教えて！今田先生！ 公衆衛生学の専門家が語る コホート研究からみた高尿酸血症の重要性

コホート研究から得られた知見を活かした患者指導

監修：山形大学大学院医学系研究科 公衆衛生学・衛生学講座教授　今田 恒夫 先生

（2022年7月取材）

血清尿酸値の測定・評価に影響を与える因子について教えてください。

血清尿酸値には日内変動があり、日中よりも夜間、特に深夜から朝方にかけて上昇する傾向があります。また、大量飲酒、無酸素運動、絶食、脱水状態の後、数時間～数日間は高値を示すことがあります。

プリン体の摂取は当然ですが、アルコールは代謝される際にエネルギーであるATPを分解し、尿酸値の上昇に働きます。また、ベンチプレスなどの高強度の筋力トレーニングといった無酸素運動も大量のATPが分解され、尿酸産生が亢進します。加えて乳酸が溜まることで尿酸排泄が低下するため、血清尿酸値が上昇します。プリン体やアルコールの摂取量、運動量にもよりますが、0.5～2.0mg/dL程度上昇すると考えられています。

そのほか、絶食や脱水も影響を与えます。絶食は尿酸値の低下に働くように思えますが、カロリー不足を補うためにタンパク質や脂肪が分解され、尿酸の産生が亢進し、尿酸の排泄も低下します。脱水は、尿流量の低下や抗利尿ホルモンの作用によって尿酸の再吸収を亢進させることで、血清尿酸値を上昇させます。

以上のように大幅に血清尿酸値が変動すること、特に日内変動については、あまり知られていないように思います。私自身、尿酸を研究するようになってから、この事実に驚きました。病態や治療効果を把握するためには、直前の運動、飲酒、併用薬や尿酸降下薬の服薬状況などの血清尿酸値に影響を与える要素や、採血時間と尿酸の日内変動の関係などを考慮し、可能であれば複数回測定することも考えてよいかもしれません。

短期間での血清尿酸値の大きな変動は、痛風発作につながるという問題もあります。急に下がったときも痛風発作のリスクは高まり、薬物療法の開始がきっかけになることもめずらしくありません。服薬アドヒアランスの悪かった方が、真面目に飲み始めた途端に痛風発作を起こすこともあります。血清尿酸値は緩徐に下げることで痛風発作を回避できるので、患者さんにもそのように説明します。薬の飲み忘れも人によっては危険で、例えば日ごろ5.0mg/dL台の方が1日飲み忘れただけで7.0～8.0mg/dLと急激に上昇し、痛風発作の引き金になることがあります。朝に飲み忘れたら、昼でも夜でも気付いたときに飲むよう指導しています。夜になり、忘れていたことに気が付いて服薬をためらう方もいますが、血清尿酸値は夜間に上がるので、服薬が遅くなっても問題ないことを伝えておくとよいでしょう。また、気付いたのが翌日なら、昨日の分は飲まずに今日の分だけ飲むよう指導します。飲み忘れは誰にでもありますから、否定せず、丁寧に指導することが大切です。患者さんが普段の服薬状況や生活習慣について素直に話してくれる方が治療効果を判断する上でも望ましいと考えています。

血清尿酸値の1年間の変動をどう評価すればよいか教えてください。

血清尿酸値の1年間変動と総死亡・心血管死亡の関係を調べたJ-SHC研究のデータがあります[1)]。尿酸値の変動が−0.9～+0.9mg/dLの方を基準にすると、1年間で2.0mg/dL以上上昇した方の総死亡は2.73倍でした（**表1**）。心血管死亡では有意差がないものの2.96倍となっており、血清尿酸値の急激な上昇が死亡のリスクを押し上げていることが窺えます。

特に気を付けたいのは、メタボリックシンドローム（MetS）が急速に悪化し、それに伴い血清尿酸値も急上昇している方です。まだ断定はできませんが、MetSがあり1年間に2.0mg/dL以上血清尿酸値が上がった場合は、心筋梗塞や脳卒中などの重大なイベントのリスクが高いと捉えるべきでしょう。

一方、1年間で2.0mg/dL以上下降した方も、総死亡は1.77倍で有意差があり、このデータだけを見ると、治療することがリスクのようにも思えます。しかし、私自身、臨床では、栄養状態が悪化した結果、血清尿酸値が低下する例をよく経験します。高齢者が低栄養になると死亡リスクが上がりますので、それがデータに表れていると思われます。また、高齢者は感染症やがんで死亡する方も多いため、血清尿酸値が心血管死亡に与える影響も解析しづらくなっています。実際、1年間で2.0mg/dL以上下降した方の心血管死亡に有意差は認められておりません。

「メタボリックドミノ」における高尿酸血症の位置付けを教えてください。

「メタボリックドミノ」とは、食事・生活習慣の乱れによる肥満からMetSを発症し、動脈硬化が進行して脳・心血管障害や腎不全に至る流れのことです。高尿酸血症は、血管障害・動脈硬化の独立したリスク因子として、メタボリックドミノに関わっていると私は考えています（**図1**）。これまでに紹介してきた

データがそれを示しており、特にNo.2で解説した「高畠研究」では、高尿酸血症がアルブミン尿の独立したリスク因子であることが示されました[2]。アルブミン尿は糸球体障害に伴って検出されますが、糸球体は組織学的には毛細血管の塊です。加えて、アルブミン尿は多くの疫学研究で脳・心血管障害の独立した危険因子であると報告されておりますので、高尿酸血症は血管障害のリスク因子の1つだと結論付けました。また、J-SHC研究により、高尿酸血症が総死亡、心血管死亡、腎機能低下に関連することも分かっています[3]。

ほかに、高尿酸血症が高血圧のリスク因子になるという報告[4)5)]もあり、MetSによる高血圧を悪化させる因子として、高尿酸血症が働いている可能性も否定できません。未知の部分は多いものの、高尿酸血症をメタボリックドミノの一因子として位置付けるべきではないかと考えています。

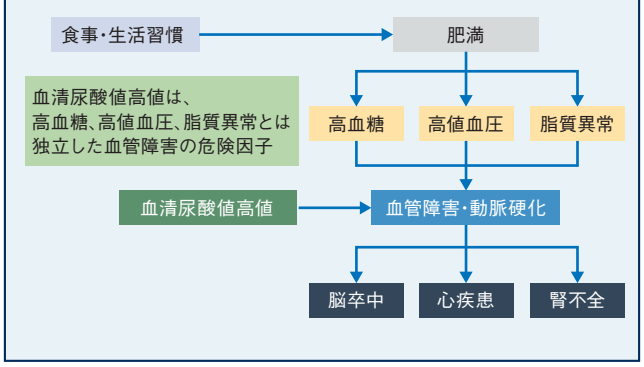
表1　血清尿酸値の1年間変動と総死亡・心血管死亡

血清尿酸値の1年間変動（mg/dL）	補正なし		補正あり	
	ハザード比（95%信頼区間）	P値	ハザード比（95%信頼区間）	P値
全死亡				
≦ −2.0	3.68（2.61−5.18）	<0.01	1.77（1.04−3.01）	0.03
−1.9 ～ −1.0	1.74（1.41−2.15）	<0.01	1.21（0.91−1.61）	0.18
−0.9 ～ +0.9	-	-	-	-
+1.0 ～ +1.9	1.38（1.11−1.72）	<0.01	1.26（0.94−1.68）	0.13
≧ +2.0	2.93（1.97−4.36）	<0.01	2.73（1.57−4.72）	<0.01
心血管死亡				
≦ −2.0	6.46（3.51−11.9）	<0.01	1.82（0.56−5.93）	0.32
−1.9 ～ −1.0	1.69（1.03−2.78）	0.04	1.03（0.52−2.03）	0.94
−0.9 ～ +0.9	-	-	-	-
+1.0 ～ +1.9	1.88（1.20−2.92）	<0.01	1.48（0.78−2.79）	0.22
≧ +2.0	3.82（1.69−8.61）	<0.01	2.96（0.89−9.90）	0.08

2008～2009年の特定健診を受診し、連続した血清尿酸値データをもつ7府県（福島, 茨城, 新潟, 大阪, 福岡, 宮崎, 沖縄）の144,142人（男性58,148人, 女性85,994人, 40～74歳, 平均年齢65.3歳）を対象とした。血清尿酸値の1年間の変動と全死亡および心血管死亡のリスクとの関連について、2009年時の年齢、性別、喫煙、飲酒、各検査値〔BMI、eGFR、収縮期血圧、HbA1c、TG、LDL-C、HDL-C〕、2009年時の服薬（降圧薬、糖尿病治療薬、脂質低下薬）、各検査値の2008～2009年の1年間変化、2008年と2009年の血清尿酸値で補正し、Cox比例ハザードモデルで解析した。

今田 恒夫 他. 痛風と尿酸・核酸. 2021;45:123-129.一部改変

図1　メタボリックドミノでの高尿酸血症の位置



資料提供：今田 恒夫氏

高尿酸血症の患者さんに継続治療の重要性を理解してもらうコツを教えてください。

継続治療は大きな課題です。私も日々難しさを感じながら、データを示してできるだけ具体的に説明することを心掛けています。主に腎機能が低下している方を診ていますが、「あなたの腎臓の働きは、去年まで30%だったのが20%まで下がっています。このままだと透析になってしまうから、高尿酸血症の治療をもう少し頑張りませんか」「この状態を放っておくと、来年の今ごろは腎不全になっていますよ」などと伝えています。血管障害の影響が現れる前の患者さんに対しては、血清尿酸値が高いままだと血管が傷つき、心筋梗塞や脳卒中の発症や、腎不全で透析療法が必要になるリスクが高いこと、自覚症状がなくても病気は進行するということを繰り返し話します。

自覚症状がないと患者さんは実感がないようですが、諦めず話すことに努めています。同じ生活習慣病でも、高血圧は放っておくと脳卒中になる、糖尿病は進行すると失明や透析療法が必要になると多くの方が知っているため、患者さんも危機意識を持ってくれますが、高尿酸血症はまだそこまで病識や痛風以外のリスクが普及していません。認知度の低さが、継続治療を困難にしている大きな理由の1つです。「早いうちから治療し、合併症を防ぐことでQOLや命を守れますよ」という啓発に多くの医療者が取り組み、理解と行動変容につなげることが大切だと思います。

そのために重要なのが、患者さんとの信頼関係です。信頼関係が弱いと服薬アドヒアランスが悪くなりやすい上に、服用していないことを隠すため、疾病コントロールが不良となります。飲み忘れがあっても責めず、「飲んでいないときの血清尿酸値が知りたかったので、ちょうどいいから検査しましょう」、残薬に対しては、「あったら言ってね、その分引いて出すから」などと柔軟でポジティブな対応をしてみましょう。それでも必ずうまくいくというわけではなく、私の場合も、きちんと継続受診している患者さんが3分の1、忘れたころにときどき顔を出したり、健診で引っかかったときだけ受診したりする方が3分の1、まったく来なくなる方が3分の1くらいです。

山形大学医学部が力を入れている高畠研究は、高尿酸血症の知見を増やし、啓発にも役立つはずです。高畠研究が始まったころの私の仕事は、住民健診の会場を回り、住民に説明して同意書にサインをもらうことでした。普通の年配の方に研究の意義を理解してもらい、同意を得るのは大変でしたが、分かりやすい言葉で説明し、「この研究がうまくいくと高畠町の方が健康で長生きできるようになるのです。お孫さんへの最高の贈り物だと思いますよ」というと、多くの方は同意してくれました。スタッフ同士で情報を共有し、それぞれに説明を工夫するなど努力した結果、約4,000人に参加していただき、同意率は80%近くに上りました。地域住民コホート研究のゴールは、得られたデータを分析し、地域の保健・医療の向上につながる情報を地域や人に還元することです。私たちを信じて長い間協力してくれている住民の皆さんの健康に貢献する――そういう強い思いでデータに向き合っています。

参考文献）
1）今田 恒夫 他. 痛風と尿酸・核酸. 2021;45:123-129.
2）Suzuki K, et al. Clin Exp Nephrol. 2013;17:541-548.
3）今田 恒夫. 痛風と尿酸・核酸. 2020;44:153-158.
4）Agarwal V, et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15:435-442.
5）Wang J, et al. PLoS One. 2014;9:e114259.