

総説

痛風, 高尿酸血症の病態と対策

松本美富士*

はじめに

近年, 我が国における生活習慣の欧米化, カロリー過剰摂取, 飲酒量の増加, あるいは人間ドック, 健康診断の普及に伴い痛風, 高尿酸血症の指摘される頻度が著しく増加してきている。痛風はいわゆる急性痛風発作である結晶誘起性関節炎, 痛風結節をきたすのみならず, 腎, 心・血管系などに重大な合併症をもたらす全身性疾患である(図1)¹⁾。しかしながら, これまで本邦における痛風, 高尿酸血症に対する認識, 理解が不十分であったため, その治療, 管理などに多くの問題が見られるのが現状である。そこで本稿では痛風, 高尿酸血症の病態, 臨床所見, 治療などについて,

われわれが専門外来において行なっている方法から述べてみる²⁾。

1. 血清尿酸値

健康人血清中にはプリン体の代謝終末産物としての尿酸が, ある一定レベル含まれ, その値は成人男子では6.4mg/dl以下である。尿酸は難溶性の物質であるため, 水溶液中には6.4mg/dlまでしか存在し得ず, これ以上の尿酸濃度では過飽和となり, 結晶として析出する可能性がある。したがって, 血清尿酸値の正常値は他の生化学データと異なって, その溶解度で決定すべきであり, 正常上限は6.4mg/dlとする理由がここにある。

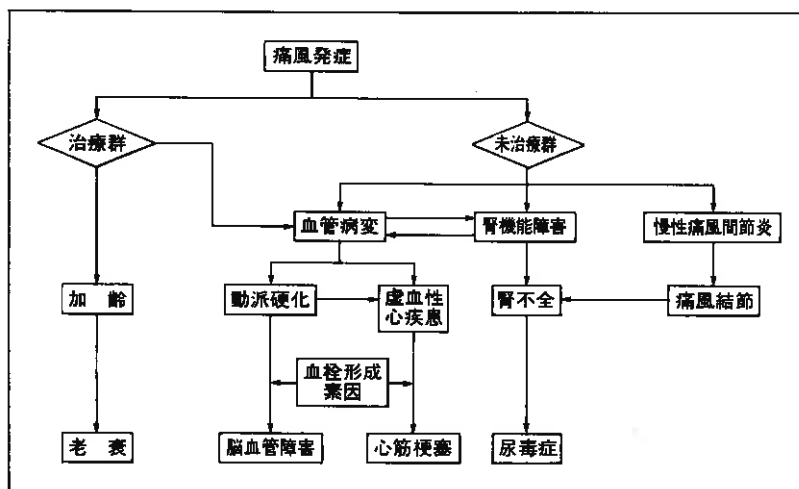


図1 痛風の臨床経過

*名古屋市立大学第二内科

表1 血清尿酸値に影響を与える生理的因子

1. 年齢
2. 性
3. 食餌(アルコール, 果糖, プリン体の大量摂取)
4. 運動
5. 日内変動
6. 日差変動
7. 体重の変動(増加, 急激な減少)
8. 妊娠
9. 飢餓

しかしながら、血清尿酸値はさまざまな生理的要因によって変動することが知られている(表1)。その主なものは年齢、性、食餌性、運動、体重などである。血清尿酸値は思春期以降、性ホルモンの影響によって男性が女性より著明に上昇し、50歳までは男性が女性より約1~1.5mg/dl 高値である。女性は更年期以降に約0.5mg/dl 上昇する。食餌性因子は大量のプリン体を含む食品の過剰摂取、アルコールの過飲、果糖の過剰摂取が主なものであるが、蛋白質、脂肪、糖質の過剰摂取などが血清尿酸値を上昇させる。また、過激な筋肉運動や急激な体重の変動(増加、減少)も血清尿酸値を上昇させる。

一方、降圧利尿剤をはじめとしたさまざまな薬剤が血清尿酸値に影響をおよぼすことが知られている。したがって、薬剤投与患者における血清尿酸値の評価は、投与薬剤による影響か否かについても検討する必要がある。

2. 痛風、高尿酸血症の定義

痛風は高尿酸血症を共通の生化学的病態とする個体に、結晶誘起性関節炎をはじめとした過剰の尿酸による尿酸塩蓄積の結果、さまざまな合併症を呈する全身性疾患と定義付けられる。また、痛風は病因的には代謝性疾患であるが、症候学的には関節炎を発症することからリウマチ性疾患として扱われる。

痛風発症の基礎病態となる高尿酸血症はプリン体の代謝終末産物である尿酸が、正常人に比して

持続的に高いレベルにある病態をいう。血清尿酸値は生体内に含まれる尿酸量(尿酸プール)を反映する。一般に、血清尿酸値が1.0mg/dl 上昇することによって、尿酸プールは約250mg 増加するとされている。したがって、高尿酸血症患者ではその尿酸プールが正常人に比して著しく高いことが推測される。血清尿酸値は生理的変動を考慮して、成人男子では持続的に7.4mg/dl、女子では6.4mg/dl 以上の値を示す場合を高尿酸血症として扱うべきである。

3. 痛風、高尿酸血症の頻度

かつて、本邦においてまれであると考えられていた痛風、高尿酸血症はその後の種々の疫学調査によって、必ずしもまれでないことが明らかにされた。すなわち、痛風は人口の約0.3%にみられ³⁾、これはリウマチ性疾患のもう一方の代表である慢性関節リウマチとほぼ同様の頻度である。しかも痛風は99%までが成人男子が罹患することから、40歳以上の成人男子に限ると、その頻度は約1.2%にみられるとされ、いかに多数の痛風罹患者がいるか容易に想像できる。さらに、痛風予備軍とも言うべき、治療対象となる無症候性高尿酸血症患者は痛風の約5~10倍は存在すると考えられている。このように本邦においても欧米と同様に痛風、無症候性高尿酸血症は極めて頻度の高い疾患となった明確な理由は不明であるが、摂取カロリー、アルコール飲酒量の増加、あるいはスポーツによる筋肉運動の増加、痛風に対する医療側、患者側の認識が高くなったこと、血清尿酸値が容易に測定されるようになったことなどがあげられている。

4. 痛風、高尿酸血症の病型

健康成人の尿酸プールはおおよそ1,200mg と見積もられており、このうちの約60%が毎日入れ替わっている。すなわち、生体は代謝の結果(de novo 回路, salvage 回路あるいは核酸の崩壊)、生合成されたプリン体、および食餌性のプリン体由来として約700mg/日の尿酸が産生される。産生された尿酸の約2/3が腎尿細管を経て尿中へ排泄

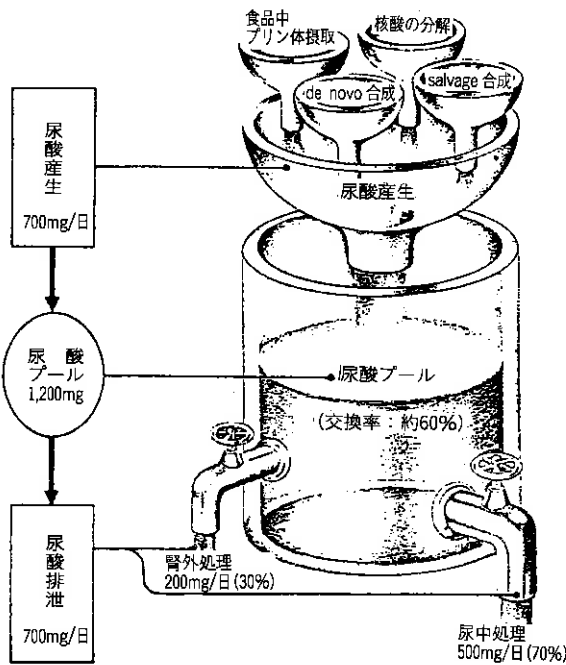


図2 正常人の尿酸動態⁴⁾

されるが、残り1/3が消化液より消化管内に排泄される(図2)⁴⁾。唾液、胆汁液中へは僅かしか排泄されない。また、尿酸排泄経路としての汗腺の役割は極めて少ない。

痛風はその基礎病態である高尿酸血症の尿酸動態からいくつかの病型に分けられることが知られている。すなわち、過剰産生型、混合型(中間型)、排泄低下型であり、これら病型は臨床的には尿酸クリアランス、尿酸排泄量から決められる(表2)。すなわち、プリン代謝の亢進の結果、尿酸産生が過剰となり尿酸プールが増大する場合が過剰産生型であり、尿酸の主たる排泄経路である腎尿細管における尿酸の排泄が障害されている結果、尿酸プールが増大する場合が排泄低下型である。また、産生過剰と排泄低下との両者を伴う場合が混合型(中間型)である。われわれの痛風専門外来登録症例(607例)における病型の頻度はそれぞれ過剰産生型20%、排泄低下型60%、混合型20%であり、本邦の病型もこの頻度にほぼ一致する。

一方、大多数の痛風、高尿酸血症は原因不明の

表2 痛風、高尿酸血症の病型分類

病型	1日尿酸排泄量*	CUA/CCr 比	尿中UA/Cr 比
過剰産生型	900mg 以上	15%以上	1.0以上
混合型(中間型)		5~15%	0.5~1.0
排泄低下型	300mg 以下	5%以下	0.5以下

CUA:尿酸クリアランス CCr:クレアチンクリアランス
UA:尿酸 Cr:クレアチニン

*普通食の場合

原発性であるが、一部の症例では痛風、高尿酸血症となる基礎病態が存在する続発性がある(表3)。続発性高尿酸血症は原因的に多彩であるが、たとえ高尿酸血症が存在しても、その程度と持続期間によって痛風を発症するかどうかが決まる。したがって、実際に痛風の発症にいたるものは少なく、続発性は基礎病態の治療によって痛風、高尿酸血症が根治できることが特徴である。

5. 痛風の臨床症状

痛風は体内の尿酸プールが増大するため、なんらかの誘因によって組織内に尿酸塩の針状結晶が析出して臨床症状が発現する疾患である。

1) 急性痛風性関節炎

痛風の特徴的な臨床症状は急性痛風性関節炎(痛風発作)である。この特徴的な臨床症状によって、しばしば痛風の診断、あるいは痛風、その基礎病態である高尿酸血症に対する治療の契機となる。

この急性関節炎はある日突然、大部分は第一足趾基関節に激しい疼痛と発赤、腫脹を伴って発症し、24時間以内にピークに達する痛みで、しかも偏側性、単関節炎の形をとり、約10日後で自然に軽快、寛解することを特徴とする。痛風性関節炎はこのように超急性の経過をとることより、単に痛風発作ともいわれている。発作に際して、しばしば全身性に発熱がみられたり、赤沈の亢進、白血球増多、CRP などの上昇をきたす。また、罹患関節液の所見として多形核白血球優位の細胞数

表3 高尿酸血症の分類

I 原発性	
1.	尿酸産生過剰型
1)	phosphoribosyl - pyrophosphate (PRPP) synthetase 活性亢進
2)	hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT)活性低下
a)	完全欠損 (Lesch-Nyhan 症候群)
b)	部分欠損
3)	特発性
2.	尿酸排泄低下型
3.	混合型
II 続発性	
1.	尿酸産生過剰型
1)	核酸の turnover 亢進 白血病, 骨髄腫, 真性および続発性多血症, 悪性貧血, 乾癬, 火傷など
2)	ATP の turnover 亢進 糖原病 (von Gierke 病など), 果糖, アルコール, 過激な運動など
3)	薬剤, 食品 アデノシン, イノシン, RNA, DNA など
2.	尿酸排泄低下型
1)	腎障害 慢性腎炎, 多発性嚢胞腎, 鉛中毒など
2)	高尿酸血症 妊娠中毒症, 過激な運動など
3)	ケトアチドシス 飢餓, 過剰の脂肪摂取など
4)	薬剤性 降圧利尿剤, 抗結核剤など
5)	Down 症候群
6)	肥満

の増加, 尿酸塩針状結晶の存在などである。痛風の初期には痛風発作は単関節炎の形をとり, 発作の出現部位は下肢が多く, 特に第一足趾基関節が好発部位であり, 70%が同部に発作をみる。痛風発作のその他の出現部位として, 足関節, 第二~五中足趾関節, 膝関節, 手指関節, 手関節などがある(図3)。発作の出現頻度は初期には1年あるい

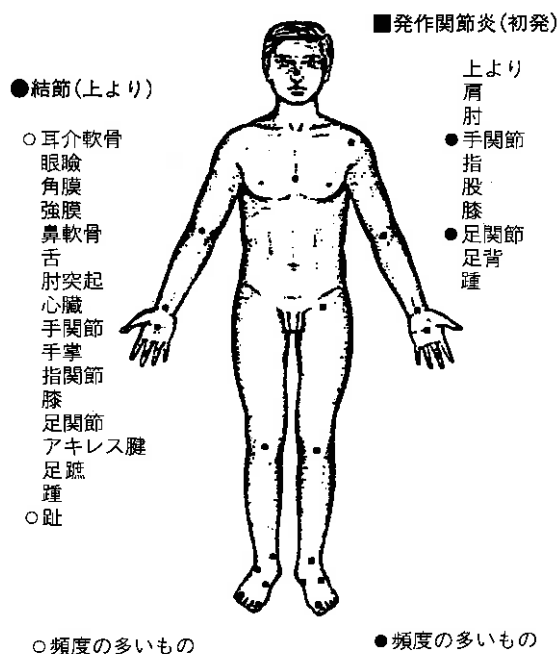


図3 痛風性関節炎, 痛風結節の出現部位

は半年に1回とか, 発作と発作の間隔は比較的長い, 高尿酸血症に対する適切な治療が行なわれなかった場合は, 発作の間隔は短くなり, 発作の持続日数も長くなっていく。また, 罹患関節も単関節に限局することなく, 複数, 多発性の関節炎となる。

痛風発作は明らかな誘因がなく発生することもあるが, 注意深く検討すると多くの場合になんらかの誘因を認めることがある。誘因として, 長時間の歩行, 運動, 固い靴で罹患部を圧迫するとか, 罹患部位の外傷, さらに過食, アルコールの過飲, 外科的手術, 強い精神的ストレスなどが知られており, これら誘因は血清尿酸値を上昇させ, 局所の尿酸塩の溶解度を低下させる要因となる。したがって, 高尿酸血症といえども高いレベルで平衡状態にあれば, 尿酸は過飽和の状態で体液中に溶解できるが, 血清尿酸値が変動(さらに上昇, あるいは急激な低下)する場合, それがかきかけとなって尿酸塩が析出する



図4 手指にみられる痛風結節(多発性)

2) 発作の前駆症状(予感, 前兆)

痛風発作にはしばしば前駆症状の伴うことが知られている。これは発作の予感, 前兆と呼ばれている。すなわち, 発作の数時間から1日前に, 発作罹患部位に違和感, 熱感, 鈍痛, 鈍重感などの症状がみられ, やがて急速に定型的な急性痛風性関節炎の臨床症状を呈する。われわれの症例では1/3~1/2に発作の予感を認めている。この発作の予感を患者が自覚することは, 発作に対する薬物療法(コルヒチン)に重要に関わっており, 痛風発作を予感の段階で予防できるからである。

3) 痛風結節

痛風結節は過剰の尿酸塩が軟骨の内外, 骨, 滑膜, 腱および皮下組織などに沈着し, 結節を形成したものである。痛風結節は血流が乏しく, 体温が低い部位に発生しやすい。好発部位は耳介軟骨部(60~70%)であり, 次いで足趾関節, 肘関節, 手指関節, 足釧などの伸展部にできやすい(図3, 4)。

痛風結節が存在すれば確実に痛風と診断されるが, 経過年数の短い症例では結節の合併は少なく, 初診時に痛風結節を認める頻度は10~60%と報告

者によって差がみられる。高尿酸血症に対する適切な治療がなされず, 罹病期間が長くなるにしたがって結節の合併頻度も増加する。しかしながら, 罹病期間が10年以上でも30~40%の症例では無治療であっても結節を認めない。どのような症例が痛風結節を発症するかは不明である。

4) 慢性痛風性関節炎

急性痛風性関節炎があるにもかかわらず, 高尿酸血症に対する適切な治療がなされなければ, やがて慢性痛風性関節炎の時期になってくる。すなわち, 急性痛風性関節炎が寛解しないうちに, 次の発作が出現し, 痛風性関節炎が持続する状態である。発作と発作の間歇期は不明瞭で痛風性関節炎が持続する。また, この時期は痛風結節が形成されることより, 慢性結節性痛風とも呼ばれ, さらに尿酸塩が腎臓にも沈着し, 臨床的に明らかに腎障害がみられ, 痛風腎が問題となることが多い時期でもある。

なお, すべての未治療の痛風症例が上記の経過をとるものでなく, なかには腎障害が先行し, 痛風の臨床症状がみられた時期にはすでに痛風腎がかなりの程度まで進行している症例もある。特に若年発症の痛風, なかでも遺伝的素因の強い例がこのような経過をとることが注目されている。

5) 痛風腎

痛風腎は厳密には, 病理組織学的に本症に特異的な髄質間質内に尿酸塩の針状結晶の集簇と, その周囲への小円形細胞浸潤, 異物細胞の存在など痛風結節のみられるものをいうが, 広義には痛風, 高尿酸血症患者において尿濃縮能を中心とした各種腎機能検査において明らかな異常を認める場合を痛風腎と呼ぶことが多い。痛風腎は痛風患者の予後に影響を与える重要な合併症であり, しかも高尿酸血症に対する適切な治療がなされれば, その発症が予防されるところが重要である。また大部分の痛風症例は痛風発作などの関節炎症状が先行することが多いが, なかには腎症が先行したり, 無症候性高尿酸血症から痛風腎にいたる症例もあるので注意を要する。

痛風腎の発症に関与する最大の因子は、高尿酸血症、高尿酸尿症、および酸性尿に伴い尿酸塩結晶が遠位尿細管、尿細管腔内に析出することである。その結果、腎髄質を中心とした尿流障害、尿細管腔の閉塞、および間質への尿酸塩の沈着がおり、上行性のネフロンの変性が惹起されると考えられている。一般に痛風腎では高度の腎機能低下を示す症例でも高尿酸血症に対する適切な治療がなされていれば、慢性糸球体腎炎に起因する腎不全に比して、腎機能低下の進行がはるかに緩徐であり、腎機能障害が高度となっても自覚症状は軽いとされている。したがって、痛風腎による慢性腎不全に対する血液透析導入は他の疾患による場合より遅く、血液透析に導入したとしても、管理しやすく、社会復帰が容易である。

6) 尿路結石症

痛風、高尿酸血症における尿路結石の合併頻度は血清尿酸値が高いほど上昇し、直接的には尿中への尿酸排泄量の増加が結石の形成に関与している。われわれの症例の合併頻度は16.8%であり、一般人口における有病率に比して約1,000倍とはるかに高率である。

従来、痛風に合併する尿路結石は大部分が尿酸結石であるとされていたが、最近では尿酸結石のみならず、一般的にみられるカルシウム結石も半数にみられることが明らかにされた。すなわち、結石形成には尿酸塩が核になってカルシウム結石を形成する機序、高尿酸尿症性カルシウム結石症といった概念が想定されている。さらに、痛風、高尿酸血症の治療に際して尿酸合成阻害剤アロプリノールで治療を行なうと、血中、尿中にヒポキサンチンが増加するためキサンチン結石の形成がみられることがある。

6. 痛風, 高尿酸血症の合併症

痛風はその基礎病態として高尿酸血症が存在するのみならず、高血圧、脂質代謝、糖質代謝異常などのさまざまな病態を同時に持っていることが多い。その結果、高血圧症、肥満、高脂血症、糖尿病などを発症することが多く、心・血管系の合

表4 痛風患者の合併症

合併症	頻度 (%)
肥満	45.9
高血圧症	43.9
高脂血症	29.1
肝障害 (脂肪肝)	23.5
心筋障害 (虚血性変化)	19.9
尿路結石	16.8
糖尿病	10.7
腎機能低下	4.6
脳血管障害	1.5

(自験例607例の合併症)

併症を伴いやすい。したがって、これら病態に対する適切な治療が痛風、高尿酸血症の長期予後の改善のため重要な問題である(表4)。

痛風、高尿酸血症患者のこれら病態の合併する理由は明らかでないが、尿酸コントロール剤によって高尿酸血症の改善がはかられてもその病態は不変である。したがって、直接に高尿酸血症と関連するよりは、むしろ痛風、高尿酸血症患者にみられるエネルギーの過剰摂取、糖質の過剰摂取、アルコールの過飲などと密接に関連していると考えられている。

肥満に関して、標準体重の20%を越える病的肥満はわれわれの症例では49.4%に認められている。逆に、肥満男性の45%、肥満女性の21%に高尿酸血症がみられ、肥満の特異集団である力士では59.2%に高尿酸血症を伴っている。また、肥満者の血清尿酸値は肥満度と相関して増加するとされている。

高脂血症は中性脂肪(トリグリセライド)の上昇を主体とする高トリグリセライド血症であり、われわれの症例でも33.9%に合併していた。動脈硬化の発生と密接な関係にあるコレステロールについては、正常範囲のことが多く、上昇しても一般に軽度である。

糖尿病の合併頻度は報告者によって大きな差がみられるが、自験例でのブドウ糖負荷試験の結果から33.4%に糖尿病の合併がみられた。耐糖能異

常まで含めると、約70%近くに糖代謝異常を認めている。しかしながら、糖尿病患者における痛風、高尿酸血症の合併頻度は0.4~0.9%とむしろ低い。これら糖尿病患者では高血糖のため尿酸クリアランスの増加が起こり、尿中尿酸排泄量の増加のため血清尿酸値は低下するからである。

一方、痛風、高尿酸血症患者の重要な合併症として高血圧症、動脈硬化症、心・血管障害がある。これらは痛風、高尿酸血症の長期予後を左右する重要な病態である。

痛風と高血圧の関係は、高尿酸血症患者の高血圧合併頻度は一般の約2~5倍(14~69%)と高く、また高血圧症患者の高尿酸血症の合併頻度も高い。降圧剤の影響を除外してもおおよそ20~40%である。このように痛風、高尿酸血症と高血圧は密接な関係にあるが、両者の関係は明らかでない。さらに、高血圧患者に降圧剤を投与すると、高尿酸血症の発生率は2倍の頻度に上昇するとされている。

動脈硬化症の発生と痛風の間連を考慮する場合には、痛風、高尿酸血症患者における背景因子を考慮しなければならない。すなわち、動脈硬化の促進因子となる肥満、脂質代謝異常、糖質代謝異常、高血圧症などは痛風患者に伴いやすい病態であるからである。

痛風、高尿酸血症と心・血管障害、特に虚血性心疾患との関係は有名であるが、不明な点も多いのが実状である。最も有名なのは米国のFramingham studyであり、虚血性心疾患の発生と血清尿酸値とに間連を認めており、高尿酸血症は虚血性心疾患のリスクファクターとなり得るとしている⁹⁾。しかしながら、これを否定する報告も数多くみられる。いずれにしても痛風、高尿酸血症患者の背景因子にある肥満、高血圧症、脂質代謝、糖質代謝異常は、いずれも虚血性心疾患のリスクファクターであることより、痛風、高尿酸血症患者は臨床的にハイリスクグループとして扱うことが実際的である。

7. 痛風の診断、鑑別診断

痛風発作、痛風結節、高尿酸血症など定型的症

表5 痛風の診断基準

(アメリカリウマチ協会 1977年)

1. 尿酸塩結晶が関節液中に存在すること
2. 痛風結節の証明(組織化学ないし偏光顕微鏡で尿酸塩結晶の存在を明らかにすること)
3. 下記の準拠項目のうち6項目以上を満たすこと
 - 1) 1回以上の急性関節炎の既往
 - 2) 24時間以内に発症のピークが存在
 - 3) 単関節炎型の発作
 - 4) 関節周囲の発赤の確認
 - 5) 母趾基関節の疼痛と腫脹
 - 6) 偏側性のMTP関節の発作
 - 7) 偏側性の骨周囲関節の発作
 - 8) 痛風結節の存在(その証明か推測)
 - 9) 高尿酸血症
 - 10) X線上の非対称性の腫脹
 - 11) 発作の完全な寛解

例の診断には困難を感じることはほとんどないが、非定型例の診断はしばしば困難なことがある。そのような症例でも詳細に臨床症状、臨床経過、検査所見を検討することによって正確に診断できることが多い。痛風の診断基準として、最も広く使われているものはアメリカリウマチ協会のものである(表5)。われわれの専門外来での症例(原発性痛風607例、他のリウマチ性疾患758例)にあてはめると、診断感度は90.8%、診断特異性は97.5%と極めて優れた結果であった。

痛風の鑑別診断には急性痛風性関節炎のような発作性の関節症状を呈する疾患として、痛風と同じく結晶誘起性関節炎として偽性(仮性)痛風(ピロリン酸カルシウム結晶)、石灰化関節周囲炎(アパタイト結晶)、回帰性リウマチ、外反母趾、バンニオン(Bunion)、痛風発作好発部の蜂窩織炎、外傷、捻挫などである。慢性痛風性関節炎のごとく多発性の関節症状を呈する疾患として、慢性関節リウマチ、変形性関節症などが対象となる。これら疾患との鑑別は紙面の関係で省略する。

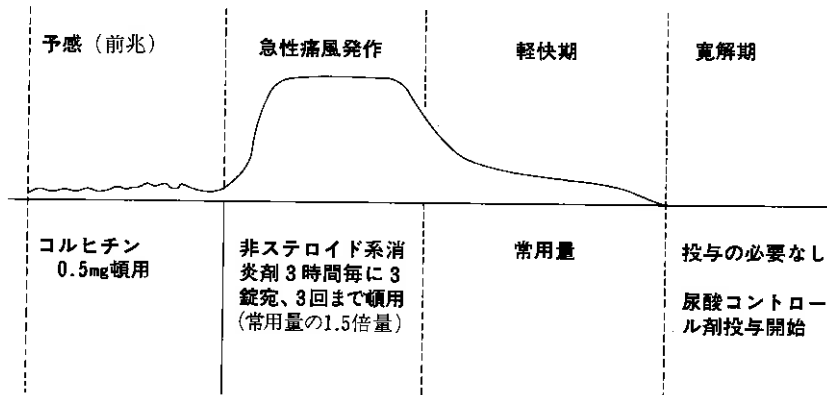


図5 痛風発作の薬物療法⁶⁾

8. 痛風、高尿酸血症の治療

痛風に対する治療は、急性痛風性関節炎(痛風発作)、慢性痛風性関節炎などの結晶誘起性関節炎に対する治療、高尿酸血症に対する治療、および合併症に対する治療とに分けて考えるべきである。痛風の治療はともすれば関節病変に目を奪われがちであるが、患者の長期予後の上から重要な点は、むしろ基礎病態である高尿酸血症、あるいは合併するさまざまな病態に対するものである。

1) 痛風性関節炎に対する治療

痛風発作に対する治療はまったく対症的治療である。発作の予感(前兆)に際して、出来るだけ早くコルヒチンの1錠(0.5mg)を頓用させ、急性痛風発作の本格的な出現を頓座せしめる必要がある。痛風発作の急性症状が出現してしまった場合は、非ステロイド系消炎剤(NSAID)の24時間以内に多量投与(常用量の1.5倍)、いわゆる短期大量衝撃療法を行う。発作の急性症状が消失し、軽快期に入ればNSAIDの常用量を数日間にわたって投与し、発作の症状がまったく消失した寛解期にはいかなるNSAIDも投与すべきでない。その後、発作の症状が完全に消失してから原因療法である尿酸コントロール剤の投与を開始する(図5)⁶⁾。従来から行なわれていた痛風発作に対するコルヒチンの投与方法では副作用の発現頻度も高く、発作を鎮めるまで投与することが困難な場合

が多かった。また、コルヒチンの薬理作用から発作の予感時、前兆時に最も有効であることが示されている。

慢性痛風性関節炎には常用量のNSAIDの投与をある期間にわたって行い、尿酸コントロール剤の選択にしたがって血清尿酸値の低下をはかる。

2) 尿酸コントロール剤の投与方法

痛風発作が寛解したら高尿酸血症に対する治療のため、尿酸コントロール剤の投与を行う。痛風発作時に尿酸コントロール剤を投与することによって発作を遷延、増強させるため、尿酸コントロール剤は発作が寛解するまでは投与すべきでない。尿酸コントロール剤は大きく分けて、尿酸の生合成を抑制する尿酸合成阻害剤(アロプリノール)と尿酸の腎からの排泄を促進させる尿酸排泄剤(プロベネシッド、ベンズプロマロン、スルフィンピラゾンなど)がある。これら尿酸コントロール剤は基本的には高尿酸血症の病型によって薬剤を使いわけると。

① 尿酸合成阻害剤

尿酸産生阻害剤としてはアロプリノールが利用できる。尿酸合成阻害剤の適応は、基本的には過剰産生型の痛風(高尿酸血症)であるが、その他に尿路結石合併例、高度な腎機能低下例(クレアチニンクリアランス 30ml/min以下)、続発性痛風

表6 アロプリノールの適応

1. 続発性痛風、続発性高尿酸血症
2. 過剰産生型痛風、高尿酸血症
3. 腎機能障害が高度な痛風、高尿酸血症(クレアチニンクリアランス 30ml/分以下)
4. 尿路結石合併例
5. 循環器系に重篤な合併症が存在
6. 副作用のため尿酸排泄剤が使用できない
7. 尿酸排泄剤でコントロールできない痛風、高尿酸血症
8. 尿酸排泄剤と拮抗する薬剤の投与時
9. 混合型(中間型)痛風、高尿酸血症で尿酸排泄剤と併用する
10. 白血病の化学療法導入時の腎障害予防

(高尿酸血症)、循環器系に重大な合併症のみられる例、さらに尿酸排泄剤でコントロールできない場合などである(表6)。

アロプリノールの投与にあたって注意すべきことは比較的副作用の少ない薬剤であるが、腎機能低下例に多量投与した場合に造血器に重篤な障害が発生しやすい。腎機能低下時はアロプリノール100~200mg/日で十分である。アロプリノールとペニシリン系との併用は薬疹の発生が高くなり、抗癌剤、6-MP、アザチオプリン、あるいはクマリン系抗凝固剤などと併用する場合は、これら薬剤の投与量を考慮する必要がある。

② 尿酸排泄剤

臨床的に利用できる尿酸排泄剤はプロベネシッド(ベネシッド)、ベンズプロマロン(ユリノーム)、スルフィンピラゾン(アンツーラン)がある。最近ではこれらのうち薬剤のコンプライアンスの問題からベンズプロマロンが使用されることが多い。尿酸排泄剤の適応は上記アロプリノールの適応以外の痛風、高尿酸血症であり、排泄低下型、混合型の痛風(高尿酸血症)、アロプリノールでコントロールが十分できないとか、副作用で使用できない場合などである。したがって、原発性痛風(高尿酸血症)の70~80%が排泄剤の適応となる。

しかしながら、混合型(中間型)痛風、高尿酸血症には少量の尿酸合成阻害剤と排泄剤の併用を方針とすることもある。

尿酸排泄剤を使用すると、多量の尿酸が腎臓より尿中に排泄されることから、腎への負担、尿路結石の発生を予防するため尿路管理を必要とする。すなわち、尿量の維持(2,000ml/日前後)と酸性尿の是正(pH6.2~6.8)をはかることである。そのため尿アルカリ化剤として重曹、クエン酸塩(ウラリットU)が投与される。高血圧、心・腎などで循環器系に問題のある場合は尿路管理が行えないため、尿酸コントロール剤として尿路管理を必要としない尿酸合成阻害剤が使用される。

3) 尿酸コントロール剤の投与目標

尿酸の急激な低下は、むしろ痛風発作の発生の誘因となることがあるので、尿酸コントロール剤は少量から投与を始め、ゆっくりと尿酸値を目標まで下げる必要がある。

尿酸コントロール剤投与時の血清尿酸値をどのレベルに設定するかは、尿酸の溶解性および高尿酸血症に基づく合併症の発生の確率などから6.0mg/dl以下(理想的には4.5~5.5mg/dl)にすることが良いとされている。また、尿酸コントロール剤の投与期間については現在用いられる尿酸コントロール剤は薬理的に可逆的にしか尿酸を低下させることができない。薬剤の中断によって再び血清尿酸値はすみやかに上昇し、元の病態に戻る。したがって、尿酸コントロール剤は一生涯投与すべきものと理解すべきである。

4) 食事療法の原則

従来は痛風、高尿酸血症に対する食事療法は極めて厳格なものが行われていた。しかしながら、最近の優れた尿酸コントロール剤の出現、プリン代謝に占める食餌性因子の解明などから、食事療法は従来ほど重要性は少なくなってきた感がある。以下に重篤な合併症をもたない痛風、高尿酸血症の場合の食事療法の原則を記載する。

総摂取カロリーの制限、過剰のアルコールの摂取を控えることを主体とし、食品中のプリン体

表7 無症候性高尿酸血症の治療適応

1. 過去に1回でも痛風性関節炎の存在
2. 痛風結節の存在
3. 高尿酸血症による腎機能障害を伴っている
4. 尿路結石の合併例
5. 尿中尿酸排泄量が800mg/日以上(普通食で)
6. 遺伝歴が濃厚な場合
7. 血清尿酸値が持続的に8.5mg/dl以上示す

高尿酸血症の定義：血清尿酸値が成人男性7.5mg/dl, 成人女性6.5mg/dl以上

については極端に高いプリン体の含有する食品のみの過剰摂取はできるだけ避け、水分は十分に摂るとともに、果糖の過剰摂取にも配慮することを原則とする。この程度の食事療法と適切な尿酸コントロール剤による薬物療法によって、大半の痛風、高尿酸血症患者が生涯治療のプログラムから脱落することなく、社会生活を営みながら良好なコントロールを得ている。

8. 無症候性高尿酸血症に対する治療

いまだ痛風の臨床症状を呈さず、持続的に高尿酸血症を認める場合を無症候性高尿酸血症と呼ばれ、いわば痛風予備軍である。これら無症候性高尿酸血症をどのように取り扱うかは重要な問題である。われわれは以下の基準にしたがって治療の可否を決定している(表7)。すなわち、現在痛風の臨床症状がなくとも過去に存在したか、すでに痛風結節や腎機能障害を呈する、尿路結石を有する、尿中尿酸排泄量が多い、濃厚な痛風の遺伝歴を有する、あるいは持続的に血清尿酸値が8.5mg/dl以上の場合である。このような例においては適切な尿酸コントロール剤の投与を行なって、血清尿酸値を低下させる方が、明らかな痛風としての臨床症状が発現してから治療を行なう場合に比して長期予後が優れているからである。

9. 痛風、高尿酸血症の死因と予後

痛風、高尿酸血症患者は一般人口に比して、その平均寿命は少なくとも10年は短いとされてい

表8 欧米痛風患者の死因⁷⁾

死因	欧米 (Yu, T.F.)	本邦 (加賀美)
尿毒症	7%	40%
虚血性疾患	40	18
脳血管障害	8	13
悪性腫瘍	12	13
その他	33	16
	(382例)	(520例)

る。本邦痛風患者では従来、痛風腎による尿毒症が死因の大きな部分(60~70%)を占めていた。しかしながら、高尿酸血症に対する管理が行なわれるようになって、いわゆる欧米型の痛風の死因である心・血管障害の比率が増加し、尿毒症の比率が低下してきている(表8)⁷⁾。とはいえ、本邦では痛風の死因のトップはやはり尿毒症である。今後、高尿酸血症に対する適切な治療が行われることによって、その比率はさらに低下する。痛風腎による尿毒症は高尿酸血症に対する適切な治療によって予防が可能であるが、心・血管障害は痛風患者に合併するさまざまな病態に対する適切な配慮が必要となるもので、痛風、高尿酸血症患者の長期予後に大きく関わっている。今後、本邦においてもこれらはますます痛風患者の管理上重要な対策となる。

【文 献】

- 1) 西岡久寿樹：高尿酸血症、その病態と治療。文光堂、東京、1983
- 2) 松本美富士：痛風クリニック。新興医学出版、東京、1990
- 3) 西岡久寿樹：痛風および高尿酸血症の疫学。医学と薬学3:13, 1980
- 4) 赤岡家夫雄, 中村 徹, 西岡久寿樹, 米沢 博：目でみる高尿酸血症。医薬の門社、東京、1983
- 5) Brand E.T et al: Original contributions: hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease. The Framingham Study.

Am. J. Epidemiol 121:11, 1985

- 6) 御巫清允：痛風発作の予防と治療，臨床科学25：327，1989

- 7) 加賀美年秀：痛風。高尿酸血症の死因・予後，痛風と高尿酸血症。（御巫清允編），医薬ジャーナル社，大阪，1986

保険医協会図書室の利用案内

保険医会館の2F図書室には、歯科医学図書や医療各分野の蔵書などがあり、ビデオライブラリーとともに、閲覧、貸出（郵送も可）をしております。

開館時間は、月～金曜日は9：30～17：30、土曜日は9：30～12：30（第1土曜日は休み）です。

お問い合わせは、愛知県保険医協会事務局（052-832-1355）まで。

