

## Q 降圧作用を有する尿酸降下薬はあるのでしょうか？

### A

古典的な尿酸降下薬であるアロプリノールとベンズプロマロンの薬剤添付文書にはその効能、効果として「下記の場合における高尿酸血症の是正。痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症」と記載されている。読みようによってはこれら薬剤は高血圧症に対して適応されて降圧作用も有しているような印象を与えかねない。アロプリノールはプリン代謝経路の最終段階に働くキサンチン酸化還元酵素(xanthine oxidoreductase; XOR)の阻害薬で尿酸生成抑制薬に分類され、ベンズプロマロンは腎近位尿管の尿管腔に発現して尿酸の再吸収を担っている尿酸トランスporter (URAT1)の阻害薬で尿酸排泄促進薬に分類される。これら薬剤は尿酸降下薬として開発されたものであり、アロプリノールは1964年から世界各国で、ベンズプロマロンは1972年から主として欧州と東南アジアで広く使用されてきたが、副次効果として降圧作用を認めたとする報告はみあたらなかった。ところが、2001年に米国のJohnsonらのグループがウリカーゼ阻害薬であるオキソニン酸を少量投与して作成した高尿酸血症モデルラットは高血圧を発症するが、あらかじめアロプ

リノールやbenziodarone(尿酸排泄促進薬)で高尿酸血症を是正しておくことと高血圧の発症が防止されることを見出した(図1)<sup>1)</sup>。モデル動物における高血圧発症機序として、血清尿酸値の高値が傍糸球体装置におけるレニンの増加と緻密斑における一酸化窒素合成酵素I (NOS I)発現の低下を引き起こすことが想定されている<sup>2)</sup>。同じグループのFeigらは新規に診断された血清尿酸値6 mg/dL以上の思春期(11~17歳)未治療高血圧患者30例を対象に、アロプリノール400mg投与群15例とプラセボ群15例にランダムに割り付けた4週間間隔の交叉比較試験を実施し、アロプリノール投与群では24時間平均収縮期血圧が有意に6.3mmHg低下することを報告した(図2)<sup>3)</sup>。高尿酸血症が高血圧を発症させるという衝撃的なモデル動物の研究結果を皮切りにJohnsonらのグループ以外にもアロプリノールによる降圧効果を認めたという臨床研究が報告されるようになり、アロプリノールによる血圧への影響が検討されている論文10件(総数738人)を再検討したメタ解析では、アロプリノール投与群では収縮期血圧が3.3mmHg、拡張期血圧が1.3mmHg低

下することが示されている<sup>4)</sup>。XOR阻害薬であるアロプリノールもURAT1阻害薬の尿酸排泄促進薬もいずれもモデル動物における高血圧を抑制するが、ヒトでの検討はXOR阻害薬に限られており尿酸排泄促進薬によって降圧が得られたという報告はないようである。XOR阻害薬では尿酸の生成が抑えられることと同時に活性酸素の発生を抑制する。XOR阻害薬は活性酸素抑制によって血管内皮機能を改善させることがわかっており<sup>5)</sup>、アロプリノールによる降圧作用も活性酸素抑制による内皮機能改善効果を介して現れているのかもしれない。いずれにしてもアロプリノールはわずかに血圧を下げる作用を有するようであるが、降圧薬として使用するにはその作用は弱いといわざるをえない。

### 文 献

- 1) Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001; **38**: 1101-6.
- 2) Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hyper-*