

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K13190

研究課題名(和文) 脊髄損傷者の運動負荷時腎機能と利尿関連ホルモン動態に関する研究

研究課題名(英文) Renal function and endocrine responses to arm exercise in individuals with cervical spinal cord injury

研究代表者

河崎 敬 (Kawasaki, Takashi)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：50453189

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：過去の研究で胸腰髄損傷者が、上肢運動を長時間行っても腎機能に悪影響がないことがわかっている。しかし、頸髄損傷者に関しては不明である。本研究は、頸髄損傷者の運動時腎機能を解明することを目的とした。健康成人と頸髄損傷者を対象とした最大酸素摂取量 50%強度30分の上肢エルゴメータ駆動運動と、頸髄損傷者と胸腰髄損傷男性を対象とした車いすハーフマラソンレースでの腎機能と利尿関連ホルモン動態を測定した。いずれも頸髄損傷者の腎機能に明らかな悪影響はなかった。頸髄損傷者はアルドステロンの反応が亢進することでNaの再吸収を補填している可能性があり胸腰髄損傷者に比べてNa排泄が亢進している可能性も示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頸髄損傷者が30分の上肢エルゴメータ駆動運動や、ハーフマラソンレース程度の運動を行っても腎機能に悪影響がないことが判明した。過去の胸腰髄損傷者における研究結果と合わせると、腎交感神経障害があることで尿生成に関係するホルモン動態も健康者と比べて変化しており、障害された状態でも尿生成や血圧調整などを生体として恒常性を維持するために適応した結果と思われる。本研究は、脊髄損傷者、特に頸髄損傷者が積極的に運動を行うことの安全性を証明する一助となった。

研究成果の概要(英文)：Previous studies have shown that thoracolumbar spinal cord injury patients do not adversely affect renal function with prolonged upper extremity exercise. However, it is unknown for those with cervical cord injury. The purpose of this study was to clarify the renal function during exercise in persons with cervical spinal cord injury. The study investigated in two situations: 30 minutes arm-crank ergometer exercise at 50% of maximum oxygen consumption for healthy adults and persons with cervical spinal cord injury and wheelchair half marathon race for individuals with cervical spinal cord injury and thoracolumbar spinal cord injury. There were no adverse effects on renal function in patients with cervical spinal cord injury during both exercises. It was also suggested that persons with cervical spinal cord injury may be compensating for Na reabsorption by enhancing aldosterone response, and that Na excretion may be enhanced compared to thoracolumbar spinal cord injury patients.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：脊髄損傷 運動時腎機能 利尿関連ホルモン動態

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脊髄損傷者(以下、脊損者)は脊髄が障害されることで、損傷レベル以下の運動機能障害の他、自律神経障害による排泄機能障害と体温調節機能障害がある。

脊損者は対麻痺と共に自律神経系の障害により膀胱の弛緩、収縮や尿道の収縮のコントロールが困難となることで起きる神経因性膀胱を有しているため、尿路感染症、水腎症から腎不全に至る危険性が健常者に比して高いことが知られている。神経因性膀胱に伴う尿路感染症は、膀胱尿管逆流による水腎症、腎盂腎炎から敗血症や慢性腎不全を引き起こし、脊損者における主な死因の一つであった¹⁾。その為、脊損者は腎機能に障害を与える因子を極力排除する必要がある。健常者の腎臓では、常時大量の血漿を糸球体で濾過し濾液の99%以上を尿細管で再吸収し尿(1~1.5L/日)を生成している。運動時には安静時に比べて心臓への静脈還流量が増加するため中心循環血液量が増加し、その結果、心拍出量を最大で5倍以上増加させることが知られている²⁾。また、健常者に40分間60%VO_{2max}下肢運動を施行すると、クレアチンクリアランス(C_{cr})が運動前より50ml/min低下し³⁾、健常者に下肢運動を極度疲労に達するまで負荷すると、C_{cr}が9-15%低下した報告もある⁴⁾。つまり、健常者において下肢運動で尿流量や糸球体濾過率が有意に低下する。そのため、特に腎機能を健全に維持したい脊損者でも、運動が過度に糸球体濾過値を低下させる可能性が危惧される。

健常者において運動時、ノルアドレナリンをはじめとしたカテコールアミンが増加し、腎輸入細動脈の収縮による腎血流の低下がもたらされ、糸球体濾過値が減少する。腎血流の減少は腎交感神経活動を亢進させ、レニン活性分泌が増加する。レニンはアンギオテンシノーゲンをアンギオテンシン₁に変換しアンギオテンシン₁はACEによりアンギオテンシン₂に変換される。アンギオテンシン₂は副腎皮質に作用しアルドステロンを分泌する。アルドステロンは腎臓の集合管に作用してNa⁺と水分の排出を減らし体液量が増加するように働く。また、アンギオテンシン₂は視索上核や室傍核に作用しバソプレシンの分泌を促進し、尿量を減少させる。

脊損者においては、腎交感神経活動障害も知られている。腎交感神経活動は遠位尿細管におけるNa⁺再吸収調節に寄与している⁵⁾と言われており、実際、交感神経調節障害のある頸髄損傷四肢麻痺者が頸下浸水を行った際、Na⁺利尿が抑制されていた⁶⁾。以上のことから、腎交感神経活動障害も運動時腎機能応答に影響する可能性がある。

我々が以前に下位胸髄腰髄損傷者に対して行った研究では、自由飲水下でのVO_{2max}60%強度での上肢運動を2時間行ってもC_{cr}の低下はなく、ホルモン動態としては、レニン活性の変化は健常者と同様であったにもかかわらず、アルドステロンの反応は脊損者が有意に高く、これが脊損者の特徴である可能性が示唆された⁷⁾。しかし、頸髄損傷者に至っては運動時腎機能、内分泌応答について室内運動レベルであっても検討は全く行われていない。

2. 研究の目的

我々は頸髄損傷者では上肢運動時のC_{cr}やNa⁺排泄速度は健常者と比べて悪化しないが、血漿レニン活性に対する血漿アルドステロン濃度の上昇が、胸腰髄損傷者と同様に亢進することで、バソプレシン濃度が低下する、と仮説を立てた。本研究の目的は、仮説の検証をするために、頸髄損傷者の上肢運動時腎機能応答と利尿に関連する内分泌応答を観察し、その生理学的影響を検討することである。

3. 研究の方法

(1) 屋内上肢運動時腎機能についての研究

対象：頸髄損傷者(頸損群:CSCI)と年齢および身体特性の類似する健常者(健常群:AB)を対象とした。被験者は全て成人男性とした。

方法：

最大酸素摂取量測定

被験者は研究室に到着後、25 に設定した人工気候室内に入室する。排尿後に上肢エルゴメータ駆動運動による運動負荷試験で最大酸素摂取量を測定する。10分間の安静の後に運動負荷は0Wから開始し、3分駆動後に毎分10Wの割合で負荷を上げ、極度疲労に達するまで行う。

持続運動測定：運動時における腎機能・利尿ホルモン動態の測定

最大酸素摂取量測定とは別の日に行う。測定当日朝8時に研究室に到着後、25 に設定した人工気候室内に入室し、9時から完全排尿し10分間の安静後に最大酸素摂取量の50%強度で上肢エルゴメータ駆動運動を開始する。運動開始後はtap waterによる自由飲水のみ許可する。飲水量も1時間毎に集計し、記録する。運動は15分を2セット行い、セット間に2分休憩する。運動負荷終了後、1時間の回復時間を設ける。血圧測定、採血、採尿は安静開始時、運動終了後、回復1時間後の計3回行う。

測定項目：アドレナリン、アルドステロン、レニン活性、バソプレシン、Cr、Na⁺濃度、血漿浸透圧、尿中Cr、Na⁺、尿浸透圧

算出項目：尿流量、 C_{Cr} 、自由水クリアランス C_{H_2O} 浸透圧活性物質クリアランス C_{osm} 、分画排泄率(FE_{Na})を下記の算出式を用いて算出する。

$C_{Cr}(ml/min) = U_{Cr} \times V / P_{Cr}$ U_{Cr} :尿中クレアチニン濃度 P_{Cr} :血中クレアチニン濃度 V :尿流量

$C_{osm}(ml/min) = U_{osm} \times V / P_{osm}$ U_{osm} :尿浸透圧 V :尿流量 P_{osm} :血漿浸透圧

$C_{H_2O}(ml/min) = V - C_{osm}$ V :尿流量

$FE_{Na}(\%) = [U_{Na} \times P_{Cr}] / [P_{Na} \times U_{Cr}] \times 100$ P_{Na} :血中 Na^+ 濃度 U_{Na} :尿中 Na^+ 濃度 P_{Cr} :血中クレアチニン濃度 U_{Cr} :尿中クレアチニン濃度

(2) 車いすマラソンレース中の腎機能についての研究

対象：頸髄損傷者（頸損群:CSCI）と胸腰髄損傷者（胸腰損群:SCI）を対象とした。被験者は全て成人男性とした。

方法：2019年11月18日に大分県大分市で開催された第38回大分国際車いすマラソン大会のハーフマラソン部門に参加した選手を対象に測定を行った。レース前、レース直後、レース1時間後の3点で採血、採尿を行った。

測定項目：体重：レース前後 血液：血算（ヘマトクリット値 Ht、ヘモグロビン濃度 [Hb]）

血漿ホルモン濃度血漿カテコラミン濃度 血清クレアチニン濃度、浸透圧、電解質濃度

尿：尿量、採尿時刻、尿中クレアチニン、浸透圧、電解質濃度

解析：

(1)尿流量(量)、飲水速度(量)、正味の体液変化率(量)

(2)糸球体濾過率 $eGFR = \text{血清クレアチニン濃度}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 194 [mL/min/1.73m^2]$

(3)血漿量変化率 = $100 \times ([Hb]_{\text{before}} / [Hb]_{\text{after}} \times (1 - Ht_{\text{after}} \times 0.01) / (1 - Ht_{\text{before}} \times 0.01) - 1)$
before, 基準とするタイムポイント (レース前); after, レース後、1時間後

4. 研究成果

(1) 屋内上肢運動時腎機能についての研究

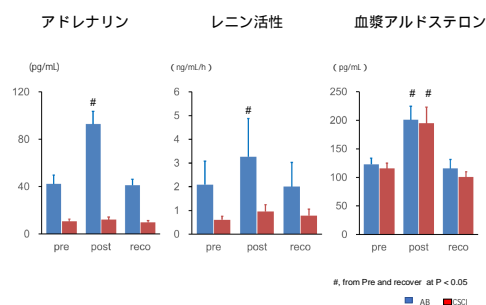
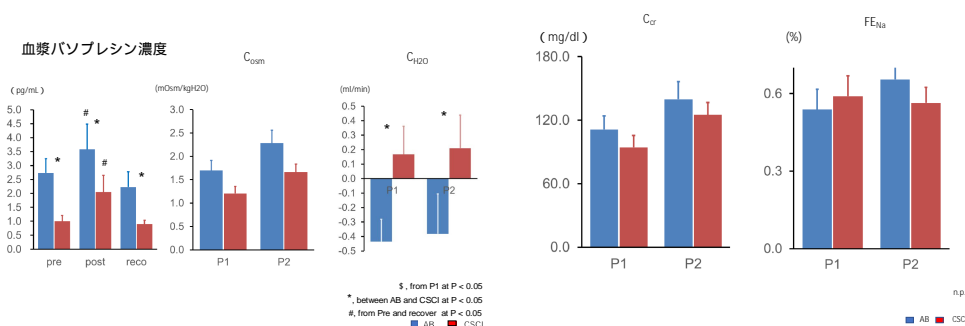
被験者特性：CSCI 11名（43±4歳、173±2cm、61.2±4.6kg）、AB 9名（42±4歳、171±2cm、68.5±4.0kg）で年齢、身長、体重は群間に有意差はなかった。

結果：

体液バランス

尿量、尿流量は群間に差がなかった。

C_{Cr} FE_{Na} は群間に差はなかったが、回復期における頸髄損傷者の C_{H_2O} は健常者群に比べて有意に高値であった。ABでは運動によりアドレナリンの増加があったが、CSCIでは運動によって増加しなかった。CSCIではレニン活性は運動で変化せず、ABより有意に低かった。しかし、血漿アルドステロンは両群ともに運動で有意に増加し、群間に差はなかった。バソプレシンは両群とも運動で有意に増加したが、CSCIは有意に低かった。



(2) 車いすマラソンレース中の腎機能についての研究

被験者特性：CSCI 5名 (C5-8、43±5歳、178±1cm、69±4kg)、SCI 6名 (T3-L1、44±6歳、169±1cm、60±3kg) で年齢、体重は群間に差はなかったが、身長はCSCIが有意に高かった。
結果：

体液バランス

尿量、飲水量は群間に差を認めなかった。レース前後の発汗による体液損失はSCIで高かったが、尿量、飲水量は両群で差を認めず、レース1時間後において、正味の体液変化には両群で差を認めなかった。レース後の飲水による電解質摂取量(ナトリウム、カリウム)についても両群で差は無かった。

血清クレアチニン濃度、eGFR

腎機能指標の一つであるeGFRはCSCIで運動後に約10%増加し、1時間後も維持された。SCIではレース後に約18%低下し、1時間後には回復した。

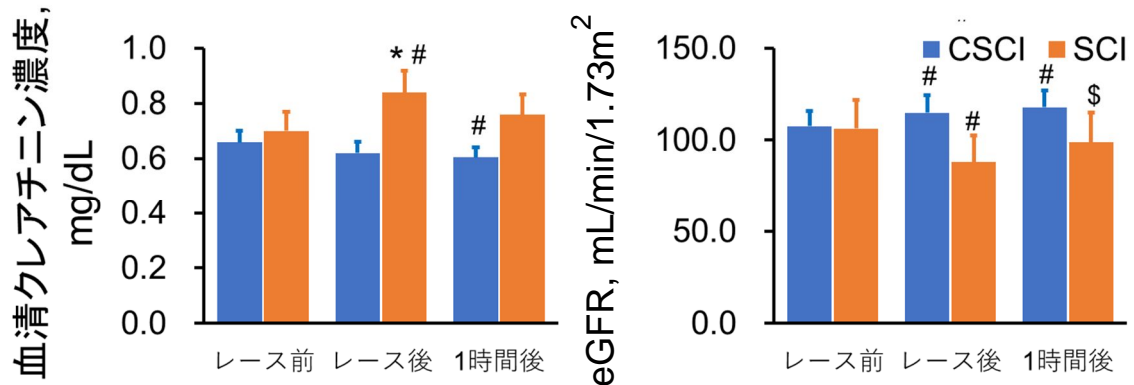


図1. 平均値±標準誤差. *, vs. CSCI; #, vs. レース前; \$, vs. レース後 at P < 0.05.

血漿量変化、血清・尿浸透圧

血清浸透圧やナトリウム濃度はCSCIではレース後に低下し、SCIでは増加した。尿浸透圧はCSCIではレース前後で変化がなかったが、SCIではレース後に低下し、尿ナトリウム濃度はCSCIではレース後に増加していた。

血中カテコラミン、ストレスホルモン濃度

アドレナリン、ノルアドレナリンはSCIではCSCIに比べて高値でレース後に増加していた。血漿コルチゾール濃度はSCIではレース後に増加したが、CSCIでは増加せず、むしろレース1時間後に低下した。

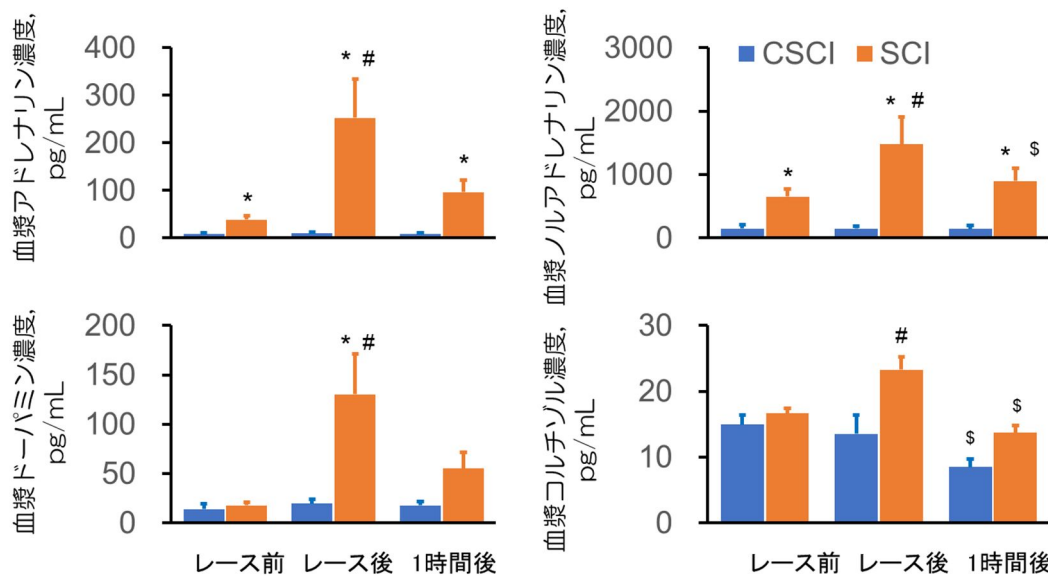


図2. 平均値±標準誤差. *, vs. CSCI; #, vs. レース前; \$, vs. レース後 at P < 0.05.

腎ナトリウム、水再吸収に関わるホルモン

血漿レニン活性はSCIでレース後に増加した。その結果、アルドステロン濃度も増加した。CSCIではレース前後で変化がなく、血漿アルドステロン濃度はレース1時間後にむしろ低下した。バゾプレッシン濃度はレース後に両群で増加したが、その増加はSCIの方が大きかった。

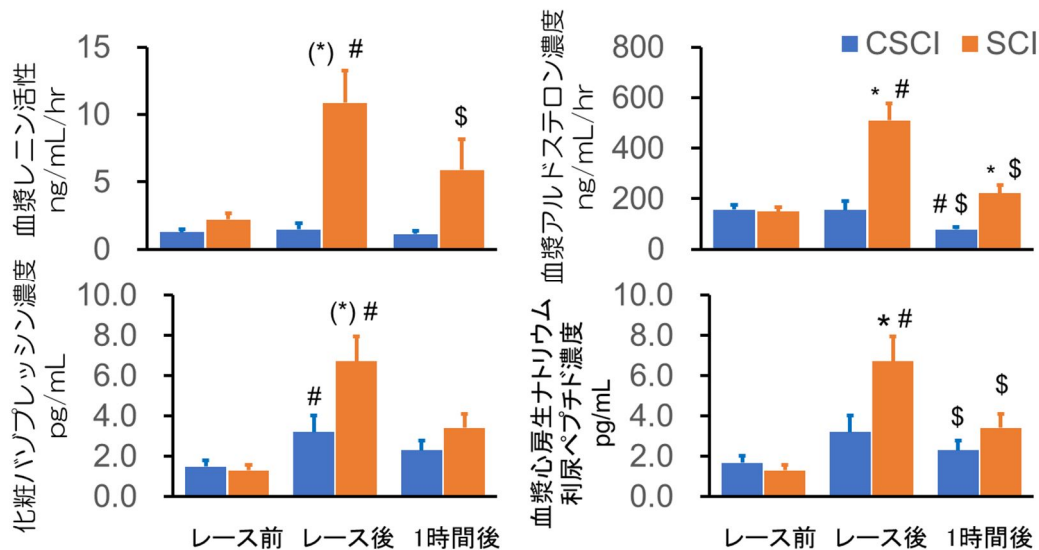


図3. 平均値 ± 標準誤差. *, vs. CSCI; #, vs. レース前; \$, vs. レース後 at P < 0.05.

本研究で判明したこと

(1) 頸髄損傷者が上肢エルゴメータ駆動運動を最大酸素摂取量 50%強度で 30 分間行っても、腎機能に悪影響はなかった。以前の胸腰髄損傷者に対する研究と同様に頸髄損傷者でも、レニン活性に対するアルドステロンの反応が健常者に比べて亢進していた。頸髄損傷者は、腎交感神経障害がある中、アルドステロンの反応が亢進することで Na⁺の再吸収を補填している可能性が示唆された。また、過去の頸髄損傷者における頸下浸水時の反応と同様に頸髄損傷者は運動中の Na⁺利尿が健常者に比べて抑制され、圧利尿が亢進している可能性も示唆された。

(2) 頸髄損傷者、胸腰髄損傷者ともにハーフマラソンレースによる腎機能への悪影響はなかった。また、尿生成に関わるホルモン動態は、過去の研究や(1)の研究で判明したことと同様の傾向がみられた。レース後の尿流量や正味の体液変化は、SCI では発汗による体液損失があったにもかかわらず両群で差を認めなかったことから、CSCI では SCI に比べて Na⁺排泄が亢進していた可能性が示唆された。これには腎交感神経活動が関係していると推察する。

今後の展望

頸髄損傷者が 30 分の上肢エルゴメータ駆動運動や、ハーフマラソンレース程度の運動を行っても腎機能に悪影響がないことが判明した。過去の胸腰髄損傷者における研究結果と合わせると、腎交感神経障害があることで尿生成に関係するホルモン動態も健常者と比べて変化しており、障害された状態でも尿生成や血圧調整などを生体として恒常性を維持するために適応した結果と思われる。今後の発展的研究として、血中カテコラミン濃度を人為的に増加させた際に脊髄損傷者でどのような生体反応を示すのかを検証することなどを想定している。

<引用文献>

- 1) Donnelly J et al. Present urologic status of the World War II paraplegic: 25-year follow up. Comparison with status of the 20-year Korean War paraplegic and 5-year Vietnam paraplegic. *J Urol* 108: 558-562, 1972.
- 2) Rowell LB: Human Cardiovascular Physiology, McGraw-Hill Company, 1981.
- 3) Freund BJ et al. Hormonal, electrolyte, and renal responses to exercise are intensity dependent. *J Appl Physiol*. 70: 900-906, 1991.
- 4) Poortmans JR, Ouchinsky M. Glomerular Filtration Rate and Albumin Excretion After Maximal Exercise in Aging Sedentary and Active Men. *J Gerontol* 61A: 1181-1185, 2006.
- 5) Dibona GF, The functions of the renal nerves. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* Vol 94, 1982.
- 6) Tajima F et al. Cardiovascular, renal, and endocrine responses in male quadriplegics during head-out water immersion. *Am J Physiol* 258: 1424-1430, 1990.
- 7) Kawasaki T et al. Renal function and endocrine responses to arm exercise in euhydrated individuals with spinal cord injury. *Eur J Appl Physiol*. 112(4):1537-47, 2012.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 向井裕貴, 河崎 敬, 上條義一郎, 松下降義, 伊藤倫之, 小西英樹, 田島文博
2. 発表標題 頸髄損傷者の上肢運動時腎機能応答についての研究
3. 学会等名 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河崎 敬, 向井裕貴, 上田幸輝, 小寺勝也, 根本 玲, 櫻井桃子, 三上幸夫, 上條義一郎, 三上靖夫, 田島文博
2. 発表標題 頸髄損傷者と胸腰髄損傷者における車いすマラソンレース前後の腎機能の検討
3. 学会等名 第3回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----