尿酸は肺動脈の内皮依存性弛緩反応を阻害し 肺動脈性肺高血圧症モデルラットの病態を増悪させる

田中真理子¹⁾ 阿部弘太郎²⁾ 筒井 裕之²⁾

背 景

肺動脈性肺高血圧症(PAH)は肺血管抵抗(PVR)の上昇によりおこる致死性疾患である。PAH患者の約80%に高尿酸血症を認め、血清尿酸値はPVRと正の相関関係を持つ。さらに高尿酸血症はPAH患者の予後不良因子である。しかし、尿酸がPAHの病態生理に及ぼす直接的影響は解明されていない。尿酸はラット大動脈の内皮依存性弛緩反応を減弱し、肺動脈内皮細胞では一酸化窒素(NO)の産生を阻害することが報告されている。我々は、尿酸が肺動脈の内皮機能を阻害することで肺動脈過収縮を惹起し、PAHの病態を増悪させると仮説をたてた。

方法と結果

SDラット(雄, 150-200g)にVEGF受容体拮抗薬であるSU5416(SU):20mg/kgを皮下投与したのち、10%の低酸素(Hx)に3週間暴露後、常酸素(Nx)に2週間置いてPAHラットを作成した。このSU/Hx/Nx5WラットはヒトPAHに特徴的な内膜異常増殖の病変を形成し、重症肺高血圧症を呈する。初めに、正常・PAHラットの肺動脈の免疫染色にて、URAT1(尿酸トランスポーター)が内膜層に発現していることを確認した。次に正常ラットの摘出肺動脈リングの張力試験において、尿酸8mg/dl存在下ではアセチルコリン(10 μ M)依存性弛緩反応が有意に減弱した。また摘出灌流肺実験では、SU/Hx/Nx5Wラットにおいて尿酸は濃度依存性(1.6-16mg/dl)にPVRを上昇し、

この反応はURAT1阻害薬であるベンズプロマロンによって有意に抑制された。最後に、高尿酸血症がPAHの病態に与える慢性効果を調べるために、SU/Hx/Nx5Wラットに2%ウリカーゼ阻害薬含有餌(2%オキソソ酸:OA)を、SU5416皮下投与の一週間前より持続的に与え、高尿酸血症を合併させた(vehicle群 vs. OA群, 血清尿酸値:1.2 $\pm$ 0.2 vs. 4.5 $\pm$ 0.3mg/dl, n=4, each)。vehicle群に比較してOA群では、有意に右室収縮期圧(84.7 $\pm$ 4.0 vs. 134.4 $\pm$ 4.2mmHg)、予測PVR(0.33 $\pm$ 0.05 vs. 0.84 $\pm$ 0.09mmHg/ml/min/kg)が上昇した。さらに病理組織では内腔閉塞血管の割合が有意に増加し、PAHの病態が増悪した。

考 察

尿酸は肺動脈の内皮依存性弛緩反応を阻害、濃度依存性にPVRを上昇させ、高尿酸血症の合併は慢性的にPAHラットの病態を増悪した。重症PAHでは内皮由来NOが血行動態の緩和に大きく貢献しているため、尿酸による内皮機能障害が直接的にPVRを上昇させ肺動脈過収縮を惹起することで、慢性的にPAHの病態を増悪させたと考えられる。生体において、高尿酸血症が重症PAHの結果のみならず増悪原因の一つである可能背を示唆する。

1) 九州大学医学研究院 麻酔・蘇生学講座

Mariko Tanaka

2) 九州大学医学研究院 循環器内科

Kotaro Abe, Hiroyuki Tsutsui