高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第2版

Guideline for the management of hyperuricemia and gout

[2012年追補版]

編集 日本痛風・核酸代謝学会
ガイドライン改訂委員会

メディカルレビュー社

序　文

本冊子は，『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第２版）』第３章の追補版です。

2010年に改訂・発行された『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第２版）』は，第１版（2002年発行）に引き続き，わが国における高尿酸血症・痛風の診療の標準化に貢献してきたと考えますが，このたび，2011年に高尿酸血症・痛風治療の新しい薬剤であるフェブキソスタットが使用可能となり，ガイドラインを修正する必要性が生じました。しかし，ガイドライン全体をアップデートする時期ではないと考えられましたので，第３章「高尿酸血症・痛風の治療」のみの追補版を作成しました。追補版では第２版からの変更点がわかるように下線で表示しておりますので，ご参照ください。

追補版の作成にあたっては，新たな尿酸降下薬であるフェブキソスタットが加わったことを勘案し，１）尿酸生成抑制薬一般として捉えられるところにフェブキソスタットを追記する，２）フェブキソスタットの国内での承認に基づく記載，および国内外の治験データをエビデンスとした特徴を記載する，ことで対応しました。今後，フェブキソスタットの市販後のエビデンスが蓄積されると思われますが，それに関しては高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインの次回改訂時に考慮することになると考えております。

『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第２版）』にも記載しましたが，ガイドラインはより良質な診療を行う補助として，臨床の現場で個々の症例に対して個々の判断が下される際に用いる参考資料です。日常診療を制限するものではなく，「ガイドラインの記載通りの診療が行われなければならない」との考えは正当性を欠くものと考えています。『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第２版）』および2012年追補版が臨床の現場で適正に活用され，一人でも多くの臨床医の治療方針決定に役立ち，一人でも多くの患者さんが良質な医療を享受できることを願ってやみません。

2012年10月

日本痛風・核酸代謝学会　ガイドライン改訂委員会

第3章

高尿酸血症・痛風の治療

1 痛風関節炎・痛風結節の治療

●ステートメント

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

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

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

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

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

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

1 背景となるエビデンス

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

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

一方，コルヒチンは治療的投与法のみならず，予防的

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

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

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

2 痛風関節炎の治療

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

1 コルヒチンの投与法

a. 痛風発作の前兆期の投与法

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

表1 痛風関節炎に適応のあるNSAID一覧

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

末梢神経障害，汎血球減少症などの報告もある。

b．痛風発作の予防措置としての投与法

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

2 NSAIDの投与法

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

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

3 副腎皮質ステロイドの投与法

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

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

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

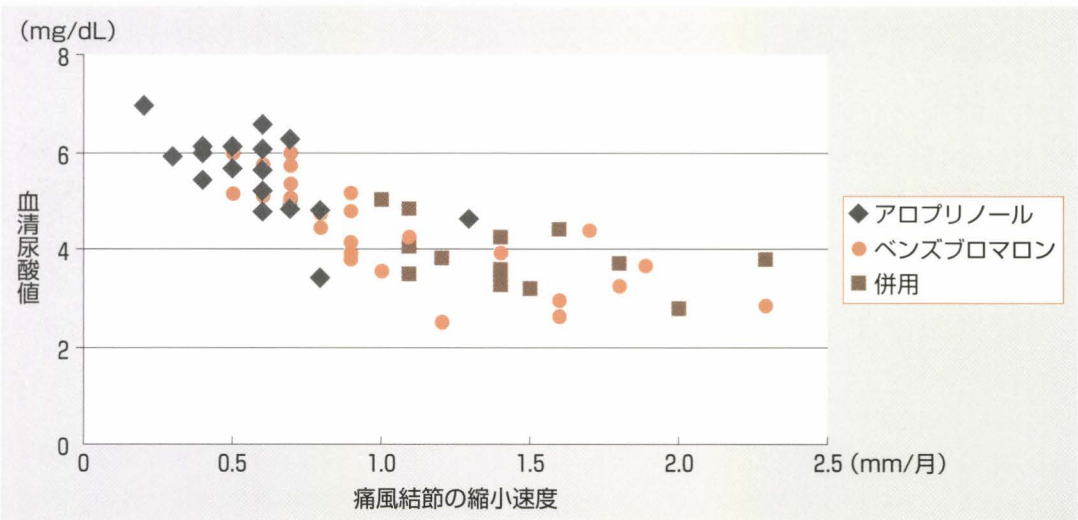

図1　痛風結節消退と血清尿酸値との関係

(文献20より引用)

3 痛風結節の治療

血清尿酸値を6.0mg/dL未満に維持することで痛風結節の縮小，消失が認められ，再発を防止できる[18)19)](図1[20)]，図2[21)])。自壊して感染を伴ったり(51%)，機械的刺激となったり(27%)，大きな塊を形成し腫瘍との鑑別(18%)や，神経圧迫による疼痛制御(4%)を必要とした場合に摘出術が考慮される[22)]。脊椎内痛風の外科治療と薬物療法の対比を解析した研究では，1995～2002年に手術した4例においてMRIやCTでの脊椎内痛風結節の消失を確認し，感染を否定でき，脊椎内痛風結節と画像診断できれば薬物療法のみでよく，手術しても薬物療法は必要であるとしている[18)23)]。したがって，薬物療法が頼みの綱である。

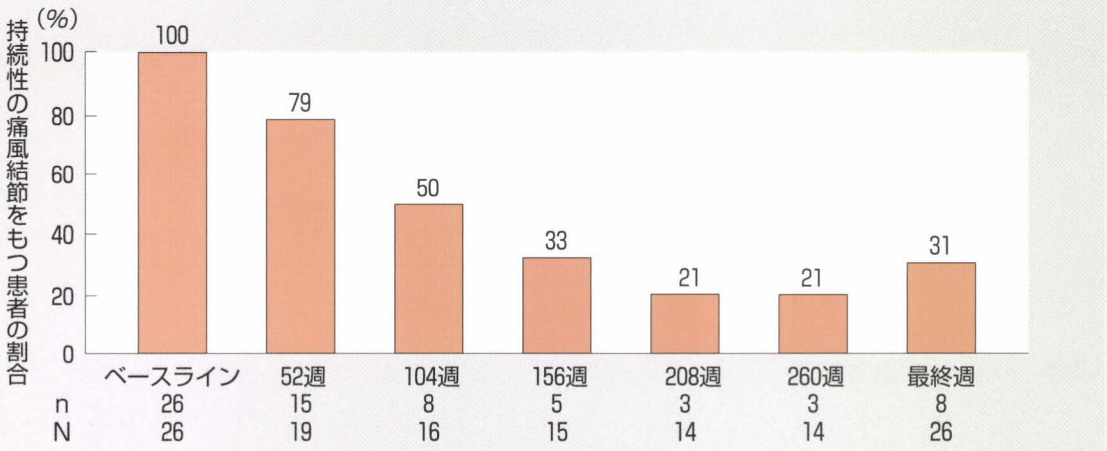

図2 尿酸降下薬投与による痛風結節の消失

痛風患者に対するフェブキソスタット5年間長期投与試験(海外データ)による。
対　　象：痛風患者 116例
n＝所定の来院時に指標となる痛風結節をもつ患者数
N＝ベースライン時および本試験の残りの所定の来院時における指標となる痛風結節をもつ患者数
投与方法：フェブキソスタット製剤80mgを1日1回から投与開始し，40mg/日または120mg/日への適宜増減を可能とし，最長5年間投与した。痛風発作予防薬として，4週間コルヒチン0.6mgを1日2回投与した。
(文献21より引用)

注意事項

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

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

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

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

⑤痛風関節炎が軽快すればNSAIDは中止する。

文献

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

12）Man CY, Cheung IT, Cameron PA, et al : Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis ; A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Emerg Med **49** : 670-677, 2007 エビデンス1b

13）Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al : Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis ; A double-blind, randomised equivalence trial. Lancet **371** : 1854-1860, 2008 エビデンス1b

14）Groff GD, Franck WA, Raddatz DA : Systemic steroid therapy for acute gout ; A clinical trial and review of the literature. Semin Arthritis Rheum **19** : 329-336, 1990 エビデンス3 [MN 追加]

15）Fernández C, Noguera R, gonzález JA, et al : Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide. J Rheumatol **26** : 2285-2286, 1999 エビデンス2b

16）御巫清允：痛風の臨床，旧来の認識を改めよ．医事新報 **2577**：10，1973 エビデンス3 [MN 追加]

17）作山理子，山中　寿，箱田雅之，他：痛風発作を誘発しないための血清尿酸値の維持水準に関する研究．プリン・ピリミジン代謝 **17**：81-89，1993 エビデンス3

18）Chang IC : Surgical versus pharmacologic treatment of intraspinal gout. Clin Orthop Relat Res (433) : 106-110, 2005 エビデンス4

★19）Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al : Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. J Rheumatol **36** : 1273-1282, 2009

20）Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al : Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. Arthritis Rheum **47** : 356-360, 2002 エビデンス3 [MN 追加]

★21）Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et al : Febuxostat in the treatment of gout ; 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. Rheumatology (Oxford) **48** : 188-194, 2009

22）Kumar S, gow P : A survey of indications, results and complications of surgery for tophaceous gout. N Z Med J **115** : U109, 2002 エビデンス3 [MN 追加]

23）Perez-Ruiz F, Atxotegi J, Hernando I, et al : Using serum urate levels to determine the period free of gouty symptoms after withdrawal of long-term urate-lowering therapy ; A prospective study. Arthritis Rheum **55** : 786-790, 2006 エビデンス3 [MN 追加]

★印は新規収載文献を示す。

2 高尿酸血症の治療

1 治療目標

●ステートメント

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

エビデンス 2a　コンセンサス 1　推奨度 A

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

エビデンス 2a　コンセンサス 1　推奨度 A

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

エビデンス 3　コンセンサス 2　推奨度 C

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

1 背景となるエビデンス：痛風

痛風関節炎の発症をエンドポイントに設定したランダム化比較試験(RCT)は実施されていないが，尿酸降下薬の投与によって痛風関節炎の反復が回避されることは初期の薬物開発に関連した臨床研究で示され，実際の臨床現場で経験されている。血清尿酸値をより低く維持するほど痛風結節の縮小速度は速く[1]，12ヵ月以上血清尿酸値を6.0mg/dL以下に維持できた痛風患者は，6.0mg/dL以上であった患者に比して，膝関節液中の尿酸の蓄積量が有意に低下して痛風関節炎も起こりにくくなる[2]。尿酸降下薬が投与された痛風患者267例についての後ろ向き研究では，再発作を起こした患者の血清尿酸値の平均は7.0mg/dL であったのに対して，再発作のなかった患者の血清尿酸値の平均は6.4mg/dL で，その半数は6.0mg/dL 以下に維持されていた[3]。同様にマネージドケア(米国の医療保険制度)のデータベースを利用した痛風患者5,942例を対象とした後ろ向き研究では，血清尿酸値が6.0mg/dL 以下に維持された患者では有意に発作を起こしにくかった[4]。痛風患者116例を対象にフェブキソスタットを最長5年間継続投与した米国の長期臨床試験において，血清尿酸値を6.0mg/dL 未満に長期間維持することにより痛風関節炎がほぼ完全に消失した(図1)[5]。さらに，フェブキソスタットまたはアロプリノールを最長40ヵ月継続投与した米国の長期臨床試験において，血清尿酸値を6.0mg/dL 未満に長期間維持することにより，フェブキソスタットまたは患者数は少なかったもののアロプリノールでも，痛風関節炎がほぼ完全に消失した[6]。

痛風患者において尿酸塩結晶を溶解除去して痛風関節炎の再発を防止するためには，尿酸の体液中での溶解限界と考えられる6.4mg/dLよりも低い，血清尿酸値6.0mg/dL 以下を治療目標値とすべきと考えられる。2006年に欧州リウマチ学会から発表された診療ガイドライン

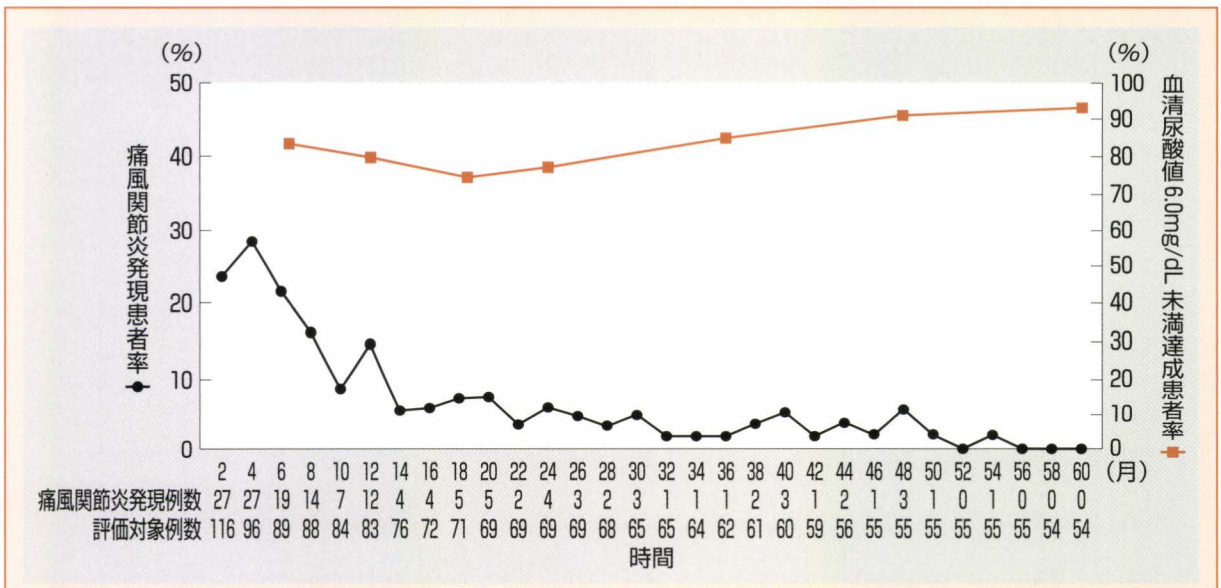

図1　尿酸降下薬投与による痛風関節炎の消失

対　　象：痛風患者 116例

投与方法：フェブキソスタット製剤80mgを1日1回から投与開始し，40mg/日または120mg/日への適宜増減を可能とし，最長5年間投与した。痛風発作予防薬として，4週間コルヒチン0.6mgを1日2回投与した。

（文献5より引用）

の「エビデンスに基づいた痛風管理の推奨」も同様の見解である[7]。

2 背景となるエビデンス：無症候性高尿酸血症

痛風関節炎や痛風結節は認めないが，持続的に血清尿酸値が7.0mg/dLを超えている無症候性高尿酸血症については，痛風関節炎の発症をエンドポイントにおいてのRCTが行われていないため，どの程度の血清尿酸値を治療の対象にするかを決めることは難しい。欧米では無症候性高尿酸血症に対する薬物治療に否定的な見解をとっている[8]。このためか米国では痛風結節を有する重症な痛風患者がわが国に比べて多く[9]，一定レベル以上の無症候性高尿酸血症は痛風関節炎の発症予防を目的として治療すべきものと考えられる。健常男性を対象としたコホート研究では，無症候性高尿酸血症のうち，血清尿酸値が8.0mg/dL，特に9.0mg/dLを超えた者は，それ以下に比べて将来の痛風関節炎の発症率が有意に高いことが示されている[10][11]。

また，アロプリノールの重篤な副作用の危険が高まりやすいため，腎保護の目的で画一的に薬物治療を導入することは避けるべきとの意見が米国を中心に大勢を占めていたが[12]，少人数の検討ではあるものの，腎不全患者にアロプリノールを投与すると腎機能の低下を抑制できたとする前向きな臨床研究成績が報告されている[13]。今後，腎不全患者を対象にした大規模RCTが必要であるが，高尿酸血症モデル動物での検討では尿酸塩結晶沈着を介さない高尿酸血症による腎障害性が示唆されており[14]，一定レベル以上の血清尿酸値に対しては，副作用に十分注意して腎保護を目的とした薬物治療も必要と考えられる。尿路結石については血清尿酸値の高値よりは高尿酸尿症と酸性尿の関与が大きく[15]，尿中の尿酸排泄の減少と尿のアルカリ化によって尿酸結石のみならずカルシウム結石の再発も防止される[16]。

地域住民や勤労者集団を対象とした疫学調査では，高尿酸血症を心血管障害の独立した危険因子とすることに意見の一致をみていないが[17][18]，高血圧，虚血性心疾患，糖尿病，メタボリックシンドロームなどの患者を対象とした観察研究では，高尿酸血症は心血管障害の独立した危険因子ないしは予測因子であるとする報告が多い[19-25]。尿酸降下作用を有するロサルタンカリウムとアテノロールによるLIFE（Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension）試験におけるサブ解析では，いずれの群も降圧は同程度であるが，血清尿酸値が低下したロサルタンカリウム群で心血管障害が抑

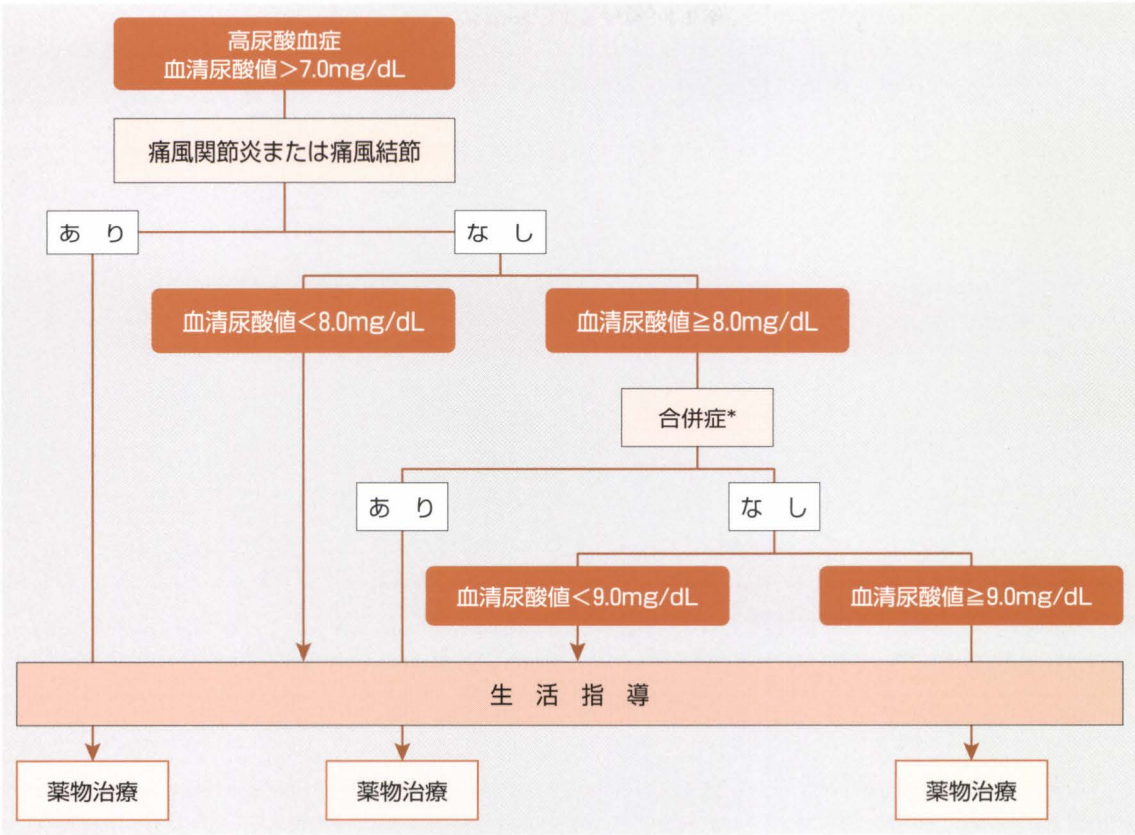

図2 高尿酸血症の治療指針

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

制されており，高血圧患者では血清尿酸値の管理も重要であることが間接的に示されている[26]。

3 治療の適応と実際

過食，高プリン・高脂肪・高蛋白食嗜好，常習飲酒，運動不足などの生活習慣は高尿酸血症の原因となるばかりでなく，肥満，高血圧，糖・脂質代謝異常，ひいてはメタボリックシンドロームなどの合併とも深く関係する[27]。したがって，これらの生活習慣を是正する食生活の指導が高尿酸血症の治療では最も大切である。痛風関節炎を繰り返す症例や痛風結節を認める症例は生活指導だけでは体内の尿酸蓄積を解消することは難しく，薬物治療によって血清尿酸値を6.0mg/dL 以下に維持することが望ましい。この際，尿路結石の既往や尿路結石を保有している患者には尿酸生成抑制薬を使用して尿中の尿酸排泄も抑制する必要がある。

痛風関節炎をきたしていない無症候性高尿酸血症については尿路結石を含む腎障害や心血管障害のリスクと考えられる高血圧，虚血性心疾患，糖尿病，メタボリックシンドロームなどの合併症を有する場合は血清尿酸値8.0mg/dL 以上が薬物治療を考慮する基準と考えられる。しかし，これらの合併症を有する患者において尿酸が心血管障害のリスクを高めることは観察研究では証明されているものの，介入試験によるエビデンスが少ない現状では，状況に応じて薬物治療を考慮するのがよいと思われる(図2)。

文 献

1）Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al : Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. Arthritis Rheum **47** : 356-360, 2002 エビデンス2b
2）Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, et al : Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough

to prevent attacks of gout? J Rheumatol **28** : 577-580, 2001 エビデンス2b
3) Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N : A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis ; Evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. Arthritis Rheum **51** : 321-325, 2004 エビデンス2b
4) Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, et al : Serum urate levels and gout flares ; Analysis from managed care data. J Clin Rheumatol **12** : 61-65, 2006 エビデンス2b
★5) Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et al : Febuxostat in the treatment of gout ; 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. Rheumatology (Oxford) **48** : 188-194, 2009
★6) Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al : Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. J Rheumatol **36** : 1273-1282, 2009
7) Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al ; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics : EULAR evidence based recommendations for gout. Part Ⅱ ; Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis **65** : 1312-1324, 2006 エビデンス4
8) Mikuls TR, MacLean CH, Olivieri J, et al : Quality of care indicators for gout management. Arthritis Rheum **50** : 937-943, 2004 エビデンス4
9) Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al : Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med **353** : 2450-2461, 2005 エビデンス2a
10) Hall AP, Barry PE, Dawber TR, et al : Epidemiology of gout and hyperuricemia ; A long-term population study. Am J Med **42** : 27-37, 1967 エビデンス2a [SF追加]
11) Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO : Asymptomatic hyperuricemia ; Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med **82** : 421-426, 1987 エビデンス2a
12) Hande KR, Noone RM, Stone WJ : Severe allopurinol toxicity ; Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. Am J Med **76** : 47-56, 1984 エビデンス3 [SF追加]
13) Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al : Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. Am J Kidney Dis **47** : 51-59, 2006 エビデンス1b
14) Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al : Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension **41** : 1183-1190, 2003 [SF追加]
15) Shekarriz B, Stoller ML : Uric acid nephrolithiasis ; Current concepts and controversies. J Urol **168** : 1307-1314, 2002 エビデンス4
16) Coe FL, Raisen L : Allopurinol treatment of uric-acid disorders in calcium-stone formers. Lancet **1** : 129-131, 1973 エビデンス2b
17) Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, et al : Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. J Epidemiol **10** : 403-409, 2000 エビデンス2b [SF追加]
18) Sakata K, Hashimoto T, Ueshima H, et al ; NIPPON DATA 80 Research Group : Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease ; NIPPON DATA 80, 1980-1994. National Integrated Projects for Prospective Observation of Non-communicable Diseases and its Trend in the Aged. Eur J Epidemiol **17** : 461-468, 2001 エビデンス2a
19) Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, et al : Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension **34** : 144-150, 1999 エビデンス2a
20) Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al : Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). J Hypertens **18** : 1149-1154, 2000 エビデンス2a
21) Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al : Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke ; The Rotterdam study. Stroke **37** : 1503-1507, 2006 エビデンス2a
22) Madsen TE, Muhlestein JB, Carlquist JF, et al : Serum uric acid independently predicts mortality in patients with significant, angiographically defined coronary disease. Am J Nephrol **25** : 45-49, 2005 エビデンス2a
23) Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, et al : Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Stroke **29** : 635-639, 1998 エビデンス2a
24) Newman EJ, Rahman FS, Lees KR, et al : Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. Diabetes Metab Res Rev **22** : 79-82, 2006 エビデンス2a
25) Sui X, Church TS, Meriwether RA, et al : Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. Metabolism **57** : 845-852, 2008 エビデンス2a [SF追加]
26) Høieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al ; LIFE Study Group : The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney Int **65** : 1041-1049, 2004 エビデンス1b
27) Choi HK, Ford ES : Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. Am J Med **120** : 442-447, 2007 エビデンス2a

★印は新規収載文献を示す。

2 尿酸降下薬の種類と選択

●ステートメント

1 現在わが国で使用できる尿酸降下薬は，尿酸排泄促進薬 3 種類および尿酸生成抑制薬 2 種類である。

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

3 中等度以上[クレアチニン・クリアランス(Ccr)，推算糸球体濾過量(GFR)30mL/分/1.73m^{2}未満，または血清クレアチニン値2.0mg/dL 以上]の腎機能障害は尿酸生成抑制薬を選択し，慎重に投与する。 エビデンス 3 コンセンサス 2 推奨度 C

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

5 尿路結石の既往ないし合併がある場合は尿酸生成抑制薬を選択する。 エビデンス 3 コンセンサス 2 推奨度 C

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

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

尿酸降下薬は作用機序の違いによって，尿酸排泄促進薬と尿酸生成抑制薬に分類される。本邦では尿酸排泄促進薬として 3 種類，尿酸生成抑制薬に関しては，アロプリノール 1 剤であったが，2011年 5 月より本邦において新しい尿酸生成抑制薬としてフェブキソスタットが使用可能となった。(表 1)。

1 尿酸排泄促進薬

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

1 プロベネシド

プロベネシドは対症療法に頼らざるを得なかった痛風

表1　尿酸降下薬の種類と投与量，副作用など

	一般名	商品名	推奨される1日投与量と投与方法	併用しない薬剤	併用に注意を要する薬剤＊	重大な副作用＊
尿酸排泄促進薬	プロベネシド	ベネシッド®	500～2,000mg 2～4回分服		サリチル酸製剤，インドメタシン，ナプロキセン，ジドブジン，経口糖尿病用剤，パントテン酸，セファロスポリン系抗生物質，ペニシリン系抗生物質，アシクロビル，バラシクロビル塩酸塩，ザルシタビン，ガチフロキサシン水和物，ジアフェニルスルホン，メトトレキサート，経口抗凝固剤，サルファ剤，ガンシクロビル，ノギテカン塩酸塩	溶血性貧血，再生不良性貧血，アナフィラキシー様反応，肝壊死，ネフローゼ症候群
	ブコローム	パラミヂン®	300～900mg 1～3回分服		クマリン系抗凝血剤	皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)，中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)
	ベンズブロマロン	ユリノーム® 後ナーカリシン® 後ベンズマロン® 後ムイロジン® 他	25～100mg 1～2回分服		クマリン系抗凝血剤，抗結核薬，サリチル酸製剤	重篤な肝障害
尿酸生成抑制薬	アロプリノール	ザイロリック® 後アデノック® 後アロシトール® 後サロベール® 後リボール® 他	100～300mg 1～3回分服		メルカプトプリン(6-MP)，アザチオプリン，ビダラビン，クマリン系抗凝血剤，クロルプロパミド，シクロホスファミド，シクロスポリン，フェニトイン，キサンチン系薬剤，ジダノシン，ペントスタチン，カプトプリル，ヒドロクロロチアジド，アンピシリン	皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)，中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)，剥脱性皮膚炎等の重篤な発疹，ショック，アナフィラキシー様症状，再生不良性貧血，汎血球減少，無顆粒球症，血小板減少，劇症肝炎等の重篤な肝機能障害，黄疸，腎不全，腎不全の増悪，間質性腎炎を含む腎障害，間質性肺炎，横紋筋融解症
	フェブキソスタット	フェブリク®	40～60mg 10mgから開始し漸増 1回服用	メルカプトプリン(6-MP)，アザチオプリン	ビダラビン，ジダノシン	肝機能障害，過敏症

＊：添付文書の記載に基づく

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た[3]。尿酸の他にも多くの薬剤の体内動態に影響を与える。薬物相互作用に注意すれば，副作用は概して少なく大部分の患者で長期連用が可能である。

2 ブコローム

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

3 ベンズブロマロン

現在わが国で最も多く使用されている尿酸排泄促進薬であり，尿酸排泄作用が最も強い。CYP2C9によって主として活性代謝物の6-ヒドロキシベンズブロマロンに代謝され，この生物学的半減期が18時間と長いため[5]，本剤は1日1回投与で良好な尿酸降下作用を維持できる。また，本剤はCYP2C9で代謝されるだけでなく，本酵素の阻害薬でもあるためCYP2C9で代謝される薬剤の血中濃度に影響を与える可能性があり，特にワルファリ

表2 尿酸降下薬の選択

尿酸排泄促進薬の適応	尿酸生成抑制薬の適応
・尿酸排泄低下型 ・副作用で尿酸生成抑制薬が使用不可	・尿酸産生過剰型 ・尿路結石の既往ないし保有 ・中等度以上(Ccr，推算 GFR30mL/分/1.73m^{2}未満または血清クレアチニン値2.0mg/dL 以上)の腎機能障害 ・副作用で尿酸排泄促進薬が使用不可

Ccr：クレアチニン・クリアランス，GFR：糸球体濾過量

ンカリウムとの併用時には注意が必要である[5]。プロベネシドやブコロームは腎機能障害が進行すると尿酸降下作用が著しく減弱するが，本剤の尿酸排泄作用は強力で血清クレアチニン値が3.0mg/dL を超えても，投与量を増やすことで血清尿酸値の低下を期待できる[6]。特異体質の患者に投与された場合に劇症肝炎などの重篤な肝障害をきたすことがある。副作用の頻度は低いが[7]，投与開始6ヵ月間は定期的な肝機能検査が義務づけられている。

2 尿酸生成抑制薬

1 アロプリノール

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

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

2 フェブキソスタット

フェブキソスタットはわが国で創製され，2011年に尿酸生成抑制薬として約40年ぶりに承認された薬剤で，適応症は「痛風」「高尿酸血症」である。フェブキソスタットはその構造にプリン塩基を含まないことから，キサンチンオキシダーゼへの選択性が高い[16][17]。また，アロプリノールとは異なるキサンチンオキシダーゼへの阻害様式を示し，強力な阻害活性を有する[18][19]。本邦および海外での臨床試験において，血清尿酸値の治療目標値である6.0mg/dL 以下への高い達成率を示した[20)-24]。また本剤の特徴として，肝臓で代謝された後，糞便中・尿中にほぼ均等な割合で排泄されるため，腎機能が軽度から中等度低下している場合においても減量することなく，血清尿酸値の低下をもたらすことが可能である[25][26]。

3 尿酸降下薬の選択

尿酸排泄促進作用の強いベンズブロマロンのほうがアロプリノールと比較して血清尿酸値の目標達成率が良好であるとの報告もあるが[27]，腎機能障害例を除くと，いずれの薬剤で治療しても満足できる血清尿酸値の減少効果が得られる[28]。

尿中の尿酸排泄量が多い患者では尿路結石の合併頻度が高く[18]，尿酸排泄促進薬の投与では尿中尿酸排泄が増加して尿路結石を発症させやすい[29]。したがって，尿酸排泄量の多い尿酸産生過剰型に尿酸排泄促進薬は不適であり，尿酸生成抑制薬の投与が望ましく，尿路結石を合併している症例には尿酸排泄促進薬を使用すべきでない。また，アロプリノールに関しては，尿酸排泄低下型

ではオキシプリノールの血中濃度が増加しやすく，オキシプリノールの蓄積に関連した副作用の危険が高まる可能性がある。このようなことから，主として副作用回避を目的に，尿酸排泄低下型に対しては尿酸排泄促進薬を，尿酸産生過剰型に対しては尿酸生成抑制薬を適応することが基本原則である[30]（表2）。

一方，本邦で使用可能となった尿酸生成抑制薬であるフェブキソスタットは，尿中尿酸排泄量での層別による尿酸産生過剰型以外の病型に対しても有効であり，副作用を増加させることがなかったとの報告がある[31]。フェブキソスタットの使用において病型による使い分けが必要であるか否かについては，さらなる検討が必要である。

尿酸排泄促進薬使用時には尿アルカリ化薬を併用して尿路結石の防止に努める[2]。腎機能障害時におけるベンズブロマロン使用の安全性は十分に確認されていないため，中等度以上[クレアチニン・クリアランス(Ccr)，推算糸球体濾過量(GFR)30mL/分/1.73m^{2}未満，または血清クレアチニン値2.0mg/dL以上]の腎機能障害を合併している場合は尿酸生成抑制薬を選択する[32]。ただし，アロプリノールは，重篤な副作用を回避するために腎障害の程度に合わせた投与量の調整が推奨される[11]。フェブキソスタットは，軽度から中等度の腎機能障害では減量が不要であるが，重度の腎機能障害がある患者に対しては使用経験が少なく安全性が確立していないため慎重に投与する。なお，フェブキソスタットの腎機能低下患者を対象とした薬物動態試験においては，重度の腎機能低下患者において血中におけるフェブキソスタットのAUCは上昇したが，尿酸低下効果に腎機能低下の影響は認められず，安全性上問題となる有害事象は認められなかった[33]。副作用によって当該薬剤が使用できない場合は，基本原則を外れた薬剤の使用は致し方ない。

文献

1）Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al : Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. Nature **417** : 447-452, 2002 [SF追加]

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

3）Yu TF, Gutman AB : Mobilization of gouty tophi by protracted use of uricosuric agents. Am J Med **11** : 765-769, 1951 エビデンス3 [SF追加]

4）Matsumoto K, Ishida S, Ueno K, et al : The stereoselective effects of bucolome on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin. J Clin Pharmacol **41** : 459-464, 2001 [SF追加]

5）及川寿浩，国嶋千代子，安達弥永，他：ベンズブロマロンの薬物代謝に関する検討；*In vitro* 薬物代謝試験およびヒト臨床薬物動態試験．新薬と臨 **53**：682-691，2004 [SF追加]

6）内田俊也：慢性腎臓病(CKD)に合併する高尿酸血症に対するベンズブロマロンの臨床的有用性の検討．医と薬学 **57**：879-882，2007 エビデンス3 [SF追加]

7）御巫清允，山中　寿，鎌谷直之，他：痛風治療薬による肝障害発現の頻度に関するレトロスペクティブ調査研究．痛風と核酸代謝 **25**：21-27，2001 エビデンス3 [SF追加]

8）Rundles RW, Metz EN, Silberman HR : Allopurinol in the treatment of gout. Ann Intern Med **64** : 229-258, 1966 エビデンス3 [SF追加]

9）Coe FL, Raisen L : Allopurinol treatment of uric-acid disorders in calcium-stone formers. Lancet **1** : 129-131, 1973 エビデンス2b

10）Iwanaga T, Kobayashi D, Hirayama M, et al : Involvement of uric acid transporter in increased renal clearance of the xanthine oxidase inhibitor oxypurinol induced by a uricosuric agent, benzbromarone. Drug Metab Dispos **33** : 1791-1795, 2005 [SF追加]

11）Hande KR, Noone RM, Stone WJ : Severe allopurinol toxicity ; Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. Am J Med **76** : 47-56, 1984 エビデンス3 [SF追加]

12）吉村亮平，藤森　新，斉藤博文，他：尿酸転送機構障害時のアロプリノール代謝の検討．プリン・ピリミジン代謝 **18**：37，1994 エビデンス3 [SF追加]

13）Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al : HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci U S A **102** : 4134-4139, 2005 エビデンス2b [SF追加]

14）Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al ; JSAR research group : HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Pharmacogenomics **9** : 1617-1622, 2008 エビデンス2b [SF追加]

15) Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al : RegiSCAR study group : A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenet Genomics **18** : 99-107, 2008 エビデンス2b [SF 追加]
★16) Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, et al : Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. Life Sci **76** : 1835-1847, 2005
★17) Yamamoto T, Moriwaki Y, Fujimura Y, et al : Effect of TEI-6720, a xanthine oxidase inhibitor, on the nucleoside transport in the lung cancer cell line A549. Pharmacology **60** : 34-40, 2000
★18) Okamoto K, Eger BT, Nishino T, et al : An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. Crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition. J Biol Chem **278** : 1848-1855, 2003
★19) 岡本　研：新世代の尿酸生成抑制剤フェブキソスタット－XO 阻害機構をアロプリノールと対比する－. 薬理と治療 **38**：955-962, 2010
★20) Kamatani N, Fujimori S, Hada T, et al : An allopurinol-controlled, randomized, double-dummy, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan ; phase 3 clinical study. J Clin Rheumatol **17** (4 Suppl. 2) : S13-S18, 2011
★21) Naoyuki K, Shin F, Toshikazu H, et al : Placebo-controlled, double-blind study of the non-purine-selective xanthine oxidase inhibitor Febuxostat (TMX-67) in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan ; phase 3 clinical study. J Clin Rheumatol **17** (4 Suppl. 2) : S19-S26, 2011
★22) Naoyuki K, Shin F, Toshikazu H, et al : Placebo-controlled double-blind dose-response study of the non-purine-selective xanthine oxidase inhibitor febuxostat (TMX-67) in patients with hyperuricemia (including gout patients) in japan ; late phase 2 clinical study. J Clin Rheumatol **17** (4 Suppl. 2) : S35-S43, 2011
★23) Naoyuki K, Shin F, Toshikazu H, et al : An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, open-label, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan ; phase 2 exploratory clinical study. J Clin Rheumatol **17** (4 Suppl. 2) : S44-S49, 2011
★24) Kamatani N, Fujimori S, Hada T, et al : Multicenter, open-label study of long-term administration of febuxostat (TMX-67) in Japanese patients with hyperuricemia including gout. J Clin Rheumatol **17** (4 Suppl. 2) : S50-S56, 2011
★25) Grabowski BA, Khosravan R, Vernillet L, et al : Metabolism and excretion of [14C] febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase, in healthy male subjects. J Clin Pharmacol **51** : 189-201, 2011
★26) Hosoya T, Ohno I : A repeated oral administration study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with impaired renal function in Japan ; pharmacokinetic and pharmacodynamic study. J Clin Rheumatol **17** (4 Suppl. 2) : S27-S34, 2011
27) Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, et al : Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia ; A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. Ann Rheum Dis **57** : 545-549, 1998 エビデンス2b
28) 山中　寿，鎌谷直之，柏崎禎夫：尿酸代謝からみたアロプリノールとベンズブロマロンの作用の比較検討．高尿酸血症と痛風 **2**：103-111，1994 エビデンス2b [SF 追加]
29) Gutman AB, Yü TF : Uric acid nephrolithiasis. Am J Med **45** : 756-779, 1968 エビデンス3
30) Boss GR, Seegmiller JE : Hyperuricemia and gout ; Classification, complications and management. N Engl J Med **300** : 1459-1468, 1979 エビデンス4 [SF 追加]
★31) Goldfarb DS, MacDonald PA, Hunt B, et al : Febuxostat in gout ; serum urate response in uric acid overproducers and underexcretors. J Rheumatol **38** : 1385-1389, 2011
32) Mikuls TR, MacLean CH, Olivieri J, et al : Quality of care indicators for gout management. Arthritis Rheum **50** : 937-943, 2004 エビデンス4
★33) Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. Am J Ther **12** : 22-34, 2005

★印は新規収載文献を示す。

3 痛風関節炎，痛風結節のない高尿酸血症（無症候性高尿酸血症）に対する治療

●ステートメント

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

エビデンス 3　コンセンサス 2　推奨度 B

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

エビデンス 3　コンセンサス 1　推奨度 A

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

エビデンス 3　コンセンサス 2　推奨度 B

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

1 背景となるエビデンス

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

高尿酸血症患者では尿路結石の発症も多いことが知られており，前向き追跡調査で，追跡開始時に高尿酸血症（血清尿酸値：男性8.0mg/dL 以上，女性6.8mg/dL 以上）の患者は尿路結石の年間発症率が0.3%（1/295）であり，一方，正常血清尿酸値群では0.1%（1/852）であった[4]。また，無症候性高尿酸血症を尿酸降下薬治療群と無治療群で比較すると，44週間の経過観察後，尿路結石の発症は尿酸降下薬治療群で0%，無治療群では7.6%であった[5]。痛風患者では高尿酸血症の持続により腎障害（痛風腎）が発症するが，高尿酸血症による腎障害が痛風関節炎発症前に出現するかどうかは明らかではない。しかしながら，IgA 腎症やその他の慢性糸球体腎炎の患者を長年にわたり追跡調査すると，調査開始時の血清尿酸値が高い群では正常群と比較して，腎機能の悪化が速い[6]。

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

2 治療の適応と実際

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

文献

1) Hall AP, Barry PE, Dawber TR, et al : Epidemiology of gout and hyperuricemia ; A long-term population study. Am J Med **42** : 27-37, 1967 エビデンス2a [TY追加]
2) Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO : Asymptomatic hyperuricemia ; Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med **82** : 421-426, 1987 エビデンス2a
3) Lin KC, Lin HY, Chou P : The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. J Rheumatol **27** : 1501-1505, 2000 エビデンス2a [TY追加]
4) Fessel WJ : Renal outcomes of gout and hyperuricemia. Am J Med **67** : 74-82, 1979 エビデンス2a
5) 細谷龍男，河野英男，池田　斉，他：無症候性高尿酸血症の予後に関する研究－Ⅰ．リウマチ **25**：369-371，1985 エビデンス3 [TY追加]
6) Ohno I, Hosoya T, Gomi H, et al : Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. Nephron **87** : 333-339, 2001 エビデンス2b [TY追加]
7) Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al : Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension ; The PIUMA study. Hypertension **36** : 1072-1078, 2000 エビデンス2a [TY追加]
8) Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al : Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). J Hypertens **18** : 1149-1154, 2000 エビデンス2a
9) Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, et al : Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension **34** : 144-150, 1999 エビデンス2a
10) Choi HK, Curhan G : Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level ; The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum **51** : 1023-1029, 2004 エビデンス2a [TY追加]
11) Choi HK, Liu S, Curhan G : Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid ; The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum **52** : 283-289, 2005 エビデンス2a [TY追加]
12) Choi JW, Ford ES, Gao X, et al : Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level ; The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum **59** : 109-116, 2008 エビデンス2a

4　痛風発作(痛風関節炎)時と痛風間欠期の治療

●ステートメント

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

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

3. 尿酸降下薬は痛風関節炎の寛解約2週後から少量(ベンズブロマロン12.5mg，アロプリノール50mg，フェブキソスタット10mg)で開始する。
   エビデンス 2b　コンセンサス 2　推奨度 B

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

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

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

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

1　治療の適応と実際

痛風関節炎時は尿酸降下薬を投与せず非ステロイド抗炎症薬(NSAID)パルス療法にて発作の寛解を待つ。寛解約2週後から，病型に即した尿酸降下薬を選択して[6)]，少量で開始し徐々に用量を増加する。この場合，ベンズブロマロンは12.5mg(25mg錠を半減して使用)，アロプリノールは50mg(アロプリノール50mg錠，他は100mg錠を半減して使用)，フェブキソスタットは10mg(フェブキソスタット10mg錠，他は20mg錠を半減して使用)での開始が望ましい[7)]。また，尿酸降下薬の投与開始初期は少量のコルヒチンを併用投与すると，痛風関節炎の発症を防止することができる[8)]。治療目標値は，尿酸の体液中での溶解限界と考えられる血清尿酸値6.4mg/dLよりも低い6.0mg/dL以下とし[9)]，3～6ヵ月かけて低下させる。

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

する用量を続ける。

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

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

文献

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

3 合併症・併発症を有する患者の治療

1 腎障害

●ステートメント

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

エビデンス 3　コンセンサス 2　推奨度 B

2 腎機能の低下に応じて，アロプリノールの使用量を減じる必要がある。

エビデンス 3　コンセンサス 1　推奨度 B

2' 重度の腎障害時には，フェブキソスタットは慎重に投与する。

3 尿酸生成抑制薬による高尿酸血症治療は慢性腎臓病(CKD)患者の腎機能保持に有用である。

エビデンス 1b　コンセンサス 2　推奨度 B

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

エビデンス 1b　コンセンサス 2　推奨度 A

5 腎移植後の高尿酸血症のコントロールには尿酸排泄促進薬の有用性が高い。

エビデンス 3　コンセンサス 2　推奨度 B

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

エビデンス 1b　コンセンサス 2　推奨度 B

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

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

腎障害と高尿酸血症治療の関連については，腎機能低下を合併する痛風患者の血清尿酸値をコントロールすると，腎機能が改善するとされている[3)-6)]。また，軽度～中等度の腎障害をもち，痛風をもたない慢性腎臓病(CKD)患者に対するアロプリノール治療は，血清尿酸値を低下させ腎機能の保持に有用であるとの成績がある[7)]。さらに腎機能が中等度以上に障害された症例では，尿酸排泄促進薬より尿酸生成抑制薬を用いたほうが腎機能悪化例は少ないとの報告がある[8)]。

腎移植患者においては，シクロスポリン治療中の高血圧をもつ者に対して，ロサルタンカリウムは尿酸排泄促進作用を示すとされている[9)]。またロサルタンカリウムとエナラプリルマレイン酸塩はともに血圧を低下させるが，血清尿酸値低下作用はロサルタンカリウムにおいてのみみられ，血清カリウム濃度上昇作用はエナラプリルマレイン酸塩に比してロサルタンカリウムのほうが少なかったと報告されている[10)]。一方，腎移植後の高尿酸血

症のコントロールにはアロプリノール，benziodarone の両者とも有効であるが，benziodarone のほうが有用性は高いとの成績がある[11]。

維持血液透析患者において，高リン血症治療薬であるセベラマー塩酸塩治療はカルシウムベースのリン吸着薬に比して有意な血清尿酸値低下作用をもたらしたとの報告がある[12]。

表1 腎機能に応じたアロプリノールの使用量

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

Ccr：クレアチニン・クリアランス

1 治療の適応と実際

腎障害のある例，尿路結石保有例あるいは既往のある例に対する尿酸降下薬は，尿酸生成抑制薬が中心となる（表1）。またクレアチニン・クリアランス（Ccr）が30mL/分以下の腎障害例では，腎機能が低下しても比較的効果の認められるベンズブロマロン（25～50mg/日）とアロプリノール（50～100mg/日）の少量併用療法も有効であり，アロプリノールの用量も減ずることができると報告されている[13][14]。フェブキソスタットは，軽度から中等度の腎機能障害では減量が不要であるが，重度の腎機能障害［推算糸球体濾過量（GFR）30mL/分/1.73m²未満］がある場合については，使用経験が少なく安全性が確立していないため慎重に投与する。

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

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

注意事項

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

尿酸排泄促進薬は腎機能が低下してくるとその効果が減弱することが知られているため，腎障害例では尿酸生成抑制薬が使用されることが多い。しかし腎不全例では，アロプリノールの重篤な副作用の頻度が高いことが報告されており[15]，その原因としてアロプリノールの活性代謝産物である血中オキシプリノール濃度の上昇が考えられる[16]。血中オキシプリノール濃度を安全域とされる20μg/mL 以下[17]にするためには，腎機能の程度に応じて表1のようにアロプリノールの使用量を減じる必要がある。腎機能低下時に認められるアロプリノールの重篤な副作用として骨髄抑制（血球減少症，再生不良性貧血），皮膚過敏反応，肝障害には注意を要する。

文献

1）米澤　博：痛風における腎障害に関する研究．慈恵医大誌 **94**：629-648，1979 エビデンス3
2）Okabe H, Hosoya T, Hikita M, et al : Analysis of urolithiasis in patients with gout and hyperuricemia using ultrasonography. Jpn J Rheumatol **9** : 239-244, 1999 エビデンス3
3）Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, et al : Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment an open, randomized, actively controlled study. J Clin Rheumatol **5** : 49-55, 1999 エビデンス1b
4）Tarng DC, Lin HY, Shyong ML, et al : Renal function in gout patients. Am J Nephrol **15** : 31-37, 1995 エビデンス1b
5）Perez-Ruiz F, Calabozo M, Herrero-Beites AM, et al : Improvement of renal function in patients with chronic gout after proper control of hyperuricemia and gouty bouts. Nephron **86** : 287-291, 2000 エビデンス2b
★6）Whelton A, Macdonald PA, Zhao L, et al : Renal function in gout ; long-term treatment effects of febuxostat. J Clin Rheumatol **17** : 7-13, 2011

★印は新規収載文献を示す。

7）Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al : Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. Am J Kidney Dis **47** : 51-59, 2006 エビデンス1b
8）河野　洋，米沢　博，内藤裕郎：尿酸排泄剤と生成阻害剤の選択．日臨 **33**：356-361，1975 エビデンス3
9）Kamper AL, Nielsen AH : Uricosuric effect of losartan in patients with renal transplants. Transplantation **72** : 671-674, 2001 エビデンス1b
10）Schmidt A, Gruber U, Böhmig G, et al : The effect of ACE inhibitor and angiotensin Ⅱ receptor antagonist therapy on serum uric acid levels and potassium homeostasis in hypertensive renal transplant recipients treated with CsA. Nephrol Dial Transplant **16** : 1034-1037, 2001 エビデンス1b
11）Perez-Ruiz F, Gomez-Ullate P, Amenabar JJ, et al : Long-term efficacy of hyperuricaemia treatment in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant **18** : 603-606, 2003 エビデンス3
12）Garg JP, Chasan-Taber S, Blair A, et al : Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on uric acid concentrations in patients undergoing hemodialysis ; A randomized clinical trial. Arthritis Rheum **52** : 290-295, 2005 エビデンス1b
13）Hosoya T, Ichida K, Tabe A, et al : Combined therapy using allopurinol and benzbromarone for gout and hyperuricemia complicated with renal disorder. Jpn J Rheumatol **4** : 77-90, 1992 エビデンス3
14）大野岩男，岡部英明，山口雄一郎，他：腎機能障害を合併する痛風・高尿酸血症症例におけるアロプリノール・ベンズブロマロン併用療法の有用性；オキシプリノール動態の検討から．日腎会誌 **50**：506-512，2008 エビデンス3
15）Hande KR, Noone RM, Stone WJ : Severe allopurinol toxicity ; Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. Am J Med **76** : 47-56, 1984 エビデンス3
16）佐治正勝：アロプリノール服用患者における血中オキシプリノール濃度と腎機能．日腎会誌 **38**：640-650，1996 エビデンス3
17）Simmonds HA, Cameron JS, Morris GS, et al : Allopurinol in renal failure and the tumour lysis syndrome. Clin Chim Acta **160** : 189-195, 1986 エビデンス3

2 尿路結石

●ステートメント

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

2 尿路結石を合併する高尿酸血症の治療薬は，尿酸生成抑制薬が第一選択である。
エビデンス 3　コンセンサス 1　推奨度 B

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

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

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

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

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

1 尿路結石の発生防止

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

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

高尿酸血症が尿酸産生過剰型で，尿中尿酸排泄量の増加をきたしている場合は，尿酸生成抑制薬(アロプリノールもしくはフェブキソスタット)の使用が適応となる。尿酸生成抑制薬は，ヒポキサンチンをキサンチンに分解するための酵素(キサンチンオキシダーゼ)を抑制する。結果として尿中にキサンチンが多く排出されるものの，臨床的に問題とはならないと考えられているが，アロプリノールの長期投与や大量投与により，稀にキサンチン結石の発生をみるため注意を要する[4)]。

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

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

尿中尿酸の溶解度は，尿pH5.0では15mg/dL，尿pH7.0では200mg/dLであり[4]，pHの上昇に伴い，飛躍的に溶解度が増す。そのため，高尿酸血症や痛風の尿路管理において，尿アルカリ化は必須の事項である。

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

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

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

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

2 既存の尿路結石の治療

1 積極的治療

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

2 結石溶解療法

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

文献

1）Shekarriz B, Stoller ML : Uric acid nephrolithiasis ; Current concepts and controversies. J Urol **168** : 1307-1314, 2002 エビデンス3

2）Low RK, Stoller ML : Uric acid-related nephrolithiasis. Urol Clin North Am **24** : 135-148, 1997 エビデンス3

3）Rodman JS, Sosa RE, Lopes MA : Diagnosis and treatment of uric acid calculi. *in* Kidney stones ; Medical and surgical management, ed by Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, et al. Philadelphia, Lippincott-Ravens Publishers, 980-982, 1996 エビデンス3 [SY追加]

4）Klinenberg JR, Goldfinger SE, Seegmiller JE : The effectiveness of the xanthine oxidase inhibitor allopurinol in the treatment of gout. Ann Intern Med **62** : 639-647, 1965 エビデンス3 [SY追加]

5）Gutman AB, Yü TF : Uric acid nephrolithiasis. Am J Med **45** : 756-779, 1968 エビデンス3

6）上田　泰，御巫清允，熊谷　朗，他：尿アルカリ化剤CG-120(ウラリットU)の臨床評価；重曹を対照とした多施設非盲検Well-controlled traial. Clin Evol **9**：421-433，1981 エビデンス2a [SY追加]

7）Sakhaee K, Nicar M, Hill K, et al : Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemis-

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

3　高血圧・心血管系疾患

●ステートメント

1　高血圧合併高尿酸血症患者に対しては，高尿酸血症の発症に関連する生活習慣を同時に改善する「総合的な臓器のリスク回避」を目指し，まず生活指導を行う。
エビデンス 2a　コンセンサス 1　推奨度 B

2　薬物療法は血圧管理を優先し，可能な限り尿酸代謝に悪影響を及ぼさない降圧薬を優先して用いることが望ましい。
エビデンス 2b　コンセンサス 1　推奨度 B

3　生活指導ならびに尿酸代謝に好ましい降圧薬を用いても，血清尿酸値が8.0mg/dL 以上の場合は，尿酸降下薬の投与開始を考慮する。治療中の血清尿酸値は6.0mg/dL 以下に維持することが望ましい。
エビデンス 3　コンセンサス 2　推奨度 C

4　尿酸降下薬の選択は病型分類に基づいて行うが，腎障害の程度，肝障害の有無によって治療薬，投与量を慎重に決定する。また，尿 pH の測定を行い，尿アルカリ化薬併用も考慮する。
エビデンス 3　コンセンサス 2　推奨度 C

1「総合的な臓器のリスク回避」を目指した尿酸管理

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

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

2 高血圧合併高尿酸血症患者に対する降圧薬物療法

1 血圧コントロールの重要性

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

2 降圧薬の血清尿酸値に与える影響

各降圧薬の血清尿酸値に与える影響はさまざまである（表1）。

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

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

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

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

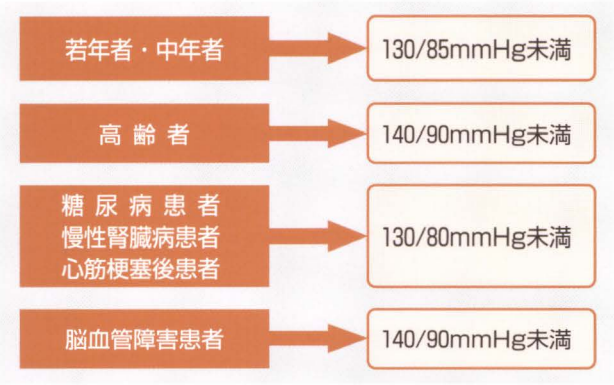

図1 降圧目標

(文献7より引用・改変)

3 尿酸降下薬と尿アルカリ化

1 尿酸降下薬

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

なお，高血圧ならびに心血管系疾患患者には慢性腎臓病(CKD)を合併しやすく，各疾患には悪循環の関係が示唆されている(心－腎連関)。したがって，腎障害の程度によってアロプリノールの減量が推奨される。またアロプリノールとベンズブロマロンは抗凝固療法に使用するワルファリンカリウムの半減期を延長させる場合がある。フェブキソスタットはワルファリンナトリウムやヒドロクロロチアジドと臨床薬物相互作用試験を実施し，薬物相互作用を起こす可能性が低かったとの報告があ

表1 降圧薬が血清尿酸値に及ぼす影響

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

ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬，ACE：アンジオテンシン変換酵素

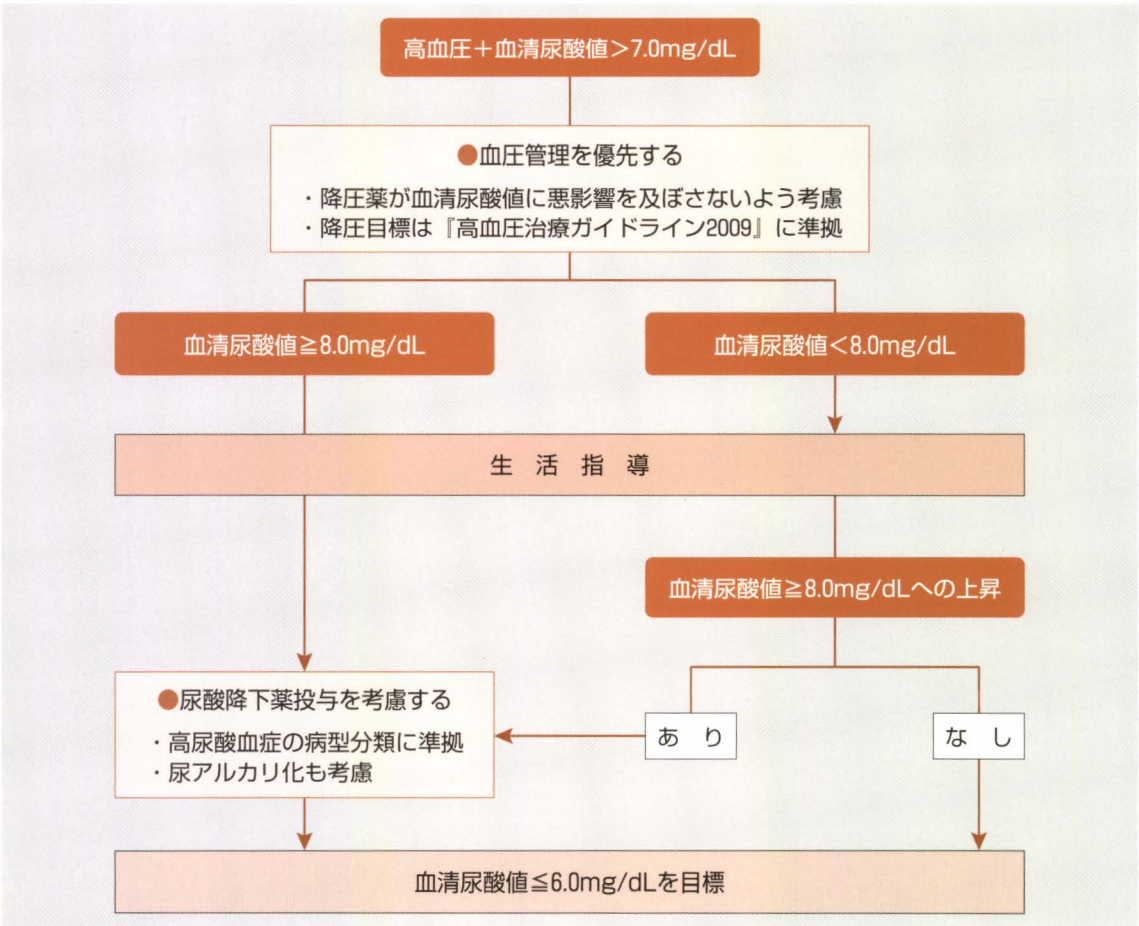

図2　高血圧を合併した高尿酸血症患者に対する治療方針

る[12]。さらにベンズブロマロンの使用量に関しても，肝機能障害の合併に留意して厳重な注意が必要である。

2 尿アルカリ化

高血圧合併高尿酸血症患者では低い尿 pH を示すことが多いため，尿 pH の測定を行い，尿アルカリ化薬併用を考慮する。クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物は重炭酸ナトリウム（重曹）よりもナトリウム含有量が少ない一方，血清カリウム濃度の上昇に注意が必要である。

4 留意事項

大規模前向きコホート試験にて，高尿酸血症の存在は高血圧発症の予測因子とする報告が多い[13)-18)]ことから，高尿酸血症ないしは痛風患者の中から血圧管理に着手すべき症例の早期発見に努めることが望ましい。

文献

1）Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al : Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). J Hypertens **18** : 1149-1154, 2000 エビデンス2b
2）Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al : Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension ; The PIUMA study. Hypertension **36** : 1072-1078, 2000 エビデンス2b ［TH 追加］
3）Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, et al : Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Hypertension **37** : 1069-1074, 2001 エビデンス2b

4) Høieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al ; LIFE Study Group : The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney Int **65** : 1041-1049, 2004 エビデンス2b
5) Shimamoto K, Fujita T, Ito S, et al ; J-HEALTH Study Committees : Impact of blood pressure control on cardiovascular events in 26,512 Japanese hypertensive patients ; The Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin Ⅱ Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study, a prospective nationwide observational study. Hypertens Res **31** : 469-478, 2008 エビデンス2b [TH 追加]
6) Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, et al : Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension **34** : 144-150, 1999 エビデンス2b
7) Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, et al ; Japanese Society of Hypertension Committee : The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). Hypertens Res **32** : 3-107, 2009 エビデンス1a [TH 追加]
8) Iwanaga T, Sato M, Maeda T, et al : Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin Ⅱ receptor blockers with uric acid transporter. J Pharmacol Exp Ther **320** : 211-217, 2007 エビデンス4 [TH 追加]
9) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al : Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. Nature **417** : 447-452, 2002 エビデンス4 [TH 追加]
10) Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, et al : Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients. Am J Hypertens **21** : 1157-1162, 2008 エビデンス4 [TH 追加]
11) Naritomi H, Fujita T, Ito S, et al : Efficacy and safety of long-term losartan therapy demonstrated by a prospective observational study in Japanese patients with hypertension ; The Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin Ⅱ Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study. Hypertens Res **31** : 295-304, 2008 エビデンス2b [TH 追加]
★12) Grabowski B, Khosravan R, Wu JT, et al : Effect of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase. Br J Clin Pharmacol **70** : 57-64, 2010
13) Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, et al : Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men ; The Osaka Health Survey. J Hypertens **19** : 1209-1215, 2001 エビデンス2a
14) Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, et al : Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type Ⅱ diabetes in Japanese male office workers. Eur J Epidemiol **18** : 523-530, 2003 エビデンス2a
15) Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al : Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. Hypertension **45** : 28-33, 2005 エビデンス2a
16) Shankar A, Klein R, Klein BE, et al : The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension ; Population-based cohort study. J Hum Hypertens **20** : 937-945, 2006 エビデンス2a
17) Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, et al : Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort ; The atherosclerosis risk in communities study. Hypertension **48** : 1037-1042, 2006 エビデンス2a
18) Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, et al : Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. Hypertension **49** : 298-303, 2007 エビデンス2a

★印は新規収載文献を示す。

4　脂質異常症

●ステートメント

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

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

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

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

1　高尿酸血症・痛風に合併する脂質異常症の特徴と治療

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

文献

1）日本動脈硬化学会 編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版．東京，日本動脈硬化学会，2007

2）Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al ; MEGA Study Group : Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) ; A prospective randomised controlled trial. Lancet **368** : 1155-1163, 2006 エビデンス 1b

3）Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in japanese men with moderate hypercholesterolemia ; The Kyushu Lipid Intervention Study. J Atheroscler Thromb **7** : 110-121, 2000 エビデンス 2a

4）Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, et al : A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly ; The pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). J Atheroscler Thromb **8** : 33-44, 2001 エビデンス 1b

5）Chikamori T, Sugimoto K, Hamada T, et al : Efficacy of cholesterol-lowering treatment in Japanese elderly patients with coronary artery disease and normal cholesterol level using 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. J

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

5 メタボリックシンドローム

●ステートメント

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

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

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

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

1 メタボリックシンドロームの治療目的

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

2 生活習慣の改善

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

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

3 尿酸代謝に対する治療効果

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

4 薬物療法

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

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

注意事項

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

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

文献

1）Choi HK, Ford ES : Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. Am J Med **120** : 442-447, 2007 エビデンス2b
2）Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, et al : Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type Ⅱ diabetes in Japanese male office workers. Eur J Epidemiol **18** : 523-530, 2003 エビデンス2a
3）Nakanishi N, Nishina K, Okamoto M, et al : Clustering of components of the metabolic syndrome and risk for development of type 2 diabetes in Japanese male office workers. Diabetes Res Clin Pract **63** : 185-194, 2004 エビデンス2b
4）Novak S, Melkonian AK, Patel PA, et al : Metabolic syndrome-related conditions among people with and without gout ; Prevalence and resource use. Curr Med Res Opin **23** : 623-630, 2007 エビデンス3
5）Onat A, Uyarel H, Hergenξ G, et al : Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. Am J Hypertens **19** : 1055-1062, 2006 エビデンス3
6）Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, et al : Uric acid and coronary heart disease risk ; Evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome ; The Normative Aging Study. Am J Epidemiol **142** : 288-294, 1995 エビデンス2a
7）Choi HK, Ford ES, Li C, et al : Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout ; The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum **57** : 109-115, 2007 エビデンス2b [IM 追加]
8）Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al ; Diabetes Prevention Program Research Group : The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome ; The Diabetes Prevention Program randomized trial. Ann Intern Med **142** : 611-619, 2005 エビデンス1b [IM 追加]

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

6 二次性高尿酸血症・痛風

●ステートメント

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

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

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

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

1 目 的

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

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

2 治療の適応と実際

1 基礎疾患・病態の治療

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

2 高尿酸血症の治療

a．尿酸産生過剰型二次性高尿酸血症

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

b．尿酸排泄低下型二次性高尿酸血症

主に腎機能低下例が対象となる。特に，ヌクレオチド代謝異常症，家族性腎疾患が対象となる。原発性の場合の治療の適応に準じ，痛風発作の既往のある者，血清尿酸値が9.0mg/dL以上の患者に対しても行われる[3)]。第一選択はベンズブロマロンであるが，腎機能低下が進行すれば，原発性に準じてアロプリノールを併用する。同じ尿酸生成抑制薬であるフェブキソスタットも同様と推測されるが，現時点ではエビデンスがない。高血圧を合併するシクロスポリン使用中の腎移植患者においては，ロサルタンカリウムの使用により有意に最低血圧の低下と血清尿酸値の低下を認める[4)]。また慢性腎臓病（CKD）患者において，アロプリノールは，血清尿酸値低下のみ

ならず腎障害の進展の抑制にも有用である[5]。クレアチニン・クリアランス(Ccr)30mL/分未満では尿酸生成抑制薬の単独使用も行われる[6]。フェブキソスタットは重度の腎機能障害のある患者に対する使用経験は少なく安全性が確立していないため，慎重に投与する。なお腎不全に合併する二次性高尿酸血症では，痛風関節炎発作の頻度は低く，高尿酸血症の是正が腎機能を改善するとのエビデンスも乏しく，一定のコンセンサスはない[7][8]。

c．混合型二次性高尿酸血症

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

3 痛風発作の治療

原発性痛風に準ずる。

注意事項

①基礎疾患の消長に即した治療

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

②薬物相互作用

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

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

③急性尿酸性腎症(acute uric acid nephropathy)

主に白血病・リンパ腫の急性期の未治療時や治療開始時に起こる。重要な点として，最終的な予後は基礎疾患への治療の効果によるが，本腎症自体は迅速かつ適切な治療により，大部分が回復可能である。水分負荷とフロセミドの併用により，尿量を100mL/時以上に保ち，重炭酸ナトリウム(重曹)に，場合によってはアセタゾラミドを併用して尿pHを7.0以上に保ち，尿酸の溶解を促す。尿酸生成抑制薬の併用も行う。上記治療に反応不良の際には血液透析も併用し，積極的に治療する[9]。なお，欧米では遺伝子組換え型ウレートオキシダーゼ製剤であるrasburicaseが使用され著効を示しており，本邦でも2010年より市販されている[10]。

④腫瘍融解症候群(tumor lysis syndrome)

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

文献

1) Wortmann RL : Disorders or purine and pyrimidine metabolism. *in* Harrison's Principles of Internal Medicine (17th ed.), ed by Wiener C, Fauci AS, Braunwald E, et al. New York, McGraw-Hill Professional, 2444-2449, 2008 エビデンス2b

2) 板倉光夫，鎌谷直之 編：高尿酸血症・低尿酸血症；痛風の治療新ガイドライン．日臨 **61**(Suppl.)，2003 エビデンス2b

3) Stiefel M, Verberckmoes R, Ritz E : Is asymptomatic hyperuricemia in kidney-failure patients in need of therapy? Dtsch Med Wochenschr **114** : 964-968, 1989 エビデンス4

4) Kamper AL, Nielsen AH : Uricosuric effect of losartan in patients with renal transplants. Transplantation **72** : 671-674, 2001 エビデンス1b

5) Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al : Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. Am J Kidney Dis **47** : 51-59, 2006 エビデンス1b
6) Hosoya T, Ichida K, Tabe A, et al : Combined therapy using allopurinol and benzbromarone for gout and hyperuricemia complicated with renal disorder. Jpn J Rheumatol **4** : 77-90, 1992 エビデンス3
7) Rosenfeld JB : Effect of long-term allopurinol administration on serial GFR in normotensive and hypertensive hyperuricemic subjects. Adv Exp Med Biol **41** : 581-596, 1974 エビデンス3
8) Cameron JS, Simmonds HA : Use and abuse of allopurinol. Br Med J (Clin Res Ed) **294** : 1504-1505, 1987 エビデンス4
9) Bowman WP, Shuster JJ, Cook B, et al : Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage Ⅳ small noncleaved-cell lymphoma ; A pediatric oncology group study. J Clin Oncol **14** : 1252-1261, 1996 エビデンス2b
10) Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al : A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. Blood **97** : 2998-3003, 2001 エビデンス1b

9784779209949

1923047010001

ISBN978-4-7792-0994-9
C3047 ¥1000E

定価 本体1,000円(税別)

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第2版［2012年追補版］

定価　本体 1,000 円(税別)

2012 年11月10日　追補版第 1 刷発行©

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

〒541-0046　大阪市中央区平野町 3-2-8　淀屋橋MIビル
　　電話/06-6223-1468㈹　振替　大阪 6-307302
　　編集部　電話/06-6223-1667　FAX/06-6223-1338
　　✉uno@m-review.co.jp

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

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

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

印刷・製本／大阪書籍印刷株式会社
乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN978-4-7792-0994-9　C3047