

無症候性高尿酸血症

市立福知山市民病院 総合内科

作成：青木 大

監修：川島 篤志

分野：代謝

テーマ：診断・治療

Case : 53歳男性

【既往歴】

20年来の

- ・ 2型糖尿病
- ・ 糖尿病性腎症
（stage 4、高度蛋白尿あり）
- ・ 高血圧
- ・ 脂質異常症

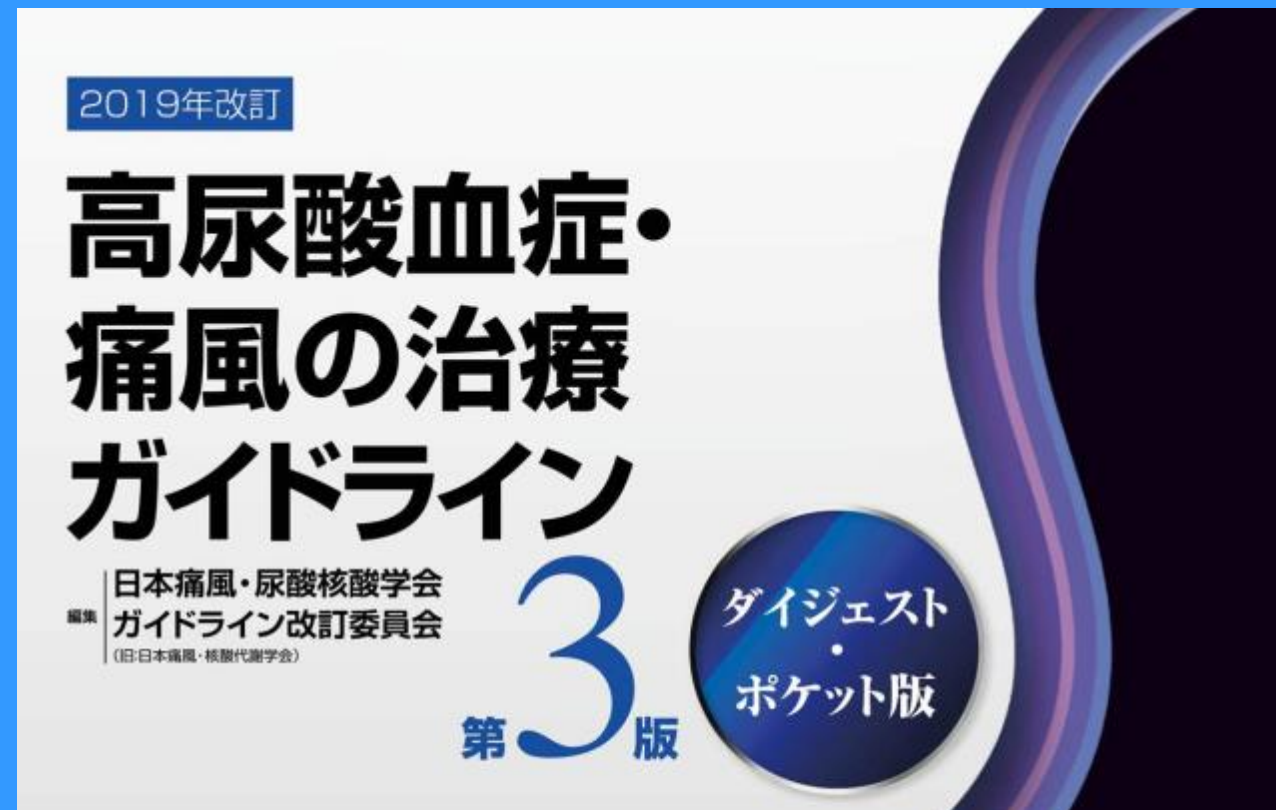
【常用薬】

- ・ インスリンデグルデグ眠前10単位
- ・ インスリングルリジン朝昼夕各4単位
- ・ アジルサルタン20mg2錠分2
- ・ フロセミド20mg2錠分2

今回、採血で高尿酸血症（sUA：9.0mg/dL）を指摘された。
痛風の既往はない。

Clinical Question ①

- ・ 無症候性高尿酸血症のアプローチは？



無症候性高尿酸血症とは

- 高尿酸血症 = 血清尿酸値 $\geq 7.0\text{mg/dL}$
- 無症候性 = 痛風関節炎や痛風結節の既往がない

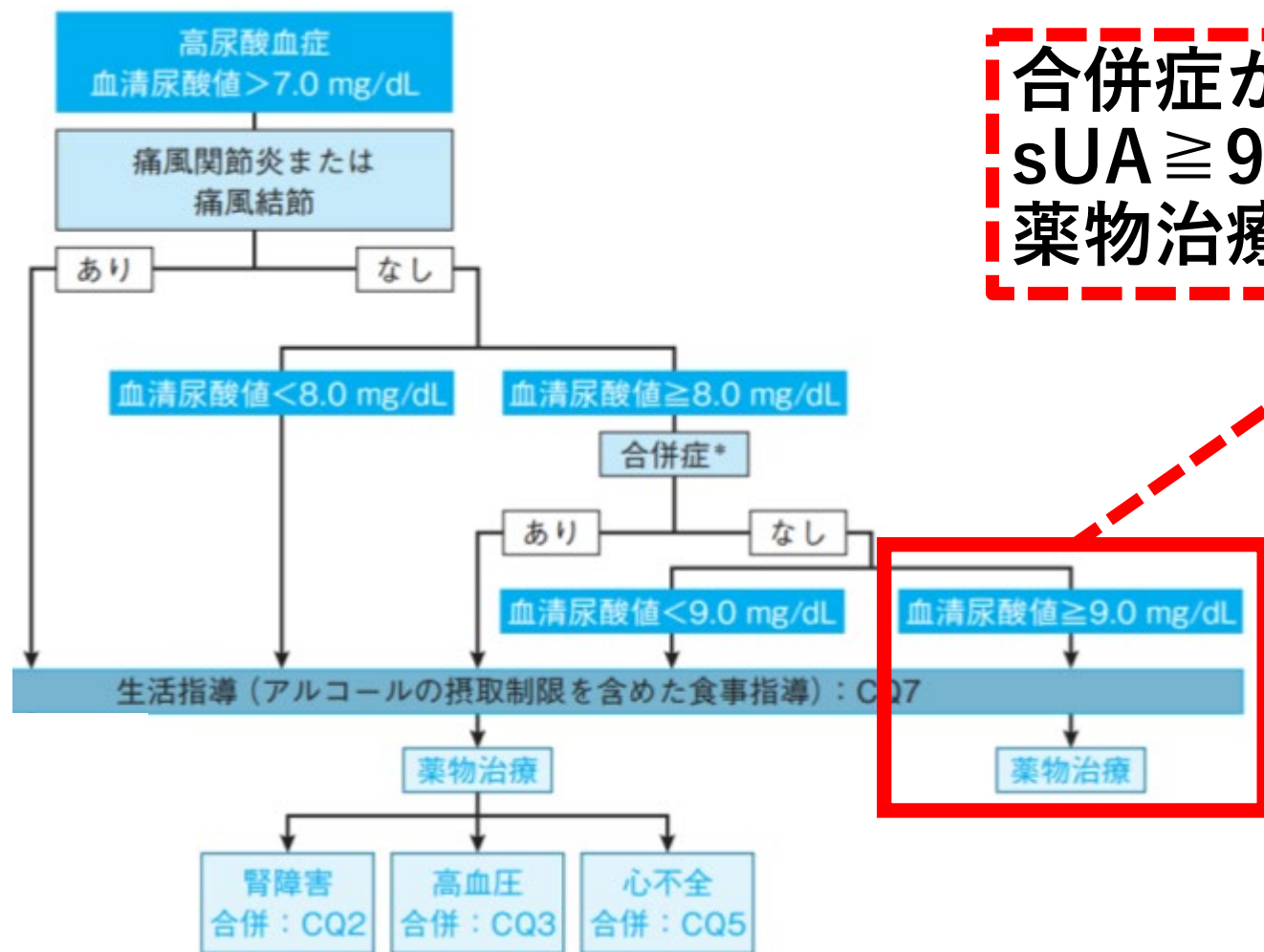
高尿酸血症の治療目的

- 痛風関節炎予防
- 慢性腎障害進行予防
- 生活習慣病にも関与（因果関係は不明）
（肥満症、高血圧、CKD、脂質異常症、耐糖能異常）

ガイドラインなど	無症候性高尿酸血症の薬物治療適応
日本痛風・尿酸核酸学会 第3版2019	下記では薬物治療 ・ sUA $\geq$ 9.0mg/dL ・ sUA $\geq$ 8.0mg/dLかつ合併症あり (合併症：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)
ACR2020	推奨しない
KDIGO2017	薬物治療をする根拠は不十分
Up to date	sUA $\geq$ 8.0mg/dLに対するライフスタイル指導のみ

➡ 薬物治療を推奨しているのは日本のみ

日本のガイドラインでは…



合併症がなくても
sUA ≥ 9.0 mg/dLの場合は
薬物治療を推奨

ガイドラインで引用されている
論文の記載は・・・

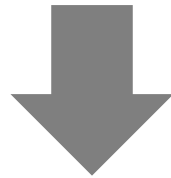
合併症のない無症候性高尿酸血症

- 大規模観察研究：sUAが9mg/dL以上，7~8.9mg/dLでそれぞれ痛風関節炎の年間発症率は4.9%，0.5%.

Am J Med. **1987** Mar;82(3):421-6.

- 無症候性高尿酸血症患者を対象に痛風発症をエンドポイントに設定した

RCTはない。



尿酸値が高くても多くは発症しない？

NNTは厳密には計算できませんが・・・何人に治療したときに

メリット（可逆性のある痛風発作予防）発生？

（当院では上記の判断で薬物治療は拙速には行わない：川島追記）

「**なんで治療しなかったんだ！**」

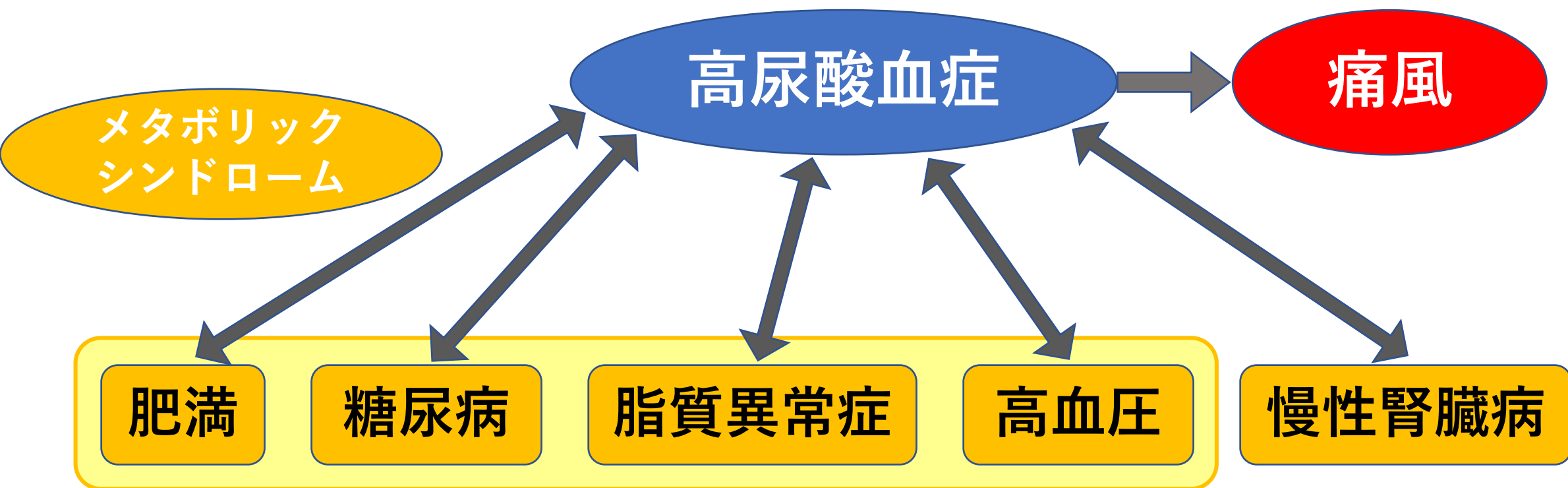
但し、同じ論文・ガイドラインの数値を見ても、
解釈する医療者や医療への意向は個人差があるので、

「『この数値は 治療したい・すべき！』

という医療者はいますが、
こういった情報のなかで、どうされますか？」

と相談することが（自分を守るためにも）重要

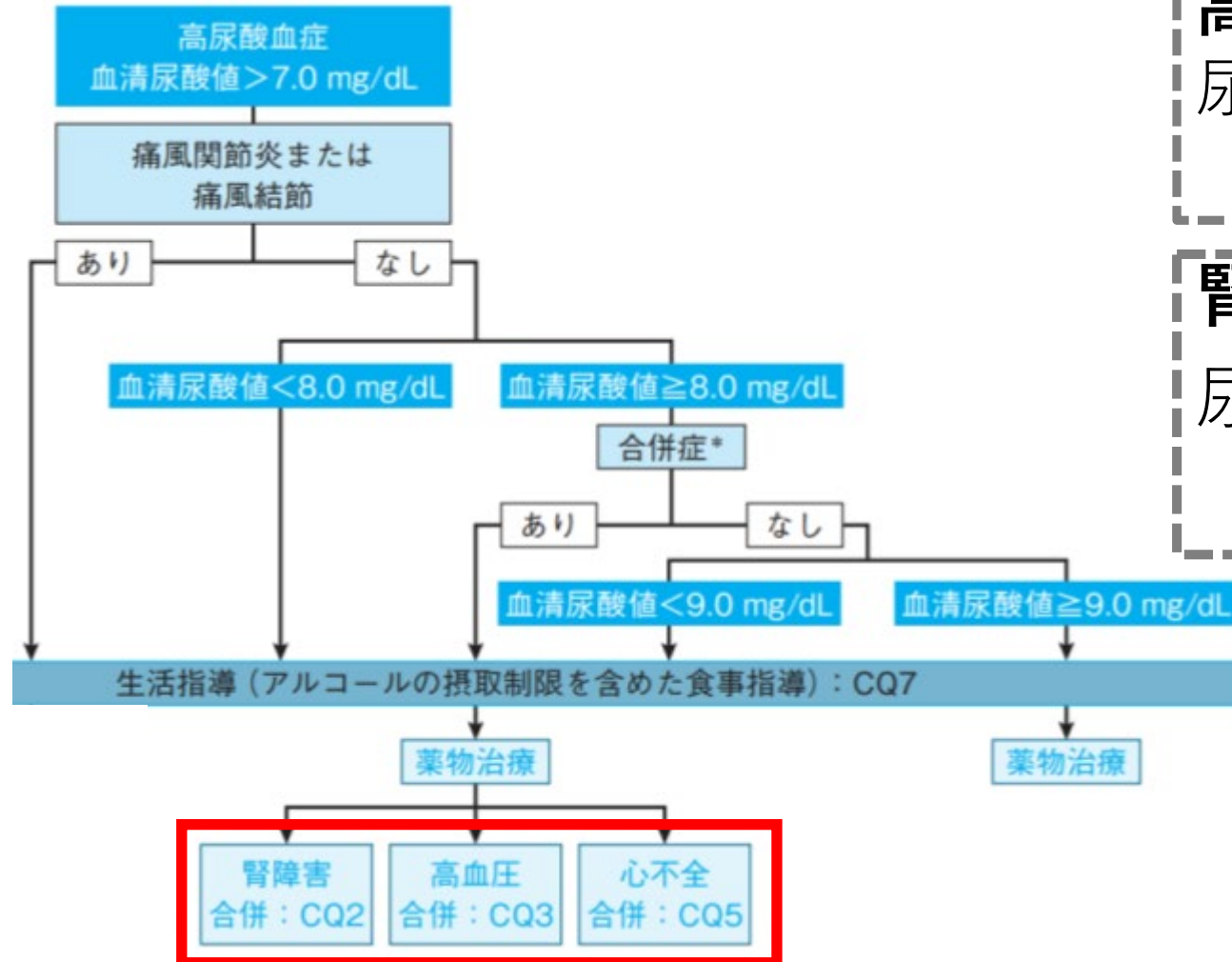
薬物治療よりも…



高尿酸血症を見つけたら
これらを適切に拾い上げ・介入することが重要！

ちなみに…

合併症のある無症候性高尿酸血症



高血圧・心不全合併症例：

尿酸降下薬の使用を

積極的には**推奨できない**

腎障害合併例：

尿酸降下薬を用いることを

条件つきで**推奨する**

Clinical Question ②

CKDを合併した無症候性高尿酸血症に
薬物療法は必要か？

無症候性高尿酸血症は腎障害の独立したリスク

日本人でCKDのない2059人を5年間追跡

➡ 尿酸値5.9mg/dL以上は4mg/dL未満と比較し

CKD発症リスク 2.1倍

Circ J. 2016; 80: 1857-1862.

では

無症候性高尿酸血症に対する介入で
腎障害進行を抑制できるか？

いくつかの小規模RCTで有効性が示唆

◆ eGFR<60の113例

アロプリノール100mg/d vs Placebo × 84か月

→eGFR低下が緩徐になり心血管リスクは有意にリスク減(HR0.43)

Am J Kidney Dis. 2015 Apr;65(4):543-549.

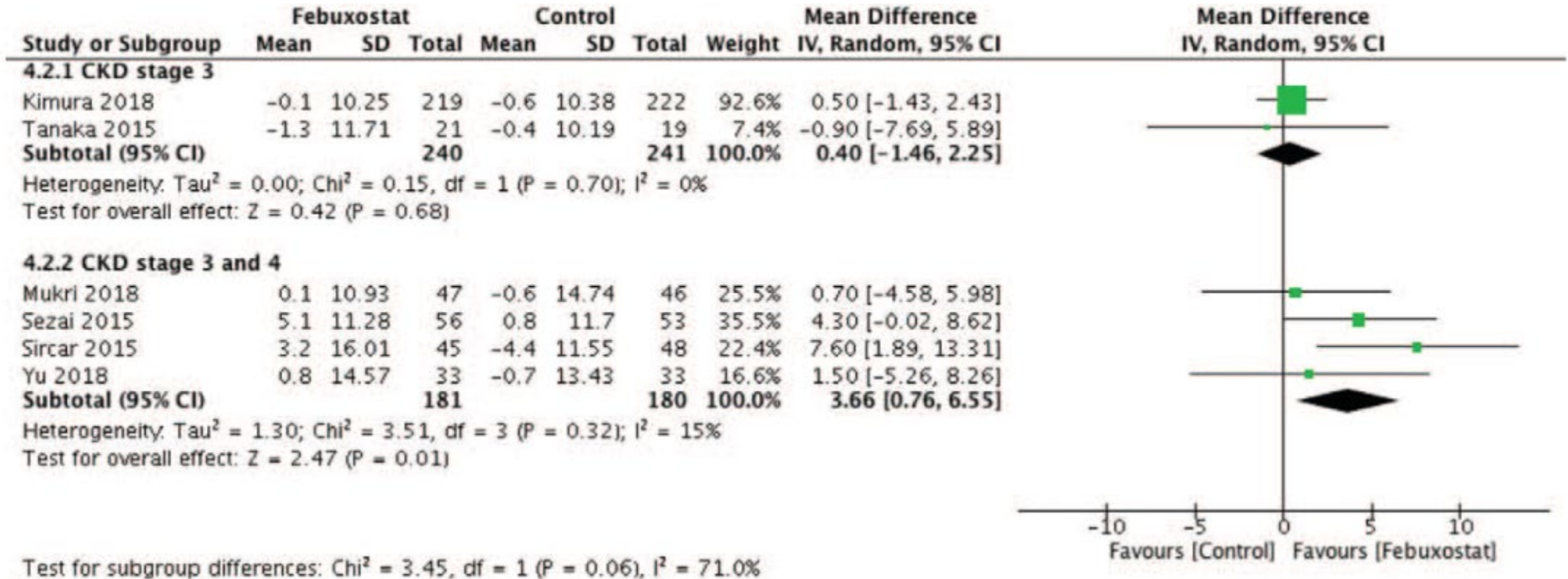
◆ Stage 3-4のCKD患者の93例

フェブキシスタット40mg/d vs Placebo × 6ヶ月

→有意にCKDの進行を抑制

Am J Kidney Dis. 2015;66(6):945-950.

メタアナリシスでも有効性を示唆する結果



➡ Stage3-4のCKD患者で有意にeGFRを維持
(Stage3のみでは有意差なし)

Medicine (2019) 98:29(e16311)

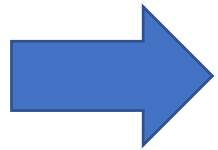
最近の比較的大規模なRCT

- **FREED trial**
- **FEATHER study**
- **CKD-FIX**

FREED trial (国内のRCT)

脳心腎血管リスクのある65歳以上の高尿酸血症患者

フェブキソスタット群 (537例) vs Placebo群 (533例) × 36ヶ月



- **腎障害発生率は有意に減少**

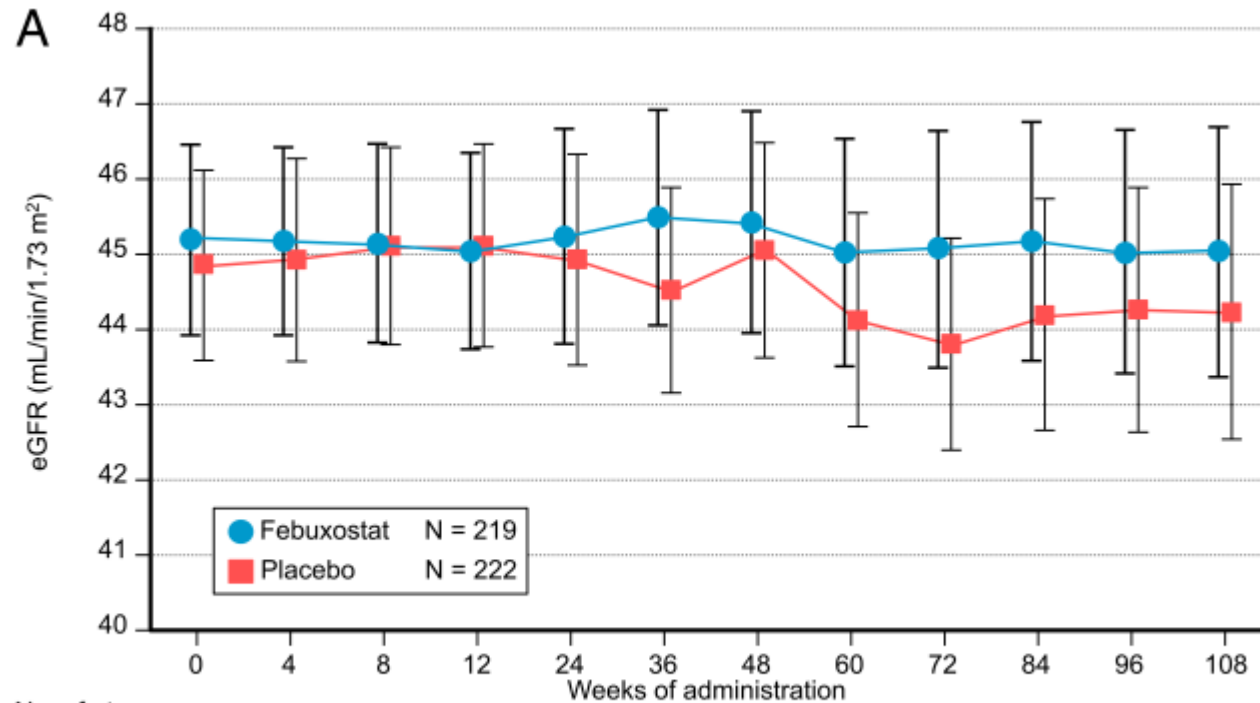
(ただし、eGFRの変化に有意差はなく、Alb尿の増悪が少ない傾向)

- **ハードエンドポイントに有意差なし**

(全死亡、脳血管疾患、非致死性冠動脈疾患)

FEATHER study

stage 3 CKDのある20歳以上の高尿酸血症患者
フェブキソスタット群（219例） vs Placebo群（222例） × 108週

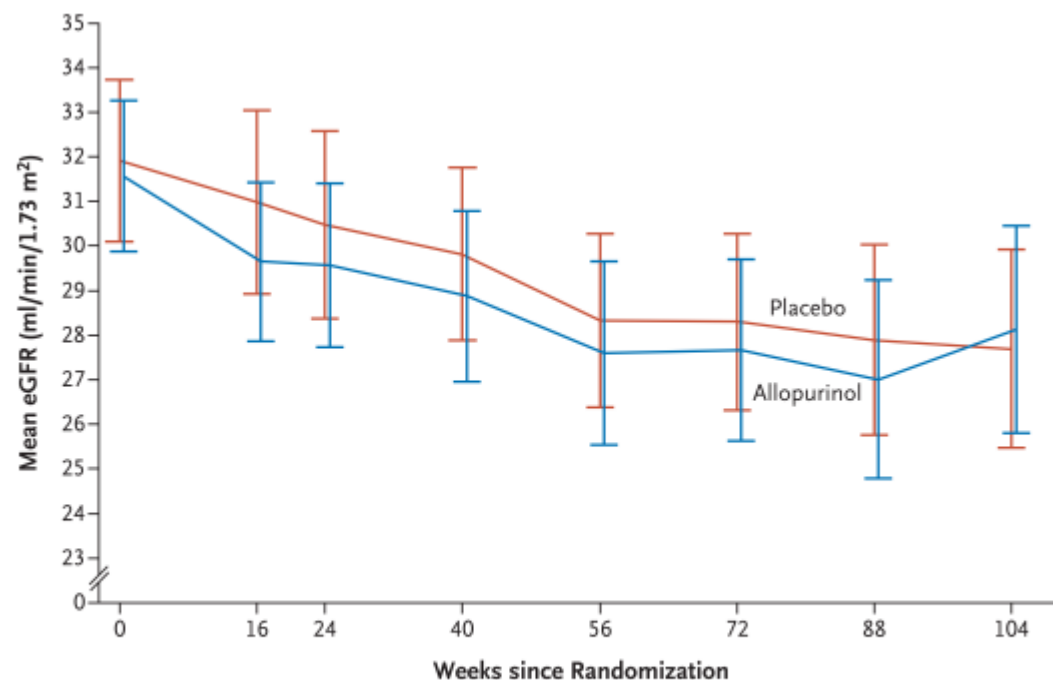


No. of pts												
Febuxostat	219	219	213	211	197	184	178	180	179	171	170	161
Placebo	222	220	216	214	200	186	175	181	177	174	168	164

フェブキソスタット群で
eGFRを維持する傾向は
あったが**有意差なし**

CKD-FIX

腎機能増悪リスクのあるStage 3-4のCKD患者
アロプリノール群 185例 vs Placebo群 184例 × 104週(2年間)



eGFRやU-Alb/Cr比の
変化量に**有意差なし**

No. of Patients								
Placebo	181	174	168	164	156	157	149	148
Allopurinol	182	172	170	165	164	152	144	133

N Engl J Med 2020;382:2504-13.

結論

- いくつかのRCTやメタアナリシスの結果からstage3-4のCKD患者では尿酸降下薬によって腎障害進行を抑制できる可能性がある。
- ただし、最近の大規模RCTでは腎障害進行に有意差はなく、あってもAlb尿増悪を抑制できる程度。

症例に戻ると

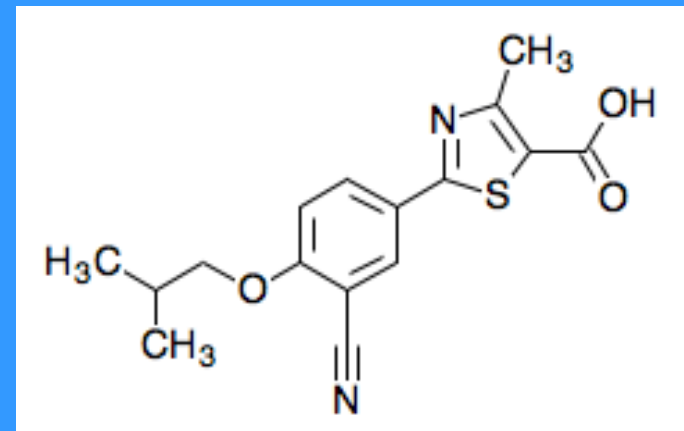
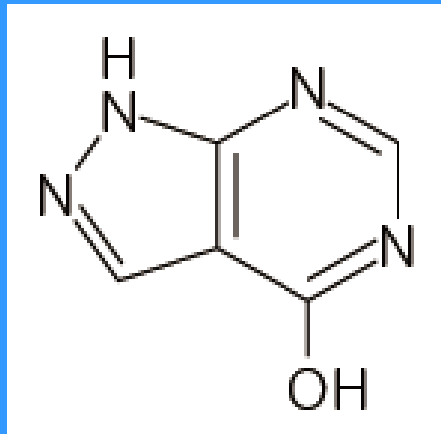
無症候性高尿酸血症を合併したStage4 CKD患者
高度蛋白尿もあり



腎障害や蛋白尿進行の抑制目的に
尿酸降下薬の使用が考慮される

Clinical Question ③

尿酸降下薬の選択は？



ガイドラインなど	アロプリノール vs フェブキソスタット
日本痛風・尿酸核酸学会 第3版2019	記載なし
ACR2020	アロプリノールを第一選択として推奨
EULAR2018	アロプリノールを第一選択として推奨
Up to date	HLA-B5801の頻度が多い人種（中国、タイ、韓国など）は HLA-B5801の検査をしたうえでアロプリノールが第一選択

➡ **だいたいアロプリノールが第一選択**

しかし現場では…

福知山市民病院で2020年4月～6月に処方された尿酸降下薬

アロプリノール	115例(16.7%)
フェブキソスタット	535例(77.8%)
トピロキソスタット	30例(4.4%)
ベンズブロマロン	8例(1.2%)
合計	688例

フェブキソスタット
が圧倒的に多い！

安全性の比較：CARES trial (DB-RCT)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout

William B. White, M.D., Kenneth G. Saag, M.D., Michael A. Becker, M.D.,
Jeffrey S. Borer, M.D., Philip B. Gorelick, M.D., Andrew Whelton, M.D.,
Barbara Hunt, M.S., Majin Castillo, M.D., and Lhanoo Gunawardhana, M.D., Ph.D.,
for the CARES Investigators*

N Engl J Med 2018;378:1200-10.

CARES trial : 対象・方法

心血管疾患既往のある痛風患者 6190例

フェブキソスタット群 vs アロプリノール群 × 72か月

フェブキソスタット投与量：40-80mg/d

アロプリノール投与量： 300-600mg/d

多い・・・？

N Engl J Med 2018;378:1200-10.

CARES trial : 結果

Table 3. Events That Occurred during Treatment or within 30 Days after Discontinuation of Treatment.*

End Point	Febuxostat (N=3098)	Allopurinol (N=3092)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. of patients (%)</i>			
Primary end point: composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or urgent revascularization due to unstable angina	242 (7.8)	238 (7.7)	1.00 (0.82–1.22)†	0.99

Primary end pointは有意差なし

→ フェブキソスタットはアロプリノールに対して**非劣性**

CARES trial : 結果

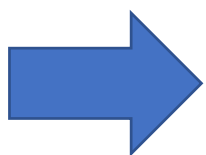
Secondary end points

Cardiovascular death	62 (2.0)	41 (1.3)	1.49 (1.01–2.22)	0.047
Nonfatal myocardial infarction	93 (3.0)	106 (3.4)	0.87 (0.66–1.15)	0.32
Nonfatal stroke	59 (1.9)	62 (2.0)	0.94 (0.66–1.34)	0.72
Urgent revascularization for unstable angina	45 (1.5)	44 (1.4)	1.00 (0.66–1.52)	0.98
Composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	205 (6.6)	200 (6.5)	1.01 (0.83–1.22)	0.93
Death from any cause	92 (3.0)	72 (2.3)	1.26 (0.93–1.72)	0.14

Secondary end pointにて
心血管死亡リスクがフェブキシスタット群で**有意に高い**

CARES trial : 解釈

- 死亡リスクはあくまで **Secondary** end point
- 投与量がどちらも **高用量**
- **50%以上の患者** が薬の服用を途中で **中止**
- 対象群の **死亡率が高い** (全死亡率7.1%)



フェブキソスタットの死亡リスク増加を
結論付けることはできない

アロプリノールの副作用

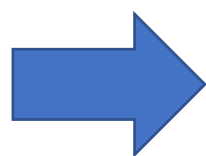
- 国内におけるDIHSの原因薬剤としてアロプリノールは2番目に多い
- 無症候性高尿酸血症へのアロプリノールの使用
 - **DIHS発症リスク2.08倍、死亡リスク2.32倍**と有意に上昇
- さらに腎疾患、心血管疾患の合併があると
 - **死亡リスクはそれぞれ5.59倍、3.57倍**と有意に上昇

JAMA Intern Med. 2015 Sep;175(9):1550-7.

腎機能低下の原因がアロプリノールのDose↑という症例もみかけます：川島追記

コストの比較

アロプリノール	フェブキシソスタット
100mgで24.6円/日	10mgで32円/日



アロプリノールのほうが
ちょっと安い

まとめ

	アロプリノール	フェブキシソスタット
安全性	薬物相互作用が多い 重症薬疹：SJS,TEN,DIHS →死亡リスク増加の可能性	複合心血管イベント発生はアロプリノールに対して非劣性 アロプリノールに比べ心血管死が多い可能性あり
腎障害時	減量必要 重症薬疹のリスクになる	減量不要
コスト	100mgで24.6円	10mgで32円

Take Home Message

- 無症候性高尿酸血症に対する薬物療法は
基本的に根拠が乏しいが、
腎障害合併例では考慮されるかもしれない。
- アロプリノールとフェブキソスタットの選択は
安全性や副作用のリスクを考慮して総合的に判断。
- 高尿酸血症をみつけたら、
その他の生活習慣病を発見し介入することが重要。