

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	菊池 明日香
審査委員	主査 増本 純也 副査 伊賀瀬 道也 副査 田中 景子 副査 永井 将弘 副査 松原 裕子

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

### 審査結果の要旨

#### 【背景と目的】

高尿酸血症は心血管疾患の主要なリスク因子のひとつで、高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病などの疾患との関連が報告されている。しかしながら、高尿酸血症と全死因死亡率の関連については、未だ議論の余地があるため、十分な症例数と追跡期間をもったコホート研究のデータを活用し、潜在的な交絡要因を補正した解析が必要である。本研究では、日本人の地域在住者を対象に、高尿酸血症が全死因死亡率に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、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。血清尿酸値（Serum Uric Acid: SUA）の基準値を男性は3.5～8.5mg/dL、女性は3.0～7.5mg/dLとした。住民基本台帳を参照して死亡を同定した。統計解析はCox比例ハザードモデルを用いて、年齢、体格、喫煙習慣、飲酒習慣、心血管疾患（Cardiovascular Disease: CVD）の既往、高血圧症、脂質異常症、肝障害、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。本研究は、参加者全員の書面によるインフォームドコンセントを得ており、附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得ている（承認番号：1903018）。

## 【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 (男性 473 人 ; 女性 432 人)。Kaplan-Meier 曲線で、女性では高尿酸血症群、男性では低尿酸血症群で累積生存率が有意に低かった。ベースライン SUA 値 1mg/dL 増加時の全死因死亡の HR で、男性では  $SUA \geq 6$  mg/dL (HR:1.25、95%CI:1.07-1.47)、女性では  $SUA \geq 5$  mg/dL (HR:1.27、95%CI:1.03-1.58) の群で HR の上昇を認めた。基準値群 (男性: $3.5 \leq SUA < 8.5$  mg/dL ; 女性: $3.0 \leq SUA < 7.5$  mg/dL)、低尿酸血症 (男性: $SUA < 3.5$  mg/dL、女性: $SUA < 3.0$  mg/dL) と高尿酸血症群 (男性: $SUA \geq 8.5$  mg/dL、女性: $SUA \geq 7.5$  mg/dL) の 3 群で比較した場合、多変量モデルにおいて、男性 (HR:1.67、95%CI:1.06-2.63)、女性 (HR:2.17、95%CI:1.20-3.94) で、いずれも高尿酸血症群で HR の上昇を認めた。感度分析として、年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、Body Mass Index: BMI (25 未満、25kg/m<sup>2</sup> 以上)、CVD 既往歴、慢性腎臓病 (eGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>、eGFR $\geq$ 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>)、SUA 降下薬使用の有無、死亡までの時間 (3 年未満、3 年以上) によって層別化して解析したところ、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正の関連があることが確認された。

## 【結論】

本研究では、3,553 人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、ベースライン時での高尿酸血症 (男性: $SUA \geq 8.5$  mg/dL、女性: $SUA \geq 7.5$  mg/dL) は、交絡要因による補正後も有意に全死因死亡率を増加させることを解明した。

公開審査会は令和 4 年 8 月 19 日に開催され、申請者は、研究内容を英語で明確に発表した後に、審査委員から本研究に関する以下の質問がなされた。

- 1) 女性と男性で尿酸の影響が異なることについて
- 2) 高尿酸血症は全死因死亡に影響する原因か結果かを明らかにする方法について
- 3) 高尿酸血症の治療のうち、合成阻害と排出促進ではどちらが重要なのかについて
- 4) パーキンソン病患者では血中尿酸値が低いことが知られているが、パーキンソン病との関係を検討しているかについて
- 5) 飲酒あるいは酒の種類との関係について
- 6) Study population に関して、参加者のリクルート方法や参加率について
- 7) カットオフ値の決定方法と線形の検定について
- 8) 心血管系イベントや糖尿病に対する関連性の強度について
- 9) 低尿酸血症の方が全死因死亡に影響する可能性があるのかについて
- 10) 2つのコホートの結合方法について
- 11) 本研究に用いられた集団の妥当性について

これらに対して申請者は、質問の意図を十分に理解した上で、詳細かつ明解に応答した。本論文は、高尿酸血症が全死因死亡率を増加させることを初めて明らかにし、死亡率の改善に寄与する重要な知見を含んでおり、今後の臨床応用が期待される。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。