

疾患別検査ガイド 高尿酸血症・痛風2020 学術講演会報告

- 日時 令和3年3月19日(金) 19:00~21:00
- 会場 広島医師会館 3階健康教育室
- 参加人数 40名(会場:6名、Web視聴:34名)
- 座長 大久保 雅通 先生(広島市医師会臨床検査センター 学術顧問)
- 演者 大久保 雅通 先生(広島市医師会臨床検査センター 学術顧問)
箱田 雅之 先生(安田女子大学 管理栄養学科 教授)
- 主催 一般社団法人 広島市医師会 臨床検査センター

講演会収録 DVD の貸出受付中*
コールセンターまでご連絡ください。
お問い合わせ: ☎代表 0120-14-7191(フリーダイヤル)

*DVDの貸出は検査センターご利用施設に限ります。

「高尿酸血症・痛風にどう対処するか」

安田女子大学 管理栄養学科 教授 箱田 雅之 先生



はじめに

高尿酸血症は、成人男性の20%から30%にみられますので、先生方も日々目にされるありふれた病態だと思います。高尿酸血症の持続により、痛風関節炎(痛風発作)を生じます。典型的な痛風発作は、起こる部位や経過から比較的容易に診断できます。また、痛風発作中は血清尿酸値が低下傾向となり、正常範囲を示す場合もあるので注意が必要です。高尿酸血症の方すべてで痛風発作を生じるわけではありませんが、血清尿酸値が高いほど、また持続期間が長いほど痛風発作のリスクが高まります。痛風は、血清尿酸値を6.0mg/dL以下に維持することにより、必ずコントロール出来る病態です。本稿では、痛風の診断、治療および、高尿酸血症に対してどのようにアプローチするかについて述べてみたいと思います。

痛風発作の特徴と診断

痛風発作が最も多く生じるのは、足の親指の付け根の関節（第一中足趾節関節）です。腫脹を伴い、発赤、熱感という典型的な炎症所見を示すのが特徴です（図1）。激しい痛みを生じ、触れることもできないので、通常は靴を履けません。一度に生じるのは、左右どちらか片方で、両側に同時に生じることはありません。痛みが始まってから24時間以内にピークとなり、1週間から10日以内には症状がほぼ消退します。すなわち、急性の単関節炎という特徴があります。他に生じやすい部位として、足の甲、足首（足関節）、アキレス腱附着部があり、ほとんどが下肢の末梢部です。

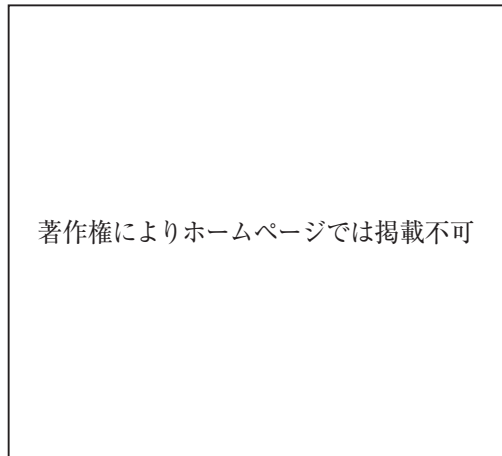


図1

初発の発作が、膝関節や上肢の関節に生じることはまずありません。ただ、膝のいわゆるお皿（膝蓋骨）と皮膚の間にある滑液包（潤滑油の入った袋で皮膚と骨との滑りを良くする）に発作が生じることがあり、この場合は膝蓋骨に当たる部分の皮膚に発赤を生じます。

発作が治まった状態で来院されることも多いですが、その際には上記の痛風発作の特徴を確認していただき、靴が履けたかどうかを必ず確認していただければと思います。典型的な症状の場合には、診断にはあまり苦慮しません。

発作の際には、血清尿酸値は低下傾向となり、正常範囲を示す場合もあります。従いまして、発作が消退してから再度測定する必要があります。また、来院前に電話等で連絡がある場合には、受診の際に過去の健診での血液検査のデータ等を持参していただくようお願いしておくと診断の助けとなります。

痛風は圧倒的に男性に多い病態で、男女比は100：1～2です。これは血清尿酸値が女性で男性より低いことによります。

痛風発作の確定診断

痛風発作診断のゴールドスタンダードは、関節液中に尿酸塩結晶の存在を証明することです。広島市医師会臨床検査センターでは、偏光顕微鏡を使って結晶の同定を行っています。尿酸塩結晶は、針のように鋭い形状をしており、偏光軸に平行の場合には黄色、直角の場合には青色を発するという特徴があります（負の複屈折性）（図2）。この結晶を図2のように白血球が貪食した像があればさらに

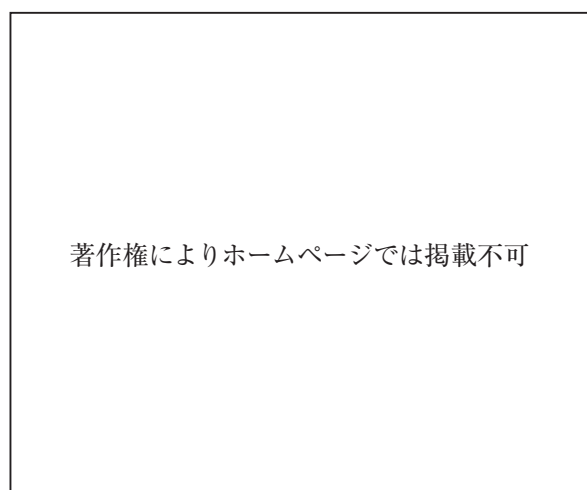


図2

診断が確実とされています。関節液が得られるようであれば、是非検査に出していただければと思います。一方、偽痛風の原因となるピロリン酸カルシウム結晶は、尿酸塩結晶のような鋭い形ではなく、また偏光に対する発色も尿酸塩結晶とは逆になっています（図3）。偽痛風では、関節軟骨に沿った石灰化像が単純X線撮影で観察できるのも特徴です。

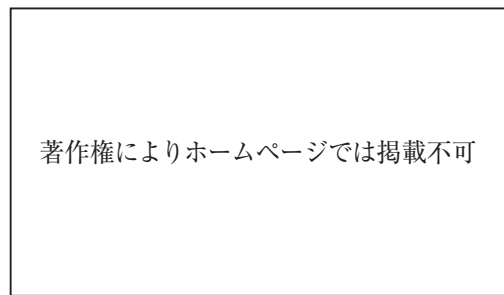


図3

偽痛風は、高齢者に多い関節炎で、慢性の経過をたどる場合もあります。また発熱を伴うことも多く、不明熱としての入院も見られます。CRP値が10mg/dLを超えることも珍しくなく、かなり激しい炎症を伴います。膝や手関節、肘などが好発部位で、痛風で一番多い第一中足趾節関節にはまず生じません。痛風と同様に非ステロイド抗炎症薬（あるいはステロイド薬）の内服が有効で、コルヒチンが発作予防に使用できます。

痛風発作の治療

痛風発作は、無治療でも1週間から10日で自然に治まりますが、通常は非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）の内服で対処します。ただし、胃粘膜障害や腎障害を有する場合には、グルココルチコイド（プレドニン5mg）を必要に応じて1日3～4回程度経口投与し、痛みが治まれば減量、中止とします。

痛風発作を複数回経験している方では、発作を生じる前に軽度の痛みや違和感があることが多く、予感、あるいは前兆と呼ばれます。この段階であれば、コルヒチンが有効です。1錠（0.5mg）を一回内服します。これで発作を予防できることが多いですが、もし本格的な発作が始まった場合には、コルヒチンは増量することなく、NSAIDsあるいはステロイド内服に切り替えます。

注意点として、発作中に尿酸降下薬によって血清尿酸値を下げると、発作が長引くということがあります。尿酸降下薬は、発作が消退した後、少量から投与を始める必要があります。

高尿酸血症の治療

痛風発作は、高尿酸血症を放置すると、当初は発作と発作の間隔が半年から2年程度であったものが徐々に短くなり、関節炎が持続する（慢性関節炎）状態になります（図4）。また、複数の関節に炎症を生じるようになり、関節リウマチと鑑別が必要になる場合もあります。腎障害も進行すると末期腎不全となり、透析治療が必要とな

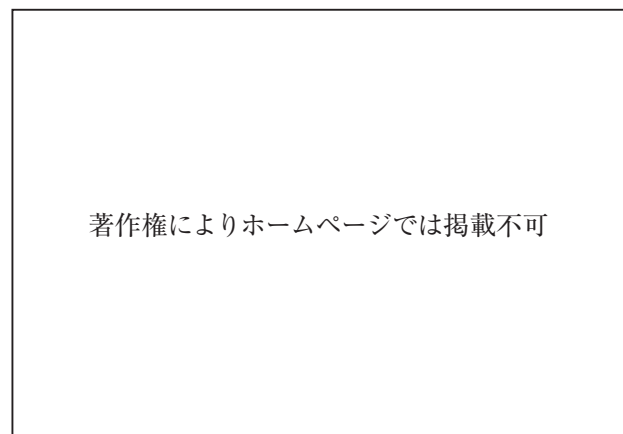


図4

ります。また、尿酸の塊（痛風結節）による関節破壊も生じてきます。痛風関節炎の根本病態である高尿酸血症を改善し、血清尿酸値をコントロールすることにより、痛風発作はほぼ完全に抑制できます。合併した腎障害の進行も抑制でき、痛風結節も徐々に縮小できます。

血清尿酸値のコントロール目標は6.0mg/dL以下です。生活習慣の改善については、重要なので後程述べます。尿酸降下薬は、最小用量から開始し、1ヵ月ごとに血清尿酸値を測定しながら徐々に増量し、3～6ヵ月程度をかけて6.0mg/dL以下を目指します。血清尿酸値を急に低下させると痛風発作が生じやすくなります。尿酸降下薬を慎重に増量しても痛風発作が生じてしまう場合には、コルヒチン1錠を連日併用しておく、痛風発作を予防しつつ血清尿酸値の低下を図ることができます。なお、尿酸降下薬開始後に痛風発作を生じた場合には、尿酸降下薬は中止することなく、同じ投与量を継続します（血清尿酸値を変動させないため）。増量が必要な場合には、発作消退後に考慮します。

尿酸降下薬の使い方

痛風を発症するような状態では、体内に尿酸が大量に蓄積しています。ここで尿酸排泄促進薬を使用すると、尿細管に多量の尿酸が流れ込み、尿路結石の形成や極端な場合には腎障害を生じることもあります。まずは、尿酸生成抑制薬で体内の尿酸蓄積量を減少させた後で、それでも血清尿酸値のコントロールが十分でない場合に、尿酸排泄促進薬を併用するという投与の仕方が良いと思われます。

以前は、尿酸生成抑制薬にはアロプリノールしかなく、プリン骨格を有するアロプリノールは腎排泄性で、尿酸排泄低下型ではアロプリノールの代謝産物が体内に貯留し副作用を生じやすいため、尿酸排泄促進薬が選択されていました。しかし、我が国で開発されたフェブキソスタットやトピロキソスタットは、プリン骨格を持たず、半分は肝臓から胆汁中に排泄されるため、尿酸排泄低下型でも副作用の増加は見られず、尿酸排泄低下型にも使用可能です。

尿酸排泄促進薬としてこれまで多く使用されてきたベンズブロマロンは強力であり、少量で尿酸値のコントロールが可能ですが、非常にまれに重篤な肝障害を呈することが報告されています。最近我が国で開発されたドチヌラドは、近位尿細管で尿酸の再吸収を担うURAT1というトランスポーターを選択的に阻害する薬剤であり、これまでのところ重篤な肝障害の報告はなされていません。尿酸降下作用も強力です。ただ、発売から時間が経っていないため（2021年5月より長期処方可能）、さらなる安全性については今後確認されていく必要があると思います。

フェブキソスタットの最小用量である10mgは、アロプリノール100～200mg程度の効果があり、かなり強力です。半錠（5mg）でも血清尿酸値のコントロールが可能な場合もあります。また、20mg錠でコントロール不十分な場合、添付文書では40mgに増量することになっていますが、血清尿酸値を徐々に低下させるという方針から、10mg錠を加えて30mgとして使用することも望ましいと考えます。

生活指導

我が国の痛風に対する食事指導は、プリン体制限に偏りがちですが、第一のポイントは、体重のコントロールです（摂取エネルギー低下と有酸素運動の指導を粘り強く行います）。次に重要な飲酒についてですが、アルコールそのものに尿酸値を上げる作用があることを説明する必要があります。患者さんの中には、ビールだけを避ければいいと思っている方も多いです。確かにビールにはプリン体が含まれ、それによる尿酸値上昇が加わりますので、影響は一番大きいですが、アルコールを含む限りどの飲料にも尿酸値への影響はあります。アルコールは高エネルギー物質でもありますので、体重への影響も大きいです。水分摂取も重要であり、尿量が減少すると尿酸の尿中への排泄が低下します。一日尿量として2リットル以上が推奨されています。

肉や魚はプリン体を含み尿酸値を上昇させますが、魚には痛風患者に多い動脈硬化を抑制する作用があるので、むしろ積極的に摂取を勧めた方がいいと思われます。肉、特に牛や豚などの赤い肉は、尿酸値を上げるとともに動脈硬化のリスクも高めることが示されています。豆類や野菜・果物には動脈硬化抑制効果があり、体重にも良い影響があるので積極的に摂取を勧めます。ただし、市販の果物ジュースには、100%果汁でも体重および尿酸値を上昇させる作用が報告されていますので、注意しておく必要があります。

コーヒー、乳製品（特に低脂肪）、ビタミンCには尿酸値低下作用が報告されています。ただし、これらの食品だけで痛風患者の血清尿酸値のコントロールができるわけではありませんので、普段摂取していない人に新たに勧める必要はありません。

痛風の動向

3年毎に行われる国民生活基礎調査での通院者数を見ると、痛風で通院中と回答した数は調査ごとに増えており、最近の30年間で男性では6倍近くと著増しています（図5）。この原因として、高尿酸血症の割合が2000年代半ばまで増加傾向が続いていたこと（図6）、さらに高齢化が進んだことが挙げられます。痛風は、高尿酸血症が長期にわたって続くことによる尿酸塩蓄積症であり、血清尿酸値が高いほど、またその持続期間が長いほど発症率が高

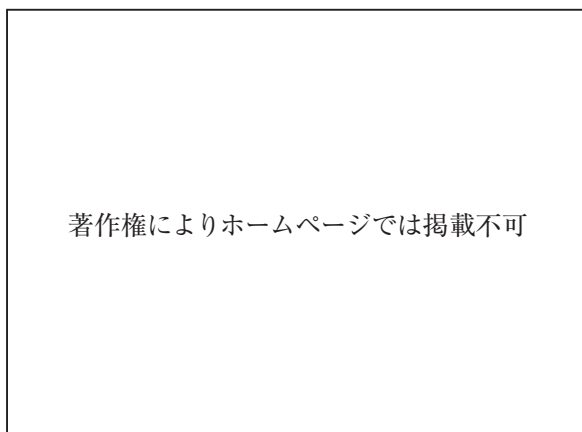


図5

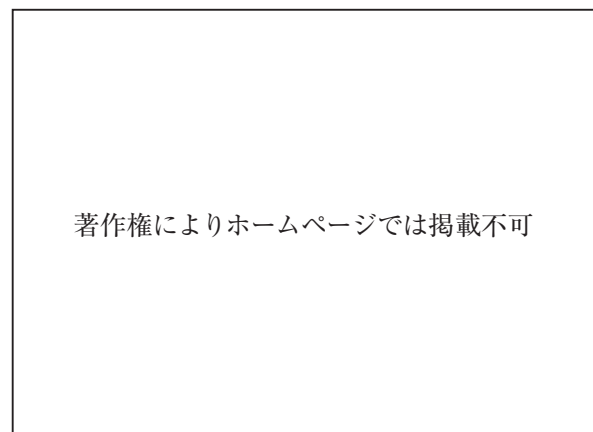


図6

まります（図7）。年齢と共に高尿酸血症の持続期間は当然長くなることから、高齢での発症が多くなる傾向にあります（図8）。高齢者数は、2040年代までは徐々に増加することから、痛風患者数も今後20年間さらに増加することが予想されます。

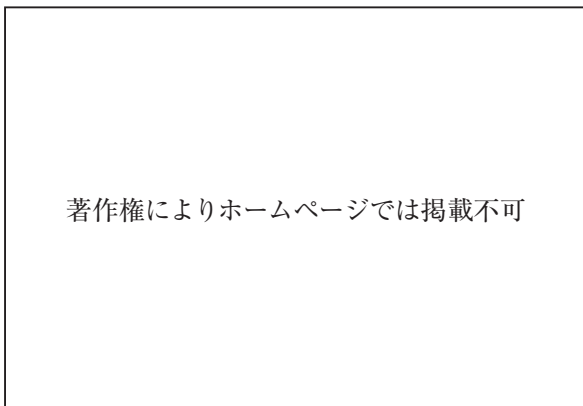


図7

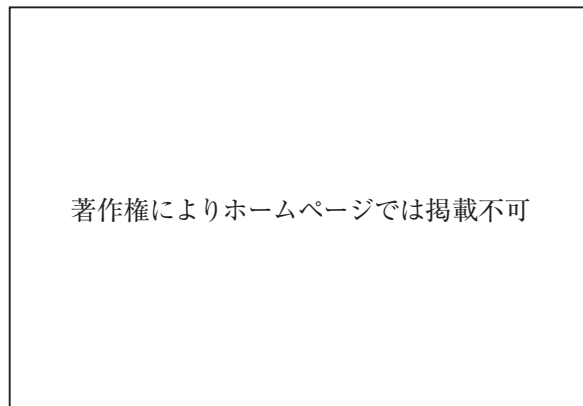


図8

高尿酸血症と生活習慣病との関連について

痛風患者では、動脈硬化をはじめとした生活習慣病が多いことから、尿酸とこれらの病態との関連についての検討が行われてきました。血清尿酸値をコントロールすることによって生活習慣病のリスクが低下するかどうかについてのエビデンスが不足していることから、高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインでは、血清尿酸値はこれらの疾患のマーカーとして捉えられています（図9）。我々が広島・長崎の被爆者集団について解析を行った結果でも、血清尿酸値と心血管疾患との関連については男女差が非常に大きく、尿酸が直接動脈硬化病態に関与しているとは考えにくい結果でした（図10）。海外からも同様の男女差が報告されています。また、これまで報告された血清尿酸値に関連する遺伝子マーカーと動脈硬化や糖尿病との関連についての複数の大規模検討でも、有意な結果は認められていません。

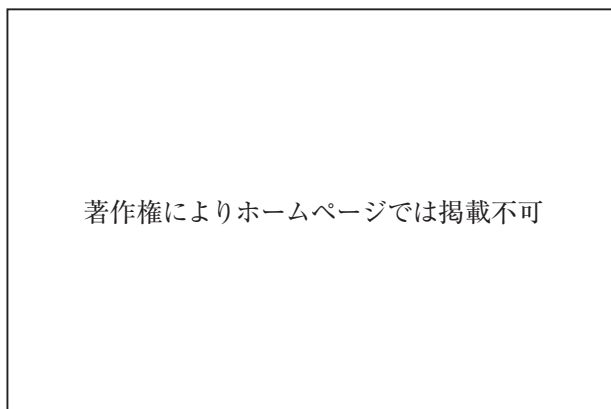


図9

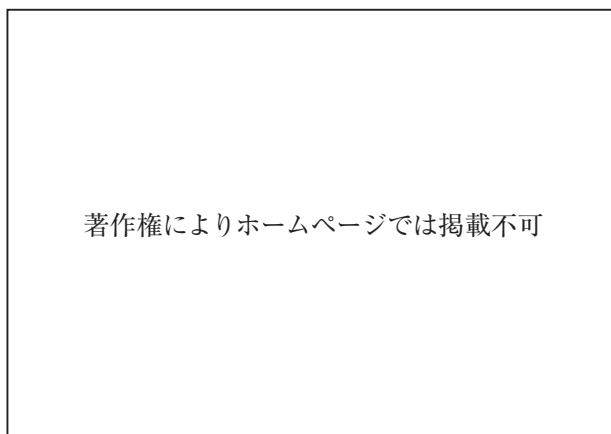


図10

無症候性高尿酸血症への対処

痛風発作を生じていない高尿酸血症（無症候性高尿酸血症）に対してどのようにアプローチするかについて、高尿酸血症・痛

風の治療ガイドラインでは、血清尿酸値が8.0 mg/dL 未満では生活習慣指導、8.0mg/dL 以上で腎障害などの合併症を伴う場合には尿酸降下薬による治療を考慮、9.0mg/dL 以上では合併症の有無にかかわらず尿酸降下薬による治療を考慮となっています（図11）。

しかし、実臨床に則して考えるならば、血清尿酸値が8.0mg /dL 未満でも、腎障害や尿路結石などの合併症を伴う場合もあり、血清尿酸値のコントロールでこれらの合併症の進行や再発を予防できることから、尿酸降下薬による治療を行った方がよいと思われま（図12）。海外では、エビデンスがないということで高尿酸血症に対する尿酸降下薬は推奨されていませんが、日本で行われた高尿酸血症を伴うCKD に対する臨床試験で、尿酸降下薬によって痛風発作が予防できることが世界で初めて示

されたこともあり（Kimura K, et al. Am J Kidney Dis 72:798, 2018）、無症候性高尿酸血症に対する治療も考慮してよいと思われま。血清尿酸値が9.0mg/dL 以上が続く場合には、痛風発作のリスクも高まることから尿酸降下薬の使用を当然考慮しますが、8.0mg/dL 以上で考慮してもよいと思われま。

尿酸生成抑制薬(キサンチンオキシダーゼ阻害薬)の新たな可能性

生体のエネルギーはATP に蓄えられ、脳や筋肉を含めすべての生体活動がATP のエネルギーを利用して営まれています。ATP はエネルギー補給があれば再生しますが、なければ分解経路に入り尿酸となります（図13）。ATP は細胞膜を通らないので、他の細胞から供給されません。ATP を最初から合成するとなると余分なエネルギーが必要となります。細胞には、ATP 分解経路の途中の物質を回収して再利用するシステムが備わっています。これがサルベ

著作権によりホームページでは掲載不可

図11

著作権によりホームページでは掲載不可

図12

著作権によりホームページでは掲載不可

図13

ジ経路で、ATP 分解途中の物質であるヒポキサンチンを回収し、ATP 再合成に利用します(図13)。肝臓ではヒポキサンチンはキサンチンを経て尿酸になります。フェブキソスタットなどの尿酸生成抑制薬は、ヒポキサンチンがキサンチンになるのを阻害して尿酸生成を抑制するのでヒポキサンチンが増加します。ヒポキサンチンは細胞膜を通過するので肝臓以外の細胞に取り込まれ、ATP 合成に利用されます。

多くの病気がエネルギー不足によっておこると考えられており、例えば狭心症は心臓の一時的な酸素不足による ATP 産生障害がその実態です。狭心症の方に尿酸生成抑制薬であるアロプリノールを大量に投与した臨床実験が行われており、運動耐用能の改善が報告されています (Norman A, et al. Lancet 375:2161, 2010)。アルツハイマー病は、アミロイド β が脳に沈着することが原因と考えられていますが、このような不要蛋白質の細胞内での処理にはエネルギーが必要になります。痛風患者でアロプリノールを使用している人では、認知症のリスクが低いことが海外の観察研究で示されています (Lu N, et al. Ann Rheum Dis 75:547, 2016)。

プリン体を多く含む食品は、尿酸値を上昇させることから避けるべきと考えられています。尿酸生成抑制薬を使用していれば、ヒポキサンチンを増加させることに繋がり、エネルギー代謝を改善すると考えられます。実際に、プリン体としてイノシンを投与し、フェブキソスタットと併用することにより、神経変性疾患であるパーキンソン病への治療効果が示されています (Watanabe H, et al. Medicine 99:e21576, 2020)。プリン体フリービールの販売が伸びるなど、これまでプリン体は完全に悪者扱いになっていましたが、尿酸生成抑制薬服用下では、「プリン体は体に良い」と考え方を変える必要があると思います。

おわりに

尿酸は、水に溶けにくいいため血漿中の溶解度は7.0mg/dL 程度であり、それを超えると結晶化して組織に沈着します。しかし、痛風発症までにはかなりの量の尿酸塩結晶の蓄積が必要であり、長期間を要します。したがって、痛風発症は高齢になるほど増加します。高齢者数は現在の試算では2040年過ぎまでは増加することが見込まれており、痛風患者数もその時点まであと20年くらいは増加傾向が続くことが予想されます。尿酸降下薬による治療により、血清尿酸値6.0mg/dL をターゲットとすれば痛風は必ずコントロールできる疾患です。尿酸降下薬は、我が国で開発された薬剤が現在主役となっています。

尿酸生成抑制薬には、ATP 増強という効果が見込まれ、アルツハイマー病などこれまで解決できなかった疾患に対して対処する手立てを提供してくれる可能性があります。さらに、プリン体摂取により ATP はより増強されることも示されており、これまでのパラダイムを変換し、尿酸生成抑制薬服用下では「プリン体は体に良い」となる時代がやってくるものと考えています。