原著 3

高尿酸血症例におけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬
ロサルタンの長期投与が尿酸代謝に及ぼす影響

上竹大二郎 木村 弘章 疋田 美穂 岡部 英明
五味 秀穂 市田 公美 大野 岩男 細谷 龍男

要 約

高尿酸血症患者に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬ロサルタンの長期投与における血清尿酸低下作用について検討した。外来通院中の高尿酸血症患者38名にロサルタンを一日50mg投与し、48週にわたり尿酸動態を観察した。投与開始後、血清尿酸は $7.2 \pm 1.1 \text{ mg/dl}$ より4週で $6.7 \pm 1.0 \text{ mg/dl}$ と低下を認め、48週の長期投与においても $6.7 \pm 1.1 \text{ mg/dl}$ と有意に血清尿酸の低下は持続した。その機序として、ロサルタン投与後の尿酸クリアランス、尿中尿酸排泄分画の上昇から、血清尿酸低下作用は尿酸排泄促進作用によるものと考えられた。尿酸排泄低下型と産生過剰型に分けた高尿酸血症の病型分類別による検討では、尿酸排泄低下を有する症例では尿酸産生過剰型に比べ、ロサルタンの血清尿酸低下作用がより強く認められ、ロサルタンは排泄低下型高尿酸血症症例において、より有効であると考えられた。また、すでに尿酸降下薬投与をうけている患者に対するロサルタンの追加投与では、アロプリノール、ベンズブロマロンいずれの薬剤との併用においても、相加的な血清尿酸低下作用を認めた。しかしベンズブロマロンとの併用において、アロプリノール併用時より強い血清尿酸低下作用を示した。

緒 言

高尿酸血症は心血管疾患の危険因子となる高血圧、高脂血症などを高率に合併することが知

られている¹⁾。高尿酸血症自体が単独で心血管疾患の危険因子になりうるかについては議論の多いところであるが、最近高血圧患者において、高尿酸血症は心血管疾患の危険因子であるとする報告がいくつかなされている^{2) 3)}。

近年、これら高血圧、高脂血症の治療薬のなかで血清尿酸も低下させる薬剤が開発され、心血管合併症などに対する有用性が注目されている。アンジオテンシンII受容体拮抗薬であるロサルタンは、降圧作用に加えて、尿酸排泄促進作用により血清尿酸を低下させることが単回および短期投与において報告されている^{4) 5)}。しかし、長期投与における尿酸代謝に対する作用の検討はなされていなかった。

今回、高尿酸血症にて当院通院中の患者に、ロサルタンを48週間にわたり投与し、尿酸動態に及ぼす影響を検討した。また、尿酸排泄低下型、産生過剰型の高尿酸血症の病型分類によりロサルタンの効果が異なるかについても検討した。さらに、すでに尿酸降下薬の投与を受けている患者におけるロサルタンの追加併用投与による尿酸代謝への影響も明らかにされておらず、アロプリノール、ベンズブロマロンとロサルタンの併用療法における効果についても検討を加えた。

方 法

すでに尿酸降下薬の投与を受けている患者を含む、血清尿酸 7.0 mg/dl 以上の高尿酸血症患者

受付：2002年3月22日，受理：2002年5月10日

東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

Daijiro Uetake, Hiroaki Kimura, Miho Hikita,
Hideaki Okabe, Hideho Gomi, Kimiyoshi Ichida, Iwao Ohno
and Tatsuo Hosoya

38名を対象とした。なお、血清クレアチニン 2.0mg/dl 以上の腎機能低下例および、利尿剤、アスピリンなどの尿酸代謝に影響をおよぼす薬剤の服用患者は除外した。対象患者の平均年齢は 53 ± 13 歳、男性36例、女性2例であった。38例のうち高血圧患者は30例であった。尿酸排泄低下型高尿酸血症は尿酸クリアランス(C_{UA})が 6ml/min 未満、尿酸産生過剰型は尿中尿酸排泄量($\text{U}_{\text{UA}}\text{V}$)が $10\text{mg/kg}\cdot\text{day}$ 以上^{a)}とし、両者を認めるものを混合型とした。

ロサルタンは一日一回朝50mgを投与し、投与前後における、平均血圧(MBP)、血清尿酸値(S_{UA})、 C_{UA} 、尿中尿酸排泄分画(FE_{UA})、 $\text{U}_{\text{UA}}\text{V}$ などを、投与後48週まで経時的に測定した。クリアランス測定は、24時間あるいは2から4時間法で行った。すでに服用している降圧薬、尿酸降下薬はロサルタン開始後も変更しなかった。統計はpaired t testおよびunpaired t testにて行い、論文中の数値はmean $\pm$ SDにて表記した。検討2、検討3においては各群間で前値が異なるため、比較を容易にするため開始前値を1とし、その比率で比較検討した。

なお、全例においてインフォームドコンセントを得たうえでロサルタン投与を行った。

検討1 全38症例における検討

今回対象とした全38例における、ロサルタン投与後48週間での尿酸動態の変動を検討する。

検討2 高尿酸血症例の病型分類別における検討

検討1の対象患者38名のうち、ロサルタン単独投与例(13例)において、高尿酸血症を尿酸排泄低下型、産生過剰型、混合型に分類し、尿酸動態を検討した。

検討3 ロサルタンを尿酸降下薬へ追加投与した場合の尿酸動態の検討

検討1の対象患者38名のうちアロプリノール、ベンズブロマロンにロサルタンを追加投与した場合の尿酸動態をロサルタン単独投与の場合と比較検討した。なお、アロプリノール、ベンズブロマロン両者を投与されている症例は、ベンズブロマロン投与群として解析した。

検討1、2、3のロサルタン投与前の患者背景を表1に示した。平均年齢は 53 ± 13 歳、男女比は、男性36例、女性2例であった。MBPは $109 \pm 11\text{mmHg}$ 、 S_{UA} は $7.2 \pm 1.1\text{mg/dl}$ であった。検討2、検討3の各群間において、平均年齢、平均血圧に有意差は認めなかった。検討2で尿酸排泄低下型高尿酸血症および混合型高尿酸血症群において、 FE_{UA} および C_{UA} は尿酸産生過剰型高尿酸血症群に対して有意に低値を示した。一方、 $\text{U}_{\text{UA}}\text{V}$ は尿酸産生過剰型高尿酸血症群で有意に高値であった。検討3において、 S_{UA} はロサルタン単独投与群で、尿酸降下薬の投与を受けている群に比べ高値であった。

表1 患者背景

	n (M : F)	age	MBP	S_{UA}	CCr	FE_{UA}	$\text{U}_{\text{UA}}\text{V}$	C_{UA}
検討1	38 (36 : 2)	53 ± 13	109 ± 11	7.2 ± 1.1	110 ± 45	4.9 ± 2.5	548 ± 322	5.3 ± 3.3
検討2 ^{*1}								
排泄低下型+混合型	9 (7 : 2)	51 ± 13	103 ± 15	8.0 ± 0.6	104 ± 50	4.1 ± 1.6 *	426 ± 165 ***	3.7 ± 1.6 ***
産生過剰型	4 (4 : 0)	52 ± 16	104 ± 17	7.8 ± 1.0	142 ± 50	6.4 ± 0.8]	1009 ± 179]	9.1 ± 2.5]
検討3								
ロサルタン単独投与	13 (11 : 2)	52 ± 13	103 ± 15	7.9 ± 0.7 **	115 ± 51	4.8 ± 1.7	585 ± 315	5.2 ± 3.1
アロプリノールに追加	16 (16 : 0)	57 ± 11	111 ± 9	6.8 ± 1.0]	92 ± 37 **	4.6 ± 2.2	442 ± 348	4.4 ± 3.2
ベンズブロマロンに追加 ^{*2}	9 (9 : 0)	48 ± 14	111 ± 7	7.1 ± 1.5	137 ± 37]	5.7 ± 3.7	693 ± 231	7.2 ± 3.4

^{*1} 排泄低下型 8例、混合型 1例、産生過剰型 4例

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

^{*2} アロプリノール、ベンズブロマロン両剤の投与を受けているもの(n=6)は、ベンズブロマロンに追加群に含めた

結 果

検討1

平均血圧は、ロサルタン投与前 109 ± 11 mmHgから、4週にて 101 ± 10 mmHgと低下を認め、48週で 99 ± 10 mmHgと全ての測定時において投与前に比較して有意に低下した(図1)。SUAは開始時 7.2 ± 1.1 mg/dlから4週にて 6.7 ± 1.0 と低下を認め、48週においても 6.7 ± 1.1 とすべての測定時においても投与前に比較して有意に低下した(図2-A)。CUAは開始時 5.3 ± 3.3 ml/minから上昇傾向を認め、8週にて 7.2 ± 4.4 、16週にて 7.2 ± 4.0 と投与前に比較して有意に上昇した(図2-B)。しかしUUA/Vは観察期間中有意な変化を認めなかった(図2-C)。FEUAは開始時 $4.9 \pm 2.5\%$ から4週にて 5.5 ± 2.9 と上昇を認め、48週においても 6.3 ± 2.5 と投与後24週以外のすべての測定時で投与前に比較して有意な上昇を認めた(図2-D)。またロ

図1 ロサルタン投与後のMBPの変化

サルタン開始後、副作用にて中断した症例はなく、尿路結石の発生及びクレアチニンクリアランスの低下例も認めなかった。

図2 ロサルタン投与後のSUA, CUA, UUA/V, FEUAの変化
ロサルタン投与後の、SUA, CUA, UUA/V, FEUAを、
それぞれA, B, C, Dに示す

検討2

図3, 図4に尿酸排泄低下型および混合型(排泄低下を有する群)群と産生過剰型群の両群における投与後48週までのSUA, FEUAの変化を示す。SUAの変化率は排泄低下を有する群において4週にて 0.91 ± 0.11 と低下を認め、48週においても 0.90 ± 0.08 と投与後のすべての測定時において投与前に比較して有意に低下した。一方、産生過剰型群では、低下傾向は認めたが、排泄低下を有する群に比べてその程度は弱く、投与後のすべての測定時で有意差は認められなかった(図3)。排泄低下を有する群、産生過剰型群の両群間のSUAの変化率の検討では、16週において排泄低下を有する群は産生過剰型に比較して有意に低値を示した。FEUAは排泄低下を有する群で、8週より上昇し16週にて 1.78 ± 0.70 と投与前に比較して有意に上昇した。一方、産生過剰型群では、4週にて 1.35 ± 0.46 と上昇傾向は認めたがその後は低下し、投与前との有意差は変化を認められなかった(図4)。両群間のFEUAの変化率の検討では、16週において排泄低下型群は産生過剰型群に比較して有意に高値であった。

検討3

ロサルタン単独投与群では、SUAの変化率は4週より 0.91 ± 0.10 と低下し48週においても 0.92 ± 0.09 と、すべての測定時において投与前に比較して有意に低下した(図5)。ベンズプロマロンへの追加投与群のSUA変化率は、4週で 0.84 ± 0.16 , 16週, 24週においても 0.79 ± 0.23 , 0.82 ± 0.13 と投与前に比較して有意に低下し、48週においても低下傾向を認めた。また、アロプリノールへの追加投与群のSUA変化率は16週 0.93 ± 0.09 , 24週 0.92 ± 0.12 と投与前に比較して有意に低下し、その他の測定時においても低下傾向を認めた。しかし、ベンズプロマロンへの追加投与群とアロプリノール群の変化率の間には有意差こそ認めなかったが、ベンズプロマロンへの追加投与でより強い血清尿酸低下作用を認める傾向にあった。また、図には示していないが、FEUAはロサルタン単独投与群で開始時 $4.8 \pm 1.7\%$ から上昇

図3 高尿酸血症病型分類におけるロサルタン単独投与後のSUAの変化

図4 高尿酸血症病型分類におけるロサルタン単独投与後のFEUAの変化

図5 尿酸降下薬への追加投与におけるロサルタン投与後のSUAの変化

傾向を認め、8週にて $6.5 \pm 2.6\%$ ($p < 0.05$), 16週にて $6.2 \pm 2.3\%$ ($p < 0.05$)と投与前に比較して有意に上昇し、その他の測定時においても上昇傾向を認めた。ベンズブロマロンへの追加投与群では開始時 $5.7 \pm 3.7\%$ から上昇傾向を認め、8週にて $9.0 \pm 4.6\%$, 16週にて $8.9 \pm 4.3\%$ などすべての測定時において上昇傾向を認めたが、有意差は認めなかった。アロプリノールへの追加投与群では開始時 $4.6 \pm 2.2\%$ から上昇傾向を認め、8週にて $6.5 \pm 2.0\%$ ($p < 0.05$), 16週にて $6.3 \pm 2.8\%$ ($p < 0.05$), 48週にて $6.1 \pm 2.3\%$ ($p < 0.01$)と投与前に比較して有意に上昇し、その他の測定時においても上昇傾向を認めた。UUA/Vは3群いずれにおいても有意な変化を認めなかった。

考 察

アンジオテンシンII受容体拮抗薬であるロサルタンが降圧作用に加えて血清尿酸低下作用を認め、その機序に関しては、最近いくつかの報告がなされている。アンジオテンシンの注入によりC_{UA}が低下するとの報告もあり⁷⁾, レニン-アンジオテンシン系は腎の尿酸排泄に影響を及ぼすことが知られている。そこでレニン-アンジオテンシン系を阻害すればC_{UA}が上昇しS_{UA}が低下する可能性がある。しかしアンジオテンシンII変換酵素阻害薬には、S_{UA}を低下させたとの報告があるが⁸⁾, 低下させないとの報告もあり⁹⁾, 尿酸代謝への影響は明確でないようである。一方、ロサルタンは、基礎的な研究において、BurinerやRoch-Ramelにより、ロサルタンの未変化体がヒト腎臓近位尿細管刷子縁における尿酸/陰イオン交換輸送体を阻害することにより、近位尿細管での再吸収を抑制していることが示されている^{10) 11)}。臨床的なデータでは、Nakashimaらは、健常成人に対しロサルタン25mgから200mgを一回投与したところ、FE_{UA}は投与後4時間までに最大に上昇し、S_{UA}は低下することを示しこの作用が用量依存的であったことを報告している⁴⁾。一方、ロサルタンは体内において速やかにE-3174へ代謝されるが、ロサルタンによる持続した降圧作用はよりアンジオテンシンII受容体への親和

度が高い活性体であるE-3174によると考えられている、しかし、E-3174を経静脈的に投与してもS_{UA}, FE_{UA}は有意に変化しなかったと報告されている¹²⁾。また、BurinerらはE-3174によるヒト腎臓近位尿細管刷子縁における尿酸/陰イオン交換輸送体の阻害作用は、ロサルタンの未変化体に比べ非常に弱かったと述べている¹⁰⁾。以上より、ロサルタンの尿酸低下作用は、ロサルタンの未変化体が近位尿細管に直接作用し尿酸の尿中排泄を促進しているものと考えられ、レニン-アンジオテンシン系を介さない作用であることが示されている。しかし、単回投与におけるロサルタンの尿酸排泄促進作用は明らかにされているが、連続投与における尿酸代謝に関する成績は少ない。Puigらが高血圧患者においてロサルタン投与により投与後4週まで検討し、血清尿酸低下作用を認めたと報告しているが⁵⁾, Grossmanらは12カ月間検討し、15例の本態性高血圧患者にロサルタンを投与した結果、S_{UA}は低下しなかったと報告している¹³⁾。以上より、本薬剤が長期投与においても尿酸排泄促進作用を有し血清尿酸低下作用が持続するかは不明であった。

今回の検討の結果、ロサルタンの投与後、FE_{UA}は持続して上昇し、S_{UA}は観察期間中48週にわたって有意に低下し、本薬剤には長期においても血清尿酸低下作用が持続することが示された。その機序として、FE_{UA}の上昇より尿酸排泄促進作用によると考えられた。一方、UUA/Vは、ロサルタン開始後一時的に上昇し、4週から8週で上昇傾向を示し、その後低下傾向に転じ、24週以降開始前と同程度となった。直接体内尿酸プールを測定する検討は行っていないが、投与開始後一過性にUUA/Vが上昇し、後に開始前値に戻る尿酸動態は体内尿酸プールの減少によるものと考えられ、ベンズブロマロンなどの尿酸排泄促進薬投与時と同様の現象と思われた。

ロサルタン単独投与例において高尿酸血症の病型分類別に検討をおこなった。尿酸排泄低下型、産生過剰型のいずれにおいてもS_{UA}の低下を認めたが、その程度は排泄低下を有する症例においてより強い傾向を認めた。この原因として、

尿酸排泄低下型症例において、開始前のFE_{UA}、C_{UA}が、産生過剰型に比べ有意に低値であるため、ロサルタンによる尿酸排泄促進作用の影響をより強く受けやすいことが考えられた。

先にも述べたように、最近、高血圧患者においてS_{UA}は心血管疾患の危険因子であるとする報告が最近なされており^{2) 3)}、高尿酸血症を合併した高血圧患者における血清尿酸のコントロールは重要であると考えられる。高血圧では尿酸排泄低下型の高尿酸血症を認めることが多く¹⁴⁾、排泄低下型高尿酸血症の是正には尿酸排泄促進薬がよい適応となる。ロサルタンは降圧作用に加え尿酸排泄促進作用があり高血圧に合併する高尿酸血症には、本薬剤がよい適応となることが示された。また、痛風・高尿酸血症患者では、アロプリノールやベンズプロマロンといった尿酸降下薬の投与を受けている症例が多く、これらの患者に降圧剤としてロサルタンを投与した場合の尿酸代謝に及ぼす薬物相互作用、特に長期投与の影響は明らかにされていなかった。そこで、今回我々は高尿酸血症患者におけるロサルタンの単独あるいは尿酸降下薬との併用投与における比較検討を行った。単独投与群と同様に、アロプリノールへの追加投与群、ベンズプロマロンへの追加投与群のいずれでもS_{UA}は低下したが、特にベンズプロマロンとの併用群ではより強いS_{UA}の低下を認めた。先にも述べたように、ロサルタンは尿酸排泄低下症例により強く作用すると考えられるが、尿酸排泄促進薬への併用では排泄促進作用が競合し、効果が減弱する可能性が考えられた。そこで我々の成績でベンズプロマロンへの追加投与にてもさらに血清尿酸を低下させたという事実は注目に値する。ベンズプロマロンへの追加投与によりさらなる血清尿酸低下作用を認めたことより、ロサルタンの腎臓尿管における作用は、ベンズプロマロンのそれと作用点および作用の程度が異なることもが考えられるが、その解明には今後の基礎的、臨床的研究が必要であると思われる。

文 献

- 1) 正田美穂：高尿酸血症と生活習慣病，糖代謝異常の関連に関する研究．プリン・ピリミジン代謝 24：139-151, 2000
- 2) Ward HJ：Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet* 352:670-671, 1998
- 3) Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, et al：Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 34:144-150, 1999
- 4) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K et al：Pilot study of the Uricosuric effect of DuP-753, a new angiotensin II receptor antagonists, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 42：333-335, 1992
- 5) Puig JG, Mateos F, Buno A et al：Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J Hypertension* 17：1033-1039, 1999
- 6) 山中寿，鎌谷直之，柏崎禎夫：尿酸代謝動態からみたアロプリノールとベンズプロマロンの作用の比較検討．高尿酸血症と痛風 2：103-111, 1994
- 7) Ferris TF, Gordon P：Effect of angiotensin and norepinephrine upon urate clearance in man. *Am J Med* 44：359-365, 1968
- 8) 細谷 龍男，河野 英雄，池田 齊 他：Angiotensin変換酵素阻害剤（captopril）の尿酸代謝に及ぼす影響（第一報）．日本腎臓学会誌 29：1271-1280, 1987
- 9) Tikkanen I, Omvik P, Jansen HI：Comparison of the angiotensin II Antagonist losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. *J Hypertension* 13：1343-1351, 1995
- 10) Buriner M, Roch-Ramel F, Brunner HR：Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. *Kidney Int* 49：1787-1790, 1996

- 11) Roch-Ramel F, Guisan B, Diezi J : Effects of uricosuric and antiuricosuric Agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther* 280 : 839-845, 1997
- 12) Sweet CS, Bradstreet DC, Berman RS et al : Pharmacodynamic activity of intravenous E-3174, an angiotensin II antagonist, in patients with essential hypertension. *Am J Hypertension* 7 : 1035-1040, 1994
- 13) Grossman E, Peleg E, Carroll J et al : Hemodynamic and Humoral Effects of the Angiotensin II Antagonist Losartan in Essential Hypertension. *Am J Hypertension* 7 : 1041-1044, 1994
- 14) Tykarski : Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension : hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 59 : 364-368, 1991

Long-term effects of angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid metabolism in hyperuricemic patients

Daijiro Uetake Hiroaki Kimura Miho Hikita
Hideaki Okabe Hideho Gomi Kimiyoshi Ichida
Iwao Ohno Tatsuo Hosoya

Abstract

The effects of long-term use of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on renal handling of uric acid were examined in hyperuricemic patients. The effect was also examined in relation to the type of hyperuricemia and combined use with benzbromarone or allopurinol. 38 patients were enrolled in this study. In patients taking 50mg of losartan per day, serum uric acid, uric acid clearance and urinary uric acid excretion were observed over 48 weeks. At 4 weeks, the average level of serum uric acid had decreased from $7.2 \pm 1.1 \text{ mg/dl}$ at baseline to $6.7 \pm 1.0 \text{ mg/dl}$,

and held steady at 6.7 ± 1.1 at 48 weeks. The mechanism by which losartan lowered serum uric acid was considered to be the enhancement of urinary uric acid excretion through the rise of uric acid clearance. Administration of losartan reduced serum uric acid more in patients with underexcretion-type hyperuricemia than overproduction-type hyperuricemia. Losartan also demonstrated a uric acid-lowering effect in an additive fashion in patients already taking benzbromarone or allopurinol. Furthermore, the reduction of uric acid by losartan was stronger in combination with benzbromarone.