

アロプリノールを飲む男

昨年までは契約していた薬局に来る薬学部の実務実習生に薬局からの依頼を受けて調剤報酬の講義をしていたのですが、今年からそれが無くなり、かかりつけにしている薬局の実習生に本当の患者として接しています。県外の薬系大学にいる学生も故郷に戻って実務実習をする学生もいますが、学生個々に個性や能力の違いが見られ対応も大変だという感想も担当薬剤師から聞かれます。最近では様々な名称が付いているハラスメントですが、学生実習でも実習担当者や事務職員を含むその他の職員から受けるハラスメント報告があるようです。また逆にと言えるか分かりませんがイイ加減でも調剤報酬の算定は可能だと教えるという薬剤師もいて実務実習生が困惑する例も報告されています。学校で教える理想と現場は違うと言えればそれまでですが、少なくとも調剤報酬は国が求める薬局薬剤師の方向性を示しているなのでその方向性は教えるべきだと思います。最近では様々な形での評価制度があり前記の学生からの報告もその一環なのかもしれません。私も1年のうち3日間だけですが薬学部の非常勤講師をしていますが、それにも受講学生による評価システムがあります。薬剤師による患者さん対応は外部に対してですが、実務実習生は内部にいて薬剤師の本音を聞ける立場にいたので薬剤師ばかりでなく事務職員も常に見られているという気持ちで接しなければいけないということになります。しかし、実習生がいようがいなかろうが普段から基本的な業務をできるように心がけたいものです。さて今回の話題は本ニュース No208(2017年)、No318(2020年)で取り上げたキササンチンオキシダーゼ阻害薬の話になります。

1) キサンチンオキシダーゼ阻害薬の種類

以前の復習になりますがアロプリノール、フェブキソスタット、トピロキスタットの3種類があり、6年半前からこの分野の新薬は登場していません。この中でアロプリノールがプリン骨格型で他の2剤は非プリン骨格型でした。作用機序は**アロプリノール**がキササンチンオキシダーゼの活性中心のモリブデン(Mo^{6+})と結合するのに対して、**フェブキソスタット**は活性中心のモリブデンとは結合せず活性中心周辺にあるアミノ酸と結合することで酵素活性を阻害し、**トピロキスタット**はアロプリノールとフェブキソスタットの両方の作用をもつハイブリット型でした。

2) アロプリノールを飲む男

薬剤師の69歳男性A氏がある薬局にいる実務実習生の前に本当の患者の立場で登場し、ここも質問すればよいのでは?とか締め言葉はどうしますか?などなど質疑応答しながら対応していたのですが、その時に思い起こした内容になります。

今から約25年前の6月の早朝、片足の親指の付け根に違和感をおぼえ、それが痛みとなりさらに激痛(驚くほど典型的な痛風症状です)となったため勤務先の病院整形外科を受診。患部は赤く腫れ上がり、即、痛風と診断され、まずNSAIDsで痛みが治まった頃に飲むようにアロプリノール1回100mgを1日2回で処方されました。その後も初回ほどではないにしろ痛風発作類似の症状もありましたが次第に治まり、途中から100mgを1日1回に減量されて(減量時期は不明)、今に至っています。直近の尿酸値は**5.7**mg/dL(基準値3.2~7.7)で、この数年も基準値(3.2~7.7)の検査で**5.9~6.9**mg/dL、基準値(3.6~7.0)の検査で**5.7~6.1**mg/dLと基準値内をキープしています。

☛上記のように基準値上限を**7.7mg/dL**としている施設もありますが、「高尿酸血症・痛風の

治療ガイドライン(2019年)」では血清尿酸値**7.0mg/dL**を超える値を高尿酸血症と定義していますし、一般的にはこの数値が上限として利用されていると思います。しかし大きな病院でも病院独自で基準値範囲が違っている場合があるため、患者さんの解釈も異なり薬剤師としても各施設の基準値の上限値を意識して患者さんと対話する必要があると思われます。

3) アロプリノールの作用機序の特徴

本ニュース208号では「山本雄一郎著：薬局で使える実践薬学2017年」を基に作用機序を説明しましたが再掲すると以下のようになります。

1. **アロプリノール**は酸化型キサンチンオキシダーゼの Mo^{6+} と結合する。
2. 結合すると同時にアロプリノールは酸化されて**オキシプリノール**に変換される。
3. オキシプリノールは還元型となったキサンチンオキシダーゼの Mo^{4+} と共有結合してキサンチンが活性中心に近づけないようにして尿酸に変化できないようにする(☛血清尿酸値が下がる)。
4. その後、3時間程度で還元型キサンチンオキシダーゼの Mo^{4+} の半分が Mo^{6+} へと**再酸化**される(**半減期2~3時間**)。しかしオキシプリノールは酸化型の Mo^{6+} とは結合できないためキサンチンオキシダーゼから離れてしまう(☛代わりにキサンチンが活性中心に入れるようになり尿酸への変化が可能になり血中の尿酸値が上がる)。
5. **オキシプリノール**の血中濃度**半減期は17時間**と長いですが、酸化型に変化したキサンチンオキシダーゼ(Mo^{6+})とは結合できないため、血中に長く残っていても効果を発揮できない。
6. オキシプリノールと還元型キサンチンオキシダーゼをなるべく長く結合させておくために理論上はアロプリノールをできるだけ**頻繁に服用**した方がより効果が出てくると言える。
 - ☛添付文書では**1日2~3回**となっています。理論上は1日量を同じにして1日4回にした方がより効果的となりますが、臨床的には1日2~3回で十分に効果があったと考えられます。
 - ☛通常、尿中のプリン体は主に尿酸ですがアロプリノール投与中はヒポキサンチンとキサンチンと尿酸が尿中に存在します。そして溶解度の違いによりヒポキサンチンとキサンチンは特に組織沈着を起こすことなく排泄されます(「グッドマンギルマン薬理書第11版887p」より)。

4) 1日1回アロプリノール投与の効果は

A氏は現在アロプリノール1回100mgを1日1回朝食後に服用しています。この数年は検査値も基準内に収まっていることも分かっています。アロプリノールの最高血中濃度到達時間は2.1時間、血中濃度半減期は1.6時間ですから投与後10時間後(2+1.6×5)には薬効を期待できないレベルまで血中濃度は下がっています。一方、還元型キサンチンオキシダーゼ(Mo^{4+})が再酸化される半減期は2~3時間でしたから、10~15時間後にはほとんどが酸化型キサンチンオキシダーゼ(Mo^{6+})に入れ替わっていると考えられます。つまり薬の恩恵を受けていない時間が**半日**近くもあるのが1日1回の投与方法と考えてよいのではないのでしょうか？低用量での1日1回投与でも尿酸値が基準値内の低め目の値を保っているとしたらポリファーマシー対策の一環でアロプリノール錠の廃薬の一つの目安に使えられると思いますが、A氏の場合は「薬を飲んでいるから尿酸値が下がっていると思うから止めない方がいいんじゃないかな」と主治医から言われ続けています。A氏自身は理論上の仮説が正しいと思いつつも痛風発作の激痛を二度と体験したくないと思っているので勝手に薬を止めるには至っていないようです。ただA氏は1日1回より1日2回の方がより効果的かどうかを確認するために100mg錠を半切して50mgにして1日量は変えずに1日2回服用で試した時期がありました。しかし、血液検査が半年に1回程度と期間があくので途中で面倒になって止めたそうです。血圧のように直ぐに血圧計で結果が分かる薬でない自分では試しようがないと痛感したそうです。

さて、皆さんの周囲にアロプリノール1日1回投与の患者さんは多くおられますか？ (終わり)