高尿酸血症の病型別に見たフェブキソスタット及びトピロキソスタットの尿酸降下作用

宮崎 聡¹⁾ 星野多津枝²⁾ 水田栄之助³⁾
太田原 顕³⁾ 桑原 政成^{4,5)} 浜田 紀宏⁶⁾
荻野 和秀⁷⁾ 加藤 雅彦⁸⁾ 山本 一博⁸⁾
久留 一郎⁹⁾

背景・目的

高尿酸血症は血清尿酸値 (SUA) が7.0mg/dLを超えた状態と定義され、高血圧発症の独立した予測因子、心不全の予後予測因子でありまた最近では心血管疾患のリスク因子とする報告が増加しており高血圧患者や循環疾患患者での血清尿酸値の管理は今後重要なテーマになると思われる。高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン (第2版) からは病型分類により尿酸排泄促進薬と尿酸産生抑制薬を使い分けることが推奨されている。しかし2002年に行われた千葉県尿酸談話会の調査では4分の3の医師が病型分類を必ずしも実施せずに治療を行っており、薬剤選択では2/3医師は尿酸産生抑制薬を投与していた。新規尿酸コントロール薬フェブキソスタット (Feb) 及びトピロキソスタット (Top) はキサンチンオキシダーゼを選択的に阻害し尿酸産生を抑制し尿酸低下作用を発揮する。これらの薬剤の排泄経路からアロプリノールと異なり腎障害患者にも用量調節なく使用し易い薬剤でありFortune2研究からはFebは産生過剰 (OP) のみならず排泄低下 (UE) 患者にも同等に尿酸を低下させる報告されている。

実臨床でのFeb及びTopの使用実態及びその効

果を明らかにするため協力医療機関での患者データの検討を行った。

方 法

外来通院中の高尿酸血症患者でFeb及びTop投与前後のSUA、尿中尿酸排泄、腎機能、血圧及び脈拍などを病型別・用量別に検討を行った。

結 果

Feb群は90例、平均用量18mgで8.5mg/dL→6.1mg/dL ($p<0.001$)と有意に低下しSUA6mg/dL以下達成率は51%であった。用量別では10mg群1.9mg/dL (20%)、20mg群2.4mg/dL (27%)、40mg群4.0mg/dL (44%)と用量依存性を認めた。

病型別ではOP群17例の平均用量は22mgで3.6mg/dL (37%)低下し、UE群44例の平均用量は19mgで2.7mg/dL (29%)低下した。OP群とUE群間の変化量・変化率には有意差はなかったがOP群で血清尿酸値低下効果は高い傾向であった。

Top群は22例、平均用量63mgで8.0mg→6.3mg/dL ($p<0.01$)と有意に低下しSUA6mg/dL以下達成率は50%であった。用量別では40mg群は1.6mg/dL (19%)、80mg群は2.5mg/dL (34%)、120mg群

- 1) 仁厚会藤井政雄記念病院循環器内科
- 2) ほしの内科・胃腸科クリニック
- 3) 山陰労災病院循環器科
- 4) University of Colorado Denver, School of Medicine
- 5) 虎の門病院 循環器センター内科
- 6) 鳥取大学医学部地域医療学
- 7) 鳥取大学医学部臨床検査学
- 8) 鳥取大学医学部病態情報内科学
- 9) 鳥取大学大学院医学系研究科再生医療学分野

Satoshi Miyazaki
Tazue Hoshino
Einosuke Mizuta, Akira Ohtahara
Masanari Kuwabara
Masanari Kuwabara
Toshihiro Hamada
Kazuhide Ogino
Masahiko Kato, Kazuhiro Yamamoto
Ichiro Hisatome

は0.7mg/dL (9%)と低下したが用量依存性はなかった。病型別ではOP群7例の平均投与量60mgで2.0mg/dL (25%)低下し、UE群15例の平均投与量64mgで1.6mg/dL (20%)低下した。Febと同様にOP群とUE群間の変化量・変化率には有意差はなかったがOP群で血清尿酸値低下効果は高い傾向であった。

Feb及びTopの投与前後で血圧・脈拍・腎機能に有意差は認めなかった。

尿酸変化率と血圧変化率の検討を行ったところFeb群で尿酸変化率と収縮期血圧低下率に有意な相関を認めた ($R=0.25$, $p=0.019$)。

考 察

SUA6mg/dL以下達成率は約半数であり、その原因としては推奨維持投与量までの患者が少ないことが考えられた。さらなる尿酸低下を目指すためには投与量を増加または尿酸排泄薬の併用のいずれかの選択は検討が必要である。

FebおよびTopは産生過剰型を排泄低下型のシフトさせ投与後に腎での尿酸排泄低下を招くために尿酸低下効果を減弱させる要因となる可能性がある。

Febでは尿酸低下率と収縮期血圧低下率には優れた相関を認め血管内皮機能改善などの機序が考えられる。

結 語

Feb及びTopは病型に依存しない尿酸低下作用を示す。今後新規産生抑制薬Feb及びTopを使用する際の病型分類の必要性についての検討が必要と思われる。