

PCLS (Primary Care Lecture Series)
Dec. 19(Thurs), 2024 7:30AM~

No.982

Primary Care of Hyperuricemia 2024

(高尿酸血症・痛風を考える)

徳島・美波(みなみ)病院 内科

本田 壮一

E-mail: shonda.toku@gmail.com



“Teaching is Learning.”

Nov. 6(Wed), 2024

参考

- ・高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版(2019年)
- ・同(2022年 追補版)
 - ⇒<https://minds.jcqhc.or.jp/summary/c00476/>
- ・Mikuls, TR.: **Gout (Clinical Practice)**, N Engl J Med 2022;387:1877-1887
 - ⇒<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp2203385>
 - ⇒仲田和正: 早朝カンファランス(西伊豆健育会病院): 痛風(総説) NEJM, Nov. 17, 2022 (<https://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference.html>)
- ・高橋俊雅(腎・電解質班): 高尿酸血症の病態と治療, 日本臨床内科医会, 第29回ウェブ講座(2024年8月)
 - ⇒<https://www.japha.jp/>



尿酸 ($C_5H_4N_4O_3$ 、分子量168) の性質

- 1, プリン体の代謝産物 (DNA・RNA、ATPの分解物)
- 2, 溶解度: 体温では溶解度が低く、体内で結晶化しやすい。
- 3, pH: 弱酸性、pKa (酸解離定数) = 4.5 ~ 5.8
血中では、陰イオン (尿酸塩)
- 4, 還元特性: 抗酸化物質で、酸素ラジカルを除去する
(体内の酸化ストレスを軽減する)
- 5, 排出: 約70%は、腎臓から尿に排出される
- 6, 生理学的特徴
 - 1) **抗酸化作用**
 - 2) 尿酸値上昇で尿酸塩結晶が析出
腎結石の形成、組織に沈着し痛風などの**炎症**を起こす

なぜ、尿酸が高くなるのか？

乗庁 月号 2013年(平成25年)4月21日 日曜日

健康

尿酸

C1=NC2=C(N1)C(=O)N(C(=O)N2)O

・痛風(関節炎)
・慢性腎臓病
・腎、尿管結石

メタボリック
シンドローム

・脳卒中・心筋梗塞

相談室
徳島県医師会

尿酸値が高い

高尿酸血症

答え 体の中に「尿酸」という物質が異常にたまる体全体の病気を「高尿酸血症」といいます。尿酸とは炭素、窒素、水素の分子からできた「プリン体」と呼ばれる化学物質の一つです(図参照)。DNA、RNA

△もプリン体から成り、分解されて尿に捨てられる形になったものが尿酸です。
高尿酸血症には、腎臓から尿酸を出す力が体質的に弱い場合や尿酸の産生が高まる場合、肥満、飲み過ぎ、食べ過ぎ、運動不足、ストレスなどの要因があり、重なる発症症します。血液の病気、がん、腎臓病や、降圧利尿薬などの薬剤も原因となります。
質問者は健診で指摘されたとのことですが、放置しておく尿酸ナトリウム結晶が折出し、主に足の指が腫れてひどく痛む病気である痛風にな

本田 壮一院長
美波町国民健康保険
由岐病院
(美波町港町)

合併症予防へ正常値維持



板倉光夫 先生
徳島大学医学部
栄養学科(医科栄養学科)⇒ゲノム機能研究センター(先端学研究所)

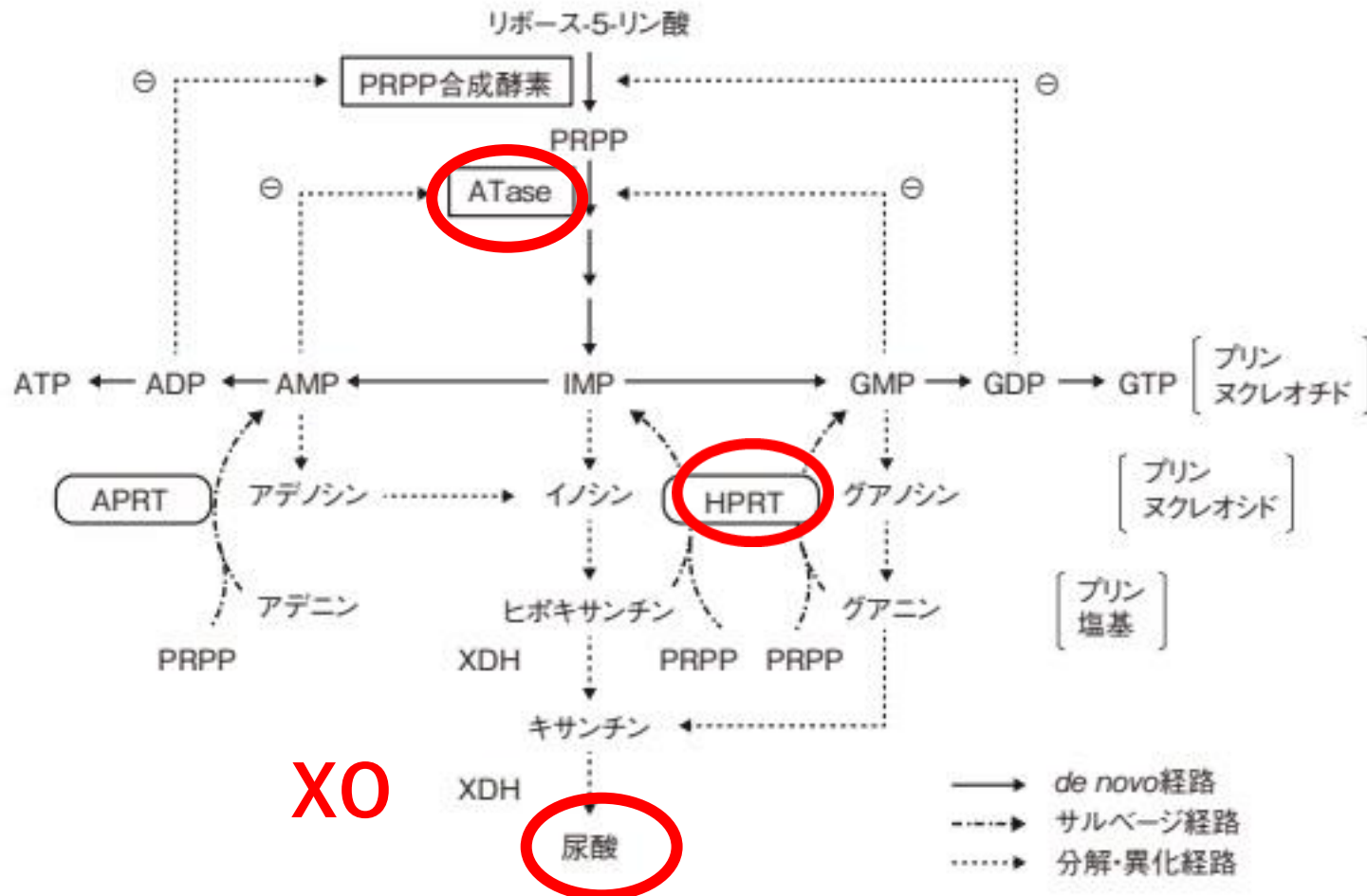
レッシュ・ナイハン症候群（小児慢性特定疾病）

- ・ヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）欠損症（プリン・サルベージ経路）
- ・X連鎖性劣性（潜性）遺伝形式、Xq26.2-q26.3
- ・生後すぐから発症。生後2～3か月で腎結石や尿路感染症、乳児期には哺乳異常・発育不良や運動発達遅滞がみられ、1歳以降では不随意運動、2歳以降では**自傷行為**等が認められます。かみつきや頭を激しく振るヘッドバンギングなどの自傷行為が特徴（**高尿酸血症**）。

⇒https://www.shouman.jp/disease/details/08_09_114/

※William Leo Nyhan (born March 13, 1926) 98歳、小児科医、UCSD

代謝マップ



XO

- ・デノボ(新規)の律速酵素: アミドフォスフォリボシルトランスフェラーゼ (ATase)
- ・サルベージ(回収)
 - 産生増加型の原因になりうる?
 - 細胞周期 (G1/S) に関与

抗酸化ネットワーク

1) 第一次システム

- SOD (Superoxide dismutase)、
グルタチオンペルオキシダーゼ、
カタラーゼなど

2) 第二次システム

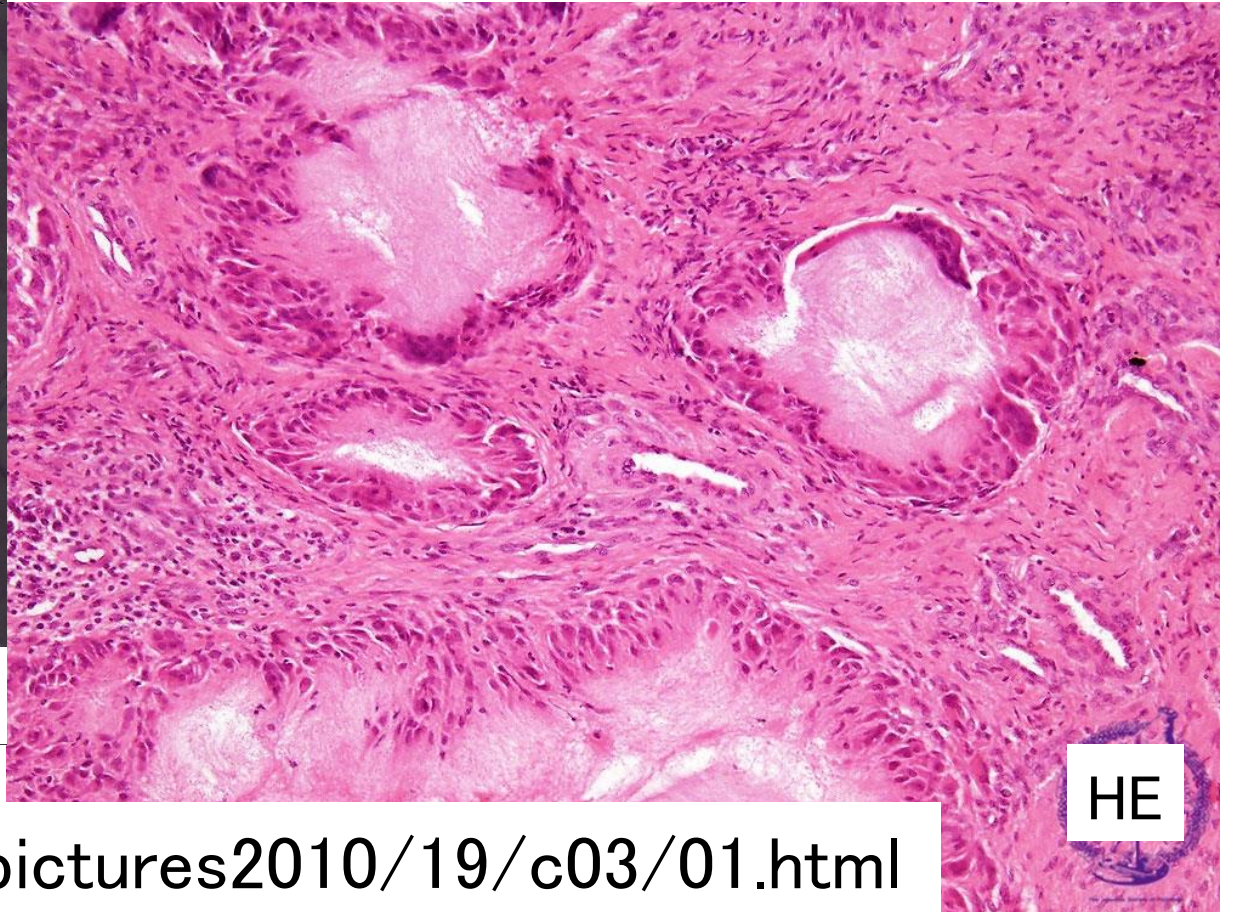
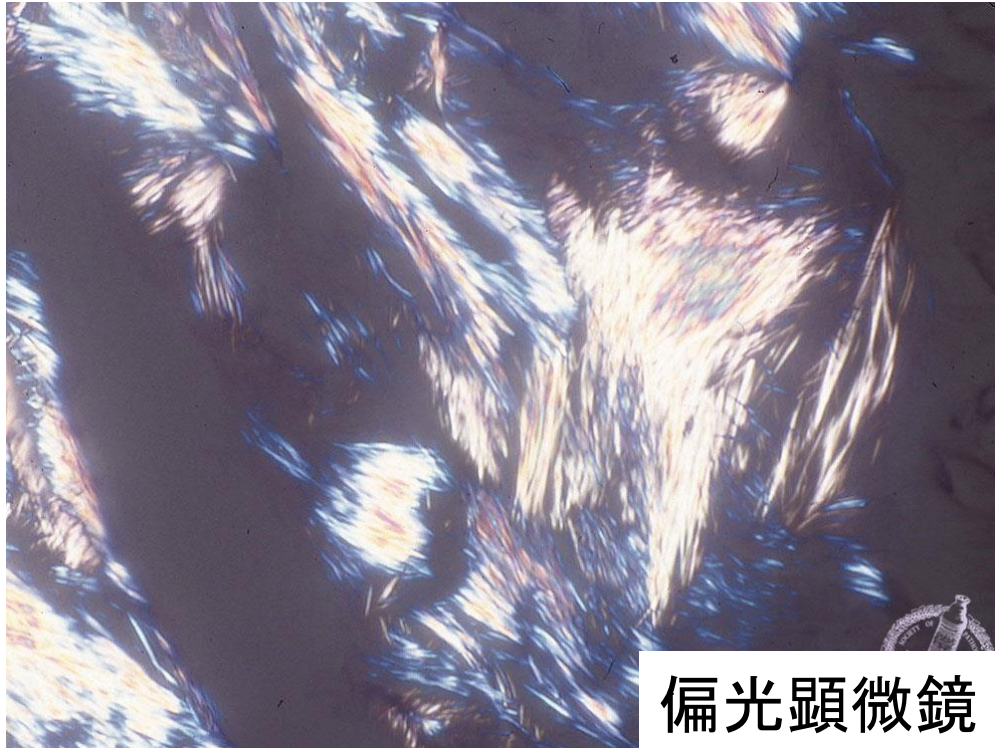
- グルタチオン
- 抗酸化ビタミン (体内に)
 - ビタミンE (脂溶性) 3.0g
 - ビタミンC (水溶性) 1.5g
 - 尿酸 (水溶性) 1.2g

○運動後急性腎不全の原因:
腎性低尿酸血症

運動後: 生体抗酸化力低下
⇒ 腎臓の血管攣縮

活性酸素のScavenger

尿酸ナトリウム結晶



⇒ <https://pathology.or.jp/corepictures2010/19/c03/01.html>

高尿酸血症とは？

• 正常値(基準値)

男性:

3.8~7.5mg/dL

女性:

2.4~5.8mg/dL

⇒ 7 mg/dl 以上

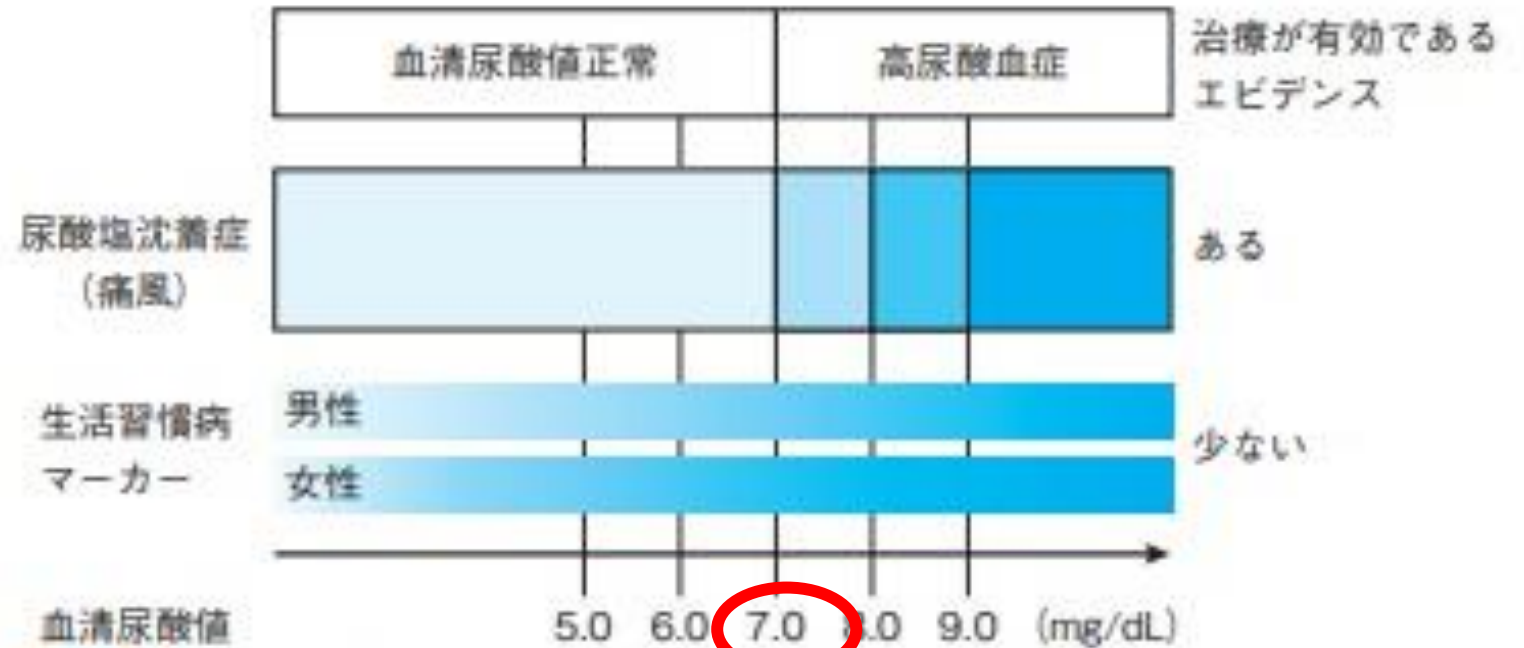


図1 高尿酸血症の定義

□: 正常, □: 生活指導, □: 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では状況に応じて薬物治療を考慮, ■: 薬物治療.

高尿酸血症による臓器障害

1, 尿酸塩の沈着に基づく障害

- 1) 痛風関節炎
- 2) 腎障害、痛風腎
- 3) **尿路結石**
- 4) 動脈壁への沈着

2, それ以外の障害

- 1) メタボリックシンドローム
- 2) 高血圧と脳・心血管病
- 3) 総死亡(悪性腫瘍を含む)

URAT1 (Urate transporter 1) で、
細胞内へ

脂肪細胞⇒**インスリン抵抗性**
近位尿細管細胞⇒痛風・高尿酸血症、腎障害
血管平滑筋細胞⇒心血管疾患

肺がんは、少ない

尿路結石の種類

1) シュウ酸カルシウム結石 (80%)

- 表面がギザギザになり、小さくても尿管に詰まりやすい

2) リン酸カルシウム結石 (5%)

- シュウ酸カルシウム結石と混合していることが多い

3) 尿酸結石 (5%)、4) シスチン結石 (シスチン尿症)

5) リン酸マグネシウムアンモニウム結石

☆ 高尿酸尿を伴う⇒尿酸生成抑制薬の投与で、**シュウ酸カルシウム結石**再発が低下。結石のイベントも減少する(尿中の尿酸濃度が増えると、シュウ酸カルシウムの溶解度が低下し、結石が形成される)

治療

○痛風発作時は、尿酸低下薬は開始しない(禁忌)。

1) 7 mg/dl

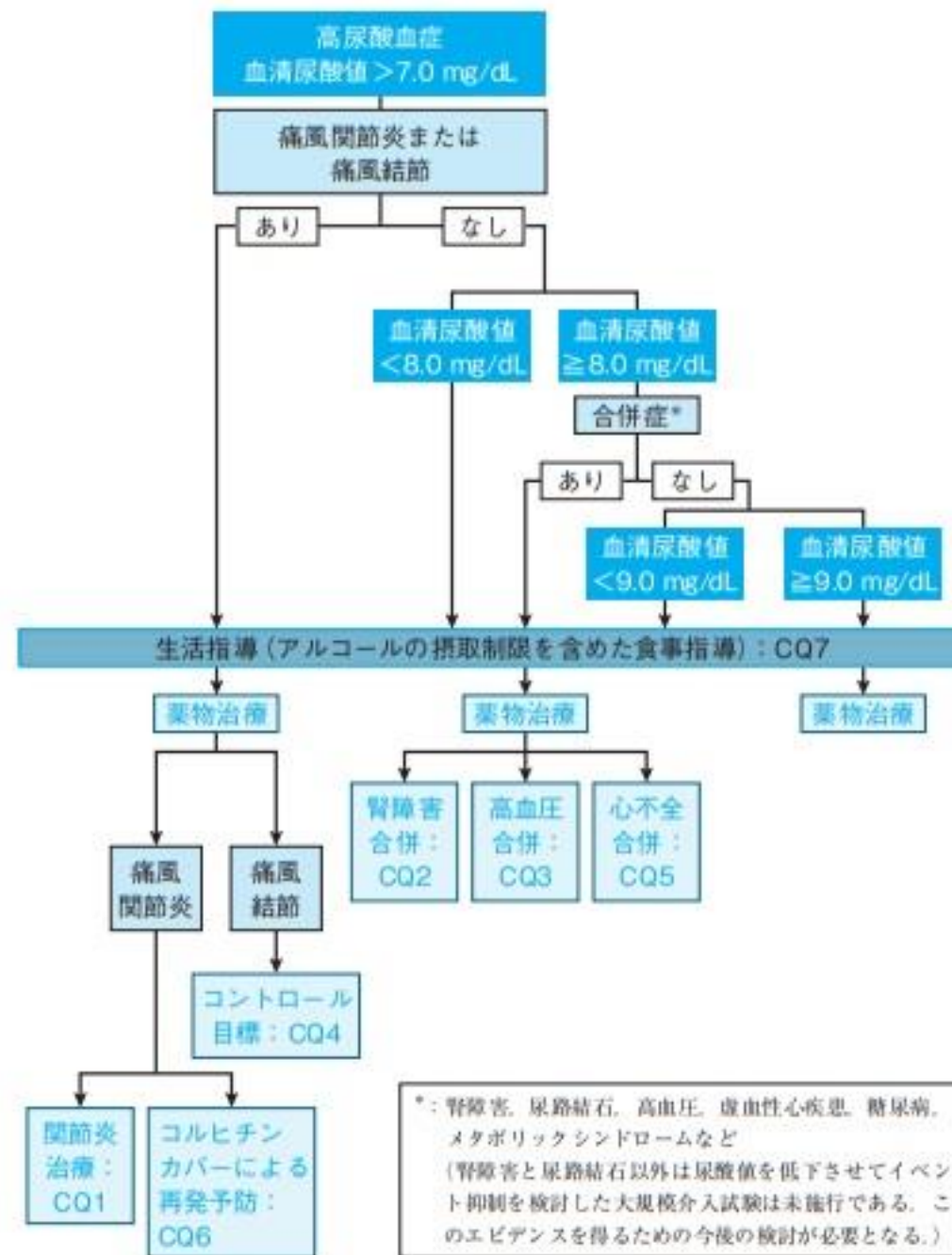
痛風があるときは、7未満に

2) 8 mg/dl

食事指導や薬物を始める

3) 9 mg/dl~

薬物を開始する？



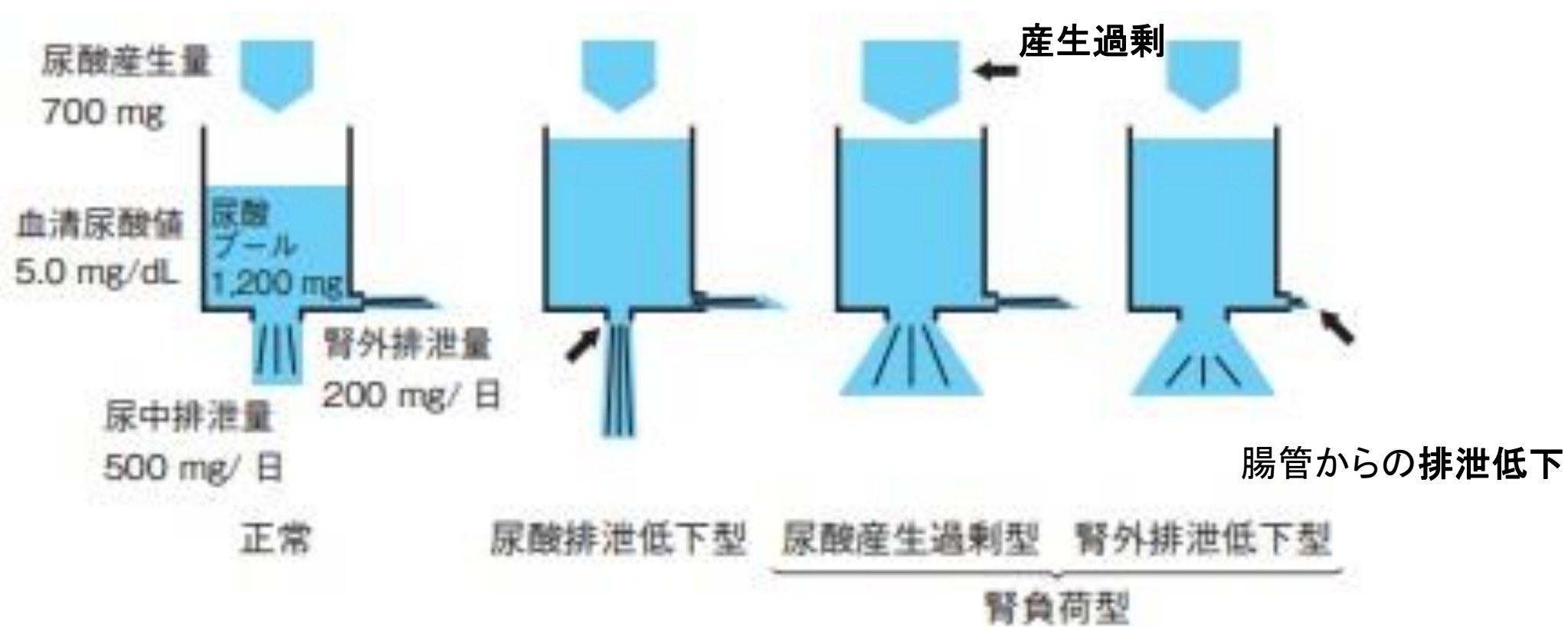
採血だけでなく、検尿もしよう

- テステープ：尿のpH
pH **5.5**以下 結石を起こしやすい
ウラリットU pH 6.2～6.8
- 尿沈渣
- 尿中尿酸(mg/dl)/尿中クレアチニン(mg/dl)
<0.5 排泄低下型
≥0.5 産生過剰型⇒プリン体の制限

独語(外来で驚くこと)

- 1) 同時の”胸部から腹部・骨盤CT”の多用
- 2) 採血のみで、**検尿**(特に沈査)を行わない。
- 3) 高齢者への90日処方
(家族などの希望も)
- 4) 代診で、胸部聴診、腹部触診を行うと驚かれる
(画像、検査値の説明のみ)

分類



60%

(混合型30%)

10%

家族性若年性高尿酸血症性腎症(Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy; FJHN)

- N Yokota, H Yamanaka et al: Autosomal dominant transmission of gouty arthritis with renal disease in a large Japanese family, Ann Rheum Dis, 1991 Feb; 50(2): 108-11



- 横田直人医師(宮崎市)
- 若年(腎機能の低下する前)から排泄低下型高尿酸血症を呈し、30～40歳代で末期腎不全に至る常染色体優性遺伝の疾患。
- **uromodulin**関連腎疾患 (uromodulin-associated kidney diseases: UAKD) の一つ。
小児慢性特定疾病
⇒ https://www.shouman.jp/disease/details/02_06_026/

家系图

Pedigree of M-Family

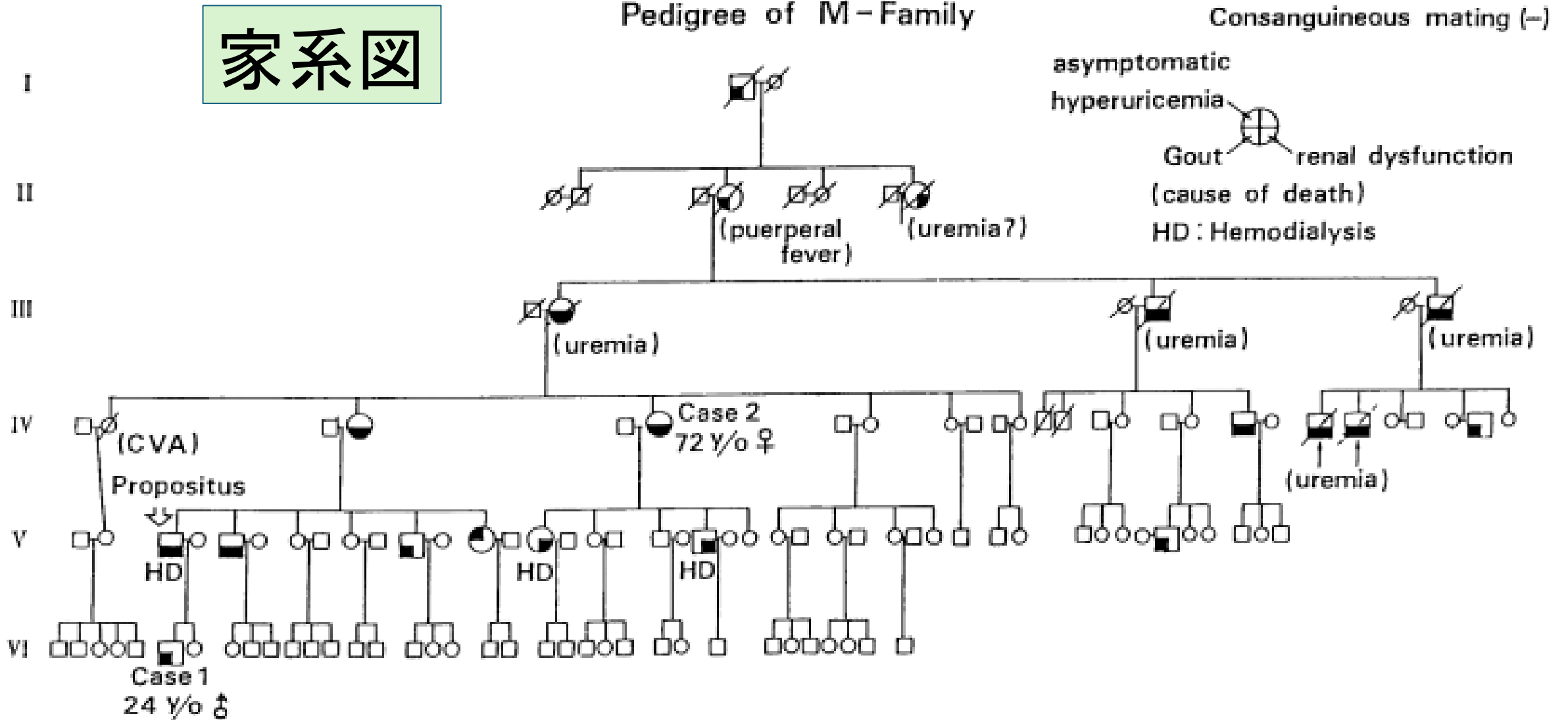


表1 食品中のプリン体含有量 (100 g あたり)

極めて多い (300 mg ~)	鶏レバー, 干物 (マイワシ), 白子 (イサキ, ふぐ, たら), あんこう (肝酒蒸し), 太刀魚, 健康食品 (DNA/RNA, ビール酵母 , クロレラ, スピルリナ, ロイヤルゼリー) など
多い (200 ~ 300 mg)	豚レバー, 牛レバー, カツオ, マイワシ, 大正エビ, オキアミ, 干物 (マアジ, サンマ) など
中程度 (100 ~ 200 mg)	肉 (豚・牛・鶏) 類の多くの部位や魚類など ほうれんそう (芽), ブロッコリースプラウト
少ない (50 ~ 100 mg)	肉類の一部 (豚・牛・羊), 魚類の一部, 加工肉類など ほうれんそう (葉), カリフラワー
極めて少ない (~ 50 mg)	野菜類全般, 米などの穀類, 卵 (鶏・うずら), 乳製品, 豆類, きのこと類, 豆腐, 加工食品など

生活習慣病のひとつ

- 1) プリン体を控える
節度のアルコールを。
飲水も(栄養指導)
- 2) 総カロリーを適正に。
肥満の是正
- 3) 有酸素運動
- 4) そして、薬剤

①尿酸生成抑制薬 vs ②排泄促進薬

① キサンチン・オキシゲナーゼ(XO)の阻害

○ アロプリノール(ザイロリック)
過敏症、CKDで用量調整
Stevens-Johnson症候群

○ フェブキソスタット(フェブリック) 選択的阻害

10mgから開始、60mgまで

○ トピロキソスタット(トピロリック) 1日2回

20mgから160mgまで

② URAT1などの阻害

○ プロベネシド

過敏症、CKDで用量調整

○ ベンズブロマロン(ユリノーム)

腎結石、劇症肝炎(6か月まで)

○ ドチヌラド(ユリス)0.5mg

選択的URAT1阻害

0.5mgから4mgまで

血清尿酸値を4~6mgに

高尿酸血症患者に対するフェブキソスタット製剤による脳心腎血管関連イベント発現抑制効果について(FREED)

- Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDy

▪ 熊本大学：
小川久雄(現 学長)、小島淳
(すなお、桜十字八代リハビリ
テーション病院)、松井邦彦の
諸先生

▪ MHから、17例を登録



2018年11月

Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDY

Sunao **Kojima**^{1*}, Kunihiko **Matsui**², Shinya Hiramitsu³, Ichiro Hisatome⁴, Masako Waki⁵, Kazuaki Uchiyama⁶, Naoto Yokota⁷, Eiichi Tokutake⁸, Yutaka Wakasa⁹, Hideaki Jinnouchi¹⁰, Hirokazu Kakuda¹¹, Takahiro Hayashi¹², Naoki Kawai¹³, Hisao Mori¹⁴, Masahiro Sugawara¹⁵, Yusuke Ohya¹⁶, Kazuo Kimura¹⁷, Yoshihiko Saito¹⁸, and Hisao **Ogawa**¹⁹; on behalf of the Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDY (FREED)

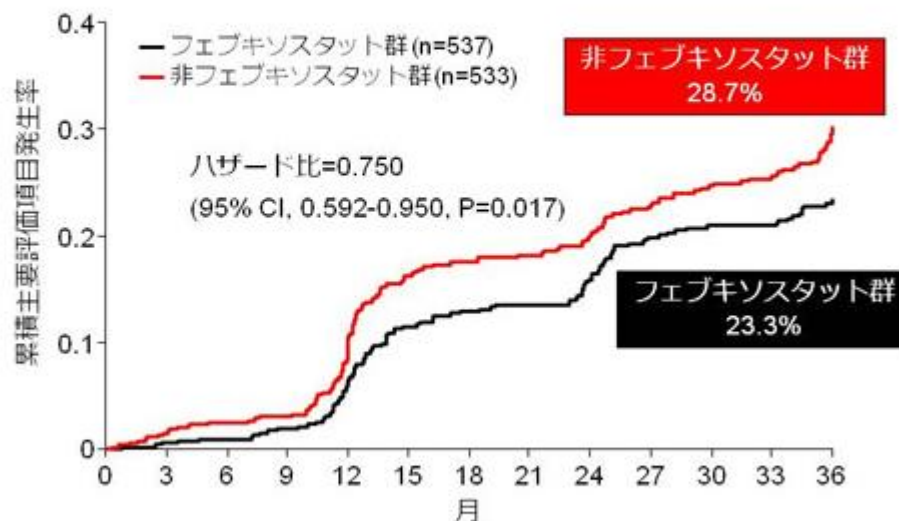
Investigators

¹Department of General Internal Medicine 3, Kawasaki Medical School General Center, 2-6-1 Nakasange, Kita-ku, Okayama 700-8505, Japan; ²Department of Family, Community, and General Medicine, Kumamoto University Hospital, 1-1-1 Honjo, Chuo-ku, Kumamoto 860-8556, Japan; ³Hiramitsu Heart Clinic, 2-35 Shiroshta-cho, Minami-ku, Nagoya 457-0047, Japan; ⁴Institute of Regenerative Medicine and Biofunction, Tottori University Graduate School of Medical Science, 86 Nishi-machi, Yonago 683-8503, Japan; ⁵Shizuoka City Shizuoka Hospital, 10-93 Ote-machi, Aoi-ku, Shizuoka 420-8630, Japan; ⁶Uchiyama Clinic, 1161-1 Shita-machi, Yoshikawa-ku, Joetsu 949-3443, Japan; ⁷Yokota Naika, 642-1 Komuta, Hanagashima-cho, Miyazaki 880-0036, Japan; ⁸Tokutake lin, 2-28-1 Asahi, Kawaguchi 332-0001, Japan; ⁹Wakasa Medical Clinic, 3-16-25 Sainen, Kanazawa 920-0024, Japan; ¹⁰Jinnouchi Hospital Diabetes Care Center, 6-2-3 Kuhonji, Chuo-ku, Kumamoto 862-0976, Japan; ¹¹Kakuda lin, No 15-1, Takamatsu, Kahoku 929-1215, Japan; ¹²Hayashi Medical Clinic, 5-22 Nakamozu-cho, Kita-ku, Sakai 591-8023, Japan; ¹³Kawai Naika Clinic, 4-9 Tono-machi, Gifu 500-8116, Japan; ¹⁴Yokohama Sotetsu Bldg Clinic of Internal Medicine, 1-11-5 Kitasaiwai, Nishi-ku, Yokohama 220-0004, Japan; ¹⁵Sugawara Clinic, 3-9-16 Shakujii-machi, Nerima-ku 177-0041, Japan; ¹⁶Department of Cardiovascular Medicine, Nephrology and Neurology, University of the Ryukyus School of Medicine, 207 Uehara, Nishihara-cho, Okinawa 903-0215, Japan; ¹⁷Division of Cardiology, Yokohama City University Medical Center, 4-57 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama 232-0024, Japan; ¹⁸Department of Cardiovascular Medicine, Nara Medical University, 840 Shijyo-cho, Kashihara 634-8522, Japan; and ¹⁹National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita 565-8565, Japan

FREED

主要複合評価項目

(総死亡、脳血管疾患、非致死性冠動脈疾患、入院を要する心不全、治療を要する動脈硬化性疾患、腎障害、心房細動発症の複合)



患者数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
フェブキソスタット群	537	515	473	429	399	372	209						
非フェブキソスタット群	533	501	451	391	370	341	188						

- 1) リスクを持つ高尿酸血症の65歳以上の患者: 537例(フェブキソスタット群)と533例(非フェブキソスタット群)を3年間
- 2) 尿酸値: フェブキソスタット群 4.50 ± 1.52 mg/dl、非フェブキソスタット群 6.76 ± 1.45 mg/dl
- 3) イベント発生率: フェブキソスタット群で23.3%、非フェブキソスタット群で28.7% (ハザード比=0.750)
- 4) 腎障害の発生を抑制した (16.2% vs 20.5%)

日本痛風・尿酸核酸学会

・尿酸、プリン体、ピリミジン体などの核酸関連物質を科学的に研究し、内外各学会との学術交流をはかり、わが国の医学および関連分野の発展に寄与し、併せて国民の健康維持に貢献する。

・2024年10月23日より学校法人**東京女子医科大学**の理事長・学長に就任いたしました。まさに青天の霹靂であり、私が一番驚いております。70歳にして人生最大の転機を迎えようとは、1か月前まで思いもよりませんでした。東京女子医科大学は私が37年間在籍し、教育、研究、診療に励んだ私の第二の母校であります。2019年に私が退職した後、いくつもの不祥事が重なり、学内に様々な軋轢が残っており、問題が山積しております。まさに**火中の栗を拾う**様な役回りではありますが、関係者のご尽力により再生の道を歩み始めたところですので、全職員の先頭に立って、東京女子医科大学の過去の栄光を取り戻すべく、尽力するつもりであります。 2024年11月6日 **山中 寿先生**(痛風・尿酸財団)

⇒<https://www.tufu.or.jp/fromchairman/2024/3018>

第14回 教育研修会（e-ラーニング）

○教育研修会の概要と方法について

谷口敦夫先生（複十字病院 膠原病リウマチセンター）

講演1 痛風関節炎の病態と薬物治療

山下浩平先生（京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学）

講演2 尿酸トランスポーターと尿酸降下薬の開発

大谷直由先生（獨協医科大学日光医療センター循環器病センター）

講演3 高血圧合併高尿酸血症に対する非薬物療法と薬物療法

土橋卓也先生（製鉄記念八幡病院）

⇒<https://www.tukaku.jp/workshop/>

Take Home Message

- 1) 男女とも、7mg/dl以上は高尿酸血症と診断できる。
- 2) 尿酸塩沈着による症状と、それ以外のものがある。
- 3) 生活指導とともに、薬剤を用いる。
- 4) 地方の病院から、大規模臨床試験に参加することは意義がある。
- 5) 「石の上にも20年」。連携と教育を続け、魅力ある地域医療に努力している者は多い。

雨にも負けず、風にも負けず…(石川啄木)

To Be Continued