

血清尿酸値と筋力・筋肉量の関連性

—大規模観察研究からの新たな知見—

栗山 哲^{*1,2} 中野知子^{*2} 丸山之雄^{*1} 菅野直希^{*1}
高根紘希^{*1} 末次靖子^{*1} 高橋康人^{*1} 小林千紗^{*1}
西尾信一郎^{*1} 高橋大輔^{*1} 木戸口 慧^{*1} 市田公美^{*3}
大野岩男^{*4} 細谷龍男^{*5} 横尾 隆^{*1}

Relationship between serum uric acid levels and muscle strength/volume :
a new insight from a large-scale survey

Satoru KURIYAMA^{*1,2}, Tomoko NAKANO^{*2}, Yukio MARUYAMA^{*1}, Naoki SUGANO^{*1}, Koki TAKANE^{*1},
Yasuko SUETSUGU^{*1}, Yasuhito TAKAHASHI^{*1}, Chisa KOBAYASHI^{*1}, Shinichiro NISHIO^{*1}, Daisuke TAKAHASHI^{*1},
Satoshi KIDOGUCHI^{*1}, Kimiyoshi ICHIDA^{*3}, Iwao OHNO^{*4}, Tatsuo HOSOYA^{*5}, and Takashi YOKOO^{*1}

^{*1}Division of Nephrology & Hypertension, Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine,
^{*2}Tokyo Taxation Office Clinic & Health Management Center, ^{*3}Tokyo University of Pharmacy & Life Science, School of
Pharmacy, ^{*4}Department of General Medicine, Department of Internal Medicine, ^{*5}Department of Pathophysiology &
Therapy in Chronic Kidney Disease, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

要 旨

目 的 : 血清尿酸(UA)値は、肝臓や腸管などで産生され腎排泄能などの調節を受けている。しかし、骨格筋による生理学的産生調節系はあまり知られていない。そこで、本研究は UA 値と筋力・筋肉量の関連性に注目し検討した。

対象と方法 : 定期健康診断を受診し解析基準を充たした 14,333 名(平均年齢 41.2 歳)を対象とした。筋力の指標として、左右の握力の平均値を用いた。筋肉量は、バイオインピーダンス法に基づき体組成計で除脂肪量を求め、骨推定量を引いたものとした。また、UA 値を四分位に層別、血圧は二分位に層別して諸因子の関与度を観察した。

結果および考察 : 1) UA 値を目的変数にした重回帰分析では、BMI、BUN、中性脂肪、筋力、性別、年齢、AST などが説明変数として相関した。2) 重回帰係数 t 値で評価すると、筋力は UA 値 5.5~6.5 mg/dL の範囲で、血清クレアチニン(Cr)値、筋力、BMI、拡張期血圧(DBP)のいずれよりも大であった。3) UA 値を四分位にした比較では、筋力、筋肉量、Cr 値、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧(DBP)などにおいて高 UA 値群で高値であった。4) DBP の二分位にした比較では、BMI、筋力、筋肉量、UA 値、Cr 値などが DBP 高値群で大であった。以上から、UA 値と筋力・筋肉量は正相関するが、特にその関連性が正常値近傍では Cr 値より強いことから、筋力、筋肉量が UA 値の生理学的調節系における規定因子の一つである可能性が示唆された。

結 論 : 骨格筋からの UA 産生は、血中 UA 値の規定因子の一つである可能性が示唆された。

Key words : 尿酸, 筋力, 筋肉量, 高血圧, 腎機能

^{*1} 東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科 ^{*2} 東京国税局診療所・健康管理センター ^{*3} 東京薬科大学病態生理学

^{*4} 東京慈恵会医科大学総合診療内科 ^{*5} 同 慢性腎臓病病態治療学

(平成 26 年 9 月 16 日受理)

Aim : Serum uric acid (UA) concentration is regulated by its production in the liver and/or intestine and its rate of excretion from the kidneys. However, little is known about skeletal muscle involvement in determining the physiological UA level. The present trial explores whether muscle strength and/or muscle volume is associated with UA levels.

Material & Methods : Muscle strength was evaluated in terms of grasping power calculated as an average of right and left hand measurements in relation to other parameters in 14,333 subjects (median age ; 41.2 years), who were recruited to the study. Skeletal muscle volume was calculated based on the bioimpedance method by subtracting estimated fat volume plus estimated bone weight from the total body weight.

Results : 1) Multiple regression analyses to explain the association with UA levels (dependent variable) revealed that BMI, BUN, triglyceride, muscle strength, AST, age and sex are independent variables. 2) Higher UA levels (assessed as 4 UA quartiles) are associated with higher muscle volume, muscle strength, BMI, DBP, and serum creatinine (Cr) concentration. 3) Greater DBP (assessed as 2 UA categories) was associated with higher BMI, muscle strength, muscle volume, UA levels and serum Cr concentration. 4) Regression coefficient "t" for muscle strength was the largest among the other parameters including serum Cr concentration in the UA level ranging from 5.5 to 6.5 mg/dL.

Conclusion : There was an association between muscle strength/volume and UA levels in the near physiological UA range, suggesting that the circulating UA levels can be, at least in part, controlled by its production in the skeletal muscles.

Jpn J Nephrol 2014 ; 56 : 1260-1269.

Key words : uric acid, muscle volume, muscle strength, hypertension, renal function

背 景

高尿酸血症が心血管疾患のリスク因子である可能性は19世紀の古くから示唆されていた¹⁾。その後、近年に至るまで高尿酸血症や高血圧の疫学的研究は多く報告され、その可能性は肯定されてきた^{2~5)}。一方、それらの成績は多くが観察研究であるため、高尿酸血症が真の生命予後規定因子か否かに関してはいまだに議論が存続する。事実、American Heart Association (米国心臓学会) や Joint National Committee (米国合同委員会) においては、高尿酸血症は心血管疾患の真のリスクとはみなされていない^{6,7)}。一方、最近は疫学的研究の集積に加えて、小規模ではあるが前向き研究もなされ、高尿酸血症が心血管系合併症のリスクであるとの報告がみられる⁸⁾。

血清尿酸(UA)値はUA産生酵素である xanthine oxidase (XO) の豊富な肝臓や腸管などで産生され、腎排泄能の調節を受けて決定される。筋肉の主たる生理機能は運動機能であるが、それにとどまらず、糖代謝、UA代謝などの代謝制御面でも重要な作用を持つ。筋肉はATPが豊富で代謝が盛んな生体内最大の臓器であり、肝臓や腸管ほどXOが豊富でないもののUA産生に関与している。事実、日常生活の身体活動とUA値には正相関があること、また、嫌気性代謝を惹起する過度のスポーツは痛風発作を誘発すること、などが知られている。一方、UAは酸化ストレスに対しラディカル・スカベンジャーとして心血管に対して保護

的な作用を有する。すなわち、体内に存在する化学物質としてのUAはビタミンCよりもはるかに強力な抗酸化物質であり、ヒト血清中の抗酸化物質全体の約半分を占め、大きな生理的意義を持つとされる。このように、嫌気的運動ストレス時にUAは抗酸化物質として心血管組織保護的に作用している^{9,10)}。興味深いことに、近年、スポーツの重要性や筋力が生命予後に関連しているとする研究が集積され、それらの成績は強い筋肉と良好な生命予後との関連を示唆するものが大多数である^{11~21)}。これらの研究から、日常生活での好気性代謝の範囲にとどまる身体活動においても、筋肉活動は循環血中のUA値の既定因子である可能性が考えられる。しかし、現在までにこの仮定的推論を検討した臨床的アプローチはほとんどなく、詳細は不明のままである。

以上の背景から、筋肉によるUA産生が循環血中でのUA値規定因子である可能性を探ることは興味深いテーマと思われる。本研究は、大規模な定期健診で得られた筋力と筋肉量に注目し、UA値とその血中濃度規定因子としての筋力・筋肉量の関連性に焦点を当て、疫学的解析を試みた。

対象と方法

1. 対 象

東京慈恵会医科大学関連施設、国税局診療所・健康管理センターで定期健康診断を受診した東京近郊に在住の

Table 1. Patient characteristics

	All	Male	Female
N	14,333	11,733	2,600
Age (y)	41.2±10.5	42.4±10.3	35.6±9.6*
BMI (kg/m ²)	23.1±3.5	23.5±3.4	21.3±3.4*
Body fat ratio (%)	22.6±6.0	21.8±5.5	26.8±6.9*
Muscle volume (kg)	48.5±7.2	50.5±5.7	37.4±3.6*
Muscle strength (kg)	38.5±8.4	41.3±6.1	25.9±4.6*
SBP (mmHg)	121.2±15.7	123.2±15.4	112.2±13.5*
DBP (mmHg)	76.2±11.0	77.6±10.7	69.6±9.6*
AST (IU/L)	23.7±10.6	24.6±11.1	19.5±6.1*
ALT (IU/L)	26.0±19.8	28.3±20.7	15.9±10.2*
γ-GTP (IU/L)	43.9±41.7	49.0±43.8	21.0±16.8*
TC (mg/dL)	199.1±34.1	201.1±34.2	190.4±32.2*
TG (mg/dL)	111.2±82.5	120.8±86.3	67.8±40.5*
HDL-C (mg/dL)	62.4±15.5	60.1±14.6	72.6±15.1*
LDL-C (mg/dL)	119.0±30.8	121.6±30.8	107.0±28.1*
BUN (mg/dL)	13.1±3.2	13.4±3.2	11.7±2.9*
Cr (mg/dL)	0.77±0.15	0.81±0.13	0.58±0.10*
UA (mg/dL)	5.7±1.4	6.1±1.2	4.3±0.9*
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	89.0±18.8	87.0±17.2	97.8±22.9*
BG (mg/dL)	97.0±17.7	98.4±18.4	90.5±12.0*
HbA1c(JDS) (%)	5.0±0.6	5.1±0.6	4.9±0.4*

*p<0.01 compared to the corresponding value of the male mean±SD

BMI : body mass index, SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, TC : total cholesterol, TG : triglyceride, HDL-C : HDL-cholesterol, LDL-C : LDL-cholesterol, BUN : blood urea nitrogen, Cr : serum creatinine concentration, UA : serum uric acid concentration, eGFR : estimated glomerular filtration rate, BG : blood glucose

15,271名を解析対象の候補として登録した。これらの健診対象者のなかには尿酸降下薬内服者も含まれていたが、本研究が主としてUA値を目的変数とした解析であるため、それらは対象から除外した。なお、降圧薬、糖尿病薬、脂質異常症に対する投薬を受けている者は解析対象として採用した。また、トライアスロンやフルマラソンなどのUA値に影響すると思われる過度の筋力を使うスポーツを常習的に行っていると申告した者は除外した。検査成績の除外基準は、UA値に関しては2 mg/dL以下と10 mg/dL以上を、Cr値に関しては2 mg/dL以上を、それぞれ対象から除外した。その結果、最終的な解析対象者は、14,333名(18~65歳;平均年齢41.2歳,女性2,600名(18%))であった。

なお、本疫学研究のプロトコールは、東京慈恵会医科大学に設置された臨床研究倫理規程審査(倫理委員会, IRB)に提出され、文部科学省および厚生労働省の定める「疫学的研究に関する倫理指針(平成20年12月改訂)」を遵守しているかが審議され承認された(#25-203(7338), 2013年)。

2. 検討項目

筋力・筋肉量測定法としては、左右の握力の平均値、筋

肉量はバイオインピーダンス(BIA)法に基づいた体組成計(DC-250, タニタ(株)製)を用い、体脂肪率から除脂肪量を求め、骨推定量を引いたものとした。BIA法により求めた筋肉量は、二重エネルギーX線吸収(DXA)法により得られる筋肉量との間にきわめて高い相関係数を認めることから[r=0.96(男性), r=0.90(女性)], 全身筋肉量を表わすとされている²²⁾。

筋力・筋肉量に加え、年齢, BMI, 血圧[収縮期(SBP), 拡張期(DBP)], 血清クレアチニン(Cr)値, 尿素窒素(BUN), 推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate : eGFR), 肝機能, HbA1c, 血糖(BG), 脂質, などを加えた項目を説明変数(independent variable)とした。

3. 統計解析法

統計手法は、UA値を目的変数(dependent variable)として重回帰分析や単回帰分析など適宜用いた。各群間比較には、パラメトリックな分布項目は一元配置ANOVAを、ノンパラメトリックな分布項目はKruskal-Wallis法を用いた。そして、その結果で有意差が得られた場合の各群間の多重比較はMann-Whitney法やScheffe法を適宜用いた。

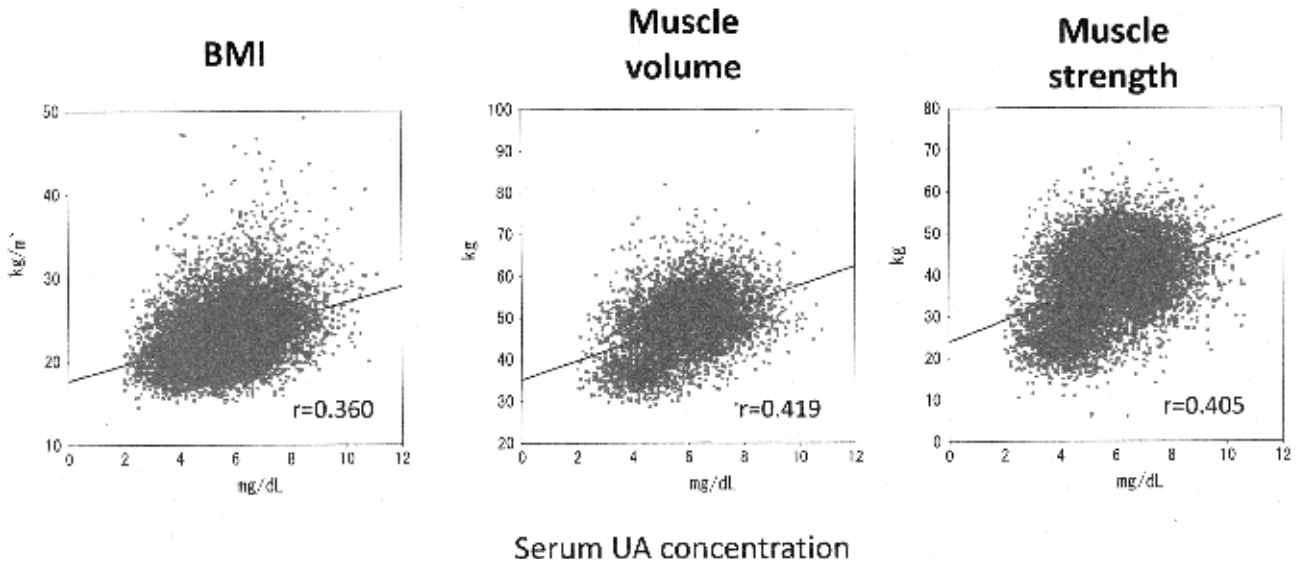


Fig. 1. Single regression analysis of UA and muscle-related parameters

BMI : body mass index

The UA level is significantly correlated with each of these three parameters ($p < 0.001$).

Table 2. Multiple regression analyses on the independent variables (UA as a dependent variable)

Variable	β	SE(β)	std β	t	p
Sex	-1.2192	0.03563	-0.2751	34.2141	<0.0001
BMI	0.05759	0.00298	0.1595	19.3163	<0.0001
TG	0.25940	0.01849	0.1165	14.0323	<0.0001
γ -GTP	0.22393	0.01608	0.1157	13.9255	<0.0001
BUN	0.03710	0.00290	0.1064	12.7915	<0.0001
AST	0.24167	0.03313	0.0609	7.2938	<0.0001
Age	-0.0046	0.00094	-0.0414	4.9501	<0.0001
Muscle strength	0.00411	0.00155	0.0221	2.6461	0.00815

BMI : body mass index, TG : tryglyceride, BUN : blood urea nitrogen, AST : aspartate aminotransferase

Table 3. Multiple regression analyses on the independent variables of males and females (UA as a dependent variable)

Male			Female		
Variable	t	p	Variable	t	p
BMI	16.3426	<0.0001	BMI	11.4503	<0.0001
TG	13.3877	<0.0001	BUN	8.7952	<0.0001
γ -GTP	11.7388	<0.0001	γ -GTP	8.3206	<0.0001
BUN	10.3692	<0.0001	TG	4.0868	<0.0001
AST	6.7566	<0.0001	AST	2.6016	0.0093
Age	4.7682	<0.0001	Age	1.2525	0.2105
Muscle strength	2.4563	0.0141	Muscle strength	0.5452	0.5857

BMI : body mass index, TG : tryglyceride, BUN : blood urea nitrogen, AST : aspartate aminotransferase

データはすべて平均±標準偏差で表わし, $p < 0.05$ をもって統計学的有意差とした。

結 果

Table 1 に解析した対象健診者の背景を示す。平均年齢は 41.2 ± 10.5 歳, UA 値 5.7 ± 1.4 mg/dL (最小値 2 mg/dL ~ 最大値 9.9 mg/dL), Cr 値 0.77 ± 0.25 mg/dL (最小値 0.28 mg/dL ~ 最大値 1.9 mg/dL), eGFR 89.0 ± 18.8 mL/min/1.73 m² であった。男女比は男性が 82% であった。UA 値や Cr 値を含むすべての項目において有意に男女差を認めた。

Fig. 1 に UA 値と BMI, 筋肉量, 筋力の単相関を示した。

いずれの因子も UA 値と有意に正相関を認めた。なお, 同様に単回帰分析において UA 値は Cr 値, BUN, DBP, γ -GTP, eGFR などの項目ともいずれも良好な正あるいは負の相関を認めた。

Table 2 は UA 値を目的変数にしたときの各因子の重回帰分析の結果を示したものである。筋肉に関して因子間の多重共同線性を考慮した重回帰分析を行った。それらの回帰係数 t 値の評価では, BMI, BUN, 中性脂肪 (TG), 筋力, AST, γ -GTP, 性別, 年齢などで強い関連を認めた。

Table 3 は Table 2 の重回帰分析を男女別に分けて示したものである。両分析では順位差はあるものの, ほぼ同様の傾向が認められた。ここで, 筋力の回帰係数 t 値は男性の

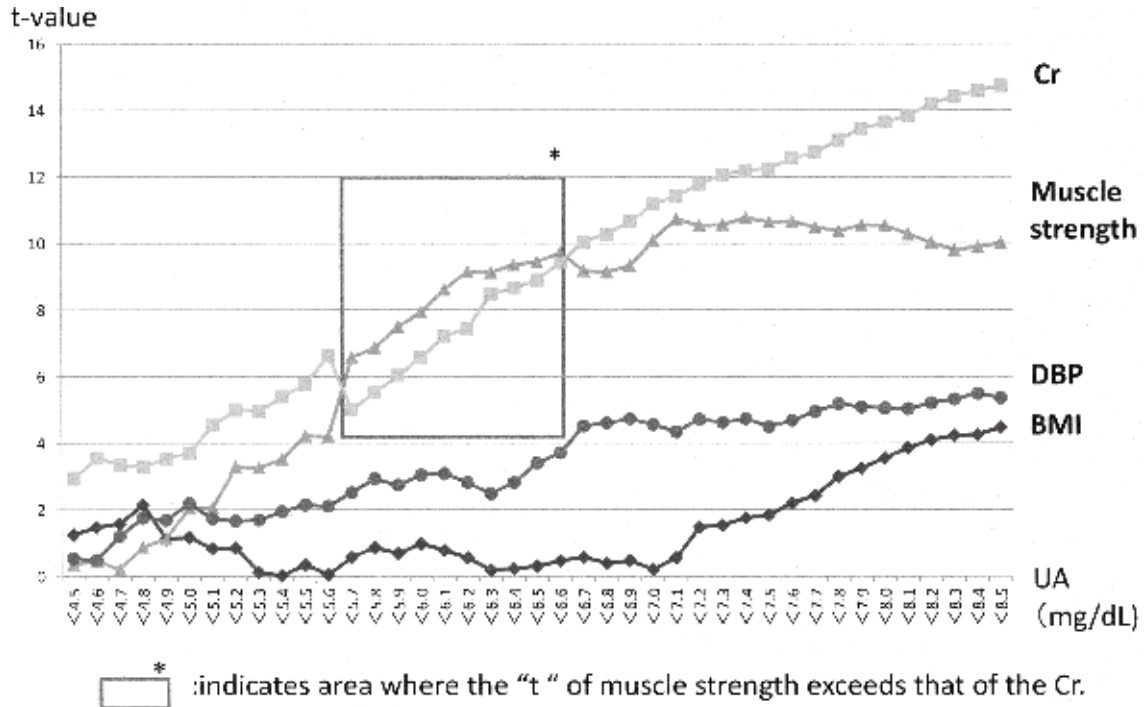
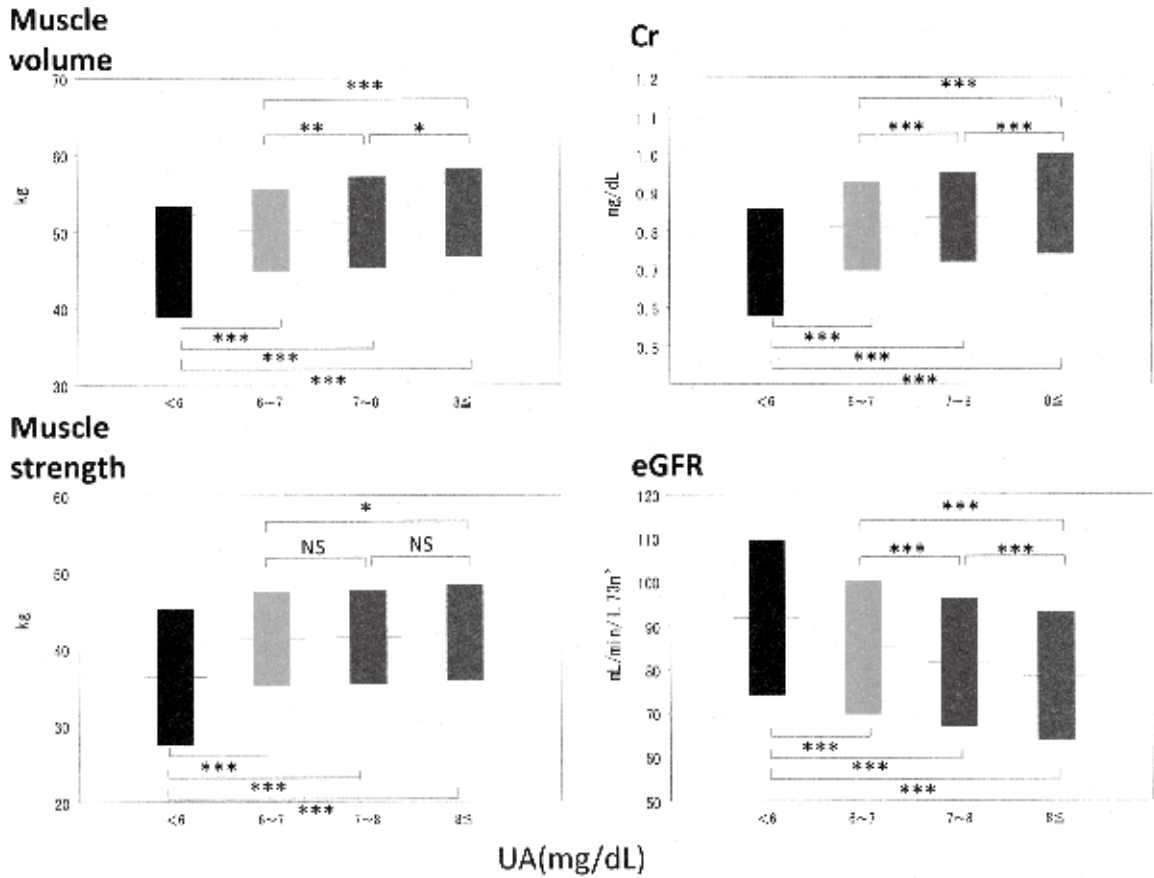


Fig. 2. Coefficients of multiple regression analyses on muscle-related parameters as a function of UA
 BMI : body mass index, Cr : serum creatinine concentration, DBP : diastolic blood pressure



(Scheffe's test *p<0.05, **p<0.01, *** P<0.0001)

Fig. 3. Muscle parameters according to UA quartiles
 Cr : serum creatinine concentration, eGFR : estimated glomerular filtration rate

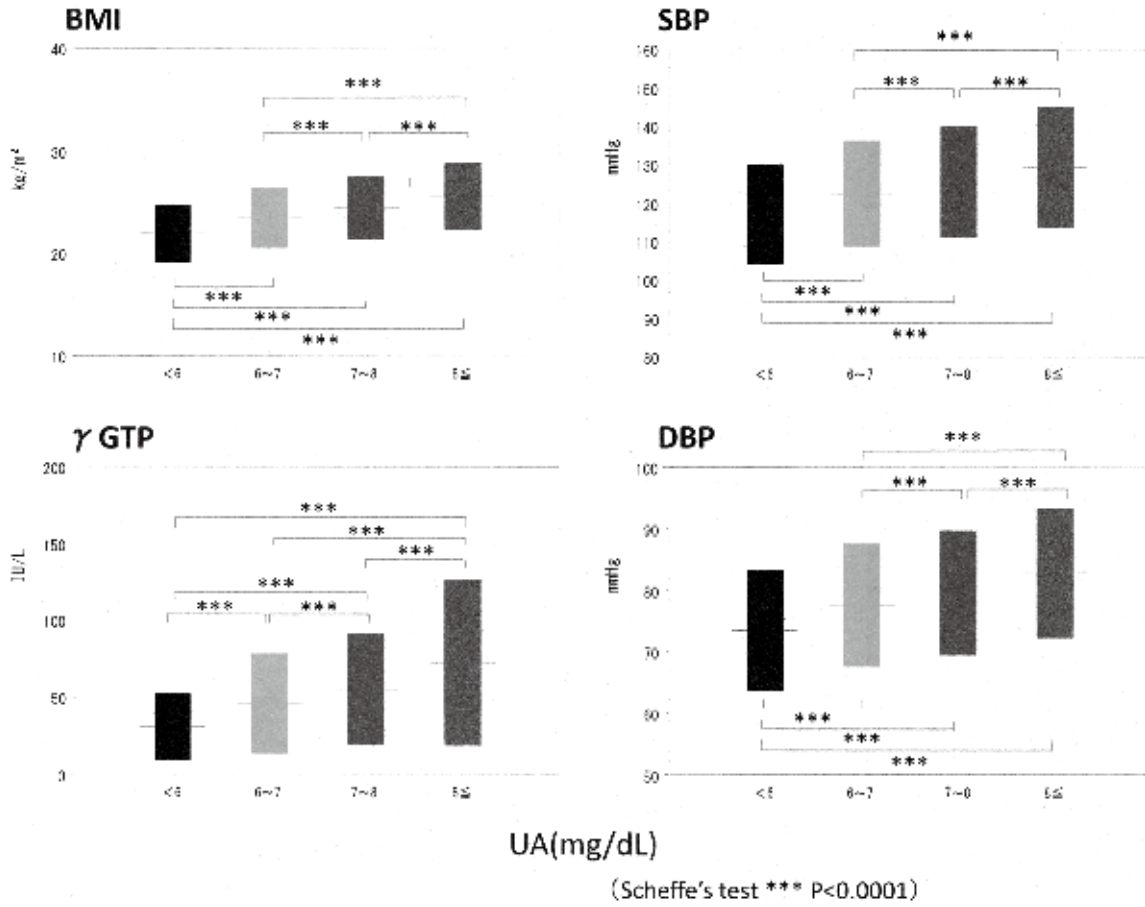


Fig. 4. Various parameters according to UA quartiles
 BMI : body mass index, SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure

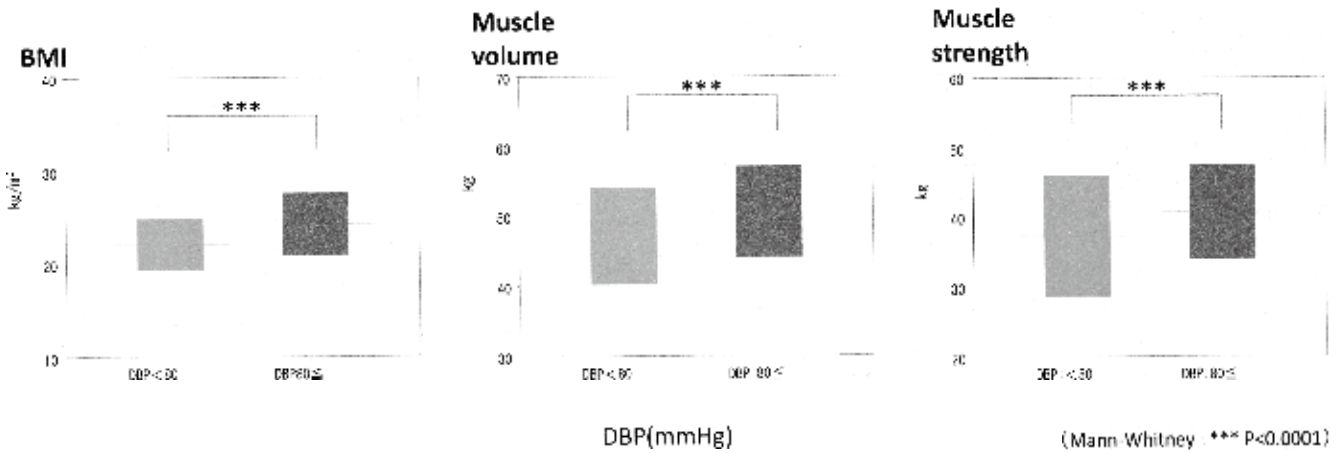


Fig. 5. Muscle-related parameters according to the 2 DBP categories
 BMI : body mass index, DBP : diastolic blood pressure, Mann-Whitney *** $P < 0.0001$

みにおいて UA 値の説明変数として採択され、その値は女性の数倍高値を呈した。

Fig. 2は Table 2で高い回帰係数を示した項目のなかで特に筋肉代謝と生理的関連が強いと思われる筋力, BMI, DBP

を選択し、これに Cr 値を加えて UA 値を任意のレベル未満で 0.1 mg/dL 刻みに階層分けしたものである。そして、それぞれの階層において重回帰分析で得られる t 値の順位付けを行った。その結果, t 値は各項目において UA 値が高く

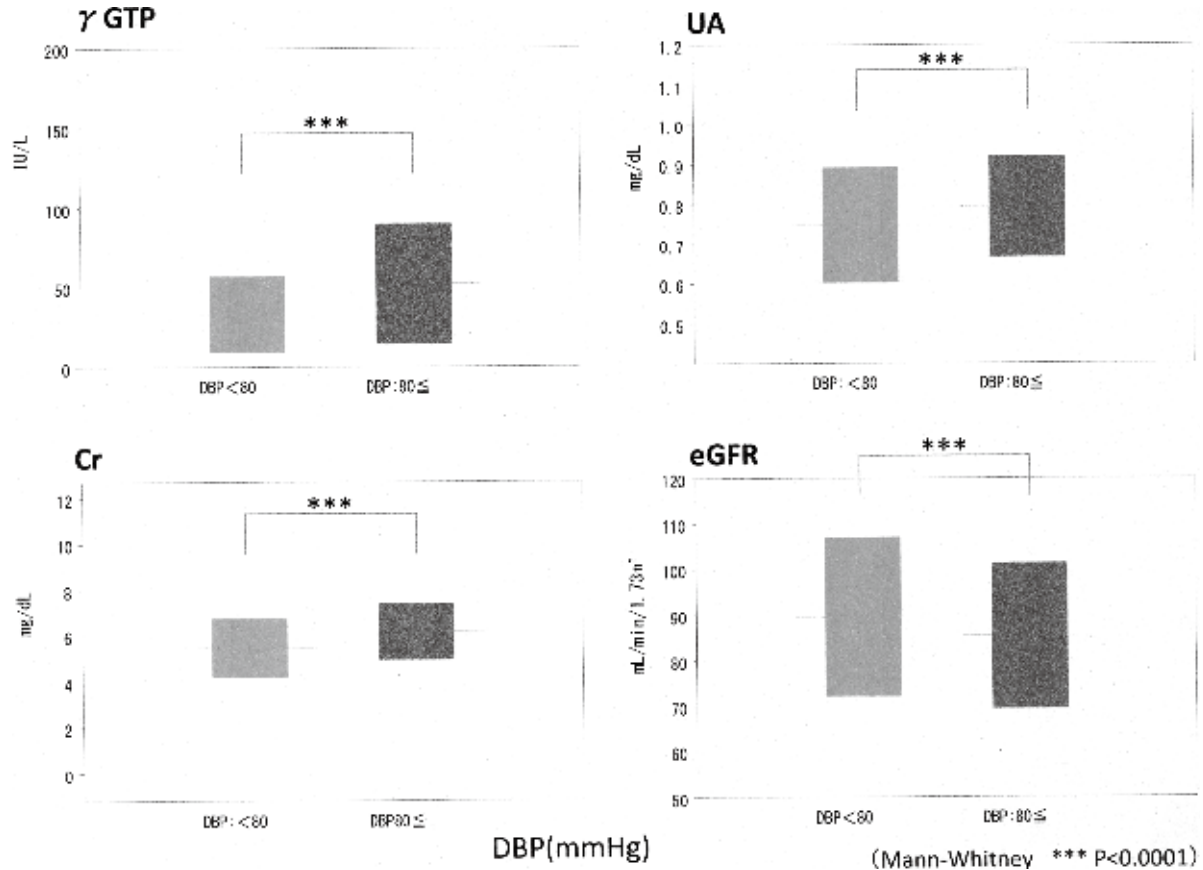


Fig. 6. Other parameters according to the 2 DBP categories

BMI : body mass index, Cr : serum creatinine concentration, UA : serum uric acid concentration, eGFR : estimated glomerular filtration rate

なるほど大きくなることが示された。そこで、特に筋力とCr値を観察すると、UA値で概ね5.5~6.5 mg/dLの正常範囲近傍において、筋力は血清Cr値を凌駕して最もUA値との関連が強くなることが観察された。

Fig. 3はUA値を四分位に分けて各項目との関連性を観察した。その結果、筋力と筋肉量、Cr値はいずれもUA値が高くなると増加あるいは増加傾向を示した。また、eGFRはUA値増加に伴い低下した。

Fig. 4はUA値と血圧などの因子の関連性をUA値四分位に分けて検討した。それぞれの分位でUA値の上昇とともにBMI、SBP、DBP、γ-GTPのいずれも有意に上昇することが示された。

Fig. 5はDBP 80 mmHgで二分位として筋肉関連の項目との関連性を観察した。筋力、筋肉量、BMIのいずれの項目もDBPが高いと高値を示した。

Fig. 6はDBP 80 mmHgで二分位として各項目の関連性を観察した。UA値、Cr値、γ-GTP値のいずれもが、血圧の高い分位で値が上昇していた。一方、eGFRは血圧上昇群

で低値であった。

考 察

今回の観察研究では、筋力・筋肉量とUA値の関連性を検討した。その結果は、1) UA値と筋力・筋肉量は正相関した。2) 特に筋力はUA値が正常近傍でCr値を凌駕して強く相関した。3) 筋力・筋肉量、高血圧、腎機能低下は高いUA値と関連する、の3点にまとめられた。

1. 筋肉によるUA産生はUA値の既定因子か

UA値と筋力・筋肉量は正相関し、特にUA値が正常値近傍にある場合には、筋力はCr値を凌駕して回帰係数t値が増大した(Fig. 2)。このことは、UA値が正常近傍にある状況下では、筋肉から産生されると想定されるUAがCrと同様に血中UA値の決定に寄与している可能性を示唆する。すなわち、おそらくメタボリック症候群などの影響の少ないと思われる正常値範囲内のUA値規定環境下では、筋肉から産生されるUAが全身循環血中のUA値に反映さ

れやすいためのものかもしれない。

De Oliveira らは筋肉量指数の低値は高い UA 値と関連する可能性を示唆しており²³⁾, Beaver らも sarcopenia と高い UA 値の関連性を示唆している²⁴⁾。一方, テストステロンによる筋肉量の増加は UA 値上昇と関連するとの成績もある²⁵⁾。筋肉と UA 値の関連性には見解の一致はみられず, これは病態生理学的差異によるものと思われる。本研究においては, UA 値が正常近傍では筋肉と UA 値は正相関していた。これがいわゆる筋原性高尿酸血症に類似した機序によるのか否かは, 本研究の眼界ではないため不明である。筋原性の UA 産生機序とは, スポーツが痛風発作を誘発する現象が 1 例である。激しいスポーツが嫌気性代謝の閾値を超えた状態(40%VO₂max 以上)では, 産生される乳酸による尿酸管尿酸輸送体 URAT-1 を介した乳酸輸送の亢進による排泄障害, プリン・ヌクレオチドの分解亢進, 腎での GFR 低下などが作動し UA 値が上昇する。一般的に, UA 値を決定する主たる産生臓器は肝臓や腸管と考えられている。肝臓や腸管には UA 産生のための酵素 XO が豊富に存在するからである。一方, 骨格筋においては XO の酵素量は少量ではあっても, 全身の筋肉量が肝重量の 10 数倍以上にも及ぶことから, 筋肉からの UA 産生効率は低くても, 総産生量でみると血中 UA 値の規定因子となりうる可能性は十分あると思われる。つまり, 好気性代謝下においても筋肉が UA 値の決定因子となる可能性が示唆されるわけである。一方, UA 値が高値になると両者の関連性が弱くなることの説明の一つとして, メタボリック症候群にみられる高血圧, 糖・脂質代謝異常の因子などで生理学的な UA 代謝が破綻している状況下では, 筋肉産生からの UA 産生が干渉を受ける可能性があると思われる。

2. UA 値の性差

UA 値に性差があることは自明である。筋肉量の多い男性では, 高い UA 値は周知の事実で, 男性は女性に比べて平均 1~2 mg/dL 程度高い。生活習慣の面からみて, 飲酒や過食が多い男性は UA 値が高値になることは一般的には自明とも思える。加えて, 男性の UA 値が高い理由の一つは, 男性ホルモンが SLC22A12 遺伝子の転写を亢進させ URAT-1 蛋白の発現を増加させるためと考えられている²⁶⁾。しかし, 筋肉量や筋力は男性が当然ではあるが有意に高く, かつ, 筋力の回帰係数 t 値は男性で女性の数倍の高値を示した(Table 3)。このことは, 筋肉による UA 値調節機序は男性においてより顕著である可能性を示唆している。上記の遺伝子支配の性差と関連し, 生理的環境では男性において, 豊富な筋肉量より産生される多量の UA によ

り循環血中の UA 値が決定されているという仮説も成り立つ。この仮説は今回のわれわれの新たな知見と矛盾するものではない。一方, 本研究はこれらの機序を解明するものではないため, 詳細は今後の研究に委ねられる。

3. UA 値と腎障害, 高血圧との関連

多くの観察研究から, 高尿酸血症は高血圧や腎機能低下のリスクとみなされている^{2~5,8)}。日本人において Iseki らは, UA 値は末期腎機能障害の予知因子であり, かつリスク因子でもある可能性を明らかにしている²⁷⁾。また, 同様に UA 値は高血圧の予知にも関連することが本邦において明らかにされている^{28~30)}。これに対して, 2012 年に欧米で行われた 6,000 症例に及ぶ大規模コホート研究では, UA 値は心血管疾患予後のリスク因子としては否定的とされた³¹⁾。今回の研究からは, 高い UA 値は強い筋力, 多い筋肉量, 高血圧, 腎機能障害などと関連した(Fig. 3~6)。一方, 上記のごとく UA 値の心血管疾患リスクとしての位置づけに関する肯定論, 否定論の混在を考えると, 現時点で UA 値が真の心血管疾患関連因子であるか否かに関しては, いまだ結論はついていないとするのが妥当と思われる。

4. 本研究の限界

本研究は横断的観察研究であることから, 因子間の関連性は推定できるものの, 両因子の因果関係(cause and effect)に言及することには限界がある。すなわち, 筋力が強く筋肉量が多い結果として UA 値が上昇するのか, あるいは UA 値上昇が筋力・筋肉量に影響を与えるのか, どちらかを同定することは不可能である。一般的に, 後者は生理学的に考えにくい現象であるため, 前者の仮定が支持される。

一方, 横断的観察研究の限界を考えると, 今後は, 縦断的コホート研究への発展, 激しい運動が高尿酸血症に結びつく病因論の解析, 血中 UA 値は筋肉からの UA 産生が律速因子の一つであるとの仮説を証明するための前向き研究, などが必要となる。

結 論

筋力・筋肉量と UA 値は正相関する。特に UA 値が正常値近傍でこの関連は強くみられることから, 血中の UA 値の一部は筋肉による産生で規定されている可能性が示唆された。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

謝 辞

東京慈恵会医科大学臨床疫学研究室室長 松島雅人准教授には、統計解析の手法や解釈などの点において有益なる助言をいただいた。ここに深謝する。また、統計解析実務において多大な貢献のあった東京国税局診療所・健康管理センター臨床検査技師 田邊智子氏に謝辞を述べる。

本研究の一部は2013年10月第36回日本高血圧学会総会(大阪)において発表した。

文 献

- Haig A. Uric acid and arterial tension. *Br Med J* 1889 ; 1 : 288-291.
- Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951 ; 34 : 1421-1431.
- Breckenridge A. Hypertension and hyperuricaemia. *Lancet* 1966 ; 1 : 15-18.
- Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease : The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1985 ; 121 : 11-18.
- Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med* 1966 ; 275 : 457-464.
- Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF Jr, Smith SC Jr, Stone NJ, Taubert KA. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke : 2002 Update : Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002 ; 106 (3) : 388-391.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure ; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : the JNC 7 report. *JAMA* 2003 ; 289 : 2560-2571.
- Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, Arroyo D, Luño J. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1388-1393.
- Glantzounis G, Tsimoyiannis E, Kappas A, Galaris D. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des* 2005 ; 11 (32) : 4145-4151.
- Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med* 1993 ; 14 (6) : 615-631.
- AI Snih S, Markides KS, Ray L, Ostir GV, Goodwin JS. Handgrip strength and mortality in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 2002 ; 50 : 1250-1256.
- Fujita Y, Nakamura Y, Hiraoka J, Kobayashi K, Sakata K, Nagai M, et al. Physical-strength tests and mortality among visitors to health-promotion centers in Japan. *J Clin Epidemiol* 1995 ; 48 : 1349-1359.
- Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol* 2007 ; 36 : 228-235.
- Katzmarzyk PT, Craig CL. Musculoskeletal fitness and risk of mortality. *Med Sci Sports Exerc* 2002 ; 34 : 740-744.
- Metter EJ, Talbot LA, Schrager M, Conwit R. Skeletal muscle strength as a predictor of all-cause mortality in healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002 ; 57 : B359-365.
- Rantanen T, Masaki K, He Q, Ross GW, Willcox BJ, White L. Midlife muscle strength and human longevity up to age 100 years : a 44-year prospective study among a decedent cohort. *Age (Dordr)* 2012 ; 34 : 563-570.
- Sasaki H, Kasagi F, Yamada M, Fujita S. Grip strength predicts cause-specific mortality in middle-aged and elderly persons. *Am J Med* 2007 ; 120 : 337-342.
- Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, Morrow JR Jr, Jackson AW, Sjostrom M, et al. Association between muscular strength and mortality in men : prospective cohort study. *Brit Med J* 2008 ; 337 : a439.
- Rantanen T, Harris T, Leveille SG, Visser M, Foley D, Masaki K, et al. Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000 ; 55 : M168-173.
- Ortega FB, Siventoinen K, Tynelius P, Rasmussen F. Muscular strength in male adolescents and premature death : cohort study of one million participants. *Brit Med J* 2012 ; 345 : e7279 doi : 10.1136/bmj.e7279.
- Artero EG, Lee DC, Ruiz JR, Sui X, Ortega FB, Church TS, et al. A prospective study of muscular strength and all-cause mortality in men with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011 ; 57 : 1831-1837.
- Elia M, Fuller NJ, Hardingham CR, Graves M, Sreaton N, Dixon AK, et al. Modeling leg sections by bioelectrical impedance analysis, dual-energy X-ray absorptiometry, and anthropometry : assessing segmental muscle volume using magnetic resonance imaging as a reference. *Ann N Y Acad Sci* 2000 ; 904 : 298-305.
- de Oliveira EP, Moreto F, Silveria LV, Burini RC. Dietary, anthropometric, and biochemical determinants of uric acid in free-living adults. *Nutr J* 2013 ; 12 : 11.
- Beavers KM, Beavers DP, Serra MC, Bowden RG, Wilson RL. 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* 2001 ; 13 : 177-182.
- Kurahashi H, Watanabe M, Sugimoto M, Ariyoshi, Y, Mahmood S, Araki M, Ishii K, Nasu Y, Nagai A, Kumon H. Testosterone

- replacement elevates the serum uric acid levels in patients with female to male gender identity disorder. *Endocr J* 2013 ; 60 : 1321-1327.
26. Hosoyamada M, Takiue Y, Shibasaki T, Saito H. The effect of testosterone upon the urate reabsorptive transport system in mouse kidney. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2010 ; 29 (7) : 574-579. doi : 10.1080/15257770.2010.494651.
27. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001 ; 24 : 691-697.
28. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 642-650.
29. Kawai T, Ohishi M, Takeya Y, Onishi M, Ito N, Yamamoto K, Kamide K, Rakugi H. Serum uric acid is an independent risk factor for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2012 ; 35 : 1087-1092. doi : 10.1038/hr.2012.99 ; published online 28 June 2012.
30. Kansui Y, Ohtsubo T, Goto K, Sakata S, Ichishima K, Fukuhara M, Ohta Y, Matsumura K. Association of serum uric acid with blood pressure in Japanese men. Cross-sectional study in work-site group. *Circ J* 2011 ; 75 : 2827-2832.
31. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegenthart R, Verwoert GC, Krestin GP, Oudkerk M, de Maat MP, Leebeek FW, Mattace-Raso FU, Lindemans J, Hofman A, Steyerberg EW, van der Lugt A, van den Meiracker AH, Witteman JC. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification : a cohort study. *Ann Intern Med* 2012 ; 156 : 438-444.