

論文内容要旨

論文題目

Serum uric acid levels and mortality in the Japanese population: the Yamagata (Takahata) study

日本人一般住民における血清尿酸と総死亡の関連について 山形(高島)研究

責任講座： 内科学第一 講座
氏名： 亀井啓太

【内容要旨】(1,200字以内)

【背景・目的】血清尿酸値は性別や生活習慣、遺伝的素因、腎機能などにより規定される。既存の研究では高尿酸血症は心血管疾患、慢性腎臓病の発症・進展に関わることが推測されているが、その関連は研究方法や対象集団・背景(男女・人種など)によって結果が異なり、まだ明確な結論はでていない。特に、日本を含むアジア諸国での報告は少なく十分な検討が行われていない。本研究では日本人一般住民において血清尿酸値と生命予後の関連を前向きに検討することを目的とした。

【方法】山形県高島町の地域健診データベースを用い、一般住民 3487 人(男性 1566 人、女性 1921 人)について 8 年間(2004 年～2012 年)追跡し、血清尿酸値と総死亡・心血管疾患関連死との関連を解析した。

【結果】観察期間中に 3487 人中 179 人(男性 132 人、女性 47 人)が死亡し、その内 49 人(男性 37 人、女性 12 人)が心血管疾患死であった。心血管死の内訳は、急性心筋梗塞 19 人、心不全 3 人、脳梗塞 9 人、脳出血 4 人、致死性不整脈 6 人、大動脈瘤 2 人、くも膜下出血 2 人、その他 4 人であった。

Kaplan-Meier 生存曲線で検討すると、女性では尿酸値が上昇すると全死亡率が上昇していた。しかし、その関連は男性では認めなかった。心血管死に関しても、血清尿酸値上昇との関連は女性でのみ認められた。Cox 比例ハザード解析では、高尿酸血症(7.0 mg/dL 以上)の総死亡・心血管疾患死に対する補正ハザード比は女性でのみ上昇を認め、男性では有意な上昇を認めなかった。総死亡の補正ハザード比は、女性で 5.92(95%信頼区間 2.10-14.6)であり、男性で 1.02(0.60-1.66)であった。また、心血管疾患死の補正ハザード比は、女性で 10.7(1.76-50.2)であり、男性で 1.10(0.41-2.65)であった。

【考察】本研究結果から、欧米での報告と同様に、日本人女性においても高尿酸血症が、総死亡、心血管疾患死亡と関連することが示された。また、この結果は、近年提唱されている血管内皮細胞を尿酸が直接障害するとの機序を支持するものである。

血清尿酸値による各疾患への影響に男女差があることがこれまでの報告で示されており、本研究でも血清尿酸値の上昇は女性でのみ、総死亡と心血管疾患死に関連していた。女性ホルモン(エストロゲン)が腎臓での尿酸排泄や動脈硬化の進行抑制に作用するとされるが、現状では正確なメカニズムは明らかになっていない。

【結論】日本人一般住民、特に女性において、高尿酸血症は総死亡、心血管疾患死の独立した危険因子であった。直接的な因果関係を証明するためには、血中尿酸への介入研究が望まれる。

平成 29 年 1 月 17 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：亀井 啓太

論文題目：Serum Uric Acid Levels and Mortality in the Japanese Population: The Yamagata (Takahata)

Study 日本人一般住民における血清尿酸と総死亡の関連について 山形（高島）研究

審査委員：主審査委員

永瀬 智

副審査委員

上野 義之

副審査委員

山崎 健太郎

審査終了日：平成 29 年 1 月 16 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

血清尿酸値は性別や生活習慣、遺伝的素因、腎機能などにより規定され、高尿酸血症は心血管系疾患や慢性腎臓病の発症や進展に関与することが推測されている。本研究では、山形県高島町住民 3478 人（男性 1566 人、女性 1912 人）の地域検診データベースをもとに、8 年間の追跡期間中の総死亡、心血管系疾患死亡数から血清尿酸値と総死亡・心血管系疾患関連死との関連を検討したものである。

観察期間中に 3487 人中 179 人が死亡し、そのうち 49 人（男性 37 人、女性 12 人）が心血管疾患死であった。男女別にみると、女性のみにおいて尿酸値の上昇に伴い全死亡率が上昇したが、男性では相関がみられなかった。心血管疾患死に関しても、血清尿酸値上昇との関連は女性でのみ認められた。Cox 比例ハザード解析では、高尿酸血症（7.0mg/dL 以上）の総死亡・心血管疾患死のハザード比は女性でのみ上昇し、男性では有意な上昇は認めなかった。総死亡、心血管疾患死の補正ハザード比は、それぞれ、女性で 5.92（95%信頼区間 2.10-14.6）、10.7（1.76-50.2）であり、男性では 1.02（0.6-1.66）、1.10（0.41-2.65）であった。さらに、非心血管疾患死においてもハザード比が女性においてのみ上昇していることが示された。

以上の結果から、日本人女性においても高尿酸血症（7.0mg/dL）が総死亡・心血管疾患死と関連することが明らかとなった。一方で、血清尿酸値の測定が 1 回であること、高尿酸血症の治療薬や利尿剤を内服しているかどうかの情報がわからないこと、などの本研究の限界点も示し、尿酸値管理の介入が生命予後に効果があるかどうかの前向き試験の必要性についても言及した。

審査委員会では、1) これまでの本邦の報告で用いられている尿酸値のカットオフや交絡因子をそろえて解析し、同様の結果が出るのかどうかを検証することにより本研究の意義がより明確になる、2) 塩分摂取量を交絡因子に加えることで地域環境をさらに反映したデータになる、3) 非心血管疾患のリスク上昇と血清尿酸値との関連について考察することも必要である、4) 本研究で明らかになったことをより明確に示すこと、などの意見が出され議論を行った。

尿酸値と総死亡・心血管疾患リスクを明らかにした本研究と関連する一連の研究は、学位に値する研究であると審査委員会では判定した。

(1, 200 字以内)