

# 4-1 痛風・高尿酸血症

## POINT

- ▶ 無症候性の高尿酸血症を治療する根拠はまだまだ乏しい
- ▶ 痛風の診断は臨床診断になることが多く、併存症のため治療が困難なことが多い(simple disease, complex management)
- ▶ 日本のガイドラインは実はよくできている
- ▶ 痛風発作の治療戦略
  - NSAIDs, コルヒチン, ステロイド内服, ステロイド関節注射を、基礎疾患や腎機能に応じて選択する
  - コルヒチンの急性期の量は少なめで、腎機能に応じて減量する
- ▶ 慢性期の治療選択
  - 尿酸値の治療目標は 6.0 未満
  - 「アロプリノールがいいか、フェブキソスタットがいいか論争」は続いている
  - 尿酸はゆっくり下げていき、予防としてコルヒチン 0.5 mg 1日 1回 6~9 カ月投与する

## ホットな話題 無症候性高尿酸血症の治療推奨はやはり今のところなし

\*1 痛風は高尿酸血症によって生じる病態の1つ。高尿酸血症はほかにも腎障害、尿路結石、高血圧、心血管系疾患などとの関連が指摘されている。

\*2 無症候性であっても、尿酸値を 6mg/dL 以下にすることで痛風発作の予防になるかもしれない、という日本からの後ろ向きの報告が最近出た<sup>9)</sup>。

**竹之内**▶ 無症候性の高尿酸血症<sup>\*1</sup>は頻度が高く、よく研修医に相談されます。しかも、とにかくコントラバーシャルな領域です。

**萩野**▶ 確かに非常にコントラバーシャルですよ。

**竹之内**▶ はい。グレーな領域である一方、現場では無症候性の慢性腎臓病(CKD)患者に対してどうすべきか、が話題に挙がります。

**萩野**▶ 今の時点で、CKDの患者に対しては、無症候性であっても高尿酸血症は治療したほうがいいんじゃないかという意見がありますね。良いスタディはないけれど、間接的なデータはあります。ただ、CKDがない患者さんに対して高尿酸血症を治療するのは、現時点でリスクがベネフィットを上回ると考えてよいと思います。

**竹之内**▶ 腎臓内科の先生に聞くと、治療するという先生方が多いです。それはたぶん、ほかに手が無いからだってところがある。痛風が起きてても困るし<sup>\*2</sup>。

**萩野**▶ 腎機能はいったん障害されると、治療しても戻らないですからね。悪くしないためのあらゆる手を尽くさないとい

ならない。推奨するデータがないし、データは不足しているけれど、多くのエキスパートが治療していると想像されます。

**竹之内** ▶ 尿酸結晶が腎臓に沈着して間質や尿管管障害がくる以外にも、腎に沈着する尿酸が RAA 系<sup>\*3</sup> に作用して血圧を上げている、という話もありますね。

**萩野** ▶ それ、尿酸値が 6 mg/dL 以上ある高血圧症の若者をアロプリノールで治療したら、血圧も下がったんですよ<sup>2)</sup>。

**竹之内** ▶ CKD + 無症候性高尿酸血症では、日本でもフェブリク<sup>®</sup> (フェブキシostat) vs. プラセボの RCT<sup>\*4</sup>、FEATHER<sup>\*5</sup> study<sup>3)</sup> があります。これがネガティブスタディなんですけど、惜しいんです。

**萩野** ▶ 筆頭著者、木村健二郎先生<sup>\*6</sup> ですね。

**竹之内** ▶ はい。これは必要な症例数が不足していたという側面もあると思います。興味深いことに血圧、特に拡張期血圧は下がってるんですよ。ただ、期待されていた CKD FIX<sup>\*7</sup> trial<sup>4)</sup> で「アロプリノールに eGFR の低下抑制効果なし」と出たので、当分は「無症候性高尿酸血症は CKD であっても治療推奨はなし」が続くそうです。

さらに CKD でもう少し対象を絞ったら、ポジティブデータが出る気もしますが。

ホットな  
話題

## dual energy CT が、 高尿酸血症 - 痛風の世界観を変える

**竹之内** ▶ dual energy CT (DECT) の結晶の沈着は印象的ですよね。尿酸結晶の関節や腱などへの沈着がキレイに見える(図1)。今後、例えば無症候性の高尿酸血症の中でも、DECT での沈着あり・なしで病期を分けるようになるかもしれません(図2)。腎臓への結晶沈着も見えるんでしょうか？

**萩野** ▶ それはもう、まさしく放射線業界の論文がいくつかあります。腎結石があるかどうかもあるし、腎結石の成分について、DECT であらかじめ知ることができるみたいです。尿酸結晶か、カルシウム結晶かがわかる<sup>5)</sup>。

**竹之内** ▶ すごい。結晶の成分がわかるんですか。

**萩野** ▶ 結晶というか、結石ですが…。

\*3 レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系

\*4 無作為化比較試験

\*5 FEATHER : Febuxostat Versus Placebo Randomized Controlled Trial Regarding Reduced Renal Function in Patients With Hyperuricemia Complicated by Chronic Kidney Disease Stage 3

\*6 木村健二郎(きむら・けんじろう)。地域医療機能推進機構 東京高輪病院 院長。日本内科学会総合内科専門医、日本腎臓学会専門医、日本高血圧学会専門医。[WM 腎臓内科コンサルタント](MEDS), 『血液浄化療法に強くなる』(羊土社)ほか著書多数。

\*7 CKD-FIX : Controlled Trial of Slowing of Kidney Disease Progression from the Inhibition of Xanthine Oxidase

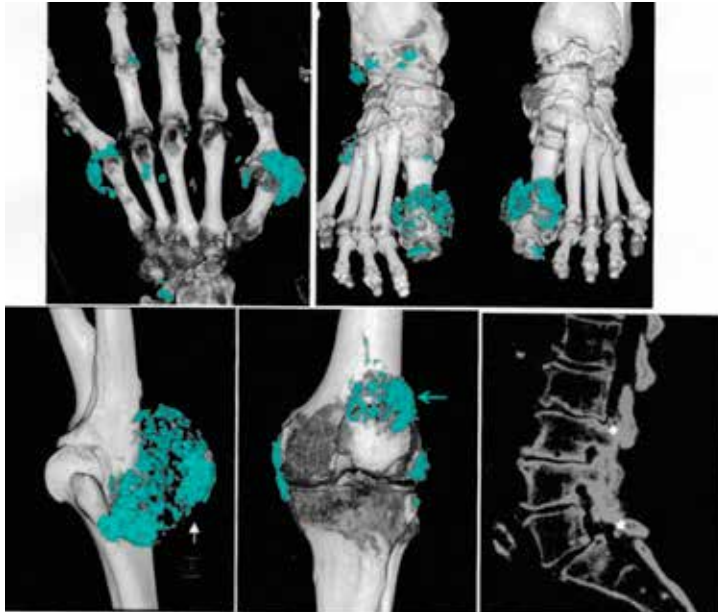


図1 DECT 所見：関節に沈着した尿酸結晶

緑色の部分が尿酸結晶である。なお、本図は4色の画像を2色化したもの。  
 (Cozzarelli Z, et al. Non-Invasive Diagnosis for Chronic and Refractory Gout. Podiatry Management 2019 march;124-38 より許可を得て転載)

無症候性高尿酸血症		痛風	
ステージ A	ステージ B	ステージ C	ステージ D
高尿酸血症あり 結晶沈着なし	高尿酸血症あり 結晶沈着あり	痛風歴あり 結晶沈着あり 痛風結節なし	痛風歴あり 結晶沈着あり 痛風結節あり

図2 次世代の痛風の新しい病期分類(?)

(Dalbeth N, et al. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? Ann Rheum Dis 2014; 73:1598-600 より許可を得て転載)

**竹之内** となると、「無症候性高尿酸血症は治療するのか?」と  
 いった議論自体が、古くなってしまふ可能性がありますね。  
**萩野** ありますね。  
**竹之内** 本当だ、石がある(図1)<sup>5)</sup>。これ、DECTですか?  
**萩野** そう。これを見てみて、どんなふうに見えるか・何色  
 で見えるかで、カルシウムなのか、それとも尿酸かみたいな。

**竹之内** ▶ うおおお、すごい。結晶の沈着量も定量化できてる<sup>5)</sup>。

そうなると、腎臓の結晶の沈着量が多いとeGFR低下のリスクだから、しっかり治療したほうがいいだろうってなるかもしれない。

**萩野** ▶ そうなってくる可能性はありますよね。

## 痛風の診断は結構いいかげん、 鑑別は骨折と感染症

**竹之内** ▶ 痛風発作は関節炎の中でも、onsetがかなり速いですよね。6~12時間以内ぐらいでくる。

**萩野** ▶ 偽痛風と比べても、痛風のほうがsudden onsetということが一応いわれています。

**竹之内** ▶ 偽痛風の病歴はとりにくいので何ともいえないところはありますが、確かにそんな印象はあります。痛風の好発部位は、典型的には親指のMTP(中足趾節)関節が最も多くて、次に足関節周囲や膝関節。あと、ごく稀にですが、そこかしこの関節や腱や滑液包が腫れてくる派手なケースもあります。

MTP関節などを穿刺して結晶を見るなんて、プロでも難しいですから、足首とか膝とか腫れてないと**確定診断は難しい**ですよ。典型的な経過で、化膿性関節炎が第5MTP関節にくるのも可能性はかなり低いと思うので、実臨床では穿刺なしで治療をしていることが多いと思いますが、これでいいのでしょうか？

**萩野** ▶ そうですね。おっしゃるとおり、**実は痛風の診断って結構いいかげんです**。足の親指(母趾)のところが腫れて、尿酸がもとから高いことがわかっていたら、痛風の可能性はかなり高い。

ただし、「めちゃくちゃ痛い」とおっしゃる患者さんが**単なる骨折だった、みたいなオチは時々経験します**ので、そこがピットフォールですね。「そんなアホな」と思われるかもしれませんが、骨折ってあります。

**竹之内** ▶ 骨折ですか(汗)。ではスピード感だと、**超急性が骨折で、それに準ずる急性が痛風で、もう少し遅いのが感染症**。

**萩野** ▶ あとすごく基本的なことですが、**痛風発作のときには**

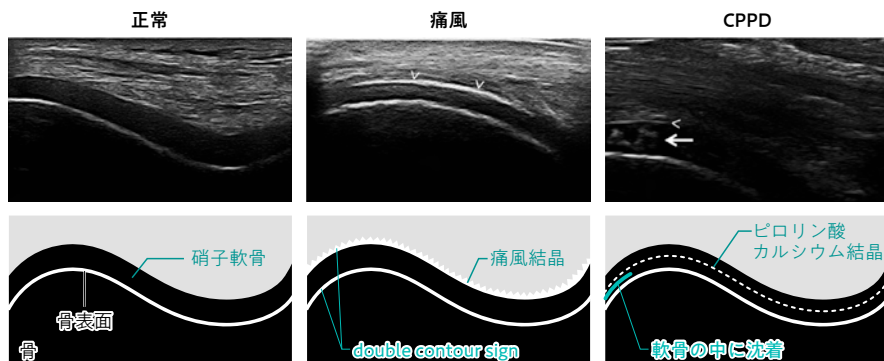


図3 結晶性関節炎のエコー所見(下段は模式図)

**痛風**：硝子軟骨の表面に痛風結晶が沈着する。エコーでは骨表面と痛風結晶が白い二重線に見えるが、これを double contour sign(二重の輪郭サイン)と呼ぶ。

**CPPD**(ピロリン酸カルシウム結晶沈着症)：硝子軟骨の中にピロリン酸カルシウム結晶が沈着する(chondrocalcinosis)。

(上段の図：Filippucci E, et al. Imaging of crystalline arthropathy in 2020. Best Pract Res Clin Rheumatol 2020; 34:101595より許可を得て転載)

\*8 痛風発作の大規模なRCTの解析によると、発作時の尿酸値は14%が6 mg/dL以下、32%が8 mg/dL以下であった<sup>9)</sup>。

**尿酸値は高くありません。基準値内ないしは低値です\*8。**

非常によく見かけるのが、明らかな痛風発作の患者さんが近所のクリニックに行って、そこで血液検査をして尿酸値が正常だから、あるいは低いから痛風じゃないよという説明を受けていることがあります。だけど、そんなことはまったくありません。

**竹之内** 臨床診断ですから、尿酸値が低いと自信がなくなるのは理解できます。

あと、エコーはいいかもしれません。関節エコー。

**萩野** エコーはもし当てられたら、痛風の発作のときに尿酸が軟骨の上に乗って double contour sign っていうのが出たりますが(図3)、もちろんまったく出ないこともあります。

**竹之内** 腫れていない部位でも、当ててみると double contour sign が見えることがあります。MTP 関節は見えやすいです。さらにエコーで蜂窩織炎らしいかどうかも見えるし、骨折線の評価もできます。

ほかに痛風発作の診断で付け足すことはありますか？

**萩野** そうですね。痛風性関節炎の一番典型的なタイプとして、

50代のおじさんがお酒を飲んだら翌朝、足の親指が、風が吹いても痛いぐらい腫れるっていうのが漫画化された痛風の病像です。だけど、全然そうじゃないタイプの痛風がありえる、ということは覚えておいたほうがいいです。

つまり、**関節リウマチのプレゼンテーションでやって来るような痛風もありますし**、最近の検討では**慢性腰痛の患者さんに dual energy CT を撮ったら、腰椎の椎間関節に尿酸結晶があったといったこともあります**。ですから、もしかしたら慢性腰痛の一部は痛風だったということが、将来わかるのかもしれませんが。

**竹之内** ▶ 椎間関節にですか！ 腰痛にコルヒチンか…。

もちろん多関節炎でも急性が多いですが、慢性多関節炎の痛風患者さんはたまにいらっしゃいますね。リウマチだと思っていたら慢性痛風性関節炎だったなんて、実際嘘のような本当の話を、数例ですが経験したことがあります。

**萩野** ▶ seronegative の関節リウマチと紛らわしいことは確かにあります。ですから、**思ったよりも広範なプレゼンテーションをとりうることを知っておきましょう**。

### 痛風があったら全例治療する、 でいいのではないか

**竹之内** ▶ 痛風患者の尿酸降下薬の適応は、**各国のガイドラインでもかなり差がある**ので、専門家でも判断に悩むところです。日本やフランスは、痛風1回でもあったら全例が治療の適応になります…。

**萩野** ▶ ACP(米国内科学会)は、年1回程度の痛風発作に際しては尿酸降下薬は使用しなくてもいいっていうけど\*9、多くの患者さんが年1回で済むわけないでしょっていうのが僕の正直な意見です。

**竹之内** ▶ ACP は少し浮いていますからね。ACR(米国リウマチ学会)やEULAR(欧州リウマチ学会)は、全例治療は年2回以上の痛風発作、関節症、痛風結節あり。年1回程度でも、40歳未満だったり、尿酸値が8~9と高かったり、CKDや高血圧などがあつたら治療が勧められていますから、**か・な・り**

\*9 ACPの痛風ガイドライン<sup>9)</sup>の記載のこと。目標尿酸値を示さないなど、他のガイドラインと異なる推奨を出し、“The Gout Wars”と話題になった。

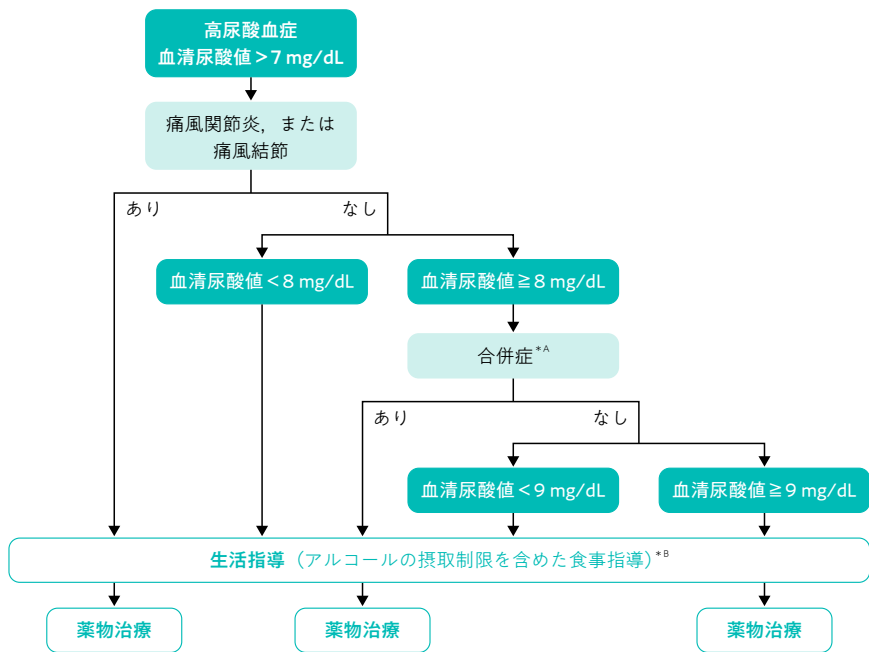


図 4 高尿酸血症・痛風の治療アルゴリズム

\* A 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尿酸値を低下させてイベント抑制を検討した大規模介入試験は未施行である。このエビデンスを得るための今後の検討が必要となる)。

\* B 下記出典の p.66 の CQ7 参照。

(日本痛風・核酸代謝学会 ガイドライン改訂委員会編, 2019 年改訂 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第 3 版, 東京: 診断と治療社, 2018: 4 より作成)

\*10 EULAR/ACR の痛風の治療推奨:

治療する: 年 2 回以上の発作, 痛風結節, 関節障害がある患者

初発, 年 1 回程度でも

治療する: [EULAR]

40 歳未満, 尿酸値

> 8 mg/dL, 腎障害・

高血圧・虚血性心疾患

患・心不全がある場合,

[ACR]CKD ステージ 3 以上, 尿酸

値 > 9 mg/dL, 尿酸結

晶あり

複雑ですよ\*10。

一般に痛風結節の評価もうまくできていないでしょうし, 「痛風で治療しない」ときっちり落とし込むのは, 難易度が高いと思います。

**萩野** だから痛風って, 「尿酸が高尿酸血症の結果として関節内に析出して, そこが自然免疫を刺激して炎症を起こす」というところだけをみると, 比較的シンプルな pathophysiology なんですけど, “simple disease, complex management” っといわれるように, いろんな合併症のもとに出てくるんですよ。

糖尿病があって CKD がある患者さんに痛風が起きたら,

例えば NSAIDs を使えないし、ステロイドも使いづらいですよ。コルヒチンはお腹ゴロゴロしたりしますから、急性期になかなか効きづらい。ということで、なかなかマネジメントが難しい病気なんです。

**竹之内** ▶ なるほど。そうすると、先生の中では、痛風発作後の尿酸降下薬の適応はどのようなふうにまとめていますか？

**萩野** ▶ かぎりなく日本のガイドライン<sup>9)</sup>に近い形でいいんじゃないでしょうか(図4)<sup>\*11</sup>。

**竹之内** ▶ なんと！ 確かにそうですね。世界的にもその流れではあるのかもしれませんが。批判されることが多い日本のガイドラインも、勉強してみるとよくできていることに気づかされます。

**萩野** ▶ 実はよくできている。日本の場合でまずいのは、臨床試験のデータに基づかない推奨がサラッと書いてあるところですね。「専門の先生がこう考えます」っていうのが、ガイドラインの装いで出てる(それでも最近は改善傾向と思われる)ので、ガイドラインそのものの評価としてはどうしても低くなってしまいます。

ただ、結果として出されたガイドラインそのものを虚心坦懐に読むとよくできていて、「結果としてこうなるよね」といった落としどころを示してくれることが多いです。

## 痛風の治療選択の仕方

**竹之内** ▶ 痛風発作の治療では、腎機能が良ければ NSAIDs かコルヒチンを開始します(表1)。NSAIDs は半減期の長いナイキサン<sup>®</sup> <sup>\*12</sup> を推奨、でよいでしょうか。

**萩野** ▶ はい。ナイキサンは通常、6錠分2で処方されますが、米国では1日最大1,000 mg(短期間であれば1,500 mg)まで使用されている薬剤であることを知っておいてもよいかもしれません。セレコックス<sup>®</sup> <sup>\*13</sup> は100 mg 1日2回だったならば効かないですし、400 mg/日で使おうと思ったら保険適応がありません。ただ、COX インヒビターを含めて NSAIDs は全般的に、CKD の患者さんに使うのは決して勧められま

\*11 EULAR の基準で、痛風の診断時に尿酸降下薬の適応がない患者でも、4~5年経つと大多数の患者が治療すべき条件を満たすという報告<sup>9)</sup>がある。

\*12 一般名は、ナプロキセン。

\*13 一般名は、セレコキシブ。



表1 痛風発作の具体的な治療方法

基本的な投与方法(①～④のいずれかを選択, 併用可)	
① NSAIDs	ナイキサン®100 mg 6錠分2(PPIを併用), 痛みが消失するまで 【備考】初回は多めにナイキサン 100 mg 5錠を経口投与してもよい。 eGFR ≤ 60 では使用を避けることが望ましい
② コルヒチン	最初に 0.5 mg 2錠, 1時間後に 0.5 mg 1錠, 翌日から 0.5 mg 1錠を 1日 1～2回 痛みが消失したら, 1錠 1日 1回の予防投与量に減量 【備考】eGFR ≤ 30 では使用を避けることが望ましい
③ ステロイド内服	プレドニン® 30～40 mg/日を 5～10日間
④ ステロイド関節注射	p.128の表3参照
炎症が落ち着いたら	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発作予防: コルヒチン 1錠 1日 1回を 6～9カ月(発作時から開始してもよい)</li> <li>● 尿酸降下薬を最小量から開始</li> </ul>	
処方例*	
eGFR ≥ 60 の場合	ナイキサン 100 mg 5錠を内服, その後ナイキサン 100 mg 3錠 1日 2回(PPIを併用) 症状が落ち着いたら, コルヒチン 0.5 mg 1日 1回, アロプリノール 50 mg 1日 1回を開始
eGFR 30～60 の場合	コルヒチンを最初に 0.5 mg 2錠, 1時間後に 0.5 mg 1錠, 翌日から 0.5 mg 1錠を 1日 1回 痛みが消失したら, 1錠 1日 1回の予防投与量に減量 【備考】下痢などの副作用でコルヒチン投与が難しい場合は, 血糖に気をつけてプレドニゾン 30～40 mg 1日 1回を, 痛みが続くまで継続 症状が落ち着いたら, コルヒチン 0.5 mg 1日 1回, アロプリノール 50 mg 1日 1回を開始
eGFR < 30 の場合	プレドニゾン 30～40 mg 1日 1回 症状が落ち着いたらアロプリノール 50 mg 1日 1回またはフェブキソスタット 10 mg 1日 1回開始

\* eGFRにかかわらず, 可能であれば適時, ステロイドの関節注射をする。

\*14 eGFR ≤ 60 では, NSAIDsの使用は避ける。特に, RAS 阻害薬(ACE 阻害薬/ARB)や利尿薬との併用で, さらに腎機能を悪化させるリスクがある。

### せん<sup>\*14</sup>。

コルヒチンも NSAIDs と同程度に効きますが, 古すぎて FDA が承認を与えた時点でのデータが全然残っていない。なので, 腎機能が悪いときにコルヒチン飲むのって, あんまり確たるデータが出てこないですけど, なんとなく減らしてるのが現状ではないでしょうか。

コルヒチンは, 昔は急性期に飲み始めて, 数時間後に痛みが治まらなければもう一度追加して, 痛風の発作が治まるま

表2 腎機能に応じたコルヒチンの用量調整

CrCl	痛風発作の治療	痛風の予防投与
30~80 mL/分	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 用量の調整は不要</li> <li>● 最初に 0.5 mg 2 錠, 1 時間後に 0.5 mg 1 錠, 翌日から 0.5 mg を 1 日 1 ~2 回(痛みが消失するまで)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 用量の調整は不要</li> <li>● 0.5 mg 1 錠 1 日 1 回</li> </ul>
<30 mL/分	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 他の選択肢を考慮すべき</li> <li>● 入れるとしたら: 【推奨 1】0.5 mg 2 錠, 1 時間後 0.5 mg 1 錠, 以後最低 14 日間はコルヒチンを投与しない 【推奨 2】0.5 mg 半錠, 以後 3~7 日は投与しない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 他の選択肢を考慮すべき</li> <li>● 入れるとしたら: 0.5 mg 半錠 1 日 1 回, または 0.5 mg 1 錠隔日</li> </ul>
透析	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 他の選択肢を考慮</li> <li>● 入れるとしたら: 最初は 0.5 mg 1 錠, 以後最低 14 日間はコルヒチンを投与しない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 他の選択肢を考慮</li> <li>● 入れるとしたら: 0.5 mg 半錠を週 2 回</li> </ul>

本表はエキスパートによる推奨。CrCl は Cockcroft-Gault 式で計算すること。

注1: CrCl < 80 でコルヒチンを予防投与している場合は, 発作でコルヒチンは使用しない。

注2: 多くの専門家は重度の腎機能障害がある場合は, コルヒチンを避けるべきだと考えている (UpToDate. Colchicine: Drug information を一部改変)

でか, あるいは下痢を起こすまで飲み続けるっていう野蛮な使い方をしていたんです。でも, 今はもっと low dose のコルヒチンが奏効することがわかっています。ただ, 消化管の副作用は依然として多いです\*15。

**竹之内** 添付文書の量は野蛮な high dose なので, エライことになりますよね, かなり危ないあるあるのピットフォールです。コルヒチンの腎機能調整はモノによって書いてあることが違うので悩みますが, 私の場合は「eGFR < 60 で通常量またはやや少なめ(特に高齢者), eGFR < 30 で使うのを避けるか」みたいな感じで使っています(表2)。

**萩野** そんな感じですね。

では「CKD でどうすればよいか」っていったら, ステロイドの内服です。NSAIDs とあまり変わらない, 遜色ないという意味のデータが出ています。でも, 「糖尿病で腎臓悪い人はどうすればいいのか」っていう次の問題が出てきます。ある程度の血糖の悪化を織り込んでステロイドで治療するか, コルヒチンを減量して使うか, 本邦ではこのいずれかにな

\*15 ナプロキセン(ナイキサン®)とコルヒチンを比較した CONTACT trial では, 両者同程度の効果があるがコルヒチンは下痢などの消化器症状の副作用が多かった<sup>10)</sup>。

表3 ステロイドの関節注射

処方例：	
膝関節や肩/肩峰 下滑液包などの大 関節	トリアムシロン混濁液(ケナコルト®)20mg(0.5mL)+1%キシロカイン 注射液0.5mL, 合計1mLを1ccシリンジに詰めて27G針で注射
手・足・肘関節な どの中関節	トリアムシロン混濁液(ケナコルト)10mg(0.25mL)+1%キシロカイン 注射液0.25mL, 合計0.5mLを1ccシリンジに詰めて27G針で注射
MCP・PIP・MTP 関節などの小関節	トリアムシロン混濁液(ケナコルト)10mg(0.25mL), 合計0.25mLを 1ccシリンジに詰めて27G針で注射

\*16 欧米では、治療抵抗性の痛風に対して、IL-1阻害薬である anakinra やカナキヌマブが使用できるが、1本150万円と高額である。

\*17 外動先の外來だったのがかなり焦った。糖尿病腎症の患者から「迷惑をかけてすみません」と謝罪されたので、坐位で注射したことを心の中で深く謝罪し反省した。

\*18 CKDがあって、NSAIDsやコルヒチンが使いにくいケースでは、やはりステロイドの関節注射は有効である。注射をするときはとにかく細い針、27Gで打つ。内服ステロイドよりも血糖などの全身の影響が少ないため、打ると大きな武器になる。

るのではないでしょう\*16。

**竹之内** 糖尿病の人に、外來で0.5mg/kg/日のステロイドはさすがに抵抗ありますね。

ステロイドの関節注射ってどうですか？ 多少血糖は上がりますが、糖尿病で腎障害があっても使えるし、即効性もあります。

**萩野** ただ、問題は痛い関節をちゃんと刺させてもらえるか、ですね。特に第1MTP関節みたいなところは、蜂窩織炎と区別がつかないぐらい強い炎症があったりするので、そこを素直に刺させてくれるかという問題が残っています。針で皮膚をつついた瞬間、「いてえ！」って、こう、足を引かれたりするよ。

**竹之内** 確かに。末梢関節ですから、痛いし注射の難易度は高い。昔、坐位で第1MTP関節に注射したら、迷走神経反射を起こして一瞬痙攣して焦ったことがあります\*17。

**萩野** 痛いですから。

**竹之内** それを当時、萩野先生に報告したら、「俺はあまり打たないわ」って聞いて、「マジカー」って思いました。関節注射の鬼の先生がそう言うなんて、と。それ以降、MTP関節の場合は打つときは臥位で行っています。足関節ぐらいの大きさの関節なら、偽痛風と同様にステロイドの関節注射は第一選択ぐらいでやっています(表3)\*18。

あと、経口ステロイドの用量や、減らし方ってどうしてますか？

**萩野** UpToDateでは、プレドニン®30~40mgを使って、症状が良くなったなら減量して行って、合計7~10日ぐらいで

中止するとあります<sup>19)</sup>。30, 25, 20, 15 みたいな、雑な減らし方じゃないかと。

**竹之内** ▶ なるほど。あまりやったことがないので経験は少ないですが、テーパー(漸減)するんですね。短期間なのでパチンと切ってもいいと思いますが、読者の皆さんのためにしっかりここで決めましょうか。

**萩野** ▶ そうですね。では、プレドニン 30~40 mg を 5~7 日程度使って、症状が良くなれば 30 → 20 → 10 → 0 に減らして、合計 7~10 日で治療完遂というコースにしますか。

**竹之内** ▶ いいですね。でもやっぱり代替案として、COPD(慢性閉塞性肺疾患)や気管支喘息のようにシンプルに、ハーフぐらい(0.5 mg/kg/日 or 30~40 mg/日)を 5~10 日、でもいいような気がします。症状なくなったら終了。

## 再発予防にコルヒチンを 6~9 カ月入れよう

**竹之内** ▶ 再発予防でコルヒチンを 6 カ月以上<sup>\*19</sup>、先生、全員入れていますか？

**萩野** ▶ 僕、大体入れています、6~9 カ月。コルヒチンは使い慣れているからね。総合内科の先生にリコメンドするかっていうと、ちょっと難しいんですけど、コルヒチン入れといたほうが良いとは思っています。

**竹之内** ▶ 尿酸降下薬を始めるときは、痛風発作の再発リスクは高いですから入れておいたほうが良いです。痛風患者の外來ドロップアウトはただでさえ多いのに、薬飲んでまた激痛がきたら、信頼を損なって来なくなってしまいます。発作時用の、追加のコルヒチンかナイキサン<sup>®</sup>を出しておくこともあります。

**萩野** ▶ 尿酸降下薬を始めたときの再発については、詳細な理由はわかっていませんが、高尿酸血症自体がマクロファージの動きをちょっと抑えているから、という説があります。尿酸値を下げたら、局地でマクロファージがまた暴れ出すから痛風発作が再燃するといった話ですけど、そこについては最終的な意見はないです。

**竹之内** ▶ 尿酸降下薬を入れたら結晶が剥がれてマクロファージ

\*19 コルヒチンでの消化器症状が強い場合は、隔日投与や半量投与を試みる。

が活性化するなんて話も聞いたことがあります。

あと、再発時に尿酸降下薬はやめなくていいです。

**萩野** はい、やめてはいけません。再導入するとき別の痛風発作を誘発するリスクになりますから。

## アロプリノールとフェブキソスタット論争： CARES study が起こした激震

\*20 CARES : Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities

\*21 CARES study とは、フェブキソスタットとアロプリノール投与での心血管疾患の発生を比較した非劣性試験。フェブキソスタット群はアロプリノール群に比べて全死亡(HR 1.34)、心血管死亡(HR 1.22)が有意に高かった<sup>12)</sup>。

\*22 AHS のリスク因子には、HLA-B\*5801 と腎障害がある。CARES study 後でも、韓国ではCKD ≥ステージ3で、HLA の検査ができない場合はフェブキソスタットを第一選択として推奨している<sup>14)</sup>。

**竹之内** CARES<sup>\*20</sup> study で、フェブキソスタットはアロプリノール群と比べて心血管死が高かった、といったデータが出ました<sup>\*21</sup>。FDA ではこれが boxed warning され、日本の添付文書にも、フェブキソスタット群で心血管死が高かったので注意が必要との旨が記載されました。

一方で、我々が一番気になるのは、アロプリノールの hypersensitivity reaction (AHS) をはじめとした重症薬疹です。

**萩野** これ、ちょっと難しいですね。やはりアロプリノールでも、AHS を起こすかどうかは、特に中国人の漢民族のデータで HLA との関連がわかっています<sup>13)</sup>。

事前に HLA を検査できたら、アロプリノールが危険な患者さんがわかるはずなんです。アロプリノールの重症薬疹を経験してしまうと、「ちょっとこれを処方するのはな…」という気になります。overt な形で皮疹としてこなくても、謎の好酸球増多症や謎の肝障害の原因が、最終的に無症候性の高尿酸血症に処方されていたアロプリノールだったことは、時々経験することもあります。

アロプリノールはそういった意味で、HLA とかが事前に測れない現状では、少し癖の強い薬です<sup>\*22</sup>。一方、フェブキソスタットがまったくそういった副作用についての報告がないということだと、「ACE 阻害薬で咳が出るってわかっているのに、ARB を選ばないのはどうしてですか」みたいな話になると思います。

つまり、それは何を目安にしているかということです。日本って、やっぱり副作用を出さないことにすごく主眼を置きますよね。米国だったら、副作用が多少出たとしても効果が出る薬をちゃんと飲めという考え方があります。CARES study

は、フェブキソスタットがアロプリノールと比べてすごい死亡率が高かったわけではなくて、たまたま差がついちゃっただけというひいき目な見方ができなくなくて、そこは uncertainty かなど。

ただ、出ちゃったことは出ちゃったとして謙虚に受け止めて、今のところ mainstream approach はアロプリノールから入る。腎機能の良い悪いと、アロプリノールの用量とは今のところあんまり関係ないと考えるなら、あえて減量する必要はないし、アロプリノールはかなり腎不全があっても高用量使っても構わない。僕が研修医のときは、確かにアロプリノールって「腎臓が悪い患者さんにあんまり増やさないでね」って指導を受けた覚えがあるので、時代は変わったなと思っています。

**竹之内** CARES study は  $n$  も大きいし、内的妥当性は確かに高いけど、フェブキソスタットとプラセボを比較したものはないので、フェブキソスタットが心血管死のリスクを上げるということではありません。さらに、欧米人と日本人の心血管系イベントのリスクはかなり違うので、外的妥当性に少し難があると思います。先ほど紹介した日本の FEATHER study<sup>2)</sup>では、フェブキソスタットとプラセボで死亡率の差は出ていませんし<sup>\*23</sup>。

今は wait-and-see な状況としても、副作用以外でアロプリノールが劣るということは確かになくて、さらに腎障害があっても使えることがわかってきたので、基本はアロプリノールになりますね。

さて、尿酸降下薬の開始は痛風発作のリスクになるので、特に腎障害がある患者の重症薬疹のリスクを下げるためにも、少量から始めてゆっくり増やしていく必要があります。

**萩野** “Start lower, Go slower” でいくといいですね。MK-SAP<sup>\*24</sup> に出ました。「CKDがあってもなくても、ゆっくり」と。

\*23 対談後、ヨーロッパの FAST trial<sup>19)</sup>でフェブキソスタットはアロプリノールと比べても安全性は非劣性という、CARES studyとは異なる結果が報告された。CARES に比べて FAST の患者は心血管リスクが低く、そして脱落も多かった(フェブキソスタット群で 32.4%) など内的妥当性に問題もあり、メタ解析など今後の報告が待たれる。

\*24 Medical Knowledge Self-Assessment Program (ACP が発行する内科系生涯学習教材で、1967年に初版が発行され、最新は第19版)。

## 尿酸値も目標は 6.0 未満，下げすぎには注意？

**萩野** ネズミって痛風にならないんですよ。尿酸を代謝するウリカーゼっていう酵素があるから、体の中に尿酸が蓄積されないんです。対して、人間の体の中では昔は 6.8 mg/dL、最近では 6.2 mg/dL 以上あると析出するといわれていて——僕は析出してるんですけど——、あちこちに尿酸の結晶ができるんです。

**竹之内** 尿酸塩の溶解度ですね。MTP 関節など、温度が低い部位ではさらに尿酸はたまる。疫学的にも尿酸値が 6~7 を超え始めると、痛風発作が増えるといわれています。

**萩野** 尿酸値の目標値は 6.0 未満，痛風結節があるなど重症な場合はできれば 5.0 未満でしょうか。ヨーロッパの大家のパスカル先生<sup>\*25</sup>は、「もう 1 未満とかまで下げていいんじゃない」ということをおっしゃっていましたが、やや極端なエキスパートオピニオンであるように感じられます。

尿酸っていうのは、体の中で大事な働きをしてるんですよ。大事な抗酸化物質なんです。痛風の既往と、アルツハイマー病の発症には逆相関があることがわかっていて、痛風の患者はアルツハイマーになりにくいということもある。つまり、抗酸化物質って大事なので、痛風のことだけ考えたら確かに尿酸下げたほうがいいんだけど、トータルで考えるとどうなのかは、まだ保留しておいたほうがいいのかとは思います。

**竹之内** 「尿酸を下げすぎると、神経変性疾患など悪いことがあるかも…」ぐらいで留めておいて、EULAR のいうとおり「3 未満を長期的に続けてはダメだよ」程度に思っておけばいいでしょう<sup>16)</sup>。

## アロプリノールやフェブキソスタットと、アザチオプリン併用してはダメ

**萩野** 膠原病科医として知っておきたい相互作用として、アロプリノールとアザチオプリンがあります。アザチオプリン

\*25 エリセオ・パスカル(Eliseo Pascual)。スペインの Miguel Hernández 大学(UMH)名誉教授。リウマチ膠原病内科専門医。

(イムラン<sup>®</sup>)の血球減少がアロプリノールによってひどい形で起こるので、併用は慎重注意と書いてありますが、**ほぼ禁忌と考えていい**と思います。そんなにアザチオプリンって細かく増量、減量できませんから。

**竹之内**▶ 減量でもダメで、併用禁忌ってことですか？

**萩野**▶ はい。添付文書に禁忌と書いてないですけど、もう禁忌と考えていいと思います。

ただ、やってしまいがちなのは、僕たちが血管炎を診てて、患者さんは近くの病院に高血圧でかかっていた場合、その近くの病院の先生がこちらの処方をもっとく見ずに、尿酸が8を超えたからアロプリノールを入れた、といった場合は非常に危ないです。かかりつけ薬局でチェックしてくれればいいんですけど、かかりつけ薬局制度自体がすごくまくいてるわけじゃないので怖いですね。

**竹之内**▶ フェブリク<sup>®</sup>はアザチオプリンと併用禁忌になっていますが、同じ合成経路なのに変ですね。

**萩野**▶ そういう意味では、むしろアザチオプリンは使いたくないですね。アザチオプリン自体が嫌な薬です。僕たち膠原病科医は第一選択薬として処方しないんですけど、妊娠中に比較的安全に使用できる免疫抑制薬ではあるので、一応知っとかなきゃいけない。

**竹之内**▶ アザチオプリンは若い女性の髪がすべて抜けるなど、何度も嫌な目に遭いました。アザチオプリンは、アロプリノールとフェキソスタットに基本的に併用禁忌<sup>\*26</sup>、メモメモ…。

### お酒の制限だけではなく、 バランスの良い食事が大事

**竹之内**▶ プリン体の食事制限は、尿酸値を下げるのにそんなに有効ではないというデータもあります。しかし、やはり痛風の方は心血管系イベントのハイリスク群ですから、きっちり食事制限をしてもらっています。

**萩野**▶ おっしゃるとおりですね。体内のプリン体のほうが圧倒的に多いといわれています。ただ、専門家の中には「それでも食事制限の意味はありますよ」って言う方がいます。内分泌

\*26 2019年2月、アザチオプリンの白血球減少と全脱毛に関連するNUDT15遺伝子多型検査が保険承認されたため、処方前に必ず検査を行う。ただし、アザチオプリンによる肝障害は同検査では予測できない。



科で核酸代謝を研究している僕の友人と Facebook 上で突っ込み合いをしてるんですけど、そういうこと言う先生はいらっしゃいます。

**竹之内** 患者さんはお酒の制限に集中しがちですが、お酒に限らず、バランスよく、例えば塩分、砂糖を控えて、野菜・果物・海藻やキノコを取り入れてカロリー制限しましょう、痩せましょう、運動しましょう、という話をしています。

**萩野** 僕、限られた外来時間中に患者さんに栄養指導するのはあんまり得意じゃないんで、基本的に栄養相談室に丸投げしているというのが実情です。おっしゃるとおり、お酒だけが悪者じゃありません。

#### ◎引用文献

1. Koto R, et al. Serum uric acid control for prevention of gout flare in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a retrospective cohort study of health insurance claims and medical check-up data in Japan. *Ann Rheum Dis* 2021; *annrheumdis-2021-220439*. PMID: 34158371
2. Sato Y, et al. The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricaemia and CKD. *Nat Rev Nephrol* 2019; *15:767-75*. PMID: 31296965
3. Kimura K, et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* 2018; *72:798-810*. PMID: 30177485
4. Badve SV, et al. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; *382:2504-13*. PMID: 32579811
5. Cozzarelli Z, et al. Non-Invasive Diagnosis for Chronic and refractory Gout. *Podiatry Management* 2019 march; *124-38*.
6. Schlesinger N, et al. Serum urate during acute gout. *J Rheumatol* 2009; *36:1287-9*. PMID: 19369457
7. Qaseem A, et al. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; *166:58-68*. PMID: 27802508
8. 日本痛風・核酸代謝学会 ガイドライン改訂委員会編. 2019年改訂 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版. 東京: 診断と治療社, 2018;4.
9. Fu Kuo C, et al. Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England. *JAMA* 2014; *312:2684-6*. PMID: 25536262

10. Roddy E, et al. Open-label randomised pragmatic trial (CONTACT) comparing naproxen and low-dose colchicine for the treatment of gout flares in primary care. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:276-84. PMID: 31666237
11. UpToDate. Gaffo AL. Treatment of gout flares. < <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-gout-flares> > Accessed Jul. 15, 2021.
12. White WB, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med* 2018; 378:1200-10. PMID: 29527974
13. Hung SL, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:4134-9. PMID: 15743917
14. Cheon YH, et al. What is the Best Choice for Urate-lowering Therapy for Korean? *J Rheum Dis* 2020; 27:78-87. DOI: 10.4078/jrd.2020.27.2.78
15. Mackenzie IS, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020; 396:1745-57. PMID: 33181081
16. Richette P, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:29-42. PMID: 27457514