

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26560271

研究課題名(和文)腎臓リハビリテーション物理療法による腎臓機能障害の進行・透析導入防止効果の確立

研究課題名(英文)To provide a renal rehabilitation program having an excellent treating or preventing effect on the physical function.

研究代表者

上月 正博(Kohzuki, Masahiro)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：70234698

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文):わが国の身体障害者に占める内部障害者の増加が著しく、なかでも腎臓機能障害者は内部障害者の中で第2位の患者数を示している。腎透析患者の2012年の新規導入透析患者数は38,165名で、透析人口は30万人を突破し、国民400人に1人の割合にまで高まった。しかもその予備群のCKD患者数は推計1,330万人に達している。本研究の目的は、末期保存期CKD患者に対する微弱電気刺激による廃用防止、筋力維持・改善、腎保護作用に基づく身体機能に与える影響をCKD原因疾患別に検討した。その結果、どの疾患にも有効であったが糖尿病性腎症と慢性糸球体腎炎の患者では、異なる影響があることが示唆された。

研究成果の概要(英文):Chronic kidney disease (CKD) is one of the top 10 causes of death and patients show reduced physical function and greater risk of arteriosclerosis because of hypertension, metabolic disturbances, and vascular calcification. CKD is often caused by diabetes mellitus (DM) and hypertension (HTN). Both DM and HTN are treatable and preventable and, yet, the population of individuals diagnosed with these two diseases is increasing. Millions of dollars are spent every year providing dialysis treatments for patients with CKD. This money only accounts for dialysis and does not include the millions spent on complications such as infections, medications, tests and procedures. Health promotion and early detection is a key factor in reducing the risk for and incidence of DM and HTN, thus reducing the incidence of CKD. In this study, the safety and efficacy of training and electrical stimulation during hemodialysis were confirmed without sudden drop of blood pressure or any other side effects.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：腎臓リハビリテーション 慢性腎不全 糖尿病 慢性糸球体腎炎 物理療法 運動療法 進行防止 有酸素運動

## 1. 研究開始当初の背景

腎臓リハビリテーション(腎臓リハ)は、腎疾患や透析医療に基づく身体的・精神的影響を軽減させ、症状を調整し、生命予後を改善し、心理社会的ならびに職業的な状況を改善することを目的として、運動療法、食事療法と水分管理、薬物療法、教育、精神・心理的サポートなどを行う、長期にわたる包括的なプログラムである(Kohzuki et al. Hemodialysis, Intech, 2013)。腎臓リハの中核である運動療法は、透析患者の運動耐容能改善、低栄養・炎症・動脈硬化複合症候群改善、QOL 改善などをもたらす。最近では、透析には至らない保存期 CKD 患者においても、適度な運動が運動耐容能や QOL の向上、糖・脂質代謝の改善などのメリットもたらすという報告がある。申請者は、これまで、種々の腎障害動物モデルを用いて、CKD 腎障害の進展機序の解明、運動や各種薬剤による腎障害進展抑制効果、その作用機序に関する研究を行ってきた。例えば、5/6 腎摘除 高血圧 CKD ラットにおいて 4 週間のトレッドミル運動が腎保護効果を有することを世界で初めて明らかにした(J Hypertens 2001;19:1877-1882)。また、5/6 腎摘除 CKD ラットにおいて、運動が腎組織改善効果、運動耐容能および持久力改善効果を有すること(Am J Hypertens 2006;19:80-86)、腎保護作用の機序の1つとして、運動により腎 eNOS と nNOS 発現が増加することを明らかにした(Clin Exp Pharma Physiol 2013;40:74-82)。このように、保存期 CKD 動物モデルで運動により透析導入防止・運動耐容能向上が認められることから、保存期 CKD 患者での検証が待たれる。しかし、末期保存期 CKD 患者では運動耐容能の低下、運動時の血圧上昇、潜在的な心不全やアシドーシスによる易疲労性が認められ、一般的な運動療法は行いにくい。一方、申請者は NYHA III-IV 度の重症心不全患者に対する骨格筋電気刺激療法介入の有効性に関して明らかにし(Circ J 2006; 70: 75-82, Int Heart J 2006; 47: 441-453)、欧州では重症心不全のリハとしてガイドラインに組み入れられた。申請者はラット虚血骨格筋に対する微弱電気刺激を加え、虚血肢への電気刺激が血管新生・血流量増加のみならず臓器保護の面でも効果的であることを証明した(Clin Exp Pharmacol Physiol 2006; 33: 623-627 他)。しかし、保存期 CKD 患者や動物モデルに対する電気刺激の研究はこれまで全く行われていなかった。

## 2. 研究の目的

わが国の身体障害者に占める内部障害者の増加が著しく、なかでも腎臓機能障害者は内部障害者の中で第2位の患者数を示している。腎臓機能障害者の代表格は CKD 透析患者であるが、2012 年の新規導入透析患者数は 38,165 名、透析人口は 30 万人を突破し、国民 400 人に 1 人の割合にまで高まった。

しかもその予備群の CKD 患者数は推計 1,330 万人に達している。本研究の目的は、透析導入間近の末期保存期 CKD 患者に対する微弱電気刺激による廃用防止、筋力維持・改善、腎保護作用に基づく透析導入防止効果の確立を目指し、新たな物理療法リハビリテーション(リハ)プログラムを創出することである。

## 3. 研究の方法

(1)本研究について説明し、文書で同意が得られた維持 HD 患者 2 名(度房室ブロックによりペースメーカー埋め込み術後の症例 A、慢性気管支喘息および慢性心不全を合併する症例 B)に対し、週 2 回、透析中にポータブル電気刺激装置(Cefer 社製 RehabX2)を使用し、1 回あたり 60 分、週 2 回、12 週間の下肢電気刺激を行った。刺激部位は両側大腿四頭筋および下腿三頭筋、刺激強度は各人の疼痛閾値以下とした。本試験介入前(0 週)と介入後(12 週)のそれぞれの電気刺激前後で、副交感神経の指標として HF、交感神経活動の指標として LF/HF、酸化ストレス消去活性の指標として RO 消去活性を測定し、その結果を比較検討した。

(2)対象症例は介護保険法で要介護の認定を既に受けている某病院入院患者で、本人・家族の了解が得られた方 16 名とした。対象者に同意を得た後、対象者を 8 名ずつ(腹直筋と第 12 肋骨下縁直下刺激を合わせた腹筋群と、大腿四頭筋および下腿三頭筋の下肢筋群に電気刺激を行った群(以下下肢筋・腹筋併用電気刺激療法群)とコントロール群)の 2 群に分けた。両群に対してまず、ベースラインとしての筋力(上肢、下肢、腹筋)、起居動作、ADL(FIM)の評価を行った。下肢筋・腹筋併用電気刺激療法群にのみ下肢・腹筋への電気刺激を 1 日 1 時間、週 5 回、2 週間実施した後、再度両群に対して筋力、起居動作(起き上がり時間、立ち上がり時間、立位保持時間)、FIM 評価を行いその結果を比較検討した。

(3)本研究について説明し、文書で同意が得られた対象症例 6 名は、平均  $80.3 \pm 6.7$  才の糖尿病性腎症(以下 DM)の CKD 患者 3 名(stage5)と平均  $66.7 \pm 5.7$  才の慢性糸球体腎症(以下 IgA)CKD 患者(stage5) 3 名に 1 日 1 時間、週 2 日、12 週間継続して下肢電気刺激を行ない、介入前後で身体機能検査および各種生化学検査を実施した。

(4)本研究について説明し、文書で同意が得られた CKD 患者(stage2)の IgA が原疾患である 23 才男性に対し、4 週間下肢電気刺激を実施した。

## 4. 研究成果

### (1)の結果

0 週時電気刺激時前と比較して 0 週時電気刺激後では症例 A では HF は極めて上昇し、

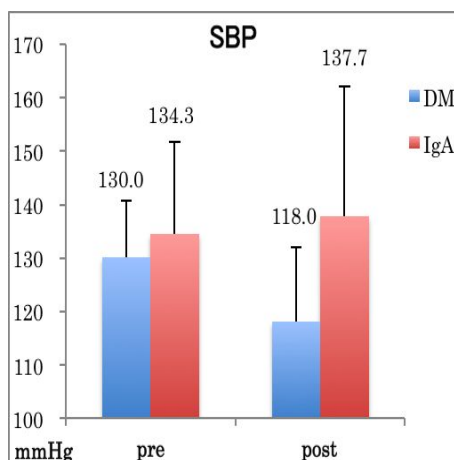
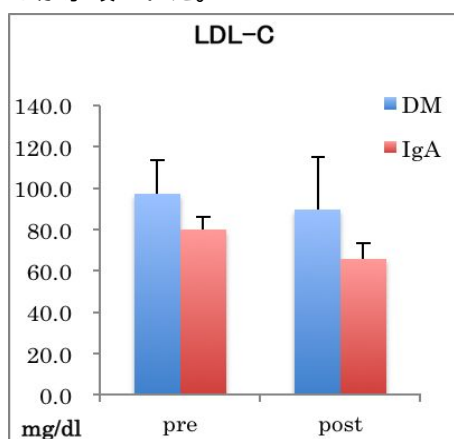
LF/HF も上昇した。症例 B では HF は上昇し、LF/HF は低下した。0 週時電気刺激前と比較して 12 週時電気刺激前では症例 A,B とも HF は上昇、LF/HF は低下した。酸化ストレス消去活性もそれに伴い改善していた。慢性心不全患者、呼吸不全患者に対する HD 中の下肢電気刺激には、即時的には副交感神経活動亢進効果が、長期的には副交感神経機能亢進効果と交感神経活動抑制効果および酸化ストレス消去活性効果があることが示唆された

### (2)の結果

電気刺激開始前と比較して、電気刺激 2 週後に下肢筋力、腹筋筋力、立ち上がり時間、起き上がり時間、立位保持時間、最大歩行速度、FIM 得点が有意に改善した。また 8 週後でも同様の項目で有意に変化があったが呼吸筋力の変化は一部の症例にのみみられた。よって、リハビリテーションが期間満了となった患者に対する下肢筋・腹筋併用電気刺激療法は、筋力向上、起居動作改善、ADL 向上効果を有することが示唆された。また下肢筋・腹筋併用電気刺激療法は、これまで報告のあった下肢あるいは腹筋単独電気刺激に比べて短時間で起居動作改善、ADL 向上の効果がみられた。

### (3)の結果

DM、IgA ともに透析効率、LDL-C、SBP は改善し酸化ストレス消去活性もそれに伴い改善したが、原疾患によって作用機序が異なることが示唆された。



### (4)の結果

クレアチンクリアランスを始めとする生化学検査値に変化は認められなかったが、運動耐容能と下肢筋力は改善した。

以上から、電気刺激が腎機能障害を進行させることなく、安全に身体機能を改善させることが示唆された。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計6件)

1. Ito D, Cao P, Kakihana T, Sato E, Suda C, Muroya Y, Ogawa Y, Hu G, Ishii T, Ito O, Kohzuki M, Kiyomoto H. Chronic Running Exercise Alleviates Early Progression of Nephropathy with Upregulation of Nitric Oxide Synthases and Suppression of Glycation in Zucker Diabetic Rats. PLoS One 10: e0138037, 2015(査読有) DOI:10.1371/journal.pone.0138037. eCollection 2015.
2. Rong R, Ito O, Mori N, Muroya Y, Tamura Y, Mori T, Ito S, Takahashi K, Totsune K, Kohzuki M. Expression of (pro)renin receptor and its upregulation by high salt intake in the rat nephron. Peptide 63: 156-162, 2015(査読有) DOI: 10.1016/j.peptides.2014.12.007. Epub 2014 Dec 31.
3. Kohzuki M. Classification of the physical disabilities and actual conditions of visceral impairment in Japan. Asian Journal of Human Services 6: 125-137, 2014 (査読有)
4. Kohzuki M. Paradigm shift in rehabilitation in the era of multimorbidity and multiple disabilities (MMD). Phys Med Rehabil Int 1: 1-4, 2014(査読有)
5. Nohara R, Goto Y, Hasegawa E, Ishihara S, Itoh H, Kimura Y, Maehara K, Makita S, Matsuo H, Momomura S, Musha H, Nagayama M, Nakatani T, Takura T, Ueshima K, Watanabe K, Yamada S., Yamashina A, Ikegame T, Kohzuki M, Nakane E, Origuchi H, Sato S, Takahashi T, Tanaka N, Yoshida T, Doba N, Izumi T, Kambara H, Saito M, Tei C; Guidelines for rehabilitation in patients with cardiovascular disease (JCS2012)-Digest version-. Circ J

78:2022-2014, 2014(査読有)

6. Miura M, Tanaka N, Nagasaka M, Iguchi M, Ito O, Kohzuki M. Effects of electrical stimulation of the abdomen in inactive elderly patients with chronic indwelling urinary catheters. NTUT Education of Disabilities 12: 11-13, 2014(査読有)

[学会発表](計 13 件)

1. Sakuyama A, Ito O, Sakata Y, Hu G, Suda C, Kohzuki M. Effects of exercise training on renin-angiotensin system in the kidney of Dahl salt-sensitive rats. American Heart Association High Blood Pressure Research 2015 Scientific Sessions (Washington DC, USA) 2015.9.9-12
2. 10. 上月正博. 腎機能障害への運動療法・リハビリテーションの効果について. 第 34 回日本臨床運動療法学会, 2015.9.5-6 東北大学医学部良陵会館(仙台市・宮城県) (シンポジウム)
3. 三浦美佐, 長坂 誠, 平山 暁, 大和田滋, 伊藤 修, 上月正博. 重複障害者への血液透析中の下肢電気刺激が心臓自律神経機能に与える即時効果並びに長期効果の検討. 第 34 回日本臨床運動療法学会, 2015.9.5-6 東北大学医学部良陵会館(仙台市・宮城県)
4. 三浦美佐, 平山 暁, 大和田滋, 永瀬宗重, 平山 陽, 伊藤 修, 上月正博. 血液透析中の運動療法または下肢電気刺激が身体に与える影響の検討:多施設共同治験. 第 34 回日本臨床運動療法学会, 2015.9.5-6 東北大学医学部良陵会館(仙台市・宮城県)
5. 阿部勝彦, 長坂 誠, 三浦美佐, 上月正博. 下肢筋・腹筋併用電気刺激療法が生活動作に与える影響. 第 34 回日本臨床運動療法学会, 2015.9.5-6 東北大学医学部良陵会館(仙台市・宮城県)

6. Kohzuki M. Chronic kidney disease - a new target of cardiac rehabilitation. 9th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (Berlin, Germany) 2015.6.19-23

7. Miura M. Effects of Aerobic Training and Electrical Stimulation to Skeletal Muscles during Hemodialysis for Patients with End-Stage Renal Disease.

9th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (Berlin, Germany) 2015.6.19-23

8. Miura M. Effects of Ergometer Exercise in an Upright or Supine Position on Autonomic Nervous Activity in Patients with Parkinson's disease. 9th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (Berlin, Germany) 2015.6.19-23
9. Jia T, Sakata Y, Miura M, Ito O, Kohzuki M. Music attenuated a decrease in parasympathetic nervous system activity after Exercise. 9th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (Berlin, Germany) 2015.6.19-23
10. 伊藤 修, 坂田佳子, 森 信芳, 上月正博. Dahl 食塩感受性高血圧ラットの腎レニン・アンジオテンシン系への長期的運動の影響. 第 52 回日本リハビリテーション医学会, 2015.5.28-30, 朱鷺メッセ(新潟市・新潟県)

11. 上月正博. 日本腎臓リハビリテーション学会における普及活動. 第 5 回日本腎臓リハビリテーション学会, 2015.3.21-22, 都市センターホテル(東京都), (シンポジウム)
12. 伊藤 修, 上月正博. 腎障害モデルラットへの長期的運動の効果. 第 4 回日本腎臓リハビリテーション学会, 2015.3.21-22, 都市センターホテル(東京都), (シンポジウム)

[図書](計 14 件)

1. 上月正博, 伊藤 修. 心臓リハビリテーション. 東北大学医学部 4 年次循環器ブロック講義テキスト. 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学: 363-376, 2015

2. 上月正博. 重複障害の定義. 重複障害のリハビリテーション (上月正博編集). 三輪書店: 2-25, 2015

3. 上月正博. 重複障害リハビリテーションの定義とエビデンス. 重複障害のリハビリテーション (上月正博編集). 三輪書店: 26-42, 2015

4. 上月正博. チームアプローチ(チーム医療)と重複障害. 重複障害のリハビリテーション (上月正博編集). 三輪書店: 43-49, 2015

5. 上月正博. 重複障害のリハビリテーション診療の手順. 重複障害のリハビリテーション (上月正博編集). 三輪書店: 182-190, 2015

6. 上月正博. 腎臓疾患のリハビリテーション. 重複障害のリハビリテーション (上月正博編集). 三輪書店: 289-302, 2015

7. 上月正博. 生活習慣病のリハビリテーション. 重複障害のリハビリテーション (上月正博編集). 三輪書店: 326-349, 2015

8. 上月正博. 視覚障害を有する心臓リハビリ患者の運動処方. 重複障害のリハビリテーション (上月正博編集). 三輪書店: 384-392, 2015

9. 上月正博. 肝肺症候群へのリハビリテーション. 重複障害のリハビリテーション (上月正博編集). 三輪書店: 469-474, 2015

10. 伊藤 修. 腎臓リハビリテーション. 病態別実践リハビリテーション医学研修会 (内部障害) テキスト (日本リハビリテーション医学会編) 36-60, 2015

11. 伊藤 修. 心臓・血管と脳・神経・脊髄. 重複障害のリハビリテーション (上月正博編集). 三輪書店: 69-77, 2015

12. 伊藤 修. 心臓・血管疾患のリハビリテーション. 重複障害のリハビリテーション (上月正博編集). 三輪書店: 265-280, 2015

13. 伊藤 修, 上月正博, 小川佳子, 鈴木文歌, 吉田俊子. イラストでわかる 患者さんのための心臓リハビリ入門 第3版 (上月正博, 伊藤 修編集). 中外医学社: 1-122, 2012

14. 森 信芳. 呼吸器と脳・神経. 重複障害のリハビリテーション (上月正博編集). 三輪書店: 98-112, 2015

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ:

<http://www.naibu.med.tohoku.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上月 正博 (Kohzuki Masahiro)  
東北大学・医学系研究科・教授  
研究者番号: 70234698

(2) 研究分担者

伊藤 修 (Ito Osamu)  
東北大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号: 00361072

三浦 美佐 (Miura Misa)  
筑波技術大学・保健科学部・准教授  
研究者番号: 30612014

森 信芳 (Mori Nobuyoshi)  
東北大学・医学系研究科・助教  
研究者番号: 50463790

長坂 誠 (Makoto Nagasaka)  
東北大学・医学系研究科・非常勤講師  
研究者番号: 70375062

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: