

Press Release

文部科学記者会・科学記者会
厚生労働記者会・厚生日比谷クラブ 同時発表

2024年9月25日
横浜市立大学
東京医科大学
善仁会

透析患者の生命予後や心血管イベントと尿酸生成抑制薬 (XOR 阻害薬) による治療との関連性における、尿酸排泄トランスポーター機能保持の重要性

横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高血圧内科学教室 石井健夫客員准教授（善仁会横浜第一病院 副院長）、涌井広道准教授、田村功一主任教授、善仁会横浜第一病院 吉村吾志夫院長、東京医科大学医療データサイエンス分野 田栗正隆主任教授らの研究グループは、血液透析患者 6,791 名を対象とした観察研究データに対して、2 種の尿酸生成抑制薬（XOR 阻害薬^{*1}：アロプリノール(ALLO)、フェブキソスタット(FEB)^{*2}）の生命予後や心血管イベントについての効果を、周辺構造モデル^{*3}を用いた解析により比較しました。その結果、生命予後に関しては 2 種の尿酸生成抑制薬間で差が見られなかった一方で、心血管イベントに関してはアロプリノールでは薬剤非使用と比較して抑制効果が見られたもののフェブキソスタットによる抑制効果は認められませんでした（図 1a,b）。

本研究成果は、米国腎臓財団（National Kidney Foundation）の学術誌「Kidney Medicine」にオンライン掲載されました（2024 年 8 月 28 日）。

研究成果のポイント

- 透析患者において 2 種の尿酸生成抑制薬はいずれも生命予後を改善した。
- 腎と腸管の排泄トランスポーターを阻害する尿酸生成抑制薬では心血管イベントの抑制効果が見られなかった。
- 尿毒症性物質の排泄促進の重要性が示唆された。

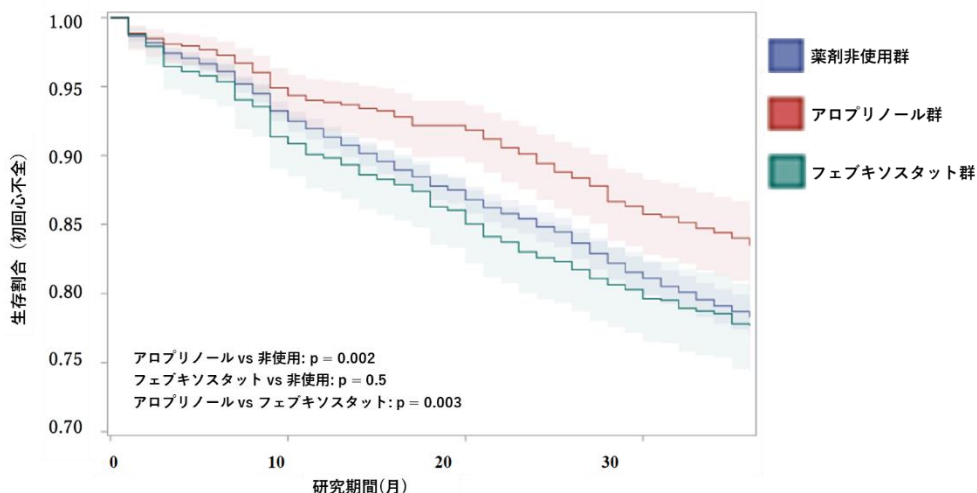


図 1a 初回心不全発生までの時間に対する生存曲線。曲線が上にあるほど良い。

Press Release

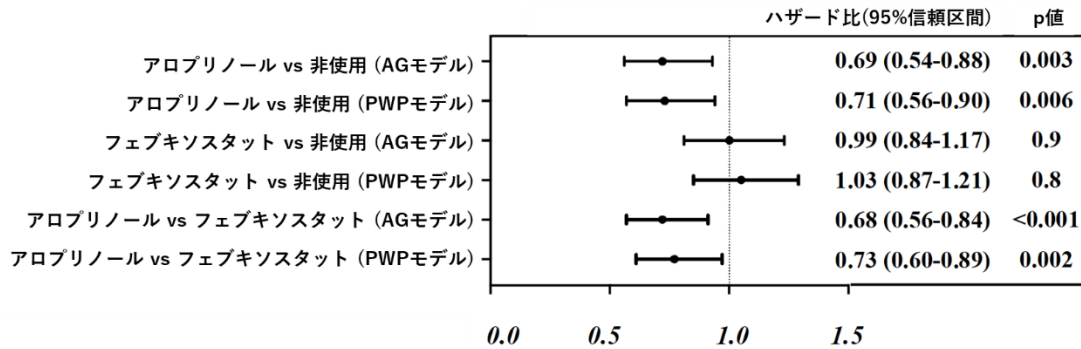


図 1b 周辺構造モデルによる心不全発生に対するハザード比の推定結果。

ハザード比が 1 を下回ると抑制効果を示唆。AG と PWP はいずれも再発イベントの取り扱い方法。

研究背景

われわれは、2017 年に透析患者における XOR 阻害薬の使用は生命予後を改善するという研究結果を、国際学術誌 Nature の「Scientific Reports」で発表しました（横浜市立大学プレスリリース：透析患者の XOR 阻害薬治療が生存率の向上につながる効果を初めて証明）。

一方、2018 年に米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）およびそれを受けて厚生労働省の第 4 回安全対策調査会より、メタボリックシンドロームの高尿酸血症患者に対する XOR 阻害薬のフェブキソスタットの使用は、心血管イベントの発生率が高いのではないかとのフェブキソスタットの処方に関する安全注意文書が発出されましたが、その原因は不明でした。

このため、今回我々は 6,791 名の透析患者に対して、尿酸生成抑制薬（XOR 阻害薬）のアロプリノールとフェブキソスタットおよび XOR 阻害薬非使用の生命予後と心血管イベント発生に対する効果を比較する解析を行いました。

研究内容

6,791 名の患者のイベント発生、検査所見、合併症、併用薬などが経時的に記録されている透析データシステムを用いて、2016 年から 2019 年の 3 年間の縦断的データを解析しました。解析手法としては、時間とともに処方内容が変化する際に生じる問題である時間依存性交絡を調整して処方とイベント発生の因果関係を明らかにすることを目的とした周辺構造モデルを用いました。解析はすべて統計ソフト SAS®を使用しました。その結果、死亡に対しては、アロプリノールとフェブキソスタットの両方が非治療群よりも有意に良好な生存を示しました（図 2a,b）。

Press Release

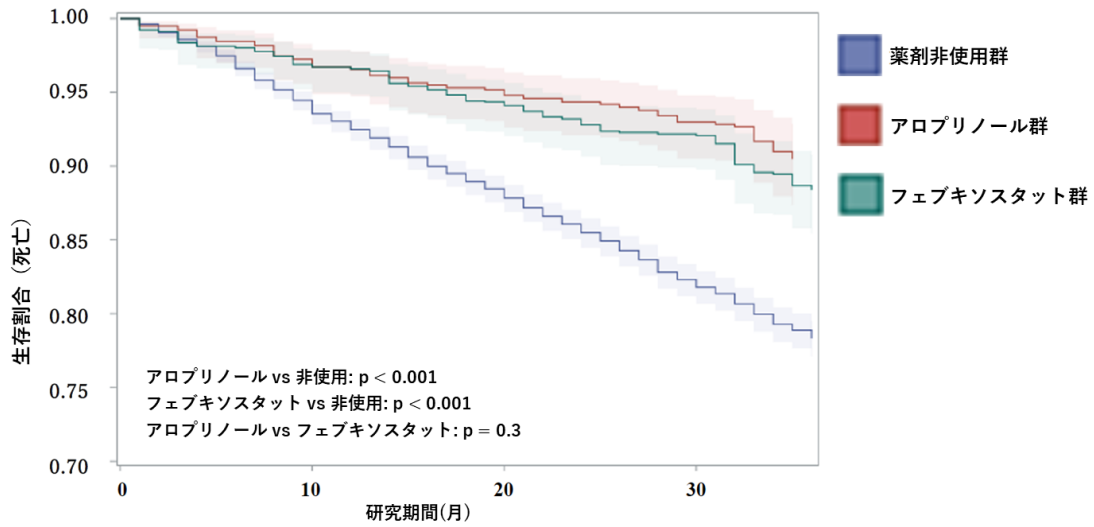


図 2a 死亡までの時間に対する生存曲線。

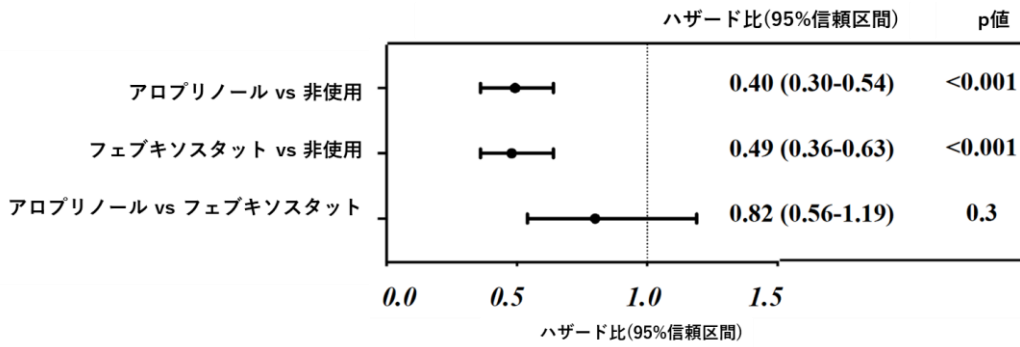


図 2b 周辺構造モデルによる死亡に対するハザード比の推定結果。

また、心血管イベントに対しては、アロプリノールには有意な抑制効果が見られた一方で (HR : 0.89、95%CI : 0.84-0.95)、フェブキシスタットには抑制効果が認められませんでした (HR : 1.01、95%CI : 0.96-1.07) (図 3a,b)。

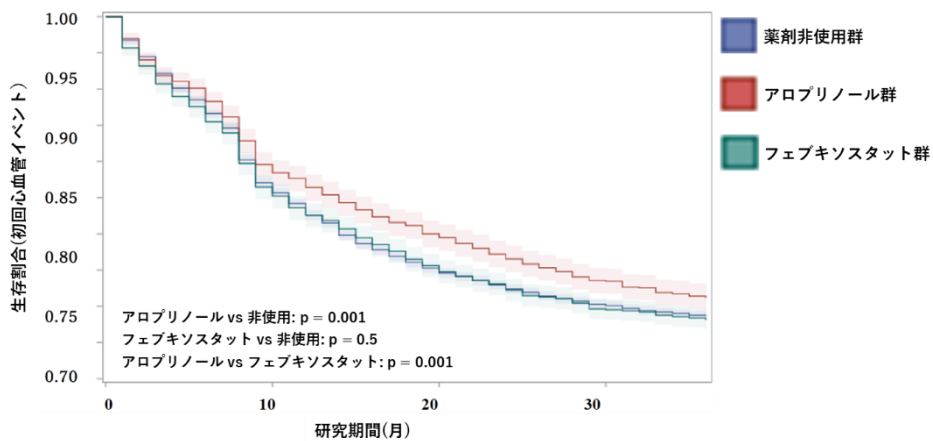


図 3a 初回心血管イベント発生までの時間に対する生存曲線。

Press Release

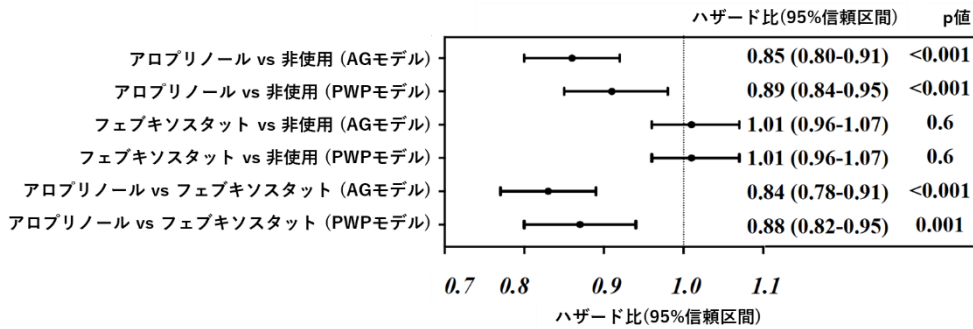


図 3b 周辺構造モデルによる心血管イベント発生に対するハザード比の推定結果。

2種の尿酸生成抑制薬間で心血管イベント抑制効果に違いが認められた要因として、フェブキシスタットが尿毒症性物質の排泄トランスポーター（adenosine triphosphate-binding cassette transporter G2 : ABCG2^{*4}）を、強く阻害する作用を有することが考えられます。ABCG2はヒトの腸管上皮細胞および腎臓尿細管上皮細胞に発現する尿酸や尿毒症性物質、薬剤を排泄するトランスポーターですが、日本人はABCG2の機能低下型遺伝子多型^{*5}の頻度が高いことが知られていて、健康診断で若年から高尿酸血症を指摘されることも多いとされています。今回は腎機能が廃絶した透析患者に対する解析結果のため、この結果はフェブキシスタットが腸管のABCG2を阻害したことによる排泄抑制効果だと推測されます。また、健康診断で指摘された一般の高尿酸血症治療でも、XOR阻害薬による酸化ストレス抑制とともにABCG2の排泄機能を保持する治療戦略が将来の心血管イベント抑制および腎機能保持につながることを示唆した点でも重要です。

今後の展開

フェブキシスタットは抗癌剤と併用して抗癌剤の排泄を抑えて治療効果を高めるために併用されるほど、ABCG2の抑制効果が高いです。このため尿毒症性物質の排泄経路が腸管か透析に限られている透析患者で、フェブキシスタットが腸管のABCG2を強くブロックし尿毒症性物質の蓄積によって臓器保護効果は無かったものと思われます。これは腎機能の保持されている高尿酸血症や痛風患者から慢性腎臓病患者まで同様の抑制効果が疑われます。特に日本人に多い機能低下型のABCG2遺伝子多型の患者さんについて、将来のリスクを自覚し、ABCG2を阻害しない尿酸生成抑制薬や尿酸排泄促進薬の併用を推進していくべきだと考えられます。また、健康診断で高尿酸血症を指摘された場合、ABCG2の遺伝子多型の検査をして病型分類をし、痛風発作の抑制だけではなく将来の心血管イベントや腎不全への進展を予防していくべきであると考えられます。さらに、ABCG2を抑制せず慢性腎臓病でも使用制限のない尿酸生成抑制薬の開発も待たれます。

Press Release

論文情報

タイトル： Allopurinol, Febuxostat, and Nonuse of Xanthine Oxidoreductase Inhibitor Treatment in Patients Receiving Hemodialysis: A Longitudinal Analysis

著者： Takeo Ishii, Nodoka Seya, Masataka Taguri, Hiromichi Wakui, Ashio Yoshimura, Kouichi Tamura

掲載雑誌： Kidney Medicine

DOI： 10.1016/j.xkme.2024.100896



横浜市立大学は、
様々な取り組みを
通じてSDGsの達
成を目指します。



用語説明

- *1 XOR 阻害薬：キサンチンオキシドレダクターゼというプリン体を分解して尿酸にする補酵素。これを阻害すると尿酸の生成は減少する。殺菌能力と炎症による酸化ストレス発生の両面を併せ持つ。
- *2 アロプリノール (ALLO)、フェブキソスタット (FEB)：XOR 阻害薬。アロプリノールは慢性腎臓病で蓄積しやすいが、フェブキソスタットは強く尿酸の生成は抑制するが、物質の排泄もブロックする。
- *3 周辺構造モデル：治療効果の推定を目的として、治療とアウトカムの関係のモデル化したもの。一般にそのパラメータ推定としては、時間依存性交絡を調整可能な逆確率重み付け推定法が使用される。
- *4 ABCG2(adenosine triphosphate-binding cassette transporter G2)：腸管の上皮（食物が通る側）や尿細管上皮（尿が通る側）や乳腺、胆道系などさまざまな臓器に存在して、細胞エネルギー(ATP)依存的に生体異物や薬物の輸送に関与することで、生体の防御システムを構築する膜タンパク質。
- *5 遺伝子多型：遺伝子情報を構成する DNA のアデニン (A)、チミン (T)、グアニン (G)、シトシン (C) の塩基配列が、同じ種が属する集団の個体（個人）間で変化していることを指す。日本人では ABCG2 の遺伝子多型が多く、比較的容易に採血で検出できる。

参考文献など

- [1] Ishii T, Taguri M, Tamura K, Oyama K. Evaluation of the effectiveness of xanthine oxidoreductase inhibitors on haemodialysis patients using a marginal structural model. Scientific Reports. 2017;7(1):14004. (<https://doi.org/10.1038/s41598-017-13970-4>)
- [2] Ishii T, Kumagae T, Wakui H, et al. Tissue xanthine oxidoreductase activity in a mouse model of aristolochic acid nephropathy. FEBS Open Bio. 2021;11(2):507-518. (<https://doi.org/10.1002/2211-5463.13083>)



Press Release

[3] FDA Drug Safety Communication: FDA to evaluate increased risk of heart-related death and death from all causes with the gout medicine febuxostat (Uloric). Accessed February 5, 2015. (<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000522022.pdf>)

[4] White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med. 2018;378(13):1200-1210. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895>)