

循環器疾患における高尿酸血症の病態とその治療戦略

治療ガイドラインとポストシーケンス時代の研究からの応用



座長

東京大学大学院医学系研究科
加齢医学講座教授

大内 尉義氏

現在、高尿酸血症は心血管疾患の危険因子として注目されており、高尿酸血症の病態の理解とその治療戦略は、循環器疾患克服に向けた重要な課題となってきた。先頃、東京で開催された第68回日本循環器学会総会・学術集会ファイアサイドセミナー「循環器疾患における高尿酸血症の病態とその治療戦略～治療ガイドラインとポストシーケンス時代の研究からの応用～」では、心血管リスクとしての高尿酸血症に対するガイドラインに基づく治療戦略が紹介されるとともに、プリンヌクレオチド代謝と循環器疾患の関係に関するゲノム遺伝子研究の最新の研究成果が報告され、多くの参加者の注目を集めていた。なお、本セミナーの座長は、東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座教授の大内尉義氏が務めた。

心血管リスクとしての高尿酸血症：ガイドラインに基づく治療戦略



鳥取大学大学院医学系研究科機能再生医科学専攻
遺伝子再生医療学講座(再生医療学分野)教授

久留 一郎氏

血清尿酸値は心血管事故の独立した危険因子

高尿酸血症は痛風性関節炎、腎不全、尿路結石を起こすだけでなく、生活習慣病としての側面も有しており、高血圧、肥満、糖尿病、高脂血症、肝障害、さらには脳血管障害や虚血性心臓病を合併し、生活習慣病を重積したmultiple risk factor症候群を形成することが多い。

血清尿酸値と心血管事故との関係を調べた疫学調査はいくつかあるが、最近の一次予防の成績では血清尿酸値が心血管事故の独立した危険因子であるとする報告が多く、女性では7.0mg/dL、男性では9.0mg/dL以上が危険な尿酸値と考えられている。また、二次予防の疫学調査でも血清尿酸値が心血管事故の独立した危険因子であることが報告されている。

これらのことから、現在、高尿酸血症は、インスリン抵抗性を背景にmultiple risk factor症候群を形成して心血管事故を起こすと考えられているが、同時に高尿酸血症そのものも独立した危険因子として血管障害を惹起し、心血管事故を起こすと考えられている。

高尿酸血症は内皮機能障害、平滑筋細胞増殖などにより血管リモデリングを惹起する

高血圧と高尿酸血症は高率に合併するが、その機序としては腎性高尿酸血症(腎臓からの尿酸排泄低下)が主因であり、筋原性高尿酸血症も影響していることが明らかになっている。

高血圧患者において血清尿酸値と心血管事故との関係を調べたWorksite study、PIUMA studyなどでは、血清尿酸値は心血管事故の独立した危険因子であることが示されている。最近、報告されたLIFE studyでも、血清尿酸値は心血管事故の独立した危険因子であり、降圧薬であるロサルタンに認められたリスク低下効果は尿酸低下作用の関連が指摘されている。

我々は、高血圧患者において高尿酸血症が血管障害を引き起こす機序を明らかにするために、高血圧自然発症ラットを用いて検討した。その結果、血管リモデリングを尿酸降下薬が抑制し、尿酸および尿酸前駆物質が血管平滑筋を濃度依存的に増殖させることが観察された。そこで、高尿酸血症がヒトにおいても血管内皮機能を障害するかどうかを検討すると、高尿酸血症患者では血管内皮機能依存性血管拡張反応が有意に低下しており、尿酸降下薬ベンズプロマロン(ユリノーム®)は血清尿酸値を下げるとともに血管内皮依存性血管拡張反応を改善し、血管内皮機能を改善した(図1)。また、高尿酸血症を合併した慢性心不全患者では、ベンズプロマロンが空腹時インスリン値およびHOMA-IR値を低下させ、インスリン抵抗性を改善することも認められた(図2)。

これらの検討から、高血圧患者における高尿酸血症は、直接的な血管内皮機能障害や尿酸前駆物質が尿酸に変換される際に発生

図1 高尿酸血症患者の血清尿酸値、血管内皮機能に及ぼすベンズプロマロンの作用

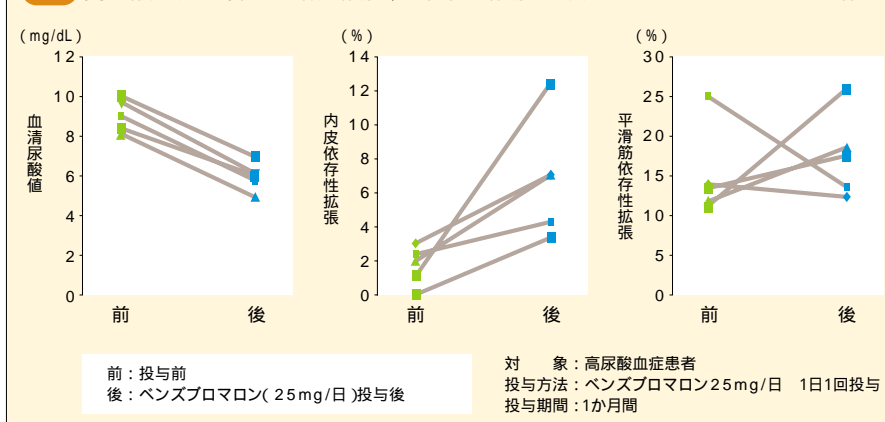


図2 高尿酸血症を合併した慢性心不全患者の糖代謝に及ぼすベンズプロマロンの作用

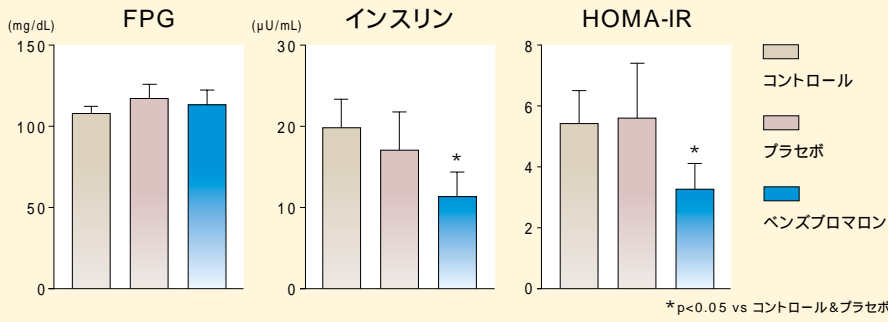
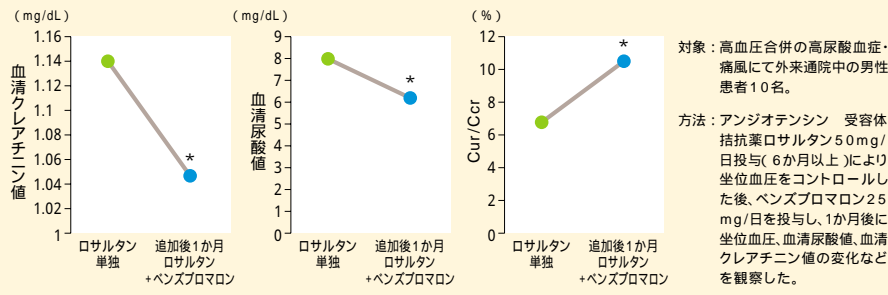


図3 高血圧を合併した高尿酸血症・痛風患者の血清尿酸値、腎機能に対するベンズプロマロンの作用



合併することが多く、血清尿酸値が極端に低くなると尿酸の生理的還元作用(抗酸化作用)の低下により心血管事故が増加する可能性が示唆されている。

これらのことから、ガイドラインでは、高血圧合併高尿酸血症に対する対応として、血清尿酸値7mg/dLを超えるものを高尿酸血症と定義し、男女を問わず心血管リスクとなりうる8mg/dL以上から薬物治療を開始し、男女を問わず危険な尿酸値から外れている6mg/dL以下を管理の目安とする「6・7・8の原則」を推奨している。ただし、著者自身は、Jカーブ現象を考慮するとコントロール目標は5mg/dLと6mg/dLの間に設定すべきであり、「5・6・7・8の原則」で対応すべきと考えている。

ベンズプロマロンが 高血圧合併高尿酸血症患者の 腎機能を改善する可能性

高血圧合併高尿酸血症には、ロサルタンなど血清尿酸値の低下(平均0.7mg/dL)が期待できる降圧薬を選択する。尿酸降下薬

は尿酸排泄低下型にはベンズプロマロンなどの尿酸排泄促進薬、尿酸産生過剰型には尿酸合成阻害薬を選択するが、高血圧患者には尿酸排泄低下型が圧倒的に多いため、ベンズプロマロンを使用することが多い。

高血圧合併高尿酸血症の治療では、尿酸値が下がる降圧薬と尿酸降下薬とを上手に組み合わせる使用することが重要である。我々は、ロサルタン投与で血圧はコントロールできたが血清尿酸値が8mg/dL以上の高血圧合併高尿酸血症患者に対してベンズプロマロン25mg/日を1か月間投与したところ、血清尿酸値の低下、尿酸排泄率の正常化に加えて、血清クレアチニン値も有意に低下し、腎機能が改善することを確認した(図3)。このことは、高血圧合併高尿酸血症の治療では血圧コントロールだけでは不十分であり、尿酸降下薬によって血清尿酸値を確実にコントロールすることが重要であることを示している。また、高血圧患者の50%以上が1日のなかのどこかで酸性尿を示すことから、尿pHの測定により尿路管理(尿のアルカリ化と飲水指導)を確実に行うことが必要である。

する酸化ストレスなどにより血管リモデリングを惹起し、インスリン抵抗性および動脈硬化を促進して心血管事故を引き起こすと考えている。

血清尿酸値と心血管リスクとの間には Jカーブ現象も存在する

高血圧に合併する高尿酸血症では心血管事故のリスクを軽減させるためにも血清尿酸値の適正なコントロールが必要である。「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」では、多くの疫学調査の成績から、高血圧患者における危険な血清尿酸値を女性6.2mg/dL以上、男性7.5mg/dL以上としている。ただし、高血圧患者の血清尿酸値と心血管リスクとの間にはJカーブ現象が存在し、男性4.5mg/dL未満、女性3.2mg/dL未満から再び心血管事故が増加する。実際に、尿酸トランスポーターURAT1の変異に起因した腎性低尿酸血症では、腎動脈スパズムによる運動後の急性腎不全を

ゲノム解析・遺伝子改変動物解析からの応用に向けて



国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部部长
大阪大学大学院教授(併)
薬学研究科分子生理病態学分野(連携大学院)
森崎 隆幸氏

アデニンヌクレオチド代謝の中で循環器疾患と 関係する核酸はATP、アデノシン、IMP

高尿酸血症を理解するためには核酸代謝の理解が必須である。アデニンヌクレオチド代謝の最終産物は尿酸であるが、この代謝経

路では多くの酵素および酵素欠損症と病態との関係が分子レベルで明らかになっている。一方、この代謝経路において循環器疾患と関係する核酸は、心筋細胞のエネルギー源であるATP、心血管系の調節に重要な役割を果たしているアデノシン、さらにIMP(inosine monophosphate)であると示唆されている(図1)。

AMPがAMP deaminase(AMPD)によりIMPに変換され、adenylosuccinate synthetaseにより再合成されるプリンヌクレオチドサイクル(PNC)は、骨格筋において重要な役割を果たしており、欧米では筋AMPD欠損症が少なからずみられることが報告されている。AMPD遺伝子ファミリーは組織特異的に発現し、骨格筋ではAMPD1、心臓ではAMPD3、その他の組織ではAMPD2およびAMPD3が発現し、アデニンヌクレオチド代謝を規定している。我々は、

筋AMPD欠損症のほとんどはAMPD遺伝子の一塩基置換(C34T:Q12X)によるものであり、AMPD1遺伝子変異はヨーロッパ系アメリカ人(コーカシアン)では高頻度であるが、日本人には稀であるという人種特異性の存在を明らかにしている。

AMPD1遺伝子の変異アレルを有する心不全患者の予後は良好

AMPDと循環器疾患との関連を示す研究として注目されたのは、1999年にCirculation 99:1422-1425に報告されたAMPD1遺伝子変異と慢性心不全の予後との関係を調べた成績である。この研究では、AMPD1遺伝子の変異アレルを有する心不全患者の予後は良好であることが示されているが、これについてはAMPからIMPへの脱アミノ化が遮断されることによってアデノシン産生が増加し、心血管系の保護作用を示したことによるのではないかと推測されている。

下肢の虚血再灌流後に肺障害を生じる動物モデル(マウス)での検討では、虚血時および虚血再灌流後の肺におけるAMPD3遺伝子の発現が亢進し、AMPの異化産物であるIMP産生が増加したが、Coformycinでこの酵素を阻害すると肺の組織障害は悪化した。そのため、AMPD活性亢進によって産生が増加するIMPは虚血時および虚血再灌流時において組織保護作用を示すことが示唆されている。

図1 アデニンヌクレオチド代謝のキープレイヤー

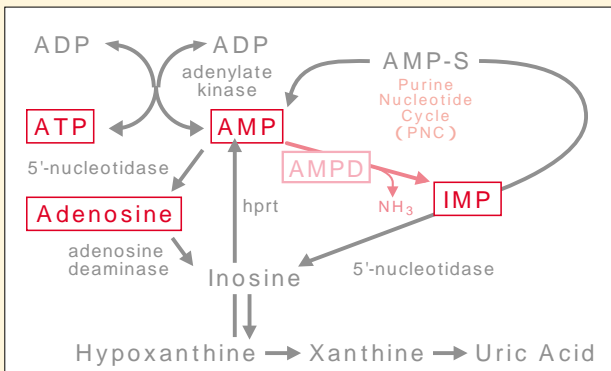
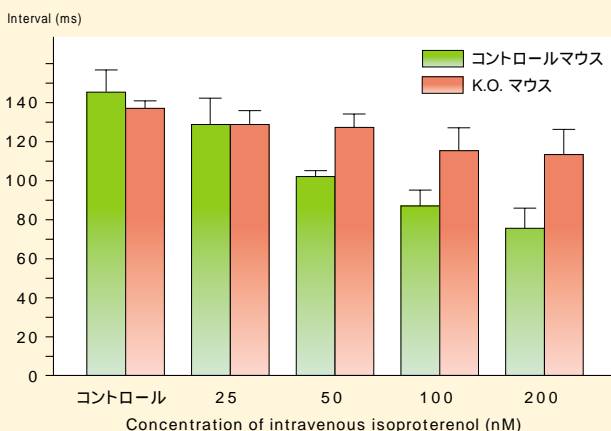


図2 AMPD3ノックアウトマウスのカテコールアミン反応性(心拍に及ぼす影響)



カテコールアミンに対する反応性が減弱している

また、冠動脈バイパス術における心筋虚血時、再灌流時の心筋細胞内プリンヌクレオチド代謝産物含量および細胞内エネルギー状態を測定した成績も報告されている。それによると、虚血時にはATP減少に加えて、アデノシン、AMP、IMPの増加、虚血再灌流時にはATPの増加が観察され、心筋虚血・再灌流時にAMPDおよびPNCが重要な役割を果たしていることが示唆されている。

カテコールアミンに対する反応が減弱しているAMPD3ノックアウトマウス

以上のように、AMPDはアデニンヌクレオチド代謝の中でATP、AMP、アデノシン、IMPの制御中心であり、心血管系疾患をはじめとする各種疾患との関連が予想されるが、その詳細は不明である。

我々は、AMPD遺伝子変異と循環器疾患との関連を明らかにするために、まず、ヒトゲノム解析の進展を活用して、ヒトAMPD遺伝子群の変異・多型解析を行った。

その結果、AMPD1遺伝子には高頻度に見られるQ12Xを含めて数多くの変異体が、AMPD2遺伝子にはA82Tという変異体が、AMPD3遺伝子にも比較的頻度の高いR573Cを含めていくつかの変異体が確認された。

次いで、我々は、AMPDをコードする各遺伝子を欠損するノックアウトマウスを作製し、AMPDの機能と疾患・病態との関係の解明を進めている。現在までに、AMPD1、2、3のノックアウトマウスの作製に成功し、それらの交配によって複数の遺伝子をノックアウトしたマウスの作製にも成功しているが、興味深いことに、AMPD2ノックアウトマウスでは蛋白尿を来することが観察され、プリンヌクレオチド代謝が腎機能に影響することが示唆されている。また、心臓に発現するAMPD3のノックアウトマウスでは、カテコールアミンに対する反応(心拍数)が減弱しており、プリンヌクレオチド代謝が心機能に影響することを示唆する成績が得られている(図2)。

高尿酸血症の病態をヌクレオチド代謝の変化として解釈し、ヒトゲノム解析の知見や遺伝子改変動物を用いた機能解析研究の知見などに基づき、高尿酸血症と循環器疾患との関係を見直すと、ヌクレオチド代謝の意義もより明らかになると考えられる。また、ヌクレオチド代謝が種々の病態の原因であることを考慮した研究も重要である。すなわち、AMPD欠損が心不全患者の真の予後良好因子であるとするならば、AMPD活性を特異的に阻害することにより心不全患者の予後を改善できる可能性があり、今後、ヌクレオチド代謝の研究によって循環器疾患の新しい治療手段の開発も可能になってくると考えられる。

** ユリノーム[®]錠 25mg・50mg Drug Information

貯 法	遮光、気密容器
使用期限	外箱に表示（5年）

ベンズブロマロン（Benzbromarone）製剤

** 注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

** 商品名	和名 ユリノーム [®] 錠 50mg、25mg	承認番号	ユリノーム錠 50mg 21600AMZ00586000	ユリノーム錠 25mg 21600AMZ00587000
	洋名 URINORM [®] Tab. 50mg・25mg	承認年月	2004年11月	2004年11月
一般名	(日局) ベンズブロマロン (Benzbromarone)	薬価収載	2005年 6月	2005年 6月
日本標準商品分類番号	873949	販売開始 ^注	2005年 6月	2005年 6月
製造販売元	鳥居薬品株式会社			

注：ユリノームとして1979年4月販売開始、ユリノーム25mgとして1984年6月販売開始


【警告】

- 劇症肝炎等の重篤な肝障害が主に投与開始6ヶ月以内に発現し、死亡等の重篤な転帰に至る例も報告されているので、投与開始後少なくとも6ヶ月間は必ず、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝機能検査値の異常、黄疸が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 副作用として肝障害が発生する可能性があることをあらかじめ患者に説明するとともに、食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、腹痛、下痢、発熱、尿濃染、眼球結膜黄染等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに受診するよう患者に注意を行うこと。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕
- 腎結石を伴う患者、高度の腎機能障害のある患者〔尿中尿酸排泄量の増大により、これらの症状を悪化させるおそれがある。また、効果が期待できないことがある。〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**、* 組成・性状

** 販売名	ユリノーム錠 50mg	ユリノーム錠 25mg
成分・含量	1錠中（日局）ベンズブロマロン 50mg	1錠中（日局）ベンズブロマロン 25mg
添加物	乳糖水和物 トウモロコシデンプン ヒドロキシプロピルセルロース タルク ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物 トウモロコシデンプン ヒドロキシプロピルセルロース タルク ステアリン酸マグネシウム
* 色・剤形	白色～淡黄色の裸錠（割線入り）	白色の裸錠（割線入り）
**、* 外形		
大きさ	直径 7.5mm、厚さ 2.4mm	直径 6.5mm、厚さ 2.1mm
** 識別コード	TO-082 50	TO-082 25
重量	150mg	100mg

効能又は効果

下記の場合における高尿酸血症の改善
痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症

** 用法及び用量

** 1. ユリノーム錠 50mg

(1) 痛風

通常成人1日1回1/2錠または1錠（ベンズブロマロンとして25mgまたは50mg）を経口投与し、その後維持量として1回1錠を1日1～3回（ベンズブロマロンとして50～150mg）経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 高尿酸血症を伴う高血圧症

通常成人1日1錠を1日1～3回（ベンズブロマロンとして50～150mg）経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

** 2. ユリノーム錠 25mg

(1) 痛風

通常成人1日1回1錠または2錠（ベンズブロマロンとして25mgまたは50mg）を経口投与し、その後維持量として1回2錠を1日1～3回（ベンズブロマロンとして50～150mg）経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 高尿酸血症を伴う高血圧症

通常成人1回2錠を1日1～3回（ベンズブロマロンとして50～150mg）経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

* 使用上の注意

1. 重要な基本的注意

- 投与開始前に肝機能検査を実施し、肝障害のないことを確認すること。〔禁忌〕の項参照〕
- 本剤の投与にあたっては、肝機能の諸検査を定期的に行うことが望ましく、特に投与開始後少なくとも6ヶ月間は必ず、定期的な検査を行うこと。〔警告〕の項参照〕
- 急性痛風発作がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。
- 本剤の血中尿酸低下作用は著しく、本剤の投与初期に痛風発作を誘発することがある。
- 尿が酸性の場合、患者に尿酸結石及びこれに由来する血尿、腎臓痛等の症状を起しやすいため、これを防止するため、水分の摂取による尿量の増加及び尿のアルカリ化をはかること。
なお、この場合には、患者の酸・塩基平衡に注意すること。

* 2. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C9によって代謝される。また、CYP2C9の阻害作用をもつ。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* クマリン系抗凝薬 ワルファリン	クマリン系抗凝薬の作用を増強することがあるので、プロトロンビン時間を測定するなど観察を十分に行い、注意すること。	本剤は、CYP2C9を阻害するため、CYP2C9によって代謝されるクマリン系抗凝薬の血中濃度を上昇させるなどの機序が考えられる。
抗結核薬 ピラジナミド	本剤の効果が減弱することがある。	ピラジナミドが腎尿管における尿酸の分泌を抑制することが知られているため、本剤の効果が減弱することが考えられる。
サリチル酸製剤 アスピリン	本剤の効果が減弱することがある。	サリチル酸製剤は尿酸の排泄を抑制することが知られているため、本剤の効果が減弱することが考えられる。

3. 副作用

総症例 5,482例中 112例 (2.0%) に副作用が認められ、主な副作用は胃部不快感 18件 (0.33%)、胃腸障害 16件 (0.29%)、掻痒感 16件 (0.29%)、発疹 15件 (0.27%)、下痢 10件 (0.18%) であった。

(ユリノーム開発時からユリノーム25mg承認時までの調査)

(1) 重大な副作用

重篤な肝障害（頻度不明）：劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔警告〕の項参照〕

(2) その他の副作用

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明*
過敏症 ^{注1)}	掻痒感、発疹、蕁麻疹	顔面発赤、紅斑	光線過敏症
肝 臓 ^{注2)}	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇	Al-Pの上昇	黄疸
消化器	胃部不快感、胃腸障害、下痢、軟便、胸やけ	胃痛、腹痛、悪心、口内の荒れ	
その他		浮腫、心窩部不快感、頭痛	

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔警告〕の項参照〕

* 自発報告によるものについては頻度不明

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験で催奇形作用が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さらには穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

8. その他の注意

ラットに長期経口投与〔50mg/kg/day（臨床用量の約17倍）、104週間〕したところ、肝細胞癌が発生したとの報告がある。

** 包 装

** ユリノーム錠 50mg PTP包装：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、700錠（14錠×50）、1,000錠（10錠×100）
バラ包装：1,000錠

** ユリノーム錠 25mg PTP包装：100錠（10錠×10）、700錠（14錠×50）、1,000錠（10錠×100）

詳細は製品添付文書等をご参照ください。 警告、禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。



製造販売元

鳥居薬品株式会社

〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1

資料請求先

鳥居薬品株式会社 お客様相談室

TEL 0120-316-834

FAX 0120-797-335