

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	山口 晃典
論文審査担当者	主 査 山田 充彦 副 査 駒津 光久・石塚 修
論文題目	<b>Identification of chronic kidney disease patient characteristics influencing the renoprotective effects of febuxostat therapy: a retrospective follow-up study.</b> (フェブキシostat治療の腎保護効果に影響を与える慢性腎臓病患者背景の検討—後方視的観察研究)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景と目的】高尿酸血症は様々な病態で腎機能障害のリスク因子であることが報告されている。その機序として、高尿酸血症ではキサンチンオキシダーゼ活性化を介して活性酸素産生が増加し、酸化ストレスが血管内皮障害や臓器障害を引き起こすことが考えられている。活性酸素による一酸化窒素産生抑制やレニン-アンジオテンシン系の亢進も血管内皮障害や尿細管障害を来す要因となり、尿酸塩によるインフラマソームの活性化も尿細管障害の原因になると考えられている。</p> <p>臨床研究では、高尿酸血症治療薬の腎保護効果は論争的になっている。肯定的な報告も多いが、進行した慢性腎臓病患者では高尿酸血症は腎機能障害進行に影響しないとする報告や、慢性腎臓病患者に尿酸降下薬を用いても腎保護効果はなかったとする報告も存在する。</p> <p>我々は、臨床現場において慢性腎臓病患者に対して尿酸降下薬としてキサンチンオキシダーゼ阻害薬であるフェブキシostatを用いた場合に、腎保護効果を観察できる患者と、観察しづらい患者がいる事に気付いた。本研究では、フェブキシostat治療の腎保護効果の有無について調査するとともに、その腎保護効果に影響を与える慢性腎臓病患者背景について後方視的に検討した。</p> <p>【方法】2011年から2014年に信州大学医学部附属病院腎臓内科で高尿酸血症に対してフェブキシostatを投与した慢性腎臓病患者178例を対象とした。治療3ヶ月後と6ヶ月後の平均尿酸値 (mean uric acid: mUA) と6ヶ月間のeGFR変化量 (<math>\Delta</math>eGFR)、また各患者の患者背景を電子カルテ上から収集した。</p> <p>尿酸降下薬を使用した高尿酸血症患者では、尿酸6.0 mg/dl未満にした患者で腎保護効果が認められたという先行研究をふまえ (Levy GD, et al. J Rheumatol. 2014;41:955-962)、本研究でもmUAが6.0 mg/dl未満の患者 (mUA &lt; 6群) と6.0 mg/dl以上の患者 (mUA <math>\geq</math> 6群) の2群に分け、<math>\Delta</math>eGFRを比較した。また、様々な患者背景により層別化し同様の検討を行った。</p> <p>【結果】フェブキシostat治療により、他の尿酸降下薬からの変更、尿蛋白量、腎機能に関わらず、40%~50%の患者でmUA &lt; 6が達成された。mUA &lt; 6群ではmUA <math>\geq</math> 6群よりも6ヶ月後のeGFR低下が有意に抑制されており、血清尿酸値の低下に伴う腎保護効果が示唆された。また、加齢 (年齢70歳以上)、高血圧 (収縮期血圧130mmHg以上)、コレステロール異常症、糖尿病といった血管リスク因子を持たない患者群では、血清尿酸値の低下に伴う腎保護効果が有意に認められやすいが、これらの因子を持つ患者群ではこの効果が認めにくくなった。加齢、高血圧、コレステロール異常症、糖尿病という4つの血管リスク因子の項目数で患者を0個、1個、2個、3個以上の4群に分けたところ、血管リスク因子0個群と1個群では、血清尿酸値低下に伴う有意な腎保護効果が認められたが、血管リスク因子2個群と3個以上群ではこの腎保護効果を検出できなくなることがわかった。</p> <p>【考察】本研究では、尿酸を十分に降下させた患者で腎機能低下が抑制されており、血清尿酸値低下に伴う腎保護効果が示唆</p>

された。この腎保護効果は、血管リスク因子を複数保持している患者では検出されにくくなった。高尿酸血症は血管内皮障害により腎障害を来す機序が考えられており、尿酸降下薬は尿酸を低下させることで血管内皮障害を抑制し、腎機能保護効果をもたらすと考えられる。慢性腎臓病患者では加齢、高血圧症、脂質異常症、糖尿病といった血管リスク因子を併せ持つことも多い。フェブキソスタットで十分な尿酸降下を行っても、これらの血管リスク因子を複数保持している患者ではフェブキソスタット治療による腎保護効果がマスクされ観察しづらくなると考えられる。尿酸降下薬による腎保護作用を検討した研究で一定の見解が得られないのは、研究ごとの患者背景の違いが影響している可能性がある。

本研究の **Limitation** として、単施設での小規模な短期間の後方視的観察研究であることが挙げられる。また、本研究では欧米の用量よりも少量のフェブキソスタットで治療された患者が多く、人種差や体格、食事習慣などの影響があると考えられ、本研究結果が他国の患者に適応できるかはさらなる検討が必要である。

【結論】フェブキソスタット治療を行った慢性腎臓病患者では、尿酸値が 6.0 mg/dl 未満となった患者で腎保護効果が有意に認められる。この効果は、加齢、高血圧症、脂質異常症、糖尿病といった血管リスク因子の少ない患者で認められやすく、これらの血管リスク因子が重なると腎保護効果を検出しにくくなる。