

慢性運動負荷が高血圧腎不全モデルラットの腎に及ぼす影響

呉 学敏 上月正博 神本昌宗 吉田一徳
斉藤喬雄* 佐藤徳太郎

Effects of chronic exercise on renal function in 5/6 nephrectomized spontaneously hypertensive rats (SHR)

Xue-Min WU, Masahiro KOHZUKI, Masahiro KAMIMOTO, Kazunori YOSHIDA, Takao SAITO*, and Tokutaro SATO

Section of Internal Medicine and Disability Prevention, Tohoku University Graduate School of Medicine,

* Department of Blood Purification, Tohoku University School of Medicine, Miyagi, Japan

We assessed the renal effects of chronic treadmill exercise in the remnant kidney model of chronic renal failure. Eight-week-old spontaneously hypertensive rats (SHR) were subjected to 5/6 nephrectomy by removal of the left kidney and infarction of two thirds of the right kidney. We performed two series of experiments. Firstly, we investigated the renal effects of chronic mild treadmill exercise in 5/6 nephrectomized SHR. The SHR were divided into 2 groups : a non-exercising group (Non-Ex) and a group conducting mild treadmill running at 20 m/min 0° grade for 30 min (Mild-Ex) 5 times/week for 4 weeks. Secondly, we investigated the effects of moderate or severe treadmill exercise in the rats. The SHR were divided into 3 groups : a non-exercising group (Non-Ex), a group conducting moderate treadmill running at 20 m/min 0° grade for 60 min (Moderate-Ex) and, a group conducting severe treadmill running at 35 m/min 0° grade for 60 min (Severe-Ex) 5 times/week for 4 weeks. Chronic treadmill exercise significantly attenuated the increase in proteinuria and serum total cholesterol levels intensity-dependently. These results were confirmed by morphological analysis of the kidneys. Moderate-Ex provided significantly effective protection against an increase in focal glomerular sclerosis. These results indicate that exercise did not worsen renal function and in contrast, suggest a renal-protective action in this rat model.

Jpn J Nephrol 1999 ; 41 : 35-42.

Key words : renal failure, treadmill, histology, proteinuria

はじめに

腎障害患者では運動耐容能が低下しており、腎機能低下が進行するほどこれが顕著となる。最近、糖尿病、高血圧、心筋梗塞患者に対する運動療法の有効性が報告されている¹⁻³⁾が、運動は腎障害患者に対しても体力やQOLの向上、糖・脂質・蛋白代謝の改善などのメリットをもたらすとの報告がある⁴⁻⁶⁾。一方、運動中には腎血流量や糸球

体濾過量の低下をきたし⁷⁾、腎病変に及ぼす影響を考慮する必要性があり、また、急激な運動が腎機能を低下させる臨床例があることも事実である。このように腎障害を有する患者に対する具体的な運動強度や運動時間が、科学的根拠に基づいて明らかにされているわけではない。動物モデルにおいても同様に、運動が腎保護作用を有するか否かについては一定の結論はでていない⁷⁻¹⁰⁾。そこで、本研究では腎血管障害を有する高血圧性腎不全動物モデルを用い

て、長期間の運動が腎に及ぼす影響を解析し、運動の功罪について検討した。

方法

6週齢の雄性高血圧自然発症ラット(SHR)(Charles River Japan, Atsugi, Japan)48匹を用いた。正塩食(Funabashi Farm, Chiba, Japan)を投与し、摂食・飲水ともに自由にした。7~10日間のコントロール期間をとったのち、全例、8週齢で右腎2/3摘除し、9週齢で左腎全摘出を行い、5/6腎摘出とし腎不全を発症させた^{11,12)}。また11週齢からメタボリックケージ(Sugiyamagen, Tokyo, Japan)でラットを飼育し、24時間の飲水量、尿量を測定・収集した。

〔実験1〕 SHR腎不全ラットに及ぼす軽度運動の慢性効果

12週齢時、SHR腎不全ラットを非運動負荷群(Non-Ex, n=8)と軽度運動負荷群(Mild-Ex, n=9)の2群に無作為に分けた。Mild-Exはラット用トレッドミル(KN-73 Tread-Mill, Natsume Industries Co., Tokyo, Japan)を用いて、20 m/min、斜度0°の条件で1日30分、週5日間、4週間にわたり慢性運動負荷を行った。

〔実験2〕 SHR腎不全ラットに及ぼす中等度および強度運動の慢性効果

12週齢時、SHR腎不全ラットを無作為に非運動負荷群(Non-Ex, n=13)、中等度運動負荷群(Moderate-Ex, n=9)および強度運動負荷群(Severe-Ex, n=9)の3群に分けた。実験1と同様に運動負荷はラット用トレッドミルを用いて、Moderate-Exでは20 m/min、1日60分、慢性運動負荷を行った。

運動量の設定に関しては、ラットの20 m/minはmaxVo₂の65 ml/kg/min、35 m/minはmaxVo₂の85 ml/kg/minにあたる報告¹³⁾と予備実験の結果を参考に、20 m/min、1日30分を軽度運動負荷、20 m/min、1日60分を中等度運動負荷、35 m/min、1日60分を強度運動負荷とした。強度運動負荷はSHR腎不全ラットが耐えられるほぼ最大の負荷であった。

実験1、実験2ともに、一定の時刻に、収縮期血圧(SBP)、体重(BW)、24時間飲水量、尿量、尿Na、Kおよび尿蛋白排泄量を、運動負荷前と負荷後に毎週測定した。15週目に断頭にて屠殺し、血液をポリエチレンチューブに収集し、血清蛋白、アルブミン、尿素窒素(BUN)、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪を測定した。

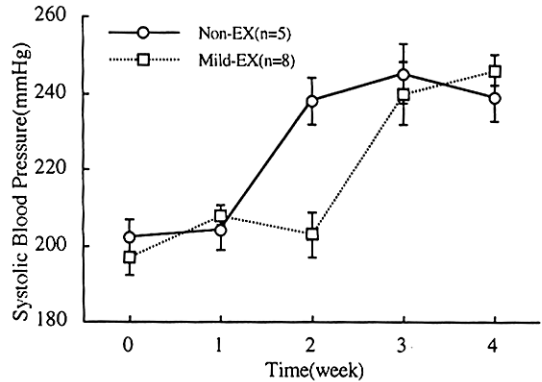


Fig. 1. Chronic effect of mild exercise on systolic blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR) with renal failure

Non-Ex is non-exercising group. Mild-Ex is mild exercising group. Results are means \pm SEM.

また、実験2では実験終了時に腎臓を摘出し、腎組織は10%の中性ホルマリンで固定、パラフィン包埋後、0.2 μ m厚の切片を作製しPAS染色を行った。腎組織変化を定量化するため標本当たり50~100個の糸球体を調べ、糸球体ごとの硬化範囲が25%を+1、100%を+4とし、それらの合計で各々の標本の硬化程度とした^{12,14)}。また、既報の方法によって糸球体容積を計測した^{12,15)}。

実験1、実験2ともに、SBPは無麻酔下で、tail cuff法(UEDA UR 5000; Ueda Industries Co., Tokyo, Japan)にて測定した。また、両実験ともに、尿は採取後、ただちに-20°Cにて保存した。尿Na、K、蛋白排泄量、血清蛋白、アルブミン、BUN、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪はautoanalyzer(Synchron CX-3, Clinical System, USA)にて測定した。

成績は、すべてmean \pm SEMで示した。統計にはStatView 4.5(Abacus Concepts Inc., USA)を用いて、実験1、実験2ともに、血液生化学データはunpaired t-testにて、また、尿、SBPデータに関しては各群間の変動の有意差の有無に関し分散分析を行い、差異の認められた場合には各群間の有意差の有無をF-testにて評価した。p < 0.05を統計学的に有意差ありと判定した。

成績

1. 実験1

Non-Ex 8例中で実験3週目に3例死亡したのに対し、Mild-Ex 9例中では実験4週目に1例死亡したのみであっ

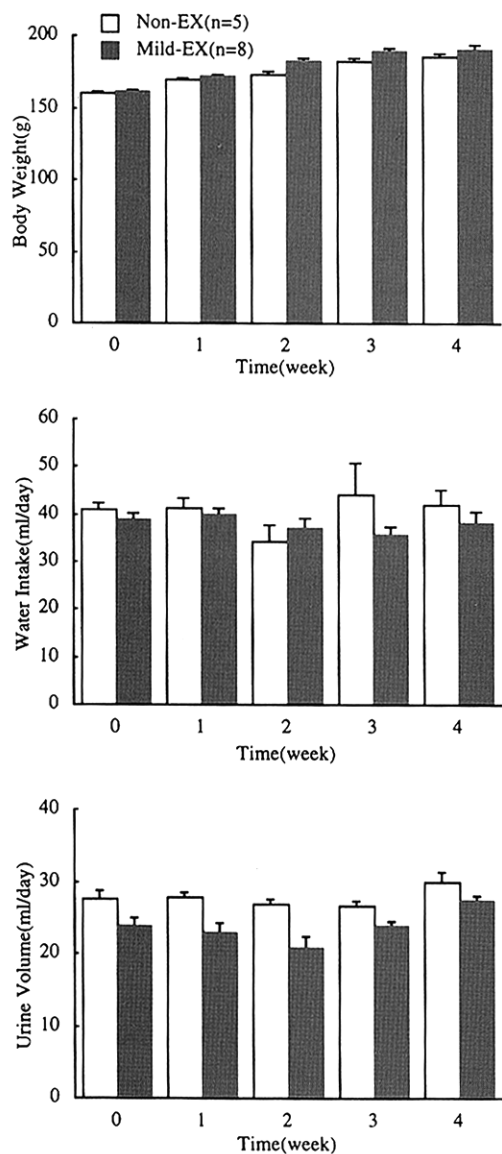


Fig. 2. Chronic effect of mild exercise on body weight, water intake and urine volume in spontaneously hypertensive rats (SHR) with renal failure

Non-Ex is non-exercising group. Mild-Ex is mild exercising group. Results are means \pm SEM.

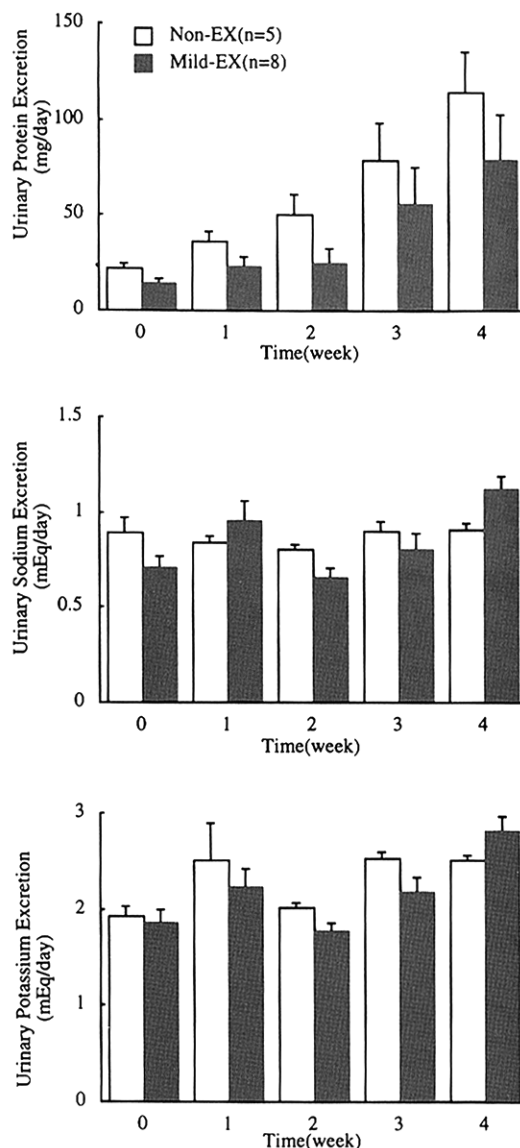


Fig. 3. Chronic effect of mild exercise on urinary protein excretion, urinary sodium excretion and urinary potassium excretion in spontaneously hypertensive rats (SHR) with renal failure

Non-Ex is non-exercising group. Mild-Ex is mild exercising group. Values are means \pm SEM.

た。死因に関しては、解剖を行っていないものの、全例で15~20%の体重減少が認められ、また、Non-Exの死亡例2例、Mild-Exの死亡例1例において片麻痺所見を認め、また、麻痺出現前のSBPが292~305 mmHgもあったこと、麻痺が出現せずに死亡したMild-Exの死亡例1例では死亡直前の血清クレアチニンが1.4 mg/dlと著明に高値であったことから、両群とも、少なくともこれら死亡例の半数は脳卒中であり、残りは腎不全によるものであった可能性が示唆された。

Fig. 1には4週の運動期間中生存していたラットの収縮期血圧を示した。Fig. 1では運動2週目ではコントロール群の237.6 \pm 5.8 mmHgに対して、Mild-Exの203.0 \pm 5.9 mmHgと収縮期血圧は一時的な上昇抑制傾向を認めたが、3週目以降では差は少なく、統計学的に有意差を得るまでに至らなかった。軽度運動負荷がSHR腎不全ラットの体重、飲水量、尿量に及ぼす影響をFig. 2に示した。また、軽度運動負荷が尿蛋白排泄量、尿Na、K排泄量に及ぼす影響をFig. 3に示した。Non-Exに比べて、Mild-Exでの

Table 1. Chronic effect of mild exercise on plasma albumin, plasma BUN, plasma creatinine, plasma total cholesterol, plasma triglyceride and glucose in spontaneously hypertensive rats (SHR) with renal failure

	BUN (mg/dl)	CRE (mg/dl)	GLU (mg/dl)	TP (g/dl)	ALB (g/dl)	CHOL (mg/dl)
Non-EX (n=5)	57.2 ± 6.0	0.8 ± 0.1	137.0 ± 6.4	5.6 ± 0.1	1.4 ± 0.0	56.2 ± 3.5
Mild-EX (n=8)	53.3 ± 10.7	0.7 ± 0.1	134.5 ± 5.8	5.5 ± 0.3	1.5 ± 0.1	49.1 ± 1.4

Non-Ex is non-exercising group. Mild-Ex is mild exercising group. Results are means ± SEM.

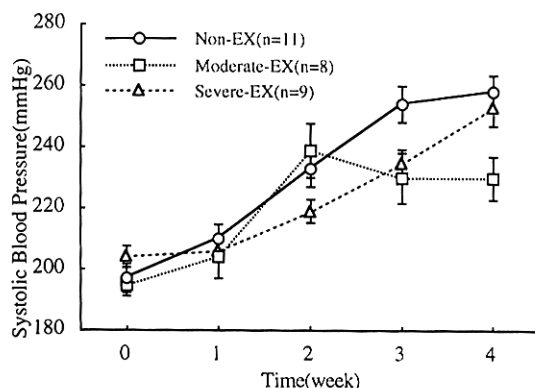


Fig. 4. Chronic effect of moderate and severe exercise on systolic blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR) with renal failure

Non-Ex is non-exercising group. Moderate-Ex is moderate exercising group. severe-Ex is severe exercising group. Results are means ± SEM.

体重、飲水量、尿量、尿 Na、K 排泄量には運動による有意な変化は認めなかった。一方、尿蛋白排泄量は Mild-Ex で Non-Ex に比べて絶対値の低下をみたが、統計学的には有意差には達しなかった。

Table 1 に、実験終了時まで生存した Mild-Ex と Non-Ex の両群でのアルブミン、尿素窒素(BUN)、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪を示した。これらのパラメーターには運動による有意な変化は認めなかった。

2. 実験 2

Non-Ex では 13 例中で実験 3 週目に 2 例死亡したのに対し、Moderate-Ex では 9 例中で実験 4 週目 1 例死亡したのみであった。Severe-Ex 9 例中では全例生存していた。死因に関しては解剖を行っていないものの、Non-Ex の死亡例 2 例全例で 20%以上の BW 減少とそのうち 1 例は片麻痺を認め、麻痺出現前の SBP が 310 mmHg もあったこと、Moderate-Ex の死亡例 1 例では体重減少はなかった

ものの SBP が 292 mmHg もあったことから考えて、両群とも死亡例の原因は脳卒中かつ、または腎不全であった可能性が推測された。

Fig. 4 には 4 週の運動期間中生存していたラットの収縮期血圧を示した。Non-Ex に比較し中等度または強度運動負荷では収縮期血圧の上昇抑制傾向が認められ、特に中等度の運動負荷で運動 3 週目から収縮期血圧は低下傾向を示したが、統計的に有意ではなかった。

中等度または強度運動負荷が SHR 腎不全ラットの体重、飲水量、尿量に及ぼす影響を Fig. 5 に示した。非運動群に比べて中等度または強度運動負荷は体重、飲水量、尿量には運動による有意な変化を及ぼさなかった。一方、中等度または強度運動負荷が尿蛋白排泄量、尿 Na、K 排泄量に及ぼす影響を Fig. 6 に示した。Non-Ex に比べて、中等度または強度運動負荷は尿 Na、K 排泄量には運動による有意な変化を及ぼさなかったのに対し、尿蛋白排泄量は、Non-Ex に比較し中等度および強度運動負荷で明らかな増加抑制効果が観察され(それぞれ ANOVA $p < 0.01$)、2 週目から有意であった。中等度および強度運動負荷間では差異を認めなかった。Table 2 に、実験終了時まで生存した Non-Ex、Moderate-Ex または Severe-Ex のアルブミン、BUN、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪を示した。BUN、血清クレアチニンは運動群、特に Moderate-Ex で低値であったが、有意差には達しなかった。一方、血清総コレステロールは運動強度に応じて低下し、Severe-Ex では Non-Ex に比べて著明に減少した($p < 0.001$)。血糖、中性脂肪、血清アルブミンに関しては運動による有意な変化は認めなかった。

Table 3 に示したように、腎糸球体容積には運動による有意な変化は認めなかったものの、腎糸球体硬化度指数は Moderate-Ex では Non-Ex に比べて著明に減少した($p < 0.05$)

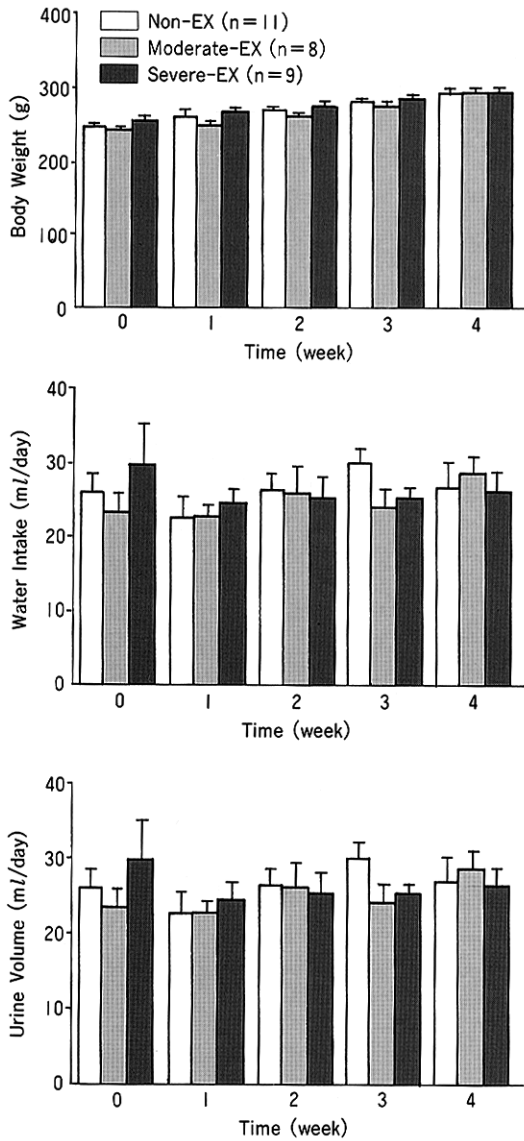


Fig. 5. Chronic effect of moderate and severe exercise on body weight, water intake and urine volume in spontaneously hypertensive rats (SHR) with renal failure

Non-Ex is non-exercising group. Moderate-Ex is moderate exercising group. Severe-Ex is severe exercising group. Results are means \pm SEM.

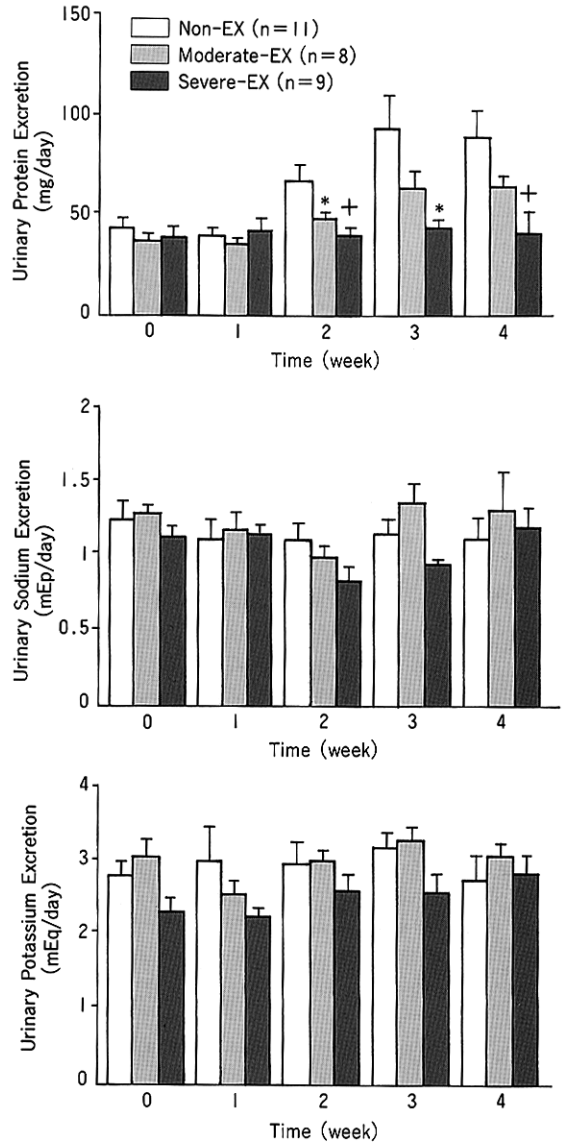


Fig. 6. Chronic effect of moderate and severe exercise on urinary protein excretion, urinary sodium excretion and urinary potassium excretion in spontaneously hypertensive rats (SHR) with renal failure

Non-Ex is non-exercising group. Moderate-Ex is moderate exercising group. Severe-Ex is severe exercising group. Results are means \pm SEM. * $p < 0.05$ compared to values in Non-Ex. † $p < 0.005$ compared to values in Non-Ex.

考 察

本研究において、SHR 腎不全モデルに3つの異なる強度の負荷を行った結果、Non-Ex に比べて3つの異なる強度の運動負荷は体重、飲水量、尿量、尿 Na、K 排泄量には運動による有意な変化を及ぼさなかったのに対し、尿蛋白排泄量は Non-Ex に比較し中等度以上の運動負荷群で明らかな増加抑制効果が観察され、また組織学的にも運動

による腎保護作用の存在が示された。しかも興味深いことに、運動負荷群において生命予後改善作用の存在も示唆された。このように、SHR 腎不全動物モデルにおいて、異なる運動負荷強度を用いての運動の腎保護作用の詳細な結果の報告およびその生命予後改善作用の存在の可能性を示唆した報告は本研究が最初である。

これまで腎障害動物モデルでは長期的運動が腎保護作用を有するかどうかに対しては、肯定的であるとする報告、

Table 2. Chronic effect of moderate and severe exercise training on plasma albumin, plasma BUN, plasma creatinine, plasma total cholesterol, plasma triglyceride and glucose in spontaneously hypertensive rats (SHR) with renal failure

	BUN (mg/dl)	CRE (mg/dl)	GLU (mg/dl)	TP (g/dl)	ALB (g/dl)	TG (mg/dl)	CHOL (mg/dl)
Non-EX (n=11)	64.6 ± 6.7	1.1 ± 0.1	163.3 ± 5.0	6.2 ± 0.1	1.6 ± 0.0	104.4 ± 14.2	63.6 ± 2.7
Moderate-EX (n=8)	46.4 ± 3.8	0.8 ± 0.1	145.9 ± 4.7	6.4 ± 0.1	1.7 ± 0.0	98.6 ± 8.4	61.3 ± 2.5
Severe-EX (n=9)	57.5 ± 7.4	0.9 ± 0.1	156.9 ± 6.7	6.4 ± 0.1	1.5 ± 0.0	124.7 ± 11.1	48.1 ± 1.7 [†]

Non-Ex is non-exercising group. Moderate-Ex is moderate exercising group. Severe-Ex is severe exercising group. Results are means ± SEM. [†]p < 0.001 compared to values in Non-Ex.

Table 3. Chronic effect of moderate and severe exercise training on glomerular volume (GV) and focal glomerular sclerosis (FGS) in spontaneously hypertensive rats (SHR) with renal failure

	GV (10 ⁶ μm ³)	FGS (%)
Non-EX (n=11)	0.92 ± 0.03	50.1 ± 5.9
Moderate-EX (n=8)	0.94 ± 0.03	31.2 ± 5.1*
Severe-EX (n=9)	0.84 ± 0.04	49.3 ± 5.2

Non-Ex is non-exercising group. Moderate-Ex is moderate exercising group. Severe-Ex is severe exercising group. Results are means ± SEM. *p < 0.05 compared to values in Non-Ex.

不変であるとする報告, 否定的であるとする報告がでており, いまだ一定の結論がでていなかった。腎保護作用を肯定した報告では, Heifets ら⁸⁾ が SD ラットの 3/4 腎摘による中等度の腎障害モデルで, 2 カ月間にわたる 1 日 2 時間の水泳負荷により, 対照群に比較して糸球体濾過量 (GFR) は 24% 増加し, 尿蛋白排泄量は約 1/2 に減少し, 腎糸球体の硬化性変化も軽減したと報告している。また, Osato ら⁹⁾ はアドリアマイシン投与 Lewis ラットの進行性腎障害モデルでは, 1 日 2 時間, 20 週間にわたる水泳運動負荷を行ったところ, 摂餌量調節 + 運動負荷群では対照群に比べて GFR は約 1.6 倍高く, 尿蛋白排泄量は 63% に減少し, また腎糸球体の硬化性変化も軽減されたと報告している。一方, 腎保護作用を否定した論文もあり, 家兎の急性血清病腎炎モデル¹⁰⁾ では, トレッドミルによる 7.2 m/min, 45~60 分の運動負荷は血清尿素窒素を増加させ, 尿蛋白排泄量も増加させた。また, 不変の論文としては,

Munich-Wistar ラットの 5/6 腎摘出による慢性腎不全 (CRF) モデル⁷⁾ では, 1 日 30 分, 週 5 回, 2 カ月間のトレッドミル運動負荷 (65~75% VO₂max) では GFR, 尿蛋白排泄量および腎糸球体の硬化性変化ともに非運動群に比較して差異を認めていない。このような運動の腎機能に与える長期的影響について, 結果がこれほど一致しない原因として, 用いる動物モデルが異なること, 運動負荷の手段, 運動強度, 運動期間がそれぞれまちまちであることなどが考えられる。

本研究において, 運動負荷の手段としてラット用トレッドミル装置を使用した, これまでの報告ではむしろ水泳を運動負荷として用いることが多かった。しかし, ラットにとって, 水泳は日常的には異質の運動であり, 事実上, ラットの水泳負荷の際の心血管系, 交感神経系, 内分泌系の反応はトレッドミル運動負荷の際の反応とは大きく異なることが報告されている¹⁶⁻¹⁹⁾。特に, 水泳では体を水浸させるために日常と異なる心拍出量の変化を招来し, またラットの水泳負荷の際は狭いプールで高密度で行う傾向にあり, しばしば潜水を余儀なくされて, 低酸素状態に陥ることもしばしばあることが報告されて¹⁶⁻¹⁹⁾, ラットの水泳負荷がヒトにおける有酸素運動の水泳を適切に再現しているかどうかについては疑問が残るとされている。以上の理由から, 本研究では, ラットを一匹ずつ区切ったラット専用のトレッドミルでの運動負荷という方法を選択した。さらに, この負荷方法を選択したことで, 同じ動物モデルに対する異なる運動強度が腎機能に与える影響について詳細に研究することが可能になった。

本研究の結果はあくまで慢性運動の効果を検討したものであり, 運動の急性効果とは区別して考える必要がある。

すなわち、運動の急性効果としては、交感神経活性の亢進などにより、腎血流量の低下や腎輸出細動脈の収縮、メサングウム細胞の収縮や糸球体濾過量の低下を招き、同時に遠位尿管へのNa、Cl流入量の減少などによって、レニン分泌が亢進し、renin-angiotensin系が活性化され、血圧の上昇が惹起される。そして、急激な運動直後は、交感神経系やrenin-angiotensin系の活性亢進によって糸球体における血漿蛋白透過性の亢進および尿管での再吸収の低下などによって、尿蛋白排泄量は増加すると報告されている⁷⁾。

一方、慢性運動負荷の本実験で認められた腎保護作用のメカニズムに関しては、今回の研究では十分明らかになったとはいえない。ACE阻害薬はrenin-angiotensin系を抑制し、kallikrein-kinin系を賦活化することにより、腎輸出細動脈を選択的に拡張し、糸球体内圧を低下させることにより腎不全患者および腎不全動物モデルにおける腎障害の進展を阻止することが実験的および臨床的研究によって明らかにされている^{20~22)}。長期間の運動により血中bradykininが増加し²³⁾、kininやnitric oxide(NO)によるイヌ冠動脈拡張反応が増強すると報告されている^{24,25)}。このように、長期間の運動によるkallikrein-kinin系およびNOの心臓への関与は詳しく検討されている一方、腎臓においてははまだ報告をみない。しかし、kininは腎輸出細動脈の拡張作用を有すること²⁶⁾から、慢性運動により腎でもkinin増加が生じれば糸球体高血圧の是正などを介した腎保護作用に関係する可能性は否定できない。興味深いことに、Bergamaschiら⁷⁾は長期的トレッドミル運動負荷によりMunich-Wistarラットの5/6腎摘出慢性腎不全モデルの腎輸出細動脈が拡張し、糸球体高血圧が改善したと報告しており、これが事実とすれば、長期的運動はACE阻害薬と同様の糸球体高血圧改善作用を有することで、尿蛋白排泄減少作用を示す可能性が考えられる。

高血圧は、腎不全の腎障害の進展促進因子としてよく知られている。腎不全ラットの血圧に対する運動負荷の影響については、運動により低下するという報告⁹⁾と不変という報告⁸⁾があり一致をみない。ラットの種類や運動負荷の程度など様々な因子が関与すると考えられるほかに、そのメカニズムについても、中等度運動負荷を長期間続けることで交感神経活性が抑制^{27,28)}され、圧受容体のsensitivityを調節²⁹⁾し末梢抵抗を低下するが、強度の運動負荷では逆に交感神経活性が高まり²⁹⁾、昇圧を維持するという可能性なども考えられ複雑である。

本研究の運動負荷群では非運動群に比較して収縮期血圧

の絶対値の低下をみたが、有意差を得るまでには至らなかった。一方、尿蛋白排泄量は中等度・強度運動負荷群で、明らかな増加抑制効果が観察されたのに対し、腎糸球体硬化化指数は中等度運動負荷群でのみ有意に低値であった。この尿蛋白排泄量と腎組織所見との解離の原因に関しては本研究では明らかにできない。今後、交感神経活性、腎血流量や糸球体濾過係数など様々な因子についての検討が必要と考えられる。

本研究では、運動により血清総コレステロールは運動強度に応じて低下し、強度運動負荷群では非運動群に比べて著明に減少したことから、SHR腎不全モデルに対して、強度運動負荷は脂質代謝をも改善したことが確認された。近年、血清脂質と腎病変との関係について多くの報告がなされている。高脂血症は腎病変進展の増悪因子と考えられ、血清脂質降下剤が種々の腎モデルの腎病変を改善している報告³⁰⁾がなされている。本実験の強度運動負荷による脂質代謝の改善もまた腎機能の進展抑制に重要な役割を果たす可能性が考えられた。

本研究において、高血圧性腎不全動物モデルを用いた長期的運動の影響とその功罪を解析し、さらに、腎障害を増悪させない適切な運動量の設定が可能かどうかを検討することを試みた。その結果、運動負荷の程度に依存して明らかな尿蛋白排泄減少効果が認められたことより、強度のトレッドミル運動負荷によっても腎機能は悪化せず、むしろ腎機能を保護する方向に働く可能性が初めて示唆された。さらに、運動負荷群において、生命予後改善作用の存在も示唆され、長期的運動負荷による脂質代謝の改善作用、腎機能保護作用が高血圧性腎不全動物モデルの生命予後の改善にも寄与している可能性が示唆された。本研究は高血圧性腎不全動物モデルでのものであり、本研究での結果が直ちに腎不全患者にもあてはまるとはいえない。しかしながら、これまで一般的に腎不全では強度の運動が禁忌とされてきたものの、その科学的根拠が十分とはいえない現状と考え併せた場合に、本研究は、今後、腎不全と運動との関係を改めて見直すきっかけになりうるものと考えられる。

結 論

高血圧性腎不全動物モデルにおいて、運動の腎機能保護作用が示唆された。強度のトレッドミル運動負荷によっても腎機能は悪化せず、むしろ腎機能を保護する方向に働く可能性が初めて示唆された。さらに、運動負荷群において、生命予後改善作用の存在も示唆された。

文 献

1. Heath GW. Exercise training improves lipoprotein profiles in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1983 ; 105 : 889-895.
2. McMahanon M, Palmer R. Exercise and hypertension. *Med Clin North Am* 1985 ; 69 : 57-65.
3. Zinman B, Vranic M. Diabetes and exercise. *Med Clin North Am* 1985 ; 69 : 45-52.
4. Goldberg AP, Geltman EM, Gavin JR. Exercise training reduces coronary risk and effectively rehabilitates hemodialysis patients. *Nephron* 1986 ; 42 : 311-315.
5. Carney RM, McKeivitt PM, Goldberg AP. Psychological effects of exercise training in hemodialysis patients. *Nephron* 1983 ; 33 : 179-181.
6. Clyne N, Ekholm J, Jogestrand T, Lins LE, Pehrsson SK. Effects of exercise training in predialytic uremic patients. *Nephron* 1991 ; 59 : 84-89.
7. Bergamaschi CA, Boim MA, Moura LA, Picarro IC, Schor N. Effects of long-term training on the progression of chronic renal failure in rats. *Med Sci Sports Exerc* 1997 ; 29 : 169-174.
8. Heifets M, Davis TA, Tegtmeier E, Klahr S. Exercise training ameliorates progressive renal disease in rats with subtotal nephrectomy. *Kidney Int* 1987 ; 32 : 815-820.
9. Osato S, Onoyama K, Okuda S, Sanai T, Hori K, Fujishima M. Effect of swimming exercise on the progress of renal dysfunction in rat with focal glomerulosclerosis. *Nephron* 1990 ; 55 : 306-311.
10. Cornacoff JLB, Hebert LA, Sharma HM, Bay WH, Young DC. Adverse effect of exercise on immune complex-mediated glomerulonephritis. *Nephron* 1985 ; 40 : 292-296.
11. Kohzuki M, Yasujima M, Kanazawa M, Yoshida K, Liu-Ping F, Obara K, Saito T, Abe K. Antihypertensive and renal-protective effects of losartan in streptozotocin diabetic rats. *J Hypertens* 1995 ; 13 : 97-103.
12. Kohzuki M, Kanazawa M, Ping-Fu Liu, Kamimoto M, Yoshida K, Saito T, Yasujima M, Sato Y, Abe K. Kinin and angiotensin II receptor antagonists in rats with chronic renal failure : chronic effects on cardio- and renoprotection of angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens* 1995 ; 13 : 1785-1790.
13. Shepherd RE, Gollnick PD. Oxygen uptake of rats at different work intensities. *Pflugers Arch* 1976 ; 362 : 219-222.
14. Saito T, Sato H, Obara K, Kamakage K, Abe K, Furuyama T, Yoshinaga K. Progression of experimental focal glomerulosclerosis in the spontaneously hypertensive rat. *J Lab Clin Med* 1990 ; 115 : 165-173.
15. Van DB, Koudstaal J. Measuring glomerular diameters in tissue sections. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1976 ; 369 : 283-291.
16. Flaim SF, Minter WJ, Clark DP, Zelis R. Cardiovascular response to acute aquatic and treadmill exercise in the untrained rat. *J Appl Physiol* 1979 ; 46 : 302-308.
17. Geenen TF, Buttrick P, Scheuer J. Cardiovascular and hormonal responses to swimming and running in the rat. *J Appl Physiol* 1988 ; 65 : 116-123.
18. Schaible TF, Scheuer J. Effects of physical training by running or swimming on ventricular performance of rat hearts. *J Appl Physiol* 1979 ; 46 : 854-860.
19. Sturek ML, Bedford TG, Tipton CM, Newcomer L. Acute cardiovascular response of hypertensive rats to swimming and treadmill exercise. *J Appl Physiol* 1984 ; 57 : 1328-1332.
20. Tolins JP, Raj L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and progression of chronic renal failure. *Kid Int* 1990 ; 38 (Suppl 30) : 118-122.
21. Anderson S, Brenner BM. Therapeutic implications of converting enzyme inhibitors in renal disease. *Am J Kid Dis* 1987 ; 10(Suppl 1) : 81-87.
22. Kohzuki M, Yasujima M, Kanazawa M, Yoshida K, Obara K, Saito T, Abe K. Angiotensin converting enzyme inhibitors and progression of chronic renal failure in rats with reduced renal mass. In : MacGregor CA, Sever PS(eds). *Inhibition of the Renin-Angiotensin System : Recent advances*. Macclesfield, Cheshire : Gardiner-Caldwell Communications 1993 ; 13 : 63-67.
23. Rett K, Wicklmayr M, Dietze GJ. Metabolic effects of kinins : historical and recent developments. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990 ; 15(Suppl 6) : S57-S59.
24. Mombouli JV, Nakashima M, Hamra M, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent relaxation and hyperpolarization evoked by bradykinin in canine coronary arteries : enhancement by exercise-training. *British J Pharmacol* 1996 ; 117 : 413-418.
25. Wang J, Wolin MS, Hintze TH. Chronic exercise enhances endothelium-mediated dilation of epicardial coronary artery in conscious dogs. *Circ Res* 1993 ; 73 : 829-838.
26. Kon V, Fogo A, Ichikawa I. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin I converting enzyme. *Kid Int* 1993 ; 44 : 545-550.
27. Paynter DE, Tipton CM, Tchong TK. Response of immunosympathectomized rats to training. *J Appl physiol* 1977 ; 42 : 935-940.
28. Tipton CM, Matthes RD, Bedford TG. Influence of training on blood pressure changes during lower body negative pressure in rats. *Med Sci Sports Exercise* 1982 ; 14 : 81-90.
29. Nathan MA, Reis DJ. Chronic labile hypertension produced by lesions of the nucleus tractus solitarius in the cat. *Circ Res* 1977 ; 40 : 72-81.
30. Kasiske BL, O'Donnell P, Cleary MP, Keane WF. Pharmacological treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in 5/6 nephrectomy model of chronic renal failure. *Circ Res* 1988 ; 62 : 367-374.