

【総説】

尿酸の健康における臨床的意義

関 晋 吾¹ 根 本 昌 実²

¹ 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター総合診療部

² 東京慈恵会医科大学内科学講座総合診療内科

(受付 2023年8月1日 / 受理 2023年8月18日)

CLINICAL SIGNIFICANCE OF URIC ACID IN HEALTH CARE

Shingo SEKI¹ and Masami NEMOTO²

¹Department of General Medicine, The Jikei University Katsushika Medical Center

²Division of General Medicine, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Uric acid is a cause of gout and might also play roles in association with various other pathological conditions, such as hypertension, metabolic syndrome, and the development of cardiovascular-renal disease. The causal relationship between hyperuricemia and cardiovascular-renal disease remains controversial, whereas growing evidence suggests a potential link between the uric acid level and clinical outcomes, including mortality, cardiovascular death, and the decline of kidney function. Recently, a serum uric acid level of approximately 4.0 to 5.0 mg/dL might provide the greatest benefit for kidney protection and overall survival. This article reviews current evidence of the clinical significance of uric acid in health care.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2023;138:59-64)

Key words : uric acid, cardiovascular disease, chronic kidney disease, urate-lowering therapy

I. はじめに

尿酸は痛風だけでなく、さまざまな疾患や病態との関連性が認められている (Fig. 1)。しかし尿酸自体が病態や臓器障害の原因なのか、あるいは上流にある共通の病因により併存するものなのかは、今なお議論のあるところである。2019年の国民健康栄養調査では、日本人の高尿酸血症 (7.0 mg/dL以上) は約1,000万人、そのうち痛風患者数は同年の国民生活基礎調査にて約125万人と推定されている。尿酸は健康診断の検査項目にも含まれており、非常に身近な生体の情報である。しかし多くは無症候性であり、関心を持たずに適切な検査や治療を受けていない可能性がある。尿酸と健康に関するこれまでの知見を概説する。

II. 尿酸値と関連する臨床因子

日本人の明らかな心疾患や腎疾患を有さない未治療の高血圧症例、平均58.3歳における、尿酸値と様々な臨床因子との相関を横断的に調べてみると、男性 (81名) では収縮期血圧、拡張期血圧、中性脂肪と、女性 (65名) では肥満指数 (body mass index)、空腹時血糖と正の相関がみられ、男女ともにクレアチニンと正の相関がみられた。対象集団は心機能や腎機能は保たれ、心血管作動薬や代謝因子に影響する服薬歴も無く、分析結果は尿酸値がメタボリック・シンドロームや腎機能と関連性があることを示している¹⁾。またPIUMA研究では、高血圧患者1700人を尿酸値で4分割して4年間観察したところ、最高値群 (男性平均6.2, 女性4.6 mg/dL以上) では心血管死や総死亡の増加がみられた²⁾。

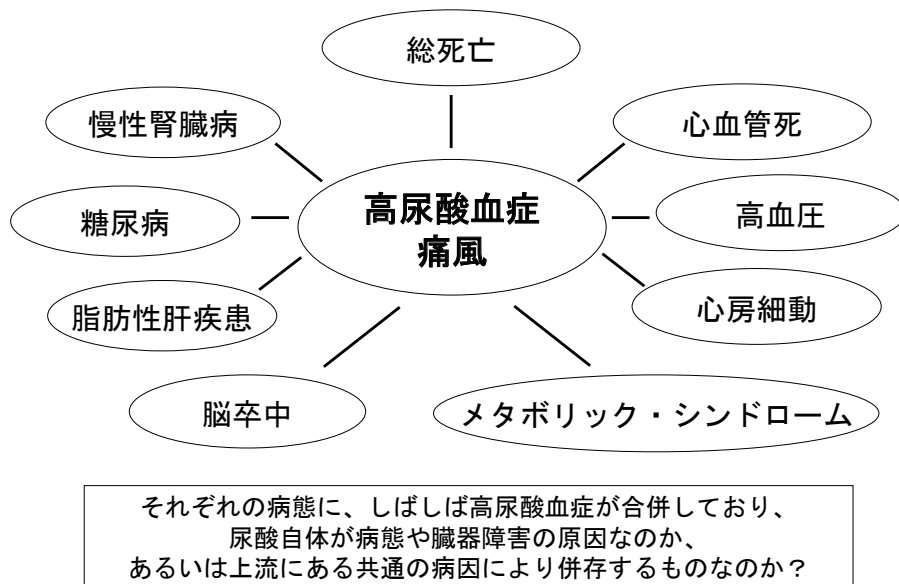


Fig. 1: Uric acid and various illness

Ⅲ. 尿酸値はなぜ高くなるのか

1. 尿酸の産生亢進による原因

尿酸産生経路としては、主に肝臓内で、プリン体の分解によりヒポキサンチン、キサンチンが生成される。そしてキサンチン・オキシドリダクターゼ (XOR) の働きにより尿酸が産生される。プリン体の過剰摂取が問題となるが、プリン体を多く含む食物として、古典的には魚の干物やレバーなどが知られており、他に果実ジュースなども果糖を多く含み、それらはプリン体分解を促進するため、過剰摂取は原因となる³⁾。産生亢進の病態として、メタボリック・シンドロームや肥満、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) でも尿酸値は上昇する。CTにより計測された内臓脂肪面積および肥満指数と尿酸値には正の相関が認められた⁴⁾。

2. 尿酸排泄低下による原因

尿酸の大部分は腎臓から排泄されるので、慢性腎臓病 (CKD) では尿酸値は上昇する。また利尿薬や脱水でも腎血流量が低下し、糸球体濾過量も減少するので原因となる。脱水時には一過性の尿酸上昇がみられ、その指標として評価することができる。インスリン抵抗性でみられる高インス

リン血症も尿酸排泄を抑制するが⁵⁾、腎における尿酸トランスポーターのURAT1 (URAT/SLC22A12) がアップレギュレートされ、尿酸再吸収が亢進するためと考えられている⁶⁾。

3. 飲酒の影響

アルコールに含まれるプリン体も影響するが、酒類のなかでもビールが最もプリン体を多く含む。またアルコールの主成分であるエタノールは、プリン体の分解を促進し、さらに代謝過程でプリン体の排泄を抑制する乳酸が増加するため^{7,8)}、消費量と尿酸値には正の相関がみられる⁹⁾。この場合アルコールの種類は問わない。また高血圧患者を常習飲酒群と非常習飲酒群に分けてみると、飲酒群では尿酸値がより高く、さらに尿酸値と心肥大指標である左室心筋重量係数が正相関を示し、非飲酒群においては、尿酸値は肥満指数と正相関を示した¹⁰⁾。飲酒の有無により、高尿酸血症の原因や臨床的意義が異なることが示唆された。

4. 痛風は遺伝的要因もある

体内には尿酸のトランスポーターがいくつかある。腎臓の尿細管のURAT1は尿酸の再吸収を担っているが、遺伝的な機能低下があると尿酸排泄が増加し、低尿酸血症になることが知られている¹¹⁾。

尿酸値は2.0 mg/dL以下の場合が多く常染色体遺伝性であり、その頻度は約0.1~0.45%である。ABCG2というトランスポーターは尿細管や腸管にあって、尿酸の排泄を担っているが、機能低下があると高尿酸血症や痛風発症のリスクが高くなる¹²⁾。尿酸の排泄は約2/3が腎臓からであるが、残りの大部分は実は腸管からの経路である¹³⁾。

IV. 尿酸は高血圧の原因か、高血圧の単なる併存症か

アメリカや日本どちらにおいても、尿酸値が高いと高血圧の有病率の上昇がみられた¹⁴⁾¹⁵⁾。機序として尿酸値が高いと血管内皮機能が低下するという報告がある¹⁶⁾。さらに血管に対する影響として、尿酸は血管内皮細胞にも存在するURAT1などの細胞表面のトランスポーターにより取り込まれ、NADPHを介して活性酸素を産生し、血管内皮のNOの作用を減弱する¹⁷⁾。一方尿酸結晶が細胞内に取り込まれるとNALPインフラマソームを活性化し、IL-1 β などの産生を誘導し、内皮機能障害や血管平滑筋増殖を惹起する。高血圧や後述する腎障害の機序として提唱されている¹⁸⁾。女性では、尿酸値の上昇が高血圧発症の独立した予測因子であるというメタアナリシスが報告されている¹⁹⁾。インスリン値の上昇の関与を示す研究が含まれているので、やはりメタボリック・シンドロームのような病態が介在している可能性がある。最近の報告でも、高尿酸血症は高血圧発症の予測因子であるとされる²⁰⁾。

V. 尿酸と心疾患

日本の原爆被曝生存者の1万人の25年間の観察で、男性8.0 mg/dL以上、女性6.0 mg/dL以上で総死亡は増加、女性では心血管死の独立した危険因子であるという報告がある²¹⁾。さらに冠動脈疾患を有すると尿酸値は6.8 mg/dL以上で心イベントが増加することや²²⁾、慢性心不全における生存率の低下と関係していた²³⁾。また心房細動の発症も高め²⁴⁾、左室機能の低下とも関連を認めた²⁵⁾。痛風と心疾患の関係では、痛風有病者と心血管イベントの関連は古くから指摘されている。最近の報

告でも、痛風患者で急性心筋梗塞や脳卒中などの心血管イベントを起こした患者群(10,475人)では、起こさなかった群(52,099人)と比較して、120日以内の比較的最近の先行する痛風発作の有病率が有意に多かった。両群は年齢、性別、飲酒歴、高血圧、糖尿病、CKDなどの有病率や心血管作動薬の服用は同様であった²⁶⁾。痛風は好中球主体の急性炎症であり、NALP3インフラマソームの活性化によるもので、動脈硬化性のプラーク不安定化と関連する²⁷⁾。

VI. 尿酸と腎疾患

慢性腎臓病など腎機能低下は高尿酸血症の重要な原因である。高尿酸血症は腎機能低下の結果のみならず、その原因となり得ることが臨床では大きな意味を持っている。低下の機序としてはレニン・アンジオテンシン系の活性化や酸化ストレスが提唱されている。基礎研究ではラット血管平滑筋細胞浮遊液に尿酸を添加すると、アンジオテンシンIIおよび細胞増殖マーカーの発現が亢進するが、アンジオテンシン受容体拮抗薬を同時に添加すると増殖マーカーの発現亢進が抑制される²⁸⁾。腎機能を改善させる確立した治療法は無いが、尿酸降下薬には可能性がある。いくつかの臨床試験において、初期の腎障害の蛋白尿の改善や²⁹⁾、eGFRの経年的な低下を遅延させる可能性が示されている³⁰⁾。

VII. 高尿酸血症の予後

改めて強調しなければならない点は、高尿酸血症を有する集団の平均的な生命予後は明らかに不良である。しかもその閾値は意外に低い。前述の日本の報告と同様、イタリアからの研究では、22714人(平均57歳、尿酸値4.9 mg/dL)の高血圧患者の20年間の追跡で、4.7 mg/dL以上で総死亡、5.6 mg/dL以上で心血管死のリスクが上昇するとの結果が出ている³¹⁾。

VIII. 高尿酸血症の治療の臨床的意義

この問題が一番気になるところである。痛風の

既往症例では、尿酸降下薬が適応であり、予防として6.0 mg/dL未満に下げることが推奨されている。無症候性高尿酸血症に対しての尿酸降下薬の使用は、2018年の日本のガイドラインでは、尿酸値8.0 mg/dL以上でCKD、尿路結石、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、メタボリックシンドローム合併例に推奨されている。一方アメリカのガイドラインでは、CKD合併の痛風患者が対象となっている。若年高血圧を対象に尿酸降下薬のアロプリノールを4週間投与したところ、降圧効果を認めた報告があり、良く引用されている³²⁾。しかし尿酸の血圧への影響は加齢とともに減弱するようである。総死亡や心血管イベントへの効果については、明確に示した報告はない。痛風歴の無い虚血性心疾患(5,721人、平均72.0歳)を対象に、アロプリノール600 mg/日までの投与群と、非投与群との比較では、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心血管死の複合エンドポイントの発生率は11.0%と11.3%で、有意差はみられなかった³³⁾。本邦の報告では、高齢の左室収縮力が保たれた心不全(HFpEF)において、尿酸の低下によりその後の総死亡の抑制が認められている³⁴⁾。但し心不全入院に対する抑制効果は認められず、尿酸低下も全てが尿酸降下薬によるものではなく、降下薬の予後改善効果については証明されていない。しかし近年XORの測定が可能となり、高血圧や内臓脂肪面積の増加などの種々の病態で活性が亢進していると報告されている³⁵⁾。またURAT1という尿酸を細胞内に取り込むトランスポーターも、酸化ストレスを介して血管内皮障害への関与が示唆されている¹⁷⁾。XOR阻害薬が透析患者に対しては死亡リスクを低下させたという報告もあり、URAT1阻害薬とともに尿酸降下薬の新たな可能性が期待されている³⁶⁾。

IX. 尿酸の適正值

一般住民における尿酸値と心血管疾患の予後の関係を調べた疫学調査では、脳卒中や心血管死との関係でU字曲線が示され、最もイベントが低かったのは、男性5.5-6.0 mg/dL、女性4.0-4.5 mg/dLのグループであった³⁷⁾。尿酸には適正な値があるかもしれない。次項でも触れるが、低尿酸血

症は腎不全のリスクとして知られている。またFREED研究では5-6 mg/dLでイベント低下の最大効果がみられた²⁹⁾。さらに腎機能低下リスクと尿酸値の関係をみた検討では、尿酸値が4.0-4.9 mg/dLのグループで、その後の平均5.4年の追跡にて、急速な腎機能低下の頻度が最も少ないことが示された³⁸⁾。

X. いくつかの問題点

尿酸値には男性の方が高いという性差があり、2019年の国民健康栄養調査では、男性の平均は5.8 mg/dL、女性は4.6 mg/dLであった。常習飲酒率や肥満の有病率など尿酸値に影響する背景に違いがあるものの、女性ホルモンの影響も一つの要因と思われる。また生活習慣や腎機能に問題がないにもかかわらず尿酸値が高い人は、おそらく遺伝的な要因により尿酸排泄能が低下していることが原因と思われる。逆に低尿酸血症も、主にURAT1の遺伝的機能低下によることが多いが、時に激しい運動や脱水後に急性腎不全を発症することがある。これは尿酸の持つ抗酸化作用が、低値のために、或る条件下で保護作用が不十分となることが推測されている。高尿酸血症は遺伝性や肥満、CKD、利尿薬、飲酒などのさまざまな原因があり、不均一な集団である¹⁸⁾。

XI. おわりに

高血圧を改善するためのDASH食(果物、野菜、ナッツ、低脂肪乳、全粒穀類、豆類、減塩、減動物性肉類摂取)や、最近アメリカ心臓協会(AHA)が推奨するLife's Essential 8³⁹⁾という生活様式などは、いずれも高血圧や糖尿病、脂質異常など、心不全ガイドラインにおける心不全発症前の状態であるステージA、B患者の改善を目標とした生活指導である。Life's Essential 8の内容は最適目標としてDASH食などの健康的な食事、中等度から強度の運動(週150分以上)、空腹時血糖(100 mg/dL未満)またはHbA1c 5.7%未満、体重(BMI 25 kg/m²未満)、脂質(Non-HDL 130 mg/dL未満)、血圧(120/80 mmHg未満)、禁煙、十分な睡眠(7時間以上9時間未満)などである。これをそのま

ま遵守することは現実的には容易ではないが、少しでも実行に向けて心掛ければ、実は尿酸も適正な値を維持することが出来ると思われる。尿酸値は健康のバロメーターの一つと捉えることもできる。ライフスタイルの改善が重要であり、あらゆる疾患に共通であるが、日々の積み重ねが必要である。健康法に王道なし、ということかもしれない。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Seki S, Tsutsui K, Fujii T, Yamazaki K, Anzawa R, Yoshimura M. Association of uric acid with risk factors for chronic kidney disease and metabolic syndrome in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2010; 32: 270-7.
- 2) Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relationship between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*. 2000; 36: 1072-8.
- 3) Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2008; 336: 309-12.
- 4) Tamba S, Nishizawa H, Funahashi T, Okauchi Y, Ogawa T, Noguchi M, et al. Relationship between the serum uric acid level, visceral fat accumulation and serum adiponectin concentration in Japanese men. *Intern Med*. 2008; 47: 1175-80.
- 5) Galvan AQ, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol*. 1995; 268: E1-E5.
- 6) Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-Okuma E, Xu N, Ishizawa K, Hosoyamada M, et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017; 313: F826-F834.
- 7) Faller J, Fox IH. Ethanol -induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med*. 1982; 307: 1598-602.
- 8) Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S. Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid). *Clin Chim Acta*. 2005; 356: 35-57.
- 9) Claessen H, Brenner H, Drath C, Arndt V. Serum uric acid and risk of occupational disability: findings from a cohort study of male construction workers in Germany. *Arthritis Care Res*. 2010; 62: 1278-86.
- 10) Seki S, Oki Y, Tsunoda S, Takemoto T, Koyama T, Yoshimura M. Impact of alcohol intake on the relationships of uric acid with blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Cardiol*. 2016; 68: 447-54.
- 11) Otani N, Ouchi M, Misawa K, Hisatome I, Anzai N. Hypouricemia and Urate Transporters. *Biomedicines*. 2022; 10: 652.
- 12) Ichida K, Matsuo H, Takeda H, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common of hyperuricemia. *Nat Commun*. 2012; 3: 764.
- 13) Sorensen LB, Levinson DJ. Origin and extrarenal elimination of uric acid in man. *Nephron*. 1975; 14: 7-20.
- 14) Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. 2007; 120: 442-7.
- 15) Kuwabara M, Niwa K, Nishi Y, Mizuno A, Asano T, Masuda K, et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. *Hypertens Res*. 2014; 37: 785-9.
- 16) Khan F, George J, Wong K, McSwiggan S, Struthers AD, Belch JJ. The association between serum urate levels and arterial stiffness/endothelial function in stroke survivors. *Atherosclerosis*. 2008; 200: 374-9.
- 17) Hisatome I, Li P, Miake J, Taufiq F, Mahati E, Maharani N, et al. Uric acid as a risk factor for chronic kidney disease and cardiovascular disease—Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia. *Circ J*. 2021; 85: 130-8.
- 18) Nishizawa H, Maeda N, Shimomura I. Impact of hypertension on chronic kidney disease and atherosclerotic disease. *Hypertens Res*. 2022; 45: 635-40.
- 19) Grayson P, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2011; 63: 102-10.
- 20) Kawazoe M, Funakoshi S, Ishida S, Yoshimura C, Satoh A, Maeda T, et al. Effect of chronic kidney disease on the association between hyperuricemia and new-onset hypertension in the general Japanese population: ISSA-CKD study. *J Clin Hypertens*. 2021; 23: 2071-7.
- 21) Hakoda M, Masunari N, Yamada M, Fujikawa S, Suzuki G, Kodama K, et al. Serum uric acid concentration as a risk factor for cardiovascular mortality: a longterm cohort study of atomic bomb survivors. *J Rheumatol*. 2005; 32: 906-12.
- 22) Okura T, Higaki J, Kurata M, Irita J, Miyoshi K, Yamazaki

- T, et al. Elevated serum uric acid is an independent predictor for cardiovascular events in patients with severe coronary artery stenosis: subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study. *Circ J*. 2009; 73: 885–91.
- 23) Wu AH, Ghali JK, Neuberger GW, Connor CM, Carson PE, Levy WC. Uric acid level and allopurinol use as risk markers of mortality and morbidity in systolic heart failure. *Am Heart J*. 2010; 160: 928–33.
- 24) Kawasoe S, Kubozono T, Yoshifuku S, Ojima S, Miyata M, Miyahara H, et al. Uric acid level and new-onset atrial fibrillation in the Japanese general population. – Longitudinal study – *Circ J*. 2018; 83:156–63.
- 25) Oki Y, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Inoue Y, Morimoto S, et al. High serum uric acid is highly associated with a reduced left ventricular ejection fraction rather than increased plasma B-type natriuretic peptide in patients with cardiovascular disease. *Sci Rep*. 2019; 9: 682.
- 26) Cipolletta E, Tata LJ, Nakafero G, Avery AJ, Mamas MA, Abhishek A. Association between gout flare and subsequent cardiovascular events among patients with gout. *JAMA*. 2022; 328: 440–50.
- 27) Ionita MG, van den Borne P, Catanzariti LM, Moll FL, de Vries LPM, Pasterkamp G, et al. High neutrophil numbers in human carotid atherosclerotic plaques are associated with characteristics of rupture-prone lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30: 1842–8.
- 28) Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby M, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008; 26: 269–75.
- 29) Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, Hisatome I, Waki M, Uchiyama K, et al. Febuxostat for cerebral and cardiovascular events prevention study (FREED). *Eur Heart J*. 2019; 40: 1778–86.
- 30) Chen Q, Wang Z, Chen Z, Li Y, Li S, Zhao H, et al. Effect of urate-lowering therapy on cardiovascular and kidney outcomes. Systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15: 1576–86.
- 31) Viridis A, Masi S, Casiglia E, Tikhonoff V, Cicero AFG, Ungar A, et al. Identification of the uric acid thresholds predicting an increased total and cardiovascular mortality over 20 years. *Hypertension*. 2020; 75: 302–8.
- 32) Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. A randomized trial. *JAMA*. 2008; 300: 924–32.
- 33) Mackenzie IS, Hawkey CJ, Ford I, Greenlaw N, Pigazzani F, Rogers A, et al. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomized, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet*. 2022; 400: 1195–205.
- 34) Nishino M, Egami Y, Kawanami S, Sugae H, Ukita K, Kawamura A, et al. Lowering uric acid may improve prognosis in patients with hyperuricemia and heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11: e026301.
- 35) Yoshida S, Kurajoh M, Fukumoto S, Murase T, Nakamura T, Yoshida H, et al. Association of plasma xanthine oxidoreductase activity with blood pressure affected by oxidative stress level: MedCity21 health examination registry. *Sci rep*. 2020; 10: 4437–45.
- 36) Ishii T, Taguri M, Tamura K, Oyama K. Evaluation of the effectiveness of xanthine oxidoreductase inhibitors on haemodialysis patients using a marginal structural model. *Sci Rep*. 2017; 7:14004.
- 37) Sakata S, Hata J, Honda T, Hirakawa Y, Oishi E, Shibata M, et al. Serum uric acid levels and cardiovascular mortality in a general Japanese population: the Hisayama study. *Hypertens Res*. 2020; 43: 560–8.
- 38) Ueda H, Inoue K, Seki R, Nemoto Y, Terawaki H. Lower range of serum uric acid level increases risk of rapid decline of kidney function in young and middle-aged adults: the Yuport Medical Checkup Study. *Clin Exp Nephrol*. 2023; 27: 435–44.
- 39) Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, et al. Life’s essential 8: Updating and enhancing the American Heart Association’s construct of cardiovascular health: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022; 146: e18–e43.