原著 1

24時間自由行動下血圧計 (ABPM) を用いた降圧治療中の
夜間降圧タイプ別の血清尿酸値の検討

宮崎 聡¹⁾ 桑原 政成²⁾ 水田栄之助³⁾
 太田原 顕³⁾ 浜田 紀宏⁴⁾ 荻野 和秀⁵⁾
 加藤 雅彦⁶⁾ 山本 一博⁶⁾ 久留 一郎⁷⁾

要 約

背景：高血圧患者の約20%に高尿酸血症が合併しており，高血圧患者の高尿酸血症は心血管イベントの危険因子となる可能性がある．自由行動下血圧 (ABPM) は高血圧の診断・治療に使用され，高い予後予測能力が示されている．またNon-Dipper型 (ND) はDipper型 (D) に比して心血管イベントが多い．これまで血清尿酸値と血圧日内変動タイプについての関連を示す研究は少なかった．

方法：外来通院中のABPMを行った高血圧患者 (52例) の血清尿酸値，腎機能，尿中尿酸排泄を検討した．併存疾患・併用薬での除外は行わなかったが，血清尿酸値への影響が強い尿酸低下薬服用者を除外して同様の検討を行った．

結果：ND (19例) はD (33例) に比べ血清尿酸値は有意に高かった ($6.3 \pm 1.1 \text{ mg/dL}$ vs. $5.4 \pm 1.0 \text{ mg/dL}$, $p=0.018$)．腎機能と尿中尿酸排泄は両群間で有意差がなかった．またNDの高尿酸血症 (UA > 7.0 mg/dL) 患者の割合はDより有意に多い (42.1% vs. 6.1%, $p < 0.001$)．単変量解析では尿酸に対し有意な説明変数は体重，夜間収縮期血圧，収縮期血圧低下度，拡張期血圧低下度，血清クレアチニ

ン及びCua/Ccrであった．多変量解析では収縮期血圧下降度，血清クレアチニンとCua/Ccrであった．尿酸低下薬非服用群での検討でも同様の結果であった．

結論：高血圧患者の血清尿酸値はNDのマーカとなる可能性がある．

緒 言

高血圧患者と高尿酸血症の関連はこれまで疫学研究などでよく指摘され，Atherosclerosis Risk in Communities Study¹⁾や山本ら²⁾の鳥取県での調査では高血圧患者の約20%に高尿酸血症が合併するといわれており，桑原ら³⁾の研究でも尿酸値の上昇に比例し高血圧患者の割合が増加している．またWorksite study⁴⁾やPIUMA study⁵⁾などでは高血圧患者において高尿酸血症は心血管イベントの独立した危険因子と位置づけられている．

24時間自由行動下血圧 (ABPM) は高血圧症の診断，夜間血圧状況を知るためや薬剤効果の判定などに利用されており，またABPMは診察室血圧よりも脳心血管イベントの予後予測能力が高い⁶⁾と報告されている．ABPMからは血圧日内変動が分かり，血圧日内変動はRiser (夜間血圧下降度～

受付：2015年8月31日，受理：2016年1月26日

1) 仁厚会藤井政雄記念病院循環器内科

2) 虎の門病院循環器内科

3) 山陰労災病院循環器科

4) 鳥取大学医学部地域医療学

5) 鳥取大学医学部臨床検査学

6) 鳥取大学医学部病態情報内科

7) 鳥取大学大学院医学系研究科再生医療学分野

キーワード：自由行動下血圧 (ABPM)，血圧日内変動，Dipper，Non-Dipper

連絡先：宮崎 聡 〒682-0023 鳥取県倉吉市山根43-1 仁厚会藤井政雄記念病院循環器内科

Satoshi Miyazaki

Masanari Kuwabara

Einosuke Mizuta, Akira Ohtahara

Toshihiro Hamada

Kazuhide Ogino

Masahiko Kato, Kazuhiro Yamamoto

Ichiro Hisatome

0%), Non-Dipper (0%~-10%), Dipper (-10%~-20%), Extreme Dipper (-20%~) の4タイプに分類され, Dipper に比べ Riser・Non-Dipper は臓器障害や心血管死のリスクが高くなる⁷⁾. Afsar ら⁸⁾ は未治療の高血圧患者の血圧日内変動型と尿酸値の関係について報告した. それによると Non-Dipper 群は Dipper 群に対し尿酸値が有意に高く, 高尿酸血症の割合も優位に高かった. 高尿酸血症が高血圧患者の心血管イベントの危険因子の要因として夜間血圧が Non-Dipper パターンを示すことが多いことも挙げられる. しかし, いまだ夜間高血圧群の尿中尿酸排泄はこれまでに検討されていない. そこで我々は ABPM を実施した高血圧患者を ND 群と D 群に分類し, それぞれの血清尿

酸及び尿中尿酸排泄を検討した.

対象と方法

対象は外来通院中の ABPM を実施した高血圧患者 (52 例 男 39 例 女 13 例, 平均年齢 68.0 歳 ± 11.6 歳, 血清尿酸値 ≥ 2.0 mg/dL) である. 併存疾患は脳卒中 4 人, 冠動脈疾患 5 人, 心不全 3 人, 糖尿病 9 人, 慢性腎臓病 1 人, 脂質異常症 18 人及び痛風・高尿酸血症 14 人である. 併用薬は RAS 抑制薬 35 人, Ca 拮抗薬 31 人, 利尿薬 10 人, その他の降圧薬 17 人及び尿酸低下薬 15 人である. 喫煙者の頻度は ND 群と D 群では有意差がなかった. (Table 1).

ABPM 測定開始前に血清及び尿中の尿酸値とク

Table 1. Patient Background

	ND+D	ND	D	p (ND vs. D)
症例数 (人)	52	19	33	
男/女	39/13	16/3	23/10	0.33
年齢 (歳)	68.0 $\pm$ 11.6	65.7 $\pm$ 11.7	69.2 $\pm$ 11.4	0.31
体重 (kg)	66.6 $\pm$ 11.8	70.2 $\pm$ 13.2	64.2 $\pm$ 10.1	0.14
BMI (kg/m ²)	24.9 $\pm$ 3.6	26.2 $\pm$ 4.5	24.2 $\pm$ 2.5	0.15
喫煙者/非喫煙者 (人)	19/33	4/15	15/18	0.14
併用薬剤 (人)				
RAS 阻害薬	35	14	21	0.66
Ca 拮抗薬	31	12	19	0.82
利尿薬	10	5	5	0.54
その他	17	7	10	0.86
尿酸低下薬	15	5	10	0.99
併存疾患 (人)				
脳卒中	4	1	3	1
冠動脈疾患	5	1	4	0.64
心不全	3	0	3	0.29
糖尿病	9	6	3	0.059
慢性腎臓病 (eGFR < 60 ml/min/1.73 m ²)	1 (14)	1 (5)	0 (9)	0.37 (0.80)
脂質異常症	18	4	14	0.21
痛風・高尿酸血症	14	5	9	0.80

平均 $\pm$ 標準偏差

レアチニン値を測定した。

ABPMでは24時間収縮期血圧・拡張期血圧の平均、昼間収縮期血圧・拡張期血圧の平均及び夜間収縮期血圧・拡張期血圧の平均を検討対象とした。昼間は7:00～22:00、夜間は22:00～7:00とした。またDipper (D)は夜間収縮期血圧平均が日中収縮期血圧平均より10%以上かつ20%未満低下した群、Non-Dipper (ND)は夜間収縮期血圧平均が昼間収縮期血圧平均より0%以上かつ10%未満低下した群とした。Dipper群は33例(男23

例 女10例、平均年齢 69.2 ± 11.4 歳)、Non-dipper群は19例(男16例 女3例、平均年齢 65.7 ± 11.7 歳)である。両群間の血圧、血清尿酸値、血清クレアチニン値、尿中尿酸尿中クレアチニン比(Uua/Ucr)及び尿酸・クレアチニンクリアランス比(Cua/Ccr)の有意差を検討し、血清尿酸値と関連する項目を単変量及び多変量解析を用いて検討した。

また尿酸低下薬非服用患者(37例 男24例 女13例、平均年齢 68.3 ± 11.5 歳)に対して同様の検

Table 2A. Blood pressure, biochemical examination and urinary uric acid excretion results (all patients)

	ND+D	ND	D	p (ND vs. D)
血圧				
24時間収縮期血圧 (mmHg)	131 ± 16	132 ± 15	131 ± 17	0.79
24時間拡張期血圧 (mmHg)	79 ± 11	80 ± 11	79 ± 10	0.69
昼間収縮期血圧 (mmHg)	136 ± 16	134 ± 14	137 ± 16	0.54
昼間拡張期血圧 (mmHg)	82 ± 11	82 ± 11	82 ± 10	0.88
夜間収縮期血圧 (mmHg)	121 ± 16	128 ± 16	117 ± 14	0.018
夜間拡張期血圧 (mmHg)	73 ± 11	78 ± 11	70 ± 10	0.012
夜間収縮期血圧低下度 (%)	-10.8 ± 5.6	-4.6 ± 3.5	-14.4 ± 2.9	<0.001
夜間拡張期血圧低下度 (%)	-11.2 ± 7.3	-4.4 ± 5.3	-15.2 ± 5.1	<0.001
生化学検査				
CR (mg/dL)	0.82 ± 0.26	0.88 ± 0.34	0.79 ± 0.20	0.33
eGFR (ml/min/1.73m ²)	71.7 ± 19.1	73.5 ± 2.31	70.7 ± 16.5	0.66
随時血糖 (mg/dL)	109.5 ± 22.6	109.6 ± 21.1	109.5 ± 23.9	0.99
HbA1c (%)	5.7 ± 0.4	5.8 ± 0.5	5.7 ± 0.4	0.51
尿中尿酸排泄				
Uua/Ucr	0.54 ± 0.25	0.52 ± 0.13	0.55 ± 0.30	0.62
Cua/Ccr (%)	7.60 ± 3.64	6.87 ± 2.61	8.01 ± 4.06	0.26
産生過剰・排泄低下頻度				
産生過剰/排泄低下 (%)	8.5/29.8	0.0/23.5	13.3/33.3	0.52

平均±標準偏差

Uua/Ucr: 尿中尿酸・尿中クレアチニン比

Cua/Ccr: 尿酸クリアランス・クレアチニンクリアランス比

産生過剰: Uua/Ucr ≥ 0.8

排泄低下: Uua/Ucr ≤ 0.4

討を行った。

統計解析は対応のないt検定及び χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

結 果

1. ABPM

24時間収縮期・拡張期血圧及び昼間収縮期・拡張期血圧ではND群とD群には有意差がなかった。夜間収縮血圧、拡張期血圧、夜間収縮期血圧下降度及び拡張期血圧下降度ではND群とD群に

は有意差を認めた (Table 2A)。同様に尿酸低下薬非服用群でも夜間収縮期血圧、拡張期血圧及び夜間収縮期血圧下降度及び拡張期血圧下降度にはND群とD群には有意差を認めた (Table 2B)。

2. 血液検査・尿中尿酸排泄

血清尿酸値 (UA) はND群 $6.4 \pm 1.1 \text{ mg/dL}$ D群 $5.4 \pm 1.0 \text{ mg/dL}$ ($p < 0.01$) と有意差を認め (Fig. 1A), また尿酸低下薬非服用患者ではND群 $6.4 \pm 1.1 \text{ mg/dL}$ D群 $5.3 \pm 1.1 \text{ mg/dL}$ ($p < 0.01$) と同様に有意差を認めた (Fig. 1B)。非糖尿病患者でもND群 $6.2 \pm$

Table 2B. Blood pressure, biochemical examination and urinary uric acid excretion results (Non-use patients uric acid lowering agents)

	ND+D	ND	D	p(ND vs. D)
血圧				
24時間収縮期血圧 (mmHg)	130 ± 15	130 ± 10	130 ± 7	0.91
24時間拡張期血圧 (mmHg)	78 ± 10	79 ± 8	78 ± 10	0.79
昼間収縮期血圧 (mmHg)	134 ± 15	132 ± 10	135 ± 17	0.45
昼間拡張期血圧 (mmHg)	81 ± 10	80 ± 9	81 ± 10	0.88
夜間収縮期血圧 (mmHg)	120 ± 10	126 ± 9	116 ± 15	0.034
夜間拡張期血圧 (mmHg)	72 ± 10	77 ± 9	69 ± 10	0.019
夜間収縮期血圧低下度 (%)	-10.4 ± 5.7	-4.3 ± 3.4	-14.1 ± 3.0	<0.001
夜間拡張期血圧低下度 (%)	-10.9 ± 7.8	-4.1 ± 5.7	-15.1 ± 5.6	<0.001
生化学検査				
CR (mg/dL)	0.79 ± 0.26	0.84 ± 0.32	0.76 ± 0.20	0.42
eGFR (ml/min/1.73m ²)	72.4 ± 1.8	73.7 ± 19.8	71.7 ± 16.4	0.75
随時血糖 (mg/dL)	109.1 ± 21.1	109.6 ± 22.8	108 ± 19.5	0.93
HbA1c (%)	5.7 ± 0.4	5.8 ± 0.5	5.6 ± 0.3	0.45
尿中尿酸排泄				
Uua/Ucr	0.60 ± 0.26	0.55 ± 0.11	0.63 ± 0.31	0.29
Cua/Ccr (%)	8.26 ± 3.70	6.75 ± 1.65	9.12 ± 4.23	0.034
産生過剰・排泄低下頻度				
産生過剰/排泄低下 (%)	12.1/18.2	0.0/8.3	19.0/23.8	1

平均±標準偏差

Uua/Ucr: 尿中尿酸・尿中クレアチニン比

Cua/Ccr: 尿酸クリアランス・クレアチニンクリアランス比

産生過剰: Uua/Ucr $\geq$ 0.8

排泄低下: Uua/Ucr $\leq$ 0.4

1.2mg/dL D群 5.5 ± 1.0 mg/dL ($P < 0.05$) と有意差を認めた (Fig. 1C)。

血清クレアチニン (CR)・eGFRには両群間に有意差がなかった。尿中尿酸尿中クレアチニン比 (Uua/Ucr) 及び尿酸クレアチニンクリアランス比 (Cua/Ccr) にも両群間には有意差を認めなかった。随時血糖及びHbA1cも有意差はなかった (Table 2A)。また尿酸低下薬非服用患者ではUua/Ucrには差がないが、Cua/Ccrには有意差を認めた (Table 2B)。

血清尿酸値により全症例の4分位を行った。Q1 (2.9-5.0mg/dL), Q2 (5.1-5.8mg/dL), Q3 (5.9-6.3mg/dL), Q4 (6.4-8.1mg/dL), Q1群のND4人 (21.1%) D9人 (27.3%), Q4群のND8人 (42.1%) D5人 (15.2%) であり両群間のNDとDの頻度には有意差を認めた ($p < 0.001$) (Fig. 2A)。

高尿酸血症 (血清尿酸値 > 7.0 mg/dL) の割合はND群8人 (42.1%), D群1人 (3.0%) と有意差を認めた ($p < 0.001$) (Fig. 3A)。

随時血糖ならびにHbA1cにはND群とD群間に差がなかった (Table 2A)。またNDとD群の比率は喫煙群と非喫煙群には差が無かった (Table 1)。

尿酸産生過剰 ($Uua/Ucr \geq 0.8$) と尿酸排泄低下 ($Uua/Ucr \leq 0.4$) の頻度はND群0人 (0.0%) と4人 (23.5%), D群4人 (13.3%) と10人 (33.3%) であり両群間に有意差は認めなかった ($p = 0.52$) (Table 2A)。

また尿酸低下薬非服用者での検討も行ったところ、Q1群のND2人 (14.3%) D8人 (34.8%), Q4群のND6人 (42.9%) D3人 (13.0%) であり両群間のNDとDの頻度には有意差を認めた ($p < 0.001$) (Fig. 2B)。また高尿酸血症の頻度はND群6人 (42.1%) に対しD群0人 (0%) と有意に高かった (Fig. 3B)。随時血糖、HbA1c及び尿酸産生過剰 ($Uua/Ucr \geq 0.8$) と尿酸排泄低下 ($Uua/Ucr \leq 0.4$) の頻度はND群とD群間に有意差は認めなかった ($p=1$) (Table 2B)。

3. 単変量解析・多変量解析

血清尿酸値と関係する因子の検討を行った。単変量解析では体重、夜間拡張期血圧、夜間収縮期・

Fig 1A. Serum uric acid levels (All patients)

Independent t-test

ND: Non-Dipper, D: Dipper

Fig 1B. Serum uric acid levels
(Non-use patients uric acid lowering agents)

Independent t-test

ND: Non-Dipper, D: Dipper

Fig 1C. Serum uric acid levels
(non-diabetic patients)

Independent t-test

ND: Non-Dipper, D: Dipper

Fig 2A. Percentages of the ND and D by the serum uric acid level quartiles (all patients)

chi-square test

※ $p < 0.001$ Q1 vs. Q4

ND: Non-Dipper, D: Dipper

Fig 2B. Percentages of the ND and D by the serum uric acid level quartiles (Non-use patients uric acid lowering agents)

chi-square test

※ $p < 0.001$ Q1 vs. Q4

ND: Non-Dipper, D: Dipper

Fig 3A. Prevalence of hyperuricemia (All patients)

chi-square test

hyperuricemia: serum uric acid > 7.0 mg/dL

ND: Non-Dipper, D: Dipper

Fig 3B. Prevalence of hyperuricemia (Non-use patients uric acid lowering agents)

chi-square test

Hyperuricemia: Serum uric acid > 7.0 mg/dL

ND: Non-Dipper, D: Dipper

拡張期血圧下降度、Cr 及び Cua/Ccr が有意な説明変数であった。

多変量解析では夜間収縮期血圧下降度、Cr 及び Cua/Ccr が有意な説明変数であった。

尿酸低下薬非服用者での検討では多変量解析の Cr 以外は同様の結果であった (Table 3)。

考 察

高血圧と高尿酸血症は合併しやすいことが知ら

れている。高血圧に合併する高尿酸血症は痛風を発症し患者の QOL を著しく低下させるリスクがあるだけでなく、高尿酸血症そのものが脳卒中、心筋梗塞、心不全などの心血管イベント、心血管死の独立したリスク因子であることがいくつかの疫学研究により示されている^{9)~12)}。また、最近では高血圧患者に合併しやすい腎機能障害についても高尿酸血症と高頻度に合併しやすく、リスクとなることも報告されている。さらに心血管イベ

ントや腎機能障害は高尿酸血症治療薬であるアロプリノールにより改善されることも報告され¹³⁾, 高尿酸血症を治療する意義は高まっている。

高血圧に合併する高尿酸血症の主な発症機序には、腎臓からの尿酸排泄が低下したために起こる排泄低下型と、筋肉での尿酸前駆物質の産生亢進により起こる産生過剰型があるが、高血圧に合併する高尿酸血症の主たる原因は前者である。一般的には、糸球体で濾過された尿酸は、近位尿細管細胞の管腔側に発現する尿酸トランスポーター URAT1 (urate transporter 1) を介して尿細管細胞に取り込まれ、血管側に発現する GLUT9/URATv1 (glucose transporter 9/voltage-driven urate efflux transporter 1) によって血中へ放出される再吸収過程により、血清尿酸値が5mg/dL程度に保たれている。しかし、高血圧患者ではアンジオテンシンⅡ (AⅡ) やカテコラミンの分泌が亢進することにより URAT1 が活性化し、尿酸の再吸収が促進さ

れるため、尿酸の排泄低下が生じやすい¹⁴⁾。また、高血圧に合併しやすい高インスリン血症でも、近位尿細管における有機アニオントランスポーター (SMCT1) を介しての有機酸の再吸収亢進に伴う URAT1 の活性化により尿酸の再吸収が促され、排泄低下型の高尿酸血症が発症しやすくなる¹⁵⁾。

本研究では24時間血圧を測定しND群とD群で尿酸代謝動態を検討したところ、血清尿酸値はND群がD群に比較して有意に高値である。血清尿酸値の4分位からの検討では血清尿酸値7mg/dl以上ではND群がN群に比較して有意に多いことから高尿酸血症合併高血圧ではND型が多いという結論となる。これまでの海外の検討でもND群の血清尿酸値はD群に比較して有意に高く、また高尿酸血症群ではND群の割合が有意に高かったと報告されており⁸⁾、我々の結果と一致している。痛風・高尿酸血症や尿酸降下薬投与群を除いて再解析しても結果は変わらなかった。

Table 3. Univariate analysis and multivariate analysis (objective variable: uric acid)

All patients

単変量	t	p	多変量	t	p
体重 (kg)	2.80	0.0072	夜間収縮期血圧低下度 (%)	2.71	0.0092
夜間拡張期血圧 (mmHg)	2.09	0.0418	CR (mg/dL)	3.25	0.0021
夜間収縮期血圧低下度 (%)	3.31	0.0018	Cua/Ccr (%)	-3.48	0.0011
夜間拡張期血圧低下度 (%)	2.90	0.0056			
CR (mg/dL)	3.26	0.0020			
Cua/Ccr (%)	-3.17	0.0026			

Non-use patients uric acid lowering drugs

単変量	t	p	多変量	t	p
体重 (kg)	2.06	0.0469	夜間収縮期血圧低下度 (%)	2.84	0.0076
夜間拡張期血圧 (mmHg)	2.11	0.0425	Cua/Ccr (%)	-3.24	0.0027
夜間収縮期血圧低下度 (%)	3.30	0.0022			
夜間拡張期血圧低下度 (%)	2.71	0.0104			
CR (mg/dL)	2.38	0.0231			
Cua/Ccr (%)	-3.68	0.0008			

CR: 血清クレアチニン

Cua/Ccr: 尿酸クリアランス・クレアチニンクリアランス比

これまでにND群での尿中尿酸排泄を検討した報告はこれまでに無く、本研究がこの点に関しての最初の研究である。ND群とD群の間にはeGFRやUua/UcrならびにCua/Ccrには差が認められなかったことからND群の尿酸値上昇には産生過剰と排泄低下の両方の要因が関与すると考えられる。一方で、多変量解析からは血清尿酸値の上昇には夜間平均血圧の低下度とCrならびにCua/Ccrが有意な説明変数となることから、夜間高血圧の程度と尿酸排泄能の低下がND群の高尿酸血症の重症度を決めると推測できる。夜間高血圧は交感神経活性やレニン・アンジオテンシン系の関与が知られており¹⁶⁾、これら神経体液性因子の活性化が腎臓の近位尿細管でのURAT1を介して尿酸の再吸収促進することが高尿酸血症の合併に関連するかもしれない。

ND群の血清尿酸値の上昇は腎臓からの排泄のみならず産生亢進が関与している可能性は興味深い。2000年のJAMAに尿酸値の日内変動が報告され¹⁷⁾、また動物実験では夜間のキサンチン酸化酵素の活性化が産生過剰の高尿酸血症を来す可能性が示された¹⁸⁾。この事実を演繹すると夜間高血圧患者ではXOの活性化に伴い、産生過剰型高尿酸血症が出現する可能性があり今後さらなる検討が必要である。

ND群の高尿酸血症の機序はいまだ不明であるが、臨床的な意義は明らかである。夜間高血圧患者の血圧コントロールには少量の利尿薬がJSH2014で推奨されている。Choiらは高血圧患者と非高血圧患者での利尿薬の痛風への影響を検討しているが、利尿薬は痛風リスクを有意にあげ、そのリスクは服用量ならびに期間に依存すると報告した¹⁹⁾。そこで、利尿薬投与時の血清尿酸値は痛風リスクの観点からモニターする必要がある。JSH2014ではこれまで禁忌であった痛風患者への利尿薬の投与は慎重投与に変更され、血清尿酸値の推移を見ながら必要であれば後述する尿酸コントロール薬の併用を考慮することが推奨されている。本研究からND群には高尿酸血症が合併しやすいことから利尿薬の使用時には痛風の発症を予

防するためにも血清尿酸値の継続的な測定が重要である。

高血圧に合併する高尿酸血症は痛風を発症し患者のQOLを著しく低下させるリスクがあるだけでなく、高尿酸血症そのものが脳卒中、心筋梗塞、心不全などの心血管イベント、心血管死の独立したリスク因子であることがいくつかの疫学研究により示されている^{5), 6)}。また、最近では高血圧患者に合併しやすい腎機能障害についても高尿酸血症と高頻度に合併しやすく、リスクとなることも報告されている^{20), 21)}。本研究からND型の夜間高血圧に合併する高尿酸血症には注意が必要である。

本研究の限界

本研究は後ろ向き研究であるために、以下に述べる研究の限界を含んでいる。まず、本研究は小規模な研究であるために、今後症例数を増やして結果の検証する必要がある。次に患者群はND並びにD群ともに糖尿病・脂質代謝異常・心疾患・慢性腎臓病等の合併症があり、これらの合併症が結果に影響する可能性はある。しかし、ND群は一般に食塩感受性病態であるこれらの合併症を多く有することは良く知られており、合併症を完全に除外することは難しい。本研究では両群ともにこれらの合併症にはその頻度に差は認めなかった。一方で糖尿病の合併頻度の差は $p=0.059$ であるために、糖尿病の背景因子であるインスリン抵抗性に伴う尿酸排泄低下型高尿酸血症がNDでの高尿酸血症の頻度を押し上げている可能性は否定できず、今後の検討が必要である。一方で喫煙の頻度や空腹時血糖には差がなく、尿酸代謝を修飾する因子の影響は少ないと考えられる。

著者のCOI開示

本論文発表に際し申告すべきCOIはない。

文 献

- 1) Morinarity JT, Folsom AR, Iribarren C, et al. Serum uric acid and risk of coronary heart

- disease; Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Ann Epidemiol.* 10: 136-143, 2000.
- 2) Yamamoto Y, Matsubara K, Igawa G et al. Status of uric acid management hypertensive subjects. *Hypertens Res* 30: 549-554, 2007.
 - 3) Kuwabara M, Niwa K, Nishi Y, et al. Relationship between serum uric acid levels hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. *Hypertens Res* 37: 785-789, 2014.
 - 4) Alderman MH, Cohen M, Mudhavan S, et al. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 34: 144-150, 1999
 - 5) Verdecchia P, Schillaci G, Rebaldi G, et al. Relation between serum uric acid risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension* 36: 1072-1078, 2000.
 - 6) Staessen IA, Thijs L, Fagard RH, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure I older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trials investigators. JAMA* 282: 539-546, 1999.
 - 7) Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertension. *Hypertension* 38 : 852-857, 2001.
 - 8) Afsar B, Elsrer R, Nurhan F, et al. Uric acid and nocturnal nondipping in hypertensive patients with normal renal function. *J Nephrol* 21 : 406-411, 2008.
 - 9) Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, et al. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 37: 1069-1074, 2001.
 - 10) Høieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney International*, 65 : 1041-1049, 2004.
 - 11) Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke* 37: 1503-1507, 2006.
 - 12) Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, et al. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: A prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol* 125: 232-239, 2008.
 - 13) Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al; Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1388-1393, 2010.
 - 14) Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al; Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 26: 269-275, 2008.
 - 15) Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 293: C584-C596, 2007.
 - 16) Kario K. Morning hypertension: A pitfall of current hypertensive management. *JMJA* 48 (5) : 234-240, 2005.
 - 17) Kanabrocki EL, Third JL, Ryan MD, et al. Circadian relationship of serum uric acid and nitric oxide. *JAMA* 283(17): 2240-1, 2000.
 - 18) 横澤隆子, 金井久美子, 大浦彦吉; 尿酸の日内変動について. *農化* 第51巻, 第9号, p.535-541, 1977.
 - 19) Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 12: 3441-9, 2012.
 - 20) Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, et al. Risk of

developing low glomerular filtration rate or elevated serum creatinine in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertension Res* 24: 691-697, 2001.

- 21) Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 50: 239-247, 2007.

Associations between serum uric acid and nocturnal blood pressure decrease type in hypertensive patients using ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)

Satoshi Miyazaki¹⁾Masanari Kuwabara²⁾Einosuke Mizuta³⁾Akira Ohtahara³⁾Toshihiro Hamada⁴⁾Kazuhide Ogino⁵⁾Masahiko Kato⁶⁾Kazuhiro Yamamoto⁶⁾Ichiro Hisatome⁷⁾

Abstract

Background: While hyperuricemia is well-known to frequently occur in hypertensive patients, hyperuricemia is likely to be a risk factor for cardiovascular events in patients with hypertension. Ambulatory blood pressure (ABPM) can be used for the diagnosis and treatment of hypertension, and can be prognostic as well. Patients with Non-Dipper type (ND) hypertension more frequently show comoribting with cardiovascular events in comprison with those with Dipper-type (D) hypertension. However, it has never been tested whether serum uric acid levels are associated with the types of blood pressure circadian variation in hypertension.

Methods: We examined uric acid metabolism in 52 hypertenivse outpatients who underwent ABPM. Cases treated with uric acid-lowering agents were excluded.

Results: Serum uric acid levels in ND patients (19 cases) were significantly higher than those in D patients (33 cases) (6.3 ± 1.1 vs. 5.4 ± 1.0 mg / dL,

respectively, $p = 0.018$). There were no significant differences in renal function and uric acid metabolism between the two groups. The prevalence of ND with hyperuricemia (UA > 7.0 mg / dL) was significantly greater than that in D (42.1 vs. 6.1%, respectively, $p < 0.001$). Significant explanatory variables for uric acid on univariate analysis were the body weight, night-time systolic blood pressure, level of decrease in the systolic blood pressure, level of decrease in the diastolic blood pressure, serum creatinine, and Cua / Ccr. Multivariate analysis revealed that significant explanatory variables for uric acid were the level of decrease in the systolic blood pressure, serum creatinine, and Cua / Ccr. These results were also confirmed in cases without treatment with uric acid-lowering agents.

Conclusion: The serum uric acid level may be likely to be a useful biomarker for ND in hypertensive patients.

1) Division of Cardiology, Fujii Masao Memorial Hospital, Kurayosi, Japan

2) Department of Cardiology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

3) Department of Cardiovascular Medicine, Sanin Rosai Hospital, Yonago, Japan

4) Department of Regional Medicine, Tottori University Faculty of Medicine, Yonago, Japan

5) Division of Clinical Laboratory, Tottori University Hospital, Yonago, Japan

6) Division of Molecular Medicine and Therapeutics, Tottori University Faculty of Medicine, Yonago, Japan

7) Division of Regenerative Medicine and Therapeutics, Institute of Regenerative Medicine and Biofunction, Graduate School of Medicine Sciences, Tottori University, Yonago, Japan

Key words: Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM), Circadian Rhythm of Blood Pressure, Dipper, Non-Dipper