

## 1

ARBの変更で  
尿酸値が上昇したのはなぜ？

1月某日。曇り、9℃。日本列島の上空にはここ数日、寒波が居座っている。明日は九州でも雪が降るらしい。僕は普段ソクラテス会に頑張っけて着いてきているケンシロウとあゆみさんへのささやかなお年玉として（というか僕が寒さに耐えかねて）、休憩室に最強アイテムを投入した。1つは電気カーペット。もう1つは……。

「コタツ最高ツね」。ケンシロウは僕の左側に陣取る。

「そして、コタツにはみかんですよね」。あゆみさんは僕の右側に。

空いている一角にはタブレット端末や今日のために用意した資料を積んで、ちょっと狭いが準備は万端。新春ソクラテス会を早速始めていこう。

今日のテーマはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）。何やらARBに関してあゆみさんから質問があるということなので、それに答える形で進めていくことになっていた。

**「まずはこの症例です。Tさん、あの元気なおじちゃんです。血圧の薬が変わってから、尿酸が上がったらしく、『薬の副作用じゃないの？』って言うんです。アルコールも控えているし、薬が変わった以外に、心当たりがないって」**

あゆみさんがスマホでオルメテック（一般名オルメサルタンメドキシミル）の添付文書を読み出している。「私はそのとき、またまたあ〜って信用してなかったんですけど、添付文書にはあるんですよ！」

オルメテックの添付文書「その他の副作用」には、「0.1～0.5%未満：CK（CPK）上昇、血清カリウム上昇、尿酸上昇、

全身倦怠感、咳嗽」と書かれている。

Tさんの薬歴を確認する。どれどれ。血圧は160mmHgと高かったが今では良好。ニューロタン（ロサルタンカリウム）50mgからオルメテック40mgに変更になって2カ月くらい。以前の尿酸値は7.2mg/dLだったのに、現在は8.0mg/dLあると。確かにARBの変更による影響が疑わしい。

「やっぱりですか。Tさん、お見事ですネ」

いやいや、お見事なのは、Tさんじゃなくてロサルタンだ。

「ユウさん、何言ってるんですか？」

……ゴホン。大ヒントのつもりだったのだが、あゆみさんには伝わらなかったようだ。

尿酸値が上昇したのは、オルメサルタンの副作用ではない。話は逆で、ロサルタンには尿酸低下作用があって、オルメサルタンにはそれが無い。結果、ARBを変更したことで尿酸値が上昇してきた。そう考える方が自然だろう。

尿酸低下効果のあるARBとして、ロサルタンのエビデンスが集積されつつあり、日本高血圧学会『高血圧治療ガイドライン2014』でも言及されている。ロサルタンの尿酸低下作用は、平均0.7mg/dL下げるとされている。また、その効果は用量依存的で、尿酸値7mg/dL以上の患者において、1日量が25mgでは0.32mg/dL、50mgでは0.77mg/dL、100mgでは1.25mg/dL低下させたという報告もある（健康成人日本人男性24例を対象、ロサルタン単回投与4時間後に血清尿酸値の変化を測定した<sup>1)</sup>）。

「結構下げますね！これは無視できない感じっすね」。ケンシロウも声を上げる。

その作用機序を説明するに当たり、尿酸の排泄の仕組みを押さえておきたい。

食事由来や体内で産生されたプリン体は、主に肝臓において、キサンチン酸化還元酵素（XOR）で代謝され、最終的に尿酸に変換される<sup>2)</sup>。最終産物である尿酸の3分の1は腸管から、残りの3分の2が腎臓から排泄される<sup>3)</sup>。日本人の高尿酸血症はこの尿酸排泄低下型のタイプが多いといわれている。

尿酸は親水性の物質であり、脂質でできた細胞膜を通過することができない。そのためトランスポーターと呼ばれる膜蛋白質の働きを利用する<sup>4)</sup>。腎臓に運ばれた尿酸は糸球体濾過を受けた後、近位尿管にて尿酸トランスポーターURAT1

1) Eur J Clin Pharmacol. 1992;42:333-5.

2) この過程をブロックするのが、XOR阻害薬のアロプリノール（商品名ザイロリック他）やフェブキソスタット（フェブリック他）、トピロキシスタット（ウリアデック他）である（421ページ参照）。

3) 腎臓から尿酸の排泄を促進するのが、ベンズプロマロン（ユリノーム他）である。

4) トランスポーターについては6月（79ページ）参照

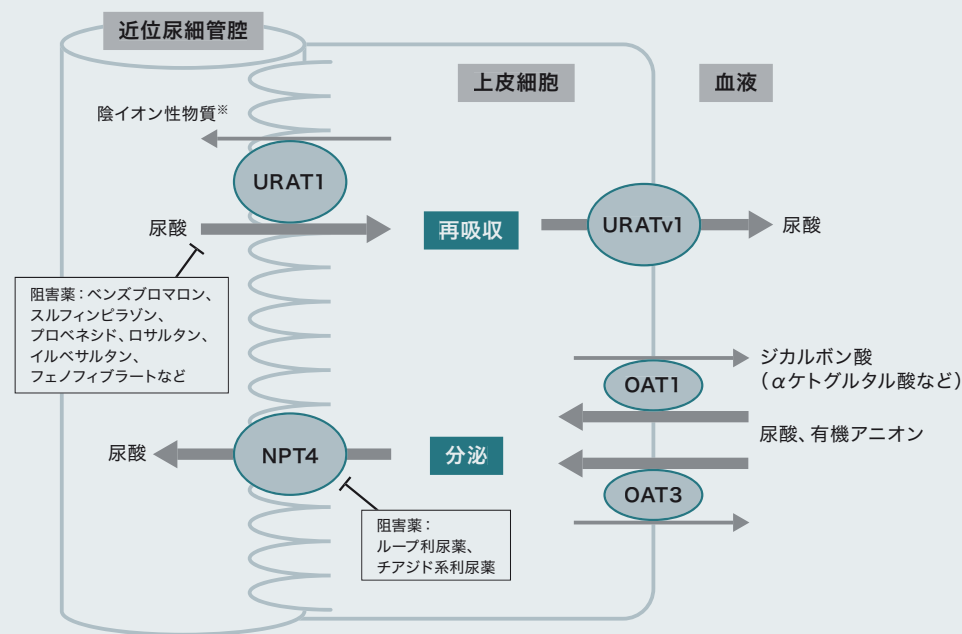
を介して管腔側から再吸収される。また同時に、尿酸トランスポーターURATv1を介して血管側へ分泌もされる。その結果、糸球体濾過量の約1割が尿中に排泄される。ベンズプロマロン（商品名ユリノーム他）は先のURAT1を阻害することで、尿酸の再吸収を抑え、尿酸の排泄を促進させる（in vitroでURATv1阻害作用も確認されている）。

そしてロサルタンも、URAT1を阻害することで、尿酸の排泄を促進させることが臨床的にも明らかになっている。つまりロサルタンはベンズプロマロンと同じURAT1阻害薬であるわけだ（図1）。その強度はベンズプロマロンには遠く及ばないが、プロベネシド（ベネシッド）には引けを取らないことが動物実験で示されている<sup>5)</sup>。

「『ニューロタンはURAT1阻害薬』…っと。他のARBにはこの効果はないんですか？」あゆみさんはメモを取りながら質問を続ける。

5) 生化学2004;76:101-10、  
J Biol Chem.2008;  
283:26834-8.

図1 近位尿管におけるトランスポーターを介した尿酸輸送モデル



※モノカルボン酸（尿酸、低濃度サリチル酸など）、芳香族カルボン酸（ピラジンカルボン酸の活性型、ニコチン酸など）  
(杉山正康編著『新版 薬の相互作用としくみ』(日経BP社、2016) p.169より引用  
原著はNature.2002;417:447-52、J Biol Chem.2010;285:35123-32.)

日本痛風・核酸代謝学会による『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版』（2012年追補ダイジェスト版）では、降圧薬が血清尿酸値に及ぼす影響について紹介している（表1）。ここでは、尿酸値を下降させるARBはロサルタンのみとなっている。

しかし実は、イルベサルタン（アバプロ、イルベタン）もURAT1およびURATv1を阻害するという報告がある<sup>6)</sup>。ただし、イルベサルタンの臨床での尿酸値低下作用については研究によって相違があり、見解が分かれている。イルベサルタン150～300mg/日を投与した海外の臨床試験<sup>7)</sup>や、70%以上の患者に承認用量上限である200mg/日を長期投与した日本の研究<sup>8)</sup>などでは尿酸値の有意な低下が認められていることから、尿酸排泄効果を得るためには高用量の服用が必要といえそうだ。

「へえ～、同じARBでもちょっと違うんですね～」とあゆみさん。「次の質問いいですか。次もARB関連といえばそうなんですけど……」

6) J Pharmacol Sci. 2010;114:115-8.  
7) Nefrologia.2008;28: 56-60.  
8) 血圧 2011;18:1108-16.

表1 降圧薬が血清尿酸値に及ぼす影響

| 薬効分類               | 血清尿酸値に及ぼす影響 |
|--------------------|-------------|
| ロサルタン              | 下降          |
| ロサルタン以外のARB        | 不変          |
| ACE阻害薬             | 下降ないしは不変    |
| カルシウム拮抗薬           | 下降ないしは不変    |
| メチルドパ              | 不変          |
| α <sub>1</sub> 遮断薬 | 下降ないしは不変    |
| β遮断薬               | 上昇          |
| αβ遮断薬              | 上昇          |
| ループ利尿薬             | 上昇          |
| サイアザイド系利尿薬         | 上昇          |
| ARB/サイアザイド系利尿薬配合薬  | 上昇ないしは不変    |

(『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版』[2012年追補ダイジェスト版]より引用、一部改変)