

慢性腎臓病と高尿酸血症

執筆者

今井 直彦 先生
(聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科 講師)

Q & A

小林 一雄 先生
(内科クリニックこばやし)

はじめに

近年、高尿酸血症は尿酸塩沈着が関与しない病態においても、腎機能低下をもたらす慢性腎臓病(CKD)の発症や進展に関与している可能性が示されている。このような、いわゆる無症候性の高尿酸血症がCKDと関連し、これらの疾患の危険因子である可能性が示唆されたことで、無症候性の高尿酸血症に対する認識も変化してきている。そのような中、2011年にはフェブキソスタットが、そして2013年にはトピロキソスタットの2つのキサンチンオキシダーゼ阻害薬が尿酸生成抑制薬としては実に約40年ぶりに発売された。これらの新規の尿酸生成抑制薬はその有効性と安全性から、慢性腎臓病(CKD)患者の高尿酸血症において使用されることが増えてきている¹⁾。

CKDでなぜ高尿酸血症を治療するのか

CKDと高尿酸血症に対する考え方は本邦と欧米とは大きく異なり、それはガイドラインによく反映されている。本邦のガイドラインではCKDを伴う高尿酸血症の治療は血清尿酸値が8.0mg/dLを超える場合には生活指導を行った上で薬物治療を考慮することが推奨されている²⁾。一方、欧米では痛風関節炎を伴わない無症候性の高尿酸血症に対して薬物治療は必要でないとし、その治療は生活指導が主体である³⁾。これは高尿酸血症とCKDとの関係を、本邦においては“cause”としても捉えているが、欧米では依然として“consequence”として捉えているという根本的な違いによる^{4,5,6)}。近年、高尿酸血症が腎機能低下をもたらすCKDの発症や進展に関与していることが観察研究や介入研究からも示唆されている。

観察研究

(1) CKD発症の危険因子

井関らは集団健診に参加した6,403人(男性4,222人、女性2,181人)を2年間観察した結果、血清尿酸値は血清クレアチニン高値(男性 ≥ 1.4 mg/dL、女性 ≥ 1.2 mg/dL)への進展と正の相関を示し、血清尿酸値が8.0mg/dL以上の集団の相対危険度は、血清尿酸値5.0mg/dL未満と比較して、男性では2.9、女性では10.4であったと報告している^{7,8)}。Obermayrらは21,475人の健康成人を前向きに平均7.4年観察し、血清尿酸値はCKD(GFR < 60 mL/min/1.73m²)新規発症の独立した危険因子であると報告している^{9,10)}。そして血清尿酸値とCKD発症に関するメタアナリシスにおいても特に60歳未満の症例において血清尿酸値はCKD発症のリスクであることが示されている(相対危険度1.26)^{4,11,12)}。

(2) CKDの進行や末期腎不全(ESRD)の危険因子

高尿酸血症はさらにCKDの進行やESRDとの関連も報告されている。富田らは49,413人の日本人男性を用いた平均5.4年の観察において、高尿酸血症(血清尿酸値 ≥ 8.5 mg/dL)は腎不全の独立した予測因子であったと報告している^{7,13)}。また井関らの報告によると集団健診の受診者48,177人(男性22,949人、女性25,228人)を8年間観察した結果、女性において高尿酸血症(血清尿酸値 ≥ 6.0 mg/dL)はESRDの独立した予測因子であった^{9,14)}。

海外からの報告も含め、このように観察研究からは高尿酸血症がCKDの発症と関連があり血清尿酸値

がCKDの進行に有意な関連があるとする報告が増えている^{11,12,15)}。しかし、観察研究のみでは高尿酸血症とCKDの因果関係を結論するには限界があり、介入研究によるエビデンスが重要となる。

介入研究

(1) アロプリノール

Siuらは高尿酸血症を伴うCKD患者54名に対するランダム化比較試験においてアロプリノール100～300mg/日の1年間投与群では、血清尿酸値が9.8mg/dLから5.9mg/dLへと低下し、また腎機能の低下が抑制されたことを報告している^{13,16)}。またGoicoecheaらはeGFRが60mL/min/1.73m²未満のCKD患者113名に対するランダム化比較試験においてアロプリノール100mg/日の2年間投与群では、非投与群に比べ血清尿酸値が低下し、また腎機能の低下が抑制されたことを報告している^{14,17)}。

図1. フェブキソスタット・トピロキソスタットとアロプリノールの代謝・排泄経路の相違¹⁵⁾

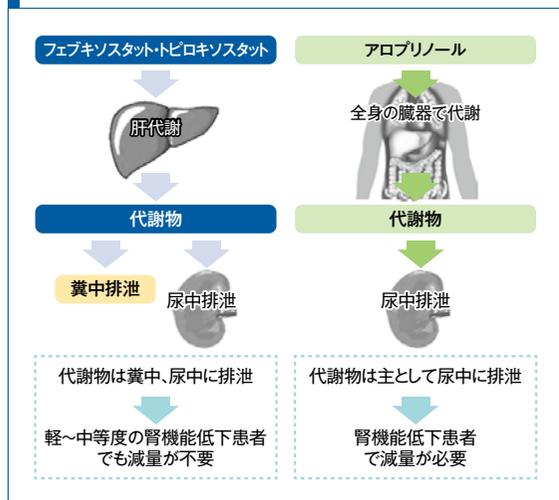
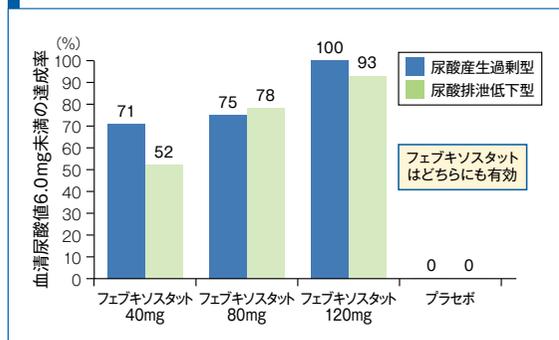


図2. フェブキソスタット40mgで尿酸排泄低下型の約50%で血清尿酸値6.0mg/dL未満を達成¹⁷⁾



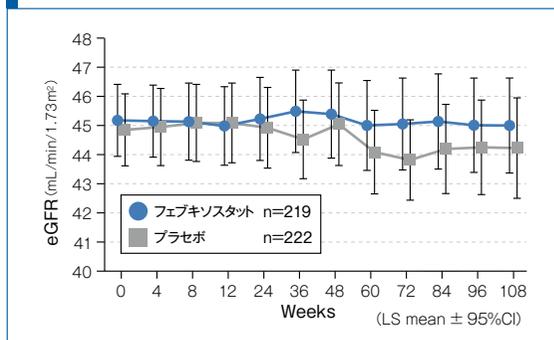
この他にもいくつかの介入研究の結果が報告されているが、いずれも小規模、単施設、オープンラベルといった問題に加え、CKD患者の中でも特に問題となる中等度から高度の腎機能障害を有する患者を対象としていないという問題があった。これはアロプリノールには中毒性表皮壊死症などの皮膚症状や汎血球減少症を始めとした重大な副作用が知られており、また特に腎機能障害がある場合はアロプリノールの代謝産物であるオキシプリノールの蓄積が起り、副作用の頻度が高くなることより安全性の観点からその使用および用量に大きな制限があることによる。

(2) フェブキソスタット、トピロキソスタット

新規の尿酸生成抑制薬であるフェブキソスタットとトピロキソスタットは肝代謝によりグルクロン酸抱合を受けた後、糞中と尿中に排泄される(図1)¹⁵⁾。そのため軽度から中等度の腎機能障害を有する患者において用量調節することなく通常量を使用することができる¹⁶⁾。また尿酸産生過剰型高尿酸血症のみならず、腎機能低下例に多いとされる排泄低下型高尿酸血症に対しても尿酸降下作用を発揮することが報告されている(図2)¹⁷⁾。

Sircarらは無症候性の高尿酸血症を認めるCKD・G3,4の患者108名を対象にフェブキソスタットを用いた単施設、プラセボコントロール、二重盲検、ランダム化比較試験を行い、フェブキソスタット群においてeGFRが10%以上低下した患者が有意に少なかったことを報告しており、アロプリノール以外のキサンチンオキシダーゼ阻害薬にもCKDの進展抑制作用があることが示されている^{5,18)}。フェブキソスタットを使用してCKD・G3患者443名を対象に行われた多施設共同、プラセボコントロール、二重盲検、ランダム化比較試験(FEATHER試験)では主要評価項目であるeGFRの1年

図3.



あたりの変化の傾きは投与前後においてフェブキソスタット群では有意な変化は示さなかったが、プラセボ群では有意な低下をみとめた^{8,19,20}。しかし、eGFRの1年あたりの変化の傾きに両群において有意差は認められなかった($p=0.13$) (図3)²⁰。

トピロキソスタットを使用してCKD・G3患者を対象に行われた多施設共同、プラセボコントロール、二重盲検、ランダム化比較試験では22週の観察期間においてアルブミン/クレアチニン比が30%程度減少していることを細谷らは報告している^{10,21}。しかしeGFR変化量はトピロキソスタット群で $0.64\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 、プラセボ群で $-0.46\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ でありトピロキソスタット群でeGFRが維持されている傾向がみられるものの有意差は認められなかった。

おわりに

高尿酸血症を認めるCKD患者において尿酸値の低下が腎機能障害の進行抑制につながるかが示唆されている。その一方で、無症候性高尿酸血症に対してどこまで尿酸値を下げるべきかといったコン

センサスも確立されていない。新規の尿酸生成抑制薬はCKD患者においても安全かつ有効であり、これらを使用してCKDにおける高尿酸血症の治療意義・目標を確立することが望まれている。

文献

- 1) Shibagaki Y, et al: Hypertens Res. 2014 Oct;37 (10):919-925.
- 2) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第2版)、日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会 メディカルレビュー社. 2012 Nov 1.
- 3) UpToDate.
- 4) Zhu P, et al: PLoS ONE. 2014;9 (6):e100801.
- 5) Johnson RJ, et al: Nephrology Dialysis Transplantation. 2013 Sep;28 (9):2221-2228.
- 6) Moe OW: J Am Soc Nephrol [Internet]. 2010 Feb 26;21 (3):395-397.
- 7) Tomita M, et al: J Epidemiol. 2000 Nov;10 (6):403-409.
- 8) Iseki K, et al: Hypertens Res. 2001 Nov;24 (6):691-697.
- 9) Iseki K, et al: Am J Kidney Dis. 2004 Oct;44 (4):642-650.
- 10) Obermayr RP, et al: J Am Soc Nephrol. 2008 Dec;19 (12):2407-2413.
- 11) Bellomo G, et al: Am J Kidney Dis. 2010 Aug;56 (2):264-272.
- 12) Weiner DE, et al: J Am Soc Nephrol. 2008 Jun;19 (6):1204-1211.
- 13) Siu Y-P, et al: Am J Kidney Dis. 2006 Jan;47 (1):51-59.
- 14) Goicoechea M, et al: Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Aug 6;5 (8):1388-1393.
- 15) Grabowski BA, et al: J Clin Pharmacol. 2011 Feb;51 (2):189-201.
- 16) Garcia-Valladares I, et al: Ther Adv Musculoskelet Dis. 2011 Oct;3 (5):245-253.
- 17) Goldfarb DS, et al: J Rheumatol. 2011 Jul;38 (7):1385-1389.
- 18) Sircar D, et al: Am J Kidney Dis. 2015 Jul 30.
- 19) Hosoya T, et al: Trials. 2014;15:1-9.
- 20) Kimura K, et al: Am J Kidney Dis. 2018 Aug 31.
- 21) Hosoya T, et al: Clin Exp Nephrol. 2014 Jan 22;18 (6):876-884.

Q & A

〈腎性貧血とCKDに関するQ&A〉

Q1 CKD症例の高尿酸血症の治療はいつ始めればいいのでしょうか？

A1 CKDが進行し糸球体ろ過量が低下すれば、尿酸排泄の低下に伴い尿酸値が上昇します。このような高尿酸血症では痛風発作を起こさないこともまれではありません。高尿酸血症そのものがCKDの進展に関与し、さらには心血管イベントのリスク因子ともなっており、無症状でも尿酸値の管理は重要と考えられます。過度な肥満、飲酒など、生活習慣の改善も必要ですが、多くの場合、薬物治療が必要となり、さらに一部の尿酸低下療法において、腎機能障害の進展抑制効果や蛋白尿減少効果が認められていることがエビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018にも記載されています。アロプリノールは糸球体ろ過量の低下に伴い投与量を減少させる必要がありますが、一方、フェブキソスタットやトピロキソスタットは、腎機能低下症例(重度を除く)においても通常量の投与が可能となります。明確な管理目標の設定は今後の課題となっていますが、CKDガイドライン2018では、「尿酸値 $8.0\text{mg}/\text{dL}$ 以上で薬物治療を開始、 $6.0\text{mg}/\text{dL}$ 以下を目標とする」これまでの基準に準拠してもよいと記載されています。

Q2 CKD症例の高尿酸血症の治療に尿酸排泄促進薬は使用してはいけないのでしょうか？

A2 尿酸排泄促進薬は腎機能低下時には腎障害を悪化させ、尿路結石症を増やすイメージがありますが、腎機能低下時の高尿酸血症の病態は腎からの排泄低下が主体であるため本来なら排泄促進薬が理にかなっていると思われます。内田¹⁾はCKD・G4以降の症例にて尿酸排泄促進薬であるベンズプロマロンが高尿酸血症を改善し、かつ恒常状態では尿酸排泄を促進させなかったと報告しています。ベンズプロマロンと少量のアロプリノールの併用療法の有効性も報告されており、実臨床での高尿酸血症の管理においてベンズプロマロンを上手に活用することが重要だと思われます。

文献 1) 内田俊也. 慢性腎臓病(CKD)に合併する高尿酸血症に対するベンズプロマロンの臨床的有用性の検討. 医学と薬学 57:879-882, 2007