

# 臓器保護を目指した 新たなターゲット ：高尿酸血症

座長：愛媛大学大学院病態情報内科学  
教授 檜垣 實 先生

日時：2007年3月16日(金) 18:20~19:50 (学会2日目)  
会場：第17会場 (神戸国際会議場 4F [401+402] : 200席)

演題

1

### ●心保護を目指して

～急性心筋梗塞における尿酸の意義～

熊本大学大学院医学薬学研究部 総合医薬科学部門  
生体機能病態学講座 循環器病態学分野

小島 淳 先生

演題

2

### ●腎保護を目指して

～慢性腎臓病(CKD)における高尿酸血症の意義と治療戦略～

帝京大学医学部内科(腎臓内科) 教授 内田俊也 先生

演題

3

### ●高血圧に合併する高尿酸血症の 血管障害の病態とその治療戦略

～URAT1による細胞内および細胞外尿酸濃度の制御の重要性～

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

ファイアサイドセミナーには整理券が必要です。下記受付にて整理券をご入手ください。

配布  
日時

2007年3月16日(金)  
7:00~17:20

場所

神戸国際展示場 3号館 セミナー受付  
ポートピアホテル南館 1F 大輪田前ロビー  
神戸国際会議場 3F レセプションホール

# 臓器保護を目指した新たなターゲット ：高尿酸血症

## 座長のことば

愛媛大学大学院病態情報内科学  
教授 檜垣 實男 先生

高尿酸血症は古くから心血管危険因子として知られているが、これが単なる臓器障害のバイオマーカーなのか、積極的に治療すべき傷害因子なのかは不明であった。近年の研究から、尿酸そのものが直接血管内皮を傷害することが明らかとなり、さらにいくつかの大規模臨床試験において、血中尿酸値の低下とイベント抑制効果との間に強い関連が報告されたことから、尿酸低下療法による心血管保護作用と腎保護作用が重視されるに至っている。高血圧を始めとする各種生活習慣病においては高尿酸血症を高頻度に合併することが知られているが、その多くは尿酸排泄低下型であって、腎尿細管近位部における尿酸トランスポーター（URAT1）のアップレギュレーションが主因である。URAT1は血管平滑筋にも存在しており、細胞内尿酸の上昇が酸化ストレスと連動しながら動脈硬化を進行している可能性も明らかになっている。本セミナーでは近年その概要が明らかになった尿酸プロオキシダントワールドを紹介し、その役割が再評価されつつあるURAT1阻害薬ベンズプロマロンについても議論を行いたい。

## 演題

# 1

熊本大学大学院医学薬学研究部  
総合医薬科学部門 生体機能病態学講座  
循環器病態学分野

小島 淳 先生  
Kojima Sunao

小川 久雄 先生  
Ogawa Hisao

済生会熊本病院心臓血管センター  
坂本 知浩 先生  
Sakamoto Tomohiro

### 略歴

平成 5年3月 熊本大学医学部卒業  
平成 5年4月 熊本大学医学部循環器内科に入局  
平成 8年5月 国立循環器病センター内科  
心臓部門  
平成 15年4月 熊本大学医学部附属病院  
循環器内科助手  
現在に至る

### 受賞歴

2001年 第6回日本心臓財団・ファイザー  
心血管病研究助成優秀賞  
2001年 第9回日本内科学会・認定内科  
専門医会研究奨励賞  
2002年 第3回木村記念循環器財団・バイエル  
臨床血管機能研究助成入選  
2003年 第8回高血圧と動脈硬化部会入賞  
2005年 第13回日本内科学会・認定内科  
専門医会研究奨励賞  
2005年 第4回日本心臓血管インターベンション学会  
Intervention Research Award 臨床部門受賞  
2005年 第10回財団法人肥後医育振興会  
医学研究助成  
2006年度 日本心臓病学会学術集會  
Young Investigator Award 優秀賞  
2006年 第7回木村記念循環器財団・バイエル  
臨床血管機能研究助成入選

## 心保護を目指して

### ～急性心筋梗塞における尿酸の意義～

高尿酸血症が心血管疾患の危険因子になりうるかについて、以前より議論されてきた。しかし、高血圧患者における高尿酸血症は心血管疾患の危険因子で予後の予測因子になりうるということが報告されるようになった。心疾患においては最近、中程度～重度の心不全では高尿酸血症が予後不良のマーカであることが言われている。心筋梗塞急性期における心不全は、キサンチンオキシダーゼの活性化や酸化ストレス産生の引き金となる組織への低灌流や低酸素状態を引きおこし、アデノシン三リン酸（ATP）の分解が亢進し尿酸が産生する。また尿酸によって反映されるキサンチンオキシダーゼや酸化ストレスはさらに重篤な心不全を引きおこす悪循環を形成することが予想される。よって尿酸は単なる予後のマーカーだけでなく急性心筋梗塞（AMI）患者の病態を悪化させる原因かもしれない。我々は厚生労働省循環器病研究委託費研究班14公-4「急性冠症候群の病態解明および予防・治療に関する研究」（班長：熊本大学大学院医学薬学研究部循環器病態学教授 小川久雄）の中のJapanese Acute Coronary Syndrome Study（JACSS）において、後ろ向きデータではあるが全国35施設から登録いただいた1,100例をこえるAMI症例において、AMI発症後の尿酸値が将来心血管イベントを予測しうるのか検討した。AMI予後には尿酸とは独立してKillip分類、年齢、クレアチンキナーゼ最高値が深く関係しており、これらの因子で調整しても尿酸高値群は低値群に比べて有意に総死亡が高かった。Receiver operating characteristic curveから得られた最良のカットオフ値は7.5mg/dLであり、Killip分類と掛け合わせることで、予後をさらに正確に反映するものとなった。LIFE studyやGREACE studyでは副次的な尿酸値の低下が心血管イベントの減少と有意な相関を呈した。高尿酸血症治療薬として現在用いられているベンズプロマロンやアロプリノールなどを用いた大規模臨床研究は未だ施行されておらず、心疾患に合併した高尿酸血症をこれらの薬剤が予後改善に影響を及ぼすかどうかは現時点では不明である。最近、心疾患と尿酸値の関連に注目が集まっているものの臨床的に確立されたものは少なく、今後大規模臨床試験を含めたさらなる研究が期待される。

## 演題 2

帝京大学医学部内科（腎臓内科）

教授 内田 俊也 先生  
Uchida Syunya

### 略歴

昭和53年3月 東京大学医学部医学科卒業  
昭和55年4月 東京大学医学部第四内科（分院）入局  
昭和59年  
～62年 米国立衛生研究所（NIH）留学Dr. Burgに師事  
昭和63年3月  
～平成元年3月 併任総理府技官（昭和天皇侍医）  
平成 3年7月 公立昭和病院腎臓内科医長  
平成 7年4月 帝京大学医学部内科講師  
平成10年4月 帝京大学医学部内科助教授  
平成16年4月 帝京大学医学部内科教授  
平成18年8月 現在に至る

### 専門領域

腎臓学一般、透析療法、水・電解質代謝、高血圧など

## 腎保護を目指して

～慢性腎臓病（CKD）における高尿酸血症の意義と治療戦略～

慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）では、血清尿酸値が上昇することが多い。腎機能低下自体が尿酸排泄を低下させることが最大の理由であるが、他にも頻用される利尿薬の影響や、代謝性アシドーシスによる細胞崩壊の亢進、薬剤相互作用なども考えられる。高尿酸血症を治療すべきか、また治療するとしても、どの薬でどの程度まで治療すべきかについてはいまだ一定の見解が得られていない。

われわれはまず、高尿酸血症がCKDの危険因子であるか否かを検討した。すなわち血液透析導入された症例を後ろ向きに検討し、観察開始時の血清クレアチニン（Cr）が1.5-4.0mg/dlの範囲にある症例をピックアップし、観測期間を3年、血液透析導入をエンドポイントとしてCoxの比例ハザードモデルとKaplan-Meier法による生存分析をおこなった。男性50例と女性25例が抽出され、原疾患は糖尿病性腎症38、慢性糸球体腎炎24、高血圧による腎硬化症11、他2であった。Cr 1.5-2.5mg/dlを早期群、2.5-4.0mg/dlを後期群として比較検討した。ステップワイズ増加法による比例ハザードモデルでは、ヘモグロビン（Hb）、Cr、平均血圧、蛋白尿、総コレステロール（TC）、尿酸の順に影響力が強かった。しかし後期群ではTCの他Cr、尿酸、蛋白尿の影響が消失した。一方、Kaplan-Meier法で有意な危険因子であったのは全例ではHb、Cr、尿酸、蛋白尿であり、早期群ではTCが加わり、後期群では血圧とHbと蛋白尿であった。すなわち、高脂血症や高尿酸血症の治療は腎不全の早期であれば進行を遅延できる可能性を示唆している。高血圧、貧血、蛋白尿は後期でも腎予後を修飾できる可能性がある。

CKDにおける高尿酸血症の治療薬としては尿酸生成阻害薬であるアロプリノールがしばしば選択され、尿酸排泄促進薬であるベンズプロマロンが用いられることは多くない。しかしながらアロプリノールには骨髓抑制や間質性腎炎などの重篤な副作用があり、かつ残存腎機能により減量しなければならないという煩雑さがある。そこでCKDにおける高尿酸血症の病態は尿酸排泄低下が主因と考え、ベンズプロマロンの有用性について検討した。Cr > 1.5mg/dlかつ血清UA > 7mg/dlのCKD患者36名（原疾患は糖尿病性腎症18、慢性糸球体腎炎8、高血圧による腎硬化症8、他2）に使用した。尿酸クリアランスは6ml/分未満の排泄低下型が92%を占めていた。25-100mg/日の投与により、尿酸クリアランスは1か月後から上昇し、血清尿酸値は低下した。

これらの結果により、高尿酸血症自体もCKDの進行因子であり、目標値は7.0mg/dl未満と思われる。治療薬としてベンズプロマロンを第一選択として目標値が得られるまで最大用量まで用い、不十分な場合にアロプリノールを少量併用するプロトコールが実地診療にはふさわしいと思われる。しかしながらエビデンスの確立のためには大規模介入試験が必要である。

## 演題 3

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56年3月 鳥取大学医学部医学科卒業  
昭和60年3月 鳥取大学大学院医学研究科博士課程修了

## 高血圧に合併する高尿酸血症の血管障害の病態とその治療戦略

～URAT1による細胞内および細胞外尿酸濃度の制御の重要性～

高血圧には高尿酸血症が高頻度に合併し、我々の地域の調査でも高血圧の20%には高尿酸血症が合併している。「合併機序」その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。「心血管事故のリスクとしての尿酸」前述したように高尿酸血症は必然的に高血圧に合併する為にJSH2004では高血圧に合併する高尿酸血症は心血管事故のリスクになり得る可能性を踏まえてマネジメントする必要性が示されている。複数の疫学調査から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、または降圧治療中の血清尿酸値の1.0mg/dl以上の増加は心血管事故のリスクとなり、利尿剤投与による高尿酸血症例での血清尿酸値のコントロールはその予後を改善出来ると報告され、これらのエビデンスは直接的な尿酸の血管障害性を示唆する。「尿酸の血管障害機序」これまで尿酸の血管障害の機序としてキサンチンオキシダーゼを介する酸化ストレスと尿酸そのものの作用の二つの可能性が推定されてきた。我々のヒトでの検討では高

## 職歴

昭和61年11月 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 米国ペンシルバニア大学  
分子内科研究員採用  
平成10年4月 鳥取大学医学部第一内科  
助教昇任  
平成15年4月 鳥取大学大学院医学系研究科  
機能再生医学専攻  
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 名古屋大学大学院非常勤講師  
～平成16年3月  
平成18年4月～ 三重大学医学部非常勤講師

## 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16年）  
日本痛風・核酸代謝学会賞（平成18年）

尿酸血症は血管内皮機能障害を惹起し尿酸コントロール薬による血清尿酸値の低下は内皮機能障害を改善し、特にキサンチンオキシダーゼ阻害作用よりも尿酸低下作用に内皮機能の改善効果が依存することから尿酸そのものの血管障害性が重要と考えられる。我々の基礎研究によると高尿酸血症が血管内皮を障害すると同時に平滑筋細胞増殖による血管の内向きリモデリングを惹起して動脈硬化に関与するが、尿酸による平滑筋細胞の増殖はキサンチンでは再現されず、またアロプリノールはこれを抑制しないことから尿酸の直接障害作用であると結論している。「尿酸トランスポーターによる細胞外および細胞内尿酸濃度の上昇」最近の報告によると尿酸は内皮細胞や平滑筋細胞の炎症を惹起し、この作用は尿酸トランスポーター阻害薬により抑制されることから尿酸トランスポーターを介した細胞内尿酸の増加が血管リモデリングに重要な役割を演じると考えられる。尿酸トランスポーターURAT1は腎の近位尿管に局在し尿酸を再吸収することでヒトの血清尿酸値の80%を決めているマスター分子である。最近になってこのURAT1がヒトの血管平滑筋に発現しており、このURAT1を介しての細胞内尿酸濃度の上昇が血管平滑筋増殖を促進することが分かり、URAT1は腎で血清尿酸値を制御するマスター分子であるのみならず、血管平滑筋の細胞内尿酸濃度を制御してその増殖や炎症に関与すると考えられる。「6・7・8の原則に基づく血清尿酸値の管理」これらの基礎的臨床的な研究から少なくとも高血圧では高尿酸血症が細胞内尿酸濃度上昇を介して心血管イベントの独立した危険因子として作用することからも、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が必要である。高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインでは6・7・8の原則に基づく尿酸管理の有用性が示されている。高尿酸血症を7mg/dlを超えるものと定義し心血管リスクとなる8mg/dl以上で治療開始を考慮しリスクの少ない6mg/dl以下を目標に尿酸コントロールを行う。降圧薬としては尿酸代謝に好ましい影響を及ぼす降圧薬の選択が重要であるとともに厳格な尿酸コントロールが必要である。尿酸の低下度が1.7mg/dl以上または血清尿酸値6mg/dl以下にコントロールすると血管内皮機能が十分に改善すること、さらにベンズプロマロン25mgで血清尿酸値が2.3mg/dl低下すると血管内皮は改善するが、アロプリノール50mg/dlで血清尿酸値の低下が1.0mg/dlに留まると血管内皮機能が改善しないという結果から厳格な尿酸コントロールが必要である。「URAT1阻害剤による細胞外および細胞内尿酸の制御とその臨床的意義」尿酸代謝の病型分類から一般には高血圧患者では排泄低下型が多いため血清尿酸値の管理には尿酸トランスポーターであるURAT1を介しての尿酸再吸収の亢進を制御する必要がある。ベンズプロマロンがURAT1欠損を有する腎性低尿酸血症患者の尿酸排泄を亢進させないという我々の研究やin vitroでのベンズプロマロンのURAT1阻害作用の証明から本剤はURAT1を阻害することで厳格に血清尿酸値（細胞外尿酸濃度）のコントロールが達成できる。さらに前述したようにURAT1は血管にも発現しており、特に排泄低下型高尿酸血症では血管のURAT1の発現亢進による細胞内尿酸濃度の上昇が血管障害の一助を担っていることが推定されるので、URAT1の特異的阻害薬であるベンズプロマロンにより細胞内尿酸濃度をコントロールすることが可能である。即ち、高血圧に合併する排泄低下型高尿酸血症患者では腎のURAT1を阻害することで血清尿酸値を低下させるのみならず、血管のURAT1を抑制することで細胞内尿酸濃度を低下させることが高尿酸血症による血管障害の予防に重要であると考えられる。



## 尿酸排泄薬

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品<sup>注)</sup>

# ユリノーム<sup>®</sup>錠 25mg / 50mg

## URINORM<sup>®</sup> Tab. 25mg・50mg

ベンズプロマロン製剤

[薬価基準収載]

注) 注意一医師等の処方せん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。