

 **教えて! 市田先生! ここまでわかってきた尿酸! 疾患理解の鍵**

# 改めて確認しておきたい、 高尿酸血症の リスクとその治療

監修：東京薬科大学 病態生理学教室 教授／  
東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 客員教授 市田 公美 先生

## 高尿酸血症の定義と

### その根拠について教えてください。

**い** うまでもなく、血清中の尿酸量が異常に多くなった状態が高尿酸血症ですが、具体的には「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版<sup>1)</sup>」において、血清尿酸値が7.0mg/dLを超えるものと定義されています。その理由は、体液での尿酸の飽和濃度が6.0~7.0mg/dLであり、7.0mg/dLを超えると尿酸が析出して尿酸塩沈着を生じる可能性があるためです。一般的に閉経前の女性は男性に比べ血清尿酸値が低いのですが、女性は7.0mg/dL以下であっても血清尿酸値の上昇とともに生活習慣病のリスクが高まることが知られています<sup>2)</sup>。

## 高尿酸血症のリスクについて 教えてください。

**高** 尿酸血症のリスクは、その関係性が直接的で明確なもの、と、間接的で不明確なものがあります。

高尿酸血症が直接的にリスクとなる疾患が痛風や腎障害、結石などの尿酸塩沈着症です。痛風関節炎は、血清中の尿酸濃度が飽和に達すると尿酸塩結晶が析出し、関節をはじめとする軟部組織に沈着して炎症が引き起こされるものです。また、尿酸は酸性では溶けにくい性質を持つため、尿路で析出・沈着することによる合併症として尿路結石、腎障害(痛風腎)があります。

特に腎障害に関しては、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン

第2版<sup>1)</sup>」や「CKD診療ガイドライン<sup>3)</sup>」においても、高尿酸血症が慢性腎臓病(CKD)の発症や進展に関係している旨の記載があります。また最近では高尿酸血症自体が、腎への尿酸塩結晶の沈着を介さずに腎血管障害や尿細管間質障害をきたしていることも指摘されています。このようにCKDをはじめとした腎障害を管理するうえで、尿酸値のコントロールは非常に重要であるといえます。

一方、関係性が間接的で不明確なものとしてメタボリックシンドローム(MetS)があります。血清尿酸値の上昇に伴いMetSの頻度が高まることは知られていますが、MetS自体が複数の動脈硬化性疾患の危険因子を含むため、両者の関係について未だ結論は得られていません。

## 高尿酸血症の治療を開始する めやすを教えてください。

### また無症候性の高尿酸血症の 治療についても教えてください。

**「高** 尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版<sup>1)</sup>」を基にご紹介したいと思います(図)。

痛風関節炎や痛風結節を有する症候性の場合には生活習慣の改善とともに薬物治療を行います。血清尿酸値を6.0mg/dL以下とすることで痛風発作を抑制できることが明らかになっているため、治療目標は6.0mg/dL以下とされています。しかし、血清尿酸値を下げるリスクについては明らかになっていないため、ガイドラインにおいてもどの程度の範囲でコントロールすることが適切なのか、その基準を示すには至っておりません。

一方で無症候性の場合、血清尿酸値が7.0~8.0mg/dLであれば生活習慣の改善のみで、必ずしも尿酸降下療法は行いません。

合併症<sup>\*</sup>の有無も考慮し、血清尿酸値8.0~9.0mg/dLから生活習慣の改善とともに薬物治療を行います。過去のデータでは、9.0mg/dLを超える状態が続くといずれ痛風発作を起こしてることが示されているため、痛い思いをする前に治療しましょう、ということです。無症候性の場合の治療目標に明確な指針はありませんが、個人的見解としては6mg/dL台でよいのではないかと考えています。

※腎障害、尿路結石、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、MetSなど

## 高尿酸血症治療における尿アルカリ化の意義について教えてください。

**尿** pHは、通常、弱酸性の範囲の中で日内変動しています。食事の影響も受け、食後には尿がアルカリ化することも知られていますが、高尿酸血症の患者では、pH6.0未満の酸性尿を呈することが知られています。

尿中に排泄された尿酸は実は飽和状態に近く、また尿酸の溶解度はpHによって変化するため、わずかな条件の変化で容易に析出します。高尿酸血症に伴う尿路結石というと、尿酸結石をイメージされる方も多いようですが、実は必ずしも尿酸結石のみではなく、シュウ酸カルシウムが主たる構成成分となっている場合がほとんどです。そのメカニズムとしては、尿酸塩結晶の析出によって最初の小さな結石が作られ、それを核としてシュウ酸カルシウムが周囲に析出して大きく成長していくのではないかと考えられています。尿路結石症も、発作時には強い痛みを伴いますし、再発を繰り返すことで腎機能低下の原因となります。そのため高尿酸血症の治療に際しては、尿をアルカリ側に傾けて尿酸の溶解度を高め、尿路結石の生成を予防することを目的に尿をアルカリ化する必要があります。

これとは別に、最近MetSとの絡みのせいか、酸性食品からの酸負荷がCKD進行に影響を与えることや、食品による酸負荷がすべての死亡率に影響を与えるというデータが報告されてきています。日本のデータでも、高尿酸血症と尿pHが酸性に傾いていることが、MetSの発症率に関係しているという報告があります。酸負荷を軽減するという意味でも、アルカリ化は必要かもしれません。

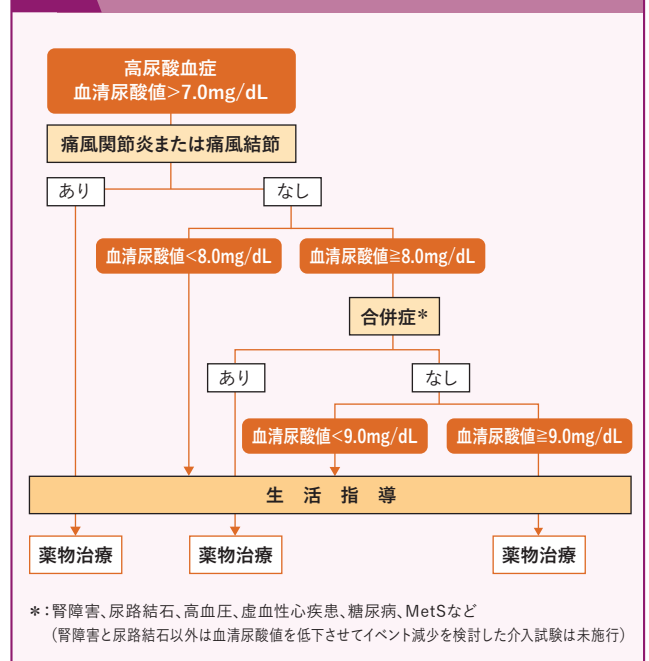
高尿酸血症において尿をアルカリ化するには、尿アルカリ化食品の摂取を指導する方法と、尿アルカリ化薬を処方する2つの方法があり、食事療法で尿pHが改善しなければ、尿アルカリ化薬を使用します。特に高尿酸血症治療薬である尿酸排泄促進薬は、尿酸結石の形成を促進させることが知られているため、尿をアルカリ化することが望ましいとされています。一方で、尿酸生成抑制薬に

よる治療の際にも、尿のアルカリ化が必要となるケースがあると思います。たとえば働き盛りの方に多いのですが、仕事に水分をとる習慣がないと、水分を多く摂るように指導してもなかなか摂ってくれず、尿中の尿酸が析出しやすくなっています。また、高尿酸血症の患者に見られる酸性尿には、インスリン抵抗性が関係していることが指摘されており、体重の増加と尿の酸性化や、MetS因子の増加と尿の酸性化にも関連性が報告されています。ですから肥満を伴う方では、肥満による多汗で水分が排泄されてしまうことに加え、尿のpHが酸性に傾いていることも多いため、尿酸生成抑制薬による治療だけでなく、尿のアルカリ化をするとうよいと思います。これは、アロプリノールでもフェブキソスタットなどの新規キサンチンオキシダーゼ阻害薬でも同様と考えています。

参考文献)

- 1) 日本痛風・核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2012追補版, 2012
- 2) Hakoda M, et al.: J Rheumatol 32(5), 906-912, 2005
- 3) 日本腎臓学会編集:エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013, 2013

図 高尿酸血症の治療指針 (高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版 2012追補版)



今回の記事では、世界で初めて本邦でガイドラインが発表された腎性低尿酸血症について解説いただきます。