

痛風（セミナー）、The Lancet, Oct.22,2016

西伊豆健育会病院 早朝カンファランス H28.12 仲田和正

Gout (Seminar),

著者

Prof Nicola Dalbeth, オークランド大学医学部、ニュージーランド

Prof Tony R Merriman, オタゴ大学、ダニーデン、ニュージーランド

Lisa K Stamp, オタゴ大学、ダニーデン、ニュージーランド

皆様！！

この西伊豆健育会病院・早朝カンファをまとめた

「総合診療アップデート・西伊豆特講 第2版 シービーアール社」

が平成29年1月12日に発売となります（5184円）。

初版は平成26年に出版し幸い多くの方々に御購入頂きました。

初版から2年半が経ち、その間、2015ACLSが発表され、敗血症の定義

も新しくなりました。またC型肝炎は凄まじい勢いで進歩し

インターフェロンも過去のものとなろうとしています。

古くなった総説を除き2年半のNEJM, The Lancet, JAMAの総説38本

を追加し初版400頁だったのが660頁と大幅増となりました。

（・・・ハリソンみたい）10年前の総説でも使えるものは残しました。

内科疾患だけにとどまらず開業の先生方が日常的に遭遇する全科の

かなりの疾患をカバーできたと思います。小生自身、大変重宝しております。

とくにこれから僻地、離島に赴任される先生方は、この1冊を持っていけば

日常診療にさほど困らないと確信しております。

気軽に読んで頂き、明日からの診療に少しでも役立てて頂ければうれしいです。

https://www.amazon.co.jp/dp/4908083142/ref=sr_1_3?ie=UTF8&qid=1482926334&sr=8-3&keywords=%E4%BB%B2%E7%94%B0%E5%92%8C%E6%AD%A3

（トップジャーナルから学ぶ総合診療アップデート 第2版 シービーアール社）

・・・初版と別のhttpですので間違わぬようご注意ください！

さてThe LancetのOct.22,2016に痛風のセミナーがありました。

著者はニュージーランド北島のオークランド大学と南島のオタゴ大学

のドクター達です。

オタゴ大学はダニーデンという町にあり天然のペンギンが生息しています。

先日、倉敷中央病院の先生方が当、西伊豆健育会病院に来られたのですがその中のおひとりがオタゴ大学の御出身でした。

小生昔、西伊豆に来る直前、ニュージーランド南島をレンタカーを使って家族で1周しました。

どの家にも庭があり花を栽培しているのを見て西伊豆で真似しました。

クイーンズタウンのお祭りで絵を買ってきたのですが、その絵描きさんがダニーデンの方でした。

西伊豆に大田子（おーたご）という地名があるのでオタゴというと何となく小生、親近感を覚えます。

オタゴって一体どういう意味だろうと調べたところ

古いマオリ語で「孤立した部落」とか「赤い大地の場所」とかいう意味だそうです。

それじゃ日本の田子ってどういう意味だろうと調べたら農夫のことでした。

この **The Lancet** 痛風の総説、最重要点は厳選下記 17 点です。怒涛の反復をして下さい。

- ・ 体内で UA6.8 mg/dl 以上で結晶形成、これ以上を高尿酸血症という。
- ・ 痛風は高尿酸結晶による尿酸結晶の慢性的沈着。
- ・ 高尿酸血症のほとんどは痛風にならない、別物と考えよ！
- ・ 高尿酸血症や無症候の尿酸結晶沈着に尿酸降下療法の利点は不明！
- ・ 治療開始は年 2 回以上発作、結節、CKD、結石時。UA は断固 6.0 以下に。

- ・ GFR<89 は尿酸下げよ！つまり CKD stage2 以上は治療。
- ・ 発作は NLRP3 inflammasome→interleukin1β 活性化→好中球増加。
- ・ コルヒチンは NLRP3 inflammasome 活性化を特異的に抑制。
- ・ アルコール、赤い肉、砂糖入り飲料、利尿剤は痛風のリスク因子。
- ・ アルコールと果糖は肝代謝されて高尿酸起こす。

- ・ 発作は前兆から 24 時間以内にピーク、7/10 以上の痛み、夜多い。
- ・ 高オッズ症状は、歩けぬ位の発作、結節、エコーの double contour sign。
- ・ X 線は overhang、エコーは double contour、dual energy CT 登場！
- ・ 急性発作治療はコルヒチン、NSAID、COX2、ステロイド。
- ・ NSAID、COX2 は最大量、最短期間使用せよ！

- ・痛風に体重減量と食事療法のエビデンスは不明！
- ・尿酸降下薬順序は①ザイロリック、フェブリック、②ベネシッド、ユリノーム、③ラスリテック静注

1. 高尿酸血症のほとんどは痛風にならぬ、二つは別物！

この総説で大変重要なのは、「高尿酸血症と痛風とは違う！」という点です。

「高尿酸血症の定義」は尿酸値 6.8mg/dl(408 μ mol/L)以上です。生理的 PH、温度（35 度）では 6.8 mg/dl 以上で結晶が形成されるからです。一方、国内での高尿酸血症の定義は 7.0 mg/dl 以上としています。

一方、「痛風の定義」は高尿酸血症による MSU（尿酸）結晶の慢性的沈着です。

そして重要なのは高尿酸血症のほとんどは痛風にはならないという点です！！高尿酸血症で、なぜある者は結晶沈着を起こし、他の者では起こさないのかわからないのです。また関節内で結晶ができて炎症を起こさぬことも多く、それもなぜなのかわかりません。

高尿酸血症は次のような 4 段階があります。しかし段階的に進行するわけではありません！！

- ①高尿酸血症はあるが結晶形成がない。
- ②結晶形成はあるが痛風発作はない。
- ③結晶形成、痛風発作がある。
- ④痛風結節、関節炎、X 線学的骨びらんのある進行した痛風。

そして「高尿酸血症や無症候性の結晶沈着に尿酸降下療法をすることの利点はわからん！！」のです。つまり、上記①、②で治療する必要はないのです。

そしてなんと「高尿酸血症と冠動脈疾患、腎障害、高血圧、2 型 DM との相関はない」というのです！！

ただし、「痛風とは相関」します！

痛風患者の 74%に高血圧、71%に stage2 以上の慢性腎不全、53%肥満、26%糖尿病、14%心筋梗塞既往、10%脳卒中既往が見られました。

つまり「高尿酸血症と各種疾患は関係ない」けど、
「痛風と各種疾患は関係ある」ので痛風になったら治療開始します。
なお、へーと思ったのは、痛風ではパーキンソン、アルツハイマー、
認知症などの脳変性疾患は少ないのだそうです。

当、西伊豆健育会病院では尿酸値が 10 でも 11 でも、無症候性なら
治療は一切しておりません。

痛風治療を開始するのは、年 2 回以上発作、痛風結節、GFR<89、結石の
あるときのみです。

一方、日本痛風・核酸代謝学会の

「2012 年 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」では
「無症候性高尿酸血症では UA8.0 以上を治療の一応の目安とするが
適応は慎重にすべきである。」としています。

http://minds.jcqhc.or.jp/n/medical_user_main.php#

(日本痛風・核酸代謝学会、2012 年 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン)

当院では老人への polypharmacy (多薬剤投与) を極力避けております。

眠剤に関わらず投薬が 4 ~ 5 種類を超えると転倒リスクが
上昇しますのでコア薬のみの処方にしていきます。

また特に眠剤は転倒リスクですので極力処方を避けております。

2. 治療開始は年 2 回以上発作、結節、GFR<89、結石時。断固 UA<6.0 に。

では、どのような時、尿酸降下療法をやるのかというと、

「高尿酸血症」が「痛風」になった時で、以下の 4 つの場合です。
無症状でも GFR60-89 より下がったら (Stage2 以上の慢性腎不全)
治療開始することに注意です。

<尿酸降下療法を始めるのは>

- ①年 2 回以上の急性発作
- ②痛風結節の存在
- ③stage 2 以上の CKD (GFR60-89 より悪いもの)
- ④腎結石

尿酸降下させる場合は、尿酸値は断固、6.0 以下とします。

6.0 以下でないと尿酸結晶が溶解しないので意味がありません。

重症の痛風では 5.0 以下とします。

尿酸排泄の 2/3 は腎から、残りは腸管からだそうです。
尿酸の 1/3 は腸管から排泄されるとは小生、ちっとも知りませんでした。
腸管排泄の transporter は ABCG2 だそうです。

なお慢性腎不全（CKD）の分類は以下の通りです。Stage2 以上の CKD（GFR60-89）で痛風治療開始です。

【慢性腎不全のステージング】

Stage1:	GFR90 以上
Stage2:	GFR60-89
Stage3A:	GFR45-59
Stage3B:	GFR30-44
Stage4:	GFR15-29,
Stage5:	GFR<15 または透析中

米国、英国で痛風罹患率は 1970 年代に 0.30/1000 人年、2000 年代に 2.68/1000 人年と次第に増加してきているそうです。

マオリ族、ニュージーランドの太平洋の諸島人、
Taiwanese Aborigines（台湾原住民）では 2 倍以上の罹患率です。

アボリジニってオーストラリアの原住民の事だと思っていたのですが、
ab-origine で「オリジンからの」という意味で、それ自体で原住民
という意味でした。

ab-はラテン語で away from で、abduction（外転、誘拐）でもわかります。

台湾映画で「KANO」という映画があります。

1931 年、台湾の日本統治時代、台湾南部の嘉義（かぎ）にあった
嘉義農林学校（嘉農、かのう）の甲子園出場を題材にした 3 時間に及ぶ
台湾の大ヒット作（2014 年）です。

当時、日本語教育が行われていたのでほぼ全編日本語になっています。

台湾原住民（高砂・アミ族等、足が速い）、漢人（打撃が強い）、
日本人（守備に長けている）の混成チームで、甲子園初出場にも
関わらず快進撃、決勝戦まで進み、惜しくも中京商業に
敗れましたが何と準優勝したのです。

嘉農の平野保郎が大会で本塁打を打っています。

ピッチャーの呉明捷（ごめいしょう）は早稲田に進み戦後
プロ野球で活躍しています。

この時の試合には大連商業、京城商業も出場しています。
昔の甲子園は国際色豊かだったんだなあと思いました。

<https://www.youtube.com/watch?v=DEIaTacufmA>

(KANO-1931 海の向こうの甲子園、台湾映画)

上記ユーチューブのサイトでカード払い(400円)で見ることができます。
大変驚き感動するのは全編を貫く、限りない日本への郷愁、愛です。
台湾南部では八田与一により嘉南大圳(かなんたいしゅう)と呼ばれる
烏山頭ダム、大灌漑用水路網が作られ、化外の地だった台湾南部を
アジアの一大穀倉地帯に変えました。この八田与一も映画に出てきます。

2011年3月11日の東日本大震災の後、3月17日・18日には、台湾で
チャリティー番組「相信希望 fight&smile」と「送愛到日本 311 震災募款晚會」
が放送され、たちまち24億3000万円が集まり最終的に200億円以上
もの寄付をして下さいました。
どうして台湾がこれほど親日的なのかこの映画を見るとよくわかります。

3. 発作は NLRP3 inflammasome→interleukin1β 活性化→好中球増加

高尿酸血症の一部の患者では結晶が形成されます。

しかし結晶形成の因子についてはよくわからないのです。

溶解度、温度、PH、尿酸濃度、軟骨 matrix 構造などによるのではと
推測されます。

35度では尿酸は6.86 mg/dl で結晶化、in-vitro では6.05mg /dl で結晶化する
のです。結晶形成すると中心で核が形成され安定塊となり溶け出さなくなります。

関節内に結晶が形成された患者の一部(ここを強調したいと思います)で
急性炎症反応が起こります。

NEJM, June 30, 2016 に「CPPD disease」の総説がありましたが、炎症を
起こす機序は、痛風の場合と全く同じでした。

結晶が macrophage と反応し NLRP3 inflammasome を活性化するのは
inflammasome (インフラマソーム) とは病原体の関与しない環境で起こる
無菌性炎症反応です。

これは細胞内分子複合体で、パターン認識受容体の NLRP3 と
アダプター分子 ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing
a caspase recruitment domain)、そしてカスパーゼ-1 (蛋白分解酵素)
で構成されます。

尿酸が NLRP3 (NLR family pyrin containing domain 3)と結合してインフラマソームを形成し カスパーゼ-1(蛋白分解酵素)によりインターロイキン 1 β 前駆体が活性型となり、ケモカインを産生して好中球が集まるというものです。

へーと思ったのは、コルヒチンは NLRP3 inflammasome の活性化を特異的に抑制するのだそうです。

また痛風ではインターロイキン 1 β が活性化されることから、IL-1 阻害薬でリウマチに使う Canakinumab(イラリス) も痛風発作に有効です。

急性発作は好中球の NET 形成により鎮静化していきます。

NETs (neutrophil extracellular traps) とは 2004 年に初めて報告された好中球の作用で、一種の細胞死であり necrosis とも apoptosis とも違います。

好中球は何と坂東玉三郎の「蜘蛛の拍子舞」のように、投網をするように、DNA や蛋白分解酵素を含む網目状の構造物を放出して細菌を捕獲しながら能動的に細胞死を起こし、2007 年 NETosis と命名されました。

<https://www.youtube.com/watch?v=EP8tva99JW0>

(坂東玉三郎、蜘蛛の拍子舞、ユーチューブ、59 秒)

昔、小生が小学生の頃、横山光輝の「伊賀の影丸」という漫画が実写化されました(確か松方弘樹主演)。

その中で、手から蜘蛛の糸を敵に投げかけるシーンがあり、小生、スゲーと驚きましたがこの蜘蛛の拍子舞のパクリだったのでしょう。

4. アルコール、赤い肉、砂糖入り飲料、利尿剤は痛風のリスク因子

痛風の最大のリスク因子は高尿酸結晶ですが、食事ではアルコール、赤い肉 (red meat)、海産物 (seafood)があります。アルコールと赤い肉は急性痛風発作と関連します。

また最近、砂糖入り飲料は高尿酸と痛風を増加させることがわかりました。とにかく砂糖入り飲料は高血圧でも糖尿でも痛風でも肩身が狭くなりました。下記の The Lancet の「2 型 DM の食事療法」の総説では砂糖入り飲料には重税を課すべきだと言っていました。自動販売機の前に立ったら一瞬考えて下さい。

アルコールと果糖（砂糖入り飲料の成分）は肝代謝されて高尿酸を起こします。

ハワイに行った時、驚いたのは小錦みたいな体格のポリネシア人が決して少なくないことです。彼らの痛風発症率は高いのです。スーパーで糖尿病の食事の本を売っていたので立ち読みしたところギトギトの食事写真のオンパレードでした。ロコモコと言ってハンバーガーの上に目玉焼きが乗った名物があって小生見ただけで気持ちが悪くなりました。

ホノルルのビショップ博物館というのがありポリネシア文化を紹介しています。驚いたのは、カメハメハ大王と王妃が 1824 年にロンドンに旅行しハシカに罹患して夫婦で亡くなっていることです。

太平洋の孤島ハワイにはハシカなんてなかったのが免疫を持っていなかったのです。まるで H.G. ウェルズの宇宙戦争みたいな話です。宇宙戦争では火星人が地球を圧倒的優位で侵略するのですが、地球の病原菌に侵されて全滅する話です。免疫がなかったからです。

またポリネシアはニュージーランド、ハワイ、イースター島を結ぶポリネシア三角という広大な地域ですが、ここで使われている言語はほとんど同じであり、また釣りに使う trolling hook という変わった釣り針があるのですがこれもほぼ同じ形状なのです。また「あやとり」がポリネシアにも古来からあることを知って大変驚きました。

ハワイ島で車のラジオをぼんやり聞いていたら、東日本大震災の鎮魂歌「花は咲く」のポリネシア語バージョンが流れてきて深く感動しました。

利尿剤使用は高尿酸血症、痛風発生の重要なリスク因子です。

BMI と痛風は相関します。

2 型 DM と痛風は相関しますが、痛風発作 (incident gout) はなんと逆相関なのだそうです。これは尿糖の uricosuric effect (尿酸排泄作用) によると言われます。

閉経後、尿酸濃度と痛風発生は増加しますが HRT (ホルモン補充療法) で減少します。

5. 発作は前兆から 24 時間以内にピーク、7/10 以上の痛み、夜多い。

2003 年ついに人類の全遺伝子解析が完了しました。

そしてこれとともに GWAS (Genome-wide association studies)研究が始まりました。

アイスランドに行った時、レイキャビクに deCODE という遺伝子解析会社がありました。

全土で人口はわずか 32 万人しかなくその 1/3 以上は全遺伝子解析を受けているそうです。

アイスランド人は 9 世紀頃ノルウェーから渡った移民です。

女性はアイルランドあたりからさらってきました。

その後ほとんど外からの移民がなかったため遺伝子が均一で、背景ノイズが少なく遺伝子研究のパラダイスなのです。

小生、家内と当初アイスランドをバスで一周しようと思ったのですが、そもそも地方への定期バスがないのです。

人口 32 万では定期バス会社が成立しないのでしょうか。

ですから旅行はツアーに参加するかレンタカーを借りるしかありません。

ただ本屋の充実には驚きました。アイスランド語のハードカバーの本が数多く出版されています。

夏は白夜ですが、冬の長い夜は読書が盛んなのです。

アイスランド語（氷語という）はもともとノルウェー語でした。北欧語の名詞は現在、両性（男性、女性共用）名詞と中性名詞しかないのですが

アイスランド語はドイツ語のように男性、女性、中性名詞を残しています。

古代のエッダ（北欧神話）やサガ（北欧冒険譚）をそのまま読めるのです。

昔、小生の長男、次男が家でしょっちゅう取っ組み合いの喧嘩を

していたのですが、カナダ人の ALT (Assistant Language Teacher)がそれを見て「Nakada family's SAGA」と言っていました。

GWAS (genome wide association study) は疾患を持っている群と、持たぬ群にわけて全員の DNA を血液あるいは頬粘膜から採取して遺伝子をスキャンし、疾患を持つ群から SNPs(スニップ: single nucleotide polymorphisms)を探し出します。

例えば遺伝子塩基対で 1 か所 Adenine が Cytosine に置き換わっていたりすると疾患を起こしやすくなるなどです。

この GWAS によりヨーロッパで 140,000 人の中から尿酸に関わる 28 の遺伝的 foci が見つかりました。
特に著明な foci は urate transporters の SLC2A9 と ABCG2 です。

また NLRP3 inflammasome 活性化に関する遺伝子は痛風発作を起こすことがわかりました。
関節内に結晶があっても炎症を起こさない人がいるのは、この辺の遺伝子の有無によるのでしょうか？

痛風は無症状の高尿酸血症が続いたあと足か足関節の急性炎症が多く 1-2 週で完全寛解して intercritical period に入ります。
高尿酸が続くと flare が起こり得ます。
高尿酸が続くとある者では痛風結節や慢性痛風性関節炎が起こり得ます。
また急性発作なしで痛風結節 (tophi) ができることもあります。
tophi は眼、鼻、脊椎、内臓で起こることもあるそうです。

flare の前に関節の不快感、ムズムズ感 (tingling) のあることがあり 24 時間以内にピークになります。この 24 時間以内でピークに達することは診断の重要なポイントです。
痛みは 7/10 以上が多く足の第 1MTP 関節で好発します。
また発作は夜が多く痛みで目が覚めます。

きっかけには内科、外科疾患、脱水、アルコールやプリン体の多い食事などがあります。プリン体というと、患者さんはお菓子のプリンが悪いと思っている人も結構多いです。

「プリン体って何？」って聞かれると意外に説明が難しいよなと思います。
核酸の Adenine, Guanine などのプリン骨格ですから細胞核の成分です。
核がぎっしり詰まった肉や日本食でうま味成分のカツオ、煮干し、シイタケ、そして大豆、クロレラ (葉緑素) で多いようです。

関節には圧痛、発赤、腫脹、熱感があります。発熱のあることもあります。
滑液包炎、腱炎のおこることもあります。
炎症が収まると皮膚がむけたりします (skin peeling)。

特に手、足、肘の皮下に痛風結節があつてここで炎症を起こすこともあります。
結節から歯磨き (toothpaste) のような分泌をみることも時々あり感染と間違えます。
痛風結節は第 1MTP、アキレス腱、腓骨筋腱、耳介、肘頭滑液包、finger pad に起こることもあります。

痛風診断のゴールドスタンダードは滑液、痛風結節からの偏光顕微鏡による尿酸結晶の証明です。

当、西伊豆健育会病院に偏光顕微鏡はないので、結晶の形だけで尿酸、CPPD を判断しております。

偏光顕微鏡は数十万円しますがアマゾンで探したら子供の理科の実験用に1500 円で偏光顕微鏡を売っていました。

家内にけげんな顔をされましたが取り寄せてみました。

昔、小学生の頃、親が付録付きの科学雑誌を毎月買ってくれましたが、久しぶりにわくわくしました。

CPPD の関節液をこれで覗いてみましたが低倍率すぎて白血球が砂粒のように見えるだけで結晶はわかりませんでした。

偏光顕微鏡の構造は接眼鏡レンズに一枚偏光板があり、プレパラートの下にもう一枚の偏光板、そして光源があります。

下の偏光板を 90 度回すと明るくなったり暗くなったりします。

明るくなった時が開放ニコル、暗くなった時を直交ニコルと言います。

ニコルとは人の名前です。

光は電磁波であり全 360 度方向に振動していますが偏光板は特定方向の光だけ通過させます。2 枚の偏光板をクロスさせるとほとんど光を通さなくなります。しかし間に結晶があると結晶の屈折率（光速度）が異なるので結晶が見え、また種類により様々な色がついて見えるのです。尿酸結晶、CPPD 結晶は複屈折します。

方解石 (calcite)は複屈折で有名な鉱物です。これもアマゾンで1700 円で売ってましたので取り寄せてみました。

いつも使っているレーザーポインターを透明な方解石に当てたところ横から見ると中で二つの光線に分かれ、方解石を出ると光は2点になり感動でした。光の振動面の向きによってその進む速度が違うのが複屈折です。光の速度の違いが方解石で実際に目撃できるのです。

複屈折は、物質中を光が通過するとき、光の振動面の向きによってその進む速度が異なることをいいます。X 方向に振動する光が Y 方向のそれよりも方解石の中をゆっくり通過します。

その結果、方解石から出た光は、通過速度の差の分だけ「位相差」が生じます。

これは、X 軸と Y 軸とで光学的に違う性質（光の速度つまり屈折率が異なる）を持つからです。光学では、物質内を透過するときの光の速度 V と、真空中での光の速度 c との比 $[n=c/V]$ を「屈折率」と呼びます。光の振動面の向きによって屈折率が異なることから「複屈折」というのです。また、複屈折のある試料は「光学的に異方性」といいます。

尿酸結晶は 1-20 μm 長で偏光顕微鏡では、負の複屈折と言って尿酸結晶の長軸が Z' 軸（遅い光の振動方向）と一致すると黄、直交で青の針状結晶です。一方、CPPD では正の複屈折と言って尿酸と逆に結晶長軸が Z 軸と平行で青、直交で黄になります。

<http://www1.cncm.ne.jp/~itoyama/cppd01.html>

（CPPD と尿酸結晶の偏光顕微鏡画像）

痛風発作時、滑液は黄色、濁って粘調性は低く白血球が多くなります。尿酸値 6.05 mg/dl (360 $\mu\text{mol/L}$)以下では痛風は考えにくい (unlikely)ですが、ただし発作時尿酸値は正常のことがありますので発作が収まったあと再検してみます。発作時 CRP は普通上昇します。

なお痛風性関節炎と細菌性関節炎が合併することはありますので注意です。G 染色、培養が必要です。

痛風の様々な症状のオッズ比は次の通りです。顕微鏡で確実に痛風と確定できた症例からの研究です。オッズ比は症状発現頻度の順位がわかります。オッズ比 3.0 は 3 倍起こりやすいという意味ではありません。オッズ比が多いほど痛風らしいという目安になります。

【痛風を疑う症状のオッズ比】

- | | |
|-------------------------------|-------------------------|
| ・歩けない位の発作が最低 1 回ある。 | 7.34 (95%CI 1.17-46.06) |
| ・痛風結節 | 7.29 (95%CI 2.42-21.99) |
| ・エコーで double contour sign(後述) | 7.23 (95%CI 3.47-15.04) |
| ・2 週間で軽快する。 | 3.58 (95%CI 1.85-6.95) |
| ・血清尿酸値 > 6 mg/dl | 3.35 (95%CI 1.57-7.15) |
| ・拇趾 MTP 関節に圧痛 | 2.82 (95%CI 1.37-5.81) |
| ・拇趾 MTP 以外の足趾、足関節に圧痛 | 2.28 (95%CI 1.00-5.19) |
| ・X 線で erosion か cyst | 2.49 (95%CI 1.26-4.90) |
| ・発作が常に拇趾 MTP 関節 | 2.30 (95%CI 1.18-4.49) |
| ・24 時間以内に最大疼痛 | 1.32 (95%CI 0.71-2.47) |

あとで述べますが、エコーの **double contour sign** のオッズ比の高さに驚きです (7.23!!)。

また足の拇趾 **MTP** 関節の圧痛というだけで痛風の確率はこんなに高いのだなあ (2.82) と思いました。

また「24時間以内に最大疼痛となる」というのもポイントなんだなあと思いました (1.32)。

6. X線は **overhang**、エコーは **double contour**、新たに **dual energy CT**!

進行した痛風の **Xp** では 下記のように **sclerotic rim** と **overhanging edge** が特徴です。オーバーハングというのは、崖で頭上に覆いかぶさるような岩のことを言います。中伊豆大仁に城山という絶壁の山があり、昔子供らとハイキングに行ったらロッククライミングをやっていました。

初めてみるロッククライミングで家族皆で口を開けて見ていました。

絶対、こんなことやりたくない。

<http://learningradiology.com/radsigns/radsignsphotos/rat-bite%20erosion-gout-overhanging%20edge-cu.jpg>

(痛風の **overhanging edge**)

小生、知らなかったのですがエコーでも痛風を診断できるのだそうで、関節軟骨にエコーを当てると硝子軟骨表面に結晶が沈着して軟骨表面と軟骨下皮質骨が光り **double contour sign** というそうです。感度 0.83、特異度 0.76 です。

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gout_chondrocalcinosis_ultrasound.svg

(File:Gout chondrocalcinosis ultrasound. svg) 痛風の **double contour sign**

また関節液の中の尿酸結晶がキラキラ光る **snow storm appearance** もあるそうです。けれど、これは粘度の高いベーカー嚢胞でもこういう風に見えるよなと思いました。

<http://radiologykey.com/crystal-induced-arthritis/>

(関節液の尿酸結晶が光る **snow storm appearance**)

またたまげたのは、**dual energy CT** ってのがあり、二つの X線スペクトラムの差から尿酸結晶をカラー化でき感度 0.87、特異度 0.84 だそうです。

下記のように結晶が美しく緑色に見えます。

画像診断の進歩は本当に凄まじいなあと、ほとほと感心します。
勉強していないとあっという間に取り残されてしまいます。

<http://acrabstracts.org/wp-content/uploads/2014/11/Paper-43328-abstract-50211-0.jpg>
(dual energy CT、この中の C の写真で緑色が尿酸結晶)

これらの imaging は無症候の高尿酸血症の 25%でも見られますが
将来有症状となるのかはわかりません。

7. 尿酸降下は 6 mg/dl 以下に。発作後 2 週以後開始。

繰り返しますが、無症候の高尿酸血症で尿酸降下療法は推奨しません。
尿酸降下する場合は断固、6 mg/dl 未満にします。
6 mg/dl 以下にしないと結晶が溶解しませんから意味がありません。
尿酸降下により発作抑制、痛風結節が減少します。
痛風結節多発する重症痛風の場合は 5 mg/dl 未満を推奨です。

従来、治療開始は急性発作後、最低 2 週以上経ってから開始でした。
しかし過去 5 年、急性発作治療がうまくできれば発作中に
尿酸降下させても発作は遷延しないことがわかってきたそうです。

最初、1 カ月毎、尿酸値をモニターし落ち着いたら 6 カ月毎とします。
しかし発作がないと患者さんはたいてい外来に来なくなります。
尿酸降下療法の adherence (治療継続) は 10-46%程度だそうで、
確かにそんなもんです。

急性発作治療はコルヒチン、NSAID、ステロイドです。
局所を氷で冷やすと痛みは楽になります。

尿酸降下開始後、痛風結節がなければ 3 ヶ月、あれば 6 カ月は
発作予防 (NSAID, colchicine)するそうです。
小生、一応コルヒチンは持たせていますが、3 ヶ月も 6 カ月も発作予防する
というのは驚きました。

まず食事療法ですが、
「体重の減量、食事療法は重要と思われたがエビデンスは不明」との
ことです。
あまり食事のことはガミガミうるさく言わなくてもよさそうです。
減量は弱い尿酸低下効果があります。

正常人で vitamin C は尿酸を減らしますが痛風患者では効果がありません。
tart cherry (すっぱいチェリー) の効果も不明です。

8. 薬の順序は①ザイロリック、フェブリク、②ベネシッド、ユリノーム、
③ラスリテック静注

尿酸降下薬の選択順序は次の通りです。

- 第1選択が xanthine oxidase inhibitor(尿酸合成阻害剤：allopurinol, febuxostat)
- 第2選択が uricosuric(尿酸排泄剤：probenecid,benzbromarone)
- 第3選択が uricase(尿酸酸化酵素：pegloticase)です。

まず第1選択の xanthine oxidase inhibitors は
allopurinol (ザイロリック 50、100 mg、2016年現在 100 mg 24.6円) と
febuxostat (フェブリク 10,20,40mg, 2016年現在 10 mg 32.0円、
20 mg 58.0円、40 mg 109.6円) です。

尿酸降下剤は数十年進歩がなかったのですが 2011年によようやく
フェブリクが発売されました。

第1選択は allourinol で、急速に代謝されて活性化した oxypurinol となり
腎排泄されます。

head-to-head study (薬対薬のガチンコ対決) では allopurinol (ザイロリック)
より febuxostat(フェブリク) がより有効でしたがこのスタディは
allopurinol を 100-300 mg/日で使用し高用量を使いませんでした。
allopurinol hypersensitivity syndrome を危惧したためです。

Allopurinol hypersensitivity syndrome とは特に腎障害のある患者で
発熱、発疹、白血球増加、好酸球増加、腎障害、肝障害を起こすものです。
とくにこれは allopurinol (ザイロリック) を高用量使ったり
腎障害、利尿剤併用、HLA-B*5801 などの時、治療開始 8 週以内に
起こりやすいとのこと。

Allopurinol (ザイロリック 50、100 mg/錠、100 mg 24.6円、2016年)
初期投与量は 100 mg以下 (腎障害のある場合は 50 mg) で開始し
ゆっくり増量します。Allopurinol も Febuxostat も治療開始して尿酸値
が変動すると急性発作を起こしやすいので注意です！
アロプリノールが許容できる患者では腎障害があっても安全に 300 mg以上
に増量できるそうです。

Febuxostat(フェブリク 10、20、40 mg/錠、10 mg 32.0 円、2016 年)
は主に肝臓代謝で軽度～中等度腎障害でも減量の必要はありません。
ただ GFR<30ml/1.73 平米ではデータは限られるとのこと。
3b-5 の CKD で痛風でない患者で 12 週にわたり 10-60 mg は 70% の患者で
目標尿酸値をクリアでき安全だったそうです。

次に第 2 選択の Uricosuric (尿酸排泄薬 : probenecid, benzbromarone) です。
xanthine oxidase inhibitor (allopurinol, febuxostat) で尿酸値が目標に
達しない場合の第 2 選択薬です。

【尿酸排泄促進薬】

- ・ probenecid (ベネシッド) 250 mg/錠、9.6 円 (2016 年)
初期量 1 日 0.5-2 g、維持 1 日 1-2 g、分 2-分 4
- ・ benzbromarone (ユリノーム) 25(15.1 円/錠、2016 年)、50mg/錠、
維持 1 回 50 mg、1-3 回/日

従来 probenecid (ベネシッド) は GFR<50ml/分/1.72 平米では有効で
ないと思われていましたがこのグループでも中等度に有効だそうです。

benzbromarone (ユリノーム) は腎障害があっても、より強力な
尿酸排泄薬ですが GFR<30ml/分/1.72 平米以下では効果は減少します。
へーと思ったのは benzbromarone は肝毒性があり一般的でないそうです。

Lesinurad は 2015 年、米国で承認された URAT1 inhibitor で
xanthine oxidase inhibitor と併用で相乗効果があります。
使用時は腎機能のモニターが必要です。

Pegloticase は尿酸分解酵素で、2 週ごとの静注薬です。
重症痛風で他の方法が無効の時使用します。
急速に尿酸値を下げ QOL を向上させますが infusion reaction が 40% で
あります。pegloticase の polyethylene glycol 部分に対し 40% で
抗体が形成され効果減弱、infusion reaction が起こります。

日本国内に pegloticase はありませんが、rasburicase (ラスリテック)
があります。癌化学療法に伴う高尿酸血症に使います。
ラスリテックは、点滴静注、1.5 mg、7.5 mg/瓶、
0.2 mg/kg を 1 日 1 回、30 分以上かけて点滴し投与期間は最大 7 日間です。
薬価は 1.5 mg/瓶で 12,894 円 (2016 年現在) です。

8. 発作にコルヒチン、NSAID、COX2。使えぬ時はステロイド。

痛風発作の治療は低量コルヒチン（国内：0.5 mg/錠、8.2 円、2016 年）は発作後 12 時間以内に、まず 1.2 mg の後 1 時間後に 0.6 mg 投与します。これは高用量、即ち 1.2 mg の後 1 時間毎 0.6 mg を 6 時間と同等の効果が
あり消化管の副作用も少ないそうです。

コルヒチンは腎障害時と cytochrome P450 3A4 inhibitors つまり diltiazem（ヘルベッサ）、verapamil（ワソラン）、clarithromycin（クラリス、クラリシッド）また p-glycoprotein inhibitors (cyclosporin) 使用時は減量します。肝障害、スタチン内服時も注意です。

発作時 NSAIDs も有効ですが腎障害時、心血管疾患、胃腸障害時は使えません。COX2 inhibitors も有効です。

「NSAIDs, COX2 は full dose で最短期間使用」します。

合併症がある場合はステロイドが最適です。

1, 2 関節ならステロイド関節注射も可です。

経口プレドニン 35 mg 5 日間は naproxen 500mg と同等の効果です。

NSAID, colchicine、ステロイドが使えない場合 ACTH 単回も有効です。

痛風発作は IL-1β の活性化ですので、Canakinumab (IL-1 阻害薬、イラリス) は安全で急性発作に有効であり他の方法が使えないときに使えます。

痛風の発作予防にはコルヒチン 0.5–0.6 mg（日本 0.5 mg/錠）を 1-2 回/日が第 1 選択です。

発作予防に NSAID 低量もよく使われ第 2 選択ですがデータが少ないそうです。

コルヒチン、NSAID が使えない時はステロイド低量を使用します。

IL-1 阻害薬も発作予防に有効ですが認可されていません。

最後に The Lancet 総説「痛風」最重要点 17 の怒涛の反復です。

- ・体内で UA 6.8 mg/dl 以上で結晶形成、これ以上を高尿酸血症という。
- ・痛風は高尿酸結晶による尿酸結晶の慢性的沈着。
- ・高尿酸血症のほとんどは痛風にならない、別物と考えよ！
- ・高尿酸血症や無症候の尿酸結晶沈着に尿酸降下療法の利点は不明！
- ・治療開始は年 2 回以上発作、結節、CKD、結石時。UA は断固 6.0 以下に。

- GFR<89 は尿酸下げよ！つまり CKD stage2 以上は治療。
 - 発作は NLRP3 inflammasome→interleukin1β 活性化→好中球増加。
 - コルヒチンは NLRP3 inflammasome 活性化を特異的に抑制。
 - アルコール、赤い肉、砂糖入り飲料、利尿剤は痛風のリスク因子。
 - アルコールと果糖は肝代謝されて高尿酸起こす。
-
- 発作は前兆から 24 時間以内にピーク、7/10 以上の痛み、夜多い。
 - 高オッズ症状は、歩けぬ位の発作、結節、エコーの double contour sign。
 - X 線は overhang、エコーは double contour、dual energy CT 登場！
 - 急性発作治療はコルヒチン、NSAID、COX2、ステロイド。
 - NSAID、COX2 は最大量、最短期間使用せよ！
-
- 痛風に体重減量と食事療法のエビデンスは不明！
 - 尿酸降下薬順序は①ザイロリック、フェブリック、②ベネシッド、ユリノーム、③ラスリテック静注