様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　７ 年　 ５ 月 ２９ 日現在

機関番号：１２５０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2014～2024
課題番号：２６４６０８２５

研究課題名（和文）大規模コホート１７年追跡での高尿酸血症に関する飲酒許容量のベンチマークドース算出

研究課題名（英文）Benchmark dose of alcohol tolerance for hyperuricemia in a large cohort followed up for 17 years

研究代表者
高見　美幸（Takami, Miyuki）

千葉大学・大学院医学研究院・技術職員

研究者番号：７０５７１３５５

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,800,000円

研究成果の概要（和文）：対象者の平均観察年は3.86年、1000人あたりの発症率は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。また、BMRを5%とした場合、算出された飲酒量のBMDL/BMDは、2.5/2.9合/日（55.3g/62.8g/日）で、BMRを10%とした場合、4.1/4.6合/日（90.0/102.1g/日）であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
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.

研究成果の概要（英文）：The mean follow-up period for subjects was 3.86 years, and the incidence rate per 1,000 was 61.1. Pooled logistic regression analysis, adjusting for other factors, showed a positive dose-response relationship between alcohol intake (g/day) and hyperuricemia. The odds ratio for the development of hyperuricemia for each increase in alcohol intake of 1 g/day was 1.29 (95% confidence interval: 1.22-1.36). When the BMR was 5%, the calculated BMDL/BMD for alcohol intake was 2.5/2.9 g/day (55.3 g/62.8 g/day), and when the BMR was 10%, it was 4.1/4.6 g/day (90.0/102.1 g/day).

研究分野：衛生学

キーワード：飲酒量　高尿酸血症　ベンチマーク用量　日本人男性

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　C－１９、F－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

血清尿酸値の上昇について、痛風、尿路結石症、腎臓病、そして心血管疾患である、冠動脈疾患や脳卒中との関連が明らかにされており、予防医学的に非常に重要な指標といえる。最近では、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。

飲酒と尿酸値の関係についての先行研究は、アメリカでは Choi らがアメリカ人男性 47150 人を 12 年調査し、飲酒と痛風に正の量反応関係があることを報告している。日本では Nakanishi らが日本人男性 1312 人を 8 年調査し、飲酒と尿酸値に正の関係があるのを報告した。その他、Sugie らが日本人男性 715 人を対象に横断研究を行い、飲酒と尿酸値に正の関係および、アルコール飲料の種類は関係ないことを報告した。Nakamura らは日本人男性 3310 人を対象に 6 年調査し、飲酒と尿酸値に正の関係および NOAEL 法で高尿酸血症発症に関する飲酒量の閾値を報告した。他のアジアからは、Teng らがシンガポールの中国人 483 人を 6 年間調査し、飲酒と尿酸値に正の関係と緑茶と尿酸値にも正の関係があることを報告している。

Teng et al.(2013)	シンガポールの中国人483（男：214、女：269）人を6年調査。重回帰分析。 飲酒と尿酸値に正の関係。 緑茶と尿酸値にも正の関係。
Nakamura et al.(2012)	日本人男性3310人を6年調査。 飲酒と尿酸値に正の関係。 Cox比例ハザードモデル。 NOAEL/LOAEL法で閾値を算出。
Sugie et al.(2005)	日本人男性715人を対象。横断研究。 飲酒と尿酸値に正の関係。 Logistic 回帰分析。 アルコール飲料の種類は関係なし
Choi et al.(2004)	米国人男性47150人を12年調査。 飲酒と痛風に正の関係。 Cox比例ハザードモデル
Nakanishi et al.(2001)	日本人男性1312人を8年調査。 飲酒量と尿酸値に正の関係。 Cox比例ハザードモデル。

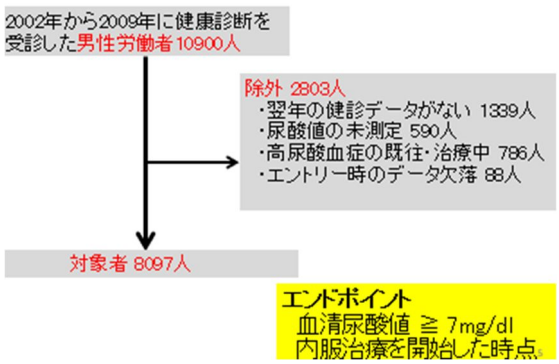
断面観察や介入に基づく疫学的研究により、アルコール飲料の習慣的摂取と高尿酸血症との関連性は示されつつある。しかしながら、量-反応関係並びに、高尿酸血症発症に関する閾値等の詳細かつ予防医学的に重要な情報について、明らかにした報告は現状ではほとんどない。また、日本における飲酒消費量は、昭和と比較し平成に入ってから約 2 倍となっており、アルコールに起因する健康障害や疾病を合併する可能性が高くなってきている。適正な飲酒量を知り、その予防や対策が国としての課題と一つとなってきている。

２．研究の目的

本調査では、8,000 人の労働者を対象に、14 年間の長期縦断追跡コホートにおいて、pooled logistic 回帰、混合線形モデル並びに Benchmark Dose(ベンチマークドース)法を複合的に組み合わせ応用することにより、飲酒量と高尿酸血症罹患に関する量-反応、量-影響関係を明らかにし、飲酒量の閾値を許容値として算出することで、飲酒量と高尿酸血症の量反応関係を確立するとともに、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。

３．研究の方法

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 10900 人を対象とし 8 年間に渡る追跡調査を実施した。対象者のうち、翌年の研究データがない 1339 人、尿酸値を測定していない 590 人、高尿酸血症の既往・治療中 786 人、エントリー時にデータ欠損のあった 88 人の合計 2803 人を除外した 8097 人が最終的な対象人数となった。



高尿酸血症の発症のエンドポイントは尿酸値が 7 mg/dL 以上または高尿酸血症治療薬の内服開始とした。問診は自記式の健康状況調査票を使用し、毎年の健康診断時に記入とした。既往歴・現病歴は産業医が受診者全員に対して面接にて確認した。年齢、BMI、平均血圧、血清総コレステロール、ヘモグロビン A1c、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、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。

４．研究成果

1) 対象者の総数は 8097 人、高尿酸血症発症数は 1907 人、高尿酸血症発症は 23.6%だった。平均観察年は 3.86 年、1000 人あたりの発症率は 61.1 となった。

2) 高尿酸血症発症に関する各因子のオッズ比と 95%信頼区間として表に示す。多変量分析に採用する変数ついて、最も適切なモデルを明らかにするため、強制投入法ではなく、変数選択法を実施し、ワルドの統計量に基づく変数減少法により、交代勤務と運動がモデルから除去され、より正確な結果を得た。総コレステロール、HbA1c、AST、クレアチニンはそれぞれの値の 1.5 倍増加に対するオッズ比を算出した。飲酒量は、オッズ比 1.29、95%信頼区間が 1.22-1.36 と統計学的に有意だった。この表では、飲酒量の他に BMI、平均動脈圧、トリグリセリド、AST、クレアチニンが高尿酸血症発症との間に正の相関関係であった。また、年齢、HbA1c、喫煙 1 日あたり 21 本以上の場合は負の相関関係にあった。

Odds ratios and 95% confidence intervals for the development of hyperuricemia.

Independent variables	OR[a] (95%CI[b])	*p*
Daily alcohol consumption (+1 gou = +22 g/day)	1.29 (1.22, 1.36)	<0.001
Age (+10yr)	0.85 (0.81, 0.89)	<0.001
Body mass index (+1kg/m^2)	1.09 (1.08, 1.11)	<0.001
Mean arterial pressure (+10mmHg)	1.13 (1.07, 1.19)	<0.001
Triglycerides (1.5 times)	1.12 (1.08, 1.16)	<0.001
Hemoglobin A_{1c} (1.5 times)	0.69 (0.58, 0.83)	<0.001
Aspartate aminotransferase (1.5 times)	1.11 (1.05, 1.18)	<0.001
Creatinine (1.5 times)	1.51 (1.36, 1.67)	<0.001
Tobacco consumption (nonsmoker[c])		
1-10 cigarettes/day	0.93 (0.76, 1.14)	0.481
11-20 cigarettes/day	0.90 (0.80, 1.01)	0.063
≥21 cigarettes/day	0.82 (0.72, 0.94)	0.004

[a]Odds ratios calculated using pooled logistic regression adjusted for the effect of all other covariates. [b]95% confidence interval. [c]Control categories. The data of triglycerides, hemoglobin A_{1c}, aspartate aminotransferase and creatinine were transformed logarithmically using a base of 1.5.

3) 飲酒量に J カーブのような効果がないか、階層別に分けて検討した。結果として一日飲酒量のオッズ比は、飲酒なしを対照とすると、0.1-0.4 合/日(0.1-10.9 g/日)の飲酒量がオッズ比 1.30、0.5-0.9 合/日(11-21.9 g/day)の飲酒量がオッズ比 1.57、1.0-1.9 合/日 (22.0-43.9 g/日)の飲酒量がオッズ比 1.77、≥ 2.0 合/日 (≥ 44.0 g/day)の飲酒量がオッズ比 2.06 となった。

Odds ratios and 95% confidence intervals for the development of hyperuricemia.

Independent variables	OR[a] (95%CI[b])	*p*
Daily alcohol consumption (/abstainner)		
0.1–0.4 gou/day (0.1-10.9 g/day)	1.30 (1.12, 1.51)	0.001
0.5–0.9 gou/day (11-21.9 g/day)	1.57 (1.35, 1.84)	<0.001
1.0–1.9 gou/day (22.0-43.9 g/day)	1.77 (1.52, 2.05)	<0.001
≥ 2.0 gou/day (≥ 44.0 g/day)	2.06 (1.77, 2.40)	<0.001

4) 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。また、BMR を 5%とした場合、算出された飲酒量の BMDL/BMD は、2.5/2.9 合/日（55.3g/62.8g/日）で、BMR を 10%とした場合、4.1/4.6 合/日（90.0/102.1g/日）であった。

Benchmark dose of daily alcohol consumption for the onset of hyperuricemia.

	BMDL/BMD[a] [gou/day (g/day)]
BMR[b] (+5%)	[2.5/2.9 (55.3/62.8)]
BMR[b] (+10%)	[4.1/4.6 (90.0/102.1)]
P(0)[c]	5.2%

[a]Benchmark dose low/benchmark dose, calculated assuming mean age, mean BMI, mean arterial pressure, geometric means of triglycerides, HbA_{1c}, aspartate aminotransferase, and creatinine, and without smoking, with habitual exercise.
[b]Benchmark response.
[c]Background probability of adverse response for nondrinker.

以上より、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、より正確で有意義な情報が得られたと考える。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計0件

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

―

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	能川　和浩 (Nokgawa Kazuhiro) (00612194)	千葉大学・大学院医学研究院・准教授 (12501)	
研究分担者	諏訪園　靖 (Suwazono Yasushi) (90302546)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関