

## 第72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

# 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

尿酸は直接的に血管を障害することが近年の研究において明らかになった。また高血圧に高尿酸血症を合併した場合、心血管イベント発症の危険性が増すことも判明しているため、心血管保護、腎保護の観点から高尿酸血症治療の重要性が高まっている。

今回のセミナーでは「臓器保護」を目的とした高尿酸血症治療をテーマとして、2名の専門医が講演を行った。座長は東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科教授の細谷龍男氏が務めた。



座長

Hosoya Tatsuo  
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科教授  
細谷龍男氏

## 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

演題 1

Hisatome Ichiro

久留一郎氏



鳥取大学大学院医学系研究科再生医療学部門 教授

### 尿酸トランスポーター (URAT1) 活性亢進から排泄低下型 高尿酸血症が発症

高血圧患者は高尿酸血症を合併しやすいことが知られているが、その主因としては、腎臓からの尿酸排泄が低下するために生じる高尿酸血症(排泄低下型高尿酸血症)であると考えられている。

排泄低下型高尿酸血症の発症には、尿酸トランスポーター (URAT1) の活性亢進が密接に関係している。URAT1は腎近位尿細管に局在し、尿酸の再吸収に関与していることが明らかになっている。したがってURAT1の活性亢進は尿酸の再吸収を促進し、高尿酸血症の発症につながると思われる。久留氏は「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URAT1の活性を亢進し、それにより排泄低下型高尿酸血症が引き起こされる」と想定している。同氏の検討では「高血圧に合併する高尿酸血症の65%は排泄低下型である」という。

### 高尿酸血症は腎・心血管障害の 独立した危険因子

高尿酸血症が痛風発症の独立した危険因子であることはよく知られている。最近では、これが腎障害の危険因子であることも明らかになってきた。わが国の観察研究の結果からは、IgA腎症患者では血清尿酸値が7.0mg/dL以上、健常者では8.5mg/dL以上で、腎不全発症の独立した危険因子になることが示されている。また、台湾における介入研究の結果からは、高尿酸血症を治療する

と、血清尿酸値が低いほど腎機能低下を抑制できることが示されている(図1)。

高血圧合併高尿酸血症は、さらに、心血管障害と密接に関連することも明らかになってきた。複数の大規模な観察研究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以上になると、心血管イベントのリスクが高まることが示されている(図2)。

### URAT1はヒト血管内皮や 平滑筋細胞にも発現

高尿酸血症による心血管障害の機序としては、尿酸が産生される際に発生する酸化ストレスと、尿酸そのものによる血管障害の2つの可能性が推測される。このことを検証する目的で、久留氏は高血圧自然発症ラットを用いた実験を行った。その結果、内頸動脈結紮により生じる内膜増殖が尿酸降下薬の前処置により抑制された。また、血管平滑筋の培養実験において、添加した尿酸濃度に依存した増殖の促進が認められた。

最近ではURAT1はヒトの血管内皮や平滑筋細胞にも発現していることが報告されている。またKangらは

ヒト血管内皮や平滑筋細胞のURAT1を介して尿酸の取り込みが亢進すると炎症が誘導されること、また、この炎症はURAT1阻害薬により抑制されることを示している。同氏も、高尿酸血症群では正常尿酸群に比べて血管内皮機能が有意に低下しており、内皮機能と血清尿酸値との間には有意な負の相関が認められることを臨床でも確認している。また、尿酸降下薬により血清尿酸値を低下させると、内皮機能は改善し、血清尿酸値の低下幅と内皮機能の改善には有意な正相関が見られることを認めている。

以上から同氏は「尿酸はURAT1を介して血管内皮や平滑筋細胞に取り込まれ、血管の炎症を惹起し、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られる」と述べた。

### URAT1阻害作用により 腎・心血管保護作用も発揮する ベンズブロマロン

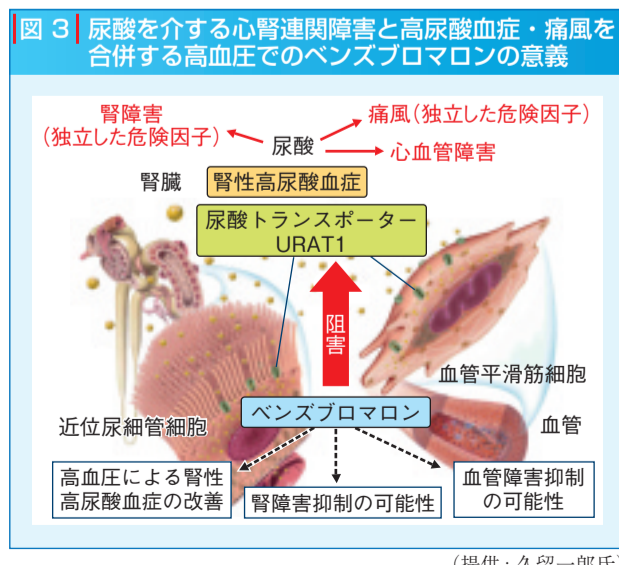
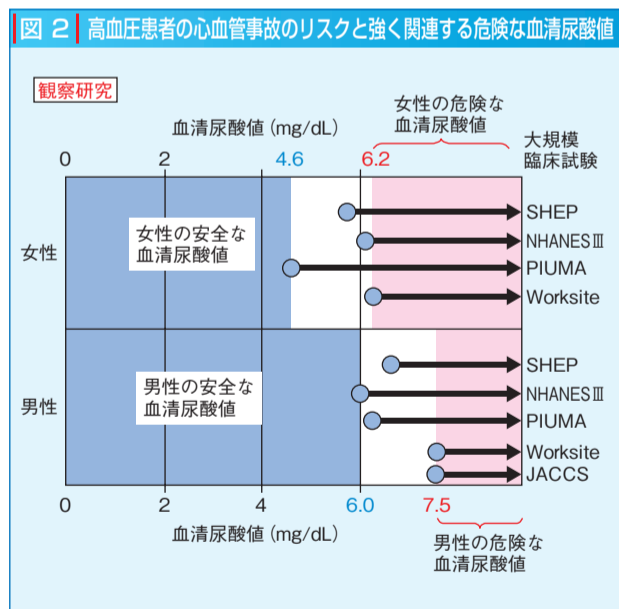
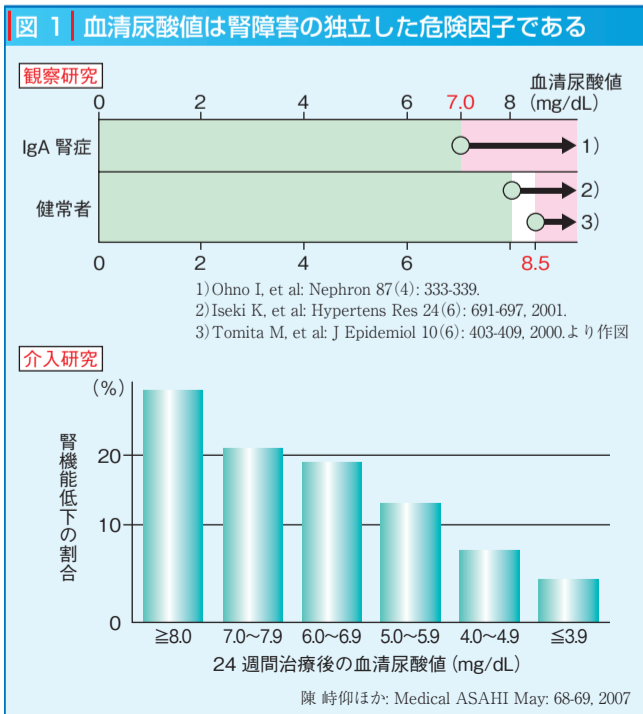
高血圧患者の血清尿酸値の管理については、日本痛風・核酸代謝学会により「6-7-8の原則」(2002年)が提唱されている。すなわち、痛風性関節炎の発症抑制を期待するのみならず、腎・心血管障害のリスクの減少も考慮するならば、血清尿酸値管理の目標は5.0~6.0mg/dLとし、尿酸値が7.0mg/dL以上8.0mg/dL未満であれば生活習慣を改善しながら経過観察し、8.0mg/dL以上にすれば治療開始を考慮するというものである。

降圧薬のなかには血清尿酸値がわずかに下がる薬剤もあるが、これら単独で血清尿酸値の良好なコントロールを得ることは容易ではない。そこで尿酸降下薬を併用することになるが、この場合は、前述のように高

血圧合併高尿酸血症の65%は排泄低下型であることから、これを是正する作用のあるURAT1阻害薬ベンズブロマロンを用いることが望ましい。

ベンズブロマロンは臨床血中濃度でヒトのURAT1を強力に阻害し、尿酸の細胞内取り込みを抑制して、尿酸排泄を促進することが認められている(図3)。最近の検討から、ベンズブロマロンは尿酸生成抑制薬であるアロプリノールに比べ、血清尿酸値の低下作用のみならず、血管内皮機能の改善作用にも優れていることが示されている。

久留氏は「高血圧合併排泄低下型高尿酸血症の治療で腎・心血管障害のリスク軽減まで視野に入れるならば、ベンズブロマロンは第1に選択されてしかるべき薬剤といえる」と結んだ。



特別企画 ● 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

演題 2 高血圧における高尿酸血症の実態と課題

Tsuchihashi Takuya

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 科長 土橋卓也氏



男性のみならず女性でも心血管疾患のリスクとなる高尿酸血症

土橋氏はこの10年来、自施設における高血圧外来患者の実態を、種々の臨床指標を用いて多角的に調査している。今回の発表で同氏は利尿薬および尿酸降下薬服用者を除く1,067例(男性461例、女性606例)を対象に、高尿酸血症の実態について解析した成績を報告した。

それによると、平均血清尿酸値は男性6.4mg/dL、女性5.0mg/dLで、7.0mg/dL以上の高尿酸血症を呈した例は男性の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、血清尿酸値が心血管疾患に対するリスク閾値であると考えられている男性7.5mg/dL、女性6.2mg/dLの値を超える例は男性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ることが示された。

1,067例の血清尿酸値の規定要因を多変量解析した結果では、尿酸クリアランス(CUA)が圧倒的に強い規定因子(partial r=-0.63)であり、次いで性別(男性であること)、尿中食塩排泄量が多い、年齢が若い、BMI値が高いなどの因子が関与していることが明らかになった。

メタボリック症候群を背景とする高尿酸血症も多い

男性≥7.0mg/dL、女性≥6.2mg/dLを高尿酸血症とすると、高尿酸血症は男性157例、女性97例の計254例であった。その背景因子を非高尿酸血症群と比較すると、年齢が若い、BMI値が高い、中性脂肪が高い、HDLコレステロール値が低い、血清クレアチニン値が高い、などの特徴を有していた。さらに尿酸動態に関しては、尿酸産生量(EUA)、CUA、CUA/Ccr比がいずれも低値であった。

また日本痛風・核酸代謝学会の「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」

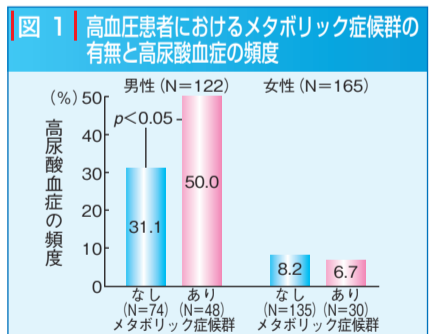
に則り病型を診断すると、尿酸排泄低下型(CUA<6.2mL/minあるいはEUA<0.48mg/kg/h)が全体の92.1%を占めるという結果が示された。

土橋氏は「高血圧合併高尿酸血症患者は、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」という。そこで同氏は、ウエスト周囲径を測定した高尿酸血症患者287例について、メタボリック症候群(MetS)の頻度を検討した。その結果、男性では39.3%、女性では18.2%がMetSであった。また、MetSの有無別で高尿酸血症の頻度を見ると、男性MetS患者では50.0%、女性MetS患者では6.7%が高尿酸血症患者であった(図1)。

降圧治療では尿酸値への影響を考慮して薬剤を選択

土橋氏らの施設の高血圧外来患者における血圧管理状況を見ると、日本高血圧学会による「高血圧診療ガイドライン(JSH2004)」が推奨している降圧目標値<130/85mmHgの達成率は全体で34.0%、<140/90mmHgまで閾値を上げて達成率は72.5%であった。しかも、これら達成例の多くが、単剤ではなく多剤の降圧薬の併用例である。

3剤以上の降圧薬を用い、血圧コントロールに苦慮している症例の背景因子を検討すると、MetS型のプロフィールを持つことが多いことが示されている。高血圧合併高尿酸血症でも、MetS型のプロフィールを持つものは血圧コントロールに苦慮することが想定されるが、そこで留意



が必要なのが、降圧薬による高尿酸血症への影響である。

主要降圧薬の血清尿酸値に及ぼす影響については、長時間作用型Ca拮抗薬やACE阻害薬、α遮断薬、ARB(ロサルタン)は尿酸値を低下させ、利尿薬とβ遮断薬は尿酸値を上昇させることが知られている。したがって、高血圧合併高尿酸血症における降圧治療では、まず、Ca拮抗薬やACE阻害薬、α遮断薬、ロサルタンなどを優先して選択するのが原則であるが、降圧目標の達成のためには少量利尿薬の併用も必要である。この場合、血清尿酸値が心血管疾患のリスク閾値を超えるようなら、尿酸降下薬の使用を考慮することになる(図2)。

同氏は「尿酸降下薬の選択では、高尿酸血症が尿酸排泄低下型か尿酸産生過剰型かの病型分類を的確に行い、前者であれば排泄促進薬を、後者であれば生成抑制薬を選択することが重要である」という。実際に同氏の検討では、生成抑制薬投与中で排泄低下が疑われた例において排泄促進薬のベンズプロマロンに切りかえたところ、UUA/Ucrの増加を伴った血清尿酸値の著明な低下を認めている。前述の同氏の調査で、高血圧に合併した高尿酸血症の92.1%が排泄低下型であったことを考慮すると、ベンズプロマロンの有用性は極めて高いといえる。

利尿薬の有用性を踏まえて尿酸値も十分に管理する

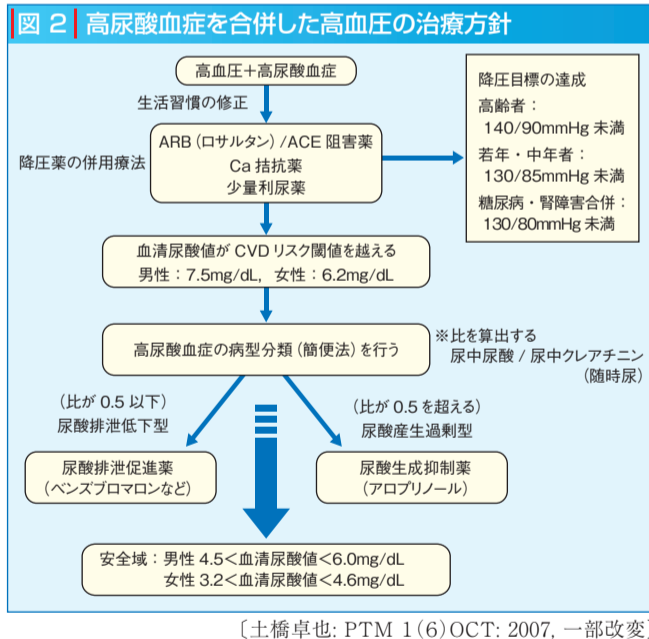
降圧に対する利尿薬使用の有用性についてはALLHAT試験等で十分示されている。Ca拮抗薬とACE阻害薬またはARBの併用でも十分な降圧が得られないとき、少量の利尿薬の併用が奏効することが多い。しかしながら、利尿薬は脂質や糖、尿酸代謝に影響があるため、前述の高血圧合併高尿酸血症に対する降圧薬の選択では、最も臨床医を悩ませる問題となっている。

実際、高齢者の収縮期高血圧を対象に、利尿薬を基礎薬とした降圧治療の有用性を証明したSHEP試験において、尿酸値が1mg/dL以上上昇した群では、冠動脈イベントの発症リスクを抑制できないことが報告されている。また、対象の多くで利尿薬が併用されたLIFE試験においても、ロサルタン群ではβ遮断薬のアテノロール群に比し尿酸値が0.5mg/dL低く、この尿酸値の差が両群間に見られた1次エンドポイントの差の29%に寄与していると報告されている。

土橋氏の施設でも、利尿薬の使用頻度は高血圧患者全体の9.5%、3剤併用例に限っても27.8%にとどまっている。

利尿薬の使用に際してはマイナス面が強調されすぎる印象があるが、食塩摂取量の多い日本では血圧の厳格なコントロールのために少量利尿薬の使用が必要不可欠と考えられる。

利尿薬使用により尿酸値が上昇した場合は、病型にあった第一選択薬として排泄促進薬であるベンズプロマロンが適切と考えられる。同氏は「今後、高尿酸血症に対する介入試験を行い、心血管疾患予防を目的とした尿酸管理に関するエビデンスを確立する必要がある」と述べて講演を終えた。



34~35ページは鳥居薬品株式会社の提供です

【警告】 1. 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、定期的な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。 2. 副作用として肝障害が発生する場合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) 1. 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕 2. 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。〕 3. 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〕 4. 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】 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日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. 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日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) 1. 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、腎臓痛等の症状を引きやすいため、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) クマリン系抗凝薬(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)

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%)、痒疹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、定期的な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>(3)</sup>

**ユリノーム®錠 25mg・50mg**

URINORM® 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

おかげ様で30年

●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注意ください。

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

2008年6月作成