

# ケーススタディ！

# 生活習慣病薬の使い方

## —尿酸降下薬編

本コンテンツはハイブリッド版です。PDF だけでなくスマホ等でも読みやすい HTML 版も併せてご利用いただけます。

▶HTML 版のご利用に当たっては、PDF データダウンロード後に弊社よりメールにてお知らせするシリアルナンバーが必要です。

▶シリアルナンバー付きのメールはご購入から 3 営業日以内にお送り致します。

▶弊社サイトでの無料会員登録後、シリアルナンバーを入力することで HTML 版をご利用いただけます。登録手続きの詳細は <https://www.jmedj.co.jp/page/resistration01/> をご参照ください。

▶登録手続

### 痛風発作治療薬 ————— p2

谷口敦夫 (結核予防会複十字病院膠原病リウマチ科膠原病リウマチセンター長)

### 尿酸排泄促進薬 ————— p11

久留一郎 (国立病院機構米子医療センター病院長)

### 尿酸生成抑制薬 ————— p27

藏城雅文 (大阪公立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学講師)

▶HTML 版を読む

日本医事新報社では、Web オリジナルコンテンツを制作・販売しています。

▶Webコンテンツ一覧

# 痛風発作治療薬

谷口敦夫

(結核予防会複十字病院膠原病リウマチ科膠原病リウマチセンター長)

## 1. 名医から読者へのメッセージ

痛風患者は、痛風発作を主訴に受診する。そして、診断に続き、痛風発作に対する治療がすぐに開始されることになる。痛風発作の治療は薬物治療が中心であるが、それ以外に患者に説明してよいポイントもあると思われる。

痛風発作の誘因となる因子の検討は少ないが、それでもいくつかの報告が発表されている。まず、アルコールや動物由来のプリン体の過剰摂取は、痛風発作を誘発する要因であることが示されているので<sup>1)2)</sup>、痛風発作時には避けるべきであろう。オメガ3系多価不飽和脂肪酸の血中濃度が高いと痛風発作の発症が抑制されることを示唆する報告があるので<sup>3)</sup>、これを多く含む食品の摂取は勧めてよいと考えられる。また、アメリカンチェリーにも痛風発作抑制作用があることが示されている<sup>4)</sup>。さらに、局所の冷却は痛風発作の疼痛を和らげる効果がある<sup>5)</sup>。

痛風発作の非薬物療法の検討は乏しく、薬物治療の有効性を考えると補助的な役割すらないかもしれない。しかし、このような説明を付け加えることが、今後の痛風治療のアドヒアランスの向上につながる可能性もあると思われる。以下に述べる薬物治療に付け加える形で行ってみてよいのではないかと思われる。

## 2. 基本情報

### 1 痛風発作について

痛風は、尿酸塩結晶が持続的に関節内に沈着する疾患である<sup>6)</sup>。痛風の症状は、痛風発作(急性痛風性関節炎, gout flare)、慢性痛風性関節炎、痛風結節から成る。この中で、痛風発作は病初期から、慢性痛風性関節炎

と痛風結節は進行した病期で認められる<sup>7)</sup>。

高尿酸血症が長期持続すると、関節内に尿酸塩結晶が沈着しはじめる。関節内の尿酸塩結晶沈着が増加してある閾値を超えると、痛風発作が生じると考えられている<sup>8)</sup>。また、痛風発作の発症には、結晶に結合した蛋白の種類、外力など結晶沈着量以外の要因も関与していると考えられている。なお、関節内に沈着した尿酸塩結晶が催炎性を発揮する機序については、明確になっているとは言えない。

痛風発作は主に膝関節から遠位の関節に生じやすく、特に初期には母趾中足趾節 (metatarsophalangeal: MTP) 関節、中足部、足関節、アキレス腱付着部に多い。単関節罹患が多いが、2~3箇所関節が罹患することもある。また、典型的症例では発赤を伴う。発症から痛みのピークまでは24時間未満であり、14日以内に軽快する。通常、疼痛は強く、触れただけでも痛み、歩行困難などの機能障害や、安静時の痛みも伴う(表1)<sup>9)</sup>。

**表1** 痛風発作の特徴

- 
- ・発症から疼痛のピークまでは24時間未満である
  - ・疼痛の程度はVASスケールで7/10以上である
  - ・症状は14日以内に改善する
  - ・単関節罹患である
  - ・母趾MTP関節あるいは足関節の病変である
  - ・罹患関節に発赤がある
  - ・罹患関節に触れただけで痛みを訴える
  - ・歩行困難などの機能障害あるいは眠れないほどの痛み、あるいは安静時の痛みである
- 

VAS: visual analogue scale

(文献9をもとに作成)

痛風発作11例の無治療下における自然経過について検討した報告がある。それによれば、最初の3日間の疼痛の強さは変わらず、その後疼痛は徐々に減少するが7日後に疼痛が完全に消失したのは3例のみであった<sup>10)</sup>。

## 2 基本的な使い方と薬剤

痛風発作は自己収束性であるが、前述のような自然経過を考慮すれば、原則的に薬物治療の適応と考えてよい<sup>11)</sup>。痛風発作の疼痛は発症後急速に強くなるので、できるだけ早く薬物治療を開始し、症状が消失したら速やかに中止すべきである。

痛風発作で薬物治療に用いられるのは、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs), コルヒチン, グルココルチコイド (ステロイド) である。

### ① NSAIDs

10を超える実薬対照のランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) が行われている。これらの試験では、NSAIDsの種類により痛風発作に対する効果の優劣は認められていない。日本で痛風発作に対して保険適用がある薬剤は限られているが、NSAIDsについては基本的にはできるだけ早く開始し、可能な範囲で十分量を用いることが重要である。

NSAIDsは痛風発作に対して比較的多い投与量を短期間に限って用いることが有用と考えられる。たとえばナプロキセンでは、300mgを3時間ごとに3回まで1日に限って投与し、その後に残存する疼痛に対しては常用量を継続するという投与方法がある<sup>12)</sup>。このような投与法は1日1回投与の薬剤や徐放剤では行うべきではない。また、高用量のサリチル酸には尿酸排泄促進作用があり血清尿酸値を低下させるため、急性痛風関節炎には用いない。

NSAIDsの副作用には胃腸障害、腎機能障害、中枢神経系症状 (頭痛、めまいなど)、肝機能障害、高血圧、心血管イベントの増加がある。胃潰瘍、出血、穿孔が起こりうるので、場合によってはプロトンポンプ阻害薬の併用を考慮し、胃潰瘍の既往がある場合は他の薬物を選択する。抗凝固薬服用中の場合は、NSAIDsの投与は避けるべきである<sup>13)</sup>。

NSAIDsによる腎機能障害には、急性腎障害、間質性腎炎、電解質異常な

どがある。慢性腎臓病患者には原則として避けるべきであるが、軽度の場合には短期間使用してもよい<sup>14)</sup>。しかし、腎機能の経過観察が必要である。

また、心血管イベントの既往がある場合、短期間の投与でも心血管イベントが再発することが示されている<sup>15)</sup>。痛風発作でのNSAIDs投与は短期間ではあるが、特に心血管イベントの既往がある場合にも避けるべきである。

## ②コルヒチン

日本痛風・核酸代謝学会による『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版』では、痛風発作に対して、コルヒチンを痛風発作発症12時間以内に2錠投与し、その1時間後に1錠追加投与すると記載されている<sup>12)</sup>。これはTerkeltaubらによる痛風発作に対するコルヒチンのプラセボ対照RCTで用いられた方法に準じるものである<sup>16)</sup>。この研究では、このようなコルヒチンの投与方法(総量1.8mgを1時間で服用)は、プラセボよりも痛風発作に対する効果が有意に高く、大量投与(総量4.8mgを6時間で服用)と効果が同等で、副作用が有意に少ないことが示された(この研究は米国で行われており、コルヒチンは米国では1錠0.6mg、日本では1錠0.5mgである)。しかし、この検討で痛風発作発症12時間以内の症例を対象としているために、発症12時間以上を経過した場合の投与についてのエビデンスはない。最近報告されたナプロキセンとコルヒチンのRCT<sup>17)</sup>を参考にすれば、痛風発作発症12時間以降にコルヒチンを開始しても有効である可能性はあると思われる。投与翌日からの残存する疼痛に対しては、コルヒチン0.5~1.0mg/日を投与してよいと考えられる。

コルヒチンは経口投与された後、空腸と回腸で吸収される。腸管の細胞にはP-糖蛋白があり、一部はこれで排泄され、残りは体内に吸収される。体内に吸収されたコルヒチンの一部は腎臓から排泄され、他は肝細胞においてCYP3A4で代謝される。コルヒチンの未変化体と代謝物は肝細胞のP-糖蛋白で胆汁に排泄される<sup>18)</sup>。腎臓からの排泄は10~20%である<sup>19)</sup>。したがって、肝・腎機能障害がある場合には注意が必要である。また、eGFR



30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満での安全性は確立していない<sup>20)</sup>。

コルヒチンの副作用では消化器症状が多く、頻度は少ないが重篤なものに骨髄抑制、横紋筋融解症、末梢神経障害がある。CYP3A4やP-糖蛋白の阻害薬(表2)との併用で血中濃度が上昇し、副作用が生じうる<sup>18)</sup>。これらの中には、日常診療での使用頻度が高いものもあり、特にクラリスロマイシンとの併用は避けるべきである。なお、表2には示されていないが、タクロリムスにもCYP3A4やP-糖蛋白を阻害する作用がある。また、痛風患者では脂質異常症の治療薬を服用している場合が多いが、その治療薬であるスタチンの中でもアトルバスタチンやシンバスタチンはCYP3A4の基質である。痛風患者でのコルヒチンによる横紋筋融解症発症においてスタチンはリスク要因ではなかったとの報告もあるが<sup>21)</sup>、CYP3A4の基質ではないプラバスタチンやロスバスタチンを勧める意見もある<sup>18)</sup>。新型コロナウイルスの治療薬であるNirmatrelvir/ritonavirとの併用は、文献に示すURLでは禁忌になっている<sup>22)</sup>。コルヒチンは、本来治療域が狭い薬剤であるため、合併症と併用薬を十分考慮して用いるべきである。

**表2** CYP3A4, P-糖蛋白の阻害薬

CYP3A4を強く阻害するもの	CYP3A4を中等度阻害するもの	P-糖蛋白を阻害するもの
クラリスロマイシン	シメチジン	アミオダロン
コピシスタット	シプロフロキサシン	カルベジロール
ジルチアゼム	シクロスポリン	クラリスロマイシン
イトラコナゾール	エリスロマイシン	イトラコナゾール
ケトコナゾール	フルコナゾール	キニジン
リトナビル	フルボキサミン	リトナビル
ポリコナゾール	イマチニブ	ベラパミル
テリスロマイシン*	ベラパミル	ラノラジン**

\*：発売中止

\*\*：日本未承認

(文献18より一部改変)

### ③グルココルチコイド

経口グルココルチコイドはNSAIDsと有効性が同等であることが二重盲検RCTで示されている<sup>23)~25)</sup>。これらの治験においては、プレドニゾロン