

Pharmacotherapy Seminar

薬物療法セミナー(4)

Hyperuricemia・Gout

高尿酸血症・痛風

(株)スギ薬局

薬事研修センター

2019年8月

Key words

- ① フェブキソスタットは**胆汁排泄型**、アロプリノールは**腎排泄型**である。
- ② 病型分類に腸管から尿酸排泄が低下する「**腎外排泄低下型**」が追加された (GL2019)。
- ③ 食事療法の主眼はプリン体制限から**総エネルギーの制限**に移行している。

1 高尿酸血症治療ガイドライン (日本痛風・核酸代謝学会)

第2版 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 2010、2012年追補版

(ガイドラインに基づく高尿酸血症・痛風の治療 2010、

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版 2012年追補ダイジェスト版)

第3版 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 2019 (2018. 12. 28 発刊)

1) 高尿酸血症と痛風の関係

痛風とは、「高尿酸血症が持続した結果、関節内に析出した**尿酸塩が起こす結晶誘発性関節炎**」を指す。高尿酸血症が長期間持続すると、関節滑膜に尿酸塩結晶の微小な沈着巣が形成される。結晶が関節腔内に離脱することによって痛風関節炎が生じる。皮下、関節、骨などに析出した尿酸塩結晶を中心とする肉芽組織が痛風結節である。尿酸塩や尿酸の析出により生じる他の病態に**痛風腎**や**尿路結石**がある。

高尿酸血症には**生活習慣病**或いは**メタボリックシンドロームの合併**が多い。無症候性高尿酸血症 (痛風の既往のない高尿酸血症) は単独では少なく、**約 80%に何らかの生活習慣病**を合併する。痛風は単なる関節炎疾患ではなく、高尿酸血症という全身的な代謝異常によるひとつの症状としてとらえるべきとされている。

2) 高尿酸血症の定義

高尿酸血症の定義は、一般に女性の血清尿酸値は男性よりも低い。性、年齢を問わず血中の**尿酸溶解濃度が 7mg/dL を正常上限とし、これを超える者**である。超える場合には生活指導を行う。**男女比は 20 : 1**。近年、高尿酸血症は、20歳～60歳代の全ての年齢層で増加している。特に30歳代で割合が高く、30%に認められたと報告されている。

* 痛風はなぜ男性に多いのか

痛風は圧倒的に男性に多い疾患である。東京女子医大の調査では男性が**98.5%**で女性は僅かに**1.5%**であった。これほど男女差のはっきりした疾患も少ない。その理由は、痛風の原因である尿酸の血液中の濃度 (血清尿酸値) が女性では男性より低いことによる。これは**女性ホルモンに腎臓から尿酸の排泄を促す作用がある**からである。閉経後に女性ホルモンの分泌が減ると尿酸は少し上昇する。50歳を越えると男女の尿酸の差は小さくなる。

痛風発作は血清尿酸値が 7.0mg/dL を越える状態が数年間以上は続かないと起こらない。こ

の 7.0mg/dL になるのに平均的な男性では尿酸値が 1.5mg/dL 上昇すると到達するが、女性では 3.0mg/dL 上昇しないと到達しないので、女性は高尿酸血症や痛風にもなりにくい。

尿酸基準範囲： 男性：3.5 ～ 6.4 mg/dL 女性：2.5 ～ 5.2 mg/dL

*** 高尿酸血症の有病率、男性は女性の 15 倍**

鳥取県の健康診断受診者約 5 万人の血清尿酸値を分析した結果、男性の有病率は女性の 15 倍と報告された。血清尿酸値の平均値はどの年齢層においても女性に比べて男性で約 1.0～2.0mg/dL 高かった。

男性では 40 歳代で最も高く、年代が上がるにつれて低くなっていた。女性では 50 歳代から徐々に高くなり、70 歳代で最も高くなっていた。有病率も同様の傾向を示した。

(MTPro 2014 年 9 月 18 日)

3) 高尿酸血症の病型

健常者は尿酸の産生と排泄の量が一定に保たれている。高尿酸血症では尿酸の生成と排泄のバランスが崩れて、血清尿酸値が上昇する。その成因によって**尿酸産生過剰型**、**尿酸排泄低下型**、**混合型**に分類される。尿酸の産生量の測定は不可のため、**尿中尿酸排泄量**と**尿酸クリアランス**を測定し、腎機能補正のためのクレアチニン・クリアランス (Ccr) を測定する。**GL2019** では、**腸管から尿酸排泄が低下する「腎外排泄低下型」**の概念が追加された。血清尿酸値の測定にはウリカーゼ・ペルオキシダーゼ法が用いられる。尿酸の測定は誤差が大きく、血液の他の成分の影響などを考慮すると 9.0%程度の変動となる。

	尿中尿酸排泄量		尿酸クリアランス
健常者：	0.483～0.509		7.3～14.7
産生過剰型：	>0.51	及び	≥7.3
排泄低下型：	<0.48	或は	<7.3
混合型：	>0.51	及び	<7.3

産生量の検討

$$\text{尿中尿酸排泄量 [mg/kg/時]} = \frac{[\text{尿中尿酸濃度 [mg/dL]}] \times [\text{60分間尿量 [mL]}]}{100 \times \text{体重 [kg]}}$$

排泄量の検討

$$\text{尿酸クリアランス [mL/分]} = \frac{[\text{尿中尿酸濃度 [mg/dL]}] \times [\text{60分間尿量 [mL]}]}{[\text{血症尿酸濃度 [mg/dL]}] \times 60} \times \frac{1.73}{\text{体表面積 [m}^2\text{]}}$$

$$\text{Ccr [mL/分]} = \frac{[\text{尿中クレアチニン濃度 [mg/dL]}] \times [\text{60分間尿量 [mL]}]}{[\text{血症クレアチニン濃度 [mg/dL]}] \times 60} \times \frac{1.73}{\text{体表面積 [m}^2\text{]}}$$

$$R = \text{尿酸クリアランス} / \text{Ccr} \times 100$$

∴Rは、通常8.3 (5.5 ～11.1) %を示し、原発性尿酸排泄低下型では低下する。

(引用：SAFE-DI ガイドラインシリーズ高尿酸血症・痛風)

4) 高尿酸血症のリスクについてのステートメント (GL2012 追補、GL2019)

ガイドラインにおけるステートメントには、エビデンスにより推奨度が次の 3 段階で示されている。

A：行うよう強く勧められる。B：行うよう勧められる。C：行うことを考慮してよい。

(1) 痛風関節炎

- ① 血清尿酸値が **7.0mg/dL を超えると**、高くなるに従って痛風関節炎の発症リスクがより高まる (推奨度 A)。
- ② **アルコール摂取量は (特にビール) は痛風発症リスクを用量依存的に上昇させる** (推奨度 B)。肉類、砂糖入りソフトドリンク、果糖の摂取量が多い集団、BMI の高い集団は痛風になりやすい (推奨度 B)。
- ③ コーヒー摂取量が多い、ランニング距離が長い。適度な運動を日常的に行う集団は痛風になりにくい (推奨度 B)。

(2) 腎障害

- ① 血清尿酸値は **慢性腎臓病 (CKD) の発症や進展と関係する** (推奨度 A)。
- ② IgA 腎症において高尿酸血症は腎機能予後関する危険因子である (推奨度 B)。
- ③ **GL2019：臓器保護の目的での尿酸降下薬の投与について**
腎障害を有する高尿酸血症患者に対して腎機能低下を抑制する目的では、「**実施することを条件つきで推奨する**」とした。
今回の推奨の根拠となったエビデンスは、2017年3月以前に論文化されたもので、フェブキソスタットを用いた日本発の多施設共同ランダム化比較試験 (RCT) FEATHER study や FREED 試験の腎イベント抑制効果の結果は含まれていない。

(3) 尿路結石

- ① 尿路結石の危険因子は、尿量低下、高尿酸尿である (推奨度 B)。
- ② 持続する **酸性尿は、尿路結石の最も大きな危険因子**である (推奨度 B)。
- ③ 尿酸排泄促進薬は、プリン体過剰摂取や酸性尿により、尿酸結石を促進させる (推奨度 B)。

(4) メタボリックシンドローム

- ① 血清尿酸値の上昇に伴ってメタボリックシンドロームの頻度は増加する (推奨度 B)。
- ② **内臓脂肪の蓄積に伴って血清尿酸値は上昇する** (推奨度 B)。

(5) 高血圧・心血管系疾患

①血清尿酸値は、将来における高血圧発症の独立した予測因子と捉えることが可能である（推奨度 A）。

②GL2019：臓器保護の目的での尿酸降下薬の投与について

高尿酸血症合併高血圧患者に対して生命予後改善や心血管病発症リスク軽減の目的、および高尿酸血症合併心不全患者に対して生命予後改善の目的では、いずれも「実施しないことを条件つき推奨する」（積極的には推奨できない）とした。

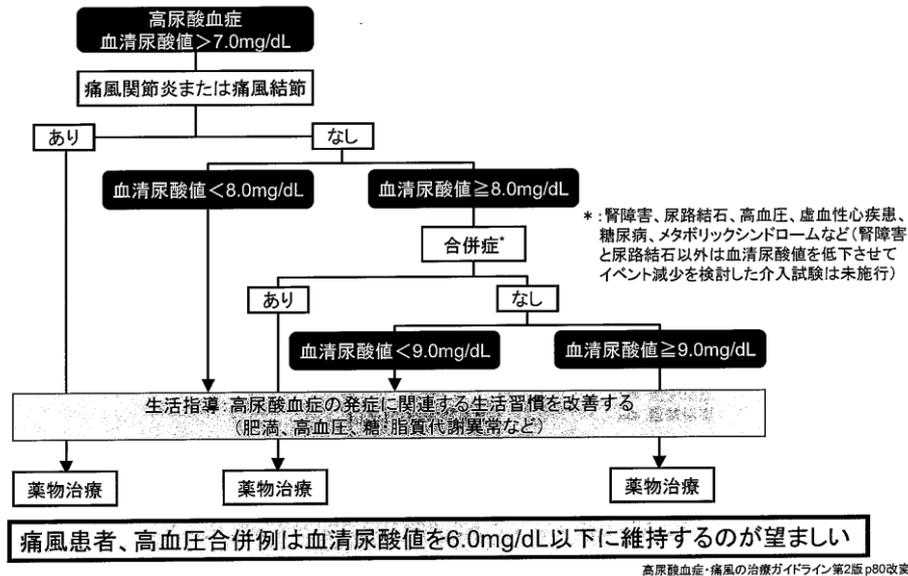
ただし、降圧薬使用中の高血圧患者は痛風や腎障害を合併しやすいため、これらを目的に尿酸降下薬を投与することは推奨されるとした。

(Medical Tribune 2019.1.18)

5) 高尿酸血症の治療基準

高尿酸血症の治療方針

～高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第2版～



高尿酸血症の薬物治療基準；6・7・8・9ルール

痛風発作または痛風結節	合併症*	薬物治療開始基準	目標値
なし	なし	9mg/dL 以上	6mg/dL 以下
なし	あり	8mg/dL 以上	6mg/dL 以下
あり		7mg/dL 以上	6mg/dL 以下

合併症：腎障害、尿路結石、高血圧症、脂質異常症、虚血性心疾患、耐糖能異常、肥満、メタボリックシンドロームなど

2 高尿酸血症・痛風の治療薬

高尿酸血症治療薬

① 尿酸排泄促進薬：ベンズブロマロン（ユリノーム）、プロベネシッド（ベネシッド）、ブコローム（パラミジン）

② 尿酸生成抑制薬

・キサンチンオキシダーゼ（XOD）阻害薬：キサンチン（XODの基質）と類似した分子構造を有する：アロプリノール（ザイロリック、アロシトール）

・選択的XOD阻害薬：XOD以外の核酸代謝酵素を阻害しない：

フェブキソスタット（フェブリク）

トピロキソスタット（トピロリック、ウリアデック）

③ 尿アルカリ化薬：クエン酸K・Na水和物（ウラリットU）

痛風発作治療薬：コルヒチン、NSAIDs：

ナプロキセン（ナイキサン）、インドメタシン（インダシン、インテバン）、オキサプロシン（アルゴ）、プラノプロフェン（ニフラン）

(1) **フェブキソスタット（フェブリク）**：10mg, 20mg, 40mg錠、帝人ファーマ創製

日本発の高尿酸血症用薬；**45年ぶりの新薬発売**（2011年5月）

① キサンチンオキシダーゼ阻害薬（尿酸生成阻害薬）；

アロプリノール（ザイロリック）と類似作用機序。

② ラットでは、アロプリノールの10～20倍の酵素阻害を示す。

③ 臨床試験では、アロプリノールより尿酸値の低下速度が速い。

副作用がアロプリノールより軽減。**1日1回投与**。維持量40mg/日、最大投与量60mg/日。

④ **フェブキソスタットは胆汁排泄型、アロプリノールは腎排泄型。**

CYPの阻害・誘導がない。**相互作用が少ない。**

併用禁忌：ロイケリン、イムラン/アザニン

併用注意：ビタラビン、シダノシン（HIV 用薬）

- ⑤ ブロックバスター（blockbuster drug: 新しい発想の画期的新薬で、かつ、その対象疾患領域でダントツの売り上げを誇る医薬品）として、米国 2009 年、欧州 2010 年に発売した。

⑥ 臨床報告：

a. 腎保護作用及び心臓、脂質代謝への作用（MTPro 2015. 2. 25）

・アロプリノール 100～300mg/日群とフェブキソスタット 40mg/日群の血清尿酸値 6.0mg/dL 以下達成に関するメタ解析では、**有意な効果**が認められた。

・アロプリノールで十分な尿酸降下が達成できない CKD 患者で、アロプリノールをフェブキソスタットへ切り替えた結果、**推算糸球体濾過量（eGFR）**が改善したと報告されている。心臓手術後の高尿酸血症患者をランダムにアロプリノール群とフェブキソスタット群に分けて検討した NU-FLASH 試験では、フェブキソスタット群で **eGFR の有意な増加、尿アルブミン量の有意な低下**を認めている。

・NU-FLASH 試験で、フェブキソスタットは脈波伝播速度と平均血圧を改善し、有意に**左室肥大を抑制**したことが分かっている。

・脂質代謝異常を合併した高尿酸血症患者にフェブキソスタットを投与すると**中性脂肪と総コレステロールが低下**するという報告もある。

b. フェブキソスタットに腎イベント抑制効果（FREED 試験）

（Medical Tribune 2018.9.4）

・対象患者 1,070 例を登録、フェブキソスタット投与群（537 例、1 日 1 回 10mg で投与開始、4 週時に同 20mg へ増量、8 週時に同 40mg へ増量を目標とし、血清尿酸値 2.0mg/dL 以上を維持）とフェブキソスタット非投与群（533 例、血清尿酸値上昇に対して主治医によるアロプリノール 100mg 投与を検討）にランダムに割り付け、3 年間追跡した。

・両群で有意差が出たのは**腎機能障害の発生で、フェブキソスタット投与群で 25.5%有意に低かった**（ハザード比 0.745、95%CI 0.562～0.987、P=0.041）。その他の脳心血管イベントの評価項目では有意差が認められなかった

*フェブリックは「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の適応を取得した（2016 年 5 月）。造血器腫瘍などに対する化学療法によって癌細胞が急速に大量に崩壊すると、細胞内に蓄積されていた核酸などの成分が血中に大量に放出され、核酸は分解・代謝されて尿酸になり、大量の尿酸が体内に産生される。これは急性腎不全などの死に至る重篤な疾患につながる可能性がある。我国では、同適応を持つのは尿酸分解酵素であるラスブリカーゼ（ラステリック点滴静注）のみである。

(2)トピロキソスタット (ウリアデック 三和化学、トピロリック 富士薬品 2013年9月発売)

: 20mg,40mg,60mg 錠、1日2回朝・夕投与。

- ① 尿酸生成に関与するキサンチンオキシダーゼを阻害して尿酸生成を抑制することにより血清尿酸値低下作用を示す。
- ② 軽度～中等症の腎機能低下例において用量調節の必要がない。
- ③ 併用禁忌として、トピロキソスタットはフェブキソスタットと同様、XOD 阻害作用により骨髄抑制などの副作用増強が報告されているメルカプトプリン (ロイケリン)、アザチオプリン (イムラン/アザニン) が挙げられている。

アザチオプリンの代謝物であるメルカプトプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼ (XOD) の阻害により、メルカプトプリンの血中濃度が上昇することがアロプリノールで報告されている。トピロキソスタットとフェブキソスタットは、XOD 阻害作用を持つことから同様の可能性があるので併用禁忌とされている。

併用禁忌：ロイケリン、イムラン/アザニン

併用注意：ワーファリン、テオフィリン、ビタラビン、シダノシン (HIV 用薬)

*新規の痛風・高尿酸血症治療薬「ドチヌラド」(持田、富士薬品) が承認申請をした。

本剤は尿酸排泄促進薬に分類される。

尿酸排泄促進薬は、一般的に肝障害や薬物相互作用への懸念があり、本剤はアンメット・メディカル・ニーズ(いまだ満たされていない医療ニーズ、いまだ有効な治療方法がない疾患に対する医療ニーズ)を意識して開発されたとしている。(2018. 12. 25)

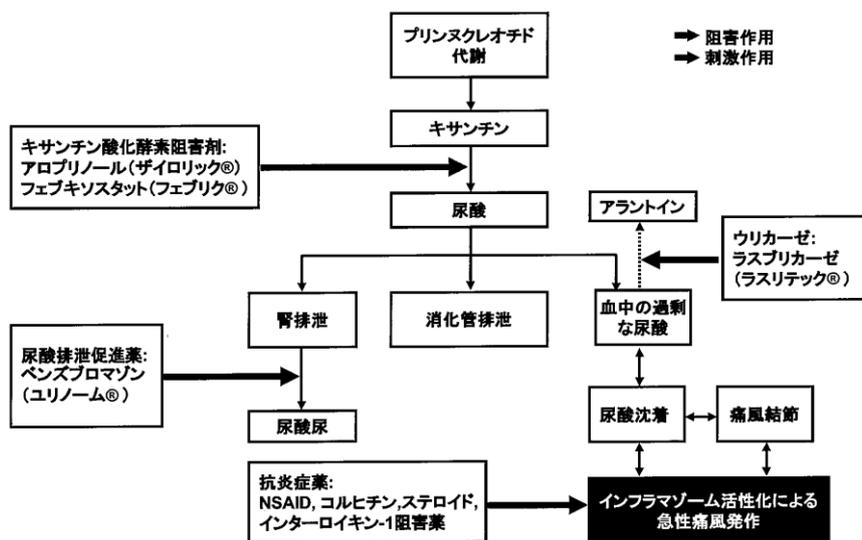
表1 尿酸降下薬の種類と特徴

分類(作用機序)	一般名(主な商品名)	特徴など
尿酸生成抑制薬 (キサンチンオキシダーゼ阻害)	アロプリノール (ザイロリック)	<ul style="list-style-type: none"> ・酸化物であるオキシプリノールにも強力なキサンチンオキシダーゼ阻害作用あり ・尿酸産生過剰型に用いる ・血清尿酸値の低下とともに尿中の尿酸排泄量も減少させ腎障害、尿路結石併発例にも有用 ・腎不全患者に過剰に投与すると腎排泄性のオキシプリノールが蓄積して過敏症候群、SJS、骨髄抑制等の重篤な副作用を起こすことがあり、腎障害の程度にあわせた投与量の調節が必要(表3)¹⁾
	フェブキソスタット(フェブリク)	<ul style="list-style-type: none"> ・わが国で開発された非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害薬で、多くの国で使用されている ・痛風関節炎を予防するため少量(10mg)からの使用が推奨される ・軽～中等度の腎機能低下例には用量調節の必要がない
	トピロキソスタット(ウリアデック、トピロリック)	<ul style="list-style-type: none"> ・わが国で開発された2剤目の非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害薬 ・1日2回の投与が推奨される
尿酸排泄促進薬 (尿細管からの尿酸再吸収を阻害し、尿酸排泄量を増加)	ベンズプロマロン(ユリノーム)	<ul style="list-style-type: none"> ・現在用いられている尿酸排泄促進薬のなかでは最も尿酸排泄作用が強い ・頻度は少ないが重篤な肝障害を起こすことがあり、定期的な肝機能検査が必要
	プロベネシド(ベネシッド)	<ul style="list-style-type: none"> ・通常、尿酸排泄低下型に用いる ・他の薬物との相互作用が多く、注意が必要
	ブコローム(パラミチン)	<ul style="list-style-type: none"> ・NSAIDsの1つとしてわが国で開発された
尿酸分解酵素薬 (尿酸を酸化し、アラントインに分解)	ラスブリカーゼ(ラスリテック)	<ul style="list-style-type: none"> ・癌化学療法に伴う高尿酸血症に対して用いる ・中和抗体による重篤な副作用を来すことがあるため、初回使用(最大7日間)後には用いない ・腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して投与を検討する

(引用：治療薬ハンドブック pp700 2018)

3 高尿酸血症治療薬の作用機序

高尿酸血症治療薬の作用機序



Christopher M Burns et al.:Lancet 2011;377:165-77を改変

*ラスブリカーゼ（ラスリテック点滴静注）：尿酸分解酵素製剤、遺伝子組み換え製剤、癌化学療法に伴う高尿酸血症、癌化学療法開始4～24時間前に1日1回30分以上かけて投与、最大7日間。尿酸をアラントインに分解する。尿酸は水への溶解度が低いので析出しやすい。アラントインは水溶解度が高い。

4 高尿酸血症の薬物治療

① 尿酸排泄低下型高尿酸血症には尿酸排泄促進薬を、尿酸産生過剰型高尿酸血症には尿酸生成抑制薬（アロプリノール、フェブキシスタット）を使用することを基本原則とする。

海外の研究でフェブキシスタットは、病型にかかわらずその有効性が報告されたが、我国のGL2012 追補版では、「フェブキシスタットにおいては病型分類による使い分けが必要ないかもしれないが、さらなる検討が必要」と解説が付け加えられた。

しかし我国でおこなわれたFORTUNE-2試験でもフェブキシスタットは病型にかかわらず血清尿酸値を低下させた。

②尿酸排泄低下型高尿酸血症に尿酸生成抑制薬のアロプリノールを用いると、**肝障害の頻度が高い**ことが報告されている。尿酸産生過剰型高尿酸血症に尿酸排泄促進薬を投与すると、尿中尿酸排泄量が増加する。高尿酸血症は**尿路結石のリスク**であり、このような使用

を避ける。すでに**尿路結石を合併している例（既往も含む）**では、**尿酸生成抑制薬**を使用する。（推奨度 C：GL 2012 追補）

③ 腎障害合併例では、尿酸排泄促進薬の有効性が低下する。尿酸生成抑制薬の**アロプリノール（ザイロリック）**は**腎排泄型**であるため、腎機能低下例では用法・用量の調整が必要である。**フェブキソスタット**は**胆汁排泄型**であるので、**腎障害合併例には最適であり、トピロキソスタットも**用量の調整なしで使用できる。

④ 尿酸排泄促進薬使用する場合は尿路結石の発現に注意し、**尿アルカリ化薬を併用**する。（推奨度 B：GL2012 追補）

⑤ 尿酸降下薬の投与のポイントが下記・表 4 に示されている。

表 4. 尿酸降下薬投与のポイント

1) 尿酸降下薬により急激に血清尿酸値が低下すると痛風発作を誘発することがある。従って、少量から開始して徐々に増量する。
2) 未治療の高尿酸血症においては、痛風発作消退 2 週後程度から尿酸降下薬を開始する。
3) 尿酸排泄促進薬を用いる場合には尿路結石のために尿アルカリ化薬を併用することが多い。
4) 尿酸降下薬開始後に痛風発作が起こることがある。この場合には、尿酸降下薬の投与量を維持し、抗炎症薬を併用する。
5) 腎機能低下例にアロプリノールを用いる場合には用法・用量を調節する。
6) 血清尿酸値のコントロール目標は 6.0 mg/dl 以下とする。
7) 尿酸降下薬の投与は長期にわたる。血清尿酸値のコントロールと副作用の早期発見のためにも定期的に血液・尿検査などを行い、モニターする。

* 米国リウマチ学会が痛風管理ガイドライン

”2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout” を発表した。

① 高尿酸血症に対する薬物療法は、**キサンチンオキシダーゼ阻害薬のアロプリノール（ザイロリック）**または**フェブキソスタット（フェブリック）**が**第一選択に推奨**され、いずれも尿酸生成抑制薬である。フェブキソスタットは腎機能低下例での用量調節がアロプリノールの比べ容易である。

② **血清尿酸値の目標は**、日本のガイドラインでは 6mg/dL であるが、米国のガイドラインは、「**少なくとも 6mg/dL 未満、多くの場合 5mg/dL 未満**」とすべきとされた。

③ キサンチンオキシダーゼ阻害薬で治療目標が達成できない場合は、尿酸排泄促進薬のプ

ロベネシド（ベネシッド）との併用が勧められる。治療抵抗性や従来治療への忍容性がある場合は“PEG化ウリカーゼ”による治療が適切だとしている。

痛風発作の第一選択薬は、NSAID コルチコステロイド又はコルヒチンが挙げられている。重症の場合は、これらの併用療法も可能とされている。

④さらにこれらの治療が無効であった場合には、開発中の適応外治療として、**生物学的製剤の抗IL-1製剤（anakinra）**による治療も記載されている。

5 痛風の薬物治療

<NSAIDs>

①急性痛風関節炎の疼痛は発症後 1～3 日が最も強い、**最初の 1 日に限り NSAIDs を比較的大量**に用いる。**NSAIDs パルス療法**が推奨され、ナプロキセン（ナイキサン）、プラノプロフェン（ニフラン）が適するとされている。**ナプロキセン 1 回 300mg を 1 日に限り 3 時間毎に 3 回まで投与**し、翌日以降の残存する疼痛に対しては常用量を数日間投与する。疼痛が軽快したら NSAIDs は中止する。

②痛風発作には**アスピリンを避ける**とされている。アスピリンは少量で血清尿酸値を軽度上昇させ、大量投与で低下させる。鎮痛作用を発揮する投与量では血清尿酸値を低下させる作用がある。痛風発作中に血清尿酸値を変動させると関節炎が重症化することがある。

表4 痛風関節炎に適応のあるNSAIDs一覧

適応	一般名	主な商品名	剤形	痛風発作の投与方法
痛風発作	インドメタシン	インデバン SP他	25mg, 37.5mg 徐放 カプセル	1回25mgを1日2回、症状により1回37.5mgを1日2回
	ナプロキセン	ナイキサン	100mg錠	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
	オキサプロジン	アルボ他	100mg, 200mg錠	常用量400mg, 最高量600mg
	プラノプロフェン	ニフラン他	75mg錠	1回150～225mgを1日3回、翌日から1回75mgを1日3回

日本痛風・核酸代謝学会 ガイドライン改訂委員会・編：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第2版、メディカルレビュー社、p75、2010より一部改変

(引用：治療薬ハンドブック pp701 2018)

<ステロイド>

①グルココルチコイドは NSAIDs 無効・禁忌・多発性関節炎などに投与される。経口投与の場合はプレドニゾロン 15～30mg/日を投与し、その後 1 週間以上かけて漸減する。

②ステロイドの関節内投与がある。穿刺排液後にトリアムシノロンアセトニド 20mg あるいはデキサメタゾン 1.65mg を投与する。トリアムシノロンアセトニド 60mg 筋注することがある。

<コルヒチン>

- ①かつては痛風発作に対してコルヒチン 0.5mg を 1 時間毎に内服し、総量 10mg になるまで続けるとされていた。コルヒチンの消化管障害は、関節炎に対する効果よりも先行する。
- ②ガイドラインでは、**コルヒチンは痛風発作の前兆期に 1 錠 (0.5mg) のみ**を用い、発作をとん挫させるために用いるよう勧めている。

*インフラマゾームの活性化について：痛風及びコルヒチンのメカニズムの解明

大阪大学免疫学フロンティア研究センターの齋藤達哉准教授、審良静男教授らは、様々な自己成分による炎症の誘導に関わる自然免疫機構である NLRP3 インフラマゾームの研究から、**痛風の発症・炎症が進行するメカニズムの詳細を明らかにした。**

(2013.3.18 研究成果リリース)

過栄養摂取により蓄積して**痛風の発症要因となる尿酸結晶は、マクロファージなどの自然免疫担当細胞を強く刺激することにより、ミトコンドリアの損傷を引き起す。**ミトコンドリアの損傷は、健康・長寿に関わる SIRT ファミリーに属する微小管機能の調節酵素 SIRT2 の活性低下につながる。SIRT2 の活性低下は微小管を介したミトコンドリアの空間配置変動を引き起こし、損傷ミトコンドリアを介した NLRP3 インフラマゾームの活性化が強く促進される。

痛風治療薬であるコルヒチンは、**微小管を作用標的としてミトコンドリアの空間配置変動を阻害することにより、NLRP3 インフラマゾームを介して発症する痛風の炎症症状を緩和すると考えられている。**コルヒチンは微小管の機能全般を阻害するので細胞・組織への傷害性が強く、治療薬として使用頻度は減少している。齋藤達哉准教授、審良静男教授らが、NLRP3 インフラマゾーム活性化を促進する因子として同定した チューブリンアセチル基転移酵素 MEC17 は、特定の微小管機能を調節する酵素であるため、コルヒチンに代わる副作用の少ない治療薬を開発する上での理想的な創薬標的と考えられる。また、NLRP3 インフラマゾームは 2 型糖尿病や動脈硬化の発症にも関わることが知られており、MEC17 はこれらの生活習慣病における創薬標的としても期待される。

6 関節内尿酸塩結晶の除去

- ① **痛風発作が生じている間に尿酸降下薬を開始すると関節内で尿酸の剥脱が促進されて関節炎が増悪あるいは遷延化すると考えられている。**
- ② **未治療の場合、痛風発作消退 2 週間くらいから尿酸降下薬を開始する。**
- ③ 痛風における血清尿酸値のコントロール目標は 6mg/dL 以下が妥当と考えられている。
- ④ 血清尿酸値を 1 年以上 6.0mg/dL 以下にコントロールすれば、約 60%で関節内から尿酸塩結晶が検出できなくなるとしている。また、**血清尿酸値を 6.0mg/dL 以下に保つと、3～33 ヶ月で関節内から尿酸塩結晶が検出できなくなったと報告されている。**しかし、関節内の尿酸塩結晶が完全に除去されたことを証明する方法はない。

⑤ 関節内の結晶が消失した場合でも血清尿酸値を上げるような生活習慣が続いていれば、尿酸降下薬は続けるべきとされている。

⑥ 一般的には生活習慣の改善も含めた高尿酸血症の治療は生涯継続する必要があると考えられている。しかし、服用中止の可能性について下記のような考え方がある。

7 尿酸低下薬は安定した尿酸値が得られてから、服用をいつ中止できるのか？

痛風患者は、30歳～60歳頃の方が圧倒的多く、70歳を超えると少なくなります。この理由は、尿酸産生量が、20歳～40歳頃に増加し、その後減少することが上げられます。60歳を過ぎると尿酸産生量が低下して高尿酸血症の頻度が減少することが報告されています。また、高齢になると免疫機能の低下により痛風発作自体を起し難くなることも知られています。結論として、痛風は生涯治療が必要な病気ですが、**高齢になると高尿酸血症が改善され、痛風発作を起こすことが少なくなるため治療を中止することが可能となる可能性があります。**しかし、30、40歳代の患者さんにとっては、数十年という先の長い治療が必要ということになります。

① **血清尿酸値を 6.0mg/dL 以下で良好にコントロールしていくとやがて関節内の尿酸塩結晶が溶けて無くなります。**尿酸塩結晶が溶けて無くなる間での期間は、尿酸コントロールが良好でも1～2年以上かかると考えられています。痛風外来での治療成績で、1年間を過ぎてから痛風発作を発症する患者もあり、少なくとも**2年以上のコントロール期間が必要**であると考えています。良好な尿酸コントロールを長期間続けていると関節内の尿酸塩結晶も溶けて無くなり、血清尿酸値自体も低下傾向を示します。

② **血清尿酸値が 4台や 5台前半が続くようであれば、尿酸降下薬の減量も可能です。**ユリノームで 12.5mg (25mg錠の半錠)、ザイロリックで 50mg (100mg錠の半錠) まで減量後も**血清尿酸値が 4台や 5台前半で維持できているようなら、尿酸降下薬の中止が可能**となる可能性があります。この場合は、尿酸降下薬を 2週間程度中止して尿酸クリアランス検査(正常値：6.2～12.8ml/分)を実施して、このまま服薬中止が可能かどうか判断することになります。

(両国東口クリニック Homepage より抜粋)

8 Ca拮抗薬アゼルニジピン(カルブブロック)の高血圧患者の尿酸代謝に及ぼす効果

高血圧患者の25%に高尿酸血症が合併する。従来カルシウム拮抗薬は尿酸代謝に影響を及ぼさないと考えられていたが、一部のカルシウム拮抗薬(ニフェジピン：アダラート、シルニジピン：アテレック)は尿酸(UA)値を低下させると報告されている。

外来通院中の降圧不十分な高血圧患者に対し、アゼルニジピン 8mg～16mg/day

(常用量)を新規・切り替え投与し、投与前、投与2～3ヵ月後に血圧、血清尿酸値、脈拍などを測定した。72人(男39、女33)、平均年齢75.1歳。収縮期血圧150 → 138mmHg、拡張期血圧81 → 75mmHg、脈拍75 → 72bpm (beats per minute)へ有意に低下した。血清尿酸値 5.88mg/dL → 5.61mg/dL、高尿酸群(UA ≥ 7.0mg/dL, 22例)ではUA

7.25mg/dL → 6.42mg へ有意に低下したが、正常尿酸群（UA<7.0mg/dL,56 例）では UA5.39mg/dL → 5.26mg/dL と有意な変化は無かった。

アゼルニジピンは特に産生過剰型高尿酸血症でその効果は顕著である。**アゼルニジピンの投与により NO 合成が増加し、NO がキサンチンオキシダーゼ（XO）の作用を阻害することにより、尿酸産生が低下した**と考えられている。

9 ARB（ロサルタン：ニューロタン、イルベサルタン：イルベタン / アバプロ）の尿酸降下作用機序

ARB の中でも**ロサルタン、イルベサルタンは尿酸排泄作用があり、血清尿酸値を低下させる。これは URAT1 阻害作用による**とされている。それ以外の ARB は持っていない。

URAT1 は尿酸トランスポーターで、近位尿細管上皮細胞の管腔側の URAT1 が、糸球体から排出された尿酸を再吸収して血管へ輸送している。URAT1 を阻害することにより血清尿酸値を低下させる。ロサルタン、イルベサルタンは腎組織への移行性が他の ARB よりも高いこともあり、URAT1 阻害作用が関係しているものと考えられている。

* 降圧薬の血清尿酸値に及ぼす影響

表5 降圧薬が血清尿酸値に及ぼす影響

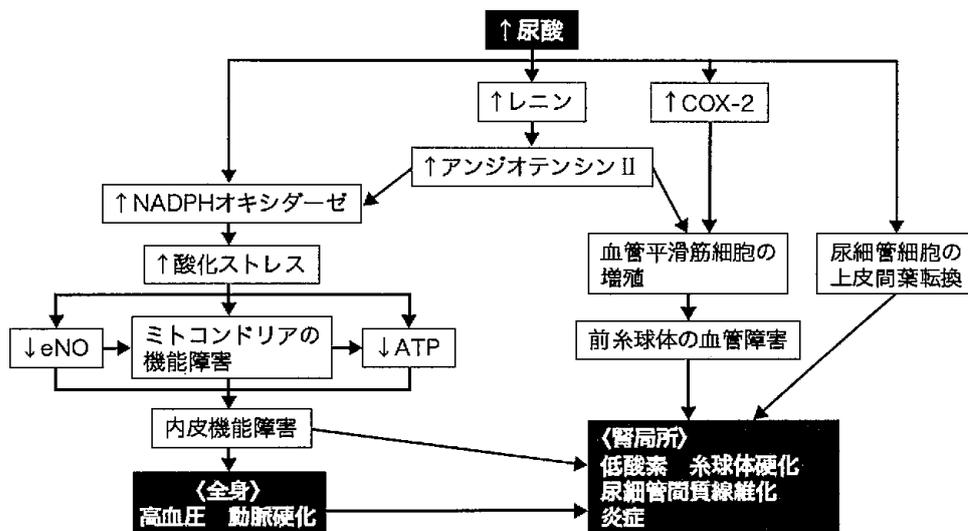
ロサルタンカリウム	下降
その他の ARB	不変
ACE 阻害薬	下降ないしは不変
カルシウム拮抗薬	下降ないしは不変
αメチルドーパ	不変
α1遮断薬	下降ないしは不変
β遮断薬	上昇
αβ遮断薬	上昇
ループ系利尿薬	上昇
サイアザイド系降圧利尿薬	上昇
ARB/サイアザイド系降圧利尿薬合剤	上昇ないしは不変

ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬，ACE：アンジオテンシン変換酵素

（引用：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版 2012年追補ダイジェスト版）

10 CKD（慢性腎臓病）進展予防のための高尿酸管理

高尿酸血症を治療は、近年、**心血管疾患**や**慢性腎臓病（CKD）**との関連でも注目されており、これら心腎合併症の観点から高尿酸血症をどう管理するかが問われている。現行ガイドラインも明確な答えを用意していないこの問題に対して、帝京大学内科の内田俊也教授は「**高尿酸血症は尿蛋白、高血圧など CKD の既知の危険因子ほど強力ではない**」としながらも、「**CKD の進展を防止するため、痛風が認められなくても積極的に治療すべき**」と述べている。



COX：シクロオキシゲナーゼ、eNO：血管内皮型一酸化窒素

(引用：Medical Tribune 2016.12.6)

「高尿酸血症は、キサンチンオキシダーゼ (XO) 活性の亢進を介する系、尿酸自体による系の 2 系統で腎機能を低下させる」という内田教授の仮説である。**細胞内の尿酸はミトコンドリアの機能不全や血管内皮機能を低下させ、高血圧や全身の動脈硬化を促進すると同時に、腎局所でさまざまな障害をもたらす可能性が推測される。**

(Medical Tribune 2016.12.6)

*** FEATHER study**：我国における CKD (eGFR 30~59mL/分/1.73m² と中等度の腎機能障害を伴う高尿酸血症の治療が腎機能の保持に有効かどうかを検証したプラセボ対照二重盲検 RCT である。443 例が**フェブキソスタッド群とプラセボ群に割り付け**された。血清尿酸値 6.0mg/dL 以下達成率はフェブキソスタッド群で有意に高かった。しかし、**eGFR の傾きに両群間に有意差がなかった**。CKD ステージで層別解析しても同様であった。これは、両群ともに血圧がほぼ 130/80mmHg 未満に安定的に管理されていたことによる。これは日本の腎臓病専門施設の医療レベルの高さを示すデータと言われている。

(Medical Tribune 2017.5.30)

11 高尿酸血症・痛風の生活指導 (GL2012 追補)

高尿酸血症・痛風の治療における血清尿酸値の管理が容易になったとはいえ、本症が代表的は**生活習慣病と認識するならば、非薬物療法としての生活指導**の役割は大きい。医師と患者が日頃から良好なコミュニケーションを保ち、高尿酸血症をきたす生活習慣の問題点とその解消策を相互に共有して、その是正のために患者自らが取り組む意欲を長期にわたり高められるような生活指導が望まれる。

1) 食事療法

① 入院患者を除くと厳密な低プリン食を毎日摂ることはまず不可能に近いので、**高プリン食を極力控えるという指導が望ましい**。プリン体として1日の摂取量が400mgを超えないようにするのが実際的である。100gあたりプリン体200mg以上含むものを高プリン食品と呼ぶ。

② 高尿酸血症・痛風患者の**食事療法の主眼は、プリン体制限から総エネルギーの制限に移行している**。

③ **プリン体制限は、高尿酸血症・痛風患者の食事療法の主体ではなくなっている**。日常の食生活で低プリン食を意識すると食品選択に偏りが生じるため、**極端にプリン体の多い食品（動物の内臓、魚の干物）を好む場合のみ摂取頻度の是正を促す**。

〔註1〕プリン体の多い食品と少ない食品（総プリン体表示）

プリン体含有量 (食品100g当たり)	食品名
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、焼竹輪、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、ジャガイモ、さすまいも、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

④ 適正なエネルギー摂取、プリン体・菓子類に多く含まれる**ショ糖や果糖の過剰摂取を避け**、十分な飲水が勧められる（推奨度 B）。

⑤ 動物性蛋白（肉類、魚介類）が尿酸値を上昇させるのに比べて**乳製品はむしろ血清尿酸値を低下させ、痛風のリスクも増加させない**ため、積極的に取ることが望ましい。

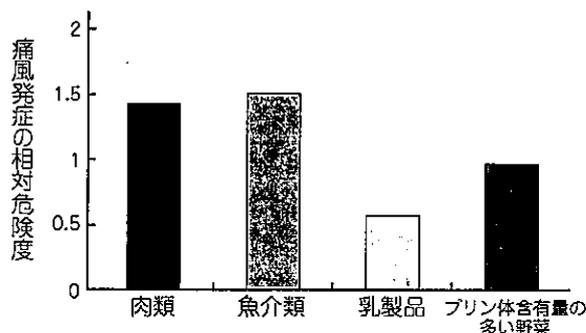
米国疫学調査（男性約 47,000 人）の結果によると、プリン体を多く含む肉類、魚介類は、

摂取量が最も多いグループは最も少ないグループよりも痛風発症のリスクが高い。

乳製品は摂取量が増えるにつれて発症リスクが低下を示した。乳製品が痛風の発症を抑制する機序は、乳製品に含まれるたんぱく質（カゼイン、ホエータンパク質）の尿酸排泄促進作用により、血中の尿酸値を下げていると考えられている。

ホエータンパク質：乳清タンパク質ともいう。牛乳にキモシンを作用させるか、酸を加えてカード（凝固したもの）を除去したあとに得られる**透明な液体をホエー**というが、このホエーに含まれるタンパク質をいう。ラクトアルブミン、ラクトグロブリンなどが含まれる。乳アレルギーの原因タンパク質の一つである β ラクトグロブリンもホエータンパク質の一つである。

図5 食品と痛風発症の関係



⑥ 尿酸は酸性尿での溶解度が低く、尿中に十分に尿酸を排泄するためには尿のアルカリ化が有利であることから、**アルカリ性食品（野菜など）の摂取**が推奨される。

〔註2〕尿をアルカリ化する食品と酸性化する食品

表 4-1 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

(4訂食品成分表より)

⑦ 尿酸の尿中飽和度を減少させるには十分な水分摂取が推奨され、**尿量を 2,000mL/日以上確保**することが目標とされる。スポーツドリンクや清涼飲料水の多量摂取は、ショ糖の過剰摂取が肥満につながり逆効果である。

⑧ **コーヒーを飲む杯数が多いほど**、特に 4 杯以上では**血清尿酸値は低下**する。

コーヒーの成分であるフェノールクロロゲン酸（ポリフェノール）の抗酸化作用に痛風予防効果があるといわれている。コーヒーを 1 日 4～5 杯飲む男性は血清尿酸値の低下が見られ、痛風発作が 40%も減少したと報告されている。1 日に 6 杯以上飲む男性は、約 60%のリスクを減らせる。コーヒーよりコーヒー牛乳の方が痛風により効果があるといわれている。

2) 飲酒制限

① アルコール飲料は、種類を問わず（プリン体の有無にかかわらず）、それ自体の代謝に関連して血清尿酸値を上昇させるため、**ビールは最もプリン体の負荷が顕著**である。ビールの種類によりプリン体の量が異なる。ビールは高エネルギー飲料のため、肥満助長からも注意すべきである。アルコールの 1 日の摂取量が多いほど血清尿酸値は増える。

② **原則禁酒が望ましいが**、尿酸への影響を最低限に保つ 1 日の飲酒量の目安は、**日本酒 1 合、中瓶ビール 500mL、ウイスキーダブル 1 杯（60mL）、ワイングラス 1 杯（200mL）、焼酎 0.5 合とするとよい。**

3) 運動

① **有酸素運動**（速歩、ジョギング、ゴルフ、水泳）は血清尿酸値に影響せず（血清尿酸値を上昇させない）、体脂肪の減少に伴ってインスリン抵抗性が改善し、血圧の低下、TG の低下、HDL-Ch の上昇、耐糖能の改善など、高尿酸血症・痛風患者に合併しやすいメタボリックシンドロームの種々の病態を改善させる。

② 無酸素運動は急激な血清尿酸値の上昇をきたす。

<痛風の原因は食事よりも遺伝子のエビデンス>

痛風の主な原因は食事内容であるというのが一般的な認識だが、これを否定するエビデンスが示された。ニュージーランド・University of Otago の Tanya J. Major 氏は、米国の人口ベースのコホート研究 5 件を対象にメタ解析を行い、痛風に先立つ高尿酸血症の発症において、遺伝子が食事よりも重要な影響を及ぼすことが示されたと *BMJ* に発表した。

a. 解析対象は、尿酸値、遺伝子プロファイル、食事、交絡因子（性、年齢、BMI、1 日のカロリー摂取量、学歴、運動量、喫煙状況）に関するデータが得られ、高尿酸血症治療薬または利尿薬の使用歴がなく、腎臓病または痛風を有さない 18 歳以上の欧州系米国人 1 万 6,760 例（男性 8,414 例、女性 8,346 例）。

- b. 個々の食品の摂取や食事スコアと尿酸値の変化との関連について解析した結果、
- ・7種類の食品（ビール、蒸留酒、ワイン、ジャガイモ、鶏肉、清涼飲料水、牛・豚・子羊肉）が**尿酸値の上昇**と関連していた。
 - ・8種類の食品（卵、ピーナツ、コールドシリアル、スキムミルク、チーズ、全粒粉パン、マーガリン、かんきつ類以外の果物）は**尿酸値の低下**と関連することが示された。
- しかし、個々の食品摂取で説明できる尿酸値の変化は0.06～0.99%にすぎなかった。
- c. 遺伝子解析では尿酸値の変化の23.9%が頻度が高い一塩基多型で説明できることが示された。一塩基多型で説明できる尿酸値の変化は、男性コホートで23.8%、女性コホートで40.3%と推定された。
- d. **食事の寄与は約1%未満だが遺伝子の寄与は約24%**と示された。

(Medical Tribune 2018.10.18)

12 メタボリックシンドロームを考慮した高尿酸血症の服薬指導

内臓脂肪型肥満を背景とする複数の生活習慣病（高血糖、高血圧、脂質異常）が合併した状態をメタボリックシンドロームと言う。高尿酸血症の合併は、メタボリックシンドロームを背景とする生活習慣病に多くみられることから、「**血清尿酸値は内臓脂肪蓄積を示すマーカー**」であると言われている。内臓脂肪の蓄積が尿酸の産生を促進し、腎ではNa排泄を抑制し、尿酸の排泄が抑制される。高尿酸血症治療薬による血管系イベントの発症抑制のエビデンス（大規模臨床試験）は十分でない。しかし、高尿酸血症時は自覚症状がないので、その臨床意義を理解していない患者が多い。たかが尿酸値ではなく、その裏に隠された疾患を予測し、適切な薬物療法と共に、生活習慣の是正を含めた服薬指導が必要である。

症例1 健康診断で高尿酸血症が見つかった 38 歳男性

Rp ザイロリック錠 (100) 2錠
分2朝夕食後 14日分

- ①効果不十分のため 100mg から 200mg へ増量
- ②5年前から健康診断で尿酸値が高いと指摘されていたが放置。
- ③**血清尿酸値 10.1mg/dL**、関節炎発作の罹患歴なし、腎機能障害もなし。
身長 172cm、体重 84kg (BMI28.4)、飲酒量 多。
- ④生活指導を行い経過観察するが、さらに尿酸値が上昇する傾向が見えたため薬物療法を開始。
- ⑤本症例のように、高尿酸血症はあるが痛風発作の既往歴がない症例を「無症候性高尿酸血症」と呼ぶ。**無症候性高尿酸血症は痛風の予備軍であり、痛風発作の可能性は、血清尿酸値が高いほど、またそれが長期間持続するほど高くなる。**
- ⑥治療は生活指導を中心とするが、血清尿酸値が常に 9.0mg/dL 以上、または腎機能低下などの合併症が認められれば薬物治療を開始する。

● 処方根拠

- ①高尿酸血症の成因は、**尿酸の産生過剰と排泄低下という二つの病態**が関与する。血清尿酸値を低下させる薬には、尿酸排泄促進剤と尿酸合成阻害剤があり、血清尿酸値を低下させるという目的においては、その有効性に差はない。前者は腎臓に作用して尿中尿酸排泄量を増加させ血清尿酸値を低下させる。後者はキサンチン脱水素酵素の阻害により、特に肝臓での尿酸合成を低下させ血清尿酸値を低下させる。
- ②薬剤は患者の病態を考えた上で選択する。
- ③診断には、尿酸クリアランス法や、**尿中の尿酸/クレアチニン比などの検査**で行なう。
「尿酸産生過剰型」と診断され、尿酸合成阻害剤のザイロリックが処方された。

0.5 以上：産生過剰型、 0.5 以下：排泄低下型、

実際は混合型が多く、型の選択は困難で、一般に合成阻害薬（ザイロリック、アロシトール、フェブリック）を第一選択薬にする傾向がある。

- ④当初は 100mg 分1の処方だったが、1ヶ月後の血清尿酸値が 8.6mg/dL と高値を示したため、200mg 分2へ増量された。2ヶ月後には 6.8mg/dL と低下したため、その後も同一処方を継続中

(山中 寿、日経DIクイズ 服薬指導・実践編 2、医師が処方を決めるまで、

pp. 34 - 35、2000 年)

症例 2 **初めて痛風発作が出現**した 42 歳男性（発作の新鮮例：尿酸降下薬未服用の場合）

Rp ナイキサン錠（100mg） 1回3錠 10回分 （NSAIDs）
3時間ごとに3回まで服用可

- ①早朝から右足拇趾の付け根の関節に激痛が出現したために受診。
- ②数年前から健康診断で高尿酸血症を指摘されていた。
- ③痛風発作は、尿酸塩の沈着が原因で起きる急性関節炎である。母趾の付け根（母趾基関節）に出現する 경우가最も多く、足首（足関節）にもよく起きる。罹患関節は、痛みだけでなく赤く腫れ上がり、激痛のために歩行が困難になる場合が多い。

● 処方根拠

①急性関節炎には、主として NSAIDs を投与する。：**初発の痛風発作症例の場合は尿酸コントロール薬を使用しない。**

②痛風発作の痛みは強烈であり、**短期的に NSAIDs を大量**（常用量の 2 倍ぐらい）に投与する。NSAIDs の大量投与では副作用に注意が必要であり、特に腎障害は要注意である。炎症が強い場合には、**短期的に副腎皮質ステロイド剤**を用いる場合がある。一般的には、プレドニゾン 1 日 15～30mg で開始し、2～3 週間で減量しながら中止する。高齢者、腎機能低下、胃腸障害は副ホ剤が安全、コルヒチン、NSAIDs は避ける。

③本症例では関節炎に対して NSAIDs のナイキサンを頓用で投与している。1 週間後の受診時には、関節炎はほぼ治癒しており、その後は発作に備えてコルヒチンが処方された。

④尿酸コントロール薬は、長期投与により尿酸塩沈着に伴う病態を改善・予防する薬剤であるが、抗炎症効果はなく、痛風発作の治療薬ではない。

⑤尿酸コントロール薬の添付文書に「急性痛風発作がおさまるまで本剤の投与を開始しないこと」と明記されている。**尿酸降下薬は急性発作に禁忌。**

* 発作の緩解から約 2 週間が経過した後に、尿酸降下薬で血中尿酸を下げ、尿酸塩の結晶を溶かす治療を始める。

⑥発作中の尿酸降下薬服用は、急激に血清尿酸値を低下させ関節炎を増悪し遷延することが知られている。**薬剤により体液中の尿酸濃度が速やかに低下するのに対し、組織中尿酸濃度は低下に時間をかなり要する。体液と組織の尿酸濃度に不均衡が起き痛風発作が誘発されることがある。**

⑦通常**初めて尿酸コントロール薬を投与する場合、服用開始直後から数ヶ月の間は痛風発作が頻発する傾向にあるなることを説明し、発作時の対応を指導しておく。**一般に尿酸コントロール薬を継続投与すれば、投与開始後 6 ヶ月目以降は痛風発作もまず起こらなくなることも伝える。

（山中 寿、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 2、医師が処方を決めるまで

pp. 35 – 36、2000 年）

症例 3 **痛風発作を頻発する** 45 歳男性 (発作：尿酸降下薬服用中の場合)

Rp	ユリノーム 25mg	1 錠	朝食後	28 日分
	ウラリット錠	4 錠	朝夕食後	28 日分
	ナイキサン錠 100mg	痛い時 1 回 3 錠		10 回分
	コルヒチン錠 0.5mg	予兆時 1 回 1 錠		10 回分

①35 歳の時、初回の痛風発作があり、38 歳、40 歳時に再発。その際、薬物治療を開始したが、いずれの時も約 1 ヶ月で自己判断により休薬。

②昨年からの痛風発作の頻度が増えたため受診。

③受診時関節炎は認められなかった。血清尿酸値 9.4mg/dL (基準値：3.0-7.5)、血清クレアチニン 1.4mg/dL (基準値：0.5-1.2)

④尿酸代謝に関する精査の結果、尿酸排泄低下型と診断。

⑤本症例のように、**治療中（尿酸コントロール薬の投薬中）に発作が頻発している場合は、尿酸コントロール薬の継続服用が不可欠である。**

● 処方根拠

①本症例でもユリノームの最低用量の 25mg から開始し、発作時の頓服薬としてナイキサンとコルヒチンが処方されている。予兆時/疼痛時にコルヒチンを使用。

②1 ヶ月後血清尿酸値 7.2mg/dL まで低下していた。維持目標 (6.0mg/dL) に達していないので、ユリノームを 1 日 50mg に増量したところ 5.0mg/dL まで低下した。

③痛風患者では尿路結石を合併する例が多い (10~30%)。尿酸排泄促進剤投与中や酸性尿がある場合には水分摂取を勧め、尿をアルカリ化する目的で重曹やウラリットを投与する。

④**コルヒチンは尿酸代謝に影響がない。白血球の尿酸貧食作用や貧食好中球を阻止（生体反応を抑制）。父親の精巢に影響し催奇形性有り。**

⑤ユリノームは臨床効果も高く、相互作用も少ない尿酸排泄促進剤であるが、近年劇症肝炎の副作用症例が報告された。投与開始にあたっては (yellow paper 有) 下記に留意する。

a. 肝障害患者への投与を避ける。

b. 最低用量から投与を開始する

c. 投与開始後 6 ヶ月間は血清尿酸値と肝機能を定期的にモニターする。

(山中 寿、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 2、医師が処方を決めるまで

pp. 36 - 37、2000 年)

症例4 高血圧症を合併した55歳男性

Rp	ニューロタン錠 50	1錠	朝食後	28日分	(ARB)
	今回から追加				
Rp	ザイロリック錠 100mg	1錠	朝食後	28日分	

①初診時血圧 156/102mmHg、血清尿酸値 8.5mg/dL、総コレステロール 235mg/dL、TG 336mg/dL であり、高血圧症、高脂血症、痛風の合併例と考えられた。

②痛風患者では、約 50%に高血圧症、約 60%に高脂血症の合併がみられる。これら合併症の治療も重要である。

● 処方根拠

①**降圧利尿剤による血清尿酸値上昇**はよく知られているが、Ca拮抗剤、ACE阻害剤は一般に血清尿酸値を軽度に低下させる。

②ロサルタンカリウム (ARB: **ニューロタン**) やフェノフィブラート (フィブラート系: **リピディル**) などには**尿酸排泄促進作用が認められている**。

③本症例は降圧作用に加え血清尿酸値低下作用をもつことからまずニューロタンが処方された。1ヶ月後には血圧 140/96mmHg、血清尿酸値 7.0mg/dL といずれも低下した。血清尿酸値が目標値 (6.0mg/dL 以下) にならなかったため、ザイロリックが追加された。

④**ニューロタンは尿細管に直接作用し、尿中へ尿酸の排泄を促進させる**。レニンアンジオテンシン系を介さない系である。ロサルタン特有の作用。他の ARB にはないが、イルベサルタン (**アバプロ/イルベタン**; 1日1回投与、腎保護作用あり) に尿酸排泄促進作用が報告されている。

⑤高尿酸+高血圧患者は、血圧を正常に保つても、心・脳血管障害が発現し易い。

⑥ザイロリックの追加により、血清尿酸値は 5.3mg/dL まで低下した。

(山中 寿、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 2、医師が処方を決めるまで

pp. 37、2000年)

症例 5 高血圧症に高尿酸血症を合併した 52 歳男性

Rp 1	カルデナリン錠 1mg	1 錠	(α 遮断剤)
	ニューロタン錠 50mg	1 錠	(ARB)
	ユリノーム錠 25mg	1 錠	
	分 1	朝食後	28 日分
Rp 2	ランデル錠 10mg	2 錠	(Ca 拮抗)
		分 2	朝夕食後

・高血圧症の治療中に高尿酸血症が判明した。尿酸排泄剤のユリノームと尿酸値を下げる降圧剤が処方された。

◆ 処方根拠

・高尿酸血症は高血圧に高率で合併することが知られている。合併率は未治療の高血圧患者で 20~40%、利尿剤服用中の高血圧患者で 50~70%と報告されている。

・**高血圧を伴う高尿酸血症は心血管のイベントのリスクを高める可能性が高い**。男性で血清尿酸値 9.0mg/dL 以上、女性で 7.0mg/dL で心血管病のリスクが有意に高くなる。高血圧患者では危険域の閾値が低くなり、男性で 7.5mg/dL 以上、女性で 6.2mg/dL でリスクが高くなる。尿酸そのものが血管を障害し動脈硬化を引き起こすのではないかとされている。

・降圧剤には、血清尿酸値を下降させるものと上昇させるものがある。尿酸値を下降させるものは、ARB 剤のロサルタンカリウム (ニューロタン)、 $\alpha 1$ 遮断剤、ACE 阻害剤、Ca 拮抗剤で、**上昇させるものはサイアザイド系利尿剤、 β 遮断剤、 $\alpha \beta$ 遮断剤**である。ロサルタン、イルベサルタンを除く ARB 剤および抗アルドステロン剤のメチルドパ (アルドメット) は、尿酸値に影響を与えないとされている。

・**高尿酸症・痛風治療ガイドラインは、高尿酸血症を合併した高血圧に対する降圧剤としてロサルタンカリウムを推奨している**。高血圧を伴う高尿酸血症は、尿酸排泄低下型が多く、ロサルタンは腎での尿酸排泄作用を有する。

外来での高尿酸血症患者 38 名にロサルタン 50mg/日、48 週にわたり投与した結果、平均血清尿酸値が 7.2mg/dL から 6.7mg/dL に低下した。本試験で尿酸排泄促進剤のベンズブロマロン (ユリノーム)、尿酸生成抑制剤のアロプリノール (ザイロリック) いずれとの併用でも相加的な尿酸低下作用が確認された。

・ロサルタンの尿酸排泄作用の機序は明確でないが、RA 系は腎の尿酸排泄に影響を及ぼすが、**本剤は RA 系を介さず、未変化体が腎近位尿細管に直接作用し、尿酸・陰イオン交換輸送体を阻害することによって、尿酸の再吸収が抑制されるのではないかと考えられている**。

(今泉真知子、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 7、pp. 81-82、2005 年)

症例6 痛みがなくなったのに薬剤が追加された理由

Rp	インダシンカプセル (25mg)	3 Cap
	セルベックスカプセル	3 Cap
		1日3回毎食後 7日分
今回から追加	コルヒチン錠	1錠
	頓用 10回分	1日5回まで
	ユリノーム錠 (25mg)	2錠
		1日2回朝夕食後 14日分
	ウラリット錠	6錠
		1日3回毎食後 14日分

・57歳男性 痛風発作と診断され、1週間前から治療。今回、痛みがおさまったのを契機に薬が追加になった。

● 処方根拠

- ・痛風の薬物治療では、発作急性期と寛解期で選択される薬物の種類が大きく異なる。
- ・痛風発作が起きた場合、急性期から完全に寛解するまでの間は疼痛の緩和を目的にNSAIDs投与が基本。
- ・急性期に血中尿酸値を急激に変動させると、症状を悪化させたり、発作を遷延化させる可能性があるため、原則的に血中尿酸値を低下させる作用を持つ薬剤を新たに投与することは望ましくない。
- ・ただし、**発作開始前にすでに高尿酸血症治療薬を服用していた場合は、発作開始後も同剤の服用を継続させるほうがよいと考えられている。**
- ・従来、急性期にはコルヒチンが多く処方されてきたが、最近では、発作が始まり炎症が進んでしまうとコルヒチンの治療効果が低く、発作初期に服用した方が効果的と考えられるため、**頓服薬として処方される**ことが増えてきた。
- ・**発作発生後2～3時間以内の投与では効果は90%以上と報告**されている。「チクチクする」「腫れぼったい」などの局所違和感（前兆）を感じた時に服用するとさらに効果的。
- ・通常1回0.5mgを発作が寛解するまで3～4時間ごとに服用する。悪心・下痢などの副作用の可能性を考えて1日量3(6T)～4mg(8T)を超えない様にするのが一般的である。
- ・尿酸排泄促進剤の投与開始時には尿中の尿酸濃度が高くなり、尿路結石や腎障害が発生しやすいため、**尿をアルカリ化し結晶化を予防する目的で、クエン酸製剤（ウラリット）**が併用される事も多い。
- ・高尿酸血症患者では糖尿病、高血圧などの合併症が高頻度に出現する事が知られている。高尿酸血症は様々な疾患の温床になることを患者によく理解させ、発作寛解後も服薬と食事療法を継続させることが重要。

(成田延幸、日経D Iクイズ 服薬指導・実践編 1、pp. 131 – 132、2000年)

症例 7 高尿酸血症治療開始後に風邪薬が変更になった理由

Rp	ベネシッド錠	4錠	
	1日2回朝夕食後		14日分
	ウラリット-U	3g	
	1日3回毎食後		14日分
	PL顆粒	3g	
	パセトシン錠	3錠	
	1日3回毎食後		3日分

・51歳女性、半年前から痛風治療中。1年前に同じ医師から何度か処方されていた風邪薬（よく効いた）と今回の風邪薬がちがうことに疑問を感じている。

・昨年はパンスポリン T 錠 とバファリン錠が処方

● 処方根拠

・ベネシッド錠（プロベネシド）は高尿酸血症を改善する尿酸排泄促進剤である。

・**プロベネシドはアスピリンの併用により、その尿酸排泄作用が減弱することが確認されている。**

・主治医は、この理由からアスピリン製剤の「バファリン」からアセトアミノフェンを主剤とする「PL顆粒」へ変更したと考えられる。

・セファロスポリン系抗生物質であるパンスポリン T はプロベネシドによって尿中排泄が抑制されて血中濃度が上昇し、作用が増強される。

・プロベネシドの添付文書には、**効能・効果として「ペニシリン、PAS の血中濃度維持」も併記されているが、この血中濃度維持効果の機序は、セファロスポリンと同様であり、プロベネシドが尿中への排泄を抑制することによる。**

・同じ機序の相互作用が、薬の種類によって「効能・効果」と「相互作用」に分けて書かれているに過ぎない。

・主治医は添付文書を参照して、相互作用として記載のある「パンスポリン T」から、効能・効果に記載のある「パセトシン」に変更したものと推測される。

・ただし、この処方変更が相互作用だけを考慮したものならば、パンスポリン T のままで投与量を減らすだけでも問題ないと考えられる。

（今泉真知子、日経DIクイズ 服薬指導・実践編 1、pp. 117-118、2000年）

症例 8 高尿酸血症と高脂血症（脂質異常症）を合併した 56 歳男性

Rp	メバロチン錠 10mg	1 錠	
	ニバジール錠 4 mg	1 錠	
		1 日 1 回朝食後	14 日分
	アロシトール	3 錠	
		1 日 3 回毎食後	14 日分
今回から追加			
	リピディル錠 80mg	2 錠	
		1 日 1 回朝食後	14 日分

・56 歳男性 高尿酸血症、高血圧症、高脂血症と診断され治療中。「高脂血症と高尿酸血症が悪くなってきた」と主治医から説明あり。

・20 年ほど前に父親を痛風腎で亡くしている事から、高尿酸血症治療薬のみコンプライアンス良好。

● 処方根拠

①以前は痛風腎が悪化し、腎不全で死亡する高尿酸血症患者が少なくなかったと言われている。（高尿酸患者の死因 17～25% 1968 年 海外データ）

②様々な薬剤の開発と早期診断、早期治療が可能になった結果、痛風腎による腎不全患者は大きく減少した。最近では腎不全に代わり虚血性心疾患や脳血管疾患が死因の上位を占める。これは、高尿酸血症に高脂血症、高血圧症、肥満、耐糖能異常を合併する頻度が高いためと考えられている。

③高尿酸血症だけでなく、高血圧症や高脂血症を治療する事の意義を十分に理解させ、指示通りに全ての薬剤を服用するように指導する事が重要である

④高尿酸血症患者に合併した高脂血症では、特に高トリグリセライド血症を示す患者が多く、血中トリグリセライド低下作用の強いフィブラート系薬剤がよく使用される。

⑤今回追加されたリピディルの適応症は高脂血症だが、特徴として、腎からの尿酸排泄を促進する作用も持っている。

⑥本症例の場合、処方医は高脂血症の改善だけでなく、高尿酸血症の改善も期待してリピディルを処方したと思われる。

⑦メバロチンなどの HMG-CoA 還元酵素阻害剤をフィブラート系薬剤と併用すると横紋筋融解症の発症リスクが上昇するため、併用注意となっている。腎障害時には原則併用禁忌である。本症例では 2 剤が併用されるのははじめてなので、処方医への疑義照会を行なったほうがよい。正常腎であればこれらの併用の安全性は保障されたエビデンスがあると「脂質異常症ガイド 2013」に記載された。

（今泉真知子、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 2、pp. 111 – 112、2000 年、改変）

症例 9 尿路結石を発症した高尿酸血症 56 歳男性

Rp	アロシトール	3錠
	ウラリット U	3g
	1日3回毎食後	30日分

①56歳男性 数日前、尿路結石を取り除く手術を受けた。

②尿酸値が高い事に起因する「シュウ酸 Ca」結石。

③主治医より再発しやすいのでしっかり服用するよう指示あり。

● 処方根拠

①尿路結石は尿中の Ca や Mg、尿酸などが腎臓で結石となり、尿管や膀胱などに詰まって激しい痛みを起こす疾患である。

②**尿路結石の中でも圧倒的に多いのが、シュウ酸 Ca とリン酸 Ca を主成分とするもので、**次いでリン酸 Mg アンモニウム、尿酸、シスチンの順になっている。

③結石が小さければ、保存療法を行いながら自然排泄を待つ。結石が大きく自然排泄が困難な時は、内視鏡的に碎石・吸引したり、体外からの衝撃波によって粉碎するといった治療が行なわれる。ただし、再発率は約 50%と高い。

④成因については不明な部分が少なくないが、痛風患者では尿路結石の発生率が高い。このことは、高尿酸血症が尿路結石の形成を促進していることを示している。また、**高尿酸血症患者に見られる尿路結石は、尿酸結石よりもシュウ酸 Ca 結石の方が多**い。

⑤本症例ではクエン酸製剤のウラリット U と、尿酸合成阻害剤アロシトールが処方されている。クエン酸製剤は、酸性尿の是正を図る尿アルカリ化薬で、結石の再発予防薬として比較的多く用いられる (pH 6.0~6.5 へ)。

⑥尿酸値の高い症例では、シュウ酸 Ca 結石の再発予防に処方されるケースが多い。結石の再発予防では食事療法が重要視されている。水分の摂取は結石成分がなんであれ、尿路結石の再発予防法の第一に挙げられる。これは尿中の結石形成成分の濃度を低下させるのに加えて、尿の流れをよくするためである。

a. **普通の2倍以上水を摂取し、尿量を2L以上にするよう指導する** (通常 1.2L)。

b. シュウ酸 Ca 結石の形成には尿中のシュウ酸が深く関与しており、同結石の既往歴がある患者では、**ほうれん草やたけのこ、チョコレート、緑茶・紅茶などシュウ酸を多く含む食品の摂取を控えるように指導する**。従来はシュウ酸 Ca 結石の再発率は Ca 濃度と相関すると考えられており、Ca の摂取制限が行なわれてきた。

c. Ca 摂取量が多いほうが結石発生頻度の低い事が明らかになり、**現在はむしろ Ca を多めに摂取する事が勧められている**。Ca は腸内でシュウ酸と結合し、シュウ酸 Ca となると腸から吸収されなくなり、**尿中へのシュウ酸の排泄を抑制する (大腸から排泄)** ためである。

(今泉真知子、日経DIクイズ 服薬指導・実践編 5、pp. 117-118、2003年)

症例 10 高尿酸血症患者の飲酒は可能か

Rp ザイロリック錠 (100mg) 2錠
1日2回朝夕食後 28日分

- ・45歳男性 半年ほど前に痛風発作を起こした。それ以来薬物治療を継続中。
- ・「最近プリン体が大幅にカットされた発泡酒が販売されているが、それなら多少多めに飲んでも構わないか？」と質問。

● 処方根拠

・痛風や高尿酸血症の原因物質である尿酸は、「プリン体」と呼ばれる物質が代謝されて生じる最終産物である。人間の体内には、食事由来の外因性プリン体と、自己の体細胞の新陳代謝によって体内で産生された内因性のプリン体が存在する。

・高尿酸血症患者のプリン体摂取量については、明確な基準があるわけではないが、1日200mg以下とする事が理想とされる。しかし、入院患者を除くと厳密な低プリン体食を毎日摂取する事は不可能に近いので、ガイドラインでは「1日に400mgを超えない様にするのが現実的」としている。

・プリン体を多く含む食品として有名なのがビールである。銘柄によって異なるが、ビール大瓶(633mL)1本当たり約50mgのプリン体を含有する。

- ・一方発泡酒は麦芽の使用量が低く、プリン体はビールの2分の1～4分の1である。
- ・発泡酒に比べてさらにプリン体を5～9割カットされた商品もある。
- ・ただし、高尿酸血症患者ではプリン体だけでなく、アルコール量にも注意を要する。

(1) アルコールの分解時には血中乳酸濃度の上昇が見られるが、乳酸は尿酸が尿中に排泄されるのを抑制し、体内に尿酸を蓄積させる。

(2) アルコールによってプリン体の一種であるアデニンの代謝が亢進して尿酸を生じる結果、血中尿酸値が上昇する事もわかってきた。つまり、アルコールそのものによる尿酸値上昇作用も大きいので、アルコールの種類を問わず摂取を控えるべきとされる。

・アルコール飲料の適量は個人差が大きく、高尿酸血症患者への指導でも、具体的にどの程度のアルコール量まで摂取が許されるかの指標はない。

・「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 2010 作成」では、「血清尿酸値への影響は日本酒1合(180mL)、またはビール500mL、またはウイスキー60mLより現れる」としているので参考になる(最低限に保つ1日の目安量)。

- ・また、同ガイドラインでは「週に2日以上、禁酒する事」としている。

(今泉真知子、日経DIクイズ 服薬指導・実践編 2、pp. 97-98、2000年)

症例 11 喘息患者で血中尿酸値が上昇したのは何故か（薬剤性高尿酸血症）

Rp	テオドール錠 100mg	1T
	分1 朝食後	1 4日分
	ユニフィル錠 200mg	1T
	分1 就寝前	1 4日分
	メプチンエア-10 μ g	1本
	発作時	1回2吸入
今回から追加		
	ザイロリック錠 100mg	2錠
	分2 朝夕食後	1 4日分

・28歳女性、子供の頃から喘息の治療で通院。1ヵ月前から尿酸値の高いことが指摘され、今回ザイロリックが追加となった。前回処方ではテオドールが1日2錠で分2であった。今回テオドールが減量されたのは何故か

● 処方根拠

- ①喘息患者に高尿酸血症を合併することは、古くから知られている。かつては喘息の病態と高尿酸血症の発生機序に何らかの共通点があるのではないかと考えられていたが、後にこの仮説は否定された。原因はテオフィリン製剤（テオドール、ユニフィルなど）の副作用であることが判明した。
- ②テオフィリンを服用するとプリン体から尿酸への変換が亢進し、尿酸産生が亢進して血中尿酸値が上昇するのである。どのような機序で尿酸産生が亢進するのかは不明である。臨床的には、この副作用によって痛風発作まで至った報告は少ない。
- ③意識して血液検査をしないと発見されないため、見逃される例もあると思われる。

<薬剤性高尿酸血症>

①一般に、成人男性に多い高尿酸血症が、小児や女性にも同じように起こるなど、テオフィリンによる尿酸値上昇は特徴的である（薬剤性高尿酸血症）。
②特段の肥満がなく食生活の面で問題がない場合には、テオフィリンに限らず、薬剤性高尿酸血症を疑うことが必要であろう。
(1) 尿酸産生促進作用のある薬剤；テオフィリン、ニコチン酸（ナイクリン）、一部の抗癌剤
(2) 腎機能抑制による尿酸排泄抑制作用のある薬剤；サイクロスポリン、利尿剤（サイアザイド系）、ピラジナミド、サリチル酸製剤、HMG-CoA還元酵素剤（メバロチン尿酸上昇）、 β 遮断剤、 $\alpha\beta$ 遮断剤

- ③ザイロリック（50mg）錠が発売され、腎機能低下時に使用が可能となった。
- ④テオフィリン服用者で血中尿酸値上昇が認められた場合
アロプリノール（ザイロリック）は、プリン体が尿酸に変換される際の

酵素（キサンチンオキシダーゼ）を阻害することで尿酸の産生を抑制する。この作用機序からテオフィリンによる尿酸値上昇の是正に適した薬剤である。

⑤なお、テオフィリンとアロプリノールを併用すると、テオフィリンの血中濃度が上昇する。テオフィリンは主にキサンチンオキシダーゼで代謝されるため、アロプリノールを併用するとテオフィリンの代謝が阻害されることによる。テオフィリンのクリアランスが約20%低下した報告もある。

⑥上記の理由で**テオフィリンとアロプリノール（ザイロリック）を併用する場合は、テオフィリンの減量が行われる。併用開始時に TDM を行い、テオフィリンの血中濃度推移を確認することが望まれる。**

（東風平 秀博、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 6、pp. 63 – 64、2004 年）

症例 12 結核患者に処方されたユリノーム

（薬剤性高尿酸血症）

（処方箋 1）

Rp	リファジン Cap. 150mg	3 Cap.
	イスコチン錠 100mg	3 T.
	エブトール錠 250mg	3 T.
分 1	早朝の空腹時	28 日分
	ピラマイド原末	1.5 g.
分 3	毎食後	28 日分

（処方箋 2）

Rp	ユリノーム錠 50mg	1 錠
分 1	朝食後	28 日分

・72 歳男性 若い頃に罹患した結核が再発したようである。痛風用薬が処方されたのは何故か。処方箋が同時に 2 枚発行された。

● 処方根拠

① 近年、結核の既往歴のある患者が、加齢によって免疫力が低下して再発する例が多いが、ダイエットや偏った食生活などにより若年で罹患する例も報告されている。

治療の基本は感受性の異なる系統の抗結核薬を 3~4 剤併用する化学療法である。

② 抗結核薬とともに、痛風・高尿酸血症治療薬のベンズブロマロン（ユリノーム）が処方されている。これは抗結核薬による薬剤性の高尿酸血症を予防するためと考えられる。

③ **ピラジナミド**（ピラマイド）、**エタンブトール**（エブトール、エサンブトール）も代表的な**高尿酸血症を引き起こす**可能性がある薬剤である。ピラジナミドについては、発症頻度が高く、同薬を処方された結核患者の 4 割が高尿酸血症を発症したとの報告がある。

④ ピラジナミド、エタンブトールが処方される場合には、**最初から高尿酸血症・痛風治療薬が併せて処方されることがある**。ピラジナミドは、本剤の代謝産物が、尿酸排泄を担う有機アニオン輸送体 urate transporter (URAT) 1 における尿酸輸送の交換基質となり、**尿酸の再吸収を促進**させるためと考えられている。本剤の投与開始から約 **2 週間以内の早期に発現するが、薬剤を中止すると比較的速やかに回復**する。エタンブトールは、詳しい機序は不明であるが、本剤が**腎尿細管での尿酸再吸収を促進**する可能性が指摘されている。

⑤ 結核の通院治療は、感染症法に基づいて、医療費の一部または全額が**公費負担**となる。公費の対象となるのは、抗結核薬の薬剤料や調剤料、処方せん料、検査料、処置料などである。本症例の処方箋 1 は、公費の対象となる。処方箋 2 は、**副作用を抑えるための薬剤であり、公費負担の対象外**とされている。

⑥ 不完全な化学療法は多剤耐性結核菌を生む原因となる。薬剤を指示通り飲み切ることが重要であることを伝え、丁寧な服薬指導を行いたい。

(今泉真知子、日経D I クイズ ドラッグインフォメーション編 17、pp. 133 – 134、2015 年)

症例 13 痛風治療薬が投与されたベーチェット病患者

Rp	コルヒチン錠	2 錠	
	分 2	朝夕食後	28 日分

・ベーチェット病の治療を長年受けていが、ぶどう膜炎がなかなか良くならない。今回、痛風治療薬が処方され疑問に思う。

● 処方根拠

・ベーチェット病とは；

全身性の自己免疫疾患である。口内炎、陰部潰瘍、結節性紅斑、ぶどう膜炎の 4 主徴がそろったものを完全型ベーチェット、それらのうちいずれかが欠けたものを不全型ベーチェットという。全般的に予後良好であるが、特殊型（血管、腸管、神経）を合併したものは治療が奉効しない場合、生命予後が不良である。治療は眼症状と全身症状は別個に考察し、内科医を中心に多領域の専門家の連携が必要である。

・ぶどう膜炎とは；

ぶどう膜炎はベーチェット病患者の約 60%に起こるが、急性炎症（眼発作）を反復するうちに失明に至ることが多い。**ぶどう膜は、虹彩、毛様体、脈絡膜の総称**である。ぶどう膜炎はぶどう膜に隣接する組織を含めた広範な眼内部の炎症を指す。ベーチェット病に合併したぶどう膜炎には、シクロスポリンが第一選択薬となる。シクロスポリンを使用しても明らかな臨床症状が残る場合は、抗 TNF- α 薬（インフリキシマブ：レミケード注）が使用される。

後眼部に発作が起きた場合は、硝子体混濁、網膜出血、網膜浮腫などを生じ、視力への影

響が大きい。激しい眼発作がある時は、ステロイド剤の点眼、眼注、散瞳剤などが使用される。視力予後に影響する強い発作を繰り返す恐れがある場合は、コルヒチンを第一選択薬とし眼発作抑制の治療を行う。

(今泉真知子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 8、pp. 75 - 76、2006 年)

症例 14 悪性リンパ腫の化学療法に併用される高尿酸血症治療薬

前回までの処方			
Rp	ユリノーム錠 25mg	1 錠	(尿酸排泄促進剤)
	分 1 朝食後	28 日分	
今回からの処方			
Rp 1	ザイロリック錠 100mg	3 錠	(尿酸合成阻害剤)
	分 3 毎食後	21 日分	
Rp 2	ジフルカン Cap. 100mg	1 Cap.	
	分 1 朝食後	21 日分	
Rp 3	ガスターD 錠 20mg	2 錠	
	クラビット錠 100mg	2 錠	
	分 2 朝夕食後	21 日分	
Rp 4	カイトリル錠 1mg	1 錠	
	分 1 朝食前	5 日分	
Rp 5	プレドニン錠 5mg	20 錠	
	分 2 朝昼食後	5 日分	
Rp 6	バクタ錠	2 錠	
	分 2 朝夕食後 (木金土のみ)	3 日分	
Rp 7	イソジンガーグル 30mL	2 本	
	1 日 3 回 うがい		

- ・ 57 歳男性、高尿酸血症で治療中であった、首の脹れがあり、悪性リンパ腫と診断された。
- ・ 化学療法を実施することになり、尿酸値を下げる薬剤を変更することとなった。尿酸値はあまり高くないのに、なぜ変更するのか患者は疑問に思った。

● 処方根拠

- ・ 悪性リンパ腫とは；

白血球の中のリンパ球が腫瘍化（がん化）し、リンパ節のほか、全身のあらゆる臓器に腫瘍を形成する悪性疾患である。主な初発症状は無痛性のリンパ節腫脹であり、頸部、腋窩部、鼠径部などで体表から触知されることが多い。多剤併用化学療法と放射線療法が中心に行われ、概して、治療効果は高い。本症は病理組織像のタイプで、リンパ球の中で、B

細胞、T細胞のどちらに由来するかによって、多様な病型に分類される。有効な治療法が確立していない予後の悪い病型もある。

・ **悪性リンパ腫の化学療法における副作用の予防対策**；

一般に悪性腫瘍では、細胞の増殖と崩壊が繰り返され、核酸の合成と分解が亢進する。核酸のプリン塩基は尿酸に代謝されるため、**悪性腫瘍は尿酸産生を亢進**させることが知られている。加えて、抗がん剤投与により腫瘍細胞が急激に崩壊すると、大量に尿酸が産生され、悪性リンパ腫など造血器腫瘍性疾患の患者の60～70%が高尿酸血症起こすと報告されている。したがって、悪性リンパ腫の治療時は、血中、尿中の尿酸値が急激に高まり、重篤な場合、尿酸が尿細管を閉塞して急性腎不全を発症することがある。このような病態を**腫瘍崩壊症候群**という。悪性リンパ腫の中で増殖の早いT-リンパ芽球性リンパ腫や、腫瘍の量が多い場合などで、**尿酸値が急に上昇して、痛風発作を起こす例もある**。

(1) これを予防するため、尿酸値が正常であっても、**尿酸生成抑制剤のアロプリノール**（ザイロリック、アロシトロール；常用量：200～300mg）**1日300～600mgが投与**される。

尿酸排泄促進剤のベンズブロマロン（ユリノーム）は、尿酸の排泄量増大により腎機能を悪化させる可能性があるため、悪性リンパ腫治療時の高尿酸血症には向いていない。

・ がん化学療法の副作用の主なものに、吐き気、口内炎、便秘・下痢、脱毛、白血球減少、血小板減少、出血性膀胱炎、末梢神経障害、肝機能異常、腎機能異常、心筋障害、間質性肺炎、皮膚障害などがある。

(2) ジフルカン Cap.の予防的併用には、深在性真菌症の減少や全死亡の有意の減少が報告されている。

(3) クラビットの予防的併用は、免疫能低下である発熱性好中球減少症による感染症の予防目的である。

(4) カイトリルの併用は、抗がん剤による吐き気や嘔吐を予防するためである。

(5) バクタの併用は、抗がん剤の骨髄抑制による感染予防のためで、消化管などからの感染を予防するためである。

非ホジキンリンパ腫のうち、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫などの中等度悪性度群のもの多くは**CHOP療法**（シクロホスファミド＋ドキシソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン）およびその類似の治療法にて治療が行われる。

CHOP療法におけるシクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチンは、第1日にのみ点滴静脈注射で投与され、プレドニゾロンは、1日100mgを第1日から5日間経口投与される。プレドニゾロンは抗がん剤との併用で抗腫瘍効果を増強する。**CHOP療法は、3週間間隔で6～8コースおこなわれる。**

（宮 幸子、笹嶋 勝、日経D I クイズ 服薬指導・実践編7、pp. 93 – 94、2005年）

Rp 1	ザイロリック錠 100mg	1 錠
	分 1 朝食後	28 日分
Rp 2	コルヒチン錠 0.5mg	1 錠
	痛風発作の予兆時 1 錠のみ服用	10 回分
Rp 3	ナイキサン Cap. 300mg	1 Cap.
	痛風発作時 3 時間ごとに 1 日 3 回まで服用	10 回分

①2 ヶ月前に初めて痛風発作を起こした 46 歳女性。接待で毎晩のようにお酒を飲んでいましたが、痛風になってアルコールの摂取を控えている。本日から尿酸値を下げる治療を始めることとなった。「飲み始めの数ヶ月は発作が起きやすくなるから、注意するように」と主治医から言われた。尿酸値が高いから痛むのだと思っていた。

②前回までの処方箋は、コルヒチンとナイキサンであったが、本日からザイロリックが追加された。

● 処方根拠

①尿酸は核酸成分であるプリン体の最終代謝産物であり、**尿酸血中濃度が 7mg/dL を越えた状態を高尿酸血症という。この濃度を超えると、尿酸ナトリウム結晶が関節や組織、腎臓などに析出しやすくなる。**

②痛風は高尿酸血症を 5～10 年放置した結果、関節内に蓄積した尿酸ナトリウム結晶が急性の関節炎を引き起こすことで発症する。**足の親指の付け根の関節に生じることが多く、**激しい痛みを伴う。いったん軽快しても、高尿酸血症を放置していると、発作的に関節炎が繰り返されるのが特徴である。

③痛風は圧倒的に男性に多く、女性は全患者の 1%程度にすぎない。女性ホルモンに尿酸を排出させる働きがあるためと考えられている。

④閉経前の女性の痛風は、強い遺伝的素因を持つ場合か、腎障害などによる二次性痛風が中心である。本症例のような多量の飲酒による女性の一次性痛風と考えられるケースは比較的まれである。

(1) 初めての尿酸降下療法の開始について

初回の痛風発作の場合、すぐに尿酸降下療法は開始しない。発作時に血中尿酸値を変動させると痛風発作が悪化するからである。まず、対症療法(NSAIDs)として発作の緩解を待ち、
① 発作の緩解から約 2 週間が経過した後に、尿酸降下薬で血中尿酸を下げ、尿酸塩の結晶溶かす治療を始める。

患者の体内に尿酸塩の結晶が存在する限り、痛風発作は再発する恐れがある。この予防に用いるのがコルヒチンで、「関節がムズムズ、ピリピリするなどの予兆を感じたときに、

1錠(0.5mg)を服用して発作を緩解させる。それでも発作が起こったときは、常用量を超える量のNSAIDsを短期間に、繰り返し投与して(NSAIDsパルス投与法)、関節の炎症と疼痛の緩和を図る。痛風発作へのナプロキセン(ナイキサン)は、300mgを3時間ごとに1日3回服用する。痛風発作はいつ起こるかかわからないので、常にコルヒチンやナプロキセンを携帯するよう

② 尿酸降下薬は、痛風関節炎が急性期を脱してから開始するが、服用から数ヶ月間(6ヶ月)は痛風発作を起こしやすくなる。体液中の尿酸濃度が低下すると尿酸塩の結晶が溶け始めるが、その一部が関節腔内に浮遊して、炎症を引き起こすと考えられている。

③血清尿酸値を急激に低下させると発作を誘発しやすいので、尿酸降下薬は通常投与量の2分の1ないし3分の1から始め、3~6ヵ月かけて徐々に維持量まで増加させる。

④薬剤を飲んだり、飲まなかったりすると、血中尿酸値が上下して痛風発作の引き金となるので、毎日きちんと服用することが重要である。

(2) 尿酸降下薬の開始後の発作について

痛風発作には、予兆時にコルヒチン、発作時にNSAIDsを服用することで対処する。血中尿酸値の変動は発作を増悪させ得るので、発作時も尿酸降下薬の服用は継続するよう入念に指導する。なお、アルコール制限の指導も重要である。

(今泉真知子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 9、pp. 69-70、2007年)

引用文献

- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 1 2000年
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 2 2000年
医師が処方を決めるまで・痛風・高尿酸血症
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 3 2001年
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 4 2003年
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 5 2003年
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 6 2004年
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 7 2005年
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 8 2006年
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 9 2007年
- 日経DIクイズ ドラッグインフォメーション編 17 2015年
- 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版 2012年追補ダイジェスト版
日本痛風・核酸代謝学会 ガイドライン改訂委員会
メディカルレビュー社 2012.11
- 塩 宏：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）の特色と活用法、
総合健診、(39) 2, 53-62, 2012
- 病気と薬 パーフェクト BOOK 2008、ベーチェット病、pp. 721 - 723、
南山堂、東京、2008
- 痛風はなぜ男性に多いのか、公益財団法人・痛風財団 Home-page
http://www.tufu.or.jp/gout/gout_1-3.html
- 両国東口クリニック Home-page
<http://www.higasiguti.jp/>
- 谷口敦夫：ガイドラインに基づく高尿酸血症・痛風の治療、
日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.) 136, 330-334, 2010
- 齋藤達哉准教授、審良静男教授（センター長）：
痛風の炎症を抑えるメカニズムを解明
大阪大学免疫学フロンティア研究センター 2013.3.18 リリース
<http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/research/2013/03/20130318-natimmunol.php>
- 医療情報サービス Minds (マインズ)
第4章 高尿酸血症・痛風の生活指導
http://minds.icqhc.or.jp/n/medical_user_main.php
- SAFE-DI ガイドラインシリーズ 高尿酸血症・痛風 2013年10月作成
<https://www.safe-di.jp/di/main.html>

- トピロキシostat : 2成分目の選択的 XOD 阻害薬
北村正樹 慈恵医大薬剤部 日経メディカル オンライン 2013年8月2日
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/series/drug/update/201308/531906.html>
- 高尿酸血症の有病率、男性は女性の1.5倍
MTPPro 2014年9月10日
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1409/1409052.html>
- 宮崎 聡、他 : Ca拮抗薬アゼルニジピン(カルブブロック)の高血圧患者の尿酸代謝に及ぼす効果 第2報
Gout and Acid Metabolism Vol.38 No.1 59-60 2014
- 高血圧の薬 現役薬剤師による完全ガイド アバプロ錠の全て
<http://www.my-disease.info/bp/arb/abapro.html>
- 新規XO阻害薬のXO阻害作用・血清尿酸値低下作用強く、副作用は同等
萩野 和秀 鳥取大病院 MTPPro 2015年2月25日
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1502/1502064.html>
- 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版 2012 追補ダイジェスト版
日本痛風・核酸代謝学会 ガイドライン改訂委員会
メディカルレビュー社 2012.11.
- 塩 宏 : 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第2版)の特色と活用法、
総合健診 39(2) 53-62 2012
- 浜田紀宏、久留一郎 : XO阻害薬の使い分け
尿酸と血糖 1(1) 30-33 2015
- 沖の洲病院 : 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン
http://www.nmt.ne.jp/~nagioo/guideline_05_gout.html
- 痛風がなくても積極的な治療をCKD進展予防のための高尿酸血症管理
Medical Tribune 2016年12月6日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/1206505866/>
- 高尿酸血症治療で腎機能を保持できるか
FEATHER studyの結果概要発表
Medical Tribune 2017年5月30日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2017/0530508696/>
- 高尿酸血症・痛風治療薬
治療薬ハンドブック pp. 700, 701 2018 じほう
- 腎保護目的での尿酸降下薬投与を初めて推奨
高尿酸血症・痛風ガイドラインが9年ぶり改訂
Medical Tribune 2019年1月18日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2019/0118518567/>

- フェブキソスタットに腎イベント抑制効果
多施設共同ランダム化比較試験 FREED
Medical Tribune 2018年9月4日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2018/0904515717/>
- 痛風の原因は食事よりも遺伝子
Medical Tribune 2018年10月18日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2018/1018516677/>
- 腎障害患者に尿酸降下薬 “条件つき推奨”
Medical Tribune 2019年5月7日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2019/0507520045/>