

所沢市医師会学術講演会

平成28年1月28日(木) 19:20~(本講演は19:30~)

ベルヴィザ・グラン

座長 徳島内科クリニック 院長 徳島 秀次 先生

講師 埼玉医科大学 腎臓内科 准教授 井上 勉 先生

「慢性腎臓病における高尿酸血症の治療の実際」

抄録

はじめに

『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン』では、性別、年齢を問わず血清尿酸値 7.0 mg/dl を超える場合を高尿酸血症と定義する。痛風関節炎などの尿酸塩沈着症の原因となるばかりではなく、種々の生活習慣病の病態において臨床上有用な surrogate marker であることが示されている。本邦での高尿酸血症の頻度は、成人男性の30歳以降では30%に達していると推定され、現在も増加傾向にあり、外来診療で遭遇する頻度も高い。

腎臓は尿酸の主たる排泄臓器であり、腎機能の低下は高尿酸血症を生じる重要な原因となる。更に、高尿酸血症自体が慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) 進行のリスク因子であることも明らかとなっている。しかし、腎機能が低下した症例では尿酸降下薬の使用が限られていたため、これまでは十分な治療介入が不可能であった。最近処方が可能となった選択的キサンチンオキシダーゼ阻害薬は従来の尿酸生成抑制薬 (アロプリノール) の欠点を見事に補う薬剤であり、特に中等度以上の慢性腎臓病患者の診療に従事する腎臓専門医にとっては大きな福音となった。

高尿酸血症治療の概略

高尿酸血症の成因は産生過剰型、排泄率低下型、混合型に分類され、治療選択の際にはまず病型分類が必要である (Fig. 1)。病型分類の標準法は24時間蓄尿法だが、簡便な60分法は外来でも実施可能である。高尿酸血症の治療では、肥満、高血圧、糖・脂質代謝異常など、高尿酸血症と共通する生活習慣の改善を促すことが最も大切である。痛風関節炎を繰り返す症例は薬物治療の適応であり、血清尿酸値と関節炎の再発率が正の相関をすることから、血清尿酸値 6.0 mg/dl 以下に維持することが望ましい (Fig. 2)。無症候性高尿酸血症への薬物治療導入の適否に関しては諸説あるが、本邦のガイドラインでは患者背景を考慮した一応の介入目安が示されており、薬物療法の導入が容認されている。

尿酸降下薬は排泄促進薬 (プロベネシド、ベンズブロマロン等) と生成抑制薬 (ア

ロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタット) に分類され、病型によって選択される。排泄促進薬では尿中尿酸排泄量の増加に伴う尿酸結石の生成を予防するため、十分な飲水と尿のアルカリ化に配慮する必要がある。また、中程度以上の腎機能低下例では十分な効果が望めなくなるため、生成抑制薬を使用することになる (Fig. 3)。古くから使用されていたアロプリノールはプリン骨格を有しキサンチンオキシダーゼを競合的に阻害することで尿酸生成を抑制するが、構造が類似するため代謝経路も尿酸と同様であり、腎機能低下例では一次代謝産物 (オキシプリノール) の蓄積から副作用が生じやすかった。つまり「腎機能低下例ではアロプリノールが第一選択薬だが十分量が使用できない」という dilemma があった (Fig. 4)。

最近処方が可能となった選択的キサンチンオキシダーゼ阻害薬はプリン骨格を持たず、キサンチンオキシダーゼの活性中心に結合して尿酸生成を抑制する。排泄経路も尿酸とは異なり、肝臓で代謝された後に消化管 (一部は腎臓) から排泄されるため、腎機能低下例でも常用量近くまで増量可能であるとされる (Fig. 5)。実診療に導入されて数年が経過しているが、中程度から高度の腎機能低下例でも安全で効果が高く、非常に使いやすい薬剤という印象を持つ腎臓専門医が多いと想像する。

慢性腎臓病患者における高尿酸血症治療の意義

腎機能低下による高尿酸血症の持続が痛風関節炎などの尿酸塩沈着症の誘因となることは議論を待たない。逆に、高尿酸血症が持続すると腎機能障害が生じることも古くから知られている。「痛風腎」と呼ばれ、組織学的には慢性尿細管間質性腎炎を呈する。腎間質への尿酸塩沈着を必ず伴うわけではなく、高尿酸血症そのもの、あるいは高尿酸血症に合併する高血圧や糖・脂質代謝異常症が小動脈硬化や糸球体硬化、間質線維化、尿細管変性を生じ、結果として腎機能が低下すると考えられている。

慢性腎臓病は持続的な腎機能低下と蛋白尿で定義されるが、進行して末期腎不全に至り腎代替療法を必要とするだけでなく、心・脳血管疾患の重大なリスク因子であることが明らかである。慢性腎臓病進行のリスク因子として、古典的には低残腎機能 (診断時点で既に腎機能が低下していれば今後も進行する可能性が高い)、大量蛋白尿、高血圧症が知られているが (Fig. 6)、近年、それらに加えて高尿酸血症も独立したリスク因子であることが報告された (Johnson E et al. BMC Nephrology 2011, 12: 17)。実際、痛風関節炎の既往がある症例だけではなく、無症候性高尿酸血症を対象にした調査でも、高尿酸血症への薬物治療の導入が腎機能障害の進行を抑制する可能性がRCTで示された (Sircar D et al. Am J Kidney Dis. 2015, 66: 945)。『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン』でも、尿酸生成抑制薬による高尿酸血症の治療は慢性腎臓病患者の腎機能保持に有用であるとステートメントに明記されている。選択的キサンチンオキシダーゼ阻害薬の登場により慢性腎臓病診療に新たな治療選択が加

わったといえる。

おわりに

薬剤の使用は常に副作用の危険性を含み高尿酸血症治療も例外ではない。ベンズブ
ロマロンの劇症肝炎（直接的な関連性は未だに不明なまま）やアロプリノールの薬剤
性過敏症症候群などは、副作用として重症であり記憶にも長く留まる。慢性腎臓病の
進行と高尿酸血症の関連についても、調査対象となる患者背景の相違によると考えら
れる結論の差異が知られており、無症候性高尿酸血症の治療の適否に関しては慎重な
意見をもつ専門家もいるのが事実である。今後、さらに多くの基礎、臨床研究結果が
蓄積され、真に薬物療法の恩恵を享受できる患者背景が明らかになることが期待され
ている。

ご略歴

1997(平成9)年3月 埼玉医科大学医学部卒業

1997(平成9)年4月 埼玉医科大学医学部大学院臨床医学研究系腎臓内科学入学

2001(平成13)年4月 埼玉医科大学附属病院 腎臓内科 助手

2002(平成14)年5月 同上 留学のため退職

2002(平成14)年6月 米国 バンダービルト大学 医学部 腎臓内科 博士研究員

2004(平成16)年11月 埼玉医科大学病院 腎臓内科 助手

2009(平成22)年11月 埼玉医科大学病院 腎臓内科 講師

2013(平成25)年6月 埼玉医科大学病院 腎臓内科 准教授



