



第72回 日本循環器学会総会・学術集会

会期:2008年3月28日(金)・29日(土)・30日(日)

高血圧患者の 臓器保護のために 高尿酸血症を どう管理するか

ファイアサイドセミナー7

日 時 2008年3月28日(金)
18:20~19:20 (学会第1日目)

会場 第8会場
福岡国際会議場 4F 411
(〒812-0032 福岡市博多区石城町2-1)

座長 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科
細谷 龍男 先生

●演題1

心・腎・血管保護を目指して

～尿酸トランスポーター制御による高尿酸血症の治療戦略～

鳥取大学大学院医学系研究科 再生医療学部門

●演題2

久留 一郎 先生

高血圧における 高尿酸血症の実態と課題

独立行政法人 国立病院機構 九州医療センター 高血圧内科

土橋 卓也 先生

本ファイアサイドセミナーは整理券制でございます。
整理券をお持ちの方から優先的にご入場いただけます。

発券
日時

学会第1日目
3月28日(金)
7:00~17:20

発券
場所

福岡国際会議場3Fメインホール前ロビー(メイン発券所)
福岡サンパレスホテル&ホール2F宴会場前ロビー
福岡国際センター1Fエントランスロビー
マリンメッセ福岡1Fエントランスロビー

共催 第72回 日本循環器学会総会・学術集会
鳥居薬品株式会社

高血圧患者の臓器保護のために 高尿酸血症をどう管理するか

座長のことば

東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科
細谷 龍男 先生

高尿酸血症あるいは痛風に高血圧、高脂血症、糖代謝異常、肥満などが高率で合併し、その結果心・血管病（CVD）の発症が多くなり、痛風患者の死因の第一位は虚血性心疾患であると報告されている。とくに血圧値と血清尿酸値は正の相関を示し、単に生活習慣を介して高血圧と高尿酸血症が合併しやすいというわけだけではなく、血圧値を上昇させる要因と、血清尿酸値を上昇させる要因に、共通の介在する機序があるのではないかと考えられている。この問題に関してレニン・アンジオテンシン系（RAS系）、NO産生能や感受性、酸化ストレスなどが研究のテーマとなっている。また最近ではメタボリックシンドロームの発症には高尿酸血症が原因として関与しているのではないかと報告があり、2002年に杏林大学薬理学教室と私共の共同研究により、発見されたURAT1（腎近位尿細管で尿酸を再吸収するトランスポーター）が、血管内皮細胞にも発現していることが示され、尿酸による血管障害にURAT1が関与している可能性が示唆されている。

このような背景をもとに本セミナーでは「高血圧患者の臓器保護のために高尿酸血症をどう管理するか」と題して鳥取大学の久留一郎教授と九州医療センターの土橋卓也先生に御講演いただきたいと考えている。

演題

1

鳥取大学大学院医学系研究科
再生医療学部門

久留 一郎 先生
Hisatome Ichiro

学歴

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

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10年4月1日 鳥取大学医学部第一内科
助教授昇任
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
平成18年4月1日～ 三重大学医学部非常勤講師

心・腎・血管保護を目指して

～尿酸トランスポーター制御による高尿酸血症の治療戦略

高尿酸血症は痛風や腎障害の独立した危険因子であり、心血管事故の独立した危険因子である可能性が高いため、ガイドラインに沿った尿酸管理が重要である。本講演では高尿酸血症の心血管障害機序から心・腎・血管保護を目指した高尿酸血症の治療戦略について解説する。**高血圧合併高尿酸血症は尿酸トランスポーター活性亢進による排泄低下型である**：高血圧では神経体液性因子の活性化やインスリン抵抗性が尿酸トランスポーターURAT1を活性化して尿酸を再吸収し排泄低下型高尿酸血症を引き起こす。我々の結果では高血圧合併高尿酸血症は65%が排泄低下型である。**腎不全のリスクとしての高尿酸血症**：観察研究から慢性腎不全では血清尿酸値が7.0mg/dL以上、健常者では8.5mg/dL以上から腎不全のリスクと成り、台湾の介入研究では高尿酸血症を治療すると尿酸値が低いほど腎機能の悪化を抑制できた。**心・血管のリスクとしての高尿酸血症**：高尿酸血症は最近のRotterdam studyやJACCS研究などの観察研究から高血圧患者において心血管事故のリスクと考えられるが介入試験が待たれる。**尿酸トランスポーターを介した尿酸の血管障害**：尿酸は直接的に血管平滑筋や内皮細胞を障害し、そのメカニズムとしては血管

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
日本再生医療学会評議員
日本高血圧学会評議員
日本高血圧学会生涯教育委員会地区世話人
日本心電学会評議員
日本循環器学会地方会幹事・評議員
日本内科学会地方評議員
日本内科学会認定専門医会評議員
日本痛風・核酸代謝学会評議員
日本心不全学会評議員
日本心血管内分泌代謝学会評議員
日本痛風・核酸代謝学会誌 編集委員
(平成9年～15年度まで)

平滑筋や内皮細胞に発現している尿酸トランスポーターを介して尿酸が細胞内に入り炎症を惹起することによる。血管には尿酸トランスポーターURAT1が発現しているため、尿酸による炎症はURAT1阻害薬により抑制される。実際にURAT1を発現していない細胞にURAT1を発現させると高尿酸血症により細胞の炎症を惹起でき、URAT1阻害薬ベンズプロマロンは高尿酸血症の血管内皮機能を改善できる。**URAT1活性亢進は排泄低下型高尿酸血症と血管内皮機能障害を惹起する**：URAT1活性亢進による排泄低下型高尿酸血症ではURAT1依存性の血管内皮機能障害が認められる。**結論**：高血圧では腎臓のURAT1活性亢進により排泄低下型高尿酸血症が起こり、同時に血管内皮でのURAT1活性が亢進し細胞内尿酸上昇による内皮機能障害が起こっている。そこで排泄低下型高尿酸血症であれば血管と腎でのURAT1活性が高いと判断し尿酸排泄促進薬を中心に使用していくことで心腎連関障害を抑制できると考えられる。

演題

2

独立行政法人 国立病院機構
九州医療センター 高血圧内科

土橋 卓也 先生
Tsuchihashi Takuya

高血圧患者における高尿酸血症の実態と意義

履 歴

昭和55(1980)年3月 九州大学医学部 卒業
同 6月 九州大学医学部附属病院
第二内科 研修医
昭和57(1982)年4月 同 医員
平成2(1990)年10月 米国クリーブランドクリニック
研究員
平成4(1992)年10月 九州歯科大学内科 助手
平成7(1995)年4月 九州大学医学部附属病院
総合診療部 助手
同 5月 同 講師
平成14(2002)年4月 同 助教授
平成15(2003)年4月 国立病院機構 九州医療センター
内科医長
九州大学医学部臨床教授
平成17(2005)年4月 国立病院機構 九州医療センター
臨床教育部長(併任)

学 位

医学博士(平成5年10月取得)

所属学会

日本高血圧学会(幹事、評議員)
日本老年医学会(評議員)
日本内科学会(評議員)
日本循環器学会
日本腎臓学会
国際高血圧学会
米国高血圧学会
米国高血圧評議会

高尿酸血症が高血圧、高脂血症、耐糖能異常、肥満などの生活習慣病と高率に合併することはよく知られているが、近年の大規模臨床試験の成績から尿酸値自体も臓器障害や動脈硬化の諸指標と関連し、心血管病の独立した危険因子となることが示唆されている。

われわれの施設における高血圧外来患者のうち、利尿薬および尿酸低下薬服用者を除く1067名(平均60歳、男性461名、女性606名)を用いた調査によると血清尿酸値は男性で平均6.4mg/dL、女性で5.0mg/dLであり、7.0mg/dL以上の高尿酸血症を示した者は男性の34.1%、女性の6.6%と特に男性において高率であった。しかし、疫学研究に基づき心血管病に対するリスク閾値と考えられている男性7.5mg/dL、女性6.2mg/dL以上を越える例は男性23.0%、女性16.0%と女性においても決して少なくない頻度であった。高尿酸血症合併者は、年齢が若く、BMI、中性脂肪、血清クレアチニン高値、HDLコレステロール低値という特徴を有しており、24時間家庭蓄尿により測定した蛋白尿も多かった。すなわち、高尿酸血症合併高血圧者は他の代謝異常や臓器障害も有していることが示唆される。実際、ウエスト周囲径を測定した287名での分析によると、男性の39%、女性の18%がメタボリックシンドローム(MS)と診断されたが、男性MS患者の50%が高尿酸血症を合併していた。

高尿酸血症合併者は、尿酸産生量、尿酸クリアランスのいずれも低値で日本痛風・核酸代謝学会によるガイドラインに基づく病型分類で排泄低下型に属するものが92%と大多数を占め、産生過剰型はごく少数であった。このような排泄低下型の治療には排泄促進薬のベンズプロマロンが有用と考えられる。実際、アロプリノール投与中で尿中尿酸/尿中クレアチニン濃度比(UUA/Ucr)が低値を示し、排泄低下が疑われる例においてアロプリノールをベンズプロマロンに変更したところ、UUA/Ucrの増加を伴った血清尿酸値の著明な低下を認めた。このように高尿酸血症の治療に際しては病型分類を行った上で適切な薬剤を選択する必要がある。

高血圧治療の目的は心血管病の予防であり、そのためには、合併する心血管病の危険因子も合わせて管理する必要がある。従来から強調されている血糖、脂質管理に尿酸値を加えた多面的危険因子の管理が重要である。