

副反応的に尿酸値を下げる薬

尿酸値を下げる薬には本ニュースでも何回も取り上げた気がしますが、**ベンズブロマロン、プロベネシド、ブコローム、ドチヌラド***といった**尿酸排泄促進薬**と**アロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタット**といった**尿酸生成阻害薬**があります。

※**ドチヌラド（ユリス®）**：2020年に発売された尿細管にある尿酸再吸収に関与するトランスポーター**URAT1**を選択的に阻害して尿酸の尿中排泄を促進します。

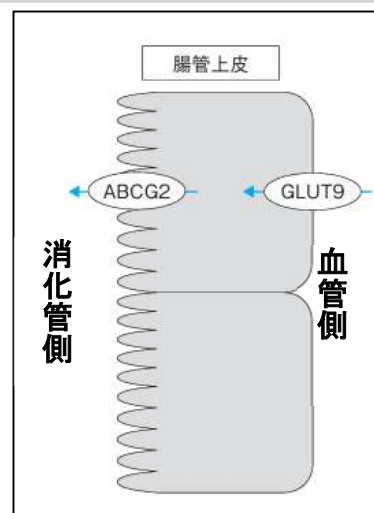
今回も日経ドラッグインフォメーション8月号に掲載されていた「ベザフィブラートからフェノフィブラートに変更された患者」の話題から、典型的な高尿酸血症の第一選択薬ではない周辺の薬を「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版」やその「追補版」などから拾っていきます。

1) まずは尿酸の体内からの排泄の基本的なおさらい

1. 消化管への尿酸排泄

体内のプリン体系の核酸の代謝物（GMPやAMP）は最終的に尿酸となって3分の2は腎臓から、3分の1は腸管から排泄されます（腎外性排泄）。右図は消化管からの尿酸排泄に関与するトランスポーターで腸管上皮細胞の血管側に存在する**GLUT9**トランスポーターを介して血液中から尿酸が移動して消化管側に存在する**ABCG2**という薬物排出ポンプの働きによって尿酸は消化管内へと排出されます（**青矢印が尿酸の流れ**）。

特に小児の場合で急性腸炎に伴って起こる血清尿酸値の上昇は脱水の影響もありますが**ABCG2**の機能低下で腸管への尿酸排泄が低下するためとされています。



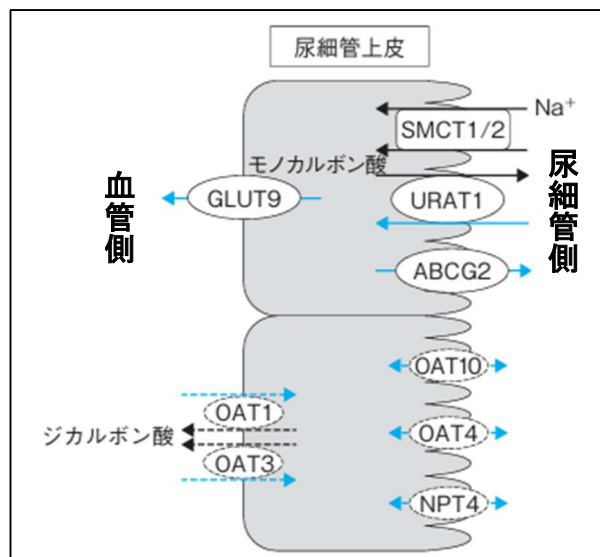
***GLUT9**：ブドウ糖の輸送体の仲間ですが主に尿酸を輸送するトランスポーター。腸管上皮細胞では血液側から消化管側へ、尿細管細胞では尿細管側から血液側に尿酸を移動する作用を示します。

***ABCG2**：正式名称はATP-binding cassette sub-family G member 2でATPが分解する際に得られるエネルギーを利用して化合物を細胞へ押し出す排出ポンプになります。腸管上皮細胞では細胞内に運ばれた尿酸を消化管側に排出する役割を示します。また尿細管上皮細胞にも存在し尿細管細胞内の尿酸を尿細管側に排出する役割を示します。

2. 腎臓での尿酸排泄

尿酸は糸球体ろ過されて尿細管を通過して尿排泄されます。しかし近位尿細管に多く存在する**URAT1**というトランスポーターによって血管側に再吸収されるため最終的に糸球体ろ過された尿酸の7～10%が尿中に排泄されます（次ページ図：**青矢印が尿酸の流れ**、黒矢印が他の物質の流れ、点線は *in vitro* での尿酸輸送が確認）。尿細管上皮細胞内に取り込まれた尿酸はさらに血管側にある**GLUT9**（前出）によって血液内に排出されることで再吸収が完了します。冒頭で出てきたドチヌラドは同じく**URAT1**阻害作用のあるベンズブロマロンやプロベネシドよりも阻害が強くかつ選択性が高く、さらに腸管における**ABCG2**を阻害しない薬として価値があるとされています。

- * **URAT1**：尿酸トランスポーター1で尿細管側から尿細管上皮細胞へ尿酸を排出させる一方で、尿細管上皮細胞内にあったモノカルボン酸(乳酸やニコチン酸等)を尿細管側に排出する対向輸送体になります。
- * **SMCT1/2**：尿細管にある Na^+ とモノカルボン酸を共に細胞内に取り込む輸送体。
- * **OAT1/3/4/10、NPT4**：これらも尿酸の移動に関与する輸送体。
- * **ジカルボン酸**： α ケトグルタル酸やコハク酸など。



2) 典型的な高尿酸血症薬ではない薬で副反応として尿酸値を下げる薬の種類

1. アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、PubMedの論文番号⇒PMID:17043154）

ロサルタン(ニューロタン®)は昔から尿酸値を下げることは知られていましたが、その代謝産物EXP3174と共に尿細管のURAT1とGLUT9を阻害することが知られています。イルベサルタンにも同様の作用が報告されているものの他のARBにはその作用は認められないそうです。

2. 高中性脂肪血症治療薬フェノフィブラート（PMID:20075570）

フェノフィブラート自体ではなく代謝物のフェノフィブリン酸がURAT1を阻害します。

3. アレルギー治療薬トラニラスト（PMID:28357121）

URAT1とGLUT9の両方を阻害するという報告があります。臨床試験でも尿酸値低下が認められています。

4. アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）（PMID:29193563）

臨床試験でARNIの尿酸効果作用が示されていますが作用機序にまでは言及されていません。

5. SGLT2阻害薬（PMID:28846182）

メタアナリシス試験解析の結果として6種類のSGLT2阻害薬が対照群より有意に血清尿酸値を低下したとしています。

6. ピオグリタゾン（PMID:23216460等）

本ガイドライン追補版には記載されていませんが、原本のガイドライン第3版には尿酸値低下作用があるとの記載がありました。

以上のように副反応として血清尿酸値を下げる作用を持つ薬があるので高尿酸血症と上記薬の本来の適応を**合併している患者**さんの薬の選択肢として、当然状況によりますが医師に推奨しても良いと思います。また途中から薬が変更になった時の分析・評価(Assessment)にも応用できそうです。

3) 尿酸合成酵素阻害薬投与で過剰になったプリン体の行方

アロプリノールなどのキサンチン酸化酵素阻害薬を利用すると尿酸の前駆体のヒポキサンチンやキサンチンが体内で増加して過剰になるはずですが、それらのその後の運命はどうなるのでしょうか？

これまでも何度か取り上げた問題かと思いますが、一つはプリン体ヌクレオチドへの再生に利用され、もう一つは**腎排泄**されていきます。ヒポキサンチンは尿酸と比べ非常に水溶性が高いため効率良く腎排泄されます。一方のキサンチンは尿酸ほどではないにしろ水溶性に劣るため**キサンチン結石**が起こる可能性はゼロでは無いと言う点には注意が必要になります。

(終わり)