

論文内容要旨

論文題目

日本人一般住民における血中尿酸と腎障害の関連についての検討

責任講座： 内科学第一 講座

氏名： 鈴木 和子

【内容要旨】(1,200字以内)

<背景>

高尿酸血症は、動脈硬化、心血管疾患と同様、腎不全進行の危険因子であるとされている。しかし、腎機能低下に伴い血中尿酸が上昇するため、高尿酸血症が慢性腎臓病の原因か結果かについては、現時点ではまだ確立していない。高尿酸血症による慢性腎臓病発症進展の機序として、血管障害と尿細管間質障害が想定されているが、これまで日本人一般住民において、血中尿酸と血管障害・尿細管間質障害について検討した報告はない。

<目的>

地域住民における血中尿酸と糸球体血管障害、尿細管間質障害の関連を明らかにする。

<方法>

高島町の一般住民健診のデータを検討した。2004-2005年に住民検診を受けた40歳以上の住民3165人のうちデータ欠損を除く3114人を解析した。また1年後の追跡調査のデータが得られた1534人について縦断的解析を行った。糸球体血管障害の指標として尿中アルブミン/尿中クレアチニン比(UACR)、尿細管間質障害の指標として尿中 β 2MG/尿中クレアチニン比(UBCR)を用い、血中尿酸との関連について検討した。

<結果>

本集団における尿酸値の平均値は男性 5.8 ± 1.3 mg/dl、女性 4.5 ± 1.1 mg/dlで、高尿酸血症(血中尿酸 ≥ 7 mg/dl)は全体では274人(9.9%)、男性では236人(17.1%)、女性では38人(2.2%)であり、平均値、高尿酸血症の頻度とも男性でより高値であった。血中尿酸とUACR、UBCRの関連についての検討では、女性では血中尿酸上昇に伴いUACRが増加、男性では血中尿酸上昇と共にUBCRが低下した。また糸球体血管障害を示すアルブミン尿(UACR ≥ 30 mg/g)と尿細管障害を示すUBCR高値(≥ 300 μ g/g)について多変量解析を行った所、血中尿酸はアルブミン尿のリスク因子だが、UBCR高値と有意な関連を認めなかった。更に、血中尿酸がUACRに与える影響について1年間の縦断的検討を行ったところ、血中尿酸別に3群に分けた中の高値群で1年後のUACRが有意に増加していた。

<考察>

本研究では、血中尿酸はUBCRよりもUACRと相関していた。この結果より、高尿酸血症による慢性腎臓病の進展機序として、尿細管間質障害よりも糸球体血管障害との関連が強い可能性が示唆された。これまで高尿酸血症の治療は、腎結石や尿酸塩の析出による腎障害の予防を目的として行われていたが、無症状の高尿酸血症も糸球体血管障害を惹起し、慢性腎臓病のリスクとなり得る可能性があり、より積極的な治療が必要である。

<結論>

血中尿酸値は尿細管間質障害よりも糸球体血管障害の機序を介して慢性腎臓病発症進展に関与している可能性が示された。

平成 24 年 1 月 23 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： 鈴木 和子

論文題目： The association between serum uric acid and renal damage.
(日本人一般住民における血中尿酸と腎障害の関連についての検討)

審査委員： 主審査委員

一瀬 白帝



副審査委員

今田 恒夫



副審査委員

倉智 博久



審査終了日： 平成 24 年 1 月 19 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

高尿酸血症が腎不全の危険因子であることは良く知られているが、高尿酸血症と慢性腎臓病の因果関係については定かではない。本申請者は、本学部の GCOE プログラムの一環として高島町の一般住民健康診断データと採尿して得られた検査データを用いて、血中尿酸値と糸球体血管障害、尿細管間質障害の関連を解析し、高尿酸血症と慢性腎臓病の進展の因果関係を明らかにする試みを行った。

研究対象は、40 才以上の住民 3,114 人（男性 1,379 名、女性 1,735 名）で、その内 1,534 人には 1 年後に追跡調査が実施されている。糸球体血管障害と尿細管間質障害の指標はそれぞれ尿中アルブミン/尿中クレアチニン比 (UACR)、尿中 β_2 ミクログロブリン/尿中クレアチニン比 (UBCR) であり、血中尿酸濃度との関連を統計学的に解析している。

血中尿酸値は、男性で 5.8 ± 1.3 mg/dL、女性で 4.5 ± 1.1 mg/dL で有意に男性に高く、UACR は男性で 0.7 mg/g、女性で 12 mg/g と女性で有意に高かった。一方、UBCR は男性 108 μ g/g、女性 114 μ g/g と差がなかった。尿酸値と UACR の関係を調べると、女性では有意な正相関があり、特に血中尿酸値 6 mg/dL 以上で UACR が高かった。また、UACR 30 mg/g 以上の高アルブミン尿症の割合も同様であった。多変量解析の結果では、女性では 6 mg/dL 以上、男性でも 7.0 mg/dL 以上の高尿酸血症では、高アルブミン尿症のオッズ比が有意に高かった。また、縦断研究で、高尿酸値（男性 6.3 mg/dL 以上、女性 4.9 mg/dL 以上）のグループ(509 名)では、1 年後の有意な UACR の増加を認めた。従って、高尿酸血症は糸球体血管障害により慢性腎臓病へ進行する可能性が高い。

一方、血中尿酸値は、男性では UBCR と有意な逆相関があり、300 μ g/g 以上の高 UBCR 値の割合も同様であった。女性では、血中尿酸値は UBCR と有意に正相関したが、高 UBCR 値とは相関が認められなかった。更に多変量解析でも、男女共に尿酸値と UBCR の間に相関を認めなかった。

以上のように、本研究の結果は、高尿酸血症は尿細管間質障害ではなく糸球体血管障害によって慢性腎臓病を進展させる可能性を示しており、詳細なメカニズムは不明であるが、痛風腎のような高尿酸血症＝尿細管間質障害という一般的な図式に修正を迫る証拠を提出した点が高く評価される。この新しいデータに基づき、高尿酸血症を治療することによって慢性腎臓病の発症や悪化の予防に資する介入研究に繋がることが期待される。

従って、本審査委員会は本研究を博士号（医学）の授与に値すると判断した。

(1,200 字以内)