

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19872

研究課題名（和文）サルコペニア合併血液透析患者に対する透析リハビリテーションの探索的研究

研究課題名（英文）Exploratory study of rehabilitation during dialysis for hemodialysis patients with sarcopenia

研究代表者

小山 雅之（Koyama, Masayuki）

札幌医科大学・医学部・助教

研究者番号：10822736

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：超高齢化社会を迎えたわが国において、加齢に伴う筋力低下（サルコペニア）とそれに対する治療介入が注目されている。透析領域は高齢化が進み、透析中の長時間に及ぶ「安静・臥床」、さらに「低栄養」が筋力低下に関連することが窺われるが、詳細な検討は行われていない。研究実施者は、これまで単施設のコホートで、サルコペニアを有する血液透析患者に対し、透析中に行うリハビリテーションや栄養療法の効果を検討し、両者の併用が有効であることを報告してきた。本研究では、一群の介入研究を多施設に展開し、実現可能性や一般化可能性を明らかにすることを主目的とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は「不動」を解消することに主眼を置き、誰もが受けられる簡便な方法で効果を検証した。さらに透析室を闊達な空間へリノベートするために、栄養療法を組み込んだパッケージ型の「透析リハ」を提唱する。CKD患者に対する腎リハから引き続き、切れ目ないリハビリテーションを展開することができれば、CKD進展の予防と透析導入の減少効果（腎リハ効果）に、透析導入後のADL低下の予防効果（透析リハ効果）が加わることで、健康寿命の延伸、医療費削減といった名目で世の中に大いなる波及効果が期待できる。

研究成果の概要（英文）：In Japan, where the population is aging rapidly, age-related muscle weakness (sarcopenia) and therapeutic intervention against it are attracting attention. The aging population in the field of dialysis, prolonged "bed rest" and "low nutrition" during dialysis are thought to be associated with muscle weakness, but detailed studies have not been conducted. The investigators have previously studied the effects of rehabilitation and nutritional therapy during dialysis on hemodialysis patients with sarcopenia in a single-center cohort, and reported that the combination of both was effective. The main objective of this study was to expand a single group of intervention studies to a multicenter setting to determine feasibility and generalizability.

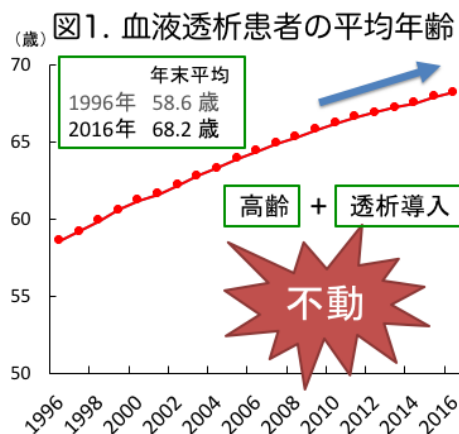
研究分野：循環器疫学、肺高血圧、透析領域、性差医療

キーワード：サルコペニア リハビリテーション 血液透析

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を迎えた我が国では、高齢者の筋力低下と付随する転倒・骨折によるADLの低下が社会問題となっている。加齢に伴う筋力低下は「サルコペニア」と呼ばれ、近年老年医学のみならず、代謝・内分泌、心疾患や慢性腎臓病（CKD）といった各領域において注目されている。

透析領域でも高齢化は進行し、特に血液透析導入時の年齢は年々上昇している（右図：日本透析医学会わが国の慢性透析療法の現況 2016年版・改）。1996年末時点の平均年齢：58.6歳から、2016年末は68.3歳とこの20年のあいだで約10歳の上昇を認めた。粗死亡率は大きな変動なく推移していることから、今後もこの傾向は続いていくと考えられている。このように、わが国では高齢化した血液透析患者が週2~3回、4時間前後の透析治療を受けていることになるが、ほとんどの施設では個々人に設定された透析時間を「安静・臥床下」で過ごすことになる。



2009年の *NEJM* 誌に掲載された横断研究によると、末期腎不全患者は一般住民より身体機能が低く (Kurella Tamura M, et al. *N Engl J Med.* 2009)、さらに血液透析患者に限定すると、健常人や透析導入前のCKD患者よりも、運動耐容能は低く、筋力低下も著しい (McIntyre CW, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2006)。アジア人の50歳以上の高齢血液透析患者95例を対象とした検討では、30%強にサルコペニア合併を認めた (Kim JK, et al. *Clin Nutr.* 2014) が、血液透析患者のサルコペニア合併の実態と治療介入について詳細な検討は行われていない。さらに、透析患者特有の問題として、Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis syndrome: MIA 症候群の合併が挙げられる。これら「低アルブミン血症」、「慢性炎症」、「動脈硬化の進展」といった事象は、透析の有無に関わらず、種々の集団での予後不良因子としても知られる。サルコペニアやMIA症候群は高齢者が主体となった我が国の透析医療の積年の課題といえる。

2. 研究の目的

以上の背景から、我が国の血液透析患者を形容することばとして「高齢化」、「不動」、「低栄養」の3つが挙げられ、これらは筋力低下に多大な影響を及ぼしている。これまで透析患者に対し、「不動」と「低栄養」に対する相補的な介入は試みられていない。そこで研究代表者は、単施設での先行研究を行い、サルコペニア合併血液透析患者に透析中に施行するリハビリテーション（透析リハ）と栄養療法の併用を行い、13例中5例でサルコペニアの改善効果を認めた。先行研究が単施設のみであったことから、多施設で同様の介入が可能であることを検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) サルコペニアを合併する血液透析患者の有病率の検討

札幌医科大学附属病院での倫理委員会での審査を受けた後、多施設の血液透析患者を対象とする。同意の得られたすべての症例を対象とし、Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) の診断基準に基づき、サルコペニアの有病率を算出する。

(2) サンプルサイズ的设计

介入群の改善割合を先行研究の結果から 38%と設定した（注 1）。本研究における介入を実施する際の人的、時間的コストを考慮して、改善割合の閾値を 15%と設定する。34 例中 13 例の改善が認められれば、先行研究と同様の 38%の改善となる。この際の 95%信頼区間は 22-54%である。一般に単施設に比べて多施設の有効性は低くなることが予想され、34 例中 11 例の改善で 95%信頼区間の下限は 15%を超える。34 例中 5 例以下の改善にとどまれば、点推定値で 14.7%以下の改善となり、今後この介入は積極的には勧められないと判断する。

注 1） 研究代表者が行った単施設での先行研究では、13 名中 5 名でサルコペニアの改善を認めている。

(3) プロトコールの実際

維持血液透析患者の集団でベースラインのサルコペニア有無を評価後、サルコペニア例に対し、透析リハ+栄養療法の併用療法を導入し、3 ヶ月後、6 ヶ月後の各パラメータを評価する。栄養療法はロイシン高配合食品（アミノケアゼリーロイシン 40、以下 ロイシン 40）1 袋/日 の経口摂取とする。抑うつスコアは QIDS-J（Quick Inventory of Depressive Symptomatology）を用いる。透析リハの実際は次項で示す。

(4) 透析リハビリテーションの実際

透析リハは透析開始 30 分後から開始し、終了 1 時間前に終了とする。下肢ストレッチ後、筋力トレーニング（下肢伸展挙上運動・外転・セラバンドを用いた運動）、および臥位での電動アシスト付きエルゴメーター（エスカルゴ PBE 100）を用いた運動療法を行う。運動強度は Borg スケール 11~13 程度の強度とし、患者一人あたり 1 単位（20 分）を目安とする。血行動態が不安定であり、医師が不相当と認めた場合、患者が体調の不良を申し出た場合は中止する。

(5). 主要評価項目、副次評価項目

主要評価項目： 研究対象におけるサルコペニア改善の有無

副次評価項目： 各種血液データの変化（高感度 CRP、糖・脂質代謝異常を含む）、体成分分析装置（In Body 社製）の生体電気インピーダンス法による下肢筋量、上肢筋量、骨格筋指数（四肢筋量(kg)/身長（m）の 2 乗）、上腕周囲長・皮下脂肪厚、上腕筋面積、MIS（Malnutrition Inflammation Score）、GNRI（Geriatric Nutritional Risk Index）の変化、および QIDS-J（Quick Inventory of Depressive Symptomatology）。

4. 研究成果

研究初年度後半から、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックの影響で、研究実施が困難となった。各透析医療施設においてクラスターの発生が懸念される状況から、本研究の核となるリハビリテーションの実施が極めて困難とあり、研究計画で考えていた症例数の積み上げは不能となった。初年度は研究計画の立案と係る資材の準備後、3 施設と協議を行うも、COVID-19 感染拡大前に倫理委員会等の準備が可能であった 1 施設の協力を得て、計 3 例の登録はできた。2 年目、3 年目は実施に至る前に次の波が到来するということを繰り返し、施設協力が得られず、症例の積み上げが不能となった。

(1) サルコペニアを合併する血液透析患者の有病率の検討

Table 1 に示すようにベースラインにて血液透析患者 16 名（年齢 71.5 歳 [Q1 64.8, Q3 78.0]、女性 50%）中 4 名に AWGS 基準に基づくサルコペニアを認めた。

(2) 主要評価項目の検討

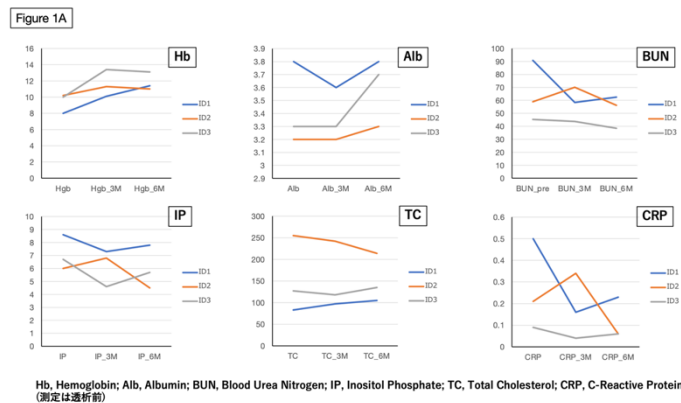
16 名中 3 名について同意が得られ、本研究の示す「透析リハ（栄養療法＋運動療法）」を施行した。主要評価項目であるサルコペニアの改善は得られなかったが、サンプルサイズの問題が大きいと考える。

| Characteristics | Total (n = 16) | Non-social frailty (n = 12) | Social frailty (n = 4) | P value |
|--------------------------------------|------------------|-----------------------------|------------------------|---------|
| Age (years) | 71.5 (64.8–78.0) | 70.5 (64.8–73.5) | 76.0 (69.5–78.3) | 0.43 |
| Female sex (%) | 8 (50.0) | 6 (50.0) | 2 (50.0) | 1.0 |
| Height (cm) | 159.6 ± 10.4 | 161.2 ± 8.6 | 154.6 ± 14.9 | 0.28 |
| Body weight (kg) | 51.4 ± 12.2 | 52.1 ± 12.7 | 49.2 ± 12.1 | 0.69 |
| Body mass index (kg/m ²) | 19.5 (18.5–20.7) | 19.1 (17.8–20.7) | 20.3 (20.0–20.7) | 0.47 |
| Dialysis vintage (months) | 83.1 ± 60.4 | 68.4 ± 49.0 | 127.3 ± 77.3 | 0.092 |
| Charlson comorbidity index | 5.0 (4–6.3) | 5.0 (4.8–6.3) | 4.0 (4.0–4.8) | 0.23 |
| Number of medications | 6.3 ± 3.0 | 6.2 ± 3.4 | 6.8 ± 1.5 | 0.75 |
| Gait speed (m/sec) | 1.04 ± 0.30 | 1.15 ± 0.26 | 0.70 ± 0.12 | 0.005 |
| SPPB | 12.0 (10.0–12.0) | 12.0 (12.0–12.0) | 10.0 (9.5–10.3) | 0.008 |
| Grip strength (kg) | 25.1 ± 7.7 | 25.8 ± 6.9 | 22.9 ± 10.6 | 0.53 |
| ASMI (kg/m ²) | 6.4 ± 0.9 | 6.6 ± 0.9 | 6.1 ± 1.1 | 0.46 |
| Hemoglobin (g/dL) | 11.3 (11.1–11.7) | 11.3 (11.3–11.7) | 10.7 (10.0–11.2) | 0.11 |
| Albumin (g/dL) | 3.65 ± 0.26 | 3.67 ± 0.21 | 3.58 ± 0.39 | 0.52 |
| Blood urea nitrogen (mg/dL) | 52.2 ± 12.9 | 54.5 ± 13.3 | 45.2 ± 9.8 | 0.22 |
| Creatinine (mg/dL) | 8.65 ± 2.22 | 8.58 ± 2.33 | 8.86 ± 2.16 | 0.84 |
| Phosphate (mg/dL) | 5.1 ± 1.4 | 5.0 ± 1.2 | 5.5 ± 2.0 | 0.53 |
| Total cholesterol (mg/dL) | 196.7 ± 41.3 | 196.6 ± 48.2 | 197.0 ± 5.0 | 0.99 |
| C-reactive protein (mg/dL) | 0.07 (0.04–0.11) | 0.07 (0.05–0.09) | 0.10 (0.04–0.30) | 0.54 |

All measurements are represented as number (%), mean ± standard deviation, or median (interquartile range). SPPB short physical performance battery, ASMI appendicular skeletal muscle mass

(3) 副次評価項目の検討

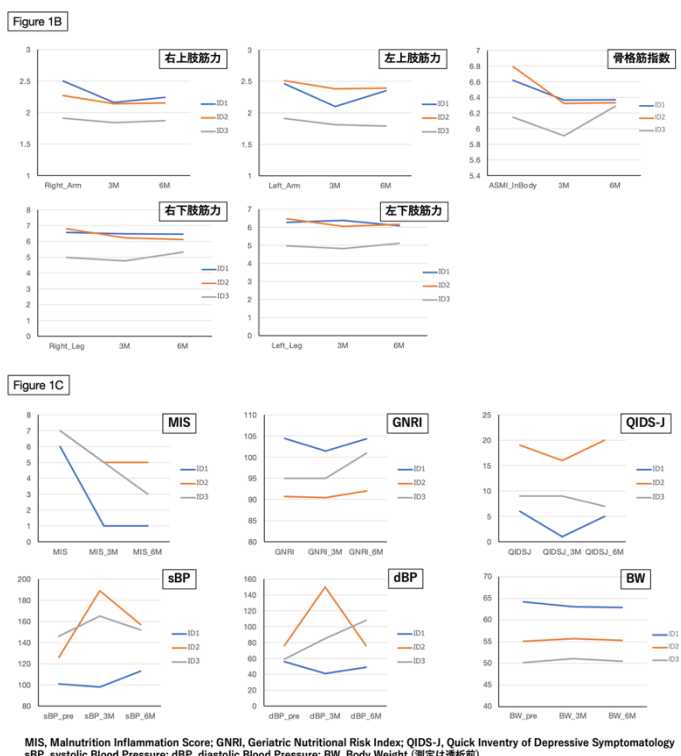
16 名中 3 名について前項の副次評価項目の経時的変化を示す (Figure 1A-1C)。サンプルサイズが少ないため、評価は難しいが、少なくとも有意な増減は示さなかった。



(4) その他の検討

残る 13 名については、3ヶ月間の運動療法のみ継続した。Table2 に3ヶ月間の運動療法の効果を示す。3ヶ月間の運動療法にて歩行速度の有意な改善を認め、これはサルコペニアの有無によらなかった。

尚、このサブ解析については研究協力機関の医師らにより論文文化を行っていただき、COVID-19 下の透析室における短期的な運動療法の効果を示す貴重な報告となったことを追記する (Koki Abe, et al. *Ren Replace Ther.* 2020; 6(1): 36)。

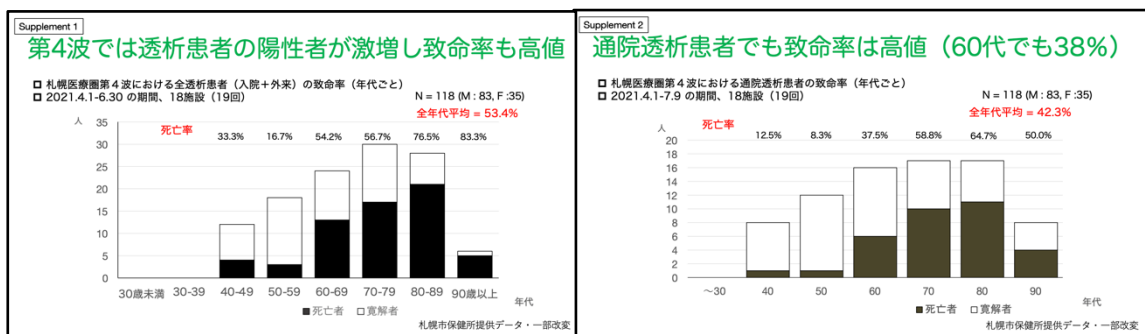


MIS, Malnutrition Inflammation Score; GNRI, Geriatric Nutritional Risk Index; QIDS-J, Quick Inventory of Depressive Symptomatology; sBP, systolic Blood Pressure; dBP, diastolic Blood Pressure; BW, Body Weight (測定は透析前)

| | Baseline | 3 months | P value |
|---|------------------|------------------|---------|
| Table 2 Changes in physical function, muscle strength, muscle mass, laboratory data, and social frailty | | | |
| Total (n = 16) | | | |
| Gait speed (m/sec) | 1.04 ± 0.30 | 1.16 ± 0.29 | 0.003 |
| SPPB | 12.0 (10.0–12.0) | 12.0 (12.0–12.0) | 0.17 |
| Grip strength (kg) | 25.1 ± 7.7 | 24.5 ± 7.4 | 0.39 |
| ASMI (kg/m ²) | 6.4 ± 0.9 | 6.4 ± 1.0 | 0.64 |
| Albumin (g/dL) | 3.65 ± 0.26 | 3.65 ± 0.22 | 1 |
| C-reactive protein (mg/dL) | 0.07 (0.04–0.11) | 0.08 (0.05–0.12) | 0.208 |
| The number of socially frail responses | 1.0 (1.0–1.3) | 1.0 (1.0–3.0) | 0.071 |
| non-social frailty (n = 12) | | | |
| Gait speed (m/sec) | 1.15 ± 0.26 | 1.24 ± 0.27 | 0.028 |
| Social frailty (n = 4) | | | |
| Gait speed (m/sec) | 0.70 ± 0.12 | 0.91 ± 0.20 | 0.0497 |
| All measurements are represented as mean ± standard deviation or median (interquartile range). SPPB short physical performance battery, ASMI appendicular skeletal muscle mass | | | |

(5) 今後の課題

期せずして COVID-19 感染拡大下の透析医療機関でのセッティングとなり、研究協力を得ることに困難を極めた。特に、札幌市では COVID-19 第4波と呼ばれる 2021 年 4 月 1 日～6 月 30 日の期間において計 18 施設（複数回 1 施設あり）の透析施設で陽性者が発生し、外来通院患者に入院患者も含めると、53.4% の致命率であった（研究代表者と札幌市保健所の調査による。Supplement 1）。通院透析患者に限定したとしても、42.3% の致命率となり、この期間の凄惨な透析医療機関の実態から研究協力に向かう機運が萎んだと言わざるを得ない（Supplement 2）。しかしながら、症例数は少なく、仮説検証はサンプルサイズの問題から不十分であったが、別施設の協力にて実現可能性については検証した。今後はウィズコロナでの透析患者や医療者側のリハビリテーションへの hesitate が少なった折を見計らい、不足した分の研究を再開し、本研究の主目的である一般化可能性を判断したい。別途、資金が獲得できれば、関連するバイオマーカー研究についても検証を試みることにする。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

| | |
|---|-------------------|
| 1. 著者名 Abe Koki, Shimamura Yoshinosuke, Maeda Takuto, Kato Yoshikazu, Yoshimura Yasuyoshi, Tanaka Tomomi, Takizawa Hideki | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Intradialytic exercise in the treatment of social frailty: a single-center prospective study?preliminary results during the unexpected COVID-19 pandemic | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Renal Replacement Therapy | 6. 最初と最後の頁 1-7 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s41100-020-00285-w | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計0件

〔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 |
|-------|---------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 安部 功記 (Abe Koki) | 手稲溪仁会病院・腎臓内科・医長 | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |