

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・尿酸核酸学会  
ガイドライン改訂委員会  
(日・日本痛風・核酸代謝学会)

第 3 版

ダイジェスト  
・  
ポケット版

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・尿酸核酸学会  
ガイドライン改訂委員会  
(旧・日本痛風・核酸代謝学会)

第3版

ダイジェスト  
・  
ポケット版

Guideline for  
the management of  
hyperuricemia and gout

# ダイジェスト・ポケット版発刊に 寄せて

本冊子は『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第3版）』のダイジェスト版です。『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン』は、第1版（2002年発行）、第2版（2010年発行）と作成されました。その後、高尿酸血症・痛風に関する多くの知見が集積されたことから、日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会が第3版を作成し、2018年末に発行しました。第3版では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、治療に関する臨床課題から7つのクリニカルクエスチョンとその問いに対する推奨文を作成しました。さらに、7つのクリニカルクエスチョンでは網羅できなかった高尿酸血症・痛風に関する情報を高尿酸血症・痛風の診療マニュアルとしてまとめ、本ガイドラインに含めました。ガイドラインは、より良質な診療を行う補助として臨床の現場で個々の症例に対して個々の判断が下される際に用いる参考資料です。したがって、日常診療を制限するものではありません。本冊子はあくまでダイジェスト版ですので、本ガイドラインの作成方法や引用文献などを省き、臨床的に役立つエッセンスのみを掲載しています。このダイジェスト版をきっかけに、是非とも『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第3版）』をご覧になり、ガイドラインが臨床の現場で適正に活用され、多くの臨床医の治療方針決定に役立ち、一人でも多くの患者さんが良質な医療を享受できることを願ってやみません。

2019年5月

一般社団法人 日本痛風・尿酸核酸学会  
(旧：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） ダイジェスト・ポケット版』

監修 市田公美

『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)

## 『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版』

所属, 肩書は発行当時のもの.

(\*…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	相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
高橋 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
富田 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)
山崎 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	荻尾 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 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

# 『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版 ダイジェスト・ポケット版』

## 作成主体

一般社団法人 日本痛風・尿酸核酸学会（旧：日本痛風・核酸代謝学会）

理事長 上田 孝典 福井大学 学長

副理事長 藤森 新 帝京大学医学部附属新宿クリニック 院長

山中 寿 山王メディカルセンター リウマチ・痛風・膠原病  
センター長

## ダイジェスト・ポケット版作成組織

監修 市田 公美 東京薬科大学薬学部病態生理学教室 教授

## 編集主幹

市田 公美 太田原 顕 荻野 和秀 浜田 紀宏

久留 一郎 嶺尾 郁夫

## 査読

有馬 久富 石坂 信和 市川 奈緒美 市田 公美

内田 俊也 大澤 彦太 大坪 俊夫 大野 岩男

岡本 完 荻野 和秀 甲斐 久史 笠原 正登

金子 希代子 熊谷 天哲 藏城 雅文 小島 淳

古波蔵 健太郎 嶋 英昭 菅野 直希 瀬戸 洋平

高橋 澄夫 立石 悠 谷口 敦夫 土橋 卓也

寺井 千尋 富田 晃司 仲川 孝彦 中島 洋

長瀬 満夫 仲谷 慎也 西澤 均 花木 啓一

浜口 朋也 浜田 紀宏 樋上 謙士 日高 雄二

藤森 新 益田 郁子 丸山 之雄 水田 栄之助

嶺尾 郁夫 森田 英晃 森脇 優司 山崎 知行

山下 浩平 山本 徹也

## 執筆

石坂 信和 市田 公美 内田 俊也 太田原 顕

大野 岩男 大屋 祐輔 荻野 和秀 金子 希代子



久保田 優  
竹内 裕紀  
堤 善多  
浜田 紀宏  
益田 郁子  
森脇 優司  
山本 徹也

藏城 雅文  
谷口 敦夫  
寺井 千尋  
東 幸仁  
真野 俊樹  
山内 高弘

小林 慎  
土橋 卓也  
箱田 雅之  
久留 一郎  
嶺尾 郁夫  
山口 聡

今田 恒夫  
筒井 裕之  
浜口 朋也  
藤森 新  
森崎 裕子  
山下 浩平

## 作成アドバイザー

佐藤 康仁

# 目 次

●ダイジェスト・ポケット版発刊に寄せて	ii
●執筆者一覧	iii
●略語一覧	xi
Information	xiii

## 第1章 ガイドラインの使い方

●ガイドラインの使い方	2
①本治療ガイドライン（第3版）の使い方	2
②クリニカルクエスションと推奨	3
③高尿酸血症・痛風の治療指針（アルゴリズム）	5

## 第2章 クリニカルクエスションと推奨

<b>CQ1</b> 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？	8
<b>CQ2</b> 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？	9
<b>CQ3</b> 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？	10
<b>CQ4</b> 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？	11
<b>CQ5</b> 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？	12
<b>CQ6</b> 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？	13
<b>CQ7</b> 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？	14

## 第3章 高尿酸血症・痛風の診療マニュアル

### ●はじめに

高尿酸血症・痛風の基本的特徴	16
----------------	----

### Aトレンドとリスク

1 高尿酸血症の定義	19
2 高尿酸血症のリスク	
1) 痛風	21
2) 腎障害	25
3) 尿路結石	26
4) メタボリックシンドローム関連	28
5) 高血圧と脳・心血管病	29
6) 総死亡（含悪性腫瘍）	31

### B診断

1 尿酸の測定	34
2 高尿酸血症の病型分類	35
3 痛風	38
4 二次性高尿酸血症・痛風	41

### C治療

1 痛風関節炎と痛風結節	45
2 尿酸降下薬の種類と選択	50
3 高尿酸血症	53
4 腎障害	55
5 尿路結石	59
6 高血圧	61
7 動脈硬化	64
8 心不全	66
9 メタボリックシンドローム	69
10 腫瘍崩壊症候群における高尿酸血症	71
11 生活指導	75
12 小児の高尿酸血症	78
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	82

## 付録

尿酸降下薬一覧表（2019年4月現在）	86
---------------------	----

索引	90
----	----

 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
C <sub>Cr</sub>	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
C <sub>UA</sub>	uric acid clearance	尿酸クリアランス
C <sub>UA</sub> /C <sub>Cr</sub>	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
DECT	dual energy CT	デュアルエネルギー CT
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過率
ESWL	extracorporeal shock wave lithotripsy	体外衝撃波結石破碎術
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	糸球体濾過率
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
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)
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

(つづく)

MSU	monosodium urate	尿酸－ナトリウム
MTP	metatarsophalangeal joint	中足趾節関節
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
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド系抗炎症薬
OSAS	obstructive sleep apnea syndrome	閉塞性睡眠時無呼吸症候群
PRPP	phosphoribosylpyrophosphate	ホスホリボシルピロリン酸
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
SR	systematic review	システマティックレビュー
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
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
XOR	xanthine oxidoreductase	キサンチン酸化還元酵素

# Information

本書を利用するにあたり、下記にご留意くださいますようお願い申し上げます。

## 【利用に際して】

- ・本書は2018年12月に発行された『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第3版）』の“ダイジェスト・ポケット版”です。より詳細をお知りになりたい場合は既刊の『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第3版）』を参照ください。
- ・『高血圧治療ガイドライン2019』（JSH2019）の発行に伴い、関連箇所はアップデートをいたしました。そのため、“ダイジェスト・ポケット版”では、関連箇所は下線または**囲み**にて示し、記載内容を更新しています（既刊の『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第3版）』では発行当時の『高血圧治療ガイドライン2014』（JSH2014）の情報が掲載されています）。

## 【薬剤について】

- ・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】

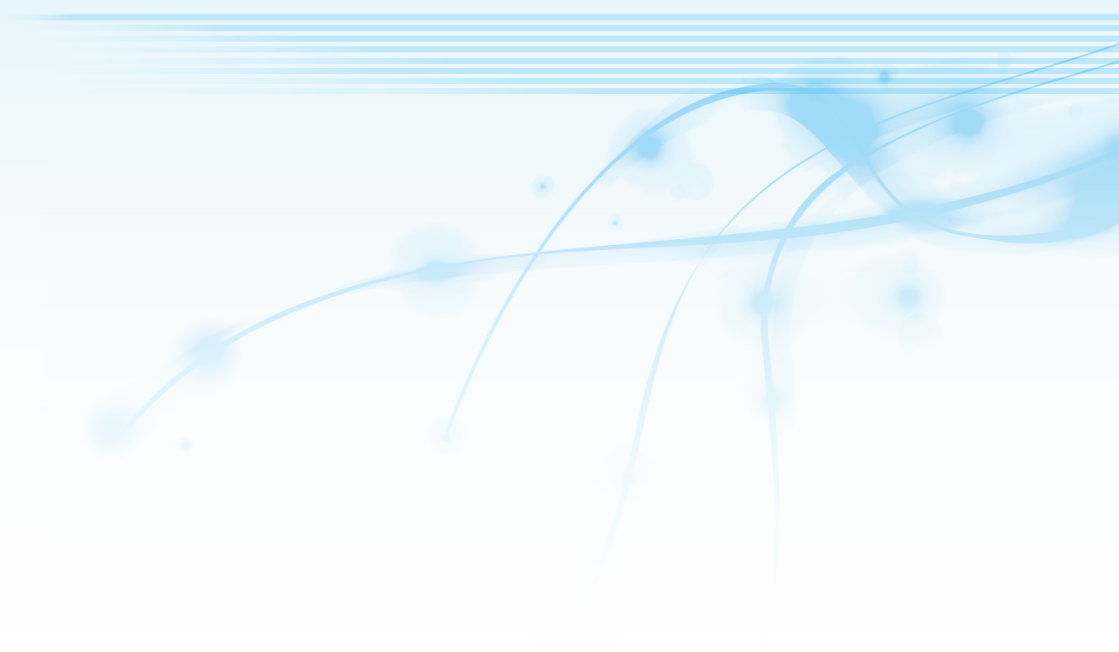
- ・本書掲載の薬価に関しては、付録（p.86～p.89）は2019年4月現在の薬価を掲載しています。

（日本痛風・尿酸核学会 ガイドライン改訂委員会／診断と治療社）



# 第 1 章

## ガイドラインの使い方





# ガイドラインの使い方

## 1 本ガイドライン（第3版）の使い方

### 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、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。
- ・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』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』です。

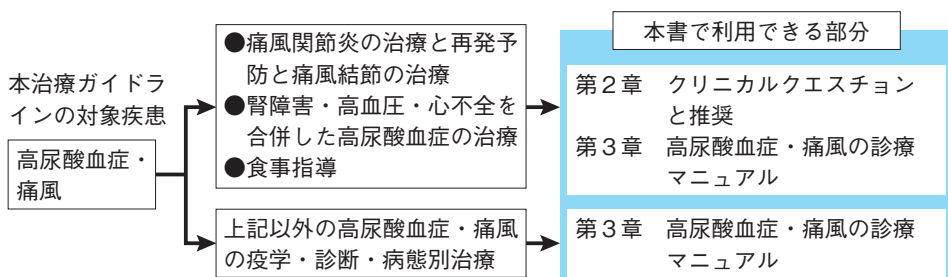


図 本ガイドライン（第3版）の構成

## 2 クリニカルクエスションと推奨

### 1) クリニカルクエスションと推奨とは？

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クリニカルクエスション (CQ) です。CQ はどのような患者 (Patients : P) に、どのような治療や介入 (Intervention : I) を用いると、対象と比較 (Comparison : C) して、どのような結果 (Outcome : O) が得られるかという PICO 形式の疑問文で表されています。重要な点は治療により生じる患者さんにとっての利益となる項目 (益) と有害事象などの不利益となる項目 (害) も検討してあることです。CQ に対する回答が推奨文です。これまでの治療に関する益と害のエビデンスとそのバランス、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。

### 2) エビデンスの強さ (確実性) とは？

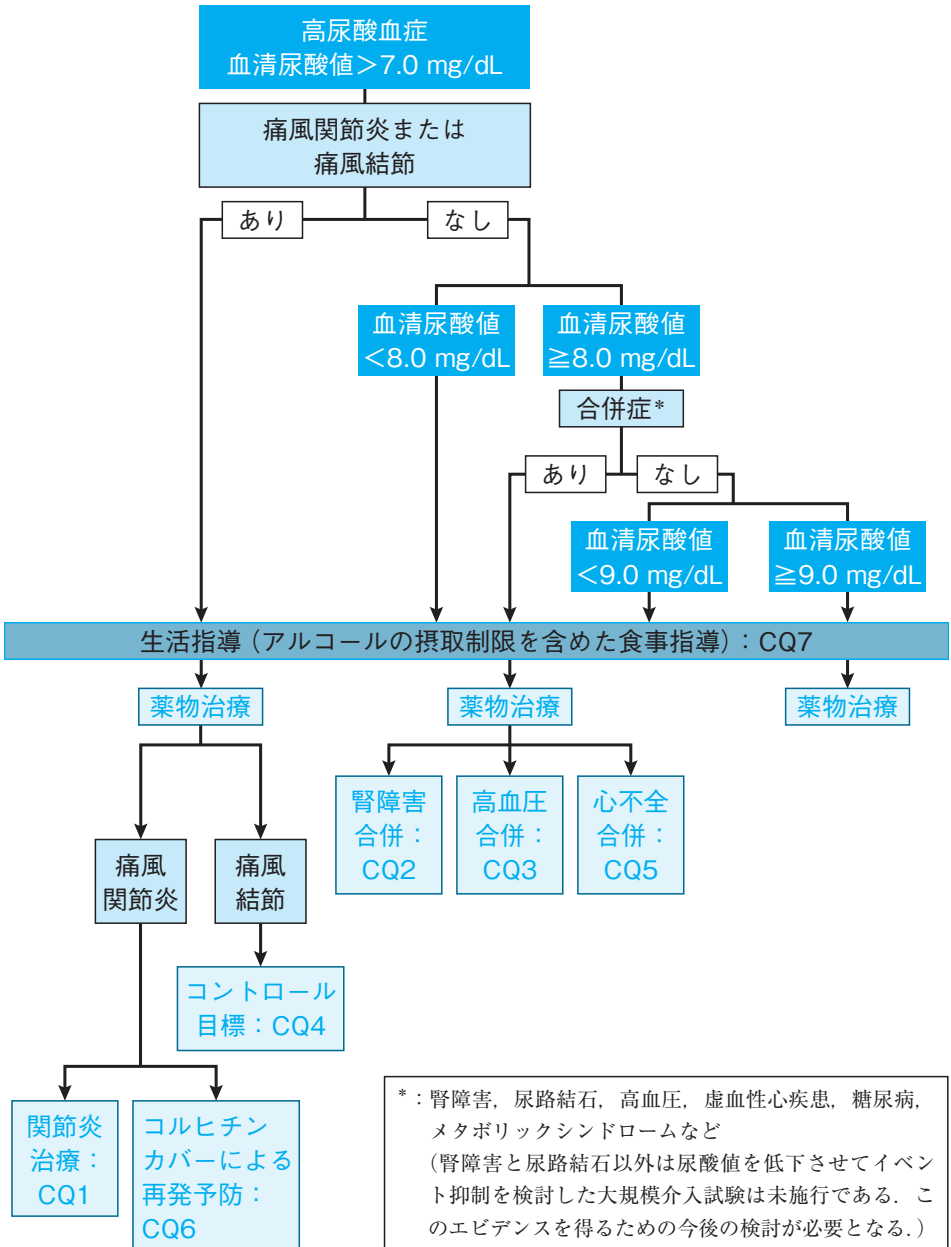
患者さんを治療することで、患者さんにとって利益となる項目 (益) と有害事象などの不利益となる項目 (害) に関して研究結果をまとめた内容の質と確実性のことです。複数の要因に基づき判定し、「A (強)」「B (中)」「C (弱)」「D (非常に弱い)」の4段階に分けます。

**表** 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



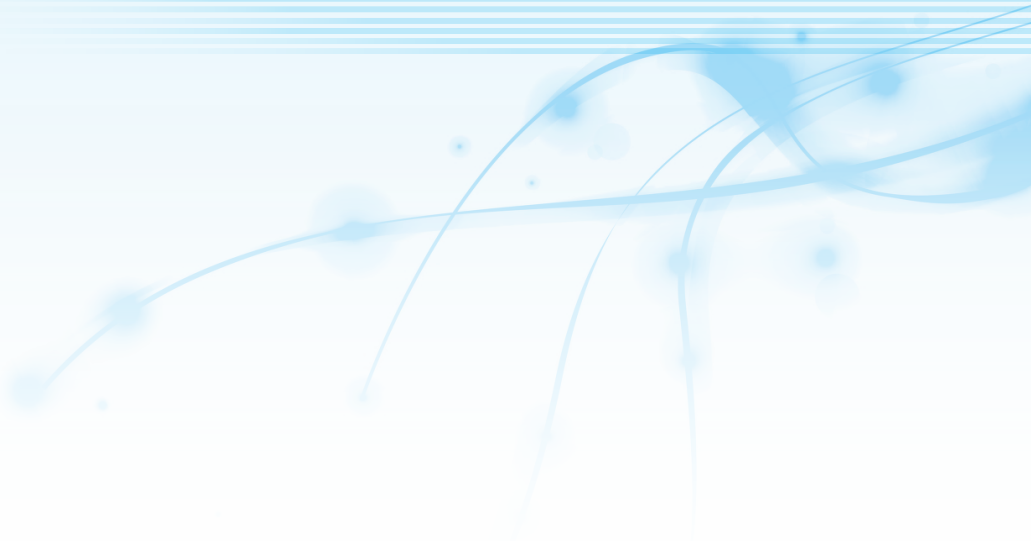
## 3 高尿酸血症・痛風の治療指針（アルゴリズム）



「第2章 クリニカルクエスションと推奨」, 「第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。

# 第2章

## クリニカル クエストと推奨



## 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。

### 推奨の強さ

### エビデンスの強さ

「実施する」ことを条件つきで推奨する。

B（中）

❖ CQ1のエビデンスの強さはB（中）と総括された。推奨の決定にあたっては、システマティックレビューにおいて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、各治験での症例選択や評価法の違いが大きいことを考慮した。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と変わりはない。

❖ これら3薬物の優劣についての根拠は得られなかった。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。これは従来のNSAIDを第一選択とする方針とは異なっている。

❖ NSAIDは十分量を投与すべきである。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、CKDや心血管イベントの既往にも注意する。

❖ コルヒチンでは、低用量コルヒチン投与（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）を行う。根拠となる論文には翌日以降の投与法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。高用量投与は行うべきではなく、投与方法について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。

❖ 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、わが国では20～30 mg/日でもよいと考えられる。糖尿病や感染症などの原則禁忌の合併症がある場合は、リスクベネフィットを十分に検討する。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。

## 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。

### 推奨の強さ

### エビデンスの強さ

「実施する」ことを条件つきで推奨する。

B (中)

- ❖ 腎障害を有する無症候性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の臨床的意義については現在に至るまで議論が続いている。今回の eGFR の変化量をアウトカムとしたメタアナリシスでは、変化量の差は  $4.12 \text{ mL/分} / 1.73 \text{ m}^2$  [95% 信頼区間 3.69 ~ 4.56] であり統計学的に有意であった。腎イベント発症を益のアウトカムとした結果では、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。問題点としては、観察期間が短く、症例数が少なかったこと、研究対象、薬物介入に異質性がみられたことであり、エビデンスの強さは B (中) と判断した。今回の結果は、薬物介入を条件付きで推奨したはじめてのガイドラインである。
- ❖ 有害事象について正確な記載がある論文での検討結果では、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。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く、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ことである。しかしながら、腎機能低下に応じてアロプリノールを減量する注意事項 (第 3 章 C 4 腎障害, 表 1 [p.55]) は遵守すべきである。
- ❖ 血清尿酸の管理目標値についてはデータが十分でない。
- ❖ 未解決の問題としては、血清尿酸の管理目標値のほかに、尿酸降下薬の選択 (尿酸生成抑制薬と尿酸排泄促進薬)、腎予後以外の全死亡についてはどうかなどがあげられる。また、腎機能低下がない CKD ステージ 1 あるいは 2 の患者にみられる無症候性高尿酸血症に対してはどのように対応すべきかの問題がある。いずれも未解決の課題であり、これらの条件を踏まえて尿酸降下薬を投与することが推奨される。



## 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。

### 推奨の強さ

### エビデンスの強さ

「実施しない」ことを条件つきで推奨する。

D (非常に弱い)

- ❖ 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報告されていない。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低かったことが示されており、この2つの結果をもとにメタアナリシスを実施した結果、アロプリノール使用は非使用に比して心血管病の発症リスク低下に有意に関連していた。
- ❖ このうち、1つの論文は、わが国の中等度以上の腎障害を伴う高血圧性腎硬化症患者を対象とした後ろ向き研究で、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。さらに性別や心血管病の既往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が、レニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用を含むプロペンシテスコアによる補正を加えると有意差が消失している。もう1つは高齢高血圧患者を対象としたイギリスのコホート研究で、アロプリノール使用者はプロペンシテスコアでマッチングした非使用者に比し脳卒中や心イベントが有意に減少していた。しかし、低用量アロプリノール使用群(300 mg/日未満)では、リスクの有意な低下はみられなかった。以上より尿酸降下薬の有益性に関するエビデンスの強さはD(非常に弱い)と判断した。なお、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。
- ❖ 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た3つの前向き介入研究のメタアナリシスがある。この研究によると、アロプリノール使用者では、プラセボ群に比し有害事象の明らかな増加を認めなかった。しかし、対象者数および有害事象のイベント数が少なく、確実性に問題があるため、エビデンスの強さはD(非常に弱い)と判断した。

## 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。

### 推奨の強さ

### エビデンスの強さ

「実施する」ことを推奨する。

C (弱)

- ❖ 痛風結節を有する患者に対し結節の縮小や消失を目的とした薬物療法が推奨されているが、血清尿酸値の管理目標値を直接検討した論文はなく強いエビデンスは確認できなかった。プライマリーエンドポイントを血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下とした尿酸降下薬の複数の治験において血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下にすることで痛風結節が縮小することが示された。また複数の観察研究でも同様の結果が得られており、強いエビデンスは確認できなかったが、血清尿酸値が低下すれば痛風結節が縮小・改善するという点ではすべて一致しており、臨床的重要性から推奨の強さは「実施する」ことを推奨する、とした。
- ❖ 痛風結節の縮小には治療による血清尿酸値低下の程度と期間が関連する。尿酸降下療法開始後の平均血清尿酸値を尿酸の飽和溶解度以下に維持すれば痛風結節は縮小し、低く維持されるほど痛風結節のサイズの縮小率は大きい。
- ❖ 海外のガイドラインでは痛風結節を有する重症痛風患者では血清尿酸値 5.0 mg/dL 以下とするよう記載されているが、この数値の根拠は経験的なものでエビデンスはない。血清尿酸値が低いほど痛風結節が縮小するスピードは早くなるが、より低い血清尿酸値を維持するには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。6.0 mg/dL 以下の具体的な目標値は個々の患者のメリット、デメリットを考慮して決定するとよい。
- ❖ 患者代表の意見では、血清尿酸値を 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。血清尿酸値の管理目標を定めることによって痛風発作が増加するというエビデンスはなかった。もし目標値を設定しない、あるいは 6.0 mg/dL より高い目標値を設定した治療では、痛風結節の消失が期待できないか、消失により長期間を要し、その間はむしろ痛風発作の出現する可能性が続くことになる。
- ❖ 尿酸降下治療開始にあたって、急激な血清尿酸値の低下が痛風発作のリスクを上げるので、血清尿酸値を確認しながら漸増法で目標値を目指す。

## 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。

### 推奨の強さ

### エビデンスの強さ

「実施しない」ことを条件つきで推奨する。

C (弱)

- ❖ 心不全患者において、血清尿酸値が高値であると、予後が不良であることを示した観察研究の報告は存在するが、尿酸降下薬投与が心不全の予後改善に有効であるかどうかを検討したRCTは少なく、採用したものは2件(OPT-CHF研究とEXACT-HF研究)のみであった。いずれも薬物介入とプラセボ群間で、心血管死亡に有意な差を認めなかったことから、「実施する」ことを積極的には推奨できない、とした。
- ❖ 採用した2論文では、エントリー患者総数も200～400例程度と比較的小規模であり、観察期間も24週と短い。また、対象患者の心不全の定義で用いられている指標(NYHA分類と左室駆出率)や、用いられた実薬(尿酸降下薬)も異なっており(オキシプリノールとアロプリノール)、用量もわが国で用いられるものとは異なる。これらの状況から、エビデンスの強さはC(弱)と判断した。
- ❖ 害に関しては、実薬とプラセボとに差がなかった。
- ❖ 心不全の治療で用いられることの多い、利尿薬や $\beta$ 遮断薬は高尿酸血症をきたしやすいことが広く知られている。血清尿酸値が9.0 mg/dL以上(合併症のある場合には8.0 mg/dL以上)の場合には、尿酸降下療法の適応となる。
- ❖ 心不全患者では、腎機能障害を合併することが多いことにも注意が必要である。腎機能障害のある患者に対しては、腎機能低下の抑制を目的とした尿酸降下薬の投与を条件つきで推奨している。
- ❖ よって、心不全患者においては、血清尿酸値や腎機能障害の併存などに対する評価を行い、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が必要である。
- ❖ 腎機能障害を併存している場合には、安全性やコストに配慮した尿酸降下薬の薬剤選択が必要となる。

## 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。

### 推奨の強さ

### エビデンスの強さ

「実施する」ことを条件つきで推奨する。

C (弱)

- ❖ 尿酸降下薬投与開始後の痛風発作予防のためのコルヒチンカバーが海外では推奨されているが、その期間について検討された RCT は 2 件のみであった。1 件はサンプル数が少なくバイアスの高いもので、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り、エビデンスの強さは C (弱) と判断した。
- ❖ 1 件は予防投与としてコルヒチン 1 mg を 1 日 1 回投与している少人数の検討で、3～6 か月投与を短期投与群、7～9 か月投与を長期投与群とした。もう 1 件は予防投与としてコルヒチン 0.6 mg を 1 日 1 回あるいはナプロキセン 250 mg を 1 日 2 回投与している 3 つの Phase III の RCT (FACT, APEX, CONFIRMS) の事後解析であり、8 週間投与している FACT と APEX を短期投与群、6 か月投与している CONFIRMS を長期投与群とした。
- ❖ 予防投与の効果は最初の論文では治療 1 年間の痛風発作頻度を、もう 1 つの論文については予防投与中止後の 8～12 週と 24～28 週における痛風発作の頻度をシステムティックレビューチームで算出して比較した。2 件の検討を統合すると、短期投与群での痛風発作頻度は 1,886 人中 645 人 (34.2%) であったが、長期投与群では 2,330 人中 107 人 (4.6%) に過ぎず、コルヒチンカバーは長期投与 (6 か月) が望ましいと考えられた (リスク比 1.45 信頼区間 1.40～1.52)。2 件の論文結果を統合して示したため、第 3 版 (本体版) とは数字が一部異なっている。
- ❖ 一方、コルヒチンの有害事象については全体として短期投与群と長期投与群で差はみられなかったが、肝障害については短期投与群では 1,056 人中 28 人 (2.7%) であったのに対して、長期投与群では 1,869 人中 145 人 (7.8%) にみられており、長期投与群が 2.93 倍高頻度であった (リスク比 2.93 信頼区間 1.96～4.37)。QOL に言及した RCT は皆無であった。

## 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。

### 推奨の強さ

### エビデンスの強さ

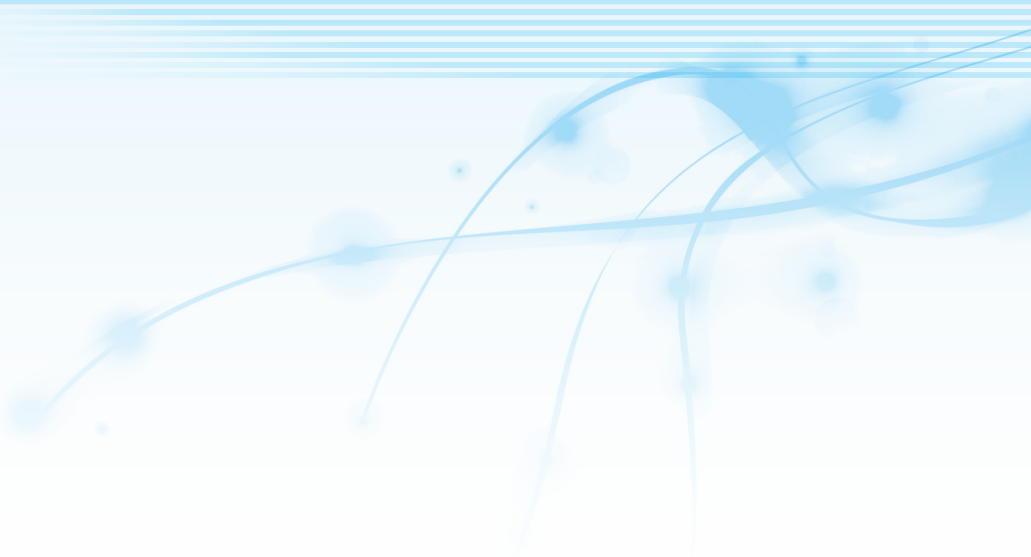
「実施する」ことを推奨する。

C (弱)

- ❖ 生活習慣病である高尿酸血症・痛風において、生活指導は治療の根幹を成すものであり、食事指導は生活指導の1つに位置付けられている。
- ❖ 肥満、特に内臓脂肪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あげられる。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、食事指導の重要性は、これまでのガイドラインの方針と変わりはない。
- ❖ 食事内容と血清尿酸値、痛風との関係についてエビデンスの収集を行ったところ、①「アルコール、糖質」の摂取過剰は、血清尿酸値を上昇させる、②「アルコール、糖質、肉類、魚介類」の摂取過剰は、痛風発症頻度を増加させることが明らかとなった。一方、③「ビタミンC、DASH食、地中海食、果物・大豆食」の摂取は、血清尿酸値を低下させる、④「乳製品、コーヒー」の摂取は、痛風発症頻度を低下させることが明らかとなった。食事指導として、摂取エネルギーの適正化に加えて、飲酒制限、食事内容・個別の食品に配慮した食事指導が推奨される。
- ❖ 食事内容に関する多くの研究は、無症候性高尿酸血症患者のみを対象としたものではなく、また多くの研究がわが国以外で行われたものであった。さらに、血清尿酸値を上昇させる「アルコール、糖質」、痛風発症頻度を増加させる「アルコール、糖質、肉類、魚介類」に関して、これらの食事内容を制限することで、血清尿酸値の低下、痛風発症頻度を低下させるという十分なエビデンスは現時点では得られていない。そのため、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。これらのエビデンスから、強さはC(弱)と判断した。さらに、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。

# 第 3 章

## 高尿酸血症・痛風の 診療マニュアル





# 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（HGPRT 欠損や PRPP 合成酵素亢進症）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、混合型に大別されていたが、本ガイドラインでは腎外排泄低下型（腎負荷型）の存在を明記している。

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 MSU が結晶として析出する。関節に析出した MSU 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。MSU 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。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り、原則的には腎負荷型（尿酸産生過剰型や腎外排泄低下型）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。

## 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た。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。

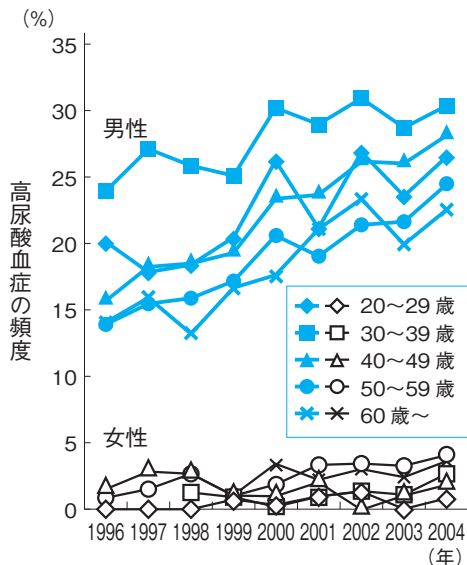


図1 高尿酸血症の頻度の推移

〈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。

〔富田眞佐子、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〕

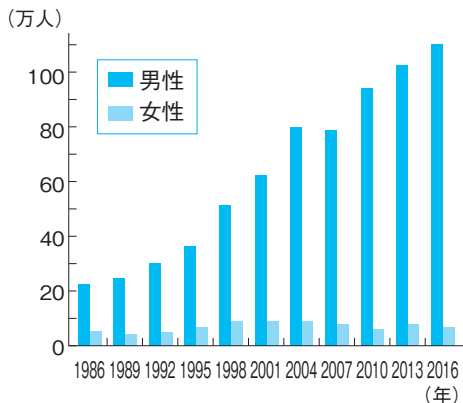


図2 国民生活基礎調査から推定される痛風患者数

〔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〕

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、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できる場合がある。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、より早期に痛風結節を縮小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以上の場合に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る。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。

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の目的で、尿酸コントロールを行うか否かという点に関しては、その対応は慎重に行うべきである。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、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。

## 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）』では、血清尿酸値を以下の2つの観点から検討しているが第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）』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が、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。血清尿酸値は、健常者では女性より男性で明らかに高値であり、また、年齢とともに上昇する傾向がある。しかし、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、治療が可能な病態である。近年、このことを裏づけるエビデンスは増加しており、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ている。

### 2 尿酸塩沈着に基づかないリスク

一方で、血清尿酸値高値は、高血圧、糖尿病、CKD、脳・心血管病やメタボリックシンドロームなどの病態の予測因子・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

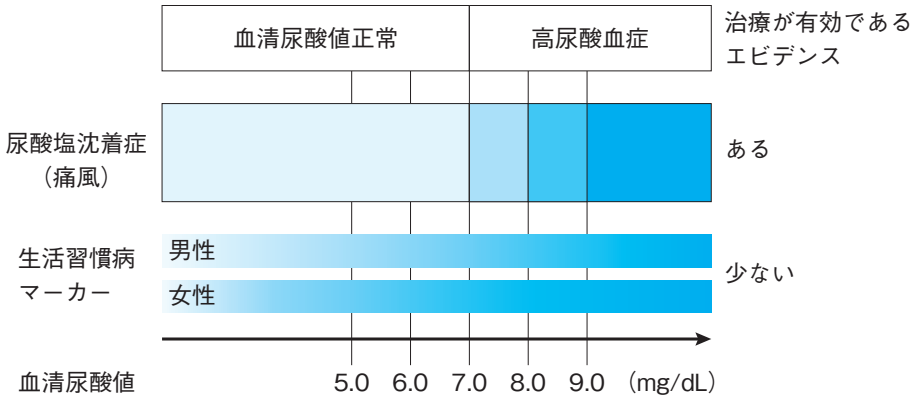


図1 高尿酸血症の定義

□：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。

症を病態背景に有するものではないと考えられる。コホート研究のメタアナリシスで血清尿酸値と種々の生活習慣病の発症リスクが総括されているが、リスクの増加は血清尿酸値に対して連続的であり、明確なカットオフ値や基準値を示すことはできない。一方で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。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重要となる対象や、その場合の目標血清尿酸値などについての、さらなる検討が期待される。

### 3 まとめ

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。

## 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。

#### 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る。高尿酸血症が MSU 結晶沈着を招き、高尿酸血症の原因が痛風のリスクとなる。高尿酸血症の原因には遺伝要因と環境要因がある。高尿酸血症はまれな単一遺伝子疾患でもみられるが、多くの高尿酸血症は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。

高尿酸血症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関連する遺伝要因や環境要因も想定される。MSU 結晶が自然免疫系を活性化して痛風関節炎が起きるが、そのためには MSU 結晶の関節内への出現が先行する。したがって自然免疫系の活性化に関する要因や 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。

痛風発作が未発症でも痛風結節が存在すれば痛風である。痛風結節は海外の痛風患者の 12～35% にみられるが、わが国でも痛風患者の外來初診時に 5% 程度にみられたとの報告がある。痛風結節形成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高度であるほど生じやすい。

#### 2 痛風の遺伝要因

高尿酸血症・痛風に関連する遺伝要因の多くは、尿酸輸送にかかわるトランスポーター遺伝子の頻度の高い変異(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。

## 1) 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・サルベージ経路の HGPRT 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。

PRPP 合成酵素亢進症はプリン体生合成の第一段階である PRPP 合成酵素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高尿酸血症をきたす。世界で 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

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。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。

## 2) 多因子遺伝性疾患としての痛風

多くの痛風患者で、家族内に高尿酸血症の集積がみられ、痛風は他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である。GWAS により、*ABCG2*, *GCKR*, *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た。その多くが尿酸輸送に関連する遺伝子で、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。

このなかで、*GLUT9* と *ABCG2* が血清尿酸値に大きな影響を与える。*ABCG2* は近位尿細管での尿酸分泌に関与するが、小腸の管腔側膜にも発現し腸管においても尿酸を排泄する。*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。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) と考えられる。*ABCG2* の 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、それぞれ日本人の 3% と 32% にみられ、前者では機能が消失し、後者では半減する。両者の組み合わせで、尿酸排泄機能が 1/4 以下となると痛風発症リスクが約 26 倍となる。日本人痛風患者の 80% にこれらの *ABCG2* 遺伝子変異のいずれかを認める。

さらに腎遠位尿細管でトランスポートに関連する *NIPAL1* や *FAM35A* 遺伝子変異も痛風のリスクである。

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。

## 3) 関節炎発症に関連する遺伝子

痛風関節炎発症に関連する要因としてインフラマソーム関連遺伝子が検討され、

*TLR4* の rs2149356 SNP は中国人と欧州人で痛風発症のリスクであったが、ポリネシア人ではリスクを低下させた。

### 3 痛風の環境要因

#### 1) 環境要因の概略

明治時代初期には痛風患者は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、痛風は成人男性の1~1.5%にみられる。この増加は環境要因の変化によるもので、双生児を対象とした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。

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。また特定の疾患や薬物使用が高尿酸血症の原因となる。

- 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、脂質異常症を合併し、高インスリン血症を生じる。高インスリン血症により近位尿細管で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アルコール摂取の増加と高尿酸血症の増加は強く関連する。アルコールの代謝によりATP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乳酸増加をきたし、乳酸はURAT1で尿酸と交換に排泄され、尿酸の再吸収が増加する。米国のコホートでアルコール摂取量が50g/日以上では痛風発症リスクが2.5倍となる。アルコール種によって程度は異なり、ビール1サービング(355mL)あたり1.5倍、蒸留酒(アルコール度40%)1サービング(44mL)あたり1.2倍となるがワインではリスクは上昇しなかった。
- ③プリン体の多い食事を摂取すると痛風発症のリスクが上昇する。肉類摂取量が多い集団では1.4倍、魚介類摂取が多い集団では1.5倍痛風発症リスクが増大したが、乳製品摂取が多い集団では0.6倍に低下した。またソフトドリンクの摂取が多い集団では1.9倍リスクが増大し、特に果糖摂取の関与が強い。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し、果糖の代謝産物の乳酸による尿酸排泄低下も関与する。

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する。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し、わが国においても同様の傾向が報告されている。

#### 2) 短期的な環境要因

高尿酸血症による痛風発症リスクとは別に、急性痛風関節炎の短期的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。また過去2日間の気温も影響し、高温時には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リスクを3.6倍とし、24時間以内のアルコール摂取も用量依存性に急性痛



風関節炎のリスクを上昇させた。この場合はワインであってもビールと同様にリスクが上昇した。また入院中には急性痛風関節炎が4倍増加することが示されている。

### 3) その他

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る。

急性痛風関節炎は、いくつかの状況で発症しやすい。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FFAの増加が自然免疫系を活性化し発作の引き金となる。同様にさまざまなストレスが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。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。

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。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。

## 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。

### 1 血清尿酸値と腎障害の関連

一般集団や各種腎疾患において高尿酸血症はCKDの発症・進展に関連することが多数報告されている。

Zhu (2014) 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。また、Liら(2014)は13の観察研究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、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と報告している。また、血清尿酸値高値は各種腎疾患(IgA腎症、糖尿病性腎症、腎硬化症など)において腎機能予後不良と関連することが示されている。

したがって、高尿酸血症はCKDの発症・進展と関連していると考えられる。

### 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。

Wangら(2013)は、腎障害進展抑制におけるULTの効果を検討した11論文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、ベンズプロマロン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は腎障害進展抑制に有効である可能性を示唆している。またKanjiら(2015)は19のRCT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<sup>2</sup>改善したと報告している。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。



## 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。

#### 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1965年以来増加していたが、近年は、男性で横ばい、女性で微増であった（図1）。

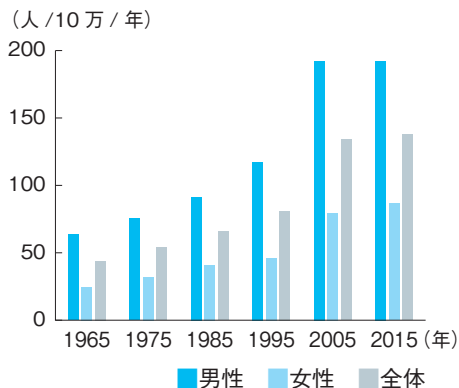
高尿酸血症および痛風は、尿酸排泄亢進（高尿酸尿）により尿酸結石の形成を促進する。なお、尿酸結石の比率は、近年減少傾向を認めている（図2）。

尿路結石の保有もしくは既往患者は、高尿酸血症・痛風のほか、過体重・肥満、高血圧、CKDを合併する頻度が高く、尿路結石の再発率も高い。高尿酸血症や痛風患者では尿路結石を保有していても無症候であることが多く、腎機能の障害につながることから、尿路結石の形成予防や尿路管理について留意すべきである。

#### 2 尿路結石・尿酸結石のリスク

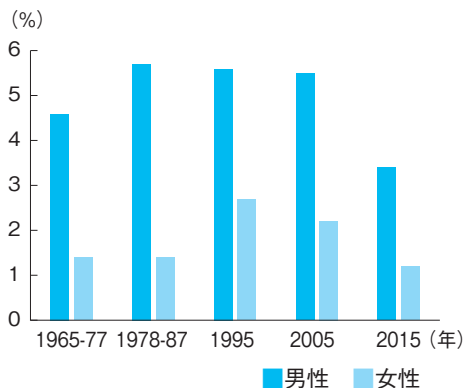
尿酸結石の危険因子には、①尿量低下あるいは水分摂取不足、②持続する酸性尿（尿pHの低下）、③尿中尿酸排泄量の増加、がある。さらに尿酸産生亢進やプリン体過剰摂取などが加わると、尿路結石の発生リスクが上昇する。

尿量低下（水分摂取不足）は高尿酸尿をきたし、尿酸結石形成を促進するほか、シュウ酸カルシウム結石の発症も促進する。そのため、飲水励行と尿量確保が求められる。また、高尿酸血症や痛風患者は酸性尿を示すことが多く、溶解度を低下させて尿酸結石形成を促進する。そのため、適切な尿アルカリ化が必須とされる。さらに尿中尿酸排泄量の増加（高尿酸尿）も尿酸結石の形成頻度を増す。そのため、



**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]

尿中尿酸排泄量を増加させる高プリン体食や高蛋白食の摂取は控えるべきである。

メタボリックシンドロームや2型糖尿病も、内臓脂肪の蓄積やインスリン抵抗性を介して尿酸結石の高リスク群となる。その他、骨髄増殖性疾患における TLS や炎症性腸疾患でも尿酸結石を含む尿路結石を生じやすい。

一方、わが国における検討で、高尿酸尿をきたす低尿酸血症において、尿路結石の頻度は高くないことが示された。

なお、尿酸排泄促進薬の使用は医原性の高尿酸尿をきたし、尿酸結石が形成されやすくなる。尿アルカリ化など、あらかじめ尿路結石を予防しておく。

### 3 高尿酸血症・痛風と尿路結石

高尿酸血症および痛風と種々の CVD、糖尿病や CKD 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 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報告もある。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、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。

## 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関連があることが、以前から認識されてきた。内臓脂肪面積は血清尿酸値および24時間尿中尿酸排泄量との間に正の相関を、 $C_{UA}$ とは負の相関がみられ、またインスリン抵抗性(高インスリン血症)は、血清尿酸値と正の相関を、 $C_{UA}$ とは負の相関がみられる。高インスリン血症による血清尿酸値上昇の機序は、腎尿細管におけるインスリンによる尿酸の再吸収の促進が関与している。血清尿酸値と将来のメタボリックシンドロームの発症についての前向き研究はいまだ少ないが、報告された前向き研究では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ると考えられた。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。

## 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  $120 \sim 139/80 \sim 89$  mmHg までの血圧上昇を発症しやすい（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。

本項では、血清尿酸値あるいは痛風と、高血圧の発症、CVD、脳卒中の発症・予後との関連に関して、世界各国で成人を対象として行われた観察研究を統括して分析したSR文献（2010年～2017年）に基づき概説する。

なお、各々の観察研究では、高尿酸血症の定義、腎機能の評価方法などが研究間で異なるなど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。

#### 1 高尿酸血症と高血圧発症との関連

血清尿酸値高値は高血圧（ $140/90$  mmHg以上）ないし収縮期血圧  $120 \sim 139$  mmHg または拡張期血圧  $80 \sim 89$  mmHg までの血圧上昇の独立したリスク因子である（特に若年者、肥満者、女性）。機序として、腎微小循環系の平滑筋細胞増殖・炎症、血管内皮機能低下、レニン・アンジオテンシン系と交感神経系の亢進、肥満に伴う高インスリン血症の関与などが推察されている。

#### 2 血清尿酸値と心疾患との関連

血清尿酸値高値はCVD死亡と相関し、痛風はCVD死亡および全死亡率と相関する。一方、痛風のない高尿酸血症患者では痛風患者よりCVD発症リスクが小さい。

高尿酸血症は冠動脈疾患の罹患率ならびに死亡率増加と関連し、痛風も同様にこれらに関連している。冠動脈疾患患者において血清尿酸値と死亡率との間に正の相

関を認める。一方でアジア在住の対象者における研究では、血清尿酸値が低値の集団は死亡率が高かったとする報告が散見される。

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相関し、心不全患者においても心不全増悪および全死亡率の増加と相関する。また、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。

高尿酸血症と冠動脈疾患の関連に関しては、平滑筋細胞増殖、血管内皮機能の低下、インスリン抵抗性亢進、酸化ストレスなどの寄与が推察されている。心不全患者では、血清尿酸値高値は不全心筋におけるエネルギー不足を、尿酸は心筋で炎症を惹起する可能性が推察されている。

### ③ 血清尿酸値と脳血管疾患との関連

血清尿酸値高値と脳卒中の発症ならびに生命予後の不良との関連は弱く、虚血性脳卒中における血清尿酸値と生命ないしは神経学的予後との関連には、相反する報告がある。

一部の前向き介入研究において尿酸の投与が虚血性脳卒中中の神経学的な予後改善に関連したという報告はあるが、虚血性脳卒中における尿酸の抗酸化作用が脳障害の進行抑制に有用であるか否かに関しては明らかではない。

## 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。

#### 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。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、2008年までの報告は『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第2版)』に示した)。

MSU沈着がおもな原因である痛風の発症には、血清尿酸値が同じ場合の痛風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。これまで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、尿酸は死因に直接関与せず、何らかの死亡リスクを反映するマーカーに過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・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)。オランダの男性における38年間の観察研究では、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。スウェーデンからの報告では、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



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 <sup>†</sup>	41,879	48,514	8.2	○	<	○
2010	台湾	211,181	254,060	8.5	○	=	○
2013	ノルウェー	2,696	3,004	15	○	=	○
2013	台湾	193,742	160,368	4.7	○		
2014	イギリス	7,559	7,524	22.7	×		○
2014	イタリア <sup>†</sup>	2,888		17.4		○	
2014	米国	10,956		7.7		×	
2015	台湾（65歳以上）	39,365	38,176	3.3	○	<	○
2016	日本（山形）	3,487	1,566	7.5	×		○
2016	オーストラリア	3,475		15		×	
2016	メタアナリシス（7研究）***	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<sup>†</sup>。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。

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	193,742	160,368	4.7		→
2014	オランダ	1,823	—	38	↓	—
2014	イギリス	107,727	97,757	4.9		↓（喫煙者）
2015	台湾（65歳以上）	39,365	38,176	3.3	→	→
2017	スウェーデン	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年イギリスでは、肺がんの発症との関連、2017年スウェーデン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。

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.

### 3 まとめ

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, 血清尿酸値高値と各疾患の関連は単純ではなく議論の余地がある. 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, 尿酸が直接これらの死亡に関連する疾患の発症に関連していないことを示唆している可能性がある. 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.



# 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、痛風のみならず慢性腎臓病、高血圧、脳梗塞、心筋梗塞、心不全と関連していることから、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。

## 1 試料・装置

血清、血漿、尿を試料とする。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。しかし、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。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。

## 2 測定法

日常分析法としては、現在ほとんどの施設においてウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法が使われている。尿酸がウリカーゼによって酸化されて過酸化水素を生ずることを利用する。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く、除蛋白が不要で、短時間で発色が終わる。日常検査では、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 $\mu\text{L}$ の血清から血清尿酸値を測定している。同時再現性、施設間差とも、変動係数は3%以下で信頼できる測定法である。

## 3 測定誤差と生理的変動

3%以下の変動は $\pm 0.1 \sim 0.2 \text{ mg/dL}$ に相当する。この誤差は測定のみならずとして避けられないため、高尿酸血症の診断にかかわる $7.0 \text{ mg/dL}$ 付近の数値では何回か検査を行うのが望ましい。また、血清尿酸値には日内変動や季節変動などの生理的変動がある。健常者の日内変動は $0.5 \text{ mg/dL}$ 程度であるが、アルコールやプリン体の摂取、運動により、 $0.5 \sim 2.0 \text{ mg/dL}$ 程度上昇する。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。

## 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、こ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、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、成人女性ではおよそ 600 mg である。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 の尿酸が尿酸プールに入ってくるが、ほぼ同量が体外に排泄される。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。腎臓において、尿酸は糸球体で濾過されたあと、尿管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。したがって、尿酸の産生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

高尿酸血症は尿酸排泄低下型、腎負荷型（尿酸産生過剰型と腎外排泄低下型）そして両者の特徴をもつ混合型に分類される（[図 1](#)）。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%、腎負荷型が約 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。腎臓からの尿酸排泄能の低下を示す尿酸排泄低下型は、 $C_{UA}$  または  $C_{UA}/C_{Cr}$  の低値により判定する（[表 1](#)）。腎負荷型は、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 1](#)）。近年、トランスポーター 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。このような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分類に新たに追加され、検査においては腎負荷型の所見を示す（[図 1](#)）。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

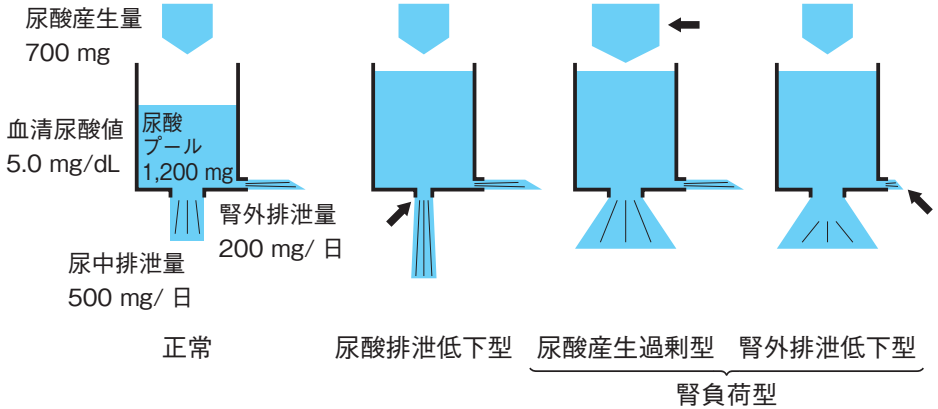


図1 高尿酸血症の病型分類

→：原因部位.

表1  $C_{UA}$  と  $C_{UA}/C_{Cr}$  および尿中尿酸排泄量の算出法

$$C_{UA} = \frac{[\text{尿中尿酸濃度 (mg/dL)}] \times [60 \text{ 分間尿量 (mL)}]}{[\text{血漿尿酸濃度 (mg/dL)}] \times 60} \times \frac{1.73}{\text{体表面積 (m}^2\text{)}}$$

正常値 11.0 (7.3 ~ 14.7) mL/分\*

$$C_{Cr} = \frac{[\text{尿中クレアチニン濃度 (mg/dL)}] \times [60 \text{ 分間尿量 (mL)}]}{[\text{血漿クレアチニン濃度 (mg/dL)}] \times 60} \times \frac{1.73}{\text{体表面積 (m}^2\text{)}}$$

正常値 134 (97 ~ 170) mL/分\*

$$C_{UA}/C_{Cr} = \frac{[\text{尿中尿酸濃度}] \times [\text{血漿クレアチニン濃度}]}{[\text{血漿尿酸濃度}] \times [\text{尿中クレアチニン濃度}]} \times 100\%$$

正常値 8.3 (5.5 ~ 11.1) %\*

$$\text{尿中尿酸排泄量} = \frac{[\text{尿中尿酸濃度 (mg/dL)}] \times [60 \text{ 分間尿量 (mL)}]}{100 \times \text{体重 (kg)}} \text{ mg/kg/時}$$

正常値 0.496 (0.483 ~ 0.509) mg/kg/時\*

\*：対象は健常男性， $C_{UA}$ ：尿酸クリアランス， $C_{Cr}$ ：クレアチニンクリアランス.

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する。従来、尿中尿酸排泄量の増加を認める高尿酸血症を尿酸産生過剰型と呼んできたが、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、「腎負荷型高尿酸血

表2 C<sub>UA</sub> および C<sub>Cr</sub> 試験実施法 (60 分法)

3 日前より	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]

表3 痛風・高尿酸血症における尿中尿酸排泄量と C<sub>UA</sub> による病型分類

病 型	尿中尿酸排泄量 (mg/kg/ 時)		C <sub>UA</sub> (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

症」という呼称に変更することが提唱された。なお、Lesch-Nyhan 症候群のように尿酸産生が亢進している高尿酸血症は従来通り尿酸産生過剰型高尿酸血症という。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。

### 3 病型分類の実際

未治療の高尿酸血症において、数回、尿中尿酸排泄量と C<sub>UA</sub> を測定することにより病型分類が可能である。この際、腎機能の補正のために C<sub>Cr</sub> も測定する。これらは、24 時間法での検査が望ましいが、数時間の蓄尿でも可能である。例として 60 分法を表 2 に示す。

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ため、尿中尿酸排泄量により腎負荷の判定を行う (表 3)。高プリン食制限下絶食飲水負荷時 (60 分法試験時でよい) 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) とする。尿酸排泄低下型は、C<sub>UA</sub> または C<sub>UA</sub>/C<sub>Cr</sub> により判定する (表 3)。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。

## 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。

### 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を繰り返し認めている場合は、診断は容易である。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1）。日常臨床の場で注意すべき点は、発作中の血清尿酸値は発作前より低値となることがあり、その診断的価値は低いことである。そのため過去の検診での血清尿酸値や、発作既往の有無などの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。感染合併を疑う場合は、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



図1 痛風の臨床像（手足の多発痛風結節）

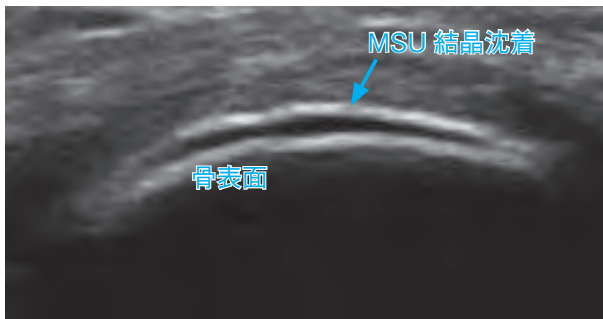


図2 関節エコーにおける関節軟骨表面のMSU結晶沈着（double contour sign）

検査としては、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2）や微小結節（MSU crystal aggregation）の検出は、比較的疾患特異性が高く、偽痛風\*や外反母趾・蜂窩織炎などとの鑑別に有用である。関節エコーの結果は、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。ほかに DECT があり、結晶沈着の定性的な鑑別や、定量的な評価が可能だが、検査可能な医療機関が限定される。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。

## 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。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。関節エコー、DECT や MRI など非侵襲的画像検査も有用である。

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 による画像診断も有用である。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 との鑑別は、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。

## 3 実臨床での留意点

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、近年の非侵襲的な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、診断だけでなく、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。

\*：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。

## 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高尿酸血症が存在する。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。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、薬物を表1に示す。

#### 2) 主要な基礎疾患

##### ① Lesch-Nyhan 症候群

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。酵素欠損によりプリン異化亢進による尿酸生成亢進、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* 合成亢進により高尿酸血症が生じる。

##### ② 腫瘍崩壊症候群

化学療法感受性の高い悪性腫瘍の急性期末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するプリン核酸の最終代謝産物として高尿酸血症が生じる。高カリウム血症、高リン血症も生じる。腎不全、さらには死に至る場合があり、緊急の対応を必要とする。米国では2008年に腫瘍崩壊症候群 (TLS) ガイドラインが作成され、わが国においても2013年に TLS 診療ガイドラインが発行された。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、不整脈/突然死、けいれん発作の臨床症状のうち



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 <i>de novo</i> 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，小細胞肺癌，そのほか増殖速度の速い腫瘍）	
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-リン酸，IMP：イノシン-リン酸。

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，薬物を表2に示す。

### 2) 主要な基礎疾患

#### ① 腎障害

腎機能低下に伴い  $C_{UA}$  が低下することで引き起こされる。

#### 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) 遺伝性疾患で，40歳までに高尿酸血症，高血圧，進行性腎不全を呈する。早期から  $C_{UA}$  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。

### ③薬物性

#### a 利尿薬

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。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。

#### 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(1~2g)で血清尿酸値を上昇させ、大量投与(3g以上)では血清尿酸値を低下させる。URAT1との関連が示唆されている。

#### c ピラジナミド

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。高尿酸血症は本薬を投与された結核患者の約40%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

GFRを低下させることで血清尿酸値を上昇させる。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。薬物中止によりGFRが改善すれば血清尿酸値も低下する。

## 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、薬物を表3に示す。

### 2) 主要な基礎疾患

#### ①アルコール摂取

エタノールの代謝過程で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、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。

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	尿細管での URAT1 による再吸収促進
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' トリリン酸, AMP : アデノシン一リン酸, IMP : イノシン一リン酸.



# 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。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。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。関節炎が持続している間は禁酒を指導する。

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、スムーズにULTに移行できるように医療側と患者間で十分コミュニケーションをとる必要がある。

## 2) 主な治療薬

### ① NSAID

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エビデンスはない。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。

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。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

実臨床では低用量コルヒチン投与方法が推奨される。高用量投与方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。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。有効性のエビデンスは発症12時間以内の症例に投与した場合に得られている。コルヒチンは薬物相互作用が多い。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。表2以外にも、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、シメチジンは日常臨床でもしばしば用いられるが、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

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 <sup>®</sup> 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 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 を経口投与する．
プラノプロフェン	ニフラン <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> SP	25 mg カプセル 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 <sup>®</sup> 錠など	100 mg 錠 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．

る場合には横紋筋融解症を避けるために 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．米国リウマチ学会ではプレドニゾン 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．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．実際には20～30 mg/日を目安とし，3～5日間投与すればよいと考えられる．経口プレドニゾンは

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

## 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〕

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、術後の場合などに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る。

## 3) 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が、結晶が関節内に剝脱するために生じる。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。尿酸降下薬開始後に生じる痛風関節炎の予防目的で、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）。

## 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、消失、再発防止が可能である。慢性結節性痛風関節炎などの重症例では血清尿酸値 5.0 mg/dL 以下を目標とすることが勧められる。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、医療側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。





## 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。

本項では薬理作用ごとに尿酸降下薬を尿酸生成抑制薬，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し，それぞれの薬理作用と特徴から適応となる対象患者に最適かつ安全に選択されるような臨床使用上の配慮を記述した。

### 1 尿酸生成抑制薬

XOR 阻害薬にはアロプリノール，フェブキソスタット，トピロキソスタットがある。

アロプリノールはわが国では痛風治療薬として1969年に発売され，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間質性腎炎といった重篤な合併症の報告がある。さらに腎機能低下患者では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にも留意する必要がある。

1990年わが国で合成された XOR 阻害薬がフェブキソスタットで，続いて発売されたのが，トピロキソスタットである。これら2薬剤はアロプリノールとは異なる機序で XOR を阻害することや胆汁からの排泄経路を有する。薬価は高いが薬剤相互作用が少なく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。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は相互併用禁忌薬であるので注意すべきである。アロプリノール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新しいがゆえに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併用禁忌薬報告のなかで最も頻度の多い事例として注意喚起がなされている。

## 2 尿酸排泄促進薬

URAT1 阻害薬として、ベンズプロマロン、ロサルタンがあり、有機酸トランスポーター阻害薬として、プロベネシド、そして作用機序詳細不明として、ブコロームがあげられる。

ベンズプロマロンは、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。そこで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により十分な観察のもとで初期投与を行う必要がある。また、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。

降圧薬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、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。

プロベネシドは、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上昇させるために開発されたが、副次的な尿酸降下作用が認められ使用されてきた。ただしペニシリン同様の機序でほかの薬剤との相互作用が多く、注意が必要である。

これら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。

## 3 尿酸分解酵素薬

尿酸酸化酵素としてわが国で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がラスブリカーゼで、TLSのみに適応がある。腫瘍細胞を化学療法などで急激に破壊する際に細胞内成分の急速な放出による多臓器障害を生じ、まれに重篤な転帰をとることがあり、それを腫瘍崩壊症候群と称する。本薬剤は、尿酸をアラントインに分解し、腎臓から排出させることで血清尿酸値を低下させるため、即効性である。

ただし1割の頻度で抗体産生が生じ、再投与の際にアナフィラキシーが生じること、またG6PD欠損症で赤血球酵素異常を有する患者には禁忌で、薬価が高価であることに留意する。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、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血清尿酸低下作用が、カルシウム拮抗薬のシルニジピンにも尿酸降下作用があるとされ、研究が進行中である。こうした作用薬は、多剤併用 (polypharmacy) の問題に対する1つの解決策になる可能性がある。

## 5 薬剤選択

この項では薬理作用の違いに基づき、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、相互作用の少ない新しい薬剤が上市され、また副次作用としての尿酸降下作用薬剤も臨床応用されている。そのため数多くの選択肢のなかで、症例により効率的な組み合わせや副作用の少ない薬剤選択が求められる。



## 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。

### 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、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

痛風関節炎を引き起こす MSU 結晶の起源としては、関節内に存在する微小痛風結節からはがれ落ちた (crystal shedding) 結晶の場合が多い。最終的には体組織に存在する MSU 結晶を完全に消失させることが痛風治療の目標となる。その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。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尿酸降下薬の投与を開始すべきであり、投与量は最小量で開始し、1～2 か月ごとに漸増する。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 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。

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、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。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。

### 3 無症候性高尿酸血症

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。

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、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る。

血清尿酸値が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。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。

尿酸降下薬による介入試験では腎障害の進展抑制と尿路結石の再発抑制について良好な結果をもたらすエビデンスが得られているが、CVDの発症抑制については前向きなRCTは実施されていない。

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、良好な結果が得られている腎障害と尿路結石についても尿酸降下薬を用いた介入試験は小規模なものに過ぎず、さらなるエビデンスの集積が必要である。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、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。

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（第1章 3 高尿酸血症・痛風の治療指針（アルゴリズム）[p.5] 参照）。



## 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。

### 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て尿路結石を増やす、あるいは腎障害のリスクとなる可能性があるとの理由からである。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こともある。ただ、尿酸生成抑制薬と併用することは有用である。

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。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)。

$C_{Cr}$  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

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 $< C_{Cr} \leq 50$ mL/分	100 mg/日
$C_{Cr} \leq 30$ 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。



促進薬であるベンズプロマロン（25～50 mg/日）を併用する治療法がある。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、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。わが国においてCKD ステージ3b～5の患者70名に、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。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名中5名に認められ、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。さらにより最近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。

## 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) 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されている。

Goicoecheaらは、113名のCKD ステージ3患者を対象に、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。アロプリノール群では血清尿酸値が有意に低下し、交絡因子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。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。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。本研究で注目すべきは、コントロール群の平均血清尿酸

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)	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)	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)	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)	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 <sup>2</sup> に上昇
Kao (2011)	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)	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)	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)	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)	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]

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 において, 3 つの試験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. 翌年 Kanji らは, ステージ 3 ~ 5 の CKD 患者における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 において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. しかし, 血清クレアチニン値での報告を 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. また, いずれのメ



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。

## 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。Sircarらはステージ3～4のCKD患者93名を対象にし、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。6か月後の平均eGFRはフェブキソスタット群で上昇する傾向にあった。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。

## 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160mg群(62名)とコントロール群(61名)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。しかしトピロキソスタットにより尿中アルブミン排泄が約33%低下しており、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が示唆される。

## 3 今後の課題

従来の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報告のエビデンスレベルは高くはなかったが、本ガイドライン作成にあたり行ったメタアナリシスでは有意差を認め、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とした。どのような条件が該当するかは、たとえばCKDステージ3以降の患者が該当する。ステージ5やステージ1～2はどうするのかは検討できていない。また使用すべき年齢範囲や性別、尿蛋白の多い少ない、あるいは糖尿病の有無についてもデータが十分でなく検討できていない。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。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。



## 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。

### 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。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上昇する。

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、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。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を避けることが勧められる。

尿中尿酸の溶解度は、尿pHに依存し、pH 6.5ではpH 5.0の10倍の溶解度である。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路結石の最も大きな危険因子と考えられる。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を使用することが勧められる。重炭酸ナトリウムは、欧州の尿路結石症ガイドラインにはその記載が残されているが、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。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が発揮される。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MSUなどの結晶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。食事療法としては、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、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 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。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、実際には尿酸排泄促進薬の使用機会も多い。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。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、高尿酸血症を有する尿路結石患者では、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倍を示すことが明らかとなっている。フェブキソスタットには、尿中尿酸排泄量の多寡にかかわらず、血清尿酸値を低下させるとの報告もあり、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に有用な可能性がある。高尿酸尿をとまなうシュウ酸カルシウム結石の再発予防として、わが国と米国の RCT においてアロプリノールの有効性が報告されている。最近では、フェブキソスタットと、アロプリノールおよびプラセボとの RCT が行われ、フェブキソスタット群において、尿中尿酸排泄量が有意に低下したことが確認された。

## 2 尿路結石の治療

### 1) 積極的治療

結石除去は、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、注意を要するが、最近では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ている。DECT は、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。また CT 値により結石硬度を推定し、適切な治療方法を選択することが一般的である。一方、ESWL の際、尿アルカリ化療法の併用も有効と考えられている。

### 2) 結石溶解療法

抗血栓療法が中止困難な場合や他の重大な合併症などの理由により、結石除去治療の適用不能例に対して、結石の種類が尿酸結石と推定できれば、結石溶解療法も選択肢となる。画像診断として、腎尿管膀胱単純撮影 (KUB)、単純 CT や超音波断層法の組合せや 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、十分な尿量を確保しつつ、尿アルカリ化薬の内服により、結石を溶解させられる。その際、尿酸生成抑制薬を併用することも多いが、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、過度の尿アルカリ化 (pH 7.5 以上) は、リン酸カルシウムや尿酸塩の結晶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。



## 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。

### 1 高尿酸血症合併高血圧の病態

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。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いる。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きたし，血圧上昇をもたらす。高血圧に伴う腎機能低下や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)

日本高血圧学会による「高血圧治療ガイドライン 2019」(JSH2019)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，適正体重の維持，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る。

#### 2) 薬物療法

現在，わが国では降圧薬としてカルシウム拮抗薬と ARB が多く使用されている。「高血圧治療ガイドライン 2019」では，積極的適応のない病態では，カルシウム拮抗薬，ARB，ACE 阻害薬に加えて利尿薬の使用も推奨しているが，利尿薬は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 MRA は血清尿酸値に影響を及ぼさない。カルシウ

表1 生活習慣の修正項目

1. 食塩制限 6 g/ 日未満
2. 野菜・果物の積極的摂取\*  
飽和脂肪酸，コレステロールの摂取を控える  
多価不飽和脂肪酸，低脂肪乳製品の積極的摂取
3. 適正体重の維持：BMI (体重 [kg] ÷身長 [m]<sup>2</sup>) 25 未満
4. 運動療法：軽強度の有酸素運動（動的および静的筋肉負荷運動）を毎日 30 分，または 180 分 / 週以上行う
5. 節酒：エタノールとして男性 20 ～ 30 mL/ 日以下，女性 10 ～ 20 mL/ 日以下に制限する
6. 禁煙

生活習慣の複合的な修正はより効果的である

\*カリウム制限が必要な腎障害患者では，野菜・果物の積極的摂取は推奨しない

肥満や糖尿病患者などエネルギー制限が必要な患者における果物の摂取は 80 kcal/日程度にとどめる

〔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 2019 (JSH2019). ライフサイエンス出版，2019：64 より引用〕

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 $\beta$ ( $\alpha$ $\beta$ ) 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

ム拮抗薬，ARB，ACE 阻害薬はあまり尿酸代謝に影響を与えない。ただし ARB のロサルタンは 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。高尿酸血症を合併しやすい糖尿病，肥満，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，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（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．

なお，血圧区分，治療方針の決定，降圧薬の選択，降圧目標など高血圧診療の詳細については，「JSH2019」を参照されたい．





## 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。

### 1 血清尿酸値と動脈硬化性疾患の関連—なぜ、考える必要があるか

高尿酸血症の症例では、尿酸が高値ではない症例に比較して、動脈硬化病変を認める頻度が高い。尿酸が動脈硬化の発症や進展を促進するのなら、血圧や脂質などと同様に、血清尿酸値の管理が心血管リスクの低減のために求められることになる。もっとも、高尿酸血症（血清尿酸値  $> 7.0$  mg/dL）に対しては、生活習慣の改善や、尿酸降下薬投与が考慮されるため、高尿酸血症の管理、治療にあたっては、動脈硬化の進展抑制が得られるかどうかについて、ことさら意識しなくてもよいように感じるかもしれない。しかし、観察研究の結果からは、血清尿酸値が  $7.0$  mg/dL 以下であっても、生活習慣病のマーカーは上昇し始める可能性が指摘されている。心血管疾患抑制という観点から、血清尿酸値がどのレベルからリスクが上昇するのか、どこまで血清尿酸値を低下させることが望ましいのか、コストや有害事象などのバランスについてはどうか、などについて判断する必要がある。

### 2 高尿酸血症と心血管イベントとの関連に関する疫学的検討

血清尿酸高値は、高血圧、糖・脂質代謝異常、腎機能障害などの、動脈硬化のリスク因子と併存することが多い。そのため、それらの因子で調整した統計的モデルを用いることで、尿酸高値が心血管イベントと独立した関連を有しているかどうかについて、国内外で多くの検討が行われてきた。

一般集団を対象とした検討では、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、多くの研究で示されているが、関連が認められなかったという報告も多く、男性より女性で顕著という報告もある。尿酸そのものが心血管リスクを増加させる、という仮説に合致しない可能性がある。

高血圧や冠動脈疾患、糖尿病などの基礎疾患がある、いわゆるハイリスクな集団を対象にした検討も行われている。それらの検討では、一般集団における検討に比較して、尿酸高値と心血管イベント、心血管死亡との間に独立した関連を認めた、という報告が多いが、関連を認めなかったもの、Jカーブの関連を認めたとするものもある。

疫学的な手法による検討は、比較的行いやすいが、どのような因子で補正をすれば十分といえるかなどの点については判断を難しくさせる。

### 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既知の遺伝子配列（一塩基多型〈SNP〉、あるいはSNPの組み合わせを用いたインデックス）と心血管イベントの関連を解析し、尿酸高値と心血管リスク増加の因果関係があるかどうかについて検討する手法である。高尿酸血症と心血管死との間に関係が認められたという報告もある一方、因果関係を示すエビデンスは得られなかったという報告もある。

### 4 尿酸降下療法は動脈硬化進展を抑制するか

以上をふまえると、動脈硬化、心血管イベントの抑制を目的とした尿酸降下療法の推奨決定のためには、心血管イベントをアウトカムに含む、前向き介入試験が必要である。しかし、高血圧合併の高尿酸血症の患者を対象とした、そのような前向き介入試験は現時点では存在しない。

Goicoecheaらは、前向き試験で腎機能低下症例に対して、アロプリノール100mg/日、あるいはプラセボを投与するランダム化試験を行い、アロプリノール投与群で虚血性心疾患や心不全発症などを含む心血管イベント発症率が低かったと報告している。各群60例弱と小規模の検討であり、高尿酸血症以外の対象も含まれている。わが国で行われた、第3期慢性腎臓病を伴う高尿酸血症患者を対象としたフェブキソスタットとプラセボ投与のランダム化試験（FEATHER研究）では、両群200例以上がエントリーされている。この研究では、二次アウトカムとして設定されている心血管イベント（虚血性心疾患、心不全、大動脈瘤を含む）に、両群で差を認めなかった。

今後、心血管イベントをアウトカムとする、ランダム化比較試験が行われ、新たな知見が得られることが期待される。



## 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 $\beta$ 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。

高尿酸血症は心不全にしばしば併存する病態である。高尿酸血症と心不全の病態と関連を理解し、適切な治療を行うことが重要である。高尿酸血症をきたしやすい生活習慣（喫煙・飲酒・偏食・激しい運動など）がある場合、まずこれらについての指導を行い、改善のない場合に薬物治療を考慮する。本項では、高尿酸血症を合併した慢性心不全の治療薬および慢性心不全を合併した高尿酸血症の治療薬について概説する。

### 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は、血清尿酸値を上昇させない薬物使用が原則である。しかし、治療薬の選択にあたっては心不全治療を優先し、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。以下に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 (ACE) 阻害薬

今までの報告では、ACE 阻害薬の血清尿酸値・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、ACE 阻害薬の慢性心不全に対する有用性を考えた場合、高尿酸血症合併の心不全に積極的に用いてよい。

## 2) アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)

ARB のなかでロサルタンは腎臓からの尿酸排泄を促進し、血清尿酸値を低下させる。その他の ARB は血清尿酸値にあまり影響を及ぼさないと考えられているが、エビデンスは不十分である。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\*。

## 3) $\beta$ 遮断薬

$\beta$  遮断薬は血清尿酸値を軽度上昇させる報告が多く、心不全治療でも血清尿酸値の上昇に注意を要する。血清尿酸値が上昇する場合は  $\beta$  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  $\beta$  遮断薬を継続する。

## 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臓からの尿酸排泄を抑制し血清尿酸値を上昇させる。心不全患者に使用する場合、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。血清尿酸値が上昇する場合は、必要に応じて尿酸降下薬を併用する。

## 5) ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA)

MRA は血清尿酸値に影響を及ぼさず、高尿酸血症合併の慢性心不全に使用できる。

以上より、ACE 阻害薬、ARB、MRA は血清尿酸値の上昇に懸念なく使用できる。 $\beta$  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。

## 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 (XOR 阻害薬) と尿酸排泄促進薬がある。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 活性を阻害し血清尿酸値を低下させる。XOR 阻害薬は心不全に有用という報告もあるが、前向き介入試験では総死亡や心血管死亡を抑制していない。現時点では、心不全治療ではなく高尿酸血症・痛風の治療を目的に使用すべきである。

### 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血清尿酸値を低下させるが、心不全の病態には悪影響を及ぼさない。したがって、心不全を合併した高尿酸血症に対して使用できるが、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る。

\*：わが国では慢性心不全に適応がある ARB はカンデサルタンのみであり、ほかの ARB では高血圧などを合併した慢性心不全が対象となる。

今までの報告をみると心不全症例に対しては 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思われる。

### 3 まとめ

高尿酸血症と慢性心不全には関連性を認めるが、高尿酸血症治療が心不全の予後を改善するかどうかは不明であり、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心不全の治療は、原則として血清尿酸値を上昇させない薬物を用いるべきだが、心不全治療を優先し、必要に応じて血清尿酸値の低下・痛風発作の予防を目的とした尿酸降下薬の投与・併用を行う。



## 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。

### 1 治療目的と基本戦略

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。合併例では、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、血糖値などのリスクを包括的に管理し、動脈硬化症を予防することが大切である。メタボリックシンドロームを是正することで血清尿酸値の改善効果も期待できる。

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。不適切な食生活や運動不足などの生活習慣上の問題を改善することが、治療の基本となる。

### 2 減量の効果と目標設定

特定保健指導対象者に積極的健康支援を行うと、3～5%の体重減少により血清尿酸値、血清脂質、血糖値、血圧、肝機能の改善がみられている。日本肥満学会は、肥満症の減量目標を「現体重の3%以上の減少」としている。メタボリックシンドローム該当者では、3 cm以上の腹囲減少によって70%以上の対象者が非メタボリックシンドロームへと改善している。

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。しかし、急速な減量により、血清尿酸値が上昇し、発作を誘発することもあるので注意を要する。

### 3 生活習慣の改善

不適切な食品を控え、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。食事療法は、総エネルギー摂取量の適正化を基本とする。標準体重と肥満度、身

体活動量、年齢、合併疾患に応じて、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。ケトシスをきたすような厳しい制限は、血清尿酸値を上昇させる危険性がある。糖質制限食は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十分でなく、緩やかな糖質制限にとどめるのが安全である。一方、果糖入り飲料は、メタボリックシンドロームと高尿酸血症のリスクとなるため、摂り過ぎないようにする。

運動療法は、減量が得られなくとも、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病態を改善する。食事療法と併せて行えば、より効果的である。有酸素運動とレジスタンス運動は、ともに有効である。強い負荷の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ため、管理不良な痛風患者では避けるのがよい。

#### 4 薬物療法

生活習慣の改善だけでは、効果不十分な場合に薬物療法を行う。メタボリックシンドロームの各構成疾患に対する治療ガイドラインに沿って個別に行う。

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保険承認されている（セチリスタットは発売延期になっている）。

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、体重減少、血圧低下、血清脂質改善効果が期待でき、CVDを抑制する。また、尿中への尿酸排泄も促進し、血清尿酸値を下げる。尿酸降下作用が明確に示されている糖尿病治療薬は本薬に限られる。GLP-1受容体作動薬も体重減少作用があり、CVDの抑制作用がある。ビグアナイド薬は、体重には影響せず、CVDの抑制作用がある。

降圧薬は、インスリン抵抗性改善作用のあるARB、ACE阻害薬、カルシウム拮抗薬、 $\alpha$ 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。ロサルタンは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。

脂質異常症治療薬の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

高度肥満を伴う患者には、肥満や肥満関連健康障害に対して、非内科的治療を考慮する。

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、高血圧、高尿酸血症にも優れた改善効果がある。一方で、術後早期に、急激な血清尿酸値の低下によって、痛風発作が増える場合もある。

持続気道陽圧呼吸治療（CPAP）は、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）を改善し、血圧の低下がみられる。血清尿酸値も低下するという報告がある。





# 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す緊急疾患である。
- ▶ 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。

TLSにおける高尿酸血症は二次性高尿酸血症の代表的な病態であり、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 $\geq 50,000/\mu\text{L}$ 、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。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。

## 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分類に基づき検査的TLS（laboratory TLS）と臨床的TLS（clinical 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）。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、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。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。



**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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・高尿酸血症：基準値上限を超える</li> <li>・高カリウム血症：基準値上限を超える</li> <li>・高リン血症：基準値上限を超える</li> </ul>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・不整脈、突然死</li> <li>・けいれん</li> </ul>

[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]

### 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。

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 を認める場合、TLS の治療を行う (表3)。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)。

検査的 TLS を認めない場合、疾患によるリスク分類 (表2) 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。

### 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

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300mg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。

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/ $\mu$ L) 低悪性度悪性リンパ腫 DLBCL, PTCL, ATL (LDH $\leq$ 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 ( $\geq$ 25,000/ $\mu$ L かつ < 100,000/ $\mu$ L) ALL (< 100,000/ $\mu$ L) DLBCL, PTCL, ATL (LDH $\geq$ 基準値上限かつ bulky 病変なし) BL, LBL (LDH < 2 $\times$ 基準値上限)
高リスク (TLS発症が 5%以上)	AML ( $\geq$ 100,000/ $\mu$ L) ALL ( $\geq$ 100,000/ $\mu$ L) パーキット白血病 DLBCL, PTCL, ATL (LDH $\geq$ 基準値上限かつ bulky 病変あり) BL, LBL (進行期, LDH $\geq$ 2 $\times$ 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：パーキットリンパ腫，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）診療ガイドランス，金原出版2013を基に作成〕

## 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。通常1日1回60mg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) ラスプリカーゼ

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。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0.2mg/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。

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 <sup>*1</sup> ，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 <sup>*1</sup> ，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 <sup>*1</sup> ，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 <sup>*1</sup> ，水分量，心電図
補液	通常量の補液	大量補液 <sup>*2</sup> ・尿アルカリ化は不要	大量補液 <sup>*2</sup> ・尿アルカリ化は不要	大量補液 <sup>*2</sup> ・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（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 <sup>*3</sup> / 高リン血症 <sup>*4</sup> に対する管理	高カリウム血症 <sup>*3</sup> / 高リン血症 <sup>*4</sup> に対する管理
腫瘍量の 軽減			・腫瘍量軽減の治療 <sup>*5</sup> を考慮 ・白血球数の異常増加を認める場合にleukocytapheresisを考慮	・腫瘍量軽減の治療 <sup>*5</sup> を考慮 ・白血球数の異常増加を認める場合にleukocytapheresis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<sup>2</sup>/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）診療ガイドライン，金原出版，2013を基に作成〕



# 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るため、生活指導の役割は大きい。高尿酸血症の要因として、内因性のプリン体合成および分解の亢進と、外因性の高プリン食やアルコール、果糖が重要である。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 $C_{UA}$ 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影響を与える。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、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

BMIや体脂肪率の上昇に伴って血清尿酸値が高くなる。肥満の解消には適正なエネルギーの摂取が重要で、それは高尿酸血症だけでなく生活習慣病すべてに当てはまる。患者個々の適正なエネルギー量は身体活動量によって異なり、標準体重{身長(m)<sup>2</sup>×22}(kg)に対して、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。

食事には食材由来のプリン体が含まれており、細胞分裂が活発な組織に多く含有されている(表1)。肉や魚など高プリン体食材を多く摂取すると血清尿酸値は上昇し、痛風発作の再発リスクが高まるため、プリン体の1日の摂取量は400 mg程度が推奨される。食材中の濃度が高くても少量におさえ、水溶性の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。逆にビールは低濃度だが摂取量が多ければ影響が大きい。

## 2 飲酒制限

飲酒については、アルコール摂取量が多いほど痛風の発症リスクが高まるので、適量を超えないよう指導する。アルコールは代謝の際に肝臓でATPを消費し、過

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ccoli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

剰摂取では内因性プリン体分解を亢進することで血清尿酸値を上昇させる。またアルコール飲料に含まれるプリン体の影響も重要で、酵母、麦芽由来のプリン体を多く含むビールは蒸留酒や赤ワインよりも血清尿酸値を上昇させ、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。血清尿酸値に及ぼす効果は、ビールに含まれるプリン体の含量が主な要因で、銘柄によってプリン体含有量は異なるため注意が必要である。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とされる。

### ③ 尿酸代謝に影響する食物

食物の影響については、果糖、キシリトールは代謝時にプリン体分解の亢進をきたし血清尿酸値を上昇させる。果糖はショ糖 (砂糖) の構成成分であり、ショ糖の過剰摂取は痛風リスクとなるため、甘味飲料や果物ジュースは控え、甘い果物は適量を勧める。それとは逆にコーヒー、チェリー、ビタミンC、乳製品 (特に低脂肪乳製品)、食物繊維は、大規模臨床試験ではないが痛風リスクを低減する報告がある。近年次の2つの総合的な食生活のスタイルが提案されている。① DASH食: 果物、野菜、ナッツ、低脂肪乳製品、全粒穀物、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す。②地中海食: 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。①、②のいずれも血清尿酸値が低下する。

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の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以上に保つことが勧められる。ただし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。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。また長距離走選手の血清尿酸値は低い傾向にあり、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の40～50%程度、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、少なくとも1回10分以上の運動を、1日合計30分以上、60分程度行うことが推奨される。ただし運動は関節への負担によって痛風を誘発する危険性があり、虚血性心疾患の合併も考慮し、慎重に運動強度を決定する必要がある。さらに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。

#### 5 継続が重要

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。



# 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。

## 1 小児の高尿酸血症の診断

小児期には年齢とともに血清尿酸値は上昇するので、診断には年齢を考慮した基準値を用いるのが妥当である。潜在基準値抽出法により作成した基準値を例として表1に示す。なお、男児の血清尿酸値が有意に女児を上まわる年齢は、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。

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	
						男児	女児
	(男女差なし)						
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]



表2 小児期に高尿酸血症を呈する疾患および病態

- (1) 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<sup>\*1</sup>・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<sup>\*2</sup>，ホスホフルクトキナーゼ欠損<sup>\*3</sup>）
    - g) 家族性若年性高尿酸血症性腎症（FJHN）
- (2) 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（カルバマゼピン，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）

\*<sup>1</sup>: Lesch-Nyhan 症候群, \*<sup>2</sup>: von Gierke 病, \*<sup>3</sup>: Tarui 病.

## 1) 痛風

小児期の痛風は極めてまれである。思春期には発症例が報告され、それらは何らかの基礎疾患をもつ患者がほとんどであり、男子に多い。

## 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。なかでも消化管障害の強いロタウイルス感染症は乳幼児に多く、高率に高尿酸血症をきたす。脱水による循環血液の減少が主原因と考えられ、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。

## 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。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。

## 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、化学療法により高尿酸血症を含む 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、高リスク群ではラスブリカーゼの治療前からの投与を推奨している。

## 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とされるが、年齢別の基準値を用いた研究では、高尿酸血症は幼児期から高頻度でみられることが明らかとなった。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した報告もみられる。

### 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。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2015年の調査によると、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。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。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。海外の報告を含めて、小児期の高尿酸血症は一般集団や肥満集団の両者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。一例として、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% と有意差がみられた。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。

## 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。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、600 人を超える 8～12 歳の小児を 5 年以上追跡調査した研究では、初診時の高尿酸血症は慢性腎臓病進行の危険因子であったと報告されている。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いまだ見当たらない。

## 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。また、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。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は、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種々の血液生化学的検査値（血糖、脂質、尿酸）の改善に繋がることが報告されている。



# 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

## 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。

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。また、EBM に基づきガイドラインがある。

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、医療は医師が行うものであ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」あるいは「費用対効果分析」になる。ここでは医療技術というが、薬剤もこの範疇に含まれる。

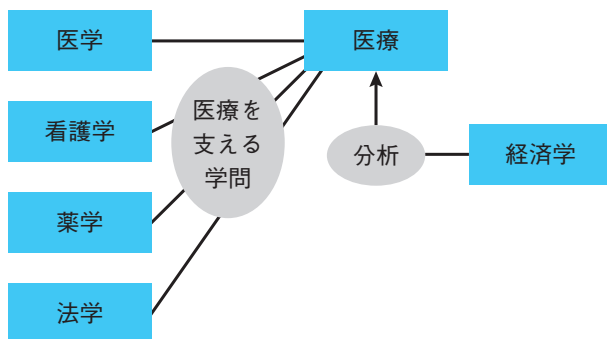


図1 医療をめぐる学問

## 1 高尿酸血症・痛風の治療と医療経済学

わが国は財政難である。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分析が大きな役割を果たすことは間違いない。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ACRガイドラインでは、推奨治療の判断の条件に経済性は含まれていないが、イギリスの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生活の質で調整した生存率（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ドルを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) 今後について

今回取り上げた3つのガイドライン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。

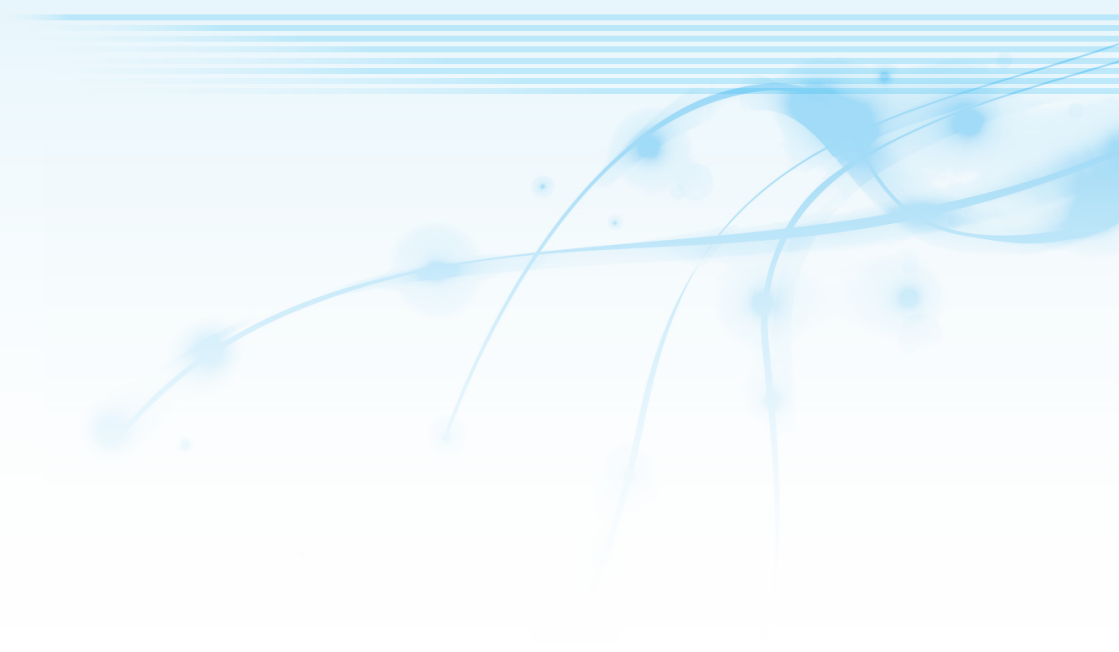
近年、さまざまな疾患領域において革新的な医薬品・医療機器の開発が進んでいるが、それらは多くの場合、非常に高額である。健康改善の点では患者や社会に大きな恩恵をもたらす半面、財政的には大きな負担となる。臨床ガイドラインの開発においても、治療の推奨判断において経済性を考慮するのかどうか、考慮するのであればどのように考慮するのかは、今後の大きな検討課題となることが予想される。

## 2 まとめ

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。

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン作りにおいて、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。

# 付 録





付録 尿酸降下薬一覧表 (2019年4月現在)

作用機序	一般名	商品名 (®)・後発品 (Ⓜ)	剤型	規格	1日薬価 (2019年 4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 <sub>cr</sub> (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)	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					
	プロコーム	パロミチン®	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が期待できない	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)					
	ヘンズプロマロン	ユリノーム® Ⓜムイロシオン®	錠 細粒	25 mg/50 mg 10% : 100 mg/g (0.25・0.5 g/包)	13 ~ 78 円 (25 mg 錠) 9.5 ~ 56.7 円 (細粒)	<sup>†</sup> 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 <sub>cr</sub> ≦ 30 mL/分または S <sub>cr</sub> ≧ 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					
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)	<sup>††</sup> 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				副作用増強のおそれ	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				
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、ジドピジン、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、ザルシタピン、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	・急性痛風発作が始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 ・投与中に痛風が悪化した場合には、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、肋骨脊髄痛等の症状を起しやすいため、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 か月以降も定期的な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、クロプロバミド、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)、シタノシン	-	過敏反応を発現しやすくなる (ペントステatin、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)、剥脱性皮膚障害等の重篤な皮膚障害、過敏性血管炎、薬剤性過敏症候群、ショック、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(®)・後発品(®)	剤型	規格	1日薬価 (2019年 4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 <sub>cr</sub> (mL/分)										
						>80	70	60	50	40	30	20				10		
						(G1≧90)	G2	G3a	G3b	G4	G5							
尿酸生成抑制薬	フェニキンス	フェブリック®	錠	10 mg/ 20 mg/ 40 mg	31.7～ 190.2円 (10mg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 リン 水 和 物 ま た は ア ザ チ オ プ リ ン を 投 与 中 の 患 者			
	トピロリック	ウリアデック®	錠	20 mg/ 40 mg/ 60 mg	42～168円 (20mg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 リン 水 和 物 ま た は ア ザ チ オ プ リ ン を 投 与 中 の 患 者
	トピロリック	トピロリック®	錠	20 mg/ 40 mg/ 60 mg	39.2～ 156.8円 (20mg錠)													
尿酸分解酵素薬	ラスプリカゼ	ラスリテック®	注射	1.5 mg/7.5 mg	例：体重60 kgとして12 mg/V(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 酸脱酸素酵素 (G6PD)欠損の患 者または他の溶 血性貧血を引き起 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、 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
尿酸リカリ化薬	クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム	ウラリット® U配合錠	散	配合錠(1g中)： クエン酸カリウ ム463mg、ク エン酸ナトリウ ム水合物390mg	55.2円(散)	6錠 (散3g)/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			
尿酸リカリ化薬	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231.5mg、ク エン酸ナトリウ ム水合物195.0mg	56.4円(錠)													

\*：腎機能用量に関しては日本腎臓病薬療法学会(編)：腎機能別薬剤投与方法一覧：2018～2019—NO.1, 1～412：2018年4月8日版、日本腎臓病薬療法学会誌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				副作用増強のおそれ	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				
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生理食塩液で希釈(ブドウ糖液を使用しない)</li> <li>・フィルターを使用しない</li> <li>・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</li> </ul>
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、イトラコナゾール、ネルфина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、コピシタットを含有する製剤)、中等度阻害する薬剤(アンブレナビル、アプレタント、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ホスファンブレナビル、ペラパミル)、グルーブフルーツジュース)、P糖蛋白を阻害する薬剤(シクロスポリン)	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>・再生不良性貧血、顆粒球減少、白血球減少、血小板減少</li> <li>・横紋筋融解症、ミオパチー</li> <li>・末梢神経障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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、脱毛等重要な副作用発現の可能性)</li> </ul>
-	-	水酸化アルミニウムゲル(AIの吸収促進)	ヘキサミン	-	高カリウム血症	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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)</li> <li>・肝疾患・肝機能障害のある患者(症状悪化)</li> <li>・尿路感染症の患者(感染の助長)</li> <li>・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</li> </ul>

# 索引

## 和文

### あ

悪性腫瘍	31
アルコール	23, 43
アルコール摂取量	75
アロプリノール	10, 50
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阻害薬 →ACE阻害薬	

### い

医療技術評価	82
飲酒制限	14, 75

### う, お

ウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法	34
ウロモジュリン	43
運動	77
主な注意事項	87

### か

家族性若年性高尿酸血症性腎症	42
果糖	76
環境要因	23
関節エコー	39
冠動脈疾患	29

### き, く

キサンチン酸化還元酵素阻害薬 →XOR阻害薬	
基準値	78
急性胃腸炎	79
急性痛風関節炎	8, 45
禁忌	86
グルココルチコイド	8, 45

### け

結晶誘発性関節炎	21
----------	----

血清尿酸値	11
血清尿酸値 [7.0mL/dL]	19
検査的 TLS	41, 72

### こ

高インスリン血症	28
高血圧	10, 29
抗酸化活性	33
高尿酸血症	28
コホート	32
コルヒチン	8, 13, 45
コルヒチンカバー	49, 53
混合型	35, 41

### さ

酸化ストレス	58
酸性尿	26

### し

自然免疫	21
シュウ酸カルシウム結石	26, 59
重大な副作用	87
腫瘍崩壊症候群→TLS	
消失経路	86
小児の高尿酸血症	78
食事指導	14
食事内容・個別の食品に配慮した食事指導	14
食事療法	75
腎外排泄低下型	35, 36, 41
腎機能別投与量	86
心血管イベント	10, 64
心血管病→CVD	
腎負荷型	35, 36, 41, 53, 60
心不全	12, 66

### せ, そ

生活指導	75
生活習慣病	20

摂取エネルギーの適正化	14
先天代謝異常症	80
相互作用	87
総死亡	31

## た, ち, て

多因子遺伝性疾患	22
ダウン症候群	80
地中海食	76
適正なエネルギー量	75

## つ

痛風	21
痛風関節炎	54
痛風関節炎の予防	48
痛風結節	11, 21, 45, 49, 54
痛風発作	8, 21
痛風発作治療薬	88

## と

動脈硬化	64
トピロキソスタット	50, 56, 58
トランスporter遺伝子	21

## な, に, の

内臓脂肪(肥満)	28, 69
二次性高尿酸血症	41
尿アルカリ化	59
尿アルカリ化薬	88
尿アルブミン	58
尿酸ナトリウム→MSU	
尿酸ナトリウム結晶→MSU結晶	
尿酸塩沈着症	19
尿酸クリアランス→ $C_{UA}$	
尿酸クリアランス/クレアチニンクリアランス比→ $C_{UA}/C_{Cr}$	
尿酸結石	26, 59
尿酸降下治療	24
尿酸降下薬	45
尿酸降下療法→ULT	
尿酸産生過剰型	35, 36, 41, 60

尿酸生成抑制薬	50, 55, 86, 88
尿酸トランスporter 1 → URAT1	
尿酸の測定	34
尿酸排泄促進薬	51, 55, 86
尿酸排泄低下型	35, 36, 41, 60, 63
尿酸分解酵素(薬)	51, 88
尿中尿酸排泄量	26, 36
尿路結石	26
脳卒中	29

## は, ひ

ハザード比	57
非ステロイド系抗炎症薬→NSAID	
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	
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欠損→HGPRT欠損	
肥満	80
費用対効果分析	81

## ふ, へ, ほ

フェブキシソスタット	50, 56, 58
副次作用	52
プリン体	59, 76
プレドニゾロン	45
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	70
併用禁忌	50
ベンズプロマロン	56
ホスホリボシルピロリン酸合成酵素亢進症→PRPP合成酵素亢進症	
補正偏光顕微鏡	38

## ま, み, む, め

慢性腎臓病→CKD	
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬→MRA	
無症候性高尿酸血症	54
メタアナリシス	57
メタボリックシンドローム	28, 69, 80

## や, ゆ

薬物治療	11
有害事象	9

## ら, り, ろ

ラスプリカーゼ	73
リスク (因子)	31, 64
利尿薬	12, 61, 67
臨床的 TLS	41, 72
ロサルタン	62
ロタウイルス感染症	79

## 欧文

### A

ABCG2	22, 35
ACE 阻害薬	66
ARB	67

### C, D

CKD	25
C <sub>UA</sub>	35
C <sub>UA</sub> /C <sub>Cr</sub>	35
CVD	29
DASH 食	76
DECT (dual energy CT)	40
de novo 合成	41
double contour sign	39

### E, F, G, H

EBM	82
FJHN	42
GLP-1 受容体作動薬	70

GLUT9	22
HGPRT	41
HGPRT 欠損	22

### L, M, N, O

Lesch-Nyhan 症候群	41
MRA	67
MSU	45
MSU 結晶	38
NICE	84
NSAID	8, 45
NSAID パルス療法	46
OSAS	70

### P, Q, S, T, U, X

PRPP 合成酵素亢進症	22
QALY	83
Sircar	57, 58
Tamm-Horsfal 蛋白	43
TLS	27, 41, 71
ULT	46, 65
URAT1	23
XOR 阻害薬	25, 50

### ギリシャ文字

$\beta$ 遮断薬	12, 67
-------------	--------



- ・ **JCOPY** (社)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、(社)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。

こうにょうさんけつしょう つうふう ちりょう だいほん  
高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版  
ダイジェスト・ポケット版

ISBN978-4-7878-2409-7

2019年6月20日 初版第1刷発行  
2019年7月25日 初版第2刷発行

編 集 いっばんしゃだんほうじん にほんつうふう にょうさんかくさんがっかい  
一般社団法人 日本痛風・尿酸核酸学会  
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



ISBN978-4-7878-2409-7  
C3047 ¥1300E



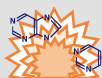
定価(本体 1,300 円+税)



## 高尿酸血症・痛風の 治療ガイドライン

第3版 **ダイジェスト・ポケット版**

Guideline for  
the management of  
hyperuricemia and gout



一般社団法人

日本痛風・尿酸核酸学会

Japanese Society of Gout and Uric & Nucleic Acids