

2014年度 修士論文

ドプラ超音波法による運動後の
腎血流に関する研究

A study on renal blood flow after exercise
using doppler ultrasonography

早稲田大学 大学院スポーツ科学研究科
スポーツ科学専攻 スポーツ医科学研究領域

5013A035-0

佐藤 文香

目次

I . 緒言	1
A. 運動による腎血流量の変化	2
B. 腎機能の評価指標	2
C. 超音波診断装置による腎血流測定	4
D. NSAIDs の腎臓に対する薬理作用	5
E. 本研究の目的	7
II . (実験 1) ドプラ超音波法による腎血流評価方法の開発	8
1. 目的	8
2. 方法	8
3. 結果	11
4. 考察	12
III . (実験 2) 高強度持久性運動による腎血流変化の測定	14
1. 目的	14
2. 方法	14
3. 結果	18
4. 考察	23
IV . (実験 3) NSAIDs 服用時の高強度持久性運動による腎血流変化の測定	25
1. 目的	25
2. 方法	25
3. 結果	29
4. 考察	35
V . 総合討論	38
謝辞	39
参考文献	40

I . 緒言

運動中に薬を服用することは、通常の薬物動態と異なった動態を示し、思わぬ副作用を示すことがある¹⁾。アスリートが頻繁に服用する薬の中に非ステロイド性消炎鎮痛薬 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs : NSAIDs)がある²⁾。NSAIDs は解熱鎮痛薬として、風邪の時の解熱剤としてや、整形外科領域では鎮痛剤として多くのアスリートも服用している薬である。NSAIDs の代表的な副作用に胃腸障害、腎障害がある。これは NSAIDs の薬理作用によるプロスタグランジンの生成抑制が関わっている。そのため、消化性潰瘍や重篤な腎障害のある患者には禁忌とされる薬剤である。

安静時に腎臓には毎分約 1000mL と心拍出量の 1/5 程度の血液が流れている。しかし運動時には筋肉への血流配分が増加し、腎臓への血流量は安静時より低下する³⁾。運動中の腎血流量(Renal Blood Flow : RBF)は運動強度が増すごとに直線的に低下し、糸球体濾過量 (Glomerular Filtration Rate : GFR) は高強度の運動で低下し始めると言われている^{4), 5)}。また内科的スポーツ障害の一つである急性腎不全は、運動中の腎血流量が下がることに加え、脱水による循環血液量の低下や NSAIDs の服用で起こりやすくなると言われている。その他にも腎性低尿酸血症に加え無酸素性の運動で急性腎不全を引き起こすとの報告もある⁶⁾。近年の健康ブームによりマラソンなどの激しい長時間の運動もアスリートだけでなく、スポーツ愛好家の中高齢者も参加しやすいものとなってきた。激しい運動を行うアスリートに加え、生理的に腎臓の機能が低下する高齢者や運動習慣がない者が急に運動を始めることによって、運動による腎障害のリスクが高まると考えられる。運動中の薬の服用は、医薬品の副作用の影響など、健康のために行う運動においても様々な指導が必要

だと思われる。

A. 運動による腎血流量の変化

運動時の血流は安静時と異なり、心拍出量も増加するが活動筋への血流の再分布が起こり、内臓への血流は運動負荷量の増加に比例して減少することが知られている。Flamm の報告によると、自転車エルゴメーターによる運動負荷において、最大酸素摂取量の 50% の負荷で RBF は安静時に比べ $92 \pm 2\%$ に減少し、75% の負荷では 84.3%、100% の負荷では 76.4% に減少した³⁾。また、運動時間や評価指標は異なるが、Grimby の報告では、自転車エルゴメーターによる負荷において、最大下の運動で、安静時の RBF の 35~45% へ減少する⁷⁾。その他には鈴木らは最大運動負荷後の回復過程を調べ、運動直後に RBF は安静時の 46.6% に減少し、30 分後には 82.5%、60 分後には 78.9% に回復することが示されている⁸⁾。

B. 腎機能の評価指標

腎機能は RBF、GFR、近位尿細管機能、遠位尿細管・集合管機能で評価されるが、臨床的には GFR が腎機能の指標として用いられている。GFR は RBF と血圧によって濾過圧が調節され機能を維持しているため、RBF を知ることは GFR の低下を予測でき、腎機能进行评估することができ

る。腎機能の基本である GFR の国際標準測定法はイヌリンクリアランス (Cin) である。イヌリンは生体内に存在しない物質で、糸球体で濾過され、尿細管で再吸収・分泌されずに排泄される物質で、GFR の評価に用いられる。Cin は GFR を正確に反映するがイヌリンの点滴静脈内注射を必要とすることや測定方法が煩雑であることからほとんど使われていない。

生体内に存在する物質で、糸球体で濾過され、尿細管で再吸収はないがわずかに分泌があるクレアチニンを用いたクレアチニンクリアランス(C_{Cr})は正確な GFR を反映しないが、内因性であるため測定しやすく、臨床での GFR の測定に用いられる。腎血漿流量(Renal Plasma Flow : RPF)の指標としてはパラアミノ馬尿酸(Para-aminohippuric acid : PAH)を用いる PAH クリアランス(C_{PAH})がある。RPF は単位時間当たりに両腎に流入する血漿量を表す。RPF とヘマトクリットから腎血流量(RBF)が算出できることから、 C_{PAH} は RBF の指標としても用いられている⁹⁾。いずれのクリアランス法も静脈内への薬剤の投与や、採血、採尿を必要とし、経時的な腎機能の変化を観察することは難しい。そのため臨床では、血清クレアチニン値から GFR を推算する方法が用いられることが多い。また近年では新しい腎機能の指標として、CystatinC が用いられることがある。CystatinC はすべての有核細胞で産生されるタンパク質で、その産生量は年齢や筋肉量などの影響を受けにくいとされている。CystatinC は糸球体で濾過された後近位尿細管で 99%が再吸収され腎臓で分解されることから濾過量に応じて血中から除去されると考えられ、GFR の指標として用いられる⁹⁾。

経時的な変化を見る方法として、 ^{99m}Tc -phytare などの放射性同位体を静脈内に投与し、ガンマ線カメラで腎臓を撮影する腎シンチグラフィという方法がある。血流障害や腎機能低下時は集積低下や排泄遅延などが継時的に撮像・記録される。しかし、高額な測定機器や、放射線管理区域の施設を必要とするなど、測定は困難である。

経時的に腎機能を評価する方法として、超音波診断装置を用いた測定がある。ドプラ超音波法を用いた血流速度の測定は、臨床では腎動脈狭

窄症の診断や、腎移植後の血行動態の評価、糖尿病性腎症などの末梢の血行動態の評価に用いられている。

また近年では、マイクロバブルの造影剤を使用し、より鮮明に腎内の末梢血流を描出する方法も出てきている。ドプラ超音波は直径 2mm 以下の微小血管における低流速の血流の検出感度が低いため、造影剤を使用し感度を上げることで、組織全体の血流変化の評価に適した方法である¹⁰⁾。しかし、手技は簡単ではなく腎臓においては保険適応がないため広く実施はされていない。

C. 超音波診断装置による腎血流測定

超音波診断装置を用いた血流速度や血流量の測定には、ドプラ超音波法が用いられる。ドプラ超音波法はプローブから発信される超音波が赤血球に反射して跳ね返ってきた音のドプラ偏移で求められる。パルスドプラ法は赤血球の動く速度を測定することで、血管内の血行動態を把握したり、同時に血管径を計測すれば血流量も求められる。

腎臓における血流速度の測定は、主に腎動脈、葉間動脈で測られている。しかし腎動脈はおよそ 5mm 程度、葉間動脈は 2mm 程度の細い血管であるため、血管径まで正確に測定することはできない。腎臓においては、血流速度は測定できるが血流量まで測定することはできない。しかし、先行研究によると腎動脈は薬剤の投与や運動などで血管径はかわらないとの報告がある。腎動脈においては血管径の変化がなければ、血流速度の減少が血流量の減少と言い換えることができる¹¹⁾。他の先行研究では、葉間動脈の血流速度は Ccr と相関性が高いとされている¹²⁾。また、腎動脈の拡張期最高流速と収縮期最大流速との比が C_{PAH} とヘマトクリットから算出した RBF ならびに Ccr と正の相関関係を示すと報告

されている¹³⁾。葉間動脈はおよそ 2mm 程度、腎動脈は 5mm 程度の細い血管であるが、葉間動脈は体表面に近く、他の動脈に比べ描出しやすく、角度の影響が少ないことから RBF の評価に用いられている^{12),14), 15)}。腎動脈は体表面から約 10~15cm と深部に存在し、他の臓器や血管、腸管ガスの影響で描出しにくい、腎性高血圧などの診断で狭窄を確認するために測定される。

運動における腎機能の評価した先行研究では、局所運動であるハンドグリップ運動において腎血流速度が低下することや¹⁶⁾、低強度のサイクリング運動において、運動開始直後に腎血流速度が低下すると報告がある¹⁷⁾。また、腹部の血管の門脈において、高強度のサイクリング運動中に門脈血流が低下するとの報告もある。しかし、運動による腎機能評価に超音波診断装置を用いた研究は少なく、運動後の回復期において腎血流速度を測定した研究はない。

D. NSAIDs の腎臓に対する薬理作用

NSAIDs の主な薬理作用は、アラキドン酸からプロスタグランジン (PG) を生成するときに作用する酵素のシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害することで、炎症性メディエーターの PG の生成を抑え、鎮痛作用を示す。しかし、PG は生体内で様々な作用を持ち、胃では胃粘膜保護作用、腎では GFR の調節をしている。そのため、NSAIDs の代表的な副作用は胃腸障害や腎障害である。

腎臓において PG は、血管内皮細胞の細胞膜リン脂質から COX の作用で産生される。PGE₂ や PGI₂ は血管拡張作用を示し、主に輸入細動脈の血管を拡張させることで RBF を保ち、糸球体濾過圧を保つことに貢献している。NSAIDs が PG の生成を抑えることで、RBF が低下し副作用で

ある腎障害が引き起こされると考えられている¹⁸⁾。正常な腎機能ではこの PG の働きはあまり RBF に影響しないとされているが、腎機能が大きく低下している患者では、PG の作用が大きく GFR の維持に影響するため¹⁹⁾、重度の腎障害のある患者では NSAIDs の投与は禁忌となっている。

腎臓は、血圧が大きく変動しても RBF と GFR を一定に維持するために体液の恒常性が保たれるように自己調節機能が働く。通常、輸入細動脈で血圧の低下や、RBF の低下を感知すると、糸球体外メサングウム細胞を介したシグナル伝達が行われ、輸入細動脈の拡張と、レニンの分泌を促進し、レニン-アンジオテンシン系が亢進し、アンジオテンシン II の産生を促す。産生されたアンジオテンシン II は血管収縮作用を持ち、全身の血管にも作用するが、腎臓においては輸出細動脈を主に収縮させることで GFR を維持するように働く。運動時は交感神経活性化により、ノルアドレナリンの分泌による血管収縮と、レニンの分泌の亢進によるアンジオテンシン II (AT II) の作用で血圧上昇が起こる。腎臓では、AT II は主に輸出細動脈の収縮で GFR を維持するが、同時に運動時は血流の再分布により内臓血流も低下するため、腎臓の自己調節機能が追いつかなくなると GFR が低下する。低中強度の運動では GFR は変化しないが、高強度の運動になると GFR が低下し始めるのはこのためであると考えられる。

NSAIDs 服用下の運動は輸入細動脈の拡張を抑制し、RBF と GFR の低下を引き起こすことが考えられる。先行研究ではインドメタシン服用時の高強度運動で GFR が下がることが報告されている²⁰⁾。

E. 本研究の目的

本研究は、まず実験 1 として、ドプラ超音波法による腎血流評価の方法を検討し、実験 2 では超音波診断装置を用いたドプラ超音波法で腎動脈における血流速度を測定することで、運動時の **RBF** の変化を評価できるか検討し、次に実験 3 で **NSAIDs** 服用時の運動が腎機能に与える影響を評価することを目的とした。

Ⅱ．（実験１）超音波ドプラ法による腎血流評価方法の開発

1. 目的

本研究では、超音波診断装置を用いたドプラ超音波法で葉間動脈および腎動脈における血流速度を再現性よく測定する方法を開発することを目的とした。

2. 方法

A. 対象

本研究は、葉間動脈の測定では健康な成人男性 5 名（ 27.8 ± 3.7 歳）を対象とし、腎動脈の測定においても健康な成人男性 5 名（ 25.2 ± 2.9 歳）を対象とした。

B. 超音波診断装置による腎血流速度の測定

腎血流速度は超音波診断装置（EUB-7500、日立アロカメディカル社）の 2-4MHz セクタプローブを用いて、パルスドプラモードにより測定した。葉間動脈と腎動脈のそれぞれで 3 回ずつ繰り返し血流速度を測定し、平均血流速度（Vm）を測定値として、測定誤差や再現性の検討を行った。葉間動脈、腎動脈の超音波画像を Figure1,2 に示す。葉間動脈は腎臓の長軸断面を描出し、中心部高エコーと皮質の境界面よりやや末梢側の血管とした。腎動脈は同じく腎臓の長軸断面を描出し、腎臓内から腹部大動脈へ流入する血管とした。Vm はパルスドプラ波形 2～3 波形を平均した値を採用した。パルスドプラ画像を Figure3 に示す。対象者の体位は座位とし、プローブは側背部に当て、プローブと血管の角度を 60 度以内で測定した。実験中はサンプルボリュームを葉間動脈は 2mm、腎動

脈は 4mm に固定し、深度や超音波と血管の角度を一定にして測定を行った。測定の間、対象者は 10 秒程度呼吸止めを繰り返し、座位安静状態を保った。測定方法を Figure4 に示す。

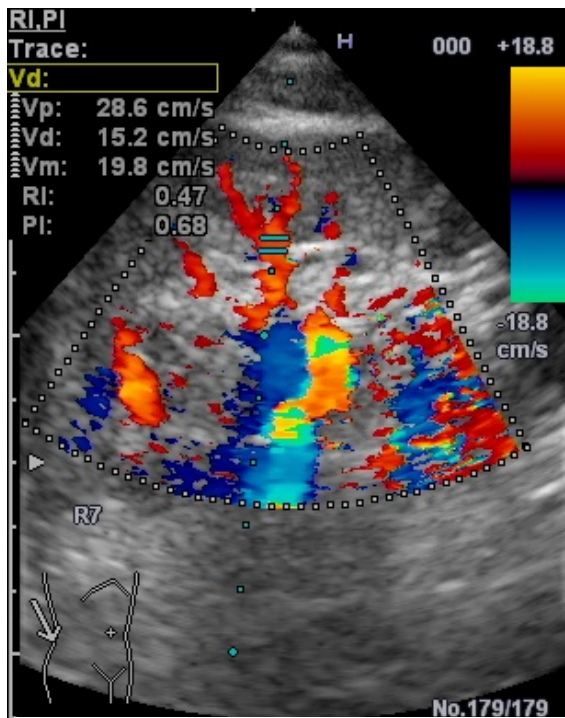


Figure 1. 葉間動脈の超音波画像

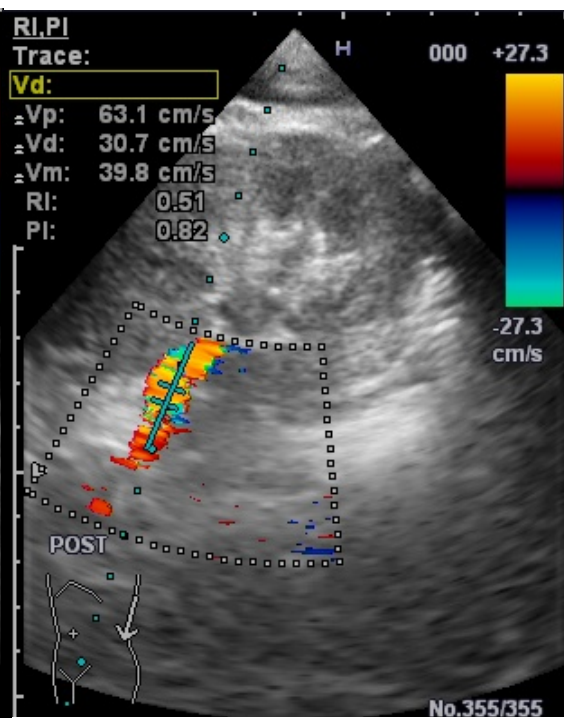


Figure 2. 腎動脈の超音波画像

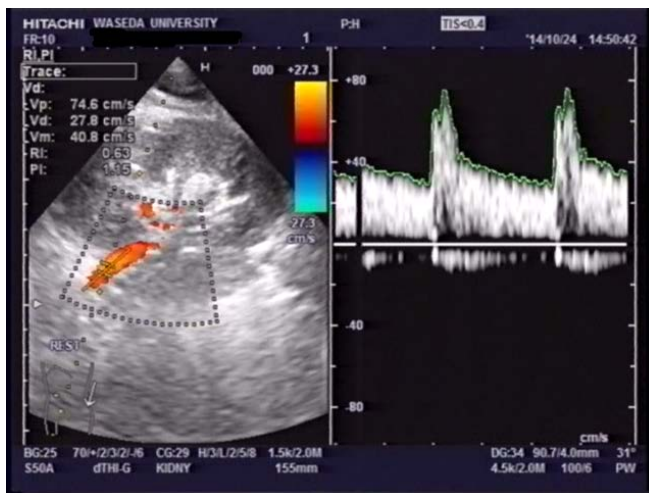


Figure 3. パルスドプラ画像



Figure 4. 測定方法

E. 統計処理

各測定値は、平均値±標準偏差で示した。測定値の測定誤差および再現性は分散分析および級内相関係数(ICC)を算出した。統計処理は統計解析ソフト SPSS ver.14.0 J for Windows を用いて行い、有意水準は 5% 未満とした。また ICC は 0.75 以上を信頼性良好とした。

3. 結果

A. 葉間動脈の平均血流速度(V_m)

対象者 5 名の測定値 V_m の 3 回の平均値、標準偏差(SD)、変動係数(CV)を Table1 に示す。分散分析および級内相関係数は $P=0.15(P>0.05)$ 、 $ICC=0.73(ICC<0.75)$ であり、測定値間に有意差はなく、測定値間の信頼性は良好とは言えなかった。

Table 1. 対象者 5 名の葉間動脈平均血流速度(cm/s)

対象者	1回目	2回目	3回目	平均値	標準偏差(SD)	変動係数(CV)
A	15.9	12.8	13.3	14.0	1.67	0.12
B	19.4	19.8	17.1	18.8	1.46	0.08
C	14.0	13.9	12.0	13.3	1.16	0.09
D	20.1	17.5	18.9	18.8	1.29	0.07
E	14.3	17.1	13.2	14.8	2.01	0.14

B. 腎動脈の平均血流速度(V_m)

対象者 5 名の測定値 V_m の 3 回の平均値、標準偏差(SD)、変動係数(CV)を Table2 に示す。分散分析および級内相関係数は $P=0.82(P>0.05)$ 、 $ICC=0.68(ICC<0.75)$ であり、測定値間に有意差はなく、測定値間の信頼性は良好とは言えなかった。

Table 2. 対象者 5 名の腎動脈平均血流速度(cm/s)

対象者	1回目	2回目	3回目	平均値	標準偏差(SD)	変動係数(CV)
B	39.0	41.6	38.2	39.6	1.79	0.05
C	39.9	36.7	41.9	39.5	2.61	0.07
E	38.9	36.6	34.9	36.8	2.03	0.06
F	38.4	41.8	42.1	40.8	2.07	0.05
G	30.7	32.8	34.3	32.6	1.79	0.05

4. 考察

本研究では、葉間動脈と腎動脈における平均血流速度(V_m)を測定した。葉間動脈、腎動脈の両方とも、 V_m の各測定値間で有意差は認められず、信頼性は良好とは言えなかった。

葉間動脈は体表面に近く、他の動脈に比べ描出しやすく、角度の影響が少ないことからより正確な血流速度を測定できると考えられる。しかし、葉間動脈は腎内にいくつも存在し、同じ葉間動脈を同定するのは時間がかかり困難で、繰り返しの測定においては信頼性に欠ける結果となった。一方腎動脈においては、深部で描出がしづらく、対象者によって血管の角度を一定に保つことが困難であると考えられたが、背部側より測定することで、腹部側からの測定に比較して血管の角度も鋭角に描出することができた。腎動脈は左右1本ずつの場合が多く血管同定もし易いため、繰り返しの測定を行うには葉間動脈より腎動脈の方が適していると考えられた。

また、測定値の信頼性を上げるために、測定値の決め方を変更することとした。パルスドプラ波形は静止画で2～3波形程度しか V_m の計測ができないが、動画記録へ変更し、測定中の息止めの間に記録された波形の3波形以上を平均した値を用いることとした。また動画記録に変えることで、超音波が血管にしっかりと当たっている値を採用できるようになった。

本研究で使用したセクタプローブは心臓用のプローブで腹部用のコンベックスプローブに比べ視野は狭いが、小型であるため角度を小さく描出することが可能である。血管径などをしっかり描出するのは、腹部用のコンベックスプローブを用いた方がより鮮明なBモード画像が得られるが、血流速度の測定のみを行う場合は、角度をより小さく描出でき

る心臓用のセクタプローブの方が、正確な血流速度が測定できると考えられた。

腎動脈の測定は、通常仰臥位で腹部側からのアプローチが多い。先行研究においても腎動脈を腹部側より測定しているものが多いが^{16),17)}、対象者の体を安定させるためや、プローブを安定させて当てるためだと考えられる。また臨床では、他の臓器と一緒に検査する場合が多いため、腹部側からの描出を行っている。本研究では座位にて背部側から測定を行った。利点としては、腸管ガスなどの影響を受けずに描出できる点と、腎動脈とプローブの角度を小さくでき、血流速度をより正確に測定できる点である。また座位で撮ることで、腎臓が重力で下がり肺や肝臓と重なることなく描出することができた。これらの結果から、実験 2 では座位で背部から腎動脈の血流速度を測定することにした。

ドプラ超音波法による腎機能評価は、クリアランス法や腎シンチグラフィに比べて非侵襲的に腎機能を評価できる方法である。また腎シンチグラフィと同様に経時的に血流変化を観察でき、測定機器は小型の持ち運び可能な超音波診断装置もある。本研究で、座位で安定した測定ができることで、今後自転車エルゴメーターなどの運動中や運動前後の測定にも応用でき、スポーツ現場での測定も可能であると考えられる。

Ⅲ．（実験 2）高強度持久性運動による腎血流変化の測定

1. 目的

本研究では、超音波診断装置を用いたドプラ超音波法で腎動脈における腎血流速度を測定することで、高強度持久性運動が腎機能に及ぼす影響を評価することを目的とした。

2. 方法

A. 対象

本研究は、健康な成人男性 8 名（ 25.3 ± 2.3 歳）を対象とした。すべての対象者には事前に本研究の趣旨、内容について説明し、文書で参加の同意を得た。なお、本研究は早稲田大学「人を対象とした研究倫理委員会」の承認を得て実施した。

B. 超音波診断装置による腎血流速度の測定

腎血流速度は超音波診断装置（EUB-7500、日立アロカメディカル社）の 2-4MHz セクタプローブを用いて、パルスドプラモードにより測定した。対象者の体位は座位とし、測定部位は左腎動脈とした。プローブは左側背部に当て、プローブと血管の角度を 60 度以内で測定した。実験中はサンプルボリュームを 4mm に固定し、深度や超音波と血管の角度を一定にして測定を行った。測定の間、対象者は 10 秒程度呼吸止めを繰り返し、座位安静状態を保った。

血流速度は、超音波診断装置の自動計測モードで算出された平均血流速度 (V_m) を用いた。1 回の息止め（10 秒程度）で得られたドプラ波形の 3 波形以上を平均し、数回の息止めの値の中で一番サンプルボリューム

が血管にしっかり当たっていると思われる値として最大値をその時点の血流速度として採用した。超音波診断装置による血流量の測定は、血管径と血流速度から算出されるが、腎動脈の血管径は約 5mm 程度で、Bモード画像で正確な血管径が測定できない。しかし、腎血管造影法を用いた先行研究により、腎動脈の血管径は変化しないとの報告がある¹¹⁾。そこで本研究では、Vm を血流量の指標として用いた。

C. 実験プロトコール

実験は早稲田大学スポーツホール 110 教室にて行った。実験日の前日は腎機能評価に影響を与える可能性があるため、激しい運動と飲酒は禁止した。実験当日はカフェインを含む飲料水の摂取を避け、実験開始 2 時間前までに飲食を済ませ、その後実験開始まで水も含めた飲食を禁止した。

実験開始の 1 時間前に実験室に集合し、血流速度の測定のため、超音波診断装置にて、腎動脈がしっかりと描出できる位置を決め、測定部位に油性ペンでマーキングした。実験中、腎動脈の血流速度はマーキングした位置にプローブを当てて測定した。実験開始の 30 分前に排尿をさせ、その後水 200mL を摂取し、体重を測定した。また、実験終了後に排尿した後体重を測定した。運動前後の体重差で体水分喪失量を求め、循環血漿量と運動時の脱水の目安に用いた。心拍数は心拍計（POLAR RCX5、Polar Electro）を用いて、実験中継続的に測定した。運動負荷や心拍出量、腎血流量の目安として用いた。

概要は Figure5 で示す。血流速度は、実験開始前、安静または運動負荷中止直後、その後の回復期 10 分毎に 60 分後まで、計 8 回測定を行った。対象者は安静または運動の試行を各 1 日ずつ順不同で行った。

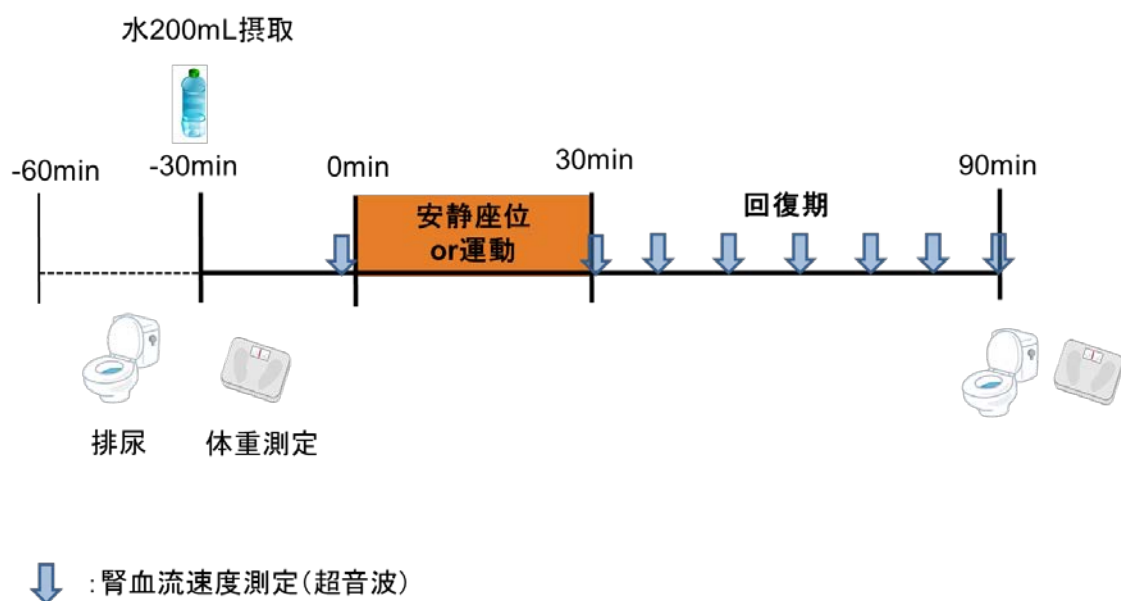


Figure 5. 実験プロトコール

D. 運動負荷

対象者は事前にトレッドミルを用いた修正 Bruce 法にて最大酸素摂取量を測定した。最大酸素摂取量は、呼気ガス分析機(AE-310S、MINATO)を用いて測定した。

本研究の運動負荷は最大酸素摂取量の 75%とし、30 分間のトレッドミル運動を行った。実験当日は呼気ガスを測定しながら、最大酸素摂取量の 75%のステージより負荷を開始し、運動開始後は酸素摂取量が 75%になるように、負荷が高い場合は傾斜を下げ、負荷が低い場合は速度を上げて、運動開始 10 分以内に調節を行った。その後 20 分間は対象者が運動を継続できなくなった場合を除き、運動負荷の調節は行わなかった。

E. 統計処理

各測定値は、平均値±標準偏差で示した。安静試行と運動試行の比較には反復測定による一元配置分散分析および、Dunnett の多重比較検定を実施した。測定値のバラツキおよび信頼性は分散分析および級内相関係数(ICC)を算出した。統計処理は統計解析ソフト SPSS ver.14.0 J for Windows を用いて行い、有意水準はいずれも 5%未満とした。また、ICC は 0.75 以上を信頼性良好とした。

3. 結果

A. 身体組成および最大酸素摂取量

対象者 8 名の身体組成と最大酸素摂取量($\dot{V}O_{2max}$)の結果を Table3 に示す。対象者 8 名の身長は 176.3 ± 8.1 cm、体重は 71.6 ± 12.1 kg、体脂肪率は $15.8 \pm 4.2\%$ 、Body Mass Index(BMI)は 23.1 ± 3.5 kg/m² であった。 $\dot{V}O_{2max}$ は 49.2 ± 7.1 mL/kg/min であった。

Table 3. 対象者 8 名の身体組成および最大酸素摂取量

対象者	年齢	身長(cm)	体重(kg)	体脂肪率(%)	BMI(kg/m ²)	VO ₂ max(mL/kg/min)
1	29	185.0	66.2	10.4	19.4	50.5
2	27	163.3	62.7	13.9	23.4	52.2
3	23	174.2	88.7	21.4	29.3	41.0
4	27	173.5	62.4	15.2	20.8	58.8
5	25	186.8	74.0	13.9	21.3	47.7
6	26	170.8	60.3	14.0	20.6	43.3
7	23	183.5	91.5	23.0	27.2	41.3
8	23	173.6	67.4	14.7	22.4	58.4

B. 安静試行の腎動脈平均血流速度

対象者 8 名の安静試行の腎動脈平均血流速度(V_m)を Figure6 に示す。安静試行の V_m は、安静前は 47.4 ± 9.4 cm/s、安静直後は 49.6 ± 10.0 cm/s、10 分後は 49.3 ± 13.3 cm/s、20 分後は 47.6 ± 10.3 cm/s、30 分後は 48.3 ± 9.1 cm/s、40 分後は 47.7 ± 9.1 cm/s、50 分後は 47.5 ± 8.7 cm/s、60 分後は 48.7 ± 11.0 cm/s であった。

対象者 8 名の各測定時間における V_m に有意差は認められなかった。また、各測定時間における測定値の信頼性は ICC が 0.92 と非常に高かった。

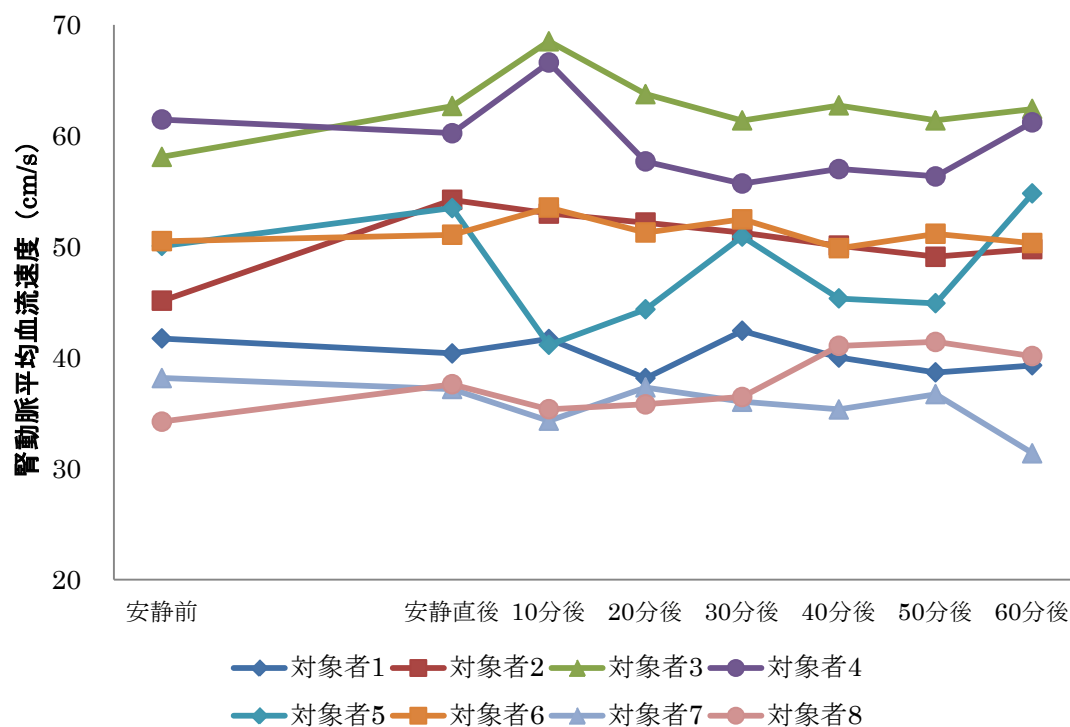


Figure 6. 対象者 8 名の安静時の腎動脈平均血流速度

C. 安静試行の心拍数および体水分喪失量

対象者 8 名の安静試行の心拍数を Figure7 に示す。安静試行の心拍数は、安静前は $63.4 \pm 9.2 \text{ bpm}$ 、安静直後は $63.9 \pm 10.8 \text{ bpm}$ 、10 分後は $63.6 \pm 10.0 \text{ bpm}$ 、20 分後は $61.3 \pm 9.9 \text{ bpm}$ 、30 分後は $60.5 \pm 9.4 \text{ bpm}$ 、40 分後は $59.4 \pm 8.8 \text{ bpm}$ 、50 分後は $59.9 \pm 8.8 \text{ bpm}$ 、60 分後は $59.4 \pm 9.3 \text{ bpm}$ であった。

対象者 8 名の安静試行の心拍数は、安静前と比較して、30 分後 ($p < 0.05$)、40 分後 ($p < 0.01$)、50 分後 ($p < 0.01$)、60 分後 ($p < 0.01$) において有意な低下が見られた。

体水分喪失量は $375.0 \pm 127.3 \text{ g}$ であった。

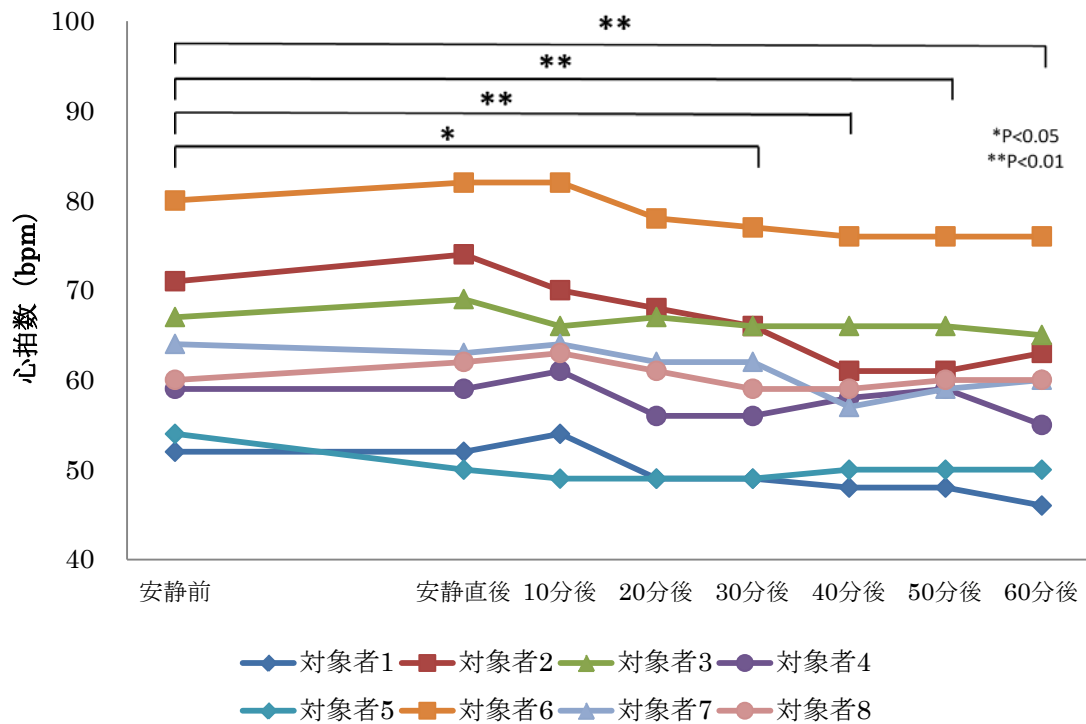


Figure 7. 対象者 8 名の安静時の心拍数

D. 運動試行の腎動脈平均血流速度

対象者 8 名のうち運動試行の腎動脈平均血流速度(Vm)が測定できた 7 名を Figure8 に示す。運動試行の Vm は、運動前は $49.4 \pm 5.3 \text{ cm/s}$ 、運動直後は $40.1 \pm 9.2 \text{ cm/s}$ 、10 分後は $43.7 \pm 9.4 \text{ cm/s}$ 、20 分後は $42.0 \pm 6.5 \text{ cm/s}$ 、30 分後は $43.3 \pm 5.9 \text{ cm/s}$ 、40 分後は $45.3 \pm 6.3 \text{ cm/s}$ 、50 分後は $49.5 \pm 8.2 \text{ cm/s}$ 、60 分後は $44.7 \pm 3.0 \text{ cm/s}$ であった。

対象者 7 名の運動試行の Vm では、運動前と比較して、運動直後 ($p < 0.01$)、10 分後 ($p < 0.05$)、30 分後 ($p < 0.05$)において有意な低下が見られ、20 分後においては低下の傾向が見られた ($p = 0.059$)。

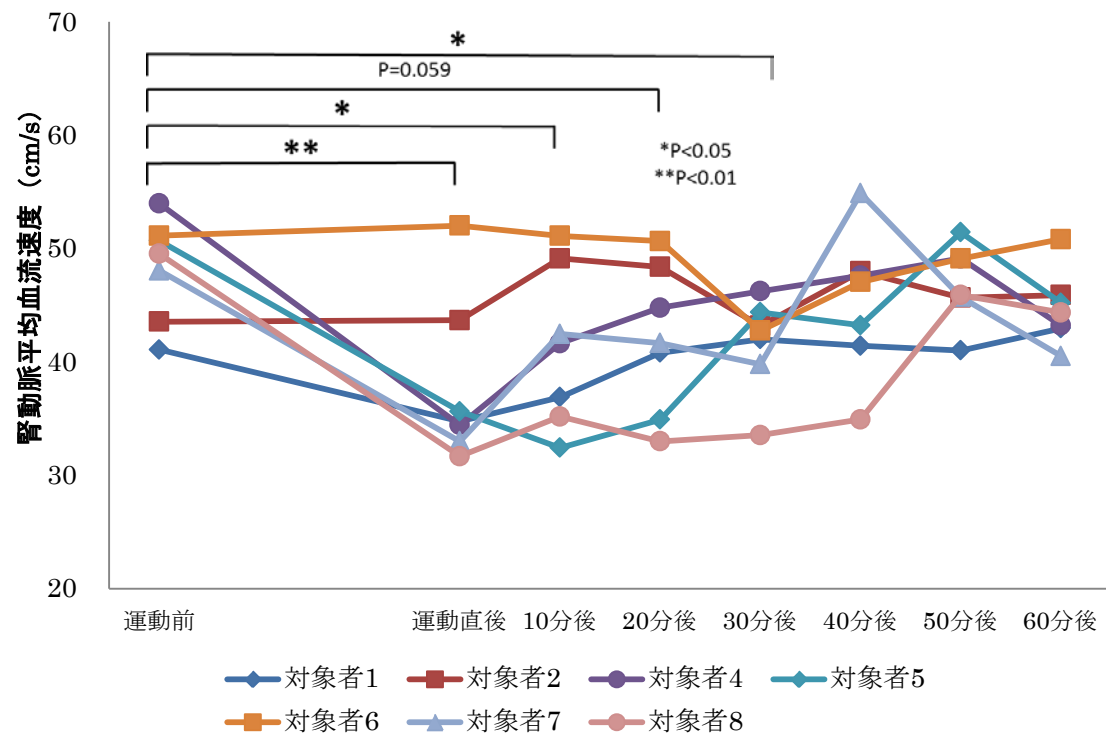


Figure 8. 対象者 7 名の運動時の腎動脈平均血流速度

E. 運動試行の心拍数および体水分喪失量

対象者 7 名の運動試行の心拍数を Figure9 に示す。運動試行の心拍数は、運動前は 67.1 ± 14.1 bpm、運動直後は 121.9 ± 17.1 bpm、10 分後は 104.9 ± 14.0 bpm、20 分後は 99.0 ± 14.5 bpm、30 分後は 93.6 ± 14.1 bpm、40 分後は 93.1 ± 16.0 bpm、50 分後は 89.9 ± 15.9 bpm、60 分後は 86.0 ± 16.4 bpm であった。

対象者 7 名の運動試行の心拍数は、運動前と比較して、運動直後 ($p < 0.01$)、10 分後 ($p < 0.01$)、20 分後 ($p < 0.01$)、30 分後 ($p < 0.01$)、40 分後 ($p < 0.01$)、50 分後 ($p < 0.01$)、60 分後 ($p < 0.01$)において有意に上昇が確認された。

水分喪失量は 865.7 ± 168.8 g であった。

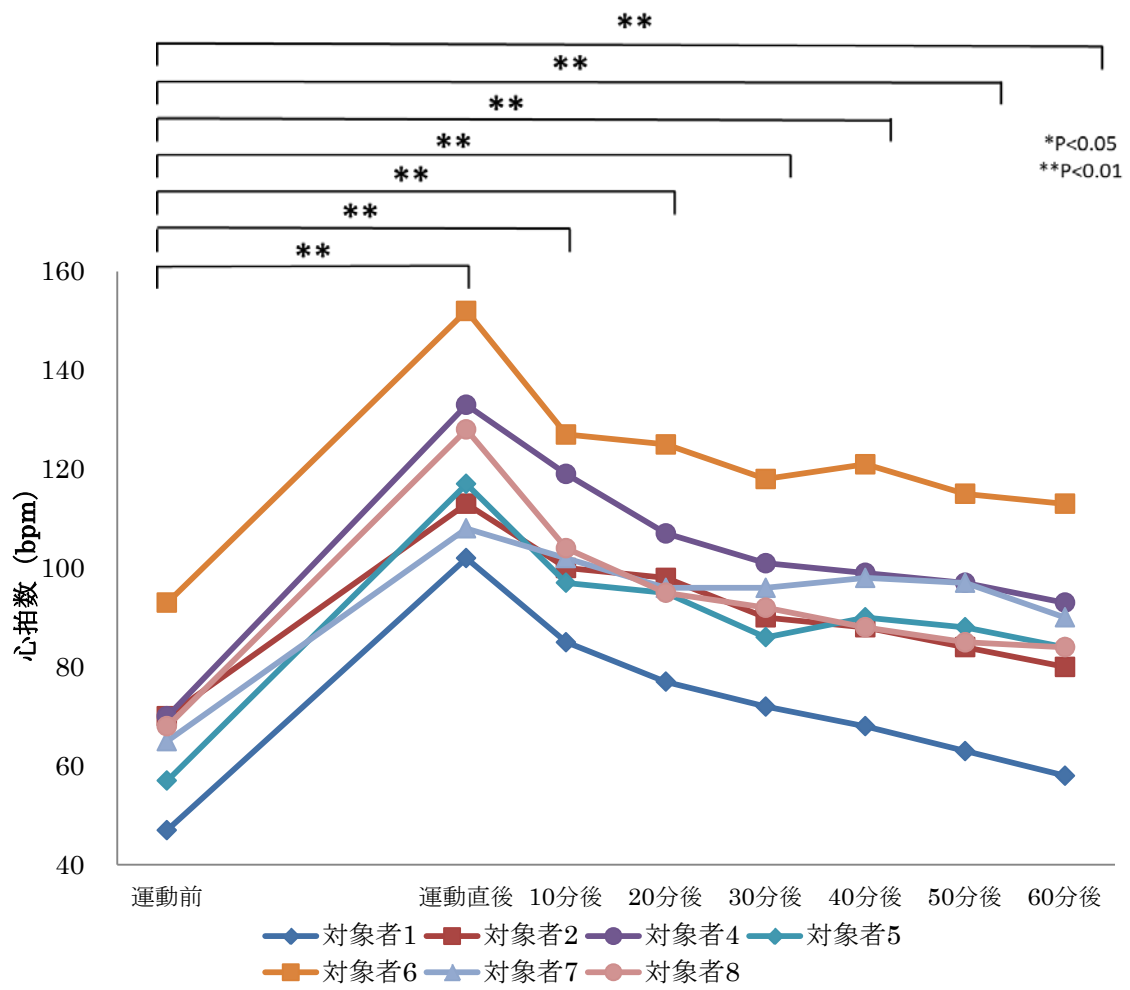


Figure 9. 対象者 7 名の運動時の心拍数

4. 考察

本研究では、運動後の腎血流変化を超音波診断装置で評価できるか検討を行った。安静試行では、腎動脈平均血流速度は変化しなかったが、 $75\%\dot{V}O_{2\max}$ の運動直後、10 分後、30 分後では腎動脈平均血流速度が低下していることが確認された。また 20 分後においても低下の傾向が見られた。

血流量は血流速度と血管径から求められるが、本研究で測定した腎動脈においては血管が細く、血管径が超音波診断装置では計測できない。しかし、先行研究では腎動脈血管径が変化しないことから¹¹⁾、血流速度の低下が腎血流量の低下を示すことになる。したがって、本研究で行った $75\%\dot{V}O_{2\max}$ 30 分のトレッドミル運動による腎血流量の低下は、運動後 30 分程度続くことが明らかになった。

安静時は心拍出量の 1/5 程度の血流が腎臓には流れている。心拍出量は「心拍出量(CO)(L/min)=心拍数(bpm)×1 回拍出量(1/回)」で表されるため、心拍数や 1 回の拍出量に影響を受ける。1 回拍出量は交感神経 β_1 の刺激により陽性変力作用によって増加する。運動時は安静時に比べ心拍数が約 3 倍、1 回拍出量が約 1.5 倍になることから、最大で約 5 倍近く心拍出量が増加する²¹⁾。しかし運動中は内臓への血流が減少することは知られているが、交感神経活動による心拍数や心拍出量の増加が起こり、活動筋へと血流が再分布する³⁾。運動後は、心拍数は速やかに減少し、内臓への血流も再開される。本研究では運動後 60 分でも、心拍数は安静より増加した状態を保っており、心拍出量が安静試行より増加した状態と考えられる。しかし運動後 30 分程度まで RBF が低下を示していることから、腎臓以外の組織への血流の供給が優先されていると推察された。

本研究では、運動中の腎動脈の血流速度を測定することはできなかった。先行研究においては $70\% \dot{V}O_2\max$ のサイクリング運動中に門脈の血流量の低下を測定した研究がある²²⁾。門脈は腎動脈に比べて体表面に近く血管も太いことから、Bモード画像で血管径まで測定できることから、血流速度と血流量まで求めることができる。予備実験において、先行研究と同様に自転車エルゴメーターによる運動中に腎血流の測定を試みたが、腎動脈は体表面から約 10～15cm の深さにあり、血管径は約 5mm と、安静時においても門脈に比べて描出しにくい血管であり、運動中は腎動脈を描出することができなかった。超音波診断装置は、体動や呼吸の影響で臓器が動いてしまうと、測定は困難になる。安静時であっても息止めをして測定をしないと安定した測定値が得られない。本研究の運動は高強度であり、運動直後は呼吸数や心拍数が増加していて、腎動脈の描出が困難であった。一方で、低中強度の運動で、体の動きを抑えられれば、自転車エルゴメーターなどの運動負荷中に背部からプローブを当てながら測定することも可能かもしれない。

しかし、超音波診断装置による測定は、肥満や体格が大きい対象者では超音波が届きにくく深部にある腎動脈を描出できないこともある。本研究においても対象者 1 名は運動後の腎動脈を描出することができなかった。理由としては、運動後は血流速度が低下しているため、低流速の血流を拾いにくかったことに加え、対象者の BMI や体脂肪率が高く、体表面から腎動脈までの距離が遠かったことが考えられる。また、蛇行した腎動脈を持つ対象者では正確な角度補正が行えず、正しい血流速度が得られない場合もある。本測定方法は、対象者が限定されることや、測定部位を正確に繰り返し描出する測定技術が必要な点が課題である。

Ⅲ．（実験 3）NSAIDs 服用時の高強度持久性運動による腎血流変化の測定

1. 目的

本研究は、実験 2 で行った超音波診断装置を用いたドプラ超音波法で腎動脈における腎血流速度を測定することで、NSAIDs 服用時の高強度持久性運動が腎機能に及ぼす影響を評価することを目的とした。

2. 方法

A. 対象

本研究は、健康な成人男性で実験 2 に参加した 8 名のうち 4 名（24.3 ± 1.5 歳）を対象とした。すべての対象者には事前に本研究の趣旨、内容について説明し、文書で参加の同意を得た。なお、本研究は早稲田大学「人を対象とした研究倫理委員会」の承認を得て実施した。

B. 超音波診断装置による腎血流速度の測定

腎血流速度は超音波診断装置（EUB-7500、日立アロカメディカル社）の 2-4MHz セクタプローブを用いて、パルルドプラモードにより測定した。測定方法は実験 2 と同様に行った。

C. 使用医薬品

本研究には、ロキソプロフェンナトリウム 60mg（ロキソニン S®、第一三共）を使用した。ロキソプロフェンナトリウムは整形外科や内科など多くの場面で使用する医薬品で、近年医療用医薬品だけでなく、一般用医薬品（OTC）としても使用できるようになり、手にしやすい医薬品と

なっている。医師の処方が必要がなく、対象者の意思で服用が可能な一般用医薬品であるロキソニン S®を用いて実験を行った。ロキソプロフェンナトリウムは、試行開始の 30～50 分前に水 200mL と一緒に服用した。対象者は各試行において、同じ時間に医薬品の服用を行った。

D. 実験プロトコール

実験は早稲田大学スポーツホール 110 教室にて行った。実験日の前日は腎機能評価に影響を与える可能性があるため、激しい運動と飲酒は禁止した。実験当日はカフェインを含む飲料水の摂取を避け、実験開始 2 時間前までに飲食を済ませ、その後実験開始まで水も含めた飲食を禁止した。また、実験期間中は他の薬剤の服用を禁止した。しかし、体調不良等で他の薬剤を服用したものに関しては、服用した薬剤の血中濃度半減期の 5 倍の時間と追加で 1 日空けて実験を再開した。

概要は Figure10 で示す。対象者 4 名は実験 1 に追加して服薬安静または服薬運動の試行を各 1 日ずつ順不同で行った。安静試行、運動試行の平均腎血流速度は実験 1 のデータを用いた。

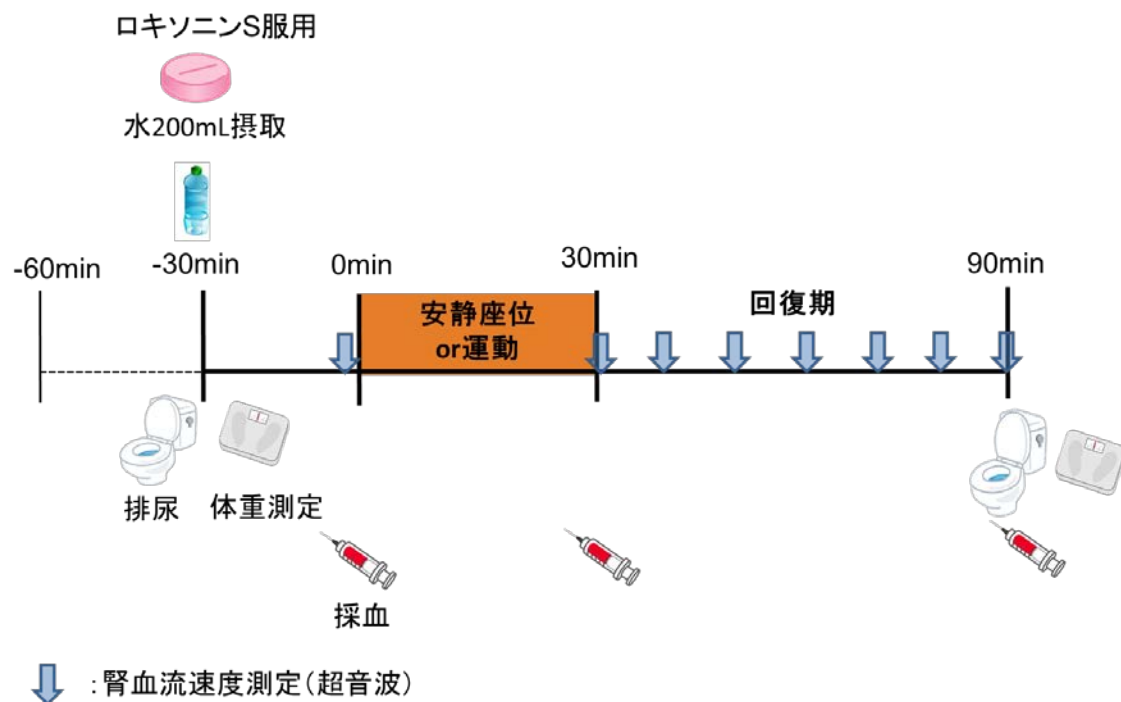


Figure 10. 実験プロトコール

E. 推算糸球体濾過量(eGFR)

推算糸球体濾過量(eGFR)の算出のため、採血を試行前、試行直後、その後の回復期 60 分後の計 3 回行った。腎機能マーカーの CystatinC、クレアチニンを測定し、eGFR の計算式は日本腎臓学会、「CKD ガイドライン 2012」に記載の推算式を用いて算出した²³⁾。腎機能の指標として臨床ではクレアチニン値を用いることが多いが、クレアチニンは筋肉由来成分のため、運動負荷を行う本実験においては有核細胞由来の CystatinC についても測定を行った。試行後のクレアチニン、CystatinC はヘマトクリット値、血色素を用いて血液濃縮を補正した²⁴⁾。クレアチニンを用いた eGFR を eGFR(cr)、CystatinC を用いた eGFR を eGFR(cys) で示した。

F. 運動負荷

運動負荷は実験 2 と同様に最大酸素摂取量の 75%の運動負荷を 30 分行った。実験 2 と同様の時間に傾斜と速度を変更し、同じ負荷になるように実験を行った。

G. 統計処理

各測定値は、平均値±標準偏差で示した。安静試行と運動試行の比較には反復測定による一元配置分散分析および、Dunnett の多重比較検定を実施した。統計処理は統計解析ソフト SPSS ver.14.0 J for Windows を用いて行い、有意水準はいずれも 5%未満とした。

3. 結果

A. ロキソプロフェンナトリウム服用安静試行の腎動脈平均腎血流速度

対象者 4 名の服薬安静試行の腎動脈平均血流速度 (V_m) を Figure 11 に示す。服薬安静試行の V_m は、安静前は $42.8 \pm 7.7 \text{ cm/s}$ 、安静直後は $38.9 \pm 5.0 \text{ cm/s}$ 、10 分後は $39.6 \pm 5.1 \text{ cm/s}$ 、20 分後は $39.8 \pm 7.6 \text{ cm/s}$ 、30 分後は $39.2 \pm 4.6 \text{ cm/s}$ 、40 分後は $39.2 \pm 7.2 \text{ cm/s}$ 、50 分後は $39.1 \pm 6.7 \text{ cm/s}$ 、60 分後は $40.5 \pm 6.8 \text{ cm/s}$ であった。

対象者 4 名の各測定時間における腎動脈平均血流速度に有意差は認められなかった。

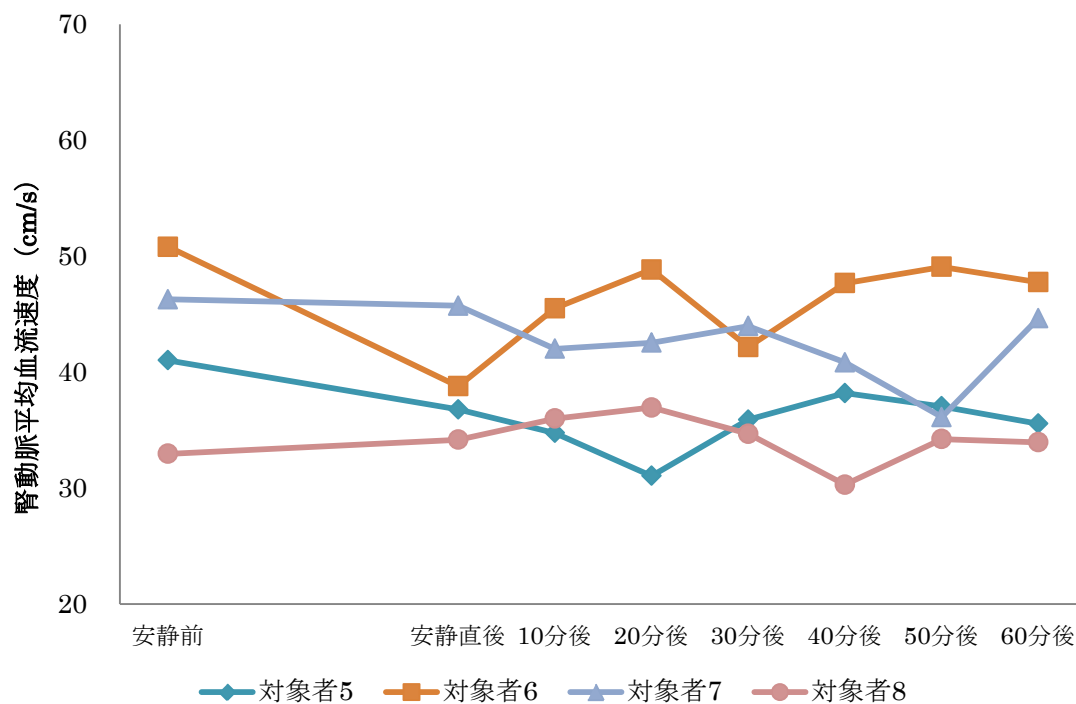


Figure 11. 対象者 4 名のロキソプロフェンナトリウム服用安静試行の腎動脈平均血流速度

B. ロキソプロフェンナトリウム服用運動試行の腎動脈平均腎血流速度

対象者 4 名の服薬運動試行の腎動脈平均血流速度 (V_m) を Figure 12 に示す。服薬運動試行の V_m は、運動前は $41.0 \pm 4.1 \text{ cm/s}$ 、運動直後は $36.2 \pm 7.3 \text{ cm/s}$ 、10 分後は $37.6 \pm 4.3 \text{ cm/s}$ 、20 分後は $37.6 \pm 4.3 \text{ cm/s}$ 、30 分後は $35.9 \pm 7.2 \text{ cm/s}$ 、40 分後は $40.4 \pm 11.8 \text{ cm/s}$ 、50 分後は $38.0 \pm 2.8 \text{ cm/s}$ 、60 分後は $40.0 \pm 8.1 \text{ cm/s}$ であった。

対象者 4 名の各測定時間における腎動脈平均血流速度に有意差は認められなかった。

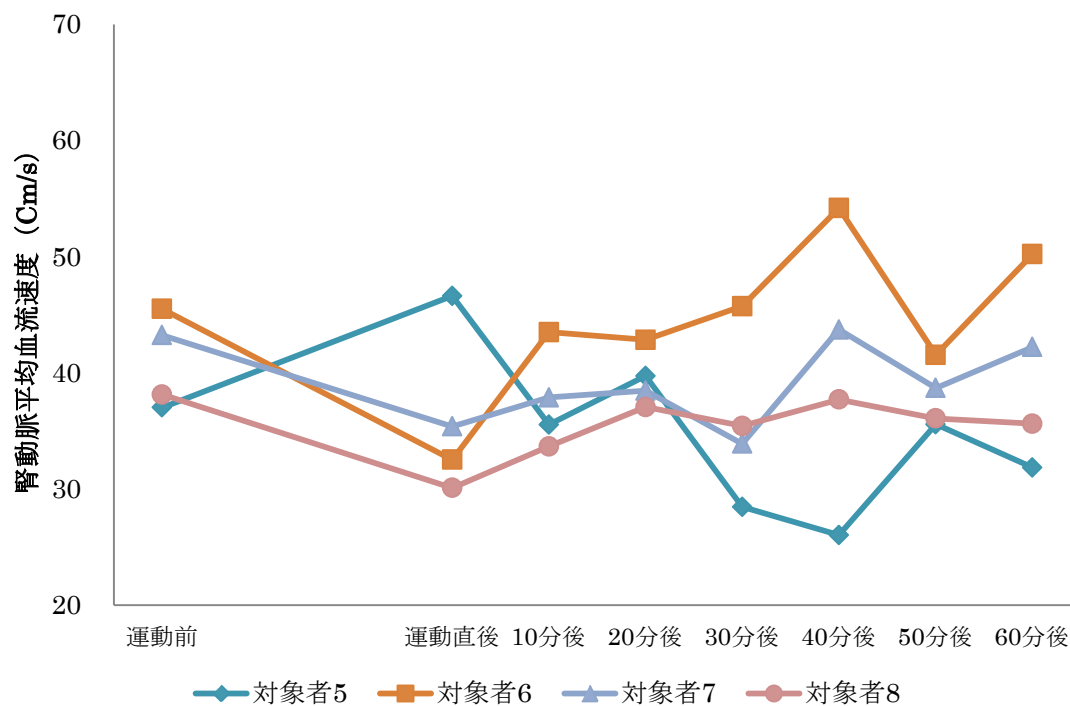


Figure 12. 対象者 4 名のロキソプロフェンナトリウム服用運動時の腎動脈平均血流速度

C. 推算糸球体濾過量(eGFR)

推算糸球体濾過量は、クレアチニン、CystatinC の 2 項目で算出した。試行直後、60 分後の eGFR はヘマトクリット、血色素で補正したクレアチニン、CystatinC の値を用いて計算した。

対象者 4 名の安静試行における eGFR(cr)は、安静前は $88.4 \pm 6.5 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、安静直後は $92.1 \pm 6.3 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、60 分後は $98.8 \pm 7.3 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であった。運動試行においては、運動前は $91.1 \pm 5.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、運動直後は $87.4 \pm 7.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、60 分後は $80.1 \pm 2.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であった。服薬安静試行は、安静前は $89.0 \pm 7.1 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、安静直後は $89.9 \pm 8.3 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、60 分後は $89.2 \pm 6.3 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であった。服薬運動試行は、運動前は $91.9 \pm 8.3 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、運動直後は $84.9 \pm 10.6 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、60 分後は $80.7 \pm 4.9 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であった。

対象者 4 名の安静試行の eGFR(cr)は、安静前と比較して 60 分後 ($p < 0.01$) において有意な上昇が確認された。運動試行は運動前と比較して、60 分後 ($p < 0.05$)、服薬運動試行は 60 分後 ($p < 0.05$) において有意な低下が確認された。各試行の結果を Figure13～16 に示す。

対象者 4 名の安静試行における eGFR(cys)は、安静前は $110.0 \pm 7.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、安静直後は $115.2 \pm 8.5 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、60 分後は $116.9 \pm 9.4 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であった。運動試行においては、運動前は $113.7 \pm 5.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、運動直後は $107.0 \pm 9.2 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、60 分後は $102.1 \pm 11.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であった。服薬安静試行は、安静前は $111.9 \pm 7.5 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、安静直後は $108.6 \pm 8.2 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、60 分後は $110.5 \pm 8.6 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であった。服薬運動試行は、運動前は $112.7 \pm 7.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、運動直後は $99.4 \pm 8.9 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、

60 分後は $97.8 \pm 7.5 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であった。

対象者 4 名の安静試行の eGFR(cys) は、安静前と比較して 60 分後 ($p < 0.05$) において有意に上昇が確認された。運動試行は運動前と比較して、60 分後 ($p < 0.01$)、服薬安静試行は安静直後 ($p < 0.05$)、服薬運動試行は運動直後 ($p < 0.01$)、60 分後 ($p < 0.01$) において有意な低下が確認された。各試行の結果を Figure17～20 に示す。

D. 対象者 4 名の安静試行と服薬安静試行、運動試行と服薬運動試行の V_m 比較

対象者 4 名の V_m は試行前を 100%としたときの変化率で表し、安静試行と服薬安静試行、運動試行と服薬運動試行で比較した。結果を Figure21～28 に示す。

安静試行と服薬安静試行の V_m の変化率の比較では、安静試行に比べて服薬安静試行で、対象者 5、6、8 において若干の V_m の低下が見られたが、運動試行と服薬運動試行の V_m の変化率の比較では、運動試行に比べて服薬運動試行で、対象者 6 において試行後の V_m の低下が見られた。

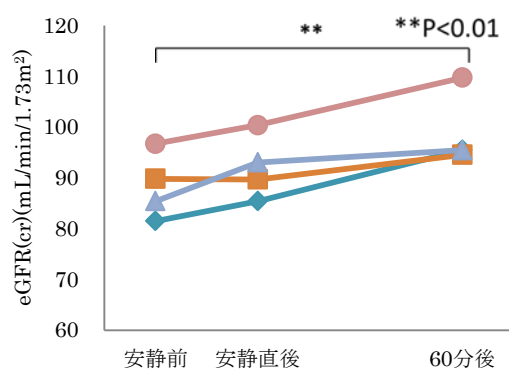


Figure 13. 安静試行の eGFR(cr)

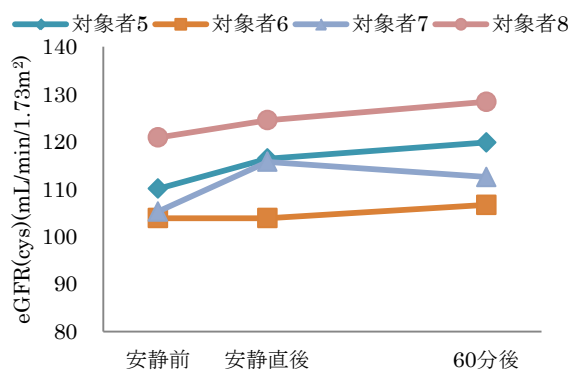


Figure 17. 安静試行の eGFR(cys)

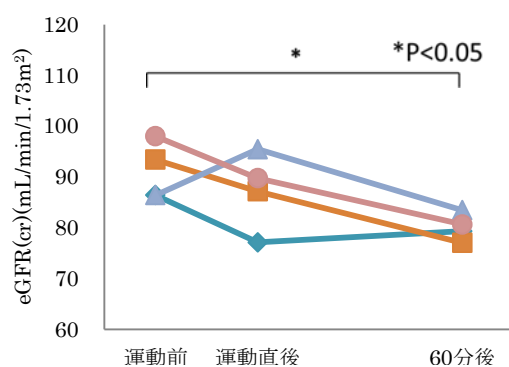


Figure 14. 運動試行の eGFR(cr)

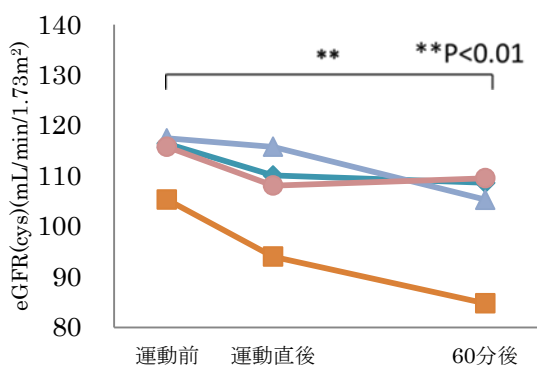


Figure 18. 運動試行の eGFR(cys)

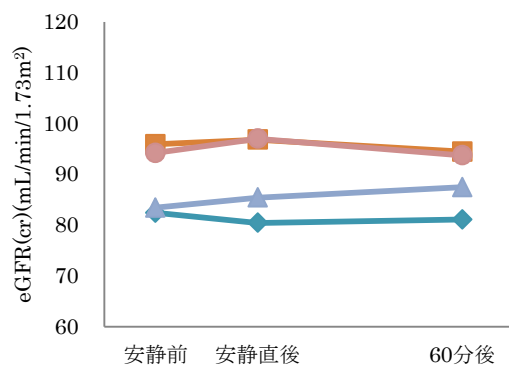


Figure 15. 服薬安静試行の eGFR(cr)

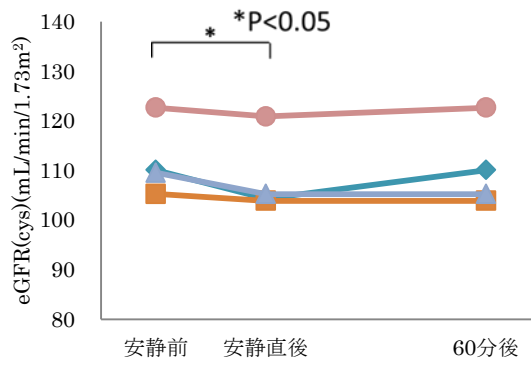


Figure 19. 服薬安静試行の eGFR(cys)

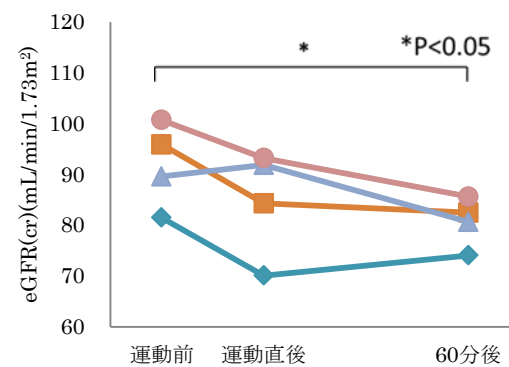


Figure 16. 服薬運動試行の eGFR(cr)

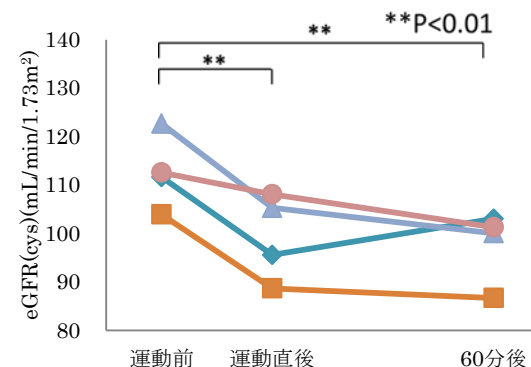


Figure 20. 服薬安静試行の eGFR(cys)

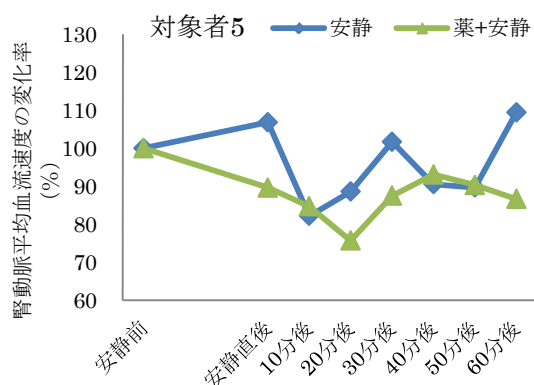


Figure 21. 安静と服薬安静の比較

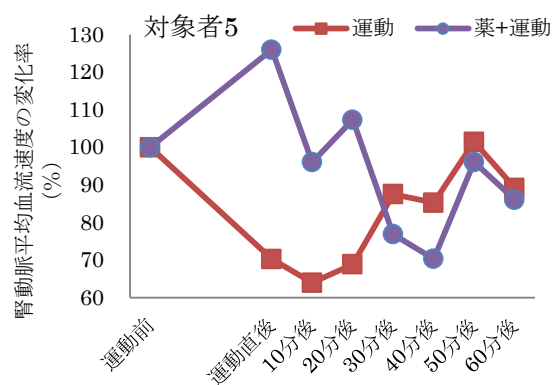


Figure 25. 運動と服薬運動の比較

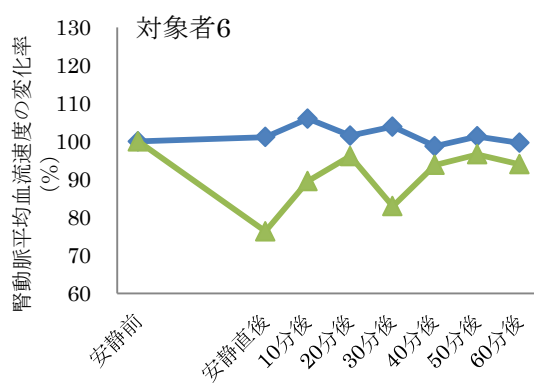


Figure 22. 安静と服薬安静の比較

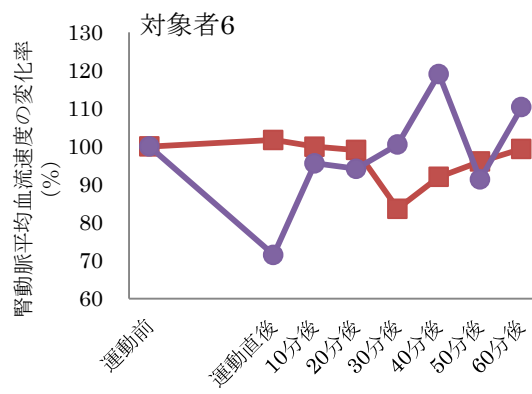


Figure 26. 運動と服薬運動の比較

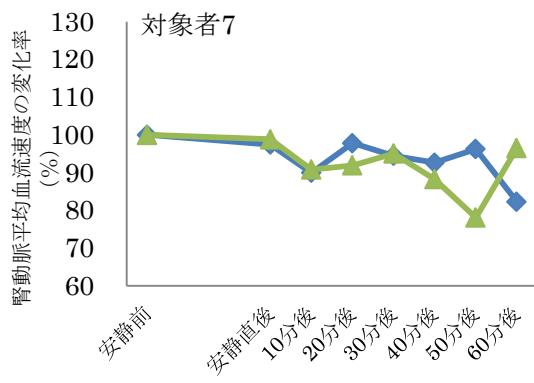


Figure 23. 安静と服薬安静の比較

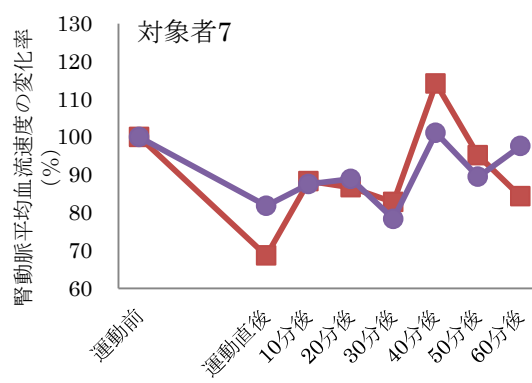


Figure 27. 運動と服薬運動の比較

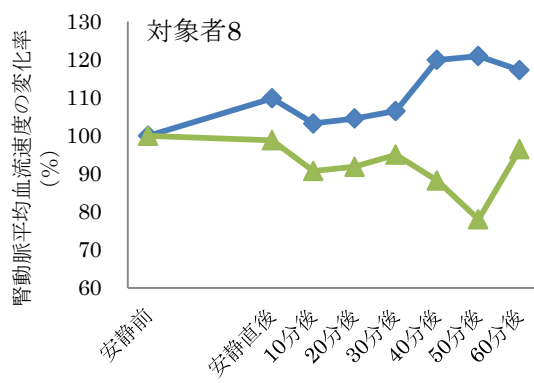


Figure 24. 安静と服薬安静の比較

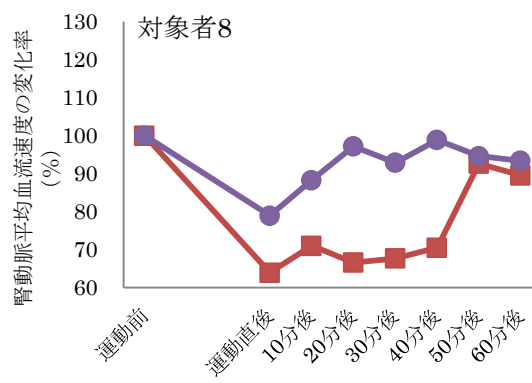


Figure 28. 運動と服薬運動の比較

4. 考察

実験 3 では、ロキソプロフェンナトリウム服用時の運動後の腎血流変化を超音波診断装置で評価できるか検討を行った。eGFR(cr)と eGFR(cys)では、安静試行は試行後に値が上昇するのに対し、運動試行は試行後に値が低下した。また服薬安静試行においては eGFR(cys)で試行後に低下が認められ、服薬運動試行においては eGFR(cr)と eGFR(cys)の両方で低下が確認された。しかし、腎動脈 V_m においては、服薬安静試行、服薬運動試行の両方で変化は認められなかった。

先行研究によると、RBF の指標の C_{PAH} は 50%VO₂max の運動で約 70%、GFR の指標の C_{in} は約 93%に低下する⁷⁾。RBF の低下と GFR の低下が一致しないのは、腎臓の自己調節能のためだと考えられる。また心拍数が約 150bpm を超えると C_{in} は低下し始める(平均年齢 30 歳)⁷⁾。また、最大運動負荷後の RBF は安静時の 46.6%に低下し、運動後 30 分では 82.5%、60 分後は 78.9%に減少するのに対し、GFR の指標の C_{cr} が運動後は 56%に低下し、運動後 30 分では 72.3%、60 分後は 82.5%に低下している⁸⁾。本研究の運動負荷は 75%VO₂max であり、運動中の平均心拍数は 150bpm を超えていた。対象者 7 の post の eGFR(cr)を除き、運動と服薬運動の試行後は eGFR の低下がみられている点は、先行研究と一致する。しかし、超音波診断装置を用いた RBF の測定では、対象者の人数も少なく、一定の傾向が見られなかった。実験 2 において、運動直後で V_m は安静時の 79%の低下が見られ、運動後 30 分では 87%、60 分後では 93%に低下している。先行研究に比較すると低下率は少ないが、先行研究ではクリアランス法や Radionuclide angiography と C_{PAH} の併用で測定したもので、運動直後の腎機能においても、運動中の腎機能の低下を反映している結果であるため、本研究と差が出ていると考えられ

る。

本研究では、対象者が 4 名と少なく一定の傾向が見れなかったため、対象者ごとに各試行の V_m の変化を比較してみたが、安静時の V_m に比較して、服薬安静時は対象者 3 名では若干の低下が見られたものの、運動時 V_m に比較して服薬運動時では、対象者 1 名においては運動後の V_m の低下が見られたが、対象者 3 名は V_m の低下は見られなかった。先行研究においてはクリアランス法によりインドメタシン服用時の $80\%\dot{V}O_{2\max}30$ 分の運動で、コントロールに比較してインドメタシン服用時の運動においては、RBF は低下し有意な変化が確認されている。そして運動後 120 分後においても低下は続いていた。しかし GFR においては低下の傾向は見られたが、有意な差は確認できていない²⁰⁾。また、イブプロフェンを用いた $65\%\dot{V}O_{2\max}45$ 分の運動では GFR はコントロールと比較して有意な低下が認められたのに対し、腎血漿流量には有意な差は認められていない²⁵⁾。

NSAIDs の腎機能への影響は、軽度から中等度の慢性腎不全の患者 (GFR: $36\sim 37\text{mL/min}$) において、インドメタシンやケトプロフェンで GFR の低下が見られたと報告がある²⁶⁾。しかし、インドメタシンにおいては健康な対象者においても GFR の低下や RBF の低下が見られたとの報告もある²⁷⁾。健康な対象者に対するインドメタシン以外の NSAIDs で RBF に影響するものは今まで報告がなかったが、造影超音波検査を用いた研究において、ジクロフェナクナトリウムが RBF を低下させた²⁸⁾。また、高齢者 (年齢: 69.6 ± 3.55 、GFR: $80.1\pm 12.8\text{ mL/min/1.73m}^2$) を対象にしたナプロキセンの投与では、投与前に比べて 71.2% に低下した²⁹⁾。本研究においては、推算式を用いた GFR を求めたが、年齢と性別と血清クレアチニン値および血清 CystatinC 値より GFR を推算するも

ので、正確な GFR を示すものではないが、運動後の eGFR(cr)の最低値は 77 mL/min/1.73m² と、eGFR(cys)の最低値は 84.8 mL/min/1.73m²、服薬運動後の eGFR(cr)の最低値も 70 mL/min/1.73m² と、eGFR(cys)の最低値は 84.8 mL/min/1.73m² で、先行研究と比較すると運動後は薬剤の影響が出る可能性があると考えられる。

本研究で使用した医薬品のロキソプロフェンナトリウムは近年一般用医薬品としても販売されており使用頻度が高い NSAIDs である。他の NSAIDs より比較的新しい医薬品のため、ロキソプロフェンナトリウムを使用した研究の報告は少ない。ロキソプロフェンナトリウムは生体内で活性体に変換されたのち作用を示すプロドラックで、NSAIDs の代表的な副作用である胃腸障害を軽減するように開発された医薬品であり、また、インドメタシンやジクロフェナクナトリウムより速やかに炎症部位に移行し、PG の産生を抑制し鎮痛効果を発揮するため³⁰⁾、使用される頻度も高い。ロキソプロフェンおよび活性体は約 30 分、50 分で最高血中濃度に到達し、血中濃度消失半減期は共に 1 時間 15 分である³¹⁾。本研究では、ロキソプロフェンナトリウム服用後 30～50 分以内に運動を開始した。そして、運動後の腎動脈 V_m の測定時間は服薬後の 60～80 分以内に測定している。本研究の対象者は健康成人男性であり、薬剤の影響を最も受けにくい対象群である。また、使用した医薬品も血中濃度半減期が短く、代謝・排泄が速やかに行われるため、副作用が出にくいことが考えられる。ロキソプロフェンを服用した高齢者では腎障害や浮腫などの報告もあるため、今回よりも高強度長時間などの運動条件によっては RBF や GFR 低下の影響がでる可能性は否定できない。

実験 3 においては、対象者 4 名と少なかったため、ドプラ超音波法による V_m の測定では、運動による大きな変化は測定できても、医薬品に

よる微量の腎血流速の変化まで測定することはできなかった。運動後は体動もあり、正確に測定部位を描出することも困難であったため、対象者の人数が少ない点や測定誤差の影響も大きく受けたことが考えられる。また NSAIDs の副作用の原因である腎臓における作用部位が輸入細動脈であり、末梢の血流の低下が腎動脈では変化が見られなかったことも考えられる。本研究では $75\%\dot{V}O_{2\max}$ 30 分の運動であったが、試合や練習などの 2 時間程度の運動や脱水下での RBF の低下の影響は否定できないため、今後さらに検討が必要だと考えられる。

VII. 総合討論

本研究では実験 1 において、ドプラ超音波法による腎血流評価の方法を葉間動脈と腎動脈で検討した。どちらも繰り返しの測定では再現性に欠ける結果であった。しかし、実験 2 以降は同じ測定部位を繰り返し描出しやすい腎動脈を測定部位として用いることとした。

実験 2 では実験 1 で用いたドプラ超音波法で、繰り返し描出し易い腎動脈における V_m を測定することで、運動時の RBF の変化を測定することができるか検討を行った。安静時の V_m は変化しないのに対し、 $75\%\dot{V}O_{2\max}$ 30 分の運動直後、10 分後、30 分後では V_m が低下していることが確認された。また 20 分後においても低下の傾向が見られた。

最後に実験 3 で、NSAIDs 服用時の運動が RBF に与える影響を測定することができるか検討を行った。実験 3 では対象者の人数が少なく $75\%\dot{V}O_{2\max}$ 30 分の運動で NSAIDs 服用の影響は V_m の測定では確認できなかった。しかし、長時間の運動や脱水下での RBF の低下の影響は否定できないため、今後さらに検討が必要だと考えられる。

謝 辞

本論文の作成にあたり、実験の計画から論文の作成まで丁寧にご指導頂いた赤間高雄教授、副査を快く引き受けてくださった坂本静男教授、鈴木克彦教授に厚く御礼申し上げます。

また、予備実験から論文作成までご協力、ご指導頂いた枝伸彦助手、大学院生の李恩宰さん、実験において様々なアドバイスをしてくださった坂本研究室の皆様、実験にご協力頂いた、大学院生の関水康成さん、学部生の伊藤大永さん、本実験にご協力頂きました対象者の皆様に心より感謝致します。

最後に、研究計画の際に様々なアドバイスをしてくださった先生方に深く感謝申し上げます。

参考文献

1. 鈴木 秀典. スポーツ活動による薬物動態の変化 (特集 スポーツドクターと薬の処方 : スポーツ外来での実際). 臨床スポーツ医学. 2013, vol. 30, no. 11, p. 1023-1027.
2. 関水 康成, 赤間 高雄, 枝 伸彦, 李 恩宰, 鈴木 智弓. ラグビー競技における医薬品およびサプリメントの使用状況. 日本臨床スポーツ医学会誌. 2014, vol. 22, no. 4, p. S191.
3. Flamm S. D., Taki J., Moore R., Lewis S. F., Keech F., Maltais F., Ahmad M., Callahan R., Dragotakes S., Alpert N. Redistribution of regional and organ blood volume and effect on cardiac function in relation to upright exercise intensity in healthy human subjects. Circulation. 1990, vol. 81, no. 5, p. 1550-1559.
4. Poortmans J. R.. Exercise and renal function. Exercise and sport sciences reviews. 1977, vol. 5, p. 255-294.
5. 鈴木政登. 運動負荷時の腎機能判定法-とくに健常成人における腎濃縮能と運動強度との関連-. 慈恵医大誌. 1987, vol. 102, no. 1, p. 89-105.
6. 石川 勲. 運動後の急性腎障害 (特集 急性腎障害 : 診断と治療の進歩) -- (特殊な病態と治療法). 日本内科学会雑誌. 2014, vol. 103, no. 5, p. 1101-1107.

7. Grimby G.. Renal clearances during prolonged supine exercise at different loads.. Journal of applied physiology. 1965, vol. 20, p. 1294-1298.
8. Suzuki M., Sudoh M., Matsubara S., Kawakami K., Shiota M., Ikawa S.. Changes in renal blood flow measured by radionuclide angiography following exhausting exercise in humans. European journal of applied physiology and occupational physiology. 1996, vol. 74, no. 1-2, p. 1-7.
9. 医療情報科学研究所編. 病気が見える vol.8 腎・泌尿器 第1版, 株式会社メディックメディア, 2012
10. Quaia E.. Assessment of tissue perfusion by contrast-enhanced ultrasound. European radiology. 2011, vol. 21, no. 3, p. 604-615.
11. Marraccini P., Fedele S., Marzilli M., Orsini E., Dukic G., Serasini L., Abbate A.L. Adenosine-induced renal vasoconstriction in man. Cardiovascular research. 1996, vol. 32, no. 5, p. 949-953.
12. 戸塚大輔. 超音波ドプラ断層法による各種腎疾患と腎区域動脈, 葉間動脈血流速度に関する研究-クレアチニークリアランスとの相関を中心として-. 超音波医学. 1990, vol. 17, p. 672-679.
13. 由良高文. 超音波ドプラー法による腎機能評価の有用性について. 日腎会誌. 1988, vol. 30, p. 1253-1258.

14. 椿 哲弥. 超音波ドプラ法による正常者における腎動脈血流(区域動脈, 葉間動脈)測定の基礎的検討. 医学検査 : 日本臨床衛生検査技師会誌. 2003, vol. 52, no. 8, p. 1032-1037.
15. 牧野康彦. 超音波ドプラ断層法による各種疾患の腎葉間動脈血流速度の検討. 日腎誌. 1992, vol. 34, p. 207-212.
16. Momen A., Cui J., McQuillan P., Sinoway L. I.. Local prostaglandin blockade attenuates muscle mechanoreflex-mediated renal vasoconstriction during muscle stretch in humans. American journal of physiology.Heart and circulatory physiology. 2008, vol. 294, no. 5, p. H2184-2190.
17. Endo M. Y., Suzuki R., Nagaharta N., Hayashi N., Miura A., Kago S., Fukuba Y. Differential arterial blood flow response of splanchnic and renal organs during low-intensity cycling exercise in women. American journal of physiology.Heart and circulatory physiology. 2008, vol. 294, no. 5, p. H2322-2326.
18. 安田 宣成. NSAIDs と腎機能—COX-2 選択的阻害薬のエビデンスを中心に—. Parma Medica. 2013, vol. 31, no. 11, p. 102-108.
19. 阿部 圭志 佐藤,牧人. 腎における産生調節—プロスタグランジン. 腎と透析. 1987, vol. 22, no. 4, p. 531-539.
20. Walker R. J., Fawcett J. P., Flannery E. M., Gerrard D. F.. Indomethacin potentiates exercise-induced reduction in renal

hemodynamics in athletes. *Medicine and science in sports and exercise*. 1994, vol. 26, no. 11, p. 1302-1306.

21. 医療情報科学研究所編. 病気が見える vol.2 循環器 第2版, 株式会社メディックメディア, 2008.

22. Rehrer N. J., Smets A., Reynaert H., Goes E., De Meirleir K.. Effect of exercise on portal vein blood flow in man. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001, vol. 33, no. 9, p. 1533-1537.

23. 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社.

24. Dill D. B., Costill D. L.. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *Journal of applied physiology*. 1974, vol. 37, no. 2, p. 247-248.

25. Farquhar W. B., Morgan A. L., Zambraski E. J., Kenney W. L.. Effects of acetaminophen and ibuprofen on renal function in the stressed kidney. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md.: 1985). 1999, vol. 86, no. 2, p. 598-604.

26. Toto R. D., Anderson S. A., Brown-Cartwright D., Kokko J. P., Brater D. C.. Effects of acute and chronic dosing of NSAIDs in patients with renal insufficiency. *Kidney international*. 1986, vol. 30, no. 5, p. 760-768.

27. Nielsen C. B., Sorensen S. S., Pedersen E. B.. Identical effects of indomethacin on renal function in healthy

uninephrectomized subjects and in healthy control subjects.

Clinical science (London, England : 1979). 1994, vol. 86, no. 6, p. 715-721.

28. Imamura H., Hata J., Iida A., Manabe N., Haruma K..
Evaluating the effects of diclofenac sodium and etodolac on renal hemodynamics with contrast-enhanced ultrasonography: a pilot study. European journal of clinical pharmacology. 2013, vol. 69, no. 2, p. 161-165.

29. Whelton A., Schulman G., Wallemark C., Drower E.J., Isakson P.C., Verburg K.M., Geis G.S. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. Archives of Internal Medicine. 2000, vol. 160, no. 10, p. 1465-1470.

30. 半場 道子. IL-18 注入後の脳内 c-Fos 陽性細胞に対する Loxoprofen-Na による抑制と他剤との比較. 薬理と治療. 1995, vol. 23, no. 9, p. 2221-2232.

31. 長沼 英夫, 望月 祐子, 川原 幸則. 健常人における Loxoprofen Sodium(CS-600)経口投与後の生体内動態. 臨床医薬. 1986, vol. 2, no. 9, p. 1219-1237.