

Clinical question 2015年3月
J Hospitalist Network

痛風・高尿酸血症

東京ベイ・浦安市川医療センター

総合内科 遠藤 慶太

監修 江原 淳

分野：膠原病 テーマ 治療 予防

症例 54歳男性

主訴 親指の付け根が腫れた

現病歴

- ・2年前に痛風と診断され鎮痛剤で改善
- ・尿酸降下療法は受けていなかった
- ・2日前から足の親指の付け根が腫れ、歩行すら辛い
ため外来受診

既往歴 高血圧

内服 アムロジピン5mg/日

社会歴 飲酒：ビール700ml/日 喫煙：1箱 ×20年

身体所見

全身状態良好 BT36.8 BP124/80 HR84

頭頸部 特に問題なし 心肺雑音なし 腹部所見なし

右第1中足趾関節の腫脹・発赤・疼痛あり

その他の関節の腫脹や発赤はなし

痛風発作の臨床スコア9点で診断(後述)

急性期発作としてNSAIDsを処方

次回2週間後の外来予約をして思ったこと

痛風を起こしたら尿酸値を下げたほうがよい？

起こしてなくても尿酸値が高ければ下げたほうがよい？

Clinical Question

- 痛風とはどんな病気か
- 痛風患者の尿酸を下げて再発は起こしにくくなるか（二次予防）
- 無症候性高尿酸血症の患者でも尿酸降下療法は有効か（一次予防）

痛風とは

尿酸結晶が組織に沈着し関節炎を起こした状態

N Engl J Med 2011; 364:443-452

高尿酸血症は痛風と関連する

尿酸濃度	痛風発作
7.0 mg/dl 以下	0.1%/年
7.0 - 8.9 mg/dL	0.5%/年
9.0 mg/dL 以上	4.9%/年
〃	22 %/5年

Am J Med 1987;82:421

尿酸 \geq 7.0 mg/dLで生理的に凝集

Arthritis Rheum 1972;15:189-92

痛風を放置すると

- 無治療の痛風は20年で3/4が結節形成

Arthritis Rheum 1973;16(4):431

- 痛風発作後無治療の場合、1年で62%、2年で78%、10年で93%が再発

Gout and gouty arthritis. In: Textbook of Medicine, Beeson PB, McDermott W (Eds), Saunders, Philadelphia 1958. p.595

→ただし両者とも非常に**古い**文献

痛風の診断

関節穿刺で尿酸結晶を同定すべき
= Gold standard

臨床診断:

足痛風/結節/コルヒチンの治療反応性(2b, D) ±
画像所見(2b, B)の組み合わせ

臨床予測スコア

Arch Intern Med. 2010;170(13):1120-1126

オランダの家庭医が単関節炎と同定した381人を対象とした前向き研究
Reference standardを関節穿刺で尿酸結晶同定とした際の臨床スコア

因子	臨床スコア
男性	2.0
過去の発作歴	2.0
発作から1日以内	0.5
関節の発赤	1.0
病変がMTP関節	2.5
高血圧※	1.5
尿酸>5.88mg/	3.5

スコア	結晶陽性
≤4	2.2 %
4 - 8	31.2 %
≥8	82.5 %

≥8では化膿性関節炎は0%
だった

※または狭心症・心筋梗塞・心不全・脳血管疾患・TIA・末梢血管疾患のいずれかの既往

痛風発作(関節炎の治療)

- 急性痛風の治療：副作用等のリスク考慮の上、

Colchicine (1b) (<2mg/day)

NSAIDs(1a)

PSL (関注(4), 内服(1a), 筋注(1a))

上記三つの中の比較をした質の高いevidenceはない

それぞれ有効というconsensusはある

Clinical Question

- 痛風とはどんな病気か
- 痛風患者の尿酸を下げて再発は起こしにくくなるか（二次予防）
- 無症候性高尿酸血症の患者でも尿酸降下療法は有効か（一次予防）

急性発作の予防

①生活指導:

減量・運動習慣・禁煙・アルコールや糖分の
過剰摂取について助言すべき(5,D)

→再発を減らしたというevidenceはない

Ann Rheum Dis 2014;73:328–335.

②薬物療法：尿酸 ≤ 6.0 mg/dl以下が目標

6以下は6以上に比べ再発リスク・結節数ともに
有意に少ないという報告

Arthritis Rheum. 2007;57(7):1324-8.

尿酸降下治療の適応

痛風性関節炎があって、かつ以下の一つ

結節がある (LOE A)

EULAR: Ann Rheum Dis. 2006; 65(10): 1312–1324.

年二回以上の痛風発作がある (LOE A)

Arthritis Rheum 2004;50:937-43

慢性腎臓病stage2以上 (LOE C)

尿酸結石既往 (LOE C)

2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1:
Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia

薬物療法

アロプリノールが第一選択(2b all)

代替薬は排泄促進薬(ベンズブロマロン) (2b)

or フェブキソスタット(2b)

軽-中等度の腎機能障害がある場合、

アロプリノールは50-100mgで開始し、

副作用に注意しつつ目標値へ増量(4)

Febuxostat VS Allopurinol

F 80 mg vs F 120 mg vs A 300 mgのRCT

52週間後の尿酸6以下の達成率:

F80, F120は2.5-3倍A300より高かった。

N Engl J Med 2005;353:2450-2461

F 40mg vs F 80mg vs A 300mg のRCT

6ヶ月後の尿酸6以下の達成率:

F80 (67%) > F40 (42%) = A300 (45%)

腎機能障害患者(CrCl30-59)では F80 (72%) > F40 (50%) > A200 (42%)

Arthritis Res Ther. 2010; 12(2): R63

薬価

アロプリノール 100mg錠 25円

後発品多数 約 6円

100mg/日で月180円、年間2160円

フェブリク錠10mg 31.10円

10mg/日で月933円、年間11196円

生涯投与であることは考慮すべきだろう

治療期間

一度治療を始めたら期間は無期限で効果がある限り
続けるべき

アロプリノール年間2ヶ月だけ投与は毎日1年間投与と比べて、最初の1年は不変だったが、2年目から発作が増えた

J Rheumatol. 1989;16(9):1246

尿酸を一度下げた患者も、治療中止すると発作の再発や結節を大多数が起こす

Arthritis Rheum 2006;55:786

Clinical Question

- 痛風とはどんな病気か
- 痛風患者の尿酸を下げて再発は起こしにくくなるか（二次予防）
- 無症候性高尿酸血症の患者でも尿酸降下療法は有効か（一次予防）



無症状でも尿酸9以上なら治療推奨

*：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(腎障害と尿路結石以外は血清尿酸値を低下させてイベント減少を検討した介入試験は未施行)

▶ 1 治療目標

ステートメント

- 1 高尿酸血症の治療では、予後に関係する肥満、高血圧、糖・脂質代謝異常などの合併症もきたしやすい高尿酸血症の発症に関連する生活習慣を改善することが最も大切である。 **エビデンス2a** **コンセンサス1** **推奨度A**
- 2 痛風関節炎を繰り返す症例や痛風結節を認める症例は薬物治療の適応となり、血清尿酸値を6.0mg/dL以下に維持するのが望ましい。 **エビデンス2a** **コンセンサス1** **推奨度A**
- 3 無症候性高尿酸血症への薬物治療の導入は血清尿酸値8.0mg/dL以上を一応の目安とするが、適応は慎重にすべきである。 **エビデンス3** **コンセンサス2** **推奨度C**

項目3について本文の抜粋：

欧米では無症候性高尿酸血症に対する薬物治療に否定的な見解をとっている。このためか米国では痛風結節を有する重症な痛風患者はわが国に比べて多く、一定レベル以上の無症候性高尿酸血症は痛風関節炎の発症予防を目的として治療すべきものと考えられる。 **本当？**

CKD患者では？

CQ 7 高尿酸血症は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか？

- 高尿酸血症は CKD の進展に影響を及ぼす可能性がある。

CQ 8 CKD の進展を抑制するために、高尿酸血症の治療は推奨されるか？

推奨グレード C1 CKD 進展抑制を目的として、高尿酸血症の治療を考慮してもよい。

確固たる推奨ではない

海外のガイドラインではどうか？

無症候性高尿酸血症の薬物治療は痛風関節炎・
腎機能障害・CVイベントの予防には推奨されない
(2b)

3つのstudyがあるのみで、3-12ヶ月尿酸降下療法
行ってもeGFR・蛋白尿は行わない群と有意差なし。
痛風発作や心血管イベントの予防についてはstudy
なし。

無症候性高尿酸血症を治療すべきか？

一次予防についての日本と海外の立場

日本：効果は自明として行うべき

海外：evidenceに乏しく現時点では推奨しない

→ただし、薬物療法には有害事象がある

尿酸降下薬の副作用

Allopurinolは3-5%に皮疹、WBC/Plat減少、下痢、
薬剤熱を起こす。

UpToDate:Prevention of recurrent gout

CONFIRM trial

sub解析にてrashは6%,18人がrashのため研究終了。

A群で1人PSLを要する重症薬疹。死亡はなし。

Arthritis Res Ther. 2010; 12(2): R63.

尿酸降下薬の副作用

Allopurinol hypersensitivity syndrome(AHS)

紅斑・発熱・肝障害・好酸球上昇・急性腎障害

頻度は0.1% だが致死率25%

大多数の症例が200-400mgをCKD患者に使用していた

ほとんどの症例が欧米dose(300mg以上)起きているという
ことは考慮すべきだろう

Arthritis Care Res. 2013;65(4):578-584

Allopurinolの副作用はABPC, thiazide, ACE-I併用で増加

N Engl J Med 2011; 364:443-452

Take Home Message

- 痛風は急性期はコルヒチン/NSAIDs/PSLで治療
急性期(2週間程度)は尿酸降下治療を行わない
- 現在痛風患者の尿酸硬化療法で確固たるコンセンサスがあるものは、年二回以上繰り返しているか結節があるかのみ。
但し副作用・コスト・生涯投与など患者と話しあって決めるべきだろう
- 無症候性HUは現時点で腎機能障害・心血管イベントの抑制につながるevidenceは高くない。強い推奨はない
- allopurinolの副作用が致命的となることに留意する