

薬物相互作用 (26—高尿酸血症治療薬の薬物相互作用)

榎田 崇志, 北村 佳久, 千堂 年昭*

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (26. combination with therapeutic drugs used to treat hyperuricemia)

Takashi Makita, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

高尿酸血症は、痛風に代表される尿酸塩の沈着に基づく諸症状（痛風関節炎および腎障害）の原因として知られている。その定義は、血清尿酸の飽和濃度である7.0mg/dlを超えるものとされている¹⁾。最近の報告では、成人男性の約25%が高尿酸血症であるとされている^{2,3)}。治療開始の目安としては、痛風関節炎・痛風結節のない高尿酸血症では血清尿酸値が9.0mg/dl以上、合併症（尿路結石、腎疾患、高血圧など）がある場合は8.0mg/dl以上が目安とされている。治療には尿酸生成抑制薬、尿酸排泄促進薬が用いられ、血清尿酸値を6.0mg/dl以下に維持することを目標に治療が行われる。

高尿酸血症・痛風患者はメタボリックシンドロームの構成要素を高頻度に有することが知られている⁴⁾。つまり、高尿酸血症治療薬を服用する患者はその他にも様々な薬を服用している可能性が高い。このため、薬の相互作用を熟知しておくことは治療を行う上で重要なことである。

そこで本稿では、高尿酸血症治療薬の相互作用について概説する。

尿酸生成抑制薬

長年、尿酸生成抑制薬はアロプリノール1剤であったが、2011年フェブキソスタットが約40年ぶりに新薬として承認された。尿酸生成抑制薬は、プリン体代謝におけるヒポキサンチンからキサンチン、キサンチンから尿酸に代謝される際に必要な酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害し、尿酸の生合成を抑制することにより血清尿酸値を低下させる。

このため、キサンチンオキシダーゼによって代謝される薬剤と併用した場合、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の原因となる可能性がある。特にメルカプトプリン水和物・アザチオプリンについては骨髄抑制などの副作用を増強する可能性から、アロプリノールと併用する場合には投与量を1/3～1/4に減量しなければならない⁵⁾。フェブキソスタットでも同様の可能性があるが、フェブキソスタットはメルカプトプリン水和物・アザチオプリンとの臨床薬物相互作用試験を実施されていない。このため、具体的な減量の目安が不明であることから併用禁忌となっている⁶⁾。なお、アロプリノールでは同様の機序で併用注意となっているテオフィリンは、フェブ

キソスタットと併用した場合にはテオフィリンのC_{max}およびAUC_{inf}の上昇は5%以内と報告されており、併用注意とはされていない⁶⁾。

アロプリノール⁵⁾はその他にも、尿細管分泌の競合による排泄遅延、一部薬剤の肝代謝阻害などが報告されており、詳細を表1に示す。また、アロプリノールはまれに皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）などの重症薬疹を発症することがある。機序については不明であるが、ペントスタチン、カプトプリル、ヒドロクロロチアジド、アンピシリンとの併用により過敏反応を発現するとの報告がある。これらの薬剤と併用する場合には発熱を伴う皮疹等の過敏症状に注意する必要がある。

フェブキソスタット⁶⁾は、主にグルクロン酸抱合反応により代謝される。一部がCYP450による代謝を受けるものの、複数の分子種により代謝されるため、各分子種の影響は小さいとされている。具体的には、CYP450阻害作用についてCYP2C8およびCYP2D6に対するKi値がそれぞれ20および40μmol/Lと報告されているものの、そのほかのCYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, 及びCYP3A4/5に対する阻害作用は認められていない。また、CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2D6及びCYP3A4/5

平成24年12月受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7640

FAX：086-235-7794

E-mail：sendou@md.okayama-u.ac.jp

表1 アロプリノールによる代謝・排泄阻害

薬剤名	相互作用の機序・影響
メルカプトプリン アザチオプリン	アロプリノールがアザチオプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害する。その結果6-メルカプトプリンの血中濃度が上昇する。
ビダラビン	アロプリノールがビダラビンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害するため、ビダラビンの血中濃度が上昇する。
ジダノシン	アロプリノールがジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害するため、ジダノシンの血中濃度が上昇する。
キサンチン系薬剤 テオフィリン等	アロプリノールがテオフィリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害するため、テオフィリンの血中濃度が上昇する。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	アロプリノールによる肝代謝酵素活性の低下作用により、クマリン系抗凝血剤の代謝が阻害されるため、クマリン系抗凝血剤の半減期が延長する。
クロルプロバミド	尿細管分泌の競合によりクロルプロバミドの半減期が延長する。
シクロホスファミド	アロプリノールまたはアロプリノールの代謝物がシクロホスファミドの肝代謝を阻害する。または、シクロホスファミド腎排泄を競合阻害する。
シクロスポリン	アロプリノールがシクロスポリンの肝代謝を阻害するためシクロスポリンの血中濃度が上昇する。
フェニトイン	アロプリノールがフェニトインの肝代謝を阻害するためフェニトインの血中濃度が上昇する。

(文献5から抜粋，改変)

を誘導しないことも報告されている。このため、代謝酵素が関与する相互作用は報告されていない。その他、制酸剤やナプロキセンとの併用により C_{max} および AUC_{inf} が変動することが確認されているが、臨床効果に影響はないということでこれらの薬剤は併用注意とはされていない。

尿酸排泄促進薬

糸球体で濾過された尿酸は近位尿細管の管腔側に存在する尿酸トランスポーター (URAT1) によって再吸収される。プロベネシドとベンズブロマロンは URAT1 による尿酸の再吸収を抑制することにより尿酸の尿中排泄を促進する⁷⁾。

ベンズブロマロン⁸⁾は主として肝代謝酵素の CYP2C9 によって代謝され、CYP2C9 の阻害作用を持つことも報告されている。このため、同じく CYP2C9 によって代謝される

ワルファリンと併用することで作用を増強させることが知られている。また、抗結核薬であるピラジナミドは腎尿細管における尿酸の分泌を抑制することが知られており、併用によりベンズブロマロンの効果が減弱する可能性がある。これは尿酸の排泄を抑制することが報告されているサルチル酸製剤 (アスピリン等) を併用した場合も同様である。

プロベネシド⁹⁾はもともと、ペニシリンの血中濃度を高濃度に維持する目的で開発された化合物であり、ペニシリン、パラアミノサリチル酸などの腎尿細管における排泄を抑制する作用も持つ。これは期待された薬理作用ではあるが、相互作用の原因となる場合もあるので、注意が必要である。プロベネシドの併用注意薬について表2に示す。

ブコモール¹⁰⁾は尿酸排泄促進薬として用いられるだけではなく、非ス

テロイド性抗炎症剤としても用いられる。CYP2C9 阻害作用があるため、ワルファリンの血中濃度が上昇することによる作用増強に注意が必要である。

おわりに

高尿酸血症治療薬で起こりうる薬物間相互作用について概説した。高尿酸血症治療薬は薬理作用に関係した機序による相互作用が多く認められる。つまり、尿酸生成抑制薬ではキサンチンオキシダーゼ阻害作用に関係した相互作用、尿酸排泄促進薬では腎尿細管での尿酸・薬剤の分泌に関係した相互作用が認められる。これに加えて、肝臓での代謝に関係した相互作用にも注意する必要がある。以上のことから、高尿酸血症治療薬を用いる際には、使用する薬剤に応じた薬学的管理を行う必要があると考える。

表2 プロベネシドの相互作用

薬剤名	相互作用の機序・影響
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	機序は不明であるが、腎尿細管分泌部位での阻害、血漿アルブミンの結合部位の競合によると考えられる。プロベネシドの尿酸排泄作用が減弱する。
インドメタシン ナプロキセン	プロベネシドが併用薬の腎尿細管からの分泌、胆汁中への排泄を抑制するため、半減期が延長、AUCが増加する。
ジドブジン	プロベネシドがジドブジンのグルクロン酸抱合を阻害し、また、抱合体の腎排泄を抑制するため、半減期が延長、AUCが増加する。
経口糖尿病用剤 スルホニルウレア系 スルホニルアミド系 パントテン酸 セファロsporin系抗生物質 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン水和物等 アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 ザルシタピン ガチフロキサシン水和物 ジアフェニルスルホン	プロベネシドがこれら薬剤の腎尿細管分泌を阻害し、尿中排泄を低下させるため、半減期が延長、AUCが増加する。
メトトレキサート	プロベネシドがメトトレキサートの腎尿細管分泌を阻害し、尿中排泄を低下させるため、メトトレキサートの中毒症状（口内炎、汎血球減少）が起こるおそれがある。
経口抗凝血剤 ワルファリンカリウム サルファ剤	プロベネシドがこれら薬剤の腎尿細管分泌を阻害し、尿中排泄を低下させるため、作用が増強する。
ガンシクロビル	プロベネシドがガンシクロビルの腎尿細管分泌を阻害し、尿中排泄を低下させるため、半減期が延長、AUCが増加する。
ノギテカン塩酸塩	動物実験において、ノギテカン塩酸塩の腎排泄に有機アニオントランスポーターが関与していることが示唆されており、ノギテカン塩酸塩の作用を増強するおそれがある。

(文献9から抜粋，改変)

文 献

- 1) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版，日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改定委員会編，メディカルレビュー社，大阪（2010）。
- 2) 富田眞佐子，水野正一：高尿酸血症は増加しているか？；性差を中心に。痛風と核酸代謝（2006）30，1-5。
- 3) 藤森 新，伊藤 洋，加藤敬三，渡辺浩之，松浦 久，小片展之，山内俊一：わが国の高尿酸血症・痛風は増え続けている。痛風と核酸代謝（2006）30，13-19。
- 4) Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, Metcalf P, Brancati FL, Sharrett AR, Davis CE, Heiss G: Clustering of

- dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population; Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Metabolism (1996) 45, 699-706.
- 5) ザイロリック®錠100医薬品インタビューフォーム 2010年3月(第5版)，グラクソ・スミスクライン株式会社，東京（2010）。
 - 6) フェブリク®錠10mg医薬品インタビューフォーム 2012年8月(第4版)，帝人ファーマ株式会社，東京（2012）。
 - 7) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, Hosoyamada M, Takeda M, Sekine

- T, Igarashi T, Matsuo H, Kikuchi Y, et al.: Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. Nature (2002) 417, 447-452.
- 8) ユリノーム®錠25mg医薬品インタビューフォーム 2011年11月(第4版)，鳥居薬品株式会社，東京（2011）。
 - 9) ベネシッド®錠250mg医薬品インタビューフォーム 2011年7月(第5版)，科研製薬株式会社，東京（2011）。
 - 10) パラミジン®カプセル300mg医薬品インタビューフォーム 2010年3月(第7版)，あすか製薬株式会社，東京（2010）。