



# 第28回日本高血圧学会総会 ランチョンセミナー

LS-3-2

日時

平成17年 9月17日(土)  
12:00-12:50 (学会3日目)

会場

旭川グランドホテル3階 第3会場 景雲の間  
旭川市6条通9丁目 TEL:0166-24-2111

## 循環器疾患に関連する 代謝性異常を斬る!

～高尿酸血症の臓器障害性とその実態～

座長

香川大学医学部 薬理学講座 教授 **安部 陽一** 先生

演題  
1

尿酸は心血管系疾患の独立した危険因子となり得る  
—尿酸が腎・血管に及ぼす直接作用の検討より—

昭和大学藤が丘病院 腎臓内科 **渡辺 励** 先生

演題  
2

心血管事故発生リスクとしての高尿酸血症  
—心肥大との関係—

愛媛大学医学部 看護学科  
臨床看護学講座 教授 **重松 裕二** 先生

尚、昼食を用意致しておりますが、先着順とさせていただきますのでご了承下さい。

共催：第28回日本高血圧学会総会  
鳥居薬品株式会社

昭和大学藤が丘病院  
腎臓内科

## 渡辺 励 先生

Watanabe Susumu

### 略歴

平成 4年 昭和大学医学部卒業  
同年 昭和大学藤が丘病院内科研修開始  
平成 6年 昭和大学藤が丘病院 腎臓内科入局  
平成 7年 望星病院 出張  
平成 8年 昭和大学藤が丘病院 腎臓内科 復職  
平成 12年 Baylor College of Medicine (Texas州, Houston) 留学 Prof. Richard Johnson  
平成 15年 昭和大学藤が丘病院 腎臓内科 復職  
平成 17年 昭和大学藤が丘病院 救命センター

### 所属学会

日本内科学会  
日本腎臓学会  
日本透析医学会  
日本アフェレシス学会  
アメリカ腎臓学会

# 尿酸は心血管系疾患の独立した危険因子となり得る

—尿酸が腎・血管に及ぼす直接作用の検討より—

高尿酸血症を単なる痛風関節炎の原因としてではなく、生活習慣病をもとにした全身性代謝疾患としてとらえて治療にあたる必要性から、2002年に日本痛風・核酸代謝学会より新たに高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインが発表された。その中には高尿酸血症は心血管イベントや高血圧を引き起こす独立した危険因子であるというエビデンスがいくつか盛り込まれており、血清尿酸値を6mg/dL以下にコントロールする重要性が述べられている。しかし一方で、2003年に発表されたJNC7では利尿剤（副作用として高尿酸血症が知られている）の降圧治療における重要性が再認識されているが、これは逆に高尿酸血症が心血管イベント発症の危険因子であるという考えからはかけ離れたものである。このような見解の相違は、高尿酸血症が心血管疾患の独立した危険因子として完全に認められていないためであるといえる。このような背景からも尿酸の直接作用を解明することは、尿酸が心血管系の独立した危険因子として再認識されるべきかどうかを検討するうえで重要なエビデンスとなりえる。本セミナーにおいて尿酸の直接作用に関するいくつかの結果を紹介したい。ラットは人類と比較して尿酸値が低い動物であるが、尿酸を軽度上昇させたラットは血圧の上昇傾向を示し、それらのラットでは腎臓におけるレニン活性の上昇とNO産生低下、輸入細動脈の動脈硬化（内腔の狭小化）、尿細管間質障害の増強が観察された。このラットの尿酸値を正常化させた後に塩分負荷食を食べさせると食塩感受性高血圧が惹起されることから、尿酸により構築される腎臓、血管障害を予防することの重要性が示唆される。さらにラット血管平滑筋細胞を尿酸で直接刺激するとPDGF、ERKの発現が増強し、細胞増殖が誘導されることがわかった。尿酸で刺激された血管平滑筋細胞からは動脈硬化構築機序のイニシエーターとして重要視されているMCP-1発現の増強もみられ、この発現はp-38 inhibitor及びERK inhibitorにより抑制されることから、尿酸による動脈硬化病変発症の機序にp-38、ERKが関与している可能性が示唆される。また尿酸により血管平滑筋細胞から発現されるMCP-1は抗酸化剤であるNAC、DPIにより抑制されることから、これらの機序に酸化還元因子が関与している可能性も示唆される。尿酸により誘導されるMCP-1を介した初期の動脈硬化性病変構築のメカニズムをより明確にすることは、尿酸による動脈硬化性病変の構築や高血圧の誘発を抑制することにつながり、今後さらなる検討が必要である。本セミナーを通じて尿酸が心血管系疾患に対する独立した危険因子として再認識される手がかりとなることを期待したい。

愛媛大学医学部 看護学科  
臨床看護学講座 教授

## 重松 裕二 先生

Shigematsu Yuji

### 略歴

昭和56年 3月 愛媛大学医学部医学科卒業  
昭和61年 3月 愛媛大学医学研究科博士課程修了  
昭和63年 4月 文部教官愛媛大学助手に採用  
平成 2年 8月 米田、アルトン・オクスナー財団、リチャード・フリーマン研究所に勤務、E.D.Frohlich先生に師事 (Alton Ochsner Medical Foundation, Richard Freeman Research Institute)  
平成 4年 8月 文部教官愛媛大学助手に復職  
平成 6年 10月 愛媛大学医学部第二内科学部内講師  
平成 10年 2月 愛媛大学医学部附属病院講師  
平成 15年 7月 愛媛大学医学部第二内科助教授  
平成 17年 4月 愛媛大学医学部看護学臨床看護学講座教授

### 所属学会

日本循環器学会評議員  
日本高血圧学会評議員  
日本心臓病学会特別正会員 (FJCC)  
日本老年医学会評議員  
日本心不全学会評議員  
日本臨床生理学評議員  
日本循環器学会四国地方会評議員  
日本内科学会四国地方会評議員

# 心血管事故発生リスクとしての高尿酸血症

—心肥大との関係—

高尿酸血症は痛風性関節炎、腎不全、尿路結石などの尿酸塩沈着症候群のリスクであることはよく知られている。この尿酸塩沈着症候群においては、治療により血清尿酸値を低下させることが痛風性関節炎、腎不全、尿路結石などの予防に重要である。一方、高尿酸血症は生活習慣病の側面も有しており、非尿酸塩沈着症候群として心血管事故発生リスクといわれている。しかし、この非尿酸塩沈着症候群においては、血清尿酸値を低下させることが心血管事故の予防に有効であるというエビデンスはまだない。さらに、血清尿酸値の上昇は肥満、血清脂質異常、高血圧やインスリン抵抗性を重積したメタボリックシンドロームを形成する。肥満、血清脂質異常、高血圧やインスリン抵抗性も心血管事故のリスクであることは周知の事実である。

高尿酸血症は心血管事故の独立したリスクであり、女性では7.0mg/dL以上、男性では9.0mg/dL以上が危険な尿酸値と考えられているが、この基準値には性差が存在する。さらに、欧米で実施された疫学調査では、高尿酸血症が心血管事故の独立したリスクとなるのは女性においてのみであると報告されているのに対して、本邦において実施された疫学調査では、男性においてのみ血清尿酸値の上昇が心血管事故のリスクとなっている。高尿酸血症が本当に心血管事故のリスクになるのか、また、これらの関係に性差が存在するのかについては不明な点も多く残されている。

高血圧患者のみならず一般住民においても、心エコー法で診断した左室肥大は将来発生する心血管事故の独立したリスクである。さらに、求心性左室肥大を有する高血圧患者では、その他の左室形態を示す高血圧患者に比較して心血管事故の合併が最も多い。高血圧性標的臓器障害と左室肥大を結びつけるエビデンスも多い。

我々は未治療高血圧患者を対象として、血清尿酸値と心エコー法により診断した左室形態との関係を検討した。多変量解析の結果、男性高血圧患者における血清尿酸値の独立した規定因子は左室心筋重量と血清クレアチニン値であった。一方、女性高血圧患者における血清尿酸値の独立した規定因子は年齢と血清クレアチニン値であった。さらに、左室形態を正常左室形態、求心性左室リモデリング、求心性左室肥大および遠心性左室肥大に分類すると、男性高血圧患者では求心性左室肥大を有する群で血清尿酸値が最も高値を示した。女性高血圧患者では左室形態と血清尿酸値の間に有意な関係は存在しなかった。一方、性差に関係なく血清尿酸値は高血圧の重症度を反映する血清クレアチニン値と有意な関係を示した。ただ、我々が対象とした高血圧患者の血清クレアチニン値は正常範囲内にあり、腎機能障害は認められなかった。これらの知見を踏まえて、心血管事故発症のリスクとしての高尿酸血症の臨床的意義について概説する。