

平成25年2月

Sulistiyati Bayu Utami 学位論文審査要旨

主査 大野 耕 策
副主査 二宮 治 明
同 久留 一 郎

主論文

A vasodilating β_1 blocker celiprolol inhibits muscular release of uric acid precursor in patients with essential hypertension

(血管拡張性 β_1 遮断薬セリプロロールは本態性高血圧患者の骨格筋由来尿酸前駆物質の放出を抑制する)

(著者：水田栄之助、Sulistiyati Bayu Utami、太田原顕、遠藤哲、三島睦夫、長谷川輝、山田健作、加藤雅彦、山本一博、荻野和秀、二宮治明、宮崎聡、浜田紀宏、谷口晋一、程継東、久留一郎)

平成25年 Hormone and Metabolic Research 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

A vasodilating β_1 blocker celiprolol inhibits muscular release of uric acid precursor in patients with essential hypertension

(血管拡張性 β_1 遮断薬セリプロロールは本態性高血圧患者の骨格筋由来尿酸前駆物質の放出を抑制する)

β 遮断薬は高濃度で血清尿酸値を増加させることが知られ、その機序として非血管拡張性 β 遮断薬は骨格筋の血流を低下させ、筋からの尿酸前駆物質 (hypoxanthine: HX) の過剰な放出を起こして高尿酸血症を引き起こすと考えられている。セリプロロールは内因性 β_2 刺激作用を有する β_1 選択性の β 遮断剤として降圧効果を発揮するのみならず、 β_2 刺激作用ならびにNO合成作用により血管拡張することで代謝にも好影響を及ぼすことが知られている。しかしセリプロロールの尿酸代謝に及ぼす作用は知られていない。

本研究では、未治療本態性高血圧患者を対象として、セリプロロールの骨格筋でのHX産生と血清尿酸値に及ぼす効果を比較検討することとした。

方 法

14名の未治療本態性高血圧患者(年齢: 56 ± 12 歳、男性5名、女性9名)を対象としてセリプロロール塩酸塩(100-200 mg)を朝一回投与して、その前ならびに2~3カ月後に血圧ならびに生化学的検査を行った。セリプロロールの筋からのHX放出に及ぼす作用を検討するために前腕運動負荷試験による骨格筋からのHX、アンモニアならびに乳酸の測定をセリプロロール投与前後で測定した。アンモニア及び乳酸は酵素法で、HXは高速液体クロマトグラフィーで測定した。半阻血下前腕運動負荷試験は既報に従って行い、それぞれのパラメータの変化をセリプロロール投与前後で統計的に解析した。またセリプロロールと他の非血管拡張性 β 遮断薬と比較検討した。

結 果

セリプロロールは収縮期血圧ならびに拡張期血圧を有意に低下させた。セリプロロールは有意ではないが心拍数を減少させた。半阻血下前腕運動負荷試験を行うと未治療高血圧患者での運動による骨格筋からの乳酸、アンモニアならびにHXの放出は正常血圧者に比べて有意に増加していた。セリプロロールは安静時の血中乳酸、アンモニアならびにHX値に

影響を及ぼさなかった。セリプロロールは半阻血下前腕運動負荷試験後の骨格筋からのアンモニアならびにHXの放出増加を有意に抑制したが、乳酸の上昇は抑制しなかった。運動後の総代謝指標の変化をみるとセリプロロールは有意にHXの上昇を抑制し、傾向ではあるがアンモニアの上昇を抑制したが、乳酸上昇には影響しなかった。一方、非血管拡張性 β 遮断薬であるメトプロロール、ビソプロロール及びアテノロールは有意に運動後の乳酸上昇を起こすが、アンモニアならびにHXの上昇には影響を及ぼさなかった。セリプロロールは投与前後で血清尿酸値に対しては低下させる傾向があったが、有意ではなかった。

考 察

本研究では、高血圧患者に特有の運動後の骨格筋からの尿酸前駆物質であるHXならびにアンモニアの放出を血管拡張性 β 遮断薬であるセリプロロールが抑制出来たが、非血管拡張性 β 遮断薬はこの効果を認めなかった。この効果は両群間に降圧に差がないことから血圧に依存したものではない。セリプロロールは骨格筋の乳酸産生に影響しないが、非血管拡張性 β 遮断薬は乳酸産生を増加させる。以上はセリプロロールが骨格筋の嫌気性代謝に影響せず、ATP分解を減少させHXの骨格筋からの放出を抑制し、運動中の筋のATPレベルを保持することを示唆する。高血圧での運動後の過剰なHXの放出は交感神経活性亢進に加えてNO産生低下が重要である。セリプロロールには血管拡張作用に加えてインスリン抵抗性改善に伴うNO合成亢進作用が知られており、本剤のNO合成促進作用がHXの骨格筋からの放出を抑制に重要な役割を演じたと考えられる。 β 遮断薬は腎血流を低下させ血清尿酸値を上昇させ痛風のリスクとなることが知られており、本研究でセリプロロールが高血圧患者の血清尿酸値を上昇させない結果は重要である。

結 論

セリプロロールは高血圧患者の骨格筋のエネルギー代謝を改善しHXの産生を抑制することで血清尿酸値に悪影響を及ぼさない β 遮断薬である。