

《原 著》

高血圧患者および正常血圧健常者における運動負荷時の腎機能低下

—^{99m}Tc-DTPA による検討—

水入 苑生* 林 郁子* 小原 武博* 平田 清文*
山崎 純一** 高野 政明*** 佐々木康人****

要旨 Clorius と Schmidlin は運動負荷による Hippurate の輸送障害は高血圧患者に特異的な現象であると報告した。この現象の確認と成因の推察のために高血圧患者、正常血圧健常者各 14 名の ^{99m}Tc-DTPA による腎動態検査、腎攝取率から求めた糸球体濾過量 (GFR) および体液性因子を安静時と運動時に検討した。運動は高血圧患者にも健常者にもレノグラム第 2 相のピーク時間の延長、第 3 相の指標とした 10 分後放射能停滞率 (10 min. counts/peak counts) の増加を生じ、GFR を低下させた。また体液性因子の検討では血漿レニン活性、アルドステロン、アドレナリン、ノルアドレナリンの上昇をひきおこした。求めた全てのデータに両群間の有意差は認められなかった。したがって ^{99m}Tc-DTPA のレノグラムにより示された腎機能低下は高血圧患者に特異的なものではなく健常者にも見られる現象であり、両者における共通の GFR や体液性因子の変化から生じている可能性が示唆された。

I. はじめに

通常安静時に実施する腎動態検査を運動負荷時に行なうと高血圧患者では Hippurate によるレノグラムのパターンが変化し、腎機能の悪化が認められることを 1983 年 Clorius¹⁾ が指摘した。このような現象が高血圧患者のみに特徴的であるか否かを確認し、さらにレノグラムの悪化に伴う糸球体濾過量 (GFR) と体液性因子の変動を明らかにする目的で以下の検討を試みた。

II. 対象および方法

対象は収縮期血圧が 150 mmHg 以上、拡張期血圧が 95 mmHg 以上の高血圧患者 (H) 14 例 (男 10

例、女 4 例) および正常血圧健常者 (N) 14 例 (男 10 例、女 4 例) とした。高血圧患者のうち 8 例は慢性糸球体腎炎による腎性高血圧であり、6 例は本態性高血圧であった。高血圧患者の 14 例中 8 例は降圧剤の投与を受けていたが安静時の腎動態検査の 2 日前 (すなわち運動中の腎動態検査の 5 日前) より服薬を中止させた。

腎動態検査は第 1 回目は安静時に、第 2 回目はその 3 日後、運動中に実施した。被検者に検査の 30 分前に 300 ml の水を摂取させ低エネルギー用高感度コリメータを装着したシンチカメラ (サークル社 LFOV) を背部に当て、安静時は坐位をとらせ、運動時は bicycle ergometer に乗り、背を伸ばし腎臓とカメラの距離が最小となるような体位を取らせた。Ergometer の抵抗を男は 80 W、女は 60 W で開始し 3 分後の心拍数が安静時に比し 1 分間に 20 以上増加しているのを確認し、^{99m}Tc-DTPA 10 mCi を肘静脈より静注した。静注後 5 分間は ergometer の抵抗を変えずその後は心拍数が安静時に比し 1 分間に 20 以上増加した状態を保つ条件下で適宜変更し 24 分間の検査中運動を続けさ

* 東邦大学医学部腎臓学研究室

** 同 第一内科

*** 同 中放核医学

**** 同 放射線科

受付：60 年 5 月 22 日

最終稿受付：60 年 7 月 12 日

別刷請求先：東京都大田区大森西 6-11-1 (郵 143)

東邦大学腎臓学研究室

水入 苑生

Table 1 Comparison between hypertensive patients and normotensive controls with

	n	Age years	S. creatinine (mg/dl) at rest	Systolic blood pressure (mmHg)			
				at rest	during exercise		
					injection	10 min.	end
Normotensive controls	14	35±2	1.0±0.0	122±2	163±5**	164±5**	162±5**
Hypertensive patients	14	42±4	1.0±0.1	156±3****	194±4****	188±4****	189±4****

The values are expressed as Mean±SE.

* p<0.05 vs. the value at rest ** p<0.001 vs. the value at rest

*** p<0.05 vs. normotensive controls **** p<0.001 vs. normotensive controls

せた。運動負荷検査中は心電計によるモニターを続け、脈拍は心電図より算出し、安静時、^{99m}Tc-DTPA 静注時、静注後 10 分および検査終了時における血圧および脈拍数を記録した。腎動態イメージの撮影と同時にデータをコンピューター（島津 Scintipac 1200）に収録した。後に 24 分間の全てのイメージデータを合成したイメージを作り、左右腎輪郭を囲む関心領域を設定した。また各下極に隣接して関心領域をとり、バックグラウンドの算定に用いた。この関心領域は脾臓、肝臓および腸骨静脈を避け腎の下方、外側に半月状の形にとり面積が腎面積の 10% 以上になるようにした。腎輪郭内の総放射能カウントから腎面積に対応するバックグラウンドのカウントを引いた値を腎ネット放射能とした。得られたレノグラムより機能相のピーク時間および排泄相の指標として 10 分後の放射能停滞率 (10 min. counts/peak counts × 100) を計測した。また Gates²⁾ の方法による GFR* を計測した。

体液性因子検討のための採血は安静時（運動開始直前）と運動終了時に行った。血漿レニン活性および血漿アルドステロン値は radioimmunoassay 法により、血漿カテコールアミン（アドレナリン、ノルアドレナリン）は高速液体クロマトグラフィーによる THI 法³⁾ により測定した。

III. 結 果

1) 年齢、血清クレアチニン、血圧、脈拍に関する検討

Table 1 に示すごとく年齢 (N: 35±2, H: 42±4), 安静時の血清クレアチニン (mg/dl) (N: 1.0±0.0, H: 1.0±0.1), 安静時および運動時の脈拍 (/min.) (N: 77±4→121±3, H: 76±4→123±4) には有意差が認められなかった。収縮期血圧 (mmHg) および拡張期血圧 (mmHg) は安静時、運動時ともに高血圧群で有意 (p<0.001) の高値を示した (N: 122±2→162±5, H: 156±3→189±4)。収縮期血圧は両群において安静時に比し運動時に有意 (p<0.001) の上昇を示した。拡張期血圧は健常群では安静時に比し運動時に有意 (p<0.05) の上昇を示したが高血圧群では運動時に上昇する傾向を示したが有意ではなかった。

2) 腎動態検査

レノグラム第 2 相の右腎のピーク時間は健常群では安静時 186±47 秒から運動時 269±126 秒と有意 (p<0.05) の延長を示し、高血圧群では安静時 186±55 秒から運動時 394±317 秒と有意 (p<0.05) の延長を示した。左腎のピーク時間は健常群では安静時 188±34 秒から運動時 269±126 秒と有意 (p<0.05) の延長を示し、高血圧群では安

$$* \text{GFR} = \frac{\frac{\text{left counts} - \text{background}}{e^{-0.153 \times 13.2 \times W/H + 0.7}} + \frac{\text{right counts} - \text{background}}{e^{-0.153 \times 13.3 \times W/H + 0.7}}}{\text{Preinjection counts} - \text{Postinjection counts}} \times 100 \times 9.75621 - 6.19843$$

respect to age, serum creatinine, blood pressure and pulse rate

Diastolic blood pressure (mmHg)				Pulse (/min.)			
at rest	during exercise			at rest	during exercise		
	injection	10 min.	end		injection	10 min.	end
80±1	93±3*	88±3*	86±3*	77±4	116±3**	119±3**	121±3**
99±2****	104±4***	102±3***	103±4***	76±4	122±4**	123±3**	123±4**

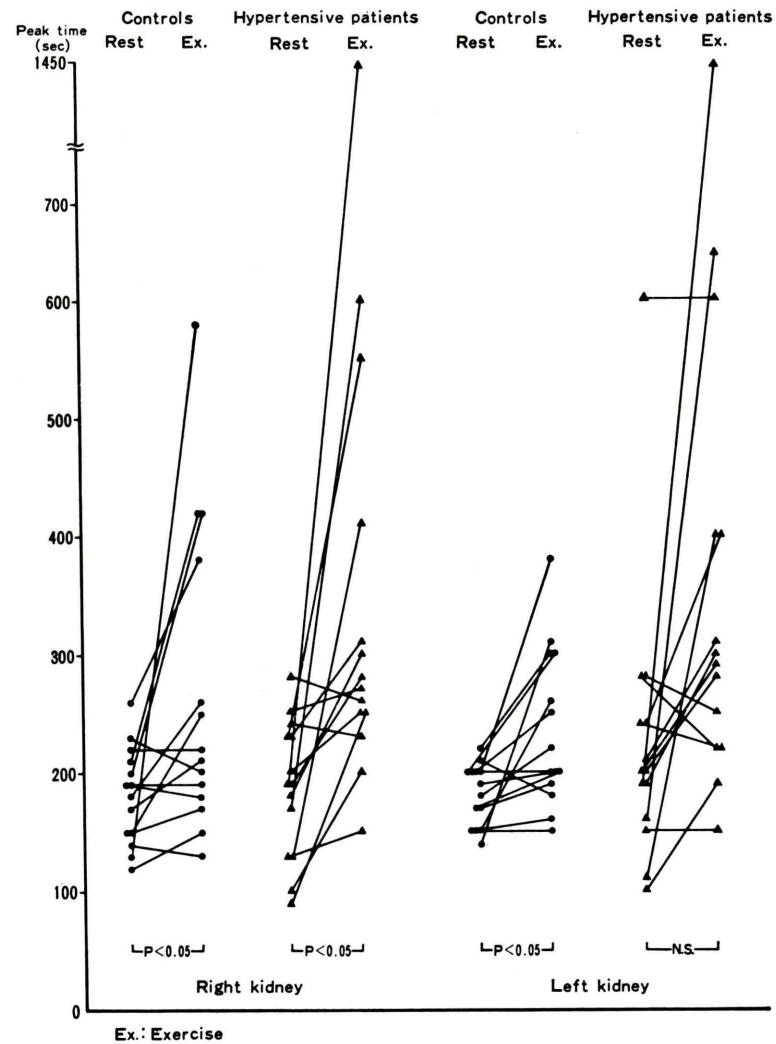


Fig. 1 Peak time of renograms at rest and exercise in normotensive controls and hypertensive patients.

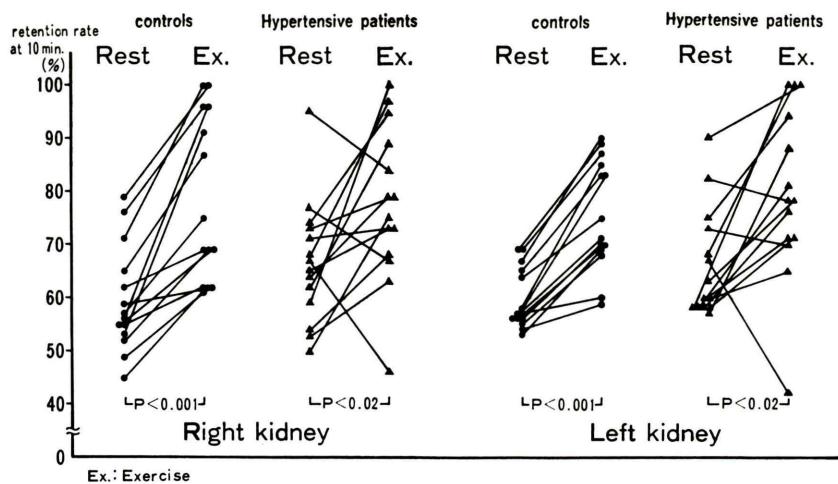


Fig. 2 Retention rate at 10 min. (10 min. counts/peak counts $\times 100$) of renograms at rest and exercise in normotensive controls and hypertensive patients.

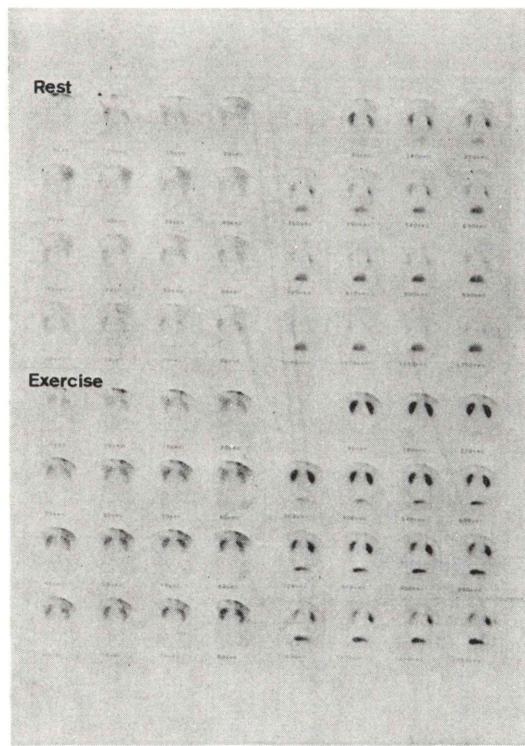


Fig. 3a Renal dynamic images of a 44 y.o. normotensive control examined at rest and exercise. Exercise caused disturbance in renal transport of ^{99m}Tc -DTPA. Note delayed excretion during exercise.

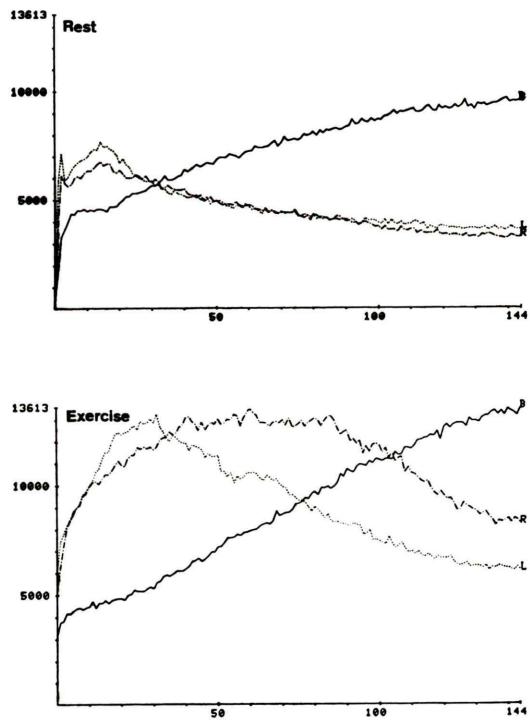


Fig. 3b Renograms from the same control. Exercise renograms show bilateral disturbance of ^{99m}Tc -DTPA transport. Note the prolonged peak time and delayed excretory phase.

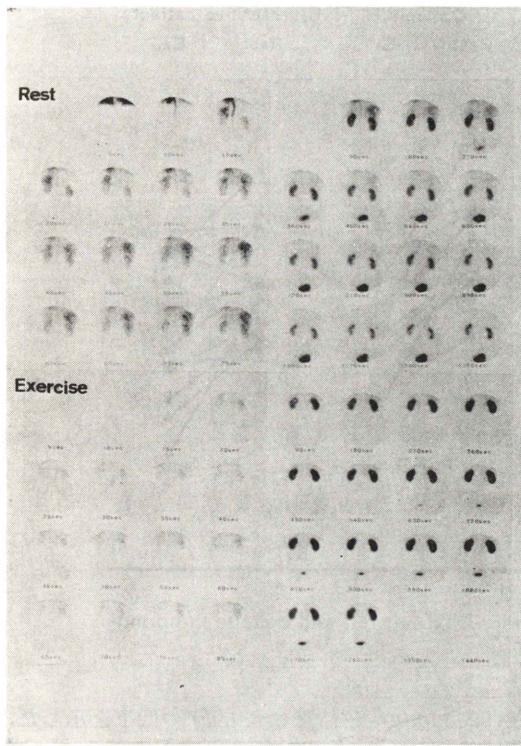


Fig. 4a Renal dynamic images of a 53 y.o. hypertensive patient examined at rest and exercise. Exercise caused a disturbance in renal transport of ^{99m}Tc -DTPA. Note delayed excretion during exercise.

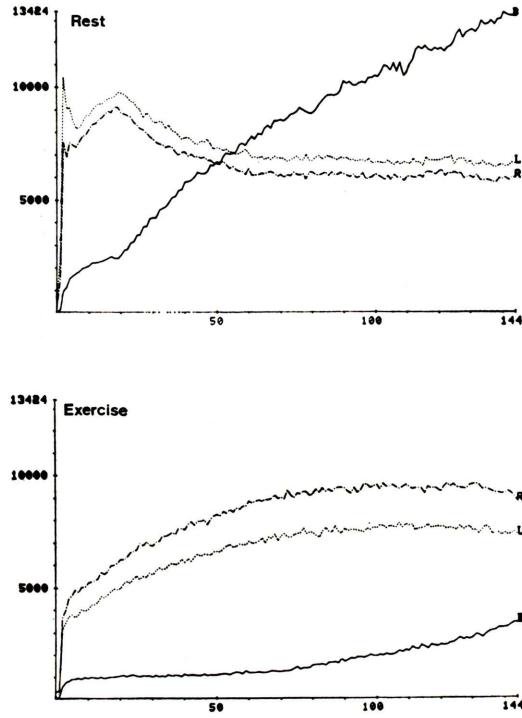


Fig. 4b Renograms from the same patient. Bilateral exercise renograms show disturbance of ^{99m}Tc -DTPA transport.

静時 225 ± 116 秒から運動時 411 ± 319 秒と有意ではなかったが延長する傾向が認められた。安静時、運動時とともに両腎のピーク時間に健常群と高血圧群との間の有意差は認められなかった (Fig. 1)。

レノグラム第3相の検討に用いた10分後放射能停滞率 ($10 \text{ min. counts}/\text{peak counts} \times 100$) は右腎については健常群では安静時 $60.3 \pm 9.9\%$ から運動時 $78.5 \pm 14.9\%$ と有意 ($p < 0.001$) の増加が認められ、高血圧群でも安静時 $65.9 \pm 9.2\%$ から運動時 $77.7 \pm 14.1\%$ と有意 ($p < 0.02$) の増加が認められた。左腎については健常群では安静時 $59.0 \pm 7.9\%$ から運動時 $75.0 \pm 16.0\%$ と有意 ($p < 0.02$) の増加を示し、高血圧群でも安静時 $66.1 \pm 10.1\%$ から運動時 $78.8 \pm 16.0\%$ と有意 ($p < 0.02$) の増加を示した。運動負荷による10分後放射能停滞率

の増加は健常群では14例全例に認められたが、高血圧群では14例中11例に認められ、残りの3例では減少が認められた。減少を示した3例は全て本態性高血圧患者であった。安静時、運動時とともに両腎の10分後放射能停滞率に健常群と高血圧群との間の有意差は認められなかった (Fig. 2)。

健常群、高血圧群で運動負荷時に腎機能障害を呈した代表例の腎動態イメージとレノグラムをそれぞれ Figs. 3, 4 に示す。

3) ^{99m}Tc -DTPA 腎摂取率より求めた GFR

右腎のGFRは健常群では安静時 $46.6 \pm 10.3 \text{ ml}/\text{min}$ から運動時 $40.6 \pm 9.7 \text{ ml}/\text{min}$ と有意 ($p < 0.05$) の低下を示し、高血圧群でも安静時 $47.3 \pm 9.7 \text{ ml}/\text{min}$ から運動時 $41.4 \pm 12.1 \text{ ml}/\text{min}$ と有意 ($p < 0.01$) の低下を示した。左腎のGFRは健

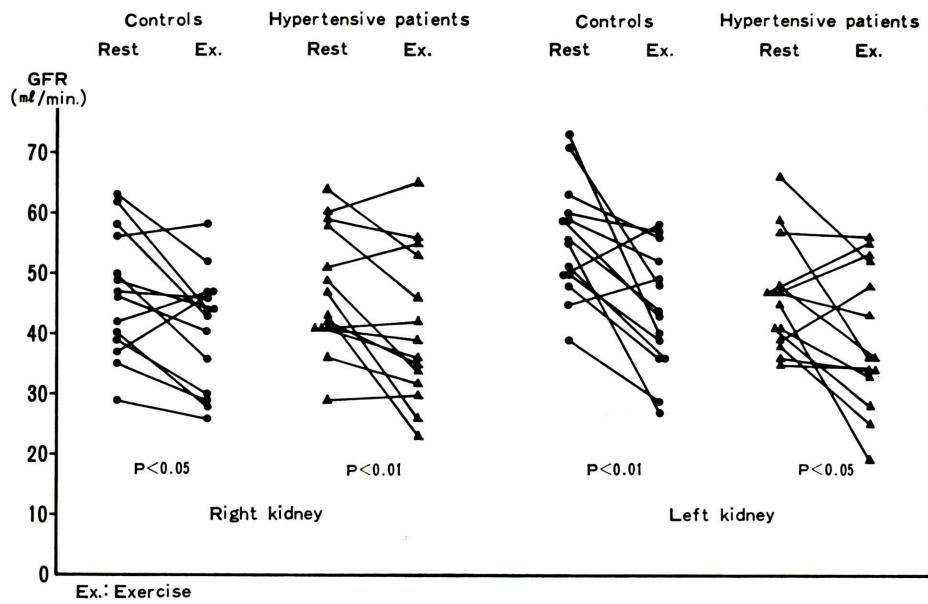


Fig. 5 GFR calculated from % renal uptake of ^{99m}Tc -DTPA at rest and exercise in normotensive controls and hypertensive patients.

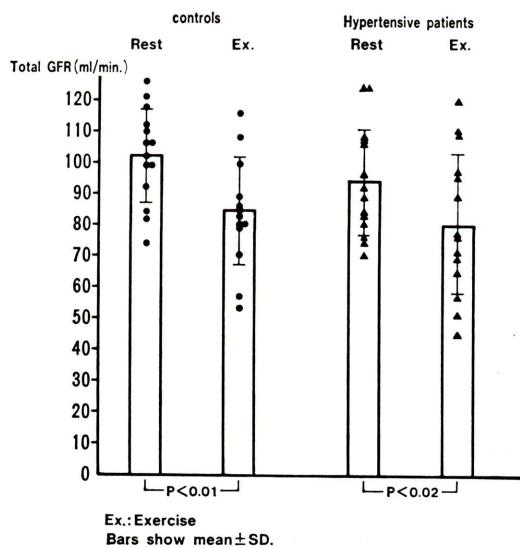


Fig. 6 Total GFR calculated from renal uptake of ^{99m}Tc -DTPA at rest and exercise in normotensive controls and hypertensive patients.

常群では安静時 $55.5 \pm 9.4 \text{ ml/min.}$ から運動時 43.7 ml/min. と有意 ($p < 0.01$) の低下を示し、高血圧群でも安静時 $46.6 \pm 8.5 \text{ ml/min.}$ から運動時 39.3

$\pm 11.3 \text{ ml/min.}$ と有意 ($p < 0.05$) の低下を示した。ただし、健常群のうち 3 例、高血圧群のうち 5 例では運動時に GFR の改善が見られた。安静時、運動時における右腎の GFR および運動時の左腎の GFR に健常群と高血圧群との間の有意差は認められなかった。安静時の左腎の GFR は高血圧群において健常群に比し有意 ($p < 0.05$) の低値を示した (Fig. 5)。

総 GFR は健常群では安静時 $102.1 \pm 15.1 \text{ ml/min.}$ から運動時 $84.4 \pm 17.3 \text{ ml/min.}$ と有意 ($p < 0.01$) の低下を示し、高血圧群でも安静時 $93.8 \pm 16.9 \text{ ml/min.}$ から運動時 $80.7 \pm 22.4 \text{ ml/min.}$ と有意の低下を示した。安静時、運動時ともに両群間の有意差は認められなかった (Fig. 6)。

運動負荷前と後の GFR の変化率

$$\left(\frac{\text{運動時の GFR} - \text{安静時の GFR}}{\text{安静時の GFR}} \times 100 \right)$$

の mean \pm SD は Fig. 7 に示すとく健常群で、 $-17.0 \pm 14.7\%$ 、高血圧群で $-15.0 \pm 18.7\%$ であり、変化率に関する両群間の有意差は認められなかった。

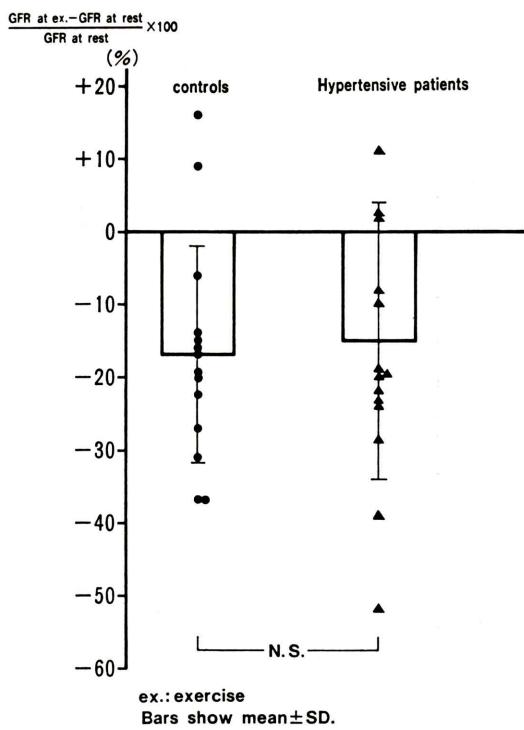


Fig. 7 The rate of change of GFR induced by exercise in normotensive controls and in hypertensive patients.

4) 体液性因子

血漿 レニン活性は健常群では安静時 1.6 ± 1.2 ng/ml/hr から運動時 2.2 ± 1.7 ng/ml/hr と有意 ($p < 0.001$) の上昇を示し、高血圧群でも安静時 1.8 ± 2.1 ng/ml/hr から運動時 3.0 ± 4.5 ng/ml/hr と有意 ($p < 0.001$) の上昇を示した。安静時、運動時とも両群間の有意差は認められなかった (Fig. 8)。

血漿アルドステロンは健常群では安静時 79 ± 38 pg/ml から運動時 123 ± 62 pg/ml と有意 ($p < 0.01$) の上昇を示し、高血圧群でも安静時 86 ± 44 pg/ml から運動時 168 ± 203 pg/ml と有意ではなかったが上昇する傾向を示した。安静時、運動時ともに両群間の有意差は認められなかった (Fig. 9)。

血中アドレナリンは健常群では安静時 0.02 ± 0.01 ng/ml から運動時 0.03 ± 0.01 ng/ml と有意 ($p < 0.01$) の上昇を示し、高血圧群でも安静時 0.06 ± 0.04 ng/ml から運動時 0.08 ± 0.05 ng/ml と有意

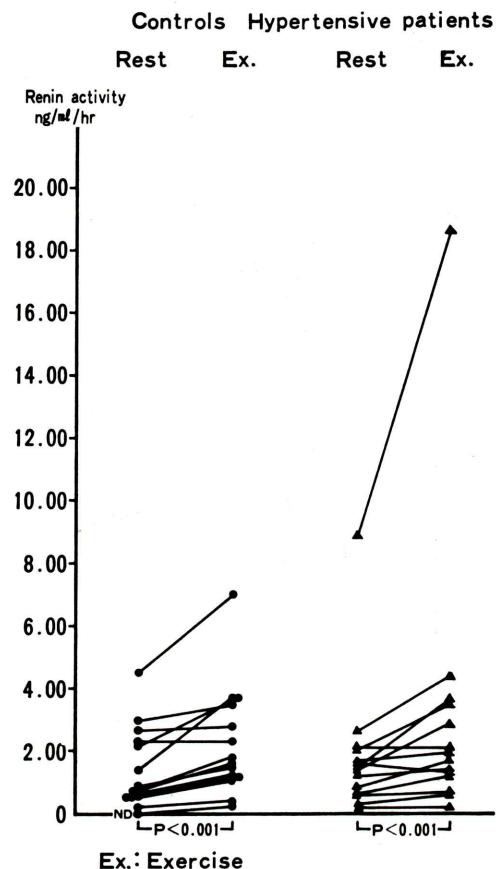


Fig. 8 Plasma renin activity at rest and exercise in normotensive controls and hypertensive patients.

($p < 0.001$) の上昇を示した。安静時、運動時とも両群間の有意差は認められなかった (Fig. 10)。

血中ノルアドレナリンは健常群では安静時 0.12 ± 0.04 ng/ml から運動時 0.26 ± 0.07 ng/ml と有意 ($p < 0.001$) の上昇を示し、高血圧群でも安静時 0.20 ± 0.21 ng/ml から運動時 0.43 ± 0.23 ng/ml と有意 ($p < 0.001$) の上昇を示した。安静時、運動時とも両群間の有意差は認められなかった (Fig. 11)。

IV. 考 察

Clorius ら¹⁾は Hippurate による Exercise renogram の非定量的解析により、運動時に高血圧患者の 57% に腎機能の悪化がみられたのに対し、

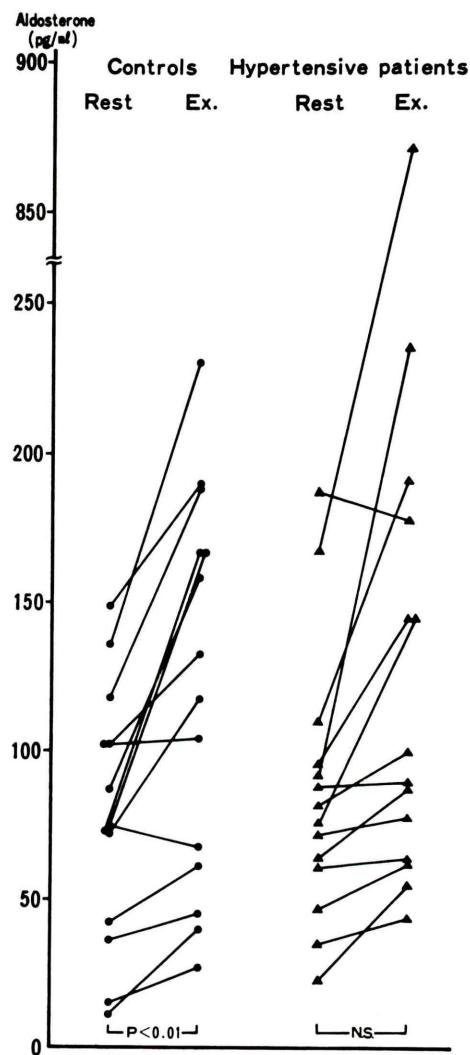


Fig. 9 Plasma aldosterone value at rest and exercise in normotensive controls and hypertensive patients.

健常者では全例に変化が認められなかったことを報告した。しかし今回の^{99m}Tc-DTPAによるレノグラムの検討では運動によるレノグラムの悪化は高血圧患者のみならず健常者にも認められ、彼らの報告とは異なっていた。

一方 Pedersen ら⁴⁾は高血圧患者でも健常者でも運動中にはGFRおよび腎血漿流量(RPF)ともに有意の低下を示し、その低下の程度は高血圧患

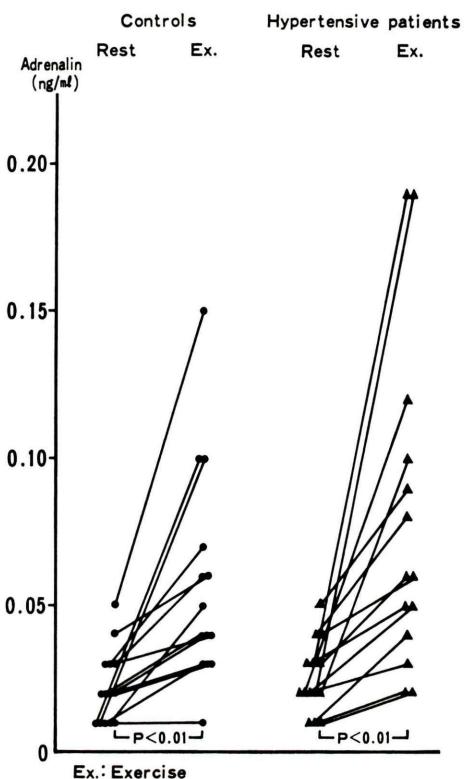


Fig. 10 Plasma adrenalin value at rest and exercise in normotensive controls and hypertensive patients.

者でより著明であったと報告している。われわれが試みたGates²⁾の方法により求めたGFRの検討においても、高血圧患者のみならず健常者にも運動時のGFRの低下が認められた。われわれの検討では運動負荷前と後のGFRの変化率に高血圧群と健常群との間に有意差が認められなかったが、これは高血圧群の対象が比較的軽度の高血圧患者であったためかもしれない。いずれにせよ運動時のレノグラムの悪化は高血圧患者のみならず健常者にも認められ、その一成因としてGFRの低下が関与しているものと考えられる。

交感神経刺激状態では腎臓の輸入動脈が選択的に収縮しGFRは減少し、強い交感神経刺激下では糸球体の血流や糸球体圧は著しく減少し5分から10分間尿量が0となり得る⁵⁾ことはよく知ら

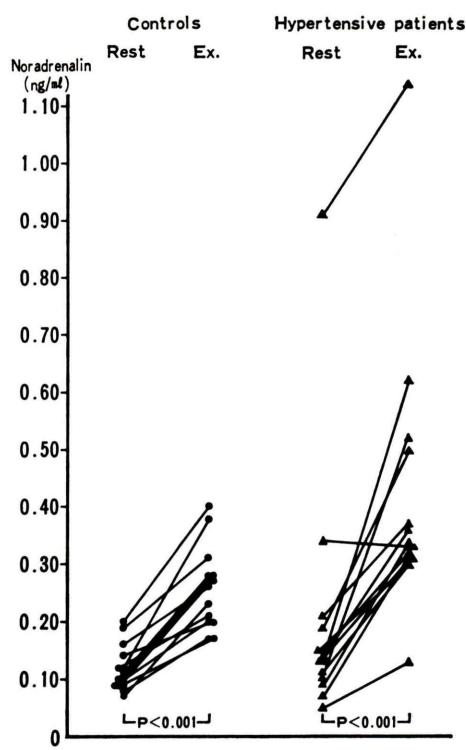


Fig. 11 Plasma noradrenalin value at rest and exercise in normotensive controls and hypertensive patients.

れている。一方、移植腎の血管系は直接の交感神経支配を受けていないのにもかかわらず、血管狭窄と高血圧を伴った腎移植患者に体位変換による尿細管障害が認められる。このことから一過性の腎血管の収縮には交感神経系の関与はなく、腎の自動調節の障害によるだろうという報告^{1,5,7)}もある。

われわれの検討では高血圧患者、健常者とも運動時はアドレナリンおよびノルアドレナリンの有意の上昇が認められ、交感神経刺激状態にあった⁸⁾と考えられる。したがって高血圧患者においても健常者においても運動中はアドレナジックな交感神経系の活動性が増加し、心拍出量や骨格筋への血流が増加し腎血流量の減少を生じる^{9,10)}ため GFR の低下やレノグラムの悪化が認められた可能性が示唆される。この推察を証明するため

には exercise renogram と同時に心拍出量や腎血流量の測定を行う必要がある。

本研究にて運動時にレニン分泌の上昇が見られたのは腎血流量の減少により惹起された可能性も考えられ、レニン分泌の上昇にひき続いてアルドステロン分泌の上昇が生じたと考えられる。

降圧剤を服用している高血圧患者では薬物によるレノグラムや GFR への影響も考慮すべきであろう。実際、未治療の患者に比し propranolol 治療中の患者は運動中 GFR, RPF ともに低値を示すが、未治療の患者と labetalol 治療中の患者の比較では有意差が認められなかった^{11,12)}との報告もある。しかし本研究では運動負荷による検査の 5 日前より患者の服薬を中止させて検討を行ったので薬物の影響は無視して評価を行った。

今回の検討においてはレノグラム、GFR および体液性因子のいずれも健常者と高血圧患者の間に運動による反応の差異が認められなかった。これは高血圧群の対象を本態性高血圧患者のみに限定しなかったことによる可能性も否定できない。本態性高血圧患者の腎皮質血流量が健常者より低い¹³⁾ことや、両親とも高血圧である正常血圧者は両親とも正常血圧である正常血圧者に比しより多い RPF, GFR および尿量、そしてより低い血漿レニン活性が認められる¹⁴⁾ということから本態性高血圧の一成因として腎内循環の障害や腎機能低下を考えている報告者もいる。

本検討において若干名ではあるが高血圧群、健常群両群に運動による GFR の低下が認められない者が存在した。同様の運動負荷をかけても腎灌流圧の低下に対する腎の自動調節能¹⁵⁾に個体差があったことも完全には否定できないが、この機序の詳細は不明である。

V. 結 論

高血圧患者および正常血圧健常者を対象とし^{99m}Tc-DTPA による腎動態検査を運動負荷時に施行した。^{99m}Tc-DTPA によるレノグラムで示された運動負荷時の腎機能低下は高血圧患者に特異的ではなく正常血圧健常者にも認められ、その成因

としては両者に共通な GFR や体液性因子の変化が関与することが示唆された。

なお本稿の要旨は第27回日本腎臓学会総会において発表した。

文 献

- 1) Clorius JH, Schmidlin P: The exercise renogram. A new approach documents renal involvement in systemic hypertension. *J Nucl Med* **24**: 104-109, 1983
- 2) Gates GF: Glomerular filtration rate: Estimation from fractional renal accumulation of ^{99m}Tc -DTPA. *AJR* **138**: 565-570, 1982
- 3) Ueda E, Yoshida N, Nishimura K, et al: A semi-automated measurement of urinary catecholamines using high speed ion exchange column chromatography. *Clinica Chimica Acta* **80**: 447-453, 1977
- 4) Pedersen EB, Mogensen CE, Larsen JS: Effects of exercise on urinary excretion of albumin and β_2 -microglobulin in young patients with mild essential hypertension without treatment and during long-term propranolol treatment. *Scand J Clin Lab Invest* **41**: 493-498, 1981
- 5) Guyton AC: Formation of urine by the kidney. Glomerular filtration and the glomerular filtrate. in *Textbook of Medical Physiology* 6th Ed. Igakushoin/Saunders, Tokyo, p. 406, 1981
- 6) Clorius JH, Dreikorn K, Zelt J, et al: Posture-induced disturbance of pertechnetate flow and I-123 indohippurate in some graft recipient with hypertension. *J Nucl Med* **21**: 829-834, 1980
- 7) Clorius JH, Schmidlin P, Raptou E, et al: Hypertension associated with massive, bilateral, posture-dependent renal dysfunction. *Radiology* **140**: 231-235, 1981
- 8) Champlain J, Cousineau LFD, Ameringen MR: Circulating catecholamine level in human and experimental hypertension. *Circ Res* **38**: 109-114, 1976
- 9) Guyton AC: Cardiac output, venous return, and their regulation. Normal values for cardiac output. in *Textbook of Medical Physiology* 6th Ed. Igakushoin/Saunders, Tokyo, p. 274, 1981
- 10) Christensen NJ, Trap-Jensen J, Clausen JP, et al: Effect of beta receptor blockade on heart rate, hepatic blood flow and circulating noradrenalin during exercise in man. *Acta physiologica scandinavica* **95**: 62A-63A, 1975
- 11) Pederson EB, Larsen JS: Effect of propranolol and labetalol on renal haemodynamics at rest and during exercise in essential hypertension. *Postgraduate Medical Journal* **56**: 27-32, 1980
- 12) Larsen JS, Pederson EB: Comparison of propranolol and labetalol on renal haemodynamics at rest and during exercise in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* **18**: 135-139, 1980
- 13) Case DB, Casarella WJ, Laragh JH, et al: Renal cortical blood flow and angiography in low and normal renin essential hypertension. *Kidney Int* **13**: 236-244, 1978
- 14) Bianchi G, Cusi D, Barlassina C, et al: Renal dysfunction as a possible cause of essential hypertension in predisposed subjects. *Kidney Int* **23**: 870-875, 1983
- 15) Cowley AW: The concept of autoregulation of total blood flow and its role in hypertension. *Am J Med* **68**: 906-916, 1980

Summary

Exercise Induced Renal Dysfunction Studied by 99m Tc-DTPA in Hypertensives and Normotensive Controls

Sonoo MIZUIRI*, Ikuko HAYASHI*, Takehiro OHARA*, Kiyofumi HIRATA*,
Junichi YAMAZAKI**, Masaaki TAKANO*** and Yasuhito SASAKI****

*Department of Nephrology, **Department of First Internal Medicine,
Division of Clinical Nuclear Medicine, *Department of Radiology, Toho University
School of Medicine and Toho University Omori Hospital

Clorius and Schmidlin reported that the disturbance of renal hippurate transport during exercise is a phenomenon specific to patients with hypertension. Our study with 99m Tc-DTPA revealed that exercise induced renal dysfunction was observed not only in hypertensives (H) but also in normotensive controls (N). 99m Tc-DTPA was intravenously injected at rest and during bicycle ergometric stress to 14 H and 14 N in sitting position. Serial dynamic renal images were taken, of which data were simultaneously stored in a data processor for later analysis. The renogram was drawn from the ROI on each kidney. Peak time (PT) of secretory phase and radioisotope retention rate (RR) at 10 minutes were the parameters compared between rest and exercise. GFR of each kidney was calculated from % renal uptake of 99m Tc-DTPA (method reported by Gates). Blood samples were obtained at rest

and at the end of exercise for the measurement of aldosterone (ALD), plasma renin activity (PRA) and catecholamines (A, NA). Exercise caused significant, prolongation of PT and increase in RR (10 min. counts/peak counts) both in H and N. GFR (ml/min.) during exercise was lower than at rest in both H (80.7 ± 22.4 vs. 93.8 ± 16.9 , $p < 0.02$) and N (84.4 ± 17.3 vs. 102.1 ± 15.1 , $p < 0.01$). ALD, PRA, A and NA were all elevated during exercise both in H and N. None of the rest-exercise differences significantly differed between H and N. Our data indicate the exercise induced renal dysfunction demonstrated by 99m Tc-DTPA renograms is not specific to H but can also be observed in N, which may have resulted from changes common to H and N, as indicated by GFR and humoral factors.

Key words: 99m Tc-DTPA, Hypertension, Exercise, Renogram, GFR.