

高尿酸血症が薬物の消化管吸収に及ぼす影響

○松田 達馬¹, 安田 京平¹, 福島 恵造¹, 伊藤 由佳子¹, 杉岡 信幸¹, 高田 寛治¹
(¹京都薬大)

【目的】我々は腎移植症例の臨床的検討において、シクロスポリン (CyA) の吸収不良に尿酸値の上昇が関与していることを見出した。また、高尿酸血症モデルラット (HU ラット) においても同様にバイオアベイラビリティの低下が認められた。尿酸は強力な生体内抗酸化作用を有する物質であり、酸化ストレスに対し、生体内防御として血中尿酸値が増加し、腸管内への尿酸排泄も増加することが報告されている。一方で、酸化ストレスにより生成される過酸化脂質は CYP による酸化的代謝能を減じるとの報告がある。本研究では腸管に分泌される尿酸の抗酸化作用に着目し、尿酸が薬物の消化管吸収に及ぼす影響について詳細に検討した。

【方法】Control 及び HU ラットについて、小腸上皮細胞中における過酸化脂質生成量を、チオバルビツール (TBA) 反応により調べ、さらに腸管への尿酸排泄量を測定した。また、CyA、CYP3A の特異的基質であるミダゾラム (MDZ) の *in vitro* 代謝実験を行った。さらに、ラットに CyA または MDZ を尿酸、もしくは同量の生理食塩水とともに腸管ループ内投与し、その小腸における吸収量を調べた。

【結果・考察】HU ラットにおいて、小腸上皮細胞ホモジネート中の過酸化脂質量は有意に減少し、小腸ミクロソームにおける CyA と MDZ の代謝能は有意に増加した。また、腸管への尿酸排泄量は有意に増加した。一方で、小腸からの CyA と MDZ の吸収量は、尿酸を小腸内に添加した場合において有意に減少した。以上より、腸管に排泄された尿酸の抗酸化作用が、小腸上皮の酵素活性を阻害する過酸化脂質の産生を減少させ、小腸 CYP3A 活性を酸化ストレスから保護することにより、結果として小腸における薬物の吸収が低下したと考えられる。