



保存期CKD患者の身体機能特性と運動療法

平木, 幸治
井澤, 和大
渡辺, 敏
柴垣, 有吾

(Citation)

心臓リハビリテーション, 22(1):33-38

(Issue Date)

2016

(Resource Type)

journal article

(Version)

Version of Record

(Rights)

発行元の許可を得て登録しています。

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100496632>



2-1 保存期 CKD 患者の身体機能特性と運動療法

Physical function and exercise therapy in patients with chronic kidney disease

ひらきこうじ いざわかずひろ わたなべ さとし しばがきゆうご
平木幸治*¹, 井澤和太*², 渡辺 敏*¹, 柴垣有吾*³

[心臓リハビリテーション (JJCR) 22 (1) : 33-38, 2016]

Key words：慢性腎臓病, 保存期, 身体機能, 運動療法

はじめに

慢性腎臓病 (Chronic kidney disease : CKD) 患者は, 末期腎不全に至るよりも, 心筋梗塞や脳卒中などの心血管疾患の発症および死亡する割合の方が高い¹⁾. このように腎臓と心臓は互いに関連していることから心腎連関と言われ, 注目されてきた. この互いに関連する両者は, リハビリテーションの領域においてもその問題点や運動療法の有効性など共通する項目がある.

本稿では, 保存期 CKD 患者および CKD を合併した心疾患患者の身体機能特性とその運動療法について概説する.

1. 保存期 CKD 患者の身体機能特性

CKD 患者の身体機能は血液透析患者のみならず, 保存期 CKD 患者においても低下している. Reese らは²⁾, 保存期 CKD 患者 1,111 例 [平均 65 歳, 推算糸球体濾過量 (eGFR) 49 ml/min/1.73 m²] を対象として, 最近注目されているフレイル (Frailty) の割合を腎機能別に検討している. 彼らは, フレイルの診断基準 5 項目 (歩行速度, 握力, 身体活動量, 疲労, 体重減少) の内, 3 つ以上あてはまるものをフレイルと定義した. その結果, 腎機能が低下するごとにフレイルの割合は増加することが示されている.

我々は³⁾, 外来通院中の CKD ステージ 2~5 の保存期 CKD 患者 (120 例) を対象に, 身体機能評価 (握力, 膝伸展筋力, バランス機能, 最大歩行速度) を実施し, それらを CKD ステージ別に比較した. その結果, ステージの進行に伴い, すべての身体機能指標は低下していた (図 1). 群間比較においては, ステージ 2 と 3 の身体機能は保たれていたが,

ステージ 4 と 5 では有意に低値を示していた. そのため, この身体機能低下の要因について重回帰分析で検討した. その結果, 年齢や性別以外にも eGFR や尿蛋白など腎機能低下の要因の関与が示された. この他にも, CKD 患者の身体機能低下には, 尿毒症などによる慢性炎症, 炎症性サイトカインの増加や酸化ストレス, 腎性貧血, 栄養摂取不足や異化亢進, 糖尿病神経障害の合併など複合的な要因が影響していると考えられる.

最近の観察研究では, CKD 患者の生命予後を規定する要因として身体機能低下が関連していることが示されている. Roshanravan らは⁴⁾, ステージ 2~4 の保存期 CKD 患者 (385 例) を対象として, 身体機能指標 (通常歩行速度, Timed up and go テスト, 6 分間歩行距離, 握力) の結果が低値な者ほど生命予後も不良となることを報告している (図 2). これら 4 つの身体機能指標の中でも, 特に通常歩行速度と Timed up and go テストは死亡リスクのハザード比が高い値であった. また, これらは腎機能や血液バイオマーカーよりも 3 年後の死亡リスクをより強力に予測できることが示されている.

以上より, 保存期 CKD 患者は, 透析に至る前の段階ですでに身体機能は低下していること, また, これらは生命予後不良の危険因子となることが明らかとなってきた. したがって, 我々は, 透析導入に至る前の保存期 CKD の段階から, 運動介入することで, CKD 患者の身体機能低下を予防し, 患者の健康関連 QOL (Health-related quality of life : HRQOL) を維持・向上することが極めて重要と考えている.

*¹ 聖マリアンナ医科大学病院リハビリテーション部, *² 神戸大学大学院保健学研究科国際保健学領域, *³ 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

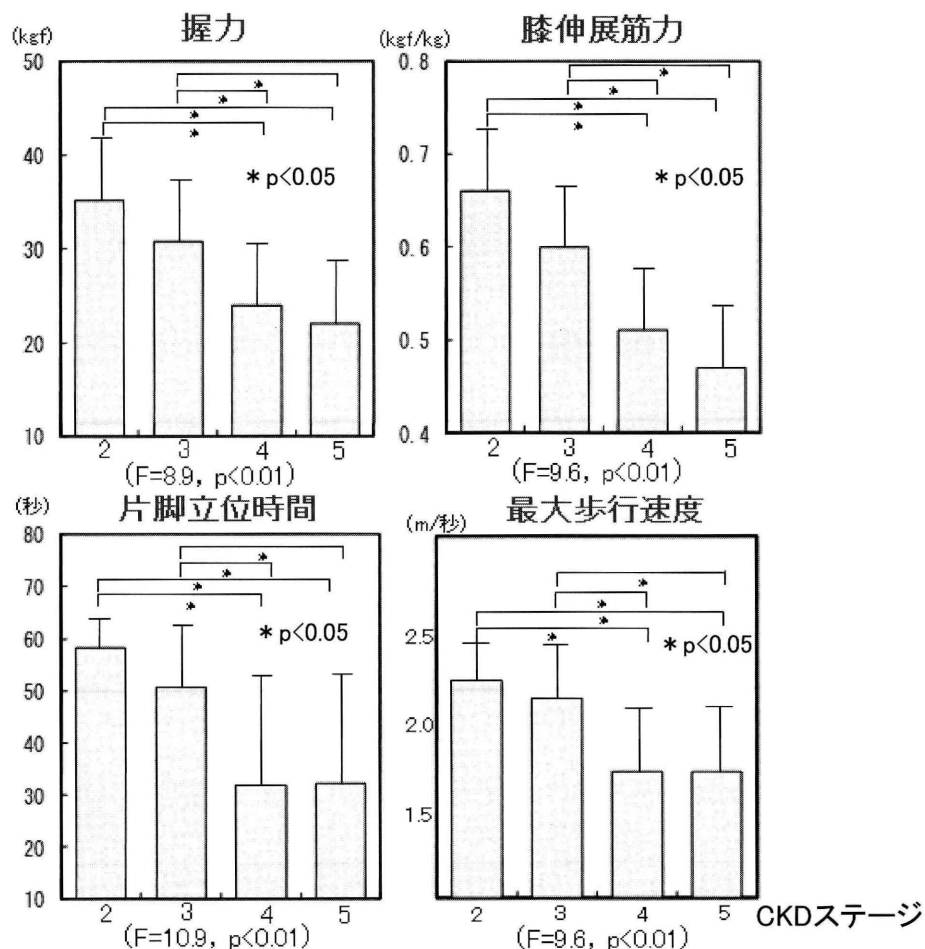


図 1 保存期 CKD 患者のステージ別の身体機能指標

出典元：Hiraki K, Yasuda T, Hotta C, et al : Decreased physical function in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol 17 : 225-231, 2013

2. CKD を合併した慢性心不全患者の身体機能特性

先行研究にて我々は、保存期 CKD 患者と同様に、“心疾患患者における腎機能低下は、身体機能低下の一要因となる”という仮説を立て、以下の検討を行っている。対象は外来通院中の男性慢性心不全患者 119 例である。本研究で我々は、eGFR を指標としてステージ 1・2 群 (eGFR60 ml/min/1.73 m² 以上)、ステージ 3 群 (eGFR30~59)、ステージ 4 群 (eGFR30 未満) の 3 つに層別し、それらの身体機能指標について検討した。その結果 (図 3)、CHF 患者の運動耐容能、握力、膝伸展筋力は腎機能低下に伴い低値を示した⁵⁾。また、この CKD 合併 CHF 患者の運動耐容能低下に関連する要因について重回帰分析を施行した結果、膝伸展筋力と eGFR が抽出された。

次に我々は、この結果を踏まえ心疾患患者のリスク層別化において高リスクに分類される、運動耐容能 5 METs

未満を判別する膝伸展筋力と eGFR のカットオフ値を算出した。その後、これら両指標のカットオフ値を用い、CHF 患者の運動耐容能 5 METs レベルを予測可能か否かについて検討した⁶⁾。その結果、運動耐容能 5 METs を判別するカットオフ値としての膝伸展筋力は 1.69 Nm/kg、eGFR は 45.7 ml/min/1.73 m² がそれぞれ抽出された。また我々は、この両指標のカットオフ値を用い、図 4 に示すような 4 群間における 5 METs 到達例の割合についても比較した。その結果、両指標ともカットオフ値以上である A 群は 5 METs 到達例の割合は高く、逆に両指標ともカットオフ値未満である D 群は有意に低いという結果を得ている (図 4)。本研究から、両指標がカットオフ値を上回る場合の運動耐容能は 5 METs 以上で、両指標がカットオフ値を下回る場合のそれは 5 METs 未満である可能性が高いことが示された。

本研究は、横断的研究であり、因果関係の詳細については更なる検討を要するが、保存期 CKD 患者あるいは CKD

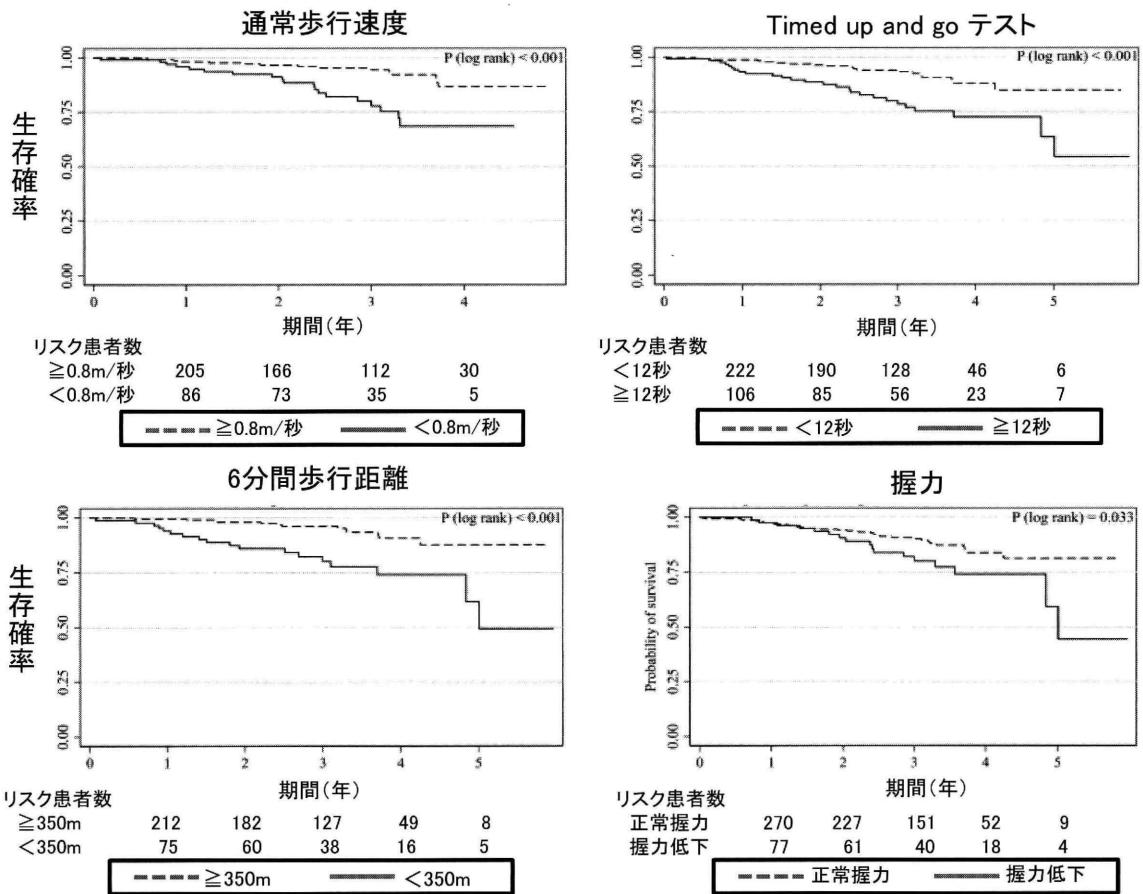


図2 保存期 CKD 患者（ステージ2～4）の身体機能と全死亡の関係

出典元：Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV, et al : Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. J Am Soc Nephrol 24 : 822-830, 2013

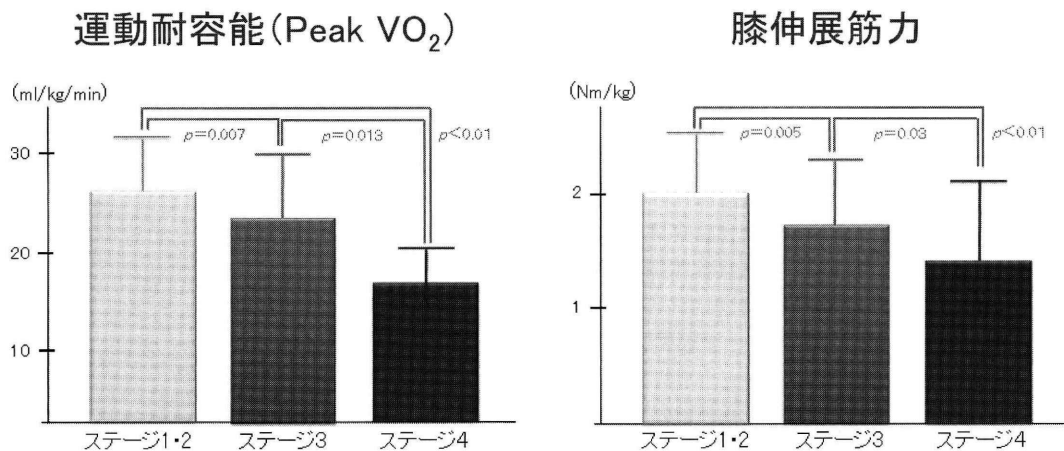


図3 CKD を合併した慢性心不全患者の身体機能特性

出典元：堀田千晴, 平木幸治, 渡辺敏, 他：慢性腎臓病を合併した慢性心不全患者における運動耐容能とその関連要因の検討. 理学療法学 38 : 436-441, 2011

を合併した心疾患患者、両疾患ともに、腎機能の低下は骨格筋筋力および運動耐容能の低下に少なからず関連している可能性がある。

3. 保存期 CKD 患者に対する運動療法の安全性

これまで保存期 CKD 患者における運動療法は積極的には勧められてこなかった。その理由としては、運動による血流量や糸球体濾過量の低下、尿蛋白の誘発など腎機能へ

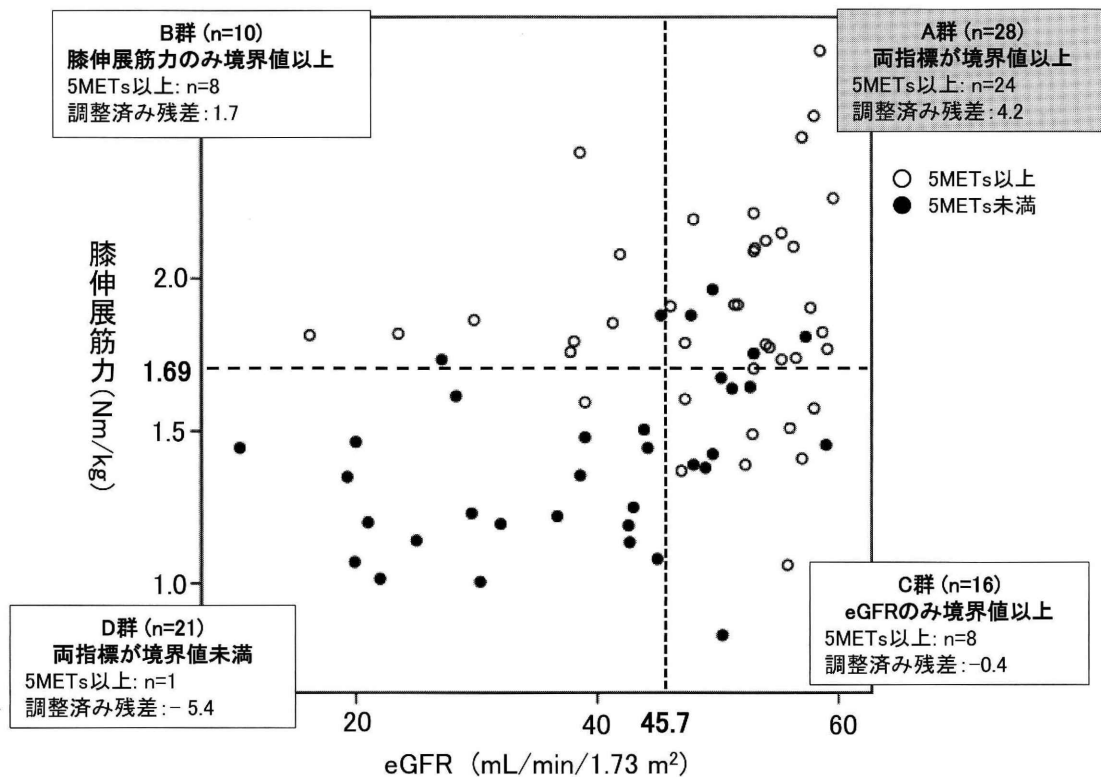


図4 慢性心不全患者の膝伸展筋力と eGFR4 群間における運動耐容量 5METs 可否の割合

出典元: Hotta C, Hiraki K, Watanabe S, et al: Knee extensor muscle strength and index of renal function associated with an exercise capacity of 5 metabolic equivalents in male chronic heart failure patients with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol 18: 313-319, 2014

のネガティブな影響があるからと考えられる。このような背景から、CKD 患者における運動療法は腎機能がさらに低下するのではないだろうかと懸念されてきた。そのため、わが国では諸外国に比べて安静や禁忌など過剰な運動制限が行われてきた。しかし、このような運動制限の根拠となる明確な報告はきわめて少ない。そのため、我々はまず保存期 CKD 患者に対する運動療法の安全性から検討を開始した。外来通院中の保存期 CKD 患者(平均 eGFR38 mL/min/1.73 m²)に対して、速歩レベルの中等度の単回運動負荷が腎機能を悪化させるか否かを尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白(L-FABP: 腎虚血・酸化ストレスの指標)や尿蛋白など CKD の尿検査指標を用いて検討を行った⁷⁾。その結果、20 分間の中等度の運動負荷前後で腎機能に関連するすべての尿検査指標の変動を認めなかった。このことから、我々は中等度の運動負荷強度では保存期 CKD 患者の腎障害を増悪させない可能性を報告している。

この結果を踏まえ、次に我々は、保存期 CKD 患者(ステージ 3~4)に対して 1 年間という比較的長期間の運動療法の安全性とその有効性を無作為化比較対照試験にて検討した⁸⁾。介入方法は、在宅ベースの運動介入としたため、運動介入群と対照群ともに加速度計付きの歩数計を 1 年間装着した。運動介入群は上下肢のレジスタンス運動と有酸素運動とし

て 1 回 30 分の速歩、もしくは 1 日 1 万歩を目標に身体活動量増加を促された。対照群は普段の生活活動のみ観察した。我々は、主要アウトカムは腎機能 (eGFR) の変化を、副次的アウトカムは上下肢筋力 (握力、膝伸展筋力) の変化とし、1 年間の介入前後で比較した。その結果、保存期 CKD 患者に長期的な運動負荷を与えても、腎機能を悪化させることなく上下肢筋力を改善することができた。

先行研究では、保存期 CKD 患者に対する 1 年間の運動介入により腎機能は変化しない⁹⁾とする報告や、最近の Greenwood らの研究¹⁰⁾では、中等度の有酸素運動とレジスタンス運動により腎機能 (eGFR) は改善する (図 5) という報告が散見される。いずれにしても、中等度までの負荷強度による長期的な運動療法を行っても、それが直接腎機能低下の要因となるという根拠はないため、保存期 CKD 患者に運動制限や安静を強いる必要は無い。

4. 保存期 CKD 患者に対する運動療法の効果

2011 年のコクランレビュー¹¹⁾によると、成人 CKD 患者に対する定期的な運動療法は、運動耐容量、歩行能力、循環器系指標、一部の栄養指標、そして健康関連 QOL を改善させることが示されている。この報告以外にも、小規模な介入研究ではあるが保存期 CKD 患者に対する有酸素運動の効

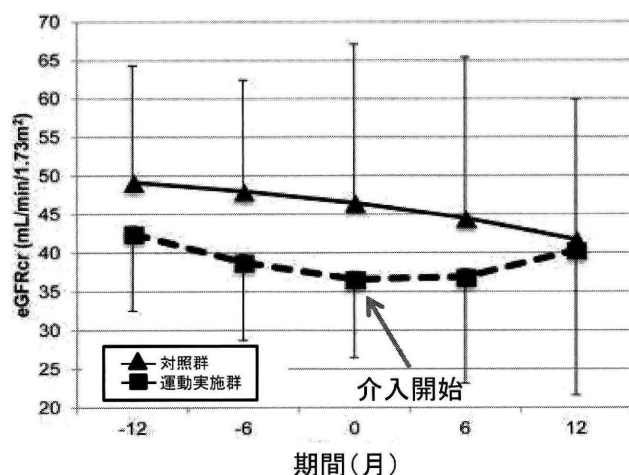


図5 保存期 CKD 患者における運動療法による腎機能改善効果

出典元：Greenwood SA, Koufaki P, Mercer TH, et al. Effect of exercise training on estimated GFR, vascular health, and cardiorespiratory fitness in patients with CKD: a pilot randomized controlled trial. Am J Kidney Dis 65 : 425-434, 2015

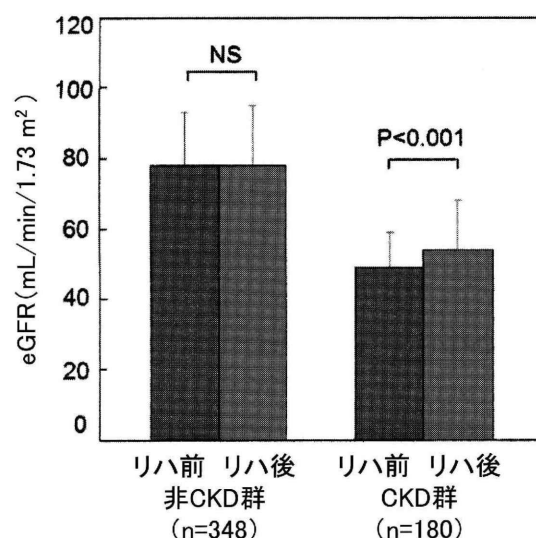


図6 CKD を合併した急性心筋梗塞患者の腎機能に対する心臓リハビリテーションの効果

出典元：Takaya Y, Kumasaka R, Arakawa T, et al : Impact of cardiac rehabilitation on renal function in patients with and without chronic kidney disease after acute myocardial infarction. Circ J 78 : 377-384, 2014

果として尿蛋白量減少効果も示されている¹²⁾。

また、Castaneda らは^{13,14)}、低たんぱく質食 (0.6 g/kg/日) で治療中の CKD 患者 (GFR25 ml/min 程度) 26 名を対象として、週 3 回のレジスタンス運動を行う運動群と、低たんぱく質食のみの対照群に割り付けた無作為化比較対象試験を 3 ヶ月間実施し、レジスタンス運動の効果を検討している。その結果、低たんぱく質食で治療中であってもレジスタンス運動群は対照群に比し筋力増強、筋肉量増加、栄養状態が改善し、さらに CRP や IL-6 など全身の炎症マーカーも減少していた。このことから、低たんぱく質食で治療中の CKD 患者に対しても、体の異化作用を予防するための運動療法の併用は重要だと考えている。

このように、最近では保存期 CKD 患者に対する運動療法の有効性が報告されるようになってきた。そのため、わが国では日本腎臓学会による「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」¹⁵⁾ から CKD 患者にも進行抑制および心血管疾患予防目的に運動療法が推奨されるようになった。また近年では、保存期 CKD 患者を対象とした歩行運動が、腎予後や生命予後と関連することが報告されている。Robinson-Cohen らの観察研究では、歩行運動を行っている者は行っていない者と比較して腎機能低下を抑制でき、1 週間の身体活動量が多い (週 150 分以上) 者ほど eGFR の低下率が低く抑えられることが示された¹⁶⁾。また、その歩行運動で死亡や腎代替療法移行リスクを減少できる可能性が報告されている¹⁷⁾。対象は CKD ステージ 3~5 の約 6000 例で、全死亡と透析や腎移植などの腎代替療法をアウトカムとして、それらと歩行運動の関係を検討した結果、歩行

運動群は、全死亡、腎代替療法の累積発生率が低値であることが示された。また、歩行運動群は、全死亡を 33%、腎代替療法移行リスクを 21% 減少させ得ることから、保存期 CKD 患者の運動療法は生命予後や腎予後の双方に対し有用となる可能性がある。

5. CKD を合併した心疾患患者に対する運動療法

前述したように、わが国では CKD 患者に対して運動を制限する傾向にあった。そのため、CKD を合併した心疾患患者に対する運動が腎機能に与える影響については十分に検証されていない。齊藤らは¹⁸⁾、CKD を合併した心臓外科術後患者 (271 例、平均 62 歳) に対し、嫌気性代謝閾値レベルの運動療法が腎機能へ与える影響について検討している。その結果、3 か月間の監視型運動療法は、CKD ステージ 1~5 のいずれの群においても腎機能低下はなく、かつ運動耐容能は改善することを示している。また、Takaya らは¹⁹⁾、CKD を合併した急性心筋梗塞患者に対する心臓リハビリテーション (心リハ) による腎機能への影響について検討している (図 6)。対象は、心リハ (中等度の有酸素運動を 30~60 分、3 か月間) を実施した 528 例であった。その結果、CKD の無い群は心リハ前後で腎機能に変化は無かった。また、CKD を合併した群 (eGFR60 未満) のみ eGFR は $48 \pm 12 \rightarrow 53 \pm 15$ ml/min/1.73 m²へと改善した。さらに、この腎機能が改善した CKD 合併例について、腎機能別の心リハが eGFR におよぼす影響について検討している。その効果、軽度~

中等度腎機能低下群は、重度腎機能低下した群 (eGFR30未満) に比し、eGFR は改善したことを示している。なお、彼らは重度腎機能低下した群における心リハ前後での eGFR には変化は認めていないことも示している。

以上より、これまでの様々な報告により、CKD を合併した心疾患患者においても、運動は、腎機能に対する悪影響は少なく (最近では運動療法によって eGFR が改善する)、かつ運動耐容能改善に寄与する優れた療法であることが明らかとなってきた。

おわりに

保存期 CKD 患者に対する運動療法の安全性や有効性については、依然として、広く (臨床・教育・研究含めて) 普及しているとはいいがたい。しかし、保存期 CKD 患者に対する運動療法は、身体機能の改善のみならず、最近では死亡率や腎予後の改善など、CKD 患者のきわめて重要なアウトカムとも関連することが明らかとなってきている。そのため、保存期 CKD 患者に対する積極的な運動療法は、腎機能低下の抑制や透析導入の遅延といった、'医療経済的側面' にも、そして患者の健康関連 QOL にも良い成果をもたらす可能性を秘めている。

文 献

- 1) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 164: 659-663, 2004
- 2) Reese PP, Cappola AR, Shults J, et al: Physical performance and frailty in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 38: 307-315, 2013
- 3) Hiraki K, Yasuda T, Hotta C, et al: Decreased physical function in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 17: 225-231, 2013
- 4) Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV, et al: Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol* 24: 822-830, 2013
- 5) 堀田千晴, 平木幸治, 渡辺 敏, 他: 慢性腎臓病を合併した慢性心不全患者における運動耐容能とその関連要因の検討. *理学療法学* 38: 436-441, 2011
- 6) Hotta C, Hiraki K, Watanabe S, et al: Knee extensor muscle strength and index of renal function associated with an exercise capacity of 5 metabolic equivalents in male chronic heart failure patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 18: 313-319, 2014
- 7) Hiraki K, Kamijo-Ikemori A, Yasuda T, et al: Moderate-intensity single exercise session does not induce renal damage. *J Clin Lab Anal* 27: 177-180, 2013
- 8) 平木幸治, 堀田千晴, 若宮亜希子, 他: 保存期慢性腎臓病患者に対する運動療法の安全性と効果 バイロット無作為化比較試験. 第 5 回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会: 2015
- 9) Eidemak I, Haaber AB, Feldt-Rasmussen B, et al: Exercise training and the progression of chronic renal failure. *Nephron* 75: 36-40, 1997
- 10) Greenwood SA, Koufaki P, Mercer TH, et al: Effect of exercise training on estimated GFR, vascular health, and cardiorespiratory fitness in patients with CKD: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 65: 425-434, 2015
- 11) Heiwe S, Jacobson SH: Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 5(10): CD003236, 2011
- 12) Leehey DJ, Moinuddin I, Bast JP, et al: Aerobic exercise in obese diabetic patients with chronic kidney disease: a randomized and controlled pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 8: 62. doi: 10.1186/1475-2840-8-62, 2009
- 13) Castaneda C, Gordon PL, Uhlin KL, et al: Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 135: 965-976, 2001
- 14) Castaneda C, Gordon PL, Parker RC, et al: Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43: 607-616, 2004
- 15) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009, 日本腎臓学会 編集, 東京医学社, 東京, 2009, pp30-39
- 16) Robinson-Cohen C, Littman AJ, Duncan GE, et al: Physical activity and change in estimated GFR among persons with CKD. *J Am Soc Nephrol* 25: 399-406, 2014
- 17) Chen IR, Wang SM, Liang CC, et al: Association of walking with survival and RRT among patients with CKD stages 3-5. *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 1183-1189, 2014
- 18) 齊藤正和, 安藤美輝, 上脇玲奈, 他: 慢性腎臓病 (CKD) ステージ分類からみた心臓手術後リハビリテーションの安全性と効果の検討. *心臓リハビリテーション* 16: 202-206, 2011
- 19) Takaya Y, Kumasaka R, Arakawa T, et al: Impact of cardiac rehabilitation on renal function in patients with and without chronic kidney disease after acute myocardial infarction. *Circ J* 78: 377-384, 2014