

教えて!

今田先生!

公衆衛生学の専門家が語る
コホート研究からみた高尿酸血症の重要性

関節炎疾患と 腎機能評価の重要性

～患者にどう説明するかが診療のカギ～

監修:山形大学大学院医学系研究科 公衆衛生学・衛生学講座教授 今田 恒夫 先生



(2022年7月取材)

代表的な関節炎疾患としての 痛風と関節リウマチについて 鑑別のポイントを教えてください。

高尿酸血症の合併症で最も代表的なものは痛風ですが、同じように関節が腫れて痛くなる「関節炎」に関節リウマチがあります。痛風の症状と関節リウマチの症状は非常によく似ており、二つの疾患の病態が解明されていない時代には、「関節の痛みを伴う疾患」として混同されることもありましたが、現在では全く別の疾患であることが明らかとなっており、臨床現場で鑑別に迷うこともないかと思われます。

痛風は関節内や関節周囲組織に沈着した尿酸一ナトリウム結晶(MSU)を要因とする結晶性関節炎ですが、関節リウマチは免疫異常により関節に炎症が起こり、痛みや腫れが生じる自己免疫疾患です。要因は異なりますが、関節が腫れて痛みが出て受診するという意味では全く同じです。患者さんは関節が痛いとき整形外科を受診することが多いようですが、内科を受診されることもあります。私のような内科医の立場で見ますと、肥満やメタボリックシンドローム(MetS)、腎機能低下など、関節の症状だけでなく内科的な疾患を持っている方は内科受診を勧められるケースが多いように思います。

痛風と関節リウマチの鑑別は比較的容易です。痛風で痛む関節は約7割が足の親指の付け根、つまり母指MTP関節です。踵やアキレス腱の場合もありますが、痛みの生じる部位が非常に特徴的です。一方、関節リウマチで最初に痛みが出現するのは、主に手指の関節です。血液検査での違いも特徴的で、痛風の場合は血清尿酸値が高い時期がありますので、「尿酸値が高いと言われていませんか」「健康診断で引っかかったことはないですか」と聞くと、「5年前から言われていたけれど、放置していました」と答えてくれますから、「痛風」と診断できます。関節リウマチはリウマトイド因子(RF)と抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体が陽性であればほぼ診断できます。性差では、痛風は男性、関節リウマチは女性に多く見られます。まとめると、関節炎の出現部位、血液検査のデータ、性別が鑑別の鍵になります。

診療の上では、痛風の患者さんは関節痛が消失すると通院しなくなってしまう傾向が強く、これが一番の問題です。関節リウマチは症状に波があり、関節炎が軽減しても周期的に痛み出す

ので、患者さんは比較的短期間で戻ってきます。しかし痛風の場合は、腎障害や尿路結石などの合併症リスクを説明しても発作がないと何年も尿酸値が高いまま放置され、腎機能などに影響が出てからようやく治療を再開するというケースがあり、疾病管理の難しさがあります。

高尿酸血症・痛風、関節リウマチで 腎機能の評価する重要性を 教えてください。

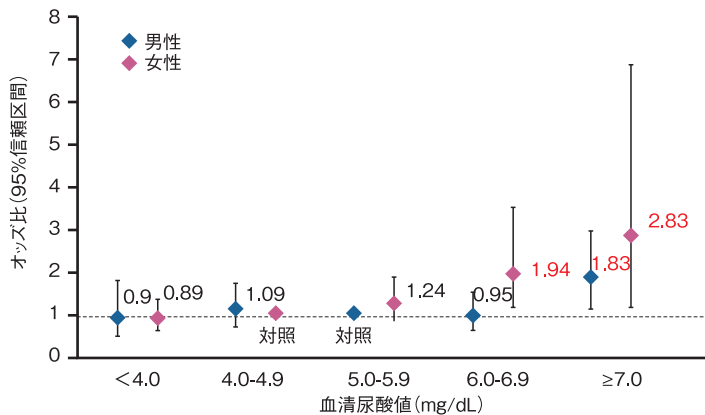
尿酸は約70%が腎臓から排泄されることから、高尿酸血症と慢性腎臓病(CKD)の間には密接な関係があります。高尿酸血症ではインスリン抵抗性による酸性尿で尿路に尿酸が析出し、腎機能低下につながります。最近の研究では、尿酸の直接作用(酸化促進作用、内皮機能障害、レニン-アンギオテンシン系の活性化等)によるCKD発症・進展も示唆されています。

腎機能低下を抑制するためにも合併症や既往歴、患者負担を考慮した尿酸降下療法と尿路管理による高尿酸血症治療を積極的に行うことが勧められ、近年は、軽度～中等度の腎機能障害があっても使用しやすい新規尿酸生成抑制薬が治療の主流になっています。

しかし残念なことに、効果の判定が曖昧なまま継続処方されている例が散見されます。血清尿酸値6.0mg/dL以下という治療目標値を達成しないままにしておくことは、痛風リスクの観点から、好ましくありません。血清尿酸値を目標値の6.0mg/dL以下まできちんと下げることが重要です。

関節リウマチにおいても、腎機能障害の有無は薬剤選択に影響を及ぼします。また、罹病期間が長いと二次性アミロイドーシスに至ることがあるほか、合併症としてみられるシェーグレン症候群により腎機能障害をきたすことがあります。治療薬の副作用として腎障害が出現することもあり、治療前だけでなく、治療中も注意深く腎機能評価していただくべきでしょう。ただし、関節リウマチの治療は、2020年代に入り生物学的製剤等が多く使用されるようになり、大きく変わりました。第一選択薬に位置付けられているメトトレキサート以外に選択できるcsDMARDsの種類が増えただけでなく、生物学的製剤やJAK阻害薬といった選択肢も増えたことにより、治療目的が「痛みを中心とした症状を抑え

図1 高島研究:血清尿酸値とアルブミン尿【血清尿酸値高値(男性 \geq 7.0、女性 \geq 6.0)はアルブミン尿の独立した関連因子】



対 象：ベースライン時に腎機能低下のない高島町在住の40歳以上の男女3,126名(うち解析対象者1,388名)

方 法：血清尿酸値とアルブミン尿との関連性を明らかにするため、対象者を1年間追跡調査し、血清尿酸値の最も一般的な範囲(男性5.0~5.9mg/dL、女性4.0~4.9mg/dL)を基準として、多変量ロジスティック回帰分析を行った。
補正因子:年齢、肥満、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、飲酒、eGFR、尿中Na排泄量
※尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR) \geq 30mg/g

Suzuki K, Konta T, et al. Clin Exp Nephrol. 2013;17:541-548より作図。

ることから「寛解導入と維持」へと大きく変化し、ステロイド薬やNSAIDsを大量に使用することもなくなりました。そのため、以前よりも関節リウマチそのものによる腎機能低下リスクは低下してきたと言えますが、必要に応じて腎臓内科に紹介していただきたいと思ひます。

血清尿酸値とアルブミン尿の関係について教えてください。

ア ルブミン尿は早期の腎機能障害を反映する検査で、毛細血管の塊である糸球体が障害を受けることで検出されますが、それだけでなく、多くの疫学研究で脳・心血管障害の独立した危険因子であることが明らかになっています。

また、アルブミン尿のリスク因子として、糖尿病のほか、加齢、高血圧、MetSなどが知られていますが、高島研究では、高尿酸血症も独立したアルブミン尿のリスク因子であることが示されました¹⁾(図1)。男性は血清尿酸値7.0mg/dL以上で1.83倍、女性は6.0mg/dLで1.94倍、7.0mg/dLでは2.83倍アルブミン尿が出やすくなります。つまり、男性は血清尿酸値7.0mg/dL、女性は6.0mg/dLを超えるころから、すでに血管障害が起こり始めていることが示唆されるのです。

日常診療ではアルブミン尿よりもタンパク尿の方を測定されることが多いかもしれません。アルブミン尿でもタンパク尿でも、患者さんには、腎臓についてフォローするだけでなく、心血管疾患や脳卒中のリスクが高いことを伝えることも必要ではないでしょうか。

高尿酸血症の疾病管理における問題点を教えてください。

高 尿酸血症の問題点は、①ありふれた疾患である、②危険性が知られていない、③治療が不十分な例が多いという3つです(図2)。

治療の基本は生活習慣の改善ですが、男性での有病率約20%と高頻度なことがこれを邪魔します。「みんなそうだよ」「俺も尿酸値が高いよ」という変な一体感で、生活習慣の改善を妨げてしまうのです。2点目に挙げた通り、ほとんどの方は、「高尿酸血症は痛風発作の原因」という知識止まりで、その先にある本当の怖さを知りません。痛風発作が起こっても、痛みが消えれば「最近痛くないから大丈夫」となり、心血管疾患や脳卒中、腎臓病につながる

図2 高尿酸血症治療の問題点

- ①ありふれた疾患である
男性での有病率約20%
- ②危険性が知られていない
心血管疾患、脳卒中、腎臓病
- ③治療が不十分な例が多い
治療目標値 血清尿酸値6.0mg/dL以下へのコントロール不足

るという説明を聞いても実感がない——そのため、通院継続率が低いことが高尿酸血症の大きな問題点です。

3点目は医療者側の問題です。痛風発作を完全に抑え、心血管疾患などの深刻な合併症を防ぐためには、血清尿酸値を治療目標値である6.0mg/dL以下までしっかり下げることが重要ですが、前述したように、下がり切らないまま同じ治療が続けられている例が少なくありません。「7.0mg/dLを切れればよい」という認識があるとすれば、それは間違いです。

さらに血清尿酸値は日内変動があり、夜間は脱水等の要因により尿酸の濃度が上がりますが、患者さんが医療機関を受診する日中は一日のうちでも低い時間帯です。日中の検査データが「ぎりぎりセーフ」という方は、夜中は「アウト」の領域にまで上昇している可能性があります。薬剤の効果をみるためにも、たった1回の測定値を信用し過ぎず、採血ができるタイミングがあれば実施し、その方の尿酸値の変動幅を把握することが重要です。その際には、日内変動を知るために、あえて時間を変えて検査してみるのもよいでしょう。また、患者さんの中には、少し数値がよくなると「これでお酒が飲める」と勘違いしたり、医師の「よくなっています」という言葉を、「医者によくなっていると言われたから飲んでいい」と解釈したがる方も少なからずいます。人間ですので常に100%というのは難しいですが、治療と生活習慣の改善でせつかく数値が下がったのに、誤解により再上昇したり、治療から脱落して合併症を発症したりしてしまうのは、患者さんにとっても医師にとってもつらいことです。両者で6.0mg/dL以下という目標値を共有し、医師は不十分な治療がどのようなリスクをもたらすのか、やみくもに脅すような説明はせず、繰り返し丁寧に説明し、生活指導も行って、長く良好な状態を保つことが大切であると考えています。

参考文献)

1) Suzuki K, Konta T, et al. Clin Exp Nephrol. 2013;17:541-548.



今回の記事では、
コホート研究から得られた知見を活かした患者指導
についてご解説いただきます。