

## ◆ [web 版資料2 患者意見2]

○CQ1:急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるか？

A:急性痛風性関節炎を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できることを提案する。

根拠：本 CQ に対する推奨の作成に当たっては、痛風関節炎の改善と有害事象の増加を重視した。急性期炎症物質の減少については検討している論文が NSAIDs 同士の比較の 1 論文のみであり、コルヒチンとステロイドでは評価できなかった。

### [患者さんへのアンケート調査]

痛風性関節炎（痛風発作）に対してはステロイドホルモン（主にプレドニンです）、消炎鎮痛剤（NSAIDs と略されます）ならびにコルヒチン（日本では痛風の予感のある時に使用されます）が使用されます。しかし、この痛風発作を治療するのに、上記 3 つの薬剤が有効かつ副作用が少ないかに関しては不明です。そこで、急性痛風性関節炎を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して①「痛風性関節炎を改善する」、②「急性期炎症物質が減少する（血液検査の炎症の改善のことです）」、③「有害事象が増加する」という点から研究情報を整理しました。

#### 1) 痛風性関節炎の改善に関して

- ・ NSAIDs に関しては、主に indomethacin（インドメサシン）を中心とし diclofenac（ボルタレン）や naproxen（ナイキサン）を含む古典的な NSAIDs を検討していますが、どの薬剤も痛風発作を改善出来、薬剤間には差がありません。ただし、用いられている薬剤の投与量は日本での投与量よりも多いです。
- ・ コルヒチンに関しては、2 論文でコルヒチン高用量とプラセボについて比較しており、その結果、有意に高用量のコルヒチンが有効でした。また、低用量コルヒチンは高用量コルヒチンに比べて有効性に差が無く、プラセボに比較して効果が高いですが、論文は 1 つしかありません。
- ・ ステロイドに関しては、経口ステロイドは投与 1～5 日間の疼痛改善効果には NSAIDs と同等に有効でした。

#### 2) 「急性期炎症物質の減少（血液検査の炎症の改善のことです）」に関して

- ・ NSAIDs に関して 1 つの研究で検討されていますが、同等に急性炎症反応物

質を減少しています（血液検査で効果があります）。

- ・ コルヒチンとステロイドに関する研究はありません。

### 3) 有害事象（副作用）が増加するに関して

- ・ NSAIDs に関しては、indomethacin では他の NSAIDs に比べて有害事象が多いですが、日本での使用量の 2 倍でした。diclofenac や naproxen では有害事象が少なかったとされる論文があります。

- ・ コルヒチンに関しては、統計的に有意差は認めないが高用量のコルヒチンは重症の下痢や下血が認められています。

- ・ ステロイドに関しては、NSAIDs (indomethacin) と比較して差が有りませんでした。

### 4) 証明されてない事

NSAIDs とステロイドはプラセボ対照試験がなく、プラセボとの比較はできません。関節炎の評価法や有害事象の評価時期は一定ではなく各 RCT（ランダム化比較試験）の症例数が少ないものも多いです。NSAIDs の介入薬の一部には日本で未承認の薬剤を含んでいます。全て欧米を中心とする海外の報告でありステロイドの投与量では体重を考慮する必要もあります。コルヒチンについてはプラセボとの比較が可能であったが、実臨床での使用が期待される低用量コルヒチンの検討論文は一つのみしかありませんでした。

### 5) 結論

NSAIDs では主に indomethacin を中心とし diclofenac や naproxen を含む古典的な NSAIDs で有効です。用いられている薬剤の投与量は日本での投与量よりも多いです。高用量のコルヒチンは関節炎の改善効果があるが有害事象が多く、

推奨できません。低用量のコルヒチンは益と害のバランスは良いですが 1 論文でしか検討されていないです。ステロイドは NSAIDs と同等の効果があり、副作用が少ないあるいは同等とする報告があります。

**\* 高尿酸血症・痛風患者さんからのコメントや感想をお願いします（痛風発作の治療時にステロイド・NSAIDs・コルヒチンを投与するということに関しての価値観や希望等をお教えてください）。**

## 【患者意見】

### 患者さんの意見 1

欧米人は日本人より痛みに対して弱いと思われ、そのためかどうかわからないが、薬剤使用量が多いので、欧米でのエビデンスをどの程度日本にあてはめてよいのか難しいと思われる。しかし結局の所、推奨はどうあれ、痛みの程度によって副作用との兼ね合いで使用するようになるのではないかと。

### 患者さんの意見 2

特に異論を唱える要素はなく、賛同いたします。特に低用量のコルヒチンについては、期待が持てそうな印象を持ちます。唯一不安に感じる部分を挙げますと、コルヒチン、ステロイド、NSAIDs の間で優先順位が不明である点です（明らかにすべきと感じます）。作用機序が同じなのか異なるのかは知らないのですが、三者を一括りにまとめることが必要なのか、患者ごとにどう選んで検討するのか、例えばまずはコルヒチンからで良いのではないかとという点です。

### 患者さんの意見 3

特に気になる箇所はありませんでした。

外国の論文では、日本で標準的に使用されている薬物用量よりも多い量で比較検討されているので、日本での使用量ならどうなのと疑問を抱く一般の方もいるかとは思いますが。

### 患者さんの意見 4

全体的に情報が少ないという印象は拭えませんが、提供された研究データは投与量が多い点で、臨床現場とは少し条件が乖離しているようにも見受けられます。

例えばコルヒチンに関しては、高用量はもともと臨床の現場では敬遠されている上に、日本では「発作の予感がある時」に使用するという傾向が定着しているようにも思いますので、コルヒチン、ステロイド、およびNSAIDs の使用に関しては、効果があるのであれば痛風発作が起こった時の痛みの治療に使用するのには賛成です。

有害事象もなく痛みを抑えるのであれば、痛みは何よりも患者の生活にも影響するので、積極的に使用し早く緩和することが大切と思います。

今回の参考資料で分からないのは、使い分けの根拠・方法です。これらの治療薬を単独で使用するのか、併用もあり得るのかという点、また、どのような使用除外対象者がいるのかについて、設定も違うことがあるようですが、エビデンスが不足しているように思えました。

発作が起きている人を対象としたRCT という難しさもあるかと思いますが、使用の是非をより明確に、そして多くの患者への投与を一般化するためにもそれぞれの作用機序を明確にする研究が必要であると思いました。

#### **患者さん意見 5**

耐えられない痛みだった場合には、薬の副作用のことなどを考慮することなどできないと思われます。投薬が当然だと思います。

しかし、私の場合は、確か3回くらい痛風発作を経験したかと思っていますが、発作時にステロイド・NSAIDs・コルヒチンなどの投薬は経験していないように思います。

つまり、私の場合には、痛みは我慢できない程ではなかったように思っています。

雰囲気だけの感想で、参考にはならないかと思いますが、発作急性期の痛みの軽減のために、短期間のステロイドやNSAIDsの使用にはあまり抵抗はありません。しかし、コルヒチンの使用は副作用が大きいように思われて、できれば避けたいと思っています。

#### **患者さん意見 6**

プラセボとの比較が少ないのが欠点ですが、種々の薬剤で有効性が示されているので、副作用に注意して使用するとの方針が良いと思いました。検討がない中難しいでしょうが、それぞれの薬剤の使用推奨順があると有難いと感じました。

○CQ2:腎障害を有する高尿酸血症の患者において尿酸降下薬は無投薬に比して推奨できるか？

推奨文草案:尿酸降下薬投与群は非投与群に比べ、明らかに腎機能低下を抑制する。したがって、腎機能低下を抑制する目的で尿酸降下薬を用いることを中等度に推奨する。

根拠：尿酸降下薬投与群は糸球体ろ過率の低下を有意に抑制し、一方で副作用など有害事象が少なかった。

#### [患者さんへのアンケート調査]

高尿酸血症は腎障害（慢性腎臓病や腎不全）に高頻度に合併し、高尿酸血症を合併した腎障害患者さんでは腎不全リスク（結局は人工透析になってしまう）が多くなる可能性が以前から指摘されています。しかし、高尿酸血症を合併した腎障害患者さんに腎機能の悪化や透析導入を抑制する目的で尿酸降下薬を投与すべきか議論があるところです。

そこで、高尿酸血症ないしは痛風を合併する腎障害患者さんに尿酸降下薬を投与すると①「腎機能低下を抑制できる」、②「末期腎不全（人工透析）になるのを抑制できる」、③「有害事象が増加する」という点から研究情報を整理しました。

#### 1) 腎機能低下の抑制に関して

慢性腎臓病の高尿酸血症患者さんに尿酸降下薬であるアロプリノール及び新しいタイプのフェブキソスタット並びにトピロキソスタットを用いて尿酸をコントロールすると糸球体ろ過率の低下（腎機能の重要な指標）を有意に抑制することができました。

#### 2) 末期腎不全（人工透析になるのを）の抑制に関して

慢性腎臓病の高尿酸血症患者さんに尿酸降下薬を投与することで末期腎不全を抑制できるかに関しては論文が無いために透析導入を尿酸コントロール薬が抑制できるかは分かりませんでした。

#### 3) 有害事象（副作用）

慢性腎臓病の高尿酸血症患者さんに尿酸降下薬を投与しても副作用を含めた有

害事象を認めませんでした。特にフェブキソスタットやトピロキソスタットという新しい薬剤では有害事象が少ないです。

#### 4) 証明されてない事

今回の結果を導く研究の症例数（患者数）は多くが 100 例以下と少なく、また投与期間が半年～1年と短いという限界があります。

#### 4) 結論

慢性腎臓病の高尿酸血症患者さんに尿酸降下薬を投与することで腎機能の悪化を抑制できることが分かり、さらに尿酸降下薬の投与により有害事象は増加する心配がないことが明らかになりました。

**\*高尿酸血症・痛風患者さんからのコメントや感想をお願いします（腎障害を合併する高尿酸血症・痛風の患者さんが尿酸降下薬を痛風の抑制では無く、腎不全の予防のために服用することに関してご自身がその立場であったらどうかという感想やコメントをお教えてください）。**

### 【患者意見】

#### 患者さん意見 1

今回の件につきまして全く異論なく、強く賛同いたします。これを成功と言わずして何を成功というのかとすら素人には思えました。以下はその立場でのコメントとなります。

・「証明されてない事」の中に、「今回の結果を導く研究の症例数（患者数）は多くが 100 例以下と少なく、また投与期間が半年～1年と短いという限界があります。」の記述がありますが、理由は分かりませんが投与期間を長くして検討する価値はあると思います。

・同様に、アウトカムを末期腎不全の抑制とした場合の論文が少ないとのことですが、今後実施を検討する価値もあるのではないかと思います。

#### 患者さん意見 2

予防になるなら服用を考えたいと思います。ただ、尿酸生成抑制薬は腎不全予防によいように思いますが、メカニズムの異なる尿酸排泄促進薬の場合はどうなのかということが知りたいです。

#### 患者さん意見 3

自分がこの立場であれば早速服薬すると思います。

#### 患者さん意見4

高尿酸血症患者は痛風発作を予防するために尿酸降下薬を服用することは当たり前と  
思っていますので、腎障害を有する高尿酸血症の患者において尿酸降下薬投与を問題とす  
る今回の質問はあまり意味が無いように感じます。

つまり、高尿酸血症患者が尿酸降下薬を必要としないくらいに血中尿酸値が正常値に改善  
した場合にも腎機能低下を抑制する目的のために尿酸降下薬を服用し続けることに意義が  
あるか？と聞かれるとわかりません。

しかし、繰り返しになりますが、高尿酸血症患者とは血中尿酸値が高い人なのですから  
痛風発作を予防するために尿酸降下薬を服用することは当たり前なので、腎障害の抑制  
や予防のために尿酸降下薬の投与を議論することは意味が無いように思えます。

ただ、尿酸降下薬の投与が腎障害の悪化を起こす副作用がある場合には投与の検討が必要  
と感じました。

#### 患者さん意見5

短期間の研究のため慢性腎不全抑制の効果が不明なものの、副作用が少なく腎機能低下の  
抑制に有効であることは患者にとって有用と考えます。

#### 患者さん意見6

腎障害を有する高尿酸血症の患者において尿酸降下薬は無投薬に比して推奨できるか？と  
いう点について、本来の治療目的にある尿酸降下薬が、高頻度に合併することが明らかで  
ある腎障害に特別な有害事象なく、抑制的に働くという傾向は大いに歓迎できる結果では  
ないかと思えます。特に人工透析を回避できる可能性は、多くの患者にとっても大きな希  
望になるのではないかと思えます。アウトカムの「腎臓機能」をどこに置かによっては  
個人差も出るかもしれませんが、痛風発作の有無によって効果が異なるかもしれませんが  
が、総合的な判断で投薬を検討するのであれば、最大のアウトカムである腎不全を回避す  
ることに焦点を当て、積極的に投薬するのは間違いではないと思えます。ただ、そのため  
には、単に有害かどうかだけではなく、長い観察期間での研究が重要になる気がします。  
例えば、SRレポートのまとめに、新規に上市した尿酸生成抑制薬について言及されてい  
ますが、ジェネリックに関しては、一患者として、腎臓での炎症反応（だったと思いま  
すが、それが本レポートにあるGFRのことだったか、分かりません）の値が悪くなり、  
その使用を中止した経験があります。そのようなケースでも、尿酸降下薬は特に多くの種  
類が出ているようですので、別の薬（今まで使用してきている薬など）によって回避でき  
れば、トータルでのベネフィットが高くなることもあるのではないかと思えます。

○CQ3:高尿酸血症合併高血圧患者において、尿酸コントロール薬は無投薬比として推奨できるか？

推奨文草案:高尿酸血症合併高血圧患者において生命予後並びに心血管病発症リスクの軽減を目的とした尿酸降下薬の使用は現段階ではエビデンスに乏しく積極的には推奨されない。

根拠：高尿酸血症合併高血圧患者を対象とした前向き介入試験は現在までのところ行われていない。2つの観察研究においてアロプリノール使用者で心血管病発症リスクがともに低かったことが示されている。また小規模ながらメタ解析で薬剤使用に伴う有害事象の明らかなリスク増加がないことが示されており尿酸降下薬の使用に関しては一定の合理性がある。しかし対象が高尿酸血症とは限らない点や背景の交絡因子が十分調整されていないなどエビデンスレベルは極めて低い。

この推奨の作成に当たっては心血管病発症リスクの抑制のエビデンスレベルが極めて低い点を最も重視して作成した。一方でこれまでの様々な知見から尿酸コントロール薬が心血管病発症リスク抑制効果を有する可能性があることや重篤な副作用のリスクは高くないことから、その使用をさけることを強く推奨する合理性はないと考えられる。

#### [患者さんへのアンケート調査]

高尿酸血症は高血圧に高頻度に合併し、高尿酸血症を合併した高血圧患者さんでは心血管病発症リスクが多くなる可能性が以前から指摘されています。しかし、高尿酸血症を合併した高血圧患者さんに心血管発症リスクを抑制する目的で尿酸コントロール薬を投与すべきか議論があるところです。

そこで、高尿酸血症ないしは痛風を合併する高血圧患者さんに尿酸コントロール薬を投与すると①「心血管死亡（心血管疾患による死亡）を減少させる」、②「総死亡を減少させる」、③「有害事象が増加する」という点から研究情報を整理しました。

#### 1) 心血管死亡や総死亡に関して

尿酸コントロールは高尿酸血症合併高血圧患者さんの「心血管死亡（心血管疾患による死亡）を減少させる」、「総死亡を減少させる」ことを示した観察研究（アロプリノール使用者と使用されていない人を比較する）があります。

## 2) 有害事象 (副作用)

尿酸コントロールは高尿酸血症合併高血圧患者さんの「有害事象が増加しない」ということを示した観察研究のメタ解析 (観察研究のまとめ) があります。

## 3) 証明されていない事

高尿酸血症合併高血圧患者を対象とした前向き介入試験 (尿酸コントロール薬を使用して心血管事故が抑制されるかを直接検討する試験) は現在までのところ行われていません。

## 4) 結論

高尿酸血症合併高血圧患者において生命予後並びに心血管病発症リスクの軽減を目的とした尿酸降下薬の使用は現段階ではエビデンス (証拠) に乏しく積極的には推奨されません。ただし、一方でこれまでの様々な知見から尿酸コントロール薬が心血管病発症抑制効果を有する可能性があることや重篤な副作用のリスクは高くないことから、その使用を避けることを強く推奨する合理性はないと考えられます。

\*高尿酸血症・痛風患者さんからのコメントや感想をお願いします。

## 【患者意見】

### 患者さんの意見 1

患者がまずは治ることが望ましいという単純な立場でしか今は考えられないのですが、有害事象が増加せず、他の療法で際立ったものももしないのでしたら、「高血圧患者さんに心血管発症を予防する目的で尿酸コントロール薬を投与する」ことに賛成する立場です。以下に理由を示します。

1) 高尿酸血症と高血圧、どちらを先に発症するかということになるかと思いますが、高血圧→高尿酸血症の順で発症した患者が今回対象だと理解しました。今回、尿酸コントロール薬を投与することを否定するならば、逆の順番で発症した患者の立場がない (不安になる) のではないかと心配になります。「しかし対象が高尿酸血症とは限らない点」や「背景の交絡因子が十分調整されていない」についても、逆の順番で発症した患者、さらには高血圧を発症していない高尿酸血症患者の立場がなくなるよう思います。

2) 「3) 証明されていない事」に記載の件は、もし証明を目指す場合、比較対象として、すでに尿酸コントロール薬を服用していてその後高血圧を合併した人について、一部には服

用をやめさせて解析しないといけないように解釈されるのですが、それは可能なのでしょうか。それができない場合は、いつまでも証明できないということとなり、そうならば、「3) 証明されてない事」として記載することでもないように思いました。こちらの理解不足の面もあるのですが、記載内容の理解が難しいです。

3) 一方、ではどのような「証明されるべきこと」が証明されれば良いのかわからないのが回答する上では不安です。

4) 有害事象もないなど「高血圧患者さんに心血管発症を予防する目的で尿酸コントロール薬を投与する」ことを否定する結果がないことから、もし医療費の負担も低いのなら、心血管病発症リスクの軽減を目的とした尿酸降下薬の使用を推奨して良いと感じます。さらにもし長期間の解析を要しないのならなおさらです。

## 患者さんの意見2

最近のガイドラインでは low evidence level でも strong recommendation ができるようになったと聞いています。evidence は乏しいけれども、ガイドライン策定委員会の先生方は expert なので experts' opinion として strong recommendation にしても構わないということだったと記憶しています。この CQ3 に対する A の表現だと薬物療法を推奨しないように読み取れますが、4) 結論の文章からすると薬物療法を推奨しているようにもとれます (weak recommendation として)。推奨するのか、しないのか、そしてその statement が weak recommendation なのかどうなのかが曖昧ではないかと感じました。

## 患者さんの意見3

比較的低い尿酸値（7後半から8台）で痛風発作が起きる者です。発作が抑えられていなかった当時、尿酸代謝の原因を詳細に把握するために比較的多くの薬剤をテストしていただき、今は完全に尿酸がコントロールできている状態です。その中で、アロプリノールだったと思いますが、ジェネリック薬に変更した際に腎臓の炎症がやや上昇するということが、既存の薬に戻した経験があります。このように、痛風治療薬は腎臓の代謝に直接的に負担をかけること、また個人差が大きいと思われることから、エビデンスに乏しい薬剤を本来とは別の目的で使用することには慎重さが求められると思います。一方、心血管死亡は高血圧に伴う症状という意味では、避けられるに越したことはない、つまり患者にはとにかく治ることが望ましいという一面もまた強いので本件のような議論は当然起こって然りだと思っています。私は、本件について、将来的に採用していく（投与していく）ことについては有望かつ有意義であると思います。特に痛風治療薬の容量の境界線を見出すことでより積極的な使用が望めるのではないかと思います。それを成し遂げるには、今までなされてきているような単なる前向き介入試験だけでなく、縦断的で継続的な観察研究を必要とすると思います。

#### 患者さんの意見4

高血圧があろうがなかろうが、高尿酸血症・痛風があって、食事療法でさがらなければ結局尿酸コントロール薬を内服するので、このCQ自体それほど重要とは思えない。

○CQ4: 痛風結節を有する患者において、薬物治療により血清尿酸値を6mg/dl以下にすることは血清尿酸値に目標値を設けない場合に比して推奨できるか？

推奨文草案:痛風結節を有する患者において、薬物治療により血清尿酸値を6mg/dl以下にすることは血清尿酸値に目標値をもうけない場合に比して推奨できることを提案する。

根拠: 尿酸コントロール薬により3つの臨床試験により痛風結節の縮小を認めた。

#### [患者さんへのアンケート調査]

痛風結節（多くは足や肘や耳介に出来ます）は痛風患者に合併し、痛風発作が持続し難治性になったり、重症化（巨大化）すると歩行が難しくなったり、結節に潰瘍ができて感染を起こしたりします。痛風結節を合併した痛風患者さんは血清尿酸値をある程度低くコントロールする必要がありますが、具体的な血清尿酸値のコントロール目標には議論のあるところです。

そこで、痛風結節を合併する痛風患者さんの血清尿酸値を6mg/dl以下にコントロールすると①「痛風結節が改善する」、②「腎機能の低下が抑制される」、③「(尿酸が下がりすぎて)痛風発作が増加する」という点から研究情報を整理しました。

#### 1) 痛風結節が改善するに関して

3種類の尿酸降下薬を用いた介入研究（臨床試験）が行われていました。血清尿酸値6mg/dl以下にコントロールされた群ではそうでなかった群に比較して痛風結節の大きさが減少することが分かりました。関節エコー（関節の超音波診断）での検討でも血清尿酸値6mg/dl未満に達成したものでは6ヶ月で関節内結節の消失や減少を認めました。

#### 2) 腎機能の低下が抑制されるに関して

痛風結節を合併した痛風患者さんに関する論文は存在しませんでした。

#### 3) (尿酸が下がりすぎて)痛風発作が増加する

この項目に関する論文は存在しませんでした。

#### 4) 証明されていない事

上記の臨床試験は試験によって観察期間が異なります。また使用薬剤の投与方法も異なります。そのために尿酸値を 6mg/dl 以下にコントロールすると痛風結節は縮小しますが、最適な尿酸コントロールの方法を示すことはできていません。また血清尿酸値を 6mg/dl 以下にコントロールした時の痛風発作の増加に関するデータが示されていませんでした。

#### 5) 結論

痛風結節を有する痛風患者さんの血清尿酸値を 6mg/dl 以下にコントロールすることは痛風結節の消失に有効であることが示されました。

**\*高尿酸血症・痛風患者さんからのコメントや感想をお願いします（痛風結節を合併する高尿酸血症・痛風の患者さんが尿酸コントロール薬を服用して血清尿酸値 6mg/dl 以下にコントロールする事に関してご自身がその立場であったらどうかという感想やコメントをお教えてください）。**

### 【患者意見】

#### 患者さんの意見 1

「痛風結節を有する痛風患者さんの血清尿酸値を 6mg/dl 以下にコントロールすることは痛風結節の消失に有効である」との結論ですが、下げ過ぎて痛風発作が増加することがないかどうかというマイナス面についての評価がなされていないことに不安が残ります。また、証明されているのは、「痛風結節の縮小」であって、「痛風結節の消失」ではないように思われるのですが、この結論の文章は言い過ぎではないでしょうか。

#### 患者さんの意見 2

「薬物治療により血清尿酸値を 6mg/dl 以下にすることは血清尿酸値に目標値をもうけない場合に比して推奨できるかどうか」については、有効であると思う一方、いくつか不安があり、「どちらとも言えない」という立場になります。

最大の不安は、尿酸が下がりすぎて痛風発作が増加する懸念が拭えないことで、論文が存在しないという理由だけで済ませて良いように思えないことです。また SR レポートのまとめでは、「平均 7 未満であれば、程度の差こそあれいずれも縮小している」とのことで、数値を具体的に 6 と設定する根拠が強く感じられないことです。特に達成できなかった場合には、欠点（患者に不安を与える）ともなりえます。数値達成までの期間も提案されていないことも同様で、血清尿酸値のみで具体的な目標を掲げるのは、尿酸が短期に下がります

ぎるなど弊害が予想され、不安に感じます。

### 患者さんの意見 3

特に意見はありません。

### 患者さんの意見 4

痛風結節を合併する痛風患者の血清尿酸値を 6mg/dl 以下にコントロールすることに反対する意見はありません。しかし、6mg/dl 以下にコントロールするためには、尿酸降下薬の投薬量を使用期間の年数経過と共に増量していく必要があるかのように思います投薬量を増量することには少し抵抗を感じます。副作用の無い薬と聞いても次第に薬を増量することにはいい気持ちがしません。

### 患者さんの意見 5

痛風発作が増加することに関しての論文がないのは気がかりですが、数値目標を示してのコントロールは受診時の状況把握には分かりやすいと思われました。

### 患者さんの意見 6

私の罹患歴では、だいたい 7 mg/ml 程度で危険、8 mg/ml 台で発作という傾向があり、今現在は 5 mg/ml 台を目指すようになりました。ただ、思えば、一患者として、尿酸コントロールの目標値をどう定めたのかについて、あまり関心がなかったように思います。おそらく主治医の先生の経験から、ここまで落としておかないとダメだというラインが経験的に見えてくるのだろうとは思いますが。レポートを見ると概ね 6mg/ml 程度が多くラインであり、コントロールすることで痛風結節が縮小できる可能性が示されている点は歓迎できます。しかし、そうであったとしても、コントロール目標ラインは、上述の通り、主治医の先生が常に設定あるいは常に患者に合わせて変化させていくというのが正しいように思います。一方で、本アンケートの目的から外れてしまいますが、目標値を設定することは、患者のメンタルな励みにはなるように思います。これも私のように、発作をしっかりと抑制できるようになったから言えるという一面もありますが、発作が治まらないまま投薬を続けるのはやはり精神面できついものがありました。もちろんそれは主治医の先生こそだと思いますが、尿酸コントロールは長期に渡るものなので、精神的な緩和もまた持続力につながるのかなと思います。また尿酸値が低過ぎても発作が起きる可能性があることは、本アンケートを通じて初めて知りましたが、この点に関しては今後の研究を切に期待します。

○CQ5: 高尿酸血症合併心不全患者において尿酸降下薬は無投薬に比して推奨できるか？

推奨文草案:高尿酸血症を伴う心不全患者に対して、生命予後改善（心不全患者さんの死亡を減らすこと）を目的としたキサンチン酸化還元酵素阻害薬（多くはアロプリノールです）の投与は推奨されない。なお、心不全に対する薬物療法（利尿薬など）によってしばしば血清尿酸値が上昇するため、治療アルゴリズム（高尿酸血症・痛風治療の原則のことです）に則った尿酸降下療法の要否を検討することを提案する。

根拠：本 CQ に対する推奨の作成にあたっては、心不全患者の生命予後と尿酸降下薬による有害事象に加えて、頻回の入院の防止、心腎連関による臓器障害の進行抑制の可能性を重要視した。また、利尿薬、β遮断薬など、心不全の予後改善を目的とした薬物療法により高尿酸血症を合併しやすいことから、腎不全、痛風関節炎などにより生命予後ないしは生活の質が低下しないよう、治療アルゴリズム（高尿酸血症・痛風治療の原則です）に則った尿酸降下療法の要否を検討する必要性に言及した。

#### [患者さんへのアンケート調査]

高尿酸血症は心不全に高頻度に合併し、高尿酸血症が心不全を悪化させる可能性が以前から指摘されています。しかし、高尿酸血症を合併した心不全患者さんに心不全の悪化を予防する目的で尿酸コントロール薬（特にアロプリノール）を投与すべきか議論があるところです。

そこで、高尿酸血症ないしは痛風を合併する心不全患者さんに尿酸コントロール薬を投与すると①「心血管死亡を減少させる」、②「総死亡を減少させる」、③「有害事象が増加する」という点から研究情報を整理しました。

#### 1) 心血管死亡や総死亡に関して

尿酸コントロールは高尿酸血症合併心不全患者さんの「心血管死亡を減少させる」、「総死亡を減少させる」という点に関しては効果が証明されていないことが分かりました。

#### 2) 有害事象（副作用）

尿酸コントロールは高尿酸血症合併心不全患者さんの「有害事象が増加する」

ということはありませんでした。

### 3) 証明されてない事

これらの研究情報は全て観察している期間が半年と短く、検討された患者数も少ないという条件の下での検討という限界があります。

### 4) 結論

高尿酸血症を合併した心不全患者さんに心血管死亡等を減らす目的で尿酸コントロール薬（多くはアロプリノール）を投与（使用）することは勧められません。ただし、痛風性関節炎や腎障害悪化の可能性がある場合は治療アルゴリズム（高尿酸血症・痛風治療の原則）に従って尿酸をコントロールすべきか否かを検討する必要があります。

**\*高尿酸血症・痛風患者さんからのコメントや感想をお願いします。**

## 【患者意見】

### 患者さんの意見1

そもそも高尿酸血症の患者は日常的に尿酸降下薬を服用していることが当たり前と思うので、心不全を合併した患者にキサンチン酸化還元酵素阻害薬の投与の推奨を問題にすることは意味がないと思う。すなわち、心不全患者である前に、高尿酸血症の患者は血清尿酸値を下げる必要がある。尿酸降下薬の服用は当然と思われる。尿酸降下薬として、高尿酸血症の約 60%を占める尿酸排泄低下型の患者に、尿酸産生過剰型のための薬である尿酸生成抑制薬（アロプリノール）を使用することは、もちろん、推奨できないことは明らかと思われる。心不全の薬物療法として使用される利尿薬などにより、血清尿酸値が上昇するならば、尿酸降下薬の投薬量のコントロールが必要となることは容易に理解される。

### 患者さんの意見2

心不全の改善ではなく、あくまで高尿酸血症・痛風治療の原則に則ったコントロールが治療の主体となるということで妥当な結論であると思います。

### 患者さんの意見3

これまでの観察研究には複数の問題点が明らかになっていること、かつ有害事象が認められていないことも踏まえた上での感想ですが、高尿酸血症合併心不全患者における尿酸降

下薬の効果を主要目的とした長期に渡るランダム 化比較試験は、明確な結論を得るためにも必要だということです。また素人考えですが、人種間や生活環境（生育環境）でも効果に差があるかもしれないので、わが国で行うこと自体も、重要な気がします。ただし、有害事象が早期に認められた場合には直ちに中止するなどの柔軟性、長期にわたる解析の場合にも有害事象についても同様により正確、詳細に解析することが必要だと思います。また高尿酸血症を合併した心不全患者でも尿酸降下薬により尿酸値はコントロールされて低下するのでしょうか。つまり心不全の悪化を予防する目的ではなくても、尿酸は期待通りにコントロールされるのでしょうか。「一次評価項目ではない」との記載があり、解析されていないのかもしれませんが、コントロールされる／されないは、心不全とは現時点で関係ない高尿酸血症患者にとっては将来の心配事項の一つであり、それもまた高尿酸血症合併心不全患者における尿酸降下薬の効果の検討に賛成する理由です。

#### 患者さんの意見4

資料は、総死亡に影響はないものの、有害事象にも影響がない点で、むやみに服用させるのは問題であろう、という立場のサマリーだったと理解しておりますが、本件に関してはエビデンスレベルが低い点は研究の意味でも臨床の現場への還元においても大きな問題と思われる。もともと高尿酸血症や痛風は一旦診断を受けると生活習慣病という立ち位置で経過観察、あるいは治療継続をしている印象が一患者としてもありますし、このような調査研究では、患者の症状、服薬のコンプライアンス、加えて生活習慣や人種的要因は（たとえ説明が難しくても）、その影響を無視できないところだと思います。とすれば、研究としてはより長期の観察、研究が必要であると言わざるをえない印象を受けました。もちろん「長期」の定義が重要になると思います。サマリーではアウトカム設定も問題ありとされており、この点に関しては良く分かりかねますが、上述のようにコントロールが難しい要因が多いので、今まで調査されているものと同様に設定するのが妥当ではないかと思います。サマリー内の「症例数も…と少なかった」という文言が気になりましたが、今後研究を進めるにあたっては、数を増やすことよりも、むしろ（診断・症状などの）要因をより厳密に絞って、少ない数、できれば同じ人種で、アウトカム設定に指摘を受けないような工夫が必要なのではないかとも思いました。最後に、分からないなりに、アドヒアランスの問題はまだ改善の余地があるのではないかという印象を受けました。今は服用がいいのか悪いのか調査研究からは明確な答えがないまま、場合によっては治療アルゴリズムだけが目の前に立ちはだかるという状況であるなら、医師と患者の同意だけが決定権を持つようにも思います。他の疾患とは異なり、ある意味で見えない長い戦いなので、自警も含めて思うことですが、主治医を信頼して歩み寄って行くのもまた患者の責務ではないかと思います。

#### **患者さんの意見5**

これらに関する検討の観察期間の短さ、症例数の少なさがあるとは思いますが。有害事象がなければ、心情的に尿酸コントロール薬（多くはアロプリノール）を使用しても良いように思われます。

○CQ6: 高尿酸血症治療中の痛風発作の予防のためのコルヒチンの長期投与は短期投与に比して推奨できるか？

推奨文草案:コルヒチンの長期投与は短期投与に比して、発作回数を有意に軽減するが、QOLの改善については明らかではなく、一方、有害事象としての肝機能障害の頻度も高くなるため、肝機能など有害事象に留意して投与することを提案する。

根拠:本CQに対する推奨の作成に当たっては、発作回数を減少させる、QOLの改善、有害事象としての肝機能障害の頻度を重要視した。

#### [患者さんへのアンケート調査]

血清尿酸値を尿酸コントロール薬（ユリノームやザイロリック等）で下げ始めると尿酸値が低下するに従って痛風の再発が起りやすくなります。この痛風の再発を予防するためにコルヒチンを尿酸コントロール薬と同時に併用する方法が推奨されています。しかし、コルヒチンを短期間のみ投与するのが良いのか、長期間投与した方が良いのかに関しては不明です。

そこで、高尿酸血症治療中の痛風発作の予防のためにコルヒチンを長期投与すると短期投与に比較して①「痛風発作回数を減少させる」、②「患者のQOLを改善できる（発作が減るので日常生活に支障が出ない）」、③「有害事象が増加する」という点から研究情報を整理しました。

#### 1) 痛風発作回数を減少させるに関して

コルヒチンを長期間投与（6ヶ月以上）すると短期間の投与（3～6ヶ月）に比較して痛風の発作回数を抑制出来ています。特に尿酸値が目標値にコントロールされるとコルヒチン投与中は痛風発作がほぼ無くなります。

#### 2) 患者のQOLを改善できるに関して

痛風発作の重症度をビジュアル・アナログ・スケール(VAS スケール)で表し QOLの代替指標として行った研究では、6ヶ月間コルヒチンを投与する群と投与しない群に比べて痛風発作が軽くなるという報告があります。ただし短期間の投与と比較した検討はないです。

#### 3) 有害事象（副作用）

有害事象全般では、コルヒチンの長期投与と短期投与で有意な差は認められな

かったが、肝機能障害に関しては、コルヒチンの長期投与で有意に高頻度とな  
っています。

#### 4) 証明されていない事

本 CQ に関する RCT（プラセボを用いた無作為介入試験）の数が少なかったた  
め、コルヒチン投与による益や害がどれくらい大きいのかの判断は不十分です。

#### 5) 結論

コルヒチンの長期投与は短期投与に比して、発作回数を有意に軽減しますが、  
長期投与が患者の QOL を改善できるかに関しては明らかではなく、一方、有害  
事象としての肝機能障害の頻度も高くなるため、肝機能など有害事象に留意し  
て投与することが重要です。以上からコルヒチンを長期間投与することを短期  
投与に比較して弱く推奨するという提案になります。

**\*高尿酸血症・痛風患者さんからのコメントや感想をお願いします（痛風の再  
発を防ぐために、尿酸コントロール薬と同時にコルヒチンを6ヶ月以上投与する  
ということに関しての価値観や希望等）。**

### 【患者意見】

#### 患者さんの意見1

10年以上も前の痛風発作を起こしていた頃は、発作の予防薬としてコルヒチンを常に携帯  
していましたが、服用したことはありません。「発作が起きそうならば、起きる前に使用す  
ると良い」と言われても、私自身は、発作の予兆を捉えることが難しく、コルヒチンの使  
用は経験ありません。コルヒチンは細胞分裂時の紡錘体（微小管）形成阻害剤として知ら  
れており、副作用が大きい薬剤と思っています。痛風発作の抑制効果があるとされている  
ようなので、短期間の使用ならば納得しますが、長期の使用は、危険であるように思っ  
ています。

#### 患者さんの意見2

痛風発作を防ぐことの重要性がよくわかりません。たとえばベーチェット病の眼炎症発作  
では発作の回数が多いほど視力が低下していき、不可逆的な視力低下を生じ、最終的には  
失明に至るので、発作回数をおさえることは非常に重要です。痛風発作は、おこった時の  
QOL を下げますが、その後には影響しないのでしょうか。あとにはあまり影響しないのな  
ら、発作を起こすことにも利点があるようにも思います（痛いのに懲りてきちんとコント  
ロールを行うようになる）。

### 患者さんの意見3

痛風発作は尿酸降下薬の投与開始時など血清尿酸値の急激な変動時（6ヶ月以内と解釈しました）にみられやすいこと、コルヒチンの長期投与により肝障害が発生しやすいことからすれば、痛風発作の予防のためのコルヒチンの長期投与は賛成する立場ではありません。また、心不全などと比べれば、痛風発作は重篤ではなさそうと感ずること、そして痛風発作よりも肝障害の方が深刻なのではないと感ずることも賛成できない理由となっています。しかし、賛成できるかできないかの判断は、患者の年間の痛風発作の回数にもよると思っています。二回程度なら不要かもしれませんが、より高頻度で起こると予想可能な患者には、コルヒチンの長期投与の検討の価値は増すと感じます。したがって患者の年間の発作回数で判断を変えるという選択があつてよいのではないかと思います。そのためには、痛風発作の予防のためのコルヒチンの長期投与を検討するよりも、患者の年間の発作回数を予測できるデータを集めるのが先かと思つています。

### 患者さんの意見4

患者からすれば治療が必要となる肝硬変のようなものであれば、長期のコルヒチンの投与は賛成できないが、軽症のものであればある程度は容認できる。

### 患者さんの意見5

コルヒチンの投与期間について、長期予防投与と短期予防投与の有効性比較についてエビデンスが少ないにもかかわらず、有害事象の可能性が残っているのは大きなマイナス要因であると思つています。しかし、発作をゼロにできるのであれば痛風発作患者としては大きな希望だと思つています。実際にコルヒチンカバーによって、発作が完全になつた者としては、期間を問わず試してみる価値があると思つてははられません。私の発作は年に2回程度で、コルヒチンは短期投与、しかも2ヶ月にも満たない投与だつたように記憶しています。

長期投与を考える場合、益と害のバランスや、現時点では肝機能障害に留意して投与を決めるといふスタンスとのことですが、肝機能異常の兆候が見られた場合、コルヒチン投与をやめたとして、その時点から発作の回数（や期間？）は投与前または投与中のどの時点に戻るのか、また、肝機能が回復する見込みはどの程度なのか？その点に関して今後の研究、情報が欲しいようにも思つています。さらに発作経験者としては、発作回数が低減した、だけではなくて、本当にゼロにする方法はないのだろうか？と、思つたくもなつます（ました）。その点に関して投薬の進め方や薬そのものの説明（アドヒランスということでしょうか？）のためにも症例数を上げて研究することに意義があるように思つます。

#### **患者さんの意見6**

長期間コルヒチン内服群の方が痛風発作を有意に減少できていることが重要に感じられます。肝機能に注意しながらコルヒチンの長期間投与をすることが現時点ではよいと思われれます。

○CQ 7:無症候性高尿酸血症の患者において、食事指導（アルコールを含む）は食事指導をしない場合に比して推奨できるか？

推奨文草案:無症候性高尿酸血症の患者において、食事指導は食事指導をしない場合に比して推奨できることを提案する。

根拠：本 CQ に対する推奨の作成に当たっては、尿酸値を低下させる、痛風の抑制、新規痛風発症増加を重要視した。

#### [患者さんへのアンケート調査]

これまでに食事（アルコールを含む）がヒトの血清尿酸値や痛風発作に及ぼす影響に関する研究は非常に多くあります。そこで、それぞれの研究を食材ごとに①血清尿酸値を低下させるか？ ②痛風を抑制するか？ ③新たに痛風発作を増やすか？という点から研究情報を整理しました。

「尿酸値を低下させる」、「痛風の抑制」、「新規痛風発症増加」に対して、食事内容が大きく関与しており、食事内容に注意すべきであることが判明しました。詳細は以下の通りです。

#### 1) 食材について

糖質・アルコールは尿酸値を増加させ、アルコール、糖質、肉類・魚介類は痛風の発症を増加させることが分かりました。一方、ビタミン C は尿酸値を低下させ、乳製品、コーヒーは痛風の発症を低下させることが分かりました。

#### 2) 食事の内容について

DASH 食、地中海食、果物・大豆食が尿酸値の低下に良いようです。果物、野菜を増やし、肉類・脂肪を減らすという点が共通し、食材の結果と矛盾しない結果でした。

#### 3) 証明されていない事

尿酸値を増加させる糖質・アルコール、痛風の発症を増加させるアルコール、糖質、肉類・魚介類に関しては、これらの食材を制限することで、尿酸値の低下や痛風の抑制が期待出来るという証拠はありません。多くの研究が外国で行われたもので、対象は「痛風を起こした事のない高尿酸血症の患者」ではなく、健常者の研究です。

#### 4) 結論

高尿酸血症・痛風の発症に肥満・過体重が関与するので、食事指導の大きな目的の一つは肥満・過体重の解消です。今回の研究情報収集からは、患者さんへの食事指導に、肥満・過体重の解消に加えて、①食事内容（果物、野菜を増やし、肉類・脂肪を減らす食事）や②個別の食品（乳製品・コーヒーは痛風を減らし、アルコール、糖質、肉類・魚介類が痛風の増やす）のバランスに配慮した食事指導が有用であると考えます。

\*高尿酸血症・痛風患者さんからのコメントや感想をお願いします。

### 【患者意見】

#### 患者 I さんの御意見

実際の食事メニューについてですが、推奨の食事内容に合うものを数種類は考えつくものの、数日のサイクルを組めるほどは思いつかないので、食事指導の際には具体的なメニュー（量も含む）を 10 個程度教えていただければ助かります。糖質やアルコールについても、全く摂らずに過ごせば良いのですが、そうならないと思うので、糖質やアルコールについてもメニューに最小限で含まれていると助かります。

自分はそうではないのですが、痛風が遺伝かもしれないと思われる場合でも食事指導が有効なのかどうか気になるところです。また同じくそのケースではないのですが、DeNA などの民間の遺伝子検査サービスを受けて将来痛風になりやすいと診断されている場合も同様です。

これに限らずどの情報も今時はそうなのですが、推奨される食事、尿酸値を上げる食物などでネットを見て比較すると、一部は反対のことを書いてあり、どれが本当の情報かわからなくなりそうで心配です。信頼できるサイトについても教えていただければ助かります。学会等で作成されるのであればそれが最も理想的かもしれません。

細かいところで、また事実とあっているかどうか不明ですが、推奨される大豆食について、菌を含んだ納豆は尿酸値を高くする食品にあったように思います。どうなのでしょう。できるだけ水分摂取も心がけているのですが、有効性はどのなのでしょう。またサウナ浴など水分を一時的に減らすような活動は大丈夫なのでしょう。

#### 患者 N さんの意見

1. SR レポートの 3) では地中海食では尿酸値を低下させるとあり、その中に魚介類が含まれています。しかし、このアンケートの 1) には魚介類は痛風の発症を増加させる

とあります。つまり、魚介類は尿酸値を低下させるけれども痛風発症は増加させるということでしょうか？

2. ガイドラインなどでいつも感じることですが、乳製品という表現が若干曖昧でミルクが含まれていれば何でも乳製品と理解して良いのでしょうか？

3. コーヒーや乳製品で痛風抑制されるのであれば、カフェオレとかカフェラテがより効果があるということでしょうか？

4. アルコールについては、どんな酒でも尿酸値が高くなり、痛風発作を増加させるのでしょうか？

5. 「尿酸値を増加させる糖質・アルコール、痛風の発症を増加させるアルコール、糖質、肉類・魚介類に関しては、これらの食材を制限することで、尿酸値の低下や痛風の抑制が期待出来るという証拠はありません。」という文章ですが、尿酸値を増加させる食材を制限したからといって尿酸値が低下するかはわからないということでしょうか？一般人にはわかりにくいように感じました。

#### 患者 Iさんの意見

いくら食事に気をつけても尿酸値は下がらず、排泄促進の薬剤を内服するとたちまちさがった患者としての経験から、正常者のデータではなく、内服して治療している高尿酸血症・痛風患者にとって食事指導がどう影響するかのデータに基づいた指導がほしいように思います。食事指導が肥満・過体重の解消に役立つことは十分納得できますし、それには否はありませんが。

#### 患者 Nさんの意見

食事制限、あるいはその意識を高めることは大切だと思っています。しかし、食事制限はどうしても本人の意識、意志、そして周囲の協力が特に重要になってくる一面が強いと思われれます。よって、いかに患者にモチベーションや重要性を伝えるか？が課題となるのではないのでしょうか。たとえば、尿酸値低下、痛風抑制のために、というよりは、肥満・過体重を抑制することだけをシンプルに患者に伝えたいうでの食事制限は一定の説得力ならびに効果が期待できるのではないかと思います。それがたとえ経験則的なものであっても、事実として痛風治療、あるいは将来的な痛風との付き合いには重要と示されていますというスタンスで啓蒙することで目標意識もより明確になるのではないかと思います。

#### 患者 Nさんの意見

飲酒を含めて糖質、肉類、魚介類を制限し、野菜中心の食事にすることは理解できます。ただ、普段の食事において制限すべき食事の量を具体的に提示していただくと実践しやすいように思います。ただ、無症候性高尿酸血症の患者さんに説得力を与えるには、具体的な数値の発症率があるとより遵守する気になるように思います（私がそうでした）。