

## 特別企画

提供●鳥居薬品株式会社

## 第71回日本循環器学会総会・学術集会ファイアサイドセミナー

## 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 檜垣實男氏 (Jitsuo Higaki)

高尿酸血症は心血管危険因子の1つと考えられ、近年、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ってきた。さらに、血清尿酸値の低下とイベント抑制の間に強い相関があることがいくつかの大規模臨床試験で示唆されたことから、尿酸降下療法による心血管保護・腎保護の可能性が期待されている。

本セミナーでは臓器保護における新たなターゲットとしての高尿酸血症に焦点を当て、心保護と腎保護の観点から、また高血圧合併高尿酸血症の病態と治療戦略について、専門医3氏が講演を行った。そのなかで、動脈硬化進行機序における尿酸トランスポーター (URAT1) に関する最新知見も紹介された。なお、座長は愛媛大学大学院病態情報内科学教授の檜垣實男氏が務めた。

## 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 淳氏 (Sunao Kojima)

血清尿酸値からメタボリック  
シンドロームの状態を推定

わが国の痛風患者数は増加の一途をたどり、現時点で70～80万人、その予備軍である無症候性高尿酸血症は200万人以上と推計されている。高尿酸血症を有する男性の半数近くが高コレステロール血症や高TG血症を合併しており、耐糖能異常や肥満、高血圧症の合併も20%前後、複数の生活習慣病の合併率は80%にのぼる。

インスリン抵抗性は動脈硬化の促進因子であり、尿酸クリアランスと負の相関があることが知られているが、高尿酸血症が間接的に動脈硬化を促進するだけでなく、直接的に影響を及ぼしている可能性も示唆されている。インスリン抵抗性の原因である内臓肥満とそれを基盤としたメタボリックシンドローム (MetS) の機序を考えれば、MetSと高尿酸血症が関連して

いることは想像に難くない。

小島氏は、血清尿酸値が高くなるほどMetS危険因子のリスクが集積することが報告されていること、また自らが行った試験で、虚血性心疾患患者における血清尿酸値とMetSのキー分子であるアディポネクチンとの間に負の相関を認めたことを示し、「血清尿酸値を測定すれば、MetSの状態がある程度推測できる可能性がある」と指摘した。

心筋梗塞発症後の血清尿酸値が  
将来の心血管イベントを予測

近年、血清尿酸値と心血管イベントの関連を示唆する報告が相次いでいる。尿酸はプリン代謝の最終産物であり、組織の虚血により尿酸の産生が亢進したり、排泄が低下することで血中濃度が上昇するとされている。

そして、血清尿酸値の上昇はキサンチ

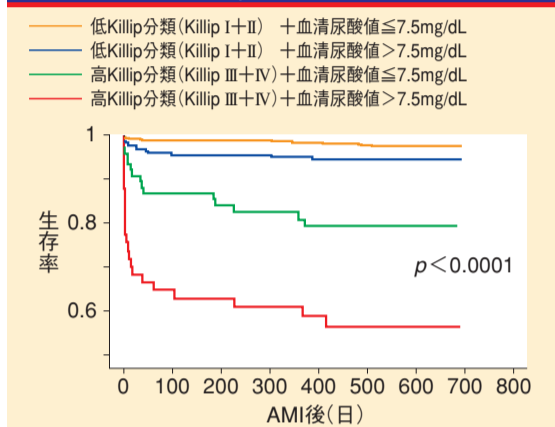
ンオキシダーゼの活性を反映し、酸化ストレスを亢進させると考えられるが、急性心筋梗塞 (AMI) における酸化ストレスの亢進は、将来の心血管イベントを予測できるとの知見がある。このことから、高尿酸血症は中等度～重症心不全の程度を反映して予後のマーカーとなるだけでなく、AMIの病態を悪化させる原因となる可能性が指摘されている。

そこで、小島氏はAMIの予後に関する全国35施設での多施設共同研究 (Japanese Acute Coronary Syndrome Study : JACSS) のデータを用いて、AMI患者における血清尿酸値の意義について後ろ向きに検討した。発症48時間以内に入院したAMI患者1124例のデータから、入院時の血清尿酸値を4分位数で分けて多変量解析を行ったところ、第4分位 (血清尿酸値>6.7mg/dL) では第1分位 (≤4.6mg/dL) に比べて30日目の心臓死のリスクが6.5倍、MACE (心臓死、再梗塞、不安定狭心症、心不全、脳卒中) が2.8倍、総死亡リスクが5.6倍も高かった (表)。

AMIの予後には血清尿酸値とは独立してKillip分類、年齢、クレアチンキナーゼ最高値が深く関与していたが、これらの因子で調整しても血清尿酸値第4分位の総死亡リスクは第1分位の3.7倍であった。また、ROC曲線から得られた血清尿酸値の最良のカットオフ値は7.5mg/dLであり、これとKillip分類を掛け合わせることで予後がさらに正確に反映できた (図1)。

以上のことから、同氏は「血清尿酸値はAMI後の予後を反映するのに適したマーカーであり、Killip分類と組み合わせることで、より正確な総死亡の予測因子となるだろう」と結論した。さらに、高尿酸血症

図1. 血清尿酸値とKillip分類に基づいたAMIの生存曲線



[Kojima S et al: Am J Cardiol 96 (4): 489-495, 2005]

による血管病変発症のメカニズムについては、血清尿酸値と血管内皮機能に負の相関が認められることを挙げ、「血清尿酸値が高い患者では血管内皮機能が低下し、心血管イベントのリスクが高まると考えられる」と述べた。

高尿酸血症治療薬と  
心血管リスクの検討には  
前向き臨床試験が必要

高尿酸血症の約60%は尿酸排泄低下型であり、尿酸産生過剰型は12%程度にすぎない。したがって、尿酸降下療法を行う場合、前者にはベンズプロロンなどの尿酸排泄促進薬、後者では尿酸生成抑制薬の使用が理にかなっている。しかし、これらの薬剤の使用が、高尿酸血症に合併する心疾患の予後改善に有効かどうかは不明である。また、高尿酸血症が心血管イベントのリスクであるとするならば、管理目標値をどこに設定すべきかも明確になっていない。「これらの課題を検討するために、高尿酸血症治療薬を用いた前向きの臨床試験が必要である」と小島氏は講演を締めくくった。

表. AMI患者における30日予後と血清尿酸値

| 血清尿酸値                         | 30日心臓死  |       |              |        | 30日MACE |       |             |        | 30日総死亡  |       |              |        |
|-------------------------------|---------|-------|--------------|--------|---------|-------|-------------|--------|---------|-------|--------------|--------|
|                               | n (%)   | OR    | 95%信頼区間      | p      | n (%)   | OR    | 95%信頼区間     | p      | n (%)   | OR    | 95%信頼区間      | p      |
| 第1分位 (≤4.6mg/dL) (n=273)      | 5 (2)   | 1.000 | —            | —      | 15 (5)  | 1.000 | —           | —      | 6 (2)   | 1.000 | —            | —      |
| 第2分位 (4.6< ≤5.6mg/dL) (n=299) | 7 (2)   | 1.285 | 0.403-4.097  | 0.6727 | 15 (5)  | 0.908 | 0.435-1.895 | 0.7980 | 10 (3)  | 1.540 | 0.552-4.295  | 0.4095 |
| 第3分位 (5.6< ≤6.7mg/dL) (n=276) | 8 (3)   | 1.600 | 0.517-4.954  | 0.4150 | 15 (5)  | 0.989 | 0.473-2.064 | 0.9754 | 8 (3)   | 1.328 | 0.455-3.881  | 0.6037 |
| 第4分位 (6.7mg/dL<) (n=276)      | 30 (11) | 6.537 | 2.496-17.115 | 0.0001 | 39 (14) | 2.830 | 1.521-5.267 | 0.0010 | 31 (11) | 5.631 | 2.309-13.729 | 0.0001 |

MACE: 心臓死・再梗塞・不安定狭心症・心不全・脳卒中

[Kojima S et al: Am J Cardiol 96 (4): 489-495, 2005]

## 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教授 内田俊也氏 (Shunya Uchida)

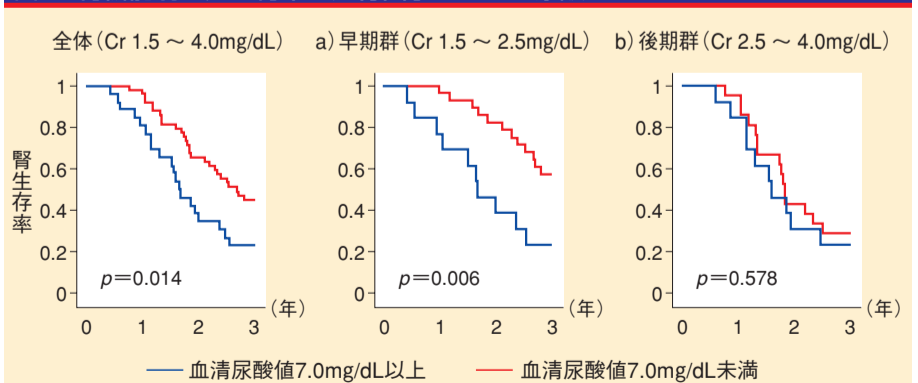
高尿酸血症は腎不全の進行を  
早める危険因子

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) は、腎障害が3か月以上継続、もしくは、腎障害の有無を問わず糸球体濾過量 (GFR) < 60mL/分が3か月以上継続のいずれかを満たす状態と定義される。病期はGFRによって5段階に分類され、ステージ3 (GFRが30～60mL/分) 以上では腎障害が進行することが知られている。腎不全の進行因子としては、高血圧、肥

満、蛋白尿などさまざまなものが知られているが、最近、高尿酸血症も危険因子のひとつとして注目され始めている。

内田氏は、血液透析の導入症例を後ろ向きに検討し、透析に至るスピードを早める因子について解析した。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選び、観察期間を3年、血液透析導入をエンドポイントとして、a) 早期群 (Cr 1.5～2.5mg/dL) とb) 後期群 (Cr 2.5～4.0mg/dL) に分けてKaplan-Meier法による生存分析を行った

図2. 腎機能別に見た腎不全進行因子としての尿酸



[内田俊也: 医学と薬学57 (6): 879-882, 2007]

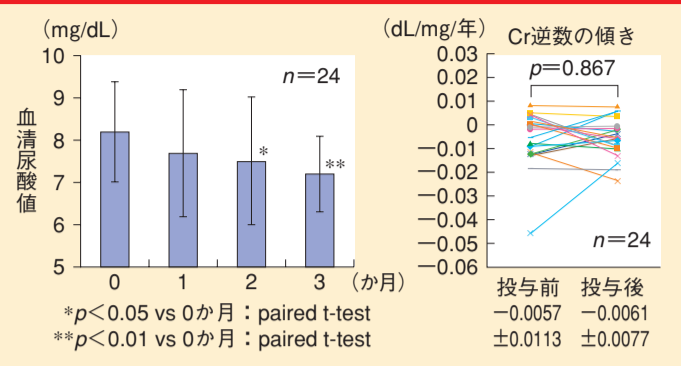
ところ、後期群では平均血圧 (MAP 107 mmHg以上) と蛋白尿 (3+以上) が有意な危険因子であり、早期群では蛋白尿および総コレステロール (220mg/dL以上)、血清尿酸値 (7.0mg/dL以上) が有意な危険因

子であった (図2)。貧血はいずれの群でも腎保護因子として抽出された。

以上のことから、同氏は「尿酸も含めて、これらの危険因子を抑えることがCKD進行阻止の戦略となる。point of no returnは

# 特別企画●臓器保護を目指した新たなターゲット：高尿酸血症

図3. ベンズプロマロン投与による血清尿酸値と腎機能の変化



(内田俊也: 医学と薬学57(6): 879-882, 2007)

炎症、RASおよびCOX-2の賦活を引き起こし、尿細管間質障害が起こる結果、腎不全が進行する機序が考えられるようになってきた。しかし、CKD患者における高尿酸血症の治療方針については、まだ一定の見解は得られていない。

ることから、内田氏は尿酸排泄促進薬であるベンズプロマロンを用いた前向き試験を行った。

CKD患者(Cr>1.5mg/dLかつ血清尿酸値>7mg/dL)24例(尿酸排泄低下型が92%)に対してベンズプロマロン25~75mg/日を投与したところ、血清尿酸値は有意に低下し(図3左)、尿酸クリアランスも上昇した。さらに、Crの逆数の傾きは投与前後の1年間で変化はなかった(図3右)。

これについて、同氏は「ベンズプロマロンは尿酸排泄を促すために結石形成が危惧されていたが、尿量が1.5L/日以上になるように水分補給に努めれば、尿アルカリ化薬の併用は不要である」と説明した。また、「今回の試験から、Crが4mg/dL程度までであれば、ベンズプロマロン25~50mg/日で、それ以上のCrでも高用量を用いれば、十分に血清尿酸値の低下を期待することができ、腎機能低下の速度に影響を及ぼさないことが確認された」と指摘し、「今後は腎機能の状態による適切な使

用量を検討する必要がある」と述べた。

## CKDの高尿酸血症は尿酸排泄促進薬を第一選択に

CKDは心血管疾患の危険因子であり、MetSと悪のトライアングルを形成する。高尿酸血症はそのCKD進行の危険因子であることから、血清尿酸値のコントロールは腎保護の観点、および心血管保護の観点からも重要である。

内田氏はCKDの高尿酸血症に対する治療戦略として「ベンズプロマロンなどの尿酸排泄促進薬を第一選択とし、最大用量まで用いても不十分な場合は尿酸生成抑制薬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が、前向きな大規模臨床試験による検討が望まれる。また、GFR<15mL/分の末期CKD患者では、血清尿酸値が低過ぎても高過ぎても全死亡の割合が増加する“Jカーブ現象”に留意し、CKD進行と合わせた目標値設定が必要である」と、講演をまとめた。

Cr 2.5mg/dL前後であると思われる」との見解を示した。

## ベンズプロマロンはCKDにおける腎機能低下を促進しない

これまで、腎不全の進行における高尿酸血症の位置づけとしては尿酸塩の結晶形成が重要視されていたが、最近では尿酸そのものが血管平滑筋の増殖、血管収縮、

薬物療法においては、尿酸生成抑制薬の投与により血清尿酸値の低下、Cr上昇の抑制が見られたとの海外の知見があるが、尿酸生成抑制薬は腎障害を悪化させることがあり、また腎機能低下のレベルに合わせて使用量を減量させる必要があることが、2002年に発表された「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」でも示されている。さらに、腎障害を有する患者の大半は尿酸排泄低下型であると推察され

### 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 久留一郎氏 (Ichiro Hisatome)



## 高血圧に合併した排泄低下型高尿酸血症には血管保護の面からもURAT1阻害作用をもつベンズプロマロンが有用

久留氏は臨床での検討で、高血圧に伴う高尿酸血症群では、正常尿酸群に比べて尿酸排泄が有意に低いことを認めている。すなわち、高血圧患者ではURAT1活性が亢進し、尿酸再吸収が促進されるために排泄低下型の高尿酸血症を呈していると考えられる。また、同氏はベンズプロマロンをURAT1欠損症例に投与したところ、尿酸排泄率は増加しなかったことから、同薬はヒトのURAT1を阻害することにより血清尿酸値を下げていることを確認し、「高血圧に合併した排泄低下型高尿酸血症には、URAT1阻害作用をもつベンズプロマロンの投与が望ましい」と指摘した。

さらにURAT1はヒトの血管平滑筋にも発現が報告されていることから、「高血圧に合併する排泄低下型高尿酸血症では、腎および血管での腎臓型URAT1活性、または発現の亢進が起こり、尿酸再吸収が促進されて排泄低下型高尿酸血症を惹起することに加え、血管細胞内にも尿酸が取

り込まれて内皮障害につながっているのではないかと推察した。

実際に同氏は、高尿酸血症に合併する高血圧患者にベンズプロマロンを投与し、FMDの有意な改善を認めた。また、ベンズプロマロンはアロプリノールに比べて、血清尿酸値を有意に低下させ、内皮機能改善作用も強い傾向が認められた。

以上のことから、同氏は「ベンズプロマロンは血清尿酸値の低下に加えて、血管のURAT1を阻害して細胞内尿酸濃度を低下させ、内皮機能を改善したものと考えられる。ベンズプロマロンを用いて腎のみならず血管のURAT1を阻害することで、血管細胞内の尿酸を制御し、血管保護が実現できる可能性がある(図4)」と述べ、講演を締めくくった。

## 血管のURAT1を介して血管内に尿酸が取り込まれ血管内皮を傷害

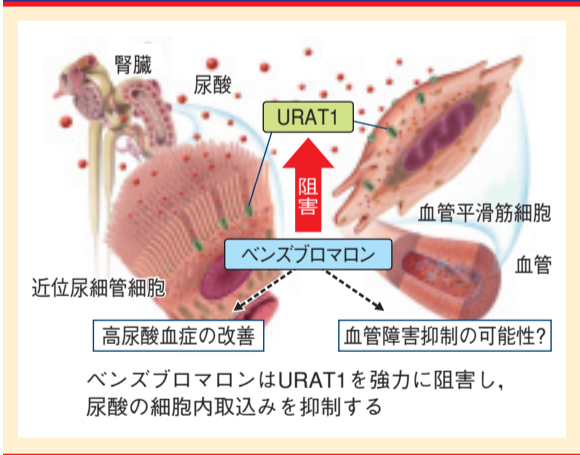
高血圧には高尿酸血症が高頻度に合併することが知られている。高血圧や高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインには、高尿酸血症が痛風関節炎のみならず心血管疾患や腎障害のリスクである旨が記載されており、それらを踏まえた尿酸コントロールが求められる。

高血圧患者において、血清尿酸値1.0mg/dLの上昇は血清コレステロール20mg/dL、収縮期血圧10mmHgの上昇に匹敵する心血管リスクがあると報告されている。尿酸の血管障害機序については、これまでキサンチンオキシダーゼを介する酸化ストレスと、尿酸の直接障害作用の2つの可能性が推測されてきた。これを検証するため、久留氏は高血圧自然発症ラットを用いた実験を行ったところ、内頸動脈結紮後の内膜増殖が尿酸降下薬の投与により抑制された。また、血管平滑筋の培養において、添加した尿酸濃度に依存した増殖促進が見られていることなどから、尿酸そのものが血管内皮や平滑筋を傷害し、その機序については、

URAT1を介した細胞内尿酸の増加が重要な役割を演じると考えられている。URAT1は腎の近位尿細管に局在し、尿酸を再吸収することでヒトの血清尿酸値をコントロールしているのだが、最近、このURAT1がヒトの血管平滑筋にも発現していることが報告された。このことから、URAT1を介して尿酸分子が血管平滑筋細胞内に吸収され、血管の炎症を惹起して内皮機能障害から動脈硬化を促進することで、心血管イベントに関与すると考えることができる(図4)。そして、高血圧患者においては、複数の大規模スタディの結果を踏まえると、血清尿酸値が男性で7.5mg/dL以上、女性で6.2mg/dL以上、降圧治療中の1mg/dL以上の血清尿酸値の上昇があれば、心血管リスクとなる可能性がある。

同氏は、高尿酸血症群では正常尿酸群に比べて血管内皮機能(FMD)が有意に低下しており、FMDと血清尿酸値の間に有意な負の相関が認められることから、高尿酸血症が単独でヒトの内皮機能を障害することを確認した。さらに、尿酸降下薬により血清尿酸値を低下させると、FMDは有意に改善し、血清尿酸値の低下幅とFMDの改善には有意な正相関が見られた。

図4. 腎・血管でのURAT1発現



(久留一郎氏提供)

68~69ページは鳥居薬品株式会社の提供です

### 【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場合は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

### 【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】

- 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(ベンズプロマロンとして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(ベンズプロマロンとして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1錠を1日1~3回(ベンズプロマロンとして50~150mg)経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
  - 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(ベンズプロマロンとして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(ベンズプロマロンとして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(ベンズプロマロンとして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】(抜粋)
- 重要な基本的注意 (1) 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 (2) 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 (3) 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。(4) 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。(5) 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、腎結石等の症状を引き起こすので、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。
  - 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) クマリン系抗凝血薬(ワルファリン)、抗結核薬(ピラジナミド)、サリチル酸製剤(アスピリン)

- 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%)、頭痛感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) (4) 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

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 [薬価基準収載]

ベンズプロマロン製剤  
注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

- 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  
http://www.torii.co.jp

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