

無症候性高尿酸血症について —血清尿酸値の基準値はいくつ?—

富山県厚生連高岡健康管理センター所長 亀谷 富夫

はじめに

高尿酸血症は血液中の尿酸が上昇した状態で、関節内や組織内に析出した尿酸結晶が炎症を起こし突発する下肢（特に下肢拇趾中足趾節関節）の痛風関節炎や尿路結石、腎障害を呈する痛風の原因としてよく知られている。日本痛風・核酸代謝学会の高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版¹⁾では、痛風で尿酸結晶が析出する濃度の観点から高尿酸血症は体液中で溶解度を超える血清尿酸値が7.1mg/dL以上と定義されている(図1)。血清尿酸値については男女差があることはよく知

られているが、高尿酸血症の定義では男女差は定義されていない。富山県厚生連高岡健康管理センター受診者のデータでも、尿酸の平均値は男性5.8mg/dL、女性4.3mg/dLと男性の方が女性に比べ約1.5mg/dL高い。男女共尿酸値が増加するにつれてBMI値も増加していたが、年齢に関しては男性では8.0mg/dL以上の高尿酸血症者の平均年齢は46.2歳と若く若年者に多く、女性では6.5mg/dL以上の高尿酸血症者は平均57.0歳と閉経後と思われる高齢者に多く性差が認められた(表1, 2)。また尿酸値が高いと腎機能eGFR値は低下している逆相関が認められた。

食生活の欧米化により痛風の患者数は、30年間で4倍に増加し、2016年の国民生活基礎調査によれば110万人となり、高尿酸血症の頻度も男性で20~25%、女性で5%と報告されている(図2, 3)。米国の5万人を対象とした12年間の前向き観察研究では、痛風発症のリスクとして肥満、体重増加、アルコール(特にビール)、肉類、

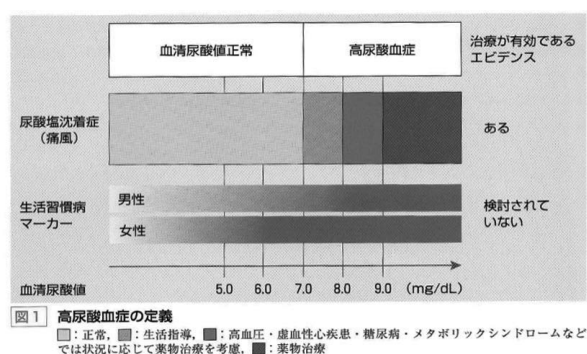


図1. 高尿酸血症の定義

表1. 男性健診受診者の血清尿酸値別特性

| | 観察開始時尿酸値 | | | | 総計 | p値 |
|---------------------------------|-----------------|------------------|------------------|---------------|------------|--------|
| | A群 ~5.9mg/dL | B群 6~6.9mg/dL | C群 7~7.9mg/dL | D群 8mg/dL~ | | |
| 人数 | 761 | 413 | 185 | 70 | 1429 | |
| 年齢 | 55.8±12.0 | 50.6±12.4 | 48.3±10.7 | 46.2±10.8 | 52.8±12.3 | <0.001 |
| BMI (kg/m ²) | 22.1±2.6 | 23.2±3.0 | 24.0±3.3 | 24.6±3.8 | 22.8±3.0 | <0.001 |
| 尿酸値 (mg/dL) | 5.0±0.7 | 6.4±0.3 | 7.4±0.3 | 8.5±0.6 | 5.8±1.0 | |
| eGFR (mL/分/1.73m ²) | 87.3±14.1 | 84.8±13.9 | 82.1±11.5 | 82.1±12.5 | 85.7±13.8 | <0.003 |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 115.9±11.8 | 116.5±11.2 | 117.2±11.5 | 117.5±12.0 | 116.3±11.6 | ns |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 73.7±9.4 | 75.1±8.7 | 75.8±9.1 | 76.8±9.0 | 74.5±9.2 | ns |
| 空腹時血糖 (mg/dL) | 99.9±8.8 | 99.0±8.8 | 99.5±8.9 | 100.1±8.1 | 97.6±8.8 | ns |
| γ-GTP (U/L) | 39.0±50.3 | 47.6±50.1 | 63.7±70.1 | 65.6±42.9 | 46.0±53.7 | <0.001 |
| TG (mg/dL) | 106.4±74.7 | 128.7±83.4 | 156.3±110.6 | 185.5±130.9 | 123.2±88.9 | <0.001 |
| 飲酒量 (g/日) | 16.5±19.8 | 17.6±19.8 | 23.3±22.0 | 18.9±18.9 | 17.5±20.3 | <0.002 |

表 2. 女性健診受診者の血清尿酸値別特性

| | 観察開始時尿酸値 | | | | 総計 | p値 |
|---------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|-----------------|------------|--------|
| | A群 ~4.4mg/dL | B群 4.5~5.4mg/dL | C群 5.5~6.4mg/dL | D群 6.5mg/dL~ | | |
| 人数 | 978 | 523 | 134 | 17 | 1652 | |
| 年齢 | 52.5±10.9 | 54.1±10.0 | 54.5±10.4 | 57.0±8.7 | 53.2±10.7 | <0.03 |
| BMI (kg/m ²) | 21.0±2.6 | 21.8±2.6 | 22.9±3.4 | 23.7±2.1 | 21.4±2.7 | <0.001 |
| 尿酸値 (mg/dL) | 3.7±0.6 | 4.8±0.3 | 5.8±0.3 | 6.8±0.3 | 4.3±0.8 | |
| eGFR (mL/分/1.73m ²) | 88.7±15.5 | 82.7±13.3 | 80.0±12.8 | 77.7±10.4 | 86.0±15.0 | <0.001 |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 114.4±12.5 | 116.6±12.2 | 118.5±11.4 | 124.3±9.7 | 115.5±12.4 | ns |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 70.1±9.5 | 71.6±9.5 | 72.5±8.9 | 78.0±5.6 | 70.9±9.5 | ns |
| 空腹時血糖 (mg/dL) | 94.8±8.0 | 96.3±9.0 | 96.9±9.2 | 98.8±12.0 | 95.5±8.5 | <0.004 |
| γ-GTP (U/L) | 18.8±14.4 | 22.6±17.7 | 25.8±46.5 | 46.5±35.1 | 20.9±17.4 | <0.001 |
| TG (mg/dL) | 79.9±44.6 | 91.0±48.6 | 94.3±43.5 | 111.5±39.1 | 84.9±46.2 | <0.001 |
| 飲酒量 (g/日) | 3.0±8.5 | 4.0±10.6 | 5.3±14.7 | 9.2±12.1 | 3.5±10.8 | ns |

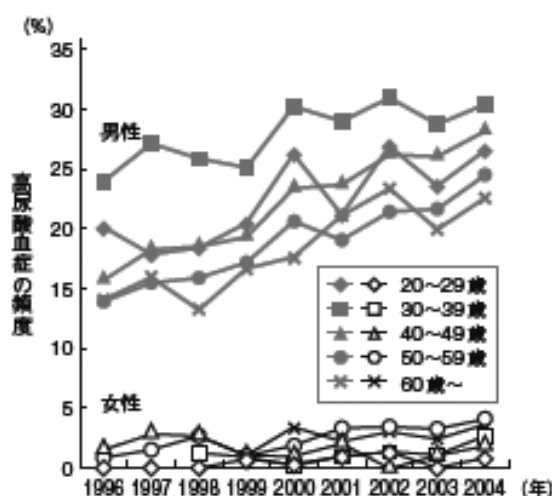


図 2. 男女年齢別高尿酸血症の頻度

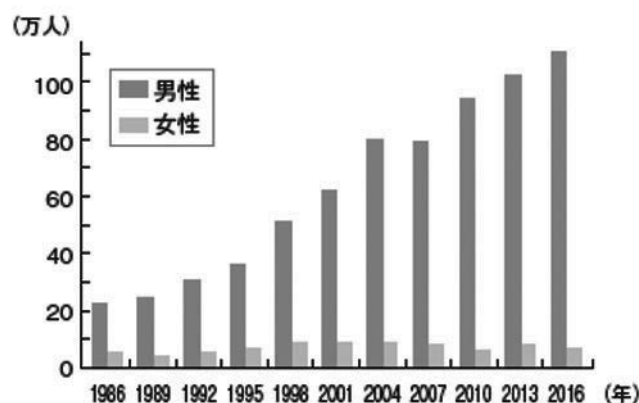


図 3. 痛風患者数の変化

魚介類（高プリン体食）、清涼飲料摂取が有り1.4～2.5倍リスクが増加するとされている²⁾。また高尿酸血症の80%に高血圧、肥満、糖尿病等の生活習慣病を認め、痛風関節炎のみならず尿酸値1mg/dL毎に腎障害、尿路結石、虚血性心疾患、心房細動、心不全、脳血管障害、動脈硬化やメタボリック症候群のリスクが1.1～1.8倍増加する^{3, 4)}。最近はこのように無症候性高尿酸血症自体が動脈硬化の大きいリスクと考えられて来ている。

尿酸代謝

尿酸は、細胞の核に存在する核酸の成分であるプリン体が肝臓で代謝され生成されるが、ほとんどの動物では尿酸を分解するウリカーゼという酵素があり体内にたまらない。しかし人間と一部の

霊長類、は虫類はこの尿酸を分解する酵素の遺伝子が壊れている為に最終産物となる。一般的には1日総量700mgの尿酸が産生されるが、7～8割はエネルギーのATPや核酸の分解による内因性プリンからで残りが食餌性プリン体から産生される。しかも尿酸産生に重要な酵素であるキサンチンオキシダーゼ(XO)は、尿酸産生と同時に活性酸素を発生し血管内皮細胞機能障害を起こすと考えられている(図4)。血清尿酸値は尿酸生成と尿酸排泄とのバランスで維持されており、高尿酸血症は尿酸産生過剰型、尿酸排泄低下型、腎外排泄低下型、その混合型に分類されている。尿酸の70%は腎から排泄され、30%は腸管から排泄されている(図5)。尿酸の排泄に関して尿酸を細胞内外に移送するトランスポーターが多く発見されているが、主に腎尿細管での再吸収に関与して

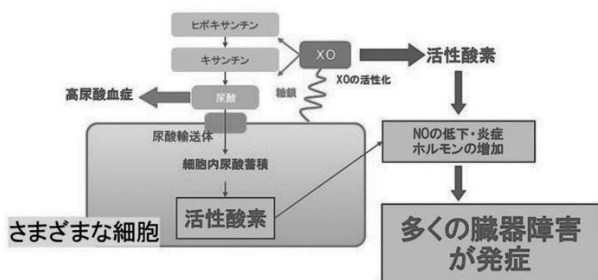


図4. 尿酸代謝

いる URAT1(urate transporter1), GLUT9 (glucose transporter9), 腎尿細管や腸管, 肝臓での分泌に関与している ABCG2 (ATP binding cassette transporter G2) が主体となっているとされている。腎尿細管では, 尿酸は100%腎糸球体を濾過され再吸収と分泌が繰り返され最終的に尿酸の10%が尿中に排泄される。特にABCG2遺伝子異常では, 尿酸の排泄が阻害され痛風は25倍発症すると報告されている。

血管の内皮細胞や心筋細胞にもURAT1のトランスポーターが発現しており尿酸が細胞内に取り込まれ, 細胞内で酸化ストレス発生や炎症細胞浸潤, 血管平滑筋増殖をおこし動脈硬化をおこすと報告されている。心血管疾患への影響を調べた研究では, 血清尿酸値1mg/dLの上昇は収縮期血圧10mmHgの上昇と, コレステロール20mg/dLの上昇と同じであるとされている。一方, 尿酸は細胞内では細胞毒性を持つが, 細胞外では強い抗

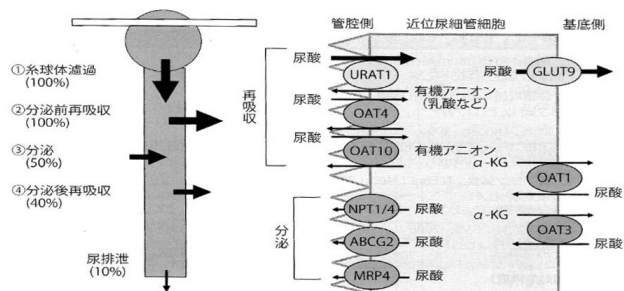


図5. 腎での尿酸排泄機構

酸化作用を持ち逆に血清尿酸値0.8mg/dL以下でも血管内皮細胞機能低下があり, 低尿酸血症でNSAID等の鎮痛剤を服用した運動後に急性腎不全が起きやすい事が知られている。

尿酸の基準値は男女一緒にいいのか？

高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインでは, 痛風関節炎やその既往があれば7.1mg/dL以上の高尿酸血症で痛風発作が落ち着いた後薬物治療を開始し, 無症候性高尿酸血症では痛風が特に発症しやすい尿酸値が9mg/dL以上で薬物治療を開始し, 腎障害, 高血圧, 糖尿病, 虚血性心疾患, 尿路結石, メタボリック症候群などを合併していれば尿酸値が8mg/dL以上で治療開始が推奨されている(図6)。人間ドック学会では, 日本痛風・核酸代謝学会の高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインに基づき尿酸の基準値を男女共7.0mg/dLとしている。7.1~7.9mg/dLをB群軽度異常, 8.0~

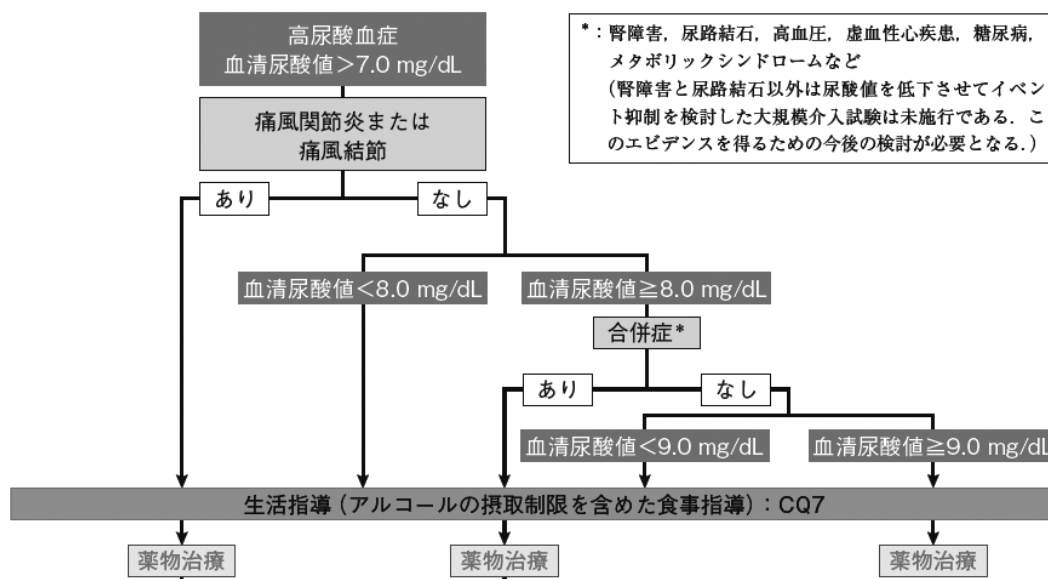


図6. 高尿酸血症治療アルゴリズム

8.9mg/dLをC群要経過観察, 9.0mg/dL以上をD要治療としている。当センターでも一応同判定基準を使用しているが問題があるのではと考えている。日本痛風・核酸代謝学会の高尿酸・痛風の治療ガイドラインでも、女性では男性よりも低い血清尿酸値より生活習慣病のリスクが高まると注意喚起はあるがエビデンスが少ないとして男女別の基準値は提示していない。しかし、高尿酸血症による慢性腎臓病や心血管疾患発症に関する多くの研究で女性は男性より腎障害や心血管疾患が発生しやすいとの報告は多い⁵⁾。

当センターでも腎機能に対する尿酸の影響を、eGFRが60ml//分/1.73m²以上の3,081例を対象に10年間の後ろ向き観察研究で検討した結果では、eGFRが60ml//分/1.73m²未満を慢性腎臓病発生とすると男性で慢性腎臓病発生は観察期間中の平均尿酸値が5.9mg/dL以下の群に比べ7.0~7.9mg/dLで1.6倍、8.0mg/dL以上で2.3倍と有意に増加していた⁶⁾。一方女性では、平均尿酸値が4.4mg/dL以下の群に比べ5.5~6.4mg/dLで2.2倍、6.5mg/dL以上で11.2倍と有意に増加していた(図7, 8)。このことは、男性に比べ女性では尿酸が低値より腎臓が影響を受け、より大きな影響を受けやすいと想像される。女性が男性より尿酸値が低値をしめすのは、エストロゲンが腎尿細管の尿酸再吸収に関するURAT1やGLUT9のトランスポーターを抑制し、アンドロゲンやプロゲステロンはエストロゲンの効果を抑制するためと思われる。また、閉経後女性の観察研究でテストステロン/エストラジオール比が1SD増加す

るごとに冠動脈疾患が1.4倍増加すると報告されている。テストステロンとエストロゲンは動脈硬化予防に相乗効果があり、そのバランスが重要であると考えられている。女性の方が慢性腎臓病や心血管疾患になりやすいのは、閉経後に男性よりもそのバランスが崩れやすいためと考えられる。

以上より、尿酸値の基準値は慢性腎臓病や心血管疾患予防の観点からは男性6.9mg/dL, 女性は5.4mg/dL程度と男女別の判定基準を設定することが望ましいと思われる。

高尿酸血症の治療

無症候性高尿酸血症の治療については、腎機能低下症例や高血圧症例では尿酸低下薬投与が腎機能低下や心血管疾患の進行を抑制するとの報告も最近多く見られるが世界的にはまだ意見の一致は見られていない。しかし腎機能低下進行予防や死亡率低下の観点からは、積極的に治療介入した方が望ましいと考えられる。また特に女性では現在の基準値以下である尿酸値6.5mg/dL以上から腎機能低下進行が著明であり注意が必要である。

生活習慣改善

高尿酸血症は生活習慣病であり、治療として生活習慣の改善がまず重要である。高尿酸血症に対する生活指導は、食事療法、運動療法(しかし激しい運動は逆に尿酸値が上昇する)、飲酒制限(日本酒1合, ビール500ml, またはウイスキー60mlまで, ワインは影響がないとされている)が中心となり肥満があれば解消する必要がある。

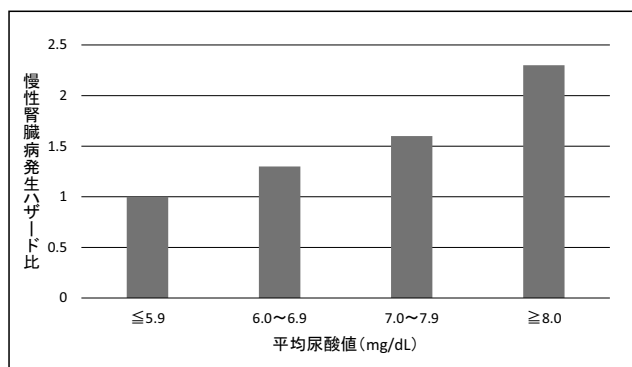


図7. 男性における平均尿酸値と慢性腎臓病発生ハザード比

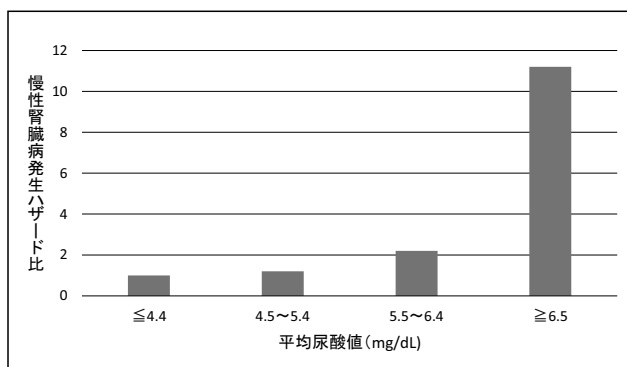


図8. 女性における平均尿酸値と慢性腎臓病発生ハザード比

食事療法としては適正なエネルギー摂取，プリン体の過剰摂取制限（1日400mgまで），清涼飲料など果糖の過剰摂取制限，十分な飲水（尿量を2000ml/日以上）が勧められる。特にレバーや魚の干物や白子にはプリン体が多く含まれるので注意が必要である。肉，魚には中程度プリン体が含まれるので過剰摂取にならない様気を付け，良質のタンパク質である大豆等の植物性蛋白質や卵を取る。またプリン体は水溶性のものが多く，茹でるとプリン体は減少する。尿酸を下げる食品としては乳製品があり，含まれるカゼインというタンパク質を摂ることで腎臓からの尿酸が排泄されやすくなると考えられる。食物繊維もプリン体の吸収を抑制し尿酸値を低下する。

薬物療法

尿酸降下薬としては，尿酸産生抑制剤，尿酸排泄促進剤，尿酸分解酵素の三種類がある。尿酸産生抑制剤としてアロプリノールはプリン体骨格を持ち XO 阻害剤として古くから使用されているが，近年プリン体骨格を持たないフェブキソスタットやトピロキソスタットが出て腎障害患者でも使用しやすくなり尿酸低下作用も強い。尿酸排泄促進薬として古くからベンズブロマロンやプロベネシドがあるが劇症肝炎などの副作用に注意が必要である。新しい尿酸排泄促進剤であるURAT1阻害剤であるドチヌラドは効果が確実である。尿酸産生抑制薬は尿酸排泄低下型にも有効でありよく使用されている。尿酸分解酵素のラスプリカーゼはがん化学療法に伴う高尿酸血症が適応である。その他の薬剤でも，降圧剤のロサルタン，高脂血症薬のフェノフィブラート，アトルバスタチン，糖尿病治療薬のSGLT2阻害剤，GLP-1阻害剤なども尿酸低下作用があることが知られている。特にロサルタンは高血圧患者で尿酸を低下し他の降圧剤と比較し心血管疾患を29%低下したと報告されている⁷⁾。

おわりに

無症候性高尿酸血症は慢性腎臓病，心血管疾患をはじめとした動脈硬化のリスク因子であり積極的に介入すべきと思われる。特に閉経後の女性に於いては男性よりも基準値を低くして積極的な介入が必要と思われる。

文 献

- 1) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編:高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版。診断と治療社。東京。2018
- 2) Choi HK. et al: Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men. Arch Intern Med.;165:742-748. 2005
- 3) 藤森新:無症候性高尿酸血症の治療。日本臨床74(増刊9):272-276. 2016
- 4) Braga F et al: Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. Clin Chem Lab Med 54:7-15. 2016
- 5) Fang J et al: Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES 1 epidemiologic follow-up study, 1971-1992. JAMA 283:2404-2410. 2000
- 6) 亀谷富夫:10年間の平均尿酸値よりみた尿酸の腎機能低下への影響。人間ドック35:595-602. 2020
- 7) Høiegggen A et al: The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney International, 65:1041-1049. 2004