

教えて! 藏城先生! 内分泌代謝科専門医が実践する高尿酸血症の上手な患者指導

無症候性高尿酸血症からの 治療介入が重症化を防ぐカギ ～治療における欧米との比較～

監修：大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学 講師 藏城雅文先生

■藏城 雅文 先生

2003年大阪市立大学医学部医学科卒。兵庫医科大学糖尿病・内分泌・代謝科講師を経て、2016年より現職。
日本痛風・尿酸核酸学会(認定痛風医、編集委員、評議員)、日本内分泌学会(専門医、指導医、評議員)、日本糖尿病学会専門医。
専攻分野は内分泌代謝疾患(高尿酸血症・痛風含む)。



(2020年12月取材)

日本での高尿酸血症治療の 概要を教えてください。

「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版¹⁾(以下、ガイドライン)では、性別や年齢を問わず、血清尿酸値が7.0mg/dLを超えるものを高尿酸血症と定義しています。7.0mg/dLという数値は、生体において通常の条件下で尿酸は7.0mg/dL以下までは溶解すると考えられていることが根拠です。ほとんどの患者さんは生活習慣に起因する原発性ですので、高尿酸血症治療の基本となるのは生活習慣の改善です。無症候性高尿酸血症でも痛風発作でも、生活習慣の問題点を把握し、個々に応じた生活指導を行うことが治療のペースになります。

その上で、次のような患者さんには尿酸降下薬を投与し、血清尿酸値6.0mg/dL以下を目指します。

- ・痛風発作または痛風結節がある
- ・痛風発作または痛風結節がなくても、血清尿酸値8.0mg/dL以上で、合併症がある(腎障害、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)
- ・合併症がなくても、血清尿酸値9.0mg/dL以上

痛風発作・痛風結節のある患者さんの多くは、血清尿酸値が7.0mg/dLを超えた状態が長く続いています。痛風発作・痛風結節のない患者さんでも、血清尿酸値9.0mg/dL以上の人は痛風発作を起こしやすいため、痛風発作予防という観点から薬物治療を考慮します。

以上をまとめると、血清尿酸値が7.0mg/dLを超えたら高尿酸血症と診断し、8.0mg/dL以上で合併症を有する場合は薬物療法の開始を考慮。治療目標は6.0mg/dL以下ということになります。患者さんの状態や生活背景によっても異なりますが、これらの数値を目安にすることで治療が標準化されます。

無症候性高尿酸血症に対して 治療を行う意義を教えてください。

「海外(欧米)のガイドラインでは無症候性高尿酸血症は治療対象外です。痛風発作を何度も繰り返すようなら治療するというのが、基本的な考え方のようです。一方、日本の場合は無症候でも前述の基準に基づいて治療を行います。そのことが難治症例や痛風結節合併例といった重症の痛風患者が少ないことにつながっていると考えられます。痛風発作は高尿酸血症の罹病期間が長いほど起こりやすく、重症になりやすいと言われています。欧米には何度も再発を繰り返して、日本では見られなくなった関節が破壊されてしまう患者さんも少なくありません。

日本が治療に積極的な理由は、高尿酸血症に関する研究が進んでいることだと思われます。ガイドラインが第3版まで出ている国は世界の中でも日本だけです。

痛風発作があれば治療するのは当然ですが、たとえ無症候でも高尿酸血症を放置すればやがて痛風発作が起こるばかりでなく、合併症のリスクも上昇します。高尿酸血症と慢性腎臓病(CKD)の関連を初めて報告したのは日本ですが、その後数多くの症例が世界中で報告されるようになりました。日本はこの分野をリードしているのです。無症候性高尿酸血症を治療する意義について検討する研究は海外にはほとんどなく、今後も日本の研究が、現在の自覚症状が無い段階での治療の意義を明らかにしてくれるものと考えます。

日本は病型により尿酸生成抑制薬と尿酸排泄促進薬を使い分けますが、欧米では尿酸生成抑制薬を用います。理由を教えてください。

「欧米では尿酸排泄促進薬がほとんど発売されていないため、病型に関わらず尿酸生成抑制薬が使用されていま

す。日本で使われている尿酸排泄促進薬のベンズプロマロンは、米国では未発売、欧州では、重篤な肝障害が認められたためにドイツとオランダを除き発売中止となりました。同じ尿酸排泄促進薬のプロベネシドは、もともとペニシリンの血中濃度を維持するための薬剤です。尿酸降下作用は副次的なもので、米国でも欧州でも尿酸排泄促進薬としては発売されていません。つまり、欧米には尿酸生成抑制薬という選択肢しかないのです。

しかし、理論的には病型分類に基づいた尿酸降下薬を用いる方が望ましいと言えるでしょう。ただし、ベンズプロマロンの肝障害については、添付文書に重篤な肝障害に注意するよう明記されており、定期的な検査が必須です。2020年に発売された新規の尿酸排泄促進薬(ドチヌラド)は副作用の肝障害にも配慮して開発されており、尿酸排泄低下型患者への効果が期待されています。

日本人と欧米人では病型の割合に違いはあるのでしょうか。

尿酸は、体内で1日あたり約700mg産生され、腎臓から約500mg、腎外からは約200mg排泄されています。このような尿酸の産生と排泄のバランスが崩れると高尿酸血症が招かれ、その発生機序により、高尿酸血症の病型は、尿酸産生過剰型、尿酸排泄低下型、腎外排泄低下型、混合型に大別されます(図1)。腎外排泄低下型は新たに追加された病型で、尿酸の腸管排泄減少によって高尿酸血症となります。

日本人は、尿酸排泄低下型が60%、混合型が30%、尿酸産生過剰型が10%とされていますが、見かけ上は尿酸産生過剰型の所見を示す症例の中に、腎外排泄低下型が存在することが分

かってきました。また、肥満を要因とする高尿酸血症は、内臓脂肪の蓄積によってインスリン抵抗性が生じて高インスリン血症となり、尿酸の排泄が低下するため尿酸排泄低下型だと言われてきましたが、インスリン抵抗性には尿酸を産生する酵素のキサンチン酸化還元酵素(XOR)を活性化させる作用も認められます(図2)²⁾ので、両方の病型が混在すると考えられます。

一方、欧米でも病型の割合は日本と大きく変わらないと考えられていますが、十分には検証されていません。治療薬の選択肢が尿酸生成抑制薬しかなく、分類の必要性があまりないためではないかと思われます。

尿酸降下薬の使い方について教えてください。

日本人の場合、尿酸排泄低下型を示すのは混合型も含めると90%になります。したがって、尿酸排泄促進薬が薬物療法の中心になりますが、尿酸排泄促進薬は尿路結石を形成させやすいため、もともと尿路結石を合併している患者さんの場合は尿酸生成抑制薬を選択します。また、腎障害を合併している場合は原則として尿酸排泄促進薬よりも尿酸生成抑制薬を使用する。その他、心血管疾患など生命に関わる疾患を発症するリスクが高い場合は、そのリスクを下げる治療を優先するなど、合併症に配慮した治療が求められます。

また、尿酸降下薬などで血清尿酸値が急激に低下したときに、crystal sheddingと呼ばれる尿酸塩結晶の関節腔内への剥落が起きやすくなります。痛風発作は尿酸塩結晶が生成されたときではなく、結晶が関節腔内へはがれ落ちるときに起きやすく、それが激しい炎症を誘因することにつながります。したがって、治療薬に関しては少量から開始すること、治療によっては痛風発作が惹起される可能性があるということを患者さんにあらかじめ説明しておくことが大切です。

治療薬選択のための病型分類は、尿中尿酸排泄量と尿酸クリアランス(CuA)を測定することでできますが、ガイドライン第3版にも書かれているように、腎機能について補正するためにクレアチニンクリアランス(Ccr)を合わせて測定します。最近では病型に関わらず十分な降下作用のある薬剤も使われるようになってきています。

日本では、痛風発作の有無にかかわらず、無症候性高尿酸血症の段階からの治療が功を奏して、欧米に比べて重症痛風患者が少ないと言われています。ガイドラインの治療指針を参考にし、日常診療にあたるのが重要と考えられます。

参考文献)

- 1) 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年改訂, 2018
- 2) Kurajoh M et al.:Int J Endocrinol. 1762161,2019改変引用

図1 高尿酸血症の病型分類

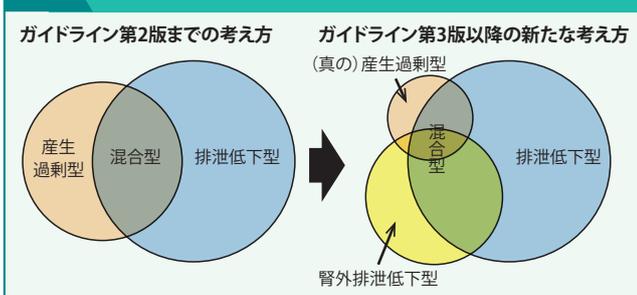
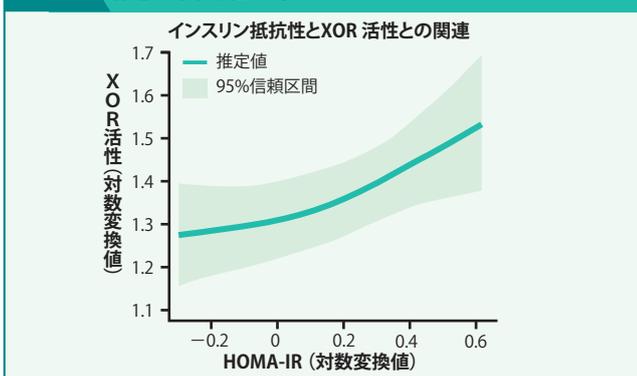


図2 インスリン抵抗性は血漿中XOR活性と有意な関連性を示す²⁾



資料提供: 藏城雅文氏



次回の記事では、生活習慣病と高尿酸血症の関係を示すエビデンス、複数の生活習慣病を合併する高尿酸血症患者さんの治療についてご解説いただきます。