

ロサルタンによる高尿酸血症の発生抑制効果に関する薬剤疫学的検討

林 誠^{*1,2}, 平野 淳², 岡田守弘², 薄 雅人^{1,3}, 能村涼子¹,
山本吉章¹, 大野雅子⁴, 間瀬広樹⁵, 鈴木達男²

国立病院機構金沢医療センター薬剤科¹, 国立病院機構名古屋医療センター薬剤科²

国立病院機構東尾張病院薬剤科³, 国立病院機構豊橋医療センター薬剤科⁴

国立病院機構三重中央医療センター薬剤科⁵

Pharmacoepidemiological Study on Suppression of Hyperuricemia by Losartan

Makoto Hayashi^{*1,2}, Atusi Hirano², Morihiro Okada², Masato Usuki^{1,3}, Ryouko Nomura¹,
Yosiaki Yamamoto¹, Noriko Oono⁴, Hiroki Mase⁵ and Tatuo Suzuki²

Department of Pharmacy National Hospital organization Kanazawa Medical Center¹

Department of Pharmacy National Hospital organization Nagoya Medical Center²

Department of Pharmacy National Hospital organization Higashiawari Hospital³

Department of Pharmacy National Hospital organization Toyohashi Medical Center⁴

Department of Pharmacy National Hospital organization Mitsuou Medical Center⁵

[Received November 16, 2007]
[Accepted March 6, 2008]

Losartan is thought to stimulate uric acid excretion but there have been few studies on this effect in Japanese hypertension patients. The purpose of our study was to clarify that losartan decreases the incidence of hyperuricemia. To do this, at 5 hospitals, we investigated the incidence of hyperuricemia retrospectively in patients taking losartan for one year, and made a comparison with other antihypertensive drugs. At 2.9% (7/235) the incidence of hyperuricemia for the losartan group was lower than in the control group, in which it was 6.3% (189/2795). The risk factors for hyperuricemia were sex, age, serum uric acid prior to administration and diuretic use. Adjusted for these risk factors the hazard ratio (95% confidence interval) for losartan was 0.69 (0.27–1.72). Losartan was thus useful for hypertension patients in whom hyperuricemia was a risk factor, since its incidence was markedly lower as compared with other antihypertensive drugs.

Key words — losartan, hyperuricemia, hypertension, angiotensin II receptor blockers, cohort-study, pharmacoepidemiology

緒 言

アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬であるロサルタンカリウム(以下、ロサルタンと略す)は、尿酸排泄作用を有することが認められている¹⁻³⁾。これはロサルタンが近位尿細管の刷子縁に存在する尿酸/陰イオン交換輸送体を阻害して、尿酸の再吸収を抑制することにより排泄を促進すると考えられている。この尿酸排泄作用は、アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬のなかでもロサルタン特有のものであるといわれている^{4,5)}。しかしながら、その尿

酸排泄に対する臨床効果を、他の高血圧治療薬と比較した日本人対象の大規模研究は行われていない。一方、高血圧症の患者は高尿酸血症を高頻度に発生させ、独立した心血管疾患の危険因子であるとの報告がなされている⁶⁾。このことから、ロサルタンが他の高血圧治療薬と比較し、高尿酸血症の発生を抑制することが明らかとなれば、高血圧の治療において非常に有用であると考えられる。そこで薬剤疫学における分析疫学のコホート研究の手法⁷⁾を用いて、ロサルタン服用患者における高尿酸血症の発生頻度を、他の高血圧治療薬服用患者の高尿酸血症発生頻度と比較検討した。

* 石川県金沢市下石引町 1-1 ; 1-1, Shimoishibiki-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa, 920-8650 Japan

薬剤疫学で一番問題となるのはバイアスである。今回の調査は1施設のデータではなく、金沢医療センター、名古屋医療センター、三重中央医療センター、豊橋医療センター、東尾張病院の国立病院機構5施設より得られたデータを用いることにより地域性、病院の特徴など可能な限りバイアスを除いた形で検討した。なお、5施設において各施設の倫理委員会承認後に研究開始とした。

対象と方法

1. 対象

キードラックをロサルタンとし、対照をロサルタン以外の高血圧治療薬とした。ロサルタン群として2003年4月から2004年3月までにロサルタンが投与開始となった患者を抽出した。対照群として2003年4月から2004年3月までにロサルタン以外の高血圧治療薬が投与開始となった患者とした。調査期間中にロサルタン開始後、他の高血圧治療薬が開始となった場合は対照群としても登録し、他の高血圧治療薬開始後にロサルタンが開始となった場合はロサルタン群としても登録した。調査期間中に服用開始となった薬剤に関しては、併用を含めてすべて調整を行う段階で服用ありとした。調査期間以前より服用していた高血圧治療薬は調整因子として用いなかった。両群において高血圧治療薬が投与開始された時点で、高尿酸血症治療薬であるコルヒチン製剤、プロベネシド製剤、アロプリノール製剤、ベンズブロマロン、クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウムのいずれかが投与されている患者は除外した。

2. 高尿酸血症発生の判定

高尿酸血症発生の判定については、血清尿酸値を指標とするのが本来である。しかし、電子カルテによる薬歴および処方せんを利用した本研究においては、ロサルタンまたは他の高血圧治療薬の投与を受けた患者に対し、医師が治療を必要と判断して高尿酸血症治療薬を投与した時点を高尿酸血症発生と判定した。

3. 調査項目

以下の項目について、カルテおよび処方せんより調査した。

- 1)被験者背景：性別、年齢、身長、体重
- 2)併用薬剤：ロサルタンおよび他の高血圧治療薬が投与開始された時点での併用薬剤
- 3)臨床検査値：各薬剤投与開始時の血圧、腎機能(血清クレアチニン値、BUN)、血清尿酸値

4. 研究デザイン

金沢医療センター、名古屋医療センター、三重中央医

療センター、豊橋医療センター、東尾張病院の5施設共同のレトロスペクティブコホート研究とした。

分析疫学のコホート研究の手法¹⁾により、次のようにコホートを組み検討した。

1)ロサルタン群

A：ロサルタンを新たに投与された患者

B：ロサルタンを投与後に高尿酸血症治療薬を新たに投与された患者

2)対照群

C：ロサルタン以外の高血圧治療薬を新たに投与された患者

D：ロサルタン以外の高血圧治療薬投与後に新たに高尿酸血症治療薬を投与された患者

このコホートに従い高尿酸血症の1年間の粗発生率を以下の式より求めた。

$$\text{ロサルタン群高尿酸血症発生率(\%)} = B/A * 100$$

$$\text{対照群高尿酸血症発生率(\%)} = D/C * 100$$

5. 調査期間

調査期間は2004年4月から2005年3月までの1年間とした。

6. 統計解析

患者背景の検定には、性別の検定に χ^2 検定 Fisherの直接確率法を、その他の年齢および臨床検査値の比較には対応のないt検定を使用した。また、発生頻度の比較には高尿酸血症発生までの期間と高尿酸血症の発生を従属変数とし、ロサルタンおよび各対照群薬剤服用の有無、性別、年齢、投与前血清クレアチニン値、BUN、血清尿酸値を説明変数として強制投入し、COX比例ハザードモデルを用いてハザード比および95%信頼区間を求めた。いずれも危険率5%をもって有意な差とした。統計ソフトはDrSPSS II for Windowsを使用した。

結 果

1. 患者背景

ロサルタン群および対照群の患者背景をTable 1に示した。調査期間においてロサルタン群242例、対照群2,984例の症例が得られた。2群間の性別、年齢、投与開始時の血清クレアチニン値、BUN、血清尿酸値にいずれも有意な差は認められなかった。投与開始時のBody Mass Index(BMI)に関して、得られたデータがロサルタン群48例、対照群164例、また、投与開始時の血圧に関してはロサルタン群126例、対照群163例といずれも欠損データが多く、得られたデータのみでの検定では有意な差は認められなかったが、ロサルタン群、対照群の差については検討できなかった。

2. 対照群薬剤

今回の調査から得られた対照薬剤を **Table 2** に示した。ロサルタンを除く計 82 種類の高血圧治療薬が選択された。高血圧治療薬を作用別にアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(以下, ARB と略す), アンジオテンシン変換酵素阻害薬(以下, ACEI と略す), カルシウム受容体拮抗薬(以下, Ca 拮抗薬と略す), α_2 受容体作動薬, α 受容体拮抗薬, $\alpha\beta$ 受容体拮抗薬, β 受容体拮抗薬, 利尿薬の 8 つに分類し, 各薬剤服用患者を対照群のサブグループとして解析に使用した。

3. 高尿酸血症発生率

高尿酸血症を発生した症例はロサルタン群 242 人中 7 人(2.9%), 対照群 2984 人中 189 人(6.3%)であり, ロサ

ルタン群の方が低い発生率であった(**Table 3**)。対照群をサブグループでみると発生率の最も高い薬剤は α_2 受容体作動薬 20% であった。ついで発生率の高い順に利尿薬 11%, $\alpha\beta$ 受容体拮抗薬 10.8%, ACEI 9.1%, ARB 7%, Ca 受容体拮抗薬 6.1%, α 受容体拮抗薬 5.7%, β 受容体拮抗薬 5.5% であった。

4. 高尿酸血症発生のハザード比

ロサルタンの高尿酸血症発生のハザード比を **Fig. 1**, **2** に示した。高尿酸血症発生に対して有意なハザード比を示した因子は, 性別, 年齢, 投与前血清尿酸値, 利尿薬服用であった。ロサルタンは 0.69 の調整ハザード比を示したが有意な値は示さなかった。

Table 1. Baseline Characteristics

	ロサルタン群 (N=242)	対照群 (N=2,984)	P
性別(男/女)	131/111	1,545/1,439	0.52 ^{※2}
年齢(歳) ^{※1}	68.2±9.3	67.5±13.0	0.88 ^{※3}
血清クレアチニン値(mg/dL) ^{※1}	0.9±1.3	0.9±0.9	0.67 ^{※3}
BUN(mg/dL) ^{※1}	18.3±2.7	17.8±9.4	0.74 ^{※3}
血清尿酸値(mg/dL) ^{※1}	5.1±1.9	5.4±2.7	0.06 ^{※3}
BMI(Kg/m ²) ^{※1}	23.2±6.2	22.7±8.9	0.61 ^{※3}
収縮期血圧(mmHg) ^{※1}	164±17	157±19	0.60 ^{※3}
拡張期血圧(mmHg) ^{※1}	88±19	87±15	0.84 ^{※3}

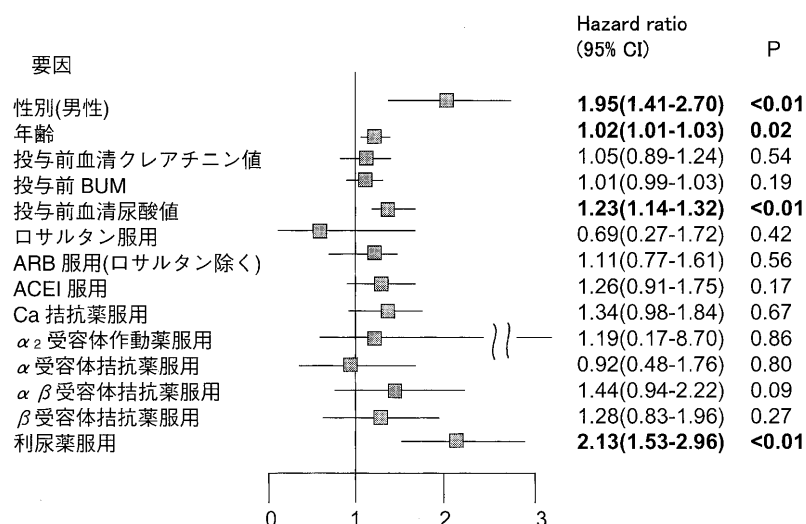
※1; Mean±SD ※2; χ^2 -test ※3; unpaired t-test

Table 3. Incidence Rate of Hyperuricemia

	全体	発生あり	発生なし	発生率(%)
ロサルタン群	242	7	235	2.9
対照群	2984	189	2795	6.3
ARB	625	44	581	7.0
ACEI	634	58	576	9.1
Ca拮抗薬	1696	104	1592	6.1
α_2 受容体作動薬	10	2	8	20
α 受容体拮抗薬	156	9	147	5.8
$\alpha\beta$ 受容体拮抗薬	278	30	248	10.8
β 受容体拮抗薬	383	21	362	5.5
利尿薬	842	93	749	11.0

Table 2. Medication of Control Group

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB)	カンデサルタンシレキセチル テルミサルタン パルサルタン
アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)	アラセプリル イミダプリル エナラプリル カプトプリル キナプリル シラザプリル テモカプリル デラプリル トランドラプリル ペナゼプリル ペリンドプリルエルブミン リシノプリル
カルシウム受容体拮抗薬 (Ca拮抗薬)	アゼルニジピン アムロジピン アラニジピン エホニジピン シルニジピン ジルチアゼム ニカルジピン ニソルジピン ニトレンジピン ニフェジピン ニルバジピン バルニジピン フェロジピン ベニジピン ペプリジル ペラパミル マニジピン
α_2 受容体作動薬	クロニジン グアナベンズ グアンファシン メチルドパ
α 受容体拮抗薬	ウラビジル テラゾシン ドキサゾシン プナゾシン プラゾシン
$\alpha\beta$ 受容体拮抗薬	アモスラロール アロチノロール カルベジロール ベバントロール ラベタロール
β 受容体拮抗薬	アセブトロール アルブレノロール アテノロール インデノロール オクスプレノロール カルテオロール セリプロロール チリソロール ナドロール ニブラジロール ビソプロロール ピンドロール プニトロロール プフェトロール ププラノロール プロプラノロール ベタキソロール ペンブトロール ボピンドロール メトプロロール ランジオロール
利尿薬	K保持性利尿薬 チアジド系利尿薬 チアジド系類似薬 ループ利尿薬
	スピロラクトン トリアムテレン トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド ベンチルヒドロクロロチアジド インダパミド クロルタリドン トリパミド メチ克蘭 メフルシド アゾセミド トラセミド ピレタニド プメタニド フロセミド



Hazard ratio and 95% confidence Interval

Fig. 1. Hazard Ratio Incidence of Hyperuricemia

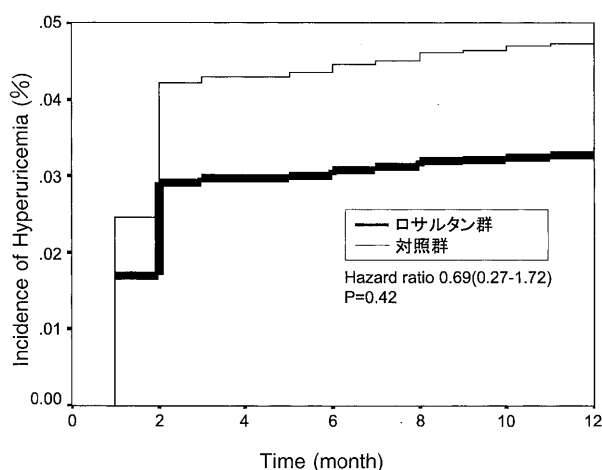


Fig. 2. Hazard Ratio Incidence of Hyperuricemia by Losartan

考 察

わが国における高尿酸血症の頻度は成人男性において1960年代に約5%, 70年代から80年代前半に約15%, 80年代後半から90年代に約20%と経年的な増加がみられる。女性では閉経前1%, 閉経後3~5%の頻度といわれている。現在の患者数は推定30~60万人といわれ、さらに増加傾向にある。この現状を踏まえ、日本痛風・核酸代謝学会により「高尿酸血症・痛風治療ガイドライン」⁹⁾が作成された。このガイドラインによる高尿酸血症の定義は、年齢性別を問わず、血清尿酸値7.0 mg/dL以上としている。薬物療法の適応は無症状で8.0 mg/dL以上とされている。本研究での高尿酸血症の定義は、高尿酸血症治療開始時点と定義した。本来はガイドラインと同様に血清尿酸値を定義すべきであった

が、本研究は薬剤師が主体となった観察研究であり、自ら血清尿酸値を測定することは不可能であり、また、新たに測定を医師に依頼することは、そのことが処方バイアスにつながる可能性がある。そのため、高尿酸血症治療薬開始時点を生じと定義した。実際に、高血圧治療薬開始時に血清尿酸値が測定されていた症例は、ロサルタン群で242例中173例、対照群で2984例中2781例であった。投与開始時点での血清尿酸値の平均値はロサルタン群5.1 mg/dL 対照群5.4 mg/dLと差はなかった(P=0.06)。また、ガイドラインで薬物療法が必要な血清尿酸値8 mg/dL以上の症例はロサルタン群2例、対照群25例であり、これらの値に統計学的な差は認められなかった(P=0.99)。以上のことから今回定義した高尿酸血症発生は、医師が高尿酸血症の治療が必要であると考えた症例であり、適正であったと考えられた。

高尿酸血症と高血圧が合併しやすいことは広く知られている。その機序に関しては2つの考え方がある。第一は、高血圧により腎血流量が低下、腎血管抵抗の増加をきたし、腎臓の近位尿管における尿酸の分泌が低下し、微小循環障害による虚血により、過剰なアデニンヌクレオチド分解が起こり、血清尿酸値が上昇するという説である^{9,10)}。第二は、高尿酸血症では腎臓からのNaの排泄が低下して体内にNaが貯留し、高血圧になるという説である¹¹⁾。高血圧患者では血清尿酸値は独立した心血管疾患発生の危険因子であることが示されている。Worksite study¹²⁾では血圧を適正にコントロールした高血圧患者を対象に前向きコホート調査を行い、血清尿酸値と心血管疾患発生を検討したものであり、男性の血清尿酸値が7.6 mg/dL以上、女性で6.3 mg/dL以上で、血圧とは無関係に有意に心血管疾患発生の危険率が上昇すると報告している。また、本態性高血圧患者を対象とした

PIUMA study¹³⁾では男性で 6.2 mg/dL 以上、女性で 4.6 mg/dL 以上の血清尿酸値で心血管疾患発生が有意に増加するとし、NHANES III study¹⁴⁾では、男女とも血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以上で脳・心血管疾患の発生が優位に増加したと報告している。よって、高血圧患者が高尿酸血症を発生することは、心血管疾患のリスクをより増大させる可能性がある。以上のことから、高血圧患者においては血圧のコントロールとともに尿酸を抑える、あるいは上昇させない治療が必要であると考えられた。今回の研究ではロサルタンの高尿酸血症発生は 2.9% と対照群の 6.3% に比較して、抑制する傾向を示した。服用後 1 年間という期間でもあり、さらなる観察が必要ではあるが、新たに高尿酸血症治療薬を追加するまでの高尿酸血症の発生が低いということは、高血圧の治療にとって非常に有用であると考えられた。Sanizo らは¹⁵⁾は利尿薬投与により高尿酸血症の発生が有意に増大すると報告している。この研究が行われた当時はロサルタンが発売されておらず、利尿薬とロサルタンとの比較は行われていない。今回の研究では、利尿薬の調整ハザード比が 2.13 と大きいことから、同様に高尿酸血症の危険因子として示された。薬剤別のハザード比のなかで注目すべきはロサルタンが 0.69 と抑制傾向にあるのに対し、ロサルタン以外の ARB では 1.11 と増加傾向にあるという点である。尿酸排泄効果は ARB 全体の作用ではなく、ロサルタン特有のものであるという^{4,5)}報告があるが、今後長期間の観察により日本人でのその効果を証明していく必要がある。高尿酸血症発生ハザード比で有意な差が認められた因子は男性、高齢、投与前血清尿酸値、利尿薬服用であった。これらはいずれも高尿酸血症の既存の危険因子であった。ロサルタンは有意ではないが 0.69 と発生を抑制する傾向がみられた。高尿酸血症発生ハザード比の既存の危険因子を調整し、さらに高尿酸血症を高頻度に合併する高血圧患者が対象であることを考えると、ロサルタンには高尿酸血症発生抑制に対する十分なメリットがあると考えられた。今回は 1 年間という短期間の調査であり、今後長期間服用における観察が必要である。LIFEstudy¹⁶⁾では、左室肥大を伴った高血圧患者をアテノロールとロサルタンの 2 群に振り分け 4.8 年間追跡した結果、男女とも血清尿酸値は上昇を認めたが、アテノロール群に比較しロサルタン群のほうが有意に抑制され、さらに女性の心血管疾患の発生率が低かったと報告している。この結果からも高血圧治療に加え血清尿酸値を同時に低下させる薬物を選択すると、心血管疾患の発生を抑制することもできると考えられた。高尿酸血症の治療には高尿酸血症治療薬を使用することが当然であるが、その分新たに薬が増えることによる副作用の発現や薬剤費など患者にとっての負担は大きくなる。ロサルタンの服用により適正に血圧がコントロールされ、高尿酸血症の発生が抑

制されればその分の患者負担は軽減すると考えられる。

今回の研究にはいくつかの制限がある。まず、第一に高血圧治療薬投与開始前の血圧および BMI のデータの欠損である。富田ら¹⁷⁾は 20 歳代から 50 歳代までの血清尿酸値を含む多項目健康診断を受けた職域男性 49,000 名において、年齢が高くなるほど、また、血清尿酸値が高くなるに従って高血圧の合併の頻度が高くなることを報告している。さらに、この研究では血清尿酸値を群別に血圧の中央値を検討すると、収縮期、拡張期いずれの血圧も血清尿酸値が高い群ほど有意に高くなっていることを報告している。そして同様に BMI が大きいほど血清尿酸値が高いことも示している。以上のことから血圧が高いこと、BMI が大きいことは高尿酸血症の発生のリスク因子であることがいえる。しかしながら、今回の研究ではこの血圧コントロールと BMI について検討はできなかった。対象の選択において現疾患のばらつきも高尿酸血症発生に対して考慮すべきであるが、今回の調査では検討することができなかった。第二として、高尿酸血症は高プリン体食の摂取により悪化するとされており、高尿酸血症・痛風治療ガイドラインにおいても 1 日の摂取量がプリン体として 400 mg を超えないようにする生活指導が望ましいとされている⁸⁾。今回の調査では食事に関してはいっさい調査できておらず、この食事の要因についても検討できなかった。同様に飲酒に関しても高尿酸血症の危険因子であるが、これについても検討できなかった。第三として本研究は薬剤師主体のレトロスペクティブの観察研究であり、高尿酸血症治療薬の処方主治医の判断で行われた。高尿酸血症治療薬の処方介入はいっさい行っていない。本症例にかかわるすべての医師が高尿酸血症・痛風血症治療ガイドラインに従った高尿酸血症治療薬を処方しているかどうか不明であり、処方バイアスがある可能性は否定できない。また、患者が処方された薬剤をしっかりと服用できていたかというコンプライアンスバイアスも今回の調査では検討できなかった。前述した血清尿酸値を高尿酸血症発生と定義できなかった点も研究の限界であると考えられた。

以上の制限はあるものの、今回の症例数はロサルタン群、対照群あわせて 3,226 人であることから、暴露群 3%、対照群 6% の発生率であるイベントを検証するためには十分な症例数の研究であったと考えられた。また、1 施設の病院基盤の研究ではなく、東海北陸地区という限定されているが地域基盤の研究である。さらにわが国において薬剤師が行った大規模な疫学調査はほとんどなく、今回の結果は薬剤師が構築した貴重なエビデンスであると考えられた。

日本人の高血圧患者 3,226 人を対象とし、ロサルタンと他の高血圧治療薬による 1 年間の高尿酸血症発生について薬剤疫学のレトロスペクティブコホート研究の手

法を用いて検討した結果、ロサルタンは他の高血圧治療薬に比較し高尿酸血症の発生を抑制する傾向にあった。

近年、多くの研究において高尿酸血症は心血管疾患の独立した危険因子であることが示されており、高血圧患者にロサルタンを投与することは高血圧の治療を行うだけでなく、高尿酸血症の発生を抑制するうえでも有用であると考えられた。

引用文献

- 1) M. Nakashima, T. Uematsu, K. Kosuge, M. Kanamaru, Pilot study of the uricosuric effect of Dup 753 a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **42**, 333-335 (1992).
- 2) 吉永馨, 安部圭志, 飯村攻, 本態性高血圧症に対する MK-954 の長期投与時の降圧効果, 安全性および有用性の検討, *臨床医薬*, **13**, 213-245 (1997).
- 3) 山谷明正, 能村涼子, 林誠, 森行雄, 鈴木達男, 吉村光弘, フロセミド服用患者に対するロサルタンの尿酸排泄作用の効果, *医療*, **56**, 327-330 (2002).
- 4) R.M. Edwards, W. Trizna, E.J. Stack, J. Weinstock, Interaction of Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists with the Urate Transporter in Rat Renal Brush Border Membranes, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **276**, 125-129 (1996).
- 5) M. Burnier, F. Roch-Ramel, H.R. Brunner, Renal effect of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. *Kidney Int.*, **49**, 1787-1790 (1996).
- 6) M. Amanuel, T. H. Steele, Changes in renal urate handling after prolonged thiazide treatment, *Am. J. Med.*, **57**, 741-742 (1974).
- 7) 藤田利治, 楠正監修, “薬剤疫学への第一歩”, エルゼビア・ジャパン, 東京, 2001, pp.76-102
- 8) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン作成委員会編, 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第1版, 日本痛風・核酸代謝学会, 東京, (2002).
- 9) E.D. Frohlich, Uric acid, a risk factor for coronary heart disease, *JAMA*, **270**, 378-379 (1993).
- 10) J.G. Puig, L.M. Ruilope, Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension, *J. Hypertens.*, **17**, 869-872 (1999).
- 11) F.P. Cappuccio, P. Strazzullo, E. Farinaro, M. Trevisan, Uric acid metabolism and tubular sodium handling, *JAMA*, **270**, 354-359 (1993).
- 12) M.H. Alderman, H. Cohen, S. Madhavan, S. Kivlighn, Serum uric acid and cardiovascular events unsuccessfully treated hypertensive patients, *Hypertension*, **34**, 144-150 (1999).
- 13) P.Verdecchia, G. Schillaci, G. Reboldi, F. Santeusano, C. Porcellati, P. Brunetti, Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension; The PIUMA study, *Hypertension*, **36**, 1072-1078 (2000).
- 14) H.J. Ward, Uric acid as an independent risk factor in the treatment of Hypertension, *Lancet*, **352**, 670-671 (1998).
- 15) K. Sanizo, H. Hara, Y. Katou, C. Ishikura, Pharmacoepidemiological Study on Hyperuricemia Induced by Diuretics, *YAKUZAIGAKU*, **49**, 277-283 (1989).
- 16) A. Hoiegggen, M.H. Alderman, S.E. Kjeldsen, S. Julius, R.B. Devereux, U.D. Faire, F. Fyhrquist, H. Ibsen, K. Kristianson, O.L. Pedersen, L.H. Lindholm, M.S. Nieminen, P. Omvik, S. Oparil, H. Wedelh, C. Chen, B. Dahllof, The impact of serum uric acid on cardiovascular outcome in the LIFE study, *Kidney Int.*, **65**, 1041-1049 (2004).
- 17) 富田眞佐子, 水野正一, 村山隆志, 高尿酸血症と心血管障害の関係ー職域コホート調査から, 高尿酸血症と痛風, **12**, 143-147 (2004).