

代謝・栄養疾患としての高尿酸血症・痛風と プリンヌクレオチド／尿酸代謝

岡 純

東京家政大学家政学部栄養学科

Hyperuricemia and Gout as Metabolic Disorders, and
Purine Nucleotide and Uric Acid Metabolism

Jun Oka

Tokyo Kasei University

Hyperuricemia and gout are included among such lifestyle-related diseases as obesity, diabetes, hypertension and dyslipidemia. Hyperuricemia involves the serum urate level exceeding the solubility limit, the resulting crystalized urate deposits causing gouty arthritis and a renal disorder induced by gout. Uric acid is an end product of purine nucleotide degradation. This review summarizes recent biochemical and molecular biological data from principally Japanese studies on purine nucleotide biosynthesis, uric acid formation and its renal excretion. The Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism published in 2001 guidelines for the management of hyperuricemia and gout in order to standardize the diagnosis and therapy of these disorders. These guidelines define hyperuricemia as a urate concentration of over 7 mg/dl in the blood, indicating the solubility limit based on the physicochemical properties of urate. The required change of patients' lifestyles, including dietary habits, is also reviewed

Jpn. J. Nutr. Diet., 63 (1) 3~12 (2005)

Key words : hyperuricemia, gout, purine nucleotide metabolism, renal function, dietary treatment

I. はじめに

1996 (平成8)年12月, 厚生省 (現・厚生労働省) では, 加齢に着目した従来のいわゆる成人病の発症・治療・予防に生活習慣が深く関与していることから新たに「生活習慣病」という概念を導入した。これら非感染性の慢性疾患は, 発症の誘因となる生活習慣をはじめとする危険因子に長期間暴露を受けて発症するので, 疾病の発症予防には健康的な生活習慣形成による「一次予防」が以前に増して重視されるようになったわけだが, この生活習慣病には, 肥満症, 2型糖尿病, 高脂血症, 高血圧症, 動脈硬化, 狭心症・心筋梗塞, 脳血管障害, 歯周病などとともに高尿酸血症が挙げられている。

さらに, 日本肥満学会は, 医学的見地からみて治療を必要とする肥満については「肥満症」と診断し, 一般的な肥満とは区別して対応している¹⁾。肥満症の診断には, 体格指数 (BMI) 25以上で内臓脂肪型肥満か, もしくは肥満に関連し, 減量を要するまたは減量により改善する10個の健康障害のいずれかを有することが条件とな

っている。その健康障害のなかには脂肪肝も含めて7個の代謝異常状態があるが, その1つに2型糖尿病・耐糖能異常とともに高尿酸血症・痛風が挙げられている。

厚生労働省の「平成14年度糖尿病実態調査」では, 全国で「糖尿病が強く疑われる人」は約740万人, 「糖尿病の可能性を否定できない人」は約880万人と推計され, 両者を合計すると約1620万人, 成人の6人に1人は糖尿病かその予備軍である。また, 同じく厚生労働省の「平成14年度国民医療費の概況」によれば, 糖尿病の1年間の医療費は1兆1250億円にも上る。糖尿病が「国民病」と言われる所以である。

確かに痛風は糖尿病に比べると患者数はそれほど多くはないが, 日本では昭和30年代から増えはじめ, 厚生省の「平成10年度国民生活基礎調査」では約59万人の通院患者がいると推定されている。痛風は, 男性に多い病気であり, 現在でも変わらず9割以上の患者が男性である。最近では中高年ではなく30代で発症する人が最も多くなり, 若年化する傾向にある。

キーワード：高尿酸血症, 痛風, プリンヌクレオチド代謝, 腎機能, 食事療法
(連絡先：岡 純 〒173-8602 板橋区加賀1-18-1 東京家政大学家政学部栄養学科 電話・FAX 03-3961-8026
E-mail okajun@tokyo-kasei.ac.jp)

一方、痛風の基礎病態である高尿酸血症については、男性を対象とした健康診断のデータで、その発生率は約20%前後という高値を示すことが多い（後述の文献3参照）。また、ある健診データで高尿酸血症が、高脂血症（コレステロール、中性脂肪）、肝機能異常（GPT、 γ -GTPなど）に次いで3番目に多くみられる異常で、8人に1人だったという結果もある。代謝・栄養疾患としての高尿酸血症・痛風は、「国民病」と言われる糖尿病に引けを取らず同じように昨今の罹患状況が憂慮され、また、患者の苦悩は強く、事態を軽視できない。

1. 尿酸と痛風

体内の尿酸は、血液などに溶け込んで成人男性で約1,200mgの体内プールを形成している。その体内プールに1日当たり600～800mgの尿酸が流れ込むが、そのうちの食品由来は100～200mg、あとの500～600mgは体内でのプリン生成およびその分解など代謝の結果である。そして、1日当たり500～600mgが尿中に排泄され、200mg前後が便などに排泄されることで体内プールは一定に保たれている（図1）。

痛風では、血液中の尿酸濃度の高い状態（体内プールの増大した状態）が長く続いた後に、体内にたまった尿酸塩が関節内に析出し関節炎が起こったり、腎髄質に間質性腎炎の所見が出現し、痛風腎と呼ばれるように腎臓

1日尿酸産生量
(600～800mg)
①生体内のプリン生成
②生体内のプリン体分解
③外来性のプリン体由来

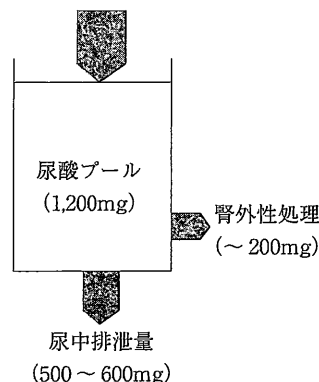


図1 尿酸の産生と排泄のバランス

表1 高尿酸血症の病型分類²⁾

病 型	原発性, 続発性の別	成 因
産生過剰型	原発性	プリン生成の亢進 ・特発性 ・プリン代謝の酵素異常症（PRPP合成酵素亢進症，HPRT欠損症）
	続発性	高分子核酸の分解亢進 ・造血器疾患（多血症，溶血性貧血，白血病，悪性リンパ腫，骨髄腫） ・乾癬 ATPの分解亢進 ・糖原病（I，III，V，VII） ・アルコール摂取 ・組織低酸素血症 ・無酸素運動 ・フルクトース投与 プリン体過剰摂取
排泄低下型	原発性	尿酸の特異的排泄低下 ・特発性 ・家族性若年性痛風性（高尿酸血症性）腎症（FJG(H)N）
	続発性	すべての含窒素化合物の排泄低下 ・腎不全 尿酸の特異的排泄低下 ・ケトーシス（飢餓，糖尿病性ケトアシドーシス） ・高乳酸血症（アルコール摂取，妊娠中毒症，組織低酸素血症，糖原病I型） ・脱水 ・尿崩症 ・鉛腎症 ・薬剤（ピラジナミド，少量サリチル酸，サイアザイド，フロセミド，エタンブール，ニコチン酸，シクロスポリンA）

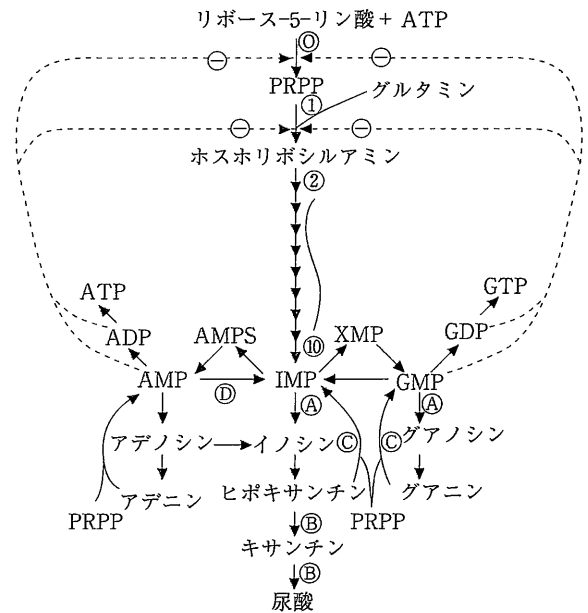
が侵されたりするが、原因となる血中尿酸値の上昇には①生体内でのプリン生合成の亢進、②プリン体分解（尿酸産生）の亢進、③外来性のプリン体負荷、または④尿酸排泄の低下などが関わるとされる。表1は帝京大の藤森によるもので、高尿酸血症の病型分類を尿酸の産生および排泄などの異常から成因別に行ったものである。

この総説の前半では、必ずしも高尿酸血症・痛風に直接しないが、その病態の理解を深めるために必要なプリンヌクレオチド/尿酸代謝を概観する。さらに、腎での尿酸排泄について関わる遺伝子やトランスポーターなどの最近の知見を紹介する。その際、できる限り日本人研究者の業績に焦点を当てながら解説したい。というのも、2003（平成15）年6月オランダで開催された第11回国際/第9回ヨーロッパ合同ヒトプリン・ピリミジン代謝シンポジウムに約170人の研究者が集まったが、そのうち、地元オランダの研究者が参加登録者の15%を占めたのは当然としても、日本人はそれに次いで14%を占め、英国人の12%を凌いでいたことから分かるように、日本ではプリンヌクレオチド/尿酸代謝関連の研究がとりわけ盛んで、現在まで多くの日本人研究者の多岐にわたる貢献が挙げられるからである。因みに、2003（平成15）年日本臨床61巻増刊号1「高尿酸血症・低尿酸血症—痛風の治療新ガイドライン—」²⁾は、この分野の多くの研究者が基礎から臨床まで広範に各項目を解説したもので、本稿でも大いに参照したのでここで紹介しておく。

総説の後半では、日本痛風・核酸代謝学会が2002（平成14）年に提唱した「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン—第1版」³⁾に沿って、本誌の読者にとって興味のあると思われる臨床面を解説したい。なお、疾患別診療ガイドラインについては、1990年代（平成2年～）から経験や習慣に頼るのではなく、科学的に信頼性の高い論文などに基づいた診療をするというEBM（Evidence-based Medicine）の考え方が広まり、2000（平成12）年には厚生労働省が、臨床医が診断、治療する際に選択に役立つ情報を提供することで、医療の質と患者サービスの向上を図るとしてその普及を推奨しており、既に10以上の疾患についてそれぞれの学会や研究班が提唱しているのは周知のところである。

II. プリンヌクレオチド/尿酸代謝

図2は、プリンヌクレオチド/尿酸代謝の全容を示したものである。プリンヌクレオチド *de novo* 合成経路は1プラス10段階の酵素反応からなっていて、IMPが生成される。さらにそのIMPを経て、核酸を構成するプリン塩基であるアデニンとグアニンは、それぞれ対応するヌクレオチドとして変換され合成される。IMPは脱リン酸されて尿酸へと代謝される。ヒポキサンチンなど



酵素名：①PRPP合成酵素、①アミドホスホリボシルトランスフェラーゼ、②～⑩略、(A)可溶性5'-ヌクレオチダーゼ、⑫キサンチン脱水素酵素、⑬ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ、⑪AMPデアミナーゼ

図2 プリンヌクレオチド生合成、尿酸産生、サルベージ各経路とその調節（フィードバック阻害を⊖で示す）

からIMPをはじめとするヌクレオチドを合成するサルベージ（回収）経路も知られている。

プリンヌクレオチド代謝は生体にとっては核酸の構成塩基を合成する重要な経路であり、ATPなどの高エネルギーリン化合物やNADやFADなどの補酵素の成分を供給する経路でもある。さらに、鳥類・爬虫類などの尿酸排泄動物ではIMPの *de novo* 合成経路は窒素異化経路としても重要である。実際、プリン環を構成する窒素原子や炭素分子には、供給源として種々のアミノ酸などが挙げられている（図3）。因みに、このプリン環を構成するアミノ酸についての知識は管理栄養士国家試験で過去に何度か問われており、2004（平成16）年実施された第18回試験の問題は記憶に新しい。

1. プリンヌクレオチド *de novo* 合成経路

ホスホリボシルピロリン酸(phosphoribosylpyrophosphate; PRPP)は、リボース-5-リン酸にピロリン酸が結合した物質で、ペントースリン酸回路で合成されるリボース-5-リン酸の活性型と言え。このPRPPはプリンヌクレオチド生合成やサルベージ経路、ピリミジンヌクレオチド生合成の基質として、また時には活性化因子として関与している。

図2に示すように、PRPP合成酵素は、プリンヌクレオチド *de novo* 合成経路の第0段階を触媒し、次の第1段階を触媒するアミドホスホリボシルトランスフェラー

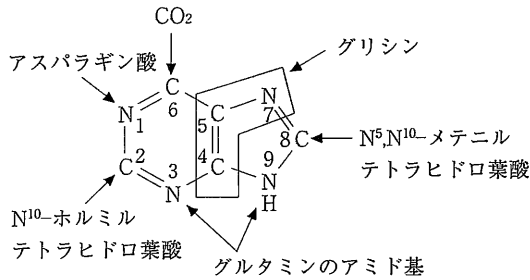


図3 プリン環を構成する窒素原子および炭素原子の供給源

ゼ (ATase) と並んでこの11段階からなる合成経路の律速酵素と考えられている。図2に示すように、PRPP合成酵素とATaseはプリンヌクレオチドであるADP, GDPなどによりフィードバック阻害を受けるなどしてその活性が調節される。この2段階でプリンヌクレオチド *de novo* 合成の代謝速度をほぼ全体的に調節していると言っても過言ではない。これら重要な調節酵素についての理解は、千葉大の橘グループによるPRPP合成酵素、および徳島大の板倉グループによるATaseのそれぞれ動物遺伝子クローニングによって大きく進展した。

PRPP合成酵素は、PRPP合成酵素I, PRPP合成酵素II, PAP (PRPP synthetase-associated protein) 39, PAP41などのサブユニットから構成され、分子量100万以上の非常に大きな重合体を形成しており、その重合の程度が活性に関係している^{4, 5)}。この酵素の異常として活性亢進症がある(表1)。PRPPの合成亢進からプリンヌクレオチド合成が亢進し、その結果、産生過剰型高尿酸血症および痛風を引き起こすのである⁶⁾。先天的な酵素異常症として数多く欠損症は知られているが、亢進症が起こることはまれである。世界でも約30家系ほどしか知られておらず、本邦例も報告されている。症例は酵素学的に病型分類され、一部は遺伝子異常の検索もされているが、まだすべての症例について遺伝子診断の方法を確立するところには至っていない。

ATaseはアロステリック酵素として、代謝産物であるプリンヌクレオチドによってフィードバック阻害を受ける(図2)。ヒトの酵素では、アロステリック効果はサブユニット数の変化を伴い、プリンヌクレオチドが結合したATaseは主にホモ四量体となり不活性型で、逆にPRPPが結合した活性型はホモ二量体となる。臨床的にATaseの異常は知られていないが、当然この酵素の活性亢進があればPRPP合成酵素活性亢進症と同じように尿酸産生が高まることは予想される。そこで、板倉グループでは、クローン化されたヒト酵素⁷⁾の情報をもとにフィードバック阻害に抵抗性を示すATase変異体を作成し、種々の解析を加え、*de novo* 合成経路の調節機構としてPRPP合成酵素に対するフィードバック阻害

よりもATaseに対するそれの方が重要であることを明らかにした⁸⁾。今後さらに多くの高尿酸血症・痛風の症例解析のなかで、ATaseの異常によるものが見つかる可能性を示唆している。

2. 尿酸産生経路

IMPから尿酸に至る経路で、まずIMPの5'位のリン酸を加水分解してイノシンを遊離する酵素が5'-ヌクレオチダーゼである(図2)。5'-ヌクレオチダーゼはホスファターゼの一種であるが、一般に5'-ヌクレオチダーゼと言えば、多くの方は胆道系細胞の膜に豊富に存在し肝機能の生化学検査で測定される5'-ヌクレオチダーゼを挙げるであろう。実際、肝胆道疾患では、ほかの胆道系の酵素(ALP, γ -GTP, LAP)より特異性が高く、さらに異常時の上昇度も高いので診断上有用な酵素である⁹⁾。しかし、この酵素はecto-5'-nucleotidaseとも呼ばれるもので、細胞における局在様式では細胞膜の外側に存在し、細胞内のプリンヌクレオチドの分解には関与しない¹⁰⁾。

そこで、細胞内のIMPの加水分解に働く5'-ヌクレオチダーゼ活性を肝臓の可溶性分画に発見したのは、横浜市大の伊東らであった^{11, 12)}。この酵素について、国立健康・栄養研の著者らは免疫電顕組織化学的手法で肝臓においては肝細胞、クッパー細胞、洞様内皮細胞の細胞質に局在することを証明し¹³⁾、また、ヒト本酵素cDNAクローニングから一次構造を解明した¹⁴⁾。さらに、米国ノースカロライナ大との共同研究では、本酵素や変異体の発現実験を行い構造-機能連関を明らかにした¹⁵⁾。その後、Allegriniらはウシ本酵素の反応中間体の解析からリン酸の結合するアミノ酸配列のモチーフを見出し、それが類似の反応を触媒する他の多くの酵素(他の5'-ヌクレオチダーゼ、糖リン酸ホスファターゼ、ハロゲン酸デハロゲナーゼ、ATPアーゼなど)に共通して保存されているものであることを明らかにしている¹⁶⁾。本酵素は、アミノ酸配列においてヒトとウシで99.5%の相同性を示すほど保存性の高いものである^{14, 17)}。ためか、活性に変化をもたらして血清尿酸値を上昇させるような変異はまだ自然界で知られていない。

さて、尿酸産生経路の最終段階に位置するキサンチン脱水素酵素は、ヒポキサンチン、次いで生じたキサンチンを酸化し尿酸を産生する。ここで一般に受けている誤解を解いておきたいが、通常、本酵素は生体内においてはNADを補酵素とする脱水素酵素として存在している。ところが、本酵素精製過程の凍結処理の結果やある種の病態など特殊な状況において、酸化酵素型のキサンチンオキシダーゼへと変換され、酸素分子を電子受容体としてスーパーオキシドなどの活性酸素類を生成するのである。すなわち、本来、本酵素は白血球のNADPHオ

キシダーゼのように活性酸素類を産生するための役割をもっているのではない。

本酵素では、酸化反応で生じた電子が分子量約15万という巨大なサブユニット分子内でそれぞれ結合したモリブドプテリンから非ヘム鉄、FADへ、そしてNAD（オキシダーゼ型では酸素分子）へと渡される。分子内でこのような電子伝達が行われ、酵素学的に非常に興味ある構造をもっている。この詳細は、日本医大の西野グループの精力的な研究により、高等動物のcDNAクローニングやX線結晶構造解析が行われ、構造や反応機構の面から多くの事実が明らかになっている¹⁸⁾。

このキサンチン脱水素酵素は高尿酸血症治療薬のアロプリノールの作用点であるため、臨床的にも重要な酵素である。また、欠損すると血中では低尿酸血症、尿中へのキサンチンの排泄が亢進してキサンチン尿症を引き起こす。これをタイプIキサンチン尿症と呼ぶが、キサンチン脱水素酵素に加えアルデヒド酸化酵素の欠損も見られるタイプIIキサンチン尿症などの詳細な病態解析については、慈恵医大の市田らによって行われている¹⁹⁾。

3. サルベージ（回収）経路

表1にあるように、サルベージ経路にあるヒポキサンチンデアミンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）の欠損症は高尿酸血症を来す。HPRTはヒポキサンチンあるいはグアニンとPRPPからIMPあるいはGMPを作る（図2）ので、完全もしくは不完全に欠損するとPRPP濃度が上昇し、プリンヌクレオチド *de novo* 合成が亢進するのである。1964年、若い医師と医学生のコビであるLeschとNyhanによって報告されたLesch-Nyhan症候群は、HPRTの完全欠損を本態とし、高尿酸血症のみならず不随意運動、筋硬直、精神遅滞、特有の自傷行為を呈するので有名である。HPRT遺伝子がX染色体上に座位することから本症患者は男性に限られるはずだが、極めてまれな女兒患者例が、愛知県身障者コロニーの小笠原グループによって報告されている²⁰⁾。

HPRT部分欠損症は頻度としてはLesch-Nyhan症候群よりもまれで、自傷行為を示さず成人に達する例もある。

4. IMPからAMP、GMPへの変換

IMPから他のプリンヌクレオチドに変換する系では、IMPからアデニロコハク酸（AMPS）を経てAMPが合成される。また、キサンチル酸（XMP）を経てGMPが合成される（図4）。AMP合成に向かい、AMPSを合成するアデニロコハク酸合成酵素の活性をGTPが基質となり促進し、AMPが抑制する。さらに、IMPからGMP合成に向かう経路でXMPからGMPを合成するGMP合成酵素はATPを基質として要求し、GMPはIMPデヒ

ドロゲナーゼ活性を阻害する。AMPやGMPが合成経路にフィードバック阻害をかけること、GTPとATPがたすきをかけるように相互のプリンヌクレオチド変換を促進する（図4）ことなどは、2種類のプリンヌクレオチドの合成バランスを図る仕組みと考えられる。

ここで、AMPからIMPへ脱アミノ化を触媒するAMPデアミナーゼについて触れておく。AMPデアミナーゼは、アデニロコハク酸合成酵素などとともにプリンヌクレオチドサイクルを構成し、筋組織でアデニンヌクレオチド、とくにATPの量の調節に重要な働きをされると考えられている。AMPデアミナーゼは広く真核生物に分布し、組織特異的なアイソザイムが存在する。ヒトでは、筋型M、肝型L、赤血球型E1のメジャーなアイソザイムとマイナーなE2があるが、これらのアイソザイムの研究を酵素学的、免疫化学的に進め世界をリードしたのは小笠原グループである²¹⁾。その後の分子生物学的検討の結果、アイソザイムは3つの遺伝子（AMPD1, AMPD2, AMPD3）にコードされていることが判明している^{22, 23)}。

5. 尿酸の腎における排泄の機構やトランスポーターの発見

尿酸は、核酸やプリン体の最終代謝産物として血中に存在し、尿酸体内プールを形成している（図1）。このプールを起点として多くは腎より尿中に排泄される。排泄は、尿酸の糸球体からの濾過、尿管での再吸収と分泌などの過程からなっていると考えられている。腎における尿酸排泄が遺伝的に低下していると環境因子などが加わった時に高尿酸血症を来すと考えられる。尿酸排泄を左右する環境因子としては、肥満やアルコール摂取が取り上げられていたが、尿管での尿酸トランスポーターなどの実態が不明であったこともあり、遺伝因子についての解析はあまり進んでいなかった。

家族性若年性高尿酸血症性腎症（Familial juvenile hyperuricemic nephropathy : FJHN）は若年から男女

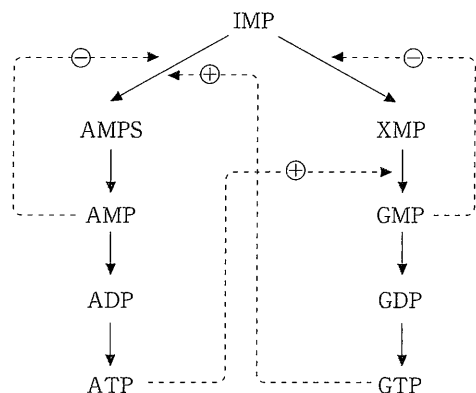


図4 アデニン・グアニンヌクレオチド合成の相互調節（活性化を⊕記号で、フィードバック阻害を⊖記号で示す）

に関わりなく高尿酸血症・痛風を発症し、次いで進行性の腎不全を来す常染色体優性遺伝疾患である。本疾患では腎機能の低下に先立って排泄低下型高尿酸血症を発症するので、本症の原因遺伝子は尿酸排泄と密接に関係する可能性があることが注目された。そこで、東京女子医大の鎌谷グループは、我が国で報告されている本症大家系を用いてパラメトリック連鎖解析を行ってFJHNの原因遺伝子の座位は16番染色体の短腕(16p12)に存在することを示した²⁴⁾。その後同じような連鎖解析の結果が海外の研究者から続けて報告され、さらに、この領域の検索の結果からFJHNの原因としてウロモデュリン遺伝子の異常が明らかにされた²⁵⁾。ところが、このウロモデュリンはTamm-Horsfallたんぱく質と呼ばれ、生理的に尿中に最も多く存在するが機能の不明なものとして既に知られていた。最近ではウロモデュリン遺伝子の異常は他の腎疾患、腎髄質嚢胞症(Medullary cystic kidney disease: MCKD)などにも認められ、本来分泌たんぱく質であるウロモデュリンの異常が分泌不全を来して細胞内に蓄積され、慢性的に尿細管に機能的影響を与えている可能性が示唆されている²⁶⁾。

さて、尿酸のトランスポーターについてであるが、分子量168の尿酸は生体内では有機酸として存在することから有機陰イオントランスポーターによって輸送される可能性が想定されていた。杏林大の遠藤グループと慈恵医大の細谷グループの共同研究は、有機陰イオントランスポーターファミリー関連遺伝子の探索により、ヒト腎臓尿酸トランスポーターをコードする遺伝子を同定した²⁷⁾。本遺伝子によってコードされるトランスポーター(URAT1)は、有機陰イオントランスポーターファミリーに属し、12回膜貫通型の分子で、ヒト腎臓近位尿細管の管腔側に特異的に発現している。URAT1が尿酸/陰イオン交換トランスポーターであることは、アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いた実験で確認された。さらに、腎性低尿酸血症は、腎臓における尿酸再吸収機能が欠損している遺伝疾患であるが、これらの症例の遺伝子解析によってURAT1が原因遺伝子であることを明らかにされ、腎臓における尿酸再吸収の大部分がURAT1によって行われていることが示唆された。また、URAT1の機能亢進が高尿酸血症の発症に関与する可能性も探られている。腎臓における尿酸輸送は再吸収と分泌の両方向性であり、さらに複数のトランスポーターを介した輸送が想定されるので、この分野での今後の研究が期待される。

Ⅲ. 高尿酸血症と痛風

1. 高尿酸血症の定義

血清尿酸値は、顕著な男女差があることはよく知られ

ている。成人女性の血清尿酸値は成人男性より明らかに低い。これは、女性ホルモンが尿酸排泄促進に働くからと解釈されているので、女性でも閉経後には尿酸値が上昇して男女差は小さくなる。このような事情から従来各施設の血清尿酸基準値は男女別に設定されることが多かった。

ところが、1996(平成8)年日本痛風・核酸代謝学会では、第一義に尿酸の化学的性質を考慮して尿酸塩の血漿中の飽和溶解濃度(たんぱく質結合尿酸の量を含めて)である7.0mg/dlを正常上限として性・年齢を問わない高尿酸血症の定義を確認した。鎌谷は、臨床検査基準値が集団の検査データの分布から決められることが多いのに、このように物質の化学的性質から基準値が設定されることは医学では非常にまれなことであり、痛風が析出した尿酸結晶による病態であることを考えると非常に賢明な選択だ、と述べている。

日本痛風・核酸代謝学会では、この高尿酸血症の定義に基づき、2002(平成14)年「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン—第1版」を作成、公刊して、医療現場での活用を呼びかけている。以下、この治療ガイドラインに沿って高尿酸血症・痛風の臨床面を解説する。

2. 痛風の診断についての日本痛風・核酸代謝学会の基準

表2に痛風関節炎の診断基準を示す。これは、米国リウマチ学会のものが用いられている。1.の関節液中の尿酸塩結晶か、2.の痛風結節(皮下に形成される尿酸塩を中心とした肉芽組織のこと)が証明されるか、3.の11項目のうち6項目以上を満たせば痛風であると診断される(感度98%、特異度92%)。

3. 痛風の症状

上述の診断基準にもあるが、痛風の関節炎は痛風発作と呼ばれ、第一中足趾節関節(足の親指の付け根の関節)などに多い。この部位は体幹温度よりも低くなることがあるので結晶析出が起りやすいのが一因と考えられる。痛風関節炎は突然はじまり、激痛を伴うことで特徴付けられる。それは、小さな悪魔が関節に食い付いているところを描いて、その痛みを表現した有名な絵画(James Gillray, 1799)からも分かるであろう。しかし、その発作も7~10日で軽快し、次の発作までは全く無症状である。血清尿酸値をコントロールせずに放置すれば発作を繰り返すことになる。やがて、痛風結節が出現し、痛風腎を併発し、尿毒症に進展する。しかし、現在では高尿酸血症が放置されることはなく、尿毒症は著減した。

4. 高尿酸血症と循環器疾患などのリスク

内臓脂肪型肥満やインスリン抵抗性を共通の背景として耐糖能異常・糖尿病や高脂血症、高血圧を発症するメタボリックシンドロームでは、高尿酸血症・痛風もその

一コンポーネントとして強く認識されている。痛風ないし高尿酸血症をもつ者は、健常者より心・脳血管障害を来す高リスク群であるとされる。そこで、高尿酸血症・痛風がそれに合併しやすい糖尿病や高脂血症、高血圧とは独立した心・脳血管障害の危険因子であるかどうかという議論が起こった。高尿酸血症と心血管障害の関係については、年齢、血圧、肥満、喫煙、血清コレステロールなどを考慮すると血清尿酸値は単独で心血管障害の危険因子ではないというFramingham studyなど、かなり以前の結果があることはあった。

しかし、最近では、海外の研究をはじめとしたいくつかの疫学研究で、血清尿酸値は単独で心血管障害や脳血管障害の危険因子である可能性が指摘されてきている。とりわけ、我が国でも2つの大きなコホート研究において、高尿酸血症が心血管障害や脳血管障害の独立した危険因子であることを示している。JR東日本中央保健管理所の冨田らは職域男性の集団から、高尿酸血症が年齢、コレステロール、アルコール、喫煙、肥満、痛風治療などで補正しても心疾患や脳卒中による死亡の危険因子であると報告した²⁸⁾。また、放射線影響研究所の箱田らは、広島のコホート研究から高尿酸血症が虚血性心疾患などの死亡の独立した危険因子であることを発表している²⁹⁾。

IV. 痛風の治療

1. 治療についての痛風・核酸代謝学会の指針

日本痛風・核酸代謝学会では、2002（平成14）年「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン—第1版」のなかで、高尿酸血症が持続することでもたらされる体組織への尿酸（塩）沈着を解消し、痛風関節炎や腎障害などの尿酸沈着症状を回避することが狭義の高尿酸血症の治療目標であり、同時に肥満、高血圧、糖・脂質代謝異常などの合併症についても配慮し、痛風・高尿酸血症の生

表2 痛風関節炎の診断基準³⁾

1. 尿酸塩結晶が関節液中に存在すること
2. 痛風結節の証明
3. 以下の項目のうち6項目以上を満たすこと
 - a) 2回以上の急性関節炎の既往がある
 - b) 24時間以内に炎症がピークに達する
 - c) 単関節炎である
 - d) 関節の発赤がある
 - e) 第一中足趾関節の疼痛または腫脹がある
 - f) 片側の第一中足趾関節の病変である
 - g) 片側の足関節の病変である
 - h) 痛風結節（確診または疑診）がある
 - i) 血清尿酸値の上昇がある
 - j) X線上の非対称性腫脹がある
 - k) 発作の完全な寛解がある

命予後の改善を図ることが最終的な治療目標となる、としている。

治療ガイドラインでは、図5に示すように高尿酸血症の治療方針を提唱している。ここでは、痛風関節炎を来していないいわゆる無症候性高尿酸血症については血清尿酸値8mg/dl以上が一応の薬物治療の適応と考えられているが、肥満、高血圧、糖・脂質代謝異常などを合併していない症例では、薬物導入の基準を少し緩和してもよいのではないかと考えられている。また、血清尿酸値をどの程度に維持すべきかは、専門医に対するアンケート調査の結果から6mg/dl以下が望ましいと推奨されている。そして、高尿酸血症・痛風診療における「6-7-8のルール」が提唱されることになった。6は治療中の血清尿酸値の望ましい維持レベル、7は高尿酸血症の診断基準、8はいわゆる無症候性高尿酸血症への薬物治療導入の一応の目安である。

ところで、本誌の読者の記憶にも新しいと思うが、2004（平成16）年に「週刊朝日」（9月24日号）は、「尿酸値は下げなくてもいい、専門医が提言」という記事を掲載した。この記事では、高尿酸血症では、心筋梗塞、脳卒中につながるとして尿酸値を下げる薬を飲む人が多いが、尿酸値が高いだけなら健康上問題がない。痛風発作を問題にするならば、発作の起こりそうな時に抗炎症薬などを飲めばよい。不必要な服薬が広がっている。日本痛風・核酸代謝学会の治療ガイドラインは検査漬け、薬漬けを招いている、としている。

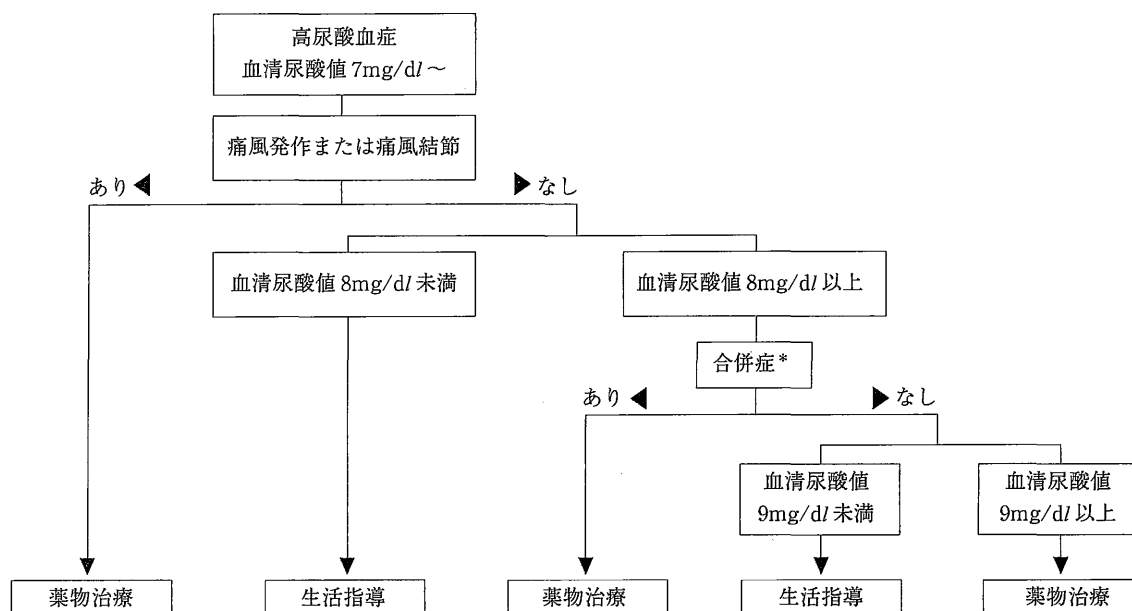
日本痛風・核酸代謝学会の反論は、この治療ガイドラインはできる限り日本人のデータを用い、科学的根拠に基づいて作成されたものであり、最近の大規模疫学調査で高尿酸血症が心血管障害の危険因子となり得るとの結果が出ている、というところにある。

ただ、日本痛風・核酸代謝学会では、高尿酸血症を治療すると腎障害、心血管障害などの臓器障害を防ぐことができるかを調査した介入試験は世界的にもない、とは認識しており、今後も新しいエビデンスなどを付け加え、この治療ガイドラインに対する評価を行い、よりよいものにしていく、と言明している。

2. タイプ別の薬物治療

高尿酸血症は、その成因から尿酸排泄低下型、尿酸産生過剰型、およびそれらの混合型に分類される。尿酸降下薬には、尿酸排泄促進薬が3種類、尿酸生成抑制薬が1種類あり、それぞれの薬理作用によってそれぞれの型に投与されることになるが、詳細は治療ガイドラインを参照されたい。

最近、西野グループのキサンチン脱水素酵素構造研究の情報に基づいて日本の製薬メーカーが新たな尿酸生成抑制薬Febuxostat（開発名TMX-67）を開発して既に

図5 高尿酸血症の治療方針³⁾

注) *腎障害, 尿路結石, 高血圧, 高脂血症, 虚血性心疾患, 耐糖能異常など

臨床試験が終了し, 現在厚生労働省に適応申請中である。早ければ2005 (平成17) 年にも臨床応用される可能性が高く, そうなればこの領域における新薬承認は実に30年ぶりのことであり, 薬剤の選択肢が広がることに期待が集まっている。

3. 食事療法を含む生活指導

生活習慣病である高尿酸血症・痛風では, 非薬物療法としての生活習慣の是正が重要となる。治療ガイドラインでは, 背景となるエビデンスとして体脂肪率と血清尿酸値の間には正の相関関係があること, 肥満者は体重減少に伴って血清尿酸値が下がること, プリン体摂取制限による血清尿酸値の低下は症例によってその程度が異なるが, ともかく認められること, アルコール摂取は血清尿酸値を上昇させることなどを挙げ, 表3のような高尿酸血症の生活指導を示している。

とりわけ食事療法についてであるが, まず肥満傾向にある高尿酸血症患者では摂取エネルギーの適正化により肥満の解消が求められる。

次にプリン体摂取制限であるが, 健常人で体内プールに1日当たり約600~800mgの尿酸が流入するが, そのうちの食品由来は100~200mg, あとの500~600mgは体内のプリン体合成およびその分解など代謝の結果であることは既に述べた。高尿酸血症患者でのプリン体の厳密な摂取制限に現実的ではない面のあることが理解されるだろう。そこで, 治療ガイドラインでは, 高プリン食を極力控え, 1日のプリン体摂取量が400mgを越えないようにするというのが実際的ではないかとしている。高プリン食とは食品100g当たりプリン体を200mg以上含

表3 高尿酸血症の生活指導³⁾

- ・肥満の解消
- ・食事療法
 - 摂取エネルギーの適正化
 - プリン体の摂取制限
 - 尿をアルカリ化する食品の摂取
 - 十分な水分摂取 (尿量2,000ml/日以上)
- ・アルコールの摂取制限
 - 日本酒1合, ビール500ml, ウイスキーダブル1杯
 - 禁酒日2日/週以上
- ・適度な運動
 - 有酸素運動
- ・ストレスの解消

むものと定義され, 表4は代表的な食品のプリン含有量を示している。さらに, 治療ガイドラインには多くの食品のプリン体含有量を網羅した表が掲載されているので参照されたい。プリン体は, 多くは細胞核に由来するので, 細胞の多い動物の内臓, 魚の干物, 乾物などに多く, 乳製品や野菜などには少ないと言える。

アルコール代謝の過程では, ATPが消費されて尿酸の産生が亢進したり, 増加した乳酸が腎における尿酸の排泄と拮抗し抑制したりするので, アルコール摂取により血清尿酸値が上昇する。これは, アルコール飲料自体にプリン体が多く含まれるかどうかの問題の本質ではないことを示している。確かにビールは麦芽由来の多量のプリン体を含むが, 例えば高尿酸血症患者がビールの多量摂取をやめて同じアルコール量のウイスキーにしたからといって解消する問題ではない。アルコール飲料の

表4 プリン体の多い食品と少ない食品 (食品100g当たり総プリン体表示)³⁾

極めて多い (300mg～)	鶏レバー, マイワシ干物, イサキ白子, アンコウ肝酒蒸し, カツオブシ, ニボシ, 干し椎茸
多い (200～300mg)	豚レバー, 牛レバー, カツオ, マイワシ, 大正エビ, マアジ干物, サンマ干物
少ない (50～100mg)	ウナギ, ワカサギ, 豚ロース, 豚バラ, 牛肩ロース, 牛肩バラ, 牛タン, マトン, ポンレスハム, プレスハム, ベーコン, ツミレ, ほうれんそう, カリフラワー
極めて少ない (～50mg)	コンビーフ, 魚肉ソーセージ, かまぼこ, 焼ちくわ, さつま揚げ, カズノコ, スジコ, ウィンナソーセージ, 豆腐, 牛乳, チーズ, バター, 鶏卵, とうもろこし, ジャガイモ, さつまいも, 米飯, パン, うどん, そば, 果物, キャベツ, トマト, にんじん, 大根, 白菜, ひじき, わかめ, こんぶ

摂取目安は表3にある通り。

V. おわりに

本稿を終わるにあたって、ある痛風患者の興味ある一例報告を紹介したい。患者は鹿児島大学第3内科の納光弘教授である。納教授は、HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の発見者として著明な神経内科学者であるが、59歳の折に痛風発作を発症、それ以後の痛風発作の消長、血清尿酸値 (自ら採血)、尿pH、体重、飲酒量、ストレス、服薬状況などを丹念に記録し、発表している³⁰⁻³²⁾。ここでは、生活習慣と血清尿酸値などの関係がよく分かる。

飲酒では明らかに血清尿酸値は上昇し、ゴルフという軽い有酸素運動で下がり、大学病院長の激務がストレスとなりまた上昇、体重増加が痛風発作を起こし、ふぐ料理の白子を大量に食べて9.6mg/dlにまで尿酸値が上昇、約3ヶ月で約7kgの減量で正常値以下を達成するなど興味ある事実が克明に書かれている。納教授は報告の最後に、痛風になって初めは愕然としたが、痛風と楽しく戦い、学び、振り返ると神に感謝する、と結んでいる。著者は2003 (平成15) 年財団法人痛風研究会主催痛風研修会で納教授の講演を直接聞いたが、納教授の絶妙な語り口とともに痛風の病態理解が深まったことを記憶している。

なお、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン—第1版」のダイジェスト版が、財団法人痛風研究会のホームページに掲載されているので参照されたい。そのURLアドレスは<http://www.tufu.or.jp/>。

文 献

- 1) 日本肥満学会編集委員会編：肥満・肥満症の指導マニュアル (第2版), pp. 22-28 (2001) 医歯薬出版, 東京
- 2) 高尿酸血症・低尿酸血症—痛風の治療新ガイドライン—, 日本臨床, 61 (増刊号1) (2003)
- 3) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン作成委員会編：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン—第1版 (2002) 日本痛風・核酸代謝学会, 東京
- 4) 橋 正道：ホスホリボシルピロリン酸 (PRPP) 合成酵素, 日本臨床, 54, 3195-3201 (1996)
- 5) Ishijima, S., Asai, T., Kita, K., Sonoda, T. and Tatibana, M. : Partial reconstitution of mammalian phosphoribosylpyrophosphate synthetase in *Escherichia coli* cells. Coexpression of catalytic subunits with the 39-kDa associated protein leads to formation of soluble multimeric complexes of various compositions, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1342, 28-36 (1997)
- 6) 鎌谷直之, 都々川新：ホスホリボシルピロリン酸合成酵素亢進症, 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズNo18/先天代謝異常症候群 (上), pp.432-434 (1998) 日本臨床社, 大阪
- 7) Iwahana, H., Oka, J., Mizusawa, N., Kudo, E., Ii, S., Yoshimoto, K., Holmes, E.W. and Itakura, M. : Molecular cloning of human amidophosphoribosyltransferase, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 190, 192-200 (1993)
- 8) Yamaoka, T., Yano, M., Kondo, M., Sasaki, H., Hino, S., Katashima, R., Moritani, M. and Itakura, M. : Feedback inhibition of amidophosphoribosyltransferase regulates the rate of cell growth via purine nucleotide, DNA, and protein synthesis, *J. Biol. Chem.*, 276, 21285-21291 (2001)
- 9) 内田尚仁, 西岡幹夫：5'-ヌクレオチダーゼ, 臨床検査ガイド2001~2002/和田 政, 大久保昭行, 永田直一, 矢崎義雄編, pp.157-158 (2001) 文光堂, 東京
- 10) Misumi, Y., Ogata, S., Ohkubo, K., Hirose, S. and Ikehara, Y. : Primary structure of human placental 5'-nucleotidase and identification of the glycolipid anchor in the mature form, *Eur. J. Biochem.*, 191, 563-569 (1990)
- 11) Itoh, R., Mitsui, A. and Tsushima, K. : 5'-nucleotidase of chicken liver, *Biochim. Biophys. Acta.*, 146, 151-159 (1967)
- 12) Itoh, R. : IMP-GMP 5'-nucleotidase, *Comp. Biochem. Physiol. B*, 105, 13-19 (1993)

- 13) Yokota, S., Oka, J., Ozasa, H. and Itoh, R. : Immunocytochemical localization of cytosol 5'-nucleotidase in chicken liver, *J. Histochem.Cytochem.*, **36**, 983-989 (1988)
- 14) Oka, J., Matsumoto, A., Hosokawa, Y. and Inoue, S. : Molecular cloning of human cytosolic purine 5'-nucleotidase, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **205**, 917-922 (1994)
- 15) Spychala, J., Chen, V., Oka, J. and Mitchell, B. S. : ATP and phosphate reciprocally affect subunit association of human recombinant High Km 5'-nucleotidase. Role for the C-terminal polyglutamic acid tract in subunit association and catalytic activity, *Eur. J. Biochem.*, **259**, 851-858 (1999)
- 16) Allegrini, S., Scaloni, A., Ferrara, L., Pesi, R., Pinna, P., Sgarrella, F., Camici, M., Eriksson, S. and Tozzi, M.G. : Bovine cytosolic 5'-nucleotidase acts through the formation of an aspartate 52-phosphoenzyme intermediate, *J. Biol. Chem.*, **276**, 33526-33532 (2001)
- 17) Allegrini, S., Pesi, R., Tozzi, M.G., Fiol, C.J., Johnson, R.B. and Eriksson, S. : Bovine cytosolic IMG/GMP-specific 5'-nucleotidase : cloning and expression of active enzyme in *Escherichia coli*, *Biochem. J.*, **328**, 483-487 (1997)
- 18) 岡本 研, 桑原慶充, 西野朋子, 西野武士 : キサンチン脱水素酵素から酸化酵素への蛋白質構造・機能の変換の分子機構—蛋白質のコンフォメーションスイッチとリレー系, 蛋白質・核酸・酵素, **49**, 625-633 (2004)
- 19) Ichida, K., Matsumura, T., Sakuma, R., Hosoya, T. and Nishino, T. : Mutation of human molybdenum cofactor sulfarase gene is responsible for classical xanthinuria type II, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **282**, 1194-1120 (2001)
- 20) Ogasawara, N., Stout, J.T., Goto, H., Sonta, S., Matsumoto, A. and Caskey, C.T. : Molecular analysis of a female Lesch-Nyhan patient, *J. Clin. Invest.*, **84**, 1024-1027 (1989)
- 21) Ogasawara, N., Goto, H., Yamada, Y., Watanabe, T. and Asano, T. : AMP deaminase isozymes in human tissues, *Biochim. Biophys. Acta.*, **712**, 298-306 (1982)
- 22) Sabina, R.L., Morisaki, T., Clarke, P., Eddy, R., Shows, T.B., Morton, C.C. and Holmes, E.W. : Characterization of the human and rat myoadenylate deaminase genes, *J. Biol. Chem.*, **265**, 9423-9433 (1990)
- 23) Morisaki, H., Higuchi, I., Abe, M., Osame, M. and Morisaki, T. : First missense mutations (R388W and R425H) of AMPD1 accompanied with myopathy found in a Japanese patient, *Hum. Mutat.*, **16**, 467-472 (2000)
- 24) Kamatani, N., Moritani, M., Yamanaka, H., Takeuchi, F., Hosoya, T. and Itakura, M. : Localization of a gene for familial juvenile hyperuricemic nephropathy causing underexcretion-type gout to 16p12 by genome-wide linkage analysis of a large family, *Arthritis Rheum.*, **43**, 925-929 (2000)
- 25) Hart, T.C., Gorry, M.C., Hart, P.S., Woodard, A.S., Shihabi, Z., Sandhu, J., Shirts, B., Xu, L., Zhu, H., Barmada, M.M. and Bleyer, A.J. : Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy, *J. Med. Genet.*, **39**, 882-892 (2002)
- 26) Rampoldi, L., Caridi, G., Santon, D., Boaretto, F., Bernascone, I., Lamorte, G., Tardanico, R., Dagnino, M., Colussi, G., Scolari, F., Ghiggeri, G.M., Amoroso, A. and Casari, G. : Allelism of MCKD, FJHN and GCKD caused by impairment of uromodulin export dynamics, *Hum. Mol. Genet.*, **12**, 3369-3384 (2003)
- 27) Enomoto, A., Kimura, H., Chairoungdua, A., Shigeta, Y., Jutabha, P., Cha, S.H., Hosoyamada, M., Takeda, M., Sekine, T., Igarashi, T., Matsuo, H., Kikuchi, Y., Oda, T., Ichida, K., Hosoya, T., Shimokata, K., Niwa, T., Kanai, Y. and Endou, H. : Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels, *Nature*, **417**, 447-452 (2002)
- 28) 富田真佐子, 小高 稔, 佐久間光史, 細田 裕, 村山隆志, 山口百子, 水野正一, 吉田英世, 森沢 拓, 山中 寿 : 血清尿酸値が諸疾患に及ぼす影響—固定集団の長期追跡調査, プリン・ピリミジン代謝, **20**, 91-98 (1996)
- 29) 箱田雅之, 笠置文善, 山田美智子, 増成直美, 藤原佐枝子, 児玉和紀 : 心血管疾患リスクファクターとしての尿酸値の意義—原爆被爆者の長期追跡調査による解析—, 痛風と核酸代謝, **24**, 61 (2000)
- 30) 納 光弘 : 痛風患者になった医師による痛風研究 (第1回) ビールと酒好きゆえの苦闘, 高尿酸血症と痛風, **11**, 106-112 (2003)
- 31) 納 光弘 : 痛風患者になった医師による痛風研究 (第2回) 降尿酸治療の仰天顛末記, 高尿酸血症と痛風, **11**, 214-221 (2003)
- 32) 納 光弘 : 痛風患者になった医師による痛風研究 (第3回) 連続624回の尿ペーハー値から学んだこと, 高尿酸血症と痛風, **12**, 82-89 (2004)
- 33) 納 光弘 : 痛風はビールを飲みながらでも治る! 患者になった専門医が明かす闘病記&克服法 (2004) 小学館, 東京

(受理:平成16年11月25日)