

## 2-4

特集 高尿酸血症・痛風治療における新たな時代の幕開け

治療方針  
高脂血症合併例の治療山本徹也<sup>1)</sup>，角谷 学<sup>2)</sup>，小山英則<sup>3)</sup>

1) 兵庫医科大学 内科学講座 内分泌・代謝科 主任教授

2) 兵庫医科大学 内科学講座 内分泌・代謝科

3) 兵庫医科大学 内科学講座 内分泌・代謝科 准教授

高尿酸血症患者の高脂血症の合併率は60%前後と非常に高く、IV型高脂血症(高トリグリセリド血症)であることが特徴である。その原因は肥満や飲酒といった外因性の要因に加え、内因性の要因も考えられている。高尿酸血症患者における高脂血症の治療は、現時点では動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版に沿って行うことが望ましく、適正な摂取エネルギー、過剰な脂肪摂取のないバランスのよい食事を心がけるとともに、節酒、減量を目指した食事療法、運動療法を行うことが基本である。高トリグリセリド血症における薬物療法ではフィブラート系の薬剤が推奨される。とくに、高トリグリセリド血症を合併した尿酸排泄低下型の高尿酸血症に対しては、脂質低下作用とともに尿酸排泄促進作用を有しているフェノフィブラートの投与が推奨されている。

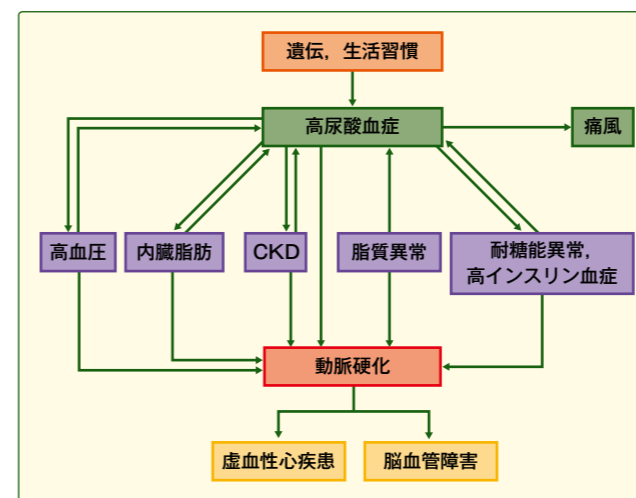
## 高尿酸血症と生活習慣病との関連

高尿酸血症を示す痛風患者では、尿酸沈着症による合併症である腎障害や尿路結石と、沈着症と関連のない合併症である高血圧、肥満、耐糖能異常、高脂血症がよく知られている。後者は高尿酸血症とともにいわゆる生活習慣病の範疇に入る疾患で、動脈硬化に深くかかわっている(図1)<sup>1)</sup>。高尿酸血症患者のうち、実に80%程度がなんらかの生活習慣病を合併し、また複数の疾病が重複しやすいという性質がある。このなかでも、とくに痛風患者においては高脂血症を伴うことはよく知られており、高脂血症の合併率は50~60%前後と非常に高い<sup>2)</sup>。そのため、高尿酸血症の管理においては合併する高脂血症の特徴を理解しておくことはきわめて重要である。本章では高尿酸血症に合併する高脂血症の特徴とその治療について解説する。

## 痛風患者に合併する高脂血症の特徴とその原因

当科のデータによる痛風患者の高脂血症の合併例では、IV型27.3%、IIb型12.8%、IIa型5.2%となっている。つまり、痛風患者は超低比重リポ蛋白(very low density lipoprotein; VLDL)の増加によるIV型の合併が最も多く、高VLDL血症(高トリグリセリド血症)を呈する(表1)<sup>3)</sup>。

痛風患者におけるVLDL増加の環境要因として、まず考えられるのは飲酒と肥満である。肝臓でのエタノール代謝に伴い脂肪酸合成が促進され、さらに脂肪組織からの脂肪酸遊離の促進、また $\alpha$ -グリセロリン酸の生成促進によって、トリグリセリドの合成が促進される。さらに、血管内皮にあるリポ蛋白リパーゼ(lipoprotein lipase; LPL)活性が抑制され、トリグリセリドを多く含んだVLDLの異化が遅延し、その結果血清トリグリセリドが増加することになる。一方、肥満、とくに内臓脂肪肥満では内臓脂肪細胞からTNF- $\alpha$ や脂肪酸が分泌され、これ

図1 動脈硬化と高尿酸血症(文献<sup>1)</sup>を参考に作成)

CKD: 慢性腎臓病

表2 血清脂質(文献<sup>3)</sup>を参考に作成)

	痛風患者群 (n=158)	健康成人群 (n=164)
年齢(歳)	49.2±12.9	50.3±10.8
body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.3±2.5	23.4±2.4
アルコール摂取量(g/日)	17.7±17.7	17.0±19.4
S-TC	185.6±34.5	188.1±32.0
S-PL	219.7±46.3	213.1±42.9
S-TG	176.1±138.3**	132.3±103.9
S-FC	48.2±10.5	49.2±9.4
HDLコレステロール	43±12.6*	46.6±12.4

値はmean±SD (mg/dL)として示す。

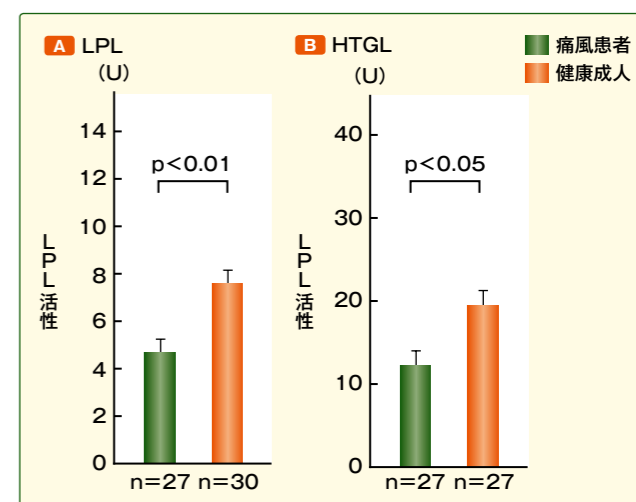
\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01

S-TC: 血清総コレステロール, S-PL: 血清リン脂質, S-TG: 血清トリグリセリド, S-FC: 血清遊離コレステロール

らの物質が末梢組織でインスリン抵抗性を誘導するとともに、門脈に分泌された脂肪酸や炎症性サイトカインが肝臓レベルでのインスリン抵抗性を招き、解糖系が障害され、グリセルアルデヒド-3-リン酸からトリグリセリドが合成される基質となる。また、解糖系の側副経路であるペントースリン酸経路が活性化され、リボース-5-リン酸を經由して肝臓における新規プリン体形成の促進も示唆されているが、明らかではない。さらに、末梢組織でのインスリン抵抗性は代償的な高インスリン血症を招き、アポBの分解を抑制することでアポBを増加させ、VLDLの合成を促進させる。VLDL中のトリグリセリドの増加は、血中のコレステロールエステル転送蛋白質(cholesterol ester transfer protein; CETP)によりVLDLから高比重リポ蛋白質(high density lipoprotein; HDL)へのトリグリセリドの転送を促進させ、また、HDLからVLDL、低比重リポ蛋白質(low density lipoprotein; LDL)へコレステロールの転送を促

表1 痛風患者における高脂血症の頻度(文献<sup>3)</sup>を参考に作成)

	痛風患者(172名)	健康成人(164名)
I型	0名	0名
IIa型	9名(5.2%)	15名(9.1%)
IIb型	22名(12.8%)	14名(8.5%)
III型	0名(0%)	0名
IV型	47名(27.3%)	34名(20.7%)
V型	0名	0名
合計	78名(45.3%)	63名(38.3%)

図2 痛風および健康成人のLPL活性とHTGL活性<sup>4)</sup>

LPL: リポ蛋白リパーゼ, HTGL: 肝性トリグリセリドリパーゼ

進させる。結果として、血清トリグリセリド値とHDLコレステロール値は逆相関することになる。

表2において、BMIとアルコール摂取量をほぼ一定にして、痛風患者と健康成人とを比較検討した結果では、痛風患者は健康成人に比べ血清トリグリセリドが高く、HDLコレステロールが低いことが示されている。つまり、この結果は痛風患者の高トリグリセリド血症には肥満や飲酒の外因性要因以外に内因性要因が関連していること、また、HDLコレステロールの低下は高トリグリセリド血症に起因していることを示唆している。さらに、図2はこの内因性要因のひとつとして、痛風患者では、LPLおよび肝性トリグリセリドリパーゼ(hepatic triglyceride lipase; HTGL)活性の低下が認められることを示している<sup>4)</sup>。これらの活性は、飲酒量およびBMIで補正した場合でも高尿酸血症患者では健康成人と比べると低く、VLDLの異化の遅延に寄与しているものと考えられてい