

ガイドライン

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(1)
(ダイジェスト版)治療ガイドライン作成委員会
日本痛風・核酸代謝学会*

この「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン (ダイジェスト版)」は日本痛風・核酸代謝学会の承諾を得て、転載させていただくものです。なお、編集の都合上、2回に分けて掲載させていただきます。

第1章 緒言

1 本邦における痛風・高尿酸血症の現状

本邦では1960年以前、痛風は稀な疾病であった。しかし、それ以降、食生活の欧米化やアルコール摂取量の増加などに伴い、年を追って急増し、現在の患者数は推定30～60万人、そしてなお増え続けているものと思われる。痛風の基礎病態である高尿酸血症も増加傾向にある。さらに、かつて50歳代であった痛風発症年齢の若年化も認められ、30歳代にピークが移ってきている。

こうして、生活習慣と深く関わった一般的な疾病となったにもかかわらず、高尿酸血症を放置すると、痛風関節炎や腎障害、尿路結石、心血管障害が発症するのかなどに関する大規模な前向き研究は本邦にはない。尿酸降下薬による介入試験も世界的にほとんどないのが現状である。

高尿酸血症・痛風の治療についてはそのためか、十分なコンセンサスを得られた治療ガイドラインは今までなかった。そこで今回、こうした現状を踏まえ、また臨床の現場からの要望に応じて、日本痛風・核酸代謝学会ではできる限りエビデンスに基づいた『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン』の作成を試みた。

本冊子はそのダイジェスト版である。

なお、本文中には、太字に下線(実線)で「ぜひ行ってほしい(十分なエビデンスに基づく)推奨」、太字に下線(破線)で「行ってほしい(コンセンサスが得られている)推奨」を示した。ご参考になれば幸いである。

第2章 定義および評価

1 本邦における痛風・高尿酸血症の疫学

本邦において稀な疾患と考えられていた痛風は、1960～70年代の高度成長期に患者数が急増し、現在では極めてありふれた疾患となっている。厚生労働省が実施している国民生活基礎調査によると、痛風で通院している患者数は1998年度に59万人を数え、89年度の約2倍を示した。患者数の増加とともに、最近の特徴として、20～30歳代の若年発症の増加が挙げられる。

痛風の基礎疾患である高尿酸血症についても、成人男性における頻度は1960年代に約5%、70年代から80年代前半に約15%、80年代後半から90年代に約20%と経年的な増加がみられる。女性では閉経前に1%程度、閉経後に3～5%の頻度である。

痛風の尿酸(塩)結晶沈着症としての症状は、関節炎(痛風発作)、痛風結節、尿路結石を含めた腎障害に要約される。しかし、痛風患者ではこ

*治療ガイドライン作成委員会
日本痛風・核酸代謝学会
(にはんつうふう・かくさんたいしゃがっかい)

表1 痛風関節炎の診断基準

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
3. 以下の項目のうち6項目以上を満たすこと a) 2回以上の急性関節炎の既往がある b) 24時間以内に炎症がピークに達する c) 単関節炎である d) 関節の発赤がある e) 第一中足趾関節の疼痛または腫脹がある f) 片側の第一中足趾関節の病変である g) 片側の足関節の病変である h) 痛風結節（確診または疑診）がある i) 血清尿酸値の上昇がある j) X線上の非対称性腫脹がある k) 発作の完全な寛解がある

表2 痛風関節炎の診断上の注意点

1. 痛風発作中の血清尿酸値は低値を示すことがあり、診断的価値は高くない
2. 関節液が得られたら迅速に検鏡し、尿酸塩結晶の有無を同定する
3. 痛風結節は診断上価値があるが頻度は低い

表3 EUAとCUAによる病型分類

病型	EUA (mg/kg/時)		CUA (mL/分)
尿酸産生過剰型	>0.51	および	≥6.2
尿酸排泄低下型	<0.48	あるいは	<6.2
混合型	>0.51	および	<6.2

のほかに、**肥満、高血圧、高脂血症、耐糖能異常などを複合的に合併し、これら合併症の集積が予後に関係する**と考えられている。合併症の集積にはインスリン抵抗性の関与が推定される。高尿酸血症でも約80%は何らかの生活習慣病を合併している。

血清尿酸値が高いと、虚血性心疾患の危険性が高まることも知られており、本邦でも2つの大きなコホート研究で、高尿酸血症が心血管疾患や脳血管疾患の独立した危険因子であることが示された。多くの疫学研究から、高尿酸血症は心・脳血管障害の独立した予測因子といえそうであるが、しかし危険因子とするには賛否両論がある。今後の介入試験の結果を待つべきであろう。

2 痛風の診断と高尿酸血症の定義

a 痛風の診断

①臨床像

痛風の関節炎は痛風発作と呼ばれ、第一中足趾関節など下肢関節に多い。疼痛や腫脹、発赤が強く、歩行困難になるが、7～10日で軽快し、次の発作まではまったく無症状である。血清尿酸値をコントロールせずに放置すると、次第に痛風関節炎が頻発し、慢性関節炎に移行する。そして、痛風結節と呼ばれる尿酸塩を中心とした肉芽組織が出現するに至る。

また、高尿酸血症が長期間持続すると、腎髄質

に間質性腎炎の所見が出現し、痛風腎を併発する。以前はそれから尿毒症への進展が痛風関節炎患者の死因の大半を占めたが、高尿酸血症に対する体系的な治療が行われるようになった現在、尿毒症は著減した。

②診断

痛風は、高尿酸血症が持続した結果として関節内に析出した尿酸塩が起す結晶誘発性関節炎であり、当然ながら高尿酸血症と同義ではない。痛風関節炎の発症は、以前から高尿酸血症を指摘されている患者の第一中足趾関節または足関節周囲に発赤、腫脹を伴う急性関節炎が出現した場合に診断しうる。

診断基準としては、米国リウマチ学会のものが用いられる（表1）。しかし、可能な限り、急性関節炎の関節液を偏光顕微鏡で観察し、好中球に貪食された尿酸一ナトリウムの針状結晶を証明することが確定診断のために推奨される（表2）。

③鑑別診断

急性関節炎を起こす各種のリウマチ性疾患として、慢性関節リウマチ、偽痛風などとの鑑別が必要である。しかし、外反母趾、爪周囲炎、蜂窩織炎、捻挫、滑液包炎など、下肢に出現する疼痛や腫脹の原因との鑑別を要することが少なくない。

b 高尿酸血症の定義

性・年齢を問わず、血漿中の尿酸溶解濃度である7.0mg/dLを正常上限とし、これを超えるものを

高尿酸血症と定義する。

3 尿酸の測定

尿酸の測定法には、尿酸の還元性を利用した還元法、尿酸分解酵素ウリカーゼを用いた酵素法、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）を用いた分離分析法などがある。

本邦では1970年代まで還元法が主流だったが、80年代以降酵素法が増え、現在ほとんどの施設が自動分析装置によるウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法で測定している。施設間差も改善され、信頼できる測定法といえる。

採血の時期は食事を考慮せずに随時でよいが、血清尿酸値の生理的変動を考慮し、恒常的な高尿酸血症の判定は複数回測定した結果から下すべきである。

4 病型分類

高尿酸血症は、尿酸産生過剰型（尿酸産生量の増加）、尿酸排泄低下型（尿中尿酸排泄能の低下）、両者の混在した混合型に大別される。

病型分類は、高プリン食制限下絶食飲水負荷時の尿中尿酸排泄量（EUA）、尿酸クリアランス（CUA）、および腎機能に関する補正のためのクレアチニン・クリアランス（Cr）を測定して行う。 $EUA > 0.51 \text{ mg/kg/時}$ なら尿酸産生過剰型、 $CUA < 6.2 \text{ mL/分}$ なら尿酸排泄低下型と考えられる（表3）。

第3章 治療

1 治療目的と治療計画

高尿酸血症・痛風の治療目的は、痛風関節炎の発症を防ぐことである。この点については、血清尿酸値を4.6～6.6mg/dLにコントロールした時が最も発症率が低いという成績がある。尿酸沈着による併発症である腎障害（痛風腎）や尿路結石を発症、進展させないことはさらに重要である。

さらに、高尿酸血症・痛風には高脂血症、高血圧、耐糖能異常、肥満などの生活習慣病が高率に合併することが知られ、こうした合併症が虚血性

心疾患や脳血管障害の発症率を高くしていることが推察されている。したがって、血清尿酸値のコントロールだけでなく、合併症に対する十分な配慮も重要となる。

これらの点を踏まえ、血清尿酸値を6 mg/dL以下にコントロールすることが望ましい。

臨床では、まず痛風関節炎に対する治療を行い、十分鎮静した後、病型や合併症を勘案して、尿酸降下薬を選択する。尿酸降下薬は少量から開始し、血清尿酸値や尿中尿酸排泄量を測定しながら、徐々に増量して、3～6ヶ月かけて維持量を決定する。なお、その間に痛風関節炎が発症しても、関節炎が治まるまで尿酸降下薬の用量は変更しない。

同時に、合併する生活習慣病や併発する腎障害や尿路結石などに対して、生活指導、食事療法、尿路管理などを十分に行っていく（図1）。

2 痛風関節炎の治療

痛風関節炎は一般に疼痛が激しく、短期間ではあるが、患者のQOLを著しく低下させる。したがって、患者の苦痛を除去し、QOLを改善することがその治療の目的となる。さらに、痛風関節炎の経験は、原因となる高尿酸血症の長期治療へ導入するうえでも重要であり、関節炎の鎮静化をもって治療が終了したと考えてはならない。

治療手段としては、コルヒチン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、ステロイド薬の3つが選択しうる。いずれも臨床効果は確認されている。痛風発作の前兆期にはコルヒチン1錠を経口投与し、極期にはNSAIDsを短期間だけ比較的大量に投与して炎症を鎮静化させる方法が一般的である。ステロイド薬も十分に有効な薬剤であり、経口、筋注、関節内注入など患者の状態に合わせた投与経路が選択できる利点がある。

a コルヒチン

発作予兆時の投与方法

本邦では欧米と異なり、コルヒチンは発作の早期に少量用いる方法が一般的である。痛風発作の前兆期にコルヒチンを1錠（0.5mg）だけ用い、発作を頓挫させる。患者にはそのためにコルヒチ

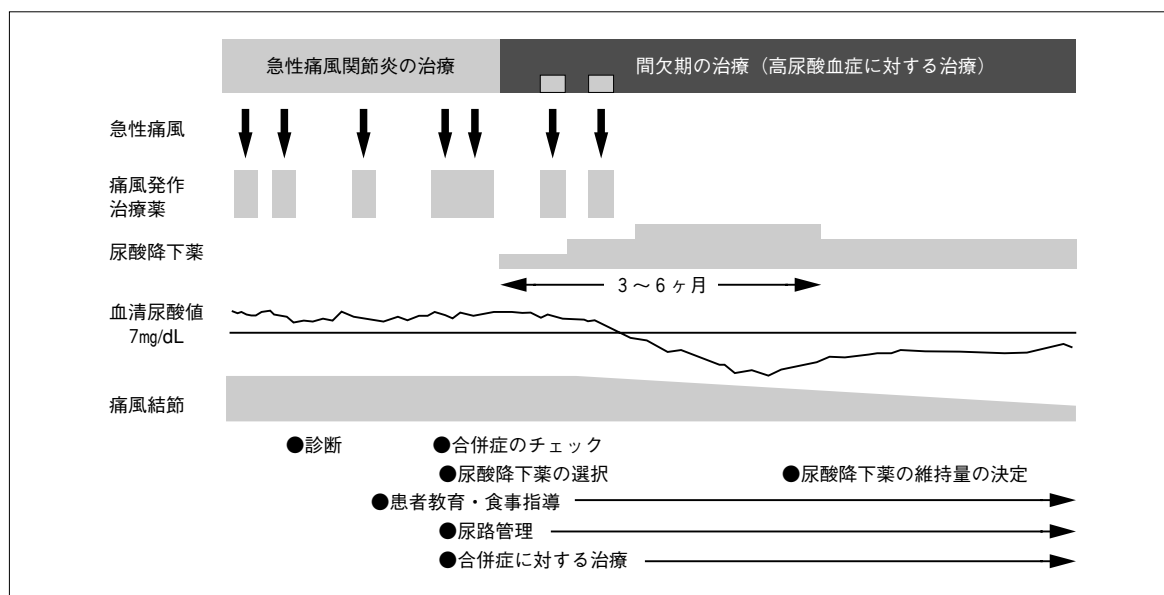


図1 痛風関節炎患者の治療計画

表4 痛風関節炎に適応のあるNSAIDs一覧

適応	一般名	商品名	剤型	痛風発作の投与法
痛風発作	インドメタシン	インダシンなど	25mg、37.5mg、50mg錠・徐放カプセル・坐剤	1回25mg、1日1～3回
	ナプロキセン	ナイキサン	100mg錠 300mgカプセル	初回400～600mg、その後1回200mgを1日3回 または300mgを3時間ごとに3回まで
	フェンブフェン	ナバノール	100mg錠・200mg錠	初日600～1,000mgを1日1回、翌日から200mgを1日3回
	ブラノプロフェン	ニフラン	75mg錠	1回150～225mgを1日3回、翌日から1日75mgを1日3回
	オキサプロジン	アルボ	200mg錠	常用量400mg、最高量600mg

アスピリンは少量投与で血清尿酸値を上昇させ、大量投与で低下させる。鎮痛作用をもつ量のアスピリンは低下に働き、発作中は発作の増悪や遷延化につながるため、発作に対する投与は避けるべきである。アスピリン誘導体も同様で、ジフルニサルも発作には投与しない。

ンを処方し、携行することを勧める。

発作の極期に開始すると、大量投与しても十分な有効性は得られない。大量投与では、腹痛、下痢、次いで嘔吐、筋けいれんなど、副作用も多い。

シメチジン、エリスロマイシン、ニフェジピンなどと相互作用を起こす可能性もあり、注意を要する。

5 NSAIDs

NSAIDsは、急性炎症である痛風関節炎治療の中心的薬剤である。痛風発作の極期には、短期間

だけ比較的大量に投与することを原則とする（NSAIDsパルス投与法）。ナプロキセンであれば、300mgを3時間ごとに3回、1日だけ投与する。多くの場合、この処置で発作は軽快する。**軽快すれば中止する。**

激痛が軽減した後も関節痛が持続し、日常生活に支障を来す場合は、NSAIDsを常用量投与する。**軽快すれば中止する。**

ただし、痛風発作に対して本邦で保険適応のあるNSAIDsは意外に少ない（表4）。それぞれ、

慢性関節リウマチなどに用いるより多い投与量が設定されている。

投与時の一般的な問題点としては、胃粘膜病変（特に胃潰瘍）の誘発や増悪、腎障害の増悪、ワルファリンとの相互作用などがあり、こうした副作用に注意したい。腎障害のある患者や浮腫がある患者には、腎障害が少ないとされるNSAIDsの選択が好ましく、NSAIDsを使わずにステロイドを用いるのもよい。ワルファリン投与中の患者にはNSAIDsを使わず、ステロイドを用いる。

■c ステロイド

NSAIDsが使えない場合、投与が無効だった場合、多発性に関節炎を生じている場合などには、経口でステロイドを投与する。プレドニゾロン15～30mgを投与して関節炎を鎮静化させ、1週ごとに1/3量を減量し、3週間で中止する方法などがある。重症例では、少量（1日5mg程度）を数ヶ月間投与せざるをえない場合もある。

膝・肘関節などに水腫を伴う関節炎がある患者では、関節を無菌的に穿刺し、可及的に関節液を排液・除去したのち、ステロイドを注入する。穿刺液で尿酸ナトリウム塩の結晶を必ず確認する。少しでも化膿性関節炎の疑いがある場合は、関節液を培養に提出する。この場合は穿刺だけとし、ステロイドを注入してはならない。

注意

●痛風発作中はできるだけ患部を安静に保ち、冷却し、禁酒を指示する。発作時に血清尿酸値を変動させると発作の増悪を認めることが多いので、発作中に尿酸降下薬を開始しないことを原則とする。ただし、すでに尿酸降下薬の投与を行っている場合は、原則として中止せずそのまま服用させ、コルヒチン、NSAIDs、ステロイドなどを加えて治療する。

3 高尿酸血症に対する治療

■a 治療目標

高尿酸血症に対しては、その持続によってもたらされる体組織への尿酸（塩）沈着を解消し、痛

風関節炎や腎障害などを回避することが狭義の治療目標となる。また、肥満、高血圧、糖・脂質代謝異常などの合併症についても配慮し、生活習慣を改善して、高尿酸血症・痛風の生命予後の改善を図ることが最終目標となり、最も大切である。

過食、高プリン・高脂肪・高蛋白食嗜好、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、高血圧、糖・脂質代謝異常などとも深く関係する。したがって、こうした生活習慣を正す指導がまず大切である。

痛風関節炎を繰り返す症例や痛風結節を認める症例は、血清尿酸値にとらわれることなく、薬物治療（尿酸降下薬）の適応となる。その際、尿路結石の既往や保有がある症例には、アロプリノールを使用して尿中尿酸排泄も抑制する必要がある。

治療中の血清尿酸値は、大規模な前向き臨床研究こそないものの、理論的な尿酸の溶解濃度を下回る6mg/dL以下に維持するのが望ましい（日本プリン・ピリミジン代謝学会〔現：日本痛風・核酸代謝学会〕推奨）。

痛風関節炎をきたしていないいわゆる無症候性高尿酸血症については、血清尿酸値8mg/dL以上が一応の薬物治療の適応と考えられるが、肥満、高血圧、糖・脂質代謝異常などを合併していないければ、薬物治療の導入基準を少し緩和してもよいのではないと思われる（図2）。

■b 尿酸降下薬の種類と副作用

尿酸降下薬は、作用機序の違いによって、尿酸排泄促進薬と尿酸生成抑制薬に分類される。本邦では、尿酸排泄促進薬は3種類の薬剤が市販されているが、尿酸生成抑制薬はアロプリノールだけが使用可能である（表5）。

①尿酸排泄促進薬

尿酸排泄促進薬は、尿細管における尿酸の生理的再吸収を抑制することによって腎からの尿酸排泄能力を高め、血清尿酸値を低下させる。投与開始当初は一時的に尿中尿酸排泄量が増加するものの、尿酸の体内プールが正常化した後はプリン体の過剰負荷がないかぎり一定であり増加しないが、使用中は常に尿路結石の発現に注意する必要

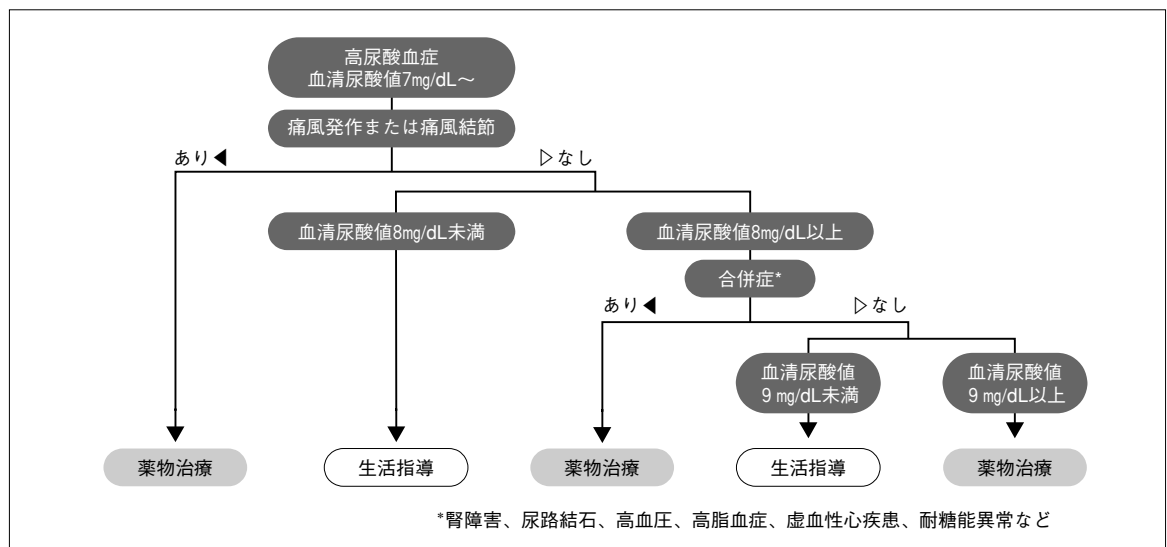


図 2 高尿酸血症の治療方針

表 5 尿酸降下薬の種類と投与量、副作用など

	一般名	商品名	1日投与量と投与方法		副作用
尿酸排泄促進薬	プロベネシド	ベネシッド	500～2,000mg	2～4回分服	胃腸障害、ネフローゼ症候群、再生不良性貧血、 皮疹、尿路結石
	ブコローム	パラミジン	300～900mg	1～3回分服	胃腸障害、皮疹、白血球減少症、尿路結石
	ベンズプロマロン	ユリノーム ナーカリシン ベンズマロン他	25～100mg	1～2回分服	劇症肝炎、胃腸障害、尿路結石
尿酸生成抑制薬	アロプリノール	ザイロリック アロシトール サロベール他	100～300mg	1～3回分服	中毒症候群（過敏性血管炎）、 Stevens-Johnson症候群、 剥脱性皮膚炎、皮疹、 再生不良性貧血、肝機能障害

がある。

(a)プロベネシド

対症療法に頼らざるをえなかった痛風の根本治療を可能にした薬剤で、1951年から中心的治療薬として広く用いられている。

尿酸のほかにも多くの薬物の体内動態に影響を与える。スルフィンピラゾン、サリチル酸、インドメタシン、ペニシリンなどの腎からの排泄を抑制し、リファンピシンやメトトレキサートの肝への取り込みと胆汁への排泄を抑制する。少量のサリチル酸は、プロベネシドの尿酸排泄作用を減弱させる。

副作用は概して少なく、大部分の患者で長期連

用が可能である。

(b)ブコローム

NSAIDsの1つとして本邦で開発された薬剤で、尿酸排泄作用ももつ。少量のアスピリンは本薬の血中濃度を低下させて、尿酸排泄作用を減弱させる。副作用として、胃腸障害と頭痛、ふらつきなどがあるが、頻度は低い。

(c)ベンズプロマロン

現在用いられている尿酸排泄促進薬のなかで、最も尿酸排泄作用が強い。尿細管における尿酸の分泌後再吸収を阻害することで尿酸排泄作用を発揮する。

他剤との相互作用は少なく、サリチル酸による

表6 尿酸降下薬の選択

尿酸排泄促進薬の適応	尿酸生成抑制薬の適応（アロプリノール）
尿酸排泄低下型	尿酸産生過剰型
副作用でアロプリノールが使用不可	尿路結石の既往ないし保有
	中等以上の腎機能障害
	副作用で尿酸排泄促進薬が使用不可

尿酸排泄作用の減弱も少ない。特異体質の患者に投与された場合に重篤な肝障害が起こることがあるが、副作用の頻度は低く、現在本邦で最も多く使用されている尿酸排泄促進薬である。

②尿酸生成抑制薬

尿酸生成抑制薬として使用できる薬剤は、アロプリノールだけである。アロプリノールは、プリン代謝経路の最終段階に働くキサンチンオキシダーゼを阻害する。1964年から痛風治療に導入され、広く使用されている。血清尿酸値の低下とともに、尿中の尿酸排泄量も減少させる。アロプリノールの酸化体であるオキシプリノールにも強力なキサンチンオキシダーゼ阻害作用があり、血中半減期が18～30時間と長いため、アロプリノールによる尿酸生成抑制効果は比較的長続きする。

腎不全の患者に過剰投与すると、オキシプリノールが大量に血中に蓄積して致死的な中毒症候群を起こすことがあり、腎障害の程度に合わせた投与量の調整が推奨されている。

また、本薬はキサンチンオキシダーゼ阻害作用によってメルカプトプリン（6-MP）やアザチオプリン、テオフィリンの血中濃度を上昇させ、肝の薬物代謝酵素に影響してアンチピリン、プロベネシド、ワルファリンの生物学的半減期を延長させる。その他、機序は不明だが、アンピシリンによる皮疹の発現頻度を増加するなど、種々の薬物と相互作用を示す。

注意

●尿酸降下薬は痛風関節炎を誘発しないよう、最少量から投与を開始することが勧められる。

c 尿酸降下薬の選択

尿酸排泄低下型に尿酸排泄促進薬、尿酸産生過剰型に尿酸生成抑制薬（アロプリノール）を選択することを基本原則とし、尿酸排泄促進薬使用時には尿アルカリ化薬を併用して尿路結石の防止に努める（表6）。

中等度以上（クレアチニン・クリアランス値30 mL/分以下または血清クレアチニン値2 mg/dL以上）の腎機能障害や尿路結石の既往ないし合併がある場合は、アロプリノールを選択する。腎不全例にアロプリノールを投与する場合は、慎重投与が勧められる。

副作用によって当該薬剤が使用できない場合は、基本原則を外れた薬剤の使用は致し方ない。ただし、**病型に沿わない薬剤の使用時には特に副作用の発現に注意し、使用量をできるかぎり少量から開始して、定期的に血液・尿検査を繰り返す必要がある。**

d 痛風関節炎、痛風結節のない高尿酸血症（いわゆる無症候性高尿酸血症）に対する治療

高尿酸血症（血清尿酸値7.0mg/dLを超える）があっても、痛風関節炎や痛風結節などの臨床症状のないものをいわゆる無症候性高尿酸血症といい、その段階で腎障害の進展や尿路結石、痛風関節炎の発症を予防し、合併しやすい動脈硬化因子の改善に努めることが重要である。

この段階では、血清尿酸値を下げる生活習慣を指導し、徹底させる。さらに、種々の合併症の管理も並行して行う。尿路管理も重要である。

高尿酸血症例のうち、血清尿酸値が8.0mg/dLないし9.0mg/dLを超えたものは、それ以下の症例より将来の痛風関節炎、尿路結石の発症率が有意に高い。

高尿酸血症・痛風の家族歴や種々の合併症（腎障害、腎尿路結石とその既往、高血圧、高脂血症、虚血性心疾患、糖尿病、肥満）がある症例には、血清尿酸値が8.0mg/dL以上が治療開始考慮基準となる。非薬物療法に加え、薬物治療の開始を考慮する。合併症のない例では、9.0mg/dLを超える症例に、薬物治療を考慮する。

注意

- 血清尿酸値の急激な低下は、痛風関節炎や尿路結石、薬剤の副作用を招くため、できるときに緩徐に低下させるのが好ましい。
- 内服薬をリストアップし、薬物相互作用に留意する。特に循環器用薬に注意する。

㉒痛風発作（関節炎）時と痛風間欠期の治療

高尿酸血症の治療では、急性関節炎や腎合併症、尿路結石を発症させることなく、血清尿酸値を低下させることが重要である。

痛風発作（急性関節炎）時には、血清尿酸値の変動により発作が悪化するため、尿酸降下薬の投与を開始せず、消炎鎮痛薬の投与で寛解を待つ。寛解約2週間後、少量の尿酸降下薬（通常投与量の1/2～1/3）から開始して、徐々に用量を増加し、3～6ヶ月かけて血清尿酸値6mg/dL以下に低下させる。

尿酸降下薬投与中に発症した急性関節炎では、尿酸降下薬の用量をそのまま変えず続ける。寛解約2週間後、同様に尿酸降下薬を徐々に増量し、血清尿酸値を6mg/dL以下にする。

以後、安定して6mg/dL以下が得られる維持量を続ける。

具体的には、アロプリノール（50～100mg/日）、ベンズプロマロン（25mg/日）、もしくはプロベネシド（250mg/日）1日1回の投与を開始し、最終的には血清尿酸値を6mg/dL以下に保つ維持量であるアロプリノール（100～300mg/日、1日1～3回）、ベンズプロマロン（25～100mg/日、1日1～3回）、もしくはプロベネシド（250～2,000mg/日、1日1～4回）を投与する。

尿酸排泄促進薬の投与時は、特にクエン酸カリウム・クエン酸ナトリウムの配合剤（アルカリ化薬）（3～6g/日、1日3～4回）も投与し、pHを6.0～7.0に保って、尿酸結石の発症を防ぐ。また、日頃から水分摂取を励行し、1日尿量を2,000mL以上にする。

注意

- 副作用を早期に見つけるため、定期的に肝機能検査や末梢血検査を行う。特にベンズプロマロンは、厚生労働省医薬局の安全性情報により、投与開始後6ヶ月間、毎月肝機能検査をすることが義務づけられている。

f 腎障害合併例に対する尿酸降下薬の使用法

腎障害を合併する高尿酸血症を治療する機会は多い。腎機能が低下すると、尿酸排泄促進薬は効果が減弱することが知られているため、腎障害併発例では尿酸生成抑制薬であるアロプリノールが使用されることが多い。

しかし、腎不全例ではアロプリノールの重篤な副作用の頻度が高いことも報告されている。そのため、腎機能の程度に応じて、表7のように、アロプリノールの使用量を減らす必要がある。

クレアチニン・クリアランス（Ccr）が30mL/分以上の中等度までの腎障害例では、ベンズプロマロン（25～50mg/日）とアロプリノール（50～100mg/日）の少量併用療法も有効かつ安全である。

注意

- 腎機能低下時に認められる重篤な副作用として、骨髄抑制（血球減少症、再生不良性貧血）、皮膚過敏反応、肝障害に注意する。

表7 腎機能に応じたアロプリノールの使用量の目安

Ccr>50mL/分	100mg～300mg/日
30mL/分<Ccr≤50mL/分	100mg/日
Ccr≤30mL/分	50mg/日
血液透析施行例	透析終了時に100mg
腹膜透析施行例	50mg/日

9 肝機能障害合併例に対する尿酸降下薬の使用法

肝機能障害合併例では、合併する肝疾患の治療とともに、肝機能を悪化させずに高尿酸血症の治療を行う必要がある。

尿酸降下薬は、時に副作用として肝機能障害を起こし、肝機能障害のある症例では慎重投与が必要である。特にベンズブロマロンは、肝機能障害例への投与は禁忌とされており、それ以外の尿酸降下薬を用いる。

尿酸降下薬投与時は肝機能に注意を払い、定期的に肝機能検査をしながら、血清尿酸値の低下を図っていくことが重要である。尿酸降下薬は一般に、ベンズブロマロン以外の尿酸降下薬を少量から開始し、徐々に増加させて、血清尿酸値を下げ、安定させる。ベンズブロマロン投与時は、開始後6ヶ月間は毎月、肝機能検査が義務づけられている。

4 高尿酸血症・痛風患者の管理

血清尿酸値以外の点で、高尿酸血症・痛風患者を管理していくポイントは以下のとおりである。

a 尿路管理

本ガイドラインでは、従来と異なり、尿路管理を尿酸降下療法に付随したものとしてではなく、独立した治療法として位置づける。

高尿酸血症・痛風患者では、尿路結石の合併率が高い。いわゆる酸性尿（pH6.0未満）の頻度が高いことがその理由とされている。尿pHは尿中の尿酸溶解度に大きく影響する。尿pHを適切に保つことは、尿酸結石や尿酸結晶が誘因となる他の結石の予防につながる。

早朝第一尿のpH6.0未満を確認し、尿のpH低下を判断する。その状態が持続する場合、尿アルカリ化が必要となる。

それに対して、クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム配合剤が使用されることが多い。

高尿酸血症患者では、血清尿酸値が7.0～8.0mg

/dLの観察期間中であっても、持続的に尿pHが6.0未満の場合は尿アルカリ化薬による治療を行う。pH5.5未満が持続する尿路結石患者や既往例では絶対適応となる。尿酸排泄促進薬を用いる際には、尿アルカリ化薬を併用する。

b 生活習慣に関して

高尿酸血症を生活習慣病として位置づけることは、心血管系の危険因子の観点からも重要である。生活習慣の管理は、薬剤による尿酸降下療法より優先する。

食生活の欧米化に伴う肥満の増加や過食傾向は多くの生活習慣病の温床として注意が払われており、そこに食事療法、飲酒量の制限、適切な運動療法の意義がある。是正できることは是正し、肥満が生じないように、あるいは改善するように指導する。しかし、過度になれば社会生活の質を低下させる可能性もあるため、受容可能な指導を心がけたい。

明らかな生活習慣の偏りによらず高尿酸血症をきたす例では、薬剤による尿酸降下療法を主体にする。

c 全身の健康管理に関して

高尿酸血症は、他の生活習慣病を併せもつことが多く、肥満（内臓脂肪肥満）、高脂血症、耐糖能異常、高血圧などとともに、マルチプルリスクファクター症候群の一翼を担うことを理解しなければならない。尿酸を低下させる方法によっては、それ単独で心血管リスクが低下するかどうか明らかでない。生活習慣の是正によるマルチプルリスクファクター全般の改善のなかで、血清尿酸値も低下させるように心がけたい。

そのため、他の生活習慣病、特に心血管系の合併症に注意し、心電図、血糖値、血清脂質値検査を定期的実施する。薬剤副作用のモニターのため、末梢血液像、肝機能、腎機能検査も定期的に行う。

（つづく）

日本痛風・核酸代謝学会 治療ガイドライン作成委員会

●作成委員会委員長

細谷龍男
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

●作成委員会委員

上田孝典
福井医科大学第1内科

鎌谷直之
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

中島 弘
大阪府立成人病センター臨床検査科

久留一郎
鳥取大学医学部附属病院循環器内科

藤森 新
帝京大学医学部内科

山中 寿
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

山本徹也
兵庫医科大学総合内科

●執筆委員

上田孝典
福井医科大学第1内科（血液・腫瘍学）

大野岩男
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科（腎臓病学・リウマチ学）

中島 弘
大阪府立成人病センター臨床検査科（内分泌代謝内科学）

久留一郎
鳥取大学医学部附属病院循環器内科（循環器学）

藤森 新
帝京大学医学部内科（代謝学）

細谷龍男
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科（腎臓病学・代謝学）

山中 寿
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター（代謝学・リウマチ学）

山本徹也
兵庫医科大学総合内科（内分泌・代謝学）

●アドバイザー

小出卓生
大阪厚生年金病院泌尿器科（泌尿器科学）

●事務担当

大野岩男
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

●評価委員

板倉光夫
徳島大学ゲノム機能研究センター遺伝情報分野

伊藤和彦
三菱電機株式会社健康管理センター

木崎治俊
東京歯科大学学生化学

河野典夫
大阪大学医学部保健学科

笹田昌孝
京都大学医療技術短期大学部

東福要平
石川県済生会金沢病院

西岡久寿樹
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

波田壽一
兵庫医科大学総合内科

松澤佑次
大阪大学医学部分子制御内科

松本美富士
豊川市民病院

和田義郎
名古屋市立大学