

高尿酸血症と全身合併症

東京慈恵会医科大学総合診療内科教授

大野 岩 男

(聞き手 池脇克則)

高尿酸血症が全身に及ぼす影響についてご教示ください。

<新潟県開業医>

池脇 まず高尿酸血症が痛風や尿路結石のリスクであることは当然のこととして、多分このご質問はそれ以外の影響ということなのだろうと思うのですが、そのあたりの背景から教えてください。

大野 高尿酸血症が痛風、尿路結石にかかわるというのはだいぶ浸透していることですが、その他については2000年ごろから臨床面、基礎面でいろいろな仕事が出始めてきました。特に2000年ごろにアメリカの大規模臨床研究の1つであるワークサイトスタディでは、尿酸が高いほど心血管疾患のイベントが多いということが、約8,000人で20年間のコホート研究でわかり、初めてそこで尿酸が心血管疾患の独立した危険因子であるということが報告されたのです。

それが臨床研究の端緒だろうと思う

のですけれども、それと時期を同じくして基礎研究において、高尿酸血症モデルラットでは、高血圧や腎疾患を起こしてくることがわかり、高尿酸血症を例えばアロプリノールやフェブキソスタットで治療をすると、それらが抑えられるということがわかりました。

今まで尿酸はともすれば二次的なもので、付随的なものと考えられていたわけですが、この頃から、臨床面、基礎面の両面において尿酸が、高血圧や腎疾患発症の病因的役割を担っているのではないかということがだんだんわかってきました。

池脇 2000年前後でそんなにきちんとした、大規模臨床研究がやられているということで、例えば高血圧は心血管のリスクですし、高脂血症もリスクです。多分それは動脈硬化を介してということなのでしょうけれども、高尿

酸血症と心血管疾患の結びつきというのは、ほかのリスクを介したもののなのか、あるいは直接的なものなのか。このあたりも多少検討はされているのでしょうか。

大野 もちろんはっきりしたことはまだわからない面もあるわけですが、今までのいろいろな成績を見てみると、直接的、間接的関与の両方ではないかと思うのです。というのは、もちろん尿酸が、例えば高血圧の発症や、慢性腎臓病の発症・進展に関係する等々の成績はあるわけですが、高血圧、慢性腎臓病等はもちろん心血管疾患のリスクにもなるからです。そのメカニズムとして考えられるのは、尿酸は血管構成細胞、特に内皮細胞や平滑筋細胞などを直接傷めるということです。高尿酸血症になればなるほど血管構成細胞を傷めて、いわゆる動脈硬化性疾患を起こしてきます。それが高血圧にも関係するし、慢性腎臓病にも関係するし、また心血管疾患にも関係するというようなストーリーなのではないかと思うのです。

先ほどちょっとお話ししましたけれども、そういった尿酸による血管構成細胞障害を介する経路、また尿酸により高血圧や慢性腎臓病が発症してくる経路の両方の経路で心血管疾患等に結びついていくのではないかと思われる。

池脇 高尿酸血症の場合、やや複雑

だと思うのは、尿酸そのものは抗酸化作用があるといえますし、例えばメタボの患者さんは当然尿酸も高いだろうし、肥満の方も高い。そういったハイリスクの方に合併しやすい高尿酸血症、これが実際に本当にリスクかどうかというのは、検討するのが難しいと思うのですが。

大野 そういう意味では難しいですね。ただ、数年前の沖縄からのコホート研究だと思いましたが、全く高血圧もメタボリックシンドロームもない人たちを、4年間経過観察してみますと、尿酸が高い人ほど高血圧とかメタボリックシンドロームが出現してくるという研究が出ています。当初はもちろん先生がおっしゃるように、肥満、メタボから尿酸が高くなるというストーリーだったわけですが、その逆もある程度いえるのではないだろうかというのが最近出てきています。すなわち、尿酸が高いこと自体がメタボの発症、高血圧の発症、ひいてはインスリン抵抗性、あるいは糖尿病の発症にも関係してくるのではないかとはいわれてきています。

池脇 そういった臨床の新しい知見を、基礎も含めた内皮細胞の傷害性や、そういったもので説明できるような知見が合わさって、リスクとしてのポジショニングが徐々に確立しつつあるという状況なのでしょう。

大野 そうだと思います。それと、

先ほど先生がおっしゃられた、尿酸はいわゆる悪玉なのか、善玉なのか、すなわち尿酸のもつ二面性である酸化促進作用と抗酸化作用をどのように考えたらいいのかが、よく話題になります。確かに血漿中の尿酸は血漿全体の抗酸化作用の6割ぐらいを占めています。ヒトは進化の過程で尿酸を代謝するウリカーゼという酵素を失っていますので、それが尿酸を上げることによって、すなわち抗酸化作用を上げることによって、酸化物質を打ち消すということヒトは長寿を得たのだという考えもあります。

確かに、ある程度尿酸が高いほうが抗酸化作用の面からはよいのだろうということになっているわけですが、ただ、あまり高いと、痛風や高血圧、慢性腎臓病、心血管疾患につながってきます。最近、酸化促進作用と抗酸化作用の相反する作用については、尿酸による血管構成細胞障害によって説明されています。内皮細胞膜には、尿酸のトランスポーターがあって、それを介して尿酸は血液中から内皮細胞の中に取り込まれます。血漿中の尿酸が高ければ高いほど、内皮細胞の中に取り込まれる尿酸も上がってきます。そうすると、細胞内で酸化ストレスの亢進、レニン・アンジオテンシンの亢進を介して、内皮細胞のアポトーシスとか老化とか、そういう内皮細胞障害をきたしてくるのではないかと考えられています。

ます。

もちろん、血漿中の尿酸が高いということは、抗酸化作用もあるということですが、かたや、高ければ高いほど内皮細胞等に取り込まれる尿酸も増えてくるので、ある程度の閾値を超えると、いくら流血中の抗酸化作用があっても、血管構成細胞が傷んでくる。そうすると動脈硬化病変につながってしまいます。尿酸の細胞内外での役割の違いが、酸化作用、抗酸化作用の違い、すなわち尿酸の二面性を説明するのではないかとされています。

池脇 最近の研究によれば、あまり高すぎても、抗酸化作用が頭打ちになって、結果的に悪く働くというような考え方なのでしょうか。

大野 だと思います。特に血管傷害はそういうストーリーになると思います。

池脇 先生は、高尿酸血症と腎臓を専門にされています。腎臓の専門外ですと、腎臓がいったん悪くなってきた後の進行を止めるというのは、難しい領域だと思うのです。尿酸、あるいは尿酸の治療が進行を止めるということに関しては何か知見があるのでしょうか。

大野 5～6年前になりますけれども、先生もご承知のように、新しいキサンチンオキシダーゼ阻害剤のフェブキソスタットが上市されました。今まで40年間、キサンチンオキシダーゼ阻

害剤はアロプリノールだけしかなかったのですけれども、薬物の排泄が腎臓だけの単独経路しかなかったものですから、腎臓が悪くなってくると、アロプリノールの活性代謝産物であるオキシプリノールが蓄積してきて、それが副作用につながるのではないかとということで、腎臓が悪いとアロプリノールを十分使えないというジレンマがあったわけです。

ところが、今お話ししたフェブキソスタットは肝臓、腎臓、両方の排泄経路があるもので、ある程度腎臓が悪くても、用量調節をしないで、十分使えるということがわかっています。それを使って、今、全国の腎臓病を扱っている基幹施設に協力いただいて、特にCKDの3、すなわちeGFRが30~60の患者さんをコントロール群（プラセボ投与群）と、実薬のフェブキソスタット投与群の2群に無作為に分けて、2年間経過観察して腎機能に一体どういふ影響があるのかということを見るダブルブラインドの介入試験が進んでい

て、もうじき解析を始めるような段階にきています。

池脇 もしいい結果であれば、CKDというのは明らかに心血管疾患のリスクとしてははっきりしていますし、透析も医療経済的に高価ですし、新たな治療が増える可能性があるということです。

大野 これまで腎臓病に対する薬はあまりなかったのが現状です。例えば、ACE inhibitorでも、ARBでもそうですけれども、これらの腎保護作用は降圧機序を介するものなどがいわれていますが、直接腎疾患の進行を抑えていくというのはなかなか難しかったのです。腎疾患治療薬の一つとして、フェブキソスタット等のキサンチンオキシダーゼ阻害剤等を使って、その進行を抑えることができれば、患者さんも非常にハッピーですし、医療経済的にも貢献できるのではないかと考えています。

池脇 いい結果が出ることを期待しています。ありがとうございました。