

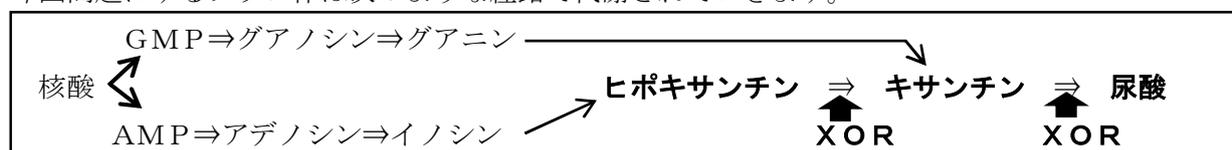
ヒポキサンチンのゆくえ

先月、高尿酸血症症例学習会を実施した後で、コロナウイルスに有用かもしれないという**アビガン®**が**高尿酸血症の人には慎重投与**となっているのは何故?という質問からの話になります。

1) 一般的な尿酸代謝のおさらいから

体内の窒素化合物は大きく核酸由来と蛋白質からのアミノ酸由来になり、核酸の塩基のうちアデニンやグアニンという**プリン体**と呼ばれる窒素化合物は最終的に**尿酸**となり尿中に排泄されます。同じく窒素化合物のアミノ酸の**アミノ基**は最終的に**尿素**となって尿中に排泄されます。

今回問題にするプリン体は次のような経路で代謝されていきます。



この中でヒポキサンチンからキサンチン、キサンチンから尿酸へは**キサンチン酸化還元酵素(XOR)**が関与します。そして高尿酸血症治療薬の尿酸値を下げる薬としては、このキサンチン酸化還元酵素阻害薬のプリン体型**アロプリノール**(ザイリック®)や非プリン体型の**フェブキソスタット**(フェブリク®)と**トピロキソスタット**(リアデック/トピロック®)の3種類が利用されています。

2) XOR阻害薬を使用した後は?

尿酸の合成が抑えられるので血清中の尿酸量は減少します。一般には適度な投与量によって基準値範囲内の尿酸量が維持されるので、阻害薬によってXORの酵素反応が100%抑えられるわけではないことが分かります。しかしその酵素阻害反応によって過剰な尿酸が出来なくなった分、その前駆物質である**キサンチン**や**ヒポキサンチン**(以下、**ヒポキサンチン類**とする)の血中濃度は相対的に高くなることが予想されます。そこで『**増加してきたヒポキサンチン類は普段は一体何をしているのか?**』が今回の話題になります。何かしら体内で悪さをしていないのでしょうか?それとも良きことをしているのでしょうか?

- ヒポキサンチン類が元に戻る反応はないとされていますが、少なくとも**ヒポキサンチン**は**再利用経路**(サルベージ反応)という**別の酵素系**が働き、**イノシン1リン酸(IMP)**となって核酸合成系で再利用されることが知られています(キャンベル・ファーレル生化学)。

3) アビガン®が引き起こす高尿酸血症の理由は

一旦、話は飛びますが、**アビガン**の添付文書の副作用欄を見ますと**血中尿酸増加頻度が4.79%**あると書かれています。そしてプリン体と構造類似体の**アビガン**の代謝は『CYPによらず主にアルデヒドオキシダーゼ、一部**キサンチンオキシダーゼ**(本稿でいうXORと同じ)により代謝される』とあります。普通に考えると**アビガン**と**ヒポキサンチン類**がXOR上で競合するため、尿酸が出来にくくなり、むしろ**血清尿酸値は下がる**と思うのですが、添付文書では**尿酸値が上昇**となっています。ここからは想像話になりますが、**アビガン**と競合した**ヒポキサンチン類**は蓄積しますが、**アビガン**自体はせいぜいで5日間投与なので**投薬が終わった瞬間**から過剰に蓄積した**ヒポキサンチン類が一気に尿酸に変換**

されて、**一時的な高尿酸血症**を引き起こすのではないかと推察されます。

では、高尿酸血症でXOR阻害薬を利用している患者さんはどのような状況にあるのでしょうか？ヒポキサンチン類が血中で過剰にたまっているならば、先のアビガンの推論からするとXOR阻害薬を飲み忘れたりすると一気に血清尿酸値が上昇してしまう可能性があります。

しかし、前述の3製剤の添付文書をもても高尿酸値を示す検査値の上昇という副作用の項目はありませんでした。副作用のモニター中、服薬忘れによる尿酸値の上昇であっても頻度が高いと恐らく副作用の一つとしてカウントされるでしょうから、それらが無いとするとXOR阻害薬を飲み忘れてもアビガンほどの急激な尿酸値の上昇は無いと言えるかもしれません(逆にいうとアビガンのXORへの阻害作用は一時的にせよ結構に強いのか?!と思わせます)。

4) XOR阻害薬で過剰になっているはずのヒポキサンチン類はどうなっているのか？

学習会資料で利用した「**2019年版高尿酸血症・痛風のガイドライン**」を覗いてみますと、尿酸の排泄には腎**近位尿細管**や**小腸**で発現している**ABC G 2**というトランスポーターが関与しているという記載があります。これはATPのエネルギーを利用して**尿酸を体内から体外へ排泄**する役割をもった一連のトランスポーターの一つになります。そして、このトランスポーターの機能不足(遺伝性も含めて)も高尿酸血症になる一因とされ、従来**尿酸産生過剰型**と考えられてきた病型が実はこの**トランスポーターの機能低下**によるものが多いという説が有力になっているそうです。

ただ、このトランスポーターの基質特異性はそれほど高くないようで、私が調べた範囲内では尿酸の他に、スタチン系のロスバスタチン、抗癌剤のゲフィニチブ、ニューキノロン系抗菌薬、ステロイドなどが基質としてあげられていました。

つまりこのトランスポーターの**基質特異性は緩い**と考えるならば、尿酸の前駆体でもある**ヒポキサンチン類**もABC G 2トランスポーターの**基質になりうる**のではないかと思ったわけです(残念ながらヒポキサンチン類がABC G 2の基質になるという報告を私は見つけられませんでした)。

ここからは私の**空想話が始まります**ので不快に感じられる方はここで読むのを止めてください……

5) 空想話のまとめ

① XOR阻害薬のため血清中で過剰気味になりそうなヒポキサンチン類は実は密かに腎臓や小腸で発現しているABC G 2トランスポーターを通じて体外に排泄されるため、それほど過剰にはなっていない。さらに一部のヒポキサンチンは再利用経路で消費され血中増加量は意外と少ない。

■似たような骨格を持つプリン型のアロプリノールや活性代謝物のオキシプリノールもこのトランスポーター利用で体外へ排泄されているかもしれず、ヒポキサンチン類と競合する可能性は残されているものの、アロプリノールの作用持続時間は短め(活性体オキシプリノールの半減期は長いが一旦XORから離れるともはやXORと結合できない)なので、ヒポキサンチン類は意外に尿酸へ移行しやすくなるとも考えられます。一方、構造の違う非プリン骨格の他の2成分はこのトランスポーターの基質にはなりにくいかもしれません。

② XOR阻害薬を急に中止しても、ヒポキサンチン類はそれほど過剰になっていないので尿酸に変化する量も少なく、血清尿酸値は**急激には上昇しない**。

③アビガンはキサンチンやヒポキサンチンとXORで競合すると共に、ABC G 2トランスポーターでも競合し(?)、さらにはヒポキサンチンの再利用経路でも競合してしまう(?)ので血清中にヒポキサンチン類が過剰になってしまう。そして5日間という短期間のアビガン投与でも、アビガンの中止で、過剰になったヒポキサンチン類が一気にXORにより尿酸に変換されて高尿酸血症を**一時的**に引き起こしてしまう。
(終わり)