教えて！藏城先生！ 内分泌代謝科専門医が実践する高尿酸血症の上手な患者指導

Vol. 7 No. 2

インスリン抵抗性が尿酸の産生過剰にも関与
～合併症の治療も配慮した薬剤の選択～

監修：大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学 講師　藏城雅文先生

（2020年12月取材）

高尿酸血症と生活習慣病はどのように関連しているのでしょうか。

もともと生活習慣病のある人が高尿酸血症になる場合と、高尿酸血症が影響して生活習慣病を発症する場合があります。

前者の基盤にあるのは肥満です。内臓脂肪が過剰に蓄積してインスリン抵抗性が生じ、高インスリン血症になると腎臓での尿酸排泄量が低下して血清尿酸値が上昇します。また、インスリン抵抗性が尿酸を産生する酵素であるキサンチン酸化還元酵素（XOR）を活性化させるという機序が発見され、尿酸産生過剰にも関与することが分かっています（No.1の図2参照）。

さらに、私が行った横断的な研究では、XOR活性が血圧および糖代謝と有意な関連性を示す結果が得られています（図1）[1)2)]。

いずれにしても、糖尿病、脂質異常症、高血圧などを有している人の多くは肥満であるため、高尿酸血症になりやすいのです。

後者については、高尿酸血症はメタボリックシンドローム（以下、メタボ）、糖尿病、高血圧などの生活習慣病、末期腎不全のリスクを上昇させる可能性が考えられています。

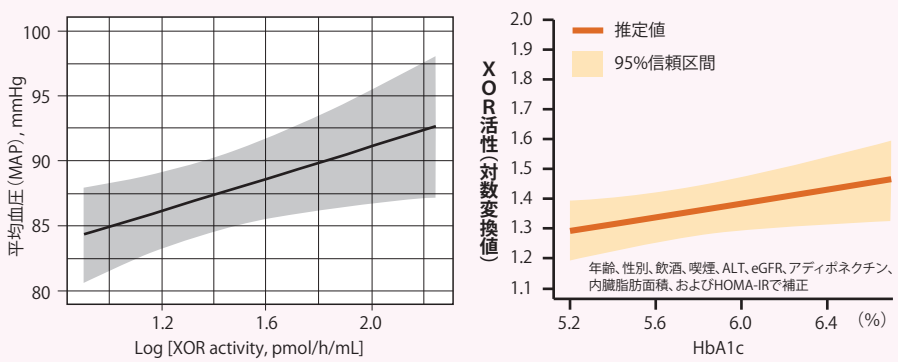
高尿酸血症とメタボ、糖尿病、高血圧、末期腎不全の関係を教えてください。

血清尿酸値が高いほどメタボの発症率が高くなることは、日本人を対象に行われた研究で示されています[3)]。具体的には、男性は血清尿酸値が6.1 mg／dL、女性は5.5 mg／dLを超えると、将来のメタボ発症リスクが有意に高くなります。女性の5.5 mg／dLは一般的に考えれば低い数値と言えますが、この数値を1つの指標として注意深く経過を見ていくべきであることがこの疫学調査から分かります。他の多くの調査でも女性の方がメタボ発症のリスクが高く、治療開始の基準である7.0 mg／dLを超えていなくとも、体重、血圧、血糖、脂質などメタボに結びつくデータをチェックすることが、疾病管理において重要なポイントと言えるでしょう。

なぜ女性は血清尿酸値が低くてもメタボになりやすいのか、その機序については明らかになっていません。生体において通常の条件下で尿酸は7.0 mg／dL以下までは溶解し、このことに男女差はないとされているので、尿酸の溶解度では説明できない別の機序が働いていると考えられます。

また、高尿酸血症は糖尿病の発症リスクを1.56倍に、高血圧の発症リスクを1.41倍に上昇させます[4)5)]。末期腎不全においては、1,000人あたりの発症数が、

図1　血漿中XOR活性は血圧・糖代謝と有意な関連性を示す[1)2)]



資料提供：藏城雅文氏

男性の場合は血清尿酸値が7.0 mg／dL未満だと1.22人であるのに対し、7.0 mg／dL以上だと4.64人に増加。女性の場合は、6.0 mg／dL未満だと0.87人ですが、6.0 mg／dL以上だと9.03人まで大きく増えます[6]。

高尿酸血症と生活習慣病が関連する機序について教えてください。

高尿酸血症は生活習慣病や動脈硬化を促進する要因と思われますが、その機序については以下の2つが考えられています。

1つ目は尿酸が血管内皮細胞に尿酸トランスポーター（URAT1）を介して取り込まれると、NADPHオキシダーゼが活性化します。その結果、活性酸素が産生されて炎症が起こり、血管平滑筋細胞の増殖、内皮機能障害、血管収縮をもたらすと考えられています（図2）。このような機序で生じた血管内皮細胞の炎症が、肥満や高血圧、腎障害を発症させる一因だということです。脂肪細胞にもURAT1は存在し、血管内皮細胞と同様の機序で尿酸が取り込まれて最終的に炎症を惹起させると考えられています。つまり、尿酸がダイレクトに活性酸素を発生させ、血管内皮細胞などを障害するという機序です。

もう1つの機序は、尿酸が産生される過程で作り出される活性酸素の関与です。尿酸は、抗酸化作用が認められる一方で、産生時に活性酸素も産生するという2面性を持っています。尿酸を産生するXORには、キサンチン脱水素酵素（XDH）とキサンチン酸化酵素（XO）があり、どちらもヒポキサンチンをキサンチン、尿酸へと代謝しますが、XOはその過程で活性酸素も産生してしまいます（図3）。そうして生まれた活性酸素が血管内皮細胞を障害し、生活習慣病や動脈硬化のリスクを上昇させ、高血圧、慢性腎臓病（CKD）、心血管障害を引き起こすという仮説（XOの血管内皮障害への関与）が提唱されています[7]。とくに尿酸産生過剰型の場合、多くの活性酸素が作り出されていると考えられ、活性酸素の大量発生が高尿酸血症という形で現れていると見ることもできるのです。

尿酸によるダイレクトな血管内皮細胞障害と、XOの血管内皮障害への関与、このどちらか、あるいは両方が高尿酸血症患者さんの生活習慣病発症に深く関わっていると考えられ、研究が進められているところです。

図2　内皮細胞や平滑筋細胞と尿酸

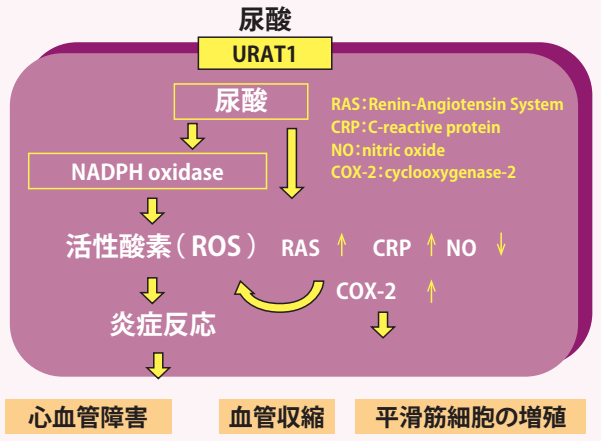
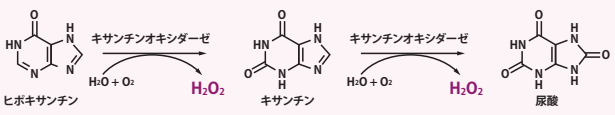


図3　尿酸の産生過程と活性酸素



※ H_2O_2：過酸化水素、活性酸素の一種

生活習慣病を複数合併する高尿酸血症の治療について教えてください。

『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版』[8]には、「合併症を有する無症候性高尿酸血症の場合は、合併症の治療をまず優先」とあります。実際には優先順位を決めにくいこともありますが、たとえば、高血圧、糖尿病、脂質異常症があり、血清尿酸値も高いという場合、エビデンスに基づいて考えれば、心血管疾患のリスクを上昇させる高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療を優先するということになります。高尿酸血症が心血管疾患など生命を脅かす疾患のリスクをどのくらい上げるかというエビデンスは、高血圧、糖尿病、脂質異常症に比べ少ないのが現状です。今後、高尿酸血症について新たなエビデンスが示されたり、治療の重要性を示すエビデンスが積み重なれば、優先順位は変わってくるかもしれません。

生活習慣病の治療薬を選択する際に、たとえば降圧薬の中でも血清尿酸値降下作用を併せ持つものを選択するといった配慮は必要でしょう。患者さんの経済的負担やポリファーマシー、残薬の問題も考慮し、患者さんと話し合いながら治療を進めていくのがよいと思います。

参考文献）
1）Yoshida S, Kurajoh M et al.:Sci Rep. 10(1):4437,2020
2）Kurajoh M et al.:Int J Endocrinol.1762161,2019
3）Nagahama K et al.:Hypertens Res.37:232-238,2014
4）Qin Lv et al.:PLoS One. 8(2):e56864,2013
5）Peter C Grayson et al.:Arthritis Care Res (Hoboken). 63(1): 102–110,2011
6）Iseki K et al.:Am J Kidney Dis 44(4):642-650,2004
7）久留一郎 他：医学と薬学 71(2)：239-245, 2014
8）日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編集：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版2019年改訂, 2018

次回の記事では、高尿酸血症と生活習慣に関するエビデンスについて、食事を中心にご解説いただきます。

K-657　提供：日本ケミファ株式会社　制作：株式会社クリニックマガジン　2021年3月作成 1C1