

授与番号	甲第 1803 号
------	-----------

論文内容の要旨

Sex differences in the influence of elevated serum uric acid levels for cardiovascular risk in the general population with a normal renal function (腎機能正常な一般住民を対象とした血清尿酸値の上昇と心血管リスクとの関連における男女差について)

(松浦佑樹, 瀬川利恵, 田中文隆, 丹野高三, 大澤正樹, 石橋靖宏, 大間々真一, 坂田清美, 小笠原邦昭, 岡山明, 中村元行)

(Journal of Iwate Medical Association 72 巻, 5 号, 2020 年 12 月掲載予定)

I. 研究目的

血清尿酸値が高いことが心血管疾患発症の独立した危険因子かどうかは議論が分かれている。また、男女でその関係が異なるという報告もある。さらに慢性腎臓病 (CKD) は冠動脈疾患や脳卒中などの心血管疾患の独立した危険因子であることが知られており、腎機能障害があると血清尿酸値が上昇するため、CKD を除外しなければ血清尿酸値自体が心血管疾患発症の危険因子かどうかを判断することは難しい。しかし、CKD を除外して男女別に血清尿酸値と心血管疾患発症の関係を調べている報告はほとんどない。

そこで本研究では、CKD を除外した地域一般住民を対象として、血清尿酸値と心血管疾患発症の関係を男女別に解析した。

II. 研究対象ならび方法

2002 年 4 月から 2005 年 1 月の間に岩手県北コホート研究に参加を同意した二戸, 久慈, 宮古地域の一般住民 26,469 名を対象とした。研究開始時の血清尿酸値の他, 年齢, 性別, body mass index (BMI), 血圧, 血糖, HbA1c, 血清クレアチニン (Cr), 推定糸球体濾過量 (eGFR), 尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR), 血清尿酸値, 総コレステロール値, 心電図 (心房細動の有無) を調査した。問診票を用いて, 既往歴, 喫煙, 内服薬 (降圧薬, 脂質降下薬, 経口血糖降下薬およびインスリン, 尿酸降下薬) についても調査した。

CKD の定義は eGFR が $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満, または UACR が $30\text{mg}/\text{gCr}$ 以上であることとし, これに該当する 8,171 名を除外した。また心血管疾患 (脳卒中, 心筋梗塞) の既往がある例, 研究開始時に尿酸降下薬を内服していた例, 共変量の欠損値がある例も除外し, 最終的には 15,036 例を解析対象とした。上記コホートを平均 8.8 年追跡し, この間の心血管疾患の発症を地域発症登録で調査し, 血清尿酸値と心血管疾患 (脳卒中, 心筋梗塞, 突然死の複合エンドポイント) の新規発症との関連を検討した。

Ⅲ. 研究結果

15,036名のうち、5,038名(33.5%)が男性、9,998名が女性であり、平均年齢は男性が63.2歳、女性は60.6歳であった。追跡期間中に、男性で304件(脳卒中248件、心筋梗塞・突然死59件)、女性で307件(脳卒中280件、心筋梗塞・突然死30件)の新規心血管疾患の発症がみられた。血清尿酸値を男女別に4分位に分け、4分位ごとに1000人年あたりの心血管疾患発症数を算出すると、男性では尿酸4分位と心血管疾患発症率(1000人年あたり)に明らかな関係はみられなかった(第1分位 = 8.1, 第2分位 = 5.8, 第3分位 = 7.6, 第4分位 = 6.5 : $p = 0.409$)。しかし、女性では血清尿酸値が高いほど、心血管疾患発症率が有意に増加していた(第1分位 = 2.2, 第2分位 = 3.2, 第3分位 = 4.0, 第4分位 = 4.5 : $p < 0.001$)。

次に年齢、BMI、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、心房細動、喫煙を調整因子として尿酸4分位と心血管疾患発症のハザード比を男女別にCox回帰分析した。男性では尿酸4分位と心血管疾患発症ハザード比に明らかな関連はみられなかった(第1分位 = 1.00, 第2分位 = 0.80, 第3分位 = 1.01, 第4分位 = 0.99 : $p = 0.447$)。しかし、女性では血清尿酸値が高いほど、心血管疾患発症ハザード比が高かった(第1分位 = 1.00, 第2分位 = 1.28, 第3分位 = 1.58, 第4分位 = 1.58 : $p = 0.035$)。

さらに、血清尿酸値4分位と心血管疾患発症の関連に男女差があることを確認するために、交互作用を解析したところ、性別でのみ有意差がみられた($p = 0.047$)。

Ⅳ. 結 語

腎機能障害が明らかでない日本人一般住民では、女性でのみ、血清尿酸値が高いことが心血管疾患発症の独立した危険因子となると考えられた。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 森野 禎浩 (内科学講座：循環器内科分野)

副査 講師 高橋 智弘 (救急・災害・総合医学講座：総合診療医学分野)

副査 教授 石垣 泰 (内科学講座：糖尿病・代謝・内分泌内科分野)

血清尿酸値は腎機能が強く関与するため、心血管イベントの独立した危険因子であるか不明であった(研究の経緯)。本研究本論文は、慢性腎臓病を除外した 15,036 例もの一般住民を対象とし、平均 8.8 年にわたる長期間を追跡し得たコホート研究である。心血管イベント発生率には性差が知られ(研究の作業仮説)るため、血清尿酸値とイベント発生率の関係について男女に分け統計学的検討を行った(方法の概略)。追跡期間中に 611 件の新規心血管疾患の発症があり、女性では尿酸値 4 分位と心血管疾患発症率に有意な関係があったのに対し、男性ではこの関係が認められなかった。さらに、リスク調整をした Cox 回帰分析でも、女性では血清尿酸値が高いほど、心血管疾患発症ハザード比が高いことを確認した(結果の概略)。

本論文は、腎機能障害が明らかでない日本人一般住民では、女性でのみ、血清尿酸値が高いことが心血管疾患発症の独立した危険因子であることを証明し、心血管イベントの疫学の新たな知見として迎えられるだろう(研究の価値)。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

尿酸値の分布に関する考察、結果の男女差の理由、尿酸代謝からみた機序に関する考察、脳と心臓イベントのサブ解析などについて試問を行い、適切な回答を得た。学位に値する学識を有している。また、学位論文の作成に当たって、剽窃・盗作等の研究不正の無いことを確認した。

参考文献

- 1) 非弁膜症性心房細動を有した入院患者に対する抗凝固療法の現況;岩手県立大船渡病院における後ろ向き研究(松浦佑樹, 他 17 名と共著)
岩手県立病院医学会雑誌, 56 巻, 第 1 号 (2016): 17-23
- 2) Long-term effects of the 2011 Japan earthquake and tsunami on incidence of fatal and nonfatal myocardial infarction (2011 年の東日本大震災が致死性および非致死性心筋梗塞の発症に与える長期的影響について)(中村元行, 他 10 名と共著)
The American Journal of Cardiology, 120 巻, 3(2017): 352-358
- 3) Temporal trends in the incidence and clinical features of acute myocardial infarction in a Japanese rural area from 2006 to 2014 (2006 年から 2014 年までの日本田舎地方における急性心筋梗塞の発症率と臨床的特徴の一時的な傾向について)(中村元行, 他 9 名と共著)
Circulation Journal, 81 巻, 12 号 (2017): 1854-1861