

## 【18】

氏 名	かい が あきこ 海 賀 安希子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第814号
学位授与の日付	令和4年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（腎臓・高血圧）)
学位論文題目	Therapeutic effects of allopurinol and topiroxostat in chronic kidney disease patients with hyperuricemia (高尿酸血症を呈する慢性腎臓病患者におけるトピロキソスタットとアロプリノールによる治療効果の比較)
論文審査委員	(主査) 教授 麻 生 好 正 (副査) 教授 藤 田 朋 恵 教授 志 水 太 郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

生活習慣病である高尿酸血症は動脈硬化を促進して心血管疾患のリスクを増加させ、腎機能障害とも密接に関係している。また慢性腎臓病（CKD）は末期腎不全（ESRD）への進展だけでなく、心血管疾患の発症にも寄与する。血清尿酸値は腎機能低下により上昇するため、CKD患者では心血管疾患の予防と予後改善のために高尿酸血症の管理が重要である。

#### 【目 的】

CKD患者の高尿酸血症治療では尿酸生成抑制薬であるキサンチンオキシダーゼ阻害剤（XOi）としてアロプリノール（Alp）が使用されてきたが、近年、新規XOiが臨床使用されるようになった。本研究ではCKD患者を対象に、新しいXOiであるトピロキソスタット（Tpx）とAlpの心血管リスクへの影響を比較した。

#### 【対象と方法】

対象は保存期CKDと高尿酸血症（血中尿酸値が8 mg/dl以上）を合併した患者35名である。無作為クロスオーバーデザインを用いて、Alp（50mg、100mg 1日1回または100mg 1日2回）またはTpx（20mg、40mg、80mg 1日2回）を3～6カ月間投与した。4週間ごとの受診時に、診察時血圧を含む身体所見と通常の血算、血液化学検査に加えて、血漿脳性ナトリウムペプチド（BNP）、炎症マーカーとして血清高感度CRP（HSCRP）、酸化ストレスマーカーとして血清活性酸素代謝物（d-ROMs）、血清抗酸化力価（BAP）を測定した。また各治療期間の最終日に随時尿を採取し、尿中アルブミン、

尿中肝臓型脂肪酸結合タンパク質（L-FABP）を測定した。

両治療期間の値の比較は対応のあるt検定で行ったが、非正規分布データにはWilcoxon signed-rank検定を適用した。2つ以上の時点での値の比較は、反復測定分散分析（ANOVA）とTukey法による事後検定を用いて行った。P値が0.05未満の場合を統計的に有意であると判断した。

本研究は獨協医科大学病院生命倫理委員会で承認され、対象症例よりインフォームドコンセントを得て行われた。

## 【結 果】

対象患者35名の平均年齢は64.7歳（29～85歳）で71.4%が男性、平均血圧は140/90mmHg未満が30名（85.7%）、130/80mmHg未満が14名（40.0%）であった。CKDのGFRステージは、G2が5名（14.3%）、G3aが10名（28.6%）、G3bが8名（22.9%）、G4が7名（20.0%）、G5が5名（14.3%）だった。原因となる腎疾患は、慢性糸球体腎炎が最も多く、次いで腎硬化症であった。

各治療期間の終了時に投与されたAlp及びTpxの平均用量は、それぞれ $87 \pm 36$ mg、 $64 \pm 34$ mgであった。試験期間中の診察時血圧は、Tpx投与期間のみ収縮期血圧が投与前よりも有意に低下した。各治療期間終了時の血算では、両治療期間で有意な差はなかった。血液生化学検査では、血清尿酸とクレアチニンはTpx投与期間のほうがAlp投与期間に比べて有意に低値であった。また、推算GFRはTpx投与期間のほうがAlp投与期間よりも有意に高値であった。血漿BNPはTpx投与期間のほうがAlp投与期間よりも有意に低かった。しかし、血清LDL-コレステロールはTpx投与期間よりもAlp投与期間の方が有意に低値であった。各治療期間終了時の尿中アルブミン及びL-FABPの排泄量は、両群で有意な差はなかった。酸化ストレスと炎症の血中マーカーについては、d-ROMはAlp投与期間に比べてTpx投与期間で有意に低下したが、BAPは有意な差はなかった。血清HSCRPは、各治療期間で有意な差はなかった。

## 【考 察】

CKD患者の尿酸生成を抑制し高尿酸血症を改善する目的でXO<sub>i</sub>が使用される。Tpxは肝臓でも代謝されるため、CKD患者でも減量せず投与できる。本研究では、Tpx投与期間の方がAlp投与期間よりも血清尿酸値が低く、試験期間を通して副作用は認められなかった。つまり、高尿酸血症のCKD患者において、TpxはAlpよりも副作用のリスクを増大させることなく血清尿酸を低下させる効果があると考えられる。

また本研究ではTpx投与時のみ収縮期血圧が有意に低下したことから、Alpに比べTpxには降圧作用があると考えられる。いくつかの研究でXO<sub>i</sub>が高尿酸血症患者の血圧を低下させるという報告があり、この効果が先行する臨床試験で認められた心血管疾患の抑制や腎機能障害の軽減に寄与していると推測される。

腎機能については、本研究ではTpxの方がAlpよりもeGFRが高かったが、尿中アルブミン排泄量は有意差がなかった。TpxがCKD患者のアルブミン尿を減少させるという報告があるが、その作用は用量依存的事であることが示唆されている。Tpxの最大投与量は160mgだが、本試験の平均投与量は87mgと少なかったため、尿中アルブミン排泄量の有意な減少を示すには投与量が十分ではなかった

可能性がある。

一方、血清LDL-コレステロール値はAlpの方が低かったことから、脂質代謝にはAlpの方が有利であると考えられる。いくつかの先行研究で同様の結果が示されているが、機序は不明であり、包括的メタ解析ではAlpの脂質代謝に対する影響は有意ではなく、その臨床的意義は不明である。

近年では、炎症や酸化ストレスが血管傷害に関係すると考えられている。本研究では、Tpx期間においてAlp期間よりも血清d-ROMが有意に低かったことから、Tpxは酸化ストレスを軽減し血管障害の進行を予防する上で、Alpよりも有利であると考えられる。

また、本研究でTpxはAlpと比較して血漿BNPを低下させた。これには降圧による心室負荷の軽減や腎機能維持によるクリアランス増加が関係した可能性が考えられる。血漿BNPは心疾患の予後因子であるため、その低下は心血管および腎の保護に関連すると考えられる。ただし、心血管疾患を合併する痛風患者に他の新規XOiであるフェブキソスタットを投与したCARES試験では、Alpよりも死亡率が高かったことを考えると、長期の前向き試験によるさらなる評価と検証が必要である。

## 【結 論】

本研究では高尿酸血症を有するCKD患者において、TpxはAlpよりも血清尿酸値の低下に有効であることが示された。また、Tpxは収縮期血圧や血漿BNPを低下させ、酸化ストレスを軽減し、腎機能を改善した。これらの結果を総合すると、CKD患者の高尿酸血症の長期管理において、心血管疾患および腎障害の予防の観点から、TpxはAlpよりも有益であると考えられる。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

生活習慣病である高尿酸血症は動脈硬化を促進し腎機能障害の進行にも関係する。特に慢性腎臓病（CKD）患者では、末期腎不全（ESRD）への進展だけでなく、心血管疾患を予防し、予後を改善するために高尿酸血症の管理が重要である。本研究では高尿酸血症を呈するCKD患者を対象に尿酸生成抑制薬であるキサンチンオキシダーゼ阻害剤（XOi）としてアロプリノール（Alp）と近年臨床使用されるようになったトピロキソスタット（Tpx）の心血管リスクへの影響を比較した。

血清尿酸値が8 mg/dl以上の保存期CKD患者35名に無作為クロスオーバーデザインにて、Alp（50-200 mg）またはTpx（40-160mg）を3～6カ月間投与した。治療期間中、一般検査に加え血漿脳性ナトリウムペプチド（BNP）、炎症マーカーとして血清高感度CRP（HSCRP）、酸化ストレスマーカーとして血清活性酸素代謝物（d-ROMs）および血清抗酸化力価（BAP）、そして随時尿のアルブミン、肝臓型脂肪酸結合タンパク質（L-FABP）を測定した。

対象患者の年齢は $65 \pm 14$ （SD）歳、推算糸球体濾過量（eGFR）は $40.3 \pm 20.8$  mL/分/1.73m<sup>2</sup>、原因となる腎疾患は、慢性糸球体腎炎が54%、腎硬化症が23%であった。

各治療期間におけるAlpおよびTpxの投与量は、それぞれ $87 \pm 36$ mg、 $64 \pm 34$ mgで、収縮期血圧はTpx治療期の方がAlp治療期より低かった（ $122 \pm 11$  vs  $127 \pm 13$  mmHg、 $p < 0.005$ ）。血清尿酸はTpxの方が低値となり（ $5.8 \pm 1.0$  vs  $6.4 \pm 1.1$  mg/dL、 $p < 0.001$ ）、血清クレアチニンもTpxの方が低値だっ

たが<sup>3</sup> ( $1.72 \pm 0.97$  vs  $1.93 \pm 1.24$ mg/dL,  $p=0.002$ )、血清LDLコレステロールはAlpの方が低かった ( $102 \pm 28$  vs  $113 \pm 32$ mg/dL,  $p=0.008$ )。血漿BNPはTpxの方が低くなり ( $43 \pm 50$  vs  $64 \pm 89$ pg/mL,  $p=0.022$ )、血清HSCRPに有意差はなかったが、血清d-ROMsはTpxの方が低値であった ( $314 \pm 85$  vs  $342 \pm 58$  U.CARR,  $p=0.010$ )。

血漿BNPは心負荷に加え、腎機能低下により上昇する。動脈硬化の進展には酸化ストレスや炎症が関与することが想定されている。従って、本研究の結果から、高尿酸血症を有するCKD患者において、TpxはAlpに比べ血清尿酸値の低下に優れるとともに、降圧効果や腎機能の改善、血漿BNPの低下および酸化ストレスの軽減など、心血管系および腎保護効果に優れると考えられる。長期的には、血清脂質の変化に注意するべきであるが、心血管疾患や腎不全の発症予防により予後の改善に有利であることが推測される。

#### 【研究方法の妥当性】

申請論文では、高尿酸血症を呈するCKD患者35名を対象として、ランダム化クロスオーバー試験にて2つのXOiの治療効果を比較している。一般検査に加え、酸化ストレス、炎症マーカー、腎障害、心血管系内分泌因子などの指標を確立された方法により評価している。得られたデータは客観的かつ適切な統計解析が行われており、本研究の方法は妥当なものである。

#### 【研究結果の新奇性・独創性】

心血管疾患は動脈硬化を基盤として発症し、高尿酸血症などの生活習慣病はその進展を促進する危険因子となる。特にCKD患者では心血管疾患のリスクが高く、心血管系危険因子の抑制は重要な問題である。高尿酸血症の治療薬として近年臨床導入された新しいXOiによる心血管疾患の抑制効果に関しては議論があり、十分なエビデンスが示されていない。本研究の成績はこの点に関し、新奇かつ独創的な情報を提供している。

#### 【結論の妥当性】

申請論文では、TpxがAlpに比べ、血清尿酸値の低下とともに、腎障害の抑制や心血管疾患の予防の面で有利であるとしているが、標準的な腎機能の指標であるeGFRが高値であったことから妥当な結論である。血漿BNPが有意な低下を示したことは心負荷の軽減を反映すると考えられる。また、動脈硬化進展の機序には酸化ストレスや炎症が関係すると考えられており、そのマーカーである血清d-ROMsが有意な低下を示したことは心血管系に対し保護的であるという結論に合致する。

#### 【当該分野における位置付け】

Alpに加えて近年臨床導入された新しいXOiは、血清尿酸低下作用に優れるとともに、血管内皮保護効果や蛋白尿減少効果など、心血管系臓器の保護に有利であることが報告されているが、心血管イベントの抑制効果に関しては十分に明らかにされていない。本研究の成績は、この点について酸化ストレス、心血管系内分泌因子や腎機能の指標などに対する影響を明らかにし、動脈硬化進展抑制の機序に関する情報を示すものである。

#### 【申請者の研究能力】

申請者は、腎臓病学に加え循環器病学に関し幅広い学識を修得しており、過去の報告を踏まえ、

CKD患者における高尿酸血症治療と心血管疾患のリスクという実地臨床に即した研究に着手している。臨床・検査データの収集方法やその統計学的解析・評価も適切であり、そこから得られる情報に関し適切な考察を行い意義のある結論を導き出している。よって、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CAPD患者における心血管疾患のリスクに関し実地臨床と密接に関連する新しい知見を示したという点で独創的かつ優れた研究内容であり、今後の腎不全診療に有用かつ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断した。

#### **（主論文公表誌）**

Dokkyo Journal of Medical Sciences

(48 : 171-181, 2021)