

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Effects of toproxostat administration on brain natriuretic peptide levels in heart failure patients with a preserved ejection fraction: A pilot study

左室駆出率の保持された心不全患者における
BNPに対するトピロキシスタットの効果

日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野
大学院生 脇田 真希

Journal of Nippon Medical School 第88巻 第5号 (2021) 掲載予定

高尿酸血症を有する心不全患者は予後不良であるとされている。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し、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。非選択的 XOR 阻害薬であるアロプリノール、選択的 XOR 阻害薬であるフェブキシスタット、トピロキシスタットは、XOR 活性と尿酸産生を抑制するが、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った。また、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おらず、HFpEF の治療法の確立は喫緊の課題である。また、選択的 XOR 阻害薬であるトピロキシスタットは非選択的 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ことが知られており、HFpEF の治療薬の候補となりうる。

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シスタットの投与が 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。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)、日本医科大学附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シ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のベースラインから24週間後の変化率とした。副次アウトカムは24週間後のBNP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。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, $p = 0.041$, $-0.16 \pm 0.41 \ln(\text{pg/ml})$, $p = 0.040$)。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。

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、非選択的 XOR 阻害薬であるアロプリノールが 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、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アロプリノールよりも 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。

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 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 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。

第二次審査では腎排泄型の高尿酸血症に対して検討しているか、BNP の経時的な変化と尿酸値や XOR 活性が関連しているか、拡張障害に関してはどのように評価したか、BNP の改善が得られた機序についてなどの質問があったが、いずれも本研究で得られた知見や過去の文献的考察からの確かな回答を得た。本研究は、HFpEF 患者にトピロキソスタットを投薬し、BNP の改善が得られた初めての報告であり、学位論文として価値のあるものと認定した。