

B 疾患各論

4 高尿酸血症・痛風

Point

高尿酸血症とは

- 血清尿酸値が7.0 mg/dLを超えたとき、高尿酸血症とする。合併症によって血清尿酸値8~9 mg/dL以上で治療開始推奨、6 mg/dL以下を治療目標とする。

症状・分類

- 痛風発作と尿路結石・痛風腎がある。高尿酸血症は尿酸産生過剰型、腎外排泄低下型（合わせて腎負荷型）、尿酸排泄低下型および混合型に分けられる。腫瘍崩壊症候群のような一時的に著しい血清尿酸値の上昇や、他疾患治療薬による血清尿酸値の上昇も生じる。
- 痛風発作時に急激に血清尿酸値を低下させると発作を悪化させることがある。また、血清尿酸値には性差があり、女性（通常4 mg/dL程度）では低めであるため男性（通常5.5 mg/dL程度）よりも低めの尿酸値であっても臓器リスクを考慮する必要がある。

治療

- 食品や過激な運動は尿酸値を変動させる場合があり、血清尿酸値のコントロールには薬物療法のみならず運動や食事など生活習慣の改善が必要である。
- 尿酸による尿路結石の発症は、血清尿酸値よりは高尿酸血症と尿pHの酸性化が影響し、クエン酸による尿のアルカリ化が有効である。
- 痛風発作にはNSAIDs、副腎皮質ステロイド、ならびにコルヒチンを用いる。また、痛風発作の予防にはコルヒチンを用いる。尿酸コントロール中はコルヒチンを3~6か月併用するコルヒチンカバーを用いる。
- 尿酸産生過剰型と腎外排泄低下型（合わせて腎負荷型）に対する尿酸降下薬としては、キサンチンオキシダーゼ阻害薬としてアロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタットがある。
- 尿酸排泄低下型に対する尿酸降下薬として、プロベネシド、プロコーム、ベンズブロマロンがある。

Keywords▶ 血清尿酸値、尿酸産生過剰型、腎外排泄低下型、尿酸排泄低下型、キサンチンオキシダーゼ、尿酸トランスポーター、腫瘍崩壊症候群

1 高尿酸血症・痛風とは

核酸の構成成分であるプリン塩基の代謝産物として生成する尿酸 (uric acid) は (図1), pKa 値が5.8の酸性化合物であり、水への飽和溶解度は約7 mg/dLで、一部は尿酸ナトリウム塩 (urate) として体内に存在する。『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 改訂第3版 (2019年改訂)』¹⁾では、体内で析出する可能性が高まる血清尿酸値が7 mg/dLを超えると高尿酸血症 (hyperuricemia) と診断される。

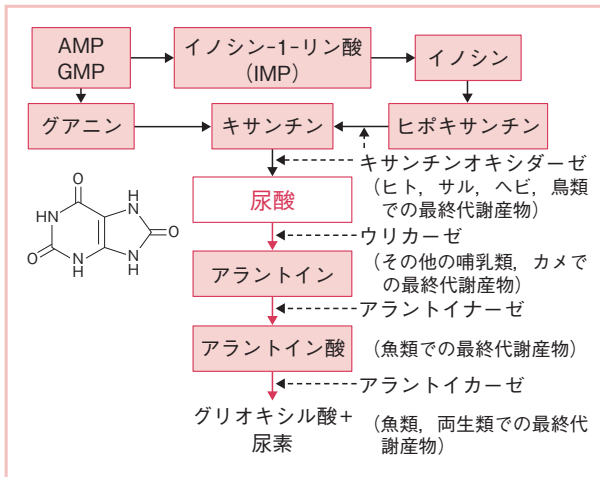


図1 プリンの代謝と尿酸生成・代謝経路

高尿酸血症が続くと、pHの低下時や温度の低い部位（耳介部や足の関節など）では、尿酸塩結晶が組織に沈着する。沈着した結晶は、尿酸値の変動などによる刺激によって関節腔に脱落し、それが刺激となって免疫応答*細胞のマクロファージや好中球がそれを異物として認識し、除去するために貪食する。その結果、ケモカイン、サイトカイン、プロスタグランジン (PGS) などが産生・放出されて炎症が進み、痛み、発赤、腫れなどの発作が生じる。炎症性細胞の活動によってエネルギーが消費されるが、それによる乳酸生成が酸性化を引き起こし、尿酸の溶解度はさらに低下して症状は悪化する。これが痛風 (gout) 発作である。通常は1~2週間で発作は軽快する (図2)。

高尿酸血症はさまざまな疾患のリスク因子と考えられており、痛風予防の観点から血清尿酸値が8~9 mg/dLを超えると薬物療法による尿酸値低下が推奨される。痛風発作と高尿酸血症は強い相関がある。図3は痛風関節炎の発症率と血清尿酸値の関係を示すが、血清尿酸値の上昇に伴い本疾患の発症率は増加する。

慢性的な高尿酸血症状態については、相反する報告やエビデンスレベルが高い場合もあるが、痛風発作にまで至らないまでも多様な疾患との関係が考えられている。2年間の観測における血清尿酸値と、男性および女性それぞれの血清クレアチニン値とのあいだに相関がみられ、また血清尿酸値が高いほど推定糸球体濾過量が低下するなど慢性腎疾患 (CKD) の発症や進展と関係することが示されている。

尿路結石のリスク因子として高尿酸血症が含まれる。メタボリックシンドロームの頻度は血清尿酸値の上昇に伴って増加し、また痛風患者におけるメタボリックシンドロームの頻度は高いなど、高尿酸血症・痛風とメタボリックシンドロームとのあいだには関連がある。高尿酸血症は高血圧発症の予測因子となり、また心血管疾患のリスク因子ともいわれている。ただし、直接の関連ではなく心血管

Topics

尿酸代謝の種差 (図1)

ヒトは高尿酸血症動物である。ラットなど多くの動物では尿酸をアラントインに代謝する酵素ウリカーゼ (uricase) が働くため、血清尿酸値はヒトの1/10~1/5程度と低い。哺乳類の中でヒトと類人猿はウリカーゼをコードする遺伝子上にナンセンス変異が生じているため、成熟したウリカーゼをつくり出せないためである。ではなぜヒトで尿酸値が高く維持される仕組みがあるのかは明確ではないが、アスコルビン酸を生合成できない代わりに尿酸が有する抗酸化作用を獲得するためであることがその理由の一つと考えられている。



免疫応答*

免疫系の細胞が外来性および内因性の異物を抗原と認識し、抗原特異的に応答して行われる反応で、一次応答と二次応答がある。一次応答は最初の体内への抗原侵入に対して起こる免疫応答で、二次応答は2回目以降の抗原侵入に対して起こる免疫応答をいう。

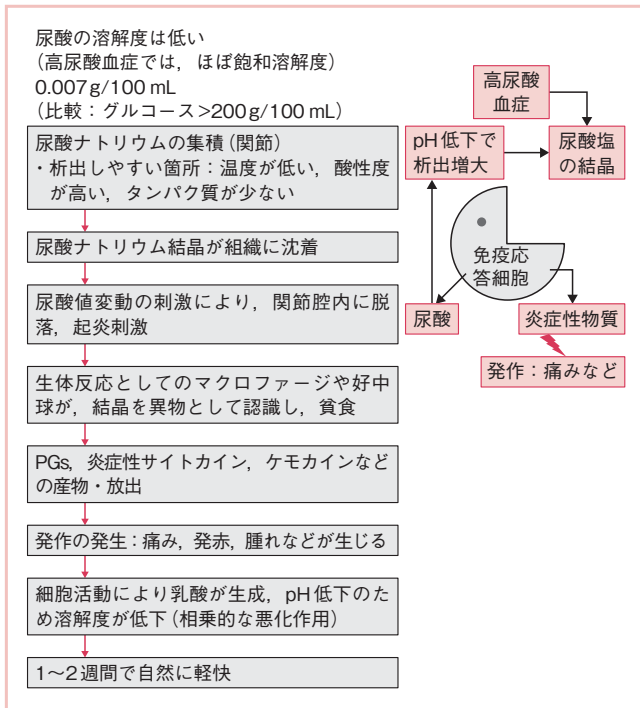


図2 痛風発作の過程

疾患のリスク因子が尿酸値にも影響するとの見解もある。悪性腫瘍による死亡と血清尿酸値との関連も検討がなされている。尿酸の抗酸化作用によってがんの抑制が考えられたが、関連がない、あるいは高尿酸血症ではかえって悪性腫瘍による死亡が増えるとの結果もあり明確ではない。

2 疫学

国内の高尿酸血症ならびに痛風発作の患者数は増加しており、その原因として食生活の欧米化や運動量の低下などが考えられる。1980年代では30万人以下であった痛風患者数は2001年には69万6,000人、2007年には85万4,000人、2013年には106万3,000人と増加を続けている。また、日本では痛風患者のほとんどが男性であり、女性は1.5%程度しかない。

3 分類・検査

高尿酸血症は、尿酸産生過剰型、尿酸排泄低下型、および混合型に大別される(⇒本章 A-3 の図1 (p.225))。健常者においては通常約1,200mgの尿酸プールがある。尿酸の1日あたりの産生量は700mgであり、約500mgが尿中に、残りは多くが消化管中に排泄され、さらに汗や唾液中にも排泄される。おおよそ腎

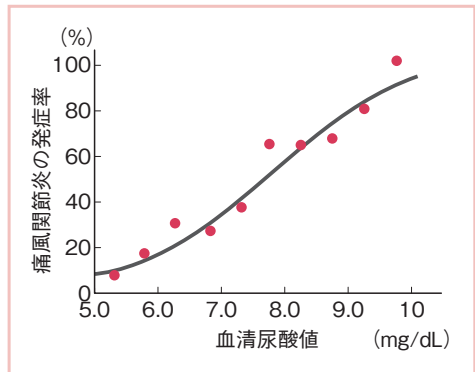


図3 痛風発作の再発と血清尿酸値との関連
尿酸値を低下させれば痛風発作の発症は低下する。
(Shoji A, et al. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis : Evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. Arthritis Rheum 2004 ; 51 (3) : 321-325 より)



日本人男性の高尿酸血症の頻度

1960年代には5%程度、1970~1980年代においては15%程度、1980年代後半から1990年代においては20%程度であり、最近の調査では20%以上で、30~40代で頻度が高く、とくに30代では30%を超えるなど、その頻度は戦後急激に増えてきている。最近、比較的頻度が上昇しないのは、尿酸降下薬の服用者が増えていることが一因とされる。

偽痛風

痛風と鑑別を要する疾患として偽痛風がある。偽痛風は痛風と同様に痛み、熱感、腫脹を示すが、尿酸塩の結晶ではなくピロリン酸カルシウムの結晶に起因する。膝関節、足関節、肩関節などに好発し、X線検査で点状または線状の軟骨石灰化像が認められる。男女比は同程度かやや女性のほうが多い。

表1 尿中尿酸排泄量ならびに尿酸クリアランス算出法

$\text{尿中尿酸排泄量} = \frac{\text{尿中尿酸濃度 (mg/dL)} \times 60 \text{ 分間尿量 (mL)}}{100 \times \text{体重 (kg)}} \text{ (mg/g/時)}$
正常値 : 0.496 (0.483~0.509) mg/kg/時
$\text{尿酸クリアランス} = \frac{\text{尿中尿酸濃度 (mg/dL)} \times 60 \text{ 分間尿量 (mL)}}{\text{血漿中尿酸濃度 (mg/dL)} \times 60 \text{ (分)}} \times \frac{1.73 \text{ (m}^2\text{)}}{\text{体表面積 (m}^2\text{)}} \text{ (mL/分)}$
正常値 : 11.0 (7.3~14.7) mL/分

排泄が7割程度、腎外排泄が3割程度で、生合成とのバランスで一定の血清尿酸値が維持されている。したがって、尿酸値の上昇は尿酸産生量の増加、尿中排泄の低下、ならびに両者の混合型に分類される。

尿酸の産生量は測定できないため、尿中尿酸排泄量より判断する。実際には検査予定3日前より高プリン食や飲食を控えるように指示し、当日は絶食して、300 mLの飲水を負荷して30分後に排尿させる。以後、60分間の分割尿を正確に採取する。また、クリアランスを求めるために中間時(蓄尿開始30分後)に採血する。

表1 に示す計算式によって尿中への単位時間あたりの尿酸排泄量を求める。同じく**表1**にある計算式により尿酸の尿中排泄クリアランスを求め、**表2**に示す基準によって、いずれのタイプかを判断する。

日本人の高尿酸血症患者においては、腎負荷型(尿酸産生過剰型+腎外排泄低下型)：尿酸排泄低下型：混合型：正常型=12：60：25：3という報告があり、尿酸排泄低下を伴う患者が85%と多いことがわかる。

なお、尿酸産生過剰でない場合であっても、尿酸の消化管中への排泄が低下した場合には尿酸の尿中排泄量が増大することから、新しい高尿酸血症病型の分類が提唱されている(⇒Topics「高尿酸血症病型の分類が変わる?」(p.264)参照)。

4 血清尿酸値調節機構

図1 に示すように、尿酸はプリン塩基の代謝物として主に肝臓で生成される。主たる排泄経路は尿中であり、残りの多くが消化管を介して糞中に、さらに汗や唾液中に少量が排泄される。

生成にはキサンチンオキシダーゼが律速酵素として働くため、産生過剰による高尿酸血症の場合はキサンチンオキシダーゼ阻害薬が用いられる。腎臓において糸球体濾過された尿酸はその99%が再吸収されるが、一部が尿細管分泌を受け、最終的に糸球体濾過量の10%が尿中に排泄される。尿細管再吸収と分泌には複数のトランスポーターが関与するが、URAT1* (SLC22A12) とよばれるトランスポーターが尿細管上皮細胞管腔側膜で再吸収に働く。現在使用されている尿酸

表2 尿中尿酸排泄量と尿酸クリアランスによる病型分類

病型	尿中尿酸排泄量 (mg/kg/時)	尿酸クリアランス (mL/分)
腎負荷型	>0.51	および ≥7.3
尿酸排泄低下型	<0.48	あるいは <7.3
混合型	>0.51	および <7.3

(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 改訂第3版 (2019年改訂版). 診断と治療社; 2018. ¹⁾より)

豆知識 低尿酸血症

高尿酸血症とは反対に血清尿酸値が2 mg/dL以下になる低尿酸血症もみられる。尿中排泄亢進型ではトランスポーターを介した再吸収能低下による腎性低尿酸血症が疑われ、尿路結石や運動後急性腎不全の合併が懸念される。尿酸産生低下型の場合はキサンチンオキシダーゼ活性低下によるキサンチン尿症が疑われる。いずれも飲水量を増やしたり、過激な運動を避けるなどして、尿中での尿酸あるいはキサンチンの析出を防ぐ予防を行う。



URAT1*

urate transporter 1.

Topics

高尿酸血症病型の分類が変わる？

2012年ごろから、新しい高尿酸血症病型の分類が提唱され始めている。その基礎となったのは、尿酸の消化管排泄に携わるトランスポーター BCRP の活性低下型遺伝子多型では、高尿酸血症・痛風発症リスクが上がるとともに、尿中への尿酸排泄量が増加するという現象であった。すなわち、これまで尿酸産生過剰型の判断基準であった尿中排泄量の増大は、必ずしも産生過剰によらないことが示された。そこでこれまでの「尿酸産生過剰型 (overproduction type)」を「尿中尿酸量増大型 (renal overload type)」とし、その原因は真の「尿酸産生過剰型」と消化管への排泄低下に起因する「腎外排泄低下型」に分けるものである。原因を明確にした治療を行うことは必要であり、注視すべきである。

排泄促進薬の薬効は URAT1 阻害に基づいている。消化管上皮細胞管腔側膜に発現するトランスポーター BCRP (ABCG2*) は、消化管への排泄に重要であり、ABCG2 にみられる遺伝子多型は排泄低下によって高尿酸血症と関連する。上述以外にも多くのトランスポーターが尿酸の調節にかかわっている。



ABC2*

ATP-binding cassette transporter G2.



豆知識

高尿酸血症治療の考え方

欧米では無症候性の高尿酸血症の薬物治療は否定的であり、痛風発作に対して治療が行われている。痛風発作や CKD を除いては高尿酸血症の影響は明確とはいえないが、日本では痛風発作はもとより他の慢性疾患に対するリスク因子として治療が推奨され保険診療が認められている（とくに腎保護の目的で推奨される）。

血清尿酸値*の性差

正常な血清尿酸値は、男性 (5.5 mg/dL 程度) に比べ女性 (4.0 mg/dL 程度) では低めである。これは女性ホルモン (エストロゲン) が尿酸排泄促進作用をもつものと考えられており、閉経後の女性は尿酸値が上昇する傾向がある。高尿酸血症の診断は男女で差が設けられていないが、女性は男性より低い血清尿酸値から潜在リスクに注意する必要がある。

5 治療方針

高尿酸血症の持続によ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の尿酸塩沈着症状を回避することが治療の第一目標となる。また、心血管疾患のリスクの高い高尿酸血症の改善を図ることが、最終的な治療目標となる。

痛風関節炎については、血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下に長期間保つと起こりにくい。無症候性の高尿酸血症については、血清尿酸値が 8.0 mg/dL、さらに 9 mg/dL を超えた場合に痛風関節炎の発症率が高い。また、腎機能に高尿酸血症が影響するために腎保護の目的で腎障害合併高尿酸血症の尿酸コントロールが推奨されている。

尿路結石は血清尿酸値よりは高尿酸尿症や尿の酸性化に注意が必要である。

高血圧やメタボリックシンドロームの患者では心血管疾患に高尿酸血症が関連する可能性がある。高血圧に伴う高尿酸血症は心血管疾患のリスク因子となる可能性が高く、男性では 7.5 mg/dL 以上、女性では 6.3 mg/dL 以上の血清尿酸値で心血管リスクの増加がみられる。

そのほかに、食事内容、飲酒、運動習慣など生活習慣が高尿酸血症の原因となるとともに、肥満、高血圧、糖・脂質代謝異常、メタボリックシンドロームとの合併とも関係する。

生活習慣の改善のみで尿酸値をコントロールすることが難しい場合には薬物療法によって血清尿酸値*を 6.0 mg/dL 以下に維持することが望まれる。図 4 に、これらをまとめた高尿酸血症の治療指針¹⁾を示す。

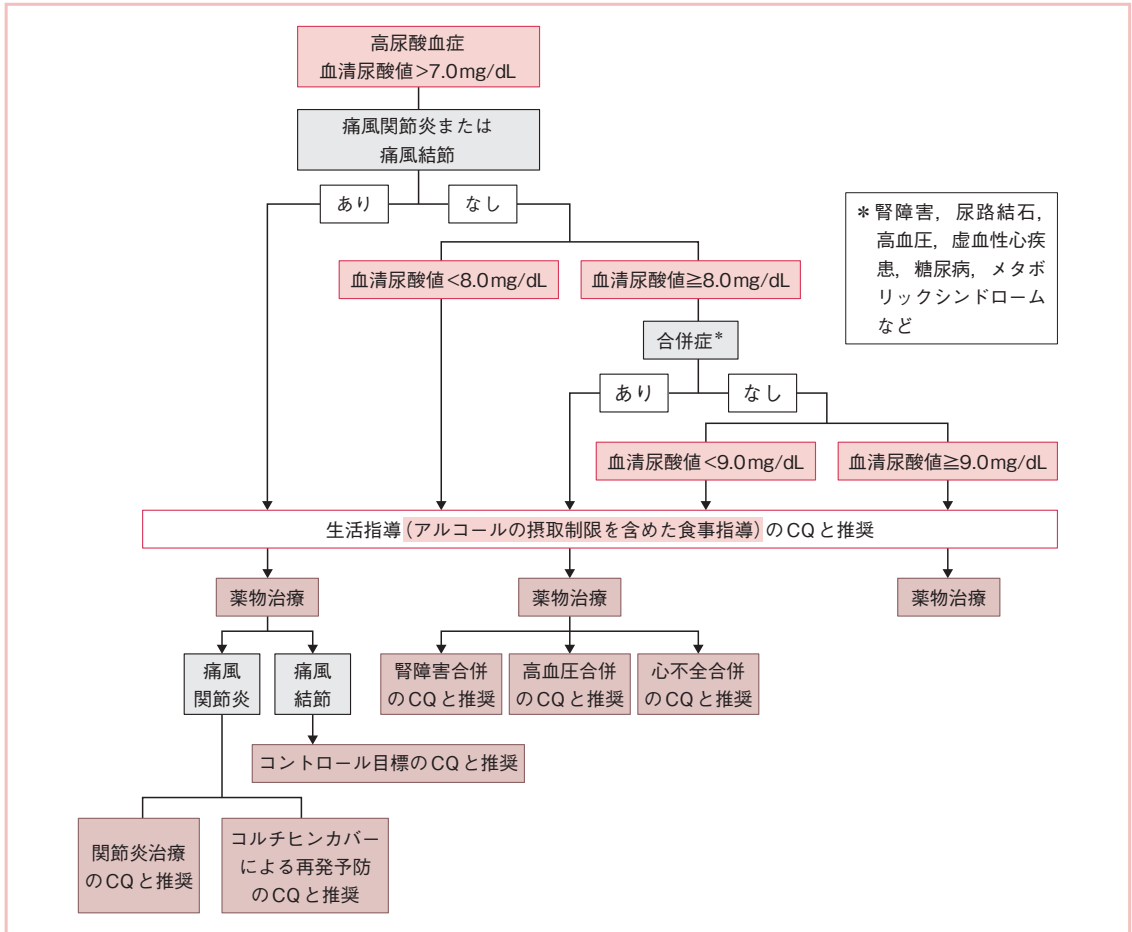


図4 高尿酸血症の治療指針

(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 改訂第3版 (2019年改訂版). 診断と治療社; 2018. p.22¹⁾より)

CQ: 診療の現場において意見が分かれるあるいは判断に迷う点を疑問文で示したもの。

6 治療薬 (表3)

6.1 痛風発作

● コルヒチン

尿酸塩結晶が異物として作用した結果生じる障害されたミトコンドリアはインフラマソームに到達して炎症が生じるが、コルヒチンの微小管重合抑制作用によってこの到達を阻害するため、炎症を抑制する。

痛風発作に対しては、コルヒチン2錠 (1 mg)、その1時間後にさらに1錠 (0.5 mg) をまず投与し、投与翌日以降の疼痛に対しては、1~2錠/日を投与するのが適切と考えられる。

痛風発作の前兆期には、予防のため患者にはコルヒチン1錠 (0.5 mg) を携行

◆ コルヒチン

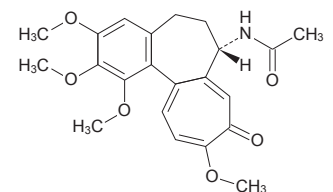


表3 痛風・高尿酸血症治療薬

	分類	一般名 (主な商品名)	作用	用法・用量	その他
痛風発作	微小管重合抑制あるいは抗炎症	コルヒチン (コルヒチン [®])	発作予防	痛風発作が頻発する場合、あるいは尿酸降下薬治療開始後で痛風発作が予測される場合は、1日1錠を連日投与する(コルヒチンカバー)	長期間にわたる予防的投与は副作用リスクのため避け、1~3か月程度、最長でも6か月までとする
	NSAIDs	ナプロキセン (ナイキサン [®])	抗炎症	初回：400~600 mg, 疼痛が軽減しない場合は、その後1回200 mg (1日3回), または300 mgを3時間以上の間隔で3回まで投与可	
		インドメタシン (インダシン [®])	抗炎症	1回25 mg (1日2回), 症状により1回37.5 mg (1日2回)	
		オキサプロジン (アルボ [®])	抗炎症	常用量：400 mg, 最高量：600 mg	
		プラノプロフェン (ニフラン [®])	抗炎症	1回150~225 mg (1日3回), 翌日から1回75 mg (1日3回)	
副腎皮質ステロイド	プレドニゾン (プレドニン [®])	抗炎症	経口, 15~30 mgで鎮静化させ、1週ごとに1/3量を減量し、3週間で中止する	NSAIDs禁忌時	
尿酸降下	キサンチンオキシダーゼ阻害	アロプリノール (ザイロリック [®])		1日200~300 mg, 2~3回分服	腎機能が低下している場合はオキシプリノールの蓄積の可能性があり、投与に注意が必要
		フェブキソスタット (フェブリク [®])		10 mg (1日1回) から開始し、尿酸値をみながら増量, 維持：40 mg (1日1回), 最大：60 mg (1日1回)	
		トピロキソスタット (トピロリック [®])		1回20 mg (1日2回) 朝夕から開始し、尿酸値をみながら増量, 維持：1回60 mg (1日2回), 最大：1回80 mg (1日2回)	
	尿酸排泄促進薬	プロベネシド (ベネシッド [®])		1日0.5~2 gを分割して経口投与, 維持：1~2 g (2~4回分服)	
		ブコローム (パラミジン [®])		1日300~900 mg (1~3回分服)	
		ベンズブロマロン (ユリノーム [®])		1日25~100 mg (1~2回分服)	頻度は低いが特異的体質の患者において肝障害が生じることがあり、投与開始前ならびに開始後6か月は肝機能検査を行う必要がある
	遺伝子組み換え型ウリカーゼ	ラスブリカーゼ (ラスリテック [®])		0.2 mg/kg (1日1回) 30分以上かけて点滴静注	投与期間は最大7日間とし、本症状が予想される化学療法開始前から投与を開始する

させ、発作を頓挫させる。

●非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

短期間、比較的高用量で投与する (NSAIDs パルス療法)。

●副腎皮質ステロイド

グルココルチコイド (プレドニゾン) を 20~30 mg/日を 5 日間投与する。

6.2 高尿酸血症

尿酸産生過剰型

プリン代謝経路の最終段階で働く尿酸生成律速酵素キサンチンオキシダーゼの阻害薬が使用される。いずれも痛風発作時には発作を増悪させる可能性があるため、発作が治まるまで投与しない。

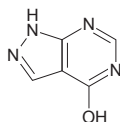
●アロプリノール

同様に薬理活性をもつオキシプリノールへとキサンチンオキシダーゼによって代謝され、その後尿中に排泄される。したがって、腎機能が低下している場合はオキシプリノールの蓄積の可能性があり、投与に注意が必要である。

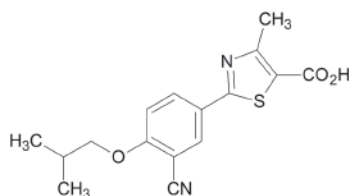
●フェブキシスタット, トピロキシスタット

両薬ともキサンチンオキシダーゼ阻害薬として最近開発されたが、いずれも消失経路として肝代謝を含むため、軽度~中程度の腎機能低下時でも、減量することなく投与することができる。

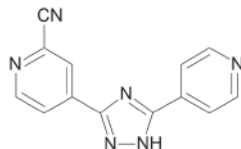
◆アロプリノール



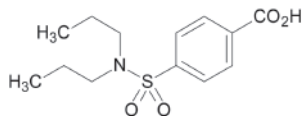
◆フェブキシスタット



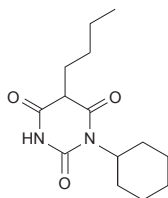
◆トピロキシスタット



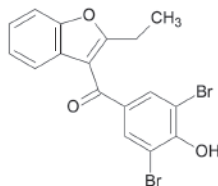
◆プロベネシド



◆ブコローム



◆ベンズプロマロン



尿酸排泄低下型

尿酸の再吸収を担うトランスポーター URAT1 (SLC22A12) を阻害することで、尿酸の尿中排泄を促進する。いずれも痛風発作時には発作を増悪させる可能性があるため、発作が治まるまで投与しない。

●プロベネシド

医薬品としては古く、1951 年より使用されている。

●ブコローム

NSAIDs の一つで、作用機序は明確ではない。

●ベンズプロマロン

CYP2C9 によって同様に活性を有する 6-ヒドロキシベンズプロマロンに代謝され、その消失半減期は 18 時間と長い。

6.3 抗悪性腫瘍薬による高尿酸血症

化学療法により腫瘍細胞が破壊され腫瘍崩壊症候群が生じ、細胞から尿酸前駆物質である核酸が放出され、血清尿酸値が急激に上昇する。その結果急性の腎不全などが生じるが、経口薬での尿酸値低下が難しいとき、尿酸をアラントインに代謝するウリカーゼ (尿酸オキシダーゼ) を投与し、