

早期糖尿病性腎症患者の運動と腎機能に関する研究

奈良県立医科大学第1内科学教室

石井 健 司

EFFECTS OF EXERCISE INTENSITY ON RENAL FUNCTION AFTER EXERCISE IN PATIENTS WITH EARLY DIABETIC NEPHROPATHY

KENJI ISHII

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received March 16, 1995

Abstract: The present study was designed to investigate the effect of exercise on renal function and urinary protein excretion in 20 non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria as compared with 15 healthy volunteers. Patients consisted of 11 males and 9 females with a mean age of 40 years. The exercise tests were performed on a treadmill of four different loads; Ex1, 4.7 METs for 10 minutes; Ex2, 4.7 METs for 20 minutes; Ex3, 7.0 METs for 10 minutes; Ex4, 7.0 METs for 20 minutes. Renal plasma flow (RPF) was measured by PAH clearance. Urinary excretion of albumin, β_2 microglobulin (β_2 MG) and N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) were measured before and after exercise, respectively. For hormonal function, plasma renin activity (PRA), plasma aldosterone concentration (PAC), plasma norepinephrine concentration (PNE) and human atrial natriuretic peptide (h-ANP) were also measured. In both controls and diabetic patients, RPF significantly decreased with each exercise (Ex1-2). GFR was unchanged during Ex1-2, but significantly decreased during Ex3-4. Urinary albumin excretion increased significantly in both groups during Ex2-4, but was unchanged only in the diabetic patients during Ex1. Urinary excretion of β_2 MG increased significantly in the diabetic patients with each exercise (Ex1-4), but no such increments were apparent in the controls. NAG was unchanged in both groups during Ex1-3, but was increased in the diabetic patients with Ex4. PRA and PAC significantly increased with each exercise (Ex1-4), but did not increase in the controls during Ex1-2. PNE increased significantly in both groups during Ex3-4. These findings suggest that exercise below the level of 4.7 METs is an allowable degree of daily activities in the management of patients with early-stage diabetic nephropathy.

Index Terms

early diabetic nephropathy, exercise, renal function

緒 言

糖尿病患者での運動療法は、食事療法、薬物療法とともに主要な治療の一つとされている。しかし、細小血管障害を合併する場合には、運動は合併症の病状を悪化

させる可能性がある¹⁾。従来の治療指針では、蛋白尿陰性期には適度な運動が推奨されているのに対し、蛋白尿陽性期では過度の運動が禁止されていた²⁾。しかし近年、蛋白尿の出現に先行する微量アルブミン尿期（早期腎症）の存在が明らかになってきた³⁾。したがって、運動療法の

在り方についても、早期腎症に対応した適切な運動許容量の設定が必要になっている。そこで著者は、微量アルブミン尿期の症例を対象として運動負荷強度と、腎機能、尿中微量蛋白、体液性因子、血圧および心拍数との関係について検討し、早期腎症での適切な運動許容量を設定した。

方 法

1. 対象

対象は微量アルブミン尿陽性の糖尿病患者 20 例 (D 群) であり、その内訳は男性 11 例、女性 9 例、年齢 33~50 (平均 40) 歳である。なお、対照群 (C 群) として健康者 15 例 (男性 9 例、女性 6 例、年齢 28~38 歳、平均 30 歳) を選んだ。両群の性、年齢、血圧、心拍数および腎機能を Table 1 に示した。

2. 定量運動負荷試験

定量運動負荷試験は、トレッドミルを用い、4.7 METs 相当 10 分間 (Ex1)、4.7 METs 相当 20 分間 (Ex2)、7.0 METs 相当 10 分間 (Ex3) および 7.0 METs 相当 20 分間 (Ex4) の 4 負荷量に設定した。運動負荷試験のプロト

コールは、Fig. 1 に示すように、安静座位 60 分間を対照期、トレッドミルによる定量運動負荷を含めた 30 分間を負荷期、その後の安静座位 60 分間を回復期とした。

3. 定量運動負荷時の腎機能測定法

腎機能測定の手順を Fig. 1 に示した。準備期として対照期の開始 30 分前に被検者の肘静脈に留置針を挿入して 10% パラア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、実験終了までシリンジポン

Table 1. Patient characteristics

Variable	Diabetics (n=20)	Control (n=15)
Gender (m/f)	11/9	9/6
Age (yr)	40±5	31±4
SBP (mmHg)	127±9	118±8
DBP (mmHg)	70±4	71±7
HR (beat/min)	76±6	78±5
C _{PAH} (ml/min)	470±65	504±34
C _{Cr} (ml/min)	105±14	109±14

SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, HR; heart rate, C_{PAH}; PAH clearance, C_{Cr}; creatinine clearance.

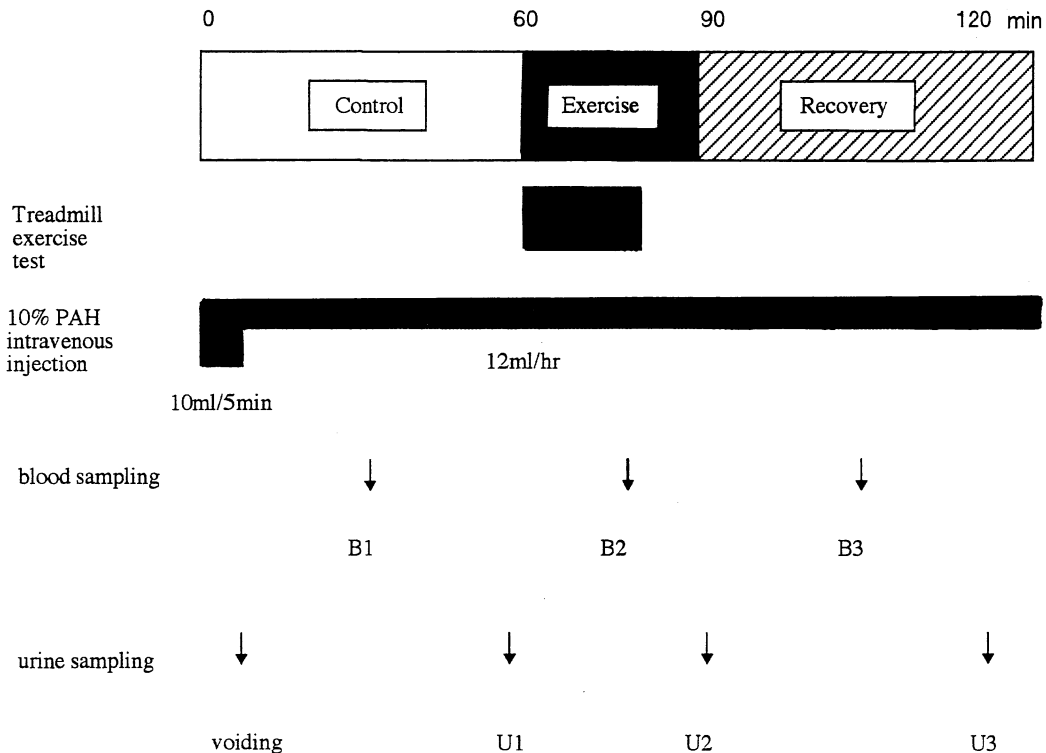


Fig. 1. Protocol of renal clearance test.
B: blood sampling, U: urine sampling

プ(テルモ社製)を用いて10% PAH液を12 ml/時の速度で持続注入した。反対側の肘静脈から対照期と回復期の各中間点および運動負荷終了直後に採血し、各期の終了時に自然排尿させた後に尿量を測定した。また、各期の初めに体重1 kgあたり3 mlの飲水をさせた。腎機能としてPAHクリアランス(C_{PAH})およびクレアチニンクリアランス(C_{Cr})を測定した。濾過率(FF)は、 C_{Cr} 値を C_{PAH} 値で除して算出した。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PAH濃度はP-dimethylamino-cinnamaldehyde法で測定した。

4. 定量運動負荷時の尿中微量蛋白排泄量

尿中のアルブミン濃度はRIA法、 β_2 ミクログロブリン(β_2 MG)濃度はEIA法、N-acetyl- β -D-glucosaminidase(NAG)活性は比色法で、それぞれ各期間の終了時に測定した。

5. 定量運動負荷時の体液性因子

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、血漿ノルエピネフリン濃度(PNE)はHPLC法、血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド濃度(h-ANP)はRIA法で、それぞれ対照期と回復期の中間点および運動負荷終了直後の各時点に測定した。

6. 定量運動負荷時の血圧および心拍数

運動負荷前、中および後の血圧・脈拍数は、被検者の右上腕にカフを巻き、運動負荷連続自動血圧計(日本光電社製)を用いて2分間隔で測定した。

7. 推計学的処理

推計学的処理は、Student's unpaired *t* testおよびStudent's paired *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. 定量運動負荷における腎機能の変化

$C_{PAH} : C_{PAH}$ は、Ex1の負荷量ではC・D両群で有意の変化を示さなかったが、Ex2からEx4の負荷量では対照期に比して負荷期にC・D両群で有意に減少し、回復期には負荷前値に復した(Table 2)。

$C_{Cr} : C_{Cr}$ は、Ex1とEx2の負荷量ではC・D両群で有意の変化を示さなかったが、Ex3とEx4の負荷量では対照期に比して負荷期にC・D両群で有意に減少した(Table 2)。

FF: 一方、FFは、Ex1からEx4のいずれの負荷量でも、C・D両群で有意の変化を示さなかった(Table 2)。

2. 定量運動負荷における尿中微量蛋白排泄量の変化

尿中アルブミン排泄量: 尿中アルブミン排泄量は、Ex1の負荷量ではC群、Ex2からEx4の負荷量では対照期に比して負荷期にC・D両群で有意に増加し、回復期には負荷前値に復した(Table 3)。

尿中 β_2 MG排泄量: 尿中 β_2 MG排泄量は、Ex1の負荷量ではC・D両群で有意の変化を示さなかったが、Ex2からEx4の負荷量では対照期に比して負荷期にC・D両群で有意に増加し、回復期には負荷前値に復した(Table 3)。

尿中NAG活性: 一方、尿中NAG活性は、Ex1からEx3の負荷量ではC・D両群で有意の変化を示さず、Ex4の負荷量ではD群に限って対照期に比して負荷期に有意に上昇し、回復期には負荷前値に復した(Table 3)。

Table 2. Changes in C_{PAH} , C_{Cr} and FF following each exercises (EX1-4)

Variable	Stage	EX1		EX2		EX3		EX4	
		C	D	C	D	C	D	C	D
C_{PAH} (ml/min)	Control	504±34	470±65	491±27	481±45	501±16	517±42	497±18	527±44
	Exercise	471±32	419±61	452±31	438±49	467±20	416±61	463±30	375±93
	Recovery	497±30	440±52	478±29	465±45	492±18	475±54	487±20	493±53
C_{Cr} (ml/min)	Control	109±14	105±14	105±12	104±13	113±11	104±13	108±14	104±9
	Exercise	96±18	97±16	96±15	92±20	94±16	88±17	92±14	77±16
	Recovery	107±12	95±11	103±9	96±16	106±15	95±11	96±16	91±11
FF	Control	0.217±0.021	0.226±0.043	0.215±0.022	0.218±0.036	0.227±0.024	0.203±0.034	0.217±0.029	0.200±0.023
	Exercise	0.203±0.039	0.241±0.062	0.212±0.035	0.213±0.050	0.201±0.034	0.215±0.054	0.199±0.033	0.216±0.066
	Recovery	0.217±0.028	0.218±0.035	0.217±0.023	0.209±0.037	0.217±0.036	0.203±0.038	0.198±0.039	0.186±0.023

EX1; 4.7 METs for 10 minutes, EX2; 4.7 METs for 20 minutes, EX3; 7.0 METs for 10 minutes, EX4; 7.0 METs for 20 minutes. C_{PAH} ; PAH clearance, C_{Cr} ; creatinine clearance, FF; filtration fraction, Values are means ± SD. : *p<0.05, **p<0.01.

Table 3. Changes in urinary excretion of albumin, β_2 MG and NAG following each exercises (EX1-4)

Variable	Stage	EX1		EX2		EX3		EX4	
		C	D	C	D	C	D	C	D
Albumin ($\mu\text{g}/\text{min}$)	Control	11.6 \pm 2.4 \downarrow	12.3 \pm 7.9	9.9 \pm 2.5 \downarrow	15.8 \pm 7.9	10.6 \pm 3.6 \downarrow	15.4 \pm 6.8 \downarrow	9.2 \pm 4.2 \downarrow	15.1 \pm 7.1 \downarrow
	Exercise	19.9 \pm 6.3 \downarrow	15.7 \pm 9.4	20.5 \pm 4.8 \downarrow	27.3 \pm 11.6 \downarrow	22.9 \pm 6.3 \downarrow	17.4 \pm 9.8 \downarrow	21.2 \pm 7.9 \downarrow	32.8 \pm 9.5 \downarrow
	Recovery	11.8 \pm 3.3 \downarrow	12.3 \pm 6.9	10.4 \pm 2.7 \downarrow	18.1 \pm 6.9 \downarrow	12.1 \pm 4.9	16.4 \pm 7.4 \downarrow	11.2 \pm 3.4	19.8 \pm 7.3 \downarrow
β_2 MG ($\mu\text{g}/\text{min}$)	Control	0.14 \pm 0.2	0.34 \pm 0.2	0.06 \pm 0.1 \downarrow	0.15 \pm 0.1 \downarrow	0.13 \pm 0.1 \downarrow	0.22 \pm 0.1 \downarrow	0.14 \pm 0.1 \downarrow	0.15 \pm 0.1 \downarrow
	Exercise	0.33 \pm 0.2 \downarrow	0.41 \pm 0.3	0.19 \pm 0.2 \downarrow	0.32 \pm 0.2 \downarrow	0.39 \pm 0.2 \downarrow	0.36 \pm 0.1 \downarrow	0.39 \pm 0.1 \downarrow	0.39 \pm 0.1 \downarrow
	Recovery	0.10 \pm 0.1 \downarrow	0.31 \pm 0.2	0.01 \pm 0.1	0.18 \pm 0.1 \downarrow	0.12 \pm 0.1	0.26 \pm 0.1	0.24 \pm 0.1 \downarrow	0.27 \pm 0.1 \downarrow
NAG (mU/min)	Control	9.4 \pm 4.5	5.8 \pm 2.5	8.3 \pm 4.6	4.2 \pm 1.5	6.5 \pm 4.8	5.0 \pm 2.1	7.0 \pm 4.6	8.8 \pm 2.1 \downarrow
	Exercise	12.7 \pm 6.1	6.5 \pm 3.1	12.3 \pm 6.0	5.2 \pm 2.1	9.9 \pm 5.9	8.4 \pm 3.7	13.5 \pm 7.6	15.8 \pm 4.0 \downarrow
	Recovery	8.3 \pm 4.1	5.1 \pm 2.0	10.0 \pm 5.2	4.4 \pm 1.1	7.8 \pm 5.2	6.5 \pm 3.2	6.9 \pm 4.0	9.8 \pm 2.0 \downarrow

Ex1 ; 4.7 METs for 10 minutes, EX2 ; 4.7 METs for 20 minutes, EX3 ; 7.0 METs for 10 minutes, EX4 ; 7.0 METs for 20 minutes. β_2 MG ; β_2 microglobulin, NAG ; N-acetyl- β -D-glucosaminidase, Values are means \pm SD. : * p<0.05, ** p<0.01.

Table 4. Changes in PRA, PAC, PNE and h-ANP following each exercises (EX1-4)

Variable	Stage	EX1		EX2		EX3		EX4	
		C	D	C	D	C	D	C	D
PRA (ng/ml /min)	Control	1.43 \pm 0.63 \downarrow	1.18 \pm 0.53 \downarrow	0.75 \pm 0.47 \downarrow	1.06 \pm 0.53 \downarrow	1.44 \pm 0.61 \downarrow	1.33 \pm 0.61 \downarrow	1.26 \pm 0.51 \downarrow	1.38 \pm 0.54 \downarrow
	Exercise	2.18 \pm 0.83 \downarrow	2.10 \pm 0.88 \downarrow	2.32 \pm 0.91 \downarrow	1.87 \pm 0.62 \downarrow	2.28 \pm 0.77 \downarrow	2.27 \pm 0.63 \downarrow	2.27 \pm 0.63 \downarrow	2.61 \pm 0.55 \downarrow
	Recovery	1.49 \pm 0.65 \downarrow	1.15 \pm 0.49 \downarrow	0.74 \pm 0.42 \downarrow	1.15 \pm 0.49 \downarrow	1.53 \pm 0.61	1.44 \pm 0.44	1.44 \pm 0.44 \downarrow	1.47 \pm 0.43 \downarrow
PAC (ng/ml)	Control	100 \pm 10	99 \pm 17 \downarrow	99 \pm 13 \downarrow	104 \pm 18 \downarrow	103 \pm 10 \downarrow	100 \pm 14 \downarrow	100 \pm 20 \downarrow	99 \pm 17 \downarrow
	Exercise	116 \pm 19	119 \pm 24 \downarrow	125 \pm 22 \downarrow	126 \pm 22 \downarrow	123 \pm 11 \downarrow	128 \pm 21 \downarrow	125 \pm 20 \downarrow	129 \pm 22 \downarrow
	Recovery	104 \pm 17	99 \pm 17	101 \pm 12 \downarrow	102 \pm 16	101 \pm 9 \downarrow	100 \pm 13 \downarrow	103 \pm 18 \downarrow	97 \pm 16 \downarrow
PNE (ng/ml)	Control	85 \pm 102	60 \pm 53 \downarrow	92 \pm 69	66 \pm 62 \downarrow	177 \pm 88 \downarrow	68 \pm 90 \downarrow	147 \pm 157 \downarrow	72 \pm 117 \downarrow
	Exercise	180 \pm 92	108 \pm 93 \downarrow	167 \pm 99	140 \pm 82 \downarrow	249 \pm 52 \downarrow	424 \pm 324 \downarrow	251 \pm 191 \downarrow	544 \pm 359 \downarrow
	Recovery	93 \pm 101	80 \pm 79	118 \pm 89	65 \pm 60	121 \pm 91 \downarrow	61 \pm 71	156 \pm 157	99 \pm 92 \downarrow
h-ANP (ng/ml)	Control	18.6 \pm 5.2 \downarrow	22.3 \pm 6.6	21.4 \pm 5.3	26.1 \pm 6.8	22.1 \pm 6.3 \downarrow	20.6 \pm 5.3 \downarrow	21.4 \pm 4.2 \downarrow	23.9 \pm 6.2 \downarrow
	Exercise	25.1 \pm 3.5 \downarrow	27.5 \pm 6.5	25.4 \pm 5.4	31.5 \pm 5.1	29.8 \pm 4.7 \downarrow	32.2 \pm 11.1 \downarrow	31.7 \pm 4.5 \downarrow	36.8 \pm 8.3 \downarrow
	Recovery	19.5 \pm 4.8 \downarrow	23.4 \pm 6.3	21.4 \pm 4.4	26.9 \pm 5.4	22.4 \pm 4.1	22.3 \pm 7.7 \downarrow	23.2 \pm 4.0 \downarrow	24.6 \pm 5.6

Ex1 ; 4.7 METs for 10 minutes, EX2 ; 4.7 METs for 20 minutes, EX3 ; 7.0 METs for 10 minutes, EX4 ; 7.0 METs for 20 minutes. PRA ; plasma renin activity, PAC ; plasma aldosterone concentration, PNE ; plasma norepinephrine concentration, h-ANP ; plasma human atrial natriuretic peptide. Values are means \pm SD. : * p<0.05, ** p<0.01.

3. 定量運動負荷における体液性因子の変化

PRA : PRA は, Ex1 から Ex4 のいずれの負荷量でも対照期に比して負荷期に C・D 両群で有意に増加したが, 回復期には負荷前値に復した (Table 4).

PAC : D 群の PAC は, Ex1 の負荷量では対照期に比して負荷期に有意に増加し, 回復期には負荷前値に復した. 一方, C・D 両群の PAC は, Ex2 から Ex4 の負荷量では対照期に比して負荷期に有意に増加し, 回復期には負荷前値に復した (Table 4).

PNE : D 群の PNE は, Ex1 と Ex2 の負荷量では対照

期に比して負荷期に有意に増加し, 回復期には負荷前値に復した. 一方, C・D 両群の PNE は, Ex3 と Ex4 の負荷量では対照期に比して負荷期に有意に増加し, 回復期には負荷前値に復した (Table 4).

h-ANP : h-ANP は, Ex1 の負荷量では C 群, Ex3 と Ex4 の負荷量では C・D 群で対照期に比して負荷期に有意に増加し, 回復期には負荷前値に復した. 一方, C・D 両群の h-ANP は, Ex2 の負荷量では有意の変化を示さなかった (Table 4).

4. 定量運動負荷時における血圧および心拍数の変化

収縮期血圧 (SBP) : Ex1 の負荷量では, C・D両群の SBP は, 負荷直後より上昇して8分後に最高値となり, その後徐々に下降して負荷終了後4分で負荷前値に復した. Ex2 の負荷量では, C・D両群の SBP は, 負荷直後より上昇して10分後に最高値となり, その後徐々に下降して負荷終了後4分で負荷前値に復した. 同様に Ex3 の負荷量では, 両群の SBP は, 負荷直後より上昇して6分後に最高値となり, その後徐々に下降して負荷終了後4分で負荷前値に復した, Ex4 の負荷量では, 負荷直後より上昇して6分後に最高値となり, 負荷後14分まで次第に下降し, 再度負荷後16分で上昇し, その後徐々に下降して負荷前値に復した (Fig. 2).

拡張期血圧 (DBP) : DBP は, Ex1 から Ex4 のいずれの負荷量においても C・D両群で SBP と同様な変動を示したが, その変動幅が SBP に比して小であった (Fig. 2).

心拍数 (HR) : Ex1 の負荷量では, C群の HR は, 負荷直後より4分後まで上昇し, 以降の6分間ではこの値に近似した値を保ち, 10分後に再度上昇して最高値とな

り, その後徐々に下降して負荷終了後4分で負荷前値に復した. 一方, D群の HR は, 負荷直後より直線的に増加し, 負荷後10分で最高値を示し, 負荷終了後4分で負荷前値に復した.

Ex2 の負荷量では, C群の HR は, 負荷直後より増加し, 負荷後10分で最高値を示し, その後徐々に減少して負荷終了後4分で負荷前値に復した. 一方, D群の HR は, 負荷直後より増加し, 負荷後6分で最高値を示し, 以降は徐々に減少して負荷終了後4分で負荷前値に復した.

Ex3 の負荷量では, C群の HR は, 負荷直後より増加し, 負荷後2分で最高値を示し, その後徐々に減少して負荷終了後4分で負荷前値に復した. 一方, D群の HR は, 負荷直後より増加し, 負荷後10分で最高値を示し, その後徐々に減少して負荷終了後4分で負荷前値に復した.

Ex4 の負荷量では, C群の HR は, 負荷直後より増加し, 負荷後10分で最高値を示し, その後徐々に減少したが, 負荷後16分で再度増加し, 負荷終了後2分から減少

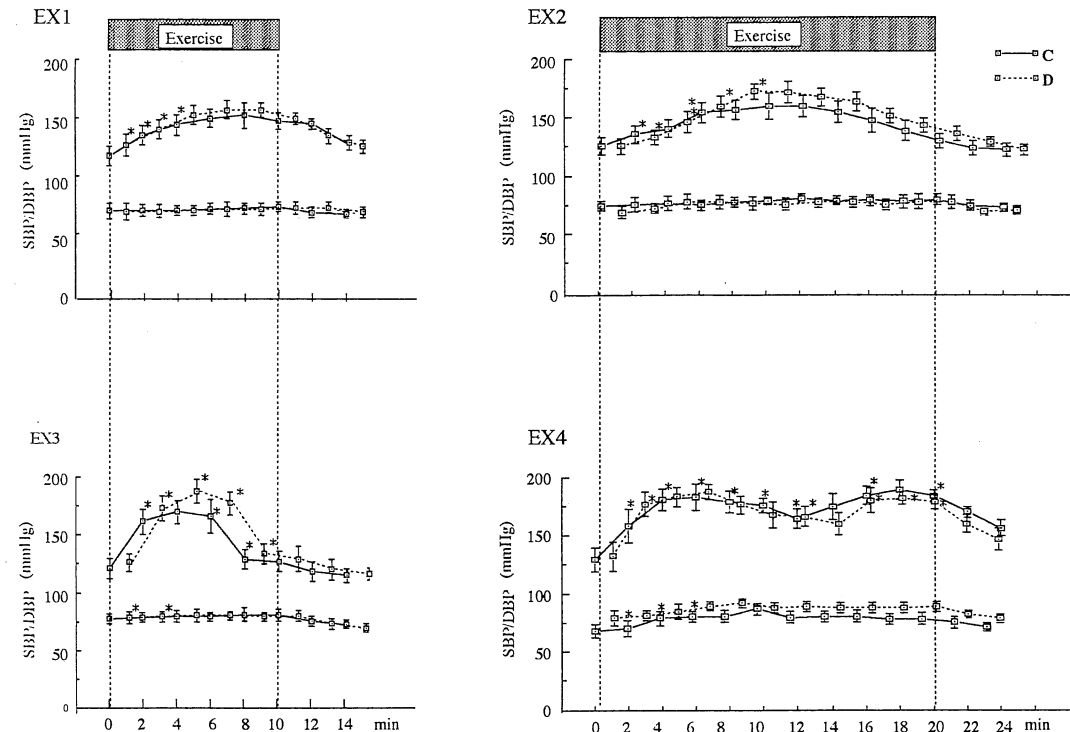


Fig. 2. Systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) before, during and after each exercises (EX1-4) in controls (C) and diabetic patients (D). Bars indicate standard deviation of the mean value. Asterisks indicate significant differences from pre-exercise levels. * $p < 0.05$

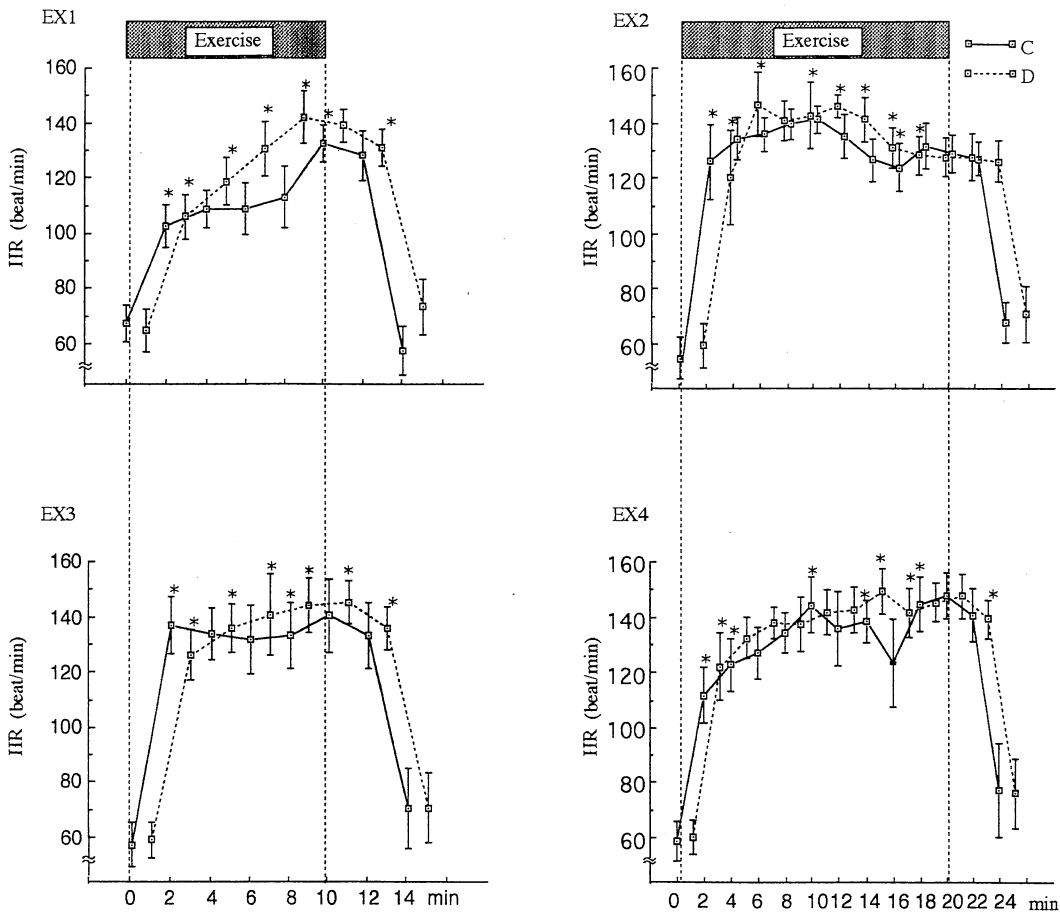


Fig. 3. Heart rate (HR) before, during and after each exercise (Ex1-Ex4) in controls (C) and diabetic patients(D). Bars indicate standard deviation of the mean value. Asterisks indicate significant differences from pre-exercise levels. *p<0.05

したが負荷終了後4分で負荷直後より増加し、負荷後16分で最高値を示し、その後徐々に減少して負荷終了後4分で負荷前値に復した。

つまり、いずれの運動負荷量においても、HRはC群に比してD群で有意の増加を示した (Fig. 3)。

考 察

従来、持続性蛋白尿あるいは腎機能障害を呈する糖尿病患者は、身体活動による疾病の増悪が危惧されるため、運動療法を画一的に制限するよう指導されてきた²⁾。腎障害患者の適正な身体活動量は、厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班の生活指導基準⁴⁾に示されている。その基準は、運動制限の管理区分を糸球体濾過量によって5段階に分けている。しかし、同基準は、「軽運動は許可」、「体力を維持する程度の運動は許可」などの表現を

用いて運動許容量を示している。これは運動処方として実地臨床の場で使用するのには具体性を欠いた表現といえる。しかも同管理区分は、慢性腎炎患者を対象として設定されたものであり、糖尿病患者に適用することには問題が残る。その理由は、糖尿病患者では、運動負荷時における循環反応や体液性因子の変化が慢性腎炎患者と異なるからである。これらの点を解決するため、最近ではトレッドミルあるいは自転車エルゴメータによる定量運動負荷時の腎機能や尿蛋白排泄量が検討され、腎障害の病態に応じた運動許容量を設定する試みがなされている^{5,11)}。

以下、定量運動負荷時における腎機能、尿蛋白排泄量、体液性因子、および血圧・心拍数の変化について考察する。

1. 定量運動負荷における腎機能の変化

Vittinghus et al.⁵⁾は、自転車エルゴメータを用いて 450 kpm/分および 600 kpm/分の負荷を 20 分ずつ連続して施行し、運動負荷前後の GFR と RPF を比較した。その成績では、GFR は、健常人とインスリン依存型糖尿病患者の両群で各運動負荷後に有意に減少し、しかもその減少率が健常人に比して糖尿病患者でより高度であったという。さらに彼らは、糖尿病罹病期間の短期群（2 年以下）と長期群（3～17 年）に分けて比較しており、RPF の減少率が後者で有意に高かったと報告している。また、Feldt-Rasmussen et al.⁶⁾は、インスリン依存型糖尿病患者を正常アルブミン尿群と微量アルブミン尿群の 2 群に分け、自転車エルゴメータによる 450 kpm/分および 600 kpm/分の負荷を 20 分ずつ連続して実施し、腎機能の変化を検討している。その成績では、600 kpm 負荷終了時における GFR の減少率は、正常アルブミン尿群に比して微量アルブミン尿群で有意に高かった。

今回の成績は、微量アルブミン尿期の糖尿病患者を対象に、トレッドミルによる 4 種の運動負荷について比較したものである。D 群の RPF は、Ex1 の負荷量では変化しなかったが、Ex2 から Ex4 の負荷量では負荷期にそれぞれ対照期と比べて有意に減少し、回復期には負荷前値に復した。一方、D 群の GFR は、Ex1 と Ex2 のいずれの負荷量でも負荷期および回復期ともに変化しなかったが、Ex3 と Ex4 の負荷量では対照期に比して負荷期で有意に減少し、回復期には負荷前値に復した。つまり、微量アルブミン尿期の糖尿病患者に対する 7.0 METs 相当の運動強度は、運動負荷時間の長短にかかわらず GFR を高度に低下させることが実証されたことになる。この事実、GFR の減少が運動負荷中に限定された一過性のものであったとしても、長期間反復した場合に腎機能障害を促進させる可能性のあることを示すものといえる。

今回の成績では、FF は有意に増加していないにも関わらず、尿中アルブミン排泄量が増加した。運動負荷後に増加する尿蛋白は主にアルブミンであり、糸球体毛細血管の透過性亢進がアルブミン尿の主因であろうといわれている⁷⁾。その透過性亢進の機序については、FF の上昇が有力とされていたが、いまだ不明である。FF が上昇しない場合でも尿蛋白排泄が増加する場合や⁸⁾、逆にノルエピネフリンやアンジオテンシン II (AII) の注入により FF を上昇させても尿蛋白が出現しない場合があり⁹⁾、尿蛋白の出現に FF の上昇は必須でないように思われる。藤原ら⁷⁾は、AII やカテコールアミンが糸球体毛細血管壁に直接作用して透過性を変化させるのではないかと指摘している。その根拠として、糸球体基底膜には AII が特異的に結合する部位が存在すること⁹⁾、AII が上皮細胞の

形態を変化させること¹⁰⁾を挙げている。本研究でも、FF に有意の上昇は認められなかったが、血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度および血漿カテコールアミン濃度が有意に増加しており、尿中アルブミン排泄量増加の機序は藤原らの仮説により説明し得ると考えられる。

2. 定量運動負荷における尿中微量蛋白排泄の変化

Mogensen et al.¹¹⁾は、自転車エルゴメータを用いる 450 kpm/分および 600 kpm/分の負荷を 20 分ずつ連続して実施し、運動負荷前後の尿中アルブミン排泄を健常者とインスリン依存型糖尿病患者で比較している。健常者ではいずれの負荷量においても尿中アルブミン排泄量は増加しなかったが、糖尿病群では 600 kpm/分の負荷後に尿中アルブミン排泄量が有意に増加した。さらに彼らは、運動後の尿中アルブミン排泄量が糖尿病罹病期間の延長に伴って増加することを認めている¹¹⁾。Viberti et al.¹²⁾は、インスリン依存型糖尿病患者を正常アルブミン尿群と微量アルブミン尿群の 2 群に分けて自転車エルゴメータによる 600 kpm/分の負荷を 20 分間実施し、アルブミンと β_2 MG の尿中排泄量の推移を検討した。運動負荷後の尿中アルブミン排泄量は、正常アルブミン尿および微量アルブミン尿の両群で有意に増加したが、とくに後者における増加が顕著であった。一方、尿中 β_2 MG 排泄量は、正常アルブミン尿および微量アルブミン尿の両群で運動負荷後に不変あるいは減少する傾向を示した。村井¹³⁾は、尿蛋白陰性のインスリン非依存型糖尿病患者を対象に、トレッドミルによる 40% $\dot{V}O_{2max}$ および 60% $\dot{V}O_{2max}$ の負荷をそれぞれ 30 分間実施した。尿中アルブミン排泄量は、いずれの負荷量においても健常対照群では増加しなかったが、糖尿病群では 40% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時に比して 60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時で有意に増加した。しかし、 β_2 MG とリゾチームの尿中排泄量は、健常対照群、糖尿病群ともにいずれの負荷量においても運動負荷前後で変化しなかった。

伊藤ら¹⁴⁾は、成人発症型糖尿病を対象として自転車エルゴメータ負荷前後の尿中アルブミンとライソゾーム酵素活性 (NAG および β ガラクトシダーゼ) の変動について検討している。運動負荷強度は、男性 450 kpm/分、女性 300 kpm/分であり、負荷時間は男女ともに 20 分間であった。尿中アルブミン排泄量は、この負荷量では健常人で増加しなかったが、糖尿病群で有意に増加した。一方、尿中酵素活性は、健常人、糖尿病群ともに運動負荷前後で有意の変動を示さなかった。Groop et al.¹⁵⁾は、インスリン依存型糖尿病に自転車エルゴメータ負荷（最大心拍数の 75% 強度、20 分間）を実施し、各種尿中微量蛋白の排泄動態を観察している。尿中アルブミン排泄量

が正常範囲の短期罹病群(平均0.1年)では、運動負荷後に尿中IgG, カップ軽鎖および β_2 MGの尿中排泄量は増加しなかった。一方、尿中アルブミン排泄量の増加している長期罹病群(平均23年)では、これらの尿中微量蛋白排泄量は運動負荷後に有意に増加した。著者の成績でも、微量アルブミン尿期の糖尿病患者では、アルブミンと β_2 MGの尿中排泄量は、Ex1の負荷量では変化しなかったが、Ex2からEx4の負荷量では対照期に比して有意に増加した。また、尿中NAG活性は、Ex1からEx3の負荷量では変動しなかったが、Ex4の負荷量では対照期に比して負荷期で有意に増加した。 β_2 MGは、尿細管再吸収の障害により尿中排泄が増加し、近位尿細管障害の指標になる。また、NAGは、尿細管上皮細胞のライソゾームに存在し、近位尿細管障害時に多量に尿中に排泄される¹⁹⁾。つまり、微量アルブミン尿期の糖尿病患者では、糸球体の蛋白透過性が運動負荷時に亢進していることに加えて、潜在性尿細管障害の存在することが示唆される。

紅露¹⁷⁾は、腎疾患患者の運動許容量について $\dot{V}O_{2max}$ の60%が適切であるとしており、その運動強度が4.7 METsに相当するという。4.7 METsに相当する具体的なスポーツ活動には、バドミントン、卓球、テニス(ダブルス)、ダンス(フォクストロット)、サイクリング(8マイル/時)などが挙げられる。今回の検討では、Ex1とEx2の負荷量が4.7 METsに相当する。Ex1とEx2の負荷量は、GFRに対する悪影響がみられなかったことから、微量アルブミン尿期の糖尿病患者に4.7 METs相当の運動を許可できるものと考えてよい。一方、7.0 METs相当のEx3とEx4の負荷量は、速歩(8 km/時)、テニス(シングルス)、バスケットボール、アイスホッケーなどに該当する。この負荷強度は、10分以上継続した場合にGFRを一過性ではあるが高度に減少させるので、微量アルブミン尿を呈する糖尿病患者には過度の運動量であると思われる。

3. 定量運動負荷における体液性因子の変化

1) 血漿レニン活性(PRA)

石丸¹⁸⁾は、健常人にマスターの階段を用いる運動負荷試験を10分間実施し、負荷開始5分後にPRAが有意に上昇したと報告した。また、Romanell et al.¹⁹⁾は、糖尿病患者を対象にしたエルゴメータ負荷試験(最大心拍数の90%強度)の検討から、PRAが負荷前値に比して負荷後に有意に増加したと述べている。著者の成績でも、C群とD群のPRAは、いずれの負荷量でも有意に上昇していた。PRAの上昇(つまりAIIの賦活化)は、運動時の末梢血管拡張と血圧低下を防止することに役立つことから合目的な生理作用と考えられるが、一方ではメサ

ングウム細胞の収縮を介してGFRを低下させることにもなり、腎機能の維持には不利となる。

2) 血漿アルドステロン濃度(PAC)

健常人の運動時でのPACは、41% $\dot{V}O_{2max}$ の強度では有意の上昇を示さないが、それ以上の強度(61%と83%)では有意に増加する¹⁹⁾。鈴木²⁰⁾は、4.0 METs相当20分間のトレッドミル負荷でも、健常人には観察されなかったPACの上昇がIgA腎症でみられたと述べている。運動時には循環血漿量を保持する必要がある、PACの上昇はナトリウムや水の体外喪失を防止する意味からも不可欠な生理反応といえる。今回、初期腎症と呼ばれる微量アルブミン尿期の糖尿病患者でも、PACは健常人に比して運動負荷により増加することが観察された。著者の成績では、PACは、Ex1の負荷量ではD群に限って増加したが、Ex2、Ex3およびEx4の負荷量ではC・Dの両群で有意に増加していた。

この事実は、糖尿病患者では体液調節の生体防御機構が軽度の運動負荷に対しても過剰に反応することを示している。

3) 血漿カテコールアミン濃度

Galbo et al.²¹⁾は、健常人の血漿ノルアドレナリン濃度と運動の関係について以下のような成績を報告している。血漿ノルアドレナリン濃度は弱い運動で増加しており、その増加率は運動強度の増加に比例して指数関数的に増大した。一方、血漿アドレナリン濃度は、50% $\dot{V}O_{2max}$ の運動強度までは増加しないが、それ以上の強度では順次増加したという。Hartley et al.²²⁾は、健常人を対象とした段階的運動負荷試験から、血漿エピネフリン(PE)濃度が最大運動負荷強度の近傍から急激に上昇すると述べている。また、藤沼ら²³⁾は、糖尿病患者に60% $\dot{V}O_{2max}$ に相当する歩行をさせて、血漿ノルエピネフリン(PNE)とPEに対する影響について検討している。PNEは運動負荷終了直後に僅かに上昇したのに対し、PEは運動負荷終了直後に有意に上昇し、しかも腎症合併例と自律神経障害合併例では著増したという。つまり合併症を有する糖尿病患者は、60% $\dot{V}O_{2max}$ 程度の運動でカテコールアミン分泌の過剰反応を示すことが明らかである。したがって、この強度を越える運動療法は、注意して実施すべきであろう。著者の成績でも、PNEは、Ex1とEx2の負荷量では上昇しなかったが、Ex3とEx4の負荷量では有意に上昇しており、後者の運動が過剰なストレスとなり得ることを示唆している。

4) 血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド濃度(h-ANP)

Saito²⁴⁾は、健常人や高血圧患者では運動時にh-ANPが増加し、その増加の程度が運動強度に比例すると報告

している²⁴⁾。鈴木ら²⁵⁾は、糖尿病患者と健常人にエルゴメータを用いて40%および60% $\dot{V}O_{2max}$ の運動負荷をそれぞれ15分間施行した。血漿 h-ANP 濃度は、60% $\dot{V}O_{2max}$ の運動負荷では両群で増加したが、糖尿病群では健常群に比して40% $\dot{V}O_{2max}$ 程度の増加率は、心拍数との間に有意の正相関を示したが、収縮期血圧およびPNEとの間には一定の傾向を示さなかった²⁶⁾。今回の検討では、C群の血漿 h-ANP 濃度はEx1, Ex3およびEx4の負荷量で有意に上昇した。D群の血漿 h-ANP 濃度は、Ex1とEx2の負荷量には有意の変化を示さなかったが、Ex3とEx4の負荷量では有意に上昇した。

McMurray et al.²⁶⁾は健常人にh-ANPを投与して微量アルブミン排泄量の増加を認めており、福井ら²⁷⁾も糸球体疾患患者にh-ANPを投与して尿蛋白排泄の増加を認めたと報告している。h-ANPによる尿蛋白増加作用の機序としては、輸入細動脈の拡張と輸出細動脈の収縮による糸球体内圧の上昇および尿細管尿流の増加による蛋白再吸収の相対的減少が指摘されている²⁸⁾。Shinoda et al.²⁸⁾は、インスリン非依存型糖尿病患者の微量アルブミン尿期に血漿 h-ANP 濃度が上昇していることを指摘しており、この上昇が尿中アルブミン排泄量の増加および血清クレアチニンの増加と並行することを報告している。この報告は、糸球体障害の程度とともにh-ANPによる尿蛋白増加作用も増強されることを示し、h-ANPが尿蛋白を増加させる要因の一つであることを支持している。

4. 定量運動負荷における血圧、心拍数の変化

Karlefors²⁹⁾は、自転車エルゴメータを用いて糖尿病患者に運動負荷試験を実施し、運動時の血圧上昇が健常者に比して大きいことを報告している。Abenavoli et al.³⁰⁾は、糖尿病患者では血管のコンプライアンスが低下するため、運動負荷により収縮期血圧が210 mmHg以上に上昇する症例の頻度が高いことを報告している。一方、Hilsted et al.³¹⁾は、自律神経障害を有する糖尿病例では運動時の心拍数増加率と血圧上昇率が小であり、しかも自律神経障害が高度になるほどその傾向が強くなるとしている。著者の成績では、収縮期血圧は、Ex1とEx2の負荷量では負荷開始直後から上昇して、6分で最高となり、以後この値が持続して負荷終了後4分で前値に復した。収縮期血圧は、Ex3とEx4の負荷量では同様に上昇し、Ex1とEx2の負荷量より短時間の4分で最高値を示し、以後この値が持続して負荷終了後4分で前値に復した。拡張期血圧も、ほぼ同様の変化を示したが、変動幅が比較的小であった。心拍数も、血圧と概ね同様の変化を示した。以上の成績は、7.0 METs相当の運動強度が微

量アルブミン尿期の糖尿病患者に対して過剰負荷であることを意味している。

結 論

微量アルブミン尿期の糖尿病患者を対象として腎機能、尿中微量蛋白排泄、体液性因子および血圧・心拍数に及ぼす定量運動負荷の影響を検討した。なお、運動負荷は、トレッドミルを用い、4.7 METs相当10分間(Ex1)、4.7 METs相当20分間(Ex2)、7.0 METs相当10分間(Ex3)および7.0 METs相当20分間(Ex4)の4負荷量に設定した。

1) 腎血漿流量は、Ex2からEx4のいずれの負荷量でも糖尿病群と健常群において有意に減少した。糸球体濾過量は、Ex3とEx4の負荷量では糖尿病群と健常群において有意に減少した。濾過率は、いずれの負荷量でも有意の変動を示さなかった。

2) 尿中アルブミン排泄量は、糖尿病群ではEx2からEx4の負荷量で、健常群ではEx1からEx4の負荷量で有意に増加した。尿中 β_2 MG排泄量はEx2からEx4の負荷量で糖尿病群と健常群において有意に増加し、尿中NAG活性は糖尿病群に限ってEx4の負荷量で有意に増加した。

3) PRAはEx1からEx4のいずれの負荷量でも糖尿病群と健常群において有意に増加した。PACは、糖尿病群においてEx1の負荷量で有意の増加を示し、Ex2からEx4の負荷量では糖尿病群と健常群において有意に増加した。PNEとh-ANPは、Ex3とEx4の負荷量で糖尿病群と健常群において有意に増加した。

以上の成績から、微量アルブミン尿期の糖尿病患者に対しては、4.7 METs 10分間および20分間相当の運動は許容されるが、7.0 METs 10分間および20分間相当の運動は過度であると考えられる。

本論文の要旨は第36回日本腎臓学会総会(1993年12月2日、横浜)ならびに第15回国際糖尿病会議(1994年11月10日、神戸)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深甚なる謝意を捧げるとともに、ご校閲、ご助言を賜りました第2生理学教室榎泰義教授ならびに泌尿器科学教室岡島英五郎教授に深謝いたします。さらに直接のご指導、ご教示を賜りました金内雅夫講師に感謝いたします。また終始ご協力頂きました第1内科学教室糖尿病研究班の諸先生方に感謝いたします。

文 献

- 1) 糖尿病治療研究会：糖尿病のための運動処方原則。糖尿病運動療法のでびき。医歯薬出版，東京，p18，1988.
- 2) Horton, E. S. : Role and management of exercise in diabetes mellitus. *Diabetes care* **11** : 201, 1988.
- 3) Mogensen, C. E., Christensen, C. K. and Vittinghus, E. : The stage in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* **32** (Suppl 2) : 64, 1983.
- 4) 東条静夫：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年度研究業績集。p1, 1989.
- 5) Vittinghus, E. and Mogensen, C. E. : Albumin excretion and renal hemodynamic response to physical exercise in normal and diabetic man. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **41** : 627-632, 1981.
- 6) Feldt-Rasmussen, B., Baker, L. and Deckert, T. : Exercise as a provocative test in early renal disease in type 1 diabetes. *Diabetologia* **28** : 389, 1985.
- 7) 藤原芳廣，上田尚彦，折田義正：運動性蛋白尿。小児科臨床 **38** : 983, 1984.
- 8) Dworkin, L. D., Ichikawa, I. and Brenner, B. M. : Hormonal modulation of glomerular function. *Am. J. Physiol.* **244** : 295, 1983.
- 9) Sraer, J., Baud, L., Cosyns, J. P., Verroust, P., Nivez, M. P. and Ardailou, R. : High affinity binding of ¹²⁵I-Angiotensin II to rat glomerular basement membranes. *J. Clin. Invest.* **59** : 69, 1977.
- 10) Racusen, L. C., Prozialeck, D. H. and Solez, K. : Glomerular epithelial cell changes after ischemia or dehydration; Possible of angiotensin II. *Am. J. Pathol.* **114** : 157, 1984.
- 11) Mogensen, C. E. and Vittinghus, E. : Urinary albumin excretion during exercise in juvenile diabetes. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **35** : 295, 1982.
- 12) Viverti, G. C., Jarret, R. J., McCartney, M. and Keen, H. : Increased glomerular permeability to albumin induced by exercise. *Diabetologia* **14** : 293, 1978.
- 13) 村井誠三：糖尿病患者における腎蛋白保持能にかんする研究。慈恵医大誌。 **100** : 1193, 1985.
- 14) 伊藤芳樹，宮川高一，引地 央，大神田伊曾美：糖尿病の早期腎障害の研究。運動負荷試験による尿albuminおよび尿中lysosome酵素の変化。糖尿病 **25** : 777, 1982.
- 15) Groop, L., Stenman, S., Groop, P. H., Makiperna, A. and Teppo, A. M. : The effect of exercise on urinary excretion of different size proteins in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **50** : 525, 1990.
- 16) Guder, W. G. and Ross, B. D. : Enzyme distribution along the nephron. *Kidney Int.* **26** : 101, 1984.
- 17) 紅露恒男：慢性腎不全，対策の現状と将来。日内会誌。 **75** : 1536, 1986.
- 18) 石丸勝雄：運動負荷による血漿レニン活性の変動に関する研究。日腎誌。 **19** : 703, 1977.
- 19) Romanelli, G., Giustina, A., Bossoni, S., Caldonazzo, A., Cimino, A., Cravarezza, P. and Giustina, G. : Short-term administration of captopril and nifedipine and exercise-induced albuminuria in normotensive diabetic patients with early-stage nephropathy. *Diabetes* **39** : 1333, 1990.
- 20) 鈴木政登：運動とアルドステロン。臨床スポーツ医学 **7** : 1385, 1990.
- 21) Galbo, H., Holst, J. J. and Christensen, N. : Glucagon and plasma catecholamine responses to graded and prolonged exercise in man. *J. Appl. Physiol.* **38** : 70, 1975.
- 22) Hartly, L. H. and Mason, J. W. : Multiple hormonal response to graded exercise in relation to physical training. *J. Appl. Physiol.* **33** : 602, 1972.
- 23) 藤沼宏彰，味原 隆，菊池宏明：糖尿病患者の糖代謝および内分泌ホルモンの反応に及ぼす歩行運動の影響。東北医誌。 **103** : 133, 1970.
- 24) Saito, Y. : Exaggerated secretion of atrial natriuretic polypeptide during dynamic exercise in patients with essential hypertension. *Am. Heart J.* **116** : 1052, 1988.
- 25) 鈴木緑郎，山田純子，田中史郎，藤井 暁，岡田邦男：糖尿病患者における運動負荷時の血中ANP動態とその意義。臨床スポーツ医学 **10** : 213, 1993.
- 26) McMurray, J., Seidelin, P. H. and Howey, J. E. : The effect of atrial natriuretic factor on urinary albumin and β_2 -microglobulin excretion

- in man. *J. Hypertens.* **6**: 783, 1988.
- 27) 福井一成, 平田恭信, 木村健二郎, 杉本徳一郎, 松岡博昭, 石井富男, 杉本恒明: 心房性ナトリウム利尿ペプチドの尿蛋白増加作用に関する臨床的検討. *日腎誌.* **32**: 199, 1990.
- 28) **Shinoda, T., Ishihara, M., Kurimoto, F., Aizawa, T., Hiramatsu, K., Shiota, T., Takatsu, N. and Yamada, T.**: Elevated plasma atrial natriuretic peptide level in the early phase of microalbuminuria in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin. Nephrol.* **34**: 202, 1990.
- 29) **Karlefors, T.**: Hemodynamic studies in male diabetics. *Acta Med. Scand. Suppl.* **49**: 45, 1966.
- 30) **Abenaboli, T., Shrley, R., Fisher, V. J., Axelrod, H. I. and Zuckerman, K. P.**: Exercise testing with myocardial scintigraphy in asymptomatic diabetic males. *Circulation* **63**: 54, 1981.
- 31) **Hilsted, J. Galbo, H., Christensen, J., Parving, H. and Benn, J.**: Hemodynamic changes during graded exercise in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* **22**: 318, 1982.