

背景

高尿酸血症を有する心不全患者は予後不良である。キサンチンオキシドレダクターゼ(XOR)は、尿酸の産生を介して血管内皮細胞に作用し動脈硬化を促進する。さらに、XOR は活性酸素を発生させ心臓リモデリングを促進する。新規の非プリン系選択的 XOR 阻害剤であるトピロキソスタットは、XOR 活性と尿酸産生を抑制する。高尿酸血症を伴う心不全の予後が尿酸降下薬により改善するどうかは現在まで不明である。

左室駆出率が保持された心不全(HFpEF)は、拡張障害による心不全症状を特徴とする。HFpEF患者と左室駆出率が低下した心不全(HFrEF)患者の死亡率は同等であり、HFrEF における標準治療は確立されているものの、HFpEF に対して有効な治療法は確立されていない。HFpEF の治療法の確立は、喫緊の課題である。

脳ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は、心不全の予後のサロゲートマーカーとして確立している。さらに、トピロキソスタットはプリンアナログ XOR 阻害薬であるアロプリノールと比較して XOR 活性を強力に阻害する。本研究の目的は、高尿酸血症を有する HFpEF 患者におけるトピロキソスタットの投与が HFpEF 患者の心機能にどのような影響を及ぼすかを検討することである。

対象と方法

SOUGHT 研究は、2017 年 3 月から 2018 年 4 月に行った、前向き、単施設、非盲検、単群のパイロット試験である。本試験は大学病院医療情報ネットワーク(登録番号、UMIN000024981)、日本医科大学付属病院倫理委員会で承認された(ID:228005)。高尿酸血症または痛風を有する 20 歳～90 歳の HFpEF 患者を登録し、高尿酸血症は尿酸値が 7.0mg/dl 以上と定義した。

同意取得後トピロキソスタットの経口投与を開始し 6 週間ごと、24 週間調査した。40mg/日を開始し、目標用量の 120mg/日に達するまで、6 週間ごと 40mg/日ずつ増量した。

主要アウトカムは、血清 BNP 値のベースラインから 24 週後の変化率とした。副次アウトカムは 24 週間後の BNP 値の変化量、尿酸評価値、酸化ストレスマーカー値の変化量などを設定した。

結果

36人の患者を登録し、うち3人は、初回投与前に脱落したため33人の患者を最終解析の対象とした。対数変換BNP値の変化率は、24週目で有意に低下した(-3.4±8.9 %, p = 0.043)。副次アウトカムの血清BNP及び対数変換BNPの変化量も、24週目で有意差が認められた(-18.0 [-57.7, 4.0] pg/ml, p = 0.041, -0.16 ± 0.41 ln(pg/ml), p = 0.040)。また、酸化ストレスマーカーである尿酸および尿中8-OHdG/クレアチニン値も有意に減少した(それぞれ-2.8 ± 1.6 mg/dl, p < 0.001, -2.3 ± 3.7 ng/mgCr, p = 0.009)。有害事象としては心不全増悪が4人、痛風発作が2人であった。

考察

本試験では、高尿酸血症または痛風を有するHFpEF患者において、トピロキソスタット投与後24週間で、対数変換BNPが有意に改善した。BNP改善は以下の3つのメカニズム、すなわち酸化ストレスの低下、尿酸値の低下、血管内皮細胞機能の改善、が寄与していると考えられた。活性酸素はXORにより生成され、XOR阻害薬は酸化ストレスを軽減する。また、先行研究では、プリンアナログXOR阻害薬がBNPを低下させ、血管内皮機能を改善することが示されている。血管内皮機能の改善は、左室後負荷を減少させ、長期的には心臓リモデリングを改善するが、本研究では血管内皮機能(Endpat RHI)の改善はみられなかった。大規模臨床試験では、プリンアナログXOR阻害薬が心不全患者の転帰を改善することは証明されていないが、トピロキソスタットはプリンアナログXOR阻害薬よりもXOR阻害効果が強く、効果が期待される。本研究の限界としては、第一に単群、非盲検であったことである。したがって、BNPの低下がトピロキソスタットの効果と結論づけることはできない。第二に、トピロキソスタット投与によるBNPおよび尿中8-OHdG/クレアチニンの改善はあったものの、変化の絶対値は小さかった。そのため、BNPに対するトピロキソスタットの臨床効果は限定的と言わざるを得ない。第三に、単施設研究であることが挙げられる。

結語

高尿酸血症または痛風を有する HFpEF 患者において、対数変換 BNP 値は有意に改善した。また、血清 BNP 値と対数変換 BNP 値の変化量にも有意な差が認められた。しかし、血清 BNP 値の変化量は小さく、BNP に対するトピロキソスタットの臨床効果は限定的なものにとどまった。これらの知見を確認するためには、さらなる臨床研究が望まれる。