無症候性高尿酸血症の女性症例に対する尿酸降下療法が、腎機能および血清fibroblast growth factor 23 / α-Klothoに与える効果の検討

Effect of uric acid lowering on renal function and serum fibroblast growth factor 23 / α -Klotho concentrations among female patients with asymptomatic hyperuricemia

藤田修一・藤阪智弘・宗宮浩一・星賀正明・神﨑裕美子・石坂信和

要約　高尿酸血症の症例では、メタボリックシンドロームの頻度が高いことが知られている。また、血清尿酸高値では心不全、慢性腎臓病の発症や進展するリスクが高いという知見も報告されている。われわれの診療科では、fibroblast growth factor 23 (FGF23) についての検討を行ってきたが、FGF23 はリンの尿中への排泄の促進のほか、心肥大や心機能低下などと関連していること、また、尿酸が高い症例では、男女とも FGF23 は高値であり、FGF23 と尿酸の相関は、ことに女性において強いことが明らかになった。この結果を受けて、尿酸高値と FGF23 の関連について、より直截的な関連を検討するために、生活指導に加えフェブキソスタットを投与する検討により、尿酸降下療法によって、血清 FGF23 がどのように変化するかについて検討を行った。男性、女性において、尿酸低下による有意な FGF23 の低下は認められなかったが、女性において、尿酸低下により、FGF23 が低下する傾向が認められた。今後は本研究での解析よりも、対象症例を増やした形で、最終的に結果をまとめ、臨床にフィードバックできるように尽力していきたいと考えている。

Summary Higher serum uric acid is found to be a predictor of metabolic syndrome and worsening renal and cardiac functions. We previously found that serum uric acid have a positive relationships with serum fibroblast growth factor 23 (FGF23), a bone-secreted phosphaturic hormone, particularly in females. In this study, we investigated whether modification serum uric acid level, either by life style modification and that plus febuxostat treatment. No significant correlation was seen between the reduction in serum uric acid and reduction in FGF23; however, female population showed a tendency of reduction in FGF23.

Key words: uric acid, hyperuricemia, fibroblast growth factor 23 (FGF23)

Shuichi Fujita, Tomohiro Fujisaka, Koichi Sohmiya, Masaaki Hoshiga, Yumiko Kanzaki, Nobukazu Ishizaka
大阪医科大学循環器内科
Department of Cardiology, Osaka Medical College

１．研究背景

尿酸値が高い症例では、高血圧、糖尿病などの生活習慣病の頻度が高いことが知られており、特に女性は男性よりも低い尿酸値からメタボリックシンドロームのリスクが増大していると報告されている[1]。また Kuwabara らは女性では尿酸値が 3.7 mg/dL 以上、男性では 6.2mg/dL 以上で高血圧の合併が多かったことを示している[2]。

心不全、慢性腎臓病の発症、進展に尿酸が関与していることが知られている。

高尿酸血症症例では慢性心不全の予後が悪いとされており[3]、我々は当科に入院した男性症例において尿酸値が高い症例では、左室肥大が進行していること[4]、また女性症例においては無症候性であっても高尿酸血症症例では心臓拡張能が障害されていることを報告した[5]。また Kamei らは尿酸値が高い症例では、腎機能の低下のスピードが速いと報告している[6]。痛風関節炎や尿路結石症など、いわゆる有症候性の高尿酸血症においては、尿酸降下療法は、発作の再発防止に有効であることが分かっている。しかし、無症候性の高尿酸血症については、欧米において、その治療適応について慎重にすべきであるという意見もある。本邦の高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインでは、無症候性であっても、痛風関節炎などの発作を予防するために、8.0 mg/dL 以上が薬物治療の目安であるとされている。この基準が妥当であるかどうかは、現時点ではエビデンスが乏しく、さらなる臨床研究の結果を待たなくてはならない。

近年、発見された fibroblast growth factor 23(FGF23)、α -Klotho は、生体のカルシウム・リンの恒常性維持に重要な働きをする骨から分泌されるホルモンである。腎機能の低下した症例では、血清リンが上昇するため、骨から FGF23 が分泌され、尿細管でのリンの再吸収を抑制し、リンを下げようとする。この際に抗老化の作用がある α -Klotho が FGF 受容体の共受容体として働く[7]。我々は、腎機能が低下した症例では、血清リンの上昇により、FGF23 が高く、α -Klotho が低いことを報告した[8]。国内外の研究において、FGF23 が腎機能の低下や心リモデリグに関与していることについて報告がなされている。また我々は、FGF23 が高いと左室重量係数が上昇していること[9]、α -Klotho が低い症例では心臓拡張能の低下していること[10]などを見出した。

２．今回の研究の着想に至った理由

当科の入院症例のデータベースを用いて解析したところ、尿酸が高い症例では、男性でも女性でも FGF23 が高く、女性においてより FGF23 と尿酸の相関が強いことが分かった（**図１**）。尿酸、FGF23 が高い症例では心臓リモデリングが進行しているため、尿酸降下療法により FGF23 が下がること、また、男性よりも女性において、より FGF23 が下がることが期待されたため、今回の研究の着想に至った。

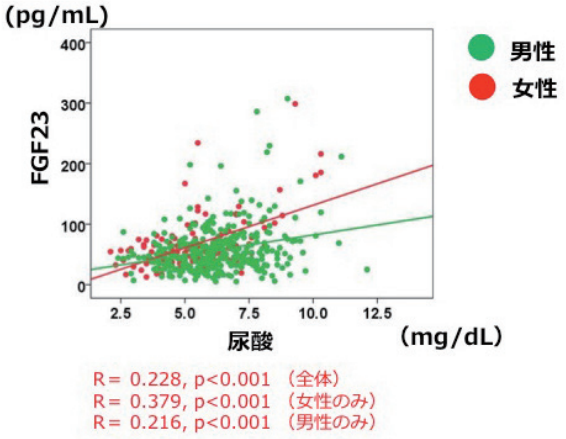

図１．FGF23 と尿酸の関連
尿酸と FGF23 の正の相関は男女とも有意であるが、女性の方が顕著である。

３．想定される結果（仮説）

①尿酸値が下がれば、心機能と腎機能が改善するか。

②尿酸値の低下に応じて FGF23 が低下するか。また女性の方が顕著であるか。

③尿酸値の低下は、それが薬物によるものでも生活習慣改善によるものでも、どちらにも依存せず、FGF23 の低下につながるのか。

これらについて検討した。

４． 研究実施計画の概要

【対象症例】

①同意取得時の年齢が 20 歳以上の循環器内科受診症例

②血清尿酸値が 7.0 mg /dL を超えた無症候性高尿酸血症症例

③超音波検査で頸動脈に早期動脈硬化病変を認める症例

④本研究の参加に対して本人から文書による同意を得ている症例

【評価項目】

①腎機能の変化（率）

②血清 FGF23/ α -Klotho 値の変化（率）

③心不全の重症度（NYHA）、血漿 BNP 値の変化（率）

④薬剤の忍容性や副作用などのモニタリング

食事・生活指導のみによる尿酸のコントロールを指導する群（生活指導群）

生活指導に加え、フェブキソスタット 10mg/ 日から投与を開始

以後 40mg/ 日まで漸増投与する群（フェブキソスタット群）の 2 群に分けて

エントリー時、12 ケ月、24 ケ月のポイントにおいて、eGFR、FGF23、

α -Klotho、BNP を測定する。

５．結果

①対象の臨床像（**図２**）

フェブキソスタット群の女性において、FGF23 が有意に高値、eGFR が有意に低値であった。

②尿酸値の変化

エントリー 12 か月後の時点で、フェブキソスタット群の男性においてのみ尿酸の有意な低下 (p<0.01) が認められた。（**図３**）

③ FGF23 の変化

両群において、FGF23 の有意な低下は認められなかった。

④エントリー時に男性 (p = 0.697)、女性 (p = 0.668) ともに尿酸と FGF23 の間に有意な関連は認められなかった。

⑤男性、女性において、尿酸低下による有意な FGF23 の低下、左室駆出率の改善は認められなかったが、女性において、尿酸低下により、FGF23 が低下する傾向が認められた (p = 0.641)。（**図４**）また、女性において、尿酸低下による有意な腎機能の改善が認められた (p = 0.033)。

	生活指導群		フェブキソスタット群	
	男性	女性	男性	女性
N	9	5	14	4
年齢	68.6±5.9	75.2±6.5	70.6±9.7	70.8±8.7
尿酸	7.7±0.6	7.6±0.7	7.5±0.6	7.7±0.8
FGF23	45.7±10.1	53.3±6.3	50.6±18.0	116.5±101.7
eGFR	57.1±12.4	49.0±9.4	55.9±9.3	45.2±19.8

図２．対象の臨床像

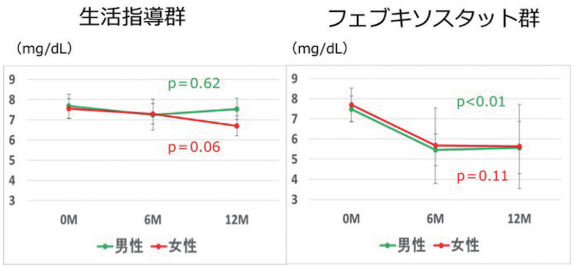

図３．尿酸値の変化

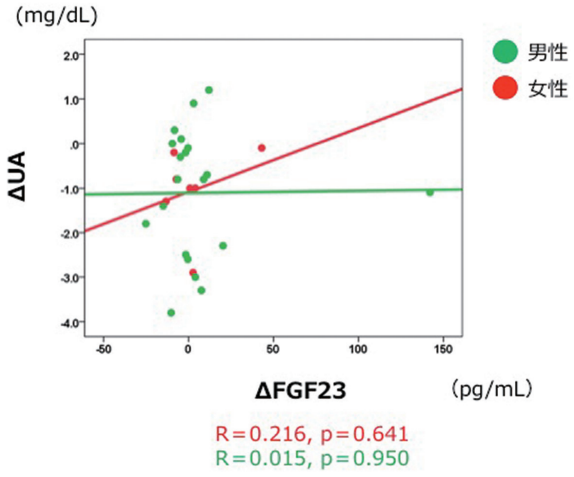

図４．Δ尿酸とΔ FGF23

６．考察

今回、エントリー時に男性、女性ともに尿酸とFGF23の間に有意な関連は認められなかった。Sakohらは537人（男性346人、女性191人）のCKD患者（平均eGFR 25.6mL/min/1.73㎡）を対象とした研究において、男性、女性それぞれについて、尿酸とFGF23との関連について、多変量解析を行なっている。男性（$p<0.01$）、女性（$p = 0.02$）ともに、eGFRや尿酸降下薬の使用等とは独立して尿酸とFGF23の有意な正の相関が認められ、男性の相関が強かったと報告しており、今後、FGF23を低下させることにより、尿酸が低下するかを検討する予定である[11]。また、Gutierrezらは、FGF23は1261人の健康成人において、尿酸と正の相関が認められたと報告しており[12]、我々は今後、約500例がエントリーされている無症候性高尿酸血症に対するフェブキソスタットによる動脈硬化の抑制効果を検討するPRIZE試験の症例の全例について、FGF23を測定する予定である。本研究での解析よりも、対象症例を増やした形で、最終的に結果をまとめ、臨床にフィードバックできるように尽力していきたいと考えている。

また、今回の検討では、α-Klotho値については十分な検討ができなかった。この点についても、今後検討していきたいと考えている。

７．謝辞

本研究を遂行するにあたり、大変貴重な助成を頂きましたこと、心より感謝申し上げます。

［文献］

１）Sui X, Church TS, Meriwether RA, Lobelo F, Blair SN: Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. Metabolism, 57: 845-852, 2008.

２）Kuwabara M, Niwa K, Nishi Y, et al: Relationships between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. Hypertens Res, 37: 785-789, 2014.

３）Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al: Uric acid and survival in chronic heart failure. Circulation, 107: 1991-1997, 2003.

４）Fujita S, Okamoto Y, Shibata K, et al: Serum uric acid is associated with left ventricular hypertrophy independent of serum parathyroid hormone in male cardiac patients. Plos One, 2013; 8(12): e82735.

５）Nogi S, Fujita S, Okamoto Y, et al: Serum uric acid is associated with cardiac diastolic dysfunction among women with preserved ejection fraction. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 309: H 986-994, 2015.

６）Kamei K, Konta T, Hirayama A, et al: A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population. Nephrol Dial Transplant, 29: 2286-2292, 2014.

７）Pablo AUT, David PDB: Three feedback loops precisely regulating serum phosphate concentration. Kidney International, 80: 443-445, 2011.

８）Ozeki M, Fujita S, Kizawa S, et al: Association of serum levels of FGF23 and α-Klotho with glomerular filtration rate and proteinuria among cardiac patients. BMC Nephrol, 15: 147, 2014.

９）Shibata K, Fujita S, Morita H, et al: Association between circulating fibroblast growth factor 23, α-Klotho, and the left ventricular ejection fraction and left ventricular mass in cardiology inpatients. PLoS One, 2013; 8(9): e73184.

10）Okamoto Y, Fujita S, Morita H, et al: Association between circulating FGF23, α-Klotho, and left ventricular diastolic dysfunction among patients with preserved ejection fraction. Heart Vessels, 31: 66-73, 2016.

11）Sakoh T, Nakayama M, Tsuchihashi T, et al: Associations of fibroblast growth factor 23

with urate metabolism in patients with chronic kidney disease. Metabolism, 65: 1498-1507, 2016.
12）Gutierrez OM, Wolf M, Taylor EN: Fibroblast growth factor 23, cardiovascular disease risk factors, and phosphorus intake in the health professionals follow-up study. Clin J Am Soc Nephrol, 6: 2871-2878, 2011.