

## 学 位 論 文 要 旨

氏 名 菊池 明日香

論 文 名 高尿酸血症は男性および女性の全死因死亡率と関連する：日本の地域在住者を対象とした調査から

---

### 学位論文要旨

#### 【背景・目的】

尿酸はプリン体代謝カスケードを構成する物質の一つであり、フリーラジカルによるダメージに重要な役割を果たしている。また尿酸産生に関わる酵素も酸化ストレスに大きく関与する。高尿酸血症は尿酸の産生増加、排泄減少、あるいはその両者によって引き起こされる。過去に分子生物学的研究ならびに疫学的研究の両方で、血清尿酸値（Serum Uric Acid：SUA）の上昇が全身性の炎症に関与していることが示されている。高尿酸血症は心血管疾患の主要なリスク因子の一つであるが、その他、全身炎症や血管内皮障害、高血圧症、糖尿病、慢性腎障害など数多くの疾患との関連も報告されている。しかしその知見は男女間で異なっている。特に高尿酸血症と全死因死亡率の関連については、依然として議論されており、男性でのみ関連があるとする報告、女性のまたは両方で関連が見られるとする報告など様々である。高尿酸血症と全死因死亡率の関係性についても直線的な関係とする報告や、男性ではJ字型、女性ではU字型の関係を認めるなど多岐に渡る。これらの矛盾を解決するために、十分な症例数および追跡期間、そして特異的補正因子を用いたコホート研究が必要である。そこで本研究では、日本人男性、女性の地域在住を対象に、7年または19年の追跡調査に基づいて、高尿酸血症が全死因死亡率にどう関連するかを検討した。

#### 【方法】

2002年（コホート1）と2014年（コホート2）より愛媛県西予市で実施された、野村コホート研究に参加し、地域密着型の年次健康診断を受け、追跡調査を完遂し得た男性1,573人（63±14歳）女性1,980人（65±12歳）を対象とした（追跡率：それぞれ94.8%，98.0%）。自記式質問調査票にて、参加者の生活状況、病歴、現在の状態、内服状況について調査ならびに健康診断の

データを回収した。SUA の基準値を男性は 3.5 ~ 8.5mg/dL、女性は 3.0 ~ 7.5mg/dL とし、基準値を上回る群を高尿酸血症群、下回る群を低尿酸血症群と定義した。住民基本台帳を参照に、高尿酸血症の全死因死亡の調整相対リスク推定値を導き出した。統計解析は Cox 比例ハザードモデル解析を実施、年齢、体重、喫煙習慣、飲酒習慣、心血管疾患 (CVD) の既往、高血圧症、脂質異常症、肝障害、そして糖尿病を交絡因子として補正を行いハザード比 (Hazard Ratio : HR) を推定した。なお本研究は愛媛大学医学部附属病院の倫理委員会に申請し、承認を得た。(承認番号 : 1903018) また参加者全員に書面によるインフォームドコンセントを得た。

### 【結果】

調査対象となった 3,553 人のうち、905 人 (25.5%) の死亡が確認された。そのうち、男性は 473 人 (男性全体の 30.1%)、女性は 432 人 (女性全体の 21.8%) であった。まず SUA と全死因死亡の関係性を評価するため Kaplan-Meier 曲線を作成したところ、女性では高尿酸血症群 (Log-rank  $p < 0.001$ )、男性では低尿酸血症群 (Log-rank  $p = 0.034$ ) で累積生存率が低かった。次にベースライン SUA 値 1mg/dL 増加時の全死因死亡の HR を算出したところ、男性では  $SUA \geq 6\text{mg/dL}$  (HR : 1.25, 95%CI : 1.07-1.47)、女性では  $SUA \geq 5\text{mg/dL}$  (HR : 1.27, 95%CI : 1.03-1.58) で HR の上昇を認めた。続いて基準値群と低尿酸血症、高尿酸血症群を比較し全死因死亡の HR を検討したところ、無調整モデルでは男性は低尿酸血症群、女性は高尿酸血症群で HR の上昇がみられた。多因子調整モデルにおいては、男性 (HR: 1.67; 95% CI: 1.06-2.63)、女性 (HR: 2.17; 95% CI: 1.20-3.94) いずれも高尿酸血症群で HR の上昇を認めた。最後に年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、BMI (25 未満、25kg/m<sup>2</sup> 以上)、CVD 既往歴、CKD (eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, eGFR  $\geq$  60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)、SUA 降下薬の有無、死亡までの時間によって層別化し解析したところ、3 年以上生存した群では、高尿酸血症と全死因死亡の間に有意な関連があることが確認された。この関連は、CKD や SUA 低下薬の有無にかかわらず存在した。SUA 低下薬による低尿酸血症と全死因死亡の関連も認められたが、低尿酸血症/高尿酸血症とこれらの要因の間に相互作用は認められなかった。

### 【結論】

本研究は 3,553 名を対象とした長期前向きコホート研究を実施し、日本人地域在住者において、ベースラインでの高尿酸血症 (男性 :  $SUA \geq 8.5\text{mg/dL}$ 、女性 :  $SUA \geq 7.5\text{mg/dL}$ ) が交絡因子による調整後も、有意に全死因死亡率を増加させることを解明した。

キーワード (3 ~ 5)	高尿酸血症、全死因死亡、地域在住者、コホート研究
---------------	--------------------------