　推奨度 B

5 尿酸排泄促進薬は，プリン体過剰摂取や酸性尿により，尿酸結石の形成を促進させる。
エビデンス3　推奨度 B

6 高尿酸血症や痛風に合併する尿路結石は，尿酸結石だけではなく，尿路結石で最も頻度が高いシュウ酸カルシウム結石もある。
エビデンス3　推奨度 B

2005年の本邦の最新統計[1]によると，上部尿路(腎，尿管)結石の年間罹患率は，人口10万人対134人(男性192人，女性79人)であり，1995年に比し，約1.6倍増加している。高尿酸血症および痛風に関連する尿酸結石は，男性で5.5%，女性で2.2%であった。欧米における尿酸結石の頻度は，ドイツで17～25%，米国で9.4%などと報告されている[2]。食生活の欧米化の定着とともに，本邦においても尿酸結石の増加が予想されたが，その頻度は1995年と比べ著明な変化はなかった。しかし高尿酸血症や痛風の存在は，尿路結石で最も多いシュウ酸カルシウム結石の形成にも関与しているため[2]，実際にはその影響はかなり大きいものと推定される。

1 尿酸結石を誘発する危険因子

尿酸結石を誘発しやすい要因として，①尿量低下あるいは水分摂取不足，②尿中尿酸排泄量の増加，③酸性尿の存在，が挙げられる[2)3)]。

痛風患者における尿酸結石の合併は，10～20%程度である[2]。かつて尿酸結石は，痛風や高尿酸血症の程度との関係が有力視されていた[4]が，最近では，尿中尿酸排泄量がより重要と考えられている[2)3)]。痛風患者の場合，必ずしも高尿酸尿(症)を呈してはいないため，尿酸結石の頻度が特に多いとはいえない[5]。

尿中尿酸排泄量でみると，600mg/日未満では23%，1,000mg/日以上では50%に尿酸結石を形成する[4]。血清尿酸値が正常域～低値であっても，尿中尿酸排泄量が多いことがあるため，24時間尿化学検査での評価が望ましい[6]。

高尿酸血症や痛風を伴う患者では，しばしば尿の酸性化が認められる。酸性尿の持続は，尿酸結石形成の最も大きな危険因子と考えられている[2)3)]。通常，健常者において，尿pHは1日に数回の上昇と下降を繰り返しており，なかでも食事摂取に伴う胃液分泌の影響が大きい[2]。食後は，胃酸分泌により，反応性に血中重炭酸イオンが増加して，尿pHは上昇する(食事後の尿アルカ

リ化；postprandial alkaline tide)が，痛風や尿酸結石を有する患者では，尿pHの日内変動が欠落している[2]。

一方，尿pHは食事内容にも影響され，動物性蛋白質が多い食事は野菜中心の食事に比し，尿中尿酸排泄量が多く，尿pHも低下しやすい[7]。また最近では，2型糖尿病患者における尿酸結石の発生について詳細に検討された[8]。その結果，尿pHの低下が共通した異常と考えられ，インスリン抵抗性との関係も示唆されている。

尿酸降下薬の選択として，尿酸排泄低下型ではプロベネシド，ブコローム，ベンズブロマロンといった尿酸排泄促進薬が使用されることが多い。これらの薬剤により，尿中尿酸排泄量が増加するため，プリン体過剰摂取や持続する酸性尿が伴うと尿酸結石が容易に形成される[2]。

潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患では，尿酸結石を含めた尿路結石が2～12%に形成される[2]。特に小腸切除後や回腸瘻を有する炎症性腸疾患患者では，腸管から重炭酸イオンや水分を多量に喪失しやすい。重炭酸イオンの低下は，腎臓から酸の排泄を増すことによって代償するため，尿pHの低下と食事後の尿アルカリ化の消失を招く。これに慢性的な下痢が加わることで，脱水，濃縮尿が惹起され，50～70%に尿酸結石が生じやすい[2]。

急性白血病などの骨髄増殖性疾患では，化学療法で腫瘍細胞が壊死することにより，大量の核酸が遊離され，最終的に血中尿酸が増加する。結果として，高尿酸尿(症)が惹起され，約40%に尿酸結石が形成される[4]。

2 高尿酸血症・痛風とシュウ酸カルシウム結石との関連

高尿酸血症や痛風に合併する結石は，必ずしも尿酸結石ばかりではない。尿路結石のうち，最も頻度が高いシュウ酸カルシウム結石の形成にも大きく関与している。Coeら[9]は，尿中への過剰な尿酸排泄が，シュウ酸カルシウム結石の形成と密接な関係があるとし，高尿酸尿を伴うシュウ酸カルシウム結石症(hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis)の存在を明らかにした。尿中で溶解している尿酸が一定の濃度を超えると，シュウ酸カルシウムの溶解度を下げ，結晶が析出しやすくなることが主な原因と考えられている。一方，最近では，高尿酸尿の状態は，必ずしもシュウ酸カルシウム結石のリスクを高めないという，大規模な横断研究の結果も報告されている[10]。

文 献

1) Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, et al : Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan ; National trends between 1965 and 2005. Urology **71** : 209-213, 2008 エビデンス3 [SY 追加]
2) Shekarriz B, Stoller ML : Uric acid nephrolithiasis ; Current concepts and controversies. J Urol **168**(4Pt1) : 1307-1314, 2002 エビデンス3
3) Low RK, Stoller ML : Uric acid-related nephrolithiasis. Urol Clin North Am **24** : 135-148, 1997 エビデンス3
4) Yü T, Gutman AB : Uric acid nephrolithiasis in gout ; Predisposing factors. Ann Intern Med **67** : 1133-1148, 1967 エビデンス3 [SY 追加]
5) Khatchadourian J, Preminger GM, Whitson PA, et al : Clinical and biochemical presentation of gouty diathesis ; Comparison of uric acid versus pure calcium stone formation. J Urol **154** : 1665-1669, 1995 エビデンス3 [SY 追加]
6) Yu KH, Luo SF, Tsai WP, et al : Intermittent elevation of serum urate and 24-hour urinary uric acid excretion. Rheumatology (Oxford) **43** : 1541-1545, 2004 エビデンス3 [SY 追加]
7) Siener R, Hesse A : The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation. Eur J Nutr **42** : 332-337, 2003 エビデンス3
8) Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B, et al : Urine composition in type 2 diabetes ; Predisposition to uric acid nephrolithiasis. J Am Soc Nephrol **17** : 1422-1428, 2006 エビデンス3
9) Coe FL, Evan A, Worcester E : Kidney stone disease. J Clin Invest **115** : 2598-2608, 2005 エビデンス3
10) Curhan GC, Taylor EN : 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. Kidney Int **73** : 489-496, 2008 エビデンス3

4 メタボリックシンドローム関連

●ステートメント

1 血清尿酸値の上昇に伴ってメタボリックシンドロームの頻度は増加する。
エビデンス3　推奨度 B

2 痛風患者はメタボリックシンドロームの各構成要素を高頻度に有し，メタボリックシンドロームに該当する場合が多い。
エビデンス3　推奨度 B

3 高尿酸血症はメタボリックシンドロームの診断基準には含まれていないが，メタボリックシンドロームの周辺徴候であることが示唆される。
エビデンス3　推奨度 B

4 内臓脂肪の蓄積に伴って血清尿酸値は上昇する。
エビデンス3　推奨度 B

5 高インスリン血症は腎尿細管における尿酸の再吸収を増加させ，血清尿酸値を上昇させる。
エビデンス2b　推奨度 B

1 メタボリックシンドロームの概念の成立

メタボリックシンドロームは，脂質異常(高コレステロール血症を省く)，耐糖能異常，高血圧など，複数の動脈硬化症の危険因子が一個人に集積した，動脈硬化性疾患や2型糖尿病を発症しやすい病態を指す。1988年，Reavenはインスリン抵抗性が共通する代謝基盤であるという仮説を提唱し，本病態を「シンドローム X」と呼んだが，一方で類縁の病態が「インスリン抵抗性症候群」「死の四重奏」「マルチプルリスクファクター症候群」といった名称で呼ばれてきた。また，肥満における病態研究から，腹腔内脂肪組織への過剰蓄積がこれらの病態の発症基盤として重要な意味をもつことが明らかにされ，松澤らは「内臓脂肪症候群」という病態概念を提唱した。最近，これらの病態は「メタボリックシンドローム」という名称で統一されたが，世界の主要な機関から異なった診断基準が提示されている。

2 メタボリックシンドロームの診断基準

わが国における診断基準では，「ウエスト周囲径が男性で85cm，女性で90cm以上を必須項目とし，さらに①血清脂質異常(トリグリセリド値150mg/dL以上，かつ/またはHDLコレステロール値40mg/dL未満)，②血圧高値(最高血圧130mmHg以上，かつ/または最低血圧85mmHg以上)，③高血糖(空腹時血糖値110mg/dL以上)の3項目のうち2つ以上を有する場合をメタボリックシンドロームと診断する」と規定されている[1]。

3 メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症・痛風の位置づけ

1 背景となるエビデンス

a. 高尿酸血症・痛風とメタボリックシンドロームの関連

①血清尿酸値が上昇するにつれてメタボリックシンドロームの頻度は高くなり[2)-7)]，逆に，メタボリックシンドロームの構成要素数が増加するにつれて血清尿酸

値は上昇する[8)9)]。

②高尿酸血症・痛風患者はメタボリックシンドロームの構成要素を高頻度に有することが知られてきた[10)]が，痛風例と非痛風例におけるメタボリックシンドロームの構成要素の有病率を検討した後ろ向き研究によると，痛風例において脂質異常症，本態性高血圧，糖尿病(合併症を伴わない)の頻度が約2倍であったという[11)]。

③痛風患者ではメタボリックシンドロームの頻度が健常者と比較して有意に高いことが報告されているが[12)13)]，本邦でも痛風患者の37%にメタボリックシンドロームを認め，対照者の21%と比較して有意に高頻度であったとの報告がみられる[14)]。

④痛風とメタボリックシンドロームの関連を示唆する横断的研究は多い一方で，血清尿酸値と将来のメタボリックシンドローム発症についての研究はいまだ少ないが，血清尿酸値は男女を問わず，将来のメタボリックシンドローム発症の独立した予測因子であるという報告もある[4)15)]。逆に小児期にメタボリックシンドロームを有すると，成人になってから血清尿酸値の上昇をきたしやすいとされる[16)]。

b. 高尿酸血症・痛風とメタボリックシンドロームの関連メカニズム

①内臓脂肪面積と血清尿酸値および24時間尿中尿酸排泄量との間には正の相関が，また尿酸クリアランスとは負の相関がみられる[17)]。

②高尿酸血症患者の約63%にインスリン抵抗性(HOMA-R指数>2.77)が認められる[18)]が，逆にインスリン抵抗性(高インスリン血症)は血清尿酸値と正の相関を，また尿酸クリアランスとは負の相関を示す[19)]。

③インスリンは，腎尿細管でナトリウムだけではなく尿酸の再吸収を促進し，尿酸トランスポーター1(URAT1)を介して尿酸の再吸収が増加する結果，血清尿酸値を上昇させると考えられる。

④内臓脂肪蓄積型肥満者では尿酸産生過剰型が多い[20)]ことから，肝臓における脂肪合成の亢進などに伴って，ペントースリン酸経路が活性化され，プリン *de novo* 合成が促進し，尿酸産生が亢進するという機序も想定されている[1)21)]。

注意事項

痛風患者でメタボリックシンドロームが高頻度にみられることは，痛風患者における動脈硬化性疾患の発症に一部関与していると思われる。そのため痛風患者の診療にあたっては，メタボリックシンドロームの合併および将来の発症に留意しなければならない。

文 献

1) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準．日内会誌 **94**：794-809，2005 エビデンス1a [YM追加]
2) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, et al : Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. Arterioscler Thromb Vasc Biol **25** : 1038-1044, 2005 エビデンス3 [YM追加]
3) Numata T, Miyatake N, Wada J, et al : Comparison of serum uric acid levels between Japanese with and without metabolic syndrome. Diabetes Res Clin Pract **80** : e1-e5, 2008 エビデンス3 [YM追加]
4) Sui X, Church TS, Meriwether RA, et al : Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. Metabolism **57** : 845-852, 2008 エビデンス2b
5) Onat A, Uyarel H, Hergenc G, et al : Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. Am J Hypertens **19** : 1055-1062, 2006 エビデンス2b
6) Lohsoonthorn V, Dhanamun B, Williams MA : Prevalence of hyperuricemia and its relationship with metabolic syndrome in Thai adults receiving annual health exams. Arch Med Res **37** : 883-889, 2006 エビデンス2b [YM追加]
7) Choi HK, Ford ES : Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. Am J Med **120** : 442-447, 2007 エビデンス3
8) Rho YH, Choi SJ, Lee YH, et al : The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout ; A multicenter study. J Korean Med Sci **20** : 1029-1033, 2005 エビデンス3 [YM追加]

9) Hjortnaes J, Algra A, Olijhoek J, et al : Serum uric acid levels and risk for vascular diseases in patients with metabolic syndrome. J Rheumatol **34** : 1882-1887, 2007 エビデンス3
10) Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, et al : Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population ; Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Metabolism **45** : 699-706, 1996 エビデンス3 [YM 追加]
11) Novak S, Melkonian AK, Patel PA, et al : Metabolic syndrome-related conditions among people with and without gout ; Prevalence and resource use. Curr Med Res Opin **23** : 623-630, 2007 エビデンス3
12) Choi HK, Ford ES, Li C, et al : Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout ; The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum **57** : 109-115, 2007 エビデンス2b [YM 追加]
13) Vázquez-Mellado J, García CG, Vázquez SG, et al : Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. J Clin Rheumatol **10** : 105-109, 2004 エビデンス3 [YM 追加]
14) 堤　善多，高橋澄夫，井野口卓，他：痛風患者におけるメタボリックシンドローム．痛風と核酸代謝 **32**：25-31，2008 エビデンス3 [YM 追加]
15) Ryu S, Song J, Choi BY, et al : Incidence and risk factors for metabolic syndrome in Korean male workers, ages 30 to 39. Ann Epidemiol **17** : 245-252, 2007 エビデンス1b [YM 追加]
16) Muntner P, Srinivasan S, Menke A, et al : Impact of childhood metabolic syndrome components on the risk of elevated uric acid in adulthood ; The Bogalusa Heart Study. Am J Med Sci **335** : 332-337, 2008 エビデンス1b
17) Takahashi S, Yamamoto T, Tsutsumi Z, et al : Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men. Metabolism **46** : 1162-1165, 1997 エビデンス3 [YM 追加]
18) Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al : Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders ; The Bruneck Study. Diabetes **47** : 1643-1649, 1998 エビデンス3 [YM 追加]
19) Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, et al : Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. JAMA **266** : 3008-3011, 1991 エビデンス2b [YM 追加]
20) Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, et al : Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects ; Visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. Metabolism **47** : 929-933, 1998 エビデンス3 [YM 追加]
21) Fabregat I, Revilla E, Machado A : Short-term control of the pentose phosphate cycle by insulin could be modulated by the NADPH/NADP ratio in rat adipocytes and hepatocytes. Biochem Biophys Res Commun **146** : 920-925, 1987 エビデンス5 [YM 追加]

5 高血圧・心血管系疾患

●ステートメント

1 血清尿酸値は将来における高血圧発症の独立した予測因子と捉えることが可能である。
エビデンス 1b　推奨度 A

2 最近の一般住民および高血圧患者による観察研究において，血清尿酸値は独立した心血管系疾患の危険因子と相関するか否かに関して，相反する報告がされている。
エビデンス 2a　推奨度 B

3 観察研究のサブ解析において，生活習慣病治療に伴う血清尿酸値の上昇および低下がそれぞれ心血管イベントの増加および抑制に寄与する可能性が示唆されるが，血清尿酸値の低下が心血管イベントに与える影響を検討したランダム化比較試験(RCT)の結果は示されていない。
エビデンス 2a　推奨度 B

4 血清尿酸値は，脳卒中の初発ならびに再発リスク，心不全による予後ならびに再入院の予測因子となる可能性がある。
エビデンス 2a　推奨度 B

本項では，以下の3点に関して最近のエビデンスを交えて概説する。

①高尿酸血症の存在が高血圧などの新たな生活習慣病発症リスクとなり得るか。

②一般住民ならびに高血圧などの生活習慣病患者において，高尿酸血症を有すると心血管イベントが増えるか。

③生活習慣病治療に伴う血清尿酸値の変化が心血管イベント抑制に寄与するか。

1 心血管系疾患の危険因子集積を予知する高尿酸血症

血清尿酸値は高血圧発症の独立した予測因子であることが数多く示されている。成人では4～10年の追跡において，メタボリックシンドロームを含む他の心血管系疾患の危険因子，腎機能，年齢などを補正後も，高尿酸血症が高血圧の発症リスクと相関することが示されている[1)-6)]。以上の傾向は男性ないしは男女を含めた検討において認められるが，女性のみを対象とした検討に関する報告はない。

小児においても，男女ともに高尿酸血症が成人期における高血圧の発症リスクと相関することが示されている[7)]。さらに，ランダム化比較試験(RCT)にて10代の高血圧を有する児に対するアロプリノール投与群では，プラセボ投与群に比べて血圧が有意に低値を示したが，本結果は血清尿酸値低下作用によらない可能性がある[8)]。

2 血清尿酸値の高値と心血管イベントとの関連

血清尿酸値の高値が独立した心血管系疾患の危険因子か否かに関して，本ガイドライン(第1版)が発行された2002年以降も本邦および東アジアの住民を含めた前向きコホート研究結果が数多く発表されている。

一般住民を対象とした検討によると，種々の関連因子を補正後も血清尿酸値の高値は独立した心血管系疾患の危険因子と相関するという報告がある一方で[9)-18)]，心血

管系疾患の危険因子の存在によって血清尿酸値が影響を受けているにすぎず，尿酸は病態のマーカーであるとするものもあり[19)-25)]，相反する報告がなされている。男女に分けて行われた検討では，男性に比べ女性において尿酸と心血管系疾患の危険因子とが相関するという報告が多い。また，痛風を有さない男性では血清尿酸値の高値は心血管系疾患の危険因子と相関しないとする報告もある[26)]。

高血圧患者を対象とした研究では，血清尿酸値の高値は独立して心血管系疾患の危険因子と相関するものが多いが[27)-33)]，関連は乏しいとするもの[13)14)]もある。また，高血圧患者ならびに糖尿病患者において血清尿酸値と心血管イベント発症リスクとの関係にはJカーブが示唆されるとする報告もある[28)34)]。

3 治療に伴う血清尿酸値の変化と心血管イベントとの関連

介入試験のサブ解析において，高血圧患者への降圧療法による血清尿酸値の上昇に伴い，有意に脳・心血管イベントが増加する可能性が示唆されている[27)29)]。

一方，高血圧患者ならびに冠動脈疾患患者に対するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)(ロサルタンカリウム)ないしはヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA(HMG-CoA)還元酵素阻害薬(アトルバスタチンカルシウム水和物)治療介入に伴う尿酸低下作用の一部が，それぞれ臓器保護作用ならびに心血管イベント抑制に寄与したという報告がある[30)35)]。また，本邦のロサルタンカリウムによる介入試験[32)36)]において，本薬による血清尿酸値低下作用は血清尿酸値が7.0mg/dL以上の患者群において有意であったが，尿酸低下度と脳・心血管イベントとの関連は検討されていない。

以上のように，生活習慣病治療に伴う血清尿酸値の変化が心血管イベントに影響を与えるとする報告は，降圧療法ならびに脂質低下療法の介入試験後，新たに血清尿酸値を説明変数に設定したサブ解析に限られる(注：したがって文献のエビデンスレベルを1bではなく2bとしている)。尿酸が心血管イベントのリスクであると考えるためには，血清尿酸値低下の治療介入が心血管イベントに与える影響を検討したRCTの結果を待つ必要がある。

4 血清尿酸値と脳卒中発症ならびに心不全予後との関連

一般集団，高血圧，糖尿病を有する患者群において，血清尿酸値の高値は脳卒中の初発ならびに再発のリスクと相関するという報告がある[14)18)25)29)30)32)37)-39)]。

また，一般集団，中等度～重症の慢性心不全患者において，血清尿酸値が高値であることは独立した，心不全による予後ならびに再入院の予測因子になるという報告がある[18)25)40)41)]。一方，心不全治療経過における血清尿酸値上昇が心不全の予後に対してどの程度関与しているかは明らかにされていない。

文献

1) Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, et al : Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men ; The Osaka Health Survey. J Hypertens **19** : 1209-1215, 2001 エビデンス2a
2) Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, et al : Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type Ⅱ diabetes in Japanese male office workers. Eur J Epidemiol **18** : 523-530, 2003 エビデンス2a
3) Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al : Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. Hypertension **45** : 28-33, 2005 エビデンス2a
4) Shankar A, Klein R, Klein BE, et al : The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension ; Population-based cohort study. J Hum Hypertens **20** : 937-945, 2006 エビデンス2a
5) Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, et al : Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort ; The atherosclerosis risk in communities study. Hypertension **48** : 1037-1042, 2006 エビデンス2a
6) Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, et al : Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. Hypertension **49** : 298-303, 2007 エビデンス2a
7) Alper AB Jr, Chen W, Yau L, et al : Childhood uric acid predicts adult blood pressure ; The Bogalusa Heart Study. Hypertension **45** : 34-38, 2005 エビデンス2a

8) Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ : Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension ; A randomized trial. JAMA **300** : 924-932, 2008 エビデンス1b
9) Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, et al : Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease ; The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Am J Epidemiol **141** : 637-644, 1995 エビデンス2a
10) Fang J, Alderman MH : Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA **283** : 2404-2410, 2000 エビデンス2a
11) Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, et al : Does hyperuricemia affect mortality ? A prospective cohort study of Japanese male workers. J Epidemiol **10** : 403-409, 2000 エビデンス2a
12) Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al : Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men ; A prospective cohort study. Arch Intern Med **164** : 1546-1551, 2004 エビデンス2a
13) Hakoda M, Masunari N, Yamada M, et al : Serum uric acid concentration as a risk factor for cardiovascular mortality ; A longterm cohort study of atomic bomb survivors. J Rheumatol **32** : 906-912, 2005 エビデンス2a
14) Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al : Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke ; The Rotterdam study. Stroke **37** : 1503-1507, 2006 エビデンス2a
15) Krishnan E, Baker JF, Furst DE, et al : Gout and the risk of acute myocardial infarction. Arthritis Rheum **54** : 2688-2696, 2006 エビデンス2a
16) Chen SY, Chen CL, Shen ML : Severity of gouty arthritis is associated with Q-wave myocardial infarction ; A large-scale, cross-sectional study. Clin Rheumatol **26** : 308-313, 2007 エビデンス2a
17) Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, et al : Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease ; A preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. Arthritis Rheum **58** : 623-630, 2008 エビデンス2a
18) Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, et al ; VHM&PP Study Group : Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women ; A prospective 21-year follow-up study. Int J Cardiol **125** : 232-239, 2008 エビデンス2a
19) Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH : Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. Heart **78** : 147-153, 1997 エビデンス2a
20) Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al : Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death ; The Framingham Heart Study. Ann Intern Med **131** : 7-13, 1999 エビデンス2a
21) Sakata K, Hashimoto T, Ueshima H, et al ; NIPPON DATA 80 Research Group : Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease ; NIPPON DATA 80, 1980-1994. National Integrated Projects for Prospective Observation of Non-communicable Diseases and its Trend in the Aged. Eur J Epidemiol **17** : 461-468, 2001 エビデンス2a
22) Jee SH, Lee SY, Kim MT : Serum uric acid and risk of death from cancer, cardiovascular disease or all causes in men. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil **11** : 185-191, 2004 エビデンス2a
23) Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, et al : Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls ; Prospective study and meta-analysis. PLoS Med **2** : e76, 2005 エビデンス2a
24) Meisinger C, Koenig W, Baumert J, et al : Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population ; The MONICA/KORA cohort study. Arterioscler Thromb Vasc Biol **28** : 1186-1192, 2008 エビデンス2a
25) Strasak A, Ruttmann E, Brant L, et al ; VHM&PP Study Group : Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality ; A prospective long-term study of 83,683 Austrian men. Clin Chem **54** : 273-284, 2008 エビデンス2a
26) Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, et al ; MRFIT Research Group : Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. Arch Intern Med **168** : 1104-1110, 2008 エビデンス2a
27) Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al : Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). J Hypertens **18** : 1149-1154, 2000 エビデンス2b
28) Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al : Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension ; The PIUMA study. Hypertension **36** : 1072-1078, 2000 エビデンス2b [TH 追加]
29) Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, et al : Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Hypertension **37** : 1069-1074, 2001 エビデンス2b
30) Hǿieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al ; LIFE Study Group : The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney Int **65** : 1041-1049, 2004 エビデンス2b
31) Iwashima Y, Horio T, Kamide K, et al : Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. Hypertension **47** : 195-202, 2006 エビデンス2a
32) Shimamoto K, Fujita T, Ito S, et al ; J-HEALTH Study Committees : Impact of blood pressure control on cardiovascular

events in 26,512 Japanese hypertensive patients ; The Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin Ⅱ Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study, a prospective nationwide observational study. Hypertens Res **31** : 469-478, 2008 エビデンス2b [TH 追加]

33) Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, et al : Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension **34** : 144-150, 1999 エビデンス2b

34) Mazza A, Zamboni S, Rizzato E, et al : Serum uric acid shows a J-shaped trend with coronary mortality in non-insulin-dependent diabetic elderly people ; The CArdiovascular STudy in the ELderly (CASTEL). Acta Diabetol **44** : 99-105, 2007 エビデンス2a

35) Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA, et al ; GREACE Study Collaborative Group : Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease ; A subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. Am J Kidney Dis **43** : 589-599, 2004 エビデンス2b [TH 追加]

36) Naritomi H, Fujita T, Ito S, et al : Efficacy and safety of long-term losartan therapy demonstrated by a prospective observational study in Japanese patients with hypertension ; The Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin Ⅱ Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study. Hypertens Res **31** : 295-304, 2008 エビデンス2b [TH 追加]

37) Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, et al : Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Stroke **29** : 635-639, 1998 エビデンス2a

38) Wong KY, MacWalter RS, Fraser HW, et al : Urate predicts subsequent cardiac death in stroke survivors. Eur Heart J **23** : 788-793, 2002 エビデンス2a

39) Newman EJ, Rahman FS, Lees KR, et al : Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. Diabetes Metab Res Rev **22** : 79-82, 2006 エビデンス2a

40) Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al : Uric acid and survival in chronic heart failure ; Validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. Circulation **107** : 1991-1997, 2003 エビデンス2a

41) Pascual-Figal DA, Hurtado-Martínez JA, Redondo B, et al : Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. Eur J Heart Fail **9** : 518-524, 2007 エビデンス2a

6 悪性腫瘍

●ステートメント

1 血清尿酸値と悪性腫瘍による死亡との間に関連を認めたとする疫学調査がある。

エビデンス 2a　推奨度 B

2 血清尿酸値のコントロールによって，悪性腫瘍の相対危険度が低下するかどうかについては不明である。

エビデンス 2a　推奨度 B

尿酸は抗酸化活性を有することから，発癌を抑制する可能性が以前から示唆され，その可能性を検討するため，悪性腫瘍との関連についての前向きコホート研究が行われてきた(表1)[1)-11)]。これらの研究では，ほとんどの場合，観察開始時の血清尿酸値とその後の悪性腫瘍による死亡との関連が検討されている。血清尿酸値に性差があることから，男女で分けて検討してある報告が多い。当然のことながら，これらの検討では，発癌に影響を与える，年齢，喫煙，アルコール，体重などを考慮して解析が行われている。

米国における16万人以上を対象とした大規模な検討[3)]では，全癌，肺，大腸，前立腺，乳腺，子宮の癌について調査され，いずれの部位においても観察開始時の血清尿酸値と悪性腫瘍による死亡との間に有意な関連は認められなかった。一方，同じく米国において，女性の全癌による死亡率が観察開始時の血清尿酸値と有意に関連して高くなるとする報告[4)]や，男性において膵臓癌による死亡が血清尿酸値とともに有意に増加したとする報告がある[7)]。なお，1983年のスウェーデンからの報告[1)]は，血清尿酸値が観察開始後2年半の間の癌による死亡の増加とのみ関連したことから，血清尿酸値測定時にすでに存在していた悪性腫瘍の存在を反映するものと論文中で解釈されている。最近のオーストラリアからの大規模な調査結果では，男女ともに血清尿酸値と悪性腫瘍による

表1 血清尿酸値と悪性腫瘍による死亡との関連：一般集団における前向きコホート研究

報告年	地域(コホート)	対象者数(人)		追跡期間(年)	血清尿酸値と悪性腫瘍による死亡との関連	
		男性	女性		男性	女性
1983	スウェーデン[1)]	7,725	—	6	○	—
1984	フィンランド[2)]	3,195	3,155	11	×	×
1988	米国(カリフォルニア)[3)]	75,283	88,547	9.8	×	×
1989	米国(シカゴ)[4)]	—	6,797	11.5	—	○
1994	ハワイ(日本人)[5)]	7,889	—	26	×	—
1999	イタリア(CASTEL)[6)]	1,281	2,001	12	○	
2000	米国(シカゴ)[7)]	20,475	15,183	22.8	○	×
2002	米国(シカゴ)[8)]	20,433	15,149	24.4	×	×
2004	韓国[9)]	22,698	—	8.8	×	—
2007	オーストラリア[10)]	—	28,613	11.7	—	○
2007	オーストラリア[11)]	83,683	—	13.6	○	—

○：有意な関連あり，×：有意な関連なし，—：対象に含まれず。男性と女性との中間に印がある場合は，男女あわせた解析のみが行われていることを示す。1994年の報告[5)]は死亡ではなく，悪性腫瘍の発生との関連が検討されている。

死亡とが有意な関連を有すると報告された[10][11]。すなわち，血清尿酸値の上昇に伴って，悪性腫瘍による死亡の増加が報告されており，当初想定された尿酸の役割とは異なった結果が得られている。部位別では，全癌の他に，男性では呼吸器，消化器，女性では乳腺，生殖器の癌による死亡の増加が観察されている。これらの調査では，観察開始直後の2年間の死亡は除外してあり，観察開始時に存在した悪性腫瘍の影響はほぼ除外された状況で検討されている。

日本人については，ハワイ在住の男性について，血清尿酸値は全癌，胃，大腸，肺などの癌と関連しなかったと報告されている[5]。広島・長崎の原爆被爆者を対象とした調査において，血清尿酸値と全癌による死亡との間に関連はなかったが，肺癌による死亡が血清尿酸値の上昇とともに低下する傾向が認められたとする学会報告がある[12]。また，韓国人男性における大規模な検討で，血清尿酸値は癌による死亡と関連しなかったとされる[9]。

悪性腫瘍の予後との関連についても報告されている。慢性リンパ性白血病[13]および終末期の癌患者[14]において，血清尿酸値の増加は乳酸脱水素酵素(LDH)などの補正後も，より短い生存期間と関連したことが示されている。

以前に仮定されていた尿酸の抗酸化作用による発癌抑制作用については，海外の報告では否定的なものが多い。むしろ，血清尿酸値の上昇とともに悪性腫瘍による死亡が増加することが示唆されている。一方，インスリン抵抗性や高インスリン血症は発癌との関連が示唆されており，血清尿酸値と悪性腫瘍との関連を考える際にはこれらの要因についても考慮が必要である。

文献

1）Petersson B, Trell E : Raised serum urate concentration as risk factor for premature mortality in middle aged men ; Relation to death from cancer. Br Med J (Clin Res Ed) **287** : 7-9, 1983 エビデンス2a [MH追加]

2）Takkunen H, Reunanen A, Aromaa A, et al : Raised serum urate concentration as risk factor for premature mortality in middle aged men. Br Med J (Clin Res Ed) **288** : 1161, 1984 エビデンス2a [MH追加]

3）Hiatt RA, Fireman BH : Serum uric acid unrelated to cancer incidence in humans. Cancer Res **48** : 2916-2918, 1988 エビデンス2a [MH追加]

4）Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, et al : Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women ; Findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. J Clin Epidemiol **42** : 257-267, 1989 エビデンス2a [MH追加]

5）Kolonel LN, Yoshizawa C, Nomura AM, et al : Relationship of serum uric acid to cancer occurrence in a prospective male cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **3** : 225-228, 1994 エビデンス2a [MH追加]

6）Mazza A, Casiglia E, Scarpa R, et al : Predictors of cancer mortality in elderly subjects. Eur J Epidemiol **15** : 421-427, 1999 エビデンス2a [MH追加]

7）Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, et al : Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. JAMA **283** : 2552-2558, 2000 エビデンス2a [MH追加]

8）Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, et al : Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **11** : 385-391, 2002 エビデンス2a [MH追加]

9）Jee SH, Lee SY, Kim MT : Serum uric acid and risk of death from cancer, cardiovascular disease or all causes in men. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil **11** : 185-191, 2004 エビデンス2a

10）Strasak AM, Rapp K, Hilbe W, et al ; VHM&PP Study Group : The role of serum uric acid as an antioxidant protecting against cancer ; Prospective study in more than 28000 older Austrian women. Ann Oncol **18** : 1893-1897, 2007 エビデンス2a [MH追加]

11）Strasak AM, Rapp K, Hilbe W, et al ; VHM&PP Study Group : Serum uric acid and risk of cancer mortality in a large prospective male cohort. Cancer Causes Control **18** : 1021-1029, 2007 エビデンス2a [MH追加]

12）箱田雅之，笠置文善，藤原佐枝子：血清尿酸値と発癌との関連についての検討．痛風と核酸代謝 **29**：44，2005 エビデンス2a [MH追加]

13）Lee JS, Dixon DO, Kantarjian HM, et al : Prognosis of chronic lymphocytic leukemia ; A multivariate regression analysis of 325 untreated patients. Blood **69** : 929-936, 1987 エビデンス2a [MH追加]

14）Shin HS, Lee HR, Lee DC, et al : Uric acid as a prognostic factor for survival time ; A prospective cohort study of terminally ill cancer patients. J Pain Symptom Manage **31** : 493-501, 2006 エビデンス2a

7 総死亡

●ステートメント

1 血清尿酸値は，総死亡のリスクと関連する可能性がある。 エビデンス 2a 推奨度 B

2 女性においては，高尿酸血症の基準値より低い血清尿酸値から，総死亡の相対危険度の上昇を伴う可能性がある。 エビデンス 2a 推奨度 B

3 血清尿酸値のコントロールによって，総死亡の相対危険度が低下するかどうかは不明である。 エビデンス 2a 推奨度 B

血清尿酸値は，総死亡と関連することが複数の研究で報告されている。表1に，一般集団について行われた最近の前向きコホート研究の結果を示した[1)-16)]。血清尿酸値には性差があるため，男女で分けて解析してある報告が多い。これらの報告においては通常，血圧，体重(BMI)，喫煙，基礎疾患など，死亡に関連する他の要因を補正した多変量解析が行われており，表1ではこのような補正を行っても関連が存在したものについてだけ関連ありとして示している。男性については，13件の報告のうち7件で総死亡との関連が認められた。一方，女性においては，8件のうち6件で総死亡との関連が認められている。以上のように，血清尿酸値と総死亡との関連を認めた報告は，女性で多い傾向がある。

以上の報告は，1件[14)]を除いてすべて心血管疾患との

表1 血清尿酸値と総死亡との関連：一般集団における前向きコホート研究

報告年	地域(コホート)	対象者数(人)		追跡期間(年)	血清尿酸値と総死亡リスクとの関連	
		男性	女性		男性	女性
1985	米国(フラミンガム)[1)]	2,086	2,718	26	×	○
1988	スウェーデン[2)]	—	1,462	12	—	○
1989	米国(シカゴ)[3)]	—	6,797	11.5	—	○
1995	米国(NHANES Ⅰ)[4)]	2,939	3,468	13.5	×	○
1999	ドイツ(MONICA)[5)]	1,044	—	8(?)	○	—
1999	米国(フラミンガム)[6)]	3,075	3,688	17.4	×	×
2000	米国(NHANES Ⅰ)[7)]	2,702	3,224	16.4	○	○
2000	日本(企業職員)[8)]	49,413	—	5.4	×	—
2001	日本(全国地域住民)[9)]	3,596	4,576	13.3	×	×
2004	韓国[10)]	22,698	—	8.8	×	—
2004	フィンランド[11)]	1,423	—	11.9	○	—
2005	日本(広島・長崎)[12)]	3,860	6,755	24.9	○	○
2006	イスラエル[13)]	9,125	—	21.2	○	—
2008	米国(PreCIS)[14)]	2,330	1,095	4.6	○	
2008	米国(MRFIT)[15)]	9,105	—	17(?)	○	—
2008	ドイツ(MONICA/KORA)[16)]	3,604	—	11.7	○	—

○：有意な関連あり，×：有意な関連なし，—：対象に含まれず。男性と女性との中間に印がある場合は，男女あわせた解析のみが行われていることを示す。

関連も検討されている。このうち，男性では3件[12)13)15)]，女性では2件[1)2)]の報告において，総死亡とは有意な関連が認められたが，心血管疾患とは関連は認められなかった。

以上の検討では，対象集団を血清尿酸値の分布によって等人数となるよう4～5群に分け，最も低い血清尿酸値の群に比べて，最も高い血清尿酸値の群の死亡率が高いかどうかが検討されていることが多い。したがって，このような検討では，血清尿酸値が死亡に関連するかどうかが問われており，どの血清尿酸値から死亡の相対危険度が上昇するかを問うたものではない。一方，血清尿酸値ごとに区切った解析を行った日本からの報告[12)]では，男性では8.0mg/dL以上，女性では6.0mg/dL以上の群において相対危険度の上昇が認められている。しかし，この報告においても，相対危険度の上昇がどの血清尿酸値からかという点に焦点を絞った詳細な解析は行われていない。

これらの疫学的な研究は観察研究であり，血清尿酸値を低下させることによって死亡リスクが低下するかどうかを検討した介入研究はない。尿酸がヒトの細胞や生理機能について影響を有するかどうかについて，ヒトの生体内での作用を実験的に検討した報告では，直接的な有害作用を示したものはこれまでのところない。したがって，血清尿酸値と総死亡リスクとの関連のメカニズムについては不明であり，尿酸降下薬によって血清尿酸値をコントロールすることが死亡リスクの点から有益かどうかは不明である。現時点では，高血圧や脂質異常など，死亡リスクに関連し血清尿酸値にも関連する要因の，臨床的コントロールを行うことがいうまでもなく重要である。

文　献

1）Brand FN, McGee DL, Kannel WB, et al : Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease ; The Framingham Study. Am J Epidemiol **121** : 11-18, 1985 エビデンス2a

2）Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C, et al : Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. Acta Med Scand **224** : 549-555, 1988 エビデンス2a [MH 追加]

3）Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, et al : Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women ; Findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. J Clin Epidemiol **42** : 257-267, 1989 エビデンス2a [MH 追加]

4）Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, et al : Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Am J Epidemiol **141** : 637-644, 1995 エビデンス2a [MH 追加]

5）Liese AD, Hense HW, Löwel H, et al : Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort ; World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Epidemiology **10** : 391-397, 1999 エビデンス2a

6）Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al : Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death ; The Framingham Heart Study. Ann Intern Med **131** : 7-13, 1999 エビデンス2a

7）Fang J, Alderman MH : Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992 ; National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA **283** : 2404-2410, 2000 エビデンス2a

8）Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, et al : Does hyperuricemia affect mortality ? A prospective cohort study of Japanese male workers. J Epidemiol **10** : 403-409, 2000 エビデンス2a [MH 追加]

9）Sakata K, Hashimoto T, Ueshima H, et al ; NIPPON DATA 80 Research Group : Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease ; NIPPON DATA 80, 1980-1994. National Integrated Projects for Prospective Observation of Non-communicable Diseases and its Trend in the Aged. Eur J Epidemiol **17** : 461-468, 2001 エビデンス2a

10）Jee SH, Lee SY, Kim MT : Serum uric acid and risk of death from cancer, cardiovascular disease or all causes in men. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil **11** : 185-191, 2004 エビデンスa

11）Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al : Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men ; A prospective cohort study. Arch Intern Med **164** : 1546-1551, 2004 エビデンス2a [MH 追加]

12）Hakoda M, Masunari N, Yamada M, et al : Serum uric acid concentration as a risk factor for cardiovascular mortality ; A longterm cohort study of atomic bomb survivors. J Rheumatol **32** : 906-912, 2005 エビデンス2a

13）Gerber Y, Tanne D, Medalie JH, et al : Serum uric acid and long-term mortality from stroke, coronary heart disease and all causes. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil **13** : 193-198, 2006 エビデンス2a

14）Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, et al : Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease ; A preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. Arthri-

tis Rheum **58** : 623-630, 2008 エビデンス2a [MH 追加]
15) Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, et al ; MRFIT Research Group : Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. Arch Intern Med **168** : 1104-1110, 2008 エビデンス2a [MH 追加]
16) Meisinger C, Koenig W, Baumert J, et al : Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population ; The MONICA/KORA cohort study. Arterioscler Thromb Vasc Biol **28** : 1186-1192, 2008 エビデンス2a [MH 追加]

第2章

高尿酸血症・痛風の診断

1 尿酸の測定法

●ステートメント

1 ほとんどの施設で，自動分析装置によるウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法が用いられている。
エビデンス 2b　推奨度 A

2 測定値の変動は血清成分の影響も考慮して9.0%，施設間差は2.7～6.8%であり，信頼できる測定法といえる。
エビデンス 3　推奨度 B

3 高尿酸血症の判定について，採血時期は空腹時でなくてもよいが，恒常的な高尿酸血症の判定には複数回の測定が必要である。
エビデンス 3　推奨度 B

血清尿酸値の正常と異常を論ずるためには精度の高い測定法を用いる必要がある。

尿酸の測定法には尿酸の還元性を利用した「還元法」，尿酸酸化酵素であるウリカーゼを用いた「酵素法」，高速液体クロマトグラフィー(high performance liquid chromatography；HPLC)を用いた「分離分析法」などがある(表1)。このうち，広く一般の臨床検査法として使用されているのは，ウリカーゼとペルオキシダーゼを用いた「酵素法」である[1]。

1 試料と装置

血液中の尿酸濃度は，全血を凝固させたのち，遠心分離して得られる血清を試料とする。また，検査施設に設置した自動分析装置を用いて測定する。尿や血漿を試料として測定することもできる。血清中の尿酸は，室温保存で数日間，安定である[2]。

2 測定法

1970年代初めは尿酸の還元性を利用したリンタングステン酸法が主流だったが，現在は酵素法で測定している施設がほとんどである。

酵素法は，尿酸がウリカーゼの作用によって酸化されてアラントインおよび二酸化炭素と過酸化水素を生ずることを利用するもので，この反応は尿酸に特異的であり薬剤などの妨害物質の影響は少ない。ウリカーゼを加える前後で292nmにおける紫外部吸光度(ultra violet；UV)を測定し，その差から尿酸値を求めるUV法と，ウリカーゼ反応により産生した過酸化水素を利用して発色物質を生じさせ，これを比色定量する方法がある。UV法は精度が高く，米国では尿酸測定の実用基準法にされている。

反応により産生した過酸化水素を利用する方法としては，ウリカーゼ・カタラーゼ法とウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法がある。ウリカーゼ・カタラーゼ法は，反応で生成した過酸化水素とカタラーゼでメタノールを酸化してホルムアルデヒドとし，これをアセチルアセトンと重合させることによって，3,5-ジアセチル-1,4-ジヒドロルチジンを生じさせて比色定量する方法である。

ウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法は，尿酸とウリカーゼとの反応で生成した過酸化水素を，ペルオキシダーゼ存在下で4-アミノアンチピリンとアニリン系またはm-トルイジン系の色素源と酸化的に縮合させることによりキノン色素に導いて発色させ，これを比色法によって定量する方法である[1]。この方法は除蛋白が不要で，短時間で発色が終わるため，各種の自動分析装置に適用され，現在ほとんどの施設における尿酸測定がウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法で行われている[3]。アスコルビン酸などの還元剤や溶血によるヘモグロビンで誤差を生

表1 尿酸測定法の種類

	原　理	検出法	名称など
還元法	リンタングステン酸法	吸光度(可視光)	
酵素法	ウリカーゼ・UV 法	吸光度(UV 波長)	
	ウリカーゼ・カタラーゼ法	吸光度(可視光)	アセチルアセトン法(影山法) AHMT 法
	ウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法 [ほとんどの自動分析装置で採用]	吸光度(可視光)	O-ジアニシジン法 4-AA-DMA 法 m-トルイジン系色素 ロイコ色素
分離分析法	高速液体クロマトグラフィー(HPLC)	吸光度(UV 波長) 電気化学検出法(ECD)	
	キャピラリー電気泳動法	吸光度(UV 波長) 電気化学検出法(ECD)	

AHMT：4-アミノ-3-ヒドラジノ-5-メルカプト-1,2,4-トリアゾール，4-AA-DMA：4-アミノアンチピリン-ジメチルアニリン

ずることもあるが，発色色素を選んで測定波長を変えることにより誤差を減らす工夫がされている。また，装置のキャリブレーションや，既知濃度の標準液と管理用試料による精度管理が必要とされている[4]。そのため，測定された血清尿酸値の施設間差は変動係数(coefficient of variance；CV)2.7～6.8%と改善されている[3]。除蛋白した試料を HPLC(ODS カラム)で他成分と分離して測定する分離分析法も用いられる。尿酸を波長284nm で検出してピーク面積を求めて定量する。HPLC を用いた尿酸の測定は，精密度，正確度の点で優れており日本臨床化学会では尿酸測定の実用基準法として採用している[5]が，操作が煩雑であるため日常検査には適さない。

3 測定誤差と生理的変動

測定方法の改良および日常の精度管理により，尿酸の測定値に対する信頼性は高く，測定誤差は2.0%程度である。これに血清中の他成分の影響などを加えると9.0%程度の変動となり，血清尿酸値が4.6mg/dL の場合，測定値は4.6±0.4(4.2～5.0mg/dL)の範囲で得られることとなる[6]。この誤差は避けられないため，境界値の場合は何回か検査を行うのが望ましい。

血清尿酸値の正常と異常を判断するには生理的変動も考慮する必要がある。血清尿酸値には日内変動や季節変動が観察される。普通食を摂っている健常者の日内変動は0.5mg/dL 程度で，明け方が高く夕方に低下する[7]。また，飲酒，食事，運動，精神活動などでも変動する(運動により1.04倍，昼食により1.1倍)[8]。血清尿酸値はプリン体，大豆摂取や飲酒の後に上昇し，動物性蛋白の摂取後はわずかに低下する[9]。高尿酸血症のスクリーニングを目的とする場合に採血は空腹時である必要はないが，恒常的に高尿酸血症状態が持続するかどうかは複数回測定した結果で判断すべきである。

文 献

1) Fossati P, Prencipe L, Berti G：Use of 3,5-dichloro-2-hydroxybenzenesulfonic acid/4-aminophenazone chromogenic system in direct enzymic assay of uric acid in serum and urine. Clin Chem **26**：227-231, 1980 エビデンス2b

2) Henriksen GM, Pedersen MM, Nφrgaard I, et al：Minimally processed fresh frozen human reference sera；Preparation, testing, and application to international external quality assurance. Scand J Clin Lab Invest **64**：293-308, 2004 エビデンス3

3) 仁科甫啓：血清尿酸の測定．高尿酸血症と痛風 **5**：39-43，1997 エビデンス3

4) クラスⅡ汎用・生化学検査用シリーズ 尿酸キット アクアオート カイノス UA 試薬添付文書(第3版)．2008年2月改訂 エビデンス3 [KK 追加]

5）日本臨床化学会試薬専門委員会：HPLC を用いる血清尿酸測定の勧告法．臨化 **22**：300-307，1993 エビデンス3
6）Fuentes-Arderiu X : Influence quantities and uncertainty of measurement. Clin Chem **47** : 1327-1328, 2001 エビデンス2b
7）Kanabrocki EL, Third JL, Ryan MD, et al : Circadian relationship of serum uric acid and nitric oxide. JAMA **283** : 2240-2241, 2000 エビデンス3
8）Statland BE, Winkel P, Bokelund H : Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents ; 2. Effects of exercise and diet on variation of serum constituents in healthy subjects. Clin Chem **19** : 1380-1383, 1973 エビデンス3
9）Garrel DR, Verdy M, PetitClerc C, et al : Milk- and soy-protein ingestion ; Acute effect on serum uric acid concentration. Am J Clin Nutr **53** : 665-669, 1991 エビデンス3

2 高尿酸血症の病型分類

●ステートメント

1 高尿酸血症は，「尿酸産生過剰型」，「尿酸排泄低下型」，「混合型」に大別される。
エビデンス 2b　推奨度 A

2 病型分類には，尿酸クリアランスおよびクレアチニン・クリアランス(Ccr)の測定を行う。(尿酸産生過剰型：尿中尿酸排泄量＞0.51mg/kg/時，尿酸排泄低下型：尿酸クリアランス＜7.3mL/分)
エビデンス 2b　推奨度 A

3 治療中の病型の変化に注意する。
エビデンス 2b　推奨度 A

高尿酸血症・痛風の病態を把握し，その合理的治療を行うため，病型に基づき分類する。

健常者の生体内には，通常約1,200mg の尿酸プールが存在する。尿酸産生量はおよそ700mg/日である。このうち約500mg/日が尿中に排泄され，約200mg/日が汗，消化液などに排泄される(腎外性処理)[1)2)]。高尿酸血症の成因は，尿酸産生量の増加(尿酸産生過剰型)，尿中尿酸排泄能の低下(尿酸排泄低下型)および両者の混在した混合型に大別される[2)3)]。

1 病型分類の実際

一般に診断時，尿酸の出納は定常状態にあるので，治療開始前に少数回，尿酸産生量，尿酸排泄能を測定することにより病型分類が可能である。このために，尿酸クリアランスおよび，腎機能についての補正のためのクレアチニン・クリアランス(Ccr)の測定を併せて行う(表1)。これらは，1日尿量で行うこともできる(24時間法)が，外来診療では実際的でないため，通常60分法で行う。検査予定日の3日前より，高プリン食・飲酒を控えるよう指示し，当日は絶食で受診させ，300mL の飲水を負荷し30分後に排尿させる。以後60分間の分割尿を正確に採取するとともに，中間時(蓄尿開始後30分)に採血を行い，得られたデータにより各パラメーターを求める[3)]。

1 尿酸産生量

直接の定量は困難であるので，通常，尿中尿酸排泄量より推測する(表2)。高プリン食制限下絶食飲水負荷時(前記試験時でよい)の尿中尿酸排泄量が0.51mg/kg/時より大きいと尿酸産生過剰型としてよい。

ただし，尿酸クリアランス低下症例では代償性に腎外性処理が増加するため，この点を補正して

尿中尿酸排泄量＞0.030×尿酸クリアランス＋0.325(mg/kg/時)

のときを，尿酸産生過剰型とするとより正確である[4)]。

2 尿酸排泄率

尿酸クリアランスの多寡により尿酸排泄低下の有無を検討する。また，原発性の尿酸排泄低下型ではなく，腎

表1 尿酸クリアランス，Ccr 試験実施法(60分法)

3日前	高プリン食・飲酒制限
起床後	絶食 飲水コップ2杯
外　来	−30分：飲水300mL 0分：30分後排尿 30分：中間時採血 ［血中尿酸・クレアチニン測定］ 60分：60分間の全尿採取 ［尿量測定 尿中尿酸・クレアチニン測定］

表2　尿中尿酸排泄量の算出法

$$\text{尿中尿酸排泄量}=\frac{[\text{尿中尿酸濃度(mg/dL)}]\times[\text{60分間尿量(mL)}]}{100\times\text{体重(kg)}}\ \text{mg/kg/時}$$

正常値　0.496(0.483～0.509)mg/kg/時

表3　尿酸クリアランスおよびCcrとその比の算出法

$$\text{尿酸クリアランス}=\frac{[\text{尿中尿酸濃度(mg/dL)}]\times[\text{60分間尿量(mL)}]}{[\text{血漿尿酸濃度(mg/dL)}]\times60}\times\frac{1.73}{\text{体表面積(㎡)}}$$

正常値　11.0(7.3～14.7)mL/分

$$\text{Ccr}=\frac{[\text{尿中クレアチニン濃度(mg/dL)}]\times[\text{60分間尿量(mL)}]}{[\text{血漿クレアチニン濃度(mg/dL)}]\times60}\times\frac{1.73}{\text{体表面積(㎡)}}$$

正常値　134(97～170)mL/分

$$\text{R}=\frac{\text{尿酸クリアランス}}{\text{Ccr}}\times100\%=\frac{[\text{尿中尿酸濃度}]\times[\text{血漿クレアチニン濃度}]}{[\text{血漿尿酸濃度}]\times[\text{尿中クレアチニン濃度}]}\times100\%$$

正常値　8.3(5.5～11.1)%

成人の平均体表面積(㎡)を第1版では「1.48」としたが，今回は「1.73」を用いたため正常値は異なる。
Ccr：クレアチニン・クリアランス，R：尿酸クリアランス/Ccr比

(文献4より引用)

表4　尿中尿酸排泄量と尿酸クリアランスによる病型分類

病　型	尿中尿酸排泄量 (mg/kg/時)		尿酸クリアランス (mL/分)
尿酸産生過剰型	>0.51	および	≧7.3
尿酸排泄低下型	<0.48	あるいは	<7.3
混合型	>0.51	および	<7.3

表5　高尿酸血症病型別の尿酸代謝係数

病　型	症例数	血清尿酸値 (mg/dL)	尿中尿酸排泄量 (mg/kg/時)	尿酸クリアランス (mL/分)	Ccr (mL/分)	R (%)
尿酸産生過剰型	43(12%)	8.33	0.667	7.49	88.5	8.69
尿酸排泄低下型	206(60%)	8.83	0.365	4.06	76.5	5.66
混合型	86(25%)	10.07	0.535	4.90	81.3	6.42
正常型	9(3%)	7.13	0.498	6.68	91.2	7.40
計	344(100%)	9.03	0.449	4.76	79.6	6.27
対　照	32	4.74	0.496	9.55	105.5	9.13

Ccr：クレアチニン・クリアランス，R：尿酸クリアランス/Ccr比
(文献5にさらに症例を追加したもの。中村　徹 編：高尿酸血症・痛風の診療．大阪，メディカルレビュー社，2003より引用)

機能障害の1所見として尿酸クリアランスが低下する場合もあるので，その鑑別の意味でCcrの測定を併せて行い，尿酸クリアランス/Ccr比(R)を求める。Rは，原発性尿酸排泄低下型では低値を示す(表3)[4]。

3 尿中尿酸排泄量と尿酸クリアランスによる病型分類(表4)

中村らの報告では，尿酸産生過剰型12%，尿酸排泄低下型60%，混合型25%，正常型3%であった(表5)[5]。

4 簡便法

外来で60分法を行う時間的余裕がない場合に，スポット尿を用いる簡便法があるが，明確なエビデンスたりうる報告はない。

注意事項

治療中に，血清尿酸値・症状が改善すると，それが食生活をはじめとする患者の生活様式に影響を与えるなどの理由で，病型が変化することがある。特に尿酸排泄低下型に，尿酸産生過剰型の要因が加わることが比較的多い[6]。治療効果の減弱など，疑わしい所見があれば，約2週間の休薬の後，病型の再評価を行う。

文 献

1) Benedict JD, Forsham PH, Stetten D Jr : The metabolism of uric acid in the normal and gouty human studied with the aid of isotopic uric acid. J Biol Chem **181** : 183-193, 1949 エビデンス2b
2) Seegmiller JE, Grayzel AI, Laster L, et al : Uric acid production in gout. J Clin Invest **40** : 1304-1314, 1961 エビデンス2b
3) 中村　徹，内田三千彦，内野治人，他：痛風の高尿酸血症の尿酸クリアランス法による検討．尿酸 **1**：45-61，1977 エビデンス2b
4) 中村　徹，内田三千彦，内野治人，他：痛風の高尿酸血症の尿酸クリアランス法による検討．尿酸 **2**：125-130，1978 エビデンス2b
5) 中村　徹，加川大三郎，樋口富彦，他：Inosine負荷による痛風高尿酸血症の検討．尿酸 **5**：17-27，1982 エビデンス2b
6) Tsutani H, Kiriba C, Imamura S, et al : Latent overproductive hyperuricemia increases in patients during the intermittent phase of gouty arthritis under long-term antihyperuricemic treatment. Mod Rheumatol **10** : 207-210, 2000 エビデンス2b

3 痛風の診断

●ステートメント

1 痛風関節炎とは関節内に析出した尿酸塩結晶が起こす関節炎である。

2 急性痛風関節炎(痛風発作)は，第一中足趾節(MTP)関節，足関節などに好発する。
エビデンス 2a　推奨度 A

3 診断には，特徴的症状，高尿酸血症の既往，関節液中の尿酸塩結晶の同定が重要である。
エビデンス 3　推奨度 B

4 痛風発作中には血清尿酸値は必ずしも高値を示さない。
エビデンス 3　推奨度 B

5 痛風結節は尿酸塩結晶と肉芽組織からなり，診断に有用である。
エビデンス 2a　推奨度 A

高尿酸血症・痛風に対する有効な治療法がなかった時代には，痛風発症後，痛風腎から尿毒症に進展することが多く，尿毒症は死因の多くを占めた。しかし，高尿酸血症の体系的な治療が行われるようになった現在では尿毒症は著減した。したがって，痛風を的確に診断し，治療につなげることが大切である。

1 痛風の臨床像と病期

痛風の関節炎の多くは急性発症であるため痛風発作と呼ばれ，第一中足趾節(MTP)関節などの下肢の関節に多い。痛風関節炎は，疼痛，腫脹や発赤が強く歩行困難になるが，7～10日で軽快し，次の発作までは全く無症状である(間欠期)。血清尿酸値をコントロールせずに放置すると次第に痛風関節炎が頻発して慢性関節炎に移行する。そして痛風結節と呼ばれる尿酸塩を中心とした肉芽組織が出現するに至る(慢性結節性痛風)。また高尿酸血症が長期間持続すると，腎髄質に間質性腎炎の所見が出現し，「痛風腎」と呼ばれる病態を併発する。

2 痛風の診断

痛風は，高尿酸血症が持続した結果として関節内に析出した尿酸塩が起こす結晶誘発性関節炎であり，当然のことながら高尿酸血症と痛風は同義ではない。痛風関節炎の発症は，以前から高尿酸血症を指摘されている患者の第一MTP関節または足関節周囲に発赤，腫脹を伴う急性関節炎[1]が出現した場合に診断しうる。

したがって，以前から高尿酸血症を指摘されていた男性で，特徴的な急性単関節炎を繰り返す場合には，痛風の診断は比較的容易である。診断基準としては米国リウマチ学会のものがある(表1)[2]。これは，①関節液中の尿酸塩結晶，あるいは②痛風結節が証明される，または③の11項目のうち6項目以上を満たせば痛風であるとするものである。この基準は感度98%，特異度92%であるが，さらに低い値も報告されている[3][4]。

尿酸塩結晶という病因が明らかな痛風においては，可能なかぎり確定診断のために急性関節炎の関節液を偏光顕微鏡で観察し，白血球に貪食された尿酸一ナトリウムの針状結晶を証明することが勧められる[4]。なお，関節液中の尿酸塩結晶の検出は通常の光学顕微鏡でも可能である。しかし，尿酸塩結晶と確定するためには偏光顕微鏡が用いられる。

表 1 痛風関節炎の診断基準

1．尿酸塩結晶が関節液中に存在すること

2．痛風結節の証明

3．以下の項目のうち 6 項目以上を満たすこと
- a）2 回以上の急性関節炎の既往がある
- b）24時間以内に炎症がピークに達する
- c）単関節炎である
- d）関節の発赤がある
- e）第一 MTP 関節の疼痛または腫脹がある
- f）片側の第一 MTP 関節の病変である
- g）片側の足関節の病変である
- h）痛風結節（確診または疑診）がある
- i）血清尿酸値の上昇がある
- j）X 線上の非対称性腫脹がある
- k）発作の完全な寛解がある

（文献 2 より引用）

表 2 痛風関節炎の診断上の注意点

1．痛風発作中の血清尿酸値は低値を示すことがあり，診断的価値は高くない

2．関節液が得られたら迅速に検鏡し，尿酸塩結晶の有無を同定する

3．痛風結節は診断上価値があるが頻度は低い

表 3 痛風関節炎の鑑別診断

前足部の疼痛	外反母趾・バニオン 爪周囲炎 毛嚢炎 蜂窩織炎 モートン病 変形性関節炎 関節リウマチ 偽痛風 腰椎由来の下肢症状	中足部の疼痛	足底腱膜炎 扁平足 疲労骨折
		足関節の疼痛	骨折・靭帯損傷 関節リウマチなど 偽痛風
		踵部の疼痛	踵骨後滑液包炎 疲労骨折 アキレス腱付着部炎

3 診断における注意点

痛風の診断上の注意点を列記する（表 2）。

1 血清尿酸値

発作中の血清尿酸値は必ずしも高値を示さない[5]。また，尿酸降下薬を服用開始後 3 ヵ月程度は痛風発作が起こりやすい[6]が，この場合には当然，血清尿酸値は低く，診断の補助にはならない。

2 尿酸塩結晶

関節液を穿刺後，スライドガラス上に滴下して偏光顕微鏡下に検鏡し，白血球に貪食された針状結晶が負の複屈光性を示せば尿酸塩と証明できる。診断に苦慮する場合は積極的に尿酸塩の検出に努めるべきである。なお，稀に痛風と化膿性関節炎が共存することがある[7]。

3 痛風結節

析出した尿酸塩結晶と肉芽組織からなる。痛風の罹病歴の長い症例に特徴的な所見であるが，痛風治療の普及により頻度は著減した。このため臨床的に特異度は高いが感度が低い所見である。耳介，第一 MTP 関節，肘関節などに好発する。

4 画像診断

関節の単純 X 線では初期から特徴的所見が認められることはほとんどなく，むしろ鑑別診断における役割が大きい。慢性結節性痛風では特徴的な所見が認められる。CT，MRI，超音波検査が痛風結節の同定に用いられる場合がある[8]。少数例の検討で，骨病変の評価において超音波検査が単純 X 線より優れていること[9]，超音波検査は軟骨表面の尿酸塩結晶の検出に有用であることが示されている[10]。

4 鑑別診断

鑑別診断として，急性関節炎を起こす疾患（偽痛風，化膿性関節炎など）が挙げられることが多い。しかし，現実的には下肢に出現する関節炎以外の疼痛や腫脹（外反母趾，爪周囲炎，蜂窩織炎，靭帯損傷，滑液包炎など）を鑑別すべきことが多い（表 3）。

文 献

1）Rigby AS, Wood PH : Serum uric acid levels and gout ; What does this herald for the population? Clin Exp Rheumatol **12** : 395-400, 1994 エビデンス2a ［AT 追加］

2）Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al : Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum **20** : 895-900, 1977 エビデンス3
3）Schumacher HR Jr, Edwards LN, Perez-Ruiz F, et al ; OMERACT 7 Special Interest Group : Outcome measures for acute and chronic gout. J Rheumatol **32** : 2452-2455, 2005 エビデンス3 [AT 追加]
4）Malik A, Schumacher HR, Dinnella JE, et al : Clinical diagnostic criteria for gout ; Comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. J Clin Rheumatol **15** : 22-24, 2009 エビデンス3 [AT 追加]
5）Logan JA, Morrison E, McGill PE : Serum uric acid in acute gout. Ann Rheum Dis **56** : 696-697, 1997 エビデンス3
6）作山理子，山中　寿，箱田雅之，他：痛風発作を誘発しないための血清尿酸値の維持水準に関する研究．プリン・ピリミジン代謝 **17**：81-89，1993 エビデンス2b
7）Chen LX, Schumacher HR : Gout ; Can we create an evidence-based systematic approach to diagnosis and management? Best Pract Res Clin Rheumatol **20** : 673-684, 2006 エビデンス4
8）Gerster JC, Landry M, Dufresne L, et al : Imaging of tophaceous gout ; Computed tomography provides specific images compared with magnetic resonance imaging and ultrasonography. Ann Rheum Dis **61** : 52-54, 2002 エビデンス3
9）Schueller-Weidekamm C, Schueller G, Aringer M, et al : Impact of sonography in gouty arthritis ; Comparison with conventional radiography, clinical examination, and laboratory findings. Eur J Radiol **62** : 437-443, 2007 エビデンス3 [AT 追加]
10）Thiele RG, Schlesinger N : Diagnosis of gout by ultrasound. Rheumatology (Oxford) **46** : 1116-1121, 2007 エビデンス3 [AT 追加]

4 二次性高尿酸血症・痛風

●ステートメント

1 高尿酸血症の診断に際し，必ず二次性の可能性について検討する。

エビデンス 2b　推奨度 B

2 急性尿酸性腎症および腫瘍融解症候群は治癒を目指す緊急疾患である。

エビデンス 1b　推奨度 A

基礎疾患，薬物投与など明らかな原因が見出される二次性痛風は全痛風症例の約５％を占める。診断に際しては，詳細な問診，服薬歴，身体所見，検査所見などより基礎疾患の存在や薬剤の服用に気づくことが重要である[1]。二次性高尿酸血症においても，原発性と同様に尿酸産生過剰型，尿酸排泄低下型，混合型に大別される。

1 尿酸産生過剰型二次性高尿酸血症

1 基礎疾患

尿酸産生過剰型二次性高尿酸血症を生じる主要な基礎疾患とその発症機序を表１[2)3)]に示す。

2 抗悪性腫瘍薬

薬剤そのものは血清尿酸値を上昇させない。化学療法

表１ 尿酸産生過剰型二次性高尿酸血症とその発症機序

疾患	機序
１．遺伝性代謝性疾患	
１）レッシュ-ナイハン症候群	ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ欠損によるプリン異化亢進とプリン *de novo* 合成亢進
２）ホスホリボシルピロリン酸合成酵素亢進症	プリン合成の亢進
３）先天性筋原性高尿酸血症	筋 ATP 産生障害による AMP 分解亢進
２．細胞増殖の亢進・組織破壊の亢進	細胞増殖に伴う細胞崩壊による核酸など尿酸前駆物質の高負荷
１）悪性腫瘍 造血器腫瘍(急性白血病，悪性リンパ腫，骨髄増殖性疾患，骨髄異形成症候群) 固形腫瘍(乳癌，精上皮腫，肉腫，ウィルムス腫瘍，小細胞肺癌，その他増殖速度の速い腫瘍)	
２）非腫瘍性疾患 尋常性乾癬，二次性多血症，溶血性貧血	
３）腫瘍融解症候群	
４）横紋筋融解症	
３．甲状腺機能低下症[2)]	ATP 代謝異常
４．外因性・高プリン食	プリン体を多く含む食品の摂取によるプリン体の高負荷
５．薬剤性	
１）抗悪性腫瘍薬	腫瘍細胞の崩壊による尿酸前駆物質の高負荷
２）ミゾリビン	詳細不明
３）テオフィリン[3)]	プリン異化亢進
４）フルクトース，キシリトール	代謝過程における ATP 消費

ATP：アデノシン5'-三リン酸，AMP：アデノシン一リン酸

表2　尿酸排泄低下型二次性高尿酸血症とその発症機序

疾　患	機　序
1．腎疾患	
1）慢性腎疾患	腎機能低下
2）多発性嚢胞腎	腎機能低下
3）鉛中毒・鉛腎症[5]	鉛の沈着による尿細管障害
4）ダウン症候群	腎機能低下，尿酸排泄低下
5）家族性若年性痛風腎症	尿酸排泄低下
2．代謝，内分泌性	
1）高乳酸血症	尿細管でのURAT1による尿酸再吸収促進
2）脱水	腎血流量の低下
3．薬剤性	
1）利尿薬（フロセミド，サイアザイド系利尿薬，D-マンニトール）	長期使用による細胞外液量減少のためGFRが低下し尿酸再吸収が亢進する
2）少量のサリチル酸[6]	尿細管での尿酸分泌抑制，GFRの低下
3）抗結核薬（ピラジナミド，エタンブトール塩酸塩）	尿細管でのURAT1による尿酸再吸収促進
4）免疫抑制薬（シクロスポリン[7]，タクロリムス水和物[8]）	GFR低下

URAT1：尿酸トランスポーター1，GFR：糸球体濾過量

により腫瘍細胞が破壊され，細胞からの逸脱物質であり尿酸前駆物質である核酸が大量に放出され，その最終代謝産物として血清尿酸値が上昇する[1]。

3 急性尿酸性腎症，腫瘍融解症候群

急性尿酸性腎症は，特に急性白血病や悪性リンパ腫など造血器腫瘍の急性期未治療時や化学療法開始直後に起こる急性腎不全である[1]。腫瘍細胞が急速に崩壊し，細胞からの逸脱物質より生じた過剰の血中・尿中尿酸が腎尿細管や集合管を閉塞することにより生じる。腫瘍融解症候群はその劇症型として治療開始期に，1度に大量の腫瘍細胞が崩壊して起こる。特に，化学療法に感受性の高い腫瘍，造血器腫瘍や肺癌において生じやすい[1)4)]。本病態に際しては急性尿酸性腎症に加え，高カリウム血症，高リン酸血症，低カルシウム血症などの代謝異常を生じ，腎不全さらには死に至る場合もある。いずれの病態も緊急の対応を必要とする[1]。

2 尿酸排泄低下型二次性高尿酸血症

1 基礎疾患

尿酸排泄低下型二次性高尿酸血症を生じる主要な基礎疾患とその発症機序を表2[5)-8)]に示す。

2 腎不全に伴う二次性高尿酸血症

腎機能低下に伴い尿酸クリアランスが低下し，尿酸排泄低下型高尿酸血症が引き起こされる[9]。痛風関節炎の発症頻度は低い[9]。

3 家族性若年性痛風腎症

常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患で，40歳までの若年に高尿酸血症，高血圧，進行性腎不全を呈する。早期から尿酸の腎臓でのクリアランスが低下している。多くの遺伝家系でウロモジュリン（Tamm-Horsfall蛋白）をコードしているUMOD遺伝子の変異が認められている[10]。

4 薬　剤

さまざまな薬剤により血清尿酸値が上昇する。

a．サリチル酸

サリチル酸は少量（1～2g）では血清尿酸値を上昇させ，大量投与（3g以上）では血清尿酸値を低下させる[9]。極少量投与（100mg）でも尿酸排泄を低下させる[11]。

表3 混合型二次性高尿酸血症とその発症機序

疾　患	尿酸産生過剰の機序	尿酸排泄低下の機序
1．1型糖原病	ATP欠乏，アデニンヌクレオチド分解亢進	高乳酸血症による尿酸再吸収促進
2．肥　満	プリン体過剰摂取，脂肪合成亢進	インスリン抵抗性，高インスリン血症
3．妊娠高血圧症候群	胎盤などの組織破壊	近位尿細管での再吸収亢進
4．飲　酒	エタノール代謝に伴うATP分解亢進，プリン体摂取	高乳酸血症による尿酸再吸収促進
5．運動負荷	ATP消費に伴うAMP分解亢進	腎血流量低下，グルコースの嫌気性代謝による高乳酸血症
6．広範な外傷・熱傷	組織破壊	腎血流量低下，高乳酸血症による尿酸再吸収促進
7．ニコチン酸，ニコチン酸アミド	ホスホリボシルピロリン酸合成亢進	URAT1による尿酸再吸収促進

ATP：アデノシン5'-三リン酸，AMP：アデノシン一リン酸，URAT1：尿酸トランスポーター1

b．抗結核薬

URAT1は近位尿細管上皮細胞の管腔表面に選択的に局在し，尿酸と他の内因性に産生される有機アニオンのほとんど(乳酸，ニコチン酸，ケトン体など)とを交換輸送する[12]。URAT1は尿酸の主要な再吸収機構として働き，最も強力な血清尿酸値の制御機構と考えられている。抗結核薬ピラジナミドは，その代謝物ピラジン酸がURAT1における尿酸輸送の交換基質となり尿酸の再吸収を促進すると考えられる。投与早期から発現するが薬剤中止にて比較的速やかに回復する。

3 混合型二次性高尿酸血症

1 基礎疾患

混合型二次性高尿酸血症を生じる主要な基礎疾患とその発症機序を表3に示す。尿酸産生過剰型二次性高尿酸血症，尿酸排泄低下型二次性高尿酸血症の両特徴に配慮する。

2 アルコール摂取

飲酒家に高尿酸血症発症頻度が高く，また飲酒が痛風発作を誘発する[13][14]。

文 献

1）上田孝典：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン；尿酸産生過剰型二次性高尿酸血症．痛風と核酸代謝 **26**(Suppl. 1)：61-62, 2002

2）Erickson AR, Enzenauer RJ, Nordstrom DM, et al：The prevalence of hypothyroidism in gout. Am J Med **97**：231-234, 1994 エビデンス2b

3）Yamamoto T, Moriwaki Y, Suda M, et al：Theophylline-induced increase in plasma uric acid--purine catabolism increased by theophylline. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol **29**：257-261, 1991 [TY 追加]

4）Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML：Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. Am J Med **103**：363-367, 1997 エビデンス2b

5）Lin JL, Tan DT, Ho HH, et al：Environmental lead exposure and urate excretion in the general population. Am J Med **113**：563-568, 2002 エビデンス2b

6）Yu TF, Gutman AB：Study of the paradoxical effects of salicylate in low, intermediate and high dosage on the renal mechanisms for excretion of urate in man. J Clin Invest **38**：1298-1315, 1959 [TY 追加]

7）Lin HY, Rocher LL, McQuillan MA, et al：Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. N Engl J Med **321**：287-292, 1989 エビデンス2a [TY 追加]

8）Kanbay M, Akcay A, Huddam B, et al：Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients. Transplant Proc **37**：3119-3120, 2005 エビデンス2a

9）大野岩男：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン；尿酸排泄低下型二次性高尿酸血症．痛風と核酸代謝 **26**（Suppl. 1）：64-66, 2002
10）Hart TC, Gorry MC, Hart PS, et al : Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. J Med Genet **39** : 882-892, 2002 ［TY 追加］
11）Caspi D, Lubart E, Graff E, et al : The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. Arthritis Rheum **43** : 103-108, 2000 エビデンス2a
12）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 ［TY 追加］
13）上田孝典：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン；混合型二次性高尿酸血症．痛風と核酸代謝 **26**（Suppl. 1）：63，2002
14）Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al : Alcohol intake and risk of incident gout in men ; A prospective study. Lancet **363** : 1277-1281, 2004 エビデンス2a ［TY 追加］

第3章

高尿酸血症・痛風の治療

1 痛風関節炎・痛風結節の治療

●ステートメント

1 痛風発作の前兆期にはコルヒチン1錠(0.5mg)を用い，発作を頓挫させる。痛風発作が頻発する場合には，コルヒチン1日1錠を連日服用させる「コルヒチン・カバー」が有効である。
エビデンス3　コンセンサス1　推奨度B

2 痛風発作の極期には非ステロイド抗炎症薬(NSAID)が有効であるが，短期間に限り比較的多量を投与して炎症を鎮静化させる(NSAIDパルス療法)。副作用の発現に注意する。
エビデンス3　コンセンサス1　推奨度B

3 NSAIDが使用できない場合，NSAID投与が無効であった場合，多発性に関節炎を生じている場合などには，経口にて副腎皮質ステロイドを投与する。
エビデンス1a　コンセンサス1　推奨度A

4 痛風発作時に血清尿酸値を変動させると発作の増悪を認めることが多いため，発作中に尿酸降下薬を開始しないことを原則とする。
エビデンス3　コンセンサス1　推奨度B

5 痛風結節の治療では摘出術が考慮されることもあるが，手術をした場合も薬物療法は必要である。
エビデンス3　コンセンサス1　推奨度B

痛風発作は，尿酸塩結晶が誘発する急性関節炎である。一般に痛風関節炎は疼痛が激しく，短期間ではあるが患者の生活の質(QOL)を著しく低下させる。したがって，適切な治療を行うことにより患者の苦痛を除去し，QOLを改善することが痛風発作治療の目的である。加えて，痛風発作を経験した患者に対しては，痛風の原因となる高尿酸血症の長期治療への導入が重要であり，関節炎の鎮静化をもって治療が終了したと考えてはならないことも肝要である。

1 背景となるエビデンス

痛風発作の歴史は古く，遠く紀元前5世紀，古代ギリシアの医師ヒポクラテスに遡る。全く驚愕の事実であるが，ヒポクラテスは痛風治療薬としてイヌサフランからとれるコルチカム(コルヒチン)を記載していた。痛風発作の治療法に関する進歩は1980年代までに確立し，2000年代における進歩はほとんどない。しかし，十分とはいえないまでもエビデンスとなりうる臨床研究が報告され，痛風発作に対する治療法の有用性が証明されている。

コルヒチンの有効性は歴史的に証明されているにもかかわらず(逆にそれゆえに)，プラセボ対照試験の成績はほとんどない。かろうじて1987年に1つ報告がある[1]。痛風発作におけるコルヒチンの効果は，その投与が発作が起きた後，早いほど有効性が高い。Gutmanの報告では，536名の患者のうち80%が48時間以内に軽快している[2]。欧米においては，発作の有意な改善，消化管障害の出現があるまで経口的にコルヒチンの投与を続けることが一般的である[3]が，痛風発作の治療におけるコルヒチンの使用は国によりかなり異なる[4]。フランスではほとんどの場合コルヒチンを用いるが，カナダ，ニュージーランド，日本などでは非ステロイド抗炎症薬(NSAID)が主体である。

一方，コルヒチンは治療的投与法のみならず，予防的

投与法としても有用である。欧米の報告では1日1mgを用いる方法が多い。二重盲検試験により発作頻度が75～85%低下し，重症度も軽減したとの報告がある[5]。

次に，NSAIDは急性炎症である痛風関節炎治療の中心的薬剤である。NSAIDはシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害し，アラキドン酸からのプロスタグランジン産生を減少させ，抗炎症・鎮痛・解熱作用を発揮する。痛風発作におけるNSAIDの有効性はランダム化比較試験(RCT)で確認されている[6]。NSAIDを痛風発作の治療薬として投与する場合，常用量を漫然と投与するよりも，常用量以上の比較的多量を短期間に限って用いることが有用であるとされる[7)-9)]。ただし，痛風発作に対してわが国で保険適応を有するNSAIDは意外に少ない。表1に示すとおり，各々の薬剤において関節リウマチなどに用いる投与量より多く設定されている。

副腎皮質ステロイドは，強力な抗炎症作用を有するため，痛風発作の炎症も非特異的に抑制する。特に，NSAIDが禁忌である症例の痛風発作は副腎皮質ステロイドの適応である。これに対しては比較対照試験の成績があり，副腎皮質ステロイドの筋注の有効性と安全性が示されている[10)11)]。救急外来で急性痛風関節炎と診断された患者において，経口インドメタシン・アセトアミノフェン併用投与の有効性および有害作用を，経口プレドニゾロン・アセトアミノフェン併用投与と比較するRCTでは，急性痛風関節炎に対する両者の鎮痛効果は同等であった[12)]。痛風関節炎と診断された患者において，経口ナプロキセンと経口プレドニゾロンの鎮痛効果は同等であった[13)]。経口的に用いる場合には，あまり早く中止すると関節炎の再発が起こることが指摘されているが，プレドニゾロン30～50mgで開始し，徐々に減量して10日で中止するとリバウンドや副作用が起こりにくいことが報告されている[14)]。また，関節内への副腎皮質ステロイド注入も有効である[15)]。

2 痛風関節炎の治療

治療手段としては，コルヒチン，NSAID，副腎皮質ステロイドの3つの手段を選択しうる。いずれも臨床的効果は確認されている。痛風発作の前兆期にはコルヒチン1錠を経口的に投与し，極期にはNSAIDを短期間のみ比較的多量に投与して炎症を鎮静化させる方法が一般的である。しかし，副腎皮質ステロイドも十分に有効な薬剤であり，経口，筋注，関節内注入などの患者の状態に合わせた投与ルートが選択できる利点がある。

1 コルヒチンの投与法

a. 痛風発作の前兆期の投与法

わが国におけるコルヒチンの投与法は，欧米とは異なり発作の早期に少量用いる方法が一般的である[16)]。すなわち，コルヒチンは痛風発作の前兆期に1錠(0.5mg)のみ用い，発作を頓挫させる。このために痛風患者にはコルヒチンを処方し，携行することを勧める。発作の極期に開始すると大量投与しても十分な有効性が得られない。また大量投与は副作用が多い。副作用として最も多いものは腹痛と下痢であり，嘔吐，筋痙攣などがそれに次ぐ。これらはいずれも24時間以内に出現する。また，

表1 痛風関節炎に適応のあるNSAID一覧

一般名	商品名	剤　形	痛風発作に推奨される投与法
インドメタシン	㊒インテバン®SP 他	25mg，37.5mg 徐放性カプセル	1回25mgを1日2回，症状により1回37.5mgを1日2回
ナプロキセン	ナイキサン®	100mg錠	初回400～600mg，その後1回200mgを1日3回 または300mgを3時間ごとに3回まで
オキサプロジン	アルボ® 他	100mg，200mg錠	常用量400mg，最高量600mg
プラノプロフェン	ニフラン® ㊒プラノプロフェン錠「トーワ」 ㊒プラノプロフェンカプセル「日医工」他	75mg錠	1回150～225mgを1日3回 翌日から1回75mgを1日3回

末梢神経障害，汎血球減少症などの報告もある。

b．痛風発作の予防措置としての投与法

痛風発作が頻発する場合，また尿酸降下薬の投与開始後に血清尿酸値の低下に伴う痛風発作[17]が予測される場合は，コルヒチン1日1錠を連日服用させる(コルヒチン・カバー)。後者の目的で用いる場合は1～3ヵ月間投与し，その後中止する。

2 NSAIDの投与法

痛風発作に対するNSAIDは，短期間のみ比較的多量に投与することが原則である(NSAIDパルス療法)。具体的には，たとえばナプロキセンの場合，300mgを3時間ごとに3回，1日に限って投与する。その後も疼痛が軽減しない場合には，3回投与後，24時間の間隔を置いてもう1度，300mgを3時間ごとに3回服用させる。多くの場合，この処置により痛風発作は軽快する。激痛が軽減した後も関節痛が持続して，日常生活に支障をきたす場合には，NSAIDを常用量投与する。痛風関節炎が軽快すればNSAIDは中止する。

NSAID投与時の一般的な問題点としては，胃粘膜病変(特に胃潰瘍)の誘発や増悪，腎障害の増悪，ワルファリンカリウムとの薬剤相互作用などがある。痛風患者では軽度の腎障害が存在することが多く，NSAID投与によりプロスタグランジン産生抑制が起こると腎血流量の低下を招くことがある。腎障害の存在が確認されている患者や下肢の浮腫がある患者に対しては，腎障害が少ないとされるNSAIDの選択が好ましい。またNSAIDを使わずに副腎皮質ステロイドを用いるのもよい。ワルファリンカリウム投与中の患者ではNSAIDを使わず，副腎皮質ステロイドを用いる。

3 副腎皮質ステロイドの投与法

痛風関節炎において，NSAIDが使用できない場合，NSAID投与が無効であった場合，多発性に関節炎を生じている場合などには，経口にて副腎皮質ステロイドを投与する。一例として，プレドニゾロン15～30mgを投与し関節炎を鎮静化させ，1週ごとに3分の1量を減量し，3週間で中止する方法がある。重症例においては，少量(1日5mg程度)を数ヵ月間投与せざるを得ない場合がある。

痛風患者で，膝・肘関節などに水腫を伴う関節炎を有する場合には，関節を無菌的に穿刺し，可及的に関節液を排液，除去した後に副腎皮質ステロイドを注入する。少しでも化膿性関節炎の疑いがある場合は，関節液を培養に提出する。この場合は，穿刺のみにして副腎皮質ステロイドを注入してはならない。

なお，関節リウマチに適応を有する静注用リポ化デキサメタゾンパルミチン酸エステル(リメタゾン®)の投与も有効であるが，痛風発作に対する保険適応はない。

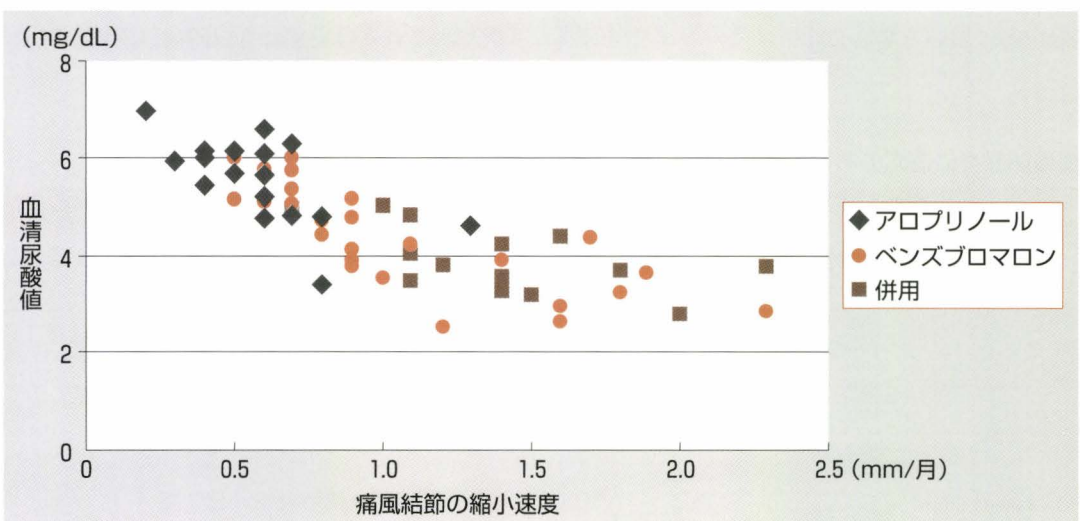


図1　痛風結節消退と血清尿酸値との関係

(文献19より引用)

3 痛風結節の治療

血清尿酸値を6.0mg/dL未満に維持することで痛風結節の縮小，消失が認められ，再発を防止できる[18]（図1）[19]。自壊して感染を伴ったり（51%），機械的刺激となったり（27%），大きな塊を形成し腫瘍との鑑別（18%）や，神経圧迫による疼痛制御（4%）を必要とした場合に摘出術が考慮される[20]。脊椎内痛風の外科治療と薬物療法の対比を解析した研究では，1995～2002年に手術した4例においてMRIやCTでの脊椎内痛風結節の消失を確認し，感染を否定でき，脊椎内痛風結節と画像診断できれば薬物療法のみでよく，手術しても薬物療法は必要であるとしている[21]。したがって，薬物療法が頼みの綱である。

注意事項

①一般的注意として，痛風発作中はできるだけ患部の安静を保ち，患部を冷却し，禁酒を指示する。痛風発作中に尿酸降下薬の投与を開始すると発作を増悪させるので，投与を開始してはならない。ただし，尿酸降下薬の投与を行っている場合には，原則として投与を中止せずにそのまま服用させ，そこにコルヒチン，NSAID，副腎皮質ステロイドなどを加えて治療する。

②高濃度のコルヒチンは微小管の抑制作用により細胞分裂を阻害し，また胎盤通過性を有するため，精子に対する影響，不妊や妊娠中の胎児奇形の問題も懸念されるが，他疾患の検討からも一般的な臨床用量では問題にならない[4]。コルヒチンは，肝臓でチトクローム P450系（CYP3A4）で代謝されるため[4]，この酵素系に関与するシメチジン，エリスロマイシン，ニフェジピンなどとの薬剤相互作用の可能性がある。

③アスピリンは少量投与で血清尿酸値を軽度に上昇させ，大量投与で血清尿酸値を低下させる。痛風発作中に血清尿酸値を低下させると痛風発作の増悪や遷延化をきたすが，鎮痛作用をもつ量のアスピリンは血清尿酸値を低下させるので，痛風発作にアスピリンは避けるべきである。

④痛風発作の関節穿刺後には，細菌感染による化膿性関節炎と，注入した副腎皮質ステロイドの結晶によるステロイド誘発性関節炎が生じる可能性があり，注意を要する。

⑤痛風関節炎が軽快すればNSAIDは中止する。

文 献

1）Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, et al : Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. Aust N Z J Med **17** : 301-304, 1987 エビデンス3

2）Gutman AB : Treatment of primary gout ; The present status. Arthritis Rheum **8** : 911-920, 1965 エビデンス3 [MN 追加]

3）Wallace SL, Singer JZ : Review ; Systemic toxicity associated with the intravenous administration of colchicine--guidelines for use. J Rheumatol **15** : 495-499, 1988 エビデンス3 [MN 追加]

4）Ben-Chetrit E, Levy M : Colchicine ; 1998 update. Semin Arthritis Rheum **28** : 48-59, 1998 エビデンス3 [MN 追加]

5）Paulus HE, Schlosstein LH, Godfrey RG, et al : Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout ; A placebo-controlled study of probenecid-treated patients. Arthritis Rheum **17** : 609-614, 1974 エビデンス1b

6）Shrestha M, Morgan DL, Moreden JM, et al : Randomized double-blind comparison of the analgesic efficacy of intramuscular ketorolac and oral indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. Ann Emerg Med **26** : 682-686, 1995 エビデンス1b

7）御巫清允：痛風発作への新しい試み．綜合臨 **19**：427，1970 エビデンス3 [MN 追加]

8）御巫清允，西岡久寿樹，井上和彦，他：ナプロキセンの痛風発作に対する臨床効果；二重盲検法によるフェニルブタゾンとの比較及び尿酸代謝動態への影響の検討．臨と研 **58**：999-1010，1981 エビデンス2b

9）山中　寿，鎌谷直之，西岡久寿樹，他：痛風発作に対するオキサプロジンの臨床効果．臨成人病 **14**：117-125，1984 エビデンス2b

10）Werlen D, Gabay C, Vischer TL : Corticosteroid therapy for the treatment of acute attacks of crystal-induced arthritis ; An effective alternative to nonsteroidal antiinflammatory drugs. Rev Rhum Engl Ed **63** : 248-254, 1996 エビデンス2a

11）Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, et al : Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. J Rheumatol **20** : 111-113, 1993 エビデンス1b

12) Man CY, Cheung IT, Cameron PA, et al : Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis ; A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Emerg Med **49** : 670-677, 2007 エビデンス1b
13) Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al : Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis ; A double-blind, randomised equivalence trial. Lancet **371** : 1854-1860, 2008 エビデンス1b
14) Groff GD, Franck WA, Raddatz DA : Systemic steroid therapy for acute gout ; A clinical trial and review of the literature. Semin Arthritis Rheum **19** : 329-336, 1990 エビデンス3 [MN 追加]
15) Fernández C, Noguera R, gonzález JA, et al : Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide. J Rheumatol **26** : 2285-2286, 1999 エビデンス2b
16) 御巫清允：痛風の臨床，旧来の認識を改めよ．医事新報 **2577**：10，1973 エビデンス3 [MN 追加]
17) 作山理子，山中　寿，箱田雅之，他：痛風発作を誘発しないための血清尿酸値の維持水準に関する研究．プリン・ピリミジン代謝 **17**：81-89，1993 エビデンス3
18) Chang IC : Surgical versus pharmacologic treatment of intraspinal gout. Clin Orthop Relat Res (433) : 106-110, 2005 エビデンス4
19) Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al : Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. Arthritis Rheum **47** : 356-360, 2002 エビデンス3 [MN 追加]
20) Kumar S, gow P : A survey of indications, results and complications of surgery for tophaceous gout. N Z Med J **115** : U109, 2002 エビデンス3 [MN 追加]
21) Perez-Ruiz F, Atxotegi J, Hernando I, et al : Using serum urate levels to determine the period free of gouty symptoms after withdrawal of long-term urate-lowering therapy ; A prospective study. Arthritis Rheum **55** : 786-790, 2006 エビデンス3 [MN 追加]

2 高尿酸血症の治療

1 治療目標

●ステートメント

1 高尿酸血症の治療では，予後に関係する肥満，高血圧，糖・脂質代謝異常などの合併症もきたしやすい高尿酸血症の発症に関連する生活習慣を改善することが最も大切である。

エビデンス 2a　コンセンサス 1　推奨度 A

2 痛風関節炎を繰り返す症例や痛風結節を認める症例は薬物治療の適応となり，血清尿酸値を6.0mg/dL 以下に維持するのが望ましい。

エビデンス 2a　コンセンサス 1　推奨度 A

3 無症候性高尿酸血症への薬物治療の導入は血清尿酸値8.0mg/dL 以上を一応の目安とするが，適応は慎重にすべきである。

エビデンス 3　コンセンサス 2　推奨度 C

高尿酸血症が持続することでもたらされる体組織への尿酸塩沈着を解消し，痛風関節炎や腎障害などの尿酸塩沈着症状を回避することが狭義の高尿酸血症の治療目標となる。また，肥満，高血圧，糖・脂質代謝異常などの合併症についても配慮し，生活習慣を改善して，心血管イベントのリスクが高い高尿酸血症・痛風の生命予後の改善を図ることが最終的な治療目標となる。

1 背景となるエビデンス：痛風

痛風関節炎の発症をエンドポイントに設定したランダム化比較試験(RCT)は実施されていないが，尿酸降下薬の投与によって痛風関節炎の反復が回避されることは初期の薬物開発に関連した臨床研究で示され，実際の臨床現場で経験されている。血清尿酸値をより低く維持するほど痛風結節の縮小速度は速く[1]，12 ヵ月以上血清尿酸値を6.0mg/dL以下に維持できた痛風患者は，6.0mg/dL以上であった患者に比して，膝関節液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[2]。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では，再発作を起こした患者の血清尿酸値の平均は7.0mg/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6.4mg/dL で，その半数は6.0mg/dL 以下に維持されていた[3]。同様にマネージドケア(米国の医療保険制度)のデータベースを利用した痛風患者5,942例を対象とした後ろ向き研究では，血清尿酸値が6.0mg/dL 以下に維持された患者では有意に発作を起こしにくかった[4]。

痛風患者において尿酸塩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6.4mg/dLよりも低い，血清尿酸値6.0mg/dL 以下を治療目標値とすべきと考えられる。2006年に欧州リウマチ学会から発表された診療ガイドラインの「エビデンスに基づいた痛風管理の推奨」も同様の見解である[5]。

2 背景となるエビデンス：無症候性高尿酸血症

痛風関節炎や痛風結節は認めないが，持続的に血清尿酸値が7.0mg/dL を超えている無症候性高尿酸血症については，痛風関節炎の発症をエンドポイントにおいての

RCTが行われていないため，どの程度の血清尿酸値を治療の対象にするかを決めることは難しい。欧米では無症候性高尿酸血症に対する薬物治療に否定的な見解をとっている[6]。このためか米国では痛風結節を有する重症な痛風患者がわが国に比べて多く[7]，一定レベル以上の無症候性高尿酸血症は痛風関節炎の発症予防を目的として治療すべきものと考えられる。健常男性を対象としたコホート研究では，無症候性高尿酸血症のうち，血清尿酸値が8.0mg/dL，特に9.0mg/dLを超えた者は，それ以下に比べて将来の痛風関節炎の発症率が有意に高いことが示されている[8][9]。

また，アロプリノールの重篤な副作用の危険が高まりやすいため，腎保護の目的で画一的に薬物治療を導入することは避けるべきとの意見が米国を中心に大勢を占めていたが[10]，少人数の検討ではあるものの，腎不全患者にアロプリノールを投与すると腎機能の低下を抑制できたとする前向きな臨床研究成績が報告されている[11]。今後，腎不全患者を対象にした大規模RCTが必要であるが，高尿酸血症モデル動物での検討では尿酸塩結晶沈着を介さない高尿酸血症による腎障害性が示唆されており[12]，一定レベル以上の血清尿酸値に対しては，副作用に十分注意して腎保護を目的とした薬物治療も必要と考えられる。尿路結石については血清尿酸値の高値よりは高尿酸尿症と酸性尿の関与が大きく[13]，尿中の尿酸排泄の減少と尿のアルカリ化によって尿酸結石のみならずカルシウム結石の再発も防止される[14]。

地域住民や勤労者集団を対象とした疫学調査では，高尿酸血症を心血管障害の独立した危険因子とすることに意見の一致をみていないが[15][16]，高血圧，虚血性心疾患，糖尿病，メタボリックシンドロームなどの患者を対象とした観察研究では，高尿酸血症は心血管障害の独立した危険因子ないしは予測因子であるとする報告が多い[17]-[23]。尿酸降下作用を有するロサルタンカリウムとアテノロールによるLIFE(Losartan Intervention For

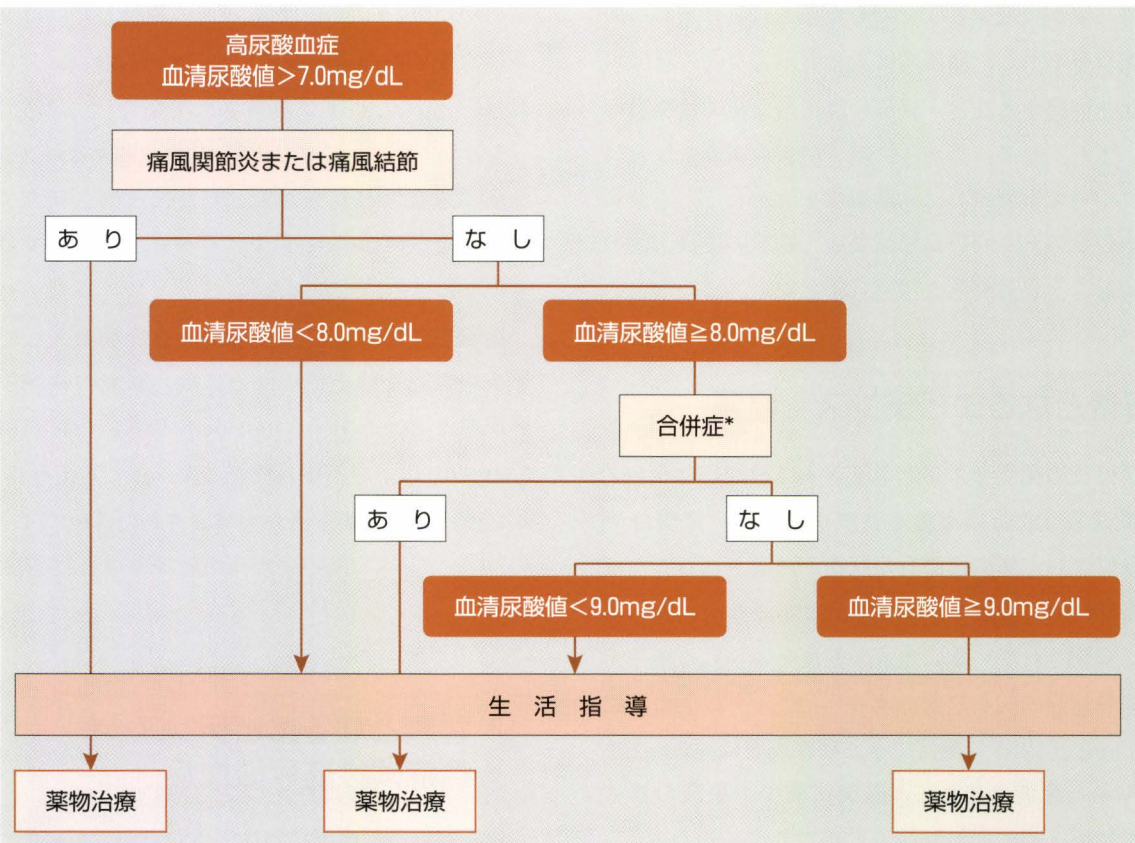


図1　高尿酸血症の治療指針

＊：腎障害，尿路結石，高血圧，虚血性心疾患，糖尿病，メタボリックシンドロームなど(腎障害と尿路結石以外は血清尿酸値を低下させてイベント減少を検討した介入試験は未施行)

Endpoint Reduction in Hypertension）試験におけるサブ解析では，いずれの群も降圧は同程度であるが，血清尿酸値が低下したロサルタンカリウム群で心血管障害が抑制されており，高血圧患者では血清尿酸値の管理も重要であることが間接的に示されている[24]。

3 治療の適応と実際

過食，高プリン・高脂肪・高蛋白食嗜好，常習飲酒，運動不足などの生活習慣は高尿酸血症の原因となるばかりでなく，肥満，高血圧，糖・脂質代謝異常，ひいてはメタボリックシンドロームなどの合併とも深く関係する[25]。したがって，これらの生活習慣を是正する食生活の指導が高尿酸血症の治療では最も大切である。痛風関節炎を繰り返す症例や痛風結節を認める症例は生活指導だけでは体内の尿酸蓄積を解消することは難しく，薬物治療によって血清尿酸値を6.0mg/dL 以下に維持することが望ましい。この際，尿路結石の既往や尿路結石を保有している患者にはアロプリノールを使用して尿中の尿酸排泄も抑制する必要がある。

痛風関節炎をきたしていない無症候性高尿酸血症については尿路結石を含む腎障害や心血管障害のリスクと考えられる高血圧，虚血性心疾患，糖尿病，メタボリックシンドロームなどの合併症を有する場合は血清尿酸値8.0mg/dL 以上が薬物治療を考慮する基準と考えられる。しかし，これらの合併症を有する患者において尿酸が心血管障害のリスクを高めることは観察研究では証明されているものの，介入試験によるエビデンスが少ない現状では，状況に応じて薬物治療を考慮するのがよいと思われる（図1）。

文 献

1）Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al : Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. Arthritis Rheum **47** : 356-360, 2002 エビデンス2b
2）Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, et al : Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? J Rheumatol **28** : 577-580, 2001 エビデンス2b
3）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 **51** : 321-325, 2004 エビデンス2b
4）Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, et al : Serum urate levels and gout flares ; Analysis from managed care data. J Clin Rheumatol **12** : 61-65, 2006 エビデンス2b
5）Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al ; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics : EULAR evidence based recommendations for gout. Part Ⅱ ; Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics（ESCISIT）. Ann Rheum Dis **65** : 1312-1324, 2006 エビデンス4
6）Mikuls TR, MacLean CH, Olivieri J, et al : Quality of care indicators for gout management. Arthritis Rheum **50** : 937-943, 2004 エビデンス4
7）Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al : Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med **353** : 2450-2461, 2005 エビデンス2a
8）Hall AP, Barry PE, Dawber TR, et al : Epidemiology of gout and hyperuricemia ; A long-term population study. Am J Med **42** : 27-37, 1967 エビデンス2a [SF 追加]
9）Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO : Asymptomatic hyperuricemia ; Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med **82** : 421-426, 1987 エビデンス2a
10）Hande KR, Noone RM, Stone WJ : Severe allopurinol toxicity ; Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. Am J Med **76** : 47-56, 1984 エビデンス3 [SF 追加]
11）Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al : Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. Am J Kidney Dis **47** : 51-59, 2006 エビデンス1b
12）Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al : Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension **41** : 1183-1190, 2003 [SF 追加]
13）Shekarriz B, Stoller ML : Uric acid nephrolithiasis ; Current concepts and controversies. J Urol **168** : 1307-1314, 2002 エビデンス4
14）Coe FL, Raisen L : Allopurinol treatment of uric-acid disorders in calcium-stone formers. Lancet **1** : 129-131, 1973 エビデンス2b
15）Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, et al : Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male

workers. J Epidemiol **10**: 403-409, 2000 エビデンス2b [SF 追加]
16) Sakata K, Hashimoto T, Ueshima H, et al; NIPPON DATA 80 Research Group: Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease; NIPPON DATA 80, 1980-1994. National Integrated Projects for Prospective Observation of Non-communicable Diseases and its Trend in the Aged. Eur J Epidemiol **17**: 461-468, 2001 エビデンス2a
17) Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, et al: Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension **34**: 144-150, 1999 エビデンス2a
18) Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al: Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). J Hypertens **18**: 1149-1154, 2000 エビデンス2a
19) Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al: Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke; The Rotterdam study. Stroke **37**: 1503-1507, 2006 エビデンス2a
20) Madsen TE, Muhlestein JB, Carlquist JF, et al: Serum uric acid independently predicts mortality in patients with significant, angiographically defined coronary disease. Am J Nephrol **25**: 45-49, 2005 エビデンス2a
21) Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, et al: Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Stroke **29**: 635-639, 1998 エビデンス2a
22) Newman EJ, Rahman FS, Lees KR, et al: Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. Diabetes Metab Res Rev **22**: 79-82, 2006 エビデンス2a
23) Sui X, Church TS, Meriwether RA, et al: Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. Metabolism **57**: 845-852, 2008 エビデンス2a [SF 追加]
24) Høieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al; LIFE Study Group: The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney Int **65**: 1041-1049, 2004 エビデンス1b
25) Choi HK, Ford ES: Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. Am J Med **120**: 442-447, 2007 エビデンス2a

2 尿酸降下薬の種類と選択

●ステートメント

1 現在わが国で使用できる尿酸排泄促進薬は3種類あるが，尿酸生成抑制薬はアロプリノールのみである。

2 尿酸排泄低下型に尿酸排泄促進薬，尿酸産生過剰型に尿酸生成抑制薬(アロプリノール)を選択することを基本原則とする。
エビデンス3 コンセンサス2 推奨度 C

3 中等度以上[クレアチニン・クリアランス(Ccr)，推算糸球体濾過量(GFR)30mL/分/1.73m^{2}以下，または血清クレアチニン値2.0mg/dL以上]の腎機能障害はアロプリノールを選択する。
エビデンス3 コンセンサス2 推奨度 C

4 アロプリノールを腎不全の患者に使用するときは腎障害の程度に合わせて投与量を調節する。
エビデンス3 コンセンサス1 推奨度 B

5 尿路結石の既往ないし合併がある場合はアロプリノールを選択する。
エビデンス3 コンセンサス2 推奨度 C

6 尿酸排泄促進薬を使用する場合は尿路結石の発現に注意し，尿アルカリ化薬を併用する。
エビデンス3 コンセンサス1 推奨度 B

7 ベンズブロマロンとブコロームはワルファリンカリウムの血中濃度を増加させるため，併用時は注意を要する。
エビデンス4 コンセンサス1 推奨度 A

尿酸降下薬は作用機序の違いによって，尿酸排泄促進薬と尿酸生成抑制薬に分類される。本邦では尿酸排泄促進薬は3種類の薬剤が市販されているが，尿酸生成抑制薬に関しては使用可能な薬剤はアロプリノールだけである(表1)。

1 尿酸排泄促進薬

プロベネシドとベンズブロマロンは，近位尿細管の管腔側で発現し尿酸の再吸収を担っている尿酸トランスポーター 1(URAT1)の作用を抑制することで尿酸排泄促進作用を発揮する[1]。尿酸排泄促進薬の投与開始当初は，体内に貯留した余分な尿酸を洗い流すために一時的に尿中尿酸排泄量が増加するが，痛風結節がなく尿酸の体内プールが正常化した後は，尿酸クリアランスが上昇した状態でプリン体の過剰負荷がないかぎり尿中尿酸排泄量は一定であまり増加しない。しかし，尿酸排泄促進薬使用中は常に尿路結石の発現に注意し，尿量増加を指導するとともに尿アルカリ化薬を併用することが望ましい[2]。

1 プロベネシド

プロベネシドは対症療法に頼らざるを得なかった痛風の根本治療を可能にした薬剤であり，1951年より痛風治

表1　尿酸降下薬の種類と投与量，副作用など

	一般名	商品名	推奨される1日投与量と投与方法	併用に注意を要する薬剤＊	重大な副作用＊
尿酸排泄促進薬	プロベネシド	ベネシッド®	500～2,000mg 2～4回分服	サリチル酸製剤，インドメタシン，ナプロキセン，ジドブジン，経口糖尿病用剤，パントテン酸，セファロスポリン系抗生物質，ペニシリン系抗生物質，アシクロビル，バラシクロビル塩酸塩，ザルシタビン，ガチフロキサシン水和物，ジアフェニルスルホン，メトトレキサート，経口抗凝固剤，サルファ剤，ガンシクロビル，ノギテカン塩酸塩	溶血性貧血，再生不良性貧血，アナフィラキシー様反応，肝壊死，ネフローゼ症候群
	ブコローム	パラミヂン®	300～900mg 1～3回分服	クマリン系抗凝血剤	皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)，中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)
	ベンズブロマロン	ユリノーム® 後ナーカリシン® 後ベンズマロン® 後ムイロジン® 他	25～100mg 1～2回分服	クマリン系抗凝血剤，抗結核薬，サリチル酸製剤	重篤な肝障害
尿酸生成抑制薬	アロプリノール	ザイロリック® 後アデノック® 後アロシトール® 後サロベール® 後リボール® 他	100～300mg 1～3回分服	メルカプトプリン(6-MP)，アザチオプリン，ビダラビン，クマリン系抗凝血剤，クロルプロパミド，シクロホスファミド，シクロスポリン，フェニトイン，キサンチン系薬剤，ジダノシン，ペントスタチン，カプトプリル，ヒドロクロロチアジド，アンピシリン	皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)，中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)，剥脱性皮膚炎等の重篤な発疹，ショック，アナフィラキシー様症状，再生不良性貧血，汎血球減少，無顆粒球症，血小板減少，劇症肝炎等の重篤な肝機能障害，黄疸，腎不全，腎不全の増悪，間質性腎炎を含む腎障害，間質性肺炎，横紋筋融解症

＊：添付文書の記載に基づく

療の中心的薬剤として広く用いられていた[3]。尿酸の他にも多くの薬剤の体内動態に影響を与える。薬物相互作用に注意すれば，副作用は概して少なく大部分の患者で長期連用が可能である。

2 ブコローム

非ステロイド抗炎症薬(NSAID)の1つとしてわが国で開発された薬剤であり，尿酸排泄促進作用も有する。URAT1に対する阻害作用については検討されていない。副作用として胃腸障害があるが，その頻度は低い。薬物代謝酵素のCYP2C9阻害作用があり，CYP2C9で代謝される薬剤の血中濃度を増加させるため，特にワルファリンカリウムの併用時には注意が必要である[4]。

3 ベンズブロマロン

現在わが国で最も多く使用されている尿酸排泄促進薬であり，尿酸排泄作用が最も強い。CYP2C9によって主として活性代謝物の6-ヒドロキシベンズブロマロンに代謝され，この生物学的半減期が18時間と長いため[5]，本剤は1日1回投与で良好な尿酸降下作用を維持できる。また，本剤はCYP2C9で代謝されるだけでなく，本酵素の阻害薬でもあるためCYP2C9で代謝される薬剤の血中濃度に影響を与える可能性があり，特にワルファリンカリウムとの併用時には注意が必要である[5]。プロベネシドやブコロームは腎機能障害が進行すると尿酸降下作用が著しく減弱するが，本剤の尿酸排泄作用は強力で血清クレアチニン値が3.0mg/dLを超えても，投与量を増やすことで血清尿酸値の低下を期待できる[6]。特異体質の患者に投与された場合に劇症肝炎などの重篤な肝障害をきたすことがある。副作用の頻度は低いが[7]，投与開始6ヵ月間は定期的な肝機能検査が義務づけられている。

表2 尿酸降下薬の選択

尿酸排泄促進薬の適応	尿酸生成抑制薬(アロプリノール)の適応
・尿酸排泄低下型 ・副作用でアロプリノールが使用不可	・尿酸産生過剰型 ・尿路結石の既往ないし保有 ・中等度以上(Ccr，推算 GFR30mL/分/1.73m²以下または血清クレアチニン値2.0mg/dL 以上)の腎機能障害 ・副作用で尿酸排泄促進薬が使用不可

Ccr：クレアチニン・クリアランス，GFR：糸球体濾過量

2 尿酸生成抑制薬

アロプリノールはプリン代謝経路の最終ステップに働くキサンチンオキシダーゼを阻害する酵素阻害薬である。1964年より痛風治療に導入され，広く使用されている[8]。血清尿酸値の低下とともに，尿中の尿酸排泄量も減少させるため尿路結石の治療にも有用である[9]。アロプリノールの酸化体であるオキシプリノールにも強力なキサンチン酸化酵素の阻害作用があり，この血中半減期が18～30時間と長いため，本剤による尿酸生成抑制効果は長続きする。オキシプリノールは尿酸排泄機構を共有して腎臓から排泄される[10]。このため腎不全や尿酸排泄低下型ではオキシプリノールの血中濃度が増加しやすい[11][12]。ことに腎不全の患者に漫然とアロプリノールを投与すると，オキシプリノールが大量に血中に蓄積して致死的な過敏性血管炎を起こすことがある[11]。本剤は種々の薬物と相互作用を示す(表1)。

また，アロプリノールは稀に皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)などの重症薬疹を発症することがあるが，*HLA-B*5801* 保有者に高率に生じることが漢民族[13]，日本人[14]，ヨーロッパ人[15]にて報告されている。なお *HLA-B*5801* の保有率は漢民族20～30%に対し，日本人およびヨーロッパ人では1～2%である。

3 尿酸降下薬の選択

尿酸排泄促進作用の強いベンズブロマロンのほうがアロプリノールと比較して血清尿酸値の目標達成率が良好であるとの報告もあるが[16]，腎機能障害例を除くと，いずれの薬剤で治療しても満足できる血清尿酸値の減少効果が得られる[17]。

尿中の尿酸排泄量が多い患者では尿路結石の合併頻度が高く[18]，尿酸排泄促進薬の投与では尿中尿酸排泄が増加して尿路結石を発症させやすい[18]。したがって，尿酸排泄量の多い尿酸産生過剰型に尿酸排泄促進薬は不適であり，アロプリノールの投与が望ましく，尿路結石を合併している症例には尿酸排泄促進薬を使用すべきでない。尿酸排泄低下型ではオキシプリノールの血中濃度が増加しやすく，オキシプリノールの蓄積に関連した副作用の危険が高まる可能性がある。このようなことから，主として副作用回避を目的に，尿酸排泄低下型に対しては尿酸排泄促進薬を，尿酸産生過剰型に対しては尿酸生成抑制薬(アロプリノール)を適応することが基本原則である[19](表2)。

尿酸排泄促進薬使用時には尿アルカリ化薬を併用して尿路結石の防止に努める[2]。腎機能障害時におけるベンズブロマロン使用の安全性は十分に確認されていないため，中等度以上[クレアチニン・クリアランス(Ccr)，推算糸球体濾過量(GFR)30mL/分/1.73m²以下，または血清クレアチニン値2.0mg/dL 以上]の腎機能障害を合併している場合はアロプリノールを選択する[20]。ただし，この際には，重篤な副作用を回避するために腎障害の程度に合わせた投与量の調整が推奨される[11]。副作用によって当該薬剤が使用できない場合は，基本原則を外れた薬剤の使用は致し方ない。

文 献

1) 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 [SF 追加]
2) 清水　徹：尿アルカリ化薬．高尿酸血症と痛風 **9**：41-46，2001 エビデンス4 [SF 追加]

3）Yu TF, Gutman AB : Mobilization of gouty tophi by protracted use of uricosuric agents. Am J Med **11** : 765-769, 1951 エビデンス3 [SF 追加]
4）Matsumoto K, Ishida S, Ueno K, et al : The stereoselective effects of bucolome on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin. J Clin Pharmacol **41** : 459-464, 2001 [SF 追加]
5）及川寿浩，国嶋千代子，安達弥永，他：ベンズブロマロンの薬物代謝に関する検討；*In vitro* 薬物代謝試験およびヒト臨床薬物動態試験．新薬と臨 **53**：682-691，2004 [SF 追加]
6）内田俊也：慢性腎臓病(CKD)に合併する高尿酸血症に対するベンズブロマロンの臨床的有用性の検討．医と薬学 **57**：879-882，2007 エビデンス3 [SF 追加]
7）御巫清允，山中　寿，鎌谷直之，他：痛風治療薬による肝障害発現の頻度に関するレトロスペクティブ調査研究．痛風と核酸代謝 **25**：21-27，2001 エビデンス3 [SF 追加]
8）Rundles RW, Metz EN, Silberman HR : Allopurinol in the treatment of gout. Ann Intern Med **64** : 229-258, 1966 エビデンス3 [SF 追加]
9）Coe FL, Raisen L : Allopurinol treatment of uric-acid disorders in calcium-stone formers. Lancet **1** : 129-131, 1973 エビデンス2b
10）Iwanaga T, Kobayashi D, Hirayama M, et al : Involvement of uric acid transporter in increased renal clearance of the xanthine oxidase inhibitor oxypurinol induced by a uricosuric agent, benzbromarone. Drug Metab Dispos **33** : 1791-1795, 2005 [SF 追加]
11）Hande KR, Noone RM, Stone WJ : Severe allopurinol toxicity ; Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. Am J Med **76** : 47-56, 1984 エビデンス3 [SF 追加]
12）吉村亮平，藤森　新，斉藤博文，他：尿酸転送機構障害時のアロプリノール代謝の検討．プリン・ピリミジン代謝 **18**：37，1994 エビデンス3 [SF 追加]
13）Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al : HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci U S A **102** : 4134-4139, 2005 エビデンス2b [SF 追加]
14）Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al ; JSAR research group : HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Pharmacogenomics **9** : 1617-1622, 2008 エビデンス2b [SF 追加]
15）Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al ; RegiSCAR study group : A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenet Genomics **18** : 99-107, 2008 エビデンス2b [SF 追加]
16）Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, et al : Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia ; A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. Ann Rheum Dis **57** : 545-549, 1998 エビデンス2b
17）山中　寿，鎌谷直之，柏崎禎夫：尿酸代謝からみたアロプリノールとベンズブロマロンの作用の比較検討．高尿酸血症と痛風 **2**：103-111，1994 エビデンス2b [SF 追加]
18）Gutman AB, Yü TF : Uric acid nephrolithiasis. Am J Med **45** : 756-779, 1968 エビデンス3
19）Boss GR, Seegmiller JE : Hyperuricemia and gout ; Classification, complications and management. N Engl J Med **300** : 1459-1468, 1979 エビデンス4 [SF 追加]
20）Mikuls TR, MacLean CH, Olivieri J, et al : Quality of care indicators for gout management. Arthritis Rheum **50** : 937-943, 2004 エビデンス4

3 痛風関節炎，痛風結節のない高尿酸血症（無症候性高尿酸血症）に対する治療

●ステートメント

1 無症候性高尿酸血症の段階で，高尿酸血症を基盤とする痛風関節炎，痛風結節，腎障害，尿路結石の発症を防ぐために血清尿酸値を低下させることが望ましい。

エビデンス3 コンセンサス2 推奨度 B

2 血清尿酸値を下げるために生活習慣の改善を指導することが重要であり，具体的にはアルコール飲料やプリン体，果糖，ショ糖やカロリーの過剰摂取を避け，また過激な運動は控えるように指導する。

エビデンス3 コンセンサス1 推奨度 A

3 生活習慣の改善にもかかわらず血清尿酸値が9.0mg/dL 以上の無症候性高尿酸血症では薬物療法を考慮する。また尿路結石，腎疾患，高血圧などの合併がある場合は，血清尿酸値が8.0mg/dL 以上で薬物療法を考慮する。

エビデンス3 コンセンサス2 推奨度 B

痛風発作（急性痛風関節炎），痛風結節，腎障害などの臨床症状のない高尿酸血症を「無症候性高尿酸血症」と称する。この段階で高尿酸血症を基盤とする痛風関節炎，痛風結節，腎障害，尿路結石の発症を防ぐために血清尿酸値を低下させることが望ましい。

1 背景となるエビデンス

無症候性高尿酸血症を長年にわたって追跡すると，追跡開始時の血清尿酸値が高いほど痛風関節炎の発症率も高くなることが知られており，14年間の追跡調査において，血清尿酸値が7.0～7.9mg/dL で16%，8.0～8.9mg/dL で25%，9.0mg/dL 以上では90%が痛風関節炎を発症した[1]。別の15年間にわたる健常男性の追跡調査では，追跡開始時の血清尿酸値が7.0mg/dL 未満で毎年0.1%，7.0～8.9mg/dL で毎年0.5%，9.0mg/dL 以上では毎年4.9%が痛風関節炎を発症した[2]。さらに男性高尿酸血症例の5年間にわたる追跡調査では，痛風関節炎発症の予測因子として追跡開始時の血清尿酸値とその増加度，飲酒，体重の増加度が指摘されている[3]。

高尿酸血症患者では尿路結石の発症も多いことが知られており，前向き追跡調査で，追跡開始時に高尿酸血症（血清尿酸値：男性8.0mg/dL 以上，女性6.8mg/dL 以上）の患者は尿路結石の年間発症率が0.3%（1/295）であり，一方，正常血清尿酸値群では0.1%（1/852）であった[4]。また，無症候性高尿酸血症を尿酸降下薬治療群と無治療群で比較すると，60.9ヵ月間の経過観察後，尿路結石の発症は尿酸降下薬治療群で0%，無治療群では9.5%であった[5]。痛風患者では高尿酸血症の持続により腎障害（痛風腎）が発症するが，高尿酸血症による腎障害が痛風関節炎発症前に出現するかどうかは明らかではない。しかしながら，IgA 腎症やその他の慢性糸球体腎炎の患者を長年にわたり追跡調査すると，調査開始時の血清尿酸値が高い群では正常群と比較して，腎機能の悪化が速い[6]。

高血圧に伴う高尿酸血症は心血管イベントの危険因子である可能性が高いことが知られている[7][8]。さらに高血圧をコントロールした高血圧患者の前向き追跡調査では血清尿酸値が男性7.5mg/dL 以上，女性6.3mg/dL 以上で心血管リスクが増加することも明らかにされている[9]。

2 治療の適応と実際

血清尿酸値を下げるために生活習慣の改善を指導することが重要である。特にアルコール，プリン体摂取と肥満には注意する必要があり，アルコール飲料，プリン体やカロリーの過剰摂取は避ける[10)11)]。果糖，ショ糖は血清尿酸値を増加させるので，これらを多く含む飲料や果物の過剰摂取は注意が必要である[12)]。尿路の結石を予防するため，1日2,000mL以上の尿量の確保を目指し，水分をとるようにする。また，強い負荷の運動は無酸素運動に陥りやすく血清尿酸値を上昇させるので，控えるように指導する。生活習慣の改善にもかかわらず血清尿酸値が9.0mg/dL以上のいわゆる無症候性高尿酸血症では薬物療法を考慮する。また尿路結石，腎疾患，高血圧などの合併がある場合，血清尿酸値が8.0mg/dL以上で薬物療法を考慮する。血清尿酸値を増加させる薬剤(利尿薬，サリチル酸，ピラジナミドなど)の服用に注意を払い，なるべく血清尿酸値を上昇させないようにすることが大切である。

文 献

1) Hall AP, Barry PE, Dawber TR, et al : Epidemiology of gout and hyperuricemia ; A long-term population study. Am J Med **42** : 27-37, 1967 エビデンス2a [TY 追加]
2) Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO : Asymptomatic hyperuricemia ; Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med **82** : 421-426, 1987 エビデンス2a
3) Lin KC, Lin HY, Chou P : The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. J Rheumatol **27** : 1501-1505, 2000 エビデンス2a [TY 追加]
4) Fessel WJ : High uric acid as an indicator of cardiovascular disease ; Independence from obesity. Am J Med **68** : 401-404, 1980 エビデンス2a
5) 市田公美，細谷龍男，河野英男，他：無症候性高尿酸血症の予後に関する研究－Ⅱ．尿酸 **10**：40-44，1986 エビデンス3 [TY 追加]
6) Ohno I, Hosoya T, Gomi H, et al : Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. Nephron **87** : 333-339, 2001 エビデンス2b [TY 追加]
7) Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al : Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension ; The PIUMA study. Hypertension **36** : 1072-1078, 2000 エビデンス2a [TY 追加]
8) Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al : Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). J Hypertens **18** : 1149-1154, 2000 エビデンス2a
9) Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, et al : Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension **34** : 144-150, 1999 エビデンス2a
10) Choi HK, Curhan G : Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level ; The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum **51** : 1023-1029, 2004 エビデンス2a [TY 追加]
11) Choi HK, Liu S, Curhan G : Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid ; The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum **52** : 283-289, 2005 エビデンス2a [TY 追加]
12) Choi JW, Ford ES, Gao X, et al : Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level ; The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum **59** : 109-116, 2008 エビデンス2a

4 痛風発作(痛風関節炎)時と痛風間欠期の治療

●ステートメント

1 未治療例の痛風関節炎時には尿酸降下薬を投与せず，非ステロイド抗炎症薬(NSAID)パルス療法で発作を寛解させる。
エビデンス 2b　コンセンサス 1　推奨度 A

2 高尿酸血症の薬物療法は血清尿酸値を 3 ～ 6 ヵ月かけて徐々に低下させ，6.0mg/dL 以下にし，その後は6.0mg/dL 以下に安定する用量を続ける。
エビデンス 2b　コンセンサス 2　推奨度 B

3 尿酸降下薬は痛風関節炎の寛解約 2 週後から少量(ベンズブロマロン12.5mg，アロプリノール50mg)で開始する。
エビデンス 2b　コンセンサス 2　推奨度 B

4 尿酸降下薬の投与開始初期は，痛風関節炎を防止するために少量のコルヒチンを併用投与するとよい。
エビデンス 1b　コンセンサス 2　推奨度 B

5 適量の尿酸降下薬投与時に痛風関節炎が起こった場合は，尿酸降下薬を中止することなく，痛風関節炎の治療に準じて NSAID パルス療法を併用する。
エビデンス 2b　コンセンサス 2　推奨度 B

高尿酸血症の尿酸降下薬による治療は，体内に蓄積した尿酸量を減少させ，痛風関節炎の防止，痛風結節の縮小，腎障害の改善にも効果がある[1)-3)]。

しかし，痛風関節炎時においては血清尿酸値を変動させることにより発作が悪化するといわれており，また尿酸降下薬による血清尿酸値の急激な低下は痛風関節炎をしばしば発症させる[4)5)]。そのうえ，尿酸排泄促進薬による尿中尿酸排泄量の急激な増加は高尿酸尿症をきたし，尿酸結石や腎障害の原因となる[4)]。そのため尿酸降下薬の投与法には注意を払う必要がある。

1 治療の適応と実際

痛風関節炎時は尿酸降下薬を投与せず非ステロイド抗炎症薬(NSAID)パルス療法にて発作の寛解を待つ。寛解約 2 週後から，病型に即した尿酸降下薬を選択して[6)]，少量で開始し徐々に用量を増加する。この場合，ベンズブロマロンは12.5mg(25mg 錠を半減して使用)，アロプリノールは50mg(アロプリノール50mg 錠，他は100mg 錠を半減して使用)での開始が望ましい[7)]。また，尿酸降下薬の投与開始初期は少量のコルヒチンを併用投与すると，痛風関節炎の発症を防止することができる[8)]。治療目標値は，尿酸の体液中での溶解限界と考えられる血清尿酸値6.4mg/dLよりも低い6.0mg/dL 以下とし[9)]，3 ～ 6 ヵ月かけて低下させる。

また，尿酸降下薬投与時に痛風関節炎が起こった場合は，尿酸降下薬を中止することなく同量を継続して，痛風関節炎の治療に準じて NSAID パルス療法を併用する。血清尿酸値が目標域に達していない場合は，痛風関節炎が寛解して約 2 週経過してから同様に尿酸降下薬を徐々に増量し，血清尿酸値を6.0mg/dL 以下にする[9)]。以後，尿酸降下薬は血清尿酸値が6.0mg/dL 以下に安定する用量を続ける。

尿酸排泄促進薬の投与時は特にクエン酸カリウム・ク

エン酸ナトリウム水和物(尿アルカリ化薬)(3～6 g/日，3～4回に分服)も併用投与し，尿pHを6.0～7.0に保ち，尿酸結石の出現を防ぐ[4)10)]。また，尿酸結石を防ぐため日頃より水分摂取を励行し，1日尿量を2,000mL以上にする。

血清尿酸値の推移をみるためと，尿酸降下薬による副作用を早期にみつけるために定期的に血液検査を行うことが大切で，投与開始6ヵ月間は毎月検査することが望ましい。

文 献

1) Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, et al : Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? J Rheumatol **28** : 577-580, 2001 エビデンス2b
2) Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al : Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. Arthritis Rheum **47** : 356-360, 2002 エビデンス2b
3) Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al : Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. Am J Kidney Dis **47** : 51-59, 2006 エビデンス1b
4) Gutman AB, Yü TF : Uric acid nephrolithiasis. Am J Med **45** : 756-779, 1968 エビデンス3
5) Yamanaka H, Togashi R, Hakoda M, et al : Optimal range of serum urate concentrations to minimize risk of gouty attacks during anti-hyperuricemic treatment. Adv Exp Med Biol **431** : 13-18, 1998 エビデンス2b [SF追加]
6) Boss GR, Seegmiller JE : Hyperuricemia and gout ; Classification, complications and management. N Engl J Med **300** : 1459-1468, 1979 エビデンス4 [SF追加]
7) 大山博司，諸見里仁，大山恵子，他：ベンズブロマロンの初回投与量の検討．痛風と核酸代謝 **31**：9-13，2007 エビデンス2b [SF追加]
8) Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al : Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. J Rheumatol **31** : 2429-2432, 2004 エビデンス1b
9) Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al ; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics : EULAR evidence based recommendations for gout. Part Ⅱ ; Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis **65** : 1312-1324, 2006 エビデンス4 [SF追加]
10) 清水　徹：尿アルカリ化薬．高尿酸血症と痛風 **9**：41-46，2001 エビデンス4 [SF追加]

3 合併症・併発症を有する患者の治療

1 腎障害

●ステートメント

1 腎障害合併例，尿路結石保有例では，尿酸降下薬としてアロプリノールを使用する。また，腎障害合併例ではアロプリノールとベンズブロマロンの少量併用も有効である。

エビデンス 3　コンセンサス 2　推奨度 B

2 腎機能の低下に応じて，アロプリノールの使用量を減じる必要がある。

エビデンス 3　コンセンサス 1　推奨度 B

3 アロプリノールによる高尿酸血症治療は慢性腎臓病(CKD)患者の腎機能保持に有用である。

エビデンス 1b　コンセンサス 2　推奨度 B

4 ロサルタンカリウムはシクロスポリン治療中の腎移植患者の高血圧・高尿酸血症コントロールに有用である。

エビデンス 1b　コンセンサス 2　推奨度 A

5 腎移植後の高尿酸血症のコントロールには尿酸排泄促進薬の有用性が高い。

エビデンス 3　コンセンサス 2　推奨度 B

6 維持血液透析患者におけるセベラマー塩酸塩による高リン血症治療は高尿酸血症対策にもつながる。

エビデンス 1b　コンセンサス 2　推奨度 B

高尿酸血症・痛風に合併あるいは併発する腎障害・尿路結石時の高尿酸血症治療に関しては以下のエビデンスがある。

高尿酸血症・痛風には腎障害，尿路結石が高頻度に合併することが知られている[1)2)]。

腎障害と高尿酸血症治療の関連については，腎機能低下を合併する痛風患者の血清尿酸値をコントロールすると，腎機能が改善するとされている[3)-5)]。また，軽度～中等度の腎障害をもち，痛風をもたない慢性腎臓病(CKD)患者に対するアロプリノール治療は，血清尿酸値を低下させ腎機能の保持に有用であるとの成績がある[6)]。さらに腎機能が中等度以上に障害された症例では，尿酸排泄促進薬より尿酸生成抑制薬を用いたほうが腎機能悪化例は少ないとの報告がある[7)]。

腎移植患者においては，シクロスポリン治療中の高血圧をもつ者に対して，ロサルタンカリウムは尿酸排泄促進作用を示すとされている[8)]。またロサルタンカリウムとエナラプリルマレイン酸塩はともに血圧を低下させるが，血清尿酸値低下作用はロサルタンカリウムにおいてのみみられ，血清カリウム濃度上昇作用はエナラプリルマレイン酸塩に比してロサルタンカリウムのほうが少なかったと報告されている[9)]。一方，腎移植後の高尿酸血症のコントロールにはアロプリノール，benziodarone の両者とも有効であるが，benziodarone のほうが有用性は高いとの成績がある[10)]。

維持血液透析患者において，高リン血症治療薬である

セベラマー塩酸塩治療はカルシウムベースのリン吸着薬に比して有意な血清尿酸値低下作用をもたらしたとの報告がある[11]。

1 治療の適応と実際

腎障害のある例，尿路結石保有例あるいは既往のある例に対する尿酸降下薬は，尿酸生成抑制薬であるアロプリノールが中心となる(表1)。またクレアチニン・クリアランス(Ccr)が30mL/分以下の腎障害例では，腎機能が低下しても比較的効果の認められるベンズブロマロン(25～50mg/日)とアロプリノール(50～100mg/日)の少量併用療法も有効であり，アロプリノールの用量も減ずることができると報告されている[12][13]。

シクロスポリン治療中の腎移植患者の高血圧・高尿酸血症コントロールにはロサルタンカリウムが有用であり，また腎移植後の高尿酸血症のコントロールには尿酸生成抑制薬より尿酸排泄促進薬の有用性が高いとされている。

セベラマー塩酸塩には血清尿酸値低下作用があるので，維持血液透析患者におけるセベラマー塩酸塩による高リン血症治療は高尿酸血症対策にもつながる。

表1　腎機能に応じたアロプリノールの使用量

腎機能	アロプリノール投与量
Ccr>50mL/分	100～300mg/日
30mL/分<Ccr≦50mL/分	100mg/日
Ccr≦30mL/分	50mg/日
血液透析施行例	透析終了時に100mg
腹膜透析施行例	50mg/日

Ccr：クレアチニン・クリアランス

注意事項

腎機能低下例にアロプリノールを使用する際には，腎機能に応じてアロプリノールの用量を減じる必要がある。

尿酸排泄促進薬は腎機能が低下してくるとその効果が減弱することが知られているため，腎障害例では尿酸生成抑制薬であるアロプリノールが使用されることが多い。しかし腎不全例では，アロプリノールの重篤な副作用の頻度が高いことが報告されており[14]，その原因としてアロプリノールの活性代謝産物である血中オキシプリノール濃度の上昇が考えられる[15]。血中オキシプリノール濃度を安全域とされる20μg/mL以下[16]にするためには，腎機能の程度に応じて表1のようにアロプリノールの使用量を減じる必要がある。腎機能低下時に認められるアロプリノールの重篤な副作用として骨髄抑制(血球減少症，再生不良性貧血)，皮膚過敏反応，肝障害には注意を要する。

文　献

1）米澤　博：痛風における腎障害に関する研究．慈恵医大誌 **94**：629-648，1979 エビデンス3
2）Okabe H, Hosoya T, Hikita M, et al : Analysis of urolithiasis in patients with gout and hyperuricemia using ultrasonography. Jpn J Rheumatol **9** : 239-244, 1999 エビデンス3
3）Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, et al : Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment an open, randomized, actively controlled study. J Clin Rheumatol **5** : 49-55, 1999 エビデンス1b
4）Tarng DC, Lin HY, Shyong ML, et al : Renal function in gout patients. Am J Nephrol **15** : 31-37, 1995 エビデンス1b
5）Perez-Ruiz F, Calabozo M, Herrero-Beites AM, et al : Improvement of renal function in patients with chronic gout after proper control of hyperuricemia and gouty bouts. Nephron **86** : 287-291, 2000 エビデンス2b
6）Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al : Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. Am J Kidney Dis **47** : 51-59, 2006 エビデンス1b
7）河野　洋，米沢　博，内藤裕郎：尿酸排泄剤と生成阻害剤の選択．日臨 **33**：356-361，1975 エビデンス3
8）Kamper AL, Nielsen AH : Uricosuric effect of losartan in patients with renal transplants. Transplantation **72** : 671-674, 2001 エビデンス1b
9）Schmidt A, Gruber U, Böhmig G, et al : The effect of ACE inhibitor and angiotensin Ⅱ receptor antagonist therapy on serum uric acid levels and potassium homeostasis in hypertensive renal transplant recipients treated with CsA. Nephrol Dial Transplant **16** : 1034-1037, 2001 エビデンス1b

10) Perez-Ruiz F, Gomez-Ullate P, Amenabar JJ, et al : Long-term efficacy of hyperuricaemia treatment in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant **18** : 603-606, 2003 エビデンス3
11) Garg JP, Chasan-Taber S, Blair A, et al : Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on uric acid concentrations in patients undergoing hemodialysis ; A randomized clinical trial. Arthritis Rheum **52** : 290-295, 2005 エビデンス1b
12) Hosoya T, Ichida K, Tabe A, et al : Combined therapy using allopurinol and benzbromarone for gout and hyperuricemia complicated with renal disorder. Jpn J Rheumatol **4** : 77-90, 1992 エビデンス3
13) 大野岩男，岡部英明，山口雄一郎，他：腎機能障害を合併する痛風・高尿酸血症症例におけるアロプリノール・ベンズブロマロン併用療法の有用性；オキシプリノール動態の検討から．日腎会誌 **50**：506-512，2008 エビデンス3
14) Hande KR, Noone RM, Stone WJ : Severe allopurinol toxicity ; Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. Am J Med **76** : 47-56, 1984 エビデンス3
15) 佐治正勝：アロプリノール服用患者における血中オキシプリノール濃度と腎機能．日腎会誌 **38**：640-650，1996 エビデンス3
16) Simmonds HA, Cameron JS, Morris GS, et al : Allopurinol in renal failure and the tumour lysis syndrome. Clin Chim Acta **160** : 189-195, 1986 エビデンス3

2 尿路結石

●ステートメント

1 飲水指導は，尿量を2,000mL/日以上確保することが目標である。
エビデンス 2b　コンセンサス 2　推奨度 B

2 尿路結石を合併する高尿酸血症の治療薬は，アロプリノールが第一選択である。
エビデンス 3　コンセンサス 1　推奨度 B

3 尿酸排泄促進薬は尿酸結石の形成を促進させるため，原則として尿路結石を合併している症例には使用しない。
エビデンス 3　コンセンサス 2　推奨度 B

4 尿アルカリ化はクエン酸製剤を中心とし，尿 pH は 6.0～7.0 の維持を目標とする。並行してプリン体摂取制限などの食事療法が必要である。
エビデンス 3　コンセンサス 2　推奨度 B

5 高尿酸尿(症)を伴うシュウ酸カルシウム結石の再発防止には，アロプリノールや尿アルカリ化薬が有効である。
エビデンス 1b　コンセンサス 1　推奨度 A

6 尿酸結石の治療は，体外衝撃波砕石術(ESWL)が中心となるが，尿アルカリ化薬やアロプリノールによる結石溶解療法も選択肢となる。
エビデンス 2b　コンセンサス 1　推奨度 B

尿路結石の既往のある高尿酸血症や痛風を有する患者を治療する際，尿路管理として，①どのように新たな尿路結石の発生を防止するか，②どのように既存の尿路結石を治療するか，に大別される。

1 尿路結石の発生防止

尿酸結石の発生予防がその中心である。尿酸結石の主な危険因子として，①尿量低下あるいは水分摂取不足，②尿中尿酸排泄量の増加，③酸性尿の存在，が挙げられる[1)2)]。これに食事性の要因であるプリン体過剰摂取が加わると尿酸結石の発生リスクがさらに上昇する。したがって，これらを是正することにより，尿酸結石の形成を阻止することは可能である。

飲水指導は，尿中に排出される尿酸の飽和度を減じることが目的であり，実際には2,000～2,500mL/日程度の水分摂取により，尿量を2,000mL/日以上確保することが目標である[3)]。水分の補給源として，アルコール，糖分やプリン体を多く含むものは避ける。

高尿酸血症が尿酸産生過剰型で，尿中尿酸排泄量の増加をきたしている場合は，尿酸生成抑制薬であるアロプリノールの使用が適応となる。アロプリノールは，ヒポキサンチンをキサンチンに分解するための酵素(キサンチンオキシダーゼ)を抑制する。結果として尿中にキサンチンが多く排出されるが，尿酸と比較して溶解度がかなり高いため多くは問題ない。しかしアロプリノールの長期投与や大量投与により，稀にキサンチン結石の発生をみるため注意を要する[4)]。

高尿酸尿(症)を惹起させる薬剤，特に尿酸排泄促進薬(プロベネシド，ブコローム，ベンズブロマロン)は，尿アルカリ化やプリン体摂取制限が不十分だと尿酸結石の形成を促進させる[5)]。したがって，尿路結石を合併して

いる症例には，原則として尿酸排泄促進薬を使用すべきではない。一方，尿路結石の既往がある症例で，高尿酸血症の是正のためにやむなく尿酸排泄促進薬を選択せざるを得ない場合は，尿 pH と尿量に留意しながらきわめて慎重に投与する。

尿中尿酸の溶解度は，尿 pH5.0では15mg/dL，尿 pH 7.0では200mg/dL であり[4]，pH の上昇に伴い，飛躍的に溶解度が増す。そのため，高尿酸血症や痛風の尿路管理において，尿アルカリ化は必須の事項である。

尿アルカリ化薬は，かつては重炭酸ナトリウム(重曹)が使用されたが，ナトリウム過剰負荷の危険性があるため，現在はクエン酸製剤(クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物)を使用することが多い。実際，重炭酸ナトリウムとクエン酸製剤の臨床検討において，クエン酸製剤が優れた尿アルカリ化効果を有することが示された[6]。尿酸結石患者における検討でも，クエン酸カリウム，クエン酸ナトリウムともに尿 pH を上昇させ，尿中クエン酸排泄量が増加した[7]。体内でのクエン酸動態として，クエン酸は摂取後，肝臓で速やかに代謝され，重炭酸イオンを生成，腎尿細管からの排泄に伴って尿のアルカリ化効果を発揮すると考えられている[8]。

本邦で使用可能なクエン酸製剤はカリウムを含むため，血清カリウム値には留意する。過度の尿アルカリ化(尿 pH7.5以上)は，リン酸カルシウムや尿酸ナトリウムの析出を促進するため，尿 pH は6.0～7.0の維持を目標とする。

なお食事療法については後述するが，動物性蛋白質摂取の制限，特にプリン体摂取の制限が有効である。

高尿酸尿(症)を伴うシュウ酸カルシウム結石症の再発予防としては，アロプリノールが有効である。高尿酸血症，または高尿酸尿(症)を有する多発性カルシウム結石患者に，アロプリノール(200mg/日)を約2年間投与すると，結石再発はアロプリノール投与前に比し，有意に減少した[9]。プラセボとの二重盲検試験では，アロプリノール投与(300mg/日)によりシュウ酸カルシウム結石の再発率が有意に低下した[10]。一方，尿アルカリ化薬については，クエン酸カリウムの投与でシュウ酸カルシウム結石の再発を抑制したと報告されている[11]。

2 既存の尿路結石の治療

1 積極的治療

現在，尿路結石の破砕と摘除は，体外衝撃波砕石術(extracorporeal shock wave lithotripsy；ESWL)と経皮的腎・尿管砕石術，経尿道的尿管砕石術などの内視鏡的治療が第一選択である。尿酸結石も例外ではないが，尿酸結石はX線陰性であるため，そのイメージングには工夫を要する。ESWLの際，尿アルカリ化を併用した良好な治療成績[12]も報告されている。

2 結石溶解療法

なんらかの事情でESWLなどの積極的治療が選択できないときには，十分な水分摂取の下，尿アルカリ化薬の内服により，既存の尿酸結石を溶解させることも可能である[13][14]。その際，アロプリノールが併用されることも多い。ただし結石の完全溶解には，通常，長期間を要し，尿の過度のアルカリ化はリン酸カルシウム結石の発生を，もしナトリウムなどが尿中に多ければ尿酸塩の析出を促進するため注意が必要である。

文 献

1) Shekarriz B, Stoller ML : Uric acid nephrolithiasis ; Current concepts and controversies. J Urol **168** : 1307-1314, 2002 エビデンス3
2) Low RK, Stoller ML : Uric acid-related nephrolithiasis. Urol Clin North Am **24** : 135-148, 1997 エビデンス3
3) Rodman JS, Sosa RE, Lopes MA : Diagnosis and treatment of uric acid calculi. *in* Kidney stones ; Medical and surgical management, ed by Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, et al. Philadelphia, Lippincott-Ravens Publishers, 980-982, 1996 エビデンス3 [SY追加]
4) Klinenberg JR, Goldfinger SE, Seegmiller JE : The effectiveness of the xanthine oxidase inhibitor allopurinol in the treatment of gout. Ann Intern Med **62** : 639-647, 1965 エビデンス3 [SY 追加]
5) Gutman AB, Yü TF : Uric acid nephrolithiasis. Am J Med **45** : 756-779, 1968 エビデンス3
6) 上田　泰，御巫清允，熊谷　朗，他：尿アルカリ化剤 CG-120(ウラリット U)の臨床評価；重曹を対照とした多施設非盲検 Well-controlled traial. Clin Evol **9**：421-433，1981 エビデンス2a [SY 追加]
7) Sakhaee K, Nicar M, Hill K, et al : Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemis-

tries and crystallization of stone-forming salts. Kidney Int **24**: 348-352, 1983 エビデンス3
8）小川由英，宇治康明：CG-120投与の健常人に及ぼす影響；単回投与試験．薬理と治療 **14**：5251-5272，1986 エビデンス2a [SY追加]
9）Coe FL, Raisen L: Allopurinol treatment of uric-acid disorders in calcium-stone formers. Lancet **1**: 129-131, 1973 エビデンス3
10）Ettinger B, Tang A, Citron JT, et al: Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. N Engl J Med **315**: 1386-1389, 1986 エビデンス1b [SY 追加]
11）Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, et al: Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. J Urol **134**: 11-19, 1985 エビデンス3 [SY 追加]
12）Ezzat MI: Treatment of radiolucent renal calculi using ESWL combined with urine alkalinization. Int Urol Nephro **22**: 319-323, 1990 エビデンス3
13）Kursh ED, Resnick MI: Dissolution of uric acid calculi with systemic alkalization. J Urol **132**: 286-287, 1984 エビデンス3 [SY 追加]
14）Moran ME, Abrahams HM, Burday DE, et al: Utility of oral dissolution therapy in the management of referred patients with secondarily treated uric acid stones. Urology **59**: 206-210, 2002 エビデンス3

3 高血圧・心血管系疾患

●ステートメント

1 高血圧合併高尿酸血症患者に対しては，高尿酸血症の発症に関連する生活習慣を同時に改善する「総合的な臓器のリスク回避」を目指し，まず生活指導を行う。

エビデンス 2a　コンセンサス 1　推奨度 B

2 薬物療法は血圧管理を優先し，可能な限り尿酸代謝に悪影響を及ぼさない降圧薬を優先して用いることが望ましい。

エビデンス 2b　コンセンサス 1　推奨度 B

3 生活指導ならびに尿酸代謝に好ましい降圧薬を用いても，血清尿酸値が8.0mg/dL 以上の場合は，尿酸降下薬の投与開始を考慮する。治療中の血清尿酸値は6.0mg/dL 以下に維持することが望ましい。

エビデンス 3　コンセンサス 2　推奨度 C

4 尿酸降下薬の選択は病型分類に基づいて行うが，腎障害の程度，肝障害の有無によって治療薬，投与量を慎重に決定する。また，尿 pH の測定を行い，尿アルカリ化薬併用も考慮する。

エビデンス 3　コンセンサス 2　推奨度 C

1 「総合的な臓器のリスク回避」を目指した尿酸管理

高血圧合併高尿酸血症患者に対する治療においては，肥満，糖・脂質代謝異常などの合併症もきたしやすい高尿酸血症の発症に関連する生活習慣を同時に改善する「総合的な臓器のリスク回避」を目指す。

まず生活指導を開始することによって血清尿酸値の是正を目指す。高血圧合併高尿酸血症では肥満者やメタボリックシンドロームの患者が多いため，カロリー摂取制限，持続的な好気的運動習慣をもつこと，プリン体含有量の多い食事や飲酒(特にビール)の制限などの生活習慣の改善が必要である。特に食事療法においては減塩食を指導するなど，高血圧患者における生活習慣の指導に準じて行う。

2 高血圧合併高尿酸血症患者に対する降圧薬物療法

1 血圧コントロールの重要性

高血圧合併高尿酸血症患者では，血圧のコントロール後にも高尿酸血症が心血管イベントと有意に関連する報告が多いため[1)-6)]，薬物療法は血圧管理を優先して行う。降圧目標は，日本高血圧学会発行の『高血圧治療ガイドライン2009』に準拠する(図1)[7)]。可能な限り尿酸代謝に悪影響を及ぼさない降圧薬を優先して用いて血圧を管理することが望ましい。

2 降圧薬の血清尿酸値に与える影響

各降圧薬の血清尿酸値に与える影響はさまざまである(表1)。

利尿薬の中で，カリウム保持性利尿薬は尿酸代謝への影響が乏しい。一方，サイアザイド系降圧利尿薬やループ系利尿薬による急激な細胞外液の低下は，高尿酸血症を惹起し痛風を誘発することがある。また大量のβ遮

断薬の投与は血清尿酸値を上昇させる。αβ 遮断薬も同様に血清尿酸値を上昇させる。

α_1遮断薬，アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬，カルシウム拮抗薬は血清尿酸値を低下させるという報告と増加させないという報告があり，少なくとも尿酸代謝に悪影響を及ぼさない。α メチルドーパは血清尿酸値に影響を与えない。

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)の1つであるロサルタンカリウムは腎尿細管に存在する尿酸トランスポーター 1(URAT1)の作用を阻害することによって[8)-10)]血清尿酸値を平均0.7mg/dL 程度低下させる[11)]。他の ARB の臨床用量では血清尿酸値に明らかな影響を及ぼさない。ARB とサイアザイド系降圧利尿薬(ヒドロクロロチアジド)との合剤は，後者による血清尿酸値上昇を考慮して組み合わせる ARB の種類・用量とヒドロクロロチアジドの用量とに工夫がなされている。

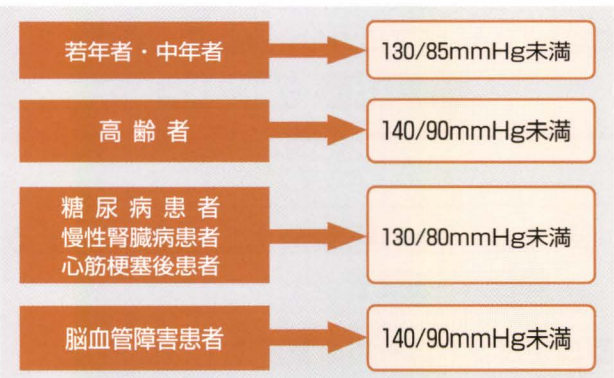


図1　降圧目標

(文献7より引用・改変)

3 尿酸降下薬と尿アルカリ化

1 尿酸降下薬

高血圧と高尿酸血症を並存する症例に対して，以上の生活習慣の改善ならびに尿酸代謝に悪影響を及ぼさない降圧薬を投与しても血清尿酸値が8.0mg/dL 以上の場合は，尿酸降下薬の投与開始を考慮する(図2)。その際，患者に対して副作用が発現する可能性を説明して，あらかじめコンセンサスを得ておくことが望ましい。尿酸降下薬の選択は高尿酸血症の病型分類に基づいて決定し，血清尿酸値を6.0mg/dL 以下に維持することを目標とする。高血圧に合併する高尿酸血症は尿酸排泄低下型が多いため，ベンズブロマロンが有効であるが，アロプリノールとの少量併用も効果的である。

なお，高血圧ならびに心血管系疾患患者には慢性腎臓病(CKD)を合併しやすく，各疾患には悪循環の関係が示唆されている(心－腎連関)。したがって，腎障害の程度によってアロプリノールの減量が推奨される。またアロプリノールとベンズブロマロンは抗凝固療法に使用するワルファリンカリウムの半減期を延長させる場合がある。さらにベンズブロマロンの使用量に関しても，肝機能障害の合併に留意して厳重な注意が必要である。

2 尿アルカリ化

高血圧合併高尿酸血症患者では低い尿 pH を示すこと

表1　降圧薬が血清尿酸値に及ぼす影響

	血清尿酸値に及ぼす影響
ロサルタンカリウム	下降
その他の ARB	不変
ACE 阻害薬	下降ないしは不変
カルシウム拮抗薬	下降ないしは不変
α メチルドーパ	不変
α_1遮断薬	下降ないしは不変
β 遮断薬	上昇
αβ 遮断薬	上昇
ループ系利尿薬	上昇
サイアザイド系降圧利尿薬	上昇
ARB/サイアザイド系降圧利尿薬合剤	上昇ないしは不変

ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬，ACE：アンジオテンシン変換酵素

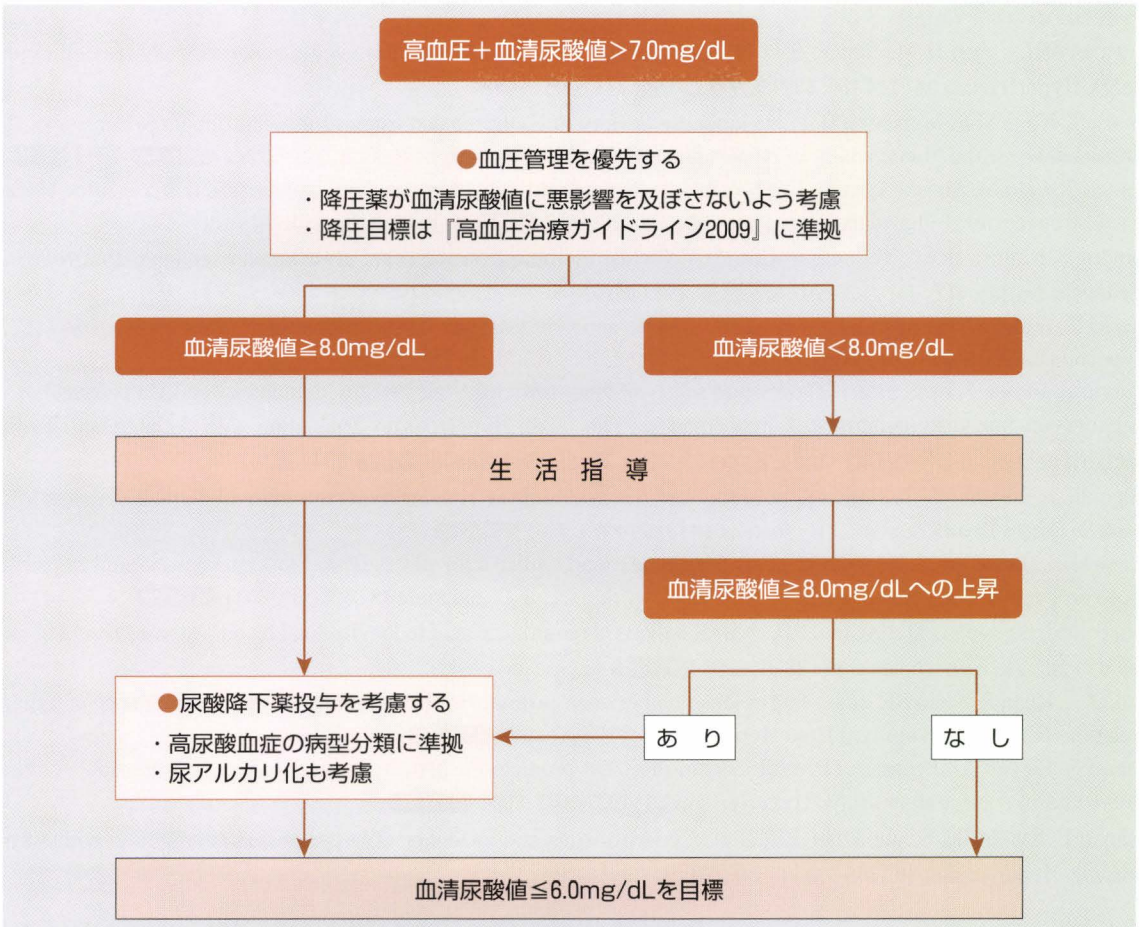


図2 高血圧を合併した高尿酸血症患者に対する治療方針

が多いため，尿pHの測定を行い，尿アルカリ化薬併用を考慮する。クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物は重炭酸ナトリウム(重曹)よりもナトリウム含有量が少ない一方，血清カリウム濃度の上昇に注意が必要である。

4 留意事項

大規模前向きコホート試験にて，高尿酸血症の存在は高血圧発症の予測因子とする報告が多い[12)-17)]ことから，高尿酸血症ないしは痛風患者の中から血圧管理に着手すべき症例の早期発見に努めることが望ましい。

文 献

1) Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al : Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). J Hypertens **18** : 1149-1154, 2000 エビデンス2b
2) Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al : Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension ; The PIUMA study. Hypertension **36** : 1072-1078, 2000 エビデンス2b [TH追加]
3) Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, et al : Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Hypertension **37** : 1069-1074, 2001 エビデンス2b
4) Hφieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al ; LIFE Study Group : The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney Int **65** : 1041-1049, 2004 エビデンス2b
5) Shimamoto K, Fujita T, Ito S, et al ; J-HEALTH Study Committees : Impact of blood pressure control on cardiovascular events in 26,512 Japanese hypertensive patients ; The Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin Ⅱ Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study, a prospective nationwide observational study. Hypertens Res **31** : 469-478, 2008 エビデンス2b

[TH 追加]
6）Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, et al : Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension **34** : 144-150, 1999 エビデンス2b
7）Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, et al ; Japanese Society of Hypertension Committee : The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). Hypertens Res **32** : 3-107, 2009 エビデンス1a [TH 追加]
8）Iwanaga T, Sato M, Maeda T, et al : Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin Ⅱ receptor blockers with uric acid transporter. J Pharmacol Exp Ther **320** : 211-217, 2007 エビデンス4 [TH 追加]
9）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 エビデンス4 [TH 追加]
10）Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, et al : Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1(URAT 1) in hypertensive patients. Am J Hypertens **21** : 1157-1162, 2008 エビデンス4 [TH 追加]
11）Naritomi H, Fujita T, Ito S, et al : Efficacy and safety of long-term losartan therapy demonstrated by a prospective observational study in Japanese patients with hypertension ; The Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin Ⅱ Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study. Hypertens Res **31** : 295-304, 2008 エビデンス2b [TH 追加]
12）Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, et al : Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men ; The Osaka Health Survey. J Hypertens **19** : 1209-1215, 2001 エビデンス2a
13）Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, et al : Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type Ⅱ diabetes in Japanese male office workers. Eur J Epidemiol **18** : 523-530, 2003 エビデンス2a
14）Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al : Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. Hypertension **45** : 28-33, 2005 エビデンス2a
15）Shankar A, Klein R, Klein BE, et al : The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension ; Population-based cohort study. J Hum Hypertens **20** : 937-945, 2006 エビデンス2a
16）Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, et al : Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort ; The atherosclerosis risk in communities study. Hypertension **48** : 1037-1042, 2006 エビデンス2a
17）Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, et al : Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. Hypertension **49** : 298-303, 2007 エビデンス2a

4 脂質異常症

●ステートメント

1 高尿酸血症の治療とともに動脈硬化性疾患の一因子となる脂質異常症を治療し，動脈硬化性疾患の軽減を図ることを目標とする。
エビデンス 1b　コンセンサス 1　推奨度 A

2 診断は，『動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2007年版)』の診断基準に従う。すなわち高 LDL-コレステロール血症(LDL-コレステロール≧140mg/dL)，低 HDL-コレステロール血症(HDL-コレステロール＜40mg/dL)，もしくは高トリグリセリド血症(トリグリセリド≧150 mg/dL)を脂質異常症と診断する。
エビデンス 1b　コンセンサス 1　推奨度 A

3 高尿酸血症・痛風に合併する脂質異常症の治療は『動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2007年版)』に基づいて行う。
エビデンス 1b　コンセンサス 1　推奨度 A

4 脂質異常症治療薬の中には血清尿酸値に影響を与える薬剤があるので考慮する。特にフェノフィブラートは高トリグリセリド血症と高尿酸血症の合併，特に尿酸排泄低下型高尿酸血症の合併には有効な薬剤である。
エビデンス 3　コンセンサス 1　推奨度 A

1 高尿酸血症・痛風に合併する脂質異常症の特徴と治療

背景となるエビデンスは，日本動脈硬化学会発行の『動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2007年版)』に記載されており，日本人を対象とした調査においても，高 LDL-コレステロール血症，低 HDL-コレステロール血症，高トリグリセリド血症が動脈硬化性疾患を助長することが明らかにされている[1)-11)]。尿酸が動脈硬化性疾患の独立した危険因子である疑いは濃厚であるが，現時点では明らかではないので，高尿酸血症・痛風患者に認められる脂質異常症は，尿酸の値を考慮することなしに『動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2007年版)』に従って治療する。高尿酸血症・痛風患者では，高トリグリセリド血症，低 HDL-コレステロール血症や冠動脈疾患を増加させる高リポ蛋白(a)[Lp(a)]血症[9)10)]の合併が多い[12)13)]。そのため，これらの病態を合併した高尿酸血症・痛風患者における脂質異常症治療の重要性が示唆されている。

文 献

1) 日本動脈硬化学会 編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版．東京，日本動脈硬化学会，2007
2) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al ; MEGA Study Group : Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) ; A prospective randomised controlled trial. Lancet **368** : 1155-1163, 2006 エビデンス 1b
3) Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in japanese men with moderate hypercholesterolemia ; The Kyushu Lipid Intervention Study. J Atheroscler Thromb **7** : 110-121, 2000 エビデンス 2a
4) Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, et al : A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly ; The pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). J Atheroscler Thromb **8** : 33-44, 2001 エビデンス 1b
5) Chikamori T, Sugimoto K, Hamada T, et al : Efficacy of cholesterol-lowering treatment in Japanese elderly patients with coronary artery disease and normal cholesterol level using 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. J

Cardiol **35** : 95-101, 2000 エビデンス2b
6) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al ; J-LIT Study Group : Japan Lipid Intervention Trial ; Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. Circ J **66** : 1087-1095, 2002 エビデンス2b
7) Kodama K, Sasaki H, Shimizu Y : Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population ; A 26-year follow-up, Hiroshima/Nagasaki study. Jpn Circ J **54** : 414-421, 1990 エビデンス2b
8) Kitamura A, Iso H, Naito Y, et al : High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. Circulation **89** : 2533-2539, 1994 エビデンス2b
9) Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, et al ; J-LIT Study Group. Japan Lipid Intervention Trial : Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease ; Secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). Circ J **66** : 1096-1100, 2002 エビデンス2b
10) Satoh H, Nishino T, Tomita K, et al : Fasting triglyceride is a significant risk factor for coronary artery disease in middle-aged Japanese men. Circ J **70** : 227-231, 2006 エビデンス2b
11) Iso H, Naito Y, Sato S, et al : Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. Am J Epidemiol **153** : 490-499, 2001 エビデンス2b
12) Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, et al : Impaired lipoprotein metabolism in patients with primary gout--influence of alcohol intake and body weight. Br J Rheumatol **33** : 731-734, 1994 エビデンス3
13) Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, et al : Increased concentrations of serum Lp(a) lipoprotein in patients with primary gout. Ann Rheum Dis **54** : 90-93, 1995 エビデンス3

5 メタボリックシンドローム

●ステートメント

1 メタボリックシンドロームの治療の最終目標は，本症候群の臨床的帰結である動脈硬化性疾患や2型糖尿病の発症予防と進展阻止にある。
エビデンス 判定不能　コンセンサス 1　推奨度 A

2 食事療法や運動療法，また喫煙などの生活習慣をまず改善することが，治療の基本である。
エビデンス 1b　コンセンサス 1　推奨度 A

3 本症候群に伴う各種病態(高尿酸血症を含む)は，食事療法や運動療法により改善し，特に両療法を併せて実践して体重が減量すれば，効果は大きい。
エビデンス 1b　コンセンサス 1　推奨度 A

4 生活習慣の改善のみでは効果が乏しい場合や，十分な効果が期待できない場合に，個々の合併疾患に対する薬物療法を行う。薬物療法に際しては，尿酸代謝への影響も配慮して薬剤を選択する。
エビデンス 4　コンセンサス 1　推奨度 C

1 メタボリックシンドロームの治療目的

メタボリックシンドロームは，内臓脂肪蓄積を上流因子として，インスリン抵抗性／耐糖能異常，動脈硬化惹起性リポ蛋白異常，血圧高値を個人に合併する心血管系疾患易発症状態である。メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症の病態意義は不明で，メタボリックシンドロームの診断基準項目に血清尿酸値は含まれていない。しかし，高尿酸血症・痛風はメタボリックシンドロームによくみられる病態であるというエビデンスは多い[1)-7)]。したがって，高尿酸血症・痛風患者の実地診療にあたっては，メタボリックシンドロームの有無を検査し，血清尿酸値のみならず肥満，血圧，血清脂質，血糖値などについてもトータルなケアを行い，本症候群の臨床的帰結である動脈硬化性疾患や2型糖尿病の発症予防や進展阻止に努めることが重要である。同時にメタボリックシンドロームを是正することにより，血清尿酸値の改善効果も期待できる。

2 生活習慣の改善

メタボリックシンドロームが増加している背景には，過栄養や運動不足など，現代社会における悪しき生活習慣に負うところが大きい。したがって，メタボリックシンドロームの治療の基本は生活習慣の改善にあり，食事療法や運動療法により本症候群に伴う各種病態の改善が認められている。米国の糖尿病予防試験(Diabetes Prevention Program；DPP)では，耐糖能異常者(総参加者3,234人のうち53%がメタボリックシンドロームを合併)に対して低カロリー・低脂肪食の食事療法と，少なくとも週に150分間以上の運動療法により7%の体重減量を目標とする治療介入を実施したところ，メタボリックシンドロームの軽快や発症阻止効果が認められた[8)9)]。さらに，糖尿病の新規発症予防には，メトホルミン(ビグアナイド薬)治療群を上回る効果が認められている[10)]。運動療法単独でもメタボリックシンドロームの各種病態の改善が認められるが，食事療法などと組み合わせて体重減少を伴うほうがその効果はより増強される[11)12)]。生活習慣を改善する努力は，たとえ薬物療法導入後も継続

していく必要がある。そのためには，行動療法的な手法を取り入れながら，コメディカルを含む医療チームによって患者支援を行うことも重要である。

3 尿酸代謝に対する治療効果

体重減量治療により，内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性が改善し，血清尿酸値も低下する[13]。体重減少に伴い，尿酸クリアランスは増加する[14]。

4 薬物療法

メタボリックシンドロームに対する包括的な薬剤は開発されていない。生活習慣の改善のみでは効果が乏しい場合や，十分な効果が期待できない場合は，合併する個々の構成疾患に対する薬物療法を行う。この際，高尿酸血症・痛風合併例については，尿酸代謝への影響も考慮して薬剤を選択する。薬物療法の実際は，高血圧や脂質異常症については本ガイドライン☞97～102ページを，糖尿病については，日本糖尿病学会編集の『糖尿病治療ガイド2008-2009』[15]を参照されたい。動脈硬化性疾患の抑制効果に対しては，αグルコシダーゼ阻害薬，チアゾリジン薬および肥満糖尿病患者におけるメトホルミンに一定のエビデンスがある[16]。

高尿酸血症に対する薬物療法は，メタボリックシンドローム合併時も，一般的な高尿酸血症治療法と同様に病型分類と尿路結石や腎障害の有無に基づいて尿酸降下薬を選択する。メタボリックシンドロームでは尿路結石の合併率が高いため[17]，尿量確保や尿アルカリ化薬投与など，尿路管理に留意する。

注意事項

①過度の食事療法による急激な体重減量によって，血清尿酸値が一時的に上昇する場合がある[18]。また，強い負荷の運動は無酸素運動に陥りやすく血清尿酸値を上昇させ，同時に関節組織への物理的加重も増大するため，痛風発作を誘発するリスクを伴う。食事療法や運動療法の導入は，痛風発作をきたしやすい時期を避け，患者の経過を観察しながら緩徐に実施していくべきである。日本肥満学会は，まず現在の体重ないしウエスト周囲径の5％程度の減少を目標とするよう勧告している[19]。

②耐糖能が悪化して，尿糖陽性の糖尿病型となると，腎臓からの尿酸排泄は亢進し，血清尿酸値は低下する。良好な血糖コントロールが得られた時点で，血清尿酸値の再評価を行う必要がある。

文 献

1）Choi HK, Ford ES : Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. Am J Med **120** : 442-447, 2007 エビデンス2b

2）Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, et al : Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type Ⅱ diabetes in Japanese male office workers. Eur J Epidemiol **18** : 523-530, 2003 エビデンス2a

3）Nakanishi N, Nishina K, Okamoto M, et al : Clustering of components of the metabolic syndrome and risk for development of type 2 diabetes in Japanese male office workers. Diabetes Res Clin Pract **63** : 185-194, 2004 エビデンス2b

4）Novak S, Melkonian AK, Patel PA, et al : Metabolic syndrome-related conditions among people with and without gout ; Prevalence and resource use. Curr Med Res Opin **23** : 623-630, 2007 エビデンス3

5）Onat A, Uyarel H, Hergenç G, et al : Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. Am J Hypertens **19** : 1055-1062, 2006 エビデンス3

6）Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, et al : Uric acid and coronary heart disease risk ; Evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome ; The Normative Aging Study. Am J Epidemiol **142** : 288-294, 1995 エビデンス2a

7）Choi HK, Ford ES, Li C, et al : Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout ; The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum **57** : 109-115, 2007 エビデンス2b [IM 追加]

8）Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al ; Diabetes Prevention Program Research Group : The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome ; The Diabetes Prevention Program randomized trial. Ann Intern Med **142** : 611-619, 2005 エビデンス1b [IM 追加]

9) Ratner R, Goldberg R, Haffner S, et al ; Diabetes Prevention Program Research Group : Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. Diabetes Care **28** : 888-894, 2005 エビデンス1b [IM 追加]
10) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al ; Diabetes Prevention Program Research Group : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med **346** : 393-403, 2002 エビデンス1b [IM 追加]
11) Watkins LL, Sherwood A, Feinglos M, et al : Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome X. Arch Intern Med **163** : 1889-1895, 2003 エビデンス3 [IM 追加]
12) Anderssen SA, Carroll S, Urdal P, et al : Combined diet and exercise intervention reverses the metabolic syndrome in middle-aged males ; Results from the Oslo Diet and Exercise Study. Scand J Med Sci Sports **17** : 687-695, 2007 エビデンス1b [IM 追加]
13) Park HS, Sim SJ, Park JY : Effect of weight reduction on metabolic syndrome in Korean obese patients. J Korean Med Sci **19** : 202-208, 2004 エビデンス2b [IM 追加]
14) Yamashita S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, et al : Studies on the impaired metabolism of uric acid in obese subjects ; Marked reduction of renal urate excretion and its improvement by a low-calorie diet. Int J Obes **10** : 255-264, 1986 エビデンス3 [IM 追加]
15) 日本糖尿病学会 編：糖尿病治療ガイド2008-2009．東京，文光堂，2008
16) 日本糖尿病学会 編：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン(改訂第2版)．東京，南江堂，2007
17) Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, et al : The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis ; Novel features of renal manifestation of insulin resistance. Kidney Int **65** : 386-392, 2004 エビデンス3 [IM 追加]
18) Arai K, Miura J, Ohno M, et al : Comparison of clinical usefulness of very-low-calorie diet and supplemental low-calorie diet. Am J Clin Nutr **56**(Suppl.) : 275S-276S, 1992 エビデンス3 [IM 追加]
19) 肥満症治療ガイドライン作成委員会 編：肥満症治療ガイドライン2006．東京，日本肥満学会，2006

6 二次性高尿酸血症・痛風

●ステートメント

1 基礎疾患の消長に応じて，治療内容を調節する。
エビデンス 2b　コンセンサス 1　推奨度 B

2 急性尿酸性腎症および腫瘍融解症候群は治癒を目指しうる緊急疾患である。
エビデンス 1b　コンセンサス 1　推奨度 A

3 混合型二次性高尿酸血症の治療は，尿酸産生過剰型，尿酸排泄低下型両者の特徴に配慮しつつ，原発性に準じて行う。
エビデンス 3　コンセンサス 2　推奨度 C

4 尿酸排泄低下型高尿酸血症治療の第一選択は尿酸排泄促進薬のベンズブロマロンである。しかし腎機能低下例では，尿酸生成抑制薬のアロプリノールの併用あるいは単独投与が適応になるが，その際には腎機能に応じて投与量を減じる必要がある。
エビデンス 3　コンセンサス 2　推奨度 C

1 目　的

基礎疾患・薬物投与などに合併した二次性高尿酸血症・痛風を治療し，痛風発作・臓器障害を防止する。

二次性痛風は全痛風症例中約5％を占める。原発性の場合と同様に尿酸産生過剰型，尿酸排泄低下型，混合型に大別される（☞**第2章参照**）。治療の基本は，基礎疾患・病態の治療，高尿酸血症・痛風の治療の両者であるが，特に前者が重要である[1)2)]。

2 治療の適応と実際

1 基礎疾患・病態の治療

原因となる基礎疾患の治療や原因薬剤の中止，減量が最も重要である。このためには，問診，身体所見，一般検査所見などより基礎疾患・病態の存在に気づくことが重要である。ただし，原因によっては，疾患・薬剤の性質上，その改善に限界がある場合も多い。

2 高尿酸血症の治療

a．尿酸産生過剰型二次性高尿酸血症

治療の適応は原発性に準ずる。尿酸生成抑制薬であるアロプリノールの使用が原則である。血清尿酸値6.0mg/dL未満を目標とする。尿量・尿pHの管理も，1日尿量を2,000mLとする水分摂取，尿pH 6台を目標に，特に血清尿酸値がコントロールできるまでは，原発性の高尿酸血症・痛風に準じて十分に行う。

b．尿酸排泄低下型二次性高尿酸血症

主に腎機能低下例が対象となる。特に，ヌクレオチド代謝異常症，家族性腎疾患が対象となる。原発性の場合の治療の適応に準じ，痛風発作の既往のある者，血清尿酸値が9.0mg/dL以上の患者に対しても行われる[3)]。第一選択はベンズブロマロンであるが，腎機能低下が進行すれば，原発性に準じてアロプリノールを併用する。高血圧を合併するシクロスポリン使用中の腎移植患者においては，ロサルタンカリウムの使用により有意に最低血圧の低下と血清尿酸値の低下を認める[4)]。また慢性腎臓病（CKD）患者において，アロプリノールは，血清尿酸値低下のみならず腎障害の進展の抑制にも有用である[5)]。クレアチニン・クリアランス（Ccr）30mL/分以下で

はアロプリノールの単独使用も行われる[6]。なお腎不全に合併する二次性高尿酸血症では，痛風関節炎発作の頻度は低く，高尿酸血症の是正が腎機能を改善するとのエビデンスも乏しく，一定のコンセンサスはない[7][8]。

c．混合型二次性高尿酸血症

尿酸産生過剰型，尿酸排泄低下型両者の特徴に配慮しつつ原発性に準じた治療を行う。

3 痛風発作の治療

原発性痛風に準ずる。

注意事項

①基礎疾患の消長に即した治療

基礎疾患の消長に応じて，投薬量の変更など治療内容を調節する必要がある。特に基礎疾患の改善後も漫然とアロプリノール，ベンズブロマロンをはじめとする尿酸降下薬の投薬を継続しないように注意する。

②薬物相互作用

二次性の場合，基礎疾患に対する薬剤との併用が一般的であり，その相互作用には十分注意する。

特にアロプリノールの多彩な薬物相互作用の中で，抗腫瘍薬では，骨髄抑制が増強されるメルカプトプリン(6-MP)(3分の1程度に減量)・シクロホスファミド(注意して使用)との併用や，ペントスタチン(注意して使用)との併用による重症血管炎に注意する。

③急性尿酸性腎症(acute uric acid nephropathy)

主に白血病・リンパ腫の急性期の未治療時や治療開始時に起こる。重要な点として，最終的な予後は基礎疾患への治療の効果によるが，本腎症自体は迅速かつ適切な治療により，大部分が回復可能である。水分負荷とフロセミドの併用により，尿量を100mL/時以上に保ち，重炭酸ナトリウム(重曹)に，場合によってはアセタゾラミドを併用して尿pHを7.0以上に保ち，尿酸の溶解を促す。アロプリノールの併用も行う。上記治療に反応不良の際には血液透析も併用し，積極的に治療する[9]。なお，欧米では遺伝子組換え型ウレートオキシダーゼ製剤であるrasburicaseが使用され著効を示しており，本邦でも市販されれば第一選択薬となることが予想される[10]。

④腫瘍融解症候群(tumor lysis syndrome)

造血器腫瘍を中心とした悪性疾患の発症時あるいは治療開始期に，1度に大量の腫瘍細胞が崩壊して起こる。本疾患では血清尿酸値だけにこだわることなく，緊急疾患としての全身管理が必要である。本疾患自体は，急性尿酸性腎症の治療を中心とした適切な治療により可逆性であることが多い[9]。

文 献

1) Wortmann RL : Disorders or purine and pyrimidine metabolism. *in* Harrison's Principles of Internal Medicine (17th ed.), ed by Wiener C, Fauci AS, Braunwald E, et al. New York, McGraw-Hill Professional, 2444-2449, 2008 エビデンス2b
2) 板倉光夫，鎌谷直之 編：高尿酸血症・低尿酸血症；痛風の治療新ガイドライン．日臨 **61**(Suppl.)，2003 エビデンス2b
3) Stiefel M, Verberckmoes R, Ritz E : Is asymptomatic hyperuricemia in kidney-failure patients in need of therapy? Dtsch Med Wochenschr **114** : 964-968, 1989 エビデンス4
4) Kamper AL, Nielsen AH : Uricosuric effect of losartan in patients with renal transplants. Transplantation **72** : 671-674, 2001 エビデンス1b
5) Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al : Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. Am J Kidney Dis **47** : 51-59, 2006 エビデンス1b
6) Hosoya T, Ichida K, Tabe A, et al : Combined therapy using allopurinol and benzbromarone for gout and hyperuricemia complicated with renal disorder. Jpn J Rheumatol **4** : 77-90, 1992 エビデンス3
7) Rosenfeld JB : Effect of long-term allopurinol administration on serial GFR in normotensive and hypertensive hyperuricemic subjects. Adv Exp Med Biol **41** : 581-596, 1974 エビデンス3

8）Cameron JS, Simmonds HA : Use and abuse of allopurinol. Br Med J (Clin Res Ed) **294** : 1504-1505, 1987 エビデンス4
9）Bowman WP, Shuster JJ, Cook B, et al : Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage Ⅳ small noncleaved-cell lymphoma ; A pediatric oncology group study. J Clin Oncol **14** : 1252-1261, 1996 エビデンス2b
10）Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al : A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. Blood **97** : 2998-3003, 2001 エビデンス1b

第4章

高尿酸血症・痛風の生活指導

1 生活指導

●ステートメント

1 高尿酸血症・痛風は代表的な生活習慣病であり，生活習慣の是正を目的とした非薬物療法としての生活指導は，薬物療法の有無にかかわらず重要な役割を有する。
エビデンス 2a　コンセンサス 1　推奨度 B

2 高尿酸血症・痛風に対する生活指導は，食事療法，飲酒制限，運動の推奨が中心となり，肥満の解消は血清尿酸値を低下させる効果が期待される。
エビデンス 2b　コンセンサス 1　推奨度 B

3 食事療法としては適正なエネルギー摂取，プリン体・果糖の過剰摂取制限，十分な飲水が勧められる。
エビデンス 2a　コンセンサス 1　推奨度 B

4 身体活動(運動)は，メタボリックシンドロームの種々の病態を改善するため奨励できる。
エビデンス 3　コンセンサス 2　推奨度 C

優れた尿酸降下薬の出現によって高尿酸血症・痛風の治療における血清尿酸値の管理が容易になったとはいえ，高尿酸血症・痛風が代表的な生活習慣病であることを認識するならば，生活習慣の是正を目的とした非薬物療法としての生活指導の役割は大きい。医師と患者が日頃から良好なコミュニケーションを保ち，高尿酸血症をきたす生活習慣の問題点とその解消策を相互に共有して，その是正のために患者自らが取り組む意欲を長期にわたり高められるような生活指導が望まれる。

1 生活習慣と高尿酸血症・痛風

肥満，特に内臓脂肪の蓄積と血清尿酸値との間には正の相関関係が認められ[1]，肥満者をエネルギー制限食で治療すると，体重減少に伴って血清尿酸値が低下することが多い[2]。健常者に，プリン体として酵母由来のリボ核酸(RNA)を1日に4g，数日間摂取させると，血清尿酸値は2～3mg/dL上昇し，高尿酸血症を呈する[3]。一方，厳格なプリン体摂取の制限を行っても血清尿酸値の低下はわずかであるとの報告もあるが[4]，症例によっては食事のプリン体を制限することで血清尿酸値の著明な低下が認められることもある[5]。また，『尿路結石症診療ガイドライン(改訂版)』(2004年)では，「動物性蛋白質の過剰摂取は尿酸結石などの形成を促進させる。日本人の成人蛋白質所要量は1.01g/kg/日であり，動物性/植物性蛋白質比を1とすること」が目標とされている。

アルコール摂取は，肝臓での代謝系の亢進に伴う肝エネルギー消費の上昇に由来する内因性プリン体分解の亢進[6][7]，血中乳酸濃度の上昇による腎臓での尿酸排泄の低下[8]，さらにはアルコール飲料中に含まれるプリン体の負荷[9]，などの機序によって血清尿酸値を上昇させる。このうちプリン体負荷はビールにおいて最も顕著であり[10]，また同じビールでも地ビール，ラガービール，発泡酒で，それぞれプリン体含有量は異なる[11]。

また，酸素供給が断たれるような過激な運動を行うと，プリンヌクレオチド分解が亢進して尿酸産生が増加し，血清尿酸値は上昇するが[12]，マラソンのような過酷な運動でも，よくトレーニングされた選手が有酸素運動として実行できる場合には，血清尿酸値はさほど上昇しない[13]。

2 生活指導の適応と実際

1 食事療法

100gあたりプリン体を200mg以上含むものを高プリ

ン食品と呼び，動物の内臓，魚の干物などが挙げられる。表1には代表的な食品のプリン体含有量を，さらに付録(☞116〜123ページ)にはプリン体含有量の詳細を示すが，入院患者を除くと厳密な低プリン食を毎日摂ることはまず不可能に近いため，高プリン食を極力控えるという指導が望ましい。プリン体として1日の摂取量が400mgを超えないようにするのが実際的と思われる。プリン体含有量の低い食品が多く，また尿の中性化に有効であるアルカリ性食品は，尿酸の尿中での溶解度を高める効果からも大いに勧められる。さらに，尿酸の尿中飽和度を減少させるためには十分な水分摂取が推奨され，尿量を2,000mL/日以上確保することが目標とされる。

さらに，高尿酸血症・痛風患者の食事療法の主眼は，プリン体の制限からむしろ総エネルギーの制限に移行している。そのため，肥満傾向にある高尿酸血症・痛風患者に対しては，糖尿病治療に準じた摂取エネルギーの適正化が食事療法の第一に挙げられる。肥満の解消は内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性の改善につながり，患者の長期予後を改善する。かつて痛風患者の食事療法としてはプリン体の過剰摂取を避けるために，低蛋白・高炭水化物食が勧められてきたが，高尿酸血症・痛風患者で高頻度にみられるインスリン抵抗性の面からは，高炭水化物食はインスリン抵抗性を増悪させるため好ましくない。また高蛋白食でも，肉類・魚介類などの動物性蛋白は血清尿酸値を上昇させるが，乳製品はむしろ血清尿酸値を低下させ，痛風のリスクも増加させないため[14)15)]，積極的に摂ることが望ましい。ショ糖や果糖の摂取量の増加と比例してメタボリックシンドロームの有病率が増加してきているといわれ，またショ糖・果糖の摂取量と比例して血清尿酸値は上昇し，痛風のリスクも増加する[16)17)]。さらに，果糖の過剰摂取は尿路結石の形成を促進するとの疫学的研究もあり，ショ糖や果糖の過剰摂取は避けたほうがよい[18)19)]。

2 飲酒制限

最近の疫学調査によると，アルコール摂取量の増加に伴って，血清尿酸値の上昇や痛風の頻度が増加することが報告されており，特にビールが痛風のリスクと最も強く関連している[20)21)]。

アルコール飲料は，プリン体の有無にかかわらず，それ自体の代謝に関連して血清尿酸値を上昇させるため，種類を問わず過剰摂取は厳に慎むべきである。特にビールはプリン体を多く含むばかりでなく，エタノール等量で比較すると他の酒類よりも高エネルギー飲料であるため，肥満を助長する可能性があり，注意すべきである。血清尿酸値への影響を最低限に保つ目安量としては1日，日本酒1合，ビール500mL，またはウィスキー60mL程度であろう。

3 運動の推奨

肥満例では，食事療法に加えて運動療法の指導が必要であるが，心機能の評価は事前に実施すべきである。過度な運動，無酸素運動は血清尿酸値の上昇を招くため避け，適正な体重(BMI<25)を目標にして，週3回程度の軽い運動を継続して行うことが好ましい。有酸素運動は血清尿酸値に影響せず，体脂肪の減少に伴ってインスリン抵抗性が改善し，血圧値の低下，トリグリセリド値の低下，HDL-コレステロールの上昇，耐糖能の改善など

表1 食品のプリン体含有量(100gあたり)

極めて多い(300mg〜)	鶏レバー，マイワシ干物，イサキ白子，あんこう肝酒蒸し
多い(200〜300mg)	豚レバー，牛レバー，カツオ，マイワシ，大正エビ，マアジ干物，サンマ干物
少ない(50〜100mg)	ウナギ，ワカサギ，豚ロース，豚バラ，牛肩ロース，牛タン，マトン，ボンレスハム，プレスハム，ベーコン，ツミレ，ほうれんそう，カリフラワー
極めて少ない(〜50mg)	コンビーフ，魚肉ソーセージ，かまぼこ，焼ちくわ，さつま揚げ，カズノコ，スジコ，ウインナーソーセージ，豆腐，牛乳，チーズ，バター，鶏卵，とうもろこし，ジャガイモ，さつまいも，米飯，パン，うどん，そば，果物，キャベツ，トマト，にんじん，大根，白菜，海藻類

高尿酸血症・痛風患者に合併しやすいメタボリックシンドロームの種々の病態を改善させる。

3 生活指導における注意点

高尿酸血症・痛風患者に対して，厳格なエネルギー制限，プリン体制限，飲酒制限などを行うと，一定期間はそれに従うが，多くの例で反動を招きやすい。肥満，高プリン食嗜好，飲酒習慣が高尿酸血症にとってなぜ悪いのかを理解できるまで繰り返し説明し，患者が自発的に食事療法を守り，飲酒量の制限が行えるようにする指導が好ましい。運動についても同様であり，最初は運動をする習慣をつけるための指導を優先させ，運動がストレスなく習慣づいた場合に，運動の内容を議論していけばよい。

文 献

1）Takahashi S, Yamamoto T, Tsutsumi Z, et al : Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men. Metabolism **46** : 1162-1165, 1997 エビデンス3 [YM 追加]

2）Yamashita S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, et al : Studies on the impaired metabolism of uric acid in obese subjects ; Marked reduction of renal urate excretion and its improvement by a low-calorie diet. Int J Obes **10** : 255-264, 1986 エビデンス3 [TH 追加]

3）Yü TF, Berger L : Impaired renal function gout ; Its association with hypertensive vascular disease and intrinsic renal disease. Am J Med **72** : 95-100, 1982 エビデンス3

4）Seegmiller JE, Grayzel AI, Laster L, et al : Uric acid production in gout. J Clin Invest **40** : 1304-1314, 1961 エビデンス2b

5）Emmerson BT : Identification of the causes of persistent hyperuricaemia. Lancet **337** : 1461-1463, 1991 エビデンス3 [YM 追加]

6）Faller J, Fox IH : Ethanol-induced hyperuricemia ; Evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. N Engl J Med **307** : 1598-1602, 1982 エビデンス2b

7）Nishimura T, Shimizu T, Mineo I, et al : Influence of daily drinking habits on ethanol-induced hyperuricemia. Metabolism **43** : 745-748, 1994 エビデンス3 [TH 追加]

8）Lieber CS, Jones DP, Losowsky MS, et al : Interrelation of uric acid and ethanol metabolism in man. J Clin Invest **41** : 1863-1870, 1962 エビデンス3 [TH 追加]

9）Gibson T, Rodgers AV, Simmonds HA, et al : A controlled study of diet in patients with gout. Ann Rheum Dis **42** : 123-127, 1983 エビデンス2a

10）藤森　新，中山裕子，金子希代子，他：アルコール飲料中のプリン体含有量．尿酸 **9**：128-133，1985 エビデンス3 [TH 追加]

11）小片絵理，山辺智代，金子希代子，他：ビール中のプリン体含有量．痛風と核酸代謝 **24**：9-13，2000 エビデンス3 [YM 追加]

12）Yamanaka H, Kawagoe Y, Taniguchi A, et al : Accelerated purine nucleotide degradation by anaerobic but not by aerobic ergometer muscle exercise. Metabolism **41** : 364-369, 1992 エビデンス2b [TH 追加]

13）橋詰直孝，小林修平，井上喜久子，他：長距離・マラソンランナーの血清尿酸値の動態と意義．プリン・ピリミジン代謝 **16**：93-98，1992 エビデンス3 [TH 追加]

14）Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al : Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. N Engl J Med **350** : 1093-1103, 2004 エビデンス2b

15）Choi HK, Liu S, Curhan G : Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid ; The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum **52** : 283-289, 2005 エビデンス2b

16）Gao X, Qi L, Qiao N, et al : Intake of added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in US men and women. Hypertension **50** : 306-312, 2007 エビデンス2b [YM 追加]

17）Choi HK, Curhan G : Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men ; Prospective cohort study. BMJ **336** : 309-312, 2008 エビデンス2a [YM 追加]

18）Nguyen NU, Dumoulin G, Henriet MT, et al : Increase in urinary calcium and oxalate after fructose infusion. Horm Metab Res **27** : 155-158, 1995 エビデンス2b [YM 追加]

19）Asselman M, Verkoelen CF : Fructose intake as a risk factor for kidney stone disease. Kidney Int **73** : 139-140, 2008 エビデンス2b [YM 追加]

20）Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al : Alcohol intake and risk of incident gout in men ; A prospective study. Lancet **363** : 1277-1281, 2004 エビデンス2a

21）Choi HK, Curhan G : Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level ; The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum **51** : 1023-1029, 2004 エビデンス2a

付 録

患者からみた『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第2版)』

日本医学ジャーナリスト協会 副会長　松井 宏夫

『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第2版)』に患者側からの意見が載る，という画期的なことが誕生した。しかし，少し考えてみると，不思議ではないように思えてきた。なぜなら，痛風は糖尿病，脂質異常症，高血圧などと同じく生活習慣病の代表疾患だからである。

生活習慣病の基本は，糖尿病がそうであるように，あくまでも患者が主体で，患者がいかに前向きに病気と付き合い，生活を改善して病気を上手にコントロールしていくか，である。つまり，医師はサポート役といえる。

ただし，私は医師をサポート役とは考えていない。患者と医師は手を握り合うパートナーと考えている。

一緒に歩む信頼できるパートナーだからこそ，医師は患者によりよい情報を与えてくれ，患者はそれを実践して，その効果の程を尿酸値の改善，コントロールのよさで裏づける。

もちろん，なかには患者にとってつらい生活改善を要求されることもある。患者としてはすべて鵜呑みにするわけではない。EBM(evidence-based medicine)，科学的根拠があるのかどうかを知りたいのは当然である。

そのような場合に，患者もこのガイドラインを読むと，パートナーとしての絆は，より一段と強固なものになると思われる。

今回のガイドラインの改訂では，高血圧などのそれと同じく，表や図などが的確に挿入されており，よりわかりやすいものとなっている。

第1章の「高尿酸血症・痛風の最近の動向」では，成人男性の21.5%，あるいは26.2%が高尿酸血症と報告されている。まさに生活習慣病で，改善に努力するのは自分一人だけではない，ということがわかって心強い。

そして，「高尿酸血症のリスク」へと続く。痛風関節炎・痛風結節，腎障害，尿路結石，メタボリックシンドロームとの関連，悪性腫瘍等々。

高尿酸血症患者は多いが，糖尿病と違い，患者の多くはどういうわけか，合併症を怖いとは思っていない傾向が強い。主治医の多くが患者を合併症の恐怖に陥れないように配慮していると思われて嬉しい。だからといって，生活改善を緩めてよいというのではない。

生活習慣と痛風のコホート研究で，「肉類，砂糖入りソフトドリンクや果糖の摂取量の多い集団，BMIの高い集団は痛風になりやすい」とされた。また，「アルコール摂取量の多い集団ほど痛風リスクが高く」，「ビールやスピリッツは痛風発症リスクが1.5倍，1.2倍高かった」と示された。逆に「コーヒー摂取量が多い，ランニング距離が長い集団や適度な運動をする集団は痛風発症リスクが低かった」といわれている。

慢性腎臓病(CKD)と痛風を合併している人では，キレート治療で体内鉛蓄積を減少させると尿酸クリアランスは大いに改善する。これが「推奨度A」である。

確かに知っておくべきこと，状態によって治療に取り入れるべきことは推奨度が高くなっており，その評価も確実と思え，信頼性が高い。

そんな中，推奨度はBながら，「血清尿酸値の上昇に伴って，悪性腫瘍による死亡の増加」が報告された。少し知識のある患者であれば，尿酸は抗酸化に作用するので，逆に悪性腫瘍を抑えると思っていたはず。この点でも患者にとって甘えの道は，またひとつ閉ざされたと言ってよい。さらなる研究が望まれる。

そして，「高尿酸血症・痛風の診断」と「治療」。ここは，高尿酸血症・痛風の専門医のみならず，他の内科，整形外科，皮膚科などの各医師にも積極的に手にとって熟読してもらいたい。といっても難しいので，高尿酸血症・痛風の専門医には是非，この診断・治療を広く啓発していただきたい。それをあえて言うのは，実は的確な治療を受けていない患者が実に多いからである。

高尿酸血症・痛風は“代表的”生活習慣病である。それならばなおのこと，家庭医，プライマリ・ケア医も問題なく治療し，特別な場合は的確に専門医に患者を送ることができて当然と思われる。その道筋をつけるのに，本ガイドラインが役立つと思われる。

たとえば，皮膚科で痛風治療を受けており，痛風結節

ができても的確な治療が行われていないケース，高血圧と痛風の治療を受けている人が痛風を起こす降圧薬と利尿薬の合剤を処方されているケースなどがあるからである。

生活指導の基本は「3食規則正しく腹八分，栄養バランスのよい食生活，そして適度な運動」である。できるようでできない，最も問題の多いところではあるが，ここは主治医と患者がパートナーとしてそれぞれに合ったやり方で効果を発揮するところであり，十人十色であろう。

最後に，これだけ素晴しいガイドラインができたのだから，今後，さらによいガイドライン作成につなげるために，患者側からの希望を少々箇条書きに記して終わりたい。

・痛風を引き起こす可能性のある薬剤リストを掲載していただきたい。
・食品のプリン体含有量リスト以外に，普通1食に食べる量の中にどれくらいプリン体が含有されているかのリストもあると，よりわかりやすい。
・痛風とストレスは大きく関係すると思われるが，その点での項目を加えていただきたい。さらにいえば，日本痛風・核酸代謝学会から，『患者のための高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン』が出版されると，どんなにか喜ぶ患者は多いだろう。

表 食品中のプリン体含有量

食 品	(部分)	100g 中のプリン体量		1回あたりのプリン体量		(1回量)	文 献
		総プリン体 (mg/100g)	尿酸換算 (MW168.1)	プリン体 (mg)	尿酸換算 (mg)		
穀 類							
玄米		37.4	43.7	29.9	35.0	80g(ご飯1杯180g分)	A
白米		25.9	30.3	20.7	24.2	80g(ご飯1杯180g分)	A
胚芽米		34.5	40.3	27.6	32.3	80g(ご飯1杯180g分)	A
大麦		44.3	52.1	4.4	5.2	10g(大さじ1杯)	A
蕎麦粉		75.9	89.1	75.9	89.1	100g(1カップ)	A
小麦粉	薄力粉	15.7	18.5	15.7	18.5	100g(1カップ)	A
	中力粉	25.8	30.3	25.8	30.3	100g(1カップ)	A
	強力粉	25.8	30.3	25.8	30.3	100g(1カップ)	A
豆 類							
乾燥大豆		172.5	201.7	60.4	70.6	35g(1/4カップ)	A
乾燥小豆		77.6	90.8	31.0	36.3	40g(1/4カップ)	A
ピーナッツ		49.1	57.1	9.8	11.4	20g(20粒)	H
そら豆		35.5	41.5	17.8	20.8	50g(10粒)	I
豆腐	冷奴	31.1	36.5	31.1	36.5	100g(1/3丁)	J
	湯豆腐(3分)	21.9	26.0	21.9	26.0	100g(1/3丁)	J
豆乳		22.0	25.8	43.9	51.5	200g(1カップ)	J
おから		48.6	56.6	48.6	56.6	100g(1カップ)	J
枝豆		47.9	56.1	19.2	22.4	40g(50粒)	J
納豆		113.9	132.8	45.6	53.1	40g(小1パック)	A
アーモンド		31.4	37.0	4.7	5.5	15g(10粒)	I
卵・乳製品							
卵	鶏卵	0.0	0.0	0.0	0.0	50g(1個)	A
	うずら卵	0.0	0.0	0.0	0.0	10g(1個)	A
乳製品	牛乳	0.0	0.0	0.0	0.0	200g(1カップ)	A
	チーズ	5.7	6.7	1.1	1.3	20g(1枚)	A
野菜など							
カリフラワー		57.2	67.2	28.6	33.6	50g	A
ほうれん草	葉(生)	51.4	61.0	20.6	24.4	40g	J
	芽(生)	171.8	202.1	68.7	80.9	40g	J
小松菜	葉(生)	10.6	12.3	4.2	4.9	40g	K
	芽(生)	39.0	45.1	15.6	18.0	40g	K
ブロッコリー		70.0	81.8	35.0	40.9	50g	J
ブロッコリースプラウト		129.6	153.0	13.0	15.3	10g	J
もやし		35.0	41.2	17.5	20.6	50g	J
豆もやし		57.3	67.4	28.7	33.7	50g	I
貝割れ大根		73.2	86.6	7.3	8.7	10g	J
アスパラガス	上部	55.3	64.7	27.7	32.4	50g	K
	下部	10.2	12.0	5.1	6.0	50g	K
たけのこ	上部	63.3	74.0	31.6	37.0	50g	K
	下部	30.8	36.1	15.4	18.0	50g	K
おくら		39.5	46.3	7.9	9.3	20g	J
長ねぎ		41.4	48.0	8.3	9.6	20g	L
ピーマン		69.2	79.8	34.6	39.9	50g	L

食　品	(部分)	100g 中のプリン体量		1回あたりのプリン体量		(1回量)	文 献
		総プリン体 (mg/100g)	尿酸換算 (MW168.1)	プリン体 (mg)	尿酸換算 (mg)		
なす		50.7	58.7	25.4	29.3	50g	L
ズッキーニ		13.1	15.3	6.5	7.7	50g	K
ゴーヤ(にがうり)		9.9	11.6	4.9	5.8	50g	K
ミョウガ		7.8	9.2	0.8	0.9	10g(1個分)	K
大葉(シソ葉)		41.4	49.0	0.4	0.5	1g(2枚分)	J
にんにく		17.0	20.1	0.9	1.0	5g(1かけ分)	J
生姜		2.3	2.5	0.1	0.1	5g(1かけ分)	J
パセリ		288.9	341.3	5.8	6.8	2g(1口分)	M
かぼちゃ		56.6	66.3	28.3	33.1	50g	M
グリンピース缶詰		18.8	21.9	1.9	2.2	10g(大さじ1杯)	A
きのこ類							
なめこ		28.5	33.6	5.7	6.7	20g	A
	大	9.5	11.2	1.9	2.2	20g	J
えのきだけ		49.4	58.8	24.7	29.4	50g	A
マッシュルーム		49.5	58.8	24.8	29.4	50g	A
ひらたけ		142.3	168.1	71.2	84.1	50g	A
舞茸		98.5	116.7	49.2	58.4	50g	J
ブナシメジ		20.8	24.6	10.4	12.3	50g	J
ブナピー		30.8	36.2	15.4	18.1	50g	K
エリンギ		13.4	15.7	6.7	7.8	50g	J
生椎茸		20.8	24.4	8.3	9.8	40g(2個)	J
干し椎茸	乾燥	379.5	448.8	15.2	18.0	4g(乾燥2枚)	A
だし用椎茸	乾燥	242.3	288.4	9.7	11.5	4g(乾燥2枚)	L
	もどした後	77.7	90.4	3.1	3.6	4g(乾燥2枚)	L
海藻類							
わかめ		262.4	306.5	5.2	6.1	2g	L
もずく		15.4	18.0	0.3	0.4	2g	L
ひじき		132.8	154.9	2.7	3.1	2g	L
昆布(乾燥品)		46.4	54.5	0.9	1.1	2g	H
調味料							
味噌	赤味噌	63.5	75.6	6.4	7.6	10g(大さじ1/2強)	J
	白味噌	48.8	57.8	4.9	5.8	10g(大さじ1/2強)	J
醤油		45.2	54.3	2.7	3.3	6g(小さじ1)	J
みりん		1.2	1.4	0.1	0.1	6g(小さじ1)	L
ナンプラー(魚醤)		93.1	113.6	5.6	6.8	6g(小さじ1)	L
オイスターソース		134.4	161.8	8.1	9.7	6g(小さじ1)	L
焼肉のたれ		14.9	18.4	0.7	0.9	5g(小さじ1)	M
はちみつ		0.9	1.1	0.0	0.1	5g(小さじ1)	K
唐揚げ粉		68.7	81.8	2.1	2.5	3g(小さじ1)	I
粉末スープ	コンソメ	179.8	211.3	4.5	5.3	2.5g(1食分)	I
	ポタージュ	37.6	45.5	5.6	6.8	15g(1食分)	I
	クラムチャウダー	47.1	56.6	9.4	11.3	20g(1食分)	M
	中華スープ	185.9	226.1	37.2	45.2	20g(1食分)	M
だしの素		684.8	843.3	6.8	8.4	1g(1回分)	K

食 品	(部分)	100g 中のプリン体量		1 回あたりのプリン体量		(1 回量)	文 献
		総プリン体 (mg/100g)	尿酸換算 (MW168.1)	プリン体 (mg)	尿酸換算 (mg)		
お吸い物の素		233.4	274.4	2.3	2.7	1g(1 回分)	K
米ぬか		100.2	116.9	5.0	5.8	5g	K
肉 類							
ブタ肉	クビ	70.5	85.7	56.4	68.6	80g	B
	カタ	81.4	99.2	65.1	79.3	80g	B
	カタバラ	90.8	110.9	72.6	88.8	80g	B
	カタロース	95.1	116.0	76.1	92.8	80g	B
	カタスネ	107.6	131.1	86.1	104.9	80g	B
	バラ	75.8	92.5	60.6	74.0	80g	B
	ヒレ	119.7	146.2	95.8	117.0	80g	B
	ロース	90.9	110.9	72.7	88.8	80g	B
	ランプ	113.0	137.8	90.4	110.3	80g	B
	レバー	284.8	331.2	227.8	264.9	80g	B
	タン	104.0	126.1	83.2	100.9	80g	B
	心臓	119.2	144.6	95.3	115.7	80g	B
	腎臓	195.0	232.0	156.0	185.6	80g	B
牛肉	クビ	100.6	121.0	80.5	96.8	80g	B
	ミスジ	104.0	126.1	83.2	100.9	80g	B
	カタバラ	77.4	92.5	61.9	74.0	80g	B
	カタロース	90.2	109.3	72.2	87.4	80g	B
	ブリスケ	79.2	95.8	63.3	76.7	80g	B
	リブロース	74.2	89.1	59.4	71.3	80g	B
	ヒレ	98.4	119.4	78.7	95.5	80g	B
	モモ	110.8	134.5	88.6	107.6	80g	B
	スネ	106.4	127.8	85.1	102.2	80g	B
	レバー	219.8	255.5	175.8	204.4	80g	B
	タン	90.4	109.3	72.4	87.4	80g	B
	心臓	185.0	223.6	148.0	178.9	80g	B
	腎臓	174.2	203.4	139.3	162.7	80g	B
	第 1 胃	83.9	99.2	67.2	79.3	80g	B
鶏肉	手羽	137.5	168.1	110.0	134.5	80g	B
	ササミ	153.9	188.3	123.1	150.6	80g	B
	モモ	122.9	149.6	98.3	119.7	80g	B
	皮	119.7	142.9	47.9	57.2	40g	B
	レバー	312.2	363.1	249.8	290.5	80g	B
	砂嚢	142.9	169.8	57.1	67.9	40g	B
羊肉	マトン	96.2	117.7	77.0	94.1	80g	B
	ラム	93.5	114.3	74.8	91.4	80g	B
鯨肉	アカミ	111.3	136.2	89.0	108.9	80g	B
	テール	87.6	107.6	70.1	86.1	80g	B
ボンレスハム		74.2	90.8	14.8	18.2	20g(2 枚)	B
プレスハム		64.4	79.0	12.9	15.8	20g(2 枚)	B
ウィンナーソーセージ		45.5	55.5	22.7	27.7	50g(2 ～ 3 本)	B
フランクフルトソーセージ		49.8	60.5	24.9	30.3	50g(1 本)	B

食　品	(部分)	100g 中のプリン体量		1回あたりのプリン体量		(1回量)	文 献
		総プリン体 (mg/100g)	尿酸換算 (MW168.1)	プリン体 (mg)	尿酸換算 (mg)		
ベーコン		61.8	75.6	9.3	11.3	15g(1枚)	B
サラミ		120.4	146.2	36.1	43.9	30g	B
コンビーフ		47.0	57.2	23.5	28.6	50g	B
レバーペースト		80.0	94.1	12.0	14.1	15g	B
魚　類							
カツオ		211.4	258.9	169.1	207.1	80g(刺身5切)	C
マグロ		157.4	193.3	125.9	154.7	80g	C
イサキ		149.3	183.2	164.2	201.6	110g(1尾200g)	C
サワラ		139.3	171.5	111.5	137.2	80g	C
キス		143.9	176.5	86.3	105.9	60g	C
トビウオ		154.6	188.3	123.7	150.6	80g	C
ニジマス		180.9	216.8	144.7	173.5	80g	C
赤カマス		147.9	179.9	118.3	143.9	80g	C
マダイ		128.9	158.0	103.1	126.4	80g	C
ヒラメ		133.4	163.1	66.7	81.5	50g(刺身5切)	C
ニシン		139.6	169.8	111.7	135.8	80g	C
マアジ		165.3	198.4	115.7	138.9	70g(中1尾150g)	C
アイナメ		129.1	158.0	103.3	126.4	80g	C
マサバ		122.1	149.6	97.7	119.7	80g	C
赤アマダイ		119.4	146.2	95.5	117.0	80g	C
ブリ		120.8	147.9	96.7	118.3	80g	C
サケ		119.3	146.2	95.5	117.0	80g	C
アユ		133.1	161.4	53.2	64.6	40g(1尾80g)	C
スズキ		119.5	146.2	95.6	117.0	80g	C
メバル		124.2	151.3	99.4	121.0	80g	C
マイワシ		210.4	247.1	105.2	123.6	50g(1尾100g)	C
サンマ		154.9	184.9	154.9	184.9	100g(1尾150g)	C
コイ		103.2	126.1	82.5	100.9	80g	C
マガレイ		113.0	136.2	90.4	108.9	80g	C
ドジョウ		136.0	161.4	47.6	56.5	35g(5尾)	C
ワカサギ		94.8	114.3	94.8	114.3	100g(5尾)	C
ウナギ		92.1	110.9	73.7	88.8	80g	C
ハタハタ		98.5	117.7	19.7	23.5	20g(1尾50g)	C
タラコ		120.7	141.2	24.1	28.2	20g(1/4腹)	C
スジコ		15.7	18.5	3.1	3.7	20g(大さじ1杯)	C
カズノコ		21.9	25.2	6.6	7.6	30g(1本)	C
明太子		159.3	186.0	31.9	37.2	20g(1/4腹)	H
キャビア		94.7	111.1	18.9	22.2	20g(大さじ1杯)	L
とびこ	塩漬け	67.8	81.8	13.6	16.4	20g(大さじ1杯)	L
	醤油漬け	91.5	107.1	18.3	21.4	20g(大さじ1杯)	L
貝・軟体動物							
スルメイカ		186.8	223.6	186.8	223.6	100g(1/2杯強)	C
ヤリイカ		160.5	190.0	80.2	95.0	50g	C
タコ		137.3	159.7	68.7	79.8	50g	C

食 品	(部分)	100g 中のプリン体量		1 回あたりのプリン体量		(1 回量)	文 献
		総プリン体 (mg/100g)	尿酸換算 (MW168.1)	プリン体 (mg)	尿酸換算 (mg)		
クルマエビ		195.3	235.3	97.6	117.7	50g(5尾)	C
大正エビ		273.2	321.1	136.6	160.5	50g(2尾)	C
シバエビ		144.2	176.5	57.7	70.6	40g(10尾)	C
オキアミ		225.7	267.3	67.7	80.2	30g	C
ズワイガニ		136.4	161.4	136.4	161.4	100g	C
タラバガニ		99.6	119.4	99.6	119.4	100g	C
アサリ		145.5	171.5	50.9	60.0	35g(5個)	C
カキ		184.5	213.5	110.7	128.1	60g(3個)	C
ハマグリ		104.5	122.7	47.0	55.2	45g(3個)	C
干 物							
マイワシ		305.7	358.1	244.5	286.4	80g(2尾)	C
マアジ		245.8	169.8	147.5	101.9	60g(中1尾90g)	C
サンマ		208.8	245.4	187.9	220.9	90g(1尾130g)	C
干しエビ		749.1	907.0	15.0	18.1	2g	M
ちりめんじゃこ		1108.6	1314.2	22.2	26.3	2g	M
しらす干し		471.5	554.0	9.4	11.1	2g	M
カツオブシ		493.3	600.1	4.9	6.0	1g	C
ニボシ		746.1	879.2	14.9	17.6	2g	C
缶 詰							
ツナ		116.9	142.9	35.1	42.9	30g	C
サーモン		132.9	159.7	39.9	47.9	30g	C
魚類加工品							
ツミレ		67.6	80.7	20.3	24.2	30g	C
焼きちくわ		47.7	57.2	14.3	17.1	30g	C
笹かまぼこ		47.8	57.2	14.3	17.1	30g	C
板かまぼこ		26.4	31.9	7.9	9.6	30g	C
鳴門巻き		32.4	38.7	9.7	11.6	30g	C
魚ソーセージ		22.6	26.9	13.6	16.1	60g	C
さつま揚げ		21.4	25.2	12.8	15.1	60g	C
酒の肴							
イサキ白子		305.5	351.1	91.7	105.3	30g	E
カニミソ		152.2	175.4	45.7	52.6	30g	E
ボタンエビ	身	53.4	64.0	32.0	38.4	60g	E
	卵	162.5	194.9	48.8	58.5	30g	E
ウニ		137.3	160.7	13.7	16.1	10g	E
イクラ		3.7	4.4	0.7	0.9	20g	E
ホタテ		76.5	94.2	45.9	56.5	60g	E
タコワタ		79.8	93.1	23.9	27.9	30g	E
イカワタ		59.6	68.8	17.9	20.7	30g	E
あんこう	白身(生)	70.0	84.2	42.0	50.5	60g	E
	肝(生)	104.3	121.8	31.3	36.5	30g	E
	肝(酒蒸し)	399.2	468.2	59.9	70.2	15g	E
おつまみ類など							
柿の種		14.1	16.2	0.8	1.0	6g(20粒)	H

食　品	(部分)	100g 中のプリン体量		1 回あたりのプリン体量		(1 回量)	文 献
		総プリン体 (mg/100g)	尿酸換算 (MW168.1)	プリン体 (mg)	尿酸換算 (mg)		
生ハム		138.3	168.2	27.7	33.6	20g(3 枚)	I
さきいか		94.4	114.2	4.7	5.7	5g	I
豚骨ラーメン	スープ	32.7	39.0	81.8	97.6	250mL	H
	麺	21.6	25.0	32.4	37.4	150g	H
健康食品							
青汁粉末	ケール	40.2	46.4	1.2	1.4	3g(1 回分)	I
	大麦若葉	88.5	102.5	2.7	3.1	3g(1 回分)	K
DNA/RNA		21493.6	25640.8	214.9	256.4	1g(1 日分 4 粒)	I
ビール酵母		2995.7	3561.5	89.9	106.8	3g(1 日分10粒)	I
ビール酵母製品	E	1206.2	1426.4	30.2	35.7	2.5g(1 日分10粒)	L
クロレラ		3182.7	3747.3	63.7	74.9	2g(1 日分10粒)	I
スピルリナ		1076.8	1268.5	86.1	101.5	8g(1 日分40粒)	K
ローヤルゼリー		403.4	494.3	12.1	14.8	3g(2 さじ分)	I
核酸ジュース		8.3	9.6	12.4	14.4	150mL(1 回分)	L
大豆イソフラボン		6.9	7.9	0.0	0.0	0.2g(1 日分 1 粒)	K
グルコサミン		11.8	14.4	0.2	0.2	1.5g(1 日分 6 粒)	K
キチン・キトサン		0.6	0.7	0.0	0.0	1.5g(1 日分 3 粒)	K
多糖類 A	GK	7.6	9.0	0.2	0.3	3g(2 さじ分)	M
多糖類 B	GK	58.1	68.7	1.7	2.1	3g(2 さじ分)	M
コラーゲン		2.9	3.4	0.1	0.1	3g(1 回分)	M
ｺﾝﾄﾞﾛｲﾁﾝ+ビール酵母		186.1	222.1	5.6	6.7	3g(1 日分10粒)	M

尿酸換算とは，食品中に含まれるプリン体がすべて体内で尿酸に代謝されたときに生じる尿酸の量(理論値)を表す。細胞分裂の盛んな体細胞組織(芽や根の先，医療現場では癌組織など)では，DNA 量が 2 ～ 4 倍程度に増加していると考えられる。

文 献

A：篠田隆子，青柳康夫，菅原龍幸：食品中のプリン塩基量およびそれに対する調理方法の影響．栄と食糧 **35**：103-109，1982

B：松本美和子，青柳康夫，菅原龍幸：肉および肉製品中のプリン塩基量．栄と食糧 **30**：155-162，1977

C：篠田隆子，青柳康夫，菅原龍幸：魚および魚製品中のプリン塩基量．栄と食糧 **34**：153-162，1981

E：赤岡家雄：痛風―病気と生活の知識．社会保険法研究会，1992

H：金子希代子，北村尚也，大谷　萌，他：食品におけるプリン体含有量の測定；大豆加工食品を中心に多様化する各種食品について．痛風と核酸代謝 **30**：7-12，2006

I：金子希代子，工藤優子，西澤裕美子，他：食品におけるプリン体含有量の測定；和食の食材および健康食品について．痛風と核酸代謝 **31**：23-29，2007

J：Kaneko K, Kudo Y, Yamanobe T, et al：Purine contents of soybean-derived foods and selected Japanese vegetables and mushrooms. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids **27**：628-630, 2008

K：金子希代子，伊藤美咲，西井真一郎，他：食品中のプリン体含量の測定；キノコ・野菜類，アルコール飲料，健康食品．痛風と核酸代謝 **31**：72，2007

L：金子希代子，吉田憲史，小縣摩利，他：食品に含まれるプリン体含量の測定；一部の海藻，魚卵，調味料について．日本薬学会第128年会，横浜，3 月26－28日，2008

M：金子希代子，稲沢克紀，新開淑恵，他：HPLC を用いた食品中プリン体含量測定法のバリデーション．日本薬学会第129年会，京都，3 月26-28日，2009

表 酒類中のプリン体含有量

アルコール飲料 (mg/100mL)		100mL 中のプリン体量		1回あたりのプリン体量		(1回量)	文 献
		総プリン体 (mg/100mL)	尿酸換算 (MW168.1)	プリン体 (mg)	尿酸換算 (mg)		
蒸留酒							
ウイスキー		0.1	0.1	0.1	0.1	60mL	D
	原酒15年	0.3	0.4	0.2	0.2	60mL	N
ブランデー		0.4	0.4	0.2	0.3	60mL	D
焼酎(25%)		0.0	0.0	0.0	0.0	90mL	D
泡盛		0.0	0.0	0.0	0.0	90mL	N
梅酒		0.2	0.2	0.2	0.2	90mL	N
醸造酒							
日本酒		1.2	1.4	2.2	2.5	180mL	D
		1.5	1.9	2.8	3.3	180mL	N
		1.5	1.8	2.7	3.2	180mL	N
ワイン		0.4	0.5	0.8	1.0	200mL	D
	白	1.6	1.8	3.2	3.5	200mL	N
	赤	1.6	1.7	3.2	3.5	200mL	N
紹興酒		11.6	13.5	10.4	12.2	90mL	N
		7.7	9.0	6.9	8.1	90mL	N
ビール S社		4.4	5.0	22.1	24.8	500mL	D
E社		6.9	7.8	34.4	39.2	500mL	D
K社		4.4	5.0	21.8	24.8	500mL	D
K社	MK	5.2	5.9	25.8	29.7	500mL	N
K社	IS	6.8	7.8	33.9	38.8	500mL	N
A社	SD	3.3	3.7	16.6	18.7	500mL	N
S社	M	5.3	6.1	26.4	30.3	500mL	N
S社	P(C)	8.0	9.1	39.9	45.3	500mL	N
S社	P(B)	8.4	9.6	42.1	48.2	500mL	N
地ビール O社	エール	12.1	13.9	42.5	48.8	350mL	F
	ヴァイツエン	6.7	7.6	23.3	26.7	350mL	F
	ピルスナー	10.5	12.1	36.8	42.3	350mL	F
U社	スタウト	16.0	18.5	55.9	64.8	350mL	F
	ヴァイツエン	9.8	11.3	34.1	39.5	350mL	F
	ペールエール	12.3	14.3	43.2	50.1	350mL	F
	アンバーエール	14.0	16.2	48.8	56.7	350mL	F
M社	ボック	16.7	19.3	58.3	67.4	350mL	F
	シュヴァルツ	11.4	13.1	39.9	46.0	350mL	F
	ピルスナー	14.1	16.2	49.2	56.9	350mL	F
	デュンケル	11.1	12.8	38.9	44.8	350mL	F
I社	D	5.8	6.6	20.1	23.0	350mL	H
	T	8.3	9.5	28.9	33.2	350mL	H
N社	N	4.6	5.2	16.0	18.1	350mL	N
発泡酒 S社	SH	3.0	3.4	10.4	11.8	350mL	F
S社	MD	2.8	3.3	9.9	11.4	350mL	F
S社	B	3.3	3.7	11.4	13.1	350mL	F
K社	T	3.8	4.4	13.4	15.4	350mL	F
K社	T(生)	3.9	4.4	13.7	15.5	350mL	H

アルコール飲料 (mg/100mL)		100mL 中のプリン体量		1回あたりのプリン体量		(1回量)	文 献
		総プリン体 (mg/100mL)	尿酸換算 (MW168.1)	プリン体 (mg)	尿酸換算 (mg)		
発泡酒　K社	T(G)	3.6	4.1	12.7	14.5	350mL	H
K社	T(プリン体カット)	0.1	0.1	0.4	0.5	350mL	H
低アルコールビール	C	6.1	7.2	21.4	25.3	350mL	G
	H	13.0	15.0	45.5	52.6	350mL	G
	FB	2.8	3.3	9.6	11.4	350mL	G
	K	6.5	7.6	22.7	26.6	350mL	N
その他							
ビールテイスト飲料	T社　B	1.3	1.5	4.7	5.4	350mL	N
その他の雑酒	S社　DO	2.3	2.6	8.0	9.0	350mL	N
	K社　NM	1.7	2.0	6.1	7.0	350mL	N
	A社　SN	1.6	1.9	5.7	6.6	350mL	N
	A社　CA	3.1	3.5	10.9	12.3	350mL	M
	A社　GN	1.7	1.9	6.0	6.7	350mL	N
ホッピー	黄色	1.3	1.5	4.7	5.3	350mL	N
	黒色	1.1	1.2	3.8	4.2	350mL	N

尿酸換算とは，酒類中に含まれるプリン体がすべて体内で尿酸に代謝されたときに生じる，尿酸の量(理論量)を表す。

文 献

D：藤森　新，中山裕子，金子希代子，他：アルコール飲料中のプリン体含有量．尿酸 **9**：128-133，1985

F：小片絵理，山辺智代，金子希代子，他：ビール中のプリン体含有量．痛風と核酸代謝 **24**：9-13，2000

G：金子希代子，佐川博美，藤原夏子，他：ノンアルコールビールおよびインスタント食品におけるプリン体含有量の測定．痛風と核酸代謝 **28**：109-114，2004

H：金子希代子，北村尚也，大谷　萌，他：食品におけるプリン体含有量の測定；大豆加工食品を中心に多様化する各種食品について．痛風と核酸代謝 **30**：7-12，2006

M：金子希代子，稲沢克紀，新開淑恵，他：HPLC を用いた食品中プリン体含量測定法のバリデーション．日本薬学会第129年会，京都，3月26-28日，2009

N：Kaneko K, Yamanobe T, Fujimori S : Determination of purine contents of alcoholic beverages using high performance liquid chromatography. Biomed Chromatogr **23** : 858-864, 2009

表 薬剤一覧

分　類	商品名	適　応	日本で承認されている用法・用量
尿酸降下薬			
尿酸排出促進薬			
プロベネシド	ベネシッド®	痛風	500～2,000mg/日 以後，維持量として1,000～2,000mg/日， 2～4回に分服
ブコローム	パラミヂン®	痛風の高尿酸血症の是正	300～900mg/日，1～3回に分服
ベンズブロマロン	ユリノーム® 後ナーカリシン® 後ベンズマロン® 後ムイロジン® 他	痛風，高尿酸血症を伴う高血圧症における高尿酸血症の改善	**痛風**：25～50mg×1回/日， 以後，維持量として50～150mg/日， 1～3回に分服 **高尿酸血症**：50～150mg/日， 1～3回に分服
尿酸生成抑制薬			
アロプリノール	ザイロリック® 後アデノック® 後アロシトール® 後サロベール® 後リボール® 他	痛風，高尿酸血症を伴う高血圧症における高尿酸血症の是正	200～300mg/日，2～3回に分服
非ステロイド抗炎症薬(NSAID)			
インドメタシン	後インテバン®SP 他	痛風発作	25～75mg/日，1～3回に分服
ナプロキセン	ナイキサン®	痛風発作	発作時初回400～600mg 以後，300～600mg/日，2～3回に分服
オキサプロジン	アルボ® 他	痛風発作	400mg/日，1～2回に分服
プラノプロフェン	ニフラン® 後プラノプロフェン錠「トーワ」 後プラノプロフェンカプセル「日医工」他	痛風発作	発作時初回450～675mg，3回に分服 以後，225mg/日，3回に分服
白血球遊走阻害薬			
コルヒチン	コルヒチン	痛風発作の緩解および予防	発病予防に0.5～1mg/日， 発作予感時に0.5mg/1回 通常量3～4mg/日，6～8回に分服
尿アルカリ化薬			
重曹 (重炭酸ナトリウム)	重曹	尿酸排泄の促進と痛風発作の予防	3g/日，3回に分服
クエン酸カリウム・ クエン酸ナトリウム水和物	ウラリット®	痛風ならびに高尿酸血症における酸性尿の改善	6錠(または3g)/日，3回に分服

作用機序	注意が必要な副作用・相互作用
URAT1による尿酸再吸収を抑制し尿酸排泄を促進する	溶血性貧血，再生不良性貧血，アナフィラキシー様反応，肝壊死，ネフローゼ症候群，薬物相互作用多し(サリチル酸製剤，インドメタシン，ナプロキセン，スルホニルウレア系経口糖尿病用剤，アシクロビル，ガンシクロビル，メトトレキサート，ワルファリンカリウム)，腎結石症では禁忌，高度腎障害では無効
尿酸排泄の促進	白血球減少，出血傾向，消化器症状，過敏症，ワルファリンカリウムの作用を増強
ベンズブロマロンおよび6-ヒドロキシ体はURAT1による尿酸再吸収を抑制する	劇症肝炎の発症あり，CYP2C9で代謝されるためワルファリンカリウムの作用を増強，ピラジナミド，サリチル酸製剤により本薬の効果が減弱，腎結石例では禁忌，高度腎障害では無効
アロプリノールおよびその代謝物オキシプリノールがキサンチンオキシダーゼを競合阻害し，ヒポキサンチンとキサンチンからの尿酸の生成を抑制する	再生不良性貧血，過敏症，皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)，腎障害には減量，メルカプトプリン(6-MP)，アザチオプリン，ワルファリンカリウムの作用増強，シクロスポリンやキサンチン系薬剤の血中濃度が上昇，ペントスタチンとの併用で過敏性血管炎出現あり
非ステロイド性消炎鎮痛，プロスタグランジン生合成阻害	消化管潰瘍，皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)，腎障害，血液毒性
リソゾーム系の組織分解酵素活性抑制，肉芽組織構成成分構造的安定化，シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害	ショック，PIE症候群，皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)，胃腸出血，潰瘍，腎障害，血液毒性
非ステロイド性消炎鎮痛，プロスタグランジン生合成阻害	ショック，アナフィラキシー様症状，消化性潰瘍，皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)，腎障害
COX阻害によるプロスタグランジン生合成抑制作用	ショック，アナフィラキシー様症状，消化性潰瘍，皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)，喘息発作の誘発，腎障害
白血球，好中球の微小管形成を阻害する。特に好中球の走化性因子に対する反応性を著明に低下させる	再生不良性貧血，顆粒球減少，血小板減少，消化器症状，横紋筋融解症，末梢神経障害，CYP3A4で代謝されるのでシクロスポリン，マクロライド系抗生物質との併用に注意
Na^+とHCO_3^-に分解し塩基として作用する	アルカローシス，ナトリウム蓄積による浮腫，消化器症状
代謝産物の重炭酸塩(HCO_3^-)が生体において塩基として作用する	消化器症状，高カリウム血症，肝障害

和文索引

あ
悪性腫瘍 ……53
アスピリン ……77
アルコール ……39
——摂取 ……41
アロプリノール
……49, 80, 81, 83, 85, 89, 91, 92, 94, 98, 107

い
遺伝子組換え型ウレートオキシダーゼ製剤 ……107
飲酒制限 ……111
飲水指導 ……94
インスリン抵抗性 ……45, 46, 54, 103, 111

う
ウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法 ……60
ウロモジュリン ……70
運動療法 ……104

え
炎症性腸疾患 ……45

お
オキシプリノール ……85, 92

か
外反母趾 ……67
家族性若年性痛風腎症 ……70
家族性腎疾患 ……106
化膿性関節炎 ……67
間欠期 ……66
観察研究 ……56

き
キサンチンオキシダーゼ ……85
キサンチン結石 ……94
急性尿酸性腎症 ……70, 107
キレート治療 ……42

く
クエン酸製剤 ……94
クレアチニン・クリアランス(Ccr) ……63, 85

け
結晶誘発性関節炎 ……66
血清尿酸 ……30
——値 ……55, 60
結石溶解療法 ……95

こ
降圧薬 ……97
高インスリン血症 ……47, 54
高血圧 ……49, 79, 81, 87
高血圧治療ガイドライン2009 ……97
抗酸化活性 ……53
酵素法 ……60
高尿酸血症 ……30, 32, 101
高尿酸尿症 ……44, 80, 89
高プリン食品 ……110
コーヒー ……39, 40
国民健康・栄養調査 ……34
国民生活基礎調査 ……34
骨髄増殖性疾患 ……45
コルヒチン ……74, 75, 77
コルヒチン・カバー ……76
混合型 ……63, 65
——二次性高尿酸血症 ……71, 107

さ
サリチル酸 ……70
酸性尿 ……44

し
脂質異常症 ……101
自動分析装置 ……60
シュウ酸カルシウム結石 ……44, 45, 95
重炭酸ナトリウム ……95
腫瘍融解症候群 ……69, 107
食事療法 ……97, 104, 110
女性 ……30, 50
腎移植患者 ……92
腎外性処理 ……63
心血管イベント ……50
心血管系疾患の危険因子 ……49
心血管障害 ……80
腎疾患 ……87
心不全 ……50

す
推定糸球体濾過量 ……42

せ
生活指導 ……97
生活習慣 ……39, 103
——病 ……30, 110
精度管理 ……61
生理的変動 ……61
セベラマー塩酸塩 ……91, 92
先天性筋原性高尿酸血症 ……69

そ
増加傾向 ……32, 35
総死亡 ……55
相対危険度 ……56
測定誤差 ……61
ソフトドリンク ……39

た
体外衝撃波砕石術(ESWL) ……94
ダウン症候群 ……70
男女比 ……35
男性 ……32, 50

ち
超音波検査 ……67

つ
痛風 ……42, 101
——関節炎 ……31, 37, 38, 66, 75, 79, 80, 81, 89
——結節 ……37, 38, 66, 77, 79, 80, 81, 83, 89
——発作 ……66, 74, 75

と
動物性蛋白質 ……110

動脈硬化性疾患 ……101, 103
な
内臓脂肪症候群 ……46
内臓脂肪蓄積 ……103, 111
内臓脂肪蓄積型肥満 ……47
内臓脂肪面積 ……47
鉛蓄積 ……42
に
肉類摂取 ……41
二次性高尿酸血症 ……106
二次性痛風 ……106
偽痛風 ……67
尿 pH ……44, 95
尿アルカリ化薬 ……83, 90, 99
尿酸塩結晶 ……37, 39, 66, 74, 79
尿酸塩沈着症 ……30
尿酸クリアランス ……63
尿酸結石 ……44, 80, 89, 90
尿酸産生過剰型 ……63, 65, 85, 94
——二次性高尿酸血症 ……69, 106
尿酸産生量 ……63
尿酸生成抑制薬 ……83, 85
尿酸排泄促進薬 ……83, 84, 85, 89, 95
尿酸排泄低下型 ……63, 65, 85
——二次性高尿酸血症 ……70, 106
尿酸排泄率 ……63
尿酸排泄量 ……94
尿酸プール ……63
尿中尿酸排泄量 ……44, 63
尿路結石 ……44, 80, 81, 83, 87
ぬ
ヌクレオチド代謝異常症 ……106
ね
年齢分布 ……35
の
脳卒中 ……50
は
発症率 ……87
ひ
肥満 ……34, 79, 81, 97, 111
病型分類 ……63
ピラジナミド ……71
ふ
副腎皮質ステロイド ……75, 76, 77
ブコローム ……84
プリン体含有量 ……39
プロベネシド ……83
へ
偏光顕微鏡 ……66
ベンズブロマロン ……83, 84, 85, 89, 91, 92, 98
ほ
蜂窩織炎 ……67
ホスホリボシルピロリン酸合成酵素亢進症 ……69
ま
前向きコホート研究 ……49, 53, 55
末期腎不全(ESRD) ……42
慢性結節性痛風 ……66
む
無症候性高尿酸血症 ……79, 80, 81, 87
め
メタボリックシンドローム
……46, 80, 81, 97, 103, 110
や
薬物相互作用 ……84, 107
ゆ
有酸素運動 ……110, 111
有病率 ……32, 34
ら
ランニング ……41
り
利尿薬 ……97
れ
レッシュ－ナイハン症候群 ……69
ろ
ロサルタンカリウム ……80, 81, 91, 92
わ
ワルファリンカリウム ……84

欧文索引

2 型糖尿病 ……45, 103
24時間法 ……63
30% ……32
60分法 ……63
acute uric acid nephropathy →急性尿酸性腎症
ARB ……50
BMI ……41
Ccr →クレアチニン・クリアランス
CKD ……42, 91, 98
CYP2C9 ……84
GFR ……85
high performance liquid chromatography(HPLC) …60
HMG-CoA ……50
HOMA-R 指数 ……47
hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis ……45
IgA 腎症 ……42, 87
LDH ……54
LIFE 試験 ……80
MTP ……66
NSAID ……74, 75, 76, 77, 84
——パルス療法 ……76, 89
postprandial alkaline tide ……45
Tamm-Horsfall 蛋白 ……70
tumor lysis syndrome →腫瘍融解症候群
UMOD 遺伝子 ……70
URAT1 ……47, 70, 83, 84
urate deposition diseases ……30

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）　定価　本体2,000円（税別）

2010年1月1日　第1版第1刷発行©

編　集　日本痛風・核酸代謝学会
　　ガイドライン改訂委員会
発行者　松岡光明
発行所　**株式会社　メディカルレビュー社**

〒541-0045　大阪市中央区道修町1-5-18　朝日生命道修町ビル
　　電話/06-6223-1468㈹　振替　大阪6-307302
　編集部　電話/06-6223-1667　FAX/06-6223-1338
　　✉kamata@m-review.co.jp

〒113-0034　東京都文京区湯島3-19-11　湯島ファーストビル
　　電話/03-3835-3041㈹
　販売部　電話/03-3835-3049　FAX/03-3835-3075
　　✉sale@m-review.co.jp

URL http://www.m-review.co.jp

●本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込みおよび送信（送信可能化権を含む）・上映・譲渡に関する許諾権は（株）メディカルレビュー社が保有しています。
●JCOPY〈（社）出版者著作権管理機構 委託出版物〉
本誌の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は，そのつど事前に，（社）出版者著作権管理機構（電話 03-3513-6969，FAX 03-3513-6979，e-mail：info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

印刷・製本／大阪書籍印刷株式会社
乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN978-4-7792-0506-4　C3047