

第17回 日本臨床薬理学会 1996年11月1～2日 東京・京王プラザホテル

## 血中オキシプリノール濃度の測定法の検討と腎機能低下患者への臨床応用

田中聖人\*<sup>1</sup> 西川三喜男\*<sup>1</sup> 名倉弘明\*<sup>1</sup>  
橋本久邦\*<sup>1</sup> 米村克彦\*<sup>2</sup> 菱田明\*<sup>2</sup>

### 【目的】

尿酸生成阻害薬であるアロプリノール(以下Allo)は、痛風及び高尿酸血症に対して多くの患者に使用されているが、腎機能低下に伴う二次性高尿酸血症に対しても使用されている。しかしその活性代謝産物であるオキシプリノール(以下Oxi)は、代謝を受けず尿中に排泄されるため腎機能低下症例においては排泄の遅延、血中濃度の上昇が認められ、Oxiの血中濃度の上昇と副作用の出現頻度との間には関係があるとの報告も見られる<sup>1)</sup>。今回我々は、Allo及びOxiの血清中濃度の測定方法と、腎機能障害をもつ患者の血中Oxi濃度の測定と、血中Oxi濃度と腎機能との相関について検討を行った。

### 【方法】

#### I. 血清中Allo及びOxiの測定方法

分離した血清0.8mlに水0.2mlを加えミキシングし、その全量を限外濾過キットであるセントリフリーを用い3500回転、20分にて遠心分離を行う。その後、濾液を除粒子フィルター(孔径0.45 $\mu$ m、直径4mm)に通し、その50 $\mu$ lをHPLCに注入する。HPLCの条件として、移動層は0.05M酢酸アンモニウム(pH5.07)を使用し、測定波長は254nm、流速は1.0ml/minにて行う。測定方法に関し以下の項目を検討した。

1. 試料の前処理の是非
2. 血清中の夾雑物の影響
3. 検量線 絶対検量線法にて行う。  
Allo(0.375~6 $\mu$ g/ml)、Oxi(1.25~20 $\mu$ g/ml)  
上記範囲内での5点につき検討
4. 再現性 Allo(0.75、6 $\mu$ g/ml)、  
Oxi(1.25、20 $\mu$ g/ml)の2水準で検討(n=5)
5. 回収率 Oxi(5、10 $\mu$ g/ml)の2水準で検討(n=5)
6. 临床上使用の可否

#### II. 対象

当院腎臓内科にて、腎機能の低下した患者でAlloを一週間以上継続投与している患者を対象とした。全13例中、男性11例、女性2例、平均年齢は48.5歳、測定時の平均尿酸値は男性が7.54mg/dl、女性が6.15mg/dlであった。Alloの投与量はいずれも測定時100mg/D連日投与で、投与日数は7日から半年であった。また同時にBUN、血清クレアチニン(以下Cr)、クレアチニンクリアランス(以下Ccr)、ヘマトクリット、を測定した。測定時期は服用直前値(以下T<sub>0</sub>)と、服用3から5時間後(以下T<sub>3-5</sub>)の可能な限り2点とした。なおAlloの血中濃度は投与後速やかに代謝されるのでそのほとんどが検出限界以下であった為、血中Oxi濃度の測定結果と腎機能との相関についてのみ検討を行った。

### 【結果】

1. 試料の前処理及び血清中の影響。  
試料の前処理にセントリフリーを用いることで、短時間にてクリーンアップを行うことが可能であった。Allo及びOxiのRTはそれぞれ6.4、5.7分と、ブランクの

\*1 浜松医科大学医学部附属病院薬劑部  
〒431-31 浜松市半田町 3600

\*2 浜松医科大学第一内科

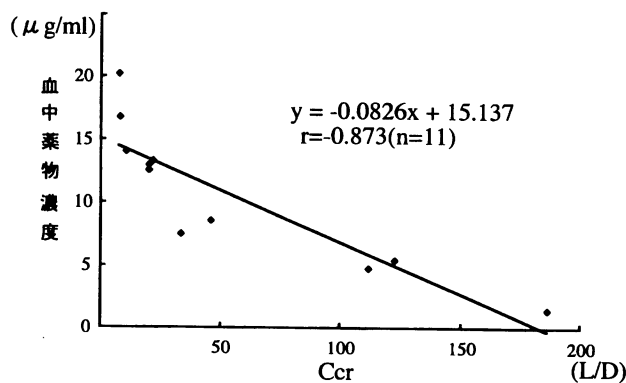


Fig. Ccrと血中Oxi濃度

夾雑物に影響を受けないことが確認され、患者の試料からもAllo及びOxiを確認することができた。

## 2. 血中Allo及びOxiの検量線

血中Allo及びOxiにおける検量線での相関係数はAlloで1.000、Oxiで0.999と高い直線性を示した。

## 3. 再現性

Alloでは0.75 μg/mlでのCVが5.50%、6 μg/mlで3.40%、Oxiでは1.25 μg/mlで5.97%、20 μg/mlで2.17%と変動係数はいずれも6%以下と良好であった。

## 4. Oxi回収率

平均86%であった。

## 5. 血中Oxi濃度の測定結果

血中Oxi濃度におけるトワフ値の平均と標準偏差は10.73 ± 5.64 μg/ml (1.47 ~ 20.29 μg/ml)、ピク値は12.36 ± 5.76 μg/ml (4.48 ~ 24.09 μg/ml)であった。またCcrが8.07L/Dの患者でトワフ値16.83 μg/ml、7.54L/Dの患者で20.29 μg/mlと非常に高い濃度を認めた。

## 6. 血中Oxi濃度と腎機能との相関 (n=11)

血中Oxiと患者のCcrとの間に有意な負の相関 ( $r = -0.873$ ,  $p < 0.01$ ) を認めた (Fig)。またBUNとは  $r = 0.958$ 、Crとは  $r = 0.846$  でありいずれも有意な相関を認めた ( $p < 0.01$ )。

### 【考察】

今回の測定試料であるAllo及びOxiは血清蛋白とほとんど結合しないことが知られており<sup>2)</sup>、除蛋白法としてセトリリーを用いることは短時間に試料の

クレンジングを行う上で非常に有用と考えられた。また以上の結果よりHPLCによる本測定法は、臨床応用に精度及び簡便性において十分有用であると判明した。

血中Oxi濃度と腎機能との相関については、BUN、Cr、Ccrともに有意な相関を認めたが、BUNについては蛋白摂取量の違い、Crについては筋肉量や利尿剤使用の有無などによって影響を受けることより、蓄尿が正しく行われてさえいればCcrを指標にすべきと考えられる。よって、今回の測定結果より腎機能障害を持つ患者でのAlloの投与設計にCcrが指標となることが示唆された。

### 【参考文献】

- 1) Simmonds, H. A., et al.: Allopurinol in renal failure and the tumor lysis syndrome. Clin. Chem. Acta, 160 : 189-195 (1986)
- 2) J. X. Vries, et al.: Simultaneous determination of allopurinol and oxipurinol in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography. Arzneim.-Forsch./Drug Res., 43(II) : 1072-1075 (1993)