

痛風(総説)NEJM,Nov.17, 2022

僻地で世界最先端 西伊豆健育会病院早朝カンファ 2022.12 仲田和正

付けたり:御巫清允教授、三島由紀夫、opioid epidemic、ハワイ、タヒチ

Gout (Clinical Practice)

著者

Ted R. Mikuls, M.D., M.S.P.H.

The Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, University of Nebraska

Medical Center, Omaha

NEJM, Nov.17, 2022 に痛風の総説がありました。

小生、特に驚いたのは尿酸降下薬の第 1 選択がフェブリクでなくアロプリノールのままであることです。

2018 年に CARES trial でフェブリクによる心血管死亡、全死亡増加が報告され FDA が警告を出しました。その後 2020 年に、より綿密な FAST でこれは否定されましたが警告がそのままになっているためです。

また「高尿酸に起因する合併症は腎結石以外にない」ため、従来「treat-to-avoid symptoms strategy」と言って無症候の高尿酸血症では尿酸沈着を問題とせず尿酸を下げずに症状をコルヒチン、NSAIDs、ステロイドで抑えるという方法がありました。

無症候の高尿酸血症は ACR(American College of Rheumatology2020)の痛風ガイドラインでは尿酸降下療法は不要としています。

有症状の痛風に対しては最近のガイドラインは関節リウマチと同様の「treat-to-target approach」を推奨です。

これは尿酸<6.0 mg/dl を目標として尿酸降下薬を低量で開始、増量していくものです。

2018 年の the Lancet の RCT によると前者の方法(treat-to-avoid symptoms)で 2 年間で、年間 2 回以上フレアを起こす患者は 24%でしたが、後者(treat-to-target)では 8%だったのです。
ということで無症候の高尿酸血症でも尿酸<6.0 mg/dl を目指す流れになってきました。

NEJM,Nov.17,2022, 痛風総説の最重要点は次の 13 点です。

- ① 急性フレアは NSAIDs 最大量,コルヒチン投与。PSL が除痛最速で 0.5 mg/kg/日,7-10 日で漸減。
- ② フレア時の麻薬投与により米国では麻薬中毒激増。麻薬未使用者は未使用のままに！
- ③ 痛風でいつかは尿酸高い(≥ 6.8)が診断のあてにならぬ。無症候高尿酸多い。
- ④ 診断は関節液,tophi からの尿酸 Na 結晶同定(Sp100%)。無理なら診断予測ツール使用。
- ⑤ Xp で overhanging edge+sclerosis、エコーで double contour、dual energyCT でカラー化。
- ⑥ 結晶→NLRP3 活性化(コルヒチンが抑制)→IL1 β (canakinumab が抑制)→好中球 $\uparrow$ 。
- ⑦ 尿酸生成抑制:ザイロリックはフェブリクと同等の効果。尿酸排泄促進:ユリノーム>ベネシット。
- ⑧ フェブリクは CARES trial で死亡率上昇し FDA により警告,その後 FAST で否定。
- ⑨ 無症候高尿酸血症は治療不要。有症状の痛風は treat-to-target (UA<6.0)で薬漸増。
- ⑩ UA $\uparrow$:利尿剤, β 拮抗,ACEi,ARB,少量 aspirin. UA $\downarrow$:ニューロタン,Ca 拮抗,fenofibrate,SGLT2。

- ⑪ UA↑はビール、脱水、肥満、果糖、高プリン食(肉、カニ、エビ、カキ)。食事で尿酸改善<1mg/dl 程度。
- ⑫ 患者半数は治療を1年以内中断。看護師、薬剤師による介入で改善。
- ⑬ 痛風症例:あなたならどうする？

以前のトップジャーナルで痛風の総説は The Lancet, Oct.22, 2016 にありました。

[conference-28_20.pdf \(nishizu.gr.jp\)](#)

(The Lancet, Oct.22,2016, 痛風 セミナー、西伊豆早朝カンファ)

今回は6年振りの痛風総説です。

1. 急性フレアは NSAIDs 最大量、コルヒチン投与。PSL が除痛最速で 0.5 mg/kg/日,7-10 日で漸減。

1 か月ほど前、小生の横にいる医療事務作業補助の男性が拇趾 MTP(中足骨趾節)関節の痛風発作を初めて起こしました。今までの人生でかつて経験したことのない激しい痛みだそうです。痛風がこれほど痛いとは思わなかったとのことで小生にも衝撃的でした。本日のこの総説によると急性フレアの治療はコルヒチン、NSAIDs、経口または関節ステロイドです。患者に「pill-in - a-pocket approach(ポケットに薬をいれておき発作時直ちに内服)」を勧めます。

痛風は国内では自治医大整形外科の故御巫清允(みかなぎきよのぶ)教授が 1963 年に 510 例の痛風をまとめて報告し、この時から日本における痛風の本格的研究が開始されました。御巫先生は虎ノ門病院にいらしたのですが痛風患者が山のように押しかけ 9AM 開始の外来が 8AM、7AM と繰り上げになりついには 6AM に開始となりました。「よくぞナースが付き合ってくれた」とおっしゃっていました。

御巫先生の急性フレアに対する治療法は NSAIDs の短期大量衝撃療法と言って、例えばロキソニン 3 錠を 3 時間毎、3 回投与するという仰天の処方でした。疼痛が治まった時点で中止します。しかし、「人生最大の疼痛」と言うのですからこれくらいが妥当なのかなあと今回改めて思いました。一刻も速く痛みを止めてあげなければなりません。

フレア時 Colchicine(国内:コルヒチン:0.5 mg/錠、1 日 3-4 mg、6-8 回分服)は、この総説では 1.0-1.2 mg 経口の後、1 時間後半量の 0.5 -0.6mg、以後 2 日目より 0.5-0.6 mg を 1-2 回/日で 7-10 日間投与とのことです。発作予防は 0.5-0.6 mg を 1 日 1 回か 2 回内服です。どうでもいいけど colchicine は本当はコルチシンと発音するようです。

痛風や CPPD の炎症機序は全く同じで inflammasome(無菌性炎症反応を起こす)の NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3)が関与し interleukin-1 が放出されます。コルヒチンは NLRP3 をブロックします。Interleukin-1 が関与するので Interleukin-1 拮抗薬(anakinra, canakinumab)も有効です。

コルヒチンの禁忌は肝硬変、重症腎不全(eGFR<20-30ml/分)、cytochrome P4503A4 や P-glycoprotein を阻害するような clarithromycin(クラリス、クラリシッド)併用時です。

第1選択の治療としては経口ステロイドが除痛最速とのことです。

小生は今までステロイドは使ったことがありませんでした。

Flare 時は PSL 相当で初期量 0.5mg/kg/日を経口または静注、以後 7-10 日で漸減としています。ですから PSL を最初に 30 mg 投与というのは驚きます。フレア予防には PSL 相当量 5-10 mg/日 投与します。禁忌はコントロール不良の糖尿病、感染です。

またこのような急性フレアでは NSAIDs は抗炎症剤の最大量を投与せよとのことです。

Diclofenac (ボルタレン:25 mg/錠、座薬 12.5, 25, 50 mg)なら 50 mg 1 日 2 回を 7-10 日です。

メタアナリシスではフレアには ibuprofen(ブルフェン)や naproxen(ナイキサン)よりも ndomethacin(インダシン)や diclofenac(ボルタレン)の方が有効です。

フレア予防には NSAIDs 低用量を使用し naproxen(ナイキサン国内 100 mg/錠)220-250mg 2 回/日などです。NSAIDs 禁忌は消化性潰瘍、腎不全、重症心血管疾患、抗凝固療法、salicylates 過敏です。以前、内木(ないき)さんという方にナイキサンを処方してあげたことがありました。

フレア時のその他治療選択肢としては、interleukin 1 が関与することから Interleukin-1 inhibitor が使われることがあります。痛風治療に米国 FDA では未承認、欧州 the European Medicines Agency では承認されています。例えば下記のようなものがあります。

【interleukin-1 inhibitor】

- Anakinra (国内未)100 mg/日、皮下注。
- Canakinumab(国内イラリス 150 mg皮下):150 mg単回皮下
- Rilonacept(国内未)160-320mg 単回皮下

anakinra と言えば、スターウォーズにアナキン・スカイウォーカーが出てきます。

アナキンってどういう語源だろうと調べてみましたがよくわかりませんでした。

以前にはなかった名前ですが、スターウォーズ以来、アナキンという名前が増えているそうです。銀河系一のクールな名前だとか。なおスターウォーズの中で話されている言語は英語ですが galactic basic (銀河系標準語)ということになっています。

文字は創作文字が使用されています。我々医師にとってもこの galactic basic は sine qua non (必要不可欠)です。

急性フレア時のその他の治療として Corticotropin (ACTH) があります。40 IU 単回皮下、禁忌はコントロール不良糖尿病、感染時です。

三島由紀夫や大平正芳首相も痛風で、御巫先生が主治医、またなんと御巫先生自身が痛風でした。痛風の人は Lesch-Nyhan syndrome の自傷行為や、三島由紀夫の切腹のように攻撃的(aggressive)な人が多いというのが口癖でした。大平首相が病院の中待合室で待っていたところ、診察室で

御巫先生がカーテン越しの首相に聞こえるように「この大平は診察時間を守らない最低の患者だ」と言い、それ以来大平首相は病院では「私は最低の患者です」といつも言っていたとのこと。

学生運動盛んだった 1970 年、三島由紀夫は自衛隊市ヶ谷駐屯地に、自衛隊を否定している憲法の改正のためクーデターを起こそうと私軍、盾の会メンバー4 人で乗り込みました。自衛隊の決起を呼び掛けて失敗、短刀で割腹自殺、盾の会隊員の森田必勝(まさかつ、ひっしょう)が日本刀、関孫六で介錯し、その後、森田も切腹しました。当時、警察側の現場指揮官を務めた元内閣危機管理室室長、佐々淳行氏が受けた無線報告は「三島由紀夫の首と胴体の距離、約1メートル・・・どうぞ」でした。小生、当時高校生でしたが新聞の第 1 面に 2 人の首が床に並んだ総監室の写真が掲載され息を飲みました。

関孫六と言えば、昔いた病院のナースが結婚して孫六という変わった姓になるというので、事務員が、生まれてくる子供は「すごろく」という名前にしたらどうかと提案しておりました。そう言えば車で京都へ行った時、愛知長篠のサービスエリアで関孫六の包丁を買ってきました。

三島由紀夫が割腹自殺した日は、御巫先生は三島由紀夫と一緒に歌舞伎を見に行く約束をしていました。「三島由紀夫は必ず約束を守る男だったので、あの割腹自殺は発作的にやったのだと思う。」とおっしゃっていました。

御巫先生は伊勢神宮の神主の出でした。「先生の祖先はどこまで辿れるのですか？」とお聞きしたところなんと「祖先は物部です」とのことでした。物部氏は軍事を司っていましたから「もののふ(武士)」の語源です。

まとめると急性フレアは NSAIDs 最大量を投与します。コルヒチンも投与します。PSL が除痛最速で 0.5 mg/kg/日, 7-10 日で漸減します。Canakinumab (イラリス)も有効です。

2. フレア時の麻薬投与により米国では麻薬中毒激増。麻薬未使用者は未使用のままに！

発作時 opiates はよく処方されますが米国で 1998 年と 2014 年の比較で痛風患者での麻薬中毒による入院はなんと 36 倍になったということです。

現在、米国では外来での安易な麻薬投与(トラマールなど)により麻薬中毒が蔓延し大変な社会問題となっています。処方した麻薬が譲渡、売買されるのです。

現在の米国の合言葉は「麻薬未使用者は未使用のままに(Keep opioid-naïve patients opioid-naïve !)」です。麻薬は日本国内でもトラマールやトラムセツトなどが外来で安易に処方されるようになり米国のようになってしまうのではと小生大変危惧しております。

2019 年に The Lancet と NEJM の両誌で麻薬中毒の総説が組まれました。

[conference_2019_10.pdf](https://www.thelancet.com/conference/2019/10.pdf) ([nishiizu.gr.jp](https://www.nishiizu.gr.jp))

- ・術後鎮痛と麻薬(総説) The Lancet, April 13, 2019
- ・麻薬中毒の予防 NEJM, June 6, 2019

この二誌の主張を一言で言うと「手術後、外来での麻薬投与を中止せよ！！！」です。
現在、米国では麻薬処方が 2 – 3 倍に増え、それにつれて 麻薬による死亡率は 4 倍に増加しました。
1999 年から 2017 年の間に米国では麻薬中毒でなんと 70 万人が死亡しました。
現在、24 歳から 34 歳までの死亡の 5 人に 1 人は麻薬によります。そして米国ではこれを「opioid epidemic」と呼び深刻な社会問題と なっているのです。

上記 NEJM の麻薬中毒総説によると麻薬初期量が多いとなんと早くも 5 日目位から依存性が始まるというのです。特に注意すべきは思春期の患者です。18 歳から 19 歳以下で麻薬を処方すると 23 歳までに麻薬常用者となる率が 33%増加するというのです。短期間入院しての手術で麻薬を処方されると、1 年後に麻薬を使用している率は 44% 増加します。

一体なぜ米国で麻薬が安易に使われるようになったのか The Lancet にその歴史的経緯が詳しく書いてありました。米国の opioid epidemic の始まりはもう 20 年以上前、1990 年代から 2000 年代初期、医師、研究者、学会、政府が「ヘルスケアで疼痛治療が不十分である」とする提言を行いました。1995 年には the American Pain Society が疼痛を 5 番目のバイタルサインとするキャンペーンを提唱しこれにより麻薬が広く使われるようになりました。
現在、私達が使っている痛みの数値化 (numerical score: 最大の痛みを 10 とすると幾つ位か?) が病院でルーチンに使われるようになりました。

そして、根拠が薄弱であるにも関わらず「麻薬は適切に使えば中毒性はない」として「麻薬処方を不必要に手控えるのはやめよう」というキャンペーンが始まったのです。患者の痛みの程度がメディケアの償還 (reimbursement) にも反映され、政策にまで 影響しました。製薬会社は麻薬のリスクを甘くみて積極的な マーケティングをするようになり、病院側も病院評価を上げるため麻薬を積極的に 使用するようになったのです。

2019 年 8 月、オクラホマ州は Johnson & Johnson 社(オキシコドン製造)とその子会社 Janssen (フェンタニルパッチ製造)を「麻薬の危険を軽く見て麻薬を販売し不当な利益を上げた」と告訴し裁判所は 5 億 7200 万ドル(1 ドル 136.58 円として 781 億 2381 万円)の賠償を命じました。
麻薬中毒の公費負担を製薬会社が負担せよというのです。

まとめるとフレア時の麻薬投与により米国では麻薬中毒が激増しました。
「麻薬未使用者は未使用のままに！」します。

3. 痛風でいつかは尿酸高い(≥ 6.8)が診断のあてにならぬ。無症候高尿酸多い。

米国で痛風は 1000 万人いるそうです。
痛風発症に高尿酸血症は必要ですがそれだけでは不十分です。
高尿酸血症は 6.8 mg/dl 以上の血中尿酸値ですが痛風の 3-5 倍見られます。
高尿酸血症は痛風のリスク因子ではありますが特異度が低いのです。
メタアナリシスで、著明な高尿酸血症 (> 10 mg/dl) がありながら無症候の多くの患者で 15 年間に一度も痛風がなかったのです。

痛風診断で尿酸値による陰性的中率(negative predictive value、陰性の時、真に陰性である確率)は限られます。

これは炎症に尿酸降下作用があるためかもしれないと言うのです。

というわけで単回尿酸測定の意味は限られます。尿酸降下療法なしで複数回測定で尿酸が正常の場合は痛風以外の診断の可能性が高いとのこと。

つまり痛風患者はいつかは尿酸は高いけど尿酸値は痛風診断のあてにはなりません。

へーと思ったのは遺伝性は 60%近いと言うのです。その他リスク因子としては男性、高齢、食餌、ライフスタイル、肥満、腎障害、薬剤(利尿剤など)があります。

痛風患者は COVID-19 感染、死亡リスクも高くなります。

痛風関連の健康問題は黒人、太平洋諸国、ニュージーランドマオリ族、日系米国人で問題になります。

ハワイに行った時、驚いたのはかつての力士、小錦のような巨大な肥満体の人が決して稀でないことです。スーパーに糖尿病の食事の本があったので見たところ、ギトギトの食事のオンパレードでした。ホノルルに Bishop Museum というポリネシア文化の博物館があり非常に興味深く見学しました。驚いたのはハワイ、ニュージーランド、イースター島の 3 つを結ぶ広大な三角をポリネシアン三角と言うのですが、この範囲で話される言語は方言こそあれ、ほとんど同じなのです。また漁具(trolling hook)もほぼ同じです。

ハワイとタヒチは数千キロ離れていますが双方向の交流があったと言われます。

星、海流、風向き、うねりから方位を判断、北緯 20 度のハワイ諸島は 1 等星アルクトゥルス(ハワイ語でホクレア)が天頂を通り、南緯 17 度のタヒチでは 1 等星シリウスが天頂を通ります。1976 年に実際に古代航法による航海がハワイ・タヒチ間で、双胴カヌー、ホクレア号で試みられ成功しました。2014 年には世界 1 周も成功させています。

また驚いたのはポリネシアでは日本と同じ「あやとり」の遊びがあり、おそらくルーツは日本と同じで、はるか太古に遡る遊びなのだなあと感動しました。数千年、数万年前からあやとりをしていたのでしょうか。

また小生、小さい時、笹の葉で舟を作って川で友人と競争しました。札幌に行った時、北海道大学植物園がありその中に北方民族植物標本園がありました。そこにあった熊笹の説明文にアイヌの子供たちは笹の葉で舟を作って遊ぶというのです。縄文時代人はアイヌ人だったと言われます。笹の葉の舟って、縄文時代に遡る遊びだったのかと感動しました。

まとめると痛風でいつかは尿酸高い(≥ 6.8)ですが診断のあてにはなりません。

また無症候高尿酸は多いのです。

4. 診断は関節液, tophi からの尿酸 Na 結晶同定(Sp100%)。無理なら診断予測ツール使用。

痛風は monosodium urate(尿酸ナトリウム)沈着による慢性疾患で急性関節炎とそれによる障害を起こします。治療なしで数日から数週継続し激痛を起こしますが間欠期は無症状です。

15%では更に進行し尿酸結晶の皮下結節 (tophi)、絶え間ない(unremitting)関節炎症、関節破壊、変形を起こします。

婦人の痛風は適切な治療を受けることが少なく、高血圧、CKD が多く、非典型的な関節障害のあることが多く診断遅延につながるそうです。

痛風患者は典型的には足第 1MTP(中足趾節関節)関節か足関節の単関節急性フレア (acute flare)を呈します。過去にも似たようなエピソードがあり急激な発症、疼痛・腫脹の増強、発赤、高尿酸血症があり長期間未治療の患者では肘頭の痛風結節 (tophi)が見られます。

EULAR は痛風評価に関節液や tophi からの尿酸ナトリウム結晶同定することを提唱しています。偏光顕微鏡で陽性であれば特異度 100%であり mimics (類似疾患)、例えば化膿性関節炎や偽痛風を除外できます。

関節液検査ができない場合は症状からの診断アルゴリズムがあります。次のようなものです。

【関節液検査不可能の場合の痛風診断予測ルール】

下記総計 4 点以下:痛風の可能性低い(95%の確率で痛風ではない)

下記総計 >4かつ8未満:痛風の可能性は中等度

下記総計 8 点以上:痛風の可能性高い(確率 87%で痛風)

- ・男性 2 点
- ・以前にも急性フレアがある 2 点
- ・24 時間以内の発症 (onset) 0.5 点
- ・関節発赤 1 点
- ・第 1MTP (metatarsophalangeal joint) の炎症 2.5 点
- ・高血圧か 1 つ以上の心血管疾患の存在 1.5 点
- ・血中尿酸値 >5.88 mg/dl 3.5 点

まとめると痛風診断は関節液,tophi からの尿酸 Na 結晶同定が特異度 Sp100%で確実です。これが無理なら上記の診断予測ツールを使用します。

5. Xp で overhanging edge+sclerosis、エコーで double contour、dual energyCT でカラー化。

痛風の診断がはっきりしないとき画像が有用なことがあります但し初期では当然感度は低いのです。

単純 Xp で overhanging edges + sclerotic margins は痛風に特徴的です。

関節の端で見られます。Overhang とは絶壁を登攀するとき頭上に飛び出した岩を言います。

[LearningRadiology – Gout, gouty, arthritis](#)

(overhanging edges)

またエコーで double-contour sign (軟骨表面に尿酸結晶が沈着して表面の輪郭が見える) になります。普通エコーで関節軟骨表面ははっきりしませんが尿酸が表面に沈着すると表面の輪郭が見えることを言います。一方 CPPD の場合は軟骨表面でなく軟骨内部が光ると言うのです。

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

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

また最近の DECT (dual energy computed tomography) では尿酸結晶沈着がカラーでわかります。例えば 80kv と 140kv の 2 種類の連続 X 線を用いて撮影し、それぞれから得られたデータからスペクトル解析をするのだそうです。下記がその驚きのカラー画像です。

[Paper-43328-abstract-50211-0.jpg \(780×400\) \(acrabstracts.org\)](#)

緑色が痛風結節の尿酸沈着

まとめると痛風の画像は Xp で overhanging edge+sclerosis、エコーで double contour、dual energyCT で結晶がカラー化されます。

6. 結晶→NLRP3 活性化(コルヒチンが抑制)→IL1 β (canakinumab が抑制)→好中球 $\uparrow$

急性フレアの治療はコルヒチン、NSAIDs、経口または関節内ステロイドです。

患者には「pill-in - a-pocket approach」を勧めます。いつもフレアの薬をポケットに入れておき始まったら即座に内服するのです。小生の白衣のポケットにはメジャー、ハンマー、ルーレット、聴診器などゴタゴタ入っていてナースから「どらえもんのポケット」と言われてました。

痛風や CPPD の炎症は全く同じで NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3) が関与し interleukin-1 が放出されます。コルヒチンは NLRP3 をブロックします。

結晶が macrophage と反応し NLRP3 inflammasome を活性化するのです。

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 無菌性炎症反応を起こします。

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います。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 とは apoptosis とは 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。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(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。

まとめると尿酸や CPPD 結晶は NLRP3 inflammasome(コルヒチンが抑制)を活性化し、更に IL1 β (canakinumab が抑制)が活性化して好中球が集まります。

7. 尿酸生成抑制:ザイロリックはフェブリックと同等の効果。尿酸排泄促進:ユリノーム>ベネシッド。

尿酸降下療法の適応となるのは、従来、年間 2 回以上のフレアを起こす患者、痛風結節の存在、痛風関連関節破壊、著明な高尿酸、腎結石、CKD の時でした。

急激に尿酸値を下げるとフレアを起こしやすいので開始時抗炎症予防を行ったり

Febuxostat 10mg で開始徐々に増量するか、40mg をコルヒチンと併用するのも有効です。

尿酸降下治療の第 1 選択は尿酸生成抑制薬の allopurinol(ザイロリック)、他の選択肢としては febuxostat (フェブリック)です。両者とも xanthine oxidase 阻害です。

二重盲検 STOP Gout trial では allopurinol はフレア予防と尿酸降下に febuxostat に比し非劣勢でした。48 週で allopurinol 群の 81%、febuxostat 群の 78%が尿酸目標値に達しました。

一方、尿酸排泄促進薬(uricosuric)では benzbromarone(ユリノーム)は probenecid(ベネシッド)よりも優れました。Allopurinol が無効か副作用で内服不能の場合、benzbromarone200 mg/日で 92%が尿酸値<5.0 mg/dl になりましたが probenecid 2000mg では 65%に過ぎませんでした。

尿酸降下の治療薬には下記のようなものがあります。

【尿酸生成抑制薬 : xanthine oxidase 阻害】

・Allopurinol(国内ザイロリック 50、100 mg/錠)

1960 年代より使用される xanthine oxidase 阻害薬ですがいまだに第 1 選択です。

100mg で開始、漸増 800—900 mgまで。国内では 1 日 200—300 mg、2—3 回分服、食後。

禁忌は過敏性、azathioprine や mercaptopurine 併用は禁(HLA5801 allele 陽性)です。

別の選択肢としては

・Febuxostat(フェブリック 10 mg、20 mg、40 mg/錠)

初期量 40 mg、80—120 mgに漸増、国内では 1 日 1 回 10 mgで開始、維持 1 日 1 回 40 mg、最大 60 mg。

禁忌はやはり azathioprine や mercaptopurine 併用です。

【尿酸排泄促進薬:uricosuric、尿細管での尿酸再吸収抑制】

・Benzbromarone (ユリノーム 25 mg、50 mg/錠)

初期量 50 mg、最大 200 mgまで。米国では使用されていない。国内では 1 日 1 回 25-50 mg、維持量 50 mg、1 日 1-3 回。

・Probenecid(ベネシッド 250 mg)

250-500 mgを 1 日 2 回、最大 2000 mg/日。消化性潰瘍は禁。

国内では初期量 1 日 0.5-2g、維持は 1 日 1-2g、2-4 回分服。

・Pegloticase(国内未。国内では rasburicase, ラスリテックで癌化学療法の高尿酸血症に) recombinant uricase で尿酸をアラントインに代謝し抵抗性痛風に承認、2 週毎 8 mg 静注。Methotrexate か mycophenolate mofetil(セルセプト、プリン代謝拮抗薬)を毎週併用も。禁忌は pegloticase アレルギー、以前投与で無効果(UA>6mg/dl)のとき。

参考:rasburicase、ラスリテック 1.5 mg ,7.5mg/A は国内では癌化学療法の高尿酸血症で他の薬剤が無効の時に用い0.2mg/kg を 1 日 1 回 30 分以上かけて点滴、癌化学療法開始 4-24 時間前に開始、投与期間は最大 7 日間。重篤な過敏症あり、G6PD 欠損時は禁。

まとめると尿酸生成抑制薬のザイロリックはフェブリックと同等の効果です。

尿酸排泄促進薬はユリノームがベネシッドより優れます。

8. フェブリックは CARES trial で死亡率上昇し FDA により警告、その後 FAST で否定。

今回もう一つ驚いたのは、尿酸降下薬の第 1 選択が febuxostat(フェブリック)でなく相変わらず allopurinol (ザイロリック)であることです。

これは 2018 年に CARES trial が出て「febuxostat (フェブリック)による心血管死亡、全原因死亡が多い」との結果で FDA により Febuxostat に対し black-box warning(薬のパッケージに表示される黒枠囲み警告)が出たため尿酸降下の第 1 選択は相変わらず allopurinol(ザイロリック)となっているのです。

ただしその後 2020 年の FAST (Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial)により、両者差がないとされました。トライアルの質としても CARES trial ではフォロー失敗が 50%以上、FAST trial では 5.8%であったことから FDA による febuxostat の警告を取り消すべきとの声がありますが、まだ警告は取り消されていません。小生は、allopurinol(ザイロリック)は稀ながら重篤な合併症があることから恐ろしくて febuxostat を使用しております。しかし一応、2018 年に警告のあったことは留意すべきと思います。

まとめるとフェブリックは CARES trial で死亡率が上昇し FDA により警告を受けましたが、その後 FAST で否定されました。

9. 無症候高尿酸血症は治療不要。有症状の痛風は treat-to-target (UA<6.0) で薬漸増。

今回この総説で一番驚いたのはこの点です。

従来「高尿酸に起因する合併症は腎結石以外にない」ため、無症候の高尿酸血症では

「treat-to-avoid symptoms strategy」と言って尿酸沈着を問題とせず尿酸を下げずに症状のみを
コルヒチン、NSAIDs、ステロイドで抑えるという方法がありました。

高尿酸血症で尿酸値を下げるのは従来、下記の有症状の痛風でした。

- ・年 2 回以上の急性発作
- ・痛風結節の存在
- ・stage 2 以上の CKD (慢性腎不全、GFR60-89 より悪いもの)
- ・腎結石

小生も今まで無症状の高尿酸血症は治療することはありませんでした。痛風患者の死亡率が上がるのは合併症(高脂血症、痛風、心血管疾患など)によるのであって高尿酸血症自体によるのではないからです。ACR(American College of Rheumatology 2020)の痛風ガイドラインでは、無症候の高尿酸血症では尿酸降下治療は原則しません。

しかし有症状の痛風では最近のガイドラインは関節リウマチと同様の「treat-to-target approach」を推奨です。これは尿酸<6.0 mg/dl を目標として尿酸降下薬を低用量で開始して増量していくものです。2018 の the Lancet の下記 RCT によると、前者の方法(treat-to-avoid symptoms)で 2 年間で、年間 2 回以上フレアを起こす患者は 24%でしたが、後者(treat-to-target)では 8%だったのです。ということで有症状の痛風では尿酸<6.0 mg/dl を目指して尿酸降下薬を徐々に増量します。

・Doherty M,et al, Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomized controlled trial. Lancet 2018;392;1403-12

急激に尿酸値を下げるとフレアを起こしやすいので開始時抗炎症予防を行ったり Febuxostat 10mg で開始、徐々に増量するか、40mg をコルヒチンと併用するのも有効です。

まとめると無症候高尿酸血症は治療不要です。有症状の痛風は treat-to-target (UA<6.0) で薬漸増します。

10. UA ↑ :利尿剤, β 拮抗, ACEi, ARB, aspirin 少量. UA ↓ :ニューロタン, Ca 拮抗, fenofibrate, SGLT2.

利尿剤(thiazide, loop diuretics)で血清尿酸濃度が上昇します。β 拮抗薬、ACEi、losartan(ニューロタン)以外の ARB、aspirin 低用量も痛風のリスクがあります。

逆に losartan(ニューロタン、ARB)、カルシウム拮抗薬、fenofibrate(リピディール、トライコア)、SGLT2 拮抗薬は尿酸低下作用があります。SGLT2拮抗薬は 62 研究で 4 週から 206 週で尿酸値を 0.6 mg/dl 低下させます。また Metformin は尿酸ナトリウム結晶による炎症を減退させるそうです。

まとめると尿酸上昇するの利尿剤, β 拮抗, ACEi, ARB, aspirin 少量などです。

尿酸低下するのはニューロタン, Ca 拮抗, fenofibrate, SGLT2 です。

11. UA $\uparrow$ はビール, 脱水, 肥満, 果糖, 高プリン食(肉, カニ, エビ, カキ)。食事で尿酸改善 $<1\text{mg/dl}$ 程度。

食餌で尿酸値やフレアのリスクと関連するのはアルコール(特にビール)、脱水、肥満、果糖系甘味剤(nondiet sodas)、高プリン食(肉、カニ、エビ、カキ)があります。

しかしライフスタイル介入による改善は軽度(modest benefit)だそうです。

2019 年の 18 臨床トライアルで食事介入によると低カロリー・低プリン食による尿酸値改善は 1 mg/dl 未満で少ないとのことです。小生は食事指導はほぼしておりません。

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)が多いようです。

まとめると UA $\uparrow$ はビール, 脱水, 肥満, 果糖, 高プリン食(肉, カニ, エビ, カキ)。食事で尿酸改善 $<1\text{mg/dl}$ 程度です。

12. 患者半数は治療を 1 年以内中断。看護師, 薬剤師による介入で改善。

痛風患者の半数以上は尿酸降下療法を 1 年以内に中断するそうです。

看護師による患者教育介入により 2 年後の尿酸降下療法継続率はコントロール群 56% に対し 96% でした。看護師や薬剤師による介入で改善します。

13. 痛風症例: あなたならどうする？

この総説には冒頭症例があります。あなたならどうする？

【症例】

64 歳男性、左足疼痛、発赤腫脹し荷重不能。以前にも右拇趾、右肘の同様の疼痛があり naproxen (ナイキサン)で軽快した。高血圧、2 型糖尿病、中等度腎不全あり。身体所見では左拇趾の発赤、熱感、圧痛強度。両肘に結節(nodules)あり。患者の評価と治療は？

筆者の回答は次の通りです。

可能なら第 1MTP 関節か tophi の尿酸ナトリウム結晶を偏光顕微鏡で確認する。

急性フレア治療には低量コルヒチン(1.8 mg/日以下を 7-10 日)か関節内ステロイドだが、糖尿病、腎不全があることから NSAIDs とステロイド全身投与は避ける。
フレアを繰り返すようなら allopurinol 低用量を、フレア治療中あるいは沈静化後から開始する。
尿酸降下療法時は、コルヒチン 0.5-0.6 mg/日を併用する。
Allopurinol(ザイロリック)は 3-6 週毎にゆっくり増量し尿酸値を 6.0 mg/dl 以下とする。
目標値に達してフレアが 1 か月なければ抗炎症治療は中止する。看護師による教育をする。

それでは NEJM, Nov.17, 2022 痛風総説、要点 13 の怒涛の反復です。

- ① 急性フレアは NSAIDs 最大量,コルヒチン投与。PSL が除痛最速で 0.5 mg/kg/日,7-10 日で漸減。
- ② フレア時の麻薬投与により米国では麻薬中毒激増。麻薬未使用者は未使用のままに！
- ③ 痛風でいつかは尿酸高い(≥ 6.8)が診断のあてにならぬ。無症候高尿酸多い。
- ④ 診断は関節液,tophi からの尿酸 Na 結晶同定(Sp100%)。無理なら診断予測ツール使用。
- ⑤ Xp で overhanging edge+sclerosis、エコーで double contour、dual energyCT でカラー化。
- ⑥ 結晶→NLRP3 活性化(コルヒチンが抑制)→IL1 β (canakinumab が抑制)→好中球 $\uparrow$ 。
- ⑦ 尿酸生成抑制:ザイロリックはフェブリックと同等の効果。尿酸排泄促進:ユリノーム>ベネシット。
- ⑧ フェブリックは CARES trial で死亡率上昇し FDA により警告, その後 FAST で否定。
- ⑨ 無症候高尿酸血症は治療不要。有症状の痛風は treat-to-target (UA<6.0)で薬漸増。
- ⑩ UA $\uparrow$:利尿剤, β 拮抗,ACEi,ARB,少量 aspirin. UA $\downarrow$:ニューロタン,Ca 拮抗,fenofibrate,SGLT2。
- ⑪ UA $\uparrow$ はビール,脱水,肥満,果糖,高プリン食(肉,カニ,エビ,カキ)。食事で尿酸改善<1mg/dl 程度。
- ⑫ 患者半数は治療を 1 年以内中断。看護師,薬剤師による介入で改善。
- ⑬ 痛風症例:あなたならどうする？