

血液透析患者におけるトピロキソスタットの効果

木村和生*^{1,2} 大坪 茂*^{3,4} 葛原信三*^{1,2} 井上英行*² 井上真実*⁴ 伴野麻悠子*^{1,4}
曾我明日華*^{1,4} 小林園実*^{1,4} 新田孝作*¹ 秋葉 隆*² 板倉光夫*⁵

*1 東京女子医科大学第四内科 *2 関川病院腎臓内科 *3 東都三軒茶屋クリニック血液浄化療法科 *4 三軒茶屋病院腎臓内科
*5 東都春日部病院代謝内分泌内科

key words : 血液透析, 尿酸, キサンチンオキシダーゼ阻害薬, トピロキソスタット

要 旨

近年開発された非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害薬トピロキソスタットは、1日2回投与で痛風発作の発生率を抑えつつ血清尿酸値を有効に下げた薬剤である。血液透析患者は内服薬の量が多く、コンプライアンスの問題があり、同剤の1日1回投与の効果について検討した。尿酸降下薬を内服しておらず、週始めの透析前採血で血清尿酸値8 mg/dL以上の外来維持透析患者に対し、トピロキソスタット20 mg、1日1回投与を開始していた19例を対象とした。内服前と4週間後の血清尿酸値を比較した。血清尿酸値は 8.9 ± 1.3 mg/dLより、4週間後には 6.4 ± 1.4 mg/dLへと有意に低下した ($P < 0.0001$)。経過中、全例において痛風発作ならびに皮疹等の副作用は認めなかった。血液透析患者において、トピロキソスタット20 mg、1日1回投与で安全かつ有意に尿酸値を有効に下げることができた。

緒 言

近年開発されたトピロキソスタットは、1日2回投与で痛風発作の発生率を抑えつつ血清尿酸値を有効に下げた薬剤である。おもに肝臓で代謝され、中等度腎機能障害低下までであれば、通常量で効率に血清尿酸値管理目標を達成でき¹⁾、尿中アルブミン/クレアチ

ニン比の低下が報告されている²⁾。血液透析患者においても、1回20 mg、1日2回投与で血清尿酸値を低下させ、痛風関節炎の発現はなく、肝機能障害などの副作用も報告されていない³⁾。今回、血液透析患者は内服薬の量が多く、コンプライアンスの問題があるため、同剤の1日1回投与の効果について検討した。

1 対象・方法

尿酸降下薬を内服しておらず、週始めの透析前採血で血清尿酸値8 mg/dL以上の外来維持透析患者に対し、トピロキソスタット20 mg、1日1回投与を開始していた19例を対象とした。患者背景（年齢、透析歴、慢性腎臓病の原疾患）を調べ、内服前と4週間後の週始め透析前の生化学、血算値を比較した。また12カ月の経過を追えた8例に関しては、2, 3, 6, 12カ月後の採血結果も評価した。

データは平均±SDで示し、連続変数の比較には学生t検定を使用した。解析はJMP 5.1を使用し、P値0.05未満を有意とした。

なお、本研究は関川病院の倫理委員会にて審査を受け、承認を得た。

2 結 果

表1に患者背景を示した。男性13例、女性6例で、平均年齢 70.4 ± 10.3 歳であった。平均透析歴は $5.1 \pm$

Effects of topiroxostat in hemodialysis patients

Department of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University/Department of Nephrology, Sekikawa Hospital

Kazuo Kimura

Shinzo Kuzuhara

Department of Blood Purification, Tohto Sangenjaya Clinic/Department of Nephrology, Sangenjaya Hospital

Shigeru Otsubo

表 1 患者背景

Characteristic	Quantity
Gender (M/F)	13/6
Age (year)	70.4 ± 10.3
Duration of HD (year)	5.1 ± 8.4
Primary Cause of ESKD, n (%)	
Chronic glomerulonephritis	7 (36.8)
Diabetic Nephropathy	4 (21.1)
Nephrosclerosis	4 (21.1)
Unknown and others	4 (21.1)

HD : hemodialysis, ESKD : end stage kidney disease
Mean ± SD

表 2 血算生化学検査の変化

Characteristic	pre	post (4 w)	P value
Albumin (g/dL)	3.9 ± 0.3	4.0 ± 0.3	NS
Aspartate transaminase (IU/L)	13 ± 5	14 ± 4	NS
Alanine transaminase (IU/L)	11 ± 4	11 ± 4	NS
Urea nitrogen (mg/dL)	71.83 ± 15.53	69.26 ± 12.88	NS
Creatinine (mg/dL)	10.04 ± 2.60	10.14 ± 2.71	NS
Uric acid (mg/dL)	8.9 ± 1.3	6.4 ± 1.4	<0.0001
Sodium (mEq/L)	138 ± 4	138 ± 4	NS
Potassium (mEq/L)	5.2 ± 0.7	5.1 ± 0.6	NS
Chloride (mEq/L)	102 ± 4	102 ± 4	NS
Calcium (mg/dL)	8.6 ± 0.6	8.8 ± 0.5	NS
Phosphate (mg/dL)	5.7 ± 1.2	5.6 ± 1.1	NS
C-reactive protein (mg/dL)	0.16 ± 0.13	0.20 ± 0.16	NS
White blood cell (/μL)	5900 ± 1700	6200 ± 1600	NS
Red blood cell (x10 ⁴ /μL)	364 ± 38	369 ± 42	NS
Hemoglobin (g/dL)	11.5 ± 0.9	11.6 ± 1.1	NS
Hematocrit (%)	34.5 ± 2.6	35.0 ± 3.2	NS
Platelet (x10 ⁴ /μL)	19.8 ± 6.5	19.4 ± 5.8	NS

AST : Aspartate transaminase, ALT : Alanine transaminase
Mean ± SD

表 3 生化学検査の1年後の変化

Characteristic	pre	post (1 year)	P value
Albumin (g/dL)	3.9 ± 0.3	4.0 ± 0.3	NS
AST (IU/L)	12 ± 4	12 ± 3	NS
ALT (IU/L)	10 ± 4	11 ± 6	NS
Urea nitrogen (mg/dL)	70.05 ± 15.10	68.64 ± 10.57	NS
Creatinine (mg/dL)	11.32 ± 2.89	11.05 ± 2.90	NS
Uric acid (mg/dL)	8.9 ± 1.7	6.0 ± 1.3	0.003
Sodium (mEq/L)	139 ± 3	139 ± 3	NS
Potassium (mEq/L)	5.3 ± 0.6	5.3 ± 0.8	NS
Chloride (mEq/L)	100 ± 2	102 ± 2	NS
Calcium (mg/dL)	8.6 ± 0.6	8.8 ± 0.7	NS
Phosphate (mg/dL)	6.2 ± 1.2	5.7 ± 1.2	NS
C-reactive protein (mg/dL)	0.16 ± 0.11	0.35 ± 0.46	NS

AST : Aspartate transaminase, ALT : Alanine transaminase
Mean ± SD

8.4年で、原疾患としては慢性糸球体腎炎が最多で7例(36.8%)であった。

表 2 に血算生化学検査値の変化を示した。血清尿酸

値はトピロキソスタット開始前 8.9 ± 1.3 mg/dL より 4 週間後は 6.4 ± 1.4 mg/dL と有意に低下した (P < 0.0001)。その他の検査値はトランスアミラーゼを含め

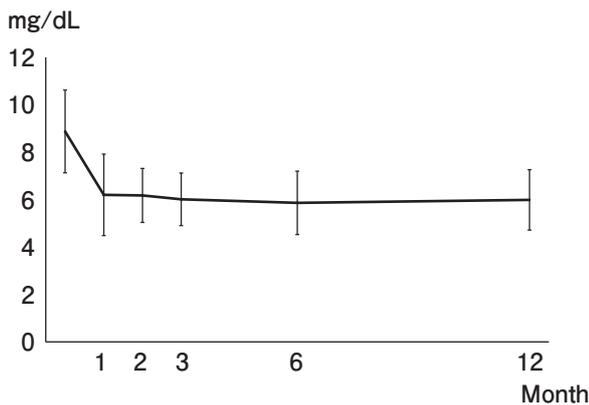


図1 尿酸値の推移

有意な変化は認めなかった。12カ月後まで経過の追えた8症例においても、尿酸値は開始時 8.9 ± 1.7 mg/dLより 6.0 ± 1.3 mg/dLと有意に低値 ($P=0.003$)を示した。その他の生化学検査値は同様に、トランスアミラーゼを含め有意な変化は認めなかった(表3)。図1に尿酸値の経時的変化を示した。尿酸値は4週間に 6.2 ± 1.7 mg/dLへと低下し、その後12カ月、低値を維持した。経過中に皮疹や痛風発作を含めた副作用は認めなかった。

3 考察

血液透析患者において、トピロキソスタット 20 mg, 1日1回投与で安全かつ有意に尿酸値を有効に低下させることができた。

従来より使用されているアロプリノールには、プリン体に類似した構造によって、種々のプリン・ピリミジン代謝酵素を阻害することで中毒性表皮壊死症、Stevens-Johnson 症候群、骨髄抑制による汎血球減少などの重篤な副作用が知られている。トピロキソスタットは非プリン体骨格をもち、他の酵素を阻害することが少ない⁴⁾。そのため、承認時点で重篤な副作用の報告がない³⁾。我々の検討でも、12カ月経過を追えた症例も含め、副作用は認めなかった。

透析患者において、透析液には尿酸は含まれず、尿酸値は透析前後で大きく変化する。また、降圧剤やリン降下薬などの内服薬が多く、内服コンプライアンスの問題もあり、1日1回 20 mgの内服を試みた。4週間の時点で 8.9 ± 1.3 mg/dLより 6.4 ± 1.4 mg/dLへと有意な低下を認め、その後も12カ月間低値を維持した。その間痛風発作は認めなかった。

尿酸は血管平滑筋の増殖を促進し、一酸化窒素を減

少させ、血管内皮障害を引き起こすといわれている⁵⁾。一方で、尿酸はペルオキシラジカルなどを捕獲したり、鉄をキレートし抗酸化作用を有する⁶⁾。

尿酸合成に関わるキサンチンオキシドレダクターゼ (XOR) は、キサンチンデヒドロゲナーゼ (XDH) とキサンチンオキシダーゼ (XO) があり、XDHは哺乳類において、細胞内ジスルフィド形成によって、可逆的にXOに酵素活性が変化する。XDHはニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) 電子受容体にするのに対し、XOは酸素分子を電子受容体とし、スーパーオキシドや過酸化水素といった活性酸素を発生し、一酸化窒素 (NO) の合成を阻害し、血管内皮障害を引き起こす⁷⁾。

XORであるフェブキソスタットは腎での酸化ストレス、炎症を抑制することが報告されている⁸⁾。同様に、XOR阻害薬であるアロプリノールの使用によって慢性腎臓病の進行を抑制し、心血管病の発症を抑えることが報告されている⁹⁾。トピロキソスタットは基礎および臨床でアルブミン尿を抑制し、それがXOR活性阻害と強く関連することが報告されている^{2,10)}。一方で、血液透析患者において、尿酸値は低値のほうに予後不良であることが示されているが、それは低栄養状態により尿酸値が低下するためと報告されている¹¹⁾。また、トピロキソスタットは、フェブキソスタットと比較し、マウスにおいて蛋白尿減少効果が強いことが報告されている¹⁰⁾。ヒトにおいても同様な報告がなされており¹²⁾、それは動物の実験において肝、腎での細胞内では、XORの阻害活性がほぼ同等であるのに対し、細胞外ではトピロキソスタットのほうがXORの阻害活性が強いためではないかと言われている。透析患者は心血管の合併症が多く、トピロキソスタットにより臓器保護作用が期待できるかもしれない。

この研究の限界として、症例数が少ないことがあげられる。1日1回で内服した場合の透析患者における血中尿酸値の変動、トピロキソスタットの血中濃度の推移や、個々の症例の尿酸の目標値を含め今後の研究が必要である。

結語

今回我々は、1日1回 20 mgにて痛風発作を含めた合併症を起こすことなく、有意に尿酸値を下げることができた。透析患者は心血管疾患の合併が多く、トピ

ロキソスタットはその進行を抑える可能性がある。

この研究の要旨は第62回日本透析医学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 中澤 俊, 岩永 崇, 大橋徹生, 他 : 腎機能低下被験者におけるトピロキソスタット経口投与時の薬物動態および薬力学の検討. *薬理と治療* 2015; 43 : 639-645.
- 2) 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* 2014; 18 : 876-884.
- 3) 久留一郎 : 非プリン体キサンチンオキシダーゼ阻害薬トピロキソスタット. *腎と透析* 2016; 81 : 193-196.
- 4) 「トピロリック®錠」インタビューフォーム, 2015年2月改訂(第4版).
- 5) Choi HK, Ford ES, Li C, et al. : Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout : the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007; 57 : 109-115.
- 6) Chen C, Lü JM, Yao Q : Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors : An Overview. *Med Sci Monit* 2016; 22 : 2501-2512.
- 7) Battelli MG, Polito L, Bolognesi A : Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis : not only oxidative stress. *Atherosclerosis* 2014; 237 : 562-567.
- 8) Lee HJ, Jeong KH, Kim YG, et al. : Febuxostat ameliorates diabetic renal injury in a streptozotocin-induced diabetic rat model. *Am J Nephrol* 2014; 40 : 56-63.
- 9) Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. : Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events : long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2015; 65 : 543-549.
- 10) 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* 2016; 780 : 224-231.
- 11) Beberashvili I, Erlich A, Azar A, et al. : Longitudinal Study of Serum Uric Acid, Nutritional Status, and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11 : 1015-1023.
- 12) Terawaki H, Hoshi H, Kazama JJ : Effect of switching xanthine oxidoreductase inhibitor from febuxostat to topiroxostat on urinary protein excretion. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21 : 356-357.