

論 文 要 旨

Uric Acid Level and Prevalence of Atrial Fibrillation

in a Japanese General Population of 285,882

日本人一般住民 285,882 名における

尿酸値と心房細動有病率に関する検討

川添 晋

【序論及び目的】

心房細動は一般的に見られる不整脈であり、世界共通の医療上の問題となっている。日本人の一般住民における心房細動有病率は 1.35%、1.6%との報告があるが、寿命の延長に伴い今後さらに増加することが予想される。心不全や脳梗塞発症を介して、心房細動は QOL 低下や入院期間の延長を惹起する。抗凝固療法や心拍数コントロール、洞調律を維持する治療法の進歩にも関わらず心房細動患者の生命予後は満足できるものではない。心房細動の予防が重要であり、その為にはリスクの高い対象を同定することが肝要である。心房細動のリスク因子を報告した多くの疫学研究がある。年齢、心不全、冠動脈疾患は強いリスク因子であると言われており、その他にも男性、高血圧症、慢性腎臓病、睡眠時無呼吸症候群、肥満、糖尿病などが報告されている。

多くの研究が高尿酸血症と心血管疾患（虚血性心疾患、心不全、脳卒中、他の動脈硬化性疾患）の関連を指摘している。しかし高尿酸血症と心房細動の関連性に関する報告は少なく、少数の研究対象のもの、あるいは心血管ハイリスク患者を対象としたものに限定されているのが現状である。そこで我々は、大規模な一般住民を対象として尿酸値と心房細動の関連を性差を含めて調査した。

【対象及び方法】

（対象及びデータ収集）鹿児島厚生連健康管理センターにて 1979 年から 2013 年の期間に健康診断を受けた 325,771 名を対象として横断的に研究を行った。初回受診時に心房細動を呈したものと及び高尿酸血症に対する内服治療中のものを除外し、残りの 285,882 名（男 130,897 名、女 154,985 名）を解析対象とした。年齢、肥満度指数、血圧、既往歴（高血圧症、脂質異常症、糖尿病、心不全、冠動脈疾患、脳卒中）、血液データ（腎機能、脂質、HbA1c、尿酸値）等を収集し、心房細動の診断は 12 誘導心電図あるいは既往の問診にて行った。

（解析）尿酸値は明らかな性差を認めるため解析は全て男女別に施行した。年齢、BMI、血圧、腎機能、尿酸値等の連続データに関して 10 分位に群分けした上で、それぞれの群の心房細動有病率を算出した。有病率が最も低い群を対象群として、他群の有病率のオッズ比をロジスティック回帰分析にて算出した。さらに年齢、肥満度指数、腎機能、及び高血圧症、脂質異常症、糖尿病、心不全、冠動脈疾患、脳卒中の有無で補正した上でオッズ比の算出を行った。

【結 果】

男性では尿酸値 6.0 ± 1.4 mg/dL、心房細動有病率 1.8%、女性では尿酸値 4.5 ± 1.1 mg/dL、心房細動有病率

0.7%であった。年齢の上昇とともに、また腎機能が悪化するとともに両性別で心房細動有病率は有意に上昇した。一方、収縮期血圧と心房細動有病率との間には男女ともに有意な関連は認めなかった。心房細動有病率は男性では尿酸値 4.4~4.9 mg/dL で最も低く、5.4 mg/dL 以上の群ではその上昇とともに有意に心房細動有病率は上昇した。また 4.3 mg/dL 以下の尿酸低値群でも有意に心房細動有病率は上昇していた。一方女性においては心房細動有病率は尿酸値 3.6~3.8 mg/dL で最も低く、5.0 mg/dL 以上の群ではその上昇とともに有意に心房細動有病率は上昇した。他の因子による補正後も、男女ともに尿酸値と心房細動有病率との関連性は認められた。

【結論及び考察】

男性においては尿酸高値のみならず尿酸低値の群でも心房細動有病率は有意に上昇していた。女性においては尿酸高値群で有意に心房細動有病率は上昇し、尿酸低値群では有病率はわずかに上昇するものの有意差は認めなかった。

(高尿酸血症と心房細動) 心血管イベント、心不全、頸動脈硬化症等の心血管疾患について高尿酸血症との関連を示す報告がある。しかし心房細動と高尿酸血症との関連についての報告は少なく、少人数の研究や心血管ハイリスクを対象とした研究に限られていた。今回我々は大規模な健診受診者を対象として高尿酸血症と心房細動の関連性を明らかにした。尿酸はヒトにおける核酸代謝の最終産物であるが、その過程を触媒するキサンチンオキシダーゼが酸化ストレスや炎症と関連があると報告されており、結果的に尿酸は組織の酸化ストレスや炎症のマーカーであると考えられる。心房細動の発症と持続に酸化ストレスと炎症が関与しているとの報告がある。尿酸値が心房径と相関があり、新規発症の心房細動の重要なリスク因子であるとの報告もなされている。近年、尿酸トランスポータの活性化による細胞内尿酸蓄積が細胞ダメージを惹起すると報告されているが、尿酸トランスポータが心房筋にも存在し、細胞内尿酸蓄積が Kv1.5 蛋白の産生亢進を介して活動電位持続時間の延長を来し心房細動発症に寄与することも報告されている。

(低尿酸血症と心房細動) 尿酸値と心血管疾患の間にはJカーブ現象が存在することは報告されているが、心房細動に関しての報告はなかった。我々は、一般住民において低尿酸血症が心房細動有病率上昇と関連することを初めて見出した。尿酸はヒトの体内における強力な抗酸化物質であり、ヒト血清中の 60%の reactive oxygen species を除去する能力を持つと報告されている。尿酸低値者においては酸化ストレスが増大することで心房細動の発症・持続に寄与している可能性が考えられる。

(尿酸値と心房細動の関連の性差) いくつかの先行研究が、心血管疾患及び心血管死への尿酸値の影響は女性においてより強いことを報告している。本研究においても、男性より女性において尿酸高値群におけるオッズ比上昇はより大きかった。この性差の要因についてはまだ未解明であるが、性ホルモンの影響が考えられている。エストロゲンは腎近位尿細管における尿酸分泌を促進することにより尿酸値を低下させ、閉経後に女性の尿酸値が上昇する現象の一つの説明となっている。尿酸値と心房細動に関する性差のメカニズムを解明するためには更なる研究が必要である。

(尿酸降下療法の効果について) 尿酸降下療法が冠動脈疾患や心不全患者において有用であることが示されている。心房細動においても尿酸降下療法の発症抑制効果が期待されているが、その効果は未解明である。本研究では、男女間で尿酸値の分布に差があるにも関わらず、心房細動有病率が上昇する尿酸値は男性 5.3 mg/dL, 女性 5.0 mg/dL と大きな差を認めなかった。一般的に高尿酸血症は 7.0 mg/dL 以上と定義されているが、より早期の治療介入が有用である可能性があり、さらなる研究が必要である。

(本研究の限界) 1) 横断研究のため尿酸値と心房細動の因果関係が不明なこと 2) 対象が単一施設に限られていること 3) 心房細動の診断が 12 誘導心電図によっているため、心房細動有病率を過小評価している可能性があること 4) 尿酸値や心房細動発症に影響する内服薬や生活習慣のデータがないこと

