

原著 2

降圧薬服用者における尿酸管理の現状

榊 美奈子 土橋 卓也

要 約

高尿酸血症は心血管病の独立した危険因子であることが報告されている。高血圧患者は高率に高尿酸血症を合併することから、高血圧患者における積極的な尿酸管理の重要性が強調されているが、降圧薬服用者における尿酸管理状況は明らかではない。そこで、降圧薬服用者667名（平均年齢66.4歳）を対象として尿酸管理の現状と降圧治療との関係について検討した。

降圧薬の使用状況に関しては、Ca拮抗薬、ARBを中心とした平均2.3剤の併用療法が行われ、アルドステロン拮抗薬を除く利尿薬は22.0%で服用していた。血清尿酸値は平均5.6mg/dLで、高尿酸血症（血清尿酸値が7mg/dLを超えるまたは尿酸降下薬服用者）合併者は23.4%、血清尿酸値6mg/dL以下の達成者は全体の63.1%であり、尿酸降下薬は15.4%に投与されていた。3剤以上の降圧薬服用者では利尿薬の服用頻度が52.5%と高く、高尿酸血症の頻度も37.3%と高いことから、多剤降圧薬服用者における高い利尿薬服用率が高い高尿酸血症合併率の要因である可能性が示唆された。利尿薬服用者の24.5%は尿酸降下薬を服用していたが、血清尿酸値6mg/dL以下の達成者は51.0%にとどまった。

降圧薬服用者の尿酸管理は不十分であり、多剤降圧薬服用者では利尿薬の服用頻度が高く、尿酸管理が不十分であった。生活習慣修正の指導と尿酸代謝に配慮した降圧薬の選択、より適切な尿酸降下薬の使用が必要と考えられた。

諸 言

高尿酸血症は高血圧発症や心血管リスクとなり¹⁻⁷⁾、高血圧とも高率に合併する。血清尿酸値7.0mg/dLを超える高尿酸血症の本邦における頻度は、成人男性で21.5%、成人女性で3.7%⁸⁾と報告されているが、我々は利尿薬及び尿酸降下薬服用者を除く高血圧患者において高尿酸血症の頻度が男性の34.1%、女性の6.6%と高率であることを報告している⁹⁾。しかし、利尿薬を含む降圧薬服用者における尿酸管理状況は明らかではない。そこで本研究では、降圧薬服用者における尿酸管理の現状と降圧治療との関係について検討した。

対象と方法

国立病院機構九州医療センター高血圧外来に定期通院中の高血圧患者のうち、降圧薬を服用している高血圧患者667名（男性308名、女性359名、平均年齢66.4歳）を対象とし、2012年5～6月の診察日を基準として、診察室血圧、服用降圧薬、尿酸降下薬服用の有無、血清尿酸値を含む生化学検査値を調査し、尿酸管理状況と降圧薬・尿酸降下薬服用との関係について検討した。診察室血圧は1機会に2回測定したうちの2回目を記録し、基準の診察日と前回の診察日2機会の平均を用いた。尿酸降下薬服用者においては、原則として投与前に簡便法¹⁰⁾を用いた病型分類を行い、痛風の既往や腎・尿路結石の有無を把握した上で薬剤の選択を行った。統計にはunpaired t test または χ^2 検定を用いた。

受付：2013年4月22日，受理：2013年9月5日

国立病院機構 九州医療センター 高血圧内科 Minako Sakaki, Takuya Tsuchihashi

キーワード：尿酸，降圧薬，高血圧

連絡先：榊 美奈子 〒810-8563 福岡市中央区地行浜1丁目8-1 国立病院機構九州医療センター高血圧内科

結 果

対象者の血清尿酸値は平均5.6mg/dLで、尿酸降下薬は103名（全体の15.4%）で投与されており、血清尿酸値>7.0mg/dLまたは尿酸降下薬服用で定義される高尿酸血症は、全体の156名（全体の23.4%、男性の40.6%、女性の8.6%）で認めた。血清尿酸値≤6.0mg/dLに管理されている者は421名（全体の63.1%、男性の45.1%、女性の78.6%）であった。服用降圧薬数は平均2.3剤（1～7剤）で、1剤服用者は160名（全体の24.0%）、2剤服用者は263名（全体の39.4%）、3剤以上服用者244名（全体の36.6%）であった。降圧薬の内訳については、Ca拮抗薬とARBが各々552名（全体の82.8%）、501名（全体の75.1%）と高頻度で使用されており、アルドステロン拮抗薬（24名）を除く利尿薬服用者は147名（全体の22.0%）であった（表1、図1）。ロサルタン服用者は167名（ARB服用者の33.3%）、プレミメント服用者は83名（ARB服用者の16.6%）であった。利尿薬服用頻度は、降圧薬1剤服用者では1名（1剤服用者の0.6%）、2剤服用者では18名（2剤服用者の6.8%）であったのに比し、3剤以上服用者では

128名（3剤以上服用者の52.5%）と高かった。また高尿酸血症の頻度は、1剤服用者では26名（1剤服用者の16.3%）、2剤服用者では39名（2剤服用者の14.8%）であったのに比し、3剤服用者では91名（3剤以上服用者の37.3%）と高かった（図2）。

尿酸管理状況を検討すると、利尿薬非服用者では48名（利尿薬非服用者の9.2%）、利尿薬服用者では26名（利尿薬服用者の17.7%）が血清尿酸値>7.0mg/dLであった。血清尿酸値≤6.0mg/dLに

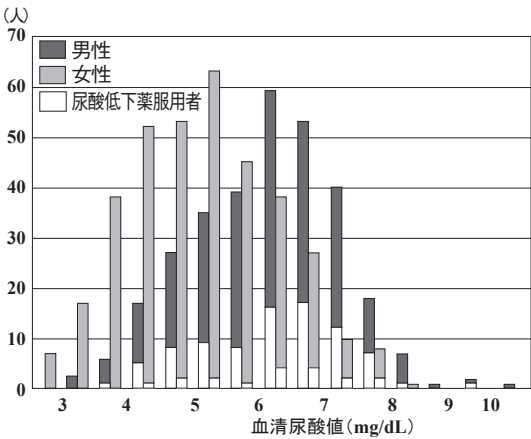


図1. 降圧薬服用者の尿酸値の分布

表1.患者背景

N(男性%)	667 (46%)
年齢(歳)	66.4± 12.2 (32-98)
体重(kg)	62.7 ± 12.6
BMI(kg/m ²)	24.4 ± 3.7
血圧(mmHg)	131 ± 11/76 ± 9
服用降圧薬数(剤)	2.3 ± 1.1 (1-7)
Ca拮抗薬/ARB/ACE阻害薬/利尿薬/β遮断薬/α遮断薬(%)	82.8/75.1/6.8/22.0/21.4/16.2
LDL-C (mg/dL)	109.0 ± 23.6
eGFR (ml/min/1.73m ²)	67.5 ± 20.3
HbA1c (JDS,%)	5.3 ± 0.5
尿酸 (mg/dL)	5.6 ± 1.2 (2.2-9.7)
高尿酸血症.人(%)	156 (23.4%)
尿酸降下薬服用者.人(%)	103 (15.4%)

平均±標準偏差(最小値－最大値)または人数(%)

管理されている者は、利尿薬非服用者では346名(利尿薬非服用者の63.1%)であったが、利尿薬服用者では75名(利尿薬服用者の45.1%)にとどまった。また利尿薬非服用者のうち尿酸降下薬非服用者では7.3%(35名)、尿酸降下薬服用者では19.4%(13名)が、また利尿薬服用者のうち尿酸降下薬非服用者では16.2%(18名)、尿酸降下薬服用者では22.2%(8名)が血清尿酸値 $>7.0\text{mg/dL}$ であった(図3)。利尿薬服用者は非服用者に比し、服用降圧薬数が有意に多く(3.5 vs. 2.0剤, $p<0.05$)、血清尿酸値が有意に高く(5.9 vs. 5.5mg/dL , $p<0.01$)、尿酸降下薬服用者も多い傾向にあった(24.5 vs. 12.9%)。また、尿酸降下薬服用者103名(全体の15.4%)のうち、

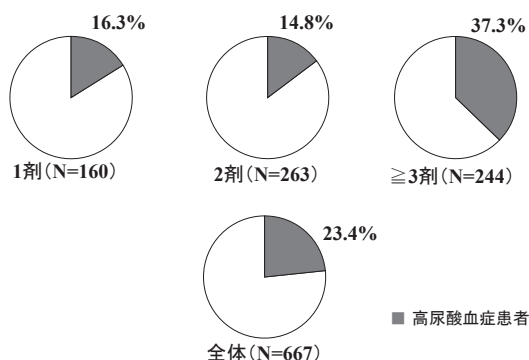


図2. 服用降圧薬数と高尿酸血症の頻度

アロプリノール服用者(平均用量 106mg/日)は55名、ベンズプロマロン服用者(平均用量 39mg/日)は47名であったが、尿酸降下薬服用者の中で21名(20.4%)が血清尿酸値 $>7.0\text{mg/dL}$ であり、血清尿酸値 $\leq 6.0\text{mg/dL}$ に管理されている者は40名(38.8%)にとどまった。アロプリノール服用者とベンズプロマロン服用者を比較すると、年齢・性別、体重、eGFR (estimated glomerular filtration rate) に有意差はなかったが、血清尿酸値はアロプリノール服用者で有意に高かった(6.6 ± 0.8 vs. $5.6 \pm 1.1\text{mg/dL}$, $p<0.01$)。また血清尿酸値 $\leq 6\text{mg/dL}$ の達成頻度は、アロプリノール服用者では10名(18.2%)、ベンズプロマロン服用者では29名(61.7%)と、ベンズプロマロン服用者において高い結果であった。

最後に、高尿酸血症(血清尿酸値 $>7.0\text{mg/dL}$ または尿酸降下薬服用)を目的変数とした多変量回帰分析を行ったところ、男性、利尿薬の使用、蛋白尿の存在、体重が正の、eGFR、年齢が負の独立した規定要因として検出された(表2)。

考 察

一般成人を対象とした研究において高尿酸血症が高血圧発症リスクとなることが示されている¹⁻³⁾。また高血圧患者や一般成人を対象とした研

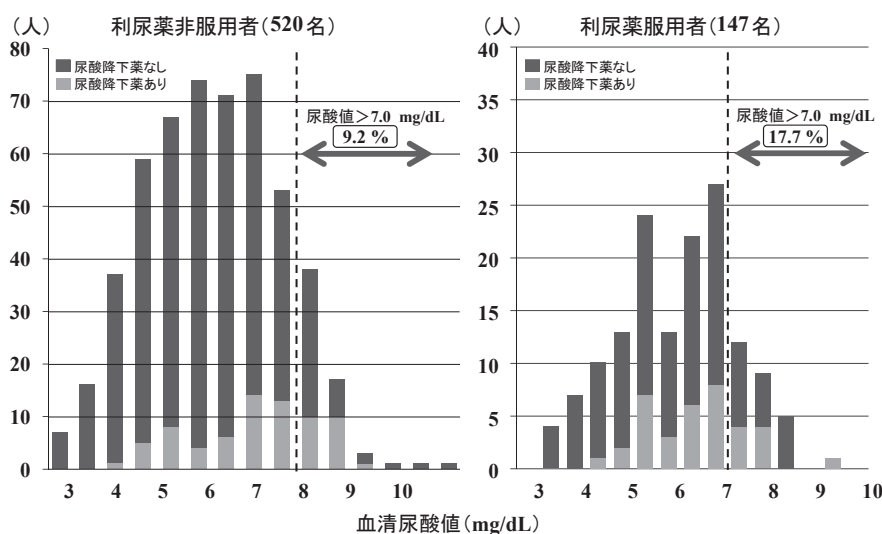


図3. 利尿薬非服用者(左)、服用者(右)における尿酸値の分布

表2. 高尿酸血症を目的変数とした多変量回帰分析

	Partial r	p
性別(男性)	0.37	<0.01
eGFR	-0.32	<0.01
年齢	-0.13	<0.01
利尿薬の使用	0.13	<0.01
蛋白尿の存在	0.11	<0.01
体重	0.07	<0.05

調整因子:収縮期血圧

究で高尿酸血症が心血管病の発症リスクとなることも示されている^{4,7)}。さらに、高血圧患者において降圧治療による血清尿酸値上昇が心血管病の発症リスクとなること^{4,11)}、ARBのロサルタンによる治療介入に伴う尿酸低下作用が心血管イベントの抑制や腎保護に寄与したことも報告されている¹²⁻¹⁴⁾。LIFE試験¹²⁾では、本態性高血圧患者に対する治療介入によって、血清尿酸値は全体の平均 5.6 ± 1.3 mg/dLからアテノロール群で 0.8 ± 1.2 mg/dL、ロサルタン群で 0.3 ± 1.2 mg/dL上昇しているが、6.0mg/dL前後であっても血清尿酸値上昇により心血管病発症リスクが増加することが示されており、高血圧患者における積極的な尿酸管理の重要性が示唆される。高尿酸血症・痛風治療ガイドライン第2版¹⁵⁾では、高尿酸血症を合併

した高血圧患者に対しては血圧管理を優先し、高尿酸血症に対しては生活指導と尿酸代謝に好ましい降圧薬の選択を行った上で血清尿酸値が8.0mg/dL以上の場合は尿酸降下薬の開始を検討することを提唱している。一方、高血圧治療ガイドライン2009¹⁶⁾が提唱する厳格な降圧目標の達成のためには、利尿薬を含む降圧薬の併用療法が不可欠である。本研究においても厳格な血圧管理のため利尿薬を含む降圧薬の併用療法が行われていたが、尿酸降下薬服用者を含め尿酸管理は不十分であった。特に尿酸降下薬の開始基準を満たさない高尿酸血症(血清尿酸値7.0~8.0mg/dL)は全体の11.4%、利尿薬服用者の14.3%で認め、尿酸降下薬服用者でも血清尿酸値>7mg/dLである者が20.4%に達したことから、生活習慣修正指導の強化と尿酸代謝に配慮した降圧薬の選択、適切な尿酸降下薬の使用などさらなる対策が必要であると考えられた。本研究では、尿酸降下薬の種類として尿酸産生抑制薬よりも尿酸排泄促進薬服用者において尿酸管理良好であった。尿酸降下薬投与に際しては病型分類を行うことが推奨されているが、我々は以前、簡便法の有用性について報告している¹⁰⁾。また痛風の既往や腎・尿路結石の有無を把握した上で尿酸降下薬を選択しており、尿路結石保有者に尿酸排泄促進薬は使用していない。高血圧患者では尿酸排泄低下型の高尿酸血症が多

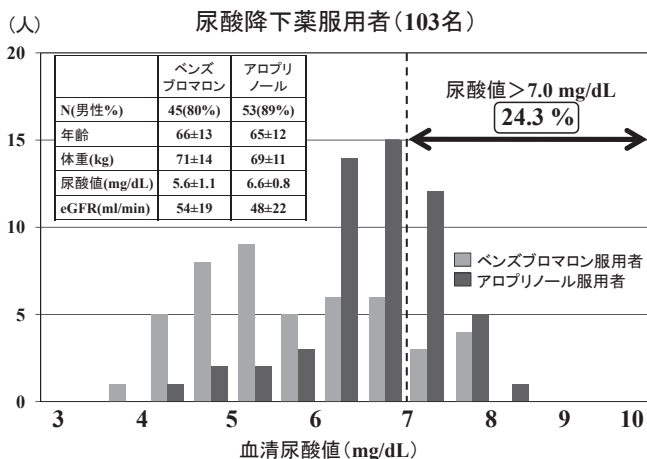


図4. 尿酸降下薬服用者の尿酸値の分布

いことを考慮すると⁹⁾、尿酸排泄促進薬の使用が適切な例が多いと思われるが、尿路結石保有者など尿酸排泄促進薬を使用できない症例の存在も推測される。また、尿酸産生抑制薬のアロプリノールは腎機能低下者に対する投与や副作用に対する懸念から過少投与となる傾向があり、本研究においても尿酸産生抑制薬と尿酸排泄促進薬の用量の相違が尿酸管理状況に影響した可能性がある。今回の検討では、新しい尿酸産生抑制薬であるフェブキソスタット服用者はいなかったが、今後フェブキソスタット服用者も含めた尿酸降下薬と尿酸管理状況の関係について検討することが望ましい。

本研究のlimitationとして、1) 高血圧専門外来に通院中の患者における尿酸管理状況を調査したものであり、利尿薬や尿酸低下作用を有するロサルタンなど尿酸値に影響を与える降圧薬や尿酸降下薬を使用した状況での成績であるため、必ずしも高血圧患者全般に当てはまるとは限らないこと、2) 断面調査であるため、アロプリノールとベンズプロマロン使用者における投与前の尿酸値が把握できておらず、両薬剤の尿酸低下作用を比較することが困難なことが挙げられる。

今回の成績より、降圧薬服用者における尿酸管理は不十分であり、特に利尿薬服用頻度が高い多剤併用者で、より不十分であった。高血圧患者において、生活習慣修正指導と尿酸代謝に配慮した降圧薬の選択、適切な尿酸降下薬の使用による尿酸管理の強化が必要であることが示唆された。

著者のCOI開示：土橋卓也；講演料（MSD(株)、第一三共(株)、武田薬品工業(株)）研究費・助成金（MSD(株)）

文 献

- 1) Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, et al: Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men; The Osaka Health Survey. *J Hypertens* 19: 1209-1215, 2001
- 2) Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al: Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 45: 28-33, 2005
- 3) Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, et al: Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 49: 298-303, 2007
- 4) Wang JG, 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
- 5) Iwashima Y, Horio T, Kamide K, et al: Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension* 47: 195-202, 2006
- 6) Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al: Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension; PIUMA study. *Hypertension* 36: 1072-1078, 2000
- 7) Kivity S, Kopel E, Maor E, et al: Association of Serum Uric Acid and Cardiovascular Disease in Healthy Adults. *Am J Cardiol* 111: 1146-1151, 2013
- 8) 富田眞佐子, 水野正一：高尿酸血症は増加しているか？性差を中心に。痛風と核酸代謝 30: 1-5, 2006
- 9) 宮田恵里, 古賀智子, 大田祐子, ほか：高血圧患者における高尿酸血症の実態と尿酸動態についての検討。血圧 15: 890-891, 2008
- 10) 大田祐子, 土橋卓也, 清原嘉奈子：高尿酸血症合併高血圧患者における高尿酸血症の慣習的病型分類の有用性について。痛風と核酸代謝 36 (1) : 9-13, 2012
- 11) Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al: Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Hypertens* 18: 1149-1154, 2000
- 12) Hoiegggen A, Alderman JA, Kjeldsen SE, et

- al: LIFE Study Group: The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes on the LIFE study. *Kidney Int* 65: 1041-1049, 2004
- 13) Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, et al: Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension* 58: 2-7, 2011
- 14) Smink PA, Bakker SJ, Laverman GD, et al: An initial reduction in serum uric acid during angiotensin receptor blocker treatment is associated with cardiovascular protection: a post-hoc analysis of the RENAAL and IDNT trials. *J Hypertens* 30: 1022-1028, 2012
- 15) 日本痛風核酸代謝学会：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第2版. メディカルレビュー社, 東京, 2010
- 16) 日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン 2009. ライフサイエンス出版, 東京, 2009

Current status of uric acid level in treated hypertensive patients

Minako Sakaki Takuya Tsuchihashi

Hyperuricemia is an independent risk factor for cardiovascular disease in hypertensive patients; therefore, management of serum uric acid (SUA) levels is important. We investigated the status of SUA levels in hypertensive patients. Subjects were 667 outpatients (359 women; mean age, 66.4 ± 12.6 years) undergoing treatment for hypertension. On average, they took 2.3 antihypertensive drugs. Calcium-channel blockers (82.8%) and angiotensin-II receptor blockers (75.1%) were the predominantly prescribed agents, and thiazide and loop diuretics were given to 22.0% of patients. The mean SUA level was 5.6 mg/dL. Hyperuricemia was defined as $\text{SUA} > 7\text{mg/dL}$ or the use of uric acid-lowering drugs, and was observed in 23.4% of subjects. Achievement of $\text{SUA} \leq 6\text{mg/dL}$ was

observed in 63.1% of subjects. In total, 52.5% of patients taking ≥ 3 antihypertensive drugs took diuretics, and the prevalence of hyperuricemia in this group was 37.3%. Although 24.5% of patients taking diuretics also took uric acid-lowering drugs, achievement of $\text{SUA} \leq 6\text{mg/dL}$ was possible in only 51.0% of individuals. These results suggest that the control of SUA levels in hypertensive patients is insufficient, especially in those taking multiple antihypertensive drugs (including diuretics). Encouragement of lifestyle modification, the use of the appropriate class of antihypertensive drug, and pharmacological intervention to lower SUA levels are required to reduce the risk of cardiovascular disease in hypertensive patients.