痛風・高尿酸血症の病態と治療

藤森 新

Key words 尿酸排泄機構, HPFS, 無症候性高尿酸血症, キサンチン酸化酵素阻害薬, 治療ガイドライン

はじめに

我が国において、1950年頃までは希少疾患であった痛風は、食生活の欧米化と飽食の時代を経て患者数は増加の一途をたどり、「国民生活基礎調査」（厚生労働省，2013）によると100万人を超え、痛風関節炎を発症していない無症候性高尿酸血症の人は1,000万人に達すると推計されている。1950～1960年代に開発され、痛風治療に用いられたプロベネシドやアロプリノール，さらには1970年代に登場したベンズブロマロン等，優秀な尿酸降下薬によって痛風関節炎のコントロールが可能となり、痛風の治療体系は完成したかに思われていたが、ベンズブロマロンの登場以降，この領域では新規薬剤の開発が進まなかったこともあり，診療・研究の両面において新知見が乏しい時期が続いたこともあった。しかしながら，フェブキソスタットに代表される新規尿酸降下薬の開発に伴い，2000年前後から本領域での研究が再び活発になっている。

従来，4 component theoryで説明されていた腎臓での尿酸排泄機構が2002年の尿酸トランスポーター（urate transporter 1：URAT1）の同定に始まる各種トランスポーターの発見によって分子レベルで説明できるようになった（[図1](#)）。さらに，観察研究を主とする多くの疫学研究やモデル動物を用いた精力的な基礎的研究を通じて，高尿酸血症は痛風関節炎のみならず，腎障害，尿路結石，高血圧，虚血性心疾患，心房細動，心不全，脳血管障害，動脈硬化，メタボリックシンドローム等種々の病態とも関係が深いことが明らかにされ，無症候性高尿酸血症に対する薬物適応についても，腎障害や心血管障害の発症・進展に一次エンドポイントを置いた介入研究が進んできている。

1. 痛風・高尿酸血症に関与する遺伝素因と生活習慣

血清尿酸値はプリン代謝経路による尿酸生成と体外への尿酸排泄のバランスによって一定に

帝京大学附属新宿クリニック

Programs for Continuing Medical Education : A session ; 5. Pathogenesis and management of gout and hyperuricemia.
Shin Fujimori : Teikyo University Shinjuku Clinic, Japan.

図1 尿酸排泄機構
4 component 機構と現在想定されている尿酸トランスポーター

維持されており、このバランスが破綻すると高尿酸血症がもたらされる。尿酸排泄は主として腎臓で行われ、尿酸排泄機構はトランスポーターの組み合わせで説明されるようになった。尿酸は腎糸球体から100%濾過され、尿細管腔で再吸収と分泌が繰り返され、最終的には濾過した尿酸のおよそ10%が尿中に排泄される。尿酸の再吸収には腎近位尿細管に発現しているURAT1と血管側に発現しているglucose transporter 9 (GLUT9) の関与が主体で、分泌は尿細管腔に発現しているATP-binding cassette (ABC) トランスポーターであるABCG2遺伝子の役割が大きい(図1)。遺伝子変異の結果として、このABCG2の機能が高度に低下していると、痛風発症の危険度が約25倍高まり、ABCG2の機能が低いほど痛風の発症年齢が若いことが報告されており、ABCG2の機能異常は痛風の遺伝性素因の1つと考えられる。また、ABCG2は腎臓のみならず、肝臓や腸管にも発現しており、尿酸の腎外処理として重要な役割を果たしている¹⁾。

米国において痛風を発症していない約5万人の男性を対象に、どのような生活習慣が痛風を

発症させやすいかを12年間に亘って調査した、大規模前向き調査であるHealth Professionals Follow-up Study (HPFS) の解析結果が報告されている。この調査によって、肥満と体重増加、アルコール飲料（特にビール）や肉類、魚介類（高プリン体食）、また、清涼飲料等を多く摂取する食習慣は、痛風の発症リスクを1.4～2.5倍高めること、反対に痩せと体重減少、乳製品（低プリン体食）やワインの適量摂取、コーヒーをよく飲む習慣等は、痛風の発症リスクを20～60%低減させることが明らかになった²⁾(表1)。また、同様の食習慣が高尿酸血症に関与することも同じグループの横断研究によって明らかにされている²⁾。

2. 高尿酸血症のリスク

痛風関節炎は関節内に析出した尿酸塩結晶によって引き起こされる急性関節炎である。このことから、高尿酸血症は尿酸の溶解限界である血清尿酸値が7.0 mg/dlを超えた状態(血清尿酸値>7.0 mg/dl)と定義される³⁾。健常男性を対

表1 痛風と食生活に関するエビデンス (HPFS)

痛風を発症させやすい生活習慣	痛風を発症させにくい生活習慣
1, 肥満; Arch Intern Med, 2005 BMI 25 以上 (1.65~2.3)	1, やせ; BMI 21 未満 (0.48)
2, 体重増加; Arch Intern Med, 2005 13.5 kg 以上 (1.72)	2, 体重減少; 4.5 kg 以上 (0.61)
3, 飲酒; Lancet, 2004 純アルコールで 50 g 以上/日 (2.53) ビール 2 缶 (700 ml) 以上/日 (2.51)	3, ワイン; ワイングラス 1 杯/日 (0.82)
4, 高プリン体食; N Engl J Med, 2004 肉類摂取 (1.41) 魚介類摂取 (1.51)	4, 低プリン体食; 乳製品摂取 (0.56)
5, 清涼飲料; BMJ, 2008 2 缶以上/日 (1.85)	5, コーヒー; Arthritis Rheum, 2007 コーヒー 4~5 杯/日 (0.60) 6 杯/日以上 (0.41)

(相対危険度)

表2 尿酸と各種疾患との関係を検討した観察研究のメタ解析

	論文件数	対象数	相対リスク (補正)	参考文献
CKD の発症	15	99,205	1.22*	PLoS One 9 (6) : e100801, 2014
高血圧の発症	18	55,607	1.41	Arthritis Care Res 63 : 102, 2011
冠動脈疾患の発症	13	69,898	1.09	Arthritis Care Res 62 : 170, 2010
冠動脈疾患死	13	333,099	1.16	Arthritis Care Res 62 : 170, 2010
脳卒中の発症	16	238,449	1.47	Arthritis Rheum 61 : 885, 2009
脳卒中死	16	238,449	1.26	Arthritis Rheum 61 : 885, 2009
心房細動の発症	7	146,792	1.8	Int J Cardiol 184 : 699-702, 2015
2 型糖尿病の発症	11	42,834	1.11*	Diab Care 32 : 1737-1742, 2009

*血清尿酸値 1.0 mg/dl 増加のリスク

象とした代表的なコホート研究によると、無症候性高尿酸血症のうち、血清尿酸値が 8.0 mg/dl、特に 9.0 mg/dl を超えたものは、それ以下に比べて将来の痛風関節炎の発症率が有意に高いことが報告されている。慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD)、高血圧、冠動脈疾患の発症ないしは冠動脈疾患死、脳卒中の発症ないしは脳卒中死、心房細動の新規発症、2 型糖尿病の発症等と尿酸の関係を検討している観察研究を集めたメタ解析 (総数 42,834~402,997 例) では、血清尿酸値が高い場合にこれらのリスクが 1.09~1.8 倍高まることが示されている⁴⁾(表 2)。

尿酸降下薬を投与して腎障害の進展を抑制できるかを検討した介入研究もいくつか報告されるようになり、9 論文 580 例を対象としたメタ解析では 0.25~24 カ月に亘る尿酸降下薬の投与によって血清クレアチニン値の増加が抑制されていることが示されている⁵⁾(図 2)。さらに、アロプリノールによる血圧への影響も検討されており、介入研究 10 論文 (総数 738 例) のメタ解析では、アロプリノール投与群では収縮期血圧が 3.3 mmHg、拡張期血圧が 1.3 mmHg 低下することが示されている⁶⁾。

心不全患者では、血清尿酸値が高いほど血管

図2 尿酸降下による腎機能への影響：メタ解析

内皮機能が障害されやすく、アロプリノール投与はこれを好転させる⁷⁾。尿酸はプリン代謝分解経路の最終段階に作用するキサンチン酸化酵素によって生成する。この酵素は尿酸を生成させると同時に活性酸素も産生させ、生体内の酸化ストレスを亢進させ、血管内皮機能障害をもたらす。また、URAT1を介して血管内皮細胞に取り込まれた尿酸は、細胞内において酸化ストレス発生や核内転写因子の活性化をもたらし、炎症性細胞浸潤や血管平滑筋増殖を引き起こし、心血管合併症を引き起こすと推察されている。この仮説に従えば、キサンチン酸化酵素阻害薬によって血清尿酸値を低下させることで、心血管合併症を抑制できる可能性があるが、尿酸降下治療と心血管イベントを検討した介入研究のメタ解析（総数27,313例）では、尿酸降下の有用性は示されていない⁸⁾。

3. 痛風・高尿酸血症の管理

痛風関節炎は激しい痛みを生じ、しばしば歩行不能となる等、患者のQOL (quality of life) を低下させる。従って、痛風関節炎の治療はできるだけ速やかに患者の愁訴を軽減させることに主眼が置かれる。我が国のガイドラインでは、痛風発作の予感期にコルヒチンを1錠 (0.5 mg) に限って使用し、極期に限ってはNSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) を常用量の2～3倍多く投与するNSAIDsパルス療法が推奨されている³⁾。しかしながら、欧米のガイドラインでは、痛風関節炎の治療として、コルヒチン少量投与、NSAIDs、副腎皮質ステロイドの3種類の治療法から、患者の状態に応じた選択が勧められており、ガイドラインによって違いがみられる。いずれのガイドラインも、痛風関節炎の誘発につながる血清尿酸値の変動を最

図3 痛風発作時と痛風間欠期の治療

小限にとどめるために、尿酸降下薬の投与は少量から開始すべきであると勧めている。尿酸降下薬の選択については、欧米のガイドラインは尿酸生成抑制薬を第一選択薬に推奨しているが、我が国のガイドラインは病型に即した尿酸降下薬の選択を推奨している。すなわち、尿酸排泄低下型には尿酸排泄促進薬を、尿酸産生過剰型には尿酸生成抑制薬を選択するものである³⁾。このような選択法が推奨されたのは、長年、尿酸生成抑制薬はアロプリノールしか使用できず、腎臓排泄性の薬剤であるアロプリノールはその活性代謝産物のオキシプリノールが尿酸排泄機構で処理されるため、尿酸排泄低下型では血中のオキシプリノール濃度が増加して重篤な副作用を引き起こす懸念があったためである。尿酸排泄低下型の患者を尿酸生成抑制薬で治療しても血清尿酸値の低下は遜色なくもたらされることは、海外と我が国の臨床試験で証明されている⁹⁾。

少量の尿酸降下薬で尿酸降下療法を開始しても痛風関節炎が起こることがあるが、その際には尿酸降下薬は中止せずにNSAIDsを多めに投与し、関節炎の鎮静化を図るとよい(図3)。また、このような痛風関節炎の誘発が危惧される場合は、しばらくコルヒチン1錠を尿酸降下薬

表3 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版 7つのCQ

1. 急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者において、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比して推奨できるか？
2. 腎障害を有する高尿酸血症の患者において、尿酸降下薬は無投薬に比して推奨できるか？
3. 高尿酸血症合併高血圧患者において、尿酸コントロール薬は無投薬に比して推奨できるか？
4. 痛風結節を有する患者において、薬物治療により血清尿酸値を6 mg/dl以下にすることは血清尿酸値に目標値を設けない場合に比して推奨できるか？
5. 高尿酸血症合併心不全患者において、尿酸降下薬は無投薬に比して推奨できるか？
6. 痛風発作が頻発する患者において、コルヒチンカバーを長期間使用することは短期間使用することに比して推奨できるか？
7. 無症候性高尿酸血症の患者において、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？

と共に併用投与するコルヒチンカバーが有用である(図3)。薬物治療導入後は、血清尿酸値の推移をみながら、また、副作用の発現に注意しながら、1～2カ月毎に増量し、沈着している尿酸塩結晶の融解除去を達成するために、血清尿酸値6.0 mg/dl以下を維持できる薬用量を決め、その量を維持量として長期に亘って投与することが重要である。

4. 高尿酸血症・痛風の 治療ガイドライン第3版

2018年中の発行を目指し、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版」の改訂作業が鳥取大学久留一郎教授の下で進められている¹⁰⁾。本ガイドラインでは、通常の教科書的記述に加え、7つのクリニカルクエスチョン(clinical question: CQ)を設定し、各委員がCQに対してシステマティックレビューを行い、その推奨度を定めるべく作業中である(表3)。第2版が発行された2010年以降、観察研究にとどまらず、ランダム化比較試験(randomized controlled

trial : RCT) を含む介入試験が多く行われるようになり、それらをまとめたメタ解析も報告され始めている。7つのCQのなかには、腎障害、高血圧、心不全等を合併した高尿酸血症に対する尿酸降下療法の是非を問うものが含まれており、無症候性高尿酸血症に対する薬物治療につ

いて、これまで以上に明確な指針が出されることが期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：藤森 新；講演料（三和化学研究所）

文献

- 1) Ichida K, et al : Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. Nat Commun 3 : 764, 2012.
- 2) 藤森 新：痛風・高尿酸血症. 診断と治療 101 : 1477-1481, 2013.
- 3) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版，メディカルレビュー社，2010.
- 4) 藤森 新：無症候性高尿酸血症の治療. 日本臨床 74 (増刊9) : 272-276, 2016.
- 5) Wang H, et al : Effects of urate-lowering therapy in hyperuricemia on slowing the progression of renal function : a meta-analysis. J Ren Nutr 23 : 389-396, 2013.
- 6) Agarwal V, et al : Effect of allopurinol on blood pressure : a systematic review and meta-analysis. J Clin Hypertens 15 : 435-442, 2013.
- 7) Kanbay M, et al : Effects of allopurinol on endothelial dysfunction : a meta-analysis. Am J Nephrol 39 : 348-356, 2014.
- 8) Zhang T, Pope JE : Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout : a systematic review and meta-analysis. Rheumatology 56 : 1144-1153, 2017.
- 9) Yamamoto T, et al : Effects of febuxostat on serum urate level in Japanese hyperuricemia patients. Mod Rheumatol 25 : 779-783, 2015.
- 10) 太田原顕：診療ガイドライン作成の現状. Current Therapy 35 : 622-627, 2017.