

主論文の要旨

Renoprotective effects of topiroxostat for hyperuremic patients with overt diabetic nephropathy study (ETUDE Study): A prospective, randomized, multicenter clinical trial

〔 顕性糖尿病腎症を合併した高尿酸血症患者に対する
トピロキシスタットの腎保護効果研究 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
病態内科学講座 腎臓内科学分野

(指導：丸山 彰一 教授)

水越 俊博

【緒言】

世界中で糖尿病患者の比率は上昇している。糖尿病性腎症患者において尿蛋白の増加は末期腎不全および心血管疾患の危険因子である。しかしながら、腎機能低下および心血管疾患の進行を満足にとめる治療法はいまだ確立されていない。

高尿酸血症は、糖尿病や慢性腎臓病（CKD）と関連あるメタボリック症候群の患者にしばしば見られる合併症である。多くの観察研究では CKD の発症と進展に尿酸の関与が指摘されているが、高尿酸血症が腎障害のリスク因子なのか、その結果なのかはいまだ議論の分かれるところである。キサンチンオキシダーゼはピポキサンチン-キサンチン-尿酸の代謝に関与する酵素であり、酸化ストレス発生の生理学的原因物質といわれている。酸化ストレスは内皮細胞機能低下や糖尿病性腎症の増悪に関与している。動物モデルや臨床研究において、糖尿病で酸化ストレスマーカーの上昇が確認されている。さらに、キサンチンオキシダーゼインヒビター（XORi）が酸化ストレスを軽減し内皮障害を改善する報告もある。慢性腎臓病において、血清尿酸値の低下が必ずしも腎機能保持効果を示すかは明らかではないが、XORi の投与による腎保護効果に関する報告もあり、今後の研究が期待されている。

トピロキソスタットは選択的 XORi であり、高尿酸血症と痛風の治療薬として、2013 年日本で承認された。海外では未承認である。尿酸値低下効果は確立しているが、2014 年慢性腎臓病ステージ 3 の患者を対象にした介入試験において、トピロキソスタットの投与がアルブミン尿（UACR: urinary albumin creatinine ratio）の低下をきたすことが示され、腎保護作用を併せ持つ可能性が示唆された。

【目的】

顕性蛋白尿期の糖尿病腎症を合併した日本人高尿酸血症患者に対するトピロキソスタットのアルブミン尿に与える影響を評価する。

【方法】

eGFR20mL/min /1.73 m²以上かつ顕性蛋白尿（0.3≤UPCR（g/gCr）<3.5g/gCr）をきたした日本人高尿酸血症患者をトピロキソスタット高容量群（160mg/日）とトピロキソスタット低容量群（40mg/日）に無作為に割り付けた。研究デザインは 24 週間、多施設、非盲検、ランダム化（1：1）比較試験である。一次エンドポイントは開始時と終了時の尿中アルブミン量（UACR）の変化とした。二次エンドポイントは UACR、eGFR、血圧、血清尿酸値、HbA1c、L-FABP の各観察時点での変化とした。

【結果】

80 人の患者を登録した。24 週の加療後（24 週まで経過を追えない場合は終了時）の開始時に対しての UACR の変化量は、高容量群で-122mg/gCr（95%CI：-5.1 to -240.1,P=0.041）であった。一方、低容量群では UACR の変化量に統計学的有意差は見出せなかった（P=0.067）。開始時の UACR、eGFR、年齢、性別、を共変量とし

た線形混合モデル解析では、高容量群では開始時から 12 週の UACR 低下量は $-228.7 \pm 83.2 \text{ mg/gCr}$ ($P=0.0075$) であり、統計学的に有意な低下であった。2 群間の比較では、すべての時点で UACR の統計学的有意差を認めなかった。eGFR は試験開始後低下したが、高用量群では 12 週を底に 24 週にはやや回復、低用量群では 8 週後緩やかに回復した。両群で穏やかな降圧効果を認めた。血清尿酸値は両群ともに開始時より有意に低下し、2 群間の比較では 24 週後高容量群は低容量群より有意に低下した。(尿酸下降量; 高容量群 $3.3 \pm 0.26 \text{ mg/dL}$ vs 低容量群 $1.50 \pm 0.26 \text{ mg/dL}$, $P = 0.0001$)。尿中 L-FABP は 2 群間の比較では有意な差は認めなかったが、開始時と比較し高容量群で 12 週、24 週、低容量群で 24 週に有意に低下を認めた。

HbA1c は高容量群で低容量群に比較し 8 週 ($P=0.037$)、24 週 ($P=0.023$) で有意に低下していた。副作用発生頻度は両群に差を認めなかった。

【考察】

これは顕性糖尿病性腎症に対しての尿アルブミン抑制を確認した初めての多施設共同非盲検ランダム化比較試験である。結果、トピロキソスタットの投与は尿アルブミンと尿中 L-FABP を減少させた。さらに、この尿アルブミン低下作用は開始時の UACR、年齢、性別、開始時の eGFR と独立していた。また、トピロキソスタットの投与が HbA1c や血圧を改善させることを確認した。以上より、トピロキソスタットは尿酸値の改善のみならず、糖尿病性腎症の進行予防に寄与することが示された。

他の XORi を使用した腎保護効果を評価した臨床試験がある。アロプリノールは、血圧、血清クレアチニンに変化なく、タンパク尿低下、慢性腎臓病進行抑制効果を示した。フェブキソスタットは血圧下降に伴い eGFR の低下を示したが、尿中 L-FABP とアルブミン尿を減少させた。さらなる検討は必要だが、今回の我々の結果は、XORi の糖尿病性腎症患者における腎保護作用のエビデンスを累加増強するものである。

XORi のアルブミン尿低下機構を検討した基礎実験がある。Kosugi らは、*db/db* マウスを用いた動物モデルにおいて、アロプリノール投与が、尿細管間質障害抑制および炎症細胞の浸潤抑制を促し、アルブミン尿を有意に減少させたことを示した。別の糖尿病ラットモデルでは、フェブキソスタットが、酸化ストレス、炎症関連遺伝子の転写・炎症誘発酵素・炎症性メディエーターの軽減を通じて、マクロファージの浸潤を改善しアルブミン尿を有意に減少させた。興味深いことに、Nakamura らによるとトピロキソスタットおよびフェブキソスタットはともに *db/db* マウスにおいて UACR を減少させたが、トピロキソスタットのみが用量依存性に有意な減少を示したことを実証した。彼らは、トピロキソスタットの優位性は血清 XOR に関係していると考えしている。血清 XOR は、血管内皮細胞中のプロテオグリカンに捕捉され、次いで、スーパーオキシドが局部で生成される。スーパーオキシドは、血管内で NO と反応し、細胞傷害性ペルオキシ硝酸塩を生成する。NO 除去による血管内皮拡張反応の減少により循環血液量は減少する。トピロキソスタットは、循環 XOR、係留 XOR、および血管内皮 XOR を阻害した結果として、血管内皮機能を改善し、収縮期血圧お

よび腎血流に影響を及ぼすと考えられた。本研究では、トピロキソスタットが内皮機能の回復に寄与することで血圧の低下とアルブミン尿の減少の両方に有効であることを示唆した。しかし、アルブミン尿減少は、血圧低下と必ずしも並行していなかった。トピロキソスタットのアルブミン尿減少効果が、血行動態の変化とは部分的に独立している可能性があると推測した。

【結論】

今回我々は、顕性蛋白尿を有する糖尿病性腎症患者において、トピロキソスタットの安定した蛋白尿減少効果を実証した。