

## 最近の話題・トピックス

### 「慢性腎臓病(CKD)と無症候性高尿酸血症」

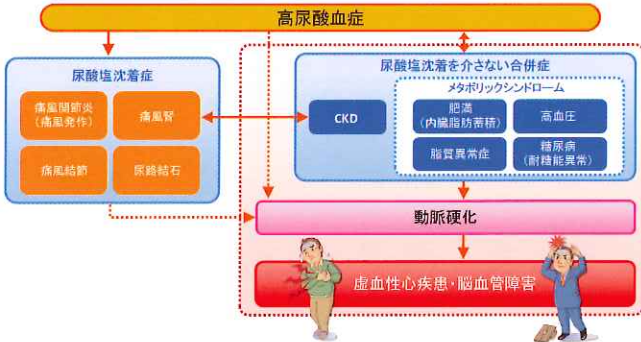
腎臓内科 大野 道也

#### ポイント

- 慢性腎臓病(CKD)における無症候性高尿酸血症の管理が目ざされている
- 腎機能低下を伴う高尿酸血症患者にも使用可能なわが国で創製された新たな尿酸降下薬の可能性

高尿酸血症は、性別を問わず、血清尿酸値が7.0mg/dLを超えるものと定義されています。痛風は、紀元前より既に医学の父ヒポクラテスが病態を示し、欧州では古くから知られていました。日本では明治時代に欧米の食生活が襲来して生活習慣の変化を引き起こし、初めて痛風患者が報告されました。現在も高尿酸血症・痛風患者は年々増加し、痛風患者は90万人を超えると推定されます。また、高尿酸血症患者はその10倍で、約1,000万人と推察されています。高尿酸血症は遺伝的背景に加えて、環境因子が大きく発症に関与する生活習慣病の一部と考えられ、尿酸塩沈着を伴わない高尿酸血症(別名:無症候性高尿酸血症)は、現在生活習慣病のマーカーとして取り扱われています(図1)。しかし、最近、無症候性高尿酸血症がCKDの管理の対象として注目されています。

図1 高尿酸血症が引き起こす合併症



CKDの進展は末期腎不全のみならず、心血管病(CVD)の危険因子です。また、高尿酸血症もCVDの危険因子で、以前より尿酸値の上昇に伴いCVDの発症率が上昇することが報告されています。CKDでは、腎機能が低下すると血清尿酸値が上昇することは、よく知られており、CKDに伴う高尿酸血症は痛風を伴わない場合は積極的に治療しなくてもよいのではないかと議論もありました。しかし、最近の疫学研究では、無症候性高尿酸血症がCKDの発症・進展因子となる可能性が示唆されています。基礎研究では、高尿酸モデルラットにおいて、尿酸塩沈着を介さずに高血圧、腎障害を引き起こされました。この現象は、アロプリノール投与により発症が抑制されました。現在、高尿酸血症が腎障害に及ぼす機序として、血管拡張に関与する一酸化窒素(NO)に対する反応性の低下やレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の賦活化が関与することが推察されています。これらの疫学研究、基礎研究結果より、CKDにおける高尿酸血症は単なるCKDのマーカーではなく、CKDの危険因子と考えられるようになりました。2001~2010年にアロプリノール投与による高尿酸血症治療の報告がされ、一部の報告では腎機能の改善を認めています。しかし、対象患者数が少なく、無作為化されたコントロール研究ではなく、まだ、エビデンスには至っておりません。よって、2013年のCKDガイドラインで

は、「尿酸値低下はCKDの進展を抑制するか?」の見解は、肯定するためのエビデンスはまだ不十分であるが、その進展に影響を及ぼす可能性があるとなっています。そのため、現在、心腎連関の観点を含めて「高尿酸血症治療が腎機能低下を抑制するか?」が最近のCKD治療のトピックスの一つとなっています。1960年代に尿酸降下薬としてアロプリノールが登場しましたが、腎機能低下すると減量する必要がありました。それから、約40年新たな尿酸降下薬は開発されてきませんでした。2011年にフェブキソスタットが、2013年にトピロキソスタットがわが国で創製され、発売されました。その特徴は中等度~高度腎機能障害(CKD3などの腎機能低下症例)を伴う高尿酸治療として使用可能となったことです(図2)。CKDステージ3a、3bの患者を対象としたこれら2剤の腎機能に対する研究結果も発表され始めました。これらの研究は、研究デザインや症例数より、まだエビデンスとなる研究報告とは言えませんが、この薬剤投与後に糸球体濾過量の改善、アルブミン尿の減少、血圧の低下など、腎機能保持となる結果を認めています。近々、400例に及ぶ2年間の無作為試験であるFEATHER研究(フェブキソスタットによるCKDステージ3の高尿酸血症患者の腎機能低下抑制効果検証)が報告される予定で、結果が待たれます。しかし、高尿酸血症をどの程度の血清尿酸値から治療するのか、どの程度まで血清尿酸値を下げるべきかについては今後の課題です。

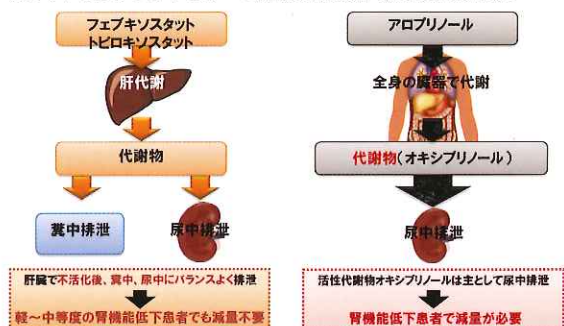
図2 尿酸降下薬の種類と機序(尿酸生成抑制薬の代謝排泄経路の相違)

	尿酸生成抑制薬	尿酸排泄促進薬
一般名(製品名)	<ul style="list-style-type: none"> <li>トピロキソスタット</li> <li>フェブキソスタット</li> <li>アロプリノール</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベンズプロマロン</li> <li>プロベネシド</li> <li>プロクロム</li> </ul>
機能効果	痛風、高尿酸血症(トピロキソスタット、フェブキソスタット) 痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症における高尿酸血症の是正(アロプリノール)	痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症における高尿酸血症の改善(ベンズプロマロン)
作用機序	キサンチンオキシダーゼを阻害し、尿酸の生合成を抑制することにより血清尿酸値を低下させる。 	近位尿管管での尿酸再吸収を抑制することにより、尿酸の尿中排泄を促進し、血清尿酸値を低下させる。 

#### 尿酸降下薬処方ポイント

- 尿酸降下薬には、尿酸生成抑制薬、尿酸排泄促進薬がある。
- 腎機能が低下すると排出促進薬は効果なし。
- 中等度以上の腎障害では、尿酸生成抑制薬アロプリノールは副作用のため、減量する必要があったが、最近のフェブキソスタット、トピロキソスタットは減量する必要がない。

XO(キサンチンオキシダーゼ)阻害剤代謝・排泄経路の相違





# 診療医ご案内

(平成28年8月1日現在)



診療科		月	火	水	木	金	土
消化器内科	初診	中畑	八木	大洞	富江/北江	大島	担当医
	予約診	小島	大洞	小島	中畑	北江(博)	—
	予約診	八木	大島	富江	寺崎 (非常勤)	福田	—
循環器内科		瀬川	上杉	瀬川	上杉	次田	土井 (心臓血管外科) (月1回不定期)
		八巻 田中(午後)	伏屋	八巻	渡辺 (非常勤2・4週)	瀬川	担当医
腎臓内科		大橋(宏)	大野	大橋(宏)	操	大野	大橋(宏)
総合内科		大橋(宏)	上野 (非常勤)	操	操	操	大橋(宏)
糖尿病・内分泌内科		佐々木(昭)	武田	武田	杉本	杉本	武田
		杉本	杉本	佐々木(昭)	佐々木(昭)	武田	佐々木(昭)
呼吸器内科		佐々木(優) (非常勤)	舟口	柳瀬 (非常勤)	舟口	—	—
呼吸器外科		森山 (非常勤)	—	—	—	—	—
外科		久米	川部	久米	太和田	川部	担当医
		高橋	—	—	久米 (初診対応)	太和田	高折 (非常勤)
乳腺外科	1診	川口	名和	川口	名和	川口 (2・4週目)	名和 (1・3・5週)
	2診	—	川口	名和	川口	名和	川口 (2・4週)
脳神経外科		石澤	郭	山下	石澤	担当医	郭
		山下	山田	加納	山田	—	加納
整形外科	初診	日下・河合	小早川	塚田・山賀	青芝	前田	担当医
	予約診	—	塚田	前田	河合	大友	—
	予約診	青芝	今泉	日下	小早川	日下 中島(午後)	今泉 (第1週)
	予約診	—	—	—	塚原	今泉	塚原 (第2週)
眼科	1診	水谷 (非常勤)	野村 (非常勤)	奥村 (非常勤)	—	奥村 (非常勤)	—
	2診	—	矢田	矢田	矢田	矢田	—
泌尿器科		江原	土屋 (非常勤)	江原	江原	江原	—
婦人科		藤本	(予約制)	(予約制)	藤本	藤本	—
放射線治療科		大宝 (初診・再診)	—	大宝 (初診・照射)	大宝 (再診)	大宝 (初診・再診)	—
歯科・口腔外科	初診	村松・本橋 大橋(静)	稲垣・樽沼 大橋(静)	中島・村松 関根	齋藤・樽沼 大橋(静)	本橋・村松 大橋(静)	稲垣・樽沼 村松

**[ご案内]** ●診療受付時間は、全科8:00～11:30、ただし、初診の方は、11:00で受付終了。(救急・急患の場合は、この限りではありません。)  
●年度変わりの時期や学会出張により、診療医が変更することがありますので、予め確認が必要である方は、お電話でお尋ねください。