

# 痛風の最新情報

山田 久方 九州大学大学生体防御医学研究所感染制御学

(2006年、第7回博多リウマチセミナー)

## はじめに ～ 痛風とは？～

約60%は母趾 MTP 関節に発症。数時間位で急激にピークに達する激しい痛み。

例えば、「寝る前に足の指の付け根に少し痛みを感じ、夜半には痛みで目が覚め、朝起きる頃には痛みで床に足をつけることができなくなった」

患者数は増加中：1998年60万人（10年で2倍に！）。高尿酸血症：男性の20%！

生活習慣の変化が関係すると考えられている。

関節内に析出した尿酸塩の結晶が好中球に貪食され炎症を引き起こす。

\*プリン体カットビール？

プリン体：核酸の構成成分→細胞数の多い食品ほど多く含まれる（タラコなど）。

尿酸はプリン体が肝臓で代謝された老廃物で、尿中に排泄。

## 痛風についての情報

学術論文では ～ PUBMED での検索～

gout：8,915件 << rheumatoid arthritis：89,934件

学術面での最近のトピックス

● 腎尿細管で尿酸を再吸収する蛋白 (URAT1) の発見 (Enomoto, A. et al. Nature, 2002)

● 新規尿酸生成抑制薬 Febuxostat の開発 (Bocker, M. A. et al. N Engl J Med, 2005)

1964年のアロプリノール以来の尿酸降下薬（尿酸生成抑制薬）

酸化型および還元型のキサンチンオキシダーゼを抑制。（アロプリノールは酸化型には効果が弱い）。

肝臓で代謝（アロプリノールは腎臓から排泄→腎不全では注意）。

話題としての痛風 ～ Yahoo Japan での検索～

痛風：1,690,000件 > 関節リウマチ：1,020,000件

最近の話題

「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」（日本痛風・核酸代謝学会、2002年9月）

世界で初めての高尿酸血症・痛風に関するガイドライン。

「専門医が提言、尿酸値は下げなくていい」（週刊朝日、2004年9月）

「痛風はビールを飲みながらでも治る!」（納光弘著、2004年12月）

「痛風治療薬の副作用で6人死亡 肝臓障害で」（各社新聞記事、2005年1月）

# 「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」の概要

## 第1章 緒言

### ガイドライン作成の背景、目的

高尿酸血症と痛風、心血管障害の発症に関する大規模前向き研究は本邦にはない。尿酸降下薬による介入試験は世界的にほとんどない。よって高尿酸血症・痛風の治療について十分なコンセンサスを得られたガイドラインは国内外を問わず存在しなかった。

こうした現状をふまえつつ、良質かつ均質の治療をめざして、できるだけエビデンスに基づいた治療ガイドラインの作成を試みた。

## 第2章 定義および評価

### 痛風の診断

米国リウマチ学会診断基準を用いる。

### 高尿酸血症の定義：

性・年齢を問わず、血漿中の尿酸溶解濃度である7.0mg/dlを正常限界とし、これを超えるものを高尿酸血症と定義。

## 第3章 治療

### 治療目的と治療計画

- 高尿酸血症・痛風の治療目的は痛風関節炎の発症を防ぐこと。
- 尿酸沈着による併発症の腎障害や尿路結石を発症、進展させないことはさらに重要。
- 高尿酸血症・痛風には高脂血症、高血圧、耐糖能異常、肥満などの生活習慣病が高率に合併。これらにも配慮し生命予後の改善を図る。

### 痛風関節炎の治療

- コルヒチン：痛風発作の前兆期に1Tだけ用い、発作を頓挫させる。
- NSAIDs：痛風発作の極期に短期間比較的大量に投与することを原則とする。

表4 通風関節炎に適応のあるNSAIDs一覧

適応	一般名	商品名	剤型	痛風発作の投与方法
痛風発作	インドメタシン	インダシンなど	25mg、37.5mg、50mg錠・徐放カプセル・坐剤	1回25mg、1日1～3回
	ナプロキセン	ナイキサン	100mg錠 300mgカプセル	初回400～600mg、その後1回200mgを1日3回 または300mgを3時間ごとに3回まで
	フェンブフェン	ナバノール	100mg錠・200mg錠	初日600～1,000mgを1日1回、翌日から200mgを1日3回
	ブラノプロフェン	ニフラン	75mg錠	1回150～225mgを1日3回、翌日から1回75mgを1日3回
	オキサプロジン	アルギ	200mg錠	常用量400mg、最大量600mg

アスピリンは少量投与で血清尿酸値を上昇させ、大量投与で低下させる。  
鎮痛作用をもつ量のアスピリンは低下に働き、発作中は発作の増悪や悪化につながるため、発作に対する投与は避けるべきである。  
アスピリン鎮痛剤も同様で、ジアルニサルも発作には投与しない。

- ステロイド：NSAIDsが使えないあるいは無効な場合、多発性に関節炎を生じている場合などに経口投与する。関節内注入も効果あり。

#### ※治療上の注意点

痛風発作中はできるだけ患部を安静に保ち、冷却、禁酒。

発作時に血清尿酸値を変動させると発作の増悪を認めることが多いので、発作中は

尿酸降下薬を開始しないことを原則とする。

#### 高尿酸血症に対する治療

- 痛風関節炎を繰り返す症例や痛風結節を認める症例は、血清尿酸値にとらわれることなく尿酸降下薬の適応。
- 治療中の血清尿酸値は理論的尿酸溶解濃度を下回る6mg/dl以下に維持するのが望ましい（ただしこの根拠となる大規模前向き臨床研究はない）。
- 無症候性高尿酸血症については、血清尿酸値8mg/dl以上が一応の薬物治療の適応。肥満、高血圧などを合併していなければ薬物治療の導入基準を少し緩和してもよい。

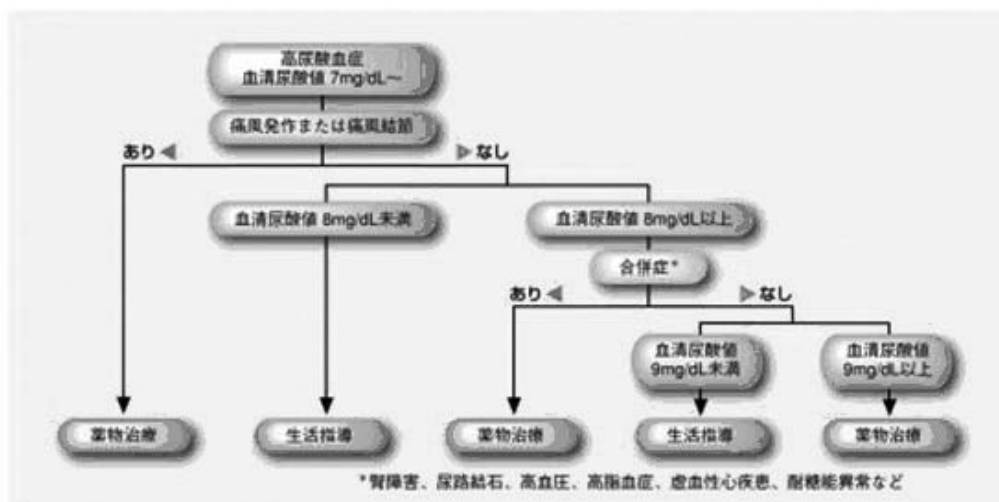


図2 高尿酸血症の治療方針

#### 尿酸降下薬の種類

- 尿酸排泄促進薬：尿酸の生理的再吸収を抑制

使用中は常に尿路結石の発現に注意。

アルカリ化剤を投与して尿pHを6.0～7.0に保つ。

水分摂取を励行。一日尿量を2000ml以上にする。

- プロベネシド

最も古い（1951～）。副作用は概して少ない。

多くの薬物の体内動態に影響を及ぼす（インドメタシン、ペニシリン、MTXなど）。

・ベンズブロマロン

現在本邦で最も多く使用されている。

最も尿酸排泄作用が強い。他剤との相互作用も少ない。

副作用の頻度は低いが重篤な肝障害がおこることがある。

→ 厚生労働省医薬局の安全性情報により、投与開始後6ヶ月間、毎月肝機能検査が義務付けられている。(2005年1月の記事はこれ以降に発生したもの！)

●尿酸生成抑制薬：血清尿酸値のみならず尿中尿酸排泄量も減少

・アロプリノール

腎不全の患者に過剰投与すると致死的な中毒症候群を起こすことがある。

種々の薬物と相互作用を示す。

表5 尿酸降下薬の種類と投与量、副作用など

一般名	商品名	1日投与量と投与方法	副作用	
尿酸排泄促進薬	プロベネシド	ベネシッド	500～2,000mg 2～4回分服	腎臓障害、ネフローゼ症候群、再生不良性貧血、皮膚、尿路結石
	ブコローム	パラミチン	300～900mg 1～3回分服	腎臓障害、皮膚、白血球減少症、尿路結石
	ベンズブロマロン	ユリノーム ナーカリシン ベンズマロン他	25～100mg 1～2回分服	劇症肝炎、腎臓障害、尿路結石
尿酸生成抑制薬	アロプリノール	ザイロリック アロシトール ザロベール他	100～300mg 1～3回分服	中毒症候群（過敏性血管炎）、Stevens-Johnson症候群、剥脱性皮膚炎、皮膚、再生不良性貧血、肝臓障害

尿酸降下薬の投与方法、選択（痛風関節炎を誘発しないよう、最少量から投与開始）

表6 尿酸降下薬の選択

尿酸排泄促進薬の適応	尿酸生成抑制薬の適応（アロプリノール）
尿酸排泄低下型	尿酸産生過剰型
副作用でアロプリノールが使用不可	尿路結石の既往ないし保有
	中等度以上の腎機能障害
	副作用で尿酸排泄促進薬が使用不可

注1) アロプリノール投与量は腎不全の程度に応じて減量。 注2) 肝機能障害例へのベンズブロマロンは投与禁忌！

高尿酸血症・痛風患者の管理

●尿路管理 ～尿路結石の予防～

血清尿酸値 8.0mg/dl 以下でも持続的に尿 pH6 未満であれば尿アルカリ化薬で治療

●生活習慣 ～痛風の生活習慣病としての位置づけ～

生活習慣の管理は薬剤による尿酸降下療法より優先される

●全身の健康管理 ～マルチプルリスクファクター症候群の一翼としての高尿酸血症～

他の生活習慣病の合併に注意し、定期的に検査を実施する。

## 第4章 合併症、併発症に対する治療

### 腎障害、尿路結石

低プリン食とアロプリノールで行う。一日尿量を2000ml以上に保つ。

酸性尿の是正は食事療法と尿アルカリ化薬で。

表8 尿をアルカリ化する食品と酸性化する食品

尿をアルカリ化する食品	アルカリ度	酸度	尿を酸性化する食品
ヒジキ・わかめ	↑ 高い ↓ 低い		卵・豚肉・サバ
こんぶ・干しいたけ・大豆			牛肉・アオヤギ
ほうれんそう			カツオ・ホタテ
ごぼう・さつまい			精白米・ブリ
にんじん			マグロ・サンマ
バナナ・里芋			アジ・カマス
キャベツ・メロン			イワシ・カレイ
大根・かぶ・なす			アナゴ・芝エビ
じゃが芋・グレープフルーツ			大正エビ

その他、高血圧、心血管障害、高脂血症、耐糖能異常、肥満についての治療

## 第5章 二次性高尿酸血症とその治療（遺伝性疾患、腫瘍、薬剤性などについて）（略）

## 第6章 生活指導 ～食事療法、飲酒制限、運動の推奨～

表16 高尿酸血症の生活指導

- 肥満の解消
- 食事療法
  - 摂取エネルギーの適正化
  - プリン体の摂取制限
  - 尿をアルカリ化する食品の摂取
  - 十分な水分摂取（尿量2,000mL/日以上）
- アルコールの摂取制限
  - 日本酒1合、ビール500mL、ウイスキーダブル1杯
  - 禁酒日2日/週以上
- 適度な運動
  - 有酸素運動
- ストレスの解消



表 17 プリン体の多い食品と少ない食品

極めて多い (300mg～)	鶏レバー、マイワシ干物、イサキ白子、あんこう肝酒蒸し、カツオブシ、ニボシ、干し椎茸
多い (200～300mg)	豚レバー、牛レバー、カツオ、マイワシ、大正エビ、マアジ干物、サンマ干物
少ない (50～100mg)	ウナギ、ワカサギ、豚ロース、豚バラ、牛肩ロース、牛肩バラ、牛タン、マトン、ボンレスハム、プレスハム、ベーコン、ツミレ、ほうれんそう、カリフラワー
極めて少ない (～50mg)	コンビーフ、魚肉ソーセージ、かまぼこ、焼ちくわ、さつま揚げ、カズノコ、スジコ、ウインナーソーセージ、豆腐、牛乳、チーズ、バター、鶏卵、とうもろこし、ジャがいも、さつまいも、米飯、パン、うどん、そば、果物、キャベツ、トマト、にんじん、大根、白菜、ひじき、わかめ、こんぶ

注) アルコール飲料はプリン体をあまり含まなくても血清尿酸値を上昇させる！

以上がガイドラインの概略

## 「痛風はビールを飲みながらでも治る」納光弘著

ビール好きの鹿児島大学内科教授が実際に痛風になってしまい、自らを実験台として痛風の治療法を検討したというもの。「実際患者になって必要だと結論したのは、1 体重コントロール、2 ストレスの解消、3 正しい薬剤の服用、の三点で、プリン体の多いものを避ける従来の食事療法はそれほど重要でない事がわかりました。」

ビールに関してはアルコール類の中ではプリン体が多いがそれでもたいした量ではなく、アルコールの方が重要。先生の体では日本酒換算で一日三合以上飲むと尿酸値は上がるが、少量（一・五合以内）ならむしろストレス解消になり尿酸値は下がったそうです。

## 日本痛風・核酸代謝学会 vs 週刊朝日

以下は日本痛風・核酸代謝学会ホームページから (<http://tukaku.jp/>)

### 「尿酸値は下げなくていい」との一部週刊誌の報道に関して

平成 16 年 9 月中旬に、週刊朝日誌 (9/24 号) に「専門医が提言、尿酸値は下げなくていい」との記事が掲載されました。この記事は、特に「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」を取り上げ、このガイドラインで述べられている高尿酸血症の治療方針における尿酸値の数値基準には科学的根拠はないと指摘し、ガイドラインに準拠すると検査漬け、薬漬けを招くと述べているものであります。(中略) 一般医家の皆様には、このような一部週刊誌報道に惑わされることなく、できる限りのエビデンスに基づいて作成された「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」を有効に利用されることを願っております。

その後学会から朝日新聞に送られた記事の撤回要求。それに対する回答、などのやりとりも掲載されています（興味のある方は <http://www.tukaku.jp/kenkai/index.htm>）。

この中で西岡久寿樹先生が挙げたガイドラインの問題点。

- 無作為介入試験のない現状でガイドラインを作成する事の危険性（一般論として）
- 高尿酸血症の「定義」や薬物治療の必然性に関する科学的根拠の希薄性と独善性

- 高尿酸血症を心脳血管障害の直接的な危険因子とする根拠の希薄性
- 尿酸排泄剤、特に最も高頻度に用いられている（日本と台湾のみでしか許可されていない）ベンズプロマロン投与を腎障害（腎結石）の有病率の高い痛風患者に用いる非科学性と危険性

詳細は以下の論文に

「痛風の疾患概念の整理と治療戦略の再構築」（西岡 久寿樹 日本醫事新報 2004 年）

## おわりに

ちなみにアメリカ関節炎財団のテキストには「痛風を起こしたことがない無症候性高尿酸血症自体は病的な状態でない」「高尿酸血症があるだけでは治療を必要としない」と明記されています。もちろんこれが正しいとも限りませんし、本ガイドラインの緒言の項で学会自身も現状では国内外あわせても高尿酸血症についての臨床疫学データはまだ十分でないことを認めています。まず十分な臨床研究を行い、その結果が出てからガイドラインを作成してもよかったのかもしれませんが。

## 【文献】

- 1) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン. 痛風と核酸代謝, 26 (Suppl.): 1, 2002
- 2) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン (ダイジェスト版) <http://www.tufu.or.jp/>
- 3) Enomoto, A. et al.: Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*, 417 : 447, 2002
- 4) Becker, M. A. et al.: Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N. Engl. J. Med.* 353 : 2450, 2005
- 5) 納光 弘: 痛風はビールを飲みながらも治る!. 小学館, 2004
- 6) 西岡 久寿樹: 痛風の疾患概念の整理と治療戦略の再構築. 日本醫事新報, 4209 : 21, 2004
- 7) アメリカ関節炎財団: リウマチ入門 第12版 (日本語版、日本リウマチ学会編集)