2019年改訂

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン

編集 日本痛風・核酸代謝学会
ガイドライン改訂委員会

第3版

Guideline for
the management of
hyperuricemia and gout

診断と治療社

2019年改訂

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン

編集 日本痛風・核酸代謝学会
ガイドライン改訂委員会

第3版

Guideline for
the management of
hyperuricemia and gout

診断と治療社

発刊に寄せて

この度,『高尿酸血症･痛風の治療ガイドライン（第 3 版)』を発刊することができました．本ガイドライン（第 3 版）の作成にご協力いただきました先生方に心より感謝いたします.

本ガイドラインは 1996 年に日本痛風・核酸代謝学会において，高尿酸血症・痛風の診断・治療に関してのコンセンサス（松澤佑次学会長）が示されたことを受けて，2002 年に世界で初めてのエビデンスを網羅した『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 1 版)』(細谷龍男委員長）として作成され，痛風の診療を主体としたガイドラインが完成しました．その後，欧米のリウマチ学会から高尿酸血症・痛風治療に関してのガイドラインが相次いで発刊され，同時期に高尿酸血症と臓器障害に関連する疫学ならびに介入研究の報告が急速に増加し，高尿酸血症を臨床現場でどのように扱うかについての議論が進みました．これらの状況を受けて 2010 年に『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 2 版)』(山中　寿委員長）が発刊され，特に高尿酸血症を尿酸塩結晶による尿酸沈着症と，無症候の高尿酸血症に分けて，前者に関しては治療の開始基準と治療目標を定めるのに対して，後者に関しては臓器障害ならびに生活習慣病のマーカーとして扱うことが決められました.

現在まで，高尿酸血症は高血圧やメタボリックシンドローム等の生活習慣病，腎障害，脳・心血管イベントの予測因子または危険因子であるという報告が増加する一方で，欧米のリウマチ学会が痛風の診断と治療に関してのガイドラインの改訂を行い，無症候性高尿酸血症の尿酸コントロールを，痛風や腎障害および心血管イベントの予防の目的では行わないとしており，わが国のガイドラインとは異なる点が認められます.

2012 年の追補版（日本痛風・核酸代謝学会　ガイドライン改訂委員会編集）にも記されたように，近年，フェブキソスタットやトピロキソスタットといった新規のキサンチン酸化還元酵素（XOR）阻害薬が開発され，高尿酸血症単独の診断名で使用できるようになり，これらの薬剤は中等度の腎障害を有する高尿酸血症患者にも用量を変更せずに使用が可能です.

近年，わが国のガイドライン作成の多くが公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報事業（Minds）のガイドライン作成法に準じ，クリニカルクエスチョン（CQ）に対して網羅的な文献検索によるエビデンス総体の評価に加え，患者の価値観・希望や医療経済を鑑みて作成される “evidence-based consensus guideline” が主流となっています．無症候性高尿酸血症の段階から治療介入を行うわが国の現状を，エビデンスの益と害のバランスならびに患者の価値観や医療経済の観点から検討し，患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を示すことは重要です．これらを踏まえ,『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 3 版)』を作成し発刊しました．主な改訂点として重要な治療に関する臨床課題から 7 つの CQ とその推奨を作成しました．また高尿酸血症･痛風の診療マニュアルには高尿酸血症の新規病型分類・動脈硬化・心不全・腫瘍崩壊症候群・小児の高尿酸血症・医療経済の項目が新規に追加されました．本ガイドラインを臨床にお役立ていただければ幸甚です.

2018 年 11 月

一般社団法人　日本痛風・核酸代謝学会
『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 3 版)』
改訂委員長　久留一郎

執筆者一覧（50音順，敬称略，*…日本痛風・核酸代謝学会　理事長，**…副理事長）

作成主体

一般社団法人　日本痛風・核酸代謝学会

ガイドライン作成組織

改訂委員長	久留　一郎	鳥取大学大学院医学研究科再生医療学分野　教授
改訂副委員長	市田　公美	東京薬科大学薬学部病態生理学教室　教授
	嶺尾　郁夫	市立豊中病院糖尿病センター　センター長

改訂統括委員会

安西　尚彦	千葉大学大学院医学研究院薬理学教室　教授
上田　孝典*	福井大学　副学長
鎌谷　直之	公益財団法人痛風財団　理事長
登　　勉	医療法人社団主体会小山田記念温泉病院小児リハビリ科　部長
久留　一郎	鳥取大学大学院医学研究科再生医療学分野　教授
細谷　龍男	東京慈恵会医科大学　名誉教授
細山田　真	帝京大学薬学部人体機能形態学　教授
森崎　隆幸	東京大学医科学研究所人癌病因遺伝子分野　特任教授
山田　裕一	椙山女学園大学看護学部生命科学　非常勤講師
山中　　寿**	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座　教授・講座主任

改訂事務局（ステアリングチーム）

太田原　顕	独立行政法人労働者健康安全機構山陰労災病院高血圧内科　部長
荻野　和秀	鳥取赤十字病院　副院長
浜田　紀宏	鳥取大学医学部地域医療学講座　准教授

改訂委員会

石坂　信和	大阪医科大学内科学講座内科学Ⅲ　教授
市田　公美	東京薬科大学薬学部病態生理学教室　教授
内田　俊也	帝京平成大学ヒューマンケア学部・国際交流センター　教授
太田原　顕	独立行政法人労働者健康安全機構山陰労災病院高血圧内科　部長
大野　岩男	東京慈恵会医科大学総合診療内科　教授
大屋　祐輔	琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学　教授
荻野　和秀	鳥取赤十字病院　副院長
金子希代子	帝京大学薬学部臨床分析学研究室　教授
久保田　優	龍谷大学農学部食品栄養学科　特任教授
藏城　雅文	大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学　講師
古波蔵健太郎	琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部　部長
今田　恒夫	山形大学大学院医学系研究科公衆衛生学・衛生学講座　教授

佐藤　康仁	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座　講師
谷口　敦夫	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座　教授
土橋　卓也	社会医療法人製鉄記念八幡病院　病院長
筒井　裕之	九州大学大学院医学研究院循環器内科学　教授
堤　　善多	堤医院　院長
寺井　千尋	自治医科大学　客員教授
中山　健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野　教授
箱田　雅之	安田女子大学家政学部管理栄養学科　教授
浜口　朋也	市立伊丹病院糖尿病センター　センター長
浜田　紀宏	鳥取大学医学部地域医療学講座　准教授
東　　幸仁	広島大学原爆放射線医科学研究所ゲノム障害医学研究センターゲノム障害病理研究分野再生医科学研究部門　教授
藤森　　新**	帝京大学医学部附属新宿クリニック　院長
益田　郁子	医療法人財団医道会十条武田リハビリテーション病院リウマチ科　部長
嶺尾　郁夫	市立豊中病院糖尿病センター　センター長
森崎　裕子	公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院総合診療部臨床遺伝科　医長
森脇　優司	神戸学院大学栄養学部　教授
山内　高弘	福井大学医学部内科学（1）　教授
山口　　聡	医療法人仁友会北彩都病院　副院長
山下　浩平	京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学　准教授
山本　徹也	大阪暁明館病院検診センター　センター長

システマティックレビューチーム

有馬　久富	福岡大学医学部衛生・公衆衛生学教室　教授
市川奈緒美	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座　講師
大澤　彦太	信州大学医学部附属病院高度救命救急センター　診療助教
大坪　俊夫	福岡赤十字病院健診センター　センター長
岡本　　完	医療法人社団いろは会南大塚クリニック　院長
甲斐　久史	久留米大学医療センター循環器内科　教授
笠原　正登	奈良県立医科大学附属病院臨床研究センター　センター長
熊谷　天哲	医療法人社団六翠会伊丹ガーデンズクリニック　医員
桑原　政成	国家公務員共済組合連合会虎の門病院集中治療科・循環器センター内科　医長
小島　　淳	川崎医科大学総合内科学３　教授
嶋　　英昭	大阪医科大学内科学講座内科学Ⅲ・腎臓内科　助教
菅野　直希	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科　助教
瀬戸　洋平	東京女子医科大学八千代医療センター　講師
髙橋　澄夫	たかはし内科クリニック　院長
立石　　悠	医療法人藤井会石切生喜病院腎臓内科　副部長
冨田　晃司	大阪大谷大学薬学部分子生物学講座　教授
仲川　孝彦	洛和会音羽病院腎臓内科・透析センター　部長
中島　　洋	中島洋診療所　院長
長瀬　満夫	長瀬クリニック　院長
仲谷　慎也	大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学　講師

西澤　　均	大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学　講師
樋上　謙士	医療法人ひのうえ会樋上病院　院長
日高　雄二	医療法人社団泰山会赤坂中央クリニック　院長
丸山　之雄	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科　講師
水田栄之助	独立行政法人労働者健康安全機構山陰労災病院第三循環器科　部長
森田　英晃	大阪医科大学内科学講座内科学Ⅲ・循環器内科　講師（准）
山﨑　知行	大阪国際がんセンター内分泌代謝内科・臨床検査科　主任部長
吉田　成孝	医療法人伊豆七海会熱海海の見える病院透析センター　センター長

外部評価担当者

室原　豊明	名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科　教授
和田　隆志	金沢大学医薬保健研究域医学系腎臓内科学　教授

リエゾン委員

日本血液学会	上田　孝典	福井大学　副学長
日本高血圧学会	苅尾　七臣	自治医科大学内科学講座循環器内科学部門　教授
日本循環器学会	野出　孝一	佐賀大学医学部循環器内科　教授
日本小児科学会	花木　啓一	鳥取大学医学部保健学科小児家族看護学　教授
日本腎臓学会	柏原　直樹	川崎医科大学腎臓・高血圧内科学　教授
日本心不全学会	山本　一博	鳥取大学医学部病態情報内科学　教授
日本整形外科学会	森　　成志	近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科　講師
日本糖尿病学会	小山　英則	兵庫医科大学内科学糖尿病・内分泌・代謝科　主任教授
日本動脈硬化学会	木下　　誠	帝京大学　客員教授
日本尿路結石症学会	山口　　聡	医療法人仁友会北彩都病院　副院長
日本肥満学会	益崎　裕章	琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）　教授
日本病態栄養学会	菅野　丈夫	昭和大学病院栄養科　科長補佐
日本リウマチ学会	山中　　寿	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座　教授・講座主任
日本老年医学会	秋下　雅弘	東京大学医学部附属病院老年病科　教授

改訂協力委員

阿部　信一	東京慈恵会医科大学学術情報センター　課長補佐
小林　　慎	クレコンメディカルアセスメント株式会社　取締役最高業務責任者
竹内　裕紀	東京薬科大学薬学部医療実務薬学教室　准教授
真野　俊樹	中央大学大学院戦略経営研究科　教授

目　次

●発刊に寄せて……iii
●執筆者一覧……iv

序　章

Drug Information……2
●治療ガイドラインのスウィフトリファレンス……3
①本治療ガイドライン作成の背景と目的……3
②本治療ガイドラインの使い方……3
③治療アルゴリズム・クリニカルクエスチョンと推奨……4
④高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第３版の主な変更点……8
●重要用語の定義，略語一覧……11

第１章　作成組織・作成方針

1　背景・目的・スコープおよび使用上の注意……18
2　治療ガイドライン改訂組織……24
3　重要臨床課題・アウトカムとクリニカルクエスチョン……33
4　システマティックレビュー，エビデンスの質の評価と推奨作成……37
5　治療ガイドラインの公開と普及のために……41

第２章　クリニカルクエスチョンと推奨

CQ1　急性痛風関節炎（痛風発作）を起こしている患者において，NSAID・グルココルチコイド・コルヒチンは非投薬に比して推奨できるか？……44

CQ2　腎障害を有する高尿酸血症の患者に対して，尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？……48

CQ3　高尿酸血症合併高血圧患者に対して，尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？……52

CQ4　痛風結節を有する患者に対して，薬物治療により血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下にすることは推奨できるか？……56

CQ5　高尿酸血症合併心不全患者に対して，尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？……60

CQ6　尿酸降下薬投与開始後の痛風患者に対して，痛風発作予防のためのコルヒチン長期投与は短期投与に比して推奨できるか？……63

CQ7　無症候性高尿酸血症の患者に対して，食事指導は食事指導をしない場合に比して推奨できるか？……66

第3章　高尿酸血症・痛風の診療マニュアル

A トレンドとリスク

1　高尿酸血症の定義……72
2　高尿酸血症のリスク
　1）痛風……74
　2）腎障害……78
　3）尿路結石……81
　4）メタボリックシンドローム関連……84
　5）高血圧と脳・心血管病……86
　6）総死亡（含悪性腫瘍）……89

B 診断

1　尿酸の測定……92
2　高尿酸血症の病型分類……95
3　痛風……99
4　二次性高尿酸血症・痛風……102

C 治療

1　痛風関節炎と痛風結節……106
2　尿酸降下薬の種類と選択……110
3　高尿酸血症……114
4　腎障害……118
5　尿路結石……122
6　高血圧……125
7　動脈硬化……127
8　心不全……130
9　メタボリックシンドローム……133
10　腫瘍崩壊症候群における高尿酸血症……137
11　生活指導……141
12　小児の高尿酸血症……145
13　医療経済の視点と高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン……149

付　録

①　プリン体含量　食品中……154
②　プリン体含量　酒類中……162
③　尿酸降下薬一覧表（2018年11月現在）……164

索　引……168

web 版資料

以下の web 版資料, および CQ1 ～ 7 のエビデンスの収集と選定*は一般社団法人　日本痛風・核酸代謝学会ホームページにて掲載する［https://www.tukaku.jp/］.

*：「エビデンスの収集と選定」では Minds file【4－1】～【4－10】を各 CQ ごとに収載した.

・［web 版資料 1　患者意見 1］……7, 34, 38, 39
・［web 版資料 2　患者意見 2］……7, 38, 39
・［web 版資料 3　ガイドライン統括委員 _COI 情報 2016］……31
・［web 版資料 4　ガイドライン作成委員 _COI 情報 2016］……31
・［web 版資料 5　ガイドライン統括委員 _COI 情報 2017］……31
・［web 版資料 6　ガイドライン作成委員 _COI 情報 2017］……31
・［web 版資料 7　ガイドライン統括委員 _COI 情報 2018］……31
・［web 版資料 8　ガイドライン作成委員 _COI 情報 2018］……31
・［web 版資料 9　ガイドライン作成協力者 _COI 情報 2018］……31
・［web 版資料 10　ガイドライン外部評価委員 _COI 情報 2018］……31, 41
・［web 版資料 11　ガイドラインシステマティックレビュー委員 _COI 情報 2018］……31
・［web 版資料 12　第 1 回委員会議事録］……31
・［web 版資料 13　第 2 回委員会議事録］……32
・［web 版資料 14　第 3 回委員会議事録］……32
・［web 版資料 15　第 4 回委員会議事録］……32, 39
・［web 版資料 16　第 5 回委員会議事録］……32
・［web 版資料 17　CQdelphi 1 回目］……33
・［web 版資料 18　CQdelphi 2 回目］……33
・［web 版資料 19　CQ1 検索式］……37, 47
・［web 版資料 20　CQ2 検索式］……37, 50
・［web 版資料 21　CQ3 検索式］……37, 55
・［web 版資料 22　CQ4 検索式］……37, 59
・［web 版資料 23　CQ5 検索式］……37, 62
・［web 版資料 24　CQ6 検索式］……37, 65
・［web 版資料 25　CQ7 検索式］……37, 69
・［web 版資料 26　エビデンスの収集と選定　CQ1］……6, 7, 37, 44
・［web 版資料 27　エビデンスの収集と選定　CQ2］……6, 7, 37, 48
・［web 版資料 28　エビデンスの収集と選定　CQ3］……6, 7, 37, 52
・［web 版資料 29　エビデンスの収集と選定　CQ4］……6, 7, 37, 56
・［web 版資料 30　エビデンスの収集と選定　CQ5］……6, 7, 37, 60
・［web 版資料 31　エビデンスの収集と選定　CQ6］……6, 7, 37, 63
・［web 版資料 32　エビデンスの収集と選定　CQ7］……6, 7, 37, 66

「2 章　クリニカルクエスチョンと推奨」,「3 章　高尿酸血症・痛風の診療マニュアル」の記載内容は相互に補完しあうものである. 全体を通してお読みいただくことをおすすめする.

序　章

Drug Information

本書の薬剤の用法・用量・製薬会社名などにつきましては，正確かつ最新のものを記載するよう努力しております．しかしながら，これらの情報は変更される場合がありますので，特に新薬，使い慣れない薬剤の使用に関しましては，各々の添付文書を参考にされ，十分にご注意くださいますようお願い申し上げます．
本書に記載した使用法によって問題が生じたとしても，著者，編集者，出版社はその責を負いかねますのであらかじめご了承ください．

【薬価について】

本書掲載の薬価に関しては，本文（p.1 ～ p.151）は 2017 年 11 月現在の薬価，付録（p.153 ～ p.167）は 2018 年 11 月現在の薬価を掲載しています．

（日本痛風・核酸代謝学会　ガイドライン改訂委員会／診断と治療社）

序　章

治療ガイドラインのスウィフトリファレンス

1 本ガイドライン作成の背景と目的

診療ガイドラインとは診療上の重要度の高い医療行為について，エビデンスの文献検索を網羅的に行い，その評価，益と害のバランスなどを考慮して，患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書です．『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン』は 2002 年に作成され，高尿酸血症・痛風に関する知見が積み重なって 2010 年に改訂が行われました．そのあとに痛風関節炎の治療と予防の進歩や臓器障害のリスクとしての尿酸の意義，薬物治療の進歩ならびに診療ガイドライン作成方法も変化してきました．そこで，日本痛風・核酸代謝学会では，このような状況を考慮しながら，わが国での高尿酸血症・痛風の診療レベルを標準化し，患者さんが日本全国どこでも標準治療が受けられることを目的に，治療ガイドラインの改訂を行いました．

2 本ガイドライン（第 3 版）の使い方

臨床現場における意思決定の際に，本書を判断材料の 1 つとして役立てるためにも，正しく使用していただきたく思います．

Step1：実際に使用される前に，以下の注意点を読んでください

・本ガイドラインは高尿酸血症・痛風の患者さん，高尿酸血症・痛風の非専門医を含む医療従事者の利用を想定しています．
・本ガイドラインの推奨は成人の高尿酸血症・痛風が対象です．
・ガイドラインは実際の治療を束縛するものではありません．高尿酸血症・痛風に精通した専門医や治療経験が豊富な医師は本ガイドラインの推奨とは異なる治療を行うことがあります．また，本ガイドラインに示されるのは一般的な診療方法であるために，必ずしも個々の患者さんに当てはまるとは限りません．最終的な判断は主治医と患者さんが協議して行わなければならないことをご理解ください．
・高尿酸血症・痛風は臓器合併症を伴うために，必要に応じて各領域の専門医にご相談ください．
・本ガイドライン（第 3 版）の推奨は 2017 年 3 月 31 日までのエビデンスを基に作成されました．今後とも，研究の発展や医療環境の整備と共に治療法が変化・進歩することがあり，これらに応じて本ガイドラインも定期的に改訂される予定です．
・本ガイドラインは臨床現場で医師や患者さんが適切な判断や決断を下せるように支援する目的で作成されました．医事紛争や医療裁判の資料としての利用はその目的から逸脱しているので用いないでください．

Step2：次の図を参考にして，対象疾患と本書で利用できる部分を確認してください

本ガイドラインのなかで，痛風関節炎の治療とその再発予防と痛風結節の治療ならびに腎障害・高血圧・心不全を合併した高尿酸血症の治療や食事指導に関して診療の場において意見が分かれる，あるいは判断に迷う時に利用できる部分は『第 2 章　クリニカルクエスチョンと推奨』です．上記以外の高尿酸血症・痛風の疫学・診断・病態別治療で利用できる部分は『第 3 章　高尿酸血症・痛風の診療マニュアル』です．

なお，医療従事者以外の方にはわかりにくい内容が多く含まれていることを，どうかご理解ください．

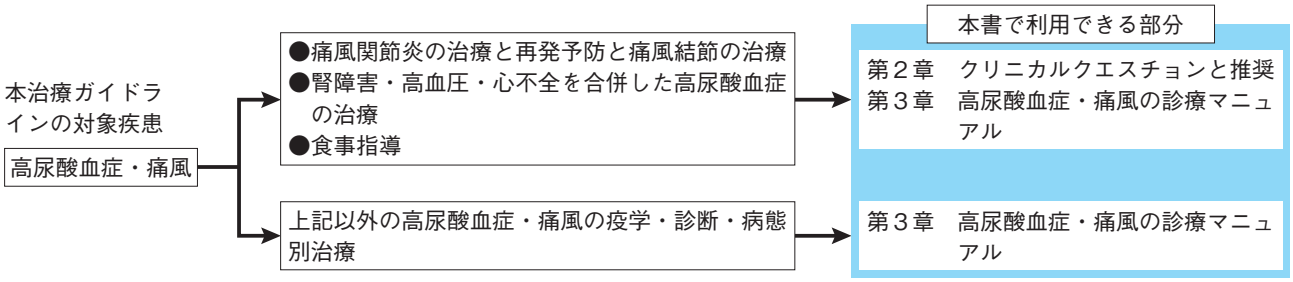


図　本ガイドライン（第 3 版）の構成

3 治療アルゴリズム・クリニカルクエスチョンと推奨

1. 治療アルゴリズム

この治療ガイドラインでは，高尿酸血症・痛風の治療の流れをわかりやすくし，クリニカルクエスチョン（CQ）作成の際の資料とするために治療アルゴリズムを用いています．

診断が確定している高尿酸血症・痛風の患者さんには，痛風関節炎や痛風結節症状を有している場合の治療と症状を有していない高尿酸血症の治療があります．前者には加療中の痛風関節炎の再発の治療も含まれます．一方で無症候性高尿酸血症には臓器障害が高頻度に合併しており，高尿酸血症の治療を臓器合併症予防のために行うべきかという点も判断や意見の分かれる点です．さらに食事指導の有用性に関しても判断や意見が分かれます．このように診療の場において意見が分かれる，あるいは判断に迷う事項が重要臨床課題でありCQの候補となります．今回は「痛風関節炎の治療」「痛風結節の治療」「コルヒチンカバー」「腎障害・高血圧・心不全合併高尿酸血症の治療」「アルコールを含む食事指導」が重要臨床課題として選ばれ，CQが作成されました．

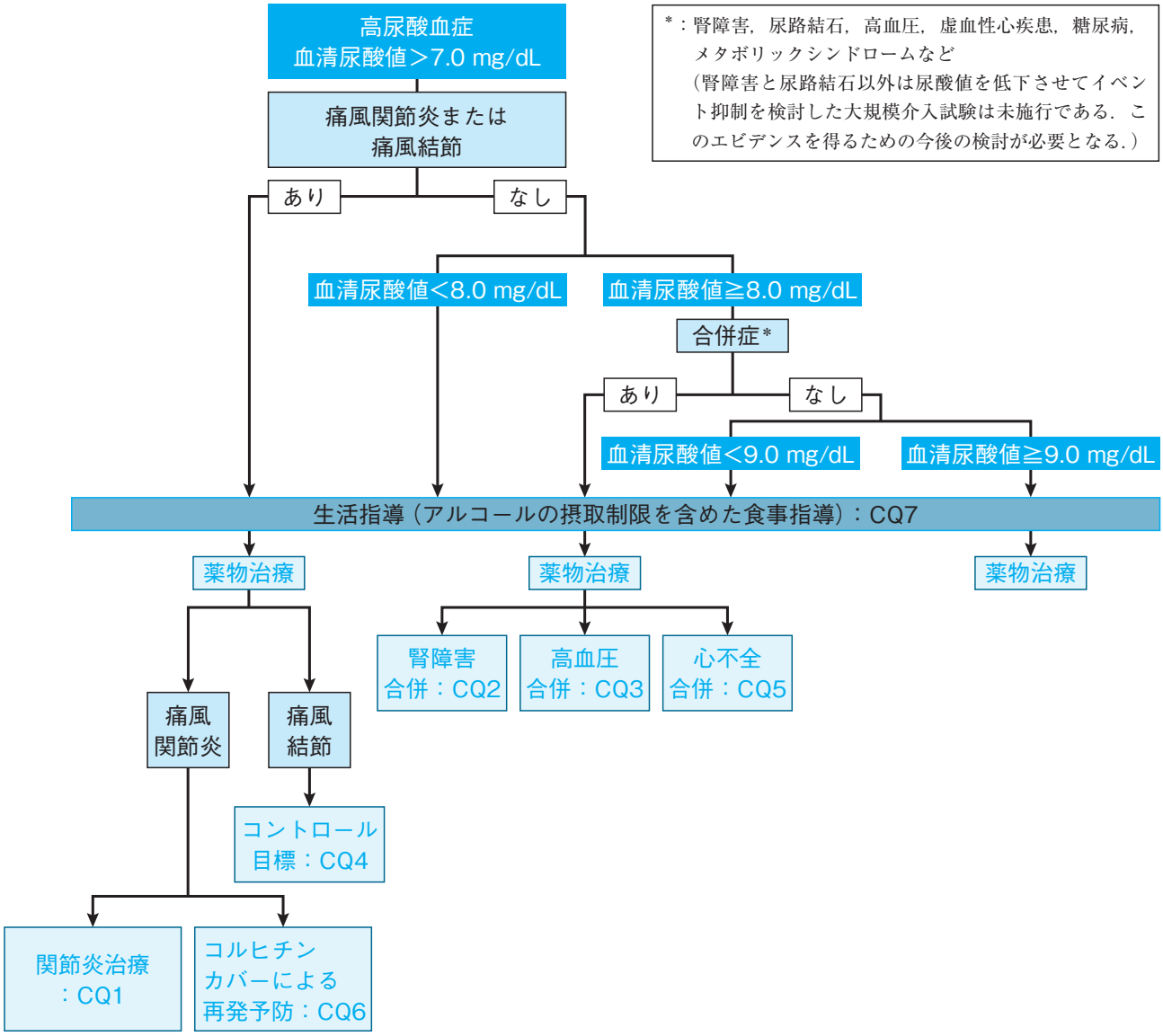


図 高尿酸血症・痛風の治療指針

2. クリニカルクエスチョンと推奨

診療の現場において意見が分かれる，あるいは判断に迷う点を疑問文で表したものがCQであり，CQに対する回答が推奨文です．これまでの治療に関するエビデンスおよび患者さんの意見のまとめと医療費に関する資料等を用いて，高尿酸血症・痛風の診療にかかわる医師，診療ガイドライン専門家等からなるパネル会議が開かれ，パネリストは「エビデンスの強さ（確実性）」「益と害のバランス」「患者の価値観や希望」「コストや資源」の4つの要因を総合的に検討し，「推奨」を作成しました．

エビデンスの強さ（確実性）とは？

患者さんを治療することで，患者さんにとって利益となる項目（益）と有害事象などの不利益となる項目（害）に関して研究結果をまとめた内容の質と確実性のことです．複数の要因に基づき判定し，「A（強）」「B（中）」「C（弱）」「D（非常に弱い）」の4段階に分けます．

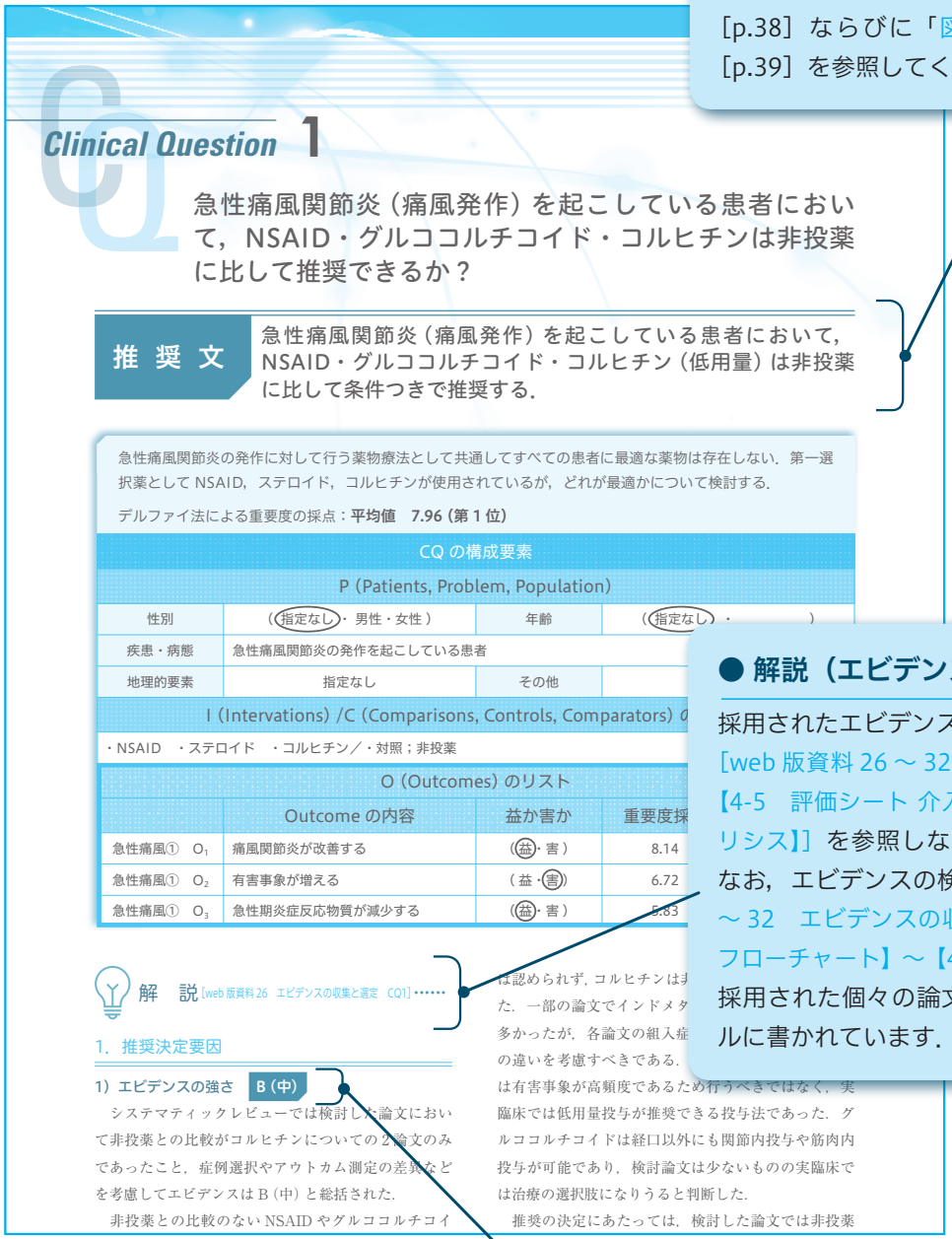
推奨の強さとは？

推奨の強さは前述した4つの要因で決まります．「エビデンスの強さ」のみで推奨の強さは決まりません．「益と害のバランス」「患者の価値観や希望」「コストや資源」を加味して総合的に判定します．一方で，エビデンスの強さが非常に弱い場合は，一般的に弱い推奨となる場合が多くなります．

推奨と解説の読み方

詳細は第 2 章をご覧ください

（web 版資料は学会 HP に掲載しています）



Clinical Question 1

急性痛風関節炎（痛風発作）を起こしている患者において，NSAID・グルココルチコイド・コルヒチンは非投薬に比して推奨できるか？

推 奨 文　急性痛風関節炎（痛風発作）を起こしている患者において，NSAID・グルココルチコイド・コルヒチン（低用量）は非投薬に比して条件つきで推奨する．

急性痛風関節炎の発作に対して行う薬物療法として共通してすべての患者に最適な薬物は存在しない．第一選択薬として NSAID，ステロイド，コルヒチンが使用されているが，どれが最適かについて検討する．

デルファイ法による重要度の採点：**平均値　7.96（第 1 位）**

CQ の構成要素			
P（Patients, Problem, Population）			
性別	（指定なし・男性・女性）	年齢	（指定なし・　　）
疾患・病態	急性痛風関節炎の発作を起こしている患者		
地理的要素	指定なし	その他	
I（Intervations）/C（Comparisons, Controls, Comparators）			
・NSAID　・ステロイド　・コルヒチン／・対照；非投薬			

O（Outcomes）のリスト			
	Outcome の内容	益か害か	重要度採
急性痛風① O_1	痛風関節炎が改善する	（益・害）	8.14
急性痛風① O_2	有害事象が増える	（益・害）	6.72
急性痛風① O_3	急性期炎症反応物質が減少する	（益・害）	5.83

解　説 [web 版資料 26　エビデンスの収集と選定　CQ1] ……

1．推奨決定要因

1）エビデンスの強さ　B（中）

システマティックレビューでは検討した論文において非投薬との比較がコルヒチンについての 2 論文のみであったこと，症例選択やアウトカム測定の差異などを考慮してエビデンスは B（中）と総括された．

非投薬との比較のない NSAID やグルココルチコイ

は認められず，コルヒチンは

た．一部の論文でインドメタ

多かったが，各論文の組入症

の違いを考慮すべきである．

は有害事象が高頻度であるため行うべきではなく，実臨床では低用量投与が推奨できる投与法であった．グルココルチコイドは経口以外にも関節内投与や筋肉内投与が可能であり，検討論文は少ないものの実臨床では治療の選択肢になりうると判断した．

推奨の決定にあたっては，検討した論文では非投薬

● 推奨文

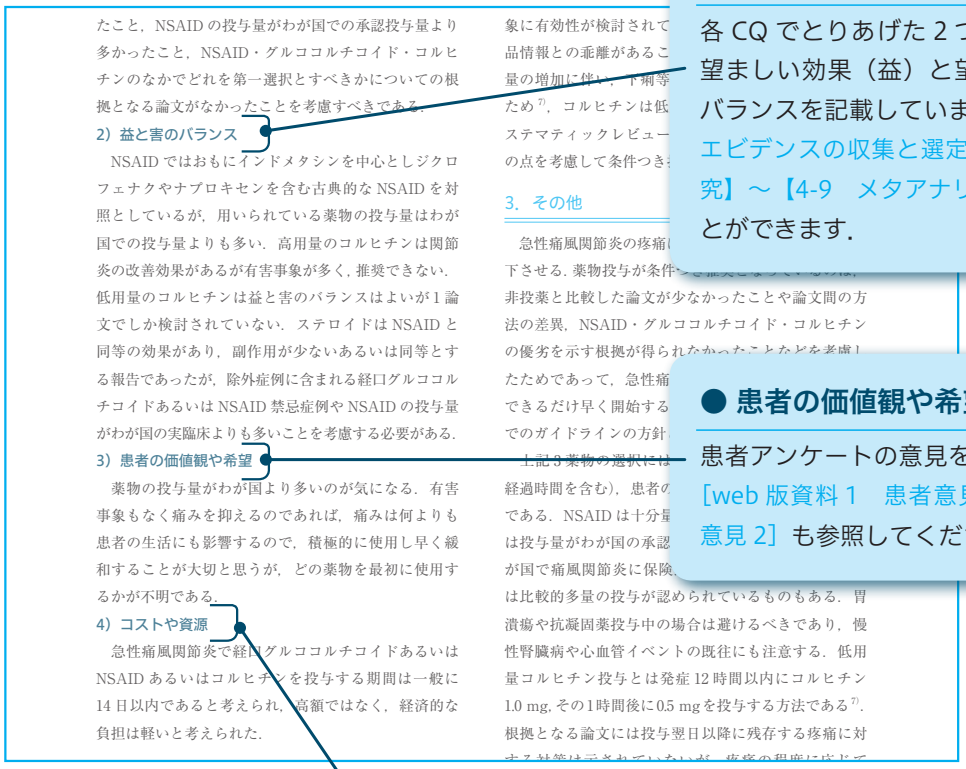
推奨文が書かれています．推奨の強さとエビデンスの質（確実性）については，「表 1 アウトカムごとのエビデンスの強さ（確実性）」[p.38] ならびに「図 1 推奨の強さと方向」[p.39] を参照してください．

● 解説（エビデンスの要約）

採用されたエビデンスの要約が書かれています．[web 版資料 26 ～ 32　エビデンスの収集と選定【4-5　評価シート 介入研究】～【4-9　メタアナリシス】] を参照しながら読み進めてください．なお，エビデンスの検索過程は [web 版資料 26 ～ 32　エビデンスの収集と選定【4-2　文献検索フローチャート】～【4-4　引用文献リスト】] に，採用された個々の論文はアブストラクトテーブルに書かれています．

● エビデンスの強さ

これまでの検討結果を踏まえて，CQ に対する推奨とその強さを決定した過程が書かれています．また，臨床現場で判断する際の注意点も書かれています．



たこと，NSAID の投与量がわが国での承認投与量より多かったこと，NSAID・グルココルチコイド・コルヒチンのなかでどれを第一選択とすべきかについての根拠となる論文がなかったことを考慮すべきである．

2）益と害のバランス

NSAID ではおもにインドメタシンを中心としジクロフェナクやナプロキセンを含む古典的な NSAID を対照としているが，用いられている薬物の投与量はわが国での投与量よりも多い．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，推奨できない．低用量のコルヒチンは益と害のバランスはよいが 1 論文でしか検討されていない．ステロイドは NSAID 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であったが，除外症例に含まれる経口グルココルチコイドあるいは NSAID 禁忌症例や NSAID の投与量がわが国の実臨床よりも多いことを考慮する必要がある．

3）患者の価値観や希望

薬物の投与量がわが国より多いのが気になる．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うが，どの薬物を最初に使用するかが不明である．

4）コストや資源

急性痛風関節炎で経口グルココルチコイドあるいは NSAID あるいはコルヒチンを投与する期間は一般に 14 日以内であると考えられ，高額ではなく，経済的な負担は軽いと考えられた．

象に有効性が検討されて
品情報との乖離があるこ
量の増加に伴い，下痢等
ため[7]，コルヒチンは低
ステマティックレビュー
の点を考慮して条件つき

3．その他

急性痛風関節炎の疼痛
下させる．薬物投与が条件
非投薬と比較した論文が少なかったことや論文間の方法の差異，NSAID・グルココルチコイド・コルヒチンの優劣を示す根拠が得られなかったことなどを考慮
たためであって，急性痛
できるだけ早く開始する
でのガイドラインの方針
上記 3 薬物の選択には
経過時間を含む），患者の
である．NSAID は十分量
は投与量がわが国の承認
が国で痛風関節炎に保険
は比較的多量の投与が認められているものもある．胃潰瘍や抗凝固薬投与中の場合は避けるべきであり，慢性腎臓病や心血管イベントの既往にも注意する．低用量コルヒチン投与とは発症 12 時間以内にコルヒチン 1.0 mg，その 1 時間後に 0.5 mg を投与する方法である[7]．根拠となる論文には投与翌日以降に残存する疼痛に対

● 益と害のバランスはどうか？

各 CQ でとりあげた 2 つの治療を比較した場合の望ましい効果（益）と望ましくない効果（害）のバランスを記載しています．［web 版資料 26 ～ 32 エビデンスの収集と選定【4-5　評価シート 介入研究】～【4-9　メタアナリシス】］でも結果をみることができます．

● 患者の価値観や希望はどうか？

患者アンケートの意見をまとめて記載しています．［web 版資料 1　患者意見 1］［web 版資料 2　患者意見 2］も参照してください．

● コストや資源のバランスはどうか？*

前述した『益と害のバランスはどうか？』の検討結果，介入群の治療に必要な医療費について記載しています．「付録③　尿酸降下薬一覧表」［p.164］の薬価も参照してください．

*：薬価は，本文中は 2017 年 11 月現在，付録部分は 2018 年 11 月現在のものを掲載しています．

ことを条件つきで推奨する：21 票，③「実施しない」ことを条件つきで推奨する：0 票，④「実施しない」ことを推奨する：0 票

以上より②「実施する」ことを条件つきで推奨する，が採択された．

エビデンスサマリー

1．検索結果の概要

抽出された英語あるいは日本語の 150 論文から RCT を行った 40 論文を選択した．さらに，すでに発売されていない薬物や現在痛風の治療に用いられない薬物を対象とする論文を除き，NSAID・グルココルチコイド・コルヒチン合わせて 17 論文を検討した．アウトカムとして「痛風関節炎が改善する」，「急性期炎症反応物質が減少する」，「有害事象が増える」を選択し，システマティックレビューを行った．個々のエビデンスの強さの評価では以下を考慮した．

- 痛風関節炎の症例定義（尿酸一ナトリウム〈MSU〉結晶の証明，分類基準の使用の有無，罹患関節数，発症から組入までの期間）が論文により異なっていた．
- 非投薬との比較はコルヒチンを対象とした 2 論文のみであった．
- 「痛風関節炎が改善する」については患者疼痛評価によるベースラインからの疼痛改善を指標として解析した．ただし，疼痛評価方法や測定時期などは論文

1）NSAID

プラセボ対照比較試験はなく，6 種類の介入薬が対照薬（インドメタシン，ナプロキセン，ジクロフェナクのいずれか）と比較されていた．介入薬と対照薬の有効性には差は認められず，「インドメタシン，ナプロキセン，ジクロフェナクに比べて，被験薬として用いられた NSAID は痛風関節炎の改善効果に差を認めない」のエビデンスの強さは B（中）とした[1,5,8-15]．有害事象については，インドメタシンを対照薬とした 8 論文のメタアナリシスで全有害事象（リスク比）は 0.73［95% 信頼区間 0.56 ～ 0.96］であり，インドメタシン群で有意に多かった[1,5,8,9,11,13-15]．「インドメタシン，ナプロキセン，ジクロフェナクに比べて被験薬として用いられた NSAID では有害事象の頻度が低い」のエビデンスの強さは C（弱）としたが，実際にはインドメタシン，ナプロキセン，ジクロフェナクと同様の注意が他の NSAID でも必要であると考えられる．

2）グルココルチコイド

プラセボ対照比較試験はなく，経口プレドニゾロンとインドメタシンあるいはナプロキセンを比較した RCT 4 論文を中心に検討した[2-5]．疼痛改善効果は経口プレドニゾロンと NSAID で差を認めず（疼痛改善の標準化平均差 − 0.09［− 0.26 ～ 0.08］），「経口グルココルチコイドはインドメタシン，ナプロキセンに比べて痛風関節炎の改善効果に差を認めない」のエビデンスの強さは B（中）とした．インドメタシンを対照とした 3 論文ではプレドニゾロン投与群で有意に有害事象が少

● エビデンスサマリー

本推奨の決定に際してのエビデンスの概要をまとめています．

4 本ガイドライン（第 3 版）の主な変更点

第 2 章：クリニカルクエスチョンと推奨（新規作成）

第 2 章	項　目	変更点
クリニカルクエスチョンと推奨	CQ1	急性痛風関節炎（痛風発作）を起こしている患者において，NSAID・グルココルチコイド・コルヒチン（低用量）は非投薬に比して条件つきで推奨する.
	CQ2	腎障害を有する高尿酸血症の患者に対して，腎機能低下を抑制する目的に尿酸降下薬を用いることを条件つきで推奨する.
	CQ3	高尿酸血症合併高血圧患者に対して，生命予後なら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積極的には推奨できない.
	CQ4	痛風結節を有する患者に対して，薬物治療により血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下にすることは推奨できる.
	CQ5	高尿酸血症合併心不全患者に対して，生命予後改善を目的とした尿酸降下薬の投与は積極的には推奨できない.
	CQ6	尿酸降下薬投与開始後の痛風患者に対して，痛風発作予防のためのコルヒチン長期投与は条件つきで推奨できる.
	CQ7	無症候性高尿酸血症の患者に対して，食事指導は食事指導をしない場合に比して推奨できる.

第 3 章：高尿酸血症・痛風の診療マニュアル（追加・変更点）

第 3 章	項　目	変更点
A　トレンドとリスク	1　高尿酸血症の定義	変更なし.
	2　高尿酸血症のリスク 1）痛風	■ほとんどの高尿酸血症・痛風は，多因子疾患であり，遺伝要因と環境要因がさまざまに関与する．■関節内に尿酸一ナトリウム結晶の出現をまねく短期的な環境要因も痛風発症に関与する.
	2　高尿酸血症のリスク 2）腎障害	アロプリノールをはじめとするキサンチン酸化還元酵素阻害薬による尿酸降下療法は腎障害進展抑制に有効である可能性がある.
	2　高尿酸血症のリスク 3）尿路結石	高尿酸血症や痛風における尿路結石予防では，併存する糖尿病，高血圧や慢性腎臓病などの影響も考慮すべきである.
	2　高尿酸血症のリスク 4）メタボリックシンドローム関連	変更なし.
	2　高尿酸血症のリスク 5）高血圧と脳・心血管病	■血清尿酸値高値を示す集団は，高血圧ないしは高血圧前症を発症しやすい（特に若年者，肥満者，女性）．■血清尿酸値による脳卒中の発症と死亡率ならびに神経学的予後への影響は明らかではない．■血清尿酸値が高血圧と脳・心血管病のリスクと関連するか否かを検討した観察研究では，数多くの研究限界と未解決点が指摘されており，結果の解釈には注意が必要である.
	2　高尿酸血症のリスク 6）総死亡（含悪性腫瘍）	■血清尿酸値と総死亡リスクとの関連は，女性においてより強い傾向がある．■血清尿酸値高値は，悪性腫瘍リスクの低下，特に肺がんリスクの低下に関連する可能性がある.
B　診断	1　尿酸の測定	変更なし.

	2　高尿酸血症の病型分類	■高尿酸血症の病型分類は，尿中への尿酸排泄能と尿中尿酸排泄量により行われる．■尿酸排泄低下型高尿酸血症，腎負荷型（尿酸産生過剰型と腎外排泄低下型）高尿酸血症，混合型高尿酸血症に大別される．■病型の形成には，遺伝要因と環境要因の両方が関与している．
	3　痛風	■化膿性関節炎との鑑別や感染合併を否定するためには関節液採取と顕微鏡検査が必要である．■非侵襲的画像診断では関節エコー，dual energy CT での結晶沈着の可視化が有用である．
	4　二次性高尿酸血症・痛風	腎負荷型（尿酸産生過剰型と腎外排泄低下型），尿酸排泄低下型，混合型の 3 病型に分類する．
C　治療	1　痛風関節炎と痛風結節	■急性痛風関節炎の治療薬には非ステロイド系抗炎症薬，コルヒチン，グルココルチコイドがある．治療薬は，臨床経過，重症度，薬歴，合併症，併用薬を考慮して選択する．■急性痛風関節炎に対して非ステロイド系抗炎症薬は十分量を投与する．コルヒチンは発症 12 時間以内に 1 mg，その 1 時間後に 0.5 mg を投与する．経口グルココルチコイドはプレドニゾロン換算 20 ～ 30 mg/ 日を目安とし，3 ～ 5 日間投与する．グルココルチコイドは関節内投与，筋肉内投与も可能である．■尿酸降下薬開始後に生じる急性痛風関節炎に対して予防対策を行う．
	2　尿酸降下薬の種類と選択	■尿酸生成抑制薬はキサンチン酸化還元酵素阻害薬であるが，近年新たな薬物が創出され，中等度の腎障害を伴う患者までは通常用量での投与が可能となっている．■新たなキサンチン酸化還元酵素阻害薬は，すべてメルカプトプリン水和物またはアザチオプリンと併用禁忌薬であるが，誤って使用される医療事故の報告が少なくない．■尿酸排泄促進薬はおもに腎臓の尿酸トランスポーターの作用を修飾する薬剤である．■尿酸分解酵素薬は腫瘍崩壊症候群に使用される．
	3　高尿酸血症	痛風関節炎を誘発させないために，尿酸降下薬は最小量から開始すべきで，必要に応じてコルヒチンカバーを併用する．
	4　腎障害	■アロプリノールをはじめとするキサンチン酸化還元酵素阻害薬による尿酸降下療法は腎障害進展抑制に有効である可能性がある．■フェブキソスタット，トピロキソスタットは腎機能低下時でも使用できる可能性がある．
	5　尿路結石	変更なし．
	6　高血圧	高尿酸血症は腎機能低下や心血管イベント発症と関連することが示唆されていることから，尿酸管理に配慮した高血圧診療が必要である．
	7　動脈硬化	■血清尿酸値が高い症例では動脈硬化性疾患のイベント発症の頻度が高い．■尿酸高値が動脈硬化性疾患の発症と独立した関連があるのか，血清尿酸高値と併存している心血管病の危険因子の存在が，動脈硬化性疾患の発症リスクを上昇しているのかについて，さまざまな検討が行われてきた．■高尿酸血症が動脈硬化の独立した関連かどうかを検討した，一般住民集団を対象にした疫学研究は，結果にばらつきが大きい．一方，心血管病のハイリスク症例を対象にした疫学検討では，尿酸高値が独立した心血管イベントのリスク因子であったとする報告が多い．■血清尿酸高値が心血管イベントの原因であるかどうかを検討した，メンデルランダム化解析では，研究間で結果にばらつきがある．■尿酸降下薬投与が，心血管イベント発症を減少したことを示した介入研究は存在するが，対象症例数は少なく，今後さらに検討されるべき課題である．

（つづく）

	8 心不全	■高尿酸血症を合併した心不全の治療には，血清尿酸値上昇をきたしにくい薬物を使用すべきであるが，血清尿酸値が上昇した場合は心不全治療を優先し，必要に応じた尿酸降下薬の開始または増量を考慮すべきである．■アンジオテンシン変換酵素阻害薬，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬は高尿酸血症に対して悪影響を及ぼすことなく使用できる．特にロサルタンは血清尿酸値を低下させる．■利尿薬やβ遮断薬は血清尿酸値を上昇させるので，血清尿酸値に注意しながら使用し，血清尿酸値が上昇した場合は心不全治療を優先し，尿酸降下薬の開始または増量を考慮すべきである．■キサンチン酸化還元酵素阻害薬も尿酸排泄促進薬も，心不全に合併した高尿酸血症の治療において，心不全に悪影響を及ぼすことなく使用できる．■キサンチン酸化還元酵素阻害薬は心不全に対して好ましい効果を及ぼす可能性が報告されているが，心血管死亡などのハードエンドポイントに関しては，エビデンスが不十分であり今後の検討が必要である．
	9 メタボリックシンドローム	■内臓脂肪量を減少させることで，効率的にメタボリックシンドロームの病態改善が図れる．■生活習慣の改善だけで効果不十分な場合は，個々の構成疾患に対する薬物療法を行い，非内科的治療も考慮する．
	10 腫瘍崩壊症候群における高尿酸血症	■腫瘍崩壊症候群は治癒を目指しうる緊急疾患である．■腫瘍崩壊症候群の高尿酸血症に対する薬物治療として，アロプリノール，フェブキソスタット，ラスブリカーゼの 3 薬が選択される．■腫瘍の種類や腫瘍量などを考慮して腫瘍崩壊症候群の発症リスクを低・中間・高リスクの 3 群に分類し，それぞれのリスクに応じた予防処置を行う．
	11 生活指導	運動は肥満防止，メタボリックシンドロームの抑制に推奨され，特に適切な強度の有酸素運動が勧められる．
	12 小児の高尿酸血症	■小児では高尿酸血症の診断に際して，年齢別の血清尿酸基準値を考慮すべきである．■痛風は小児期にはきわめてまれであり，そのほとんどは何らかの基礎疾患をもつ．■乳幼児期から高尿酸血症を呈する疾患として，先天代謝異常症（酵素異常症，トランスポーター異常症），ダウン症候群があげられる．急性胃腸炎は高尿酸血症をきたす疾患として小児科臨床で遭遇する頻度が高いが，通常輸液により高尿酸血症はすみやかに改善する．■肥満小児は高尿酸血症の合併頻度が高い．小児期の高尿酸血症は，メタボリックシンドロームを合併しやすく，また成人期の生活習慣病（特に心血管病変）を発症する危険因子である可能性が指摘されている．■小児期の高尿酸血症の薬物治療として古くからアロプリノールが用いられているが小児科領域における有効性や安全性は不明である．新しい尿酸降下薬であるフェブキソスタットも臨床に導入され，小児患者を対象とした有効性，安全性および薬物動態に関する臨床試験が開始されている．
	13 医療経済の視点と高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン	■ ACR，EULAR のガイドラインやオーストラリア・ニュージーランドからの推奨でもコストが意識されており，特に EULAR のガイドラインではより強調されている．■本ガイドラインの改訂作業において，今後は費用や費用対効果といった観点の重要性が増してくることが予想される．

重要用語の定義，略語一覧

重要用語の定義

本ガイドラインにおける重要用語（50 音／ ABC 順）	解　説
インフラマソーム	尿酸一ナトリウム結晶の刺激により NLRP3 インフラマソームとよばれる自然免疫機構が活性化し，IL-1 βの産生を誘導し急性痛風関節炎の発症につながる．NLRP3 インフラマソームは蛋白複合体で，細胞質内の異物を NOD-like receptors（NLRs）により danger signal と認識して，シグナル伝達分子 apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD（ASC）を介して，procaspase-1 が活性型 caspase-1 となる．caspase-1 は pro- IL-1 βを IL-1 βに変換する．コルヒチンは，刺激に応じて微小管依存的に誘導される NLRP3 インフラマソームの会合を抑制する．
炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease）	主として消化管に炎症を起こす慢性疾患の総称である．潰瘍性大腸炎とクローン病からなる．前者はおもに大腸粘膜に潰瘍やびらんを生じる原因不明の非特異性炎症性疾患で，後者は口腔から肛門までの全消化管に，非連続性の慢性肉芽腫性炎症を生じる原因不明の炎症性疾患である．いずれも免疫異常の関与が示唆されているが，疾患の正確な発生機序は未解明である．
家族性若年性高尿酸血症性腎症（FJHN）	若年において高尿酸血症，高血圧，進行性腎不全を呈する常染色体優性遺伝性疾患で，ウロモジュリン（UMOD）が責任遺伝子であることが同定された．
コルヒチンカバー	尿酸降下薬開始後に急性痛風関節炎が生じることがある．このような急性痛風関節炎の予防方法の 1 つがコルヒチンカバーである．コルヒチン 0.5 ～ 1.0 mg/ 日を尿酸降下薬と併用し，3 ～ 6 か月後にコルヒチンを中止する．必ずしも行う必要はないが，急性痛風関節炎が頻発している場合や慢性関節炎例では行ってみてよい．コルヒチンカバーは比較的長期に及ぶので，コルヒチンの薬物相互作用などにも十分注意する必要がある．
コルヒチン低用量投与法	コルヒチンは急性痛風関節炎の治療薬であるが，低用量を用いるのが原則である．まずコルヒチン 2 錠（1 錠 0.5 mg）を服用し，その 1 時間後に 1 錠を服用する．疼痛が残存する場合には 1 ～ 2 錠 / 日を継続して，疼痛改善とともに速やかに中止する．高用量コルヒチンは副作用が明らかに多く，重篤な副作用も生じるために用いない．
サロゲートマーカー	発症頻度が低いため，観察に長期間が必要であるため，などの理由で，真のエンドポイントを用いた検討が困難な場合に用いられる．真のエンドポイントと科学的な関係が証明されている，代わりのバイオマーカー．例として冠動脈疾患発症との関連についての検討の代わりに，頸動脈壁の肥厚を評価する場合など．
酸性尿（aciduria）	正常尿の pH は 6.0 の弱酸性に保持されるが，尿 pH は体内の酸･塩基平衡により 5.0 ～ 7.5 と酸性からアルカリ性まで変動しうる．蛋白質･動物性食品の多量摂取や，絶食･飢餓，激しい運動のほか，痛風・高尿酸血症，糖尿病，下痢などで尿 pH は酸性に傾きやすくなる．pH6.0 以下を酸性尿という．
腫瘍崩壊症候群	がん化学療法に際してがん細胞が急速かつ大量に死滅崩壊することで細胞からの逸脱物質により高カリウム血症，高リン血症，高尿酸血症を呈し，不整脈，腎不全，突然死を生じる．
腎負荷型高尿酸血症	腎負荷型高尿酸血症は，尿中尿酸排泄量が増加している高尿酸血症である．腎臓以外の尿酸排泄減少による高尿酸血症（腎外排泄低下型高尿酸血症）において，尿中尿酸排泄量が増加することが多いため，腎負荷型高尿酸血症には尿酸産生量増加による高尿酸血症（尿酸産生過剰型高尿酸血症）と腎臓以外の尿酸排泄減少による高尿酸血症（腎外排泄低下型高尿酸血症）の多くが含まれる．
内因性交感神経刺激作用	β遮断薬の分類項目の 1 つ．β遮断薬がβ受容体を弱いながらも刺激してしまう作用であり，内因性カテコールアミンやβ刺激薬の存在下においてこれらの薬物はβ遮断薬として働くが，非存在下においてはむしろ受容体を弱いながら刺激する．

（つづく）

尿酸産生過剰型高尿酸血症	従来，尿中尿酸排泄量が増加している高尿酸血症を尿酸の産生量が多いと推定し，慣用的に尿酸産生過剰型高尿酸血症と呼んでいた．頻度の低い疾患である Lesch-Nyhan 症候群などにおいて，尿酸産生量増加による高尿酸血症（真の尿酸産生過剰型高尿酸血症）が認められる．しかし，尿中尿酸排泄量が増加している高尿酸血症の多くは，腎臓以外の尿酸排泄（ほとんどが腸管）が減少したことに関連して高尿酸血症（腎外排泄低下型高尿酸血症）をきたしていると考えられている．現在，それぞれの病型による高尿酸血症は遺伝子解析からのみ推定されることから，これらの機序により尿中尿酸排泄量が増加している高尿酸血症をまとめて腎負荷型高尿酸血症と呼ぶことが提言されている．本ガイドラインでは，過渡期であることから，従来の分類と新しい分類の両方が用いられている．
尿酸トランスポーター	尿酸は細胞膜を通過する際，トランスポーターを介して輸送される．GWAS やトランスポーター研究により，高尿酸血症・痛風の発症に尿酸トランスポーター遺伝子の SNP などによる尿酸輸送能の差が関与すると考えられる．腎での尿酸輸送はおもに近位尿細管で行われ，尿酸の再吸収には管腔側膜の urate transporter 1（URAT1/SLC22A12）と血管側膜の glucose transporter 9（GLUT9/SLC2A9）が，分泌には ATP-binding cassette（ABC）subfamily G member 2（ABCG2）がおもに関与する．ABCG2 は腸管にも発現し，その機能低下では腸管での尿酸排泄も低下する．
尿路結石（kidney stone, urolithiasis）	尿路系に沈着した結晶．尿路結石が尿路の通過障害をきたすことで疼痛などの症状を生じる．発生部位により上部尿路結石（腎結石，尿管結石）と下部尿路結石（膀胱結石，尿道結石）に，主成分により尿酸結石，シュウ酸結石，シュウ酸カルシウム結石，リン酸結石，シスチン結石などに分類される．
プリン体	化学構造の 1 つであるプリン骨格をもつ化合物を総称してプリン体とよぶ．遺伝子である DNA やエネルギーに関連する ATP などがプリン体に含まれる．プリン体はヒトの体内で重要な役割を担うが，多すぎると分解されて，ヒト体内では最終的に尿酸に代謝される．
変動係数	CV（coefficient of variance）と略される．測定値がどの程度ばらついているかを表す指標である．標準偏差（測定した実測値のばらつき）を平均値で除してパーセントで表す（相対標準偏差）．相対標準偏差と変動係数は同じものである．
膜安定化作用	β遮断薬の分類項目の 1 つ．細胞内への Na^+ の流入を阻害する作用であり，キニジン様作用および局所麻酔作用ともよばれる．臨床用量では膜安定化作用が期待できないことから臨床的意義はあまりないと考えられている．
無症候性高尿酸血症	血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超えているにもかかわらず痛風を発症していない状態．
メンデルランダム化解析	検討する因子の保有と相関する特定の遺伝子型を操作変数とし，その遺伝子型を保有する群としない群で疾患リスクとの関連を検討することにより，潜在的な交絡因子や逆相関の可能性の影響をのぞいて，因子と疾患リスクとの関連を導く方法である．因果関係が想定できるため，特定の因子への介入による疾患リスクの増減の推定に有用な方法である．
ABCG2	ABCG2 は，ATP 結合カセット（ATP-binding cassette）とよばれる共通配列を有する ABC トランスポーターの 1 つで，おもに腎尿細管，小腸，肝臓等の頂端膜に発現している．ABCG2 は，ATP を利用して抗癌剤を含む多数の薬物や発がん性物質などの物質の能動輸送を行い，細胞内から細胞外へ物質を汲み出す排泄ポンプとして働く．また，尿酸を輸送することができる．
crystal shedding	痛風関節炎を起こす関節内の軟骨や滑膜表面には尿酸一ナトリウム結晶が析出して塊を形成している（微小痛風結節）．微小痛風結節自体は直接炎症に関与しないが，関節液中の尿酸濃度の急激な低下（尿酸降下薬開始時など）や外的刺激によって，微小痛風結節から尿酸一ナトリウム結晶がこぼれ落ちる（crystal shedding）と単離した尿酸一ナトリウム結晶をマクロファージが貪食して各種サイトカインを活性化し痛風関節炎が惹起される．

CYP	ヒトのシトクロム P450 蛋白質のことを CYP と称する．20 のファミリーに分類され，なかでも CYP1，CYP2，CYP3 は薬物の代謝に関与する酵素として重要である．コルヒチンは CYP3A4 により肝で不活化代謝物に変換される．なお，コルヒチンの胆汁排泄はおもに P- 糖蛋白が担う．
GWAS（全ゲノム関連解析）	ヒトゲノム全体をカバーする 1000 万か所以上の一塩基多型（SNP）のうち，50 万～100 万か所の遺伝子型を決定し，疾患や量的形質との関連を統計的に解析する方法である．多因子疾患では複数の感受性遺伝子が関連するため，ゲノム全体を巨視的に見渡す必要性から，GWAS が用いられる．特定の疾患と連動する SNP を見つけ出して，その近傍に存在すると推測される感受性遺伝子を同定する．
HGPRT（HPRT）	ヒポキサンチン - グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase：HGPRT）はプリン代謝にかかわる酵素の 1 つ．酵素学的にはヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ（hypoxanthine phosphoribosyltransferase：HPRT）とよび，系統名は diphosphate phospho-D-ribosyltransferase（IMP）である．
Lesch-Nyhan 症候群	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase（HGPRT）の先天的な完全欠損により不随意運動，筋硬直，精神発達遅滞，自傷行為，高尿酸血症が生じる X 連鎖劣性遺伝性疾患．
NSAID	抗炎症作用，鎮痛作用，解熱作用を有する薬物の総称である．
NSAID パルス療法	典型的な急性痛風関節炎では発症から疼痛のピークは 24 時間以内と早く，疼痛の程度も強い．したがって，薬物治療はできるだけ早期に十分量を開始する必要がある．このために NSAID を用いる場合は初日に通常量よりも多めの投与量を用いる場合がある．これを NSAID パルス療法と称している．添付文書上，このような投与法が可能なのはナプロキセンとプラノプロフェンである．コルヒチンやグルココルチコイドではこのような投与は行わない．

略語一覧（ABC 順）

略　語	英　文	和　文
ACE	angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
BMI	body mass index	肥満度指数
CBA	cost benefit analysis	費用便益分析
Ccr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CE	capillary electrophoresis	キャピラリー電気泳動法
CEA	cost effective analysis	費用効果分析
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CMA	cost minimization analysis	費用最小化分析
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
COX	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
CPAP	continuous positive airway pressure	持続気道陽圧呼吸治療
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CUA	cost utility analysis	費用効用分析
C_{UA}	uric acid clearance	尿酸クリアランス
C_{UA}/C_{Cr}	uric acid clearance/creatinine clearance	尿酸クリアランス / クレアチニンクリアランス比
CVD	cardiovascular disease	心血管病
CYP3A4	hepatic cytochrome P450 3A4	シトクロム P450・3A4
DASH	dietary approaches to stop hypertension	DASH 食
DCS	double contour sign	ダブルコントールサイン
DECT	dual energy CT	デュアルエナジー CT
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過率
ESRD	end-stage renal disease	末期腎不全
ESWL	extracorporeal shock wave lithotripsy	体外衝撃波結石破砕術
EULAR	The European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
FFA	free fatty acid	遊離脂肪酸
FJHN	familial juvenile hyperuricemic nephropathy	家族性若年性高尿酸血症性腎症
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過率
GLP-1	glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド -1
GWAS	genome-wide association study	ゲノムワイド関連解析
G6PD	glucose-6-phosphate dehydrogenase	グルコース 6 リン酸デヒドロゲナーゼ
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	駆出率が低下した心不全
HGPRT (HPRT)	hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (hypoxanthine phosphoribosyltransferase)	ヒポキサンチン - グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ)
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HTA	health technology assessment	医療技術評価
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IL	interleukin	インターロイキン

JSCC	Japan Society of Clinical Chemistry	日本臨床化学会
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
Lp (a)	lipoprotein (a)	リポ蛋白 (a)
Minds	Medical Information Network Distribution Service	公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報事業
MRA	mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MSU	monosodium urate	尿酸一ナトリウム
MTP	metatarsophalangeal joint	中足趾節関節
NADPH	reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease	非アルコール性脂肪性肝疾患
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	英国国立医療技術評価機構
NIST	National Institute of Standards and Technology	米国国立標準技術研究所
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド系抗炎症薬
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
NYHA classification	New York Heart Association classification	ニューヨーク心臓協会による心不全の重症度分類
OSAS	obstructive sleep apnea syndrome	閉塞性睡眠時無呼吸症候群
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor	ペルオキシソーム増殖剤活性化レセプター
PRPP	phosphoribosylpyrophosphate	ホスホリボシルピロリン酸
QALY	quality-adjusted life year	平均余命の伸び
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RA (RAS)	renin-angiotensin system	レニン・アンジオテンシン系
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
ROS	reactive oxygen species	活性酸素種
SGLT	sodium glucose cotransporter	ナトリウム・グルコース共輸送体
SR	systematic review	システマティックレビュー
TC	total cholesterol	総コレステロール
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
UA	uric acid	尿酸
ULT	urate-lowering treatment	尿酸降下療法
UMOD	uromodulin	ウロモジュリン
URAT1	urate transporter 1	尿酸トランスポーター 1
VLDL	very low-density lipoprotein	超低比重リポ蛋白
XOR	xanthine oxidoreductase	キサンチン酸化還元酵素

クリニカルクエスチョンと推奨文

本ガイドライン（第3版）では7つの重要な臨床課題に関して対象患者・介入・比較対照および益と害のアウトカムからなるCQが作成され，それぞれに対して益と害のアウトカムのエビデンス評価のバランスに加えて，患者の価値観や希望と医療経済的な観点から7つの推奨文を作成しています．なお，エビデンスの強さ（確実性）ならびに推奨の強さと方向に関しては「第1章 4 システマティックレビュー，エビデンスの質の評価と推奨作成」の表1［p.38］および図1［p.39］を参照ください．

CQ1 急性痛風関節炎（痛風発作）を起こしている患者において，NSAID・グルココルチコイド・コルヒチンは非投薬に比して推奨できるか？

推　奨	推奨の強さと方向	エビデンスの強さ
急性痛風関節炎（痛風発作）を起こしている患者において，NSAID・グルココルチコイド・コルヒチン（低用量）は非投薬に比して条件つきで推奨する．	「実施する」ことを条件つきで推奨する．	B（中）

CQ2 腎障害を有する高尿酸血症の患者に対して，尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？

推　奨	推奨の強さと方向	エビデンスの強さ
腎障害を有する高尿酸血症の患者に対して，腎機能低下を抑制する目的に尿酸降下薬を用いることを条件つきで推奨する．	「実施する」ことを条件つきで推奨する．	B（中）

CQ3 高尿酸血症合併高血圧患者に対して，尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？

推　奨	推奨の強さと方向	エビデンスの強さ
高尿酸血症合併高血圧患者に対して，生命予後なら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積極的には推奨できない．	「実施しない」ことを条件つきで推奨する．	D（非常に弱い）

CQ4 痛風結節を有する患者に対して，薬物治療により血清尿酸値を6.0 mg/dL以下にすることは推奨できるか？

推　奨	推奨の強さと方向	エビデンスの強さ
痛風結節を有する患者に対して，薬物治療により血清尿酸値を6.0 mg/dL以下にすることは推奨できる．	「実施する」ことを推奨する．	C（弱）

CQ5 高尿酸血症合併心不全患者に対して，尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？

推　奨	推奨の強さと方向	エビデンスの強さ
高尿酸血症合併心不全患者に対して，生命予後改善を目的とした尿酸降下薬の投与は積極的には推奨できない．	「実施しない」ことを条件つきで推奨する．	C（弱）

CQ6 尿酸降下薬投与開始後の痛風患者に対して，痛風発作予防のためのコルヒチン長期投与は短期投与に比して推奨できるか？

推　奨	推奨の強さと方向	エビデンスの強さ
尿酸降下薬投与開始後の痛風患者に対して，痛風発作予防のためのコルヒチン長期投与は条件つきで推奨できる．	「実施する」ことを条件つきで推奨する．	C（弱）

CQ7 無症候性高尿酸血症の患者に対して，食事指導は食事指導をしない場合に比して推奨できるか？

推　奨	推奨の強さと方向	エビデンスの強さ
無症候性高尿酸血症の患者に対して，食事指導は食事指導をしない場合に比して推奨できる．	「実施する」ことを推奨する．	C（弱）

第1章

作成組織・作成方針

第1章 作成組織・作成方針

1 背景・目的・スコープおよび使用上の注意

1 本ガイドライン改訂の背景と目的

痛風は，欧米においては古くから知られている関節疾患であるが，わが国においては明治以降に初めて報告された疾患である．その基礎病態である高尿酸血症は，遺伝的背景に加えて環境要因が大きく発症に関与する生活習慣病と考えられており，ほかの生活習慣病と同様に，飽食の時代とともに患者数が増加している．その一方で，高尿酸血症・痛風は，急性関節炎を生じた患者は整形外科やリウマチ科を受診し，メタボリックシンドローム関連で高尿酸血症を指摘された患者は内科が担当し，尿路結石などを生じた患者は泌尿器科を受診するというように，患者の窓口となる診療科が多岐にわたっているのが特徴でもある．そのため診療科により，治療方針に違いがあることは容易に想像できることである．また，高尿酸血症や痛風に関しては俗説も多く，患者のみならず医師の誤解例も多いのが現状であり，一般医と専門医で診療内容が大きく異なることが指摘されている．これらのことから，国民が均質な医療を享受するためのよりどころの1つとしてガイドラインが必要であろうと考えられた．

日本痛風・核酸代謝学会では，エビデンスを網羅した『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第1版）』を2002年に発行し，痛風の診療を主体としたガイドラインを示した．第2版は2010年に発行され，無症候性高尿酸血症の取り扱いが示され，高尿酸血症は生活習慣病や臓器障害の危険因子である可能性とマーカーである可能性が示された．その後，現在まで，高尿酸血症は高血圧やメタボリックシンドローム等の生活習慣病，腎障害，脳・心血管イベントの予測または危険因子であるという報告が増加し，種々の介入試験がなされた．しかしながら，高尿酸血症がこれらの疾患の危険因子であるという報告と危険因子ではないという報告が混在し，日常臨床で無症候性高尿酸血症をどのように取り扱うかは現在でも意見の分かれるところである．また，医療従事者を含めて高尿酸血症に対する認知度はいまだ低く，適切な治療や予防対策がなされていない現実もある．

近年，欧州リウマチ学会ならびに米国リウマチ学会が痛風の診断と治療に関してのガイドラインの改訂を行い，高尿酸血症・痛風患者では腎機能の評価および心血管リスクの評価を勧めているが，無症候性高尿酸血症の段階で尿酸コントロールを痛風や腎障害および心血管イベントの予防の目的では行わないとしており，わが国のガイドラインとは異なる点がある．既存の薬物は高尿酸血症単独の診断名では使用できなかったが，フェブキソスタットやトピロキソスタットといった新規のキサンチン酸化還元酵素（XOR）阻害薬が開発され高尿酸血症単独の診断名で使用できる．これらの薬物は中等度の腎障害を有する高尿酸血症患者にも用量を変更せずに使用が可能であり，産生過剰型高尿酸血症のみならず排泄低下型高尿酸血症にも効果的であることが2012年の追補版にも記され，薬物選択に関しての病型分類の必要性が議論されている．これらの現状を踏まえ第2版の改訂が必要であると考えられた．

さらに，ガイドライン作成法にも大きな変化がある．ガイドライン作成は，まず答えるべきクリニカルクエスチョン（CQ）の明確化に始まり，既存の文献を系統的に収集・選択・評価し，それを集約し，最終的に『推奨』を決定する．最近はGRADEシステムが注目され，“evidence-based consensus guideline”といわれ質の高いレベルのエビデンスが不足していたり，複数のエビデンスの示す結果が異なる場合，デルファイ法をはじめとする総意形成手法が用いられる．公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM医療情報事業（Medical Information Network Distribution Service：Minds）では，これらのガイドライン作成状況を踏まえて『Minds診療ガイドライン作成マニュアル』を示しており，本ガイドライン（第3版）の改訂はMindsマニュアル（ver. 2.0）を参考として作成するという方針とした．

本ガイドラインは高尿酸血症・痛風の診療上の重要度の高い医療行為（治療等）について患者と医療者の意思決定を支援するための最適と考えられる推奨を示し，患者と医療者の合意形成の基での医療が円滑に提供できることが期待される．

2 高尿酸血症・痛風の基本的特徴

1） 臨床的特徴

高尿酸血症は，それ自体による自覚症状は認めず，健康診断等で偶然指摘されることも多い．高尿酸血症の原因として，尿酸産生亢進をきたす核酸代謝関連酵素の遺伝子変異（ヒポキサンチン―グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ〈HGPRT〉欠損やホスホリボシルピロリン酸〈PRPP〉合成酵素過剰症）と尿酸トランスポーター（輸送体）の機能低下型遺伝子変異などの単一遺伝子異常と多遺伝子異常などが示唆されている．また，食事，飲酒，運動などの生活習慣を含む多様な環境要因も高尿酸血症の発症に強く関与する．高尿酸血症の定義は尿酸の溶解度から決められており，男女問わず血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超える状態と定義される．高尿酸血症は，尿酸産生過剰型，尿酸排泄低下型，混合型に大別され，最近では腎外排泄低下型（腎負荷型）の存在も提唱されている．

高尿酸血症が続くと体内の尿酸プールが増加し，関節や腎尿路系に尿酸一ナトリウム（MSU）が結晶として析出する．関節に析出した尿酸塩結晶を白血球が貪食し炎症を惹起するサイトカインが分泌されると関節炎が起こるが，これが痛風関節炎である．尿酸結晶により尿路結石ならびに慢性間質性腎炎による腎不全などの高尿酸血症および高尿酸尿症による重篤な合併症も起こりうる．高尿酸血症には高血圧やメタボリックシンドロームなどの生活習慣病や脳・心血管イベントなどの臓器障害の合併が高頻度に認められる．そこで，高尿酸血症が生活習慣病や臓器障害の予測因子または危険因子であるという報告があるが，マーカーであるという報告も混在し日常臨床で無症候性高尿酸血症を生活習慣病や臓器障害のマーカーとして取り扱うかリスクとして取り扱うかは意見の分かれるところである．

尿酸降下薬には尿酸生成抑制薬である XOR 阻害薬と尿酸排泄促進薬があり，原則的には尿酸産生過剰型（腎負荷型）には尿酸生成抑制薬を使用し，尿酸排泄低下型には尿酸排泄促進薬を使用することが推奨されていた．しかし，フェブキソスタットやトピロキソスタットといった尿酸生成抑制薬は中等度の腎障害にも使用が可能であり，排泄低下型高尿酸血症にも効果的であることから，上記の病型分類に応じて尿酸降下薬を選択する意義が議論されている．

2） 疫学的特徴

食生活の欧米化に伴ってわが国の高尿酸血症患者数は年々増加し，2010 年頃には成人男性の 20 ～ 25% に高尿酸血症が認められる．また，高尿酸血症の頻度は全人口の男性で 20%，女性で 5% と報告されている．高尿酸血症により引き起こされる痛風の有病率は，30 歳以上の男性では 1% を超えていると推定され，同一地域における各種調査を含む報告から，現在も増加傾向であると考えられる（図 1）．高尿酸血症患者のおよそ 80% には高血圧，肥満，耐糖能異常や脂質異常症といった生活習慣病が合併し，1 人の高尿酸血症患者に複数の生活習慣病が重複することが多い．その背景には内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性が関与することが示唆されている．このため高尿酸血症は動脈硬化，脳卒中，虚血性心臓病，心不全などの臓器障害とも密接な関連をもつ．

国民生活基礎調査で推定される痛風患者数は，2016 年の時点では全国で 100 万人を超えているとされている（図 2）．これらの調査による痛風患者数も急速に増加傾向である．一方，痛風患者の年齢分布は 60 歳代が最も多く，次いで 50 歳代と 70 歳代がほぼ同数となっている．60 歳以降の痛風患者の減少の理由は明らかではない．初発年齢は 30 歳代が最も多く，次いで 40 歳代，50 歳代と報告しているものが多い．

3） 診療の全体的な流れ

高尿酸血症（血清尿酸値＞ 7.0 mg/dL）をみた場合，痛風関節炎の症状やその既往を有するまたは痛風結節を有している場合は，薬物治療の対象となる．急性痛風関節炎に対しては，NSAID またはステロイドの投与が適応されている．しかし，急性痛風関節炎の発作に対して行う第一選択の薬物治療として NSAID，ステロイド，コルヒチンのいずれを用いるかは定まっていない．一方で前兆がある場合はコルヒチンの投与を行うことで発作への移行を抑制している．痛風関節炎が消失したら，一定の期間をおいてから尿酸降下薬を開始する．この場合は痛風の再発を予防するためにコルヒチンを併用（コルヒチンカバー）することがあるがその投与期間に関してはさまざまな意見がある．血清尿酸値は痛風関節炎の再発予防を目的として 6.0 mg/dL 以下を目標とする．

痛風結節を有する症例に対しては血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下にすべきとされているが，5.0 mg/dL 以下にコントロールすることがより早期に結節を縮小

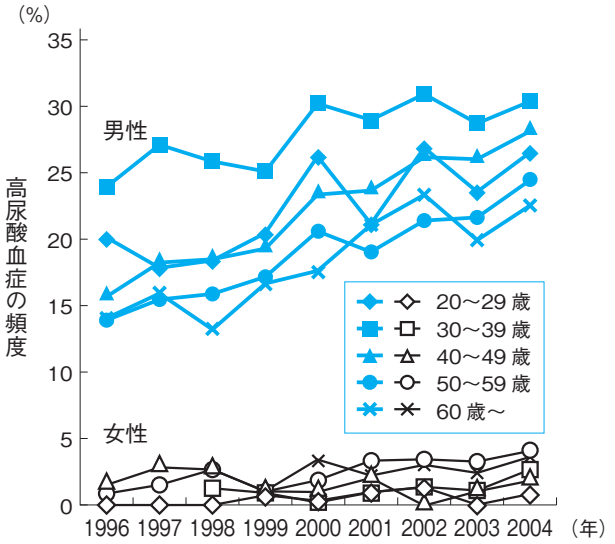


図 1　高尿酸血症の頻度の推移

〈対象〉首都圏で勤務する約 4 万人の職域集団（1996 – 2004, 日本）
〈方法〉血清尿酸値の平均値を，性，年齢，年度別にプロットした．
〈結果〉男性において 20 ～ 60 歳代のすべての年齢層で高尿酸血症は増加傾向であった．
〔冨田眞佐子，水野正一：高尿酸血症は増加しているか？；性差を中心に．痛風と核酸代謝 **30** : 1-5, 2006 より改変〕

するのに重要であるとされている．

高尿酸血症・痛風の患者に対しては，メタボリックシンドロームなどの生活習慣病を発症するリスクが高く，生活習慣の是正を促す．尿酸降下薬の適応に関しては基本的には無症候性高尿酸血症患者では高血圧等の生活習慣病や虚血性心臓病などの臓器障害の合併がある場合は 8.0 mg/dL 以上から治療開始を考慮し，尿酸コントロールを行う場合は 6.0 mg/dL 以下を目指すという前回のガイドラインを踏襲する．血清尿酸値が持続的に 9.0 mg/dL 以上の場合は明らかに痛風を発症するリスクが高いため，尿酸降下薬を考慮する必要があり，患者との合意の基に薬物治療を導入する．一方で高尿酸血症の診断基準は 7.0 mg/dL を超えると定義されるために，無症候性高尿酸血症の場合，血清尿酸値 7.1 ～ 8.9 mg/dL の血清尿酸値をみたときは，メタボリックシンドロームなどの生活習慣病の集積を示すリスク・マーカーと捉えて，患者背景に高血圧・糖尿病または耐糖能異常・脂質異常症・肥満といったコンポーネント合併がないかを検索し，必要な場合にはそれぞれの専門医（診療科）を受診させることもある．

最近，無症候性高尿酸血症患者に対して痛風や腎障害ならびに心血管イベント予防目的で，尿酸コントロールを行うか否かという点に関しては推奨するというエビデンスも集積されてきているが，その対応は慎重に

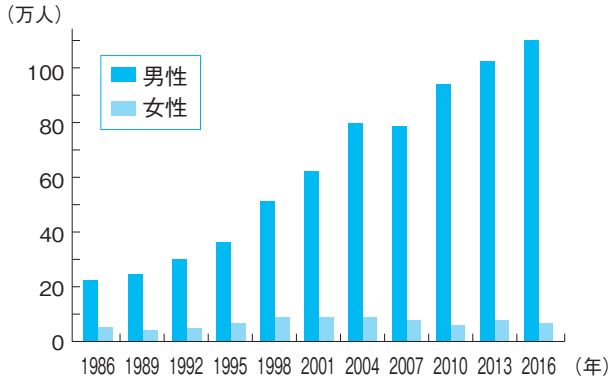


図 2　国民生活基礎調査から推定される痛風患者数

〔厚生労働省ホームページ　国民生活基礎調査　https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/20-21.html より算出〕

行うべきである．尿酸降下薬は高尿酸血症の病型分類に応じて投与するが，腎機能の低下している症例では産生阻害薬を用いる．中等度以上の腎障害例ではアロプリノールは用量を調節する必要があるが，新たに開発された非プリンアナログ系産生阻害薬は中等度までの腎障害例では用量調節が不要である．

3　本ガイドライン（第 3 版）がカバーする内容に関する事項（スコープ）

1)　タイトル

『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 3 版）』

2)　目的

・急性痛風関節炎および痛風結節を合併する患者の関節炎の治療
・高尿酸血症患者の痛風関節炎の発症ならびに再発の抑制
・高尿酸血症患者の臓器障害の抑制
・高尿酸血症患者の生活習慣の改善

3)　トピックス

・急性痛風関節炎の治療
・痛風結節を合併した痛風関節炎の治療
・痛風関節炎の再発予防を目的とした治療
・高尿酸血症に合併する臓器障害の進展抑制を目的とした治療
・高尿酸血症に好ましい生活習慣の改善

4) 想定される利用者，利用施設と場面

利 用 者：医師・看護師・薬剤師・保健師・理学療法士・患者・患者家族・一般市民など．
利用施設：病院，診療所，介護施設，検診施設など．
利用場面：一般診療ならびに検診等の医療のなかでおもに利用される．また，ホームページを通して一般の人が利用することを想定している．
利 用 法：治療方針の決定と患者と医師等の合意形成の決定のために利用する．

5) 既存ガイドラインとの関係

『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）』の改訂となる．

第1版において痛風の診療を主体としたガイドラインが完成し，第2版では無症候性高尿酸血症の取り扱いが示され，高尿酸血症は生活習慣病や臓器障害の危険因子である可能性とマーカーである可能性が示された．既存の薬物は高尿酸血症単独の診断名では使用できなかったが，フェブキソスタットやトピロキソスタットといった新規のXOR阻害薬が開発され高尿酸血症単独の診断名で使用できる．これらの薬物は中等度の腎障害を有する高尿酸血症患者にも用量を変更せずに使用が可能であり，産生過剰型高尿酸血症のみならず排泄低下型高尿酸血症にも効果的であることが2012年の追補版にも記され，薬物選択に関しての病型分類の必要性が議論されている．

現在までに高尿酸血症は高血圧やメタボリックシンドロームなどの生活習慣病，腎障害，脳・心血管イベントの予測因子または危険因子であるという報告が増加し，種々の介入試験がなされた．しかしながら，高尿酸血症がこれらの疾患の危険因子であるという報告と危険因子ではないという報告が混在し，日常臨床で無症候性高尿酸血症をどのように取り扱うかは現在でも意見の分かれるところである．また，医療従事者を含めて高尿酸血症に対する認知度はいまだ低く，適切な治療や予防対策がなされていない現実もある．これらの現状を踏まえ第3版が必要となった．

海外のガイドラインをみると，MSU結晶の同定を痛風関節炎の診断根拠とし，急性痛風関節炎には低用量コルヒチン，NSAID，ステロイド治療が行われ，血清尿酸値のコントロール目標は，6.0 mg/dL未満，特に痛風結節のある場合は5.0 mg/dL未満としているガイドラインが多い．尿酸コントロール薬の第一選択薬はアロプリノールとしている．高尿酸血症・痛風患者では腎機能の評価と心血管病リスクの評価を勧めている．一方で無症候性高尿酸血症の尿酸コントロールを痛風や腎障害および心血管イベントの予防の目的では行わないとしており，わが国のガイドラインとは異なる点である．

6) 重要臨床課題の抽出と診療アルゴリズム

疾患トピックスの基本的特徴，疫学的特徴，診断の全体的な流れの作成に基づいて5つのカテゴリーに属する重要な臨床課題が抽出された．

【急性痛風関節炎】
- 痛風関節炎に対してNSAID，ステロイド，コルヒチンの内服のどれを第一選択薬として使うことが有効であるのかは定まっていない．
- 痛風関節炎の再発予防にコルヒチンカバーが有効であるのか否かやコルヒチンカバーは短期的に使用するのか長期使用すべきかは定まっていない．

【痛風結節を伴う慢性痛風関節炎】
- 痛風結節を有する症例に対しては血清尿酸値を6.0 mg/dL以下にすべきとされているが，5.0 mg/dL以下にコントロールするべきという意見もあり，コントロール目標は定まっていない．

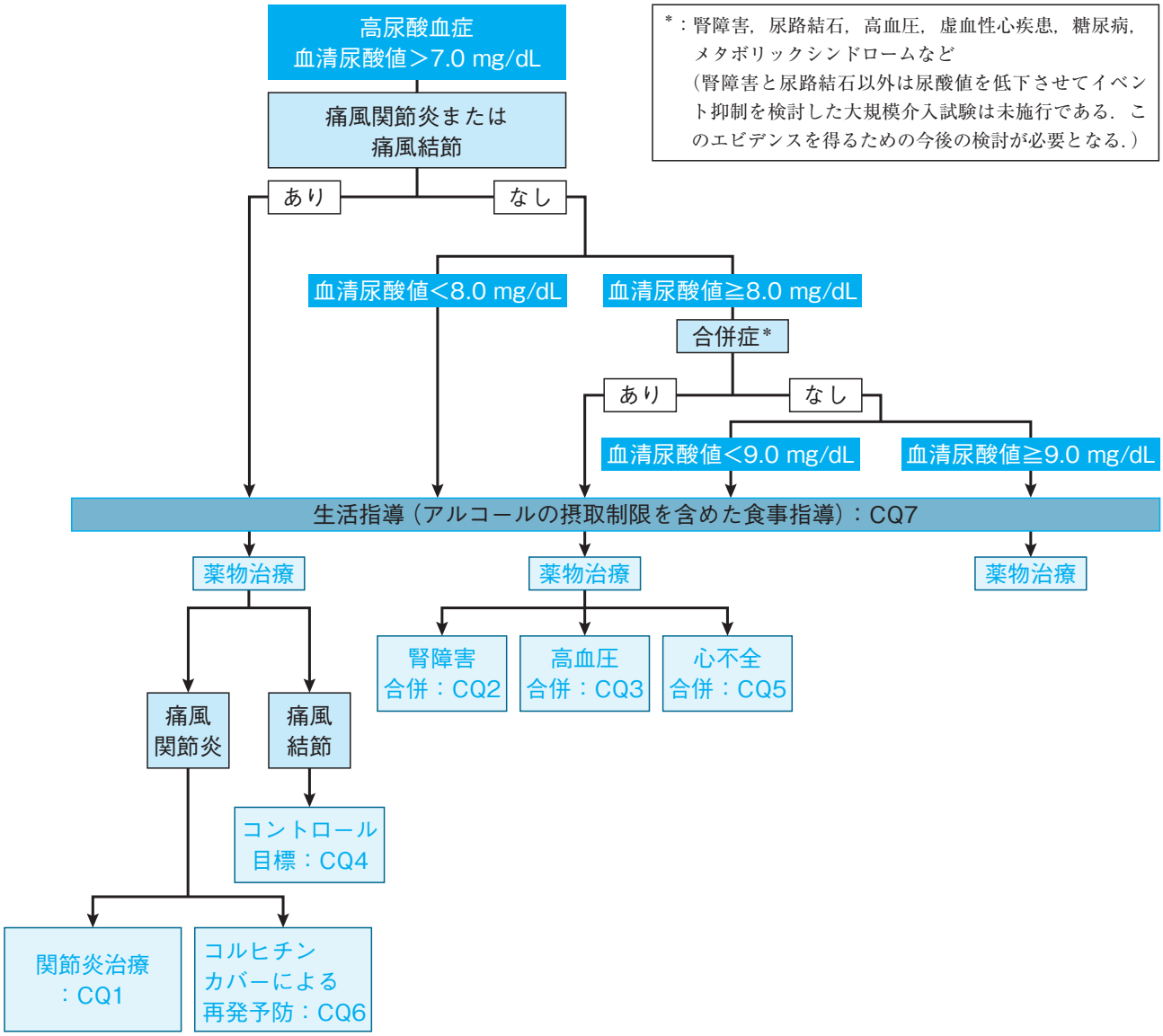
【無症候性高尿酸血症の生活習慣改善】
- 無症候性高尿酸血症患者において食事指導（アルコール摂取の制限を含む）が血清尿酸値の低下や痛風発症の抑制に有効であるかは定まっていない．

【腎障害を有する高尿酸血症】
- 腎障害を有する高尿酸血症患者に尿酸降下薬の使用を推奨すべきかは定まっていない．

【心血管病を有する高尿酸血症】
- 尿酸降下薬が高尿酸血症合併高血圧患者の死亡や心血管イベント発症を抑制できるかは定まっていない．
- 尿酸降下薬が高尿酸血症合併心不全患者の死亡や心血管イベント発症を抑制できるかは定まっていない．

以上の重要臨床課題に関して**治療アルゴリズム**を作成した．

高尿酸血症・痛風の治療アルゴリズム



7）　本ガイドライン（第 3 版）がカバーする範囲

●本ガイドライン（第 3 版）がカバーする範囲
- 急性ならびに慢性痛風関節炎
- 結節を伴う痛風関節炎
- 一次性高尿酸血症
- 二次性高尿酸血症
- 高尿酸血症に伴う合併症ならびに臓器障害
- 生活習慣の修正の効果
- 小児の高尿酸血症

●本ガイドライン（第 3 版）がカバーしない範囲
- 乳児

4　使用上の注意

本ガイドライン（第 3 版）は「高尿酸血症・痛風」診療についての指針であるが，あくまで作成時点での指針である．本疾患の進歩しつつある診療を規制するものではなく，診療環境や患者の個別性に応じて柔軟に使用されるべきものである．本ガイドライン（第 3 版）の記載そのものについては作成組織が責任を負うが，診療結果についての責任は治療担当医が負うべきで，ガイドライン作成組織が負うべきものではない．

本疾患の研究はエビデンスレベルの高い文献は乏しく，多くは症例対照研究であり，CQ に対するエビデンス総体としては弱いものがほとんどであった．そのため EBM に基づく診療ガイドラインとしては十分なものとはいえず，今後研究の進歩に伴って改訂される

べきものである．

なお，2018 年 2 月 8 日にキサンチン酸化還元酵素阻害薬と心関連死に関しての NIHS 医薬品安全性情報が出された（https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM584803.pdf）．同年 4 月には New England Journal of Medicine 誌（2018；378：1200－10）に，痛風と心血管疾患を有している患者群に対してフェブキソスタット治療とアロプリノール治療を比較したランダム化二重盲検非劣勢試験が報告され，心関連イベントの発症率に差がなかった．一方，この試験ではアロプリノール治療群で心関連死および全死亡が有意に低いと報告された．わが国では同様の報告はないものの今後の検討結果にも注目していく必要がある．

第1章 作成組織・作成方針

2 治療ガイドライン改訂組織

1 組織編成

2016年4月に本ガイドライン改訂統括委員10名と本ガイドライン改訂委員32名を委嘱した．学会事務局と綿密な連絡をとるためにガイドライン改訂委員のなかからステアリングチーム（ガイドライン改訂事務局）を編成した（それぞれの委員の専門分野，所属学会ならびに役割はガイドライン組織と組織図を参照）．各CQのシステマティックレビュー（SR）に関しての，SRの責任者としてスコープ担当者2名を委嘱し，それぞれのSRの担当者を各4名（計28名）に委嘱した．また，SRの作成協力者として日本医学図書館協会に委嘱した．ガイドライン改訂委員はMindsのガイドライン作成法に基づき，7つのCQに関しての推奨作成と，一般臨床医にとって使いやすい教科書的記載である高尿酸血症・痛風の診療マニュアルに関して改訂作業を行った．薬物情報ならびに医療経済に関しては3名の専門家に作成協力者として委嘱した．高尿酸血症・痛風の診療マニュアルに関しては関連学会との調整のためにリエゾン委員を14名委嘱した．2名の専門家に外部評価を委嘱した．

委員の専門分野・所属学会・役割を以下のガイドライン組織に示す．

ガイドライン作成組織（50音順）

(1) ガイドライン作成主体

学会・研究会名	一般社団法人　日本痛風・核酸代謝学会

(2) ガイドライン改訂統括委員会

氏　名	所属機関	所在地	専門分野	主な所属学会	作成上の役割
安西　尚彦	千葉大学大学院医学研究院薬理学教室	千葉	生理学，腎臓病学	日本痛風・核酸代謝学会，日本薬理学会，日本消化吸収学会	推奨文および診療マニュアルの検討
上田　孝典（理事長）	福井大学	福井	血液，感染症，痛風・高尿酸血症	日本痛風・核酸代謝学会，日本血液学会	推奨文および診療マニュアルの検討
鎌谷　直之	公益財団法人痛風財団	東京港区	遺伝学，データサイエンス	日本痛風・核酸代謝学会，日本人類遺伝学会	推奨文および診療マニュアルの検討
登　勉	医療法人社団主体会小山田記念温泉病院小児リハビリ科	四日市	臨床検査医学，遺伝子検査	日本痛風・核酸代謝学会，日本臨床検査医学会	推奨文および診療マニュアルの検討
久留　一郎（改訂委員長）	鳥取大学大学院医学研究科再生医療学分野	米子	高尿酸血症，痛風，循環器，再生医療	日本痛風・核酸代謝学会，日本循環器学会	委員長として統括
細谷　龍男	東京慈恵会医科大学	東京港区	痛風・核酸代謝学，腎臓病学	日本痛風・核酸代謝学会，日本内科学会，日本腎臓学会	推奨文および診療マニュアルの検討
細山田　真	帝京大学薬学部人体機能形態学	東京板橋区	腎臓学，薬理学	日本痛風・核酸代謝学会，日本薬理学会	推奨文および診療マニュアルの検討
森崎　隆幸	東京大学医科学研究所人癌病因遺伝子分野	東京港区	分子遺伝学，内科学	日本痛風・核酸代謝学会，日本人類遺伝学会	推奨文および診療マニュアルの検討
山田　裕一	椙山女学園大学看護学部生命科学	名古屋	分子遺伝学，人類遺伝学	日本痛風・核酸代謝学会，日本人類遺伝学会	推奨文および診療マニュアルの検討
山中　寿（副理事長）	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座	東京新宿区	内科学，リウマチ学	日本痛風・核酸代謝学会，日本リウマチ学会	推奨文および診療マニュアルの検討

（つづく）

⑶ ガイドライン改訂事務局（ステアリングチーム）

氏　名	所属機関	所在地	専門分野	主な所属学会	作成上の役割
太田原　顕	独立行政法人労働者健康安全機構山陰労災病院	米子	高血圧，医療情報	日本循環器学会，日本医療情報学会	ガイドライン作成の進行マネージメント，診療マニュアルおよびスコープ
荻野　和秀	鳥取赤十字病院	鳥取	循環器，心血管内分泌代謝	日本内科学会，日本循環器学会	ガイドライン作成の進行マネージメント，診療マニュアルおよびスコープ
浜田　紀宏	鳥取大学医学部地域医療学講座	米子	老年医学，循環器内科学	日本循環器学会，日本老年医学会	ガイドライン作成の進行マネージメント，診療マニュアルおよびスコープ

⑷ ガイドライン改訂委員会

氏　名	所属機関	所在地	専門分野	主な所属学会	作成上の役割
石坂　信和	大阪医科大学内科学講座内科学III	高槻	循環器疾患，バイオマーカー	日本循環器学会，日本心臓病学会	スコープおよび診療マニュアルの作成または査読
市田　公美（改訂副委員長）	東京薬科大学薬学部病態生理学教室	八王子	腎臓病，尿酸代謝	日本腎臓学会，日本痛風・核酸代謝学会	スコープおよび診療マニュアルの作成または査読
内田　俊也	帝京平成大学ヒューマンケア学部・国際交流センター	東京豊島区	尿酸学，CKD	日本腎臓学会，日本透析医学会	スコープおよび診療マニュアルの作成または査読
太田原　顕	独立行政法人労働者健康安全機構山陰労災病院	米子	高血圧，医療情報	日本循環器学会，日本医療情報学会	診療マニュアルの記載
大野　岩男	東京慈恵会医科大学総合診療内科	東京港区	腎臓疾患，痛風	日本腎臓学会，日本リウマチ学会	診療マニュアルの記載
大屋　祐輔	琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学	沖縄	高血圧，循環器病予防	日本高血圧学会，日本循環器学会	診療マニュアルの記載
荻野　和秀	鳥取赤十字病院	鳥取	循環器，心血管内分泌代謝	日本内科学会，日本循環器学会	診療マニュアルの記載
金子希代子	帝京大学薬学部臨床分析学研究室	東京板橋区	分析化学，高尿酸血症および尿路結石症	日本痛風核酸代謝学会，日本薬学会，日本リウマチ学会	診療マニュアルの記載
久保田　優	龍谷大学農学部食品栄養学科	大津	小児科学，小児栄養学	日本小児科学会，日本栄養改善学会	診療マニュアルの記載
藏城　雅文	大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学	大阪	内分泌代謝疾患，高尿酸血症・痛風	日本痛風・核酸代謝学会，日本内分泌学会，日本糖尿病学会	スコープおよび診療マニュアルの作成または査読
古波蔵健太郎	琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部	沖縄	腎臓病，高血圧	日本腎臓学会，日本高血圧学会	スコープおよび診療マニュアルの作成または査読
今田　恒夫	山形大学大学院医学系研究科公衆衛生学・衛生学講座	山形	腎臓病，疫学	日本内科学会，日本腎臓学会	診療マニュアルの記載
佐藤　康仁	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座	東京新宿区	疫学，臨床疫学（診療ガイドラインの作成方法論）	日本疫学会，日本公衆衛生学会	ガイドライン作成手順査読
谷口　敦夫	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座	東京新宿区	リウマチ性疾患，プリン代謝異常症	日本リウマチ学会，日本痛風・核酸代謝学会	スコープおよび診療マニュアルの作成または査読

（つづく）

土橋　卓也	社会医療法人製鉄記念八幡病院	北九州	高血圧，循環器	日本高血圧学会，日本循環器学会	スコープおよび診療マニュアルの作成または査読
筒井　裕之	九州大学大学院医学研究院循環器内科学	福岡	循環器内科学，心不全	日本循環器学会，日本心不全学会，日本心臓病学会	診療マニュアルの記載
堤　善多	堤医院	神戸	内分泌・代謝，高脂血症	日本リウマチ学会，日本内分泌学会	診療マニュアルの記載
寺井　千尋	自治医科大学	さいたま	リウマチ学，臨床免疫学	日本痛風・核酸代謝学会，日本リウマチ学会	スコープおよび診療マニュアルの作成または査読
中山　健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野	京都	疫学，ヘルスコミュニケーション	日本疫学会，日本公衆衛生学会	ガイドライン作成手順査読
箱田　雅之	安田女子大学家政学部管理栄養学科	広島	リウマチ学，疫学	日本痛風・核酸代謝学会，日本リウマチ学会	診療マニュアルの記載
浜口　朋也	市立伊丹病院糖尿病センター	伊丹	糖尿病学，内分泌代謝学	日本痛風・核酸代謝学会，日本糖尿病学会	スコープおよび診療マニュアルの作成または査読
浜田　紀宏	鳥取大学医学部地域医療学講座	米子	老年医学，循環器内科学	日本循環器学会，日本老年医学会	スコープおよび診療マニュアルの作成または査読
東　幸仁	広島大学原爆放射線医科学研究所ゲノム障害医学研究センターゲノム障害病理研究分野再生医科学研究部門	広島	循環器内科，再生医療	日本循環器学会，日本血管不全学会	診療マニュアルの記載
藤森　新（副理事長）	帝京大学医学部附属新宿クリニック	東京新宿区	痛風･高尿酸血症，脂質異常症	日本痛風・核酸代謝学会，日本内科学会	スコープおよび診療マニュアルの作成または査読
益田　郁子	医療法人財団医道会十条武田リハビリテーション病院リウマチ科	京都	結晶性関節炎，リウマチ・膠原病	日本痛風・核酸代謝学会，日本リウマチ学会，日本整形外科学会	スコープおよび診療マニュアルの作成または査読
嶺尾　郁夫（改訂副委員長）	市立豊中病院糖尿病センター	豊中	糖尿病，先天性糖代謝異常	日本糖尿病学会，日本内科学会	診療マニュアルの記載
森崎　裕子	公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院総合診療部臨床遺伝科	府中	臨床遺伝学，小児科学	日本人類遺伝学会，日本遺伝カウンセリング学会	診療マニュアルの記載
森脇　優司	神戸学院大学栄養学部	神戸	内分泌学，代謝学	日本内科学会，日本内分泌学会	スコープおよび診療マニュアルの作成または査読
山内　高弘	福井大学医学部内科学(1)	福井	血液内科学，臨床腫瘍学	日本痛風・核酸代謝学会，日本内科学会，日本血液学会，日本臨床腫瘍学会	診療マニュアルの記載
山口　聡	医療法人仁友会北彩都病院	旭川	尿路結石症，泌尿器科学一般	日本泌尿器科学会，日本尿路結石症学会	診療マニュアルの記載
山下　浩平	京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学	京都	血液内科学，感染症学	日本痛風・核酸代謝学会，日本血液学会，日本感染症学会	診療マニュアルの記載
山本　徹也	大阪暁明館病院検診センター	大阪	プリン代謝	日本痛風・核酸代謝学会，日本内科学会	スコープおよび診療マニュアルの作成または査読

（つづく）

⑸ システマティックレビューチーム

氏　名	所属機関	所在地	専門分野	主な所属学会	作成上の役割
有馬　久富	福岡大学医学部衛生・公衆衛生学教室	福岡	臨床試験，疫学	日本高血圧学会・日本疫学会	システマティックレビューの実行
市川奈緒美	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座	東京新宿区	炎症性関節炎，膠原病	日本痛風・核酸代謝学会，日本リウマチ学会	システマティックレビューの実行
大澤　彦太	信州大学医学部附属病院高度救命救急センター	松本	炎症性関節炎，膠原病全般	日本痛風・核酸代謝学会，日本リウマチ学会	システマティックレビューの実行
大坪　俊夫	福岡赤十字病院健診センター	福岡	高血圧, 高尿酸血症	日本痛風・核酸代謝学会 , 日本高血圧学会	システマティックレビューの実行
岡本　　完	医療法人社団いろは会南大塚クリニック	東京豊島区	膠原病リウマチ痛風，アレルギー	日本痛風・核酸代謝学会，日本リウマチ学会	システマティックレビューの実行
甲斐　久史	久留米大学医療センター循環器内科	久留米	循環器内科学，医療安全学	日本循環器学会，日本高血圧学会	システマティックレビューの実行
笠原　正登	奈良県立医科大学附属病院臨床研究センター	橿原	腎臓病, 内分泌代謝	日本腎臓学会，日本内分泌学会	システマティックレビューの実行
熊谷　天哲	医療法人社団六翠会伊丹ガーデンズクリニック	伊丹	腎臓内科, 血液透析	日本内科学会，日本腎臓学会	システマティックレビューの実行
桑原　政成	国家公務員共済組合連合会虎の門病院	東京港区	循環器，臨床疫学	日本循環器学会，日本内科学会	システマティックレビューの実行
小島　　淳	川崎医科大学総合内科学 3	倉敷	循環器，内科救急	日本内科学会，日本循環器学会	システマティックレビューの実行
嶋　　英昭	大阪医科大学内科学講座内科学Ⅲ・腎臓内科	高槻	腎臓学	日本内科学会，日本腎臓学会	システマティックレビューの実行
菅野　直希	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	東京港区	高血圧，腎疾患	日本高血圧学会，日本腎臓学会	システマティックレビューの実行
瀬戸　洋平	東京女子医科大学八千代医療センター	東京新宿区	リウマチ性疾患，リウマチ学	日本リウマチ学会，日本痛風・核酸代謝学会	システマティックレビューの実行
髙橋　澄夫	たかはし内科クリニック	西宮	内分泌疾患, 糖尿病	日本痛風・核酸代謝学会，日本内分泌学会	システマティックレビューの実行
立石　　悠	医療法人藤井会石切生喜病院腎臓内科	東大阪	腎疾患，透析	日本腎臓学会，日本透析医学会	システマティックレビューの実行
冨田　晃司	大阪大谷大学薬学部分子生物学講座	大阪	糖尿病学，内分泌代謝学	日本糖尿病学会，日本内分泌学会	システマティックレビューの実行
仲川　孝彦	洛和会音羽病院腎臓内科・透析センター	山科	尿酸代謝，糖尿病性腎症	日本内科学会，日本腎臓学会,	システマティックレビューの実行
中島　　洋	中島洋診療所	岐阜	内科，リウマチ	日本内科学会，日本リウマチ学会	システマティックレビューの実行
長瀬　満夫	長瀬クリニック	東京板橋区	整形外科，リウマチ学	アメリカリウマチ学会, 日本癌学会	システマティックレビューの実行
仲谷　慎也	大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学	大阪	腎臓内科	日本腎臓学会，日本透析医学会	システマティックレビューの実行
西澤　　均	大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学	吹田	肥満症, メタボリックシンドローム	日本内科学会，日本内分泌学会	システマティックレビューの実行

（つづく）

樋上　謙士	医療法人ひのうえ会樋上病院	橿原	リウマチ，糖尿病	日本痛風・核酸代謝学会，日本リウマチ学会	システマティックレビューの実行
日高　雄二	医療法人社団泰山会赤坂中央クリニック	東京港区	内科，痛風，リウマチ	日本痛風・核酸代謝学会，日本リウマチ学会	システマティックレビューの実行
丸山　之雄	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	東京港区	慢性腎臓病（CKD），透析療法	日本痛風・核酸代謝学会，日本腎臓学会	システマティックレビューの実行
水田栄之助	独立行政法人労働者健康安全機構山陰労災病院	米子	循環器一般，高血圧	日本循環器学会，日本高血圧学会	システマティックレビューの実行
森田　英晃	大阪医科大学内科学講座内科学Ⅲ・循環器内科	高槻	虚血性心疾患，心不全	日本内科学会，日本循環器学会	システマティックレビューの実行
山﨑　知行	大阪国際がんセンター内分泌代謝内科・臨床検査科	大阪	糖尿病，痛風	日本痛風・核酸代謝学会，日本糖尿病学会	システマティックレビューの実行
吉田　成孝	医療法人伊豆七海会熱海海の見える病院透析センター	熱海	腎臓内科，血液透析	日本腎臓学会，日本透析医学会	システマティックレビューの実行

⑹　外部評価担当者

氏　名	所属機関	所在地	専門分野	主な所属学会
室原　豊明	名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科	名古屋	循環器一般	日本循環器学会
和田　隆志	金沢大学医薬保健研究域医学系腎臓内科学	金沢	腎臓学，臨床検査医学	日本内科学会，日本腎臓病学会，日本臨床検査医学会

⑺　リエゾン委員

リエゾン学会	氏　名	所在地	所属機関	専門分野	主な所属学会
日本血液学会	上田　孝典	福井	福井大学	血液，感染症，痛風・高尿酸血症	日本痛風・核酸代謝学会，日本血液学会
日本高血圧学会	苅尾　七臣	栃木	自治医科大学内科学講座循環器内科学部門	循環器一般，高血圧	日本循環器学会，日本高血圧学会
日本循環器学会	野出　孝一	佐賀	佐賀大学医学部循環器内科	循環器内科学，高血圧	日本循環器学会，日本高血圧学会
日本小児科学会	花木　啓一	米子	鳥取大学医学部保健学科小児家族看護学	小児科学，内分泌代謝学	日本小児内分泌学会，日本肥満学会
日本腎臓学会	柏原　直樹	倉敷	川崎医科大学腎臓・高血圧内科学	腎臓内科，高血圧	日本腎臓学会，日本内科学会，日本高血圧学会
日本心不全学会	山本　一博	米子	鳥取大学医学部病態情報内科学	循環器疾患，心不全	日本循環器学会，日本心不全学会
日本整形外科学会	森　　成志	生駒	近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科	関節外科，リウマチ	日本整形外科学会 日本人工関節学会
日本糖尿病学会	小山　英則	西宮	兵庫医科大学内科学糖尿病・内分泌・代謝科	糖尿病，内分泌代謝	日本糖尿病学会，日本内分泌学会
日本動脈硬化学会	木下　　誠	東京板橋区	帝京大学	脂質異常	日本動脈硬化学会 日本内科学会
日本尿路結石症学会	山口　　聡	旭川	医療法人仁友会北彩都病院	尿路結石症，泌尿器科学一般	日本泌尿器科学会，日本尿路結石症学会

（つづく）

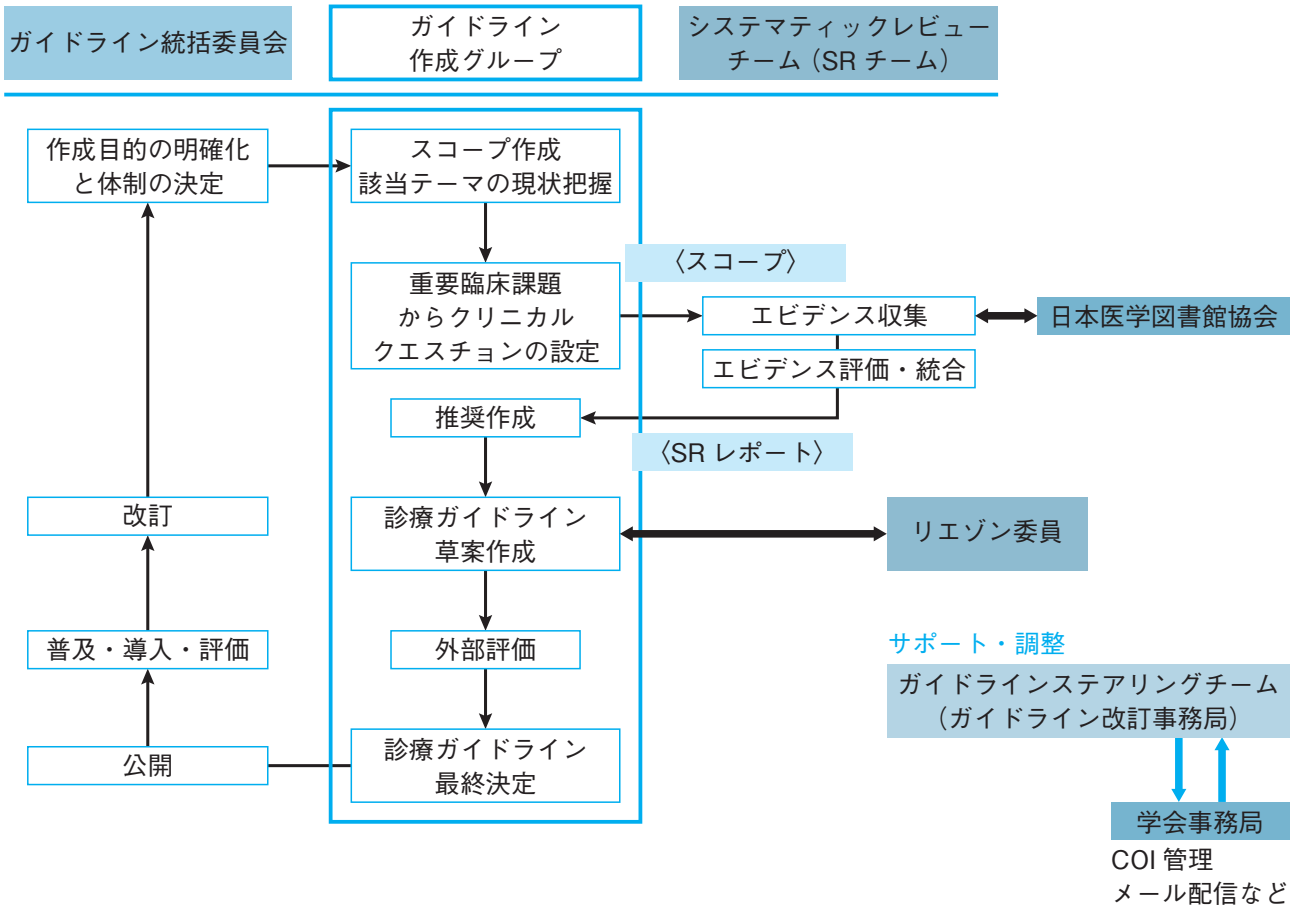
日本肥満学会	益崎　裕章	沖縄 中頭郡	琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）	内分泌代謝学，糖尿病学	内分泌代謝学会，糖尿病学会
日本病態栄養学会	菅野　丈夫	東京 品川区	昭和大学病院栄養科	臨床栄養学，慢性腎臓病	日本病態栄養学会，日本腎臓学会
日本リウマチ学会	山中　　寿	東京 新宿区	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座	内科学，リウマチ学	日本痛風・核酸代謝学会，日本リウマチ学会
日本老年医学会	秋下　雅弘	東京 文京区	東京大学医学部附属病院老年病科	老年医学	日本老年薬学会，日本動脈硬化学会

⑻　ガイドライン改訂協力委員

氏　名	所属機関	所在地	専門分野	主な所属学会	作成上の役割
阿部　信一	東京慈恵会医科大学学術情報センター	東京 港区	図書館情報学	日本医学図書館協会	文献検索
小林　　慎	クレコンメディカルアセスメント株式会社	東京 渋谷区	薬剤経済学，医学判断学，統計解析	国際医薬経済・アウトカム研究学会，日本医療・病院管理学会	診療マニュアルの記載
竹内　裕紀	東京薬科大学薬学部医療実務薬学教室	八王子	腎臓病，薬物動態学，薬力学	日本腎臓病薬物療法学会，日本医療薬学会	薬物情報の記載
真野　俊樹	中央大学大学院戦略経営研究科	東京 文京区	医療経済，医療経営	日本内科学会，日本医療・病院管理学会	診療マニュアルの記載

2 組織図

組織図を示す.



3 作成資金

本ガイドライン（第 3 版）は日本痛風・核酸代謝学会の運営費によって作成された．そのほか，財団法人痛風研究会から 2016 年度に 60 万円の研究助成を受けた．ガイドライン統括委員会とガイドライン作成グループは兼務せず，資金提供者の見解がガイドラインの内容に影響はしていない．上記以外には，日本痛風・核酸代謝学会は，本ガイドライン（第 3 版）の作成に際して，特定の団体･企業からの支援を一切受けていない．また，本ガイドライン改訂委員会は学会と別個に，製薬会社などの企業から資金やその他の支援は一切受けていない．

4 利益相反（COI）

①本ガイドライン（第 3 版）は，日本痛風・核酸代謝学会に設置されたガイドライン改訂委員会が作成した．ガイドライン改訂委員会の開催および活動にかかわる経費は，日本痛風・核酸代謝学会の年間予算より支出され，ほかに財団法人痛風研究会の 2016 年度研究助成金が充当された．その他の資金提供は一切受けていない．

②本ガイドライン（第 3 版）の記載内容は，ガイドライン改訂委員全員が詳細に検討したものであり，ガイドライン改訂委員は全内容につき，等しく責任を負う．

③本ガイドライン改訂委員会の利益相反に関しては，以下の基準に従い開示する．

ア）本ガイドライン改訂委員が，ガイドライン改訂委員会が活動していた期間（2016 年度，2017 年度，2018 年度）のいずれかの 1 年間において，本ガイドライン（第 3 版）内に薬品名が記載された薬物（以下，当該薬物）に関する以下の場合に開示する．

- 当該薬物に関する研究費が 1 企業あたり 100 万円を超えた場合
- 当該薬物に関する講演料・指導料・原稿料・その他の報酬が 1 企業あたり総額で 100 万円を超

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

イ）開示は上記の基準に従い各々のガイドライン改訂委員が自主申告した企業名をリストとして提示する．

④上記③の基準により，ガイドライン改訂委員のいずれかが該当する利益相反を以下に列挙する（会社名50音順）．

MSD株式会社，SANSHO株式会社，YLバイオロジクス株式会社，有限会社アイオーメディカルサービス，アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社，旭化成株式会社，アステラス製薬株式会社，アストラゼネカ株式会社，アッヴィ合同会社，あゆみ製薬株式会社，エーザイ株式会社，株式会社エスアールエル，大塚製薬株式会社，小野薬品工業株式会社，花王株式会社，科研製薬株式会社，キッセイ薬品工業株式会社，協和発酵キリン株式会社，株式会社グラムスリー，興和創薬株式会社，サノフィ株式会社，サラヤ株式会社，三和化学工業株式会社，塩野義製薬株式会社，株式会社資生堂，株式会社スタージェン，第一三共株式会社，大正富山医薬品株式会社，大日本住友製薬株式会社，武田薬品工業株式会社，田辺三菱製薬株式会社，中外製薬株式会社，帝人ファーマ株式会社，テルモ株式会社，鳥居薬品株式会社，ニプロ株式会社，日本イーライリリー株式会社，日本化薬株式会社，日本新薬株式会社，ノバルティスファーマ株式会社，ノボノルディスクファーマ株式会社，バイエル薬品株式会社，バクスター株式会社，ファイザー株式会社，株式会社富士薬品，ブリストル･マイヤーズスクイブ株式会社，ベーリンガーインゲルハイム株式会社，株式会社明治，ユーシービージャパン株式会社

［web版資料3　ガイドライン統括委員_COI情報2016］，［web版資料4　ガイドライン作成委員_COI情報2016］，［web版資料5　ガイドライン統括委員_COI情報2017］，［web版資料6　ガイドライン作成委員_COI情報2017］，［web版資料7　ガイドライン統括委員_COI情報2018］，［web版資料8　ガイドライン作成委員_COI情報2018］，［web版資料9　ガイドライン作成協力者_COI情報2018］，［web版資料10　ガイドライン外部評価委員_COI情報2018］，［web版資料11　ガイドラインシステマティックレビュー委員_COI情報2018］．

COIは開示するのみならず管理することがガイドライン作成の透明性と中立性を担保するために必要である．本ガイドライン（第3版）作成過程のなかで特に審議と決定が必要となる場面に関しては，厚生労働省の薬事に関する審議会等の委員の利益相反に準拠した．ガイドライン作成委員32名のうち，11名にCOIが認められたが，全体にCOIを有する委員が全体の1/2を超えていない．審議や議決に関しては「薬事分科会審議参加規程」など（以下，単に「参加規程」という）によって管理されている．参加規程では，委員が受け取った金額に応じ，直近の3年度内において，当該医薬品の個別企業からの受け取り額が，一度でも年間500万円を超える者は関連する薬物にかかわる審議に参加できず，50万円を超え500万円以下の者は審議には参加できるが議決には参加できないこととされており，本ガイドライン（第3版）においては尿酸コントロール薬（XOR阻害薬ならびに尿酸排泄促進薬）およびその関連薬物に関しての項目は上記基準に準拠して，審議や決定に偏りが生じないように管理した．

具体的には，当該薬物に関する審議または議決が行われている間は，当該委員は議決に加わらない．当該委員が当該議決に加わらない場合はあらかじめ議決権の行使を委員長に一任する．ただし，特例として審議や議決に関しての項目に抵触し審議や議決に参加できない場合であっても当該委員の発言が特に必要であるとガイドライン委員会が認めた場合は，当該委員は審議ならびに議決に参加できるとした．委員長にCOIが存在する議案に関しての審議や決定の場合は副委員長が代行するとした．

5 開催したガイドライン改訂委員会ならびに講習会

日時と場所ならびに議題は以下のとおりである．

・第1回：2016年6月4日（土）
　於：大阪コロナホテル（大阪府）
　議題：ガイドライン作成の手順と今年度の予定に関して
［web版資料12　第1回委員会議事録］

・第2回：2016年11月12日（土）
　於：大阪コロナホテル別館（大阪府）
　議題：『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン

（第 3 版）』の進捗に関しての説明ならびに，CQ の検討と決定

［web 版資料 13　第 2 回委員会議事録］

・第 3 回：2017 年 2 月 15 日（水）ならびに 17 日（金）
　於：京王プラザホテル（東京都）
　議題：文献検索の手順に関して日本医学図書館協会からの解説と SR までの流れに関して

［web 版資料 14　第 3 回委員会議事録］

・勉強会：2017 年 4 月 16 日（日）
　於：東京フォーラム（東京都）　改訂委員会主催講習会
　議題：「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」SR のための勉強会

・第 4 回：2017 年 12 月 17 日（土）
　於：世界貿易センタービルディング（東京都）
　議題：パネル会議による推奨文の決定

［web 版資料 15　第 4 回委員会議事録］

・第 5 回：2018 年 2 月 23 日（金）
　於：米子コンベンションセンター（鳥取県）
　議題：教科書的記載の無症候性高尿酸血症における 6・7・8 ルールの適応
　疾患ならびに新しい病型分類に関する議論

［web 版資料 16　第 5 回委員会議事録］

3 重要臨床課題・アウトカムとクリニカルクエスチョン

1 CQ および益と害のアウトカムの決定

高尿酸血症・痛風の治療に関する重要な臨床課題を日本痛風・核酸代謝学会の評議員に PICO（patients intervention comparison outcome）フォーマットへの変換した重要臨床課題として公募した．2016 年 6 月 11 日までに 155 の PECO/PICO フォーマット化された重要臨床課題が集まった（重複を含む）．ガイドライン作成グループの代表者がガイドラインステアリングチーム（ガイドライン改訂事務局）を結成して，重要臨床課題の 5 つのカテゴリーに含まれる課題と含まれないものはその他の課題と分類した．重要な臨床課題を PICO フォーマットの PIC 形式に従って重複を除外して分類すると，急性痛風関節炎，慢性痛風関節炎，無症候性高尿酸血症，腎障害，心血管病，その他の 6 カテゴリーに分類される 27 個の PIC 形式の重要な臨床課題ができた．そのカテゴリー分類に従ってガイドライン改訂委員のなかからスコープの担当者を選抜した．アウトカム（O）の不足する CQ があり，以降の SR に支障をきたす可能性があるために，それぞれのカテゴリーに関して各スコープ担当者に依頼して，3 ～ 5 個のアウトカムが追加された．

CQ を決定するために，PIC 形式の CQ27 個について重要度の順位づけをする前段階としてスコープ担当者に予備採点をお願いした（2016 年 8 月 26 日）．スコープ担当者により，まず①専門医向けのもの，②治療法に直接関連しないもの，③治療法がすでに確立しているもの，④ランダム化比較試験（RCT）が少ないもの，という基準に当てはまるほど CQ の優先順位が下がるとする基準を設けて，スコープ担当者が評価した．RCT の数に関しては，仮の文献検索を行って，RCT が 1 個以下のもの，RCT が 2 個あってもそれぞれ相反した結果のものは順位が下がるという基準とした．採点された結果に加えて，適用が想定される対照集団ならびに本ガイドライン（第 3 版）の利用者が一般医師を対象としていることを含めてガイドライン改訂事務局が，絞り込みを行った．27 種類の PIC 形式の CQ の重要度をガイドライン作成委員により 2 回の投票を用いてデルファイ法で得点化した．各 PIC で構成された CQ 項目について，デルファイ法での 2 回の投票により 1 ～ 9 の点数（7 ～ 9：意思決定として重大，4 ～ 6：意思決定に重要だが重大ではない，1 ～ 3：患者には重要ではない）をつけた（[web 版資料 17　CQdelphi 1 回目]，[web 版資料 18　CQdelphi 2 回目]）．

表　PIC 形式での CQ の重要度順位

分類＿カテゴリー	P_Patients	I_Intervention	C_Comparison	採点平均値	採点中央値
急性痛風①	急性痛風関節炎の発作を起こしている患者	ステロイド NSAID コルヒチン	対照	7.96	8
腎⑧	腎障害を有する高尿酸血症患者	尿酸降下薬	対照	7.93	8
腎⑤	腎障害を有する高尿酸血症・痛風患者	新規 XOR 阻害薬	対照	7.86	8
心血管⑦	高尿酸血症合併高血圧患者	尿酸降下薬	対照	7.54	8
結節③	痛風結節を有する患者	薬物治療により血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下にする	対照	7.46	8

（つづく）

心血管①	高尿酸血症合併心不全患者	尿酸コントロール薬	対照	7.25	7.5
急性痛風⑥	痛風発作が頻発する患者	長期間コルヒチンカバー	短期間コルヒチンカバー	7.14	7
腎①	無症候性高尿酸血症の患者	XOR 阻害薬	対照	7.07	7
腎②	無症候性高尿酸血症の患者	XOR 阻害薬	尿酸排泄促進薬	7.04	7
急性痛風②	急性痛風関節炎の発作を起こしている患者	コルヒチンカバー	対照	7.00	7
心血管⑨	高尿酸血症合併冠動脈疾患患者	尿酸降下薬	対照	6.93	7
高尿酸血症③	無症候性高尿酸血症の患者	食事指導	対照	6.90	7
高尿酸血症④	無症候性高尿酸血症の患者	尿酸コントロール薬	対照	6.79	7
急性痛風④	痛風発作を起こした患者	新規 XOR 阻害薬	対照	6.75	7
高尿酸血症②	無症候性高尿酸血症の患者	運動療法	対照	6.72	7
腎⑥	無症候性高尿酸血症患者	新規 XOR 阻害薬	対照	6.71	7
その他④	腫瘍崩壊症候群患者	尿酸降下薬	対照	6.55	7
急性痛風⑨	急性痛風関節炎の発作を起こしている患者	ステロイド関節内投与	ステロイド内服対照	6.46	7
心血管⑤	高尿酸血症患者のアルコール飲用する者	飲酒制限を指導する者	飲酒制限を指導しない者	6.46	6
腎④	無症候性高尿酸血症の患者	血清尿酸値 7.0 mg/dL 以上で尿酸コントロール薬を投与された患者	血清尿酸値 8.0 mg/dL 以上で尿酸コントロール薬を投与された患者	6.39	7
心血管③	プリン体リッチ食を飲食する高尿酸血症患者	プリン体制限を指導される患者	プリン体制限を指導されない患者	6.29	6
急性痛風③	痛風発作を起こしている患者	尿酸コントロール薬	対照	6.14	6
その他②	高尿酸血症患者（尿酸値 7.0 ～ 7.9 mg/dL）	尿酸降下薬	対照	6.14	6
結節②	痛風結節を有する患者	薬物治療	対照	6.07	6
急性痛風⑤	痛風発作を起こしている患者	新規 XOR 阻害薬	アロプリノール	5.54	6
その他③	神経疾患を合併した痛風患者	XOR 阻害薬	対照	4.93	5
結節①	痛風結節を有する患者	結節摘出術	対照	4.61	5

P_Patients：患者，I_Intervention：治療介入，C_Comparison：比較対照．

各益と害のアウトカム項目について，デルファイ法での 2 回の投票で 1 ～ 9 の点数（7 ～ 9：意思決定として重大，4 ～ 6：意思決定に重要だが重大ではない，1 ～ 3：患者には重要ではない）をつけ，重大（7 ～ 9 点），重要だが重大ではない（4 ～ 6 点）と選択されたアウトカムを採用した．

PIC 形式の CQ ならびにそれぞれの CQ のアウトカム（O）の順位がつけられた CQ を事前に配布し，2016 年 11 月 12 日にガイドライン委員会にて重要な PIC 形式の CQ を 7 個選定し，そのあとに SR を行うこととした．残りの CQ 候補に関しては，SR は行わず，future research question としてガイドラインに記載した（Future research question［p.36］参照）．アウトカムに関して害のアウトカムが少ないという指摘をガイドライン作成委員会から受け，アウトカムを追加募集し，ガイドライン委員による投票で各 PIC に対して益のアウトカム（O）2 つと害のアウトカム（O）1 つを追加決定した．また，患者のグループに CQ に関してのアンケートを送り，意見を招集した（［web 版資料 1　患者意見 1］）．

2 PIC 形式で表した 7 つの重要臨床課題

①急性痛風関節炎の発作に対して行う薬物治療の第一選択薬として NSAID，ステロイド，コルヒチンが使用されているが，どれが最適かについて非投薬と比較検討する．

②アロプリノールによる高尿酸血症治療は慢性腎臓病（CKD）患者の腎保護に有用であるとされているが，欧米のガイドラインではエビデンスが乏しいとされている．腎障害を有する高尿酸血症・痛風患者に尿酸降下薬が有効かについて非投薬と比較検討する．

③高尿酸血症合併高血圧患者に生命予後改善の目的で尿酸降下薬を投与すべきか明らかではない．そこで非投薬と比較検討する．

④痛風結節を有する痛風患者に対して結節の縮小を目的として薬物治療による血清尿酸値の目標値は 6.0 mg/dL 以下にすることが推奨されているが，その妥当性は明らかではない．そこで痛風結節に対して血清尿酸値の目標値を 6.0 mg/dL 以下にすることを目標値として設定しない場合と比較検討する．

⑤高尿酸血症合併心不全患者に生命予後改善の目的で尿酸コントロール薬を投与すべきかは明らかではない．そこで尿酸コントロール薬を投与するべきかを非投薬と比較検討する．

⑥痛風患者に尿酸コントロール薬を投与するときに痛風発作を予防するためにコルヒチンカバーが海外では推奨されている．しかしながらコルヒチンカバーの期間が短期間がよいか，長期間がよいかについては不明である．そこでコルヒチンカバーの長期間投与は短期間投与に勝るかについて比較検討する．

⑦わが国のガイドラインでは食生活の修正が高尿酸血症治療には優先すべきことが示され，海外のガイドラインでも確認されている．しかし食事療法を行うべきかは不明である．そこで食事療法（飲酒習慣を含める）の有効性を，食事指導をしない場合と比較検討する．

3 採用された CQ リスト

CQ1：急性痛風関節炎（痛風発作）を起こしている患者において，NSAID・グルココルチコイド・コルヒチンは非投薬に比して推奨できるか？

P 急性痛風関節炎の発作を起こしている患者
I NSAID・ステロイド・コルヒチン
C 非投薬
O 痛風関節炎が改善する（益），急性期炎症反応物質が減少する（益），有害事象が増える（害）

CQ2：腎障害を有する高尿酸血症の患者に対して，尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？

P 腎障害を有する高尿酸血症の患者
I 尿酸降下薬
C 非投薬
O 腎機能低下の抑制（益），末期腎不全の抑制（益），有害事象が増える（害）

CQ3：高尿酸血症合併高血圧患者に対して，尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？

P 高尿酸血症合併高血圧患者
I 尿酸降下薬
C 非投薬
O 心血管イベント発症抑制（益），心血管死亡の抑制（益），有害事象の増加（害）

CQ4：痛風結節を有する患者に対して，薬物治療により血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下にすることは推奨できるか？

P 痛風結節を有する患者
I 薬物治療により血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下にする
C なし
O 痛風結節が改善する（益），腎機能低下が抑制される（益），痛風発作が増加する（害）

CQ5：高尿酸血症合併心不全患者に対して，尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？

P　高尿酸血症合併心不全患者
I　尿酸降下薬
C　非投薬
O　心血管死亡の減少（益），総死亡の減少（益），有害事象が増える（害）

CQ6：尿酸降下薬投与開始後の痛風患者に対して，痛風発作予防のためのコルヒチン長期投与は短期投与に比して推奨できるか？

P　痛風発作が頻発する患者
I　コルヒチン長期投与
C　コルヒチン短期投与
O　痛風発作が予防される（益），QOL が改善する（益），有害事象が増える（害）

CQ7：無症候性高尿酸血症の患者に対して，食事指導は食事指導をしない場合に比して推奨できるか？

P　無症候性高尿酸血症の患者
I　食事指導（アルコールを含める）
C　食事指導をしない
O　尿酸値を低下させる（益），痛風の抑制（益），新規痛風発症増加（害）

Future research question

今回採択されなかった20個のCQは以下の通りである．

① 腫瘍崩壊症候群患者に尿酸降下薬の投与は非投薬に比較して推奨できるか？
② 高尿酸血症患者の尿酸値を 7.0 ～ 7.9 mg/dL にコントロールすることはそうでない場合に比較して推奨できるか？
③ 神経疾患を合併した痛風患者に XOR 阻害薬の投与は非投薬に比較して推奨できるか？
④ 急性痛風関節炎の発作を起こしている患者にコルヒチンの投与は非投薬に比較して推奨できるか？
⑤ 痛風発作を起こした患者に XOR 阻害薬の投与は非投薬に比較して推奨できるか？
⑥ 急性痛風関節炎の発作を起こしている患者にステロイドの関節内投与はステロイドの内服に比較して推奨できるか？
⑦ 痛風発作を起こしている患者に尿酸コントロール薬を投与することは非投薬に比較して推奨できるか？
⑧ 痛風発作を起こしている患者に新規 XOR 阻害薬を投与することはアロプリノールに比較して推奨できるか？
⑨ 痛風結節を有する患者に薬物治療は非投薬に比較して推奨できるか？
⑩ 痛風結節を有する患者に結節摘出術は非摘出に比較して推奨できるか？
⑪ 無症候性高尿酸血症の患者に尿酸コントロール薬の投与は非投薬に比較して推奨できるか？
⑫ 無症候性高尿酸血症の患者に運動療法はコントロールに比較して推奨できるか？
⑬ 高尿酸血症合併冠動脈疾患患者に尿酸コントロール薬の投与は非投薬に比較して推奨できるか？
⑭ 高尿酸血症患者でアルコール飲用する者に飲酒制限を指導することは非指導に比較して推奨できるか？
⑮ プリン体リッチ食を飲食する高尿酸血症患者にプリン体制限食を指導することは非指導に比較して推奨できるか？
⑯ 腎障害を有する高尿酸血症・痛風患者に新規 XOR 阻害薬の投与は非投薬に比較して推奨できるか？
⑰ 無症候性高尿酸血症の患者に XOR 阻害薬の投与は非投薬に比較して推奨できるか？
⑱ 無症候性高尿酸血症の患者に XOR 阻害薬の投与は尿酸排泄促進薬の投与に比較して推奨できるか？
⑲ 無症候性高尿酸血症の患者に新規 XOR 阻害薬の投与は非投薬に比較して推奨できるか？
⑳ 無症候性高尿酸血症の患者の血清尿酸値が 7.0 mg/dL 以上で尿酸コントロール薬を投与することは血清尿酸値 8.0 mg/dL 以上で尿酸コントロール薬を投与することに比較して推奨できるか？

4 システマティックレビュー，エビデンスの質の評価と推奨作成

1 システマティックレビューを行うための文献検索の一次および二次スクリーニング

スコープ担当者がSRチームを決定し，日本医学図書館協会の担当者と共同作業によりSRを行うための英語および日本語の文献検索を行った（[web版資料26～32　エビデンスの収集と選定【キーワードと文献】]）．

①各CQに基づきキーワードの選定と検索式を立て，日本医学図書館協会の協力で網羅的に文献を検索した（[web版資料19　CQ1検索式]，[web版資料20　CQ2検索式]，[web版資料21　CQ3検索式]，[web版資料22　CQ4検索式]，[web版資料23　CQ5検索式]，[web版資料24　CQ6検索式]，[web版資料25　CQ7検索式]，[web版資料26～32　エビデンスの収集と選定【4-1データベース検索結果 医中誌】，【4-1データベース検索結果 Pubmed】]）．

・期間：1966～2017年3月31日

・検索対象：PubMed，医学中央図書，Cochrane Library（CDSRおよびCCRCT）

②各CQのSRチーム4人全員で重複して文献リストの論題・抄録・索引語から必要文献を選択し，結果を突合して，採用非採用が一致しないところは，SRチームのディスカッションで決めながら1次スクリーニングを行った．さらにキーワードの追加ならびに検索式の変更が必要な場合は再度，文献検索を日本医学図書館協会に依頼し追加した．

③SRチームをアウトカム（O）の益2つ担当の2人と害1つ担当の2人に分かれ，それぞれの2人組で独立して1次スクリーニングで選択した文献の本文を読み，アウトカムごとに参考文献を取捨選択することで2次スクリーニングを行った（[web版資料26～32　エビデンスの収集と選定【4-2　文献検索フローチャート】～【4-4　引用文献リスト】]）．

④文献検索の条件に関する事項を次に示す．

ア）実施スケジュール

エビデンスの検索：2017年4月16日～2017年7月31日

イ）エビデンスの検索

1）エビデンスタイプ

SR論文，メタアナリシス論文，個別研究論文をこの順番の優先順位で検索する．個別研究論文としては，RCT，非RCT，観察研究を検索の対象とした．

2）データベース

■PubMed　■医中誌Web　■Cochrane Library（■CDSR　■CCRCT）

3）検索の基本方針

介入の検索に際しては，PICOフォーマットを用いる．PとIの組み合わせが基本で，時にCも特定する．Oについては特定しない．

4）検索対象期間

すべてのデータベースについて，1966年1月1日から2017年3月1日までを検索した．

5）文献の選択基準

採用条件を満たすSR論文やメタアナリシス論文があれば，それを第一優先とした．これがない場合には，個別研究論文を対象として*de novo*でSRを実施した．RCT，非RCT，観察研究を検索の対象とした．

2 エビデンスの評価と統合（2017年8月1日～10月31日）

[web版資料26～32　エビデンスの収集と選定【4-5　評価シート介入研究】～【4-9　メタアナリシス】]

各CQの益と害のアウトカムごとに各SRチームで介入試験，観察研究に関しておよびエビデンス総体の評価に関して【4-5】（介入試験用）および【4-6】（観察研究用），【4-7】（エビデンス総体）の書式を完成した．

①2人独立してアウトカムごとに【4-5】ならびに【4-6】の書式の評価を行い，そのあとにそれぞれの意見を統合して【4-5】ならびに【4-6】の書式の評価を完成した．評価はバイアスリスク，非直接性，リスク人数等で行った．

②SRチームがメタアナリシスを行う場合は【4-8】の

表 1　アウトカムごとのエビデンスの強さ（確実性）

用　語	説　明
A（強）	真の効果が効果推定値に近いことが確実にいえる
B（中）	効果推定値に対し中等度の確信がある．つまり，真の効果は効果推定値に近いと考えられるが，大きく異なる可能性も否めない
C（弱）	効果推定値に対する確信には限界がある．真の効果は効果推定値とは大きく異なるかもしれない
D（非常に弱い）	効果推定値に対し，ほとんど確信がもてない．真の効果は，効果推定値とは大きく異なるものと考えられる

書式を，メタアナリシスを行わない場合は定性的レビューを【4-9】の書式を用いて行った．

そのあとにスコープ担当者がアウトカム横断的にアウトカムごとにエビデンス総体【4-7】の評価を行い，2人で照合しエビデンス総体の評価を完成した．評価はバイアスリスク，非一貫性，非直接性，不精確さ，出版バイアスの要因に基づいてグレードの評価を行った．エビデンスの強さの評価は Minds の提唱する方法に従い，最終的に A（強），B（中），C（弱），D（非常に弱い）の 4 段階にグレーディングした（表 1）．RCT の評価において，エビデンスの強さは A（強）から開始し，グレードを下げる「バイアスのリスク」「非一貫性」「非直接性」「不精確さ」「出版バイアス」の要因を評価して，グレードの調整を行った．非 RCT ではグレードを上げる 3 要因についても評価した．なお，評価に用いたバイアスのリスク，非一貫性，非直接性，不精確さ，出版バイアスの定義は表 2 に示す．

スコープ担当者は SR レポートのまとめ（エビデンスサマリー）を作成し，それを基に推奨草案を作成した．また事前に高尿酸血症・痛風患者の代表により推奨文草案に対しての患者の希望や価値観に関する意見を募り（後述）これを推奨草案に記載した．さらにスコープ担当者は医療経済に関する意見，おもに保険診療の観点から薬価を中心に推奨草案を記載した．推奨草案は表 3 の推奨決定の 4 要因ごとにまとめて記載した．

表 2　グレードダウンの 5 要因

要　因	説　明
バイアスのリスク（risk of bias）	個々の研究の結果を歪めるバイアスが含まれる可能性が研究方法にどのくらい存在しうるか
非一貫性（inconsistency）	研究間の治療効果の推定値のばらつき
非直接性（indirectness）	集められた研究の PICO が推奨を作成する CQ の想定している PICO とどれだけ乖離しているか（外的妥当性）
不精確さ（imprecision）	研究に含まれる患者数（サンプルサイズ）やイベント数が少ないためにランダム誤差が大きくなって効果推定値の確実性が損なう程度
出版バイアス（publication bias）	出版されていない研究結果が存在するために効果推定値が正しい値を示さないこと

3　推奨作成の基本方針

推奨作成にあたっては「エビデンスの強さ」「益と害のバランスの確実性」「患者の価値観と希望・負担の確実さ」「コストや資源」の観点から推奨の強さと向きの決定を行った（表 3）（[web 版資料 1　患者意見 1]，[web 版資料 2　患者意見 2]）．

なお，推奨文は 2017 年 12 月 17 日時点での推奨である．

4　推奨の作成手順

推奨の作成は，作成グループの審議に基づく．意見の一致をみない場合には，投票を行って決定した．

1）　パネル会議

2017 年 12 月 17 日に世界貿易センタービルディング 3F　B 会議室にて午前 10 時から午後 5 時まで，パネル会議を開いた．ガイドライン改訂委員が本会議に参加したが，参加できない委員からは委任状を取得した．投票権を有する委員の総数は 26 名であった．会議では推奨決定の 4 要因ごとにまとめた推奨草案と SR レポートのまとめならびにアウトカムごとに評価されたエビデンス総体のテーブルならびに患者アンケートを用いて行った．最初に各 CQ のスコープ担当者から推奨文草案とそのエビデンスサマリーに関しての説明があり，そのあと十分な議論を行ったあとに，投票により推奨

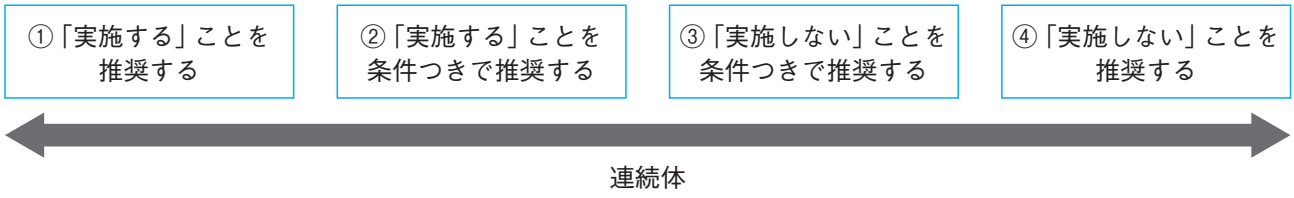


図 1　推奨の強さと方向

「条件つき」とは臨床現場における条件を意味し，患者の病態・合併症のみならず価値観ならびに希望等の患者側の条件に加えて，現時点での新しいエビデンスを含めた医療側の条件や医療経済的な条件を含める．

表 3　推奨決定の 4 要因

推奨の強さに影響する要因
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど，推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる
益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど，推奨度が強くなる可能性が高い ・正味の益が小さければ小さいほど，有害事象が大きいほど，益の確実性が減じられ，推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる
患者の価値観や希望，負担の確実さ（あるいは相違） ・価値観や好みに確実性（一致性）があるか？ ・逆に，ばらつきがあればあるほど，または価値観や好みにおける不確実性が大きければ大きいほど，推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる
正味の利益がコストや資源に十分見合ったものかどうか ・コストに見合った利益があると判定できるか？（コストに関する報告があれば利用する）

を決定した．推奨の強さは Minds ガイドライン作成法に示された以下の 4 段階のどれか 1 つに関して挙手で投票を行った（図 1）．

推奨は有効投票数の 70% 以上をもって採択とし，70% に到達しない場合は上位 2 つの選択肢に関して討議を行い，再度投票を行った．事前の COI の評価から全ガイドライン作成委員は討議に参加できたが，投票に関して COI のある委員は，投票には参加しなかったために，利益相反は推奨に影響していない．CQ4 に関して，SR での対象が目標値を設定しないという対照に合致した論文がないこと，また新たに対照を変更しても対象論文がないことから，ガイドライン委員の合意の基に対照を設定せず，血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下にコントロールした群に関しての益と害のエビデンスを基に推奨を決定した．各 CQ に関する推奨文とエビデンスの強度ならびに推奨度は各 CQ を参照していただきたい．なお，推奨文が決定した後に，CQ ならびに推奨文の文言の統一を行った（[web 版資料 15　第 4 回委員会議事録]）．

パネル会議により決定した推奨文とその解説に関して，ガイドライン改訂統括委員にて再度内容を確認し，解説に関してのみの文言の修正を行った．

2）　推奨の見方

推奨には「推奨の方向」「推奨の強さ」「エビデンスの強さ（確実性）」の 3 要素があり，その組み合わせで表現される．「推奨の方向」はその推奨を行うか否かであり，「推奨の強さ」は強いか弱いか，「エビデンスの強さ（確実性）」は　A（強），B（中），C（弱），D（非常に弱い）のいずれかである（表 1）．「推奨の強さ」はその組み合わせによって機械的に 4 つに分かれるが，これは 4 種類の推奨があるのではなく，推奨の方向と強さについての確実性の程度は連続体であることに注意を要する（図 1）．

①患者の希望や価値観

本ガイドライン（第 3 版）は高尿酸血症・痛風患者の価値観や希望を外来に通院中の患者集団よりアンケートにて意見招集し，それらを考慮して推奨文が作成されている．実際にはまず CQ に採用する重要な臨床課題に関して患者グループ 11 名中意見を頂けた 5 名からアンケート形式で意見を招集し，CQ の決定の際に考慮した（[web 版資料 1　患者意見 1]）．

また推奨文の草案ができた段階でアンケートを用いて患者グループ 11 名中意見を頂けた 6 名の意見 [web 版資料 2　患者意見 2] を招集することで患者の価値観や希望を調べた．この価値観や希望を推奨の強さに考慮すべき要因として推奨文の草案に示し，パネル会議で提示し，議論して推奨文の作成に反映している．

②高尿酸血症・痛風の治療マニュアルの作成

本ガイドライン（第 3 版）作成目的の 1 つに医療従事

者への啓発がある．このためにCQ（第２章　クリニカルクエスチョンと推奨）に加え教科書的記載（第３章 高尿酸血症・痛風の診療マニュアル）を追加した．教科書的記載は各項目を２名の執筆者で分担し，それぞれの項目に対して詳しい文献検索を担当したスコープならびにSR担当者が内容を査読したあと，ガイドライン改訂委員全員が内容を確認した．委員から出された問題点，疑問点についてはガイドライン改訂委員会で協議するとともに電子メールにて協議を重ねた．そのあとに関連学会のリエゾン委員を介して，教科書的記載に関して意見を採取した．関連学会との調整終了後にガイドライン改訂統括委員により確認と文言の修正を行った．

クリニカルクエスチョンと推奨文一覧

本ガイドライン（第３版）では７つの重要臨床課題に関して対象患者・介入・比較対照および益と害のアウトカムからなるクリニカルクエスチョン（CQ）が作成され，それぞれに対して作成グループにおける推奨に関連するエビデンスの強さ，益と害のバランスに加えて患者の価値観や希望と医療経済的な観点から７つの推奨文を作成している．

CQ1：急性痛風関節炎（痛風発作）を起こしている患者において，NSAID・グルココルチコイド・コルヒチンは非投薬に比して推奨できるか？

重要なアウトカム：痛風関節炎が改善する（益），急性期炎症反応物質が減少する（益），有害事象が増える（害）

推奨文：急性痛風関節炎（痛風発作）を起こしている患者において，NSAID・グルココルチコイド・コルヒチン（低用量）は非投薬に比して条件つきで推奨する．

CQ2：腎障害を有する高尿酸血症の患者に対して，尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？

重要なアウトカム：腎機能低下の抑制（益），末期腎不全の抑制（益），有害事象が増える（害）

推奨文：腎障害を有する高尿酸血症の患者に対して，腎機能低下を抑制する目的に尿酸降下薬を用いることを条件つきで推奨する．

CQ3：高尿酸血症合併高血圧患者に対して，尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？

重要なアウトカム：心血管イベント発症抑制（益），心血管死亡の抑制（益），有害事象の増加（害）

推奨文：高尿酸血症合併高血圧患者に対して，生命予後なら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積極的には推奨できない．

CQ4：痛風結節を有する患者に対して，薬物治療により血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下にすることは推奨できるか？

重要なアウトカム：痛風結節が改善する（益），腎機能低下が抑制される（益），痛風発作が増加する（害）

推奨文：痛風結節を有する患者に対して，薬物治療により血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下にすることは推奨できる．

CQ5：高尿酸血症合併心不全患者に対して，尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？

重要なアウトカム：心血管死亡の減少（益），総死亡の減少（益），有害事象が増える（害）

推奨文：高尿酸血症合併心不全患者に対して，生命予後改善を目的とした尿酸降下薬の投与は積極的には推奨できない．

CQ6：尿酸降下薬投与開始後の痛風患者に対して，痛風発作予防のためのコルヒチン長期投与は短期投与に比して推奨できるか？

重要なアウトカム：痛風発作が予防される（益），QOLが改善する（益），有害事象が増える（害）

推奨文：尿酸降下薬投与開始後の痛風患者に対して，痛風発作予防のためのコルヒチン長期投与は条件つきで推奨できる．

CQ7：無症候性高尿酸血症の患者に対して，食事指導は食事指導をしない場合に比して推奨できるか？

重要なアウトカム：尿酸値を低下させる（益），痛風の抑制（益），新規痛風発症増加（害）

推奨文：無症候性高尿酸血症の患者に対して，食事指導は食事指導をしない場合に比して推奨できる．

5 治療ガイドラインの公開と普及のために

1 最終化，公開に関する事項

1） 最終化

日本痛風・核酸代謝学会会員より広く意見を求め修正を行った．その後に下記に示す識者による外部評価とガイドライン作成方法に関しては Minds の外部評価を受けた．あわせて，Minds の GUIDE システムならびに日本痛風・核酸代謝学会のホームページを利用してパブリックコメントを募集し最終版に反映させた．

2） 外部評価の具体的方法と対応

ガイドライン作成方法の質の改善のために AGREE II に基づいた Minds の外部評価を受け，その意見を反映させた．外部評価委員には AGREE II に基づいたガイドライン作成法の評価と，高尿酸血症・痛風の合併症である腎障害と循環器疾患に関しての評価を受けるために専門家として腎臓内科医と循環器内科医のコメントを収取し，ガイドライン改訂委員が各コメントに対しガイドラインを変更する必要性を討議して，対応を決定した．また，パブリックコメントに対しても同様に対応した．これらの外部評価に関しての変更を記録に残し，公開した．なお，高尿酸血症・痛風に関しては作成主体である日本痛風・核酸代謝学会で包括できるために外部評価委員は設けていない．

外部評価への対応は学会ホームページにて公開している．

URL : https://www.tukaku.jp

外部評価の結果は以下のとおりである．

ガイドラインの一般公開前に，内容に関して AGREE II 方式（AGREE Next steps Consortium 2009 : http://www.agreetrust.org/）を用いた評価を外部評価委員である腎臓内科医と循環器内科医ならびに Minds に依頼した．なお，外部評価委員においても作成委員と同基準の利益相反の有無が確認された（[web 版資料 10　ガイドライン外部評価委員 _COI 情報 2018]）．寄せられたコメントの概要は以下のとおりである．

【腎臓内科医の評価の要約】

CQ2 に関して本ガイドライン（第 3 版）は患者の状態や健康上の問題に応じた異なる選択肢が明確に示されていると評価された．一方で，尿酸値低下に伴う EIAKI（運動後急性腎不全）に関しての治療選択肢や EIAKI 病態が小児に多いことから小児腎臓疾患の専門家との連携の必要性，腎障害を有する高尿酸血症に関して腎機能低下例に尿酸降下薬特にアロプリノールのみならずフェブキソスタットを使用する際の注意事項に関しての配慮のコメントを頂いた．また高尿酸血症・痛風の診療マニュアルの腎障害の項に関して今後のフェブキソスタットやトピロキソスタットによる介入試験について注目すべきという指摘を頂いた．

【腎臓内科医の評価への対応】

上記の評価に関して CQ2 の項で EIAKI に関しては腎性低尿酸血症の診療ガイドラインで示されているとおり小児腎臓疾患の専門家との連携が必要であり，その点をガイドライン作成者が推奨決定の過程に記載をした．また有害事象に関して尿酸降下薬を使用する際の慎重な配慮に関してガイドライン作成者が記載した．またフェブキソスタットやトピロキソスタットによる介入試験に注目する旨をガイドライン作成者が記載した．

【循環器内科医の評価の要約】

よくまとまったガイドラインである．アルゴリズムの図表を拡大しより見やすくしたほうがよい．最近報告された CARES 研究に関しての論文を引用し解説する必要がある．

【循環器内科医の評価への対応】

上記の評価に対してアルゴリズムの図表の表示を工夫した．CARES 研究に関しては現時点での解説を加え今後の動向を注視する旨を「第 1 章 1 背景・目的・スコープおよび使用上の注意」の「4 使用上の注意」に記載した．

【Minds 事前評価の要約】

AGREE II の領域のなかで，対象と目的，利害関係者の参加，作成の厳密さ，提示の明確さ，適用可能性，編集の独立性のすべての領域の記載について評価が高く，非常に完成度の高いガイドラインである．さらなる改善点に向けた課題としては，推奨記載に関しての「条件つき」という表現がわかりにくいため，説明を記

載することが望まれる．アンケートに回答した人数の記載や，モニタリングに関して検診データを使用する場合の測定頻度を記載するとよい．クリニカルクエスチョンと診療マニュアルでの内容やアルゴリズム図表の重複があり，工夫が必要である．また，外部評価の結果の反映方法について追記する必要がある．

【Minds 事前評価への対応】

上記の評価に対して，推奨記載に関しての「条件つき」という表現の説明とアンケートに回答した人数を「第 1 章 4 システマティックレビュー，エビデンスの質の評価と推奨作成」の「4 推奨の作成手順」に記載した．検診データを使用する場合の測定の頻度を「第 1 章 5 治療ガイドラインの公開と普及のために」の「2 診療ガイドラインを広げるために」においてモニタリングの箇所に記載した．アルゴリズム図表をよりわかりやすく工夫した．その他の外部評価の結果に対する対応を本ガイドライン（第 3 版）に記載した．

3)　公開の予定

外部評価への対応の終了後，ガイドライン統括委員会が学会ホームページと冊子による公開を行う．

2 診療ガイドラインを広げるために

1)　本ガイドライン（第 3 版）の導入・活用における促進要因ならびに阻害要因

各要因に関してガイドライン作成委員にアンケートを取って情報を収集した．その主なものは以下のとおりである．多くの一般健診では血清尿酸値が測定されており，促進要因となっている．新規の尿酸降下薬が上市され，疾患の認知度が高まり促進要因となっている．他の学会のガイドラインで高尿酸血症・痛風の治療意義が示され促進要因になっている．痛風の自然歴がプライマリー医などに十分理解されず，長期の治療意義の理解の欠落が阻害要因となっている．インターネットなどで高尿酸血症・痛風の根拠の乏しい情報が阻害要因になっている．未成年に関しては血清尿酸値が測定される機会が少ないために痛風関節炎を伴わない高尿酸血症を診断する機会が失われる可能性があり阻害要因となっている．薬物の価格は，高くはなく（廉価であり）推奨の適用に関して阻害要因にはなりにくいと考える．これらの要因はガイドライン作成過程や推奨作成には影響しなかった．

2)　診療ガイドラインを広めるための方法

具体的方法として以下の項目を予定している．

- 書籍として発行する
- ダイジェスト版等を発行する
- 英語版を発行する
- 学会ウェブサイトで一般公開を行う
- 学会で本ガイドライン（第 3 版）に関するシンポジウムを行う
- 一般市民向けの講演を実施する
- 一般向けの解説を作成する

など

3)　モニタリングと監査のしくみ

ガイドラインがどの程度活用されているのかを測定するためのモニタリング指標や，監査の基準として以下の実施を検討している．ガイドラインが掲載されている学会ホームページへのアクセス回数を毎月集計して推移を把握する．ガイドライン導入前後で患者アウトカム測定（血清尿酸値や痛風発作の再発等）に変化があるか研究し実施する（健診データを使用する場合は年 1 回の測定値を利用する予定である）．学会員を対象に推奨の実施状況に関するアンケート調査を毎年学会開催時に実施する．以上に関してガイドライン公開後 3 年を目安に行うが，必要に応じてモニタリングの回数は増やす場合もある．

4)　ガイドラインの改訂について

高尿酸血症・痛風に関しての介入試験は比較的数が少ないために 5 ～ 7 年ごとに改訂することを予定している．ガイドライン改訂のタイミングは，エビデンスの変化以外に重要なアウトカムの変化・可能な介入の変化・ヘルスケアに対する利用可能な資源の変化等があった場合に行う．ガイドライン統括委員会が普及・導入・評価の結果を踏まえて改訂の手続きを行う．

第2章

クリニカルクエスチョンと推奨

Clinical Question 1

急性痛風関節炎（痛風発作）を起こしている患者において，NSAID・グルココルチコイド・コルヒチンは非投薬に比して推奨できるか？

推　奨　文

急性痛風関節炎（痛風発作）を起こしている患者において，NSAID・グルココルチコイド・コルヒチン（低用量）は非投薬に比して条件つきで推奨する．

急性痛風関節炎の発作に対して行う薬物療法として共通してすべての患者に最適な薬物は存在しない．第一選択薬として NSAID，ステロイド，コルヒチンが使用されているが，どれが最適かについて検討する．

デルファイ法による重要度の採点：**平均値　7.96（第 1 位）**

CQ の構成要素			
P（Patients, Problem, Population）			
性別	（(指定なし)・男性・女性）	年齢	（(指定なし)・＿＿＿＿）
疾患・病態	急性痛風関節炎の発作を起こしている患者		
地理的要素	指定なし	その他	指定なし
I（Intervations）/C（Comparisons, Controls, Comparators）のリスト			
・NSAID　・ステロイド　・コルヒチン／・対照；非投薬			

O（Outcomes）のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度採点	採用可否
急性痛風①　O_1	痛風関節炎が改善する	（(益)・害）	8.14	可
急性痛風①　O_2	有害事象が増える	（益・(害)）	6.72	可
急性痛風①　O_3	急性期炎症反応物質が減少する	（(益)・害）	5.83	可

解　説 [web 版資料 26　エビデンスの収集と選定　CQ1] ……

1．推奨決定要因

1）エビデンスの強さ　B（中）

システマティックレビューでは検討した論文において非投薬との比較がコルヒチンについての 2 論文のみであったこと，症例選択やアウトカム測定の差異などを考慮してエビデンスは B（中）と総括された．

非投薬との比較のない NSAID やグルココルチコイドについては，同種薬もしくは両者の間に有効性の差は認められず，コルヒチンは非投薬に比して有効であった．一部の論文でインドメタシンの有害事象が有意に多かったが，各論文の組入症例や有害事象の測定方法の違いを考慮すべきである．コルヒチンの高用量投与は有害事象が高頻度であるため行うべきではなく，実臨床では低用量投与が推奨できる投与法であった．グルココルチコイドは経口以外にも関節内投与や筋肉内投与が可能であり，検討論文は少ないものの実臨床では治療の選択肢になりうると判断した．

推奨の決定にあたっては，検討した論文では非投薬との比較がコルヒチンを対象とした 2 論文のみであっ

たこと，NSAID の投与量がわが国での承認投与量より多かったこと，NSAID・グルココルチコイド・コルヒチンのなかでどれを第一選択とすべきかについての根拠となる論文がなかったことを考慮すべきである．

2）益と害のバランス

NSAID ではおもにインドメタシンを中心としジクロフェナクやナプロキセンを含む古典的な NSAID を対照としているが，用いられている薬物の投与量はわが国での投与量よりも多い．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，推奨できない．低用量のコルヒチンは益と害のバランスはよいが 1 論文でしか検討されていない．ステロイドは NSAID 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であったが，除外症例に含まれる経口グルココルチコイドあるいは NSAID 禁忌症例や NSAID の投与量がわが国の実臨床よりも多いことを考慮する必要がある．

3）患者の価値観や希望

薬物の投与量がわが国より多いのが気になる．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うが，どの薬物を最初に使用するかが不明である．

4）コストや資源

急性痛風関節炎で経口グルココルチコイドあるいは NSAID あるいはコルヒチンを投与する期間は一般に 14 日以内であると考えられ，高額ではなく，経済的な負担は軽いと考えられた．

2．推奨決定の経過

NSAID についてはセレコキシブの低用量と高用量の比較試験で高用量において有意に疼痛減少効果が優れていることが示されている[1]．経口グルココルチコイドは NSAID と同等の有効性がある[2-5]．コルヒチンはプラセボよりも有意に効果が高い[6,7]．したがって，NSAID・グルココルチコイド・コルヒチンはいずれも非投薬よりも痛風関節炎改善効果が優れている．

これら 3 薬物の優劣についての根拠は得られなかったため，選択については患者の合併症や併用薬を考慮すべきである．これは従来の NSAID を第一選択とする方針とは異なっており，コルヒチンやグルココルチコイドについては適切に使用されるように配慮が必要である．特にコルヒチンでは高用量投与を行うべきでないこと，急性痛風関節炎発症 12 時間以内の症例を対象に有効性が検討されていること，コルヒチンの医薬品情報との乖離があることに留意すべきである．投与量の増加に伴い，下痢等の胃腸障害の発現が増加するため[7]，コルヒチンは低用量を用いるべきである．システマティックレビューでのエビデンスに加え，以上の点を考慮して条件つき推奨とすることが決定された．

3．その他

急性痛風関節炎の疼痛は強く患者の QOL を著しく低下させる．薬物投与が条件つき推奨となっているのは，非投薬と比較した論文が少なかったことや論文間の方法の差異，NSAID・グルココルチコイド・コルヒチンの優劣を示す根拠が得られなかったことなどを考慮したためであって，急性痛風関節炎において薬物治療をできるだけ早く開始するのが原則であることはこれまでのガイドラインの方針と変わりはない．

上記 3 薬物の選択には，関節炎の経過（発症からの経過時間を含む），患者の合併症や併用薬を考慮すべきである．NSAID は十分量を投与する．海外での検討では投与量がわが国の承認用量よりも概して多いが，わが国で痛風関節炎に保険適応のある NSAID のなかには比較的多量の投与が認められているものもある．胃潰瘍や抗凝固薬投与中の場合は避けるべきであり，慢性腎臓病や心血管イベントの既往にも注意する．低用量コルヒチン投与とは発症 12 時間以内にコルヒチン 1.0 mg，その 1 時間後に 0.5 mg を投与する方法である[7]．根拠となる論文には投与翌日以降に残存する疼痛に対する対策は示されていないが，疼痛の程度に応じて 0.5 ～ 1.0 mg/ 日を継続してよい．これはコルヒチン医薬品情報の「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載されている用量以下である．コルヒチンは投与量の増加に伴い，下痢等の胃腸障害の発現が増加する．また，肝機能・腎機能障害の有無や薬物相互作用にも注意すべきである．経口プレドニゾロンは海外の検討で 30 ～ 35 mg/ 日が 5 日間投与されているが[2-5]，わが国では 20 ～ 30 mg/ 日でもよいと考えられる．糖尿病や感染症，術後の場合などの原則禁忌の患者に投与する場合は注意が必要である．グルココルチコイドは関節内投与や筋肉内投与も可能であり，選択肢のひとつである．

これらの薬物の使用を制限する要因がない場合は，患者の好みや処方する医師にとって使い慣れた薬剤であるかどうかも含めて選択するのが妥当である．

これらの薬物は症状が消失，あるいは十分に改善し

たら速やかに中止すべきである.

4. 投票結果

投票人数 26 人　有効投票数 26 票

①「実施する」ことを推奨する：5 票，②「実施する」ことを条件つきで推奨する：21 票，③「実施しない」ことを条件つきで推奨する：0 票，④「実施しない」ことを推奨する：0 票

以上より②「実施する」ことを条件つきで推奨する，が採択された.

エビデンスサマリー

1. 検索結果の概要

抽出された英語あるいは日本語の 150 論文から RCT を行った 40 論文を選択した．さらに，すでに発売されていない薬物や現在痛風の治療に用いられない薬物を対象とする論文を除き，NSAID・グルココルチコイド・コルヒチン合わせて 17 論文を検討した．アウトカムとして「痛風関節炎が改善する」，「急性期炎症反応物質が減少する」，「有害事象が増える」を選択し，システマティックレビューを行った．個々のエビデンスの強さの評価では以下を考慮した.

- 痛風関節炎の症例定義（尿酸一ナトリウム〈MSU〉結晶の証明，分類基準の使用の有無，罹患関節数，発症から組入までの期間）が論文により異なっていた.
- 非投薬との比較はコルヒチンを対象とした 2 論文のみであった.
- 「痛風関節炎が改善する」については患者疼痛評価によるベースラインからの疼痛改善を指標として解析した．ただし，疼痛評価方法や測定時期などは論文により異なっていた．「急性期炎症反応物質が減少する」については検討している論文が NSAID の 1 論文のみであり，実質的に検討できなかった．「有害事象が増える」については，全有害事象を指標とした．有害事象の定義，評価期間などは論文により異なっており，用いた薬物が禁忌あるいは使いにくい症例が除外されている点に注意する必要があった.
- メタアナリシスについては，対象論文数が少なく比較薬物が異なる状況での解析であり，結果は慎重に解釈すべきであった.
- 対象とした論文はすべて海外のものであり，NSAID の投与量がわが国での承認投与量より多く，一部の NSAID はわが国で発売されていなかった.

2. アウトカム 1：痛風関節炎が改善する，アウトカム 2：有害事象が増える

1）NSAID

プラセボ対照比較試験はなく，6 種類の介入薬が対照薬（インドメタシン，ナプロキセン，ジクロフェナクのいずれか）と比較されていた．介入薬と対照薬の有効性には差は認められず，「インドメタシン，ナプロキセン，ジクロフェナクに比べて，被験薬として用いられた NSAID は痛風関節炎の改善効果に差を認めない」のエビデンスの強さは B（中）とした[1,5,8-15]．有害事象については，インドメタシンを対照薬とした 8 論文のメタアナリシスで全有害事象（リスク比）は 0.73［95% 信頼区間 0.56 ～ 0.96］であり，インドメタシン群で有意に多かった[1,5,8,9,11,13-15]．「インドメタシン，ナプロキセン，ジクロフェナクに比べて被験薬として用いられた NSAID では有害事象の頻度が低い」のエビデンスの強さは C（弱）としたが，実際にはインドメタシン，ナプロキセン，ジクロフェナクと同様の注意が他の NSAID でも必要であると考えられる.

2）グルココルチコイド

プラセボ対照比較試験はなく，経口プレドニゾロンとインドメタシンあるいはナプロキセンを比較した RCT 4 論文を中心に検討した[2-5]．疼痛改善効果は経口プレドニゾロンと NSAID で差を認めず（疼痛改善の標準化平均差 − 0.09［− 0.26 ～ 0.08］），「経口グルココルチコイドはインドメタシン，ナプロキセンに比べて痛風関節炎の改善効果に差を認めない」のエビデンスの強さは B（中）とした．インドメタシンを対照とした 3 論文ではプレドニゾロン投与群で有意に有害事象が少なかった（リスク比 0.37［0.25 ～ 0.54］）[2,4,5]が，症例の除外規定などを考慮して「経口グルココルチコイドはインドメタシン，ナプロキセンに比べて有害事象が減少する」のエビデンスの強さは C（弱）とした．グルココルチコイドの筋肉内投与については論文数が少ないもののNSAID と比べて疼痛改善効果には差はなく[16,17]，治療の選択肢と考えられた.

3）コルヒチン

2 つのプラセボ対照 RCT が抽出された．高用量コルヒチンはプラセボに比較して有効であるが，重症のものを含めて有害事象が明らかに多く，「高用量コルヒチ

ンはプラセボに比べて明らかに有害事象が増加する」のエビデンスはA（強）とした[6]．低用量コルヒチンについては米国で行われた試験の1論文のみであったが（痛風関節炎発症12時間以内に1.2 mg，1時間後に0.6 mg内服），プラセボより有意に効果が高く（リスク比2.44［1.25～4.76］），高用量コルヒチンと差はなかった（リスク比1.18［0.73～1.93］）[7]．全有害事象はプラセボと変わらず（リスク比1.35［0.80～2.25］），高用量と比べても有意に低かった（リスク比0.34［0.34～0.66］）[7]．このため，「低用量コルヒチンはプラセボに比し痛風関節炎の改善効果が高く，有害事象の頻度は変わらない」，「低用量コルヒチンは高用量に比し痛風関節炎の改善効果は変わらず，有害事象が少ない」のエビデンスはB（中）とした．

以上より，エビデンスの総括としてはB（中）と判断された．

3．アウトカム3：急性期炎症反応物質が減少する

検討している論文がNSAIDの1論文のみであり検討できなかった．

同意度

26人中21人（81%）が「実施する」ことを条件つきで推奨する．

文献検索式

検索DB：医中誌Web
検索日：2017年3月7日
検索式：［web版資料19　CQ1検索式（医中誌）］

検索DB：PubMed
検索日：2017年3月7日
検索式：［web版資料19　CQ1検索式（Pubmed）］

文　献

1）Schumacher HR, Berger MF, Li-Yu J, *et al.*: Efficacy and tolerability of celecoxib in the treatment of acute gouty arthritis : a randomized controlled trial. *J Rheumatol* **39**: 1859-1866, 2012
2）Man CY, Cheung IT, Cameron PA, *et al.*: Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute gout-like arthritis : a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* **49**: 670-677, 2007
3）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
4）Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, *et al.*: Oral prednisolone in the treatment of acute gout : A pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial. *Ann Intern Med* **164**: 464-471, 2016
5）Xu L, Liu S, Guan M, *et al.*: Comparison of prednisolone, etoricoxib, and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis : An open-label, randomized, controlled trial. *Med Sci Monit* **22**: 810-817, 2016
6）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
7）Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, *et al.*: High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare : Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* **62**: 1060-1068, 2010
8）Lomen PL, Turner LF, Lamborn KR, *et al.*: Flurbiprofen in the treatment of acute gout. A comparison with indomethacin. *Am J Med* **80**: 134-139, 1986
9）Altman RD, Honig S, Levin JM, *et al.*: Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis : a multicenter, double blind comparative study. *J Rheumatol* **15**: 1422-1426, 1988
10）Maccagno A, Di Giorgio E, Romanowicz A : Effectiveness of etodolac ('Lodine') compared with naproxen in patients with acute gout. *Curr Med Res Opin* **12**: 423-429, 1991
11）Schumacher HR Jr, Boice JA, Daikh DI, *et al.*: Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* **324**: 1488-1492, 2002
12）Cheng TT, Lai HM, Chiu CK, *et al.*: A single-blind, randomized, controlled trial to assess the efficacy and tolerability of rofecoxib, diclofenac sodium, and meloxicam in patients with acute gouty arthritis. *Clin Ther* **26**: 399-406, 2004
13）Rubin BR, Burton R, Navarra S, *et al.*: Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout : a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* **50**: 598-606, 2004
14）Willburger RE, Mysler E, Derbot J, *et al.*: Lumiracoxib 400 mg once daily is comparable to indomethacin 50 mg three times daily for the treatment of acute flares of gout. *Rheumatology (Oxford)* **46**: 1126-1132, 2007
15）Li T, Chen SL, Dai Q, *et al.*: Etoricoxib versus indometacin in the treatment of Chinese patients with acute gouty arthritis : a randomized double-blind trial. *Chin Med J (Engl)* **126**: 1867-1871, 2013
16）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
17）Zhang YK, Yang H, Zhang JY, *et al.*: Comparison of intramuscular compound betamethasone and oral diclofenac sodium in the treatment of acute attacks of gout. *Int J Clin Pract* **68**: 633-638, 2014

Clinical Question 2

腎障害を有する高尿酸血症の患者に対して，尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？

推　奨　文

腎障害を有する高尿酸血症の患者に対して，腎機能低下を抑制する目的に尿酸降下薬を用いることを条件つきで推奨する．

アロプリノールによる高尿酸血症治療は CKD 患者の腎保護に有用である可能性があるが，欧米のガイドラインにはエビデンスがないとされている．腎障害を有する高尿酸血症患者に尿酸降下薬が腎保護に有用かについては不明であるために検討する．

デルファイ法による重要度の採点：**平均値　7.93（第 2 位）**

CQ の構成要素			
P（Patients, Problem, Population）			
性別	（(指定なし)・男性・女性）	年齢	（(指定なし)・＿＿＿＿）
疾患・病態	腎障害を有する高尿酸血症の患者		
地理的要素	指定なし	その他	指定なし
I（Intervations）/C（Comparisons, Controls, Comparators）のリスト			
・尿酸降下薬／・対照；非投薬			

O（Outcomes）のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度採点	採用可否
腎⑧　O_1	腎機能低下の抑制	((益)・害）	7.86	可
腎⑧　O_2	末期腎不全の抑制	((益)・害）	7.21	可
腎⑧　O_5	有害事象が増える	（益・(害)）	6.34	可

解　説 [web 版資料 27　エビデンスの収集と選定　CQ2] ……

1．推奨決定要因

1）エビデンスの強さ　B（中）

eGFR の変化量を益のアウトカムとしたものは 5 論文抽出された[1-5]．メタアナリシスの結果では，薬物介入群 255 人とコントロール群 239 人であり，変化量の差は 4.12 mL/ 分 /1.73 m^2 [95% 信頼区間 3.69 ～ 4.56] であり統計学的に有意であった（$p < 0.001$）．腎イベント発症を益のアウトカムとした RCT は 3 論文抽出された[5-7]．メタアナリシスの結果では，薬物介入群 134 人とコントロール群 106 人であり，リスク比は 0.51 [95% 信頼区間 0.35 ～ 0.76] と統計学的に有意であった（$p < 0.001$）が，異質性が中等度に認められた（$I^2 = 45\%$）．腎イベントの定義がクレアチニンの 40% 上昇あるいは eGFR の 10% 低下，さらには有害事象としての血清クレアチニンの 1.5 mg/dL への到達あるいは 0.3 mg/dL 以上の上昇と一定でないことが問題と考えられた．さらに観察期間が短く，症例数も少なかったこと，研究対象，薬物介入に異質性がみられたことから，エビデンスは B（中）と判断した．

2）益と害のバランス

害についての記載がある RCT は 3 論文抽出された[3,7,8]．メタアナリシスの結果では，薬物介入群 1,064 人とコントロール群 226 人であり，リスク比は 1.10［95% 信頼区間 0.48 ～ 2.56］と統計学的に有意でなかった（p = 0.82）．異質性が中等度に認められ（I^2 = 33%）かつ報告バイアスが観察された．重要な点は，尿酸降下薬の投与によって有害事象が増加する可能性は高くないことであり，薬物介入する場合の益と害のバランスは判断しやすくなったと思われる．しかしながら，腎機能低下が中等度以上（C_{Cr} < 50 mL/ 分）でアロプリノールを投与する際に減量する注意事項（第 3 章 C4 腎障害，表 1［p.119］）は引き続き遵守すべきである．また，新規の尿酸降下薬であるフェブキソスタットやトピロキソスタットを使用する際には，重度の腎機能障害のある患者では慎重投与（使用経験が少なく安全性が確立していない）との記載があり，注意が必要である．

3）患者の価値観や希望

今回の結果に賛同する意見が多く寄せられた．尿酸生成抑制薬が腎不全進行の予防になるなら同種薬の服用を希望するという意見と同時に，作用の異なる尿酸排泄促進薬の場合はどうなのかという質問があった．また，目標値に対する質問，副作用に対する懸念も寄せられた．症例数を増やし，観察期間を長くしての臨床研究を期待する声も寄せられた．

4）コストや資源

アロプリノールはジェネリックもあり薬価は 462 ～ 693 円 / 月（200 ～ 300 mg/ 日使用，2017 年 11 月現在）であり，保険診療内の治療であれば問題はない（アロプリノールの適応は「高尿酸血症・痛風を合併した高血圧」であることに注意）．ただし，今後は腎障害を伴う高尿酸血症の患者に対する尿酸降下薬としてフェブキソスタットやトピロキソスタットが選択される可能性が高くなると想定され，この場合の医療コストは上昇する．

2. 推奨決定の経過

システマティックレビューの開始時は介入研究のみならず観察研究も包含してスクリーニングした．しかしながらバイアスを考慮して RCT に限ることにした．益のアウトカムとして「腎機能低下の抑制」であるが，文献によって血清クレアチニン，クレアチニンクリアランスあるいは eGFR の変化を検討していた．血清クレアチニン値の性差および測定法の違い，さらには最近の時流を考慮して，eGFR で評価した RCT を採用した．5 論文が抽出され，その結果については上述した．また，もう 1 つの益のアウトカムとしての「末期腎不全（腎イベント）の抑制」については，末期腎不全（腎イベント）の発症を検討した論文は 3 論文にとどまった．いずれも統計学的有意差は認められたが，症例数の少なさ，観察期間の短さ，異質性の高さを考慮してエビデンスレベルを B（中）に決定した．

今回の重要点は，害のアウトカムを検討したことであり，採用論文は 3 論文と少なかったが，検討症例数は 1,200 人以上に上った．有害事象の発生についてはコントロール群との間で有意差が認められず，尿酸降下薬の介入については，害の側面を気にするよりは益の面から投与の是非を考慮してよいという結果であった．この結果は推奨度を高める方向に寄与するが，それでも益のアウトカムで述べた制限事項から推奨度は B（中）と判断した．

3. その他

メタアナリシスの既報として Bose ら（2014）[9] と Kanji ら（2015）[10] の報告がある．Bose らの結果は 4 論文の RCT を抽出し，eGFR の変化量が 3.1 mL/ 分 / 1.73 m^2［95% 信頼区間 − 0.9 ～ 7.1］で有意差がなかった（p = 0.13）．Kanji らの結果は 5 論文の RCT を抽出し，3.2 mL/ 分 /1.73 m^2［95% 信頼区間 0.16 ～ 6.2］で有意差が認められた（p = 0.039）．この検討での問題は古い論文では血清クレアチニン値で報告されているため，この平均値を用いて eGFR に計算しなおしてメタアナリシスしている点であり，この 2 論文を除くと 2.6 mL/ 分 /1.73 m^2［95% 信頼区間 − 1.5 ～ 6.6］と有意差は消失した（p = 0.21）．したがって，今回の結果は 2014 年以降に報告された RCT の結果に基づくと思われる．

さらに言及すべきこととして，尿酸降下薬投与による血清尿酸値低下に伴う EIAKI（運動後急性腎不全）を考慮した検討は今回は行わなかったことである．CQ2 に関連した EIAKI の多数例での報告が不十分であることから検討自体が困難であったためである．EIAKI 病態が小児に多いことから小児腎臓疾患の専門家との連携の必要性は言うまでもないが，最近は運動習慣のある成人でも観察される機会が増えている．本ガイドライン（第 3 版）では，EIAKI の発症は治療目

標血清尿酸値の策定にも関わる重要な点であることを指摘するにとどめておきたい.

4. 投票結果

投票人数 18 人　有効投票数 18 票

①「実施する」ことを推奨する：0 票，②「実施する」ことを条件つきで推奨する：17 票，③「実施しない」ことを条件つきで推奨する：1 票，④「実施しない」ことを推奨する：0 票

以上より②「実施する」ことを条件つきで推奨する，が採択された.

エビデンスサマリー

1. 検索結果の概要

下記の文献検索式を用いて，高尿酸血症あるいは痛風，腎疾患あるいは腎臓病，ならびに尿酸降下薬（薬物名を含む）の 3 項目を含む文献のなかで，システマティックレビュー，RCT，観察研究を網羅的に検索した．そのなかから文献スクリーニングを行い，腎障害を合併した高尿酸血症ないしは痛風患者に対する尿酸降下薬使用が非投薬に対して「腎機能低下の抑制」，「末期腎不全（腎イベント）の抑制」，「有害事象が増える」のいずれかをアウトカムとして検討したエビデンスを選別した．観察研究と薬物介入研究の違い，バイアスリスク，研究方法の異質性を勘案し，二次スクリーニングでは，慢性腎臓病（CKD）ステージ 3 以降の高尿酸血症患者を用いた RCT に限って抽出した.

2. アウトカム 1：腎機能低下の抑制

5 論文の RCT [1-5] を採用した．Goicoechea ら [1] の結果の重みが 77% と最も高く，ついで Hosoya ら [3] が 13% であった．eGFR の変化量の差は薬物介入群で 4.12 mL/ 分 /1.73 m^2［95% 信頼区間 3.7 ～ 4.6］とコントロール群より好ましいという結果であり統計学的に有意であった（$p < 0.001$）．観察期間は 22 週から 3 年にわたっており，重みが多い Goicoechea ら [11] の検討は 2 年であるため，エビデンスレベルとしては比較的高いといえる.

3. アウトカム 2：末期腎不全（腎イベント）の抑制

3 論文の RCT [5-7] を採用した．メタアナリシスの結果，薬物介入による腎イベントのリスク比は 0.51［95% 信頼区間 0.35 ～ 0.76］と統計学的に有意であった（$p < 0.001$）．しかし Sircar ら [5] の末期腎不全（腎イベント）は eGFR の 10% 低下としており十分なアウトカムとはいえない.

4. アウトカム 3：有害事象が増える

有害事象は文献 [3,7,8] を用いてメタアナリシスを行った．その結果有害事象の発症はリスク比 1.10［95% 信頼区間 0.48 ～ 2.56］と有意差は認められなかった（$p = 0.82$）．Hosoya らの報告 [3] では，有害事象は両群とも 68% 観察され，鼻咽頭炎が 21% と最も多く，次いで痛風発作と肝障害であったという．ALT の上限 1.5 倍以上の上昇は統計学的に有意に多い．Schumacher ら [8] は，フェブキソスタット（80 mg，120 mg あるいは 240 mg）とアロプリノール（300 mg あるいは腎機能低下あれば 100 mg），プラセボ群で有害事象を比較している．下痢とめまいがフェブキソスタット 240 mg 群で多かったとしているが，わが国での投与量は最大 60 mg でありそのまま適応できないと思われる.

以上より，薬物介入により有害事象は増加しないと考えられ，薬物介入の適否については益の面から判断することが妥当であると思われる．ただし，肝機能のモニターは行うべきである.

同意度

18 人中 17 人（94%）で「実施する」ことを条件つきで推奨する.

文献検索式

検索 DB：医中誌 Web
検索日：2017 年 3 月 11 日
検索式：[web 版資料 20　CQ2 検索式（医中誌）]

検索 DB：PubMed
検索日：2017 年 3 月 11 日
検索式：[web 版資料 20　CQ2 検索式（Pubmed）]

文　献

1) Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, *et al.*: Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* **5**: 1388-1393, 2010

2) Shi Y, Chen W, Jalal D, *et al.* : Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy : a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res* **35** : 153-160, 2012
3) Hosoya T, Ohno I, Nomura S, *et al.* : Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clin Exp Nephrol* **18** : 876-884, 2014
4) Liu P, Chen Y, Wang B, *et al.* : Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia : 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* **83** : 475-482, 2015
5) Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, *et al.* : Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia : A 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis* **66** : 945-950, 2015
6) Siu YP, Leung KT, Tong MK, *et al.* : Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* **47** : 51-59, 2006
7) Saag KG, Whelton A, Becker MA, *et al.* : Impact of febuxostat on renal function in gout patients with moderate-to-severe renal impairment. *Arthritis Rheumatol* **68** : 2035-2043, 2016
8) Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, *et al.* : Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout : a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* **59** : 1540-1548, 2008
9) Bose B, Badve SV, Hiremath SS, *et al.* : Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes : a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* **29** : 406-413, 2014
10) Kanji T, Gandhi M, Clase CM, *et al.* : Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease : systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* **16** : 58, 2015
11) Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, *et al.* : Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events : long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* **65** : 543-549, 2015

Clinical Question 3

高尿酸血症合併高血圧患者に対して，尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？

推　奨　文

高尿酸血症合併高血圧患者に対して，生命予後なら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積極的には推奨できない．

高尿酸血症合併高血圧患者に尿酸降下薬を投与すべきかに関しては検討がされていない．そこで高血圧に合併する高尿酸血症に対して臓器保護を目的として尿酸降下薬を投与すべきかを検討する．

デルファイ法による重要度の採点：**平均値　7.54（第 3 位）**

CQ の構成要素			
P（Patients, Problem, Population）			
性別	（(指定なし)・男性・女性）	年齢	（(指定なし)・＿＿＿＿）
疾患・病態	高尿酸血症合併高血圧患者		
地理的要素	指定なし	その他	指定なし
I（Intervations）/C（Comparisons, Controls, Comparators）のリスト			
・尿酸降下薬／・対照；非投薬			

O（Outcomes）のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度採点	採用可否
心血管⑦　O_1	心血管イベント発症抑制	（(益)・害）	7.32	可
心血管⑦　O_2	心血管死亡の抑制	（(益)・害）	7.00	可
心血管⑦　O_3	有害事象の増加	（益・(害)）	6.54	可

解　説 [web 版資料 28　エビデンスの収集と選定　CQ3]……

1．推奨決定要因

1）エビデンスの強さ　D（非常に弱い）

高尿酸血症合併高血圧患者において尿酸降下薬による生命予後改善および心血管イベント発症抑制効果を示すエビデンスは非常に弱い．また有害事象に関しても対象症例数やイベント数が少ないほか，Stevens-Johnson 症候群などの重篤な有害事象に関する情報もないため，安全性を示すエビデンスは非常に弱い．

2）益と害のバランス

心血管病発症リスクの軽減に関して益のある可能性はあるが不確実性が高い．加えて，有害事象の少ない可能性もあるが，こちらも不確実性が高い．したがって益と害のバランスは明確ではない．

3）患者の価値観や希望

患者個々の価値観や希望は多様である．有害事象のリスクが低く，効果を否定するものでないこと，医療費の負担が低いことを考慮して推奨してよいという意見がある．一方で心血管病予防のエビデンスの乏しい薬物を心血管病予防の目的で使用することは慎重になるべきであるという意見がある．さらにエビデンスが

なくとも専門家が尿酸降下薬の使用が望ましいと考えるのであればエキスパートオピニオンとしてガイドラインに載せて欲しいという意見もある．痛風の予防を考えて内服することになるのであればこの CQ は無意味だとする意見もある．

4）コストや資源

尿酸降下薬の費用に関しては，アロプリノールは保険診療内の治療であれば（アロプリノールの適応は「高尿酸血症・痛風を合併した高血圧」であることに注意）後発品を利用可能であり薬価は 462 ～ 693 円 / 月（200 ～ 300 mg/ 日使用，2017 年 11 月現在）と安価である．

2．推奨決定の経過

今回検討した論文で用いられた薬物は尿酸生成抑制薬（アロプリノール）のみであったが，推奨文には「尿酸降下薬」と記載した．

推奨の作成にあたっては心血管イベント発症抑制のエビデンスが非常に弱い点を最も重視した．また有害事象に関してはメタアナリシスで明らかな増加がないことが示されているものの，イベント数が少ないほか，重篤なものに関しては不明であり，合議の結果，益と害のバランスに関して尿酸降下薬の使用を推奨する合理性が十分ないと判断された．以上を踏まえて推奨文を「高尿酸血症合併高血圧に対して，生命予後なら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積極的には推奨できない」とすることに決定した．

3．その他

1）臨床に適応するにあたっての注意点

高血圧患者で高尿酸血症合併が心血管イベント発症のリスク増加に関連することが数多くの観察研究で示され尿酸降下薬によるリスク軽減効果が期待されている．しかし高尿酸血症合併高血圧患者を対象として尿酸降下薬による生命予後の改善や心血管イベント発症抑制効果を検討した前向き介入試験は行われていない．現段階においては高血圧患者における尿酸降下薬の 2 つの観察研究において尿酸生成抑制薬であるアロプリノール使用者が非使用者に比べて心血管病の発症リスクがともに低かったことが示されているのみである．尿酸排泄促進薬に関する研究は報告されていない．このアロプリノールに関する 2 研究も対象者の特殊性の観点から高尿酸血症を合併した高血圧患者全体に適応することは困難である．またレニン・アンジオテンシン系阻害薬を含む補正やアロプリノール低用量（300 mg/ 日未満）に限定した解析では有意差が認められないことなどわが国の処方実態の観点からも実臨床に適応することは困難である．新たに開発された非プリンアナログ系産生阻害薬がわが国の実臨床で幅広く使用されているが，それら尿酸降下薬の生命予後および心血管イベント抑制効果に関する知見はまだない．以上の点から高尿酸血症合併高血圧患者に対する生命予後ならびに心血管イベント発症抑制を目的とした尿酸降下薬の有効性に関するエビデンスは非常に弱いといわざるを得ない．

一方で当該患者に対する尿酸降下薬による有害事象に関しては小規模ながらメタアナリシスで有害事象の明らかな増加がないことが示されているが，イベント数が少なく確実性に問題がある．アロプリノールに関しては，頻度は少ないものの Stevens-Johnson 症候群など重篤な有害事象を生じるおそれがあることから安全性が極めて高いとは必ずしもいえない．

2）個々の患者の臨床背景や価値観を考慮したプラクティカルなアプローチ

高尿酸血症合併高血圧患者では糖尿病，脂質代謝異常など心血管病の危険因子を多く合併していることが少なくない．そのような患者ではより心血管病発症リスクが高いと考えられるためそれぞれの危険因子の管理を厳格に行うことが重要である．そのうえで，そのような患者がさらに心血管イベント発症抑制のために積極的に尿酸降下薬の内服を希望される場合は，有効性が十分に明らかになっていないことやまれではあるものの重篤な副作用を生じうることを十分説明したうえで投与を検討してもよいと思われる．また痛風患者の場合，またその予防という観点から投与が妥当で患者が希望する場合は投与を検討する．アロプリノールに関しては薬価が安価であるが，多剤併用になっている患者や有効性に関する疑念や有害事象に対する懸念が治療効果に対する期待を上回るような患者においては尿酸降下薬の使用を慎重に考える必要があり，投与を控えることも妥当な選択肢だと考えられる．

4．投票結果

投票人数　18 人　有効投票数　18 票

①「実施する」ことを推奨する：0 票，②「実施する」ことを条件つきで推奨する：2 票

③「実施しない」ことを条件つきで推奨する：14票，
④「実施しないこと」を推奨する：2票

以上より③「実施しない」ことを条件つきで推奨する，が採択された．

エビデンスサマリー

1．検索結果の概要

検索式を用いて，高尿酸血症ないしは痛風，心不全ないしは心疾患，ならびに尿酸降下薬（薬物名を含む）の3項目を含む文献のなかで，システマティックレビュー，RCT，観察研究を網羅的に検索した．そのなかから文献スクリーニングを行い，2件の観察研究と1件のメタアナリシスが選別された．

2．アウトカム1：心血管イベント発症抑制

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の発症リスクがともに低かったことが示されている．2つの研究結果をもとにメタアナリシスをガイドライン作成グループにより独自に実施した結果，アロプリノール使用は非使用に比して有意に心血管病の発症リスク低下に関連していた［ハザード比0.57，95%信頼区間CI 0.41～0.73］．2つの論文を個々にみてみると，Terawakiらの論文[1]はわが国からの報告で中等度以上の腎障害（eGFR平均25.8＋/－11.7 mL/分/1.73 m^2）を伴う高血圧性腎硬化症患者（平均年齢71＋/－11.8歳，男性61.2%）でアロプリノール使用者（67人）と非使用者（111人）を後ろ向きに平均19.8＋/－10.9か月追跡した観察研究である．アロプリノール使用者は非使用者に比し全死亡，心血管イベント発症（狭心症，急性心筋梗塞，うっ血性心不全，出血性および虚血性脳卒中）からなる一次エンドポイントのリスクが低い傾向がみられた（10.4% vs. 18.9%，p = 0.13，log-rank test）．さらに性別や心血管病の既往，利尿薬使用などの交絡因子を加えたCox比例ハザードモデルでは，アロプリノール使用が有意に一次エンドポイントの低下に関連していたことが示されている（ハザード比0.34，p = 0.04，標準誤差0.53）．しかし，レニン・アンジオテンシン（RA）系阻害薬の使用を含むプロペンシティスコアによる補正を加えると有意差が消失している．

ほかの1つはイギリスの大規模なコホート研究[2]で65歳以上の高齢高血圧患者のうちプロペンシティスコアでマッチングしたアロプリノール使用者（2,032人）と非使用者（2,032人）に分けて10年間後ろ向きに観察している．アロプリノール使用者全体は非使用者に比し脳卒中のリスクの有意な減少［ハザード比0.50，95%信頼区間0.32～0.80］や心イベント（心筋梗塞，急性冠症候群）の有意な減少［ハザード比0.63，95%信頼区間0.44～0.89］に関連していた．しかし，用量別の解析で低用量アロプリノール使用群（300 mg/日未満）は非使用群に比していずれのイベントのリスクも有意な低下はみられなかった．

総括すると2つの観察研究ではコントロール群に高尿酸血症非合併例が含まれている可能性があるほか，RA系阻害薬を含む補正や低用量では有意差を認めないことなどわが国における処方実態の観点から実臨床の現場への適応は困難である．以上より尿酸降下薬の有益性に関するエビデンスは非常に弱いと判断した．

3．アウトカム2：心血管死亡の抑制

心血管死亡だけをアウトカムとした評価可能な論文はなかった．前述のTerawakiらの論文[1]では全死亡がプライマリーアウトカムに含まれているが心血管死亡に関して分けて記載されていないため評価できなかった．

4．アウトカム3：有害事象の増加

一方で有害事象に関しては，高尿酸血症合併高血圧または正常高値血圧患者を対象としてアロプリノールとプラセボの降圧効果を比較検討した前向き介入研究のうち有害事象に関して評価が可能であった3つの試験を用いたメタアナリシスがCochrane Libraryで行われている[3]．その結果，アロプリノール使用者131人中5人に同薬物の中止を要する有害事象がみられ，一方，プラセボ群でも110人中2人に有害事象を認め，同薬物使用に関連して有害事象の明らかな増加がない［ハザード比1.86，95%信頼区間0.43～8.1］ことが示されている．しかし，対象者数および有害事象のイベント数が少なく確実性に大きな問題があるためエビデンスは非常に弱いと判断した．

同意度

18 人中 14 人（77%）で「実施しない」ことを条件つきで推奨する.

文献検索式

検索 DB：医中誌 Web
検索日：2017 年 3 月 4 日
検索式：[web 版資料 21　CQ3 検索式（医中誌）]

検索 DB：PubMed
検索日：2017 年 3 月 4 日
検索式：[web 版資料 21　CQ3 検索式（Pubmed）]

文　献

1）Terawaki H, Nakayama M, Miyazawa E, *et al.* : Effect of allopurinol on cardiovascular incidence among hypertensive nephropathy patients : the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol* **17** : 549-553, 2013
2）MacIsaac RL, Salatzki J, Higgins P, *et al.* : Allopurinol and cardiovascular outcomes in adults with hypertension. *Hypertension* **67** : 535-540, 2016
3）Gois PHF, Souza ERM : Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* **4** : CD008652, 2017

Clinical Question 4

痛風結節を有する患者に対して，薬物治療により血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下にすることは推奨できるか？

推　奨　文

痛風結節を有する患者に対して，薬物治療により血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下にすることは推奨できる．

痛風結節を有する痛風患者に対して結節の縮小や消失を目的として薬物療法が推奨されているがエビデンスレベルは低い．海外では血清尿酸値を 5.0 mg/dL 以下にすべきであるとされるが，わが国のガイドラインでは 6.0 mg/dL 以下が推奨されており，血清尿酸値の管理目標は明らかではない．そこで痛風結節に対して血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下にすることが有効であるかを検討する．

デルファイ法による重要度の採点：**平均値　7.46（第 4 位）**

CQ の構成要素			
P（Patients, Problem, Population）			
性別	（(指定なし)・男性・女性）	年齢	（(指定なし)・＿＿＿＿）
疾患・病態	痛風結節を有する患者		
地理的要素	指定なし	その他	指定なし
I（Intervations）/C（Comparisons, Controls, Comparators）のリスト			
・薬物治療により血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下にする／・対照；なし			

O（Outcomes）のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度採点	採用可否
結節③　O_1	痛風結節が改善する	（(益)・害）	7.62	可
結節③　O_2	痛風発作が増加する	（益・(害)）	6.31	可
結節③　O_3	腎機能低下が抑制される	（(益)・害）	6.24	可

解　説 [web 版資料 29　エビデンスの収集と選定　CQ4] ……

1．推奨決定要因

1）エビデンスの強さ　C（弱）

2）益と害のバランス

痛風結節を有する患者に対して，薬物治療により血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下にすることにより痛風結節の縮小や消失が期待できる．血清尿酸値の管理目標を定めることによって治療過程で痛風発作が増加するというエビデンスは得られなかった．

3）患者の価値観や希望

この推奨文に対し，患者代表の意見を求めたところ，尿酸値を 6.0 mg/dL 以下にコントロールすることによる痛風発作の増加や薬物投与量の増加を懸念する声があった．しかし痛風結節合併痛風患者で血清尿酸目標値を 6.0 以下とするのは以前のガイドラインにも記載されていた．もし目標値を設定しないあるいは 7.0 程度を目標とするような治療では，尿酸値が 7.0 を超えることもしばしば生じると想定され，痛風結節の消失

や尿酸プールの正常化により長期間を要し，その間はむしろ痛風発作の可能性が続くと考えられる．尿酸降下治療開始にあたって急激な尿酸値の低下が発作のリスクを上げるので，血清尿酸値を確認しながら徐々に増量して目標値を目指すことがフェブキソスタットの用法にも記載されており，同様の投与法を他の尿酸降下薬にも適応すればこの懸念は解消されると考える．逆にフェブキソスタットの治験において，1年後の発作回数は治療後の尿酸値が低い群ほど少ないことが示されており，尿酸値を十分に下げないことには痛風発作が長期にわたって生じるリスクに繋がることを周知する必要がある．

4）コストや資源

血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下にするにあたって，尿酸降下療法にどの薬物を用いるかは，診療の場で決めればよく，保険診療内の治療である．

2．推奨決定の経過

当初の CQ4 は，「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 6.0 mg/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？」というものであった．しかしシステマティックレビューの過程でこの CQ の PICO に合致する RCT は皆無であることが判明した．2017 年 12 月に開催されたパネル会議でこの CQ では推奨決定の合意に至らず，すでに実施されたシステマティックレビューに影響しない PICO の C を除いた新たな CQ 案が提示され，「痛風結節を有する患者に対して，薬物治療により血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下にすることは推奨できるか？」が採択された．本 CQ 案に対する投票では強い推奨とすることに合意した．

3．その他

本 CQ に合致する RCT はなかったが，フェブキソスタット，pegloticase，lesinurad の 3 剤の開発時 RCT の二次アウトカムや post hoc 解析で痛風結節の改善がとりあげられており，いくつかのコホート研究でも治療と痛風結節の改善について検討されていた．フェブキソスタットや lesinurad では 1 年の RCT 期間には痛風結節の改善について有意差がみられなかったが，フェブキソスタットの post hoc 解析で尿酸値 6.0 mg/dL 以下では痛風結節の改善が大きい傾向が示された．一方，点滴静注投与の PEG 化ウリカーゼである pegloticase の RCT では有害事象や non-responder も多いが responder では尿酸値が 2.0～4.0 mg/dL 程度で維持され，1 年で痛風結節の消失がみられている．痛風結節の縮小・改善には治療による尿酸値低下の程度と期間が関連すると考えられるが，フェブキソスタットや lesinurad による尿酸の低下度では痛風結節の改善をみるには治験期間では不十分と考えられる．実際，フェブキソスタットのコホート研究では期間が長ければ痛風結節が消失することが示され，あるいは尿酸降下療法による平均尿酸値が低く維持されるほど痛風結節サイズの縮小率が大きいことが示されている．それぞれの報告のエビデンスレベルは低いが，尿酸値が低下すれば痛風結節は縮小・改善するという方向はすべてで一致している．

目標とする尿酸値については，RCT のすべてが尿酸値 6.0 mg/dL 以下ないし未満を主要アウトカムとしていること，関節エコーを用いたコホート研究で尿酸値 6.0 mg/dL 未満では痛風結節が改善したのに対し 6.0 mg/dL より上では改善しなかったことより，弱いながらもエビデンスのある 6.0 mg/dL を CQ に取り入れた．pegloticase の RCT やその後の open label extension study あるいはコホート研究でも示されるように尿酸値をより低く維持すれば痛風結節の縮小・消失が促進されると考えられるが，より多くの薬物を要し有害事象が増加する可能性がある．また痛風結節の存在は尿酸プールの過剰を意味し，痛風発作を生じうる状態であり，治療による尿酸の低下度が大きいほど痛風発作のリスクは増大するので，低すぎる目標値は益と害のバランスからも不適当と考えられる．また実臨床において尿酸降下療法を実施しても血清尿酸値を測定しない，あるいは血清尿酸値を考慮せず漫然と尿酸降下療法を維持しているケースが少なからずみられることから，目標値を明示することとした．

エビデンスレベルの高い検討はなく，推奨文に対するエビデンスは弱いが，尿酸値を 6.0 mg/dL 以下にすれば痛風結節が縮小していくことは確実と考えられる．また『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 2 版）』においても，治療目標として「痛風関節炎を繰り返す症例，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 6.0 mg/dL 以下に維持するのが望ましい」としてきたことから，推奨の強さは「実施する」とすることで合意した．

4. 投票結果

当初の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6.0 mg/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？」に対して，「痛風結節を有する患者の血清尿酸値を薬物治療により6.0 mg/dL以下にすることは目標値をもうけない場合と比して推奨できることを提案する」という推奨草案を提示した．推奨度の投票では1回目が①「実施する」ことを推奨する：5票，②「実施する」ことを条件つきで実施する：11票，③「実施しない」ことを条件つきで推奨する：2票，④「実施しない」ことを推奨する：0票で7割に達しなかったため，①と②で再投票した結果，①6票，②12票と7割未満で合意に至らなかった．

次にCQ文案の修正案が2案提示され，投票により「痛風結節を有する患者に対して，薬物治療により血清尿酸値を6.0 mg/dL以下にすることは推奨できるか?」が採択され，投票が行われた．

投票数人数18人　有効投票数18票

①「実施する」ことを推奨する：14票，②「実施する」ことを条件つきで推奨する：4票，③「実施しない」ことを条件つきで推奨する：0票，④「実施しない」ことを推奨する：0票

以上より①「実施する」ことを推奨する，が採択された．

エビデンスサマリー

1. 検索結果の概要

当初のCQは「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6.0 mg/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？」であり，益として「痛風結節が改善するか」，「尿酸値が下がることで腎機能低下が抑制」，害として「痛風発作の増加」につきシステマティックレビューを試みた．

しかし当初のCQをPICOとするような報告は皆無であった．そこで尿酸降下療法における痛風結節，尿酸値の変化等を報告している論文を検索した．

2014年のCochrane Database Systematic Reviewに痛風結節に対する介入の報告があるが，取り上げられたRCTは本レビューでも採用した一報のみ[1]であった．したがってメタアナリシスは存在しない．

RCTでも本CQに合致するものはないが，フェブキソスタット，pegloticase，lesinurad開発時のRCTにおいて，主要アウトカムは尿酸値の6.0 mg/dL以下ないし未満への低下だが，二次アウトカムやpost hoc解析で痛風結節の改善が検討されている[1-3]．対象患者数は，それぞれ762人，225人，607人であるが，痛風結節を有する患者はその一部であり，ベースラインにおける痛風結節合併患者数は記されているが，最終評価時には明記されておらず，また内服薬とpegloticaseでは投与法や薬効が大きく異なること，試験により観察期間が異なる，痛風結節合併患者数や尿酸値の変化が不明なことから，メタアナリシスは不可能であった．

フェブキソスタットのRCTでは，フェブキソスタットとアロプリノール投与群間で痛風結節の縮小率や結節数が評価され，それらに差は認めなかったが，post hoc解析にて血清尿酸値が平均6.0 mg/dL以下を達成した群では，達成できなかった群に比べ結節の縮小率が大きいことが示された（$p = 0.06$）[2]．フェブキソスタットの2つのRCTのデータを解析した準RCTでは1,832人を対象に痛風結節サイズに影響する要因をlinear regressionにより解析しているが，痛風結節合併患者数や尿酸値変化，痛風結節の変化などは記載されていない[4]．

pegloticaseのRCTでは，結節のcomplete response（ベースライン時に登録された結節の少なくとも1つが消失した場合と定義）はpegloticase 2週毎投与群で40%（21/52），pegloticase 4週毎投与群は21%（11/52）で，プラセボ群の7%（2/27）より有意に改善（$p = 0.02$と$p = 0.20$）していた[1]．pegloticaseのRCT後のopen label extensionを含めた準RCTが2報ある[5,6]．responderはRCT期間中，80%以上の観察点において尿酸値6.0 mg/dL以下を維持した群と定義され，痛風結節のcomplete responseはresponder群で多かったが，有意差検定はされていない．pegloticase 2週毎投与群のresponderではRCT期間中の尿酸値は2 mg/dL程度まで低下しており，短期間に痛風結節の改善をみたと思われる．

一方，lesinuradのRCTではアロプリノールに加えlesinurad 200 mgあるいは400 mgかプラセボが投与され，lesinurad追加群では有意に尿酸値が低下したが，痛風結節の改善はプラセボ群と有意差がなかった[3]．これはlesinurad追加による尿酸値低下はpegloticase

の場合ほど大きなものでないため，1年の観察では痛風結節の改善には期間が短すぎた可能性が高い．

コホート研究では，63人の痛風結節をもつ患者に尿酸降下療法を行い，治療後の平均尿酸値が低いほど，痛風結節最大径の縮小する変化率が高いことを示した（r = 0.62，r2 = 0.48，$p < 0.05$）[7]．目標とする尿酸値の設定はなく，論文中の図をみる限り平均7.0 mg/dL未満であれば，程度の差こそあれいずれも痛風結節は縮小している．フェブキソスタット投与の痛風患者116人のうち結節を認めた26例で5年間の治療により18人（69%）で結節の消失を認めたが，結節消失を認めなかった群との尿酸値の違いなどは検討されていない[8]．16人の痛風患者の関節内微小結節とdouble contour所見を関節エコーで観察し，6か月間の尿酸降下療法により，血清尿酸6.0 mg/dL未満を達成した12例中12例でエコー上の痛風結節の消失もしくは減少を認め，一方未達成だった4例では，結節の改善は認めなかった[9]．ただしこれは臨床的結節を対象としていない．

2．アウトカム1：痛風結節が改善する

以上のように痛風結節に関しては尿酸値6.0 mg/dL以下を主要アウトカムとするRCT，準RCTやコホート研究において改善することが示されているが，効果推定値や信頼区間を計算することは困難であった．

3．アウトカム2：痛風発作が増加する，アウトカム3：腎機能低下が抑制される

痛風発作の増加や腎機能低下の抑制については該当するエビデンスがなかった．

同意度

18人中14人（77%）で「実施する」ことを推奨する．

文献検索式

検索DB：医中誌Web
検索日：2017年3月9日
検索式：[web版資料22　CQ4検索式（医中誌）]

検索DB：PubMed
検索日：2017年3月9日
検索式：[web版資料22　CQ4検索式（Pubmed）]

文　献

1）Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, *et al.*：Efficacy and torelability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment：two randomized controlled trials. *JAMA* **306**：711-720, 2011
2）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
3）Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, *et al.*：Lesinurad combined with allopurinol：A randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol（a US-Based Study）. *Arthritis Rheumatol* **69**：203-212, 2017
4）Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, *et al.*：Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **27**：585-591, 2008
5）Becker MA, Baraf HS, Yood RA, *et al.*：Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment. *Ann Rheum Dis* **72**：1469-1474, 2013
6）Baraf HS, Becker MA, Gutierrez-Urena SR, *et al.*：Tophus burden reduction with pegloticase：results from phase 3 randomized trials and open-label extension in patients with chronic gout refractory to conventional therapy. *Arthritis Res Ther* **15**：R137, 2013
7）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
8）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
9）Ottaviani S, Gill G, Aubrun A, *et al.*：Ultrasound in gout：a useful tool for following urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine* **82**：42-44, 2015

Clinical Question 5

高尿酸血症合併心不全患者に対して，尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？

推　奨　文

高尿酸血症合併心不全患者に対して，生命予後改善を目的とした尿酸降下薬の投与は積極的には推奨できない．

高尿酸血症合併心不全患者に尿酸降下薬を投与すべきかは明らかではない．尿酸降下薬を投与すると患者の予後や心不全再入院等のクリニカルイベントは減少するかは不明である．そこで尿酸降下薬がクリニカルイベントを減少するかを検討する．

デルファイ法による重要度の採点：**平均値　7.25（第 5 位）**

CQ の構成要素			
P（Patients, Problem, Population）			
性別	（指定なし・男性・女性）	年齢	（指定なし・＿＿＿＿）
疾患・病態	高尿酸血症合併心不全患者		
地理的要素	指定なし	その他	指定なし
I（Intervations）/C（Comparisons, Controls, Comparators）のリスト			
・尿酸降下薬／・対照；非投薬			

O（Outcomes）のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度採点	採用可否
心血管①　O_1	心血管死亡の減少	（益・害）	7.31	可
心血管①　O_2	総死亡の減少	（益・害）	6.59	可
心血管①　O_4	有害事象が増える	（益・害）	6.41	可

解　説 [web 版資料 30　エビデンスの収集と選定　CQ5] ……

1．推奨決定要因

1）エビデンスの強さ　C（弱）

今回採用した RCT は副次アウトカムをみた 2 件のみで，いずれも観察期間が半年と短く，サンプル数も少なかった．バイアスリスクは乏しかったが，研究対象，薬物介入，アウトカム測定に相異がみられた．以上のことから，エビデンスは弱いと判断した．

2）益と害のバランス

2 件の RCT からは益が小さく，1 件の RCT では害も小さいことから，益と害のバランスが確実であるとはいえない．

3）患者の価値観や希望

心不全の改善ではなく，あくまでも高尿酸血症・痛風治療の原則に即した治療が主体であることは受容できるという意見がみられた．一方，エビデンスが弱いアウトカムに関して臨床の現場へ還元することは問題が大きく，少数のサンプルでも質の高い研究を日本人対象に実施することを求める意見がみられた．また，

心不全を合併した患者でも高尿酸血症であればXOR阻害薬服用は自明でCQとして取り上げる意味がわからない，有害事象が乏しいのであれば尿酸降下薬を服用してよいとする意見もみられた．

4）コストや資源

アロプリノールはジェネリックもあり薬価は462～693円/月（200～300 mg/日使用，2017年11月現在）であり，保険診療内の治療であり問題はない（アロプリノールの適応は「高尿酸血症・痛風を合併した高血圧」であることに注意）．

2．推奨決定の経過

今回検討した論文で用いられた薬物はXOR阻害薬のみであった．

尿酸降下薬による高尿酸血症合併心不全患者に対して生命予後改善が認められなかったことから，尿酸降下薬の投与は推奨できないと判断した．一方，害に関してプラセボと差がなかったこと，心不全症例において高尿酸血症の合併が予後不良の因子であるという報告があるが質の高い介入試験は限られていることから，積極的には推奨されないと判断した．

3．その他

心不全の予後改善を目的とした利尿薬，β遮断薬投与により高尿酸血症をきたしやすいことが広く知られている．心不全の有無にかかわらず，腎機能低下，痛風発症の抑制は高尿酸血症における重要臨床課題であり，特に心不全を有する患者における腎機能低下は，体液バランスなどに影響を及ぼして心不全の増悪と密接に関連することが知られている（心腎連関）．

以上のことから，心不全患者では，腎機能低下や痛風発症の抑制を主目的とする条件下で，血清尿酸値，体液バランス（または有効循環血液量），腎機能を評価して治療アルゴリズム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．

4．投票結果

投票人数18人　有効投票数18票

①「実施する」ことを推奨する：0票，②「実施する」ことを条件つきで推奨する：1票，③「実施しない」ことを条件つきで推奨する：15票，④「実施しない」ことを推奨する：2票

以上から③「実施しない」ことを条件つきで推奨する，が採択された．

エビデンスサマリー

1．検索結果の概要

文献検索式を用いて，高尿酸血症ないしは痛風，心不全ないしは心疾患，ならびに尿酸降下薬（薬物名を含む）の3項目を含む文献のなかで，システマティックレビュー，RCT，観察研究を網羅的に検索した．そのなかから文献スクリーニングを行い，高尿酸血症ないしは痛風合併心不全患者に対する尿酸降下薬使用が非投薬に対して「心血管死亡の減少」，「総死亡の減少」，「有害事象が増える」のいずれかをアウトカムとして検討したエビデンスを選別した．

こうして，PubMedから3件のRCT[1-3]と4件の観察研究[4-7]が選別された．そのなかで観察研究とも後方視的検討が中心であり本CQの回答を得るには対象患者・アドヒアランス評価・アウトカム設定など多くの問題があり，結論を得られる情報は乏しかった．

2．アウトカム1：心血管死亡の減少

2件のRCT[1,2]を採用したが，いずれも薬物介入，プラセボ群間で心血管死亡に有意な差を認めなかった．

両文献とも，観察期間が半年と短く，サンプル数も少なく（薬物介入群，プラセボ群とも200～400例前後），心不全の定義（中等度以上の重症度〈NYHA III－IV〉の心不全症例，心収縮障害のある症例など），投与薬物（アロプリノールないしはオキシプリノールで用量は300～600 mg/日）にも文献間で差異がみられた．

両文献とも低バイアスと考えられたが，いずれも副次アウトカムをみており，この2つのみを統合して評価することは困難で非一貫性の評価もできなかった．

以上より，エビデンスレベルは弱いと判断した．

3．アウトカム2：総死亡の減少

2件のRCT[1,2]を採用したが，いずれも薬物介入群，プラセボ群間で総死亡に有意差を認めなかった．

アウトカム1の理由で，2文献を統合して評価することが困難で非一貫性の評価もできず，エビデンスレベルは弱いと判断した．

4. アウトカム 3：有害事象が増える

有害事象をきたした患者数に関してはGivertzらのRCT[2]の結果のみ集計でき，有意差はみられなかった．Xiaoらの RCT[3]では，血管内皮機能や心収縮能に関する臨床検査値の変化を検討しているが，高尿酸血症を伴わない心不全患者を対象としておりランダム化の方法が記載されずバイアスリスクが高いと考えられたので，不採用とした．

以上より，RCT[2]から薬物介入により有害事象は増加しないと考えられたが，1件のみではアウトカムの評価は困難であり，エビデンスレベルは弱いと判断した．

同意度

18人中15人（83%）で「実施しない」ことを条件つきで推奨する．

文献検索式

検索DB：医中誌 Web
検索日：2017年3月11日
検索式：[web 版資料 23　CQ5 検索式（医中誌）]

検索DB：PubMed
検索日：2017年3月11日
検索式：[web 版資料 23　CQ5 検索式（Pubmed）]

文　献

1）Hare JM, Mangal B, Brown J, *et al.* : Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* **51** : 2301-2309, 2008
2）Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, *et al.* : Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients : The xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients（EXACT-HF）study. *Circulation* **131** : 1763-1771, 2015
3）Xiao J, Deng SB, She Q, *et al.* : Allopurinol ameliorates cardiac function in non-hyperuricaemic patients with chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **20** : 756-761, 2016
4）Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, *et al.* : Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med* **170** : 1358-1364, 2010
5）Kim SC, Schneeweiss S, Choudhry N, *et al.* : Effects of xanthine oxidase inhibitors on cardiovascular disease in patients with gout : a cohort study. *Am J Med* **128** : 653.e7-653.e16, 2015
6）Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P, *et al.* : Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure : a retrospective cohort study. *Heart* **87** : 229-234, 2002
7）Gotsman I, Keren A, Lotan C, *et al.* : Changes in uric acid levels and allopurinol use in chronic heart failure : association with improved survival. *J Card Fail* **18** : 694-701, 2012

Clinical Question 6

尿酸降下薬投与開始後の痛風患者に対して，痛風発作予防のためのコルヒチン長期投与は短期投与に比して推奨できるか？

推奨文

尿酸降下薬投与開始後の痛風患者に対して，痛風発作予防のためのコルヒチン長期投与は条件つきで推奨できる．

痛風患者に尿酸降下薬を投与するときに痛風発作を予防するためにコルヒチンカバーが海外では推奨されている．しかしながらコルヒチンカバーの期間が短期間がいいのか，長期間がいいのか，は不明である．そこでコルヒチンカバーの長期間投与が短期間投与に勝るかについて検討する．

デルファイ法による重要度の採点：**平均値　7.14（第 6 位）**

CQ の構成要素			
P（Patients, Problem, Population）			
性別	（(指定なし)・男性・女性）	年齢	（(指定なし)・＿＿＿＿）
疾患・病態	痛風発作が頻発する患者		
地理的要素	指定なし	その他	指定なし
I（Intervations）/C（Comparisons, Controls, Comparators）のリスト			
・コルヒチン長期投与／・対照；コルヒチン短期投与			

O（Outcomes）のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度採点	採用可否
急性痛風⑥　O_1	痛風発作が予防される	（(益)・害）	7.86	可
急性痛風⑥　O_2	有害事象が増える	（益・(害)）	6.66	可
急性痛風⑥　O_3	QOL が改善する	（(益)・害）	6.45	可

解　説 [web 版資料 31　エビデンスの収集と選定　CQ6] ……

1．推奨決定要因

1）エビデンスの強さ　C（弱）

今回採用した RCT は 2 件のみで，1 件はサンプル数が少なくバイアスリスクの高いものであり[1]，もう 1 件も NSAID 投与を含んだ副次アウトカムをみたものである[2]．以上のことから，エビデンスは弱いと判断した．

2）益と害のバランス

2 件の RCT から長期投与が有効と判断されるが，有害事象としての肝障害が長期投与で有意に高頻度となった[2]．しかしながら，本 CQ に関する RCT 数があまりにも少なかったため，益や害の大きさの判断は不十分である．

3）患者の価値観や希望

患者の価値観や希望は多様である．コルヒチンの痛風発作抑制効果を重要視し長期投与に賛成する意見がある一方で，肝障害の重症度に懸念を示し長期投与を

望まないという意見もある．

4）コストや資源

コルヒチン（1錠7.8円）の薬剤費は6か月で1,404円（3割負担で421円）となり（0.5 mg/日使用，2017年11月現在），6か月投与しても大きな経済的負担にはならない．

2．推奨決定の経過

海外では国によって異なるものの，フェブキソスタットは40 mg，80 mgなど一剤形のみで発売されていることが一般的である．したがって，フェブキソスタットで治療を開始する場合には急激な血清尿酸値の低下によって痛風発作の誘発が高頻度に起こるためコルヒチンによる痛風発作の予防が必要となる．今回検討した3つのRCTをまとめた事後解析でもフェブキソスタットの開始量は40 mg，80 mg，120 mgと大量投与されており[2]，長期間のコルヒチン投与が必要との結果になったが，肝障害が短期投与に比べて高頻度に起こること，さらにわが国の実情とは異なることなどもあって条件つきの推奨となった．

3．その他

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にみられやすいため，治療開始時には痛風発作が誘発される可能性が高く，尿酸降下薬開始時にはNSAIDやコルヒチンの予防投与（コルヒチンカバー）が勧められている[3,4]．コルヒチンは，痛風発作の初期段階と考えられているマクロファージに貪食された尿酸一ナトリウム（MSU）結晶のNLRP3インフラマソームを介するIL-1 βの活性化を抑制することから[5]，痛風発作予防に適した薬物である．海外では尿酸降下薬の開始量が大量にならざるをえないことからコルヒチンカバーの有用性は高いと思われるが，わが国のように尿酸降下薬を最小量から開始して，漸増する場合にはコルヒチンカバーはかならずしも必要ないかもしれない．また，仮にコルヒチンカバーを行ったとしても血清尿酸値が治療目標値に達した頃に中止してもよいと思われ，6か月間の長期投与は必要ないと思われる．ただし，Borstadらの検討によるとアロプリノールを100 mgから漸増しても慢性痛風のような尿酸プール量の多い重症例では6か月投与が有効であり[6]，コルヒチンカバーを行う場合は症例ごとに罹病期間を加味しながら投与期間を決定するのが望ましいと考えられる．

4．投票結果

投票人数26人　有効投票数26票

①「実施する」ことを推奨する：0票，②「実施する」ことを条件つきで推奨する：19票，③「実施しないことを条件つきで推奨する：6票，④「実施しない」ことを推奨する：1票

以上から，②「実施する」ことを条件つきで推奨する，が採択された．

エビデンスサマリー

1．検索結果の概要

文献検索式を用いて，「高尿酸血症ないしは痛風」，「治療，療法ないしは予防」，「コルヒチン」などの項目を含む文献のなかで，診療ガイドライン，システマティックレビュー，RCTを網羅的に検索した．そのなかから文献スクリーニングを行い，「痛風発作が予防される」，「有害事象が増える」，「QOLが改善する」のいずれかをアウトカムとして検討したエビデンスを選択した．PubMedから2件のRCT[2,6]が選択されたが，1件はRCTではあるものの同じ患者に対して短期投与と長期投与を比較したものであったため，これを除外し，別途独自にCochrane Libraryを検索してRCT 1件を選択した．

2．アウトカム1：痛風発作が予防される

コルヒチン1 mg/日　3～6か月投与を短期投与群として，7～9か月投与を長期投与群として比較した研究では，短期投与群では63人中34人（54%）に痛風発作が起こっていたが，長期投与群では62人中17人（27.4%）と痛風発作の頻度は半減しており，コルヒチンの予防投与は7～9か月が望ましいと考えられた［RR 1.58 信頼区間 1.16 ～ 2.15］[1]．

3つのPhase IIIのRCT（FACT〈Febuxostat Versus Allopurinol Controlled Trial〉，APEX〈Allopurinol- and Placebo-Controlled, Efficacy Study of Febuxostat〉，CONFIRMS〈a phase III, randomized, multicenter, double-blind, allopurinol-controlled study assessing the efficacy and safety of oral febuxostat in subjects with gout〉）の事後解析において[2]，スコープ

担当者とSRチームが相談のうえ以下の解析をした．8週間の予防投与（コルヒチン0.6 mgを1日2回あるいはナプロキセン250 mgを1日2回）を行っているFACTとAPEXを短期投与群，同薬を6か月投与しているCONFIRMSを長期投与群として，FACTとAPEXでは予防投与中止直後の8～12週，CONFIRMSでは予防投与中止直後の24～28週における痛風発作の頻度を，それぞれのトライアルから独自に算出した痛風発作人数を用いて比較した[7-9]．短期投与群では1,823人中611人（33.5%）に痛風発作が起こっているのに対して長期投与群では2,268人中痛風発作は90人（4%）に過ぎず，コルヒチンの予防投与は6か月が望ましいと考えられた［RR 1.45信頼区間1.40～1.52］[2]．この検討では予防投与がコルヒチンだけでなくナプロキセン投与が含まれていることから厳密にはコルヒチンカバーと言い切れないところが問題である．

3．アウトカム2：有害事象が増える

Karimzadehらの研究では，正常値の2倍以下の肝酵素（ALT，AST）の上昇は，コルヒチン3～6か月投与群（短期投与群）で63人中3人（4.8%），7～9か月投与群（長期投与群）で62人中5人（8.1%）と長期投与群で1.69倍高頻度であったが，いずれも一過性でコルヒチン継続についても正常化していた[1]．3つのPhase IIIのトライアル（FACT，APEX，CONFIRMS）でコルヒチンとNSAIDによる有害事象について検討すると，有害事象はコルヒチンの短期投与群（FACT, APEX）では993人中547人（55.1%）にみられ，長期投与群（CONFIRMS）では1,807人中996人（55.1%）で有害事象全般に変化はみられなかった．しかし，肝障害については短期投与群で993人中25人（2.5%），長期投与群で1,807人中140人（7.7%）にみられており，長期投与群が3.08倍高頻度であった．これら2つのRCTを対象にメタアナリシスを行うと，コルヒチン長期投与による肝障害の頻度は短期投与と比して有意に高値となった［RR = 2.93信頼区間1.96～468］．

4．アウトカム3：QOLが改善する

QOLに言及したRCTは皆無であった．コルヒチンカバーを行うことで痛風発作の重症度をVAS（visual analog scale）で比較したBorstadらの研究[6]をQOLの代替としようと考えたが，尿酸降下療法開始6か月間でVASはコルヒチン投与群が3.64でプラセボコントロール群の5.08より軽度であったとの結果が報告されているのみであり，投与期間の是非を判定することはできなかった．

同意度

26人中19人（73%）で「実施する」ことを条件つきで推奨する．

文献検索式

検索DB：医中誌Web
検査日：2017年3月3日
検索式：［web版資料24　CQ6検索式（医中誌）］

検索DB：PubMed
検査日：2017年3月3日
検索式：［web版資料24　CQ6検索式（Pubmed）］

文　献

1）Karimzadeh H, Nazari J, Mottaghi P, *et al.* : Different duration of Colchicine for preventing recurrence of Gouty arthritis. *J Res Med Sci* **11** : 104-107, 2006
2）Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, *et al.* : Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy : analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther* **32** : 2386-2397, 2010
3）Richette P, Doherty M, Pascual E, *et al.* : 2016 updated EULAR evidende-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* **76** : 29-42, 2017
4）Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, *et al.* : 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2 : therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **64** : 1447-1461, 2012
5）Misawa T, Takahama M, Kozaki T, *et al.* : Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol* **14** : 454-460, 2013
6）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
7）Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, *et al.* : Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* **353** : 2450-2461, 2005
8）Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, *et al.* : Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout : a 28-week, Phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* **59** : 1540-1548, 2008
9）Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, *et al.* : The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout : the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* **12** : R63, 2010

Clinical Question 7

無症候性高尿酸血症の患者に対して，食事指導は食事指導をしない場合に比して推奨できるか？

推　奨　文

無症候性高尿酸血症の患者に対して，食事指導は食事指導をしない場合に比して推奨できる．

高尿酸血症の治療にあたって，わが国のガイドラインでは生活習慣の改善が優先すべきことが示され，海外のガイドラインでも確認されている．しかし食事療法が無症候性高尿酸血症患者の痛風発症抑制や生活習慣病の発症や増悪の予防に影響するか否かは不明である．そこで食事療法が無症候性高尿酸血症に有用であるかを検討する．

デルファイ法による重要度の採点：**平均値　6.90（第 7 位）**

CQ の構成要素			
P（Patients, Problem, Population）			
性別	（(指定なし)・男性・女性）	年齢	（(指定なし)・＿＿＿＿）
疾患・病態	無症候性高尿酸血症の患者		
地理的要素	指定なし	その他	指定なし
I（Intervations）/C（Comparisons, Controls, Comparators）のリスト			
・食事指導（アルコールを含める）／・対照；食事指導をしない			

O（Outcomes）のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度採点	採用可否
高尿酸血症③　O_1	尿酸値を低下させる	（(益)・害）	7.48	可
高尿酸血症③　O_2	痛風の抑制	（(益)・害）	7.10	可
高尿酸血症③　O_3	新規痛風発症増加	（益・(害)）	5.69	可

解　説 [web 版資料 32　エビデンスの収集と選定　CQ7] ……

1．推奨決定要因

1）エビデンスの強さ　C（弱）

無症候性高尿酸血症の患者を対象に，食事指導（飲酒習慣を含める）を行う場合と食事指導を行わない場合とを比較し，「尿酸値を低下させる」，「痛風の抑制」，「新規痛風発症増加」をアウトカムとしたエビデンスは収集されなかった．そこで，食事指導をそれぞれの食事内容としてとらえ，エビデンスの収集を行ったところ，「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，食事内容に注意すべきであることが示された．しかしながら，アルコールの摂取と高尿酸血症の論文を除く，多くの研究がわが国以外で行われたものであり，無症候性高尿酸血症の患者のみを対象としたものではないためエビデンスの確実性は低く，食事内容によりアウトカムが欠損している報告が多くみられた．また尿酸値を増加させるエビデンスが収集された糖質・アルコー

ル，痛風の発症を増加させるエビデンスが収集されたアルコール，糖質，肉類・魚介類に関して，これらの食事内容の制限により，尿酸値の低下，痛風の抑制に至るエビデンスは収集されなかった．食事という観点からは，DASH 食（果物，野菜・低脂肪の乳製品を増やし，飽和脂肪，全脂肪，コレステロールを減らす食事），地中海食（オリーブオイル，豆果，フルーツ，ナッツ，魚介類，ソフリットなどの摂取が多く，赤肉，高脂肪食，ペイストリー，スナックなどの摂取が少ない），果物・大豆食（果物，大豆を多く摂取する食事）では，果物，野菜を増やし，肉類・脂肪を減らすという点が共通しており，個別の食品（ビタミン C，肉類）の結果と矛盾しないと考えられる．今回のエビデンス収集からは，肥満・過体重の解消に加えて，食事内容，個別の食品に配慮した食事指導の有用性が示唆されたが，食事内容によりアウトカムの重要性は異なり，摂取量もわが国での標準的な摂取量と異なる可能性があるため，エビデンスの強さは C（弱）とした．

2）益と害のバランス

害（新規痛風発症増加）をもたらす食事内容が明らかとなり食事指導における害は小さいと考えられる．一方，益（尿酸値を低下させる，痛風の抑制）をもたらす食事内容も明らかとなったが，食事指導によるエビデンスは収集されなかったため，食事指導による益の大きさの判断は困難である．

3）患者の価値観や希望

食事指導の重要性は理解できても，その効果が実感できない．肥満の是正だけでよいのではという意見がある．患者の価値観や希望からは，推奨の程度は弱いと考えらえる．

4）コストや資源

1 回の栄養指導は，栄養食事指導料として 780 円（3 割負担の金額，2017 年 11 月現在）であり高額ではないと考えられる．

2．推奨決定の経過

システマティックレビューレポートを基に，推奨作成パネル会議において，「無症候性高尿酸血症の患者に対して，食事指導は食事指導をしない場合に比して推奨できるか？」について，討論が行われた．

今回のエビデンス収集から，エビデンスの強さは C（弱）であるものの，食事内容，個別の食品に配慮した食事指導の有用性が示された．食事指導の大きな目的の 1 つは肥満・過体重の解消であるが，高尿酸血症・痛風の発症に肥満・過体重が関与していることは明らかである．今回のエビデンス収集から，肥満・過体重の解消に加えて，食事内容，個別の食品に配慮した食事指導の有用性が示されていることが認識されたことから，26 人中 24 人が「実施することを推奨する」，26 人中 2 人が「実施することを条件つきで推奨する」に投票を行った．なお，今回の CQ7 の表現として“食事指導”なのか“食事療法”なのかについて討論があったが，食事療法として確立した段階には至っておらず，26 人中 22 人が“食事指導”，4 人が“食事療法”に投票したことより，“食事指導”を採用とした．

3．その他

肥満，特に内臓脂肪の蓄積は血清尿酸値と正の相関関係，尿酸クリアランスとは負の相関関係が示され，体重減少に伴い尿酸クリアランスが増加し，血清尿酸値が低下することが示されている．そのため，無症候性高尿酸血症の食事指導の大きな目的の 1 つは肥満・過体重の解消であり，摂取エネルギーの適正化が食事指導の第一に挙げられる．また，アルコール摂取量の増加に伴って，血清尿酸値の上昇や痛風の発症頻度が増加することが報告されており，飲酒制限指導も食事指導の重要な役割を担っている．

食事内容ごとのエビデンスを収集したところ，血清尿酸値の上昇をもたらすものとして糖質の摂取過剰，痛風発症頻度の増加をもたらすものとして糖質，肉類，魚介類の摂取過剰が収集された．一方血清尿酸値の低下をもたらすものとしてビタミン C の摂取，痛風発症の抑制をもたらすものとして乳製品，コーヒーの摂取が収集された．なおコーヒーの摂取は血清尿酸値と関連を認めず，茶の摂取は血清尿酸値，痛風の発症と関連を認めなかった．食事という観点からは，DASH 食，地中海食，果物・大豆食は，血清尿酸値の低下との関連が認められている．摂取エネルギーの適正化，飲酒制限に加えて，これらの食事内容，個別の食品に配慮した食事指導が推奨される．

しかしながら，食事指導においては，患者により意識，意思，趣向が異なることに留意する必要がある．また，非肥満患者においては，摂取エネルギーの適正化は，有用な食事指導と考えるのは困難であり，食事内容，個別の食品に配慮した食事指導が推奨されるが，高尿酸血症の原因疾患の検索も必要と考えられる．1 回の

栄養食事指導料は，780円であり高額ではないと考えられ，また食事指導による害（新規痛風発症増加）は小さく，益（尿酸値を低下させる，痛風の抑制）をもたらす食事内容も明らかとなったが，食事内容の具体化・数値化を提示できる段階には至っていない．

パネル会議において議題に挙がったビタミンCと尿路結石，プリン体摂取量と尿酸値・痛風の発症との関係について以下に付記する．ビタミンCの過剰摂取による，尿中シュウ酸排泄増加を介した，尿路結石の発症・再発に関して十分なエビデンスは示されていないが，尿路結石合併患者では留意する必要がある．プリン体摂取量と尿酸値，痛風の発症との関連は，十分なエビデンスが収集されなかった．

4. 投票結果

投票人数　26人　有効投票数　26票

①「実施する」ことを推奨する：24票，②「実施する」ことを条件つきで推奨する：2票，③「実施しない」ことを条件つきで推奨する：0票，「実施しない」ことを推奨する：0票

以上から，①「実施する」ことを推奨する，が採択された．

エビデンスサマリー

1. 検索結果の概要

無症候性高尿酸血症の患者を対象に，食事指導（飲酒習慣を含める）を行う場合と食事指導を行わない場合とを比較し，「尿酸値を低下させる」，「痛風の抑制」，「新規痛風発症増加」をアウトカムとして，エビデンスの収集を試みたが，エビデンスは収集されなかった．

そこで，食事指導をそれぞれの食事内容としてとらえ，「尿酸値を低下させる」，「痛風の抑制」，「新規痛風発症増加」をアウトカムとして，網羅的な文献検索を行ったところ1,308文献が収集された．一次スクリーニングにより，1,203文献を除外し，105文献を採用した．二次スクリーニングにより92文献を除外し，13文献を採用した．二次スクリーニングにおける採用基準は，介入研究ではおおむね30日以上の介入期間を有するもの，観察研究ではおおむね1,000人以上の対象者を有し，3年以上の観察期間を有するものとした．二次スクリーニングで採用された13文献のなかで文献1）は，文献2）と同様に，コーヒーの摂取量と尿酸値・痛風の発症への影響を検討したメタアナリシスであり，エビデンスの内容に齟齬が生じていなかったことから，二次スクリーニング後の過程で，文献1）を不採用とした．これらの文献検索で採用された12文献の評価を行い，以下の結果が得られた．

2. アウトカム1：尿酸値を低下させる

- ビタミンCはRCTのメタアナリシス（556人，中央値30日）により尿酸値を有意に低下させた（－0.35［－0.66～－0.03］mg/dL）．エビデンスの強さはB（中）とした[3]．
- DASH食（30日）は，コントロール食と比較したRCTにおいて有意に尿酸値を低下させたが（－0.35［－0.65～－0.05］mg/dL），高血圧患者を対象とした試験であること，盲検化が困難であること，試験途中で塩分摂取量を変更するプロトコルであることより，エビデンスの強さはC（弱）とした[4]．
- 地中海食の5年間の観察研究では，地中海食に対するアドヒアランスが良好な群は，不良な群と比べて尿酸値の低下度が有意に大きかった（1.73［1.04～2.89］倍）．本研究は心血管リスクの高い高齢者を対象としており，またアドヒアランスの良否を基に評価していることから，エビデンスの強さはC（弱）とした[5]．
- 糖質（コーラ）と水の摂取とを比較したRCTでは，糖質摂取群で相対的に尿酸値の有意な上昇（15%，$p = 0.009$）が認められている．しかしBMI＞30 kg/m^{2}の肥満者を対象とし，コーラ摂取量が1L/日と過量であることから，エビデンスの強さはC（弱）とした[6]．
- アルコールの摂取は，日本人の男性を対象とした2つの観察研究では，高尿酸血症の発症リスクを増加させている．高尿酸血症を合併しない男性のみが対象で，アウトカムも尿酸値そのものではないが，用量依存性があり，合計で11,407人と大規模な検討であることから，エビデンスの強さはB（中）とした[7,8]．
- 果物・大豆の摂取と，標準治療食を比較したRCT（187人の無症候性高尿酸血症中国人を対象）では，尿酸値に有意差は認められていない（6.61 mg/dL vs 6.62 mg/dL）．しかしながら，両群ともに介入試験終了時に尿酸値は有意に低下しており，通常食と比較した試験ではないことから，エビデンスの強さは

C（弱）とした[9]．

・コーヒーの摂取量と尿酸値との関連を検討した，38,639 人を対象としたメタアナリシスでは，コーヒーの摂取量の最も多い群と少ない群を比較しても，コーヒーの摂取と尿酸値には関連がみられなかった（− 0.1［− 0.23 ～ 0.05］mg/dL）．エビデンスの強さはB（中）とした[2]．

・茶の摂取量と尿酸値との関連を検討した，46,903 人を対象としたとしたメタアナリシスでは，茶の摂取量の最も多い群と少ない群を比較しても，茶の摂取と尿酸値には関連がみられなかった（7.41［− 2.34 ～ 17.15］μmol/L）．エビデンスの強さはB（中）とした[10]．

3．アウトカム 2：痛風の抑制

・乳製品の摂取と痛風の抑制との関連を検討した，男性 47,150 人を対象とした 12 年間の観察研究では，乳製品の摂取量の最も多い群（5 分位）では少ない群に比して痛風の発症が有意に低率であった（0.56［0.42 ～ 0.74］倍）．大規模な試験であり，また効果指標も高い結果であり，エビデンスの強さはB（中）とした[11]．

・コーヒーの摂取と痛風の抑制との関連を検討した，135,302 人を対象とした観察研究のメタアナリシスでは，コーヒーの摂取量の最も多い群では最も少ない群に比して，痛風の発症が有意に抑制された（0.43［0.31 ～ 0.59］倍）．大規模な試験であり，異質性を認めず，また効果指標も高い結果であり，エビデンスの強さはB（中）とした[2]．

・茶の摂取と痛風の抑制との関連を検討した，135,302 人を対象としたシステマティックレビューでは，茶の摂取量の最も多い群と少ない群を比較しても，茶の摂取と痛風の抑制に有意な関連は認められなかった（0.82［0.38 ～ 1.75］倍）．茶の摂取量は日本人における摂取量とは異なる可能性があるが，大規模な試験であり，エビデンスの強さはB（中）とした[10]．

4．アウトカム 3：新規痛風発症増加

・アルコールの摂取と痛風の発症との関連を検討した，42,924 人を対象としたメタアナリシスでは，アルコールの摂取量の最も多い群では摂取なし / 機会飲酒群に比して痛風の発症が有意に高率であった（1.98［1.52 ～ 2.58］倍）．大規模な試験であり，また効果指標も高い結果であることから，エビデンスの強さはB（中）とした[12]．

・糖質摂取と痛風の発症との関連を検討した，125,299 人を対象とした観察研究では，糖質の摂取量の最も多い群（5 分位）では少ない群に比べて痛風の発症が有意に高率であった（1.62［1.28 ～ 2.03］倍）．大規模な試験であり，また効果指標も高い結果であることから，エビデンスの強さはB（中）とした[13]．

・肉類の摂取と痛風の発症との関連を検討した，男性 47,150 人を対象とした 12 年間の観察研究では，肉類の摂取量の最も多い群（5 分位）では少ない群に比べて痛風の発症が有意に高率であった（1.41［1.07 ～ 1.86］倍）．大規模な試験であり，また効果指標も高い結果であることから，エビデンスの強さはB（中）とした[11]．

・魚介類の摂取と痛風の発症との関連を検討した，男性 47,150 人を対象とした 12 年間の観察研究では，魚介類の摂取量の最も多い群（5 分位）では少ない群に比して痛風の発症が有意に高率であった（1.51［1.17 ～ 1.95］倍）．大規模な試験であり，また効果指標も高い結果であり，エビデンスの強さはB（中）とした[11]．

同意度

26 人中 24 人（92%）で「実施する」ことを推奨する．

文献検索式

検索 DB：医中誌 Web
検索日：2017 年 3 月 2 日
検索式：[web 版資料 25　CQ7 検索式（医中誌）]

検索 DB：PubMed
検索日：2017 年 3 月 2 日（第 1 回）
検索式：[web 版資料 25　CQ7 検索式（Pubmed）]

検索 DB：PubMed
検索日：2017 年 3 月 13 日（第 2 回）
検索式：[web 版資料 25　CQ7 検索式（Pubmed）]

文　献

1）Park KY, Kim HJ, Ahn HS, *et al.*：Effects of coffee consumption on serum uric acid：systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* **45**：580-586, 2016

2）Zhang Y, Yang T, Zeng C, *et al.* : Is coffee consumption associated with a lower risk of hyperuricaemia or gout? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* **6** : e009809, 2016
3）Juraschek SP, Miller ER 3rd, Gelber AC : Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **63** : 1295-1306, 2011
4）Juraschek SP, Gelber AC, Choi HK, *et al.* : Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Sodium Intake on Serum Uric Acid. *Arthritis Rheumatol* **68** : 3002-3009, 2016
5）Guasch-Ferré M, Bulló M, Babio N, *et al.* : Mediterranean diet and risk of hyperuricemia in elderly participants at high cardiovascular risk. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **68** : 1263-1270, 2013
6）Bruun JM, Maersk M, Belza A, *et al.* : Consumption of sucrose-sweetened soft drinks increases plasma levels of uric acid in overweight and obese subjects : a 6-month randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr* **69** : 949-953, 2015
7）Nakamura K, Sakurai M, Miura K, *et al.* : Alcohol intake and the risk of hyperuricaemia : a 6-year prospective study in Japanese men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **22** : 989-996, 2012
8）Makinouchi T, Sakata K, Oishi M, *et al.* : Benchmark dose of alcohol consumption for development of hyperuricemia in Japanese male workers : An 8-year cohort study. *Alcohol* **56** : 9-14, 2016
9）Zhang M, Gao Y, Wang X, *et al.* : Comparison of the effect of high fruit and soybean products diet and standard diet interventions on serum uric acid in asymptomatic hyperuricemia adults : an open randomized controlled trial. *Int J Food Sci Nutr* **67** : 335-343, 2016
10）Zhang Y, Cui Y, Li XA, *et al.* : Is tea consumption associated with the serum uric acid level, hyperuricemia or the risk of gout? A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* **18** : 95, 2017
11）Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, *et al.* : Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* **350** : 1093-1103, 2004
12）Wang M, Jiang X, Wu W, *et al.* : A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of gout. *Clin Rheumatol* **32** : 1641-1648, 2013
13）Jamnik J, Rehman S, Blanco Mejia S, *et al.* : Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia : a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* **6** : e013191, 2016

第3章

高尿酸血症・痛風の診療マニュアル

A トレンドとリスク

1 高尿酸血症の定義

要点

- 高尿酸血症は，尿酸塩沈着症（痛風関節炎，腎障害など）の病因であり，性別，年齢を問わず，血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超えるものと定義する．
- 女性では，血清尿酸値が 7.0 mg/dL 以下であっても，血清尿酸値の上昇とともに生活習慣病のリスクが高くなる．潜在する疾患の検査と生活指導を行う対象となりうるが，尿酸降下薬の適応はない．

『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 2 版）』[1] では，血清尿酸値を以下の 2 つの観点から検討した．本ガイドライン（第 3 版）でもこのコンセプトに基本的な変更はない．

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

高尿酸血症・痛風の診療においては，上記①の尿酸塩沈着症が現実的な問題であった．『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 2 版）』[1] は，主としてこの視点から作成され，治療方針も尿酸塩沈着を生じる可能性がある血清尿酸値で層別化された．

1 尿酸塩沈着に基づくリスク

尿酸は血液などの体液に難溶性であり，また，温度や pH の低下によって溶解度が低下し，結晶が析出しやすくなる．尿中尿酸の溶解度は，尿 pH5.0 では 15 mg/dL，尿 pH7.0 では 200 mg/dL であり[2]，pH の上昇に伴い，飛躍的に溶解度が増加する．尿酸一ナトリウム（MSU）の溶解度に対する温度の影響を検討した結果，140 mM のナトリウム存在下における MSU の溶解度は，37℃で 6.8 mg/dL，30℃で 4.5 mg/dL，20℃で 2.5 mg/dL，10℃で 1.2 mg/dL であり，温度の低下に伴い減少した[3]．したがって，生体においては，通常の条件下では，尿酸は 7.0 mg/dL 以下までは溶解すると考えられる．血清尿酸値には著明な性差があり，男性は女性より明らかに高値である．また，血清尿酸値は年齢とともに上昇する傾向がある．一方，尿酸の飽和濃度に，性別や年齢層による差はないので，血清尿酸の基準値は男女，年齢を問わず，7.0 mg/dL 以下として定め，この値を超えるものを高尿酸血症と定義する．

高尿酸血症は，MSU 沈着による痛風関節炎のリスクを有意に増加させるが，一方で治療が可能な病態である．すなわち，高尿酸血症の治療的介入により，痛風関節炎の再発は抑制される．近年，このことを裏づけるエビデンスは増加しており，本ガイドライン（第 3 版）においても，高尿酸血症が尿酸塩沈着症の原因となる病態であると位置づけられる．

2 尿酸塩沈着に基づかないリスク

一方で，種々の生活習慣病においては血清尿酸値が臨床上有用なマーカー，あるいは危険因子になる可能性が疫学的研究によって示されてきた．血清尿酸値高値と，高血圧[4]，糖尿病[5]，慢性腎臓病（CKD）[6]，脳・心血管病[7,8] やメタボリックシンドローム[9] との関連が注目され，これらの疾患のリスクを解析した結果から，血清尿酸値高値がこれらの病態の予測因子・危険因子となる可能性が高い．これらの病態では，臓器に MSU の沈着を認めないことから，痛風関節炎のような尿酸塩沈着症を病態背景に有するものではないと考えられる．特に女性において血清尿酸値が 7.0 mg/dL 以下でも，リスク上昇が認められており，MSU 沈着以外の病態が支持される[10]．これらのコホート研究のメタアナリシス[4-9] は血清尿酸値と種々の生活習慣病の発症リスクとの数量的関係を総括したものであるが，リスクの増加は連続的であるため，明確なカットオフ値や基準

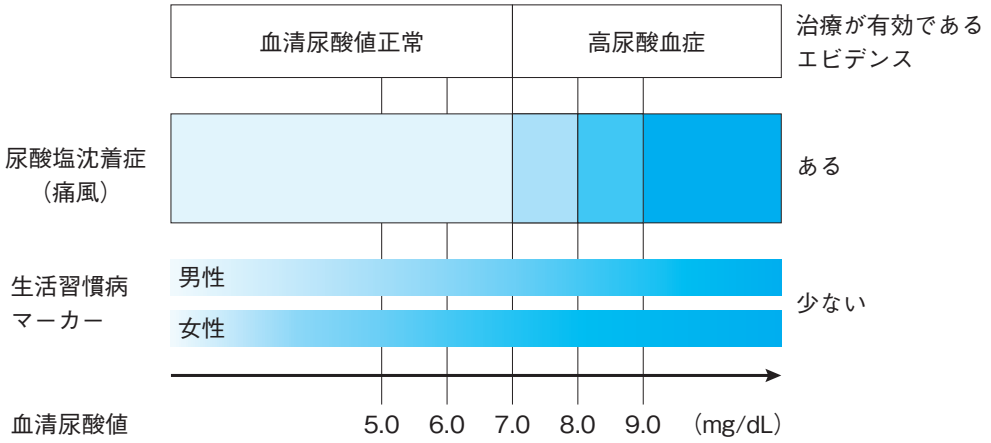


図 1　高尿酸血症の定義

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

値を示すことはできない．また最近では，介入試験もいくつか散見されるが，これらの病態のリスクが治療的介入により改善（回避）されたという報告は少ない[11,12]．したがって，現時点では必ずしも尿酸降下薬の適応になるとは判断されない．今後，生活習慣病発症予防の観点から血清尿酸値のコントロールが特に重要となる対象者や，目標血清尿酸値についての，さらなる検討が期待される．

おわりに

血清尿酸値の基準値は男女，年齢を問わず 7.0 mg/dL 以下であり，この値を超えるものを高尿酸血症と定義する．一方，血清尿酸値が 7.0 mg/dL 以下であっても血清尿酸値の上昇とともに生活習慣病のリスクが高まることを指摘したい（図 1）．特に，女性は男性よりも低い血清尿酸値から，潜在する疾患の検査と生活指導が勧められる．

文　献

1）日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会（編）：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 2 版）．メディカルレビュー社，2010
2）Wilcox WR, Khalaf A, Weinberger A, *et al.* : Solubility of uric acid and monosodium urate. *Med Biol Eng* **10** : 522-531, 1972
3）Loeb JN : The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum* **15** : 189-192, 1972
4）Grayson PC, Kim SY, Lavalley M, *et al.* : Hyperuricemia and incident hypertension : a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **63** : 102-110, 2011
5）Lv Q, Meng XF, He FF, *et al.* : High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes : a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* **8** : e56864, 2013
6）Zhu P, Liu Y, Han L, *et al.* : Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations : a meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One* **9** : e100801, 2014
7）Li M, Hu X, Fan Y, *et al.* : Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep* **6** : 19520, 2016
8）Li M, Hou W, Zhang X, *et al.* : Hyperuricemia and risk of stroke : A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* **232** : 265-270, 2014
9）Yuan H, Yu C, Li X, *et al.* : Serum Uric Acid Levels and Risk of Metabolic Syndrome : A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Clin Endocrinol Metab* **100** : 4198-4207, 2015
10）Hakoda M, Masunari N, Yamada M, *et al.* : Serum uric acid concentration as a risk factor for cardiovascular mortality ; A longterm cohort study of atomic bomb survivors. *J Rheumatol* **32** : 906-912, 2005
11）Agarwal W, Nidhi Hans N, Messerli FH : Effect of allopurinol on blood Pressure : a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens* **15** : 435-442, 2013
12）Bose B, Badve SV, Hiremath SS, *et al.* : Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes : a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* **29** : 406-413, 2014

A トレンドとリスク

2 高尿酸血症のリスク
1）痛風

要 点

- 高尿酸血症が痛風発症の必須条件である.
- ほとんどの高尿酸血症・痛風は，多因子疾患であり，遺伝要因と環境要因がさまざまに関与する.
- 環境要因では，肥満，アルコール摂取，特定の食品の過剰摂取が高尿酸血症・痛風のリスクとなる.
- 関節内に尿酸一ナトリウム結晶の出現を招く短期的な環境要因も痛風発症に関与する.

痛風は尿酸一ナトリウム（MSU）結晶による急性関節炎（痛風発作）をすでに生じた状態であり，関節炎発作を生じていない無症候性高尿酸血症と区別される．高尿酸血症が痛風発症の必須条件であり，高尿酸血症をきたす種々の要因が痛風のリスクとなる．それには遺伝要因と環境要因がある．しかし高尿酸血症が持続するものの全員に痛風発作が出現するわけではないので，痛風関節炎の出現につながる遺伝要因と環境要因もあると考えられる．

1 痛風の発症リスク

MSU結晶による結晶誘発性関節炎が痛風発作であり，痛風発作を生じた後が痛風である．関節内へのMSU結晶沈着の原因となる高尿酸血症をもたらす要因が痛風のリスクとなる．ある時点での尿酸値が高いほど，その後の痛風を発症するリスクは上昇する[1]．高尿酸血症は一部のまれな単一遺伝子疾患でもみられるが，一般的な高尿酸血症はcommon diseaseであり，遺伝要因と環境要因がさまざまに積み重なって発症する．

一方，痛風関節炎はMSU結晶が自然免疫系を活性化して惹起されるが，そのためにはMSU結晶が関節内に析出するか関節内の微小痛風結節からの剝落が先行すると考えられている．したがって自然免疫系の反応性に関与する要因やMSU結晶の関節内出現をまねく状況も痛風のリスクとなる．

痛風結節は海外の痛風患者の12～35%にみられるとされ，その存在部位によって関節破壊や圧迫による末梢神経障害，皮膚潰瘍などを起こしうる．わが国では2007～2008年の外来初診時での痛風結節の合併は痛風患者の5%にみられたと報告されている[2]．高尿酸血症から痛風結節の発症を前向きに追跡した研究は見当たらず，痛風結節の出現に関するリスクは不明であるが，高尿酸血症の期間が長く，また高度であるほど，痛風結節ができやすいと考えられる．

2 痛風の遺伝要因

1） 遺伝要因の概略

ほとんどの高尿酸血症・痛風に関連する遺伝要因は，尿酸の輸送にかかわる複数のトランスポーター遺伝子の比較的頻度の高い変異（多型）であり，尿酸排泄の低下をもたらす（多因子遺伝性疾患）．

一方，メンデル型遺伝を示す単一遺伝子疾患は頻度が低く，尿酸の産生過剰をきたすものと排泄低下を招くものがある．産生過剰はプリン体*de novo*合成の亢進による場合と，プリン体回収系（サルベージ回路）の機能低下によるものがある．排泄低下の原因にはウロモジュリン（UMOD）の異常による尿細管障害がある．

2） 遺伝性代謝性疾患（単一遺伝子疾患）

①尿酸合成亢進をきたす遺伝性疾患

プリン・サルベージ経路で，ヒポキサンチンやグアニンを回収しプリンヌクレオチドに変換するヒポキサンチン－グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ

(HGPRT) の欠損ではプリン体の再利用が不十分となり異化の亢進と *de novo* 合成の亢進により高尿酸血症をきたす．HGPRT 遺伝子は X 染色体上にあり，完全欠損は Lesch-Nyhan 症候群，部分欠損症は Kelly-Seegmiller 症候群とよばれ，重症の痛風，腎不全をきたす[3]．

PRPP 合成酵素亢進症は，プリン体生合成の第一段階であるホスホリボシルピロリン酸合成酵素のサブユニットの遺伝子変異によりフィードバック阻害が妨げられ，機能亢進状態が持続し *de novo* 合成亢進から高尿酸血症をきたす[4]．世界で約 30 家系程度のまれな疾患である．

②尿酸排泄低下をきたす遺伝性疾患

家族性若年性高尿酸血症性腎症 (FJHN) は UMOD 遺伝子の突然変異により発症する常染色体優性遺伝性疾患である[5]．変異 UMOD により間質性腎疾患が惹起され，若年から高尿酸血症・痛風，腎濃縮障害，腎機能低下をきたす．

3)　多因子遺伝性疾患としての痛風

一般的な痛風患者においても，家族内に高尿酸血症の集積がみられ，多くの生活習慣病と同様に多数の遺伝子が関連する多因子遺伝性疾患と考えられる．ゲノムワイド関連解析 (GWAS) 研究のメタアナリシスにより，*ABCG2*，*GCKR*，*INHBC*，*NRXN2*，*PDZK1*，*RREB1*，*SF1*，*SLC17A1*，*SLC2A9* (GLUT9)，*SLC22A11* (OAT4) など 20 を超す遺伝子が関連遺伝子として抽出されている[6]．その多くが尿酸輸送に関連する遺伝子である．腎近位尿細管における分泌トランスポーターの機能低下，再吸収トランスポーターの機能亢進が高尿酸血症につながる．

尿酸トランスポーターのなかで，GLUT9 と ABCG2 が血清尿酸値に大きな影響を与える．ABCG2 は近位尿細管における尿酸の分泌に関与するが，小腸の管腔側膜にも発現しており腸管における尿酸排泄にも関与する[7]．ABCG2 の遺伝子変異により腸管からの尿酸排泄が低下すると，腎臓への尿酸負荷が増えて尿中尿酸排泄量が増加する[7]．これまで産生過剰型と考えられていた高尿酸血症の多くが，このタイプ (腎負荷型) と考えられている[7]．日本人の *ABCG2* 変異では，126 番目のアミノ酸が終止コドンとなる Q126X と 141 番目のアミノ酸置換である Q141K が，それぞれ 3% と 32% にみられ，前者では尿酸トランスポート機能が消失し，後者では半減する．両者の組み合わせにより，尿酸排泄機能が 1/4 以下となる遺伝子変異をもつと痛風発症リスクが約 26 倍となる[8]．日本人痛風患者の 8 割にこれらの ABCG2 遺伝子変異のいずれかを認め[8]，さらに日本人高尿酸血症患者の約 3 割はこれらの遺伝子変異のために発症したと報告されている[9]．

さらに腎の遠位尿細管でマグネシウムのトランスポートに関連する NIPAL1 の遺伝子変異も痛風のリスクであり，また同じく遠位尿細管に発現する FAM35A も痛風のリスクであることが 3 つの人種で示された[10]．

またアルコール代謝に関連する *ALDH2* の E504K の変異と *ADH1B* の H48R 変異も痛風のリスクとなる[11]．

4)　関節炎発症に関連する遺伝子

高尿酸血症から痛風への進行に関連する要因としてインフラマソーム関連の遺伝子が検討されている．*TLR4* の rs2149356 SNP が中国人と欧州人の痛風発症のリスクであると示されたが，ポリネシア人ではリスクを減らす要因に関連した[12]．

3　痛風の環境要因

1)　環境要因の概略

明治時代初期の日本人には痛風患者がほとんどみられなかったが，近年のわが国では高尿酸血症は成人男性の 30% 前後に，痛風は成人男性の 1 ～ 1.5% 程度に報告されている[13,14]．遺伝子がこのような短期間に変化することはありえないので，この患者数の増加は環境要因の変化によるものである．双生児を対象とした痛風発症に関する検討でも遺伝要因よりも環境要因の影響が大きいことが示されている[15]．

プリン体の摂取，肉類や内臓類の摂取，飲酒，激しい筋肉運動，果糖の摂取，ストレス，肥満などが尿酸産生過剰や排泄低下を招く環境要因として知られている．また特定の疾患や薬物の使用が高尿酸血症の原因となり痛風発症のリスクとなりうる．

①肥満者では内臓脂肪型肥満に加えて高血圧，糖代謝異常，脂質異常症を合併することが多く，高インスリン血症やインスリン抵抗性を生じる．高インスリン血症により近位尿細管においてナトリウムとともに有機アニオンも再吸収され，有機アニオンの排泄と交換に尿酸の再吸収が増加する．

②アルコールの摂取量の増加と高尿酸血症の増加は強く関連している．アルコールの代謝によりアデニン

ヌクレオチドの分解が促進され，その結果尿酸の産生亢進が起こる．またアルコール摂取は血中の乳酸増加をきたし，乳酸は尿酸トランスポーター1（URAT1）を利用して排泄されるが，乳酸排泄と交換にURAT1を介した尿酸の再吸収が増加し，尿酸排泄低下を招く．米国の前向きコホートではアルコール摂取量が50 g/日以上では痛風発症リスクが2.5倍となる．またアルコールの種類によってリスクの程度は異なり，ビールでは1.5倍，蒸留酒では1.2倍となるがワインではリスクは上昇しなかった[16]．

③食品によっては痛風発症のリスクが上昇する．プリン体の多い食事を摂取することにより痛風発症のリスクが上昇する．肉類摂取量が多いと少ない集団に比べて1.4倍，魚介類摂取が多いと少ない集団に比べて1.5倍痛風発症リスクが増大するが，乳製品摂取が多いと少ない集団に比べ0.6倍に低下した[17]．またソフトドリンクの摂取が多いと少ない集団に比べて1.9倍リスクが増大し，特に果糖摂取の関与が強い[18]．果糖はリン酸化に際してATPを消費しプリン分解が亢進する結果尿酸産生が増加する．また，果糖の代謝産物の乳酸による尿酸排泄低下も関与すると考えられる．

以上の生活習慣による要因に加え，高尿酸血症の持続期間が長いほど痛風を発症しやすいことを考えると，近年の痛風の増加には平均寿命の伸びも関連していると考えられる．実際に，海外では痛風発症率・有病率ともに年齢が高くなるにしたがって増加することが示されており，わが国においても同様の傾向が報告されている[19]．

2）　短期的な環境要因

高尿酸血症による痛風発症のリスクとは別に，繰り返す急性痛風関節炎に関する短期的なリスクについても検討されている．1日を0時から3等分した場合，急性痛風関節炎は0～8時の深夜帯を含む時間帯に最も多く，日中の2.4倍であった[20]．また過去2日間の気温も影響し，高温時には通常の気温に比べて40%急性痛風関節炎が増加する．過去2日以内の利尿薬の服用は急性痛風関節炎のリスクを3.6倍とした．24時間以内のアルコール摂取も量に比例して急性痛風関節炎のリスクを上昇させ，この場合はワインであってもビールと同様にリスクを上昇させた．また入院中には急性痛風関節炎が4倍増加することも示されている．

3）　その他

尿酸は腎糸球体で濾過され，尿細管における再吸収，分泌の過程を経て尿中に排泄される．腎機能低下では糸球体濾過量が低下し血清尿酸値は上昇するので，腎機能低下は高尿酸血症のリスクであり，痛風発症のリスクも増大させる．

急性痛風関節炎は，さまざまな状況で発症しやすいことが知られている．過食・過飲，脱水は一時的に血清尿酸値をさらに上昇させ関節内でのMSU結晶析出につながると考えられる．過食・過飲による遊離脂肪酸（FFA）の増加が自然免疫系の細胞を活性化し発作の引き金となる[21]．同様にさまざまなストレスがインターフェロンなどのサイトカインを介して自然免疫系を賦活し，痛風の誘因になることが知られている．また長距離の歩行や捻挫・打撲などの関節局所への物理的な負荷が，関節滑膜や軟骨表面の微小痛風結節から結晶の剝落を招き，急性痛風関節炎の誘因となると考えられている．

利尿薬，テオフィリン，ピラジナミド，シクロスポリン，ミゾリビンなどの薬物により血清尿酸値が上昇し，痛風のリスクが上昇する．

また尿酸生成抑制薬や尿酸排泄促進薬による尿酸降下治療の開始後数か月は，急性痛風関節炎出現のリスクが増加する[22]．これは血清尿酸値の低下により関節内微小痛風結節が表面から溶け出すことで結節の構造が弛緩しMSU結晶が関節液中に剝落するためと考えられており，血清尿酸値の低下の程度が大きいほど治療開始当初は急性痛風関節炎の頻度が増す[23]．

おわりに

本項では痛風発症のリスクについて解説した．尿酸の代謝経路やトランスポーターの研究や多くのゲノムワイド関連解析（GWAS）研究から高尿酸血症や痛風に関連する多くの遺伝子変異が報告されているが，たかだか1～2世紀の間に痛風患者が激増した事実は痛風発症における環境要因の関与の大きさを示している．環境要因のなかでは，肥満，食品，アルコールの影響などが大規模コホート研究により危険因子であると証明されているが，平均余命の伸びも関連していると考えられる．短期的な急性痛風関節炎の誘因については経験的な部分が大きく科学的な証明は十分とはいえない．

文　献

1）Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO : Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* **82** : 421-426, 1987
2）Ichikawa N, Taniguchi A, Urano W, *et al.* : Comorbidities in patients with gout. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **30** : 1045-1050, 2011
3）Seegmiller JE, Rosenbloom FM, Kelley WN : Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science* **155** : 1682-1684,1967
4）de Brouwer AP, van Bokhoven H, Nabuurs SB, *et al.* : PRPS1 mutations : Four distinct syndromes and potential treatment. *Am J Hum Genet* **86** : 506-518, 2010
5）Hart TC, Gorry MC, Hart PS, *et al.* : Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* **39** : 882-892, 2002
6）Köttgen A, Albrecht E, Teumer A, *et al.* : Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet* **45** : 145-154, 2013
7）Ichida K, Matsuo H, Takada T, *et al.* : Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun* **3** : 764, 2012
8）Matsuo H, Takada T, Ichida K, *et al.* : Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout : a function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci Transl Med* **1** : 5ra11, 2009
9）Nakayama A, Matsuo H, Nakaoka H, *et al.* : Common dysfunctional variants of ABCG2 have stronger impact on hyperuricemia progression than typical environmental risk factors. *Sci Rep* **4** : 5227, 2014
10）Nakayama A, Nakaoka H, Yamamoto K, *et al.* : GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes. *Ann Rheum Dis* **76** : 869-877, 2017
11）Sakiyama M, Matsuo H, Akashi A, *et al.* : Independent effects of ADH1B and ALDH2 common dysfunctional variants on gout risk. *Sci Rep* **7** : 2500, 2017
12）Rasheed H, McKinney C, Stamp LK, *et al.* : The toll-like receptor 4 (TLR4) variant rs 2149356 and risk of gout in European and Polynesian sample sets. *PLoS One* **11** (**1**) : e 0147939, 2016
13）冨田眞佐子，水野正一：高尿酸血症は増加しているか？－性差を中心に．痛風と核酸代謝 **30** : 1-5, 2006
14）川崎 拓，七川歓次：住民検診による痛風の疫学調査．痛風と核酸代謝 **30** : 66, 2006
15）Krishnan E, Lessov-Schlaggar CN, Krasnow RE, *et al.* : Nature versus nurture in gout : a twin study. *Am J Med* **125** : 499-504, 2012
16）Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, *et al.* : Alcohol intake and risk of incident gout in men ; A prospective study. *Lancet* **363** : 1277-1281, 2004
17）Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, *et al.* : Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* **350** : 1093-1103, 2004
18）Choi HK, Curhan G : Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men : prospective cohort study. *BMJ* **336** : 309-312, 2008
19）箱田雅之，冨田眞佐子：高尿酸血症頻度の年齢差の原因－診療報酬明細書（レセプト）データベースを利用した解析．痛風と核酸代謝 **37** : 111-116, 2013
20）Choi HK, Niu J, Neogi T, *et al.* : Nocturnal risk of gout attacks. *Arthritis Rheumatol* **67** : 555-562, 2015
21）Joosten LAB, Netea MG, Mylona E, *et al.* : Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal–induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum* **62** : 3237–3248, 2010
22）Neogi T : Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* **364** : 443–452, 2011
23）Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, *et al.* : Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy : analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther* **32** : 2386-2397, 2010

A トレンドとリスク

2 高尿酸血症のリスク
2）腎障害

要 点

- 一般集団において血清尿酸値高値は慢性腎臓病の発症と関連している.
- 慢性腎臓病患者において血清尿酸値高値は腎障害進展に関連している.
- アロプリノールをはじめとするキサンチン酸化還元酵素阻害薬による尿酸降下療法は腎障害進展抑制に有効である可能性がある.

尿酸の約 70% は腎臓から排泄されることから，尿酸排泄が低下する慢性腎臓病（CKD）では高尿酸血症が認められることが多い．これまで CKD にみられる高尿酸血症は腎機能低下に伴って出現する二次的なもので特段の対策は不要であるとも考えられてきたが，最近の研究成績から，高尿酸血症は痛風の基礎病態であるばかりではなく，高血圧や CKD，心血管病（CVD）と密接に関係することがわかってきている．これは高尿酸血症が尿酸結晶沈着を介さずに尿酸の直接作用（酸化促進作用，内皮機能障害，レニン・アンジオテンシン系の活性化，糸球体前の血管障害，腎尿細管細胞の上皮間葉転換など）によりもたらされると考えられている.

1 血清尿酸値と腎障害の関連

高尿酸血症と腎障害に関する疫学研究を以下に示す.

1） 一般集団における検討

Iseki らは日本人のコホート研究において，血清尿酸値と血清クレアチニン値の上昇は有意に関連しており，また女性において高尿酸血症（6.0 mg/dL 以上）は末期腎不全（ESRD）進展の危険因子であることを報告している[1]．また Obermayr らは，21,475 人の健康成人を前向きに 7.4 ± 3.9 年観察し，血清尿酸値は独立して CKD（eGFR ＜ 60 mL/ 分 /1.73 m^2）の新規発症のリスクを上昇させると報告している[2]．さらに Iseki らは一般住民を用いた 10 年間の観察研究から，血清尿酸値の変化量は eGFR の変化量と逆相関していることを示し，GFR の維持には血清尿酸の正常化が重要であると報告している[3]．Kamei らは，2008 年と 2010 年に特定健診を受けた日本人 165,847 人（29 ～ 74 歳，男性 40%，16 都道府県からのデータ）を用いた研究から，正常範囲内での軽度血清尿酸値上昇が eGFR 低下に有意に関連していることを示している[4].

2） 各種疾患における検討

IgA 腎症については，Ohno らは，高尿酸血症（血清尿酸値 7.0 mg/dL 以上）は IgA 腎症の腎機能予後に関する危険因子であると報告しており[5]，さらに Syrjänen らは高中性脂肪血症と高尿酸血症（血清尿酸値：男性＞ 7.6 mg/dL，女性＞ 5.5 mg/dL）は IgA 腎症進行の危険因子であるとしている[6]．また糖尿病に関しては，Ficociello らは 355 人のアルブミン尿のある 1 型糖尿病患者を 4 ～ 6 年間観察し，血清尿酸値は早期糸球体ろ過率（GFR）低下と有意に関連すると報告している［オッズ比 1.4；95% 信頼区間 1.1 ～ 1.8］[7]．また，Cosmo らは腎症を認めない 20,142 人の 2 型糖尿病患者を 4 年間観察し，軽度の高尿酸血症は CKD 発症のリスクであると報告している[8].

腎硬化症については，Momoki らは腎生検で確定診断のついた腎硬化症患者 45 人において，高尿酸血症（血清尿酸値 8.0 mg/dL 以上）と腎イベント（50% 以上の eGFR 低下または ESRD）との関連を検討し，高尿酸血症は腎硬化症の腎予後の予測因子であると報告している[9]．また腎移植患者については，Haririan らは 212

人の腎移植患者において，移植後 6 か月の血清尿酸値は移植腎生存と移植腎機能の独立した予測因子であると報告している[10]．

以上のように，一般集団や各種疾患において高尿酸血症は腎障害と関連するとの報告が多数あるが，一方で高尿酸血症は CKD の進展とは関連しないとの報告も散見されている[11,12]．

そこで血清尿酸値と腎障害の関連についてのメタアナリシスでの検討をみると，以下のようになる．

3） メタアナリシスでの検討

Zhu らは，血清尿酸値と CKD の発症について検討した 15 のコホート研究（総数 99,205 人）を用いたメタアナリシスにおいて，血清尿酸値 1 mg/dL の上昇は CKD の発症を 1.22 倍上昇させることを報告している．さらに血清尿酸値と CKD の発症については 60 歳未満では有意な関連がみられたが，60 歳以上では関連がみられなかったと報告している[13]．

また，Li らは 13 の観察研究（総数 190,718 人）を用いたメタアナリシスにおいて，血清尿酸値の上昇は CKD の新規発症と有意に関連しており［サマリーオッズ比 1.15；95% 信頼区間 1.05 ～ 1.25］，また非 CKD 患者において高尿酸血症は CKD 新規発症の独立した予測因子である［サマリーオッズ比 2.35；95% 信頼区間 1.59 ～ 3.46］と報告している[14]．

したがって，一般集団および各種疾患においても，高尿酸血症は CKD の発症・進展と関連していると考えることは妥当である．

2 尿酸降下薬による腎機能への影響

高尿酸血症と腎障害に関する介入試験を以下に示す．

1） アロプリノールでの介入

CKD において高尿酸血症を治療することが腎障害の進展にどのような影響を示すかについて，Siu らは興味深い報告を行っている．彼らは血清クレアチニン値が 1.35 mg/dL を超えている CKD 患者における RCT において，1 年後の血清クレアチニン値の上昇を，アロプリノールによる高尿酸血症治療群とコントロール群間で比較すると，アロプリノール群では血清クレアチニン値は有意な上昇を示さなかったが，コントロール群では有意な上昇を示し，アロプリノールによる高尿酸血症治療は CKD 患者の血清クレアチニン値の上昇を抑制したと報告している[15]．また Goicoechea らは CKD 患者（CKD ステージ G3）にアロプリノール 100 mg/ 日の上乗せ治療を行い，24 か月で，腎疾患進展の抑制と心血管リスクおよび入院リスクの改善をもたらしたと報告している[16]．さらに Goicoechea らはこの研究を 5 年間継続し，アロプリノール投与群はコントロール群に比して累積腎イベント（透析導入，Cr の倍加，eGFR の 50% 以上低下）の有意な低下を認め，アロプリノールによる長期治療は CKD の進展を抑制し，心血管リスクも減少したと報告している[17]．

2） フェブキソスタットでの介入

Whelton らは，新規キサンチン酸化還元酵素（XOR）阻害薬であるフェブキソスタットによる治療が長期の腎機能に及ぼす効果について検討した．フェブキソスタットによる治療で血清尿酸値の低下が大きいほど腎機能の悪化率が抑制され，腎機能が安定化したことを示している[18]．彼らはこれらの成績から血清尿酸値 1 mg/dL の低下は eGFR 1 mL/ 分の改善に相当すると推定している．また Shibagaki らは，CKD ステージ G3b-5 の患者 70 人に対してフェブキソスタットを 24 週間投与したところ，CKD ステージ G3b の患者において，フェブキソスタット投与により eGFR の改善を認め，血清尿酸値の大幅な減少は eGFR の維持に関連していたとしている[19]．さらに Tsuruta らは，eGFR 45 mL/ 分 /1.73 m^2 未満の患者 73 人に対して，アロプリノール継続群 22 人，フェブキソスタットに変更群 51 人に分けて検討した結果，フェブキソスタットはアロプリノールに比し血清尿酸値を有意に減少させ，腎障害の進行を抑制したとしている[20]．

3） トピロキソスタットでの介入

Hosoya らは，痛風患者を含む CKD ステージ 3 の患者を対象に新規の尿酸生成抑制薬であるトピロキソスタット 160 mg 群（62 人）とコントロール群（61 人）とを 22 週にわたり比較する二重盲検 RCT を行った．血清尿酸値はトピロキソスタットにより 45% 低下したが，eGFR は有意な変化を認めなかった[21]．しかしトピロキソスタットにより尿アルブミン排泄量が 33% 低下したことが注目される．

以上より，アロプリノールやフェブキソスタット，トピロキソスタットによる治療は腎障害進展を抑制す

る可能性があると考えられる．

4）　メタアナリシスでの検討

Wang らは，腎障害進展抑制における尿酸降下療法（ULT）の効果を検討した 11 論文（総数 753 人）を用いたメタアナリシスにおいて，ULT（アロプリノール 9 論文，ラスブリカーゼ 1 論文，ベンズブロマロン 1 論文）は血清クレアチニンの減少，eGFR の上昇に関連していると報告しており，ULT は腎機能進展抑制に有効である可能性を示唆している[22]．また Kanji らは 19 の RCT（総数 992 人）を用いたメタアナリシスから，ULT は CKD 患者の腎予後を改善するとしている．そのなかでアロプリノールによる eGFR の変化を検討した 4 つの介入試験において，アロプリノール投与により eGFR が平均 3.2 mL/ 分 /1.73 m^2 改善［95% 信頼区間 0.16 ～ 6.2, p = 0.039］したと報告している[23]．したがってアロプリノールをはじめとする XOR 阻害薬による ULT は腎障害進展抑制に有効である可能性があると考えられる．

おわりに

血清尿酸値高値と CKD の発症・進展とは密接な関連があるとの多くの報告が認められる．しかし，尿酸降下薬による介入試験はあるものの，メタアナリシスに採用されている試験ごとの異質性が高く，医学的に妥当な解釈ができるまでには達していないというのが現状である．今後，多数例を用いた RCT の成績が待たれるところである．さらに，フェブキソスタットやトピロキソスタットによる介入試験について注目すべきと思われる．

文　　献

1）Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, *et al.* : Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* **44** : 642-650, 2004
2）Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, *et al.* : Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* **19** : 2407-2413, 2008
3）Iseki K, Iseki C, Kinjo K. : Changes in serum uric acid have a reciprocal effect on eGFR change : a 10-year follow-up study of community-based screening in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* **36** : 650-654, 2013
4）Kamei K, Konta T, Hirayama A, *et al.* : A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function : associations in a community-based population. *Nephrol Dial Transplant* **29** : 2286-2292, 2014
5）Ohno I, Hosoya T, Gomi H, *et al.* : Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephron* **87** : 333-339, 2001
6）Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. : Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* **15** : 34-42, 2000
7）Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, *et al.* : High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes : results of a 6-year follow-up. *Diabetes Care* **33** : 1337-1343, 2010
8）De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, *et al.* : Serum Uric Acid and Risk of CKD in Type 2 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* **10** : 1921-1929, 2015
9）Momoki K, Kataoka H, Moriyama T, *et al.* : Hyperuricemia as a predictive marker for progression of nephrosclerosis : clinical assessment of prognostic factors in biopsy-proven arterial/arteriolar nephrosclerosis. *J Atheroscler Thromb* **24** : 630-642, 2017
10）Haririan A, Nogueira JM, Zandi-Nejad K, *et al.* : The independent association between serum uric acid and graft outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* **89** : 573-579, 2010
11）Sturm G, Kollerits B, Neyer U, *et al.* : Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease（MMKD）Study. *Exp Gerontol* **43** : 347-352, 2008
12）Madero M, Sarnak MJ, Wang X, *et al.* : Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* **53** : 796-803, 2009
13）Zhu P, Liu Y, Han L, *et al.* : Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations : a meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One* **9** (**6**) : e100801, 2014
14）Li L, Yang C, Zhao Y, *et al.* : Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? : A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol* **15** : 122, 2014
15）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
16）Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, *et al.* : Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* **5** : 1388-1393, 2010
17）Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, *et al.* : Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events : long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* **65** : 543-549, 2015
18）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
19）Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, *et al.* : Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res* **37** : 919-925, 2014
20）Tsuruta Y, Mochizuki T, Moriyama T, *et al.* : Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Rheumatol* **33** : 1643-1648, 2014
21）Hosoya T, Ohno I, Nomura S, *et al.* : Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clin Exp Nephrol* **18** : 876-884, 2014
22）Wang H, Wei Y, Kong K, *et al.* : Effects of urate-lowering therapy in hyperuricemia on slowing the progression of renal function : a meta-analysis. *J Ren Nutr* **23** : 389-396, 2013
23）Kanji T, Gandhi M, Clase CM, *et al.* : Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease : systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* **16** : 58, 2015

2 高尿酸血症のリスク 3）尿路結石

要点

- 尿酸結石の危険因子は①尿量低下（水分摂取不足），②持続する酸性尿，③尿中尿酸排泄量の増加である．
- 高尿酸血症および痛風は，尿酸結石だけでなく，尿路結石で最も頻度が高いシュウ酸カルシウム結石形成を促進して，尿路結石の頻度を増加させる．
- 尿酸排泄亢進（高尿酸尿）の病態やプリン体過剰摂取などの食事性要因は尿路結石の発生リスクを増加させる．
- 尿酸排泄促進薬は，尿中尿酸排泄量の増加により尿酸結石の形成を促進させる．
- 高尿酸血症や痛風における尿路結石予防では，併存する糖尿病，高血圧や慢性腎臓病などの影響も考慮すべきである．

高尿酸血症および痛風は，患者の腎機能を障害するだけでなく，尿路結石の形成を介して腎機能にも影響を与える．そのため本ガイドライン（第3版）においても，第1版以来，尿路結石を高尿酸血症，痛風の合併症として，また尿路管理を独立した治療として位置づけている．さらに高尿酸尿は尿酸結石だけでなく，上部尿路結石の大半を占めるシュウ酸カルシウム結石の形成を促進すると考えられている．

1 尿路結石の疫学

わが国における尿路結石の全国疫学調査（2015年）では，上部尿路（腎および尿管）結石の年間罹患率は，人口10万人対137.9人（男性191.9人，女性86.9人）であり，1965年の初回調査以来，増加していた[1]．しかし2005年と比して，男性では横ばい，女性では軽度増加，全体では微増にとどまっており（図1）[1]．1980年の人口分布を基準とした年齢調整罹患率を算出すると，男女とも2005年より軽度の減少を認めている[1]．

一方，尿路結石の発症には地域差が指摘されており，種々の栄養素摂取量との関連性も議論されている[2]．これらのことは，尿路結石の発生予防における食事介入の可能性を示唆するものである．特に，高尿酸血症および痛風は，尿中尿酸排泄の亢進を介して尿酸結石の形成を強く促進する．結石成分の年次推移では，上部尿路結石においてカルシウム含有結石の比率が増加しているのに対して，尿酸結石の頻度は，男性3.4%，女性1.2%と比率上の減少傾向を認めている（図2）[1]．

世界的にみると，尿酸結石の頻度は欧米や中東，熱帯諸国で高く，日本，韓国，中国などの東アジア諸国ではやや低率にとどまっている[3]．この差には各国の気候や食事内容，肥満度などが影響するものと推測されている．さらに，高尿酸血症や痛風は，尿酸結石以外にも尿路結石で最も多いシュウ酸カルシウム結石の形成を促進することも知られている．ある横断研究では，腹部エコー検査で確認した尿路結石を有する患者，尿路結石既往の症例において有意に血清尿酸値，BMI，収縮期・拡張期血圧が高値であり，高尿酸血症・痛風のほか，過体重・肥満，高血圧，慢性腎臓病（CKD）を合併する頻度が有意に高いことが示されている[4]．尿路結石の10年以内の再発率が50～75%に及ぶため，尿路結石症の危険因子を有する患者では，結石除去後も十分な経過観察が必要である．特に近年は尿路結石の診断技術が向上しており，痛風患者を対象としたヘリカルCTを用いた検討で，腎結石を指摘された症例のうち68%は尿路結石の既往を有していなかったとの報告がある[5]．しかも，それら結石を有する患者では結石を有さない患者に比べて血清尿酸値や血清クレアチニン値が有意に高値で，推算糸球体ろ過率（eGFR）および尿pHが有意に低値であることが示されていた．

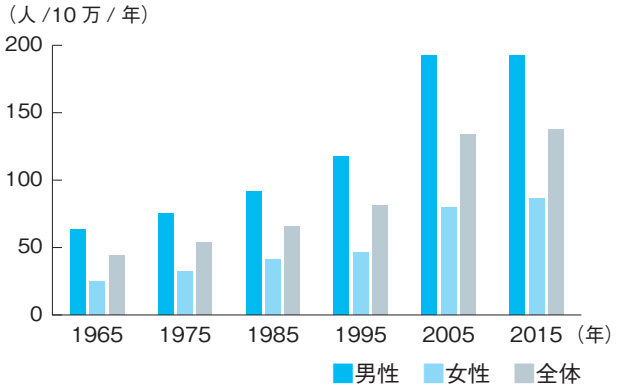


図 1　上部尿路結石の年間罹患率（人口 10 万人対）

〔Sakamoto S, Miyazawa K, Yasui T, *et al.* : Chronological changes in the epidemiological characteristics of upper urinary tract urolithiasis in Japan. *Int J Urol* **25** : 373-378, 2018 より改変〕

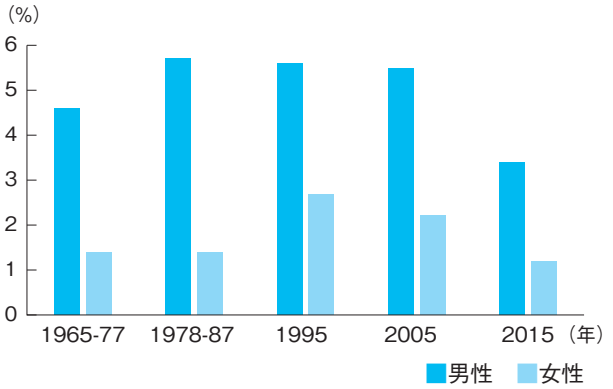


図 2　上部尿路結石における尿酸結石の比率（%）

〔Sakamoto S, Miyazawa K, Yasui T, *et al.* : Chronological changes in the epidemiological characteristics of upper urinary tract urolithiasis in Japan. *Int J Urol* **25** : 373-378, 2018 より改変〕

尿路結石の既往の有無にかかわらず，腎機能保護の観点からも，高尿酸血症や痛風の臨床経過において，尿路結石の形成予防や尿路管理について留意するべきである．

2　尿路結石・尿酸結石のリスク

尿酸結石を誘発しやすい危険因子として，①尿量低下あるいは水分摂取不足，②持続する酸性尿（尿 pH の低下），③尿中尿酸排泄量の増加，があげられる[6]．さらに尿酸産生を亢進する二次性の病態やプリン体過剰摂取などの食事要因が加わることにより，尿路結石の発生リスクが上昇する．

このうち，尿量低下（水分摂取不足）は尿中尿酸の濃度上昇につながり，尿酸結石形成の促進につながる．世界的にみて欧米以外に，高温，乾燥した気候の地域で尿酸結石の発生頻度が高い傾向にあるのは，それらの気候が循環血漿量を減少させて，尿量を減少させることに一因があると考えられる．また，尿中尿酸濃度の上昇は，逆にシュウ酸カルシウムの溶解度を下げて，結晶が析出されやすくすることで，シュウ酸カルシウム結石の発症を促進すると考えられている[7]．そのため，尿路結石形成を予防するうえで，飲水を励行し，尿量を確保することが求められる．

一方，高尿酸血症や痛風患者は酸性尿を示すことが多く，持続する尿 pH の低下は尿酸結石形成の危険因子の 1 つと考えられている[8]．通常，健常者において，尿 pH は 1 日に数回の変動を繰り返しており，なかでも食事摂取に伴う胃液分泌が尿 pH 変動の形成に大きく影響する．食後の胃酸分泌は，反応性に血中重炭酸イオンを増加させて，尿 pH を上昇させるが，痛風や尿酸結石を有する患者では尿 pH の日内変動が障害されている．そのほか，動物性の高蛋白食では尿 pH が低下しやすいことも示されている．

さらに尿中尿酸排泄量の増加に伴い，尿酸結石の形成頻度が増すことも知られている[9]．尿中尿酸排泄量が 1,000 mg/ 日以上では 50% に尿路結石が形成されるという報告もある[10]．尿酸はその大半が尿中に排泄され，残りは腸管などから排泄される．腎において，尿酸は糸球体でほぼ 100% 濾過されたあと，近位および遠位尿細管での複雑な尿酸輸送を受けて最終的な排泄量が決定される．さらに，遠位尿細管から集合管にかけて水の再吸収による濃縮と尿の酸性化を受けることから，同領域が最も尿酸結石を形成しやすい部位と考えられる．尿路結石症診療ガイドライン[11]では，24 時間尿化学検査における尿酸排泄量の基準値を，男性で 800 mg/ 日未満，女性で 750 mg/ 日未満と規定している．したがって，おのおのそれ以上が高尿酸尿と診断される．食事との関連性では，高プリン体食や高蛋白食で尿中尿酸排泄が増加するため，尿酸結石の発生予防には，尿酸産生過剰に陥らないようにこれらの摂取の減量等を心掛けることが求められる．

高尿酸血症や痛風の危険因子であるメタボリックシンドロームや 2 型糖尿病も尿酸結石の高リスク群と考えられており，その共通の病態として内臓脂肪の蓄積やインスリン抵抗性の関与が指摘されている[12,13]．内臓脂肪の蓄積は，尿酸産生過剰から高尿酸尿をきたして，尿酸結石の形成を促進する．糖尿病では，尿糖排泄に伴い，尿酸排泄も促進されるほか，肥満，糖尿病ともにインスリン抵抗性機序を介して酸性尿をきたしやすいことも尿酸結石の促進因子となる．その他の疾

患関連尿路結石として，特に急性白血病などの骨髄増殖性疾患では，化学療法に際して腫瘍崩壊症候群（TLS）をきたし，高尿酸血症が生じやすくなることが知られている．尿酸産生過剰は高尿酸尿を惹起することで，尿酸結石を高頻度に合併することも示されている．また，潰瘍性大腸炎やクローン病といった炎症性腸疾患でも尿酸結石を含む尿路結石が比較的高頻度に形成されやすい[14]．炎症性腸疾患では，腸管からの重炭酸イオンや水分の喪失，慢性的な下痢が，循環血漿量の減少と，腎からの代償的な酸排泄による酸性尿や食後の尿アルカリ化の消失を招くことがその機序とされている．一方，わが国における多数例での検討で，高尿酸尿が主な原因と考えられる低尿酸血症は，男性では腎機能低下と関連しているが，尿路結石の頻度は多くはないことが示された[15]．

治療に関連した尿路結石として尿酸排泄促進薬の使用は，医原性の高尿酸尿をきたすこととなり[16]，特に高プリン体食や持続する酸性尿が加わると尿酸結石が形成されやすくなることが知られている．種々の尿酸排泄促進薬を用いる際には，尿アルカリ化など，あらかじめ尿路結石を予防する手段を講じる必要性がある．

おわりに

高尿酸血症および痛風は多くの観察研究において，種々のCVD（心不全，高血圧など），代謝疾患（耐糖能異常および糖尿病）やCKDの疾患アウトカムとの関連性が示唆されているが，その因果関係については明確にされていない．血清尿酸値あるいは尿酸降下療法（ULT）との明確な因果関係があるのは，高尿酸血症における痛風発症のリスク増加とULTによる腎結石症の再発リスク低下のみであったとの，これまでの研究をまとめた報告もある[17]．高尿酸血症および痛風と尿路結石症との深い関連性とともに，尿路管理における尿酸の重要性が改めて注目されている．

文　献

1) Sakamoto S, Miyazawa K, Yasui T, *et al.* : Chronological changes in the epidemiological characteristics of upper urinary tract urolithiasis in Japan. *Int J Urol* **25** : 373-378, 2018
2) Yasui T, Okada A, Hamamoto S, *et al.* : The association between the incidence of urolithiasis and nutrition based on Japanese National Health and Nutrition Surveys. *Urolithiasis* **41** : 217-224, 2013
3) Trinchieri A, Montanari E : Prevalence of renal uric acid stones in the adult. *Urolithiasis* **45** : 553-562, 2017
4) Ando R, Nagaya T, Suzuki S, *et al.* : Kidney stone formation is positively associated with conventional risk factors for coronary heart disease in Japanese men. *J Urol* **189** : 1340-1346, 2013
5) Shimizu T, Kitada H, Umeyama M, *et al.* : Novel evaluation of nephrolithiasis as a complication of gout : a cross-sectional study using helical computerized tomography. *J Urol* **189** : 1747-1752, 2013
6) Abou-Elela A : Epidemiology, pathophysiology, and management of uric acid urolithiasis : A narrative review. *J Adv Res* **8** : 513-527, 2017
7) Grover PK, Marshall VR, Ryall RL. *et al.* : Dissolved urate salts out calcium oxalate in undiluted human urine in vitro : implications for calcium oxalate stone genesis. *Chem Biol* **10** : 271-278, 2003
8) Shekarriz B, Stoller ML : Uric acid nephrolithiasis : current concepts and controversies. *J Urol* **168** (**4 Pt 1**) : 1307-1314, 2002
9) Marangella M : Uric acid elimination in the urine. Pathophysiological implications. *Contrib Nephrol* **147** : 132-148, 2005
10) Yü T, Gutman AB : Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors. *Ann Intern Med* **67** : 1133-1148, 1967
11) 日本泌尿器科学会，日本Endourology・ESWL学会，日本尿路結石症学会（編）：尿路結石症診療ガイドライン，金原出版，60, 2002
12) Wong Y, Cook P, Roderick P, *et al.* : Metabolic Syndrome and Kidney Stone Disease : A Systematic Review of Literature. *J Endourol* **30** : 246-253, 2016
13) Liu LH, Kang R, He J, *et al.* : Diabetes mellitus and the risk of urolithiasis : a meta-analysis of observational studies. *Urolithiasis* **43** : 293-301, 2015
14) Ganji-Arjenaki M, Nasri H, Rafieian-Kopaei M : Nephrolithiasis as a common urinary system manifestation of inflammatory bowel diseases ; a clinical review and meta-analysis. *J Nephropathol* **6** : 264-269, 2017
15) Kuwabara M, Niwa K, Ohtahara A : Prevalence and complications of hypouricemia in a general population : A large-scale cross-sectional study in Japan. *PLoS One* **12** : e0176055, 2017
16) Perez-Ruiz F, Hernandez-Baldizon S, Herrero-Beites AM, *et al.* : Risk factors associated with renal lithiasis during uricosuric treatment of hyperuricemia in patients with gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **62** : 1299-1305, 2010
17) Li X, Meng X, Timofeeva M, *et al.* : Serum uric acid levels and multiple health outcomes : umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies. *BMJ* **357** : j2376, 2017

A トレンドとリスク

2 高尿酸血症のリスク
4) メタボリックシンドローム関連

要 点

- 高尿酸血症はメタボリックシンドロームの診断基準には含まれていないが，メタボリックシンドロームを有する頻度が高く，メタボリックシンドロームの周辺徴候であることが示唆される．
- 前向き観察研究によると，血清尿酸値が高い階層ほどメタボリックシンドロームの発症頻度は増加する．
- 痛風患者はメタボリックシンドロームの各構成要素を高頻度に有し，メタボリックシンドロームに該当する場合が多い．
- 内臓脂肪の蓄積に伴って尿酸クリアランスは低下し，血清尿酸値は上昇する．
- 高インスリン血症は腎尿細管における尿酸の再吸収を促進し，血清尿酸値を上昇させる．

1 メタボリックシンドロームの概念の成立

糖尿病・脂質異常症・高血圧などの生活習慣病は，互いに合併しやすく，その原因として肥満が密接にかかわっている．これらの疾患は単独でも動脈硬化を促進し，脳卒中や心筋梗塞などの脳・心血管病を発症する危険因子となるが，複合的に合併すると，その危険性がさらに増加する．肥満を基盤にしたこれら生活習慣病の合併は，古くは「シンドローム X」，「死の四重奏」，「インスリン抵抗性症候群」あるいは「マルチプルリスク症候群」とよばれてきた．いずれも，生活習慣病が複合的に合併することを背景とした，共通する病態を想定した疾患概念である．

かつて脂肪組織はエネルギーを貯蔵する臓器と考えられてきたが，最近では，脂肪細胞はさまざまな生理活性物質（アディポサイトカイン）を産生し，糖・脂質代謝や血圧調節に重要な役割を果たしている臓器と認識されるようになった．肥満における病態研究から，腹腔内への過剰な脂肪蓄積がこれらの病態の発症基盤として重要な意味をもつことが明らかにされ，Matsuzawa らは「内臓脂肪症候群」という病態概念を提唱した[1]．今日，これらの病態は，「メタボリックシンドローム（metabolic syndrome）」という名称で統一されたが，世界の主要な機関から異なった診断基準が提示されている．

2 メタボリックシンドロームの診断基準

2005 年に日本動脈硬化学会をはじめとする 8 学会が，わが国におけるメタボリックシンドロームの診断基準を策定し，発表した．内臓肥満があることが必須項目とされ，厳密には臍高レベルで腹部 CT を撮り，内臓脂肪面積が 100 cm^2 以上であれば内臓肥満があると判定する．しかし，健康診断や臨床現場ではウエスト周囲径を測定することで内臓肥満判定に代用できる．わが国の診断基準では，「ウエスト周囲径が男性で 85 cm，女性で 90 cm 以上を必須項目としている．内臓肥満に加えて，①血清脂質異常（トリグリセリド値 150 mg/dL 以上，かつ / または HDL コレステロール値 40 mg/dL 未満），②血圧高値（最高血圧 130 mmHg 以上，かつ / または最低血圧 85 mmHg 以上），③高血糖（空腹時血糖値 110 mg/dL 以上）の 3 項目のうち 2 つ以上を有する場合をメタボリックシンドロームと診断する」と規定されている[2]．

3 メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症の位置づけ

高尿酸血症はメタボリックシンドロームの診断基準には含まれていないが，血清尿酸値が高いほどメタボ

リックシンドロームの頻度は高く，逆にメタボリックシンドロームの因子数が多いほど血清尿酸値は高い．高尿酸血症・痛風患者ではメタボリックシンドロームを高頻度に合併し，血清尿酸値とメタボリックシンドロームの構成要素である内臓肥満，高血圧，高中性脂肪血症，インスリン抵抗性の間にもまた関連があることが以前から認識されてきた．このように血清尿酸値とメタボリックシンドロームの間には密接な関係があることが示唆されている．

4 メタボリックシンドロームと高尿酸血症・痛風との関連

①血清尿酸値が上昇するにつれてメタボリックシンドロームの頻度，リスクは高くなる[3-5]．内臓脂肪面積と血清尿酸値および24時間尿中尿酸排泄量との間には正の相関が，また尿酸クリアランス（C_{UA}）とは負の相関がみられる[6]．またメタボリックシンドロームの構成要素数が増加するにつれて血清尿酸値は上昇する[7]．内臓脂肪の蓄積により，遊離脂肪酸（FFA）が門脈を介して肝臓へ流入し，中性脂肪および超低比重リポ蛋白（VLDL）の合成分泌が亢進して高中性脂肪血症をきたすとともに，インスリン抵抗性，高インスリン血症が引き起こされるが，インスリン抵抗性（高インスリン血症）は血清尿酸値と正の相関を，またC_{UA}とは負の相関を示す[8]．

②痛風患者ではメタボリックシンドロームの頻度が健常者と比較して有意に高いことが報告されているが[9,10]，わが国でも痛風患者の37%にメタボリックシンドロームを認め，対照者の21%と比較して有意に高頻度であったとの報告がみられる[11]．痛風例と非痛風例におけるメタボリックシンドロームの構成要素の有病率を検討した後ろ向き研究によると，痛風例において脂質異常症，本態性高血圧，糖尿病（合併症を伴わない）の頻度が約2倍であった[9]．血清尿酸値と将来のメタボリックシンドローム発症についての前向き研究はいまだ少ないが，血清尿酸値は男女を問わず，将来のメタボリックシンドローム発症の独立した予測因子になりえた[12-15]．しかし高尿酸血症がメタボリックシンドロームの原因となりえるかどうかは，今後の血清尿酸値への介入試験の結果を待たなければならない．

文　献

1) Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, *et al.* : Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obes Res* **Suppl 2** : 187S-194S, 1995
2) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準．日内会誌 **94** : 794-809, 2005.
3) Yuan H, Yu C, Li X, *et al.* : Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome : A dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab* **100** : 4198-4207, 2015
4) Choi HK, Ford ES : Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* **120** : 442-447, 2007
5) Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, *et al.* : Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population ; Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Metabolism* **45** : 699-706, 1996
6) Takahashi S, Yamamoto T, Tsutsumi Z, *et al.* : Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men. *Metabolism* **46** : 1162-1165, 1997
7) Hjortnaes J, Algra A, Olijhoek J, *et al.* : Serum uric acid levels and risk for vascular diseases in patients with metabolic syndrome. *J Rheumatol* **34** : 1882-1887, 2007
8) Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, *et al.* : Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* **266** : 3008-3011, 1991
9) 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
10) 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
11) Inokuchi T, Tsutsumi Z, Takahashi S, *et al.* : Increased frequency of metabolic syndrome and its individual metabolic abnormalities in Japanese patients with primary gout. *J Clin Rheumatol* **16** : 109-112, 2010
12) 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
13) Onat A, Uyarel H, Hergenc G, *et al.* : Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertens* **19** : 1055-1062, 2006
14) Yu TY, Jee JH, Bae JC, *et al.* : Serum uric acid : A strong and independent predictor of metabolic syndrome after adjusting for body composition. *Metabolism* **65** : 432-440, 2016
15) Ryu S, Song J, Choi BY, *et al.* : Incidence and risk factors for metabolic syndrome in Korean male workers, ages 30 to 39. *Ann Epidemiol* **17** : 245-252, 2007

A トレンドとリスク

2 高尿酸血症のリスク
5）高血圧と脳・心血管病

要 点

- 血清尿酸値が高い集団は，高血圧ないしは高血圧前症を発症しやすい（特に若年者，肥満者，女性）.
- 血清尿酸値高値は，ほかの心血管リスクと独立して冠動脈疾患などの心血管病の罹患率ならびに死亡率増加と関連する一方，血清尿酸値が低い集団でも死亡率が高かったとする報告もみられる.
- 血清尿酸値高値は心不全の発症増加，ならびに心不全患者における心不全増悪および全死亡率の増加と関連する.
- 血清尿酸値による脳卒中の発症と死亡率ならびに神経学的予後への影響は明らかではない.
- 血清尿酸値が高血圧と脳・心血管病のリスクと関連するか否かを検討した観察研究では，数多くの研究限界と未解決点が指摘されており，結果の解釈には注意が必要である.

血清尿酸値が高血圧と脳・心血管病のリスクと関連するか否かに関して，2009 年までの観察研究をもとに『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 2 版）』にて言及したが[1]，以降も数多くの知見が蓄積され，同様の文献を統合して分析したシステマティックレビュー（SR）も数多く行われてきた.

そこで，本項では 2010 年から 2017 年まで，血清尿酸値あるいは痛風が高血圧の発症，あるいは，心血管病（CVD），脳卒中の発症・予後と関連するか否かを検討した観察研究を統括して分析した 16 件の SR 文献で得られた知見を総括し[2-17]，項目ごとに理論的背景を概説した．なお，文献の収集は，クリニカルクエスチョンにおける文献検索式を踏襲して可能な限り網羅的に行うようつとめた.

1 高尿酸血症と高血圧発症との関連

1） SR 文献のサマリー

血清尿酸値高値を示す集団は，コントロール群に比して高血圧（140/90 mmHg 以上）ないしは正常高値血圧（130/85 mmHg 以上）を発症しやすい.

この傾向は無症候性高尿酸血症でも認められ，若年者，肥満者，女性で強くみとめられた[2,3]．また，血清尿酸値高値は高血圧前症から高血圧への進行の独立したリスク因子となることも示された.

2） 基礎・臨床研究結果との関連

高尿酸血症が高血圧発症に直接寄与する機序として，腎微小循環系における平滑筋細胞増殖・炎症，血管内皮機能低下が推察されている．また，高血圧の背景にあるレニン・アンジオテンシン系と交感神経系の亢進はいずれも腎輸出細動脈血管抵抗を上昇させ，腎髄質血流の低下に伴い産生された乳酸が近位尿細管で分泌されるのと競合して尿酸排泄が抑制される．さらに，肥満に伴う高インスリン血症は腎におけるナトリウム再吸収と同時に尿酸再吸収を亢進させ，高血圧と高尿酸血症の併存につながる[2]．

若年者において血清尿酸値高値が高血圧発症リスクと関連するという知見は，食塩感受性が乏しく種々の臓器障害を合併していない早期の段階で，血清尿酸値高値が血圧上昇に影響を及ぼしているという傍証と考えられる[3]．

2 血清尿酸値と心疾患との関連

1） SR 文献のサマリー

血清尿酸値高値を示す集団では CVD に伴う死亡率が高く，その傾向は特に女性において顕著であった[4]．痛風患者は痛風のない集団に比べて CVD 死亡率および全死亡率が高かった[5]．一方，痛風のない高尿酸血症患者における CVD の発症リスクは痛風患者に比して小さかった[6]．

2） 種々の心疾患を有する集団における SR 文献のサマリー

高尿酸血症は，ほかの心血管リスクと独立して冠動脈疾患の罹患率ならびに死亡率増加と関連し，血清尿酸値と冠動脈疾患患者における死亡率とは正の相関を認め，この傾向は女性で強く男性では小さかった[7,8]．一方，血清尿酸値低値の集団において，冠動脈疾患患者における死亡率が高かったとする報告も散見される[7]．痛風患者における検討[9]でも，心血管の危険因子などの交絡因子と独立して CVD, 冠動脈疾患患者（心筋梗塞を除く）の死亡率は高かった[9]．急性心筋梗塞による入院時の血清尿酸が高値であると，入院中の死亡率が高く，短期および長期的な予後も不良である傾向がみられた[10,11]．

血清尿酸値高値は心不全の発症ならびに心血管死亡リスクの増加と関連を認め，心不全患者における検討において，血清尿酸値高値は心不全増悪および全死亡率の増加と関連を認めた[12,13]．また，血清尿酸高値を示す心筋梗塞患者において，心不全（左室収縮能低下含む）による入院および死亡が多くみられた[14]．各文献において解析対象となった心不全患者の定義，背景疾患（収縮不全の有無を含む）が異なることに注意が必要である．

血清尿酸値と心房細動発症との関連を検討した 6 つの観察研究のメタアナリシスの結果が『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 2 版）』[1]以降に示され，血清尿酸値高値は心房細動の発症リスク上昇と関連することが示された[15]．

3） 基礎・臨床研究結果との関連

高尿酸血症が冠動脈疾患の発症に及ぼす病態として，平滑筋細胞の増殖，血管内皮機能の低下，インスリン抵抗性の亢進を介した作用などが考えられる．尿酸一ナトリウム（MSU）の形成は，C 反応性蛋白（CRP），インターロイキン（IL）6，腫瘍壊死因子などの炎症性メディエーターの産生とともに血栓形成を増強させる[5,6,7,9]．また，酸化ストレスが血管内皮機能の低下，血管コンプライアンスの低下をきたし，動脈硬化を増強させる[9]．さらに，高尿酸血症による血管内皮機能の低下は腎障害も介して心血管リスクを増強させる[9]．

一方，血清尿酸値高値が心不全ならびに心房細動の高有病率と関連する理由としては，心筋における酸化ストレスの増強，血管内皮機能の低下，キサンチン酸化還元酵素を介したプリン代謝物分解の亢進が推察されている[13,14]．心不全患者における検討では，冠静脈洞における尿酸の濃度がコントロール群より高値を認めていた[13]．血清尿酸値高値は不全心筋におけるエネルギー不足を反映し，さらに，尿酸そのものが心室筋ならびに心房筋において炎症を惹起する可能性も推察されている[4,13,14,15]．

3 血清尿酸値と脳血管疾患との関連

1） SR 文献のサマリー

高血圧，糖，脂質，年齢を考慮した分析で，血清尿酸値高値は，脳卒中の発症増加ならびに生命予後の不良と弱い関連を認めた[16]．一方，虚血性脳卒中発症時の血清尿酸値と生命予後ないしは神経学的予後との関連に関しては，相反する報告があり，血清尿酸値高値の集団ほど神経学的予後が良好であったという報告もみられる[17]．前出の文献[5]でも，高血圧患者における血清尿酸値高値は脳卒中発症の予測因子とはならなかった．

2） 基礎・臨床研究結果との関連

脳卒中の発症には，前述のように，血清尿酸値高値と関連する高血圧や糖・脂質異常症などのほかの心血管リスクとも関連することが知られている[16]．一方，虚血性脳卒中において，尿酸の抗酸化作用はほかの抗酸化物質よりも強く，脳障害の進行抑制に有用である可能性が考えられたが，超急性期脳血管障害における血栓溶解療法時に，尿酸を投与しても脳機能予後には改善を認めなかった[18]．

脳卒中患者において，血清尿酸値と疾患発症，生命・

機能予後への影響は明らかにはなっていない.

おわりに

『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）』[1]が上梓されたあとに出された観察研究のSRで得られた結果，最新の研究結果をもとに，血清尿酸値と高血圧ならびに脳・心血管病リスクに関して理論的背景をあわせて概説した.

なお，観察研究のSRを用いた検討には，以下のような研究限界と未解決点が指摘されており[2-17]，結果の解釈には注意が必要である.

①高尿酸血症の定義，血清尿酸値のカットオフ値に文献ごとの差異があるため，血清尿酸値の上昇に関連して各疾患のリスクが高まる血清尿酸値の閾値を正確に類推することは難しいと考えられる．抗酸化作用を発揮するための血清尿酸値のカットオフ値も明確でなく，『腎性低尿酸血症診療ガイドライン』によると糖尿病と低栄養状態は低尿酸血症の成因となることから[19]，血清尿酸値の低い集団の一部はもともと生命予後が悪かった可能性もあると考えられる.

②血清尿酸値は腎糸球体・髄質機能による影響を受ける．多くの文献では，腎機能を血清クレアチニンから推算されたGFRのみで判定しており，血清尿酸値が腎機能と独立した指標とするには限界がある.

③研究対象者間の民族差，食生活，運動習慣，内服薬（利尿薬など）の差異が測定時の血清尿酸値のばらつきに寄与し，高血圧ならびに脳・心血管病のリスクに影響を及ぼしている可能性を排除できない．これらは，血清尿酸値が各疾患の独立したリスク因子となるかについての研究方法の限界につながる.

④血清尿酸値が上昇するほど，高血圧や心血管病のリスクが増加することが示されている．機序は明らかではないが，女性では男性より血清尿酸値が低値であっても，各疾患のリスクになることが多くの文献で示唆されている.

文　献

1）日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会：高血圧・心血管系疾患，高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）．メディカルレビュー社，49-52, 2010

2）Wang J, Qin T, Chen J, *et al.* : Hyperuricemia and risk of incident hypertension : a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* **9** : e114259, 2014

3）Grayson PC, Kim SY, LaValley M, *et al.* : Hyperuricemia and incident hypertension : a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **63** : 102-110, 2011

4）Zhao G, Huang L, Song M, *et al.* : Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality : a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* **231** : 61-68, 2013

5）Qin T, Zhou X, Wang J, *et al.* : Hyperuricemia and the Prognosis of Hypertensive Patients : A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* **18** : 1268-1278, 2016

6）van Durme C, van Echteld IA, Falzon L, *et al.* : Cardiovascular risk factors and comorbidities in patients with hyperuricemia and/or gout : a systematic review of the literature. *J Rheumatol Suppl* **92** : 9-14, 2014

7）Li M, Hu X, Fan Y, *et al.* : Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep* **6** : 19520, 2016

8）Braga F, Pasqualetti S, Ferraro S, *et al.* : Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population : a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* **54** : 7-15, 2016

9）Clarson LE, Chandratre P, Hider SL, *et al.* : Increased cardiovascular mortality associated with gout : a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* **22** : 335-343, 2015

10）Yan L, Liu Z, Zhang C : Uric acid as a predictor of in-hospital mortality in acute myocardial infarction : a meta-analysis. *Cell Biochem Biophys* **70** : 1597-1601, 2014

11）Trkulja V, Car S : On-admission serum uric acid predicts outcomes after acute myocardial infarction : systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *Croat Med J* **53** : 162-172, 2012

12）Huang H, Huang B, Li Y, *et al.* : Uric acid and risk of heart failure : a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* **16** : 15-24, 2014

13）Tamariz L, Harzand A, Palacio A, *et al.* : Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure : a meta-analysis. *Congest Heart Fail* **17** : 25-30, 2011

14）von Lueder TG, Girerd N, Atar D, *et al.* : Serum uric acid is associated with mortality and heart failure hospitalizations in patients with complicated myocardial infarction : findings from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail* **17** : 1144-1151, 2015

15）Zhang CH, Huang DS, Shen D, *et al.* : Association Between Serum Uric Acid Levels and Atrial Fibrillation Risk. *Cell Physiol Biochem* **38** (**4**) : 1589-1595, 2016

16）Li M, Hou W, Zhang X, *et al.* : Hyperuricemia and risk of stroke : a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* **232** : 265-270, 2014

17）Wang Z, Lin Y, Liu Y, *et al.* : Serum Uric Acid Levels and Outcomes After Acute Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol* **53** : 1753-1759, 2016

18）Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, *et al.* : URICO-ICTUS Investigators : Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke（URICO-ICTUS）: a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol* **13** : 453-460, 2014

19）日本痛風・核酸代謝学会：腎性低尿酸血症の鑑別疾患（主な低尿酸血症の成因）．腎性低尿酸血症診療ガイドライン．メディカルレビュー社，3, 2017

2 高尿酸血症のリスク 6）総死亡（含悪性腫瘍）

要 点

- 血清尿酸値高値と総死亡リスクとの間には，関連がみられる．
- 血清尿酸値高値と総死亡リスクとの関連は，女性においてより強い傾向がある．
- 血清尿酸値高値は，悪性腫瘍リスクの低下，特に肺がんリスクの低下に関連する可能性がある．

血清尿酸値高値が，尿酸一ナトリウム（MSU）や尿酸の沈着が直接関連する痛風や尿路結石などの病態だけでなく，動脈硬化等の生活習慣病にも関連する可能性が示唆されており，これまで多数の研究がなされてきた．血清尿酸値高値が死亡のリスクとなるか否かについても，多くの報告がある．

本項では，血清尿酸値高値が総死亡リスクに加え，悪性腫瘍のリスクとなるかどうかについて，これまでの報告をまとめる．

1 血清尿酸値と総死亡

血清尿酸値高値と死亡リスクとの関連は，30年以上前から指摘されている．血清尿酸値高値は，死亡と関連する多くのリスク，すなわち血圧，体重（BMI），腎機能，血糖値，コレステロールなどと密接に関連する．したがって，これらのリスク要因を補正してもなお，死亡との関連が残るか否かを明らかにする必要がある．これまで多くの報告がなされたが，結果は報告によって異なっている．すなわち，関連を認めるとする報告と，認めないとする報告とがある．また，男女別に検討した報告では，男性よりも女性においてより強い関連を示す傾向がみられる．

表1に2009年以降に報告された検討結果[1-11]を示す（2008年までの報告16件は，『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）』[12]に示した）．血清尿酸値高値とその後の総死亡との関連において，男女合わせた解析で，2件[7,10]では有意な関連は認められなかったが，別の2件[4,6]では，有意な関連が認められた．その他のメタアナリシスを除いた6件の報告では，男性で関連が認められず女性のみで認められたものが2件（うち1件は山形県における検討）[5,9]，男女ともに認められたが女性のほうが強い関連を示したものが2件[1,8]，男女で同等の関連が認められたものが2件[2,3]であり，女性でより強い関連を示す傾向がみられた．これは2008年までの報告（『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）』）でも同様の傾向であり，今回示したメタアナリシス[11]でも示されている．

MSU沈着が主な原因である痛風の発症には，血清尿酸値高値とその発症リスクとの関連は明確であり，同じ血清尿酸値における痛風の発症リスクに男女差はほとんど認められない．一方で，血清尿酸値高値と総死亡リスクとの関連は，上記のように報告により異なる結果や，男女差が認められるなど，痛風の発症に対する血清尿酸値の関係とは異なっている可能性が考えられる．尿酸が死因に直接関与していない可能性も考えられ，血清尿酸値はこれまでの疫学的検討で補正に用いられてきた，血圧や体重などの古典的リスクとは異なり，何らかの死亡リスクを反映するマーカーにすぎない可能性もある．また，尿酸が死亡リスクを反映するマーカーであったとしてもその予測力はあまり強くはないと考えられる．

2 血清尿酸値と悪性腫瘍

尿酸には抗酸化活性があることから，血清尿酸値高値が悪性腫瘍を抑制する可能性が注目されてきた．これまでにいくつかの報告があるが，前回の『高尿酸血症・

表 1　血清尿酸値高値と総死亡との関連：一般集団での前向き研究（2009 年以降）

報告年	地域（コホート）	対象者数*		追跡期間（年）	血清尿酸値高値と総死亡リスクとの関連**		
		男性	女性		男性		女性
2009	台湾 [1]	41,879	48,514	8.2	○	<	○
2010	台湾 [2]	211,181	254,060	8.5	○	=	○
2013	ノルウェー [3]	2,696	3,004	15	○	=	○
2013	台湾 [4]	193,742	160,368	4.7		○	
2014	イギリス [5]	7,559	7,524	22.7	×		○
2014	イタリア [6]	2,888		17.4		○	
2014	米国 [7]	10,956		7.7		×	
2015	台湾（65 歳以上）[8]	39,365	38,176	3.3	○	<	○
2016	日本（山形）[9]	3,487	1,566	7.5	×		○
2016	オーストラリア [10]	3,475		15		×	
2016	メタアナリシス（7 研究）[11] ***	341,389			○	<	○

*：男性と女性との中間に数字が示されている報告は，男女別の対象者数が示されていない．
**：○：有意な関連あり，×：有意な関連なし．男女でともに有意な関連が見られた場合，関連の強さに男女差がある場合は不等号で示し，男女差がない場合は＝で示した．男性と女性との中間に印がある場合は，男女合わせた解析のみが行われていることを示す．
***：メタアナリシス [11] には，2009 年以前の研究が 5 件含まれ，2009 年以降で解析に含まれた研究は 2 件 [1,6]．追跡期間は研究によって異なるため，この表では示していない．
〔文献 1）～ 11）より作成〕

表 2　血清尿酸値高値と悪性腫瘍との関連：一般集団での前向き研究（2009 年以降）

報告年	地域	対象者数		追跡期間（年）	血清尿酸値高値と悪性腫瘍との関連*		
		男性	女性		男性		女性
2013	台湾 [4]	193,742	160,368	4.7		→	
2014	オランダ [13]	1,823	—	38	↓		—
2014	イギリス [15]	107,727	97,757	4.9		↓（喫煙者）	
2015	台湾（65 歳以上）[8]	39,365	38,176	3.3	→		→
2017	スウェーデン [14]	264,799	228,482	19.5	↑		↑

*：↓：有意な負の関連あり，→：有意な関連なし，↑：有意な正の関連あり，—：対象に含まれず．男性と女性との中間に印がある場合は，男女合わせた解析のみが行われていることを示す．2014 年イギリス [15] では，肺がんの発症との関連，2017 年スウェーデン [14] では悪性腫瘍発症との関連，ほかの 3 件の研究では悪性腫瘍による死亡との関連が検討された．
〔文献 4），8），13）～ 15）より作成〕

痛風の治療ガイドライン（第 2 版）』の際のレビューでは，血清尿酸値高値は悪性腫瘍と関連を示さないか，示す場合も正の関連，すなわち血清尿酸値高値と悪性腫瘍による死亡の増加が関連するというものであった．

2009 年以降に報告された 5 件の検討は，それまでの報告と違う結果であった（表 2）．台湾の 354,110 人を対象とした検討 [4] では，男女を合わせた解析で，血清尿酸値低値が悪性腫瘍による死亡の増加と関連したが，血清尿酸値高値においては死亡の上昇とは関連は認められなかった．オランダの男性における 38 年間の観察研究 [13] では，血清尿酸値高値は悪性腫瘍による死亡のリスク低下と関連が認められた．また，台湾の 65 歳以上を対象とした検討 [8] では，男女ともに血清尿酸値高値は悪性腫瘍による死亡のリスクとは関連しなかった．スウェーデンからの報告 [14] では，男女ともに血清尿酸値高値は悪性腫瘍全体の発症リスクと正の相関関係を

示したが，男性における肺，中枢神経，女性における乳房，リンパ血液，中枢神経においては，血清尿酸値高値は悪性腫瘍の発症リスク低下と関連していた．血清尿酸値と呼吸器疾患との関連を検討したイギリスの報告[15]においても，喫煙者において，血清尿酸値高値は肺がんの発症リスク低下との関連が示されている．さらに，本研究では，血清尿酸値高値は喫煙者における慢性閉塞性肺疾患（COPD）の発症リスク低下との関連も報告されている[15]．呼吸器は臓器のなかでは最も高濃度の酸素と接する場であり，尿酸の抗酸化活性が各疾患の発症に抑制的に作用した可能性も考えられる．

おわりに

血清尿酸値高値と各疾患との関連は，MSU や尿酸の沈着が直接原因となる痛風や尿路結石以外の病態においては複雑であり，血清尿酸値高値と総死亡との関係では報告による違いや男女に差が認められる．血清尿酸値高値と血圧，心血管病（CVD），糖尿病，メタボリックシンドロームなどとの関連を検討したこれまでの研究結果でも，同様に報告による違いや男女差がみられる[16]．このことは，尿酸が直接これらの疾患の発症に関連していないことを示唆している．パーキンソン病をもつ患者に対して，イノシン内服によって血清尿酸値を上昇させる試験では，血圧や血糖値に変動はなく，尿路結石以外の疾患発症は認められなかった[17]．一方，血清尿酸値高値が悪性腫瘍の発症リスク増加に関連していたという報告とともに，肺がんなどの発症リスク低下にも関連していたとの報告もあり，臓器によっては，尿酸の抗酸化活性が悪性腫瘍の発症に抑制的に作用する可能性も考えられる．尿酸と悪性腫瘍の関係についても，さらなる研究が必要であることが示唆される．また，パーキンソン病や多発性硬化症などの中枢神経疾患において，血清尿酸値高値の疾患発症抑制効果が示された報告もある[16]．尿酸の生物作用の多面的側面が窺われる．

文　献

1）Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, *et al.* : Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality : a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum* **61** : 225-232, 2009
2）Wen CP, David Cheng TY, Chan HT, *et al.* : Is high serum uric acid a risk marker or a target for treatment? Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis* **56** : 273-288, 2010
3）Storhaug HM, Norvik JV, Toft I, *et al.* : Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population : a gender specific analysis from The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord* **13** : 115, doi : 10.1186/1471-2261-13-115, 2013
4）Kuo CF, See LC, Yu KH, *et al.* : Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)* **52** : 127-134, 2013
5）Juraschek SP, Tunstall-Pedoe H, Woodward M : Serum uric acid and the risk of mortality during 23 years follow-up in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study. *Atherosclerosis* **233** : 623-629, 2014
6）Puddu PE, Bilancio G, Terradura *et al.* : Serum uric acid and eGFR_CKDEPI differently predict long-term cardiovascular events and all causes of deaths in a residential cohort. *Int J Cardiol* **171** : 361-367, 2014
7）Odden MC, Amadu AR, Smit E, *et al.* : Uric acid levels, kidney function, and cardiovascular mortality in US adults : National Health and Nutrition Examination Survey（NHANES）1988-1994 and 1999-2002. *Am J Kidney Dis* **64** : 550-557, 2014
8）Wu CY, Hu HY, Chou YJ, *et al.* : High Serum Uric Acid Levels Are Associated with All-Cause and Cardiovascular, but Not Cancer, Mortality in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc* **63** : 1829-1836, 2015
9）Kamei K, Konta T, Ichikawa K, *et al.* : Serum uric acid levels and mortality in the Japanese population : the Yamagata（Takahata）study. *Clin Exp Nephrol* **20** : 904-909, 2016
10）Nossent J, Raymond W, Divitini M, *et al.* : Asymptomatic hyperuricemia is not an independent risk factor for cardiovascular events or overall mortality in the general population of the Busselton Health Study. *BMC Cardiovasc Disord* **16** : 256, 2016
11）Zuo T, Liu X, Jiang L, *et al.* : Hyperuricemia and coronary heart disease mortality : a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord* **16** : 207, 2016
12）日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会（編）：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第２版）．メディカルレビュー社，2010
13）Taghizadeh N, Vonk JM, Boezen HM : Serum uric acid levels and cancer mortality risk among males in a large general population-based cohort study. *Cancer Causes Control* **25** : 1075-1080, 2014
14）Yiu A, Van Hemelrijck M, Garmo H, *et al.* : Circulating uric acid levels and subsequent development of cancer in 493,281 individuals : findings from the AMORIS Study. *Oncotarget* **8** : 42332-42342, 2017
15）Horsfall LJ, Nazareth I, Petersen I : Serum uric acid and the risk of respiratory disease : a population-based cohort study. *Thorax* **69** : 1021-1026, 2014
16）箱田雅之：高尿酸血症からアプローチする生活習慣病の治療－高尿酸血症と生活習慣病：疫学的な関連とそのメカニズム．日本医事新報社　No.4787 : 20-25, 2016
17）Parkinson Study Group SURE-PD Investigators, Schwarzschild MA, Ascherio A, *et al.* : Inosine to increase serum and cerebrospinal fluid urate in Parkinson disease : a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* **71** : 141-150, 2014

B 診断

1 尿酸の測定

要点

- 日常の臨床検査法としては，自動分析装置によるウリカーゼ･ペルオキシダーゼ法が一般的に用いられている．
- ウリカーゼ･ペルオキシダーゼ法は，同時再現性の変動係数が 3% 以内であり，信頼できる測定法といえる．
- 血清尿酸値は生理的に変動するので，高尿酸血症の判断には複数回の測定が必要である．

尿酸はヒトにおけるプリン代謝の最終産物であり，尿酸の血中濃度が高い状態が続くと痛風の原因となる．また，血中の尿酸濃度が高いことが，慢性腎臓病（CKD）や高血圧のリスク因子となり，さらに脳梗塞，心筋梗塞などの心血管病（CVD）や心不全の増加とも関連していることが報告され（第 3 章 A1 高尿酸血症の定義［p.72］参照），尿酸の血中濃度や尿中排泄量を正確に測定する必要性が増している．

血中および尿中の尿酸を測定する方法としては，尿酸の還元性を利用した還元法，尿酸酸化酵素であるウリカーゼを用いた酵素法，高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いた分離分析法，簡便な多層フィルム法などがある（表 1）．このうち，広く一般の臨床検査法として使用されているのは，ウリカーゼとペルオキシダーゼを用いた酵素法である [1,2]．

1 試料・装置

血中の尿酸濃度は血清を試料とするが，尿や血漿を試料として測定することもできる．検査施設に設置した自動分析装置を用いて測定することが多い．血清尿酸は，室温保存で数日間，安定である [3]．

尿酸は溶解度が低いため，低温で保存すると結晶が析出することがある．特に尿中の尿酸濃度を正確に測定するためには，採取後の尿をすぐに希釈してから低温保存するか，低温保存した尿を加温して結晶を完全に溶かしてから測定するのがよい [4]．

2 測定法

尿酸の還元性を利用したリンタングステン酸法は，アルカリ溶液中で尿酸がリンタングステン酸を還元して生じるタングステンブルーを，可視光の吸光度を測ることにより求めて，尿酸値を測定する方法である．血清中に存在する還元性の夾雑物の影響を取り除けないため，正の誤差が残存する．1970 年代までは主流だったが，現在はあまり使われていない [4,5]．

日常分析法としては，酵素反応を利用して特異性を向上させた方法（酵素法）が用いられている．酵素法は，尿酸がウリカーゼの作用によって酸化されてアラントインおよび二酸化炭素と過酸化水素を生ずることを利用するもので，この反応は尿酸に特異的であり，薬物などの妨害物質の影響は少ない．ウリカーゼを加える前後で尿酸の極大波長である 290 ～ 295 nm における吸光度を測定して，その差から尿酸値を求めるウリカーゼ・UV（紫外線）法と，ウリカーゼ反応により産生した過酸化水素を利用して発色物質を生じさせてこれを比色定量する方法がある [1,4]．

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

ウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法は，ウリカーゼ反応で生成した過酸化水素を，ペルオキシダーゼ存在下で 4－アミノアンチピリンとアニリン系または *m*－トルイジン系の色素源と酸化的に縮合させることによりキノン色素に導いて発色させ，これを比色法によって定量する方法である [6]．この方法は除蛋白が不要で，

表 1　尿酸測定法の種類

	原理	検出法	名称など
還元法	リンタングステン酸法	吸光度（可視光）	
酵素法	ウリカーゼ・UV 法	吸光度（紫外線）	
	ウリカーゼ・カタラーゼ法	吸光度（可視光）	アセチルアセトン法（影山法） AHMT 法
	ウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法 【ほとんどの自動分析装置で採用】	吸光度（可視光）	*O*- ジアニシジン法 4-AA-DMA 法 *m*- トルイジン系色素 ロイコ色素
分離分析法	高速液体クロマトグラフィー（HPLC）	吸光度（紫外線） 電気化学検出（ECD） 質量分析（MS） 質量分析（MS/MS）	
	キャピラリー電気泳動法（CE）	吸光度（紫外線） 質量分析（MS） 質量分析（MS/MS）	
電極法	ウリカーゼ固定化法	過酸化水素電極 酸素電極	
ドライケミストリー	多層フィルム（ウリカーゼ・ペルオキシダーゼ）法	反射光（可視光）	ロイコ色素

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

短時間で発色が終わるため，各種の自動分析装置に適用され，現在ほとんどの施設における尿酸の測定はウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法で行われている[2,4-8]．4－アミノアンチピリンとN－エチル－N－（2－ヒドロキシ－3－スルホプロピル）－*m*－トルイジンを酸化縮合させ赤紫色色素を生成し，その色素の吸光度を測定することにより尿酸値を求める方法では[6]，ビリルビンや溶血の影響がほとんどなく，アスコルビン酸はアスコルビン酸オキシダーゼにより取り除かれている．また，尿酸の較正用基準物質として，米国国立標準技術研究所（NIST）認証標準物質であるSRM-913が登録されているので，これを使って精度管理を行う[5,6]．測定された血清尿酸値の同時再現性，施設間差とも，変動係数は3%以下であり[6,9]，日常検査法として利用されている．

除蛋白した試料をHPLCで他成分と分離して測定する分離分析法が，日本臨床化学会（JSCC）から，血清尿酸値の測定の勧告法として提唱されている[10]．過塩素酸を用いて除蛋白し，尿酸を波長284 nmで検出してピーク面積を求め定量するが，除蛋白操作において4%程度の未回収部分があることが指摘されている[5]．HPLC法を用いた尿酸の測定はほかのプリン体も測定できるなど優れているが，操作が煩雑である．HPLC法では尿酸の還元作用を利用して電気化学的に尿酸を検出する方法や質量分析法と組み合わせてほかのプリン体と尿酸を一斉に分析する方法が開発されているが，いずれも日常の尿酸測定には適さない．

日常検査では，試料の微量化，測定の迅速さと正確さが重要である．そのため，1時間に2,000～8,000テストを遂行できる自動分析装置を用いて，数μLの血清からウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法で生じた色素を，妨害の少ない可視光域の波長で吸光度の測定を行い，尿酸の血中濃度を求めている[6-8]．

また電極を用いる方法としては，ウリカーゼを電極に固定化して生成した過酸化水素を測定する方法[11]，ウリカーゼにより消費された酸素を酸素電極で測定する方法[12]等がある．さらに，簡便なドライケミストリーである多層フィルムによる尿酸の測定も開発されている[13]．スライド状になっている多層フィルムを専用測定機にセットして測定するが，多層フィルムの酵素層ではウリカーゼによる尿酸の酸化が進行し，反応層では酵素層で生成された過酸化水素とペルオキシダーゼ，ジアリールイミダゾールロイコ色素から青色色素が生成される．650 nmの波長で反射光を測定することによ

り，血清，血漿，尿中の尿酸濃度が求められる[14]．多層フィルムを利用した尿酸測定は，再現性，直線性，共存物質の影響とも，ウリカーゼ･ペルオキシダーゼ法，HPLC 法と良好な相関性があり，迅速で簡便な日常検査や緊急検査において有用であると考えられる[15]．

3 測定誤差と生理的変動

尿酸の測定は，10μL 以下の少量の試料を用いても安定しており，同時再現性，直線性ともに良好である．また日常の精度管理を行うことで，尿酸濃度の測定値に対する信頼性は高い．血清中の他成分の影響などを加えても 3.0% 以下の変動となっている[6,8,14]．この変動は ± 0.1 ～ 0.2 mg/dL に相当し，この誤差は測定のばらつきとして避けられないため，高尿酸血症の診断にかかわる 7.0 mg/dL 付近の数値では何回か検査を行うのが望ましい．

そのほか，血清尿酸値には日内変動や季節変動などの生理的変動も観察される．普通食を摂っている健常者の日内変動は 0.5 mg/dL 程度で，食直後に下がり元にもどる．明け方が高く夕方に低下する[16]．また，血清尿酸値は食事内容や飲酒，運動，精神活動などでも変動する[17]．たとえば，プリン体，大豆摂取や飲酒，運動のあとに上昇し，動物性蛋白の摂取後はわずかに低下する[18]．アルコールやプリン体の摂取量，運動量にもよるが，0.5 ～ 2.0 mg/dL 程度上昇すると考えられる．高尿酸血症のスクリーニングを目的とする場合には，採血は空腹時である必要はないが，恒常的に高尿酸血症（状態）が持続するかどうかは複数回測定した結果で判断すべきである．

おわりに

血中の尿酸値は，高尿酸血症の診断を行ううえで必須の項目であり，治療の指標としても重要である．日常検査に用いる測定方法としては，ウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法が確立されていて，正確な測定値が得られる方法である．しかし，測定誤差，生理的変動があることを理解して，数値を判断する必要がある．

文　献

1）日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会（編）：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 2 版）．メディカルレビュー社，2010
2）Fossati P, Precipe L, Berti G : Use of 3,5-dichloro-2-hydroxybenzenesulfonic acid/4-aminophenazone chromogenic system in direct enzymic assay of uric acid in serum and urine. *Clin Chem* **26** : 227-231, 1980
3）Henriksen GM, Pedersen MM, Nørgaard I, *et al.* : Minimally processed fresh frozen human reference sera : preparation, testing, and application to international external quality assurance. *Scand J Clin Lab Invest* **64** : 293-308, 2004
4）山崎知行：血清尿酸値検査（還元法・酵素法・分離分析法）．日本臨床（増刊号）高尿酸血症・低尿酸血症　**74** : 166-170, 2016
5）加藤尚志：臨床医化学分析における標準化の現状と課題．産総研計量標準報告 **5** : 81-95, 2006
6）体外診断用医薬品　尿酸キット（ピュアオート RS　UA）添付文書，積水メディカル株式会社．第 11 版，2017 年 1 月改訂
7）日立　自動分析装置 LABOSPECT 008 標準仕様説明書，2017 年 6 月改訂
8）日本電子　生化学自動分析装置 BioMajestry JCA-BM8000 series 基本仕様説明書，2017
9）仁科甫啓：血清尿酸の測定．高尿酸血症と痛風　**5** : 39-43, 1997
10）日本臨床化学会試薬専門委員会：HPLC を用いる血清尿酸測定勧告法．臨床化学　**22** : 300-307, 1993
11）土田寿男，依田賢太郎：過酸化水素透過膜へのウリカーゼの固定化と酵素電極への応用．日本化学会誌 **8** : 1347-1351, 1982
12）福井　巌，久城英人，筒井伸子，他：Uricase 酸素電極法による血清尿酸の測定に関する検討．日老医誌 **11** : 20-28, 1974
13）亀井幸子：ドライケミストリーとその展望．化学と生物 **25**（**6**）: 379-386, 1987
14）体外診断用医薬品　尿酸キット　富士ドライケムスライド UA-P Ⅲ．添付文書，富士フィルム，第 4 版，2012 年 5 月改訂
15）古屋洋一，佐久間良三，仁科甫啓，他：フジ多層フィルムシステムによる尿酸測定法の検討．尿酸 **10** : 33-39, 1986
16）Kanabrocki EL, Third JL, Ryan MD, *et al.* : Circadian relationship of serum uric acid and nitric oxide. *JAMA* **283** : 2240-2241, 2000
17）Statland BE, Winkel P, Bokelund H : Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents : 2. Effects of exercise and diet on variation of serum constituents in healthy subjects. *Clin Chem* **19** : 1380-1383, 1973
18）Garrel DR, Verdy M, PetitClerc C, *et al.* : Milk-and soy-protein ingestion : acute effect on serum uric acid concentration. *Am J Clin Nutr* **53** : 665-669, 1991

B 診断

2 高尿酸血症の病型分類

要点

- 高尿酸血症の病型分類は，尿中への尿酸排泄能と尿中尿酸排泄量により行われる．
- 尿酸排泄能の指標として，尿酸クリアランスと尿酸分画比（尿酸クリアランス / クレアチニンクリアランス比）が用いられる．
- 尿酸排泄低下型高尿酸血症，腎負荷型（尿酸産生過剰型と腎外排泄低下型）高尿酸血症，混合型高尿酸血症に大別される．
- 病型の形成には，遺伝要因と環境要因の両方が関与している．

血清尿酸値は，尿酸の産生量（尿酸への代謝量）と腎臓や腸管からの尿酸排泄能のバランスにより規定されている．高尿酸血症は，そのバランスが崩れ体内の尿酸プールが増大する方向に働いたときに起こり，その機序により病型として分類されている．

1 尿酸動態

ヒトの体内尿酸プールは，成人男性でおよそ1,200 mg（約 700 ～ 1,700 mg），成人女性はおよそ600 mg である[1,2]．食事由来のプリン体摂取，生体内のプリン体合成や細胞の崩壊の結果，1 日あたり 700 ～ 800 mg のプリン体が尿酸プールに入ってくるが，ほぼ同量の尿酸が体外に排泄されることにより尿酸プールは一定量に維持されている．尿酸の約 2/3 は腎臓から，残りのほとんどは腸管から排泄される[3]．腎臓において，尿酸は糸球体で濾過されたあと，尿細管上皮細胞の尿酸トランスポーターを介して再吸収と分泌が行われ，最終的には糸球体で濾過された尿酸の 7 ～ 10% が尿中に排泄される[4]．したがって，尿酸の産生量が増加した場合や尿酸の排泄が低下した場合は，尿酸プールが増大し高尿酸血症をきたす．

2 高尿酸血症の病型分類

腎臓から尿への尿酸排泄動態により，排泄不全や排泄過剰の高尿酸血症の存在が指摘され，いくつかのカットオフ値が提唱されている[5-7]．ここでは，わが国で最も汎用されている『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン』の分類法に従う．高尿酸血症は尿酸排泄低下型，尿酸産生過剰型そして両者の特徴をもつ混合型に分類されてきた．高尿酸血症のなかで，尿酸排泄低下型が約 60%，混合型が約 30%，尿酸産生過剰型が約 10% であり，排泄低下型の特徴をもった高尿酸血症が大多数を占めている[8,9]．腎臓からの尿酸排泄能の低下を示す尿酸排泄低下型は，尿酸クリアランス（C_{UA}）または尿酸クリアランス / クレアチニンクリアランス比（C_{UA}/C_{Cr}）の低値により判定する（表 1）[9-11]．尿酸産生過剰型は，尿中への尿酸排泄量が増加していることにより判定する（表 2）[9-11]．日常臨床で尿酸の産生量を測定することは困難である．しかし，尿酸産生量に応じて尿中尿酸排泄量が増減することから，尿中尿酸排泄量を尿酸産生量の指標とし，尿中尿酸排泄量の増加をもって尿酸産生過剰とみなしてきた．近年，尿酸排泄に働くトランスポーターである ABCG2 が腎臓や腸管からの尿酸排泄に関与し，ABCG2 の機能低下により尿酸の腸管排泄が減少する結果，腎臓からの尿酸排泄が増加しやすくなることが明らかになった[12]．つまり，尿中の尿酸排泄量からは，見かけ上，尿酸産生過剰の所見を呈する．そこで，この尿酸の腸管排泄減少による高尿酸血症は，腎外排泄低下型高尿酸血症として病型に新たに追加された（図 1）[12]．高尿酸血症患者に ABCG2 の機能低下型一塩基多型の頻度が高いことから，高尿酸血症全体において，腎外排泄低下が関与した高尿酸血症は多いと推定される[13]．しかし，臨床検査上，真の尿酸産生過剰型と腎外排泄低下型高尿酸血

表 1　C_{UA} および C_{UA}/C_{Cr} の算出表

C_{UA}	$= \dfrac{[\text{尿中尿酸濃度 (mg/dL)}] \times [\text{60 分間尿量 (mL)}]}{[\text{血漿尿酸濃度 (mg/dL)}] \times 60} \times \dfrac{1.73}{\text{体表面積 (m}^2\text{)}}$ 正常値　11.0 (7.3 ～ 14.7) mL/ 分*
C_{Cr}	$= \dfrac{[\text{尿中クレアチニン濃度 (mg/dL)}] \times [\text{60 分間尿量 (mL)}]}{[\text{血漿クレアチニン濃度 (mg/dL)}] \times 60} \times \dfrac{1.73}{\text{体表面積 (m}^2\text{)}}$ 正常値　134 (97 ～ 170) mL/ 分*
C_{UA}/C_{Cr}	$= \dfrac{[\text{尿中尿酸濃度}] \times [\text{血漿クレアチニン濃度}]}{[\text{血漿尿酸濃度}] \times [\text{尿中クレアチニン濃度}]} \times 100\%$ 正常値　8.3 (5.5 ～ 11.1) %*

C_{Cr}：クレアチニンクリアランス.
*：対象は健常男性.

表 2　尿中尿酸排泄量の算出法

尿中尿酸排泄量	$= \dfrac{[\text{尿中尿酸濃度 (mg/dL)}] \times [\text{60 分間尿量 (mL)}]}{100 \times \text{体重 (kg)}}$ mg/kg/ 時 正常値　0.496 (0.483 ～ 0.509) mg/kg/ 時*

*：対象は健常男性.

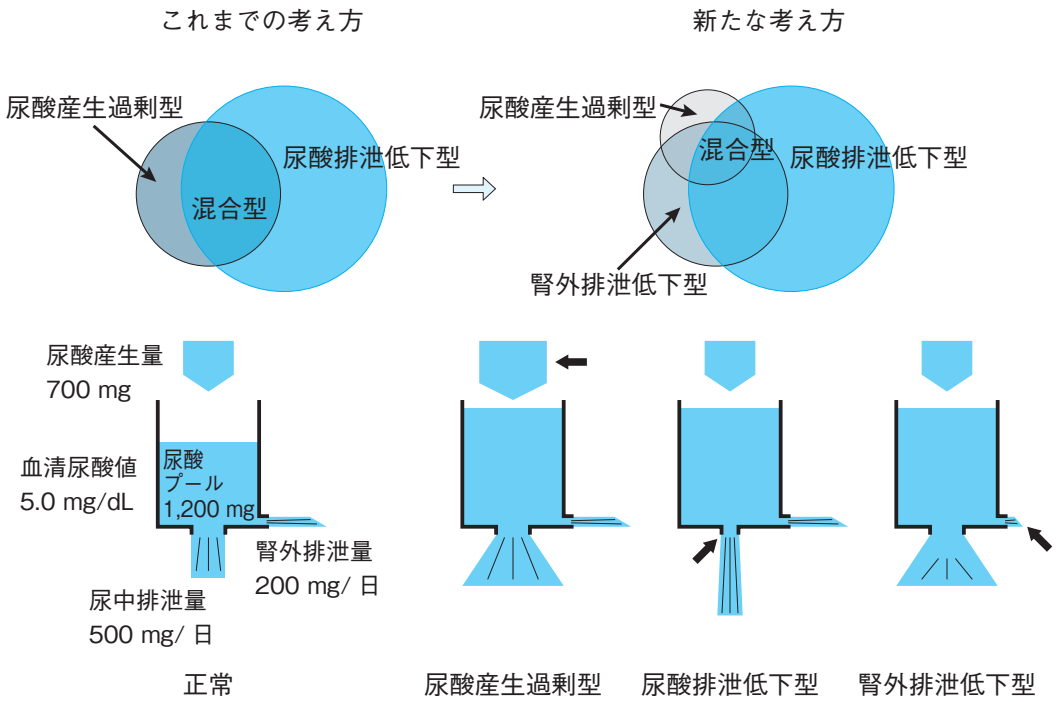


図 1　高尿酸血症の病型分類

➡：原因部位.
〔Ichida K, Matsuo H, Takada T, *et al.* : Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun* **3** : 764, 2012　より改変〕

表 3 C_{UA} および C_{Cr} 試験実施法（60 分法）

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

症の区別はつかず，それぞれの頻度は不明である．現時点では，ABCG2 遺伝子の機能低下型一塩基多型などから ABCG2 機能低下の存在を証明することが腎外排泄低下型高尿酸血症と判定する根拠となる．腎外排泄低下型高尿酸血症の存在が明らかになったことから，尿中尿酸排泄量の増加を認める高尿酸血症をすべて尿酸産生過剰型と呼ぶことは誤解を招きやすいため，「腎負荷型高尿酸血症」という呼称が提唱されている[12]．

高尿酸血症の各病型形成には，遺伝要因と環境要因の両方が関与している．腎臓からの尿酸排泄低下を引き起こすのに関与する遺伝要因は，SLC2A9 や ABCG2 などの尿酸トランスポーターの遺伝子多型などと推定されている[14]．一方，真の尿酸産生過剰型は，Lesch-Nyhan 症候群やホスホリボシルピロリン酸（PRPP）合成酵素亢進症などの頻度の著しく低い単一遺伝子疾患が知られているものの，多因子遺伝に関与する遺伝子の詳細は不明である．腎外排泄低下型高尿酸血症は，おもに ABCG2 の機能低下が関与している[12]．病型に関与する環境要因としては，過激なダイエット，プリン体過剰摂取，果糖過剰摂取，肥満，激しい運動や飲酒などの生活習慣の影響がある．

3 病型分類の実際

高尿酸血症の診断時，尿酸の産生と排泄のバランスは定常状態にあるので，治療開始前に数回，尿酸排泄量と C_{UA} を測定することにより病型分類が可能である．この際，腎機能について補正するためにクレアチニンクリアランス（C_{Cr}）をあわせて測定する（表 3）．これらの測定は，1 日尿量で行うこともできる（24 時間法）が，数時間の尿量で測定することも可能である．ここでは，60 分法を説明する．検査予定日の 3 日前より，

表 4 痛風・高尿酸血症における尿中尿酸排泄量と C_{UA} による病型分類

病　型	尿中尿酸排泄量（mg/kg/ 時）		C_{UA}（mL/ 分）
腎負荷型	＞ 0.51	および	≧ 7.3
尿酸排泄低下型	＜ 0.48	あるいは	＜ 7.3
混合型	＞ 0.51	および	＜ 7.3

高プリン食・飲酒を控えるよう指示し，当日は絶食で受診させ，300 mL の飲水を負荷し 30 分後に排尿させる．以後 60 分間の分割尿を正確に採取するとともに，中間時（蓄尿開始後 30 分）に採血を行い，得られたデータにより各パラメータを求める[10]．

尿酸産生量および腸管からの尿酸排泄量の定量は困難なので，尿中尿酸排泄量により腎負荷の判定を行う（表 4）．高プリン食制限下絶食飲水負荷時（前記試験時でよい）の尿中尿酸排泄量が 0.51 mg/kg/ 時より多いときに腎負荷型（尿酸産生過剰型と腎外排泄低下型）としている．尿酸排泄低下型は，C_{UA} または C_{UA}/C_{Cr} により判定する（表 4）．両病型基準に合致すれば，混合型と判定する．なお，本項における正常値は腎機能正常な男性のものであるため，腎機能低下時には別途判断する必要がある．

おわりに

従来，高尿酸血症の病型に応じて尿酸降下薬を選択することが推奨されてきた[15]．しかし，非プリンアナログ系尿酸生成抑制薬は高尿酸血症の病型にかかわらず，十分な血清尿酸値の降下作用を認める[16]．このため，従来よりも，病型分類を行う必要性は減っている．今後は合併症などがある高尿酸血症の病態の理解やその最適な治療を考えるときなどに病型分類の必要性は限られてくるのかもしれない．

文　献

1）Boyle JA, Campbell S, Duncan AM, *et al.* : Serum uric acid levels in normal pregnancy with observations on the renal excretion of urate in pregnancy. *J Clin Pathol* **19** : 501-503, 1966
2）Scott JT, Holloway VP, Glass HI, *et al.* : Studies of uric acid pool size and turnover rate. *Ann Rheum Dis* **28** : 366-373, 1969
3）Sorensen LB, Levinson DJ : Origin and extrarenal elimina-

tion of uric acid in man. *Nephron* **14** : 7-20, 1975
4) Chonko AM, Grantham JJ : Disorders of urate metabolism and excretion, in Brenner BM, Rector FC (eds) : The kidney (2nd ed). WB Saunders, 1023-1055, 1981
5) Simkin PA : New standards for uric acid excretion and evidence for an inducible transporter. *Arthritis Rheum* **49** : 735-736 ; author reply 736-737, 2003
6) Wortmann RL : Gout and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol* **14** : 281-286, 2002
7) Puig JG, Torres RJ, de Miguel E, *et al.* : Uric acid excretion in healthy subjects : a nomogram to assess the mechanisms underlying purine metabolic disorders. *Metabolism* **61** : 512-518, 2012
8) Perez-Ruiz F, Calabozo M, Erauskin GG, *et al.* : Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. *Arthritis Rheum* **47** : 610-613, 2002
9) 中村 徹：高尿酸血症の成因と病態：実地診療医家のための高尿酸血症・痛風の診療．メディカルレビュー社，21-39, 2003
10) 中村 徹，内田三千彦，内野治人，他：痛風の高尿酸血症の尿酸クリアランス法による検討．尿酸 **2** : 125-130, 1978
11) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会（編）：高尿酸血症の病型分類，高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）．メディカルレビュー社，63-65, 2010
12) Ichida K, Matsuo H, Takada T, *et al.* : Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun* **3** : 764, 2012
13) Matsuo H, Takada T, Ichida K, *et al.* : Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout : a function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci Transl Med* **1** : 5ra11, 2009
14) Matsuo H, Yamamoto K, Nakaoka H, *et al.* : Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. *Ann Rheum Dis* **75** : 652-659, 2016
15) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会：尿酸降下薬の種類と選択，高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）．メディカルレビュー社 , 83-86, 2010
16) 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

B 診断

3 痛風

要点

- 痛風関節炎は関節内や関節周囲組織に沈着した尿酸一ナトリウム結晶により誘発される関節炎ないし滑液包炎である.
- 尿酸一ナトリウム結晶は補正偏光顕微鏡下に強い負の複屈折性を示す針状結晶で，関節液中の白血球に貪食された尿酸一ナトリウム結晶の検出が確定診断となる.
- 化膿性関節炎との鑑別や感染合併を否定するためには関節液採取と顕微鏡検査が必要である.
- 痛風発作中の血清尿酸値は低いことがあり血清尿酸値の診断的価値は高くない.
- 非侵襲的画像診断では関節エコー，dual energy CT での結晶沈着の可視化が有用である.

痛風は尿酸の蓄積に伴う疾患で，尿酸の過剰産生あるいは排泄低下により高尿酸血症（＞7.0 mg/dL）が長期間持続した結果，尿酸一ナトリウム（MSU）結晶が関節内・軟部組織内に析出沈着し微小痛風結節が生じる．急激な血清尿酸値の変動や外的な刺激などの要因で MSU 結晶が関節腔内にはがれ落ち（crystal shedding），白血球により貪食され激しい炎症を起こし，急性痛風関節炎（痛風発作）を生じる．関節液中の白血球に貪食された MSU 結晶を検出することは痛風診断の gold standard である[1].

1 痛風の診断

1） 痛風の臨床像

通常，痛風関節炎は，①中年男性に好発，②24 時間以内にピークに達する急性単関節炎，③下肢（特に母趾中足趾節〈MTP〉）関節の罹患，④10 日ほどで自然軽快し発作間歇期がある，⑤背景に高尿酸血症の存在，⑥無治療なら次第に発作が頻発・慢性化し痛風結節を生じる，などの特徴的な臨床像を示す．高尿酸血症をすでに指摘されている患者が，典型的な急性関節炎発作（図 1a）を繰り返し認めている場合は，診断は容易である[1]．また，明らかな痛風結節があれば診断は確定的である．痛風発作は比較的短期間で消褪するため，発赤腫脹などの典型的な関節炎症状が診察時にはすでに消失していることもある．大関節の発作例や，発作の重積した多関節炎などの非典型的な症例では，診断に難渋し鑑別診断が必要な場合も少なくない.

2） 診断のピットホール

わが国では欧米に比し明らかな痛風結節に遭遇する機会は低いが，痛風結節があれば痛風と診断できる（図 1b）．診療現場によっては，関節穿刺や関節液中の MSU 結晶の証明には手技や設備の面で制限がある場合も考えられる．また，日常臨床の場で注意すべき点は，高尿酸血症の存在は痛風診断の十分条件ではない．発作中の血清尿酸値は発作前より低値となることもあり，その診断的価値は低い[2]．発作中に血清尿酸値が低下する機序として，IL-6 などの炎症性サイトカインが腎尿細管に作用し尿酸排泄が促進される[3]ほか，発作により患者が一時的に禁酒・節制した結果，受診時の尿酸値が普段より低下している場合がある．そのため発作時の血清尿酸値だけではなく，過去の（検診など）血清尿酸値や，発作の既往の有無など，病歴聴取が重要である.

3） 診断・画像診断

関節液中の MSU 結晶は，補正偏光顕微鏡下で針状の負の複屈折性結晶として証明されるが，通常の顕微鏡においても観察は可能である（図 2）．まれではあるが痛風関節炎と化膿性関節炎と共存する場合もあり，感染を疑う関節液は，グラム染色での顕微鏡検査や細菌培養検査を提出するべきである．非侵襲的な画像検

図 1　痛風の臨床像

a：MTP 関節の痛風発作，b：手足の多発痛風結節．

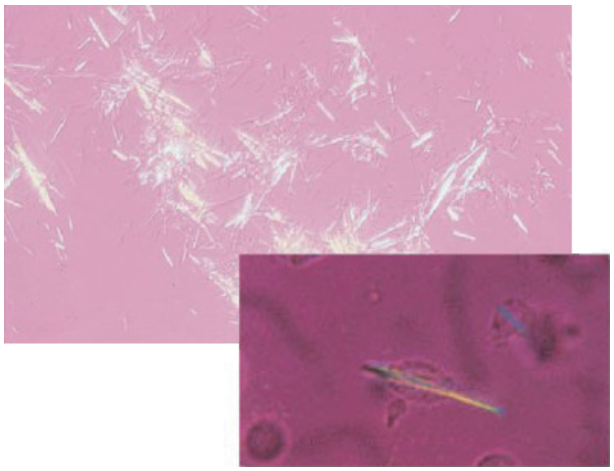


図 2　関節液中の MSU 結晶

上：光学顕微鏡下，下：補正偏光顕微鏡下．

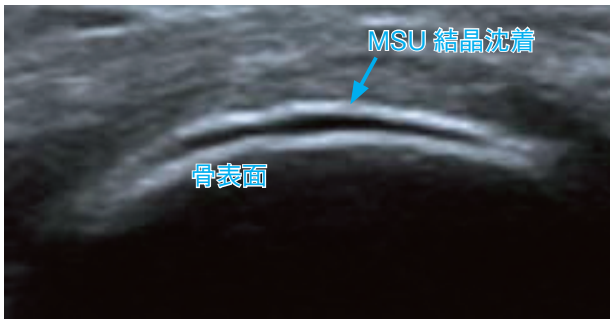


図 3　関節エコーにおける関節軟骨表面の MSU 結晶沈着（double contour sign）

査としては，関節エコー検査による高輝度の軟骨表面の MSU 結晶沈着（double contour sign）（図 3）や微小結節（MSU crystal aggregation）の検出は，比較的疾患特異性が高く[4]，偽痛風*や外反母趾などとの鑑別に有用である．関節エコーの結果は，尿酸降下療法（ULT）の治療介入が必要な患者への説明や，治療継続の指導の際のツールとしても有用である．また，関節エコーは，関節穿刺やステロイド関節内注入が必要な場合にガイドとしても有用で，今後臨床現場における普及が期待される．ほかの結晶沈着の画像診断として dual energy CT（DECT）があり，カルシウムと尿酸を区別して描出できるので，定性的な鑑別や，結晶沈着の定量的な評価が可能となる[5]．しかし，検査可能な医療機関が限定され撮像の標準化を要するため，エコーほどの普及は現時点では期待できない．画像診断の発達で，これまで X 線検査だけでは検出不能であった

MSU 結晶が可視化され，発作を起こす前の（無症候性の）MSU 結晶沈着の存在や，無症候であっても画像的には炎症を認める画像的痛風関節炎の病期の存在が確認できるようになった[6]．

2 鑑別診断

最初に区別すべき点は，発赤や疼痛，腫脹の場が解剖学的に関節を中心とした関節炎なのか，あるいはその周囲の局所軟部組織の炎症なのかである．解剖に習熟していれば触診で炎症部位の鑑別は可能だが，関節エコーや MRI での画像検査も有用である．関節炎であれば，当該関節の滑膜炎による腫脹の存在と運動痛が著明であり，関節周囲・軟部組織の炎症との鑑別ポイントとなる．

関節炎の鑑別としては，痛風のほかに外傷性関節炎，痛風以外の結晶誘発性関節炎（偽痛風*など），化膿性関節炎，変形性関節症・関節リウマチ（RA）・回帰性リウマチ・脊椎関節炎などのリウマチ性疾患がある．急性単関節炎では偽痛風*，化膿性関節炎が鑑別にあがる．偽痛風*は高齢者の膝や手関節に多く，単純 X 線での軟骨石灰化像は偽痛風*に特徴的で，関節エコー・DECT といった画像診断も有用である[7]．化膿性関節炎は股や膝関節に多い．関節液検査は有用で，性状（化膿性は膿状）・結晶の同定・グラム染色や培養で，急性関節炎の鑑別が可能である．RA との鑑別として，痛風ではリウマトイド因子や抗 CCP 抗体が陰性であること，RA では手指中手指節（MCP）・近位指節間（PIP）関節などの多関節罹患が多く，痛風のような間歇性関節炎パターンでない点などが有用な情報となり，関節エコー所見も助けになる．

関節外軟部組織の炎症では特に足趾部であれば外反母趾，蜂窩織炎，爪周囲炎，滑液包炎などを考える[8]．

おわりに

痛風の確定診断は関節液中の白血球が貪食した MSU 結晶の同定であることには変わりはなく，状況がゆるせば，感染合併の除外も含め関節穿刺が必要である．しかし，近年の関節エコーや DECT といった画像検査の進歩で，診断や鑑別に有用な情報が得られるようになった．画像診断の進歩により，痛風が結晶沈着症であることの理解や，病期の推移も可視化できるようになり，治療面で患者と情報共有できるようになった．だがこうした設備や技術は実臨床ではいまだ一般的ではない．痛風の診断には，病歴の聴取，関節所見の診察が基本であり重要である．

文　献

1）Wallece SL, Robinson H, Masi AT, *et al.* : Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* **20** : 895-896, 1977
2）Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, *et al.* : The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol* **29** : 1950-1953, 2002
3）Tsutani H, Yoshio N, Ueda T : Interleukin 6 reduces serum urate concentrations. *J Rheumatol* **27** : 554, 2000
4）Dalbeth N, Doyle A, McQueen FM, *et al.* : Imaging in gout : insights into the pathological features of disease. *Curr Opin Rheumatol* **24** : 132-138, 2012
5）Dalbeth N, Aati O, Kalluru R, *et al.* : Relationship between structural joint damage and urate deposition in gout : a plain radiography and dual-energy CT study. *Ann Rheum Dis* **74** : 1030-1036, 2015
6）瀬戸洋平：無症候性高尿酸血症における尿酸塩沈着―画像診断を用いた無症候性高尿酸血症における尿酸塩結晶沈着の頻度とその意義について―．高尿酸血症と痛風　**24** : 130-135, 2016
7）Zhang W, Doherty M, Bardin T, *et al.* : European League Against Rheumatism（EULAR）recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I : terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* **70** : 563-570, 2011
8）益田郁子：鑑別診断（偽痛風を含めて）．診断と治療の ABC 105「高尿酸血症・痛風」．最新医学，126-133, 2015

*：ピロリン酸カルシウム（CPP）結晶に誘発された急性関節炎（acute CPP crystal arthritis）を偽痛風（pseudogout）とよぶように，欧州リウマチ学会（EULAR）では定義している[7]．

B 診断

4 二次性高尿酸血症・痛風

要点

- 高尿酸血症・痛風の診断に際しては，必ず二次性の可能性について検討する．
- 腎負荷型（尿酸産生過剰型と腎外排泄低下型），尿酸排泄低下型，混合型の 3 病型に分類する．
- 腫瘍崩壊症候群は緊急的対応を必要とする．

高尿酸血症・痛風の多くは原発性で明確な原因は認められないことが多いが，基礎疾患，薬物投与など明らかな原因が見出される二次性痛風が存在する[1]．診断に際しては，詳細な問診，服薬歴，身体所見，検査所見などより基礎疾患の存在や薬物の服用に気づくことが重要である[2]．二次性高尿酸血症においても病型分類が有用で，原発性と同様に腎負荷型（尿酸産生過剰型と腎外排泄低下型），尿酸排泄低下型，混合型に大別される．

1 腎負荷型（おもに尿酸産生過剰型）二次性高尿酸血症

1） 基礎疾患

原因となる主要な基礎疾患，薬物などとその発症機序を表 1 に示す．

2） 主要な基礎疾患

① Lesch-Nyhan 症候群

ヒポキサンチン － グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT）完全欠損により不随意運動，筋硬直，精神発達遅滞，自傷行為を認める．HGPRT はプリン・サルベージ経路においてヒポキサンチン － グアニンとホスホリボシルピロリン酸からイノシン酸，グアニル酸を合成する酵素である．本酵素の欠損によりプリン異化亢進による尿酸生成亢進，さらに余剰のホスホリボシルピロリン酸を利用したプリン *de novo* 合成亢進により産生過剰型高尿酸血症が生じる．

②腫瘍崩壊症候群

悪性腫瘍，特に白血病・リンパ腫・小細胞肺がんなど化学療法感受性の高い腫瘍の急性期未治療時や治療開始時に，急速かつ大量の腫瘍細胞の崩壊により生じる．細胞崩壊により逸脱物質としてプリン核酸が血中に高負荷されその最終代謝産物として高尿酸血症が生じる．同様の機序で高カリウム血症，高リン酸血症も生じる．腎不全さらには死に至る場合があり，oncology emergency として重要な病態であり緊急の対応を必要とする．重要な点として，本症候群自体は迅速かつ適切なマネジメントにより大部分が回復可能であり，最終的な予後は基礎疾患への治療効果による．米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology：ASCO）では 2008 年に世界で初めての腫瘍崩壊症候群（TLS）に関してエビデンスに基づくガイドラインが作成され[3]，さらに 2013 年わが国においても TLS 診療ガイダンスが発行された[4]．TLS は検査的 TLS と臨床的 TLS に分類される．検査的 TLS は血清中の尿酸，カリウム，リンの 3 因子のうち 2 つ以上が化学療法開始 3 日前から開始 7 日後までに基準値上限を超えることで定義される．臨床的 TLS は検査的 TLS に加え，腎障害（血清クレアチニン値の上昇），不整脈 / 突然死，けいれん発作の臨床症状のうち 1 つ以上を伴う場合に定義される．

2 尿酸排泄低下型二次性高尿酸血症

1） 基礎疾患

原因となる主要な基礎疾患，薬物などとその発症機序を表 2 に示す．

表 1　代表的な尿酸産生過剰型二次性高尿酸血症

疾患	機序
1　遺伝性代謝性疾患	
1）Lesch-Nyhan 症候群	HGPRT 欠損によるプリン核酸異化亢進とプリン核酸 *de novo* 合成亢進
2）ホスホリボシルピロリン酸合成酵素亢進症	プリン核酸合成亢進
3）先天性筋原性高尿酸血症	筋 ATP 産生障害による AMP 分解亢進
2　細胞増殖の亢進・組織破壊の亢進	
1）悪性腫瘍 造血器腫瘍（急性白血病，悪性リンパ腫，骨髄増殖性疾患，骨髄異形成症候群），固形腫瘍（乳がん，小細胞肺がん，そのほか増殖速度の速い腫瘍）	細胞崩壊によるプリン核酸の高負荷
2）非腫瘍性疾患 尋常性乾癬，二次性多血症，溶血性貧血	
3）腫瘍崩壊症候群	
4）横紋筋融解症	
3　甲状腺機能低下症	ATP 代謝異常
4　高プリン食摂取	プリン体の高負荷
5　薬剤性	
1）テオフィリン	プリン体異化亢進
2）ミゾリビン	IMP デヒドロゲナーゼ阻害
3）リバビリン	IMP デヒドロゲナーゼ阻害

HGPRT：ヒポキサンチン－グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ，ATP：アデノシン 5' 三リン酸，AMP：アデノシン一リン酸，IMP：イノシン一リン酸．

表 2　代表的な尿酸排泄低下型二次性高尿酸血症

疾患	機序
1　腎疾患	
1）慢性腎疾患	腎機能低下による尿酸クリアランス低下
2）多発性嚢胞腎	
3）鉛中毒・鉛腎症	
4）ダウン症候群	
5）家族性若年性高尿酸血症性腎症	尿酸再吸収亢進
2　代謝，内分泌性	
1）高乳酸血症	尿細管での URAT1 による再吸収促進
2）脱水	腎血流量低下
3　薬物	
1）利尿薬 （フロセミド，サイアザイドなど）	細胞外液量低下による糸球体濾過率低下
2）少量のサリチル酸	
3）抗結核薬 （ピラジナミド，エタンブトール塩酸塩）	尿細管での URAT1 による再吸収促進
4）免疫抑制薬 （シクロスポリン）	糸球体濾過率低下

URAT1：urate transporter 1.

表 3　代表的な混合型二次性高尿酸血症

疾患	尿酸産生過剰の機序	尿酸排泄低下機序
1　糖原病 I 型	ATP 欠乏　アデニン核酸分解亢進	高乳酸血症による尿酸再吸収促進
2　肥満	プリン体過剰摂取	高インスリン血症
3　妊娠高血圧症候群	胎盤組織破壊	尿酸再吸収促進
4　飲酒	プリン体過剰摂取　ATP 分解亢進	高乳酸血症による尿酸再吸収促進
5　運動負荷	ATP 消費に伴う AMP 分解亢進	嫌気性代謝による高乳酸血症
6　広範な外傷・熱傷	組織崩壊	腎血流量低下
7　ニコチン酸，ニコチン酸アミド	ホスホリボシルピロリン酸合成亢進	尿酸再吸収促進

ATP：アデノシン 5′三リン酸，AMP：アデノシン一リン酸，IMP：イノシン一リン酸．

2）　主要な基礎疾患

①腎障害

腎機能低下に伴い尿酸クリアランス（C_{UA}）が低下し，尿酸排泄低下型二次性高尿酸血症が引き起こされる[5]．

②家族性若年性高尿酸血症性腎症

家族性若年性高尿酸血症性腎症（FJHN）は常染色体優性（顕性）遺伝形式をとる遺伝性疾患で，40 歳までの若年に高尿酸血症，高血圧，進行性腎不全を呈する．早期から腎での C_{UA} が低下している．本症の原因遺伝子が第 16 番染色体短腕上（16p12）のウロモジュリン（Tamm–Horsfall 蛋白）をコードしている *UMOD* であると同定された[6,7]．

③薬物性

a 利尿薬

ループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬は近位尿細管での尿酸排泄を抑制することにより血清尿酸値を上昇させると推測されている．尿酸上昇作用は薬物の低用量から生じ，濃度依存的であり[8]，投与早期から出現する．また利尿薬の長期投与により細胞外液量の減少，GFR の低下を生じ，その結果尿酸の再吸収が亢進することも考えられている．

b サリチル酸 / サリチル酸誘導体

サリチル酸 / サリチル酸誘導体は少量（1 ～ 2 g）では血清尿酸値を上昇させ，大量投与（3 g 以上）では血清尿酸値を低下させる．極少量投与（75 mg）でも高齢者では尿酸排泄を低下させ血清尿酸値が上昇することが報告されている[9]．尿酸トランスポーター 1（URAT1）との関連が示唆されている[10]．

c ピラジナミド

URAT1 は近位尿細管上皮細胞の管腔膜表面に選択的に局在し，尿酸とほかの内因性に産生される有機アニオンのほとんど（乳酸，ニコチン酸，ケトン体など）とを交換トランスポートする．URAT1 は尿酸の主要な再吸収機構として働き，最も強力な制御機構と考えられている[11]．抗結核薬ピラジナミドは，その代謝物ピラジン酸が URAT1 における尿酸輸送の交換基質となり尿酸の再吸収を促進させると考えられる．高尿酸血症は本薬を投与された結核患者の約 4 割に発症し，投与約 2 週間の早期に発現するが，薬物中止にて比較的速やかに回復する．

d シクロスポリン

シクロスポリンは GFR を低下させることで血清尿酸値を上昇させると考えられる．本薬を投与された患者の 30 ～ 84% に高尿酸血症が生じ，4 ～ 24% に痛風発作が発症すると報告されている．なお薬物中止により GFR が改善すれば血清尿酸値も低下する[12]．

3　混合型二次性高尿酸血症

1）　基礎疾患

原因となる主要な基礎疾患，薬物などとその発症機序を表 3 に示す．

2）　主要な基礎疾患

①アルコール摂取

飲酒家に高尿酸血症が発症することが多く，また飲酒が痛風発作を誘発することは臨床的によく遭遇する[13]．エタノールの代謝過程（エタノール→アセトアルデヒド→酢酸→アセチル CoA）で ATP が消費されることで生じる AMP からの尿酸産生，解糖系抑制に

よるATP産生障害からのATP分解亢進，乳酸産生による尿酸再吸収促進，さらにアルコールに含まれるプリン体の過剰負荷など複合的な機序による．

おわりに

何らかの基礎疾患や薬物投与による二次性高尿酸血症・痛風を見落とさないようにする．十分な問診，身体的所見，一般検査所見によりそれらを見出す努力を心がける．

文　献

1) Mitnala S, Phipps-Green A, Franklin C, *et al.* : Clinical and genetic features of diuretic-associated gout : a case-control study. *Rheumatology (Oxford)* **55** : 1172-1176, 2016
2) 上田孝典：尿酸産生過剰型二次性高尿酸血症．高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン．痛風と核酸代謝　**26** (**Suppl 1**)：61-62, 2002
3) Coiffier B, Altman A, Pui CH, *et al.* : Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome : an evidence-based review. *J Clin Oncol* **26** : 2767-2778, 2008
4) 日本臨床腫瘍学会（編）：腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイダンス．金原出版，2013
5) Vargas-Santos AB, Neogi T : Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis* **70** : 422-439, 2017
6) Kamatani N, Moritani M, Yamanaka H, *et al.* : Localization of a gene for familial juvenile hyperuricemic nephropathy causing underexcretion-type gout to 16p12 by genome-wide linkage analysis of a large family. *Arthritis Rheum* **43** : 925-929, 2000
7) Stibůrková B, Majewski J, Sebesta I, *et al.* : Familial juvenile hyperuricemic nephropathy : localization of the gene on chromosome 16p11.2-and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* **66** : 1989-1994, 2000
8) Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, *et al.* : Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)* **56** : 679-688, 2017
9) Caspi D, Lubart E, Graff E, *et al.* : The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum* **43** : 103-108, 2000
10) Shin HJ, Takeda M, Enomoto A, *et al.* : H. Interactions of urate transporter URAT1 in human kidney with uricosuric drugs. *Nephrology (Carlton)* **16** : 156-162, 2011
11) 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
12) Kanbay M, Akcay A, Huddam B, *et al.* : Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients. *Transplant Proc* **37** : 3119-3120, 2005
13) Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S. : Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid). *Clin Chim Acta* **356** : 35-57, 2005

C 治療

1 痛風関節炎と痛風結節

要 点

- 急性痛風関節炎は薬物治療の適応である．治療はできるだけ早く開始し，軽快したら中止する．
- 急性痛風関節炎の治療薬には非ステロイド系抗炎症薬，コルヒチン，グルココルチコイドがある．治療薬は，臨床経過，重症度，薬歴，合併症，併用薬を考慮して選択する．
- 急性痛風関節炎に対して非ステロイド系抗炎症薬は十分量を投与する．コルヒチンは発症 12 時間以内に 1 mg，その 1 時間後に 0.5 mg を投与する．経口グルココルチコイドはプレドニゾロン換算 20 ～ 30 mg/ 日を目安とし，3 ～ 5 日間投与する．グルココルチコイドは関節内投与，筋肉内投与も可能である．
- 尿酸降下薬開始後に生じる急性痛風関節炎に対して予防対策を行う．
- 痛風結節は尿酸降下薬によって血清尿酸値を長期間十分低下させることで縮小，消失が可能である．外科治療を行う場合でも薬物治療は必須である．

痛風関節炎は関節内に沈着した尿酸一ナトリウム（MSU）結晶を原因として発症する．治療目的は炎症を消退させることにある．痛風関節炎には急性と慢性があるが，大半が急性関節炎である．したがって，本項では急性痛風関節炎について述べる．

痛風結節は組織に沈着した MSU 結晶とそれを取り巻く炎症細胞などによって構成される．治療目的は MSU 結晶の除去である．ここでは肉眼的にとらえることができる痛風結節を対象とする．

1 痛風関節炎の治療

1） 治療の概略

痛風関節炎は関節内に沈着した MSU 結晶によって引き起こされる関節炎である．急性単関節炎を呈することが多く，痛風発作と称される．無治療の場合，最初の 3 日間の疼痛の強さは変わらず 7 日後も大半で疼痛が持続すると報告されている[1]．急性痛風関節炎の疼痛は強く，患者の QOL を著しく損ない，労働生産性を低下させるため原則的に薬物治療の適応である．

薬物治療に用いられるのは非ステロイド系抗炎症薬（NSAID），コルヒチン，グルココルチコイドである．いずれもできるだけ早くに開始し，症状が消失したら速やかに中止する．急性痛風関節炎の経過（発症からの経過時間を含む），重症度，薬歴（これまでの抗炎症治療の副作用歴，あるいは有効性），合併症，併用薬を考慮して 3 種類のいずれかを選択する．これら 3 薬物の使用を制限する要因がない場合は，患者の好みや処方する医師にとって使い慣れた薬剤であるかどうかを含めて選択するのが妥当である．関節炎の程度が強い場合は 2 薬併用を考慮する．米国リウマチ学会のガイドラインでは，NSAID とコルヒチン，あるいは経口グルココルチコイドとコルヒチンの併用を勧めている[2]．薬物以外の治療として，患部の挙上と負担を避けることを勧める．局所の冷却は疼痛を減弱させる効果がある[3]．関節炎が持続している間は禁酒を指導する．

2） 主な治療薬

① NSAID

急性痛風関節炎に対する NSAID のプラセボ対照 RCT は少数例での試験が 1 つあるのみである．セレコキシブの低用量は高用量よりも有意に効果が低いことが示されており，NSAID は急性痛風関節炎に有効である[4]．NSAID には多くの種類があるが，急性痛風関節炎の有効性に優劣があるとの証拠はない．できるだけ早く内服を開始し十分量を用いることが重要である．高用量のアセチルサリチル酸は尿酸排泄促進作用があり血清尿酸値を低下させるため急性痛風関節炎には用いない．

表 1　痛風関節炎に適応がある NSAID

一般名	商品名	規格	添付文書に基づく投与法
ナプロキセン	ナイキサン®錠	100 mg 錠	通常，成人にはナプロキセンとして 1 日量 300 ～ 600 mg（本剤 3 ～ 6 錠）を 2 ～ 3 回に分け，なるべく空腹時をさけて経口投与する．痛風発作には初回 400 ～ 600 mg（本剤 4 ～ 6 錠）を経口投与する．
プラノプロフェン	ニフラン®錠など	75 mg 錠	痛風発作にはプラノプロフェンとして，成人 1 回 150 mg ～ 225 mg を 1 日 3 回，その後翌日から，通常，成人 1 回 75 mg を 1 日 3 回食後に経口投与する．
インドメタシン	インテバン® SP	25 mg，37.5 mg カプセル	通常，成人にはインドメタシンとして，1 回 25 mg を 1 日 2 回経口投与する．症状により 1 回 37.5 mg を 1 日 2 回経口投与する．
オキサプロジン	アルボ®錠など	100 mg，200 mg 錠	通常，成人にはオキサプロジンとして 1 日量 400 mg を 1 ～ 2 回に分けて経口投与する． なお，年齢，症状により適宜増減するが，1 日最高量は 600 mg とする．

わが国では急性痛風関節炎に保険適応のある NSAID は限られている（表 1）．NSAID は急性痛風関節炎に対して比較的高用量を短期間に限って用いることが有用である．このため，NSAID パルス療法が行われることがある．たとえばナプロキセンの場合，300 mg を 3 時間ごとに 3 回，1 日だけ投与する．激痛が軽減した後も関節痛が持続し，日常生活に支障をきたす場合は，常用量（400 ～ 600 mg/ 日）を継続する．プラノプロフェンでも NSAID パルス療法が可能である（表 1）．

NSAID の副作用としては胃腸障害，腎障害，高血圧，中枢神経系症状，肝機能異常，心血管イベントの増加がある．胃腸障害では消化管の潰瘍，出血，穿孔が起こりうるので，状況に応じてプロトンポンプ阻害薬の併用を考慮する．胃潰瘍の既往がある場合では NSAID 以外の薬剤を用いるべきである．抗凝固薬を用いている患者では NSAID は避ける．NSAID の腎障害には，急性腎障害，間質性腎炎，電解質異常などがある．慢性腎臓病（CKD）には NSAID は原則として避けるべきで，ステージ 1・2 に限り短期間使用してもよいが経過観察を要する[5]．心血管イベントの既往がある場合には短期間の NSAID 投与でも心血管イベントの再発を増やす可能性がある[6]．このような副作用はナプロキセンではみられないとする報告がある．高齢者は腎機能や肝機能が低下していることが多く，注意が必要である．

②コルヒチン

2 つの RCT で高用量コルヒチン投与法がプラセボよりも有効であることが示されている[7,8]．高用量投与法は副作用の出現頻度がきわめて高く，重篤な副作用も生じるので推奨できない．実臨床では低用量コルヒチン投与法が推奨される．Terkeltaub らは低用量投与法（コルヒチン 1.2 mg を服用し，その 1 時間後に 0.6 mg を服用）は高用量投与と有効性が変わらないことを示した[8]．この検討は関節炎発症 12 時間以内の症例を対象としており，コルヒチンを合計 1.8 mg 投与したあとの治療法については検討していない．わが国ではコルヒチンは 1 錠 0.5 mg であり，まずコルヒチン 2 錠，その 1 時間後にさらに 1 錠を投与する．翌日以降に残存する疼痛に対しては，1 ～ 2 錠 / 日を投与し，疼痛が改善したら速やかに中止する．

コルヒチンは腸管から吸収されたあとに，おもに胆汁と便から排泄され，10 ～ 20% は腎臓から排泄される．したがって，腎障害や肝機能障害がある場合には注意が必要である．GFR30 mL/ 分未満での安全性は確立していない[9]．コルヒチンの代謝と排泄には CYP3A4 と P- 糖蛋白（P-gp）が関与する．表 2 にコルヒチンの医薬品インタビューフォームに記載されている CYP3A4, P-gp を阻害する薬剤をあげる[10]．表 2 以外でも，タクロリムスにこのような作用がある．クラリスロマイシン，エリスロマイシン，シメチジンはコルヒチンとの併用は避けるべきである．コルヒチンの副作用では消化器症状が多く，頻度は少ないが重篤なものに骨髄抑制，横紋筋融解症，末梢神経障害がある．コルヒチンとスタチンを併用する場合には横紋筋融解症を避

表 2　コルヒチンとの併用を注意すべき薬剤

CYP3A4 阻害
〈強く阻害する薬剤〉
　アタザナビル
　クラリスロマイシン
　インジナビル
　イトラコナゾール
　ネルフィナビル
　リトナビル
　サキナビル
　ダルナビル
　テリスロマイシン
　テラプレビル
　コビシスタット
〈中等度阻害する薬剤〉
　アンプレナビル
　アプレピタント
　ジルチアゼム
　エリスロマイシン
　フルコナゾール
　ホスアンプレナビル
　ベラパミル
　シメチジン
〈食品〉
　グレープフルーツ

P- 糖蛋白を阻害する薬剤
　シクロスポリン

〔医薬品インタビューフォームコルヒチン錠 0.5 mg「タカタ」http://image.packageinsert.jp/pdf.php?mode=1&yjcode=3941001F1077「タカタ」2016 年 9 月改訂（第 5 版）より〕

けるために CYP3A4 で代謝されないスタチンにすべきとの意見がある．コルヒチンは治療域が狭い薬剤であり，合併症と併用薬を十分考慮して用いるべきである．

③経口グルココルチコイド

経口グルココルチコイドは NSAID と同等に有効である[11-13]．プレドニゾロンと NSAID を用いた二重盲検 RCT におけるプレドニゾロンの投与法は，最初に 30 mg を投与し翌日から 30 mg/ 日を 5 日間投与[11]，30 mg/ 日を 5 日間投与[12]，35 mg/ 日を 5 日間投与[13]である．これらの投与法は実臨床でも応用しうる．米国リウマチ学会ではプレドニゾロン 0.5 mg/kg/ 日を 5 ～ 10 日間投与して中止するか，同量を 2 ～ 5 日間投与し，その後 7 ～ 10 日間で漸減する方法を勧めている[2]．欧州リウマチ学会は 30 ～ 35 mg/ 日を 3 ～ 5 日間投与する方法を採用している[9]．

二重盲検 RCT では経口プレドニゾロンはインドメタシンに比べて副作用が有意に少なく[11,13]，ナプロキセンとの比較では副作用に差を認めなかった[12]．経口プレドニゾロンは NSAID が使いにくい症例においても有効に用いることができる．特に腎機能低下例では NSAID やコルヒチンが使いにくくグルココルチコイドが適応になる場合が多い．糖尿病や何らかの感染症，術後の場合には注意が必要である．

3）　急性痛風関節炎のその他の治療法

グルココルチコイドは経口投与のほかに，筋肉内，静脈内，関節内投与が選択できる．トリアムシノロンアセトニドについては 1 ～ 2 か所の大関節への関節内投与の有効性がオープン試験で示されている[14]．筋肉内投与も NSAID と同等の有効性がある．リポ化ステロイド（リメタゾン®〈デキサメタゾンパルミチン酸エステル〉）やインターロイキン 1 阻害薬は痛風の保険適応はない．

4）　痛風関節炎の予防

尿酸降下薬を開始してから痛風関節炎が生じることがある．尿酸降下薬を投与することで血清尿酸値が低下すると，関節内に沈着している MSU 結晶の表面が変化するか，結晶が関節内に剝脱するために生じる．尿酸降下薬の副作用というよりは，尿酸降下薬本来の作用に伴ってみられる現象である．尿酸降下薬開始後の急性痛風関節炎発症はアドヒアランスの低下につながる懸念がある．

尿酸降下薬開始時には，痛風関節炎は関節内に沈着した MSU 結晶によって引き起こされること，関節内 MSU 結晶は尿酸降下薬を適切に投与することにより徐々に溶解すること，結晶は尿酸降下薬投与直後に消失するわけではないので尿酸降下薬開始後も急性痛風関節炎が起こりうることを患者に説明する．

尿酸降下薬開始後に生じる痛風関節炎の予防のために尿酸降下薬は低用量からはじめて徐々に増量する．急性痛風関節炎が起こったときのために抗炎症薬を患者が頓服で使用できるように指導する．この場合に用いる抗炎症薬は NSAID，コルヒチン，あるいは経口グルココルチコイドであるが，患者に痛風関節炎の性状とこれらの薬剤の使い方を十分説明する必要がある．予兆時にコルヒチン 0.5 mg を頓服させることがある．また，コルヒチン 0.5 ～ 1.0 mg/ 日を尿酸降下薬開始後 3～6か月間併用することがある（コルヒチンカバー）．コルヒチンカバーは急性痛風関節炎が頻発している場

合や慢性関節炎例ではしばしば用いられる．この場合，コルヒチンの投与が長期に及ぶため，合併症や併用薬に十分注意すべきである．

2 痛風結節の治療

尿酸降下薬によって血清尿酸値を低下させることで，痛風結節内の MSU 結晶が減少し，結節の縮小あるいは消失，再発防止が可能である．血清尿酸値は低いほうが結節の縮小速度が速い．慢性結節性痛風関節炎などの重症例では血清尿酸値の治療目標値を 6.0 mg/dL 以下よりもさらに低く，5.0 mg/dL 以下を目標とすることが勧められる[2,9]．慢性結節性痛風関節炎の治療では抗炎症薬の投与は長期に及ぶため副作用や薬物相互作用に注意する．感染や潰瘍形成，神経障害，関節機能への影響が大きい場合などには手術が考慮される[15]．手術を行ったあとでも血清尿酸値のコントロールは必要である．

おわりに

急性痛風関節炎では症状を速やかに消失させるとともに，尿酸降下療法（ULT）に移行すべく医療者と患者間で十分コミュニケーションをとる必要がある．痛風結節の治療では，合併症に注意して薬物治療を中心に治療を進め，外科治療の可能性も念頭に置く．治療は長期に及ぶことが多く，医療者は治療アドヒアランスを保つべく患者に接するべきである．

文　献

1）Bellamy N, Downie WW, Buchanan WW : Observations on spontaneous improvement in patients with podagra : implications for therapeutic trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Clin Pharmacol* **24** : 33-36, 1987
2）Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, *et al.* : 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2 : therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **64** : 1447-1461, 2012
3）Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, *et al.* : Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* **29** : 331-334, 2002
4）Schumacher HR, Berger MF, Li-Yu J, *et al.* : Efficacy and tolerability of celecoxib in the treatment of acute gouty arthritis : a randomized controlled trial. *J Rheumatol* **39** : 1859-1866, 2012
5）Curiel RV, Guzman NJ : Challenges associated with the management of gouty arthritis in patients with chronic kidney disease : a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* **42** : 166-178, 2012
6）Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, *et al.* : Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction : a nationwide cohort study. *Circulation* **123** : 2226-2235, 2011
7）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
8）Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, *et al.* : High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare : Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* **62** : 1060-1068, 2010
9）Richette P, Doherty M, Pascual E, *et al.* : 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* **76** : 29-42, 2017
10）医薬品インタビューフォーム コルヒチン錠 0.5mg「タカタ」2016 年 9 月改訂（第 5 版）
http://image.packageinsert.jp/pdf.php?mode=1&yjcode=3941001F1077
11）Man CY, Cheung IT, Cameron PA, *et al.* : Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute gout-like arthritis : a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* **49** : 670-677, 2007
12）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
13）Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, *et al.* : Oral Prednisolone in the Treatment of Acute Gout : A Pragmatic, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial. *Ann Intern Med* **164** : 464-471, 2016
14）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
15）Kasper IR, Juriga MD, Giurini JM, *et al.* : Treatment of tophaceous gout : When medication is not enough. *Semin Arthritis Rheum* **45** : 669-674, 2016

C 治療

2 尿酸降下薬の種類と選択

要点

- 尿酸降下薬は尿酸生成抑制薬，尿酸排泄促進薬，尿酸分解酵素薬に大別される．
- 尿酸生成抑制薬はキサンチン酸化還元酵素阻害薬であるが，近年新たな薬剤が創出され，中等度の腎障害を伴う患者までは通常用量での投与が可能となっている．
- 新たなキサンチン酸化還元酵素阻害薬は，すべてメルカプトプリン水和物またはアザチオプリンと併用禁忌薬であるが，誤って使用される医療事故の報告が少なくない．
- 尿酸排泄促進薬はおもに腎臓の尿酸トランスポーターの作用を修飾する薬剤である．
- 尿酸分解酵素薬は腫瘍崩壊症候群に使用される．

血清尿酸値を低下させることは，痛風の治療や腎不全の進行予防に有用であることはこれまでも多くの成書に記されてきた．近年種々の生活習慣病（肥満症，高血圧，CKD，脂質異常症，耐糖能異常）にも高尿酸血症が関与するという報告もいくつかなされ，高尿酸血症を含む包括的治療に関する関心が高まってきている[1-3]．さらに一部の代謝性疾患治療薬には本来もつ作用のほかに副次作用として尿酸降下作用が証明されている薬剤もある[4]．こうした薬剤は薬剤数の減少が求められている高齢化社会における多剤併用（polypharmacy）の問題で注目されている[5]．さらに今後増加が予想される悪性腫瘍の化学療法中にみられる腫瘍崩壊症候群（TLS）の治療薬剤も紹介する．本項では尿酸降下薬を薬理作用ごとに分類したうえで，それぞれの開発の背景，特徴および臨床使用における留意点を示す．

尿酸降下薬は尿酸生成抑制薬，尿酸排泄促進薬，尿酸分解酵素薬と大きく3つのカテゴリーに分類される．それぞれの薬剤の開発経緯や薬理作用の特徴を理解することは適応となる対象患者への薬剤選択に重要である．それを踏まえて患者個別の病態に最適化された薬剤の選択が可能となるように臨床使用上の配慮を記述した．

また従来は高尿酸血症の病型分類を基に，原則として尿酸産生過剰型には尿酸生成抑制薬を，尿酸排泄低下型には尿酸排泄促進薬を使用することが推奨されていたが[6]，近年，尿酸生成抑制薬と尿酸排泄促進薬の併用療法の有用性や，尿酸排泄低下型にも尿酸生成抑制薬が有効であるという報告[7,8]がなされており，このセオリーについては今後流動的な可能性があるためここでは紹介するにとどめる．

1 尿酸生成抑制薬

キサンチン酸化還元酵素（XOR）阻害薬としてアロプリノール，フェブキソスタット，トピロキソスタットがあげられる．

アロプリノールはプリン異性体骨格を有し，当初抗腫瘍作用を期待して合成されたが，1963年に血中および尿中の尿酸値を低下させる作用が認められた．これを端緒として，高尿酸血症へのアロプリノールの応用が行われるようになった．アロプリノールは酵素基質であるヒポキサンチンに似た構造式によって，XORの活性中心に結合し，反応を受けオキシプリノールを生成する．オキシプリノールの一部がXORに弱い共有結合で反応中心に結合し，XOR活性を阻害し尿酸生成を阻害する[9]．わが国では痛風治療薬として1969年に発売され，ほぼ半世紀にわたって臨床的に用いられてきた．使用頻度の多さと長い歴史のため多くの副作用が知られており，ことに中毒性表皮壊死症や皮膚粘膜眼症候群および薬剤性過敏症症候群といった重篤な合併症の報告がある．また近年のゲノム解析により合併症発症に対して遺伝特異性への配慮が示されている[9]．さらに腎機能低下患者では，代謝されたオキシプリノールの血中濃度上昇に伴う副作用発生が懸念されるため，

用量調節が必要とされる．また，シクロスポリン，テオフィリンやワルファリンなど治療域血中濃度の限定された薬剤との相互作用も問題であり，この点にも留意する必要がある[9]．

1990年わが国で合成されたフェニルチアゾール誘導体のXOR阻害薬が，フェブキソスタットである．この薬剤はアロプリノールとは異なる様式でXOR阻害作用を発揮する．アロプリノールは，上述したとおり一種の自殺基質としてXOR活性を阻害している．一方，フェブキソスタットはXORの活性中心付近に結合し，基質となるキサンチンの結合をブロックし，酵素活性を低下させ尿酸生成を阻害している．続いて発売されたトピロキソスタットはフェブキソスタットとは異なり，自身が酵素により水酸化されながら中間体を維持し，さらにXORの酵素活性中心を埋め尽くすような形態で結合し，基質をブロックすることで尿酸生成を阻害している[9]．新規の2薬剤はアロプリノールとは異なり胆汁からの排泄経路を有するため中等度までの腎機能低下患者に対しても減量の必要なく使用可能である．さらに競合的なXOR阻害作用ではないため，アロプリノールと比して薬剤相互作用の少ないことも特徴で利用しやすい反面，薬価は高い[10,11]．

ただしメルカプトプリン水和物，またはアザチオプリンとの相互作用はこれら尿酸生成抑制薬すべてに共通しているので注意すべきである．アロプリノールでは減量方法などが示されているが，フェブキソスタット，トピロキソスタットでは相互併用禁忌薬としてあげられているのみである．しかるに新しいがゆえに周知徹底の遅れからか，医療事故の報告が少なくない．2017年にも公益財団法人日本医療機能評価機構から「医療安全情報　No.129」併用禁忌薬報告のなかでフェブキソスタットとアザチオプリンの併用が最も頻度の多い事例として改めて注意喚起がなされている[12]．

なお，アロプリノールの適応症は「高尿酸血症・痛風を合併した高血圧」であるが，フェブキソスタットとトピロキソスタットは「高尿酸血症または痛風」であることにご注意いただきたい．

2 尿酸排泄促進薬

尿酸トランスポーター1（URAT1）阻害薬として，ベンズブロマロン，ロサルタン，lesinurad（日本では未承認），有機酸トランスポーター阻害薬として，プロベネシド，作用機序詳細不明として，スルフィンピラゾン（日本では発売中止），ブコロームがあげられる．

URAT1は尿酸排泄機能において最も早く同定された尿酸トランスポーターであり，主として腎尿細管に分布し尿酸再吸収に関与している[13]．その後多くのトランスポーターの同定が進み，腎尿細管を中心とした尿酸再吸収および排泄のメカニズムが明らかとなってきた．この領域の薬剤は尿酸トランスポーターの研究を基礎にした分子生物学の進歩とともに作用機序が解明されてきたものが多い[14]．

プロベネシドは最近使用される頻度も少なくなっているが，第二次世界大戦中貴重であったペニシリンの血中濃度を2から4倍に増強する作用が注目され，開発された有機アニオントランスポーター阻害薬である．ペニシリンの尿中排泄を抑制する一方で，尿酸降下作用が認められ使用されてきた．ただしペニシリンに対する作用と同様の機序でほかの薬剤との相互作用が多く，十分な注意が必要である．

続いて創薬されたベンズブロマロンは，のちにURAT1阻害薬であることが判明した尿酸排泄促進薬であるが，2000年に厚生労働省より緊急安全性情報として劇症肝炎症例が報告された．その後，フランスでは製造販売中止薬剤となったが，ドイツ，オランダ，オーストラリアや中国を含むアジアでは引き続き使用されている．厚生労働省の勧告では投与開始後少なくとも6か月間は必ず，定期的に肝機能検査を行うこととされており，十分な観察のもとで初期投与を行う必要がある．また，ベンズブロマロンもCYP2C9阻害作用があるため，ワルファリンを含む薬剤相互作用に留意する必要がある[15]．

その後，当初降圧薬として開発された，最初のアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）であるロサルタンにURAT1阻害作用が確認され[4]，その尿酸排泄促進に伴う血清尿酸降下作用が証明されている．また高脂血症薬であるフェノフィブラートにも同様の作用が確認されている[16]．

高尿酸尿症は尿酸結石のみならず尿路結石全般の危険因子である．このため尿酸排泄促進薬を使用する際には尿路結石予防のための尿路管理を十分行う必要性があることに留意すべきである．水分を十分に摂取し，1日尿量が2L以上になるようにし，また，酸性尿では尿路結石形成が容易となりうるため，尿をアルカリ化させるための食品摂取やクエン酸カリウム・クエン

酸ナトリウム水和物錠投与を検討する必要がある[17]．

3 尿酸分解酵素薬

尿酸酸化酵素としてラスブリカーゼ（TLS にのみ適応）があげられる．わが国で 2009 年に承認された遺伝子組み換え型の尿酸オキシダーゼである．腫瘍細胞を化学療法などで急激に破壊する際に，細胞内の核酸やカリウム，リン酸などが血中に大量に放出される．これらの細胞内成分の急速な放出による多臓器障害の結果，高尿酸血症，高カリウム血症，高リン血症，乳酸アシドーシス，低カルシウム血症が急速に生じ循環不全や急性腎不全などから多臓器不全をもたらす病態が形成されるが，これを腫瘍崩壊症候群（TLS）と称する．まれに重篤な転帰をとることもあり，oncologic emergency の 1 つとして念頭に置くべきである．本薬剤は，尿酸をより可溶性が高く腎臓から排出されやすいアラントインに分解することで，血清尿酸値を低下させるため，即効性が期待される．

ただし，ラスブリカーゼ投与の 1 割でみられる抗体産生のため，再投与の際にアナフィラキシーが生じること，また日本人には少ないとされるがグルコース -6- リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損症またはその他の溶血性貧血を引き起こしうる赤血球酵素異常を有する患者には禁忌であること，薬価が高価であることなどが問題とされている[18]．ラスブリカーゼが使用できない症例に対しては尿酸生成抑制薬を使用することが推奨されている．

4 その他

糖尿病治療薬である SGLT2 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬に尿酸排泄作用が認められているほか，高コレステロール血症治療薬であるアトルバスタチンにも血清尿酸低下作用が報告されている[19,20]．カルシウム拮抗薬のシルニジピンなどの降圧薬にも尿酸降下作用があるとされ，研究が進行中である．今後もこうした副次作用の検討は新たな創薬とともに進められていくと思われる[21,22]．さらにこうした作用薬は，老年医学会等で指摘されている人口の高齢化に伴う多剤併用（polypharmacy）の問題[5]に対する 1 つの解決策になる可能性を秘めていると思われる．

おわりに

この項では薬理作用の違いに基づいて 3 つのカテゴリーに分類して高尿酸血症治療薬を紹介した．アロプリノールが唯一の尿酸生成抑制薬であった時代から 40 年を経て，副作用が少ない新しい薬剤が上市され，臨床応用されている．尿酸排泄促進薬についても治験が進行している．このように数多くの高尿酸血症治療薬をわれわれは手にすることが可能となったが[23]，今後は効率的で副作用の少ない薬剤選択が求められる．

文　献

1) Fang J, Alderman MH：Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* **283**：2404-2410, 2000
2) Neri L, Rocca Rey LA, Lentine KL, *et al.*：Joint association of hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbidity：a historical cohort study based on laboratory and claims data from a national insurance provider. *Am J Kidney Dis* **58**：398-408, 2011
3) 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
4) Edwards RM, Trizna W, Stack EJ, *et al.*：Interaction of non-peptide angiotensin II receptor antagonists with the urate transporter in rat renal brush-border membranes. *J Pharmacol Exp Ther* **276**：125-129, 1996
5) 日本老年医学会（編）：薬物有害事象の回避．高齢者薬物療法の注意点　高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015．メジカルビュー社，12-16，2015
6) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会（編）：尿酸降下薬の種類と選択．高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 2 版）．メディカルレビュー社，83-86, 2010
7) 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．日本腎臓学会誌 **50**：506-512, 2008
8) Yamamoto T, Hidaka Y, Inaba M, *et al.*：Effects of febuxostat on serum urate level in Japanese hyperuricemia patients. *Mod Rheumatol* **25**：779-783, 2015
9) Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, *et al.*：Clinical Pharmacogenetics Impremention Consortium Guidelines for Human Leukocyte Antigen-B Genotype and Allopurinol Dosing. *Clincal Pharmacology & Therapeutics* **93**：153-158, 2013
10) 医薬品インタビューフォーム　フェブリク® 錠　10 mg, 20 mg, 40 mg　2016 年 5 月改訂（第 7 版）
https://medical.teijin-pharma.co.jp/iyaku/product/fcn28e0000000c2v-att/fcn28e0000000c63.pdf
11) 医薬品インタビューフォーム　トピロリック® 錠　20 mg, 40 mg, 60 mg　2016 年 6 月改訂（第 4 版）
www.m-fujiyakuhin.com/medical/pdf/topiloric/topiloric_interview.pdf
12) 医療安全情報　No.1 2 9 併用禁忌の薬剤の投与（第 2 報）．公益財団法人日本医療機能評価機構，2017
https://www.ajha.or.jp/topics/admininfo/pdf/2017/170817_3.pdf
13) 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

14) 安西尚彦，JUTABHA Promsuk，木村 徹，他：腎臓の尿酸トランスポーター：最近の進歩．痛風と核酸代謝 33：7-15, 2009
15) 医薬品インタビューフォーム　ユリノーム®錠　25 mg, 50 mg　2011年11月（改訂第4版）
http://www.torii.co.jp/iyakuDB/data/if/if_urn.pdf
16) Uetake D, Ohno I, Ichida K, *et al.*: Effect of fenofibrate on uric acid metabolism and urate transporter 1. *Intern Med* **49**: 89-94, 2010
17) 山口 聡：尿路結石のリスクファクターとしての尿酸　高尿酸血症と痛風 **18**: 53-58, 2010
18) 医薬品インタビューフォーム　ラスリテック®点滴静注用 1.5 mg，7.5 mg　2015年5月改訂（改訂第5版）
https://e-mr.sanofi.co.jp/-/media/EMS/Conditions/eMR/di/interview/rasuritek.pdf
19) 地野之浩，玉井郁巳：SGLT2阻害薬ルセオグリフロジンの血清尿酸値低下作用．痛風と核酸代謝 **39**: 78, 2015
20) Lytvyn Y, Har R, Locke A, *et al.*: Renal and Vascular Effects of Uric Acid Lowering in Normouricemic Patients with Uncomplicated Type 1 Diabetes. *Diabetes* **66**: 1939-1949, 2017
21) Hamada T, Yamada K, Mizuta E, *et al.*: Effects of cilnidipine on serum uric acid level and urinary nitrogen monoxide excretion in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens* **34**: 470-473, 2012
22) Ogata N, Fujimori S, Oka Y, *et al.*: Effects of three strong statins（atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin）on serum uric acid levels in dyslipidemic patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **29**: 321-324, 2010
23) 梅津浩平：各論（生活習慣病）4.5 痛風・高尿酸血症薬：医薬品創製技術の系統化調査．国立科学博物館技術の系統化調査報告 22，国立科学博物館，198-202, 2015
http://sts.kahaku.go.jp/diversity/document/system/pdf/089.pdf（2017年10月2日）

C 治療

3 高尿酸血症

要点

- 高尿酸血症の治療では，心血管病など生命予後に関係する肥満，高血圧，糖・脂質代謝異常などとともに，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．
- 痛風関節炎を繰り返す患者や痛風結節を認める患者は薬物治療の適応となり，血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下に維持するのが望ましい．
- 痛風関節炎を誘発させないために，尿酸降下薬は最小量から開始すべきで，必要に応じてコルヒチンカバーを併用する．
- 無症候性高尿酸血症への薬物治療の導入は血清尿酸値 8.0 mg/dL 以上を一応の目安にするが，適応は慎重にすべきで，現時点で得られているエビデンスや薬物の副作用について情報を患者に示し納得のうえで開始することが望ましい．

痛風の基礎病態である高尿酸血症は遺伝素因に不適切な生活習慣が加わって発症する生活習慣病の 1 つであり，治療原則は生活習慣の改善にある（第 3 章 C11 生活指導［p.141］参照）．

1 治療目標

高尿酸血症が持続することでもたらされる関節をはじめとす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も配慮して，生活習慣を改善し，必要に応じて薬物治療を導入することで，心血管病（CVD）のリスクが高い高尿酸血症・痛風患者の生命予後の改善を図ることが最終的な治療目標となる．

2 痛風

痛風関節炎は，高尿酸血症が持続することで関節内などに析出した尿酸一ナトリウム（MSU）結晶によって引き起こされる急性関節炎である．痛風関節炎を引き起こす MSU 結晶の起源としては，血清尿酸値の急激な上昇に伴って新たに生じた結晶と，すでに関節内に析出沈着していた痛風結節からはがれ落ちた（crystal shedding）結晶とが考えられているが，後者の場合が多い．すなわち痛風関節炎は関節内ないしはアキレス腱など炎症の場に MSU 結晶沈着が存在する証拠と考えることができ，最終的にはこれらの部位から MSU 結晶を融解，消失させることが痛風治療の目標となる．MSU 結晶を体組織から消失させるためには尿酸の体液中での溶解限界と考えられる 6.4 mg/dL よりも低い 6.0 mg/dL 未満に血清尿酸値を維持することが重要であるとされる[1,2]．約 5 年間 6.0 mg/dL 未満を維持していた痛風患者が尿酸降下治療を中止すると 3 年以内に約 40% の患者で痛風関節炎が再発し，血清尿酸値が高いほど再発時期が短いことが報告されている[3]．生活習慣の改善が痛風治療の基本ではあるが，生活指導だけでは血清尿酸値 6.0 mg/dL 未満を達成することが難しいため，尿酸降下薬の投与が必要とならざるを得ない．crystal shedding は血清尿酸値が急激に低下した場合や患部の微小外傷などによってもたらされることが多く，特に尿酸降下薬開始時の血清尿酸値の低下が誘因となる場合が多い[4]．したがって，痛風患者に対する尿酸降下薬の投与は初めて痛風関節炎を起こした患者では関節炎を完全に鎮静化してから開始すべきであり，投与量も血清尿酸値の降下幅をできるだけ小さくするために最小量の投与量で開始し，1 ～ 2 か月ごとに漸増することが推奨されている[1,2]．従来，尿酸降下薬の選択は治療効果や副作用発現を考慮して病型に即した選択法が原則として推奨されてきたが[5]，尿酸

排泄低下型に対しても尿酸生成抑制薬のフェブキソスタットは良好な尿酸降下作用を示し，かつ安全に使用できることが示されたことから[6]，腎負荷型（尿酸産生過剰型と腎外排泄低下型），尿路結石の保有ないしは既往，また慢性腎臓病（CKD）ステージ 4 期以上の腎障害を合併する患者では尿酸生成抑制薬の投与が望ましいが，その他の患者では尿酸生成抑制薬か尿酸排泄促進薬のいずれの投与を選択しても効果に差を生じることはないと考えられる[5]．

一方，尿酸降下薬を服用中に痛風関節炎を起こした患者では，尿酸降下薬を中止することなく，投与を継続して痛風関節炎に対する治療を上乗せすることが勧められる．尿酸降下療法（ULT）の開始時に起こりやすい痛風関節炎を予防するためにコルヒチンを少量（0.5 ～ 1.0 mg/ 日）連用するコルヒチンカバーが有用である[4]．コルヒチンカバーの期間が 8 週間では中止後に痛風関節炎が頻発することから，6 か月が妥当であると欧米のガイドラインでは推奨している[2,7]（第 2 章 CQ6［p.63］参照）．しかし，欧米では ULT の初期投与量がわが国に比べて多く（フェブキソスタットの場合 40 ～ 80 mg），フェブキソスタットを 10 mg から開始して漸増する場合にはコルヒチンカバーは必ずしも必要ないかもしれない．血清尿酸値を低く維持するほど痛風結節の縮小速度は速まるため，皮下結節を生じているような大きな痛風結節を有する患者では血清尿酸値の目標値をさらに低い 5.0 mg/dL 以下にすることが勧められる[1,2]．

3 無症候性高尿酸血症

高尿酸血症が長年持続すると痛風関節炎や痛風結節，腎障害，尿路結石など MSU 結晶が関与する臨床症状が顕性化してくるが，このなかで痛風関節炎と痛風結節をきたしたものが痛風で，これらのないものが無症候性高尿酸血症として臨床的には区別される．無症候性高尿酸血症患者の関節内にも痛風結節がかなりの頻度で存在することが，関節エコー検査や dual energy CT（DECT）検査で示されてきてはいるが[8]，欧米のガイドラインなどでは，ことに薬物治療の適応に関して，無症候性高尿酸血症は痛風とは区別される病態として存在する[1,2]．

多くの生活習慣病と同様に高尿酸血症も遺伝素因に生活習慣の素因が加わって発症している．過食，高脂肪・高蛋白食嗜好，果糖摂取，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，メタボリックシンドローム，高血圧，脂質異常症，耐糖能異常など高尿酸血症の合併症とも深く関係する．高尿酸血症の生命予後に関連する CVD は，高尿酸血症もさることながら，これらの合併症の関与がより大きいと考えられることからも，無症候性高尿酸血症患者の対応では生活習慣を是正する食生活の指導が薬物治療に優先されるべきであり，薬物治療に対して消極的な欧米のガイドラインでもこの点に関しては一致をみている[1,2]．

無症候性高尿酸血症患者を対象に痛風発症をエンドポイントに設定した RCT は行われていないが，血清尿酸値が 8.0 mg/dL，特に 9.0 mg/dL 以上の無症候性高尿酸血症患者では将来の痛風発症頻度が有意に高まることが大規模な観察研究で示されている[9]．また，CKD，高血圧，冠動脈疾患，脳卒中，心房細動，メタボリックシンドローム，非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD），糖尿病などの発症に関して尿酸は独立した危険因子であることが数万人を対象とした観察研究のメタアナリシスで示されている．

尿酸降下薬による腎障害の進展抑制を検討した介入試験のメタアナリシスでは対照に比較して，血清クレアチニン値の増加，eGFR の低下が有意に抑制されることが示されている[10]．尿路結石については血清尿酸値高値よりは高尿酸尿症と酸性尿の関与が大きく，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[11]．心不全患者では血清尿酸値が高いほど血管内皮機能が障害されやすく，アロプリノール投与がこれを好転させることが示されている[12]．NYHA3-4 の慢性心不全患者にアロプリノールの活性代謝物であるオキシプリノールを投与して心不全の改善が得られるかを RCT で検討した報告があるが，臨床改善度でオキシプリノールの優位性は認められていない[13]（第 2 章 CQ5［p.60］参照）．尿酸降下薬で治療している痛風患者を対象に心血管イベントの発症を検討した 7 論文（総数 2,221 人）についてのメタアナリシスでは，対照と比較して尿酸降下薬投与群で心血管イベントの発症は抑制されていない[14]．また，アロプリノール投与がメタボリックシンドロームの改善をもたらすかを検討した 7 論文（総数 217 人）のメタアナリシスでは血清尿酸値の低下は良好であったが，血清脂質の改善は認められていない[15]．

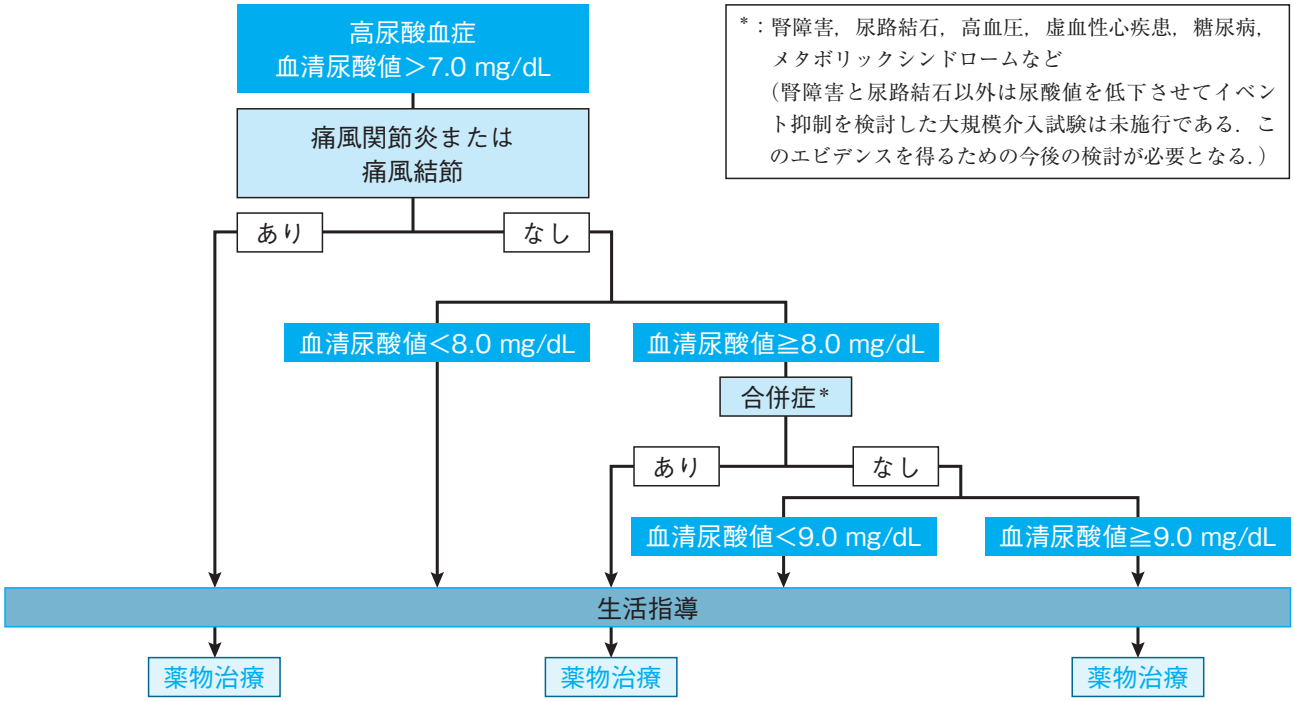


図1　高尿酸血症の治療指針

尿酸のリスクに関してのエビデンスが集積されてきてはいるものの，ヒトを対象とした大規模な疫学研究は観察研究が主体で，腎障害やCVDの発症，進展の抑制を目標とした尿酸降下薬を用いた介入試験は今のところ小規模なものに過ぎず，その効果も一定とは言い難いことから，さらなるエビデンスの集積が必要である．このような理由から欧米のガイドラインでは無症候性高尿酸血症に対する薬物治療の適応については記載されていない[1,2]．わが国のこれまでのガイドラインでは欧米とは異なり一定の基準を満たす無症候性高尿酸血症に対しては薬物治療の適応を考慮してもよいとされており[5]，痛風を発症する前段階から薬物治療を導入することによって欧米でみられるような重症の慢性結節性痛風の頻度を低下させることに役立っている可能性はある．

4　治療の適応と実際

痛風関節炎を繰り返す患者や痛風結節を認める患者は生活指導の実践だけで体内のMSU結晶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6.0 mg/dL以下に維持することが望ましい．この際，尿路結石の既往がある患者や，尿路結石を保有する患者には，尿酸生成抑制薬を投与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対しての薬物治療は，尿路結石を含む腎障害やCVD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8.0 mg/dL以上で考慮し，合併症を有しない場合は血清尿酸値9.0 mg/dL以上で考慮するという従来の基準を踏襲してもよいと考えられる（図1）．

合併症を有する無症候性高尿酸血症の場合は合併症の治療を優先し，この際に尿酸降下作用を有する薬物を選択することで血清尿酸値の低下を図ることができる．すなわち高血圧ではロサルタンカリウム[16]，高LDL血症ではアトルバスタチン[17]，高中性脂肪血症ではフェノフィブラート[18]，糖尿病ではSGLT2阻害薬[19]やピオグリタゾン[20]などを選択するとよい．

おわりに

痛風に対しての薬物治療適応に関しての異論は少ないと思われる．しかし，無症候性高尿酸血症については血清尿酸値をコントロールすることで臓器障害の発症ないし進展を抑制できるかの介入試験は小規模なものに過ぎず，今のところエビデンスは十分とはいえない．無症候性高尿酸血症に対しての薬物治療適応については，現時点で得られているエビデンスや薬物の副作用について情報を患者に示し納得のうえで尿酸降下薬を投与することが望ましい．

文　献

1) Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, *et al.* : 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1 : Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res* **64** : 1431-1446, 2012
2) Richette P, Doherty M, Pascual E, *et al.* : 2016 updated EULAR evidende-based recommendation for the management of gout. *Ann Rheum Dis* **76** : 29-42, 2017
3) Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L : A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout : the "dirty dish" hypothesis. *Arthritis Rheum* **63** : 4002-4006, 2011
4) Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, *et al.* : Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy : analysis of data from three phase Ⅲ trials. *Clin therap* **32** : 2386-2397, 2010
5) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会（編）：高尿酸血症の治療, 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）. メディカルレビュー社, 80, 2010
6) Yamamoto T, Hidaka Y, Inaba M, *et al.* : Effects of febuxostat on serum urate level in Japanese hyperuricemia patients. *Mod Rheumatol* **25** : 779-783, 2015
7) Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, *et al.* : 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2 : Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res* **64** : 1447-1461, 2012
8) Puig JG, Beltran LH, Mejia-Chjem C, *et al.* : Ultrasonography in the diagnosis of asymptomatic hyperuricemia and gout. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **35** : 517-523, 2016
9) Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO : Asymptomatic hyperuricemia ; Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* **82** : 421-426, 1987
10) Kanji T, Gandhi M, Clase CM, *et al.* : Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease : systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* **16** : 58 DOI 10. 1186/s12882-015-0047-z, 2015
11) 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
12) Kanbay M, Siriopol D, Nistor I, *et al.* : Effects of allopurinol on endothelial dysfunction : a meta-analysis. *Am J Nephrol* **39** : 348-356, 2014
13) Hare JM, Mangai B, Brown J, *et al.* : Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure : results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* **51** : 2301-2309, 2008
14) Zhang T, Pope JE : Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout : a systematic review and meta-analysis. *Rheumatorogy* **56** : 1144-1153, 2017
15) Castro VMF, Melo AC, Belo VS, *et al.* : Effect of allopurinol and uric acid normalization on serum lipids hyperuricemic subjects : A systematic review with meta-analysis. *Cin Biochem* **50** : 1289-1297, 2017
16) Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, *et al.* : Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension : population based case-control study. *BMJ* **344** : d8190, 2012
17) Takagi H, Umemoto T : Atrovastatin therapy reduces serum uric acid levels : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* **152** : 255-257, 2012
18) Derosa G, Maffioli P, Sahebkar A : Plasma uric acid concentrations are reduced by fenofibrate : a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Pharmacol Res* **102** : 63-70, 2015
19) Zhao Y, Xu L, Tian D, *et al.* : Effects of sodium-glucose co-transporter 2（SGLT2）inhibitors on serum uric acid level : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* **20** : 458-462, 2018
20) Koyama H, Tanaka S, Monden M, *et al.* : Comparison of effects of pioglitazone and glimepiride on plasma soluble RAGE and RAGE expression in peripheral mononuclear cells in type 2 diabetes : randomized controlled trial（PioRAGE）. *Atherosclerosis* **234** : 329-334, 2014

C 治療

4 腎障害

要点

- 腎障害合併例では尿酸降下薬として原則として尿酸生成抑制薬を使用する.
- 尿酸生成抑制薬と尿酸排泄促進薬との併用療法も有効である.
- アロプリノールの使用量は腎機能の低下に応じて減じる必要がある.
- アロプリノールをはじめとするキサンチン酸化還元酵素阻害薬による尿酸降下療法は腎障害進展抑制に有効である可能性がある.
- フェブキソスタット，トピロキソスタットは腎機能低下時でも使用できる可能性がある.

慢性腎臓病（CKD）では高尿酸血症を有する割合が高いが，高尿酸血症がCKDを進展させるかは現在でも解決されないままとなっている．メタアナリシスでも明確な結論が出ないのは，おのおののRCTの症例数が少なく，観察期間が短いことが理由の1つである．これまで介入する薬物はおもにアロプリノールであった．中等度以上の腎障害でも有効性と安全性が高い新規の尿酸生成抑制薬が上市され，使用経験が蓄積されている．新規の薬物でのRCTによって新たなエビデンスが構築されることが期待される．

1 腎障害合併例の高尿酸血症に対しては原則として尿酸生成抑制薬を用いる

尿酸降下薬の選択はこれまで高尿酸血症のタイプによって選択することを原則としてきた．尿酸排泄促進薬は尿中への尿酸排泄が増加し，尿路結石，腎障害のリスクとなるとの理由からである．明らかな尿路結石までいかなくとも，尿細管管腔内に微小な尿酸結晶をきたす可能性は考えられる．さらに，尿酸排泄促進薬は腎障害が中等度から重度になると効果が薄れる場合があることも選択されにくい理由と思われる．

実際，これまでの腎障害を合併する高尿酸血症に対する介入試験はほとんどが尿酸生成抑制薬のアロプリノールを用いて実施されている[1]．ただし，アロプリノールは腎機能低下時には重篤な副作用を生じやすくなるため投与量を減じる必要がある（表1）．クレアチニンクリアランス（C_{Cr}）30 mL/分以下またはeGFR 30 mL/分/1.73 m^2未満のCKDステージ4では50 mg/日が推奨されており，尿酸降下効果は十分でないことがある．そこで，アロプリノール少量に加えて，腎機能が低下しても比較的効果の認められる尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロン（25～50 mg/日）を併用する治療法が検討されている[2]．この併用療法の利点は腎障害で副作用が多いアロプリノールの用量を減ずることができる点である．

近年上市された新規の尿酸生成抑制薬であるフェブキソスタットは，プリン体骨格を有さず，腎からの排泄に加えて胆汁からの排泄があるため比較的安全に使用できるとされる[3]．わが国においてCKDステージ3b～5の患者70人に，フェブキソスタットを24週間投与してその有効性と安全性が検討された[4]．その結果は，血清尿酸値は40%以上低下し，血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率は70%以上であった．副作用は70人中5例に認められ，しびれ，動悸，皮疹など軽度なもので，かつ薬物中止で回復した．さらにその後に上市されたトピロキソスタットも胆汁排泄経路で約半数が代謝されるので，腎障害時でも比較的安全に使用できると考えられる．本薬物を使用したCKDステージ3での検討では，22週までの観察において血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率は90%で，軽度のアラニンアミノ基転移酵素（ALT）上昇以外は大きな副作用はなかったとされている[5]．さらに尿中アルブミン排泄が約33%低下したとして，本薬物の尿アルブミン減少効果が将来的には腎保護につながる可能性を示唆する結果であった．

表 1 腎機能に応じたアロプリノールの推奨使用量

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

C_{Cr}：クレアチニンクリアランス．

2 尿酸降下薬は CKD の進展を抑制する

CKD と高尿酸血症の関係は原因と結果が密接にリンクしているため，CKD の進展に対する高尿酸血症の因果関係を明らかにするためには，高尿酸血症に対する治療介入研究を行う必要がある．これまでに，いくつかの RCT が報告されている（表 2）[1,5-13]．

1） アロプリノール

最も古いもので Siu らの報告があり，彼らは尿蛋白が 0.5 g/ 日以上あるいは血清クレアチニン値が 1.35 ～ 4.50 mg/dL である CKD 患者において，アロプリノール 200 ～ 300 mg を用いる RCT 研究を行った．アロプリノールによる高尿酸血症治療群とコントロール群での 1 年後の血清クレアチニン値の上昇を比較すると，アロプリノール群では血清クレアチニン値の有意な上昇を示さなかったが，コントロール群では血清クレアチニン値の有意な上昇を示した．以上より，アロプリノールによる高尿酸血症治療は，CKD 患者の血清クレアチニン値の上昇を抑制したと報告している [6]．

Goicoechea らは，113 例の CKD ステージ 3 患者（eGFR 30 ～ 60 mL/ 分 /1.73 m^2）を対象に，アロプリノール（100 mg/ 日）投与群とコントロール群に分け 24 か月観察する RCT を行った．血清尿酸値と C 反応性蛋白（CRP）はアロプリノール投与群において有意に低下した．アロプリノール群では，年齢，性別，糖尿病の有無，CRP，アルブミン尿，レニン・アンジオテンシン（RA）系阻害薬使用の有無で調整しても腎機能低下が抑制された．心血管イベント発症リスクは 29% 低下したが，腎イベント（透析導入）の発症には有意差がつかなかった [7]．そこで，彼女らは観察期間をさらに 5 年延長したところ，有意な腎イベント（透析，血清クレアチニンの倍加，eGFR 50% 以上の低下）の発症抑制が認められたと報告している [12]．しかしながら延長期間中の薬物介入については自由選択としている点，さらに腎のアウトカムを変更していることに注意が必要である．本研究で興味あることは，コントロール群の平均血清尿酸値 7.2 mg/dL に対し薬物介入群は 6.5 mg/dL であり，わずか 0.7 mg/dL の差がハザード比を半分以下に抑えている点である．

表 2 で示した RCT を中心にメタアナリシスの結果が報告された．まず 2014 年の Bose らの検討では，5 つの RCT では eGFR に好ましい影響は認められなかった．3 つの RCT では血清クレアチニン値の上昇を抑制したが，トータルとしては有意ではなかった [14]．翌年 Kanji らは，ステージ 3 ～ 5 の CKD 患者 992 人を含む 19 の RCT のメタアナリシスを行った．eGFR の変化量については 5 つの RCT（Siu 2006，Momeni 2010，Goicoechea 2010，Kao 2011，Shi 2012）[6-8,10,11] が抽出され，アロプリノールはコントロール群と比べて，eGFR に有意に好ましい効果があったと報告している [15]．しかし，Kanji らの検討は血清クレアチニン値での報告 [6,8] を eGFR に計算しなおしたもので，エビデンスレベルは高くないと思われる．また，いずれのメタアナリシスでも尿蛋白あるいは尿アルブミンに及ぼす影響については有意差に届かなかった．両方のメタアナリシスともに，試験デザイン，観察期間，多変量調整のパラメータに関してばらつきがあったと報告している [14,15]．

2） フェブキソスタット

少数例で短期間の RCT の結果が報告された．ステージ 3 ～ 4 の CKD 患者 93 人を対象にし，フェブキソスタットはコントロール群に比べて eGFR の低下を抑制した [13]．6 か月後の平均 eGFR はフェブキソスタット群で，31.5 ± 13.6 から 34.7 ± 18.1 mL/ 分 /1.73 m^2 に上昇する傾向にあった．コントロール群では 32.6 ± 11.6 から 28.2 ± 11.5 mL/ 分 /1.73 m^2 に有意に低下した．6 か月後 eGFR の 10% 以上の低下はフェブキソスタット群で 38% であり，コントロール群の 54% に比べて有意に少なかった．現在わが国では，フェブキソスタットを用いた前向き二重盲検 RCT が施行中であり，その結果が注目される [16]．

表 2　尿酸低下薬の CKD 進行抑制効果に関する RCT

著者（発表年）	国；対象（症例数）；フォローアップ期間	薬物，一日投与量	腎機能進行抑制に関する知見
Siu (2006) [6]	中　国；S_{Cr} 1.35 ～ 4.50 mg/dL（*n* = 54）；1 年	アロプリノール，100 ～ 300 mg	eGFR の低下が抑制
Goicoechea (2010) [7]	スペイン；CKD 3（*n* = 113）；2 年	アロプリノール，100 mg	eGFR の低下が抑制
Momeni (2010) [8]	イラン；T2DM（S_{Cr} < 3.0 mg/dL）（*n* = 40）；4 か月	アロプリノール，100 mg	蛋白尿が減少
Kanbay (2011) [9]	トルコ；CKD 2（*n* = 97）；4 か月	アロプリノール，300 mg	eGFR が 86 から 90 mL/ 分 /1.73 m^2 に上昇
Kao (2011) [10]	イギリス；CKD 3（*n* = 53）；9 か月	アロプリノール，300 mg	eGFR は変化しなかった
Shi (2012) [11]	中国；IgA 腎症（*n* = 40）；6 か月	アロプリノール，100 ～ 300 mg	eGFR は変化しなかった
Hosoya (2014) [5]	日本；CKD 3（*n* = 122）；22 週	トピロキソスタット，160 mg	eGFR は変化しなかった 尿アルブミン排泄量が 33% 低下した
Goicoechea (2015) [8]	スペイン；CKD 3（*n* = 113）；7 年	アロプリノール，100 mg	腎イベントの発生が減少
Sircar (2015) [13]	インド；CKD 3，4（*n* = 93）；6 か月	フェブキソスタット，40 mg	eGFR の低下が抑制

S_{Cr}：血清クレアチニン，CKD：慢性腎臓病，eGFR：推算糸球体濾過量，T2DM：2 型糖尿病．
〔Kumagai T, Ota T, Tamura Y, *et al.* : Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin Exp Nephrol* **21** : 182-192, 2017 より改変〕

3）　トピロキソスタット

Hosoya らは，痛風患者を含む CKD ステージ 3 の患者を対象に新規の尿酸生成抑制薬であるトピロキソスタット 160 mg 群（62 人）とコントロール群（61 人）とを 22 週にわたり比較する二重盲検 RCT を行った．血清尿酸値はトピロキソスタットにより 45% 低下したが，eGFR は有意な変化を認めなかった[5]．しかしトピロキソスタットにより尿アルブミン排泄量が 33% 低下したことが注目される．

おわりに

現在のところ，おもにアロプリノールを使用したメタアナリシスによって得られた結論のエビデンスレベルは高くはなく，CKD に合併する無症候性高尿酸血症に対して，CKD の進展抑制を目的に尿酸生成抑制薬を用いるべきであるとは断定できない．今後，新規の尿酸生成抑制薬を含む RCT が数多く実施され，質の高いエビデンスが構築されることを期待する．尿酸生成抑制薬はキサンチンオキシダーゼ活性を抑制することにより，スーパーオキシドなどの活性酸素種の産生を阻害するため，尿酸生成抑制薬の腎保護効果が認められても，酸化ストレスの軽減の結果なのか，血清尿酸値の低下によるものかは明らかにはできない．尿酸生成抑制薬の役割を理解するには，このように解釈が難しい状況が含まれることを考慮する必要がある．

文　献

1）Kumagai T, Ota T, Tamura Y, *et al.* : Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin Exp Nephrol* **21** : 182-192, 2017
2）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
3）Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, *et al.* : The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout : the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* **12** : R63, 2010
4）Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, *et al.* : Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res* **37** : 919-925, 2014
5）Hosoya T, Ohno I, Nomura S, *et al.* : Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clin Exp Nephrol* **18** : 876-884, 2014
6）Siu YP, Leung KT, Tong MK, *et al.* : Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* **47** : 51-59,

2006
7) Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, *et al.* : Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* **5** : 1388-1393, 2010
8) Momeni A, Shahidi S, Seirafian S, *et al.* : Effect of allopurinol in decreasing proteinuria in type 2 diabetic patients. *Iran J Kidney Dis* **4** : 128-132, 2010
9) Kanbay M, Afsar B, Covic A : Uric acid as a cardiometabolic risk factor : to be or not to be. *Contrib Nephrol* **171** : 62-67, 2011
10) Kao MP, Ang DS, Gandy SJ, *et al.* : Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* **22** : 1382-1389, 2011
11) Shi Y, Chen W, Jalal D, *et al.* : Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy : a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res* **35** : 153-160, 2012
12) Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, *et al.* : Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events : long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* **65** : 543-549, 2015
13) Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, *et al.* : Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia : A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* **66** : 945-950, 2015
14) Bose B, Badve SV, Hiremath SS, *et al.* : Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes : a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* **29** : 406-413, 2014
15) Kanji T, Gandhi M, Clase CM, *et al.* : Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease : systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* **16** : 58, 2015
16) Hosoya T, Kimura K, Itoh S, *et al.* : The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with hyperuricemia who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3 : study protocol for a multicenter randomized controlled study. *Trials* **15** : 26, 2014

C 治療

5 尿路結石

要点

- 高尿酸血症・痛風に合併する尿路結石の予防には，1 日尿量を 2,000 mL 以上確保するような飲水指導が有効である．
- 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．
- 尿酸排泄促進薬は尿路結石形成に促進的に作用するため，原則として尿路結石合併例には使用しない．
- 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．並行してプリン体の過剰摂取制限などの食事療法が必須である．
- 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も，尿酸生成抑制薬と尿アルカリ化薬が有効である．

高尿酸血症や痛風の尿路管理において，①尿路結石の既往がある患者，②尿路結石を有している患者，に対して，それぞれ対応が必要である．具体的には，どのように尿路結石の発生や再発を予防するか，どのように既存の尿路結石を治療するか，が重要となる．高尿酸血症や痛風に合併する尿路結石症は，尿酸生成抑制薬や尿アルカリ化薬の適正な使用により十分に制御が可能であるため，その病態を正しく理解して治療を行うことが望まれる．

1 尿路結石の発生予防

尿酸結石と尿酸代謝異常を有するシュウ酸カルシウム結石の発生予防が中心となる．これらの尿路結石の危険因子として，①尿量低下あるいは水分摂取不足，②持続する酸性尿，③尿中尿酸排泄量の増加，があげられる[1,2]．さらに食事性の要因であるプリン体の過剰摂取が加わると，これらの尿路結石の発生リスクがさらに上昇する[3,4]．したがって，これらを是正することにより，尿路結石の形成を抑制することが可能である．

飲水指導は，尿中に排出される尿酸，シュウ酸やカルシウムなどの結石形成関連物質の飽和度を減少させることが目的であり[4]，わが国では 2,000 ～ 2,500 mL/ 日程度の水分摂取により，尿量を 2,000 mL/ 日以上確保することが目標となる[3]．なお水分の補給源として，アルコール，果糖やプリン体を多く含むものは，結石形成関連物質の増加につながるため避けることが勧められる．

尿中尿酸の溶解度は，尿 pH に大きく依存しており，pH 6.5 では pH 5.0 の 10 倍の溶解度である[5]．すなわち酸性尿では尿酸結晶が析出しやすく，持続する酸性尿は，尿酸代謝に関係して発生する尿路結石の最も大きな危険因子と考えられる[1]．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である．

尿アルカリ化薬は，わが国ではクエン酸製剤（クエン酸カリウムおよびクエン酸ナトリウムとの合剤）を使用することが多い．ナトリウム過剰負荷の可能性がある重炭酸ナトリウムは，欧州において尿路結石症ガイドラインにその記載が残されているが[6]，わが国の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ている[7]．尿酸結石患者の検討でも，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することが確認された[8]．体内でのクエン酸動態として，クエン酸は摂取後，肝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[9]．実際に，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[10]．しかし，わが国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．また過度の尿アルカリ化（尿 pH 7.5 以上）は，リン酸カルシウムや尿酸一ナトリウム（MSU）の析出を促進するため，尿 pH は 6.0 以上，7.0 未満の維持を

目標とする．なお食事療法の詳細は後述するが，動物性蛋白質摂取の制限，特にプリン体の過剰摂取制限が有効である．

高尿酸血症が腎負荷型（尿酸産生過剰型と腎外排泄低下型）であり，尿中尿酸排泄量の増加をきたしている場合は，尿酸生成抑制薬が選択される．尿酸生成抑制薬としてはキサンチン酸化還元酵素（XOR）阻害薬が使用され，わが国では現在，アロプリノール，フェブキソスタット，トピロキソスタットが処方可能である．XOR 阻害薬は，ヒポキサンチンからキサンチンへ，キサンチンから尿酸への二段階の反応を触媒する酵素を阻害し，結果として尿中ヒポキサンチンやキサンチン濃度を上昇させる[11]．ただヒポキサンチンの尿中排泄は微量であり，またキサンチンは尿中溶解度がかなり高いため，通常はヒポキサンチンやキサンチンの結晶は尿中では形成されにくい．しかしアロプリノールの長期投与や大量投与により，まれにキサンチン結石を認めることがあり注意を要する[12]．

一方，高尿酸血症の病型分類として，元来，尿酸排泄低下型が多いため，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）の使用機会が多いと思われる．その薬理作用として，尿中尿酸排泄量を増加させるため，尿アルカリ化やプリン体の摂取制限が不十分な場合，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．

しかし，実際に高尿酸血症を有する尿路結石患者の病型分類を試みると，尿酸排泄低下型が腎負荷型（尿酸産生過剰型と腎外排泄低下型）の約 4 倍にもなっていることが明らかとなっている[13]．尿路結石を合併する尿酸排泄低下型高尿酸血症の症例に，尿酸排泄促進薬が使用できない場合，病型に応じた薬物選択に難渋する場合が想定される．Yamamoto ら[14]は尿中尿酸排泄量の多寡にかかわらず，尿酸生成抑制薬（フェブキソスタット）の有効性を報告し，尿酸排泄低下型の高尿酸血症を有する尿路結石症患者の再発予防の可能性を示した．

高尿酸尿を伴うシュウ酸カルシウム結石の再発予防としては，これまでアロプリノールとフェブキソスタットの有効性が報告されている．園田ら[15]は，再発性シュウ酸カルシウム結石患者にアロプリノール（300 mg/ 日）を投与し，2 年以上の経過観察期間において，尿中尿酸排泄量が低下し，結石再発率も低下することを示した．また米国の RCT においてもアロプリノール（300 mg/ 日）の投与により，シュウ酸カルシウム結石の 2 年再発率が有意に低下したと報告されている[16]．一方，フェブキソスタット（80 mg/ 日）と，アロプリノール（300 mg/ 日）およびプラセボとの RCT が行われ，フェブキソスタット群（6 か月間投与）において，既存の結石サイズや数に変化は認めなかったが，尿中尿酸排泄量が有意に低下したことが確認された[17]．

2 尿路結石の治療

1） 積極的治療

結石の種類にかかわらず，尿路結石の除去は，体外衝撃波結石破砕術（ESWL）と経皮的腎砕石術，経尿道的尿管砕石術などの内視鏡的治療によって行われる．ただし尿酸結石は放射線透過性結石であるため，そのイメージングには工夫を要する[5]．結石の位置，結石の性状や結石の周囲臓器との関係などの術前評価はきわめて重要であり，実際には X 線 CT，排泄性尿路造影や逆行性腎盂尿管造影などを組み合わせて施行される．最近では，異なる 2 つのエネルギー値の X 線 CT で撮影することにより，術前に結石成分の推定が可能な dual energy CT（DECT）が多くの施設で行われるようになってきた．DECT は，物質固有のエネルギー透過性の違いから新たな画像情報を取得し，特に尿酸結石とカルシウム含有結石の物質弁別に有用である[18]．同時に測定した CT 値によって結石硬度の推定も容易であり，多くの画像情報から適切な治療方法を選択することが可能となっている．また ESWL の際，尿アルカリ化療法を併用することで良好な治療成績[19]も報告されている．

2） 結石溶解療法

高齢である，出血傾向がある，抗血栓療法を中止できない，ほかの重大な合併症を有している，などの理由により，積極的には結石除去治療を適用できない例に対して，あらかじめ尿酸結石であることが推定されれば，結石溶解療法の選択が可能である．この判断には，従来の腹部単純撮影，単純 CT や超音波断層法による総合的な診断や前述した DECT が有用である．結石溶解療法は，尿酸結石に対する特異的な治療法であり，十分な尿量を確保しながら，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が可能である[5]．その際，尿酸生成抑制薬が併用されることも多いが，尿酸結石の完全溶解には，通常，6か月～1年以上の長期間を要する．一方，尿の過度のアルカリ化（pH 7.5以上）の持続は，リン酸カルシウム結石の発生を誘発させるとともに，アルカリで難溶な尿酸アンモニウムなどの析出を促進することがあり，注意深い経過観察が必要である．

おわりに

高尿酸血症・痛風と尿路結石症には密接な関連があり，高尿酸血症に関係する高尿酸尿（症）や酸性尿は，尿路結石形成に対する危険因子である．これらに尿量低下やプリン体過剰摂取が加わるとリスクがさらに高まる．尿酸代謝は，尿酸結石だけではなく，尿路結石のなかで最も頻度の高いシュウ酸カルシウム結石の形成にも影響を与えており，尿路結石全体の成因や再発防止を考えるうえでも非常に重要である．

尿路結石の積極的治療として，種々の結石除去治療が発展した一方で，その発生機序の解明や再発防止法にはそれほど検討が進んでいないのが現状である．わが国で開発された新規尿酸降下薬（フェブキソスタット，トピロキソスタット）による尿路結石形成の抑制に関する臨床研究が開始されており，すでにいくつかの報告もある．また基礎領域では，わが国を中心に尿酸トランスポーターに関する研究が盛んに行われており，これらを通じて高尿酸血症・痛風と尿路結石症との関係がより明らかになることが期待される．

文　献

1）Shekarriz B, Stoller ML : Uric acid nephrolithiasis : current concepts and controversies. *J Urol* **168** : 1307-1314, 2002
2）Coe FL : Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* **13** : 418-426, 1978
3）日本泌尿器科学会，日本泌尿器内視鏡学会，日本尿路結石症学会編：尿路結石症診療ガイドライン．第2版，金原出版，93-120，2013
4）Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, *et al.* : Medical management of kidney stones : AUA guideline. *J Urol* **192** : 316-324, 2014
5）Rodman JS, Sosa RE, Lopes MA : Diagnosis and treatment of uric acid calculi. In : Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, et al.（eds）. Kidney stones : Medical and surgical management. Lippincott-Raven Publishers, 973-989, 1996
6）EAU Guidelines on Urolithiasis 2018. http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/#4
7）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
8）Sakhaee K, Nicar M, Hill K, *et al.* : Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney Int* **24** : 348-352, 1983
9）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
10）Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, *et al.* : Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol* **134** : 11-19, 1985
11）西野武士：日本発の「抗痛風剤のルネッサンス」．痛風と核酸 **37** : 77-92, 2013
12）Klinenberg JR, Goldfinger SE, Seegmiller JE : The effectiveness of the xanthine oxidase inhibitor allopurinol in the treatment of gout. *Ann Int Med* **62** : 639-647, 1965
13）山口 聡：高尿酸血症にかかわる尿路結石症の基礎と臨床．尿酸と血糖 **1** : 64-67, 2015
14）Yamamoto T, Hidaka Y, Inaba M, *et al.* : Effects of febuxostat on serum urate level in Japanese hyperuricemia patients. *Mod Rheumatol* **25** : 779-783, 2015
15）園田孝夫，小出卓生，岡 聖次，他：再発性特発性蓚酸カルシウム尿路結石症に対するアロプリノール（ザイロリック®）の結石再発予防効果の検討．泌尿紀要 **31** : 2071-2079, 1985
16）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
17）Goldfarb DS, MacDonald PA, Gunawardhana L, *et al.* : Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary uric acid excretion and calcium stones. *Clin J Am Soc Nephrol* **8** : 1960-1967, 2013
18）山口 聡：Dual energy CTによる結石成分の質的診断．腎臓内科・泌尿器科 **4** : 266-273, 2016
19）Ezzat MI : Treatment of radiolucent renal calculi using ESWL combined with urine alkalinization. *Int Urol Nephrol* **22** : 319-323, 1990

C 治療

6 高血圧

要点

- 高尿酸血症は高血圧に合併することが多い.
- 高尿酸血症は腎機能低下や心血管イベント発症と関連することが示唆されていることから，尿酸管理に配慮した高血圧診療が必要である.
- 生活習慣の修正，特に肥満の是正と飲酒制限が重要である.
- 降圧薬の選択に際しては，尿酸値を上昇させない薬物を優先的に使用する.
- 血清尿酸値が 8.0 mg/dL 以上であれば，尿酸降下薬の使用を考慮する.

高血圧は診察室血圧 140/90 mmHg 以上または家庭血圧 135/85 mmHg 以上と定義される．わが国の高血圧の患者数は約 4,300 万人と推定されており，生活習慣病のなかでも多く，高尿酸血症の合併頻度も高い．高尿酸血症が高血圧の発症や心血管病の危険因子となる可能性が報告されており（第 3 章 A2 5）高血圧と脳・心血管病 [p.86] 参照），尿酸管理に配慮した高血圧治療が求められる．

1 高尿酸血症合併高血圧の病態と治療

1） 高尿酸血症合併高血圧の病態

高尿酸血症が高血圧に高頻度に合併することはよく知られており，健診における未治療高血圧男性での合併頻度は 16.8% と報告されている[1]．一方，高血圧専門外来に通院する高血圧患者における高尿酸血症（尿酸値＞7.0 mg/dL または尿酸降下薬服用者）の頻度は男性で 40.6%，女性で 8.6% であった[2]．高血圧に高尿酸血症が合併しやすい病態の 1 つにメタボリックシンドロームがあげられる．肥満やインスリン抵抗性の存在は，尿酸の産生亢進に加え，腎尿細管でのナトリウム再吸収亢進に連動した尿酸排泄低下により高尿酸血症を呈する．またナトリウムの再吸収亢進は，体液量の増加と交感神経の亢進をもたらし，血圧上昇をもたらす．高血圧に伴う腎機能低下や降圧利尿薬など血清尿酸値を上昇させる降圧薬の使用も高血圧に高尿酸血症が合併しやすい要因となる．

2） 高尿酸血症合併高血圧の治療

①非薬物療法（表 1）[3]

日本高血圧学会による「高血圧治療ガイドライン 2014」（JSH2014）では，高血圧に対する生活習慣の修正について，減塩（6 g/ 日未満），野菜・果物の積極的摂取，肥満の是正，習慣的運動，飲酒制限，禁煙の 6 項目をあげており，これらの項目は高尿酸血症の有無にかかわらず，指導すべきである．なかでも肥満の是正と飲酒制限は高尿酸血症に対する生活指導としても重要であり，重点的に指導すべき項目といえる．

②薬物療法

現在，わが国ではカルシウム拮抗薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）が多く使用されている．「高血圧治療ガイドライン 2014」では，積極的適応のない病態では，上記 2 薬物に加えて利尿薬の使用も推奨しているが，尿酸代謝に悪影響を及ぼす可能性があり，高尿酸血症合併高血圧に対する第一選択薬としての使用は推奨されない．表 2 に主要降圧薬の尿酸に及ぼす影響を示す．利尿薬はサイアザイド系，ループ利尿薬いずれも血清尿酸値を上昇させ，β 遮断薬も上昇させる傾向がある．利尿薬のなかでもミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）は血清尿酸値に影響を及ぼさないことが報告されている．カルシウム拮抗薬，ARB，アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬はあまり尿酸代謝に影響を与えない．ただ ARB のロサルタンは尿酸トランスポーター 1（URAT1）の阻害作用を有しており，臨床的にも血清尿酸値を低下させるこ

表 1　高血圧に対する生活習慣の修正項目

1. 減塩	6 g/ 日未満
2a. 野菜・果物	野菜・果物の積極的摂取*
2b. 脂質	コレステロールや飽和脂肪酸の摂取を控える 魚（魚油）の積極的摂取
3. 減量	BMI（体重（kg）÷［身長（m）］^{2}）が 25 未満
4. 運動	心血管病のない高血圧患者が対象で，有酸素運動を中心に定期的に（毎日 30 分以上を目標に）運動を行う
5. 節酒	エタノールで男性 20 ～ 30 mL/ 日以下，女性 10 ～ 20 mL/ 日以下
6. 禁煙	（受動喫煙の防止も含む）

生活習慣の複合的な修正はより効果的である．
*：重篤な腎障害を伴う患者では高カリウム血症をきたすリスクがあるので，野菜・果物の積極的摂取は推奨しない．糖分の多い果物の過剰な摂取は，肥満者や糖尿病などのエネルギー制限が必要な患者では勧められない．
〔日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2014（JSH2014）．ライフサイエンス出版，2014 より一部改編〕

とが報告されていることから，高尿酸血症合併高血圧に対する第一選択薬として適している [4,5]．高尿酸血症を合併しやすい糖尿病，肥満，慢性腎臓病（CKD）などを有する高血圧は，治療抵抗性を呈しやすく，厳格な降圧目標を達成するために利尿薬を含む多剤併用が必要となる場合が多い．高齢者やメタボリックシンドローム，CKD 合併高血圧は食塩感受性が高い病態であり，利尿薬が有効であるが，利尿薬の使用により血清尿酸値がさらに上昇することが懸念され，尿酸管理に配慮した使用が望まれる．具体的には，利尿薬の利用が求められる病態であっても，その利尿薬の用量を最小限にとどめること，高カリウム血症のリスクを考慮したうえで MRA の使用を検討することなどがあげられる．利尿薬の有無に限らず，降圧治療中の高血圧患者に対する尿酸降下薬の開始基準についてのエビデンスはないが，少なくとも血清尿酸値が 8.0 mg/dL 以上であれば尿酸降下薬の投与を考慮する．高血圧に合併した高尿酸血症は尿酸排泄低下型が多く，ベンズブロマロンなど排泄促進薬が有効であるが，最近発売になったフェブキソスタットやトピロキソスタットなど尿酸生成抑制薬（キサンチン酸化還元酵素〈XOR〉阻害薬）は病型を問わず，また腎障害患者においても有効であることが報告されている [6-8]．

表 2　主要降圧薬が血清尿酸値に及ぼす影響

血清尿酸値	降圧薬
上昇	サイアザイド系利尿薬 ループ利尿薬 β（α β）遮断薬
不変	MRA
不変～軽度低下	カルシウム拮抗薬 ARB（ロサルタン以外） ACE 阻害薬
低下	ロサルタン

なお，血圧区分，治療方針の決定，降圧薬の選択，降圧目標などについては，2019 年に改訂される「高血圧治療ガイドライン 2019」を参照されたい．

おわりに

高血圧患者において高尿酸血症は腎機能の低下や心血管イベントの発症，死亡の危険因子となることが示唆されており，適切な尿酸の管理が推奨される．しかし，尿酸に対する介入試験のエビデンスが乏しく，治療開始基準や治療目標値については今後の検討課題である．

文　献

1）Kuwabara M, Niwa K, Nishi Y, *et al.* : Relationship between serum uric acid level and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. *Hypertens Res* **37** : 785-789, 2014
2）榊美奈子，土橋卓也：降圧薬服用者における尿酸管理の現状．痛風と核酸代謝 **37** : 103-109, 2013
3）日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2014（JSH2014）．ライフサイエンス出版，2014
4）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
5）Ito S, Naritomi H, Ogihara T, *et al.* : Impact of serum uric acid on renal function and cardiovascular events in hypertensive patients treated with losartan. *Hypertens Res* **35** : 867-873, 2012
6）Yamamoto T, Hidaka Y, Inaba M, *et al.* : Effects of febuxostat on serum urate level in Japanese hyperuricemia patients. *Mod Rheumatol* **12** : 1-5, 2015
7）Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, *et al.* : Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res* **37** : 919-925, 2014
8）Hosoya T, Ohno I, Nomura S, *et al.* : Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clin Exp Nephrol* **18** : 876-884, 2014

C 治療

7 動脈硬化

要点

- 血清尿酸値が高い症例では動脈硬化性疾患のイベント発症の頻度が高い．
- 尿酸高値が動脈硬化性疾患の発症と独立した関連があるのか，血清尿酸高値と併存している心血管病の危険因子の存在が，動脈硬化性疾患の発症リスクを上昇しているのかについて，さまざまな検討が行われてきた．
- 高尿酸血症が動脈硬化の独立した関連かどうかを検討した，一般住民集団を対象にした疫学研究は，結果にばらつきが大きい．一方，心血管病のハイリスク症例を対象にした疫学検討では，尿酸高値が独立した心血管イベントのリスク因子であったとする報告が多い．
- 血清尿酸高値が心血管イベントの原因であるかどうかを検討した，メンデルランダム化解析では，研究間で結果にばらつきがある．
- 尿酸降下薬投与が，心血管イベント発症を減少したことを示した介入研究は存在するが，対象症例数は少なく，今後さらに検討されるべき課題である．

血清尿酸値が高いほど，動脈硬化性疾患の発症のリスクが高いということがさまざまな疫学的検討で示されている．血清尿酸値が高い症例ほど，ほかの心血管危険因子を多く保有している．そのため，尿酸そのものが動脈硬化リスクを上昇するのか，ほかの因子を介した関係であるのかを明らかにするため，多くの疫学的検討やメンデルランダム化解析などが行われてきた．直接的な関連が存在するかどうかは，尿酸降下の介入の動脈硬化に与える影響を推定するうえで重要である．また，近年，尿酸降下療法が心血管イベントを抑制するかどうかについて，いくつかの介入試験からの知見も得られ始めている．

1 心血管イベントとの関連―疫学的検討

血清尿酸高値が，心血管イベント発症の独立したリスク因子であるかどうかについて，さまざまな心血管危険因子で調整した統計的モデルを用いて，国内外のコホートで検討されている．

一般住民集団を対象とした検討では，さまざまな心血管危険因子で調整したモデルにおいて，尿酸高値が心血管病の発症や心血管死亡と関連があることが示されている[1-13]．一方，対象症例によっては，そのような関連が認められなかったり，尿酸高値と心血管イベントの関連が，男性より女性でより顕著であるなど，性差を示唆する結果が得られることもあり，血清尿酸高値と心血管疾患との関連は，直接的なものではない可能性も指摘されている[14-20]．

高血圧[21-23]や冠動脈疾患[24-27]，糖尿病[28]などの基礎疾患を有する，いわゆるハイリスクな集団を対象にした同様の検討も数多く行われている．そのような検討では，一般住民集団を対象にした場合に比べて，血清尿酸高値と心血管イベント，心血管死亡との間に直接的な関連を認めた，という報告が多い．しかし，ハイリスク症例を対象にした検討でも，血清尿酸値と心血管イベントの間に独立した関連を認めなかったとするものや，尿酸値と心血管リスクの間にJカーブの関連を認めた，とする報告もあり，どのような調整因子で補正された結果であるかについても留意しながら結果を解釈する必要がある[29-31]．

2 動脈硬化のサロゲートマーカーとの関連

心血管イベントなどのハードエンドポイントではなく，サロゲートマーカーとの関連を検討した研究もある．血清尿酸値が，頸動脈プラーク[32-34]や血管スティ

フネスなど[35-38]との関連を認めたという報告もある．しかし，観察研究であることを含め，臨床的な意義については大きな限界がある．

3 メンデルランダム化解析

血清尿酸値に影響をあたえる遺伝子配列である操作変数（instrumental variable）を解析し，血清尿酸値高値となる遺伝的素因と，心血管イベントの関連について判断する手法であり，ほかの既知，未知の交絡因子を考慮せずとも，血清尿酸値高値が心血管イベントの発症の原因となるかについて解析することができる利点がある．尿酸値と虚血性心疾患や冠動脈疾患の間に因果関係を示すエビデンスは得られなかった[39,40]という報告がある一方，高尿酸血症と心血管死，糖尿病に伴う動脈硬化性疾患との間に関係が認められた[41,42]という報告もある．

4 尿酸降下療法は動脈硬化進展を抑制するか

Grimaldi-Bensouda らは，心筋梗塞症例とコントロールを比較したケースコントロール研究で，心筋梗塞症例において，アロプリノール使用が低率であったことを報告している[43]．また，Goicoechea らは，腎機能低下のある症例に対して，アロプリノール 100 mg/ 日を投与したランダム化試験を行い，アロプリノール投与群で，心血管イベント発症率が低かったことを報告している[44,45]．これらの検討では，アロプリノールが動脈硬化進展の抑制により心血管イベントを低減したかどうかについて明らかではない．現在，虚血性心疾患の既往のある症例に対して，アロプリノール投与が心血管イベント発症を低減するかどうかを検討する，プラセボ対照のランダム化試験も行われている[46]．

おわりに

血清尿酸値に介入することで心血管予後が改善することを示した報告は少なく，動脈硬化性疾患の予後改善のために尿酸降下のインターベンションは，現時点では積極的に推奨されるとはいえない．また，介入試験の結果の判断には，効果の有無に加え，臨床的なインパクトも考慮される必要があるだろう．

文　献

1）Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, *et al.* : Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* **141** : 637-644, 1995
2）Fang J, Alderman MH : Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* **283** : 2404-2410, 2000
3）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
4）Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, *et al.* : Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men : a prospective cohort study. *Arch Intern Med* **164** : 1546-1551, 2004
5）Hakoda M, Masunari N, Yamada M, *et al.* : Serum uric acid concentration as a risk factor for cardiovascular mortality : a longterm cohort study of atomic bomb survivors. *J Rheumatol* **32** : 906-912, 2005
6）Chien KL, Hsu HC, Sung FC, *et al.* : Hyperuricemia as a risk factor on cardiovascular events in Taiwan : The Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort Study. *Atherosclerosis* **183** : 147-155, 2005
7）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
8）Chen SY, Chen CL, Shen ML : Severity of gouty arthritis is associated with Q-wave myocardial infarction : a large-scale, cross-sectional study. *Clin Rheumatol* **26** : 308-313, 2007
9）Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, *et al.* : Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med* **168** : 1104-1110, 2008
10）Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, *et al.* : Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease : a preventive cardiology information system（PreCIS）database cohort study. *Arthritis Rheum* **58** : 623-630, 2008
11）Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, *et al.* : Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women : a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol* **125** : 232-239, 2008
12）Meisinger C, Koenig W, Baumert J, *et al.* : Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population : the MONICA/KORA cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **28** : 1186-1192, 2008
13）Strasak A, Ruttmann E, Brant L, *et al.* : Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality : a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clin Chem* **54** : 273-284, 2008
14）Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH : Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* **78** : 147-153, 1997
15）Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, *et al.* : Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death : the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* **131** : 7-13, 1999
16）Moriarity JT, Folsom AR, Iribarren C, *et al.* : Serum uric acid and risk of coronary heart disease : Atherosclerosis Risk in Communities（ARIC）Study. *Ann Epidemiol* **10** : 136-143, 2000
17）Sakata K, Hashimoto T, Ueshima H, *et al.* : 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

18) Jee SH, Lee SY, Kim MT : Serum uric acid and risk of death from cancer, cardiovascular disease or all causes in men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* **11** : 185-191, 2004
19) Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, *et al.* : Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls : prospective study and meta-analysis. *PLoS Med* **2** : e76, 2005
20) Gerber Y, Tanne D, Medalie JH, *et al.* : Serum uric acid and long-term mortality from stroke, coronary heart disease and all causes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* **13** : 193-198, 2006
21) 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
22) 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
23) Iwashima Y, Horio T, Kamide K, *et al.* : Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension* **47** : 195-202, 2006
24) Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, *et al.* : Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* **89** : 12-17, 2002
25) 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
26) Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, *et al.* : Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction (the Japanese Acute Coronary Syndrome Study). *Am J Cardiol* **96** : 489-495, 2005
27) Wang R, Song Y, Yan Y, *et al.* : Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in people with suspected or definite coronary artery disease : A meta-analysis. *Atherosclerosis* **254** : 193-199, 2016
28) 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
29) Suliman ME, Johnson RJ, Garcia-Löpez E, *et al.* : J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis* **48** : 761-771, 2006
30) Mazza A, Zamboni S, Rizzato E, *et al.* : Serum uric acid shows a J-shaped trend with coronary mortality in non-insulin-dependent diabetic elderly people. The CArdiovascular STudy in the ELderly (CASTEL). *Acta Diabetol* **44** : 99-105, 2007
31) Zhang W, Iso H, Murakami Y, *et al.* : Serum Uric Acid and Mortality Form Cardiovascular Disease : EPOCH-JAPAN Study. *J Atheroscler Thromb* **23** : 692-703, 2016
32) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, *et al.* : Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **25** : 1038-1044, 2005
33) Takayama S, Kawamoto R, Kusunoki T, *et al.* : Uric acid is an independent risk factor for carotid atherosclerosis in a Japanese elderly population without metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* **11** : 2, 2012
34) Neogi T, Ellison RC, Hunt S, *et al.* : Serum uric acid is associated with carotid plaques : the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *J Rheumatol* **36** : 378-384, 2009
35) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, *et al.* : Higher serum uric acid is associated with increased arterial stiffness in Japanese individuals. *Atherosclerosis* **192** : 131-137, 2007
36) Canepa M, Viazzi F, Strait JB, *et al.* : Longitudinal Association Between Serum Uric Acid and Arterial Stiffness : Results From the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* **69** : 228-235, 2017
37) Mehta T, Nuccio E, McFann K, *et al.* : Association of Uric Acid With Vascular Stiffness in the Framingham Heart Study. *Am J Hypertens* **28** : 877-883, 2015
38) Baena CP, Lotufo PA, Mill JG, *et al.* : Serum Uric Acid and Pulse Wave Velocity Among Healthy Adults : Baseline Data From the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Am J Hypertens* **28** : 966-970, 2015
39) Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M, *et al.* : Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure : mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ* **347** : f4262, 2013
40) Keenan T, Zhao W, Rasheed A, *et al.* : Causal Assessment of Serum Urate Levels in Cardiometabolic Diseases Through a Mendelian Randomization Study. *J Am Coll Cardiol* **67** : 407-416, 2016
41) Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, *et al.* : Uric Acid and Cardiovascular Events : A Mendelian Randomization Study. *J Am Soc Nephrol* **26** : 2831-2838, 2015
42) Yan D, Wang J, Jiang F, *et al.* : A causal relationship between uric acid and diabetic macrovascular disease in Chinese type 2 diabetes patients : A Mendelian randomization analysis. *Int J Cardiol* **214** : 194-199, 2016
43) Grimaldi-Bensouda L, Alpérovitch A, Aubrun E, *et al.* : Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction. *Ann Rheum Dis* **74** : 836-842, 2015
44) Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, *et al.* : Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* **5** : 1388-1393, 2010
45) Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, *et al.* : Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events : long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* **65** : 543-549, 2015
46) Mackenzie IS, Ford I, Walker A, *et al.* : Multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded end point trial of the efficacy of allopurinol therapy in improving cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease : protocol of the ALL-HEART study. *BMJ Open* **6** : e013774, 2016

C 治療

8 心不全

要点

- 高尿酸血症を合併した心不全の治療には，血清尿酸値上昇をきたしにくい薬物を使用すべきであるが，血清尿酸値が上昇した場合は心不全治療を優先し，必要に応じた尿酸降下薬の開始または増量を考慮すべきである．
- アンジオテンシン変換酵素阻害薬，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬は高尿酸血症に対して悪影響を及ぼすことなく使用できる．特にロサルタンは血清尿酸値を低下させる．
- 利尿薬やβ遮断薬は血清尿酸値を上昇させるので，血清尿酸値に注意しながら使用し，血清尿酸値が上昇した場合は心不全治療を優先し，尿酸降下薬の開始または増量を考慮すべきである．
- キサンチン酸化還元酵素阻害薬も尿酸排泄促進薬も，心不全に合併した高尿酸血症の治療において，心不全に悪影響を及ぼすことなく使用できる．
- キサンチン酸化還元酵素阻害薬は心不全に対して好ましい効果を及ぼす可能性が報告されているが，心血管死亡などのハードエンドポイントに関しては，エビデンスが不十分であり今後の検討が必要である．

血清尿酸値の上昇は心不全患者にしばしば認められる病態であり，高尿酸血症は心不全患者の運動耐容能，末梢循環不全，炎症マーカー，左室拡張機能，予後と関連している[1-5]．したがって，高尿酸血症と心不全という 2 つの病態とその関連性をしっかり理解し，それぞれの治療を行うことが重要である．高尿酸血症に影響を及ぼす生活習慣（喫煙・飲酒・偏食・激しい運動など）を有する場合，まずこれらの改善指導を行い改善のない場合に薬物治療を考慮する．生活習慣の指導に関しての詳細は，「第 2 章 CQ7［p.66］」および「第 3 章 C11 生活指導［p.141］」を参照いただき，本項では，心不全のなかでも慢性心不全に焦点を絞り，高尿酸血症を合併した場合の慢性心不全の治療薬および慢性心不全を合併した場合の高尿酸血症の治療薬について概説する．なお，心不全と高尿酸血症の病態に関する関連性の詳細に関しては，「第 3 章 A2 5）高血圧と脳・心血管病」［p.86］をご参照いただきたい．

1 高尿酸血症を合併した場合の心不全治療薬

高尿酸血症を合併する心不全の治療薬としては，血清尿酸値を上昇させない薬物を用いることが原則である．しかしながら，治療薬の選択にあたっては，心不全の治療を優先すべきであり，血清尿酸値が上昇した場合は，尿酸降下薬の開始，または増量で血清尿酸値をコントロールする．日本循環器学会・日本心不全学会の急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）では，アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB），β遮断薬，利尿薬，ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）が心不全治療薬として推奨され，実際の臨床現場で使用されている．以下にそれぞれの心不全治療薬の血清尿酸値への影響について述べる．

1） アンジオテンシン変換酵素阻害薬

ACE 阻害薬は血清尿酸値をやや低下させるという報告が多いが[6]，高血圧患者の痛風発症リスクを軽度増加させるという報告もあり[7]，血清尿酸値・痛風発症への影響は必ずしも一定しない．しかしながら，血清尿酸値に対する影響はわずかと考えられ，慢性心不全に対する有用性を考えた場合，高尿酸血症合併の慢性心不全に積極的に用いてよい薬物の 1 つである．

2） アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

ARB のなかではロサルタンが腎臓の尿酸排泄促進作

用を介し，血清尿酸値低下作用を有している．ロサルタンは高血圧患者の痛風発症を抑制すると報告されており[7]，大規模な介入試験でも血清尿酸値の低下作用が報告されている[8]．その他の ARB は血清尿酸値に有意な影響を及ぼさないと思われるが，エビデンスが不十分で今後の検討を有する．以上より，ARB は ACE 阻害薬と同様に高尿酸血症合併の慢性心不全に用いてよい薬物である*．

3） β遮断薬

高血圧患者に対して，β遮断薬は血清尿酸値を軽度上昇させる報告が多く，この作用はβ1とβ2受容体の選択性，膜安定化作用の有無，内因性交感神経刺激作用の有無とは無関係である[6,7]．高血圧の治療とは異なり心不全の治療においてβ遮断薬は，少量から開始して漸増するが，血清尿酸値に及ぼす影響は高血圧患者と同様と考えられ，血清尿酸値の上昇に注意する．β遮断薬は ACE 阻害薬や ARB と同様に慢性心不全，特に左室駆出率が低下した心不全（HFrEF）の治療薬として生命予後を改善することが証明されているため，血清尿酸値が上昇する場合はβ遮断薬を減量や中止するのではなく，尿酸降下薬を併用しながらβ遮断薬を継続すべきである．

4） 利尿薬

サイアザイド系利尿薬，ループ利尿薬のいずれも腎での尿酸排泄を抑制し血清尿酸値を上昇させる[6,9]．高血圧患者においても利尿薬は有意に痛風の発症を増加させる[7]．心不全患者に使用する場合にも，血清尿酸値に注意し，うっ血症状を起こさない必要最低限の用量に抑えるべきである．血清尿酸値が上昇した場合は，適宜尿酸降下薬を開始，または増量で対応する．

5） ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

MRA は利尿作用を有し，利尿薬に分類されることもあるが，血清尿酸値には影響を及ぼさないといわれている．MRA を用いた心不全治療の大規模臨床試験でも血清尿酸値に有意な影響を及ぼしていない[10,11]ことから，MRA は高尿酸血症合併の心不全に対して問題なく使用できると思われる．

以上より，心不全治療薬に関しては，ACE 阻害薬，ARB，MRA は血清尿酸値の上昇に関しては懸念なく使用できる．β遮断薬と利尿薬は血清尿酸値を上昇させるので，必要に応じて尿酸降下薬を併用する．特に，利尿薬を使用する際には血清尿酸値が上昇しやすいので注意を有する．

2 心不全を合併した場合の高尿酸血症治療薬

高尿酸血症治療薬には尿酸生成抑制薬（キサンチン酸化還元酵素〈XOR〉阻害薬）と尿酸排泄促進薬がある．高尿酸血症治療の主な目的は，痛風関節炎と尿路結石の予防であるが，心不全に対する高尿酸血症治療薬の有用性も最近報告されている．以下にそれぞれの治療薬の心不全への影響について述べる．

1） 尿酸生成抑制薬

尿酸生成抑制薬は XOR 活性を阻害することによって，尿酸生成を抑制し血清尿酸値を低下させるが，同時に尿酸生成過程で発生する活性酸素を減少させることにより酸化ストレスも軽減することが期待される．心不全に対するアロプリノールの投与による血管内皮機能改善（血流改善），左室駆出率の改善等の報告がある[12]．しかしながら，アロプリノールなどの XOR 阻害薬を用いた前向き介入試験では，心不全患者の総死亡や心血管死亡は抑制していない[13,14]．また，フェブキソスタットなどの新規 XOR 阻害薬の心不全に対する作用がアロプリノールと差があるかについても不明である．したがって現時点では心不全の病態改善目的に XOR 阻害薬を用いるのではなく，あくまで高尿酸血症・痛風の治療を目的に使用すべきであり，本ガイドライン（第 3 版）に従い治療する．

2） 尿酸排泄促進薬

尿酸排泄促進薬は尿細管の尿酸トランスポーターに作用して尿酸の排泄を促進し血清尿酸値を低下させるが，心不全の病態には影響を及ぼさないか[15]，あるいは，少なくとも悪影響を及ぼさないと考えられる．したがって，心不全を合併した高尿酸血症に対して安全に使用

*：わが国では慢性心不全に適応のある ARB はカンデサルタンのみであり，ほかの ARB を使用する場合は高血圧症などを合併した慢性心不全が対象となる．

できると考えられる．尿酸排泄促進薬もXOR阻害薬と同様に高尿酸血症・痛風の治療を目的に使用すべきであり，本ガイドライン（第3版）に従い治療する．

以上より，高尿酸血症治療薬に関しては，心不全に対してどちらの薬物も問題なく使用できると考えられるが，今までの報告をみるとXOR阻害薬を用いた報告が多く，禁忌でなければXOR阻害薬を先に選択することは妥当と考えられる．

おわりに

高尿酸血症を合併した場合の慢性心不全の治療薬および慢性心不全を合併した場合の高尿酸血症の治療薬について概説した．高尿酸血症と慢性心不全には関連性を認め，XOR阻害薬が慢性心不全に好ましいという報告もある．しかしながら，高尿酸血症の治療が心不全の予後を本当に改善するかどうかは現時点で不明であり，今後の検討が必要である．したがって，高尿酸血症を合併した場合の慢性心不全の治療は，血清尿酸値を上昇させない薬物を用いるべきであるが，治療の原則は心不全治療を優先し，必要に応じて尿酸降下薬を併用すべきである．一方，現時点では慢性心不全を合併した場合の高尿酸血症治療薬は，心不全の予後改善を目的とするのではなく，血清尿酸値の低下・痛風発作の予防を目的として使用すべきであると考える．

文　献

1）Leyva F, Chua TP, Anker SD, *et al.* : Uric acid in chronic heart failure : a measure of the anaerobic threshold. *Metabolism* **47** : 1156-1159, 1998
2）Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, *et al.* : Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* **143** : 1107-1111, 2002
3）Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, *et al.* : Uric acid and survival in chronic heart failure : validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* **107** : 1991-1997, 2003
4）Leyva F, Anker SD, Godsland IF, *et al.* : Uric acid in chronic heart failure : a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* **19** : 1814-1822, 1998
5）Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, *et al.* : Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiol* **151** : 143-147, 2011
6）Reyes AJ : Cardiovascular drugs and serum uric acid. *Cardiovasc Drugs Ther* **17** : 397-414, 2003
7）Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, *et al.* : Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension : population based case-control study. *BMJ* **344** : d8190, 2012
8）Hoieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, *et al.* : The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* **65** : 1041-1049, 2004
9）So A, Thorens B : Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* **120** : 1791-1799, 2010
10）Pitt B, Zannad F, Remme WJ, *et al.* : The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* **341** : 709-717, 1999
11）Pitt B, Remme W, Zannad F, *et al.* : Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* **348** : 1309-1321, 2003
12）Xiao J, Deng SB, She Q, *et al.* : Allopurinol ameliorates cardiac function in non-hyperuricaemic patients with chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **20** : 756-761, 2016
13）Hare JM, Mangal B, Brown J, *et al.* : Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* **51** : 2301-2309, 2008
14）Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, *et al.* : Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients : The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients（EXACT-HF）Study. *Circulation* **131** : 1763-1771, 2015
15）Ogino K, Kato M, Furuse Y, *et al.* : Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure : a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail* **3** : 73-81, 2010

C 治療

9 メタボリックシンドローム

要点

- メタボリックシンドロームに対する治療の最終目的は，本症候群の臨床的帰結である動脈硬化性疾患の発症予防と進展阻止にある．
- 内臓脂肪量を減少させることで，効率的にメタボリックシンドロームの病態改善が図れる．
- 食事療法や運動療法，禁煙といった生活習慣の改善が，メタボリックシンドロームに対する治療の基本である．
- 減量により血清尿酸値は低下し，痛風発作の頻度は減少する．ただし，急激な減量は血清尿酸値を上げ，発作を誘発する危険がある．
- 生活習慣の改善だけで効果不十分な場合は，個々の構成疾患に対する薬物療法を行い，非内科的治療も考慮する．

高尿酸血症・痛風患者は，メタボリックシンドロームを合併することが多い（第3章 A2 4）メタボリックシンドローム関連［p.84］参照）．合併例においては，メタボリックシンドロームに対する包括的なリスク管理を行うことが大切である．

1 治療目的と基本戦略

メタボリックシンドロームは，心血管病（CVD）の各種リスクが個々人に集積する結果，動脈硬化性疾患をより発症しやすい病態である．偶然にリスクが集積したのではなく，原因となる共通の病態基盤を想定した疾病概念であり，動脈硬化性疾患の発症予防を目的とした疾患単位である．内臓脂肪の蓄積が本症候群の病態形成において中心的な役割を果たすと考えられている[1]．したがって，内臓脂肪量を減少させることで，効率的にメタボリックシンドロームの病態改善が図れる．単に顕在化した各リスクを個別に治療していく戦略とは一線を画すものである．内臓脂肪が蓄積する原因は，現代社会における不適切な食生活や運動不足などの生活習慣上の問題に負うところが大きいと考えられるため，生活習慣の改善がメタボリックシンドローム治療の基本となる[2,3]．

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については，なお議論がある．しかし，高尿酸血症とメタボリックシンドロームが高率に合併する病態であることを示したエビデンスは豊富にある（第3章 A2 4）メタボリックシンドローム関連［p.84］参照）．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合併の有無を検査し，血清尿酸値のみならず肥満（特に内臓脂肪肥満），血圧，血清脂質，血糖値などについて包括的なリスク管理を行い，動脈硬化性疾患の発症予防と進展阻止に努めることが重要である．メタボリックシンドロームを是正することにより，同時に血清尿酸値の改善効果も期待できる．

2 減量の効果と目標設定

特定保健指導対象者のうち肥満症やメタボリックシンドロームの診断基準に合致し，積極的健康支援を6か月間行った3,480人について，1年後の体重減少と耐糖能異常，脂質異常，高血圧，肝機能異常との関係が解析されている[4]．この報告によれば，1～3%の体重減少により，中性脂肪，HDL-C，LDL-C，HbA1c，アスパラギン酸アミノ基転移酵素（aspartate amino transferase：AST），アラニンアミノ基転移酵素（alanine amino transferase：ALT），γ―グアノシン三リン酸（γ-guanosine triphosphate：γ-GTP）が改善した．3～5%の体重減少では，さらに収縮期血圧，拡張期血圧，空腹時血糖，血清尿酸値の改善も認められている．わが国における大規模研究で得られたこのエビデンスに基づいて，日本肥満学会は，肥満症の減量目標を「現体重の3%以上の体重減少」とするのが妥当としている[5]．メタボリックシンドローム治療においては，蓄

積した内臓脂肪の減少を意識することが重要である．上記の報告で，メタボリックシンドローム該当者1,726人についても解析されている．その結果，3 cm以上の腹囲減少によって70%以上の対象者がメタボリックシンドロームから非メタボリックシンドロームへと改善し，これは体重が3 kg以上減少した場合とほぼ同様の改善効果であった[4]．

高尿酸血症・痛風患者において，減量は血清尿酸値を低下させ，痛風発作の頻度を減少させる効果がある[6,7]．しかし，急速な減量により，血清尿酸値が上昇し[8]，発作を誘発することがあるため留意する必要がある[6,9]．

3 生活習慣の改善

食事療法や運動療法，禁煙といった生活習慣の改善が，メタボリックシンドローム治療の基本である．不適切な食品を控え，日常の身体活動を増やすことから始めるだけでも効果が期待できる．生活習慣を改善するには，医師のみならず栄養士，看護師，保健師など多職種による患者支援を通じて，動機付けや行動変容を促すことが肝要である．

食事療法は，エネルギー摂取量の適正化を基本とする．標準体重と身体活動量から，1日のエネルギー必要量を算出する．そして，年齢，肥満度，合併疾患など個々の患者に応じて，内臓脂肪量を減少させるのに適正なエネルギー摂取量に制限する．減量効果をみながら，段階的にエネルギー制限幅を調節することが大切である．ケトーシスをきたすような厳しいエネルギー制限では，血清尿酸値が上昇する危険性があり注意を要する[8]．また，エネルギー摂取制限下では，栄養バランスに留意する．糖質制限食が減量に有効とする報告も多いが，長期的な遵守性や安全性を担保するエビデンスは必ずしも十分でない[10]．患者の嗜好や特性に応じ，軽度の糖質制限にとどめるのが安全と思われる．一方，果糖入り飲料の摂取は，メタボリックシンドローム[11]と高尿酸血症のリスクとなるため，摂り過ぎないように注意すべきである．

運動療法は，体重減少が得られなくとも，継続して行うことでインスリン抵抗性を是正し，メタボリックシンドロームの各構成リスクを改善する効果をもたらす．食事療法を併せて行えば，より効果的に内臓脂肪量を減少させることができる．運動療法は有酸素運動とレジスタンス運動に分類されるが，ともに有効である．有酸素運動とは酸素供給に見合った運動で，ウォーキング，サイクリング，水泳など長時間継続可能な軽度または中程度の負荷の運動をいう．レジスタンス運動は，スクワットやダンベル体操など，筋肉に抵抗（レジスタンス）をかける動作を繰り返す運動で，筋肉量や筋力を増加させる効果もある．メタボリックシンドロームをもつ患者では，運動中の心血管イベントを回避するために，運動療法を開始する前にメディカルチェックを行うのがよい．負荷の強い無酸素運動や脱水をきたす運動は，血清尿酸値を上昇させるリスクがあるため，コントロール不良な痛風患者では避けるのがよい．

4 薬物療法

生活習慣だけの改善では，十分な効果が得られない場合に薬物療法を行う．メタボリックシンドロームで顕在化した構成疾患に対しては，各疾患の治療ガイドラインに沿って個別に薬物治療を行う．

肥満治療薬は，中枢性食欲抑制薬のマジンドールと，脂肪吸収阻害薬のセチリスタットがわが国で承認されている（セチリスタットは発売延期になっている）．マジンドールは，BMI 35以上の高度肥満患者で適応となる．投与期間はできる限り短期間とし，最大3か月を限度としている．重度高血圧や脳血管障害などを伴う患者には使用禁忌で，糖尿病についても慎重投与となっている．セチリスタットは，2型糖尿病および脂質異常症をともに有するBMI 25以上の肥満症患者でのみ適応となる．膵リパーゼを阻害して脂肪吸収を抑制する．臨床治験で，プラセボ薬に比し，内臓脂肪面積，皮下脂肪面積，HbA1c，収縮期血圧，TC，LDL-Cが改善した．副作用として，下痢と脂肪便が多い．両肥満治療薬とも，血清尿酸値に対する改善効果は明確にされていない．

糖尿病治療薬は，体重増加作用がなく，インスリン抵抗性改善作用のある薬物がメタボリックシンドローム合併例に適している．SGLT2阻害薬は，インスリン抵抗性改善系薬には分類されないが，尿糖排泄促進作用に基づいて，体重減少，血圧低下，血清脂質改善効果が期待できる．大規模介入試験で，CVDを抑制することが報告されている[12,13]．また，SGLT2阻害薬は，尿中への尿酸排泄も促進し，血清尿酸値を下げる[14]．

尿酸降下作用が明確に示されている糖尿病治療薬はSGLT2阻害薬に限られる．チアゾリジン薬は，インスリン抵抗性の改善を介して血糖降下作用を発揮する．体重は増加しやすいが，血清インスリン値は低下する．少数例の検討であるが，内臓脂肪量の減少効果や血清尿酸値の低下作用が報告されている．ビグアナイド薬はインスリン抵抗性改善系薬に分類され，体重には影響しない．CVDの抑制作用がある．GLP－1受容体作動薬は，体重減少作用があり，CVDの抑制作用も報告されている[15]．DPP4阻害薬，αグルコシダーゼ阻害薬は体重に影響しない．スルホニル尿素（SU）薬，グリニド薬，インスリン療法は内臓脂肪と体重を増加させやすい．

降圧薬は，インスリン抵抗性改善作用のあるアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB），アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，カルシウム拮抗薬，α遮断薬がメタボリックシンドローム合併例に適している．「JSH2014」によると耐糖能障害が糖尿病に至っていなければ，血圧140/90 mmHg未満を目標に降圧薬を投与する．糖尿病に至っていればARBとACE阻害薬が第一選択薬となり，血圧130/80 mmHg未満を目標に降圧薬を投与する．ロサルタンは尿酸トランスポーター1（URAT1）阻害作用を有し，尿酸降下作用がある．サイアザイド系利尿薬を投与する場合は，血清尿酸値の上昇に留意し，必要に応じて尿酸降下薬の併用を考慮する（第3章 C6 高血圧［p.125］参照）．

LDL-Cの管理目標値は，メタボリックシンドロームを合併する糖尿病患者の二次予防において，70 mg/dL未満のより厳格な管理も考慮するとされる．高中性脂肪血症に対しては，フィブラート系薬が優れた適応となる．フェノフィブラートは，URAT1阻害作用を有し，尿酸降下作用がある．

5 その他の治療

高度肥満を伴うメタボリックシンドローム例においては，肥満や肥満関連健康障害に対して，非内科的治療も考慮する．

1） 肥満外科治療

肥満外科治療には，減量を主目的とするbariatric surgery（肥満外科手術）と，糖尿病をはじめ代謝異常の改善を主目的とするmetabolic surgeryがある．bariatric surgeryとしては，糖尿病などの健康障害を有するBMIが35以上の高度肥満患者に対する，腹腔鏡下スリーブ状胃切除術がわが国で保険適応となっている．ほかの術式は自由診療で行われている．肥満外科治療は，内科的治療に比し，確実な減量効果と長期間の減量維持が得られ，糖尿病，脂質異常症，高血圧，高尿酸血症にも優れた改善効果が示されている[16,17]．一方で，術後早期に，急激な血清尿酸値の低下によって，痛風発作が増えることも報告されている[9]．

2） 持続気道陽圧呼吸治療

肥満は，高齢，男性，遺伝的素因とともに，閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）の重大な危険因子である．持続気道陽圧呼吸治療（CPAP）は，睡眠中に鼻腔へ空気を機械的に陽圧で送りこむ治療法であり，OSASに伴う睡眠障害を改善し，血圧の低下がみられる[18]．CPAPで血清尿酸値は低下するという報告[19]がある一方，否定的な報告もある[20]．CPAPは，睡眠中の低・無呼吸状態が一定の重症度を超えれば保険適応になっている．CPAPが困難な患者に対しては，口腔内装置が代用治療となる[5]．

おわりに

尿酸のコントロールとともに，メタボリックシンドロームに対する包括的なリスク管理を通じて，動脈硬化性疾患の発症予防と進展阻止が期待できる．

文　献

1）Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T : The concept of metabolic syndrome : contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb* **18** : 629-639, 2011
2）Goldberg RB, Mather K : Targeting the consequences of the metabolic syndrome in the Diabetes Prevention Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **32** : 2077-2090, 2012
3）Yamaoka K, Tango T : Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome : a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* **10** : 138, 2012
4）Muramoto A, Matsushita M, Kato A, *et al.* : Three percent weight reduction is the minimum requirement to improve health hazards in obese and overweight people in Japan. *Obes Res Clin Pract* **8** : e466-475, 2014
5）日本肥満学会編：肥満症診療ガイドライン．ライフサイエンス出版，2016
6）Nielsen SM, Bartels EM, Henriksen M, *et al.* : Weight loss for overweight and obese individuals with gout : a systematic review of longitudinal studies. *Ann Rheum Dis* **76** : 1870-1882, 2017
7）Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, *et al.* : Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbo-

hydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout : a pilot study. *Ann Rheum Dis* **59** : 539-543, 2000
8) Castaldo G, Palmieri V, Galdo G, *et al.* : Aggressive nutritional strategy in morbid obesity in clinical practice : Safety, feasibility, and effects on metabolic and haemodynamic risk factors. *Obes Res Clin Pract* **10** : 169-177, 2016
9) Romero-Talamás H, Daigle CR, Aminian A, *et al.* : The effect of bariatric surgery on gout : a comparative study. *Surg Obes Relat Dis* **10** : 1161-1165, 2014
10) 日本糖尿病学：日本人の糖尿病の食事療法に関する日本糖尿病学会の提言：糖尿病における食事療法の現状と課題．糖尿病 **56** : 1-5, 2013
11) Malik VS, Popkin BM, Bray GA, *et al.* : Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes : a meta-analysis. *Diabetes Care* **33** : 2477-2483, 2010
12) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al.* : Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **373** : 2117-2128, 2015
13) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, *et al.* : Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **377** : 644-657, 2017
14) Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, *et al.* : Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* **17** : 426-429, 2015
15) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, *et al.* : Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **375** : 311-322, 2016
16) Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, *et al.* : Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* **351** : 2683-2693, 2004
17) Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, *et al.* : Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. *N Engl J Med* **377** : 1143-1155, 2017
18) Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, *et al.* : Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest* **145** : 762-771, 2014
19) Seetho IW, Parker RJ, Craig S, *et al.* : Serum urate and obstructive sleep apnoea in severe obesity. *Chron Respir Dis* **12** : 238-246, 2015
20) Prudon B, Roddy E, Stradling JR, *et al.* : Serum urate levels are unchanged with continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea : a randomized controlled trial. *Sleep Med* **14** : 1419-1421, 2013

C 治療

10 腫瘍崩壊症候群における高尿酸血症

要点

- 腫瘍崩壊症候群は治癒を目指しうる緊急疾患である.
- 腫瘍崩壊症候群の高尿酸血症に対する薬物治療として, アロプリノール, フェブキソスタット, ラスブリカーゼの 3 薬が選択される.
- 腫瘍の種類や腫瘍量などを考慮して腫瘍崩壊症候群の発症リスクを低・中間・高リスクの 3 群に分類し, それぞれのリスクに応じた予防処置を行う.

二次性高尿酸血症は, 悪性腫瘍などの基礎疾患や薬物投与に合併して発症し, 二次性痛風は全痛風症例中約 5% を占める. なかでも腫瘍崩壊症候群 (TLS) における高尿酸血症は迅速かつ適切な治療により, 大部分が回復可能である. また, 悪性腫瘍の種類やその腫瘍量などから TLS 発症リスクが予測され, リスク分類に基づいた予防処置が勧められる.

1 腫瘍崩壊症候群とは?

腫瘍細胞の急速かつ大量の崩壊により, 細胞内の代謝産物である核酸, 蛋白, リン, カリウムなどが血中に大量に放出されることにより引き起こされる. 尿中排泄能を超えた大量の代謝産物が急激に血中に放出されることから, 高尿酸血症, 高カリウム血症, 高リン血症, 低カルシウム血症, 高サイトカイン血症をきたし, 急性腎不全, けいれん, 不整脈, 多臓器不全などの病態が引き起こされる.

TLS は, ①造血器腫瘍, ②腫瘍量が多いあるいは化学療法感受性が高い固形がん, に出現しやすい. TLS の一般的な危険因子として, ①腫瘍細胞の増殖率が高いこと, ②化学療法に対する感受性が高いこと, ③腫瘍量が多い (腫瘍径 10 cm 以上, 白血球数≧50,000/ μ L, 血清 LDH 値が正常上限 2 倍以上, 臓器または骨髄浸潤あり) ことがあげられる. 実際の TLS の発症頻度は, 急性骨髄性白血病 (AML) 17%, 急性リンパ性白血病 (ALL) 47%, 慢性リンパ性白血病 (CLL) 3.5%, 慢性骨髄性白血病 (CML) 4%, 非ホジキンリンパ腫 (NHL) 22%, 多発性骨髄腫 (MM) 1.4%, 固形がん 3.6%, との報告がある [1].

2 腫瘍崩壊症候群の診断基準

現在, TLS は 2004 年に報告された Cairo-Bishop 分類に基づき laboratory (検査的) TLS と clinical (臨床的) TLS の 2 つに分けて定義され, 2010 年に改良された TLS panel consensus の診断基準が汎用されている (表 1) [2]. これらに基づき 2008 年に米国臨床腫瘍学会が世界初の TLS ガイドラインを作成し [3], わが国では 2013 年に日本臨床腫瘍学会が TLS 診療ガイダンスを作成した [4]. 臨床的 TLS は直ちに積極的な治療介入が必要であり, 本来のがん治療が継続困難になる事態も予測されるため, その発症予防が極めて重要となる.

3 腫瘍崩壊症候群のリスク評価

TLS のリスク評価は, ①検査的 TLS の有無, ②疾患によるリスク分類 (表 2), ③腎機能による調整, の 3 ステップで行う [2-4].

まず血清尿酸値, カリウム, リン, カルシウムを測定する. 検査的 TLS と臨床的 TLS を同時に認める場合, TLS の治療を行う (表 3) [4]. 検査的 TLS のみを認める場合, 高リスクの予防処置に準ずる (表 3) [4].

検査的 TLS を認めない場合, 疾患によるリスク分類 (表 2) [4] にしたがって予防処置を行う. 血清クレアチニンが基準値を超えている場合, 腎障害ありと判断し, 白血病・リンパ腫ではリスクを一段階上げて対応する.

化学療法中はこのステップを定期的に再評価する.

表1　腫瘍崩壊症候群の診断基準（Cairo-Bishop 分類，2010 年改訂版）

検査的 TLS（Laboratory TLS）：右記の臨床検査値異常のうち 2 つ以上が，化学療法 3 日前から開始 7 日後までに認められる	・高尿酸血症：基準値上限を超える ・高カリウム血症：基準値上限を超える ・高リン血症：基準値上限を超える
臨床的 TLS（Clinical TLS）：検査的 TLS に加えて右記のいずれかの臨床症状を伴う	・腎機能障害：血清クレアチニン値が基準値上限の 1.5 倍以上 ・不整脈，突然死 ・けいれん

〔Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, *et al.* : Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases : an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* **149** : 578-586, 2010 より引用〕

表2　腫瘍崩壊症候群を起こしうる腫瘍のリスク分類

リスク分類	代表的な疾患
低リスク（TLS 発症が 1% 未満）	固形がん MM CML CLL（アルキル化剤のみの治療） AML（< 25,000/ μL） 低悪性度悪性リンパ腫 DLBCL, PTCL, ATL（LDH ≦基準値上限）
中間リスク（TLS 発症が 1 ～ 5%）	CLL（生物学的製剤，分子標的薬の治療） AML（≧ 25,000/ μL かつ< 100,000/ μL） ALL（< 100,000/ μL） DLBCL，PTCL，ATL（LDH ≧ 基準値上限かつ bulky 病変なし） BL，LBL（LDH < 2 ×基準値上限）
高リスク（TLS 発症が 5% 以上）	AML（≧ 100,000/ μL） ALL（≧ 100,000/ μL） バーキット白血病 DLBCL，PTCL，ATL（LDH ≧ 基準値上限かつ bulky 病変あり） BL, LBL（進行期, LDH ≧ 2 ×基準値上限）

MM：多発性骨髄腫，CML：慢性骨髄性白血病，CLL：慢性リンパ性白血病，AML：急性骨髄性白血病，DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，PTCL：末梢性 T 細胞リンパ腫，ATL：成人 T 細胞白血病，ALL：急性リンパ性白血病，BL：バーキットリンパ腫，LBL：リンパ芽球性リンパ腫．
〔日本臨床腫瘍学会（編）：腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイダンス．金原出版 2013 を基に作成〕

4　腫瘍崩壊症候群の予防と治療

リスク分類による TLS の予防法と TLS の治療について表 3[4] にまとめた．

現在 TLS の高尿酸血症治療薬として，尿酸生成抑制薬であるアロプリノール，フェブキソスタットと，尿酸分解酵素薬であるラスブリカーゼの 3 薬を選択することができる．その特徴と具体的な使用法は次のとおりである．

1）　アロプリノール

キサンチン酸化還元酵素（XOR）阻害作用をもつ尿酸生成抑制薬であり，すでに腫瘍細胞から放出された尿酸を低下させる作用をもたないため，化学療法開始 1 ～ 2 日前に投与を開始する必要がある．尿酸の前駆体であるキサンチンやヒポキサンチンの濃度を上昇させ，キサンチン析出によるキサンチン腎症を発症する可能性がある．通常 1 日 300 mg 分 3 の投与であるが，腎機能により投与量の調整が必要である．昔から使用されているが，TLS に対する保険適応はない．

2）　フェブキソスタット

非プリン型の XOR 阻害薬である．腎以外からも排泄されるため，軽度～中等度の腎障害時でも用量調節が不要で安全性が高い．2016 年 5 月に「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の効能・効果が追加承認された[5,6]．通常 1 日 1 回 60 mg を化学療法開始 1 ～ 2 日前から開始し，投与 5 日後まで投与する．

3）　ラスブリカーゼ

遺伝子組み換え型尿酸オキシダーゼであり，尿酸をアラントインに分解・代謝する．代謝は速やかで，アラントインの尿中溶解度は尿酸と比して極めて高く，血中尿酸濃度は急速に低下する．「がん化学療法に伴う高尿酸血症」に保険適応がある[7-9]．投与時の過敏反応に注意し，抗体産生の報告があるため本剤の治療歴がないことを確認して投与を行う．通常，化学療法開始 4 ～ 24 時間前に開始し，1 日 1 回 0.2 mg/kg を 30 分以上かけて点滴静注する．最大 7 日間まで投与が可能である．

5　その他の二次性高尿酸血症の治療

二次性高尿酸血症においても原発性と同様に，腎負

表 3　腫瘍崩壊症候群の予防と治療

	TLS 予防低リスク	中間リスク	高リスク	TLS 治療
モニタリング	治療開始後，最終の化学療法薬投与 24 時間後まで 1 日 1 回 ⇒血液*1，水分量	治療開始後，最終の化学療法薬投与 24 時間後まで 8 ～ 12 時間毎 ⇒血液*1，水分量	治療開始後，最終の化学療法薬投与 24 時間後まで頻回に（4 ～ 6 時間毎） ⇒血液*1，水分量，心電図	治療開始後，最終の化学療法薬投与 24 時間後まで頻回に（4 ～ 6 時間毎） ⇒血液*1，水分量，心電図
補液	通常量の補液	大量補液*2 ・尿アルカリ化は不要	大量補液*2 ・尿アルカリ化は不要	大量補液*2 ・尿アルカリ化は不要
高尿酸血症	予防投与は不要 ・TLS の危険因子がある場合，アロプリノールまたはフェブキソスタットの投与を推奨	アロプリノールまたはフェブキソスタット（化学療法の 1 ～ 2 日前から開始し，終了後 3 ～ 7 日目まで継続） ・高尿酸血症進行時にはラスブリカーゼを考慮	ラスブリカーゼ（0.2 mg/kg/ 回，1 日 1 回点滴を化学療法開始 4 ～ 24 時間前から開始し，最大 7 日間投与） ・G6PD 欠損患者には禁忌である．その際にはアロプリノールあるいはフェブキソスタットを投与する	ラスブリカーゼ（0.2 mg/kg/ 回，1 日 1 回点滴，最大 7 日間投与） ・G6PD 欠損患者には禁忌である．その際にはアロプリノールあるいはフェブキソスタットを投与する
高カリウム／高リン血症			高カリウム血症*3／高リン血症*4 に対する管理	高カリウム血症*3／高リン血症*4 に対する管理
腫瘍量の軽減			・腫瘍量軽減の治療*5 を考慮 ・白血球数の異常増加を認める場合に leukocytopheresis を考慮	・腫瘍量軽減の治療*5 を考慮 ・白血球数の異常増加を認める場合に leukocytopheresis を考慮
腎機能代行療法				腎機能代行療法

*1：血液検査必須項目：尿酸，リン酸，カリウム，クレアチニン，カルシウム，LDH.
*2：大量補液：2,500 ～ 3,000 mL/m^2/ 日を目標に生理食塩水などカリウム，リン酸を含まない製剤を投与.
*3：高カリウム血症の治療：カリウム値に応じて，ポリスチレンスルホン酸ナトリウム投与，グルコース・インスリン療法，腎機能代行療法などを施行.
*4：高リン血症の治療：リン酸値に応じて，リン酸結合剤（水酸化アルミニウム，炭酸カルシウムなど）投与，腎機能代行療法などを施行.
*5：腫瘍量軽減の治療：急性リンパ性白血病に対するステロイド先行治療など.
〔日本臨床腫瘍学会（編）：腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイダンス．金原出版，2013 を基に作成〕

荷型（尿酸産生過剰型と腎外排泄低下型），尿酸排泄低下型，混合型に分類し，治療はまず基礎疾患の治療や原因薬物の減量・中止を図る[10]．しかしながら，これらの処置にはしばしば限界があり，この場合には基本的に原発性の治療に準じる．

おわりに

本項では TLS の概略とその高尿酸血症治療を中心にまとめた．詳細は，日本臨床腫瘍学会（編）「腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイダンス」[4] を参照されたい．

文　献

1) Jeha S, Kantarjian H, Irwin D, *et al.* : Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients : final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia* **19** : 34-38, 2005
2) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, *et al.* : Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases : an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* **149** : 578-586, 2010
3) Coiffier B, Altman A, Pui CH, *et al.* : Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome : an evidence-based review. *J Clin Oncol* **26** : 2767-2778, 2008

4）日本臨床腫瘍学会（編）：腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイダンス．金原出版，2013
5）FLORENCE : a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic melignancies at intermediate to high TLS risk. *Ann Oncol* **26** : 2155-2161, 2015
6）Tamura K, Kawai Y, Kiguchi T, *et al.* : Efficacy and safety of febuxostat for prevention of tumor lysis syndrome in patients with malignant tumors receiving chemotherapy : a phase III, randomized, multi-center trial comparing febuxostat and allopurinol. *Int J Clin Oncol* **21** : 996-1003, 2016
7）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
8）Ishizawa K, Ogura M, Hamaguchi M, *et al.* : Safety and efficacy of rasburicase (SR29142) in a Japanese phase II study. *Cancer Sci* **100** : 357-362, 2009
9）Cortes J, Moore JQ, Maziarz RT, *et al.* : Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome : efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone-results of multicenter phase III study. *J Clin Oncol* **28** : 4207-4213, 2010
10）山内高弘，上田孝典：二次性高尿酸血症・痛風の治療．痛風と核酸代謝 **34** : 236-237, 2010

C 治療

11 生活指導

要点

- 痛風・高尿酸血症の治療には，薬物療法の有無にかかわらず生活指導が重要である．
- 生活指導は，食事療法，飲酒制限，運動の推奨が基本となる．
- 食事療法としては，適正なエネルギーの摂取，プリン体・果糖の過剰摂取の回避，腎機能に応じた適切な飲水が勧められる．
- 運動は肥満防止，メタボリックシンドロームの抑制に推奨され，特に適切な強度の有酸素運動が勧められる．

痛風，高尿酸血症は生活習慣病であり，強力な尿酸降下薬が開発され血清尿酸値のコントロールが容易になった現在においても，生活指導の役割は大きい．痛風の原因となる高尿酸血症を引き起こす要因として，内因性のプリン体合成，あるいは分解の亢進とならび，外因性の要因である高プリン食やアルコールが重要である．またプリン体の排泄経路として，腎臓を介する経路，消化管を介する経路があり，いずれの経路の尿酸クリアランス（C_{UA}）の低下も高尿酸血症の原因となる．運動は上記の尿酸産生および排泄経路に正または負の影響を与えうる．また肥満とそれに随伴するメタボリックシンドロームは高尿酸血症と密接な関連があり[1]，食事療法と運動は肥満防止を通じて痛風治療に有効であると考えられる．

1 食事療法

肥満度指数（BMI）や体脂肪率が高くなると，それに伴って血清尿酸値が高いことが報告されており[2]，肥満の解消は血清尿酸値を低下させる効果が期待される．高尿酸血症だけでなく生活習慣病すべてに当てはまる食事療法として，適正なエネルギーの摂取が重要である．患者の適正なエネルギー摂取量は身体活動量や肥満の有無によって異なる．個々の適正なエネルギー量の求め方は，はじめに標準体重（kg）を“身長（m）^{2} × 22”で計算してから，標準体重 1 kg あたり，軽い労作（デスクワークが多い職業など）は 25 ～ 30 kcal/kg，普通の労作（立ち仕事が多い職業など）は 30 ～ 35 kcal/kg，重い労作（力仕事が多い職業など）は 35 kcal/kg，をかけて算出する[3]．

食事中に含まれるプリン体の過剰摂取は，血清尿酸値を上昇させ，痛風リスクを高めるため摂り過ぎないように指導する．食材によりプリン体含有量が異なることを考慮し食事指導する（表 1）．

健常者にプリン体である RNA を 1 日 4 g 数日間摂取させると高尿酸血症を呈する[4]．食事には食材由来のプリン体が含まれており，一般的にプリン体は細胞分裂が活発な組織に多く含有されている[5]（付録① プリン体含量　食品中 [p.154] 参照）．実際に肉や魚を多く摂取する高プリン食では血清尿酸値は上昇し[6]，プリン体摂取量が多いほど痛風発作の再発リスクが高まることが報告されており[7]，プリン体の 1 日の摂取量が 400 mg 程度になるよう推奨される．食材中の濃度が高くても少量におさえればよく，逆にビールのように濃度は低くても摂取量が多ければ影響は大きくなる．プリン体は水溶性なので，高プリン体の食材であってもプリン体が溶出した煮汁を摂取しなければ摂取量を抑制できる．

2 飲酒制限

アルコール摂取と痛風発症のリスクに関する 17 の疫学調査をまとめたメタアナリシスでは，少量飲酒者（アルコール 12.5 g 未満）で 1.2 倍，中程度飲酒者（12.6 ～ 37.4 g）で 1.6 倍，大量飲酒者（37.5 g 以上）で 2.6 倍，とアルコール摂取量により痛風の発症リスクが高まり[8]，わが国の前向き研究においてもアルコール摂取量は高尿酸血症のオッズ比を高めることが報告されて

表 1　食品中のプリン体含有量（100 g あたり）

極めて多い（300 mg ～）	鶏レバー，干物（マイワシ），白子（イサキ，ふぐ，たら），あんこう（肝酒蒸し），太刀魚，健康食品（DNA/RNA，ビール酵母，クロレラ，スピルリナ，ローヤルゼリー）など
多い（200 ～ 300 mg）	豚レバー，牛レバー，カツオ，マイワシ，大正エビ，オキアミ，干物（マアジ，サンマ）など
中程度（100 ～ 200 mg）	肉（豚・牛・鶏）類の多くの部位や魚類など ほうれんそう（芽），ブロッコリースプラウト
少ない（50 ～ 100 mg）	肉類の一部（豚・牛・羊），魚類の一部，加工肉類など ほうれんそう（葉），カリフラワー
極めて少ない（～ 50 mg）	野菜類全般，米などの穀類，卵（鶏・うずら），乳製品，豆類，きのこ類，豆腐，加工食品など

いる[9,10]ので，適量を超えないよう指導する．アルコールは体内で代謝される際に肝臓で ATP を消費し，過剰摂取では肝臓での代謝時に内因性プリン分解を亢進することにより血清尿酸値を上昇させる[11]．またアルコール飲料に含まれるプリン体[12]（付録② プリン体含量　酒類中 [p.162] 参照）の影響も重要で，酵母，麦芽由来のプリン体を多く含むビールが蒸留酒やワイン（red wine）よりも血清尿酸値を上昇させる[13]．また，アルコールを含まないビール凍結乾燥水溶液は血清尿酸値を上昇させ[14]，プリン体カット発泡酒は通常の発泡酒と比して血清尿酸値を上昇させない[15]．このことから，血清尿酸値に及ぼすビールの上昇効果は，ビールに含まれるプリン体の含量が主な要因と考えられる．ビールの銘柄によってプリン体含有量は異なり，地ビールはプリン体濃度が高いものがある[16]（付録② プリン体含量　酒類中 [p.162] 参照）．アルコール飲料のなかでビールが最も痛風リスクを高める[17]．したがって，血清尿酸値への影響を最低限に保つ摂取量の目安は 1 日に日本酒 1 合，ビールは販売元によって 350 mL ～ 500 mL，ウイスキー 60 mL とされている．またワインは 148 mL までは血清尿酸値を上げない[13]．

3　尿酸代謝に影響する食物

果糖，キシリトールは代謝される際にプリン体分解亢進をきたし血清尿酸値を上昇させる[18]．果糖はショ糖（砂糖）の構成成分であり，その過剰摂取は痛風のリスクとなるため[19,20]，果糖を多く含む甘味飲料や果物ジュースは控えるほうがよい．果物の摂取は痛風のリスクを上げない，あるいは果物や野菜，蜂蜜などを含む総ショ糖摂取量と高尿酸血症リスクとは関連がみられなかった[21]との観察研究もあるが，甘い果物は果糖を多く含むため摂りすぎないことを勧める．それとは逆にコーヒー[22]，チェリー[23]，ビタミン C[24]，乳製品（特に低脂肪乳製品）[6,25]は，大規模臨床試験が行われていないが，痛風リスクを低減すると報告されている．

近年血清尿酸値を低下させる総合的な食生活のスタイルが提案されている．果物，野菜，ナッツ，低脂肪乳製品，全粒穀類，および鞘豆類を多く摂り，食塩，甘味飲料，および肉類摂取を減らした DASH（Dietary Approaches to Stop Hypertension）食群では血清尿酸値が低下し[26]，肉類，フライドポテト，精製粉食品，甘味およびデザートを多く摂取する西欧食（Western diet）群よりも痛風の相対危険度が有意に低下した[27]．またイタリア，スペイン，ギリシアなど地中海沿岸諸国の伝統的食事である地中海食は DASH 食同様に果物，野菜，ナッツ，豆類，全粒穀物，乳製品を毎日，魚を週 2 回程度食し肉類，甘味，菓子類の摂取量が少ない．この地中海食の要素の多さと血清尿酸値とは負の相関があり[28]，地中海食は，BMI とは無関係にクレアチニンと血清尿酸値の低下と関連した[29]．また食物繊維摂取量が多いほど高尿酸血症発症リスクが低い[21]．痛風の重要な合併症である尿路結石の予防には，尿アルカリ化と飲水が有効である．アルカリ化にはクエン酸など有機酸を含む食材が推奨され，飲水量は 1 日の尿量を 2,000 mL 以上に保つことを目標にするのが勧められる[30]．ただし痛風・高尿酸血症に慢性腎臓病（CKD）が合併した場合の飲水量は慎重に設定する必要がある．

4　運動と尿酸

運動は肥満を是正しメタボリックシンドロームを改善することにより血清尿酸値を低下させることが期待されるが，その反面 ATP 分解による尿酸産生亢進と腎血流量低下および乳酸産生増加による尿酸排泄低下の両方により高尿酸血症をきたす[31]．特に短時間の激しい運動で血清尿酸値が上昇するが，有酸素運動では

そうではない[32]．また持続的に長距離走を行っている選手たちの血清尿酸値は，運動しない者より低い傾向にあり[33]，運動には継続性が重要である．運動強度は嫌気性代謝閾値（anaerobic threshold：AT）の 40 ～ 50% 程度がよいと考えられる[34]．具体的には歩行，ジョギング，サイクリング，社交ダンスなどの有酸素運動を脈が少し速くなる程度に行い，少なくとも 10 分以上の運動を合計 1 日 30 分以上または 60 分程度行うことが適している[35]．有酸素運動とレジスタンス運動を組み合わせると肥満是正，糖代謝障害改善に有効と報告されているが，痛風患者はレジスタンス運動により血清尿酸値が上昇しやすい[36]ため，低強度の運動が勧められる．痛風の既往がある患者は，関節に負担がかかることにより痛風を誘発する危険性があり，また痛風患者には虚血性心疾患の合併も懸念されるため，運動強度の決定は慎重に行う必要がある．また発汗による脱水予防に，運動前後の適切な水分補給も必要である．

おわりに

生活習慣の改善は継続性が不可欠であり，患者の意欲を高め自発性を維持するため，きめ細かな説明で患者に治療内容を納得してもらう必要がある．治療が長期化すると中だるみ，リバウンドが生じやすいことにも注意する．またストレスや睡眠不足[37]でも高尿酸血症が生じることに留意し，生活習慣を見直し，生活の質の向上を目指していけるようなサポートが重要である．

文　献

1) Choi HK, Ford ES : Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* **120** : 442-447, 2007
2) 疋田美穂，細谷龍男：高尿酸血症と痛風 **10** : 134-139, 2002
3) 日本糖尿病学会（編）：糖尿病診療ガイドライン 2016, 南江堂, 40, 2016
4) Yu TS, Berger L, Gutman AB : Renal function in gout : II. Effect of uric acid loading on renal excretion of uric acid. *Am J Med* **33** : 829-844, 1962
5) Kaneko K, Aoyagi Y, Fukuuchi T, *et al.* : Total purine and purine base content of common foodstuffs for facilitating nutritional therapy for gout and hyperuricemia. *Biol Pharm Bull* **37** : 709-721, 2014
6) Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, *et al.* : Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* **350** : 1093-1103, 2004
7) Zhang Y, Chen C, Choi H, *et al.* : Purine-rich foods intake and recurrent gout attackes. *Ann Rheum Dis* **71** : 1448-1453, 2012
8) Wang M, Jiang X, Wu W, *et al.* : A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of gout. *Clin Rheumatol* **32** : 1641-1648, 2013
9) Nakamura K, Sakurai M, Miura K, *et al.* : Alcohol intake and the risk of hyperuricaemia : a 6-year prospective study in Japanese men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **22** : 989-996, 2012
10) Makinouchi T, Sakata K, Oishi M, *et al.* : Benchmark dose of alcohol consumption for development of hyperuricemia in Japanese male workers : An 8-year cohort study. *Alcohol* **56** : 9-14, 2016
11) Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S : Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid). *Clin Chim Acta* **356** : 35-57, 2005
12) 藤森 新，中山裕子，金子希代子，他：アルコール飲料中のプリン体含有量．尿酸 **9** : 128-133, 1985
13) van der Gaag MS, van den Berg R, van den Berg H, *et al.* : Moderate consumption of beer, red wine and spirits has counteracting effects on plasma antioxidants in middle-aged men. *Eur J Clin Nutr* **54** : 586-591, 2000
14) Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, *et al.* : Effect of beer on the plasma concentrations of uridine and purine bases. *Metabolism* **51** : 1317-1323, 2002
15) Yamamoto T, Moriwaki Y, Ka T, *et al.* : Effect of purine-free low-malt liquor (happo-shu) on the plasma concentrations and urinary excretion of purine bases and uridine--comparison between purine-free and regular happo-shu. *Horm Metab Res* **36** : 231-237, 2004
16) 小片絵理，山辺智代，金子希代子，他：ビール中のプリン体含有量．痛風と核酸代謝 **24** : 9-13, 2000
17) Choi HK, Atkison K, Karlson EW, *et al.* : Alcohol intake and risk of incident gout in men : a prospective study. *Lancet* **363** : 1277-1281, 2004
18) Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, *et al.* : Effects of fructose and xylitol on the urinary excretion of adenosine, uridine, and purine bases. *Metabolism* **48** : 520-524, 1999
19) 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
20) Jamnik J, Rehman S, Blanco MS, *et al.* : Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia : a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* **6** : e013191, 2016
21) Sun SZ, Flickinger BD, Williamson Hughes PS, *et al.* : Lack of association between dietary fructose and hyperuricemia risk in adilts. *Nutr Metab (Lond)* **7** : 16, 2010
22) Zhang Y, Yang T, Zeng C, *et al.* : Is coffee consumption associated with a lower risk of hyperuricaemia or gout? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* **6** : e009809, 2016
23) Zhang Y, Neogi T, Chen C, *et al.* : Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum* **64** : 4004-4011, 2012
24) Juraschek SP, Miller ER 3rd, Gelber AC : Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **63** : 1295-1306, 2011
25) Dalbeth N, Palmano K : Effects of dairy intake on hyperuricemia and gout. *Curr Rheumatol Rep* **13** : 132-137, 2011
26) Juraschek, SP, Gelber AC, Choi HK, *et al.* : Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Sodium Intake on Serum Uric Acid. Arthritis. *Rheumatol* **68** : 3002-3009, 2016
27) Rai SK, Fung TT, Lu N, *et al.* : The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet, Western diet, and risk of gout in men : prospective cohort study. *BMJ* **9** : 357, 2017
28) Chrysohoou C, Skoumas J, Pitsavos C, *et al.* : Long-term adherence to the Mediterranean diet reduces the prevalence of hyperuricaemia in elderly individuals, without known cardiovascular disease : the Ikaria study. *Maturitas* **70** : 58-64, 2011

29) Alkerwi A, Vernier C, Crichton GE, *et al.* : Cross-comparison of diet quality indices for predicting chronic disease risk : findings from the Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg (ORISCAV-LUX) study. *Br J Nutr* **113** : 259-269, 2015
30) 日本泌尿器科学会，日本泌尿器内視鏡学会，日本尿路結石症学会（編）：尿路結石症診療ガイドライン2013年版（第2版）．金原出版，96, 2012
31) Mineo I, Tarui S : Myogenic hyperuricemia : what can we learn from metabolic myopathies? *Muscle Nerve* **Suppl 3** : S75-81, 1995
32) Yamanaka H, Kawagoe Y, Taniguchi A, *et al.* : Accelerated purine nucleotide degradation by anaerobic but not by aerobic ergometer muscle exercise. *Metabolism* **41** : 364-369, 1992
33) Williams PT : Relationship of distance run per week to coronary heart disease risk factors in 8283 male runners. The National Runners' Health Study. *Arch Intern Med* **157** : 191-198, 1997
34) 伊藤 朗：高尿酸血症の運動処方．身体活動と生活習慣病　運動生理学と生活習慣病予防・治療最新の研究　日本臨床（増刊）**58** : 431-436, 2000
35) 厚生労働省　厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会　次期国民健康づくり運動プラン策定専門委員会編：身体活動・運動．健康日本21（第2次）の推進に関する参考資料．104-110, 2012
36) 大山博司，諸見里仁，大山恵子，他：高尿酸血症患者に対する運動負荷の影響．痛風と核酸代謝 **39**：96-97, 2015
37) Qiu L, Cheng XQ, Wu J, *et al.* : Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces. *BMC Public Health* **13** : 664, 2013

C 治療

12 小児の高尿酸血症

要点

- 小児では高尿酸血症の診断に際して，年齢別の血清尿酸基準値を考慮すべきである．
- 痛風は小児期にはきわめてまれであり，そのほとんどは何らかの基礎疾患をもつ．
- 乳幼児期から高尿酸血症を呈する疾患として，先天代謝異常症（酵素異常症，トランスポーター異常症），ダウン症候群があげられる．急性胃腸炎は高尿酸血症をきたす疾患として小児科臨床で遭遇する頻度が高いが，通常輸液により高尿酸血症はすみやかに改善する．
- 肥満小児は高尿酸血症の合併頻度が高い．小児期の高尿酸血症は，メタボリックシンドロームを合併しやすく，また成人期の生活習慣病（特に心血管病変）を発症する危険因子である可能性が指摘されている．
- 小児期の高尿酸血症の薬物治療として古くからアロプリノールが用いられているが小児科領域における有効性や安全性は不明である．新しい尿酸降下薬であるフェブキソスタットも臨床に導入され，小児患者を対象とした有効性，安全性および薬物動態に関する臨床試験が開始されている．

小児の高尿酸血症は臨床では遭遇する機会が多く，その要因としてさまざまな疾患や病態がある．小児の高尿酸血症について現段階におけるエビデンスを可能な限り紹介する．

1 小児の高尿酸血症の診断

小児の高尿酸血症を診断するにあたり，コンセンサスの得られた血清尿酸値（以下：尿酸値）のカットオフ値は国内外で見当たらないが，5.5，6.0，7.0 mg/dL などのカットオフ値が文献的には用いられている．しかし，小児では年齢とともに血清尿酸値は上昇するので[1,2]，乳児期から思春期に至る一律のカットオフ値を設定するのではなく，年齢を考慮した基準値を用いるのが妥当である．健康な小児を対象としたものではないが，軽症感染症，種々の検査入院や耳鼻科，眼科等の手術患者で血清尿酸値に異常をきたさないと考えられる患者を対象として作成された基準値を表 1 に示す[2]．なお，男児の血清尿酸値が有意に女児を上まわる年齢については，過去の報告では若干の差がみられるが，およそ 13 ～ 15 歳と考えられる．

2 高尿酸血症を呈する疾患

小児期に高尿酸血症を呈する疾患の一覧を表 2 に示す．多くの疾患は成人期とオーバーラップするが，小児期の特徴を以下に記す．

1） 痛風

加藤らの 2008 ～ 2012 年度の 5 年間における 18 歳以下の痛風患者実態調査によると，痛風患者の報告はわずか 11 例であった[3]．その特徴として，男子に多い（男：女＝ 9：2），思春期発症および何らかの基礎疾患をもつ患者がほとんどであったことがあげられる．イギリスのデータベースの成績では，男女とも 25 万人近い数を対象にし，25 歳未満の痛風患者数は男子 12 例，女子 1 例であった[4]．以上より，小児期・思春期の痛風はきわめてまれであるといえる．

2） 急性疾患

①急性胃腸炎

急性胃腸炎は，小児期に高尿酸血症をきたす疾患のなかで最も頻度の高いものである[2]．なかでも消化管障害の強いロタウイルス感染症に高率に発症し，乳幼児に多いこと，血清尿酸値はほかの胃腸炎に比して高く 10 mg/dL を超えることもまれではないことが報告

表1　血清尿酸値の年齢別基準値

年齢（歳）	～1	1～3	4～6	7～9	10～12	13～15	
	（男女差なし）					男児	女児
平均（mg/dL）	2.9	3.3	3.6	4.2	4.3	5.6	4.4
標準偏差	0.87	0.76	0.95	0.85	0.91	0.71	0.88
上限値*（mg/dL）	4.7	4.9	5.5	5.9	6.2	7.0	6.2

*：平均値＋2標準偏差で切り上げ設定.
〔久保田優：小児科領域の高尿酸血症．痛風と核酸代謝 33：37-43, 2009　より改変〕

されている[5]．胃腸炎における高尿酸血症は，脱水による循環血液の減少が主原因と考えられる．輸液により急速に血清尿酸値は低下するため，尿酸降下薬の投与は不要である．近年，新しい尿酸排泄のトランスポーターとしてABCG2が発見された．この蛋白の機能異常をきたす遺伝子多型が日本人に高頻度で認められることから，ロタウイルス感染症による高尿酸血症の発症率が日本人に高いことと関連しているのではないかと考えられ[6]，実際にABCG2遺伝子変異がある急性胃腸炎の患児血清尿酸値の有意の上昇が報告されている[7]．

②気管支喘息

気管支喘息の患児において血清尿酸値は高値を示す傾向があり，特に大発作時に血清尿酸値が上昇する傾向がある．喘息発作時の脱水やアシドーシスが関与するという説があるが，その原因は明らかではない．治療薬として用いられるテオフィリンにも血清尿酸値を上昇させる作用が報告されており，発作時にテオフィリンを用いる場合は血清尿酸値に注意が必要である[8]．

③腫瘍崩壊症候群

小児期の造血系腫瘍（白血病・リンパ腫）は，一般に発症時の腫瘍量が大きく，また化学療法に対する感受性が高い．そのため，化学療法により細胞死をきたした腫瘍細胞から，核酸やリンなどの代謝産物が短時間に大量に細胞外液中に排出され，高尿酸血症を含む腫瘍崩壊症候群（TLS）をきたしやすい．わが国の小児白血病・リンパ腫ガイドラインでは，造血系腫瘍をTLSリスクから3つの群に分け，予防策として，①高リスク群：ラスブリカーゼ製剤（0.2 mg/kg，1日1回最大7日間），②中リスク群：アロプリノール（10 mg/kg/日，分3経口）と尿アルカリ化，③低リスク群：輸液のみ，を治療12時間前から行うことを推奨している[9]．

表2　小児期に高尿酸血症を呈する疾患および病態

⑴　症候性
1.　急性疾患
　a）　胃腸炎（特にロタウイルス感染症）
　b）　気管支喘息（特に発作時）
　c）　腫瘍崩壊症候群（TLS）（急性白血病，悪性リンパ腫の寛解導入療法時）
　d）　溶血性貧血（溶血発作時）
2.　慢性疾患
　a）　痛風
　b）　ダウン症候群
　c）　先天性心疾患（特にチアノーゼ型）
　d）　慢性腎疾患（CKD）
　e）　甲状腺機能低下症
　f）　先天代謝異常症
　　プリン代謝酵素（HGPRT欠損*1・低下，ホスホリボシルピロリン酸〈PRPP〉合成酵素亢進）
　　筋肉代謝酵素（グルコース-6-フォスファターゼ欠損*2，ホスホフルクトキナーゼ欠損*3）
　g）　家族性若年性高尿酸血症性腎症（FJHN）
⑵　非症候性
1.　肥満
2.　過食（特にプリン体を多く含む食品）
3.　激しい運動
4.　薬物性
　a）　テオフィリン
　b）　抗てんかん薬（テグレトール，バルプロ酸等）
　c）　免疫抑制薬（シクロスポリン，タクロリムス）
　d）　利尿薬（フロセミド，サイアザイド系）

*1：Lesch-Nyhan症候群，*2：von Gierke病，*3：Tarui病.

3）　慢性疾患

①ダウン症候群

ダウン症候群では思春期以降に高尿酸血症をきたしやすい[10]．しかし，年齢別の基準値を用いた研究から幼児期から高尿酸血症が高頻度でみられることが明らかとなった[11]．肥満，運動不足や偏った食事などが原因とされているが確証はない．壮年期には，痛風や腎

障害のリスクが高いためアロプリノールを使用する例も多い.

②先天代謝異常症

表 2 に示す先天代謝異常症は尿酸産生過剰型の高尿酸血症をきたす．疾患特有の症状（たとえば Lesch-Nyhan 症候群では自傷行為や発達遅滞）を呈する以前から高尿酸血症がみられることが多い．乳幼児期に原因不明の高尿酸血症がみられた場合は，これらの疾患を考慮に入れるべきである.

③先天性心疾患

先天性心疾患（特にチアノーゼ型）で高尿酸血症がみられる場合がある[12]．多血症により増加した赤血球の崩壊や，低酸素症による ATP 異化亢進が原因とされる.

3 肥満と生活習慣病

1） 肥満およびメタボリックシンドローム

文部科学省の調査によると，小児肥満は 1970 年頃より著しい増加をみたが 2006 年度からやや減少傾向にある．2015 年の統計では 14 歳児のおよそ 7.5% が肥満であり，その率は男児が女児よりやや高い．肥満小児において高尿酸血症の頻度が一般の集団より高いことは，国内外でエビデンスをもって認められている[13-17]．わが国の肥満小児における高尿酸血症の割合は，肥満や高尿酸血症の定義によるが，およそ男児では 30% 前後，女児では 10% 超と報告されている[14-16]．一般集団と異なり女児でもかなり高い頻度で高尿酸血症が観察されるのが特徴である.

海外の報告で，高尿酸血症は一般集団においてメタボリックシンドロームの有病率と関連することが明らかになっている[18,19]．Ford らは血清尿酸値が 4.9 mg/dL を超えると有意にメタボリックシンドロームの有病率が高まるとしている[18]．一方，わが国の 6 ～ 15 歳の肥満小児を対象にした研究で，メタボリックシンドロームの罹患率は，血清尿酸値高値群 37.1%，血清尿酸値正常群 15.6% と有意の差がみられた[15]．1,559 人の肥満小児（6 ～ 15 歳）において，血清脂質は血清尿酸値と正の相関を示すこと，血清尿酸値のメタボリックシンドローム発症を予測する閾値は男児 5.25 mg/dL，女児は 5.05 mg/dL であると報告された[16].

2） 生活習慣病発症との関連

Bogalusa Heart Study に登録された 5 ～ 17 歳小児の 12 年以上に及ぶ追跡調査では，血清尿酸値の上昇は小児期やそれに続く成人期の血圧上昇の独立した危険因子であることが明らかになった[20]．海外では，そのほかにも小児期の高尿酸血症と高血圧発症の関連の研究報告は散見され，小児期の高尿酸血症は思春期・成人期の血圧上昇の危険因子となる可能性が示唆されている．また，Rodenbach らは，600 人を超える 8 ～ 12 歳の小児を 5 年以上追跡調査し，初診時の高尿酸血症は慢性腎臓病（CKD）進行の危険因子であったと指摘している[21]．わが国では，小児期の高尿酸血症を一定期間追跡し，高血圧を含む生活習慣病発症への影響を検討したコホート研究は見当たらない.

4 治療

1） 薬物治療

小児期の痛風を含む症候性高尿酸血症に対して，尿酸降下薬（特にアロプリノール）を使用し有効とした症例報告は多いが，投与方法に関するエビデンスはない．わが国で開発されたフェブキソスタットを腎障害を伴う高尿酸血症患者に投与し，有効かつ安全であったという報告が近年みられる[22]．フェブキソスタットについては，わが国において，痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象とした有効性，安全性と薬物動態を評価する非盲検，非対照多施設共同試験が進行中である．また，思春期において血清尿酸値を低下させる治療がその後の血圧上昇を抑えるという研究報告から[23,24]，高尿酸血症患者の思春期からの治療が，高血圧発症の予防につながる可能性を示している.

2） その他の治療

小児期の無症候性高尿酸血症の主たる原因は肥満であり，肥満に対する栄養療法や運動療法が有効であると考えられる．これらの療法は，特に両者を併用した場合，体重減少だけでなく血糖値や脂質値の改善に繋がることが報告されている[25]．しかし，血清尿酸値への直接の影響を検討した研究は見当たらない.

おわりに

今後の課題として，①小児高尿酸血症を診断する年齢を考慮したカットオフ値の設定，②肥満小児を中心とした高尿酸血症の成人期へのトラッキングと生活習慣病発症との関連の研究，③種々の尿酸降下薬の小児患者への適用の妥当性，があげられる．小児科と内科との連携や多施設共同の疫学的研究によるエビデンスの集積が望まれる．

文　献

1) Clifford SM, Bunker AM, Jacobsen JR, *et al.* : Age and gender specific pediatric reference intervals for aldolase, amylase, ceruloplasmin, creatine kinase, pancreatic amylase, prealbumin, and uric acid. *Clin Chim Acta* **412** : 788-790, 2011
2) 久保田優：小児科領域の高尿酸血症．痛風と核酸代謝 **33** : 37-43, 2009
3) 加藤玲奈，久保田優，東山幸恵，他：小児期および思春期に発症した痛風に関する全国調査．痛風と核酸代謝 **38** : 43-48, 2014
4) Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, *et al.* : Gout epidemiology : results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* **64** : 267-272, 2005
5) 松永健司：ウイルス性胃腸炎患児急性期の尿酸値測定とその意義．小児科臨床 **69** : 1221-1228, 2016
6) Kaneko K, Kimata T, Tsuji S : Genetic predisposition to hyperuricaemia in rotavirus gasto-enteritis. *Paediatr Int Child Health* **35** : 165, 2015
7) Matsuo H, Tsunoda T, Ooyama K, *et al.* : Hyperuricemia in acute gastroenteritis is caused by decreased urate excretion via ABCG2. *Sci Rep* **6** : 31003, 2016
8) Shimizu T, Morikawa A, Maeda S, *et al.* : Effect of theophylline on serum uric acid levels in children with asthma. *J Asthma* **31** : 387-391, 1994
9) 日本小児血液・がん学会（編）：支持療法，腫瘍崩壊症候群の標準的治療は何か．小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン．113-115, 2011
10) Pant SS, Moser HW, Krane SM : Hyperuricemia in Down's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **28** : 472-478, 1968
11) Kashima A, Higashiyama Y, Kubota M, *et al.* : Children with Down's syndrome display high rates of hyperuricaemia. *Acta Paediatr* **103** : e359-364, 2014
12) Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F : Hyperuricaemia in congenital heart disease patients. *Cardiol Young* **25** : 29-34, 2015
13) 遠藤洋臣：高尿酸血症と痛風，小児の高尿酸血症．診断と治療 **84** : 909-913, 1996
14) 小山千嘉子，高橋 勉，小山田美香，他：小児内分泌学の進歩2006．児童生徒における肥満と尿酸値の関係．ホルモンと臨床 **54** : 1031-1036, 2006
15) 豆本公余，久保田優，小嶋千明，他：肥満小児のメタボリックシンドローム診断における血清尿酸値の有用性．痛風と核酸代謝 **36** : 113-120, 2012
16) Ishiro M, Takaya R, Mori Y, *et al.* : Association of uric acid with obesity and endothelial dysfunction in children and early adolescents. *Ann Nutr Metab* **62** : 169-176, 2013
17) Denzer C, Muche R, Mayer H, *et al.* : Serum uric acid levels in obese children and adolescents : linkage to testosterone levels and pre-metabolic syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* **16** : 1225-1232, 2003
18) Ford ES, Li C, Cook S, *et al.* : Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* **115** : 2526-2532, 2007
19) Lee MS, Wahlqvist ML, Yu HL, *et al.* : Hyperuricemia and metabolic syndrome in Taiwanese children. *Asia Pac J Clin Nutr* **16**（**suppl 2**）: 594-600, 2007
20) Alper AB, Chen W, Yau L, *et al.* : Childhood uric acid predicts adult blood pressure : The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* **45** : 34-38, 2005
21) Rodenbach KE, Schneider MF, Furth SL, *et al.* : Hyperuricemia and Progression of CKD in Children and Adolescents : The Chronic Kidney Disease in Children（CKiD）Cohort Study. *Am J Kidney Dis* **66** : 984-992, 2015
22) 山口玲子，藤田直也，山川 聡，他：小児の高尿酸血症患者におけるフェブキソスタットの治療効果の検討．日児腎誌 **160** : 2016
23) Soletsky B, Feig DI : Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension* **60** : 1148-1156, 2012
24) Assadi F : Allopurinol enhances the blood pressure lowing effect of enalapril in children with hyperuricemic essential hypertension. *J Nephrol* **27** : 51-56, 2014
25) 日本肥満学会（編）：小児肥満症の治療，小児肥満症診療ガイドライン 2017．ライフサイエンス出版，51-61, 2017

C 治療

13 医療経済の視点と高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン

要点

- ACR，EULAR のガイドラインやオーストラリア・ニュージーランドからの推奨でもコストが意識されており，特に EULAR のガイドラインではより強調されている．
- 本ガイドラインの改訂作業において，今後は費用や費用対効果といった観点の重要性が増してくることが予想される．

Minds では，診療ガイドラインを次のように定義している[1]．

「診療上の重要度の高い医療行為について，エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価，益と害のバランスなどを考量して，患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」

ここには明確に医療経済評価について記載はないが，「最適」という文言のなかに患者の経済的負担を考えなければならない状況がありえる．たとえば，「関節リウマチ診療ガイドライン 2014」[2] においては，各医薬品の日本における「薬価」がその医薬品を本ガイドラインに収載するかどうかを決定する 1 つの要素として使われた．

ただし，本書のような治療ガイドラインに医療経済的な考え方をもちこむことには抵抗がある方もおられるかもしれないので，医療経済という考え方の基礎になる医療経済学について最初に紹介したい．

図 1 にあるように，医療はさまざまな学問に支えられている．その主たるものは一定の原理に従って，体系的に組織化された知識や方法である，つまり学問である医学であることはいうまでもない．さらに，医学の応用である医療においても，「根拠に基づく医療（EBM）」の導入により，「医療」は限りなく学問（科学）に基づくものとなってきている．

問題は，医療の可能性は無限であるが医療を行うのには，お金が必要であるということである．医学の研究は誰でも行うことができるが，医療は（主に）医師が行うものである．つまり制限が加えられている．これは，医療を行うことには制限があるということである．同じように，金銭面からどんな医療を行うべきかあるいは行われているのかを分析する必要性があり，そのための学問の必要性が生まれた．これが医療経済学の 1 分野である「医療技術評価（HTA）」となる．ここでは医療技術とするが，薬物もこの範疇に含まれる．

1 医療技術評価の手法

HTA は医療サービスの各新技術を医療保険でカバーすべきかについての判断指標となったり，医療技術の値段を決めたりする手法として位置づけられている．代表的な手法は以下に記す．

1） 費用効果分析

費用効果分析は CEA と略される．この手法は，費用に対する医療行為により生じる平均余命の伸び等の自然的単位を効果として測る方法である．

2） 費用効用分析

費用効用分析は CUA と略される．前述した CEA のような客観的指標に加えて，QOL を考慮した平均余命の伸び（QALY）を用いることが多い．すなわち，健康状態によって，同じ生存であっても QOL が異なるとの考えに基づく．具体的には，完全に健康な状態を 1 にして，たとえば失明していると 0.5 であると仮定する．そして，健康状態の 0 ～ 1 を係数として年数を乗じて効果と評価する．ただし，個人の感じ方の違いを表現することは難しく一貫性に欠けるとされ，効用の個人間比較が困難との指摘もある．

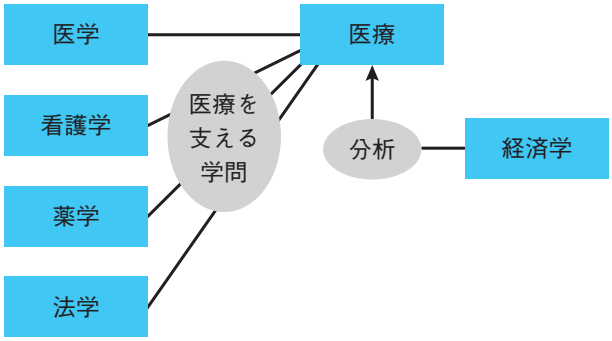


図 1　医療をめぐる学問

3）　費用便益分析

費用便益分析は CBA と略される．ほかの分析方法より応用範囲が広い．たとえば，公共投資が社会に及ぼすすべての利益・損失を貨幣価値で測定し，便益が費用に見合っているかを計算する．私企業の意思決定にも売上高など私的便益と私的費用を比較するかたちで応用できる．また，社会全体の意思決定では，社会的便益と社会的費用を比較する．たとえば，道路を建設するのであれば，便益として，節約時間 / 自動車の運行費用の節減，事故の回避・緩和 / 既存道路の混雑軽減としたりする．その一方で費用として，建設費用 / 追加的維持費，料金徴収費などを計算し，便益と費用の差で計算することになる．ここで，費用には機会費用（opportunity cost）すなわち，ある選択を行うことにより失ったもののうちで最大の価値をもつものの価値を含むことに注意を要する．機会費用の考え方は，ある制約（時間や予算）の下で最大の成果を考える場合には欠くことができない経済学的な考え方になる．また，医療の場合には，便益とは，自発的支払額，すなわち，消費者がその行為に自発的に支払ってもよい最高額，自発的支払水準（willingness to pay：WTP）で計算する．ただし，この分野の場合には，便益や損失を貨幣価値に換算することが難しく正確さに欠けるという批判がある．

4）　費用最小化分析

費用最小化分析は CMA と略される．同一の効用をもたらす医療のなかで最も費用の安いものを分析する手法である．

以上 1）～ 4）までの 4 つのような費用効果分析を薬物に対する経済的な意思決定に用いる分析を薬物（医薬）経済学という．たとえば，当該医薬品を投与した場合に発生する費用と結果を明確化し，異なる治療プログラムを比較する場合がこれにあたり，簡単にいえば費用対効果を考える根拠，意思決定でいえば，費用対効果を考えて治療を選択する根拠になり，最近では，高額な薬物についての評価などで注目されている．

2　高尿酸血症・痛風の治療との関連

わが国では医薬品・医療機器を対象とした費用対効果評価の試行的導入が 2016 年に開始され，2018 年 4 月には，試行的導入の評価対象品目（13 品目）に対して実際に費用対効果に基づく価格調整も実施された．2018 年 6 月に閣議決定された「経済財政運営と改革の基本方針 2018 年」（いわゆる“骨太の方針”）では，「費用対効果評価については本格実施に向けてその具体的内容を引き続き検討し，2018 年度中に結論を得る」と記されるのと同時に，新規医薬品や医療技術の保険収載の判断に費用対効果や財政影響などの経済性評価が活用される可能性も示唆されている．これからのわが国の医療行政において医療技術に対する費用対効果評価が大きな役割を果たすことは間違いないが，海外ではすでに多くの国で，医療技術の償還可否判断等の意思決定などに費用対効果などの経済性を考慮している．また，それに対応して，諸外国の臨床ガイドラインでは，費用や費用対効果に言及するものも多い．

1）　ガイドラインとの関連

2012 年の米国リウマチ学会（ACR）ガイドライン[3]では，推奨治療の判断の条件に経済性は含まれていないが，英国国立医療技術評価機構（NICE）において独立したエビデンスレビューグループによる費用分析の評価により，高額なフェブキソスタットは，アロプリノールに対して禁忌や不耐性の痛風患者の尿酸降下療法に推奨されるべきと結論づけられたことが紹介されている．また，生物学的製剤の増加が予想される本領域における費用対効果評価の重要性が示唆されている．

オーストラリア・ニュージーランドの医師等による推奨文[4]では，アロプリノールがファーストライン治療として推奨されているが，そこでは効果，安全性とともに費用が考慮されていた（費用対効果については十分な情報なしとされている）．

欧州リウマチ学会（EULAR）によるガイドライン[5]は前述 2 つのガイドラインと比べて最も費用対効果を

意識したものになっており，アウトカム指標としてeconomic evaluationが考慮されている．費用対効果評価では効果指標としてQALYが用いられ（QALYが利用不可の場合は血清尿酸値のような疾患特異的な指標が用いられた），費用対効果の評価指標は，増分費用効果比（ICER）が用いられている．ICERとは比較対照治療に対して評価対象治療が効果1単位を獲得するために必要となる追加費用を意味する．

2） アロプリノールの医療経済

アロプリノールは適切な長期的な尿酸降下療法として推奨されているが，実際にアロプリノールを対象に行われた経済分析の結果が示されている．アロプリノールは非薬物治療よりも効果（年間発作回避率）が大きいが，費用もより多く必要とする．そこでICER（避けられた急性期発作1回あたり追加費用）を計算すると点推定値は247.4ドル／避けえた発作，感度分析による幅は99.59ドル／避けえた発作～489.26ドル／避けえた発作となった．これは，アロプリノールの服用患者は，追加的な急性期発作を避けるために99.59ドル～489.26ドル要することを示すが，もし年間3回以上発作を起こすような患者の場合，アロプリノールによる治療はむしろ費用削減をもたらす結果になるとしている．結論として，アロプリノールは慢性的な痛風に対する長期管理の方法として費用効果的な治療であるとされている．

3） HTAの今後

今回取り上げた海外の3つのガイドライン等ではいずれも費用や費用対効果を考慮しているものの，位置づけはガイドラインごとに異なり，EULARのガイドラインが最も費用や費用対効果を考慮したものであった．諸外国では欧州が最も積極的に費用対効果を医療行政に活用しており，EULARでも参照されたイギリスのNICEにおける取組みはその代表的なものである．EULARのガイドラインにおける費用対効果の扱いが際立っているのも欧州のこのような環境が影響しているものと考えられる．

費用対効果に加え，追加的な臨床的有効性・安全性，財政への総合的な影響などを考慮して医療技術の償還可否などを判断するHTAは，欧州のみならずさまざまな国での導入が進んでいる．HTAの国際学会（HTAi）も存在し，毎年開催される年会は，各国のHTA担当機関・担当者同士の意見交換の場となっている．HTAによる判断（償還可否判断など）は，その国の医療制度や財政状況に大きく依存するため，他国の判断を日本に適応することはできない．

近年，さまざまな疾患領域において革新的な医薬品・医療機器の開発が進んでいるが，それらは多くの場合非常に高額である．健康改善の点では患者や社会に大きな恩恵をもたらす半面，財政的には大きな負担となる．このような医療技術の価格づけや保険償還判断は今後のわが国の医療行政において大きな課題となることは間違いないが，臨床ガイドラインの開発においても，治療の推奨判断において経済性を考慮するのかどうか，考慮するのであればどのように考慮するのかは，今後の大きな検討課題となることが予想される．

おわりに

ACR，EULARのガイドラインやオーストラリア・ニュージーランドからの推奨でもコストが意識されており，特にEULARのガイドラインではより強調されている．

日本では2016年から医薬品・医療機器を対象とした費用対効果評価が試行的に導入され，いよいよ医療行政における費用対効果の評価が開始された．

本ガイドラインの改訂作業において，今後は費用や費用対効果といった観点の重要性が増してくることが予想される．

文　献

1）福井次矢，山口直人監：Minds診療ガイドライン作成の手引2014．医学書院，2014
2）日本リウマチ学会（編）：関節リウマチ診療ガイドライン2014．メディカルレビュー社，2014
3）Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, *et al.* : 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1 : systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **64** : 1431-1446, 2012
4）Graf SW, Whittle SL, Wechalekar MD, *et al.* : Australian and New Zealand recommendations for the diagnosis and management of gout : integrating systematic literature review and expert opinion in the 3e Initiative. *Int J Rheum Dis* **18** : 341-351, 2015
5）Zhang W, Doherty M, Bardin T, *et al.* : 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

付　録

付録①　プリン体含量　食品中

・下表に，食品 100 g あたりのプリン体量（mg/100 g），および定食のような食事 1 食分に含まれる各食品のプリン体量（mg/1 食分）を示す．
・細胞分裂の盛んな組織（芽や根の先など）では，プリン体である DNA 量が増加していると考えられる．
・定食（主食＋主菜＋副菜＝一汁二菜または一汁三菜）のような食事で，主菜の肉や魚を 80 ～ 100 g 使っている場合，定食 1 食分のプリン体量は，およそ 140 ～ 180 mg である．プリン体の少ない豆腐，納豆，卵，乳製品を主菜にすると，1 食分のプリン体量は，30 ～ 40 mg となる．
・野菜や海藻は尿が酸性に傾き過ぎるのを防ぐため，副菜は野菜，海藻などを中心にするとよい．
・1 日のプリン体量を約 400 mg にするためには，バランスのとれた定食のような食事を 2 回，あとの 1 回はプリン体の少ない食材を使った軽めの食事とすればよいと考えられる．

食　品	部位，原材料，保存・調理形態，など	プリン体（mg/100 g）	プリン体（mg/1 食分）	1 食分	出典
穀　類					
玄米		37.4	29.9	80 g（ご飯 1 杯 180 g 分）	1
白米		25.9	20.7	80 g（ご飯 1 杯 180 g 分）	1
胚芽米		34.5	27.6	80 g（ご飯 1 杯 180 g 分）	1
大麦		44.3	4.4	10 g（大さじ 1 杯）	1
蕎麦粉		75.9	75.9	100 g（1 カップ）	1
小麦粉	薄力粉	15.7	15.7	100 g（1 カップ）	1
	中力粉	25.8	25.8	100 g（1 カップ）	1
	強力粉	25.8	25.8	100 g（1 カップ）	1
スパゲティ		6.8	13.6	200 g	16
食パン		4.4	2.6	60 g	16
うどん	ゆで	12.1	30.3	250 g	16
そば	ゆで	7.7	15.3	200 g	16
豆　類					
乾燥大豆		172.5	60.4	35 g（1/4 カップ）	1
乾燥小豆		77.6	31.0	40 g（1/4 カップ）	1
乾燥黒豆		67.1	23.5	35 g（1/4 カップ）	15
ピーナッツ		49.1	9.8	20 g（20 粒）	5
そら豆		35.5	17.8	50 g（10 粒）	6
豆腐	冷奴	31.1	31.1	100 g（1/3 丁）	7
	湯豆腐（3 分）	21.9	21.9	100 g（1/3 丁）	7
豆腐		20.0	20.0	100 g（1/3 丁）	13
高野豆腐		293.1	49.8	17 g（1 枚）	13
油揚げ		54.4	10.9	20 g（1 回分）	13
豆乳		22.0	43.9	200 g（1 カップ）	7
おから		48.6	48.6	100 g（1 カップ）	7
枝豆		47.9	19.2	40 g（50 粒）	7
赤エンドウ豆	乾燥品	25.4	1.3	5 g（15 ～ 20 粒）	15
ひよこ豆	乾燥品	26.1	13.1	50 g（30 ～ 40 粒）	15
納豆		113.9	45.6	40 g（小 1 パック）	1
アーモンド		31.4	4.7	15 g（10 粒）	6
くるみ		19.6	1.0	5 g（2 ～ 3 粒）	15
グリンピース		21.8	2.2	10 g（20 粒）	15
グリンピース缶詰		18.8	1.9	10 g（大さじ 1 杯）	1
卵・乳製品					
卵	鶏卵	0.0	0.0	50 g（1 個）	1
	うずら卵	0.0	0.0	10 g（1 個）	1

食 品	部位，原材料，保存・調理形態，など	プリン体 (mg/100 g)	プリン体 (mg/1 食分)	1 食分	出典
乳製品	牛乳	0.0	0.0	200 g (1 カップ)	1
	ヨーグルト (M)	5.2	5.2	100 g	13
	飲むヨーグルト	1.4	1.4	100 g	11
	チーズ	5.7	1.1	20 g (1 枚)	1
	粉チーズ	12.9	2.6	20 g	13
野菜など					
カリフラワー		57.2	28.6	50 g	1
ほうれん草	葉 (生)	51.4	20.6	40 g	7
	芽 (生)	171.8	68.7	40 g	7
小松菜	葉 (生)	10.6	4.2	40 g	8
	芽 (生)	39.0	15.6	40 g	8
ブロッコリー		70.0	35.0	50 g	7
ブロッコリースプラウト		129.6	13.0	10 g	7
もやし		35.0	17.5	50 g	7
豆もやし		57.3	28.7	50 g	6
貝割れ大根		73.2	7.3	10 g	7
アスパラガス	上部	55.3	27.7	50 g	8
	下部	10.2	5.1	50 g	8
たけのこ	上部	63.3	31.6	50 g	8
	下部	30.8	15.4	50 g	8
おくら		39.5	7.9	20 g	7
長ねぎ		41.4	8.3	20 g	9
ピーマン		2.4	1.2	50 g	9
なす		50.7	25.4	50 g	9
ズッキーニ		13.1	6.5	50 g	8
ゴーヤ (にがうり)		9.9	4.9	50 g	8
白菜		7.0	3.5	50 g	13
にら		19.4	9.7	50 g	13
大根	根	1.7	0.9	50 g	13
	葉	33.6	16.8	50 g	13
キャベツ		3.2	1.6	50 g	13
きゅうり		9.4	4.7	50 g	13
タマネギ		2.2	1.1	50 g	13
人参		2.1	1.1	50 g	13
アボカド		18.4	9.2	50 g	13
とうもろこし		11.8	5.9	50 g	13
かぶ		3.9	1.9	50 g	13
トマト		6.5	3.3	50 g	13
菜の花		26.9	13.5	50 g	14
さやえんどう		10.4	2.1	20 g	14
さやいんげん		7.4	1.5	20 g	14
レタス		4.6	2.3	50 g	14
プチトマト		3.1	1.5	50 g	13
ミョウガ		7.8	0.8	10 g (1 個分)	8
大葉 (シソ葉)		41.4	0.4	1 g (2 枚分)	7
三つ葉		11.6	0.3	3 g (1 本分)	15
ゴマ		36.3	0.4	1 g	15
にんにく		17.0	0.9	5 g (1 かけ分)	7
生姜		2.3	0.1	5 g (1 かけ分)	7
パセリ		288.9	5.8	2 g (1 口分)	10

食　品	部位，原材料，保存・調理形態，など	プリン体（mg/100 g）	プリン体（mg/1 食分）	1 食分	出典
かぼちゃ		56.6	28.3	50 g	10
さつまいも		17.0	8.5	50 g	13
じゃがいも		6.5	3.3	50 g	13
さといも		1.9	1.0	50 g	13
やまといも		4.1	2.0	50 g	13
こんにゃく		0.3	0.2	50 g	16
春雨	乾燥品	0.6	0.2	30 g	16
いちご		2.1	1.0	50 g	13
バナナ		3.0	1.5	50 g	13
チアシード		58.6	5.9	10 g	15
きのこ類					
なめこ		28.5	5.7	20 g	1
	大	9.5	1.9	20 g	7
えのきだけ		49.4	24.7	50 g	1
つくりたけ（マッシュルーム）		49.5	24.8	50 g	1
ひらたけ		142.3	71.2	50 g	1
舞茸		98.5	49.2	50 g	7
ブナシメジ		20.8	10.4	50 g	7
ブナピー		30.8	15.4	50 g	8
エリンギ		13.4	6.7	50 g	7
生椎茸		20.8	8.3	40 g（2 個）	7
白色ひらたけ		66.7	33.4	50 g	13
うすひらたけ		37.9	18.9	50 g	13
椎茸　菌興 115 号		15.6	6.3	40 g	13
椎茸　菌興 240 号		26.1	10.5	40 g	13
椎茸　菌興 697 号		29.5	11.8	40 g	13
はたけしめじ		16.0	8.0	50 g	13
やなぎまつたけ		26.2	13.1	50 g	13
白色あらげきくらげ		6.9	3.5	50 g	13
やまぶしたけ		33.5	16.7	50 g	13
きくらげ	乾燥	155.7	7.8	5 g（乾燥品）	13
干し椎茸	乾燥	379.5	15.2	4 g（乾燥 2 枚）	1
だし用椎茸	乾燥	242.3	9.7	4 g（乾燥 2 枚）	9
	もどした後	77.7	3.1	4 g（乾燥 2 枚）	9
海草類					
わかめ	乾燥	262.4	5.2	2 g	9
もずく	乾燥	15.4	0.3	2 g	9
ひじき	乾燥	132.8	2.7	2 g	9
焼き海苔	乾燥	591.7	11.8	2 g	13
昆布	乾燥	46.4	0.9	2 g	5
調味料					
味噌	赤味噌	63.5	6.4	10 g（大さじ 1/2 強）	7
	白味噌	48.8	4.9	10 g（大さじ 1/2 強）	7
醤油		45.2	2.7	6 g（小さじ 1）	7
薄口醤油		55.3	2.8	5 mL（小さじ 1）	13
塩麹		13.8	1.4	10 g（大さじ 1/2 強）	15
酒粕		89.2	8.9	10 g（大さじ 1/2 強）	15
みりん		1.2	0.1	6 g（小さじ 1）	9
ナンプラー（魚醤）		93.1	5.6	6 g（小さじ 1）	9
オイスターソース		134.4	8.1	6 g（小さじ 1）	9

食 品	部位，原材料，保存・調理形態，など	プリン体（mg/100 g）	プリン体（mg/1 食分）	1 食分	出典
豆板醤		8.7	0.9	10 g（大さじ 1/2 強）	15
焼肉のたれ		14.9	0.7	5 g（小さじ 1）	10
はちみつ		0.9	0.0	5 g（小さじ 1）	8
ケチャップ		10.5	3.8	36 g（大さじ 2）	16
カレールー		16.2	3.2	20 g（1 食分）	16
マヨネーズ		0.6	0.1	12 g（大さじ 1）	16
ねりからし		25.3	0.8	3 g	16
本わさび		0.7	0.0	3 g	16
唐揚げ粉		68.7	2.1	3 g（小さじ 1）	6
粉末スープ	コンソメ	179.8	4.5	2.5 g（1 食分）	6
	ポタージュ	37.6	5.6	15 g（1 食分）	6
	クラムチャウダー	47.1	9.4	20 g（1 食分）	10
	中華スープ	185.9	37.2	20 g（1 食分）	10
だしの素		684.8	6.8	1 g（1 食分）	8
中華だし		508.9	12.7	2.5 g（1 食分）	16
お吸もの		233.4	2.3	1 g（1 食分）	8
米ぬか		100.2	1.0	1 g（付着分）	8
肉 類					
豚肉	クビ	70.5	56.4	80 g	2
	カタ	81.4	65.1	80 g	2
	カタバラ	90.8	72.6	80 g	2
	カタロース	95.1	76.1	80 g	2
	カタスネ	107.6	86.1	80 g	2
	バラ	75.8	60.6	80 g	2
	ヒレ	119.7	95.8	80 g	2
	ロース	90.9	72.7	80 g	2
	ランプ	113.0	90.4	80 g	2
	レバー	284.8	227.8	80 g	2
	タン	104.0	83.2	80 g	2
	心臓	119.2	95.3	80 g	2
	腎臓	195.0	156.0	80 g	2
牛肉	クビ	100.6	80.5	80 g	2
	ミスジ	104.0	83.2	80 g	2
	カタバラ	77.4	61.9	80 g	2
	カタロース	90.2	72.2	80 g	2
	ブリスケ	79.2	63.3	80 g	2
	リブロース	74.2	59.4	80 g	2
	ヒレ	98.4	78.7	80 g	2
	モモ	110.8	88.6	80 g	2
	モモ（生）	135.2	108.2	80 g	13
	モモ（加熱）	143.5	114.8	80 g	13
	スネ	106.4	85.1	80 g	2
	レバー	219.8	175.8	80 g	2
	タン	90.4	72.4	80 g	2
	心臓	185.0	148.0	80 g	2
	腎臓	174.2	139.3	80 g	2
	第 1 胃	83.9	67.2	80 g	2
	ホルモン（大腸）	88.0	70.4	80 g	13

食　品	部位，原材料，保存・調理形態，など	プリン体（mg/100 g）	プリン体（mg/1 食分）	1 食分	出典
鶏肉	手羽	137.5	110.0	80 g	2
	ササミ	153.9	123.1	80 g	2
	モモ	122.9	98.3	80 g	2
	ムネ	141.2	112.9	80 g	13
	ぼんじり	68.8	55.0	80 g	13
	皮	119.7	47.9	40 g	2
	レバー	312.2	249.8	80 g	2
	砂嚢	142.9	57.1	40 g	2
	心臓	125.4	50.1	40 g	13
鴨肉	フォアグラ	81.9	41.0	50 g	14
羊肉	マトン	96.2	77.0	80 g	2
	ラム	93.5	74.8	80 g	2
鯨肉	アカミ	111.3	89.0	80 g	2
	テール	87.6	70.1	80 g	2
馬肉		113.1	90.4	80 g	13
ボンレスハム		74.2	14.8	20 g（2 枚）	2
プレスハム		64.4	12.9	20 g（2 枚）	2
ウィンナーソーセージ		45.5	22.7	50 g（2 ～ 3 本）	2
フランクフルトソーセージ		49.8	24.9	50 g（1 本）	2
ベーコン		61.8	9.3	15 g（1 枚）	2
サラミ		120.4	36.1	30 g	2
コンビーフ		47.0	23.5	50 g	2
レバーペースト		80.0	12.0	15 g	2
魚　類					
カツオ		211.4	169.1	80 g（刺身 5 切）	3
マグロ		157.4	125.9	80 g	3
イサキ		149.3	164.2	110 g（1 尾 200 g）	3
サワラ		139.3	111.5	80 g	3
キス		143.9	86.3	60 g	3
トビウオ		154.6	123.7	80 g	3
ニジマス		180.9	144.7	80 g	3
赤カマス		147.9	118.3	80 g	3
マダイ		128.9	103.1	80 g	3
ヒラメ		133.4	66.7	50 g（刺身 5 切）	3
ニシン		139.6	111.7	80 g	3
マアジ		165.3	115.7	70 g（中 1 尾 150 g）	3
アイナメ		129.1	103.3	80 g	3
マサバ		122.1	97.7	80 g	3
赤アマダイ		119.4	95.5	80 g	3
ブリ		120.8	96.7	80 g	3
サケ		119.3	95.5	80 g	3
アユ		133.1	53.2	40 g（1 尾 80 g）	3
スズキ		119.5	95.6	80 g	3
メバル		124.2	99.4	80 g	3
マイワシ		210.4	105.2	50 g（1 尾 100 g）	3
サンマ		154.9	154.9	100 g（1 尾 150 g）	3
コイ		103.2	82.5	80 g	3
マガレイ		113.0	90.4	80 g	3
ドジョウ		136.0	47.6	35 g（5 尾）	3
ワカサギ		94.8	94.8	100 g（5 尾）	3

食 品	部位，原材料，保存・調理形態，など	プリン体 (mg/100 g)	プリン体 (mg/1 食分)	1 食分	出典
ウナギ		92.1	73.7	80 g	3
ハタハタ		98.5	19.7	20 g (1 尾 50 g)	3
ホッケ		150.0	120.0	80 g	13
銀ダラ	身	123.3	98.6	80 g	13
	皮	66.9	3.3	5 g	13
ムツ	身	150.8	120.7	80 g	13
	皮	382.3	19.1	5 g	13
太刀魚		385.4	308.3	80 g	14
タラ		98.0	78.4	80 g	14
メカジキ		132.1	105.6	80 g	15
タラコ		120.7	24.1	20 g (1/4 腹)	3
スジコ		15.7	3.1	20 g (大さじ 1 杯)	3
カズノコ		21.9	6.6	30 g (1 本)	3
明太子		159.3	31.9	20 g (1/4 腹)	5
キャビア		94.7	18.9	20 g (大さじ 1 杯)	9
とびこ	塩漬け	67.8	13.6	20 g (大さじ 1 杯)	9
	醤油漬け	91.5	18.3	20 g (大さじ 1 杯)	9
貝・軟体動物					
スルメイカ		186.8	186.8	100 g (1/2 杯強)	3
ヤリイカ		160.5	80.2	50 g	3
ホタルイカ		128.1	64.1	50 g (7 杯)	13
タコ		137.3	68.7	50 g	3
クルマエビ		195.3	97.6	50 g (5 尾)	3
大正エビ		273.2	136.6	50 g (2 尾)	3
シバエビ		144.2	57.7	40 g (10 尾)	3
伊勢エビ		102.1	51.1	50 g	13
オキアミ		225.7	67.7	30 g	3
ズワイガニ		136.4	136.4	100 g	3
タラバガニ		99.6	99.6	100 g	3
なまこ		5.5	1.1	20 g	13
アサリ		145.5	50.9	35 g (5 個)	3
カキ		184.5	110.7	60 g (3 個)	3
ハマグリ		104.5	47.0	45 g (3 個)	3
干 物					
マイワシ		305.7	244.5	80 g (2 尾)	3
マアジ		245.8	147.5	60 g (中 1 尾 90 g)	3
サンマ		208.8	187.9	90 g (1 尾 130 g)	3
子持ちシシャモ		149.6	44.9	60 g (3 尾)	13
発酵品					
へしこ (サバ)		207.0	41.4	20 g	14
へしこ (イワシ)		116.3	23.3	20 g	14
乾 物					
干しエビ		749.1	15.0	2 g	10
ちりめんじゃこ		1108.6	22.2	2 g	10
しらす干し		471.5	9.4	2 g	10
カツオブシ		493.3	4.9	1 g	3
ニボシ		746.1	14.9	2 g	3

食　品	部位，原材料，保存・調理形態，など	プリン体（mg/100 g）	プリン体（mg/1 食分）	1 食分	出典
缶　詰					
ツナ		116.9	35.1	30 g	3
サーモン		132.9	39.9	30 g	3
魚類加工品					
ツミレ		67.6	20.3	30 g	3
焼きちくわ		47.7	14.3	30 g	3
笹かまぼこ		47.8	14.3	30 g	3
板かまぼこ		26.4	7.9	30 g	3
鳴門巻き		32.4	9.7	30 g	3
魚ソーセージ		22.6	13.6	60 g	3
はんぺん		12.5	7.5	60 g	13
さつま揚げ		21.4	12.8	60 g	3
酒の肴					
イサキ白子		305.5	91.7	30 g	13
ふぐ白子		375.4	112.6	30 g	14
タラ白子		559.8	167.9	30 g	14
カニミソ		152.2	45.7	30 g	13
ボタンエビ	身	53.4	32.0	60 g	13
	卵	162.5	48.8	30 g	13
ウニ		137.3	13.7	10 g	13
イクラ		3.7	0.7	20 g	13
ホタテ		76.5	45.9	60 g	13
タコワタ		79.8	23.9	30 g	13
イカワタ		59.6	17.9	30 g	13
あんこう	白身（生）	70.0	42.0	60 g	13
	肝（生）	104.3	31.3	30 g	13
	肝（酒蒸し）	399.2	59.9	15 g	13
おつまみ類など					
柿の種		14.1	0.8	6 g（20 粒）	5
生ハム		138.3	27.7	20 g（3 枚）	6
さきいか		94.4	4.7	5 g	6
豚骨ラーメン	スープ	32.7	81.8	250 mL	5
	麺	21.6	32.4	150 g	5
カップ麺（豚骨）		82.0	87.9	一食分（スープ 500 mL，麺 92 g，具 5 g）	4
カップ麺（しょうゆ）		51.7	71.0	一食分（スープ 500 mL，麺 92 g，具 5 g）	4
健康食品					
青汁粉末	ケール	40.2	1.2	3 g（1 回分）	6
	大麦若葉	88.5	2.7	3 g（1 回分）	8
DNA/RNA		21493.6	214.9	1 g（1 日分 4 粒）	6
ビール酵母		2995.7	89.9	3 g（1 日分 10 粒）	6
ビール酵母製品		1206.2	30.2	2.5 g（1 日分 10 粒）	9
クロレラ		3182.7	63.7	2 g（1 日分 10 粒）	6
スピルリナ		1076.8	86.1	8 g（1 日分 40 粒）	8
ローヤルゼリー		403.4	12.1	3 g（2 さじ分）	6
核酸ジュース		8.3	12.4	150 mL（1 回分）	9
大豆イソフラボン		6.9	0.0	0.2 g（1 日分 1 粒）	8
グルコサミン		11.8	0.2	1.5 g（1 日分 6 粒）	8
キチン・キトサン		0.6	0.0	1.5 g（1 日分 3 粒）	8

食 品	部位，原材料，保存・調理形態，など	プリン体 (mg/100 g)	プリン体 (mg/1 食分)	1 食分	出典
多糖類		7.6	0.2	3 g (2 さじ分)	10
ウロコラ		2.9	0.1	3 g (1 回分)	10
コンドロイチン＋ビール酵母		186.1	5.6	3 g (1 日分 10 粒)	10
飲 料					
甘酒		6.2	11.8	190 g (1 本分)	12
フルーツジュース		1.1	2.1	200 mL (1 本分)	11
野菜ジュース		13.7	27.4	200 mL (1 本分)	11
せん茶	乾燥	204.3	4.1	2 g	15
せん茶抽出液		1.7	3.3	200 mL (1 カップ)	15

出典

1：篠田隆子，青柳康夫，菅原龍幸：食品中のプリン塩基量およびそれに対する調理方法の影響．栄養と食糧 **35** (**2**)：103-109, 1982
2：松本美和子，青柳康夫，菅原龍幸：肉および肉製品中のプリン塩基量．栄養と食糧 **30** (**3**)：155-162, 1977
3：篠田隆子，青柳康夫，菅原龍幸：魚および魚製品中のプリン塩基量．栄養と食糧 **34** (**2**)：153-162, 1981
4：金子希代子，佐川博美，藤原夏子，他：ノンアルコールビールおよびインスタント食品におけるプリン体含有量の測定．痛風と核酸代謝 **28** (**2**)：109-114, 2004
5：金子希代子，北村尚也，大谷　萌，他：食品におけるプリン体含有量の測定－大豆加工食品等におけるプリン体含量．痛風と核酸代謝 **30** (**1**)：7-12, 2006
6：金子希代子，工藤優子，西澤裕美子，他：食品におけるプリン体含有量の測定－和食の食材および健康食品について．痛風と核酸代謝 **31** (**1**)：23-29, 2007
7：Kaneko K, Kudo Y, Yamanobe T, *et al.*：Purine contents of soybean-derived foods and selected Japanese vegetables and mushrooms. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **27** (**6-7**)：628-630, 2008
8：金子希代子，伊藤美咲，西井真一郎，他：食品中のプリン体含量の測定－キノコ・野菜類，アルコール飲料，健康食品－．痛風と核酸代謝 **31** (**1**)：72, 2007
9：金子希代子，吉田憲史，小縣摩利，他：食品に含まれるプリン体含量の測定－一部の海藻，魚卵，調味料について．日本薬学会第 128 年会，横浜，3 月 26－28 日，2008
10：金子希代子，稲沢克紀，新開淑恵，他：HPLC を用いた食品中プリン体含量測定法のバリデーション．日本薬学会第 129 年会，京都，3 月 26－28 日，2009
11：Fukuuchi T, Yasuda M, Inazawa K, *et al.*：A simple HPLC method for determining the purine content of beer and beer-like alcoholic beverages. *Anal Sci* **29** (**5**)：511-517, 2013
12：岡田英里香，福内友子，稲沢克紀，他：液体飲料（発泡酒，ビールテイスト飲料，ジュース類）中のプリン体含量の測定．日本薬学会第 133 年会，横浜，3 月 27 日 －30 日，2013
13：Kaneko K, Aoyagi Y, Fukuuchi T, *et al.*：Total purine and purine base content of common foodstuffs for facilitating nutritional therapy for gout and hyperiricemia. *Biol Pharm Bull* **37** (**5**)：709-721, 2014
14：金子希代子，福内友子，稲沢克紀，他：食品中プリン体含量および塩基別含有率の比較．痛風と核酸代謝 **39** (**1**)：7-21, 2015
15：高柳ふくえ，樋口華捺，神代くるみ，他：豆類に含まれるプリン体量の測定．日本薬学会第 136 年会，横浜，3 月 28 日，2016
16：丸山莉加子，松原祐希，山岡法子，他：食品（麺類など）調味料および主食となる食材に含まれるプリン体の定量．第 50 回日本痛風・核酸代謝学会総会，東京，2 月 16－17 日，2017

付録②　プリン体含量　酒類中

・下表に，アルコール飲料 100 mL あたりのプリン体量（mg/100 mL），および勧められる 1 回の飲酒量に含まれるプリン体量（mg/ 1 回量）を示す。

アルコール飲料			プリン体 (mg/100 mL)	プリン体 (mg/1 回量)	1 回量	出典
蒸留酒						
ウイスキー			0.1	0.1	60 mL	1
原酒 15 年ウイスキー			0.3	0.2	60 mL	6
ブランデー			0.4	0.2	60 mL	1
焼酎（25%）			0.0	0.0	90 mL	1
泡盛			0.0	0.0	90 mL	6
混成酒						
梅酒			0.2	0.2	90 mL	6
醸造酒						
日本酒			1.2	2.2	180 mL	1
			1.5	2.8	180 mL	6
			1.5	2.7	180 mL	6
ワイン			0.4	0.8	200 mL	1
白ワイン			1.6	3.2	200 mL	6
赤ワイン			1.6	3.2	200 mL	6
紹興酒			11.6	10.4	90 mL	6
			7.7	6.9	90 mL	6
ビール	A 社	SD	5.2	18.2	350 mL	8
	A 社	SD	3.3	11.6	350 mL	6
	E 社	1985 年当時販売	6.9	34.4	500 mL	1
	K 社	KL	7.4	25.8	350 mL	8
	K 社	1985 年当時販売	4.4	21.8	500 mL	1
	K 社	IS	6.8	23.7	350 mL	6
	K 社	MK	5.2	18.1	350 mL	6
	O 社	OD	6.2	21.7	350 mL	8
	SA 社	E	9.8	34.2	350 mL	8
	SU 社	1985 年当時販売	4.4	22.1	500 mL	1
	SU 社	M	5.3	18.5	350 mL	6
	SU 社	PM	8.0	27.9	350 mL	6
	SU 社	PM（瓶）	8.4	42.1	500 mL	6
スタウトビール	A 社	AS	12.0	42.1	350 mL	8
	K 社	IS	7.3	25.7	350 mL	8
	K 社	DG	5.7	19.8	350 mL	8
地ビール	I 社	D	5.8	20.1	350 mL	4
	I 社	T	8.3	28.9	350 mL	4
	M 社	シュヴァルツ	11.4	39.9	350 mL	2
	M 社	デュンケル	11.1	38.9	350 mL	2
	M 社	ピルスナー	14.1	49.2	350 mL	2
	M 社	ボック	16.7	58.3	350 mL	2
	N 社	N	4.6	16.0	350 mL	6
	O 社	IK	8.1	28.2	350 mL	7
	O 社	ヴァイツェン	6.7	23.3	350 mL	2
	O 社	ピルスナー	10.5	36.8	350 mL	2
	O 社	エール	12.1	42.5	350 mL	2
	U 社	ヴァイツェン	9.8	34.1	350 mL	2
	U 社	アンバーエール	14.0	48.8	350 mL	2
	U 社	スタウト	16.0	55.9	350 mL	2
	U 社	ペールエール	12.3	43.2	350 mL	2

アルコール飲料			プリン体 (mg/100 mL)	プリン体 (mg/1 回量)	1 回量	出典
発泡酒	SU 社	SH	3.0	10.4	350 mL	2
	SU 社	MD	2.8	9.9	350 mL	2
	SU 社	B	3.3	11.4	350 mL	2
	K 社	T (2004 年販売)	3.8	13.4	350 mL	2
	K 社	TN (2004 年販売)	3.9	13.7	350 mL	4
	K 社	TG (2004 年販売)	3.6	12.7	350 mL	4
	K 社	T (2010 年販売)	1.1	3.9	350 mL	7
	K 社	TG (2014 年販売)	2.0	7.1	350 mL	8
(プリン体カット)	K 社	T (2004 年販売)	0.2	0.6	350 mL	4
(プリン体カット)	K 社	T (2010 年販売)	0.0	0.0	350 mL	7
(プリン体カット)	K 社	T (2014 年販売)	0.1	0.5	350 mL	8
その他の醸造酒・	A 社	CA	3.1	10.9	350 mL	5
リキュール	A 社	GN	1.7	6.0	350 mL	6
	A 社	SN	1.6	5.7	350 mL	6
	K 社	NM	1.7	6.1	350 mL	6
	SU 社	JN	1.5	5.3	350 mL	8
	SA 社	DO	2.3	8.0	350 mL	6
	O 社	ZL	2.6	8.9	350 mL	8
	SU 社	Koff	3.6	12.6	350 mL	8
(プリン体カット)	A 社	Aoff	0.3	1.2	350 mL	8
低アルコールビール	GER 製	C	6.1	21.4	350 mL	3
	GER 製	H	13.0	45.5	350 mL	3
	SU 社	FB	2.8	9.6	350 mL	3
	USA 製	K	6.5	22.7	350 mL	6
その他						
ノンアルコールビール	A 社	DZ	0.9	3.1	350 mL	9
ビールテイスト飲料	T 社	B	1.3	4.7	350 mL	6
ホッピー		(黄色)	1.3	4.7	350 mL	6
ホッピー		(黒色)	1.1	3.8	350 mL	6
甘酒			6.2	11.8	190 mL	9

出典

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

2：小片絵理，山辺智代，金子希代子，他：ビール中のプリン体含有量．痛風と核酸代謝 **24**（1）：9-13, 2000

3：金子希代子，佐川博美，藤原夏子，他：ノンアルコールビールおよびインスタント食品におけるプリン体含有量の測定．痛風と核酸代謝，**28**（2）：109-114, 2004

4：金子希代子，北村尚也，大谷　萌，他：食品におけるプリン体含有量の測定；大豆加工食品を中心に多様化する各種食品について．痛風と核酸代謝 **30**（1）：7-12, 2006

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

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

7：稲沢克紀，大久保寿一，佐々木ひかる，他：食品中に含まれるプリン体の測定．第 55 回日本薬学会関東支部大会，習志野，10 月 8 日，2011

8：Fukuuchi T, Yasuda M, Inazawa K, *et al.*：A simple HPLC method for determining the purine content of beer and beer-like alcoholic beverages. *Anal Sci* **29**（5）：511-517, 2013

9：岡田英里香，福内友子，稲沢克紀，他：液体飲料（発泡酒，ビールテイスト飲料，ジュース類）中のプリン体含量の測定．日本薬学会第 133 年会，横浜，3 月 27 日 －30 日，2013

付録③　尿酸降下薬一覧表（2018 年 11 月現在）

作用機序	一般名	商品名（後：後発品）	剤型	規格	1 日薬価（2018 年 11 月現在）	痛風および高尿酸血症の用法用量					HD/PD	主な消失経路	禁忌**
						常用量	腎機能別投与量 GFR または C_{Cr}（mL/ 分）						
						>80　70　60	50　40　30　20　10>						
						(G1 ≧ 90)　G2	G3a	G3b	G4	G5			
						正常または軽度低下	軽度～中等度低下	中等度～高度低下	高度低下	末期腎不全			
尿酸排泄促進薬	プロベネシド	ベネシッド®	錠	250 mg	19.2 ～ 76.8 円	500 ～ 2,000 mg/ 日，維持量として 1,000 ～ 2,000 mg/ 日 2 ～ 4 回分服	常用量（ただし少量から開始）		禁忌（尿中尿酸排泄量の増大により症状を悪化させるおそれがある．慢性腎不全〈特に糸球体濾過値 30 mL/ 分以下〉の患者には無効とされている）			肝 主にグルクロン酸抱合体	・腎臓結石症 ・高度の腎障害 ・血液障害 ・2 歳未満の乳児
	ブコローム	パラミヂン®	カプセル	300 mg	14.2 ～ 42.6 円	300 ～ 900 mg/ 日 1 ～ 3 回分服	腎機能障害のリスクが高い患者では漫然と投与しない		禁忌（腎障害を悪化させるおそれがあるため）		透析患者では尿酸排泄作用の効果は期待できない	肝 主な代謝酵素（CYP2C9） 尿中未変化体排泄率 25%（BA 不明）	・消化性潰瘍 ・重篤な血液の異常 ・重篤な肝障害 ・重篤な腎障害 ・アスピリン喘息（既往歴含む）
	ベンズブロマロン	ユリノーム®	錠	25 mg/50 mg	13 ～ 78 円（25 mg 錠）	‡25 ～ 150 mg/ 日 1 ～ 3 回分服	常用量（ただし少量から開始）		***	尿酸排泄促進薬のため，尿量が減少した重度腎機能障害患者では効果が期待できないため禁忌（C_{Cr} ≦ 30 mL/ 分または S_{Cr} ≧ 2.0 mg/dL では尿酸合成阻害薬を選択）		肝 主な代謝酵素（CYP2C9）	・肝障害のある患者 ・腎結石を伴う患者 ・高度の腎機能肝障害のある患者 ・妊婦または妊娠している可能性のある女性
		（後）ムイロジン®	細粒	10%：100 mg/g（0.25・0.5 g/ 包）	9.5 ～ 56.7 円（細粒）								
尿酸生成抑制薬	アロプリノール	ザイロリック®	錠	50 mg/100 mg	46.4 ～ 69.6 円（50 mg 錠）	‡‡200 ～ 300 mg/ 日 2 ～ 3 回分服	100 mg/ 日 1 日 1 回		50 mg/ 日 1 日 1 回		HD患者：週 3 回透析後 100 mg PD患者：50 mg/ 日 1 日 1 回	活性代謝物オキシプリノールが腎排泄性（腎排泄率 70%）	なし

*：腎機能用量に関しては日本腎臓病薬物療法学会（編）：腎機能別薬剤投与法一覧：2018 ～ 2019 ― NO.1，1 ～ 412：2018 年 4 月 8 日版．日本腎臓病薬物療法学会誌 **7 (1)**：2018.6.p.37，39-136 より改変．
**：過敏症はすべてに共通のため記載していない．
***：症例により個別に判断を要する．

相互作用					重大な副作用	主な注意事項
本剤への影響		相手薬への影響		副作用増強のおそれ		
血中濃度上昇または作用増強のおそれ	血中濃度低下または作用減弱のおそれ	血中濃度上昇または作用増強のおそれ	血中濃度低下または作用減弱のおそれ			
–	サリチル酸系薬剤（アスピリン等）	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（スルホニルウレア系，スルホニルアミド系），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（アンピシリン水和物等），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，経口抗凝血剤（ワルファリン），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	・急性痛風発作が治まるまで投与を開始しないこと ・投与初期に尿酸の移動により痛風発作の一時的な増強をみることがある ・投与中に痛風が増悪した場合には，コルヒチン，インドメタシン等を併用すること ・尿が酸性の場合，痛風患者に尿酸結石およびこれに由来する血尿，腎仙痛，肋骨脊椎痛等の症状を起こしやすいので，これを防止するために，水分摂取による尿量の増加および尿のアルカリ化をはかること．なお，この場合には，患者の酸・塩基平衡に注意すること
–	–	ワルファリン	–	–	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）	感染症を不顕性化するおそれがある
–	ピラジナミド サリチル酸製剤（アスピリン等）	ワルファリン	–	–	重篤な肝障害	・投与開始前に肝機能検査を実施すること ・投与開始後少なくとも6か月間は必ず，定期的な肝機能検査を行い，6か月以降も定期的に肝機能検査を行うこと ・尿の酸性化を防止するため，水分の摂取による尿量の増加および尿のアルカリ化をはかること
–	–	メルカプトプリン（6-MP），アザチオプリン，ビダラビン，ワルファリンカリウム，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（テオフィリン等），ジダノシン	–	過敏反応を発現しやすくなる（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）	中毒性表皮壊死融解症（TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），剥脱性皮膚炎等の重篤な皮膚障害，過敏性血管炎，薬剤性過敏症症候群，ショック，アナフィラキシー，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	・皮膚症状または過敏症状が発現し，重篤な症状に至ることがあるので，発熱，発疹等が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと ・腎機能に応じて減量した場合，適切に尿酸値を下げられない場合が多い ・*HLA-B* * *5801* 保有者では中毒性表皮壊死融解症（TEN）および皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）等の重症薬疹発症の可能性が高い

†：推奨される1日投与量と投与法は25～100 mg，1～2回分服．
††：推奨される1日投与量と投与法は100～300 mg，1～3回分服．

作用機序	一般名	商品名(後:後発品)	剤型	規格	1日薬価(2018年11月現在)	痛風および高尿酸血症の用法用量						HD/PD	主な消失経路	禁忌**
						常用量	腎機能別投与量 GFR または C_{Cr} (mL/分)							
						>80 70 60 50 40 30 20 10>								
						(G1≧90) G2	G3a	G3b	G4	G5				
						正常または軽度低下	軽度~中等度低下	中等度~高度低下	高度低下	末期腎不全				
尿酸生成抑制薬	フェブキソスタット	フェブリク®	錠	10 mg/20 mg/40 mg	31.7~190.2円(10 mg錠)	通常10~40 mg/日1日1回(最大60 mg/日)	常用量(腎機能正常者と同じ)						肝 主にグルクロン酸抱合体	6-メルカプトプリン水和物またはアザチオプリンを投与中の患者
尿酸生成抑制薬	トピロキソスタット	ウリアデック®	錠	20 mg/40 mg/60 mg	42~168円(20 mg錠)	通常40~120 mg/日1日2回(最大160 mg/日)	常用量(腎機能正常者と同じ)						肝 主にグルクロン酸抱合体(UGT1A9)	6-メルカプトプリン水和物またはアザチオプリンを投与中の患者
尿酸生成抑制薬	トピロキソスタット	トピロリック®	錠	20 mg/40 mg/60 mg	39.2~156.8円(20 mg錠)									
尿酸分解酵素薬	ラスブリカーゼ	ラスリテック®	注射	1.5 mg/7.5 mg	例:体重60 kgとして12 mg/日(7.5 mg/V + 1.5 mg/V × 3):90,047円	0.2 mg/kgを1日1回30分以上かけて点滴静注(投与期間は最大7日間)	常用量(腎機能正常者と同じ)						組織で分解	グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)欠損の患者またはその他の溶血性貧血を引き起こすことが知られている赤血球酵素異常を有する患者
痛風発作治療薬	コルヒチン	コルヒチン	錠	0.5 mg	7.4~59.2円	痛風発作の緩解:3~4 mg/日(6~8回分服)(なお,痛風発作の治療には1回0.5 mgを投与し,疼痛発作が緩解するまで3~4時間ごとに投与,1日1.8 mgまでの投与にとどめることが望ましい) 発病予防:0.5~1 mg/日 発作予感時:1回0.5 mg	腎障害患者で,強いCYP3A4阻害作用をもつ薬剤またはP糖蛋白阻害をもつ薬剤使用患者で禁忌						肝 主な代謝酵素(CYP3A4) グルクロン酸抱合され,腸肝循環する	・肝または腎障害患者で,強いCYP3A4阻害作用をもつ薬剤またはP糖蛋白阻害をもつ薬剤使用患者 ・妊婦または妊娠している可能性のある女性
尿アルカリ化薬	クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム	ウラリット®-U配合散	散	配合散(1 g中):クエン酸カリウム463 mg/クエン酸ナトリウム水和物390 mg	55.2円(散)	6錠(散3 g)/日3回分服(尿検査でpH6.2~6.8の範囲に入るよう投与量を調整)	***	高カリウム血症があらわれやすい 血清K値,腎機能等を定期的に検査すること 高カリウム血症では,投与を中止する					体内で代謝され重炭酸塩となる	ヘキサミンを投与中の患者
尿アルカリ化薬	クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム	ウラリット®配合錠	錠	錠(1錠中):クエン酸カリウム231.5 mg/クエン酸ナトリウム水和物195.0 mg	56.4円(錠)									

*:腎機能用量に関しては日本腎臓病薬物療法学会(編):腎機能別薬剤投与法一覧:2018~2019—NO.1,1~412:2018年4月8日版.日本腎臓病薬物療法学会誌 **7 (1)**:2018.6.p.37,39-136より改変.
**:過敏症はすべてに共通のため記載していない.
***:症例により個別に判断を要する.

相互作用					重大な副作用	主な注意事項
本剤への影響		相手薬への影響		副作用増強のおそれ		
血中濃度上昇または作用増強のおそれ	血中濃度低下または作用減弱のおそれ	血中濃度上昇または作用増強のおそれ	血中濃度低下または作用減弱のおそれ			
–	–	ビダラビン，ジダノシン	–	–	肝機能障害，過敏症	–
–	–	ワルファリン，ビダラビン，キサンチン系薬剤（テオフィリン等），ジダノシン	–	–	肝機能障害，多形紅斑	–
–	–	–	–	–	（警告）ショック，アナフィラキシー，溶血性貧血，メトヘモグロビン血症	・生理食塩液で希釈（ブドウ糖液を使用しない） ・フィルターを使用しない ・溶解時，振とうしない．著しい沈殿の認められるものは使用しない
CYP3A4 を阻害する薬剤等（強く阻害する薬剤（アタザナビル，クラリスロマイシン，インジナビル，イトラコナゾール，ネルフィナビル，リトナビル，サキナビル，ダルナビル，テリスロマイシン，テラプレビル，コビシスタットを含有する製剤），中等度阻害する薬剤（アンプレナビル，アプレピタント，ジルチアゼム，エリスロマイシン，フルコナゾール，ホスアンプレナビル，ベラパミル），グレープフルーツジュース），P 糖蛋白を阻害する薬剤（シクロスポリン）	–	–	–	–	・再生不良性貧血，顆粒球減少，白血球減少，血小板減少 ・横紋筋融解症，ミオパチー ・末梢神経障害	・大量使用による急性中毒症状：服用後数時間以内に悪心・嘔吐，腹部痛，激烈な下痢，咽頭部・胃・皮膚の灼熱感，血管障害，ショック，血尿，乏尿，著明な筋脱力，中枢神経系の上行性麻痺，譫妄，痙攣，呼吸抑制による死亡など ・血液障害，腎障害，肝障害，横紋筋融解症，ミオパチー，末梢神経障害等の異常の有無を定期的な血液検査，生化学検査，尿検査等を施行して注意深く観察 ・長期間にわたる痛風発作の予防的投与は，有用性が少なくすすめられない（血液障害，生殖器障害，肝・腎障害，脱毛等重篤な副作用発現の可能性）
–	–	水酸化アルミニウムゲル（Al の吸収促進）	ヘキサミン	–	高カリウム血症	・腎機能障害のある患者（K 排泄低下により，高カリウム血症になりやすい） ・肝疾患・肝機能障害のある患者（症状悪化） ・尿路感染症の患者（感染の助長） ・リン酸 Ca は，アルカリ側で不溶性となるので，結石防止のため過度の尿アルカリ化は避けるべきである

索引

和文

あ

悪性腫瘍リスク …… 89
アシドーシス …… 146
アトルバスタチン …… 116
アルコール …… 66, 76
アルコール摂取量 …… 141
アロプリノール …… 49, 53, 58, 64, 79, 110, 115, 118, 119, 137, 147
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 …… 130
アンジオテンシン変換酵素阻害薬 …… 130

い

胃潰瘍 …… 45
遺伝子多型 …… 146
遺伝要因 …… 74
医療技術評価 …… 149
飲酒 …… 75
飲酒制限 …… 141
飲酒制限指導 …… 67
インスリン抵抗性 …… 85, 87
インターロイキン１阻害薬 …… 108
インドメタシン …… 46, 107
インフラマソーム …… 64

う

ウリカーゼ・カタラーゼ法 …… 92
ウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法 …… 92
ウロモジュリン …… 104
運動 …… 141
運動後急性腎不全 …… 49

え，お

栄養指導 …… 67
エネルギー摂取量 …… 141
炎症性腸疾患 …… 83
横紋筋融解症 …… 107
オキサプロジン …… 107
主な注意事項 …… 165

か

化学療法 …… 146
家族性若年性高尿酸血症性腎症 …… 104
過体重 …… 67
肝機能 …… 50
環境要因 …… 74
関節エコー …… 59, 100
冠動脈疾患 …… 86

き

気管支喘息 …… 146
季節変動 …… 94
急性
——胃腸炎 …… 145
——関節炎 …… 74
——痛風関節炎 …… 106
禁忌 …… 164

く，け

クエン酸製剤 …… 122
グルココルチコイド …… 44, 106
血管内皮機能 …… 62
血清尿酸値 …… 67, 89, 92
結石溶解療法 …… 123
ゲノムワイド関連解析 …… 75
検査的 TLS …… 137

こ

抗凝固薬 …… 45
高血圧 …… 52, 86
抗酸化活性 …… 91
酵素異常症 …… 145
高速液体クロマトグラフィー …… 93
高尿酸血症 …… 49, 74, 85
高尿酸尿（症） …… 81, 115
高プリン食 …… 141
高用量コルヒチン …… 46
骨髄抑制 …… 107
コルヒチン …… 44, 106
コルヒチンカバー …… 63, 108
混合型高尿酸血症 …… 95

さ，し

サロゲートマーカー …… 127
酸性尿 …… 82
ジクロフェナク …… 46
思春期 …… 145
死亡率 …… 86
シュウ酸カルシウム結石 …… 81, 122
重大な副作用 …… 165
腫瘍崩壊症候群 …… 83, 102, 137, 146
消失経路 …… 164
小児期 …… 145
食塩感受性 …… 86
食事指導 …… 67
食事療法 …… 66, 141
腎イベント …… 49
腎機能 …… 118
腎機能別投与量 …… 164
心血管イベント …… 45, 53, 107
心血管死亡 …… 61
心血管病 …… 78, 86
心収縮能 …… 62
腎障害 …… 118
腎外排泄低下型高尿酸血症 …… 95
腎負荷型高尿酸血症 …… 95, 123
心不全 …… 60, 130, 87
心房細動 …… 87

せ

生活指導 …… 141
生活習慣の修正 …… 125
生活習慣病 …… 66, 72, 114, 147
成人期 …… 145
生理的変動 …… 94
先天性心疾患 …… 147
先天代謝異常症 …… 145

そ

相互作用 …… 165
総死亡 …… 61
総死亡リスク …… 89
壮年期 …… 146
創薬 …… 112
ソフトドリンク …… 76

た，ち

体外衝撃波結石粉砕術 …… 123
多因子疾患 …… 74
ダウン症候群 …… 145
脱水 …… 146
地中海食 …… 67, 142

つ

痛風 …… 74, 85
痛風関節炎 …… 106
痛風結節 …… 56, 99, 106, 109, 115
痛風発作 …… 56, 63, 74
痛風発作治療薬 …… 166

て，と

低用量コルヒチン（投与法） …… 47, 107
テオフィリン …… 146
糖尿病 …… 108
トピロキソスタット …… 49, 79, 118
トランスポーター異常症 …… 145

な

内因性交感神経刺激作用 …… 131
内臓脂肪 …… 67
内臓（脂肪）肥満 …… 84, 133
内皮機能障害 …… 78
ナプロキセン …… 46, 65, 107

に，ね，の

日常検査法 …… 93
日内変動 …… 94
尿アルカリ化（薬） …… 83, 166
尿アルカリ化療法 …… 123
尿酸塩沈着症 …… 72
尿酸クリアランス …… 67
尿酸結石 …… 81, 122
尿酸降下薬 …… 72, 108, 119, 148
尿酸降下療法 …… 57
尿酸産生過剰型高尿酸血症 …… 95
尿酸生成抑制薬 …… 110, 115, 118, 123, 126, 164,
尿酸トランスポーター …… 75
尿酸一ナトリウム …… 72, 99, 114
尿酸一ナトリウム結晶 …… 99
尿酸排泄促進薬 …… 81, 83, 111, 115, 123, 126, 164
尿酸排泄低下 …… 125
尿酸排泄低下型高尿酸血症 …… 95, 114
尿酸プール …… 57
尿酸分解酵素薬 …… 112, 166
尿酸輸送 …… 75
尿測定法 …… 93
尿路結石 …… 68, 81
尿路結石診療ガイドライン …… 82

年齢別基準値 …… 146
脳卒中 …… 86

は，ひ

白血病 …… 146
非ステロイド系抗炎症薬 …… 106
ビタミン C …… 67
肥満 …… 67, 75, 146
費用対効果 …… 149

ふ

フェノフィブラート …… 116
フェブキソスタット …… 49, 57, 64, 79, 118, 137, 147
副次作用 …… 112
プラノプロフェン …… 107
プリン体 …… 68, 82, 141
プリン体含有量
——酒類中 …… 162
——食品中 …… 154
プリン体骨格 …… 118
プレドニゾロン …… 45

へ，ほ

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 …… 135
併用禁忌 …… 111
変動係数 …… 92
補正偏光顕微鏡下 …… 99

ま，み

膜安定化作用 …… 131
末期腎不全 …… 49
末梢神経障害 …… 107
慢性結節性痛風関節炎 …… 109
慢性腎臓病 …… 45, 78, 81, 107, 118
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 …… 131

む，め，や

無症候性高尿酸血症 …… 66, 115
メタボリックシンドローム …… 82, 84, 133, 147
メンデルランダム化解析 …… 128
薬理学的分類 …… 110

ら，り

ラスブリカーゼ …… 137
利尿薬 …… 131
臨床的 TLS …… 137
リンパ腫 …… 146

れ，ろ

レジスタンス運動 …… 143
ロサルタン（カリウム） …… 116, 125, 130

欧　文

A，C

ABCG2 …… 75, 95, 146
C_{Cr} …… 96
CKD …… 45, 78, 81, 107, 118
Cochrane Library …… 54
crystal shedding …… 114
C_{UA} …… 96
C_{UA}/C_{Cr} …… 96
CVD …… 78, 87
CYP3A4 …… 107

D

DASH 食 …… 67, 142
DECT …… 100, 123
de novo 合成 …… 102
double contour …… 59
double contour sign …… 100
dual energy CT …… 100, 123

E，F

EIAKI …… 49
ESWL …… 123
FJHN …… 104

G

GFR …… 88
GLP－1 受容体作動薬 …… 135
GLUT9 …… 75
GWAS …… 75

H

HGPRT …… 102
HGPRT 遺伝子 …… 75
HPLC …… 93
HTA …… 149

L，M

Lesch-Nyhan 症候群 …… 75, 102
lesinurad …… 57
MSU …… 72, 99, 114
MSU 結晶 …… 99

N，O，P

NSAID …… 44, 106
OSAS …… 135
pegloticase …… 57
P-gp …… 107

Q，S

QALY …… 149
SGLT2 阻害薬 …… 116
SLC2A9 …… 97

T，U，X

Tamm-Horsfall 蛋白 …… 104
TLS …… 83, 146
UMOD 遺伝子 …… 75
XOR 阻害薬 …… 61, 111

ギリシャ文字

β 遮断薬 …… 131

・JCOPY〈㈱出版者著作権管理機構 委託出版物〉
本書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，㈱出版者著作権管理機構
（電話 03-5244-5088，FAX03-5244-5089，e-mail：info@jcopy.or.jp）の許諾を
得てください．
・本書を無断で複製（複写・スキャン・デジタルデータ化を含みます）する行
為は，著作権法上での限られた例外（「私的使用のための複製」など）を
除き禁じられています．大学・病院・企業などにおいて内部的に業務上使
用する目的で上記行為を行うことも，私的使用には該当せず違法です．
また，私的使用のためであっても，代行業者等の第三者に依頼して上記行
為を行うことは違法です．

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第３版

ISBN978-4-7878-2375-5

2018年12月28日　初版第1刷発行
2019年 3 月 8 日　初版第2刷発行

編　　集　一般社団法人 日本痛風・核酸代謝学会
ガイドライン改訂委員会
発 行 者　藤実彰一
発 行 所　株式会社　診断と治療社
〒100-0014　東京都千代田区永田町 2-14-2　山王グランドビル4 階
TEL：03-3580-2750（編集）　03-3580-2770（営業）
FAX：03-3580-2776
E-mail：hen@shindan.co.jp（編集）
eigyobu@shindan.co.jp（営業）
URL：http://www.shindan.co.jp/
表紙デザイン　株式会社ジェイアイ
印刷・製本　広研印刷株式会社

© 一般社団法人日本痛風・核酸代謝学会, 2018. Printed in Japan.　［検印省略］
乱丁・落丁の場合はお取り替えいたします．

ISBN978-4-7878-2375-5
C3047 ¥3000E

定価（本体3,000円＋税）

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン

第3版

Guideline for
the management of
hyperuricemia and gout

一般社団法人
日本痛風・核酸代謝学会
Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism