原著 1

痛風における高血圧に対する相関因子の検討

陳 峙仰¹⁾ 山中 寿²⁾ 鎌谷 直之²⁾

要 約

痛風および高尿酸血症患者は高頻度で高血圧を合併することが知られている。近年いくつかのコホート研究により高尿酸血症は高血圧の独立したリスクファクターと認められているが、高尿酸血症自体によって高血圧が発生するかどうかはまだ議論のあるところである。本研究では、痛風の重症度と高血圧との関連性を検討した。方法は和平医院痛風データベースから26,985名の痛風患者のデータに基づき、高血圧（降圧薬服用歴のあるもの、血圧 $\geq 160/95$ mmHg）の関連因子をロジスティック回帰解析で統計分析した。26,985名の痛風患者のうち、7,152名（26.5%）が高血圧症と判定された。高血圧の関連因子について検討すると、血清尿酸値および発作のあった関節数が高血圧と有意な正相関を示し、既知の関連因子で補正してもその有意性は変わらなかった。痛風の罹病期間、年間発作の回数が7回以上、痛風結節の存在などは高血圧と有意な関連が認められなかった。痛風の重症度と高血圧の関連性を検討したところ、痛風における高血圧には痛風の重症度に関係する一部の因子が関与することが示唆された。

緒 言

痛風および高尿酸血症の患者には高頻度で高血圧が合併する。我々の1983から1991年の症例研究によると、台湾在住の痛風患者の35.5%が高血圧を合併すると判明している¹⁾。逆に高血圧の

患者にも高頻度で高尿酸血症が合併する。古典的な成績によると、高尿酸血症は本態性高血圧患者の20~40%に見られ^{2,4)}、高血圧と高尿酸血症の関連は古くから指摘されている。高血圧と高尿酸血症の関連性にはいくつかの原因が考えられるが、最もよく指摘されるのは利尿薬の使用である。高血圧患者はしばしば利尿薬を服用するが、利尿薬は腎臓での尿酸排泄を阻害する作用を介して高尿酸血症を引き起こすことが知られている⁵⁾。この他に、痛風および高尿酸血症の患者には高頻度で腎障害が合併するが^{6, 7)}、腎障害は高血圧を引き起こすため、高血圧と高尿酸血症の関連は腎障害を介する可能性もある。近年、インスリン抵抗性が高血圧と高尿酸血症に関連すると考えられているが、インスリン抵抗性は高血圧を引き起こし⁸⁾、高インスリン血症は腎での尿酸排泄を抑制する^{9, 10)}など、高血圧患者はインスリン抵抗性を介して高尿酸血症と関連する可能性もある。

動物実験では高尿酸血症が高血圧を引き起こす可能性が示されているが、ヒトにおいては未だ解明されていない。しかしながら、近年いくつかのコホート研究により高尿酸血症・痛風と高血圧症との関連が報告されている。47,150名の男性を対象として12年間追跡調査した研究において、利尿薬の使用と腎障害の因子を補正しても、高血圧自身が痛風発症に対する独立したリスクファクターであることが証明された¹¹⁾。さらに、高尿酸血症が高血圧発症の危険因子であることを

受付：2008年6月6日，受理：2009年5月13日

1) 宏恩医院痛風治療センター

2) 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター

Shih-Yang Chen

Hisashi Yamanaka, Naoyuki Kamatani

証明するコホート研究も多数発表されている¹²⁻¹⁵⁾。これらの研究では、高血圧の発症、利尿薬使用歴のない対象を10年以上追跡し、年齢、腎機能、インスリン抵抗性と関連がある代謝異常、肥満などの既知の危険因子を補正して統計解析した結果、高尿酸血症が高血圧発生の独立したリスクファクターであったことが認められている。しかしながら、痛風の重症度による高血圧の関与についてはまだ検討されたことがなく、我々はまず痛風の重症度と関連する因子と高血圧との関連性について横断的な研究で検討した。

対象および方法

和平医院痛風データベース

台北市立和平医院痛風外来には、台湾の痛風患者の臨床研究を目的として1983年以降の痛風患者についての臨床及び検査データが蓄積されている。これらの症例は全て初診時において痛風の診断基準を満たしたものである。痛風の診断基準はアメリカリウマチ学会のWallace基準を用いた¹⁶⁾。今回の研究の対象は、このデータベースにある28,660名の痛風患者のうち高血圧に関する記録のあった26,985名である。データの血清尿酸値は痛風発作の有無に関わりなく初診時に測定したものを用い、他の因子（罹病期間、発作回数、関節数など）も初診時に判定した。

高血圧の定義

このデータベースが設立された当時（1980年）のWHO診断基準¹⁷⁾を用いて、降圧薬の服薬歴があるもの、安静時の血圧が160/95mmHg以上のものを「高血圧あり」と判定した。

統計解析

対象とした痛風患者26,985名を「高血圧群」と「対照群」の2群に分けて比較検討した。この両群について既知の高血圧の関連因子による補正を行い、高血圧に対する痛風の重症度因子の影響をロジスティック回帰解析で検討した。補正した高血圧の関連因子は、初診時年齢、性別、喫煙歴、飲酒習慣、利尿薬の使用歴、糖尿病（服

薬歴のあるもの、および空腹時の血糖値 $\geq 126\text{mg/dL}$ ¹⁸⁾、body mass index (BMI値)、血清クレアチニン値、中性脂肪 (TG) 値、総コレステロール値である。まず単変量解析で痛風の重症度因子による高血圧のオッズ比を検討して、次のステップは多変量解析で高血圧の既知因子を補正して痛風の重症度因子による高血圧のオッズ比を検討した。

結 果

解析対象の男女比は19:1、初診時の年齢層は主に40~60才で、登録時期は1983~2001年であった。痛風患者26,985名の内、7,152名 (26.5%) が高血圧と判定された。高血圧群は対照群より、年齢、BMI値、空腹時血糖、TG、総コレステロール、クレアチニン値が高く、女性、利尿薬使用の比率が有意に高値を示したが、喫煙と飲酒の比率は有意に低かった (表1)。痛風の重症度因子について、高血圧群における血清尿酸値、痛風の罹患年数、発作のあった関節数、年間発作回数が7回以上、痛風結節の存在は、対照群より有意に高値を示した (表1)。

さらに、痛風の重症度と高血圧の関連性をロジスティック回帰解析で検討したところ、単変量解析では、血清尿酸値、痛風の罹病期間、発作のあった関節数、年間発作回数、痛風結節の存在などの因子は全て高血圧と有意な関連が認められた (表2)。これらの痛風の重症度因子と高血圧の関連性について、既知の高血圧の危険因子および他の痛風重症度因子を補正して多変量解析で検討したところ、血清尿酸値および発作のあった関節数と高血圧には有意な関連が認められたが、痛風の罹病期間、一年に6回以上の痛風発作、痛風結節の存在、などは高血圧と有意な関連が認められなかった (表2)。女性痛風と利尿薬の使用を除いて男性痛風と利尿薬を使用していない患者のみのデータで同様の多変量解析を検討したが、同様の成績が得られた。多変量解析で既知因子についてのオッズ比は表3で示した。

表1 高血圧の有無でわけた患者の背景データ

	高血圧群 (n=7,152)	対照群 (n=19,833)	P 値
基礎データ			
初診時年齢 (才)	59.4±11.7	47.9±14.5	<0.001
女性 (%)	16.3	5.2	<0.001
BMI値 (Kg/m ²)	26.5±4.5	25.6±3.6	<0.001
飲酒歴 (%)	18.1	24.2	<0.001
喫煙歴 (%)	24.5	32.7	<0.001
利尿薬の使用 (%)	10.4	8.5	<0.001
初診時血液検査数値			
血清クレアチニン値 (mg/dL)	1.4 (1.2, 1.6)	1.3 (1.1, 1.4)	<0.001
空腹時血糖値 (mg/dL)	106.2±32.5	100.8±24.7	<0.001
TG値 (mg/dL)	197.2±129.8	183.9±135.1	<0.001
総コレステロール値 (mg/dL)	212.4±51.9	206.9±43.1	<0.001
痛風の重症度因子			
血清尿酸値 (mg/dL)	10.1±1.8	10.0±1.7	0.003
痛風の罹患年数 (年)	3 (1, 7)	3 (1, 6)	<0.001
痛風結節 (%)	10.4	8.5	<0.001
痛風発作のあった関節数 (箇所)	3 (2, 4)	2 (1, 3)	<0.001
年6回以上の痛風発作 (%)	52.2	45.3	<0.001

数値はパーセンテージ, 平均値±標準偏差 (SD), メディアン (クオタイル範囲)。

表2 痛風の重症度による高血圧のオッズ比 (N=26,985)

	単変量解析のオッズ比 (95% CI)	他の既知因子*を補正した 多変量解析のオッズ比 (95% CI)
血清尿酸値 (1mg/dLの上昇)	1.025 (1.009-1.041)	1.057 (1.036-1.079)
痛風結節あり	1.241 (1.132-1.359)	0.904 (0.800-1.022)
痛風の罹患年数 (1年の増加)	1.024 (1.018-1.029)	0.997 (0.990-1.005)
痛風発作のあった関節数 (一ヶ所の増加)	1.154 (1.132-1.176)	1.032 (1.002-1.063)
年間痛風発作回数>6回	1.169 (1.130-1.210)	1.026 (0.978-1.076)

CI=confidence interval

既知因子は年齢, 性別, 喫煙, 飲酒, 利尿薬の使用, 糖尿病, BMI値, 血清クレアチニン値, TG値, 総コレステロール値, 他の痛風重症度因子である。

表3 既知因子による高血圧のオッズ比 (N=26,985)

他の既知因子と痛風重症度因子*を補正した 多変量解析のオッズ比 (95%CI)	
年齢 (1歳の増加)	1.062 (1.059-1.065)
女性	1.657 (1.483-1.851)
喫煙歴	0.804 (0.740-0.873)
飲酒歴	0.964 (0.882-1.055)
糖尿病	1.526 (1.372-1.697)
BMI値 (1kg/m ² の上昇)	1.091 (1.081-1.102)
血清クレアチニン値 (1mg/dLの上昇)	1.028 (1.011-1.046)
TG値 (1mg/dLの上昇)	1.001 (1.000-1.001)
総コレステロール値 (1mg/dLの上昇)	1.001 (0.999-1.001)
利尿薬の使用	0.913 (0.809-1.031)

CI=confidence interval

*痛風の重症度因子は血清尿酸値, 痛風結節あり, 痛風の罹患年数, 痛風発作のあった関節数, 年間痛風発作回数である。

考 察

1983年から集積している当院の巨大な痛風患者データベースを用いて、腎機能、利尿薬、脂質異常症などの因子による補正を行い、痛風の重症度と高血圧（中等度以上）の関連を多変量解析で検討したところ、痛風患者における高血圧には痛風の重症度に関係する一部の因子が関与することが示唆された。特に、高血圧と関連がある痛風の重症度因子の中で、血清尿酸値および痛風発作のあった関節数が有意な関連を示した。この二つの因子は、我々のこれまでの研究においても、痛風患者における心筋梗塞の関連因子と認められている¹⁹⁾。今回の我々の研究では、痛風の重症度因子の中で、痛風の罹病期間、発作の頻度、および痛風結節の形成は、いずれも高血圧との関連は認められなかった。痛風結節の形成は関節に尿酸塩結晶が大量に沈着することを反映するものである。痛風発作の頻度に

も尿酸塩沈着の他に様々な生活習慣が関連している中で、これらの臨床パラメーターでは、全身臓器への広範囲の尿酸塩沈着の影響は反映されず、高尿酸血症による関節への尿酸塩沈着の程度のみが示されるのかもしれない。痛風の罹病期間は腎機能低下と関連があるが⁶⁾、高血圧の関連性は少ないようである。しかしながら、痛風発作のあった関節数は高血圧に関連するので、他の臨床パラメーターと比較すると、尿酸の血圧に対する影響をより多く反映していることも示唆された。将来的には、多数の関節に痛風発作があった症例の高血圧のメカニズムが解明されるべきであろう。

痛風の重症度が高血圧と関連するメカニズムはまだ不明であるが、近年高血圧に対する尿酸の役割を示すいくつかの実験報告がなされている。軽度の高尿酸血症モデルラットでは腎臓血管障害、腎臓障害、高血圧が発症するが、allop-

urinolやbenziodaroneの投与による血清尿酸値の正常化に伴い、高血圧と腎臓障害の組織所見が改善されたとの報告がある²⁰⁾。さらに高尿酸血症によるラットの腎臓障害および高血圧の発症は、レニン・アンジオテンシン系の活性化およびNO（一酸化窒素）産生の低下と関連があると報告されている²⁰⁾。高尿酸血症が血管内皮細胞を傷害し、血管のアンジオテンシンIIの活性を増加することが報告され、血管内皮の機能低下に起因した腎血管収縮により血圧が上昇すると考えられている^{20, 21)}。高尿酸血症による血管内皮障害および高血圧の誘発などの合併症の報告は次第に増加しているが、高尿酸血症が高血圧を引き起こすことを証明するためには、尿酸降下薬投与による介入性試験が必要である。もし尿酸降下薬の投与によって血清尿酸値が低下し、それに伴って血圧が低下することが認められれば、高尿酸血症が高血圧を引き起こすことが証明できると考えられるが、現在まで報告はない。したがって、現時点では高尿酸血症自体によって高血圧が発生するかどうかの結論はでていないと言わざるを得ず、今後の研究が期待されている。

本研究の結果では、痛風患者における血清クレアチニン値の上昇は高血圧と有意な関連があることが示されたが、高血圧は腎機能の重要な増悪因子とされている。痛風および高尿酸患者では高率に腎機能低下を合併すること⁶⁾に伴い、中等度以上の高血圧を示す例が高率を示している。腎不全および高血圧はともに生命予後に深い影響があるため、血清尿酸値コントロールの悪い重症な痛風患者では高血圧と腎障害の相互作用で健常者より死亡のリスクが高いと考えられる。

高血圧の危険因子として男性、飲酒、喫煙などがよく知られているが、本研究の結果では、痛風患者の高血圧群において女性の比率が高く、飲酒と喫煙習慣を有する比率が低かった。女性痛風に高血圧が多い原因としては、女性痛風の発症が殆ど閉経後であり、閉経後の女性では高血圧の比率が高いことが関与すると考えられる²²⁾。高血圧群において飲酒と喫煙習慣を有する比

率が低かった原因は、高血圧群の背景年齢が対照群より高齢であり、台湾の高齢者では飲酒と喫煙習慣を有する比率が若者より低いためと考えられた²³⁾。

この臨床研究にはいくつかの限界があった。本研究では中等度以上の高血圧を対象としたので、痛風や高尿酸血症による軽症の高血圧への影響については検討できなかった。また、後ろ向きの観察研究であり、高尿酸血症が高血圧の発症のリスクであるかどうかを検討するためには、将来的に前向きの介入性試験を行なって検討する必要があると考える。

結論として当院の巨大な痛風データベースを用いて痛風の重症度と中等度以上の高血圧の関連性を多変量解析で検討したところ、痛風における高血圧には痛風の重症度に関係する一部の因子が関与することが示唆された。

文 献

- 1) Chen SY, Chen CL, Shen ML et al : Trends in the clinical manifestations of gout in Taiwan. *Rheumatol* 42 : 1529-1533, 2003.
- 2) Breckenridge A : Hypertension and hyperuricemia. *Lancet* 1:15-18, 1966.
- 3) Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE et al : Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med* 275 : 457-464, 1966.
- 4) Bulpitt CJ : Serum uric acid in hypertensive patients. *Br Heart J* 37 : 1210-1215, 1975.
- 5) Kelley WN, Schumacher HR Jr. Gout. In : Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Textbook of Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders : 1291-1336, 1993.
- 6) 陳峙仰, 鎌谷直之 : 痛風患者における腎障害の関連因子の検討. *痛風と核酸代謝* 30 : 225-231, 2006.
- 7) Tarng DC, Lin HY, Shyong ML et al : Renal function in gout patients. *Am J Nephrol* 15 : 31-37, 1995.
- 8) DeFronzo RA, Ferrannini E : Insulin resistance : a multifaceted syndrome responsible for

- NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14 : 173-194, 1991.
- 9) Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB et al : Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 266 : 3008-3011, 1991.
- 10) Quinones Galvan A, Natali A, Baldi S et al : Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 268 (1 Pt 1) : E1-5, 1995.
- 11) Choi HK, Atkinson K, Karlson EW et al : Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men : the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med* 165 : 742-748, 2005.
- 12) Shankar A, Klein R, Klein BE et al : The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension : population-based cohort study. *J Hum Hypertens* 20 : 937-945, 2006.
- 13) Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP et al : Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort : the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension* 48 : 1037-1042, 2006.
- 14) Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH et al : Uric acid and the development of hypertension : the normative aging study. *Hypertension* 48 : 1031-1036, 2006.
- 15) Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR et al : Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 49 : 298-303, 2007.
- 16) Wallace SL, Robinson H, Masi AT et al : Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 20 : 895-900, 1977.
- 17) 1988 joint national committee : The 1988 report of the joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 148 : 1023-1038, 1988.
- 18) Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 25 : 213-229, 2002.
- 19) 陳峙仰, 鎌谷直之 : 痛風における心筋梗塞の関連性. *痛風と核酸代謝* 28 : 121-128, 2004.
- 20) Mazzali M, Hughes J, Kim YG et al : Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 38 : 1101-1106, 2001.
- 21) Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J et al : Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 67 : 237-247, 2005.
- 22) 陳峙仰, 陳清朗 : 台湾における女性痛風の病態と合併症についての検討. *痛風と核酸代謝* 26 : 119-124, 2002.
- 23) Chen SY, Chen CL, Shen ML : Manifestations of Metabolic Syndrome Associated with Male Gout in Different Age Strata. *Clin Rheumatol* 26 : 1453-1457, 2007.

THE ASSOCIATION BETWEEN HYPERTENSION AND THE SEVERITY OF GOUTY ARTHRITIS IN TAIWAN

Shih-Yang Chen¹⁾ Hisashi Yamanaka²⁾
Naoyuki Kamatani²⁾

Hypertension is well-known to have a close association with hyperuricemia and gout, however, the mechanism of their association is obscure. To examine whether the serum urate level and other aspects of gouty arthritis are independently associated with hypertension, we performed a retrospective study. A total of 26,985 gouty cases were enrolled. Hypertension was defined as a history of taking anti-hypertensive agents or a measured resting blood pressure over 160/95 mmHg. The variables of gouty arthritis were tested uni- and multivariately, respectively, controlling for the covariates of hypertension

by logistic regression analysis. The results showed that the serum urate level and number of joints involved in gouty attacks were both significantly associated with hypertension on both uni- and multivariate analyses controlling for the covariates. However, the interval between the first gouty attack and visiting our clinic, frequency of gouty attacks, and formation of tophi were not significantly associated with hypertension. The conclusion of this study was that gout may be associated with hypertension due to both hyperuricemia and some of the factors indicating the extent of articular involvement.

1) Center of Gout, Country Hospital, Taiwan

2) Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University, Japan.