

【12】

氏 名	越 路 暢 生
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第629号
学位授与の日付	平成26年3月5日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（心臓・血管）)
学位論文題目	Hypouricemic effects of angiotensin receptor blockers in high risk hypertension patients (高リスク高血圧患者におけるアンジオテンシン受容体拮抗薬の尿酸低下作用)
論文審査委員	(主査) 教授 安 西 尚 彦 (副査) 教授 麻 生 好 正 教授 酒 井 良 彦

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

近年高尿酸血症は心血管疾患の危険因子として注目されている。代表的降圧薬であるangiotensin II receptor blocker (ARB) のひとつ、ロサルタンは尿酸低下作用を有することが知られており、臨床研究による報告も多く認められる。一方基礎研究において、同じARBであるイルベサルタンにもロサルタンと同等以上に、尿酸トランスポーターを介した尿酸低下作用があることが示されているが、臨床研究での報告は少ない。

【目 的】

本研究では、臨床例におけるイルベサルタンの尿酸低下作用を検討した。

【対象と方法】

イルベサルタンまたはロサルタン以外のARBを4週間以上安定して内服しており、収縮期血圧が135mmHg未満、拡張期血圧が85mmHg未満と良好にコントロールされている、ハイリスク高血圧患者40例を対象とした。内服中のARBを同等量のイルベサルタンに変更し、変更前と12週後に、血圧、心拍数、血清尿酸値、脂質・糖パラメーター、および各種炎症マーカーを計測した。また酸化ストレスマーカーとしてderivative reactive oxygen metabolites (dROMs) を測定した。12週間のイルベサルタンによる治療期間中、イルベサルタンの用量は変更しなかった。

【結 果】

40症例全例で追跡可能であった。イルベサルタンへの変更後12週において、収縮期・拡張期血圧および心拍数に有意な変化を認めなかった。また、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、ヘモグロビン A1c、高感度CRP (hsCRP)、NT-proBNPおよび推算糸球体濾過量 (eGFR) の各値にも有意な変化を認めなかった。しかしながら血清尿酸値とdROMs値は有意に減少した(尿酸値：5.9±1.6から5.5±1.6mg/ml, P=0.028、dROMs値：354±83から310±65 U.CARR, P<0.001)。

【考 察】

本研究において、イルベサルタンは、ロサルタンを除く他のARBに比べ、尿酸低下作用と抗酸化作用を有することが示唆された。

近位尿細管による尿酸の再吸収は、おもにhuman uric acid transporter 1 (URAT1) によって行われると考えられている。ロサルタンはURAT1を介した尿細管による尿酸の再吸収を阻害することによって尿酸排泄量を増加させる。Nakamuraらは、イルベサルタンのURAT1を介した尿酸の再吸収阻害による尿酸低下作用は、ロサルタンと同等以上であることを報告しており、本研究は彼らの報告を裏付けるものとなった。これらの機序から、ロサルタンやイルベサルタンによって尿中の尿酸濃度は上昇することになるが、これら2剤においては、尿アルカリ化作用により尿酸結晶の生成は抑制され、そのことが腎保護的に働くと考えられている。

尿酸自体の抗酸化作用を示す報告や、尿酸の増加は酸化ストレス上昇に伴う対応的变化とする報告もある。しかしながら高尿酸血症と酸化ストレスは、いずれも動脈硬化進展において重要な役割を有すると考えられ、両方の低下作用を有するイルベサルタンは抗動脈硬化薬として有用である可能性が考えられる。

我々が報告したI-Mets (irbesartan's metabolic, anti-inflammatory and anti-oxidative properties) 研究においてイルベサルタンには抗酸化作用に加え、HDLコレステロール増加作用と中性脂肪およびhsCRP値低下作用があることがわかっている。しかし本研究ではI-Mets研究と同様の傾向は示されているものの、HDLコレステロール、中性脂肪およびhsCRP値に有意な変化は認めなかった。その原因としては本研究の症例数がI-Mets研究よりも少ない点が考えられた。今後はより症例を増やし予後も含めた評価が必要と考えられる。

【結 論】

イルベサルタンは、ロサルタン以外のARBに比べ、抗酸化作用および尿酸低下作用を有することが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

Angiotensin II receptor blocker (ARB) であるロサルタンは尿酸低下作用を有することが知られているが、同じARBであるイルベサルタンにもロサルタンと同等以上に尿酸トランスポーターを介

した尿酸低下作用があることが基礎実験において報告されている。今回の申請者のグループは、既に高リスク高血圧患者におけるイルベサルタンの脂質代謝および酸化ストレス改善効果の報告をしているが、申請論文では、実臨床におけるイルベサルタンの尿酸低下作用が検討されている。方法は、イルベサルタンまたはロサルタン以外のARBを内服している高リスク高血圧の外来患者40例を対象とし、内服中のARBを同等量のイルベサルタンに変更して、変更前と12週後に、血圧、心拍数、血清尿酸値、脂質・糖パラメーター、炎症マーカー、および酸化ストレスマーカーとしてのderivative reactive oxygen metabolites (dROMs) testを評価項目として測定した。結果は、イルベサルタンへ変更後12週において、血清尿酸値とdROMsは有意に減少し、他の項目は有意な変化を認めなかった。そして、イルベサルタンは酸化ストレス抑制作用に加えて、尿酸低下作用も有する降圧剤であると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、外来から高リスク高血圧患者の症例を用いて、ベースライン、イルベサルタン変更後12週で標準的な血液検査から研究の主とする血清尿酸値および酸化ストレスマーカーであるdROMs値を測定し、解析している。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

イルベサルタンの尿酸低下作用を証明した臨床報告は極めて少ない。申請論文は、イルベサルタンが尿細管から尿酸の再吸収を担う尿酸トランスポーターであるURAT1およびURATv1を阻害し、尿酸排泄量を増加させることで血清尿酸値を低下させ得るという基礎研究報告を裏付ける結果を示した。また同時に、酸化ストレス改善効果も示しており、本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、40症例を適切な設定の下、確立された検査法と統計解析を用いてイルベサルタンが血清尿酸値を下げ、酸化ストレスを低下させている関係を示している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、薬理学、内科学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、高尿酸血症と酸化ストレスは、いずれも動脈硬化進展において重要な役割を有すると考えられ、両方の低下作用を有するイルベサルタンは抗動脈硬化薬として有用である可能性があると述べている。これは、心血管疾患など動脈硬化に関連する疾患の予防の進歩に役立つ可能性のある大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は薬理学、臨床内科学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、計画立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の学会誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

日本臨床生理学会雑誌

43 : 151-157, 2013