

アルコール耐性とニトロ製剤長期投与

(酒に弱い人は重症心筋梗塞になりやすい?)

<https://l-hospitalier.github.io>

2018.9

感染対策の基礎知識

#158

【日本人と酒】黒人（ネグロイド）、白人（コーカソイド）、黄色人種（モンゴロイド）の3人種で黒人と白人に下戸はいない（1%以下）。日本人で酒に弱い人は45%で原因は1塩基多型, SNP^{*1}。酒は直ちに吸収され細胞質のアルコール脱水素酵素 ADH(1B), Alcohol Dehydrogenase でアセトアルデヒドに変換、次いでミトコンドリアのアルデヒド脱水素酵素 Aldehyde-Dehydrogenase, ALDH で酢酸を経て水と CO₂ になる。アセトアルデヒド濃度が高い時に働く

ALDH1 と低い時の ALDH2 がある。日本人は ADH 活性が高くエタノールはすぐアセトアルデヒドに変換。しかし40%は野生型の ALDH2*1 と活性の低い ALDH2*2 のヘテロ。ALDH2*2 がホモの5%は特に活性が低くアセトアルデヒドを処理できず飲酒は危険。また飲酒で気分の良い範囲が狭く、すぐ悪酔いする。ALDH2 の活性が低い人の飲酒は毒性の高いアセトアルデヒド蓄積を起し消化器（肝）の癌化率が上昇する^{*2}。【ニトロ製剤と ALDH2】ニトログリセリン (glyceryl tri-nitrate : GTN) は百年以上狭心症の治療薬として使われてきた。硝酸薬はプロドラッグで体内において一酸化窒素 NO に変換され血管内皮細胞の血管拡張因子 EDRF: endothelium-derived relaxing factor (= L アルギニン代謝で得られる NO) と同じ NO になる。GTN の代謝酵素は不明であったがデューク大の Chen, Z らは ALDH2 がニトログリセリンを代謝するのを確認^{*3}。Mackenzie, IS らは嫌酒薬の ALDH2 阻害薬ジスルフィラム（アンタビュース）を用いてニトログリセリンの血管拡張効果が減弱するのを観察した。ALDH2 の酒に弱い1塩基多型の狭心症群ではニトログリセリン舌下後の胸痛減弱作用が弱い例が多く見られた。【ニトロ製剤長期投与の心血管リスクは2倍増】

ニトロ製剤の長期投与は現在でも行われる。しかし1990年以降、GISSI-3 試験(1994)では6週のニトログリセリンは死亡率を改善せず、5.8万人のISIS-4 (1995)では持続型の1硝酸イソソルビド（アイトロール）投与は5週の死亡率を改善せず。成書^{*4}は「再発する虚血の痛みに対しては選択肢となるが、ルーチンの硝酸薬投与は勧められない、硝酸薬に対する耐性はある程度ほとんどの患者で発生する。経皮吸収硝酸薬製剤はほとんどの患者で夜間は除去すべき」と記述。1996年 Ishikawa らは（ランダム化）18か月の硝酸薬投与を受けた群の心イベント 6.1%に対し非投与群では 3.1%と報告。2000年に Kanamasa らは1300人の心筋梗塞の患者でニトロ投与群 6.2%, 非投与群 2.9%と報告。Nagao らは297名を5年間追跡し投与群で心イベントは2倍多くみられたが統計的有意差はないとした。硝酸薬の2硝酸イソソルビド（ニトロール）と持続型の1硝酸イソソルビド（アイトロール）の活性化は小胞体（endoplasmic reticulum）の CYP450 が行い ALDH2 は関与しないと考えられる。ニトログリセリンの活性化は ALDH2 で行われ NO は近くにある ALDH2 をニトロシル化し不活性化するので耐性を生じやすい。しかし最近の臨床データは1硝酸イソソルビドを使用している。これらの硝酸薬長期投与に否定的な論文に対し、東京大学は2007年 JCAD (Japanese Coronary Artery Disease Study) のアンケート調査で200施設、1万5千例を平均2.7年追跡「硝酸薬が有意に全死亡と心イベントを減少させた」^{*5}と報告。【ALDH2 の心筋保護作用】2008年 Chen, CH らはマウス心筋の再灌流実験で ALDH2 活性と梗塞範囲に逆比例関係を観察、ALDH2 に（血管拡張を介する）心筋保護作用があるとした^{*6}。

^{*1}ある集団のゲノムの塩基配列中に1塩基変異の多様性が1%以上あれば一塩基多型 (SNP : Single Nucleotide Polymorphism) 1%未満は突然変異。アマゾンで口腔粘膜用アルコール遺伝子検査キットが¥5700。英語に「下戸」はなく light weight drinker. ^{*2}WHO は飲酒のエタノールやアセトアルデヒドを group1 発癌物質指定。 ^{*3}Chen Z et al. Proc Natl Acad Sci USA 99:8306-11, 2002. ^{*4}CMDT 343p. ^{*5}Kohro T et al. Circ J 71: 835-1840, 2007. Circ J は日循の学会紙で代表理事は2016-現在小室一成東大教授。 ^{*6}Chen CH et al. Science 321:1493-1495, 2008.

