第62回日本内科学会講演会 (1965年)

痛風の臨床*

東京大学医学部教授
大島 良 雄

CLINICAL STUDIES ON JAPANESE GOUT

Yoshio OSHIMA

Department of Physical Therapy and Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo

1. 緒 言

痛風の歴史は古い。激しい痛みと発赤、腫脹、独特の好発部位、痛風結節、発作の再来、遺伝家系の存在などはAlexandriaの医家の注意をひかずにはいなかったのであろう。Colchicum特効の発見はBizantin時代に始まり、17世紀後半、英Sydenhamの明確な病状記載、18世紀に入つてWienのStoerckによるcolchicine効果の再確認、有機化学の進歩に伴うScheele、Bergmanの尿酸結石中尿酸確証、つづいてWallastonの痛風結節成分としての尿酸確証が行なわれ、19世紀に入り、Garrodの糸による過尿酸血症証明を経て、痛風の診断に必要な特徴は出揃つたといえよう。優秀な尿酸排泄促進剤による治療学上の新しいエポックは今世紀に始まつたが、代謝の改善を企図する薬剤の開発も既に行なわれており、痛風の本態的治療の時代が展開しつつある¹⁾²⁾。

2. 疫 学

わが国における確実な痛風の報告は1898年近藤次繁先生に始まるといわれる³⁾が、1925年までに9例、1935年までにさらに11例を加え、計20例、1945年までに26例を加え計46例、1955年までに14例が加わり計60例（つまり今次大戦前10年の方が後10年間より報告が多く、欧米各国における報告と同傾向がうかがわれる）、ついで御巫博士は1959

年までにおけるわが国の文献報告をまとめて82例、1962年アンケートによる調査症例と文献を含め、わが国の痛風症例は511人と報告している。ところが今回、全国大学医学部および医科大学の内科117教室、整形外科47教室、200床以上の総合病院576計740施設にアンケート表を送り、前者68.3%、後者42.5%の回答をえて整理した結果、演者の教室の200例を含め（表1）多少患者

表1. 全国病院アンケート（昭和39. 10~12）

	施設数	回収数	回収率(%)	症例数
内 科 教 室 (附属研究施設を含む)	117	81	69.1	227
整形外科教室	47	31	66.0	480
小 計	164	112	68.3	707
200床以上の病院	576	245	42.5	933
計	740	357	48.2	1,640
物理内科教室				200
総 計				1,840

図1. 痛風患者全国分布（アンケートによる）

*本講演は昭和40年4月3日、東京都サンケイホールにて行なわれた。

図2. 発病年代 (1800例)

図3. 発病年齢1811例平均46.2才

の重複はあろうが、計1840例の痛風患者が、昭和39年(1964)10~12月の集計時わが国にみられたことになった。罹患率は図1に示す如く府県別では東京が最高であるが、大阪、福岡、愛知、神奈川、静岡、兵庫なども高い。これらの患者の発病年代を逆算してみると図2に示す如く昭和25年以後の激増がめだち、発病年齢は平均46.2才(図3)、30~60代が多い。発病年齢の時代による推移をみると(図4)、mode値が次第に近年老年側にずれてくる傾向がある。教室の自験例のみについてみると(図5)、症例数も関節リウマチに対する比

図4. 発病年齢の推移

図5. 痛風の年次推移 (200例)

率も、この5年間に急上昇を続けており、止まる所がみえない。受診前診断(図6)についてみると、1963年日本リウマチ学会において演者が報告した際には⁶⁾75%がリウマチという診断を受けており、予め痛風と確診されていた患者は10%にみたなかつたのに、今回の調査では痛風の疑診を含

図6. 受診前診断名 (162例 195件)

図7. 既往症 200症例 212件

め36%が正確な診断を受けており、関節リウマチと誤診されていた率は48%に減少した。しかし依然、蜂巣織炎、膿瘍、筋炎など急性炎症の激しさを思わせる病名もつけられている。

既往歴(図7)では高血圧、蕁麻疹、腎疾患、尿石、胃潰瘍、喘息、糖尿などがみられ、家族歴ではリウマチ、腎疾患などの負荷がみられる。痛風自身に関しては、教室の200例中家族的発生5

図8. 患者職業 (170例)

図9. 食生活、嗜好品

家系20例がみられ、欧米の報告よりも、わが国の痛風では未だ遺伝的負荷の実証が少ない。性別では97.5%が男性で、女性や若年発病者は遺伝的要因のみみられる家系に多い。

患者の職業(図8)では会社役員、会社員が最も多く、合せて58.3%を占めたが、大学教授、学生、医師などの頭脳労働者も合わせると12%に達

図10. 体型 170例

表 2

	鉄鋼会社 男子従業員	力士
被検者数	813	64
病的肥満 (%)	21 (2.6)	64 (100)
高尿酸血症 (%)	17 (2.1)	38 (59.2)
痛風	0	5
力士の食餌 (1週間平均) (1日当り)	糖 質 757g 脂 質 94g 蛋白質 381g 総カロリー 4,980 Cal

図12. 正常人血清尿酸値分布

図13. 血清尿酸値 (1740例)

図11. 尿酸測定法 (比色法と酵素法の比較)

した。しかし以上は東京における患者の統計であるから地域差を顧慮すべきであろう。

嗜好 (図9) では肉類を好む者、大酒家が多い。体型 (図10) ではBroca指数で病的肥満者が40%を越えている。このことは力士という異常の生活環境におかれている職業に高尿酸血症、病的肥満、痛風が断然多いという林⁵⁾の報告からもうかがわれる。性格に関しては既に佐々木⁷⁾が報告したように、関節リウマチと対蹠的で、楽天的、社交的な傾向がある (表2)。

血清尿酸値 (図11) についてはuricaseを用いる正確な酵素法の測定値が⁸⁾, Folin⁹⁾, Caraway¹⁰⁾, Brownらの比色法より1 mg/dlやや高値を示すが、両者の相関はよく、多数検査を必要とする

図14. 診断のよりどころ1840症例

surveyでは比色法が広く使われている。正常人男1037名平均 4.1mg/dl, 女 115名平均 3.5mg/dl (図12) に対し, 痛風1740例では比色法における (図13) 正常男性上限 6mg/dl を越えるものが 89.6% を占め, その診断的価値は疑うべくもない。1840例のアンケートにみられる (図14) 診断根拠としては定型的関節炎発作93%, 高尿酸血症91.3%, コルヒチン効果29.1%, 痛風結節20.2% があげられ, 骨関節X線像39.1% は病期が進んでからの根拠となる。遺伝は5% にしか役に立っていない。

3. 症状と検査所見

壮年の男性に突如襲来する激烈なる関節炎発作は上述の如く本症の特徴であるが, 強発作では (図15) 全身性体温上昇を伴ない, 白血球増多, 血色素ならびに赤血球の軽度減少, 赤沈促進, C RP陽転をみる。しかし, リウマチ因子陽性は10%程度 (表3) で, 臨床症状と共に鑑別に役立つ。

罹患関節は (表4) 初発時も, その後も, 第一中足趾関節が68.3% を占め, 足くび, 第一以外の中足趾, 膝, 肘, 指等の順となり, 単関節型82.7%, リウマチの特徴となつている対称性多関節型は13.8%のみ。

罹患関節数 (図16) は病年と共に増し, 年と共に多関節型となり, X線所見も軟部腫脹のみ, 骨無変化の第1期から, 病年が進むにつれて骨破壊が進行し, punched out像, 続発的変形が加わる

C R P	+	-
発作時	16	0
間欠期	0	16

図15. 間欠期→発作時

表3. リウマチ因子 () : %

RA-テスト	未実施	陰性	陽性	
Rose反応				
< 8 ×	35	67	5	107 (90.7)
> 16 ×	2	6	5	11 (9.3)
	37	73 (90.1)	8 (9.9)	118

表4. 関節炎罹患部位と頻度 (195例)

部 位	初発関節		全罹患関節	
	例 数	頻度 (%)	例 数	頻度 (%)
第一中足趾	147 (14)	68.3	247 (114)	68.3
足	59 (11)	24.6	147 (55)	47.2
中足趾	12 (1)	5.6	63 (20)	22.1
膝	9 (1)	4.1	38 (9)	13.8
肘	3	1.5	23 (6)	8.7
指	1	0.5	20 (7)	6.7
手	1	0.5	11 (3)	4.1
肩	1	0.5	14 (5)	4.6
計	233 (27)		563 (219)	
単関節型 82.7%				
多関節型 異所性 3.6%				
対称性 13.8%

図16. 罹患関節数と病年 平均 3.5カ所

図17. 骨・関節X線所見と病年

図18. 痛風趾のX線像, 骨の破壊吸収高度

(図17, 図18, 表5) 発作の持続日数(図19), 発作頻度(図20)共に罹病期間の延長と共に増す。痛風結節は(図21, 22) 耳朶, 足ゆび, 肘, 指, 手の順にみられ, 200例中26.7%, 病年と共に頻度が増す。表5は以上の関係をまとめたものであ

表 5

病 年	例 数	痛 風 発 作					罹 患 関 節 数				X 線 所 見				
		平均 回数 (回/年)	頻 度 (%)	持 続 日 数 (日)	慢 性 性 型 (%)	痛風 結 節 (%)	1	2	3	>3	平均	I	II	III	IV
~ 1	30	1.6	0	72	0	3.3	16	8	6	0	1.7	17	9	3	1
~ 3	73	1.9	1	80	1	23.3	7	23	23	20	3.0	26	34	12	1
~ 5	31	3.1	2	88	2	29.0	2	7	10	12	3.9	12	11	6	2
~10	34	2.6	4	91	5	50.0	1	5	7	22	4.4	4	9	15	6
~20	21	4.8	1	96	3	71.4	0	0	4	17	5.9	0	4	8	9
21~	5	6.4	0	82	1	60.0	0	2	0	3	4.0	0	1	3	1
例数計	194		8		12		26	46	50	74		59	68	47	20
平均		2.6		82		31.6					3.5

図19. 発作持続日数と病年 平均 8.2日

図20. 発作頻度と病年 平均 2.6回

る。結節には赤外線分析で同定される酸性尿酸ソーダの著明な沈着を認めるが, 組織標本では尿酸塩沈着の著明な所に却つて炎症反応を欠き(図23), 炎症反応の強い所では(図24) 溶出したのか針状結晶がみられなかつた。一方, 関節液の

図21. 痛風結節
200症例 頻度26.7%

図22. 関節の外における尿酸塩沈着

白血球中に尿酸塩呑食を認め、colchicine剤が白血球の尿酸塩針状結晶呑食能を抑制する効果を有することを証明できた¹⁷⁾(表6)。白血球が蛋白、多糖体など組織成分を分解する酵素や炎症因子を含んでいることは周知の事実であるが、尿酸ソーダ結晶を生理的食塩水に混じ、イヌの関節内に注射すると、生食水対照側に比し、局所熱と腫脹を来とし、関節液中白血球が結晶を呑食していることを証明できた(表7)。

高尿酸血症の存在は尿酸塩結晶析出に有利な、あるいは必要な、条件であろうが、高尿酸血症を伴いながら痛風を起こさない人のいることも周知の事実である。そこで尿酸の溶解度と関連し、患

図23. 尿酸塩の骨沈着

図24. 炎症の強い所に針状尿酸塩結晶は残っていない。尿酸塩沈着の周囲は炎症性反応に乏しい。

者血液のpHをガラス電極法で測定すると(図25)、平均では健康男性対照と大差がないが、発作時の血液pHは低値の傾向があり、尿のpHは早朝空腹時第2尿と比較して、間歇期でも健常ないし腎炎対照に比し有意に低かつた(図26)。尿酸の溶解度はpH6より以下では急速に低下するので、この結果は痛風患者におけるアルカリ剤併用の意義を再認

表6. 白血球の尿酸塩針状結晶 吞食能 Demecolcine の影響

	対 照	0.03 ml	3 ml
1	70	55	48
2	68	61	55
3	65	49	38
4	59	30	25
5	59	38	39
平 均	64 %	47 %	41 %

尿酸塩結晶は Tophus 内容物, 白血球は関節リウマチ患者滑液より

表7. 痛風様の関節炎惹起の実験
雄犬 (ラボナール麻酔)

		健 側	患 側
注 入 液	生 食 3ml	尿酸ソーダ結晶 100mg + 生食 3ml	
	pH	6.86	7.30
局 所	腫 脹	±	+
	熱 感	±	±
取 引 し た 関 節 液	外 観	粘性透明	結晶(卅), 白色
	量	2.0 ml	4.0 ml
	白血球数 /mm ³	3,400	2,600
	針状結晶 吞食白血球	—	卅
pH		7.20	7.10

識させる根拠となる。

さて、¹⁵N尿酸注射の成績からみて、尿中尿酸とならずに処理される尿酸がおおよそ20%あると推定されており、しかも人はuricaseを有しないので、uricase以外の尿酸分解の意義が次第に注目せられている。

そこで尿酸の酸化処理に関係する可能性のあるcatalaseないしperoxidase活性を血漿 および関節液につき調べたが、平均値でみると(図27)痛風患者の血漿catalase活性は間欠期にやや低く、発作時上昇の傾向があり、関節液catalase(図28)活性は変形性関節症やリウマチよりむしろ高い。血液や関節液のperoxidase活性(図29, 30)は白血球数に影響される所が大きく、血漿や白血球1個あ

図25. 静脈血pH

図26. 痛風の尿pH

りの活性では対照と差がなかった。一方、xanthine-oxidase活性は人血漿では証明できなかったが、後述の高プリン食、尿酸負荷によるニワトリの実験的痛風においては(図31)肝xanthine-oxidase, 肝catalase, 血液peroxidaseいずれの活性も対照より高値を呈した。hypoxanthine-xanthine-

図27. 血漿catalase活性

図29. 血漿, 全血, 白血球1コ当りperoxidase活性

図28. 関節液catalase活性

図30. 関節液peroxidase活性

図31. 実験痛風（雌成鶏）血清尿酸値（平均）
対照群 7.9mg/dl 高尿酸血群16.2mg/dl

図32. 静脈血 pH

尿酸系の酸化還元電位は比較的低いので、痛風患者の静脈血pHを測定したところ（図32）、健康対照より低目の傾向が認められた。

さてSans Solaはhepatocatalase療法を提唱¹¹⁾しており、演者の教室でも追試を行なっているが（図33）、1日25000単位の注射で尿中尿酸排泄はむしろ減少するのに血中尿酸値は総脂質コレステロール値と共に低下する傾向があり、本治療が尿酸の代謝面に作用することを示唆する成績がえられた。この際血清catalase, GPT, GOT, cholinesterase, pH, rHなどの動きは著しいも

図33. Hepatocatalaseの各種代謝物に対する影響

図34. 痛風患者における肝機能（I）

のがない。

そこで、痛風患者の肝機能を調べてみたが（図34, 35）、GOT, GPT, LDH, ICDH, cholinesterase, ZnSO₄T等は概して正常範囲にあり、TTTの一部およびBSPの症例のほぼ半数に異常値

図35. 痛風患者における肝機能 (II)

図36. 発作時の乳酸脱水素酵素 isozyme 分画

を認めた。その意味づけについては、さらに慎重な検討を必要としよう。

LDH (図36, 37) については isozyme 分画測定を行ない (自衛隊病院森永), 血清では、痛風患者で II, V 分画が健常対照より高い傾向を認め、関節液では血清の分画活性パターンと異なり、特に V 分画の高値を認めた。血清では I, II 分画の活性が

図37. 血清乳酸脱水素酵素

図38. 痛風患者血清コレステロール値と尿酸値 (67例)

III, IV, V に比しきわだつて高いので、以上の結果は、血清中の LDH が他の血清成分と共に関節液中に滲出侵入してきたのではなく、逆に関節炎発作で増大した関節液の LDH が血清に影響を及ぼしたのでであると解釈すべきことを示唆する。痛風と関節リウマチとは関節液の LDH isozyme pattern に差がなかった。

R I S A を使用して検査した痛風患者の蛋白吸収能は対照と差がなかった。

痛風患者の既往歴において肥満、高血圧が多く、hepatocatalase 注射で血清総脂質、中性脂肪、コレステロール値が低下することをのべたが、痛風患者の血清コレステロール値は患者の $\frac{2}{3}$ 以上が高値を示し、尿酸値と相関を有しない (図38, 39)。しかし、薬物投与その他の経過で尿酸が低下する際にはコレステロールもまた低下するのが普通である。一方 (図40)、血清 triglyceride と血清総脂質比ないし血清 triglyceride と血清総

図39. 痛風患者血清尿酸とコレステロールの変動

図 40. 血清triglyceride
血清総脂質 比

コレステロール比は血清尿酸値の高い群でむしろ低い傾向があるが、これらの意義はまだ不明である。

病理解剖所見からも痛風は動脈硬化と関連が深い、心電図所見(図41, 表8)では、38.5%に異常を認め、年齢、性分布をほぼ等しくした対照

図41. 痛風患者の心電図所見

表8. 心電図異常の内容

P波延長 ($\geq 0.13''$)	2				
PQ延長 ($> 0.20''$)	3				
脚ブロック					
左脚ブロック	1				
右脚ブロック	<table border="0"> <tr> <td>完全</td><td>5</td></tr> <tr> <td>不完全</td><td>2</td></tr> </table>	完全	5	不完全	2
完全	5				
不完全	2				
心房細動	4				
期外収縮	<table border="0"> <tr> <td>上室性</td><td>4</td></tr> <tr> <td>心室性</td><td>3</td></tr> </table>	上室性	4	心室性	3
上室性	4				
心室性	3				
ST-T異常	37				
心筋硬塞	1				

(註) 洞頻脈、洞徐脈
QRSの電位異常は除く

図42. thiazide系剤の血清尿酸に及ぼす影響

群における19.9%との差は有意であつた。その内容ではST,T異常が最多で、期外収縮や右脚ブロックがこれにつぎ、質的には対照群と大差がなかった。

Thiazide系降圧剤（図42）はpyrazinamideと同様に尿酸クリアランスを減少させ、血清尿酸値を上昇させる傾向があるので、痛風に合併する高血圧の治療にあたってはなるべくThiazide系以外の降圧剤を使うか、やむを得ぬ場合には尿酸排泄促進剤の併用ないし増量により対抗しなければならない。

欧米では甲状腺機能異常、糖尿病と高尿酸血症との連関が注意されているが（表9）、演者らの調査例では、BMR異常^{2/7}、空腹時血糖は大部分正常、坂口食負荷2時間値で125mg/dlをこえるものが^{9/14}例、糖尿病合併率は4%程度であつた。尿中17-KS、17-OHCSはThorn法による副腎皮質予備能と共に20~30%に低値をみた。血清Caは大部分正常、Pは31%が低値であつた。血清ショックで発作が誘発されるという報告はあるが、種々のアレルゲンエキスによる皮内反応の陽性率は吸入アレルゲン、食餌アレルゲン共に喘息や蕁麻疹における教室の自験例の陽性率¹³⁾よりは

表9. 血糖および内分泌機能検査

	例数	平均値	異常%
血清Ca (mg/dl)	11	9.8	↑ 9
“ P (mg/dl)	13	3.2	↓ 31
“ al-P-ase (Bessey)	42	2.3	↑ 10
PBI (μ/dl)	3	5.4	0
BMR (%)	7	8.1	↓ 29
Thorn試験	14		↓ 21
尿中17-KS (mg/day)	27	7.8	↓ 22
“ 17-OHCS (mg/day)	9	7.2	↓ 33
血糖 (mg/dl)	空腹時	34	103
	食後2°	14	137

るかに低い（図43）。しかし既往歴における蕁麻疹の合併は17%で、一般住民集団における2~10%を上回る。湿疹についても欧米では10%以上の合併があるというが、演者の教室の痛風例では稀な合併であり、気管支喘息の既往歴4.5%は対照よりやや高目である。

調査しえた35死亡例の死因（図44）としては、尿毒症（38.5%）、脳血管損傷および心障害（合わせて23%）が最も多かつた。東大病理学教室にお

図43. 痛風患者のアレルゲン皮内反応

図44. 痛風患者死亡35例の死因

ける7例の剖検例はすべて痛風腎の所見を有し、動脈硬化症は全例に、心肥大は5例に認められたが、1例は関節病変を伴わぬ症例であつた。これらの事實は、少なくとも本邦の痛風患者の診療に際し、腎機能の追究が不可欠であることを示すものであろう。

4. 腎機能⁶⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾と尿酸代謝

入院外来を通じ、精査しえた教室の自験痛風120例中何らかの腎機能異常を認めたものは93例(78%)に達した(表10)。この内入院患者は重症例が多いが(図45)、37例中尿蛋白38%, GFR減少47%, RPF低下85%, PSP15分値異常88%, 2時間値減少59%, Fishberg試験異常83%,

表10. 外来患者の腎所見

I) 尿所見 (81例中)

- a) 蛋白尿 25例(31%)
(痕跡陽性除外) 7例(9%)
- b) 尿沈渣
- 1) 赤血球 13例(16%)
 - 2) 白血球 9例(11%)
 - 3) 円柱 3例(4%)

II) 腎機能

- a) PSP排泄試験
- 15' < 25% (76例中) 33例(43%)
 - 2' < 50% (75例中) 12例(16%)
- b) Fishberg尿濃縮力試験 < 1022
(48例中) 29例(60%)
- c) 血清尿素窒素 > 18mg/dl
(78例中) 11例(14%)

図45. 入院患者の腎所見 (37例)

血清尿素N上昇43%, IVP異常所見40%, 尿培養細菌陽性25%の成績がえられた。

尿濃縮力, PSP, GFR, RPFのいずれに關しても病年と腎機能障害との間に明らかな連関はなく、骨関節のX線所見、血清尿酸値と腎機能との間にも密接な関係は見出されなかつた。15例の腎生検(表11)では11例(73%)に異常所見を認め、細動脈硬化(6例)と腎盂腎炎所見(4例)が主体で、腎機能検査所見と概ね一致したが(表12)、尿酸クリアランスの特異的低下とは必ずしも一致せず、罹病期間短く、RPF, GFRが正常に保たれ、生検による腎組織障害が軽微なの

表11. 腎生検所見 (15例)

異常なし	2例
著変なし	2例
慢性腎盂腎炎 疑	1例
慢性腎盂腎炎 (もしくは腎盂腎炎様病変)	2例
慢性腎盂腎炎 兼 細動脈硬化	1例
細動脈硬化	6例
慢性糸球体腎炎	1例

表12. 腎機能と腎生検像との対比

年 齡 (才)	罹 病 期 間 (年)	骨 關 節 X 線 所 見	腎 機 能			腎 組 織 像			尿酸 ク リ ア ン ス ml/min
			糸 球 体 機 能	尿 細 管 機 能	腎 血 漿 流 量	糸 球 体	尿 細 管 間 質	像 血 管	
51	3	Ⅱ	卅	卅	卅	卅	卅	卅	1.2
41	10	Ⅲ	—	卅	卅	±	卅	±	4.9
44	14	Ⅳ	卅	+	卅	卅	+	—	4.1
24	7	Ⅳ	卅	+	卅	±	±	—	2.0
53	6	Ⅱ	±	+	+	±	卅	±	4.0
57	10	Ⅱ	—	卅	+	±	卅	卅	4.7
46	16	Ⅳ	+	+	±	±	±	+	1.8
41	5	Ⅰ	—	+	—	+	—	卅	4.8
57	9	Ⅳ	—	—	+	±	+	卅	—
60	2	Ⅲ	—	+	—	—	—	卅	1.1
38	13	Ⅲ	—	+	—	—	—	—	2.3
32	5	Ⅰ	—	—	—	—	—	+	5.1
52	9	Ⅳ	—	—	+	±	—	—	—
49	4	Ⅰ	—	—	—	—	±	—	—
62	7	Ⅱ	—	±	—	—	—	—	4.0

図46. 正常人尿酸代謝 (日内変動)

に、著しい尿酸の減少例が一部にみられた。

さて1日に代謝される尿酸には、食餌中のプリン体由来する外因性の尿酸、体成分である核蛋白の分解により生じる内因性尿酸の他に、体内でアスパラギン酸、グルタミン酸、グリシンの如きアミノ酸、炭酸、アンモニア、蟻酸などから合成される尿酸があることが知られており、血清尿酸値、尿中尿酸排泄には日内変動がみられ、正常人でも夜間血清尿酸値が高くなる傾向がある(図46)。

表13 尿酸のMiscible Pool

定義：体内の尿酸のプールで原法と近似法の仮定の差

	原 法	近 似 法
Isotope使用	あ り	な し
尿酸のOriginとDisposal	相 等 し	OriginとDisposalのうち破壊は毎日一定
Poolの測定	尿中isotope尿酸の減少率から計算	排泄剤によるPoolの変動から推算

近似的プールの計算法

表14. 近似的尿酸プール

薬 剤	症 例	血 清 尿 酸 値 (mg/dl)		尿 中 尿 酸 排 泄 量 (mg/day)		近 似 の 尿 酸 プール (mg)		
		便 用 期	後	前	後	前	後	
P	0.5	健康者	6.3	3.5	500	640	1,540	860
S	0.3	I. R.	13.8	8.6	420	880	16,900	10,500
S	0.3	S. I.	11.4	8.8	170	370	6,170	4,760
P	2.0	H. I.	14.1	5.0	550	1,340	6,100	2,170
S	0.3	M. K.	13.7	9.1	310	670	5,440	3,610
S	0.2	N. S.	12.5	7.5	410	670	3,830	2,300
Z	0.3	R. O.	9.7	4.6	660	890	3,060	1,450
S	0.3	K. F.	10.0	5.8	400	630	2,740	1,590
S	0.2	A. T.	8.5	4.0	320	510	2,530	1,200
P	1.0	T. N.	10.2	4.2	480	690	2,500	1,030

P: Probenecid S: Sulfipyrazone Z: Zoxazolamine

放射性同位元素を使用した研究で、正常人でおよそ1g前後の尿酸のmiscible poolがあり、プリンの少ない食餌で1日300~500mgの尿中尿酸排泄がみられる。教室ではプリン体摂取、尿酸の体内破壊率等を一定と仮定することにより、尿酸排泄剤使用前後の血清尿酸値および尿酸排泄量から近似的miscible poolを計算(表13, 14)してみたところ、放射性同位元素法で知られているのと同様に、痛風患者の尿酸miscible poolは正常人対照の数倍ないし十数倍にまで増大していることがうかがえた。

21例につき尿酸尿中排泄量と尿酸ク/GFR比を測定すると(図47)、過剰排泄型は500mgを境として4例700mgをこえるものは2例のみで、共に尿

図47. CUA/GFR と尿中尿酸排泄

図48. GFR と CuA/GFR の関係

図49. 尿酸代謝

尿酸ク/GFR比は高く、過剰の体内尿酸生成を想像させた。GFRが正常で尿酸ク/GFRが特異的に低下している型、つまり、一般腎機能は比較的良好に保たれているのに尿酸排泄のみ特に低下していると考えられる型は検査症例のほぼ1/5程度で(図48)、ほぼ同程度の症例ではGFRも尿酸ク/GFR比も共に正常以下に低下していた。尿酸は血漿中からそのまま糸球体を濾過されるので、尿酸ク

図50. グリシン ^{15}N 投与後の尿酸 ^{15}N の排泄(累積和)

/GFRの低下例では近位尿細管で行なわれる尿酸の再吸収量が増加しているか遠位尿細管における尿酸排泄が減っていることになる(図49)。 ^{15}N グリシン投与(50mg/kg)後尿中 ^{15}N 尿酸排泄を追跡した少数例の経験では、異常に高く、また早い尿酸へのグリシン取りこみを証明しえなかつた(図50)。現実には尿酸ク/GFR比が高く、GFR正常な過剰排泄型は少なく、尿酸ク/GFRは正常でも、GFRが低下している症例や、尿酸ク/GFR比、GFR共に低下していて、結局1日の尿酸排泄量は健康人と同じか、または、それ以下のものが多く、平均値では健康人以下となつている。

尿酸の腎外処理にかんしてのxanthine oxidaseやcatalase, peroxidaseについては前章で触れた。

5. 実験的痛風

表15の如く雌ニワトリに1日5～10gの尿酸と30～60gの肝臓を摂取させることにより、およそ70日で11羽中7羽、特にその2羽に(図51)著明な組織内尿酸集積を伴う関節炎を作りえた。血清尿酸値は異常に上昇したが、血液pHはむしろ高く、肝のxanthine oxidaseは上昇、全血peroxidaseおよび肝catalase活性は一部上昇傾向を示し

表15. 雌成鶏を用いての実験痛風

		血清尿酸値	血液		關節所見				臓器 rH		肝
			pH	rH	右		左		右	左	
					腫	局所熱感	腫	局所熱感			
A 群	1	8.3	7.59	(-)	(-)	(-)	(-)			-0.81	
(対照群)	2	8.8	7.60	(-)	(-)	(-)	(-)			-1.02	
	3	7.4	7.60	-0.78	(-)	(-)	(-)	(-)	-1.97	-1.98	-1.32
	4	8.4	7.82	-0.92	(-)	(-)	(-)	(-)	-2.00	-2.00	-1.41
B 群	1	22.0	7.89	(土)	(-)	(土)	(-)	-1.11	-1.15	-2.65	
尿酸 7.5→10 g/day	2	12.0	7.90	(+)	(+)	(土)	(-)	-1.45	-1.4	-1.08	
肝臓 30→60 g/day	3	22.0	7.88	(土)	(-)	(-)	(-)	-1.40	-1.40	-1.09	
	4	20.1	8.00	(-)	(-)	(-)	(-)	-2.41	-2.40	-1.24	
C 群	1	14.0	7.99	(-)	(-)	(-)	(-)	-1.82	-1.90	-1.42	
尿酸 7.5→10 g/day	2	17.4	7.90	(+)	(+)	(+)	(+)	-2.01	-1.72	-1.55	
肝臓 30→60 g/day	3	12.5	7.82	(-)	(-)	(+)	(-)	-1.80	-1.79	-1.52	
重曹 0.1 g/day	4	9.6	8.05	(-)	(-)	(-)	(-)	-1.79	-1.69	-1.19	
D 群	1	16.8	7.90	-0.71	(-)	(-)	(土)	(-)	-2.20	-2.20	-1.31
尿酸 5 g/day	3	18.3	7.90	-0.76	(土)	(-)	(土)	(-)	-2.22	-2.25	-1.45
肝臓 30→50 g/day	4	14.7	7.50	-1.01	(-)	(-)	(-)	(-)	-2.06	-2.02	-1.55
Flumethiazide 0.3 mg/day	1	11.4	8.00	-0.70	(-)	(-)	(-)	(-)	-2.28	-2.28	-1.90
E 群	2	10.3	8.10	-0.62	(-)	(-)	(-)	(-)	-2.02	-2.02	-1.76
	3	9.7		-0.51	(-)	(-)	(-)	(-)	-2.03	-2.08	-1.72
Flumethiazide 0.6 mg/day	4	6.8	8.22	-0.80	(-)	(-)	(-)	(-)	-1.99	-2.02	-1.48
	5	6.8	8.10	-0.60	(-)	(-)	(-)	(-)	-2.07	-2.05	-1.30

図51. 実験的痛風 左：関節炎惹起ニワトリ 右：対照。この場合は明らかに過剰なプリン体投与による外因性の痛風を生成せしめたのであるが，xanthine oxidase活性が高まって尿酸生成増大を示唆した。予想した如き臓器rH下降や血液pH低下などはみられなかった。Thiazide剤投与による増悪効果もこの実験条件では明らかでなかった。

6. 治療 特に薬物療法

急性発作にはcolchicineとphenylbutazoneないしloxyphenbutazone，やむをえない場合にACTHや副腎皮質ステロイド剤を使用する。Colchicineは発作頓挫薬で(表16) 1回 0.5~1.0mg反

表16. colchicine 療法

例数	間欠期(発作予防)	発作期	発作期毛用後の下痢 発現と服用量との関係		
			服用量 (mg)	下痢 例数(%)	
				有	無
服用量 (mg)	0.5~1.0	0.5~5.5			
発作日数 平均		使用期11.7日 使用中 2.4日	0.5~1.5	3	4
副作用	白血球減少 下痢 腸切 便秘 脱毛 発	下痢 悪心嘔吐 脱毛	2.0	1(8)	12(92)
			2.5	9(31)	20(69)
			3.0	5(11)	2(29)
			3.5~5.5	5	2
有効	21 (84%)	48 (74%)			
不明及び無効	3 (16%)	17 (26%)			

復計0.5~5.5mgで65例の74%に奏効。副作用として下痢，悪心，脱毛をみると，服用量3mgを越すと急に下痢が増すが，0.5mg 4~5錠までを分割投与すればまず副作用をみない。慢性関節炎や発作頻発型では尿酸排泄促進剤と少量のcolchicine (1日 0.5~1.0mg) 連用を適当とする場合がある。24例につき84%に奏効。colchicine経口投与に耐えぬ際には静注用製剤もある。

Phenylbutazoneは消炎と尿酸排泄促進をかねるので，慢性関節炎型に便利であるが，腎障害が進行した患者には応用しがたい。

Indomethacinは痛風にも消炎作用を発揮するが，副作用としての頭痛，悪心等が日本人には少なくないので，特に推奨するほどの意味があるか否かはなお検討を要する。

8mg/dlをこえる著しい高尿酸血症，痛風結節の存在，発作頻発はいずれも尿酸排泄促進剤の指示となる(表17)。quinophen, zoxazolamineは肝障害の危険があるため使われなくなってきた。最もよく使用されるのはprobenecidとsulfapyrazone。

表17. 尿酸排泄剤

薬剤名	例数 (6ヵ月以上)	量 (g/日)	副作用 数(%)	有効率 (%)
Probenecid	130 (45)	0.5 ~ 1.5	7 (5.4)	84
Sulfapyrazone	47 (20)	0.2 ~ 0.3	8 (17)	92
Phenylbutazone	5 (1)	0.3	0	80
Zoxazolamine	13 (4)	0.2 ~ 0.4	0	91

症例I	尿酸排泄量	血清尿酸値
Sulfinpyrazone 150mg	1050 mg/日	16.3 mg/dl
Sulfinpyrazone+ Hepatocatalase 25000単位	930	17.6
BCP 300mg	910	17.1
BCP 600mg	860	18.5

図52. BCP投与による血清および尿中尿酸の変動

図53. 尿酸排泄の stop-flow pattern とその薬剤による影響の1例(犬)

zoneで、後者はphenylbutazoneの誘導体である。最近わが国で開発されたBCPも脇坂内科の報告¹⁷⁾では、痛風の血清尿酸値を低下せしめ、尿酸排泄を多少増す傾向があるという。教室でも追試中で同様の傾向を示した症例もあるが、なお結論に達しない(図52)。probenecidは1日0.5～

図54. 治療によるPSP値の変動

1.5g, 130例に使用し、84%有効。sulfinpyrazoneは47例に1日0.2～0.3g(時に0.6g)使用、92%に奏効、重篤な副作用をみない。これらの排泄促進剤は尿酸の尿中排泄量、尿酸クを高め、血清尿酸値を低下させるが、stop flow法でしらべるとこれらの薬物が尿酸排泄量を増すのは近位尿細管における尿酸再吸収を抑制することがわかる(図53)。アスピリン2g程度では逆に尿酸ク、尿中尿酸排泄量が減り、prednisoloneは消炎作用、発作抑圧には役立つが、尿酸ク、血清尿酸値に好影響を及ぼさない。

さて尿酸排泄促進剤連用(B)、アルカリ剤併用(A)、排泄剤不定期使用(C)の3群につき1年2カ月～3年8カ月、平均2年1カ月間腎機能を追求すると(図54)、尿蛋白、尿沈渣、血清尿素N、PSPのいずれの点よりみてもA群における改善が総体的にはまさり、アルカリ剤を併用するという患者選択が行なわれているという条件はあるが、治療の継続持長が腎機能をも改善しうることを示唆する重要な所見である。

Hepatocatalaseについては先に触れたが(図55)、尿中尿酸排泄は減少するのに血中尿酸値もま

図55. hepatocatalase注射による影響25,000単位
毎日または週3日筋注

た低下し、尿酸分解促進あるいはその生成抑制効果が推定される。この意味において興味があるのは、英国において開発されたH.P.P. (4-hydroxypyrazolo-pyrimidine)¹⁹⁾で、尿中尿酸排泄量はむしろ減り、xanthine, hypoxanthineらのoxypurinesが増して、血清尿酸値を低下せしめるという。すなわちxanthine oxidase抑制剤である。腎機能障害が進み、尿酸排泄促進剤効果も不十分な症例や、過剰の尿酸排泄を示していながら、なお高尿酸血症を続ける症例などに対しこれらの尿酸代謝影響剤へよせる期待は大きい。hemodialysis²⁰⁾については経験が少ないので、今回は省略

図56. 酒類飲用による血中尿酸、尿酸クリアランス、
乳酸の変動 (各5人の平均)

図57. 治療 1840例

するが、腎障害が進み、尿酸排泄促進剤の効果もみとめられない場合には試みる価値がある。

さて戦後における日本人の痛風増加に食生活の変化が関与していることは何人も疑わない所であろう。優秀な尿酸排泄剤が出ている今日、昔の如き厳重な食餌制限は多くの場合に不要であるが、肥満を避けるための総カロリー制限と共に特にプリン体に富む食事は避けるのが安全であろう。アルコール飲料はその種類を問わず、血中乳酸をたかめ、尿酸クリアランスはむしろたかまるのに血中尿酸値を上昇させる (図56)。従つて痛風の療養において節酒は意義があろう。わが国に多い温泉は尿酸排泄に有利に作用する (森永)¹⁸⁾ので、治療に応用が可能である。

図57は全国1840例治療の現状を示し、食餌療法67.8%、probenecid 60.6%が圧倒的に多く、phenylbutazone 46%、節酒43%、colchicine 25.1%、sulfipyrazone 10.9%は案外に少なかつたが入手難のためであろう。副腎ステロイド22%の使用は多きに過ぎる感がある。

これらの治療により発病10年以内の患者はおおよそ74%が、これより長期罹病群ではおおよそ65%が病勢をコントロールされた状態にあり、コントロー

図58. 病勢コントロールと病年

ルされていない患者は発病10年内でおよそ6～7%、ところが20病年をもこえた症例では18～19%がコントロールしえない状態にあり、腎障害の進行を示唆する(図58)。

7. 結 語

痛風は今や日本でも日常遭遇しうるありきたりの病気であり、しかも未だ停止することなく戦後増加の一途を辿っている。遺伝的負荷の明らかでない症例が大部分を占めるわが国の痛風患者は早期に発見し、早期に治療すれば病勢コントロールが多くの場合に可能であり、これが患者に日常生活継続を可能にし腎障害を軽減ないし予防して、痛風の直接死因を減少させる道であることを再び強調したい。

講演を終るにあたり、この光栄ある機会を与えられた三方一澤会頭、アンケートに御協力賜わった全国740の研究・診療施設に深謝する。また多年にわたり痛風患者の診療、研究に従事し、この報告をまとめるために努力を惜しまなかつた教室員諸君に厚く厚く御礼申上げる次第である。会員諸兄の御清聴を感謝する。

(与えられた紙数の制限を超過するので文献は極端にしぼった。いずれ別にまとめて発表するつもりである。)

協同研究者

吉村 隆, 加賀美年秀, 赤岡 家雄, 西沢 常男
小嶋 碩夫, 野田 茂寿, 森永 武志, 中沢 幸胤
榎本 浩昌, 和合 健二, 横山 芳正, 塚田 隆
福井 洸, 土肥 豊, 小山 昭二, 中村 昭
石原 義恕, 佐々木智也, 間 得之, 吉沢 久嘉
伊藤 幸治, 林 盈六, 熊木 敏郎, 関野 壮
鈴木 輝彦, 井上喜美雄, 谷本 潔昭, 小泉 一弘
齊藤 泰弘, 多田 靖

参考文献

- 1) Talbott, J.H.: Gout, 2 Ed. Grune & Stratton, N.Y. 1964. —2) de Sèze, S. et Ryckewaert, A.: La Goutte. L'Expansion Scient. Franç. Paris, 1960. —3) 近藤次繁: 日本外科学会誌, 32 (4): 712, 1931. —4) 御巫清亮: 臨床と研究, 40: 575, 1964; 日本整形外科学会特別講演, 1962. —5) 林盈六: 第9回日本リウマチ学会総会講演, 1965, 3. —6) 大島良雄: リウマチ, 4(4): 292, 1964. —7) 佐々木智也: 第15回日本体質医学会シンポジウム, 1964. —8) Praetorius, E. & Poulsen, H.: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 5: 273, 1953. —9) Folin, O.: J. biol. Chem., 86: 179, 1930. —10) Caraway, W.T.: Amer. J. clin. Path., 25: 840, 1955. —11) Sans Sola, L. et Barcelo, P.: II. Congressus Rheumatologicus Českoslovacus Piestany 1964, p. 89. —12) 大島良雄, 石崎達: アレルギー, 13 (5): 299, 1964. —13) 上田泰ら: 治療, 47 (3): 339, 1965. —14) Gutman, A.B. & Yü, T.F.: Amer. J. Med., 23: 600, 1957; Amer. J. Med., 33: 829, 1962. —15) Talbott, J. H. & Teplan, K.C.: Medicine, 39: 405, 1960. —16) McCarty Jr.: D.J. Arth. & Rheum., 7 (5): 534, 1964. —17) 京都大学脇坂内科: 第9回日本リウマチ学会総会講演, 1965 (追加発言). —18) 森永寛: 第9回日本リウマチ学会講演, 1965, 第62回日本内科学会講演会, 1965. —19) Hall, A.P., Holloway, V.P. and Scott, J.T.: Ann. rheum. Dis., 23 (6): 439~446, 1964. —20) Duncan, H. Pearson, D.T. et al.: Lancet, I: 1209, 1962; Arth. & Rheum., 5: 602, 1962.