



第31回

日本高血圧学会総会

会期:2008年10月9日(木)・10日(金)・11日(土)

臓器保護を目指した 高血圧合併高尿酸血症の治療戦略

モーニングセミナー 3-2

日時: 2008年10月11日(土) 7:30 ~ 8:30 (学会3日目)

会場: 第9会場 ロイトン札幌2F クリスタルルームA
(〒060-0001 北海道札幌市中央区北1条西1丁目)

座長

福井大学医学部 内科学(3) 教授 宮森 勇 先生

演題

1 降圧薬の併用療法と尿酸管理

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 先生

演題

2 尿酸トランスポーター制御薬の多面的作用と 臓器保護をめざした高血圧合併高尿酸血症の治療戦略

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 再生医療学部門

教授 久留 一郎 先生

※本モーニングセミナーは、整理券制ではございません。

共催

第31回日本高血圧学会総会
鳥居薬品株式会社

演題1

降圧薬の併用療法と尿酸管理

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 先生

略 歴

主な履歴：昭和55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年	4月	同		医員
平成 2年	10月	米国クリーブランドクリニック		研究員
平成 4年	10月	九州歯科大学内科		助手
平成 7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年	4月	同		助教授
平成15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、脂質異常症、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名での検討では血清尿酸値が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、疫学研究で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%であり、女性においても決して少なくない頻度であった。高尿酸血症合併高血圧者は肥満や脂質異常症、蛋白尿など他の代謝異常や臓器障害も多く有していた。逆に内臓肥満を有する男性の52%、MetSを有する男性の62%が血清尿酸値7.0mg/dL以上または尿酸低下薬を服用していたことから高尿酸血症は危険因子の重積した高血圧患者に高頻度に認められる病態と言える。

現在わが国ではCa拮抗薬とARBを中心とした併用療法が行われているが、両薬剤ともに尿酸代謝に悪影響を与えない。ARBのロサルタンは尿酸クリアランスを増加させることにより血清尿酸値を低下させることから高尿酸血症合併高血圧に適した薬剤と言える。しかし、特に肥満や代謝異常を合併した高血圧では2剤の併用療法で降圧目標を達成することが困難なことが多い。ガイドラインでは3剤目の薬剤として少量の利尿薬の使用を推奨しているが、少量であっても血清尿酸値が上昇することがあるので注意が必要である。利尿薬を含む降圧薬の併用療法における尿酸管理について今後の検討が必要である。

われわれの検討では高血圧合併高尿酸血症者は、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/クレアチニン濃度比(UUA/Ucr)が0.5未満の低値を示し、排泄低下型と考えられる15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は0.31から0.50と有意に上昇し、血清尿酸値は7.3mg/dLから4.7mg/dLへと著明に低下した。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。

演題2

尿酸トランスポーター制御薬の多面的作用と臓器保護をめざした高血圧合併高尿酸血症の治療戦略

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 再生医療学部門

教授 久留 一郎 先生

略 歴

職 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
	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
	平成5年	6月	米国ペンシルバニア大学分子内科	研究員
	平成10年	4月	鳥取大学医学部第一内科	助教授
	平成15年	4月	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
	平成14年4月～			
	平成16年3月		名古屋大学大学院	非常勤講師
	平成18年	4月	三重大学医学部	非常勤講師
	平成20年	6月	グローバルCOE	研究員(兼任)
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)			

高尿酸血症は痛風や腎障害の独立した危険因子であり、高血圧患者では心血管事故に強く関連することから独立した危険因子である可能性があるために、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を考えながら尿酸トランスポーター URAT1 の制御が多面的な臓器保護効果を発揮する可能性を示し、臓器保護を目指した高血圧合併高尿酸血症の治療戦略について解説したい。 **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と筋原性機序による産生過剰による**：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は腎尿細管に発現する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ばかりでなく、筋肉での尿酸前駆物質産生過剰による産生過剰型高尿酸血症を引き起こす。 **心・血管のリスクとしての高尿酸血症**：高尿酸血症は痛風性関節炎や腎不全のリスクのみならず、最近の Rotterdam study や JACCS 研究などの観察研究から高血圧患者では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 URAT1 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。URAT1 阻害薬であるベンズブロマロンは in vitro でヒト血管内皮細胞の炎症を抑制し、in vivo では高尿酸血症患者の血管内皮機能を改善できる。 **高血圧合併高尿酸血症に対する尿酸トランスポーター制御薬の多面的効果**：高尿酸血症合併高血圧患者の 65% は URAT1 活性亢進による排泄低下型高尿酸血症であるために URAT1 阻害効果を有する薬剤が好ましい。URAT1 欠損患者での検討からベンズブロマロンとロサルタンは臨床血中濃度でヒトの腎での URAT1 を阻害して尿酸低下作用を発揮する。さらに血管の URAT1 を阻害して血管内皮を改善して筋原性高尿酸血症の改善作用や HOMA-IR を改善してインスリン抵抗性改善効果を有している。 **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、加えて血管内皮での 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り筋原性高尿酸血症を合併する。URAT1 阻害作用を有するベンズブロマロンは腎および血管での URAT1 を阻害して尿酸代謝を改善するのみならず、血管内皮機能の改善やインスリン抵抗性の改善といった多面的な臓器保護効果を発揮する可能性が示唆される。