

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K12925

研究課題名(和文)透析導入防止・腎臓機能障害進行防止をめざした腎臓リハビリテーション物理療法の確立

研究課題名(英文) Establishment of the renal rehabilitation program to prevent the decline of renal function

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

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)：我が国の身体障害者に占める腎臓機能障害者の増加が著しい。また、腎臓機能の低下とともに運動耐容能の低下もたらされている。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と考えられるが、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る危険性も指摘されてきた。運動の代替としての電気刺激療法の有効性も不明であった。本研究では、従来、安静が治療の一部とされていたCKD患者へ腎リハの効果科学的に解明し、本研究代表者が会長を務める日本腎臓リハビリテーション学会において診療ガイドライン策定に至ることができた。

研究成果の概要(英文)：We have established the Japanese Society of Renal Rehabilitation in 2011 to evaluate and promote renal rehabilitation (RR). We have first established the clinical guideline as "Renal rehabilitation" in the world. We define RR, including of five major components: such as exercise training, diet & fluid management, medication & medical surveillance, education, psychological & vocational counseling". The first step to successful RR is ensuring that the clinical prerequisites of anemia control, adequate dialysis, exercise, a well-functioning vascular access, and proper nutrition are in place. In RR, we should improve not only quality of life but also biological lifespan in patients with CKD. RR is a feasible, effective and safe secondary prevention strategy following CKD, and offers a promising model for new field of rehabilitation.

研究分野：内科学，リハビリテーション医学

キーワード：リハビリテーション 慢性腎臓病 ガイドライン策定 効果の検証 有害事象 保存期CKD 透析患者  
機序解明

### 1. 研究開始当初の背景

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31万人を突破し、国民400人に1人の割合にまで高まった。しかもその予備軍のCKD患者数は推計1,330万人に達していた。その一方で、CKD患者では心不全や脳血管障害などの有病率が著しく増加している。CKD患者の運動耐容能自体は心不全患者や呼吸器障害患者の運動耐容能と同程度まで低下している。腎臓機能との関連でみると、腎臓機能の低下とともに運動耐容能の低下もたらされている。その機序の一端として、運動不足による運動耐容能の低下やインスリン抵抗性の増加を介して心血管合併症が増加しているとされている。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、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生じる危険性も指摘されてきた。したがって、CKD患者のリハビリテーションメニューにおいて、長期的に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、CKD患者に対する至的な運動法・運動強度・運動時間などは明らかではなく、運動の代替としての物理療法の有効性も不明であった。

腎臓機能障害者を有しながらも合併症が少なく、自分らしく地域で社会生活を送るためには安全で効果的な腎臓リハのメニュー確立が急務である。しかし、CKD患者では腎臓リハの中核をなす運動療法の普及はなかなか進んでいない。運動の代替として物理療法も同等である。その要因は大きく5つある。第一に運動療法の有効性が周知されていないこと。第二に患者自体に疲労性があり、運動意欲に乏しいこと。第三に腎リハを提供できる施設が少ないこと。第四に市販で安価に流通する物理療法機器の粗悪品使用による有害事象での誤解があること。第五に透析中の運動療法または電気刺激には診療報酬がつかないことである。

### 2. 研究の目的

申請者らがこれまで行ってきた腎臓リハに関する基礎研究や運動療法、運動の代替としての電気刺激療法の効果の解析をさらに発展させ、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プログラムを創出することである。

### 3. 研究の方法

基礎研究では(1)8週齢の雄性Dahl食塩感受性(DS)ラットを正常食塩食+ Sedentary群 高食塩食+ Sedentary群 高

食塩食+運動(トレッドミル運動,60分/回,5日/週)の3群に分け8週間介入した。(2)5週齢のPolycystic kidney(以下PCK:多発性嚢胞腎モデル)ラットを安静群と運動群に分け、同週齢のSprague-Dawleyラットを対照群に分け、運動群にはトレッドミル運動,60分/回,5日/週を12週間実施した。運動負荷試験により、運動耐容能を評価し、肝組織標本から嚢胞、組織化面積割合を算出した。臨床研究では、保存期CKDに対する電気刺激および運動の効果の検討、CKD透析患者に対する電気刺激の効果をも2施設、RCTで検討を行った。

### 4. 研究成果

基礎研究では(1)高食塩食により血圧は上昇、尿蛋白は増加、糸球体濾過量は低下したが運動は高食塩食によるこれらの効果を抑制した。高食塩食により尿中20-HETE排泄量は低下したが、運動は高食塩食による排泄低下を抑制した。これらのことからDSラットにおいて運動は降圧・腎保護効果を有することが示唆された。(2)介入前PCKラットの運動耐容能は有意に低下していたが、運動はPCKラットの運動耐容能を改善させるだけでなく、肝嚢胞形成を抑制した。これらによってPKD患者においても運動耐容能改善と肝嚢胞形成抑制の可能性が示唆された。

(3)保存期CKDにおいて、在宅での下肢電気刺激は監視下での運動と同等に安全に実施可能であり、局所の改善効果があることが示唆された。またCKD透析患者に対する電気刺激の効果では下肢筋力の改善と炎症性サイトカインの改善が示唆された。

これらから、研究代表者である上月が会長である日本腎臓リハビリテーション学会において、運動療法ガイドラインの策定が実現化された。

### 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10件)

1. Yoshizawa R, Miura M, Oowada S, Ito O, Kohzuki M, Maeba T. Effects of aerobic exercise during hemodialysis session on elderly patients: Results of one-year Clinical controlled trial. *Phys Med Rehabil Res.* 2(5):1-4, 2017, 査読あり DOI:10.15761/PMRR.1000S1005
2. 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* 2,

- 20170008, 2017, 査読あり DOI: <https://doi.org/10.2490/prm.20170008>
3. Harada T, Izoë Y, Kohzuki M. Renal rehabilitation in patients with diabetic kidney disease. *Phys Med Rehabil Res*, Volume 2(5): 1-4, 2017, 査読あり DOI:10.15761/PMRR.1000S1004
  4. Kohzuki M, Ito O. Chronic kidney disease is a new target of cardiac rehabilitation. *Cardiovascular Innovations and Applications*. 2(3):387-393, 2017, 査読あり DOI: <https://doi.org/10.15212/CVIA.2017.0006>
  5. Kohzuki M. Renal rehabilitation: Present and future perspectives. *Phys med Rehabil Res*. 2(5):1-3, 2017, 査読あり DOI: 10.15761/PMRR.1000S1003
  6. Yokota J, Ogawa Y, Yamanaka S, Takahashi Y, Fujita H, Yamaguchi N, Onoue N, Ishizuka T, Shinozaki T, Kohzuki M. Cognitive dysfunction and malnutrition are independent predictor of dysphagia in patients with acute exacerbation of congestive heart failure. *PLoS One*. 11: e0167326, 2016, 査読あり DOI: 10.1371/journal.pone.0167326
  7. Tazawa Y, Mori N, Ogawa Y, Ito O, Kohzuki M. Arterial stiffness measured with the cuff oscillometric method is predictive of exercise capacity in patients with cardiac diseases. *Tohoku J Exp Med* 239: 127-134, 2016, 査読あり DOI: 10.1620/tjem.239.127.
  8. Muroya Y, Ito O. Effects of clofibrate on fatty acid oxidation in the kidney of puromycin-induced nephrotic rats. *Clin Exp Nephrol* 20: 862-870, 2016, 査読あり DOI: 10.1007/s10157-016-1253-0
  9. Jia T, Ogawa Y, Miura M, Ito O, Kohzuki M. Music attenuated a decrease in parasympathetic nervous system activity after exercise. *PLoS One* 11:e0148648, 2016, 査読あり DOI: 10.1371/journal.pone.0148648. eCollection 2016.
  10. Suzuki T, Yamaguchi H, Kikusato M, Hashizume O, Nagatoishi S, Matsuo A, Sato T, Kudo T, Matsuhashi T, Murayama K, Ohba Y, Watanabe S, Kanno SI, Minaki D, Saigusa D, Shinbo H, Mori N, Yuri A, Yokoro M, Mishima E, Shima H, Akiyama Y, Takeuchi Y, Kikuchi K, Toyohara T, Suzuki C, Ichimura T, Anzai JI, Kohzuki M, Mano N, Kure S,

Yanagisawa T, Tomioka Y, Tohyomizu M, Tsumoto K, Nakada K, Bonventre JV, Ito S, Osaka H, Hayashi K, Abe T. Mitochondrial acid 5 binds mitochondria and ameliorates renal tubular and cardiac myocyte damage. *J Am Soc Nephrol* 27: 1925-1932. 2016, 査読あり DOI: 10.1681/ASN.2015060623 11.

〔学会発表〕(計5件)

1. Xu L, Hu G, Kohzuki M, Ito O. Effects of high-fructose diet on blood pressure and renal damages in Dahl Salt-Sensitive and Salt-Resistant Rats. *International Society of Nephrology Frontiers* 2018.
2. Takahashi J, Ogawa Y, Sakuyama A, Muroya M, Mori N, Kohzuki M, Ito O. Effects of chronic exercise training on CYP4A/20-HETE system in the kidney of Dahl salt-sensitive rats *International Society of Nephrology Frontiers* 2018.
3. Yamakoshi S, Ito O, Rong R, Ohsaki Y, Nakamura T, Muroya Y, Mori T, Ito S, Takahashi K, Totsune K, Kohzuki M. (Pro)renin receptor expression in the Kidney of Dahl Salt-Sensitive Rats by High Salt Intake. *International Society of Nephrology Frontiers* 2018.
4. Sato Y, Miura T, Qiu J, Kohzuki M, Ito O. Effects of long-term exercise on liver cyst complicated polycystic kidney disease. *International Society of Nephrology Frontiers* 2018.
5. Qui J, Miura T, Sato Y, Kohzuki M, Ito O. chronic exercise improves the progression of renal cyst and podocyte injury in polycystic kidney disease model rats. *International Society of Nephrology Frontiers* 2018.

〔図書〕(計4件)

1. 上月正博. 第1章 内部障害の運動療法:総論. よくわかる内部障害の運動療法(上月正博編著). 医歯薬出版: 総282頁: 1-10, 2016, 査読無し
2. 上月正博. 内部障害の運動療法の理解. よくわかる内部障害の運動療法(上月正博編著). 医歯薬出版: 総282頁: 29-32, 2016, 査読無し
3. 上月正博. 内部障害の運動療法の評価. よくわかる内部障害の運動療法

法(上月正博編著)・医歯薬出版：総  
282頁：36-56，2016，査読無し

4. 上月正博・腎臓疾患・よくわかる内  
部障害の運動療法(上月正博編著)・  
医歯薬出版：総282頁：171-194，2016，  
査読無し

〔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〕

ホームページ等

#### 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(研究院)・  
教授  
研究者番号：70234698

##### (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

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(研究院)・  
非常勤講師  
研究者番号：50463790