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～

# 痛風より怖い！腎・心血管障害を見据えた高尿酸血症治療 ～治療継続のカギはかかりつけ医～

（2021年11月取材）

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

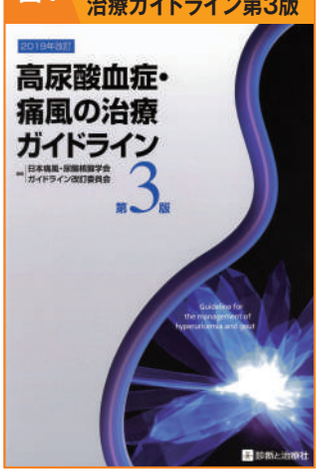
## ガイドライン第3版の注目すべきCQについて教えてください。

従来のガイドラインでは、関連疾患との関係において「血清尿酸値が高いこと」が原因なのか結果なのか明らかにしていませんでした。例えば血清尿酸値の上昇、生活習慣病のリスクが増加するとして、血清尿酸値は生活習慣病マーカー（予測因子）でもあることが示されましたが、治療的介入（血清尿酸値の低下）による疾患の発症抑制効果は証明されていませんでした。なお、その後種々の介入研究が行われたものの、評価は一定せず、日常診療で無症候性高尿酸血症を「マーカー」として扱うのか「リスク」として扱うのかは意見が分かれるところです。

これに対し、ガイドライン第3版[1]（図1）では初めてクリニカルクエスチョン（以下CQ）が採用され、教科書的に記載された総説と、7つの重要な臨床課題から作成されたCQの2つに分かれています。CQでは、「治療介入により尿酸値が下がった」ことを示すエビデンスを集め、結果として何が改善したのかを明確に示し、推奨を決定しています。

ガイドライン第3版のCQ2では高尿酸血症を腎障害の独立した危険因子として「腎機能低下の抑制、末期腎不全の抑制」をアウトカムに治療介入エビデンスの確認を行い、腎障害を合併した無症候性高尿酸血症に対し尿酸降下薬の治療を行うことを世界で初めて推奨しています。言い換えれば、尿酸降下薬を投与することによって、「腎機能低下の抑制」および「末期腎不全の抑制」という益（腎保護効果）を得られることが、科学的に証明されたということです。

図1 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版




ここで「世界で初めて」とは申し上げましたが、そもそも欧米のガイドラインでは「痛風」しか治療対象にしていないため、「無症候性高尿酸血症の治療をすべきかどうか」については臨床課題になりません。また、無症候性高尿酸血症の治療が保険診療で認められていないことも関連しているでしょう。それに対し、日本では無症候性高尿酸血症への治療が保険診療でも認められており、初めから治療対象としていますから、関心も高いといえます。

なお、『CKD診療ガイドライン』[2]でも尿酸への治療介入について検討はされているようですが、例えば対象を「CKD」にするか「高尿酸血症合併腎障害」とするかによっても根拠となる介入研究の選び方は変わってきます。そのため、類似の臨床課題とはいえ、同じ結論が得られるとは限りません。『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版』はガイドラインの作成方法[3]に忠実に従っています。例えばCQに対する文献検索も日本医学図書館協会が行い、ガイドライン作成委員が恣意的に論文を選ぶことがないように配慮した上で、患者さんの意見・価値観に配慮し、患者さんと医療者の意思決定を支援するための最適な推奨を検討・作成しています。すでに治療を受けている高尿酸血症・痛風の患者さんは病識が高く、痛風発作の心配だけではなく腎臓保護や心血管疾患にも強い関心を持っているため、CQの内容を高く評価してくれました。

このように、バイアスをできるだけ排除するよう配慮した中でも腎機能低下例に対し「尿酸降下薬による治療介入すべき」という推奨が得られたのは重要ではないでしょうか。

## 心血管疾患と高尿酸血症の関係について教えてください。

腎機能について治療介入が推奨された一方で、CQ3では高尿酸血症合併高血圧患者に対する、「生命予後並びに心血管疾患発症リスクの低減」を目的とした尿酸降下薬の投与は推奨されませんでした。これは、心血管疾患発症リスクの軽減について益となる可能性があるものの、心血管イベント発症抑制効果を示すエビデンスが非常に弱く、不確実性が高いためです。ただ、高尿酸血症の約30%に高血圧が合併することも明らかになっているほか、EPOCH-JAPAN研究*から尿酸と脳心血管死亡との関連も示されています。

また、心機能・腎機能の低下がお互いに影響を及ぼしあい、悪循環を形成するという概念があり、「心腎関連症候群」と呼ばれています。高尿酸血症は心腎関連症候群のリスクでもあり、腎臓を保護することは心臓の保護にもつながります。そういった意味で

は、高尿酸血症治療において高血圧や心血管イベントを意識しておくことは臨床的意義があると思われます。また、循環器内科としても高血圧や心不全患者の合併する高尿酸血症の臨床的意義には関心が尽きませんし、その合併が原因なのか結果なのかについては重要な研究テーマであると感じています。そのほかの関連要素として、耐糖能障害が知られています。内臓脂肪型肥満（内臓脂肪面積（VFA）>100㎠）では、インスリン抵抗性を獲得し、高インスリン血症を発症します。インスリンは近位尿細管におけるナトリウム再吸収を増加させ、これと共役する尿酸の排泄を低下させるため、血清尿酸値を上昇させます。血清尿酸値の上昇が糖尿病に合併するのはそのためだと考えられます。また、尿酸が脂肪細胞や膵臓β細胞に作用し、インスリン抵抗性やそれに伴う高インスリン血症、β細胞の機能障害等を引き起こすことも明らかになっています。

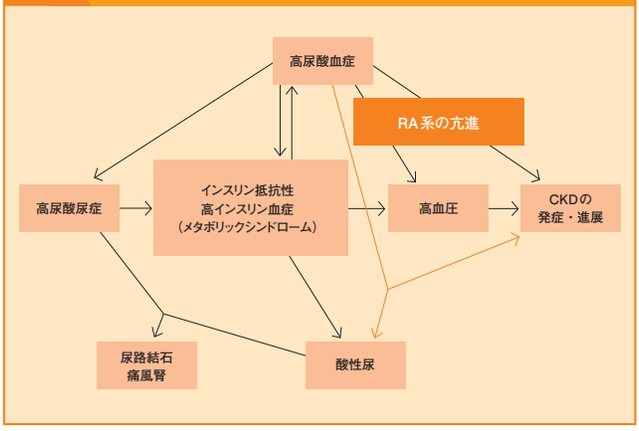
## 腎機能障害と高尿酸血症の関係について教えてください。

高尿酸血症・痛風の腎障害といえば、従来は最終的に尿毒症に至るような尿酸塩沈着症を指していました。まずは従来から使われてきた狭義の「痛風腎」について解説しましょう。高尿酸血症では尿酸が糸球体で濾過され、遠位尿細管から集合管（腎髄質）にかけて高尿酸尿症を起こします。加えて、高尿酸血症に合併するインスリン抵抗性によって尿が酸性化するために、尿酸が尿酸塩結晶として析出しやすくなります。これが、尿細管の閉塞や尿路結石による尿流障害を起こし、水腎症のような形で上行性のネフロン変性やその周囲の間質炎症が生じ、間質性腎炎の病理像を呈するのが痛風腎の概要です。

一方で、ある一定の腎機能低下が見られたらCKDと解釈するのと同じように、動脈硬化なども含め、高尿酸血症・痛風に合併する腎機能低下はすべて「痛風腎」とするのが現在の考え方ですから、広義の意味での痛風腎についてご説明します。尿酸は血管内に存在する強力な抗酸化物質ではありますが、細胞内ではむしろ活性酸素を生じ、酸化ストレスを介した組織障害に関与しているとされています。このように尿酸そのものが腎臓に作用するほか、尿酸は傍糸球体装置でのレニン発現によるレニン-アンジオテンシン（RA）系の活性化と腎NO（一酸化窒素）の合成低下を介し、高血圧や糸球体高血圧の発症に関与します。さらに、血管が高尿酸血症に長期間曝露されることで血管炎が起こり、腎髄質で虚血性腎症が生じてきます（図2）[4]。

近年、痛風腎（狭義）の予後が改善したことで、「腎障害自体が減少した」と思われがちですが、高尿酸血症患者は急増していることや生活習慣病の合併によって、むしろ「高尿酸血症に伴う腎障害（広義の痛風腎）」の頻度は増加しています。尿酸塩結晶の析出・沈着だけではない機序が存在することがさまざまな研究から明らかになったことで痛風腎の概念も拡大しましたが、自覚症状を伴わないうちに治療を開始して、腎機能低下を抑制すべきなのです。

**図2　高尿酸血症と高血圧・腎疾患との関連（ヒト）[4]**




大野岩男：痛風と核酸代謝34：1-8，2010より一部改変

## かかりつけ医が尿酸値に着目し高尿酸血症・痛風治療を行う重要性について教えてください。

日本の医療制度は、かかりつけ医を中心とした地域包括ケアが基本です。診断が難しいときや、治療方針の決定等で専門医の判断が必要なときは基幹病院を紹介し、診断、治療方針の決定がなされたあとはかかりつけ医で日常診療を行い、病状に変化があればその都度紹介するという病診連携がベストです。ガイドラインは一般医家の先生方を対象にしていますし、基本的な考え方は「6・7・8のルール」を参考に治療をしていただければよろしいかと思います。

高尿酸血症・痛風の診療では治療からの脱落を防ぐことが大切ですが、高尿酸血症・痛風の脱落率は約7割とも言われ、生活習慣病全体の約5割に比べ高い割合を示しています。一方で、高尿酸血症・痛風の場合、高血圧や糖尿病、CKDなどの合併症を有していることが多いため、それらと一緒に治療することで脱落率を大きく減らせることが分かっています。高尿酸血症・痛風の患者さんの多くは多疾患併存なので総合的に診療することが必要であり、それができるのはかかりつけ医だけです。

患者さんと信頼関係を築き、継続的な治療の重要性を理解してもらうためには、生活習慣病や臓器障害の合併予防という観点から尿酸コントロールの重要性を伝えることが必要ですが、まず患者さん自身に「自分の物語」を語ってもらうことが大切だと私は思っています。「自分の一生はどういう意味があるのか」という存在論的な問いに自分自身で答えを見つけ出せるように対話をし、「ではどうしたいですか」と患者さんの言葉を傾聴していくと、多くの人は治療の重要性に自ら気づきます。患者さんのアウェアネス（awareness）が、対話の中で物語モード、問題解決モードを行ったり来たりしながら喚起されていくのです。時間がかかりますし簡単ではありませんが、診断、治療方針の決定を行った専門医が気づきを芽生えさせ、対話によりもたらされたアウェアネスをかかりつけ医が日々の診療で大事に育てていく。高尿酸血症・痛風のような一生治療が必要な疾病では、そのような全人的医療が今後ますます求められるでしょう。

＊EPOCH-JAPAN研究：Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research（2005年に厚生労働科学研究［疾病予防サービスにかかわるエビデンス構築のための大規模コホート共同研究：研究代表者 上島弘嗣］として開始）


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
2）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2018
3）Minds診療ガイドライン作成マニュアル
4）大野岩男：痛風と核酸代謝34：1-8，2010


次回の記事では、高尿酸血症・痛風研究・治療の先進国だから行える無症候性高尿酸血症治療についてご解説いただきます。


K-673　提供：日本ケミファ株式会社　制作：株式会社クリニックマガジン　2022年3月作成　2C1㋐