

## アルコールと尿酸

森脇 優司

### 要 約

アルコールはアセトアルデヒドを経て、酢酸からアセチルCoAへと代謝されるが、その際ATPの過剰消費が起り、アデニンヌクレオチドの分解が亢進して、尿酸が上昇すると考えられている。またNADの消費によって解糖系が抑制される結果、ATPの産生障害が起こることもその一因となることが示唆されている。一方、アルコールの消費によってNADHが産生され、乳酸からピルビン酸への酸化が抑制される結果、蓄積した乳酸が、近位尿細管管腔側に発現している尿酸トランスポーター (URAT1) を介して排泄される際に、尿酸の吸収が起り、尿酸値は上昇する。さらにビールに多く含まれるプリン体も尿酸上昇の一因となる。

アルコール摂取量の増加に伴って高尿酸血症の頻度は増加する。20歳以上の男女1万5000人を対象とした米国国民健康栄養調査研究や、本邦での6年間の前向き研究によると、アルコールの消費量と血清尿酸値との間には相関が認められる。また同じアルコール量ではビールの摂取が尿酸値に対する影響が最も強いことが明らかにされているが、ワインはビールや蒸留酒と比べて血清尿酸値への関与は低いようである。この原因としてワインに多く含まれるポリフェノールによるキサンチンオキシダーゼの抑制作用、尿酸排泄促進作用などが推定される。しかしアルコール飲料はプリン体の有無にかかわらず、それ自体の代謝に関連して血清尿酸値を上昇させる。

### はじめに

「酒は百薬の長」といわれるように、日本には四季折々の自然を愛でてお酒を飲むという慣習がある。桜の下での“花見酒”，中秋の名月を仰いでの“月見酒”，降る雪を眺めての“雪見酒”など、お酒は、私たちの人生を豊かで味わい深いものにしてくれる存在だといえる。さらにお酒は、人間関係を円滑にするコミュニケーションツールとしての一面もあり、社会においても、“歓迎会”，“送別会”，“接待”など多くの場面で必要とされる。お酒は、ストレスを解消する上でも有効であり、適量をわきまえて飲めば健康にも良いとされる。一方、飲酒が血清尿酸値を上昇させ、痛風発作の原因となることは経験的に知られてきたが、最近の疫学的研究や基礎実験によって、アルコールの摂取量だけではなくアルコール飲料の種類と尿酸値・痛風の発症リスクとの関係、飲酒習慣による血清尿酸値への影響、アルコールによる尿酸値上昇のメカニズム、などが次々に明らかにされてきた。

### I. アルコールと尿酸、痛風に関する疫学

イギリス初の職業諷刺画家、ジェイムズ・ギルレイ (James Gillray: 1757~1815) や、19世紀ヴィクトリア朝時代に活躍した、諷刺画家・挿絵画家であるジョージ・クルックシャンク (George Cruikshank: 1792~1878) らの風刺画にみられるように、昔から「痛風患者は飲酒家が多く」、「大量のアルコール消費と痛風の発症には関連がある」ことが経験的に知られてきたが、近年、いくつかの疫学研究によって、飲酒量と血清尿酸値・

神戸学院大学 栄養学部 Yuji Moriwaki

キーワード: alcoholic beverages, uric acid, purine bodies, beer, wine, liquor

連絡先: 森脇 優司 〒651-2180 神戸市西区伊川谷町有瀬518 神戸学院大学 栄養学部

高尿酸血症や痛風発症リスクの関連についてのエビデンスが蓄積されてきている。

20歳以上の米国人男女1万5000人を対象とした米国国民健康栄養調査研究によると、アルコール摂取量の増加にともなって血清尿酸値は上昇する<sup>1)</sup>。また、血清尿酸値が正常の20～54歳の男性3,310人を6年間にわたって観察した本邦の研究でも、やはりアルコール摂取量が多い人ほど高尿酸血症になりやすいことが明らかにされている<sup>2)</sup>。最近のAustralian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab 1999–2000, n=9734, age 25–91) とノルウェーのトロムソ研究 (Tromsø Study 4 1994–1995 n=3031, age 25–69) の2つのコホート研究でも、アルコール摂取量と血清尿酸値の相関が示されている<sup>3)</sup>。同じく8,097名の男性を8年間フォローした前向きコホート研究でも、アルコール摂取が1合/日(アルコール換算22g/日)増加するにつれて、高尿酸血症発症のオッズ比は1.29となり、またアルコール55g/日の消費によって高尿酸血症の発症リスクは著増すると報告されている<sup>4)</sup>。

40～75才の米国医療関係従事者男性47,150人を対象に、飲酒量と痛風発症の関連を12年間追跡した疫学的研究によると、飲酒量に比例して痛風発症リスクが増加することが明らかにされている。痛風発症の相対危険度は、飲酒しない人を1.0とすると、1日平均10.0～14.9gのアルコールを摂取する男性では、1.32、1日平均15.0～29.9gでは1.49に上昇し、30.0～49.9gでは1.96に、さらに1日平均50g以上になると、この比は2.53に上昇する<sup>5)</sup>。また毎日2本ないしはそれ以上(≥710mL)のビールを飲むと、飲まない場合と比べて痛風の危険度は2.5倍となり、また毎日蒸留酒を2杯以上(≥88mL)飲む人では、飲まない人と比較して、やはり痛風の危険度が1.6倍増加する<sup>5)</sup>。

アルコール摂取量1日15～30g程度のいわゆる適量飲酒と血清尿酸値の関係を検討した研究は少ないが、2,062名の健康成人を対象にした研究によると、男性の適量飲酒者の血清尿酸値は非飲酒者と比べて有意に高値であったが、女性ではむしろ低かったという<sup>6)</sup>。また中国遼寧省の35歳

以上の一般集団11,039名を対象とした、飲酒量と血清尿酸値の関係についての研究でも、1日30gまでのアルコールを摂取する適量飲酒家男性、1日30g以上のアルコールを摂取する大酒家男性ともに、血清尿酸値は、非飲酒者と比較して有意に上昇(大量飲酒家 vs 非飲酒者:  $5.76 \pm 1.40$  vs  $5.49 \pm 1.42$  mg/dL,  $p < 0.001$ )、(適量飲酒家 vs 非飲酒者:  $5.60 \pm 1.32$  vs  $5.49 \pm 1.42$  mg/dL,  $p = 0.027$ )しており、また男性の高尿酸血症の有病率は、非飲酒者11.9%、適量飲酒家男性12.6%、大酒家男性16.3%とアルコールの摂取量の増加に伴って有意( $p < 0.001$ )に上昇していたが、女性では有意差はみられなかった<sup>7)</sup>。しかし、肥満、高血圧、糖尿病などの種々の交絡因子で補正した多変量ロジスティック回帰分析を行うと、高尿酸血症のリスクは非飲酒者と比較して、大量飲酒家で1.7倍と有意に上昇した( $p < 0.001$ )が、適量飲酒家では有意な上昇はみられず、適量飲酒は高尿酸血症のリスクとならない可能性が示唆されている。

## II. アルコールによる血清尿酸値上昇のメカニズム

アルコールはアセトアルデヒドを経て、酢酸、アセチルCoAへと代謝されるが、標識アデニンの静注後に、0.25～0.35g/kg/hourのエタノールを2時間点滴静注したところ、尿中の放射活性の増加とともにオキシプリン排泄量の増加を認めたとの研究報告がみられる<sup>8)</sup>。また標識アデニンの静注後に0.1mmol/kg/minuteの酢酸の点滴静注を行うと、アデニンヌクレオチドプールの増加とともに尿中オキシプリン排泄量の有意の増加がみられた<sup>9)</sup>ことより、①酢酸からアセチルCoAへと代謝される際に、ATPが消費され、AMPが大量に産生される結果、アデニンヌクレオチド分解が亢進して、AMP→IMP→イノシン→ヒポキサンチン→キサンチン→尿酸へと反応が進み、尿酸値が上昇すると考えられている。一方、この過程とは別にアセトアルデヒドが酢酸に酸化されるのに伴って、NADがNADHに還元されるため、NAD不足に陥る結果、②解糖系が障害され、ATPの産生が低下し、プリン分解が亢進するという機序も示唆されている<sup>10)</sup>。さらに大量に飲酒すると③高乳酸

血症をきたし、近位尿細管における尿酸トランスポーターの1つであるURAT1を介して乳酸が尿中に排泄される際に、尿酸の再吸収が促進し、血清尿酸値は上昇する。またアルコールを摂取すると、④抗利尿ホルモンの分泌抑制により多尿をきたし、脱水傾向となるため、尿酸排泄が低下し、血清尿酸値が上昇する一因となると考えられる。

### Ⅲ. アルコール摂取量と血清尿酸値

先の実験では、オキシプリン排泄量は増加したが、血清尿酸値の上昇は認められなかった<sup>8)</sup>。投与したエタノール量を、体重65kgの人で換算すると、32~45グラムとなり、経静脈投与と経口摂取との違いはあるが、日本酒210~300 mL、ビール640~900 mLに相当する。また血中のアルコール濃度と血清尿酸値の上昇は概ね相関し、血中アルコール濃度が50 mg/dL~100 mg/dLでは、血清尿酸値にはほとんど影響がないが、100 mg/dL~225 mg/dLとなると、ビールを飲んだ場合、血清尿酸値は13~24%上昇し、尿中尿酸排泄も7~20%増加する。さらに血中アルコール濃度が225 mg/dL以上となると、血清尿酸値は20%上昇し、また血中乳酸の増加によって、尿中の尿酸排泄はむしろ減少することが、明らかにされている<sup>11)</sup>。したがって、通常量程度の飲酒(日本酒1.0~1.5合、ビール大瓶1.0~1.5本程度)ではアデニンヌクレオチドの分解は亢進してオキシプリンは上昇するが、血清尿酸値は上昇しないと考えられる。

### Ⅳ. アルコール飲料の種類と血清尿酸値、痛風発症リスク

ビールにはプリン体が多く含まれるため血清尿酸値は上昇しやすく、焼酎はプリン体が少ないので、他の酒類より血清尿酸値が上昇しにくいといわれるが、あながち誤りとはいえない。アルコール飲料の種類と血清尿酸値や痛風発症リスクとの関係について検討したコホート研究によると、1日one serving(ビール355 mL、ワイン148 mL、蒸留酒44 mL、アルコール17g程度に相当する)当たりの摂取では、ビールで尿酸値が0.46 mg/dL、蒸留酒で0.29 mg/dL上昇したのに対して、ワインでは尿酸値の上昇はみられず<sup>1)</sup>、またビールや蒸

留酒では摂取量の増加に伴って痛風発症リスクがそれぞれ、1.5倍、1.2倍高くなるが、ワインでは関係がなかったという<sup>5)</sup>。一方、ビール、日本酒、焼酎、ウイスキーのうち、ビールのみが血清尿酸値の上昇に関係があったとの報告<sup>12)</sup>や、体重kg当たり0.8 mLのアルコールに相当するビールは尿酸値を13.6%上昇させるが、同量のアルコールを含むウイスキーや焼酎は血清尿酸値に影響しないという報告もみられる<sup>13)</sup>。

アルコール飲料の種類によって血清尿酸値や痛風発症リスクに及ぼす影響が異なるという結果<sup>1,5)</sup>は、観察研究によって得られたものであるため、当然その理由は明らかではない。しかしながら、プリン体をカットした発泡酒を飲むと、血清尿酸値は上昇するが、通常のビールと比べて影響が少ない<sup>14)</sup>ことや、エタノールを含まない凍結乾燥ビールでもやはり尿酸値は上昇すること<sup>14)</sup>から、アルコールそのものだけではなく、ビールに含まれるプリン体による尿酸値への影響があると考えられる。特に、ビールに比較的多く含まれるグアノシンは他のヌクレオシド、ヌクレオチドやプリン塩基と比較して吸収が早いので、ただちに尿酸へと変換されると考えられる<sup>15)</sup>。一方、ワインは他のアルコール飲料と比較して、血清尿酸値への影響が少なく、痛風発症に予防的に働いているのではないと思われる。その理由は明らかではないが、ワインに含まれる何らかの要素(抗酸化作用を有するポリフェノールなど?)が推測される。実際、ポリフェノールのなかにはキサンチンオキシダーゼ阻害作用や尿酸排泄促進作用を有するものもある<sup>16)</sup>。またポリフェノールを多く含むアメリカンチェリー45個(約280g)を10名の女性に投与したところ、血清尿酸値は低下し<sup>17)</sup>、また健常男性にライチ由来のポリフェノール600mgを投与したところ、やはり血清尿酸値の低下がみられた<sup>18)</sup>。しかし、赤ワインを体重kg当たり5mL飲むと急速に血清尿酸値は上昇し<sup>19)</sup>、また1日4杯の赤ワインを3週間にわたって毎日飲むと、通常量の蒸留酒とほとんど同じ程度(9%対8%)に尿酸値を上昇させるという報告<sup>20)</sup>もあり、赤ワインも

摂取量によっては、血清尿酸値への影響は通常の蒸留酒と変わらないと思われる。

#### V. 飲酒習慣と血清尿酸値との関係

健常男性に毎日ビールを体重当たり20mL飲用させると、1ヶ月後には1日尿中尿酸排泄量の増加とともに、血清尿酸値が上昇する<sup>21)</sup>が、この現象は毎日ビールを体重当たり15mL以上飲用する群でのみみられる<sup>22)</sup>。また毎日60グラム以上の飲酒習慣のある人とならない人に、体重当たり0.5gのアルコールを飲用させると、日常的に飲酒する習慣のある人では血清尿酸値が0.8 mg/dL上昇したのに対して、飲酒する習慣のない人では血清尿酸値も血漿オキシプリン濃度も上昇しなかった<sup>23)</sup>。その理由として、飲酒の習慣のある人では、エタノールの代謝が充進しており、エタノールによるアデニンヌクレオチドの分解が促進するため、血清尿酸値が上昇しやすいと考えられている。したがって、飲酒による血清尿酸値の上昇は、飲酒量、アルコール飲料の種類だけではなく、飲酒の習慣も関与していると考えられる。

ところで、飲酒パターンと総死亡との関連についてコホート研究<sup>24)</sup>から、一般に週2回の休肝日が奨められているが、休肝日と血清尿酸値や痛風発症リスクを検討した研究やエビデンスはみられない。

#### VI. ADH, ALDHの遺伝多型と血清尿酸値, 痛風発症リスク

ALDH2の機能は、rs671にリシン(Lys)アレルを持たない(Glu/Glu)人[野生型ホモ接合体(ALDH2\*1/\*1)]に比べて、Lysアレルを1つ持つ(Glu/Lys)人[ヘテロ接合体(\*1/\*2)]は、約1/16、Lysアレルを2つ持つ(Lys/Lys)人[変異型ホモ接合体(\*2/\*2)の活性はほぼゼロである。ALDH2高活性型である\*1/\*1ではアセトアルデヒドが蓄積しにくい酒に強く、低活性型\*1/\*2ではある程度は飲めるが顔面が紅潮し、活性をほとんど欠損するALDH2\*2ではごく少量の飲酒でも顔面紅潮や動悸、嘔気、眠気、頭痛をきたしやすい。

ALDH2 遺伝子多型が飲酒時の血清尿酸値の

変化に影響する可能性が知られている。ALDH2のSNP別にアルコール負荷を行った実験によると、ALDH2\*1/\*1で血漿ヒポキサンチン濃度、尿中ヒポキサンチン量が多かったことから、ALDH2\*1/\*1のヒトはプリン分解が起りやすく、尿酸値が上昇しやすいことが示唆された<sup>25)</sup>。また遺伝的にお酒に弱いLysアレルを持つ人の方が、遺伝的にお酒に強いLysアレルを持たない人よりも、痛風を発症しにくい<sup>26)</sup>。痛風患者1046人と健康な男性1,334人の遺伝子を比べて解析したところ、お酒に強いLysアレルを持たない人は、Lysアレルを持つ弱い人より2.27倍痛風を発症しやすい結果となった<sup>27)</sup>。飲酒者、非飲酒者に限っても同様の傾向がみられた。

アルコール脱水素酵素(alcohol dehydrogenase: ADH)には、ADH1とADH2とADH3の3種類の遺伝子があるが、ADH1B(ADH2)には低活性の\*1/\*1、中程度の\*2/\*1、高活性の\*2/\*2の3つのタイプがある。ADH1B遺伝子のSNPはrs1229984で48番目のアルギニン(Arg)がヒスチジン(His)に置換されている(ADH1B\*2)。ADH1B型の酵素活性は、野生型の対立遺伝子(ADH1B\*1)に由来する酵素と比べてADH1B\*2で約80倍となるが、ADH1BのHisキャリアー(ADH1B\*2)では痛風リスクが1.76倍となることが報告されている<sup>27)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: The third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum* 51(6): 1023-1029, 2004.
- 2) Nakamura K, Sakurai M, Miura K, et al. Alcohol intake and the risk of hyperuricaemia: A 6-year prospective study in Japanese men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 22(11), 989-996, 2012.
- 3) Zykova SN, Storhaug HM, Toft I, et al. Cross-sectional analysis of nutrition and serum uric acid in two Caucasian cohorts: the AusDiab Study and the Tromsø study. *Nutr J*(2015)14: 49 DOI 10.1186/s12937-015-0032-1.

- 4) Makinouchi T, Sakata K, Oishi M, et al. Benchmark dose of alcohol consumption for development of hyperuricemia in Japanese male workers: An 8-year cohort study. *Alcohol* 56: 9-14, 2016.
- 5) Choi HK, Atkinson K, Karison EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 363: 1277-1281, 2004.
- 6) Alatalo PI, Koivisto HM, Hietala JP, et al. Gender-dependent impacts of body mass index and moderate alcohol consumption on serum uric acid - An index of oxidant stress status? *Free Radical Biol Med* 46: 1233-1238, 2009.
- 7) Li Z, Guo X, Liu Y, et al. The relation of moderate alcohol consumption to hyperuricemia in a rural general population. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13, 732; doi: 10.3390/ijerph13070732.
- 8) Faller J, Fox IH. Ethanol-induced hyperuricemia. Evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med* 307(26): 1598-1602, 1982.
- 9) Puig JG, Fox IH. Ethanol-induced of adenine nucleotide turnover. Evidence for a role of acetate. *J Clin Invest* 74(3): 936-941, 1984.
- 10) Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, et al. Effect of ethanol ingestion on nucleotides and glycolytic intermediates in erythrocytes and purine bases in plasma and urine: acetaldehyde-induced erythrocyte purine degradation. *Metabolism*. 42(9): 1212-1216, 1993.
- 11) Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S. Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid). *Clin Chim Acta* 356: 35-57, 2005.
- 12) Kono S, Shinchi K, Imanishi K, et al. Behavioural and biological correlates of serum uric acid: A study of self defense officials in Japan. *Int J Epidemiol* 23: 517-522, 1994.
- 13) Nishioka K, Sumida T, Iwatani M, et al. Influence of moderate drinking on purine and carbohydrate metabolism. *Alcohol Clin Exp Res* 26 (Suppl. 8): 20S-25S, 2002.
- 14) Yamamoto T, Moriwaki Y, Ka T, et al. Effect of purine-free low-malt liquor (happo-shu) on the plasma concentrations and urinary excretion of purine bases and uridine--comparison between purine-free and regular happo-shu. *Horm Metab Res* 36(4): 231-237, 2004.
- 15) Gibson T, Rodgers AV, Simmonds HA, et al. A controlled study of diet in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 42(2): 123-127, 1983.
- 16) Chen G, Tan ML, Li KK, et al. Green tea polyphenols decreases uric acid level through xanthine oxidase and renal urate transporters in hyperuricemic mice. *J Ethnopharmacol* 175: 14-20, 2015.
- 17) Jacob RA, Spinuzzi GM, Simon VA, et al. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. *J Nutr* 133: 1826-1829, 2003.
- 18) Moriwaki Y, Okuda C, Yamamoto A, et al. Effects of Oligonol®, an oligomerized polyphenol formulated from lychee fruit, on serum concentration and urinary excretion of uric acid. *Journal of Functional Foods* 3(1): 13-16, 2011.
- 19) Abu-Amsha Caccetta R, Burke V, Mori TA, et al. Red wine polyphenols, in the absence of alcohol, reduce lipid peroxidative stress in smoking subjects. *Free Radic Biol Med* 30(6): 636-662, 2001.
- 20) van der Gaag MS, van den Berg R, van den Berg H, et al. Moderate consumption of beer, red wine and spirits has counteracting effects on plasma antioxidants in middle-aged men. *Eur J Clin Nutr* 54(7): 586-591, 2000.
- 21) Moriwaki Y, Ka T, Takahashi S, et al. Effect of beer ingestion on the plasma concentrations and urinary excretion of purine bases: one-month study. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 25 (9-11): 1083-1085, 2006.

- 22) Ka T, Moriwaki Y, Takahashi S, et al. Effects of long-term beer ingestion on plasma concentrations and urinary excretion of purine bases. *Horm Metab Res* 37(10) : 641-645, 2005.
- 23) Nishimura T, Shimizu T, Mineo I, et al. Influence of daily drinking habits on ethanol-induced hyperuricemia. *Metabolism* 43(6) : 745-748, 1994.
- 24) Marugame T, Yamamoto S, Yoshimi I, et al. Patterns of alcohol drinking and all-cause mortality: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Am J Epidemiol.* 165(9) : 1039-1046, 2007.
- 25) Yamanaka H, Kamatani N, Hakoda M, et al. Analysis of the genotypes for aldehyde dehydrogenase 2 in Japanese patients with primary gout. *Adv Exp Med Biol* 370: 53-56, 1994.
- 26) Sakiyama M, Matsuo H, Nakaoka H, et al. Identification of rs671, a common variant of ALDH2, as a gout susceptibility locus. *Scientific Reports* 6: 25360 doi: 10.1038/srep25360.
- 27) Sakiyama M, Matsuo H, Akashi A, et al. Independent effects of ADH1B and ALDH2 common dysfunctional variants on gout risk. *Scientific Reports* 7, Article number: 2500 (2017)doi: 10.1038/s41598-017-02528-z.