

Drugs for Hyperuricemia and Gout

1、痛風とは

痛風 (gout) は、人口の約 0.3%に見られ、40才以上の男性に多い。

尿酸は、生体内では RNA の分解により生じ、その血漿中での飽和度は、約 7mg/dL である。

血清尿酸値が、7.0mg/dL 以上を高尿酸血症という。

痛風発作は、足親指の関節滑膜にできた尿酸ナトリウムの微小結晶が関節腔に剥がれ落ち、

これを貪食細胞が貪食し、IL-1 β を中心としたサイトカインの遊離により、好中球が集積し、

種々のサイトカインやケモカインがさらに放出されるという急性自己免疫性炎症により生じる。

また、乳酸も産生され pH が低下し、さらなる尿酸の析出という悪循環が生じる。

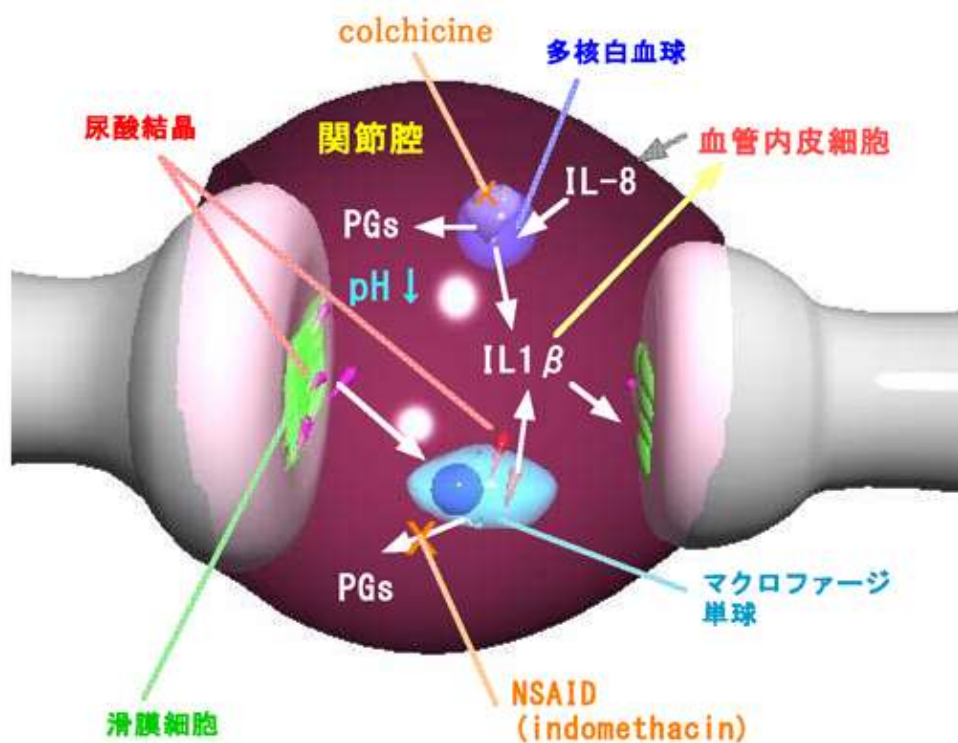
再発を繰り返すと、腎障害や尿路結石を生じる。

ヒトが痛風になるのは、尿酸を酸化する酵素 (uricase) がない、尿酸が水に溶けにくい、

腎臓で尿酸は 90%が再吸収されることなどによる。

治療は、「6-7-8 のルール」に従い、血清尿酸値 7.0mg/dL 以上を高尿酸血症と定義し、

治療を開始する尿酸値を 8.0mg/dL 以上とし、尿酸の降下目標値を 6.0mg/dL 以下とする。

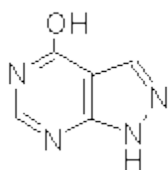


滑膜細胞 (synoviocytes) に微小痛風結節 (尿酸塩の結晶) ができ、なんらかの刺激により、関節内に落ちる (crystal shedding)。これを単球やマクロファージ上の TLR2 (Toll-like receptor2) が認識して貪食する。尿酸塩結晶により、NALP3 インフラマソーム内で活性化されたカスパーゼ1により IL-1 β が活性化され放出される。IL-1 β は血管内皮細胞を刺激し、IL-8 などが放出され、好中球が集積する。好中球は各種サイトカイン、ケモカインや炎症性メディエーターを放出し、さらに IL-1 β が増加する。これにより痛風関節の急性炎症が進行する。さらに乳酸が産生され pH が低下し、さらなる尿酸の析出という悪循環が生じる。

2、痛風治療薬

大きく分けて、急性発作を抑える薬、高尿酸血症を改善する薬に分けられる。

分類	薬物	作用点と副作用
急性発作治療薬	colchicin	痛風による炎症を選択的に抑制する。 微小管に結合し、顆粒球の炎症部への移動、炎症関連蛋白質の遊離抑制。副作用は、胃腸障害。
	non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)	indomethacin などの大量投与は急性疼痛発作に有効である。
高尿酸血症治療薬	probenecid	probenecid は近位尿細管から分泌され、尿細管における尿酸の再吸収を競合的に阻害する。
	benzbromarone	尿酸の尿細管での再吸収を選択的に抑制し、尿酸排泄の促進。血中尿酸低下作用は著しく、投与初期に痛風を誘発することがある。 肝障害に注意が必要。
	allopurinol febuxostat	hypoxanthine から uric acid への代謝を触媒する酵素 xanthine oxidase を阻害し、尿酸産生を抑える。febuxostat は非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害薬である。allopurinol は腎から排泄されるが、febuxostat は胆汁排泄型である。副作用は、肝機能障害と過敏症。



allopurinol

3、話題

最近、尿酸のトランスポーター (URAT1) が同定された。腎臓の近位尿細管上皮に特異的に発現し、urate-anion 交換反応をしている。anion は、無機 anion (Cl⁻) よりも有機 anion (NaNO₃) の方が、尿酸取り込み刺激効果が強い。benzbromarone が最も阻害作用が強く、losartan は probenecid と同程度の阻害活性を持つ。URAT1 の欠損による腎性低尿酸血症の症例も示された。

A.Enomoto et al., Nature, 417, 447, 2002.

人類で尿酸値が高いのは、尿酸が抗酸化剤として老化防止に役立っていると考えられている。Parkinson 病

(PD)は、ドパミンニューロンの酸化ストレスと関係している。そこで、Harvard 大学のグループが、高尿酸血症が PD 発症のリスクを低下させるかどうかを調べた。

男性 18000 人についてのコホート研究から、2000 人が PD と診断された。尿酸値は、対照群は 6.1mg/dl で、PD 群では 5.7mg/dl であった。尿酸値を 4 つの群に分けて調べたところ、尿酸値の一番低い群と一番高い群との PD 発症の比率は 2.3–5.8 であった。

尿酸値を高めるとにより、PD のリスクを減らしたり、進行を遅らせることができるかも知れないと報告している。
M.G.Weisskopf et al., Amer. J.Epidemiol., 166, 561, 2007.

高血圧の 74%が痛風を持っているので、ボストン大のグループは、新しく痛風になった約 25,000 人について、降圧薬との関連性を、英国の general practice database を用いて調べた。降圧薬のうち、Ca 拮抗薬と losartan が有意に痛風の発作を抑えた。また、薬物の使用期間の長い方が痛風の発作率が低下した。他の降圧薬(利尿薬、 β 遮断薬、ACE 阻害薬、losartan 以外の ARB)は、逆に痛風の発作を増加させた。この結果は、痛風のリスクのある高血圧患者への降圧薬の選択の助けになるだろう。

H.K.Choi et al, BMJ, 344, d8190, 2012.

(2012/2/28)