

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：72696

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17168

研究課題名(和文)キサンチンオキシダーゼ阻害薬離脱症候群の現状とその機序の解明

研究課題名(英文)A study on the mechanism of xanthine oxidase inhibitor withdrawal syndrome

研究代表者

桑原 政成 (Kuwabara, Masanari)

(財)沖中記念成人病研究所・その他部局等・研究員

研究者番号：20728290

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：キサンチンオキシダーゼ阻害薬(XOI)離脱症候群の有無を明らかにするため、XOI薬の中止に伴う心血管疾患の発症、死亡との関係を調べた。JMDCのレセプトデータと、日本循環器学会の循環器疾患診療時実態調査(JROAD)のデータを購入し、虎の門病院の倫理委員会で承認を受け、解析を進めた。解析結果としては、XOI離脱群における死亡率の増加が示されたが、XOI中止群における死亡症例は、他の薬も中止されている例が多いことが明らかにされた。入院中の一時的なXOI離脱群において、死亡リスクが7倍程度高くなる可能性が示唆された。他剤との関係や薬剤中止の原因も含めて、さらなる慎重な検討が必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果として、これまでの報告と同様に、キサンチンオキシダーゼ阻害薬(XOI)の中止群で死亡の割合が高かったが、XOI中止した死亡患者のほとんどが他の薬も中止されていることが明らかとなり、XOI離脱と死亡との直接の因果関係については明らかにできなかった。

本研究を通じて、薬の離脱においては、他の薬との関係についても調べることの重要性が明らかにされた。単剤を中止している患者を抽出することの難しさが本研究で明らかとなり、今後の研究を進める際には、他の薬との関係性も考慮に入れた解析が求められる。

今後も、他の交絡因子を踏まえたXOI離脱症候群の検討が必要と考えられる。

研究成果の概要(英文)：In order to clarify the existence of xanthine oxidase inhibitor (XOI) withdrawal syndrome, we investigated the relationship between the onset of cardiovascular disease and death following discontinuation of XOI drugs. We purchased the receipt data from the JMDC (formerly the Japan Medical Data Center) and data from the Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases (JROAD) in Japanese Circulation Society, and the analysis was approved by the Ethics Committee of Toranomon Hospital.

The results showed that the frequency of death was higher in the XOI discontinuation group, but most of the deaths occurred at the same time as other medications. On the other hand, few deaths were observed after discontinuation of XOI alone, and a direct causal relationship between XOI withdrawal and death could not be determined.

Additional detailed analysis about XOI withdrawal syndrome should be conducted in the future.

研究分野：循環器内科

キーワード：キサンチンオキシダーゼ阻害薬 離脱症候群 尿酸 併用薬 死亡 心血管疾患

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

2019年に、キサンチンオキシダーゼ阻害薬(XOI)のフェブキソスタット、トピロキソスタットの添付文書が一部改訂された。添付文書には、「心血管疾患を有する痛風患者を対象とした海外臨床試験において、アロプリノール群に比較してフェブキソスタット群で心血管死の発現割合が高かったとの報告がある。本剤を投与する場合には心血管疾患の増悪や新たな発現に注意すること」と記載されている(フェブリク®添付文書)。本内容は、CARES trial(Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. White WB, et al. NEJM. 378:1200-1210.2018)の結果を受けての内容であったが、その後の解析で、同試験で生じたイベントの85%が、XOIを中止された症例であることが明らかになった(Excess Deaths Upon Cessation of Xanthine Oxidase Inhibitor Treatment-Data From the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Morbidities Trial. Bubb MR. Arthritis Rheumatol.71:1391-1392.2019)。我々は、CARES trialのブリーフィング情報から、XOIを中止してからの時期と心血管死亡率との関係についてまとめたところ、XOI中止後早期に心血管死亡の割合が増加しており、XOI中止後30日以内では薬物治療群と比較し18倍以上の心血管死亡が認められたことを示し、XOI中止による心血管死亡の増加を、「XOI離脱症候群」と提唱した(Xanthine Oxidase Inhibitor Withdrawal Syndrome? Johnson TA, Kamatani N, Kuwabara M. Arthritis Rheumatol. 71(11):1966-1967.2019)。XOI離脱症候群が、日本人においても生じているかについて、本研究での検討を行った。

### 2. 研究の目的

本研究は、「XOIの中止に伴い、心血管死亡、総死亡が本当に増加するのか」について、日本人を対象として明らかにする。

### 3. 研究の方法

キサンチンオキシダーゼ阻害薬(XOI)離脱症候群の有無を明らかにするため、2つの大きなデータベースを用いて、検討を行った。2020年10月に、死亡データも抽出可能なJMDC(旧、日本医療データセンター)のレセプトデータを購入した。また、XOI離脱に伴う心血管疾患の発症、死亡を調べるため、日本循環器学会の循環器疾患診療時実態調査(JROAD)のデータを利用した研究公募に採択され、2021年度にデータ購入した。本研究については、上記2つのデータベースで解析を行うことを虎の門病院の倫理委員会で承認を受け、解析を行った。

### 4. 研究成果

#### 1) データ解析の結果

JROADのデータベースで行った解析結果を提示する。2014年4月から2020年3月までの9,825,635例のデータのうち、20歳未満の330,847例、90歳以上の566,930例を除外した、8,927,858例を対象とした。そのうち、尿酸降下薬を投与されていた心血管疾患をもつ入院患者は356,405例であり、XOIの内服者は315,388例であった(図)(41,017人は他の尿酸降下薬の内服中であった)

XOI内服者を下記の4群に分けて、それぞれの死亡数、死亡率を確認したところ、以下の結果となった。

- (1) 入院中処方薬ありで、退院時も処方されている群が219020例 うち死亡59例 0.03%
- (2) 入院中処方薬ありで、退院時に処方されていない群が89035例 うち死亡17663例 19.84%
- (3) 入院中処方薬なしで、退院時に処方されている群が7241例 うち死亡11例 0.15%
- (4) 入院中処方薬なしで、退院時に処方されていない群が92例 うち死亡11例、11.96%

上記のうち、(1)と(3)を合わせた内服継続群 226261例 うち死亡70例 0.03%

(2)と(4)を合わせた内服離脱群 89127例 うち死亡17674例 19.8%を比較すると、内服離脱群における死亡は、内服継続群の620倍であった。しかしながら、内服離脱群において詳細な検討を行ったところ、他の薬もやめている状況が明らかになり、内服離脱の死亡症例については、状態悪化に伴い他の薬と一緒に中止された可能性が高く、この620倍がXOI離脱の単独の影響によるものかの評価が難しい結果となった。そこで、上記の(3)、(4)は、入院前に処方薬があったことから、(1)、(2)についても入院前に処方薬があったものを限定して調べたところ、

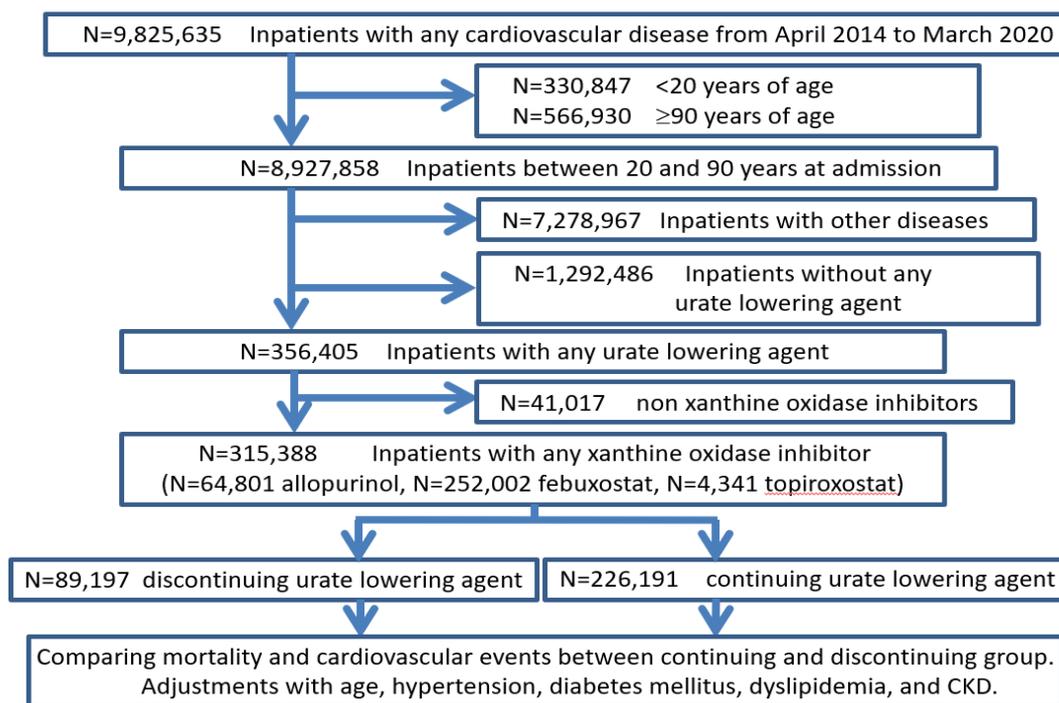
- (1)' 入院前・入院中処方薬ありで、退院時も処方されている群が80,747例 うち死亡17例 0.02%
- (2)' 入院前・入院中処方薬ありで、退院時に処方されていない群が31,839例 うち死亡7,379例 23.18% という結果であった。入院前の内服群で、入院中の薬の一時的な中断の影響については、(1)'と(3)の比較で可能と考えられ、その比較を行ったところ、入院中のXOIの離脱により、死亡が7.22倍との結果が導かれた。XOI中断が死亡リスクの増加に影響する可能性が示唆された。

また、XOI内服患者における、3剤(アロプリノール64,801例、フェブキソスタット252,002例、トピロキソスタット4,341例)の群間の死亡率としては、アロプリノールが5.18%、フェブキソスタットが5.75%、トピロキソスタットが5.63%であった。

なお、JMDCデータについては、解析中に死亡の定義がはっきりしていないことが判明したため、現在その内容を確認して詳細な解析を継続しているところである。

以上の結果より、これまでの報告と同様に XOI 離脱群における死亡率の増加は示されたが、XOI 中止群における死亡症例は、他の薬も中止されている例がほとんどであることが明らかとなり、XOI 離脱と死亡との直接の因果関係を明らかにすることができなかった。しかしながら、入院中の一時的な XOI 離脱によって、7 倍強の死亡リスクが高くなる可能性が示唆された。XOI 離脱群において、他の薬の影響についてはこれまで検討をされておらず、本研究から他剤との関係を調べる重症性が明らかとなった。引き続き、他のアルゴリズムでの XOI 離脱と死亡との関係性についての検討が必要と考える。

図：本研究デザインのプロフローチャートと、各分類における症例数



## 2) 論文レビュー

2020 年末に、欧州から FAST trial (Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, et al. Lancet. 396:1745-1757.2020) の結果が報告され、2018 年にフェブキソスタットがアロプリノールと比較し、心血管死亡、総死亡が多く認められていたという CARES trial (前述 NEJM.378:1200-1210.2018) の結果と異なり、フェブキソスタットは各イベントを増やしていなかった。同研究においては、内服の継続率が高かったこともあり、離脱の症例が少なかったことが影響している可能性が考えられた。我々の研究においても、薬の離脱時に、他の薬をやめている症例が非常に多く、死亡の原因として、単剤の中止によるものかを明らかにすることは難しかったことから、内服中断には、他の要因によって生じている可能性も考えられ、内服継続群が多い FAST trial の結果は、これまでの報告よりも信頼性が高いと考えられる。我々は、以前に CARES trial の内服離脱症例の多いことを問題点として指摘しており、FAST trial の結果は指摘した内容を裏付ける内容であった (Kuwabara M. Circulation. 139:1348-1349.2019, Kuwabara M. Arthritis Rheumatol. 71(3):479.2019)。

一方で、FAST trial においては、薬の中止した症例の死亡については解析されておらず、今後の解析結果が望まれる。

## 3) 論文・学会発表など

尿酸の研究の一環として、XOI 離脱症候群についても検討を行っており、これまでの尿酸研究のレビューなどを含めた論文の作成や、学会での発表を行った。

2021 年度には、第 69 回日本心臓病学会学術集会のシンポジウム「循環器疾患予防のリスク管理の現状」の中で「高尿酸血症と心腎血管代謝疾患との関係」の題名で、第 51 回日本腎臓学会東部学術大会のシンポジウム「尿酸と腎 update」の中で「高尿酸血症と心腎血管代謝疾患」の題名で、第 55 回日本痛風・尿酸核酸学会総会のシンポジウムで「キサンチンオキシダーゼ阻害剤の有効性」の題名で、それぞれ発表を行った。

また、日本高血圧学会の学会誌、Hypertension Research の Up to date2021 の論文の中で、上記の Lancet に報告された欧州の FAST trial の内容を含めた Up to date のレビューを執筆した (国際高血圧学会の開催時に発表、掲載の予定)。

引き続き、本研究内容を含めた、論文の発表などを行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 4件）

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Miyazaki Satoshi, Hamada Toshihiro, Sugihara Shinobu, Mizuta Einosuke, Endo Yusuke, Ohtahara Akira, Komatsu Koji, Kuwabara Masanari, Fukuuchi Tomoko, Kaneko Kiyoko, Ichida Kimiyoshi, Ogino Kazuhide, Ninomiya Haruaki, Yamamoto Kazuhiro, Nakamura Takashi, Hisatome Ichiro | 4. 巻<br>61                |
| 2. 論文標題<br>Xanthinuria Type 1 with a Novel Mutation in Xanthine Dehydrogenase and a Normal Endothelial Function   | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Internal Medicine   | 6. 最初と最後の頁<br>1383 ~ 1386 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.2169/internalmedicine.7897-21  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                 |

|  |                                |
|--|--------------------------------|
| 1. 著者名<br>Li Peili, Kurata Yasutaka, Taufiq Fikri, Kuwabara Masanari, Ninomiya Haruaki, Higaki Katsumi, Tsuneto Motokazu, Shirayoshi Yasuaki, Lanaspá Miguel A., Hisatome Ichiro | 4. 巻<br>Online ahead of print. |
| 2. 論文標題<br>Kv1.5 channel mediates monosodium urate-induced activation of NLRP3 inflammasome in macrophages and arrhythmogenic effects of urate on cardiomyocytes                 | 5. 発行年<br>2022年                |
| 3. 雑誌名<br>Molecular Biology Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>In press         |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s11033-022-07378-1   | 査読の有無<br>有                     |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-                      |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>Kataoka Hiroshi, Mochizuki Toshio, Ohara Mamiko, The FEATHER Investigators   | 4. 巻<br>12         |
| 2. 論文標題<br>Urate-lowering therapy for CKD patients with asymptomatic hyperuricemia without proteinuria elucidated by attribute-based research in the FEATHER Study | 5. 発行年<br>2022年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>3784 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-022-07737-9   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Koto Ruriko, Sato Izumi, Kuwabara Masanari, Seki Tomotsugu, Kawakami Koji   | 4. 巻<br>41                |
| 2. 論文標題<br>Temporal trends in the prevalence and characteristics of hypouricaemia: a descriptive study of medical check-up and administrative claims data | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Clinical Rheumatology   | 6. 最初と最後の頁<br>2113 ~ 2119 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s10067-022-06071-9  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                 |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Andres-Hernando Ana, Cicerchi Christina, Kuwabara Masanari, Orlicky David J., Sanchez-Lozada Laura Gabriela, Nakagawa Takahiko, Johnson Richard J., Lanaspá Miguel A. | 4. 巻<br>3                 |
| 2. 論文標題<br>Umami-induced obesity and metabolic syndrome is mediated by nucleotide degradation and uric acid generation  | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Nature Metabolism   | 6. 最初と最後の頁<br>1189 ~ 1201 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s42255-021-00454-z  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>該当する              |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Chino Yukihiro, Kuwabara Masanari, Hisatome Ichiro   | 4. 巻<br>62              |
| 2. 論文標題<br>Factors Influencing Change in Serum Uric Acid After Administration of the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Luseogliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>The Journal of Clinical Pharmacology   | 6. 最初と最後の頁<br>366 ~ 375 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/jcph.1970  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Gohda Tomohito, Yanagisawa Naotake, Murakoshi Maki, Ueda Seiji, Nishizaki Yuji, Nojiri Shuko, Ohashi Yasuo, Ohno Iwao, Shibagaki Yugo, Imai Naohiko, Iimuro Satoshi, Kuwabara Masanari, Hayakawa Hiroshi, Kimura Kenjiro, Hosoya Tatsuo, Suzuki Yusuke | 4. 巻<br>8            |
| 2. 論文標題<br>Association Between Kidney Function Decline and Baseline TNFR Levels or Change Ratio in TNFR by Febuxostat Chiefly in Non-diabetic CKD Patients With Asymptomatic Hyperuricemia   | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>634932 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fmed.2021.634932   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Morikawa Nagisa, Bancks Michael P., Yano Yuichiro, Kuwabara Masanari, Gaffo Angelo L., Duprez Daniel A., Gross Myron D., Jacobs David R. | 4. 巻<br>78                |
| 2. 論文標題<br>Serum Urate Trajectory in Young Adulthood and Incident Cardiovascular Disease Events by Middle Age: CARDIA Study                        | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Hypertension   | 6. 最初と最後の頁<br>1211 ~ 1218 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17555  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>該当する              |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Deniray Atalay, Afsar Baris, Covic Adrian, Kuwabara Masanari, Ferro Charles J., Lanaspá Miguel A., Johnson Richard J., Kanbay Mehmet | 4. 巻<br>73           |
| 2. 論文標題<br>The Role of Uric Acid in the Acute Myocardial Infarction: A Narrative Review  | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>Angiology  | 6. 最初と最後の頁<br>9 ~ 17 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1177/00033197211012546  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>該当する         |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Cicero Arrigo F. G., Fogacci Federica, Kuwabara Masanari, Borghi Claudio                     | 4. 巻<br>57            |
| 2. 論文標題<br>Therapeutic Strategies for the Treatment of Chronic Hyperuricemia: An Evidence-Based Update | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Medicina   | 6. 最初と最後の頁<br>58 ~ 58 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/medicina57010058   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Hisatome Ichiro, Li Peili, Miake Junichiro, Taufiq Fikri, Mahati Endang, Maharani Nani, Utami Sulistiyati Bayu, Kuwabara Masanari, Bahrudin Udin, Ninomiya Haruaki | 4. 巻<br>85              |
| 2. 論文標題<br>Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia               | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Circulation Journal  | 6. 最初と最後の頁<br>130 ~ 138 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1253/circj.CJ-20-0406   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>該当する            |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ejaz Abutaleb Ahsan, Nakagawa Takahiko, Kanbay Mehmet, Kuwabara Masanari, Kumar Ada, et al.                               | 4. 巻<br>40              |
| 2. 論文標題<br>Hyperuricemia in Kidney Disease: A Major Risk Factor for Cardiovascular Events, Vascular Calcification, and Renal Damage | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Seminars in Nephrology  | 6. 最初と最後の頁<br>574 ~ 585 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.semnephrol.2020.12.004  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>桑原 政成                     |
| 2. 発表標題<br>シンポジウム キサンチンオキシダーゼ阻害剤の有効性 |
| 3. 学会等名<br>第55回日本痛風・尿酸核酸学会総会         |
| 4. 発表年<br>2022年                      |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>桑原 政成                             |
| 2. 発表標題<br>シンポジウム「尿酸と腎update」 高尿酸血症と心腎血管代謝疾患 |
| 3. 学会等名<br>第51回日本腎臓学会東部学術大会                  |
| 4. 発表年<br>2021年                              |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>桑原 政成                                       |
| 2. 発表標題<br>シンポジウム「循環器疾患予防のリスク管理の現状」 高尿酸血症と心腎血管代謝疾患との関係 |
| 3. 学会等名<br>第69回日本心臓病学会学術集会                             |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>桑原 政成                        |
| 2. 発表標題<br>学会賞受賞講演 尿酸が心腎血管代謝疾患に及ぼす影響の解明 |
| 3. 学会等名<br>第54回日本痛風・尿酸核酸学会総会            |
| 4. 発表年<br>2021年                         |

〔図書〕 計1件

|                               |                 |
|-------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>筒井裕之（編集）            | 4. 発行年<br>2021年 |
| 2. 出版社<br>メジカルビュー社            | 5. 総ページ数<br>298 |
| 3. 書名<br>ザ・ベーシック メソッド 心不全薬物治療 |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|