

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～

高尿酸血症・痛風診療の エビデンスに貢献する日本 ～ガイドラインを指針に 患者に寄り添う継続治療を～

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



(2021年11月取材)

日本における高尿酸血症・痛風の 基礎および臨床研究の成果を 教えてください。

日本では、高尿酸血症が痛風発症以前から腎機能障害や尿路結石を合併することに早期から注目し、無症候性高尿酸血症を治療対象としてきました。また、痛風や腎・尿路の合併症(尿酸塩沈着症)以外の、さまざまな臓器障害の可能性についても着目し、基礎研究が盛んに行われ、因果関係を明らかにする努力が続けられてきました。これらの基礎・臨床に関する研究は1977(昭和52)年から始まった尿酸研究会(現 日本痛風・尿酸核酸学会)を通して、専門医・一般医問わず広く発信されています。

日本から発表された重要な知見としては、尿酸の排泄過程において重要な役割を果たす尿酸トランスポーターの発見やプリン体の代謝に関わるキサンチン酸化還元酵素の構造解析などがあります(表)¹⁾。特に尿酸トランスポーターに関しては、腎臓において尿酸の再吸収を担うURAT1を2002年に世界で初めて同定し、尿酸降下薬の作用点になることを解明しました²⁾。その後、URAT1は腎臓のみならず、血管平滑筋や内皮細胞等、多くの臓器に発現していることが国内外で相次いで報告され、尿酸による直接的な炎症にも関与しうることが示されています。また、腎臓や腸管に存在する尿酸トランスポーターであるABCG2遺伝

表 日本が貢献した世界的知見(例)¹⁾

- ・ホスホリボシルピロリン酸合成酵素(尿酸代謝関わる酵素)活性亢進症
- ・キサンチンデヒドロゲナーゼの活性機序と立体構造
- ・家族性若年性高尿酸血症性腎症の大家系と遺伝子解析
- ・HGPRTase の遺伝子異常と女児例の発見
- ・AMP daminase 欠損症
- ・URAT1、URATv1、Glut9の発見²⁾
- ・尿酸トランスポーター(ABCG2)と高尿酸血症の関係解明^{3) 4)}
- ・APRT 欠損症の診断指針の確立
- ・キサンチン尿症の遺伝子異常の発見
- ・筋原性高尿酸血症の概念の確立
- ・腎性低尿酸血症の疫学と急性腎不全の関係を解明
- ・新規尿酸降下薬の開発を報告
- ・IL6 の尿酸低下作用を報告
- ・尿酸塩結晶によるNLRP3インフラマソームの活性化機序⁵⁾
- ・尿酸塩結晶による動脈硬化促進機序⁶⁾

細谷龍男:腎と透析 Vol.73(3): 273-274, 2012より一部改変

子の変異が痛風発症リスクを高めることを発見³⁾したのも日本です。この発見は、腎臓や腸管における尿酸排泄低下のメカニズム⁴⁾を明らかにし、病型分類にも影響を与えました。このように、尿酸トランスポーターの発見は、病態解明だけでなく、治療介入意義の根拠や新たな尿酸降下薬の創出にもつながっています。

また、尿酸塩結晶がNLRP3インフラマソーム(炎症誘導因子)の活性化を介して痛風を引き起こすメカニズムの詳細や、コルヒチンがNLRP3インフラマソームの活性化を抑制することにより痛風の疾患症状を緩和することを明らかにした⁵⁾のも、尿酸塩結晶が炎症を引き起こすだけでなく、動脈硬化を促進させることおよびその分子機序を解明した⁶⁾のも、日本の研究グループです。痛風発作が起こる前から尿酸による臓器障害が腎臓以外でも生じていることがエビデンスで示され、血清尿酸値を早期よりコントロールする意義が明確になったのです。

臨床においては、『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン』初版から、無症候性高尿酸血症の治療意義を示し、治療の対象としました。最新の第3版(2019年)では世界に先んじて腎保護を目的とした尿酸降下薬投与が推奨されています。

このように、現在のわが国は尿酸・核酸代謝分野で世界をリードする知見を多く発表しています。私自身、循環器内科医として高血圧や心不全患者における尿酸の意義には関心があります。われわれ鳥取大学の研究グループでは、iPS細胞を応用した研究を進めており、尿酸代謝に関連して、多様な臓器に分化するヒト疾患iPS細胞を利用して*in vitro*でヒト臓器障害モデルを作成し、尿酸の影響を検証する試みも進んでいます。例えば、心臓や血管の障害モデルを作成することができれば、高尿酸血症と心血管疾患との関連について明らかにできると考えています。

無症候性高尿酸血症の段階から 治療を開始する重要性について 教えてください。

日本の治療指針では「6・7・8のルール」から一貫して「血清尿酸値6.0mg/dL以下を目指して治療する」としています。これは、無症候でも関節の尿酸塩結晶の沈着は始まっており、それを消失させるためには6.0mg/dL以下にコントロールする必要があります。近年の診断技術の向上によっても、無症

状のうちから尿酸塩沈着が始まっていることが明らかにされています。

特に、2006年以降に実用化が進んだDual Energy CT (DECT)*は、高尿酸血症・痛風の診断においても重要視されつつあり、米国リウマチ学会の痛風分類基準(2015年)において、非侵襲的に尿酸塩沈着の証拠を画像化できる手段として、従来のエコー(特徴的初見であるdouble-contour sign(DCS)の確認)に加え、DECTにより可視化された関節やその周囲の部位での尿酸塩結晶画像が有用であるとされました。

*DECT:管電圧の異なる2種類のX線でCTを撮影する技術。さまざまなエネルギーのX線画像を得ることができるため、物質ごとの情報を得ることが可能。特定の物質を強調して表示することもできる。

無症候性高尿酸血症の段階で、尿路結石が形成されることは以前から複数の研究で確認されておりましたが、このDECTを用いた最近の検討では、無症候性高尿酸血症の人の24%が、すでに尿酸塩沈着症となっていることも、明らかになっています⁷⁾。患者予後を考えると、痛風発作の有無にかかわらず、血清尿酸値に応じて治療を開始する重要性は高いと言えます。

また、治療に際しては管理目標値である血清尿酸値6.0mg/dL以下を達成し、それを維持することが重要です。痛風発作初診後1年以上経過した患者を対象に行った臨床研究では、尿酸降下薬を用いて6.0mg/dL以下にコントロールした群において関節超音波での尿酸塩沈着を示すDCSの消失が認められましたが、6.0mg/dLを超えた症例では消失しませんでした⁸⁾。別の臨床研究では、痛風患者で5年間血清尿酸値が適切にコントロールされ、6.0mg/dL以下を維持していた場合でも、尿酸降下薬を中止すると高尿酸血症が再発し、3年以内に40%が痛風発作を起こしたことが報告されています⁹⁾。無治療のままだと約3年で尿酸塩結晶が沈着するという事です。こういったデータは、治療目標を定めるだけでなく、継続した治療の重要性を示しています。薬を飲み続けることや、量が増えることに抵抗感を示す患者さんもいらっしゃいますが、安易な服薬中止や治療目標を達成しないままの緩やかな治療がかえって患者さんの不利益になることもあるのです。

日本は無症候性高尿酸血症を治療対象とすることをガイドライン作成の機運が高まりました当初から重要視しており、公的医療保険で無症候性高尿酸血症の治療が行えることはもちろんのこと、近年では新規薬剤の選択肢が広がりました。ガイドライン第3版では、すべてのCQができた段階で患者会に提示、アンケートを実施していますが、回答いただいた患者さんは痛風だけでなく腎保護や心疾患リスクについても心配されていました。高尿酸血症がない一般市民に比べて非常に意識が高く、患者指導の効果が現れているのでしょう。

これに対し、欧米には痛風のガイドラインしかなく、高尿酸血症の段階で治療を開始することが想定されていません。そのため、無症候性高尿酸血症や初発痛風は放置され、痛風結節を有する重症痛風の人が極めて多く、関節リウマチで入院する患者よりも痛風で入院する患者の方が多いのが現状です。

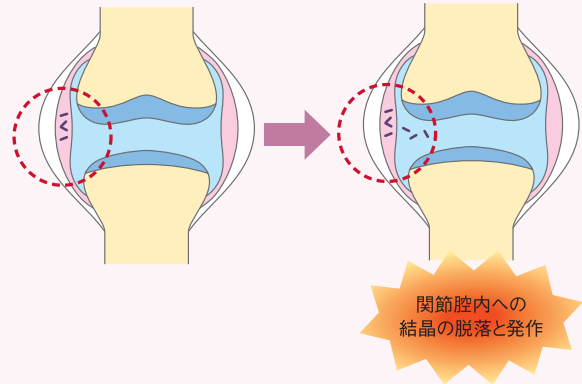
高尿酸血症の治療方針や特に意識したい3つのポイントについて教えてください。

血 血清尿酸値が基準値の7.0mg/dLを超え、高尿酸血症と診断された患者さんは、まずは生活習慣の改善によって6.0mg/dL以下を目指します。また持続する酸性尿(pH6.0未満)を呈していれば、尿路管理を行います。生活習慣の改善を行っても血清尿酸値が9.0mg/dL以上の場合、また合併症(腎

図 痛風発作のメカニズム

〈痛風発作の誘発要因〉

- 血清尿酸値の急激な変動に伴う滑液中の尿酸濃度変化
- 関節局所での温度低下・酸性化による尿酸溶解度の変化



障害、尿路結石、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、メタボリックシンドロームなどを有する場合には8.0mg/dL以上で尿酸降下療法の対象となります。

この「6・7・8のルール」に基づいて治療を進めていきますが、血清尿酸値は1ヵ月に1.0mg/dL以内のゆっくりとした速度で下げていくことが一つのポイントです。急激に下げると、関節内の軟骨や滑膜表面に尿酸塩結晶が沈着している場合(微小痛風結節)、関節液中の尿酸濃度の急激な変動によってその構造が緩み、尿酸塩結晶が関節腔内に脱落(crystal shedding)して痛風発作を起こす可能性があるためです(図)。同じ理由で、痛風発作中に尿酸降下薬を投与することも避けなければなりません。

二つ目のポイントは尿路管理です。尿路管理とは尿pHの改善(pH6.0~7.0)と1日の尿量2000mL以上を確保する飲水を指します。中には「1日2L以上の水は飲めない」と言う方や基礎疾患(心不全やCKD等)により飲水を勧められない方もいますので、少なくとも尿アルカリ化薬の投与で酸性尿の改善を行います。

三つ目は尿酸降下薬の選択についてです。尿酸降下薬を投与しても血清尿酸値がコントロールできないという相談を受けることがあります。高尿酸血症の病型分類に基づいて治療薬を変更したり、作用機序の異なる薬剤を併用したりするとよいでしょう。

高尿酸血症・痛風の患者さんは、痛風発作の予防のみならず臓器障害抑制のためにも生活習慣の改善を含めた尿酸管理を一生続ける必要があります。治療が続くことに拒否反応を示される患者さんもいらっしゃいますが、かかりつけ医の先生方には、患者さんの話を傾聴していただくことで、患者さんが大切にしている価値観や希望に寄り添い、高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインをもとに持続可能な尿酸管理を心がけていただきたいと思います。

参考文献)

- 1) 細谷龍男:腎と透析 Vol.73(3):273-274, 2012
- 2) Enomoto A, et al.:Nature 417: 447-452, 2002
- 3) Matsuo H, et al.:Sci Transl Med 1:5ra11, 2009
- 4) Ichida K, et al.:Nat Commun 3:764, 2012
- 5) Misawa T, et al.:Nature Immunology 14:454-460, 2013
- 6) Kimura Y, et al.:Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 40:570-582, 2020
- 7) Nicola Dalbeth, et al.:Ann Rheum Dis 74(5):908-911, 2015
- 8) Ottaviani S, et al.:Joint Bone Spine 82:42-44, 2015
- 9) Perez-Ruiz F, et al.:Arthritis Rheum 63:4002-4006, 2011