

高尿酸血症合併した血液透析患者における尿酸生成抑制薬である
フェブキソスタットの有用性と安全性の検討

<本庄児玉> (医) 桂水会岡病院

菅原 壯一

有馬 博, 岡 祐輔, 逸見 大造

神戸 茂樹, 岡 治道 (透析医会)

[内科・透析・消化器内視鏡]

高尿酸血症合併した血液透析患者における尿酸生成抑制薬である フェブキソスタットの有用性と安全性の検討

<本庄児玉> (医) 桂水会岡病院

菅原 壯一

有馬 博, 岡 祐輔, 逸見 大造

神戸 茂樹, 岡 治道 (透析医会)

【要旨】 血液透析患者の高尿酸血症に対し新しい尿酸生成抑制薬であるフェブキソスタットはキサンチンオキシダーゼ阻害薬であり基本的には肝代謝であり腎機能低下した症例, 特に血液透析患者では投与しやすい可能性があるため投与し, 高尿酸血症合併した血液透析患者におけるフェブキソスタットの有用性と安全性を検討した。

【キーワード】 血液透析, 高尿酸血症, フェブキソスタット

はじめに

血液透析患者の高尿酸血症は臨床症状がない無症候性高尿酸血症と称することが出来る。高尿酸血症は、痛風の原因になるだけではなく、最近の研究では心血管障害、脳血管疾患の発症、進展と密接に関連することがわかってきている^{1)~3)}。血液透析患者の高尿酸血症の治療は体内の尿酸プールを減少させることが重要である。これまでの血液透析患者の高尿酸血症治療はアロプリノールによっておこなわれていたがアロプリノールは代謝物が活性をもち腎排泄性であるため、腎機能が低下した症例では、Stevens-Johnson 症候群や無顆粒球症などの重篤な副作用が出現することがありアロプリノール投与の増量が困難であり尿酸値の改善が乏しいのが現状であった⁴⁾。2011年5月に投与可能となった、新しい尿酸生成抑制薬であるフェブキソスタットはキサンチンオキシダーゼ阻害薬であり基本的には肝代謝であり腎機能低下した症例, 特に血液透析患者では投与しやすい可能性がある。高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版において、腎障害を有す

る患者に対する治療指針が示されているがフェブキソスタットは使用経験が少なく安全性が確立されていないため慎重に投与するように記載されている⁵⁾。今回、血液透析患者の高尿酸血症におけるフェブキソスタットの有用性と安全性を検討した。

対象

血液透析患者で尿酸値8mg/dl以上の患者54例を対象にした。男性37例, 女性17例, 平均年齢62.0±11.0歳, 平均透析期間6.2±6.0年, 平均尿酸値は8.8±0.8mg/dlであった。原疾患は糖尿病24例 慢性糸球体腎炎15例 腎硬化症10例, 腎移植後拒絶反応2例, 多発性のう胞腎2例, 神経因性膀胱1例であった。

方法

アロプリノールが投与されている症例(100mg/日: 4例, 50mg/日: 4例)はアロプリノール休薬しフェブキソスタット10mg/日に変更し, 未治療の症例には新規にフェブキソスタット10mg/日投与開始し, 尿酸値7mg/dl以上, 4mg/dl以下にならないように投与3カ月の時点で投与量を調節した。投与後6カ月間, 尿酸値, ATL, ASLを測定した。

菅原壯一 (Sugahara Souichi)

別刷請求先: 〒367-0031 埼玉県本庄市北堀 810

(医) 桂水会岡病院

結果

フェブキソスタット投与3カ月の時点では尿酸値が4mg/dl以下になった減量群：15例(27.8%)、7mg/dl以上になった増量群：4例(7.4%)、尿酸値が4mg/dlから7mg/dlまで投与量を変更しなかった維持群：35例(64.8%)となった。減量群ではフェブキソスタット10mgを隔日投与にした。増量群ではフェブキソスタットを20mg/日に増量した(表1)。全症例54例の6カ月間の尿酸値の推移を図1に示すが投与1カ月後から開始時の比有意に低下をしている。表1に示したように透析患者の高尿酸血症に対しフェブキソスタット10mg/日を開始したところ著明な尿酸値の低下を認める症例も散見されるようになったため慎重に投与するため投与3カ月の時点で用量調節をおこなった。図2はフェブキソスタット維持群と減量群の尿酸値の推移を示すが6カ月では維持群と減量群ではほぼ同

等の尿酸値を示していた。図3に増量群の4例の尿酸値の推移を示すが20mg/日への増量により尿酸値は7mg/dl以下に改善した。図4に全症例のAST、ALTの推移を示すが有意な変化は認めなかった。しかしAST、ALTの悪化を1例で認めたため休薬にした。

考察

血液透析患者では高尿酸血症を認めるが痛風発作の頻度は非常に低いため、痛風発作を抑制するための高尿酸血症の治療は積極的に行う必要がないと考えられる。しかし高尿酸血症による動脈硬化の進展、特に高血圧を合併する患者において、高尿酸血症が心血管障害の危険因子であることは明らかになっている^{1)~3)}。尿酸生成抑制薬により慢性腎臓病患者の心血管イベントの発症が有意に抑制されていることから、腎機能低下症例でも尿酸値のコントロールが重要であることが報告されていることより、血液透析患者においても、心血管障害の予防をおこなうためにも、高尿酸血症の治療が必要であると思われる⁴⁾。血液透析患者の高尿酸血症に対する治療は十分な透析をおこない体内の尿酸プールを減少させることが第1であるが、それに加えて尿酸降下薬を投与する薬物療法をおこなう必要もあると考えられる。血液透析患者の高尿酸血症の治療は高尿酸血症・痛風のガイドラインでは透析終了後にアロプリノール100mgの投与が推奨されているが、十分に尿酸値がコントロールされているとは言い難いのが

表1 フェブキソスタット投与3カ月後の投与量調節結果

投与後3カ月の時点で尿酸値7mg/dl以上の症例は20mg/日増量し、4mg/dl以下になった症例は隔日(5mg/日)投与に減量した。
維持群：10mg 継続：35例(64.8%)
減量群：5mg 減量：15例(27.8%)
増量群：20mg 増量：4例(7.4%)

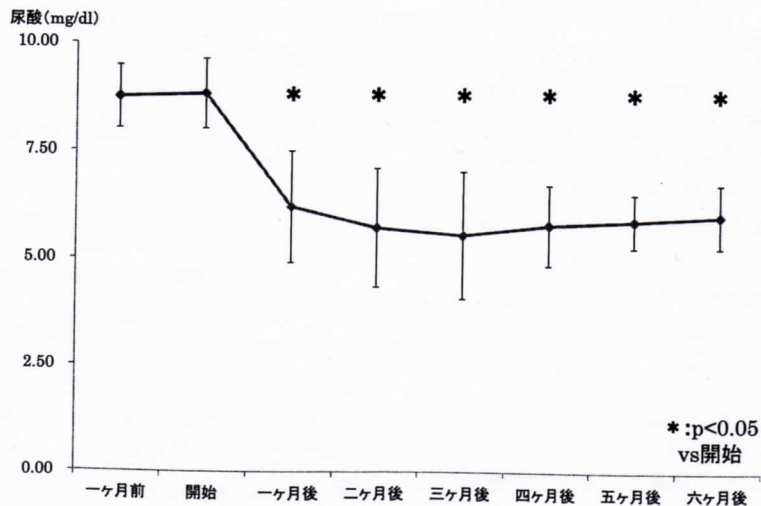


図1 全症例 (n=54) の尿酸値の推移

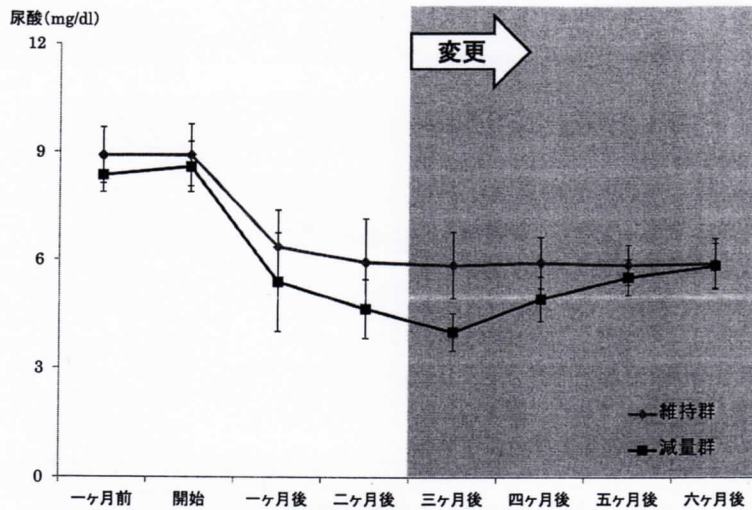


図2 維持群 (n=35) と減量群 (n=15) の尿酸値の推移

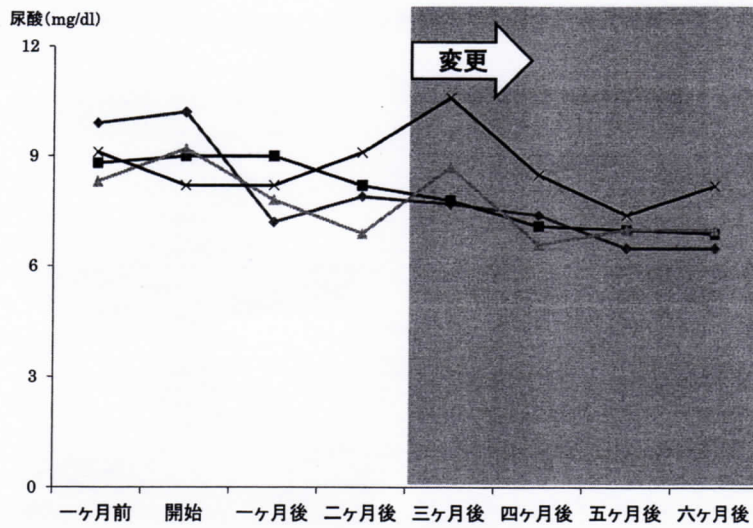


図3 増量群 (n=4) の尿酸値の推移

現状であった。しかしわが国で開発された、フェブキソスタットはアロプリノールと同じくキサンチン結合部位に競合して酵素反応を阻害している。アロプリノールのキサンチンオキシダーゼ阻害作用が短時間で減少するのに対しフェブキソスタットは、キサンチンオキシダーゼが合成され分解されるまで約36時間で安定して結合し、より少ない投与回数、投与量でキサンチンオキシダーゼ阻害作用を維持できると推測出来る。アロプリノールが腎排泄であるのに対し、フェブ

キソスタットは肝代謝であり腎排泄、便排泄されるため腎機能低下患者において用量調節せず投与できると考えられる(表2)。腎機能低下した透析前の患者に対するフェブキソスタットの投与成績の報告は散見され、腎機能の進展を抑制するなどいい結果が得られている⁷⁾。血液透析患者に対するフェブキソスタットはまだ少なく投与量、有効性、安全性もまだ明らかでないのが現状である。今回、血液透析患者に対するフェブキソスタット10mg/日投与の結果では、投与開始後著

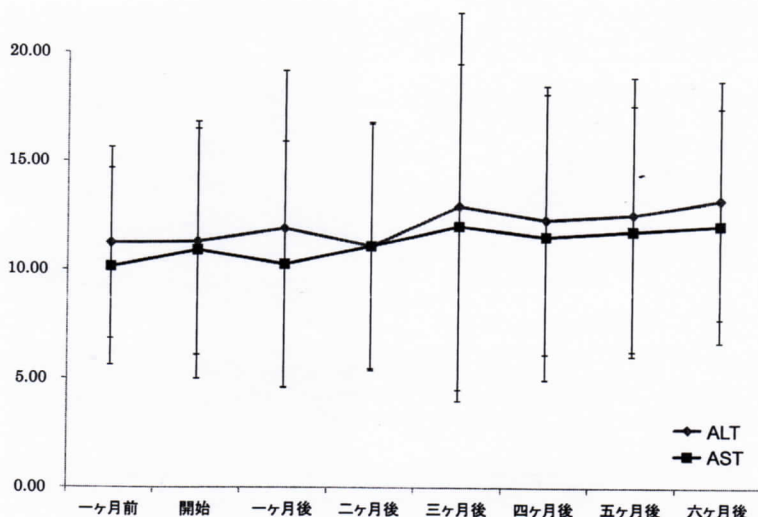
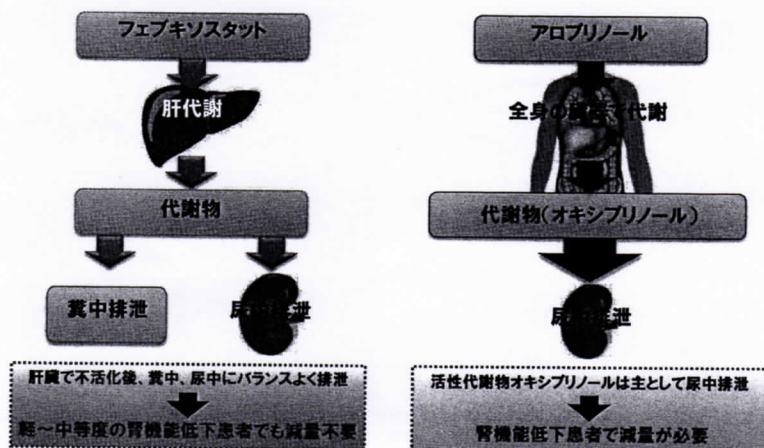


図4 全症例 (n=54) のALT, ASTの推移

表2 キサンチンオキシダーゼ阻害薬のフェブキシスタットとアロプリノールの代謝・排泄経路の相違



明な尿酸値の改善を認め、3カ月の時点で尿酸値は透析前で4mg/dl以下を認める症例も認め、血液透析患者で尿酸値をどの程度まで下げるか一定の基準はないと思われるが、PIUMA studyでは尿酸値が低下した群では心血管事故が増加するJ-カーブ現象が報告されている男性では4.5mg/dl未満、女性では3.2mg/dl未満から再び総心事故や心事故死亡が有意に増加している⁸⁾。このように低尿酸血症も注意する必要があると報告されている。低尿酸血症が心血管疾患に関連することは、高尿酸血症が心血管疾患のリスクになるという報告に矛盾するように思えるが、尿酸の抗酸化作用

を考えると説明は可能であると考えられた。

今回の研究では尿酸値4mg/dl以下になった症例ではフェブキシスタットを減量した。

我々の結果から血液透析患者ではフェブキシスタット5mg/日で十分な治療効果がある症例もあると思われた。現在フェブキシスタットは20mg錠と10mg錠しかなく、10mg錠を隔日の処方し減量をおこなったが、5mg錠があればより投与しやすいのではと思われた。副作用とされた臨床検査異常はAST, ALTの悪化を1例で認め休薬にした症例が1例あったが、フェブキシスタットの臨床試験の臨床検査値異常と同等の出

現率であった。フェブキシスタットの使用により血液透析患者の高尿酸血症は重篤な副作用をおこすことなく以前より良好な尿酸値を維持することが出来るようになった。本研究 retrospective な研究であったが、今後、血液透析患者に対し長期間の大規模な randomized trial による臨床研究により心血管疾患の発症率、高血圧、生命予後へどのような影響があるのか検討する必要があると思われた。

結 論

フェブキシスタットは血液透析患者の高尿酸血症には有用であり安全であった。

文 献

- 1) Alderman MH, et al. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144—150.
- 2) Hoiegggen A, et al. The impact of serum uric acid on

cardiovascular outcomes in LIFE Study. *Kidney Int* 2004; 65: 1041—1049.

- 3) Kim SY, et al. Hyperuremia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 885—892.
- 4) Halevy S, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 25—32.
- 5) 日本痛風・核酸代謝学会編. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版. 2010, p. 63—65.
- 6) Goicoechea M, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and Cardiovascular risk. *Clin L Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1388—1393.
- 7) 柴田恵理子, 他. 中等度以上腎機能低下患者に対するフェブキシスタットの有用性と容認性の検討. *Therapeutic Research* 2012; 33(7): 1073—1080.
- 8) Verdccchia P, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension the PIUMA study. *Hypertention* 2000; 36: 1072—1078.