



痛風は尿酸ナトリウムの結晶が関節内やその周囲に蓄積する疾患である(goutという名称はラテン語で“滴”を意味する“gutta”に由来している。毒物が関節に一滴一滴落ちてくると昔の人は信じていた)。高尿酸血症(血中の尿酸レベルが男性で7 mg/dL, 女性で6 mg/dL以上)が原因で起こるこの蓄積は、一種の関節炎を引き起こす。痛風による関節炎の最初の症状はたいてい突然であり、親指に出る場合が最も多いが、足部の他の関節に現れることもある。尿酸結晶の蓄積による炎症は白血球を引き寄せ、白血球は結晶を飲み込む。その結果として、尿酸の結晶が白血球のリソソーム膜を破壊し、リソソームの酵素が組織に漏出すると、組織の損傷が著しくなる。さらに、痛風石(尿酸結晶の“石”)と呼ばれる目に見える構造が関節付近に形成され、グロテスクな変形の原因となる。腎臓への尿酸結晶の蓄積は、腎機能障害を引き起こす。高尿酸血症は痛風の危険要因であることは確かだが、血中尿酸の高い人のなかでもごく一部の人しか典型的な痛風の徴候を示さない。その理由は不明である。食物やアルコールの過剰な摂取もしくは飢餓といった条件が、痛風による関節炎を引き起こすと考えられる。

痛風には一次性と二次性の2種類がある。一次性痛風はほとんどがプリン代謝の遺伝的欠陥によって引き起こされる。たとえば、リボース-5-リン酸ピロホスホキナーゼのいくつかの変異型は、アロステリック阻害剤( $P_i$ , GDP, ADP など)による制御がうまく行われず、結果としてPRPP濃度が上昇し、プリンヌクレオチドの合成が上昇する(PRPP濃度はプリンヌクレオチド合成の重要な制御因子であることはすでに述べた)。プリンヌクレオチドの過剰生産は、尿酸合成の上昇につながる。HGPRTの欠損症では、プリン塩基の再利用が減少するので、この場合も高尿酸血症を呈する。高尿酸血症は、その他の経路の遺伝的欠陥によっても引き起こされる。グルコース-6-ホスファターゼ欠損症の患者では、グルコース6-リン酸を血糖に変換できないために低血糖に陥る。その結果、肝臓中のグルコース6-リン酸が高濃度になって、これがリボース5-リン酸とPRPPの合成を促進する。

二次性(後天性)痛風は、一見無関係そうな病気によって引き起こされる。その場合、高尿酸血症の原因として、尿酸の過剰生産や腎臓からの排出低下などがある。たとえば、白血病の患者では尿酸が過剰につくられるが、それは大量の細胞の破壊、あるいはがん細胞を破壊するための化学療法剤が原因である。なんらかの薬剤によって、腎臓による尿への尿酸排出が妨げられる場合も高尿酸血症が生じる。鉛中毒の患者も、腎臓が損傷されるので痛風になりやすい。

痛風の治療は、食事や薬物によって行われる。食事制限(たとえばレバーやイワシのような核酸が多い食物を控える)は、一次痛風の素因をもつ人において尿酸合成を抑制する。痛風の治療に多く用いられる薬剤としてアロプリノールとコルヒチンがある。アロプリノールはキサンチンオキシダーゼを阻害するので、尿酸合成を抑制する(アロプリノールはキサンチンオキシダーゼによ

りアロキサンチンに変換される。アロキサンチンはこの酵素の拮抗阻害剤として働く)。アロプリノールの投与によりヒポキサンチンとキサンチンが増加するが、それらは水溶性が高いので容易に排出される。加えて、アロプリノールはHGPRTによりアロプリノールリボヌクレオチドへ変換されるが、それに伴ってPRPP量は減少する。したがって、プリンヌクレオチドの合成は抑制される。コルヒチンは、微小管を破壊するアルカロイドとして知られており、関節炎を減少させる。コルヒチンの炎症に対する作用は、白血球の活動を抑えることによると考えられている。

### 鉛痛風

かつて痛風は、飽食やとくにアルコール飲料の過剰な摂取に関係があると思われていた。近年では、多くの人びとが好きなように食べて暮らしているにもかかわらず痛風にならないため、この関連は以前より軽視されている。しかし、最近の臨床研究と歴史的追跡調査によると、かつて痛風とアルコール飲料が関連づけられていたのはあながち間違いではなかったようである。

19世紀途中まで、多くのワインや他のアルコール飲料の瓶には鉛が混入していたものだった。たとえば、18世紀にはイギリスの貴族の間でポートワインが大量に飲まれていたが、彼らに痛風がたいへん多かったのは、これが大きな原因であったと今では考えられている(ポートワインはポルトガルから輸入されていた。ポルトガルの輸出業者は、利潤を追求するために非常に有効な防腐剤である鉛塩を加えていた。最近、この時代のポートワインの瓶を調べたところ、大量の鉛が入っていることがわかった)。同様に、かつてラム酒も、鉛を含んだ上薬で裏打ちされた容器に保管されることが多かった。

鉛痛風(saturnine gout)という用語は、19世紀の医師たちによって痛風と鉛が結びつけられていたことに由来している(saturnineというのは、中世の錬金術師が土星(Saturn)は鉛の性質をもっていると信じていたためである)。この関係を証明するのはたいへん困難であった。骨が鉛の主要な蓄積部位である(カルシウムと鉛はともに2価である)ので、慢性的な鉛との接触があっても診断できないことが多い。鉛は骨から腎臓のような組織へと、少量ずつ長い時間をかけて運ばれる。その結果、最初の鉛との接触から何年間にもわたって組織の損傷が続いたりする。血中の鉛のレベルは、組織の損傷がわかるよりずっと前に正常値近くまで戻っている。今日の認識では、鉛痛風の原因は腎臓の損傷からくる高尿酸血症によって引き起こされるとされている。腎臓の損傷は不可逆的だが、キレート療法により鉛を体から除くことによりさらなる損傷を避けることができる。エチレンジアミン四酢酸(EDTA)のようなキレート剤は、カルシウムよりも鉛に高い親和性をもって結合する(キレート剤は金属カチオンに結合するカルボキシ基をもつ分子であり、EDTAは2価以上の正電荷をもつ金属に結合する)。鉛-EDTAキレートは可溶性であるため、尿中に排出される。