

高尿酸血症とインスリン抵抗性

辻岡三南子*

はじめに

食事の欧米化などに伴って、わが国における高尿酸血症（痛風）の頻度の増加が認められている。第二次世界大戦前には稀であった痛風患者は1992年の国民基礎調査によれば338,000人¹⁾と報告されているが、実際にはこの2～3倍の患者が存在すると推測されている。

また最近、肥満、高脂血症、高血圧、糖代謝異常などの動脈硬化発症の危険因子が、インスリン抵抗性を基盤にして同一個体に集積する病態が注目されており、syndrome X²⁾、インスリン抵抗性症候群³⁾などの種々な名称で呼ばれている。高尿酸血症は、これらの動脈硬化危険因子に高頻度に合併することが知られており、Zimmet⁴⁾の提唱した syndrome X plus には高尿酸血症も危険因子の一つとして扱われている。

本稿では、動脈硬化の危険因子としての高尿酸血症に着目して、syndrome X などのインスリン抵抗性を伴った病態との関連を中心に述べる。

Syndrome X の関連疾患と病態

syndrome X は、1988年 Reaven により提唱された症候群である²⁾。Reaven は、インスリン抵抗性を基盤として高インスリン血症、

耐糖能異常、高トリグリセリド血症 (TG)、低 HDL-コレステロール血症、高血圧の各病態が同一個体に集積しやすく、また集積した個体は高率に虚血性心疾患を合併すると報告し、この症候群に syndrome X という名称をつけた。このようなインスリン抵抗性を基盤に様々な動脈硬化症の危険因子が集積する病態に対し、研究者によって異なった名称が用いられており、その内容もそれぞれ若干差がある。

syndrome X、死の四重奏⁵⁾、インスリン抵抗性症候群³⁾、内臓脂肪症候群⁶⁾、syndrome X plus⁴⁾などがよく知られている。代表的な症候群の内容を表1に示す。

合併する各病態の出現する機序についてはなお不明な点もあるが、インスリン抵抗性と、それによって代償性に生じる高インスリン血症が基盤となっていると考えられている²⁾。インスリン作用不足はリポ蛋白リパーゼの活性低下を招き、VLDL-トリグリセリドの異化が障害されることによって、高 VLDL-トリグリセリド血症ならびに低 HDL-コレステロール血症を呈する。高血圧を生じる機序には、インスリン抵抗性によって生じる高インスリン血症が関係している。インスリンは腎尿細管における水再吸収の促進、交感神経の緊張亢進、Na-H 交換促進による血管平滑筋細胞の収縮などにより昇圧を来す。

* 慶應義塾大学保健管理センター

表1 syndrome X とその関連疾患

syndrome X	syndrome X plus	死の四重奏	インスリン抵抗性症候群	内臓脂肪症候群
インスリン抵抗性 耐糖能異常 高インスリン血症 高トリグリセリド血症 低HDL-コレステロール血症 高血圧	インスリン抵抗性 耐糖能異常 高インスリン血症 高トリグリセリド血症 低HDL-コレステロール血症 高血圧 上半身肥満 高尿酸血症 運動不足 加齢	上半身肥満 耐糖能異常 高トリグリセリド血症 高血圧	インスリン抵抗性 高インスリン血症 肥満 非インスリン依存型糖尿病 高血圧 高脂血症 動脈硬化性虚血性心疾患	内臓脂肪蓄積 耐糖能異常 高脂血症 高血圧症

高インスリン血症と高尿酸血症

高尿酸血症を呈する症例において肥満の合併が多いことが知られている。報告によって差があるが50%近い合併率が報告されている。肥満以外にも、syndrome X やその関連疾患を構成する高血圧、高脂血症、糖尿病などの合併も多いことが知られており、高尿酸血症が syndrome X と関係があることが示唆される。わが国の痛風患者における syndrome X のそれぞれの病態の出現率についての松本の報告⁷⁾によれば、痛風患者153例の検討でインスリン抵抗性52.6%、耐糖能異常77.2%、高インスリン血症21.1%、高トリグリセリド血症71.9%、低HDL-コレステロール血症40.4%、高血圧56.1%といずれも高率に合併していた。

Zimmet は、syndrome X に高尿酸血症、上半身肥満、運動不足、加齢の4項目を加え syndrome X plus とした。また syndrome X の提唱者である Reaven も後にインスリン抵抗性と血清尿酸値との関連を認めている⁸⁾。

インスリン抵抗性と高尿酸血症との関連について、その機序に関する報告はいくつかある。Facchini, Reaven ら⁹⁾はインスリン抵抗性ならびに糖負荷試験における血中インスリン値が血清尿酸値と相関し、インスリン抵抗性によっ

て腎尿細管における尿酸のクリアランスが低下することを報告している。また Galvan らのグルコースクランプ法を用いた研究¹⁰⁾では、インスリン高値では腎のナトリウム排泄と共に尿酸排泄が低下していた。以上の結果などから、インスリン抵抗性に合併した高尿酸血症は、尿酸排泄低下を主たる機序として起こると推測される。しかし一方で、内臓脂肪症候群においては、遊離脂肪酸を介したトリグリセリドの合成分泌増加に伴う尿酸の生成亢進も重要な因子であるという報告¹¹⁾もあり、さらに検討が必要である。

syndrome X を考慮した高尿酸血症の治療

高尿酸血症の治療には食事療法を始めとする非薬物療法と、尿酸排泄促進薬、尿酸産生抑制薬を用いた薬物療法がある。本稿では、インスリン抵抗性との関連で、非薬物療法を中心に述べる。

1. 食事療法

合併することが多い肥満の予防、あるいは治療のためにも、総カロリーの制限が望まれる。カロリー制限によって血清尿酸値の改善がみられるという報告はよくみられる。肥満者の減量

によって尿酸排泄率の改善とそれに伴う高尿酸血症の改善をみたとする報告¹²⁾もあるが、減量による尿酸値改善の機序については確定していない。また、インスリン抵抗性を改善するのは、食事療法のみでは困難であるとされており、運動療法、あるいは他のライフスタイルの修正を併用する必要がある⁷⁾。

食物として摂取される外因性プリン体に比べて体内で合成される内因性プリン体の方が高尿酸血症に対する関与ははるかに大きい。しかしながらレバー、肉類、豆類などの高プリン食は一過性に血清尿酸値を上昇させ、痛風性急性関節炎発作を誘発させる可能性があるので避けるべきであろう。

アルコールは、飲用後の高尿酸血症による腎臓からの尿酸排泄抑制、ATP 分解の亢進に基づく尿酸合成亢進、プリン体含有量の多いビールなどによるプリン体過剰摂取などの機序を介して高尿酸血症を起こす。適正飲酒量はビール中瓶1本、日本酒1合程度とされている¹³⁾。

2. 運動療法

激しい運動は痛風性急性関節炎発作を誘発するといわれている。以前より、激しい運動に伴って血清尿酸値が上昇することが知られている。この原因は無酸素運動により産生される嫌気性解糖産物である乳酸による腎における尿酸排泄低下と考えられていたが、キサンチン、ヒポキサンチンなどの尿酸の前駆物質の増加が示され、尿酸産生経路の関与が明らかになった¹⁴⁾。有酸素運動ではヒポキサンチンや尿酸の上昇は認められないが、運動強度が増して有酸素運動から無酸素運動が始まる時点を目指す anaerobic threshold (AT) を越えると、ヒポキサンチンや尿酸が上昇する。従って一般には、AT を超えないレベルの有酸素運動を行えば、尿酸代謝に悪影響は及ぼさないと考えられている。

適度な有酸素運動は、syndrome X やその関連疾患の構成要素である糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧、肥満などにより影響があることはよく知られている。これらの病態の基盤となっているインスリン抵抗性の改善のためにも運動療法は欠かせない。尿酸が上昇しない程度の有酸素運動はインスリン抵抗性の改善を介して、血清尿酸値も改善させると推測される。ただし、尿酸を上昇させないレベルである AT を決定するためには呼気ガス分析などの装置が必要であるから、一般には心拍数などの簡易的な方法を用いて強度を設定した有酸素運動が勧められる¹³⁾。具体的には、強度は最大心拍数の65%程度（目安として220—年齢の計算値の65%）、すなわち最大酸素摂取量の50%程度に相当する有酸素運動（ウォーキング、ジョギング、サイクリング、水泳など）を一日30分週3日以上行うことが望ましい。ただし、高尿酸血症がすでに存在する場合には、炎天下や多量の発汗による脱水が血清尿酸値の上昇を起こし、急性関節炎発作を誘発する可能性があるため、十分な水分摂取に留意する必要がある。

おわりに

高尿酸血症は肥満、高血圧、脂質代謝異常と高頻度に合併し、虚血性心疾患の危険因子と考えられている。これらの病態の合併はインスリン抵抗性を基盤としたものであり、高尿酸血症は syndrome X、インスリン抵抗性症候群などの一連の症候群を構成する一因子であると考えられる。

従って、高尿酸血症に対して従来行われてきた食事療法中心の治療では、基盤にあるインスリン抵抗性の改善は望めない。基礎からの治療ということであれば、運動を併用し、その他のライフスタイルを修正していく必要がある。激しい運動は痛風発作を誘発するということから、

高尿酸血症においては運動は敬遠される傾向にあったが、正しい強度で脱水などに注意して行えば、よい影響が期待される。

文 献

- 1) 国民生活基礎調査, 厚生省大臣官房統計情報部編, 1992
- 2) Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607, 1988
- 3) DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance. *Diabetes Care* 14: 173-194, 1991
- 4) Zimmet PZ: Challenges in diabetes epidemiology from west to the east. *Diabetes Care* 15: 232-252, 1992
- 5) Kaplan NM: The deadly quartet. *Arch Intern Med* 149: 1514-1520, 1989
- 6) Tarui S, et al: Visceral fat obesity: anthropological and pathophysiological aspects. *Int J Obes* 15 (suppl 2): 1-8, 1991
- 7) 松本美富士: 痛風と syndrome X の関連性. *臨床成人病*, 26: 1736-1741, 1996
- 8) Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 44: 121-131, 1993
- 9) Facchini F, et al: Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance and plasma uric acid concentration. *JAMA* 266: 3008-3011, 1991
- 10) Galvan AD, et al: Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 268: E1-5, 1995
- 11) 野崎秀一, 松沢佑次: 肥満と高尿酸血症. *臨床科学*, 32: 796-801, 1996
- 12) Yamashita S., et al: Studies of the impaired metabolism of uric acid in obese subjects; marked reduction of renal urate excretion and its improvement by a low-calorie diet. *Int J Obes* 10: 255-264, 1986
- 13) 富樫理子, 小池隆夫: 特発性高尿酸血症治療法 非薬物療法. *日本臨床*, 54: 3256-3260, 1996
- 14) 浜口朋也, 他: 運動と高尿酸血症. *臨床成人病*, 26: 1742-1747, 1996