

高血圧に重積する生活習慣病と臓器障害

高血圧、糖・脂質代謝異常、肥満などの生活習慣病は同一個人に重積しやすく、メタボリックシンドロームとして心血管疾患の強力なリスクとなることが知られている。また、最近では高尿酸血症も生活習慣病として高血圧などと合併しやすく、単独でも心血管疾患のリスクとなる可能性が指摘され、多くの臨床医の注目を集めている。先頃、宇都宮市で開催された第27回日本高血圧学会総会イブニングセミナー「高血圧に重積する生活習慣病と臓器障害」でも、「高血圧、インスリン抵抗性と臓器障害」および「高尿酸血症と高血圧」の関係に関する最新の研究成果が報告され、高血圧-インスリン抵抗性-高尿酸血症のクロストークに多くの参加者の関心が集まっていた。なお、本セミナーの座長は名古屋大学大学院医学研究科臨床病態内科学教授の木村玄次郎氏、熊本大学大学院医学薬学研究部腎臓内科学教授の富田公夫氏が務めた。



木村玄次郎氏



富田公夫氏



高血圧、インスリン抵抗性と臓器障害

札幌医科大学医学部内科学第二講座講師 東浦 勝浩 氏

アンジオテンシンⅡがアディポネクチン、TNF-αを介してインスリン抵抗性を惹起する

高血圧、糖尿病、脂質代謝障害は相互に合併する頻度が高いことが知られている。冠危険因子集積の疾患概念としては、内臓脂肪症候群、シンドロームX、死の四重奏、インスリン抵抗性症候群などが提唱されたが、いずれもインスリン抵抗性が共通の背景因子として存在し、個々の疾患の合併をもたらす、動脈硬化性疾患のリスクになっていると考えられている。

当教室で本態性高血圧患者のインスリン感受性をグルコースクランプ法で評価すると、インスリン抵抗性(M値=145mg/m²/min以下)を示すのは約40%であった。また、インスリン抵抗性のある高血圧患者ではインスリン抵抗性のない高血圧患者に比べ、空腹時インスリン、中性脂肪、遊離脂肪酸が有意に高値、HDLコレステロールが有意に低値であり、脂質代謝障害を合併する確率が高くなることが認められた。

インスリン抵抗性の機序については、脂肪組織が分泌するサイトカインであるアディポネクチンの関与が指摘され、遺伝的素因、レニン-アンジオテンシン(RA)系、TNF-αとの関係も注目されている。

まず、正常血圧者で高血圧家族歴の有無別に検討すると、正常血圧者でも高血圧家族歴があるとすでにインスリン抵抗性が存在し、アディポネクチン濃度も低下していた。高血圧患者のアディポネクチン濃度を調べると、インスリン抵抗性のある群ではない群に比べて、有意に低下していた。当教室で実施している疫学研究である端野・壮瞥研究では、インスリン抵抗性の指標であるHOMA指数とアディポネクチン濃度の間に有意な負の相関が認められた。

本態性高血圧患者にRA系抑制薬(ACE阻害薬、ARB)を投与するとインスリン感受性が改善するが、アディポネクチン濃

度も有意に上昇した。インスリン抵抗性高血圧モデルであるフルクトース負荷ラット(FFR)の骨格筋ではインスリン抵抗性惹起物質であるTNF-α分泌が亢進しているが、RA系抑制薬投与によりTNF-α分泌は有意に低下した。また、インスリン感受性を示すM値と骨格筋内TNF-α濃度との間には有意な負の相関が存在し、TNF-α濃度が高いほどインスリン抵抗性が強まることが認められた。

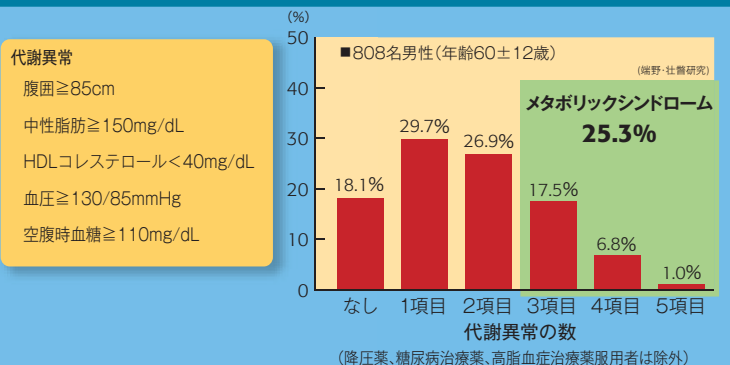
これらの検討から、脂肪組織あるいは骨格筋はアディポネクチンとTNF-αを分泌し、アディポネクチンはインスリン抵抗性を改善する方向に、TNF-αは惹起する方向に働き、互いに抑制的に作用しているが、それらの上流にはアンジオテンシンⅡが存在し、アディポネクチンには抑制的に、TNF-αには増加させる方向に作用していると考えられている(前田らのAdipo-Muscular Axis仮説)。

日本人の4人に1人はメタボリックシンドローム

メタボリックシンドローム(MS)では高血圧、糖尿病、脂質代謝障害を高頻度に合併するため、動脈硬化性疾患は相乗的に発症・進展する。2001年、米国・NCEPはMSの定義を示し、ウエスト周囲径が男性で102cm以上、中性脂肪150mg/dL以上、HDLコレステロール40mg/dL未満、血圧130/85mmHg以上、空腹時血糖値110mg/dL以上のうち、3つ以上を満たす者をMSと判定している。

そこで、端野・壮瞥研究において腹囲(ウエスト周囲径)を日本人に合わせて85cm以上と定義して日本人のMSの頻度を検討すると、危険因子を3個以上有している人は25.3%を占め、一般住民の4人に1人はMSであることが判明した(図1)。各危険因子の保有頻度

図1. 日本人のメタボリックシンドロームの頻度



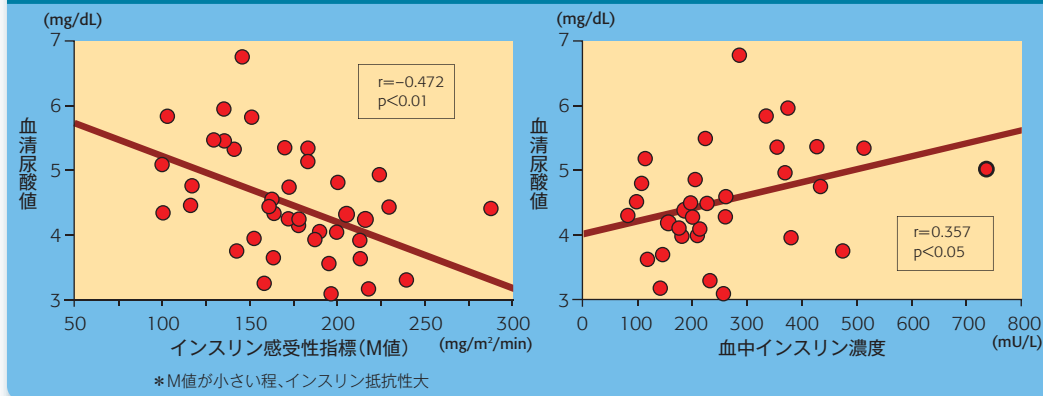
を調べると、全対象、MS群ともに血圧高値が最も多かった(59.4%、84.8%)。一般住民におけるインスリン抵抗性の頻度を調べると、各年代ともに15~20%はHOMA指数1.73以上のインスリン抵抗性を示すことが認められた。

インスリン抵抗性/高インスリン血症と虚血性心疾患の関係については、これまで多くの疫学的検討が行われているが、端野・壮瞥研究でもインスリン抵抗性の有無による心血管疾患の発症を8年間の追跡調査で検討した。心血管疾患発症のリスクはHOMA指数1.73以上をインスリン抵抗性とした場合は1.6倍、75gOGTT2時間血糖値64mU/L以上をインスリン抵抗性とした場合には3.5倍高く、やはりインスリン抵抗性は心血管疾患発症のリスクであった。また、4.8年間の追跡調査では、非MS群に対するMS群の心事故発生のハザード比は2.2であった。

インスリン抵抗性は高血圧、耐糖能異常、脂質代謝障害、高尿酸血症を惹起し、動脈硬化性疾患を引き起こす

高尿酸血症では高コレステロール血症、高中性脂肪血症、耐糖能異常、肥満、高血圧などを高頻度に合併するが、当教室では、インスリン抵抗性のある高血圧患者ではインスリン抵抗性のない高血圧患者に比べて、血清尿酸値が有意に高いことを認めている。また、インスリン感受性の指標であるM値と血清尿酸値との間

図2. 血清尿酸値とインスリン抵抗性、血中インスリン濃度との相関



には有意な負の相関、血中インスリン濃度と血清尿酸値との間には有意な正の相関が認められ、インスリン抵抗性があると血清尿酸値も高くなることが確認された(図2)。また、高インスリン血症下でNa貯留が起こると、尿中への尿酸排泄も低下してくることが観察された。

端野・壮瞥研究でリスクの集積と血清尿酸値の関係をみると、やはり集積するリスクの数が増えるのに伴って血清尿酸値も上昇していた。MSの有無と血清尿酸値との関係を調べると、MS群では血清尿酸値が有意に高いことが認められた。

以上のように、遺伝的素因と脂肪の過剰摂取、運動不足などの環境要因が肥満をもたらすが、肥満はアディポネクチン、TNF- α などを介してインスリン抵抗性を惹起する。このインスリン抵抗性は代償性高インスリン血症を引き起こし、Na・水の貯留、交感神経活性亢進を介して高血圧に関与する。また、インスリン抵抗性は耐糖能異常、脂質代謝障害、高尿酸血症を惹起し、これらが動脈硬化性疾患を引き起こすと考えられている。



高尿酸血症と高血圧

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科学教授 細谷 龍男 氏

高尿酸血症は高血圧をはじめとした生活習慣病を高率に合併する

高尿酸血症と高血圧はいずれもcommon diseaseであるが、両者は高頻度に合併する。未治療の高血圧患者では25%、降圧利尿薬投与中の患者では40~50%に高尿酸血症が合併するといわれており、逆に高尿酸血症患者の17%、痛風患者の14~69%に高血圧が合併することが報告されている。当院人間ドックを受診した成人男性5,227名を対象とした検討でも、高血圧の罹患頻度は、血清尿酸値正常群(n=3,931)の10.4%に対して高尿酸血症群(n=1,296)では17.2%と有意に高率であり、高尿酸血症の罹患頻度も血圧正常群(n=4,596)では23.3%であるのに対して高血圧群(n=631)では35.3%と有意に高かった(図1)。

本態性高血圧における高尿酸血症の発症機序については、高血圧による腎血管抵抗の上昇に伴う腎髄質血流の低下が尿細管での尿酸分泌の低下をもたらす、尿酸クリアランスが低下して、尿酸排泄低下型の高尿酸血症が発症すると推測されている。

高尿酸血症には高血圧以外の生活習慣病も高率に合併する。当院人間ドックにおいて、血清尿酸値7mg/dL以上を示した高尿酸血症患者1,162名で調べると、他の生活習慣病を罹患していない人はわずか20.1%で、他の生活習慣病を1つ以上合併している人が80%に及んでおり、高コレステロール血症(49.3%)、高TG血症(44.6%)、耐糖能異常(23.6%)、肥満(22.5%)、高血圧(17.1%)などを高頻度で合併し、メタボリックシンドローム(MS)の状態を呈していた。

肥満、糖代謝異常と痛風・高尿酸血症の関連については、遺伝的な背景に運動不足、過食、アルコール過剰摂取などが加わると、

内臓脂肪蓄積(内臓肥満)が起こってインスリン抵抗性が惹起され、TG合成が亢進して高中性脂肪血症が起こるが、その時に尿酸合成も亢進する。また、インスリン抵抗性(高インスリン血症)は尿酸排泄を低下させて高尿酸血症を来すとともに、Na排泄も低下させて高血圧に關与する。さらに、インスリン抵抗性は耐糖能障害、糖尿病を引き起こす。このように、高中性脂肪血症、高尿酸血症、高血圧、糖尿病は合併しやすく、MSを形成して、結果として動脈硬化性疾患、血管障害が起こりやすくなると考えられている。

高尿酸血症は心血管事故および心血管事故再発の独立した危険因子であることが報告されている

血清尿酸値と心血管障害の關係については、最近、注目すべき成績が数多く報告されている。まず、被健診者を対象とした疫学調査では、米国人5,421名を対象としたNHANESI study、日本人男性49,412名を対象とした富田らのコホート研究、日本人男性10,361名を対象とした箱田らのコホート研究において、血清尿酸値の上昇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。高血圧患者を対象とした疫学調査の成績も相次いで報告されており、高血圧患者7,978名を対象としたWorksite study、1,720名を対象としたPIUMA study、60歳以上の収縮期高血圧患者4,327名を対象としたSHEP study、2,394名を対象としたSyst-China studyのいずれにおいても、血清尿酸値の上昇は心血管事故の独立した危険因子であった。さらに、血清尿酸値の上昇は冠動脈疾患患者の心血管事故再発の独立した危険因子でもあることが、血管造影で冠動脈疾患が確認された米国人1,017名を対象としたBickelらのコホート研究、日本人329名を対象としたPCS

studyで示されている。

このうち、高血圧患者を対象としたWorksite studyでは、血清尿酸値1mg/dL上昇の心血管リスクに及ぼす影響は血清コレステロール20mg/dLの上昇、収縮期血圧10mmHgの上昇と同等であった。また、被健診者を対象とした富田らの研究では、虚血性心疾患の相対危険度は血清尿酸値 6.5mg/dL以上で上昇し、脳血管障害の相対危険度は血清尿酸値8.5mg/dL以上で上昇、5mg/dL未満で低下することが報告されている。

血清尿酸値の治療目標である6mg/dL以下へのコントロールにはベンズブロマロンなどの尿酸降下薬の併用が必要

日本痛風・核酸代謝学会の「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」には高尿酸血症を合併する高血圧の治療チャートが示されており、まずは血清尿酸値が下がる降圧薬で血圧をコントロールし、それでも血清尿酸値が8mg/dL以上の場合に、病型分類に即した尿酸降下薬による治療と尿路管理が勧められている。治療目標値は血清尿酸値6mg/dL以下を目安とするが、心血管リスクの減少に關連する血清尿酸値を考慮すると、男性では4.5~6.0mg/dL、女性では3.2~4.6mg/dLのレベルにコントロールしたほうがよいとされている。

降圧薬の尿酸代謝に及ぼす影響をみると、降圧利尿薬、 β 遮断薬は血清尿酸値を上げ、 α 遮断薬は影響せず、Ca拮抗薬は一部に下げるものがある。ACE阻害薬は血清尿酸値を下げる方向に働くが、その程度は僅かである。ARBも血清尿酸値を下げる方向に働くといわれているが、そのなかでロサルタンは血清尿酸値を約0.7mg/dL低下させることが報告されている。したがって、高血圧と高尿酸血症を合併している場合の降圧薬の選択としてはCa拮抗薬やACE阻害薬、ARBがよいと考えられる。

ベンズブロマロンの血清尿酸値低下作用は腎からの尿酸排泄の促進によることがわかっている。近位尿細管での尿酸再吸収に關与するトランスポーターURAT1に対する抑制作用を検討すると、表1に示すように、尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロンのURAT1抑制作用は最も強力であり($IC_{50} < 0.1 \mu M$)、プロベネシドとロサルタンとは同等であった($IC_{50} < 100 \mu M$)。ロサルタンなど尿酸値が若干下がる降圧薬は高尿酸血症合併高血圧の治療に有用であるが、血清尿酸値低下作用は副次的なものであり、血清尿酸値を6mg/dL以下にコントロールできない場合はベンズブロマロンなどの併用が必要である。

図1. 高血圧と高尿酸血症の合併頻度

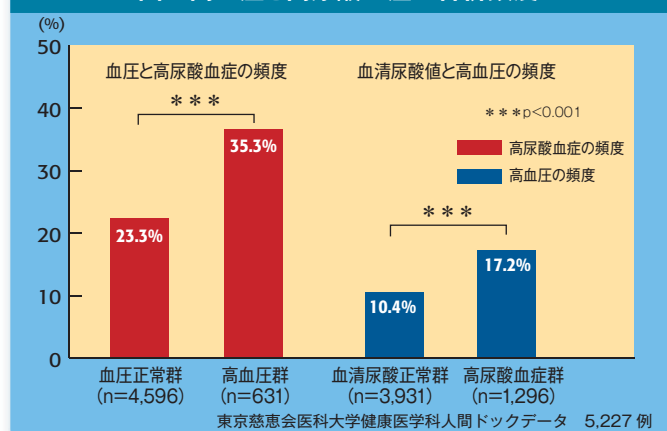


表1. URAT1の基質特異性

尿酸排泄促進薬	
ベンズブロマロン	($IC_{50} < 0.1 \mu M$)
プロベネシド	($IC_{50} < 100 \mu M$)
アンジオテンシンII受容体拮抗薬	
ロサルタン	($IC_{50} < 100 \mu M$)

尿酸排泄薬

劇薬、指定医薬品、** 処方せん医薬品^注

** 2005年6月改訂 (第4版 薬事法改正に伴う改訂他)

* 2004年7月改訂

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

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