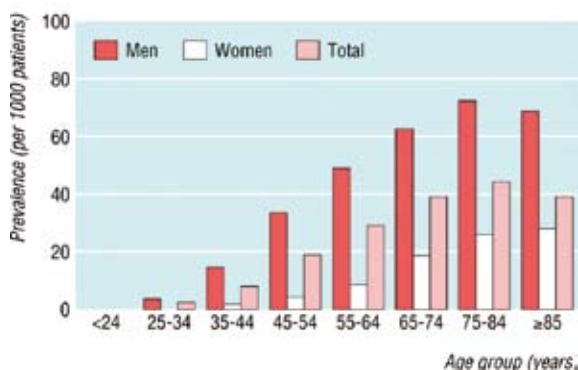


# 高尿酸血症與痛風 之介紹及其藥物治療

國軍台中總醫院藥師 謝永宏、楊東寶、陳俊源

## 壹、前言

痛風在臨床上指的是一種極度疼痛的關節炎，痛的時候來如風因而得名。許多研究顯示痛風之盛行率至少為1%；某些國家甚至更高，例如在紐西蘭高達3.6%。男與女之比為7~9比1；一般較少發生在老年人及停經前的婦女。<sup>1,2</sup>在(圖一)顯示痛風流行率在性別及年齡間的關係。<sup>3</sup>



圖一 痛風的流行率

與痛風患者息息相關的便是體內的尿酸值。尿酸屬於一種弱酸，它的溶解度決定於尿液的酸鹼值和尿酸的濃度。當尿液pH值小於5.5時，其尿酸呈現過度飽和便易形成尿酸結石；但在pH大於6.5時，大部份的尿酸皆會以離子型尿酸鹽存在。另一方面，血中的尿酸濃度則會受到性別、

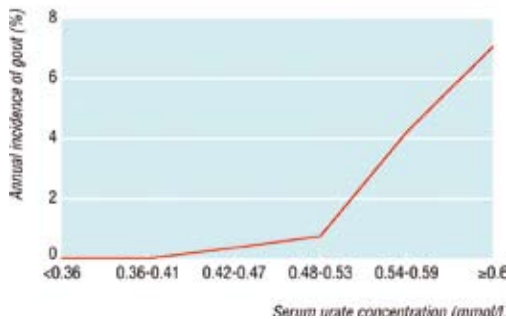
溫度及年齡的影響。一般正常的男性血中尿酸值大約為3.5~7.0mg/dL，女性則為2.6~6.0mg/dL；溫度越低則溶解度越小，所以體溫較低及末梢血液循環較差的地方，尿酸鹽結晶則較易沈澱。<sup>1</sup>因此尿酸結石的形成，往往取決於酸性尿液 (pH<5.5)，尿液之尿酸濃度過高 (24小時尿液尿酸量>600mg)<sup>4</sup>和每日的尿流量過少。

## 貳、高尿酸血症的簡介

高尿酸血症的原因不外乎尿酸產生過多(約佔5~10%)和尿酸排泄不足(約佔90~95%)，其中發生的原因如(表一)所示。<sup>2</sup>高尿酸血症定義為男性之空腹血清尿酸濃度大於7mg/dL (0.42mmol/l)，停經前女性之空腹血清尿酸濃度大於6mg/dL。<sup>4</sup>但必須釐清的是高尿酸血症乃痛風之病因，但非唯一之必要條件；因為無症狀(無痛風產生)的高尿酸血症是正常的。換言之，有些高尿酸血症患者，終其一生皆無痛風發作；但某些病人在急性痛風發作時，其血清尿酸值仍為正常。<sup>4</sup>甚至當尿酸濃度達到0.6mmol/l或以上時，痛風的年發生率也只約6%(圖二)。<sup>5</sup>

表一 高尿酸血症的原因

Increased uric acid production (5~10 %)	Decreased uric acid excretion (90~95 %)
Genetic causes	Genetic causes
1. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency	1. Down syndrome
2. Glucose-6-phosphatase deficiency	2. Polycystic kidney disease
3. 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate synthetase overactivity	Acquired causes
Acquired causes	1. Diminished renal function
1. Dietary indiscretions: excessive purine diet/pancreatic extracts	2. Inhibition of tubular urate secretion: competitive anions (eg, ketoacidosis and lactic acidosis)
2. Obesity	3. Enhanced tubular urate reabsorption: dehydration, starvation, insulin resistance (metabolic syndrome)
3. Increased tissue turnover-tumors, lymphoproliferative disorders	4. Medications: low-dose aspirin, thiazide diuretics, ethambutol, niacin
4. Vigorous muscle exertion causing increased turnover of ATP	5. Lead nephropathy
5. Alcohol-induced turnover of ATP	
6. Chemotherapy	



圖二 血清尿酸濃度與痛風年發生率的關係

## 參、痛風的簡介

### 一、痛風的診斷

根據美國風濕病協會診斷標準，以下三大項出現一大項（含）以上即可診斷為痛風<sup>6</sup>：1.關節液：特徵性的尿酸鹽晶體。2.痛風石：含有尿酸鹽晶體。3.以下12小項中包括臨床生化及X光檢查中出現六項以上：(1)一天即可達最嚴重的發炎。(2)發作一次以上。(3)單一關節的關節炎。(4)發作處有紅腫熱痛。(5)第一

蹠趾關節腫痛。(6)侵犯單側大腳趾。(7)侵犯單一跖骨。(8)痛風石。(9)高尿酸血症。(10)不對稱性腫脹。(11)X光-皮質下囊腫無糜爛。(12)關節液培養無細菌。

### 二、痛風臨床上的發展

痛風的發作可分為典型與非典型的差異，如(表二)所示。而一般典型的痛風病人，臨床上的發展可分為下列步驟：首先是無症狀的高尿酸血症→再來急性痛風發作→其次反覆痛風發作→最後痛風石的形成、關節變形、腎病變(表三)。

### 三、痛風之臨床表徵<sup>4,7,8</sup>

痛風初始通常是單一關節的發作，超過75%的患者為下肢關節的侵犯，特別是在第一大蹠趾關節(First MTP)。所有急性痛風發作的患者，超過半數有痛風足(podagra)的病徵(圖三)；而大約85~90%的痛風患者均有痛風足病歷。<sup>7</sup>

表二 典型與非典型痛風發作的差異

特徵	典型痛風	非典型痛風
性別分佈	男>>女	男=女
臨床表徵	1. 急性單一關節 2. 主犯下肢關節 3. 大腳趾蹠趾關節佔60%	1. 同時侵犯多處關節 2. 常犯上肢關節 3. 手指關節常受侵犯
痛風石	常在首次發作10年後 肘關節處多於手指關節	可早期出現 常發生在手指關節
相關疾病	1. 肥胖 2. 喝酒 3. 高血壓 4. 高血脂	1. 腎功能異常 2. 利尿劑之使用 3. 與喝酒較無關係

表三 痛風臨床上的發展

痛風臨床上的發展	臨床症狀
無症狀的高尿酸血症	高尿酸血症大多是無症狀，5%的患者經過一般時間後會產生痛風。
急性痛風	第一次發作的有50%的患者在第一大蹠趾關節(First MTP)，其次為踝及膝關節。症狀為半夜或晨間劇痛，無法行走，疼痛在一天之內達到高峰，一星期後不治療亦會自動緩解。
間歇性發作	第一次發作後，可能會偶爾不定期發作，飲食、喝酒及生病、手術等都可能誘使發作。
痛風石形成	此為痛風的末期，痛風石可長在身體上任何部位，一般以第一大蹠趾、耳廓、肘關節、踝關節較為常見。



圖三 痛風足的病徵

痛風在臨床上最明顯的表徵即是痛風石(tophus)的形成(圖四)，當體內的尿酸鹽沈積將導致痛風石的產生。痛風石可發生於關節、皮下組織、耳輪、脊髓甚至內臟。第一次痛風發作到痛風石形成平均間隔12年；但第一次痛風發作年齡愈輕、或

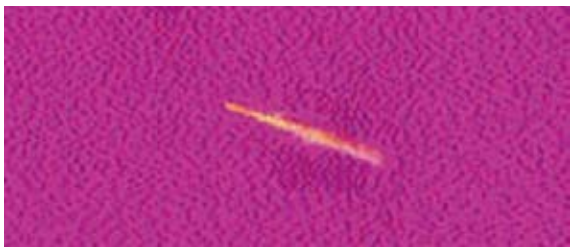
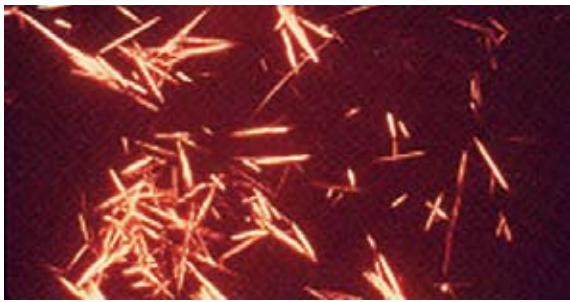
血清尿酸值愈高、且多處關節侵犯者，就愈容易提早產生痛風石。<sup>8</sup>

#### 四、假性痛風<sup>2,4</sup>

另外，假性痛風(pseudogout)也是突然發生關節劇痛的疾病，臨床表徵與痛風相似，但常好發於年長者。其病理機轉乃因為關節軟骨(主要是膝、腕關節)鈣化的疾病，而所沈積的calcium pyrophosphate dihydrate(CPPD)釋放到關節腔時所引起的疼痛；不同於痛風因monosodium urate (MSU)沉積(圖五)所產生的疼痛。它與痛風的比較由(表四)所示。<sup>2</sup>



圖四 慢性痛風患者產生痛風石，導致病患的手(膝)部的骨頭殘缺



圖五 在偏光顯微鏡下觀察monosodium urate (MSU)

## 五、痛風的治療目標

表四 痛風與假性痛風的比較

	Gout	Pseudogout
Ratio of men to women	7 : 1	1 : 1.5
Age group affected	Men > 40 years old Postmenopausal women	Elderly
Joints involved	First MTP, insteps, knees, wrists, fingers, olecranon bursae	Knees, wrists, ankles
Involvement of first MTP	Common	Rare
Tophi	Present	Rare tophi-like deposits
Crystals	Monosodium urate, needle-shaped, strong negative birefringence	Calcium pyrophosphate dihydrate, rhomboid- shaped, weakly positive birefringence

痛風的主要治療目標為：終止急性痛風發作、防止痛風的復發、減少尿酸鹽的沈積、預防及治療尿酸鹽腎病變以及治療痛風合併之相關疾病。可分為非藥物治療與藥物治療。

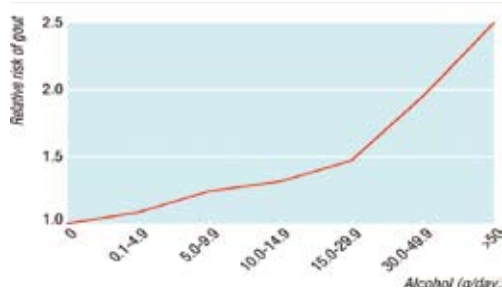
### (一)、痛風的非藥物治療<sup>1,9-11</sup>

生活型態的改變對於痛風的發生率有重要的影響，包含維持適當的體重、減少酒精的攝取、避免高嘌呤飲食的攝取、適量的飲水和運動以及控制與痛風相關的疾病(高血脂症、糖尿病跟高血壓等)。在飲食方面宜避免含高purine的食物(表五)，以避免促成高量尿酸的產生；補充適量的水分可幫助尿酸排出體外，亦可避免尿液pH值<5.5；規律的生活宜勿熬夜、勿過度疲勞及激烈運動，皆可降低急性痛風的發生率。

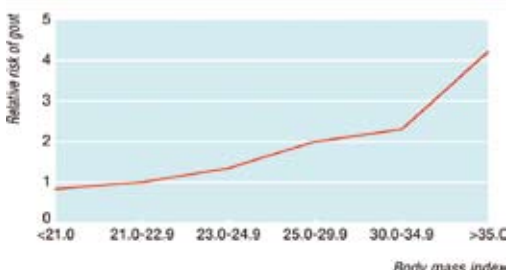
表五 食物中purine的含量

100g食物所含purine的量	食物
極高普林食物 (150~1000mg普林/100g食物)	酵母、內臟、濃肉汁、蚌/貝類、沙丁魚、腓魚子
高普林食物 (75~150mg普林/100g食物)	多種魚肉、黃豆類、香腸
中普林食物 (<75mg普林/100g食物)	蘆筍、蝦蟹類、菇菌類、肉類(雞、鴨、豬、牛、羊)、花菜、豆莢類、豆腐、全穀類、乾果類
低普林食物 (0~15mg普林/100g食物)	牛奶、蛋、乳酪、五穀類、各類蔬菜

一項長達12年對於高度飲酒、肥胖或兩者兼具的痛風患者研究，證實了高度酒精的攝取以及肥胖會增加痛風的相對風險(圖六、七)。<sup>9,10</sup>當每日的酒精攝取量超過30g之後，痛風的相對風險將大幅增加；而在肥胖者，當body mass index(BMI)大於30以上，痛風的相對風險也快速增加。荷蘭的一項研究發現，痛風患者並不清楚本身已患有高血壓、高膽固醇血症和糖尿病的流行率分別為39%、8%和5%。<sup>11</sup>



圖六 高度酒精攝取將提高痛風的相對風險



圖七 肥胖將提高痛風的相對風險

## (二)、痛風的藥物治療<sup>4,12</sup>

一般用來治療痛風的藥物可分為下列幾種：1.NASIDs。2.corticosteroids。3.colchicine。4.xanthine oxidase inhibitor(allopurinol)。5.uricosuric agents(probenecid, sulfinpyrazone, benzbromarone)。6.uricase agent(rasburicase)。(表六)

### 1. NASIDs：

這類藥物治療急性痛風的效果很好，且常見副作用腸胃道刺激與腎毒性，通常不會在短期使用時發生。以往的藥物中以indomethacin對於治療痛風效果最好，但其對腸胃道的刺激也較大；當和probenecid合併使用，可使其indomethacin的濃度上升。現有針對COX-2抑制的抗發炎藥物，不但有好的抗發炎與止痛效果，且對腸胃道的刺激也較小。

### 2. Corticosteroids：

當病人為使用非類固醇性抗發炎藥物的禁忌時，如有腸胃道出血，或是腎臟功能有嚴重障礙時，類固醇是很好的選擇，藥物起始劑量可由20~50mg/day prednisolone，給藥後十天劑量應漸次減少，約十來天的療程足以完全解除痛風的

表六 治療痛風藥物的機轉及其劑量

藥物	機轉	劑量
NASIDs (eg. indomethacin)	藉由抑制cyclooxygenase來達到解熱、鎮痛及抗發炎的效果。	50~75 mg/QID
corticosteroids	藉由抑制免疫及發炎作用，以緩解痛風症狀。	30~50 mg/day，症狀緩解後於7~10天將劑量減少或停用
colchicine	並不會改變尿酸鹽的代謝或排泄，且不具止痛的效果。其機轉乃藉由降低polymorphonuclear (PMN)細胞的趨化作用(chemotaxis)、代謝和溶解酵素的釋放。	0.5~1.2 mg，之後每1~2小時給予 0.5~0.6 mg (0.5~1.5 mg/day，預防復發)
xanthine oxidase inhibitor allopurinol	乃hypoxanthine的同分異構物，藉由抑制xanthine oxidase (黃嘌呤氧化酵素)，來達到降低尿酸的合成。	100~300 mg/day
uricosuric agents	probenecid	藉由抑制尿酸在近曲小管的再吸收，使尿酸排泄增加，因此尿酸在血液中濃度下降。
	sulfinpyrazone	250~500 mg/BID
	benzbromarone	100~200 mg/BID 50~300 mg/day
uricase agent rasburicase	是一種基因重組之尿酸氧化酵素，能將尿酸分解成具有高溶解度的代謝產物allantoin，故可迅速降低尿酸濃度。	0.2 mg/kg/QD

症狀。靜脈或肌肉注射促腎上腺皮質素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)也可促進內生性皮質類固醇分泌，達到相同抗發炎的效果。此外也有直接注射到關節內的類固醇劑型，當僅有一或兩個關節受侵犯時可考慮使用。

### 3. Colchicine :

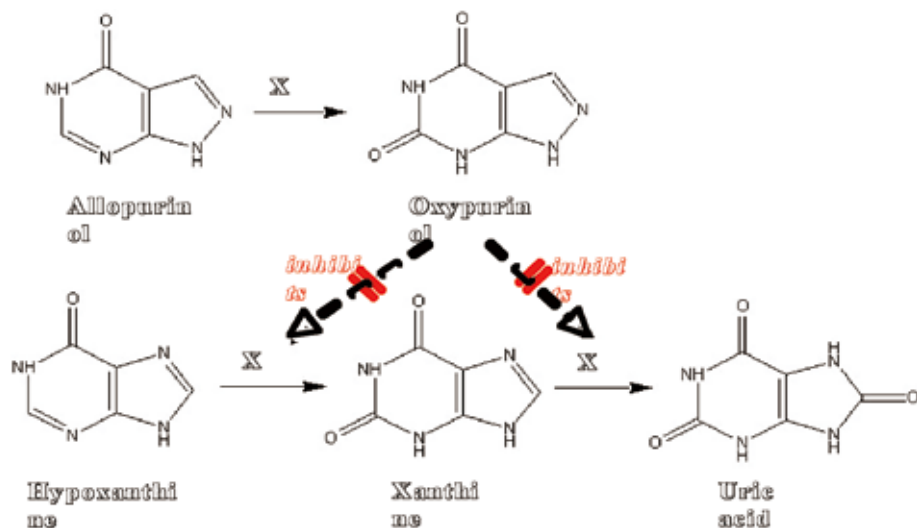
Colchicine並不會改變尿酸鹽的代謝或排泄，且不具止痛的效果。但可於12~24小時內快速的解除痛風性的發炎，其機轉乃藉由降低PMN的趨化作用、代謝和溶解酵素的釋放。Colchicine的治療濃度很狹窄，急性痛風發作時口服0.5~1.5 mg，本身具有腸胃道的副作用(噁心、嘔吐、腹瀉)，一般當出現這些副作用時就必須調整劑量或停藥。若患者有消化道潰瘍、胃腸道出血的病史，大量使

用甚至會發生造血機能抑制等嚴重副作用。目前已摒棄短時間密集給藥或靜脈注射colchicine的治療方法。目前預防痛風復發的方式為：使用口服低劑量(每日1.0~1.5 mg，至少三個月)，以減少發炎反應並預防再發作。

### 4. Xanthine oxidase inhibitor :

Allopurinol乃hypoxanthine的同分異構物，其治療高尿酸血症的機轉，主要是藉由抑制xanthine oxidase (XO，黃嘌呤氧化酵素)，來達到降低尿酸的合成(圖八)。長期使用allopurinol可控制痛風，對於尿酸生成過多的病人，此藥乃是首選藥物。Allopurinol經XO氧化產生的代謝物alloxanthine (oxypurinol)其作用時間很長，所以通常只需一天服用一次即可。

### 5. Uricosuric agents :



圖八 Allopurinol藥理作用機轉及uric acid的代謝簡圖

這類藥物包括probenecid、sulfinpyrazone、benzbromarone。其藥理機轉主要是藉由抑制尿酸在近曲小管的再吸收，而使尿酸血液濃度下降。一般用於治療高尿酸血症，而不用在治療急性痛風的發作，因會延長發炎反應的時間。

使用促進尿酸排泄藥物需注意的事項，主要是會產生併發症：造成尿酸鹽沉積在腎臟組織及腎結石、增加痛風的發作(初期使用時)、骨髓抑制(probenecid)、過敏(sulfinpyrazone)和肝炎(benzbromarone)。其預防的方法可藉由：適量的飲水以幫助尿液鹼化、同時口服秋水仙素以及從低劑量開始使用，再緩慢增加劑量。

## 6. Uricase agent :

Rasburicase乃2002年7月美國FDA核准上市，是一種基因重組之尿酸氧化酵素，由四個相同單元構成的四體(tetrameric)蛋白質，rasburicase是從修飾過的Saccharomyces cerevisiae菌種合成。尿酸氧化酵素存在於大多數的哺乳類動物，

但人類獨缺此酵素，其功能為將尿酸分解成具有高溶解度的代謝產物allantoin (其溶解度為尿酸之5~10倍)。Rasburicase可迅速降低尿酸濃度，對於患有血液腫瘤疾病與將接受化學藥物治療的病人，其預防及治療高尿酸血症產生的效益很高。使用劑量是0.2mg/kg，每天一次，每次靜脈輸注時間需三十分鐘以上。Rasburicase將尿酸氧化成allantoin的過程中，會出現過氧化氫(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)的副產物，因此G6PD缺乏患者禁止使用此藥品，以避免引起嚴重溶血反應。

## 肆、結論<sup>4,12</sup>

痛風是一種尿酸生成過多或排泄過少的疾病，它會有尿酸結晶沉積在關節、皮下組織、耳輪、脊髓甚至內臟，所引起的發炎反應。此疾病的進展多變且因人而異，治療目標主要為：1.終止急性痛風的發作(NSAIDs及低劑量秋水仙素為主)。2.治療高尿酸血症(去除其發生原因、使

用口服降尿酸藥物及調整生活型態及飲食)。3. 評估且治療痛風相關之疾病 (高血壓、高膽固醇血症和糖尿病)。偶發性痛風或無症狀的高尿酸血症，在某些情況下是不需要治療的，只需要調整飲食及改善生活型態，即可得到良好的控制。

### 參考資料：

- Underwood M: Diagnosis and management of gout. *BMJ* 2006; 332: 1315-19.
- Schlesinger N: Diagnosis of gout: clinical, laboratory and radiologic findings. *The American Journal of Managed Care* 2005;11:443-50.
- Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, et al: Gout epidemiology: results from the UK general practice research database, 1990-1999. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64:267-72.
- Pittman JR, Bross MH: Diagnosis and management of gout. *American Family Physician* 1999;59:1799-806.
- Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO: Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *The American journal of medicine* 1987;82:421-6.
- Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al: Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis and rheumatism* 1977;20: 895-900.
- Lawry GV, Fan PT, Bluestone R: Polyarticular versus monoarticular gout: a prospective, comparative analysis of clinical features. *Medicine* 1988;67: 335-43.
- Kelley WN, Schumacher HR Jr: Crystal-associated synovitis. In: Kelley WN, ed. *Textbook of rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1993;1291-336.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al: Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004;363:1277-81.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al: Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Archives of internal medicine* 2005;165:742-8.
- Janssens HJ, van de Lisdonk EH, Bor H, et al: Gout, just a nasty event or a cardiovascular signal? A study from primary care. *Family practice* 2003;20:413-6.
- Cannella AC, Mikuls TR: Understanding treatments for gout. *The American Journal of Managed Care* 2005; 11: 451-58.