

臓器保護を目指した 高血圧合併高尿酸血症の治療戦略

高血圧患者には高尿酸血症が高率に合併することが知られており、血清尿酸値も心血管事故の独立した危険因子である可能性が示唆されている。こうした高血圧合併高尿酸血症の特徴と治療のあり方を探るモーニングセミナーが2008年10月11日、第31回日本高血圧学会総会（札幌）で開催された。九州医療センターの土橋卓也氏はそのなかで、高血圧に合併する高尿酸血症の92%が尿酸排泄低下型であることを示したうえで、尿酸排泄促進薬ベンズプロマロン（ユリノーム®）の有効性を示す試験成績を紹介した。また、鳥取大学の久留一郎氏は、高血圧合併高尿酸血症には腎の尿酸トランスポーターURAT1の活性亢進による尿酸排泄低下が主として関係していることを指摘、URAT1は血管平滑筋細胞などにも存在しており、その阻害作用をもつベンズプロマロンには尿酸代謝の改善だけでなく、血管内皮機能やインスリン抵抗性の改善といった多面的な臓器保護作用まで期待できる可能性があることを指摘した。

座長：宮森 勇先生 福井大学医学部 内科学（3）教授

1 降圧薬の併用療法と尿酸管理

土橋 卓也先生 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

高血圧患者は、高尿酸血症を高率に合併することが知られている。利尿薬および尿酸降下薬服用者を除く高血圧外来患者1,067例に関する土橋氏らの検討では、血清尿酸値が7.0mg/dL以上の高尿酸血症を示す患者は男性で34.1%、女性で6.6%であった。しかし、心血管事故のリスク閾値と考えられている男性7.5mg/dL以上、女性6.2mg/dL以上の患者はそれぞれ23.0%、16.0%にみられ、女性でも少なくない頻度で、高尿酸血症の合併は見逃せない病態となっている。

高血圧合併高尿酸血症の92%が尿酸排泄低下型

こうした高血圧合併高尿酸血症患者にはどんな特徴があるのだろうか。血清尿酸値が男性7.0mg/dL以上、女性6.2mg/dL以上の254例をそれら未満の813例と比較した検討によると、高尿酸血症群は有意に低年齢であったほか、BMI高値、中性脂肪高値、HDL-コレステロール低値で、いわゆるメタボリックシンドローム（MetS）の特徴が認められた。また、BUN、血清クレアチニンも高値で、慢性腎臓病（CKD）の合併もうかがえた。尿でも蛋白尿高値、クレアチニンクリアランス（Ccr）低値であり、尿酸に関しては尿酸クリアランス（CUA）、CUA/Ccrがいずれも低値を示した。

そこで、高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインに従い、EUAとCUAによる高尿酸血症の病型分類を行ってみると、この高血圧合併高尿酸血症患者254例では、実に92.1%が尿酸排泄低下型に分類された（図1）。

内臓肥満やMetSを伴う高血圧患者では、高尿酸血症の合併は非常に高率で、特に男性でそれぞれ52%、62%にも達することを土橋氏らは見出しているが、こうしたMetS合併高血圧患者の高尿酸血症もほとんどが尿酸排泄低下型に分類されることがわかっている。

降圧薬をどう使うか

土橋氏の施設における高血圧外来患者の血圧管理状況に関しては、降圧薬が平均2剤使われていても、降圧目標達成率は65歳未満で約40%、65歳以上で67%であり、十分とはいえず、糖尿病合併者では25%、腎障害合併者では31%とさらに管理は難しくなる。全体の約3割には降

圧薬が3剤以上使われているが、そうした患者はやはり男性が多く、MetS型、CKD型で、血清尿酸値も高い。

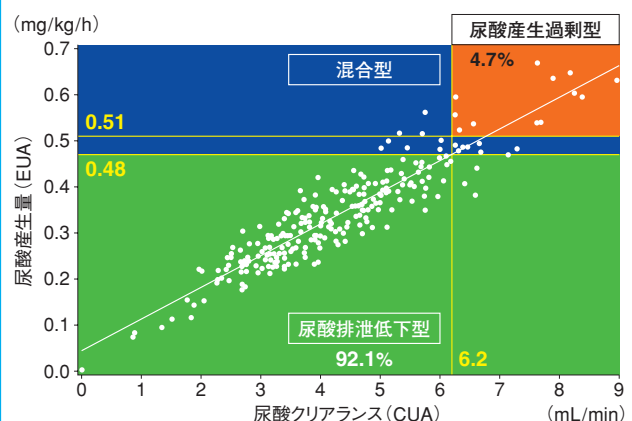
しかし、高血圧治療ガイドラインに従うと、高尿酸血症合併患者に対しては、サイアザイド系利尿薬やループ利尿薬は高尿酸血症をきたすため、痛風を起こす可能性の高い患者では使用しない、ACE阻害薬・Ca拮抗薬・ α 遮断薬は尿酸代謝に悪影響を及ぼさず、ARBも尿酸値に影響を与えないといった点を考慮する必要があり、そのため降圧治療としてはARBもしくはACE阻害薬やCa拮抗薬を使用することになる。土橋氏はそのうえで、問題は2剤で降圧目標が達成できない場合であると述べた。そのとき、3剤目に何をを使うか。高血圧治療ガイドラインでは、3剤以上の併用療法で利尿薬が入っていない場合は3剤目に利尿薬を少量使うことが提唱されており、食塩排泄量の多いわが国では有効と考えられる。

厳格な血圧管理には、今後、ますます利尿薬の必要性が高くなるものの、尿酸管理にも十分留意しなくてはならないと土橋氏は注意を促した。

尿酸降下薬をどう使うか

高尿酸血症に対しては、6・7・8のルールに従って治療するとされており、高血圧合併例では血清尿酸値8mg/dL以上なら介入することになるが、

図1 高尿酸血症合併高血圧者の尿酸動態（N=254）



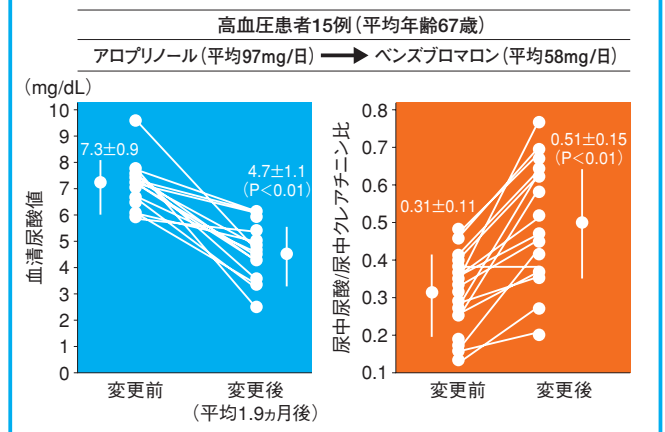
心血管事故のリスク閾値とされる男性7.5mg/dL以上、女性6.2mg/dL以上をどうするか、今後この点も検討していく必要がある、と土橋氏は指摘した。そのうえで、介入が必要な場合は、尿中尿酸(UUA)/尿中クレアチニン(UCr)比0.5を基準に判定する病型分類(簡便法)を行い、比が0.5以下の尿酸排泄低下型なら排泄促進薬のベンズプロマロン、尿酸産生過剰型なら生成抑制薬(アロプリノール)を使う。しかし、高血圧合併高尿酸血症患者が圧倒的に排泄低下型であることを考えると、「排泄促進薬のほうが理にかなうのではないか」とした。

そこで土橋氏は、アロプリノール内服にもかかわらず血清尿酸値6mg/dL以上を示す尿酸コントロールが不十分な高血圧外来患者、すなわち尿酸排泄低下が疑われた15例を対象に、アロプリノールをベンズプロマロンに切り替え、尿酸動態を調べた。その結果、変更から平均1.9ヵ月後に、血清尿酸値は7.3から4.7mg/dLへの有意な下降、UUA/UCr比は0.31から0.51への有意な上昇が認められ、尿酸代謝動態を改善することができた。病型分類に基づいた薬剤選択の重要性が示唆されたといえる(図2)。

以上をふまえ、「今後さらに、高尿酸血症に対する介入によって心血

管事故を減らせるのか否か、エビデンスを構築していく必要があるものと思われる」と同氏は強調した。

図2 アロプリノールからベンズプロマロンへの切り替え効果



大田祐子, 土橋卓也ほか: 血圧15(10): 910-912, 2008 (一部改変)

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

久留 一郎 先生 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

鳥取県の高血圧患者800例の検討では、全体の17.5%、男性では31.9%、女性では5.3%に高尿酸血症が合併していることが示されている。その主因は、腎からの尿酸排泄が低下するいわゆる排泄低下型高尿酸血症である。久留氏はそう指摘し、はじめに高血圧患者でなぜ高尿酸血症が起きるのか、その機序について解説を加えた。

尿酸トランスポーターURAT1の活性亢進

腎には近位尿管に、URAT1 (urate transporter1) という尿酸トランスポーターがあることが知られている。URAT1は尿酸を再吸収し、陰イオンを排泄することによって、正常な血清尿酸値を維持するコントロールマスター分子として働いている。

高血圧患者では、このURAT1の活性が亢進して、排泄低下型高尿酸血症を生じているものと考えられる。昇圧ホルモンの過剰分泌は腎直動脈を収縮させ、乳酸の貯留を招く。この乳酸が陰イオンとしてURAT1を介して排泄されるため、URAT1の活性の亢進状態が形成される。また、インスリン抵抗性を伴っていれば、ナトリウムの再吸収が亢進し、ナトリウムと共に再吸収された有機酸がURAT1によって排泄されるため、やはりURAT1の活性亢進状態を招く。その結果、尿酸が過剰に再吸収され、排泄低下型の高尿酸血症になると考えられる。

URAT1は血管にも存在する

高尿酸血症は、痛風や腎障害の独立した危険因子であることが示されてきた。心血管事故のリスクとの関係は今のところ観察研究でしか示されていないが、高血圧患者で尿酸がなぜ血管障害を起こしてくるのか、この点はきわめて重要な問題である。久留氏はそう指摘し、その機序について明らかになってきている最新の知見を紹介した。

血管障害の機序としては、体内で尿酸が生合成されるときに発生する酸化ストレスが関係するという機序と、尿酸そのものが血管

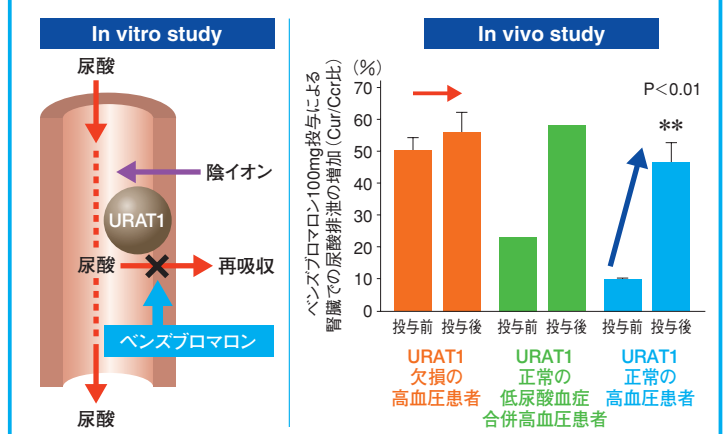
内皮機能障害や血管平滑筋の細胞増殖を起こすという機序の2つが提唱されている。そして、尿酸による直接的な血管障害という後者の機序にもまた、URAT1が関与していることが最近明らかになれつつあることである。米国のJohnsonらは、腎にあるURAT1が血管平滑筋細胞にも存在し、それを介して尿酸が細胞内に取り込まれ、炎症を惹起する可能性を報告している。

久留氏らも、培養ヒト血管内皮細胞への尿酸添加実験により、C反応性蛋白(CRP)の発現増強、すなわち、炎症の惹起を認めている。元来URAT1をもたない細胞にURAT1を強制発現させても、尿酸添加時CRPの発現増強がみられるとの成績も得られたという。またURAT1を阻害する尿酸排泄促進薬ベンズプロマロンについては、尿酸との同時添加により培養ヒト血管内皮細胞のCRP発現を抑制することを確認している。

さらに臨床的にも、高尿酸血症患者では血管内皮機能が有意に低下しており、血清尿酸値を低下させると血管内皮機能が有意に改善することも示された。この改善は、ベンズプロマロンで有意であるのに対し、アロプリノールでは改善傾向にとどまることが報告された。

「血管にもURAT1が存在する。尿酸はそれを介して血管細胞内に取り込まれ、炎症を起こす。これが高血圧合併高尿酸血症での動脈硬化、

図3 ベンズプロマロンはヒトでURAT1を抑制し血清尿酸値を低下する



Enomoto A. et al.: Nature. 417(6887): 447-452, 2002 (一部改変)

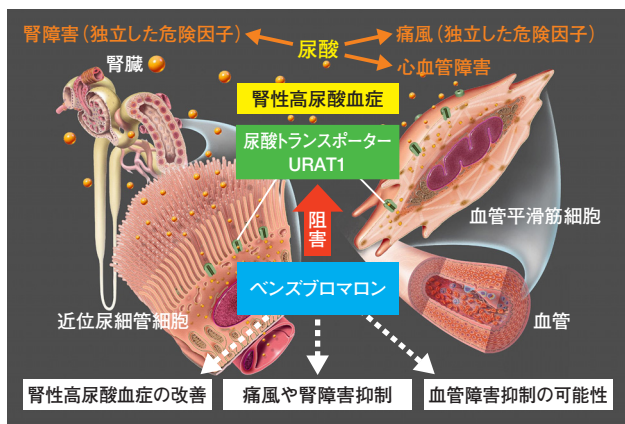
Hamada T. et al.: Am J Hypertens. 21(10): 1157-1162, 2008 (一部改変)

そして心血管事故発症メカニズムとして、観察研究の結果を説明できる」と久留氏は述べ、「URAT1を阻害するベンズブロマロンには、腎の尿酸排泄促進だけでなく、こうした過程の抑制も期待できるのではないかと考えられる」とした。

尿酸トランスポーターを阻害するベンズブロマロン

土橋氏が示したように、高血圧患者の高尿酸血症の92%がURAT1の活性化による排泄低下型であるなら、こうした症例にはURAT1の阻害作用をもつ尿酸降下薬の使用が理にかなうと考えられる。ベンズブロマ

図4 高血圧患者における尿酸を介した臓器障害と尿酸トランスポーター制御薬であるベンズブロマロンの意義



提供：久留一郎氏

ロンがURAT1を阻害して尿酸排泄を促すことは、2002年に榎本らによるアフリカツメガエル卵母細胞を用いた実験によって初めて報告された。久留氏らは、URAT1欠損高血圧患者ではベンズブロマロンによる腎での尿酸排泄増加が認められなかったのに対して、URAT1正常高血圧患者では排泄増加がみられたことから、ベンズブロマロンの尿酸低下作用機序にURAT1が関与していることを臨床的に確認している(図3)。

URAT1によって尿中から近位尿細管細胞に再吸収された尿酸は、次に血中へ受け渡されるはずであり、そこにもトランスポーターが関係していると考えられる。この尿酸を輸送するトランスポーターも最近報告され注目を集めているが、久留氏は、ベンズブロマロンはこのトランスポーターに対しても作用し、尿酸再吸収の抑制に働くことがわかってきていると述べた。

尿酸トランスポーター制御薬ベンズブロマロンの多面的作用の可能性

久留氏はさらに、ベンズブロマロンにはこのほか、インスリン抵抗性の改善作用や尿酸前駆物質であるヒポキサンチンの骨格筋細胞内濃度低下作用も認められていることを指摘、これらにもURAT1が関係している可能性が考えられると述べた。

以上をまとめ、久留氏は「高血圧患者では、さまざまな臓器に存在するURAT1を介して、尿酸が種々の臓器障害を起こすのではないかと考えられる」とした(図4)。

尿酸排泄薬

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品^{注)}

ユリノーム錠 25mg・50mg

URINORM[®] Tab. 25mg・50mg

[薬価基準収載]

ベンズブロマロン (Benzbromarone) 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



【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、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分にを行い、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可能性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)

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
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(ベンズブロマロンとして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(ベンズブロマロンとして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) 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を行い、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)

● 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

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10月作成