

腎機能障害を合併する痛風・高尿酸血症症例における アロプリノール・ベンズブロマロン併用療法の有用性 —オキシプリノール動態の検討から—

大野岩男* 岡部英明 山口雄一郎 西川 元
上竹大二郎 疋田美穂 五味秀穂 市田公美**
細谷龍男*

Usefulness of combination treatment using allopurinol and benzbromarone for gout and hyperuricemia
accompanying renal dysfunction : kinetic analysis of oxypurinol

Iwao OHNO*, Hideaki OKABE, Yuichiro YAMAGUCHI, Hajime SAIKAWA, Daijiro UETAKE, Miho HIKITA,
Hideho GOMI, Kimiyoshi ICHIDA**, and Tatsuo HOSOYA*

*Division of Kidney and Hypertension, Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine,

**Department of Pathophysiology, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, Tokyo, Japan

要 旨

腎機能障害のある痛風・高尿酸血症において、アロプリノール・ベンズブロマロン併用療法がアロプリノール単独療法に比較して有用であるか否かの検討を行った。

対象は、アロプリノール単独またはアロプリノールとベンズブロマロン併用の尿酸降下療法を受けており、血清尿酸値が安定している外来通院中の痛風・高尿酸血症男性症例 45 例である。この 45 例を、尿酸降下療法が単独療法か併用療法か、およびクレアチニンクリアランス(Ccr)の程度により 4 群(A 群 : single treatment, normofunction, B 群 : single treatment, hypofunction, C 群 : combined treatment, normofunction, D 群 : combined treatment, hypofunction)に分割し検討した。

4 群間の血清尿酸値には差異を認めなかった。尿酸クリアランス(CUA), 1 日尿中尿酸排泄量(UUAV)は C 群において他群に比し有意な高値を示したが、尿酸排泄分画(FEUA)には 4 群間に差異はみられなかった。アロプリノール使用量は D 群において A 群, B 群に比較して有意に低下していた。血清オキシプリノール濃度は C 群において B 群と比較して有意に低値を示した。オキシプリノールクリアランス(C oxypurinol)は C 群において B 群, D 群に比較して有意に高値であった。C oxypurinol, Ccr, CUA は相互に密接に相関しており、特に C oxypurinol は CUA と強く相関していた。キサンチン, ヒポキサンチンの血清濃度やクリアランスには 4 群間に有意差は認められなかった。

腎機能障害のある痛風・高尿酸血症に対するアロプリノール・ベンズブロマロン併用療法はアロプリノール単独療法に比較して、アロプリノール投与量および血清オキシプリノール濃度を減少でき、臨床的有用性が高いと考えられた。

A study was conducted to determine whether combination treatment using allopurinol and benzbromarone was more useful than single allopurinol treatment for the gout and hyperuricemia accompanying renal dysfunction.

The subjects were 45 male patients who received urate-lowering treatment and showed a stable serum urate

level. The patients were divided into four groups according to the urate-lowering treatment and creatinine clearance (Ccr) (A group : single treatment, normofunction, B group : single treatment, hypofunction, C group : combined treatment, normofunction, D group : combined treatment, hypofunction).

There were no differences in serum urate levels among the four groups. Urate clearance (CUA) and daily urinary urate excretion (UUAV) showed significantly high values in the C group, but no difference was seen in the fractional excretion of urate (FEUA) among the four groups. The dosage of allopurinol in the D group was significantly lower than in the A and B groups. Serum oxypurinol concentration in the C group was lower than that in the B group. Oxypurinol clearance (C oxypurinol) in the C group was significantly high compared with the B and D groups. There was a close correlation between C oxypurinol, Ccr, and CUA, with an especially strong correlation between C oxypurinol and CUA. There were no differences in the serum concentration and clearance of xanthine and hypoxanthine among the four groups.

Results of the study suggested that combination treatment using allopurinol and benzbromarone for the gout and hyperuricemia accompanying renal dysfunction is more useful, because a lower dose of allopurinol can be used and the serum oxypurinol concentration is reduced compared with single allopurinol treatment.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 506-512.

Key words : allopurinol, benzbromarone, oxypurinol, gout, renal dysfunction

はじめに

腎機能障害を合併する高尿酸血症の是正には、現在唯一臨床応用されている尿酸生成抑制薬であるアロプリノールが使用されている。アロプリノールの活性代謝産物であるオキシプリノールは腎排泄性であり、血中半減期が長く体内に蓄積しやすいため¹⁾、腎機能障害ではオキシプリノールの血中濃度が上昇し、皮膚粘膜症候群や汎血球減少症などの重篤な副作用が出現する可能性がある^{2,3)}と報告されている。これを回避するためには、腎機能障害合併症例にアロプリノールを使用する場合には投与量を減じる必要があり、この結果、血清尿酸値を十分に治療目標まで低下させることが困難な場合が多いのが実情である。一方、尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロンは、腎尿管での尿酸の再吸収を抑制することにより腎臓からの尿酸の排泄を促進する薬物であるため、腎機能障害合併症例では効果が減弱する。また、尿酸排泄促進薬と尿酸生成抑制薬であるアロプリノールを併用した場合、尿酸排泄促進薬によってアロプリノールの活性代謝産物であるオキシプリノールの排泄が促進され、アロプリノールの血清尿酸低下作用が減弱する可能性もある⁴⁾。これらのことから、腎機能障害を合併する高尿酸血症に対する尿酸降下療法は困難を伴っていた。

このようななか、細谷らは、中等度の腎機能障害を合併する高尿酸血症に対してベンズブロマロンとアロプリノールの併用療法は血清尿酸値を十分に低下させ、肝、腎機能障害や尿路結石などの副作用を認めなかったと報告している⁵⁾。しかし、腎機能障害を合併する高尿酸血症に対して、ベンズブロマロンとアロプリノールの併用療法がアロプリ

ノール単独療法と比較して、尿酸降下作用の有効性や薬物の副作用に密接に関連するオキシプリノールの過剰蓄積などにおいて有用性があるかについての報告はこれまでにない。そこで今回、腎機能障害を合併する高尿酸血症に対してベンズブロマロン・アロプリノール併用療法またはアロプリノール単独療法を行い、尿酸・オキシプリン代謝動態とオキシプリノール動態の観点から、腎機能障害を合併している痛風・高尿酸血症患者においてアロプリノール・ベンズブロマロン併用療法がアロプリノール単独療法に比較して有用であるか否かの retrospective な検討を行った。

対象と方法

対象は、少なくとも2年以上にわたり、アロプリノール単独またはアロプリノールとベンズブロマロン併用の尿酸降下療法を受けており、血清尿酸値が安定している当院腎臓・高血圧内科外来通院中の痛風・高尿酸血症症例 45 例であり、全例男性で、年齢は 60.8 ± 11.2 歳 (33~80 歳) である。この 45 例を、尿酸降下療法が単独療法か併用療法か、およびクレアチニンクリアランス (以下, Ccr) の程度により以下の 4 群に分割し検討した。すなわち、A 群 : 単独療法で $Ccr \geq 80$ mL/min である単独療法腎機能正常群 (single treatment, normofunction) 9 例、B 群 : 単独療法で $30 \leq Ccr < 80$ mL/min である単独療法腎機能低下群 (single treatment, hypofunction) 7 例、C 群 : 併用療法で $Ccr \geq 80$ mL/min である併用療法腎機能正常群 (combined treatment, normofunction) 17 例、D 群 : 併用療法で $30 \leq Ccr < 80$ mL/min である併用療法腎機能低下群 (combined treatment, hypofunction) 12 例、以上の 4 群である。症例の背景を Table 1

Table 1. Patients' profile

	A. Single treatment, normofunction (80≤Ccr)	B. Single treatment, hypofunction (30≤Ccr<80)	C. Combined treatment, normofunction (80≤Ccr)	D. Combined treatment, hypofunction (30≤Ccr<80)
Number of patients	9	7	17	12
Age (years)	56.2±10.0	69.0±5.2	58.4±11.6	62.9±11.9
BMI (Kg/m ²)	22.2±3.3	21.7±1.8	24.8±2.5	23.6±2.6
SBP (mmHg)	128.0±18.5	128.9±5.3	131.1±11.9	134.7±13.4
DBP (mmHg)	81.8±9.2	81.4±7.3	82.1±8.9	81.7±12.0
BUN (mg/dL)	13.8±3.2	19.9±3.7	14.4±3.3	20.6±9.6
Cr (mg/dL)	0.9±0.1	1.0±0.1	0.9±0.2	1.3±0.6*
UA (mg/dL)	5.5±0.6	5.9±0.9	5.6±1.5	5.6±0.9
AST (IU/mL)	32.3±19.5	24.0±5.3	25.6±12.2	22.0±5.4
ALT (IU/mL)	31.4±22.3	21.0±9.3	24.7±14.9	21.5±9.0
γGTP (IU/mL)	47.2±35.0	94.4±193.0	73.5±73.1	53.2±42.7
Ccr (mL/min)	104±15.1 ^{#,§}	63.0±9.0 [§]	113.7±24.4 [¶]	63.1±13.8

Ccr : creatinine clearance, BMI : body mass index, SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, BUN : blood urea nitrogen, UA : uric acid, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, γGTP : γglutamyl transpeptidase. * : p=0.0250 vs others, # : p=0.002 vs D, § : p=0.011 vs B, ¶ : p<0.0001 vs C, ¶ : p<0.0001 vs D. Data are shown as mean±SD.

に示すが、腎機能(Cr, Ccr)以外の臨床的パラメータ(年齢, BMI, 血圧, BUN, UA, AST, ALT, γGTP)には4群間に有意な差異は認めなかった。合併症として、高血圧を12例(A群:2例, B群:2例, C群:4例, D群:4例), 高脂血症を14例(A群:2例, B群:2例, C群:7例, D群:3例), 糖尿病を2例(A群:0例, B群:0例, C群:1例, D群:1例)に認めたが、食事・運動療法および薬物療法による治療にてコントロールは良好であった。全例において利尿薬, ロサルタン, フェノフィブラートなどの血清尿酸値に影響を与える薬物は使用されていなかった。また、腎機能低下を示したB, D群のなかで、基礎腎疾患が明らかであったのは慢性糸球体腎炎2例, 腎硬化症2例(この内1例は片腎症例), 痛風腎1例のみであり、いずれにおいても著明な蛋白尿・血尿や進行性の腎機能低下などの進行性腎疾患を示唆する症例は認めなかった。

クリアランス試験に関しては、時間蓄尿法による血液・尿検体より血液・尿中のクレアチニン, 尿酸およびキサンチン, ヒポキサンチン, オキシプリノール濃度を測定し, Ccr, 1日尿中尿酸排泄量(以下, UUAV), 尿酸クリアランス(以下, CUA)とキサンチンクリアランス, ヒポキサンチンクリアランスとオキシプリノールクリアランスを算出した。血清, 尿中のキサンチン, ヒポキサンチン, オキシプリノール濃度の測定はHPLCにより行った⁶⁾。また, 上記の諸検査についてインフォームド・コンセントを得て行った。

統計解析はStatView for Windows version 5.0 ソフトウェアを用いて行った。多群間の比較には分散分析, Scheffe's F検定を用い, 2変数間の相関はPearson's correlation coefficientを用いて検定した。すべてのデータは平均値±標準偏差で表わし, p<0.05を有意とした。

結 果

対象症例は、その前後の検査においてCcrが安定している症例を選んでいるので、今回の対象症例のCcr値は信頼に足りうると思われる。Table 1に示したように、各群間においてCcrは有意に異なるにもかかわらず血清クレアチニン値(Cr)にはあまり差がない(特にA群とB群)要因としては、今回の対象症例は全例男性であり性差については関係ないが、A~Dの各群に年齢において有意差こそないものの、A群の年齢が56.2±10.0歳であるのに対してB群の年齢は69.0±5.2歳とかなり高いので、血清クレアチニン値の小さな差(A群0.9±0.1 mg/dLに対してB群1.0±0.1 mg/dL)がCcrの比較的大きな差(A群104±15.1 mL/minに対してB群63.0±9.0 mL/min)に結びつく可能性もその要因の一つと考えられた。

本研究では、少なくとも2年以上にわたりアロプリノール単独療法またはアロプリノール・ベンズブロマロン併用療法のいずれかの尿酸降下療法を受けており、血清尿酸値

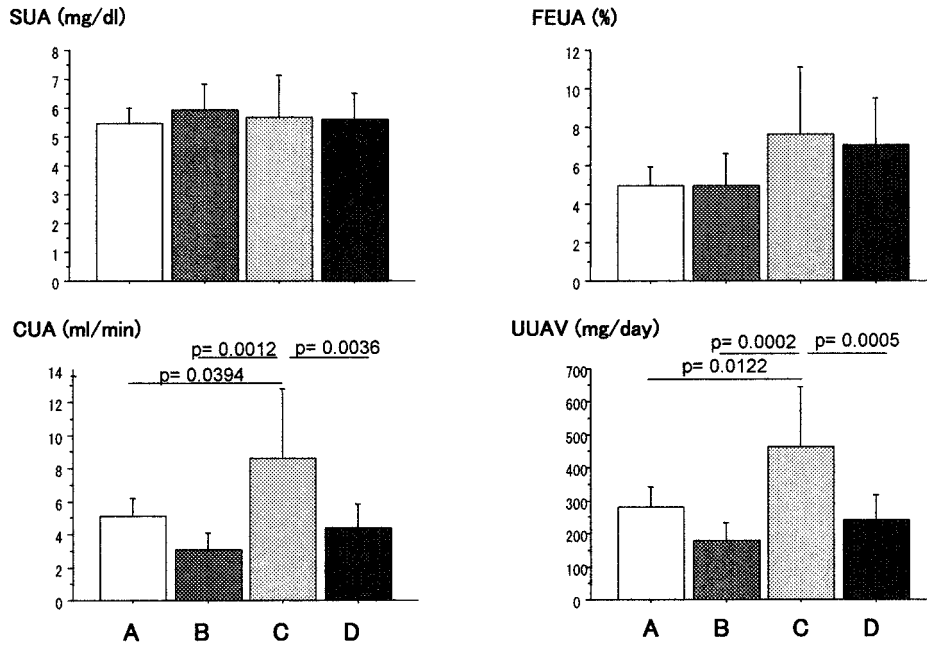


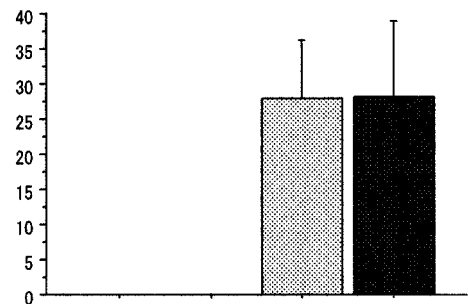
Fig. 1 Uric acid kinetics

A : single treatment, normofunction, B : single treatment, hypofunction, C : combined treatment, normofunction, D : combined treatment, hypofunction, SUA : serum uric acid, CUA : uric acid clearance, FEUA : fractional excretion of uric acid, UUAV : uric acid excretion, Data are shown as mean±SD.

が安定している症例を対象にしているために、全症例の血清尿酸値は 5.6 ± 1.1 mg/dL と安定しており、また、尿酸降下薬の種類と腎機能の程度によって分割した 4 群間の血清尿酸値には差異を認めなかった (Fig. 1)。このような状況の下で行った尿酸動態検査では、CUA、UUAV は併用療法腎機能正常群の C 群において他群に比し有意な高値を示したが、尿酸排泄分画 (FEUA) には 4 群間に差異はみられなかった (Fig. 1)。また、ベンズブロマロンの尿酸排泄促進作用は腎機能低下群 (D 群) に比較して腎機能正常群 (C 群) において強く認められることがわかる (CUA ; C 群対 D 群 : $p=0.0036$, UUAV ; C 群対 D 群 : $p=0.0005$)。

尿酸降下薬の使用量をみると、アロプリノール使用量は全体で 127.8 ± 48.3 mg/日 (50~200 mg/日) であった。併用療法腎機能低下群である D 群のアロプリノール使用量は 91.7 ± 19.5 mg/日であり、アロプリノール単独療法群である A 群 (150.0 ± 50.0 mg/日), B 群 (157.1 ± 53.5 mg/日) に比較して有意に低下していたが、併用療法腎機能正常群である C 群 (129.4 ± 47.0 mg/日) とは差異がなかった (A 群対 D 群 : $p=0.0361$, B 群対 D 群 : $p=0.0271$)。また、ベンズブロマロン使用量は全体で 28.0 ± 9.2 mg/日 (12.5~50 mg/日) であり、C 群 (27.9 ± 8.3 mg/日), D 群 (28.1 ± 10.8 mg/日) において差異を認めなかった (Fig. 2)。

Benzbromarone (mg/day)



Allopurinol (mg/day)

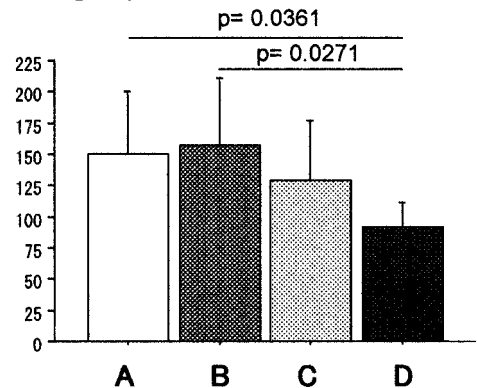
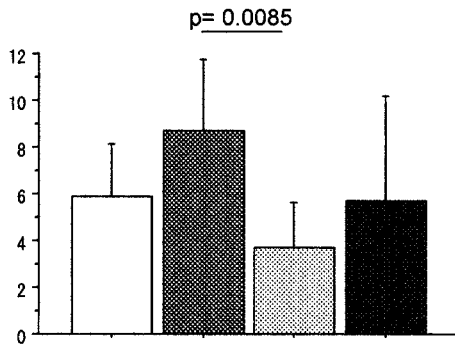


Fig. 2 Dose of benzbromarone and allopurinol

A : single treatment, normofunction, B : single treatment, hypofunction, C : combined treatment, normofunction, D : combined treatment, hypofunction Data are shown as mean±SD.

Serum oxypurinol ($\mu\text{g/ml}$)

C oxypurinol (ml/min)

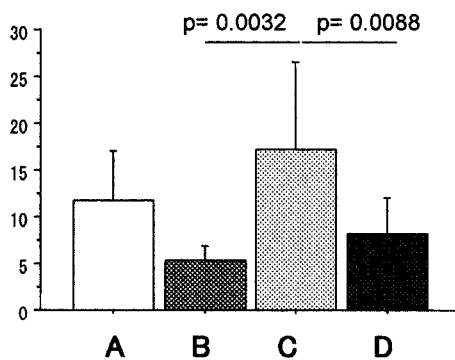


Fig. 3 Serum oxypurinol and oxypurinol clearance

A : single treatment, normofunction, B : single treatment, hypofunction, C : combined treatment, normofunction, D : combined treatment, hypofunction

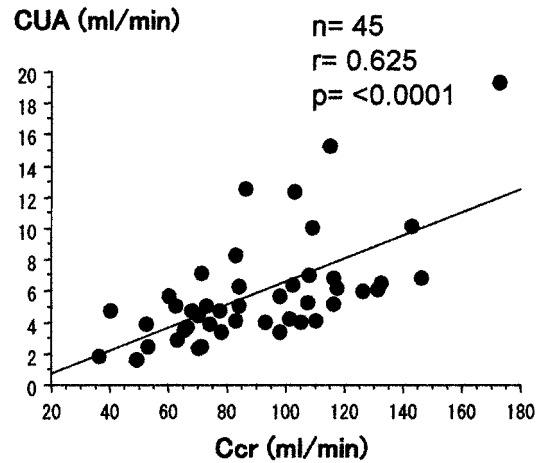
C oxypurinol : oxypurinol clearance, Data are shown as mean \pm SD.

アロプリノールの作用および副作用に密接に関係すると考えられる血清オキシプリノール濃度については、併用療法腎機能正常群の C 群 ($3.7 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$) において単独療法腎機能低下群である B 群 ($8.7 \pm 3.0 \mu\text{g/ml}$) と比較して有意に低値を示した ($p=0.0085$)。これは C 群 ($17.2 \pm 9.3 \text{ ml/min}$) におけるオキシプリノールクリアランス (C oxypurinol) が、腎機能低下群である B 群 ($5.3 \pm 1.6 \text{ ml/min}$)、D 群 ($8.2 \pm 3.9 \text{ ml/min}$) に比較して有意に高値であったこと (B 群対 C 群 : $p=0.0032$, C 群対 D 群 : $p=0.0088$) を反映しているものと考えられた (Fig. 3)。

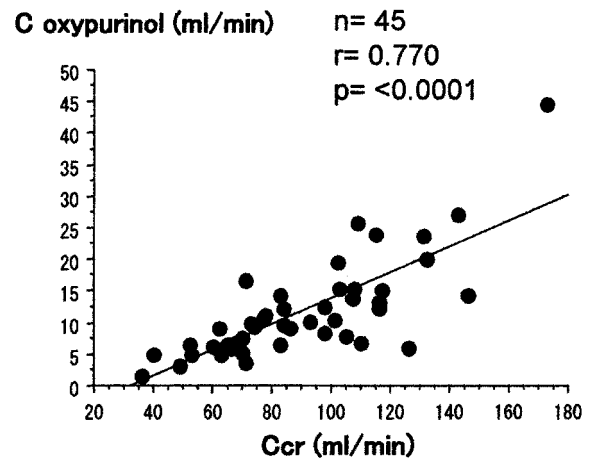
C oxypurinol を詳細に検討するために Ccr, CUA との間の相関関係について検討を行った。Fig. 4 に示すように、この 3 者は相互に密接に相関しており、特に C oxypurinol は CUA と強く相関していた ($r=0.822$, $p<0.0001$)。

Table 2 にオキシプリン(キサンチン, ヒポキサンチン)

A. Ccr vs CUA



B. Ccr vs C oxypurinol



C. CUA vs C oxypurinol

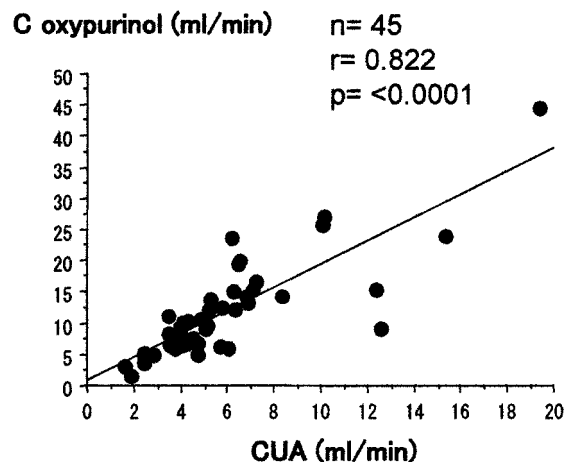


Fig. 4 Correlation among Ccr, CUA and C oxypurinol

Ccr : creatinine clearance, CUA : uric acid clearance, C oxypurinol : oxypurinol clearance

Table 2. Serum xanthine and hypoxanthine, and xanthine and hypoxanthine clearance

	Xanthine ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Hypoxanthine ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C xanthine (mL/min)	C hypoxanthine (mL/min)
A. Single treatment, normo-function	0.9 \pm 1.0	0.9 \pm 0.7	63.7 \pm 36.9	38.6 \pm 25.8
B. Single treatment, hypo-function	0.8 \pm 0.3	0.8 \pm 0.3	29.3 \pm 11.9	20.4 \pm 11.3
C. Combined treatment, normofunction	0.7 \pm 0.5	1.1 \pm 0.4	72.0 \pm 62.8	32.5 \pm 22.2
D. Combined treatment, hypofunction	0.8 \pm 0.6	1.0 \pm 0.5	28.7 \pm 18.3	20.9 \pm 15.9

C xanthine : xanthine clearance, C hypoxanthine : hypoxanthine clearance, Data are shown as mean \pm SD.

の動態を示すが、各々の血清濃度やクリアランスには 4 群間に有意差は認められなかった。

考 察

本研究は、腎機能障害を合併する痛風・高尿酸血症患者において、尿酸・オキシプリン代謝動態とオキシプリンノール動態の観点から、アロプリノール・ベンズブロマロン併用療法がアロプリノール単独療法に比較して有用であるかどうかを検討したものである。

プリン塩基の最終代謝産物である尿酸はその約 70%が腎より尿中に排泄されることから、腎機能が低下すると尿酸排泄低下による高尿酸血症が認められるようになる。血清尿酸値が上昇してくる腎機能低下時には、アロプリノールをはじめとした高尿酸血症治療薬の使用頻度が増すことになる。今回の検討において、血清尿酸値に有意差を認めない 4 群のなかで (Fig. 2), 単独療法腎機能低下群 (B 群) に比して併用療法腎機能低下群 (D 群) のほうがアロプリノールの投与量を減少できたことは、アロプリノール・ベンズブロマロン併用療法の大きな利点の一つといえる。アロプリノールの投与量の減少は副作用回避にもつながると考えられる。

アロプリノールは活性代謝産物であるオキシプリンノールとともにその尿酸降下作用を発揮するが、一方ではオキシプリンノールの血中濃度の上昇は副作用の増加につながると考えられる。佐治はアロプリノールを服用している高尿酸血症患者において、血中オキシプリンノール濃度は Ccr が低下するにつれて上昇し、その上昇は Ccr の低下とともに急峻になり、特に Ccr が 30 mL/分未満になると著しかったと報告している⁷⁾。併用療法腎機能低下群 (D 群) の血中オキシプリンノール濃度は同じ腎機能低下群である単独療法腎機

能低下群 (B 群) のそれとの間に有意差は得られなかったが、C oxypurinol の動態をみると、併用療法は腎機能低下群において血清オキシプリンノール濃度を低下させる方向に働くことが示唆された (Fig. 3)。このことは、腎機能低下群 (単独療法腎機能低下群の B 群と併用療法腎機能低下群の D 群) だけを抽出して検討しても同様であった。すなわち、両群において血清オキシプリンノール濃度には $p=0.1349$ と有意差はみられず、C oxypurinol は $p=0.0811$ と有意ではないが、併用療法腎機能低下群である D 群において高い傾向にあった。オキシプリンノールの安全血中濃度として Simmonds らは 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (15.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 以下を保つことを提唱しているが⁸⁾、今回の対象症例 45 例におけるオキシプリンノールの血中濃度は併用療法腎機能低下群の 1 例を除いた 44 例において安全血中濃度である 15.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲内であった。

Fig. 4 に示したように、Ccr, CUA, C oxypurinol は相互に密接に関連しており、なかでも C oxypurinol は CUA との間に強い相関関係がみられた。このことから、CUA が低下している腎機能低下群では C oxypurinol も低下しているので、アロプリノールを使用すると血中オキシプリンノール値が上昇する傾向にあるために、ベンズブロマロンを併用して CUA ならびに C oxypurinol を上昇させオキシプリンノールの過剰蓄積を防ぐことは、理にかなっていると考えられた。

一方、尿酸の前駆物質である血中キサンチン、ヒポキサンチン濃度には 4 群間で有意差はなく、さらに各々のクリアランスにも 4 群間で有意差がなかったことは、今回用いた少量のベンズブロマロンの併用は腎におけるオキシプリン代謝には影響を及ぼさないものと考えられた (Table 2)。また尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロンを使用することにより、尿中尿酸排泄量 (UAV) が増加し尿路結石症の

発症や増悪が懸念されるが、C群のUUAVは他の3群と比較して有意に高値であるものの、アロプリノールで尿酸の生成を抑制したうえで、ベンズブロマロンを併用しているため、 462 ± 182 mg/dayと健常人とほぼ同程度の値であった(Fig. 1)。このため、今回の対象症例全例において施行した腹部超音波検査において、服薬中の2年間に新たに腎結石が出現した症例は認められなかった。

アロプリノールは血球数減少と関連することが知られているために、今回の対象症例において血清オキシプリンノール濃度と各血球数との関連について検討した。データは示さないが、血清オキシプリンノール濃度は白血球数、血小板数とは有意な関連はみられなかった。しかし血清オキシプリンノール濃度と赤血球数には有意な負の相関関係($r = -0.305$, $p = 0.0460$)が認められた。これは、血清オキシプリンノール濃度とCcrが負の相関関係($r = -0.415$, $p = 0.0042$)を示していることから、赤血球数の減少には血清オキシプリンノール濃度の上昇ばかりではなく、Ccr低下に伴う赤血球数の減少の影響も関与していると思われる。

今回の検討では、Ccrが30 mL/min未満の場合については検討していないが、内田は、血清クレアチニンが4 mg/dL程度までであれば、ベンズブロマロンを通常量使用することが血清尿酸値のコントロールに有用であるとの報告をしている⁹⁾。しかしベンズブロマロンの単独使用により高尿酸血症はコントロールされても、ベンズブロマロンにより高尿酸尿症が助長されることが長期的な腎機能低下に関与するのではないかと懸念が残る。この点については、高尿酸尿症を助長しないと考えられるアロプリノールとベンズブロマロンの併用療法が、Ccr 30 mL/min未満の場合にも有用性が高いかどうかを検討する必要があると思われる。

結 語

腎機能障害を合併する高尿酸血症に対するベンズブロマロン・アロプリノール併用療法はアロプリノール単独療法と比較して、アロプリノール投与量および血中オキシプリンノール濃度を減少でき、有効性ならびに安全性の両面において臨床的有用性が高いと考えられた。

文 献

1. Elion GB, Yu TF, Gutman AB, Hitchings GH. Renal clearance of oxipurinol, the chief metabolite of allopurinol. *Am J Med* 1968; 45: 69-77.
2. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984; 76: 47-56.
3. 大野岩男, 石田裕一郎, 細谷龍男, 小林正之, 酒井 紀. Allopurinol 投与により再生不良性貧血を呈した慢性腎不全の一例. *リウマチ* 1990; 30: 281-286.
4. Muller FO, Schall R, Groenewoud G, Hundt HK, van der Merwe JC, van Dyk M. The effect of benzbromarone on allopurinol/oxypurinol kinetics in patients with gout. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 69-72.
5. Hosoya T, Ichida K, Tabe A, Sakai O. Combined therapy using allopurinol and benzbromarone for gout and hyperuricemia complicated with renal disorder. *Jpn J Rheumatol* 1992; 4: 77-90.
6. Ichida K, Amaya Y, Kamatani N, Nishino T, Hosoya T, Sakai O. Identification of two mutations in human xanthine dehydrogenase gene responsible for classical type I xanthinuria. *J Clin Invest* 1997; 99: 2391-2397.
7. 佐治正勝. アロプリノール服用患者における血中オキシプリンノール濃度と腎機能. *日腎会誌* 1996; 38: 640-650.
8. Simmonds HA, Cameron JS, Morris GS, Davies PM. Allopurinol in renal failure and the tumor lysis syndrome. *Clin Chim Acta* 1986; 160: 189-195.
9. 内田俊也. 慢性腎臓病(CKD)に合併する高尿酸血症に対するベンズブロマロンの臨床的有用性の検討. *医学と薬学* 2007; 57: 879-882.