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

コホート研究からみえてきた死亡リスクとの関係

～特定保健指導に該当しない患者への対応～

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

■今田恒夫先生

1990年山形大学医学部卒。山形市立病院済生館、山形大学医学部附属病院、山形県立日本海病院を経て1999年より英国ロンドン大学研究員。2001年山形大学医学部附属病院助手、2005年同講師、2008年同大内科学第一（循環・呼吸・腎臓内科学）講座准教授、2017年より現職。山形大学医学部によるコホート研究（高畠研究）、全国特定健診コホート研究（J-SHC研究）等に取り組み、生活習慣病診療の進歩に貢献することを目指す。日本痛風・尿酸核酸学会「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版」ガイドライン広報委員。医学博士。日本内科学会（総合内科専門医）、日本腎臓学会（専門医）、日本透析医学会（専門医、指導医）、日本リウマチ学会（リウマチ専門医）、日本高血圧学会

（2022年7月取材）

先生が高尿酸血症について研究されるようになったきっかけを教えてください。

私はこれまで腎臓内科医として診療しながら、主に『高畠（たかはた）研究』という住民健診受診者を対象としたコホート研究や、腎臓専門医による多施設共同研究である『全国特定健診コホート（Japan Specific Health Checkups：J-SHC）研究』を行ってきました。高畠研究は山形大学の循環器内科、呼吸器内科、消化器内科、血液内科、糖尿病内科等すべての内科系講座が参加し、その中で自分の専門領域に関して分析をする形をとっていますし、J-SHC研究はCKD進行例の実態把握と透析導入回避のための有効な指針の作成を目的とする研究です。いずれも、もともとは尿酸に関する研究ではありませんでした。

しかし、研究を進める中で死亡やハードエンドポイントの解析をすると、高齢、男性、高血圧、糖尿病等、誰でも知っているようなリスクが検出されるのに加えて、そのあとにどのような分析をしても必ず『高尿酸血症』がリスク因子として強く残ることを経験しました。私はその当時、「そんなに高尿酸血症が悪さをするわけはないだろう、たまたまかな」という感覚を持っておりましたが、さまざまな分析を行っても「高尿酸血症の方は予後が悪い」という結果を得ることになり、「やはりこれは何かある」と高尿酸血症について解析するようになりました。

高畠研究とJ-SHC研究の概要を教えてください。

高畠研究は、文部科学省21世紀COEプログラムに採択された山形大学医学部によるコホート研究です。調査対象は県南部に位置する高畠町の住民で、2004～2006年に住民健診を受けた約4,000人。血圧や血糖値などの基本健診項目に加え、遺伝子検査も行っていることが特徴です。研究に際しては、住民一人一人に説明し、同意を得る必要がありますが、高畠町民は以前から脳CT健診等の特殊な健診にも参加いただくなど協力的で、地域の方々、町役場の方々との信頼関係が充分に構築されていました。また、地方ならではといえるかもしれませんが、遺伝子の背景が均一で病気の遺伝子を見つけやすいことも、この研究のメリットであったと考えています。今年で18年目になり、現在、私たちの手元には2015年までの追跡データが蓄積されていますが、山形大学医学部では、健診データの分析で明らかとなった地域住民の疾病構造や生活習慣データに基づき、予防に重点を置いた地域医療システムの構築に取り組んでいます。

高畠研究で得られた知見を基に、2008年に参加したのが、厚生労働科学研究費補助金の多施設共同研究J-SHC研究です。この研究は腎臓専門医によるもので、2008～2014年に27都道府県で特定健診を受診した約50万人を対象に、特定健診項目と生命予後を追跡し、腎臓病の解析に取り組んでいます。

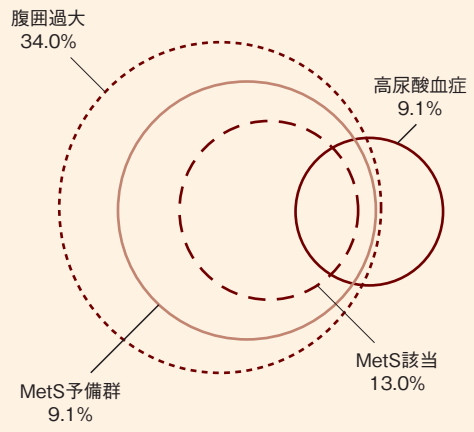
高尿酸血症の定義と血清尿酸値に関連する疾患・イベントについて教えてください。

高尿酸血症は、性別・年齢を問わず血清尿酸値が7.0mg/dLを超えるものと定義されています。これは、生体内における尿酸の溶解度がおおよそ7.0mg/dLであり、尿酸の沈着を防ぐことが高尿酸血症の治療目標であるためです。一方で、最近では7.0mg/dL以下でも疾患のリスクになることが報告されており、尿酸の沈着以外の病態が示唆されています。

一般的に、血清尿酸値高値に関連する疾患・イベントには、痛風、尿路結石、腎臓病、心血管疾患、高血圧、総死亡等が挙げられます。直接の因果関係が不明なものもありますが、高尿酸血症の方ではこれらが増加すると報告されております。一方で、1.0mg/dL前後の過度な低値の場合、多発性硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病のリスクが上昇することも報告されています。

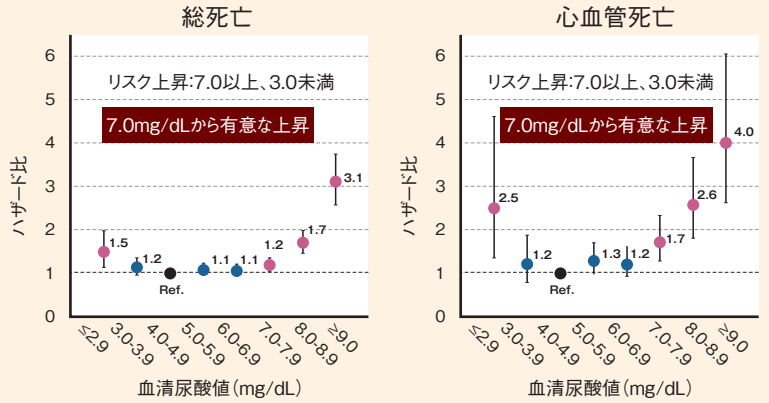
血清尿酸値は高すぎても低すぎても健康に悪影響を及ぼす可能性があります。高尿酸血症にのみ関心が寄せられがちですが、適正な数値を保つようにコントロールすべきというのが現在の考え方だと思います。

図1　健診受診者におけるメタボリックシンドローム(MetS)と高尿酸血症の分布



今田 恒夫.痛風と尿酸・核酸.2020:44:153-158.

図2　男性：血清尿酸値と総死亡・心血管死亡



補正因子:登録時の年齢、喫煙、飲酒、BMI、eGFR、収縮期血圧、HbA1c、TG、LDL-C、HDL-C、服薬(降圧薬、糖尿病治療薬、脂質低下薬)

Konta T, et al.Sci Rep.2020:10:6066.より作図

コホート研究から判明した日本人の高尿酸血症の頻度、生活習慣病との関連について教えてください。

J-SHC研究から、生活習慣病との関連で気になるデータを紹介しましょう。2008年に特定健診を受診した47万6,165人（39～74歳、男性40.6%）のうち高尿酸血症は9.1%でした[1)]。なお、その頻度は男女で異なり、男性19.4%、女性2.1%と、約10倍の差がありました。さらに高尿酸血症の方（全体の9.1%）のうち、メタボリックシンドローム（MetS）が29.4%、MetS予備群が17.2%で、合計46.6%でした。これらの方たちは特定保健指導の対象となりますが、残りの53.4%は介入の対象外になっている可能性があります（**図1**）。高尿酸血症はさまざまな疾患・イベントのリスクになりますが、あまり重視されていないのが現状です。高尿酸血症がそのまま放置されてしまう可能性があることを危惧しています。

実際に、J-SHC研究のデータで血清尿酸値と総死亡の関連[2)]をみると、男性の場合、最もリスクの低い4.0～4.9mg/dLと比べ、7.0～7.9mg/dLでは1.2倍、8.0～8.9mg/dLでは1.7倍、9.0mg/dL以上になると3.1倍に跳ね上がります（**図2**）。心血管死亡に絞り込むとさらにリスクは高まり、最もリスクの低い4.0～4.9mg/dLに比べ、7.0～7.9mg/dLでは1.7倍、8.0～8.9mg/dLでは2.6倍、9.0mg/dL以上では4.0倍です。付け加えると、3.0mg/dL未満の場合も心血管死亡リスクは2.5倍になり、総死亡でも同様のJカーブの傾向がみられます。

高尿酸血症の方で死亡リスクが高いことについて、「肥満を合併しているから」、「腎機能が落ちているから」等と考える方もいるようですが、上記のデータは年齢やBMI、eGFRなどの複数因子を補正して得られたものであり、高尿酸血症自体の危険性を示しています。

また、女性の場合、死亡リスクが最も低いのは4.0～4.9mg/dLで男性と同じですが、総死亡リスクは5.0～5.9 mg/dLで1.2倍、6.0～6.9 mg/dLで1.5倍と、7.0mg/dLに達する前に有意にリスクが上昇し、7.0～7.9mg/dLでは1.9倍、8.0mg/dL以上では3.8倍になります。心血管死亡リスクも同様の傾向があり、5.0～5.9 mg/dLで1.7倍です。この結果は従来の報告と一致するものでした。女性の場合は7.0 mg/dL未満でもリスクが高まることを意識して診療していただくとよいのではないでしょうか。

人口寄与危険割合の考え方と、そこからみた高尿酸血症について教えてください。

人口寄与危険割合（PAF）とは、住民全体の死亡の何%がその疾患等の影響で起こったかを示す指標です。PAFが高いほど地域の死亡に対する影響度が高いと考えられます。

J-SHC研究で得られた高尿酸血症のPAFについて紹介しましょう。この研究では、各因子の頻度と総死亡・心血管死亡に対するハザード比（HR）を求め、それらの数値を基にPAFを算出しました[3)]。全死亡および心血管死亡に対する補正HRが有意であったのは喫煙、糖尿病、高血圧、高尿酸血症の4つで、脂質異常症や飲酒に関しては有意差がありませんでした。有意差があった4つの因子についてPAFを求めたところ、総死亡では、喫煙6.7%、糖尿病4.9%、高血圧3.4%、高尿酸血症2.9%であり、心血管死亡では、高血圧11.1%、喫煙7.6%、糖尿病4.7%、高尿酸血症4.4%でした。高尿酸血症のPAFは喫煙、糖尿病、高血圧に比べると低いですが、大きな差はなく、全体の中では総死亡、心血管死亡に対する影響度が高い疾患の1つであり、決して軽視することはできません。

また、PAFでもう1つ強調したいのは、男性の総死亡、心血管死亡に対する高尿酸血症の影響度です。男性の高尿酸血症の頻度は21.8%と高く、補正HRは総死亡で1.32（1.20-1.45）、心血管死亡で1.59（1.32-1.92）でした。PAFは、総死亡で5.3%、心血管死亡では8.1%にもなります。つまりこれは、全死亡の約20件に1件、心血管死亡の約12件に1件が高尿酸血症に起因するものということであり、非常に高い数値です。

高尿酸血症については、過去の予後調査で腎機能低下・結石リスクは明らかになっている上、透析技術の向上や治療薬の選択肢が増えたことにより、格段に予後が改善してきた経緯があります。高尿酸血症には死亡リスクがあるといっても、多くの方は実感がないのが実情ですが、喫煙、高血圧、糖尿病の次くらいに高尿酸血症も危険な因子であることを知ってほしいと思っています。

参考文献）
1）今田 恒夫. 痛風と尿酸・核酸. 2020;44:153-158.
2）Konta T, et al. Sci Rep. 2020;10:6066.
3）Otaki Y, Konta T,et al. Sci Rep. 2021;11:8999.

次回の記事では、
関節炎疾患と腎機能評価の重要性について
ご解説いただきます。

提供：日本ケミファ株式会社　制作：株式会社ドラッグマガジン
2022年9月作成
211 Ⓚ