

痛風とその治療薬

著者	柳澤 輝行
URL	http://hdl.handle.net/10097/55727

・肥満obesityの分子薬理学

#2~65

・高脂血症 hyperlipidemia治療薬 「脂質異常症dyslipidemia」

#66 ~97

・痛風goutとその治療薬

#98 ~122

allopurinolの機序に惹かれて薬理学者になろうとしました。

・関節リウマチrheumatoid arthritisの治療薬

#123~144



20130510

分子薬理学分野 柳澤輝行



東北大学

設問4：窒素代謝産物の代表

- urea
- creatinine
- uric acid

それぞれはどの生体物質の代謝排泄物か。
最も溶解性の低いものはどれか。

高尿酸血症と痛風

窒素代謝産物

- 尿素urea
- クレアチニンcreatinine
- 尿酸uric acid

が代表。

アンモニア(毒性)をどう処理するか、
環境の水の量により決定される。

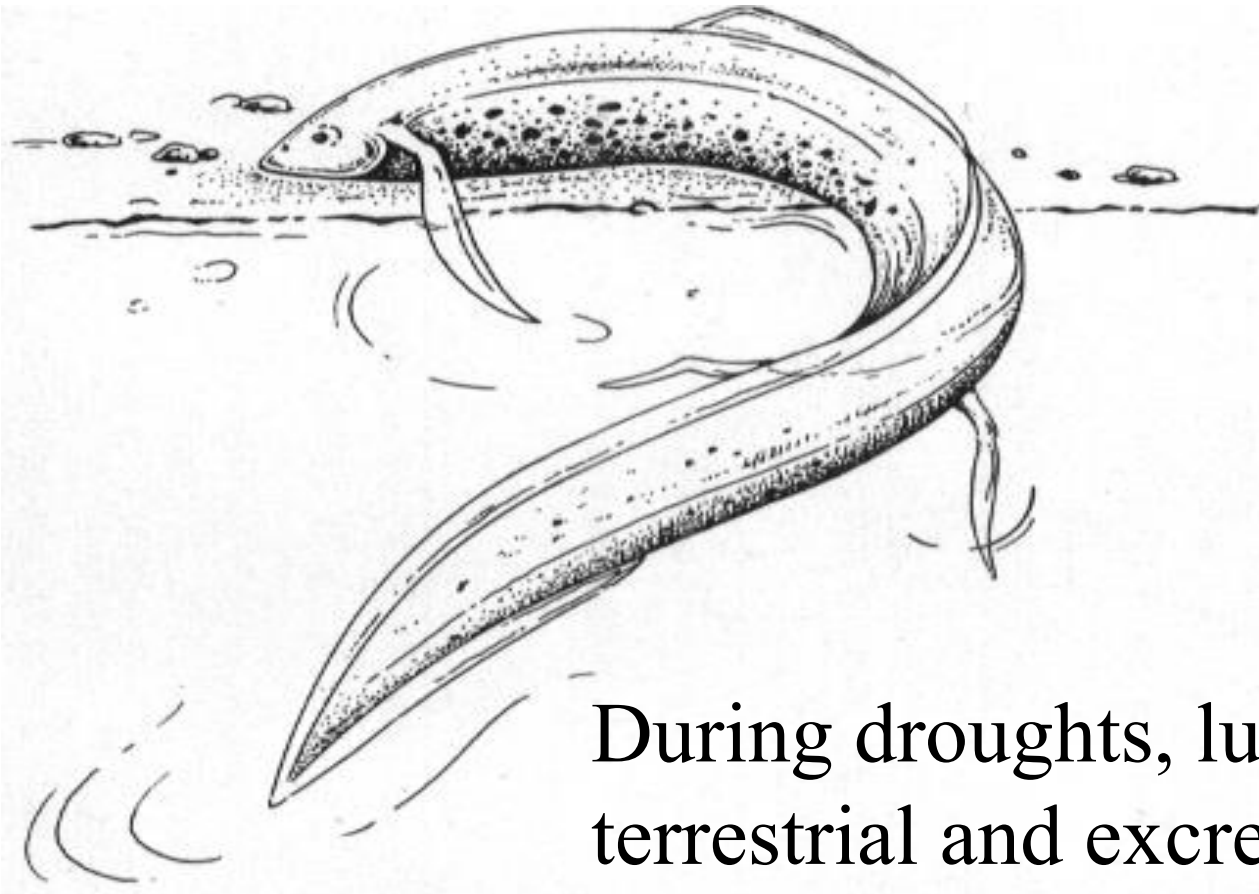
高尿酸血症と痛風

窒素代謝産物

- 尿素 urea ← NH_4^+ ← amino acid ← protein
 - クレアチニン creatinine ← creatine phosphate
 - 尿酸 uric acid ← purine ← nucleotides ← DNA/RNA
ATP, GTP
- が代表。

それぞれはどの生体物質の代謝排泄物か。
最も溶解性の低いものはどれか。

肺魚 lungfish



During droughts, lungfish become terrestrial and excrete urea instead of ammonia to conserve water.

In Stryer 4th p634

痛風

薬理学II 20130510 柳澤輝行

Gout: Hereditary metabolic disorder characterized by recurrent acute arthritis, hyperuricemia and deposition of sodium urate in and around the joints, sometimes with formation of uric acid calculi.

National Library of Medicine - Medical Subject Headings /MeSH Descriptor Data

MeSH Heading **Gout**

Tree Number C05.550.114.423

Tree Number C05.799.414

Tree Number C16.320.565.798.368

Tree Number C18.452.648.798.368

情報を組織化(整理)する5基準

1. 位置(Location)
2. アルファベット(Alphabet)
3. 時間(Time)
4. カテゴリー(Category)
5. 階層順序(Hierarchy)

Musculoskeletal Diseases [C05]

Joint Diseases [C05.550]

Arthritis [C05.550.114]

Rheumatic Diseases [C05.799]

Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities [C16]

Nutritional and Metabolic Diseases [C18]

高尿酸血症と痛風

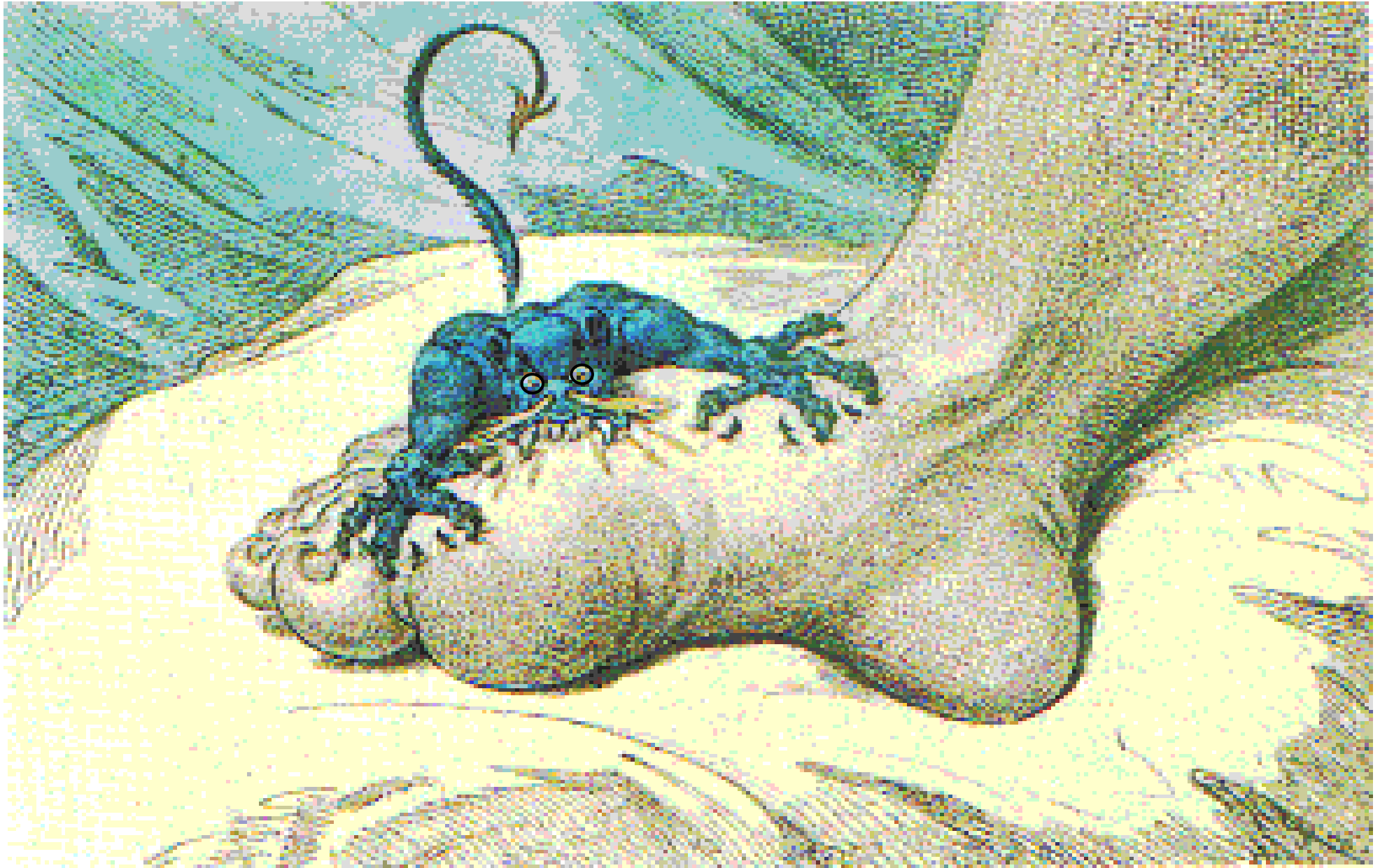
●高尿酸血症hyperuricemia: 血中にプリン代謝の最終産物である尿酸uric acid: urateが過剰に存在する状態

●痛風gout: 尿酸が過剰に蓄積することで起こる疾患で、急性関節炎の反復発作を特徴とし、しばしば痛風結節と呼ばれる大きな結晶集塊の形成、慢性関節変形、および腎障害・腎結石などの慢性症状を伴う。

■高尿酸血性腎症: hyperuricemic nephropathy

痛風発作 sudden attack of gout. James Gilroy (1799)

ヴォート基礎生化学 p484

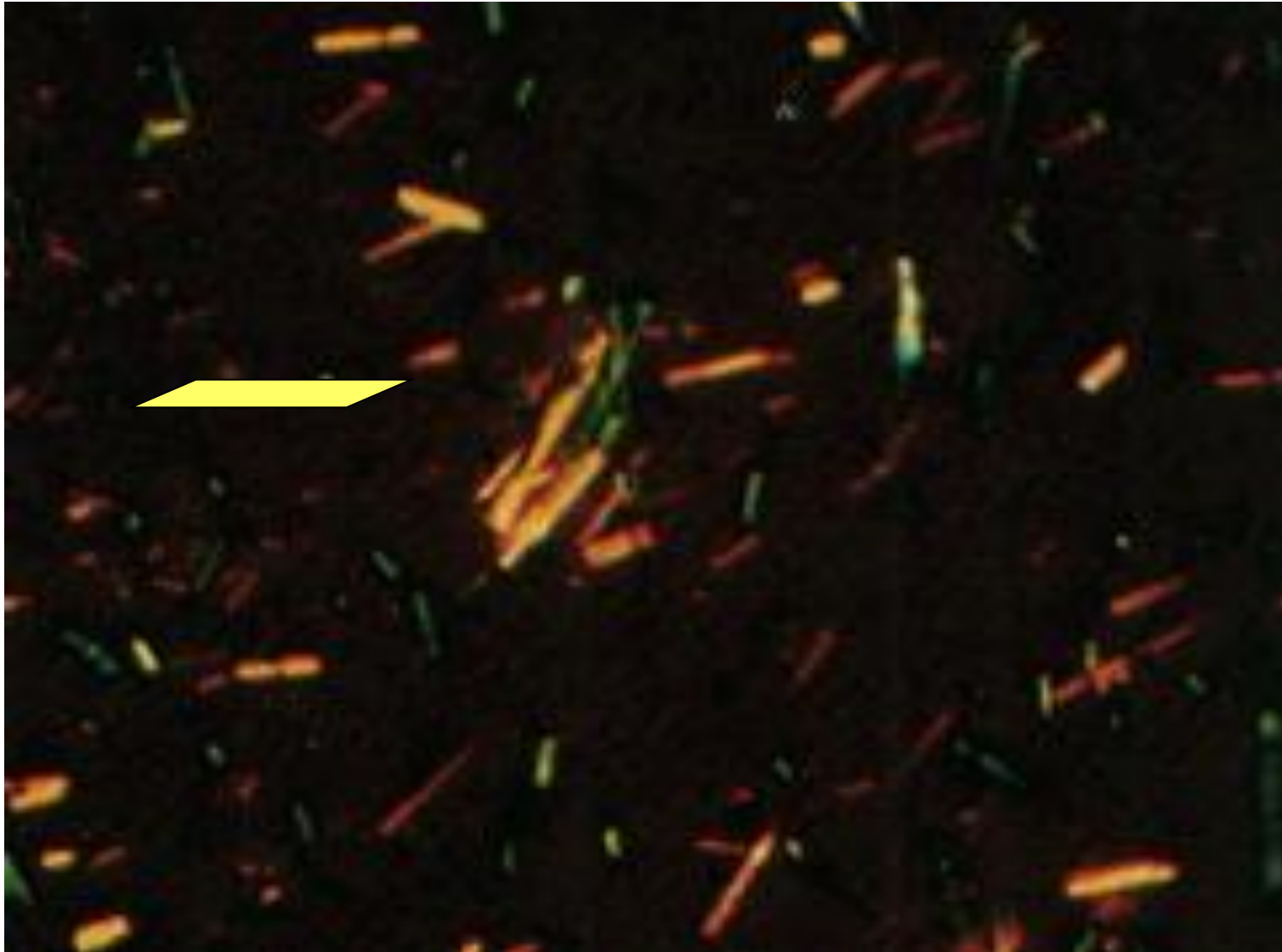


急性痛風性関節炎gouty arthritisの臨床像

痛風発作sudden attack of gout

- ・社会的に活発な男性に多い。高タンパク食、飲酒。
- ・突然足の親指の関節(第一中足指節関節)に針を刺すような痛みが出現し、発赤・腫張する。
- ・症状は24時間以内にピークに達し、約10日で自然に消失。
- ・発作は手足のどの関節にも出現するが、全発作の70%は足の親指の関節に起こる。
- ・はじめて痛風発作があったから、その後出現しない時期が続く。(間歇期)
- ・60%の人は1年以内に、40%の人は1年以上経過してから2回目の発作が出てくる。

尿酸結晶urate crystal



Joints and kidney are damaged by these crystals in gout. *In Stryer 5th p710*

発症機序

●尿酸の産生過剰

- ・リンパ腫、白血病治療中の急速な細胞崩壊
- ・Lesch-Nyhan症候群
- ・高プリン体食品（肝臓、肉エキス、油漬イワシなど）

●尿酸の排泄低下

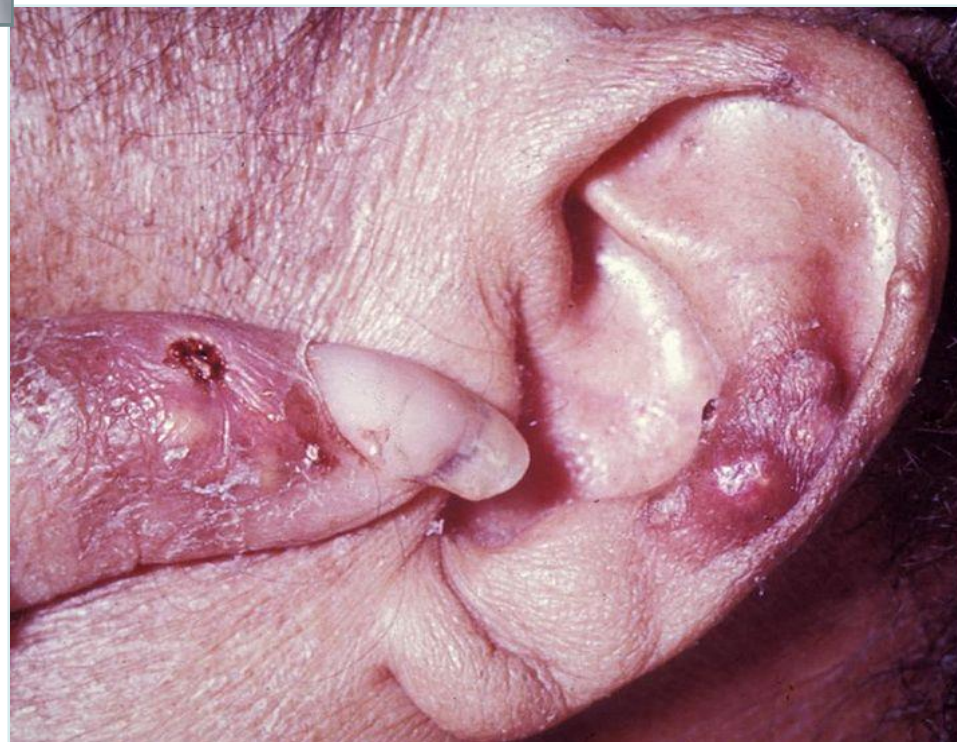
- ・腎不全などの腎疾患
- ・薬剤性（チアジド系利尿薬など）





痛風により親指のMP関節に
できた関節炎

耳介にできた痛風結節



Genetics & Medical conditions

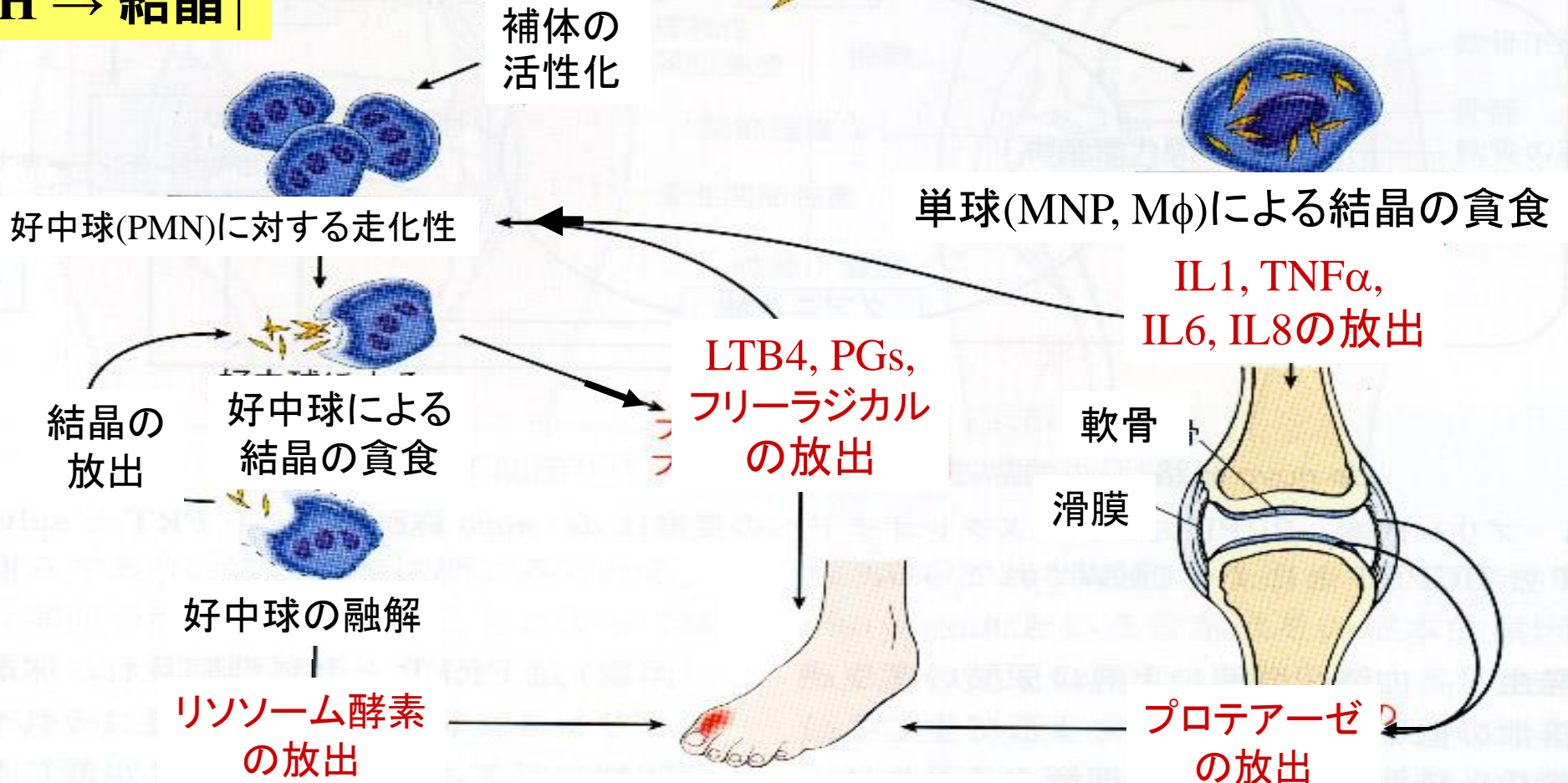
- The occurrence of gout is partly genetic, contributing to about 60% of variability in uric acid level. (Dietary causes account for about 12% of gout.)
- **SLC2A9, SLC22A12 (URAT1) and ABCG2**
- Gout frequently occurs in combination with other medical problems. Metabolic syndrome, a combination of abdominal obesity, hypertension, insulin resistance and abnormal lipid levels occurs in nearly 75% of cases.
- A body mass index greater than or equal to 35 increases a male's risk of gout threefold.

高尿酸血症から急性痛風性関節炎の発症機序

高尿酸血症

関節への尿酸結晶の沈着、滑膜細胞による結晶の貪食

炎症時の組織
低pH → 結晶↑



組織の損傷と炎症

薬剤性高尿酸血症

●ヒドロクロチアジド hydrochlorothiazide

1. 利尿薬による細胞外液量 ↓ → 近位尿細管の尿酸濃度 ↑
→ 尿酸の再吸収の効率 ↑
2. 有機酸分泌機構において尿酸と競合 → 尿酸分泌 ↓
尿酸トランスポーター

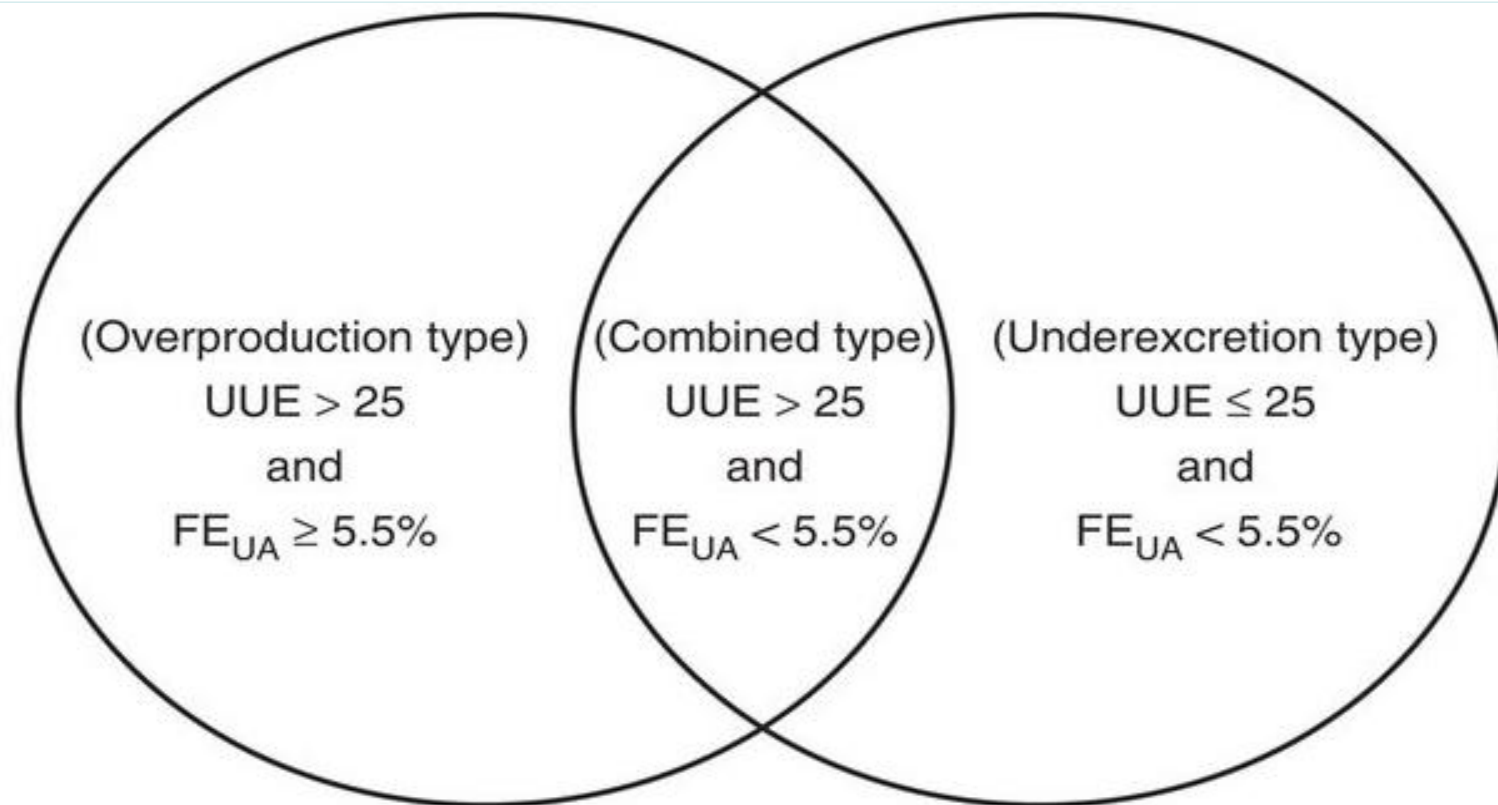
●アセチルサリチル酸 Aspirin

尿酸排泄促進作用は、他のサリチル酸塩類同様、用量依存性が強い。

- ・低用量(1日1~2g) 尿酸排泄を低下し、血漿尿酸濃度を上昇することがある。
- ・中間量(1日2~3g) 通常、尿酸排泄を変化させない。
- ・大量(1日5g以上) 尿中への尿酸排泄を誘導し、血漿尿酸値を低下する。

● Niacin, ciclosporin, and tacrolimus

Classification of hyperuricemia is based on urinary urate excretion (UUE) and fractional excretion of urate (FE_{UA}).



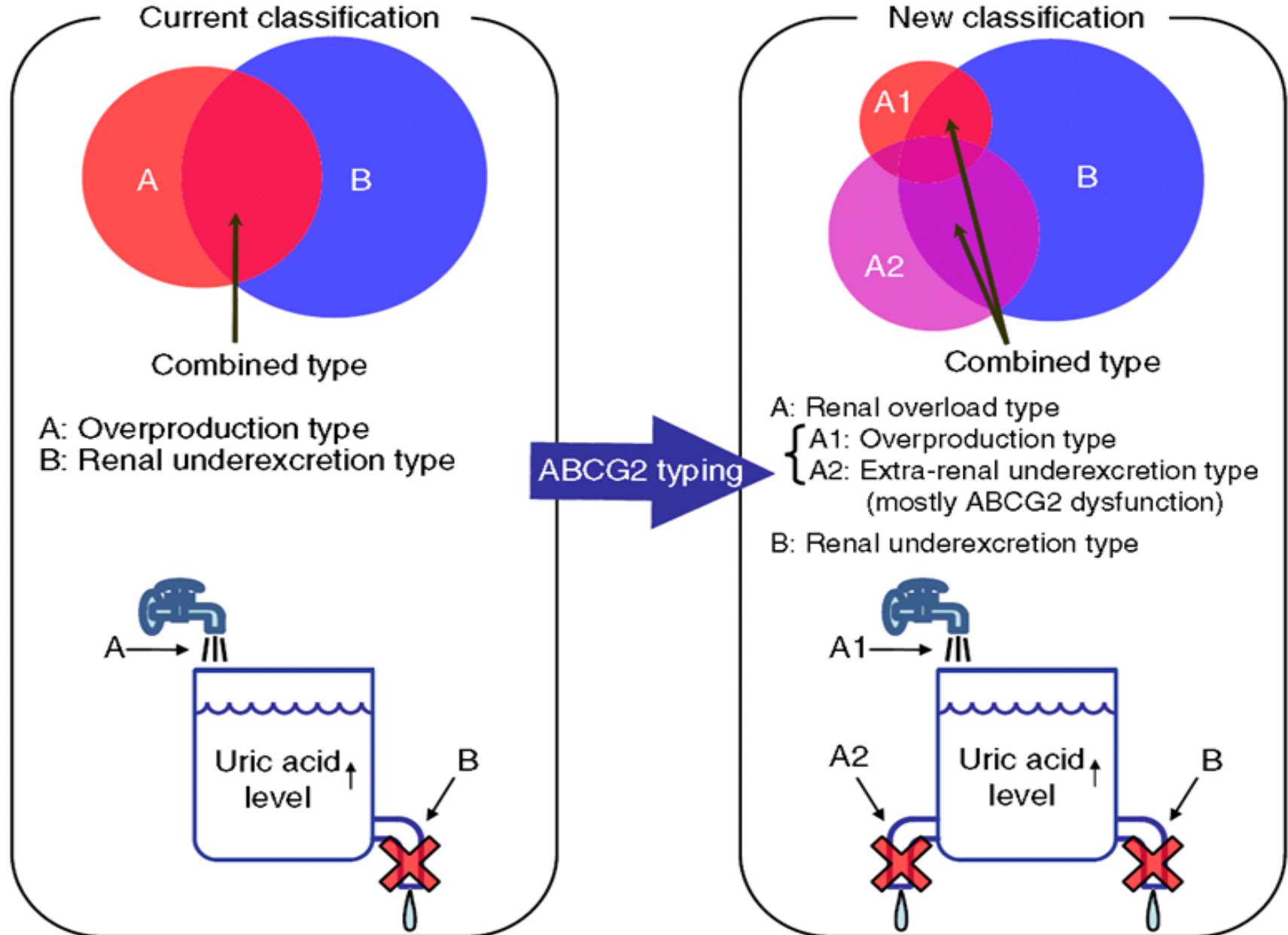
(Overproduction hyperuricemia)

$UUE > 25 \text{ h}^{-1}/1.73 \text{ m}^2$ (600 mg per day/ 1.73 m^2).

there is a 'normal type' whose UUE is $\leq 25 \text{ mg h}^{-1}/1.73 \text{ m}^2$
and FE_{UA} is $\geq 5.5\%$.

Pathophysiological model and proposed new classification of hyperuricemia.

DOI: 10.1038/ncomms1756



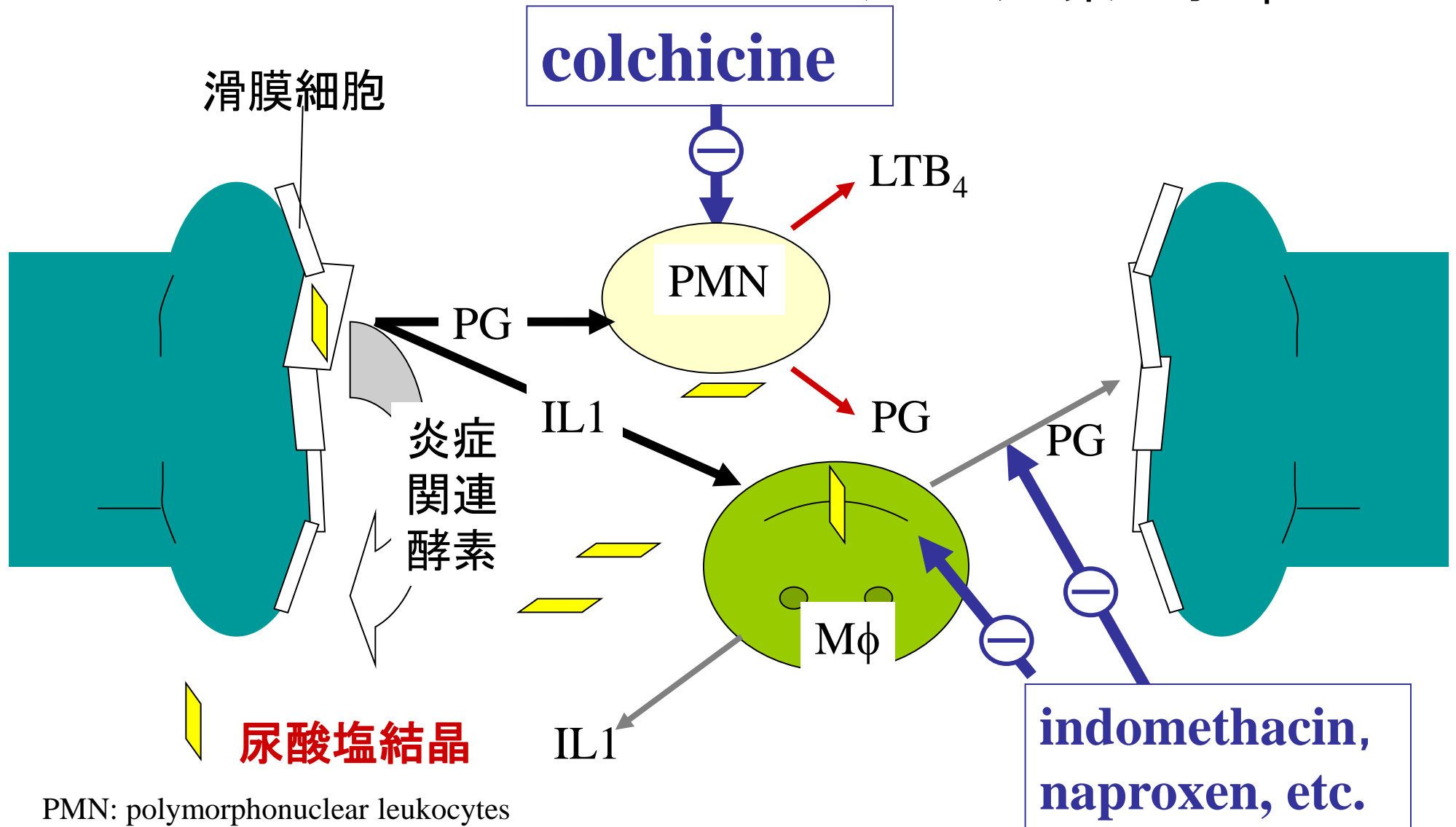
痛風の治療薬と治療方針

- 発作予感時 コルヒチン(チュブリン重合阻害)
- 痛風発作時 インドメタシン、ナプロキセンなど(NSAIDs)
- 高尿酸血症治療薬
(尿酸生成阻害)アロプリノール、フェブキソスタット
(尿酸排泄促進)ベンズブロマロン、プロベネシド、スルフィピラゾン
- その他の治療法 尿アルカリ化薬

日常生活の改善: 食事、水分補給、アルコール、ストレス、肥満
ニコチン酸の副作用としての高尿酸血症。

痛風関節の病態生理と痛風治療薬

カッツング・薬理学 p680



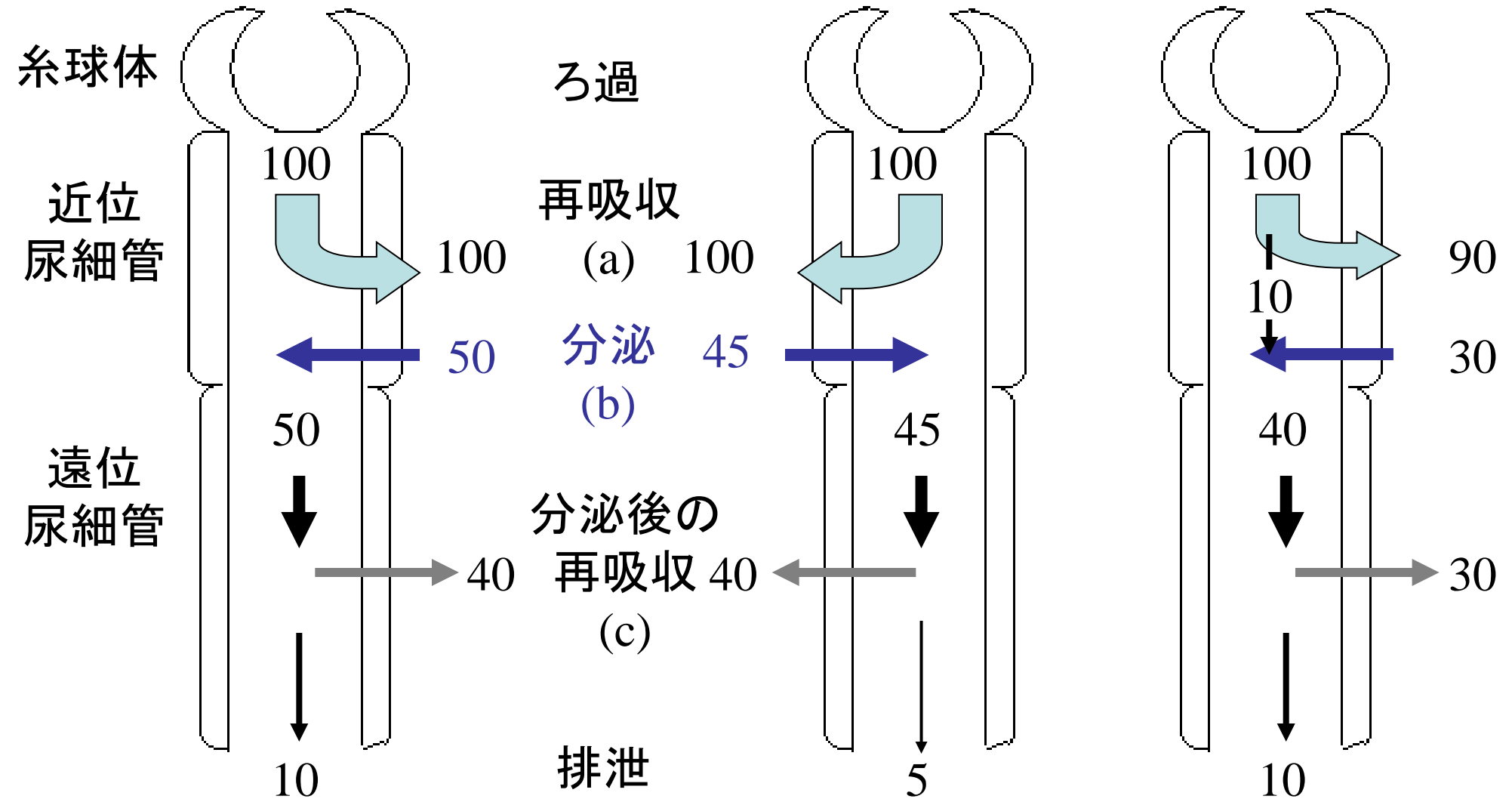
PMN: polymorphonuclear leukocytes
Mφ : macrophage (mononuclear phagocyte)

尿細管における尿酸排泄モデル

正常排泄

排泄低下

排泄促進薬



排泄促進薬の特徴

- 低用量では、(b)の尿酸分泌を抑制することがある。（痛風発作時に初めに用いてはならない理由）
- 治療量では、(a)と(c)の再吸収を抑制することにより、結果的に尿酸排泄を増加させる。
- 多量の尿酸を排泄している患者では尿酸結石形の可能性がある。（十分な尿量、アルカリ化）

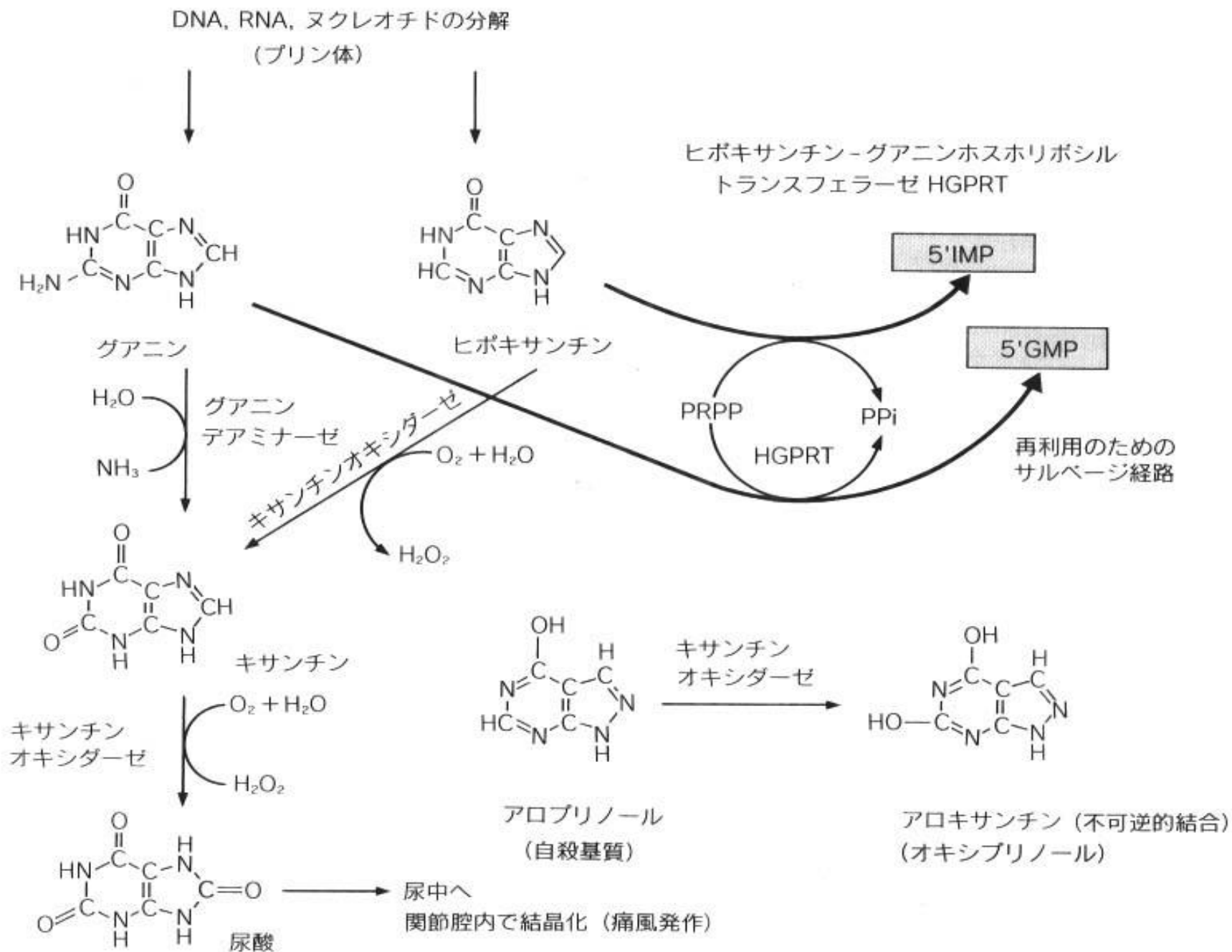
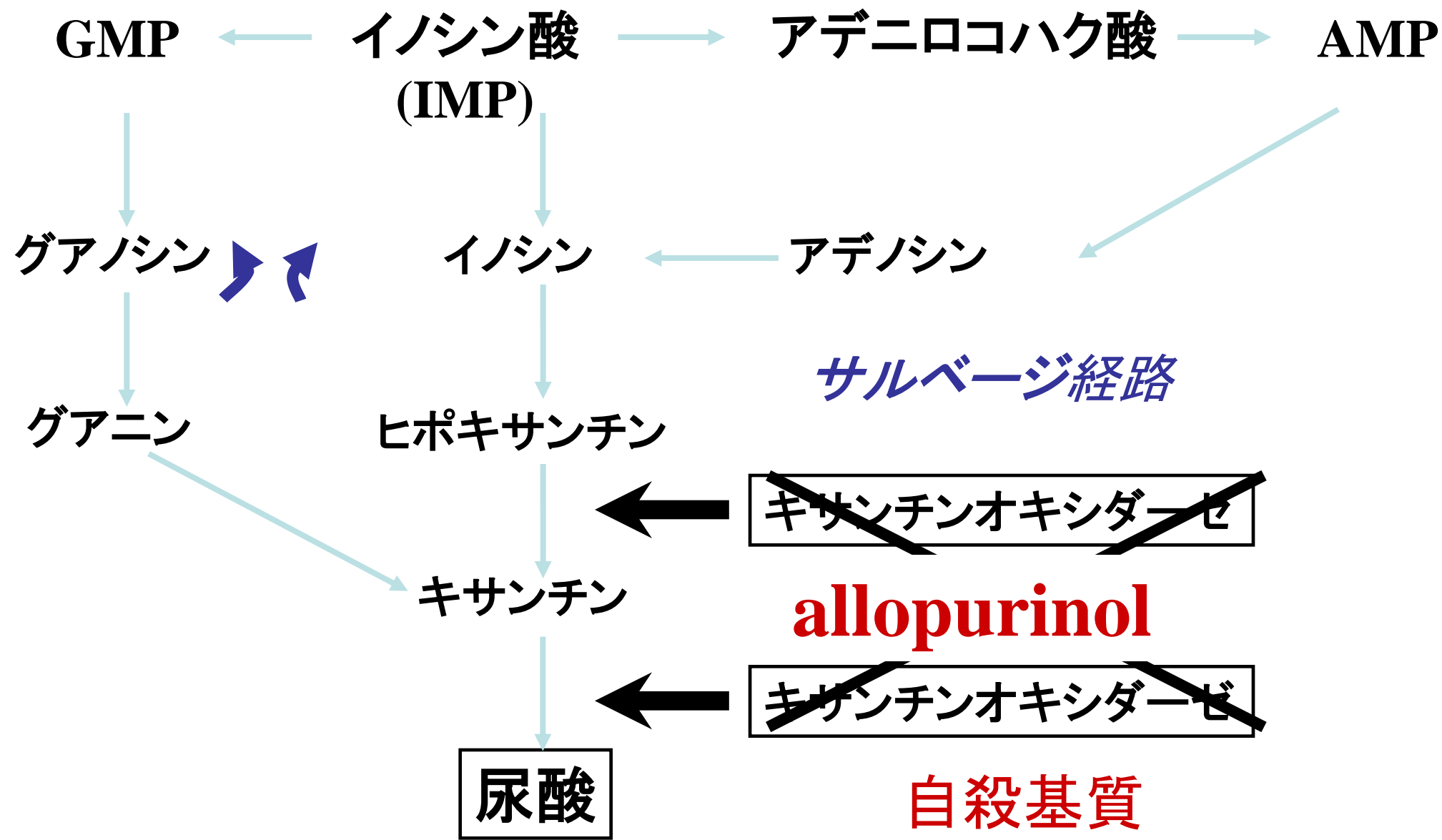


図10-5 尿酸生成過程とアロプリノール

尿酸生成・阻害薬 p257



Obituary: Gertrude Belle Elion (1918-99) Pioneer of drug discovery

RICHARD KENT AND BRIAN HUBER; GLAXO WELLCOME Nature 398, 380 (1999)

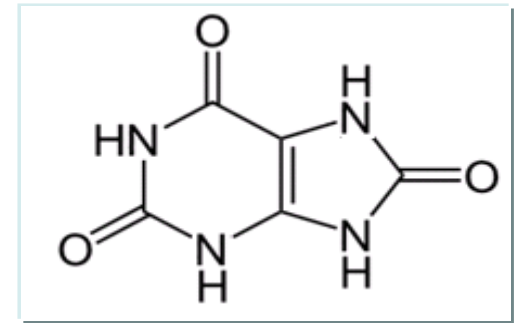
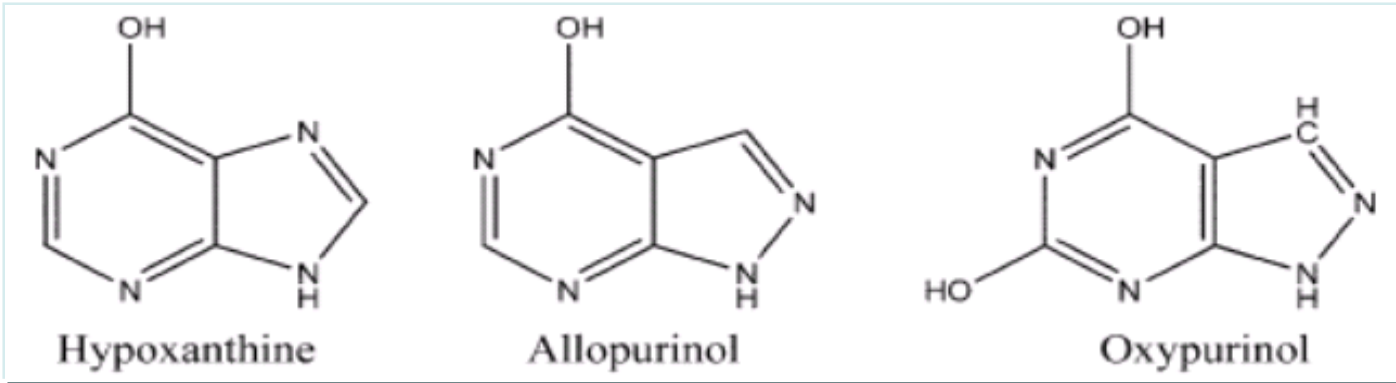
Gertrude Belle Elion was awarded a Nobel prize for developing drugs such as acyclovir and allopurinol.

Trudy Elion was one of only half a dozen women to receive a Nobel Prize for Physiology or Medicine this century. But although this pioneer of rational drug design was proud of her achievements, she did not care for pomp and circumstance. What she really cared about was good science, which she believed would yield effective treatments for disease. Between her retirement in 1983 and her sudden death on 21 February 1999, aged 81, she never stopped working — in fact, few people would have been aware that she had officially retired.

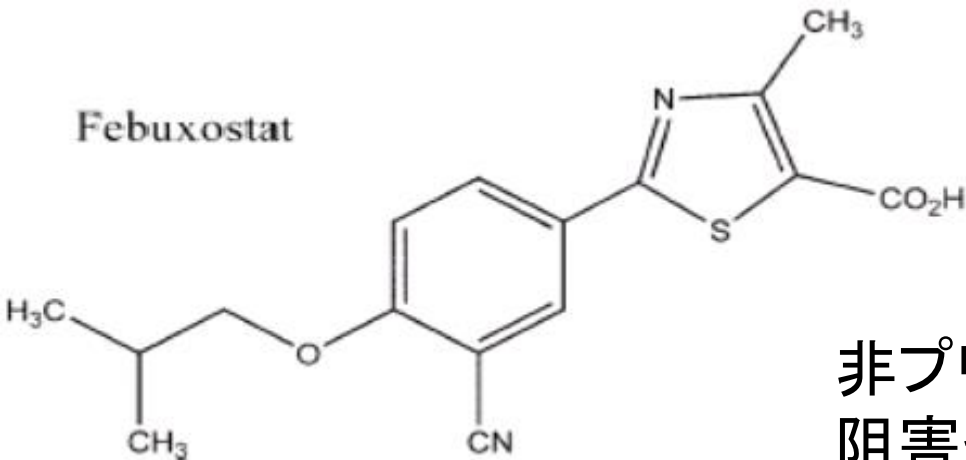
Elion's innovative ways of working and thinking are as much a part of her legacy as the drugs that she discovered and **the 45 patents** on which her name appears. Indeed, she trained and mentored two generations of scientists; students were swept up in her passion to pursue science and medicine; and children were inspired by her infectious smile and boundless curiosity. This is Trudy Elion's real legacy, and one with which she would be very pleased



Febuxostat (TEI-6720, TMX-67)



1960年以前、抗腫瘍薬として開発 ×
XOの阻害作用発見→痛風治療薬 ○

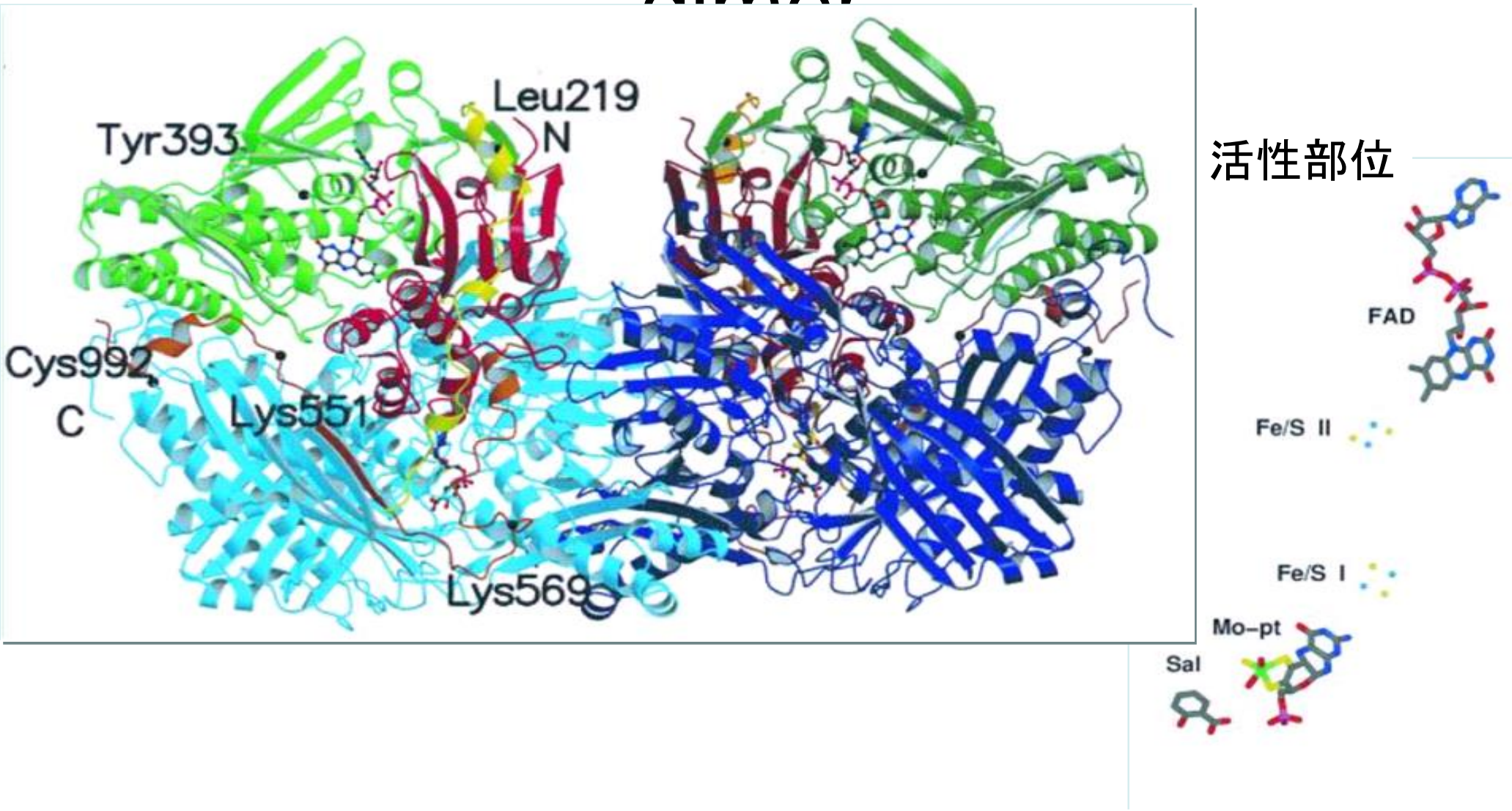


Pacher P et al.: Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: Renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev.* 2006; 58: 87–114. doi: 10.1124/pr.58.1.6

非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤であり、1日1回の服薬で尿酸低下作用を発揮する。(帝人ファーマ)

副作用が少なく強力。Tumor lysis syndrome。他にY-700も。

Xanthine dehydrogenase, dimer

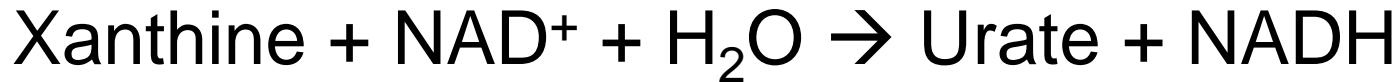


The FAD cofactor, the two iron/sulfur centers, the molybdopterin cofactor, and the salicylate also are included (Enroth et al., 2000).

Xanthine oxidase?

尿酸をめぐる考察

Xanthine dehydrogenase: 生体内では大部分が脱水素反応で尿酸を生成している。



Xanthine oxidaseの反応は翻訳後修飾を受けて生じた試験管内のもの。

H₂O₂ (過酸化物質)の発生は生体にとって有益とはいえない。むしろ、尿酸の抗酸化作用(Vitamin Cレベル)が有益であると考えられている。

霊長類は尿酸酸化酵素(一)

Methylxantines; 天才と痛風の関係?