日本人におけるアロプリノール適正投与量の検討

岡田 博*, 老田 章, 上野和行, 高田充隆, 柴川雅彦
国立循環器病センター薬剤部†

Evaluation of the Optimal Dosage of Allopurinol in Japanese Patients

Hiroshi Okada*, Akira Oita, Kazuyuki Ueno, Mitsutaka Takada and Masahiko Shibakawa
Department of Pharmacy, National Cardiovascular Center†〔 Received February 27, 2002 〕
〔 Accepted August 5, 2002 〕

Allopurinol is often used for the treatment of patients suffering from gout and hyperuricemia. However, adverse effects due to the accumulation of oxipurinol, the main active metabolite of allopurinol, have been reported in patients with renal insufficiency. Therefore, in order to prevent such adverse effects, some guidelines for the optimal dosage of allopurinol have been advocated. To evaluate these guidelines, the serum oxipurinol concentration in 101 patients with hyperuricemia treated with allopurinol was measured by HPLC. The serum oxipurinol concentration/dosage increased ($p < 0.01$) as the creatinine clearance level decreased. In addition, to evaluate the optimum dosage based on the renal function, Ccr was classified into three groups ($Ccr \leq 30\text{mL/min}$, $30\text{mL/min} < Ccr \leq 50\text{mL/min}$, $Ccr < 50\text{mL/min}$).

A positive correlation was observed between the dosage of allopurinol and the serum oxipurinol concentration in each group ($Ccr \leq 30\text{mL/min}$, $Ccr < 50\text{mL/min}$: $p < 0.01$ $30\text{mL/min} < Ccr \leq 50\text{mL/min}$: $p < 0.05$).

Regarding the serum oxipurinol concentration/dosage in each group, it increased as the creatinine clearance level decreased ($p < 0.05$).

Based on our findings, the optimal dosages of allopurinol in each group in Japanese are considered to be as follows:

- 1) $Ccr \leq 30\text{mL/min}$: 50mg/day
- 2) $30\text{mL/min} < Ccr \leq 50\text{mL/min}$: 100mg/day
- 3) $Ccr < 50\text{mL/min}$: 200mg/day

Keywords — allopurinol, oxipurinol, renal insufficiency, pharmacokinetics

緒 言

キサンチンオキシダーゼ阻害剤であるアロプリノールは、生体における尿酸合成阻害剤として高尿酸血症の治療に広く用いられている。アロプリノールは消化管から速やかに吸収され、その吸収率は約80%と良好である。また、吸収後速やかに肝臓において、キサンチンオキシダーゼによりオキシプリノールに代謝され、その後腎から排泄される。アロプリノールはキサンチンオキシダー

ゼを阻害するとともに、自らもキサンチンオキシダーゼにより代謝されオキシプリノールとなる。アロプリノールの半減期 ($t_{1/2}$) は1～2時間であるのに対し、オキシプリノールは14～26時間と非常に長い¹⁻³⁾。また、アロプリノールは投与後約2時間で最高血中濃度に達し6時間後にはほとんど血中から消失するが、その後代謝物であるオキシプリノールは、6時間後も血中濃度が上昇する¹⁾。したがって、アロプリノール投与後の尿酸降下作用はアロプリノールとその代謝物であるオキシプリ

† 大阪府吹田市藤白台5-7-1; 5-7-1, Fujishiro-dai, Suita-shi, Osaka, 565-8565 Japan

ノールの両者によるものと考えられる。しかし、オキシプリノールの排泄は主に腎から行われるため、腎機能低下患者では体内からの排泄が遅延する⁴⁾。このため、オキシプリノールの血中濃度上昇に伴う副作用の発現に注意する必要があることから、腎機能に基づく投与指針が³⁾、Hande⁴⁾(Table 1)や細谷⁵⁾(Table 2)によって提唱されている。

われわれは、アロプリノール服用患者を対象に血清アロプリノールおよびオキシプリノールの血中濃度を測定し、提唱されているこれらの投与指針について比較検討を行ったので報告する。

方 法

1. 試料および試薬

試薬の調整に用いた水は注射用蒸留水(大塚製薬(株))、アセトニトリルは高速液体クロマトグラフィー(HPLC)用(和光純薬工業(株))、アロプリノール、オキシプリノールは和光純薬工業(株)、標準物質7-メチルキサンチンはSIGMA社製、その他はHPLC用または試薬特級品を用いた。

Table 1. Maintenance Dose of Allopurinol for Adults Based on Individual Creatinine Clearance Measurements.

Creatinine Clearance (mL/min)	Maintenance Dose of Allopurinol
0	100mg every three days
10	100mg every two days
20	100mg daily
40	150mg daily
60	200mg daily
80	250mg daily
100	300mg daily
120	350mg daily
140	400mg daily

Table 2. 腎機能に応じたアロプリノール投与量の目安

クリアチニン・クリアランス (mL/min)	アロプリノール投与量
Ccr>50	100~300mg/日
30<Ccr≤50	100mg/日
Ccr≤30	50mg/日
血液透析施行例	透析終了時に100mg以下
腹膜透析施行例	50mg/日

(東京慈恵会医科大学内科学講座第2における治療指針)

2. 対象および期間

平成10年4月から平成11年10月までの間に国立循環器病センター(NCVC)腎・高血圧病棟あるいは心臓内科病棟に入院し、アロプリノールを少なくとも7日以上投与された患者101例(男性89例, 女性12例)を対象とした。クレアチニークリアランス(Ccr: mL/min)はCockcroft-Gault法を用いて血清クレアチニン値(Scr)により求めた。

$$\text{男性} \quad \text{Ccr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}\} / (72 \times \text{Scr})$$

$$\text{女性} \quad 0.85 \times \text{男性の値}$$

3. 採血方法

採血はすべて前腕静脈より行った。採血時刻はすべて朝6:00の服用前(トラフ値)とし、最終服用時間から10~24時間経過したものを対象とした。

採血の際には患者に対して本研究の目的・意義および研究方法について十分説明を行った上承諾を得た。

4. 血清中アロプリノール濃度およびオキシプリノール濃度の測定方法

血液試料は遠心分離(3000 rpm, 10分間)にかけ、その上清(血清)を測定に用いた。血清アロプリノールおよびオキシプリノール濃度は、宮崎らの測定方法⁶⁾に従いHPLC法で測定した。装置は島津製作所LC-6Aを使用し、カラムは島津製作所ODS-II(4.6mm I.D. × 25 cm)、移動相は4 mM リン酸緩衝液(pH6.0)とアセトニトリルの混液(98.5:1.5)を用い、流速1.2 mL/min、検出波長254 nmの室温にて行った。本測定法の測定限界はそれぞれ25 ng/mLで、変動係数CVは10%以下であった。

5. 抽出法

血清試料あるいはスパイク試料0.5 mL(アロプリノール1 μg/mL, オキシプリノール40 μg/mLに調整)を別々の試験管にとり、それぞれに標準物質7-メチルキサンチン水溶液(50 μg/mL), 400 μL, 1.2 N 塩酸15 μLを添加しジエチルエーテル5 mLを加え混和後ジエチルエーテル相を分離し蒸発乾固した。残渣を移動相400 μLに溶解し、その一部をHPLCに注入した。

6. データの解析

対象患者の年齢および体重は平均±標準偏差、血清オキシプリノール濃度/投与量とクレアチニークリアランスのデータは平均±標準誤差で示した。有意差検時には解析ソフトStatcelを用いて、回帰分析、分散分析Scheff's F法による多重比較検定を用い、p<0.01また

は $p < 0.05$ を有意差ありとした。

トラフにおけるオキシプリノールクリアランス (Coxi: mL/min) は次の方法で近似値を算定した。

$\text{Coxi} = \text{アロプリノール投与量} / \{ \text{オキシプリノール濃度} \times \text{投与間隔} \}$

結 果

対象患者の平均年齢 (±標準偏差) は 66.0 ± 11.2 歳 (男性 66.0 ± 11.3 歳, 女性 66.2 ± 11.2 歳), 平均体重は 59.5 ± 11.7 kg (男性 60.7 ± 11.6 kg, 女性 50.1 ± 7.7 kg) であった。アロプリノールの 1 日平均投与量は 137.5 ± 61.5 mg 1 日平均投与回数は 1.39 ± 0.6 回であった。

対象患者の腎機能別内訳を, Table 3 に示した。

血清アロプリノール濃度は全検体において測定限界以下であった。

体重あたりの投与量と血清オキシプリノール濃度との関係を Fig. 1 に示した。投与量の増加に伴い, 血清オキシプリノール濃度は上昇する傾向が認められた。 ($y = 2.762x + 8.460$, $R^2 = 0.111$, $p < 0.01$)。腎機能別 (A 群:

$\text{Ccr} \leq 30 \text{ mL/min}$, B 群: $30 \text{ mL/min} < \text{Ccr} \leq 50 \text{ mL/min}$, C 群: $\text{Ccr} > 50 \text{ mL/min}$) に体重あたりの投与量と血清オキシプリノール濃度との関係を Fig. 2 に示した。各群とも投与量の増加に伴い, 血清オキシプリノール濃度が上昇する傾向が認められたが, 腎機能が低い群ほどアロプリノールの体重あたりの投与量に対する血清オキシプリノール濃度の変化が大きかった。クレアチニンクリアランスと血清オキシプリノール濃度/投与量との関係を Fig. 3 に示した。クレアチニンクリアランスと血清オキシプリノール濃度/投与量には負の相関が見られた ($y = 23.789x^{-0.4171}$, $R^2 = 0.389$, $p < 0.01$)。また, クレアチニンクリアランスが小さい患者において血清オキシプリノール濃度にばらつきが大きい傾向が認められた。さらに, 腎機能別の各群における血清オキシプリノール濃度/投与量の比較を Fig. 4 に示した。クリアチニンクリアランスが低いほど投与量あたりの血清オキシプリノール濃度は高かった。アロプリノール服用が 1 日 1 回の患者を対象とし, 算出したオキシプリノールクリアランスとクリアチニンクリアランスの関係を Fig. 5 に示した。

Table 3. Characteristics of Patients.

Ccr	Males			Females			Total		
	N	Age (y)	Body weight (kg)	N	Age (y)	Body weight (kg)	N	Age (y)	Body weight (kg)
$\text{Ccr} \leq 30 \text{ mL/min}$	40	68.8 ± 10.8	57.1 ± 8.7	10	65.7 ± 12.0	50.8 ± 7.8	50	68.2 ± 11.0	55.8 ± 8.4
$30 \text{ mL/min} < \text{Ccr} \leq 50 \text{ mL/min}$	16	69.0 ± 6.9	60.7 ± 9.3	1	74	40.9	17	69.3 ± 6.8	59.6 ± 10.3
$50 \text{ mL/min} < \text{Ccr}$	33	61.1 ± 12.2	65.2 ± 14.2	1	69	51.3	34	61.1 ± 12.0	64.7 ± 14.2

Ccr: Creatinine Clearance (mL/min)

Values: mean ± standard deviation

Fig. 1. Correlation between Serum Concentration of Oxipurinol ($\mu\text{g/mL}$) and Dose (mg/kg).

Fig. 2. Correlation between Serum Concentration of Oxipurinol ($\mu\text{g/mL}$) and Dose (mg/kg).

A : $\bigcirc$ $\text{Ccr} \leq 30 \text{ mL/min}$

B : $\triangle$ $30 \text{ mL/min} < \text{Ccr} \leq 50 \text{ mL/min}$

C : $\bullet$ $\text{Ccr} > 50 \text{ mL/min}$

Fig. 3. Correlation between Creatinine Clearance (mL/min) and Serum Concentration of Oxipurinol ($\mu\text{g/mL}$)/Dose (mg/kg).

クリアチンクリアランスが低下するほどオキシプリノールクリアランスは低下することが示唆された。($y = 0.113x + 4.044$, $R^2 = 0.3022$, $p < 0.01$)。血清オキシプリノール濃度と血清中の尿酸値を Fig. 6 に示した。血清オキシプリノール濃度と尿酸値に相関は認められなかった。

考 察

すべての検体においてアロプリノールは検出されな

かった。この理由として、アロプリノール最終服用後少なくとも10時間以上経過した時点での採血であり、アロプリノールの $t_{1/2}$ が1～2時間であり、ほとんど代謝され測定限界以下になっていたためと考えられる。

腎機能障害によるクリアチンクリアランスの低下に伴い、血清オキシプリノール濃度が上昇することがすでに報告されているが⁴⁾、Fig. 3 に示したように同様の結果が得られた。

また、Fig. 1 から血清オキシプリノール濃度は用量依

Fig. 4. Comparison of Serum Concentration of Oxipurinol ($\mu\text{g/mL}$)/Dose (mg/kg) in Each Creatinine Clearance Group.

Fig. 5. Correlation between Creatinine Clearance and Oxipurinol Clearance.

存的に増加し, Fig. 2 から特に腎機能が低い患者ほど投与量の増加に対する血清オキシプリノール濃度の上昇が大きいことが認められた. すなわち, 血清オキシプリノール濃度と副作用との関係は現在明らかでないが, 腎機能低下患者では慎重に投与する必要があると考えられた.

オキシプリノールの至適血中濃度について, Simmondsらは $4.7 \sim 15.2 \mu\text{g/mL}$ とすることが望ましいと報告している^{2,3,7,8)}. 対象とした症例について, 腎機能別に至適血中濃度域にある割合について調査した結果, A群50例中19例(38.0%), B群17例中11例(64.7%) C群34例中24例(70.6%)と, 腎機能が低下するほど至適血中濃

度域の症例が少なく, 特にA群では半数以上の症例が至適血中濃度を超えていた.

対象とした症例のうち血清オキシプリノール濃度をもっとも高かったのは $54.70 \mu\text{g/mL}$ であった. 本症例は, 他院から精査目的で転入した70歳男性患者で, 現病歴として左腸骨動脈瘤, 不安定狭心症, 慢性腎不全, 既往歴として痛風があり, このためアロプリノールを 200 mg/day で服用していた. 投与期間は採血時点から少なくとも5カ月経過していた. 入院時の検査データは, 血清クレアチニン: 4.8 mg/dL , BUN: 86 mg/dL , 尿酸: 7.6 mg/dL , 赤血球: $330 \text{ 万}/\mu\text{L}$, 白血球数: $8430/\mu\text{L}$, AST: 18 U/L , ALT: 9 U/L , クレアチニンクリアラン

Fig. 6. Correlation between Serum Concentration of Oxipurinol ($\mu\text{g/mL}$) and Uric Acid (mg/dL).

スは、 12.9mL/min であった。ただちにアロプリノールを2日間中止後 100mg/day で再開し、2カ月後の血清オキシプリノール濃度は $20.5\mu\text{g/mL}$ （血清クレアチニン： 5.1mg/dL ，BUN： 77mg/dL ，尿酸： 8.1mg/dL ）であった。Handeらは、紅斑、剥脱性皮膚炎などの皮膚障害が血清クレアチニン $1.8\sim 7.9\text{mg/dL}$ の患者に、アロプリノール $200\sim 300\text{mg/day}$ を1～2週間投与後に発症したと報告している⁴⁾。また、汎血球減少、再生不良性貧血などの血液障害が血清クレアチニン $1.9\sim 6.9\text{mg/dL}$ の患者に、アロプリノール $50\sim 200\text{mg/day}$ を2カ月～6カ月投与後に発症したとの報告もある⁹⁻¹³⁾。しかし、今回対象とした至適血中濃度域を超える症例においてはオキシプリノールの蓄積が原因と考えられる皮膚障害（発疹、紅斑、剥脱性皮膚炎等）肝機能障害、汎血球減少などの副作用の発現は認められなかった。このことは、副作用の発現は血清オキシプリノール濃度だけが原因ではないとの池田らの報告と一致する¹⁴⁾。

一方、オキシプリノールは腎排泄型の代謝物であり、腎機能低下患者において血清オキシプリノールの蓄積が原因と考えられる重篤な副作用が多く報告されている。このオキシプリノールの蓄積による副作用を防止するため、Hande、細谷らは腎機能別のアロプリノール投与指針を提唱している。

Handeらは、腎機能正常症例に基づいたCcrから血清オキシプリノールを予測しアロプリノール投与量指針を提唱している。

細谷らの投与指針は経験的に確立されたものと推定される。

しかし、これらの指針にはかなりの違いがある。たとえばA群（ $\text{Ccr}\leq 30\text{mL/min}$ ）の患者では、Hande、細谷での投与量はそれぞれ 100mg/day 、 50mg/day となり2倍の違いがある。そこで、オキシプリノールクリアランスについて検討した。

オキシプリノールクリアランスは、アロプリノールがすべて吸収され、ただちにオキシプリノールに変換すると仮定して算出されたものであるが、Fig. 5から正常な腎機能の場合、オキシプリノールクリアランスは約 15mL/min と推定され、Elion¹⁵⁾らの報告とほぼ一致した。投与量が異なる原因がオキシプリノールクリアランス以外にある可能性が示唆された。

Fig. 6から、尿酸値と至適血清オキシプリノール濃度には相関性がない。このため、尿酸値だけを指標にしてアロプリノール投与量を設定すると、血清オキシプリノール濃度が上昇し、副作用が起こる可能性が高くなることが示唆された。

Fig. 2の結果から、至適血清オキシプリノール濃度を $4.7\sim 15.2\mu\text{g/mL}$ とし、体重 60kg の患者におけるアロプリノールの至適投与量について検討を行った。A群（ $\text{Ccr}\leq 30\text{mL/min}$ ）、B群（ $30\text{mL/min}<\text{Ccr}\leq 50\text{mL/min}$ ）、C群（ $\text{Ccr}< 50\text{mL/min}$ ）各群の回帰直線をもとに、アロプリノール投与量をA群 50mg/day 、B群 100mg/day 、C群 200mg/day とした場合の予測血清オキシプリノール濃度を計算すると、それぞれ $7.4\mu\text{g/mL}$ 、 $7.7\mu\text{g/mL}$ 、 $11.7\mu\text{g/mL}$ であり、すべて至適血中濃度域に入った。しかし、C群（ $\text{Ccr}\geq 50\text{mL/min}$ ）の患者にアロプリノール 300mg/day 投与した場合の予測血清オキシプリノール濃度

は、 $16.5 \mu\text{g/mL}$ と至適血中濃度を超える可能性が示唆された。

以上のことから、Hande より細谷らの投与指針の方が適していると考えられる。しかし C 群 ($\text{Ccr} > 50 \text{ mL/min}$) の患者において 300 mg/day 投与した場合、血清オキシプリンノール濃度が至適血中濃度域を超える可能性があるためアロプリノール 1 日 $100 \sim 200 \text{ mg}$ の服用量で開始し、治療効果が十分得られない場合、尿酸値、副作用等に注意しながら、 300 mg まで増量するのが最適な投与方法と考えられる。事実、対象とした 101 例のうち 95 例 (94.06%) が 1 日 $50 \sim 200 \text{ mg}$ の投与で、 300 mg 投与例は 6 例 (5.94%) と少なく全般的に適切な投与量であったと考えられる。

高尿酸血症は、虚血性心疾患・脳血管障害の危険因子と考えられており、循環器疾患を併発している腎機能低下患者では、尿酸排泄促進剤より尿酸生成阻害剤のアロプリノールを長期間服用する人が多い。現在、オキシプリンノールの至適血中濃度および副作用の発生機序は十分解明されていないが、体内でのオキシプリンノールの蓄積が原因と考えられる副作用報告が多くあることから、副作用を防止するため、特に腎機能低下患者への投与については慎重に行うべきであり、今後腎機能に基づいたより細かな投与指針の確立が望まれる。

引用文献

- 1) 細谷龍男, 市田公美, 田部晃, 酒井紀, 高尿酸血症の治療に関する研究, Allopurinol, Oxipurinol の体内動態と薬効, リウマチ, **31**, 28-35(1991).
- 2) G.B. Elion, A. Kovensky, G.H. Hitchings, Metabolic studies of Allopurinol, an Inhibition of Xanthine oxidase, *Biochem. Pharmacol.*, **15**, 863-880(1966).
- 3) K.R. Hande, E. Reed, B. Chabner, Allopurinol kinetics, *Clin. Pharmacol Ther.*, **23**, 598-605(1978).
- 4) K.R. Hande, R.M. Noone, W.J. Stone, Severe Allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency, *Am. J. Med.*, **76**, 47-56(1984).
- 5) 細谷龍男, “腎機能と尿酸コントロール” ファーマインターナショナル, 東京, 1998, p.34.
- 6) 宮崎亀, 松永義正, 橋本昌久, 高速液体クロマトグラフィーによるアロプリノール, オキシプリンノールと関連プリン体, ピリミジン体の同時定量法, 医学のあゆみ, **122**, 129-133(1982).
- 7) H.A. Simmonds, J.S. Cameron, G.S. Morris, P.M. Davies, Allopurinol in renal failure and the tumor lysis syndrome, *Clinica. Chim. Acta.*, **160**, 189-195(1986).
- 8) G.P. Rodan, J.A. Robin, S.F. Tolchin, G.B. Elion, Allopurinol and gouty hyperuricemia, Efficacy of single daily dose, *JAMA*, **231**, 1143-1147(1975).
- 9) 田部晃, 林知子, 市田公美, 細谷龍男, 酒井紀, Allopurinol によると思われる骨髄抑制をきたした慢性腎不全の 1 例, プリン・ピリミジン代謝, **16**, 23-30(1992).
- 10) 岡藤浩一郎, 篠原健次, 腎不全時に投与された Allopurinol が発症の原因と考えられた再生不良性貧血の 1 例, 臨床血液, **31**, 85-88(1990).
- 11) K. Matsushita, K. Ikegami, H. Fukui, Aplastic anemia in a patient with end-stage renal disease caused by Allopurinol, *Nippon Jinzo Gakkai Shi*, **27**, 1333-1337(1985).
- 12) 大野岩男, 石田裕一郎, 細谷龍男, 小林正之, 酒井紀, Allopurinol 投与により再生不良性貧血を呈した慢性腎不全の 1 例, リウマチ, **30**, 281-286(1990).
- 13) K. Shinohara, K. Okatsuji, H. Ayame, Aplastic anemia caused by Allopurinol in renal insufficiency, *Am. J. Hematol.*, **35**, 68(1990).
- 14) 池田齊, 市田公美, 細谷龍男, 酒井紀, Allopurinol の副作用に関する研究, プリン・ピリミジン代謝, **13**, 96-105(1990).
- 15) G.B. Elion, T.F. Yu, A.B. Gutman, G.H. Hitchings, Renal clearance of Oxipurinol, the chief metabolite of Allopurinol, *Am. J. Med.*, **45**, 69-77(1968).