

尿酸降下薬による痛風発作の誘発因子の検討： 和平痛風治療コホート研究

陳 峙仰

痛風発作は高尿酸血症によるものであるが、尿酸降下薬を用いて血清尿酸値を下げると痛風発作が誘発されるという現象がしばしば経験される。しかし、尿酸降下薬による痛風発作を誘発する関連因子についてはほとんど検討されたことがない。そこで、この点について当院の痛風患者のコホート研究で検討した。

対象は2005年1月から2006年1月までに和平医院痛風外来を受診した1249名の痛風および高尿酸血症の新患者である。全ての対象例で、血清尿酸値に影響がある薬の服用を中止させ、尿酸降下薬を24週間投与する。誘発される痛風発作の程度を測定するために、痛風発作があっても尿酸降下薬の服用を中止しないものとした。追跡中に飲食の制限は特に行わなかった。追跡中に起こったACRの診断基準を満たした痛風発作の回数および期間を記録し、投与前後の血清尿酸値、痛風の罹病期間、重症度などの背景因子と痛風発作の関連性を単変量および多変量統計で解析した。

1249名の新患者のうち、83.7%に相当する1046名の24週間追跡を行うことができた。そのうち、1008名が痛風の症例で、38名が高尿酸血症の症例である。痛風症例を24週間治療追跡しましたところ、55.8%の症例に痛風発作が誘発された。また、薬剤投与前には痛風発作歴がない高尿酸血症症例にも7.7%の症例に痛風発作が起こった。単変量Spearman相関解析を用いて痛風

対象に尿酸降下薬による痛風発作の総日数の関連因子を検討したところ、誘発された痛風発作の日数は投与前後の血清尿酸値、痛風の罹病期間、発作頻度などの重症度因子、BMI値、喫煙と有意な正の相関があり、投与後の血清尿酸値降下幅とは有意な負の相関があった。さらに、これらの因子を多変量回帰解析で尿酸降下薬の投与後4週間以内に痛風発作を起こす危険因子を検討したところ、痛風の罹病期間および発作のあった関節数が有意に1以上のオッズ比を示し、投与後の血清尿酸値は有意に1以上のオッズ比を示さなかった。その他、BMI値も有意に1以上のオッズ比を示した。投与後4週間以降についても、同じ因子に関して多変量回帰解析で痛風発作を起こす危険因子を検討したところ、痛風発作のあった関節数が有意に1以上のオッズ比を示した。投与前の痛風発作頻度も有意に1以上のオッズ比を示しましたが、そのオッズ比はすこし低い値であった。

尿酸降下薬の投与初期にはよく痛風発作が誘発されるが、その危険因子の中で、投与後の血清尿酸値は独立したリスクを示さず、投与前に痛風発作のあった関節数が最も高いリスクであることが認められた。痛風の罹病期間が長く、発作のあった関節数が多い患者に尿酸降下薬を行う際には、痛風発作の誘発に十分注意すべきである。

痛風発作を伴わない痛風結節の一例

小林 秀 桃原 茂樹 齊藤 聖二
谷口 敦夫 山中 寿 鎌谷 直之
戸松 泰介

はじめに

今回我々は痛風発作を伴わずに痛風結節を認めるという比較的稀な症例を経験したので報告する。

症 例

51歳男性，165cm，70kg，既往歴なし，内服歴なし．39歳時より会社の健康診断で高尿酸血症（UA7.8～9.3mg/dl）を指摘されるも内服はせずに経過観察としていた．50歳頃より右母趾MTP関節内側に無痛性の腫瘤を認め当院紹介受診．受診時UA6.5mg/dlであった．同部のレントゲン，MRIにて母趾中足骨骨頭に骨融解，破壊像を認めた．腫瘤を穿刺，鏡検したところ尿酸ナトリウム結晶を認めたため痛風結節と診断した．同日よりアロプリノールの内服を開始し，1年経過した現在UA5.6mg/dlで痛風発作もなく，右母趾MTP関節内側の結節も縮小傾向を示している．

考 察

痛風の臨床経過は無症候期，急性関節炎発作（痛風発作）期，寛解期，慢性結節性痛風期の4期に分けられ順に進行していくと考えられており，痛風発作を認めずに痛風結節をきたす症例は稀である．過去の報告では70～90才代の高齢者で腎機能が不良であり，利尿剤などの尿酸排泄に関わる内服薬を服用している症例などで報告されているが，本症例のように年齢も若く，既往歴，内服薬歴もない症例ではまれである．痛風発作を伴わない場合であっても本症例のように高尿酸血症に伴い痛風結節をきたす可能性もあり，軟部腫瘤の鑑別の一つとして考える必要がある．

尿酸, クレアチンを除去した血清ベースにした 尿酸, クレアチン標準液の作製

仁科 甫啓 原 博明

目 的

最近の日本医師会のサーベイなどの実施で病院などの施設間のバラツキは尿酸ではCV{(標準偏差/平均値)×100%}で3.0%前後と縮小してきている。しかし, CVが3%では, 例えば8mg/dl検体の場合, サーベイに参加した95.4%の施設での報告値が7.5~8.5mg/dl, すなわち変動幅で1.0mg/dlに及んで報告がなされていることを意味する。

どの病院で測定しても8mg/dLの検体で測定値が 8 ± 0.2 mg/dLに収まるためには病院間差のCVを1%前後にする必要がある。現在1項目当たりの検体量が5~10 μ Lの自動分析測定機器が主として用いられている。その際, 標準液が水溶液か血清ベースかの違いでバラツキが起りやすいことも指摘されている。正確度の面から標準液は水溶液でなく, 血清ベースにしたものが好ましい。しかし, 従来の血清ベースにした標準液作成には血清中にある既存の尿酸, クレアチンが除去されていないまま, これに尿酸, クレアチンを単に添加し, 測定で値を値付している。そのため値付け測定時に測定誤差が生じ安い。

正確度の高い血清ベースにした標準液を得るためには血清にすでに含まれる尿酸, クレアチンを予め除去し, これにNIST(アメリカ基準局)標準物質の尿酸, クレアチンを既知量添加して作成するが好ましい。

結 果

今回, 我々は血清から尿酸のみならずクレアチンも除去できる条件を見出し, 比色法, HPLCで確認した。今後標準液の詳細な作成条件を検討する。

	尿酸	クレアチン	タンパク質
単位	mg/dL	mg/dL	g/dL
処理前	6.13	3.45	6.98
処理後	0	0	7.20

小児科領域の血清尿酸値（第一報）基準値設定の試み

久保田 優

目 的

小児肥満は増加の傾向にあり，それに伴い高尿酸血症を含めた小児のメタボリックシンドロームに関心が集まっている．しかしながら，その指標と成るいくつかの検査には血清尿酸値を含めて年齢を考慮した正常値（基準値）がないのが現状である．そこで，今回小児の血清尿酸値の年齢別基準値作成を試みた．

方 法

あらゆる年齢に分布した健康小児ボランティアを一定数集めるのは困難なため，入院病児を対象とした．対象は2005年4月1日より2006年3月31日の間に神戸中央市民病院小児科に入院し血清尿酸値を測定しえた1385名の内，以下の条件に当てはまる患者を除外した328名．除外条件は，（1）血液，悪性腫瘍，腎疾患，重症神経，心疾患，（2）気管支喘息及びてんかんの診断で服薬中，（3）臨床的脱水の程度にかかわらず全ての胃腸炎，（4）CRPが5mg/dl以上，（5）救急入院で尿酸値測定が測定法の異なる救急外来のみ，である．血清尿酸値測定はウリカーゼPOD法を用いたウリカラーリキッド（小野薬品）により，原則として入院時の測定値を用いた．有意差検定は，Mann-Whitney検定を用い，p値0.05以下を有意差ありとした．

結 果

対象集団は小児の発達を考慮に入れて次の6グループに分けた．その内訳は，1歳未満61名（男33，女28），1～3歳75名（男33，女42），4～6歳54名（男28，女26），7～9歳46名（男26，女20），10～12歳43名（男21名，女22名），13～15歳49名（男27名，女22名）である．各グループの尿酸平均値（mg/dl）は順に，2.9，3.3，3.6，4.2，4.3，5.0であり，7～9歳と10～12歳間以外は有意差があった．その差は，10～12歳と13～15歳間でとりわけ顕著であった．男女差の検討では，13～15歳のみで有為差があり，その平均値は男5.6，女4.3であった．同時に測定したクレアチニンとBUNの値は，ほぼ各年齢間で尿酸値同様の有意の上昇傾向が見られたが，男女差は全くなかった．

考 案

本研究において対象は健康児ではなく，一定の条件下で選択した病児である．よって，正常値とは言えず一つの基準値，参考値にすぎない．しかし，比較的对象者の数が多く，年齢や性別において一定の傾向が見られる．今後，この値は“一つの指標”として小児の高尿酸血症を考える材料になると思われる．

高血圧患者における血清尿酸値管理の状況

山本 康孝¹⁾ 松原 剛一²⁾ 井川 剛²⁾
嘉悦 泰博²⁾ 重政 千秋²⁾ 久留 一郎¹⁾

目 的

高血圧患者において高尿酸血症の合併は心血管疾患発症のリスクであると考えられる。高血圧患者の尿酸値管理の状況を調査し、1)管理の問題点、2)専門性(循環器・非循環器)・施設規模(病院・診療所)による差を把握すること、およびガイドライン(2002年)発表による診療への影響を評価することを目的とした。

方 法

山陰地方の医療機関(18病院, 25診療所)において高血圧症として半年以上継続加療中の799症例(女性; 432名, 男性; 367名, 平均年齢70.9歳)の尿酸値管理を調査用紙記入様式にて調査した(期間; 2005年4-9月)。高尿酸血症は男女とも7.0mg/dl以上もしくは尿酸治療薬内服の症例とした。治療目標値は6.0mg/dlとした。

結 果

血清尿酸値の測定率は全患者の85.7%で、施設規模での差はなかったが、循環器医での測定率が有意に高かった(循環器医90.4% vs 非循環器医80.8%, $P < 0.01$)。高尿酸血症合併率は全体で20.4% (140名: 女性; 6.2%, 117名: 男性; 37.1%)であり、男性・高中性脂肪・左室肥大・

虚血性心疾患合併・腎機能障害・ β 遮断薬内服で高率であったが、心不全・利尿薬内服では差を認めなかった。高尿酸血症患者の50%は尿酸治療薬剤を投薬され、その48.6%が目標尿酸値(6.0mg/dl)に到達していた(全体の24.3%)。治療薬剤は72.9%にキサンチンオキシダーゼ阻害薬・37.1%に尿酸排泄促進薬が用いられていた。治療(率)・達成率に性別・施設規模・専門性による差は認めなかった。アンギオテンシンレセプター拮抗薬処方において、ロサルタンは高尿酸血症を有する症例に対して有意に高頻度に投薬されていた(尿酸正常群; 31.8% vs 高尿酸血症群; 39.7%, $p < 0.05$)。

考 察

われわれが2000年に施行した同様の調査(循環器医のみ)における血清尿酸値検査施行率は診療所で57.4%, 病院施設で93.2%であることから、2002年に発表された高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインは病院医師・循環器医師をはじめ、診療所医師に広く浸透していることが示唆された。しかし、処方の内容・治療率・尿酸値管理には不十分な点が多く、病態・背景に即した血清尿酸値管理が必要であると考えられた。

1) 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

Yasutaka Yamamoto, Ichiro Hisatome

2) 鳥取大学医学部附属病院・循環器内科

Kouichi Matsubara, Takeshi Igawa, Yasuhiro Kaetu
and Chiaki Shigemasa

尿酸降下薬による腎機能正常化の検討： 和平痛風治療コホート研究

陳 峙仰

痛風には高頻度で腎不全が合併することが知られている。痛風の罹病期間、重症度および血清尿酸値などが腎機能障害に影響することは、昨年我々が行った横断的研究でも明らかにされた。しかしながら、横断的研究の結果からは尿酸が腎機能障害の危険因子とは証明できないが、近年行われたいくつかの前向きコホート研究によって、尿酸が腎機能低下のリスクであると認められた。しかしながら、血清尿酸値を下げると腎機能も改善するというエビデンスはまだない。そこで今回我々は、高尿酸血症自体による腎機能低下の可能性を検討するために、当院の痛風患者を対象にした尿酸降下薬の介入試験を行い、高尿酸血症による腎機能低下のリスクについて検討した。

対象は2005年1月から2006年1月までに和平医院痛風外来を受診した1249名の痛風および高尿酸血症の新患者である。対象の全てに血清尿酸値に影響がある高血圧や高脂血症の薬を中止させ、尿酸降下薬を24週間投与し、**痛風発作が誘発されても尿酸降下薬の服用は中止せずに続行した**。追跡中、飲食の蛋白質やプリン体の制限は特に行わなかった。腎機能にNSAIDの影響を排除するために、CCR値が60以下の症例にはステロイドで痛風発作を治療した。投与前および投与後の血清尿酸値、クレアチニン値を測定し、投与後の血清尿酸値の改善度に基づいて6群に分け、尿酸降下薬による各群の腎機能の

正常化に対して統計解析を行った。腎機能の正常化の定義はクレアチニン値が男性1.4mg/dl以下、女性1.2mg/dl以下とした。1249名の新患者のうち、1046名(83.7%)の24週間追跡を行うことができた。そのうち、1008名が痛風の症例で、38名が高尿酸血症の症例である。これらの痛風症例に尿酸降下薬を24週間投与しますと、血清尿酸値が2.7mg/dl下がって、血清クレアチニン値も25%の症例が下がった。治療後の血清尿酸値が改善できない群に腎機能正常の比率が80%未満ですが、治療後の血清尿酸値の降下幅が増加に伴い、腎機能正常の比率も高くなった。痛風対象に血清クレアチニン値の降下幅の関連因子をSpearman単変量相関解析で検討したところ、治療後の血清クレアチニン値の降下幅は血清尿酸値の降下幅だけと正の相関があって、CCR値と痛風の罹病期間とは負の相関が認められた。

当院の尿酸降下薬投与のコホート研究によると、血清尿酸値の低下は血清クレアチニン値の正常化と関連があり、高尿酸血症による腎機能低下のリスクが示された。したがって、痛風発作歴の有無、痛風発作の重症度にも関わらず、尿酸降下薬の投与による腎機能の改善と正常化が認められ、高尿酸血症の患者に尿酸降下の有用性を証明した。しかし、加齢、高血圧の患者では、尿酸降下薬の投与による腎機能の正常化に負の影響が認められる。

「痛風腎」の腎障害についての検討

西川 元 山口雄一郎 上竹大二郎
疋田 美穂 岡部 英明 五味 秀穂
市田 公美 大野 岩男 細谷 龍男

目 的

高尿酸血症が腎機能を悪化させるかどうかは、長年にわたって議論されているところである。「痛風腎」という概念は古くから存在するが、腎障害の進展の機序については定説がなく、1975年には、Berger Lらによって、痛風患者の腎組織所見からもその存在を否定する報告もある。しかし、最近になって、Johnson Rらによって、高尿酸血症モデルラットを使った動物実験から、高尿酸血症が腎障害に直接的に関与すると報告されており、2006年にはYui-Pongらによって、軽度または中等度の腎障害のある高尿酸血症患者にアロプリノールを使用すると、腎障害の進行が抑制されたと報告されている。

今回、高尿酸血症が腎障害を進行させる因子になりうるかを明らかにするために、痛風・高尿酸血症患者のうち、腹部断層検査で「痛風腎(hyperechoic medulla)」と診断された症例の臨床的特徴について検討した。

方 法

当院通院中の痛風・高尿酸血症患者(全例男性)で腹部超音波診断にて、hyperechoic medullaの所見を有する痛風腎群10例と、所見のない非痛風腎群10例について、年齢、血清クレアチニン値、

クレアチニンクリアランス、血清尿酸値、尿中尿酸排泄量、HbA1c、総コレステロール、合併症などの有無などについて調査し、統計学的に比較検討した。糖尿病患者は除外した。

結 果

治療前において、痛風腎群と非痛風腎群ではBMI、血圧、HbA1c、T.cho、TG、痛風発作歴、尿蛋白には有意差は認めなかったが、痛風腎群では産生過剰型が10人中5人と半数を占めていた。さらに、痛風腎群では非痛風腎群に比べて一日尿酸排泄量が多い傾向があり、尿pHは有意に低く、酸性尿を呈していた。治療前後において、痛風腎群では尿酸クリアランス、クレアチニンクリアランスが有意に低下しており、クレアチニンクリアランスの低下率は非痛風腎群では1年で $2.4 \pm 3.1\%$ 低下するのに比べて、痛風腎群では $7.8 \pm 6.7\%$ と有意差($P=0.023$)を持ってさらに低下していた。

考 察

超音波診断にてhyperechoic medullaの所見を有する痛風・高尿酸血症患者は、腎障害の進行が速い可能性が示唆され、痛風患者への定期的な超音波断層検査が有用であると思われる。

蔗糖の血漿プリン塩基に及ぼす影響

小林 照美 井野口 卓 華 常祥
高橋 澄夫 堤 善多 栖田 道夫
森脇 優司 山本 徹也

目 的

蔗糖はグルコースとフルクトースからなる2単糖なので蔗糖の代謝にともないアデニンヌクレオチドの分解亢進や尿中尿酸排泄の抑制が出現する可能性がある。そこで蔗糖摂取がどの程度プリン代謝に影響を与えるか検討を試みた。

方 法

蔗糖 (1.5g/kg/体重) を7名の健常者に投与し、投与前後に血漿と尿中プリン塩基および血漿ウリジンを測定した。また同じ健常者にアロプリノール (300mg) を負荷し、その後蔗糖 (1.5g/kg/体重) を投与し、同じ検査項目を測定した。さらにコントロールとしてアロプリノールのみの負荷試験のみも施行した。

結 果

蔗糖摂取にて血漿尿酸値は11%増加した。しかし血漿プリン塩基の増加はみられなかった。また尿酸、オキシプリンの尿中排泄も変化しなかった。アロプリノール負荷後の蔗糖摂取では血漿ヒポキサンチンは2.4倍に、血漿キサンチンは1.2倍に、尿中ヒポキサンチン排泄量は3.4倍に増加した。一方、血漿尿酸、尿中尿酸排泄量および尿中キサンチン排泄量に変化は認められなかった。アロプリノールの負荷のみでは尿酸、ヒポキサンチン、キサンチンの血漿濃度、尿中排泄量に変化は認められなかった。

結 論

蔗糖の負荷によりアデニンヌクレオチド分解が亢進し、血漿尿酸値が増加したものと思われた。

食品に含まれるヌクレオシド・ヌクレオチドの測定

工藤 優子 金子希代子 安田 誠
馬渡 健一 中込 和哉

目 的

痛風・高尿酸血症は、生活習慣病のひとつであり、食事習慣との関連が強いことが報告されている。プリン体は、プリン骨格を持つ核酸、ヌクレオチド、ヌクレオシド、塩基の総称であり、体内動態は、これらの分子種によって異なると考えられる。痛風患者がプリン体を経口摂取したときに、グアニンとGMPに関して、グアニンでは血清尿酸値がほとんど変化しないのに対し、GMPでは大幅に上昇することが報告されている。そこで、プリン体の生体内での役割を調べる為に、食品中に含まれるヌクレオシド、ヌクレオチドを測定した。

方 法

プリン及びピリミジンヌクレオシド6種、ヌクレオチド16種を、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて分離した。測定条件は、ヌクレオシドは、Column: Hydrosphere C18 250×4.6mm I.D.; 移動相: 20mM $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ - H_3PO_4 (pH3.5)/methanol (92/8); 流速: 0.8mL/min; 温度: 30℃; 検出波長: 260 nmを用い、ヌクレオチドは、移動相: 100mM KH_2PO_4 - K_2HPO_4 (pH5.5) を用いて、その他はヌクレオシドと同条件で行った。試料の前処理としては、試料をヌクレオシド、ヌクレオチドそれぞれの溶離液で溶解した後、Ultrafreeによる限外濾過を行った。濾過膜として、分子量30,000カットを検討し、遠心分離後、上清をHPLCで測定した。

結 果

ヌクレオシド、ヌクレオチドとも、4min～40minの間で分離した。検出限界は、共に約0.5ngであり、0.5ng～250ngの範囲で良好な検量線が得られた。限外濾過による回収率は、共に97～103%であり、前処理方法が適切であると考えられた。試料としてだしの素、お吸い物、コンソメを測定した結果、だしの素100gには、ヌクレオシドが約60mg、ヌクレオチドが約2110mg含まれており、プリン塩基換算値が約700mgで、1食分(1g)のプリン塩基換算値は7.02mgであった。お吸い物100gには、ヌクレオシドが約40mg、ヌクレオチドが約870mg含まれており、プリン塩基換算値が約300mgで、1食分(3g)のプリン塩基換算値は、3.06mgであった。コンソメ100gには、ヌクレオシドが約110mg、ヌクレオチドが約2400mg含まれており、プリン塩基換算値が約380mgで、1食分(5g)のプリン塩基換算量は、3.83mgであった。

結 論

プリン体の経口摂取では、塩基の種類やリン酸基の有無によってプリン代謝に与える影響が異なることが報告されている。食品中のヌクレオシド、ヌクレオチドを測定することは、プリン体の吸収や代謝などの体内動態の検討に役立つと考えられる。

カリフラワー摂取によるプリン塩基の血漿濃度と尿中排泄への影響

華 常祥 井野口 卓 堤 善多
高橋 澄夫 森脇 優司 山本 徹也

目 的

カリフラワーはプリン体を多く含む野菜として知られている。カリフラワーが尿酸代謝に長期的にどのような影響を与えるかを検討した報告は見られるが、短期的な影響について、あまり知られていない。今回、カリフラワーを摂取することで、プリン塩基の血漿濃度と尿中排泄量の変化について検討した。

方 法

6名の健常者を対象に、電子レンジで加熱した後、ミキサーにて粉碎したカリフラワーを体重1kgあたり3mgを摂取させ、摂取前と摂取後1時間、2時間、3時間でそれぞれ採血、採尿を施行した。

結 果

血漿尿酸値については、摂取後に上昇する場合と変化しない場合が見られたが、尿中尿酸排泄については、いずれの症例においても、程度の差はあるものの、尿酸クリアランスの上昇を認めた。

考 察

長期的には、カリフラワーは血漿尿酸値に上昇に寄与しないことが報告されているが、短期的には、血漿尿酸値の上昇がみられた。また、血漿尿酸値の上昇しない場合もあり、吸収、排泄などの過程で、個体差がある可能性が考えられた。さらに、尿酸のクリアランスが、全例で上昇していたことから、尿酸排泄を促進するような因子がカリフラワーに含まれると考えられた。

食品中のプリン体含量の測定 ーキノコ・野菜類, アルコール飲料, 健康食品ー

金子希代子¹⁾ 伊藤 美咲¹⁾ 西井真一郎¹⁾ 清水 芳羽¹⁾
本間 理佐¹⁾ 工藤 優子¹⁾ 安田 誠¹⁾ 馬渡 健一¹⁾
中込 和哉¹⁾ 山辺 智代²⁾ 藤森 新³⁾

目 的

肉類, 魚類などプリン体の多い食品を多量に摂取すると, 血清尿酸値が上昇し痛風の発症リスクが高まることが, 2004年, 2005年に報告された疫学調査により明らかになった. 筆者らは以前から食品中のプリン体含量を測定しているが, 今回はキノコ・野菜類, 一部のアルコール飲料ならびに健康食品に含まれるプリン体含量を測定した.

方 法

各種食品を食品ごとに処理し, 凍結乾燥後, 過塩素酸で加水分解し中和してHPLCの試料とした. HPLC条件およびキサンチンオキシダーゼとグアナーゼを用いた酵素処理によるピークの同定は, 前法と同様に行った.

結果と考察

キノコ類として, 生シイタケ, ブナシメジ, エリンギ, ブナピー, なめこを測定し, いずれもプリン体合計値で30mg/100g以下と極めて少ない食品に分類された. 干し椎茸は379.5mg/100gと高い値であるが, 生シイタケでは水分が多いため20.8mgであった. また, 小松菜, ゴーヤ, ア

スパラガス, ブッキーニ, しそ葉, にんにく, 生姜, ミョウガ, 筍(生)はA, Gを主に合計で10~63mg/100gのプリン体を含んでおり, アスパラガスと筍の上部は50mg/100g以上のpurine-rich vegetableであると考えられた. 下部はその半分以下であった. アルコール飲料中のプリン体は, ホッピー, 日本酒(Ki, Ko), その他の雑酒(A-S)に1~2mg/100mL, 泡盛, ウイスキー, 梅酒に0.01~0.5mg/100mLと少量しか含まれないのに対し, 紹興酒(K)には7.7mg/100gが含有されていた. また, 調理に使用するぬかは, 100mg/100gのプリン体含量であった. 一方, だしの素は, ほとんどが旨味成分であるイノシン酸に由来するヒポキサンチンで合計685mg, お吸い物の素はグアニル酸, イノシン酸に由来するグアニン, ヒポキサンチンを主に233mgのプリン体を含んでいた. しかし, 1回量は, 6.8mg/1g(だしの素), 6.5mg/1袋2.8g(お吸いもの)とそれほど多くはないと考えられた. さらに, 健康食品として, 大麦若葉, 大豆イソフラボン, グルコサミン, スピルリナ, カニトップ, はちみつを測定したが0.6~1070mg/100gと大量のプリン体を含有するものがあり, それについては服用量を考慮する必要があると考えられた.

1) 帝京大学薬学部薬品分析学教室

Kiyoko Kaneko, Misaki Ito, Shin-ichiro Nishii, Yoshiha Shimizu, Risa Honma, Yuko Kudo, Makoto Yasuda, Ken-ichi Mawatari and Kazuya Nakagomi

2) 帝京大学医学部中央機器・RI室

Tomoyo Yamanobe

3) 帝京大学医学部内科学教室

Shin Fujimori

痛風における食生活の影響と食事療法による 代謝の改善の統計的検討

岩谷 征子^{1,2)} 上辻 茂男³⁾ 橋本 純子¹⁾
鎌谷 直之¹⁾

目 的

痛風患者に対して食生活の改善指導を行い、食事療法が尿酸値の減少に役立つことを統計的に示す。

方 法

1996年3月から2004年3月までに訪れた痛風患者108名(すべて男性)に対して、食事療法指導前と指導後2回にわたり食生活の聞き取り調査を行った。調査から一日あたりの総摂取エネルギー量、たんぱく質摂取量、脂質摂取量、炭水化物摂取量、アルコール摂取量を換算し、同時に生化学検査データを取得した。また合併症の有無、投薬歴についても調査を行った。解析目的は、食事療法指導前と指導後の尿酸値の変化に寄与する要因を統計解析によって抽出することであり、本報告では分類樹モデル、一般化線形モデルを用いて解析を行った。特に分類樹モデルでは尿酸値の減少に寄与する要因の交互作用、一般化線形モデルでは各要因の尿酸値の減少に寄与する度合いについて検討した。

結 果

分類樹モデルの結果から、尿酸値の減少に強く寄与する要因は食事療法指導前後の総コレステロール量の減少量であることが確認され、総

コレステロールの減少量が20.5mg/dl以上の痛風患者群では44人中33人(88.63%)の尿酸値が減少していた。また総コレステロールの減少量が20.5mg/dl未満の痛風患者群でもたんぱく質の摂取量が70.7g未満であれば尿酸値が減少する傾向が確認できた(15人中15人の一致率)。また一般化線形モデルでは、尿酸値の減少の有無を目的変数としてモデル化を行ったところ、一般化線形モデルでの尤度分析の結果、分類樹と同様に総コレステロール量の減少量がもっとも寄与している結果を導き、尿酸値の減少の有無に対して寄与度約40%の要因であることが確認できた。さらに食事療法の指導期間が短ければ短いほど、尿酸値の減少に寄与している結果を得た。これら2つの要因で約60%の説明力を持っており、食生活の改善が尿酸値の減少に寄与することが統計的に示された。

考 察

分類樹モデル及び一般化線形モデルにより、尿酸値の減少に総コレステロールの減少が大きく寄与することが分かった。この結果は薬の投与歴を考慮した結果であり、薬剤服用の有無にかかわらず、食事療法が痛風の改善に役立つことが示唆された。

1) 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

2) 東京女子医科大学看護学部

3) 株式会社スタージェン

Masako Iwatani, Junko Hashimoto,

Naoyuki Kamatani

Masako Iwatani

Shigeo Uetsuji

メタボリックシンドロームと血清尿酸値との関連

富樫 理子 内藤 恵子 山口 雅也

目 的

メタボリックシンドローム (MS) と、MSを構成する因子である内臓肥満、高血圧、糖代謝異常、高脂血症は高尿酸血症を合併することが多いことが知られている。本研究では人間ドック受診者におけるMSの有病率を調べ、MSと血清尿酸値との関連を検討した。また我々は、2006年の人間ドック学会で、運動能力の中で持久力の指標となる最大酸素摂取量がMS患者で減少しており、MS改善によって最大酸素摂取量が改善することを報告した。そこで、今回は血清尿酸値との関連を検討した。

対象および方法

平成17年4月から平成18年1月までの当センター受診者5107人のうち尿酸低下薬を使用している101人をのぞいた5006名 (男性2973名、女性2033名) を対象とした。平均年齢は男性48歳、女性47歳、平均血清尿酸値は男性6.2mg/dl、女性4.3mg/dlであった。MSの診断、腹囲の測定は日

本人の診断基準を用いた (日本内科学会雑誌94:794,2005)。1.BMI別に尿酸の年齢調整平均値を調べた。2.腹囲別に尿酸値を比較した。3.最大酸素摂取量と尿酸の関係を検討した。測定はライフサイクル9500HRTを用い、運動負荷は5分間の最大負荷をかけ、年齢から推定した最大心拍数の85%を目標心拍数に設定し測定した。

結果と考察

5006名中MSの有病率は男性29.1%、女性5.2%であった。男性ではBMI、腹囲が大きくなるほど血清尿酸値が上昇した。これに対し、女性では微増であった。血清尿酸値別にみたMSの年齢調整オッズ比は男性2.58、女性15.15であった。女性の方が尿酸が上昇したら、MSの頻度があがる可能性がある。最大酸素摂取量と血清尿酸値との関連はみられなかった。少なくとも男性において血清尿酸値はMSの病態と強く関連していることが示唆された。今後も検診においてMSと尿酸、運動機能評価の検討をすすめたい。

体重増加とメタボリック症候群における血清尿酸値の意義

太田原 顕¹⁾ 久留 一郎²⁾

目 的

これまでわれわれは男性に限定して現在肥満 (BMI>25Kg/m²) になっている群が非肥満群よりも20歳の時点ではBMIが低いことを示してきた。また20歳以降の体重増加の割合が大きい群にメタボリック症候群が多く、尿酸値も高値であることを示してきた。このことから20歳以降の体重増加が肥満者の形成、高尿酸血症に関与している可能性が示唆された。そこで20歳以降の体重増加と20歳のBMIの関係および現在の尿酸値・メタボリック症候群の割合の違いを検討した。

方 法

当院ドック受診者で現在までに糖尿病・高血圧症・高脂血症を指摘されず、20歳時の体重を問うアンケートに答えた男性1790例を対象とした。体重、収縮期および拡張期血圧、血清脂質、空腹時血糖、血清尿酸値 (UA)、体重の変化率；〔現在の体重-20歳時点の体重〕/20歳時点の体重などを計測した。体重の変化率 (Y軸) の平均値12.2%と20歳時点のBMI (X軸) の平均値21で4つの象限を形成し、右上をOI (Obese-Increase) 右下をOD (Obese-Decrease) 左上をSI (Skinny-Increase) 左下をSD (Skinny-Decrease) と定義した。メタボリック症候群 (MS) の基準はNCEP ATP-III 2001の定義を改変し、①BMI >25, ②中性脂肪 ≥150mg/dl, ③HDL-Chol <40mg/dl, ④収縮

期血圧 ≥130mmHgまたは 拡張期血圧 ≥85mmHg, ⑤空腹時血糖値 ≥110mg/dl各項目に1点を配置して3点以上をMSと定義した。

成 績

それぞれの (OI, OD, SI, SD) 群における対象人数 (人) および平均年齢 (歳), BMIの平均値を以下に示す。294, 534, 554, 408, 47.5, 51.0, 49.2, 47.3, 27.2, 23.4, 23.9, 20.5 (OI, OD, SI, SDの順で記載)。UA (mg/dl) は6.4±1.3, 5.9±1.2, 6.3±1.1, 5.6±1.1でOI-SI群間を除いて有意差を認めた。MSの割合 (%) は37.4, 6.2, 10.3, 1.5であった (OI, OD, SI, SDの順で記載)。

結 論

20歳時点でBMIが大きく体重増加の多い群 (OI) は他の群に比べてMSが多い。また20歳の時点でBMIが少なくても体重増加の多い群 (SI) がついで他群よりも有意にMSが多かった。これら2群の平均血清尿酸値はいずれも6.4mg/dlと正常値以下であったが他群よりも有意に高値であった。またメタボリック症候群の平均尿酸値は6.5mg/dlであった。現在定められている生化学的な血清尿酸正常値が痛風予防の観点から考えられている背景を考えると、検診でMSを考慮した場合の血清尿酸正常値について検討が必要と思われる。

1) 山陰労災病院循環器科

2) 鳥取大学大学院医学系研究科機能再生医科学専攻再生医療学

Akira Otahara

Ichiro Hisatome

航空機乗員における高尿酸血症を中心とした 生活習慣病の経年的変化 第3報

山口雄一郎^{1) 2)} 西川 元¹⁾ 上竹大二郎¹⁾ 疋田 美穂¹⁾
岡部 英明¹⁾ 五味 秀穂¹⁾ 市田 公美¹⁾ 大野 岩男¹⁾
原 志野²⁾ 津久井一平²⁾ 細谷 龍男¹⁾

背 景

航空機乗員の航空身体検査 (AME) において、無症候性高尿酸血症は不適合疾患ではないが、痛風は突発性の操縦不能に至る危険性があることから不適合疾患となっている。従って航空機乗員におけるこれらの病態を把握し、それに対応した予防が航空機の安全運行につながる。また、同一母集団を長期間に渡り観察することにより、臨床的により有益な情報を得ることが可能と考えた。今回我々は航空医学研究センターにおけるAMEのデータを基に、乗員全体における現状の把握を行うため、臨床像の調査を行った。

方 法

H11年からH15年の間に行われた航空医学研究センターにて航空身体検査 (AME) を受検した航空機乗員 (全例日本人男性) を対象に、痛風・高尿酸血症に対する治療の割合、薬品の種類等につき調査し、高尿酸血症群における治療効果などを検討した。

結 果

痛風・高尿酸血症の治療薬はアロプリノールが最も多かった。また、高尿酸血症のコントロールは十分とは言えず、高尿酸治療群において約2割が依然高尿酸血症であり、約6割が治療目標であるSUA6.0mg/dlに達していなかった。

考 察

前回の報告より乗員に尿路結石の頻度が高いため、尿酸生成抑制薬の服用が多かった。また、薬剤の処方及び服用量変更には審査会などの手続きが必要なことから、十分にSUAがコントロールされておらず、改善の必要があると思われる。一方、乗員も一般集団と変わらない分布を示すことから、無症候性高尿酸血症の管理が不十分と考えられた。

結 語

乗員における高尿酸血症のコントロールは未だ十分とは言えず、今後の改善が望まれる。

1) 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

Yuichiro Yamaguchi, Hajime Saikawa, Daijiro Uetake, Miho Hikita, Hideaki Okabe, Hideho Gomi, Kimiyoshi Ichida, Iwao Ono and Tatsuo Hosoya
Yuichiro Yamaguchi, Shino Hara, Ippei Tsukui

2) 財団法人航空医学研究センター

脊髄損傷症例における血清尿酸値と メタボリック・シンドロームの臨床的検討

日下 正久^{1) 2)} 丸山 之雄^{1) 2)} 柳沼 樹宏^{1) 2)}
水口 正人^{1) 2)} 大野 岩男²⁾ 細谷 龍男²⁾

背景と目的

脊髄損傷 (Spinal cord injury: SCI) 症例ではメタボリック・シンドロームの合併が問題となっており、その主要な役割を担っている内臓脂肪の増加が知られている。一方、高尿酸血症はメタボリック・シンドロームに関連し、内臓脂肪蓄積時には尿酸合成が亢進していることが報告されている。今回我々は、SCI症例での高尿酸血症とメタボリック・シンドローム、特に内臓脂肪面積との関連を検討した。

方 法

男性SCI症例44名 (年齢 57 ± 13 歳, 平均受傷後年数27年) と年齢をマッチングさせた男性コントロール群を対象とした。SCI症例のうち、尿酸値 7.0 mg/dl を超えるもの、もしくは高尿酸血症治療薬使用を併せて高尿酸血症群とした。メタボリック・シンドロームの診断には、NCEPの診断基準 (一部改定) を用いた。インスリン抵抗性の指標として、HOMA-Rを使用した。内臓脂肪面積は臍高部CT像より解析装置 (N2システム製Fat Scan ver.2.0) を用いて計測した。多変量解析については年齢、TG、HDL-C、HOMA-R、血圧と尿酸値を含む重回帰分析を用いた。

結 果

SCI症例ではコントロール群に比べて、尿酸値 (SCI群 $6.3 \pm 1.2 \text{ mg/dl}$, コントロール群 $5.6 \pm 1.3 \text{ mg/dl}$, $P < 0.01$) と内臓脂肪面積 ($191 \pm 79 \text{ cm}^2$, $135 \pm 70 \text{ cm}^2$, $P < 0.01$) は高値であり、HDL-C ($44 \pm 12 \text{ mg/dl}$, $59 \pm 16 \text{ mg/dl}$, $P < 0.01$), 収縮期血圧 ($121 \pm 18 \text{ mmHg}$, $127 \pm 14 \text{ mmHg}$, $P = 0.02$), 拡張期血圧 ($73 \pm 11 \text{ mmHg}$, $78 \pm 8 \text{ mmHg}$, $P < 0.01$) は低値であった。一方、BMI ($24.1 \pm 4.8 \text{ Kg/m}^2$, $23.1 \pm 3.0 \text{ Kg/m}^2$, $P = 0.18$), TG ($124 \pm 53 \text{ mg/dl}$, $138 \pm 116 \text{ mg/dl}$, $P = 0.29$) は二群間で有意差がなかった。SCI群のHOMA-Rは 2.92 ± 1.91 だった。SCI症例の高尿酸血症群ではメタボリック・シンドロームの頻度が有意に高かった (高尿酸血症群67%, 尿酸値正常群31%, $P = 0.03$)。重回帰分析を用いた多変量解析では尿酸値が内臓脂肪面積を単独で、独立して規定する因子であった。

結 語

SCI症例では血清尿酸値が高く、高尿酸血症はメタボリック・シンドローム、特に内臓脂肪蓄積と強く関連していることが示唆された。

1) 神奈川リハビリテーション病院内科

2) 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

Masahisa Kusaka, Yukio Maruyama, Tatsuhiro Yaginuma and Masato Mizuguchi

Masahisa Kusaka, Yukio Maruyama, Tatsuhiro Yaginuma, Masato Mizuguchi, Iwao Ono and Tatsuo Hosoya

高血圧患者における血漿ウリジン濃度と骨格筋プリン代謝、 インスリン抵抗性との関連

浜田 紀宏¹⁾
太田原 顕²⁾
山本 徹也⁴⁾

水田栄之助¹⁾ 石田 勝則¹⁾ 加藤 雅彦¹⁾
荻野 和秀³⁾ 井川 修¹⁾ 重政 千秋¹⁾
久留 一郎⁵⁾

背景と目的

インスリン抵抗性を基盤とする高血圧患者では、骨格筋構成線維が嫌気性代謝依存性の速筋型となり、またAMPデアミナーゼ活性増加により、運動に伴う高ヒポキサンシン血症がおこりやすい(ATP⇒ADP⇒AMP⇒hypoxanthine)。更に、運動筋でのプリン分解亢進は、UTP分解によるピリミジン代謝の亢進を伴う(UTP⇒UDP⇒UMP⇒uridine)。ウリジンには、骨格筋へのglucose取り込み刺激、glucose-6-phosphate増加、glycogen合成を促進させる作用が報じられている。

以上より、細胞外ウリジン濃度は、高血圧並びに背景の骨格筋インスリン抵抗性が強いほど、高値を示している可能性がある。そこで我々は、未治療高血圧患者における血漿ウリジン濃度を定量し、インスリン抵抗性との関連、ならびに骨格筋でのヒポキサンチン遊離量との関連に関して検討を行った(Hamada, et al: *Circ J* 2007;71: 354-6)。

患者背景と方法

未投薬高血圧患者(n=36)と正常血圧者(n=10)に対し、同意を得られた症例に対して、以下の検討を行った。なお、降圧薬、高脂血症治療薬、尿酸低下薬、血糖降下薬投与例、HbA1c>

6%を上回る例、閉経前女性は除外された。空腹時採血を行い、生化学指標を測定、空腹時グルコース濃度(FPG)、インスリンよりHOMA-IRを算出: $\text{HOMA-IR} = \text{fasting IRI} (\mu\text{U/ml}) \times \text{FPG} (\text{mg/dl}) / 405$ 。

また、血漿ウリジン定量をHPLCにより行った。高血圧患者のうち19名に対し、既報の前腕半阻血下把握運動を2分間行い、ヒポキサンチン、アンモニア、乳酸濃度各々の上昇度(=運動後-運動前)を測定した。

結 果

血漿ウリジン濃度は、未治療高血圧患者($4.53 \pm 1.12 \mu\text{M}$)では正常血圧例($3.38 \pm 0.96 \mu\text{M}$)と比較して有意に高値を示し($p < 0.01$)、収縮期血圧と有意な正の相関を認めた。高血圧患者における血漿ウリジン濃度は、インスリン、HOMA-IRとも正相関を示したが、FPG、血清脂質、他の生化学指標との関連は認められなかった。

一方、血漿ウリジンは、半阻血下把握運動に伴う骨格筋プリン代謝物であるヒポキサンチン、乳酸がより大きく上昇した患者において高値を示した。

1) 鳥取大学医学部病態情報内科学

2) 山陰労災病院循環器科

3) 鳥取大学医学部卒後臨床研修センター

4) 兵庫医科大学内分沁代謝学

5) 鳥取大学大学院機能再生医科学専攻再生医療学

Toshihiro Hamada, Einosuke Mizuta, Katsunori Ishida,
Masahiko Kato, Osamu Igawa and Chiaki Shigemasa
Akira Otahara
Kazuhide Ogino
Tetsuya Yamamoto
Ichiro Hisatome

考察と結論

高血圧患者において、骨格筋プリン分解に伴い、血漿中のウリジン濃度が高値を示すことが示唆された。血漿ウリジン高値を示す要因として、骨格筋におけるインスリン抵抗性の関与が推測された。細胞外のウリジン濃度は、おそら

く細胞外のインスリン刺激とその組織での反応性が一部規定しているものと考えられたが、ウリジンの生理学的意義、骨格筋インスリン抵抗性との関連の詳細に関しては未解決な部分が多く、更なる検討が必要であると考えられた。

フェノフィブラートが各種代謝に及ぼす効果 —インスリン抵抗性を含めて

松原 剛一¹⁾ 山本 康孝²⁾ 浜田 紀宏¹⁾
荻野 和秀¹⁾ 井川 修¹⁾ 重政 千秋¹⁾
久留 一郎²⁾

目 的

高脂血症治療薬であるフェノフィブラートが脂質代謝, 尿酸代謝, 糖代謝などの各種代謝に及ぼす作用を検討した。

方 法

当院外来を受診した高尿酸血症または原発性痛風患者24名に対し, 試験開始前にインフォームドコンセントを得た後, フェノフィブラート(リパンチル150mg)を8週間投与した。投与前後で血清脂質, 血清および尿中尿酸値, 血清及び尿中クレアチニン値をそれぞれ測定した。またこれらの症例のうち8例では空腹時血糖, インスリン値を測定しHOMA指数を計算した。

結 果

フェノフィブラート投与前後で血清尿酸値は有意に低下 ($7.5 \pm 0.3 \rightarrow 6.1 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$), FEUAは有意に増加した ($5.2 \pm 0.4 \rightarrow 6.9 \pm 0.6 \%$)。総コレステロール値 ($216.0 \pm 5.6 \rightarrow 197.0 \pm 6.5 \text{ mg/dl}$), 中性脂肪値 ($173.1 \pm 21.7 \rightarrow 126.3 \pm 21.1 \text{ mg/dl}$), LDLコレステロール値 ($130.3 \pm 6.3 \rightarrow 117.6 \pm 6.5 \text{ mg/dl}$) は有意に低下し, HDLコレステロール値 ($51.1 \pm 2.9 \rightarrow 55.0 \pm 2.9 \text{ mg/dl}$) は有意に増加し, 中性脂肪/HDL比 ($4.0 \pm 0.6 \rightarrow 2.6 \pm 0.5$) は有意に低下した。血糖および血中インスリン値を検討し得た8例

中4例で血中インスリン値 ($13.7 \pm 3.0 \rightarrow 9.4 \pm 2.3 \mu \text{ U/ml}$) ならびにHOMA-IR ($3.3 \pm 0.6 \rightarrow 2.1 \pm 0.3$) が低下した。一方で空腹時血糖には変化がなかった。HOMA-IR低下群の血清尿酸値は $6.6 \pm 1.2 \text{ mg/dl}$ から $5.8 \pm 0.6 \text{ mg/dl}$ へ, 非低下群では $6.5 \pm 1.5 \text{ mg/dl}$ から $6.2 \pm 0.8 \text{ mg/dl}$ へ変化し, HOMA-IR低下群では血清尿酸値の低下度が大きい傾向が認められた。

考 察

フェノフィブラートは尿酸排泄を促進して有意に血清尿酸値を低下させた。また血清総コレステロール, LDLコレステロールならびに中性脂肪を有意に低下, HDLコレステロールを有意に増加させ, TG/HDL比を有意に低下させた。近年, TG/HDL比はインスリン抵抗性の指標となることが報告されており, さらに今回フェノフィブラートが血中インスリン値ならびにHOMA-IRを8例中4例で改善できた結果を合わせて考えると, フェノフィブラートがインスリン抵抗性を改善する可能性があると考えられた。今回の症例でインスリン抵抗性が改善した例では血清尿酸値の低下度が大きく, このことよりフェノフィブラートのインスリン抵抗性改善作用の一端を尿酸低下作用が担っている可能性が示唆された。

-
- 1) 鳥取大学医学部病態情報内科学 Kouichi Matsubara, Toshihiro Hamada, 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 Yasutaka Yamamoto, Ichiro Hisatome

高中性脂肪血症を合併した痛風患者に対する 高脂血症治療剤投与前後の内臓脂肪面積と尿pHとの検討

高橋 澄夫¹⁾ 堤 善多¹⁾ 井野口 卓¹⁾
森脇 優司¹⁾ 華 常祥¹⁾ 波田 壽一²⁾
山本 徹也¹⁾

目 的

痛風患者に高中性脂肪血症を伴うことはよく知られており、また、尿pHの低下は尿路結石を誘発する一因と考えられている。既に我々は、痛風患者では血清中性脂肪値、HOMA indexと24時間尿の尿pH値が逆相関を示すことを発表し、尿中pH値にインスリン抵抗性が一部関与している可能性を示唆した。そこで高中性脂肪を合併した痛風患者に高脂血症治療剤（フェノフィブレート、ベザフィブレート）を投与したときの投与前後の内臓脂肪面積（VFA）と24時間尿中pH値を検討した。

方 法

高中性脂肪血症を伴った痛風患者26名〔ザイロリック（Zyl）投与：n=13，ベンズプロマロン（BZB）投与：n=13〕にフェノフィブレート200mg/day（Feno投与群）を、26名〔Zyl投与：n=14，BZB投与：n=12〕にベザフィブレート400mg/day（Beza投与群）投与し、治療前後で、内臓脂肪面積、尿酸代謝、血清脂質および24時間尿pH値などの項目について比較した。

結 果

1) 両群とも高脂血症治療剤投与後でBody mass indexおよび尿量は差が認められなかった。2) 高脂血症治療剤投与後では投与前と比較して、両群とも血清中性脂肪は有意に低下し（Feno $p < 0.01$, Beza $p < 0.01$ ），尿中pH値が有意に上昇した（Feno $p < 0.01$, Beza $p < 0.05$ ）。3) 高脂血症治療剤投与後では投与前と比較して、VFAは両群とも有意に低下した（Feno $p < 0.05$, Beza $p < 0.05$ ）。4) 高脂血症治療剤投与前後の尿pHの差（ Δ pH）と、VFAの差（ Δ VFA）およびHOMAの差（ Δ HOMA）には両群とも逆相関が見られた。

考 察

高中性脂肪血症を伴った痛風患者に高脂血症治療剤を投与後、有意に尿中pH値が上昇した。このことは高脂血症治療剤が持つインスリン抵抗性の改善が一部関与している可能性が示唆され、この原因として内臓脂肪面積の減少が考えられた。

1) 兵庫医科大学内科内分泌代謝科 Sumio Takahashi, Zenta Tsutsumi, Taku Inokuchi, Yuji Moriwaki, Tsuneyoshi Ka and Tetsuya Yamamoto
2) 兵庫医科大学 Toshikazu Hada

高尿酸血症合併高血圧患者に認められる腎NO産生低下と ロサルタンによるその改善効果

久留 一郎¹⁾ 山本 康孝¹⁾ 水田栄之助²⁾ 浜田 紀宏²⁾
加藤 雅彦²⁾ 萩野 和秀²⁾ 井川 修²⁾ 重政 千秋²⁾
太田原 顕³⁾ 田中 安奈⁴⁾ 下村登規夫⁴⁾

背 景

高尿酸血症は高血圧と合併しやすく、心血管事故の独立した危険因子であると報告されている。実験的検討から高尿酸血症は腎傍系球体装置でのレニン発現を促進し、腎緻密班での一酸化窒素 (NO) 合成を抑制する。血清尿酸値の低下は腎でのレニン・アンジオテンシン系を抑制し、一方で腎でのNO合成を促進する。本研究では高血圧患者を高尿酸血症群と正常尿酸群に分類し、それぞれの尿酸代謝、尿中一酸化窒素 (NO) ならびに尿蛋白排泄を比較し、さらにARBロサルタンの効果を一部アムロジピンと比較検討した。

結 果

高血圧患者の高尿酸血症群は正常尿酸群に比較して尿中尿酸排泄の低下、尿中NO排泄の低下と蛋白尿の増加を認めたが、血圧値には両群間で有意差を認めなかった。ロサルタンは高尿酸群ならびに正常尿酸群の収縮期ならびに拡張期血圧を同等に有意に低下したが、ロサルタンの投与は高尿酸血症群において有意に血清尿酸値を低下させ、尿中NO排泄を増加させた。またロサルタンの蛋白尿減少効果は高尿酸血症群において顕著であった。一方でアムロジピンの投与ではNOの増加は認められなかったがこの点に関しては症例を増やして確認する必要がある。

方 法

未治療ならびにコントロール不良の高血圧患者17名を対象とした。血圧・尿酸代謝・尿中NO排泄、尿蛋白排泄を検討した。ロサルタン (50mg/day) を投与した前・後一ヶ月の各指標を比較した。尿中NOはNitrateならびにNitriteの総量の排泄量を測定した。高尿酸血症群は男性7.0mg/dl以上、女性6.2mg/dl以上とした。比較としてアムロジピン (5mg/day) の投与症例と比較した。

考 察

本研究では高血圧患者での血清尿酸値の上昇は腎でのNO産生低下に関与し、ロサルタンによる降圧に依存しない尿酸低下作用がNO産生を正常化したことから、尿酸値の上昇が腎緻密班での一酸化窒素 (NO) 合成を抑制するという実験的観察が臨床においても適応できる可能性を示唆するとともにURAT1阻害作用のあるロサルタンが腎内皮機能の改善に効果的である可能性を示している。

1) 鳥取大学大学院医学系研究科再生医療学

2) 鳥取大学医学部病態情報内科学

3) 山陰労災病院内科・循環器科

4) 国立病院機構さいがた病院

Ichiro Hisatome, Yasutaka Yamamoto

Einosuke Mizuta, Toshihiro Hamada, Masahiko Kato,

Kazuhide Ogino, Osamu Igawa and Chiaki Shigemasa

Akira Otahara

Anna Tanaka, Tokio Shimomura

糖尿病患者の降圧治療におけるARBと低用量利尿薬の併用療法

小片 展之 藤森 新 岡 陽子
河崎 孝弘 酒井 忠司 五十嵐幹二
柏原 明子 山内 俊一

目 的

高血圧治療ガイドラインでは、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）による降圧を補う方法として少量の利尿薬の併用を推奨している。一方で、利尿薬は血清尿酸値の上昇が危惧されるため、痛風には禁忌とされている。今回、ARBの中で尿酸降下作用を有するロサルタンと尿酸降下作用を有しないカンデサルタンでチアジド系利尿薬を併用投与して尿酸を含む各種代謝マーカーを比較検討した。

対 象

2型糖尿病患者9例（男性5例，女性4例，年齢 64.2 ± 9.5 歳，BMI 24.9 ± 3.0 ，HbA1c $6.8 \pm 0.4\%$ ）を対象とした。

方 法

対象患者に対してカンデサルタン8mg/日で降圧を開始し，経過中に降圧目標（130/80mmHg未満）に達しない患者には，トリクロルメチアジド1mg/日を併用投与し，約1年間経過観察した後にカンデサルタンをロサルタン50mg/日に変更した。トリクロルメチアジド併用前後，ロサルタン変更前後で，血圧と尿酸代謝，糖・脂質代謝について比較した。

結 果

カンデサルタンにトリクロルメチアジドを併用することによって，カンデサルタン単独時の血圧は 145.3 ± 3.3 mmHg（ 74.0 ± 1.4 ）から 126.0 ± 4.6 mmHg（ 69.0 ± 4.8 ）に低下し，良好なコントロールがえられた。HbA1cは $6.8 \pm 0.4\%$ から $7.0 \pm 0.5\%$ と悪化はみられなかったが，血清尿酸値は 5.6 ± 0.4 mg/dlから 6.5 ± 0.5 mg/dlに上昇した。カンデサルタンをロサルタンに変更後に血圧は 125.9 ± 2.6 mmHgと変化なく，HbA1cは $6.6 \pm 0.4\%$ ，血清尿酸値は 5.9 ± 0.4 mg/dlといずれもわずかではあるが低下した。

考 察

高血圧は，近年注目されているメタボリックシンドロームの主要因子でもあり，心血管事故の発症しやすい糖尿病患者では通常の本態性高血圧患者に比較してより厳しい降圧管理が求められている。メタボリックシンドロームや糖尿病における尿酸管理についてのエビデンスは確立されていないが，LIFH studyのように尿酸降下が心血管事故の防止に繋がるとの見解も示されており，尿酸値を上昇させない降圧治療が勧められている。少数例の検討ではあるがARBと少量利尿薬の併用では尿酸降下作用を有するロサルタンが好ましいと考えられた。

痛風治療前後の血清adiponectin

堤 善多 高橋 澄夫 森脇 優司
華 常祥 井野口 卓 山本 徹也

目 的

痛風治療薬投与で血清尿酸は低下し、痛風発症リスクは軽減されるが、痛風患者の生命予後に影響する動脈硬化性疾患に対しては、痛風治療がどう影響するのかはいまだ検討が十分ではない。そこで動脈硬化抑制作用が報告されているadiponectinを痛風治療前後で測定し比較した。

方 法

未治療男性痛風患者40名、そのうち産生過剰型(over群)20名、排泄低下型(under群)20名を対象とし、over群はallopurinol、under群はbenzbromarone投与前後の血清尿酸およびadiponectinを比較した。血清adiponectinは早朝空腹時血清を材料としてキット：ヒトアディポネクチンERISAキット(大塚製薬)を用いて測定した。

結 果

1) 治療前の血清尿酸(平均値over: 9.9mg/dl, under: 9.3mg/dl)とadiponectin (over: 5.7 μ g/ml, under: 5.4 μ g/dl)とは両群に有意差はなかった。
2) 治療後の尿酸は両群共に治療前と比較して有意に低下(over: 6.1mg/dl, under: 5.3mg/dl, $p < 0.0001$)し、治療後の尿酸値は両群間に有意差はなかった。治療後の血清adiponectin (over: 5.8 μ g/ml, under: 6.2 μ g/dl)は治療前と比較してover群は有意差はなかったが、under群は有意に上昇していた($p < 0.05$)。

考 察

痛風の薬剤治療において、benzbromaroneは血清adiponectinを増加させる可能性がある。adiponectinに影響する因子は多数に及ぶため、確認には今回のような後ろ向き研究よりも厳密にデザインされた前向き研究が望ましい。