



高尿酸血症與痛風

陳怡如

痛風的盛行率

痛風在台灣是很常見的代謝性疾病。痛風是由於尿酸結晶在關節內所導致的一種關節炎，與尿酸代謝異常及高尿酸血症有關。許多流行病學研究都顯示現代化的生活形態導致亞洲人的高尿酸血症及痛風關節炎的盛行率增加，在台灣也是類似的情形。根據1986至1989年的一個流行病學調查，台灣的痛風盛行率約有0.5%，而1993至1996年的國家營養健康調查也顯示大於45歲的成人中有22%的男性（血中尿酸值大於7.7mg/dL）及23%的女性（血中尿酸值大於6.6mg/dL）屬於高尿酸血症。美國第三次國家健康營養調查(NHANES III, 1988 - 1994)顯示，超過30歲的男性及超過50歲的女性的痛風盛行率大於2%。而且隨著年紀愈大，痛風盛行率愈高（超過80歲的男性及女性分別為9%及6%），特別是女性停經後的痛風盛行率逐漸與男性相當。

痛風的成因

McCarty 及 Hollander 首先在痛風病

人發炎關節的關節滑液內發現尿酸單鈉鹽（monosodium urate, MSU）的結晶，因而發現引發痛風關節炎發作的原因是沈積在關節周圍組織的MSU結晶移入關節腔所造成。後來的研究又發現，在非痛風發作期的膝關節及蹠趾骨關節仍發現有MSU結晶。這些無痛風發作卻有MSU結晶的關節滑液中的細胞量比正常關節多許多，包括有不同比例的多形核白血球，並且有很強的結晶吞噬反應。總結來說：（1）一旦MSU結晶在關節腔中形成後，如果沒有接受降尿酸的治療，MSU結晶會一直存在於關節腔中；（2）在無痛風發作的關節中也都有細胞吞噬結晶引發的細微發炎反應。所以痛風可視為是一種慢性發炎疾病，而痛風發作即表示發炎反應增強。

有哪些因素會影響關節中發炎反應的強度，目前尚未完全瞭解。近來有些研究主張，有一些宿主因素可能與調節關節中因MSU結晶與發炎細胞交互作用引發的發炎反應有關。分化愈成熟的含MSU結晶的巨噬細胞(macrophage)可以調節降低痛風關節中的發炎反應，並且讓無痛風發作期的MSU結晶與發炎細胞在關節中相安無事。而一種促進單核球(monocyte)／巨噬細胞分化成熟的物質—

台南縣六甲鄉 賴冠雄診所

關鍵字：hyperuricemia, gout, treatment



mactinin也在痛風關節滑液中被發現。其他研究也發現白細胞介素10(interleukin-10)及前列腺素D合成酶(prostaglandin D synthetase)對於MSU結晶引發的關節發炎反應可能也具有調節的作用。

痛風的臨床表現

痛風是四十歲以上的男性最常見的發炎性關節炎。臨床上可分為四期：(1)無症狀高尿酸血症；(2)急性痛風關節炎發作；(3)無痛風發作期；(4)慢性痛風石痛風。痛風性關節炎的最標準診斷方法是必須在關節腔液內發現有MSU結晶。

高尿酸血是痛風發作的一個最重要的危險因子。因為在攝氏溫度37度下，尿酸濃度若超過6.4 mg/dL，尿酸鹽就會開始形成。持續的高尿酸血是痛風發作的一個重要因子，但高尿酸血並不等於是痛風。

高尿酸血症或反覆痛風發作對肌肉骨骼系統外的其他身體部分的影響很小。泌尿道系統尿酸結石的比例不高(年發生率0.3%-1%)。尿液尿酸的溶解度與尿液尿酸濃度及尿液酸鹼值有關。當尿液酸鹼值小於5.5時，幾乎百分之百的尿酸都呈現非解離狀。影響尿酸石形成主要有三個因素：酸性尿(如pH<5.5)、脫水及高尿酸尿，其中又以酸性尿為最重要。

急性痛風發作的特色就是症狀很快

出現，在短時間內就非常疼痛。發作的關節會紅、腫、熱、痛且痛到幾乎無法活動。第一次發作通常是單一關節，第一蹠趾骨關節就佔了約一半。其他的關節依序是腳背、腳跟、膝蓋、手腕、手指關節及手肘。其他可能伴隨的症狀有疲累、發燒、畏寒等。如果不治療的話，病程可能幾個小時或延續幾個星期。

慢性痛風石痛風通常出現在反覆痛風發作十年以上的人。痛風石可以出現在任何地方，但以手指、腳趾及鷹嘴突滑液囊最常見。耳輪及對耳輪的痛風石雖典型，但並不常見。痛風石有時會造成關節變形、潰瘍、甚至引發感染。

近年來許多研究主張，高尿酸血症及痛風與胰島素阻抗症候群有關，高尿酸血症也是心血管疾病發生的一個獨立危險因子。

影響痛風的因子

飲食與痛風

健康專業追蹤研究(The Health Professionals Follow-up Study, HPFS)，針對47,150位男性分析與痛風發作相關的可能飲食危險因子。結果發現食用肉品(特別是牛肉、豬肉及羊肉)量多的前五分之一群比後五分之一群有高出41%的機率發生痛風，而食用海鮮(如魚類、蝦類、扇貝類)量多的前五分之一群比後五分之一群有高出51%的機率發生痛風。換言之，每天多食用一份肉類



會增加21%痛風發生的危險性，而每星期多食用一份海鮮類會增加7%痛風發生的危險性。而這些食物的影響在原本就有痛風的人會更明顯，因為90%以上的痛風患者腎臟排泄尿酸功能都比較差，在多食用高普林食物後，血中尿酸會急速上升。另外研究也發現，食用海鮮類引起痛風發作的危險性在正常體重的男性比體重過重的男性更高，可能原因應該與海鮮類普林的代謝或尿酸排泄有關。植物性高普林食物（如豌豆、豆莢類、花椰菜、香菇、菠菜等）則與痛風的發生無關。

為何不同類的高普林食物與痛風發生的危險性會有差異，原因可能是與食物中普林的含量、種類及普林代謝的生物利用度(bioavailability)不同（如：RNA比DNA佳，核糖核苷酸比核酸佳，腺嘌呤比鳥嘌呤佳）。雖然一般都建議喜歡吃高普林食物的痛風患者要減少動物性及植物性高普林食物的攝取，但事實上研究顯示只有動物性高普林食物才與痛風發作有關。

另外，研究結果顯示食用低脂乳製品量多的前五分之一群比後五分之一群有少於44%的機率發生痛風。健康人食用低脂奶類蛋白質(casein and lactalbumin)也能降低血中尿酸濃度，因為這些蛋白質有促尿酸尿(uricosuric)的效果。而一個四週的研究也發現，缺乏奶類的飲食會使血中尿酸值大量升高。簡言之，就提供蛋白質食物而言，奶類（特別是低脂

乳製品）為低普林食物，又有降尿酸的效果，不像肉類與海鮮類會有升高尿酸的缺點。而高脂乳製品無法減少痛風的原因則可能是與飽和脂肪酸相關的胰島素阻抗性有關，進而減少了腎臟尿酸的排泄。

雖然總蛋白攝取量及動物蛋白攝取量和痛風發作無顯著的關係，但是食用植物性蛋白量多的前五分之一群卻比後五分之一群有少於27%的機率發生痛風。

一個1998-1999年在台北針對門診痛風發作的男性病人所做的研究則指出，富含纖維、葉酸及維他命C的食物能避免痛風的發生。

飲酒與痛風

HPFS指出，飲酒量增加與痛風的發生有明顯的相關，而且是與酒精的量有關。與不飲酒的男性比較，每天酒精攝取量5-9.9克（4.5%啤酒 110-220 毫升）的男性的多變項相對危險性(multivariate relative risk)為1.25(95% CI 0.95 - 1.64)，而每天酒精攝取量50克（4.5%啤酒 1110毫升）以上的相對危險性為2.53(1.73 - 3.70)。另外不同種類酒精的相對危險性也有差別，其中啤酒比烈酒危險性高，而適量的葡萄酒（每天120毫升）則不會增加痛風的危險性。除此之外，研究也發現不同酒類中的非酒精成分也與痛風的發生有關。啤酒是唯一被公認含有大量普林的酒類，所以啤酒中



的普林會加強酒精本身所造成的高尿酸血症，因此有較高的痛風危險。短時間內的大量飲酒也會造成暫時性的乳酸血症(lactic acidemia)，使腎臟尿酸鹽排泄減少，血中尿酸增加。

肥胖與痛風

肥胖與血中尿酸濃度的正相關被認為是痛風發生的原因，但是在排除飲食的干擾因子後，並沒有前瞻性的研究資料顯示肥胖與痛風發生之間的相關。HPFS的資料顯示，身體質量指數及腰臀圍比均是影響男性發生痛風的獨立危險因子。與身體質量指數 21-22.9 kg/m²的男性相比，身體質量指數 25-29.9 kg/m²，30-34.9 kg/m²，及大於 35 kg/m²的男性發生痛風的多變項相對危險性分別為1.95 (95% CI 1.44 - 2.65)，2.33 (1.62 - 3.36)及 2.97 (1.73 - 5.10)。而腰臀圍比的前五分之一群比後五分之一群發生痛風的多變項相對危險性為1.82 (1.39 - 2.39)。另外，與從21歲以後體重幾乎不變的男性相比，體重增加30磅(13.6公斤)以上的男性發生痛風的多變項相對危險性為1.99 (1.49 - 2.66)。另一項台灣的研究則指出，代表中心肥胖的腰圍身高比與痛風發生有關，而身體質量指數則無關。肥胖導致高尿酸血症可能是因為尿酸製造增加及尿酸排泄減少。一些與尿酸無關的因子，如因過重導致的慢性關節傷害，也被認為是肥胖者容易發生痛風的原因。

高血壓、利尿劑與痛風

高血壓一直被認為是痛風的一個危險因子，而利尿劑的使用也被認為會增加血中尿酸濃度，但是並沒有前瞻性的研究證實它們與痛風發生的獨立相關性。而因為高血壓與其他痛風的危險因子也有相關，如肥胖、不當飲食、飲酒及慢性腎病變，所以必須先排除這些相關因子，才能找出高血壓與痛風發生之間的獨立相關性。HPFS的資料顯示，在無痛風病史的男性中，高血壓及利尿劑的使用均為增加痛風發生的獨立因子，相對危險性分別為 2.31 (1.96-2.72) 及 1.77 (1.42-2.20)。

痛風的治療

痛風的治療有三個階段：(1) 治療急性痛風發作；(2) 降低過多的尿酸，避免反覆急性痛風發作及MSU結晶沈積；(3) 預防急性痛風發作。

急性痛風關節炎的藥物治療

一.口服秋水仙素(colchicine)

秋水仙素是從一種秋季的番紅花(*Colchicum autumnale*)提煉出來的生物鹼。秋水仙素如何減少痛風發作時的劇痛的確切機制仍不是很清楚，但可能是因為它會與細胞內微管(microtubule)的微管蛋白雙聚體(tubulin dimmers)結合，或是因為它會干擾許多白血球的功能運作，如滲出(diapedesis)、動員(mobilisation)、溶酶體去顆粒(lysosomal degranulation)、及最重要的趨化作用(chemotaxis)。秋水仙素大概要24小時的時間才會開始有作用，而它的



吸收也有很大的差異，特別是腎臟功能衰竭及肝硬化的病人的半衰期可以長達1-4天之久。當單用秋水仙素來治療急性痛風的疼痛時，如果能在痛風發作的前24小時投予，效果會比較明顯。但是大於80%的人在症狀完全緩解前，就已經出現噁心、嘔吐、腹瀉及腹痛的副作用。

秋水仙素是傳統的痛風用藥，但不適用於急性痛風治療的單獨用藥。最好在痛風發作的前12-24小時開始使用，因為關節發炎越久，秋水仙素的效果越差。

一般建議的秋水仙素的用法為：初始劑量1mg，之後每2-3小時給予0.5mg，直到疼痛解除，或出現嘔吐、腹瀉，或總劑量達到6mg。為了減少秋水仙素的副作用，Morris等學者建議，應使用較低劑量的秋水仙素來治療急性痛風：0.5mg，一天不超過三次，特別是腎臟功能不全的病人更要減少頻次。

二.口服 NSAIDs (Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs)

NSAIDs 對大部分痛風發作的病人而言是首選藥物。而NSAIDs治療效果的決定因素不是NSAID的種類，而是多早開始使用NSAIDs。超過90%的病人在開始使用NSAIDs的5-8天內，痛風症狀會完全緩解。但是使用NSAID有其副作用的考量，包括引發胃病、腎病、肝病、中樞神經病變及可逆性的血小板功能異常。另外NSAIDs也會造成心臟衰竭病人水分囤積。這些副作用在老年人會更明顯。

痛風初期就要馬上投予NSAID的最

大劑量，疼痛緩解後持續給予24小時，之後在2-3天內迅速調降劑量。

三.關節腔內皮質類固醇注射(intra-articular corticosteroids)

當只有1-2個關節有痛風發作時，也可以考慮關節腔內皮質類固醇注射。嚴重多關節痛風發作，但對於口服NSAIDs反應不佳或反應過慢或無法使用NSAIDs時，可以使用關節腔內皮質類固醇注射來輔助治療持續發炎的關節滑膜。研究顯示低劑量的triamcinolone 8-10mg單次關節腔內注射後，半數的痛風關節炎在24小時內會緩解，而48小時後，幾乎可達100%緩解率。要進行關節腔內皮質類固醇注射前一定要確定關節炎是非感染性的。

四.全身性皮質類固醇治療(systemic corticosteroids)

全身性皮質類固醇可用在無法接受NSAIDs或秋水仙素治療的病人。前1-3天每天大約用口服 prednisolone 30mg，之後的1-2星期慢慢調降劑量並停藥。靜脈注射型的皮質類固醇並無特殊益處，除非是用在無法使用口服藥物的病人。

五.促皮質素(corticotropin)

促皮質素用來治療痛風的確切機轉尚不清楚。一般認為它是藉由促進腎上腺皮質類固醇分泌來達到控制痛風的效果。有一些新的研究指出，促皮質素治療痛風的效果有部分來自於活化局部的 melanocortin receptors。促皮質素一般是用於併有下列疾病的急性痛風病人：慢



性腎衰竭、曾有腸胃道出血病史、心臟衰竭、對NSAIDs或秋水仙素反應不佳。

慢性痛風關節炎的治療

長期穩定控制高尿酸血症是為了減少急性痛風的發作，及長期高尿酸血症所造成的併發症，如慢性痛風石痛風、尿酸性腎病變及尿酸結石等。

研究指出，將血液尿酸濃度維持在所謂的正常範圍內是不夠的，必須將尿酸維持在 6 mg/dL 以下，才有助於痛風石的溶解及避免急性痛風發作。

何時該接受降尿酸藥物的治療，目前尚無定論。初期的痛風發作通常是偶發、很少復發、而且是自限性的，治療反應佳，所以一般不需要長期的降尿酸治療。有些學者主張一年內痛風發作超過四次以上的人才需接受降尿酸治療，其他學者則主張降尿酸治療的成本效益高，所以一年內痛風復發一次以上的病人就應該接受治療。而專門針對降尿酸治療成本效益所做的分析則建議，一年內痛風發作兩次以上的病人接受降尿酸治療是有正面效果的。對所有病人來說，都必須個別評估降尿酸治療的利弊後，再決定是否開始治療。

一般建議在急性痛風期間不使用降尿酸藥物，通常要等痛風緩解6-8星期後再開始使用。當開始使用降尿酸藥物後，如果又有痛風發作，則不能停用降尿酸藥，否則會使尿酸濃度再次升高。

降尿酸藥物有以下幾類：促尿酸尿

(uricosuric) 藥物、控制尿酸 (uricostatic) 藥物 (黃嘌呤氧化酶抑制劑 xanthine oxidase inhibitor) 及尿酸分解 (uricolytic) 藥物。

一.促尿酸尿藥物(uricosuric drugs)

促尿酸尿藥物的作用主要是抑制腎臟近端小管對尿酸的再吸收，增加腎臟排泄尿酸量，進而使血液尿酸濃度降低。開始使用促尿酸尿藥物，會造成大量的尿酸排泄，使尿酸結晶沈積在腎小管上，形成尿結石，或使腎功能受損。為了避免這些併發症，促尿酸尿藥物要從低劑量開始給予，在2-6星期內慢慢調高劑量。維持每天尿量大於兩公升及使用一天四次的重碳酸鈉(sodium bicarbonate)來鹼化尿液，可以降低腎結石的危險性。

1.Probenecid (Procid)

Probenecid 500-1000mg，一天三次，適用於痛風、低尿酸尿的高尿酸血症、腎功能正常、無腎結石、無大量痛風石的病人。

2.Benzbromarone (Urinorm)

Benzbromarone 可用在腎功能不全的病人(creatinine clearance > 25 mL/min)，劑量為每天 25 - 100 mg。要小心 benzbromarone 有肝毒性。

3.Fibronised fenofibrate

Fenofibrate 是一種降血脂藥物，它也可以減少腎小管對尿酸的再吸收，促進尿酸排泄。Fenofibrate 可以降低健康人及有痛風且腎臟功能正常的人的血中尿酸濃度25-30%。Fenofibrate可以用在痛風併有高血脂的人。



4. Losartan

Losartan 是一種 angiotensin II receptor antagonist 抗高血壓藥。Losartan 及其代謝物都會抑制腎小管對尿酸的再吸收，促進尿酸的排泄，降低血中尿酸濃度。另外，losartan 會提高尿液的酸鹼值，使非解離尿酸無法達到超飽和，降低結石的危險性。Losartan 可以用在痛風併有高血壓或使用 cyclosporin 的器官移植病人。

二. 控制尿酸藥物(uricostatic drugs) (黃嘌呤氧化酶抑制劑 xanthine oxidase inhibitors)

1. Allopurinol

Allopurinol 的結構類似 hypoxanthine，是一種 xanthine oxidase inhibitor。它會干擾 hypoxanthine 轉變成 xanthine 及 xanthine 轉變成尿酸的過程，導致血液及尿液尿酸濃度下降，而使血液及尿液 hypoxanthine 及 xanthine 濃度上升。Allopurinol 的半衰期很短，約40分鐘。大部分的 allopurinol 會被 xanthine oxidase 代謝成 oxipurinol，而 oxipurinol 就是負責尿酸鹽及普林代謝的重要活性物，是 xanthine oxidase 的主要抑制劑。Oxipurinol 的半衰期有14-28小時，幾乎全由腎臟排泄，通常在14天內就可達到最佳的降尿酸效果。

Allopurinol 可一天一次服用，劑量從100mg開始，可慢慢增加到800mg。用在腎臟功能差的病人劑量要調降，可從每天或每二天 50-100mg開始。當血漿肌酐酸達2mg/dL時，allopurinol 的最大劑量約為正常腎臟功能的人的一半。

Allopurinol 會干擾口服抗凝血劑及 theophylline 的代謝。另外與 azathioprine 及 mercaptopurine 等藥物併用時，會增加這些藥物的活性，所以必須調降這些藥物的劑量到初始劑量的 25-30%，以避免引起嚴重的血液病變。

Allopurinol 降尿酸的效果和劑量有關，大部分的病人的劑量可維持在每天100-300 mg。一般認為，慢性痛風者的尿酸濃度需盡量維持在低濃度，以避免痛風發作。研究顯示，allopurinol 需持續服用，若採間斷式服藥，在停藥期間尿酸濃度會急速上升，導致痛風發作。

大約有5%的病人對 allopurinol 會產生不良反應，包括腸胃不適、骨髓抑制及過敏反應（輕者皮膚紅疹，重者如危及生命的皮膚壞死、肝炎或腎功能惡化等）。確切的過敏機制尚不清楚，但可能與腎功能不佳造成 oxipurinol 堆積或同時併用 thiazide 利尿劑有關。

2. Febuxostat

Febuxostat 是一種試驗中的口服非普林選擇性 xanthine oxidase/ dehydrogenase 抑制劑，用來治療高尿酸。

Febuxostat 主要由肝臟代謝，輕至中度的腎功能不全似乎不影響它的降尿酸效果。副作用的比例不高，常見的有腹瀉、背痛、頭痛及關節痛。

三. 尿酸分解藥物(uricolytic drugs)

很多動物都有 urate oxidase，但人類沒有，它會把尿酸鹽(urate)氧化成尿囊素(allantoin)。Allantoin 易溶並從尿液中排



泄。Urate oxidase 一方面會抑制尿酸形成，另一方面也會分解已經形成的尿酸鹽。目前已有從哺乳動物及微生物重組與非重組的 urate oxidase 被用在治療痛風及高尿酸血症。

還有一種 Uricozyme®，主要用於惡性腫瘤相關的高尿酸血症。

雖然這些尿酸分解藥物可以達到降低血中尿酸濃度的效果，但確有一些缺點，如半衰期短、只有注射型、及長期使用人體會對藥物本身產生抗體而降低藥效。

四.預防性秋水仙素(colchicine prophylaxis)

到底要不要用預防性的秋水仙素，各家說法不一，有學者主張在開始使用降尿酸藥物時併用秋水仙素，可以預防85%的人急性痛風發作，但在尿酸濃度下降及病人無痛風發作1-3個月後就要停用秋水仙素。另外有學者主張要併用秋水仙素至少一年。也有學者主張每天預防性使用秋水仙素1mg，可以預防痛風發作或降低痛風發作的嚴重度。但也有學者提出長期使用秋水仙素的危險性。以上這些說法大多為專家意見，並無實證醫學基礎。而單獨用秋水仙素來預防痛風發作到底有沒有效，也尚待嚴謹的實證醫學來提供答案。

參考資料

1. Lyu LC, Hsu CY, Yeh CY, Lee MS, Huang SH, Chen CL: A case-control study of the association of diet and obesity with gout in Taiwan. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78:690-701.
2. Choi HK, Curhan G: Gout: epidemiology and lifestyle choices. *Curr Opin Rheumatol.* 2005; 17:341-5.
3. Choi HK, Liu S, Curhan G: Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:283-9.
4. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G: Purine-Rich Foods, Dairy and Protein Intake, and the Risk of Gout in Men. *N Engl J Med* 2004; 350:1093-103.
5. Pascual E, Pedraz T: Gout. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:282-6.
6. Schlesinger N: Management of Acute and Chronic Gouty Arthritis. *Drugs* 2004; 64: 2399-416.