



第70回記念

日本循環器学会総会・学術集会 ファイアサイドセミナー

FS17

日時 平成18年3月25日(土) 18:45 ~ 20:15

会場 第5会場(名古屋国際会議場 1号館4階 レセプションホール東)  
名古屋市熱田区熱田西町1-1 TEL 052-683-7711

座長 札幌医科大学 第二内科 教授 島本 和明 先生

# 生活習慣病ガイドラインを循環器科の 個別病態別診療にどう活用するか ~その理論と実践~

## レクチャー

演題 1 高尿酸血症を積極的にコントロールする必要がある理由  
基礎データからの検討

昭和大学藤が丘病院 腎臓内科

渡辺 励 先生

演題 2 高尿酸血症を合併する高血圧の心腎保護戦略  
ガイドラインと実地臨床を結ぶ

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

久留 一郎 先生

演題 3 本邦におけるメタボリックシンドローム診断基準と高尿酸血症

大阪大学医学部附属病院 病院教授

船橋 徹 先生

## パネルディスカッション

司会 島本 和明 先生  
札幌医科大学 第二内科 教授

パネリスト 渡辺 励 先生  
昭和大学藤が丘病院 腎臓内科

久留 一郎 先生

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

船橋 徹 先生

大阪大学医学部附属病院 病院教授

本セミナーへのご参加には、セミナーチケット(無料)が必要です。  
チケットは、名古屋国際会議場1号館1階アトリウム、1号館3階ロビーおよび  
2号館1階にて、セミナー開催日の当日(3/25)午前7:30~17:30までの  
間配付させていただきます。  
セミナー参加をご登録の際には、参加証(バーコード付)が必要です。  
尚、先着順に受け付けさせていただきますので、満席の場合はご了承ください。

共催

第70回記念 日本循環器学会総会・学術集会  
鳥居薬品株式会社

# ファイアサイドセミナー： 生活習慣病ガイドラインを 循環器科の個別病態別診療に どう活用するか

## 座長のことば

札幌医科大学 第二内科 教授  
島本 和明

循環器・代謝疾患において、特に冠疾患の一次予防上、メタボリックシンドロームの意義は大きく、本邦においても腹部肥満を中心とする診断基準が提唱されている。メタボリックシンドロームの構成要因として、腹部肥満・脂質代謝異常・糖代謝異常・血圧高値が重要な因子となっているが、高尿酸血症もこれら危険因子と密接な関連を有し、Zimmetの提唱したsyndrome X plusでは高尿酸血症も含まれている。一方で、高尿酸血症が動脈硬化の危険因子として国内外のほとんどの疫学研究で認知されているが、高尿酸血症がマーカーであるのか成因と関連した危険因子であるかについては未だ結論は出ていない。

本ファイアサイドセミナーでは、高尿酸血症の心血管疾患発症の意義、高尿酸血症の診療ガイドライン、高尿酸血症を含めて本邦におけるメタボリックシンドロームの考え方の3つの点について、各専門の先生より講演いただき、生活習慣病としてのメタボリックシンドロームについて、高尿酸血症を中心に討論いただき、高尿酸血症の生活習慣病における意義について解説・討論していただく。

## 演題 1

昭和大学藤が丘病院  
腎臓内科

渡辺 励 先生  
Watanabe Susumu

## 高尿酸血症を積極的にコントロールする必要がある理由 基礎データからの検討

### 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

### 所属学会

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

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。本セミナーでは動物実験などの基礎的データを元に高尿酸血症を積極的にコントロールする必要性について検討したい。尿酸を軽度上昇させたラットモデルを用いて尿酸が高血圧、動脈硬化に及ぼす影響を調べたところ、高尿酸血症ラットでは血圧の上昇傾向を示し、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が食塩感受性高血圧の発症を防ぐことにつながることを示唆された。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で重要視されている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た。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た。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解明することは、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ると思われる今後の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なり得ること、そして早期より高尿酸血症の治療を行なう重要性を認識していただければ幸いである。

## 演題 2

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

久留 一郎 先生  
Hisatome Ichiro

### 学歴

昭和50年 4月 1日 鳥取大学医学部医学科入学  
昭和56年 3月 31日 鳥取大学医学部医学科卒業  
昭和60年 3月 31日 鳥取大学大学院医学研究科  
博士課程修了(医学博士)

### 職歴

昭和61年11月 1日 米国ノースウェスタン大学医学校  
内科循環器科研究員採用  
平成 5年 6月 1日 米国ペンシルバニア大学分子内科  
研究員採用  
平成 7年11月 1日 鳥取大学助手医学部採用  
平成 8年 4月 1日 鳥取大学医学部講師昇任  
平成10年 4月 1日 鳥取大学医学部助教昇任  
平成14年 4月 1日 鳥取大学医学部統合内科  
医学病態情報内科学(循環器内科)  
助教昇任  
平成15年 4月 1日 鳥取大学大学院医学系研究科  
機能再生医科学専攻  
遺伝子再生医療学講座 再生医  
療学分野 教授就任  
現在に至る  
平成14年 4月 1日 名古屋大学大学院非常勤講師  
~平成16年 3月31日

### 受賞歴

鳥取大学下田光三記念賞(平成3年)  
木村記念循環器財団研究奨励賞(平成11年)  
財団痛風研究会研究奨励賞(平成12年)  
鳥取大学研究功績賞(平成15年)  
日本痛風尿酸代謝学会賞(平成17年)

### 学会活動

日本循環器学会全国評議員  
日本心臓病学会評議員  
日本痛風・尿酸代謝学会評議員 など

## 演題 3

大阪大学医学部附属病院 病院教授

船橋 徹 先生  
Hunahashi Toru

### 略歴

昭和54年 3月 金沢大学医学部卒業  
昭和54年 5月 大阪大学医学部第二内科入局  
昭和56年 7月 国立循環器病センター心臓血管  
内科レジデント勤務  
昭和58年 8月 大阪大学医学部第二内科にて、  
LDL受容体異常症の研究に従事  
医学博士号修得  
昭和63年 7月 大阪大学医学部第二内科助手  
平成 4年 7月 米国シカゴ大学医学部客員研究  
員、RNA編集酵素の研究に従事  
平成 4年 9月 帰国 内臓脂肪症候群、特に脂  
肪細胞分泌分子の研究  
平成 6年 9月 大阪大学医学部講師  
平成 9年 4月 大阪大学大学院医学系研究科講師  
平成12年10月 大阪大学医学部附属病院病院教授  
平成17年10月

### 受賞歴

第2回西川光夫賞、第38回ベルツ賞(共同受賞)

### 加入学会

日本内科学会、日本循環器学会、  
日本糖尿病学会、日本内分泌学会、  
日本動脈硬化学会(評議員)、  
日本肥満学会(評議員)、  
日本臨床分子医学会(評議員)

### 専門分野

内科学、内分泌・代謝学、循環器病学

## 高尿酸血症を合併する高血圧の心腎保護戦略 ガイドラインと実地臨床を結ぶ

高血圧には高尿酸血症が高頻度に合併し心血管事故や腎障害の独立した危険因子としても注目され、日本高血圧学会ならびに日本痛風・核酸代謝学会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心腎保護戦略を考えてみる。

1) 心血管疾患のリスクとなり得る血清尿酸値: 高尿酸血症による血管障害機序は、高尿酸血症が単独でヒトの内皮依存性血管拡張を障害し、さらに尿酸コントロール薬による血清尿酸値の低下がこれを改善する事から、尿酸がUATを介して血管細胞内に入り障害を起こすとする基礎研究を支持し、高尿酸血症による内皮障害が動脈硬化を惹起する。治療された高血圧患者では複数の疫学調査より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、また血清尿酸値1mg/dlの上昇が虚血性心疾患発症のリスクとなる。

2) 腎障害のリスクとなる血清尿酸値: 高尿酸血症合併(男性 > 7.0mg/dl、女性 > 6.2mg/dl)の高血圧ではその正常尿酸群に比較して尿中一酸化窒素(NO)産生の低下と蛋白尿の増加が認められ、同じ降圧効果でありながら、ロサルタンによる血清尿酸値の低下(0.8mg/dl)は高尿酸血症合併で群特異的に尿中NO産生の増加と蛋白尿の減少を起こす。この結果は高尿酸血症が腎臓密斑でのNO産生を抑制し尿酸値の低下がこれを改善するという基礎研究を支持する。

3) 心腎保護を睨んだ高尿酸血症合併高血圧の治療戦略: 両ガイドラインとも高尿酸血症合併高血圧では心血管事故や腎障害のリスクを軽減するためにも降圧薬として高尿酸血症合併高血圧には尿酸代謝に好ましいロサルタン、ACE阻害薬、長時間作用型Ca拮抗薬ならびに1遮断薬を第一選択薬としている。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以上と定義し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。これらの降圧剤にて高尿酸血症が改善しない場合はベンズプロロンなどの尿酸降下薬による尿酸の厳重なコントロールが重要である。我々の検討では尿酸代謝に好ましい降圧薬と尿酸降下薬を併用して血清尿酸値を6mg/dl以下または尿酸低下度1.7mg/dlを達成できれば血管内皮機能と腎系球体過値が改善できる。また血清尿酸値を0.8mg/dl低下できれば腎臓密斑NO産生の改善が期待できる。

## 本邦におけるメタボリックシンドローム診断基準と 高尿酸血症

これまで心血管疾患の予防対策は高コレステロール血症の管理に重点がおかれ、他のリスクファクターについても個々に対応してきた。近年飽食と運動不足を背景に、個人に複数のリスクファクターが集積するケースが多くなり、動脈硬化性疾患の発症もこのようなマルチプルリスクファクター症候群から数多く見られることが明らかになってきた。世界的にこのような病態をメタボリックシンドロームとして統一する動きがあり、我が国でもこの複合型リスク症候群に対し、内科系8学会からなる診断基準検討委員会が組織されて診断基準が設定された。飽食と車社会の中で必然的に起こる内臓脂肪蓄積と、それを基盤にしたインスリン抵抗性及び糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧を複数合併するマルチプルリスクファクター症候群で、動脈硬化になりやすい病態と定義された。この疾病概念の確立によって、キープレーヤーである内臓脂肪蓄積を減少させるライフスタイル改善(特に運動の奨励)を積極的に行なう意義が明確になり、下流にあるマルチプルリスクの改善さらには効率的な動脈硬化性疾患の予防医学が推進されると考えられている。

高尿酸血症はメタボリックシンドロームに良く見られる検査値異常として記載されており、高トリグリセライド血症としばしば合併する。内臓脂肪蓄積時には尿酸合成亢進もみられるという報告がある。肝臓における中性脂肪合成亢進時に消費されたNADPHを回復するためにペントスリン酸経路が活性化されプリン体生成が亢進することが想定されている。運動やライフスタイル改善による内臓脂肪減少過程では一時的に血清尿酸値が上昇することがあるが、一般にはこれを継続することにより低下する。糖質、脂質のみならず複数の代謝異常やアディポサイトカイン異常という分子基盤からメタボリックシンドロームという心血管疾患易発症病態について考察を加えたい。