

# メタボリックシンドロームにおける 高尿酸血症の病態と治療



司会  
島本 和明先生  
札幌医科大学第二内科 教授



演題2  
山崎 俊朗先生  
太田総合病院附属太田西ノ内病院  
糖尿病センター内科 部長



演題1  
「尿酸トランスポーター研究の現状と今後の展開」  
市田 公美先生  
東京薬科大学薬学部  
病態生理学教室 教授

2008年4月から施行された特定健診制度(通称:メタボ健診)により、メタボリックシンドロームにさらなる関心が集まっている。そして、生活習慣の変化とともに年々増加を続けている高尿酸血症は、メタボリックシンドロームにおいてどのような役割を果たしているのか。先ごろ、青森市で開催された第81回日本内分泌学会学術総会では、「メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症の病態と治療」と題して共催講演会が行われた。東京薬科大学薬学部 病態生理学教室 教授の市田 公美先生が基礎の面から、太田総合病院附属太田西ノ内病院 糖尿病センター内科 部長の山崎 俊朗先生が臨床の立場から講演し、多くの参加者の関心を集めていた。なお、本セミナーの司会は、札幌医科大学第二内科 教授の島本 和明先生が務めた。

## 演題 1 尿酸トランスポーター研究の現状と今後の展開

市田 公美先生  
東京薬科大学薬学部 病態生理学教室 教授

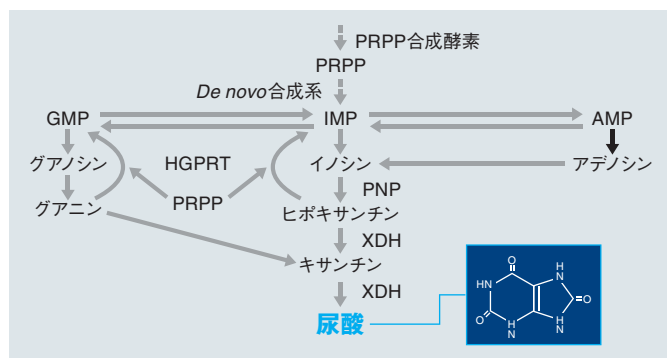
### 生体における尿酸の位置づけ

尿酸はヒトにおけるプリン代謝の最終代謝産物であり(図1)、化学的にはプリン骨格を持つ有機酸の1つである。プリン体から尿酸への代謝過程においては、ある条件下で活性酸素が生成され、血管障害をきたすことがある。その一方で、尿酸は逆に活性酸素のスカベンジャーとして機能することもある。また、尿酸自体が血管平滑筋細胞に作用して血管障害を起こすとの報告もある。このように生体における尿酸の位置づけとしては、良い面と悪い面の両方がある。

### 尿酸トランスポーターの同定

尿酸の研究にはいくつかの特殊性があり、そのトランスポーターの同定を困難なものにしてきた。第1に、プリン体の最終代謝産物は種により大きく異なる。ヒトを含む多くの霊長類ではプリン体の最終代謝産物は尿酸であるが、哺乳類の多くはアラントインまで代謝される。さらに種によってはアラントイン酸、尿素、アンモニアまで代謝される。従って、他の動物で証明されたことがすぐにヒトに当てはまるとはいえない。第2に、ヒトは窒素の排泄に尿素を利用するのに対し、種によっては尿酸やアンモニアを利用するな

図1. ヒトにおけるプリン代謝



ど著しい種差が存在する。第3に、ヒトの腎臓では両方向性の尿酸輸送(再吸収と分泌)が行われているため、一方向のみで研究することが非常に難しかった。

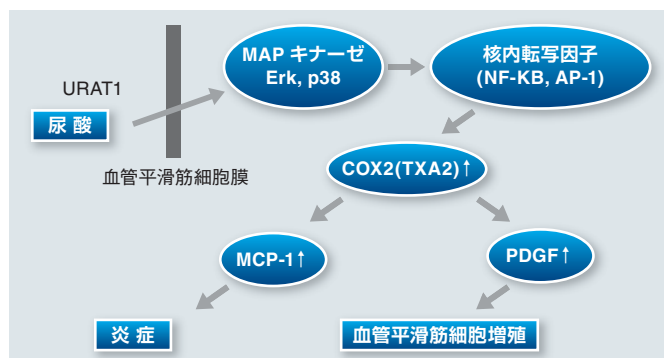
この困難な状況を打開したのが発現クローニング法である。発現クローニング法は、アフリカツメガエルの卵母細胞にmRNAを注入、培養し、取り込み実験を行う。この手法によって多くのトランスポーターが同定された。URAT1 (urate transporter 1) もこの手法をきっかけに同定されたトランスポーターの1つで、尿酸の再吸収に働き、近位尿細管の管腔側に多く分布する。ベンズプロマロン(ユリノーム®)などの尿酸排泄促進薬の作用点は、このURAT1であることが明らかになっている。

URAT1以外にも尿酸を輸送するトランスポーターとして、OAT1、OAT3、OAT4、MRP4そしてNPT1などが報告されている。OAT4は再吸収にOAT1、OAT3、MRP4、NPT1は分泌に関与するとされている。

### 今後の研究テーマ

最近、URAT1が腎臓だけでなく血管平滑筋細胞でも発現していることが明らかになり、血管平滑筋細胞への尿酸の取り込みがURAT1を介したものであることが示唆されてきた。尿酸による血管平滑筋細胞障害は、MAP キナーゼの活性化による経路が考えられている(図2)。以前は有機アニオントランスポーターファミリーの関与が考えられていたが、現在ではその中でもURAT1の関与が

図2. 尿酸による血管平滑筋細胞の増殖機序



有力である。血清の尿酸は血管障害を起こすということが知られているが、その機序が徐々に解明されてきたことで、臨床への応用が期待される。すなわち、ベンズプロマロン(ユリノーム®)などURAT1阻害薬の使用により血管障害、動脈硬化が軽減できるのかということがこれからの大きなテーマになる。

他の重要なテーマとして、排泄低下型高尿酸血症の原因の解明がある。高尿酸血症は、排泄低下型、産生過剰型、そしてその混合型に分類される。混合型も含めると高尿酸血症患者の9割が排泄低下型の素因を持っているが、この原因はいまだに解明されていない。また、一塩基遺伝子多型(SNP:Single Nucleotide Polymorphisms)の解析から、将来的には痛風発症の可能性が予測できるようになるかもしれない。今後の更なる展開が期待される。

**演題** **高尿酸血症の位置づけと治療方針**  
 2 山崎 俊朗 先生  
 太田総合病院附属太田西ノ内病院 糖尿病センター内科 部長

**メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症の位置づけ**

メタボリックシンドロームは、生活の不摂生から内臓脂肪が蓄積し、インスリン抵抗性となり、さらに耐糖能異常や高血圧、脂質異常症などを発症した状態のことである。以前は高尿酸血症はメタボリックシンドロームファミリーの一員には入っていなかったが、その関連性は多数報告されている。

日本における高尿酸血症患者は600万人程度と推測されており、その10%程度が痛風関節炎を発症する。経年的に増加傾向にあり、症例の90~95%が男性、年齢的には男性の約50%が30~40歳代、女性は約80%が50歳以上である。これは肥満が多い年代と同様であり、BMIと高尿酸血症の合併率からみても(肥満研 4:29-30, 1998)、肥満と高尿酸血症はなんらかの関係がありそうである。また、高尿酸血症と耐糖能異常、脂質異常症などのインスリン抵抗性合併率がほぼ同等であることや(Diabetes 47:1643-1649, 1998)、血清尿酸値とインスリン抵抗性の関連性、血清尿酸値が高いほどメタボリックシンドロームの合併率が高いこと(Arterioscler Thromb Vasc Biol 25: 1038-1044, 2005)が報告されている。

インスリン抵抗性による代償性高インスリン血症は、尿中Na排泄および尿酸排泄量の低下をきたし高尿酸血症の要因となる。また、インスリン抵抗性による中性脂肪合成の促進は、核酸合成促進を誘引し、高尿酸血症につながる可能性がある。このようなインスリン抵抗性と高尿酸血症の関係から、高尿酸血症もメタボリックシンドロームファミリーの一員に加えてもよいのではないかと考えられる(図3)。

その一方で、血清尿酸値そのものがインスリン抵抗性を惹起する可能性(Diabetes Care 31: 361-362, 2008)や、単独で心血管イベントの要因になる可能性(Arterioscler Thromb Vasc Biol 25: 1038-1044, 2005)も報告されている。

**高尿酸血症の治療指針**

高尿酸血症の管理基準として、日本痛風・核酸代謝学会の「6-7-8のルール」がある(図4)。「6-7-8のルール」では、血清尿酸値7mg/dLを正常上限値、8mg/dLを治療開始基準値、そして6mg/dLを治療目標値としている。治療目標値達成には、肥満改善のための生活指導と薬物療法が必要となる。

食事療法は適切な総エネルギー量と栄養素のバランスが重要

である。尿酸の前駆物質プリン体の一日摂取量は400mg未満であるが、厳格に低プリン食を行っても大きな効果は得られないため、高プリン食を過剰に食べないことが重要である。血清尿酸値は鶏肉を除く肉類、魚介類により上昇するが、乳製品では下がる(Arthritis Rheum 52: 283-289, 2005)。痛風の発症に関しても同様である(N Engl J Med 350; 1093-1103, 2004)。アルコールに関しては、適量であれば血清尿酸値の急激な増加にはつながらないが、過量な摂取は避けるべきである。運動療法は開始前にメディカルチェックを行い、軽く汗ばむ程度の有酸素運動にする。これを1日20~30分、週3回行う。

薬物療法で重要なのは、病態(排泄低下型、産生過剰型)の鑑別である。排泄低下型であればベンズプロマロン(ユリノーム®)などの尿酸排泄促進薬を、産生過剰型であれば尿酸生成抑制薬を処方する。急激に血清の尿酸値を下げると痛風の発作を誘発するので、薬物療法は少量からスタートし、ゆっくりと尿酸値を下げていく。高尿酸血症は多くの場合、糖尿病、高血圧、脂質異常症などを合併しているため、尿酸を上昇させない薬剤を選択するなど、そのときの病態に応じて使い分けが必要である。

メタボリックシンドロームとしての高尿酸血症は経年的に増加している。その発症要因は内臓脂肪型肥満によるインスリン抵抗性が想定されるが、高尿酸血症自体がインスリン抵抗性や動脈硬化のリスクである可能性も示唆されている。肥満改善が高尿酸血症の病態改善につながるため、生活指導は必須であり、尿酸代謝動態に応じた薬物療法が必要となる。

図3. メタボリックシンドロームの病態

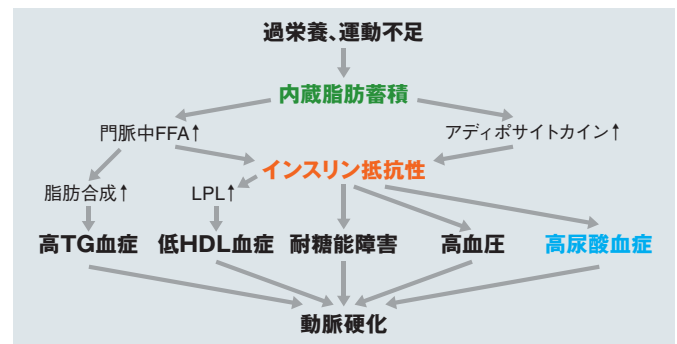


図4. 高尿酸血症の治療指針 ~6-7-8のルール~

血清尿酸値 (mg/dL)	5	6	7	8	9
基準値	[Yellow bar from 5 to 7]				
治療開始	[Red bar from 8 to 9]				
治療目標*	[Green bar from 5 to 6]				
生活療法	[Blue bar from 5 to 9]				
尿路管理	[Blue bar from 5 to 9]				
薬物療法	[Grey bar from 5 to 9]				

※:心血管リスクが高い場合  
 男性;4.5-6.0 (mg/dL)  
 女性;3.2-4.6 (mg/dL)

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第1版 2002

**尿酸排泄薬** 劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品<sup>※</sup> ※効能又は効果、用法及び用量、使用上の注意等についてはDrug Informationをご参照ください。

**ユリノーム®錠 25mg 50mg**

**URINORM Tab. 25mg・50mg** 製造販売元(資料請求先) 鳥居薬品株式会社  
 ベンズプロマロン製剤 [薬価基準収載] 〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1  
 注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

尿酸排泄薬

劇薬、指定医薬品、\*\*処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

**ユリノーム<sup>®</sup>錠25mg・50mg Drug Information**

\*\*注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

\*\*2005年6月改訂(第4版)

\*2004年7月改訂

* 貯法	遮光、気密容器
使用期限	外箱に表示(5年)

注: ユリノームとして1979年4月販売開始  
ユリノーム25mgとして1984年6月販売開始

** 商品名	和名	ユリノーム <sup>®</sup> 錠50mg ユリノーム <sup>®</sup> 錠25mg
	洋名	URINORM <sup>®</sup> Tab. 50mg URINORM <sup>®</sup> Tab. 25mg
一般名	ベンズブロマロン Benzbromarone	
日本標準商品分類番号	873949	
製造販売元	鳥居薬品株式会社	

	ユリノーム錠 50mg	ユリノーム錠 25mg
承認番号	21600AMZ00586000	21600AMZ00587000
承認年月	2004年11月	2004年11月
薬価収載	2005年 6月	2005年 6月
販売開始注	2005年 6月	2005年 6月



**【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があります。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

**\*\*、\* 組成・性状**

** 販売名	ユリノーム錠 50mg	ユリノーム錠 25mg
成分・含量	1錠中(日局)ベンズブロマロン 50mg	1錠中(日局)ベンズブロマロン 25mg
添加物	乳糖水和物 トウモロコシデンプン ヒドロキシプロピルセルロース タルク ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物 トウモロコシデンプン ヒドロキシプロピルセルロース タルク ステアリン酸マグネシウム
* 色・剤形	白色～淡黄色の楕錠(割線入り)	白色の楕錠(割線入り)
**、* 外形		
大きさ	直径7.5mm、厚さ2.4mm	直径6.5mm、厚さ2.1mm
** 識別コード	TO-082 50	TO-082 25
重量	150mg	100mg

**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**

- 痛風  
通常成人1日1回1/2錠または1錠(ベンズブロマロンとして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(ベンズブロマロンとして50~150mg)経口投与する。  
なお、年令、症状により適宜増減する。
- 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(ベンズブロマロンとして50~150mg)経口投与する。  
なお、年令、症状により適宜増減する。

**\*\* 2. ユリノーム錠 25mg**

- 痛風  
通常成人1日1回1錠または2錠(ベンズブロマロンとして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(ベンズブロマロンとして50~150mg)経口投与する。  
なお、年令、症状により適宜増減する。
- 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(ベンズブロマロンとして50~150mg)経口投与する。  
なお、年令、症状により適宜増減する。

**\* 使用上の注意**

**1. 重要な基本的注意**

- 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〕
- 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〕
- 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。
- 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。
- 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、腎臓痛等の症状を起こしやすいので、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。

**\* 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)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* クマリン系抗凝薬 ワルファリン	クマリン系抗凝薬の作用を増強することがあるので、プロトロンビン時間を測定するなど観察を十分に行い、注意すること。	本剤は、CYP2C9を阻害するため、CYP2C9によって代謝されるクマリン系抗凝薬の血中濃度を上昇させるなどの機序が考えられる。
抗結核薬 ピラジナミド	本剤の効果が減弱することがある。	ピラジナミドが腎尿管における尿酸の分泌を抑制することが知られているため、本剤の効果が減弱することが考えられる。
サリチル酸製剤 アスピリン	本剤の効果が減弱することがある。	サリチル酸製剤は尿酸の排泄を抑制しているため、本剤の効果が減弱することが考えられる。

**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%)、痒痒感 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)

(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〕

(2) その他の副作用

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明*
過敏症 <sup>注1)</sup>	痒痒感、発疹、蕁麻疹	顔面発赤、紅斑	光線過敏症
肝臓 <sup>注2)</sup>	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	Al-Pの上昇	黄疸
消化器	胃部不快感、胃腸障害、下痢、軟便、胸やけ	胃痛、腹痛、悪心、口内の荒れ	
その他		浮腫、心窩部不快感、頭痛	

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) このような症状があらわ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〕

\* 自発報告によるものについては頻度不明

**4. 高齢者への投与**

一般に高齢者では生理機能が低下しているため減量するなど注意すること。

**5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験で催奇形作用が報告されている。〕
- 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

**6. 小児等への投与**

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

**7. 適用上の注意**

薬剤交付時  
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。  
〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さらには穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

**8. その他の注意**

ラットに長期間経口投与〔50mg/kg/day(臨床用量の約17倍)、104週間〕したところ、肝細胞癌が発生したとの報告がある。

**\*\* 包装**

** ユリノーム錠 50mg	PTP包装: 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100) バラ包装: 1,000錠
** ユリノーム錠 25mg	PTP包装: 100錠(10錠×10)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)

●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