

尿酸

高尿酸血症をマネジメントする

NEXT Stage

2022

No.4

対談 Cross Talk

新型コロナウイルス感染症と生活習慣病～高尿酸血症を中心に～

P.04

宮崎 滋 先生（公益財団法人結核予防会 総合健診推進センター 所長
・日本生活習慣病予防協会 理事長）

松本 哲哉 先生（国際医療福祉大学医学部感染症学講座 主任教授・
国際医療福祉大学成田病院感染制御部 部長・日本化学療法学会 理事長）

Current Lecture 専門医による疾患解説

P.08

コロナ禍における尿酸管理の重要性

山本 匡 先生（早稲田大学理工学術院／医療法人社団祐優会 オクノクリニック）

Q&A 専門医に聞く、治療のABC

P.10

Q. 血清尿酸値が男性で高いのはどうしてでしょうか

Q. 血清尿酸の治療目標値は、男性と女性で分けて考えたほうがよいでしょうか

細山田 真 先生（帝京大学薬学部臨床薬学講座人体機能形態学研究室 教授）

P.12

医療コミュニケーションスキルアップ 患者さんの目線から
治療継続

監修：大山 博司 先生（医療法人社団つばさ 両国東口クリニック 理事長）

P.14

施設紹介：東北医科薬科大学 若林病院／
医療法人社団つむら循環器内科クリニック

P.18

若手研究者紹介 新しい風～NEXT Generation～

P.20

プリン体を減らすレシピ：カリフラワーライスマグカップdeもずく酸辣湯



宮崎 滋 先生

公益財団法人結核予防会 総合健診推進センター 所長
日本生活習慣病予防協会 理事長

松本 哲哉 先生

国際医療福祉大学医学部感染症学講座 主任教授
国際医療福祉大学成田病院感染制御部 部長
日本化学療法学会 理事長

Cross 対談 Talk

新型コロナウイルス感染症と生活習慣病 ～高尿酸血症を中心に～

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、わが国では2020年1月15日に最初の感染者が報告され、またたく間にパンデミックへと発展して2年半以上が経過した。さまざまな基礎的・臨床的知見が蓄積されるなか、生活習慣病を中心とした重要化リスク因子も明らかとなりつつあり、ワクチンや治療薬の開発とともにコントロール可能な感染症へとなることが期待される。今回はCOVID-19と生活習慣病をテーマに、本領域のエキスパートに討議いただいた。（2022年9月19日収録）

COVID-19の疫学と動向

宮崎 本日は感染症をご専門とされる松本先生をお迎えし、「新型コロナウイルス感染症と生活習慣病～高尿酸血症を中心に～」についてお話を伺いたいと思います。まずは松本先生、COVID-19についてこれまでの振り返りをお願いします。

松本 現在、世界におけるCOVID-19の感染者数はおよそ6億人に到達しています¹⁾。最多は米国の9,270万人¹⁾で、人口の4人に1人に相当しますが、これはあくまで検査による

確定診断例であり、実際の感染者数はさらに多いと推測されます。日本においては、第7波の最中であって累計の新規陽性者数が2,000万人を超え²⁾、抗体測定による推定陽性者数も含めれば日本人の2人に1人は感染している可能性があります（図1）。

現在のオミクロン株は感染・伝播性が高い一方、重症化率は低い可能性が示唆されていますが、確かにアルファ株、デルタ株に比べ肺炎が減少し、血中酸素飽和度低下による入院例も減りました。ただ、感染者数が多いことと、感染が

高齢者中心となったことで死者数は増えています。東京都のモニタリング会議の資料³⁾をみても、オミクロン株移行後の入院患者は約8割が高齢者で、基礎疾患が悪化し、腎不全や心不全、肺炎などで死亡するケースが増えています。

さらに医療現場においては、高齢入院患者が増えたことで介護の負担が増加し、感染・伝播性が高い特徴から発熱外来では受診困難例が増加し、医療従事者の感染も起きるなど、大きな混乱がもたらされているのが第7波の状況です。
宮崎 ありがとうございます。第7波でも死亡例が減らず、医療現場が混乱している状況ということですが、治療薬についてはいかがでしょう。

松本 最初に抗ウイルス薬のレムデシビルが承認され、炎症抑制のためのデキサメタゾンやバリシチニブ、中和抗体薬としてはカシリビマブ/イムデビマブとソトロビマブが使用可能となり、IL-6阻害薬トシリズマブも適応を取得しています。

ただし、経口薬に関してはかなり適応が限定されているという問題があります。現在、2剤（モルヌピラビルとニルマトレルビル/リトナビル）が承認されていますが、これらは検査で陽性かつ重症化リスクがあり、発症5日以内かつ併用薬や禁忌薬の状況をクリアすることが使用条件となっています。

宮崎 なるほど。今後の見通しについては、松本先生はどのようにお考えですか。第7波が落ち着き、よい方向へ向かうことが期待されますか。

松本 そこは楽観視できないところですね。さらなる変異株の出現やオミクロン株対応ワクチンが継続的に有効性を保てるかどうか懸念されます。COVID-19に対する社会の警戒感が薄れ、対策に緩みがではじめているのも懸念材料です。

肥満・生活習慣病とCOVID-19との関係

宮崎 それでは次に私から、COVID-19と生活習慣病の関係について、高尿酸血症のトピックも交えてご紹介します。

近年、生活習慣病の推定患者数は増加していますが、これには過食や運動不足による体重増加と内臓脂肪蓄積が大きく関与しています。内臓脂肪における脂肪細胞はかつては

エネルギーの貯蔵庫と考えられていましたが、その後、種々のアディポサイトカインの異常分泌をきたすことがわかってきました。

脂肪細胞によるアディポサイトカインの分泌亢進によりもたらされる疾患には、高血圧、脂質異常症、耐糖能異常とそれにより惹起される脳・心血管イベントのみならず、高尿酸血症も含まれます（図2）。少し古いデータではありますが、BMI（Body Mass Index）30以上の群では血清尿酸値が7.0mg/dL以上の頻度が高かったとする報告もあり⁴⁾、高尿酸血症は肥満に基づく生活習慣病の一種と捉えることができます。

また、COVID-19においても、肥満が重症化リスクとなり得る可能性が注目されており、海外データでは肥満はCOVID-19入院患者の死亡率を倍化させること⁵⁾、国内データではBMI 30以上は人口の5%に過ぎないもののECMO使用症例の32.6%を占めていたことが報告されています⁶⁾。

肥満がCOVID-19を重症化させる理由としては、アディポサイトカインの分泌亢進による慢性炎症の持続がサイトカインストームを引き起こしやすい、脂肪蓄積による胸郭の圧迫や内臓脂肪による横隔膜の挙上が呼吸機能低下を呈しやすい、SARS-CoV-2ウイルスの侵入口となるアンジオテンシン変換酵素2（angiotensin converting enzyme 2：ACE2）受容体が脂肪細胞にも高分布している、そもそも合併症が多い、といったことが想定されます。

松本 現在、オミクロン株流行下では高齢の入院患者が中心ですが、アルファ株、デルタ株の頃の入院患者は40歳代、50歳代の男性かつ肥満の患者が目立ちました。そこにはワクチン接種が普及していなかったことも関係しているかもしれませんが、男性で肥満があると本当に重症化するのだと強く印象に残ったものです。肥満のある方で入院中、突然肺塞栓症を起こし、急に悪化してお亡くなりになる事例にも遭遇しましたからね。

そういった患者さんの臨床的背景として、高血圧や糖尿病、脂質異常症などの基礎疾患を有している方が多いのが

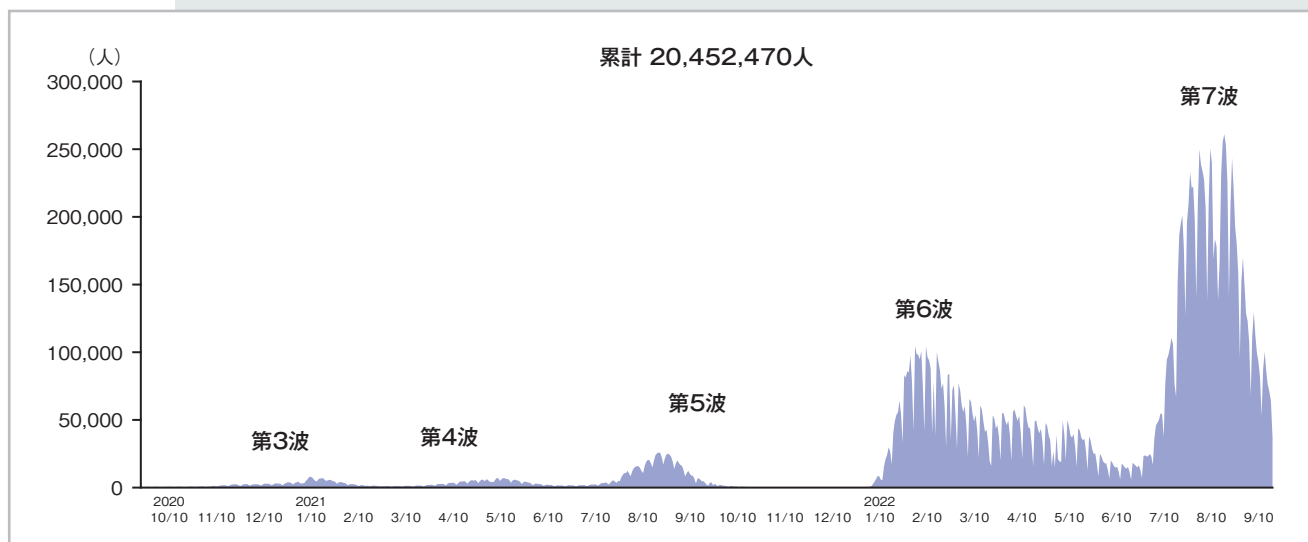


図1：国内の新型コロナウイルス感染症の新規陽性者数（2022年9月19日現在）

厚生労働省オープンデータを基に松本先生ご作成
<https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/open-data.html>

特徴です。それらが厚生労働省の重症化リスク因子⁷⁾として指定されたわけですが、実際のところ、重症化の機序は明らかにはなっていません。そこは宮崎先生がおっしゃられた、肥満が土台にあって、それにより内臓脂肪関係の炎症が惹起され、さまざまな因子を増幅させ重症化につながるの理解でよいでしょうか。

宮崎 そうだと思います。男性が重症化しやすいのは、体重が同じでも女性より内臓脂肪を蓄積しやすいため、内臓脂肪が増加して炎症性サイトカインが増殖するなど免疫異常がすでに生じているところにウイルスが感染すると、サイトカインストームを起こしやすいとされています。オミクロン株になって肥満者の重症化が少なくなったのは、オミクロン株はアルファ株やデルタ株に比べ肺炎を起こしにくく、内臓脂肪にウイルスが侵入しにくくなったためではないかと思います。肺塞栓症はアディポサイトカインの1つであるプラスミノゲン活性化抑制因子-1 (PAI-1) により血液凝固が亢進し、血栓リスクが高まっている可能性があります。

血清尿酸値とCOVID-19との関係

宮崎 また、日本生活習慣病予防協会が2020年に医師338名を対象に実施したアンケート調査では、コロナ禍においては受診抑制傾向にあった期間中でも、およそ3割の医師が高尿酸血症・痛風の新規患者が増えたと回答しており⁸⁾、これはコロナ禍で活動量が減り、食生活が変化することで体重増加や内臓脂肪蓄積が影響しているためと考えられます。

さらに、血清尿酸値とCOVID-19重症化リスクの関係に注目すると、いくつかの興味深い報告があります。これらはいずれも海外のCOVID-19による入院患者を対象としたデータですが、男性では血清尿酸値が低値である場合に重症化しやすい⁹⁾、逆に血清尿酸値が上昇するにつれ入院時死亡率が上昇する¹⁰⁾、さらに血清尿酸値は低値でも高値でもICUへの入院や人工呼吸器導入、死亡と関連する(図3)¹¹⁾ ことなどが報告されています。

我々はこれまで、脳・心血管イベントの予防目的として肥

満の改善を訴え続けてきましたが、ここに来て血清尿酸値異常もCOVID-19の重症化リスク因子の1つではないかと注目しています。つまり食事療法、運動療法による体重の減少は、生活習慣病の進展抑制のみならず、感染症の重症化予防という観点でも重要であると認識する必要があるでしょう。

松本 なるほど。今のところ厚生労働省の重症化リスク因子⁷⁾に高尿酸血症は入っていませんが、血清尿酸値異常とCOVID-19重症化の機序について、先生はどのような考えをおもちですか。

宮崎 そこは、これまでの報告においてもまだ詳細は明らかになっていないようです。ただ、ACE2は腎臓の近位尿細管にも多く発現しますから、COVID-19により近位

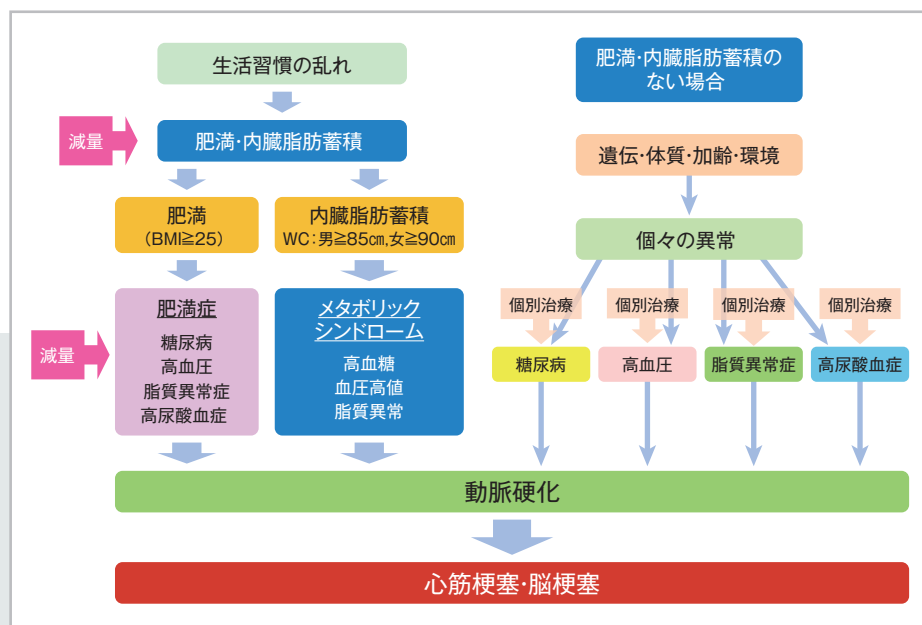


図2: 肥満・内臓脂肪蓄積の有無による疾患の発症と治療の違い

WC: 腹囲 (waist circumference)

宮崎先生ご提供

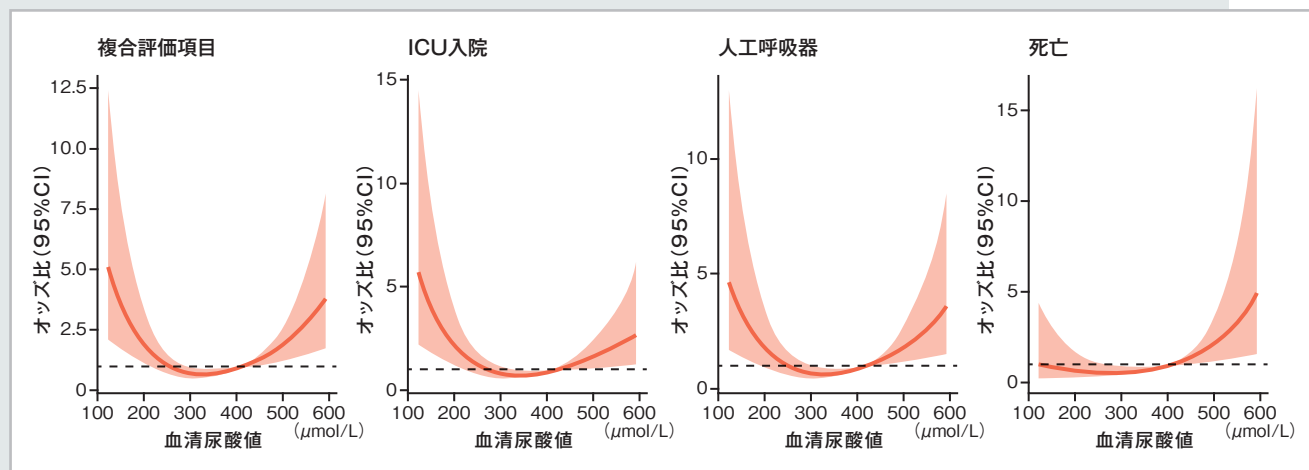


図3: COVID-19入院時の血清尿酸値と重症化の関連

文献11)より改変・引用

尿細管が障害され、尿酸排泄量に影響を及ぼしているとする考察が多いですね。つまり今のところ、血清尿酸値異常は重症化の原因ではなく結果ではないかと考えられますが、そこはまだ議論の余地のあるところだと思います。

COVID-19から浮上した課題

宮崎 さきほど松本先生から、この先第7波が落ち着く可能性はあるものの、COVID-19に対しては楽観視できないというご指摘をいただきました。先生はこれから先のCOVID-19対策として、どのような課題があるとお感じですか。

松本 COVID-19を5類感染症のインフルエンザと同じような扱いにすることができるとかだと思います(表1)。そのためには、まずはCOVID-19を発症した患者さんがどの医療機関でも受診できる体制が必要です。現在、発熱外来を設けている施設のみCOVID-19に対応している状況ですが、発熱患者を診ている施設は全体の2~3割程度です。今後、インフルエンザのシーズンを迎えて、対応可能な医療機関にインフルエンザの患者さんも集中すると予想されますが、インフルエンザの治療は発症後48時間以内に使用しないと治療薬の有効性が期待できません。つまりインフルエンザの治療も遅れ、COVID-19の経口薬も発症5日以内に服用しないと効果が期待できないため、地域の感染症を診る医療体制はかなり厳しくなるおそれがあります。

ワクチンも徐々に接種率が低下してきていますが、打つ人が少なくなれば公衆衛生的な予防効果も下がります。できれば1年に1回程度の接種で有効性が保てる、長期間抗体価が下がらないワクチンの開発が期待されますし、経口薬については重症化リスクがなくても服用可能となれば、国民の安心感が高まるでしょう。

さらには感染者、濃厚接触者の隔離条件が緩和されていくことも、社会活動を徐々にコロナ禍以前に戻していくために重要と考えます。

宮崎 さきほど松本先生は、COVID-19に対する社会の警戒感が薄れつつあるとおっしゃっていました。インフルエンザと相応の治療体制の構築と整備が進まないことには、まだまだ気を緩めることはできない状況ですね。

松本 感染症はそのときどきで新規のものが起こっては騒動となり、喉元過ぎれば熱さを忘れるの繰り返しです。今回のCOVID-19も、第1波、第2波の頃には社会全体に緊張感が走りましたが、新規感染者が減少傾向になると途端に楽観的となり、第7波になった今、人々の捉え方も変わって

● 表1: COVID-19対策における今後の課題

新型コロナウイルス感染症はインフルエンザに近い存在にしなければならない

- ・ どの医療機関でも受診できる
- ・ 重症化リスクがなくても治療薬が内服できる
- ・ より効果の高いワクチンが開発される
- ・ 感染者、濃厚接触者の隔離条件の緩和

- ・ 新型コロナウイルスへの脅威が薄れていき、社会活動がコロナ禍以前に近づいていく。

松本先生ご提供

きていると実感しています。

ただ、オミクロン株になって致死率が0.1%と最初の武漢株に比べて10分の1以下になりましたが、感染者数は10倍以上ですから、結局、死者数は過去最多になっているわけです。軽症者が増えているといっても社会全体で捉えればその被害は深刻です。

おそらく今後はwithコロナの社会へと移っていくと思われますが、この数年に及ぶCOVID-19のさまざまな経験を踏まえ、感染症に対する意識を高め、医療体制を整備して、また新たな感染症が起こったときに社会経済の混乱を最小限に食い止めることを目指していく必要があります。そこは国や自治体だけでなく市民一人一人が自分ごととして考え、対策を行っていくことが求められていると思います。

宮崎 そうですね。生活習慣病についても同じようなことがいえて、将来の健康リスクについてしっかり備えをしておくことが重要です。これまで肥満、特に内臓脂肪型肥満は慢性的な経過で生活習慣病を引き起こし、重篤な疾患を起こすと考えられていましたが、今回のCOVID-19のような急性疾患にもハイリスクであることがわかりました。

私は今、健診事業にも携わっていますから、まずはしっかりと健診を受け、血糖、血圧、脂質、尿酸値などのデータから将来の健康リスクについて把握すること、さらには日常生活のなかでリスクを低減するための啓発を重視しています。

また、生活習慣病予防協会では現在、前理事長(現名誉会長)の池田義雄先生が多くの医学的データから導き出された「一無、二少、三多」というスローガンを提唱しています。一無というのは無煙(禁煙)、二少は少食、少酒、三多は多動(運動をする)、多休(しっかり休む、よく寝る)、多接(コミュニケーションをとる)を意味します。

COVID-19を経験して、肥満や生活習慣病が重症化リスク因子となることは社会に知れ渡りました。今後はこの「一無、二少、三多」をさらに普及させ、COVID-19を重症化させないためにも有用な手段であるとの視点で、さらなる啓発を行い、臨床の最前線の先生方とも共有してゆきたいと思っています。

松本先生、本日はお忙しいなかありがとうございました。

松本 こちらこそ、ありがとうございました。

References

- 1) World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>
- 2) 厚生労働省. データからわかる一 新型コロナウイルス感染症情報一. <https://covid19.mhlw.go.jp/> (閲覧:2022-10-26)
- 3) 東京都防災ホームページ. 専門家によるモニタリングコメント・意見【感染状況】. https://www.bousai.metro.tokyo.lg.jp/_res/projects/default_project/_page_001/022/091/100/20220901_04.pdf (閲覧:2022-10-26)
- 4) 細谷龍男, 他. 肥満研究. 1998;4:79-85.
- 5) Czernichow S, et al. Obesity (Silver Spring). 2020;28:2282-9.
- 6) NPO法人日本ECMOnet. COVID-19重症患者状況の集計. <https://crisis.ecmonet.jp/>
- 7) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き第8.1版. <https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf> (閲覧:2022-10-26)
- 8) 一般社団法人日本生活習慣病予防協会. 新型コロナウイルス感染症対策としてのステイホームやリモートワークが高尿酸血症や痛風の有病率および受診率に及ぼす影響一医師338名への緊急アンケートから見えてきた現状一. <https://seikatsusyukanbyo.com/calendar/2020/010284.php> (閲覧:2022-10-26)
- 9) Hu F, et al. BMC Endocr Disord. 2021;21:97.
- 10) Chauhan K, et al. Am J Nephrol. 2022;53:78-86.
- 11) Chen B, et al. Front Endocrinol. 2021;12:633767.

Current Lecture

コロナ禍における尿酸管理の重要性

山本 匡 先生 早稲田大学理工学術院／医療法人社団祐優会 オクノクリニック

COVID-19と高尿酸血症

WHOによる新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染症 (COVID-19) パンデミックの宣言 (2020年3月) から2年半以上が経過した。SARS-CoV-2ウイルスは伝播の過程で変異を繰り返し感染力が上がった一方で、現在主流となっているとされるオミクロン株による感染では、たとえばデルタ株による感染と比較して重症化リスクは低いとされる。ただし、高齢者や基礎疾患を有する人では依然として重症化リスクが高いことや感染により基礎疾患が悪化して死亡する例もあるとされ、引き続き注意していく必要がある。

高齢、男性、肥満などに加えて、これまで高血圧¹⁾、慢性肺疾患²⁾、2型糖尿病³⁾ がCOVID-19重症化のリスク因子となる基礎疾患として指摘されてきたが、最近、高尿酸血症とCOVID-19重症化および死亡との関連性が注目されている。

たとえば、2020年3月までに積極的疫学調査で収集された516例⁴⁾の国立感染症疫学センターによる解析の中間報告では、COVID-19の重症化リスク因子として高尿酸血症のICU入室のリスクは男性に次いで高く、ハザード比は4.0 [95%信頼区間 (CI) 1.2~13.5] であり、人工呼吸器装着あるいは死亡については最もリスクが高く、ハザード比は3.2 (95%CI 1.0~10.7) であった⁵⁾。また2020年9月、高尿酸血症とCOVID-19による死亡の関連性が慶應義塾大学関連病院の研究グループで治療を受けた345例の後方視的解析により示され、論文報告されている⁶⁾。多変量解析におけるハザード比は慢性腎臓病 (CKD)、高齢に続いて高尿酸血症が高く、COVID-19による死亡の独立した強いリスク因子だった。ハザード比はCKD 5.74 (95%CI 1.56~21.07, $p=0.009$)、高齢 5.43 (95%CI 2.68~11.01, $p<0.001$)、高尿酸血症 3.60 (95%CI 1.07~12.09, $p=0.038$) であった。そして最近、2020年2月~2021年5月までのJapan COVID-19 Task Forceの登録症例から日本人以外、血清尿酸値不明、侵襲的人工呼吸管理 (IMV) 使用の有無が不明な症例を除いた1,523例の解析により、血清尿酸値とIMV使用の間にはU字曲線の関係があること、IMV使用を予測する血清尿酸のカットオフ値が7.6mg/dLであることが示された⁷⁾。著者らはこれ以前に、大規模なゲノム関連研究により高尿酸血症関連の遺伝子とCOVID-19の重症度との関連性についても示しており⁸⁾、論文の中で考察されている通り、入院時の血清尿酸高値および高尿酸血症の既往はCOVID-19重症化を予測する独立した因子である可能性があると考えられる。

こうしたことから、コロナ禍の時代において高尿酸血症は痛風発作あるいは心血管疾患や生活習慣病による死亡リスクとしてのみならず、COVID-19重症化を防ぐという意味においても対処すべき重要な疾患だと考えていいのではないかと。

COVID-19による血管内皮細胞障害

重症COVID-19患者では低酸素状態および極度の炎症状態にあるのみならず、肺塞栓症、深部静脈塞栓症や虚血性脳卒中といった血栓症が認められる^{9)~12)}。肺がSARS-CoV-2ウイルスに攻撃されると、肺胞の炎症性細胞の浸潤とともに上皮細胞および内皮細胞が障害され、早期反応としてインターロイキン (IL) -1 β 、IL-6、腫瘍壊死因子 (TNF α) といった炎症性サイトカインが高レベルで誘導される。重症患者ではこの免疫反応が過剰となっており (サイトカインストーム)、全身性の炎症反応が促進される^{12)~14)}。内皮障害や凝固亢進の状態から考えると、重症患者における血栓症は、酸欠状態と免疫誘発性の炎症が組み合わさることによって引き起こされると考えられる^{10) 12) 15)}。また、COVID-19関連の酸欠状態は血管収縮および血流低下を招き、内皮障害に寄与することも報告されており^{10) 15) 16)}、重症COVID-19患者は低血流と内皮障害、凝固促進により血栓症のリスクが非常に高い状態にあるといえる^{17) 18)}。

SARS-CoV-2ウイルスによるこうした反応は、「血管が錆びついている (内皮障害がある)」状況においてはより顕著に起こる現象であるといえる。つまり、もともと血管が錆びついている人がCOVID-19に罹患すればより血栓症に陥りやすく、また重症化しやすいと考えられる。オミクロン株では、従来株と比較して病原性は低下しているかもしれないが、重症化のリスク因子といわれるような基礎疾患 (高血圧、慢性肺疾患、2型糖尿病、そして高尿酸血症) をもち、血管内皮障害を起こしているような人はやはり重症化しやすいことが懸念される。

メタボリックシンドロームとXOR活性

血清尿酸高値となる原因の1つは、尿酸の過剰産生である。尿酸はキサンチン酸化還元酵素 (XOR) の働きにより合成されるが、その過程において同時に活性酸素 (ROS) が発生し、酸化ストレスが亢進する。高尿酸血症では過剰な酸化ストレスにより血管内皮機能が低下した血管が錆びついた状態にあることが想定される。また高尿酸血症の人では動脈硬化のリスク因子であるメタボリックシンドローム (高血圧、脂質異常症、糖代謝異常) が併存することが多い。高尿酸血症そのものが動脈硬化性疾患のリスク因子であるかどうかについては異論もあるが、基礎研究などでその可能性が示され、尿酸と、尿酸合成時に発生されるROSによるいくつかの細胞内シグナル経路の制御や変化が、高尿酸血症における動脈硬化進展に関与するとされる¹⁹⁾。また臨床においても、国内の観察研究「EPOCH-JAPAN研究」で尿酸値が高い症例では心血管疾患リスクが有意に高かったこ

Current Lecture

コロナ禍における尿酸管理の重要性

とが示されている²⁰⁾ほか、前向き試験のメタ解析で高尿酸血症が心血管疾患および全死亡と有意に相関することが報告されている²¹⁾。

また、XORは肥満マウスの内臓脂肪組織で発現が上昇し、減量によりこれが低下すること²²⁾やXOR遺伝子発現により脂肪細胞における脂肪蓄積が増強され、酸化ストレスが上昇して、加齢による肥満やインスリン抵抗性が上昇すること²³⁾が報告されるなど、メタボリックシンドロームにおける血清尿酸値上昇や酸化ストレス亢進の背景にはXORの活性化があることが示唆されている。また臨床でも、心不全患者においてXOR阻害薬であるアロプリノール投与により内皮機能が改善し、これが酸化ストレスの改善によるものであること、尿酸排泄促進薬のプロベネシドでは改善は認められなかったことが報告されている²⁴⁾。

高尿酸血症は尿酸排泄低下型、腎負荷型（尿酸産生過剰型と腎外排泄低下型）そして両者の特徴をもつ混合型に分類される。メタボリックシンドロームを有する高尿酸血症患者は、尿酸産生過剰型でXORが活性化して内皮機能が低下していることが想定されるため、炎症疾患ともいえるCOVID-19の流行下においては、XOR阻害薬の選択が適切かもしれない。

尿酸管理の重要性について

高尿酸血症は痛風発作や腎障害の原因となるだけでなく、メタボリックシンドロームに関連するさまざまな疾患を発症および増悪させること、さらにこのコロナ禍においてはCOVID-19重症化のリスク因子であることも念頭にいたケアが必要となる。COVID-19重症化予防の観点からは、ワクチン接種と基礎疾患に対するマネジメントという2つの手立てがある。COVID-19の重症化や死亡リスクとして年齢は変えられないが、その他のリスク因子に関しては、糖尿病であればヘモグロビンA1cを7.0%未満にする、高血圧であれば130mmHg/80mmHg未満、血清尿酸値は6.0mg/dL、といったように、それぞれマネジメントの目標値が存在する。その数値を保つ努力をすること、生活を整えることが重要となる。

表 体重増加群と体重減少群の比較

	体重増加群 (n=38)	体重減少群 (n=36)	p
BMI	26.8±5.1	24.7±4.6	0.07
ヘモグロビンA1c増加率	1.1±6.8	-0.5±7.1	0.31
尿酸値増加率	5.9±16.2	-2.1±15.8	0.04
トリグリセリド値増加率	11.7±44.8	2.3±54.7	0.42

山本匡. Prog Med. 2020;40:1337-40. より引用

ただ実際には、コロナ禍で通院が容易ではないという問題もある。筆者の担当する糖尿病患者74名では、2020年の調査で、前回通院から体重が増えた患者は体重が減少ないし変化しなかった患者に比べて尿酸値が有意に上昇していた（表）。アルコールや高プリン体食の過剰摂取、かつ運動不足というステイホームの影響が血清尿酸高値として現れたかたちである。

さまざまな基礎疾患や素因のコントロール不良として最初に目にみえるのが、実は尿酸値であると考えられる。たとえば30歳代、40歳代において血清尿酸値の上昇をシグナルとして追跡すれば、40歳代、50歳代の時点でまず高血圧、次に糖尿病を発症するという経過をたどる可能性が高いと考えられる。ただ、現在の治療ガイドラインではエビデンスが不十分なために薬物治療開始の閾値が基礎疾患の有無にかかわらず設定されていることもあり、痛風発作に至るまで無治療のケースも多々みられる。今、このコロナ禍の時代だからこそ、医師も患者もより高尿酸血症に注目し、先を見据えた健康管理を行うとともに、これを機会にすでに基礎疾患が併存する高尿酸血症患者に対しては、酸化ストレスを軽減するような薬物療法のエビデンスを確立し、予防医学への道筋を立てていくことも重要ではないだろうか。

References

- 1) Pranata R, et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2020;21:1470320320926899.
- 2) Leung JM, et al. Eur Respir J. 2020;56:2002108.
- 3) Targher G, et al. Diabetes Metab. 2020;46:335-7.
- 4) 国立感染症研究所. 感染症発生動向調査及び積極的疫学調査により報告された新型コロナウイルス感染症確定症例516例の記述疫学(2020年3月23日現在). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/covid-19/9533-covid19-14-200323.html> (閲覧: 2022-11-1)
- 5) 厚生労働省. 鈴木基. COVID-19の致命率と重症化リスク因子について. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000662183.pdf> (閲覧: 2022-11-1)
- 6) Ishii M, et al. Keio COVID-19 Research Consortium (K-CORC) and the Keio Donner Project Team. J Infect. 2020;81:e3-5.
- 7) Fukushima T, et al. Japan COVID-19 Task Force. Int J Infect Dis. 2022;122:747-54.
- 8) Namkoong H, et al. medRxiv. 2021;1:36. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.17.21256513>
- 9) Klok FA, et al. Thromb Res. 2020;191:145-7.
- 10) Helms J, et al. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). Intensive Care Med. 2020;46:1089-98.
- 11) Lodigiani C, et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Thromb Res. 2020;191:9-14.
- 12) Bikdeli B, et al. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. J Am Coll Cardiol. 2020;75:2950-73.
- 13) Zhang W, et al. Clin Immunol. 2020;214:108393.
- 14) Tu WJ, et al. Intensive Care Med. 2020;46:1117-20.
- 15) Varga Z, et al. Lancet. 2020;395:1417-8.
- 16) Liu PP, et al. Circulation. 2020;142:68-78.
- 17) Tang N, et al. J Thromb Haemost. 2020;18:1094-9.
- 18) Thachil J, et al. J Thromb Haemost. 2020;18:1023-6.
- 19) Kimura Y, et al. Int J Mol Sci. 2021;22:12394.
- 20) Zhang W, et al. J Atheroscler Thromb. 2016;23:692-703.
- 21) Li M, et al. Sci Rep. 2016;6:19520.
- 22) Cheung KJ, et al. Cell Metab. 2007;5:115-28.
- 23) Murakami N, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34:44-51.
- 24) George J, et al. Circulation. 2006;114:2508-16.

Q 血清尿酸値が男性で高いのはどうしてでしょうか

- A**
- 1日の尿酸排泄量において男女による性差は認められない
 - 男性では、尿酸の再吸収亢進、あるいは分泌低下が起きている
 - 性ホルモンが尿酸トランスポーター発現に影響を与えている

ヒポクラテスの警句集にあるように(表1)、痛風の性差については古代から知られてきた。現代の日常診療においても、血清尿酸値は男性で高く、女性で低いことは多くの臨床医が実感するところと思われる。

現に、米国ミシガン州で6,000人の男女を対象に行われた疫学研究¹⁾では、男性全体の約7.4%、女性全体の約2.4%が高尿酸血症と考えられ、高尿酸血症は男性に多い。同研究ではさらに年代別に血清尿酸値を観察しており、男女ともに9歳までが最も低く、10歳以降に上昇し始める。その後、男性は15歳以降も上昇を続け25歳以上で横ばいとなるが、女性は15歳以降では上昇せず、横ばいで推移した後、50歳代で上昇に転じる。このような年代別血清尿酸値の変化から、血清尿酸値に性差が認められるのは性ホルモンの影響と考えられる。

ただ、ヒトでは尿酸産生過程に性差がなく1日の尿中尿酸排泄量に男女差は認められない。一方、尿酸クリアランス/クレアチニンクリアランス比で示される尿酸再吸収過程には性差があることが示されており、男性は女性に比べ腎臓における尿酸再吸収亢進が起きていると推測される。

腎尿細管における尿酸の再吸収は、主に近位尿細管管腔側に発現する尿酸トランスポーター URAT1と、基底膜側に発現する尿酸トランスポーター GLUT9により担われている。腎臓における尿酸再吸収が男性で亢進しているとすれば、URAT1、GLUT9の発現量が女性よりも多い可能性や、管腔内外の尿酸濃度勾配を形成するNa⁺モノカルボン酸共輸送体であるSMCTの発現変動により、細胞内から管腔側へ向けての尿酸の濃度勾配が大きくなり、URAT1による尿酸-乳酸交換輸送活性が亢進する可能性などが考えられる。

そこで、マウスを用いて尿酸トランスポーターの発現量に対する性ホルモンの影響を検討した。その結果、男性ホルモンであるテストステロンによりURAT1、

SMCT1の発現が増加し²⁾、女性ホルモンであるエストロゲン、プロゲステロンによりすべてのトランスポーターの発現が低下していた(表2)^{3) 4)}。したがって、思春期男性ではSMCT1を介したURAT1の輸送活性亢進により尿酸再吸収が亢進し、閉経前女性ではURAT1とSMCT1の発現量低下により尿酸再吸収が抑制されて、全体として「血清尿酸値は男性が高い」という性差が生じていると考えられる。

事実として、閉経後には女性の血清尿酸値が上昇することが確認されており、これも性ホルモンの関与を裏付けている⁵⁾。

表1 ヒポクラテスの警句集

- ・去勢された男性は禿げないし、痛風にもならない
- ・男性は(性交に耽る)思春期までは痛風にならない
- ・女性は閉経までは痛風にならない

表2 性ホルモンによるマウス尿酸トランスポーターの発現変化

mRNAレベル	URAT1	SMCT1	SMCT2	GLUT9	ABCG2
テストステロン	↑	↑	↓	↓	~
エストロゲン	~	~	~	~	~
プロゲステロン	~	~	~	~	~
蛋白レベル	URAT1	SMCT1	SMCT2	GLUT9	ABCG2
テストステロン	~	↑	~	↓	~
エストロゲン	↓	~	~	↓	↓
プロゲステロン	~	↓	~	~	~

URAT1:urate transporter 1
SMCT1:sodium-coupled monocarboxylate transporter 1
SMCT2:sodium-coupled monocarboxylate transporter 2
GLUT9:glucose transporter9
ABCG2:ATP-binding cassette transporter G2

文献4)より引用

References

- 1) MIKKELSEN WM, et al. Am J Med. 1965;39:242-51.
- 2) Hosoyamada M, et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2010;29:574-9.
- 3) Takiue Y, et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2011;30:113-9.
- 4) 細山田真. 性差, 高尿酸血症と痛風. 2015;23:127-31.
- 5) Akizuki S. Ann Rheum Dis. 1982;41:272-4.

Q

血清尿酸の治療目標値は、 男性と女性で分けて考えたほうがよいでしょうか

A

- 現状では高尿酸血症の定義、薬物療法による管理基準に男女で違いはない
- 性差を考慮した女性の治療目標値の設定には、介入研究が必要である
- 閉経前女性で血清尿酸値7.0mg/dLを超える場合は、患者背景の精査と生活指導を行う

高尿酸血症状態が長期に続けば、やがて尿酸塩沈着症としての痛風、尿路結石、痛風結節が生じ、尿酸塩沈着症が現れなくても、その他の生活習慣病の発症さらには心血管疾患を引き起こす可能性があり、高尿酸血症への介入が重要であることは男女を問わない。

また、前述のQで述べたように血清尿酸値には明確な性差があるが、血清尿酸の飽和濃度に男女で違いはなく、『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版』¹⁾では、高尿酸血症の定義に性差を設定していない。つまり男女関係なく、血清尿酸値が7.0mg/dLを超えるものが高尿酸血症であり、薬物治療を開始すれば6.0mg/dL以下に管理することが望ましいと推奨されている。

ただし、女性においては、血清尿酸値の飽和濃度である7.0mg/dL以下であっても、血清尿酸値の上昇とともに腎機能障害の進行リスク²⁾や、心血管系疾患のリスク³⁾⁴⁾の上昇が認められている。

30～85歳の健康な日本人集団13,070名を対象とした研究では、心代謝系疾患の発症リスクが最も低くなる血清尿酸値の範囲は、男性で5mg/dL未満、女性で2～4mg/dLであった(図1)⁵⁾。このような研究結果をもって、薬物治療を開始した場合の血清尿酸値の目標値について、男女別に設定することの妥当性を論じる向きがあるかもしれないが、本研究はあくまで観察研究であり、因果関係の推論は難しい。性差に配慮した血清尿酸値の治療目標値設定にあたっては、高尿酸血症患者を対象として、尿酸降下薬を用いた介入研究による証明が前提となるべきであろう。

なお、前述のQの通り、女性の血清尿酸値は50歳代で上昇に転じ、高尿酸血症発症のリスクが高まるが、臨床では稀に閉経前であっても血清尿酸値が7.0mg/dLを超える症例に遭遇する。閉経前女性で血清尿酸値が高い場合は、高血圧や2型糖尿病または耐糖能異常、脂質異常症、肥満、アルコール過剰摂取、利尿薬使用などが疑われることから、潜在する疾患や生活習慣の精査を行う。そして、女性であっても血清尿酸値の増加や急激な変動、高値に注意を払い、尿酸降下薬の適応となるまでは十分な生活指導を行うことが勧められる。

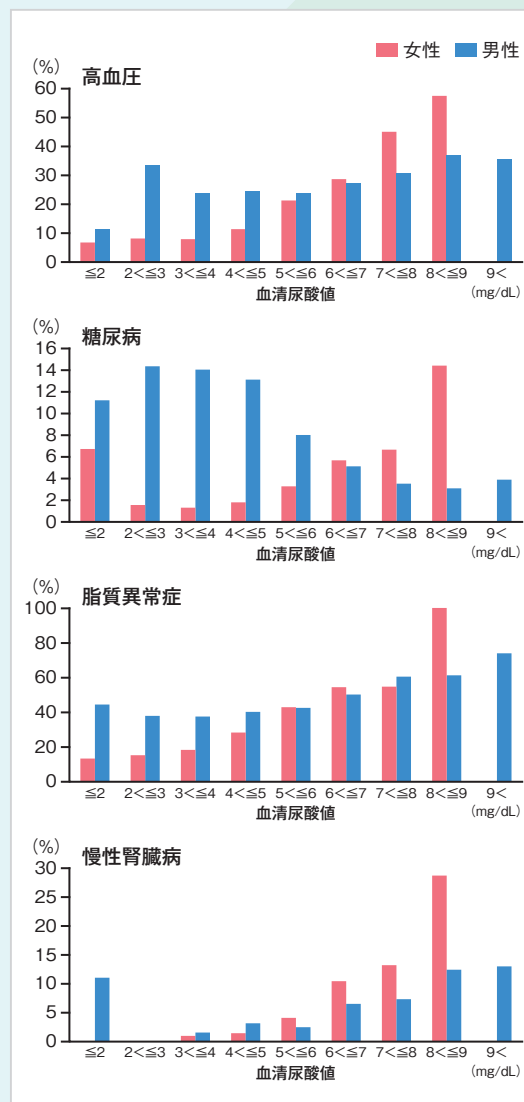


図1 ベースライン時(2004年)の
各血清尿酸値における疾患の有病率

文献5)より引用

References

- 1) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会(編). 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版(2019年改訂版). 東京: 診断と治療社; 2019.
- 2) Kumagai T, et al. Clin Exp Nephrol. 2017;21:182-92.
- 3) 久留一郎. 血圧. 2007;14:40-8.
- 4) 久留一郎, 他. Modern Physician. 2007;27:701-11.
- 5) Kuwabara M, et al. J Clin Med. 2020;9:942.

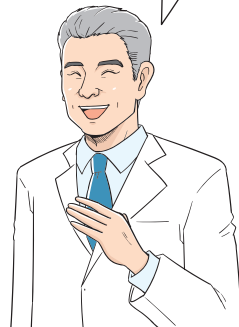
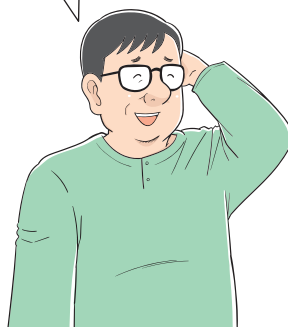
患者さんの 目線から

#04

治療継続

薬や生活習慣の改善を
続けるって大変ですね

何事も“続ける”って
難しいものです



患者の安川さん

健診で高尿酸血症が判明した48歳、働き盛りの男性会社員。尿酸値は8.6mg/dL。

大山先生

痛風外来の担当医。

前回、高尿酸血症の薬物治療の説明を受け、
服薬を開始した安川さん

尿酸値を下げる薬を
お出しますね

併せて、生活習慣の改善にも
取り組みましょう！

安川さん、最近
来られていませんね

そうだなあ
前回の受診から
3ヵ月…

後日

お待ちしていました
お変わりはありませんか

健康診断で尿酸値が
9.0mg/dLまで
上がってしまって…

結果

服薬をやめるとすぐに
尿酸値が上がり、痛風発作が
また起こってしまいます

これまで関節に溜まった
尿酸塩結晶を溶かして
消失させるには、
長い期間が必要です

尿酸値が下がっていたので、
もう大丈夫かと思って
しまいました

痛風発作もないし、
ビールも控えているから
大丈夫かなあと

症状がないのに
服薬や生活習慣の改善を
続けるって簡単なことでは
ないですね

これから
また一緒に
頑張りましょう

安川さん、中性脂肪の
値も高いですね

食習慣をもう一度、
見直してみましょう

一病息災で、
めざせ健康！

健康のために
今度は頑張ります

怒られなくてよかった～

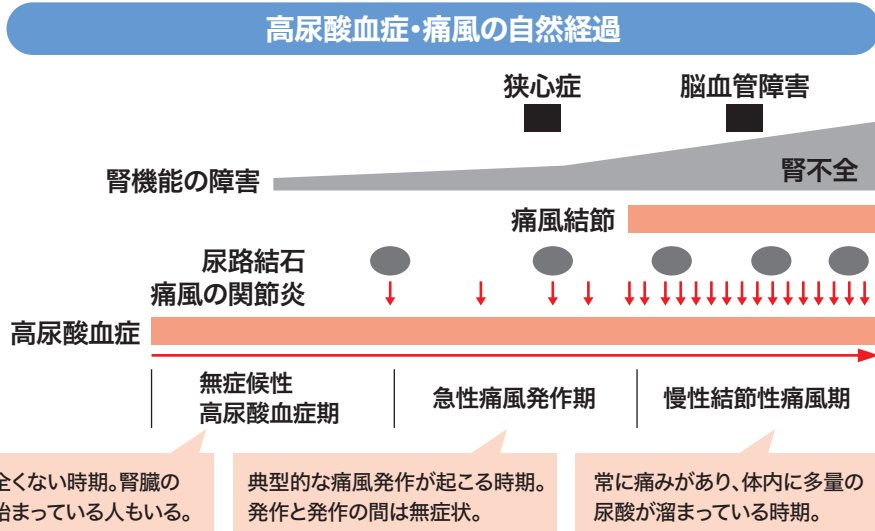
患者さんからの質問にどう答える？

尿酸降下薬で一時的に尿酸値が下がっても、服薬をやめてしまうとすぐに高尿酸血症の状態に戻ってしまいます。尿酸値は、体内での尿酸の溶解限界よりも低い6.0mg/dL以下を長期的に維持することが重要です¹⁾。



高尿酸血症はどのように経過する？

尿酸値を高いまま放置すると、体の各組織に尿酸塩結晶が徐々に溜まっていきます。痛風も発作がおさまれば症状はなくなりますが、進行すると発作を繰り返し、腎機能障害や心疾患、脳血管障害などの合併症のリスクが高まります。



文献 2)より引用

服薬による長期間の尿酸コントロールはなぜ必要？

約5年間にわたり尿酸値6.0mg/dL未満を維持していた痛風患者さんでも、尿酸降下治療を中止することで3年以内に約40%もの患者さんが痛風関節炎を再発したという報告があります¹⁾。その際、血清尿酸値が高いほど再発時期が短いこともわかっています³⁾。

コミュニケーションのPOINT

健診結果を活用し、患者さんの「健康」をターゲットにする

自覚症状のない高尿酸血症に対し、患者さんが治療のモチベーションを持ち続けることは容易ではありません。健診を受診している場合にはその結果を持参してもらい、健康維持へ向けた共有ツールとして活用することもあります。血清尿酸値以外も確認し、異常値があればアドバイスをすることで、患者さんが「親身になってくれた」と感じ、信頼関係の構築から治療の継続に役立ちます。



1) 日本痛風・尿酸核学会ガイドライン改訂委員会(編), 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版, 東京: 診断と治療社; 2018.
2) 山中寿, 尿酸値を下げたいあなたへ: 痛風予備軍への処方せん, 東京: 保健同人社; 2008.
3) Perez-Ruiz F, et al. Arthritis Rheum. 2011; 63: 4002-6.

読者へのアドバイス



2日間の尿酸降下薬の中断で血清尿酸値は元に戻るとされています。健康診断の際に、当日の尿酸降下薬を中止した場合でも、血清尿酸値が普段より高くなることがあります。朝食後の服用を指示している場合、患者さんは朝食を抜くと服用を中止していることがありますので、尿酸降下薬については食事を抜いても服用して構わないと伝えておくことをお勧めします。血清尿酸値の変動は痛風発作の誘発につながりますので、できるだけ規則正しい服用を指導してください。

東北医科薬科大学 若林病院

<https://www.hosp.tohoku-mpu.ac.jp/wakabayashi/>

宮城県仙台市若林区大和町 2-29-1



腎臓内科長・
人工透析センター長
安藤 重輝 先生

仙台市若林区唯一の総合病院

当院の前身は1979年に設立された東北通信病院であり、当初は日本電信電話公社（現・NTT）の社員のための病院でしたが、1年後には一般市民病院となりました。現在は、東北医科薬科大学の医学部附属病院であると同時に、ここ仙台市若林区唯一の総合病院となっています。宮城県そして仙台市は、人口に比して腎臓内科医が少ない地域です。そのため、当院は仙台市はもちろん宮城県全体、特に南部を中心に患者様を幅広く受け入れています。

外来の患者数は保存期腎不全では月に300人、新患は月に20～30人程度です。患者様の年齢層は幅広く、若い方から高齢の方まで満遍なく、男女にも偏りはありません。また、腎臓疾患の重症度もStage G3から透析導入期の方まで幅広く診察しており、維持透析患者様も多く受け入れています。

透析導入撲滅を掲げて「若林腎臓ドック」をスタート

透析療法はQOLを低下させるのみならず医療費の高騰、労働力の損失など社会的にも大きな問題となりえます。そのため当院では、透析導入患者様の減少を目標に掲げ、これまでの20年以上の腎臓内科医としての経験を活かし、透析を回避する治療に力を入れています。最も重要なことは、早い段階で腎臓内科を受診していただくということです。腎臓はかなり腎機能が低下してからでないと自覚症状が発現せず、また一度低下した腎機能は回復しないため、腎不全特有の症状が現れてから治療するのではなく、尿所見異常、腎機能低下などを指摘された際は無症状でも受診していただきたいと思っています。

各施設には紹介をお願いするとともに、かかりつけ医をもたない患者様のために、健診センターとも連携して受診勧奨に努めています。健診で腎機能〔推算糸球体濾過量

(eGFR)、クレアチニン (Cr)] 低下、尿所見異常 (尿蛋白・潜血) を指摘された患者様にいかに早く腎臓内科の門を叩いていただけるかが最大の鍵、慢性腎臓病 (CKD) 医療の肝になりますから、市民講座でもこれらの検査値に異常があった場合には症状がなくても腎臓内科を受診するよう呼びかけています。また、患者様啓蒙のためのポスターを各健診クリニック様で掲示していただいたり、独自に作成したAndoismのパンフレットを配布したりしています。

さらに当院では紹介状などは一切不要で、どなたでも受診可能な「若林腎臓ドック」をスタートさせました。この「ドック」というネーミングは、腎臓を身近に感じていただきたいという狙いがあることで、診療自体は保険診療となります。初回受診日を検査のみとし、2回目に腎臓専門医が診察するという新たなスタイルで、より受診しやすく待ち時間も抑えることが可能です。

高尿酸血症の管理は腎不全予防の4本柱の1つ

できるだけ早く腎臓内科に受診いただいて患者様に腎臓に興味をもっていただくと同時に、腎臓内科としては腎保護のためにできることは徹底的にやる、悪い因子は取り除くという姿勢で診療に臨んでいます。取り除くべき因子としては、血圧や糖尿病、脂質の管理に加えて、痛風だけではなく動脈硬化など血管合併症のリスクにもなりうる無症候の高尿酸血症も重視しています。高尿酸血症は合併症予防という観点で管理すべき4本柱の1つだと考えています。

高尿酸血症といっても、当院では痛風発作を起こすような患者様は決して多くありません。ただ、腎不全の合併症としての高尿酸血症や腎不全に対して用いられる利尿薬などの薬剤誘発で血清尿酸値が高くなっている患者様もいますので、割合としては全体の3～4割程度ではないかと思っています。

そういった患者様に対して、まずは栄養士さんに生活・食事指導をしてもらいますが、やはりそれだけでは行き届かず、尿酸降下薬を使わざるをえないケースが多いというのが現

実です。痛風発作の予防という意味では、血清尿酸値 7.0 ~8.0mg/dLが目安ということになるでしょうが、腎不全の予防という意味であえて低めの設定にして、6.0mg/dL以下に保つことを目標に、これを越えれば尿酸降下薬の使用を考慮します。

尿酸降下薬は、従来、副作用の懸念から腎障害がある患者様には使いにくかったのですが、新規キサンチン酸化還元酵素 (XOR) 阻害薬に関しては、腎障害があっても通常用量を投与できるなど非常に使いやすく、以前より腎不全予防に力を入れることが可能になり、透析に至ってしまった患者様でも使うことが可能です。たとえば、透析導入によって尿酸降下薬をやめられる患者様もいますが、透析後にも高値を示すような患者様では尿酸の過剰産生が想定されますから、積極的にXOR阻害薬を使用しています。

患者様それぞれの年齢や性格も踏まえた投薬開始と服薬指導

高尿酸血症のある方は肥満や高血圧、糖尿病、脂質異常症などを複合的に合併することが多いですが、これらを生活習慣の改善によって管理することは容易ではありません。また、喫煙者の方が禁煙するのも難しいでしょうし、喫煙していないのに数値が悪化する方もいらっしゃいます。うまく薬剤を使っていくことが重要になるわけですが、患者様のなかには「一生飲むことになるのは…」と薬を飲むことを嫌がる方もおられます。また、高尿酸血症に関しては、痛風発作を起こしうることが知られていますが、特にメタボリックシンドロームが併存している場合に腎障害や血管障害を起こしやすいことはご存知ない方が多いですから、丁寧かつわかりやすい説明が求められます。

具体的には「尿酸値が高いということは、たばこを1日10本吸うのと同じことです」とお話しすることもあります。毎年、数値が悪くても服薬を始める決心がつかず何年も経ってしまっているような方には、「あなたは頑張っています。でも頑張ってもこの値だということは薬でコントロールする必要があります」というようにお話しします。肥満であってもコレステロール値が正常な方もいますが、高齢者でもコレステロール値が高い方もいますから、脂質異常症治療薬であれば、「お酒の強い・弱いと同じで、あなたは残念ながら体質的にコレステロールを代謝する能力が低いので、それを助けるお薬を1錠、まず飲んでみてはどうですか」といってお勧めすることもあります。患者様の意思を尊重することも大切ですが、増悪因子を漫然と放置してしまうのは避けたいと思っています。

生活習慣の改善が難しいということだけでなく、特に高齢者では食事制限が必ずしも適切でない場合もあります。たとえば食事療法として、尿酸値を下げるため高プリン体食を避けるということが蛋白質の摂取量低下に繋がって、栄養失調をきたすおそれもあります。また、神経質な性格の方で真面目に食事療法をしようとするあまり、常に食事制限のことばかり考えて気が休まらない様子を目にすることもあります。高齢者では特に、ある程度食べてもらうほうがいいのです。透析をしていたとしても、たとえば80歳になって「あれを飲むな、これを食べるな」と、薬を減らすために食事を管理するというのは、私はナンセンスだと思っています。むしろ「夏はおいしいからビールも飲みなさい」ということもあ

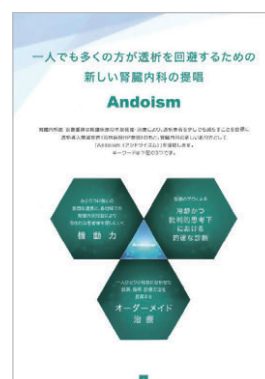
ります。それによって、患者様ご自身が食事を振り返られて、ビールを減らすこともあるでしょう。食事指導も服薬指導も、患者様の年齢や性格に合わせて、患者様の気持ちを汲んで行うように努めています。こうしたなかで、尿酸値に関しては使いやすい薬剤を手にしたことで医師側も管理が容易になったと感じています。この超高齢社会においては、以前よりも腎臓機能を長くもたせる必要がありますから、患者様が不要なストレスを感じることなく治療を継続できる環境をつくるのが大切です。

一人でも多くの方が透析を回避するための新しい腎臓内科を“Andoism”のもとに広めたい

このように当科では、腎臓疾患の早期発見・治療により透析患者様を少しでも減らすことを目標に、透析導入撲滅宣言のもとに診療を続けています。そしてこうした腎臓内科の新しいあり方を、“Andoism”として提唱しています。“Andoism”の3つのキーワードは、かかりつけ医との強固な連携と各地域での腎臓外来開設により潜在的な患者様を探しにいく「機動力」、腎臓のプロによる「冷静かつ批判的思考下における的確な診断」、そして患者様一人ひとりの背景に合わせた投薬・指導・診療方法を提案する「オーダーメイド治療」です。

日本には透析治療を受けている患者数が約33万人にも上ります。腎臓は実は肝臓と並んで症状が出にくい「沈黙の臓器」であり、腎臓疾患は静かに襲ってきます。管理しているつもりでもeGFRが低下したり蛋白尿がみられるというのは、何かがおかしいわけです。腎臓のプロとして冷静かつ批判的な目をもって、必要があれば腎生検を行って確定診断をすることも大事でしょう。当院での受診のスタートが透析だという患者様でも、時系列でデータをみると実際には腎炎で、それが手遅れになってしまっていたという患者様もいらっしゃいます。患者様は「真面目にやってもゆっくり進行したら、そろそろ潮時だろう、10年前からいわれて、この状態がきた」という覚悟ができていて透析になってしまっても仕方ないと思うかもしれませんが、10年前にきちんと診断できていれば腎炎の治療をすればよかった、治るはずだったという方も多く隠れているのです。そんな患者様を増やそうとしないよう、経験をもってそれを見極めるのが私の仕事だと思っています。

きちんと取り組みれば透析は防げます。今後もマンパワーの許す限り、宮城県全体に幅広く“Andoism”を浸透させて、透析導入撲滅を目指していく所存です。



写真

“Andoism”のパンフレット

Andoismのキーワードの1つである「機動力」として、若林病院HPには簡易な紹介状の「かかりつけ医連携パス」も掲載している。

医療法人ほそや医院

<https://www.hosoya-iin.or.jp/>

岡山県井原市七日市町102



院長 細谷 武史 先生

生後1ヵ月から看取りまで 年齢も疾患も幅広く対応

当院は、1995年に現在名誉院長である父・細谷 正晴が内科・小児科・皮膚科を標榜して開業しました。父は理学部を出て民間企業に勤めた後に医師になった人で、私自身も農学部から医学部に入り直し、後に医師の道に進みました。高校生の頃は素直に医学部にいこうとは思えず、迷いの多い時期を過ごしましたが、今となっては医師の仕事が楽しく、「この道しかなかった、医師になってよかった」と思っています。2012年に、父と同じ岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学に入局しました。もともと地域医療に携わりたいという思いが強くあったため、いわば守備範囲の広い同科で経験を積み重ねたことが今につながっています。2021年4月に当院の院長に就任し、現在は名誉院長と私、呼吸器を専門とする副院長の3診体制で診

療しています。患者さんは一般内科が6割、小児科2割、皮膚科2割となっており、生後1ヵ月のお子さんから現在は109歳の高齢の方まで、幅広い年齢層の方に来院いただいております。赤ちゃんの診療から看取りまで、年齢層も疾患も広範囲にフォローしているところが当院の特徴といえます。

患者さんには診療時間外でも困ったことがあったら連絡してもらえよう、私や名誉院長の携帯電話の番号をお伝えしています。そう多くはありませんが、「子どもが洗剤を飲んでしまった」、「蜂に刺されたから診てほしい」といった電話がかかってくることもあり、そのように何でも相談してもらえることが“よいかかりつけ医”の在り方ではないかと考えています。時折、診断、治療に難渋することもあります。その場合は自ら調べたり、知り合いの先生方にご相談させていただいたりしておりますが、私自身、専門以外の疾患を勉強し、幅広い知識を得ることを楽しく感じており、“よいかかりつけ医”に繋がるものと考えております。

高尿酸血症の治療提案は 患者さんに合わせ、根気よく丁寧に説明

患者さんは1日100～110人ほど来院され、月間では2,700～3,300人程度になります。高尿酸血症の患者さんは年間で約370人診療しており、季節にもよりますが痛風発作で来院される患者さんは月3～4人程度です。痛風患者さんには痛み止めの処方と採血をして、1週間後にその結果をお知らせするために来院いただきます。痛風発作時の採血では血清尿酸値が必ずしも高くは出ませんが、『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版』の治療アルゴリズムの図をお見せしながら薬物療法の必要性を説明し、血清尿酸



写真1 キッズスペースを備えた待合室

値の目標値が6.0mg/dL以下であることもお伝えしています。無症候性的高尿酸血症の場合、治療については患者さん個々のニーズや性格を見極めながら提案し、薬物療法に抵抗のある患者さんには食事療法や運動療法を指導して、経過観察につなげられるようにしています。当院は私が糖尿病専門医であることから、持続皮下インスリン投与（CSII）やセンサー付きポンプ療法（SAP）なども行っている糖尿病の患者さんも多く、そのように合併症のある患者さんには尿酸値が高いことのリスクを伝えてから薬物療法を勧めます。糖尿病で定期的に通院されている高尿酸血症の患者さんで、尿酸降下薬も併せて服薬し良好にコントロールされている方では、クレアチニン値も維持されていることが多く、無症候性的高尿酸血症の治療も重要であると感じています。一方で、その必要性を患者さんに理解していただくことは容易ではなく、今後、新たな合併症が生じる可能性などを説明しますが、あまり強く勧めるとその後は来院されない患者さんもおられるため難しいところです。

生活指導は多くを求めず できそうな範囲で提案する

飲酒指導には福山市民病院さんが考案された“アルコールの飲み方3か条”活用しています。①1日の飲酒量は純アルコール量20g以下にする、②休肝日を2日以上つくる、③つまみの塩分に気をつけるというシンプルな内容で、そのなかでも特に②を強調しています。私自身、お酒が好きですので一口飲んでしまえば20gで止まらない気持ちはよくわかります。患者さんに共感をもって、飲まない日をつくる提案をしています。

運動については、疾患にかかわらず高齢になれば足の筋力が日常生活動作（ADL）の維持に重要となってきます。とはいえ、筋トレはハードルが高いため、自分のできる範囲で歩く時間を増やすように伝えています。その際に、「昨日の自分よりも1分でも2分でもいいから運動時間を増やしていく」ということと、「少ししんどいなというぐらいを続ける」ようにお伝えしています。地域柄、自動車での移動が中心で歩数が少ない方が多いですから、スーパーに徒歩でいくのは無理であっても、入店後に逆サイドから回っていくなど、できる限り歩数を増やせるようにアドバイスをしています。

2か月に一度は管理栄養士さんに個別の栄養指導をお願いしています。コロナ禍の前は糖尿病教室も行っていたのですが、現在は食事療法に特化した栄養教室を開催し、時節に合わせたテーマなどを設定して情報提供をしています。また、岡山県には岡山県糖尿病対策専門会議による“おかやま糖尿病サポーター”という認定制度があり、当院の看護師3人がこれを取得し、採血の際などに生活指導をしてくれています。



写真2 検査室

服薬継続には患者さんを褒めること

高尿酸血症は自覚症状がないことから治療継続の難しさがあり、食事療法や運動療法に地道に取り組まれる方は3割程度というのが実感です。服薬の継続についても、私自身、毎日薬を飲むことは大変だと思いますから、30日分の薬を処方した患者さんが「5錠残っている」とおっしゃった場合には、「5錠しかあまっていないんですか。ほとんど飲めているじゃないですか!」というように、とにかく患者さんを褒めて盛り上げるように心がけています。また、電子カルテでグラフが出せますので、血清尿酸値の数値が改善していることを視覚的にお見せすると、それが励みになるようです。

患者さんが笑顔になれる医院に

岡山大学でご指導いただいた、私と父の共通の恩師である小倉俊郎先生（岡山大学名誉教授、現・医療法人明芳会佐藤病院 院長）は、「病院は気持ちが下がる場所だから、楽しい雰囲気を中心掛け、笑顔になって帰ってもらおう」という持論をお持ちでした。当院もその通りのコンセプトで、患者さんとの会話を楽しむというスタンスで診療にあたっています。今後も、何でも相談いただける敷居の低い医院でありたいと思います。一方で、当院のある岡山県井原市は人口が年間約500人減少しており、より広域から当院を選んでいただける専門性の担保も重要と考えています。当院は私が糖尿病、副院長が呼吸器を得意として専門性の高い治療を提供しており、名誉院長ががんのターミナルケアなども手掛けています。間口の広さと専門性をバランスよく兼ね備え、地域の皆様の役に立つ医院であり続けたいと考えています。

河村 優輔 先生



2013年3月 防衛医科大学校 卒業

2013年6月～2015年5月 防衛医科大学校病院・自衛隊中央病院 初期研修医

2015年6月～2016年7月 航空自衛隊 下鶴島分屯基地医務室

鹿児島大学大学院 医学部総合研究科 糖尿病・内分泌内科学

2016年8月～2017年7月 航空自衛隊 防府北基地医務室

山口県立総合医療センター 糖尿病・内分泌内科

2017年8月～2019年7月 防衛医科大学校病院

総合臨床部・内分泌内科 専門研修医

2019年4月～2019年6月 虎ノ門病院 内分泌代謝科(内分泌部門)

2019年8月～2020年9月 航空自衛隊 横田基地医務室

2019年8月～ 防衛医科大学校病院 総合臨床部・内分泌内科

2020年10月～ 防衛医科大学校 医学研究科 分子生体制御学講座

所属学会：日本痛風・尿酸酸化学会 評議員、認定痛風医、日本内科学会認定 認定内科医、日本宇宙航空環境医学会 宇宙航空医学認定医、日本内分泌学会、日本人類遺伝学会、日本疫学会、日本癌学会、日本ヒト細胞学会、下垂体患者の会

持ち続けた医師への思いは カルチャーショックを経て誇りへと

医師になりたいという思いは、病弱だった子供の頃から持ち続けていました。体の仕組みに興味があり、小学校の休憩時間にノートに臓器の模写をするなど、ちょっと変わった子供だったかもしれません。中学高校生の頃には母が脳腫瘍の手術を受けたこともあり、「将来は脳外科医に」と思っていました。ドラマ『Dr.コトー診療所』で妊婦さんが自衛隊のヘリコプターで搬送される場面を見て、「自衛隊のお医者さんも面白そうだな」と思ったことが防衛医科大学校に入校したきっかけでした。

防衛医科大学校での学生舎の生活は入校当初、同じ時間に寝起きし、服装、食事と同じ、外出には規制があるなど、カルチャーショックの連続でした。広島市で平和教育を強く受けてきたこともあり、入学して最初に迷彩バッグをもらったときは「間違いだったかも」とさえ思ったものです。それでも、医学科4年時に、東日本大震災の災害派遣で先輩医官や自衛官が頑張る姿を目の当たりにしたり、コロナワクチン接種の支援や各基地の隊員さんと一緒に仕事をしたりするなかで、今では自衛隊医官になったことに誇りを感じ、国を守る素晴らしい仕事に就けて幸せだと感じています。「僕は警察官だから国民の生活を守るのが仕事だけど、優輔は国と国民の健康を守るんだな」と15年前にいわれた祖父の言葉を思い出します。

病気に苦労した一方で、 研究の面白さに目覚めた大学時代

大学では、せっかく自衛隊に入ったので格闘技系を！と思いレスリング部に入部しただけでなく、分子生体制御学講座教授の松尾洋孝先生に憧れ、分子医学研究部(Molecular Medicine Research Club: MM研)にも所属していました。

学生舎では朝6時半の点呼の後、朝食までの30分間は腕立てや筋トレ、授業が終わればまた筋トレにレスリングの練習、といった生活でした。その最たるものが並木祭(年に1回の文化祭)で、徹夜をして、もつ煮を作ってビールを飲み、またもつ煮を食べて筋トレをして、という3日間はとてもよい思い出です。仲間とのつながりや一緒に頑張ることが楽しかったのだと思います。

一方、MM研では松尾先生や同じ講座の中山昌喜先生のご指導の下、定期的な抄読会や勉強会、実験に解析だけでなく、学会発表・論文作成などを行い、研究の面白さを知ることができました。実は私の研究への興味は、通っていた幼稚園の目の前にある研究所の研究者だった父の姿を目にした頃にまでさかのぼります。MM研の活動は21時から23時の自習時間ということになっていましたが、時間を忘れて没頭し、研究室から直接朝の点呼に向かったこともありました。主なテーマは「尿酸代謝」で、分子生物学、遺伝学、疫学、バイオインフォマティクスといったさまざまな観点から総合的に勉強させていただきました。Gordon Research Conferenceや国際プリン・ピリミジン学会などの国際学会での発表も経験し、英語論文執筆にも関わる機会を得るこ

とことができました。また、憧れであったハーバード大学やMassachusetts General Hospitalの見学、現地の大学生と「負けたほうがストロングビールを1杯飲む」というアームレスリング勝負をしたこともいい思い出です。今こうして振り返ると、とても楽しい6年間だったと思います。

苦労したことは先端巨大症を発症したこと。なぜ自分かと思ひ悩み、成長ホルモンの影響で体型がごつくなったり顔貌が変わったりしたせいで、外見を気にして夜間しか外を歩けなかった時期もありました。卒業後の2015年に、虎の門病院の山田正三先生に手術していただいた後は、「せっかく助けていただいた命なので、しっかりと勉強して臨床と基礎、両方頑張ろう」と思えるようになりました。ありがたいことに、今も術後の後遺症なく過ごさせていただいております。

基礎研究と自身の病気や経験を臨床に活かしたい

卒業後、医官としての最初の勤務地は、『Dr.コトー診療所』のモデルとなった瀬戸上健二郎先生がいらした下鶴島でした。医療機器などが十分でないなか、身体的な特徴を含め患者さんが診察室に入ってきてから出ていくまでのすべてが情報源、診察だということを学びました。また、魚釣りやトライアスロンチームに参加するなど地域の方との交流も多く、ちょうど術後でしたので、自然豊かで星も綺麗な環境で過ごせたことはよかったと思います。

尿酸の研究では、卒業後も松尾先生のご指導の下、血清尿酸値の変動に関わる尿酸トランスポーターや痛風、高尿酸血症の主要な遺伝子、尿酸値正常群と痛風患者を比較したGWAS解析などに携わってきました。最近では分子疫学的アプローチを用いて、無症候性的高尿酸血症患者が痛風発作を起こすメカニズムやその遺伝要因の検索をしています。この成果は2019年にAnn Rheum Dis誌から報告させていただき(Kawamura Y, et al. Ann Rheum Dis. 2019. Impact Factor: 2022年10月現在 28.2)、Ann Rheum Dis誌の「Most Read Articles」の6番目に選出されただけでなく、Nat Rev Rheumatol誌やGout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) という学術集会の「The Year in Review: Gout Pathophysiology」でも取り上げられるなどの評価を受けました。さらに、尿酸値が低い集団のなかでのURAT1やGLUT9などの尿酸トランスポーター遺伝子の機能低下型変異に関わる腎性低尿酸血症の割合などを解析し、それらに基づき、より実践的な診断法を提案する論文を2021年にBiomedicines誌に報告しました(Kawamura Y, et al. Biomedicines. 2021.)。

これまで、内分泌代謝内科専攻医師として、先端巨大症や甲状腺疾患、糖尿病、脂質異常症などの多くの患者さんを診させていただきました。今後は「尿酸代謝」を中心に、内分泌代謝学との関連分野や自分の病気である先端巨大症についても、今勉強させていただいている遺伝疫学的アプローチを含めた、知識や技術を使って研究していければと思っています。



帝京大学薬学部臨床分析学研究室 講師

福内 友子 先生

2002年 広島大学医学部総合薬学科 卒業
 2004年 広島大学大学院医歯薬学総合研究科薬学専攻 博士課程前期 修了
 広島国際大学薬学部 助手
 2007年 広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医科学専攻 博士課程 修了
 2008年 広島国際大学薬学部 助教
 2009年 武蔵野大学薬学部・薬学研究所 助教

2011年 帝京大学薬学部 助教
 2018年 帝京大学薬学部 講師
 (現在に至る)

所属学会：日本痛風・尿酸核学会、日本薬学会、日本生化学会、日本神経化学会

化学が好きで薬学部に

出身は愛媛県の西端にある八幡浜市という、みかんの段々畑が続く、海沿いののどかな街です。高校へは自宅から一山越えて、自転車を1時間近く漕ぎながら通学をしていました。部活をする余裕はなく、授業が終わるとすぐにまた自転車でしたので、高校時代はまるで「自転車部」に所属しているようでした(笑)。

「授業中、ぼーっと窓の外をみていた子」といわれたこともあり、勉強ものんびりしていたかもしれませんが、理科の科目、化学や生物の授業には熱中しました。実験で手を動かし、ノートにまとめる作業が大好きで、自分には薬学部が向いているかなと漠然と思い広島大学医学部総合薬学科に進学しました。

都会の大学を夢見て実家を出ましたが、1年生が通う東広島キャンパスは「実家より田舎」(笑)で、田んぼだらけの環境でした。遊ぶ場所もなく、毎日友達の家に入り浸るようになりました。それがとても楽しかったです。学部を超えた友人もたくさんでき、今振り返ってもよい思い出です。

働きながら博士号を取得

学部生時代は有機化学の研究室に所属していましたが、木村栄一教授の退官に伴い、修士課程で生体機能分子動態学研究室(当時・太田茂教授主宰)に移り、プリオン病の治療薬開発をテーマに研究を進めることになりました。

当時、プリオン病は未知のもので、原因すらわかっていない状況でしたが、スクリーニングされた治療候補化合物について誘導体化を合成し、効果を評価するなか、少しずつ研究が進む手ごたえを感じられて、やり甲斐がありました。

そんななか、新設の広島国際大学薬学部での研究室の立ち上げに声をかけていただき、薬学部教員として働き始めることになりました。そこで主に教育に携わりながら、仕事を終えると車で40分の広島大学に移動して実験を続け、「SOD (superoxide dismutase) 様活性を有するプリオン病治療薬の開発」で博士課程を修了しました。

食品分析の難しさから面白さに気づく

その後、武蔵野大学薬学部を経て、2011年からは太田教授のご紹介もあって帝京大学薬学部臨床分析学教室(当時・金子希代子教授主宰)に移ることになりました。

研究室で最初にいただいたテーマが、ビール中のプリン体含有量の測定でした。そこで直面したのが、泡立つ試料を正確に測り取る難しさです。

振ってから泡を濾紙で取り除く、超音波を掛けて泡を出し切るなど、いろいろ試してもうまくいかず、最後にふと、泡を溶かし込めばよいのではないかと思いついたのがヒットしました。水酸化カリウムをあらかじめ混ぜて塩基性にすることで炭酸ガスを溶かす方法で、これを使えば泡立つ試料でも簡単に取り扱うことができるようになります。

金子先生の教室の研究成果として、食品中プリン体含量の一覧がごく当たり前のように活用されています。しかし、先生自身、「これは卒業生の誰々さんのこういう苦労があって…」と覚えておられるほど、1つ1つの食品にストーリーがあります。私自身もそうした苦労を経験して、食品分析の奥深さ、面白さにめざました次第です。

プリン体分析研究のさらなる発展をめざして

これまで経歴が転々とするなか、プライベートと仕事との両立に悩んだ時期もありました。金子先生に出会えてようやく、やりたい研究とライフステージの歯車が噛み合い出した気がします。

現在、未就学児の子ども2人を抱えながら、その日にできることを考え、その日のうちに終わるのが精一杯の日々です。今はそういう時期なんだと割り切り、子育てが落ち着けば、さらに研究に力を入れていきたいと考えています。

食品のプリン体測定に関しては、高尿酸血症・痛風患者さんの食事療法での活用はもちろん、世の中の健康志向の流れも受けて、食品関連企業からの測定依頼も多く、社会的に大きな価値とニーズがあります。ぜひ、次世代にも引き継いでいけるよう、私が橋渡し役となって頑張っていきたいです。また、プリン体は生物が存在するために必要なエネルギー源であり、老化やがん、糖尿病などさまざまな疾患にプリン代謝の変化が関与しているともいわれています。今後、これらを分析化学の見地からエビデンスを蓄積することで明らかにしながら、疾患横断的にプリン体研究を発展させていきたいと思っています。



プリン体を減らすレシピ

#04

マグカップ de もずく酸辣湯



忙しい人でも簡単に作れる

『マグカップスープのレシピ』、

今回はもずく酢を使った酸辣湯(サンラータン)です。

もちろん尿酸値の高い方のために

プリン体も少量です。

帝京平成大学薬学部 教授／
日本痛風・尿酸核学会 理事長

金子 希代子 先生

株式会社フォーラル
管理栄養士

孰賀 佳冬 先生



(1人分) エネルギー：149.0 kcal／たんぱく質：11.6 g／脂質：9.9 g／糖質：3.3 g／
食物繊維：1.1 g／食塩相当量：0.7 g／プリン体量：24.4 mg
エネルギー産生栄養素バランス (PFC) = P:31.1% F:59.8% C:9.1%

※エネルギー産生栄養素バランス(PFC)：

エネルギーを産生する栄養素(Protein：たんぱく質・Fat：脂質・Carbohydrate：炭水化物)のエネルギー比率を示したもの。



材料(2人分)

もずく酢：1パック

豆腐：小1パック

たまご：2個

水：200cc

鶏がらスープ：少々

ラー油：少々



つくりかた

- ①マグカップにもずく酢を入れ、くずしながら豆腐を加える
- ②たまごを割り入れ、水、鶏がらスープを加えてから黄身にいくつか穴をあける
- ③レンジで3～5分温め、最後にラー油をかけたらできあがり!

管理栄養士からひとこと



マグカップ1つでつくる簡単レシピ!

もずく酢の酸味を活かした酸味と辛みがおいしいレシピです。冷たいイメージが強いもずく酢を、寒い冬にも合うようにしました。葉物やきのこ類もよく合うので、好みの食材でアレンジを楽しんでください。

コメント



簡単に作れる美味しいスープは有難いですね。

海藻類はミネラルや食物繊維が多く、尿酸値の高い方は積極的に食べてほしい食材です。

海藻類のプリン体は、乾燥品100gの量で記されています。乾燥もずく：15.4mg/100g、乾燥昆布：46.4mg/100g、乾燥ひじき：132.8mg/100g、乾燥わかめ：262.4mg/100g、乾燥海苔：591.7mg/100gと、多いものや少ないものが混在していますが、いずれにしても、実際に食べる量の2g前後で計算すると、0.3～11.8mg/2gと少量です。心配せず、積極的に食べてください。豆類のプリン体も20～50mg/100gと少ないので、おすすめです。

大豆のプリン体は海藻類よりは少し多め(乾燥大豆：172.5mg/100g、枝豆：47.9mg/100g、納豆：113.9mg/100g)ですが、栄養価が高いと考えて、食べ過ぎにならない程度に食べるのがよいと思います。尿酸値が高いと、痛風になるだけでなく心筋梗塞などのリスクも上がることがわかっていますので、食生活に注意してください。



おすすめレシピ



エキスパート



UP-TO-DATE



バーチャル展示ブース



痛風・高尿酸血症



Grow up



Cross Talk



座談会



Current Lecture



Q&A



施設紹介

1st ANNIVERSARY

高尿酸血症.jp

高尿酸血症.jpは、
1周年を迎えました。

これからも高尿酸血症・痛風に関する
さまざまなコンテンツを更新予定ですので、
引き続き、お役立ていただけますと幸いです。

<https://kounyousan.jp/>

スマートフォン等のカメラ機能を使って
QRコードにかざしてください。



← 新規会員登録方法は裏面をご覧ください

NEXT ISSUE

次号予告
2023年 No.1

尿酸

高尿酸血症をマネジメントする

NEXT Stage

2023年 No.1

テーマ：高尿酸血症とCKD

対談 Cross Talk

CKDにおける尿酸管理の重要性

Current Lecture 専門医による疾患解説

高尿酸血症によるCKDのメカニズム

Q&A 専門医に聞く、治療のABC

Q. CKD合併の高尿酸血症患者への薬剤選択

医療コミュニケーションスキルアップ

患者さんの目線から

検査技師

施設紹介

若手研究者紹介 新しい風～NEXT Generation～

プリン体を減らすレシピ



富士薬品

〒330-9508 埼玉県さいたま市大宮区桜木町4丁目383番地