## 3-3. 一般住民における高尿酸血症と慢性腎臓病が循環器病死亡に及ぼす影響

研究協力者　大野　昴紀　（慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室）
研究協力者　平田　あや　（慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室）
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教室）

【目的】

高尿酸血症（HU）は頻度の高い代謝異常であるが、循環器病（CVD）リスクとの関連については一貫した結論が得られておらず、独立した危険因子なのか、あるいは他の有害なリスクプロファイルを反映するマーカーにとどまるのかが議論されている[1,2]。一方、慢性腎臓病（CKD）はCVDの独立した危険因子として確立しているが、HUとは双方向の関連を有するため、両者の寄与を切り分けて評価することは困難である[3]。現在まで長期かつ大規模な前向き研究は限られており、HUがCVDに独立して影響するのか、またCKDの存在下でCVDリスクを増幅するのかを検証するために、一般集団を対象とした長期追跡が必要とされている。そこで本研究では、30年間にわたる日本の全国規模のコホートを対象に、HUおよびCKDの単独ならびに併存が長期CVD死亡に及ぼす影響を検討した。

【対象と方法】

本研究は、1990年にNIPPON DATA90コホートに登録された30歳以上の一般住民を対象に2020年まで追跡した。ベースラインでCVDの既往を有する者および主要変数に欠測のある者は解析から除外した。HUは血清尿酸値7.0 mg/dL以上、CKDは推算糸球体濾過量（eGFR）60 mL/min/1.73m$^2$未満または尿蛋白陽性と定義した。対象者は、いずれにも該当しない群（参照群）、HU単独群、CKD単独群、およびHU/CKD合併群の4群に分類した。統計解析には、多変量Cox比例ハザードモデルを用い、HU/CKD交互作用、年齢、性別、糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満、喫煙、および飲酒量を調整してCVD死亡のハザード比（HR）を推定した。モデルの判別能はHarrellのC-indexを用いて評価した。さらに、性別、年齢（65歳未満／以上）、CKD評価法（eGFR／尿蛋白）、およびCVD病型（冠動脈疾患／脳卒中）によるサブグループ解析を実施した。統計解析にはR version 4.5.0を使用した。

【結果】

解析対象は7,336名（女性58.5%、平均年齢52.5±13.7歳）で、平均追跡期間は24.2±8.1年、CVD死亡は807件であった（表1）。ベースライン時における対象者の割合は、いずれの疾患も有しない群（参照群）が86.6%、HU単独群が4.9%、CKD単独群が7.1%、HU/CKD合併群が1.5%であった。CVD死亡に対するHR（95%信頼区間）は、HU単独群では1.14（0.81-1.60）と有意な上昇を示さなかったのに対し、CKD単独群では1.27（1.03-1.58）、両疾患の合併群では2.18（1.49-3.17）とそれぞれ有意なリスク上昇を認めた（表2）。また、HUとCKDの間に有意な交互作用は認めら

れなかったものの、予測モデルの判別能は C インデックス 0.865±0.006 と極めて良好であった。

【考察】

本研究では、ベースライン時の CKD 単独および HU/CKD の合併は CVD 死亡率の有意な上昇と関連していた一方、HU 単独では全体的な関連は認められなかった。この結果は、尿酸高値の影響は腎機能障害の併存を介して顕在化する可能性を示唆しており、CKD 患者における尿酸管理が腎機能低下の抑制や CVD リスク低減につながるという先行研究の知見とも整合的である[4]。性別解析では、HU 単独は男性では関連を示さなかったものの、女性においては CVD 死亡の有意な予測因子であった。女性は男性と比較して尿酸値が低い傾向にあったため、7.0 mg/dL 以上という値が女性においてはより重篤な病態を反映している可能性が考えられる。さらにサブグループ解析では、65 歳以上の高齢者（65 歳未満との比較）、eGFR に基づく CKD 評価（尿蛋白との比較）、および脳卒中死亡（冠動脈疾患との比較）において、CKD 単独による CVD 死亡の有意な予測能が認められず、主解析とは異なる結果が示された。

【結論】

本研究では、CKD 単独、および HU/CKD の併存が CVD 死亡リスクの有意な上昇と関連し、特に HU/CKD 合併群で最も強いリスクを示した。これらの結果は、日本人一般集団における長期エビデンスとして、HU と CKD が複合して CVD 死亡リスクを高める可能性を示唆する。HU に対する早期介入、ならびに尿酸および腎機能の包括的な管理は、CVD 死亡の予防に資する可能性がある。

参考文献

[1] Sakata, K., Hashimoto, T., Ueshima, H., et al.: Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: NIPPON DATA 80, 1980–1994. Eur. J. Epidemiol. 17, 461–468 (2001).

[2] Zuo, T., Liu, X., Jiang, L., et al.: Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. BMC Cardiovasc. Disord. 16, 207 (2016).

[3] Nagata, M., Ninomiya, T., Kiyohara, Y., et al.: Prediction of cardiovascular disease mortality by proteinuria and reduced kidney function: pooled analysis of 39,000 individuals from 7 cohort studies in Japan. Am. J. Epidemiol. 178, 1–11 (2013).

[4] Goicoechea, M., Garcia de Vinuesa, S., Verdalles, U., et al.: Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. Am. J. Kidney Dis. 65, 543–549 (2015).

表 1. 参加者の基本情報とベースライン検査値。

| | 該当なし群 | HU単独群 | CKD単独群 | HU/CKD合併群 | 全体 |
|---|---|---|---|---|---|
| 参加者 (n) | 6351 | 357 | 518 | 110 | 7336 |
| 年齢 (歳) | 51.6 ± 13.3 | 50.7 ± 12.8 | 61.2 ± 14.5 | 64.4 ± 14.7 | 52.5 ± 13.7 |
| 尿酸値 (mg/dL) | 4.4 ± 1.2 | 7.7 ± 0.7 | 5.0 ± 1.2 | 7.8 ± 0.8 | 4.7 ± 1.4 |
| eGFR (mL/min/1.73 m²) | 103.5 ± 29.2 | 87.7 ± 17.5 | 78.2 ± 31.1 | 57.9 ± 23.8 | 100.3 ± 30.2 |
| 尿蛋白陽性 (あり) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 335 (64.7%) | 52 (47.3%) | 387 (5.3%) |
| BMI (kg/m²) | 22.2 ± 3.1 | 24.1 ± 3.2 | 22.9 ± 3.6 | 23.6 ± 3.8 | 22.4 ± 3.2 |
| 高血圧 (あり) | 2846 (44.8%) | 212 (59.4%) | 376 (72.6%) | 86 (78.2%) | 3520 (48.0%) |
| 糖尿病 (あり) | 350 (5.5%) | 13 (3.6%) | 80 (15.4%) | 19 (17.3%) | 462 (6.3%) |
| 脂質異常症 (あり) | 2647 (41.7%) | 235 (65.8%) | 290 (56.0%) | 76 (69.1%) | 3248 (44.3%) |
| 現在喫煙 (あり) | 1740 (27.4%) | 178 (49.9%) | 136 (26.3%) | 39 (35.5%) | 2093 (28.5%) |
| 現在飲酒 (あり) | 1683 (26.5%) | 239 (66.9%) | 119 (23.0%) | 42 (38.2%) | 2083 (28.4%) |

n (%) / 平均 ± 標準偏差として報告

表 2. CVD 死亡における Cox の推定結果。

| | | n | 人年 | 死亡数 | 死亡率 | CVD死亡（HR） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 全体 | 該当なし | 6,351 | 157,773 | 634 | 4 | Ref. |
| | HU単独 | 357 | 8,491 | 38 | 4.5 | 1.14 |
| | CKD単独 | 518 | 9,974 | 105 | 10.5 | ***1.27*** |
| | HU/CKD合併 | 110 | 1,650 | 30 | 18.2 | ***2.18*** |
| 男性 | 該当なし | 2,430 | 57,171 | 263 | 4.6 | Ref. |
| | HU単独 | 336 | 8,052 | 31 | 3.8 | 1.03 |
| | CKD単独 | 200 | 3,571 | 37 | 10.4 | ***1.43*** |
| | HU/CKD合併 | 78 | 1,322 | 21 | 15.9 | ***1.98*** |
| 女性 | 該当なし | 3,921 | 100,603 | 371 | 3.7 | Ref. |
| | HU単独 | 21 | 439 | 7 | 15.9 | ***2.36*** |
| | CKD単独 | 318 | 6,403 | 68 | 10.6 | 1.18 |
| | HU/CKD合併 | 32 | 328 | 9 | 27.4 | ***2.44*** |

死亡率, 死亡数 / (1000 人年)

**第 36 回日本疫学会学術総会・第 3 回国際疫学会西太平洋地域合同学術集会（2026.1.28〜1.30 長崎市）**

題目：Cardiovascular mortality risk of hyperuricemia and chronic kidney disease in a general population

共同演者：Koki Ono, Aya Hirata, Aya Kadota, Akiko Harada, Yasuyuki Nakamura, Takehito Hayakawa, Naoyuki Takashima, Akira Fujiyoshi, Yoshikuni Kita, Takayoshi Ohkubo, Akira Okayama, Katsuyuki Miura, Tomonori Okamura