

【要約】

Benchmark dose of alcohol consumption for development
of hyperuricemia in Japanese male workers :An 8-year
cohort study

(日本人男性労働者の大規模コホート長期追跡調査における
高尿酸血症発症に関する飲酒量のベンチマーク用量)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任:諏訪園 靖 准教授)

牧之内 崇

【背景】

血清尿酸値の上昇は痛風、冠動脈疾患、脳卒中などとの関連が明らかにされており、予防医学的に重要な指標である。近年では、メタボリックシンドロームとの関係が示唆されはじめており、血清尿酸値の管理の重要性が増してきている。

高尿酸血症の原因のひとつとして、飲酒が関係していると以前からいわれているが、日本人における飲酒消費量の推移は昭和と比較し、平成に入ってから約2倍となってきた。このように日本ではアルコールを大量に消費する環境にあり、アルコールに起因する健康障害を合併する可能性が高く、適切な飲酒量を知り、その予防や対策が国としての課題となってきた。

【目的】

8年間の大規模縦断調査結果により、飲酒量と高尿酸血症の量反応関係を確立するとともに、交絡因子として影響する要素を含めた多変量解析を pooled logistic 回帰分析で行い、これらの値を近年開発されたベンチマーク法に適用し、高尿酸血症に関する飲酒量のベンチマーク用量 (BMD) とその 95%信頼区間の下限 (BMDL) を算出することを目的とした。

【方法】

2002年から2009年まで健康診断を受診した製鉄会社の日本人男性労働者 8097人を対象とし、8年間に渡る追跡調査を実施した。高尿酸血症の発症は7 mg/dL以上または高尿酸血症治療薬の内服開始とした。生活習慣等に関しては、自記式の健康状況調査票を用いて調査した。既往歴や現病歴については、産業医が受診者全員に対し、面接にて確認した。

そして年齢、BMI、平均血圧、血清総コレステロール、HbA_{1c}、AST、クレアチニン、勤務形態、喫煙歴、運動習慣をモデルに含めて補正し、各項目のオッズ比と95%信頼区間、P値を算出した。

得られた回帰分析の結果に基づき、ベンチマークレスポンス (BMR) を5%あるいは10%とし、高尿酸血症発症に関する飲酒量 (合/日) の BMDL/BMD を算出した。

【結果】

観察人数は男性労働者 8097人であり、人年にすると 31225人年であった。平均追跡年数は 3.86年であった。飲酒量が多いと観察期間中に高尿酸血症の罹患率が高い傾向があり、全体で 1000人年あたりの高尿酸血症の罹患率は 61.1であった。

他の因子を補正した pooled logistic 回帰分析の結果では、飲酒量（合/日）と高尿酸血症に正の量反応関係が認められた。飲酒量 1 合/日の増加に対し、高尿酸血症発症のオッズ比は 1.29（95%信頼区間 1.22-1.36）であった。飲酒量の他に、BMI、平均血圧、AST、クレアチニンが高尿酸血症との間に正の量反応関係を認めた。負の量反応関係にあったのは、年齢、HbA_{1c}、喫煙 1 日あたり 21 本以上の場合であった。

高尿酸血症発症に関する飲酒量の BMD と BMDL に関しては、バックグラウンド（飲酒しない場合）における高尿酸血症発症率は 5.2%だった。バックグラウンドから BMR を 5%とした場合、つまり非飲酒群より高尿酸血症発症が 2 倍のリスクとなるアルコール摂取量として算出された BMDL/BMD は 2.5/2.9 合/日（55.3g/62.8g/日）であった。BMR を 10%とした場合（非飲酒群より 3 倍のリスク）は BMDL/BMD 4.1/4.6 合/日（90.0/102.1g/日）であった。

【考察】

本研究は 8 年にわたる縦断調査であり、同一調査対象を継続的に毎年の飲酒量を調査し、評価しているため、検査結果の連続性および安定性が保たれていると考える。

先行研究と同様、本研究でも飲酒量と高尿酸血症との正の量反応関係を認めた。飲酒以外で有意であったものについては、BMI、血圧は先行研究と同様の正の量反応関係を認めたが、クレアチニンと AST に関しては、本研究で初めて縦断的に明らかとなった。年齢、HbA_{1c} については先行研究と同様に負の量反応関係を認め、通常の設定と逆ではあるが、今後さらなる検討が必要と考えられた。

高尿酸血症発症に関しての飲酒量の閾値に関しては、1 日あたり 2.5 合であり、先行研究で報告されている閾値約 1 合/日程度よりも高い値であった。先行研究での閾値算出は NOAEL 法を用いているが、本研究ではベンチマーク法を用いることでより情報量の喪失が少ない飲酒量の許容値を算出できたものとする。

【結論】

飲酒量と高尿酸血症発症についての明らかな正の量反応関係を認め、1 日あたり 2.5 合の飲酒で高尿酸血症発症のリスクが明確に上昇することがわかった。大規模コホートを長期追跡し、最新の統計学的手法を応用することで、日本人男性労働者において、飲酒による高尿酸血症発症の予防に関して、有意義な情報が得られたと考える。