

痛風と高尿酸血症

洛和会音羽病院 総合内科 池田宣央

監修：神谷 亨

分野：代謝

テーマ：診断・治療

58歳男性 右足の痛み

- 前日に右母趾のぴりぴりした感じがあり
夜寝ている間に我慢できないくらい
痛くなって真夜中に救急外来を受診
- 体重をかけれないぐらい痛い
- 高血圧を指摘されているが放置している

診断は？

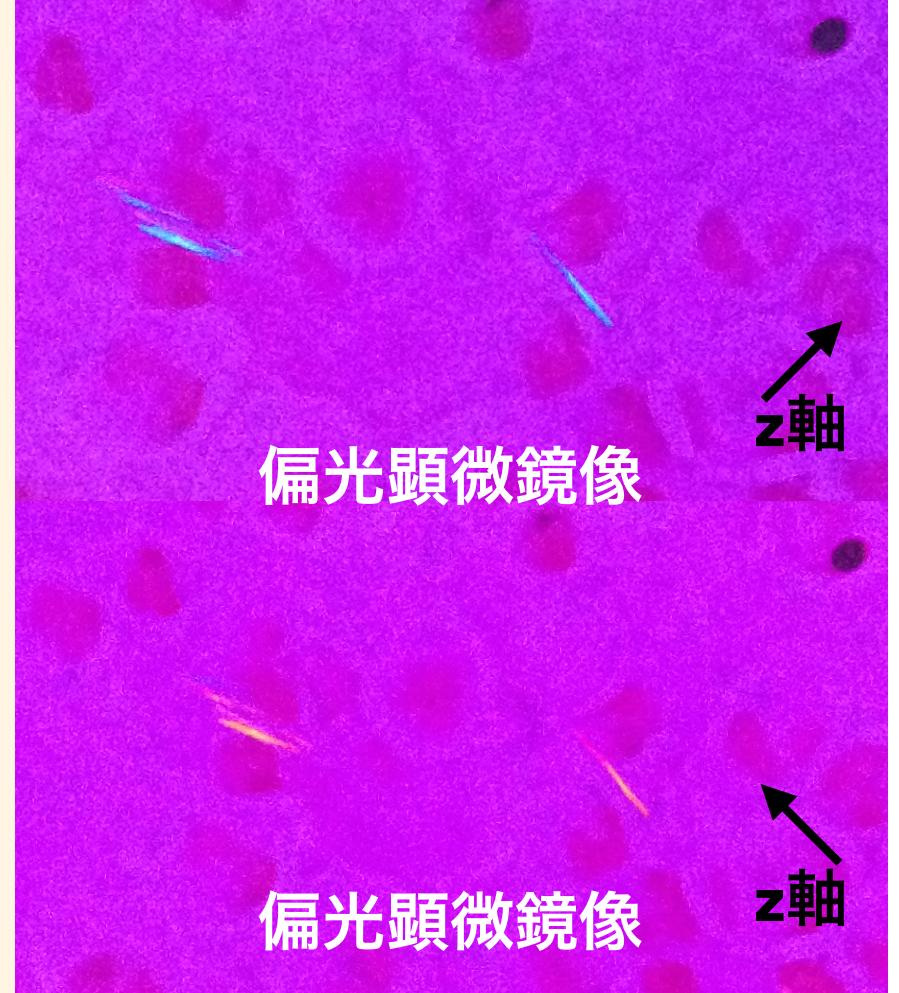


Clinical Questions

- 痛風発作の診断はどうする？
- 痛風発作の急性期治療はどうする？
- 慢性期の高尿酸血症の治療はどうする？

痛風発作

- ・ 尿酸ナトリウム結晶が沈着して起こす炎症である
- ・ 尿酸ナトリウム結晶が確認できれば確定診断となる



痛風発作の診断

- ・ 関節穿刺はいつでも簡単にできるわけではない

特に小関節の穿刺は慣れていないと難しい

アイルランドのプライマリケア医を対象とした調査では

痛風と診断された人のうち関節穿刺がなされたのは3%であった

Ir Med J. 2008 ;101 :147-149.

- ・ しかも、尿酸ナトリウム結晶が見えなくても痛風は完全には否定できない
- ・ じゃあどうやって診断するか？

痛風発作の診断に役立つ所見

	感度	特異度	陽性尤度比
急性発症、関節の腫脹 疼痛、2週間以内の改善	98%	23%	1.27 (1.08-1.50)
関節を超える発赤	92%	62%	2.44 (2.19-2.73)
痛風結節（確定）	30%	99%	39.95 (21.06-75.79)
痛風結節（疑い）	20%	100%	33.99 (10.71-107.85)
血清尿酸値が >6mg/dL	67%	78%	3.0 (0.85-10.57)
血清尿酸値が 男性 >7 mg/dL 女性 >6 mg/dL	57%	92%	7.61 (5.31-10.91)
Podagra	96%	97%	30.64 (20.51-45.77)

- Podagraとは第1MTP関節の再発性の関節炎
- 痛風発作は典型的には中年以降の男性に起こる24時間以内に完成する急性かつ重篤な下肢の単~少関節炎で時に広範囲の発赤を伴う
- 穿刺液が得られなくても、上記の特徴があり繰り返しているなどのエピソードがあれば臨床的に痛風と診断して良い

2015 ACR/EULAR criteria

- Step 1 診断基準の適応

少なくとも 1 つ以上の関節/滑液包の腫脹、疼痛がある場合にこの診断基準は適応される

- Step 2 結晶の検出

症状のある部位からの検体で尿酸ナトリウム結晶が同定されれば痛風と診断される

上記を満たさなければStep 3 へ

• Step 3 スコアリング（合計23点）

Clinical	部位	足首か中足部(第1MTP関節以外)	1点
		第1MTP関節を含む	2点
	関節を超える発赤	左記のうち：1つ	1点
	痛くて触れない	2つ	2点
	痛くて活動制限あり	3つ	3点
	痛みが24時間以内に最大となる かつ14日間以内に改善 かつ間欠期には症状は完全消失	典型的なエピソードが1回 典型的なエピソードが2回以上	1点 2点
	痛風結節	あり	4点
Laboratory	血清尿酸値	< 4 mg/dL	-4点
		6-8 mg/dL	2点
		8-10 mg/dL	3点
		≥ 10 mg/dL	4点
	関節液、滑液の検査	尿酸結晶なし	-2点
Imaging	症状のある部位のエコー or dual-energy CT	double-contour sign陽性 or 尿酸の沈着あり	4点
	レントゲン	骨びらん	4点

検査特性

- 8点以上をカットオフとすると、感度92%、特異度89%という検査特性であった
- 臨床所見と血清尿酸値のみで、画像検査や尿酸結晶の有無が不明である場合は感度85%特異度78%であった
検査未施行の場合や、血清尿酸値 4~6mg/dLの場合は各項目0点とする
- 画像検査の点数が高い...

どの関節が侵されるか？

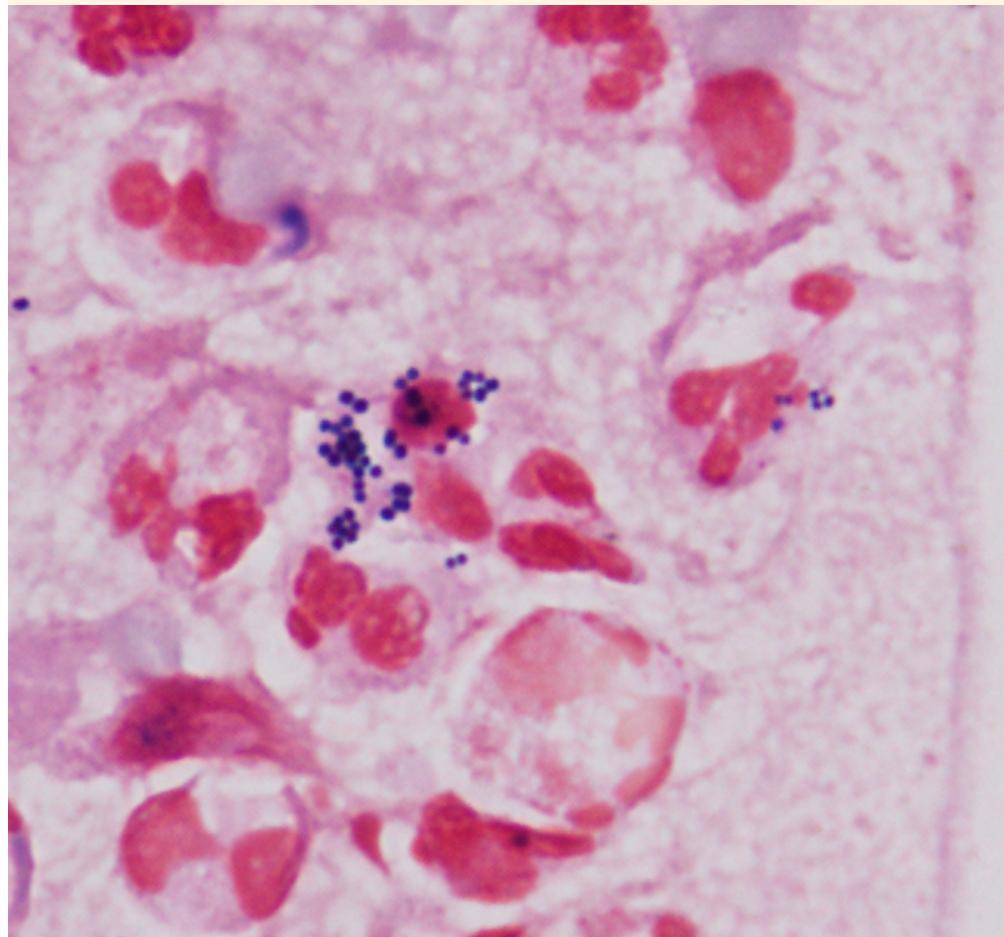
- 第1MTP関節が最も多い（平均で73%と報告される）
BMC Musculoskelet Disord. 2016; 17: 69.
- 全身どこにでも結晶は沈着しうる
関節のみならず、腱鞘滑膜炎や滑液包炎の形を
とることも時々ある
- 脊椎に結節を形成し、脊髄圧迫による下肢の麻痺を生
じた報告なども存在する
J Radiol Sci 2011; 36: 73-78.
Neurol India. 2015; 63: 284-5.

肘の滑液包炎は時々出会う



- CKDのある50歳男性
肝硬変とSBPで入院中に
右肘の疼痛、発赤が出現
- 元々痛風発作の既往あり
今回も痛風性肘滑液包炎と
考えられたが...

穿刺液をグラム染色すると…



- グラム陽性球菌が見える！
(尿酸結晶も検査室では
指摘された)
- 培養検査でMRSAを検出し
抗菌薬治療を要した

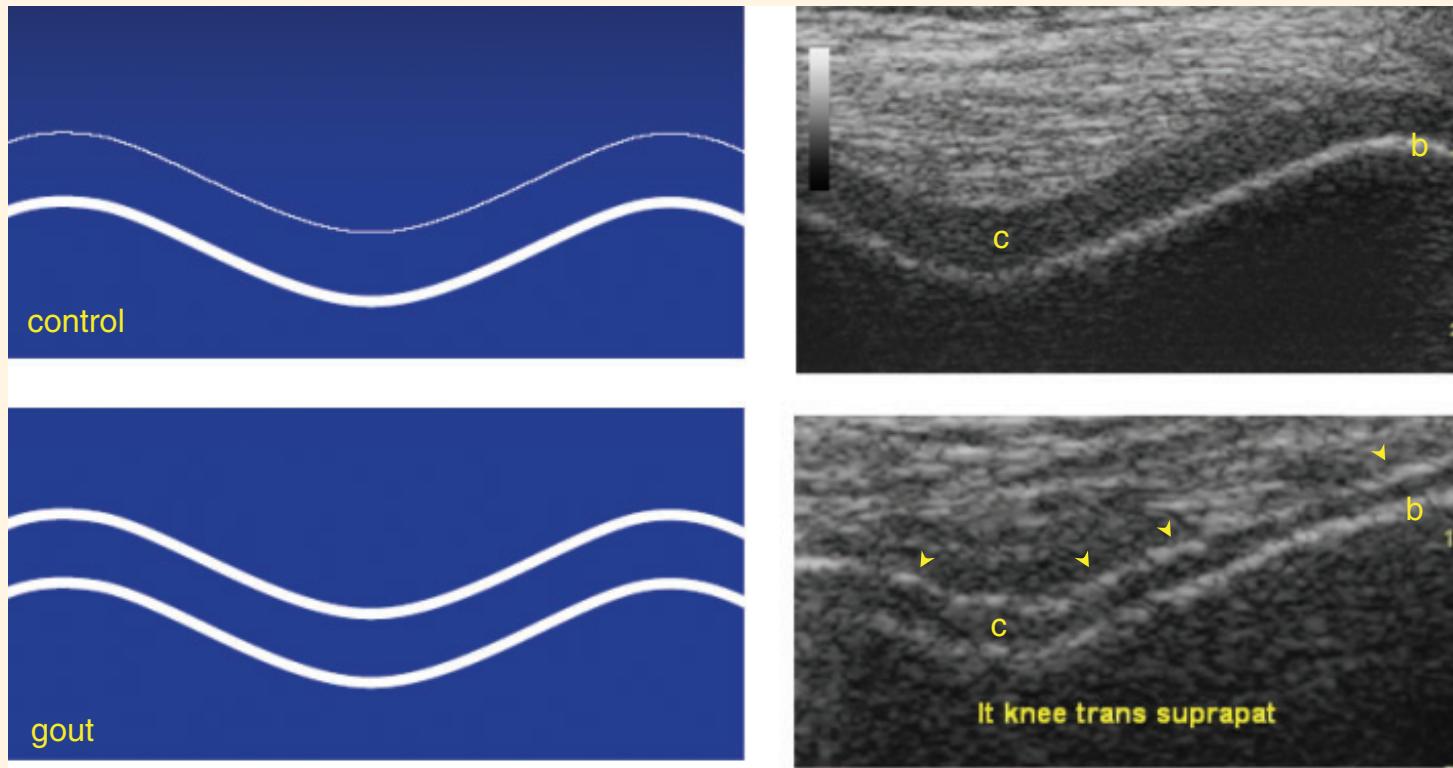
感染の合併に注意

- たとえ、穿刺液で痛風結晶が見えても
油断してはいけない
 - まれに痛風発作と感染性関節炎が合併するので
穿刺液はグラム染色し培養に提出しよう
- ※合併例は多くの場合、膝や肩などの大関節で
外傷や痛風結節の自壊により感染を来す

画像検査

- 一般的に急性期の痛風発作に対して画像検査は診断に寄与しないとされていた
- 10年ぐらい経過した慢性の痛風性関節炎であれば骨びらんなどの変化がレントゲンでも見られる
- 最近はエコーやdual energy CTなど新しい画像検査の有用性が報告されている AJR 2013; 201: 515-525.
Arthritis. 2013; 2013: 673401.
Skeletal Radiol 2014; 43: 277-281.

痛風の関節エコー所見

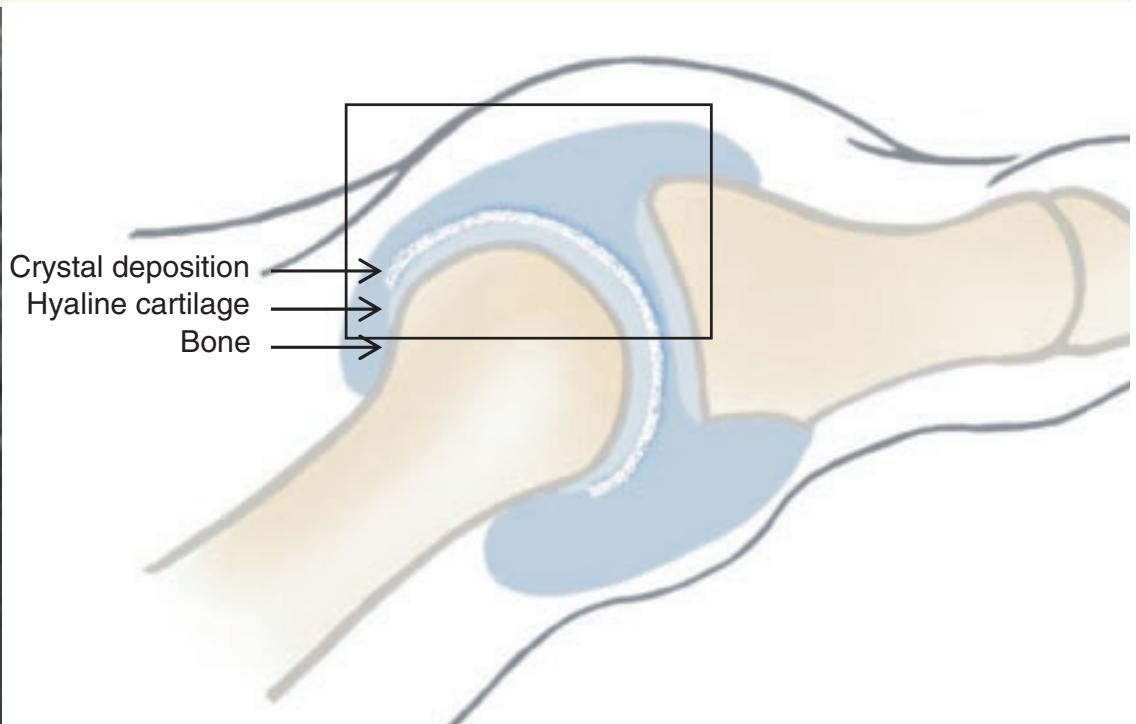
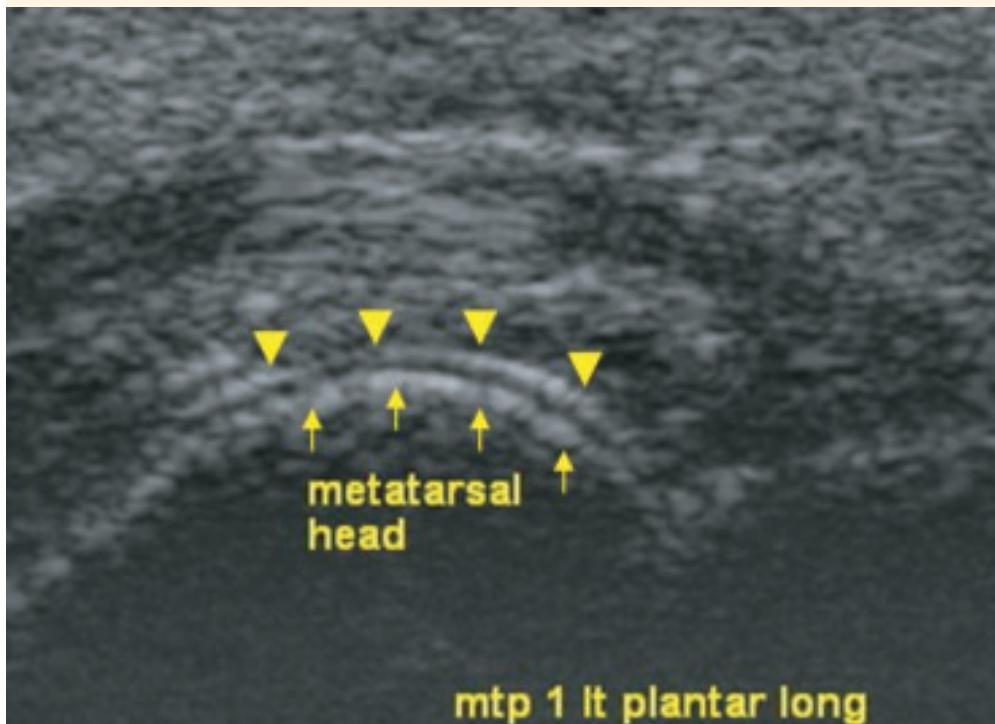


- エコーによるDouble contour signは、痛風以外の関節炎ではほとんど認められず、非常に特異度の高い（ほぼ100%）所見である

Rheumatology 2007; 46: 1116-1121.
Med Ultrason 2015; 17: 535-540.

- Double contour sign 2重の輪郭線

硝子軟骨などの周囲に高エコーのラインが見える
連續性でも非連續性でも、どちらでもよい



Dual-energy CT

- 異なるエネルギーを用いて
尿酸結晶を検出するCT

- 尿酸結晶の検出は感度、
特異度共に優れるらしい

Skeletal Radiol 2014; 43: 277-281.

- ただしCPPDとの鑑別は
困難とされる



痛風発作の診断に関して

- 痛風発作の診断は既往や、疼痛部位、臨床経過などから臨床診断可能である
- ただし、穿刺可能であればなるべく穿刺して、感染の合併も考慮して必ず培養に提出する
- 画像検査としてエコーは簡便で有用性が高くCTも診断に役立つ場合がある

痛風発作の治療

痛風の急性期の治療

- NSAIDs、コルヒチン、ステロイド
　どのが効果は優れるということはない
　単関節ならステロイド関節内注射も良い
- 24時間以内に治療を開始したほうが良い
- 腎機能や糖尿病、薬物相互作用などを
　考慮して使用薬剤を決定する

投与方法（痛風発作の治療）

	処方例	副作用	注意事項
NSAIDs	ナプロキセン： 初回400～600mg その後200mgを1日3回	消化管出血 腎障害	消化性潰瘍の既往や 腎機能など投与前に チェック
コルヒチン	0.5mg 1日2回 (Loadingで1mg)	嘔気、下痢など 消化器症状	腎機能など投与前に チェック
ステロイド	PSL0.5mg/kgから開始し 7～10日間で漸減終了	高血糖、高血圧 不眠など	糖尿病など投与前に チェック

慢性期の高尿酸血症の治療

治療を行う前に考えること

- 痛風発作を伴う高尿酸血症は尿酸降下療法の適応となり食事、運動療法や薬物治療が必要となる
- 高尿酸血症がある人は心血管イベントのリスク、死亡率が高く、介入すべき問題が多数あることが予想される
→外来担当医にとっては長いお付き合いになる

痛風は単なる関節炎ではない

- 高尿酸血症と高血圧症には強い関係がある

高尿酸血症は高血圧発症のリスクである

N Engl J Med. 2008;359:1811-21.

- 痛風の既往は心血管イベントだけでなく、

全死亡率を上昇させる

Ann Rheum Dis. 2015;74:631-634.
Ann Rheum Dis. 2012;71:924-928.

- 高尿酸血症は慢性腎臓病の発症、進展の

リスクである

Am J Kidney Dis. 2013;61:134-146.
BMC Nephrology 2014;15:122.

痛風発作はチャンス！

- 痛風発作は自覚症状が強いため、病院嫌いでもほぼ間違いなく受診してくれる
- 重要なのは痛風発作でなく、生活習慣病などの評価と治療だが、しばしば無視されている

イギリスのプライマリケア医を対象とした調査で痛風と診断した患者でeGFR、血糖値を記録していたのはそれぞれ11%、53%のみであった

BMC Family Practice 2013, 14: 170.

- 頑張って外来へ繋げて、高尿酸血症やその他の合併症に介入しよう！

介入前にチェックすべきこと

- ・ 尿酸が上昇しやすい基礎疾患を持っていないか？
- ・ 尿酸の上昇しやすい薬剤を使用していないか？
- ・ 肥満、糖尿病、高血圧、脂質異常症、慢性腎臓病、心疾患、尿路結石などの合併症はないか？

尿酸値を増加させる薬剤、疾患

- ・ サイアザイド、ループ利尿薬、ナイアシン、ピラジナミド、カルシニューリン阻害薬など
アスピリンも尿酸値を上昇させる
- ・ プリン体の代謝障害（Lesch-Nyhan症候群など）
乾癬（表皮細胞の代謝亢進）
骨髄、リンパ増殖性疾患

生活習慣の改善指導は必ず行う！

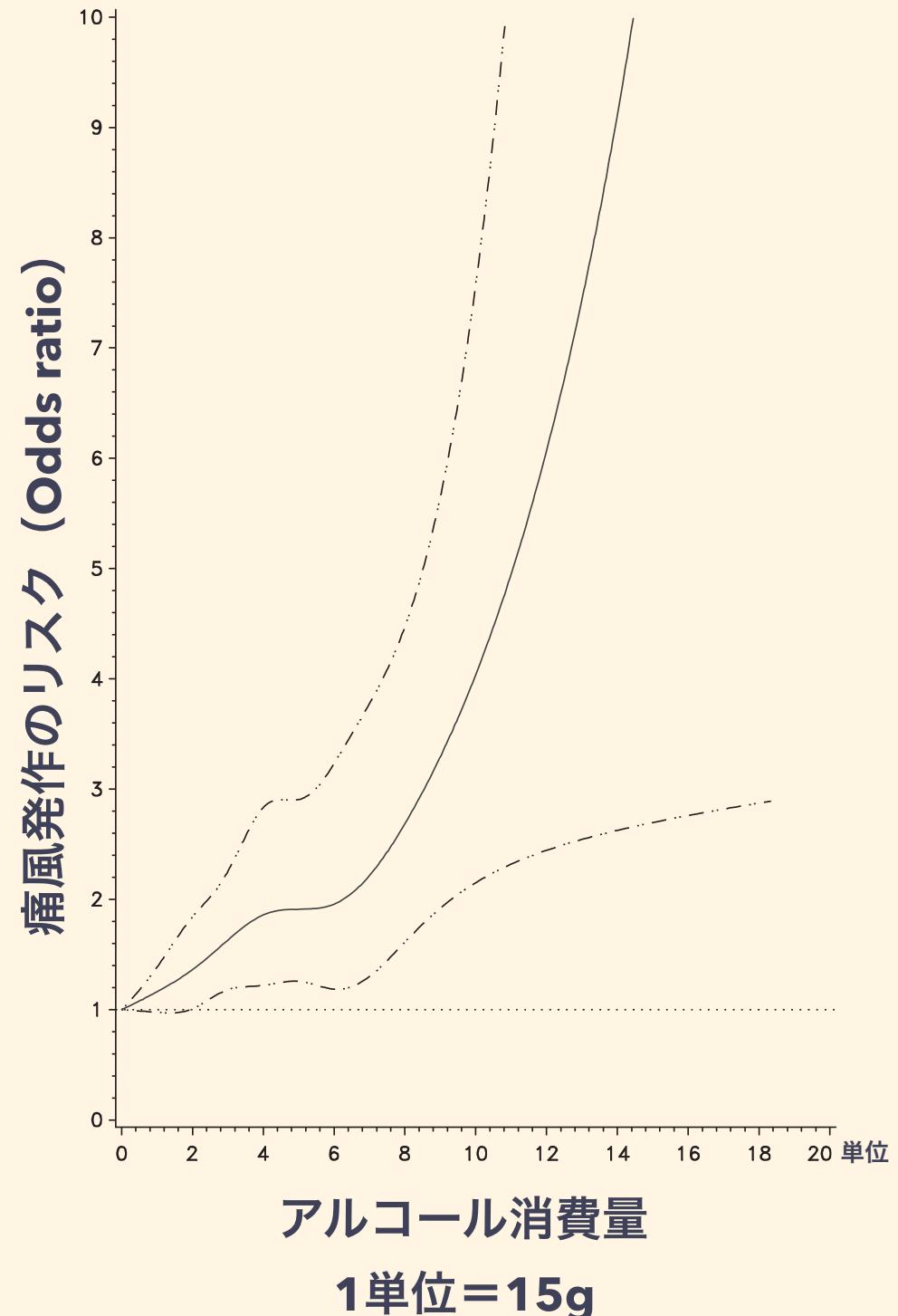
- ・ 発作を減らすことが示された食事療法はないが飲酒、内臓肉、果糖を含む食品などは避けたほうがよいとされている
- ・ 乳製品やカフェイン、さくらんぼなどは尿酸値を低下させる可能性がある
- ・ 糖尿病、高血圧、脂質異常症など合併している場合必ず適正な減量や運動、生活習慣などの指導を行う
- ・ 可能であれば、利尿薬などは中止する

Arthritis Care Res. 2012; 64: 1431-1446.
Arthritis Care Res. 2012; 64: 1447-1461.

アルコールは 何を飲んでもダメ

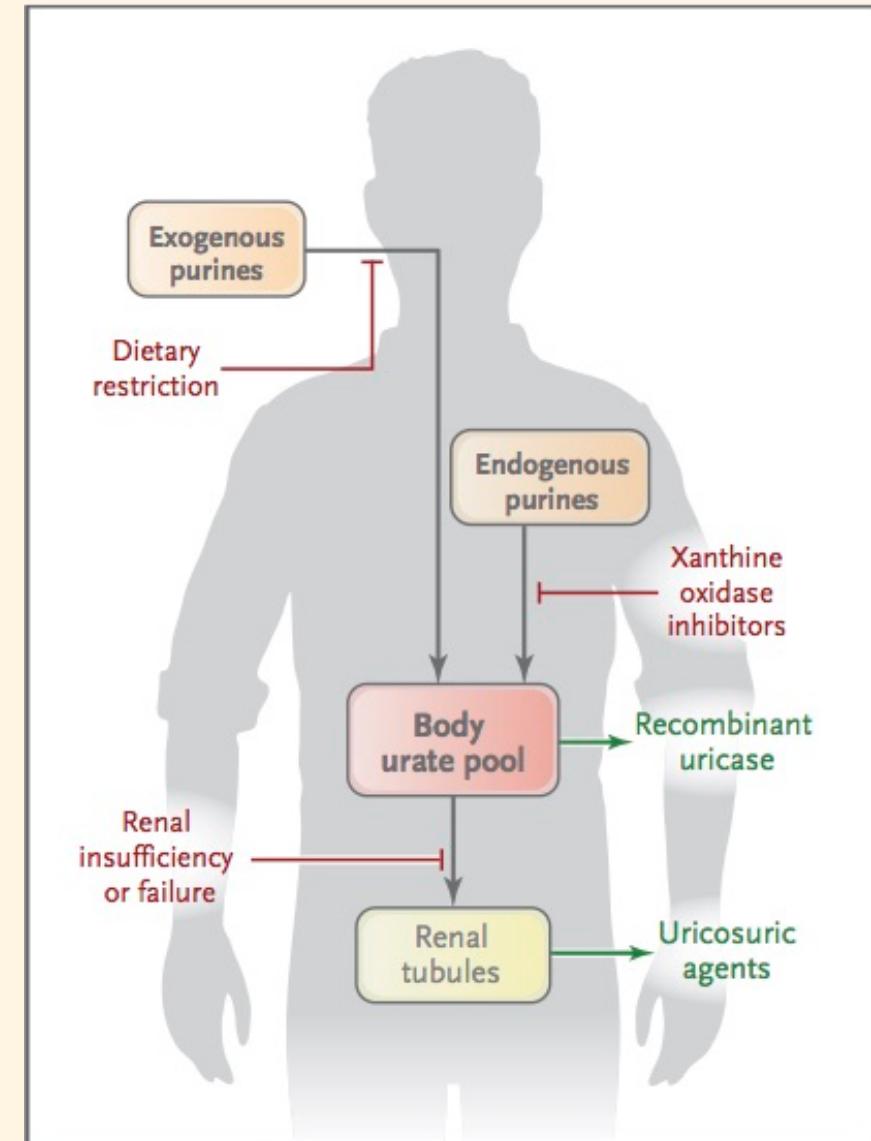
- ・ ビールもワインも何でも
発作のリスクを上昇させる
- ・ 消費量が多いほど
発作のリスクを上昇させる

Am J Med. 2014; 127: 311-318.



食事療法のみでは不十分

- 尿酸の半分以上は体内での代謝産物として產生される
- 食事療法のみでは尿酸値のコントロールは困難である



尿酸降下療法の適応

- 痛風を起こし、かつ以下のうち 1 つを認める
 - ①痛風結節を伴う
 - ②年 2 回以上の痛風発作
 - ③ CKD Stage 2 以上 (GFR<90mL/min)
 - ④尿路結石の既往

Phys Sportsmed. 2011; 39: 98-123.

Arthritis Care Res. 2012; 64: 1431-1446.

Lancet. 2016 Apr 21.

第一選択薬はアロプリノール

- 腎機能に応じて用量調節が必要である
少量から開始し、2~4週間ごとに評価し
投与量を調整する
- 治療目標は血清尿酸値6mg/dL未満
- アロプリノールが使用できない場合には
フェブキソstatt (フェブリク[®]) や
プロベネシド (ベネシッド[®]) を使用する

痛風発作予防薬

- ・ 慢性期でも尿酸降下薬を開始すると痛風発作が増える
- ・ 尿酸降下薬内服中に痛風発作をきたすと、服薬コンプライアンスの低下を招いてしまうので痛風発作予防も同時にを行うことが推奨される
- ・ コルヒチン0.5mg 1日1~2回、NSAIDs少量投与など
- ・ 予防内服の期間は定まっていないが、6ヶ月までは行った臨床試験がある

注意すべきコルヒチンの副作用

- ・ 最も多いのは下痢などの消化器症状
- ・ 高用量、腎機能障害時には骨髓抑制や横紋筋融解心筋障害など重篤で致死的な副作用を起こす
- ・ CYP3A4によって代謝されるため、CYP3A4を阻害する薬剤との併用に注意が必要である
(シクロスボリン、タクロリムス、ケトコナゾール、クラリスロマイシンなど)

クラリスロマイシンとコルヒチンの併用で
10.2% (9/88人) が死亡したという報告がある

無症候性高尿酸血症はどうする？

- ・ 無症候性＝痛風発作を起こしたことがない
- ・ 無症候性高尿酸血症に治療介入して痛風発作が減らせたり、腎機能障害の進行を遅らせるかはまだわかっていない
- ・ 現在のところ欧米のガイドラインでは無症候性高尿酸血症に薬物療法を推奨していない

- 無症候性高尿酸血症は腎機能障害の発症、進行の独立したリスクであることは確からしい
日本人でもCKDのない2059人を5年間追跡したところ
尿酸値が4mg/dL未満の群と比較し、5.9mg/dL以上の群では
CKD発症のリスクは2.1倍となる Circ J. 2016; 80: 1857-1862.
- 無症候性高尿酸血症を伴うCKD患者に尿酸降下療法を行い、eGFRの低下を抑制できたという報告はいくつか存在するが、まだ確立しているとは言えない
Am J Kidney Dis. 2015;66:945-950. BMC Nephrology 2015;16:58.
- 無症候性高尿酸血症患者には高血圧、脂質異常症
肥満などの生活習慣病が有意に多い Circ J. 2016; 80: 1857-1862.
PLoS One. 2015;10:e0137449.

まとめ

- 痛風発作は臨床診断によるところが大きい
- 痛風患者では生活習慣病の評価を必ず行い
食事、運動などの生活指導が非常に重要である
- 尿酸降下薬を使用する場合は痛風発作予防薬を
可能な限り併用する
- 無症候性高尿酸血症に対する薬物療法は有効な
可能性はあるが根拠は強くない
まずは他の生活習慣病などの評価を行い適切な
食事、運動などの生活指導が非常に重要である