

人を診る高血圧診療

関 晋 吾

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

(受付 平成 29 年 1 月 30 日)

MANAGEMENT OF HUMAN HYPERTENSION

Shingo SEKI

Department of Cardiovascular Medicine, Katsushika Medical Center, The Jikei University School of Medicine

The aim of antihypertensive treatment is to reduce cardiovascular morbidity and mortality. Although antihypertensive chemotherapy helps prevent cardiovascular events in Japan, outcomes must still be improved. During treatment, sex and lifestyle should also be considered. Clinical variables, lifestyle, and sex difference were retrospectively studied in patients with untreated hypertension. Patients with high levels of B-type natriuretic peptide (BNP) (> 40 pg/ml) showed higher systolic blood pressure, electrocardiographic voltage (SV1 + RV5), and left ventricular mass index, than those in patients with normal (< 18.5 pg/ml) or moderately increased levels of BNP (18.5–40 pg/ml). Moreover, diastolic dysfunction was most severe in patients with high levels of BNP. Therefore, BNP is useful for detecting diastolic dysfunction and cardiac hypertrophy. To assess the effect of lifestyle on clinical status, how alcohol intake affected the relationship between uric acid levels and clinical variables was examined. Diastolic blood pressure was significantly higher in drinkers (ethanol > 25 g/day) than in nondrinkers. In drinkers, the uric acid level was positively correlated with blood pressure and markers of hypertrophy, including electrocardiographic voltage and left ventricular mass index. In nondrinkers, the uric acid level was positively correlated with body mass index but was not correlated with either blood pressures or markers of hypertrophy. The role of uric acid in the cardiovascular system might differ between drinkers and nondrinkers who have hypertension. Compared with men, women were 5.5 years older and had lower diastolic blood pressure. Percentages of both smokers and drinkers were lower among women (9.3% and 17.6%) than among men (48.2% and 64%; $p < 0.05$). The rate of metabolic syndrome was also lower in women. Women seem to have a later onset of hypertension and fewer risk factors of cardiovascular disease than do men. Recent investigations of the effects of salt intake on blood pressure and cardiovascular events by measuring urinary salt excretion is discussed. Alcohol intake, sex, and salt intake are important factors affecting the development and management of human hypertension.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2017;132:85-92)

Key words : alcohol, hypertension, sex, salt, smoking, uric acid

I. はじめに

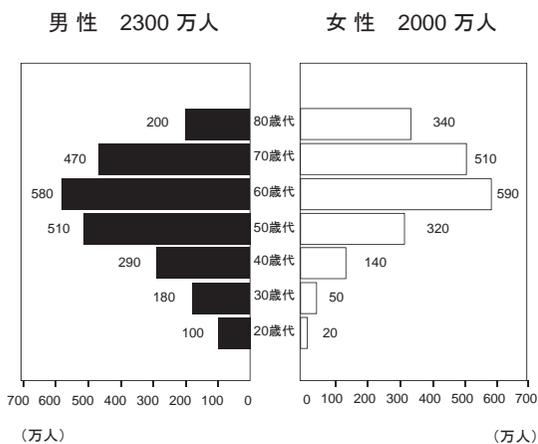
外来あるいは健康診断で血圧が高い受診者が来た時に、医療従事者はどう対応したらよいであろうか。血圧が140/90 mmHgを遥かに超えており未治療であれば、降圧薬などの治療を勧め、減塩などの食事指導を行う必要がある。140/90前後のボーダーラインであれば食事指導だけに留めるかもしれない。しかし可能であれば、心電図や血液

尿検査を施行し、心臓や腎臓などの臓器障害の有無を評価し、さらに生活歴を聴取して食塩摂取量や運動、睡眠時間などを調べることは、診療を進める上で非常に有益な情報となる。高血圧は動脈硬化をその成因とする脳卒中や心臓病、腎臓病の主要原因の一つであり、自覚症状が無くサイレント・キラーとも呼ばれる。病気の入り口といえるが、ときにそれらの疾患が既に発病している場合もある。血圧低下に効果のある食事療法や生活指

導は他の領域の疾患，例えば糖尿病や肝臓病，悪性疾患，また高齢者であればフレイル（frailty 虚弱）や認知症の予防にも繋がるのである。学歴や職業，婚姻の有無も血圧に影響するといわれている。一見無関係に思えるが，TVを観る時間が長い人の集団は，喫煙率が高く，歩く時間が短く，血圧が高いという報告もある¹⁾。つまり高血圧診療こそ，人を診ること，その全体像を評価することがもっとも必要とされ，かつその人の生涯にわたる健康を左右する診療分野の一つである。本稿では未治療高血圧症について，その臨床像，喫煙や飲酒の影響，性差による臨床像の違いを自験例により提示し，さらに食塩摂取量の臨床的意義を考察する。

II. 高血圧の発症要因

日本における高血圧有病者数は推計で約4,000万人であり，60歳代がピークであるが，年齢による分布には男女差がみられ，女性では若年者層の数がやや少なく，高齢者に多くなっている（Fig. 1）²⁾。すなわち男性は女性より早期に血圧が上昇し，やがて年齢とともに女性の血圧が男性に追いつくようである。高血圧発症の原因はさまざまであるが，遺伝的素因と環境や生活習慣が影響している³⁾。また一般に血圧は加齢とともに上昇するが，60～



三浦克之（研究代表者）：平成24年度総括・分担研究報告書 2013
Miura K, et al. : Circ J 2013 ; 77 : 2226-2231

Fig.1. 日本の高血圧有病者推計数（NIPPON DATA2010 および 2010 年国勢調査人口より） Modified with permission from Miura K, et al. ²⁾

65歳を境に収縮期血圧は上昇を続けるが，拡張期血圧は下降し，収縮期血圧と拡張期血圧の差が拡大する（Fig. 2）⁴⁾。この差は脈圧とも云われているが，おもに動脈硬化を反映していると思われる。高血圧の病態の性差や，環境要因の一つである飲酒などの生活習慣の研究を介して患者の全体像を診ることは，高血圧や心血管疾患の予防に寄与するところが大きいと思われる。

III. 未治療高血圧の臨床像と喫煙や飲酒などの生活習慣の影響

1. 未治療の本態性高血圧における臨床像と B-type natriuretic peptide (BNP)

東京慈恵会医科大学葛飾医療センターを受診した未治療高血圧154人について後方視的に臨床指標を調べ，降圧治療開始時の血中BNPの臨床的意義を検討した⁵⁾。対象をBNPの値により3群に分けると，BNP正常群に比べ，中間群や高値群では年齢が高く，心エコーによるE/A比，左室流入速度減衰時間などの左室拡張能の低下が認められた。また高値群では，正常群や中間群に比べ左室肥大の指標である心電図の Sokolow-Lyon index (SV₁+RV₅) や心エコーによる左室心筋重量係数も有意に高値であった。いずれの群においても左室収縮能は保持され，体格係数 (BMI) やクレアチニン値も同等であった (Table 1, Fig. 3)。BNPは心不全の重症度や治療効果を反映する有用なマーカーであるが，高血圧においても心臓の肥大や拡張障害の進展と相関があり，リモデリングの過程を反映しているとの報告がある⁶⁾。すなわち

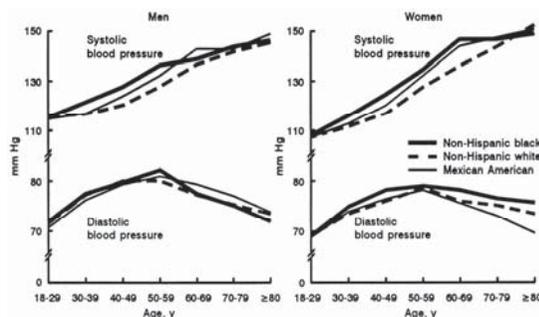


Fig.2. Changes in systolic and diastolic blood pressures with age in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. With permission from Burt VL, et al. ⁴⁾

Table 1. Clinical characteristics in 3 subgroups. Modified from Seki S, et al.⁵⁾

	Normal (BNP <18.5)	Moderate (BNP 18.5 to 40)	High (BNP >40)
Number (male)	69 (44)	43 (21)	42 (19)
Age (years)	54.1 ± 11.0	61.8 ± 8.1***	60.5 ± 10.5**
BMI (kg/m ²)	24.6 ± 3.2	23.7 ± 4.1	24.6 ± 5.6
SBP (mmHg)	162.7 ± 14.3	163.5 ± 13.7	168.6 ± 17.4*
DBP (mmHg)	100.3 ± 7.6	96.0 ± 9.7*	100.4 ± 11.9+
PP (mmHg)	62.4 ± 11.9	67.5 ± 11.9*	68.2 ± 14.1*
Heart rate (bpm)	75.6 ± 12.7	76.7 ± 14.2	73.6 ± 13.6
BNP (pg/ml)	9.7 ± 5.7	27.0 ± 5.7***	76.3 ± 45.3*****
Aldosterone (pg/ml)	87.6 ± 37.3	91.3 ± 39.2	72.9 ± 35.2
Noradrenaline (pg/ml)	414.0 ± 196.9	375.9 ± 177.4	446.1 ± 272.4
Renin (ng/ml/h)	1.87 ± 1.78	1.00 ± 0.80**	0.95 ± 1.34**
T.Cholesterol (mg/dl)	203.6 ± 34.7	207.2 ± 27.8	205.9 ± 31.2
Creatinine (mg/dl)	0.71 ± 0.18	0.66 ± 0.17	0.69 ± 0.18
CTR (%)	46.9 ± 4.2	47.9 ± 4.5	50.2 ± 4.2***+
SV ₁ +RV ₅ (mV)	3.16 ± 0.85	3.48 ± 1.28	3.90 ± 1.08***
EF (%)	69.3 ± 6.5	70.7 ± 6.9	67.9 ± 7.7
IVS (mm)	9.9 ± 1.8	10.5 ± 2.5	12.0 ± 2.4****+
LVPW (mm)	10.1 ± 1.6	10.8 ± 1.9	11.4 ± 1.6***
LVDd (mm)	47.3 ± 5.7	47.0 ± 5.9	48.7 ± 5.2
LVMI (g/m ²)	103.1 ± 26.4	112.2 ± 30.8	134.2 ± 28.9*****
E/A ratio	0.96 ± 0.28	0.79 ± 0.15**	0.81 ± 0.28**
DcT (msec)	208.0 ± 29.9	230.8 ± 31.2*	252.3 ± 43.8****

BNP: B-type natriuretic peptide

BMI: body mass index

SBP: systolic blood pressure

DBP: diastolic blood pressure

PP: pulse pressure

CTR: cardiothoracic ratio

EF: ejection fraction

IVS: interventricular septal thickness

LVPW: left ventricular posterior wall thickness

LVMI: left ventricular mass index

DcT: deceleration time

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs. Normal, +p<0.05, ++p<0.01, +++p<0.001 vs. Moderate

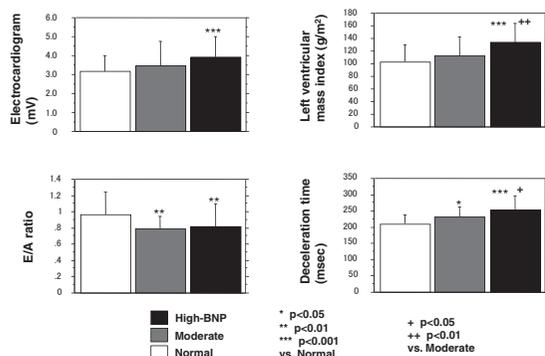


Fig.3. Comparison of SV₁+RV₅ in electrocardiogram and echocardiographic parameters, such as left ventricular mass index, E/A ratio, deceleration time among the 3 BNP groups: normal (<18.5 pg/ml); moderate (18.5 to 40); high (>40). Modified from Seki S, et al.⁵⁾

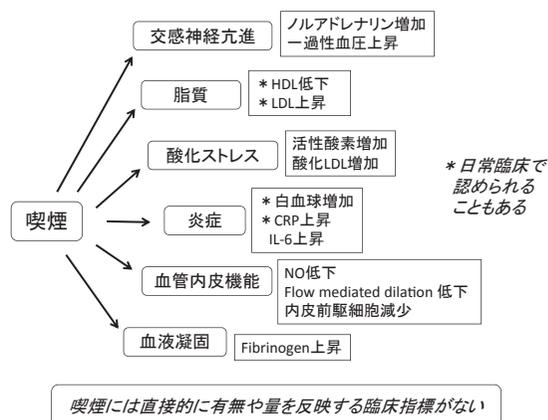


Fig.4. 喫煙と臨床指標

心臓の収縮機能や腎機能が保持された未治療高血圧では、BNPの軽度上昇は左室の拡張機能が先行して低下することを反映し、さらにBNPが上昇している場合は拡張障害に加えて心肥大も生じていることが示唆された。

2. 未治療高血圧における喫煙と臨床指標

喫煙は多面的な機序により心血管系へ影響を及ぼすが (Fig. 4), 実臨床では喫煙の有無や身体への影響について、血圧や血糖値のような病態をモニターする臨床指標が無いことが問題である。そこで男性の左室収縮能の保持された未治療高血圧患者108人について、喫煙の有無による臨床像を比較した (Fig. 5)。すると喫煙者ではメタボリックシンドロームの罹患率や γ GTPが有意に高く、常習飲酒者 (1日25 g以上のエタノール摂取) の割合も高く (有意差なし)、生活習慣に問題があることが示唆された。収縮期血圧は同等だったが、喫煙者では血液中の白血球数やノルアドレナリンが高値であり、炎症の存在や交感神経活性の亢進が示唆された。

3. 飲酒と高血圧

アルコール摂取の心血管系への影響については多くの報告がある。飲酒量の増加は高血圧発症のリスクを高めることが報告されている⁷⁾。また飲酒は尿酸代謝に影響し、痛風発症の原因として有名である。飲酒量と血中尿酸値は正相関することが示され⁸⁾、常習飲酒者においては尿酸値は飲酒量の指標となる。さらに近年、尿酸値の上昇は高血圧や心血管疾患、腎臓病の発症のリスク因子としても注目されている⁹⁾。そこで未治療高血圧171人について、後方視的に飲酒の有無による臨

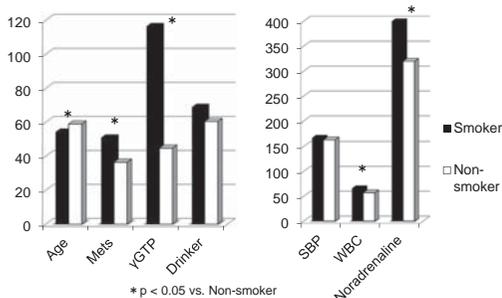


Fig.5. Comparison of clinical parameters between male smokers and non-smokers with untreated hypertension (n=108, 56.6 years). Data are presented as mean value or % (Mets and Drinker). Mets, metabolic syndrome; SBP, systolic blood pressure; WBC, white blood cell.

床像の違いを検討し、尿酸値と臨床指標の関連性を調べた¹⁰⁾。エタノール換算で1日約25 g以上の常習飲酒者は非常習飲酒者に比べ、若年であり男性が多く、拡張期血圧が高値であった (Table 2)。推算糸球体濾過量 (eGFR) やBMIは同等であった。興味深いことに、常習飲酒者は左室肥大の指標である SV_1+RV_5 が非常習飲酒者と比べ高値であり、さらに常習飲酒者では尿酸値と血圧や SV_1+RV_5 、心エコーによる左室心筋重量係数が正の相関を示したが (Fig. 6), 非常習飲酒者では尿酸値とこれらの指標との間には有意な相関はみられず、BMIと正の相関を示した (Fig. 7)。尿酸値が飲酒量を一部反映することを考慮すると、飲酒者における尿酸値の上昇は、アルコールの影響を介して血圧上昇や心肥大と関連することが示唆さ

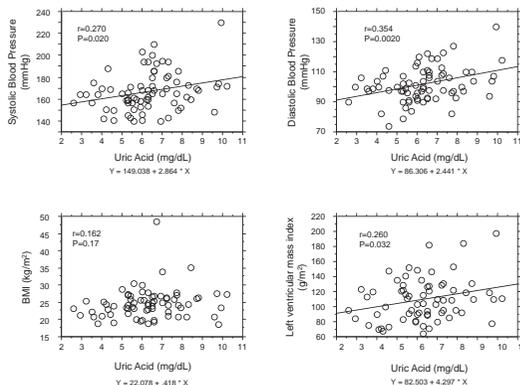


Fig.6. Correlations between uric acid and systolic blood pressure, diastolic blood pressure, body mass index, and left ventricular mass index in the drinker group. With permission from Seki S, et al.¹⁰⁾

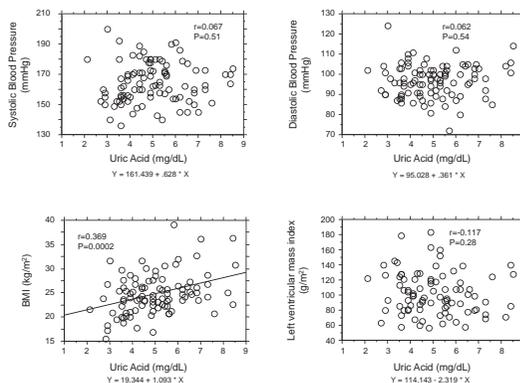


Fig.7. Correlations between uric acid and systolic blood pressure, diastolic blood pressure, body mass index, and left ventricular mass index in the non-drinker group. With permission from Seki S, et al.¹⁰⁾

れた。アルコールには交感神経活性を亢進させる作用があり、心肥大との関連性も報告されている¹¹⁾。すなわち尿酸値の心血管系における臨床的意義は、飲酒の有無により異なる可能性が示唆された。

IV. 性差について

性差医学とは、発症や病態に男女差があり治療

効果が異なることがあるため、それぞれの性を考慮して予防・診断・治療を行う医療のことである。循環器疾患においても性差はみられ、たとえば心筋梗塞では女性は発症年齢が約10年遅いが重症化しやすいといわれ¹²⁾、心不全では拡張障害の関与が大きい¹³⁾。高血圧では若い年代に男性が女性に較べ有病率が高く、女性の有病率は閉経後高くなり、男性と同等になることが知られている。未

Table 2. Clinical characteristics of subjects. Modified with permission from Seki S, et al.¹⁰⁾

	Drinker	Non-drinker
General		
Number (men)	74 (61)	97 (32) *
Age (years)	56.3 ± 10.7	61.7 ± 10.1 **
SBP (mmHg)	167.0 ± 17.7	164.6 ± 13.3
DBP (mmHg)	101.6 ± 11.5	96.8 ± 8.2 **
Heart rate (bpm)	73.5 ± 14.0	73.2 ± 12.2
BNP (pg/ml)	32.1 ± 37.7	34.8 ± 40.7
Aldosterone (pg/ml)	82.7 ± 26.5	80.0 ± 41.3
Noradrenaline (pg/ml)	342.6 ± 165.3	379.8 ± 167.1
Renin (ng/ml/h)	1.46 ± 1.72	0.93 ± 0.76 *
Uric acid (mg/dl)	6.3 ± 1.7	5.0 ± 1.4 ***
Creatinine (mg/dl)	0.77 ± 0.17	0.67 ± 0.18 ***
eGFR (ml/min/1.73m ²)	80.4 ± 14.7	80.0 ± 17.8
CTR (%)	47.4 ± 4.6	48.6 ± 4.3
SV ₁ +RV ₅ (mV)	3.54 ± 1.15	3.13 ± 1.01 *
Metabolic parameters and the prevalence of metabolic syndrome		
BMI (kg/m ²)	24.7 ± 4.4	24.8 ± 4.2
FPG (mg/dl)	102.1 ± 12.0	99.8 ± 12.3
LDL cholesterol (mg/dl)	116.1 ± 30.7	133.6 ± 32.8 **
HDL cholesterol (mg/dl)	56.8 ± 14.1	55.2 ± 12.6
TG (mg/dl)	137.2 ± 78.1	120.2 ± 57.8
γ GTP (IU/ml)	84.1 ± 115.6	29.8 ± 22.3 ***
Metabolic syndrome (%)	37.8	33
Echocardiographic findings		
EF (%)	69.8 ± 7.5	70.6 ± 6.7
LVDd (mm)	48.0 ± 5.5	45.5 ± 5.4 **
LVMi (g/m ²)	110.0 ± 28.7	102.5 ± 28.1
E/A ratio	0.93 ± 0.28	0.79 ± 0.24 **
DcT (msec)	222 ± 38	225 ± 42

SBP: systolic blood pressure

DBP: diastolic blood pressure

BNP: B-type natriuretic peptide

CTR: cardiothoracic ratio

BMI: body mass index

FPG: fasting plasma glucose

LDL: low density lipoprotein

HDL: high density lipoprotein

TG: triglyceride

γ GTP: gamma-glutamyltransferase

EF: ejection fraction

LVDd: left ventricular end-diastolic diameter

LVMi: left ventricular mass index

DcT: deceleration time

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 drinker vs. non-drinker

治療高血圧209人について、後方視的に臨床指標の性差を調べた (Table 3)。平均年齢は男性が56.8歳、女性は62.3歳で、男性が5.5歳若年であった。収縮期血圧やeGFRは同等であったが、拡張期血圧は男性が高値であった。喫煙率と常習飲酒率はそれぞれ男性は48.2%、64%、女性は9.4%、17.6%と大きな違いがみられた。メタボリックシンドロームの罹患率も男性は42%、女性は20%と男性優位であった。非常習飲酒者105人について性差を比較してみると、平均年齢は男性59.6歳、女性62.3歳となり年齢差は縮小した。しかしメタボリックシンドロームの罹患率は男性において有意に高く、生活習慣の違いやメタボリックシンドロームの高罹患率が、男性の高血圧発症を早めているようである。閉経後の女性の有病率の増加は、

女性におけるエストロゲン/アンドロゲン比の低下¹⁴⁾、交感神経活性の亢進¹⁵⁾などいくつかの生物学的性差の機序も示されている。本邦の国民健康・栄養調査によれば、男女の生活習慣や、心血管系の危険因子の保有には大きな違いがあることがわかる。たとえば、食塩摂取量や喫煙率、BMI、糖尿病罹患率はいずれも男性優位である (Fig. 8)。従って高血圧の性差には、社会的性差の影響も大きいことが示唆される。

V. 随時尿Na測定による推算食塩摂取量の意義

食塩摂取の問題は日本人にとって、非常に重要な課題である。日本食には塩分が多く含まれるため欧米に較べて食塩摂取量が多く、高血圧発症の主要原因となっている。2015年における日本人の平均摂取量は男性11g、女性9.5gである。厚生労働省の摂取目標値は2015年より男性8g未満、女性7g未満に設定され、より厳格なものとなった。但し、この目標値に男女差があることは本来不適切と思われるが、実際の食生活を考慮した現実的な対応とも考えられる。そして減塩指導における問題点の一つに、減塩の必要性は認識していても、味覚は主観的なものであり塩味の感じ方も個人差が大きく、実際には減塩が出来ていないことが挙げられる。また従来は血圧や血糖などの客観的な指標が無く、フィードバックが困難であった。食塩摂取量の評価は食生活に対する質問

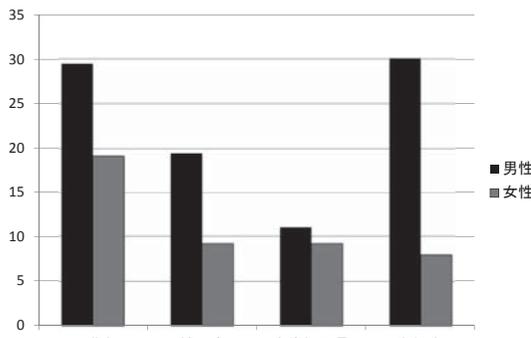


Fig.8. 平成27年 国民健康栄養調査 20歳以上の割合、単位は%。肥満者はBMI 25 kg/m²以上、糖尿病は治療者またはHbA1c (NGSP) 6.5以上。

Table 3. Comparison of clinical characteristics between men and women.

	Women	Men
Number	97	112
Age (years)	62.3 ± 10.9	56.8 ± 10.6 ***
BMI (kg/m ²)	23.7 ± 4.0	25.4 ± 4.4 **
SBP (mmHg)	165.3 ± 14.1	165.6 ± 16.1
DBP (mmHg)	96.7 ± 8.3	100.8 ± 10.8 **
Heart rate (bpm)	72.1 ± 12.4	74.1 ± 12.6
Creatinine (mg/dl)	0.59 ± 0.13	0.82 ± 0.15 ***
eGFR (ml/min/1.73m ²)	82.7 ± 18.9	78.5 ± 15.7
BNP (pg/ml)	39.1 ± 42.1	28.0 ± 33.2 *
Aldosterone (pg/ml)	79.8 ± 39.1	86.5 ± 37.0
Noradrenaline (pg/ml)	387 ± 192	350 ± 190
Renin (ng/ml/h)	0.80 ± 1.06	1.44 ± 1.33 ***

BMI: body mass index

SBP: systolic blood pressure

DBP: diastolic blood pressure

BNP: B-type natriuretic peptide

* p<0.05, ** <0.01, *** <0.001 vs. women

表などがあるが、より正確な数値で算出するには尿中のNa濃度から、一日排泄量を測定し評価する必要があった。すなわち、食塩摂取量とその排泄量が等しいと見做して、尿中排泄量から摂取量を評価するものである。最近はより簡便な随時尿から推算する方法が提唱され、実臨床で用いられるようになり、減塩指導には非常に有用である¹⁶⁾。自験例でも麺類を頻繁に食べる症例では、この随時尿からの評価で食塩摂取量が約15 gだったり、少数の解析だが外来受診日の収縮期血圧と食塩摂取量との間に正の相関を認めている。食塩摂取の過多が血圧上昇を招き、心血管系疾患の発症に繋がることは容易に想像できることであるが、近年論議を呼んでいる。減塩により心血管病の発症・死亡率が減少することは以前の疫学調査で示されている¹⁷⁾。ところが2011年、フィンランドを中心とした研究では、一般住民を尿中Na排泄量で3群に分け7.9年間追跡したところ、尿中Na排泄量が少ない群が心血管疾患の発症がもっとも高く、多い群がもっとも低いという結果となった¹⁸⁾。その後PURE研究においても、3.7年間の追跡で、Na排泄量と心血管イベント発症の関係はJカーブとなり、少ない群でも予後が悪化するという結果であった¹⁹⁾。但し横断的な解析ではNa排泄量と血圧は正の相関を示し、やはり食塩をより多く摂取すれば血圧はより高くなるようである。また同時に尿中K排泄量の評価より、K摂取が増えると血圧は低くなるとの結果も出されている。対象者が比較的若年であり、対象集団によっては食塩摂取量が経済的格差の影響を受けている可能性もあり、予後についての評価は慎重さが求められる。また摂取量が極端に少ないと予後不良であることが本当であれば、食塩には至適摂取量があるかもしれない、今後の研究課題である。

VI. おわりに

高血圧診療を通じて、その人その人において生活習慣と種々の臨床因子やバイオマーカーが、お互いに関連性を持っていることがわかり、それらの評価はいろいろな生命現象の理解に繋がると感じています。同時に生活習慣の改善がいかに困難であるかも実感し、教育や啓蒙さらには公衆衛生

上の政策など予防医学の重要性も痛感しています。医学の進歩は著しく最先端の医療機器や再生医療などが脚光を浴びています。これらは産業や経済活動の発展と連動するので、予防医学も診断技術（ビッグデータやITC）や創薬といった産業と結びついた分野の進展はあるものの、患者指導や啓蒙活動は財政の問題や社会格差の影響か、充分とはいえません。そこで医学や看護学などの入門的要素をたとえば“保健”と呼び、入試問題における配点を高くすると、小児期より健康に対する認識が深まり価値観や行動にも影響し、世の中はかなり違ったものになるかもしれません。便利さやグルメなどの嗜好が見直され、食品、サービス産業なども変わるかもしれません。しかし実際は生活習慣の改善は、楽しみとの調和が必要であり、これを適切に行うことは容易ではありません。如何に正しい情報を得るか、そして嗜好と節制のバランスを適当に保つかが重要であると思います。

この内容は第133回成医会総会（2016年10月7日）にて宿題報告として発表させていただいたものです。このような機会をいただきましたこと、会長の学長松藤千弥先生はじめ、成医会関係各位様、また座長の労を御取りいただきました循環器内科主任教授吉村道博先生に心より深謝申し上げます。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :
本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Ikehara S, Iso H, Wada Y, Tanabe N, Watanabe Y, Kikuchi S, et al. Television viewing time and mortality from stroke and coronary artery disease among Japanese men and women -- the Japan Collaborative Cohort Study. *Circ J*. 2015; 79: 2389-95.
- 2) Miura K, Nagai M, Ohkubo T. Epidemiology of hypertension in Japan: where are we now? *Circ J*. 2013; 77: 2226-31.
- 3) Carretero OA and Oparil S. Essential hypertension Part I: Definition and etiology. *Circulation*. 2000; 101: 329-35.

- 4) Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995; 25: 305-13.
- 5) Seki S, Tsurusaki T, Kasai T, Taniguchi I, Mochizuki S, Yoshimura M. Clinical significance of B-type natriuretic peptide in the assessment of untreated hypertension. *Circ J*. 2008; 72: 770-7.
- 6) Unsimaa P, Tokola H, Ylitalo A, Vuolteenaho O, Ruskoaho H, Risteli J, et al. Plasma B-type natriuretic peptide reflects left ventricular hypertrophy and diastolic function in hypertension. *Int J Cardiol*. 2004; 97: 251-6.
- 7) Nakanishi N, Yoshida H, Nakamura K, Suzuki K, Tatara K. Alcohol consumption and risk for hypertension in middle-aged Japanese men. *J Hypertens*. 2001; 19: 851-5.
- 8) Faller J, Fox IH. Ethanol-induced hyperuricemia; evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med*. 1982; 307: 1598-602.
- 9) Sonoda H, Takase H, Dohi Y, Kimura G. Uric acid levels predict future development of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2011; 33: 352-7.
- 10) Seki S, Oki Y, Tsunoda S, Takemoto T, Koyama T, Yoshimura M. Impact of alcohol intake on the relationships of uric acid with blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Cardiol*. 2016; 68: 447-54.
- 11) Manolio TA, Levy D, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB. Relation of alcohol intake to left ventricular mass: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17: 717-21.
- 12) Crea F, Battipaglia I, Andreotti F. Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 2015; 241: 157-68.
- 13) Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Tadaki S, et al. Gender differences in clinical characteristics, treatment and long-term outcome in patients with stage C/D heart failure in Japan. Report from the CHART-2 study. *Circ J*. 2014; 78: 428-35.
- 14) Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: an age-old debate. *Hypertension*. 2008; 51: 952-9.
- 15) Matsukawa T, Sugiyama Y, Watanabe T, Kobayashi F, Mano T. Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Am J Physiol*. 1998; 275: R1600-4.
- 16) Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H, et al. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J Hum Hypertens*. 2002; 16: 97-103.
- 17) Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*. 2007; 334: 885-8.
- 18) Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, Tikhonoff V, Seidlerová J, Richart T, et al.; European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Fatal and Nonfatal Outcomes, Incidence of Hypertension, and Blood Pressure Changes in Relation to Urinary Sodium Excretion. *JAMA*. 2011; 305: 1777-85.
- 19) O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al.; PURE Investigators. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014; 371: 612-23.