

# 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～

高尿酸血症は単なる痛風関節炎の原因であるだけではなく、生活習慣病としての側面も有しており、最近では心血管疾患の独立した危険因子としても注目されている。先頃、旭川市で開催された第28回日本高血圧学会総会ランチョンセミナー「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～」でも、尿酸が腎・血管に及ぼす直接作用をラットで検討した成績や、高尿酸血症と心肥大の関係調べた臨床成績など、高尿酸血症が心血管疾患の危険因子であることを支持する最新の研究成果が報告され、多くの参加者の関心を集めていた。なお、本セミナーの座長は、香川大学医学部薬理学講座教授の安部陽一氏が務めた。



座長  
香川大学医学部  
薬理学講座 教授  
安部 陽一 氏

### 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 氏



### 食塩感受性高血圧の原因に高尿酸血症が関与している

高尿酸血症が高血圧発症の予測因子となり得るかどうかを検討した研究成績をみると、高尿酸血症による高血圧発症の相対的危険率は1.5～3倍である。平均年齢13歳のprimary hypertensionと診断された小児の血清尿酸値も高値であることが報告されており、これら小児に尿酸降下薬を投与すると血圧が低下することが認められ、高尿酸血症が高血圧の発症に影響することが示されている。

そこで、高尿酸血症により高血圧が惹起される原因を調べるため、尿酸代謝酵素であるウリカーゼ(uricase)をオキソニン酸(oxonic acid:OA)で阻害して血清尿酸値を上昇させた高尿酸血症ラットを作製し、検討を行った。

収縮期血圧は時間経過とともに上昇し、尿酸降下薬の投与あるいはオキソニン酸の投与中止により尿酸を低下させることで血圧が低下する現象がみられた。組織免疫染色により腎臓の傍糸球体装置を観察すると、レニン活性の上昇とNO合成酵素(NOS)活性の低下が認められ、これらが血圧上昇のメカニズムに関与している可能性が考えられた。

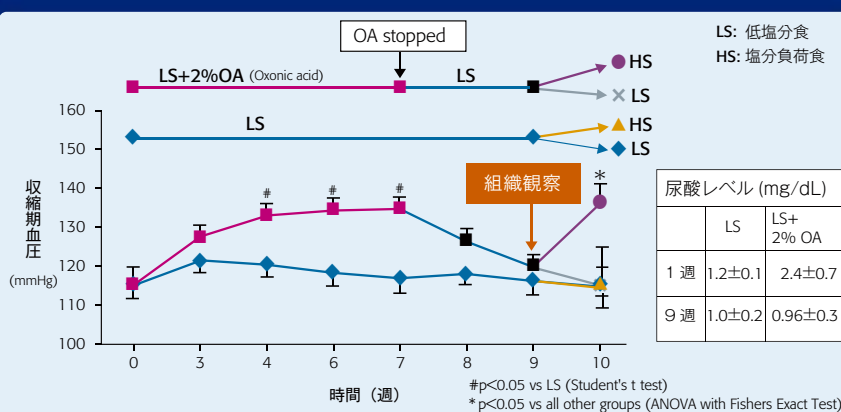
次に、ラットをOA投与群(高尿酸血症ラット)と非投与群に分け7週間経過した時点で

OA投与を中止すると、OA投与群で上昇していた尿酸と血圧は9週の時点で低下し、両群間に差はみられなくなり、この時点で塩分負荷食を食べさせるとOA投与群でのみ食塩感受性高血圧が観察された(図1)。この現象は尿酸の値とは関係なく腎臓での尿細管間質障害と輸入細動脈の動脈硬化(内腔の狭小化)による病変が関与している可能性が考えられた。

これらのことから、高尿酸血症はレニン活性の上昇、NOS活性の低下により血圧の上昇をもたらす。尿細管間質障害や輸入細動脈硬化が構築されてくると尿酸が低下した後も食塩感受性高血圧が誘発されることが示唆された。すなわち、高尿酸血症により腎臓の病変が構築される以前に尿酸をコントロールすることが重要と考えられる。

図 1. 高尿酸血症ラットと食塩感受性高血圧

(尿酸上昇による輸入細動脈病変と間質障害は食塩感受性高血圧を誘発した)



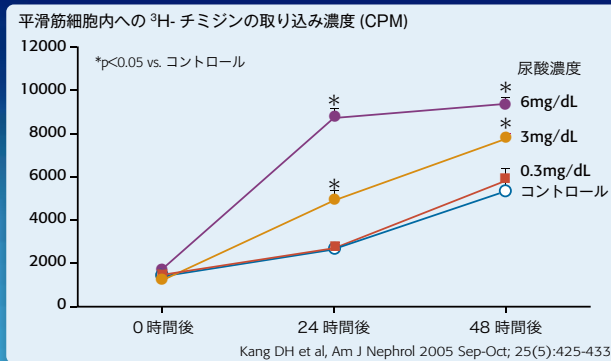
## 尿酸はMCP-1産生や平滑筋細胞の増殖を促進し動脈硬化を引き起こす

ラットの血管平滑筋細胞に尿酸を添加すると尿酸の濃度依存的に細胞増殖(図2)とMCP-1(monocyte chemoattractant protein-1)の発現が促進されることが観察され、動脈硬化病変構築への尿酸の直接的な関与が示唆された。また、尿酸により血管平滑筋細胞におけるPDGF(platelet-derived growth factor)の発現が促進し、血管内皮細胞障害によるNO産生の低下も観察された。

次に、MCP-1の発現や細胞増殖が促進するメカニズムを細胞分子レベルで解明するため、細胞内シグナル伝達機序について実験を行ってみたところ、炎症や細胞増殖に関与するp38やERK(extracellular-signal regulated kinase)などのMAPキナーゼ(mitogen-activated protein kinase)の血管平滑筋細胞での発現増強が認められた。尿酸によるMCP-1の産生増強がこれらのシグナルを介しているかどうかを検討するため、p38、ERKの阻害剤を添加したところ、尿酸によるMCP-1の産生増強が抑制された。また、尿酸によるMCP-1の産生増強は抗酸化剤によっても抑制されることが観察され、酸化還元因子も尿酸による動脈硬化病変の構築に関与している可能性が示唆された。

しかし、これらの結果はレセプターを持たない尿酸により起きた現象であり、どのようにして細胞内シグナル伝達が引き起こされるかについて疑問が生じたため、我々は尿細管に存在する尿酸トランスポーター(URAT-1)などのOAT(organic anion transporter)や膜電位依存性の尿酸トランスポーター(UAT)が血管平滑筋細胞にも存在し、それらを介して尿酸が血管平滑筋細胞内へ取り込まれることでこれまでの現象が起きるのではないかと

図2. 尿酸によるラット血管平滑筋細胞の増殖



と想定し、各実験を行った。

ラット血管平滑筋細胞で膜電位を脱分極してみると尿酸の細胞内への取り込みが促進されることからUATの存在が示唆された。また、OATを介して細胞内へ取り込まれるパラアミノ馬尿酸と尿酸を同時に添加すると尿酸の細胞内への取り込みが競合作用により抑制されることから、血管においても尿酸がある種のOATを介して細胞内へ取り込まれていることが示唆された。そこで、実際にこれらのトランスポーターの存在を血管平滑筋細胞で調べたところ、UATの発現は確認できたが、URAT-1などのOATは確認できなかった。しかし、OATの一つであるURAT-1阻害作用のあるベンズブロマロンにより尿酸の細胞内への取り込みが抑制されたことから、OAT類似のトランスポーターが他に存在している可能性も考えられ、今後さらなる検討が必要であると思われる。

以上の成績より、尿酸は高血圧の発症や動脈硬化病変の構築に直接的に関与している可能性が考えられ、心血管系疾患の独立した危険因子となり得ることが示唆される。

## 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 氏



## 高血圧患者では血清尿酸値が 心血管事故の独立した危険因子

尿酸をめぐる病態には尿酸塩沈着症候群と非尿酸塩沈着症候群の2つがあるが、痛風関節炎、尿路結石、腎障害などの尿酸塩沈着症候群では尿酸を下げる治療が有効である。一方、非尿酸塩沈着症候群である心血管疾患(動脈硬化性疾患)については、高尿酸血症はリスクではあるものの、尿酸を下げる治療が有効かどうかのエビデンスはまだない。

高尿酸血症と心血管事故との関係を調べた地域住民および職域コホート調査では、両者間に有意な相関関係を認めてい

るが、男女差の存在も報告されている。一方、高血圧患者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ことがWorksiteスタディ、PIUMAスタディ、SHEPスタディなどの大規模試験で明らかになっている。

高血圧患者における高尿酸血症の出現機序については、高血圧の背景に存在するインスリン抵抗性(高インスリン血症)が重要であり、これらが尿酸の排泄低下などに関与し、高尿酸血症を引き起こすと考えられている。Zimmetの発表したシンドロームXプラスや、WHOの定めたメタボリックシンドロームの中に高尿酸血症も含まれており、現在ではこうしたシンドロームの一部と考えられている。

表 1. 高血圧性左室肥大と血清尿酸値の関係

	血清尿酸値			
	男性高血圧患者 (n=89)		女性高血圧患者 (n=71)	
	R 値	P 値	R 値	P 値
年齢	0.037	0.7310	0.307	0.0092
心筋重量	0.399	0.0001	0.134	0.2646
心筋重量係数	0.371	0.0004	0.151	0.2086
左室相対壁厚	0.324	0.0019	0.018	0.8848

Kurata A et al, Hypertens Res 2005 ; 28 : 133-139

### 血清尿酸値は高血圧性左室肥大と有意に相関する

高血圧患者では左室肥大は心血管事故の独立したリスクである。高血圧に伴う左室形態の変化は、正常左室形態、求心性リモデリング、求心性肥大、遠心性肥大に分類できるが、高血圧患者253名を平均10.2年間追跡したKorenらの検討では、心血管事故の発生率は求心性肥大が最も高く、次いで遠心性肥大の順であり、左室心筋重量の増加が心血管事故のリスクとして重要なことが確認されている。また、求心性肥大群では腎機能障害、脳血管障害の指標となる眼底変化 (K-W分類) も有意に重症であり、左室肥大と高血圧性臓器障害は密接に関係することが示されている。

我々は未治療高血圧患者を対象として血清尿酸値と高血圧性左室肥大の関係を検討した。その結果、男性患者では血清尿酸値は心筋重量、心筋重量係数、左室相対壁厚などの左室肥大の因子と有意に関係しており (表1)、心血管事故と強く関係する求心性肥大群で血清尿酸値が最も高値を示すことが認められた。

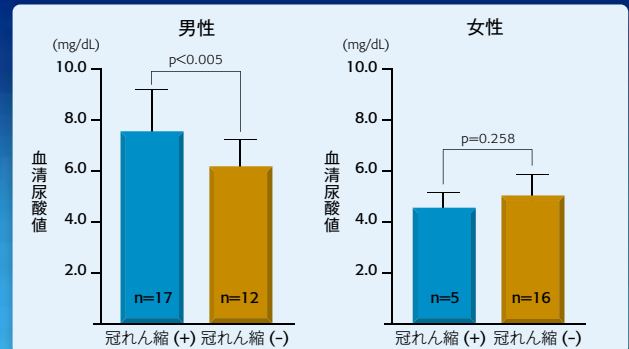
また、多変量解析の結果、血清尿酸値の独立した規定因子は、男性高血圧患者では左室心筋重量、血清クレアチニン値、女性高血圧患者では年齢、血清クレアチニン値であった。さらに、左室心筋重量とインスリン抵抗性 (HOMA指数) が有意に相関することも認められたが、その関係は特に男性患者で明確であった。

### 冠動脈血管内皮機能障害群では血清尿酸値が有意に高い

心血管事故のリスクとしては左室肥大とともに血管内皮機能障害も重要である。そこで、我々は高尿酸血症と冠動脈血管内皮機能障害の関係についても検討した。

対象は、胸痛精査の目的で冠動脈造影検査を施行し、器質的狭窄を認めなかった高血圧患者50名である。方法は、アセチルコリン

図 1. 冠れん縮 (+) 群と (-) 群での血清尿酸値の比較

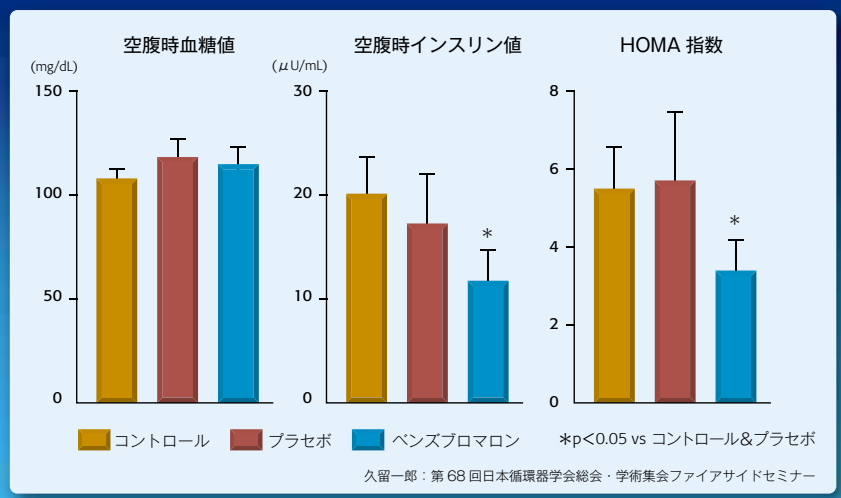


冠動脈注入時の冠れん縮を冠動脈血管内皮機能障害の指標として、対象患者を冠れん縮出現の有無で2群に分け、両群間で血清尿酸値などを比較した。

まず、血清尿酸値をみると、男性では冠動脈血管内皮機能障害群である冠れん縮 (+) 群のほうが有意に高かったが、女性では両群間に差がみられなかった (図1)。左室心筋重量係数、左室相対壁厚も冠れん縮 (+) 群のほうが有意に高値であり、求心性肥大を有する高血圧患者では、内皮機能障害がより明らかであった。HOMA指数も冠れん縮 (+) 群のほうが有意に高値であった。多変量解析では、冠動脈血管内皮機能障害 (冠れん縮) の独立した規定因子はHOMA指数であることが認められた。

以上の成績から、インスリン抵抗性を上流因子とする高尿酸血症は、左室肥大と血管内皮機能障害に関係して心筋虚血をもたらす、突然死 (不整脈)、心筋梗塞、狭心症などの心血管事故を起こすと考えられる。また、尿酸降下薬ベンズプロロン投与により慢性心不全患者の空腹時インスリン値、HOMA指数が有意に低下し、インスリン抵抗性を直接的に改善することも報告されており (図2)、今後は、高血圧患者の高尿酸血症を治療することにより心血管事故を予防できるかどうかを明らかにすることが重要と思われる。

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ロンの作用



\*\* 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 洋名 URINORM <sup>®</sup> Tab. 50mg・25mg	承認番号	21600AMZ00586000	ユリノーム錠 50mg	ユリノーム錠 25mg
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	2004年11月
日本標準品分類番号	873949	薬価収載	2005年 6月	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 <sup>注</sup>	2005年 6月	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 <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