

令和 2年 9月

櫻木哲詩 学位論文審査要旨

主 査 難 波 栄 二
副主査 久 留 一 郎
同 植 木 賢

主論文

Effects of irbesartan on uric acid metabolism in patients with treated essential hypertension

(本態性高血圧症患者における尿酸代謝に及ぼすイルベサルタンの効果)

(著者：宮崎聡、櫻木哲詩、浜田紀宏、杉原志伸、朴大昊、井上和興、水田栄之助、山本康孝、太田原顕、桑原政成、坂口弘美、野坂美仁、岸田専蔵、荻野和秀、加藤雅彦、谷口晋一、吉田明雄、二宮治明、山本一博、久留一郎)

平成30年 Vascular Failure 2巻 11頁～19頁

参考論文

1. フコイダン前投与により誘導される虚血肢の血管新生作用に関する研究

(著者：野津智美、櫻木哲詩、陶山淑子、八木俊路郎、久留一郎)

平成30年 米子医学雑誌 69巻 16頁～24頁

学 位 論 文 要 旨

Effects of irbesartan on uric acid metabolism in patients with treated essential hypertension

(本態性高血圧症患者における尿酸代謝に及ぼすイルベサルタンの効果)

高血圧患者の25%が高尿酸血症を合併しており、高尿酸血症は心血管イベントの危険因子となる可能性があるため、高血圧患者においては生活習慣の改善や血清尿酸値 (Sur) のコントロールは極めて重要である。高尿酸血症と痛風の管理に関するガイドラインにおいて、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) であるロサルタンは、尿酸トランスポーター1 (URAT1) やグルコーストランスポーター9 (GLUT9) を阻害することで尿酸排泄を促進しSurを低下させることが報告されている。ARBの一つであるイルベサルタンも、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病患者のSurを低下させることが報告されており、実験的研究ではURAT1とGLUT9の両方を阻害することが示されている。しかし尿酸排泄能の異なる高血圧患者において、イルベサルタンが尿酸代謝に及ぼす効果は明らかにされていない。

方 法

鳥取大学医学部附属病院、野島病院、信生病院、野坂クリニックを毎月外来受診し、イルベサルタン処方中の高血圧患者40例を対象に後ろ向きに観察試験を実施した。イルベサルタン(平均投与量87.5mg)投与前及び投与3ヶ月後の血清尿酸値(Sur)、尿中尿酸値(Uur)、血清クレアチニン値(Scr)、尿中クレアチニン値(Ucr)、尿酸クリアランス値(Cur)、クレアチンクリアランス値(Ccr)、尿中尿酸/クレアチニン比(Uur/Ucr)、尿酸クリアランス/クレアチンクリアランス比(Cur/Ccr)を測定し、統計学的解析により血圧及び尿酸代謝に及ぼすイルベサルタンの効果を検討した。

結 果

イルベサルタンは高血圧患者40例において、心拍数や拡張期血圧に影響を与えずに収縮期血圧を有意に低下させた。利尿薬服用群 (n = 6) と非服用群 (n = 34) に分けた検討では、Surは利尿薬の有無に関わらず有意に低下した。他のARBからイルベサルタンに変更した群 (n = 13) と最初からイルベサルタンを服用した群(n = 27)に分けた検討では、収縮期血圧は両群とも有意に低下し、拡張期血圧は最初からイルベサルタンを服用した群での

み有意に低下した。どちらの群でもSurは有意に低下し心拍数への影響は認めなかったが、Uurについては最初からイルベサルタンを服用していた群でのみ有意に低下した。

尿酸排泄低下群ではイルベサルタンによってSurは低下し、Uur/UcrとCur/Ccrは増加した。非排泄低下群、高尿酸血症群でもSurは低下したが、Uur/UcrとCur/Ccrの変化は認められなかった。また正常尿酸血値群ではイルベサルタン服用前後でSurの変化は認められなかった。

考 察

本研究の結果、イルベサルタンが利尿薬服用の有無や他のARBの服用歴に関わらず、高血圧患者のSurを有意に低下させることが示された。イルベサルタンの尿酸代謝に対する効果は尿酸排泄低下群と非排泄低下群とで異なっていたことも判明した。尿酸排泄低下群ではイルベサルタンはSurの低下に伴って尿酸の尿中排泄を促進したことが示唆され、URAT1・GLUT9に対する抑制作用に起因するものと考えられた。非排泄低下群では、イルベサルタンは尿酸排泄に影響を与えずに血清尿酸値を低下させており、機序は不明だが尿酸産生に影響を与えている可能性が示唆された。高尿酸血症群でのみ血清尿酸値が有意に低下し、Uur/Ucr、Cur/Ccrに影響を与えなかったことは、イルベサルタンが血清尿酸値の減少に伴って尿酸産生に影響を与えた可能性が示唆された。

本研究では高尿酸血症患者と尿酸値が正常な患者の間で、BMIや脂質異常症に有意な差を認めなかったが、メタボリックシンドロームの患者で多く高尿酸血症を合併していた。その理由は不明であるが、我々が対象とした患者の平均年齢が70歳以上であったことが、肥満や脂質異常症の有病率に影響を与えていた可能性がある。

結 論

イルベサルタンには尿酸排泄を改善し、尿酸排泄低下群では尿酸分泌を低下させたが、非排泄低下群では尿酸排泄に影響を与えなかった。イルベサルタンが尿酸排泄とは無関係にSurを低下させるメカニズムは今後の研究で明らかにされるべきである。本研究は後ろ向き研究というlimitationがあり、対象患者が少数、対照群を含んでいない、食事制限を課していない、イルベサルタンの平均投与量が推奨用量を下回っていたため、本研究で示唆されたイルベサルタンの効果は過小評価となっている可能性がある。