

論 文 要 旨

Effect of uric acid on coronary microvascular endothelial function in women: an association with eGFR and ADMA

〔 女性における冠微小血管内皮機能に対する尿酸の作用：
eGFR と ADMA の関連 〕

桑波田 聡

【序論および目的】（適宜、項目をたてて、必ず2頁で記載する）

最近の臨床研究で、女性において尿酸値と冠血管疾患死亡率が関連するとの報告があるがその機序は明らかでない。また尿酸と腎機能は密接な関係があり、尿酸上昇は腎機能悪化の原因とも結果ともなり得る。内因性 NO 合成阻害物質である ADMA (asymmetric dimethylarginine) は腎機能障害で上昇する。そこで冠血管内皮機能に対する尿酸の作用ならびに腎機能や他の冠危険因子、ADMA との関係を、性差の影響も含め検討した。

【材料および方法】

冠動脈造影上、狭窄病変を認めない連続 194 症例で検討した。左前下行枝にドプラガイドワイヤーを留置し、パパペリン、アセチルコリン、ニトログリセリン投与時の冠血流量、冠血管径変化率を算出し冠血管内皮機能を評価した。また尿酸、推定糸球体濾過率 (eGFR)、ADMA、白血球数、CRP、LDL・HDL コレステロール、中性脂肪、HbA1c、インスリン抵抗性、血清クレアチニンを測定した。

【結 果】

単回帰分析では、女性においてアセチルコリン投与時の冠血流増加率と尿酸、年齢、ADMA は逆相関、eGFR は正相関を認め、男性では年齢と尿酸に正相関を認めた。ステップワイズ回帰分析の結果、女性において尿酸値がアセチルコリン投与時の冠血流増加率に対し独立した予測因子となった。一方尿酸と eGFR は男女とも逆相関、ADMA と eGFR は女性において逆相関を示した。

【結論及び考察】

女性では尿酸上昇が冠血管内皮機能低下をもたらす。女性における高尿酸血症に起因する冠血管内皮機能の低下は、ADMA の蓄積や腎障害を介してもたらされることが示唆された。

(Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 17: 259-269; 2010)

論文審査の要旨

報告番号	総研第 105 号		学位申請者	桑波田 聡
審査委員	主査	川平 和美	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	坪内 博仁	副査	井本 浩
	副査	竹中 俊宏	副査	新村 英士

**Effect of uric acid on coronary microvascular endothelial function in women:
an association with eGFR and ADMA**

(女性における冠微小血管内皮機能に対する尿酸の作用：eGFR と ADMA の関連)

女性において尿酸値と冠血管疾患死亡率が関連するとの報告があるが、その機序は明らかでない。また尿酸と腎機能は密接な関係があり、尿酸上昇は腎機能悪化の原因とも結果ともなり得る。内因性 NO 合成阻害物質である ADMA (asymmetric dimethylarginine) は腎機能障害で上昇する。そこで、学位申請者らは尿酸の冠血管内皮機能に対する影響および尿酸と腎機能・ADMA との関連さらに尿酸と他の冠危険因子との関連について男女別に検討した。冠動脈造影上、狭窄病変を認めない連続 194 症例に対し左前下行枝にドプラガイドワイヤーを留置し、アセチルコリン投与時の冠血流量を測定し冠血管内皮機能を評価した。また尿酸、推定糸球体濾過率 (eGFR)、BMI、ADMA、白血球数、CRP、LDL・HDL コレステロール、中性脂肪、インスリン抵抗性、クレアチニンを測定した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 女性においてアセチルコリン投与時の冠血流増加率と尿酸、ADMA は逆相関、eGFR は正相関を示した。
- 2) 女性では尿酸値がアセチルコリン投与時の冠血流変化率に対し独立した予測因子となった。
- 3) 尿酸と eGFR は男女とも逆相関したが、女性のほうが男性よりも傾きが急峻で、尿酸がより腎機能に影響を及ぼしていることが分かった。また、ADMA と eGFR は女性において逆相関を示した。
- 4) BMI 25 以上を肥満群とし肥満の有無で尿酸値を検討した結果、男性では非肥満群に比べ肥満群の尿酸値が有意に高値であり、また、男性では BMI と尿酸値が有意に相関した。女性では肥満の有無と尿酸値に関係はなかった。
- 5) 男性では冠危険因子の数と尿酸値は正相関を示したが、女性では相関はなかった。

以上の結果より、女性においてのみ尿酸上昇が冠血管内皮機能低下をもたらすことが明らかとなった。さらに、女性における高尿酸血症に起因する冠血管内皮機能の低下は、ADMA の蓄積や腎障害を介してもたらされることが示された。また、男性では、女性に比べ危険因子が集積するため尿酸単独では内皮機能障害のリスクとして残りにくいと考えられた。

本研究は、女性における冠微小血管内皮機能に対する尿酸の作用を eGFR や ADMA との関係を加味しながら検討しており、その結果、女性においては高尿酸血症に起因する冠血管内皮機能の低下は、ADMA の蓄積や腎障害を介してもたらされることが示された。高尿酸血症が血管内皮機能及ぼす影響を性差の観点から論じており非常に興味深い研究内容と思われた。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 105 号		学位申請者	桑波田 聡
審査委員	主査	川平 和美	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	坪内 博仁	副査	井本 浩
	副査	竹中 俊宏	副査	新村 英士

主査および副査の5名は、平成22年7月12日、学位申請者 桑波田 聡 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 尿酸が直接的に内皮細胞を傷害するのか。in vitro で尿酸が直接内皮障害をきたすとの報告はあるか。

(回答) 尿酸トランスポーターURATIは腎臓近位尿細管で尿酸再吸収を担うが、近年このURATIが血管内皮細胞にも存在することが報告されている。尿酸が血管内皮細胞を刺激することによりCRP産生を促進し、血管内皮細胞障害を引き起こす。すなわち、尿酸は直接的に内皮細胞を傷害すると考えられる。

質問2) 冠動脈の内皮細胞とそれ以外の血管の内皮細胞の反応は同じか、それとも冠動脈に特異的なものか。

(回答) 血管内皮機能に関しては、臨床的に上腕動脈と冠動脈では同様の内皮機能を有することが数多く報告されている。そのため今回の結果は、冠動脈に特異的ではなく他の血管にも同様に起こると推測される。

質問3) 尿酸が上がるとレニン-アンギオテンシン系が亢進する機序は、腎障害を介しておこるのか、直接的なものか。

(回答) 尿酸値の上昇は、アンギオテンシンII受容体のup-regulationによる腎血管の収縮を増強させ、傍糸球体装置のレニン活性の上昇と緻密斑のNO合成酵素活性の低下を来す。つまり、直接的に起こると言える。

質問4) 女性75人中、尿酸低値だが血管内皮機能が低下している患者が10人存在する。これらの患者は元々尿酸が低いのか、治療で下がっているのか。尿酸降下治療を受けている人と、元々尿酸が低い人での内皮機能障害の起こり方は違うのか。

(回答) 10人のうち尿酸降下薬服用患者は2人であった。内皮機能障害の根本は、内皮型NOの産生不全や活性低下による内皮のNO放出障害が原因であるため、尿酸降下薬服用の有無が内皮機能障害の機序に直接は影響を与えないと考えられる。しかし、アロプリノール内服により血管内皮機能(%FMD)が改善したとの報告があることから内皮機能障害の程度には薬剤は影響していると考えられる。今回の研究では尿酸降下薬服用患者が少なく尿酸降下薬内服の有無での詳細な検討はしておらず、今後の研究課題である。

質問5) 男性と女性では高尿酸血症の起こり方が違うが、高尿酸血症で性差があるということに本質的に関わっているのは何か。対象患者はほとんど閉経後であるが、性ホルモンとの関連があるのか。

(回答) 尿酸クリアランスは50歳未満では男性より女性が有意に高く、女性のほうが尿酸排泄能が良い。従って閉経前女性で尿酸値が低値なのは、尿酸産生量の差ではなく尿酸排泄能の男女差による。17β-エストラジオールは尿酸排泄促進作用があり、閉経前女性において尿酸が低いのはエストロゲンの影響もある。男性では思春期以後尿酸が上昇するが、テストステロン濃度上昇が尿酸上昇に関与していると考えられている。本研究では閉経後が62例に対し閉経前が13例と少なく閉経の有無による検討は行っていない。

質問6) トランスアミナーゼの基準値には性差が設けられているが、尿酸の基準値にも性差が設定されているか。

(回答) 本院での基準値は男女別に設けられているが、男性3.6~7.0mg/dl、女性2.3~7.0mg/dlと上限は同じであった。SRLやBMLなどでも同様に、上限はガイドラインの基準と同じ7.0mg/dlであった。

質問7) 冠動脈疾患がない患者を対象としているが、冠動脈疾患のある患者では同じような検討はできないのか。

(回答) 本研究での内皮機能評価は、冠動脈内にフローワイヤーを挿入し冠血流速度を計測する方法のため、冠動脈に有意狭窄病変があれば施行困難である。上腕動脈駆血解除後の血流依存性血管拡張反応(%FMD)は、非侵襲的に血管内皮機能の評価する検査法として注目されており、冠動脈疾患合併患者にも安全に施行可能と思われる。

質問8) 男性で、冠危険因子が多いほうが、尿酸値が高くなる理由について。

(回答) 高尿酸血症と動脈硬化危険因子数との関係についての検討では、高尿酸血症単独例は20%にすぎず、残り80%は他の危険因子を複数合併していた。更に危険因子の合併数と高尿酸血症の頻度及び尿酸値は有意に相関し、高尿酸血症患者の多くは危険因子の集積状態にあった。内臓脂肪蓄積を源流とした危険因子の集積であるメタボリックシンドロームは心血管疾患との関連が明らかとなっている。本研究では尿酸値とBMIが正相関することを示しており、メタボリックシンドロームにおける複数の危険因子の集積傾向の中の更なる追加危険因子として位置づけられるのではないかと推測している。

質問9) ADMAは冠動脈内皮機能低下の主体なのか。

(回答) ADMAはNO産生を抑制する内因性NO合成阻害物質で、内皮型NO合成酵素(eNOS)に対する拮抗作用を有するため、内皮機能低下に影響を及ぼす大きな因子の一つであると考えられる。

質問10) 高尿酸血症から腎障害を来し、ADMAが上昇し、内皮障害がおこるとの流れで良いのか。

(回答) 結語で示した通り、女性における高尿酸血症に起因する冠血管内皮機能の低下は、ADMAの蓄積や腎障害を介してもたらされたと推測される。

最終試験の結果の要旨

質問 11) 対象が冠動脈狭窄率 30%以下だが、動脈硬化が強い冠動脈狭窄 75%以上の患者ではどうなると予測されるか。
 (回答) 本研究では冠動脈狭窄のない症例を対象としており、動脈硬化は比較的軽いと推測される。動脈硬化の進行した冠動脈狭窄 75%以上を有する研究でも、今回同様の結果が出ると予想されるが、手技上の問題もあり、狭窄病変を有する患者でのデータは持ち合わせていない。

質問 12) Figure 1-6 で尿酸が 10 を超えたり、ADMA が異常高値の患者がいるが、どういう背景があるか。それらを除くとどういふ結果となるか。

(回答) 尿酸異常高値の 2 人も腎機能低下(Cr 1.3, 1.4)、利尿剤(Lasix, Aldactone)併用例であった。一人は下肢浮腫、一人は心房細動患者。ADMA 異常高値例は Cr 1.2 と軽度腎機能低下、Lasix 服用中であった。これらを除外して解析したところ、内皮機能と尿酸(Fig.1)、内皮機能と eGFR(Fig.3)、尿酸と eGFR(Fig.4)の相関には影響を与えなかったが、ADMA と内皮機能(Fig.2)、尿酸と ADMA(Fig.5)、ADMA と eGFR(Fig.6)との相関は有意でなくなった。

質問 13) 大部分が閉経後の患者だが、閉経後の尿酸とエストロゲン、内皮機能障害との関係について見解を述べよ。

(回答) エストロゲンは血管拡張作用や血管炎症抑制作用などにより抗動脈硬化作用を有するが、閉経期におけるエストロゲンの急激な減少と以後の慢性的な低エストロゲン状態により、血管のトーンは収縮へと傾き、合成型血管平滑筋細胞の増殖は促進へ傾く。エストロゲンによる eNOS 活性化作用も失われ内皮機能障害が出現する。尿酸による血管内皮の炎症も低エストロゲン状態により促進されるのではないかと考えられる。

質問 14) 本研究の結果から、女性においては、尿酸は下げたほうが良いのか。

(回答) 痛風・高尿酸血症ガイドラインでの、尿酸 7.0mg/dl 以上との高尿酸血症の定義は、痛風関節炎をはじめとする尿酸塩沈着症の予防の面から設定されている。そのため、尿酸塩沈着症のリスクの他に動脈硬化のリスクとしての側面も考慮する必要があり、動脈硬化予防の面からはより低いコントロールが必要と考える。

質問 15) 尿酸の多面的な作用について述べよ。

(回答) 高尿酸血症では心血管病の発症が増加するが、一方で血清尿酸が低すぎてもリスクは再上昇する(Jカーブ現象)。尿酸は有害性をもつ生体内物質として認識されている反面、生体にとって有益性を持つ物質としての一面も持つ。とりわけ、尿酸の活性酸素除去作用はアスコルビン酸を上回るともいわれる強力な抗酸化作用を有する。本研究では、尿酸の抗酸化作用については言及しておらず、今後の研究課題と考えている。

質問 16) 内皮細胞や内皮機能そのものに男女の違いがあるのか、ホルモンの影響で反応性が変わっているだけなのか。in vitro の報告でも良いが、性別で分けて内皮機能や内皮細胞での作用の違いなどを調べた報告はあるか。

(回答) 内皮細胞自体に性差があるとの報告はないが、エストロゲンはプラークに存在する合成型血管平滑筋細胞の増殖抑制作用を有する。またエストロゲンが mRNA レベルで受容体依存性に eNOS を活性化すると報告があり、女性においてはエストロゲンが NO を介して血管内皮機能の改善に働くことが示されている。

質問 17) 本研究では喫煙を除いているが、喫煙自体が尿酸や eGFR や ADMA ほどのように影響するのか。

(回答) 75 人中 2 人と女性の喫煙者が少なく、喫煙の有無では評価していない。男女合わせて喫煙の有無で分け、尿酸、冠血管内皮機能、eGFR、ADMA の平均値、相関関係を調べたがいずれも相関なく、本研究では喫煙がこの結論に影響を及ぼしているとは考えにくい。一般に喫煙は酸化ストレスを増大させ、内皮機能障害、動脈硬化を促進させる。また、喫煙は CKD の危険因子の一つであり、喫煙で ADMA が上昇すると報告もある。但し、喫煙と尿酸について、CARDIA study では直接的な相関は認められなかったと報告している。

質問 18) 肥満、食事、飲酒は尿酸値に関係するが、本研究の対象患者での食習慣、飲酒量はどうかであったか。

(回答) 尿酸を論じるにあたり飲酒量や食習慣は重要な因子となるが、それらについての詳細な聴取はできていない。

質問 19) 従来の危険因子のなかで尿酸はそれほど重要視されていない。疫学的な研究を含め従来は動脈硬化を評価しているが、本研究では内皮機能を評価している。違いはあるのか。

(回答) 本研究では、冠動脈狭窄のない症例が対象で、比較的動脈硬化は軽いと予測される。血管障害はまず微小血管から起こるといわれ、内皮機能障害は動脈硬化の比較的初期の段階を見ていると考えられる。内皮機能障害が動脈硬化の初期段階であることを考慮すると、本研究とこれまでの疫学研究とは本質的な違いはないと思われる。

質問 20) 血管内皮機能は動脈硬化の進展にどういふ影響を与えているのか。

(回答) 様々な心血管リスクファクターによって障害・活性化された血管内皮に血中の単球が接着し、内皮化に侵入することが動脈硬化の第一段階である。内皮が障害されると NO をはじめとする血管を防御すべき様々な因子の産生や分泌が低下する。また内皮細胞の活性化により接着因子やケモカイン発現による炎症性変化が誘導され、その結果、血小板凝集や血管平滑筋細胞の遊走・増殖が促進され動脈硬化は更に進展し、虚血性心疾患発症の誘因・原因になると考えられる。

質問 21) 低い尿酸値の男性がいるから男性では内皮機能との相関が出なかったのか。

(回答) 尿酸が治療目標値の 6.0 mg/dl 以下の症例を除いて、尿酸と冠血管内皮機能との関係を調べたが、やはり男性では相関はなかった。したがって、男性での尿酸と血管内皮機能との関係には低尿酸症例の存在は無関係であった。

質問 22) 尿酸値が内臓脂肪面積と関係するとのデータは男性だけか。女性では尿酸と内臓脂肪面積は関係しないのか。

(回答) 尿酸と内臓脂肪蓄積の関係は男性で正相関を示すが、女性では相関関係はない。エストロゲンは女性の体脂肪分布にも影響を及ぼし、閉経により皮下脂肪蓄積体型が失われ内臓脂肪量が増加する。女性では皮下脂肪型の肥満患者が多いため、女性における内臓脂肪と尿酸との関連がないのではないかと推測される。

質問 23) メタボリックシンドロームと尿酸との関係にも性差があるのか。

(回答) 男性ほど強い相関はないが、女性でも尿酸値が増加するとメタボリックシンドロームの発症頻度が高まる。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。