第73回日本内科学会講演会 (1976年)

教育講演

痛風診療の進歩*

埼玉医科大学
東京大学名誉教授
大島 良雄

ADVANCES IN THE MANAGEMENT OF GOUTY PATIENTS

Yoshio OSHIMA, MD

Department of Internal Medicine, Saitama Medical School, Saitama
(Emeritus Professor of University of Tokyo)

11年前本学会で痛風の臨床について報告する機会を与えられた。本日は痛風の診療にかんするその後の進歩を中心に、前回の報告を補足したい。

痛風の歴史

痛風と考えられる病状はHippocratesの記載する所であるが、痛風が古代人の遺骨(cave gout)やエジプトのミイラで証明されていることからいかに長い歴史を持った病気であるかが知られる。東洋でも金匱要略の中国歴節病篇に“盛人脈澀小、短気、自汗出歴節痛不可屈伸、比皆飲酒汗出當風所致”と記述されているから、紀元まもない頃の中国にあるいは痛風が存在していたのではないかと想像される。

統計的事項

日本の痛風患者は昭和25年頃からふえだし、昭和30年代に著増を来したことを前回報告した。東大物療内科の外来患者でみると、その後も漸増、昭和42~43年頃を頂点として患者の絶対数も痛風対関節リウマチ比も増し、動揺はあるが、その後新しい患者の発生は横ばい状態に入ってきた

ように思われる。全国分布からみると大都会のある地区に多い傾向があつたが、厚生省の統計では大都会地ほど摂取食品カロリー中米の占める割合が少なく、動物性食品の占める割合が大きい。一方戦後栄養摂取量は総カロリー、蛋白、脂肪共に昭和25~26年にむけて急増、以後も増加を続け、昭和47年には総カロリー 2,279、蛋白82.9g、脂肪50.1gに達したが、昭和50年度の栄養基準量では過剰摂取を抑える傾向が示されたことは、痛風予防対策上喜ばしいことである。

健常男性 162人につき検討すると、血清尿酸値と有意の相関が証明されたのは、体表面積、体重、Livi指数 ($\sqrt{\text{体重/身長}}$) の4項目で、アルコール摂取量、喫煙量、血圧、血清コレステロールとの間には有意の関係を証明しなかつた。痛風多発で知られる力士(96名と健康対照89名との比較で、有意差は認められたのは、身長、体重、Broca指数、皮下脂肪度、最高血圧、最低血圧、血清総蛋白、中性脂肪、磷脂質、血清尿酸で、力士が正常人の3倍近いカロリーや脂質、5倍に近い高蛋白食をとり、飲酒の機会も多く、前回報告では6割に上る高尿酸血症を有していた事実を今

* 本講演は1976年5月29日仙台市国分町宮城県民会館大ホールにて行なわれた。

回も裏書きした。

痛風患者 202例 についてはBroca指数+10%以上は60.7%であつたが、Broca指数と血清尿酸値との間に有意の相関は成立しなかつた。

前回東大物療内科の200例中の約10%に遺伝関係が証明されたが、その後の例を加え、総平均では変らなかつたが、昭和32~35年の症例については23%に遺伝的負荷が認められるようになり、長期観察中に患者の家族の中から痛風患者が現われてくるという事実を無視できない。痛風の遺伝因子のheterogeneityは今や広く認められている所で、痛風発症に有利な環境におかれていることにより、また検査手段の進歩に伴い、遺伝的負荷の表面化が進むであろう。

病態とプリン中間代謝

痛風には原発性痛風と続発性痛風とがあるが、多いのは前者である。

続発性痛風の原因としては造血器疾患、薬物、毒物使用、悪性腫瘍、腎障害、循環器疾患、内分泌疾患、その他がある。

原発性痛風は尿酸排泄低下型と尿酸過生産型および混合型に分けられる。低プリン食をとらせると健常人は1日に300~500mgでいどの尿酸を排泄するが、600mg以上の排泄をみる時は尿酸の過生産があると考えてよい。痛風は尿酸塩が体内にたまることによりおきる病気であるが、高尿酸血症を呈する人の凡そ25%は痛風を発症することが知られている。体内の尿酸は、1) 摂取食品中のプリン体、2) 体の核蛋白の分解、3) 生合成による新生の3に由来し、分解や排泄をさしひき凡そ1g前後のmiscible poolが体内にある。

痛風における尿酸の特異的なクリアランス低下のメカニズムは未だ不明である。一方プリン中間代謝にかんする研究は急速に発展し、尿酸過生産に関連する酵素の異常にはhypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) の部分的ないし完全欠損(X-linkedの遺伝で知られるLesch-Nykan症候群や若年性重症痛風の一型)、PRPP synthetaseの増加があり、証明は不十分である

が、推定されているものにphosphoribosyl-pyrophosphate-amidotransferaseの欠損、glucose-6-phosphatase欠損(type I糖尿病)、glutathione reductase増加、glutaminase欠損、glutamate dehydrogenase欠損、adenosine kinase欠損などがある。

教室で経験した神経症状を伴うHGPRT欠損の1例は5才で発病、痛風関節炎発作をくり返し、多数の結節を作り、尿酸過剰排泄(910mg/日)、血清尿酸値10~14mg/dl、BUN 63mg/dl、クレアチニン4.3mg/dl、PSP15' 3%、尿蛋白3g/日、allopurinolとsulfapyrazoneの併用で血清尿酸値をコントロールしたが、最近腎機能の低下が進み透析をつづけている。患者赤血球および線維芽細胞でHGPRTは欠損、母親も低値を示した。痛風患者赤血球につきadenosine kinaseを測定すると対照に比し有意に低く、adenosine deaminase活性は高く、guanosine monophosphate reductase活性には、有意の差が証明されなかつたので、adenosine kinase欠乏による痛風の存在が期待される成績である。AMP、ADP、ATPを測定すると対照との間に有意の差があつたのはAMP、ADPの低下で、ATPはむしろ高かつた。また、尿酸de novo合成の速度規定因子として知られるPRPP濃度とPRPP合成酵素活性およびHGPRTを赤血球で測定したが、過生産型と思われる痛風症例でも、今回検討例では対照との間に有意の差をみなかつた。Down症候群で血清尿酸値が高いという報告があるので17名につき検討したが、血清尿酸値、赤血球PRPP濃度、PRPP合成酵素活性、HGPRT活性のいずれも平均では対照群と有意差がなく、glucose-6-phosphate dehydrogenase活性が高い傾向がみられたが、有意とはいえなかつた。

さて過剰の尿酸は体内に沈着し、痛風結節を作ることが知られているが、 ^{14}C 尿酸をラットの尾静脈に投与すると15~30分の中に特に腱、靱帯、骨膜、関節軟骨部、皮膚などに強く沈着することがわかつた。uricase活性を阻害するオキシニオン酸で前処理したラットでは肝とりこみが減り、関節部、腱、腎への集りが強まつた。

痛風発作の機序にかんしてはchemotactic factorや補体とのかかわり合いなど細かいメカニズムの追求が進んだが、なお議論あり、その中心に尿酸塩結晶と多核白血球があって、結局lysosome酵素による組織破壊、kinin, prostaglandinなどによる血管拡張、透過性亢進、疼痛発生などが発作を形づくるといのが大方の見解である。

臨床所見

罹患関節数、X線所見、発作持続日数、発作頻度いずれも病年が進むと共に増し、痛風結節所有率も患者発見年度の古い方で高い。年令が匹敵する対照群に比し、痛風患者では血清triglyceride値と遊離脂酸値が有意に高く、磷脂質、cholesterolは差がなかった。所で、痛風患者は肉のみか酒好きが多い。アルコール中毒では γ -glutamyltranspeptidase活性が高まることが知られている。そこで γ -GTP活性を測ると痛風では39.3%に異常高値が証明され、非飲酒群で最も低値、飲酒度の高いものほど高値で、大酒群ではtriglyceride遊離脂酸、 γ -GPT共に有意に高く、痛風患者ではtriglycerideと γ -GPT間に有意の相関が成立した。しかし非飲酒群でも対照に比し血漿triglycerideや遊離脂酸が高い傾向があるから、痛風における高脂血症のすべてを飲酒癖で説明するわけにはゆかない。triglyceride値は年令、血圧、GTT 1時間値、EKG所見との間に有意の相関を示さなかったが、肥満度との間には $P = 0.055$ で有意の相関を示した。

今回の検討例では45%にEKG異常所見を認めたが、それは年令、血圧、PSPと有意の相関を示し、血清尿酸値や肥満度との相関は有意でなかった。

高血圧の合併は669例中398例59.5%で、年令、PSP、血清尿酸値、肥満度との間に有意の関係が証明された。

糖尿病合併を除外した痛風例で50gブドウ糖負荷によるGTTでは境界型104例中67例(64.4%)、糖尿病型は8.7%、肥満度とGTT 1時間値が相関したが血清尿酸値とは関連しなかった。

肝機能については前回BSP, TTTなどで異常者のみ出されることを報告したが、痛風患者は飲酒家が多く、 γ -GTPも高率に陽性なので、明らかな肝疾患、心疾患、糖尿病などの合併と飲酒者を除いた痛風患者につき肝機能を再検討した所、全く異常を認めなかった。生理的な発育過程にあると思われる20才以下の対象と血清creatinine 1.5mg/dl以上の症例を除外し、男子例のみを対象とし、対照群の中からCa, P値の異常を来すことの明らかな疾患(内分泌疾患、腎疾患など)を除いて比較すると、痛風247例と対照群253例の間に血清P, 血清Caとも有意の差を認めなかった。血清蛋白分画、免疫globulin分画についても同様である。Alvsakerの尿酸と結合する α_{1-2} globulinの意義については最近否定的な報告が多い。

尿所見および腎機能については蛋白尿763例中157例23.2%、沈渣の赤血球18%、円柱5.5%、中間尿定量培養 10^5 /ml以上4%、尿素N >20 mg/dl, 12.7%、クレアチニン >1.5 mg/dl 12%に対し、PSP 15' $<25\%$ 39.6%、濃縮力: 比重 <1.022 63.6%、浸透圧 <650 mOsm/l, 66.7%で尿細管機能の低下が目だつて多いのが特徴である。なお腎障害度と年令との間には有意の相関がなく、病年、骨X線所見、血清尿酸値、痛風結節との相関を示した。このことはわが国ではまだ徹底した痛風治療が行われていないことを示唆する。

診断規準

前回診断の根拠として、定型的関節炎発作、過尿酸血症、コルヒチン効果、関節液尿酸結晶証明、後期では骨関節X線像、痛風結節、補足の所見として尿結石、遺伝負荷などをあげたが、アメリカ・リウマチ協会が昨年提案した診断規準も内容において大差はない。ただしこの中にはコルヒチン効果や遺伝負荷などの項目が省かれている(表1)。

尿酸塩結晶とピロリン酸石灰結晶との鑑別にOwenは光学顕微鏡と偏光フィルターおよびセロファンテープを使う実地医家向けの簡便法を提案している。

表1. 痛風の診断規準 (アメリカリウマチ協会試案 1975年)

- ① 1日以内に極限に達する炎症
 - ② 発作の反復
 - ③ 単関節炎
 - ④ 関節の発赤
 - ⑤ 関節の非対称的腫脹
 - ⑥ 第一中足趾関節の疼痛或は腫脹
 - ⑦ 一側の中足趾関節
 - ⑧ 一側の足根関節
 - ⑨ 痛風結節の証明或は疑い
 - ⑩ 高尿酸血症
 - ⑪ 摩擦のない骨皮質下の囊胞
 - ⑫ 尿酸ソーダ結晶
 - ⑬ 無菌性関節液
- 標準的診断規準……13項目 (①~⑬)
- 疫学的診断規準……11項目 (①~⑪)
- (③ 単関節炎→寡関節炎にかえる)
- 発作のかたちによる診断規準……8項目 (①~⑧)
- (医師による2回以上の発作の観察が必要)

予後と死因

日本の痛風の死因としては尿毒症が一番多く、虚血性心疾患や脳卒中がこれにつぐという傾向は10年前と変わらないが、最近尿毒症の比率がやや減り、死亡年令が多少延長した傾向がある。死亡時の年令も発病時年令も尿毒症を死因とする者では若い傾向があり、心疾患、脳卒中、悪性新生物を死因とするものはより高令に達している。すなわち痛風になつても早く死にたくなければ腎障害の予防ないし進展阻止に力をいれなければならないことがうかがわれる。いずれにせよ日本の痛風患者の死亡年令が平均寿命よりはるかに短い所にあるのは遺憾である。

治療

発作の治療については特別の進歩がない。特効薬は依然colchicinで、1回1~2錠2時間おきに1錠追加1コース5錠前後が多い。下痢、悪心等の副作用で使えぬ際はbutazolidin, indomethacin, ketophenylbutazone, naproxen, その他の消炎剤を、それも使えぬか効果不十分のときはACTH注射や副腎ステロイドを使う。実験的炎症でみる

とcolchicineとphenylbutazone等とは、特に尿酸結晶による炎症で前者の作用がまさり、持続効果も強い。

食餌については抗痛風剤の発達しなかつた昔のような厳しい蛋白、プリン体等の制限は腎障害がない限り多くは不用である。肥満者、大酒家が少なくないので、標準体重に近づけるようバランスのとれた食物の総摂取量制限と節酒、適度の運動が重要である。痛風は一生続く病気であるから、患者の社会生活にいちじるしい制限を来たさせるような療養法は却つて失敗のもとである。薬物も同様一生連用の覚悟が必要であるが、朝夕2回、軽症は1回、服用時間もそれほど厳格を要しない。

痛風治療の客観的めやすは高尿酸血症の是正とその維持にある。

血中尿酸を低下させる薬としては、尿酸酸化酵素剤、尿酸生成抑制——xanthine酸化酵素抑制剤、尿酸排泄促進剤の3がある。

尿酸酸化酵素剤は腎障害を伴う際にも有効であるが、異種蛋白の注射によるアレルギー発生の懸念もあり、広くは使われていない。xanthine酸化酵素抑制剤allopurinolの適応は尿酸生産過剰型痛風、腎不全や多数のまたは大きな痛風結節を伴う場合、尿酸結石、悪性腫瘍や血液病に伴う過尿酸血症、過尿酸血症性腎症、尿酸排泄促進剤が副作用等で使用しがたいか、その効果が不十分な場合などである。

10年以上にわたるわれわれの使用経験では1日0.2~0.3gで間に合うことが多く、血清尿酸値は安定、長期投与で発作はほとんど消失、血清cholesterol低下、肝機能、末梢血液像に著変なく、懸念された重篤な副作用を認めなかつた。ただし代謝抑制剤であるから長期連用に際して尿酸排泄促進剤で間にあう際にも使う方がよいか否かにんしてはなお反対意見が少なくない。

尿中総プリン体排泄量には大差がおきないが、oxypurine排泄量が増し、血清尿酸値も尿中尿酸排泄量もへる。oxypurineの中ではxanthine排泄増加がhypoxanthineより著しく血中に増加する

表2. 隔日投与による血清尿酸値の推移

薬 剤	No	平 投 均 量 (mg/日)	毎 日 投 与				隔 日 投 与			
			期 間 (月)	血清尿酸値 (mg%)	高尿酸血症 の頻度(%)	発 作 回 数 / 年	期 間 (月)	血清尿酸値 (mg%)	高尿酸血症 の頻度(%)	発 作 回 数 / 年
Probenecid	5	700	29.6	5.8±0.9	20.0	0.08	5.8	6.6±1.3	20.0	0
Sulfinpyrazone	7	271	28.1	5.8±0.6	0	0.24	8.0	7.2±1.5	42.9	0
Bucolome	2	450	23.0	5.3±0.1	0	0	5.9	6.0±0.1	0	1.0
Benzbromarone	16	55.4	28.8	5.2±0.6	0	0.03	7.3	6.4±0.9	25.0	0.41
Allopurinol	9	200	14.8	5.6±0.7	0	0.45	4.9	6.8±0.8	66.7	0.81

* 高尿酸血症：7 mg/100ml以上

oxypurineもxanthineの方が多い。HGPRT欠乏によるLesch-Nyhan症候群などではこれに反し、両者特にhypoxanthineの増加が著しい。

尿酸排泄増加剤としてはprobenecid (1日0.5～2.0g), sulfinpyrazone (0.1～0.2～0.4g), bucolom (0.6～1.8g), benzbromarone (0.05～0.1g) などがある。最近が高脂血症を低下せしめる作用のあるハロフェネートも使用報告が増した。この中で前回触れなかつたbenzbromaroneについて述べる。本剤は血管強化、動脈硬化剤として開発されたbenziodaroneの尿酸排泄促進効果からヨード剤投与の副作用回避の目的で改良された製剤で、1日50～200mg多くは100mg前後の投与で血清尿酸値も臨床症状も94%にコントロール可能であり、1～5年連用の32例につき特別の副作用を認めなかつた。

いずれの尿酸排泄促進剤も発作中は使用しないのが原則で、治療開始は少量から始める。どの抗痛風薬も使用の初期段階で発作を誘発しがちである。発作は通常軽く、上述の抗発作消炎剤でおさまるが、予防的にcolchicine 1日1～2錠を併用するのもよい。

なお痛風患者の尿は弱酸性のことが多く、尿中尿酸の溶解度はpH5で6～15mg/dl, pH7では160～200mg/dlにもます。そこで特に尿酸排泄促進剤使用の際には水分摂取を十分に尿を1日2l以上に保つようにし、禁忌でないかぎり、1日3～6gの重曹を併用して、過剰に排泄される尿酸塩が尿中で析出、結石をつくらぬよう留意す

るのがよい。

血清でも10mg/dlは尿酸溶存の限度とされており、これ以上の高尿酸血症ではたとえ無症状でも半数近くがいずれ痛風を発症することがわかつていので、無症状の高尿酸血症に発症あるいは腎障害を証明するまではつておいてよいという説には賛成しがたい。

治療による腎機能の改善

213例につき2～13年間平均4年10カ月腎機能を追求した。尿酸排泄促進剤としてはprobenecid, sulfinpyrazone, bucolom, ketazon, benzbromaroneを、腎障害で高血圧や浮腫を伴う患者や尿酸過生産型にはallopurinolを使用。ただし、creatinine 5mg/dl以上の高度腎障害例は除外。血清尿酸値がよくコントロールされている群179例、8mg/dl以上群34例を比較すると、前者では腎機能改善ないし不変が大部分、後者では増悪を認め、血清尿酸値コントロールがよいのに腎機能が増悪した例外例を検討すると、尿酸排泄剤使用例で、酸性尿でありながら重曹服用を怠つた例であつた。

高尿酸血症性腎症

最近は強力な降圧剤利尿剤が広く使用されているが、これらは抗結核剤pyrazinamide, ethambutolやL-DOPAなどと共に尿酸排泄を抑制する。その結果痛風を誘発するのみか、特に腎障害が予めある際など急激に高尿酸血症性腎症を起すことがあるので注意を要する。実例を示すと61才の男性。昭和46年高血圧、昭和49年若い脳卒中発作、同年5月1日血圧200/120, PSP 15'5%, BUN 50, ク

レ、4.7、尿酸11.6、入院治療後BUN 87、クレ、5.5と増悪、6月10日furosemide 1日3錠、下旬より関節炎発作、BUN 100、尿酸24↑、透析目的で転院、BUN 120、尿酸33.3↑、クレ、9.2、Ht 38%、低プリン食allopurinol 1日2錠約1月で尿酸値正常化、BUN 50以下に下降、透析を要しなかった。

降圧利尿剤使用時には定期的に血清尿酸をチェックし、適時に尿酸生成抑制剤を使うか降圧剤の変更を試みるべきであろう。

最後に抗痛風剤投与法につき再び触れたい。

最近1日1回投与でも血清尿酸値をコントロールできるという報告が出ているが、敢て長期隔日投与を試みると、それでもかなりよくコントロール可能なことをみとめた。半減期の短い薬の方が多少とも血清尿酸値が上りやすい傾向があつた。

このことは定期的な抗痛風薬の連用は必要であるが、配量の個人化が重要で、必ずしも窮蹙な毎日の服用時間の規制を必要としないことを示唆する。

ま と め

痛風のわが国における急増加はやや落付いた傾向があるが、まだ年々新しい発症が続いている。死因として最も多い腎不全の比率も近年減少傾向がみられるが、早期発見と治療の徹底により予後の一層の改善が期待される。

講演資料提供研究者

東京大学物療内科： 加賀美年秀，赤岡家雄，

西沢常男，西田秀太郎

埼玉医科大学

丸木希代，丸木みどり，菅又昌雄