

教えて! 久留先生!

ガイドライン第3版の改訂委員長が語る
～全身性疾患としての高尿酸血症～

痛風だけじゃない!高尿酸血症診療を リードする日本のガイドライン ～患者増加の経緯と共に振り返る～

監修：鳥取大学医学部 ゲノム再生医学講座 再生医療学分野 特任教授/
米子医療センター 特命副院長 久留 一郎 先生

■久留一郎 先生

1981年鳥取大学医学部医学科卒。同大学院医学系研究科博士課程修了医学博士。米ノースウェスタン大学医学校内科循環器科研究員等を経て1996年鳥取大学医学部医学科第一内科助手。2003年同大学機能再生医科学専攻(遺伝子再生医療学講座 再生医療学部門)教授に就任、2021年より現職。再生医療、循環器専門医、高血圧専門医、痛風専門医。日本痛風・尿酸核酸学会副理事長。高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版改訂委員長。

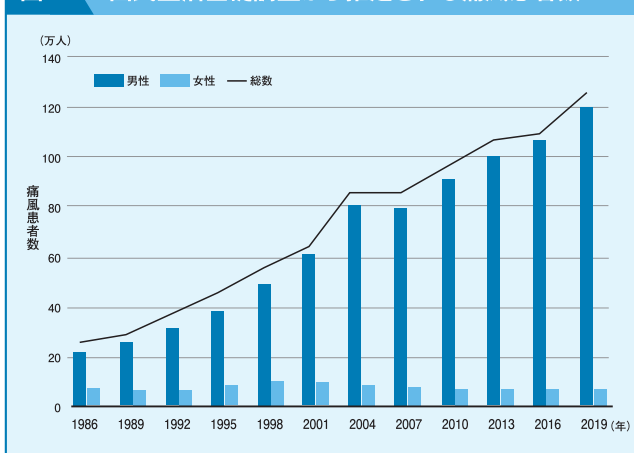


(2021年11月取材)

高尿酸血症やその合併症は、
日本においていつから認識されるように
なったのでしょうか。

高尿酸血症は、高度経済成長期に急増し現代では非常にありふれた疾患ですが、日本では昭和中期に入るまでは症例も少なく、予後不良であることも珍しくありませんでした。血清尿酸値の測定技術が普及する以前に「高尿酸血症」が認識されないのが当然のことですが、古くはヒポクラテスが「痛風」や「コルヒチンの効果」という形で記載を残していることが知られています。また、日本でも「痛風」という表現は、安土桃山時代の『歴説風』(曲直瀬道三)にすでにみられます。しかし、正確な症例報告は1904(明治37)年、小島浦三郎によるものとされています。その少し前、1898(明治31)年に近藤繁次が痛風の症例を経験したという記述もありますが、この頃は診断が難しかったと言えるでしょう。1959(昭和34)年までに報告された痛風は83例と少ないもののその後は増加し、1960年以降、御巫清允先生をはじめとした多くの先生方が関連学会にて症例報告を行うようになりました。2000年代に入りわが国では急増し、「2019年 国民生活基礎調査の概況」によると、痛風で通院中の人は全国に125万人以上存在します¹⁾(図1)。

図1 国民生活基礎調査から推定される痛風患者数



厚生労働省ホームページ「国民生活基礎調査」より算出

なお、高尿酸血症と痛風の因果関係については比較的早期に明らかにされており、1848年にはアルフレッド・ベーリング・ギャロッドが痛風患者の血液中に尿酸が増加していることを証明しています。尿路結石に関しては、無症候性高尿酸血症の頃から尿路結石が生じることが早くから報告されており、日本においても同様の報告があります²⁾。

日本では1982年に痛風患者の予後調査が行われ、死因の第1位(40%)が尿毒症であったことから、腎障害も高尿酸血症・痛風の合併症として知られるようになりました。透析技術の進歩とともに、尿酸降下薬や尿路管理により無症状のうちから高尿酸血症を治療するようになったことで腎保護が可能になり、死因の順位は激変しました。尿毒症で死亡する人は1994年には10%に減少、現在ではほとんどみられません。平均死亡年齢も1982年の62歳から1994年は71歳に延び、尿酸塩沈着症が死因となることはごくまれとなり、患者予後も改善されました。

高尿酸血症・痛風患者急増の
要因について教えてください。

アジア人は尿酸トランスポーターの変異という遺伝的な要因で痛風の高リスクが高いことが知られていますが、最近の患者増加は肥満やメタボリックシンドローム(以下、MetS)の増加に伴うもので、食生活の欧米化という環境要因が強く影響しています。ただし、高尿酸血症自体には症状がないため、診断のための検査技術の普及も患者数の増加に関係しているかもしれません。加えて、MetSの参考所見として尿酸に注目が集まり、健診の際に尿酸値が測定されるようになったことで無症候性高尿酸血症が発見されやすくなりました。これは一般市民の高尿酸血症に対する意識向上にも大きく影響していると思います。

とはいえ、やはり最も大きな環境要因は高カロリー食、次にお酒です。高プリン体食は血清尿酸値を増加させ、肉、魚、アルコール、それとフルクトース食(果糖食)は痛風発症リスクを高めます。特に、アルコールや果糖は肝臓で代謝されるときにアデニンヌクレオチドの分解を伴うため、尿酸産生過剰と乳酸産生による腎臓での尿酸再吸収が亢進して血清尿酸値が増加します。

内臓脂肪肥満(MetS)、運動や薬剤、ストレスも重要な環境要因です。

肥満を基盤としたMetSは、インスリン抵抗性を介した腎臓での尿酸再吸収亢進により、高尿酸血症を引き起こします。また、肝臓でのインスリン抵抗性により、インスリンに制御されている解糖系/糖新生に関わる酵素であるGA3PDH(GAPDH)の活性が低下し、代償的にプリン体の合成が亢進、尿酸産生が増加します。

無酸素運動は運動性高尿酸血症(筋原性高尿酸血症)のリスクになります。有酸素運動は推奨されますが、運動を推奨するキャンペーンが盛んになるに伴い、過度な無酸素運動を行ってしまい、痛風発作を起こす例が増えたと感じています。

薬剤では利尿薬やβ遮断薬による血清尿酸値の上昇が知られています。高尿酸血症と高血圧は合併する頻度が高いので、薬剤の影響はやはり大きいと考えられます。

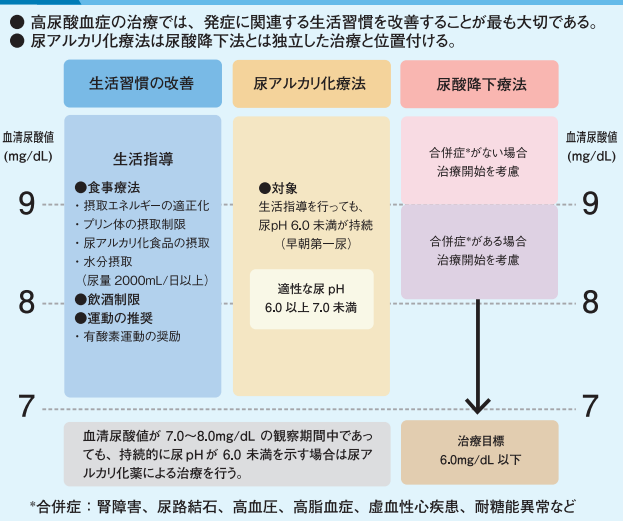
ストレスも以前から痛風のリスクとして認識されています。交感神経の活性化が腎臓での尿酸再吸収を促進するため、慢性的なストレスは血清尿酸値を増加させます。また、ストレス解消のために過食や過度のアルコール摂取に向かう人も少なくなく、ストレスが間接的に関わっていることもあります。最近では若い女性でも、ストレスから高尿酸血症になる方がいます。高尿酸血症・痛風は一般的に贅沢病、酒飲みの病気と捉えられているため、特に女性は隠す傾向がみられますが、ストレス病であるという理解が広がり、早期の受診、加療につながるとよいと思っています。

高尿酸血症・痛風の治療指針やガイドラインの変遷について教えてください。

前 述のように1990年代に入り、尿毒症は激減したものの、高尿酸血症の患者自体は急増しました。また、高尿酸血症が臓器障害や生活習慣病の危険因子であることが示唆され、無症候性高尿酸血症もエビデンスに基づく治療が必要だと認識されるようになりました。そこで、1996年に実地医家による積極的な高尿酸血症治療への参加と痛風診療の均質化を目的に「コンセンサスカンファレンス」が開催され、痛風発作の有無にかかわらずマルチプルリスクを念頭に置いた治療指針が示されました。世界で初めて「高尿酸血症」を治療対象とする概念ができ、後の2002年の『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第1版』³⁾につながりました。

その後ガイドラインは2010年(第2版)⁴⁾と2019年(第3版)⁵⁾に改訂されていますが、基本的な考え方は変わりません。この治療指針はいわゆる「6・7・8のルール」と呼ばれるもので、高尿酸血症の診断基準は7.0mg/dLを超える場合、治療目標は6.0mg/dL以下とし、腎障害、尿路結石、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、MetSなどの合併症を有する場合は8.0mg/dL以上で尿酸降下療法を開始する、としたものです。また「6・7・8のルール」では、尿路管理(尿量確保と尿アルカリ化)が尿酸降下療法とは独立した治療として位置づけられました(図2)。痛風が発症する以前から尿路結石が存在することが知られ、尿路結石を独立した高尿酸血症の合併症として取り扱うことになったことがその理由の一つです。加えて、酸性尿と尿酸の溶解度の関係が明らかとなり、酸性尿による尿酸塩結晶の沈着が腎機能障害を引き起こすことが認識されるようになったことも挙げられるでしょう。尿量確保と尿アルカリ化からなる尿路管理は腎・尿路における合併症予防のために重要であり、初版ガイドラインで治療の一つとして明記されて以降、その考え方や重要性は第3版においても引き継がれています。

図2 高尿酸血症の治療指針(6・7・8のルール)



高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第1版を基に作成

また、高尿酸血症の治療指針だけでなく、診断基準も当時から変更されていません。生活習慣病では、臓器障害が起こる値や検査値の正規分布等から一定の範囲を逸脱する値を異常値として設定し、診断基準や治療目標を定めることが多いため、時には診断基準等の改訂の必要性に迫られ、ガイドラインの改訂が行われることがあります。例えば高血圧の場合は、統計学的に心血管イベントが急増する値が診断基準となるため、新しい統計のエビデンスが生まれれば、それに合わせて基準値も変えてきました。しかし、高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインでは「尿酸塩結晶が析出しはじめる物理的な値」に基づいて診断基準を設定しているため、この考え方が変わらない限り診断基準が変わることはないと言えるでしょう。なお、尿酸塩結晶析出の臨界点は、日本では物理化学的な性質と血漿たんぱく質の機能を踏まえ、7.0mg/dLとしており、これが診断基準の根拠となっています。

なお、基本的な治療方針が変わらなくとも、診療ガイドラインは、知見の積み重ねにより改訂されます。作成方法は、日本医療機能評価機構が定める定義に則って行われ、2002年発行のガイドライン第1版はコンセンサスベースでしたが、その後、「システマティックレビューによるエビデンス総体を評価」することが求められるようになり、第2版はそのようにして作られています。第3版は、「益と害のバランスを勘案して、最適と考えられる推奨を提示する文書」という文言の加わった定義に忠実に従って作成しました。

このように定義は変遷してきましたが、ガイドラインが一般臨床医の先生方のためにあることは変わりません。第3版から取り入れられた「クリニカルエクステンション」も同様です。

参考文献

- 厚生労働省ホームページ <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/20-21.html>
- Okabe H, et al.: Japanese Journal of Rheumatology volume 9: 239-244, 1999
- 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン作成委員会編集:高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第1版, 2002
- 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編集:高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版, 2010
- 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編集:高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版, 2019



今回の記事では、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版の詳細についてご解説いただきます。