

透析まで行かせない! CKD診療

腎機能を維持するためにできること

日本大学医学部腎臓・高血圧・内分泌内科学分野客員教授/医療法人阿部クリニック理事長・院長
海津嘉蔵 [編]



18

尿酸をどうコントロールする？

平和伸仁

まとめ
&
アドバイス

- 腎機能の低下とともに尿酸排泄が低下して高尿酸血症の頻度は高まる。
- 高尿酸血症は腎障害の発症・進展因子となる可能性が示唆されている。
- 生活習慣の改善による血清尿酸値の低下をめざす。
- 痛風関節炎または痛風結節を有する症例で、生活習慣の改善を行っても血清尿酸値が7.0mg/dLを超える場合、治療を開始する。
- 無症候性CKD症例では、血清尿酸値8.0mg/dL以上の場合、治療を開始する。
- CKDの進展・抑制を目的とした高尿酸血症の治療を考慮してもよいが、治療目標値に関する明確なエビデンスがない。しかし、痛風患者や高血圧合併症例では血清尿酸値を6.0mg/dL以下に維持することが望ましい。

1 高尿酸血症の定義と疫学

- 高尿酸血症は、尿酸塩沈着症（痛風関節炎、腎障害など）の病因であり、性別・年齢を問わずに、血清尿酸値7.0mg/dLを超えるものと定義されています^{1, 2)}。
- わが国の成人男性における高尿酸血症の頻度は、30歳以降では30%に達するといわれており、現在も増加傾向にあるようです。
- 高尿酸血症は、高血圧、心血管疾患、脳卒中の発症リスクを高めることが報告されています³⁾。
- 高尿酸血症が長期間持続し、足関節周囲の発赤・腫脹を伴う急性関節炎が出現した場合に痛風を疑います。診断には、急性関節炎の関節液に尿酸塩の針状結晶の存在や痛風結節を証明することが必要です。また、関節リウマチ、偽痛風やその他の痛みの原因となる疾患の鑑別を行います。
- 血清尿酸値が7.0mg/dLを超えると、高くなるに従って痛風関節炎の発症リスクがより高まります。

2 CKDと高尿酸血症

□高尿酸血症の分類を以下に示します。

- 尿酸産生過剰型
- 尿酸排泄低下型
- 上記2つの混合型

□腎機能が低下すると尿酸排泄が低下し、CKDでは尿酸排泄低下型および混合型の高尿酸血症の頻度が高まります。

□一般集団において、高尿酸血症はCKDの危険因子となります(図1)⁴⁾。また、IgA腎症においては、高尿酸血症が腎機能予後悪化因子の1つとして知られています。

□CKDに対してアロプリノールにて治療をすると、腎機能の悪化を予防できるとする報告があります(図2)⁵⁾。同様の治療により、心肥大の抑制効果や内皮機能改善効果(図3)⁶⁾がみられたり、心血管イベントのリスクが低下すること(図4)⁵⁾が報告され、CKD治療における高尿酸血症治療が有用である可能性が示されています。

□しかし、いまだに高尿酸血症の治療目標値についての明確なエビデンスは確立されていません⁷⁾。

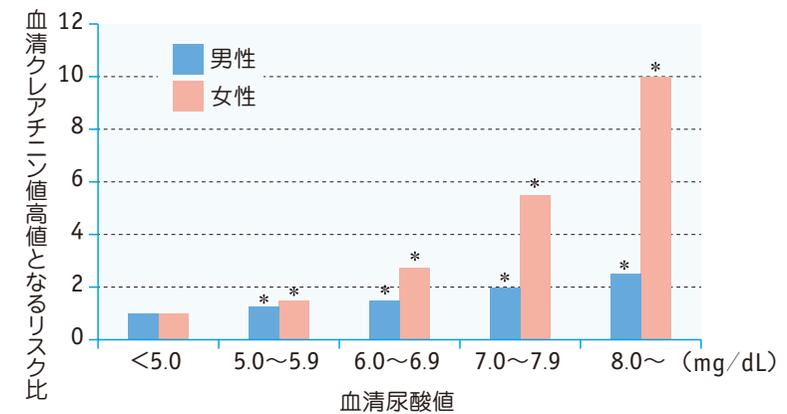


図1 ▶ 血清尿酸値と腎機能低下の関連性 (沖縄県における2年間の観察)

尿酸値が高いほどクレアチニン値が高くなりやすいことが示されている。

* : vs < 5mg/dL

(文献4より引用)

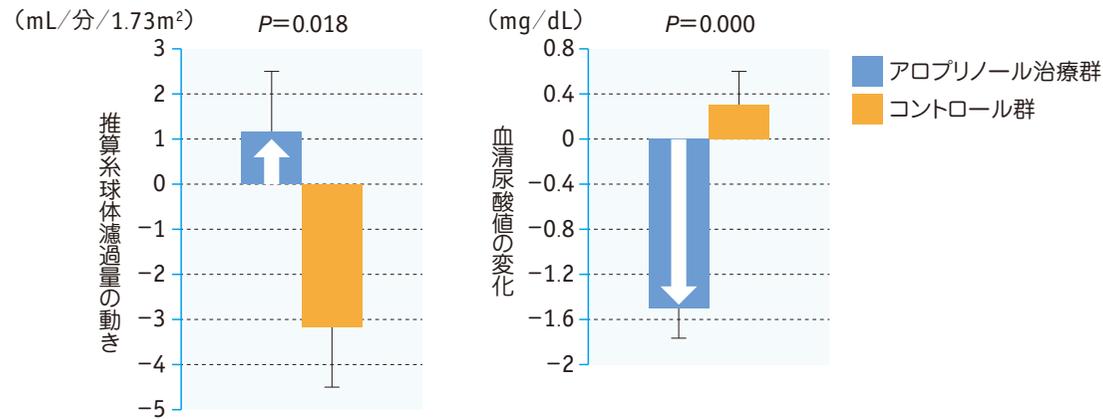


図2 ▶ アロプリノール治療による尿酸値の変化とeGFRの動き(24カ月の前向きランダム化試験)

アロプリノールによる治療により、試験終了時にはコントロール群に比べて尿酸値が有意に低下し、腎機能が改善している。(文献5より改変)

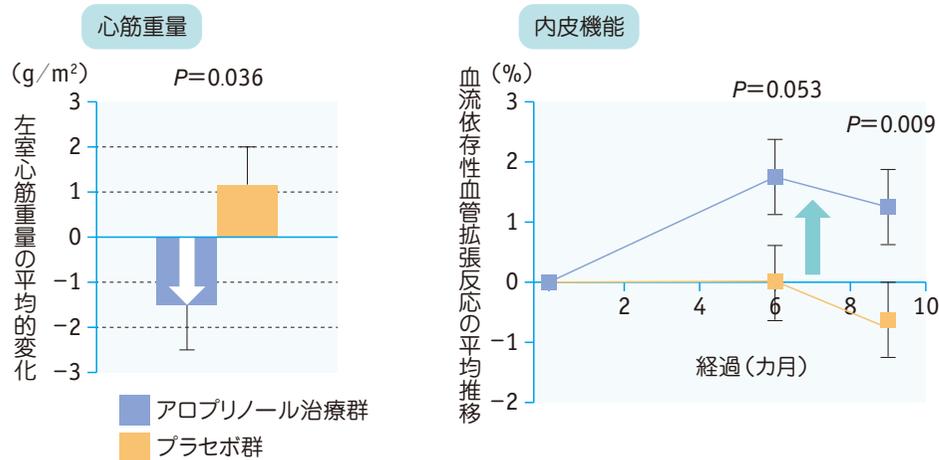


図3 ▶ アロプリノール治療による左室心筋重量の変化と内皮機能の推移

CKD患者をアロプリノールで治療すると心筋重量が低下(左)し内皮機能(右)が改善した。したがって、アロプリノールを用いた治療は心肥大抑制、内皮機能改善などによりCKD患者の生命予後を改善させる可能性がある。

(文献6より引用)

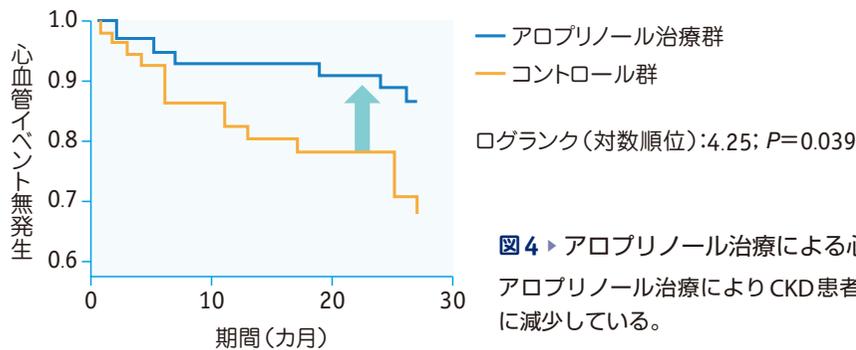


図4 ▶ アロプリノール治療による心血管イベント抑制効果
アロプリノール治療によりCKD患者の心血管イベントが有意に減少している。

(文献5より引用)

3 生活習慣の修正

- 過食、高プリン・高脂肪・高たんぱく食嗜好、常習飲酒、運動不足などの生活習慣が、高尿酸血症の原因になるとともに、肥満、高血圧、糖・脂質代謝異常、そしてメタボリックシンドロームと深く関係しています¹⁾。
- これらの生活習慣を修正することは、高尿酸血症の是正のみならず、高血圧や肥満などの生活習慣病の予防にもつながります。
- 食事療法の基本は、摂取エネルギー量の適正化、高プリン食の制限、十分な水分摂取です(図5)¹⁾。
- 飲酒制限も重要です。CKDと同様、高尿酸血症患者においても、日本酒1合、ビール500mLまたはウイスキー60mL(エタノール20g/日以下)の摂取にとどめます¹⁾。
- BMI目標値を25未満として、軽度の運動も推奨されています。

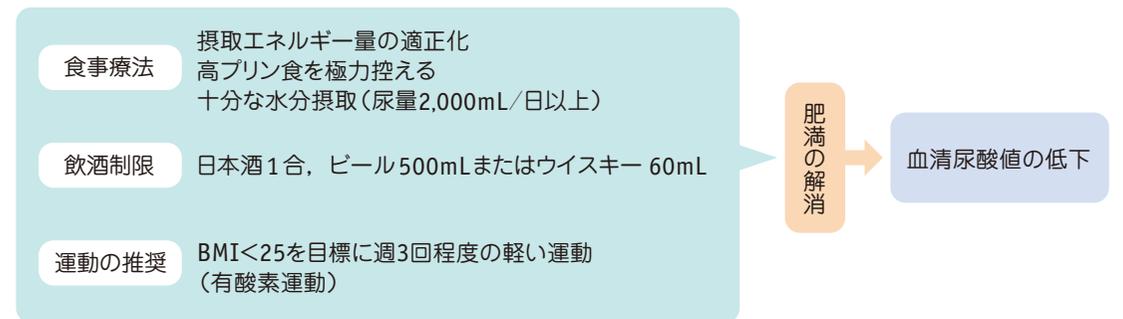


図5 ▶ 高尿酸血症患者に対する生活指導

(文献1より作成)

4 尿酸降下薬の使い方

- 生活習慣の修正をしても血清尿酸値の改善が認められない場合は、薬物治療を考慮します(図6)¹⁾。
- 腎機能では尿酸排泄能が低下しているため、基本的には尿酸生成抑制薬を用います。しかし、腎機能低下症例では、アロプリノールによる重篤な副作用の発生頻度が高いと報告されています。この副作用は、アロプリノールの活性代謝物であるオキシプリノール濃度が上昇することによって考えられています。
- そこで、血中オキシプリノール濃度の安全域とされている20 μ g/mL以下にするため、腎機能に応じた推奨使用量が示されています(図7)¹⁾。

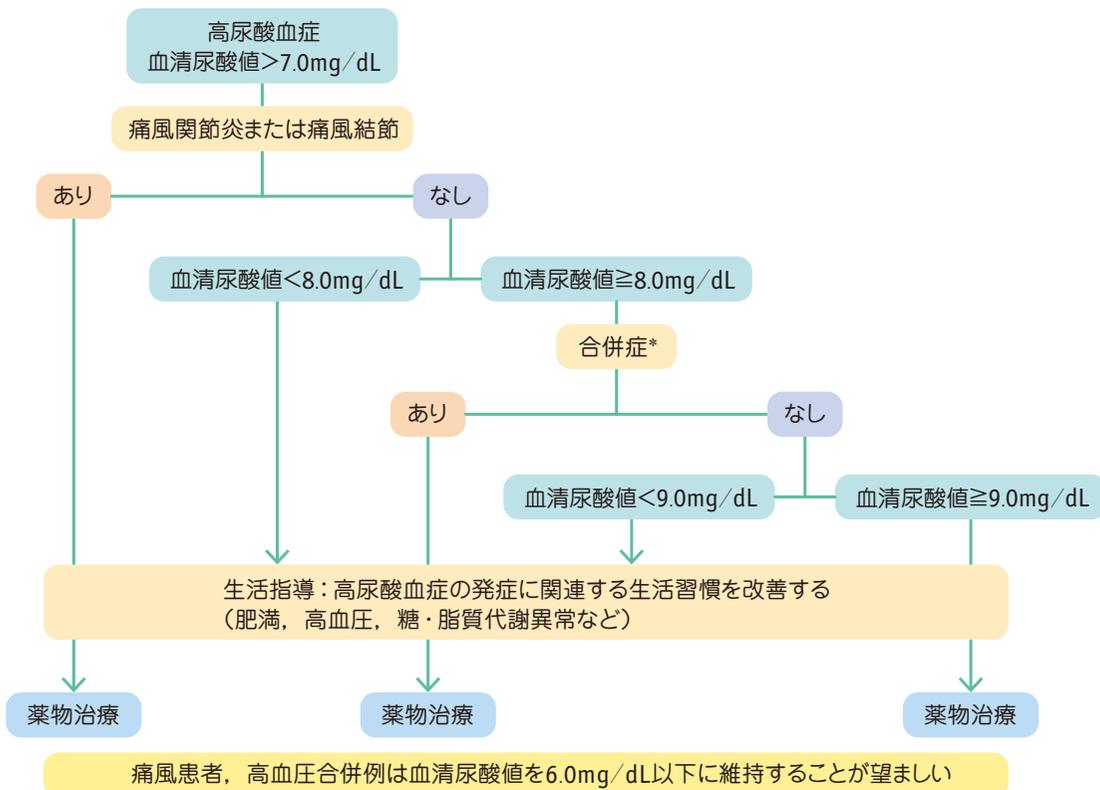
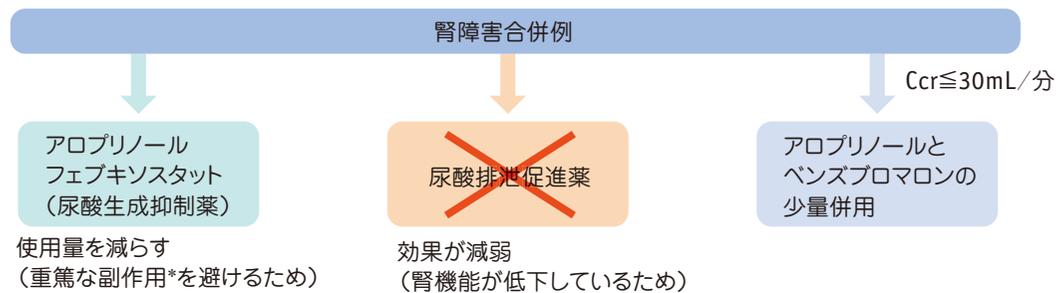


図6 ▶ 高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインにおける高尿酸血症の治療手順

*：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血清尿酸値を低下させて，イベント減少を検討した介入試験は未施行）

（文献1より改変）



腎機能に応じたアロプリノールの使用量の目安

Ccr>50mL/分	→ 100~300mg/日
30mL/分<Ccr≤50mL/分	→ 100mg/日
Ccr≤30mL/分	→ 50mg/日
血液透析施行例	→ 透析終了時に100mg
腹膜透析施行例	→ 50mg/日

血中オキシプロピノール濃度安全域≤20μg/mL

図7 ▶ 腎障害合併高尿酸血症における治療薬の選択

*：骨髄抑制（汎血球減少症，再生不良性貧血），皮膚過敏症，肝障害

（文献1より改変）

- 近年，新しい尿酸生成抑制薬であるフェブキソスタットが使用可能となりました。本剤は，軽度～中等度の腎機能低下症例での減量が不要であり，高度の腎機能患者においても安全上問題となる有害事象の報告は少なく，慎重に使用することは可能と考えられています。
- 尿酸低下が得られない症例では，尿酸生成抑制薬（アロプリノール）と尿酸排泄促進薬（ベンズプロマロン）の少量併用療法も可能です。
- 尿酸排泄促進薬を用いる場合は，尿酸結石の発生を予防するために，尿のpHを6以上（できれば6.4以上）に維持し，尿酸濃度は50mg/dL以下に維持することが望ましいでしょう。通常，1日尿量を1.5L以上に維持できれば，尿酸濃度は維持できると考えられています。
- 尿のアルカリ化にはクエン酸カリウムとクエン酸ナトリウムの合剤（ウラリット®）が用いられますが，CKD症例では重曹（炭酸水素ナトリウム）を用いることもできます。重曹は，尿のアルカリ化のみならず，CKDで有用となる可能性があります（[図3章14](#)）。
- 痛風発作時には，患部を冷却して安静を保つことが重要です。また，禁酒を指示し，コルヒチン，NSAIDs，副腎皮質ステロイドなどを用いて治療しますが，CKD患者ではコルヒチンの血中濃度が上昇しやすいこと，シトクロムP450に関連する薬剤を用いている患者では禁忌となるため使いにくくなります。
- 大量のNSAIDパルス短期療法も腎機能を悪化させる可能性があるため，基本的に副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン15~30mg）を経口投与して関節の炎症を鎮静化させ，薬剤を漸減し3週間で中止する方法が知られています。

5 横浜市立大学附属市民総合医療センターにおける尿酸治療

- CKDでは，腎機能の低下とともに尿酸排泄力が低下するため尿酸値が上昇しやすくなっています。このメカニズムを患者さんに理解してもらうことが必要で，教育入院のときに食事についてしっかりと勉強してもらっています。
- 痛風発作にアルコールはよくありませんが，無症状の高尿酸血症であれば，尿酸含有量の少ないアルコールを少量摂取することを許可しています。
- CKDの治療には様々なアプローチがありますが，特に降圧治療は重要な治療法です。降圧薬の中でも利尿薬を用いると高尿酸血症になりやすいため注意が必要です。

高尿酸血症患者への服薬指導

菊池雄一

- 尿酸値が上昇しやすい病態の高血圧症例においては、尿酸低下作用が腎保護作用に関連するとされているロサルタンカリウム(ニューロタン®)などのアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)を用いるなどの工夫が必要です。
- 尿酸値8.0mg/dLを超えるCKD患者には、尿酸低下薬を適宜使用しており、腎機能に応じた量のアロプリノールを用います。
- フェブキソスタットは、アロプリノール未使用患者では10mg/日より開始して、適宜増量し40mgまでは副作用もあまりなく安全に使用できています。
- 脱水になると尿酸値は著しく上昇します。浮腫や心不全のないCKD患者には、水分摂取量を多めにして脱水にならないよう注意してもらっています。

● 文献

- 1) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版[2012年追補ダイジェスト版]. 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会 編, メディカルレビュー社, 2012.
- 2) CKD診療ガイド2012. 社団法人日本腎臓学会 編, 東京医学社, 2012.
- 3) Wen CP, et al: Am J Kidney Dis 56:273-288, 2010.
- 4) Iseki K, et al: Hypertens Res 24:691-697, 2001.
- 5) Goicoechea M, et al: Clin J Am Soc Nephrol 5:1388-1393, 2010.
- 6) Kao MP, et al: J Am Soc Nephrol 22:1382-1389, 2011.
- 7) エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013. 社団法人日本腎臓学会 編, 東京医学社, 2013.

- CKDでは腎機能が低下し、尿酸の排泄が低下するために高尿酸血症となることがあります。しかし、CKDでは痛風発作の頻度が低いいため、患者さんの自覚がないことが問題となっています。そのため、高尿酸血症自体が腎機能低下の原因となることを患者さんに説明する必要があります。
- CKD患者の高尿酸血症治療には、ベンズプロマロンなどの尿酸排泄促進薬は適さないためアロプリノールが使用されますが、アロプリノールは腎機能低下により大幅に減量しなければならず、減量すると尿酸値が下がらないという場合もあります。
- しかし、2011年にフェブキソスタットが登場したことにより状況が一変しました。アロプリノールで尿酸値が下がらない、もしくは過量投与となっている症例についてフェブキソスタットに変更すると、多くの症例で尿酸値の低下がみられます。
- アロプリノールからフェブキソスタットに変更する際、患者さんには「アロプリノールよりフェブキソスタットのほうが腎臓の機能が落ちた人でも用量調整がしやすいため使いやすい」と説明しています。
- 尿酸は服薬アドヒアランスだけでなく、飲食物にも大きく影響されます(表1)。お酒の中でプリン体含有量が多いのはビールですが、おつまみにも要注意です。したがって、「ビール1杯はよいけれど、おつまみは禁止」とするのもよいかもしれません。「ビールもおつまみもダメ」と強制するより、摂取量を守って飲んでもらうほうがQOLも向上しますし、アドヒアランスの向上が見込めます。ビール会社のウェブサイトではプリン体含有量一覧を公開しているので、必要な患者さんには印刷して渡すのもよいと思います。

表1 ▶ アルコール飲料とおつまみのプリン体含有量

アルコール飲料とおつまみ		プリン体含有量
ビール*		約9mg/100mL
発泡酒		(多いもので)約3~4mg/100mL
その他のお酒(蒸留酒)		約0~0.4mg/100mL
おつまみ	枝豆	47.9mg/100g
	サンマ	154.9mg/100g
	レバー	219.8mg/100g

*: ビール会社4社における平均