原著 4

高血圧患者におけるロサルタンとカンデサルタンの尿酸代謝に及ぼす作用に関する比較検討

浜田 紀宏¹⁾ 水田栄之助²⁾ 松原 剛一¹⁾ 井川 剛¹⁾
 園山 一彦¹⁾ 山本 康孝²⁾ 荻野 和秀¹⁾ 井川 修¹⁾
 重政 千秋¹⁾ 久留 一郎²⁾

はじめに

高尿酸血症は単独で発症する事は少なく、80%は他の生活習慣病を合併している。これは高尿酸血症患者がインスリン抵抗性を有し、高中性脂肪血症、低HDL血症、耐糖能異常及び高血圧を同時に発生し易い事に起因しており、高尿酸血症はマルチプルリスクファクター症候群を形成し動脈硬化に深く関わりと考えられている。更に、近年になって高尿酸血症は心血管事故の独立した危険因子であることが報告され、高尿酸血症が直接に血管障害を惹起する可能性が示唆されている¹⁾。一方、高血圧では20~40%に高尿酸血症が合併することが知られているが、最近の高血圧患者を対象に限った大規模臨床研究によると、血圧が良好にコントロールされていても血清尿酸値が上昇すると心血管事故が増加することが明らかとなり、高血圧患者の血清尿酸値は脳・心血管事故の独立した危険因子であるとする報告が相次いでいる²⁾。例えば本態性高血圧患者を対象としたWork site study³⁾やPIUMA study⁴⁾、さらには老年者収縮期高血圧患者を対象としたSHEP study⁵⁾やSyst-China study⁶⁾は血圧コントロールした後の血清尿酸値の上昇が脳・心血管事故に関連していると報じている。これらのエビデンスに基づく脳・心血管事故を防ぐためには血清尿酸値の上昇を来さない

降圧療法が重要であると考えられる。一般に尿酸代謝に悪影響を及ぼす降圧剤としては、利尿剤と β ブロッカーが知られていることから、2002年の高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインでは高血圧を合併する高尿酸血症には、尿酸代謝に好ましい降圧剤を第一選択薬に推奨している。

ロサルタンはアンギテンシンII受容体を阻害する事で血圧を低下させる降圧剤であるが、その他に血小板凝集抑制などのpleiotropic effectが見出されている⁷⁾。ロサルタンは尿酸排泄作用を有し血清尿酸値を低下させることが知られているが、他のアンギテンシンII受容体拮抗薬との比較については報告が少ない。今回我々は尿酸排泄作用に関してロサルタンとカンデサルタンを比較し、高尿酸血症を有する高血圧患者に対してのロサルタンの有用性について考察する。

方 法

鳥取大学医学部附属病院・循環器内科および信生病院・内科の外来を受診した未治療高血圧患者33名(平均66歳、男性22名)に対し、座位、安静にて血圧を測定し、採血、採尿を行った。採取された検体から、血中、尿中尿酸、クレアチニン濃度を測定し、両者の比から尿酸・クレアチニンクリアランス比を算出した。その後、

受付：2004年11月1日、受理：2005年6月3日

1) 鳥取大学医学部附属病院・循環器内科

Toshihiro Hamada, Koichi Matsubara, Go Igawa,
Kazuhiko Sonoyama, Kazuhide Ogino, Osamu Igawa,
and Chiaki Shigemasa

2) 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

Einosuke Mizuta, Yasutaka Yamamoto and Ichiro Hisatome

17例(平均66歳, 男性13名)にロサルタン(50mg), 16例(平均66歳, 男10名)にカンデサルタン(8mg)を経口投与し, 投与3ヶ月後においても同様の検討を行った。

有意差検定は対応のあるt検定を用いて $p < 0.05$ を持って統計的に有意差ありとした。

表1. ロサルタン (A), カンデサルタン (B)
投与に伴う各パラメータの変化
(平均値 ± 標準偏差; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

表1-A

	投与前	投与後
収縮期血圧(mmHg)	160 ± 11	138 ± 13 **
拡張期血圧(mmHg)	93 ± 10	77 ± 8 **
血清尿酸値(mg/dl)	6.6 ± 1.4	6.0 ± 1.2 *
尿酸クレアチニン クリアランス比(%)	7.0 ± 3.0	9.8 ± 4.2 *
血清クレアチニン(mg/dl)	0.93 ± 0.21	0.96 ± 0.24
血清カリウム(mg/dl)	4.1 ± 0.3	4.2 ± 0.3

表1-B

	投与前	投与後
収縮期血圧(mmHg)	173 ± 23	146 ± 17 **
拡張期血圧(mmHg)	93 ± 10	82 ± 13 *
血清尿酸値(mg/dl)	6.6 ± 1.3	6.7 ± 1.5
尿酸クレアチニン クリアランス比(%)	7.9 ± 3.0	6.8 ± 3.5
血清クレアチニン(mg/dl)	0.88 ± 0.17	0.89 ± 0.17
血清カリウム(mg/dl)	4.1 ± 0.4	4.1 ± 0.4

結 果

ロサルタン, カンデサルタン投与に伴う各パラメータの変化を, それぞれ表1-A, 1-Bに示す。ロサルタンは収縮期, 拡張期血圧を有意に低下させ, カンデサルタンもほぼ同等に収縮期, 拡張期血圧を低下させた。両薬剤は血清クレアチニン濃度, カリウム濃度には影響を与えなかった。

血清尿酸値はロサルタン投与にて 6.6 ± 1.4 mg/dlから 6.0 ± 1.2 mg/dlへ有意に低下させ(表1-A), 血清尿酸値の低下例は17例中13例であり, さらに17例中6例において投与前に比して

1.0mg/dl以上の低下を認めた(図1-A)。一方, カンデサルタン投与では, 投与前(6.6 ± 1.3 mg/dl), 後(6.7 ± 1.55 mg/dl)とも変化を認めず(図1-B), 血清尿酸値の低下例は16例中4例であり, 投与前後で1mg/dl以上の血清尿酸値を低下させた症例は16例中1例であった。また, 尿酸・クレアチニンクリアランス比はロサルタン投与により有意に上昇したが, カンデサルタンは平均値においてわずかに低下傾向を認めた。ロサルタン投与に伴う血清尿酸値の変化は, 血圧値の変化と関連を認めなかった。

図1-A

図1-B

図1. ロサルタン (A), カンデサルタン (B)
投与前後の血清尿酸値の推移
(平均値 ± 標準偏差; * $p < 0.05$)

考 案

今回の我々の研究ではロサルタンは高血圧患者に対して十分に血圧を低下させるのみならず、尿酸・クレアチニククリアランス比を有意に増加させ、血清尿酸値を有意に低下させた。これはロサルタンが腎での尿酸排泄を促進していることを示唆する。一方、カンデサルタンにはロサルタンで認められた尿酸排泄作用は認められなかったことから、従来の報告に一致してロサルタンの血清尿酸値低下作用はアンジテンシンⅡ受容体の阻害効果とは独立した特有な作用であることが判明した。以前の我々の健常者にロサルタンを投与した検討では投与直後より尿酸排泄促進作用が現れることから⁸⁾、ロサルタンが直接に尿酸と輸送を阻害していると推測した。最近、尿酸の再吸収を担うURAT1と呼ばれる尿酸トランスポーターがクローニングされた。このトランスポーターは腎の近位尿細管に分布し乳酸やニコチン酸などの陰イオンを排出し尿酸を再吸収するが、ロサルタンは直接このURAT1を阻害する事で尿酸排泄を促進することが明らかになった⁹⁾。これらの事実からロサルタンはアンジテンシンⅡ受容体の阻害効果による降圧作用に加えて腎での尿酸排泄促進というpleiotropic effectとその分子機構が判明した。一方、レニン・アンジオテンシン(RA)系の活性化は輸出再動脈を収縮させ虚血による腎髄質での乳酸産生を増加する。この乳酸は尿酸と拮抗的に排泄されるためにRA系の活性化は尿酸の排泄低下をきたし血清尿酸値を増加する²⁾。そこでRA系の抑制は尿酸排泄量を亢進させ血清尿酸値を低下せしめるとする報告もある¹⁰⁾。今回の研究でURAT1への作用が報告されていないカンデサルタンでも4例で血清尿酸値の低下が認められている事はRA系を抑制することで血清尿酸値が低下した可能性がありさらに検討が必要である。今回の研究で見出されたロサルタンの尿酸排泄促進作用は臨床場で実感できる作用であり、いわゆるclinical pleiotropic effect(臨床医が実感出来るpleiotropic effect作用)とも呼べる特徴であり、その臨床的意義は明らかである。高血圧患者で

は血清尿酸値は心血管事故の危険因子であるとのコンセンサスが現時点では得られている。血圧を適正にコントロールした高血圧患者について血清尿酸値別に心血管事故の発症を前向きに検討した疫学調査から、Work site study³⁾では男性で7.5mg/dl以上、女性で6.2 mg/dl以上の血清尿酸値で心血管疾患の発症が有意に増加する。PIUMA study⁴⁾では男性で6.2 mg/dl以上、女性で4.6 mg/dl以上の血清尿酸値で心血管疾患の発症が有意に増加する。NHANES study¹¹⁾では男女とも血清尿酸値が6.0 mg/dl以上で脳・心血管疾患の発症が有意に増加した。血圧をコントロールされた老年者収縮期高血圧からSHEP study⁵⁾では男性で6.7 mg/dl以上、女性で5.7mg/dl以上の血清尿酸値で心血管疾患の発症が有意に増加する。Syst-China study⁶⁾では血清尿酸値0.86mg/dlの上昇は有意に脳心血管死亡を増やす。つまり全ての疫学調査が高血圧患者に限っては血清尿酸値の上昇が心血管事故の危険因子であることを示している。今回示されたロサルタンの血清尿酸値低下作用は平均0.6mg/dlであり従来の報告を併せてもその低下作用は1mg/dl以内と推定できるが、Work site studyでは血清尿酸値1mg/dlの上昇は血清コレステロール20mg/dl、収縮期血圧で10mmHgの上昇とほぼ同等の強さを持った心血管事故のリスクであることから考えるとロサルタンの血清尿酸値低下作用は心血管事故のリスクを軽減するには十分であると考えられる。

一般に尿酸代謝に悪影響を及ぼす降圧剤として利尿剤と β ブロッカーが知られているため、日本痛風・核酸代謝学会による「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」(2002年)では、高血圧合併高尿酸血症には利尿剤と β ブロッカー以外の尿酸代謝に好ましい降圧剤を第一選択薬に推奨している¹²⁾。今回の検討により、ロサルタンは尿酸代謝に好ましい唯一のアンジテンシンⅡ受容体拮抗剤であり、従って高尿酸血症合併の高血圧症患者には第一選択薬となりうると考えられた。

文 献

- 1) Johnson RJ, Kang DH, Feig D et al : Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 41: 1183-1190, 2003.
- 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) Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G et al: Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: The PIUMA study. *Hypertension* 36: 1072-1078, 2000.
- 5) Franse LV, Pahor M, Bari MD et al: Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program (SHEP) . *J Hypertens* 18: 1149-1154, 2000.
- 6) Wang J, Staessen JA, Fagard RH et al: Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 37: 1069-1074, 2001.
- 7) Kalinowski L, Matys T, Chabielska E: Angiotensin II AT1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release. *Hypertension* 40: 521-527, 2002.
- 8) Hamada T, Hisatome I, Kinugasa Y et al : Effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid and oxypurine metabolism in healthy subjects. *Intern Med* 41: 793-797, 2002.
- 9) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A et al : Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 417: 447-452, 2002.
- 10) Moriwaki Y, Yamamoto T, Tsutsumi Z : Effects of angiotensin II infusion on renal excretion of purine bases and oxypurinol. *Metabolism* 51: 893-895, 2002.
- 11) Fang J, Alderman MH: Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 283: 2404-2410, 2000.
- 12) 久留一郎：合併症，併発症に対する治療 ② 高血圧，心血管障害：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 治療ガイドライン作成委員会．痛風と核酸代謝 26 (Supplement 1) : 48-52 , 2002.

The effects of losartan and candesartan on urate metabolism were compared in hypertensive patients.

Toshihiro Hamada¹⁾ Einosuke Mizuta²⁾ Koichi Matsubara¹⁾ Go Igawa¹⁾
Kazuhiko Sonoyama¹⁾ Yasutaka Yamamoto²⁾ Kazuhide Ogino¹⁾
Osamu Igawa¹⁾ Chiaki Shigemasa¹⁾ Ichiro Hisatome²⁾

Thirty-one hypertensive outpatients randomly and orally administered losartan (50mg, n=15) or candesartan (8mg, n=16). Blood and urine samples were collected before and up to 3 months administration. Blood pressure was lowered relatively and significantly using either losartan or candesartan.

Losartan decreased serum uric acid concentration significantly (from 6.6 ± 1.4 mg/dl to 6.0 ± 1.2 mg/dl, $p < 0.05$), while candesartan did not (from 6.1 ± 1.0 to 6.2 ± 1.5 mg/dl). In 6 of 17 subjects, 1.0 mg/dl of

uric acid reduction was achieved. Losartan also induced an increase in fractional excretion of uric acid significantly, while candesartan did not.

According to these findings, losartan, which has a high affinity for the urate/anion exchanger, induces a significant decrease in uric acid in hypertensive patients. The pleiotropic effects of losartan on uric acid metabolism might contribute to cardiovascular risk reduction, according to recent world-wide clinical investigations.

---

1) Department of Cardiovascular Medicine, Tottori University Hospital

2) Department of Regenerative Medicine and Therapeutics,
Institute of Regenerative Medicine and Biofunction,
Tottori Graduate School of Medical Science