高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン

第1版

治療ガイドライン作成委員会 日本痛風・核酸代謝学会 Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism



高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン

第1版

治療ガイドライン作成委員会 日本痛風・核酸代謝学会 Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism





治療ガイドライン作成委員会

■ 作成委員会委員長

細谷 龍男 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

作成委員会委員

上田 孝典 福井医科大学第1内科

鎌谷 直之 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

中島 弘 大阪府立成人病センター臨床検査科

久留 一郎 鳥取大学医学部附属病院循環器内科

藤森 新 帝京大学医学部内科

山中 素 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

山本 徹也 兵庫医科大学総合内科

製筆委員

上田 **孝典** 福井医科大学第1内科(血液·腫瘍学)

大野 岩男 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 (腎臓病学・リウマチ学)

中島 弘 大阪府立成人病センター臨床検査科(内分泌代謝内科学)

久留 一郎 鳥取大学医学部附属病院循環器内科(循環器学)

藤森 新 帝京大学医学部内科(代謝学)

細谷 龍男 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 (腎臓病学・代謝学)

山中 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター(代謝学・リウマチ学)

山本 **徹也** 兵庫医科大学総合内科(内分泌·代謝学)

アドバイザー

小出 卓生 大阪厚生年金病院泌尿器科(泌尿器科学)

事務担当

大野 岩男 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

評価委員

板倉 光夫 徳島大学ゲノム機能研究センター遺伝情報分野

伊藤 和彦 三菱電機株式会社健康管理センター

木崎 治俊 東京歯科大学生化学

河野 典夫 大阪大学医学部保健学科

笹田 昌孝 京都大学医療技術短期大学部

東福 要平 石川県済生会金沢病院

西岡久寿樹 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

波田 壽一 兵庫医科大学総合内科

松澤 佑次 大阪大学医学部分子制御内科

松本美富十 豊川市民病院

和田 義郎 名古屋市立大学

第1章	緒 言	
	① 本邦における痛風・高尿酸血症の現状	8
第2章	定義および評価	
	① 本邦における痛風・高尿酸血症の疫学	12
	② 痛風の診断と高尿酸血症の定義	15
	a 痛風の診断	15
	b 高尿酸血症の定義	16
	③ 尿酸の測定	18
	a 還元法 ·····	18
	b 酵素法 ·······	18
	€ 分離分析法	19
	4 病型分類	20
第3章	<u>治療</u>	
ガリギ	山 原	
	① 治療目的と治療計画	24
	② 痛風関節炎の治療	26
	③ 高尿酸血症に対する治療	
	 治療目標	30
	🕠 尿酸降下薬の種類と副作用 ····································	32
	📀 尿酸降下薬の選択	34
	 ・ 痛風関節炎、痛風結節のない高尿酸血症(いわゆる無症候性高尿酸血症)に 対する治療	35
	👴 痛風発作(関節炎)時と痛風間欠期の治療	38
	◆ 腎障害合併例に対する尿酸降下薬の使用法 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	39
	● 肝機能障害合併例に対する尿酸降下薬の使用法 ⋯⋯⋯⋯⋯⋯⋯⋯	40

4 高尿酸血症・痛風患者の管理	42
	42
💠 生活習慣に関して	43
◆ 全身の健康管理に関して ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	44
第4章 合併症、併発症に対する治療	
腎障害、尿路結石	48
2 高血圧、心血管障害	51
3 高脂血症	56
4 耐糖能異常と肥満	58
耐糖能異常	58
◆ 肥満 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	59
第5章 二次性高尿酸血症とその治療	
1 尿酸産生過剰型二次性高尿酸血症	62
② 混合型二次性高尿酸血症	64
3 尿酸排泄低下型二次性高尿酸血症	65
第6章 生活指導	
1 生活指導	70
a 食事療法 ····································	70
b 飲酒制限 ····································	71
c 運動の推奨 ····································	71
附表 食品のプリン体含有量 ····································	73
編集後記	79



緒言



本邦における 痛風・高尿酸血症の現状

本邦において1960年以前は痛風は稀な疾病であり、1898年近藤がはじめて痛風例を報告して以来、1959年までに報告された痛風は83例に過ぎない¹⁾。しかし、1960年以降本邦の痛風例は急増し、1969~1974年の七川らの住民調査で痛風の有病率は0.3%であり²⁾、1970~1975年におけるNishiokaらの答志島での住民調査では0.4%の有病率となっている³⁾。痛風の増加の原因として食生活の欧米化、アルコール摂取量の増加などが挙げられている。そして藤森らが調査した厚生省受療調査より推計した全国年度別患者数は1970年には6,800例、1984年には10,600例、1990年には12,700例となり⁴⁾、現在もなお痛風は増加し続けていると思われ、本邦における患者数は30~60万人と推定されている。

一方、痛風の基礎病態である高尿酸血症も痛風関節 炎と同様に増加しているかに関して、前述の七川らの 住民調査では、血清尿酸値7.0 mg/dL以上の高尿酸 血症の頻度は5~8%程度であった²⁾が、Akizukiら の長野県における住民調査では男性で血清尿酸値 7.0 mg/dL以上の比率は14.7%であった⁵⁾。また最近 のいくつかの人間ドックにおける成績でも高尿酸血症 は増加傾向にあると考えられている^{4,6)}。

また痛風患者数の増加傾向に加え、痛風発症年齢の若年化が認められ、1965年の大島の報告では痛風発症年齢は50歳代が最も多いでのに対して、山中らの集計では1984~1985年、1992年ともに30歳代の発症が最も多く、この原因は若年者における過食傾向とビール消費量の増加による環境因子が要因であると推定している®。

このような経緯のなか、1977年御巫らにより「尿酸研究会」が発足し、その研究会が1989年「日本プリ

ン・ピリミジン代謝学会」に発展し、高尿酸血症・痛風のみならずプリン・ピリミジン代謝の基礎的な研究も含めて幅広い活動が行われるようになった。さらにその活動を活性化する目的をもって1999年に「日本痛風・核酸代謝学会」に学会名を改称した。この間1996年の第29回本学会総会では松澤佑次会長のもと「コンセンサス・カンファランス高尿酸血症・痛風の治療指針」が開催され、高尿酸血症・痛風の治療に対する提言がなされた。

以上のごとく、本邦において高尿酸血症、痛風が著 しく増加し、生活習慣と深く関わった一般的な疾病と なったにもかかわらず、高尿酸血症を放置すると痛風 関節炎や腎障害、尿路結石、心血管障害が発症するか に関する大規模な前向き研究は本邦にはない。また尿 酸降下薬による介入試験は世界的にもほとんどない。 このような現状のためか、高尿酸血症、痛風の治療に 関し、十分なコンセンサスを得られた治療ガイドライ ンは今までになく、個々の医師の判断に委ねられてい るところが大きかった。このような本邦における現状 を踏まえ、また臨床の現場よりの要望に応えて、日本 痛風・核酸代謝学会ではできる限り evidence based medicine に基づいた「高尿酸血症・痛風の治療ガイ ドライン」の作成を試みた。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、またそのデータの根拠となる文献も挙げてあ るつもりである。また「まとめ」の項目では、◎:ぜ ひ行ってほしい、○:行ってほしい、とガイドライン 作成委員会からの推奨の程度も示した。◎印は十分な エビデンスに基づいた強い推奨であり、○印は十分な エビデンスはないが、多くの専門家の間でコンセンサ スが得られたものと解釈していただきたい。もちろん

臨床の場では、個々の症例の状態を鑑み、症例の状態を十分に配慮した上でガイドライン作成委員会からの推奨を取り入れていただき、総合的に判断していただくことが必要と考えている。さらに日進月歩

の医療の進歩に伴い、今後も治療ガイドラインの改 訂を重ねていく必要があると考えている。

この「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」が臨 床の場で活用されんことを祈念する。

文 献

- 1) 松浦尚子, 御巫清允: 痛風, その歴史, 疫学, 原因. リウマチ科 1989; 2: 462-467.
- 2) 七川歓次: 痛風の疫学. 内科セミナーMET 4 痛風. 永井書店, 1979, pp31-41.
- 3) Nishioka K, Mikanagi K: Hereditary and environmental factors influencing on the serum uric acid throughout ten years population study in Japan. Adv Exp Med Biol 1980; 122A: 155-159.
- 4) 藤森 新, 赤岡家雄: 高尿酸血症・痛風の疫学、痛風と高尿酸血症 1994; 2:8-13.
- 5) Akizuki S: A population study of hyperuricemia and gout in Japan: analysis of sex, age and occupational differences in thirty four thousand people living in Nagano prefecture. Ryumachi 1982; 22: 201-208.
- 6) 細谷龍男: 人間ドックにおける境界域の取り扱い. 健康医学 1992; 16: 97-102.
- 7) 大島良雄: 痛風の臨床. 日内会誌 1965; 54: 291-310.
- 8) 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 1994; 2: 23-29.

Evidence の質を分類する

Agency for health care policy and research (AHCPR)

- Ia 複数の無作為対照試験のメタ分析による
- Ib 少なくとも1つの無作為対照試験による
- IIa 少なくとも1つのよくデザインされた非無作為対照試験による
- IIb 少なくとも1つの他のタイプのよくデザインされた準実験的研究による
- III 対照研究、相関研究、症例対照研究などのよくデザインされた非実験的記述による
- IV 専門委員会の報告や意見、あるいは権威者の臨床試験による

(英国保健省)

ガイドライン作成委員会からの推奨の程度

- ◎: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



定義および評価



本邦における 痛風・高尿酸血症の疫学

1 目的

本邦における痛風・高尿酸血症の実態(患者数、発症年齢、合併症、予後)を把握し、治療計画に役立てる。

2 背景となるエビデンス

本邦において稀な疾患と考えられていた痛風は 1960~1970年にかけての高度成長期に患者数が急増し、現在では極めてありふれた疾患である。1980年代以後は患者数の増加の程度は鈍ったとの報告もあるが、厚生労働省が定期的に実施している国民生活基礎調査によると、痛風で通院している患者数は1998年度には59万人存在し、1989年度の調査に比べて約2倍の増加を認めている10。最近の特徴として20~30歳代の若年発症の増加が挙げられる20。

痛風の基礎疾患である高尿酸血症については住民健診、職場健診、人間ドックなどの結果を尿酸測定方法の違いを考慮して集約すると、男性の高尿酸血症の頻度は1960年代は約5%、1970年代から1980年代前半にかけては約15%、1980年代後半から1990年代が約20%と経年的な増加がみられているが、1990年代以後はほぼ一定である(表2-1)³⁻¹⁰。女性の高尿酸血症は閉経前は1%程度で、閉経後は3~5%に認められる。

痛風の尿酸(塩)結晶沈着症としての症状は関節炎 (痛風発作)、痛風結節、尿路結石を含めた腎障害に要 約されるが、痛風患者ではこの他にも肥満、高血圧、 高脂血症、耐糖能異常などを複合的に合併し、これら合併症の集積性が痛風の予後に関係すると考えられている¹¹⁾。合併症の集積性にはインスリン抵抗性の関与が推定されている¹¹⁾。高尿酸血症を対象に検討してみても約80%は肥満、高血圧、高脂血症、耐糖能異常などの何らかの生活習慣病を合併している^{9,10)}。

血清尿酸値が高いと虚血性心疾患の危険性が高まることが知られ、古くから世界各国で尿酸と虚血性心疾患の関係が検討されていたが、本邦においても2つの大きなコホート研究で、高尿酸血症が心血管疾患や脳血管疾患の独立した危険因子であることが示されている12,130。

痛風の薬物療法が確立し、透析療法が導入されたことによって、かつて痛風死因の一位を占めていた尿毒症は激減し、代わって悪性新生物や心・脳血管障害による死亡の割合が増加している¹⁴⁾。

3 注意事項

痛風ないし高尿酸血症が心・脳血管障害をきたす高 リスク群であることは多くの疫学研究結果より明らか であるが、高尿酸血症を心・脳血管障害の独立した危 険因子とする考えには賛否両論がある。高尿酸血症を 心・脳血管障害の予測因子とすることに問題はない が、尿酸と血管障害に関しての大規模な介入試験が実 施されていない現状では、高尿酸血症が心・脳血管障 害の発症と進展に関与する危険因子とすることには注 意を要する。

表 2-1 疫学調査による高尿酸血症の頻度の変遷 (男性)

報告者	調査地ないし調査機関	対象者数 (人)	高尿酸血症の頻度(%)
七川3)	大阪府千早赤坂村	158	5.4
	富田林新堂	220	3.2
	八尾市曙川	79	6.3
	恩智	92	7.6
	秋田県 井川村	155	0.7
	福井県 三方町	40	0.0
	和歌山県上富田町		
	(1962-1967)	239	10.9
御巫、西岡4)	三重県 答志島		
	(1970-1975)	1,095	18.7
Akizuki ⁵⁾	長野県		
7 11 12 21 11	(1978)	15,712	14.7
長谷部 6)	東京都 渋谷区		
KIIII	(1981)	263	12.6
清家らプ	近畿中央病院ドック		
消然り	<u>近</u> 蔵中大内院トック (1981)	2,020	12.6
		2,020	12.0
七川ら8)	済生会中津病院ドック		
	(1981)	904	8.4
	(1983)	955	18.3
	(1985)	1,103	24.2
	住友病院ドック		
	(1981)	770	3.5
	(1983)	976	12.7
	(1986)	537	18.4
	住友生命システム健康管理室	0.100	00.0
	(1981)	6,108	20.6
	(1983) (1986)	7,120 8,333	23.7 28.5
並木 /ユホホ ン 9)		0,000	20.0
藤森、伊藤ら 9	サン虎ノ門クリニックドック	11 000	20.0
	(1988)	11,208	20.9
	(1993)	18,317	24.1
疋田10)	東京慈恵会医科大学病院健康医学科人間ドック		
	(1995)	5,227	22.2

本邦では1970年代までは血清尿酸値が高めに出やすい還元法が尿酸測定の主体であったため当時の高尿酸血症の頻度は高めに算出されている可能性がある。

まとめ

- 本邦の痛風患者は現在も増加傾向にある。
- ② 現代日本において成人男性の高尿酸血症の頻度 は約20%程度と推定される。(◎)
- 高属・高尿酸血症は多くの代謝異常を複合的に合併するマルチプルリスクファクター症候群と

いえる。(◎)

④ 高尿酸血症は心・脳血管障害の独立した予測因子といえそうであるが、危険因子とするには介入試験の結果を待つべきであろう。

文 献

- 1) 国民生活基礎調查 (厚生省大臣官房統計情報部編), 1989, 1998.
- 2) 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 1994; 2: 23-29. [Ⅲ]
- 3) 七川歓次: 痛風の疫学. 内科セミナーMET4 痛風. 永井書店, 1979, pp31-41.
- 4) 御巫清允, 西岡久寿樹: 痛風の統計的考察. 痛風, 東京医学社, 1976, pp13-27.
- 5) Akizuki S: A population study of hyperuricemia and gout in Japan:analysis of sex, age and occupational differences in thirty-four thousand people living in Nagano prefecture. Ryumachi 1982; 22: 201-208. [III]
- 6) 長谷部 硯: 住民検診における血清尿酸値について. 尿酸 1982; 6: 49-54. [Ⅲ]
- 7) 清家廣政, 波田寿一, 東野一彌: 教職員における血清尿酸値を中心とした臨床的検討. 尿酸 1983; 7: 172 181. [Ⅲ]
- 8) 七川歓次, 武仲善孝, 川田陽一, 他: 増加している高尿酸血症の背景. Medical Practice 1988; 5: 380-381.
- 9) 藤森 新, 伊藤 洋, 赤岡家雄: 高尿酸血症・痛風の疫学と背景因子一高尿酸血症・痛風は増え続けているかープリン・ピリミジン代謝 1995; 19: 123-133.
- 10) 疋田美穂: 高尿酸血症と生活習慣病、糖代謝異常の関連に関する研究、痛風と核酸代謝 2000; 24: 139-151. [Ⅲ]
- 11) 松本美富士: Syndrome X と高尿酸血症.高尿酸血症と痛風 1994; 2: 71-79. [III]
- 12) 富田真佐子, 小高 稔, 佐久間光史, 他: 血清尿酸値が諸疾患に及ぼす影響一固定集団の長期追跡調査. プリン・ピリミジン代謝 1996; 20: 91-97. [IIa]
- 13) 箱田雅之, 笠置文善, 山田美智子, 他: 心血管疾患リスクファクターとしての尿酸の意義-原爆被爆者の長期追跡調査による解析. 痛風と核酸代謝 2000; 24: 61. [IIa]
- 14) 加賀美年秀: 痛風の死因・合併症とその変遷. プリン・ピリミジン代謝 1995; 19: 152-161. [Ⅲ]

痛風の診断と高尿酸血症の定義

a 痛風の診断

1 痛風の臨床像

痛風の関節炎は痛風発作と呼ばれ、第一中足趾節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、次の発作まではまったく無症状である。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。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。高尿酸血症に対する有効な治療手段がなかった時代には、痛風発症後、痛風腎から尿毒症への進展が痛風関節炎患者の死因の大半を占めた。しかし、高尿酸血症に対して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。

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 いる患者の第一中足趾節関節または足関節周囲に発赤、 腫脹を伴う急性関節炎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用いられる(表2-2)¹¹。

これは、1. 関節液中の尿酸塩結晶か、2. 痛風結節が証明されるか、3. の11項目のうち6項目以上を満たせば痛風であると診断しうる(感度98%、特異度92%)。

しかし、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

表 2-2 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) 第一中足趾節関節の疼痛または腫脹がある
 - f) 片側の第一中足趾節関節の病変である
 - 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
 - i) 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

表 2-3 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 2-4 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

毛囊炎

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

関節液を偏光顕微鏡で観察し、好中球に貪食された尿酸ーナトリウムの針状結晶を証明することが勧められる。特に診断に難渋する場合は、積極的に関節穿刺を行い、好中球に貪食された尿酸ーナトリウムの針状結晶を証明することが推奨される²⁾。

痛風の診断上の注意点を列記する(表2-3)。

- 1. 発作中の血清尿酸値は必ずしも高値を示さないことがある³⁾。また、尿酸降下薬を服用開始後3ヶ月程度は痛風発作が起こりやすい⁴⁾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、ただちに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。関節液を長時間放置し、温度が低下すると痛風発作でなくても尿酸塩が析出するが、この場合は結晶が白血球に貪食されないので鑑別しうる。尿酸塩は痛風の原因であり、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。
- 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。

(3) 痛風の鑑別診断

鑑別診断として急性関節炎を起こす各種のリウマチ 性疾患として慢性関節リウマチ、偽痛風などが挙げら れることが多い。しかし、現実的には下肢に出現する 疼痛や腫脹の原因 (外反母趾、爪周囲炎、蜂窩織炎、 捻挫、滑液包炎など)を鑑別すべきことが多い(表2-4)。

b 高尿酸血症の定義

血清尿酸値は、著明な性差を有する。成人女性の血清尿酸値は成人男性より明らかに低いが、閉経後に上昇し、差が小さくなる。また、血清尿酸値の測定法も複数存在し、高尿酸血症の定義については歴史的にみて議論があった。本学会においても尿酸研究会の時代から検討が重ねられてきた。1982年には、「血清尿酸値正常領域決定のための小委員会」が設置され、血清尿酸の分析技術、尿酸の溶解性、サンプリングの影響等について検討された。しかしながら、その後に自動分析技術の進歩により血清尿酸の測定法が変遷したこともあって、一定のコンセンサスが得られていなかった。そこで、1996年の第29回日本プリン・ピリミジン代謝学会(現:日本痛風・核酸代謝学会)において「高尿酸血症・痛風の治療指針」と題するコンセンサス・カンファランスが松澤佑次会長のもとで開かれ、

血清尿酸値の定義について討議された^{5,6)}。この討論の中で、高尿酸血症は、性・年齢を問わず血漿中の尿酸溶解濃度である7.0 mg/dLを正常上限とし、これを超えるものを高尿酸血症と定義することが確認された。

一般に検査施設の基準値は、健常者を母集団として 測定した血清尿酸値の分布から求めているのが現状で あり、各検査施設により基準値の設定は異なっている。 しかし尿酸は核酸の最終代謝産物であり、一定濃度以下の血清尿酸は病的ではない。痛風の急性関節炎や腎障害は、溶解度を超えて析出した尿酸塩が原因であるため、臨床的には高尿酸血症は「尿酸塩の溶解度に基づく正常値」で定義するのが妥当と考えられる。この意味で、痛風関節炎や腎障害を対象とした場合の高尿酸血症の定義は7.0 mg/dLを正常上限とすることが妥当と考えられる。

まとめ

- 1 痛風は特徴的な急性関節炎である。診断基準は 有用であるが、病因である尿酸塩を関節液中に 同定することにより確定する。
- ② 血清尿酸値が7.0 mg/dLを超えるものを高尿酸 血症と定義する。性・年齢を問わない。(○)

● 文献

- 1) Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al: Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum 1977; 20: 895-900.
- 2) Agudelo CA, Wise CM: Gout: diagnosis, pathogenesis, and clinical manifestations. Curr Opin Rheumatol 2001; 13: 234-
- 3) Logan JA, Morrison E, McGill PE: Serum uric acid in acute gout (letter). Ann Rheum Dis 1997; 56: 696-697. [III]
- 4) 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 1993; 17:81-89. [IIb]
- 5) 加賀美年秀: 高尿酸血症の定義と治療基準. プリン・ピリミジン代謝 1996; 20: 162-165.
- 6) 中島 弘, 竹村 芳, 花房俊昭, 松澤佑次: 痛風・高尿酸血症の診療指針に関するコンセンサス・カンファランス (1996) と痛風専門医の診療実態調査の報告. プリン・ピリミジン代謝 1996; 20: 154-157.

3

尿酸の測定

1 目的

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の開発が要求される。尿酸測定法の原理と変遷、問題点などについて概説する。

2 背景となるエビデンス

尿酸測定法には尿酸の還元性を利用した還元法、尿酸分解酵素ウリカーゼを用いた酵素法と高性能液体クロマトグラフィ(HPLC)を用いた分離分析法などがある(表2-5)。

a 還元法

還元法は尿酸の還元性を利用し、アルカリ性でリン

タングステン酸などと反応させ、生成する青色のタングステンブルーを660 nm 付近で比色する。本邦では1970 年代までは尿酸測定の主流であったが、血清中の尿酸以外の還元作用物質の存在によって大きな正の測定誤差を生じ、施設間差も変動係数 (CV) で14%にも及んでいたこともあり、現在ではほとんど使用されていない¹⁾。酵素法に比べて血清尿酸値は1~1.5 mg/dL高値を示す²⁾。

b 酵素法

酵素法は尿酸がウリカーゼの作用によって酸化され、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292 nmにおける紫外部吸光光度

表 2-5 尿酸測定法の種類						
	I	TT Y	1-1-1	二五代 101	0 -	_
	H	/) 本由工	175 7-1	ロレ 四公・日	ンート	-

還元法	リンタングステン酸比色法	用手法	シアン法 Na₂CO₃法 Na₂CO₃尿素法
		オートアナライザー法	テクニコン N-13b Na ₂ CO ₃ 法 Na ₂ CO ₃ 尿素法 EDTA・ヒドラジン法
酵素法	ウリカーゼUV法	用手法	TCA 除蛋白・吸光法
	ウリカーゼ比色法	カタラーゼ法	アセチルアセトン法(影山法) AHMT 法
		ペルオキシダーゼ法	O-ジアニシジン法 4-AA-DMA 法 ロイコ色素
分離分析法	イオン交換カラム法		
	HPLC法	UV法	直接法 除蛋白法
		ECD法	

を測定し、その差から尿酸値を求めるウリカーゼ紫外部 吸光光度 (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て、これを比色定量する方法がある。ウリカーゼ紫外部吸光光度法は 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。

ウリカーゼ・カタラーゼ法はウリカーゼ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。影山法はビリルビンやヘモグロビン、アスコルビン酸などで正の誤差を生じるため、試料ごとに検体盲検を必要とするが、特異性が高く、再現性も良いことから尿酸研究会(現:日本痛風・核酸代謝学会)が尿酸測定の標準測定法に選定している³⁾。

ウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法はアニリン誘導体などの色素原をペルオキシダーゼの触媒作用によって過酸化水素で酸化して発色させ、これを比色法によって定量する。この方法は除蛋白や検体盲検が不要で、単時間で発色が終わる簡便な方法であり、各種の自動分析装置に適用が容易であるために、現在本邦では尿酸測定の97.1%がウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法で占められている¹⁾。アスコルビン酸が共存すると負の誤差を生ずるが、尿酸測定用キットに含まれるアスコルビン酸分解酵素でこの影響は回避される。測定さ

れた尿酸値の施設間差は最近では CV で 2.7% に改善されている¹⁾。

C 分離分析法

除蛋白した試料を逆相クロマトグラフィ(ODSカラム)で他成分と分離し、尿酸の吸光284nmで検出したピーク面積を求め定量する。HPLC法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が⁴⁾、操作が煩雑なこともあって日常検査には適さない。

3 注意事項

測定方法が改良されて1970年代以前に比べて尿酸の 実測値に対する信頼性は格段に高まってはいるが、尿 酸値の正常と異常を判断するには血清尿酸値の生理的 変動も考慮する必要がある。血清尿酸値は食事、運動、 精神活動などで変動し、日内変動、日差変動、季節変 動も観察される。普通食を摂っている健常者の日内変 動は1.0 mg/dL以内で、明け方が高く夕方に低下す る⁵⁾。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⁶⁾。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 持続するかは複数回測定した結果で判断すべきである。

まとめ

- 1 本邦では1970年代までは還元法が尿酸測定の主流であったが、1980年代以後酵素法が増加し、現在ではほとんどの施設が自動分析装置によるウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法で測定している。
- ② 測定された尿酸値の施設間差は CV で 2.7% に改
- 善され、自動分析装置によるウリカーゼ・ペル オキシダーゼ法は信頼できる測定法といえる。
- ③ 採血時期は食事を考慮せずに随時でよいが、恒常的な高尿酸血症の判定は複数回測定した結果で下すべきである。(○)

文献

- 1) 仁科甫啓: 血清尿酸の測定. 高尿酸血症と痛風 1997; 5: 39-43. [Ⅲ]
- 2) 第5回血清尿酸値正常領域決定のための小委員会記録. 尿酸 1984; 8 (Suppl): 44-60.
- 3) 加賀美年秀, 他: 小委員会報告: 血清尿酸正常値決定のための尿酸測定法 (1987). 尿酸 1987; 11: 155-160. [Ⅲ]
- 4) 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. 臨床化学 1993; 22: 300-307. [Ⅲ]
- 5) Kanabrocki EL, Nemchausky BA, Scheving LE, et al: Circadian relationship of serum uric acid and nitric oxide. JAMA 2000; 283: 2240-2241. [III]
- 6) Garrel DR, Verdy M, PetitClerc C, et al: Milk-and soy-protein ingestion: acute effect on serum uric acid concentration. Am J Clin Nutr 1991; 53: 665-669. [III]



病型分類

1 目的

痛風・高尿酸血症を、その合理的治療を行うため 病型に基づき分類する。

2 背景となるエビデンス

健常者の生体内には、通常約1,200 mgの尿酸プールが存在する。尿酸産生量は、およそ700 mg/日である。このうち約500 mg/日が尿中に排泄され、約200 mg/日が、汗、消化液などに排泄される(腎外性処理)¹⁾。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 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 (Cua) 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) の測定を併せ行う (表2-6)。これらは、1日尿量で行 うこともできるが、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 より各パラメータを求める³⁾。 表 2-6 尿酸クリアランス、クレアチニン・ クリアランス試験実施法

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 飲水負荷300mL

0 30 分後排尿

30 中間時採血 「血中尿酸、クレアチニン測定〕

60 60 分間の全尿採取

(分) 尿量測定

尿中尿酸、クレアチニン測定

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(Eua)より推測する(**表2-7**)。高 プリン食制限下絶食飲水負荷時(上記試験時でよ い)のEuaが0.51 mg/kg/時より大きいと尿酸産 生過剰型としてよい。

ただし、CuA低下症例では代償性に腎外性排泄 が増加するため、この点を補正して

Eua > 0.030 Cua + 0.325 (mg/kg/時) の時を、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: Cua の多寡により排泄低下の有無を 検討する。また、一次性尿酸排泄低下型ではなく、 腎機能障害の1所見として Cua が低下する場合も あるので、その鑑別の意味で Ccr の測定を併せ行 い、Cua/Ccr 比(R)を求める。 R は、一次性尿酸 排泄低下型では低値を示す(表 2-8)⁴⁾。
- 3. Euaと Cuaにより病型分類を示す (**表 2-9**)。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 2-10**) ⁵。

表 2-7 尿酸産生量

表 2-8 尿酸クリアランスおよびクレアチニン・クリアランスとその比の算出法

表 2-9 Eua と Cua による病型分類

病型	Eua (mg/kg/時)		Cua(mL/分)	
尿酸産生過剰型	> 0.51	および	≧6.2	
尿酸排泄低下型	< 0.48	あるいは	< 6.2	
混合型	>0.51	および	< 6.2	

表 2-10 高尿酸血症病型頻度および各種パラメータの比較 (文献 6 より改変)

病型	症例数	血清 尿酸值 Sua (mg/dL)	尿中尿酸 排泄量 Eua (mg/Kg/時)	尿酸 クリアランス Cua (mL/分)	クレアチニン・ クリアランス Ccr (mL/分)	クリアランス比 R (%)
尿酸産生過剰型 混合型 尿酸排泄低下型 正常型	43 (12%) 86 (25%) 206 (60%) 9 (3%)	8.33 10.07 8.83 7.13	0.667 0.535 0.365 0.498	7.49 4.90 4.06 6.68	88.5 81.3 76.5 91.2	8.69 6.42 5.66 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

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。随時尿を採取し、同時に採血も行い、尿中尿酸値/尿中クレアチニン値が0.8以上であれば尿酸産生過剰型、0.4以下であれば、尿酸排泄低下型とする方法である⁶。ただし、本疾患では、検査結果をも

とに長期間に及ぶ服薬・生活指導が必要なことも あり、あまり推奨できない。

4 注意事項

治療中に、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⁷。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。

まとめ

- 1 高尿酸血症は、尿酸排泄低下型、尿酸産生過剰型、 混合型に大別される。(◎)
- ② 病型分類には、尿酸クリアランスおよびクレア チニン・クリアランス測定を行う。(○)

尿酸排泄低下型: C∪A < 6.2 mL/分 尿酸産生過剰型: E∪A > 0.51 mg/kg/時 ③ 治療中の病型の変化に注意する。(○)

文 献

- 1) 中村 衛: 核酸代謝異常と痛風、内分泌・代謝病学,第3版,井村裕夫編,医学書院,1991,pp553-570.
- 2) Wortmann RL: Disorder of purine and pyrimidine metabolism. Harrison's Principles of Internal Medicine (15th ed.), Braunwald E, et al (eds), McGraw-Hill, 2001, pp2268-2273.
- 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 1977; 1:45-61.
- 4) 中村 徹, 今村 信: 産生過剰型と排泄低下型高尿酸血症、痛風の病態、高尿酸血症と痛風 1994; 2: 31-40.
- 5) 細谷龍男: 専門医に聞く痛風の診療. 今日の治療 1999; 7: 145-148.
- 6) 中村 徹: 高尿酸血症の成因と病態. 一実地診療医家のための一高尿酸血症・痛風の診療, 中村 徹編, メディカルレビュー社, 2001, pp21-38.
- 7) 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 2000; 10: 207-210.

治療



治療目的と治療計画

痛風、高尿酸血症の治療目的は、痛風関節炎の発症を防ぐことであることはいうまでもない。この点に関して、Yamanakaらの血清尿酸値を4.6~6.6 mg/dLにコントロールした時が最も痛風関節炎の発症率が低いという成績がある¹¹。尿酸塩沈着による合併症である腎障害(痛風腎)や尿路結石を発症、進展させないことはさらに重要であり、尿酸降下薬による治療に加え、尿路管理も行われている。このような観点から後述する尿酸降下薬の選択や腎障害合併例に対する尿酸降下薬の使用法は重要な問題となる。

また、高尿酸血症が心血管障害の独立した危険因子であるか否かが注目され、多くの論議がなされてきたが、最近の報告では高尿酸血症が心血管障害の危険因子となるとの意見がでてきており²⁾、特に高血圧合併例で高尿酸血症が心血管障害の発症と関連があるとの

報告が多い^{3,4}。また本邦でも高尿酸血症が虚血性心疾患や脳血管障害発症の相対リスクを増すとの報告がある⁵⁾。しかしこのような観点より血清尿酸値をどのレベルにコントロールすべきかの介入試験を行った成績はない。

さらに近年、痛風、高尿酸血症に高脂血症、高血圧、耐糖能異常、肥満などの生活習慣病が高率に併発することが知られるようになり。、このような併発症が痛風、高尿酸血症において虚血性心疾患や脳血管障害の発症率を高くしていることが推察されている。したがって血清尿酸値のコントロールだけでなく、これらの併発症に対する十分な配慮も治療上重要となる。これらの点を踏まえ、血清尿酸値を6mg/dL以下にコントロールすることが望ましいと考える。

以上のことをまとめて、図3-1に治療計画を示した。

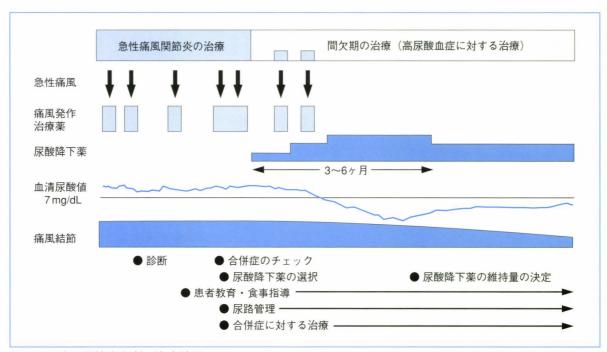


図 3-1 痛風関節炎患者の治療計画

すなわち痛風関節炎に対する治療を行い、関節炎が十 分鎮静した後に、病型や合併症を勘案し、尿酸降下薬 を選択し、その尿酸降下薬を少量より開始し、血清尿 酸値や尿中尿酸排泄量を測定しながら、徐々に尿酸降 下薬を増量し、3~6ヶ月かけて維持量を決定する。 なお、その間に痛風関節炎が発症したら、関節炎が治 まるまでは尿酸降下薬の用量は変更しない。そして痛 風関節炎の発症、血清尿酸値のコントロールのみなら ず、腎障害や尿路結石などの合併症、併発する生活習 慣病に対して生活指導、食事療法、尿路管理などを十 分に行い、腎不全、虚血性心疾患、脳血管障害などの 発症を未然に防ぐことが治療目的となる。

まとめ

- 1 痛風・高尿酸血症の治療目的の1つは、痛風関節炎の発症を防ぐことである。この点に関して血清尿酸値を4.6~6.6 mg/dL にコントロールしたときが、最も痛風関節炎の発症率が低いという成績がある。(◎)
- ② 尿酸沈着による合併症である腎障害(痛風腎) や尿路結石を発症、進展させないことはさらに 重要である。(○)
- ③ 高尿酸血症が心・血管障害の独立した危険因子

- であるか否かが注目されているが、このような 観点より血清尿酸値をどのレベルにコントロー ルすべきかの介入試験を行った成績はない。
- ④ 痛風・高尿酸血症に高脂血症、高血圧、耐糖能 異常、肥満などの生活習慣病が高率に併発する ことが知られているが、これらの併発症に対す る十分な配慮も治療上重要となる。(○)
- 5 以上の点を鑑み、血清尿酸値を6 mg/dL 以下に コントロールすることが望ましいと考える。(◎)

文献

- 1) Yamanaka H, Togashi R, Nakada M, et al: Optimal range of serum urate concentrations to minimanize risk of gouty attacks during anti-hyperuricemic treatment. Adv Exp Med Biol 1998; 431: 13-18. [III]
- 2) Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, et al: Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. Am J Epidemiol 1995; 141: 637-644. [IIb]
- 3) Word JH: Uric acid as an independent risk factor in treatment of hyperuricemia of hypertension. Lancet 1995; 352: 670-671. [IIb]
- 4) Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, et al: Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertension patients. Hypertension 1999; 34: 144-150. [IIb]
- 5) 富田真佐子, 小高 稔, 佐久間光史, 他: 血清尿酸値が諸疾患におよぼす影響: 固定集団の長期追跡調査. プリン・ピリミジン代謝 1996; 20:91-97. [IIb]
- 6) 疋田美穂: 高尿酸血症と生活習慣病: 糖代謝異常の関連に関する研究. 痛風と核酸代謝 2000; 24: 139-151. [III]

痛風関節炎の治療

1 目的

痛風発作は、尿酸ナトリウム塩の結晶が誘発する急性痛風関節炎である。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と導入するうえでも重要であり、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。

2 背景となるエビデンス

痛風発作の歴史は長く、遠く紀元前5世紀のヒポクラテスに遡る。まったく驚愕の事実であるがヒポクラテスが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、1990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(逆にそれ故に)プラセボ対照試験の成績はほとんどない。かろうじて1977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発作が起きた後、早いほど有効性が高い。Gutmanの報告では、536例の患者のうちの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性抗炎症薬 (NSAIDs) 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用いる方法が多い。二重盲験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、NSAIDs は急性炎症である痛風関節炎治療の中心的薬剤である。NSAIDs はシクロオキシゲナーゼを阻害し、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NSAIDs の有効性は無作為化対照試験で確認されている⁶⁾。NSAIDs 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大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、痛風発作に対して本邦で保険適応を有するNSAIDs は意外に少ない。表3-1 に一覧するが、各々の薬剤において慢性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示すため、痛風発作の炎症も非特異的に抑制する。特に、NSAIDsが禁忌の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、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)}。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

表 3-1 痛風関節炎に適応のある NSAIDs 一覧

適応	一般名	商品名	剤型	痛風発作の投与法
痛風発作	インドメタシン	インダシンなど	25 mg、37.5 mg、50 mg 錠・徐放カプセル・坐剤	1回25mg、1日1~3回
	ナプロキセン	ナイキサン	100 mg 錠 300 mg カプセル	初回 400 ~ 600 mg、その後 1 回 200 mg を 1 日 3 回 または 300 mg を 3 時間ごとに 3 回まで
	フェンブフェン	ナパノール	100 mg 錠・200 mg 錠	初日 600 ~ 1,000 mg を 1 日 1 回、 翌日から 200 mg を 1 日 3 回
	プラノプロフェン	ニフラン	75 mg 錠	1回150~225 mg を1日3回、 翌日から1回75 mg を1日3回
	オキサプロジン	アルボ	200 mg 錠	常用量 400 mg、最高量 600 mg

が、プレドニゾロン $30 \sim 50 \,\mathrm{mg}$ で開始し、徐々に減量して $10 \,\mathrm{H}$ かけて中止するとリバウンドや副作用も起こらないことが報告されている $^{12)}$ 。関節内への副腎皮質ステロイド注入も有効である $^{13)}$ 。

3 治療の適応と実際

治療手段としては、コルヒチン、NSAIDs、ステロイドの3つの手段が選択しうる。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NSAIDsを短期間のみ比較的大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、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. 発作の予兆時の投与法

本邦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¹⁴⁾。すなわち、コルヒチンは痛風発作の前兆期に一錠(0.5 mg)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、筋けいれんなどがそれに次ぐ。これらはいずれも24時間以内に出現する。また、末梢神経炎、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¹⁵⁾が予測される場合は、コルヒチン1日1錠を連日内服させる。後者の目的で用いる場合は1~3ヶ月間投与し、その後中止する(コルヒチン・カバー法)。

② NSAIDs の投与法

痛風発作に対するNSAIDsは、短期間のみ比較的大量に投与することが原則である(NSAIDsパルス投与法)。具体的には、例えばナプロキセンの場合、300 mgを3時間ごとに3回、1日に限って投与する。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、NSAIDsを常用量投与する。痛風関節炎が軽快すればNSAIDsは中止する。

NSAIDs 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、NSAIDs 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 NSAIDs の選択が好ましい。また NSAIDs を使わずに副腎皮質ステロイドを用いるのもよい。ワルファリン投与中の患者では NSAIDs 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薬の投与法

痛風関節炎において、NSAIDs が使えない場合、

NSAIDs 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15~30 mg を投与し関節炎を鎮静化させ、1 週ごとに1/3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 5 mg 程度)を数ヶ月間投与せざるをえない場合がある。

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、除去した後にステロイドを注入する。穿 刺液で尿酸ナトリウム塩の結晶を必ず確認する必要が ある。これは偏光顕微鏡を用いなくても、一般の光学 顕微鏡で無色透明の細長い針状結晶として認められ 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、穿刺のみにしてス テロイドを注入してはならない。

なお、慢性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 (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。

4 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。
- 2. 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、NSAIDs、ステロイドなどを 加えて治療する。
- 3. 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。
- 4. 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、鎮痛作用を持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。また、アスピリン誘導体も同様の作用を持つため、ジフルニサルも痛風発作には投与しない。
- 5. 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、注入したステロイドの結晶によるステロイド誘発性関節炎を生ずる可能性があり、注意を要する。
- 6. 痛風関節炎が軽快すれば、コルヒチン、NSAIDs、 ステロイドは中止する。

まとめ

- 1 痛風発作の前兆期にはコルヒチンは1錠(0.5mg) 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 NSAIDs が有効であるが、 短期間に限り比較的大量を投与して炎症を鎮静 化させる (NSAIDs パルス法)。副作用の発現に 注意する。(◎)
- 3 NSAIDs が使えない場合、NSAIDs 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ので、発作中に尿酸降 下薬を開始しないことを原則とする。(○)

● 文 献

- 1) Allen MJ, Reid V, Gordon TP: Does colchicine work? Results of the first controlled study in gout. Aust NZ J Med 1977; 17: 301-304. [III]
- 2) Gutman AB: Treatment of primary gout: the present status. Arthritis Rheum 1965; 8: 911-920.
- 3) Wallace SL, Singer JZ: Review: systemic toxicity associated with the intravenaeous administration of colchicine-guidelines for use. J Rheumatol 1988; 15: 495-499.
- 4) Ben-Chetrit E., Levy M: Colchicine: 1998 update. Semin Arthritis Rheum 1988; 28: 48-59.
- 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 1974; 17: 509-614. [Ib]
- 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 1995; 26: 682-686. [Ib]
- 7) 御巫清允: 痛風発作への新しい試み. 綜合臨床 1970; 19:427.
- 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, 臨床と研究 1981; 28: 999-1010. [IIa]
- 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. 臨床成人病 1984; 14: 117-125. [IIa]
- 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 1996; 63: 248-254. [IIa]
- 11) Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, Nashel DJ: Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. J Rheumatol 1993; 20: 111-113. [Ib]
- 12) Groff GD, Franck WA, Raddatz DA: Systemic steroid therapy for acute gout: a clinical trial and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 1990; 19: 329-336.
- 13) Fernandez C, Noguera R, Gonzalez JA, Pascual E: Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide. J Rheumatol 1999; 26: 2285-2286. [IIb]
- 14) 御巫清允: 痛風の臨床、旧来の認識を改めよ、日本医事新報 1973; 2577: 10.
- 15) 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 1993; 17:81-89. [IIb]

高尿酸血症に対する治療

a

治療目標

1 目的

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であり、同時に肥満、高血圧や糖・脂質代謝異常などの合併症についても配慮し、痛風・高尿酸血症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。

2 背景となるエビデンス

尿酸降下薬を投与して血清尿酸値を正常域に維持す ることで痛風関節炎の反復が回避され、痛風結節は縮 小して最終的には消失することが、初期の薬剤開発に 関連した臨床研究で示されており13)、これらの事実を 臨床家は実際の日常診療でも多く経験している。また、 いわゆる無症候性高尿酸血症に対して尿酸降下薬を投 与すると痛風関節炎と尿路結石の発症頻度が減少する ことも示されている4)。しかし、血清尿酸値の正常化 が糸球体濾過量に代表される腎機能の改善につながっ たとのエビデンスは乏しい。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の関連が大きく、尿中 の尿酸排泄を減少させることで結石の再発が防止され る⁵⁾。酵素異常症のヒポキサンチンホスホリボシルト ランスフェラーゼ (HPRT) 欠損症ではアロプリノー ルによって尿中尿酸排泄を減少させることで腎機能低 下が改善することが報告されており

。、高尿酸血症の 治療では病態によっては血中のみならず尿中の尿酸状 態にも配慮して治療する必要がある。

血清尿酸値をどの程度に維持すべきかは、対照をおいた大規模な前向き臨床研究では確かめられてはいないが、専門医に対するアンケート調査結果から理論的な尿酸の溶解濃度を下回る6mg/dL以下が望ましいと日本プリン・ピリミジン代謝学会(現:日本痛風・核酸代謝学会)は推奨している70。尿酸降下薬が投与された患者を対象とした後ろ向き臨床研究では、痛風関節炎の誘発ないしは再発を回避するためには、血清尿酸値を4.6~6.6mg/dLに維持するのが望ましいと報告されている80。

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・脂質代謝異常などの合併とも深く関係する。したがって、これら生活習慣を正す食生活の指導が高尿酸血症の治療では大切である。痛風関節炎を繰り返す症例や痛風結節を認める症例は血清尿酸値にとらわれることなく薬物治療の適応となる。この際、尿路結石の既往や尿路結石を保有している症例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いわゆる無症候性高尿酸血症については血清尿酸値8mg/dL以上が一応の薬物治療の適応と考えられるが、肥満、高血圧、糖・脂質代謝異常などを合併していない症例では、薬物導入の基準を少し緩和してもよいのではないかと思われる(図3-2)。

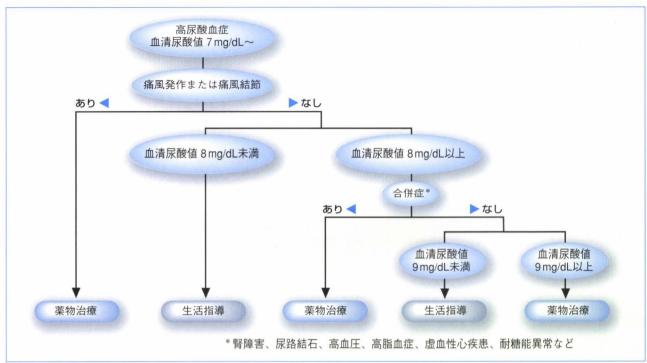


図 3-2 高尿酸血症の治療方針

4 注意事項

1950~1960年代にかけて優秀な尿酸降下薬が開発されて、1970~1980年代には痛風に対しての薬物治療体系がほぼ完成されたこともあって、尿酸降下薬の臨床効果に関しての対照をおいた大規模な前向き研究

はほとんど行われていない。痛風関節炎は日常生活に 支障をきたすほどの激烈な症候であることから、これ を予防するための薬物治療の導入は容認されるもの の、症状を呈さないいわゆる無症候性高尿酸血症につ いての薬物治療の導入は慎重に行う必要があると思わ れる。

まとめ

- 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、尿路結石を合併
- した場合はアロプリノールが適応となる。(○)
- ③ 治療中の血清尿酸値は6mg/dL以下に維持するのが望ましい。(○)
- ④ いわゆる無症候性高尿酸血症への薬物治療の導入は血清尿酸値8mg/dL以上を一応の目安とする。(○)

● 文 献

- 1) Yu TF, Gutman AB: Mobilization of gouty tophi by protracted use of uricosuric agents. Am J Med 1951; 11: 765-769. [IV]
- 2) Delbarre F, Amor B, Auscher C, et al: Treatment of gout with allopurinol, Ann Rheum Dis 1966; 25: 627-633. [III]
- 3) 吉村 隆, 赤岡家雄, 西沢常男, 他: 痛風治療における benzbromarone の長期使用経験. リウマチ 1971; 11: 189-198. [Ⅲ]
- 4) 細谷龍男, 河野英雄, 池田 斉, 他: 無症候性高尿酸血症の予後に関する研究. リウマチ 1986; 25: 369-371. [IIc]
- 5) Gutman AB, Yu TF: Uric acid nephrolithiasis. Am J Med 1968; 45: 756-779. [III]
- 6) 細谷龍男: 著明な高尿酸血症と腎機能障害により発見された HPRT 部分欠損症の1例. 高尿酸血症と痛風 1997; 5: 71-74. [IV]
- 7) 中島 弘, 竹村 芳, 花房俊昭, 松澤佑次: 痛風・高尿酸血症の診療指針に関するコンセンサス・カンファランス (1996) と痛風専門医の診療実態調査結果の報告. プリン・ピリミジン代謝 1996; 20: 154-157.
- 8) 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 1998; 431: 13-18. [III]

b

尿酸降下薬の種類と副作用

1 目的

使用可能な尿酸降下薬の効能と副作用を理解して薬 物治療に役立てる。

2 背景となるエビデンス

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3-2)。

1 尿酸排泄促進薬

尿酸排泄促進薬は尿細管における尿酸の生理的再吸収を抑制することによって腎臓からの尿酸の排泄能力を高め、血清尿酸値を低下させる。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、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は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する必要がある。

a. プロベネシド

プロベネシドは対症療法に頼らざるをえなかった痛風の根本治療を可能にした薬剤であり、1951年より痛風治療の中心的薬剤として広く用いられている¹⁾。尿細管における尿酸の再吸収を抑制して尿酸排泄を促進させるが、尿酸の他にも多くの薬物の体内動態に影響を与える。サリチル酸、インドメタシン、ペニシリンなどの腎臓からの排泄を抑制し、リファンピシンやメトトレキサートの肝臓への取り込みと胆汁への排泄を抑制する。少量のサリチル酸はプロベネシドの尿酸排泄作用を減弱させる。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。

b. ブコローム

NSAIDsの1つとして本邦で開発された薬剤であり、尿酸排泄作用も有する。少量のアスピリンは本薬の血中濃度を低下させて、尿酸排泄作用を減弱させる。副作用として胃腸障害と頭痛、ふらつきなどがあるがその頻度は低い。

c. ベンズブロマロン

現在用いられている尿酸排泄促進薬のなかで最も尿酸排泄作用が強い。尿細管における尿酸の分泌後再吸収を阻害することで尿酸排泄作用を発揮する。他剤との相互作用は少なく、サリチル酸による尿酸排泄作用

	表 3-2	尿酸降	下薬の種類	と投与量、	副作用など
--	-------	-----	-------	-------	-------

	一般名	商品名	1日投与量と投与	方法	副作用
尿酸排泄促進薬	プロベネシド	ベネシッド	$500 \sim 2,000 \mathrm{mg}$	2~4回分服	胃腸障害、ネフローゼ症候群、 再生不良性貧血、皮疹、尿路結石
	ブコローム	パラミヂン	$300\sim900\mathrm{mg}$	1~3回分服	胃腸障害、皮疹、白血球減少症、 尿路結石
	ベンズブロマロン	ユリノーム ナーカリシン ベンズマロン 他	$25 \sim 100 \mathrm{mg}$	1~2回分服	劇症肝炎、胃腸障害、尿路結石
尿酸生成抑制薬	アロプリノール	ザイロリック アロシトール サロベール 他	100~300 mg	1~3回分服	中毒症候群(過敏性血管炎)、 Stevens-Johnson 症候群、 剥脱性皮膚炎、皮疹、 再生不良性貧血、肝機能障害

への減弱程度も少ない。特異体質の患者に投与された 場合に重篤な肝障害が起こることがあるが、副作用の 頻度は低く²⁾、現在本邦で最も多く使用されている尿 酸排泄促進薬である。

2 尿酸生成抑制薬

尿酸生成抑制薬として使用できる薬剤はアロプリノールだけである。アロプリノールはプリン代謝経路の最終段階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³⁾。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。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オキシダーゼの阻害作用があり、この血中半減期が18~30時間と長いため、アロプリノールによる尿酸生成抑制効果は比較的長続きする。腎不全の患者にアロプリノールを過剰に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中毒症候群を起こすことが

あり、腎障害の程度に合わせた投与量の調整が推奨されている⁴⁾。本薬はキサンチンオキシダーゼ阻害作用によってメルカプトプリン(6-MP)やアザチオプリン、テオフィリンの血中濃度を上昇させ、肝臓の薬物代謝酵素に影響してアンチピリン、プロベネシド、ワルファリンの生物学的半減期を延長させる。その他、機序は不明であるがアンピシリンによる皮疹の発現頻度を増加するなど、種々の薬物と相互作用を示す。

3 注意事項

尿酸降下薬はいずれの薬剤も用量依存性に血清尿酸値を低下させる。薬用量が多すぎると血清尿酸値が急激かつ大幅に低下して痛風関節炎を誘発するため⁵⁾、尿酸降下薬は最少量より投与を開始することが勧められる。

まとめ

- 1 現在本邦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 尿酸排泄促進薬のなかではベンズブロマロンが 最も尿酸排泄作用が強い。
- ③ 尿酸排泄促進薬を使用する時は尿路結石の発現 に注意する。(○)
- 4 アロプリノールを腎不全の患者に使用する時は 腎障害の程度に合わせて投与量を調節する。(◎)

● 文 献

- 1) Yu TF, Gutman AB: Mobilization of gouty tophi by protracted use of uricosuric agents. Am J Med 1951; 11: 765-769. [IV]
- 2) 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 2001; 25: 21-27. [III]
- 3) Rundles RW, Metz EN, Silberman HR: Allopurinol in the treatment of gout. Ann Intern Med 1966; 62: 229-258. [III]
- 4) Hande KR, Noone RM, Stone WJ: Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. Am J Med 1984; 76: 47-56. [III]
- 5) 西岡久寿樹, 御巫清允: 高尿酸血症の治療におけるベンズブロマロン 25 mg 錠の検討. 診療と新薬 1982; 19: 959-964. [III]



尿酸降下薬の選択

1 目的

副作用を発現させずに最適な治療効果を発揮できる よう尿酸降下薬を選択する。

2 背景となるエビデンス

高尿酸血症はその成因によって尿酸排泄低下型と尿酸産生過剰型に分類され、一般に、前者に対しては尿酸排泄促進薬を後者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、血清尿酸値のコントロールとともに、障害されている尿酸代謝の異常を是正する上からも望ましいとされる¹゚。尿酸排泄促進作用の強いベンズブロマロンとアロプリノールとの比較では腎機能障害例を除くと、いずれの病型にこれら薬剤を適応しても満足できる血清尿酸値の減少効果が得られる²゚。現実には尿酸排泄促進薬と尿酸生成抑制薬の選択基準は血清尿酸値の減少作用からではなく、副作用の面から決められる。

尿中の尿酸排泄量が多い症例では尿路結石の合併 頻度が高く³⁾、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する可能性があることか ら⁴⁾、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い ことは経験的にも肯定できる。尿路結石を扱うことの 多い泌尿器科領域では高尿酸血症の治療はアロプリノ ールで行うべきとの意見が多く⁵⁾、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⁶⁾。 アロプリノールの活性代謝産物のオキシプリノールは尿酸排泄機構を共有して腎から排泄される。オキシプリノールの血中濃度が増加しやすい腎不全では中毒症候群や再生不良性貧血などの重篤な副作用の発現する危険性が高まることから、慎重投与が勧められる⁷⁾。 尿酸排泄低下型では同様にオキシプリノールの血中濃度が増加しやすいためか⁸⁾、肝障害の頻度が高いとの報告がある²⁾。

3 治療の適応と実際

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し、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(表3-3)。中等度以上(クレアチニン・クリアランス値30 mL/分以下、または血清クレアチニン値2 mg/dL以上)の腎機能障害と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。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。

4 注意事項

病型に沿わない薬剤使用時には特に副作用の発現に 注意し、使用量をできるかぎり少量から開始し、定期 的に血液、尿検査を繰り返す必要がある。

表 3-3 尿酸降下薬の選択

尿酸排泄促進薬の適応

尿酸排泄低下型 副作用でアロプリノールが使用不可 尿酸生成抑制薬の適応(アロプリノール)

尿酸産生過剰型 尿路結石の既往ないし保有 中等度以上の腎機能障害 副作用で尿酸排泄促進薬が使用不可

まとめ

- 1 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。(○)
- ② 中等度以上(クレアチニン・クリアランス値 30 mL/分以下、または血清クレアチニン値 2 mg/dL以上)の腎機能障害と尿路結石の既往
- ないし合併がある場合はアロプリノールを選択 する。(◎)
- ③ 病型に沿わない薬剤使用時には特に副作用の発現に注意し、使用量をできるかぎり少量から開始し、定期的に血液、尿検査を繰り返す必要がある。(○)

瀬文 🔵

- 1) 中村 徹, 内田三千彦, 加川大三郎, 他: 尿酸クリアランス法による高尿酸血症治療剤の検討. 尿酸 1980; 4: 35-45. [Ⅲ]
- 2) 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 1994; 2: 103-111. [III]
- 3) Yu TF, Gutman AB: Uric acid urolithiasis in gout: predisposing factors. Ann Intern Med 1967; 67: 1133-1148. [III]
- 4) Gutman AB, Yu TF: Protracted uricosuric therapy in tophaceous gout. Lancet 1955; 2: 1258-1260. [IV]
- 5) 藤田公生: 泌尿器科よりみた尿酸代謝異常. 高尿酸血症と痛風 1999; 7: 23-27.
- 6) 医薬品添付文書 (ベンズブロマロン, スルフィンピラゾン, プロベネシド).
- 7) Hande KR, Noone RM, Stone WJ: Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. Am J Med 1984; 76: 47-56. [III]
- 8) 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 1994; 18: 37. [IV]



痛風関節炎、痛風結節のない高尿酸血症(いわゆる 無症候性高尿酸血症)に対する治療

1 目的

高尿酸血症が存在しても痛風関節炎、痛風結節などの臨床症状のないものを、いわゆる無症候性高尿酸血症と称する。高尿酸血症の段階で、腎障害の進展、尿路結石、痛風関節炎の発症を予防し、さらに高尿酸血症に合併しやすい動脈硬化因子の改善に努めることが重要である。

2 背景となるエビデンス

高尿酸血症の発症頻度は日本における最近の疫学研究によると、血清尿酸値が7.5 mg/dLを下回る1,312名の勤労男性(30~52歳)の場合血清尿酸値は8年間で25.6%増加する傾向にあり、高尿酸血症発症の予測因子としては肥満、飲酒、複数の代謝疾患を保有していることが挙げられた¹⁾。

一般に高尿酸血症から痛風関節炎を発症する期間は

約10~15年と推定されている。高尿酸血症患者を追 跡すると、血清尿酸値が高いほど将来の痛風関節炎の 発症率は増加することが見出されている。Hallら²⁾が 行った14年間の住民調査で、血清尿酸値が7.0~ $7.9 \,\mathrm{mg/dL} \,\mathrm{c}\, 16 \,\%$, $8.0 \, \sim \, 8.9 \,\mathrm{mg/dL} \,\mathrm{c}\, 25 \,\%$, 9.0 mg/dL以上では90%の高尿酸血症例が痛風関節 炎を発症したと報告している。また Campion ら³⁾ は、 Normative Aging Study にて健常男性2,046名を15 年間観察した結果、血清尿酸値9.0 mg/dL以上では1 年間に4.9%の男性が痛風関節炎を発症しており(5年 (7.22%), $(7.0 \sim 8.9 \text{ mg/dL})$ (3.5%), (7.0 mg/dL)以下では0.1%であるのに比べて明らかに多かったと 報告している。Brauerら4)の前向き研究によると、 男女とも血清尿酸値8.0 mg/dL以上で有意に痛風関 節炎の発症が多く、11年間で男性29.1%、女性 37.2%の発症率であった。さらに最近のLinら50の報 告によると、男性高尿酸血症例の5年間における痛風 関節炎の発症率は18.8%であり、痛風関節炎発症の

予測因子として、ベースラインの尿酸値とその増加度、 飲酒癖、体重の増加度を挙げている。彼らは、特に飲 酒量の多いことは、たとえ血清尿酸値が8.0 mg/dL 以下であっても痛風関節炎発症の最も重要な危険因子 であるとしている。

一方、高尿酸血症患者における、将来の尿路系合併症 (痛風腎、尿路結石) の発症に関しても、血清尿酸値に比例して増加することが報告されている。Sila-O 5 %によると、尿路結石を発症した患者の血清尿酸値は8.0 mg/dLで健常者 (5.5 mg/dL) と比べて有意に高かったが、尿中尿酸値は両者に差はなかったと報告している。市田5 %は、高尿酸血症を60.9 ヶ月の追跡で、尿蛋白と尿路結石がそれぞれ5.5 %、9.5 %に出現したとしている。一方、Fessel の前向き研究では、高尿酸血症患者(血清尿酸値が8.0 mg/dL以上の男性と6.8 mg/dL以上の女性)において、1 年あたりの尿路結石の発症率は正常血清尿酸値における発症率(1/852)に比してやや多いものの、1/295と小さかったと報告している。

痛風関節炎発症以前の高尿酸血症もその程度や持続 によって、腎障害を発症する可能性はあるが⁹、まだ 一定の見解はないようである。ただし、高血圧や糖尿 病などの併存例では、高い血清尿酸値は腎機能に少な からず影響を与える可能性がある。Rosenfield¹⁰⁾は、 高尿酸血症をアロプリノール投与群とプラセボ群とに 分けて30ヶ月追跡したが、両群の腎機能には差がな かったと報告している。また、前述の Campion ら³⁾ の報告では、全症例のうち血清クレアチニン値 2.0 mg/dLを超える頻度はわずか1%以下であった。 Fessel®によると、8年間の観察にて尿毒症に至る率 は正常血清尿酸値と高尿酸血症の両群で差がなかっ た。しかし、一般に高尿酸血症における腎障害は髄質 から始まり上行性に実質を侵すため、これらの成績は 高尿酸血症における腎障害の発症を否定するものでは ないと考えられる。藤森ら110は腎機能正常の患者を8 年間追跡し、高尿酸血症持続群では血清クレアチニン 値1.2 mg/dLを超える頻度は14.7%で、正常血清尿 酸値群の2.7%に比べて明らかに増加することを認め た。高尿酸血症は、高血圧患者における腎硬化症にも 影響を及ぼし、血清尿酸値が高い群は正常群と比較し て、糸球体濾過量が等しくても腎血流量、腎血管抵抗、 さらに全身血管抵抗は増加する¹²⁾。また一度痛風関節 炎を発症すると血清尿酸値の上昇のみならず、心血管 系の危険因子の存在やNSAIDsの使用が明らかに腎 障害の進行を助長するため¹³⁾、高尿酸血症の段階にお ける十分な対応が望まれる。

3 治療の適応と実際

- 1. コンセンサス・カンファランスにて、男女問わず血 清尿酸値が7.0 mg/dLを超えるものを、高尿酸血 症と定義し、血清尿酸値8.0 mg/dL以上を治療開 始考慮基準、6.0 mg/dL以下を治療中の目標値と することが確認された。
- 2. 8.0 mg/dLを超えた高尿酸血症例のなかで、痛風 関節炎・高尿酸血症の家族歴を有するもの、種々 の合併症(腎障害、腎尿路結石とその既往、高血 圧、高脂血症、虚血性心疾患、糖尿病、肥満)が ある症例は、薬物療法の開始を考慮する。また、 9.0 mg/dLを超えた症例に対しては、薬物療法を 考慮する。
- 3. 高尿酸血症の段階においては、血清尿酸値を下げる生活習慣を指導し徹底させることが重要である。さらに、種々の合併疾患の管理を並行して行うことも重要である。実際の食事、運動療法に関しては、他の代謝疾患、高血圧症例とほとんどのところが共通しており、体重コントロールも重要である。また、1日2,000 mL以上の尿量を確保するよう、水分摂取を励行する。特に、夏季に大量の発汗時には、尿路管理が重要である。

4 注意事項

- 1. 血清尿酸値を急激に低下させようとすると、尿路 結石、痛風関節炎を合併したり、薬剤の副作用の 頻度を増すことになる。急激に血清尿酸値を正常 化させることのメリットに関するエビデンスはな いので、できるかぎり緩徐に低下させたほうが好 ましい。
- 2. 他の診療科、医療施設に通院している患者に対し

ては、内服薬のリストアップが必要である。殊に 循環器疾患にて加療中の患者に対しては、血清尿 酸値を上昇させる利尿薬、サリチル酸、ニコチン 酸を服用している例が多く、循環器作用薬そのも のの調節が必要となることがある。

3. 水分補給の名目で、アルコールや清涼飲料水の一

部 (キシリトール、果糖を含有するもの)を摂取すると、尿酸の産生亢進と排泄低下を引き起こす可能性があり、避けることが望ましい。特に、高血糖併発例ではジュース類の過剰摂取 (ペットボトル症候群) に留意する。

まとめ

- 1 高尿酸血症例のうち、血清尿酸値が8.0 mg/dL ないしは9.0 mg/dLを超えたものは、それ以 下の症例よりも将来の痛風関節炎、尿路結石の 発症率は有意に大きい。(○)
- ② 血清尿酸値8.0 mg/dL以上が治療開始基準となるが、種々の合併症(腎障害、腎尿路結石とその既往、高血圧、高脂血症、虚血性心疾患、糖
- 尿病、肥満)、家族歴を有するものは、非薬物療法に加え薬物療法の開始を考慮する。また、合併症のない例では9.0 mg/dL を超えたものに対しては、薬物療法を考慮する。(○)
- ③ 種々の合併症がある症例は、それらの管理も並 行して行い、水分摂取も含め、血清尿酸値を上 昇させない生活を送るよう指導する。

● 文献

- 1) Nakanishi N, Yoshida H, Nakamura K, et al: Predictors for development of hyperuricemia: an 8-year longitudinal study in middle-aged Japanese men. Metabolism 2001; 50: 621-626. [III]
- 2) Hall AP, Barry PE, Dawber TR, McNamara PM: Epidemiology of gout and hyperuricemia. Am J Med 1967; 42: 27. [III]
- 3) Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO: Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med 1987; 82: 421-426. [III]
- 4) Brauer GW, Prior IA: A prospective study of gout in New Zealand Maoris. Ann Rheum Dis 1978; 37: 466-472. [III]
- 5) 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 2000; 27: 1501-1505. [III]
- 6) Sila-O A, Pavaro U, Nuchpramool W: Serum and urinary uric acid levels in healthy subjects and in patients with urolithiasis. J Med Assoc Thai 1991; 74: 352-735. [III]
- 7) 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 1986; 10: 40-44. [Ⅲ]
- 8) Fessel WJ: Renal outcomes of gout and hyperuricemia. Am J Med 1979; 67: 74-82. [III]
- 9) Levine DJ, Becken MA: Clinical gout and pathogenesis of hyperuricemia: Arthritis and allied conditions, 12th ed, McCarthy DJ, Koopman WT (eds), Lea and Febinger, Philadelphia, 1993, pp1773-1805. [IV]
- 10) Rosenfield JB: Effect of long-term allopurinol administration on GFR in normotensive and hypertensive subjects. Adv Exp Med Biol 1974; 41B: 581-596. [III]
- 11) 藤森 新, 伊藤 洋, 鈴木克彦, 他: 人間ドック検診よりみた高尿酸血症と腎障害の関係. リウマチ 1997; 37: 407. [Ⅲ]
- 12) Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, et al: Asymptomatic mild hyperuricaemia: an indicator of nephrosclerosis in essential hypertension. Clin Sci 1980; 59 (Suppl 6): 409s-410s. [II]
- 13) 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 2000; 86: 287-291. [IV]



痛風発作 (関節炎) 時と痛風間欠期の治療

1 目的

急性関節炎や腎合併症、尿路結石を発症させることなく血清尿酸値を低下させる。

2 背景となるエビデンス

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、痛風発作の防止、痛風結節の縮小、腎障害の改善にも効果がある¹³⁾。

しかし急性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言われており、また尿酸降下薬による血清尿酸値の急激な低下は急性関節炎をしばしば発症させる^{4,5)}。その上、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方法に注意を払う必要がある。

3 治療の適応と実際

急性関節炎時は尿酸降下薬を投与せず消炎鎮痛薬の投与にて発作の寛解を待つ⁴。 寛解約2週間後より少量の尿酸降下薬 (通常投与量の1/2~1/3) から開始し徐々に用量を増加する。痛風患者の1年間の観察⁶から血清尿酸値を4.6~6.6 mg/dLにすることにより発作頻度が最も少なくなるとされているので、日本プリン・ピリミジン代謝学会 (現:日本痛風・核酸代謝学会) が推奨している6 mg/dL以下に3~6ヶ月かけて低下させる。

また、尿酸降下薬投与時に発症した急性関節炎はそ

のまま尿酸降下薬の用量を変えず続ける。痛風関節 炎寛解約2週間後同様に尿酸降下薬を徐々に増量し、 血清尿酸値を6mg/dL以下にする⁶。以後尿酸降下 薬は血清尿酸値を6mg/dL以下に安定させる用量を 続ける。

尿酸降下薬の選択:尿酸産生過剰型高尿酸血症には 尿酸生成抑制薬、尿酸排泄低下型高尿酸血症には尿酸 排泄促進薬が投与される7,8)。具体的にはアロプリノー ル (尿酸生成抑制薬、50~100 mg/日)、ベンズブロ マロン (尿酸排泄促進薬、25 mg/日)、もしくはプロ ベネシド (尿酸排泄促進薬、250 mg/日) 1日1回の投 与を開始し、最終的には血清尿酸値を6mg/dL以下 に保つ維持量、アロプリノール (100~300 mg/日、 $1 \oplus 1 \sim 3 \oplus$)、ベンズブロマロン (25 ~ 100 mg/日、 $1 \, \Box \, 1 \, \sim \, 3 \, \Box$)、もしくはプロベネシド (250~ 2,000 mg/日、1日1~4回)を投与する。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 ウムの配合剤 (アルカリ化薬) (3~6g/日、1日3~4 回) も投与し、pH を 6.0 ~ 7.0 に保ち、尿酸結石の出 現を防ぐ4,9)。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2,000 mL以上にする10)。

4 注意事項

尿酸生成抑制薬および尿酸排泄促進薬による副作用を早期に見つけるため定期的に肝機能検査、末梢血検査を行う。特に尿酸排泄促進薬のベンズブロマロンは厚生労働省医薬局の安全性情報により投与開始後6ヶ月間、毎月肝機能検査をすることが義務づけられている¹¹。

まとめ

高尿酸血症の薬物療法は血清尿酸値を3~6ヶ月かけて徐々に低下させ、6 mg/dL 以下にし、

その後は 6 mg/dL 以下に安定させる用量を続ける。(○)

● 文献

- 1) Wise CM, Agudelo CA: Diagnosis and management of complicated gout. Bull Rheum Dis 1998; 47: 2-5.
- 2) Briney WG, Ogden D, Bartholomew B, et al: The influence of allopurinol on renal function in gout. Arthritis Rheum 1975; 18 (6 Suppl): 877-881.
- 3) Ohue T, Yamamoto T, Hada T, et al: Effect of allopurinol and benzbromarone on renal clearance of creatinine and uric acid in gouty patients. Jpn J Rheumatol 1991; 3: 21-27.
- 4) Emmerson BT: The management of gout. N Engl J Med 1996; 334: 445-451.
- 5) Becker MA: Gout and hyperuricemia. Internal Medicine (Stein JH ed) Little, Brown and Company, Boston, 1993, pp1105-1111.
- 6) 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 1998; 431: 13-18.
- 7) Boss GR, Seegmiller JE: Hyperuricemia and gout. Classification, complications and management. N Engl J Med 1979; 300: 1459-1468.
- 8) 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 1998; 57: 545-549.
- 9) 清水 徹: 尿アルカリ化薬. 高尿酸血症と痛風 2001; 9:41-46.
- 10) 大野岩男: 腎障害を合併する痛風・高尿酸血症の治療. 高尿酸血症と痛風 2001; 9: 3539-3546.
- 11) 緊急安全性情報 99-2 号 (平成 12 年 2 月)



腎障害合併例に対する尿酸降下薬の使用法

1 目的

合併する腎障害を悪化させることなく、安全に尿酸 降下薬を使用する。

2 背景となるエビデンス

痛風、高尿酸血症に腎障害は高率に合併し、痛風患者の死因でも尿毒症は上位である¹⁾。また腎機能低下に伴い、排泄低下型の二次性高尿酸血症が高率に出現することが知られており²⁾、腎障害を合併する高尿酸血症を治療する機会は多い。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³⁾、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⁴⁾。

3 治療の適応と実際

血中オキシプリノール濃度を安全域とされる 20 μ g/mL以下 5 にするためには、腎機能の程度に応じて表3-4のごとくアロプリノールの使用量を減ずる必要がある。またクレアチニン・クリアランス(Ccr)が 30mL/分以上の腎障害例では、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($25 \sim 50$ mg/日)とアロプリノール($50 \sim 100$ mg/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 6 。

表 3-4 腎機能に応じたアロプリノールの使用量の目安

Ccr > 50 mL/分	100 mg \sim 300 mg/日
30 mL/分 <ccr≦50 ml="" td="" 分<=""><td>100 mg/日</td></ccr≦50>	100 mg/日
Ccr ≦ 30 mL/分	50 mg/日
血液透析施行例	透析終了時に 100 mg
腹膜透析施行例	50 mg/日

4 注意事項

腎機能低下時に認められる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。

まとめ

- 腎機能の低下に応じて、アロプリノールの使用量を減ずる必要がある。(○)
- ② 中等度までの腎障害例ではベンズブロマロンと アロプリノールの少量併用も有効かつ安全で ある。(○)

文献

- 1) 加賀美年秀: 痛風・高尿酸血症の死因・予後、その変遷、高尿酸血症と痛風 1994; 2: 61-70. [III]
- 2) 細谷龍男: 慢性糸球体腎炎の尿酸代謝に関する研究. 日腎会誌 1989; 31: 941-950. [Ⅲ]
- 3) Hande KR, Noon RM, Stone WJ, et al: Severe allopurinol toxity. Am J Med 1984; 76: 47-56. [III]
- 4) 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 1996; 38: 640-650. [Ⅲ]
- 5) Simmoonds HA, Cameron JS, Morris GS, et al: Allopurinol in renal failure and the tumorlysis syndrome. Clin Chem Acta 1986; 160: 189-195. [III]
- 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 Rheum 1992; 4: 77-90. [III]

g

肝機能障害合併例に対する尿酸降下薬の使用法

1 目的

肝機能を悪化させることなく尿酸降下薬の使用にて 血清尿酸値を低下させる。

2 背景となるエビデンス

痛風・高尿酸血症の患者には肥満の合併や飲酒家が多いことが知られているが、肥満は脂肪肝の原因となり、また過度のアルコール摂取も脂肪肝、アルコール性肝炎、アルコール性肝硬変の原因となる。これらの肝疾患を含む多くの肝疾患に高尿酸血症の合併が時々みられるので、このような患者では肝疾患の治療とともに,肝機能を悪化させずに高尿酸血症の治療にあたる必要がある。尿酸降下薬は時に副作用として肝機能障害を起こす¹⁻⁵⁾。本邦では後ろ向き研究ながら多数例における検討が2001年になされ、肝機能障害の頻度は3.3%程度と報告された⁶⁾。また尿酸降下薬として

よく使用されるアロプリノールとベンズブロマロンの 肝機能障害の頻度に差のないことも明らかにされた⁶⁾。 尿酸降下薬投与前にグルタミン酸ピルビン酸トランス アミナーゼ (GPT) が50Uを超える時は投与開始後1 年以内に100U以上になる頻度が有意に増加すること も報告され⁶⁾、肝機能障害のある患者では尿酸降下薬 の慎重な投与の必要性が示唆された。特にベンズブロ マロンに関しては、厚生労働省医薬局の安全性情報に より肝機能障害患者への投与は禁忌とされている⁷⁾。

3 治療の適応と実際

高尿酸血症に合併した肝機能障害における尿酸降下薬の使用は肝機能障害の程度を把握し、定期的に肝機能検査をしながら血清尿酸値の低下を図る。投与方法はベンズブロマロン以外の尿酸降下薬を少量より始め、徐々にこれらの薬剤を増加させ血清尿酸値を下げ、安定させる⁷。

4 注意事項

尿酸生成抑制薬および尿酸排泄促進薬による副作用

を早期に見つけるため定期的に肝機能検査、末梢血検 査を行う。特にベンズブロマロンの使用時は投与開始 後6ヶ月間は、毎月肝機能検査が義務づけられている。

まとめ

1 肝機能障害の患者においてはベンズブロマロン 以外の尿酸降下薬を用いて治療を行う⁸⁾。尿酸 降下薬投与時は肝機能に注意を払い、血清尿酸 値を低下させる。特にベンズブロマロン使用時は、投与開始後6ヶ月間は毎月肝機能検査が義務づけられている。

文 献

- 1) Arellano F, Sacristan JA: Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. Ann Pharmacother 1993; 27: 337-343.
- 2) Ohsawa T, Ohtsubo M: Hepatitis associated with allopurinol. Drug Intell Clin Pharm 1985; 19: 431-433.
- 3) Babany G, Larrey D, Pessayre D, et al: Chronic active hepatitis caused by benzarone. J Hepatol 1987; 5: 332-335.
- 4) van der Klauw MM, Houtman PM, Stricker BH, et al: Hepatic injury caused by benzbromarone. J Hepatol 1994; 20: 376-379.
- 5) Reynolds ES, Schlant RC, Gonick HG, Dammin GJ: Fatal massive necrosis of the liver as a manifestation of hypersensitivity to probenecid. N Engl J Med 1957; 256: 592-596.
- 6) 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チブ調査研究. 日本痛風・核酸代謝学会 2001; 25: 21-27.
- 7) 緊急安全性情報 99-2号 (平成12年2月).
- 8) Emmerson BT: The management of gout. N Engl J Med 1996; 334: 445-451.

高尿酸血症・痛風患者の管理

本章では、痛風発作時の適切な対応と発作期間中の 血清尿酸値の扱い、尿酸降下療法の扱いの均質化が述 べられてきた。また発作間欠期での適正な尿酸降下療 法の原則についても言及できた。最後に、血清尿酸値 以外の点で高尿酸血症患者を管理していく上でのポイントを記載する。

a

尿路管理

1 目的

従来の診療では尿路結石の予防や管理について、積極的に取り組む考え方はあまり一般化されず、尿アルカリ化療法として知られる重曹やクエン酸製剤による治療は、あくまでも尿酸降下療法に付随した行為として理解される傾向にあった。本ガイドラインでは、尿路管理を正式な治療法として位置づける。

2 背景となるエビデンス

- 1. 痛風患者または高尿酸血症患者では尿路結石の合併率が高い。ゆるやかなプリン体・蛋白質制限食下で1日尿中尿酸排泄が1,000mgを超える例の50%に尿路結石を認めるほか、尿路結石を有する症例の35%は700mg以上の尿酸排泄量を示す。また、血清尿酸値7.1mg/dL以上で血清尿酸値に呼応して尿路結石の頻度が上昇する¹⁾。他の報告では血清尿酸値8.0mg/dL以上の男性で62%の尿路結石を合併することも示される²⁾。
- 2. それはこれらの病態で酸性尿の頻度が高いことが理由とされている。尿路結石の有無にかかわらず、

原発性痛風患者では早朝第一尿のpH 5.6以下の頻度は92%、対照では74%、pH5.3以下の頻度は原発性痛風患者で結石あり、なしでそれぞれ75%、68%、対照では49%の頻度である¹¹。尿pH は測定する時間帯によって変動することも知られ、早朝第一尿だけでなく、1日の他の時間帯でも継続して尿のpH が6.0を下回る患者はその51%である³¹ので、尿pH の測定時間帯には注意を要する。

- 3. 高尿酸血症または痛風患者で合併しやすい尿路結石の成分は必ずしも尿酸結石とは限らない。尿路結石に占める尿酸結石の頻度は通常低いが、高尿酸血症患者ではその頻度は上昇する。ただし結石の組成は基本的には多彩である⁴⁾。
- 4. 健常者での1日尿中尿酸排泄量は無プリン食下で600 mg 未満である⁵⁾。高尿酸血症患者では、尿中尿酸濃度は健常者より高いので、尿中尿酸の溶解度を改善する意味がある。
- 5. 尿中の尿酸溶解濃度は尿pHが5と7の時に15 および200mg/dLであり、pHが6以下では尿酸飽和濃度を超えている 6 。水分摂取を高めて、尿量を倍にした場合は、腎排泄尿酸許容量が倍にはなるが、pHの効果はそれを上回る。

6. クエン酸は摂取後、肝で速やかに代謝されて、重 炭酸イオンを生成し、腎排泄に伴って尿の酸性度 を低下させる、アルカリ化効果を有する⁷⁾。尿 pH を適切に保つことは、尿酸結石や尿酸結晶が誘因 となる他の結石の予防につながる。

3 治療の適応と実際

体液が弱アルカリ性 (pH7.4付近)を保つため、生理的な尿のpH は弱酸性を示す。このため従来使われてきた「酸性尿」という言葉は誤解を招きやすい。酸性という単語にだけこだわらずに、実際のpHの値に注目すべきである。尿のpH低下を判断する目安として、まず早朝第一尿のpH6.0未満を確認する。尿pHの低下が持続する場合には、尿アルカリ化が必要となる。胃部膨満感やナトリウム負荷による血圧上昇の副作用が少ないクエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム配合剤が使用されることが多いが、血清カリウム値の上昇には注意を要する。適正な尿pH は6.0以上、7.0未満とする。

4 注意事項

血清尿酸値が7.0~8.0 mg/dLの観察期間中であっても、持続的に尿pHが6.0未満を示す場合は尿アルカリ化薬による治療を行う。特にpH5.5未満が持続する尿路結石患者や既往例では、尿アルカリ化療法は絶対適応となる。

尿酸排泄低下型の患者でも、尿酸排泄促進薬を用いて尿酸降下療法を実施する場合は尿アルカリ化薬を併用する。尿路結石症を有する症例や既往のある症例での尿酸降下療法は尿中尿酸濃度の低下を目的に尿酸生成抑制薬を用いる。この場合、尿酸生成抑制薬の代謝産物であるオキシプリノールや尿酸前駆体のキサンチン、ヒポキサンチンが尿中に増加する。ヒポキサンチンは比較的溶解度の高い物質だが、キサンチンは溶解度が低く、尿pHが低下している症例では新たな尿路結石の原因となりうる⁶⁾ので、尿アルカリ化薬の併用を行う。

まとめ

- ① 尿アルカリ化療法は尿酸降下療法とは独立した 治療と位置づける。
- ② 高尿酸血症患者における適正な尿 pH は 6.0 以上、7.0 未満とする。(○)
- ③ 高尿酸血症患者で持続的に尿 pH が 6.0 未満の 場合は尿アルカリ化薬を用いた尿路管理の対象 とする。(○)
- 4 尿 pH が 5.5 未満の時は必ず尿アルカリ化療法 を行う。(○)
- 5 尿酸排泄促進薬を使用するときは尿アルカリ化 薬を併用する。(○)
- ⑥ 尿路結石症患者や既往者では尿酸生成抑制薬で 治療するが、尿アルカリ化薬も併用する。

b

生活習慣に関して

1 目的

高尿酸血症を生活習慣病として位置づけることは、 心血管系の危険因子の観点からも重要である。

2 背景となるエビデンス

高尿酸血症をきたす患者の背景として、過食、アルコール多飲、などの生活習慣が強く関与し、それらの結果としての肥満は高尿酸血症の程度を規定する重要

な因子である8)。

3 治療の適応と実際

明らかな生活習慣の偏りによらず高尿酸血症をきたす例では薬剤による尿酸降下療法を主体にする。たいていは、何らかの生活習慣の問題が血清尿酸値を修飾しているので、これを分析し、是正できることは是正する。生活習慣管理が、薬物による尿酸降下療法より優先する。

4 注意事項

食生活の欧米化に伴う肥満の増加や過食の傾向は多くの生活習慣病の温床として注意が払われている。ここに食事療法、飲酒量の制限、適切な運動療法の意義がある。一方では働き盛りの世代に過度な食事制限、飲酒制限を加えることが社会生活の質を低下させる可能性も念頭におき、患者自身がよく理解して受容可能な指導を心がける。

まとめ

○ 過食や飲酒習慣は是正し、肥満が生じないように、あるいは改善するように指導する。



全身の健康管理に関して

1 目的

高尿酸血症を有する状態はまた他の生活習慣病を併せ持つことが多く、内臓脂肪肥満、高脂血症、耐糖能異常、高血圧などとともに、マルチプルリスクファクター症候群の一翼を担うことが理解されなければならない。

2 背景となるエビデンス

マルチプルリスクファクターの指標として高尿酸血 症が位置づけられ、心血管合併症の独立した危険因子 でもあることが一部証明されている(第4章参照)。

3 治療の適応と実際

定期的に心血管系合併症の有無、他の生活習慣病の 合併の有無を検査する。特に循環器系疾患の併発に注 意し、定期的な心電図検査、血糖値、血清脂質値検査 を実施する。薬剤副作用のモニターのために、末梢血 液像、肝機能検査、腎機能検査も定期的に実施する。

4 注意事項

血清尿酸値が7.0 mg/dLを超えたものを高尿酸血症と定義し、生活習慣全般の改善を試みても血清尿酸値の低下が得られない場合には、痛風発作がなくても8.0 mg/dL以上から尿酸降下療法の実施を考慮する。治療の初期目標は6.0 mg/dL以下とする⁹⁾。この6・7・8のルールに加えて、8.0 mg/dLを超えても観察中に9.0 mg/dLに達した場合は、過去の痛風発作や尿路結石、痛風の家族歴のない、低リスク群でも必ず尿酸降下療法を実施する¹⁰⁾という考え方は、本ガイドラインでは治療の選択のオプションとして是認される。心血管リスクに重点をおいて、海外のエビデンスからリスクの高い血清尿酸値をカットオフとする場合は、8.0 mg/dLより低めの治療開始点が示唆され、日本人を対象とした同様の知見が得られる場合には、今後の見直しの対象とする。

まとめ

① 尿酸を低下させる方法によっては、それ単独で 心血管リスクが低下するかどうか明らかでな い。優先すべきは、生活習慣の是正による、マ ルチプルリスクファクター全般の改善のなかで 血清尿酸値も低下させるように心がけることで ある。(○)

文 献

- 1) Yu T, Gutman AB: Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors. Ann Intern Med 1967; 67: 1133-1148. [IIa]
- 2) Hall AP, Barry PE, Dawber TR, McNamara PM: Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study. Am J Med 1967; 42: 27-37. [Ib]
- 3) 清水 徹, 松繁 洋, 西川美年子, 他: 痛風患者の尿 pH に関する研究 (2) 酸性尿と尿酸排泄の関連- 痛風と核酸代謝 1999; 23: 35-41.
- 4) Gutman AB, Yu TF: Uric acid nephrolithiais. Am J Med 1968; 45: 756-779.
- 5) Seegmiller JE, Grayzel AI, Laster L, Liddle L: Uric acid production in gout. J Clin Invest 1961; 40: 1304-1314. [IIb]
- 6) Klinenberg JR, Goldfinger SE, Seegmiller JE: The effectiveness of the xanthine oxidase inhibitor allopurinol in the treatment of gout. Ann Intern Med 1965; 62: 639-647. [IIa]
- 7) 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 1986; 14(8): 5251-5272.
- 8) Tokunaga K, Matsuzawa Y, Kotani K, et al: Ideal body weight estimated from the body mass index with the lowest morbidity. Int J Obes 1991; 15: 1-5. [III]
- 9) 中島 弘, 竹村 芳, 花房俊昭, 松澤佑次: 痛風・高尿酸血症の診療指針に関するコンセンサス・カンファランス (1996) と痛風専門医の診療実態調査結果の報告. プリン・ピリミジン代謝 1996; 20: 154-158. [IV]
- 10) 加賀美年秀: 高尿酸血症の定義と治療基準. プリン・ピリミジン代謝 1996; 20: 162-165. [W]

合併症、併発症に 対する治療



腎障害、尿路結石

1 目的

痛風、高尿酸血症に合併あるいは併発する腎障害、 尿路結石を改善あるいは少なくとも進展を抑制する。 または合併、併発を予防する。

2 背景となるエビデンス

痛風、高尿酸血症には腎障害、尿路結石が高頻度に合併する^{1,2)}。特に尿路結石は血清尿酸値が高いほど、尿中尿酸排泄量が多いほど、高率に合併する傾向が認められる^{3,4)}。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報告されている⁵⁷⁾。また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が少ない⁷⁾。いわゆる無症候性高尿酸血症を尿酸降下薬を用いた治療群と未治療群に分けて60.9ヶ月経過観察すると、未治療群で尿路結石を9.5%に認めたのに対して治療群で尿路結石の発症を認めなかったと報告されている⁸⁾。

痛風の腎障害、尿路結石の主因は尿中尿酸が過飽和に達し、析出するためと考えられている。この尿酸の析出を防ぐためには、理論的には溶質である尿中尿酸量を低下させ、溶媒である尿量を増加させることである。一方、尿中尿酸溶解度は尿が酸性に傾くと低下する。しかし痛風患者の尿は酸性に傾きやすいと報告されており、pH6.0以下の酸性尿の是正は痛風、高尿酸血症に合併する腎障害、尿路結石の予防、治療に有効と考えられる。実際に、尿アルカリ化薬のクエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム配合剤、ウラリットU®と

ベンズブロマロンの併用療法とベンズブロマロンの単独療法を比較したところ、併用療法では蛋白尿、血尿の頻度が低く、単独療法群より優れていると判断された 9 。また尿路結石に対してもpH6.0以下の酸性尿の是正は有効との報告は多く、一部で結石の完全溶解も認められている 10,11 。

一方、腎障害時に認められる高尿酸血症に対して、 IgA腎症やその他の慢性糸球体腎炎で高尿酸血症の存在は腎機能悪化の予後予測因子となることが示されている^{12,13)}が、尿酸降下薬による介入試験は行われていない。

3 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して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。また中等度までの腎障害例ではアロプリノール (50~100 mg/日) とベンズブロマロン (25~50 mg/日) の少量併用療法も有効である¹⁴。

また尿路管理としての尿中尿酸排泄量の低下は、低プリン食による食事療法と尿酸生成抑制薬により行われる。溶媒である尿量の増加は、尿量が多ければ多いほど、尿中尿酸溶解量は増すが、患者の日常生活を考慮して1日2,000 mL以上の尿量を保つように飲水をすることを指導する。酸性尿の是正は食事療法と尿アルカリ化薬で行われる。尿をアルカリ化あるいは酸性化する食品は表4-1に示した。また、尿アルカリ化薬は重曹あるいはクエン酸製剤であるウラリットU®が用いられるが、尿pHを6.0~7.0に保つように1~6g/日

表 4-1 尿をアルカリ化する食品と酸性化する食品

尿をアルカリ化する食品	アルカリ度	酸度	尿を酸性化する食品
ヒジキ・わかめ	高	(1	卵・豚肉・サバ
こんぶ・干ししいたけ・大豆		a distribution	牛肉・アオヤギ
ほうれんそう			カツオ・ホタテ
ごぼう・さつま芋			精白米・ブリ
にんじん			マグロ・サンマ
バナナ・里芋			アジ・カマス
キャベツ・メロン			イワシ・カレイ
大根・かぶ・なす			アナゴ・芝エビ
じゃが芋・グレープフルーツ	低	r,	大正エビ
			(4訂食品成分表より)

表 4-2 原発性痛風患者における尿アルカリ化薬の適応

Ⅰのみは相対的適応、ⅠにⅡの1.~6.のいずれか1つが加われば絶対的適応

- I 酸性尿があり(尿pH6.0未満)、食事療法によって酸性尿が是正されない症例
- II 1. 尿中尿酸排泄量の増加のある症例(1日尿中尿酸排泄量800 mg以上が持続する症例)
 - 2. 尿酸産生過剰型の症例
 - 3. 体内尿酸プールの著しい増大が予想される症例
 - 4. 尿酸排泄促進薬使用例
 - 5. 尿路結石保有例あるいは既往に尿路結石のある症例
 - 6. 高尿酸性腎症の合併が疑われる症例(ただし腎不全例は除く)

を1回から6回に分けて服用する。尿アルカリ化薬の 適応は**表4-2**に示した。なお、重曹とウラリットU®の 多施設非盲検Well-controlled 試験でウラリットU®のほ うが尿アルカリ化が優れていることが示されている¹⁵⁾。

4 注意事項

- 1. 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なけ ればならない(第3章参照)。
- 2. 尿量の保持に際し、早朝尿は濃縮尿でかつpH6.0

以下の酸性尿であることが多く、就寝前あるいは 夜間の飲水は重要である。水分の補給にはアルコ ール飲料や糖分などを含まない飲料を用いる。

- 3. 酸性尿の是正を行う際に尿pHをアルカリ化しす ぎるとリン酸カルシウムなどの溶解度がむしろ低 下するので、至適pHを6.0~7.0とする。
- 4. 重曹はナトリウム負荷につながるため、心不全、 高血圧、腎機能低下例では注意を要する。またウ ラリットU®は重曹よりナトリウム含有量は少ない が、カリウムを含むため腎機能低下例では注意を 要する。

まとめ

- 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 尿中尿酸排泄量の減少は、低プリン食とアロプ

リノールにより行われる。(◎)

- ③ 尿量を1日2,000mL以上に保つように飲水指導を行う。(○)
- 4 食事療法と尿アルカリ化薬により尿 pH を 6.0 ~7.0 に保つ。(○)

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 1979; 94: 629-648.
- 2) Okabe H, Hosoya T, Hikita M, et al: Analysis of urolithiasis in patients with gout and hyperuricemia using ultrasonography. Jpn J Rheum 1999; 9: 239-244.
- 3) Hall AP, Barry PE, Dawber TR, McNamara PM: Epidemiology of gout and hyperuricemia. Am J Med 1966; 42: 27-37.
- 4) Yu TF, Gutman AB: Uric acid nephrolithiasis in gout. Ann Intern Med 1967; 67: 1133-1148.
- 5) Periz-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 1999; 5: 49-55. [Ib]
- 6) Trang DC, Lin HY, Shyong ML, et al: Renal function in gout patients. Am J Nephrol 1995; 15: 31-37. [Ib]
- 7) 河野 洋, 他: 尿酸排泄剤と生成阻害剤の選択. 日臨 1975; 33: 356-360. [Ⅲ]
- 8) 細谷龍男, 他: 無症候性高尿酸血症の予後に関する研究-. リウマチ 1985; 25: 369-371. [Ib]
- 9) 宮原 正, 他: CG120 (Uralyt U®) の臨床評価: 尿酸排泄剤ベンズブロマロン使用時における CG120 の有用性. 尿酸 1987; 11: 133-153. [IIa]
- 10) Markrigiannis & Gaca A: Orrals auflosung und rezidivprophylaxe von harnsavresteinen der niere. Dtsch Med Wachr 1970; 95: 1383-1387. [IV]
- 11) Krush ED, Reserick MJ: Disolusion of uric acid calculi with systemic alkalization. J Urol 1984; 132: 286-287. [IV]
- 12) Ohno I, Hosoya T, Gomi H, et al: Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. Nephron 2001; 87: 333-339. [IIb]
- 13) 酒井 紀: 尿酸代謝, 脂質代謝の腎疾患におよぼす影響, 平成元年度厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究報告書 1990, 265-270. [IIb]
- 14) Hosoya T, Ichida K, Tabe A, Sakai O: Combined therapy using allopurinol and benzbromarrone for gout and hyperuricemia complicated with renal disorder. Jpn J Rheum 1992; 4: 77-90. [III]
- 15) 上田 秦, 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の非盲検 well-controlled trial. Clin Eval 1981; 9: 421-433. [Ib]

2

高血圧、心血管障害

1 目的

血清尿酸値が心血管事故のリスクであるか否かは議論のあるところであるが、高血圧に伴う高尿酸血症は独立した危険因子である可能性が高い。したがって、痛風関節炎、腎障害、尿路結石の予防にとどまらず、心血管事故の一次及び二次予防目的で適切な血清尿酸値のコントロールを行うことは重要である。現在までに得られたエビデンスから心血管事故発生にとって危険

な血清尿酸値を示すとともにそのマネージメントを記す。

2 背景となるエビデンス

表 4-3 に被検診者を対象にした疫学調査を示す。 Culleton ら¹¹ は、Framingham Heart Studyの再評価から、尿酸値の上昇は必ずしも独立した危険因子でなかったとしているが、対象母集団の異なるNHANES (National Health and Nutrition Examination

表 4-3 血清尿酸値と心血管事故との関連(被検診者)

疫学調査	対象・方法・年次	結果
Framingham Heart Study ¹⁾	米国人 6,763 例 前向きコホート研究 1999 年	aged-adjustedの女性における血清尿酸値の上昇による虚血性心疾患の発症および死亡の相対リスクは有意に高いが、fully-adjusted するとそれらの相対リスクは男女とも差がない。臨床的には尿酸値はリスクとすべきではなく、他の確立した危険因子と組み合わせて考えるべきである。
NHANES I Study ²⁾	米国人 5,421 例 前向きコホート研究 1995 年	fully-adjustedの女性における血清尿酸値の上昇は虚血性心疾患の死亡および全死亡の独立した危険因子であるが、男性では有意差を認めなかった。女性では血清尿酸値が7.0mg/dL以上では4.0mg/dL未満に比較して4.8倍のリスクの増加となる。
NHANES I Study ³⁾	米国人 5,926 例 前向きコホート研究 2000 年	血清尿酸値は男女を問わず心血管死亡および虚血性心疾患の独立した危険因子である。血清尿酸値が男性では7.0mg/dL以上、女性では5.6mg/dL以上で心血管死亡が有意に増加する。
富田らの報告4)	日本人男性 49,412 例 前向きコホート研究 1998 年	血清尿酸値が8.5 mg/dL以上では脳血管死亡および虚血性心疾患死亡の相対リスクはそれぞれ2.6と1.7であり、血清尿酸値は脳・心血管死亡の独立した危険因子である。
箱田らの報告 ⁵⁾	日本人 10,361 例 前向きコホート研究 2000 年	現在の最長の追跡調査期間での結果である。血清尿酸値の1 mg/dLの上昇につき、急性心筋梗塞発症の相対リスクは1.13である。性別にみた相対リスクは男性で1.13、女性で1.15である。男女とも血清尿酸値は心血管死亡の独立した危険因子である。男性では血清尿酸値が9.0 mg/dL以上、女性では7.0 mg/dL以上でリスクが有意に上昇する。fully-adjustedの女性における血清尿酸値の上昇は虚血性心疾患の死亡および全死亡の独立した危険因子であるが、男性では有意差を認めなかった。女性では血清尿酸値が7.0 mg/dL以上では4.0 mg/dL未満に比較して4.8 倍のリスクの増加となる。

表 4-4 血清尿酸値と心血管事故との関連(高血圧患者を対象)

疫学調査	対象・年次	降圧目標	降圧薬	結果
Worksite Study 6)	本態性高血圧 患者 7,978 例 1999 年	140/90 mmHg 未満	利尿薬 β遮断薬 αβ遮断薬 ACE 阻害薬 Ca 拮抗薬	血清尿酸値は心血管事故の独立した危険 因子である。降圧療法により血圧をコントロールした後、血清尿酸値が男性で 7.6 mg/dL以上、女性で6.2 mg/dL以上で心血管事故が増加する。
PIUMA Study ⁷⁾	本態性高血圧 患者 1,720 例 2000 年	140/90 mmHg 未満	ACE 阻害薬 Ca 拮抗薬 利尿薬 β遮断薬	血清尿酸値は心血管事故の独立した危険因子である。降圧治療により血圧をコントロールした後、血清尿酸値が男性で6.2mg/dL以上、女性で4.6mg/dL以上で心血管事故が増加する。しかし男性で4.5mg/dL,女性で3.2mg/dL未満の血清尿酸値で心血管事故が再上昇する(Jカーブ現象)。
SHEP Study 9)	60歳以上の 収縮期高血圧患者 4,327例 2000年	収縮期血圧 160 mmHg 未満、 または少なくとも 20 mmHg 以上の 収縮期血圧の低下	利尿薬、必要ならば β遮断薬または レセルピン	血清尿酸値は利尿薬により適正に降圧療法を施された老年者収縮期高血圧患者での独立した心血管事故の予測因子である。降圧療法により血圧をコントロールした後、血清尿酸値が男性で6.7mg/dL以上、女性で5.7mg/dL以上で心血管事故が増加する。
Syst-China Study ¹	[®] 60歳以上の 収縮期高血圧患者 2,394例 2001年	収縮期血圧 150 mmHg 未満、 または少なくとも 20 mmHg 以上の 収縮期血圧の低下	Ca 拮抗薬 (ニトレンジピン) ACE 阻害薬 利尿薬	血清尿酸値は適正な降圧療法を施された老年者収縮期高血圧患者での独立した心血管事故の予測因子である。0.86mg/dLの血清尿酸値の上昇は有意に脳・心血管事故死亡を増やす。

Survey)I study²⁾では女性で7.0 mg/dL以上で、最新のNHANES I study³⁾は血清尿酸値は男性で7.0 mg/dL以上、女性で5.6 mg/dL以上で心血管事故死亡の独立した危険因子であると結論づけており、相反する結果が報告されている。日本人男性49,412 例を検討した富田らの研究⁴⁾では、虚血性心疾患と脳血管疾患に関して血清尿酸値が8.5 mg/dL以上で発症リスクが上昇するとされ、同じく日本人の10,361 例を検討した箱田らの研究⁵⁾では、虚血性心疾患の発症に関して、男女とも血清尿酸値の上昇により相対リスクが有意に高まり、男性では9.0 mg/dL以上で、女性では血清尿酸値が7.0 mg/dL以上でリスクが上昇すると報告している。

表4-4に高血圧患者を対象とした疫学調査を示す。 Worksite study ⁶⁾ は血圧を適正にコントロールした本態性高血圧患者 7,978 例に前向きコホート研究を行い血清尿酸値と心血管病発症を検討したもので、男性の血清尿酸値が 7.6 mg/dL以上、女性では 6.3 mg/dL以上で血圧とは無関係に有意にリスクが上昇することが示された。 1,720 例の本態性高血圧患

者を対象にした PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale) study ⁷⁾ では 男性で6.2 mg/dL以上、女性で4.6 mg/dL以上の血 清尿酸値で心血管病の発症が有意に増加すると報告し ている。さらに同研究では、血清尿酸値が男性で 4.5 mg/dL以下、女性で3.2 mg/dL以下の場合、か えって心血管事故発症リスクが高くなるJカーブ現象 も付け加えているが、このJカーブ現象の有無につい ては今後の検討が必要である。3,900例の高血圧患者 を対象としたNHANES Ⅲ study 8) では男女とも血清 尿酸値が6.0 mg/dL以上で脳・心血管病の発症が有 意に増加し、4,327例の老年者収縮期高血圧患者を対 象にしたSHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) study ⁹⁾では男性で6.7 mg/dL以 上、女性で5.7 mg/dL以上の血清尿酸値で心血管病の 発症が有意に増加するとし、特に利尿薬使用による血 清尿酸値1mg/dL以上の増加はリスクであるとしてい る。2.394 例の老年者収縮期高血圧患者を対象にした Syst-China (Systolic Hypertension in China) 研究¹⁰⁾で は血清尿酸値は独立した脳・心血管事故死亡の予測因

表 4-5 血清尿酸値と冠動脈疾患 (CAD) 患者の心血管事故再発との関連

疫学調査	対象・方法・年次	結果
Bickel らの報告 ¹¹⁾	血管造影で冠動脈疾患が確認された米国人 1,017 例の前向きコホート研究 2002 年	血清尿酸値7.1mg/dL以上の群は心血管 事故の再発死亡が5倍多く、血清尿酸値 はfully-adjustedの男女を問わない心血 管事故再発死亡の独立した指標である。
PCS Study ¹²⁾	血管造影で冠動脈疾患が確認された日本人 329 例の前向きコホート研究 2002 年	血清尿酸値はfully-adjusted の男女を問わない心血管事故の再発および脳血管障害の独立した危険因子である。

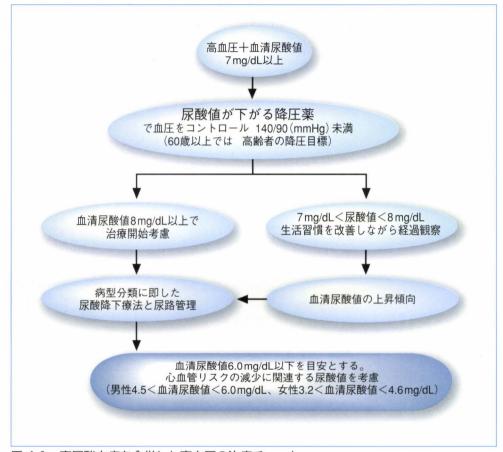


図 4-1 高尿酸血症を合併した高血圧の治療チャート

子であり、血清尿酸値が0.86 mg/dL上昇すると脳・心血管事故死亡が増加するとしている。以上のエビデンスに基づくと、危険な血清尿酸値は男性で7.6 mg/dL以上、女性では6.3 mg/dL以上と推定でき、さらに降圧療法中の血清尿酸値の増加には注意が必要である。

表 4-5 は冠動脈疾患患者の心血管事故再発と血清尿酸値との関連を示している。米国及び本邦において血清尿酸値は脳・心血管事故再発の独立した予測因子ないしは危険因子であることが示された。脳・心血管事故再発(二次)予防の面からも血清尿酸値のコントロールが重要であると報告している。

3 治療の適応と実際

高尿酸血症合併高血圧例の血圧のコントロール目標は表4-4に示した疫学調査より明らかなように60歳未満で140/90mmHg未満であり、60歳以上の高齢者収縮期高血圧患者では収縮期血圧150~160mmHg未満である。この降圧目標は日本高血圧学会ガイドラインに一致する(60歳以上では日本高血圧学会ガイドラインでの高齢者の降圧目標を参照)。実際には図4-1に示すように高尿酸血症を合併した高血圧患者に尿酸値が下がる降圧薬(図4-2)を使用す

表 4-6 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
サイアザイド系利尿薬	上昇
β遮断薬	上昇
α 1 遮断薬	下降
α · β 遮断薬	上昇
ACE 阻害薬	下降
αメチルドパ	不変
Ca拮抗薬	下降
ロサルタン	下降
他のアンジオテンシンII(AII)受容体拮抗薬	不変

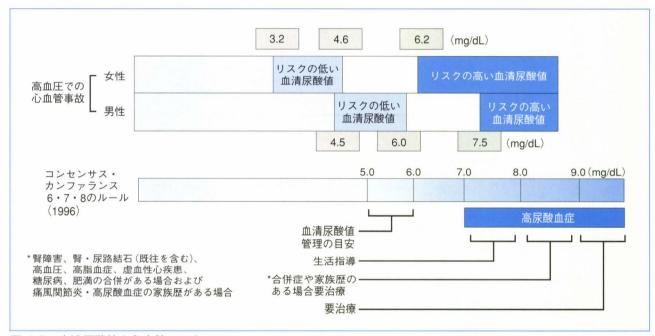


図 4-2 血清尿酸値と心血管リスク

る。血清尿酸値が8.0 mg/dLを超えない高血圧患者では経過を観察する。血清尿酸値が8.0 mg/dLを超える例や上昇傾向にある例では治療開始を考慮し、病型分類に即した尿酸降下薬を選択する。高血圧患者では尿酸排泄低下型高尿酸血症が主因であり、嫌気性代謝状態の骨格筋による筋原性高尿酸血症も関与するといわれているため、主に尿酸排泄促進薬(ベンズブロマロン)を使用するが、尿酸生成抑制薬(アロプリノール)との少量併用療法も有効である。血清尿酸値のコントロール目標は6.0 mg/dL以下を目指すのが妥当であり、これはエビデンスに基づくと高血圧での危険な血清尿酸値が図4-2に示すように男性で7.5 mg/dL以上、女性で6.2 mg/dL以上と推定でき

るからである。このコントロール目標の $6.0\,\mathrm{mg/dL}$ 以下はEBMで認められた心血管リスクの少ない血清尿酸値であるとともにコンセンサス・カンファランスでの治療目標 $(6\cdot7\cdot8\,\mathrm{mm})$ に合致する。尿路管理には重曹よりナトリウム負荷の少ないウラリット U° を用いるべきである。 \mathbf{a} 4- \mathbf{b} 6に降圧薬と血清尿酸値の関連を示す。サイアザイド系およびループ利尿薬は血清尿酸値を増加させる $(\mathrm{n}$ 1)ウム保持性利尿薬は影響しない)ので体液量依存性の重症高血圧や心不全を除いて使用しない。また大量の β 遮断薬も血清尿酸値を上昇させる。日本高血圧学会ガイドラインにも示されているように高血圧に合併する高尿酸血症・痛風に対してはアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、

カルシウム (Ca) 拮抗薬、 α 1遮断薬、腎での尿酸排泄 促進作用を有し血清尿酸値が下がるロサルタンカリウムという降圧薬 (平均 $0.7\,\mathrm{mg/dL}$ の血清尿酸値降下が 期待できる) を用いて血圧を適切にコントロールする。

4 注意事項

痛風、高尿酸血症に腎障害は高率に合併し、痛風患者の死因でも尿毒症は上位である。さらに高血圧や心血管病例では腎機能低下例が多い。したがって腎障害

を伴う高尿酸血症を治療する機会は多いと思われる。 具体的にはクレアチニン・クリアランス (Ccr) の程度によってアロプリノールの使用量を減ずることが推奨される。肝機能障害合併時のベンズブロマロンの使用も厳重な注意が必要である。また、Ccrが30 mL/分以上の腎障害例では、ベンズブロマロン (25~50 mg/日) とアロプリノール (50~100 mg/日) の少量併用療法も有効であるとされている。またアロプリノールは抗凝固療法に使用するワルファリンの半減期に影響する場合があるので注意する。

まとめ

- ① 血清尿酸値は一次予防、二次予防の面から脳・ 心血管事故のリスクとなり得る。
- ② 高血圧患者では血圧を適正にコントロールした 後も血清尿酸値は脳・心血管事故のリスクであ る可能性が高い。(○)
- ③ 高血圧を合併した高尿酸血症患者で心血管病の リスクを上昇させることが予想される血清尿酸 値は男性で7.5 mg/dL、女性で6.2 mg/dL 以 上である。
- 4 降圧療法には血清尿酸値低下作用も兼ね備えた 降圧薬(特にロサルタンカリウム、他にACE 阻害薬、Ca拮抗薬、α1 遮断薬)の選択が好ま

LU. (O)

- 5 高尿酸血症の治療開始を考慮する血清尿酸値およびそのコントロール目標はエビデンスに基づく脳・心血管事故発生にとって危険な血清尿酸値および脳・心血管事故の発生の少ない血清尿酸値を包括する6・7・8のルールに従う。(○)
- ⑥ 高血圧に多い尿酸排泄低下型高尿酸血症では尿酸排泄促進薬を使用するが、アロプリノールとの少量併用も有効である。また尿路管理にはウラリットU®を用いる。
- 育障害の程度、肝障害の有無によって治療薬、 投与量を決定していくことが重要である。

文献

- 1) 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 1999; 131: 7-13. [III]
- 2) Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, et al: Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES 1 epidemiologic follow-up study. Am J Epidemiol 1995; 141: 637-644. [III]
- 3) Fang J, Alderman MH: Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study. JAMA 2000; 283: 2404-2410. [III]
- 4) 富田真佐子, 水野正一, 山中 寿, 他: 血清尿酸値の変動が生命予後に及ぼす影響 固定集団の長期追跡調査. プリン・ピリミジン代謝 1998; 22: 133-139. [III]
- 5) 箱田雅之, 笠置文善, 山田美智子, 他: 心血管疾患リスクファクターとしての尿酸値の意義一: 原爆被爆者の長期追跡調査による解析. 痛風と核酸代謝 2000; 24:61. [III]
- 6) Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, et al: Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension 1999; 34: 144-150. [III]
- 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 2000; 36: 1072-1078. [III]
- 8) Ward HJ: Uric acid as an independent risk factor in the treatmant of hypertension. Lancet 1998; 352: 670-671. [IV]
- 9) Franse LV, Pahor M, Bari MD, et al: Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). J Hypertens 2000; 18: 1149-1154. [I]
- 10) Wang J, Staessen JA, Fagard RH, et al: Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Hypertension 2001; 37: 1069-1074. [III]
- 11) Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al: Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. Am J Cardiol 2002; 89: 12-17. [III]
- 12) 中川 理, 中島 弘, 松澤佑次: 冠動脈疾患の二次予防に対する血清尿酸値の影響に関する検討: PCS (Prevention of Coronary Sclerosis) Study サブ解析より.第35回日本痛風・核酸代謝学会(抄録集) 2002, p74. [Ⅲ]

3

高脂血症

1 目的

高尿酸血症の治療とともに動脈硬化疾患の一因子となる高脂血症の治療をし、動脈硬化疾患の軽減を図る。

2 背景となるエビデンス

多くの外国の報告では高コレステロール血症や高ト リグリセリド血症が動脈硬化疾患を増加させるとして おり13)、本邦の報告でも血清総コレステロール値の増 加が冠動脈疾患リスクを増加させるとしている40。最 近本邦で行われた大規模脂質介入試験によると 240 mg/dLを超える血清コレステロール値では冠動 脈疾患が増加することが明らかにされた⁵⁾。また日本 人における前向き調査で血清トリグリセリド値が 150mg/dLを超えると冠動脈疾患の発症が増加する ことも明らかにされた6。外国の疫学調査で血清高比 重リポ蛋白コレステロール (HDL-コレステロール) 値が冠動脈疾患とその他の動脈硬化疾患の罹患率と負 の相関関係を示すことが明らかにされており7,8、日本 人における前向き調査でもHDL-コレステロール値が 40mg/dLより低値で冠動脈疾患の発生が増加すると されている⁴⁾。さらに高リポ蛋白(a)[Lp(a)] 血症も 冠動脈疾患を増加させるとしている 9,10)。高尿酸血 症・痛風患者では、高脂血症、特に高トリグリセリド 血症、低HDL-コレステロール血症や高Lp(a) 血症の 合併が多く11,12)、高脂血症を合併した高尿酸血症・痛 風患者における高脂血症治療の重要性が示唆される。

3 治療の適応と実際

尿酸が動脈硬化性疾患の独立した危険因子の疑いは 濃厚であるが、現時点では明らかではないので、尿酸 値を考慮することなしに、合併症のない高コレステロー ル血症、高トリグリセリド血症、低HDL-コレステロー ル血症に対してはそれぞれ表4-7のように治療するの が望ましい。また高Lp(a)血症の合併例ではニコチン 酸製剤の投与が有効である¹²⁾。高脂血症治療薬のなか には血清尿酸値に影響を与える薬剤があるので、これ らの薬剤の使用にあたっては血清尿酸値に対する影響 を考慮する必要がある(表4-8)。特に高トリグリセリ ド血症治療薬のフェノフィブラートは尿酸排泄促進作用 が極めて強く、血清尿酸値低下作用が認められるので、 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。

表 4-7 高尿酸血症以外の合併症のない高脂血症の治療

	血清脂質の目標値
血清総コレステロール値	220 mg/dL 未満
血清トリグリセリド値	150 mg/dL 未満
血清 HDL-コレステロール値	40 mg/dL以上

4 注意事項

高脂血症治療薬による副作用を早期に見つけるため 定期的にクレアチンホスホキナーゼ (CPK) などを含む肝機能検査、腎機能検査、末梢血検査を行う。

表 4-8 高脂血症治療薬

一般名	用 量	血清尿酸値への影響
HMG-CoA 還元酵素阻害薬		
プラバスタチンナトリウム	10~20mg	なし
シンバスタチン	$5\sim 10$ mg	なし
フルバスタチンナトリウム	20~60mg	なし
アトルバスタチン	10~20mg	なし
陰イオン交換樹脂		
コレスチミド	3g	なし
コレスチラミン	8~12g	なし
プロブコール	$500 \sim 1,000 mg$	なし
ニコチン酸製剤		
ニセリトロール	750 ~ 1,500mg	ほとんどないか、やや増加
ニコモール	$600 \sim 1,200 mg$	ほとんどないか、やや増加
フィブラート系薬剤		
フェノフィブラート	200~300mg	低下
ベザフィブラート	400mg	なし
クリノフィブラート	600mg	ほとんどないか、やや低下
クロフィブラート	$750 \sim 1,500$ mg	ほとんどないか、やや低下
エイコサペンタエン酸(EPA)製剤		
イコサペント酸エチル	$1,800 \sim 2,700 mg$	なし

まとめ

1 高尿酸血症患者の予後における動脈硬化疾患の重要性が増している。したがって現在のところ、動

脈硬化学会の脂質治療ガイドライン¹³⁾、表 4-7 に 沿って高脂血症の治療をするのが望ましい。(◎)

文 献

- 1) Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, et al: Rationale and design for the ALLHAT Research Group. Am J Hypertens 1996; 9: 342-360. [Ib]
- 2) Smith SC Jr: Review of recent clinical trials of lipid lowering in coronary artery disease. Am J Cardiol 1997; 80: 10H-13H, 1
- 3) Duriez P, Fruchart JC: Recent developments in the treatment of hypertriglyceridemia. Curr Atheroscler Rep 1999; 1: 31-37.
- 4) Kitamura A, Iso H, Naito Y, et al: High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. Circulation 1994; 89: 2533-2539. [IIb]
- 5) 板倉弘重, 他: Japan lipid intervention trial. JAMA (日本語版) 2001; 11: 92-95. [IIb]
- 6) 茎田仁志, 日和田邦男: 冠動脈硬化症の疫学における高トリグリセリド血症の意義。 Ther Res 1993; 14: 551-558. [IIb]
- 7) Miller GJ, Miller NE: Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. Lancet 1975; 1: 16-19. [III]
- 8) Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC et al: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Am J Med 1997; 62: 707-714. [IIb]
- 9) von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, et al: Lipoprotein (a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 434-439. [IIb]
- 10) Milionis HJ, Winder AF, Mikhailidis DP. Lipoprotein (a) and stroke. J Clin Pathol 2000; 53: 487-496. [III]
- 11) 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 1994; 33: 731-734. [IIb]
- 12) Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, et al: Increased concentrations of serum Lp (a) lipoprotein in patients with primary gout. Ann Rheum Dis 1995; 54: 90-93. [IIb]
- 13) 高脂血症診療ガイドライン検討委員会報告. 動脈硬化 1997; 25(1-2): 1-34.



耐糖能異常と肥満

高尿酸血症の成因または増悪因子として肥満は無視できない。昨今の過栄養や過食・偏食という問題から、本邦でも肥満者が増加し、高脂血症や耐糖能異常またはインスリン抵抗性、高血圧などが同時進行で生じる。

ここに代謝障害である高尿酸血症も関与して、マルチ プルリスクの集積状態を呈する。ここでは、高尿酸血 症があり、肥満や耐糖能異常が合併する場合の対処に ついて論じる。

a

耐糖能異常

1 目的

耐糖能異常は典型的なマルチプルリスクファクター 症候群の要素であり、高尿酸血症に合併する場合に適 切な尿酸降下療法の選択が求められる。

2 背景となるエビデンス

軽度の肥満の段階からインスリン抵抗性が生じ、高インスリン血症を呈する時期には、血清尿酸値の上昇がみられる¹⁾。高インスリン血症と高尿酸血症は強く相関し、ともにインスリン抵抗性の1つの表現型ともいえる。この原因のひとつには、高インスリン血症では腎でのナトリウム排泄が低下し、これと連携して腎からの尿酸排泄が低下する現象が関係すると考えられる。

3 治療の適応と実際

耐糖能異常の診断

経口ブドウ糖負荷試験時に血漿インスリン値を同時 測定する。病型は血糖値の変化から日本糖尿病学会の 診断基準で確定する²⁾。インスリン値については規定がないので、例として以下のように考える。

● 高インスリン血症を認めない例

空腹時インスリン値が10 µU/mL未満の場合は強いインスリン抵抗性は合併しない。高インスリン血症を認めず、内臓脂肪蓄積も伴わない場合は、血清尿酸値上昇の主たる原因となっていない。栄養指導によって、糖尿病の食事療法を実施して血糖が軽快した場合にインスリン分泌反応が改善して耐糖能異常が是正されるようにする。高尿酸血症の治療は通常の方法で実施する。

2 高インスリン血症を認める例

空腹時インスリン値が10 μ U/mLを超える、またはブドウ糖負荷後項値で100 μ U/mLを超えるような場合は、インスリン抵抗性と判断できる。多くは肥満を伴い、内臓脂肪の蓄積を確認できる。内臓脂肪が中心の肥満では、尿酸の産生亢進が、皮下脂肪優位の肥満では、尿酸排泄の低下がある³³。食事療法によって減量を試み、運動療法も実施する。尿酸排泄率が改善しない場合は尿酸排泄低下型の高尿酸血症が、尿酸排泄率は正常化し、なお高尿酸血症が残存する時は尿酸産生過剰型の高尿酸血症が、それぞれ原発性に存在す

る。これらには病型分類に従った尿酸降下療法を実施 する。減量によって血清尿酸値も低下、正常化するな らば、尿酸降下療法を必要としない。

糖尿病に関する治療については、該当する診療ガイドラインを参照する⁴⁾。

4 注意事項

耐糖能異常が悪化して、尿糖陽性の糖尿病型となると、腎からの尿酸排泄は亢進し、血清尿酸値が低下してくる。基礎に尿酸産生過剰型高尿酸血症があった場合には尿中尿酸濃度が過度に上昇することになるので、尿アルカリ化薬の単独使用も好ましい。尿路結石が既に合併しているならば尿酸生成抑制薬を少量使用する。

まとめ

1 高尿酸血症が耐糖能異常に続発するか、原発性に高尿酸血症があって、耐糖能異常によって修飾されているかの違いを見極めることは困難で

ある。このような症例ではまず、耐糖能異常を 軽快させ、なお残る高尿酸血症を是正すべきで、 尿酸降下療法だけを実施することは避ける。

b 肥満

1 目的

マルチプルリスクファクターの集積した状態である 肥満における高尿酸血症の治療を示す。

2 背景となるエビデンス

- 1. 健診データの例では、5,000 例の成人男性での調査結果で、肥満指数 (BMI) が $22 \, kg/m^2$ を超えて上昇すると、BMI が $25 \, kg/m^2$ 付近で高尿酸血症の頻度がおよそ 20 %となり、さらに BMI が $27 kg/m^2$ 以上になると極端に高尿酸血症の合併が増加することが示されている 5 。
- 日本肥満学会の診断基準では、肥満をBMI 25 kg/m²以上と定義する⁶⁾。
- 3. 健常者の多数で肥満度と血清尿酸値の相関を調査して得た一次回帰式 ($[SuA] = 0.41 \times BMI 4.1$)によると、血清尿酸値 $7.0 \, mg/dL$ を超える BMIが $27 \, kg/m^2$ に相当する $^{7)}$ 。
- 4. 皮下脂肪型肥満では、尿酸/クレアチニン・クリア ランス比は対照に比べて低値を示して尿酸排泄が

低下している。一方、内臓脂肪型肥満では、クリアランス比は皮下脂肪型ほど低値ではなく、尿中尿酸排泄量が高値を示す。高尿酸血症の頻度は両タイプの肥満で同様に約70%と高率であるが、高尿酸血症を合併した皮下脂肪型肥満者は大部分が尿酸排泄低下を示すのに比べて、内臓脂肪型肥満者では31%が尿酸排泄低下型、56%が尿酸産生過剰型と診断された30。

5. 内臓脂肪型肥満の成因としては過食、飲酒、運動不足が挙げられ、高尿酸血症だけでなく、高脂血症、高血圧、糖尿病などのあらゆる生活習慣病の温床となり、虚血性心疾患の大きなリスクを形成する。内臓脂肪蓄積があると遊離脂肪酸 (FFA) が多量に門脈中へ放出され、肝でまず代謝を受けるが、その際にトリグリセリド (TG) 合成が亢進すると考えられる。肝での物質合成系が活性化すると、尿酸生成が促進される。血清TG値が血清尿酸値とよく相関する⁸⁾。内臓脂肪蓄積による影響が顕著である。

3 治療の適応と実際

耐糖能異常の場合と同様、高尿酸血症の成因に肥満がどれくらい関与するかを評価してから治療に当たる。減量だけで高尿酸血症が是正される例もある。肥満の治療は日本肥満学会のガイドラインに準拠して正しく分類・診断の上で原因除去を基本として実施する⁶。

急速な減量時には尿酸産生過剰型の高尿酸血症を併発するので、既にある高尿酸血症を悪化させ、痛風発作をきたす可能性があるので、尿酸生成抑制薬の使用が必要となる。

4 注意事項

1996年に実施した、本邦の痛風専門医への調査では、肥満合併の高尿酸血症の治療を、肥満の是正を優先し、その後に尿酸降下療法を実施すべきという回答と尿酸降下療法を通常通り実施しながら肥満の治療にあたるという回答がほぼ同数であった⁹。

まとめ

① 食事療法や運動療法が奏効した場合、耐糖能異常は比較的速やかに是正されることが多いのと 比べると、肥満の是正は困難な場合が多い。特 に高度肥満者では減量が非常に困難であり、痛 風発作や腎障害の対策として、尿酸降下療法を 行いながら減量を実施せざるをえない。

文 献

- 1) Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A: Elevated serum uric acid—a facet of hyperinsulinemia. Diabetologia 1987; 30: 713-718. [Ib]
- 2) 葛谷 健,中川昌一,佐藤 譲,他:糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告,糖尿病 1999;42:385-404. [IV]
- 3) 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 1998; 47: 929-933. [IIb]
- 4) EBM に基づく糖尿病診療ガイドライン策定に関する委員会 (編): 科学的根拠 (evidence) に基づく糖尿病診療ガイドライン. 糖尿病 2002; 45(suppl 1): 5-75. [IV]
- 5) Tokunaga K, Matsuzawa Y, Kotani K, et al: Ideal body weight estimated from the body mass index with the lowest morbidity. Int J Obes 1991; 15: 1-5. [III]
- 6) 松澤佑次, 井上修二, 池田義雄, 他: 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. 肥満研究 2000; 6(1): 18-28.
- 7) 山内俊一, 赤岡家雄: 食事および肥満. プリン・ピリミジン代謝. 1992; 16: 139-143.
- 8) Matsubara K, Matsuzawa Y, Jiao S, et al: Relationship between hypertriglyceridemia and uric acid production in primary gout. Metabolism 1989; 38: 698-701. [III]
- 9) 中島 弘, 竹村 芳, 花房俊昭, 松澤佑次: 痛風・高尿酸血症の診療指針に関するコンセンサス・カンファランス (1996) と痛風専門医の診療実態調査結果の報告. プリン・ピリミジン代謝 1996; 20: 154-158. [IV]

二次性高尿酸血症と その治療



尿酸産生過剰型 二次性高尿酸血症

1 目的

基礎疾患・薬物投与などに合併した二次性尿酸産生 過剰型高尿酸血症を治療し、痛風発作・臓器障害を防 止する。

2 背景となるエビデンス

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。このうち、尿酸産生過剰型の主要なものを表5-1に示す¹⁻³⁾。

3 治療の適応と実際

1 基礎疾患の加療

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

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6.0 mg/dL未満を目標とする。尿量・尿pHの管理も、1 日尿量を2,000 mLとする水分摂取、尿pH6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、原発性の痛風・高尿酸血症に準じ十分に行う。

③ 痛風発作の治療

原発性痛風に進ずる。

4 注意事項

1 基礎疾患の消長に即した治療

基礎病態の消長に応じて、投与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投与を継続せぬよう注意する。

2 アロプリノールと抗腫瘍薬の併用

本剤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6-メルカプトプリン (1/3 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おこる急性腎不全である。急速な大量の腫瘍細胞の崩壊により著増した血中・尿中尿酸のための腎尿細管や集合管の閉塞による。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100 mL/時以上に保ち、炭酸水素ナトリウム(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。上記加療に反応不良の際には透析も併用し、積極的に加療する。

4 急性腫瘍融解症候群 acute tumorlysis syndrome⁴⁾ 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、一度に大量の腫瘍細胞が崩壊して起こる。本病態に際しては、上述した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ので、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。

表 5-1 尿酸産生過剰型二次性高尿酸血症

1. 遺伝性代謝性疾患

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(HPRT)欠損] 5-ホスホリボシル-1-ピロホスファターゼ(PRPPase)亢進症 先天性筋原性高尿酸血症

2. 細胞増殖の亢進

血液腫瘍

急性型

急性白血病・悪性リンパ腫

慢性型

慢性骨髄増殖症候群

慢性骨髄性白血病慢性期 真性赤血球増加症 本態性血小板血症

骨髄異形成症候群

充実性腫瘍

肉腫、ウィルムス腫瘍、小細胞肺癌

乳癌、精上皮腫、その他

特発性骨髄線維症

急性腫瘍融解症候群

非腫瘍性疾患 尋常性乾癬

3. 組織破壊の亢進

溶血性貧血 甲状腺機能低下症

横紋筋融解症

肥満 運動負荷

4. 外因性

高プリン食

5. 薬剤性

抗腫瘍薬 ミゾリビン テオフィリン

フルクトース、キシリトール

まとめ

- 1 高尿酸血症の診断に際し、必ず、二次性の可能性につき検討する。(◎)
- 2 基礎疾患の消長に応じて、治療内容を調節す

る。(◎)

③ 急性尿酸性腎症および急性腫瘍融解症候群は緊 急疾患である。(◎)



混合型二次性高尿酸血症

原発性に準じた治療を行う。また、尿酸産生過剰 する (**表5-2**)。型、尿酸排泄低下型両二次性高尿酸血症の特徴に配慮

表 5-2 混合型二次性高尿酸血症とその機序

	産生過剰の機序	排泄低下の機序
糖原病I型	ATP欠乏	高乳酸血症
肥満	脂肪合成亢進	高インスリン血症
妊娠中毒症	胎盤などの組織破壊	近位尿細管での再吸収亢進
飲酒	ATP 分解亢進・プリン体摂取	高乳酸血症
ニコチン酸・ニコチン酸アミド	PRPP合成亢進	尿酸排泄抑制

まとめ

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、 原発性に準じ行う。(○)

文 献

- 1) Wortmann RL: Disorder or purine and pyrimidine metabolism. Harrison's Principles of Internal Medicine (15th ed), Braunwald E, et al eds, McGraw-Hill, 2001, pp2268-2273.
- 2) 上田孝典, 今村 信: 二次性高尿酸血症の鑑別診断とその対策. Medical Practice 1999; 16: 1145 1148.
- 3) Mineo I, Kono N, Hara N, et al: Myogenic hyperuricemia. A common pathophysiologic feature of glycogenosis types III, V, and VII. N Engl J Med 1987; 317: 75-80.
- 4) 上田孝典,稲井邦博,津谷 寛:血液・腫瘍科よりみた尿酸代謝異常. 高尿酸血症と痛風 1999; 7:39-44.

3

尿酸排泄低下型 二次性高尿酸血症

1 目的

尿酸排泄低下型高尿酸血症をきたす疾患(病態)を 理解し、その病態に合わせて尿酸降下薬を安全に使用 する。

2 背景となるエビデンス

表5-3 に尿酸排泄低下型高尿酸血症をきたす疾患を 示す。

腎機能低下に伴う高尿酸血症は、尿酸クリアランスの低下によって引き起こされると考えられている。慢性腎炎患者において腎機能別に血清尿酸値と尿酸クリアランスを検討した成績では、腎機能の低下に伴い血清尿酸値は上昇し、逆に尿酸クリアランスは低下をき

たしていることが示されている¹⁾。また IgA 腎症において、血清尿酸値は尿細管間質性病変と密接な関連を有しており、腎生検時の高尿酸血症は IgA 腎症患者の長期腎機能予後に対する危険因子であることが明らかになっている²⁾。多発性嚢胞腎に痛風を伴うことはよく知られているが、多発性嚢胞腎の高尿酸血症は腎機能低下に伴う尿酸排泄低下であるとされている^{3,4)}。

妊娠中毒症においても尿酸排泄低下型高尿酸血症が起きるが、妊婦における高尿酸血症(血清尿酸値5.5 mg/dL以上)は、妊娠誘発高血圧の指標であり、周産期死亡率の上昇と相関していると報告されている⁵⁾。またダウン症候群では高尿酸血症をみることが多いが、その機序は腎機能低下に伴う尿酸排泄低下によるとされている⁶⁾。その他に尿酸排泄低下型高尿酸血症をきたす疾患(病態)には鉛中毒、サルコイドー

表 5-3 尿酸排泄低下型高尿酸血症をきたす疾患 (病態)

1. 一次性

原因不明(特発性)

家族性若年性痛風腎症

2. 二次性

慢性腎疾患 (腎機能低下)

多発性囊胞腎

妊娠中毒症

鉛腎症

高乳酸血症

ダウン症候群

サルコイドーシス

糖原病Ⅰ型(高乳酸血症による)

脱水

薬物

利尿薬 (フロセミド、サイアザイド、D-マンニトール)、少量のサリチル酸、ピラジナミド、エタンブトール、ニコチン酸、エタノール (高乳酸血症を介する)、サイクロスポリンなど

シス、高乳酸血症に加えて、表5-3に示すような各種薬物が知られている。

腎不全に伴う二次性高尿酸血症では痛風関節炎の発症頻度が低いと報告されており^{7,8)}、また腎不全時に認められる高尿酸血症が腎機能低下を促進するか否か、腎機能保持の点から高尿酸血症を是正したほうがよいかについてはいまだ一定のコンセンサスが得られていない^{9,11)}。

3 治療の適応と実際

現在のところ、腎不全患者への尿酸降下療法の適応は、①尿酸産生過剰状態、例えばヌクレオチド合成酵素欠損、②痛風および腎不全を伴う家族性腎疾患、③痛風の病歴、④血清尿酸値が9~10 mg/dL以上が持続する状態と考えられている¹²⁾。

治療の実際に関しては、原則として、尿酸排泄低下型高尿酸血症に対しては、尿酸排泄促進薬のプロベネシドやベンズブロマロンを用いる。プロベネシドは抗菌薬をはじめ多くの薬物の代謝に影響を及ぼすことが知られており、尿酸排泄促進薬としては使いにくいのが実情である。したがって日常臨床では尿酸排泄促進薬としてベンズブロマロンを用いることになる。また

尿酸産生過剰型と尿酸排泄低下型の混合型高尿酸血症 に対しては、ベンズブロマロンに尿酸生成抑制薬のア ロプリノールの併用療法を行うと有用性が高い。しか レベンズブロマロンは腎機能が低下するとその作用は 減弱し、クレアチニン・クリアランス30mL/分以下 の腎不全では無効となると報告されている13)。したが って腎機能低下時の高尿酸血症では尿酸生成抑制薬の アロプリノールが適応となる。しかし、腎機能が低下 している症例にアロプリノールを使用すると、アロプ リノールの活性代謝産物であり血中半減期の長いオキ シプリノールの血中濃度が上昇することが知られてい る。腎不全患者ではアロプリノールの重篤な副作用が 多く、その原因として血中オキシプリノール濃度の上 昇が関与していると考えられている。したがって腎機 能低下例に対しては腎機能に応じてアロプリノールの 投与量を調節する必要がある(第3章3)fを参照)。

4 注意事項

尿酸排泄低下型高尿酸血症にはベンズブロマロンを 用いるが、ベンズブロマロンは腎機能低下例では無効 となるので、腎機能低下例ではアロプリノールを使用 する。

まとめ

1 尿酸排泄低下型高尿酸血症をきたす疾患や病態を熟知し、これに対する治療の原則は尿酸排泄 促進薬のベンズブロマロンを使用する。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。(○)

瀬文 🔵

- 1) 河野英雄, 細谷龍男, 米沢 博, 他: 腎機能低下時における尿酸代謝に関する研究 (第1報). 尿酸 1982; 5: 38-49.
- 2) Ohno I, Hosoya T, Gomi H, et al: Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. Nephron 2001; 87: 333-339.
- 3) Hosoya T, Ichida K, Tabe A, et al: A study of uric acid metabolism and gouty arthritis in patients with polycystic kidney. Jpn J Nephrol 1993; 35: 43-48.
- 4) Kaehny WD, Tangel DJ, Johnson AM, et al: Uric acid handling in autosomal dominant polycystic kidney disease with normal filtration rates. Am J Med 1990; 89: 49-52.
- 5) Mustaphi R, Gopalan S, Dhaliwal L, et al: Hyperuricemia and pregnancy induced hypertension—reappraisal. Indian J Med Sci 1996; 50: 68-71.
- 6) Nishida Y, Akaoka I, Kobayashi M, et al: Renal impairment in urate excretion in patients with Down's syndrome. J Rheumatol 1979; 6: 103-107.
- 7) Sarre H, Merz DP: Secondary gout in renal insufficiency. Klin Wochenschr 1965; 43: 1134-1140.
- 8) Ifudu O, Tan CC, Dulin AL, et al: Gouty arthritis in end-stage renal disease: clinical course and rarity of new cases. Am J

- Kidney Dis 1994; 23: 347-351.
- 9) Rosenfeld JB: Effect of long-term allopurinol administration on serial GFR in normotensive and hypertensive hyperuricemic subjects. Purine metabolism in man, ed by Sperlin D, Devries A, Wyngaarden JB. Adv Exp Med Biol 1974; 41B: 581. [III]
- 10) Cameron JS, Simmons HA: Use and abuse of allopurinol. Br Med J 1987; 294: 1504. [IV]
- 11) 酒井 紀: 尿酸代謝, 脂質代謝の腎疾患に及ぼす影響. 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班, 平成元年度研究業績. 1990, pp265-270.
- 12) Stiefel M., Verberckmoes R., Ritz E: Is asymptomatic hyperuricemia in kidney-failure patients in need of therapy? Dtsch Med Wochenschr 1989; 114: 964-968. [IV]
- 13) Hosoya T, Ichida K, Tabe A, Sakai O: Combined therapy using allopurinol and benzbromarone for gout and hyperuricemia complicated with renal disorder. Jpn J Rheumatol 1992; 4: 77-90. [III]

	,		
v			

生活指導

1

生活指導

1 目的

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限りなく大きい。日頃の良好なコミュニケーションのなかで、高尿酸血症をきたす生活習慣の問題点とその価値観を医師と患者が共有して、長期にわたる慢性疾患に、患者みずからが取り組む意欲を高める生活指導が最も望まれる。

2 背景となるエビデンス

肥満度、特に体脂肪率と血清尿酸値との間には正の相関関係が認められ¹¹、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²¹。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、健常者においても血清尿酸値は2~3 mg/dL上昇し高尿酸血症を呈する³¹。厳格なプリン体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⁴¹が、症例によっては食事のプリン体を制限することで著明な血清尿酸値の低下が認められることもある⁵¹。野菜・海草類などは、従来より尿をアルカリ化すると言われるので参考にするが、少なくとも過度の動物性蛋白質に偏った食事は尿の酸性度を高め、血清尿酸値にも悪影響を与える事実は再確認しておく。

アルコール摂取は、肝でのアルコール代謝系の亢進 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)}、血中有機酸濃度上昇による腎での 尿酸排泄低下⁸⁾、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顕著であり¹⁰⁾、同じビ ールでも地ビール、ラガービール、発泡酒でプリン体 含有量は異なる¹¹⁾。

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¹²⁾が、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増加しない¹³⁾。

3 治療の適応と実際(表6-1)

a 食事療法

肥満傾向にある高尿酸血症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

表 6-1 高尿酸血症の生活指導

- ●肥満の解消
- 食事療法 摂取エネルギーの適正化 プリン体の摂取制限 尿をアルカリ化する食品の摂取* 十分な水分摂取(尿量2,000mL/日以上)
- アルコールの摂取制限 日本酒1合、ビール500mL、ウイスキーダブル1杯 禁酒日2日/週以上
- 適度な運動 有酸素運動
- ●ストレスの解消

*表 4-1 (p49) 参照

表 6-2 プリン体の多い食品と少ない食品

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、カツオブシ、ニボシ、干し椎茸
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、牛肩バラ、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、ウインナソーセージ、豆腐、牛乳、チーズ、バター、鶏卵、とうもろこし、じゃがいも、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、ひじき、わかめ、こんぶ
	/於 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·

(総プリン体表示)

る。食品 100g 当たりプリン体を 200 mg 以上含むものを高プリン食と呼び、動物の内臓、魚の干物、乾物などが挙げられる。表 6-2 には代表的な食品のプリン体含有量を示し、さらに、巻末附表にはプリン体窒素含有量ならびにプリン体含有量の詳細を示す。

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く、1日の摂取量がプリン体として400 mg を超えないようにするのが実際的ではないかと思われる。尿路管理も重要な問題であるが、高プリン食の中には尿の酸性度を高める傾向の強いものが多く含まれ、ここにも食事療法の力点を置くことができる。尿中の尿酸濃度を低下させるために、1日2,000 mLの尿量を確保する。ただし、肝、腎、心疾患などで水分摂取に制限のある症例では注意する。

b 飲酒制限

アルコール飲料はプリン体を含まなくても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、酒類を問わず過剰摂取は厳に慎むべきである。ビールはプリン体を含むばかりでなく、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、肥満の助長効果もある点は注意すべきである。血清尿酸値への影響は日本酒1合または、ビール500 mLまた

は、ウイスキー60mL程度より現れると考えられる。

c 運動の推奨

肥満例では特に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る。過度な運動は避け、適正な体重 (BMI 25 kg/m²未満) を目標にして、食後1時間以降に毎日継続できるような軽い運動を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、軽症高血圧の改善、HDL-コレステロールの上昇、耐糖能の改善など高尿酸血症に合併しやすい種々の病態を改善させる。

4 注意事項

エネルギー制限、プリン体制限、飲酒制限などいずれも厳格に行うと、患者は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、飲酒量の制限が生じるように導く指導が好ましい。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内容を議論していけばよい。

まとめ

- 1 高尿酸血症への生活指導は食事療法、飲酒制限、 運動の推奨が中心となる。(○)
- ② 食事療法としては適正なエネルギー摂取、プリン体の過剰摂取制限、尿の酸性度を高める傾向の強い食品の制限、十分な飲水などが挙

げられる。

③ 有酸素運動は血清尿酸値に影響せず、高尿酸血 症に合併しやすい種々の病態を改善するため奨 励できる。

か 文 献

- 1) 疋田美穂: 高尿酸血症と生活習慣病,糖代謝異常の関連に関する研究. 痛風と核酸代謝 2000; 24: 139-151.
- 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 1986; 10: 255-264. [III]
- 3) Yu TF, Berger L, Gutman AB: Renal function in gout. Am J Med 1962; 33: 829-844. [IV]
- 4) Seegmiller JE, Grayzel AI, Laster L, Liddle L: Uric acid production in gout. J Clin Invest 1961; 40: 1304-1314. [IIb]
- 5) Emmerson BT: Identification of the cause of persistent hyperuricemia. Lancet 1991; 337: 1461-1463. [IV]
- 6) Faller J. Fox IH: Ethanol-induced hyperuricemia. Evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. N Engl J Med 1982; 307: 1598-1602. [IIb]
- 7) Nishimura T, Shimizu T, Mineo I, et al: Influence of daily drinking habits on ethanol-induced hyperuricemia. Metabolism 1994; 43: 745-748. [IIb]
- 8) Lieber CS, Jones DP, Losowsky MS, Davidson CS: Interrelation of uric acid and ethanol metabolism in man. J Clin Invest 1962; 41: 1863-1870. [III]
- 9) Gibson T, Rodgers AV, Simmonds HA, et al: A controlled study of diet in patients with gout. Ann Rheum Dis 1983; 42: 123-127. [IIa]
- 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 1985;9:128-133.
- 11) 小片絵里, 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 2000; 24: 9-13.
- 12) Yamanaka H, Kawagoe Y, Taniguchi A, et al: Accelerated purine nucleotide degradation by anaerobic but not by aerobic ergometer muscle exercise. Metabolism 1992; 41: 364-369. [IIb]
- 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 1992: 16: 93-98.

附表

食品	(部分)	НХ	X	G	Α	総プリン体	総プリン体	プリンN	文献	尿酸換算 * (MW 168.1)(mg/100			
		(MW 136.1)	(MW 152.1)	(MW 151.1)	(MW 135.1)	(mmole/100g)	(mg/100g)	(mg/100g)		(モル数から)	(総プリン体/0.85)	(プリンNx168/64)	
穀類								-5	100				
玄米		0.00	0.00	0.14	0.12	0.26	37.37	18.20	Α	43.71	43.96	54.65	
白米		0.00	0.00	0.10	0.08	0.18	25.92	12.60	Α	30.26	30.49	37.83	
胚芽米		0.00	0.00	0.13	0.11	0.24	34.50	16.80	Α	40.35	40.59	50.44	
大麦		0.00	0.00	0.15	0.16	0.31	44.28	21.70	Α	52.11	52.10	65.16	
蕎麦粉		0.00	0.00	0.27	0.26	0.53	75.92	37.11	Α	89.10	89.32	111.40	
小麦粉	薄力粉	0.00	0.00	0.05	0.06	0.11	15.66	7.70	Α	18.49	18.42	23.12	
	中力粉	0.00	0.00	0.09	0.09	0.18	25.76	12.60	Α	30.26	30.30	37.83	
35 17 - 1889	強力粉	0.00	0.00	0.09	0.09	0.18	25.76	12.60	Α	30.26	30.30	37.83	
乾燥大豆		0.00	0.00	0.65	0.55	1.20	172.52	84.02	Α	201.73	202.96	252.22	
乾燥小豆		0.00	0.00	0.29	0.25	0.54	77.59	37.81	Α	90.78	91.29	113.50	
豆腐		0.00	0.00	0.08	0.06	0.14	20.19	9.80	Α	23.54	23.76	29.43	
納豆		0.05	0.10	0.34	0.30	0.79	113.92	53.21	Α	132.81	134.02	159.75	
卵・乳製品													
卵	鶏卵	0.00	0.00	少々	0.00	0.00	0.00	0.00	Α	0.00	0.00	0.00	
	うずら卵	少々	少々	少々	0.00	0.00	0.00	0.00	Α	0.00	0.00	0.00	
乳製品	牛乳	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	Α	0.00	0.00	0.00	
	チーズ	0.00	0.00	0.02	0.02	0.04	5.72	2.80	Α	6.72	6.73	8.41	
野菜など													
ほうれん草		少々	0.00	0.20	0.18	0.38	54.54	26.61	Α	63.88	64.16	79.87	
カリフラワー		少々	0.00	0.20	0.20	0.40	57.24	28.01	Α	67.24	67.34	84.07	
グリンピース缶詰		0.00	少々	0.08	0.05	0.13	18.84	9.10	Α	21.85	22.17	27.32	
干し椎茸		0.00	0.06	1.11	1.50	2.67	379.50	186.10	Α	448.85	446.47	558.66	
なめこ		少々	0.00	0.09	0.11	0.20	28.46	14.00	Α	33.62	33.48	42.04	
えのきだけ	FINANCE S	0.00	0.00	0.13	0.22	0.35	49.37	24.50	Α	58.84	58.08	73.56	
つくりたけ		0.00	0.00	0.14	0.21	0.35	49.53	24.50	Α	58.84	58.26	73.56	
ひらたけ		0.00	0.00	0.45	0.55	1.00	142.30	70.01	Α	168.11	167.41	210.18	
肉類													
ブタ肉	クビ	0.32	0.00	0.08	0.11	0.51	70.50	31.23	В	85.74	82.94	93.76	
2213	カタ	0.39	0.00	0.08	0.12	0.59	81.38	35.86	В	99.18	95.74	107.64	
	カタバラ	0.47	0.00	0.07	0.12	0.66	90.76	39.64	В	110.95	106.77	118.99	
	カタロース	22 2 2 2	0.00	0.09	0.14	0.69	95.12	41.88	В	116.00	111.90	125.72	
The state of the s	カタスネ	0.51	0.00	0.03	0.14	0.78	107.65	47.48	В	131.13	126.64	142.53	
	バラ	0.38	0.00	0.11	0.10	0.76	75.81	33.19	В	92.46	89.18	99.65	
	EV	0.60	0.00	0.10	0.17	0.87	119.74	52.52	В	146.26	140.87	157.67	
	ロース	0.45	0.00	0.08	0.13	0.66	90.90	39.92	В	110.95	106.94	119.83	
	ランプ	0.57	0.00	0.10	0.15	0.82	112.95	49.44	В	137.85	132.88	148.42	
	レバー	0.25	0.44	0.68	0.60	1.97	284.76	128.28	В	331.18	335.01	385.10	
	タン	0.23	0.00	0.00	0.80	0.75	104.00	46.50	В	126.08	122.35	139.59	
	心臓	0.43	0.00	0.14	0.18	0.75	119.16	54.48	В	144.57	140.18	163.54	
	腎臓	0.41	0.00	0.16	0.29	1.38	194.99	91.17	В	231.99	229.40	273.68	
牛肉	クビ	0.39	0.00	0.09	0.46	0.72	100.64	43.56	В	121.04	118.40	130.76	
1173	ミスジ	0.40	0.09	0.09	0.14	0.72	103.96	44.82	В	126.08	122.30	134.55	
	カタバラ	0.48		0.06		0.75	77.41	33.19	В	92.46	91.06	99.65	
			0.11		0.11								
	カタロース		0.06	0.06	0.12	0.65	90.21	38.94	В	109.27	106.12	116.89	
	ブリスケ	0.36	0.06	0.05	0.10	0.57	79.19	34.04	В	95.82	93.16	102.17	
	リブロース		0.09	0.05	0.10	0.53	74.22	31.79	В	89.10	87.32	95.45	
	ヒレ	0.47	0.06	0.06	0.12	0.71	98.37	42.30	В	119.36	115.73	126.98	
	ŧŧ	0.53	0.06	0.07	0.14	0.80	110.75	47.76	В	134.49	130.29	143.38	
	スネ	0.43	0.11	0.09	0.13	0.76	106.42	45.66	В	127.76	125.20	137.07	

食品	(部分)	НХ	X	G	Α	総プリン体	総プリン体	プリンN	文献	尿酸換算*	(MW 168.1)	(mg/100g)
		(MW 136.1)	(MW 152.1)	(MW 151.1)	(MW 135.1)	(mmole/100g)	(mg/100g)	(mg/100g)		(モル数から)	(総プリン体/0.85)	(プリンNx168/64)
	スネ	0.43	0.11	0.09	0.13	0.76	106.42	45.66	В	127.76	125.20	137.07
176 / A 7 L 17 L 17 L 1	レバー	少々	0.33	0.55	0.64	1.52	219.76	101.81	В	255.53	258.54	305.62
	タン	0.33	0.06	0.08	0.18	0.65	90.45	40.06	В	109.27	106.41	120.25
	心臓	0.71	0.10	0.18	0.34	1.33	184.97	81.79	В	223.59	217.62	245.54
	腎臓	0.06	0.23	0.42	0.50	1.21	174.16	80.66	В	203.41	204.90	242.15
HATE THE PARTY	第1胃	0.13	0.11	0.14	0.21	0.59	83.95	37.95	В	99.18	98.76	113.93
鶏肉	手羽	0.68	0.00	0.11	0.21	1.00	137.54	60.51	В	168.11	161.81	181.64
12 TO 10 TO	ササミ	0.81	0.00	0.11	0.20	1.12	153.88	67.09	В	188.28	181.04	201.40
	ŦŦ	0.56	0.00	0.13	0.20	0.89	122.88	54.48	В	149.62	144.56	163.55
	皮	0.20	少々	0.29	0.36	0.85	119.68	56.72	В	142.89	140.79	170.26
	レバー	少々	0.26	1.00	0.90	2.16	312.24	147.60	В	363.12	367.34	443.08
	砂嚢	0.29	0.04	0.34	0.34	1.01	142.86	66.10	В	169.79	168.07	198.43
羊肉	マトン	0.50	少々	0.07	0.13	0.70	96.19	42.02	В	117.68	113.16	126.14
WE SHIP TO THE	ラム	0.48	少々	0.07	0.13	0.68	93.47	40.90	В	114.31	109.96	122.77
鯨肉	アカミ	0.59	少々	0.08	0.14	0.81	111.30	48.46	В	136.17	130.94	145.48
	tail meat	0.50	少々	0.04	0.10	0.64	87.60	37.82	В	107.59	103.06	113.53
ボンレスハム		0.41	0.00	0.05	0.08	0.54	74.16	32.07	В	90.78	87.25	96.29
プレスハム		0.38	0.00	0.03	0.06	0.47	64.36	27.59	В	79.01	75.71	82.83
ウインナソーセージ	,	0.24	少々	0.04	0.05	0.33	45.46	19.75	В	55.48	53.49	59.29
フランクフルトソーセーシ		0.24	0.01	0.05	0.06	0.36	49.85	21.71	В	60.52	58.64	65.17
ベーコン	-	0.32	少々	0.04	0.09	0.45	61.76	27.03	В	75.65	72.65	81.15
サラミ		0.61	0.05	0.09	0.12	0.87	120.44	51.68	В	146.26	141.69	155.15
コンビーフ	1904 171 1	0.23	0.03	0.04	0.06	0.34	46.97	20.45	В	57.16	55.26	61.39
レバーペースト		0.11	0.06	0.20	0.19	0.56	79.99	36.83	В	94.14	94.10	110.57
		0.11	0.00	0.20	0.10	0.00	70.00	00.00		01.11	0 11.10	
在业							District Control					
魚類		4.05	0.00	0.10	0.40	4.54	044.00	00.04	_	050.00	040.00	074.04
カツオ		1.25	0.00	0.13	0.16	1.54	211.38	90.34	С	258.89	248.69	271.21
マグロ		0.95	0.00	0.07	0.13	1.15	157.44	67.23	С	193.33	185.22	201.83
イサキ	17000	0.92	少々	0.07	0.10	1.09	149.30	63.45	С	183.24	175.65	190.48
サワラ		0.89	少々	0.04	0.09	1.02	139.33	58.97	С	171.47	163.92	177.03
キス		0.88	少々	0.07	0.10	1.05	143.86	61.21	С	176.52	169.24	183.75
トビウオ		0.87	0.00	0.15	0.10	1.12	154.58	66.25	С	188.28	181.86	198.89
ニジマス		0.73	少々	0.37	0.19	1.29	180.93	80.11	С	216.86	212.86	240.50
赤カマス		0.81	少々	0.16	0.10	1.07	147.93	63.59	С	179.88	174.03	190.90
マダイ	-1-11	0.77	0.00	0.07	0.10	0.94	128.88	55.05	С	158.02	151.63	165.25
ヒラメ		0.74	0.00	0.10	0.13	0.97	133.39	57.57	C	163.07	156.93	172.81
ニシン		0.76	少々	0.15	0.10	1.01	139.61	60.09	С	169.79	164.25	180.38
マアジ		0.73	0.00	0.32	0.13	1.18	165.27	72.41	С	198.37	194.43	217.38
アイナメ		0.70	少々	0.09	0.15	0.94	129.13	56.03	С	158.02	151.92	168.19
マサバ		0.72	0.00	0.07	0.10	0.89	122.08	52.25	С	149.62	143.62	156.84
赤アマダイ		0.73	0.00	0.07	0.07	0.87	119.39	50.71	С	146.26	140.46	152.22
ブリ		0.66	0.00	0.08	0.14	0.88	120.83	52.38	С	147.94	142.15	157.26
サケ		0.67	0.00	0.07	0.13	0.87	119.33	51.54	С	146.26	140.38	154.73
アユ		0.66	0.00	0.17	0.13	0.96	133.08	57.99	С	161.39	156.56	174.07
スズキ		0.69	0.00	0.08	0.10	0.87	119.51	51.26	С	146.26	140.60	153.90
メバル		0.68	0.00	0.12	0.10	0.90	124.19	53.51	С	151.30	146.11	160.62
マイワシ		0.64	少々	0.70	0.13	1.47	210.44	93.98	С	247.12	247.57	282.11
サンマ		0.64	0.00	0.35	0.11	1.10	154.85	68.07	С	184.92	182.18	204.34
コイ		0.55	少々	0.08	0.12	0.75	103.16	44.82	C	126.08	121.36	134.55
マガレイ		0.51	0.00	0.19	0.12	0.73	112.98	49.58	C	136.17	132.92	148.84
ドジョウ		0.31	0.00	0.13	0.11	0.96	136.04	61.34	C	161.39	160.04	184.15
ワカサギ		0.38	0.04	0.33	0.21	0.98	94.85	41.74	C	114.31	111.59	125.29
ウナギ		0.42	少々	0.16	0.10	0.66	92.13	40.62	C	110.95	108.38	123.29
	1											131.18
ハタハタ		0.36	0.02	0.20	0.12	0.70	98.47	43.70	С	117.68	115.85	131.1

食品	(部分)	HX	X	G	Α	総プリン体	総プリン体	プリンN	文献	尿酸換算*	(MW 168.1)	(mg/100g)
		(MW 136.1)	(MW 152.1)	(MW 151.1)	(MW 135.1)	(mmole/100g)	(mg/100g)	(mg/100g)		(モル数から)	(総プリン体/0.85)	(プリンNx168/64)
タラコ		0.14	少々	0.44	0.26	0.84	120.66	56.86	С	141.21	141.96	170.68
スジコ		0.03	少々	0.05	0.03	0.11	15.69	7.28	С	18.49	18.46	21.86
カズノコ		0.00	0.00	0.10	0.05	0.15	21.87	10.50	С	25.22	25.72	31.53
貝・軟体動物												
スルメイカ		0.59	0.25	0.14	0.35	1.33	186.76	81.37	С	223.59	219.72	244.28
ヤリイカ		0.25	0.35	0.10	0.43	1.13	160.46	70.73	С	189.96	188.78	212.32
タコ	15.00	0.27	0.40	0.12	0.16	0.95	137.34	57.15	С	159.70	161.57	171.55
クルマエビ		0.64	0.23	0.10	0.43	1.40	195.29	85.85	С	235.35	229.75	257.73
大正エビ	-9:3	0.76	0.77	0.08	0.30	1.91	273.17	112.33	С	321.09	321.38	337.22
シバエビ		0.62	少々	0.11	0.32	1.05	144.24	64.85	С	176.52	169.69	194.66
オキアミ	121	0.13	0.17	0.49	0.80	1.59	225.67	107.13	С	267.29	265.49	321.59
ズワイガニ			0.31	0.09	0.56	0.96	136.41	62.88	C	161.39	160.48	188.75
タラバガニ		0.07	0.09	0.13	0.42	0.71	99.60	47.47	С	119.36	117.18	142.51
アサリ		0.09	0.20	0.26	0.47	1.02	145.45	67.36	С	171.47	171.12	202.21
カキ		0.09	0.54	0.23	0.41	1.27	184.53	80.11	С	213.50	217.09	240.49
ハマグリ		0.04	0.19	0.16	0.34	0.73	104.45	47.89	С	122.72	122.89	143.78
干物												
マイワシ		0.92	0.02	1.04	0.15	2.13	305.66	135.99	С	358.07	359.60	408.24
マアジ		0.82	少々	0.79	0.11	1.72	245.83	108.96	С	289.15	289.21	327.10
サンマ		0.69	少々	0.68	0.09	1.46	208.82	92.58	С	245.44	245.67	277.91
カツオブシ		2.67	0.00	0.52	0.38	3.57	493.30	212.62	С	600.15	580.35	638.28
ニボシ		1.89	0.00	2.35	0.99	5.23	746.06	339.76	С	879.22	877.72	1019.94
缶詰												
ツナ	1. 7	0.65	0.00	0.09	0.11	0.85	116.93	50.42	С	142.89	137.56	151.37
サーモン		0.52	0.00	0.25	0.18	0.95	132.87	59.24	С	159.70	156.31	177.85
魚類加工品												
ツミレ	VII. 10	0.23	0.00	0.16	0.09	0.48	67.64	30.39	С	80.69	79.57	91.23
焼きちくわ	ENCO.	0.13	0.00	0.10	0.11	0.34	47.66	21.99	С	57.16	56.08	66.00
笹かまぼこ	1.7 17 8	0.12	0.00	0.11	0.11	0.34	47.81	22.13	С	57.16	56.25	66.42
板かまぼこ	100	0.08	0.00	0.04	0.07	0.19	26.39	12.18	С	31.94	31.05	36.58
鳴門巻き		0.09	0.00	0.08	0.06	0.23	32.44	14.85	С	38.67	38.17	44.56
魚ソーセージ	127	0.05	0.00	0.06	0.05	0.16	22.63	10.50	С	26.90	26.62	31.53
さつま揚げ		0.03	0.00	0.07	0.05	0.15	21.42	10.08	С	25.22	25.19	30.27

アルコール飲料	(mg/100mL)	HX (mg)	X (mg)	G (mg)	A (mg)	計算值	総プリン体	プリンN	文献	尿酸換算*	(MW 168.1)	(mg/100mL)
						(mmole/dL)	(mg/100mL)	(mg/100mL)		(モル数から)	(総プリン体/0.85)	(プリンNx168/64)
ビール	S社	0.28	0.46	3.48	0.19	0.03	5.12	2.00	D	4.96	6.02	5.99
	E社	0.61	0.53	4.90	0.84	0.05	6.86	3.15	D	7.84	8.07	9.46
	K社	0.39	0.14	3.30	0.52	0.03	4.35	2.01	D	4.96	5.12	6.04
ウイスキー		0.01	0.02	0.09	0.00	0.00	0.12	0.05	D	0.13	0.14	0.16
ブランデー		0.18	0.05	0.15	0.00	0.00	0.38	0.16	D	0.44	0.45	0.49
焼酎 (25%)		0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.03	0.01	D	0.02	0.04	0.03
日本酒		0.31	0.88	0.00	0.02	0.01	1.21	0.46	D	1.38	1.42	1.39
ワイン		0.31	0.05	0.00	0.03	0.00	0.39	0.16	D	0.48	0.46	0.49
地ビール	〇社ェール	1.62	2.13	6.57	1.82	0.08	12.14	5.44	F	13.93	14.28	16.33
	ヴァイツエン	0.98	1.00	3.90	0.78	0.05	6.66	2.98	F	7.63	7.84	8.96
	ピルスナー	1.85	2.29	4.92	1.45	0.07	10.51	4.64	F	12.09	12.36	13.92
	∪社 スタウト	1.34	2.23	7.94	4.46	0.11	15.97	7.36	F	18.50	18.79	22.11
	ヴァイツエン	0.95	1.24	4.95	2.61	0.07	9.75	4.49	F	11.30	11.47	13.49
	ペールエール	0.58	1.11	6.58	4.06	0.09	12.33	5.80	F	14.32	14.51	17.41
	アンバーエール	0.72	1.54	7.12	4.57	0.10	13.95	6.53	F	16.20	16.41	19.61
	M社 ボック	3.94	3.12	7.50	2.09	0.11	16.65	7.33	F	19.26	19.59	22.00
	シュヴァルツ	1.89	1.75	5.92	1.83	0.08	11.39	5.11	F	13.13	13.40	15.35
	ピルスナー	3.55	3.05	6.03	1.43	0.10	14.06	6.12	F	16.24	16.54	18.37
	デュンケル	1.81	1.68	5.94	1.68	0.08	11.11	4.99	F	12.79	13.07	14.97
発泡酒	S社 S.H	0.30	0.45	1.63	0.58	0.02	2.96	1.35	F	3.40	3.48	4.04
	S社 M.D	0.21	0.46	1.64	0.53	0.02	2.84	1.29	F	3.25	3.34	3.87
	S社B	0.33	0.58	1.84	0.51	0.02	3.26	1.47	F	3.73	3.84	4.40
	K社T	0.33	0.37	2.39	0.74	0.03	3.83	1.76	F	4.40	4.51	5.29
酒の肴	(mg/100g)											
イサキ白子		19.42	7.65	211.51	66.96	2.09	305.54	143.53	Е	351.08	359.46	430.86
カニミソ		3.89	0.00	105.83	42.48	1.04	152.20	72.66	Е	175.41	179.06	218.11
ボタンエビ		28.65	0.00	16.44	8.32	0.38	53.41	23.72	Е	64.03	62.84	71.22
ボタンエビ (卵)		34.53	0.00	53.00	74.97	1.16	162.50	77.63	E	194.91	191.18	233.03
ウニ		22.47	9.06	65.68	40.04	0.96	137.25	63.77	E	160.67	161.47	191.45
イクラ		2.54	1.11	0.00	0.00	0.03	3.65	1.45	Е	4.36	4.29	4.37
ホタテ		5.27	1.03	6.62	63.62	0.56	76.54	38.58	Е	94.18	90.05	115.83
タコワタ		4.75	3.96	41.98	29.09	0.55	79.78	37.94	Е	93.15	93.86	113.90
イカワタ		22.10	20.41	17.07	0.00	0.41	59.58	24.53	Е	68.85	70.09	73.63
あんこう	白身生	32.57	0.46	19.53	17.46	0.50	70.02	31.68	Е	84.19	82.38	95.09
	肝 (生)	6.03	4.39	55.64	38.23	0.72	104.29	49.69	Е	121.77	122.69	149.18
	肝 (酒蒸し)	26.55	3.11	211.41	158.17	2.79	399.24	192.01	E	468.26	469.69	576.40

HX:ヒポキサンチン、X:キサンチン、G:グアニン、A:アデニン

*:尿酸への換算はモル数から正確に計算する方法と、プリン体またはプリンΝから換算する簡易式の結果を併記

表中参考文献

- 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.栄養と食糧 1982;35:103-109.
- 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.栄養と食糧 1977;30:155-162.
- 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、栄養と食糧 1981;34:153-162.
- D:藤森 新、中山裕子、金子希代子、大山博司、神林隆明、赤岡家雄: アルコール飲料中のプリン体含有量. 尿酸 1985; 9: 128-133.
- E:赤岡家雄:痛風―病気と生活の知識. 社会保険法研究会 1992.
- F:小片絵理,山辺智代,金子希代子,澤重亨一,水沼真紀子,山内俊一,飯嶋正広,藤森 新:ビール中のプリン体含有量. 痛風と核酸代謝 2000;24:9-13.

作成:金子希代子(帝京大学医学部中央機器室)

編集後記

本邦の痛風関節炎、高尿酸血症は増加傾向にあり、本邦における成人男性の高尿酸血症の頻度は約20%と推定されるに至っている。しかも痛風関節炎、高尿酸血症は多くの代謝異常を合併する危険因子症候群であることが多く、高尿酸血症は心血管障害等の独立した危険因子として注目されている。

このように、痛風関節炎、高尿酸血症は、本邦において common disease となったにもかかわらず、高尿酸血症を放置すると痛風関節炎や腎障害、尿路結石、心血管障害を発症するかに関する大規模な前向き研究は本邦にはなく、尿酸降下薬を用いた介入試験は世界的にもほとんどないのが現状である。また高尿酸血症、痛風関節炎に関して十分なコンセンサスを得られた治療ガイドラインは今までにない。

そこで、本ガイドラインは生活習慣と深く関わったcommon disease となった高尿酸血症、痛風関節炎の診療が、一般医家に均質かつ良質に実施されることを目標として作成された。特に痛風関節炎のみにこだわらず、高尿酸血症を全身代謝異常としてとらえ、全人的指導管理に主眼をおいた。またエビデンスの集約に努力し、旧来から行われてきた診療内容の裏付けや見直しがなされている。さらに血清尿酸値の取り扱いや、高尿酸血症の定義は第29回日本プリン・ピリミジン代謝学会(現:日本痛風・核酸代謝学会)におけるコンセンサス・カンファランスに準拠した。

ガイドライン作成委員会は、今後新しいエビデンスが得られ、エビデンスの質の向上があるたびに随時改訂をしていきたいと考えている。本ガイドラインが臨床の現場で有効に利用されることを祈念している。

治療ガイドライン作成委員会

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第1版

2002年8月1日 第1版第1刷発行 9月20日 第2刷発行

編 集 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン作成委員会

発 行 日本痛風・核酸代謝学会 〒105-0003 東京都港区西新橋1-11-5 西新橋福徳ビル3F TEL 03-3597-9394 FAX 03-3593-8303

制 作 電通サドラー・アンド・ヘネシー株式会社 〒104-0045 東京都中央区築地2-11-26 TEL 03-3546-6104 FAX 03-3546-6575