

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：12103

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01702

研究課題名(和文)高齢慢性腎不全患者への透析中の運動による廃用予防の研究

研究課題名(英文)Effects of a renal rehabilitation exercise program in elderly patients with chronic renal failure

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：3箇所の透析センターの対象者71名をコントロール群39名，電動アシスト自転車運動(以下EA)群10名，負荷量可変式運動(ER)群22名の3群に分け実施した．EA群では，透析中に電動アシスト自転車を用いた下肢運動を，週2回，透析前半の1時間以内実施し，12週間継続した．介入前後で対照群に変化は認められず，EA群では下肢筋力に低下，ER群では皮下脂肪厚減少，LDL-C減少，炎症指数改善，上腕筋断面積増加，運動耐容能増加，バランス改善が認められた．その他のパラメータは，変化は認められなかった．よって，EAも ERも高齢CKD患者の透析中の運動は有効だが，それぞれ異なる作用があると示唆された．

研究成果の概要(英文)：We carried it out in multi centers and the total of 71 subjects divided it into control group(n=39), electric assist bicycle exercise (EA;n=10) group three groups of load quantity variability type exercise (ER;n=22) groups. In the EA group, We carried out lower limbs exercise using the electric assist bicycle during dialysis for less than one hour at 4-hour dialysis time of twice a week of dialysis and continued it for 12 weeks. the change was not accepted in approximately intervention by the control group and fell to lower limbs muscular strength in the EA group, and skinfold thickness decreased in the ER group, and the increase of the brachial muscle cross section, exercise tolerance increase, balance improvement were recognized. No other parameters did not changed. However, EA and the ER were effective for elderly with end stage renal disease, there were different effects depends on exercise methods.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：高齢者 慢性腎不全 血液透析 透析中の運動 運動様式 運動耐容能 筋力 生化学変化

1. 研究開始当初の背景

わが国の人口構成の高齢化に伴い、透析患者の増加および高齢化が進み、2020年末には60歳以上の透析患者が、全体の86%を占めると推計される(2011日本透析医学会)。この増加は、高血圧や糖尿病など腎不全に至る危険性のある疾患への罹患率の上昇、さらに、透析療法の進歩、合併症対策の進歩による延命効果に起因すると考えられる。その一方で、透析患者のADL自立度は、脳血管疾患患者より比較的保たれているとはいえ、透析患者の運動耐容能自体は心不全患者やCOPD患者の運動耐容能と同程度まで低下している(Painter P. Hemodial Int 2005; 9: 218-235)。また運動習慣のない透析患者や運動耐容能の低い透析患者の生命予後は不良であることが判明しており(Johansen KL. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1845-1854)、透析療法には至らない保存期慢性腎不全患者においても状況は同様である。従って、慢性腎不全を有しながらも合併症が少なく元気で、生きがいのある生活を送るための高齢CKD透析患者への対策が急務となっている。一方、運動はCKD患者においても、運動耐容能、QOL、糖や脂質代謝改善などのメリットをもたらす可能性が指摘されている。しかしながら、運動中には腎血流量や糸球体濾過量の減少、尿蛋白の増加などが生じ、それによって腎障害が増悪する危険性も指摘され、高齢者では特にリスクは高いとされている。また若年者や壮年者と比較して、高齢のCKD透析患者には、高度の廃用、整形外科疾患、心血管疾患さらには抑うつ、認知症等の運動療法の実施に問題となる合併症を有している者も多い。したがって、患者が運動を行う場合には、長期的にも腎機能や腎病変に対して悪影響を及ぼさないものでなければならないが、高齢CKD透析患者への運動の効果やメカニズム、至適な運動法・運動強度・運動時間などを明らかにした研究は殆どない。我々は過去の臨床研究において、心不全・呼吸不全・脳卒中・廃用症候群・閉塞性動脈硬化症患者などにより、運動機能の低下した患者に対し、リハビリテーションプログラムを実施し、その安全性と筋力増加・動作改善・運動耐容能改善について報告してきた(リハ医学 39:457-466,2002,Circ R 70: 75-78,2006)。基礎研究においても、これまで種々の腎障害モデルラットを用いて、運動が腎保護作用に寄与することや運動耐容能が改善することを明らかにしてきた(Clin Exp Pharma Physiol 2013;40:74-82)。このように、運動に運動耐容能の改善、内臓諸臓器が関与する代謝の改善を認められることから、高齢CKD患者での検証が待たれる。この高齢CKD透析患者へのリハビリテーションの普及を妨げている要因は、大きく4つある。第一

に運動療法の有効性が高齢CKD透析患者はもちろん、医療関係者にも十分周知されていないこと、第二に、患者自体の運動療法への意欲の乏しさ(易疲労性、アドヒアランスの低さ)、第三に高齢CKD透析患者が運動可能な施設の少なさ、第四に終生にわたり週3回の標準的血液透析療法を受け、医療施設に通院しなければならない上、非透析日に監視型運動療法を行うためにリハ施設や運動施設に通うことで、自らや家族の余暇時間を喪失することに対し抵抗感があることである。そこで今回、患者に低負担な運動療法を適用して、それらの臨床的有効性を検証し、患者のアドヒアランスを高めた新たな腎臓リハの普及への足掛かりとすることとした。

2. 研究の目的

高齢CKD透析患者を対象とし、電動アシスト自転車または負荷量可変式自転車による運動療法を行い、その有効性を運動の強度から検討すること。

3. 研究の方法

高齢末期腎不全患者に対して、週2回、血液透析中に個々の体力に応じて、30分程度の運動を行ってもらい、その有効性を運動耐容能、上下肢筋力、1日の活動量、体組成の変化、日常生活活動能力、QOL、リン代謝、脂質、炎症指数、酸化ストレス、心臓自律神経機能、透析効率のパラメータで介入前後を比較検討し、安全性、アドヒアランス、時間効率で最も効果的な方法を決定すること。

4. 研究成果

(1) 関東地方3箇所の透析センターで実施し、対象者数は71名で、コントロール群39名、電動アシスト自転車運動(以下EA)群10名、負荷量可変式運動(ER)群22名の3群に分け実施した。EA群では、透析中に電動アシスト自転車を用いた下肢運動を、週3回の透析の開始2時間以内に開始し、10~15分間の運動を、休憩を入れながら個々の体力に応じ、合計60分以内で実施し、12週間継続した。一方、負荷量可変式自転車運動群では、透析中に負荷量可変式自転車を用いた下肢運動を行った。具体的な運動強度設定は、運動耐容能測定における有酸素運動のレベル設定範囲内(11~13RPE)で行った。12週間の介入の結果、対照群に変化は認められなかったが、EA群では下肢筋力に低下が認められ、ER群では皮下脂肪厚が減少、上腕筋断面積の増加、下肢筋の持久力向上、運動耐容能増加、動的バランス能力改善が認められた。その他のパラメータでは、全群で変化は認められなかった。また12週間の介入中に、運動が原因と推定される有害事象の発生や新たな心血管イベントの発生がなく実施できた。これらのことから、EAもERも高齢CKD患者の透析中

の運動として有効であるが、それぞれ異なる作用があることが示唆された。

(2) 関東地方の透析クリニックで、外来 HD 治療を週 3 回行っている、歩行可能な患者 15 名を対象とした。除外基準は不安定狭心症、肺高血圧症等、主治医によって参加が不適当と判断されたものとした。同意の得られた患者は男性 8 名、女性 7 名の合計 15 名で、負荷量可変型エルゴメータ (Tex) 群 8 名と電動式エルゴメータ (ELex) 群 7 名で、2 群にランダムに振り分け実施した。原疾患は糖尿病性腎症 4 名、慢性糸球体腎炎 7 名と腎硬化症 2 名、その他 2 名で、平均年齢 71.5 ± 1.6 才、平均透析歴 10.7 ± 1.9 年であった。本研究は筑波技術大学の倫理委員会承認 (承認番号: 05/02/2015) 臨床治験登録 UMIN 000024409, CONSORT2010 声明に準じて行い、患者からは全例書面にて研究参加への同意を得た後に実施した。その結果、12 週の運動介入前の群間差は 6MD のみで認められ、その他のパラメータに群間差は生じていなかった。各種生化学検査値は両群で、介入前後の有意な変化は認められなかった。介入後の群間差は、6MD のみで、介入前後の双方に認められ ($p < 0.05$)、その他のパラメータに有意な変化は認められなかった。また、介入後に Tex 群で大腿四頭筋筋力が 26.2 ± 1.5 kgf から 28.1 ± 1.6 kgf に変化し ($p = 0.042$)、ELex 群で 27.6 ± 1.5 kgf から 19.3 ± 2.8 kgf に変化を認め ($p = 0.042$)、交互作用 ($p = 0.025$) も認められた。6MD は Tex 群で 479.5 ± 34.4 m から 549.5 ± 34.7 m に有意に変化した。その他の群、その他のパラメータに変化は認められなかった。よって、透析中の自転車運動は、運動様式に関わらず安全に実施可能であり、Tex は ELex と比較し、身体機能改善により有効であることが示唆された。

(3) 高齢慢性腎不全患者への透析中の運動または電気刺激による有害事象を確認するため、運動または電気刺激群と介入 (標準治療) 群に分けて、介入前後の血管内皮機能を測定した。その結果、電気刺激群では介入前後に血管内皮機能は改善、運動群では 3 分の 2 が改善し、3 分の 1 が減少した。対照群では介入前後で減少した。これらのことから、透析中の運動または電気刺激は血管内皮機能への悪影響無しで実施可能であることが示唆された。また高齢透析患者のフレイル、サルコペニア、ロコモティブ症候群と生命予後との関連を検討したところ、2 年後の死亡率は正常群で 0%、プレフレイル群で 2.0%、フレイル群 42.9% であった。これらのことから、高齢維持透析患者に対する運動は、生命予後を改善させる手段であ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 5 件)

Miura M, Hirayama A, Oowada S, Ito O, Kohzuki M. Effects of a renal rehabilitation exercise program in patients with CKD: Controlled trial. F1000 Reserch. 2015 Jun 25. 2015

Jia T, Ogawa Y, Miura M, Ito O, Kohzuki M. Music Attenuated a Decrease in Parasympathetic Nervous System Activity after Exercise. PLoS One. Feb 3;11(2). 2016

Misa Miura, Ryo Yoshizawa, Shigeru Oowada, Aki Hirayama, Osamu Ito, Masahiro Kohzuki, Teruhiko Maeba: Training with an Electric Exercise Bike versus a Conventional Exercise Bike during Hemodialysis for Patients with End-stage Renal Disease: A Randomized Clinical Trial. Progress in Rehabilitation Medicine. 2017; 2. doi.org/10.2490/prm.20170008 雑誌 (欧)

Ryo Yoshizawa, Misa Miura, Shigeru Oowada, Osamu Ito, Masahiro Kohzuki, Teruhiko Maeba: Effects of aerobic exercise during hemodialysis session on elderly patients: Results of one-year clinical controlled trial. Physical Medicine and Rehabilitation Research. 2016. DOI: 10.15761/PMRR.1000S1005

三浦美佐, 伊藤修: 創造する透析医療—新たな modality への期待と課題、透析中の運動リハビリは有効か? 危険ではないのか? . 臨床透析. 2017; 33 ; 633-638

[学会発表](計 13 件)

M. Miura, M. Kohzuki, S. Oowada, Y. Hirayama, O. Ito, A. Hirayama. Effects of a renal rehabilitation exercise program in patients with end-stage renal disease: study protocol for a multicenter controlled trial. 10th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (Kuala Lumpur) 2016.5.29-6.2

M. Miura, R Yoshizawa, S Oowada, A Hirayama, O Ito, Y Hirayama, M Kohzuki, T Maeba. Comparison of electric bike exercise to conventional bicycle training during hemodialysis sessions on physical function in patients with end stage renal disease. American Society of Nephrology (Kidney Week 2016) (Chicago) 2016.11.15-20

吉澤亮, 平山真喜子, 戀塚ゆかり, 鈴木志穂, 鈴木綾子, 大和田滋, 前波輝彦, 三浦美佐. 理学療法士が在籍しない透析クリニックでの透析中運動療法の有効性. 第 61 回日本透析医学会, 2016.6.9-12, 大阪国際会議場 (大阪府)(口演)

三浦美佐,大和田滋,平山暁,吉澤亮,前波輝彦,平山陽,平山登志夫,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は身体機能を改善する:多施設共同治験. 第6回日本腎臓リハビリテーション学会, 2016.7.26-27,岡山コンベンションセンター(岡山県)(口演)

三浦美佐,石塚和重,松下昌之助. 視覚障害学生に対する喀痰吸引モデル使用による呼吸理学療法の指導の影響. 第20回茨城県理学療法士学術集会, 2016.7.24,茨城県総合福祉会館(水戸市・茨城県)(口演)

三浦美佐,石塚和重,松下昌之助,伊藤修,上月正博. 視覚障害学生に対する喀痰吸引指導の効果. 第17回日本ロービジョン学会, 2016.8.26-8.28,新潟コンベンションセンター(新潟市・新潟県)(口演・ポスター)

三浦美佐,平山暁,大和田滋,平山陽,伊藤修,上月正博. 透析中の運動療法での高齢透析患者の酸化ストレス消去活性への影響. 第28回腎とフリーラジカル研究会, 2016.10.9,つくば国際会議場(茨城県)(口演)

嶋田大佑,三浦美佐,立石順久,吉田哲,篠原知里,朝妻久美子,嶋崎優子,野田優花,津田祐樹,木下賢司,平山陽,平山登志夫. 透析中の心臓自律神経活動モニタリングはリスク管理に有効か?. 第44回千葉県透析研究会, 2016.11.27,京葉銀行文化プラザ(千葉県)(口演)

三浦美佐. 第7回日本腎臓リハビリテーションシンポジウム3「サルコペニア・フレイルへの腎臓リハビリテーション的アプローチ」(招待講演)講師, 2017.2.19(茨城県つくば市)

吉澤亮,三浦美佐. 高齢透析患者における透析中運動療法の有効性. 2017.2.18-19(茨城県つくば市)(第7回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会抄録集 2017:202-202)

三浦美佐. 日本腎臓財団「病態研究助成」研究成果発表会((招待講演), 2017.8.5(東京都)

三浦美佐. 第54回日本リハビリテーション医学会学術集会ランチョンセミナー講師(招待講演), 2017.6.10(岡山市)

三浦美佐. CKDチーム医療を考える会「CKD患者の腎臓リハビリについて」講師(招待講演), 2017.9.14(大阪市)

〔図書〕(計3件)

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

伊藤修. 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

三浦美佐. 血管と脳神経・視覚・聴覚. 重

複障害のリハビリテーション(上月正博編集)三輪書店:52-59, 2015

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

伊藤修(ITO, Osamu)
東北医科薬科大学・医学部・教授
研究者番号:00361072

平山暁(HIRAYAMA, Aki)
筑波技術大学・保健科学部・教授
研究者番号:20323298

上月正博(KOHZUKI, Masahiro)
東北大学・医学(系)研究科・教授
研究者番号:70234698

(3) 研究協力者

大和田滋(OOWADA, Shigeru)