

## 総説

## 日常診療における痛風の扱い

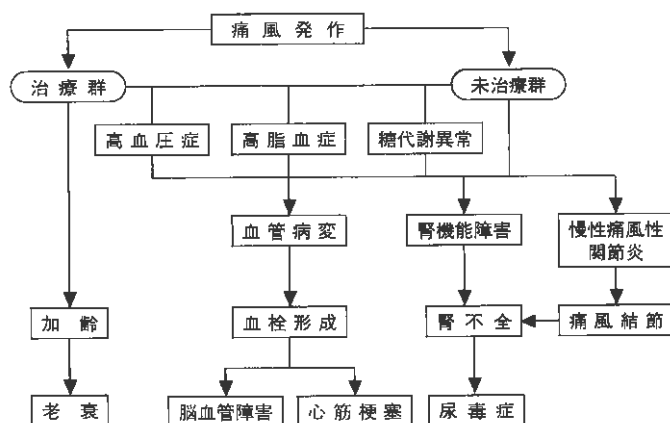
松本 美富士\*

## 1. 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。痛風は痛風性関節炎、痛風結節、痛風腎等の尿酸塩沈着症状をきたすのみならず、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)。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誤解、認識の不十分さによって、その治療、管理などに多くの問題がみられるのが現状である。そこで痛風、高尿酸血症の病態と治療について、われわれの最近の知見とともに、専門外来において行っている考え方について述べる。

## 2. 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存在する。尿酸は難溶性の物質であり、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、塩として析出する可能性がある。したがって、血清尿酸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。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。その主なものは年齢、性、食餌、運動、体重等である。その中で最近、血清尿酸値を上昇させる重要な因子としてアルコールと筋肉運動がある。これらはいずれも生体内でのアデノシン3リン酸(ATP)

図1 痛風の臨床経過(西岡)<sup>1)</sup>

\*名古屋市立大学病院輸血部(第二内科)

の消費、低下に基づくもので、最近の若年痛風患者の増加の主要な要因であるとする考えさえある。

### 3. 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尿酸が正常人に比して持続的に高いレベルにあり、尿酸沈着症状を発症する可能性のある病態をいう。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。血清尿酸値はさまざまな生理的要因によって、ある幅で変動する。したがって、血清尿酸値のただ1回のみでの測定で高尿酸血症と判断すべきでなく、生理的変動を考慮して、成人男子では持続的に7.4mg/dl、有経期女子では6.4mg/dl以上の値を示す場合を高尿酸血症として扱われる。

### 4. 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%にみられるとされている。さらに、痛風予備軍ともいうべき、未だ痛風の臨床症状がみられないが、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。

### 5. 痛風、高尿酸血症の病型

健康成人の尿酸プールはおよそ1200mgと見積もられており、このうちの約60%の尿酸が毎日入れ替わっている。すなわち、生体は代謝の結果(de

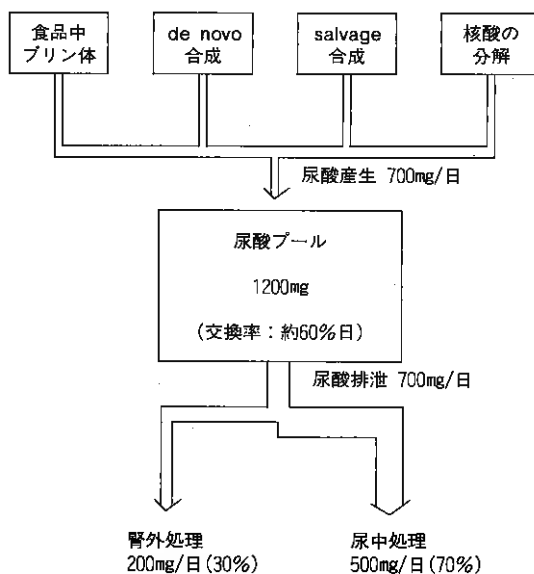


図2 生体内における尿酸動態

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の尿酸として約700mg/日が産生される。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)。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。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1)。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は過剰産生型であり、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は排泄低下型である。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%である。

表1 痛風、高尿酸血症の臨床的分類法

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 : クレアチニンクリアランス  
 UA : 尿酸, Cr : クレアチニン

\* 普通食の場合

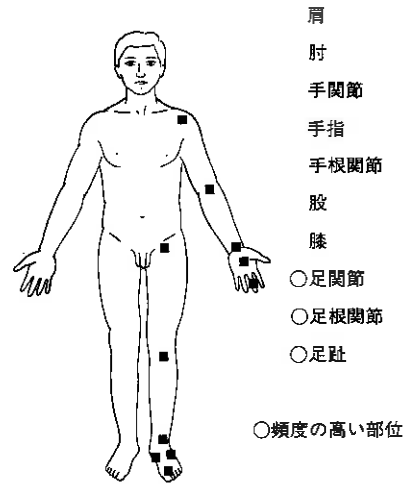


図3 痛風発作の出現部位

## 6. 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、過剰の尿酸が蓄積し、なんらかの誘因によっていくつかの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。結晶が関節液中に析出すると痛風発作(痛風性関節炎)、皮下組織、軟骨に析出すると痛風結節、骨に析出すると関節の破壊、腎臓では痛風腎、尿路系では尿路結石をきたす。

### 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日前後で自然に軽快、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。痛風発作の出現部位としては第一足趾基関節以外に、足関節、第2~5中足趾関節、膝関節、手指関節、手関節等である。(図3)痛風発作は明らかな誘因がなく発生することもあるが、多くの場合に誘因を認める。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。

### 2) 発作の前駆症状(予感、前兆)

急性痛風性関節炎にはしばしば前駆症状の伴うことが知られている。これを痛風発作の予感、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、鈍重感等の症状がみられ、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。

### 3) 痛風結節

痛風結節(tophus)は過剰の尿酸塩が軟骨の内、外、骨、滑膜、腱および皮下組織等に沈着し、結節を形成したものである。痛風結節は血流が乏し

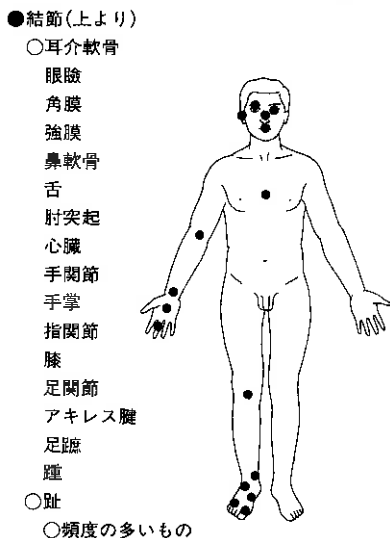


図4 痛風結節の出現部位

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、足類等の伸展部にできやすい(図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。

#### 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り、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ある。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(chronic tophaceous gout)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。

#### 5) 痛風腎

痛風腎(gouty kidney, gouty nephropathy)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臨床的に重要である。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。

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、貧血は軽度で、乏尿、無尿になりにくい。さらに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他の結石、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(表2)。

表2 痛風、高尿酸血症患者にみられる尿路結石の種類

結石成分	頻度
尿酸、尿酸塩	33%
尿酸+尿酸カルシウム	13
尿酸カルシウム	26
尿酸カルシウム+リン酸カルシウム	27

(清水)<sup>5)</sup>

表3 Syndrome X (Reaven)

インシュリン抵抗性
耐糖能異常
高インシュリン血症
高トリグリセライド血症
低HDL-コレステロール血症
高血圧症
(内臓脂肪型肥満)
(高尿酸血症)

## 7. 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、痛風患者は合併症として高血圧症、肥満、高脂血症、糖尿病などを痛風、高尿酸血症患者における糖質、脂質代謝異常は、直接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されている。

したがって、痛風、高尿酸血症患者は臨床的にさまざまな成人病のハイリスクグループとして扱うことが実際的である。これら病態と尿酸との直接的な関係は不明なものが多いが、臨床的にこれら病態の対策が高尿酸血症の治療とともに、患者の管理のうえで重要な意味をもつ。

## 8. Syndrome X

最近、動脈硬化症、特に冠動脈硬化を高頻度に発生しやすい病態として、ReavenらによってSyndrome Xの概念が提唱された。インシュリン抵抗性を基盤にしたさまざまな病態が同一個体に集積しやすいことに注目したものである(表3)。このような病態はその他に死の四重奏(deadly quartete)、内臓脂肪症候群(visceral fat syndrome)などと呼ばれている。これら病態の多くのものは、痛風、あるいは高尿酸血症患者に合併するものである。Syndrome Xの概念は痛風や高尿酸血症と冠動脈硬化症発生のrisk factorとの関連を説明す

る根拠を示唆するものである。自験痛風患者でもインシュリン抵抗性を基盤にしたSyndrome Xの病態が高い頻度(52.8%)でみられ、これら症例では肥満の指標であるBMI(Body Mass Index)が高く、腹部CT、あるいは腹部超音波検査にて多量の内臓脂肪蓄積を認め、高インシュリン血症であるにもかかわらず、糖負荷試験では明らかな耐糖能異常を示していた。さらに、興味あることは厳格な食事療法にて内臓脂肪の減少をはかるとインシュリン抵抗性が回復し、Syndrome Xのさまざまな病態が是正されることである。痛風患者にみられるSyndrome Xの病態はアルコールを含めたエネルギーの過剰摂取によって発生し、可逆的な病態である。

このように痛風患者はSyndrome Xの病態を同時に兼ね持ち、そのため心・血管系合併症の発生につながると考えられる。痛風、高尿酸血症患者の治療にあたってこれらに対する対策が長期予後のため重要である。

## 9. 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、痛風の基礎病態である高尿酸血症に対する治療および痛風、高尿酸血症の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

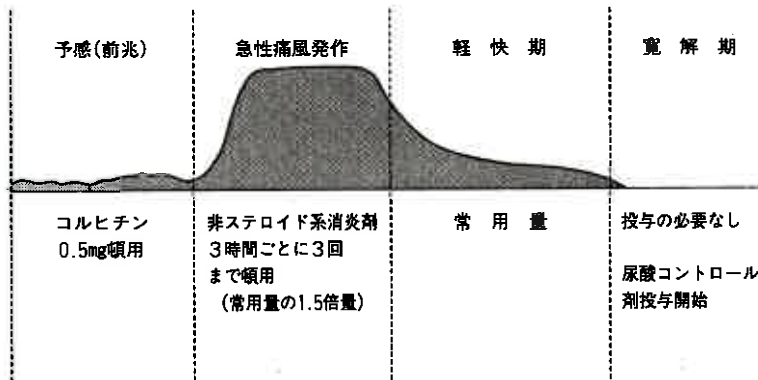


図5 痛風発作の薬物療法の原則

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、できるだけ早期にコルヒチンの一錠(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すでに出現した場合は、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。また、この時期には尿酸コントロール剤の投与は見合わせ、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)。NSAIDが無効、あるいは副作用のため使用できない場合はステロイド剤(以下ス剤)の全身、局所投与が行われる。ス剤の効果を高め、副作用の軽減をはかるため、ス剤のターゲット療法としてリボ化ス剤のone shoot療法の有効性が評価されている

従来から行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。

慢性痛風性関節炎では常用量の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分ける。

#### a) 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、続発性痛風(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4)。アロプリノールの投与

表4 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

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ので、投与量に注意を要する。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、免疫抑制剤、抗癌剤として6-MPを用いる場合は6-MPの投与量を1/2に減量する必要がある。

#### b) 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)、スリフィンピラゾン(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場合、薬剤効果のため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(2000ml/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須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てい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。痛風、高尿酸血症の食事療法は生涯療法であり、ある一定期間やればよいといったものでなく、患者にとって社会生活を営みながら続けられるものでないと現実的でない。

重篤な合併症を持たない痛風、高尿酸血症の場合の食事療法の原則は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、プリン体の多い食品、果糖の過剰摂取控えるとともに、尿量を維持するため水分を十分に摂る。

表5 痛風患者の死亡原因

死 因	欧米 (Yu, T.F.)	本邦 (加賀美)
尿 毒 症	7%	40%
虚血性心疾患	40	18
脳血管障害	8	13
悪性腫瘍	12	13
そ の 他	33	16
	(382例)	(520例)
		(加賀美 <sup>9)</sup> , Yu <sup>10)</sup>

## 10. 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5)。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、特にSyndrome X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。

## 11. 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。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。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う場合に比して長期予後が優れているからである。

## 12. おわりに

痛風、高尿酸血症は本邦では頻度の高い疾患であり、その治療法、臨床的扱い方が確立されているにもかかわらず、その診療にいくつかの問題点が見られる。痛風、高尿酸血症が全身病であり、いわゆるSyndrome Xの病態を兼ね持つ個体であることを認識し、生涯治療のプログラムに入れることが、さまざまな合併症の発生に必須である。このような観点から、現在われわれが痛風専門外来で行っている方法について述べた。

### [文 献]

- 1) 西岡久寿樹：痛風、高尿酸血症。文光堂、東京、1987。
- 2) 松本美富士：痛風クリニック。新興医学出版、東京、1990。
- 3) 松本美富士：痛風、高尿酸血症。Modern Physician 9: 91, 1989。
- 4) 浦野 修、松本美富士、他：痛風患者の血管系合併症発症の凝固制御蛋白、とくにプロテインCの検討。中部リウマチ 23: 120-121, 1992。
- 5) 清水 徹、他：痛風と結石。リウマチ 25: 103-111, 1985。
- 6) 松本美富士：アロプリノール。臨床医 14: 1880-1882, 1988。
- 7) 松本美富士：痛風発作の薬物療法の進歩、特に非ステロイド系抗炎症剤の選択と使用法。日本臨床 49: 1116-1123, 1991。
- 8) 松本美富士：痛風発作の治療。Pharma Medica 11(8): 71-77, 1993。
- 9) 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、御巫清久編、医薬ジャーナル社、大阪、p152, 1986。
- 10) Yu, T. F. et al.: Changing trends of mortality in gout. Sem. Arthritis Rheum. 10: 1-32, 1980。