

## 腎症重症化予防プログラムの効果評価における 尿酸値の活用可能性に関する疫学的検討

研究分担者 岡村智教 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学  
研究協力者 平田 匠 慶應義塾大学医学部 百寿総合研究センター  
研究協力者 久保佐智美 先端医療センター研究所 コホート研究チーム  
研究協力者 西田陽子 先端医療センター研究所 コホート研究チーム  
研究協力者 東山 綾 国立循環器病研究センター 予防検診部

### 研究要旨

糖尿病性腎症の重症化予防を図る上で、厳格な血糖管理のみならず、高血圧・脂質異常症・高尿酸血症など、動脈硬化性疾患の危険因子に関する厳格な管理が必要となる。本研究では、腎症重症化予防プログラムの効果評価指標としての血清尿酸値の活用可能性を検討する目的で、健常人における血清尿酸値と腎機能の関連につき疫学的検討を行った。慢性腎臓病を有さない神戸研究の対象者 1086 名（男性 321 名・女性 765 名）を対象とし、尿酸値により全対象者を四分位で 4 群に分類した（Q1-Q4）。その結果、多変量調整 eGFR 値は男女とも尿酸値が高い群ほど有意に低値を示した。また、eGFR の第 1 四分位数（78.4mL/分/1.73m<sup>2</sup>）以下をアウトカムとした場合、Q1 を対照とした他群のオッズ比は、男女ともに Q2-Q4 のいずれにおいても有意に高値となった。なお、尿酸値の分布は男女間で大きく異なることから、尿酸値に関する検討を行う際は、男女別に検討することが必要であると考えられた。本研究の対象者集団では、高尿酸血症の基準（血清尿酸値 7.0mg/dL 以上）を満たす者が男女ともに少なく、腎機能が比較的保たれているため、尿酸値と腎機能との関連が認めにくいことが想定されていたにもかかわらず、尿酸と腎機能に有意な負の関連を認めた。以上より、血清尿酸値は腎症重症化予防プログラムの効果評価指標として活用可能であると考えられた。

### A 研究目的

糖尿病性腎症の重症化予防を図る上で、血糖コントロールを改善させることは非常に重要であるが、糖尿病性腎症の発症・進展の基盤として動脈硬化の存在が示唆されることから、高血圧・脂質異常症・高尿酸血症といった動脈硬化性疾患の危険因子の管理も重要とされている。そこで、本研究では、腎症重症化予防プログラムの効果評価指標としての血清尿酸値の活用可能性を検討する目的で、慢性腎臓病を有さない健常人における血清尿酸

値と腎機能の関連につき、現在進行中の地域住民を対象としたコホート研究のデータを用いて疫学的検討を行った。

### B 研究方法

都市部在住の住民コホート研究である神戸研究における登録時データ（登録期間：2010年7月～2011年12月）を用いた横断研究である。神戸研究の主な参入基準は、40歳以上75歳未満、心血管疾患や悪性新生物の既往がない、高血圧・脂質異常症・糖尿病の薬物治

療を受けていないこと、となっている。神戸研究の全登録者 1,117 名（男性 341 名、女性 776 名）のうち、シスタチン C による eGFR が 60mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満の者（16 名）、高尿酸血症/痛風治療中の者（11 名）、データに欠測がある者（4 名）を除外し、最終的な本研究の解析対象者は 1086 名（男性 321 名・女性 765 名）であった。

対象者は自記式で既往歴や生活習慣（喫煙、飲酒、身体活動など）の質問表に回答し、訓練された研究者が face-to-face で参加者本人に直接回答内容を確認した。血圧は自動血圧計（automatic sphygmomanometer, BP-103i ; Nihon Colin, Tokyo, Japan）で 5 分間安静後 2 回測定し、その平均値を使用した。血清尿酸値は酵素法（ウリカーゼ POD 法）、シスタチン C は金コロイド凝集法、HDL コレステロールおよび中性脂肪は酵素法、LDL コレステロールは Friedwald 式より算出、ヘモグロビン A1c はラテックス凝集法により測定された。

クレアチニンは筋肉量が数値に影響を及ぼすが、シスタチン C は筋肉量の影響を受けにくく、早期の腎機能低下の検出に優れていることから、本研究では eGFR 算出に血清シスタチン C 値を用いた。

eGFR 換算式は下の通り。

男性：eGFR(mL/min/1.73m<sup>2</sup>)=(104 × シスタチン C<sup>-1.019</sup> × 0.996<sup>年齢</sup>)-8

女性：eGFR(mL/min/1.73m<sup>2</sup>)=(104 × シスタチン C<sup>-1.019</sup> × 0.996<sup>年齢</sup> × 0.929)-8

飲酒習慣は、現在飲酒なし（飲酒習慣なし + 過去飲酒者）と現在飲酒者、喫煙習慣は、現在喫煙なし（喫煙習慣なし + 過去喫煙者）と現在喫煙者でそれぞれ 2 群に分類した。

本研究において検討した項目は次の通りである。

男女別に血清尿酸値の分布を示した。

血清尿酸値は男女間で分布に大きく差が

認められたことから、男女別で血清尿酸値を 4 分位に分類し、血清尿酸値 4 分位別の解析対象者の臨床的特性を示した。男女別に血清尿酸値と eGFR の分布を示した。

性別に、血清尿酸値 4 分位ごとの年齢調整及び多変量調整 eGFR を算出した。

腎機能低値(第 1 四分位:eGFR 78.4mL/分/1.73m<sup>2</sup>)をアウトカムとした多変量ロジスティック回帰分析を行い、尿酸値第 1 四分位を対照群とした他群のオッズ比と 95%信頼区間を算出した。

調整変数は、年齢・BMI・収縮期血圧・HbA1c・HDL コレステロール・LDL コレステロール・現在喫煙の有無・現在飲酒の有無とした。

[倫理面への配慮]

本研究は疫学研究に関する倫理指針に基づき研究計画書を作成し、先端医療センター医薬品等臨床研究審査委員会による承認を受けて実施されている（承認番号 11-12-04）。

## C 研究結果

### 1. 性別の血清尿酸値の分布

本研究の全解析対象者を性別に分類した血清尿酸値の分布を図 1 に示す。男性では 6.0-6.9mg/dL の範囲で、女性は 4.0-4.9mg/dL の範囲に最も人数が多く、血清尿酸値は女性に比べ、男性において高値での分布を示す傾向が認められた。

### 2. 性別・尿酸 4 分位別の対象者の臨床的特性

本研究の全解析対象者の臨床的特性を表 1（男性）・表 2（女性）に示す。全解析対象者は 1086 名（男性 321 名・女性 765 名）であり、年齢の平均値（標準偏差）は男性 60.7（

8.9）歳、女性 57.9（8.7）歳、尿酸の平均値（標準偏差）は男性 5.9（1.2）mg/dL、女性 4.4（0.9）mg/dL、eGFR の平均値（標準偏

差)は男性 85.7 (13.8) mL/分/1.73m<sup>2</sup>、女性 90.8 (15.3) mL/分/1.73m<sup>2</sup>であった。血清尿酸値が高値になるほど、男女とも BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、中性脂肪、現在飲酒者の割合は高値、eGFR は低値を示し、女性のみ年齢と LDL コレステロールは高値を示した。

### 3. 性別の血清尿酸値と eGFR の分布

血清尿酸値と eGFR の性別の分布を図 2 に示す。男女とも、血清尿酸値が高値になる程 eGFR は低値を示し、有意な負の相関が認められた。(男性:  $y = -1.6476x + 95.763$ ,  $p < 0.001$ 、女性:  $y = -5.8951x + 116.81$ ,  $p < 0.001$ )

### 4. 性別の血清尿酸値四分位ごとの年齢および多変量調整 eGFR 平均値

性別の血清尿酸値四分位ごとの年齢および多変量調整 eGFR 平均値を表 3 に示す。年齢調整 eGFR 平均値は、男性で Q1: 90.5、Q2: 87.8、Q3: 83.6、Q4: 82.1、女性で Q1: 96.3、Q2: 91.2、Q3: 89.3、Q4: 86.1 であり、男女とも、血清尿酸値が高値になるにしたがって、年齢調整 eGFR 平均値は低くなる傾向を示した。

多変量調整 eGFR 平均値は、男性で Q1: 90.5、Q2: 88.0、Q3: 83.5、Q4: 82.0、女性で Q1: 95.7、Q2: 91.3、Q3: 89.2、Q4: 86.7 であり、男女とも、血清尿酸値が高値になるにしたがって、多変量調整 eGFR 平均値は低くなる傾向を示した。

### 5. 腎機能低値に対する多変量調整オッズ比

腎機能低値群(第 1 四分位:eGFR 78.4mL/分/1.73m<sup>2</sup>)をアウトカムとした多変量ロジスティック回帰分析の結果を図 4 に示す。血清尿酸値第 1 四分位と比較した各尿酸値群のオッズ比 (95%信頼区間)は、男性で Q2: 2.3 (1.0-5.4)、Q3: 4.9 (2.0-12.0)、Q4: 8.0 (3.2-20.0)、女性で Q2: 2.2 (1.1-4.3)、Q3: 2.7 (1.4-5.2)、Q4: 5.0 (2.6-9.4)とすべての群で有意に高値を示し、その傾向は血清尿

酸値の低値群から高値群にかけて段階的であった。

## D 考察

本研究の結果より、非 CKD の健常人において血清尿酸値はシスタチン C で評価した腎機能と有意な負の関連を示すことがわかった。特に、尿酸値(mg/dL)による第 1 四分位群(男性 5.0 以下、女性 3.8 以下)と比較し、第 2 四分位群(男性 5.1-5.9、女性 3.9-4.3)、第 3 四分位群(男性 6.0-6.6、女性 4.4-4.9)、第 4 四分位群(男性 6.7 以上、女性 5.0 以上)において、eGFR 低値(第 1 四分位数以下: 78.4mL/分/1.73m<sup>2</sup>以下)となるリスクが有意に高値を示し、臨床的な高尿酸血症の基準を満たさなくても、尿酸値が腎機能の低下を鋭敏にとらえている可能性が示された。

尿酸値は一般的に性差が顕著であり、男性は女性より明らかに高値であるが、血清の尿酸の飽和濃度に男女差はないため、日本では性・年齢を問わず、尿酸値が 7.0mg/dL を超えると高尿酸血症と定義されている(高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版より)。本研究の対象者において高尿酸血症の基準に該当する者は、男性 49 人(15.3%)、女性 3 人(0.4%)であり、特に女性で高尿酸血症を認める者が少なかった。

一般的に腎機能低下例では尿酸値と腎機能に有意な関連を認めることが知られているが、本研究では腎機能低下を有さなくても、男女とも尿酸と腎機能に有意な負の関連を認めており、尿酸値が腎機能の値によらず、腎機能を鋭敏に反映する可能性が示唆された。以上のことから、血清尿酸値は腎症重症化予防プログラムの効果評価指標として活用可能であると考えられた。

## E 結論

本研究では、腎症重症化予防プログラムの効果評価指標としての血清尿酸値の活用可能

性を検討する目的で、健常人における血清尿酸値と腎機能の関連につき疫学的検討を行った。今回、腎機能の指標として筋肉量など他の要因により影響を受けやすい血清クレアチニンではなく、筋肉量の比較的少ない高齢者を含めた幅広い活用が期待される血清シスタチンCから算出されるeGFR値を使用した。本研究の対象者集団では、高尿酸血症の基準（血清尿酸値7.0mg/dL以上）を満たす者が男女ともに少なく、腎機能が比較的保たれているため、尿酸値と腎機能との関連が認めにくいことが想定されたが、それにもかかわらず、男女とも尿酸と腎機能に有意な負の関連を認めた。以上より、血清尿酸値は腎症重症化予防プログラムの効果評価指標として活用可能であると考えられた。

#### **F 健康危険情報**

該当なし

#### **G 研究発表**

1. 論文発表：該当なし

2. 学会発表

久保佐智美、東山 綾、西田陽子、平田 匠、**岡村智教**ほか．非CKD集団における血清尿酸値と腎機能との関連：神戸研究．第28回日本疫学会学術集会（福島、2018年2月3日）．

#### **H 知的所有権の出願・登録状況**

該当なし

図1.血清尿酸値の分布(男女別)

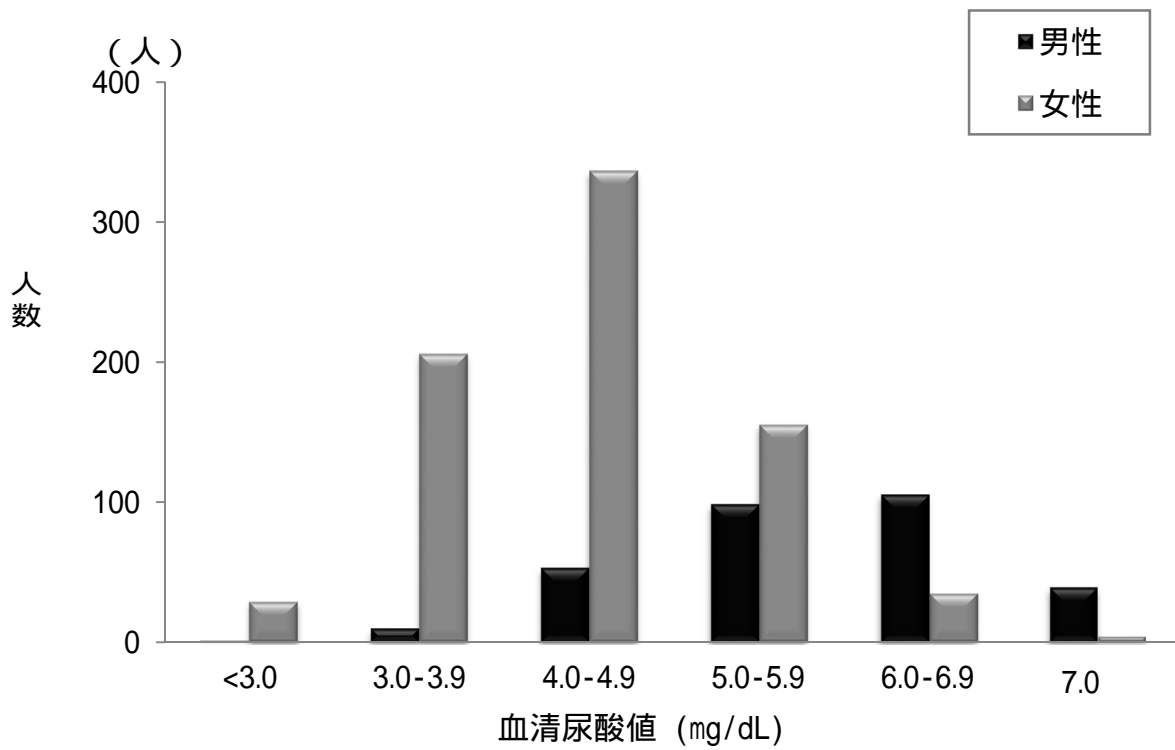


表1. 解析対象者の臨床的特性(男性)

	血清尿酸値4分位				P for trend
	第1四分位	第2四分位	第3四分位	第4四分位	
男性 (321名)					
人数	78	84	78	81	
血清尿酸値 (mg/dL)	≤5.0	5.1-5.9	6.0-6.6	≥6.7	
eGFR (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )	88.7 (13.9)	88.3 (13.7)	84.4 (13.0)	82.5 (13.6)	0.001
年齢 (歳)	62.7 (7.9)	60.2 (9.1)	59.9 (9.0)	60.3 (9.4)	0.108
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.7 (2.4)	22.4 (2.4)	22.8 (2.5)	24.0 (2.7)	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	120 (18)	121 (17)	123 (16)	127 (17)	0.007
拡張期血圧 (mmHg)	75 (9)	76 (10)	79 (10)	81 (11)	<0.001
HbA1c (%)	5.2 (0.5)	5.3 (0.7)	5.2 (0.5)	5.1 (0.4)	0.273
HDLコレステロール (mg/dL)	63 (14)	61 (14)	60 (15)	60 (14)	0.137
LDLコレステロール (mg/dL)	118 (28)	125 (27)	131 (26)	122 (25)	0.18
中性脂肪 (mg/dL)*	68 (49, 92)	78 (58, 107)	98 (64, 120)	107 (74, 157)	<0.001
現在喫煙者 (人, %)	8 (10)	14 (17)	5 (6)	6 (7)	0.201
現在飲酒者 (人, %)	53 (68)	61 (73)	62 (79)	71 (88)	0.002
飲酒量 (エタノール換算g/日)*	20 (6, 20)	14 (10, 36)	20 (9, 42)	23 (12, 49)	0.144

eGFR: 推定糸球体濾過量

\*中央値 (4分位範囲)

表2. 解析対象者の臨床的特性(女性)

	血清尿酸値4分位				P for trend
	第1四分位	第2四分位	第3四分位	第4四分位	
女性 (765名)					
人数	204	172	195	194	
血清尿酸値 (mg/dL)	≤3.8	3.9-4.3	4.4-4.9	≥5.0	
eGFR (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )	98.1 (16.0)	91.0 (14.2)	89.5 (14.1)	84.1 (13.5)	<0.001
年齢 (歳)	56.3 (9.2)	58.1 (8.6)	57.5 (8.7)	59.7 (7.9)	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.0 (2.1)	21.0 (2.5)	20.8 (2.6)	22.1 (3.1)	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	109 (15)	113 (16)	114 (17)	117 (18)	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	66 (9)	69 (10)	69 (11)	72 (11)	<0.001
HbA1c (%)	5.2 (0.6)	5.2 (0.4)	5.2 (0.3)	5.2 (0.4)	0.865
HDLコレステロール (mg/dL)	72 (15)	72 (15)	71 (15)	71 (17)	0.279
LDLコレステロール (mg/dL)	129 (27)	136 (29)	133 (30)	139 (28)	0.005
中性脂肪 (mg/dL)*	63 (49, 89)	70 (58, 105)	68 (64, 120)	82 (74, 154)	<0.001
現在喫煙者 (人, %)	6 (3)	3 (2)	4 (2)	2 (1)	0.213
現在飲酒者 (人, %)	62 (30)	58 (34)	85 (44)	75 (39)	0.023
飲酒量 (エタノール換算g/日)*	5 (3, 13)	7 (2, 14)	7 (3, 13)	11 (3, 17)	0.559

eGFR: 推定糸球体濾過量

\*中央値 (4分位範囲)

図 2. 血清尿酸値と e G F R の分布

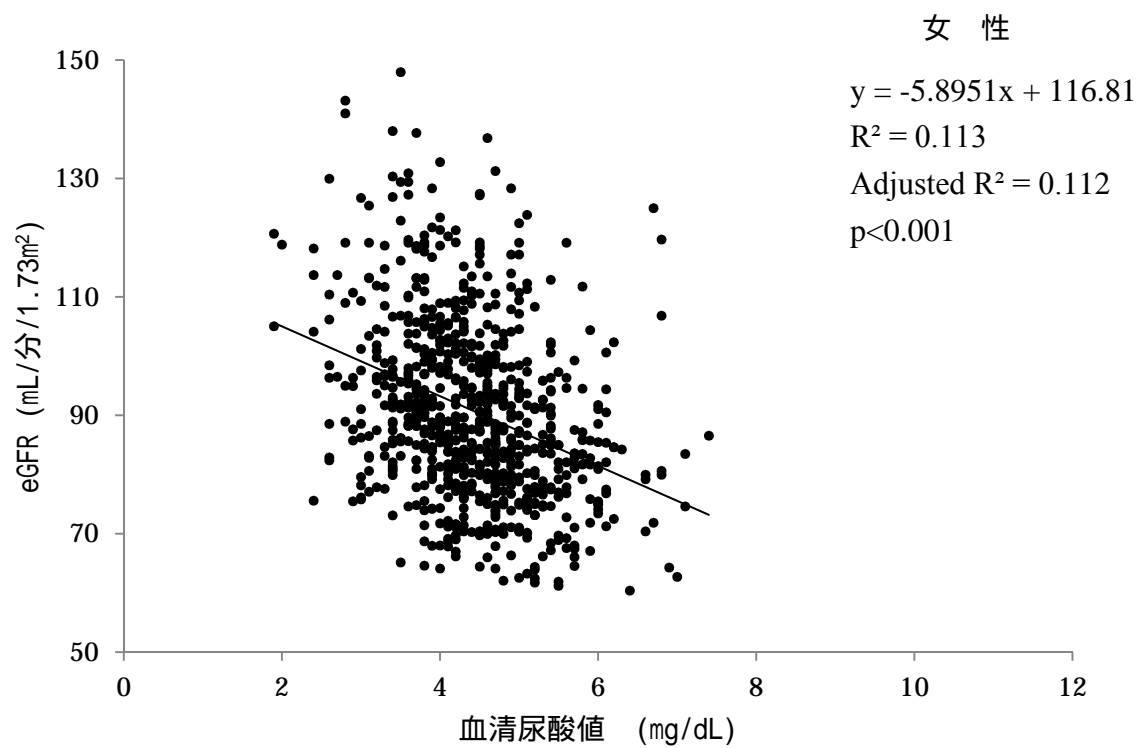
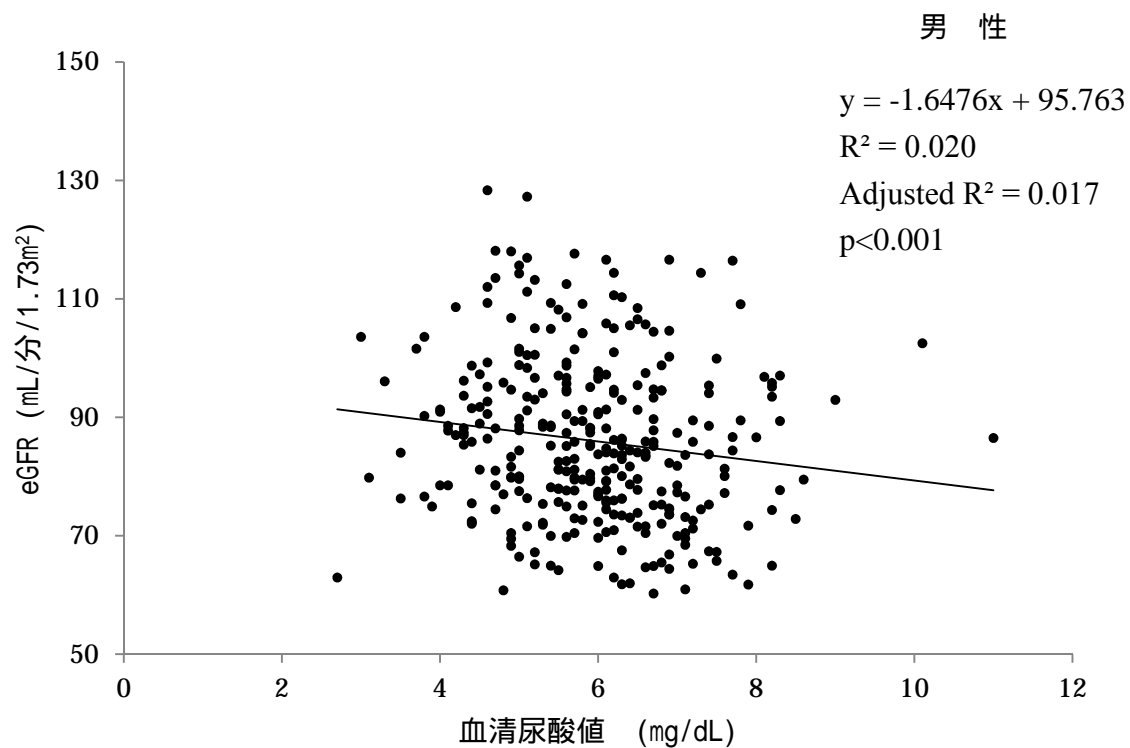


表 3. 血清尿酸値 4 分位ごとの年齢・多変量調整 e G F R 平均値

	血清尿酸値 4 分位			
	第 1 四分位	第 2 四分位	第 3 四分位	第 4 四分位
男性 (321 名)				
血清尿酸値 (mg/dL)	≤5.0	5.1-5.9	6.0-6.6	≥6.7
人数 (人)	78	84	78	81
年齢調整 eGFR (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )	90.5	87.8	83.6	82.1
多変量調整 eGFR (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )	90.5	88.0	83.5	82.0
女性 (765 名)				
血清尿酸値 (mg/dL)	≤3.8	3.9-4.3	4.4-4.9	≥5.0
人数 (人)	204	172	195	194
年齢調整 eGFR (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )	96.3	91.2	89.3	86.1
多変量調整 eGFR (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )	95.7	91.3	89.2	86.7



図 3. 腎機能低値(第 1 四分位 : eGFR 78.4mL/分/1.73m<sup>2</sup>)に対する多変量調整オッズ比  
血清尿酸値 4 分位

