

壮年期男子勤労者の高尿酸血症発症 の予測因子に関する研究

中西 範幸*¹ 中村 幸二*³ 高田 豊子*⁴ 宇都 エリ子*⁴
下長 牧子*⁵ 金子 隆一*⁶ 多田羅 浩三*²

I 緒 言

高尿酸血症は痛風の最大の危険因子であり^{1)~4)}、痛風の既往が虚血性心疾患の危険因子となることが示されている⁵⁾。高尿酸血症が虚血性心疾患の独立した危険因子となるかについては一致した見解が得られていないが^{6)~8)}、高尿酸血症者に虚血性心疾患、あるいは脳血管障害の合併頻度が高いことは多くの研究から報告されている^{1)5~8)}。

1990年の第4次循環器疾患基礎調査の成績からは、日本人男子の血清尿酸値(以下、尿酸値)は30歳以上のいずれの年齢階級においても5.0~5.9mg/dlを示す者の頻度が最も高く、7.0mg/dl未満を示す者の頻度は約85%であること、一方8.0mg/dl以上の高値を示す者の割合は約4%であることが報告されている⁹⁾。わが国の成人男子の尿酸値レベルは欧米諸国に比べていまだ低いと考えられるが、近年の急速なライフスタイル、とくに食生活の変化は高尿酸血症に対して警告を発するものである。

こうした状況を踏まえて、高尿酸血症の一次予防を目的として、高尿酸血症の発症と関連する要因を明らかにすることは公衆衛生上重要と考えられる。本研究は、職域における定期健康診断の成績をもとに7年間の尿酸値の推移を観察し、高尿酸血症の発症と関連する要因を明らかにするために行ったものである。

II 対象と方法

(1) 調査対象

高尿酸血症の発症と関連する要因を明らかにするために、大阪市に本店を有するT工務店において1990年5月から1997年5月までの7年間にわたり高尿酸血症の発症調査を実施した。調査対象は1990年5月において35~49歳の事務系従業員1,218人である。1990年5月の定期健康診断において対象者の選定のため、既往歴、および治療歴を問診と過去の経年観察票をもとに調査し、尿酸値の測定のため空腹時の状態で採血を行った。尿酸値は血液化学検査受託機関である(株)日本臨床研究所(東京)においてOlympus AU-5000(1990~94年)、Olympus AU-5200(1995~97年)を用いてウリカーゼ法¹⁰⁾により測定した。尿酸値は内部精度管理により測定値の品質管理が行われ、1990~97年の定期健康診断時における尿酸値の月平均値の正確度と精密度は精度管理上望ましいとされる3%以内であった。高尿酸血症は7.5mg/dl以上の尿酸値とし、134人(11.0%)が初回の定期健康診断において高尿酸血症を示した。15人(1.2%)は痛風治療剤を服用していたが、正常の尿酸値を示した。降圧剤は尿酸値を上昇、あるいは低下させる作用を有することが報告されているため^{4)11)~14)}、痛風治療剤の服用がなく、尿酸値が正常を示した1,069人の中から、降圧剤を服用していた38人(3.6%)を本研究の対象から省いた。

* 1 大阪大学助教授大学院医学系研究科 * 2 同教授
* 3 楠竹中工務店大阪本店診療所所長 * 4 同看護婦 * 5 同薬剤師
* 6 財団法人労働文化協会大阪支部長

本研究の対象者は、痛風治療剤、あるいは降圧剤の服用がなく、1990年5月の定期健康診断において正常の尿酸値を示した1,031人であり、観察コーホートとして設定した。1997年5月までの定期健康診断において高尿酸血症と診断された者、あるいは痛風治療剤の服用を開始した者は高尿酸血症の発症者とした。1997年5月までに141人(13.7%)が転勤、もしくは退職をしており、尿酸値の全経過が観察できた者は890人(86.3%)であった。

(2) 調査項目

1990年5月の定期健康診断における調査項目は、問診、身体計測、血圧測定、血液検査などである。飲酒、および喫煙の状況は問診による聞き取りを行い、飲酒については日本酒(1合=エタノール23g)に換算して、1日当たりの飲酒量を算出した。身長、および体重は靴を脱いだ室内着の状態で測定し、体重は測定値から1kgを引いた値を用いた。身長/体重²によりBody Mass Index (BMI)を求め、BMI=22kg/m²を標準として肥満度を算出した。血圧測定は、少なくとも5分間の安静座位の後、コロトコフのI音とV音を収縮期血圧、拡張期血圧として測定した。血液検査においては、総コレステロール、高比重リポ蛋白(HDL)コレステロール、トリグリセライド、総蛋白、および尿素窒素をOlympus AU-5000を用いて測定した。またヘモグロビンA_{1c}(HbA_{1c})は、高速自動グリコヘモグロビン分析装置HS-8により、ヘマトクリット、および白血球数は多項目自動血球分析装置Sysmex E-4000により測定した。調査開始時の年齢、BMI、血圧、血液検査、飲酒、および喫煙の状況については、1997年5月まで観察できなかった141人と観察できた890人の間に有意な差異をみとめなかった。

表1 カプラン・マイヤー法による7年間における高尿酸血症の累積発症率

	n=1,031	高尿酸血症の累積発症率		有意水準†
		%	95%信頼区間	
年齢				
35~39歳	257	18.7	13.9-23.4	
40~44	482	18.1	14.6-21.5	
45~49	292	13.7	9.8-17.6	
肥満度				
~-1%	330	11.5	8.1-15.0	**
0~+19	569	18.6	15.4-21.8	
+20~	132	23.5	16.2-30.7	
収縮期血圧				
~119mmHg	281	12.8	8.9-16.7	
120~139	524	18.7	15.4-22.0	
140~	226	18.1	13.1-23.2	
拡張期血圧				
~69mmHg	145	13.1	7.6-18.6	*
70~89	691	16.1	13.3-18.8	
90~	195	23.1	17.2-29.0	
総コレステロール				
~179mg/dl	295	14.9	10.9-19.0	
180~219	448	15.9	12.5-19.2	
220~	288	20.8	16.1-25.5	
HDLコレステロール				
~49mg/dl	311	15.4	11.4-19.4	
50~69	543	18.8	15.5-22.1	
70~	177	14.1	9.0-19.3	
トリグリセライド				
~79mg/dl	317	10.4	7.0-13.8	***
80~159	487	18.7	15.2-22.2	
160~	227	22.5	17.0-27.9	
尿酸				
~5.4mg/dl	455	3.7	2.0-5.5	***
5.5~6.4	342	13.5	9.8-17.1	
6.5~7.4	234	47.9	41.5-54.3	
総蛋白				
~6.9mg/dl	94	14.9	7.7-22.1	
7.0~7.9	825	17.5	14.9-20.0	
8.0~	112	15.2	8.5-21.8	
ヘモグロビンA _{1c}				
~5.4%	291	16.8	12.5-21.1	
5.5~6.4	659	17.5	14.5-20.4	
6.5~	81	13.6	6.1-21.0	
ヘマトクリット				
~43.9%	174	18.4	12.6-24.2	
44.0~47.9	569	15.1	12.2-18.1	
48.0~	288	19.8	15.2-24.4	
白血球数				
~48.9(×10 ² /mm ³)	167	10.0	5.1-14.9	
49.0~79.9	675	17.3	14.4-20.1	
80.0~	189	22.1	16.4-27.8	
尿素窒素				
~13.9mg/dl	344	20.4	16.1-24.6	
14.0~18.9	551	14.9	11.9-17.9	
19.0~	136	16.9	10.6-23.2	
飲酒				
飲まない	394	12.7	9.4-16.0	***
~1.9合/日	427	15.2	11.8-18.6	
2.0~	210	28.6	22.5-34.7	
タバコ				
吸わない	402	17.2	14.3-20.1	
~29本/日	440	16.9	11.3-22.5	
30~	189	16.7	11.8-21.6	

注 †ログランク検定による3群間の高尿酸血症発症曲線の有意水準

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

(3) 分析方法

1990年5月の定期健康診断の項目別にみた高尿酸血症の発症率の測定はカプラン・マイヤー法を用い、項目別3群間の高尿酸血症の発症曲線の有意性はログランク・テストにより検定した。またコックスの比例ハザードモデルを用いて年齢調整、および多変量解析による高尿酸血症発症の予測因子の検討を行った。分析における観察期間は、1990年5月から1997年5月までの7年間ににおける高尿酸血症の診断、または転勤、転職などによる観察打ち切りまでの期間であり、高尿酸血症の非発症者については1997年5月をもって打ち切りとした。なお、コックスの比例ハザードモデルを用いた分析では、年齢、BMI、血圧、トリグリセライドを除く血液検査は実数を、トリグリセライドは対数変換した値を用いて、各項目の1標準偏差の増加に対するハザード比を算出した。また飲酒、および喫煙の状況は、参照レベル（第1レベル）に $X_1=0$, $X_2=0$, 第2レベルに $X_1=1$, $X_2=0$, 第3レベルに $X_1=0$, $X_2=1$ のダミー変数をそれぞれ作成し、第2, 3レベルのハザード比を算出した。

すべての統計分析において、 $P=0.05$ を有意

水準とし、統計計算はSPSS 6.1J for the Macintoshにより行った。

III 結 果

表1に観察開始時の特性別にみた7年間の高尿酸血症の累積発症率を示す。高尿酸血症の発症率は、肥満度、拡張期血圧値、トリグリセライド値、尿酸値、および飲酒量の増加にともない高率となり、各項目における3群間の高尿酸血症の発症曲線はいずれも有意であった。総コレステロール値、白血球数の増加とともに高尿酸血症の発症率は増加の傾向を示したが、3群間の高尿酸血症の発症曲線には有意な差をみとめなかった。また「45～49歳」の年齢階級は「35～44歳」の年齢階級に比べて、収縮期血圧値が「120mmHg以上」の群は「120mmHg未満」の群に比べて、高尿酸血症の発症率は高い傾向を示したが、高尿酸血症の発症曲線には有意な差をみとめなかった。HDLコレステロール値、総蛋白値、HbA_{1c}値、ヘマトクリット値、および尿素窒素値の各レベルと喫煙の状況は高尿酸血症の発症との間に明らかな関連をみとめなかった。

表2 コックスの比例ハザードモデルによる7年間ににおける高尿酸血症発症のハザード比—年齢調整

要因	ハザード比	95%信頼区間	有意水準
Body mass index (2.68kg/m ² の増加)	1.34	1.17-1.54	***
収縮期血圧 (14.6mmHgの増加)	1.18	1.02-1.36	*
拡張期血圧 (10.5mmHgの増加)	1.28	1.11-1.48	***
総コレステロール (33.6mg/dlの増加)	1.17	1.01-1.35	*
HDLコレステロール (13.6mg/dlの増加)	0.95	0.82-1.11	
トリグリセライド (Logにおける0.53mg/dlの増加)	1.27	1.11-1.45	***
尿酸 (1.11mg/dlの増加)	4.26	3.37-5.40	***
総蛋白 (0.39g/dlの増加)	1.11	0.96-1.28	
ヘモグロビンA _{1c} (0.68%の増加)	0.90	0.76-1.06	
ヘマトクリット (2.8%の増加)	1.04	0.90-1.21	
白血球数 (17.8×10 ³ /mm ³ の増加)	1.21	1.06-1.39	**
尿素窒素 (3.2mg/dlの増加)	0.98	0.85-1.14	
アルコール 飲まない	1.00		
～1.9合/日	1.21	0.84-1.75	
2.0～	2.42	1.66-3.53	***
タバコ 吸わない	1.00		
～29本/日	1.05	0.71-1.55	
30～	0.91	0.62-1.34	

注 ハザード比は1標準偏差の増加に対する値であり、()内に標準偏差を示す。

トリグリセライド値は対数変換した値を用いた。

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

表2にコックスの比例ハザードモデルにより求めた7年間ににおける高尿酸血症発症の年齢調整ハザード比を示す。BMI、収縮期血圧値、拡張期血圧値、総コレステロール値、トリグリセライド値、尿酸値、および白血球数の各レベルと飲酒の状況は高尿酸血症の発症と有意な量・反応関係を示した。一方、HDLコレステロール値、総蛋白値、ヘモグロビンA_{1c}値、ヘマトクリット値、および尿素窒素値の各レベルと喫煙の状況は高尿酸血症の発症と有意な関係をみとめなかった。

高尿酸血症発症の独立した要因を明らかにするため、表2において高尿酸血症の発症と有意な関連を示した変数 (BMI, 拡張期血圧, 総コレステロール, トリグリセライド, 尿酸, 白血球数, および飲酒) を用いて多変量解析を行った結果を表3に示す。分析に際しては、まず尿酸を除いた分析、ついで尿酸を含めた分析を行った。尿酸を除いた分析から、高尿酸血症の発症と有意な関連がみとめられたのはBMI, 白血球数, 飲酒であった。BMI, 白血球数のそれぞれの1標準偏差2.68kg/m², 17.8×10²/

mm³の増加に対する調整ハザード比は、それぞれ1.26 [95% 信頼区間 (CI): 1.08-1.46], 1.16 (95%CI: 1.01-1.34) であった。アルコールを「飲まない」に対する「～1.9合/日」, 「2合～/日」の調整ハザード比は、それぞれ1.21 (95%CI: 0.84-1.76), 2.24 (95%CI: 1.53-3.27) であった。つぎに、尿酸を含めた分析をみると、高尿酸血症の発症と有意な関連を示したのはBMI, 尿酸値, 飲酒であった。BMI, 尿酸値の2.68kg/m², 1.11mg/dlの増加に対する調整ハザード比は、それぞれ1.19 (95%CI: 1.01-1.40), 4.02 (95%CI: 3.15-5.13) であった。またアルコールを「飲まない」に対する「～1.9合/日」, 「2合～/日」の調整ハザード比は、それぞれ1.13 (95%CI: 0.78-1.65), 1.82 (95%CI: 1.24-2.66) であった。

IV 考 察

本研究において、高尿酸血症の発症と最も強い関連を示したのは初回の尿酸値レベルであり、尿酸値が6.5～7.4mg/dlを示した者の7年間における高尿酸血症の累積発症率は47.9% (95%

表3 コックスの比例ハザードモデルによる7年間における高尿酸血症発症のハザード比—多変量解析

要因	ハザード比	95%信頼区間	有意水準
尿酸を除いた分析			
年齢 (5歳の増加)	0.85	0.69-1.04	
Body mass index (2.68kg/m ² の増加)	1.26	1.08-1.46	*
拡張期血圧 (10.5mmHgの増加)	1.17	1.00-1.37	
総コレステロール (33.6mg/dlの増加)	1.03	0.87-1.21	
トリグリセライド (Logにおける0.53mg/dlの増加)	1.11	0.94-1.30	
白血球数 (17.8×10 ² /mm ³ の増加)	1.16	1.01-1.34	*
アルコール 飲まない	1.00		
～1.9合/日	1.21	0.84-1.76	
2.0～	2.24	1.53-3.27	***
尿酸を含めた分析			
年齢 (5歳の増加)	0.91	0.74-1.11	
Body mass index (2.68kg/m ² の増加)	1.19	1.01-1.40	*
拡張期血圧 (10.5mmHgの増加)	1.10	0.94-1.29	
総コレステロール (33.6mg/dlの増加)	1.02	0.86-1.21	
トリグリセライド (Logにおける0.53mg/dlの増加)	0.92	0.78-1.08	
尿酸 (1.11mg/dlの増加)	4.02	3.15-5.13	***
白血球数 (17.8×10 ² /mm ³ の増加)	1.13	0.98-1.29	
アルコール 飲まない	1.00		
～1.9合/日	1.13	0.78-1.65	
2.0～	1.82	1.24-2.66	**

注 年齢を除くハザード比は1標準偏差の増加に対する値であり、() 内に標準偏差を示す。

トリグリセライド値は対数変換した値を用いた。

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

CI: 41.5-54.3%) であった。本研究の成績から、高尿酸血症の予防のためには、従来は管理の対象外であった高正常尿酸値を示す者に対してもライフスタイルの変容をめざす健康教育、保健指導の重要性を示すものである。

多くの疫学調査から、尿酸値と肥満、および飲酒との関連が報告されている^{15)~20)}。本研究において、BMIにより評価された肥満度と飲酒は尿酸を含めた多変量分析においても高尿酸血症発症の独立した予測因子であった。体重の減量、あるいは禁酒が尿酸値レベルを低下させることを考えると²¹⁾²²⁾、高尿酸血症の一次予防として適切な体重の維持、あるいは節酒が最も重要な課題と考えられる。

高尿酸血症と関連する代謝異常として、高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症、インスリン非依存性糖尿病、および高血圧などの代謝異常は高尿酸血症者において高頻度にとめられる²³⁾²⁴⁾²⁵⁾。これらの代謝異常は、シンドロームX、あるいはインスリン抵抗性糖尿病と呼ばれ、高尿酸血症を高率に合併することが報告されている^{24)~26)}。さらに、尿酸値レベルとの関係において、トリグリセライド値²⁷⁾¹⁷⁾¹⁸⁾,

およびクレアチニン値^{15)~17)}のレベルは尿酸値レベルと正の関連を示すことが報告されている。また糖尿病患者は正常者よりも低い尿酸値レベルを示すこと^{2)16)~18)23)}、一方耐糖能の異常を有する者は尿酸値レベルの高いことが報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾²⁰⁾。しかし、総コレステロール、HDLコレステロール、未治療の高血圧、および喫煙の状況と尿酸値レベルとの関連については、いまだ一致した報告がない^{2)6)15)~20)}。本研究において、年齢を調整した高尿酸血症の発症との関連において、収縮期血圧値、拡張期血圧値、総コレステロール値、およびトリグリセライド値の各レベルは、いずれも高尿酸血症の発症と有意な正の関連を示したが、多変量解析においては高尿酸血症発症の独立した因子として残らなかった。しかし、高血圧、血清脂質の代謝異常が高頻度に高尿酸血症者にみられること、また血圧、および血清脂質のレベルが尿酸値のレベルと密接な関連を有することを考えると、高尿酸血症の発症の予防において血圧、および血清脂質の管理の重要性を否定するものではない。

本研究において、白血球数の増加とともに高尿酸血症の発症率は増加の傾向を示し、年齢調整、および尿酸を含めない多変量解析において白血球数は尿酸値レベルと有意な正の関連をみとめた。骨髄、およびリンパ球の増殖を特徴とする疾患、白血病、悪性リンパ腫、あるいは多発性骨髄腫においてはプリン体が過生産され、高頻度に高尿酸血症がみられることが報告されている^{27)~29)}。健常者における白血球数の増加が高尿酸血症発症の要因となるかについては、今後とも検討していく必要があろう。

本研究から、肥満と飲酒は高尿酸血症発症の独立した因子であること、また血圧、総コレステロール、トリグリセライドは高尿酸血症の発症と密接な関連を有することが示された。さらに、白血球数の増加は高尿酸血症発症の予測因子となる可能性を示した。

参考文献

- 1) Hall AP, et al. Epidemiology of gout and hyperuricemia. *Am J Med* 1967; 42: 27-37.
- 2) Zalokar J, et al. Epidemiology of serum uric acid and gout in Frenchmen. *J Chron Dis* 1974; 27: 59-75.
- 3) Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia: risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987; 82: 421-426.
- 4) Roubenoff R. Gout and hyperuricemia. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 539-550.
- 5) Abbott RD, et al. Gout and coronary heart disease: the Framingham study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 237-242.
- 6) Klein R, et al. Serum uric acid. Its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease, Evans County, Georgia. *Arch Intern Med* 1973; 132: 401-410.
- 7) Brand FN, et al. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 11-18.
- 8) Frohlich ED. Uric acid. A risk factor for coronary heart disease. *JAMA* 1993; 270: 378-389.
- 9) 厚生省保健医療局編. 第4次循環器疾患基礎調査(平成2年)報告. 東京: 循環器病研究振興財団・日本循環器病管理研究協議会, 1993.
- 10) Kabasakalian P, Kalliney S, Westcott A. Determination of uric acid in serum, with use of uricase and a tribromophenol-aminoantipyrine chromogen. *Clin Chem* 1973; 19: 522-524.
- 11) Faulds D, Sorkin EM. Felodipine. A review of the pharmacology and therapeutic use of the extended release formulation in older patients. *Drugs Aging* 1992; 2: 374-388.
- 12) Iimura O, Shimamoto K. Efficacy and mode of action of manidipine: a new calcium antagonist. *Am Heart J* 1993; 125: 635-641.
- 13) Tsunoda K, et al. Hypotensive effect of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6: 28-32.

- 14) van Buren M, et al. Natriuretic and hypotensive effect of adenosine-1 blockade in essential hypertension. *Hypertension* 1993 ; 22 : 728-734.
- 15) Okada M, et al. The relationship of serum uric acid to hypertension and ischemic heart disease in Hisayama population, Japan. *J Chron Dis* 1982 ; 35 : 173-178.
- 16) Tuomilehto J, et al. Plasma uric acid level and its association with diabetes mellitus and some biologic parameters in a biracial population of Fiji. *Am J Epidemiol* 1988 ; 127 : 321-336.
- 17) Kono S, et al. Behavioural and biological correlates of serum uric acid : a study of self-defence officials in Japan. *Int J Epidemiol* 1994 ; 23 : 517-522.
- 18) Yano K, Rhoads GG, Kagan A. Epidemiology of serum uric acid among 8000 Japanese-American men in Hawaii. *J Chron Dis* 1997 ; 30 : 171-184.
- 19) Goldbourt U, et al. Serum uric acid : correlation with biochemical, anthropometric, clinical and behavioral parameters in 10,000 Israeli men. *J Chron Dis* 1980 ; 33 : 435-443.
- 20) Cook DG, et al. Serum uric acid, serum glucose and diabetes : relationships in a population study. *Postgrad Med J* 1986 ; 262 : 1001-1006.
- 21) Nicholls A, Scott JT. Effect of weight-loss on plasma and urinary levels of uric acid. *Lancet* 1972 ; 2 : 1223-1224.
- 22) Faller J, Fox IH. Ethanol-induced hyperuricemia : evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med* 1982 ; 307 : 1598-1602.
- 23) Goldbourt U, et al. Serum uric acid : correlation with biochemical, anthropometric, clinical and behavioral parameters in 10,000 Israeli men. *J Chron Dis* 1980 ; 33 : 435-443.
- 24) Reaven GM. Banting Lecture : Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 ; 37 : 1595-1607.
- 25) Zavaroni I, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 702-706.
- 26) Cigolini M, et al. Hyperuricaemia : Relationships to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old healthy men and women. *Int J Obes* 1995 ; 19 : 92-96.
- 27) Rieselbach RE, et al. Uric acid excretion and renal function in the acute hyperuricemia of leukemia : pathogenesis and therapy or uric acid nephropathy. *Am J Med* 1964 ; 37 : 872-884.
- 28) DeConti RC, Calabresi P. Use of allopurinol for prevention and control of hyperuricemia in patients with neoplastic disease. *N Engl J Med* 1966 ; 274 : 481-486.
- 29) Cohen LF, et al. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med* 1980 ; 68 : 486-491.