

# 腎機能正常原発性糸球体疾患患者の腎機能に及ぼす運動の影響

奈良県立医科大学第1内科学教室

北岡 健

## EFFECTS OF EXERCISE ON RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH PRIMARY GLOMERULAR DISEASES HAVING NORMAL SERUM CREATININE LEVELS

TAKESHI KITAOKA

*First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received January 26, 1996

*Abstract:* This study evaluates the effects of exercise on the renal function of 50 patients with primary glomerular diseases (PGD) whose serum creatinine levels were below 0.9 mg/dl. Thirty-five of them had IgA nephropathy (IgA-GN), 10 had membranous nephropathy (MN), and five had focal segmental glomerulosclerosis (FGS). The patients with IgA-GN were classified as either mild or moderate mesangial proliferative glomerulonephritis group (IgA-GN 1 and IgA-GN 2, respectively). Ten healthy subjects served as controls.

Exercise capacity at the anaerobic threshold ( $W_{AT}$ ) and at the end-point of oxygen consumption ( $\dot{V}O_{2peak}$ ) was evaluated by analysis of exhaled gas in each breath. The exercise tests were performed on a bicycle ergometer with a work load of  $W_{AT}$  for 10 minutes by all subjects and with two different work loads of  $W_{AT}$  and 1.3 times  $W_{AT}$  ( $W_{AT1.3}$ ) for 10 minutes by controls and each of the 10 patients of the two IgA-GN subgroups. In all subjects renal plasma flow (RPF) significantly decreased during exercise in  $W_{AT}$ . Only in the IgA-GN 2 group glomerular filtration rate (GFR) significantly decreased during exercise in  $W_{AT1.3}$ , but was unchanged in all other groups during each exercise in  $W_{AT}$  and  $W_{AT1.3}$ . In eight of the patients with PGD urinary protein during exercise in  $W_{AT}$  increased by more than 0.8 mg/min compared to before exercise (Group A), and in 11 other patients by less than 0.8 mg/min (Group B). GFR was significantly decreased in Group A, but unchanged in Group B for an observation period of three years.

These findings suggest that exercise below the level of  $W_{AT}$  is suitable activity for patients with IgA-GN 2, MN and FGS, and exercise below the level of  $W_{AT1.3}$  is suitable for patients with IgA-GN 1 on a daily basis. However exercise in  $W_{AT}$  is excessive for patients with PGD whose urinary protein increases with such exercise.

### Index Terms

anaerobic threshold, exercise capacity, primary glomerular diseases, renal function

## 緒 言

慢性糸球体腎炎(CGN)患者は腎機能の低下とともに厳しい運動制限を余儀なくされるが、生活指導基準のなかでのCGN患者に対する運動指導は「体力を維持する程度の運動は可」、「散歩やラジオ体操程度は可」という表現にとどまっている。腎機能が正常範囲にある(以下、腎機能正常と略す)CGN患者はこの生活指導基準の区分5に属するが、運動指導が「運動可。ただし腎病態の経過をみながら程度調整」と記載されているように具体性に乏しい表現となっている。このように腎機能正常のCGN患者に対しても、腎機能の悪化を恐れて運動を制限するよう一律に指示されているのが現状といえる。むしろ、必要以上の運動制限は、逆にCGN患者の体力や生活の質の低下を招く危険がある。しかし、現在までに、

腎機能正常のCGNを含む原発性糸球体疾患(PGD)患者の運動をどの程度まで制限すべきなのかについて明らかにした報告はない。

そこで著者は、腎機能正常のPGD患者に対する運動許容量を設定する目的で、同患者の運動負荷強度と腎機能および体液性因子との関係について腎組織病型別に検討した。

また、PGDの中では最も出現頻度の高いIgA腎症(IgA-GN)患者について、嫌気性代謝閾値(AT)相当とATの1.3倍相当の異なる運動負荷を与え腎機能および体液性因子との関係について腎組織重症度別に比較した。

さらに、AT相当運動負荷時に糸球体濾過量(GFR)の減少と尿蛋白排泄量の増加を示すPGD患者を対象に、AT相当の強度を超える運動を制限して3年間経過を観察し、観察期間前後でGFRを測定した。

Table 1. Patient profiles

Variable	C	IgA-GN1	IgA-GN2	MN	FGS
Number of case	10	17	18	10	5
Gender(male/female)	6/4	6/11	12/6	7/3	4/1
Age(yrs)	32±4	34±12	38±13	41±17	44±22
Scr(mg/dl)	0.78±0.15	0.79±0.13	0.83±0.21	0.83±0.18	0.82±0.21
Up(mg/min)	0.07±0.02	0.29±0.17	0.67±0.85	0.24±0.27	0.31±0.11

C ; healthy control, IgA-GN1 ; IgA nephropathy with mild mesangial proliferation, IgA-GN2 ; IgA nephropathy with moderate mesangial proliferation, MN ; membranous nephropathy, FGS ; focal segmental glomerulosclerosis, Scr ; serum creatinine level, Up ; urinary protein. Values are expressed as mean±SD.

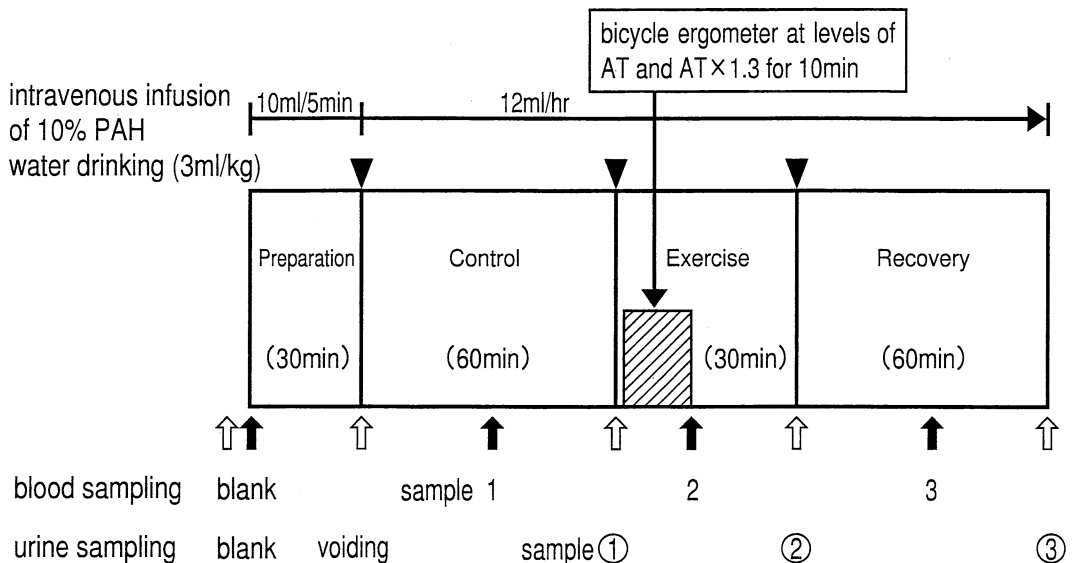


Fig. 1. Protocol for renal clearance test.

## 方 法

### 1. 対象

対象は、奈良県立医科大学第1内科に入院し、腎生検が実施されたPGD患者50例(男性29例,女性21例,平均年齢38歳)である。全例とも、血清クレアチニン値(Scr)が0.9 mg/dl未満(正常範囲0.3~0.9 mg/dl)の腎機能正常者であった。PGD患者は、組織病型からIgA-GN群35例,膜性腎症(MN)群10例,巣状糸球体硬化症(FGS)群5例に分類された。MN群とFGS群の症例は、ネフローゼ症候群を呈している時期には運動が禁止される<sup>2)</sup>ことから、完全あるいは不完全寛解I型を対象に含む条件とした。MN群とFGS群の各3例は、副腎皮質ステロイド(prednisolone 5~15 mg/日)を服用していた。

さらに、IgA-GN群を組織重症度から軽度メサンギウム増殖(IgA-GN1)群17例と中等度メサンギウム増殖(IgA-GN2)群18例に分けた。また高血圧症、弁膜疾患、虚血性心疾患、慢性呼吸器疾患、および貧血を合併する症例は対象から除外した。患者背景をTable 1に示した。なお、健康成人10例(男性6例,女性4例,平均年齢32歳)を対照(C)群に選んだ。

### 2. 運動耐容能の測定

運動耐容能の測定時に実施する運動負荷法は、自転車エルゴメータを用いる20ワット(W)・4分間の定量運動負荷で開始し、以後の6秒毎に1Wずつ増加させる直線的漸増運動負荷(ramp負荷)<sup>3)</sup>で実施した。被検者の左上腕にカフを装着し、定量運動負荷前後およびramp負荷中の血圧値と心拍数を1分間隔に運動負荷連動自動血圧計(Paramed社製9300)で測定した。同時に、心肺機能運動負荷検査装置(Medical Graphics社製CES2001)を用いてbreath by breath法で被験者の呼気を自動的に分析し、酸素摂取量( $\dot{V}O_2$ )と二酸化炭素排泄量( $\dot{V}CO_2$ )を測定した。 $\dot{V}O_2$ をX軸に $\dot{V}CO_2$ をY軸にプロットした場合、各呼吸毎の $\dot{V}O_2$ と $\dot{V}CO_2$ は曲線関係を示す。この曲線を2本の直線に回帰し、その交点の $\dot{V}O_2$ 値をATとした<sup>4)</sup>。また、負荷中止点(目標心拍数<sup>5)</sup>到達時、自覚症状の出現時、あるいは血圧が250/120 mmHgを超えた時点)での酸素摂取量( $\dot{V}O_{2peak}$ )も計測した<sup>6,7)</sup>。

### 3. AT相当運動負荷実験

ATに相当する外的仕事量の運動負荷試験をIgA-GN群, MN群, およびFGS群の3群に実施し、負荷前後で腎機能を測定した。なお、負荷前の60分間を対照

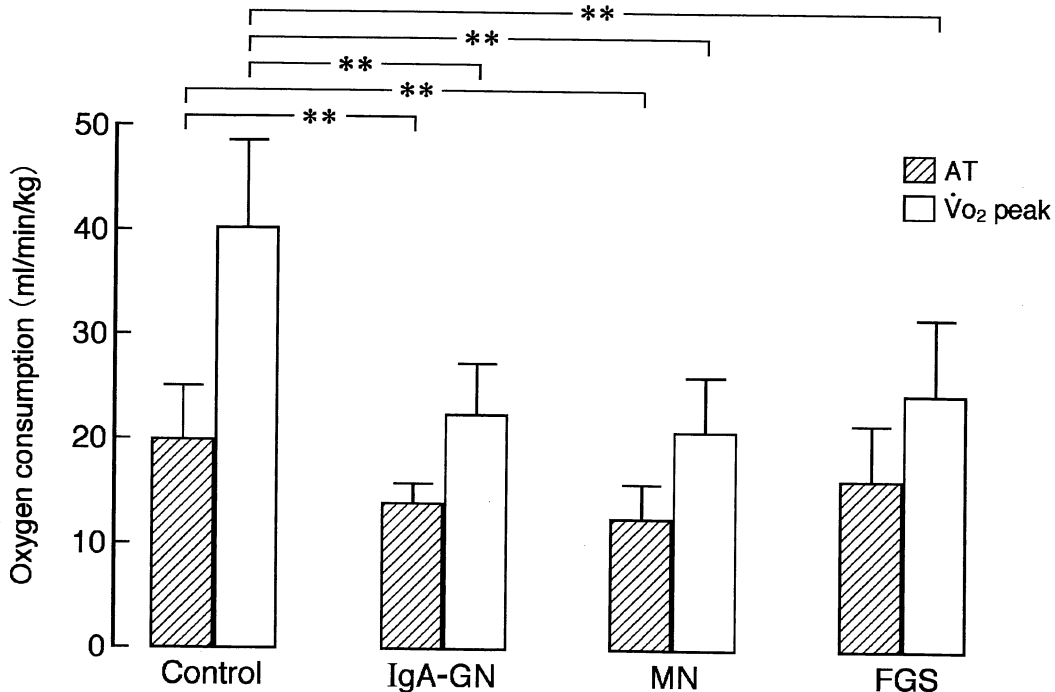


Fig. 2. Exercise tolerance at the anaerobic threshold (AT) and at the end-point of oxygen consumption ( $\dot{V}O_{2peak}$ ). \*\*:  $p < 0.01$ .

期, 運動負荷時間の 10 分を含む 30 分間を負荷期, および負荷後の 60 分間を回復期とし, 実験開始から終了までは被験者に坐位を保持させた<sup>9)9)</sup>(Fig. 1).

(1) 運動負荷法

定量運動負荷は, 自転車エルゴメータを用い, AT に相当する外的仕事量で 10 分間の負荷量に設定した. 運動中は血圧値と心拍数を 1 分毎に記録した. また, 呼吸中の  $\dot{V}O_2$  を breath by breath 法で測定し, 外的仕事量が AT 相当運動負荷量に一致することを確認した.

(2) 腎血漿流量, 糸球体濾過量, および濾過率の測定

被験者の前腕の皮静脈に 21 G の留置針を挿入して 10 %パラアミノ馬尿酸(PAH)10 ml を 5 分間で静脈内注入した後, PAH を 12 ml/時の速度で持続点滴静注した. 対照期, 負荷期, および回復期の各期に尿量を測定し, 対照期と回復期の中間点および負荷期の運動直後に持続点滴と反対側の肘静脈から採血した. 腎血漿流量(RPF)は PAH クリアランス( $C_{PAH}$ ), GFR はクレアチンクリアランス(Ccr)から求めた. 濾過率(FF)は, Ccr 値を  $C_{PAH}$  値で除して算出した<sup>9)10)</sup>. なお, 血中・尿中の PAH 濃度は比色法(P-dimethylamino-cinnamaldehyde 法). 血中・尿中クレアチン濃度はアルカリ・ピクリン酸法で測定した.

(3) 体液性因子の測定

対照期と回復期の中間点, および負荷期の運動直後に採血し, 血漿エピネフリン濃度(PEC), 血漿ノルエピネフリン濃度(PNEC), 血漿レニン活性(PRA), および血漿アルドステロン濃度(PAC)を測定した. PEC と PNEC は高速液体クロマトグラフィー法, PRA と PAC は RIA 固相法で測定した.

4. AT, および AT の 1.3 倍相当の異強度負荷実験

IgA-GN 1 群と IgA-GN 2 群から無作為に抽出した各 10 例を対象として, AT および AT の 1.3 倍に相当する両運動(それぞれ  $W_{AT}$ ,  $W_{AT1.3}$ )負荷を 3~10 日(平均 5.6 日)の間隔をあけて実施した. 運動負荷法と各パラメータの測定方法は, AT 相当負荷実験 3. (1)~(3)に準じた.

5. Ccr の経年的変化

AT 相当負荷実験 3. (1)~(3)の実施時に, 各期の尿蛋白排泄量を測定し, 負荷前後での Ccr の変化量( $\Delta$ Ccr)と尿蛋白排泄量の変化量( $\Delta$ Up)を求めた. 負荷後に Ccr の減少と尿蛋白排泄量の増加を示す症例のなから,  $\Delta$ Up がその中央値から 1.5 四分位偏差値を超える症例を A 群, それ以外の症例を B 群とした. 両群の患者に AT 相当強度の活動を Fox らの表<sup>11)</sup>(日常活動におけるエネルギーコストを酸素消費量に換算したもので)で具体

的に説明し, AT 相当強度を超える運動を禁止した. これらの対象を 3 年間観察し, 観察期間の前後で Ccr を測定した.

6. 推計学的処理

推計学的処理は, Student's paired *t* test, および Student's unpaired *t* test に拠った. なお, 測定値は, 平均値±標準偏差で表した.

成 績

1. PGD 患者での検討

(1) 運動耐容能

1) AT : C 群が  $20.2 \pm 5.0$  ml/min/kg, IgA-GN 群が  $14.4 \pm 1.8$ , MN 群が  $12.8 \pm 3.2$ , FGS 群が  $16.5 \pm 5.3$  であり, C 群に比して IgA-GN 群と MN 群で有意に減少(それぞれ C 群の 71 % と 63 % に相当)していた. なお, FGS 群と C 群の間には差がなかった(Fig. 2).

2)  $\dot{V}O_{2peak}$  : C 群が  $40.2 \pm 8.4$  ml/min/kg, IgA-GN 群が  $23.0 \pm 5.9$ , MN 群が  $20.8 \pm 5.6$ , FGS 群が  $24.8 \pm 7.3$  であり, C 群に比して IgA-GN 群, MN 群, および FGS 群で有意に減少(それぞれ C 群の 57 %, 52 %, 62 % に相当)していた(Fig. 2).

(2)  $W_{AT}$  負荷時における腎機能の変化

1)  $C_{PAH}$  : C 群, IgA-GN 群, MN 群, および FGS 群の全群で, 対照期に比して負荷期に有意に減少(それぞれ

Table 2. Changes in  $C_{PAH}$ , Ccr and FF during the exercise ( $W_{AT}$ ) for 10 minutes

Variable	Control	Exercise	Recovery
$C_{PAH}$ (ml/min)			
C	467 ± 79	346 ± 84**	464 ± 72
IgA-GN	409 ± 90	261 ± 96**	387 ± 106
MN	418 ± 87	314 ± 111**	386 ± 70
FGS	378 ± 121	237 ± 51*	388 ± 123
Ccr (ml/min)			
C	97 ± 16	112 ± 25	102 ± 22
IgA-GN	92 ± 20	77 ± 19	92 ± 18
MN	100 ± 27	90 ± 30	103 ± 27
FGS	114 ± 45	95 ± 25	100 ± 31
FF (%)			
C	20.2 ± 4.0	32.2 ± 4.1**	22.6 ± 4.2
IgA-GN	23.1 ± 5.0	31.4 ± 8.4**	24.9 ± 6.0
MN	25.6 ± 12.9	31.5 ± 14.8	27.2 ± 7.9
FGS	30.2 ± 6.8	39.8 ± 4.8*	26.4 ± 4.9

C; healthy control, IgA-GN; IgA nephropathy, MN; membranous nephropathy, FGS; focal segmental glomerulosclerosis,  $C_{PAH}$ ; PAH clearance, Ccr; creatinine clearance, FF; filtration fraction,  $W_{AT}$ ; work load of anaerobic threshold. Values are expressed as mean ± SD. \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ .

対照期の74%, 64%, 75%, 63%に相当したが、回復期には前値に復した(Table 2).

全群で、対照期に比して負荷期に有意の変動を示さなかった(Table 2).

2) Ccr: C群, IgA-GN群, MN群, およびFGS群の

3) FF: C群, IgA-GN群, およびFGS群では、対照

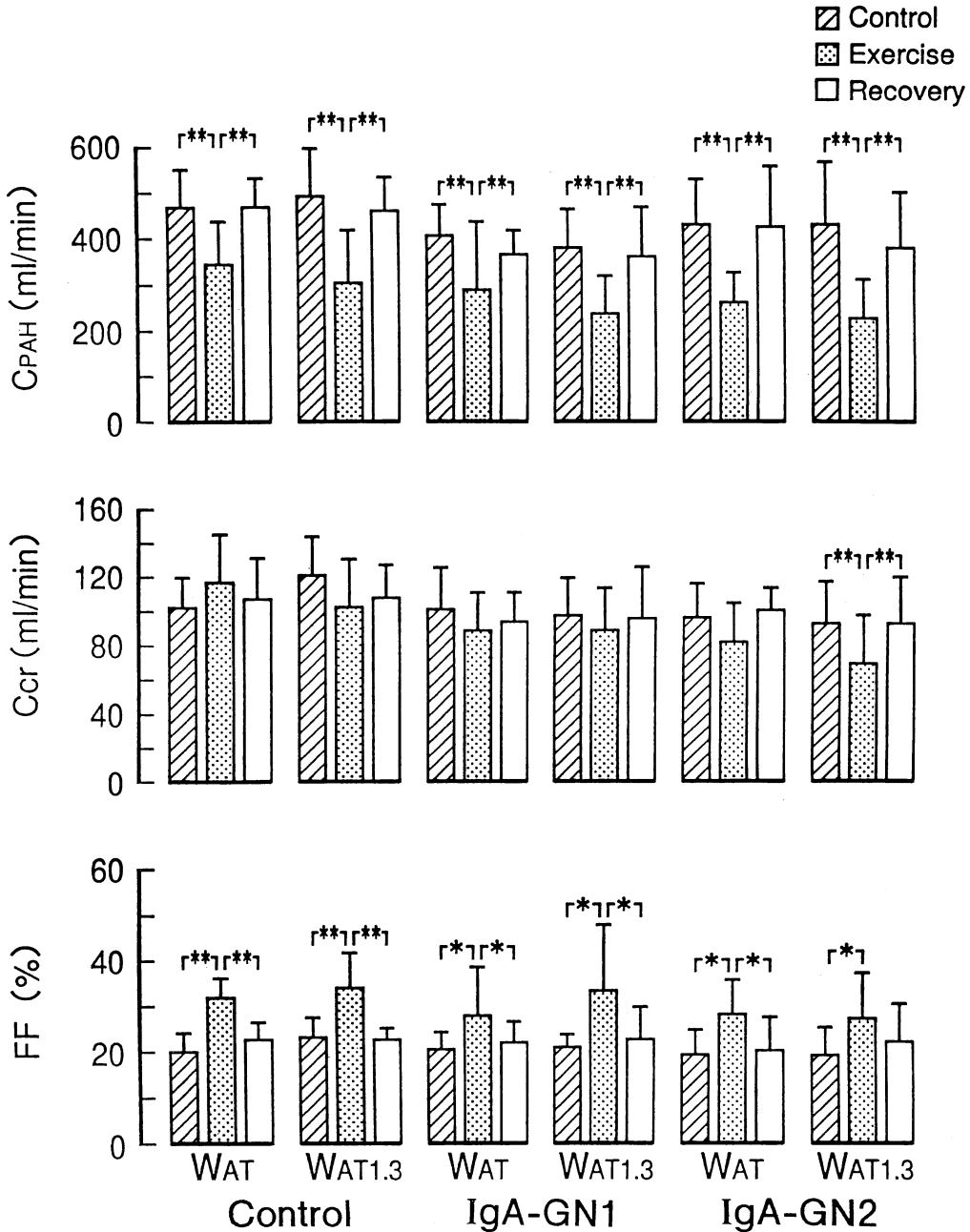


Fig. 3. Changes in C<sub>PAH</sub>, Ccr and FF during two different exercises (W<sub>AT</sub>, W<sub>AT1.3</sub>) for 10 minutes. \*p<0.05, \*\* ; p<0.01.

期に比して負荷期に有意に上昇(それぞれ対照期の 157 %, 136 %, 132 %に相当)したが, 回復期には前値に復した. 一方, MN 群は, 運動負荷によっても有意の変動を示さなかった(Table 2).

2. IgA-GN 患者での検討

(1) 運動負荷での腎機能の変化

1)  $C_{PAH}$ : 対照期に比して  $W_{AT}$  と  $W_{AT1.3}$  の両負荷時に C 群, IgA-GN 1 群, および IgA-GN 2 群の全群で有意に減少(それぞれ  $W_{AT}$  負荷時では対照期の 80 %, 72 %,

61 %,  $W_{AT1.3}$  負荷時では対照期の 63 %, 62 %, 52 %に相当)したが, 回復期には負荷前値に復した(Fig. 3).

2) Ccr:  $W_{AT}$  の負荷時には C 群, IgA-GN 1 群および IgA-GN 2 群の全群で有意の変動を示さなかった.  $W_{AT1.3}$  の負荷時には C 群と IgA-GN 1 群は有意の変動を示さなかったが, IgA-GN 2 群の Ccr は対照期に比して負荷期に有意に減少(対照期の 75 %に相当)し, 回復期には負荷前値に復した(Fig. 3).

3) FF: 対照期に比して  $W_{AT}$  と  $W_{AT1.3}$  の両負荷時に

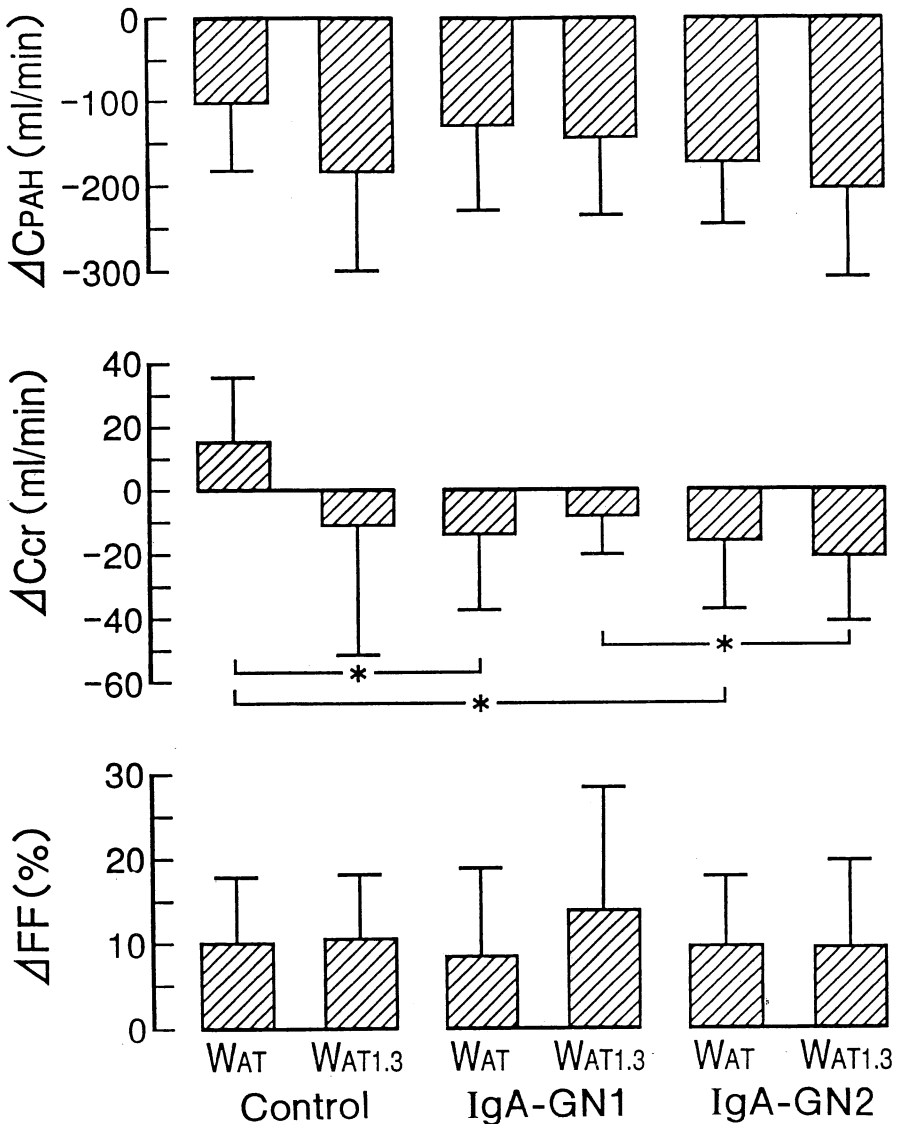


Fig. 4. Comparative changes in  $C_{PAH}$ , Ccr and FF during two different exercises ( $W_{AT}$ ,  $W_{AT1.3}$ ). \* :  $p < 0.05$ .

C群, IgA-GN 1群, および IgA-GN 2群の全群で有意に上昇し, 回復期には負荷前値に復した(それぞれ  $W_{AT}$  負荷時では対照期の 152%, 136%, 142%,  $W_{AT1.3}$  負荷時では対照期の 145%, 158%, 143% に相当)(Fig.

3).  
 (2) 運動負荷での腎機能の変化量  
 1)  $\Delta C_{PAH}$ : C群, IgA-GN 1群, および IgA-GN 2群の全群で  $W_{AT}$  と  $W_{AT1.3}$  の両負荷時に差がなかった。ま

Table 3. Changes in PEC, PNEC, PRA and PAC during two different exercises ( $W_{AT}$ ,  $W_{AT1.3}$ ) for 10 minutes

Variable	$W_{AT}$			$W_{AT1.3}$		
	Control	Exercise	Recovery	Control	Exercise	Recovery
PEC(ng/ml)						
C	0.026±0.014	0.055±0.021**	0.032±0.021	0.019±0.007	0.081±0.050**	0.040±0.036
IgA-GN1	0.025±0.014	0.063±0.033**	0.027±0.017	0.022±0.009	0.080±0.062*	0.025±0.010
IgA-GN2	0.026±0.014	0.064±0.039**	0.030±0.017	0.026±0.014	0.079±0.037**	0.027±0.012
PNEC(ng/ml)						
C	0.219±0.086	0.494±0.140**	0.221±0.090	0.208±0.082	0.757±0.346**	0.223±0.056
IgA-GN1	0.211±0.127	0.595±0.273**	0.214±0.086	0.198±0.087	0.697±0.255**	0.220±0.100
IgA-GN2	0.202±0.098	0.533±0.189**	0.217±0.112	0.227±0.144	0.802±0.337**	0.249±0.112
PRA(ng/ml/h)						
C	1.75±0.54	2.63±1.31*	1.60±0.64	1.85±1.04	3.41±2.23*	1.78±1.05
IgA-GN1	1.74±1.60	3.59±3.15**	1.68±1.50	2.01±1.40	3.86±2.82*	1.62±1.21
IgA-GN2	2.13±2.02	3.56±2.43**	1.96±1.66	2.77±2.91	4.93±4.88*	3.44±4.26
PAC(pg/ml)						
C	82.2±27.8	111.1±34.2**	84.3±35.8	75.0±21.9	144.8±31.1**	107.2±39.3*
IgA-GN1	84.3±49.3	136.7±58.1**	97.6±52.9	74.4±33.3	153.8±79.4*	104.4±41.8*
IgA-GN2	63.2±31.2	144.7±60.2**	78.0±39.0	64.8±26.8	143.1±84.3**	89.7±56.0

C: healthy control, IgA-GN1: IgA nephropathy with mild mesangial proliferation, IgA-GN2: IgA nephropathy with moderate mesangial proliferation, PEC: plasma epinephrine concentration, PNEC: plasma norepinephrine concentration, PRA: plasma renin activity, PAC: plasma aldosterone concentration,  $W_{AT}$ : work load of anaerobic threshold,  $W_{AT1.3}$ : work load of 1.3 times anaerobic threshold. Values are expressed as mean ± SD. \*: p<0.05, \*\*: p<0.01.

Table 4. Comparative changes in PEC, PNEC, PRA and PAC during two different exercises ( $W_{AT}$ ,  $W_{AT1.3}$ )

Variable	C	IgA-GN1	IgA-GN2
$\Delta$ PEC(ng/ml)			
$W_{AT}$	0.029±0.014	0.036±0.021	0.046±0.022
$W_{AT1.3}$	0.063±0.047	0.057±0.057	0.052±0.034
$\Delta$ PNEC(ng/ml)			
$W_{AT}$	0.264±0.136	0.346±0.102	0.322±0.126
$W_{AT1.3}$	0.563±0.291	0.527±0.237	0.575±0.233
$\Delta$ PRA(ng/ml/h)			
$W_{AT}$	1.04±1.19	1.36±1.10	1.17±1.10
$W_{AT1.3}$	1.78±2.03	1.67±2.35	2.17±2.75
$\Delta$ PAC(pg/ml)			
$W_{AT}$	28.2±20.2	56.3±25.2	74.5±44.1
$W_{AT1.3}$	66.9±42.1	79.4±85.1	88.8±64.9

C: healthy control, IgA-GN1: IgA nephropathy with mild mesangial proliferation, IgA-GN2: IgA nephropathy with moderate mesangial proliferation, PEC: plasma epinephrine concentration, PNEC: plasma norepinephrine concentration, PRA: plasma renin activity, PAC: plasma aldosterone concentration,  $W_{AT}$ : work load of anaerobic threshold,  $W_{AT1.3}$ : work load of 1.3 times anaerobic threshold. Values are expressed as mean ± SD. \*: p<0.05, \*\*: p<0.01.

Table 5. Patient characteristics observed for three years

Variable	Group A	Group B
Number	8	11
Gender (male/female)	4/4	7/4
Age (yrs)	40±6	38±8
Scr (mg/dl)	0.88±0.28	0.80±0.29
Up (mg/min)	0.38±0.34	0.56±0.46
Renal biopsy findings		
IgA-GN1	2	2
IgA-GN2	2	4
MN	3	3
FGS	1	2

IgA-GN1: IgA nephropathy with mild mesangial proliferation, IgA-GN2: IgA nephropathy with moderate mesangial proliferation, MN: membranous nephropathy, FGS: focal segmental glomerulosclerosis, Scr: serum creatinine level, Up: urinary protein. Values are expressed as mean ± SD.

た,  $W_{AT}$ と $W_{AT1.3}$ の両負荷間での $\Delta C_{PAH}$ も, 3群間に差がなかった(Fig. 4).

2)  $\Delta Ccr$ : C群, IgA-GN 1群, およびIgA-GN 2群の全群で $W_{AT}$ と $W_{AT1.3}$ の両負荷時に差がなかった. しかし,  $\Delta Ccr$ は,  $W_{AT}$ 負荷時にはC群に比してIgA-GN 1群とIgA-GN 2群でともに有意に大,  $W_{AT1.3}$ 負荷時にはIgA-GN 1群に比してIgA-GN 2群で有意に大であった(Fig. 4).

3)  $\Delta FF$ : C群, IgA-GN 1群, およびIgA-GN 2群の全群で $W_{AT}$ と $W_{AT1.3}$ の両負荷時に差がなかった. また $W_{AT}$ と $W_{AT1.3}$ の両負荷間での $\Delta FF$ も, 3群間で差がなかった(Fig. 4).

(3) 運動負荷での体液性因子の変化

1) PEC: 対照期に比して $W_{AT}$ と $W_{AT1.3}$ の両負荷時にC群, IgA-GN 1群, およびIgA-GN 2群の全群で有意に増加したが, 回復期には負荷前値に復した(Table 3).

2) PNEC: 対照期に比して $W_{AT}$ と $W_{AT1.3}$ の両負荷時にC群, IgA-GN 1群, およびIgA-GN 2群の全群で有意に増加したが, 回復期には負荷前値に復した(Table 3).

3) PRA: 対照期に比して $W_{AT}$ と $W_{AT1.3}$ の両負荷時にC群, IgA-GN 1群, およびIgA-GN 2群の全群で有意に増加したが, 回復期には負荷前値に復した(Table 3).

4) PAC: 対照期に比して $W_{AT}$ と $W_{AT1.3}$ の両負荷時にC群, IgA-GN 1群およびIgA-GN 2群の全群で有意に増加した. しかし, C群とIgA-GN 1群のPACは,

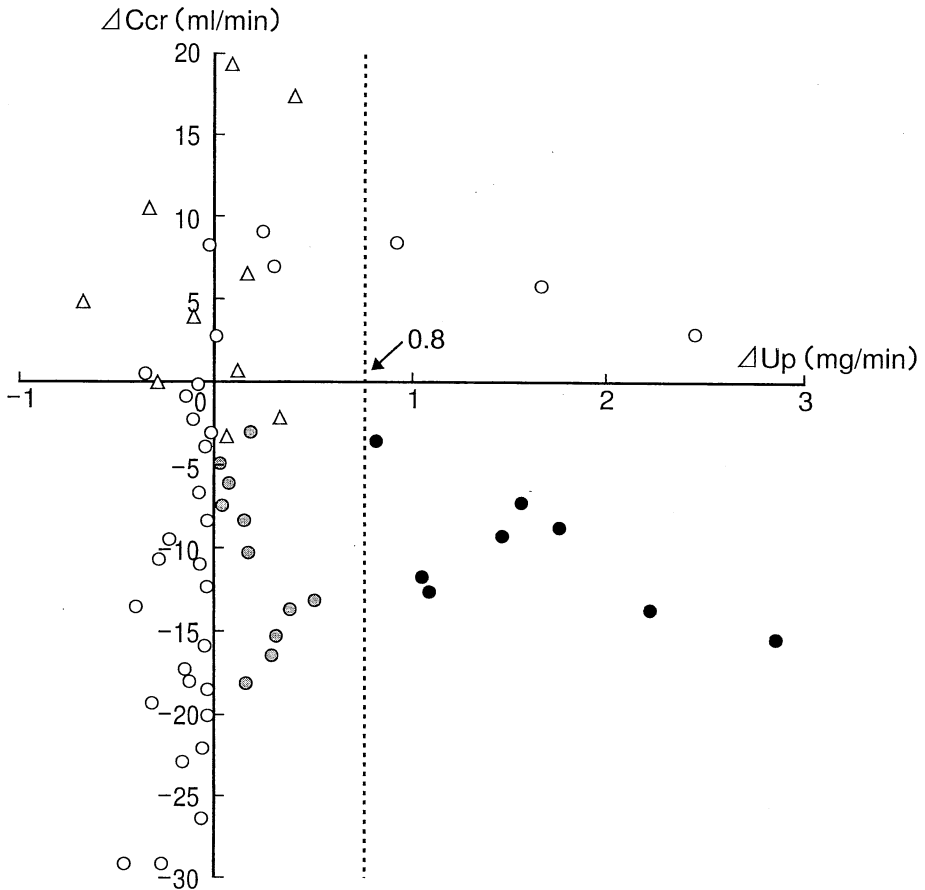


Fig. 5. Relationship between changes in creatinine clearance ( $\Delta Ccr$ ) and changes in urinary protein ( $\Delta Up$ ) following exercise ( $W_{AT}$ ) compared with the control period. Open triangles indicate healthy controls and open circles patients with primary glomerular diseases. Solid circles indicate patients in Group A; shaded circles, those in Group B.



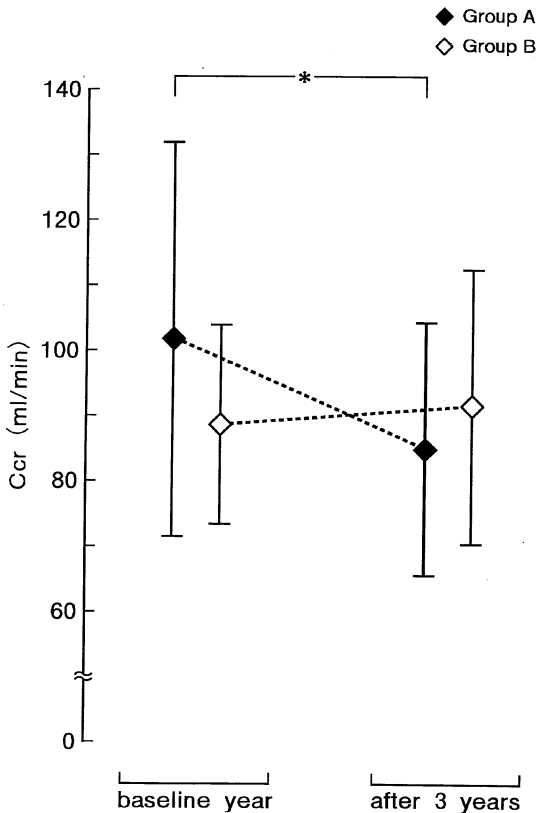


Fig. 6. Creatinine clearance (Ccr) at baseline and 3 years later. Groups A and B are shown with solid and shaded circles, respectively, as in figure 5. \* :  $p < 0.05$ .

$W_{AT1.3}$  負荷の回復期も有意に高値が持続したが, IgA-GN 2 群の PAC は, 負荷前値に復した. 一方,  $W_{AT}$  負荷時の PAC は, C 群, IgA-GN 1 群, および IgA-GN 2 群の全群で負荷前値に復した (Table 3).

#### (4) 運動負荷での体液性因子の変化量

1)  $\Delta$  PEC :  $W_{AT}$  負荷時に比して  $W_{AT1.3}$  負荷時に C 群で有意に大であったが, IgA-GN 1 群と IgA-GN 2 群の両群では両負荷時の間に差がなかった.  $W_{AT}$  負荷時の  $\Delta$  PEC は C 群に比して IgA-GN 2 群で有意に大であったが,  $W_{AT1.3}$  負荷時の  $\Delta$  PEC は 3 群間に差がなかった (Table 4).

2)  $\Delta$  PNEC :  $W_{AT}$  負荷時に比して  $W_{AT1.3}$  負荷時に C 群, IgA-GN 1 群および IgA-GN 2 群の全群で有意に大であった. 一方, 両負荷間での  $\Delta$  PNEC は, 3 群間に差がなかった (Table 4).

3)  $\Delta$  PRA : C 群, IgA-GN 1 群および IgA-GN 2 群の全群で  $W_{AT}$  負荷時と  $W_{AT1.3}$  負荷時の間に差がなかつ

た.  $W_{AT}$  と  $W_{AT1.3}$  の両負荷間での  $\Delta$  PRA も, 3 群間に差がなかった (Table 4).

4)  $\Delta$  PAC : C 群で  $W_{AT}$  負荷時に比して  $W_{AT1.3}$  負荷時に有意に大であったが, IgA-GN 1 群と IgA-GN 2 群では差がなかった. また  $\Delta$  PAC は,  $W_{AT}$  負荷時では C 群に比して IgA-GN 1 群と IgA-GN 2 群の両群が有意に大であったが,  $W_{AT1.3}$  負荷時では 3 群間に差がなかった (Table 4).

### 3. Ccr の経年的変化

#### (1) $W_{AT}$ 負荷時での $\Delta$ Ccr と $\Delta$ Up の関係

PGD 患者 50 例のうち, 6 例は  $W_{AT}$  負荷時に Ccr と尿蛋白排泄量の増加を示し, 25 例は  $W_{AT}$  負荷時に Ccr の変化に関係なく尿蛋白排泄量の減少を示した. 残る 19 例は,  $W_{AT}$  負荷時に Ccr の減少と尿蛋白排泄量の増加を示した. PGD 患者の  $\Delta$  Up の中央値から 1.5 四分位偏差値は 0.8 mg/分であり, この値を超えるものは 19 例中 8 例であった (Fig. 5). したがって,  $W_{AT}$  負荷時に Ccr の減少と尿蛋白排泄量の増加を示した 19 例中, 8 例が A 群, 11 例が B 群に分類された. 両群の背景因子を Table 5 に示した.

#### (2) Ccr の 3 年後の変化

Ccr は, A 群では前値の  $102 \pm 30$  ml/分から 3 年後に  $84 \pm 18$  ml/分へ有意に減少したが, B 群では前値の  $89 \pm 16$  ml/分から 3 年後に  $92 \pm 21$  ml/分へ推移したにすぎなかった (Fig. 6).

## 考 察

健康人あるいは腎機能障害を有する PGD 患者を対象とした運動負荷時の腎機能についての報告<sup>12-20)</sup>は多いが, 腎機能正常の PGD 患者を対象とした研究<sup>21-23)</sup>は散見されるにすぎない. しかも従来の報告は, 運動負荷強度が一律であるため, 腎機能, ホルモン, および電解質などへの個体差による影響を無視している. 加えて, 腎機能正常の PGD 患者を対象に運動の腎機能への影響を検討した報告は皆無に等しい. そこで著者は, 腎機能正常の PGD 患者を対象に AT<sup>(24)25)</sup>を測定し, AT レベルの運動 ( $W_{AT}$ ) 負荷を実施した. つまり, AT レベルの運動量では, 細胞内代謝が体重・年齢に影響されることがなく一定に保たれるので<sup>26)</sup>, 個々の PGD 患者での  $W_{AT}$  の腎機能への影響を, 正確に把握することが可能と考えられたからである.

また, 運動耐容能は AT と  $\dot{V}O_2\max$  で表現されるが, 下肢による漸増運動負荷では  $\dot{V}O_2\max$  に近似した  $\dot{V}O_2$  peak 値が得られることから<sup>27)</sup>, 今回の検討は  $\dot{V}O_2\max$  の代替指標として  $\dot{V}O_2\text{peak}$  を用いた.

ここで、PGD 患者の運動耐容能、異強度運動負荷時における腎機能と体液性因子の変化、および GFR の経年的変化について考察する。

### 1. 運動耐容能

Kettner-Melsheimer, et al.<sup>28)</sup>は、Scr が 2 mg/dl 以上で腎性貧血も合併している CGN 患者では、運動耐容能が健常人の 70 % に低下しているという。また、吉田<sup>29)</sup>は、日常活動の運動強度が CGN 患者の運動耐容能に影響を及ぼす主因の 1 つであるという。今回の検討では、AT は C 群に比して IgA-GN 群と MN 群で有意に低下していた。 $\dot{V}O_2\text{peak}$  も、C 群に比して IgA-GN 群、MN 群、および FGS 群で有意に低下していた。つまり、今回の検討から、PGD 患者の運動耐容能は健常人に比して有意に低下していることが明らかになったといえる。言い換えると、PGD 患者の運動耐容能は、腎機能がまだ正常の時期から低下していることになる。

### 2. AT レベルの運動時における腎機能の変化

#### (1) $C_{PAH}$ の変化

Cianflocco<sup>13)</sup>は、50 %  $\dot{V}O_2\text{max}$  の運動強度による 30 分間のエルゴメータ負荷時に健常人の RPF が 30 % の減少を示したと報告している。また、Taverner, et al.<sup>14)</sup>も 450 キロポンドメータ (kpm, 46 %  $\dot{V}O_2\text{max}$  に相当) の運動強度による 30 分間のエルゴメータ負荷時に健常人の RPF が 30 % の減少を示したという。今回の検討では、 $C_{PAH}$  は対照期に比して 10 分の  $W_{AT}$  負荷時 (50 %  $\dot{V}O_2\text{peak}$  に相当) に健常人で 26 % の減少を示した。今回の成績が過去の報告<sup>13)14)</sup>とほぼ同一であることから、運動負荷時の RPF の減少は運動時間ではなく、運動強度に影響されるものと考えられる。

PGD 患者を対象とした成績について、折田・上田<sup>21)</sup>は、300 kpm (37 %  $\dot{V}O_2\text{max}$  に相当) の運動強度による 15 分間のエルゴメータ負荷時に PGD 患者の RPF が 19 % の減少を示したと述べている。著者の成績では、PGD 患者は、いずれの組織型でも  $W_{AT}$  負荷時 (61 %  $\dot{V}O_2\text{peak}$  に相当) に RPF が 30 % の減少を示した。折田・上田の成績と著者の成績に差が生じた理由は、運動時間がほぼ同じであることから、運動強度の相違によるものと考えられる。

運動時に RPF が減少する機序は、運動強度の増加とともに血中カテコラミンが増加して糸球体輸入細動脈を収縮するためと考えられている<sup>30)</sup>。従来の報告は、いずれも PGD 患者と健常人の間に運動負荷時での RPF の減少率に差がないとしている。つまり、PGD 患者も運動中の血中カテコラミン増加およびそれに伴う糸球体輸入細動脈の収縮が、健常人と同程度と判断してよいようであ

る。

### (2) Ccr の変化

鈴木<sup>15)</sup>は、健常人では 43 %  $\dot{V}O_2\text{max}$  に相当する運動強度による 20 分間のトレッドミル負荷時にも GFR が有意の変化を示さなかったと報告している。Freund, et al.<sup>16)</sup>は、25 % と 40 %  $\dot{V}O_2\text{max}$  の異なる運動強度による 20 分間のエルゴメータ負荷時でも健常人の GFR が有意の変化を示さなかったという。Wade & Claybaugh<sup>17)</sup>も、最大心拍数の 35 % (48 %  $\dot{V}O_2\text{max}$  に相当) に相当する運動強度による 60 分間のトレッドミル負荷時にも健常人での GFR が不変であったと報告している。折田・上田<sup>21)</sup>は、300 kpm (37 %  $\dot{V}O_2\text{max}$  に相当) の運動強度による 15 分間のエルゴメータ負荷時に健常人では GFR が 4 % 減少したが、有意の減少とはいえないという。以上の報告での<sup>15)~17)21)</sup>負荷強度は、 $W_{AT}$  以下の運動強度にすぎない<sup>31)</sup>。今回の成績では、健常人の GFR は対照期に比して  $W_{AT}$  負荷時 (50 %  $\dot{V}O_2\text{peak}$  に相当) に 15 % の増加を示したが、この変化は有意ではなかった。前述の RPF の成績と合わせて考えると、健常人は、 $W_{AT}$  以下の運動負荷を実施した場合に、RPF の減少を示すが、GFR が保持されていることが明らかになったといえる。健常人の PRA が対照期に比して  $W_{AT}$  負荷時に有意に増加するという今回の成績と合わせて考えると、この一連の機序としては、運動によって RPF が減少すると、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン (R-A-A) 系が賦活化されることになり、その結果として糸球体輸出細動脈が収縮して GFR が保持される<sup>32)</sup>と考えられる。

一方、PGD 患者を対象とした成績については、井上<sup>22)</sup>は、50 %  $\dot{V}O_2\text{peak}$  に相当する運動強度による 10 分間のエルゴメータ負荷時では PGD 患者の GFR が不変であったと報告している。森ら<sup>23)</sup>は、2 時間に 1 万歩の歩行という負荷 (28 %  $\dot{V}O_2\text{max}$  に相当) 時でも GFR が IgA-GN 群と FGS 群で不変、MN 群で増加傾向を示したと報告している。著者の実施した  $W_{AT}$  負荷は、61 %  $\dot{V}O_2\text{peak}$  に相当するものであり、井上<sup>22)</sup>の実施条件よりも運動強度が 10 % 増加したものであった。それにもかかわらず、GFR はいずれの組織病型でも有意の変化を示さなかった。つまり、AT 相当の単回運動負荷は、PGD 患者の GFR に影響を与えないことが実証されたことになる。AT 相当の反復運動負荷について、教室の浦上<sup>20)</sup>が次のように述べている。Scr が 2.5 mg/dl 未満の PGD 患者では、AT 相当強度による 15 分間のエルゴメータ負荷を 1 日 2 回、2 週連日実施後も GFR が不変であった。今回の検討は、腎機能正常の PGD 患者を対象としていることから、AT 相当の反復運動負荷を実施しても Ccr が低

下しないものと推察される。言い換えると、AT 相当の運動は、PGD 患者の GFR に悪影響を及ぼさないものと考えてよいといえよう。

### 3. AT レベルを超える運動時での腎機能の変化

#### (1) $C_{PAH}$ の変化

Berg, et al.<sup>18)</sup>は、亜最大運動(88%  $\dot{V}O_2\max$  に相当)の運動強度による 20 分間のエルゴメータ負荷時に健常児の RPF が 65% 減少したと報告している。鈴木<sup>19)</sup>も、75%  $\dot{V}O_2\max$  の運動強度による 15 分間のエルゴメータ負荷時に健常人で RPF が 40~50% 減少したと報告している。今回の検討では、 $C_{PAH}$  は対照期に比して  $W_{AT1.3}$  負荷時(65%  $\dot{V}O_2\text{peak}$  に相当)に健常人で 30% の減少を示した。つまり AT レベルを超える運動時には、健常人での RPF の減少率は運動強度の増加とともに大きくなるのが明示されたことになる。この機序として、血中カタコラミンが  $W_{AT}$  負荷時に比して  $W_{AT1.3}$  負荷時に有意に増加し、その結果として輸入細動脈がより高度に収縮するためと考えられる<sup>30)</sup>。

一方、PGD 患者を対象として  $W_{AT}$  を超える運動負荷時での RPF の変化を検討した報告は、見当らない。今回の検討から、PGD 患者の  $C_{PAH}$  は対照期に比して  $W_{AT1.3}$  負荷時(75%  $\dot{V}O_2\text{peak}$  に相当)に 37~48% の減少を示すことが明らかになったが、組織重症度による差が認められなかった。ただし、PGD 患者での  $C_{PAH}$  減少率は、前述した 75%  $\dot{V}O_2\max$  に相当する運動強度による運動負荷時での健常人の成績<sup>19)</sup>とほぼ一致するものである。加えて今回の検討では、 $W_{AT1.3}$  負荷時での PGD 患者の血中カタコラミン濃度は、健常人と同等の変動を示した。この事実は、AT レベルを超える運動であっても、血中カタコラミンの増加に伴った輸入細動脈の収縮が PGD 患者と健常人とで同程度であることを示唆するものである<sup>30)</sup>。

#### (2) Ccr の変化

Freund, et al.<sup>15)</sup>は、60%と 80%  $\dot{V}O_2\max$  の異なる運動強度による 20 分間のエルゴメータ負荷時に健常人の GFR がそれぞれ 31%と 63%の減少をしており、この減少が有意であると述べている。Wade & Claybaugh<sup>17)</sup>も、運動強度が最大心拍数の 70% (58%  $\dot{V}O_2\max$  に相当)と 100% (100%  $\dot{V}O_2\max$  に相当)の異なる運動強度による 60 分間のトレッドミル負荷時に GFR が健常人でそれぞれ 36%と 43%の減少を示し、この減少が有意であったという。著者の検討は  $W_{AT1.3}$  負荷時(65%  $\dot{V}O_2\text{peak}$  に相当)によるものであるが、健常人の GFR は有意の変化を示さなかった。ただし今回の検討は、負荷期に負荷終了後の安静 20 分が含まれている。Berg, et al.<sup>18)</sup>によると、GFR は、88%  $\dot{V}O_2\max$  の運動強度による 20

分間のエルゴメータ負荷時には健常人で 55% 減少しており、その減少が有意であったが、負荷終了 20 分後には前値を凌駕している。したがって、今回の検討では、健常人での運動負荷中の Ccr 減少が負荷終了後の 20 分間の安静による Ccr 増加で相殺された可能性がある。つまり、実際には 10 分間の  $W_{AT1.3}$  負荷時に健常人の Ccr は有意に減少するのであるが、著者の設定した 30 分間の負荷期には前述の相殺により結果的に有意の変化を示さなくなったものと推測される。

井上<sup>22)</sup>は、75%  $\dot{V}O_2\text{peak}$  の運動強度による 10 分間のエルゴメータ負荷時に IgA 腎症患者の GFR が有意に減少したが、この GFR が健常人での GFR 減少の程度から大きく逸脱しなかったため、75%  $\dot{V}O_2\text{peak}$  相当までの運動が IgA 腎症患者での許容範囲内と結論づけている。一方、折田・上田<sup>21)</sup>は、300 kpm (37%  $\dot{V}O_2\max$  に相当)の運動強度による 15 分間のエルゴメータ負荷時での GFR の減少が軽度メサンギウム増殖性腎炎群に比して中等度メサンギウム増殖性腎炎群で有意に大であったと報告している。ただし、その検討には、GFR が 50 ml/分前後まで低下している症例が含まれている。今回の検討では、 $W_{AT1.3}$  負荷時(75%  $\dot{V}O_2\text{peak}$  に相当)での GFR は、IgA-GN 1 群では不変であったが、IgA-GN 2 群では有意に減少した。GFR は糸球体 1 個あたりの濾過値(SNGFR)の総和と表現され、SNGFR は有効濾過圧と限外濾過係数(Kf)の積によって決定される。Kf は、主として基底膜と上皮細胞によって規定される透水性(k)と糸球体濾過面積(S)の積で表される<sup>33)</sup>。GFR が運動負荷時に減少する機序は、アンジオテンシン II の増加がメサンギウム細胞を収縮させて S を減少させるためであると考えられている<sup>34)</sup>。アンジオテンシン II 投与時の GFR の減少量がメサンギウム増生を示さないかあるいは軽微にとどまる患者群および健常人に比して、中等度メサンギウム増殖性腎炎群で有意に大であることから、メサンギウム増生の程度と S の減少の程度が密接な関係にあると推察される<sup>35)</sup>。一方では、メサンギウム細胞の収縮に伴って糸球体毛細管径が減少すると毛細管係蹄壁の張力が増加し、この張力の増加が係蹄壁の構造を変えて k を減少させるという<sup>33)</sup>。また、組織重症度が高度のメサンギウム増生を呈する IgA 腎症では、糸球体基底膜の重層化や屈曲も認められるようになる<sup>36)</sup>。このために、高度の組織病変を呈す IgA 腎症では、安静時から糸球体の透水性が低下しており、k は減少していると推測される。つまり、高度の組織病変を呈す IgA 腎症は、運動負荷時に GFR がより高度に減少するものと考えられる。

#### 4. AT レベルを超える運動時での体液性因子の変化

健常人を対象にした Fujita, et al.<sup>37)</sup>や Wade & Claybaugh<sup>17)</sup>は、運動負荷時の PNEC と PRA を経時的に測定し、この両者が運動強度と有意の正相関を示したと報告している。 Freund, et al.<sup>16)</sup>は、60%  $\dot{V}O_2\max$  の運動強度による20分間のエルゴメータ負荷時に健常人の PRA と PAC が有意に増加したと述べている。 Convertino, et al.<sup>38)</sup>は、健常人にエルゴメータによる6分間の漸増運動負荷を実施して酸素摂取量および循環血漿量と PRA との関係を検討しており、50%  $\dot{V}O_2\max$  の運動強度による負荷時から PRA が直線的に増加したと報告している。その報告のなかで、彼らは、PRA の増加が循環血漿量の減少によるものではなく、交感神経系の賦活によるものであると述べている<sup>38)</sup>。著者の成績は、健常人での  $\Delta$  PRA と  $\Delta$  PNEC が運動強度の増大とともに増加しており、彼ら<sup>16)</sup><sup>17)</sup><sup>37)</sup><sup>38)</sup>のものとは一致している。

AT を超える運動負荷時に増加する PRA は、R-A-A 系を賦活化することで輸出細動脈を収縮させ GFR を保持するが、一方では、メサンギウム細胞も収縮させるので S を減少させることになり、結果として GFR を減少させる方向にも作用する。今回の検討では、健常人の GFR は  $W_{AT1.3}$  負荷時にも有意の変動を示さなかったため、PRA の増加は GFR の保持に有利に作用しているものと推測される。

PGD 患者を対象にした研究<sup>20)</sup><sup>22)</sup>は、運動負荷時の PEC, PNEC, PRA, および PAC の変動が健常人と同じであったと報告している。著者も、従来<sup>20)</sup><sup>22)</sup>の報告と同等の成績を得ている。その中でも、IgA-GN 1 群と IgA-GN 2 群の両群はともに  $\Delta$  PNEC が  $W_{AT}$  負荷時に比して  $W_{AT1.3}$  負荷時で有意に大であった。つまり、PNEC は、IgA 腎症の組織重症度にかかわらず運動強度の増大とともに明らかに増加したことになる。この事実が  $W_{AT}$  と  $W_{AT1.3}$  の両負荷時での RPF の減少率に参与しているものと推測される<sup>30)</sup>。一方、 $W_{AT}$  と  $W_{AT1.3}$  の異なる負荷時でも、 $\Delta$  PRA は IgA-GN 1 群と IgA-GN 2 群の両群に差がなかったことから、賦活化された R-A-A 系の作用による輸出細動脈の収縮とメサンギウム細胞の収縮は IgA-GN 1 群と IgA-GN 2 群の両群と健常人とで異なるものと思われる。メサンギウム細胞の収縮の程度はすでに述べた通り、IgA-GN 1 群に比して IgA-GN 2 群で強いと考えられる。一方で、 $W_{AT1.3}$  負荷時に Ccr が IgA-GN 1 群で不変、IgA-GN 2 群で有意に減少していることから、IgA-GN 2 群では GFR の保持に見合う輸出細動脈の収縮作用が十分に発現していないのではないかと考えられる。

#### 5. Ccr の経年的変化

著者は、AT を規準とした単回運動負荷を腎機能正常の PGD 患者に実施して GFR の変化を検討したが、GFR の減少と尿蛋白排泄量の著増を示す症例が散見された。PGD 患者のなかには、運動負荷時に尿蛋白排泄量の増加に加えて GFR も減少する症例があることが知られており<sup>39)</sup>、尿蛋白排泄量が増加する症例に対する運動の可否は慎重に決定されるべきである<sup>2)</sup>。そこで、運動負荷時に尿蛋白排泄量が増加した症例を対象として、3年後の GFR を測定した。40歳以上の健常人では、GFR の低下率が年間 0.75 ml/分であるといわれているので<sup>40)</sup>、3年間での低下は 2.3 ml/分であろうと考えられる。

3年後の GFR は、A 群が 18 ml/分の減少を示したが、B 群では不変であった。つまり、3年間の日常生活は、AT レベルを超える運動が両群で禁止されていたにもかかわらず、両群間での GFR の推移が異なっていた。森ら<sup>41)</sup>は、腎機能正常の IgA 腎症患者を対象に、70%  $\dot{V}O_2\max$  の運動強度による6分間のトレッドミル負荷(短期運動負荷)の前後と、運動制限をせずに1年間観察(長期運動負荷)した前後の尿蛋白排泄量と GFR の変動を比較検討している。それによると、短期運動負荷後に尿蛋白排泄量が増加または GFR が減少した症例は、両項目に変動が認められなかった症例に比して長期運動負荷後に腎機能が悪化したという。石原ら<sup>42)</sup>は、20分間のマスター2階段試験(35%  $\dot{V}O_2\max$  に相当)を3日間連続で実施し、腎機能正常の PGD 群が有意の GFR 減少を示したことから、累積された運動が GFR に影響するものと報告している。今回の A 群は、 $W_{AT}$  負荷時(61%  $\dot{V}O_2\max$  に相当)に Ccr の減少と 0.8 mg/分を超える尿蛋白排泄量の増加を示しており、GFR の悪化を招来する素地を有するものと推測される<sup>42)</sup>。したがって、同群では、AT レベル以下の運動を3年間許可したにすぎないが、運動が累積されたことによって GFR が低下するに至ったものと考えられる。以上より、腎機能が正常でも  $W_{AT}$  負荷時に Ccr の減少と 0.8 mg/分を超える尿蛋白排泄増加を示す PGD 患者は、組織病型や組織重症度にかかわらず、厳格な運動制限が必要になることが明らかになったといえる。

## 結 論

腎機能正常(Scr < 0.9 mg/dl)の原発性糸球体疾患(IgA 腎症、膜性腎症、および巣状糸球体硬化症)患者を対象に、AT を規準とした運動負荷を実施し、負荷強度と腎機能との関係について検討した。

- 1) 原発性糸球体疾患患者の運動耐容性は、健常人の 52%~71% に低下していた。
- 2) AT 相当運動負荷時には、原発性糸球体疾患のいづ

れの組織病型でも、RPFは安静時の63%~75%に減少したが、GFRは不変であった。

3) ATの1.3倍相当運動負荷時には、RPFはIgA腎症の組織重症度に関係なく高度に減少したが、GFRは軽度増殖型IgA腎症で不変、中等度増殖型IgA腎症では安静時の75%に減少した。

4) AT相当運動負荷時にCcrの減少と0.8mg/分を超える尿蛋白排泄増加を示す症例は、ATレベル以下に運動を制限しても、3年間でGFRが18ml/分低下した。一方、尿蛋白排泄増加量が0.8mg/分を超えない症例は、GFRが不変であった。

以上の成績から、AT相当の運動は中等度増殖型IgA腎症、完全あるいは不完全寛解I型の膜性腎症と巣状糸球体硬化症患者に許可され、ATの1.3倍相当の運動は軽度増殖型IgA腎症に許可される。また、AT相当運動負荷時に糸球体濾過量の減少と0.8mg/分を超える尿蛋白排泄増加を示す症例は、組織病型や組織重症度にかかわらず、厳格な運動制限が必要になる。

本論文の要旨は第28回日本臨床生理学会総会(1991年10月8日、盛岡市)ならびに第2回日本臨床スポーツ医学会総会(1991年11月17日、横浜市)において発表した。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました土肥和紘教授に心から感謝の念を捧げるとともに、ご校閲、ご助言を賜りました第2内科学教室成田亘啓教授ならびに公衆衛生学教室米増國雄教授に深謝いたします。さらに、直接ご指導、ご教示いただきました籠島忠助教授(現奈良県救命救急センター所長)ならびに橋本俊雄講師、金内雅夫講師に感謝いたします。また、始終ご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。

## 文 献

- 1) 東條静夫：総括報告。厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班，昭和63年度業績集。p1, 1989.
- 2) 村上睦美，伊藤加壽子，植田 穰：慢性に経過する腎疾患患児に対する生活規則—特に運動と腎疾患の関連について。小児科臨床 42：695, 1989.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Scandinavian Committee on ECG Classification : The Minnesota code for ECG classification. Adaptation to CR leads and modification of the code for ECGs recorded during and after exercise. Acta Med. Scand. 181(Suppl. ) : 481, 1967.
- 6) Posner, J. D., Gorman, K. M., Klein, H. S. and Cline, C. J. : Ventilatory threshold : measurement and variation with age. J. Appl. Physiol. 63 : 1519, 1987.
- 7) Francis, K. T., McClatchey, P. R., Sumsion, J. R. and Hansen, D. E. : The relationship between anaerobic threshold and heart rate linearity during cycle ergometry. Eur. J. Appl. Physiol. 59 : 273, 1989.
- 8) Mahurkar, S. D., Dunea, G., Pillay, V. K. G., Levine, H. and Gandhi, V. : Relationship of posture and age to urinary protein excretion. Br. Med. J. 1 : 712, 1975.
- 9) 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。21 : 683, 1977.
- 10) Levey, A. S. : Measurement of renal function in chronic renal disease. Kidney Int. 38 : 167, 1990.
- 11) Fox, S. M., Naughton, J. P. and Gorman, P. A. : Physical activity and cardiovascular health. The exercise prescription ; Intensity and duration and frequency and type of activity. Mod. Conc. Cardiovasc. Dis. 41 : 25, 1972.
- 12) Murakami, M. and Ueda, Y. : Exercise program for children with chronic diseases-renal diseases. Asian. Med. J. 32 : 679, 1989.
- 13) Cianflocco, A. J. : Renal complications of exercise. Clin. Sports Med. 11 : 437, 1992.
- 14) Taverner, D., Craig, K., Mackay, I. and Watson, M. L. : Effects of exercise on renal function in patients with moderate impairment of renal function compared to normal men. Nephron 57 : 288, 1991.
- 15) 鈴木政登：運動負荷時の腎機能判定法—とくに健康成人における腎濃縮能と運動強度との関連。慈恵誌。102 : 89, 1987.

- 16) Freund, B. J., Shizuru, E. M., Hashiro, G. M. and Claybaugh, J. R. : Hormonal, electrolyte, and renal responses to exercise are intensity dependent. *J. Appl. Physiol.* **70** : 900, 1991.
- 17) 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.
- 18) Berg, U., Bohlin, A. B., Freyschuss, U., Johansson, B. L. and Lefvert, A. K. : Renal function and albumin excretion during exercise in children during remission of the minimal change nephrotic syndrome. *Acta Paediatr. Scand.* **77** : 287, 1988.
- 19) 鈴木久雄, 吉田総一郎, 高橋香代, 吉良尚平, 三浦孝仁, 太田善介: 腎機能を指標にした運動処方の研究—腎炎患者の社会復帰を目的として. *体力研究* **75** : 54, 1990.
- 20) 浦上正弘: 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負荷による影響. *奈医誌.* **41** : 615, 1990.
- 21) 折田義正, 上田尚彦: 腎疾患患者に対する運動負荷(腎機能). *腎と透析* **31** : 1043, 1991.
- 22) 井上 透: 腎炎患者, 本態性高血圧患者に対する運動負荷が腎機能に及ぼす影響. *久留米医誌.* **55** : 583, 1992.
- 23) 森 義雄, 山田陽一, 宗 正敏, 味村啓司, 前田孝夫, 湯川 進: 慢性腎疾患患者の腎機能および蛋白尿に及ぼす1万歩歩行負荷の影響. *和歌山医学* **45** : 25, 1994.
- 24) Wasserman, K. : The anaerobic threshold measurement in exercise testing. *Clin. Chest Med.* **5** : 77, 1984.
- 25) Wasserman, K. : The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. *Am. Rev. Respir. Dis.* **129**(Suppl. ) : 35, 1984.
- 26) Wasserman, K. and Koike, A. : Is the anaerobic threshold truly anaerobic? *Chest* **101** : 211, 1992.
- 27) Cooper, D. M., Weiler-Ravell, D., Whipp, B. J. and Wasserman, K. : Aerobic parameters of exercise as a function of body size during growth in children. *J. Appl. Physiol.* **56** : 628, 1984.
- 28) Kettner-Melsheimer, A., Weiß, M. and Huber, W. : Physical work capacity in chronic renal disease. *Int. J. Artif. Organs* **1** : 23, 1987.
- 29) 吉田総一郎: 換気性閾値を指標にした慢性腎炎患者における全身持久力の評価. *日腎誌.* **35** : 695, 1993.
- 30) Edwards, R. M. : Segmental effects of norepinephrine and angiotensin II on isolated renal microvessels. *Am. J. Physiol.* **244** : F 526, 1983.
- 31) Sotobata, I., Shino, T., Kondo, T. and Tsuzuki, J. : Work intensities of different modes of exercise testings in clinical use. *Jpn. Circulation J.* **43** : 161, 1979.
- 32) Hall, J. E. and Brands, M. W. : The renin-angiotensin-aldosterone systems, renal mechanisms and circulatory homeostasis. *in* the kidney : Physiology and Pathophysiology. 2nd ed., Vol. 2, Raven Press, New York, p1455, 1992.
- 33) 坂井建雄: 糸球体濾過の調節とメサンギウム細胞の役割. *実験医学* **5** : 1272, 1987.
- 34) Mené, P., Simonson, M. S. and Dunn, M. J. : Physiology of the mesangial cell. *Physiol. Rev.* **69** : 1347, 1989.
- 35) 折田義正, 藤原芳廣, 越智 聡, 申 性孝, 高間俊郎, 鎌田武信: 糸球体濾過値の調節機構. *日本臨牀* **46** : 1213, 1988.
- 36) 荒川正昭: 糸球体腎炎の病理, 腎臓学. 南江堂, 東京, p206, 1995.
- 37) Fujita, T., Sato, Y., Ando, K., Noda, H., Ueno, N. and Murakami, K. : Dynamic responses of active and inactive renin and plasma norepinephrine during exercise in normal man. *Jpn. Heart J.* **23** : 545, 1981.
- 38) Convertino, V. A., Keil, L. C., Bernauer, E. M. and Greenleaf, J. E. : Plasma volume, osmolality, vasopressin, and renin activity during graded exercise in man. *J. Appl. Physiol.* **50** : 123, 1981.
- 39) Orita, Y., Fukunaga, M., Honda, N., Ishikawa, H., Narita, M., Onoyama, K., Ota, Z., Shiigai, T., Yoshinaga, K., Azuma, T. and Tojo, S. : Effect of daily energy expenditure on creatinine clearance and daily urinary protein excretion of patients with mesangial proliferative glomerulonephritis. *Jpn. J. Nephrol.* **31** : 227, 1989.
- 40) Lindeman, R. D. : Renal hemodynamics and glomerular filtration and their relationship to aging. *in* Hypertention and renal disease in the

elderly. Blackwell Scientific Publications, Boston, p10, 1992.

- 41) 森 哲夫, 笠井慎治, 小宮山淳: 小児慢性腎疾患の運動許可に関する研究—トレッドミルによる短期運動負荷と長期運動負荷(運動制限をしない)との相関.

小児科診療 56: 1355, 1993.

- 42) 石原俊二, 稲場 進, 高橋 勉, 大嶋忠幸, 豊田由紀, 黒瀬京子, 高井里香, 吉田礼子, 岡田敏夫: 腎炎患者におけるマスター2階段負荷の影響. 日児誌. 96: 2319, 1992.