原著 2

10年間の継続調査をし得た健康診断例での
高尿酸血症を中心とした生活習慣病の推移

五味 秀穂 山口雄一郎 西川 元 木村 弘章
上竹大二郎 疋田 美穂 岡部 英明 市田 公美
大野 岩男 細谷 龍男

要 約

某企業の32才から60才までの男性従業員400名について、10年間以上に渡って継続観察し得た健康診断結果に基づき、平成2年と12年の値を比較しその10年間の尿酸の変化と関連する因子について分析し、また疾病内容の変化について検討した。

その結果、高尿酸血症をきたす誘因としては、肝障害をきたすような飲酒による影響と過栄養の影響が大きいと考えられた。また10年間の経過に伴い、生活習慣病の複数合併例の増加が認められた。虚血性心疾患や脳卒中の発症例を検討したところ、これらの発症を低下させるには生活習慣病の合併を増加させないことが重要と考えられた。

緒 言

高尿酸血症・痛風は、遺伝的要因と環境的要因の組み合わせで発症する疾患と考えられている¹⁾。戦前この疾患は稀であったが、戦後の生活習慣の変容と共に増加し、現在痛風患者数は60万人に達していると言われ、またその予備軍である高尿酸血症の患者数はその約10倍と推測されている²⁾。健康診断における検査項目として「尿酸」は殆どの検査機関で常に測定される項目となり、それらの健康診断の結果から高尿酸血症はいまだに増加傾向にあることが分る。生活習慣の変化と共に過食・飲酒などの影響が男性

の血清尿酸値を増加させ、昔は50歳代の頻度が高かった痛風は最近若年化が進み、男性では30歳代、女性では60歳代以降の増加が顕著であると言われている¹⁾。

高尿酸血症患者の予後を決定する因子としては、古典的な腎障害（痛風腎）などではなく、脳血管障害や虚血性心疾患などの動脈硬化性病変との関連性が強いと多くの疫学調査から明らかとされてきている^{3,4)}。高尿酸血症が単独での動脈硬化危険因子であるか否かはまだ議論のあるところだが、特に高血圧患者では高尿酸血症は心血管障害の独立した危険因子であると考えられている⁵⁾。

いずれにしても高尿酸血症は、糖代謝異常、肥満、高血圧、高脂血症といった他の危険因子（生活習慣病）と合併して発症することが多く、その場合高尿酸血症患者は明らかに動脈硬化が発症しやすい状態にあると言えると共に、高尿酸血症の存在はその良い指標となりつつある^{5,6)}。また近年、内臓脂肪肥満に伴うインスリン抵抗性を基盤とする疾患である糖尿病、高血圧、高脂血症などの疾患の集簇である「マルチプル・リスクファクター症候群」の一表現形として、高尿酸血症が認識されつつある⁷⁾。

このように時代と共に増加している高尿酸血症を管理するということは、単に痛風や腎障害の発症を防ぐということのみならず、動脈硬化を防ぐという全身管理につながるものであり、

受付：2003年11月4日、受理：2004年5月10日

東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科

Hideho Gomi, Yuichirou Yamaguchi, Hajime Saikawa,
Hiroaki Kimura, Daijirou Uetake, Miho Hikita, Hideaki Okabe,
Kimiyoichi Ichida, Iwao Ohno and Tatsuo Hosoya

今後益々重要になっていくものと思われる。

過去に血清尿酸値に影響する因子についての横断的な研究はあるが、同一症例を長期に渡って継続観察し、何が血清尿酸値に影響するかについて検討した研究は少ない⁸⁾。そこで今回我々は、10年以上の長期に渡って経過観察し得た多くの男性従業員の検査結果に注目し、この10年間の血清尿酸の変化と他の生活習慣病の関連性について検討した。

対象と方法

某企業の機械整備に係わる男性従業員400名を対象とした。例年、年2回健康診断を行っているが、血液検査等を行う春の健診の結果を検討した。対象は約700名の社員のうち、入社して10年以上に渡って継続して受診している者の中から400名を無作為に選んだが、年齢は平成12年において32才から60才までで、平均年齢は49.0±4.3才であった。

平成2年と12年の2回の健診結果を比較し、10年間で血清尿酸値の変化量に対しての、以下の検査項目の10年間の変化量との関連について検討した。

検討した検査項目は、

- BW (体重)(kg) ○BMI (kg/m²)
- 収縮期血圧 (mmHg) 及び拡張期血圧 (mmHg)
- 血清生化学
- ・ GOT (IU/l) ・ GPT (IU/l) ・ γ -GTP (IU/l)
- ・ ChE (コリンエステラーゼ) (IU/l)
- ・ Cr (クレアチニン) (mg/dl)
- ・ T.Chol (総コレステロール) (mg/dl)
- ・ HDL (mg/dl)

である。統計解析では、各項目の相関関係の検定にはSpearman's rank correlation test を用い、 $P < 0.05$ を有意とした。また血清尿酸の変化に寄与する項目の検討については重回帰分析を用いて解析した。更に生活習慣病を中心とした‘要継続観察’となった合併症の内訳についても、経時的に注目し検討した。

結 果

- 1) 全対象の中で合併する生活習慣病の疾病数の推移を見たものが表1である。一人当たりの疾病数の変化を見てみると、平成2年では疾病数ゼロの人は263名(66%)であったが、12年では202名(51%)に減少していた。疾病数が1及び2の対象者数もそれぞれ増加傾向にあるが、特に疾病数が3以上の重複合併例は15名から45名へと3倍の増加を見せた。
- 2) その増加した生活習慣病の内訳を見ると(表2)、いずれの疾病も増加傾向を示したが、特に高脂血症の増加が44名から112名へと顕著な増加を認めた。次いで多く増加したものが高血圧、更に高尿酸血症であった。

表1.一人当たりの疾病数の変化

疾病数	平成2年	平成12年
0	263(例)	202(例)
1	84	92
2	38	61
3以上	15	45

表2.疾病別経時的推移

疾病	平成2年	平成12年
高尿酸血症	33(例)	53(例)
高血圧	35	61
高脂血症	44	112
肥満	50	66
耐糖能異常	11	13
高 γ -GTP血症	36	39

表3：10年間の血清尿酸値の変化量 (Δ UA:mg/dl) と他の変化量との相関

(Spearman's rank correlation test)

Parameter	r	p
Δ BW (kg)	0.127	<0.0138
Δ TC (mg/dl)	0.244	<0.0001
Δ HDL (mg/dl)	0.049	<0.3464
Δ ChE (IU/l)	0.249	<0.0001
Δ γ -GTP(IU/l)	0.294	<0.0001
Δ GOT (IU/l)	0.210	<0.0001
Δ GPT (IU/l)	0.213	<0.0001

表4：10年間の血清尿酸値の変化量に対する他の変数との重回帰分析

Parameter	regression coefficient $\pm$ SE	p
Δ BW	0.009 $\pm$ 0.013	0.4831
Δ TC	0.002 $\pm$ 0.002	0.3462
Δ HDL	0.005 $\pm$ 0.005	0.2913
Δ ChE	0.0002 $\pm$ 0.00009	0.0372
Δ γ -GTP	0.008 $\pm$ 0.003	0.0062
Δ GOT	0.007 $\pm$ 0.008	0.3602
Δ GPT	-0.001 $\pm$ 0.005	0.8629

表5.虚血性心疾患又は脳血管疾患発症例

疾病	発症時年齢(才)	基礎疾患
1)狭心症	5 5	高脂血症
2)心筋梗塞	5 1	高脂血症
3)狭心症	5 8	(低 HDL)
4)狭心症	5 6	高脂血症、高血圧、高尿酸血症、肥満
5)狭心症	5 3	糖尿病、高血圧、高脂血症
6)脳出血	5 7	高血圧、高脂血症
7)脳梗塞	5 8	高血圧、高脂血症

3) 今回の企業で行なわれている健康診断の検査項目の中で、平成2年から12年での変化量が血清尿酸の変化量にどのように関連するかについて検討した。その結果を示したのが表3である。血清尿酸の変化量と正の相関が認められたものは、 γ -GTP、ChE、T.Cho、GOT、GPT、体重の各変化量であった。

4) これらの有意な正の相関を示した因子の中で、どの因子が血清尿酸値の変化と強い関連があるかについて重回帰分析を用い検討したのが表4である。その結果、血清尿酸値の変化量には γ -GTPとChEの変化量が有意な関連を示した(各々 $P=0.0062$, $P=0.0372$)。

5) 今回対象とした400名の中で、虚血性心疾患や脳卒中を発症した人が7名いた。その基礎疾患を示したものが表5である。そのうち高脂血症や高血圧などの複数合併例が4名、高脂血症単独例が2名であった。残り1名には低HDL血症が認められた。

考 察

近年、動脈硬化症と関連が深いマルチプル・リスク・ファクター症候群が注目されてきている。肥満・インスリン抵抗性を基盤とする疾患である糖尿病、高血圧、高脂血症などの集まりであり、高尿酸血症もその一つとして考えて良いのではという意見が一般的になりつつある⁹⁾。今回検討した症例も、10年の経過を経て一人当たりの疾病数は増加し、特に3つ以上合併した例が3倍に増加していることは注目される。

富田らによる47,000名の男性を対象とした10年間の継続調査では、約10-20%に高尿酸血症が見られたとの報告があるが¹⁰⁾、今回の我々の結果でも約13% (平成12年)であり、ほぼ同様の結果といえる。これらの結果からも、現在日本での高尿酸血症患者は約400万人であろうという数字は、男性労働人口の約10-20%と考えると妥当な数字と考えられる。

Konoらの男性自衛官を対象とした5年間の追跡調査では、高血圧、高尿酸血症及び高脂血症治療中の患者における多変量解析では、血清尿酸値と強い相関が認められたのは、血清Cr、TG、拡張期血圧及びBMI値であった¹¹⁾。また富田らの報告では、多変量解析の結果血清尿酸値の上昇は、肥満度 (BMI) の増加、血清総蛋白の増加、収縮期血圧値の増加、血清T.Cho値の増加、飲酒量の増加と有意な正の相関関係が認められ、血清尿酸値の増加の原因として肥満、過栄養状態、

またアルコールの過剰摂取が推察されたと報告している¹²⁾。今回の我々の検討で得られた血清尿酸値の増加は健診時の問診表から、特に飲酒によると思われる肝障害や栄養の指標であるChEの増加と強い関係を示し、次いでT.Cholの増加、体重の増加と正の相関を示した。この結果と富田らの結果は、基本的に共通するものと言えよう。山本の報告でも、男性における高尿酸血症と合併症との関係では、肝障害、肥満、高トリグリセリド血症と強い関連があることが示唆され、エネルギー過多とアルコール過剰摂取がそれに寄与している¹³⁾と考えられると述べており、今回の我々の結果を支持するものである。

村上らによると、疫学調査では高尿酸血症は未治療の高血圧患者の約40%に合併し、逆に高血圧は痛風患者の約30-70%に合併するとしている¹⁴⁾。今回我々の結果では、経過中に高尿酸血症を合併した高血圧患者は約49%であり、高血圧を合併した高尿酸患者は約24%であった。石神らの報告では、痛風患者の約50%にいずれかの高脂血症（特にIV型）を合併していたと述べている¹⁵⁾。今回の我々の結果では、経過中に高脂血症を合併した高尿酸血症患者は約57%であった。これらは概ね他の報告と同様な傾向を示している。これらの合併は、高尿酸血症患者の予後に影響してくると考えられ重要である。

血清尿酸値と心筋梗塞や脳梗塞などの心血管障害との関連については、多くの大規模臨床試験でその関連性を示唆する報告がなされているが¹⁶⁻¹⁸⁾、特に高血圧患者では、高尿酸血症は心血管障害の独立した危険因子であると考えられている⁵⁾。1966年にBreckenridgeは高尿酸血症を呈する本態性高血圧患者では、脳血管障害と虚血性心疾患の発症が、高尿酸血症のない場合に比べて有意に高率であると述べている¹⁹⁾。高血圧患者を対象としたNHANES III studyでは、血清尿酸値が5.0-6.9mg/dlの範囲から脳卒中や心疾患の危険度が有意に上昇し、7.0mg/dl以上では、脳卒中や心疾患の危険度が更に有意に上昇することを示している²⁰⁾。一般住民を対象としたものでは、NHANES I study では男女とも血清尿酸値は心血

管疾患の独立した危険因子であり、男性では血清尿酸値が7.0mg/dl以上、女性では5.6mg/dl以上で心血管死亡が有意に増加すると報告されている²¹⁾。日本においては、勤労男性を対象とした富田らの調査では、血清尿酸値が8.5mg/dl以上の群では5.0-6.4mg/dlの群に比較して、心疾患で2.97倍、脳血管疾患では2.33倍の死亡率の増加を認めたと報告されている²²⁾。箱田らの1万名の男女を対象としたコホートスタディの結果では、男女共血清尿酸値と死亡リスクが関連すると報告されている²³⁾。

このように最近の疫学調査からは、血清尿酸の上昇が心血管疾患を中心とした動脈硬化性疾患の増加に強く関係していることが示唆されている。また前述したマルチプル・リスク・ファクター症候群の良き指標としても、血清尿酸は捉えられるようになってきている。今回我々が検討した症例の中では、虚血性心疾患や脳血管疾患など動脈硬化性疾患を発症した例が7例いたが、そのうち半数以上の4例が複数の基礎疾患を持ち、しかもその4例全てが高血圧と高脂血症を持ち、更に他の例では糖尿病と高尿酸血症を合併していたことは、これらの背景を表していると思われる興味深い。

しかし最近の疫学調査でも、Framingham Heart Study からのデータを用いたものなどでは、血清尿酸値の上昇は心血管疾患により死亡のリスク上昇とは独立して関連してはいないとする報告もあり²⁴⁾、今後高尿酸血症の是正が心血管疾患の危険度を低下させるか否かを明らかにするためには、前向きな介入試験が必要となってくるであろう。

まとめ

10年間の継続観察し得た例において、高尿酸血症を来す誘因としては、肝障害をきたすような飲酒による影響と過栄養の影響が大きいと考えられた。

高尿酸血症を含む生活習慣病の合併を増加させないことが、虚血性心疾患や脳卒中の発症を低下させることにつながると考えられた。

文 献

- 1) 山本徹也：性差と年齢の関係. 日本臨床 61増刊1：131-133, 2003.
- 2) 上竹大二郎, 細谷龍男：高尿酸血症の診療における病診連携. 成人病と生活習慣病 32：127-129, 2002.
- 3) 大野岩男, 細谷龍男：高尿酸血症による動脈硬化. 腎と透析 54：322-325, 2003.
- 4) 龍野一郎, 齋藤康：特発性高尿酸血症と各種疾患との相互連関—動脈硬化症. 日本臨床 61増刊1：259-265, 2003.
- 5) 中島弘：職域における高尿酸血症の管理—高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインをふまえて. 産業衛生学雑誌45：12-19, 2003.
- 6) 中島弘, 松澤佑次：高尿酸血症. 総合臨床 12：3208-3214, 2001.
- 7) Zimmet PZ：Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology—From West to the Rest. Diabetes Care 15: 232-252, 1992.
- 8) 箱田雅之：血清尿酸値と死亡リスクとの関連：固定集団の長期追跡調査による解析. プリン・ピリミジン代謝25：75, 2001.
- 9) 細谷龍男：高尿酸血症. Progress in Medicine 23：57-61, 2003.
- 10) 富田眞佐子, 水野正一, 村山隆志：特発性高尿酸血症—痛風と高尿酸血症の疫学. 日本臨床 61増刊1：178-183, 2003.
- 11) Kono S：Behavioural and biological correlates of serum uric acid: a study of self-defence officials in Japan. Int J Epidemiol 23:517-522, 1994.
- 12) 岩谷征子：特発性高尿酸血症—食事療法. 日本臨床61増刊1：184-192, 2003.
- 13) 山本徹也：食事の影響. 日本臨床 61増刊1：134-137, 2003.
- 14) 村上英之, 島本和明：特発性高尿酸血症と各種疾患との相互連関—本態性高血圧. 日本臨床 61増刊1：235-240, 2003.
- 15) 石神真人, 松澤佑次：特発性高尿酸血症と各種疾患との相互連関—高脂血症, 肥満症. 日本臨床61増刊1：241-246, 2003.
- 16) Alderman MH, Cohen H, Madhavan S et al: Serum Uric Acid and Cardiovascular Events in Successfully Treated Hypertensive Patients. Hypertension. 34:144-150, 1999.
- 17) Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G et al: Relation Between Serum Uric Acid and Risk of Cardiovascular Disease in Essential Hypertension The PIUMA Study. Hypertension. 36:1072-1078, 2000.
- 18) 富田眞佐子：血清尿酸値と循環器疾患に関連する因子との関係について. プリン・ピリミジン代謝20：62, 1996.
- 19) Breckenridge A: Hypertension and Hyperuricemia. Lancet 1:15-18, 1966.
- 20) Ward HJ：Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. Lancet 352:670-671, 1998.
- 21) Fang J, Alderman MH：Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality: The NHANES 1 Epidemiologic follow-up study, 1971-1992. JAMA 283：2404-2410, 2000.
- 22) 富田眞佐子, 水野正一：痛風と高尿酸血症の疫学—最近の変化. CURRENT THERAPY 19：1033-1035, 2001.
- 23) 箱田雅之：血清尿酸値と心血管疾患死亡リスクとの相関. 日本臨床 61増刊1：459-463, 2003.
- 24) Cusack BF, Larson MG, Kannel WB et al: Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 131:7-13, 1999.

The relationship between change in serum uric acid and other lifestyle-related disease factors from annual medical check records covering more than 10 years

Hideho Gomi Yuichirou Yamaguchi Hajime Saikawa
Hiroaki Kimura Daijiro Uetake Miho Hikita Hideaki Okabe
Kimiyoichi Ichida Iwao Ohno Tatsuo Hosoya

We investigated the relationship between serum uric acid change and other lifestyle-related factors using 400 male workers' annual medical check records covering more than 10 years.

Our results showed that change in serum uric acid between 1990 and 2000 was correlated with change in body weight, GOT, GPT, γ -GTP, ChE and T.Chol. From multiple regression analysis, change in serum uric acid was significantly correlated with that in γ -GTP (alcoholic liver damage) and ChE (overnutri-

tion) ($p=0.0062$ and $p=0.0372$, respectively).

The number of fundamental diseases suffered per worker increased in the 10 years; in particular cases of 3 or more diseases were multiplied.

Seven workers had cerebral vascular disease (CVD) or ischemic heart disease (IHD) in the 10 years, and 4 had multiple fundamental diseases.

These data suggest that we have to impede the increment of lifestyle-related diseases in order to diminish the occurrence of CVD and/or IHD.