

主論文の要旨

**Serum uric acid as a predictor of future hypertension:  
Stratified analysis based on body mass index and age**

〔 高血圧発症の予測因子としての血清尿酸値  
－BMI と年齢による層別解析－ 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

横井 由宇樹

## 【緒言】

高血圧は脳卒中、心臓病、腎臓病および大血管疾患などの重要な危険因子であるが、約 90%は本態性であり発症の病因は不明瞭である。

尿酸はヒトにおけるプリン体の最終代謝産物であり、血清尿酸値の上昇に伴い高血圧発症頻度は上昇することが知られている。しかし血清尿酸値が高血圧発症の独立した危険因子か否か、また高血圧発症と関連するサブグループに関しての十分なデータはない。本研究では、若年中年日本人男性における血清尿酸値と新規高血圧発症の関係を調査し、高血圧発症と関連するサブグループを明らかにするために、大規模な長期コホート研究を実施した。

## 【方法】

### 対象

毎年健康診断を受けている 18 歳～60 歳の日本人男性労働者 33,942 人を対象とした。除外基準はベースラインのデータのみを対象 (769 例)、高血圧の既往 (4,223 例)、高尿酸血症の内服治療 (953 例)、心疾患の内服治療 (191 例)、腎疾患の内服治療 (122 例)、脂質異常症の内服治療 (1,965 例)、糖尿病の薬物治療 (761 例) とし、最終的な調査対象は 26,442 例であった (Figure1)。

### 検査項目

調査項目は血圧測定を含む年 1 回の定期健康診断ならびにアンケート調査で、2000 年から 2010 年または退職するまで施行した。アンケート調査では喫煙歴、飲酒歴、既往歴、内服歴を聴取した。喫煙歴は never、ex、current に、飲酒歴は habitual、non-habitual にそれぞれ分類した。Habitual drinker の定義は毎日定期的に飲酒している対象とした。血清尿酸値はウリカーゼ・UV 法を用いた。尿検査は尿試験紙法を用いた。

### 血圧測定

血圧は 5 分間の休憩後、自動血圧計を用いて坐位で測定した。高血圧発症の定義は、新たに確認された収縮期血圧 140mmHg 以上もしくは拡張期血圧 90mmHg 以上、或いは降圧薬内服開始とした。

### 統計解析

解析ソフトは STATA/SE11 を使用した。対象をベースラインの血清尿酸値により 3 分位 (1 群、2 群、3 群) に分類した。対象の背景は尿酸 3 分位に従ってトレンド検定を用いて分析した。また新規高血圧発症の有無により連続変数は t 検定、カテゴリー変数はカイ二乗検定を用いて比較した。血清尿酸値 3 分位各群での新規高血圧発症は、 Kaplan-Meier 曲線を作成し log-rank test を用いて比較した。Cox 比例ハザードモデルを用い、1 群 (reference) に対する 2 群、3 群の高血圧発症率と調整ハザード比

(HR) を算出した。補正は 5 つのモデルに分けて行った。モデル 1 は補正なし、モデル 2 では年齢により補正、モデル 3 ではさらに BMI (body mass index) にて補正、モデル 4 ではさらに収縮期血圧で補正、モデル 5 ではさらに総コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、クレアチニン、尿蛋白、喫煙歴、飲酒歴で補正した。またサブグループ解析として、ベースラインの年齢 (40 歳以上、未満)、BMI (25kg/m<sup>2</sup> 以上、未満) で層別解析を行い、尤度比検定を用いて交互作用の検定も行った。全ての P 値は両側検定、有意水準 5% で判定した。

## 【結果】

### 対象の背景

ベースライン時の血清尿酸値の平均は  $5.78 \pm 1.11$  (mean  $\pm$  SD) mg/dl であった (Figure2)。血清尿酸値 3 分位の平均値 (mg/dl) は 1 群:  $4.6 \pm 0.66$ 、2 群:  $5.8 \pm 0.26$ 、3 群:  $7.0 \pm 0.62$  であった。参加者の平均年齢は  $36.8 \pm 8.7$  歳、BMI は  $22.5 \pm 2.8$  kg/m<sup>2</sup> であった。血清尿酸値 3 分位による比較では、年齢を除く全ての項目において有意な傾向を認めた (Table1)。新規高血圧発症の有無による比較では、血清尿酸値の平均値 (mg/dl) はそれぞれ、 $5.67 \pm 1.08$ 、 $5.92 \pm 1.14$  であり、全ての項目において有意差を認めた (Table2)。

### 血清尿酸値と新規高血圧発症リスク

平均追跡期間は 7.2 年で、11,361 人 (43.0%) が新規高血圧を発症した。新規高血圧発症率は 1 群: 37.4%、2 群: 41.0%、3 群: 50.8% であった ( $P < 0.0001$ ) (Figure3)。

3 群の HR は、共変量で補正をしていくことで漸減はしていったが、モデル 5 においても有意であった (調整 HR: 1.15 95%CI 1.10-1.21) (Table3)。

### サブグループ解析

#### 1、年齢 (40 歳未満 vs. 40 歳以上)

モデル 5 における調整 HR は 40 歳以上の群で特に高く、有意な交互作用も認めた ( $P$  for interaction = 0.035) (Figure4)。

#### 2、BMI (25kg/m<sup>2</sup> 以上 vs. 25kg/m<sup>2</sup> 未満)

モデル 5 における調整 HR は BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上の群で高値を示したが、有意な交互作用は認めなかった ( $P$  for interaction = 0.080) (Figure5)。

## 【考察】

本研究では、血清尿酸値は若年中年日本人男性において新規高血圧発症の独立した予測因子であり、その関係は特に 40 歳以上の群で強いことが示された。

高尿酸血症により高血圧が発症する機序は明らかになっていないが、これまでに酸化ストレス、炎症、一酸化窒素 (NO) 産生障害、血管内皮障害、血管平滑筋の増殖、レニンアンジオテンシン系亢進などの関与が報告されている。また尿酸の結晶化によ

る炎症惹起、痛風腎、尿路結石による腎障害の進展も指摘されている。

高尿酸血症による高血圧発症の要因の1つとされる血管障害には2つの経路があることが分かってきた。その一つが、尿酸前駆物質であるヒポキサンチンが血管内皮に存在するキサンチンオキシダーゼにより尿酸に代謝される過程で発生する活性酸素によるものである。活性酸素は血管内皮の NO を不活化し、血管平滑筋を増殖させて、動脈硬化を促進するとされている。もう一つが、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞に存在する尿酸トランスポーターを介して細胞内に流入した尿酸そのものによる機序である。Price らは主に近位尿細管に存在する尿酸トランスポーター (URAT1) が血管平滑筋にも存在することを報告し、また Kang らは尿酸が尿酸トランスポーターを介して血管平滑筋細胞増殖を引き起こすことを報告している。

高尿酸血症による高血圧発症においては、2つのフェーズがあるとする報告がある。第1フェーズでは高尿酸血症により NO 産生阻害、レニンアンギオテンシン系が亢進し過度な血管の収縮が引き起こされ血圧上昇を来す。これは可逆的な反応で尿酸を下げることで血圧も低下する尿酸依存性の変化である。第2フェーズは、血管平滑筋の増殖により血管壁が厚くなり、血管構造自体の変化により動脈硬化が進行し血圧上昇を来すという不可逆的な変化である。この段階は尿酸値を低下させても血圧は元に戻らない尿酸非依存性の変化である。今回 40 歳以上の群で血清尿酸値と高血圧発症の関係が特に強い原因として、高齢なほど高尿酸血症にさらされている時間が長い事が予想され、不可逆的な動脈硬化が進行している可能性がある。

## 【結論】

血清尿酸値上昇は、日本人若年中年男性における新規高血圧発症の独立したリスク因子である。特に 40 歳以上においては早期から尿酸上昇を予防することにより将来の新規高血圧発症を抑えられる可能性がある。