

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：12103

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K12575

研究課題名(和文)酸化ストレスコントロールを指向した腎臓リハビリテーション

研究課題名(英文)Renal rehabilitation program oriented to oxidative stress control

研究代表者

平山 暁(Hirayama, Aki)

筑波技術大学・保健科学部・教授

研究者番号：20323298

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、リハビリテーションを筋に対する酸化ストレス亢進部位特異的抗酸化療法と捉え、血液透析患者を対象に透析療法中に運動療法を行い、効果的な酸化ストレスコントロールにより全身病態の改善を目指すリハビリテーションプログラムを創出することを目的とした。結果として、透析中の自転車エルゴメータによる下肢運動を週2回、1回あたり15-60分間「楽～ややつらい」の範囲内で行うことにより酸化ストレス指標の部分的な改善が認められた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated whether the exercise program during hemodialysis improved oxidative stress on chronic renal disease patients. The program consists of 15 to 60 minutes lower limb exercise using ergometers, with Borg scale 11 to 13. The patients received this exercise 12 weeks or more improved serum radical scavenging activities against multiple reactive oxygen species.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：腎臓リハビリテーション 血液透析 運動療法 酸化ストレス 多種ラジカル消去活性(MULTIS) 電子スピン共鳴

## 1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病(CKD)患者数は全世界で増加の一途を辿る。近年 CKD は総死亡や心血管病(CVD)の独立した危険因子であることが明らかとなり、CKD 対策の重要性が増している。このような状況から、CKD 患者の生活の質(QOL)と社会的活動性を保つため腎臓リハビリテーション(腎臓リハビリ)が提唱されている。

腎臓リハビリは、CKD 患者に対して運動療法、教育、食事療法、精神的ケアなどを行う新たな内部障害リハビリテーションである。運動療法は栄養低下・炎症複合症候群改善、異化抑制、運動耐容能・QOL 改善をもたらす。透析患者の死亡と活動の低下には関連があり、また健康関連 QOL は透析患者の重要なアウトカム(入院や死亡)と関連する(Am J Kid Dis 41:447, 2003, Kidney Int 74:930, 2008 他)。一方で CKD 患者に対する運動療法は不整脈や虚血性心疾患などに関与する可能性を否定しきれていない(Br J Hosp Med 72:200,2011)。

CKD, CVD, 運動療法のリスクに共通する要因として酸化ストレスがあげられる。運動は酸素消費の増大に伴いミトコンドリアからの活性酸素種(ROS)の発生増加など種々の要因により酸化ストレスを増大させる(Mol Cell Biochem 253:307, 2003)。健常状態ではこれらの ROS を消去可能であり、適切な運動は酸化システムを増強する。一方、骨格筋の不活動状態は筋組織における酸化生成物や遊離鉄の蓄積、ミトコンドリア機能低下などにより酸化ストレスを増大させる。さらに、CKD 患者、特に透析患者は強い酸化ストレスに曝されている。これらのことから、酸化ストレスを改善させる適切な運動療法は、QOL や運動能の改善に留まらず、全身の酸化ストレスコントロールを通じた病態改善に繋がりうる。

一方、酸化ストレスは現在多くの疾患病態に関与することが示されているにもかかわらず、ビタミン E など抗酸化剤による大規模臨床試験で示された抗酸化療法の有用性は乏しく、むしろ有害ですらある(Cochrane Database Syst Rev. 2012:CD007176)。この原因として抗酸化剤が全身投与されていることがあげられる。すなわち酸化抗酸化バランスは全身でユビキタスに保たれており、特定部位の抗酸化能を改善するために、全身の酸化抗酸化バランスを変調させることは有害であり、可能な限り酸化ストレス亢進部位でのみ抗酸化療法を行うことが理想である。申請者はこの事実を、酸化ストレス亢進部位でのみ特異的に作用するレッドクスナノ粒子の開発を通じ証明してきた(Biomaterials. 32:8021, 2011 他)。

筋組織は生体において最大臓器であり、ミトコンドリア呼吸鎖における電子リークを通じ多くの ROS を産生するとともに、SOD やグルタチオンをはじめとする多くの抗酸化物質を内在する。従って、適切な運動療法により筋組織の抗酸化能を改善することができれば、これは部位特異的抗酸化療法に他ならず、

運動機能だけでなく全身病態の改善も期待できるものとなる。

## 2. 研究の目的

本研究では、リハビリテーションを筋に対する酸化ストレス亢進部位特異的抗酸化療法と捉え、血液透析患者を対象に透析療法中にリハビリテーションを行い、最も効果的に酸化ストレスをコントロールし、QOL や運動機能改善とともに全身病態の改善を目指す新たなリハビリテーションプログラムを創出することを目指した。酸化ストレス評価には研究代表者らが確立した臨床意義の高い網羅的酸化ストレス測定法を用いた。

## 3. 研究の方法

### 研究デザインと対象

複数の透析施設における安定期維持透析患者とする、非ランダム化前向き観察研究として施行した。同意の得られた患者を対象とし、個々の状況に応じた運動プログラム(下記)において安全性、運動機能、QOL、各種臨床指標および酸化ストレスマーカーの評価を行った。

### 腎臓リハビリテーションプログラム

腎臓リハビリテーションは、透析中に電動アシストもしくは負荷量可変式自転車エルゴメータによる下肢運動として施行し、運動を行わないコントロール群を設定し検討した。透析中の下肢運動は個々の体力に応じ、15-60分/回実施し、12週間継続した。透析は週3回4時間を基本とし、運動療法はこのうち2回/週施行した。運動療法の負荷量設定条件は、運動耐用能測定における有酸素運動のレベル設定で、かつ毎回 Borg 強度 11~13(「楽である」~「ややつらい」)の範囲内で行った。



図：透析中の自転車エルゴメータによる下肢運動 (許可を得て撮影)

### 酸化ストレス評価

酸化ストレスはこれまで我々が発展させてきた多種ラジカル消去活性測定法(MULTIS)(Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 62 (1), 39-48, 2018 他)を中心に、炎症性サイトカイン等を併用し評価した。

Free Radical	Spin Trap	Precursor/Sensitizer	UV/VL	Irrad.	Antioxidant Equivalent
$\cdot\text{OH}$	CYPMPO	$\text{H}_2\text{O}_2$ 10mM	UV	5 sec	GSH
$\text{O}_2^{\cdot-}$	CYPMPO	Riboflavin 20 $\mu\text{M}$	VL	60 sec	SOD
$\text{RO}\cdot$	CYPMPO	AAPH 10mM	UV	5 sec	Trolox
$\text{ROO}\cdot$	CYPMPO	tBHP 10mM	UV	5 sec	a-lipoic acid

表：MULTIS 法における多種ラジカル消去活性測定。詳細は上記参考文献を参照されたい。



図：MULTIS 法測定に用いるフローインジェクション電子スピン共鳴装置(FI-ESR)

#### 4. 研究成果

研究参加者は比較群（非運動群）を含め 40 名以上におよび、多くの方の協力が得られこの課題に対する患者の関心とニーズの高さを実感した。このうち 16 名については長期観察結果が得られた。

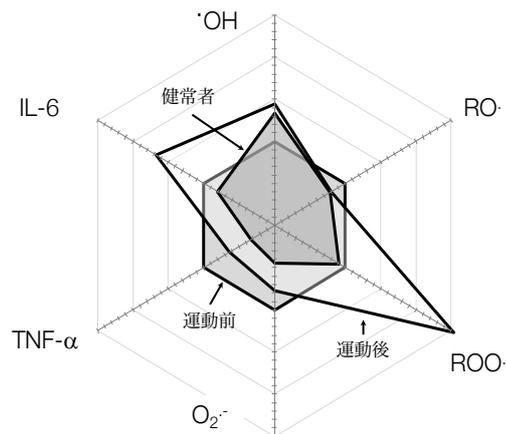
透析中の運動プログラムとしては、個々の患者における全身病態の多様性から、上記のように施行強度や運動目標を厳密に定めず、Borg 強度を中心に変動余地を確保したプログラムが、運動持続性や実効性の観点から有用であった。

運動プログラム施行群では、試験期間後に、非透析日を含む全体的な活動量の増加、運動負荷量・運動可能時間・握力・下肢筋力の有意な増加が認められた。臨床指標としては、収縮期血圧・LDL・CRP の有意な低下と Kt/V の改善など病態改善効果がみられた。酸化ストレス指標では、血清のラジカル消去活性において多面的な変化がみられ一様ではなかった。すなわち、ヒドロキシラジカルならびにペルオキシラジカル消去活性は運動群で有意に増強したが、スーパーオキシドやアルコキシラジカルに対する消去活性は逆に運動後減少した。この結果の解釈については今後のさらなる探索を要するが、現時点ではスーパーオキシド消去活性については維持透析患者においてむしろ更新していることが報告されていることから (*Journal of clinical biochemistry and nutrition* 51:117-21, 2012), 元来維持透析患者に存在する酸化ストレス亢進に基づくスーパーオキシドディスムターゼ活性状況などのフィードバック機序が運動プログラムにより解除された結果である可能性が考えられる。またペルオキシラジカルに関しては、本法により測定している ROS が生体内の炭素中心ラジカルを模したものであるが、この炭素中心ラジカルは他の ROS と比べ長寿命であり毒性がつよく、疾患における病原性が明らか

にされつつあることから (*Free Radic Res* 46:645-55, 2012), 運動によるその消去活性増強は注目すべき結果と考える。一方でアルコキシラジカル消去活性の低下や、炎症性サイトカイン TNF- $\alpha$  の増加傾向などは酸化ストレスに対するネガティブな効果が存在することも示唆している。これは維持透析患者の複雑な病態から運動負荷が健常者と比べ一律に同様な反応を示すものではないことを示唆しており、今後さらなる追跡が必要である。

なお、MULTIS 法による酸化ストレス評価は本課題に留まらず臨床応用に向けて開発改良を続けており、関連成果が下記論文 4 に示されている。

今後この成果は、将来的に透析患者の心血管系合併症の発症が阻止につながり、QOL/HRQOL を大きく改善し、さらには新たな介護予防をもたらす。このことは、患者の病態改善のみならず、社会活動の維持や社会復帰の促進をもたらし、更に現在本邦全医療費の 1% を占めるとされる透析患者の医療費の削減も期待できる。腎臓リハビリ施行に必要な医療費は薬剤開発と比べ少額であり、大きな経済効果が期待できる。



図：維持血液透析患者におけるリハビリテーションプログラム施行前後における多種ラジカル消去活性と TNF- $\alpha$ , IL-6 の変化。運動前を 1 とした相対値で表す。 $\cdot\text{OH}$ ：ヒドロキシラジカル， $\text{RO}\cdot$ ：アルコキシラジカル， $\text{ROO}\cdot$ ：ペルオキシラジカル， $\text{O}_2^{\cdot-}$ ：スーパーオキシド。

#### 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 4 件)

- ① Miura M, Yoshizawa R, Oowada S, Hirayama A, Ito O Kohzuki M, Maeba T. 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; Vol. 2, 20170008 DOI: 10.2490/prm.20170008 査読有

- ② Hirayama A, Miura M, Yasuda G, Nagano Y, Matsui M, Hirayama Y, Ueda A, Aoyagi K, Kohzuki M, Oowada S. Exercise Program for Chronic Kidney Disease Improves Pathophysiological Condition with a Shift of Oxidative Stress. Proceeding in *Free Rad Biol Med* 2017, 112:131-132 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.200 査読有
- ③ Ueda A, Nagai K, Hirayama A, Saito C, Yamagata K. Peritoneal dialysis and hemodialysis combination therapy from the initiation of renal replacement therapy preserves the residual renal function and serum albumin. *Advances in Peritoneal Dialysis* 2017 33:18-21 1 [https://www.advancesinpd.com/adv17/06\\_Ueda\\_advances\\_2017\\_18-21.pdf](https://www.advancesinpd.com/adv17/06_Ueda_advances_2017_18-21.pdf) 査読有
- ④ Hirayama A, Oowada S, Ito H, Matsui H, Ueda A, Aoyagi K. Clinical significance of redox effects of Kampo formulae, a traditional Japanese herbal medicine: comprehensive estimation of multiple antioxidative activities. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 62 (1), 39-48, 2018 10.3164/jcfn.17-5 査読有

〔学会発表〕 (計7件)

- ① 平山 暁, 植田敦志, 三浦美佐, 平山 陽, 大和田滋. シンポジウム7:CKD患者に対するリハビリテーションの実践 腹膜透析と腎臓リハビリテーション. 第8回腎臓リハビリテーション学会 2018.3.18 仙台国際会議場, 仙台 (招聘講演)
- ② 平山 暁, 三浦美佐, 平山 陽, 植田敦志, 安田 豪, 松井裕史, 青柳一正, 上月正博, 大和田滋. 酸化ストレスプロファイルからみた腎臓リハビリテーションの短期・長期効果. 第8回腎臓リハビリテーション学会 2018.3.18 仙台国際会議場, 仙台
- ③ Hirayama A, Ueda A, Miura M, Yasuda G, Nishida A, Hirayama Y, Kohzuki M, Oowada S. Long Term Renal Rehabilitation Induces a Significant Shift in Serum Antioxidative Profile. Annual Dialysis Conference 2018, 2018.3.4-6 (講演日 2017.3.4,5) Orland World Center Marriott, Orland, FL, USA.
- ④ Hirayama A, Miura M, Yasuda G, Nagano Y, Matsui H, Hirayama Y, Ueda A, Aoyagi K, Kohzuki M, Oowada S.

Exercise program for chronic kidney disease improves pathophysiological condition with a shift of oxidative stress. The Society for Redox Biology and Medicine's 24th Annual Meeting (SfRBM 2017). Baltimore, MD, USA. Nov. 29-Dec.2, 2017. Presentation Dec. 1

- ⑤ Hirayama A, Miura M, Hirayama Y, Nagano Y, Yasuda G, Ueda A, Matsui H, Aoyagi K, Kohzuki M, Oowada S. Oxidative stress during renal rehabilitation. World Conference of Nephrology 2017 (WCN2017) 2017.4.21-25, Mexico City, Mexico.

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

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

### (2)研究分担者

植田 敦志 (UEDA, Atsushi)  
筑波大学・医学医療系・准教授  
研究者番号：00708448

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

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