高齢者の血清尿酸値と高凝固第VII因子血症

荻尾 七臣¹⁾²⁾ 松尾 武文²⁾

〈要 約〉 血清尿酸が冠動脈危険因子と成り得るかどうかについては議論の多いところである。高尿酸血症はしばしば高脂血症ともなうことが知られている。近年、高凝固第VII因子血症は虚血性心疾患の一危険因子と考えられはじめており、血清脂質の関連も報告がある。我々は高齢者における血清尿酸と血清脂質、凝固第VII因子との関係を調べるために60歳以上のアルコール非飲者138名を対象に尿酸、第VII因子凝固活性、第VII因子抗原量、及びアポ蛋白を含む血清脂質を測定し、以下の結果を得た。血清尿酸値は、男性では第VII因子活性、第VII因子抗原量、VLDL コレステロール、トリグリセライド、LDL コレステロール、総コレステロール、アポ蛋白 B と正相関し、HDL コレステロールと負の相関を示した。一方、女性ではアポ蛋白 E のみと正相関を認めただけであった。男性において血清尿酸値を6.04mg/dl (mean±SD) 以上と未満のグループに分けて検討したところ、第VII因子は高尿酸血症グループに高値であった。しかし、第VII因子活性を目的変数に、総コレステロール、トリグリセライド、HDL コレステロール、尿酸、コリンエステラーゼを説明変数とし、重回帰分析を行ったところ、トリグリセライドと HDL コレステロールは第VII因子活性と有意の関連があったが、尿酸と第VII因子活性との関連は有意ではなかった。以上の結果は男性の高尿酸血症は VLDL コレステロール、トリグリセライド血症と関連する高第VII因子血症によって冠動脈危険因子と成り得る可能性を示唆する。

Key words : 高齢者, 凝固第VII因子, 尿酸, 高脂血症, 冠動脈危険因子

緒 言

血清尿酸が冠動脈危険因子と成り得るかどうかについては議論の多いところである¹⁾²⁾。痛風患者はしばしば脂質代謝異常、特に高トリグリセライド（以下 TG と略）血症、超低比重コレステロール（以下 VLDL-C と略）血症をとともなう。逆に脂質代謝異常患者にしばしば高尿酸血症が認められるため、尿酸代謝異常と脂質代謝異常との関連が指摘されている³⁾⁴⁾。近年、高凝固第VII因子（以下 FVII と略）血症が虚血性心疾患の一病因と考えられはじめており⁵⁾、FVII は20～60歳代の健常人においては TG と、男性においてはさらに血清尿酸との相関がみられる⁶⁾。血清尿酸値は男性では20歳以降増減は少ないが、女性は閉経以降著増する²⁾⁷⁾。一方、FVII、TG、VLDL-C、総コレステロール（以下 TC と略）も加齢による増加を認める⁵⁾⁸⁾。

我々は高齢者における FVII と血清尿酸との関係を調べるために60歳以上のアルコール非飲者138名を対象にし FVII 凝固活性（以下 FVIIc と略）、FVII 抗原

量（以下 FVIIag と略）、尿酸、及びアポ蛋白（以下 APO と略）を含む血清脂質を測定した。

対象および方法

老人ホーム入居中の日常生活の可能な高齢者138名（60歳以上；男性62名、女性76名）を対象とした。利尿剤、抗凝固剤投与中の者、アルコール常飲者、低栄養状態、肝障害もしくは腎障害（血清クレアチニン1.5 mg/dl 以上）、悪性腫瘍を有する者は対象から除外した。14時間の絶食後、早朝空腹時に採血した血清を用い尿酸（ウリカーゼーベルオキシダーゼ法）、TC、TG（酵素法）、コリンエステラーゼ（以下 ChE と略、酵素法）、高比重リポ蛋白コレステロール（以下 HDL-C と略、ヘパリンーカルシウムニッケル比濁法）、VLDL-C、低比重リポ蛋白コレステロール（以下 LDL-C と略、ヘパリンーカルシウム沈殿法）、APOA-I、A-II、B、E（免疫比濁法、アポオート、第一化学、東京）を測定した。同時採血のクエン酸加血漿を用い、FVIIc を FVII 欠乏血漿（Dade, U.S.A.）とウサギ脳由来トロンボプラスチン Ca（トロンボプラスチン C, Dade）を用い一段法で、FVIIag を ELISA 法（Stago, France）にて測定した。第VII因子 zymogen の活性化の指標として、

1) K. Kario : 淡路島国民健康保険北淡診療所内科

2) T. Matsuo : 兵庫県立淡路病院内科

受付日 : 1991. 1. 14 採用日 : 1991. 3. 28

FVIIc/FVIIag 比を算出した⁹⁾。Body Mass Index(以下 BMI と略; kg/m²) は体重 (kg)/身長 (m)²で算出した。統計処理は二群間の平均値の差は Student t-test で検定し、二つのパラメータの相関係数は P 値が0.05 未満を有意とした。多変量解析では重回帰分析を用いた。

結 果

血清平均尿酸値は男 $5.6 \pm 1.0 \text{ mg/dl}$ 、女 5.1 ± 1.2

mg/dl であった。男女別の種々のパラメーターの値と血清尿酸値との相関では、TG、男性では尿酸と VLDL-C、TG と有意の相関を認めた。さらに、LDL-C、TC、APO B と正相関し、HDL-C と負の相関を示した。しかし、女性では尿酸は TG、VLDL-C との相関はなく、脂質関連検査では APO E のみと相関を認めただけであった (Table 1, 2)。また、BMI は男性 $22.2 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$ 、女性 $22.1 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$ で、ともに血清尿酸値との有意の正相関は認められなかった。男性に

Table 1 Simple correlations between uric acid and serum lipids in the elderly subjects

	Men (n=62)			Women (n=76)		
	Mean	(SD)	C.C. ¹⁾	Mean	(SD)	C.C.
Age (years)	76.3	(9.0)	-0.326**	79.2	(6.7)	0.095
Uric acid	5.6	(1.0)		5.1	(1.2)	
Total cholesterol	185.0	(39.0)	0.280*	216.0	(38.0)	0.171
Triglycerides	107.0	(48.0)	0.516***	117.0	(51.0)	0.083
HDL-cholesterol	44.0	(12.0)	-0.280*	52.0	(14.0)	0.187
LDL-cholesterol	306.0	(82.0)	0.366**	358.0	(82.0)	0.087
VLDL-cholesterol	93.0	(63.0)	0.534***	93.0	(58.0)	0.068
Chylomicrons	14.0	(8.6)	0.020	16.0	(20.0)	-0.022

mg/dl : ¹⁾ C.C. : correlation coefficient between uric acid and lipid fractions ; * p<0.05,

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

Table 2 Simple correlations between uric acid and apolipoproteins in the elderly subjects

	Men (n=62)			Women (n=76)		
	Mean	(SD)	C.C. ¹⁾	Mean	(SD)	C.C.
Apolipoprotein A-I (mg/dl)	107.0	(22.0)	-0.134	123.0	(24.0)	0.223
Apolipoprotein A-II (mg/dl)	24.4	(5.2)	0.147	27.1	(6.7)	0.120
Apolipoprotein B (mg/dl)	80.7	(23.0)	0.402*	93.7	(21.0)	0.120
Apolipoprotein E (mg/dl)	4.2	(1.5)	0.328*	5.3	(1.5)	0.273*
Atherogenic Index	0.78	(0.22)	0.424*	0.78	(0.22)	-0.077
LDL-C/Apolipoprotein B	0.46	(0.20)	-0.127	1.51	(0.19)	-0.026
Cholinesterase (ΔpH)	0.85	(0.20)	0.430**	0.94	(0.26)	0.048

¹⁾ C.C. : correlation coefficients between uric acid and apolipoproteins ; * p<0.01, ** p<0.001 ;

Atherogenic Index : Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I

Table 3 Simple correlations between uric acid and Factor VII in the elderly subjects

	Men (n=62)			Women (n=76)		
	Mean	(SD)	C.C. ¹⁾	Mean	(SD)	C.C.
Factor VIIc (%)	134.0	(35.0)	0.314**	149.0	(34.0)	0.196
Factor VIIag (%)	127.0	(25.0)	0.291*	144.0	(28.0)	0.130
Factor VIIac	1.05	(0.19)	0.077	1.04	(0.20)	0.092

¹⁾ C.C. : correlation coefficient between uric acid and Factor VII ; * p<0.05, ** p<0.01 ; Factor VIIc : Factor VII coagulation activity ; Factor VIIag : Factor VII antigen ; Factor VIIac : Factor VIIc/Factor VIIag

Table 4 Plasma Factor VII levels in elderly subjects of lower and higher uric acid levels in both sexes

Serum uric acid level	Men		Women	
	< 6.04 mg/dl ¹⁾ (n=52)	6.04 mg/dl ≤ (n=10)	< 5.71 mg/dl ²⁾ (n=64)	5.71 mg/dl ≤ (n=12)
Age (years)	77.0 ± 8.9	72.8 ± 7.9	79.0 ± 6.9	80.3 ± 4.9
Uric acid (mg/dl)	4.81 ± 0.77	6.57 ± 0.77	4.29 ± 0.92	6.48 ± 0.45
Body Mass Index (kg/m ²)	22.3 ± 2.8	21.5 ± 2.2	22.2 ± 3.5	21.6 ± 3.3
Factor VIIc (%)	128 ± 29	163 ± 47	148 ± 34	150 ± 32
Factor VIIag (%)	124 ± 21	148 ± 31*	145 ± 28	140 ± 20
Factor VIIc/Factor VIIag	1.04 ± 0.20	1.09 ± 0.14	1.03 ± 0.20	1.07 ± 0.15

Mean ± SD ; ¹⁾ 6.04 mg/dl = mean + SD of uric acid levels in men ; ²⁾ 5.71 mg/dl = mean + SD of uric acid levels in women ; * p < 0.05

においては血清尿酸値は FVIIc, FVIIag と正相関していた (Table 3), 次に血清尿酸値が平均値 + 標準偏差 (男性 : 6.04mg/dl, 女性 : 5.71mg/dl) 以上のものを高尿酸血症群として, FVII 値を検討したところ, 男性においては FVIIc ではばらつきが大きく有意ではなかったが, FVIIag では有意に高尿酸血症群に上昇していた (Table 4). FVIIc/FVIIag 比は二群間で差はなかった, FVIIc を目的変数, TC, TG, HDL-C, 尿酸, ChE を説明変数とし, 重回帰分析を行ったところ, TG と HDL-C は FVIIc と有意に関連していたが (p < 0.05), 尿酸と FVIIc との関連は有意ではなかった (Table 5). 以上の男性でみられた血清尿酸値と FVII との関係は, 女性では認められなかった.

考 察

高尿酸血症それ自体が動脈硬化を促進するかどうか結論は得られていない. 高尿酸血症の血管障害の発症機序として血小板凝集能亢進や高脂血症の合併が考えられている¹⁾. 痛風患者では約80%に高 LDL 血症, 約35%に低 HDL 血症, 約72%に高 VLDL 血症を伴う³⁾. さらに, 無症候性高尿酸血症においても約80%に高 LDL 血症, 約35%に低 HDL 血症, 約52%に高 VLDL 血症を認める³⁾. 高尿酸血症と脂質代謝異常を考えるにあたっては, 肥満, 及びアルコール摂取等の背景要因を考える必要があるが, これらの背景因子を除外しても尿酸産生程度と TG 代謝は密接な関係がある⁴⁾. 血清尿酸値は男性では20歳以降変化は少ないが, 女性では閉経以降著増する²⁷⁾. 我々の対象群は BMI と尿酸との関係は有意でなく, アルコール非飲者であるので肥満とアルコールの影響を除外できる. 高齢者においても男性では尿酸と VLDL-C, TG と有意の相関を認

Table 5 Relationship between Factor VIIc and uric acid, lipid parameters and cholinesterase in the elderly men by means of a multiple regression analysis

	Men (n=62)	
	S.P.R.C. ¹⁾	T-value
Uric acid	0.219	1.513
Total cholesterol	-0.029	0.185
Triglycerides	0.316	2.008*
HDL-cholesterol	0.293	2.067*
Cholinesterase	0.053	0.343

¹⁾ S.P.R.C. : Standardized partial regression coefficients ;
* p < 0.05

め, さらに, LDL, TC, APO B とともに正相関し, HDL-C と負の相関を示した. 女性では尿酸は TG, VLDL との相関はなく, 脂質関連検査では APO E のみと相関を認めただけであった. この性差については閉経の影響があると考えられるが詳しいことはわからない.

近年, 高 FVII 血症が虚血性心疾患の一危険因子と考えられはじめている. FVII は他の凝固因子と違い zymogen の形でも弱いながら凝固活性を持つ. 高 FVII 血症は X 因子を活性化し, 凝固カスケードを活性化するため冠動脈血栓形成に関与することにより冠動脈危険因子と成ることが言われている⁵⁾. FVII は 20~60 歳台の健康人においては VLDL, TG と密接に関係しており⁵⁾⁶⁾⁸⁾, FVII が VLDL に吸着されその半減期が延長し高 FVII 血症がもたらされる可能性も示唆されている¹⁰⁾. 我々の結果では高齢者男性においては血清尿酸, FVII, TG はそれぞれ相関していたが, 多変量解析の結果, 尿酸と FVII の関係は高 TG 血症

を介する関係であった。このことは高尿酸血症は高TG血症を介し高FVII血症をもたらす、冠動脈危険因子となる可能性を示唆する。また、高齢者の高尿酸血症はFVIIc/FVIIag比の増加をともになっていなかったことから第VII因子 zymogen の活性化は促進されていないものと考えられた。

女性の血清尿酸値は閉経以降著増する。一方、女性のTG, FVIIも閉経以降増加し両者は互いに相関している⁹⁾。我々の結果では女性ではTGとFVIIとは相関しているが、両者と血清尿酸値との間に相関はなかった。

本論文の要旨の一部は第32回日本老年医学会総会において発表した。また、本研究の一部は、財団法人地域社会振興財団による長寿社会づくりソフト事業費交付金の助成によった。

謝辞：本論文の統計処理において御指導頂きました国際試薬株式会社学術部の井野邦英氏に感謝致します。

文 献

- 1) Beard JT: Serum uric acid and coronary heart disease. *Am Heart J* 106 : 397—400, 1983.
- 2) Kannel WB: Metabolic risk factors and coronary heart disease in women: Prospective from the framingham study. *Am Heart J* 114 : 413—419, 1987.
- 3) Kullich W, Ulreich A, Klein G: Hyperlipoproteinemia in primary gout and asymptomatic hyperuricemia. *Wien Med Wochensher* 138 : 221—225, 1988.
- 4) Matsuzawa Y, Jiao S, Takama T, Kubo M, Tarui S: Relationship between hypertriglyceridemia and uric acid production in primary gout. *Metab Clin Exp* 38 : 698—701, 1989.
- 5) Meade TW: Hypercoagulability and ischemic heart disease. *Blood Reviews* 1 : 2—8, 1987.
- 6) Balleisen L, Assmann G, Bailey J, Epping PH, Schulte H, Van de Loo J: Epidemiological study on factor VII, factor VIII, and fibrinogen in an industrial population. II. Baseline data on the relation to blood pressure, blood glucose, uric acid and lipid fraction. *Thromb Haemostas* 54 : 721—723, 1985.
- 7) 宮原忠夫, 村井淳志, 藤本直視, 松田 稔, 亀山正邦: 老年者の尿酸代謝の特徴について。日老医誌 23 : 491—495, 1986.
- 8) Scarabin PY, Bonithon-Kop C, Bara L, Malmejac A, Guize L, Samama M: Factor VII activation and menopause status. *Thromb Res* 57 : 227—234, 1990.
- 9) Osterud B: How to measure factor VII and factor VII activation. *Haemostas* 13 : 161—168, 1983.
- 10) Carvalho de Sausa J, Bruckert E, Giral P, Soria C, Truffert J, Dairou F, de Gennes JL, Caen JP: Coagulation factor VII and plasma triglycerides. Decreased catabolism as a possible mechanism of factor VII hyperactivity *Haemostasis* 19 : 125—130, 1989.

Abstract

Serum Uric Acid and Factor VII Hyperactivity in the Elderly

Kazuomi Kario^{*,**} and Takefumi Matsuo^{*}

To study the relationship between serum uric acid, lipid fractions, and coagulation factor VII (FVII) in the elderly, we measured FVII coagulation activity (FVIIc). FVII antigen (FVIIag), in 138 normal subjects without alcohol intake ranging in age from 60 to 98 years. We also measured blood lipid fractions including apolipoprotein A-I, A-II, B, E, and serum cholinesterase activity

(ChE). Serum uric acid levels significantly correlated with FVIIc ($p < 0.01$) and FVIIag levels ($p < 0.05$) as well as with triglycerides, VLDL, LDL, total cholesterol, and ChE in elderly men, but not in women. However, multiple regression analysis showed these correlations in elderly men were not significant, after excluding the effect of triglycerides and VLDL. These results also suggest that elevation of uric acid may be a coronary risk factor in elderly men through high FVII levels.

key words: elderly subjects, uric acid, coagulation factor VII, hyperlipidemia
(*Jpn J Geriatr* 28: 668—671, 1991)

* Department of Internal Medicine, Hyogo Prefectural Awaji Hospital

** Department of Internal Medicine, Awaji-Hokutan Public Clinic