

|         |                         |     |       |
|---------|-------------------------|-----|-------|
| 氏名      | こうとく かずこ<br>神徳 和子       |     |       |
| 学位の種類   | 博士(スポーツ健康科学)            |     |       |
| 報告番号    | 甲第 1941 号               |     |       |
| 学位授与の日付 | 令和 4 年 3 月 17 日         |     |       |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 (課程博士) |     |       |
| 学位論文題目  | 慢性腎臓病患者の運動療法の検討         |     |       |
| 論文審査委員  | (主査) 福岡大学               | 教授  | 檜垣 靖樹 |
|         | (副査) 福岡大学               | 教授  | 上原 吉就 |
|         | 福岡大学                    | 准教授 | 道下 竜馬 |
|         | 福岡大学筑紫病院                | 教授  | 浦田 秀則 |

## 内容の要旨

### [背景・目的]

本論文は、慢性腎臓病(chronic kidney disease; 以下、CKD と略す)発症に係る先行研究結果に基づき、その要因の一つと考えられている肝線維化との関連を明確にするとともに、CKD の発症・進行予防のための運動療法について、特に安全で実行可能な運動強度を明らかにすることを目的とした。腎臓に過度な負担をかけない安全で実行可能な運動強度の設定は、腎臓への影響を考慮して安静を推奨されていた CKD 患者にとって、安心して運動を行える、身体活動量を増加させることができる、という視点からも画期的なことである。また、運動は CKD の発症・進行予防に効果的であるというだけでなく、メンタルヘルスや生活の質(quality of life; 以下、QOL と略す)の改善、筋力の増強、フレイル(虚弱)の予防など、さまざまな効果が期待される。CKD とインスリン抵抗性疾患である糖尿病、高血圧などとの関連が指摘される中、近年ではインスリン抵抗性疾患という共通の要因を持った非アルコール性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease; 以下、NAFLD と略す)と CKD との関連の有無は注目されている。腎臓に過度な負担をかけない安全な運動療法は、CKD それ自身の発症・進行予防だけでなく、CKD に関連するこれらのインスリン抵抗性疾患の発症・進行予防にも効果があることへも言及でき、アメリカスポーツ医学会(American College of Sports Medicine; 以下、ACSM と略す)が推奨する”Exercise is medicine” の理念通り、本論文が、CKD をはじめとする様々なインスリン抵抗性疾患減少へ導いていく懸け橋となることまで示唆できることを期待する。

本論文はⅢ部構成である。第Ⅰ部では、CKD の現状をふまえ、腎臓の構造と機能、CKD 発症及び進行のメカニズムについて論を展開した。第Ⅱ部では、CKD と関連のある生活習慣病について述べ、中でもインスリン抵抗性という共通の発症要因をもつ NAFLD との関連について、先行研究で明らかになっていることを概説した。さらに、NAFLD のような慢性肝臓病の、発症初期から病理変化として生じる肝線維化の進行が CKD 発症及び罹患に影

響しているかどうか、コホート研究により明らかにした。そして第Ⅲ部では、これらインスリン抵抗性疾患の治療の一つでもある運動療法について、運動によるインスリン抵抗性などへの効果について概説し、CKDに対する運動療法、腎臓リハビリテーションの現状と課題についてレビューした。さらにCKD患者が安心して行える運動強度について、実験結果に基づき検討した。第Ⅱ部及び第Ⅲ部で行った調査・実験の結果及び考察を以下に述べる。

## 1. 肝線維化とCKDの関連

生活習慣が関与するNAFLDは、肝への脂肪蓄積により肝線維化が進むことが指摘されており、肝線維化の進行状況はCKD発症・罹患の予見になることが考えられる。糖尿病、肥満、高血圧、脂質異常症などの共通の因子を介して肝機能低下と腎機能低下が起こることは、よく知られているが肝線維化の進行が腎機能低下の要因または初期段階でのCKDの有病率との間に関連があるかどうかは明らかにされていない。そこで、本研究では、健康な中高年層のコホート集団を対象に、健康診断結果をもとに肝線維化とCKD発症または罹患状況との関連を分析し明らかにすることを試みた。

### [結果及び考察]

中高年の被験者を対象とし、横断研究および6年間の縦断研究に基づいて、肝線維化、その他の危険因子とCKD stage3-5の有病率との関連を評価した。肝線維化は、中高年の被験者におけるCKD stage3-5の有病率の独立した危険因子ではないことが明らかとなった。しかしながら、FIB4-index(肝線維化指標)が高いグループ(> 1.0)は、CKD stage3-5の有病率が高くなる傾向があった。本研究より、肝線維化はCKD stage3-5の有病率の有用な指標である可能性が示唆された。

## 2. CKD stage2における運動強度の設定

運動の慢性作用効果の検討をした先行研究はあるが、CKD患者を対象に運動によるリスクや安全性はあまり検討されていない。また、ACSMなどが推奨するガイドラインはあるものの、CKD stageごとの具体的な運動療法の指導方法や運動処方は明確にされていない。運動すると全身の血行動態を大きく変化させ、特に腎臓をはじめとした内臓への血流量は安静時と比べると大きく減少するという事は明らかであり、腎臓に疾患のある患者に運動を処方する時は、その運動処方が腎臓への悪影響なく安全に行える運動かどうかのエビデンスの蓄積が不可欠である。本研究では、超音波エコーを用いて ramp 式漸増運動負荷試験および多段階運動負荷試験中の腎血流量(renal blood flow; 以下RBFと略す)変化を明らかにした。さらに、RBF低下のメカニズムを探るために、血中乳酸値や血中カテコラミン値などの動態を検討した。

### [結果及び考察]

最大運動負荷試験において、RBFは有意に減少し、濾過率(filtration fraction; FF)は有意に上昇した。さらに、120%乳酸作業閾値(lactate threshold; 以下、LTと略す)で

CKD stage 2 患者の RBF の減少は頂点を極めた。これらの結果より、CKD stage2 患者に奨められる運動強度は、LT 以下であり、この LT は 57% V<sub>O2</sub> peak、49%HRR(予備心拍数; heart rate reserve; HRR)、最大運動負荷試験における LT 到達点の 1 分前の運動強度と一致した。

#### [総括・結論]

肝線維化と腎機能低下は間接的に影響しあうため、NAFLD や CKD などのインスリン抵抗性疾患には、運動による発症及び進行予防が重要であることが望ましい。CKDstage2 レベルの腎機能に負担なく行える運動強度は LT であり、LT 強度の運動を推奨すべきであることが明らかとなった。

### 審査の結果の要旨

#### 1. 研究の概要

本論文は、慢性腎臓病(chronic kidney disease; 以下、CKDと略す)発症に係る先行研究結果に基づき、その要因の一つと考えられている肝線維化との関連を明確にするとともに、CKDの発症・進行予防のための運動療法について、特に安全で実行可能な運動強度を明らかにすることを目的とした。腎臓に過度な負担をかけない安全な運動療法は、CKDそれ自身の発症・進行予防だけでなく、肝線維化の発症・進行予防にも期待できる。

研究1では、NAFLDのような慢性肝臓病の、発症初期から病理変化として生じる肝線維化の進行がCKD発症及び罹患に影響しているという仮説のもとに横断・縦断研究を行った。研究1の結果から、CKD発症は年齢の要因を強く受けていることが明らかになり、肝線維化の直接的な関連は否定された。しかし、血糖コントロール不良やHDLコレステロール値もCKD発症には間接的に影響しているのではないかということが示唆された。

研究2では、CKDstage2患者の腎血流量低下が認められる運動強度について、運動前後の腎血流量を測定し検討した。CKDstage2患者にとって乳酸作業閾値強度以下の運動は、交感神経を顕著に亢進させないため、腎血流量低下に影響が及ばず、安全に行える運動療法になりうることが明らかとなった。

研究1、2より、肝線維化と腎機能低下は、加齢をきっかけに発症・進行することが明らかとなったが、腎血流量低下に影響の少ない乳酸作業閾値強度の運動習慣を推奨することで、線維化及び機能低下の進行予防に有効となる可能性が期待できる。

#### 2. テーマの斬新性

CKD患者に対する腎臓リハビリテーションは、2011年に日本腎臓リハビリテーション学会設立とともに周知されるようになった。アメリカスポーツ医学会が推奨するCKD患者に対しての運動ガイドラインに準じてわが国でもCKD患者に運動を推奨している。しかし、CKDにはstage1-5の診断指標があり、腎機能もその指標に応じて異なるが、Stageごとの

運動処方の安全性は確立されていない。さらにstage2という軽度腎機能低下の患者をターゲットに運動強度の安全性を検討した研究は本研究が初めてである。

CKDは加齢の影響を強く受けるが、糖尿病、高血圧といった動脈硬化性の生活習慣病とも関連があることは周知の事実である。近年、これらに加え非アルコール性肝疾患との間接的な関連も指摘されるようになった。本研究は、肝線維化と腎機能低下の関連を検討した研究ではあるが、対象者を健常者とし、発症前からの肝線維化指標が腎機能低下に影響するかを検討したところに斬新性があると考える。

### 3. 研究結果の有用性

CKD患者に対する運動療法が推奨される中で、CKD stage2患者に対して腎血流量が低下しない安全な運動強度を証明できたことは、CKD患者のstageごとの運動処方確立のための重要なデータの蓄積となる。また、本研究により、肝線維化と腎機能低下の間接的な関連を、診断確定前の健常者で明らかにしたことで、加齢による腎機能・肝機能低下は、血糖コントロールやHDLコレステロール値の維持などで予防も可能であることが示唆された。本研究の結果は、CKD発症・進行予防だけでなく、肝線維化を基盤とするNAFLD発症・進行予防への示唆も得られた点に有用性を認める。

### 4. 外部評価

本研究の成果は、以下の学術雑誌に厳正な審査を経て掲載されており、適切な外部評価を得た内容であると判断できる。

①神徳和子・安野哲彦・檜垣靖樹（2017）慢性腎臓病の運動療法～運動の急性及び慢性効果について～. 九州体育・スポーツ学研究. 32(1): 9-23.

②Kotoku K., Yasuno T., Kawakami S., Fujimi K., Matsuda T., Nakashima S., Uehara Y., Tanaka H., Saito T., Higaki Y. (2019) Effect of exercise intensity on renal blood flow in patients with chronic kidney disease stage 2. *Clinical and experimental nephrology* 23(5) 621 – 628. <http://doi.org/10.1007/s10157-018-01685-3>

③Kotoku K., Michishita R., Matsuda T., Kawakami S., Morito N., Uehara Y., Higaki Y. (2021) The association between decreased kidney function and FIB4 index value, as indirect liver fibrosis, in middle-aged and older subjects. *International Journal of environmental research and public health*. 18, 6980. <https://doi.org/10.3390/ijerph18136980>

### 5. 主な質疑応答

本学位申請論文の審査に際し、以下の討議が行われた。

Q. FIB-4 indexに係る研究のオリジナリティは何か。

A. 先行研究においてFIB-4 indexとCKD有病率の関係について検討した研究は多数ある。しかし、本研究では、疾病前の健常者を対象に発症前からの肝線維化と腎機能低下の関連を検討した研究はない。本学位論文は、運動をCKD発症予防にも導入できるよう検討したことが主要なテーマであるため、発症前からの予防的見地から、FIB4-indexもeGFRも正常範囲内ではあるが、値が増加または減少することに対して、それぞれの因子が関連していないかを検討した。これは、発症前からの予防的介入の重要性を示唆が得られた意義のある研究である。

Q. FIB-4 indexグループ分けの根拠は何か。

A. FIB-4 index1.3未満は、正常範囲内である。本研究の対象者は健常者であるためほとんどが異常値に入らなかった。そのため、四分位でグループを分けた。

Q. FIB4-indexとeGFRの式に年齢が入っているのであれば、年齢に有意差がでるのは当然ではないか。

A. 肝線維化も腎機能低下も加齢の影響を受けるため当然ではあるが、それでも、年齢の一番高いグループがCKDstage3以上を発症したという結果は出なかった。研究1の考察でも述べているが、血糖コントロールやHDLコレステロール値にも影響を受けているのではないかとということが示唆された。

Q. 年齢だけしか有意差が出なかったのは残念であるが、白血球数やCRPなどのfactorを増やして検討したら異なる結果が出たのではないか。

A. 今後の課題として検討する。

Q. HDLコレステロール値がグループDで一番高かった理由は何か。

A. 分析したデータが限られたため今回は検討していないが、生活習慣、特に運動習慣が影響したのではないかと考えている。

Q. インスリン抵抗性は測定したのか。

A. 本研究では、空腹時血糖値とHbA1cだけがインスリン抵抗性に関連すると思われるデータであった。しかし、血糖コントロールが良くないということはインスリン抵抗性があがっている可能性も考えられたため、考察に加えた。

## 6. 審査委員会の結論

本学位申請論文は、口頭試問のいずれの質問にも適切で明確な回答を得た。よって、審査委員合議の結果、試験は合格とした。