

論 文 要 旨

Effects of febuxostat on platelet-derived microparticles and adiponectin in patients with hyperuricemia

(高尿酸血症患者における血小板由来マイクロパーティクルとアディポネクチンに対するフェブクソスタットの影響)

関西医科大学内科学第一講座
(指導：野村昌作 教授)

西澤 徹

【研究目的】

血栓症において中心的な役割を果たしているのは血小板であり、血小板血栓の形成には様々な因子がかかわっている。生体内で内皮細胞が障害されると速やかに血小板の活性化が起こり、血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)とよばれる凝固促進物質が生成され、血小板血栓の形成に関与することとなる。このような変化は動脈硬化病変においてよくみられ、中でも動脈内で徐々にプラークの増大をきたしていくアテローム動脈硬化症は特に重要であり、これに血栓症を併発したものをアテローム血栓症と呼んでいる。尿酸は、適度な血中濃度では生体の恒常性維持に関与するが、過度に増加すると痛風関節炎や心腎機能障害の原因となる。キサンチンオキシダーゼ(XO)阻害薬であるフェブキソスタット(Fbs)は、尿酸降下作用以外に、酸化ストレス産生抑制や血管内皮機能改善作用が注目されている。今回、動脈硬化のバイオマーカーである PDMP・可溶性分子・アディポネクチン(ADP)を高尿酸血症患者で測定し、それらに対する Fbs の効果について検討を行った。

【研究方法】

対象：糖尿病・高血圧症・脂質異常症のいずれかを有する生活習慣病患者 113 例であり、これらの患者を正常尿酸血症群(51 例)と高尿酸血症群(62 例: UA>8mg/dl)の 2 群に分け、高尿酸血症群には Fbs の投与を実施した。

方法：測定マーカーは、IL-6、MCP-1、sP-selectin、sE-selectin、sVCAM-1、PDMP、ADP である。

測定ポイント：Fbs 投与前・投与後 2 カ月・投与後 6 カ月の 3 ポイントとした。

【結果】

まず初めに、全対象者 113 例について、尿酸値に関する統計的解析を行った。その結果、多変量解析では、年齢・PDMP・sP-selectin・MCP-1・ADP の 5 つのみが統計的に有意性が確認された。次に特殊検査の比較であるが、高尿酸血症群では、正常群に比べ ADP 以外のすべてのマーカーが有意に増加しており、また ADP に関しては有意な低下が認められた。次に、高尿酸血症群に対する Fbs の投与前後の各種マーカーの経時的変化に関しては、Fbs 投与後は投与前に比べて尿酸は投与 2 カ月後で既に有意な低下がみられたが、PDMP と MCP-1 は、いずれも投与 6 カ月後で初めて有意な低下が観察され、尿酸の低下時期と解離が認められた。一方 ADP も、投与 2 カ月後では有意な変化が見られず、投与 6 カ月後で有意な上昇が観察された。

【考察】

今回の我々の検討において、最も興味深い点は、Fbs 投与後の PDMP・MCP-1・アディポネクチンの改善時期が、尿酸の改善時期と大きく異なっていた点である。これは、PDMP・MCP-1・アディポネクチンの改善が、単に尿酸値の低下に基づいているのではないことを暗示している。Fbs は XO を阻害する

薬剤であるので、少なくとも MCP-1 とアディポネクチンの改善の原因は、XO 依存性酸化ストレス産物である ROS の抑制の可能性があると考えられる。一方、PDMP の改善メカニズムについては、ROS の抑制の関与も否定はできないが、Fbs 投与後に改善したアディポネクチンに依存した NO の抗血小板作用に基づくメカニズムの可能性が最も高いと考えられた。以上の結果から、Fbs 投与後の動脈硬化関連マーカーの改善には、尿酸低下に加えて XO 阻害による抗酸化ストレス作用等が関与していることが示唆された。