原著 1

高尿酸血症患者に対するレジスタンストレーニングの影響 (パイロット試験)

大山 博司¹⁾ 大山 恵子²⁾ 諸見里 仁¹⁾
高木 宜史³⁾ 田代 優輝³⁾ 大山 高史³⁾
山田 美紀³⁾ 江戸 直樹⁴⁾ 藤森 新⁴⁾

要 約

健常者3名と高尿酸血症患者6名を対象に、有酸素運動、低強度(20RMで10回を3セット)レジスタンストレーニング、高強度(10RMで10回を3セット)レジスタンストレーニングの3段階の運動を実施して血清尿酸値への影響を検討した。健常者、高尿酸血症患者とも有酸素運動では血清尿酸値は変化しなかったが、高尿酸血症患者では低強度、高強度いずれのレジスタンストレーニングでも運動翌日に血清尿酸値の有意な上昇がみられ、高強度レジスタンストレーニングでは運動直後にも血清尿酸値の有意な上昇が観察された。レジスタンストレーニングは解糖系をエネルギー源とする嫌気性運動筋である速筋を使用するトレーニングであり、運動直後の血清尿酸値の上昇には筋肉活動によって生成された乳酸による尿酸排泄障害が関与する可能性が疑われた。また、有意差はついていないが、健常者、高尿酸血症患者いずれにおいても運動翌日に血清CK値が運動前の数倍上昇しており、運動翌日の血清尿酸値の上昇には筋線維の断裂・破壊などに伴う、筋肉内に含まれているプリンヌクレオチドの溶出の影響も可能性として挙げることができるかもしれない。レジスタンストレーニングは強度によっては血清尿酸値上昇をもたらす可能性があり、その機序に関し

ては今後さらなる検討が必要と考えられた。レジスタンストレーニングはインスリン感受性やHDLコレステロールを上昇させる効果や筋肉量の増加、基礎代謝の亢進などにより生活習慣病の予防に有効なことが報告されており、痛風・高尿酸血症患者に運動を実施する場合は、痛風関節炎の有無や尿酸値の推移に注意しながら有酸素運動と無理のない程度の低強度レジスタンストレーニングを組み合わせた運動を推奨することが望ましいと考えられた。

緒 言

痛風・高尿酸血症の治療ガイドラインでは、有酸素運動は血清尿酸値に影響せず、体脂肪の減少に伴ってインスリン抵抗性が改善し、血圧の低下、トリグリセライド値の低下、HDLコレステロール値の上昇、耐糖能の改善など高尿酸血症患者に合併しやすいメタボリックシンドロームの種々の病態を改善させるとしている。一方、過度な運動や無酸素運動は血清尿酸値の上昇を招くため避けるべきとしている¹⁾。ごく軽いジョギングに相当する30% VO₂max強度の運動では血清尿酸値の上昇は認められないが²⁾、有酸素運動といわれているマラソンによる血清尿酸値への影響は一定しない^{3,4)}。最近、肥満や耐糖能の改善を目的とした場

受付：2015年8月24日、受理：2016年7月1日

1) 両国東口クリニック

2) つばさクリニック

3) メディカルフィットネスティーズエナジー

4) 帝京大学医学部内科

キーワード：高尿酸血症、有酸素運動、レジスタンストレーニング

連絡先：大山 博司 〒130-0026 東京都墨田区両国3-21-1 グレイスビル両国8階 両国東口クリニック

Hiroshi Ooyama, Hitoshi Moromizato

Keiko Ooyama

Norifumi Takagi, Yuki Tashiro, Takashi Ooyama,
Miki Yamada

Naoki Edo, Shin Fujimori

合、レジスタンストレーニングの有効性や安全性が評価され、特に有酸素運動とレジスタンストレーニングの併用が最も効果的であることが報告されている⁵⁾。レジスタンストレーニングとは文字通り、局所あるいは全身の筋群に負荷(抵抗)を与えるトレーニング手段で、骨格筋量の増大や筋力アップなど骨格筋機能の向上が期待できる。そのため、臨床現場においても高尿酸血症患者がレジスタンストレーニングを実施することや希望することが多くなってきている。しかし、レジスタンストレーニングの血清尿酸値への影響についての検討は少なく、高尿酸血症患者にレジスタンストレーニングを実施した場合の血清尿酸値への影響についての検討はわれわれの調べた範囲では皆無である。今回、健常者と高尿酸血症患者を対象に、3段階の運動負荷をかけ血清尿酸値への影響を観察した。

対 象

対象は全員男性で健常者3名、高尿酸血症患者6名である。年齢は、健常者 35.7 ± 5.9 歳、高尿酸血症患者 41.5 ± 12.2 歳、血清尿酸値は、健常者 5.8 ± 0.4 mg/dL、高尿酸血症患者 7.7 ± 0.5 mg/dLであり、

その他の検査項目は全て正常範囲内であり両群間で差はなかった(表1)。両群における運動経験については、日常全く運動を行わない者からスポーツトレーナーまでを含んでいるが、両群間においてほぼ均等になるように配慮した。

方 法

対象に対して各々有酸素運動とレジスタンストレーニングを実施し、レジスタンストレーニングは低強度と高強度の2段階の運動強度でトレーニングを実施した。運動強度の決定にはRM (Repetition Maximum) 法を使用した⁶⁾。これはある重量に対して、それを何回繰り返すことができるかその回数を示すもので、1RMは適切なフォームで1回だけできる重さであり、その運動筋の最大筋力にあたる。糖尿病に対する運動療法では、最大筋力の40～60%の強度が適切と考えられ、これをRM法に換算すると16～24RMになる⁶⁾。今回低強度レジスタンストレーニングでは20RM、高強度レジスタンストレーニングでは10RMの強度を設定した。

有酸素運動は、最大心拍数を $220 - \text{年齢}$ で推

表1 対象者背景

	健常者 (n=3)	高尿酸血症患者 (n=6)	P 値
年齢 (歳)	35.7 ± 5.9	41.5 ± 8.3	0.300
白血球数 (/ μ l)	$7,647 \pm 1,894$	$6,533 \pm 1,357$	0.381
赤血球数 ($\times 104/\mu$ l)	492.7 ± 20.3	486.3 ± 26.6	0.905
Hb (g/dL)	15.5 ± 0.9	15.2 ± 0.5	1.000
Ht (%)	46.6 ± 2.5	45.1 ± 2.1	0.300
血小板数 ($\times 104/\mu$ l)	25.6 ± 1.8	25.5 ± 3.7	1.000
AST (IU/l)	19.3 ± 4.2	23.5 ± 8.1	0.515
ALT (IU/l)	24.7 ± 12.4	29.0 ± 23.6	1.000
γ GTP (IU/l)	31.3 ± 12.3	32.2 ± 11.1	1.000
BUN (mg/dl)	14.7 ± 6.5	13.9 ± 3.2	0.714
クレアチニン (mg/dl)	0.76 ± 0.13	0.81 ± 0.06	0.714
尿酸 (mg/dl)	5.8 ± 0.4	7.7 ± 0.5	<0.05
CK (IU/l)	178.3 ± 71.7	149.2 ± 40.5	0.548
血糖 (mg/dl)	97.0 ± 7.5	86.7 ± 9.4	0.154

定し、最大心拍数の70～80%までの範囲で45分間(エアロバイク15分間、ウォーキング15分間、ジョギング15分間)実施した。低強度運動である20RMのレジスタンストレーニングはバランスボールスクワット、スクワット、シングルレッグスクワット、ベンチプレス、プルダウン、デットリフト、クランチ各々10回3セットをセット間50秒で行い(本来20回行うものを半減して10回とした)、高強度運動である10RMのレジスタンストレーニングは低強度運動と同じ内容でウェイトにより強度を調節して行った。運動直前、運動直後と運動翌日(運動終了約17時間後)に採血して肝機能(AST, ALT)、腎機能(クレアチニン)、筋肉代謝(CK)、血清尿酸値などについて運動の影響を比較検討した。3段階の運動実施間隔は1週間以上とした。本研究の計画と実施に関しては研究の目的および方法を対象者全員に説明し、同意を得た。数値は平均値±標準偏差で記載し、対象間のパラメーター比較にはMann-Whitney U検定を用い、運動前後の検査値の比較はWilcoxon符

号付順位と検定を用いて統計処理を行った。統計学的有意差判定の基準は5%とした。

結 果

健常者においては有酸素運動、レジスタンストレーニングいずれの運動においても肝機能、腎機能に有意な変化はみられなかった(表2)。しかし、有意な変化ではないが高強度のレジスタンストレーニングでは運動翌日にCKが 141.0 ± 43.3 IU/Lから 493.3 ± 208.1 IU/Lへ、血清尿酸値も 5.8 ± 0.4 mg/dLから 6.6 ± 0.6 mg/dLへ上昇する傾向にあった(表2)。一方、高尿酸血症患者では肝機能と腎機能については健常者と同様に運動直後も運動翌日も有意な変化を示さなかったが、CKは有酸素運動の運動直後と低強度のレジスタンストレーニング直後で有意な上昇を認め、有意差は認めないが低強度レジスタンストレーニングでは 129.8 ± 27.5 IU/Lから 661.7 ± 1067.4 IU/Lへ、高強度レジスタンストレーニングでは 135.7 ± 37.8 IU/Lから 584.3 ± 742.5 IU/Lへいずれにおいても運動翌日に

表2. 健常者の運動前後の変化 (n=3)

		AST (IU/l)	ALT (IU/l)	クレアチニン (mg/dl)	CK (IU/l)	尿酸 (mg/dl)
有 酸 素 運 動	運動前	18.3 ± 4.2	23.0 ± 12.1	0.75 ± 0.14	146.0 ± 41.3	5.4 ± 0.3
	運動後	18.3 ± 2.5	23.3 ± 11.8	0.81 ± 0.10	161.3 ± 47.4	5.7 ± 0.3
	運動翌日	20.3 ± 4.9	24.7 ± 12.4	0.79 ± 0.15	179.3 ± 42.1	5.7 ± 0.1
	P値前:後	1.00	1.00	0.25	0.25	0.25
	前:翌日	0.25	0.17	0.17	0.25	0.75
低 強 度 R T	運動前	20.7 ± 4.0	26.7 ± 15.0	0.79 ± 0.13	247.3 ± 131.3	6.2 ± 0.7
	運動後	20.0 ± 2.0	26.3 ± 14.5	0.79 ± 0.14	263.0 ± 154.2	6.3 ± 0.8
	運動翌日	24.7 ± 7.6	25.7 ± 12.4	0.75 ± 0.11	492.3 ± 345.3	5.8 ± 0.1
	P値前:後	1.00	1.00	1.00	0.50	0.37
	前:翌日	0.50	1.00	0.25	0.50	1.00
高 強 度 R T	運動前	19.0 ± 3.6	24.0 ± 9.5	0.74 ± 0.12	141.0 ± 43.3	5.8 ± 0.4
	運動後	20.7 ± 1.5	24.7 ± 9.3	0.83 ± 0.22	171.3 ± 49.4	6.4 ± 0.3
	運動翌日	25.7 ± 4.0	25.3 ± 10.4	0.78 ± 0.14	493.3 ± 208.1	6.6 ± 0.6
	P値前:後	0.59	1.00	0.25	0.25	0.25
	前:翌日	0.25	0.50	0.25	0.25	0.25

数倍上昇する傾向が認められた(表3)。また、高尿酸血症患者の血清尿酸値は有酸素運動では有意な変化がみられなかったが、低強度レジスタンストレーニングでは運動直前の $7.5 \pm 0.6 \text{ mg/dL}$ が運動翌日には $8.1 \pm 0.6 \text{ mg/dL}$ と有意に増加していた。

さらに、高強度レジスタンストレーニングでは運動直前の $7.9 \pm 0.5 \text{ mg/dL}$ が運動直後では有意ではないが $8.4 \pm 1.0 \text{ mg/dL}$ に増加する傾向があり、運動翌日には $8.4 \pm 0.7 \text{ mg/dL}$ と有意に上昇していた。(表3)(図1)。

表3. 高尿酸血症患者の運動前後の変化 (n=6)

		AST (IU/l)	ALT (IU/l)	クレアチニン (mg/dl)	CK (IU/l)	尿酸 (mg/dl)
有酸素運動	運動前	24.5 ± 8.9	30.8 ± 24.4	0.79 ± 0.08	181.8 ± 77.2	7.6 ± 0.9
	運動後	25.3 ± 7.7	31.2 ± 22.6	0.83 ± 0.09	198.7 ± 76.7	7.9 ± 0.9
	運動翌日	24.2 ± 7.9	30.3 ± 21.7	0.79 ± 0.09	210.0 ± 71.2	8.0 ± 1.0
	P値前:後	0.27	0.67	0.14	<0.05 (0.03)	0.22
	前:翌日	0.85	1.00	0.89	0.44	0.28
低強度RT	運動前	22.5 ± 6.7	27.7 ± 21.8	0.83 ± 0.09	129.8 ± 27.5	7.5 ± 0.6
	運動後	21.8 ± 6.7	27.8 ± 22.1	0.83 ± 0.04	142.3 ± 28.1	7.7 ± 0.6
	運動翌日	32.3 ± 16.6	30.2 ± 21.0	0.80 ± 0.07	661.7 ± 1067.4	8.1 ± 0.6
	P値前:後	0.82	0.85	0.84	<0.05 (0.03)	0.44
	前:翌日	0.07	0.17	0.18	0.06	<0.05 (0.04)
高強度RT	運動前	23.7 ± 8.9	28.7 ± 25.3	0.82 ± 0.05	135.7 ± 37.8	7.9 ± 0.5
	運動後	24.2 ± 8.2	29.0 ± 23.7	0.86 ± 0.04	143.0 ± 43.8	8.4 ± 1.0
	運動翌日	31.7 ± 13.6	31.0 ± 25.7	0.82 ± 0.08	584.3 ± 742.5	8.4 ± 0.7
	P値前:後	0.79	0.71	0.12	0.31	0.25
	前:翌日	0.14	0.17	1.00	0.06	<0.05 (0.04)

図1 高尿酸血症患者におけるレジスタンストレーニングによる血清尿酸値の変化 (n=6)

考 察

レジスタンストレーニングと血清尿酸値の関係について、ごく最近2型糖尿病患者で検討されている⁷⁾。2型糖尿病患者に運動強度12RMのレジスタンストレーニングを週に3回、12週にわたって実施したところ、トレーニング実施群では非実施群と比較して筋力が著明に増強し、血清尿酸値は有意に増加したと報告されている⁷⁾。血清尿酸値は低すぎても高すぎても筋肉量低下ないし筋力低下と関連するといわれ^{8,9)}、5.5~6.5mg/dLの正常範囲内の検討ではあるが血清尿酸値は筋力ないし筋肉量と正の相関を認めるとの報告もあり¹⁰⁾、12週にわたって継続したレジスタンストレーニング後の血清尿酸値の増加はトレーニングによって筋肉量が増大したことを反映しているとも考えることもできる。この検討は長期的なレジスタンストレーニングと血清尿酸値との関係をみたものであり、レジスタンストレーニング自体の血清尿酸値への影響について高尿酸血症患者を対象に検討した報告はわれわれが調べた範囲では皆無である。

今回の検討では、健常者と高尿酸血症患者はいずれにおいても有酸素運動では血清尿酸値の有意な上昇はみられなかったが、高尿酸血症患者においては高強度レジスタンストレーニングで運動直後と運動翌日に、低強度レジスタンストレーニングでは運動翌日に血清尿酸値が上昇しやすい結果であった。運動による血清尿酸値の上昇機序については、プリンヌクレオチドの分解亢進による尿酸産生過剰と、乳酸増加による尿中尿酸排泄阻害ないしは腎でのGFR低下による尿酸排泄低下などが関与していると考えられている³⁾。今回の検討では血清クレアチニンに変動がないことから腎機能の影響は少ないと考えられる。骨格筋には遅筋(赤筋)と速筋(白筋)が区別され、遅筋はパワーは小さいが持久性が高く疲労しにくく、速筋はパワーは高いが持久性が低く疲労しやすいといわれている¹¹⁾。遅筋はミトコンドリアが豊富で酸素をエネルギーにできるため、有酸素運動は遅筋が関与する。

しかし、有酸素運動ではレジスタンストレーニングに比べて筋肉の持久力アップは期待できるが筋肉量の増大は期待できにくい¹²⁾。一方、速筋はミトコンドリアが少なく活動エネルギーはブドウ糖燃焼による解糖系に依存しているため、速筋の活動は乳酸が蓄積しやすい嫌気性運動であるが、筋肉量の増大が期待できる¹²⁾。腎臓近位尿細管の管腔側に発現している尿酸トランスポーター(URAT1)は乳酸やニコチン酸などの有機酸との交換輸送によって尿酸の再吸収を担っている。レジスタンストレーニングは主として速筋を鍛える運動であり、運動強度によっては大量の乳酸が発生してURAT1を活性化することで、腎臓での尿酸再吸収を亢進させて血清尿酸値の増加をもたらす可能性がある。推測の域を出ないが、高尿酸血症患者での高強度レジスタンストレーニング直後の血清尿酸値上昇傾向は嫌氣的運動の結果発生した乳酸による尿酸排泄低下が関与している可能性がある。しかし、嫌氣的運動による乳酸の増加は1~1.5時間程度といわれており、運動17時間後の血清尿酸値の上昇は別の機序を考える必要がある。

運動強度8~12RMのレジスタンストレーニングを行うと使用した筋線維が部分的に断裂・破壊され、断裂された筋線維が回復期を経て断裂前よりも少しだけ太い筋線維へと修復される¹²⁾。これが繰り返されることで筋線維は太くなり筋肉全体のサイズが大きくなって筋肉量の増大につながると考えられている¹²⁾。今回の検討では、有意な変化とはいえないが、レジスタンストレーニングでは健常者、高尿酸血症患者のいずれにおいても血清CK値が運動翌日に運動前に比べて数倍上昇しており、微細な筋線維の断裂・破壊が起こっていると推察される(表2,3)。筋線維の断裂・破壊によって筋肉内に含まれているプリンヌクレオチドが細胞外に溶出して分解され、血清尿酸値の上昇をもたらしている可能性がある。細胞破壊に関連する血清尿酸値の上昇は骨髓増殖性疾患治療時の腫瘍崩壊症候群が有名であるが、筋肉傷害でも同様なことが起こっても

不思議ではない。これまでに血清CK値と血清尿酸値の関係については検討されておらず、再検討してみても良い課題と考えられる。腫瘍崩壊症候群では急性尿酸性腎症が主因と考えられる腎障害をきたすほどの大量の尿酸が産生されるが、レジスタンストレーニングによる筋肉傷害がもたらす血清尿酸値への影響は0.5～0.8mg/dL程度と思われる。この程度の血清尿酸値の変動は健常者では問題とならないが、高尿酸血症患者においては血清尿酸値の急激な変動は痛風関節炎の誘発につながる可能性があり、高強度のレジスタンストレーニングは未治療の痛風・高尿酸血症患者には推奨すべきではないと考えられる。ガイドラインは痛風・高尿酸血症患者に対して有酸素運動を推奨しているが¹⁾、有酸素運動はウォーキングやジョギングなど下肢中心の運動であり、母趾MTP関節をはじめとして下肢関節に痛風関節炎を発症しやすい痛風・高尿酸血症患者においては推奨を躊躇する場合もある。さらに痛風・高尿酸血症患者では肥満を併発することも多く、歩行により足や膝の痛みなどを訴えることも多い。一方でレジスタンストレーニングは、下肢に不安を感じる場合には上肢や体幹を中心に実施することができる。レジスタンストレーニングはインスリン感受性やHDLコレステロールを上昇させる効果や筋肉量の増加、基礎代謝の亢進などにより生活習慣病の予防に有効なことが報告されており²⁾、痛風・高尿酸血症患者に運動を実施する場合は、痛風関節炎の有無や尿酸値の推移に注意しながら有酸素運動と、無理のない程度の低強度レジスタンストレーニングを組み合わせた運動を推奨することが望ましいと考えられた。

著者のCOI開示

本論文に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文 献

1) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン改定委

員会編：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン (第2版), 2010, メディカルレビュー社

- 2) 伊藤 朗, 三上俊夫, 丹 信介 他：各種運動時の血清尿酸値の動態. 尿酸8：38-45, 1984
- 3) 栖田道雄：スポーツと尿酸, 高尿酸血症と痛風14：55-58, 2006
- 4) 橋詰直孝, 小林修平, 井上喜久子, 他：長距離・マラソンランナーの血清尿酸値の動態と意義. プリン・ピリミジン代謝16：93-98, 1992
- 5) Church TS, Blair SN, Cocroham S, et al. : Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. JAMA 304: 2253-2262, 2010
- 6) Williams MA, Haskell WL, Ades PA, et al. : Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update. Circulation 116: 572-584, 2007
- 7) Sousa MS, Saavedra FJ, Neto GR, et al. : Resistance training in type2 diabetic patients improves uric acid levels. J Hum Kinet 43: 17-24, 2014
- 8) Beavers KM, Beavers DP, Serra MC, et al. : Low relative skeletal muscle mass indicative of sarcopenia is associated with elevation in serum uric acid levels: findings from NHANES III. J Nutr Health Aging 13: 177-182, 2009
- 9) Huang C, Niu K, Kobayashi Y, et al. : An inverted J-shaped association of serum uric acid with muscle strength among Japanese adult men: a cross-sectional study. BMC Musculoskeletal Disorders 2013; 14:258. Doi: 10.1186/1471-2474-14-258.
- 10) 栗山 哲, 中野知子, 丸山之雄, 他：血清尿酸値と筋力・筋肉量の関連性. 日腎会誌56：1260-1269, 2014
- 11) 石原昭彦：運動神経と筋力の多様性. 筋力をデザインする. 吉岡利忠, 石井直方, 後藤勝

正 編. 杏林書院, pp33-49, 2003

- 12) Hather BM, Tesch PA, Buchana P, et al :
Influence of eccentric actions on skeletal muscle
adaptations to resistance training. *Acta Physiol
Scand* 143: 177-185, 1991

Effects of resistance training on serum uric acid level of hyperuricemic patients (pilot study)

Hiroshi Ooyama¹⁾ Keiko Ooyama²⁾
Hitoshi Moromizato¹⁾ Norifumi Takagi³⁾
Yuki Tashiro³⁾ Takashi Ooyama³⁾
Miki Yamada³⁾ Naoki Edo⁴⁾ Shin Fujimori⁴⁾

The effects of aerobic exercise, low-intensity resistance training (3 sets of 10 repetitions at 20RM: repetition maximum), and high-intensity resistance training (3 sets of 10 repetitions at 10RM) on the serum uric acid level of 3 healthy control subjects and 6 hyperuricemic subjects were examined. Aerobic exercise did not significantly change the serum uric acid levels of either subject groups. However, a significant increase of the serum uric acid level was observed in hyperuricemic subjects with low and high-intensity resistance training on the next day. Also, a significant increase of the serum uric acid level was observed in those subjects immediately after the high-intensity resistance training. Resistance training mainly strengthens fast-twitch muscles that show anaerobic metabolism depending on the glycolytic system. Therefore, there is a possibility that the inhibited excretion of uric acid in urine by lactate derived from muscle contraction increased the serum uric acid level immediately after resistance

training. Also, there was no significant difference, but an increased serum CK level in both healthy and hyperuricemic subjects was observed on the next day. One of the possibilities that degradation of purine ribonucleotides leaked from muscle subjected to mechanical stress affects the increased serum uric acid level. There is a possibility that resistance training increases serum uric acid depending on the exercise intensity, and further research on the mechanism is needed. It was reported that resistance training is effective for the prevention of lifestyle-related disease through improved insulin sensitivity, elevated serum HDL cholesterol level, increased muscle mass, and accelerated basal metabolic rate. For patients with gout or hyperuricemia, the combination of aerobic exercise and reasonably low-intensity resistance training is recommended while checking whether they have a history of gouty arthritis and monitoring their uric acid level.

1) Department of Internal Medicine, Ryogoku East Gate Clinic

2) Department of Renal Disease, Tsubasa Clinic

3) Medical Fitness T's Energy

4) Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

Key words: hyperuricemia, aerobic exercise, resistance training