

循環器疾患における尿酸・核酸代謝の病態とその治療戦略

座長のことば

島根大学医学部附属病院循環器内科
科長
島田 俊夫

循環器疾患による死亡は今や我が国においても悪性腫瘍に次ぐ状況にあり脳血管障害を含めると悪性腫瘍による死亡に迫る状況にあります。古くから尿酸・核酸代謝と循環器疾患は話題としては取り上げられていましたが必ずしもその重要性が十分に認識されているとは言い難いと思われま。高尿酸血症といえば短絡して“痛風”との考えが定着しており、このような意味からも高齢化に伴い増加しつつある心・血管障害を核酸代謝の視点からご専門のお二人の先生にそれぞれの立場からご講演を賜りたいと思います。国立循環器病センター心臓血管内科の北風政史先生には核酸代謝からみた心不全の病態と新しい治療の方向性について先生ご自身のデータを含めご講演をいただいていると思っています。また鳥取大学大学院医学研究科機能再生医科学の久留一郎先生には高尿酸血症合併高血圧を中心に神経体液性因子の視点から病態のご説明をいただき、高尿酸血症が血管機能障害を惹起する機序についても併せてご説明をいただき、最後に臨床における治療の方向性を高尿酸血症と高血圧のガイドラインを考慮しながらいかに対応すべきかをご講演いただいていると考えています。この講演により高尿酸血症＝“痛風”といった短絡をすることなく心・血管障害のリスクファクターとしての高尿酸血症の正しい位置付けと治療戦略が認知されることを期待しています。



尿酸排泄薬 劇薬
指定医薬品
要指示医薬品[※]

ユリノーム[®]

URINORM[®]

ベンズプロマロン錠50mg・25mg 薬価基準収載

注）注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

●効能又は効果、用法及び用量、警告、禁忌を含む使用上の注意等については、製品添付文書をご参照ください。

演題1

高血圧と高尿酸血症の合併病態と両治療ガイドラインの正しい理解

鳥取大学大学院医学系研究科機能再生医科学
遺伝子再生医療学講座（再生医療学分野） 教授
久留 一郎

高血圧では高尿酸血症が高頻度に合併し心血管事故の独立した危険因子としても注目されており日本高血圧学会と日本痛風尿酸代謝学会からそれぞれのガイドラインに従った治療法が推奨されている。本セミナーでは両治療ガイドラインを基本として高尿酸血症合併高血圧の治療を考えてみる。両者の合併機序は神経体液性因子の活性化により近位尿管での尿酸分泌低下と尿酸性化による再吸収亢進が腎性高尿酸血症を発症し、加えて骨格筋が嫌気性代謝にシフトしプリン分解が亢進することで尿酸前駆物質が過剰産生され筋原性高尿酸血症を生じることにある。さらには高尿酸血症が高血圧を生じる機序として高尿酸血症が骨格筋でのアデノシン産生低下を引き起こす。治療された高血圧患者では血清尿酸値が男性で7.5mg/dL、女性で6.2mg/dL以上で心血管事故のリスクとなり利尿剤投与例での血清尿酸値のコントロールが予後を改善出来ると報告されている。このリスクの機序は高尿酸血症が血管内皮を傷害し血管の内向きリモデリングを惹起し動脈硬化に関与し、またインスリン抵抗性を増悪することにある。以上より高尿酸血症合併高血圧では降圧に加えて尿酸コントロールは6・7・8の原則に基づく必要がある。高尿酸血症を7mg/dLを超えるものと定義し8mg/dL以上で治療開始を考慮し6mg/dL以下を目標に尿酸コントロールを行う。最近の疫学調査から低い血清尿酸値でも心血管事故が増加するというJカーブ現象、さらには尿酸トランスポーターURAT1変異での腎性低尿酸血症患者に多く生じる血管攣縮の可能性からも尿酸コントロールは5～6mg/dLとすべきである。両ガイドラインとも高尿酸血症合併高血圧には尿酸代謝に好ましい降圧剤が第一選択薬としているが、それぞれの尿酸代謝への作用機序からURAT1を阻害できる降圧剤と筋AMPデアミナーゼを抑制する降圧剤に分類できる。そこで高尿酸血症の病型分類を行い、排泄低下型にはURAT1を阻害できる降圧剤、混合型または産生過剰型には筋AMPデアミナーゼを阻害できる降圧剤の使い分けが有効と考えられる。これらの降圧剤にて高尿酸血症が改善しない場合は尿酸の厳重なコントロールが重要であるがベンズプロマロンは両タイプの降圧剤に併用しても尿酸コントロールが容易でありさらに腎保護作用を発揮できる。さらに高血圧患者では酸性尿が多く尿アルカリ化療法により腎保護作用があり、尿路管理が重要である。

演題2

アデノシンと心血管保護 - from bench to bedside -

国立循環器病センター
心臓血管内科 部長
北風 政史

心血管死は、本邦における死因の上位に位置するが、その大半を占める急性・慢性心不全の治療は、高齢化社会を迎えその重要性を増大している。一方現行の治療法では十分な心不全抑止が得られておらず、今後新しい効果的な心血管病治療法を考案することは特に重要となる。心不全の原因となる虚血・低酸素や高血圧など種々の生化学的・力学的負荷が持続して心臓にかかる、ATP分解が促進され、その分解過程でプリン代謝物質の一種アデノシンが産生される。このアデノシンはA₁およびA₂受容体刺激を介して、1) 冠血流量増加、2) β受容体刺激による心筋収縮・代謝亢進の抑制、3) 神経節からのノルエピネフリン遊出抑制、4) 血小板・好中球活性化抑制、5) 心肥大・血管肥厚の抑制、6) レニン・アンジオテンシン・サイトカイン系の抑制、などの心血管保護作用を惹起する。興味あることに、労作性狭心症・急性心筋梗塞などの冠動脈疾患や、高血圧や心筋症により慢性心不全を生じるが、我々はこれらの病態に対して、アデノシンが心血管保護的に作用することを実験的に明らかにした。麻酔開胸犬において、アデノシンは、冠血流量増加、Pセレクチン発現抑制を介した血小板活性化抑制、好中球活性化抑制、プレコンディショニング現象発現などにより、心筋虚血軽減・スタニング改善・梗塞サイズ縮小を惹起すること、また、培養心筋細胞、マウス大動脈狭窄モデルにおける心筋肥大や心不全発症を抑制することを見出した。実際、慢性心不全症例の心筋を用いて、DNAマイクロアレイにて網羅的に遺伝子発現を解析すると、アデノシン産生酵素・アデノシン受容体の発現が大きく変化していることが明らかになった。また、臨床的に急性心筋梗塞症において、アデノシン・ATPを投与すると、梗塞サイズが縮小することや、アデノシン増強薬を慢性心不全症例に投与すると、その病態が改善することが明らかになっている。現在、アデノシンのシグナル伝達に重要な働きをしているATP感受性Kチャンネル開口を促すニコランジルを用いて心筋梗塞の急性期にニコランジルを投与し、梗塞サイズを縮小しその予後が改善するかを検討する大規模薬剤介入試験（J-WIND）を遂行しつつある。1200症例のうち、2004年11月現在、933症例エントリーされて、2005年度中にはアデノシン関連薬剤が心不全や急性心筋梗塞症に効果があることが明らかになる。今後のアデノシンを巡る循環器病治療の展開が大いに期待されることである。