原著 1

ベンズプロマロンの初回投与量の検討

大山 博司¹⁾ 諸見里 仁¹⁾ 大山 恵子¹⁾
藤森 新²⁾

要 約

ベンズプロマロンの至適な初回投与量を検討するため、尿酸排泄低下型の痛風ないし高尿酸血症患者40例を対象に12.5mg開始群と25mg開始群での比較を行った。12.5mg開始群は全例受診前1ヶ月以内に痛風関節炎を認めた痛風患者で、25mg開始群は2例が無症候性高尿酸血症患者で18例は痛風患者ではあるが、受診前1ヶ月以内は痛風関節炎を起こしていない患者を割り当てた。投与開始前の血清尿酸値は両群で差はなく、2週後の血清尿酸値は12.5mg開始群では 6.7 ± 1.2 mg/dLで投与前に比べて 1.7 mg/dL (20.2%)の低下であったのに対して、25mg開始群では 5.8 ± 1.2 mg/dL、変化量 2.6 mg/dL (31.0%)で、25mg開始群の方が12.5mg開始群よりも有意に大きく血清尿酸値を低下させた。この間に両群で1例ずつ痛風発作が発症した。12.5mg開始群には意図的に痛風発作が誘発されやすい発作1ヶ月以内の患者を割り当てたことを考慮すると、このような症例の初回投与量を25mgにすると発作の誘発はさらに高率であった可能性もあり、痛風発作の誘発を避けるためのベンズプロマロンの初回投与量としては12.5mgが適当であると考えられた。

緒 言

尿酸降下薬を開始すると痛風関節炎を誘発してしまうことは臨床上よく経験する¹⁾。日本痛風・核酸代謝学会が作成した「高尿酸血症・痛

風の治療ガイドライン」でも尿酸降下薬投与開始後の痛風発作誘発を回避するため少量からの開始が推奨されている²⁾。ベンズプロマロンは25mgからの開始が一般的であるが、25mgでも血清尿酸値の急速な低下により開始初期に痛風関節炎を誘発してしまうことがある³⁾。そこで当院では、ベンズプロマロンの初回投与量を12.5mgとしてその後血清尿酸値の推移を見ながら25mgへ増量することとしている。また一部の症例では、ベンズプロマロン12.5mgにて良好な尿酸コントロールを得ることが出来る。今回、ベンズプロマロンの至適な初回投与量を検討するため12.5mg開始群と25mg開始群での前向き比較臨床試験を行った。

対象および方法

平成17年4月以降に初診した高尿酸血症、痛風患者の中で、尿酸クリアランス検査にて尿酸排泄低下型と診断した症例のうち、尿路結石の既往を有する症例と腹部超音波検査にて腎結石を認める症例を除いた40例(12.5mg開始群20例、25mg開始群20例)を対象とした。患者には比較臨床試験を実施する旨を説明し同意を得た。受診前1ヶ月以内に痛風関節炎を発症している症例は12.5mg開始群とした。

症例は全例男性で、12.5mg開始群は20例すべてが痛風患者であったが、25mg開始群には無症候性高尿酸血症患者が2例含まれていた。両群間で、年齢、初診時の血圧、肝機能検査に差は

受付：2006年6月19日，受理：2007年2月9日

1) 両国東口クリニック Hiroshi Ooyama, Hitoshi Moromizato and Keiko Ooyama

2) 帝京大学医学部内科 Shin Fujimori

みられなかったが、血清クレアチニン値は25mg開始群で、血清HDLコレステロールは12.5mg開始群で高値であった(表1)。初診時の血清尿酸値と尿酸クリアランス値については12.5mg開始群では 8.4 ± 0.8 mg/dlと 5.6 ± 1.5 ml/分で、25mg開始群の 8.4 ± 0.8 mg/dL、 5.6 ± 1.2 ml/分と比較して差はなかった(表1)。薬物投与を開始して2週後、1カ月後、2カ月後、3カ月後に来院させ、痛風発作発症の有無を調査するとともに、血清尿酸値、尿酸排泄分画(FEua)、尿中尿酸・クレアチニン比(Uua/Ucr)、肝機能、腎機能、血清脂質、血糖、尿pHなどを調べ、再来院2週間からは血清尿酸値が6mg/dl以下を達成できるようにベンズプロマロンの投与量を適宜調節して、3カ月後に効果を判定した。尿pHに応じて尿アルカリ化薬を適宜投与した。

測定値は平均±標準偏差で表示し、測定値の比較はStudent-t検定ならびにFisherの分散分析で行った。

表1.患者背景

	12.5mg開始群(20例)	25mg開始群(20例)
痛風患者(例)	20	18
受診前1ヶ月以内に痛風発作有り(例)	20	0
年齢(歳)	43.2 ± 12.8	43.2 ± 7.9
収縮期血圧(mmHg)	125.4 ± 8.4	124.2 ± 7.9
拡張期血圧(mmHg)	77.4 ± 8.5	78.2 ± 7.1
尿酸(mg/dL)	8.4 ± 0.8	8.4 ± 0.8
BUN(mg/dL)	13.3 ± 3.8	13.0 ± 2.6
クレアチニン(mg/dL)	0.84 ± 0.2	0.93 ± 0.12
AST(U/L)	28.9 ± 8.6	28.7 ± 10.7
ALT(U/L)	34.6 ± 20.7	38.3 ± 21.3
γGTP(U/L)	62.8 ± 47.5	53.4 ± 37.3
グルコース(mg/dL)	93.0 ± 7.3	92.6 ± 9.4
総コレステロール(mg/dL)	205.6 ± 39.3	201.8 ± 57.7
トリグリセリド(mg/dL)	143.9 ± 91.9	204.6 ± 169.3
HDLコレステロール(mg/dL)	56.3 ± 11.0	48.7 ± 8.7
Cua (mL/min)	5.6 ± 1.5	5.6 ± 1.2
Uua/Ucr	0.40 ± 0.15	0.39 ± 0.09
Ccr(mL/min)	145.3 ± 29.2	135.8 ± 29.1
尿pH	6.3 ± 0.5	6.3 ± 0.7

結 果

投与開始2週後の血清尿酸値は12.5mg開始群で 6.7 ± 1.2 mg/dL、25mg開始群では 5.8 ± 1.2 mg/dLで、初診時に比較して両群とも有意な血清尿酸値の低下がみられた(表2)。血清尿酸値の変化量は12.5mg開始群で1.7mg/dL、25mg開始群では2.6mg/dLであり、25mg開始群で有意に大きく、

低下率はそれぞれ20.2%、31.0%であった(表2)。

表2.ベンズプロマロン投与2週後の血清尿酸値と尿酸排泄分画(FEua)

	12.5mg開始群	25mg開始群
初診時血清尿酸値(mg/dL)	8.4 ± 0.8	8.4 ± 0.8
2週後血清尿酸値(mg/dL)	6.7 ± 1.2	5.8 ± 1.2
低下率(%)	20.2	31.0
初診時FEua(%)	3.6 ± 0.8	4.3 ± 0.9
2週後FEua(%)	6.1 ± 2.6	6.5 ± 1.9
増加率(%)	72.2	51.2

表3.ベンズプロマロン12.5mg開始群と25mg開始群の3ヶ月後の血清尿酸値

	3ヶ月後投与量	症例数(例)	3ヶ月後血清尿酸値(mg/dL)	血清尿酸値6mg/dL以下達成症例数(例)
12.5mg開始群	12.5mg	6		
	25mg	13	6.1 ± 1.1 (実測16例)	10(62.5%)
	50mg	1		
25mg開始群	12.5mg	1		
	25mg	14	5.5 ± 0.9 (実測17例)	11(64.7%)
	50mg	5		

Uua/Ucrは両開始群ともに2週後でほとんど変化がなかったが、FEuaは12.5mg開始群が 3.6 ± 0.8 %から 6.1 ± 2.6 %, 25mg開始群が 4.3 ± 0.9 %から 6.5 ± 1.9 %へいずれも有意な増加が認められた(表2)。3ヶ月後までの投与量変更については、12.5mg開始群は13例が25mgへ、1例が50mgへ増量され、25mg開始群では12.5mgへの減量が1例、50mgへの増量が5例であった(表3)。3ヶ月後に測定可能であった症例の血清尿酸値は、12.5mg開始群16例、25mg開始群17例で、それぞれ 6.1 ± 1.1 mg/dL、 5.5 ± 0.9 mg/dLであった。血清尿酸値が6mg/dL以下を達成できた症例は12.5mg開始群では10例、25mg開始群では11例と同等であったが、血清尿酸値が7mg/dL以上の症例が25mg開始群には存在しなかったのに対して12.5mg開始群には4例存在しており、ガイドラインの治療目標値達成を3ヶ月の時点で判定すると25mg開始群で良好な結果であった(表3、図1)。

図1、血清尿酸値の推移

両投与群とも2週後は再来院時の血清尿酸値によってベンズプロマロンの投与量を適宜調節
 12.5mg開始群:3ヶ月後は12.5mg継続6例(実測5例)、25mgへの増量13例(実測12例)、50mgへの増量1例(実測1例)、
 25mg開始群:3ヶ月後は12.5mgへの減量1例(実測1例)、25mg継続14例(実測12例)、50mgへの増量5例(実測5例)

薬物開始2週後までに明らかな痛風発作を発生した症例は、両群で1例ずつあり、2週から3ヶ月までの期間では、25mg投与で1例の痛風発作の発症を認めた。薬物治療開始2週以内に痛風発作を発生した12.5mg開始群の1例は、1年前に初回発作があり、3回目の発作時に当院を受診して、3回目の発作が起こってから約3週後にベンズプロマロンの投与が開始された。一方、25mg開始群で2週以内に痛風発作を発生した1例は、初回発作例であり発作後5週目に当院を受診し、発作から約6週後に薬物治療が開始されていた。3カ月の経過中、肝機能、腎機能、血清脂質、血糖、尿PH値などは、薬用量間で有意な差はなく、薬物投与を中断するような副作用も認めなかった。

考 察

作山らは過去に2回以上の痛風発作を経験したことのある痛風患者350例を対象に、尿酸降下薬開始後に発生した痛風発作と治療後の血清尿酸値の関係を検討している⁴⁾。前兆も発作に含めると、治療が開始されて1年以内に132例(37.7%)に痛風発作を認め、発作のあった症例の大半は3ヶ月以内に起こっていた。痛風発作は血清尿酸値の変動幅の大きい症例に多く認められており、急激な尿酸値低下が痛風発作の誘発につながることを多数の症例検討で示した。一方、投薬開始時に対する血清尿酸値の変化量が1-2mg/dL、または低下率が10-20%において、発作

頻度が低い傾向が認められ、血清尿酸値が5.0-6.4mg/dLの直後には発作頻度は最も低く、それより高くても低くても発作頻度は高まることが示されている⁴⁾。ベンズプロマロンの尿酸低下作用は強力で、25mg投与がアロプリノール150-200mg投与に相当すると考えられる^{5,6)}。投薬に伴う痛風発作の誘発を回避するために、アロプリノールでは50mg製剤も発売されている⁷⁾。しかし、ベンズプロマロンは25mg錠と50mg錠の2種類に限られているため、難治例を少ない錠数でコントロールするには適しているが、最少量が25mgであるため1錠投与では投薬開始時の痛風発作誘発の危険を常にはらんでいる。そのため、ベンズプロマロンでは25mg錠の半量である12.5mgが痛風症例への初回投与量として妥当ではないかと考えて、今回の検討を行ったわけであるが、12.5mg開始群では尿酸値の変化量は1.7mg/dL、低下率20.2%で、作山らが指摘している痛風発作を誘発させにくい尿酸値の変化量に近い値がえられた(表2)。ベンズプロマロン25mg開始群では変化量は2.6mg/dLで低下率は31.0%と、12.5mg開始群に比較して1.5倍大きい変動となり、ベンズプロマロンの初回投与量25mgは痛風発作誘発の危険性が高いと考えられる。薬物開始2週以内に12.5mg開始群、25mg開始群ともに1例ずつの痛風発作を認めており、両群で痛風発作の発症に差はなかったが、12.5mg開始群は再発作が誘発されやすい痛風発作発症1カ月以内の症例が割り当てられており、このような症例を25mgで投与開始すると発作の誘発はさらに高率であった可能性もある。血清尿酸値6mg/dL以下を維持するベンズプロマロンの維持投与量は25mgが適当と思われるが、痛風発作の誘発を避けるためのベンズプロマロンの初回投与量としては12.5mgが適当であると考えられた。

本論文の要旨は、第39回日本痛風・核酸代謝学会(平成18年2月9-10日、京都大学百周年時計台記念館)で報告した。

文 献

- 1) 西岡久寿樹, 御巫清允: 高尿酸血症の治療におけるベンズプロマロン25mg錠の検討. 診療と新薬19:959-964, 1982.
- 2) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン作成委員会(編): 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン(第1版), 日本痛風・核酸代謝学会, 東京2002.
- 3) 秋月 章, 武井経憲: 痛風に対するBenzbromarone-25mg錠の使用経験. 診療と新薬4:975-979, 1982.
- 4) 作山理子, 山中 寿, 箱田雅之 他: 痛風発作を誘発しないための血清尿酸値の維持水準に関する研究. プリン・ピリミジン代謝17:81-89, 1993.
- 5) 西岡久寿樹, 御巫清允: ベンズプロマロンの至適投与方法に関する検討. 尿酸4:161-163, 1981.
- 6) 山中 寿, 鎌谷直之, 柏崎禎夫: 尿酸代謝動態からみたアロプリノールとベンズプロマロンの作用の比較検討. 高尿酸血症と痛風2:103-111, 1994.
- 7) 医薬品添付文書(アロプリノール)

Investigation of the optimal initial dose of benzbromarone

Hiroshi Ooyama¹⁾Hitoshi Moromizato¹⁾Keiko Ooyama¹⁾Shin Fujimori²⁾

With the objective of determining the optimal initial dose of benzbromarone, a comparative study was conducted on 40 patients with gout or hyperuricemia resulting from underexcretion of uric acid. The patients were divided into treatment groups receiving 12.5-mg and 25-mg initial doses. All patients treated with 12.5-mg initial dose were gouty patients who had gouty attack within one month before consulting our clinic. On the other hand, the 25-mg initial dose group consisted of 2 patients with asymptomatic hyperuricemia and 18 patients with gout. There was no significant difference in serum urate level between the two groups prior to the start of administration. Two weeks after the start of administration, the serum urate level decreased by 1.7mg/dL (20.2%)

from before the start to 6.7 ± 1.2 mg/dL in the 12.5-mg initial dose group, while a significantly greater decrease of 2.6 mg/dL (31.0%) from before the start to 5.8 ± 1.2 mg/dL was observed in the 25-mg initial dose group. One patient in each group developed gouty attacks during this period. Since patients who had developed attacks in the previous one month and those who were thus more susceptible to gouty attack induction were allocated to the 12.5-mg initial dose group, the risk of gouty attack induction may have been even higher had such patients been administered an initial dose of 25 mg. These findings suggest that the optimal initial dose of benzbromarone for preventing gouty attack induction is 12.5 mg.

1) Ryogoku East Gate Clinic

2) Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine