

令和 2 年 7 月 2 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09436

研究課題名(和文)左室拡張不全の新たな治療法の開発 - キサンチンオキシダーゼ阻害の可能性 -

研究課題名(英文) Effects of a xanthine oxidase inhibitor on left ventricular diastolic dysfunction

研究代表者

荻野 和秀 (OGINO, Kazuhide)

鳥取大学・医学(系)研究科(研究院)・特任教授

研究者番号：70294311

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：左室拡張機能障害患者に対して、キサンチンオキシダーゼ阻害薬とキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有さない尿酸排泄促進薬を用いて、酸化ストレスマーカーと左室拡張機能に対する効果を検討した。高尿酸血症を合併した左室収縮機能正常かつ左室拡張機能障害を認める20例を対象にベンズブロマロンとフェブキソスタットを投与し、左室拡張能と酸化ストレスマーカーを検討した。フェブキソスタットは左室拡張機能障害および酸化ストレスマーカーを改善させた。一方、ベンズブロマロンでは酸化ストレスマーカー及び左室拡張能ともに変化を認めなかった。キサンチンオキシダーゼ阻害薬による酸化ストレス軽減により、左室拡張能が改善した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

酸化ストレスは心不全の病態に深く関与し、アロプリノールはキサンチンオキシダーゼ阻害による酸化ストレス軽減を介して慢性心不全に有効であると報告されている。本研究から、左室拡張機能不全による慢性心不全に対してキサンチンオキシダーゼ阻害薬が、酸化ストレスの軽減を介して左室拡張能を改善する可能性が示唆された。高齢者に多い左室拡張障害による心不全は近年増加しているが、未だ標準的な薬物治療が確立されず、心不全パネミックと呼ばれる高齢化社会において、治療法の確立が重要である。キサンチンオキシダーゼ(酸化ストレス)と尿酸が新たな治療ターゲットとなる可能性を示した意義ある研究である。

研究成果の概要(英文)：Hyperuricemia is related to poor prognosis in patients with chronic heart failure (CHF). Xanthine oxidase (XO), a key enzyme of uric acid (UA) production, is a major source of reactive oxygen species (ROS). UA-lowering treatments by XO inhibition showed beneficial effects on surrogate markers in CHF patients with left ventricular (LV) systolic dysfunction, however, it is unclear if UA-lowering treatment by XO inhibition is beneficial in patients with LV diastolic dysfunction.

In randomized crossover design, we evaluated an XO inhibitor and a uricosuric agent in 20 hyperuricemic patients with LV diastolic dysfunction. Febuxostat, not benzbromarone, improved E/E' and oxidative stress markers. There was a significant correlation between SUA level and changes of E/E' by febuxostat.

Uric acid-lowering treatment by XO inhibition improved LV diastolic function in hyperuricemic patients. This beneficial effect might be mediated by suppression of oxidative stress.

研究分野：循環器内科

キーワード：心不全 拡張不全 尿酸 キサンチンオキシダーゼ 酸化ストレス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性心不全には高尿酸血症がしばしば合併し、血清尿酸値は心不全患者の運動耐容能、末梢循環不全、炎症マーカーと関連があると報告されている。さらに血清尿酸値は慢性心不全の独立した予後予測因子であり、尿酸が慢性心不全の病態と深く関わっていることが明らかになってきている。

現在、尿酸と慢性心不全の関連性については、二つの可能性が指摘されている。一つは尿酸そのものが尿酸トランスポーターを介して細胞内に侵入し、炎症や酸化ストレスを惹起し慢性心不全の病態に悪影響を与えるというものであり、もう一つはキサンチンおよびヒポキサンチンがキサンチンオキシダーゼを介して尿酸に変換される過程で発生する活性酸素による酸化ストレスが慢性心不全の病態に悪影響を与えるというものである。実際、アロプリノールがキサンチンオキシダーゼを阻害し活性酸素を軽減し、左室収縮不全による心不全に有効であるという基礎研究や臨床研究が報告されている。しかしながら、アロプリノールによって血清尿酸値も低下するため、尿酸低下そのものによる心不全改善効果の可能性も否定できず、病態改善の機序の詳細は不明である。

近年、左室の収縮機能は正常であるが、拡張機能が低下しているために心不全症状を呈するいわゆる左室拡張不全が高齢者に多く認められ、心不全症例全体の20~50%を占めていることが明らかになっている。予後に関しても左室収縮不全による心不全と同等であるという報告もあり、未だ有効な薬物治療が確立されていないことが問題となっている。今までの尿酸と慢性心不全に関する研究のほとんどは左室収縮不全による慢性心不全を対象としたものである。血清尿酸値が左室拡張機能と関連しているという興味深い報告はあるが、左室拡張不全患者の尿酸をターゲットとした介入研究は皆無である。

我々は以前より、循環器疾患と尿酸代謝の関連性について報告を行い、特に慢性心不全における尿酸代謝やインスリン抵抗性との関連を報告し、キサンチンオキシダーゼ阻害による心不全治療の可能性についても言及してきた (Heart 1996, Chest 1998, Metabolism 1999, Circ J 2003, J Cardiac Fail 2006, Circ Heart Fail 2010, Circ J 2010, Int J Cardiol 2014)。

2. 研究の目的

高齢者に多い左室拡張不全による慢性心不全は未だ標準的な治療法が確立せず、超高齢化社会が進む我が国で大きな社会問題となっている。本研究の目的は、心不全の病態に深く関与する酸化ストレスに注目し、キサンチンオキシダーゼ阻害薬の酸化ストレスと左室拡張機能への影響を検討し、未だ有効な薬物治療が確立していない左室拡張不全による慢性心不全への新しい治療法の可能性を検討することである。

本研究によって明らかになることは、まずフェブキソスタットおよびベンズプロマロンの投与によって左室拡張機能が改善するかどうか、そしてフェブキソスタットおよびベンズプロマロンによる治療によって左室拡張機能の改善に差があるかどうかということである。つまり、炎症(尿酸)と酸化ストレス(キサンチンオキシダーゼ)のどちらがより拡張障害の慢性心不全に重要であるかが明らかになる。

今回、強力なキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有するフェブキソスタットを用いて、左室拡張不全と尿酸および酸化ストレスとの関連性を検討し、未だ有効な薬物治療が確立していない拡張不全による心不全への新たな治療法の開発の可能性を検討する。

3. 研究の方法

対象は、高尿酸血症（血清尿酸値 > 7.0 mg/dL）を合併した左室機能障害患者20例で、左室収縮機能障害、非代償性心不全、重症心臓弁膜症、先天性心疾患、心膜疾患、急性心筋梗塞または1年以内の手術、重症腎機能障害（eGFR < 30 mL/min/1.73m²）、コントロール不良の高血圧と糖尿病は除外した。

患者の平均年齢は 64.1 ± 12.4 歳、性別は男性19名、女性1名であった。NYHA分類は、I度 11名、II度 9名で心不全としては軽症であった。合併症は虚血性心疾患 3名、心房細動 8名、高血圧 11名、脂質代謝異常症 13名、糖尿病 3名、慢性腎臓病 7名であった。内服薬に関しては、ACE阻害薬/ARBが18例、 β -遮断薬が10例、カルシウム拮抗薬が7例、ループ利尿薬が6例、スタチンが6例に投与されていた。

本研究は、placebo-controlled randomized double blind cross-over のデザインで行った。つまり、二重盲検でランダムに2群に分類し、20症例のうち10症例は最初にフェブキソスタットを24週間、その後ベンズプロマロンを24週間服用し、残りの10症例は最初にベンズプロマロンを24週間、その後フェブキソスタットを24週間服用した。薬剤投与量は、フェブキソスタット10mg/日またはベンズプロマロン25mg/日より開始し、血清尿酸値が6.0 mg/dL以下になるまでそれぞれ増量した。試験開始前とフェブキソスタットおよびベンズプロマロン服用24週後に、心エコーと尿酸代謝を検討するとともに、酸化ストレスマーカー（MDA-LDL: Malondialdehyde Modified LDL、尿8-OHdG: 8-hydroxy-2'-deoxygua）も測定した。

4. 研究成果

両薬剤の24週後の平均投与量は、ベンズプロマロン 46.3mg/日、フェブキソスタット 21.5mg/日であった。NYHA分類、BMI、心拍数、血圧、腎機能、脂質代謝、糖代謝に関しては有意な変化を認めなかった（表1）。血清尿酸値は両薬剤で有意に低下し（前： 8.9 ± 0.3 mg/dL、ベンズプロマロン： 5.2 ± 0.2 mg/dL、フェブキソスタット： 5.8 ± 0.2 mg/dL、 $p < 0.01$ ）、尿中尿酸・クレアチニン比はフェブキソスタットで有意に低下した（ $p < 0.01$ ）。血中のBNPおよびNT-proBNPはともに有意な変化を認めなかった（BNP；前： 135.5 ± 35.7 pg/mL、ベンズプロマロン： 111.5 ± 38.9 pg/mL、フェブキソスタット： 99.3 ± 29.4 pg/mL、NT-proBNP；前： 624 ± 199 pg/mL、ベンズプロマロン： 601 ± 203 pg/mL、フェブキソスタット： 550 ± 192 pg/mL）。

心エコーでは、左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室短縮率、左室駆出率ともに有意な変化を認めず、両薬剤とも左室収縮能に影響を与えなかった。一方、フェブキソスタット群で左房径およびE/e'が有意に低下し、左室拡張能の改善が示唆された（図1）。酸化ストレスマーカーでは、尿8-OHdGは有意な変化を認めなかったが、MDA-LDLはフェブキソスタットで有意な低下を認めた（図2）。薬剤投与前の尿8-OHdGおよびMDA-LDLとフェブキソスタットによるE/e'の改善度の間に有意な相関を認め（図3）、薬剤投与前の血清尿酸値とフェブキソスタットによるE/e'の改善度との間にも有意な相関を認めた（図4）。

要約すると、ベンズプロマロンおよびフェブキソスタットは、左室拡張機能障害を有する患者の血清尿酸値を有意に低下させた。フェブキソスタットは左室拡張機能障害を有する患者の左房径およびE/e'を改善した。フェブキソスタットは左室拡張機能障害を有する患者の酸化ストレスマーカーを改善した。酸化ストレスマーカー高値とフェブキソスタットによる左室拡張能改善との関連性を認めた。血清尿酸値高値とフェブキソスタットによる左室拡張能改善との改善性を認めた。以上より、XO阻害による尿酸降下により左室拡張機能障害が改善し、その機序として、酸化ストレスの軽減が推測された。

本研究は、左室拡張機能不全に対してキサンチンオキシダーゼ阻害薬がどのような影響を及ぼすかを明らかにする世界で初めての二重盲検介入試験であり、特に、フェブキソスタットとベンズブロマロン投与前後の酸化ストレスマーカーを検討することによって、拡張機能障害による慢性心不全の病態にキサンチンオキシダーゼが重要であることが明らかになった。つまり、高尿酸血症を有していなくてもキサンチンオキシダーゼ活性が高い酸化ストレス過剰状態の左室拡張機能不全にはキサンチンオキシダーゼ阻害薬が有効な治療となる可能性がある。従って本研究の成果は、未だ標準的な薬物治療が確立されていない左室拡張機能不全による慢性心不全において、キサンチンオキシダーゼと尿酸が新たな治療ターゲットとなる可能性を示したことである。今後は、実際にキサンチンオキシダーゼ活性を直接測定したり、より鋭敏な酸化ストレスマーカーを用いたりして、キサンチンオキシダーゼ阻害治療がより有効な拡張機能障害患者の選別が課題となり、超高齢化が進む日本において、高齢者に多い左室拡張不全が改善することは、社会貢献の面からもきわめて意義がある。

表 1. 臨床指標の変化

項目	baseline	benzbromarone	febuxostat
NYHA 分類 (I/II/III)	11/9/0	11/9/0	11/9/0
BMI (kg/m ²)	26.9 ± 0.8	26.8 ± 0.8	26.6 ± 0.8
心拍数 (/min)	73 ± 4	73 ± 3	75 ± 3
平均血圧 (mmHg)	97 ± 3	96 ± 2	94 ± 3
クレアチニン (mg/dL)	1.00 ± 0.05	0.97 ± 0.05	0.98 ± 0.05
総コレステロール (mg/dL)	210 ± 9	217 ± 9	201 ± 9
中性脂肪 (mg/dL)	197 ± 28	189 ± 30	169 ± 16
HDL-コレステロール(mg/dL)	57 ± 4	56 ± 4	56 ± 5
LDL-コレステロール (mg/dL)	129 ± 7	137 ± 7	125 ± 8
空腹時血糖 (mg/dL)	113 ± 7	106 ± 3	107 ± 5
インスリン (μU/mL)	8.9 ± 1.5	7.3 ± 1.4	7.5 ± 1.3
HOMA-IR	3.3 ± 1.1	2.0 ± 0.5	2.2 ± 0.5
HbA1c (%)	6.1 ± 0.2	6.0 ± 0.1	6.1 ± 0.1

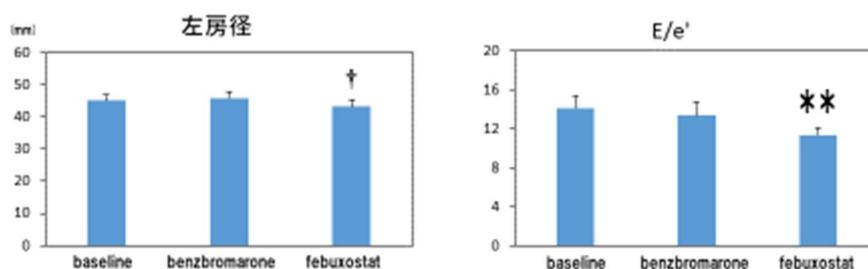


図1. 左房径とE/e'の変化
 ** p<0.01 vs baseline, † p<0.05 vs benzbromarone

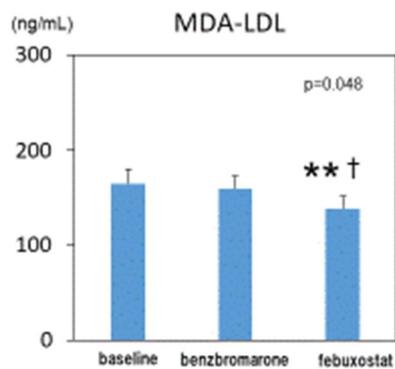
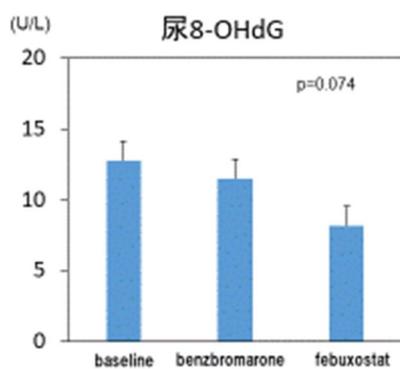


図2. 酸化ストレスマーカーの変化
** p<0.01 vs baseline, † p < 0.05 vs benzbromarone

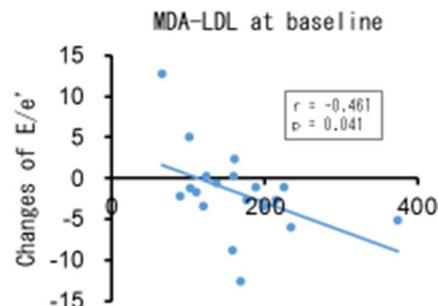
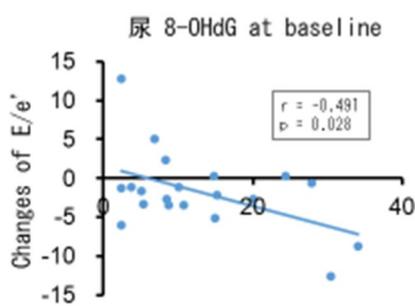


図3. 酸化ストレスマーカーと E/e' との相関

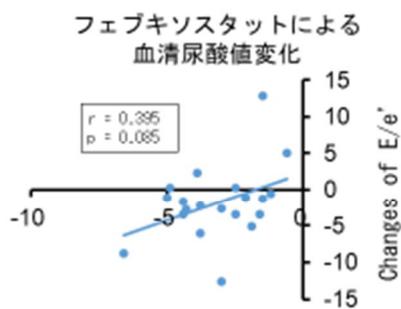
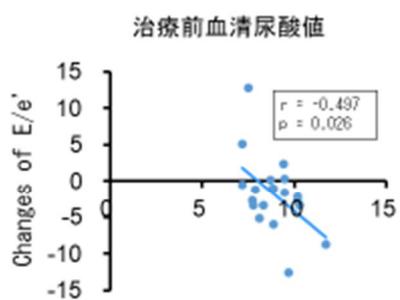


図4. 血清尿酸値とE/e' の相関

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tanno Shogo, Yamamoto Kenshiro, Kurata Yasutaka, Adachi Maya, Inoue Yumiko, Otani Naoyuki, Mishima Mutsuo, Yamamoto Yasutaka, Kuwabara Masanari, Ogino Kazuhide, Miake Junichiro, Ninomiya Haruaki, Shirayoshi Yasuaki, Okada Futoshi, Yamamoto Kazuhiro, Hisatome Ichiro	4. 巻 82
2. 論文標題 Protective Effects of Topiroxostat on an Ischemia-Reperfusion Model of Rat Hearts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1101 ~ 1111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-1049	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Kenshiro, Kurata Yasutaka, Inoue Yumiko, Adachi Maya, Tsuneto Motokazu, Miake Junichiro, Ogino Kazuhide, Ninomiya Haruaki, Yoshida Akio, Shirayoshi Yasuaki, Suyama Yoshiko, Yagi Shunjiro, Nishimura Motonobu, Yamamoto Kazuhiro, Hisatome Ichiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Pretreatment with an angiotensin II receptor blocker abolished ameliorating actions of adipose-derived stem cell sheets on cardiac dysfunction and remodeling after myocardial infarction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 79 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2018.08.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakayama Akiyoshi, Matsuo Hiroataka, Ohtahara Akira, Ogino Kazuhide, Hakoda Masayuki, Hamada Toshihiro, Hosoyamada Makoto, Yamaguchi Satoshi, Hisatome Ichiro, Ichida Kimiyoshi, Shinomiya Nariyoshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Clinical practice guideline for renal hypouricemia (1st edition)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 83 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-019-00239-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kuwabara M, Niwa K, Ohtahara A, Hamada T, Miyazaki S, Mizuta E, Ogino K, Hisatome I.	4. 巻 12
2. 論文標題 Prevalence and complications of hypouricemia in a general population: A large-scale cross-sectional study in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0176055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0176055	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 荻野和秀、丹野翔伍、杉原志伸、浜田紀宏、太田原顕、桑原政成、山本康孝、山本一博、久留一郎
2. 発表標題 ラット慢性虚血性心不全に対するトピロキソスタットとイルベサルタンの効果
3. 学会等名 第52回日本痛風・核酸代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ogino K, Kinugasa Y, Hamada T, Yamamoto K, Hisatome I
2. 発表標題 Uric acid-lowering treatment by a xanthine oxidase inhibitor improved the diastolic function in patients with hyperuricemia
3. 学会等名 HFSA 2019 annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荻野和秀、桑原政成、浜田紀宏、衣笠良治、加藤雅彦、山本一博、久留一郎
2. 発表標題 フェブキソスタットは酸化ストレス軽減を介して左室拡張機能障害を改善する
3. 学会等名 第53回日本痛風・核酸代謝学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----