

コルヒチンの作用機序

今回も学習会資料を作成中に見つけた話題からです。コルヒチンは昔から痛風発作の治療薬として利用されていますが、私自身はあまり処方箋でお目にかかったことはありません。急性の痛みに対してはいわゆるNSAIDsを利用される場合が多いように思っているのですが・・・。

1) コルヒチンでよく見かける作用機序

コルヒチンの作用機序は添付文書やインタビューフォームで見ても、痛風発作時に関節内で白血球(好中球)の尿酸貪食作用や脱顆粒が起きている状態に対して、とくに**好中球の作用を阻止**すると説明されています。ラング・デール薬理学をひも解くと『**好中球のチュブリンに結合した結果、微小管の脱重合と細胞運動減少を起し、好中球の関節内への移動を抑制する。また尿酸結晶を貪食した好中球による炎症性蛋白質の産生を抑制する**』とあります。

2) 最近見かけたコルヒチンの作用機序

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版(2019年)を見てみますと、**コルヒチンカバー¹⁾**という私にとっては新しい言葉が使われており、さらに作用機序にも聞き慣れない蛋白質に作用するとあります。

コルヒチンのような古い薬(発売開始1964年)について、未だに新しい機序に関する知見があるのだとビックリした次第です。普通、古い薬の機序解明に研究資金を投入するとは思えなかったからです。2016年に**家族性地中海熱²⁾**への適応をとったことにも関連しているのかもしれませんが、機序解明に至った経緯や詳細は不明です。

尿酸結晶による痛風発作の機序は前出ガイドラインによれば次のようになっています。

『マクロファージが尿酸結晶(実際には尿酸1ナトリウム塩)を貪食すると、自然免疫機構に関わる複合蛋白質**NLRP3インフラマソームが活性化**されます。この複合蛋白質は細胞質内の異物を危険信号と認識して、最終的に**インターロイキン-1β(IL-1β)を産生**して、それが**関節の炎症**を引き起こします。コルヒチンは尿酸結晶の刺激で起こる微小管依存的に誘導される**NLRP3インフラマソームの会合を抑制**することで、結果的に**IL-1β産生を抑制**して**炎症症状を寛解**する』という説明になっています。従来の全体的な機序説明から、より細かい機序解明になっているなあと感心した次第です。医療の進歩の中で、薬の作用機序解明は、副作用が何故起こるのかの理解にもつながります。どの分野でもそうでしょうが、この仕事に就いている限り、**一生涯、学び考える姿勢**を貫く必要がありますね。

1) コルヒチンカバー：

尿酸降下薬開始後に急性痛風関節炎が起こることがありますが、この予防策の一つでコルヒチン1日0.5～1.0mgを尿酸降下薬と併用し3～6ヶ月後にコルヒチンを中止する方法になります。コルヒチンカバーは長期間投与になるので相互作用や副作用に注意する必要があります。

2) 家族性地中海熱：

指定難病の一つ。発作性に起こる発熱と腹部、胸部の疼痛や関節の腫れなどの症状が繰り返し起こる遺伝性の病気で、日本では約500名の患者さんがいると推定(2009年)されています。

(終わり)