

# 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

—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

島根大学医学部附属病院  
循環器内科科長  
島田 俊夫 氏

循環器疾患と尿酸・核酸代謝との関係は古くから指摘されているが、最近では高尿酸血症が心血管事故の独立した危険因子として注目されてきている。先頃、横浜市で開催された第69回日本循環器学会総会・学術集会ランチョンセミナー「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」でも、高尿酸血症と高血圧および心血管疾患の関係、プリン代謝物質であるアデニンと心血管保護についての基礎・臨床における最新の研究成果が報告され、循環器疾患と尿酸・核酸代謝の関係を巡る研究が新しい局面を迎えていることが浮き彫りになった。なお、本セミナーの座長は、島根大学医学部附属病院循環器内科科長の島田俊夫氏が務めた。

## 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 氏



高血圧と高尿酸血症は合併しやすく、日本高血圧学会と日本痛風・核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。ここでは、両治療ガイドラインを基本として、高血圧合併高尿酸血症の血清尿酸値の治療開始基準とコントロール目標および高尿酸血症の治療手順について考察する。

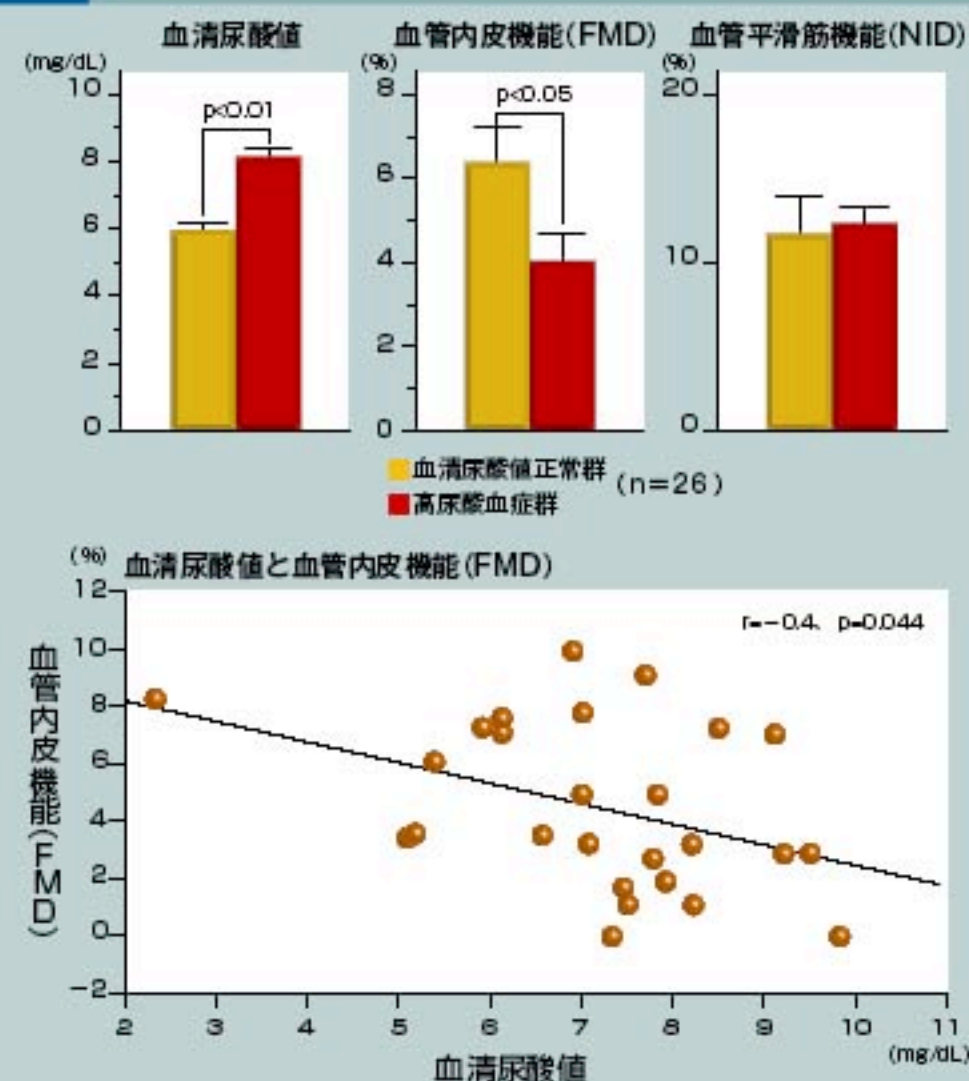
### 高尿酸血症は血管内皮機能を障害することにより 心血管事故のリスクとなる

最近の多くの疫学研究により、高尿酸血症は高血圧患者の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。高尿酸血症が血管障害を引き起こす機序を調べるために、高尿酸血症患者の血管内皮機能を血流依存性の血管拡張(FMD)を指標として調べると、高尿酸血症は単独で血管内皮機能を低下させ(図1)、尿酸降下薬による血清尿酸値の改善は血管内皮機能をも改善することが認められた。したがって、高血圧患者における高尿酸血症は、血管内皮機能を障害し、このことが心血管事故のリスクに関連していると考えられた。

各種大規模臨床試験の成績から、高血圧患者の心血管事故のリスクとなりうる危険な血清尿酸値は男性7.5mg/dL以上、女性6.2mg/dL以上と推定されている。この妥当性については検証が必要であるが、血清尿酸値をコントロールすることの意義については、心肥大合併高血圧患者を対象として心血管疾患予防効果を比較した大規模臨床試験LIFEスタディにおいて最新の知見が示されている。このスタディでは、ロサルタンの血清尿酸値をわずかに低下させる作用が女性における心血管リスク低下に貢献していると報告されている。血清尿酸値の推移をみると、男性では両群(ロサルタン群、アテノロール群)ともに7.5mg/dLを上回ることはなかったが、女性ではアテノロール群でのみ最終的に6.2mg/dLを上回っており、上述の危険な尿酸値を支持するエビデンスとなっている。

一方、PIUMAスタディにおいては血清尿酸値にはJカーブ現象が存在し、低すぎる血清尿酸値(男性4.5mg/dL以下、女性3.2mg/dL以下)もリスクになることが示されている。したがって、高血圧患者の高尿酸血症に対しては、男女ともに心血管事故の危険な血清尿酸値を包括する8mg/dLを超えた場合に治療開始を考慮し、男女ともに危険な血清尿酸値から外れる6mg/dL以下をコントロール目標にすべきである(6・7・8の原則)。また、著者は、Jカーブ現象を考慮すると5~6mg/dLを管理の目安と考えているが(5・6・7・8の原則)、この範囲は心血管事故のリスクが低いだけでなく、痛風発作の再発率が低いことも報告されている。

図1 血清尿酸値と血管内皮機能(FMD)



## ベンズプロマロンによる嚴重な尿酸コントロールが腎機能、血管内皮機能を改善

高血圧合併高尿酸血症に対する治療指針としては、まず、わずかながら尿酸が下がる降圧薬（ロサルタン、ACE阻害薬、Ca拮抗薬、 $\alpha_1$ 遮断薬）を使用する。「尿酸が下がる」降圧薬は、近位尿細管で尿酸を再吸収する尿酸トランスポーターURATIを阻害して尿酸排泄を促進するロサルタン（平均0.7mg/dL低下）と、筋原性高尿酸血症をもたらす筋AMP deaminaseの活性化を阻害して尿酸合成を抑制するACE阻害薬、Ca拮抗薬、 $\alpha_1$ 遮断薬に分類できる。したがって、高尿酸血症の病型分類を行い、尿酸排泄低下型にはURATIを阻害できる降圧薬、尿酸産生過剰型には筋AMP deaminaseを阻害できる降圧薬を使用するのが有効と考えられる。

「尿酸が下がる」降圧薬で高尿酸血症改善が不十分な場合（血清尿酸値8mg/dL以上）は積極的に「尿酸を下げる」薬剤、すなわち、尿酸降下薬（ベンズプロマロン、アロプリノールなど）を

使用する必要があり、中でもベンズプロマロンによる嚴重な尿酸コントロールは極めて有用である。ベンズプロマロンはURATIを特異的に阻害するため、少量でも強力に尿酸排泄を促進して良好な血清尿酸値低下作用を示す薬剤である。さらに、「尿酸が下がる」降圧薬を使用しても血清尿酸値8mg/dL以上を示す高血圧合併高尿酸血症患者にベンズプロマロンを使用した検討では、血清尿酸値6mg/dL以下への低下に加えて血清クレアチニン値も有意に低下し、ベンズプロマロンによる嚴重な尿酸コントロールが、腎機能を改善することが確認されている（図2）。また、ベンズプロマロンによる嚴重な尿酸コントロールは血管内皮機能を有意に改善することも認められており、アロプリノール使用群よりも効果が高い可能性が示唆されていることから（図3）、心血管事故の予防への検討も期待されることである。

以上のように、高血圧合併高尿酸血症に対しては、「尿酸が下がる」降圧薬と「尿酸を下げる」尿酸降下薬を上手に併用することが、痛風を予防するだけでなく、心血管リスクを回避する上でも重要である。

図2 高血圧を合併した高尿酸血症患者の血清尿酸値、腎機能に対するベンズプロマロンの作用

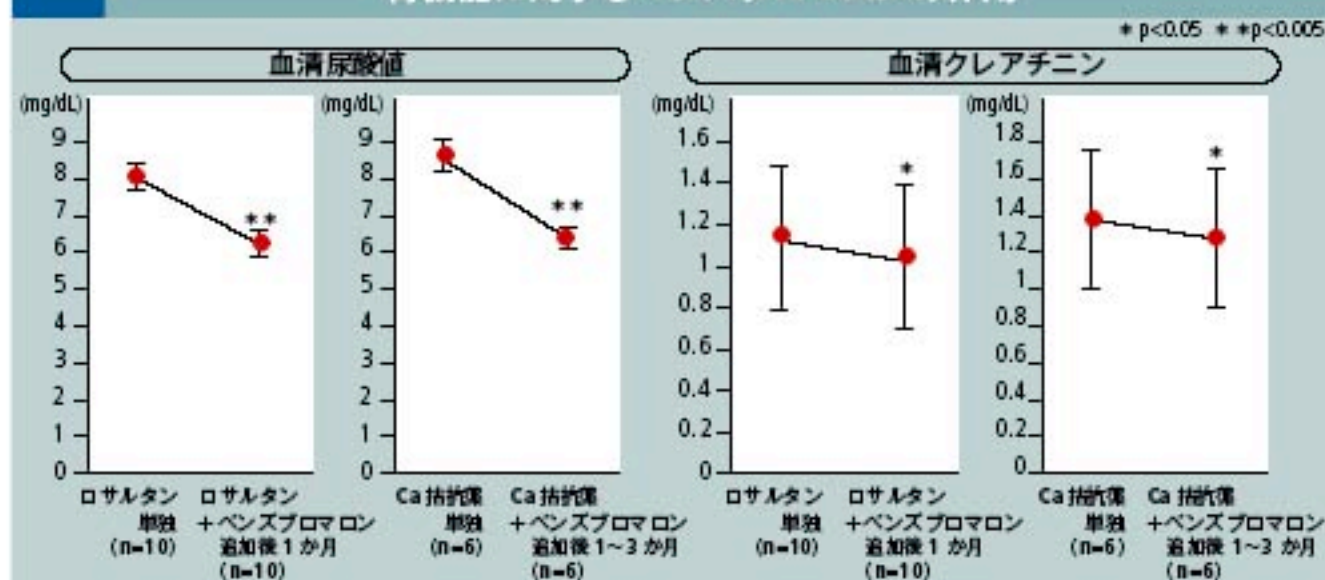
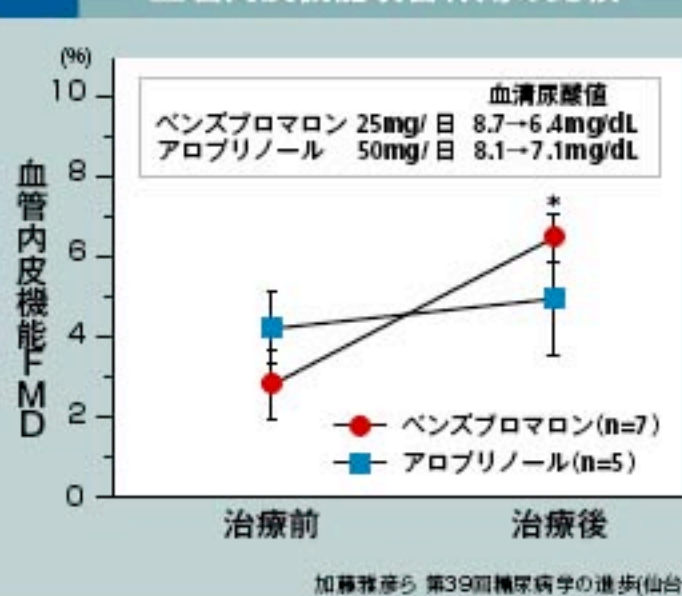


図3 ベンズプロマロンとアロプリノールの血管内皮機能改善作用の比較



## 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 氏



心不全の原因となる虚血・低酸素や高血圧などの生化学的・力学的負荷が持続的に心臓にかかる、ATP分解が促進され、プリン代謝物質の1種であるアデノシンが産生される。アデノシンは心血管保護作用を惹起することが明らかになっており、アデノシンを巡る循環器病治療の展開に期待が寄せられている。

### プレコンディショニング現象にも関係しているアデノシン

体内のプリン体はIMP、イノシン、ヒポキサンチン、キサンチンを経て最終代謝産物である尿酸になるが、IMPからはAMP

を経て生体の高エネルギー源であるATPが合成される。また、AMPはAMP deaminaseによりIMPへ、5'-nucleotidaseによりアデノシンに変換されるが、アデノシンは多くの研究により心血管保護作用を示すことが報告されている。

著者らもアデノシンに注目して研究を続けてきたが、イヌの冠動脈にmicrosphereを注入して虚血を作成すると一時的に冠血流量が増加し、アデノシンも増加する。また、イヌの心筋虚血モデルでもアデノシンが増加するが、これらはいずれも $\alpha_1$ 遮断薬によって抑制された。そこで、培養心筋にカテコラミンを添加すると、アデノシン産生酵素 (ecto-5'-nucleotidase) 活性が上昇し、プロテインキナーゼC (PKC) 阻害薬によってこれが抑制されたことから、PKCがアデノシン産生酵素活性を上昇させ、アデノシン産生を促進すると考えられた。

一方、強い心筋保護効果を示すプレコンディショニング(PC)現象にもアデノシンが関係しており、PCした心筋はアデノシン産生酵素活性が上昇し、アデノシン産生酵素阻害薬によりPC効果(梗塞サイズ減少効果)が消失した。また、PCによってアデノシン産生酵素がリン酸化され、PKCが活性化することも認められ、虚血がPKCを活性化し、アデノシン産生酵素活性を上昇させ、心筋保護効果を惹起していると考えられた。

このように、PCの心筋保護効果にはアデノシンが重要な役割を担っているが、実際に、アデノシンのシグナル伝達の下流に存在するATP感受性Kチャネルの開口を促すニコランジルは、イヌの梗塞サイズを減少させ、心筋梗塞後患者の心機能を改善した。現在、心筋梗塞後患者1,200例を対象とした大規模薬剤介入試験(J-WIND)が進行中である。

### アデノシンはアルドステロン産生を抑制して心不全を改善する

アンジオテンシンII(AII)、エンドセリンなどの心肥大シグナルが受容体を刺激すると、ADAM12(メタロプロテアーゼ)を活性化し、細胞膜上のHB-EGF(heparin-binding EGF-like growth factor)を膜結合型から遊離型に変換する。遊離型HB-EGFはEGF受容体(EGFR)を刺激して心肥大を形成するが、アデノシンはAIIによるEGFRのリン酸化を抑制した。また、アデノシンのアナログ(2-chloroadenosine:2CA)がマウスの心肥大を抑制し、肺重量を低下させたことから、アデノシンは虚血心のみならず、心肥大、心不全も改善すると考えられた。

そこで、アデノシンを増加させれば心不全が改善するのではないかと考え、慢性心不全患者のアデノシン取り込みを薬剤で阻害すると、NYHA分類、駆出率、VO<sub>2</sub>が改善した。また、薬剤投与により血中アルドステロン濃度は低下傾向を示すが、アデノシンはA1受容体を介してアルドステロン合成酵素(CYP11B2)活性を抑制し、アルドステロン産生を抑制することによって心不全を改善するのではないかと考えられた。実際に、AIIにより副腎でのアルドステロン産生が刺激される慢性NO合成阻害モデル(ラット)では、CYP11B2が増加し、アルドステロン産生が亢進しているが、アデノシンアナログ(2CA)はCYP11B2およびアルドステロンの産生を抑制し、心エコー所見(心機能)の悪化および心筋線維化をアルドステロン受容体ブロッカーであるエプレレノンと同程度に抑制することが認められた。

アデノシンはイノシン、ヒポキサンチンを経て尿酸に代謝されるが、肺高血圧症患者で右心不全を呈する症例では血清尿酸値が上昇し(図1)、血管拡張薬投与による全肺血管抵抗の低下に伴い血清尿酸値も低下することが確認されており(図2)、肺高血圧症患者では血清尿酸値が独立した予後規定因子の1つであることが報告されている(表)。我々の検討でも、心不全患者に対するCRT(心臓再同期療法)の施行によりBNPと血清尿酸値がともに低下することが確認されており、心不全と血清尿酸値が密接に関係することが示唆されている。

今後、循環器病に関する新しい治療法を開発するためには、基礎医学を基盤とした研究(新規の分子メカニズム、ゲノム医学)と臨床試験を基盤とした研究(薬剤介入臨床試験、疫学コホート試験)を効率よく展開していくことがきわめて重要である。

図1 肺高血圧症患者(右心不全症例)の血清尿酸値

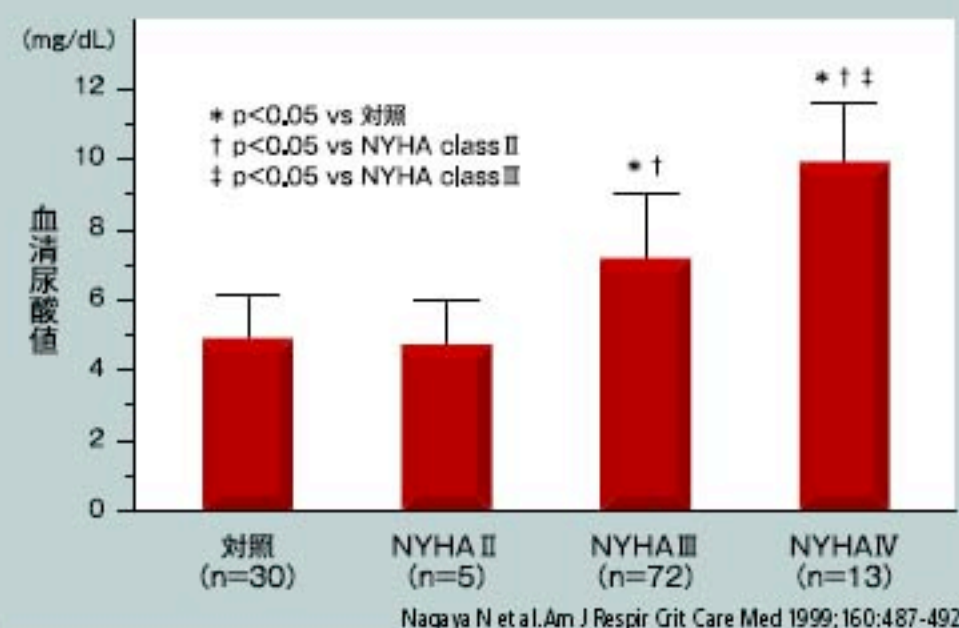


図2 血管拡張薬投与による全肺血管抵抗の低下と血清尿酸値の関係

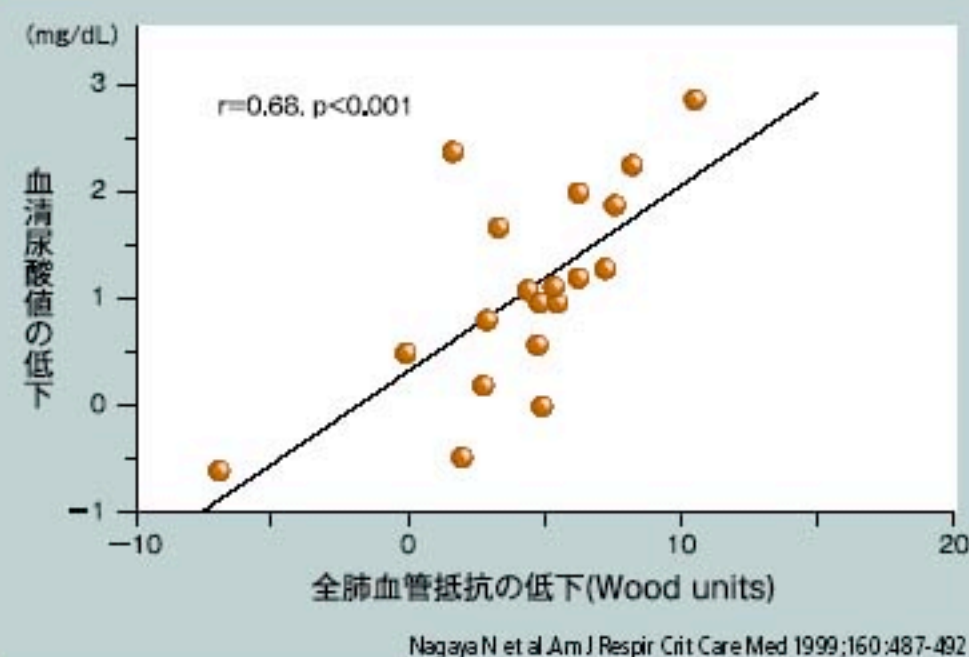


表 肺高血圧症の血清尿酸値と予後評価

変数	推定リスク比	95%CI	p値
年齢	1.018	0.997-1.040	0.0951
男性	1.230	0.649-2.333	0.5262
NYHA機能分類	1.874	0.853-4.120	0.1180
心拍数	1.019	0.996-1.042	0.0993
血清尿酸値	1.250	1.075-1.453	0.0037
SaO <sub>2</sub>	0.968	0.883-1.060	0.4822
左室奇形指数	1.915	1.285-2.854	0.0014
血清総ビリルビン	1.052	0.769-1.439	0.7520
血管拡張薬治療なし	2.927	1.499-5.717	0.0017

Multivariate Cox proportional hazard analysisの結果、血清尿酸値、左室奇形指数、血管拡張薬治療なし、が独立した予後規定因子であった

Nagaya N et al. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:487-492

\*\* ユリノーム<sup>®</sup>錠 25mg・50mg Drug Information

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

貯 法	遮光、気密容器
使用期限	外箱に表示（5年）

** 商品名	和名 ユリノーム <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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 <sup>注</sup>	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 <sup>注1)</sup>	掻痒感、発疹、蕁麻疹	顔面発赤、紅斑	光線過敏症
肝 臓 <sup>注2)</sup>	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