

京都大学	博士（医学）	氏名	橋本 紘幸
論文題目	Association between urate-lowering therapy and cardiovascular events in patients with asymptomatic hyperuricemia (無症候性高尿酸血症患者における尿酸降下療法と心血管イベントの関連)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>背景：心血管病（CVD）の発症は現在でも主な死因の一つであり、高尿酸血症は心血管病のリスクファクターであること可能性が指摘されている。痛風（有症状高尿酸血症）患者に対する尿酸降下療法（ULT）は世界でも広く実施され、CVDを減少させる効果が報告されている。しかし、無症候性高尿酸血症に対するULTのCVD予防に対する有効性は明らかでない。海外の治療ガイドラインでは無症候性高尿酸血症に対するULTは推奨されておらず、その治療実績はほとんどない。しかし、日本のガイドラインではULTが推奨されているため、日本の臨床データベースを用いることで無症候性高尿酸血症に対するULTの有効性を検証することができる。本研究の目的は日本のリアルワールドデータを用いて、無症候性高尿酸血症患者に対する尿酸降下療法の予防効果を検証することである。</p> <p>方法：データベースは全国の健康保険組合の診療報酬データ、健診データを蓄積した疫学データベースを用いた。デザインは過去起点コホート研究とする。2007年1月から2021年8月の間に血清尿酸値7.0 mg/dl以上を呈した18歳以上の患者を対象とした。血清尿酸値7.0 mg/dlが観測された日をIndex dateとし、半年間のLookback期間が確保できない患者、1年後のFollow-up dateに健診を受けていない患者、Index date以前にULTを処方されている患者などを除外した。Index dateからFollow-up dateまでにULTが開始されたものをULT群、開始されなかったものを非ULT群とした。Immortal-time biasを防ぐため、Follow-up dateからCVDを測定するlandmark解析を実施した。主要評価項目はCVD発症の複合アウトカム（冠動脈疾患、脳卒中、心房細動）とし、Index dateの半年後からCVDの発症を測定した。この際ULT群と非ULT群それぞれについてロジスティック回帰分析を用いて傾向スコアを算出しOverlap weighting法を用いて重みづけした。傾向スコアを算出する際には年齢、性別、併存疾患などを含めた計38種類の説明変数を用いた。Cox回帰分析を実施し、ULTの実施とCVD発症の関連についてハザード比を算出した。さらに感度解析として多重代入法を用いて欠損値を補完した解析、On-treatment解析も実施した。副次評価項目は全死亡、冠動脈疾患、脳卒中、心房細動とした。</p> <p>結果：152,166人の患者が主解析で抽出された。オーバーラップ重みづけ後、ULT群は5,270名、非ULT群は146,896名であった。CVDは7,703例観察され、2群間で差はなかった(HR: 1.01, 95% CI: 0.89 to 1.13)。多重代入法を用いた感度解析(HR: 1.06, 95% CI: 0.77 to 1.35)、On-treatment解析(HR: 1.03, 95% CI: 0.87 to 1.23)でもこの結果は同様であった。</p> <p>結論：無症候性高尿酸血症患者に対するULTはCVD発症を予防しない。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

痛風患者に対する尿酸降下療法（ULT）は心血管病（CVD）リスクを減少させることが報告されているが、無症候性高尿酸血症患者については十分な検討が成されていない。本研究では無症候性高尿酸血症患者に対するULTとCVDの関連を調べた。

データベースは2007年1月から2021年8月の診療報酬情報及び健康診断データを用いた。血清尿酸値7.0 mg/dl以上を呈した18歳以上の患者を対象とし、ULTを実施された患者とされなかった患者でCVDの発症を比較した。CVDの発症は心筋梗塞、脳卒中、心房細動の複合アウトカムとし、ICD10コードを用いて抽出した。主解析はCox回帰分析とし、ロジスティック回帰分析で算出した傾向スコアを用いてオーバーラップ重みづけ法で交絡を調整した。最終的な対象集団として152,166人の患者が抽出され、ULT群は5,270名、Control群は146,896名であった。観察期間の中央値は38.7カ月であり、CVDは7,703例観察された。オーバーラップ重みづけ後、ULT群とControl群の2群間でCVDの発症に差はなかった（ハザード比: 1.01, 95%信頼区間: 0.89 to 1.13）。

以上の研究は無症候性高尿酸血症患者における尿酸降下療法と心血管イベントの関連の解明に貢献し今後の臨床研究の発展に寄与するものである。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和5年12月21日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降