

高尿酸血症の治療薬

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター教授

谷口 敦夫

(聞き手 池脇克則)

高尿酸血症に対する治療薬の選択についてご教示ください。

<北海道開業医>

.....

42歳の母親が痛風で加療中。その女性の子どもで、15歳男児の血清尿酸値は7.9mg/dLでした。症状はまったくありません。この場合の対策として、食事や生活指導を含めてご教示ください。

<埼玉県開業医>

池脇 高尿酸血症は、教科書的には産生過剰型、そして排泄低下型、最近の新しい研究では、それに新たな疾患概念というか、病態が明らかになりつつあるということですが、そのあたりはどうなっているのでしょうか。

谷口 従来から高尿酸血症とは、尿酸がつくられるのが多いタイプ、それから尿酸の排泄というのは主には腎臓から尿を介して排泄されるので排泄が悪いタイプ、その2つに大きく分けられていました。実際のところは腎臓から排泄される部分がだいたい2/3ぐらい。あとは消化管が残りをお占めているということなのです。

それを防衛医科大学校の松尾先生や東京慈恵会医科大学の市田先生が中心になって検討されたところでは、消化管からの排泄をABCG2というトランスポーターが担っている。その機能が低下すると腸管からの排泄が減少する。そういうタイプもあるのではないかとということが話題になっています。

池脇 高尿酸血症の病態に関しては、新しい知見もありますが、基本的に治療薬は産生を抑える薬が主流のようです。どうなのでしょう。

谷口 高尿酸血症治療薬、すなわち尿酸降下薬には尿酸排泄促進薬、尿酸生成抑制薬の2つがあるのです。尿酸

排泄促進薬は尿酸の排泄低下型、尿酸生成抑制薬は産生過剰型に用いるとされてきました。

どういふことかという、尿酸の産生が多い場合に尿酸排泄促進薬を使うと、尿中に排泄される尿酸がどんどん増えてくる。これはあまりいいことではなくて、尿路結石とか、場合によっては腎臓への尿酸の負荷が増えることも考えないといけません。

逆に、尿酸の排泄低下の場合に尿酸生成抑制薬を使うとどうなるかですが、以前は尿酸生成抑制薬はアロプリノール1種類だったのです。アロプリノールは尿酸とよく似た構造をしています。アロプリノールの活性代謝物であるオキシプリノールも尿酸とよく似ています。ですから、尿酸の排泄が低下した状態ではこれらの排泄も低下するのです。そうすると副作用につながりやすいということが懸念されます。

ところが、最近出てきたフェブキソスタット、あるいはトピロキソスタットという薬剤は、尿酸と全然違う構造をしています。ですから、前述の使い分けが当てはまらない。フェブキソスタットの場合は、尿酸の排泄低下型に用いても、産生過剰型に用いても、効果も副作用も変わらなかったということが報告されています。

さらに、欧米の状況を見てみると、以前からアロプリノールがファーストチョイスになっています。ですから、

最近ではアロプリノール、あるいはフェブキソスタットがファーストチョイスになり、実際、こういう方法をとっても副作用が増えるということは示されていないのです。

それから、尿酸排泄促進薬の場合は尿路管理の必要が出てきます。尿酸排泄促進薬の服用で尿中尿酸が増えている状態で酸性尿が続くと、尿酸が析出しやすくなって、尿路結石の原因になる。水分もたくさん取らないといけない。酸性尿改善薬も服用しないといけない。こういうことが煩雑であるという考え方もあります。日本では今のところ、ガイドラインなども含め病型分類に基づく投与法を勧めているのですが、フェブキソスタットなどが発売されるに至って、やはり尿酸生成抑制薬を第一選択にという流れが強くなってきているように思います。

池脇 以前でしたら、病型分類をきちんと行っただうえで、それに即した薬を選択するということがでしたが、実際には難しかった。今はフェブキソスタット等が登場して、基本的には産生を抑制する薬で病態は管理できると考えてよいでしょうか。

谷口 そう思います。薬剤選択では病型分類よりも、むしろ合併症ですね。例えば、腎機能障害があると排泄促進薬が効きにくい。あるいは、尿路結石があるときは排泄促進薬は避けたほうがいい。それから、患者さんが使って

いる薬物、例えばワーファリンとベンズブロマロンが相互作用があるとか、アザチオプリンは免疫抑制剤ですからあまり日常ではお目にかからないと思いますが、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と相互作用があります。アロプリノールはサイアザイドとかアンピシリンで過敏反応が出やすいという報告もあるので、こういうことも考えて薬剤を選択していくのが現実的などころではないかと思っています。

池脇 今回の質問ですが、42歳の母親が痛風というのは珍しいと思うのですが。

谷口 そうですね。

池脇 そのお子さんの15歳の男児が血清尿酸値が7.9mg/dL。特に臓器障害等を含めて症状はなし。この場合の食事・生活指導が必要かどうかも含め、通常の高尿酸血症の中に当てはめているのか、別に考えたほうがいいのか。どうでしょうか。

谷口 42歳ということで、まだ月経がある年齢の女性の方に痛風が起こるのはかなり頻度が少ないことだと思います。ですから、何か二次的な原因、例えばほかに病気がないかとか、何か薬をのんでいないかとか、場合によっては遺伝的なバックグラウンドもあるかもしれません。珍しい病気ですが、家族性若年性高尿酸血症性腎症という病気があります。家族性に腎不全とか

痛風を起こす、そういう病気です。そのお子さんがまた尿酸値が高いということではないですが、遺伝的な背景が強いケースではないかと思います。

池脇 そういう意味では、遺伝的な背景をチェックするのも一つの方法です。この15歳の男の子が7.9mg/dLというのは、もちろん薬物ではないにしろ、何かしたほうがいいのか、そのまま経過観察でいいのか、このあたりはどのようなのでしょうか。

谷口 何も臓器障害がないとした場合、基本的には生活指導でいくべきです。無症候性高尿酸血症になるので、これは国際的にも基本的には生活指導で対応するのが原則になっています。

ただ、その生活指導ですが、15歳のお子さんで、成長期であることも考慮すれば、そんなに厳しくすべきではないと思うのです。例えば、肥満は避けるように、水分はよく取りましょう、これはいいと思うのです。あと、果糖などもよくないので、ジュースなどをあまりたくさん飲むのは、避けていただきたいと思います。

運動も、有酸素運動がいいように言われますが、長期に無酸素運動を行った場合のエビデンスは実際にはありません。ですから、水分摂取に気をつけて、お子さんが無酸素運動をしたいのであれば、してもらっていいと考えています。ただ、データは定期的にフォ

ローしていただくのがいいと思います。

池脇 成人の高尿酸血症とはちょっと違うアプローチが必要なのですね。

谷口 そうですね。プリン体なども、そう厳格に制限するのではなくて、バラエティを考えた食事内容にしていたら、それで十分ではないかと思えます。

池脇 最後に、どの時点で治療を開始するか。これは私も迷うところですが、先生はどうされているのでしょうか。

谷口 最近、痛風はわりと早くから、例えば発作を初回起こしたときでも、尿酸降下薬による治療がありますよという話はしておいたほうがいいというのが国際的な流れだと思います。

問題は、痛風を起こしていない、無症候性高尿酸血症ですが、これはなかなか意見の一致を見ないところです。日本は従来から一定の条件、尿酸値が例えば9を超えていたら治療を考慮しましょう。あるいは、合併症、例えば肥満とかメタボリックシンドロームがあったら、8台であれば考慮しましよ

うとなっています。「考慮しましょう」であって「投与しましょう」ではありません。しかし、尿酸値が高ければ高血圧になりやすい、糖尿病になりやすいというデータはあっても、因果の方向ははっきりしないのです。

最近の研究によると慢性腎臓病は例外かもしれなくて、海外の慢性腎臓病のステージ3、ステージ4を対象にしたフェブキソスタットの前向き試験では、腎機能低下の抑制効果があったといわれています。慢性腎臓病に伴う高尿酸血症の場合、無症候性高尿酸血症であっても薬を使っていくという方向が、これから出てくるかもしれません。

池脇 無症候性高尿酸血症の場合には、尿酸の数値以外のことを総合的に判断するということですね。

谷口 そうですね。それと、患者さんとよくシェアード・ディシジョン・メイキングをしていただくということだと思います。

池脇 どうもありがとうございました。