

## 慢性腎不全患者の運動と腎機能に関する研究

—嫌気性代謝域値相当運動負荷による影響—

奈良県立医科大学第1内科学教室

浦上正弘

### EFFECTS OF EXERCISE AT A LEVEL APPROXIMATING ANAEROBIC THRESHOLD ON RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

MASAHIRO URAKAMI

*The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received October 10, 1990

*Summary*: This study evaluates exercise capacity and the effects of exercise on renal function of patients with chronic renal failure. Sixty-two patients with chronic nephritis were classified on the basis of serum creatinine level (*Scr*) into three groups: Group N<sub>1</sub>, patients with *Scr* 1.4 mg/dl or less; Group N<sub>2</sub>, patients with *Scr* 1.5 to 2.4 mg/dl; and Group N<sub>3</sub>, patients with *Scr* 2.5 mg/dl or more.

The patients were tested on a bicycle ergometer to determine their exercise capacity as measured by peak oxygen consumption ( $\dot{V}O_{2peak}$ ) and anaerobic threshold (AT); results were compared with those for ten normal controls. Groups N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>, and N<sub>3</sub> showed significantly lower exercise capacity than the controls. Group N<sub>3</sub> had significantly lower AT levels than Group N<sub>1</sub>.

Twenty-three patients were exercised on the ergometer for 10 minutes at a level approximating AT. In Group N<sub>2</sub>, creatinine clearance (*Ccr*) during exercise was unchanged. In Group N<sub>3</sub>, *Ccr* during exercise significantly decreased but returned to almost pre-exercise levels within 60 minutes.

No changes in *Ccr* or urinary protein excretion were observed in twenty patients in Groups N<sub>2</sub> and N<sub>3</sub> following ergometer exercise for 15 minutes twice a day for 2 weeks at a level approximating AT.

These findings suggest that exercise below the level of AT does not adversely affect renal function in patients with *Scr* of 2.4 mg/dl or less.

#### Index Terms

chronic renal failure, exercise capacity, anaerobic threshold, renal function

#### はじめに

慢性腎不全患者において運動は腎機能を悪化させることが危惧されるため、生活指導を行う場合、運動の制限

を強いることが多く、患者自身も日常身体活動を控える傾向がみられる。腎炎が活動期であったり、腎機能が増悪している場合には当然運動は制限され、安静が保たれるべきである。病態の安定した慢性腎不全患者に必要な

上の安静保持は、社会生活に無用の制約をきたし、体力低下を招くことになる。しかし、病態が安定していても身体活動が運動の許容限界を越えると、腎機能低下の進行を促す可能性がある。したがって、病態の安定した慢性腎不全患者に対する運動の許容限界と適切な運動の規準を確立することが体力低下の予防、生活の質 (quality of life; QOL) の向上、社会生活への積極的な参加に不可欠といえる。

慢性腎不全患者の運動指導に際しては運動が腎機能におよぼす影響を明らかにする必要がある。健常者においては、強い運動強度の負荷で糸球体濾過量 (GFR) の減少が認められ、弱い負荷強度で GFR は不変であると報告されている<sup>1)2)9)</sup>。しかし、慢性腎不全非透析患者における運動強度と腎機能に関する研究は少なく、運動許容限界については、一定の結論が得られておらず検討課題として継続されている<sup>4)5)</sup>。

そこで著者は、慢性腎不全の重症度に応じた運動許容量を設定する一助として、まず腎機能と運動耐容能の関係を検討した。さらに漸増運動負荷を行って呼気ガス分析による嫌気性代謝域値 (anaerobic threshold: AT)<sup>6)7)8)</sup>を測定し、AT 相当の定量運動負荷が腎機能におよぼす影響を検討した。

## 方 法

### 1. 実験 I : 腎不全患者の運動耐容能

#### (1) 対象

対象は奈良県立医科大学附属病院第 1 内科に通院あるいは入院中の慢性腎炎患者 62 例(男 36 例, 女 26 例, 平均年齢 45.1±11.4 歳)あり, 弁膜症・心筋梗塞・狭心症

などの明らかな心疾患を有する症例および慢性呼吸器疾患を有する症例は対象から除外した。さらに対象を腎機能低下の程度により, 血清クレアチニン値 (Scr) 1.5 mg/dl 未満を腎機能正常群 (N<sub>1</sub>群; 24 例), Scr 1.5~2.4 mg/dl を腎機能軽度低下群 (N<sub>2</sub>群; 20 例), Scr 2.5 mg/dl 以上を腎不全群 (N<sub>3</sub>群; 18 例) として区分した。各群の性, 年齢, 腎生検組織所見を table 1 に示した。

なお習慣的に運動をしてない健常男性 10 例(平均年齢 31.2±4.6 歳)を健常対照群 (C 群) とした。

#### (2) 運動耐容能測定方法

運動負荷は, 自転車エルゴメータを用いてまず無負荷毎分 60 回転で 2 分間 warming up を行い, 以後 4 秒間に 1 watt ずつ漸増する直線的漸増運動負荷法 (ramp 負荷法)<sup>9)10)</sup>で実施した。運動負荷中および前後の血圧・脈拍数は, 被験者の右上腕にカフを巻き, Paramed 社製 9300 運動負荷連続自動血圧計を用いて 1 分間隔で測定した。自転車エルゴメータ運動負荷中, 被験者に死腔量 150 ml のマスクを装着させ, Medical Graphics 社製心肺機能運動負荷検査装置 CES 2001 を用いて被験者の呼気ガスを 1 呼吸ごとに自動的に分析し, 酸素摂取量  $\dot{V}O_2$ ・二酸化炭素排出量  $\dot{V}CO_2$ ・換気量  $\dot{V}E$  を測定し, AT と  $\dot{V}O_{2peak}$  は自覚症状出現時 (負荷中止点) の酸素摂取量とした。AT の決定は, Wasserman らの方法に準拠して, 呼気ガス中の  $\dot{V}O_2$ - $\dot{V}CO_2$  曲線の変移点<sup>11)</sup>, あるいは  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  が増加せずに  $\dot{V}E/\dot{V}O_2$  が増加する時点<sup>12)13)</sup>の酸素摂取量を AT とした。AT,  $\dot{V}O_{2peak}$  の 2 時点における運動負荷量 (Work Rate) をそれぞれ WR<sub>AT</sub>, WR<sub>peak</sub> とし, さらに心筋酸素消費量の目安とされている最大血圧と心拍数の積で求められる二重積 PRP<sub>AT</sub>,

Table 1. Sex, age and renal biopsy findings in 62 patients with chronic nephritis

Group	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	total
Scr (mg/dl)	Scr<1.5	1.5≤Scr<2.5	Scr≥2.5	
Number (men/women)	24 (10/14)	20 (15/5)	18 (11/7)	62 (36/26)
Age(yr) mean±SD	41.6±11.7	48.4±10.1	46.1±10.8	45.1±11.4
Renal biopsy finding				
mesangial proliferative glomerulonephritis	13	12	5	30
membranous nephropathy	5	2	0	7
focal segmental glomerulosclerosis	1	1	1	3
membranoproliferative glomerulonephritis	0	2	0	2
other	2	1	2	5
no examination	3	2	10	15

PRPpeak についても検討した。

## 2. 実験II：AT 相当運動単回負荷前後における腎機能の変化

### (1) 対象

対象は奈良県立医科大学附属病院第1内科に入院中の慢性腎炎患者23例で、実験Iの分類と同様にN<sub>2</sub>群10例(男6例,女4例,平均年齢51.5±8.5歳),N<sub>3</sub>群13例(男9例,女4例,平均年齢46.5±12.0歳)に区分した。

なお健常対照群(C群)には実験Iで運動耐容能を測定した健常男性10例を用いた。

### (2) AT 相当運動負荷法

運動負荷前の60分間を対照期とし、被験者を安静臥位にさせた。つづいて各症例ごとに実験Iで求めたAT相当運動強度で自転車エルゴメータ定量運動負荷10分を行い、その間を含む30分間を負荷期とした。その後60分間を回復期として被験者をふたたび安静臥位にさせた。

### (3) 腎機能の測定方法

腎機能測定の手順をFig.1に示した。対照期開始30分前に被験者の肘静脈に留置針を挿入して10%パラア

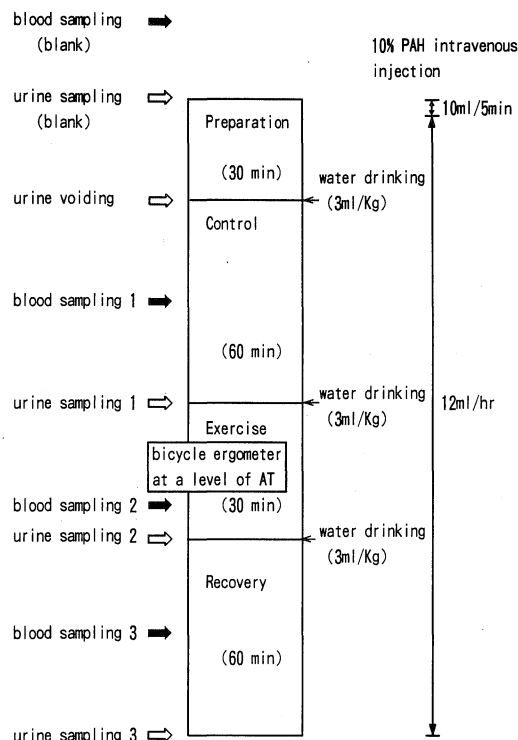


Fig. 1. Protocol of renal clearance test.

ミノ馬尿酸ナトリウム (PAH) 液 10 ml を 5 分間で静注した。その後実験終了までテルモシンジポンポン Model STC-521 を用いて 10% PAH 液を 12 ml/hr の速度で持続注入した<sup>14)</sup>。採血は反対側の肘静脈から対照期および回復期の各中間点および運動負荷終了直後に行い、採尿は各期間の終了時に自然排尿させた後に尿量を測定した。また各期間の始めに体重 1 kg あたり 3 ml の飲水をさせた。腎機能としてクレアチニンクリアランス (Ccr) ・ PHA クリアランス (C<sub>PHA</sub>) ・ 濾過比 (FF) を測定した。血中および尿中のクレアチニン濃度は酵素法により、血中および尿中の PHA 濃度は DACA 法を用いて測定した。

### (4) 血液検査

血清ナトリウム・カリウム・クロール濃度 (Na・K・Cl) は電極法、血清リン濃度 (P) はモリブデン酸法、血漿レニン活性 (PRA) は RIA 法、血漿アルドステロン濃度 (PAC) は RIA 法、血漿エピネフリン・ノルエピネフリン濃度 (PE・PNE) は HPLC-DPE 法により、それぞれ対照期および回復期の中間点、運動負荷終了直後の各時点で測定した。

## 3. 実験III：AT 相当運動反復負荷前後における腎機能の変化

### (1) 対象

対象は奈良県立医科大学附属病院第1内科に入院中の慢性腎炎患者20例であり、実験Iの分類に従ってN<sub>2</sub>群9例(男5例,女4例,平均年齢52.3±8.6歳),N<sub>3</sub>群11例(男8例,女3例,平均年齢47.5±12.3歳)に区分した。

### (2) 方法

被験者に自転車エルゴメータを用いてAT相当運動を1回15分間、1日2回、2週間毎日実施させた。初回(OW)と2週目(2W)に安静時の血圧・脈拍数・Ccrを測定し、腎機能の推移を検討した。また反復負荷を行った2週間のうち最初の3日間と最後の3日間のそれぞれの平均1日尿蛋白排泄量の推移を観測し、運動負荷による尿蛋白排泄への影響を検討した。

### 4. 推計学的処理

各測定値は平均値±標準偏差で示した。推計学的処理は、各群間の対応のない比較に分散分析法を、運動負荷前後の対応のある比較にStudent-t検定法を用いた。

## 成 績

### 1. 実験I：腎不全患者の運動耐容能

各群におけるAT、 $\dot{V}O_2$ peak、WR<sub>AT</sub>、WRpeak、PRP

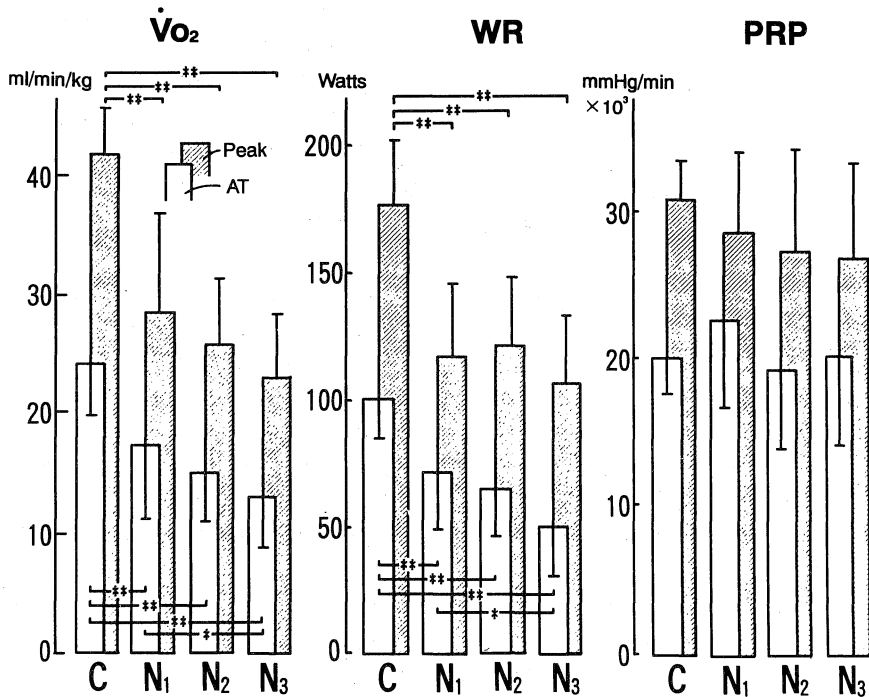


Fig. 2. Oxygen consumption ( $\dot{V}O_2$ ), work rate (WR) and pressure rate product (PRP) at end-point (peak) and anaerobic threshold (AT) for Groups C, N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub> and N<sub>3</sub>. Abbreviations as in table 1. \*p < 0.05, \*\*p < 0.01.

AT, PRPpeak の測定値を Fig. 2 に示した。

(1) 酸素摂取量

AT : C群は 23.8 ± 3.9 ml/min/kg, N<sub>1</sub>群は 17.1 ± 6.1 ml/min/kg, N<sub>2</sub>群は 14.4 ± 4.0 ml/min/kg, N<sub>3</sub>群は 12.4 ± 3.8 ml/min/kg であった。N<sub>1</sub>・N<sub>2</sub>・N<sub>3</sub>の3群ともC群は比して有意に低く, N<sub>3</sub>群はN<sub>1</sub>群に比して有意に低値を示した。腎機能低下の進行とともにATの低下が認められ, Scr 2.5 mg/dl 以上のN<sub>3</sub>群で最も低かった。

$\dot{V}O_2$ peak : C群 40.8 ± 4.4 ml/min/kg, N<sub>1</sub>群は 27.8 ± 8.9 ml/min/kg, N<sub>2</sub>群は 25.6 ± 5.7 ml/min/kg, N<sub>3</sub>群は 22.8 ± 5.2 ml/min/kg であり, N<sub>1</sub>・N<sub>2</sub>・N<sub>3</sub>の3群はC群は比して有意に低値を示した, 腎機能低下の進行とともに $\dot{V}O_2$ peakはATと同様に低下し, Scr 2.5 mg/dl 以上のN<sub>3</sub>群で最も低かった。

$\dot{V}O_2$ peak に対してATは, C群で58%, N<sub>1</sub>群で61%, N<sub>2</sub>群56%, N<sub>3</sub>群54%に相当した。

(2) 運動負荷量

WR<sub>AT</sub> : C群は 98.7 ± 14.7 watts, N<sub>1</sub>群は 70.3 ± 22.1 watts, N<sub>2</sub>群は 64.0 ± 21.0 watts, N<sub>3</sub>群は 49.7 ± 20.0 watts であり, 3群ともC群に比して有意に低く, N<sub>3</sub>群はN<sub>1</sub>群は比して有意に低値であった。

WR<sub>peak</sub> : C群は 176.3 ± 25.2 watts, N<sub>1</sub>群は 118.0 ± 27.5 watts, N<sub>2</sub>群は 121.0 ± 28.1 watts, N<sub>3</sub>群は 107.2 ± 18.8 watts であり, 3群ともC群に比して有意に低値であった。

(3) 二重積

PRP<sub>AT</sub> : AT時のPRPは, C群 (20.1 ± 2.4) × 10<sup>3</sup> mmHg/min, N<sub>1</sub>群 (22.4 ± 6.0) × 10<sup>3</sup> mmHg/min, N<sub>2</sub>群 (19.0 ± 5.4) × 10<sup>3</sup> mmHg/min, N<sub>3</sub>群 (20.1 ± 5.9) × 10<sup>3</sup> mmHg/min であり, 各群間に有意の差はなかった。

PRP<sub>peak</sub> : 最大酸素摂取量時のPRPは, C群 (30.9 ± 2.8) × 10<sup>3</sup> mmHg/min, N<sub>1</sub>群 (28.6 ± 5.5) × 10<sup>3</sup> mmHg/min, N<sub>2</sub>群 (27.4 ± 7.1) × 10<sup>3</sup> mmHg/min, N<sub>3</sub>群 (26.8 ± 6.7) × 10<sup>3</sup> mmHg/min であり, 各群間に有意の差はなかった。

2. 実験II : AT相当運動単回負荷前後における腎機能の変化

(1) 腎機能

対照期・負荷期・回復期における各群のC<sub>cr</sub>・C<sub>PHA</sub>・FFの測定値を示した (Table 2. Fig. 3)。

Table 2. Effects of work load on creatinine clearance (Ccr), PAH clearance (C<sub>PAH</sub>) and filtration fraction (FF) following exercise at a level of AT for 10 minutes

	Control	Exercise	Recovery
C <sub>PAH</sub> (ml/min/1.48 m <sup>2</sup> )			
C	633.1±120.0	436.8± 95.4**	447.1±112.0*
N <sub>2</sub>	271.9± 90.0	216.2±117.4*	303.4±108.5
N <sub>3</sub>	110.2± 56.8	62.0± 30.7**	98.3± 39.2
Ccr (ml/min/1.48m <sup>2</sup> )			
C	110.1±17.3	110.2±20.6	101.3±20.3
N <sub>2</sub>	54.3±11.8	54.2±17.7	48.3±12.1*
N <sub>3</sub>	24.7± 8.1	16.4± 5.0**	25.7± 9.5
FF (%)			
C	17.6±2.1	26.3±6.7**	24.0±7.8*
N <sub>2</sub>	20.6±2.9	27.8±7.6*	16.9±4.2*
N <sub>3</sub>	26.1±8.8	29.2±7.7*	28.6±8.7

Values are means±SD. Significance of differences from control levels: \*p<0.05, \*\*p<0.01.

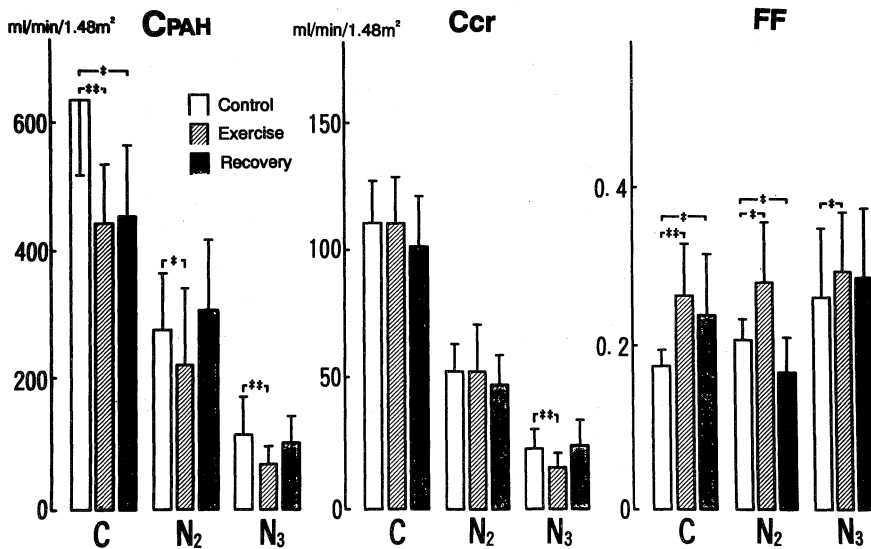


Fig. 3. Changes in C<sub>PHA</sub>, Ccr and FF following exercise at a level of AT for 10 minutes. Abbreviations as in table 1 and table 2. \*p <0.05, \*\*p <0.01.

C<sub>PHA</sub>: C群は対照期に比して負荷期・回復期で有意に減少した。N<sub>2</sub>群・N<sub>3</sub>群は対照期に比して負荷期で有意に減少した。

Ccr: C群・N<sub>2</sub>群はAT運動負荷で有意の変化を示さなかった。N<sub>3</sub>群のみが対照期に比して負荷期で有意に減少した。

FF: C群は対照期に比して負荷期・回復期で有意の増加を示した。N<sub>2</sub>群は対照期に比して負荷期で有意に増加し、回復期で有意に減少した。N<sub>3</sub>群は対照期に比して負荷期・回復期とも有意に増加した。

## (2) 血液検査

血清電解質: 対照期・負荷期・回復期における血清Na・K・Cl・P濃度をTable 3に示した。

血清Na濃度はC群・N<sub>2</sub>群で対照期に比して負荷期に上昇したが、いずれも正常範囲内の変化であり、N<sub>3</sub>群では不変であった。血清K濃度はN<sub>2</sub>群・N<sub>3</sub>群で対照期に比して負荷期に有意に上昇したが、いずれも正常範囲内の変化であった。血清Cl濃度はC群・N<sub>2</sub>群・N<sub>3</sub>群のいずれにおいても不変であった。血清P濃度はC群・N<sub>2</sub>群・N<sub>3</sub>群とも対照期に比して負荷期に有意の上昇を示した。

Table 3. Changes in serum electrolyte concentrations, plasma renin activity (PRA), plasma aldosteron concentration (PAC), plasma epinephrine concentration (PE) and plasma norepinephrine concentration (PNE) following exercise at a level of AT for 10 minutes

	Control	Exercise	Recovery
Na mEq/l			
C	141.7± 2.9	143.5± 1.2*	141.8± 2.7
N <sub>2</sub>	135.0± 5.4	135.9± 5.7*	135.2± 5.2
N <sub>3</sub>	137.8± 3.8	139.1± 4.2	137.6± 4.1
K mEq/l			
C	4.27±0.71	4.38±0.50	4.42±0.64*
N <sub>2</sub>	4.32±0.46	4.61±0.38*	4.12±0.35
N <sub>3</sub>	4.58±0.54	4.90±0.49**	4.45±0.52
Cl mEq/l			
C	101.9± 3.2	101.8± 1.9	101.6± 2.3
N <sub>2</sub>	101.4± 5.9	100.6± 6.6	101.1± 6.2
N <sub>3</sub>	105.6± 3.0	104.9± 3.5	105.2± 3.3
Pi mg/dl			
C	2.53±0.35	3.09±0.41**	2.46±0.31
N <sub>2</sub>	3.38±0.78	3.73±0.49*	3.37±0.45
N <sub>3</sub>	3.88±0.88	4.38±0.79**	4.05±0.71*
PRA ng/ml/h			
C	2.24±1.48	4.21±2.30**	2.40±1.65
N <sub>2</sub>	3.51±3.24	4.84±4.86*	3.98±3.77
N <sub>3</sub>	3.13±3.02	3.29±2.43	2.99±2.50
PAC pg/ml			
C	85.0±33.7	112.6±36.0**	81.2±35.5
N <sub>2</sub>	87.6±36.2	118.8±40.0**	84.4±48.0
N <sub>3</sub>	122.6±68.3	278.5±155.1**	197.1±122.3**
PE ng/ml			
C	0.025±0.016	0.061±0.039**	0.029±0.017
N <sub>2</sub>	0.030±0.008	0.077±0.046**	0.046±0.016
N <sub>3</sub>	0.023±0.018	0.098±0.104**	0.028±0.021
PNE ng/ml			
C	0.307±0.128	0.621±0.244**	0.320±0.167
N <sub>2</sub>	0.293±0.189	0.817±0.389**	0.453±0.218*
N <sub>3</sub>	0.369±0.176	1.573±1.180**	0.534±0.280**

Values are means±SD. Significance of differences from control levels: \*p<0.05, \*\*p<0.01.

が、いずれも正常範囲内の変化であった。

体液性因子：対照期・負荷期・回復期における PRA・PAC・PE・PNE の測定値を Table 3 に示した。

PRA は C 群・N<sub>2</sub> 群では対照期に比して負荷期に有意の上昇を示したが、N<sub>3</sub> 群では不変であった。PAC は C 群・N<sub>2</sub> 群・N<sub>3</sub> 群の 3 群とも対照期に比して負荷期に有意の上昇を示した。PE は 3 群で対照期に比して負荷期に有意の上昇を示した。PNE も 3 群で対照期に比して負荷期に有意の上昇を示した。

3. 実験Ⅲ：AT 相当運動反復負荷後における腎機能の変化

(1) 血圧・脈拍数

最大血圧：N<sub>2</sub> 群は初回 142.3±11.2 mmHg, 2 週目 138.2±14.1 mmHg, N<sub>3</sub> 群は初回 151.3±19.6 mmHg, 2 週目 148.0±21.8 mmHg であり、両群とも初回と 2 週目との間に有意の変化を示さなかった。

最小血圧：N<sub>2</sub> 群は初回 85.1±8.8 mmHg, 2 週目 85.1±13.5 mmHg, N<sub>3</sub> 群は初回 90.2±14.1 mmHg, 2 週目 85.3±14.5 mmHg であり、両群とも初回と 2 週目との間に有意の変化を示さなかった。

脈拍数：N<sub>2</sub> 群は初回 71±13/min, 2 週目 72±15/min, N<sub>3</sub> 群は初回 74±22/min, 2 週目 76±13/min であり、両群とも不変であった。

(2) Ccr

N<sub>2</sub> 群は初回 36.8±5.0 ml/min, 2 週目 37.5±5.1 ml/

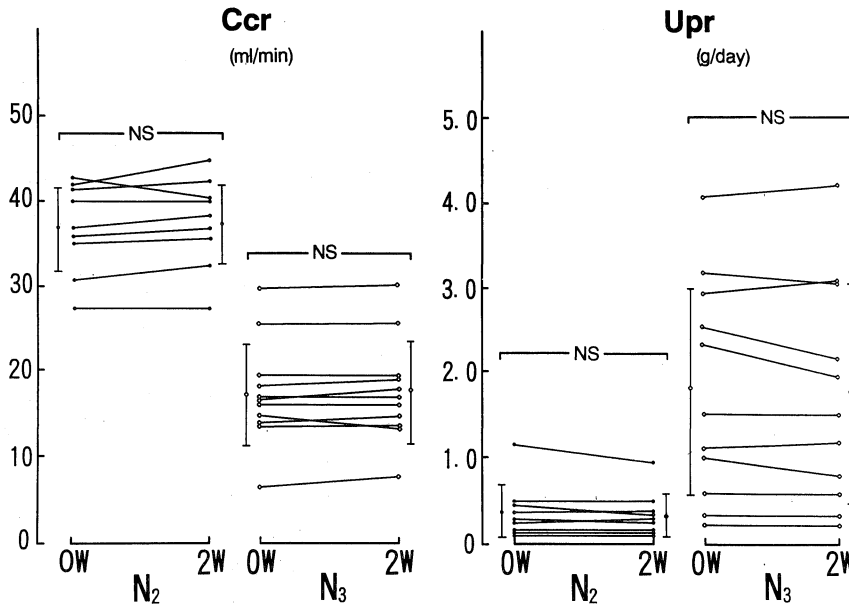


Fig. 4. Changes in creatinine clearance (Ccr) and urinary protein (Upr) following exercise at a level of AT for 2 weeks.

min, N<sub>3</sub>群は初回 17.3±5.8 ml/min, 2週目 17.8±6.0 ml/min であり, 両群とも初回と2週目との間に有意の変化を示さなかった (Fig. 4).

### (3) 1日尿蛋白排泄量 (Upr)

N<sub>2</sub>群は初回 370±306 mg/day, 2週目 334±238 mg/day, N<sub>3</sub>群は初回 1794±1216 mg/day, 2週目 1757±1279 mg/day であり, 両群とも初回と2週目との間に有意の変化を示さなかった (Fig. 4).

## 考 察

### 1. 腎不全患者の運動耐容能

腎臓は心拍出量の1/5に相当する血液の供給を受け, 代謝された老廃物の排泄のみならず, 体内の水・電解質・酸塩基平衡など生体内部の環境の恒常性維持, 内分泌系を介した血圧調節, 赤血球生成などに重要な役割を担っている. 腎機能障害が進行すると, 生体内部環境の恒常性の破綻をきたし, さらに血圧調節の障害, 貧血を生じて身体活動能力の低下につながる可能性が指摘されている.

また慢性腎不全患者では, 医師から過度の運動を控えるように指導されたり, 患者自身が日常身体活動を必要最小限度に抑える傾向にある. そのために低い身体活動レベルでの生活に慣れ, deconditioning による運動耐容能の低下をきたすと推測される. 身体活動レベルの低下

は体力の低下, 社会生活への参加の制約をきたすと考えられ, QOLの向上に運動許容量の設定が重要な課題となっている. 本研究では腎疾患患者の運動許容設定の手掛かりとして, 慢性腎不全患者の腎機能障害の程度と運動耐容能との関係を明らかにした.

### (1) ATによる運動耐容能測定の意義

運動負荷は踏み台昇降(マスター運動負荷)・エルゴメータ負荷・トレッドミル負荷による方法が一般に行われ, 運動耐容能の指標としては, 自覚症状出現時における運動強度・運動時間・二重積・最大酸素摂取量などが用いられている. しかし, 従来の運動耐容能の測定はすべての対象に同一強度の運動を行ったものがほとんどであり, 身長・体重・筋力の影響を受ける運動耐容能の測定法としては個体間の相対的比較に問題があった. したがって運動耐容能をより客観的に評価し得る方法が求められてきた. 近年, 臨床の場において高速かつ容易に一呼吸ごとに自動的に呼気ガス分析可能な器械が開発され, 酸素摂取量の非観血的測定が可能になったことから, 最大酸素摂取量が運動耐容能の指標として用いられるようになってきた. しかし最大酸素摂取量は呼吸困難・下肢倦怠などの自覚症状出現を負荷限界の徴候として用いるため, その評価に主観的要素の関与する恐れがある. そのため個体間の運動耐容能の相対的比較可能な指標として Wasserman らが定義した AT が注目されている.

ATとは、負荷運動強度を漸増する過程において運動筋が好気性代謝から嫌気性代謝に移行する直前すなわち動脈血中乳酸の急激な蓄積、全身性の代謝性アシドーシス、およびそれに伴うガス交換変化の生じる直前の $\dot{V}O_2$ のレベルで表され<sup>6)7)8)15)</sup>、主観的要素の関与し難い指標である。本研究では、慢性腎不全患者の運動耐容能の指標として、個体間の相対的比較の可能な指標であるATを用いた。

## (2) 腎機能と運動耐容能

慢性腎不全患者の運動耐容能に関する研究はほとんどが透析患者を対象としたものである<sup>16)17)18)</sup>、自転車エルゴメータ運動負荷による最大酸素摂取量の測定では透析患者の運動耐容能が健常者の約50%に低下していることが認められている<sup>19)</sup>。その原因として貧血<sup>20)21)</sup>、心機能障害<sup>22)23)</sup>、末梢循環障害<sup>24)25)</sup>、骨格筋の代謝異常<sup>26)</sup>、身体活動レベルの低い生活習慣によるdeconditioningなどが挙げられている。

しかし、慢性腎不全保存期の症例について運動耐容能を検討した報告は非常に少ない。多段階トレッドミル負荷を用いて慢性腎不全保存期の患者の $\dot{V}O_2$ peakを測定して運動耐容能を検討した紅露<sup>27)</sup>の成績では、GFR 70 ml/min以上の症例は7.8 METs、GFR 30から70 ml/minの症例は7.8 METs、GFR 30 ml/min以下の症例は6.3 METsの運動強度に相当すると報告し、GFR 30 ml/min以下の重症例では明らかに運動耐容能の低下が認められるという。

慢性腎不全保存期の患者を対象に $\dot{V}O_2$ peakおよびATを指標として運動耐容能を測定した著者の成績では、腎機能障害の進行とともに $\dot{V}O_2$ peakとATの低下が認められ、Scr 2.5 mg/dl以上の症例で運動耐容能は最も低下した。 $\dot{V}O_2$ peakを1 METを3.5 mlO<sub>2</sub>/min/kgとして換算すると、腎機能正常群は7.9 METs、腎機能軽度低下群は7.3 METs、腎不全群は6.5 METsに相当し、これらはさきに述べた紅露の報告に近似した成績であった。ATはMETに換算すると、腎機能正常群は4.9 METs ( $\dot{V}O_2$ peakの61%)で速めの歩行(6 km/hr)、軽い大工仕事、腎機能軽度低下群は4.1 METs ( $\dot{V}O_2$ peakの56%)でやや速めの歩行(5 km/hr)、草むしり、腎不全群は3.5 METs ( $\dot{V}O_2$ peakの54%)で普通の歩行(4 km/hr)、炊事に相当した。

これらの慢性腎不全保存期における運動耐容能低下の原因として貧血、心機能異常、筋肉の代謝異常などが考えられている。Clyneら<sup>28)</sup>は平均17カ月の経過を観察し、その間GFRは不変であるが運動耐容能の低下することを認め、それはヘモグロビン濃度の減少に基づく

している。また心機能異常の存在が運動耐容能低下に関与している可能性が推測されており、教室の千頭<sup>29)</sup>はハンドグリップ負荷を行い、Scr 5.0 mg/dl以上の症例において心収縮性の低下が存在することを示唆している。Pehrssonら<sup>30)</sup>は臥位エルゴメータを用いて症状限界性漸増運動負荷と心臓カテーテル検査を同時に施行し、血清クレアチニン濃度500 μmol/l(5.7 mg/dl)以上の腎不全例では、負荷強度を増加しても左室仕事量の増大反応がみられず、左室拡張終期圧が著しく上昇したことから心機能の低下があるとしている。さらに腎不全患者では骨格筋が嫌気性代謝状態におかれても、乳酸産生量の減少が認められることから筋肉内のglycolytic enzymeの抑制が運動耐容能低下の一因ではないかとする意見もある<sup>31)</sup>。

慢性腎不全保存期における運動耐容能の改善を図るためには、腎機能障害に伴う生体内の変化に注目してその原因をさらに詳細に検討することが必要と考えられる。

## 2. 腎機能への運動の影響

### (1) 健常人の運動と腎機能

健常人では運動時に筋肉のエネルギー代謝量は安静時の50倍以上にもなるため、骨格筋への血流量が著しく増加する。それを補うために血液供給の再配分が生じ、腎血流量は運動強度の増加に反比例して減少することが知られている<sup>1)32)33)</sup>。

しかし運動がGFRにおよぼす影響については明らかでなく、とくに運動強度との関係を検討した報告は少ない。鈴木<sup>3)</sup>は、健常成人男子7例を対象として $\dot{V}O_2$ peak測定し、その100%・83%・61%・43%の4段階の運動強度で20分間のトレッドミル負荷を行い、各運動強度と腎機能との関係を検討している。負荷中のGFRは負荷前値に比して $\dot{V}O_2$ peakの100%および83%の強い運動強度で減少し、 $\dot{V}O_2$ peakの61%および43%の中等度ないし低い運動強度では不変であったと述べている。健常成人男性5例を対象としてトレッドミル負荷(傾斜0%、1時間)によるGFRの変化を観察したKachadorianら<sup>2)</sup>の成績では、5.6 km/hrの負荷では増加、8.0 km/hrでは不変、10.5 km/hrでは減少したという。Wadeら<sup>34)</sup>も、最大運動の35%強度で60分間のトレッドミル負荷を行った場合、負荷中のGFRは負荷前値に比して変化しなかったが、70%および100%の運動強度を20分間負荷した場合にはそれぞれ36%、43%減少したと述べている。いずれの報告もGFRは軽度から中等度の運動では不変もしくは増加し、強度の運動では減少するとしている。

著者の成績では、健常成人男性10例を対象として自転



車エルゴメータを用いて、 $\dot{V}O_2\text{peak}$  の 58% にあたる AT 相当運動 10 分間の定量負荷を行った結果、*Ccr* すなわち GFR は変化を示さなかった。健康人に対して AT 相当運動は腎機能に悪影響を与える可能性は少ないと考えられる。

## (2) 慢性腎不全患者の運動と腎機能

上田<sup>14)</sup>は慢性腎炎患者を対象として一律に 1.0 kilopound, 毎分 50 回転, 15 分間の自転車エルゴメータ負荷を行い、運動時に  $C_{\text{PAH}}$  と  $C_{\text{thio}}$  (チオ硫酸ナトリウムトリアランス) の減少を認めているが、対象全例に同一強度の運動負荷を行って運動が腎機能におよぼす影響を観察したものである。著者は背景の相違する症例間の相対的比較のため、負荷運動強度の指標として AT を採用し、AT 相当運動の単回負荷が慢性腎不全保存期の腎機能におよぼす影響を検討した。 $C_{\text{PHA}}$  は健常対照群と同様に腎機能障害の程度にかかわらず運動負荷前に比して減少した。*Ccr* は腎機能低下群と健常対照群では負荷中変化を示さなかったが、腎不全群では負荷前に比して減少した。健康人の *Ccr* は軽度から中等度の運動負荷では不変であるが、強度の運動負荷によっては減少する。その機序として交感神経緊張が高度になると腎の輸入動脈が選択的に収縮するためと考えられている<sup>35)</sup>。本研究では AT 相当強度 ( $\dot{V}O_2\text{peak}$  の 54%) の運動負荷であるにもかかわらず、*Scr* 2.5 mg/dl 以上の腎不全群では負荷中 *Ccr* が減少した。腎不全群において AT 相当運動は腎にとって好ましくないと考えられる。

慢性腎不全保存期の患者において運動が血中の電解質・内分泌におよぼす影響を観察した報告は少ない。AT 相当強度の運動で、血清 Na は健常対照群・腎機能軽度低下群で有意に上昇したが正常範囲内の変化であった。これは運動時に PRA, PAC が増加していることから尿管での Na 再吸収の増加が関与しているものと思われる。血清 K は腎機能軽度低下群・腎不全群で有意に上昇したが、その値は正常範囲内の変化であり、回復期には負荷前値に復した。運動による血清 K の一過性の上昇は、主に筋細胞内から筋細胞外への K の移動によるもので運動終了後すぐに細胞内に戻ると報告されている<sup>36)37)</sup>。

PAC・PE・PNE は健常対照群・腎機能軽度低下群・腎不全群とも対照期に比して負荷期に増加し、その増加の程度は腎機能軽度低下群・腎不全群で大きかった。このことは腎機能障害例において運動負荷に対する交感神経緊張の増大反応が大きいことを示し、腎不全群のみ AT 相当運動負荷で *Ccr* の減少をきたしたことは、腎不全群にとって AT 相当運動は過度であると考えられる。

尿蛋白については健康人でも起立時や運動後に一過性

に尿蛋白の増加することが知られている。腎疾患患者に対する反復運動負荷が腎機能・蛋白尿におよぼす影響を観察した報告はほとんどない。著者の成績では、*Scr* 1.5 mg/dl 以上の腎機能低下群に対して AT 相当の運動負荷を 1 回 15 分間・1 日 2 回・2 週間反復して行った結果、短期間の観察ではあるが、血圧・脈拍数・*Ccr*・1 日尿蛋白排泄量はいずれも不変であった。今後の研究ではさらにもっと長期の観察が望まれる。

## 3. 慢性腎不全患者の運動許容量

近年、運動療法は虚血性心疾患、高血圧、糖尿病、高脂血症の治療法の一つとして推奨されるようになり、その有用性が認められるようになってきた。従来腎疾患に対しては安静を重視した日常身体活動の指導が行われてきたが、最近では腎不全患者の身体活動についても病態に応じた運動制限の緩和が検討される傾向にある。運動が腎疾患の病態に直接良い効果を示すかどうかについては、動物実験で中等度腎不全ラットにおいて腎不全の進行が抑制されたという報告<sup>38)</sup>がみられるにすぎず、臨床においては全く不明である。しかし、本研究で示したように腎疾患患者では腎機能低下の高度な症例ほど日常身体活動の低下が認められることから、運動による体力の維持・向上、QOL の向上、社会生活への積極的参加を目的として身体活動許容量の設定が急務となっている。

慢性腎炎患者の生活指導基準については厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班で作成されたもの<sup>39)</sup>がみられるにすぎず、慢性腎疾患患者の腎機能低下に応じた日常身体活動について運動許容量を具体的に示した報告はない。

最近、呼吸ガス分析による酸素摂取量の測定が容易になってきたことから運動許容量を具体的に定量化する試みが行われている。

鈴木<sup>3)</sup>は、健康者が日常行う運動強度は、呼吸・循環機能や代謝への運動効果を考慮すると  $\dot{V}O_2\text{peak}$  の 50% 程度の中等度の運動が適当であり、尿浸透圧への影響からみると  $\dot{V}O_2\text{peak}$  の 40% 以下の運動であれば腎に対する影響が少ないと述べている。紅露<sup>27)</sup>は、腎不全患者を対象に  $\dot{V}O_2\text{peak}$  の 60% を日常生活の運動許容量として設定し、この運動強度は GFR 70 ml/min 以上の患者では 4.7 METs, GFR 30 ml/min から 70 ml/min の患者では 4.7 METs, GFR が 30 ml/min 以下の患者では 3.8 METs に相当すると報告している。著者が AT 相当運動を運動許容量の基準として設定したのは嫌気性代謝が組織におよぼす影響を避けるという発想にのりものであり、腎機能正常群における AT は 4.9 METs 相当、腎機能軽度低下群における AT は 4.1 METs 相当、腎不

全群における AT は 3.5 MET<sub>s</sub> 相当であった。紅露は  $\dot{V}O_2$  peak の 60% を運動許容量とした論拠を明確に記載していないが、著者が AT 相当として設定した運動強度とよく一致した点、興味深い。

腎炎患者の運動許容量を検討するには、単回の運動負荷の影響を測定するのでは不十分であり、長期反復負荷の影響の調査が不可欠なことはいうまでもない。その観点から本研究では AT 相当運動反復負荷前後における腎機能の変化についても観察を行った。その結果、腎機能軽度低下群では AT 相当運動の単回および 2 週間反復負荷の前後で Ccr および尿蛋白排泄量は不変であった。すなわち Scr 2.5 mg/dl 未満の慢性腎炎患者に対する AT 相当運動は、腎機能への影響が少ない運動許容量であると考えられる。一方、腎不全群では、AT 相当運動の単回負荷では一過性に Ccr が低下し、2 週間の反復負荷では Ccr は不変、尿蛋白排泄量も不変であった。つまり Scr が 2.5 mg/dl 以上の慢性腎炎患者に対して AT 相当運動は過度である可能性を示し、さらに長期にわたる観察が必要と考えられる。

ま と め

慢性腎不全保存期の患者を対象に、呼気ガス分析により AT・ $\dot{V}O_2$  peak を測定して運動耐容能を客観的に評価し、さらに、AT 相当の運動負荷が腎機能におよぼす影響を観察した。

(1) 腎機能障害が軽度の症例でも AT・ $\dot{V}O_2$  peak の低下が認められた。運動耐容能は腎機能障害の進行とともに低下し、とくに Scr が 2.5 mg/dl 以上の症例でその傾向が大であった。

(2) 10 分間の AT 相当運動の単回負荷で、腎血漿流量は健常対照群・腎機能軽度低下群・腎不全群ともに一過性に低下したが、GFR は健常対照群・腎機能軽度低下群では不変であり、腎不全群でのみ低下を示した。

(3) AT 相当強度の定量運動(1回 15 分間・1日 2 回)を 2 週間反復負荷した場合、腎機能軽度低下群・腎不全群とも血圧・脈拍数・GFR・1 日尿蛋白排泄量は不変であった。

(4) Scr 2.5 mg/dl 未満の慢性腎不全患者において AT 相当の運動は、腎機能障害を進行させる可能性の少ないことが明らかとなった。Scr 2.5 mg/dl 以上の慢性腎不全患者に対しては AT 相当の運動は過度と考えられ、適切な運動許容量の設定にはさらに長期にわたる観察と症例の集積が必要と思われる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました石川兵衛教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、御校閲、御助言を賜りました第 2 生理学教室榎 泰義教授ならびに病態検査学教室中野 博教授に深謝いたします。さらに直接、御指導、御教示いただきました籠島 忠講師ならびに土肥和紘講師に感謝します。また終始、御指導、御協力いただきました第 1 内科学教室心臓グループの諸兄に感謝の意を表します。

本論文の要旨は第 26 回日本臨床生理学会総会(平成元年 10 月 14 日、東京)ならびに第 32 回日本腎臓学会総会(平成元年 11 月 10 日、浜松)において発表した。

文 献

- 1) Grimby, G.R. : Renal clearances during prolonged supine exercise at different loads. *J. Appl. Physiol.* 20 : 1294, 1965.
- 2) Kachadorian, W. A. and Johnson, R. E. : Renal responses to various rates of exercise. *J. Appl. Physiol.* 28 : 748, 1970.
- 3) 鈴木政登 : 運動負荷時の腎機能判定法—とくに健康人における腎濃縮能と運動強度との関連. *慈恵誌.* 102 : 89, 1987.
- 4) 乾 拓郎 : 腎疾患における運動負荷レノシンチグラムについて. *小児科診療* 49 : 432, 1986.
- 5) 折田義正, 上田尚彦, 藤原芳廣 : 腎臓疾患と運動. *臨床スポーツ医学* 2 : 119, 1985.
- 6) Wasserman, K., Whipp, B. J., Koyal, S. N. and Beaver, W. L. : Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J. Appl. Physiol.* 35 : 236, 1973.
- 7) Wasserman, K. : The anaerobic threshold measurement in exercise testing. *Clini. Chest Med.* 5 : 77, 1984.
- 8) Wasserman, K. : The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. *Am. Rev. Respir. Dis.* 129 (Suppl.) : 35, 1984.
- 9) Davis, J. A., Whipp, B. J., Lamarra, N., Huntsman, D. J., Frank, M. H. and Wasserman, K. : Effect of ramp slope on determination of aerobic parameters from the ramp exercise test. *Med. Sci. Sports Exerc.* 14 : 339, 1982.
- 10) Wasserman, K., Hannes, J. E., Sue, D. Y. and

- Whipp, B. J. : *in* Principles of exercise testing and interpretation. Lea & Febiger, Philadelphia, p 58, 1987.
- 11) Beaver, W. L., Wasserman, K. and Whipp, B. J. : A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J. Appl. Physiol.* **60** : 2020, 1986.
  - 12) Davis, J. A., Vodak, P., Wilmore, J. H., Vodak, J. and Kurtz, P. : Anaerobic threshold and maximal aerobic power for three modes of exercise. *J. Appl. Physiol.* **41** : 544, 1976.
  - 13) Caiozzo, V. J., Davis, J. A., Ellis, J. F., Azus, J. L., Vandagriff, R., Prietto, C. A. and McMaster, W. C. : A comparison of gas exchange indices used to detect the anaerobic threshold. *J. Appl. Physiol.* **53** : 1184, 1982.
  - 14) 上田尚彦 : 運動, 体位負荷腎クリアランス試験の設定とその意義. *日腎誌.* **19** : 683, 1977.
  - 15) 谷口興一 : Anaerobic threshold. *呼吸と循環* **36** : 157, 1988.
  - 16) Goldberg, A. P., Geltman, E. M., Hagberg, J. M., Gavin, J. R., Delmez, J. A., Carney, R. M., Naumowicz, A., Oldfield, M. H. and Harter, H. R. : Therapeutic benefits of exercise training for hemodialysis patients. *Kidney Int.* **24** (Suppl. 16) : 303, 1983.
  - 17) Kettner, A., Goldberg, A., Hagberg, J., Delmez, J. and Harter, H. : Cardio-vascular and metabolic responses to submaximal exercise in hemodialysis patients. *Kidney Int.* **26** : 66, 1984.
  - 18) Painter, P., Messer-Rehok, D., Hanson, P., Zimmerman, S. W. and Glass, N. R. : Exercise capacity in hemodialysis, CAPD, and renal transplant patients. *Nephron* **42** : 47, 1986.
  - 19) Barnea, N., Drory, Y., Iaina, A., Lapidot, C., Reisin, E., Eliahou, H. and Kellermass, J. J. : Exercise tolerance in patients on chronic hemodialysis. *Isr. J. Med. Sci.* **16** : 17, 1980.
  - 20) Zabetakis, P. M., Gleim, G. W., Pasternack, F. L., Saraniti, A., Nichlas, J. A. and Michelis, M. F. : Long-duration submaximal exercise conditioning in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* **18** : 17, 1982.
  - 21) Mayer, G., Thum, J., Cada, E. M., Stummvoll, H. K. and Graf, H. : Working capacity is increased following recombinant human erythropoietin treatment. *Kidney Int.* **34** : 525, 1988.
  - 22) Heaton, A., Amer, H., Bullock, R. E., Ward, M. K., Hall, R. J. C. and Kerr, D. N. S. : Importance of impaired exercise tolerance in patients on renal replacement therapy. *Contr. Nephrol.* **41** : 272, 1984.
  - 23) Bullock, R. E., Amer, H. A., Simpson, I., Ward, M. K. and Chall, R. J. : Cardiac abnormalities and exercise tolerance in patients receiving renal replacement therapy. *Br. Med. J.* **289** : 1479, 1984.
  - 24) 長谷弘記, 張 光哲, 赤池 真, 露木和夫, 山家敏彦, 海老根東雄 : 慢性血液透析患者の運動耐容能, 心機能および末梢循環機能の非侵襲的評価と運動療法の効果. *体力研究* **62** (Suppl.) : 79, 1986.
  - 25) 露木和夫, 山家敏彦, 赤池 真, 野村正征, 柏原正彦, 張 光哲, 海老根東雄 : 慢性血液透析患者における最大有酸素運動能力の切限因子に関する研究. *透析会誌.* **20** : 619, 1987.
  - 26) Parrish, A. E. : The effect of minimal exercise on blood lactate in azotemic subjects. *Clin. Nephrol.* **16** : 35, 1981.
  - 27) 紅露恒男 : 慢性腎不全一対策の現状と将来 2. 機能と代謝面よりの対策. *日内会誌.* **75** : 1536, 1986.
  - 28) Clyne, N., Jogestrand, T., Lins, L., Pehrsson, S. K. and Ekelund, L. : Factors limiting physical working capacity in predialytic uraemic patients. *Acta Med. Scand.* **222** : 183, 1987.
  - 29) 千頭敏史 : 慢性腎不全患者の心予備能に関する研究—等尺性運動負荷試験による検討. *奈医誌.* **41** : 99, 1990.
  - 30) Pehrsson, S. K., Jonasson, R. and Lins, L. : Cardiac performance in various stages of renal failure. *Br. Heart J.* **52** : 667, 1984.
  - 31) Nakao, T., Fujiwara, S., Isoda, K. and Miyahara, T. : Impaired lactate production by skeletal muscle with anaerobic exercise in patients with chronic renal failure. *Nephron* **31** : 111, 1982.
  - 32) Bucht, H., Ek, J., Eliasch, H., Holmgren, A., Josephson, B. and Werko, L. : The effect of exercise in the recumbent position on the renal circulation and sodium excretion in normal indi-

- viduals. *Acta Physiol. Scand.* **28** : 95, 1953.
- 33) **Castenfors, J.** : Renal function during prolonged exercise. *Ann. NY Acad. Sci.* **301** : 151, 1978.
- 34) **Wade, C. E.** and **Claybaugh, J. R.** : Plasma renin activity, vasopressin concentration, and urinary excretory responses to exercise in men. *J. Appl. Physiol.* **49** : 930, 1980.
- 35) **Guyton, A. C.** : *in* Textbook of medical physiology. 6th ed. Igaku-Shoin/Sanders, Tokyo, p 406, 1981.
- 36) **Mitch, W. E.** and **Wilcox, C. S.** : Disorders of body fluids, sodium and potassium in chronic renal failure. *Am. J. Med.* **72** : 536, 1982.
- 37) **Huber, W.** and **Mamquard, E.** : Plasma potassium and blood pH following physical exercise in dialysis patients. *Nephron* **40** : 383, 1985.
- 38) **Heifets, M., Davis, T. A., Tegtmeier, E.** and **Klahr, S.** : Exercise training ameliorates progressive renal disease in rats with subtotal nephrectomy. *Kidney Int.* **32** : 815, 1987.
- 39) 厚生省特定疾患・進行性腎障害調査研究班(班長東條静夫) 昭和63年度研究業績報告書. 1989.