

## 原 著

高尿酸血症を呈する慢性腎臓病患者における  
ドチヌラドとフェブキソスタットによる治療効果の比較

<sup>1)</sup> 宇都宮中央病院, <sup>2)</sup> 獨協医科大学 内科学 (腎臓・高血圧)  
石光 俊彦<sup>1,2)</sup>, 本多 勇晴<sup>2)</sup>, 高橋 知里<sup>2)</sup>,  
横山 翔平<sup>2)</sup>, 藤乗 嗣泰<sup>2)</sup>, 頼 建光<sup>2)</sup>

## 要 旨

慢性腎臓病 (CKD) 患者は血清尿酸値が高いことが多く, 高尿酸血症は腎不全や脳心血管病の危険因子となる。腎機能が低下している場合, 高尿酸血症治療薬として尿酸排泄促進薬は効果的ではなく, 尿酸生成抑制薬であるアロプリノール (ALP) も副作用に注意を要するが, フェブキソスタット (FBX) などの非プリン系キサンチンオキシダーゼ阻害薬が腎不全患者にも用いられるようになり, 選択的尿酸再吸収阻害薬であるドチヌラド (DTN) も導入されている。本研究では, CKD を合併する高尿酸血症に対する DTN および FBX の治療効果を比較した。

高尿酸血症を呈する CKD 患者 19 例に DTN 0.5, 1, 2 mg あるいは FBX 10, 20, 40 mg を 3-6 か月ずつ投与する無作為交差試験を行った。各治療期終了時に血液・尿検査を行い, 腎障害や心血管系危険因子を評価した。

血清尿酸値は DTN 投与期と FBX 投与期で同等であり (5.5 vs 5.1 mg/dL), 推算糸球体濾過量 (eGFR) < 45 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> の症例においても有意差はなかった (5.5 vs 4.9 mg/dL)。血圧 (121/79 vs 123/78 mmHg) や血清脂質, ヘモグロビン A1c (6.1 vs 6.2%) に DTN と FBX で有意差はなく, および血清クレアチニン (1.14 vs 1.16 mg/dL) や尿中アルブミン排泄 (219 vs 179 mg/gCr) にも DTN 投与期と FBX 投与期で有意な違いは認められなかった。血漿 BNP (48 vs 55 pg/mL) や血清高感度 CRP (1.60 vs 1.41 mg/L) および酸化ストレスのマーカー (酸化 LDL 94 vs 102 U/L, 活性酸素代謝物 339 vs 354 U.CARR) にも有意差はなかった。

CKD 患者の高尿酸血症に対し, DTN は CKD ステージ G3b においても血清尿酸値を下げるのに効果的であり, 心血管系危険因子に対する影響も FBX と同等であると考えられる。

**Key Words** : 高尿酸血症, URAT1, ドチヌラド, フェブキソスタット, 慢性腎臓病

## 緒 言

高尿酸血症は, 高血圧症, 脂質異常症, 糖尿病などと同様に生活習慣病の一つとして認識されている。これらの生活習慣病は, 長期的には動脈硬化の発生・進行を促進し, 脳卒中や冠動脈疾患などの循環器疾患のリスクを増加させる。実際の臨床においては, 同じ症例に複数の生活習慣病が重積して認められることが多く, それらが

独立して発症するのではなく, 互いに密接に関連する病態を共有するメタボリック症候群のような概念が想定されている<sup>1-4)</sup>。脳心血管病とそれに起因する末期腎不全 (ESRD : end-stage renal disease), 心不全などの循環器系臓器不全の発生を効果的に予防するためには, 生活習慣病に対し包括的な介入を行い, 厳格な管理と持続的な改善を実現することが重要である。

腎機能低下や蛋白尿などが持続的に認められる場合には慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) と診断されるが, CKD においては, ESRD に進行するおそれがあることだけでなく, 脳卒中や心筋梗塞など脳心血管病を発症するリスクが高いことが注目されている<sup>5,6)</sup>。従って, CKD 患者では生活習慣病の管理が重要になるが, その中で高尿酸血症の病因は, 尿酸が主に尿中に排

令和 4 年 12 月 20 日受付, 令和 5 年 1 月 26 日受理  
別刷請求先 : 石光 俊彦

〒321-0953 栃木県宇都宮市東宿郷 2-1-1

宇都宮中央病院

E-mail : t-ishimitsu@sun.ucatv.ne.jp

表1 対象症例の背景因子

年齢(歳)	64.0±15.6
性別(男/女)	14/5
腎疾患	
慢性糸球体腎炎	8 (42%)
腎硬化症	6 (32%)
糖尿病性腎臓病	4 (21%)
その他	1 (5%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.7±4.7
収縮期血圧 (mmHg)	125.1±7.8
拡張期血圧 (mmHg)	79.9±7.7
心拍数 (bpm)	78.4±16.3
血清尿酸値 (mg/dL)	5.9±1.0
血清クレアチニン (mg/dL)	1.06±0.27
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	54.4±18.1
尿中アルブミン (mg/gCr)	179±256
合併症	
高血圧	16 (84%)
糖尿病	6 (32%)
脂質異常症	10 (53%)
心血管病	3 (11%)

BMI body mass index, eGFR 推算糸球体濾過量.

平均±SD, 症例数 (%)

泄されることから、腎機能障害と密接に関係する<sup>7-9)</sup>。そのため、高尿酸血症の管理においては、腎機能の影響を考慮する必要がある。近年、臨床で用いられるようになったドチヌラド (DTN: dotinurad) は、プロベネシドやベンズプロマロンなど従来の尿酸排泄促進薬に比べ、より選択的に尿細管における尿酸トランスポーターである urate transporter 1 (URAT1) を阻害し、用量依存的に血清尿酸値を下げる事が示されている<sup>10)</sup>。添付文書の効能より DTN は、糸球体濾過量 (GFR: glomerular filtration rate) 30 mL/分/1.73m<sup>2</sup> までの腎機能障害に用いられるが、実地臨床において CKD を合併する高尿酸血症患者における DTN の治療効果に関しては十分な情報が蓄積されていない。

本研究においては、CKD 患者の高尿酸血症に対する DTN の治療効果を、心血管系危険因子に及ぼす影響を中心に尿酸産生抑制薬と比較検討した。

## 対象と方法

獨協医科大学病院腎臓・高血圧内科に通院中の CKD を合併する高尿酸血症患者 19 例を対象とした。高尿酸血症は血清尿酸値 8mg/dL 以上あるいは高尿酸血症治療薬投与中の症例とし、CKD は推算糸球体濾過量 (eGFR estimated glomerular filtration rate) 60mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満あるいは尿中アルブミン 30mg/g クレア

表2 対象症例の服用薬剤

薬 剤	症例数 (%)
降圧薬	
利尿薬	5 (26%)
カルシウム拮抗薬	8 (42%)
ACE 阻害薬	1 (5%)
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	14 (74%)
糖尿病治療薬	2 (11%)
脂質異常症治療薬	9 (47%)
高尿酸血症治療薬	18 (95%)
抗血小板薬	5 (26%)
血管拡張薬	2 (11%)
免疫抑制薬	2 (11%)

ACE アンジオテンシン I 変換酵素.

チニン (Cr) 以上としたが、eGFR が 30 未満の症例は除外した。eGFR は年齢、性別と血清クレアチニン (sCr) より、 $194 \times \text{年齢}^{-0.287} \times \text{sCr}^{-1.094}$  (女性は  $\times 0.739$ ) の計算式で算出した<sup>11)</sup>。

対象症例に、服用中の高尿酸血症治療薬は中止して、無作為の順番でフェブキソスタット (FBX: febuxostat) 10, 20, 40mg あるいは DTN 0.5, 1, 2mg を 1 日 1 回 3-6 か月ずつ投与する非盲検化の交差試験を行った。血清尿酸値 6.0mg/dL 以下を目標として<sup>12)</sup>、FBX と DTN の投与量は担当医師の判断により決定したが、各薬剤の常用量の範囲で低用量、中等用量および高用量同士、すなわち DTN 0.5, 1, 2mg はそれぞれ FBX 10, 20, 40mg に対応させ、試験期間中に各薬剤の投与量の変更は行わなかった。急激な血清尿酸値の変化により痛風発作が誘発されるリスクを回避するため、試験開始時および高尿酸血症治療薬変更時にウォッシュアウト期間は設けなかった。FBX および DTN 投与期間の終了時に血圧測定、体重測定とともに非空腹時採血と随時尿の採取を行った。診察室血圧は、20 分以上の座位安静の後に、上腕カフおよび電子圧力柱血圧計を用いた聴診法により測定した。

一般検査として血算、血液生化学に加え、血漿脳性 Na 利尿ペプチド (BNP: brain natriuretic peptide) 濃度および炎症マーカーとして血清高感度 C 反応性蛋白 (HSCRP: high-sensitivity C-reactive protein) を酵素免疫法により測定した。また、酸化ストレスの指標として、酵素免疫法により血清中のマロンジアルデヒド修飾低比重リポ蛋白 (MDA-LDL: malondialdehyde-modified low density lipoprotein) を、自動分析装置 (FRAS4, Wismerll, 東京) により血清の活性酸素代謝物 (d-ROMs: derivatives of reactive oxygen metabolites) および生物学的抗酸化能 (BAP: biological antioxidant poten-

表3 各治療期における診察室血圧と脈拍数.

	フェブキソスタット	ドチヌラド	P 値
収縮期血圧 (mmHg)	122.9±9.7	121.1±10.1	0.916
拡張期血圧 (mmHg)	78.1±10.0	79.1±11.6	0.539
心拍数 (bpm)	79.3±17.2	77.3±14.5	0.561
体重 (kg)	63.9±16.1	63.9±15.8	0.407

平均±SD.

表4 各治療期における一般検査所見

	フェブキソスタット	ドチヌラド	P 値
ヘモグロビン (g/dL)	14.6±1.5	14.3±1.6	0.198
ヘマトクリット (%)	44.1±4.6	43.0±4.8	0.158
AST (U/L)	27.1±18.3	21.9±7.0	0.114
ALT (U/L)	22.4±17.1	22.8±8.1	0.073
総蛋白 (g/dL)	7.4±0.4	7.3±0.3	0.172
アルブミン (g/dL)	4.2±0.4	4.1±0.3	0.191
Na (mEq/L)	140.5±2.1	139.2±2.0	0.184
K (mEq/L)	4.3±0.3	4.3±0.3	0.746
クレアチニン (mg/dL)	1.16±0.31	1.14±0.32	0.526
尿酸 (mg/dL)	5.1±1.2	5.5±0.9	0.085
尿中尿酸/クレアチニン比	0.24±0.10	0.60±0.25	<0.001
ヘモグロビン A1c (%)	6.2±1.1	6.1±0.5	0.322
HDL-コレステロール (mg/dL)	58.5±25.4	55.5±24.3	0.156
LDL-コレステロール (mg/dL)	103.9±27.9	103.5±20.2	0.916
中性脂肪 (mg/dL)	174±118	162±96	0.282

AST (aspartate aminotransferase) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT (alanine amino-transferase) アラニンアミノトランスフェラーゼ, HDL (high-density lipoprotein) 高比重リポ蛋白, LDL (low-density lipoprotein) 低比重リポ蛋白. 平均±SD.

tial) を測定した<sup>13-15)</sup>. そして, 尿中アルブミンを免疫混濁法, 尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP: liver-type fatty acid binding protein) を酵素免疫法<sup>16)</sup>にて測定しクレアチニン (Cr) 1g 当たりの量に換算して表した.

データは平均±標準偏差 (SD) で表し, 各治療期における測定値の比較には対応のある Student の t 検定を用いた. 対象者数の頻度の比較にはカイ 2 乗検定を用いた. 測定値の相関は回帰分析により評価した.  $P < 0.05$  を有意差とした.

研究はヘルシンキ宣言を遵守して行われ, 研究計画は獨協医科大学病院生命倫理委員会に承認された (R-8-2). 各対象者には研究の目的とプロトコルを説明の上, 同意を取得した.

## 結 果

対象とした CKD を呈する高尿酸血症患者 19 例の背景因子を表 1 に示す. 性別は男性が多く (73.7%), 年齢は 28-80 歳, 8 例 (42.1%) が BMI 値  $25 \text{ kg/m}^2$  以上の過体重であった. CKD のステージは A1, A2, A3 (尿

アルブミン  $< 30, 30-299, \geq 300 \text{ mg/gCr}$ ) がそれぞれ 6 例 (31.6%), 7 例 (36.8%), 6 例 (31.6%), G1, G2, G3a, G3b (eGFR  $\geq 90, 60-89, 45-59, 30-44 \text{ mL/分/1.73m}^2$ ) がそれぞれ 1 例 (5.3%), 5 例 (26.3%), 6 例 (31.6%), 7 例 (36.8%) であった. CKD の原疾患は慢性糸球体腎炎, 腎硬化症, 糖尿病性腎症などであった. また, 多くの症例が高血圧, 糖尿病, 脂質異常症などの生活習慣病を合併していた.

表 2 に対象症例が服用していた薬剤を一覧するが, 18 例 (94.7%) が高尿酸血症治療薬 (アロプリノール 9 例, FBX 8 例, トピロキソスタット 1 例) を服用しており, 高尿酸血症が未治療であったのは 1 例 (5.3%) であった. 高血圧を合併する 16 例は全例が降圧薬を服用しており, 降圧薬としてはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) やカルシウム拮抗薬が多く用いられていた. また, 約半数がスタチンを中心とする脂質異常症治療薬を服用していた.

高尿酸血症治療薬の投与の順番は, FBX 先行が 11 例, DTN 先行が 8 例になった. 投与量は FBX 10mg-DTN



0.5mg 群が6例, FBX 20mg-DTN 1mg 群が10例, FBX 40mg-DTN 2mg 群が3例で, 投与期間は, FBX が $4.0 \pm 1.3$ か月, DTN が $3.9 \pm 0.8$ か月であった. FBX およびDTN 投与期における身体所見を表3に示す. 両治療期において, 体重に有意な変動はなく, 血圧や脈拍数にも有意な違いは認められなかった. 表4はFBX およびDTN 投与期の一般検査所見であるが, ヘモグロビンやヘマトクリットなどの血算データに有意な差はなく, 血液生化学検査でも肝酵素, 血清蛋白, 血清電解質にも有意差は認められなかった. 腎機能の指標であるsCrもFBX 投与期とDTN 投与期で有意な違いはなかった. 尿中の尿酸/Cr比はFBX よりもDTNの方が高くなったが, 血清尿酸値は両薬で同等であった. eGFRが $45 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ 未満のCKDステージG3bの症例群においても, FBXとDTNで血清尿酸値に有意差は認められなかった(図1). 糖代謝の指標や血清脂質に関しては, FBXとDTNで有意な違いはなかった.

腎障害の指標の測定結果を図2に示すが, 腎機能の指標であるeGFRや糸球体障害を反映する尿中アルブミン排泄および尿細管の障害により産生される尿中L-FABPには, FBX投与期とDTN投与期で有意な違いはなかった. 図3は酸化ストレスに関する検査データであるが, FBX投与期とDTN投与期において血中の活性酸素の代謝物であるd-ROMsや過酸化脂質の1つであるMDA-LDLに有意差はなかった. また, 血清の抗酸化能の指標であるBAPにも両治療期で有意な違いは認められなかった.

図4左は炎症マーカーである血清HSCRP, 図4右は心負荷を反映する血漿BNPの測定結果のグラフであるが, これらの指標に関してはFBX投与期とDTN投与期間に有意な違いは認められなかった.

## 考 察

日本人における高尿酸血症の病型は, 60%が尿酸排泄低下型, 10%は尿酸産生過剰型, 30%が混合型であるため<sup>17)</sup>, 治療薬としては尿酸産生抑制薬よりも尿酸排泄促進薬の方が病態に即した治療薬であることが多いと考えられる. 尿酸排泄促進薬としてプロベネシドは高用量を要し, ベンズプロマロンは副作用として重篤な肝障害の発現に注意が必要である. これらに比べ, 近年使用されるようになったDTNは, 0.5-4mgの投与量で用いられ, そのような副作用のリスクは少なく, 近位尿細管において尿酸を再吸収するトランスポーターであるURAT1をより選択的かつ強力に阻害する. 腎機能が低下している場合には, 尿酸排泄促進薬より尿酸産生抑制薬の方が効果的であると考えられるが, CKD患者を対

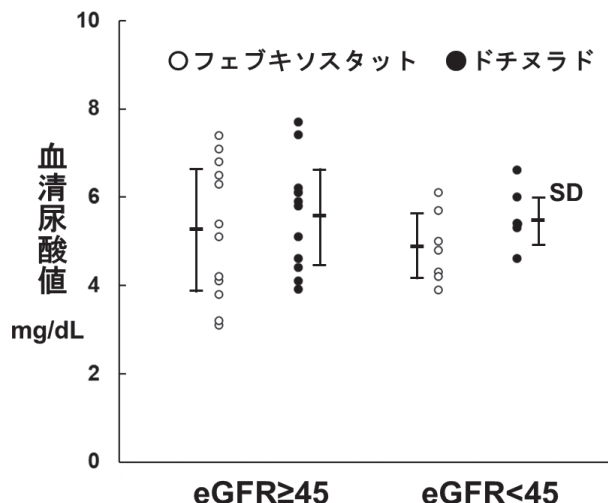


図1

推算糸球体濾過量(eGFR)が $45 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ 以上( $n=12$ )および $45 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ 未満( $n=7$ )の症例におけるフェブキソスタットあるいはドチヌラド投与期の血清尿酸値.

象とした本研究においてDTNによる血清尿酸値の低下は尿酸産生抑制薬であるFBXと同等であった. 体内で摂取, 産生された尿酸の70%は尿中に排泄されるが30%はATP binding cassette transporter G2 (ABCG2)により腸管から糞中に排泄される. 本研究でDTNは尿中尿酸排泄を著明に増加させたが, DTNによるURAT1阻害とABCG2阻害の比は112倍でプロベネシド(2.62倍)やベンズプロマロン(1.52倍)に比べて選択性が高く<sup>10)</sup>, ABCG2を介する尿酸の腸管排泄には影響が小さかったと推測される. 一方, 本研究で尿酸産生抑制薬として使用されたFBXはin vitro実験系において, URAT1には影響を与えないが, ABCG2を阻害することが報告されている<sup>18)</sup>. 従って, 本研究のCKD患者でDTNがFBXと同程度に血清尿酸値を低下させたことは, DTNが選択的かつ強力に尿細管のURAT1を抑制するとともに腸管のABCG2による尿酸排泄が保持された結果であることが推測される.

高尿酸血症は高血圧や脳卒中, 冠動脈疾患などの脳心血管病のリスクになるとともに腎障害の進行を促進する<sup>19,20)</sup>. CKD患者においてアロプリノール(ALP: allopurinol)による高尿酸血症治療は, 腎機能低下を抑制し, 心血管イベントを減少させることが報告されている<sup>21,22)</sup>. CKDにおいて腎機能障害が進行した場合, 尿酸排泄促進薬の効果が制限されるため尿酸産生抑制薬が用いられることが多いが, 尿酸産生抑制薬として中心的に用いられてきたALPは, 骨髄抑制や中毒性表皮壊死融解症など重篤な有害事象起こすことがあり, 特に腎不全患者ではそのリスクが高くなる<sup>23,24)</sup>. ALPは分子構

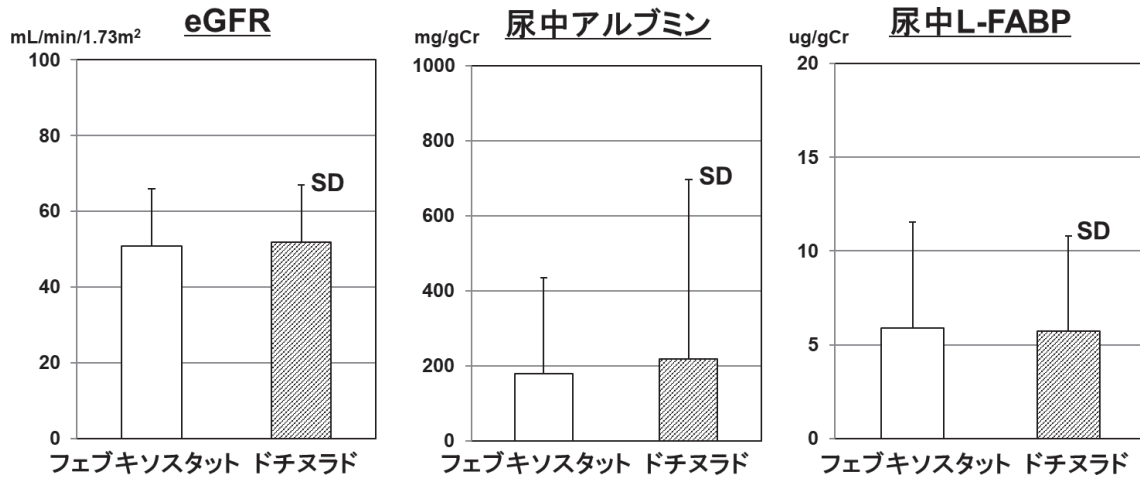


図 2

フェブキソスタットあるいはドチヌラド投与期の推算糸球体濾過量 (eGFR), 尿中アルブミンおよび尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP).

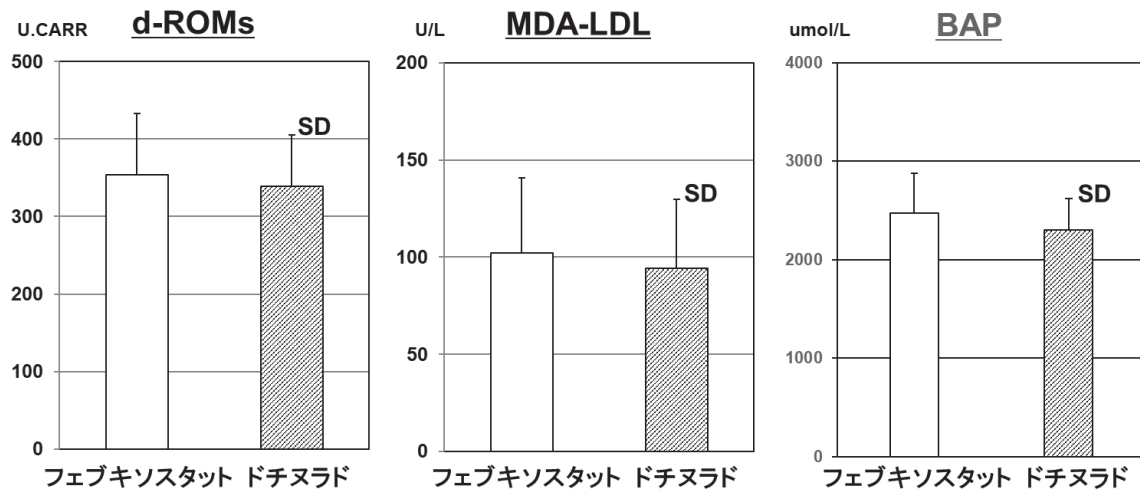


図 3

フェブキソスタットあるいはドチヌラド投与期における酸化ストレスの指標. d-ROMs 活性酸素代謝物, MDA-LDL マロンジアルデヒド修飾比重リポ蛋白, BAP 生物学的抗酸化力.

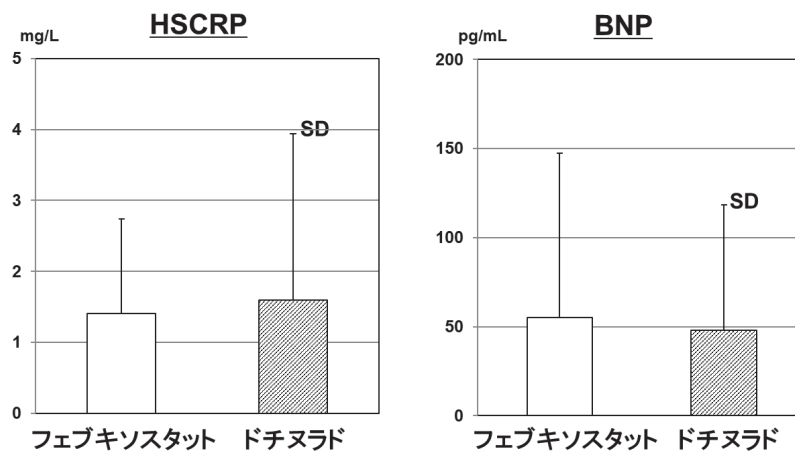


図 4

フェブキソスタットあるいはドチヌラド投与期の血清高感受度 C 反応性蛋白 (HSCRP) および血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP).

造中にプリン骨格を有し、キサンチンオキシダーゼを阻害することにより尿酸産生を抑制するが、近年、使用されるようになったFBXやトピロキソスタットは、プリン骨格を持たず、より選択的にキサンチンオキシダーゼを阻害してALPよりも血清尿酸低下作用に優れるとともに腎不全患者においても重篤な副作用をきたすことは少ない<sup>25~33</sup>。また、心臓手術後の高尿酸血症患者を対象としたNU-FLASH研究において、FBXは、ALPに比べ、eGFRの増加やアルブミン尿の減少に優れていたことが報告されており<sup>34</sup>、トピロキソスタットも高尿酸血症を呈する糖尿病性腎症患者において用量依存的にアルブミン尿を減少させている<sup>35</sup>。本研究で用いたDTNもeGFRや尿中アルブミン排泄に対する影響はFBXと同等であった。

CKD患者は脳心血管病のリスクが高く、ALPによる高尿酸血症治療はそのリスクを軽減することを前述したが、脳心血管病は動脈硬化の進展により発症し、その初期病変として酸化ストレスや炎症により血管内皮機能が障害されることが想定されている<sup>36~39</sup>。尿酸自体は抗酸化作用を有する物質であるが、細胞内のNADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) オキシダーゼ活性を刺激することにより酸化ストレスを高め、6-7 mg/dL以上の濃度では尿酸塩の析出により炎症や組織障害を惹起する可能性がある<sup>40~42</sup>。NU-FLASH研究において、FBXは、ALPに比べ、尿酸低下作用に優れるとともに、酸化ストレスの指標である血清の酸化LDL (low density lipoprotein) や炎症マーカーである高感度CRPを抑制しており<sup>34</sup>、本研究ではDTNのこれらの指標に対する影響もFBXと同等であった。従って、FBXやDTNによる高尿酸血症治療は脳心血管病の抑制に優れる可能性が推測されるが、脳心血管病の既往を有する痛風患者を対象としたCARES研究では、ALP投与群よりもFBX投与群の方が全死亡および心血管死亡の発生が多かった<sup>43</sup>。その後のFREED研究では、FBX投与群における心血管イベントの発生は非投与群と有意差がなかったが<sup>44</sup>、非プリン型キサンチンオキシダーゼ阻害薬であるFBXやトピロキソスタットとともに、本研究で用いた選択的URAT1阻害薬であるDTNも、動脈硬化や長期的な脳心血管イベントのリスクに及ぼす影響については、さらなる臨床研究によるエビデンスが示される必要があると考えられる。

また、NU-FLASH研究では、ALP投与群に比べFBX投与群では左室心筋重量や動脈壁硬度の指標である脈波伝導速度が減少していたが、これにはFBX群において血圧がより低値であったことが関係すると思われる<sup>34</sup>。我々が血液透析患者を対象として検討した成績

でも、FBX投与1か月後の収縮期血圧はALP投与群よりも低値となっていた<sup>45</sup>。高尿酸血症はレニン-アンジオテンシン系を亢進させ血管収縮を促進するとともに血管内皮機能やNa利尿を抑制して血圧の上昇に寄与することが想定されている<sup>46,47</sup>。これに対し、キサンチンオキシダーゼ阻害薬による高尿酸血症治療は血圧を下げる効果があることが示されている<sup>48~51</sup>。DTNは尿酸排泄促進薬であるが、本研究において血圧に対する影響はキサンチンオキシダーゼ阻害薬であるFBXと有意差がなく、FBXと同等の血清尿酸低下作用を示したことから、血圧を下げる効果があり、動脈硬化や心肥大を抑制して脳心血管病リスクの軽減に寄与する可能性が推測される。

本研究の限界としては、少数例を対象とした短期間の調査であるため、臨床のエビデンスとしてはより大規模の長期研究による成績が必要である。また、疾患の性質上試験開始前の無治療期間や試験薬変更時のウォッシュアウト期間を設けることができなかつたため、薬剤相互作用による評価所見への影響が完全には否定できない。そして、高尿酸血症治療薬として用いたFBXとDTNは作用機序が異なるため、低、中等、高用量同士を比較することにより治療効果を評価することは必ずしも適切でない可能性があると思われる。

## 結 論

ステージG1~G3bのCKDを合併する高尿酸血症患者において、選択的な尿酸排泄抑制薬であるDTNは、選択的な非プリン型キサンチンオキシダーゼ阻害薬であるFBXと同等の血清尿酸低下作用をもち、血圧、糖・脂質代謝、酸化ストレス、炎症など心血管系のリスクや腎機能、腎障害の指標に対する影響にも違いはないと考えられる。

## 文 献

- 1) Hjortnaes J, Algra A, Olijhoek J, et al : Serum uric acid levels and risk for vascular diseases in patients with metabolic syndrome. *J Rheumatol* **34** : 1882-1887, 2007.
- 2) Cannon CP : Cardiovascular disease and modifiable cardiometabolic risk factors. *Clin Cornerstone* **8** : 11-28, 2007.
- 3) Achike FI, To NH, Wang H, et al : Obesity, metabolic syndrome, adipocytes and vascular function : A holistic viewpoint. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **38** : 1-10, 2011.
- 4) Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, et al : Asymptom-

- atic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases : Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension* **69** : 1036-1044, 2017.
- 5) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* **351** : 1296-1305, 2004.
  - 6) Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y, et al : Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease : an overview from the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Circulation* **118** : 2694-2701, 2008.
  - 7) Feig DI : Uric acid : a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* **18** : 526-530, 2009.
  - 8) Nashar K, Fried LF : Hyperuricemia and the progression of chronic kidney disease : is uric acid a marker or an independent risk factor? *Adv Chronic Kidney Dis* **19** : 386-391, 2012.
  - 9) Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, et al : Uric acid and chronic kidney disease : which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* **28** : 2221-2228, 2013.
  - 10) Taniguchi T, Ashizawa N, Matsumoto K, et al : Pharmacological Evaluation of Dotinurad, a Selective Urate Reabsorption Inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* **371** : 162-170, 2019.
  - 11) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al : Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* **53** : 982-992, 2009.
  - 12) 日本痛風・尿酸核酸学会ガイドライン改訂委員会 : 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン (第3版). 診断と治療社, 東京, pp56-59, 2018.
  - 13) Faienza MF, Francavilla R, Goffredo R, et al : Oxidative stress in obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *Horm Res Paediatr* **78** : 158-164, 2012.
  - 14) Alberti A, Bolognini L, Macciantelli D, et al : The radical cation of N,N-diethyl-para-phenylendamine : a possible indicator of oxidative stress in biological samples. *Res Chem Intermed* **26** : 253-267, 2000.
  - 15) Benzie IF, Strain JJ : The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power" : the FRAP assay. *Anal Biochem* **239** : 70-76, 1996.
  - 16) Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, et al : Urinary fatty acid-binding protein as a new clinical marker of the progression of chronic renal disease. *J Lab Clin Med* **143** : 23-30, 2004.
  - 17) 日本痛風・尿酸核酸学会ガイドライン改訂委員会 : 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン (第3版). 診断と治療社, 東京, pp95-98, 2018.
  - 18) Miyata H, Takada T, Toyoda Y, et al : Identification of Febuxostat as a New Strong ABCG2 Inhibitor : Potential Applications and Risks in Clinical Situations. *Front Pharmacol* **7** : 518, 2016.
  - 19) 箱田雅之 : 血清尿酸値と心血管リスク. 痛風と核酸代謝 **32** : 1-12, 2008.
  - 20) Takae K, Nagata M, Hata J, et al : Serum Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease in a Japanese Community -The Hisayama Study. *Circ J* **80** : 1857-1862, 2016.
  - 21) Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al : Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* **47** : 51-59, 2006.
  - 22) Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al : Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* **5** : 1388-1393, 2010.
  - 23) Hande KR, Noone RM, Stone WJ : Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* **76** : 47-56, 1984.
  - 24) Arellano F, Sacristán JA : Allopurinol hypersensitivity syndrome : a review. *Ann Pharmacother* **27** : 337-343, 1993.
  - 25) Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, et al : Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci* **76** : 1835-1847, 2005.
  - 26) Omura K, Nakazawa T, Sato T, et al : Characterization of N-glucuronidation of 4-(5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,4] triazol-3-yl) pyridine-2-carbonitrile (FYX-051) : a new xanthine oxidoreductase inhibitor. *Drug Metab Dispos* **35** : 2143-2148, 2007.
  - 27) Becker MA, Schumacher HR Jr, et al : Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* **353** : 2450-2461, 2005.
  - 28) Hosoya T, Ogawa Y, Hashimoto H, et al : Comparison of topiroxostat and allopurinol in Japanese hyperuricemic patients with or without gout : a phase 3, mul-



- ticentre, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel-group study. *J Clin Pharm Ther* **41** : 290-297, 2016.
- 29) Grabowski BA, Khosravan R, Vernillet L, et al : Metabolism and excretion of [<sup>14</sup>C] febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase, in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* **51** : 189-201, 2011.
- 30) Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, et al : Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res* **37** : 919-925, 2014.
- 31) Garcia-Valladares I, Khan T, Espinoza LR : Efficacy and safety of febuxostat in patients with hyperuricemia and gout. *Ther Adv Musculoskelet Dis* **3** : 245-253, 2011.
- 32) Hosoya T, Ohno I, Nomura S, et al : Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clin Exp Nephrol* **18** : 876-884, 2014.
- 33) Nakamura T, Murase T, Nampei M, et al : Effects of topiroxostat and febuxostat on urinary albumin excretion and plasma xanthine oxidoreductase activity in db/db mice. *Eur J Pharmacol* **780** : 224-231, 2016.
- 34) Sezai A, Soma M, Nakata K, et al : Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients (NU-FLASH Trial). *Circ J* **77** : 2043-2049, 2013.
- 35) Mizukoshi T, Kato S, Ando M, et al : Renoprotective effects of topiroxostat for Hyperuricaemic patients with overt diabetic nephropathy study (ETUDE study) : A prospective, randomized, multicentre clinical trial. *Nephrology* **23** : 1023-1030, 2018.
- 36) Ross R : Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* **340** : 115-126, 1999.
- 37) Witztum JL, Steinberg D : Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* **88** : 1785-1792, 1991.
- 38) Kietadisorn R, Juni RP, Moens AL : Tackling endothelial dysfunction by modulating NOS uncoupling : new insights into its pathogenesis and therapeutic possibilities. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **302** : E481-E495, 2012.
- 39) Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, et al : The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* **42** : 1149-1160, 2003.
- 40) Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, et al : Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes : NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* **293** : C584-C596, 2007.
- 41) Zhuang Y, Feng Q, Ding G, et al : Activation of ERK1/2 by NADPH oxidase-originated reactive oxygen species mediates uric acid-induced mesangial cell proliferation. *Am J Physiol Renal Physiol* **307** : F396-F406, 2014.
- 42) Andrés M, Quintanilla MA, Sivera F, et al : Silent Monosodium Urate Crystal Deposits Are Associated With Severe Coronary Calcification in Asymptomatic Hyperuricemia : An Exploratory Study. *Arthritis Rheumatol* **68** : 1531-1539, 2016.
- 43) White WB, Saag KG, Becker MA, et al : Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med* **378** : 1200-1210, 2018.
- 44) Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, et al : Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study. *Eur Heart J* **40** : 1778-1786, 2019.
- 45) Nagase A, Ishimitsu T, Furuichi M, et al : Comparisons of Therapeutic Effects of Allopurinol and Febuxostat in Chronic Hemodialysis Patients. *Dokkyo J Med Sci* **46** : 17-27, 2019.
- 46) Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al : Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* **41** : 1183-1190, 2003.
- 47) Feig DI, Madero M, Jalal DI, et al : Uric acid and the origins of hypertension. *J Pediatr* **162** : 896-902, 2013.
- 48) Kohagura K, Tana T, Higa A, et al : Effects of xanthine oxidase inhibitors on renal function and blood pressure in hypertensive patients with hyperuricemia. *Hypertens Res* **39** : 593-597, 2016.
- 49) Bove M, Cicero AFG, Borghi C : The Effect of Xanthine Oxidase Inhibitors on Blood Pressure and Renal Function. *Curr Hypertens Rep* **19** : 95, 2017.
- 50) Agarwal V, Hans N, Messerli FH : Effect of allopurinol on blood pressure : a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens* **15** : 435-442, 2013.
- 51) Kanji T, Gandhi M, Clase CM, et al : Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease : systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* **16** : 58, 2015.



## Therapeutic Effects of Dotinurad and Febuxostat in Chronic Kidney Disease Patients with Hyperuricemia

Toshihiko Ishimitsu<sup>1,2)</sup>, Takeaki Honda<sup>2)</sup>, Chisato Takahashi<sup>2)</sup>, Shohei Yokoyama<sup>2)</sup>, Akihiro Tojo<sup>2)</sup>, Tatemitsu Rai<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> *Utsunomiya Central Hospital, Utsunomiya, Tochigi, Japan*

<sup>2)</sup> *Department of Nephrology and Hypertension, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan*

Patients with chronic kidney disease (CKD) are at high risk for developing cardiovascular diseases and hyperuricemia is associated with the progression of renal dysfunction and the incidence of cardiovascular events. In this study, we compared the effects of dotinurad (DTN), a novel selective urate reabsorption inhibitor, and febuxostat (FBX), a non-purine xanthine oxidase inhibitor, on cardiovascular risk profile in CKD patients. Nineteen CKD patients were given DTN (0.5, 1, 2 mg/day) or FBX (10, 20, 40 mg/day) for 3–6 months in a random crossover manner, and the indices of cardiovascular risk were evaluated at the end of each treatment period. Hypouricemic effect was not significantly different between DTN and FBX (5.5 vs 5.1 mg/dL) even in subgroup subjects with glomerular filtration rate (eGFR) <45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (5.5 vs 4.9 mg/dL). There were no significant differences in blood pressure, hemoglobin A1c and serum lipids. Indi-

ces of renal injury such as eGFR (51.9 vs 50.8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) and albuminuria (219 vs 179 mg/gCr) did not significantly differ between DTN and FBX. Significant differences were not observed in circulating markers of oxidative stress (oxidized LDL 94 vs 102 U/L, reactive oxygen metabolites 339 vs 354 U.CARR) or inflammation (high-sensitivity CRP 1.60 vs 1.41 mg/L). Plasma brain natriuretic peptide did not show a significant difference between the two treatment periods (48 vs 55 pg/mL). It is suggested that DTN has comparable hypouricemic effect to xanthine oxidase inhibitors even in stage G3b CKD patients and the effects on cardiovascular risk profile is also comparable to xanthine oxidase inhibitors.

**Key Words** : uric acid, hyperuricemia, URAT1, dotinurad, febuxostat, chronic kidney disease