

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500614

研究課題名(和文)維持血液透析患者の骨密度に対する運動療法の適応と長期効果の検討

研究課題名(英文)Effects of daily physical activity with bone mass in hemodialysis patients

研究代表者

松永 篤彦(Matsunaga, Atsuhiko)

北里大学・医療衛生学部・教授

研究者番号：00286387

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：維持血液透析患者の骨量と日常の身体活動量の関連を横断ならびに縦断調査から明らかにすることを目的とした。研究1(横断調査)の対象は外来患者150例とした。身体活動量は一日あたりの歩数を測定し、骨量は超音波骨密度測定法を用いて踵骨のStiffnessを測定した。解析は骨量と身体活動量の関連を男女別に検討した。研究2(2年間縦断調査)では、研究1の対象者を身体活動量を一日平均5000歩以上であった群と未満であった群に分けて、Stiffnessの変化との関連を男女別に比較した。研究1,2の結果から、骨量と身体活動量との関連が認められ、とくに身体活動量を保つことによる骨量への長期効果が認められた。

研究成果の概要(英文)：Purpose: This study aimed to determine whether daily physical activity is associated with bone mass in hemodialysis (HD) patients. Methods: In cross-sectional Study 1, 150 HD outpatients undergoing maintenance HD 3 times a week were recruited. Clinical characteristics and biochemical parameters were measured. Bone mass was assessed by quantitative ultrasound measurement at the calcaneus. Physical activity (steps) was measured using an accelerometer. In 2-year follow-up Study 2, participants were divided into two subgroups according to physical activity based on results from Study 1 (more than 5,000 steps per day or not). Results: Adjusted multiple regression analysis in Study 1 indicated that physical activity was significantly associated with bone mass for each sex. ANOVA showed that changes in bone mass were significantly different between the two subgroups for each sex in Study 2. Conclusion: Decreased daily physical activity is strongly associated with bone loss in HD patients.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：リハビリテーション 骨量 身体活動 慢性腎臓病 血液透析 運動療法

1. 研究開始当初の背景

血液透析 (HD) 患者の骨折発生率は、同年代の地域在住者と比べて約 4 倍高いことが国際的な大規模研究で明らかにされている。また、大腿骨頸部骨折を受傷した後 1 年の生存率は、非骨折者が約 7 割であるのに対して、骨折者は約 5 割となるなど、著しく低いことが報告されている。このことから、HD 患者の骨折予防は疾患管理上極めて重要な課題となっている。健康者を対象とした報告では、日常の身体活動には骨吸収を抑制して骨量を維持するはたらきがあることが明らかにされており、本邦の骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインにおいても活発的な身体活動が推奨されている。しかし、HD 患者は慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常を呈することから、健康者と同様に、身体活動が骨量維持に効果的に作用するか否かについては明らかにされていない。

2. 研究の目的

HD 患者の身体活動と骨量との関連を、横断調査 (研究 1) ならびに縦断調査 (研究 2: 2 年間のフォローアップ調査) から検討し、運動指導 (身体活動量) の骨量に対する長期効果を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 研究 1 (横断調査)

対象: 2009 年 4 月から 2011 年 10 月までの期間に透析クリニックにて週 3 回の HD 療法を受けていた外来 HD 患者 359 例を対象とした。除外基準は歩行に介助を要する患者、閉経前の女性患者、研究開始前 3 ヶ月以内に併存症の増悪を認めた患者、認知症を有する患者、重度の視覚障害を有する患者、夜間に HD 療法を受けている患者、およびビスフォスフォネート製剤を使用している患者とした。なお、重度の視覚障害とは、視力の低下もしくは視野欠損によって後述する身体活動量測定器の装着を自力で行えないことと定義した。

測定項目: 背景因子は、年齢、性別、透析導入時から調査時までの期間 (HD 期間)、body mass index を診療記録から調査した。なお、body mass index を算出する際の体重は、調査時の除水後の体重を採用した。血液指標は、血清アルブミン (Alb)、血清カルシウム (Ca)、血清リン (P)、および血清副甲状腺ホルモン濃度 (i-PTH) を診療記録から調査した。日常の身体活動量の指標は、一日あたりの歩数を測定した。測定機器は多メモリー加速度計測装置付歩数計 (Lifecorder, SUZUKEN) を用い、その装着部位は腰部とした。測定期間は睡眠時と入浴時を除いた 24 時間、連続 1 週間 (7 日間) とした。骨量は、超音波骨量測定法を用いて評価した。測定機器は、超音波骨量測定器 (A-1000Express, GE 横河メディカル社製) を使用し、右踵骨の stiffness index を測定した。

解析方法: 年齢、body mass index、HD 期間、補正 Ca、P、および i-PTH で調整した重回帰分析 (ステップワイズ法) を男女別に用いて、stiffness index と歩数の関連を検討した。

(2) 研究 2 (縦断調査)

対象: 研究 1 の対象者を対象とし、除外基準も同様とした。

プロトール: 2 年間の観察期間を設け、ベースラインには背景因子、血液生化学検査、身体活動量、および骨量を調査し、フォローアップには、骨量を再調査した。観察期間中は、イベント発生の有無とイベントの内容を調査し、日常の身体活動量に明らかな影響を及ぼすと考えられるイベントを有した患者は、縦断調査の対象から除外した。

測定項目: 研究 1 と同様とした。

解析方法: ベースラインの身体活動量の結果から、対象者を 5,000 歩以上群と 5,000 歩未満の 2 群に分類した。

4. 研究成果

(1) 研究 1

測定調査結果: 全対象者 359 例のうち、HD 療法を夜間に受けている患者 51 例、運動麻痺を有する患者 4 例、歩行に介助を要する患者 27 例、下肢切断者 9 例、重度な視力障害を有する患者 2 例、悪性腫瘍を有する患者 2 例、ビスフォスフォネート製剤を使用している患者 4 例、認知症を有する患者 10 例、閉経前女性 2 例、併存症の増悪を認めた患者 10 例、およびその他 34 例を除外した後、測定の同意が得られなかった 54 例を除外し、150 例を解析の対象とした。

対象者の男女の内訳は、女性 72 例、男性 78 例、平均年齢は女性 64.8 ± 8.9 歳、男性 69.4 ± 8.4 歳、body mass index の平均値は女性 $21.3 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$ 、男性 $21.6 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$ 、HD 期間の平均年数は女性 10.3 ± 10.7 年、男性 6.7 ± 8.3 年であった。また、HD 導入の原疾患の内訳をみると、慢性糸球体腎炎は女性 32.4%、男性 25.0%、糖尿病は女性 25.4%、男性 38.8%、原因不明は女性 11.3%、男性 11.3%、その他は女性 31.0%、男性 25.0%であった。Alb の平均値は女性 $3.9 \pm 0.3 \text{ g/dL}$ 、男性 $3.9 \pm 0.3 \text{ g/dL}$ 、補正 Ca の平均値は女性 $9.1 \pm 0.8 \text{ pg/dL}$ 、男性 $9.1 \pm 0.5 \text{ pg/dL}$ 、P の平均値は女性 $5.0 \pm 0.6 \text{ pg/dL}$ 、男性 $5.0 \pm 0.9 \text{ pg/dL}$ 、i-PTH の平均値は女性 $119.8 \pm 112.1 \text{ pg/mL}$ 、男性 $131.1 \pm 95.4 \text{ pg/mL}$ であった。身体活動量の指標である一日の平均歩数は女性 3852.7 ± 2860.0 歩/日、男性 4113.9 ± 2869.5 歩/日であった。また、骨量の指標である stiffness index の平均値は女性 66.4 ± 15.0 、男性 72.5 ± 12.8 であった。

解析結果: 背景因子と血液指標で調整した重回帰分析を用いて、stiffness index と歩数の関連を男女別に検討した (表 4, 5)。Stiffness index に独立して影響を及ぼす有

意な因子として、女性は、body mass index ($r = 0.489, p < 0.001$)と歩数($r = 0.313, p = 0.004$)が認められ、モデルの決定係数 R^2 は0.37であった($p < 0.001$)。また、男性では、歩数($r = 0.401, p = 0.001$)のみが有意な因子として認められ、モデルの決定係数 R^2 は0.12であった($p = 0.035$)。

(2) 研究2

測定調査結果：全対象者359例のうち、HD療法を夜間に受けている患者51例、運動麻痺を有する患者4例、歩行に介助を要する患者27例、下肢切断者9例、重度な視力障害を有する患者2例、悪性腫瘍を有する患者2例、ビスフォスフォネート製剤を使用している患者4例、認知症を有する患者10例、閉経前女性2例、併存症の増悪を認めた患者10例、およびその他34例を除外した後、測定の同意が得られなかった54例を除外し、150例に対して背景因子、血液生化学検査、身体活動量、および骨量の調査を行った。次に、ベースラインから2年間の観察期間を設け、骨量の再調査を行った。観察期間中に、併存症の増悪を認めた患者11例、腎移植によってHD療法を離脱した患者1例、下肢切断者3例、転院した患者5例、死亡した患者13例、およびその他6例を除外した後、測定の同意が得られなかった患者18例を除外し、93例を解析の対象とした。

ベースラインの日常の身体活動量の調査結果から、一日の平均歩数が5,000歩未満の群と5,000歩以上の群の2群に男女別に分け、両群でベースラインの各調査項目を比較した。

まず、女性については、5,000歩未満群は29例、5,000歩以上群は19例であった。平均年齢は5,000歩未満群 62.6 ± 8.8 歳、5,000歩以上群 64.0 ± 4.1 歳、body mass index の平均値は5,000歩未満群 $22.2 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$ 、5,000歩以上群 $19.9 \pm 2.3 \text{ kg/m}^2$ 、およびHD期間の平均年数は5,000歩未満群 8.1 ± 12.6 年、5,000歩以上群 12.8 ± 9.7 年であった。なお、ベースラインの各調査項目を2群間で比較した結果、5,000歩未満群のbody mass index が5,000歩以上群に比べて有意に高値を示した($p = 0.014$)。Albの平均値は5,000歩未満群 $3.9 \pm 0.2 \text{ g/dL}$ 、5,000歩以上群 $3.8 \pm 0.4 \text{ g/dL}$ 、補正Caの平均値は5,000歩未満群 $9.1 \pm 0.8 \text{ pg/dL}$ 、5,000歩以上群 $9.1 \pm 1.1 \text{ pg/dL}$ 、Pの平均値は5,000歩未満群 $5.0 \pm 0.9 \text{ pg/dL}$ 、5,000歩以上群 $5.1 \pm 0.5 \text{ pg/dL}$ 、i-PTHの平均値は5,000歩未満群 $88.3 \pm 84.3 \text{ pg/mL}$ 、5,000歩以上群 $88.0 \pm 84.6 \text{ pg/mL}$ であった。なお、これらの因子は両群間に有意な差を認めなかった。身体活動量の指標である一日平均歩数は、5,000歩未満群 2748.7 ± 1347.7 歩/日、5,000歩以上群 7591.2 ± 2757.4 歩/日であった。なお、5,000歩未満群の歩数は、5,000歩以上群と比べて有意に低値を示した($p < 0.001$)。骨量の指標である

stiffness index の平均値は5,000歩未満群 66.6 ± 14.5 、5,000歩以上群 69.1 ± 11.8 であった。なお、両群間に有意な差は認められなかった。

次に、男性は5,000歩未満群31例、5,000歩以上群14例であった。平均年齢は5,000歩未満群 67.7 ± 8.3 歳、5,000歩以上群 68.4 ± 7.7 歳、body mass index の平均値は5,000歩未満群 $21.2 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$ 、5,000歩以上群 $21.6 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$ 、HD期間の平均年数は5,000歩未満群 5.9 ± 8.6 年、5,000歩以上群 3.5 ± 5.3 年であった。なお、ベースラインの各調査項目を2群間で比較した結果、有意な差を認めなかった。Albの平均値は5,000歩未満群 $3.9 \pm 0.3 \text{ g/dL}$ 、5,000歩以上群 $3.8 \pm 0.3 \text{ g/dL}$ 、補正Caの平均値は5,000歩未満群 $9.1 \pm 0.6 \text{ pg/dL}$ 、5,000歩以上群 $8.9 \pm 0.5 \text{ pg/dL}$ 、Pの平均値は5,000歩未満群 $5.0 \pm 0.9 \text{ pg/dL}$ 、5,000歩以上群 $5.3 \pm 1.0 \text{ pg/dL}$ 、i-PTHの平均値は5,000歩未満群 $146.6 \pm 118.2 \text{ pg/mL}$ 、5,000歩以上群 $110.1 \pm 58.7 \text{ pg/mL}$ であった。なお、これらの因子は両群間に有意な差を認めなかった。歩数の平均値は、5,000歩未満群 2737.7 ± 1139.3 歩/日、5,000歩以上群 7895.7 ± 2344.4 歩/日であった。5,000歩未満群の歩数は5,000歩以上群と比べて有意に低値を示した($p < 0.001$)。stiffness index の平均値は5,000歩未満群 71.5 ± 12.4 、5,000歩以上群 77.9 ± 14.7 であった。なお、両群間に有意な差は認められなかった。

解析結果：2要因(群、期間)の分散分析を男女別に行った結果、女性[$F(1, 41) = 39.6, p < 0.001$]と男性[$F(1, 44) = 13.0, p < 0.001$]ともに有意な交互作用を認めた。

群と期間の要因に交互作用がみられたので、5,000歩未満群と5,000歩以上群のベースラインのstiffness indexとフォローアップ時のstiffness indexを男女別に比較検討した(図1, 2)。その結果、まず女性をみると、5,000歩未満群では2年後のstiffness index (59.1 ± 13.4)はベースラインのstiffness index (66.6 ± 14.5)と比べて有意に低下したが($p < 0.001$)、5,000歩以上群では2年後のstiffness index (71.0 ± 13.2)とベースラインのstiffness index (69.1 ± 11.8)は有意な差を認めなかった($p = 0.097$)。次に、男性をみると、5,000歩未満群では、2年後のstiffness index (65.9 ± 13.1)はベ

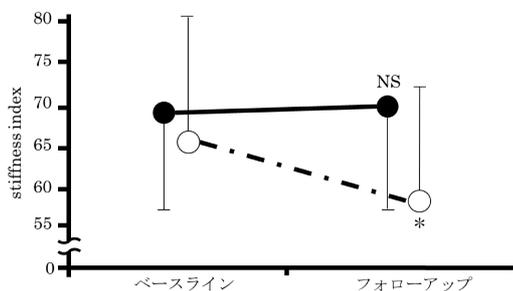


図1. 5,000歩未満群と5,000歩以上群の骨量の経年変化(女性)
○: 5,000歩未満群, ●: 5,000歩以上群. NS: not significant vs ベースライン, *: $p < 0.001$ vs ベースライン.

ーラインの stiffness index (71.5 ± 12.4) と比べて有意に低下したが ($p < 0.001$), 5,000 歩以上群では, 2 年後の stiffness index (78.6 ± 17.2) とベースラインの stiffness index (77.9 ± 14.7) は有意な差を認めなかった ($p = 0.659$).

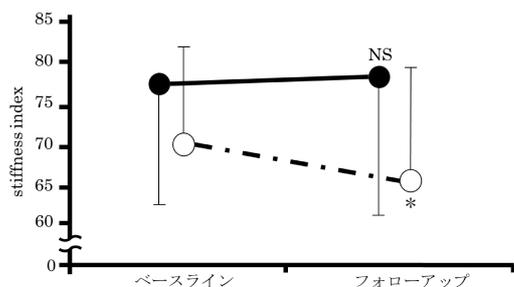


図 2. 5,000 歩未満群と 5,000 歩以上群の骨量の経年変化 (男性)
○ : 5,000 歩未満群, ● : 5,000 歩以上群. NS : not significant vs ベースライン, * : $p < 0.001$ vs ベースライン.

(3) 結論 (総括)

HD 患者の骨量について横断調査ならびに 2 年間の縦断調査を行い, 日常の身体活動量と骨量との関連を検討した. 横断調査の結果から, HD 患者特有の病態に関する因子を考慮しても, HD 患者の身体活動量は, 骨量を規定する独立した因子であることが示された. また, 2 年間の縦断調査の結果から, 低い身体活動量は, 骨量を著しく低下させる危険因子であることが示された.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3 件)

Matsuzawa R, Matsunaga A, Wang G, Yamamoto S, Kutsuna T, Ishii A, Abe Y, Yoneki K, Yoshida A, Takahira N, Relationship between lower extremity muscle strength and all-cause mortality in Japanese patients undergoing dialysis, Physical therapy, 2014 (査読あり, in press).

Matsuzawa R, Matsunaga A, Kutsuna T, Ishii A, Abe Y, Yoneki K, Harada M, Takeuchi Y, Yoshida A, Takahira N, Association of habitual physical activity measured by an accelerometer with high-density lipoprotein cholesterol level in maintenance hemodialysis patients, The Scientific World Journal, 2013:1-6, 2013 (査読あり).

Matsuzawa R, Matsunaga A, Wang G, Kutsuna T, Ishii A, Abe Y, Takagi Y, Yoshida A, Takahira N, Habitual physical activity measured by accelerometer and survival in maintenance hemodialysis patients, Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 7:2010-6, 2012 (査読あり).

[学会発表](計 18 件)

Yoneki K, Matsunaga A, Kitagawa J, Matsuzawa R, Ishii A, Abe Y, Harada M, Takeuchi Y, Kamata K, Association of daily physical activity with bone mass in hemodialysis patients, American Society of Nephrology (KIDNEY WEEK 2013), Atlanta, Georgia, USA, 2013.11.5-10.

Abe Y, Matsunaga A, Matsuzawa R, Ishii A, Yoneki K, Harada M, Kutsuna T, Takeuchi Y, Yoshida A, Kamata K, Effects of walking ability on risk of hospitalization for cardio-cerebrovascular events in hemodialysis patients, American Society of Nephrology (KIDNEY WEEK 2013), Atlanta, Georgia, USA, 2013.11.5-10.

Matsuzawa R, Matsunaga A, Ishii A, Abe Y, Yoneki K, Harada M, Takagi Y, Yoshida A, Kamata K, Takahira N, Association of physical activity with HDL-C level in hemodialysis patients, American Society of Nephrology (KIDNEY WEEK 2013), Atlanta, Georgia, USA, 2013.11.5-10.

Harada M, Abe Y, Matsuzawa R, Ishii A, Yoneki K, Shigeta K, Abe H, Toda N, Kimura M, Shimizu S, Watanabe H, Matsunaga A, Motor function and activities of daily living among ambulatory patients undergoing maintenance hemodialysis, The 6th Asia-Western Pacific Regional Congress of the World Confederation for Physical Therapy, Taichung, Taiwan, 2013.9.5-9.

Matsuzawa R, Matsunaga A, Ishii A, Abe Y, Yoneki K, Harada M, Takagi Y, Yoshida A, Takahira N, Effects of physical activity on risk of hospitalization of cardio-cerebrovascular events in hemodialysis patients, European Renal Association-European-Dialysis-Transplant-Association (ERA-EDTA), 50th Congress, Istanbul, Turkey, 2013.5.18-21.

Abe Y, Matsunaga A, Matsuzawa R, Ishii A, Minowa T, Yoneki K, Kutsuna T, Shigeta K, Kamata K, Determinants of decreased walking speed among patients undergoing ambulatory hemodialysis, American Society of Nephrology (KIDNEY WEEK 2012), San Diego, USA, 2012.10.30-11.4.

Matsuzawa R, Matsunaga A, Ishii A, Abe Y, Minowa T, Yoneki K, Takagi Y, Yoshida A, Kamata K, Takahira N, Lower-extremity muscle strength and

survival in hemodialysis patients: A prospective cohort study, American Society of Nephrology (KIDNEY WEEK 2012), San Diego, USA, 2012. 2012.10.30-11.4.

松沢良太, 松永篤彦, 石井玲, 阿部義史, 箕輪俊也, 清水絵里香, 米木慶, 高木裕, 吉田照, 高平尚伸, 下肢筋力の低下は血液透析患者の死亡リスクを増大させる～7年間の前向きコホート研究, 第57回日本透析医学会学術集会, 札幌, 2012.6月22日～24日.

箕輪俊也, 松永篤彦, 松沢良太, 志真奈緒子, 石井玲, 室内直樹, 阿部義史, 高木裕, 吉田照, 血液透析患者が移動時に自覚する困難さの有無を規定する因子の検討, 第57回日本透析医学会学術集会, 札幌, 2012.6月22日～24日.

松沢良太, 松永篤彦, 石井玲, 室内直樹, 阿部義史, 箕輪俊也, 清水絵里香, 志真奈緒子, 米木慶, 吉田照, 高平尚伸, 血液透析患者の死体活動量低下には行動変容ステージが関与する, 第47回日本理学療法学術大会, 神戸, 2012.5月25日～27日.

阿部義史, 松永篤彦, 松沢良太, 室内直樹, 箕輪俊也, 石井玲, 志真奈緒子, 清水絵里香, 米木慶, 吉田照, 末梢神経障害の併存が維持血液透析患者のバランス機能に及ぼす影響, 第47回日本理学療法学術大会 神戸 2012.5月25日～27日.

箕輪俊也, 忽那俊樹, 松沢良太, 志真奈緒子, 石井玲, 室内直樹, 阿部義史, 米木慶, 清水絵里香, 松永篤彦, 維持血液透析患者が歩行時に困難感を生じないために維持すべき運動機能について, 第47回日本理学療法学術大会, 神戸, 2012.5月25日～27日.

米木慶, 松永篤彦, 北川淳, 松沢良太, 石井玲, 阿部義史, 箕輪俊也, 吉田照, 維持血液透析患者の日常の身体活動量は骨密度と密接に関連している, 第3回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会, 宇都宮, 2012.3月22日～24日.

阿部義史, 松永篤彦, 松沢良太, 石井玲, 箕輪俊也, 米木慶, 高木裕, 吉田照, 維持血液透析患者の機能的移動能力の低下には末梢神経障害が強く関与している, 第3回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会, 宇都宮, 2012.3月22日～24日.

箕輪俊也, 松永篤彦, 松沢良太, 石井玲, 阿部義史, 米木慶, 吉田照, 維持血液透析患者における移動動作時の困難さの出現には日常の身体活動量が関与する, 第3回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会, 宇都宮, 2012.3月22日～24日.

阿部義史, 松永篤彦, 松沢良太, 室内直樹, 箕輪俊也, 石井玲, 清水絵里香, 志真奈緒子, 米木慶, 吉田照, 副甲状腺機

能が正常範囲にある維持血液透析患者の骨密度は身体活動量を管理することで低下を予防できる, 第2回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会, 仙台, 2012.1月20日.

Abe Y, Matsunaga A, Matsushima S, Kutsuna T, Matsuzawa R, Hemmi F, Murouchi N, Minowa T, Yamamoto S, Hayashi Y, Nemoto S, Motohashi S, Takagi Y, Yoshida A, Takahira N, Masuda T, Relationship between bone mineral density and physical activity in daily life in patients undergoing maintenance hemodialysis, 16th World Physical Therapy International Congress, Amsterdam, Holland, 2011.6.20.

Matsuzawa R, Matsunaga A, Kutsuna T, Yamamoto S, Hemmi F, Abe Y, Murouchi N, Takagi Y, Motohashi S, Yoshida A, Takahira N, Masuda T, Effects of daily physical activity time on walking ability in ambulatory hemodialysis patients: a 3-year follow-up study, 16th World Physical Therapy International Congress, Amsterdam, Holland, 2011.6.20.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松永 篤彦 (MATSUNAGA, Atsuhiko)
北里大学・医療衛生学部・教授
研究者番号: 00286387

(2) 研究分担者

渡邊 裕之 (WATANABE, Hiroyuki)
北里大学・医療衛生学部・講師
研究者番号: 40348602

木村 雅彦 (KIMURA, Masahiko)
北里大学・医療衛生学部・講師
研究者番号: 20458748

北川 淳 (KITAGAWA, Jun)
北里大学・一般教育部・准教授
研究者番号: 80260529