

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

痛風と核酸代謝 (2010.12) 34巻2号:230～233.

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版発表
合併症・併発症を有する患者の治療(1)

山口 聡

ワークショップ8

合併症・併発症を有する患者の治療 (1)

山口 聡

I 腎障害 (表1)

腎障害と高尿酸血症の治療の関連については、腎機能低下を合併する痛風患者の血清尿酸値をコントロールすると、腎機能の改善が見られる¹⁻³⁾。また、軽度～中等度の腎障害をもち、痛風をもたない慢性腎臓病患者に対するアロプリノール治療は、血清尿酸値を低下させ、腎機能の保持に有用である⁴⁾。さらに腎機能が中等度以上に障害された症例では、尿酸排泄促進薬より尿酸生成抑制薬を用いたほうが腎機能悪化例は少ない⁵⁾。

表1 腎障害を有する患者の治療についてのステートメント

- 1 腎障害合併例、尿路結石保有例では、尿酸降下薬としてアロプリノールを使用する。また、腎障害合併例ではアロプリノールとベンズプロマロン少量併用も有効である。
- 2 腎機能の低下に応じて、アロプリノールの使用量を減じる必要がある。
- 3 アロプリノールによる高尿酸血症治療は慢性腎臓病患者の腎機能保持に有用である。
- 4 ロサルタンカリウムはシクロスポリン治療中の腎移植患者の高血圧・高尿酸血症コントロールに有用である。
- 5 腎移植後の高尿酸血症のコントロールには尿酸排泄促進薬の有用性が高い。
- 6 維持血液透析患者におけるセベラマー塩酸塩による高リン血症治療は高尿酸血症対策にもつながる。

ロサルタンカリウムは、シクロスポリンを使用している腎移植例の高血圧のみならず、尿酸排泄促進により高尿酸血症を改善させる⁶⁾。またロサルタンカリウムとエナラプリルマレイン酸塩はともに血圧を低下させるが、血清尿酸値の低下はロサルタンカリウムにおいてのみ認められ、血清カリウム濃度上昇作用はエナラプリルマレイン酸塩に比してロサルタンカリウムのほ

うが少ない⁷⁾。一方、腎移植後の高尿酸血症のコントロールには尿酸生成抑制薬より、尿酸排泄促進薬の有用性が高い⁸⁾。

維持血液透析患者において、リン吸着薬として使用されるセベラマー塩酸塩は、血清尿酸値低下作用も有している⁹⁾。

腎障害例に対する尿酸降下薬は、尿酸生成抑制薬であるアロプリノールが中心となる。尿酸排泄促進薬は、腎機能低下により、その効果が減弱することが知られている。しかし腎不全例では、アロプリノールの重篤な副作用の頻度が高いことが報告されており¹⁰⁾、その原因としてアロプリノールの活性代謝産物である血中オキシプリノール濃度の上昇が考えられる¹¹⁾。血中オキシプリノール濃度を安全域とされる $20 \mu\text{g/mL}$ 以下¹²⁾にするためには、腎機能の程度に応じてアロプリノールの使用量を減じる必要がある (表2)。腎機能低下時に認められるアロプリノールの重篤な副作用として、骨髄抑制 (血球減少症、再生不良性貧血)、皮膚過敏反応、肝障害には注意を要する。

表2 腎機能に応じたアロプリノールの使用量

腎機能	アロプリノール投与量
Ccr > 50 mL/min	100-300 mg/day
30 < Ccr ≤ 50 mL/min	100 mg/day
Ccr ≤ 30 mL/min	50 mg/day
血液透析施行例	透析終了時に 100mg
腹膜透析施行例	50 mg/day

II 尿路結石 (表3)

尿路結石の既往のある高尿酸血症や痛風を有する患者を治療する際、尿路管理の考え方として、どのように新たな尿路結石の発生を防止するか、どのように既存の尿路結石を治療するかが重要である。

表3 尿路結石を有する患者の治療についてのステートメント

- 1 飲水指導は、尿量を2000 ml/day以上確保することが目標である。
- 2 尿路結石を合併する高尿酸血症の治療薬は、アロプリノールが第一選択である。
- 3 尿酸排泄促進薬は、尿酸結石の形成を促進させるため、原則として、尿路結石を合併している症例には使用しない。
- 4 尿アルカリ化はクエン酸製剤を中心とし、尿pHは6.0以上、7.0未満の維持を目標とする。並行してプリン体摂取制限などの食事療法が必要である。
- 5 高尿酸尿(症)を伴うシュウ酸カルシウム結石の再発防止には、アロプリノールや尿アルカリ化薬が有効である。
- 6 尿酸結石の治療は、体外衝撃波碎石術が中心となるが、尿アルカリ化薬やアロプリノールによる結石溶解療法も選択肢となる。

① 尿路結石の発生防止

高尿酸血症や痛風に合併する尿路結石は、尿酸結石のみと誤解されがちである。しかし実際には、最も頻度の多いシュウ酸カルシウム結石の形成にも関与している。これらの主な危険因子として、1) 尿量低下あるいは水分摂取不足、2) 尿中尿酸排泄量の増加、3) 酸性尿の存在などがあげられる^{13, 14)}。これに食事性の要因であるプリン体過剰摂取が加わると尿路結石の発生リスクがさらに上昇する。したがって、これらを是正することにより、尿路結石の形成を抑制することは可能である。

飲水指導は、尿中に排出される尿酸の飽和度を減じることが目的であり、尿量を2000 ml/day以上確保することが目標である¹⁵⁾。水分摂取は2000-2500 ml/day程度が目標であり、水分の補給源として、アルコール、糖分やプリン体を多く含むものは避ける。

尿路結石を合併する高尿酸血症の治療薬は、アロプリノールが第一選択である。アロプリノールは、ヒポキサンチンをキサンチンに分解するための酵素(xanthine oxidase)を抑制する。結果として尿中にキサンチンが多く排出されるが、尿酸と比較して溶解度がかなり高いため多くは

問題ない。しかしアロプリノールの長期投与や大量投与により、まれにキサンチン結石の発生を見るため注意を要する¹⁶⁾。

尿酸排泄促進薬は、尿アルカリ化やプリン体摂取制限が不十分だと尿酸結石の形成を促進させる¹⁷⁾。したがって、尿路結石を合併している症例には、原則として、尿酸排泄促進薬を使用すべきではない。一方、尿路結石の既往がある症例で、高尿酸血症の是正のために、やむなく尿酸排泄促進薬を選択せざるを得ない場合は、尿pHと尿量に留意しながら、きわめて慎重に投与する。

尿中尿酸の溶解度はpHの上昇に伴い、飛躍的に溶解度が増すため、高尿酸血症や痛風の尿路管理において、尿アルカリ化は必須である。尿アルカリ化薬としては、ナトリウム過剰負荷の可能性がある重炭酸ナトリウムにかわり、現在はクエン酸製剤が使用される。体内でのクエン酸動態として、クエン酸は摂取後、肝で速やかに代謝され、重炭酸イオンを生成、腎尿細管からの排泄に伴って尿のアルカリ化効果を発揮すると考えられている¹⁸⁾。本邦で使用可能なクエン酸製剤はカリウムを含むため、血清カリウム値には留意する。過度の尿アルカリ化(尿pH 7.5以上)は、リン酸カルシウムや尿酸ナトリウムの析出を促進するため、尿pHは6.0以上、7.0未満の維持を目標とする。なお食事療法については後述するが、動物性蛋白質摂取の制限、特にプリン体摂取制限が有効である。

高尿酸尿を伴うシュウ酸カルシウム結石の再発防止には、アロプリノールや尿アルカリ化薬が有効である。高尿酸血症、または高尿酸尿を有する多発性カルシウム結石患者にアロプリノール(200mg/day)を1.85年間投与すると、結石再発は有意に減少し¹⁹⁾、プラセボとの二重盲検試験ではアロプリノール投与(300 mg/day)により、シュウ酸カルシウム結石の再発率が有意に低下した²⁰⁾。一方、尿アルカリ化薬については、クエン酸カリウムの投与でシュウ酸カルシウム結石の再発を抑制したと報告されている²¹⁾。

② 既存の尿路結石の治療

尿路結石の除去は、体外衝撃波碎石術と経尿道的尿管碎石術などの内視鏡的治療が第一選択である。尿酸結石も例外ではないが、尿酸結石はX線陰性であるため、そのイメージングには工夫を要する。ESWLの際、尿アルカリ化を併用した良好な治療成績²³⁾も報告されている。

これらの積極的治療が選択できない場合、十分な水分摂取の下、尿アルカリ化薬の内服により、既存の尿酸結石を溶解させることも可能である^{23, 24)}。その際、アロプリノールが併用されることも多いが、結石の完全溶解には、通常、長期間を要し、尿の過度のアルカリ化はリン酸カルシウム結石の発生を、もしナトリウムなどが尿中に多ければ尿酸塩の析出を促進するため注意が必要である。なお、頻度の最も多いシュウ酸カルシウム結石は非溶解性であり、これらの結石溶解療法は適用できない。

文 献

- 1) Periz-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ et al : Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment; an open, randomized, actively controlled study. *J Clin Rheumatol* 5 : 49-55, 1999.
- 2) Trang DC, Lin HY, Shyong ML et al : Renal function in gout patients. *Am J Nephrol* 15 : 31-37, 1995.
- 3) Perez-Ruiz F, Calabozo M, Herrero-Beites AM et al : Improvement of renal function in patients with chronic gout after proper control of hyperuricemia and gouty bouts. *Nephron* 86 : 287-291, 2000.
- 4) Siu YP, Leung KT, Tong MKH et al : Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 47 : 51-59, 2006.
- 5) 河野 洋, 米沢 博, 内藤 裕郎 他 : 尿酸排泄剤と生成阻害剤の選択. *日臨* 1975 ; 33 : 356-360. [III]
- 6) Kamper AL, Nielsen AH : Uricosuric effect of losartan in patients with renal transplants. *Transplantation* 72 : 671-674, 2001.
- 7) Schmit A, Gruber U, Bohmig G et al : The effect of ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy on serum uric acid levels and potassium homeostasis in hypertensive renal transplant recipients treated with CsA. *Nephrol Dial Transplant* 16 : 1034-1037, 2001.
- 8) Perez-Ruiz F, Gomez-Ullate P, Amenabar JJ et al : Long-term efficacy of hyperuricaemia treatment in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 603-606, 2003.
- 9) Garg JP, Chasan-Taber S, Blair A et al : Effect of Sevelamer and calcium-based phosphate binders on uric acid concentration in patients undergoing hemodialysis. *Arthritis Rheum* 52 : 290-295, 2005.
- 10) Hande KR, Noon RM, Stone WJ et al : Severe allopurinol toxicity. *Am J Med* 1984 ; 76 : 47-56, 1984.
- 11) 佐治正勝 : アロプリノール服用患者における血中オキシプリノール濃度と腎機能. *日腎会誌* 38 : 640-650, 1996.
- 12) Simmonds HA, Cameron JS, Morris GS et al : Allopurinol in renal failure and the tumorlysis syndrome. *Clin Chem Acta* 160 : 189-195, 1986.
- 13) Shekarriz B, Stoller ML : Uric acid nephrolithiasis : current concepts and controversies. *J Urol* 168 (4 Pt 1) : 1307-1314, 2002.
- 14) Low RK, Stoller ML : Uric acid-related nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 24 : 135-148, 1997.
- 15) Rodman JS, Sosa RE, Lopes MA : Diagnosis and treatment of uric acid calculi. *Kidney stones: Medical and surgical management*, Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM (eds), Lippincott-Raven Publishers, pp980-982, 1996.
- 16) Klinenberg JR, Goldfinger SE, Seegmiller JE : The effectiveness of the xanthine oxidase

- inhibitor allopurinol in the treatment of gout. *Ann Int Med* 62 : 639-647, 1965.
- 17) Gutman AB, Yu TF : Uric acid nephrolithiasis. *Am J Med* 45 : 756-79, 1968.
 - 18) 小川由英, 宇治康明 : CG-120投与の健常人に及ぼす影響—単回投与試験— 薬理と治療 14 : 5251-5272, 1986.
 - 19) Coe FL, Raisz L : Allopurinol treatment of uric-acid disorders in calcium-stone formers. *Lancet* 1 (7795) : 129-131, 1973.
 - 20) Ettinger B : Randomized trial of Allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* 315 : 1386-1389, 1986.
 - 21) Pak CY, Fuller C, Sakhaee K et al : Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol* 134 : 11-19, 1985.
 - 22) Ezzat MI : Treatment of radiolucent renal calculi using ESWL combined with urine alkalinization. *Int Urol Nephrol* 22 : 319-323, 1990.
 - 23) Krush ED, Reserick MJ : Disolution of uric acid calculi with systemic alkalization. *J Urol* 132 : 286-287, 1984.
 - 24) Moran ME, Abrahams HM, Burday DE et al : Utility of oral dissolution therapy in the management of referred patients with secondarily treated uric acid stones. *Urology* 59 : 206-210, 2002.