

酒と泪と尿酸とアロプリノール

河島英五の「酒と泪と男と女」という曲が1976年にシングル盤でリリースされて大ヒットしました。当時私は大学生でギターをかき鳴らして歌っていた記憶があります。今回の泪は酒の飲み過ぎで痛風になった時の痛さに耐えかねて流す泪の意味です。

1) 痛風発作の起こる起点

核酸の分解産物のうちプリン体のGMP(グアノシンーリン酸)やAMP(アデノシンーリン酸)がさらに代謝されると最終的に各臓器で尿酸になります。その尿酸が血液中に放出され約3分の2が腎臓から排泄され、残りの約3分の1が腸管から排泄されます(腎外性排泄)。しかし何らかの原因で血清中の尿酸値が高くなり水溶性に乏しい尿酸が関節などで結晶化して沈着した際に起こる激しい痛みを伴う発作性の関節炎を痛風と言います。高尿酸血症になる要因としては遺伝的要因、食生活・肥満(プリン体を多く含む食事の食べ過ぎ)、**飲酒**、ストレスや激しい運動、薬剤性などが知られています。

2) 食事と痛風発作の関連性

「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版(2019年改訂):以下ガイドライン」からの引用ですが**プリン体**を多く含む食事や酒の摂取が多いほど痛風発作になるリスクが高まります。健常者にプリン体を含むRNAを1日4g数日間摂取させると高尿酸血症を呈するとしています。そして食品ならば1日の**プリン体摂取量が400mg**程度になるよう推奨されています。プリン体含有の多い食品としては食肉(レバー系に多い)や魚肉が多く100gあたり300mg以上は鶏レバー、白子、真いわしの干物、あんこう等があります。また200~300mgと次に多い食品には豚や牛のレバー、鯉、真いわし、大正えびなどがあります(その他はガイドラインの附録に詳細が記載されていますので略)。

3) 飲酒と痛風発作の関連性(以下の文中のPMIDはPubMedの識別子)

アルコール摂取と痛風発作の海外報告(PMID:15094272)ではアルコールを飲まない人と比べて1日10.0~14.9g飲酒者で相対リスク1.39倍95%CI(0.99-1.5→ギリ有意差無し)、15.0~29.9g飲酒者で**1.49倍**95%CI(1.14-1.94)、30.0~49.9g飲酒者で**1.96倍**95%CI(1.48-2.60)、50g以上飲酒者で**2.53倍**95%CI(1.73-3.70)。またアルコールの種別でみると**ビール**1日約355mLは**1.49倍**95%CI(1.32-1.70)、**蒸留酒**1ショット(約44mL)は**1.15倍**95%CI(1.04-1.28)と**有意に痛風発作頻度を上げますが**、**ブドウ酒**約120mLでは**1.04倍**95%CI(0.88-1.22)と痛風発作を起こす有意な**リスク上昇は無かった**としています。しかし一度でも痛風発作を起こした人では**ブドウ酒**であっても発作の**リスクは有意に上昇**する結果を示していました。残念ながら日本酒の比較はありませんが痛風発作を起こすリスクの順としては「**ビール>日本酒≒蒸留酒>ワイン**」とするのが一般的です。酒類で痛風の原因物質となるプリン体が含まれる量はガイドラインによると100mL換算では銘柄によりかなり違ってきますが**ビール:3.3mg~9.8mg**、**日本酒:1.2~1.5mg**、**ブドウ酒:0.4~1.6mg**、**蒸留酒:0(焼酎と泡盛)~0.4mg**となっています。飲む量にもよりますがビールは他の酒類より1回飲む量が多いのでプリン体をより多く摂取することになり痛風になるリスクも高くなると考えてよさそうです。また高尿酸血症を指摘されている患者さんから「**ビールから焼酎に代えたよ**」という話を聞く機会も多いかと思いますが、アルコール自体はどうなのでしょう？

4) 尿酸の代謝とアルコール代謝の関係

①各臓器での尿酸の代謝

各臓器で不要になった核酸のプリン体は以下の過程で代謝されて尿酸へと変化します。

GMP→グアノシン→グアニン→キサンチン⇒尿酸

AMP→アデノシン→イノシン→ヒポキサンチン⇒キサンチン⇒尿酸

上記反応で⇒はキサンチン酸化還元酵素(キサンチンオキシドレダクターゼ：**XOR**)が関与します。

②アルコールの代謝

ニュース620号で紹介しましたがアルコールはアルコールデヒドロゲナーゼとアルデヒドデヒドロゲナーゼの二つの酵素反応によって酢酸まで代謝されます。この間にアルコール1分子に対して2分子の**NADH**が生成します。この時、細胞がエネルギー過剰状態(ATPが十分ある等)の時は解糖系の最終産物**ピルビン酸**がミトコンドリア内にあるTCA回路に進めずに貯留しています。貯留するピルビン酸はアルコール代謝で細胞質内に貯まった**NADH**を利用して**乳酸**へと変化され乳酸は血中に放出されます。**尿細管**には**尿酸の輸送体(URAT1)**という**交換輸送体**があり尿細管に排泄された尿酸と血液中の乳酸を交換しますが血中の乳酸が多いと尿酸の多くも血中に再吸収されて痛風発生のリスクを上げます。肝細胞で出来た酢酸の多くは他の臓器へ運ばれますが一部は肝細胞内で酢酸からアセチルCoAへ変化します。この変化でATPを使うのですがATPはAMPに変化し尿酸合成に関与します。という訳でプリン体が多いビールを避けるのは確かに大事ですが焼酎はプリン体を含まないから安全だとは言えず(蒸留酒のリスクは**1.15倍**)、また一度痛風発作を起こした経験のある人はアルコール自体による再発リスクも高くなりますから適量を飲むように心がける必要があります。

5) アロプリノールは分2～3で飲むのが良いのか、分1でも良いのか？

高尿酸血症治療薬のアロプリノールの添付文書では1日2～3回服用するとなっています。その根拠となる記事が山本雄一郎著「薬局で使える実践薬学(2017年)424p」で次のように紹介されています。

尿酸生成過程に関与する**XOR**の酵素活性中心部には金属イオンの**酸化型モリブデン(Mo^{6+})**があります。アロプリノールは活性中心の Mo^{6+} と結合し酸化還元反応を起こし自らは**酸化型のオキシプリノール**になりXORの活性中心は**還元型の Mo^{4+}** となりキサンチンやヒポキサンチンよりも強い結合をして尿酸産生を抑制します。しかし還元型 Mo^{4+} もやがて再酸化(半減期2～3時間)されて Mo^{6+} に戻ります。するとオキシプリノールは活性中心から離れて血中を漂います。つまり**オキシプリノールの血中濃度半減期が17.1時間**といくら長くてもXORに結合できずにただ血中を漂っているだけで、その間にキサンチン等がXORに結合して尿酸生成を助長するだけとなります。したがって前駆体であるアロプリノールを**1日2～3回と頻繁に投与**して還元型モリブデン(Mo^{4+})との結合体を維持し続ける必要があるとしています。しかし現実では**1日1回**の処方も多いのではないのでしょうか？一定の恒常性を保つのが体の基本と考えるとオキシプリノールが離れた後のXORが常に酸化型の Mo^{6+} 状態にあるとは考えにくく酸化型と還元型が一定の存在比率を保っているのが普通だと思われれます。とするならばXORが還元型 Mo^{4+} に戻った時に血中に長く漂っているオキシプリノールが再アタックすることも十分に可能だと思われれます。かなり昔の論文(1975年)で患者20名のオープンクロスオーバー試験なのでエビデンスレベルは低いですが1日300mg分3と1日300mg分1を比較した時に血清尿酸値低下で有意差がないとする報告があります(*JAMA* 231:1143-1147, 1975)。

ここではとりあえず1日量を分1で飲もうが分2～3で飲もうが効果に変わりがないという私見で終わろうと思いましたが、実は私はアロプリノールを飲んでいる患者でもあります。2ヶ月後に血液検査があるのですが、これまで朝1回100mgで服用していたアロプリノールを朝夕の1回半錠(50mg)に変えてどれだけ検査値に影響があるかを試して見る予定です・・・乞うご期待？ (終わり)