平成26年 9月

桑原政成　学位論文審査要旨

主　査　　山　本　一　博
副主査　　谷　口　晋　一
同　　久　留　一　郎

主論文

Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension

（高尿酸血症、高血圧に対して内服加療を行っていない日本人を対象とした、血清尿酸値と高血圧との関係）

（著者：桑原政成、丹羽公一郎、西裕太郎、水野篤、浅野拓、増田慶太、小松一貴、山添正博、高橋理、久留一郎）

平成26年　Hypertension Research　37巻　785頁～789頁

参考論文

1. 末梢動脈疾患患者に対するリハビリテーションの症状改善効果
   （著者：桑原政成、安齋均、西裕太郎、内山伸、久留一郎、林田憲明）
   平成22年　心臓リハビリテーション　15巻　261頁～264頁

2. A comparative study on the effectiveness of losartan/hydrochlorothiazide and telmisartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension
   (高血圧患者に対するロサルタン/ヒドロクロロチアジドとテルミサルタン/ヒドロクロロチアジドの効果についての比較検討)
   (著者：浜田紀宏、桑原政成、渡邉ありさ、水田栄之助、大田原顕、面谷博紀、渡部雅史、仲村広毅、廣田裕、宮崎聡、加藤雅彦、荻野和秀、小坂博基、二宮治明、谷口晋一、山本一博、小竹寛、久留一郎)
   平成26年　Clinical and Experimental Hypertension　36巻　251頁～257頁

学　位　論　文　要　旨

Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension

（高尿酸血症、高血圧に対して内服加療を行っていない日本人を対象とした、血清尿酸値と高血圧との関係）

高尿酸血症と高血圧の関係については、降圧剤が尿酸値に影響を及ぼすこともあり、その因果関係を明らかにすることは難しい。本研究は、高血圧や高尿酸血症の治療薬を服薬している患者を除外し、健康な生活を送っている日本人の成人集団で、血清尿酸値と高血圧との関係を調べた。

方　法

後ろ向き横断研究。2004年1月から2010年6月までに聖路加国際病院予防医療センターを受診した90,143人（男性49.1％、46.3±12.0歳）のうち、高血圧や高尿酸血症の治療薬を服薬していない82,722人（91.8％）を対象とした。高血圧は、外来での収縮期血圧140 mmHg以上、もしくは拡張期血圧90 mmHg以上と定義した。血清尿酸値を四分位に分け、高血圧の有病率の比較を行った。また、年齢、Body mass index(BMI)、脂質異常症、糖尿病、喫煙、推定糸球体濾過率を共変数として、多変量解析を行い、尿酸値が高血圧に及ぼす影響についても検討を行った。

結　果

血清尿酸値は、高血圧群で5.90 mg/dl、非高血圧群で5.15 mg/dlと、高血圧群で有意に高値を示していた。また、男女別で検討を行ったが、男性の血清尿酸値は高血圧群で6.47 mg/dl、非高血圧群で6.15 mg/dl、女性の血清尿酸値は高血圧群で4.87 mg/dl、非高血圧群で4.32 mg/dlと、同様の結果を認めた。男女間では、血清尿酸値は男性で有意に高値を示していた。高血圧を規定する因子としては、加齢（1歳ごとのオッズ比（OR：1.07）、男性（OR:1.21）、BMI高値（1 kg/m^2ごとのOR:1.21）、脂質異常症（OR:1.20）、糖尿病（OR:1.20）、喫煙（OR:1.27）、推定糸球体濾過率高値（1 ml/min/1.73 m^2上昇ごとにOR:1.01）、血清尿酸値高値（1 mg/dl上昇ごとにOR:1.20）が挙げられた。四分位の比較では、血清尿酸値が最も高い群は、最も低い群と比較して、3.7倍の高血圧有病率を認めていた。血清尿酸値

に男女差があることを考慮し、男女別に解析を行ったところ、男性では血清尿酸値が最も高い群は、最も低い群と比較して1.7倍、女性では血清尿酸値が最も高い群は、最も低い群と比較して3.4倍の高血圧有病率を認めていた。年齢、BMI、脂質異常症、糖尿病、喫煙、推定糸球体濾過率を調整し、高血圧のオッズ比を検討したところ、男性では血清尿酸値が最も高い群は、最も低い群と比較して1.58、女性では血清尿酸値が最も高い群は、最も低い群と比較して1.60と有意な増加を認めていた。また、血清尿酸値が上昇するに従い、収縮期血圧、拡張期血圧が共に高いことが示された。

考　察

本研究は、後ろ向き横断研究であるが、データ欠損が非常に少なく、数も多い質の高い研究である。多変量解析の結果で、血清尿酸値が1 mg/dl上がるごとに、高血圧のオッズ比が1.20となることが示された。これまで、高尿酸血症と高血圧の関係については、腎機能低下や、メタボリックシンドロームの影響で尿酸が上がっているとの意見も多く、単なる交絡因子を見ているだけとの意見もあった。インスリンは尿酸排出を低下させ、高インスリン血症は高血圧発症の予測因子となるとの報告や、高インスリン血症やメタボリックシンドロームは、高尿酸血症と関係しているとの報告も認められている。本研究は、これらの因子を多変量解析で考慮に入れた上で、検討を行っており、高尿酸血症が独立して高血圧に関与していることを示している。これまでいくつかの研究では、男性は女性よりも、高尿酸血症が高血圧に関与する割合が大きいと示されていた。本研究では、男女において高尿酸血症が高血圧の因子となることが示された。

高尿酸血症が高血圧を生じさせるメカニズムとしては、尿酸が血管の炎症や血管内皮障害を引き起こすことが考えられる。動物実験では、尿酸が血管の平滑筋に取り込まれ、レニン・アンギオテンシン系の活性化によって血管収縮を生じさせることが示されている。この過程でナトリウム利尿が低下し、細胞増殖、二次性の動脈硬化が生じると考えられる。

Limitationとしては、単施設の研究であり、患者の選択バイアスが生じている可能性や、白衣高血圧の可能性を除外できていないこと、タイプAの性格などが考慮されていないことが挙げられるが、この点は本研究の限界である。

結　論

血清尿酸値の上昇は、肥満、脂質異常症、糖尿病、喫煙、腎機能低下と同様に、高血圧に強く関与していることが示された。今後、高血圧の発症、予防に、血清尿酸値も考慮することの重要性が示唆された。