

# 福岡大学博士学位論文

## 慢性腎臓病患者の運動療法の検討

福岡大学大学院 スポーツ健康科学研究科

令和4年3月授与

学籍番号 **GD160501**

氏名 神徳 和子

## 目次

謝辞	…1
Key words	…2
Abbreviation(略語一覧)	…2-5
副論文リスト	…6
緒言	…7-14
第 I 部 腎臓の機能と CKD 発症のメカニズム及び生活習慣病との関連	
第 1 章 腎臓の機能と CKD 発症のメカニズム	…15-25
1. 腎臓の機能	…15-18
2. CKD 発症のメカニズム	…18-25
2-1. 糸球体障害	…18-21
2-2. 尿細管障害	…21-22
2-3. CKD 診断と発症・進行のリスク要因	…22-25
第 2 章 生活習慣病と CKD との関連	…26-35
1. IR(インスリン抵抗性)	…26-32
2. 糖・脂質代謝異常	…32-34
3. 慢性炎症	…34-35
第 II 部 生活習慣病である慢性肝臓病、肝線維化と CKD の関連	
第 3 章 CKD と慢性肝臓病との関連	…36-41
1. 肝臓と腎臓の協同	…36-39

2. 生活習慣病である慢性肝臓病とCKDの関連	…39-41
第4章 肝線維化とCKDの関連	…42-60
1. 研究の背景及び目的	…42-44
2. 研究方法	…45-50
2-1. 研究デザイン	…45
2-2. 研究対象者	…45-47
2-3. データ収集方法	…47
2-4. 用語の定義	…47-48
2-5. 生活習慣の評価	…48
2-6. 統計分析	…49-50
3. 結果	…51-53
3-1. 研究1.	…51-52
3-2. 研究2	…52-53
4. 考察	…53-59
5. 本研究の限界	…59-60

6. 結論	…60
第Ⅲ部 インスリン抵抗性疾患及びCKD発症・進行を予防するための方法	…61-113
第5章 CKD発症予防・進行予防への運動療法の可能性	…63-80
1. 運動がインスリン抵抗性疾患を予防するメカニズムの検討	…65-69
1-1. 運動によるIR予防効果	…65-67
1-2. 運動による慢性炎症改善への効果	…67-69
2. 運動が腎に与える影響	…69-80
2-1. 運動による腎血行動態の変化	…71-73
2-2. RBF及びGFRの調節	…73-77
2-3. 運動による蛋白尿出現のリスク	…77-80
第6章 腎臓リハビリテーションの現状	…81-96
1. 運動の急性作用と慢性作用	…83-86
2. CKD患者の運動処方(FITT)	…87-92
2-1. 運動頻度; frequency	…87-88
2-2. 運動強度; Intensity	…88-90
2-3. 運動時間; Time	…90-91
2-4. 運動の種類; type of exercise	…91-92
3. 運動時の腎機能を評価する検査項目	…92-96
第7章 CKDステージ2における運動強度の設定	…97-113
1. 研究の意義・目的	…97-98

2. 研究方法	…98-105
2-1. 対象者	…98-99
2-2. 実験方法	…99-102
2-3. RBF 及びその他の検査データの測定方法	…102-104
2-4. 分析方法	…104-106
3. 結果	…106-108
3-1. 対象者の属性	…106
3-2. 運動強度が RBF に及ぼす影響	…105-108
4. 考察	…108-112
5. 結論	…113
総括	…114-115
図表一覧	…116-135
文献一覧	…136-201

## 謝辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜りました本学スポーツ健康科学研究科教授檜垣靖樹先生に衷心より感謝の意を表します。

また、本研究遂行上および本論文作成上において、御教示、御高閲を賜りました本学スポーツ健康科学研究科教授上原吉就先生、准教授道下竜馬先生、本学筑紫病院教授浦田秀則先生に謹んで深く感謝の意を表します。

ならびに、本研究の遂行、および本論文の作成において、御助言、御校閲を賜りました、本学医学部名誉教授斎藤喬雄先生、本学医学部医学系研究科腎臓膠原病内科学講座准教授安野哲彦先生、本学スポーツ科学部助教川上翔太郎先生に深く感謝申し上げます。

あわせて、常日頃より心温かい御支援を頂きました本学スポーツ科学部運動生理学研究室ならびに身体活動研究所の皆様にも厚く御礼申し上げます。

最後に、常に私を支えてくれた最愛なる娘寧々に心より感謝申し上げます。

2022年2月1日

福岡大学大学院スポーツ健康科学研究科博士後期課程

神徳 和子

## Key words

慢性腎臓病(CKD)、運動療法、糸球体障害、尿細管障害、インスリン抵抗性(IR)、メタボリックシンドローム、肝線維化、慢性炎症、FIB4-index、慢性肝臓病、非アルコール性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)、脂肪肝、肝硬変、肝がん、末期腎不全、心血管疾患(CVD)、透析、腎移植、血行動態、腎血流量(RBF)、糸球体濾過量(GFR)、運動負荷試験、運動強度、運動処方、乳酸作業閾値(LT)、換気性作業閾値(VT)、急性腎障害(AKI)、腎臓リハビリテーション

## Abbreviation (略語一覧)

ACSM	: American College of Sports Medicine, アメリカスポーツ医学会
ADL	: activity of daily living, 日常生活動作
AKI	: acute kidney injury, 急性腎障害
AT	: anaerobic threshold, 無酸素性作業閾値
ATP	: adenosine triphosphate, アデノシン三リン酸

CKD	: chronic kidney disease, 慢性腎臓病
CPX	: cardiopulmonary exercise test, 心肺運動負荷試験
CSA	: cross-sectional area, 血管断面積
CVD	: cardiovascular disease, 心血管疾患
DP-AHS1	: double product breaking point of heart rate and first heart sound amplitude, 第1心音二重屈曲点
GBM	: glomerular basement membrane, 糸球体基底膜
GFR	: glomerular filtration rate, 糸球体濾過量
eGFR	: estimated-GFR, 推算 GFR
FIB4-index	: a simple index assessed liver fibrosis, 肝線維化簡易指数
FF	: filtration fraction, 濾過率
FITT	: frequency of exercise, intensity of exercise, time or duration of exercise, type of exercise, 運動処方構成: 運動頻度、運動強度、運動時間、 運動種類

HDL-C	: high density lipoprotein, 高密度リポタンパク質
HRR	: heart rate reserve, 予備心拍数
IL-1R $\alpha$	: interleukin-1R- $\alpha$ , インターロイキン-1R- $\alpha$
IL-6	: interleukin-6, インターロイキン-6
IL-10	: interleukin-10, インターロイキン-10
IR	: insulin resistance, インスリン抵抗性
JGA	: juxtaglomerular apparatus, 傍糸球体装置
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
LDL-C	: low density lipoprotein, 低密度リポタンパク質
L-FABP	: urinary L type fatty acid binding protein, 尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白
LT	: lactate threshold, 乳酸作業閾値
NAFLD	: nonalcoholic fatty liver disease, 非アルコール性肝疾患
NASH	: nonalcoholic steatohepatitis, 非アルコール性脂肪肝炎
NO	: nitric oxide, 一酸化窒素

PHA	: para-aminohippuric acid, パラアミノ馬尿酸
QOL	: quality of life, 生活の質
RBF	: renal blood flow, 腎血流量
RPE	: rate of perceived exertion, 自覚的運動強度
RPF	: renal plasma flow, 腎血漿流量
TAV	: time-averaged flow velocity, 時間平均血流速度
TGF	: tubuloglomerular feedback, 尿細管・糸球体フィードバックシステム
TNF- $\alpha$	: tumor necrosis factor- $\alpha$ , 腫瘍壊死因子
$\dot{V}O_{2max}$	: maximal oxygen consumption, Volume, O <sub>2</sub> , max, 最大酸素摂取量
$\dot{V}O_{2peak}$	: peak oxygen consumption, Volume, O <sub>2</sub> , peak, 最高酸素摂取量
VT	: ventilation threshold, 換気性作業閾値

本論文は、以下の発表論文の研究内容及び実験結果に基づき加筆・修正して構成されている。

**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

**Kotoku 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>

**Kotoku K.**, Michishata 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>

## 緒言

本論文は、人体を構成する臓器である腎臓の機能低下もしくは機能障害に対し、運動療法の効果及び適切な運動処方 of 検討を試みるものである。

トートラ(2015, p6)によると、生き物はすべて、非生物と区別される特徴を備えており、ヒトにおける重要な生命プロセスは、1. 代謝(metabolism)、2. 反応性(responsiveness)、3. 運動(movement)、4. 成長(growth)、5. 分化(differentiation)、6. 再生(reproduction)の6つであるという。この生命プロセスが適切に起こらなくなると、細胞は死に向かう。広範囲に細胞が死んで臓器不全が生じると、個体は死に至る。20歳までは生命プロセスの1.~6.までが体内で適切に行われ、生命を正の方向へ導くが、20歳をすぎ、その成長発達が終了すると加齢の影響を徐々に受けるようになる。加齢とは、からだのホメオスタシス適応反応の進行性変化であり、ホメオスタシスの回復力が低下する、正常な生理的現象である。加齢の先にあるのが老衰による個体の死である(トートラ, 2015, p10)。

ヒトの最大寿命は110歳といわれている(日本老年医学会編, 2008, p10)が、ヒトという生命体を個体の寿命まで適切に維持するために、生命プロセスの代謝(metabolism)は重要

である。近年、生活習慣の変化がこの代謝(metabolism)プロセスに大きく影響を与えており、代謝異常による細胞・組織の変化によってさまざまな疾患が発症し、そのことが加齢以上に個体にダメージを与えている(病的老化)(日本老年医学会編, 2008, pp13-14)。生活習慣の変化には、食習慣の多様化や運動・身体活動習慣の低下などがあげられるが、本論文では運動・身体活動習慣の低下に注目する。運動・身体活動習慣の低下は体内の代謝に変化をもたらす。例えば、現代社会は文明の高度な発達により、人に多くの身体活動を要求しなくて済むようになった。また、意図的に取り組まないと運動を習慣づけることが困難となっている。運動・身体活動習慣の低下が要因となって、代謝(糖代謝や脂質代謝、蛋白代謝)の変化が生じ、2型糖尿病、肥満などの生活習慣病が蔓延するようになった。運動・身体活動習慣の低下は問題視されるようになり、身体活動や運動の推奨をするアメリカスポーツ医学会(American College of Sports Medicine, 以下、ACSM と略す)は、“Exercise is medicine”という概念を打ち出し、糖尿病や肥満といった様々な生活習慣病の発症・進行予防に運動は万能薬であると明言している(<https://www.exerciseismedicine.org/> 2021年9月6日アクセス)。人が活動と休息のバランスをとって生命活動プロセスである代謝を行う以上、身体活動および運動は生涯にわた

って人間という生命体の適切な維持に必要不可欠なものである。近年増加傾向にある生活習慣病の一つとされる慢性腎臓病(chronic kidney disease; CKD, 以下 CKD と略す)に対しても、“Exercise is medicine”は真であるといえるであろうか。本論文は、それを検証しようと目論んでいる。

“人体が個体として生存するためには、人体を構成する膨大な数の細胞が、その機能を効果的に発揮して、相対的に安定した状態を維持しようとしなくてはならない。この相対的に安定した状態を維持することを、ホメオスタシス(恒常性; homeostasis)という”(トータラ, 2015, p6)。ホメオスタシスに関与している重要な器官は腎臓である。腎臓は、血中のイオン濃度の調節、血液量と血圧の調節、血液 pH の調節、ホルモンの産生、老廃物の排泄といった機能を果たすことにより、全身のホメオスタシスの維持に関与する。

人体のすべての器官がそうであるように、腎臓も加齢・老化の影響を受け、機能は衰退する。腎臓の機能低下は 40 歳頃より始まる(堀尾, 2012)が、生活習慣病の罹患は腎機能低下を加速させる。腎機能低下が加速した結果、CKD を発症し、CKD stage5 (stage1～stage5 までである)まで腎臓の機能が低下すると、ホメオスタシスの代替として透析療法または腎移植を余儀なくされる。近年は CKD 発症により透析または移植治療を受ける人口

増加が問題となっている(日本透析医学会ホームページ「わが国の慢性透析療法の現況

(2019年12月31日現在) 第2章 2019年慢性透析患者の動態」

<https://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>, 2021年9月1日アクセス)。

このような問題は日本だけでなく、世界でも共通しており、CKD患者は毎年世界的に増加している (Levey AS et al. 2007; Levey AS. et al., 2013)。Kidney Disease

Improving Global Outcomes(以下、KDIGO と略す) (2021) によるガイドライン、日本腎臓学会( <https://jsn.or.jp/medic/guideline/> 2021年9月7日アクセス) 作成のガイドライン

は、その発症予防や進行予防に力を入れている。日本では、CKD stage1 及び透析患者

(CKD stage5 に該当)を除く CKD 患者数は1,330万人(成人人口の12.9%)と推計される

(Imai E. et al., 2007)。今後も CKD 患者数は増加の一途をたどると予想され、CKD 発

症・進行予防の強化は急務である (日本透析医学会

<https://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>, 2019, 2021年9月1日アクセス; 今井ほか,

2013, p26-35)。特に、CKD 進行予防では、CKD に対する薬物治療や、代替療法である透

析・移植治療のような医学的治療だけでなく、医療従事者による療養サポートを中心とし

た介入が重要だと指摘されている(Tentori F. et al, 2010; Shardlow A. et al., 2016)。その

理由として、CKD が進行することは、腎機能の低下による腎障害だけでなく、腎障害から合併する腎性貧血・骨代謝異常・蛋白代謝異常など CKD 患者の身体及び精神状態に及ぼす影響が大きいことがあげられる。これらを改善するべく医療従事者が食事・運動・生活指導をはじめとした様々な療養サポートをすることは、患者の生活の質(quality of life、以下 QOL と略す)を向上させる事にもつながる。また、透析・移植治療を受けた CKD 患者の身体活動量減少による QOL 及び予後の低下は、大きな問題にもなっている(Painter P., et al. 1986; Painter P, 2005)。腎機能が低下すると、腎臓で生産されるエリスロポエチン産生低下により貧血症状も出現する。その随伴する症状である倦怠感は、CKD stage4 以上の患者の身体活動量を減少させる(上月, 2006)。加えて、腎保護のため安静療法を医療者から指示されると患者の臥床・座位時間は増加する。この身体活動量減少は CKD 患者にとって弊害となっており、透析患者の運動耐容能は心不全患者や慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease; COPD)患者と同程度まで低下していることが指摘されている(Painter P, 2005)。加えて、運動習慣がない透析患者や運動耐容能の低い透析患者は生命予後が悪いことも明らかにされている(Tentori F, et al, 2010)。最近では、透析に入る前の腎不全患者においても、適度な運動が腎機能には悪影響を及ぼさずに運動耐

容能や QOL の向上、糖・脂質代謝の改善などのメリットをもたらすことや、筋肉蛋白質の合成は、摂取する蛋白質が 20g までは用量依存的に増大するが、それ以上摂取しても増大しないため、腎不全患者の治療食である低蛋白食摂取下でも、筋力への影響は少ないと考えられることに加え(村上, 2015, p17)、運動が蛋白異化を防止することからも、CKD 患者の活動を過度に制限すべきではないことが指摘されるようになった(上月, 2015, p15)。

以上のことより、CKD stage ごとの医療従事者による具体的な介入策、特に CKD 患者の腎機能低下をきたさない程度の身体活動向上の指針や運動療法の具体を検討する事は、CKD 発症予防も含め喫緊の課題であるといえよう。

KDIGO は毎年、多数の臨床研究データを更新し、ガイドラインや提言をアップデートしている。一方で、世間一般の CKD に対する認識はまだ低いことも懸念されており、腎臓の機能と疾患の体系づくりのために、専門家同士の話し合いの必要性が指摘されている (Levey AS. et al., 2020) 。また、腎臓は多くの疾患の標的臓器でもあるといわれ、高血圧・糖尿病など様々な疾患の二次的合併症として腎機能低下が生じるとしても指摘されている (Eckardt KU, et al. 2013, Levey AS. et al, 2020) ことから、CKD の発症予防のためには、腎機能低下を二次的合併症としてもつ疾患などへの対応も必要となる。

腎機能低下や CKD 発症を二次的合併症としてもつ疾患の代表的なものは、高血圧、2 型糖尿病などの生活習慣病である。中でも糖尿病は CKD 透析患者の原疾患の 39.0%に及ぶ(新田ら, 2020)。糖尿病はインスリン抵抗性(insulin resistance, 以下 IR と略す)が発症リスク要因として知られているが、この IR により発症することが指摘されている非アルコール性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease; 以下 NAFLD と略する)との強い関連も報告されるようになった(Targher G. et al, 2014)。糖尿病と関連が深い CKD であるため、糖尿病という共通の合併症をもつ NAFLD と CKD との関連性は容易に推測されることから、NAFLD と CKD の関連のメカニズムは注目すべきことであると報告されている(Targher G. et al, 2011)。

CKD 発症を予防することは、糖尿病、NAFLD のような生活習慣病予防が先立つことは間違いない。先述したとおり、腎臓は多くの疾患の標的臓器ではあるが、どのような疾患が特に腎臓を標的として障害するのか、その疾患の種別を明らかにしておくことも重要である。そこで、本論文では、腎臓に二次的合併症を及ぼす恐れのある疾患の具体を明らかにし、それら疾患からの CKD 発症のメカニズムを明らかにすることで、CKD 発症予防の示唆を得るとともに、IR などから起因する生活習慣病予防効果(代謝異常の改善への効果)

の一つとして注目されている運動療法を、特に CKD 発症・進行予防の観点から、安全性

も含めて、具体的な方法を明らかにすることを目的とする。そして、腎臓における

“Exercise is medicine”という概念の有効性を示し、CKD に対する運動療法が医療現場や

一般社会に波及することを目指す。

## 第 I 部 腎臓の機能と CKD 発症のメカニズム及び生活習慣病との関連

### 第1章 腎臓の機能と CKD 発症のメカニズム

#### 1. 腎臓の機能

腎臓の重要な役割は 6 つあり、それらは、①糸球体での血液濾過による小分子老廃物の除去、②体内の電解質バランスの維持、③体内の酸塩基平衡の維持、④全身の体液・張度の維持、⑤内分泌機能-エリスロポエチン、レニン、カルシトニン、プロスタグランジンの産生、⑥糖新生、である(坂井, 2001)。腎臓が機能しなくなると、この 6 つの機能が失われてしまうため、ホメオスタシスをはじめとした人間の生体維持に大きく影響する。これらの機能は主に、腎臓内の糸球体と尿細管で構成されるネフロンで行われているが、CKD は、糸球体障害と尿細管障害の二つを主軸に発症・進行する(清水, 2013)。よって、ネフロンの構造と機能を維持する事が CKD 発症・進行予防の鍵となる(高見, 2015)。

ネフロンの一つを構成している糸球体の構造をみると、糸球体は、Bowman 腔に囲まれその中に糸球体細動脈が毛細血管網となって存在している。糸球体細動脈の入り口と出口はそれぞれ、輸入細動脈・輸出細動脈といわれ、腎動脈から分岐してきた細小血管がたどりつくところである。全身の血液は、腎動脈から葉間動脈、弓状動脈と分岐をし、最

最終的に輸入細動脈から糸球体細動脈へと流れ、輸出細動脈から尿細管周囲の毛細血管を経て、腎静脈から全身に戻っていく。その腎臓内の血液の流れの中の、輸入細動脈から糸球体細動脈、輸出細動脈へと至る途中の糸球体細動脈と Bowman 腔で血液濾過が行われる。ここで大・小分子老廃物の除去が行われ、Bowman 腔で原尿が生成される。生成された原尿は Bowman 腔から近位尿細管 ➡ヘンレループ ➡遠位尿細管 ➡集合管を介し、膀胱へと尿が流れていく。原尿は各尿細管で、体内に必要な小分子をはじめ、ナトリウム (Na)、クロール(Cl)、カルシウム(Ca)などの電解質の分泌及び再吸収を受け、最終的に体内に不要な老廃物だけを尿とし、膀胱へと送られる。その仕組みは大変緻密であり、Bowman 腔と糸球体毛細血管を隔てる、血管内皮細胞・糸球体基底膜(glomerular basement membrane; 以下、GBM と略す)、スリット膜・足細胞(podocyte)の足突起(foot process)での濾過機能をはじめとし、尿細管細胞での電解質輸送など、腎臓の各組織・細胞がそれぞれの役割を担っている(トートラ, 2016. pp536-546)。

糸球体の重要な機能は濾過である。糸球体濾過障壁である血管内皮細胞、GBM、足細胞(podocyte)、スリット膜、足突起は、水とイオンなどの小分子の溶質に対する透過性は高いが、タンパク質など分子量 7 万以上の高分子に対する透過性は著しく低いという特徴が

ある。血管内皮細胞は有窓性であるが、細胞膜上の陰性荷電の働きで血球を寄せ付けない。また GBM でも陰性荷電の働きにより血球・タンパク質を寄せ付けないため、血球やタンパク質以外のごく小さい分子だけがボウマン嚢内へ濾過される。仮に、血管内皮細胞、GBM が何らかの原因で障害され病的な状態になると、陰性荷電が減少するため、尿中に蛋白質が漏れ出して蛋白尿となる。足細胞(podocyte)の足突起の間のスリット膜を構成するネフリンという膜蛋白質に異常が生じても、蛋白尿が出現する(ライリ, et al, 2005, p4-5; 海老原・小出, 1989)。以上のことから、糸球体濾過障壁である、血管内皮細胞、GBM、足細胞(podocytes)のどの部位が障害されても濾過機能が低下するリスクがあるということがいえよう。

尿細管の機能は、体内に必要な電解質・水の再吸収である。糸球体で濾過された  $\text{HCO}_3^-$  を回収するために尿細管で  $\text{H}^+$  を分泌し、pH 緩衝系の役割を果たしている。糸球体で濾過された  $\text{HCO}_3^-$  は細胞膜透過性が低いため、膜輸送体である  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ 、 $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  を介して、あるいは  $\text{CO}_2$  として再吸収される。近位尿細管細胞の管腔側には  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換輸送体と  $\text{H}^+\text{ATPase}$  輸送体があり、尿細管に  $\text{H}^+$  を分泌する。この  $\text{H}^+$  が尿細管腔で  $\text{HCO}_3^-$  と反応し  $\text{H}_2\text{CO}_3$  となり、尿細管膜側にある炭酸脱水酵素により  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$  となる。生じた  $\text{CO}_2$

は尿細管細胞に入り込み尿細管細胞の中で  $\text{H}_2\text{O}$  と反応し  $\text{H}_2\text{CO}_3$  となって、再び  $\text{H}^+$ に分かれていく。また、遠位尿細管では、尿細管細胞から分泌された  $\text{H}^+$ は、アンモニア( $\text{NH}_3$ )とリン酸( $\text{HPO}_4^{2-}$ )により緩衝される。アンモニア( $\text{NH}_3$ )は  $\text{NH}_4^+$ に、リン酸( $\text{HPO}_4^{2-}$ )は  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ となり尿中に排泄される。このようにして、尿細管腔を流れる濾過液の pH は調整され、体内で生成された酸を尿中に排泄している(関ら, 2011; 要, 2015)。このような、糸球体と尿細管の組織や細胞の機能が一度失われると、その再生は難しい(柳田・南学, 2016)。そして、糸球体・尿細管障害が腎機能傷害を引き起こし、糸球体濾過量低値及び、アルブミン尿や蛋白尿陽性となってあらわれ、CKD と診断される(孫, 2014)。

## 2. CKD 発症のメカニズム

CKD はネフロン、つまり糸球体と尿細管の障害により発症するといわれる(樋口, 2014; 孫, 2014)。それぞれの細胞・組織がどのように障害され CKD を発症するのかメカニズムの詳細をそれぞれ述べる。

### 2-1. 糸球体障害

糸球体障害は、糸球体細動脈の硬化と GBM の膜変化が原因で起こるといわれる(木村, 2001; 小原・大隅, 2008)。糸球体細動脈の硬化は、腎動脈から葉間動脈、弓状動脈、輪

入細動脈という腎血行動態に大きく影響を受ける(Shipley RE and Study RS. 1951; Heyeraas KJ and Aukland K. 1987)。また、全身の動脈硬化による血管抵抗は腎動脈だけでなく糸球体細動脈にも及ぶ(Gomez DM. 1951)。動脈硬化は本態性高血圧の一つの要因でもある。高血圧により全身の血圧が上昇すると、腎動脈だけでなく、葉間動脈、弓状動脈にも全身と同レベルの圧がかかり、その高い圧は糸球体内の細動脈にも影響する(武脇, 2007; 武田・富野, 2010; 大崎ほか, 2013; 柴田, 2016)ということであるが、Brenner et.al. (1988) は、糸球体高血圧が糸球体硬化による糸球体障害を進行させることを強調しており、全身の高血圧の改善だけでは糸球体硬化による腎障害の進行は不十分であると指摘した。さらに、糸球体毛細血管と Bowman 腔で血液濾過を行うための静水圧を維持するため、糸球体内圧は細動脈でありながら高い圧力を受けている(Heyeraas J. K and Aukland K., 1987; Ito S, et al., 2009)。この糸球体細動脈の硬化により、細動脈はさらに高い圧を受けることになる。従って、まずは全身の血圧管理を行い高血圧の改善をする事で、糸球体内圧への負担を減らす事、そして、糸球体高血圧が起こらないように糸球体硬化を予防する事が糸球体障害を予防することにつながっていくといえよう(Agarwal D, et al., 2012; Guidi E, et al., 2001; Lu H, et al., 2009; Tufescu A. et al., 2008)。また、糸球体

細動脈と Bowman 嚢は Bowman 腔で隔てられており血液濾過機能を担っているが、特に糸球体細動脈の状態は、血液濾過機能に大きく影響する (本間, 2004)。輸入細動脈は糸球体内で毛玉のように毛細血管網を形成し、糸球体を出て輸出細動脈へと続く。この毛細血管網の Bowman 腔側は足細胞(podocyte)、GBM、血管内皮細胞で取り巻かれ濾過障壁を形成し、小分子濾過が行われる(室原, 2010)。糸球体の軸部には、メサングウム細胞が糸球体毛細血管係蹄を束ねる形で存在し、その細胞外基質とともにメサングウムと呼ばれる領域を形成し、糸球体係蹄の構造維持に関係している。GBM の構成成分はIV型コラーゲン、糖タンパクであるラミン、プロテオグリカン、ナイトジェン、エンタクチン、ファイブロネクチンであり、特に、プロテオグリカン、IV型コラーゲンの存在によって負の荷電をもち、陰性荷電に対する障壁となっている(坊内ほか, 2008)。また、GBM に続く足細胞(Podocyte)は多数の突起をのばすタコのような形の細胞であり、足突起をかみ合せながら、糸球体全体を覆うことで、蛋白質をほとんど通さない構造になっている(浅沼・山本, 2016)。このような構造により、体内に不必要な小分子老廃物のみが、Bowman 腔へと流れ出て原尿となり、近位尿細管へと流れていく。この濾過機能を担っている主要部分である足細胞(Podocyte)障害による足突起消失・スリット膜崩壊や、メサングウムの増殖も糸

球体硬化を招き、糸球体障害を進行させる(Becker CG., 1972; Schlöndorff D and Banas B., 2009; 井上ほか, 2014; 浅沼, 2015)。

## 2-2. 尿細管障害

ネフロンを構成しているもう一つの主要なものとして、尿細管がある。尿細管は、近位尿細管、ヘンレループ、遠位尿細管、集合管に大きく分かれ、尿細管周囲には毛細血管が走行する(境・七尾, 2016, p96.)。尿細管は尿細管腔と尿細管細胞からなり、この尿細管細胞が電解質や酸、塩基などの再吸収と分泌を間質液との間で行っている。この尿細管細胞の働きにより、生体内の電解質バランスの恒常性の維持と酸・塩基平衡が保たれていることになる(飯野, 2001)。糸球体が濾過機能を中心に担っているのに対し、先述したとおり、尿細管は水、電解質の分泌・再吸収機能を中心に行っている。アクアポリンチャネル、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換輸送体、 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase による能動輸送、 $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ 共輸送体などが、尿細管腔側と間質液側、それぞれの物質の交換輸送を行う事で再吸収・分泌機能が維持されている(松崎, 2009)。何らかの要因により尿細管障害が起こると、生体の緩衝系に重要な役割を担う  $\text{HCO}_3^-$ の再吸収、及び生体内で生じた酸を  $\text{H}^+$ として排泄できなくなり、ホメオスタシスの維持が困難となる。さらに、尿細管は糸球体で濾過された小分子の再吸収

も行うが、尿細管が障害される事で小分子の再吸収が行えず、それが尿中アルブミン排泄  
やクレアチニンクリアランスに悪影響を及ぼす事も指摘されている(Nangaku M. 2006;  
Nangaku M. et al., 2015; 玉垣・森, 2013; 樋口, 2014)。CKD 進行に尿細管細胞の障害  
の方が大きく関与している事も否めないと示唆している文献も多く存在することから  
(Dean TM. et al. 2003; Martin JE and Sheaff MT. 2007; Lahdenkari AT. et al. 2004)、  
尿細管機能を維持していく事も CKD 発症・進行予防に重要である事は明らかである。

また、運動は急性腎障害(acute kidney injury; 以下、AKI と略す)をおこすことも指摘  
されている。AKI をおこすと腎では尿細管の上皮細胞がその障害を修復する方向へ働く  
(Kusaba T et al., 2014)が、腎機能が低下している CKD 患者は、修復過程も正常なプロセ  
スをたどるとは考えにくい。そのため、CKD 進行予防の運動療法には AKI をおこさない  
ような運動を求められることになる。

### 2-3.CKD 診断と発症・進行のリスク要因

CKD とは腎機能が低下した状態ととらえられ、CKD の診断指標は腎臓の糸球体濾過量  
(glomerular filtration rate; GFR, 以下 GFR と略す)と蛋白尿・アルブミン尿の排出が目  
安となっている(今井ほか, 2013, p4-7)。CKD の重症度分類は GFR 分画とアルブミン尿分

画を併用しているが、先述したとおり、加齢による腎機能低下は不可逆的であり回避できないため、その分類では stage2 までは正常または軽度低下とされ、stage3 以上から重症度が上がるという考えが認識されている（今井ほか, 2013, pp.4-5）。生活習慣病の発症により腎機能低下が加速すれば、例えば 2 型糖尿病と診断されたと同時に腎機能低下も発見されることはめずらしくなく、生活習慣病を好発する 40～50 歳代ですでに、CKD stage3 レベルと評価されることも少なくない(堀尾, 2012)。また、CKD stage3 では、末期腎不全、つまり CKD stage5 へと進行する前に、心血管疾患(cardiovascular disease; 以下、CVD と略す)の合併により死亡する率が高いということも指摘されている(Shardlow A. et al, 2016)。つまり、加齢などで緩やかに腎機能が低下した CKD stage2 までは正常レベルであるにとらえ、それ以上の発症・進行を予防することが重要なのである。

CKD 発症のリスク因子は、可逆的な項目として、高血圧・耐糖能障害・糖尿病・脂質異常症・メタボリックシンドローム・肥満・高尿酸血症・喫煙・膠原病・全身感染症・尿道通過障害・尿路結石・前立腺肥大があげられる(福井, 2013)。非可逆的な項目として、加齢・男性・腎疾患の家族歴・急性腎不全後・尿路結石の既往・尿検査異常の既往があげられる。特に、加齢によるポドサイトの機能低下も重要なリスク要因として考えられ(Camici M, et

al., 2011)、これらの単数及び複数のリスク要因が原因となって糸球体や尿細管が障害され CKD が発症する。CKD が発症すると、発症要因の可逆的な項目である高血圧・糖尿病などの血管病変は糸球体及び尿細管の障害を加速させていくため、CKD の stage は進行し、末期腎不全を招く、あるいはそのほか合併症である CVD を発症する事になる(Gnudi L. 2016; 田中ほか, 2010; 柳堀ほか, 2012)。

末期腎不全となると、移植の普及が遅れている我が国では、透析医療の対象となる。透析患者は年々増加しており、日本透析医学会の統計によると、2019 年には透析患者は 34 万人にも達し、医療費の高騰に拍車をかけている（日本透析医学会 <https://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>, 2019, 2021 年 9 月 1 日アクセス)。末期腎不全となると、腎臓が殆ど機能しない状況になるため、腎臓の生体における重要な働きが失われてしまう。透析治療により、血液濾過による老廃物の除去と電解質バランスの維持はできても、ホルモン分泌や糖新生等の機能は別の治療で補わなければならない。また、透析は様々な二次的障害を合併する。透析治療のための時間的拘束等による QOL の低下をはじめ、ホルモン分泌不全による貧血症状の進行や骨代謝異常、倦怠感や身体機能の低下、フレイル・サルコペニアなどがそれにあたり、透析患者の医療依存度や介護依存度が大きい事は社会

的な問題にもなっている（金澤ほか, 2008）。

CKD 発症による問題は末期腎不全への進行だけではない。CKD を発症すると、健常人と比べて CVD を発症するリスクが高くなることも明らかとなっており (Cornelissen VA and Fagard RH. 2005; Athyros VG. et al. 2015; Marcus NJ. et al., 2015; Tanaka K. et al., 2017; Ramphul R. et al., 2018) 、GFR と CVD 発症率は強い関連があるということも多く  
の先行研究で報告されている（道下ほか, 2010; 高本ほか, 2014.）。また、先述したとおり、  
CVD を発症し死亡するリスクは CKD stage3 以降に急上昇するため、末期腎不全に至る前に CVD で死亡する CKD 患者も少なくない(O'Hare AM. et al., 2003; Chang AR. et al., 2016; Nelson A. et al., 2016; Yilmaz KC, et al. 2017) 。CKD による様々な二次的健康障害を回避するためにも、CKD の発症及び進行予防に取り組む事は喫緊の課題ともいえる。

## 第2章 生活習慣病とCKDとの関連

CKDは生活習慣病である。先述したとおり、糸球体障害と尿細管障害は循環・代謝異常の問題と関連が深い。つまり、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満などの生活習慣病と関連しあって発症する。これらに共通する要因はIRである。IRとこれら生活習慣病とCKDの関連メカニズムについて次に述べる。

### 1. IR(インスリン抵抗性)

インスリンは、膵臓の $\beta$ 細胞から分泌されるペプチドホルモンである。主要な働きとしては、①骨格筋では、グルコース取り込みの亢進、グリコーゲン合成の促進、アミノ酸取り込みの亢進、タンパク質合成の促進と分解の抑制を、②肝臓では、グリコーゲン合成の促進や分解の抑制と糖新生の抑制、③脂肪組織では、グルコース取り込みと脂肪合成が促進され分解は抑制される(桧垣, 2016, pp300-304.)。また、腎臓はインスリン標的臓器であり、腎臓の機能と構造はインスリン作用によって保護されていることも指摘されている(脇野ら, 2014)。

$\beta$ 細胞より分泌されたインスリンは、膵島細胞内の静脈より肝門脈中へ流れ込み、血液を介して全身の標的臓器に送られる。インスリンの各標的組織ではインスリン作用により

グルコースの取り込みなどが行われる。IRとは、インスリン作用機序における何らかの不具合が生じることにより惹起されたインスリン作用不足が生じている状態である。では、IRがどのようにCKD発症・進行と関連しているかを次に述べる。

CKDの診断指標は、先述した蛋白尿出現の有無、またはGFRの減少である。この蛋白尿出現やGFR減少に影響を及ぼしているおおもとをたどると、血漿成分の変化が該当するであろう。血漿成分はタンパク質7%、水91.5%、その他の溶質1.5%に大きく分類される。タンパク質はアルブミン54%、グロブリン38%、フィブリノゲン7%、その他1%、であり、その他の溶質には電解質、栄養素、ガス類、調節物質(ホルモンなど)、代謝産物が含まれる。栄養素、代謝産物は個体の食物摂取状況により変動する。脂質や糖質の摂取が多いと、腎臓で血液を濾過するときに、代謝または肝臓や骨格筋にグルコースとして貯蔵しきれなかった過剰な糖は尿として排出される。また、過剰な脂質は肝臓に貯蔵されるか、または脂肪組織に蓄積される(トートラ, 2016, pp358-359, p524)。脂肪組織に過剰な脂肪が蓄積されると、糖や脂質の取り込みがうまくできなくなる。脂肪組織は、単に中性脂肪を蓄えるのみならず、先述したインスリン標的臓器及び内分泌臓器の役割を有している(トートラ, 2016, pp33-34)。肥満やメタボリックシンドロームに伴い過剰に脂肪が蓄積

した脂肪組織は、腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ ; TNF- $\alpha$ , 以下、TNF- $\alpha$  と略す)、インターロイキン-6(interleukin-6;IL-6, 以下、IL-6 と略す)、resistin(レジスチン)といった adipocytokine(アディポサイトカイン)といわれるサイトカインを過剰に血中に分泌する。これらサイトカインが過剰に血中に分泌されることにより、全身のインスリン標的臓器において IR が生じる(脇野ら, 2014)。IR は、各インスリン標的臓器、脂肪組織・骨格筋組織・肝臓において、インスリン作用を減弱させるため、各標的組織で作用できないインスリンは血中に過剰に循環し、高インスリン血症を起こす。インスリン作用不足により、組織に取り込まれなかった糖は、血液中に過剰に循環することとなり高血糖状態となる。

IR による高血糖状態に、膵臓の  $\beta$  細胞からのインスリン分泌不足が加わって糖尿病を発症する(福井, 2013)。血液中の過剰な糖は腎で濾過され尿中に排出されるが、このことが濾過機能を担っている腎の糸球体に負荷をかけ、糸球体を構成しているメサンギウム細胞の硬化や GBM の肥厚を起こし、CKD を発症する引き金ともなる(市木, 1992)。つまり、糖尿病をはじめとした耐糖能異常疾患や肥満、脂質異常症などにより、IR を介して CKD は二次的に発症する。

さらに、インスリンは蛋白同化ホルモンでもあるため、欠乏すると筋肉内の蛋白異化が亢進し、筋肉合成が低下する(富田, 2015)。つまり、IRの影響で血中にあるインスリン作用が減じると、筋肉へのインスリン供給が不足し筋肉内の蛋白異化を亢進させる。筋肉内の蛋白異化亢進がおこることで、筋肉量が減少し身体機能の低下やフレイルへとつながるため、CKD患者は筋肉量減少や身体機能低下、フレイルを生じやすい状況にある(上月, 2012)。

では、IRを改善させる方法はあるのだろうか。IR改善の一つの方法として運動療法があげられる。緒言でも述べた通り、運動はインスリン取り込みを促進させ、また脂肪を燃焼させることにより過剰な脂肪を減じる効果が期待される(桧垣, 2016, pp305-307)。運動がインスリン取り込みを促進させることは筋肉内の蛋白異化亢進を防ぐことでもあるので、筋肉合成活性化をとおしてCKD患者が陥りやすいフレイルや身体活動低下を予防してくれることがいえよう。また、運動により過剰な脂肪が脂肪組織に蓄積しなくなることで、IRを惹起させるサイトカインである adipocytokine の血中への過剰分泌が減少することが期待できる可能性もある。IRが減少すれば、インスリン標的臓器でのインスリン作用

が確実に行われ、糖尿病発症や CKD 発症にブレーキをかけてくれることは可能となるだろう。

IR は CKD 発症の要因になるが、インスリンと腎機能は関連深いことも先行研究より明らかにされている。Spoto B, Pisano A and Zoccali C. (2016)は、CKD stage1 の段階でも HOMA 指数で算出した IR 状態がすでに上昇したことを報告している。この報告により、腎機能が低下することと IR が出現することは何らかの関係性があるとも推察される。また、糖尿病でなくても推算 GFR (estimated-GFR, 以下 eGFR と略す)が 50mL/分/1.73m<sup>2</sup> 以下になれば IR が認められることも証明されており(Spoto B, Pisano A and Zoccali C., 2016)、腎機能障害が進行すると、IR を合併するという事は明らかになっているといえよう。

では、IR は腎臓に他にどのような影響をおよぼすのであろうか。先述したとおり腎臓はインスリン受容体が豊富なインスリン標的臓器であるといわれる(脇野ら, 2014)。つまり、腎臓はインスリンによる作用で活動している。特にインスリン作用に大きく影響を受けるのは、糸球体にある足細胞(podocyte)である。前述したとおり、足細胞(podocyte)は足突起、GBM、血管内皮細胞とともに糸球体濾過膜を形成する。ここで小分子の濾過が行われ

るため、足細胞(podocyte)濾過機能において、重要な役割を担っている。この足細胞(podocyte)はインスリン感受性の高い細胞でもあり、インスリンが欠損すると足細胞(podocyte)の細胞死(apoptosis)が亢進し、足突起の癒合、基底膜の肥厚が認められ、糸球体硬化とアルブミン尿増加が認められることが報告されている(Piwkowsk A. et al., 2014)。一方で、過剰なインスリンにより足細胞(podocyte)において酸化ストレスが亢進し、足細胞(podocyte)のアルブミン透過性が亢進することも報告されている(脇野ら, 2014)。さらに、足細胞(podocyte)は終末分化細胞であり、自身の細胞内でオートファジー(autophagy)を行う、つまり細胞成分の分解や再利用を行い、恒常性を保持しなくてはならない。しかし、糖尿病や肥満において生じる高インスリン血症のようにインスリンの取り込みがうまく行えない状況(IRが生じている状況)では、オートファジー(autophagy)の低下が起こり、分解されない蛋白や細胞内小器官が蓄積し、過剰な蛋白質などの蓄積により、足細胞(podocyte)の肥大、障害が起こるともいわれる(脇野ら, 2014)。以上のことから、インスリン分泌、インスリン発現の状況に腎糸球体濾過膜の足細胞(podocyte)は大きく影響され、それによって糸球体障害が進行するということがいえる。つまり、IRが生じ

ている体内、腎では糸球体障害から腎障害、CKD への進行が生じていることが示唆されたということであろう。

尿細管でも、部位によりインスリンの影響を受けていることが近年の研究でも明らかになっている(Tiwari S, et al., 2013)。インスリン受容体が欠損しているマウスでは、上皮性 Na チャネル(ENaC)の発現および活性が低下しているため、塩分排泄亢進や血圧低下が起こっていることが指摘されている(脇野ら, 2014)。また、ヘンレ上行脚および集合管ではインスリンは塩分排泄に寄与していることも指摘されており(脇野ら, 2014)、インスリンの働きは尿細管の作用に大きく影響している。IR が生じると、このような働きが阻害され、結果的に尿細管細胞の壊死につながることから、ここでも IR が生じることによる CKD 進展のメカニズムが示唆されたといえよう。

## 2. 糖・脂質代謝異常

糖・脂質代謝異常は IR を生じさせる一つの要因である。糖・脂質は、タンパク質と並び生体に必要な三大エネルギーである。中でも糖質は、個体に必要なエネルギー、細胞の活動に必要なエネルギーである。糖質は、細胞内のミトコンドリアでアデノシン三リン酸(adenosine triphosphate; 以下、ATP と略す)を産生するために解糖系で代謝(異化)され

る。解糖系ではエネルギーサイクルが稼働し、ATP を作り出し、細胞のエネルギー源とする。糖がすぐに利用できないときは脂質(トリグリセリド)がグリセロールと脂肪酸に分解され、そのうちのグリセロールがグルコースに変換され(糖新生)、解糖系を介して糖質と同様に異化される。脂肪酸はアセチル CoA に変換され、クエン酸回路に入り ATP を産生したり、ケトン体の産生に使われたりする。使用されなかったグルコースはアミノ酸から脂質(トリグリセリド)に合成される。脂質(トリグリセリド)は水に溶けないため、肝臓や小腸で作られた、キミクロン、超低密度リポ蛋白質(very low density lipoprotein; VLDL)、低密度リポたんぱく質(low density lipoprotein, 以下 LDL と略す)、高密度リポたんぱく質(high density lipoprotein, 以下 HDL と略す)のようなタンパク質により血液中を移送される(トートラ, 2016 pp32-36)。

我々は、糖・脂質を食事から摂取する。近年は、エネルギー過剰摂取による糖質・脂質の過剰摂取が問題としてあげられる。特に先進国においては、様々な食糧が手に入り、活動に必要なエネルギー以上のものを我々は摂取しがちになる。それにより体内に過剰に取り入れられたエネルギーが蓄積し、エネルギーサイクルに使用されなかった糖質・脂質は行き場を失い、血管内を浮遊する。当然、肝臓や腎臓で代謝・合成、分泌・排泄が行われ

るが、個体のエネルギー代謝閾値を超えた糖質・脂質は、糖質であれば腎から排泄され、脂質であれば体内に内臓脂肪として蓄積される。これらが、糖尿病、高血圧、脂質異常症、肝臓病の発症の源泉となる。さらにこれらの代謝異常による疾患(メタボリックシンドローム)は、生活習慣病でもあり、先述したとおり CKD 発症と関連が深い。中でも、肝臓病、特に肝線維化を主な病因とする慢性肝炎は、近年 CKD との関連が指摘されるようになり注目されている(Targher G, et al., 2011)。肝臓病と CKD の共通するリスク要因として慢性炎症があげられる。慢性炎症のメカニズムについて次に述べる。

### 3. 慢性炎症

慢性炎症のメカニズムについて概説する。炎症は、内的・外的ストレスに対する代表的な生体防御反応であるが、肥満をはじめとするメタボリックシンドロームなどを原因とする慢性的な炎症は、細胞組織を障害する。微生物感染防御や創傷治癒の過程で起こる急性炎症は一過性に白血球や抗体が応答し、障害要因が排除され、収束メカニズムが活性化されると、炎症プロセスは消退し、細胞・組織は恒常状態に戻る。しかし、メタボリックシンドロームなどで生じる慢性炎症は、肥満による内臓脂肪組織炎症などに応答して起こる非感染性が誘因であるため、白血球の中でも急性炎症で応答する好中球ではなく、マクロ

マクロファージやリンパ球が活性化し炎症性サイトカインを産出する。また、内臓脂肪組織炎症を起こすと過剰に遊離脂肪酸が産出され、血管炎症を起こす。産出された炎症性のサイトカインである IL-6、ケモカインなどは血流を介して遠隔組織に作用する。肥満が原因となっていて起こっているような内臓性脂肪組織炎症は、肥満が解消されない限り慢性的に持続するため、炎症反応も持続する。つまり組織修復のために応答した慢性炎症は持続する炎症に反応し続けるため、急性炎症では収束メカニズムが活性化すると炎症プロセスは消失し恒常状態に回復するが、慢性炎症では組織障害と修復が持続的に同時進行していることになり、細胞・組織の増殖・線維化により治癒や修復をもたらそうと応答が続く。このような線維化などにより組織構築が改変(組織リモデリング)され、最終的には不可逆的な臓器機能障害が生じる(真鍋, 2017)。先述したような、肝線維化はこのような炎症反応の現れであり、肝線維化が組織修復プロセスとして起こっていることは、その炎症反応により生じた炎症性サイトカインが、血流をとおして遠隔臓器である腎の糸球体足細胞(Podocyte)や尿細管細胞でも同じような反応を起こしていることになるといえよう。不可逆的な臓器障害を起こす前にこのような悪循環をとめ、恒常性を回復させなければ CKD や肝線維化は絶え間なく進行していくこととなろう。

## 第Ⅱ部 生活習慣病である慢性肝臓病、肝線維化と CKD の関連

### 第3章 CKD と慢性肝臓病との関連

肝臓は体内物質代謝の中心的役割を担っており、腎臓は体内代謝終末産物を排泄する役割を担っている。そして両者は協同する関係がある。この肝臓と腎臓の協同関係を次に述べる。

#### 1. 肝臓と腎臓の協同

肝細胞は 400 万～500 万個で集合し、一つの肝小葉を形成する。この肝小葉が一つの肝臓には 400 万～500 万個集合している。肝小葉の中心には中心静脈があり、摂取された食物は、小腸で吸収され門脈を通過し、この中心静脈に流れてくるため、この血液を受けて肝小葉の中の肝細胞が役割を発揮する。その役割とは、1. 糖質代謝、2. 脂質代謝、3. 蛋白質代謝、4. 薬剤とホルモンの処理、5. ビリルビンの排泄、6. ビタミンとミネラルの貯蔵、7. ビタミン D の活性化、である。それぞれの機能を簡潔に説明する。1. 糖質の代謝において、肝臓は血糖値を正常に維持しようとしてつとめているため、血糖値が低下すると、肝臓に貯蔵していたグリコーゲンを分解し血中にグルコースを放出する。また、アミノ酸や乳酸をグルコースに変え(糖新生)、さらにフルクトースやガラクトースのような別の単

糖もグルコースに変える。食後の血糖値の上昇時、余分なグルコースがあればそれをグリコーゲン、またはトリグリセリドに変え、肝臓に貯蔵する。2. 脂質代謝において、肝臓の肝細胞はトリグリセリドを貯蔵しており、そのトリグリセリドの結合分子である脂肪酸を分解して ATP を産生する。さらに、トリグリセリド、脂肪酸などの脂質は水溶性でないため、脂質の運搬にあたるリポ蛋白質を合成し、類洞へ放出し全身の脂肪細胞に送られそこで中性脂肪として貯蔵される。3. 蛋白質代謝において、食物として摂取されたタンパク質は各消化管でアミノ酸へ分解され門脈を通過し肝臓に運ばれてくる。タンパク質は少なくても 50、多くても 2,000 のアミノ酸からなるポリペプチドである。肝細胞はアミノ酸から ATP を産生する、あるいはアミノ酸を糖質や脂肪に変える機能をもつが、この反応の結果として生じる毒性のあるアンモニア(NH<sub>3</sub>)は、肝で尿素へと変換または、腎へ排泄され、腎の尿細管で毒性の低い尿素に変えられ、尿中に排泄される。また、肝細胞は各種のグロブリン、アルブミン、プロトロンビン、フィブリノゲンのような多くの血漿タンパク質も合成する(トートラ, 2015, pp497-498)。4. 薬剤とホルモンの処理において、肝臓はアルコールのような物質を解毒化し、ペニシリン、エリスロマイシン、スルホンアミドのような薬剤を胆汁中に排泄する。また、甲状腺ホルモンやエストロゲン、アルドステロンのような

なステロイドホルモンを不活性化する。ホルモンの処理においては、腎で産生されるホルモンと協同して全身に作用させるアンジオテンシンなどもあり、肝臓と腎臓は協同しあって体内のホルモン調節も行っている。したがってどちらかの器官が障害されると、もう一方の器官に支障をきたす(三辺ら, 1968)のは想像に難くない。

肝臓と腎臓は血行動態を通じても協同して機能している。そのため、肝臓での糖質・脂質・タンパク質の代謝に異常が生じることや、肝臓での解毒作用の機能が低下することは、腎が、例えば過剰な糖を処理しなくてはならなかったり、タンパク質の過剰摂取により、肝臓で分解された大量のアンモニアなどが腎へ流出することで、腎の組織・細胞に負荷をかけたりという可能性は起こってくる。実際に、肝硬変患者の多くは AKI や腎障害を二次的に合併するという報告もある(Francoz C. et al, 2019)。肝硬変が起こることとは、肝臓全般にわたって肝細胞が萎縮・変性し、その代わりに結合組織の線維が増殖し、肝臓が硬く萎縮している状態となっている。そのため、門脈の循環障害を起こし、血液の流れが停滞するため、本来通るべき通路以外の静脈へ血液が迂回することになる。当然、肝臓の機能も停滞するため、代謝産物の分解や解毒が十分に行われなくなり、腎の血液濾過機能や  $H^+$  分泌、 $HCO_3^-$  再吸収に大きく影響するだろう。一方で、肝硬変は突然発症する

のではなく脂肪肝などの要因が必ず発症前に生じている。脂肪肝は、脂質の過剰摂取により肝臓内の貯蔵脂肪が、通常は4~5%だが、10~30%となることで肝臓の作業閾値を超えることで生じる。脂肪肝の肝臓は炎症を起こし、この慢性炎症が肝細胞を攻撃し肝細胞の線維化が進む(境・七尾, 2016, p73)。肝硬変が生じる前段階から肝小葉の肝細胞は障害されていることをふまえると、この前段階での肝細胞への障害が腎臓にも同時に影響しているのではないかとすることも考えられる。また、先述したとおり、慢性炎症の炎症反応により生じた炎症性サイトカインが、血流をとおして遠隔臓器である腎にも作用する可能性はあるといえよう。しかし、肝疾患と腎疾患との直接的因果関係は明らかではない。

NAFLD などの慢性肝疾患、肝線維化、脂肪肝が糖尿病のように直接的な要因となって CKD 発症の引き金となるのであろうか。

## 2. 生活習慣病である慢性肝臓病と CKD の関連

先述したとおり、慢性肝臓病で治療中の患者は急性腎障害を起こす確率が有意に高いということが指摘されており(Francoz C. et al, 2019)、肝臓の働きが減弱すると腎臓へも影響する。慢性肝臓病に罹患している患者が CKD をどの程度合併しているかを調べた報告

によると、慢性肝臓病と CKD は相関することが明らかとなっている(Chancharoenthana W and Leelahavanichkul A., 2019)。

近年、生活習慣を機に発症する肝臓病として NAFLD 患者数の増加が注目されている。従来はアルコール性肝炎やウイルス性肝炎から肝硬変や肝がんに移行することが多かったが、食生活をはじめとした生活習慣の変化から、若年者や女性でも肝硬変を発症する例が多く、糖質・脂質・タンパク質の過剰摂取により、肝臓に脂肪が蓄積し、肝の線維化が起こることによって発症するといわれている。このような NAFLD の原因として、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧といった生活習慣病が指摘されているが、この共通因子として IR があげられる。先述したとおり IR は CKD のリスク要因でもあるため、NAFLD と CKD の関連も多く検討されてきた。NAFLD はメタボリックシンドロームの一つであるが、NAFLD と CKD を結び付ける直接的なメカニズムは解明されていない。Hwang ST. et al. (2010) は、NAFLD と微量アルブミン尿出現は有意に関連し、肝線維化と eGFR には相関関係があると報告した。一方で、Targher G. et al. (2014) は、NAFLD と CKD は肥満、IR と密接に関係するが、NAFLD のどの因子が CKD 発症の引き金となるのかを見極めることは難しいと指摘した。NAFLD は糖尿病や高血圧、脂質異常症との関連が深い

ことは指摘されているものの、Sirota JC. et al. (2012) の報告によると、NAFLD と CKD では、単独では関連性に有意差が生じるものの、高血圧、肥満、糖尿病などインスリン抵抗性関連の調節因子を導入すると、その関連性は消失することが明らかにされており、直接的に関連するよりも間接的に関連しているとの見方が強い。そこで、本研究でもコホート研究をとおして、肝線維化を肝機能低下の一つの指標として、肝線維化と腎機能低下がどのように関連しているかについての分析を試みた。本研究では、横断研究による肝線維化と CKD 罹患リスクの検討を行い、次に縦断研究で肝線維化と CKD 発症リスクの検討を行うこととした。

## 第4章 肝線維化と CKD の関連

### 1. 研究の背景及び目的

慢性肝臓病とは、繰り返し生じる炎症または代謝異常によって肝実質が破壊される肝線維化や肝硬変などを指す(Chanchaoenthana W and Leelahavanichkul A., 2019)。先述したとおり、CKD には、IR、代謝異常や慢性炎症など、慢性肝臓病と共通の危険因子がある。NAFLD は、肝線維化により肝細胞の障害が進行する慢性肝臓病の一つであるが、CKD 発症と関連していることが報告されており、肝線維症が CKD 発症の初期段階を予測する可能性があることが示唆されている(Targher G., et al. 2011)。また、NAFLD は微量アルブミン尿症の有病率が高く、CKD のリスク増加と独立して関連する(Hwang ST., et al. 2010)ことも明らかにされている。肝線維化の進行度を目安に CKD などの合併する疾患が早期に特定されれば、早期治療に結び付き、疾患の進行や悪化を予防できるのではないだろうか。

緒言でも述べたが、KDIGO ガイドラインは、腎臓が多くの病気の標的器官であること、体内のホメオスタシスを担っている腎臓を標的器官にすることは体内のホメオスタシスに重大な影響を及ぼす可能性があることの2点を提示している(Levey AS., et al.

2020)。高血圧、糖尿病といった以前から指摘されていた疾患だけでなく、肥満や高脂血症など生活習慣に関する多くの疾患も腎臓に影響を与え、CKD を発症させる(Eckardt KU, et al., 2013)。その多くの疾患の中で近年は、慢性肝臓病が CKD と密接に関連していることを示す報告が増えている(Eckardt KU, et al., 2013; Musso G, et al., 2014; Levey AS., et al. 2020)。さらに、慢性肝臓病と CKD は、CVD などの多くの二次的合併症においても共通因子があるため、同時進行的に発症する可能性があると考えられている(Chancharoenthana W and Leelahavanichkul A., 2019)。先述したとおり、生活習慣が関与する多くの慢性肝臓病は、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(Byrne CD and Targher G. 2020)、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(Xu HW. et al., 2016)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。NAFLD は NASH、肝硬変、肝がんへと進行し、近年では肝がんの

原疾患はウイルス性肝炎が減少しているのに対し、NAFLD、NASHが増加しているということも報告されている(Hashimoto E. and Tokushige K., 2011)。また、CKDに関しては透析導入患者が増加していることも報告されている(日本透析医学会ホームページ「わが国の慢性透析療法の現況(2019年12月31日現在) 第2章 2019年慢性透析患者の動態」<https://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>, 2021年9月1日アクセス)。つまり、肝がん発症予防や透析導入を防ぐためには、NAFLDやCKDの発症予防または初期段階からの介入が重要であり、特にこれらの発症前から予防的に対策をとることは、将来的に肝がんや透析導入の予防的介入への示唆が得られると期待できることから、健康なコホート集団を対象に調査することは意義深いと考える。

肝線維化は、FIB4-index（肝線維症を評価する簡易指標）を使用して評価し、CKDはeGFRを使用して評価する。コホート集団は、A大学における職員健康診断を受診した中高年の被験者であり、彼らの6年間の健康診断結果をデータとして使用した。すべてのデータは、2017年のコホート研究(Michishita R., 2017)報告をもとに収集した。

研究目的は、CKD発症または有病は肝線維化と関連があるかどうかを検討し、肝線維化は、CKD発症・有病の直接的因子の一つとなりうるかを明らかにすることである。

## 2. 研究方法

### 2-1. 研究デザイン

#### 研究 1 (study 1.)

2008 年から 2014 年に A 大学職員健康診断で得たデータをもとに、初回時の健診データを取り出し、横断研究としてデータ収集を行い、FIB4-index と eGFR の関連を分析した。

#### 研究 2 (study 2.)

2008 年～2014 年までの 6 年間を追跡し、縦断研究を行った。データ収集と分析は研究 1 に準ずる。

### 2-2. 研究対象者

2008 年から 2014 年にかけて A 大学の保健センターで定期健康診断を受けた対象母集団は 4,919 人であり、年齢階級は 29 歳から 72 歳であった。すべての被験者に、研究目的、方法、研究への自由意志参加・同意取り消しの自由、研究責任者・組織、研究期間、資料と個人情報の取り扱い、研究結果の扱い、研究資金源、利益相反を説明し、同意を得た。また、この研究はヘルシンキ宣言のガイドラインに準拠しており、福岡大学研究倫理委員

会 (No. 11-08-01) によって承認を得た。研究 1 (study 1.)、および研究 2(study 2.)における除外基準、選択基準は次のとおりである。

#### 【研究 1 (study 1.)】

除外基準、選択基準のフローチャートを Figure 1.に示す。腎不全による透析治療中の被験者、および、肝疾患の病歴がある被験者は除外した。806 人が研究 1 の対象となった。

#### 【研究 2 (study 2.)】

除外基準、選択基準のフローチャートを Figure 2.に示す。肝疾患の既往歴があり、腎機能が低下している被験者（日本腎臓学会が示す GFR 推定式 $<60 \text{ ml} / \text{min} / 1.73\text{m}^2$  で判定）は除外した。また、追跡調査のため、過去 6 年間に情報が欠落していない被験者を対象とした。380 人の被験者が該当した。

研究 1 (study 1.)、研究 2(study 2.)のすべての被験者は、肝線維化の評価指標である FIB4-index の四分位数に基づいて、以下のとおり 4 つのグループに分けた。研究 1 (study 1.): グループ A; FIB4-index $<0.78$ 、グループ B; FIB4-index $\geq 0.78$ 、 $<1.0$ 、グループ C; FIB4-index $\geq 1.0$ 、 $<1.29$  であり、グループ D; FIB4-index $\geq 1.29$  とした。研究 2

(study 2.): グループ A; FIB4-index<0.80、グループ B; FIB4-index ≥0.80、<1.02、グループ C; FIB4-index ≥1.02、<1.32、グループ D; FIB4-index ≥1.32 とした。

### 2-3. データ収集方法

測定した項目は以下のとおりである。年齢、性別、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、肥満度指数 (BMI) を聴取および計測した。血液データとして、血漿ヘモグロビン、血小板数、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ ( $\gamma$ -GTP)、血中尿素窒素 (BUN)、尿酸、空腹時グルコース、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、血清クレアチニン、トリグリセリドレベル、高密度リポタンパク質コレステロール (HDL-C)、および低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-C) レベルを採取後 SRL 検査にてデータ化されたものを使用した。

### 2-4. 用語の定義

腎機能 : CKD stage は eGFR に従って分類した。 eGFR 計算式は以下のとおりである (Matsuo S, et al., 2009)。

$eGFR \text{ (mL / min / 1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{血清クレアチニン (mg / dL)}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \text{ (}$

0.739、女性の場合)

CKD stage3-5 の評価は、日本腎臓学会(<https://jsn.or.jp/medic/guideline/> 2021 年 9 月

7 日アクセス)の定義である  $eGFR < 60 \text{ ml / min / 1.73m}^2$  とした。

肝機能：肝線維化の正確な診断は肝生検であるが、肝生検は侵襲的であるため、非侵襲的に肝線維化を診断するための評価方法を使用する。様々な評価方法があるが、FIB4-index は、正確な診断指標として評価されているため(Sterling RK, et al., 2006; Sumida Y, et al., 2012; Sumida Y, et al., 2014; Xu HW, et al., 2016)、本研究では FIB4-index を選択し被験者の肝線維化レベルを評価した。計算式は次のとおりである。

$FIB4\text{-index} = \text{年齢} \times \text{AST (IU / L)} / \text{血小板数 (} \times 10^9 / \text{L)} \times \sqrt{\text{ALT (IU / L)}}$

## 2-5. 生活習慣の評価

飲酒と喫煙の習慣に関する被験者のライフスタイル行動は、全国健康増進プログラムからの標準化された自己記入式質問票に基づいて行った。

各測定方法は、2017 年の先行研究に基づいて実施した(Michishita R., 2017)。

## 2-6. 統計分析

FIB4-index グループ間の被験者の特性の差は一元配置分散分析 (ANOVA) を使用した。性別、飲酒、喫煙の習慣、降圧薬、脂質低下薬、または抗高血糖薬の服用は、カイニ乗検定を使用した。

研究 1.(study 1.) 研究 2. (study 2.) において、腎機能と肝線維化の関連性を検討するために使用した分析方法は以下のとおりである。

### 【研究 1 (study 1.)】

FIB4-index が上昇するグループ(肝線維化が進行した)グループになるにつれ、腎機能が低下する傾向があるかどうかを調べるために、Jonckheere-Terpstra 傾向検定を使用した。CKD stage3-5 に罹患していることに関連するリスク要因を明らかにするために、単変量および多変量ロジスティクス回帰モデルを使用した。投入された調整因子は、先行研究 (Gai Z. et al., 2019) 、および属性の一元配置分散分析による有意差の結果に基づいて選択した。調整因子は、年齢、BMI、HDL-C、トリグリセリド、空腹時血糖値、および FIB4-index グループである。

## 【研究 2 (study 2.)】

FIB4-index の 4 グループ間において、CKD stage3-5 の発症があったかどうかは Kaplan-Meier curves で視覚化した。CKD stage3-5 の発症率のグループ間差異は log-rank test により検出した。CKD stage3-5 に罹患していることに関連するリスク要因を明らかにするために Cox proportional hazards regression model を使用した。投入された調整因子は、研究 1 (study 1.)に準じ、先行研究(Gai Z. et al., 2019) 、および属性の一元配置分散分析による有意差の結果に基づいて選択した。調整因子は、年齢、BMI、HDL-C、トリグリセリド、空腹時血糖値、および FIB4-index グループである。

全ての有意水準を 0.05 未満とした。

使用した統計ソフトは SPSS ソフトウェア v24 (IBM Corp.、アーモンク、ニューヨーク、米国) である。

### 3. 結果

#### 3-1. 研究 1 (study 1.)

##### 【対象者の特性】

被験者 806 名の特性を Table 1. に示す。平均年齢は  $49.9 \pm 8.8$  歳、これらの被験者のうち、217 人 (26.9%) が女性、88 人 (10.9%) が降圧薬を服用し、61 人 (7.6%) が脂質降下薬を服用し、25 人 (3.1%) が血糖降下薬を服用していた。eGFR の平均は  $76.7 \pm 13.2 \text{ mL / min / } 1.73 \text{ m}^2$  であり、FIB4-index スコアは  $1.10 \pm 0.48$  であった。性別、年齢、eGFR、FIB4-Index、AST / ALT 比、BMI、SBP、DBP、血小板数、HDL-C、BUN、クレアチニン、空腹時血糖値、および HbA1c に FIB4-index の 4 グループ間で有意差が認められた。

Jonckheere-Terpstra 傾向検定では、eGFR は FIB4-index グループ A から FIB4-index グループ D になるにつれて、有意に減少した。

##### 【肝線維症と CKD ステージ 3 の有病率との関連】

FIB4-index グループを独立変数としてロジスティック解析を行った (Table 2., Model 1)。CKD ステージ 3-5 の罹患率をグループ A と比較すると、グループ C のオッズ比は

4.136、グループ D のオッズ比は 3.775 であった。次に調整因子として、FIB4-index グループ、年齢、性別、BMI、HDL-C、トリグリセリド、空腹時血糖値を投入しロジスティック解析を行った (Table 2., Model 2)。年齢だけが、CKD stage3-5 の罹患に影響を与える独立因子であることが明らかとなった。

### 3-2. 研究 2 (study 2.)

#### 【対象者の特性】

被験者 380 名の特性を Table 3. に示す。平均年齢は  $50.5 \pm 7.0$  歳であった。これらの被験者のうち、101 人 (26.6%) が女性、38 人 (10.0%) が降圧薬を服用し、8 人 (2.1%) が血糖降下薬を服用し、26 人 (6.8%) が脂質降下薬を服用していた。eGFR の平均は  $77.8 \pm 10.3 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$  であり、FIB4-index スコアは  $1.1 \pm 0.5$  であった。FIB4-index グループ間で、年齢、eGFR、FIB4-index、AST/ALT 比、BMI、血小板数、HDL-C、LDL-C、およびトリグリセリドに有意差があった。AST/ALT 比はグループ A、C、および D 間で有意に差が認められた。BMI はグループ A と D の間で有意であった。HDL および LDL コレステロールはグループ D とグループ A、B、および C の間で有意差が認

められた。トリグリセリドは、グループ C とグループ D の間で有意差が認められた。さらに、グループ A と C の空腹時血糖値は有意差が認められた。

#### 【FIB4-index 評価と CKD stage3-5 の発症率との関連】

6 年間の追跡期間にわたる FIB4-index グループごとの CKD stage3-5 の累積発生率を Figure 3. の Kaplan-Meier 生存曲線に示す。CKD stage3-5 の累積発症率は、FIB4-index グループの A、B、D よりも C で高かったことが明らかとなった。ログランク検定は 0.06 であった。

FIB4-index グループを独立変数として Cox proportional hazards regression を行った (Table 4., Model 1)。CKD stage3-5 罹患率に対するハザード比は、グループ C では、グループ A の 2.237 となった。研究 1 と同様に、FIB4-index グループ、性別、年齢、BMI、トリグリセリド、HDL-C、空腹時血糖値を調整因子として投入したところ、CKD stage3-5 発症率の独立因子としては年齢のみ有意差が認められた (Table 4., Model 2)。

#### 4. 考察

中高年の被験者を対象コホートとした横断研究および 6 年間の縦断的研究で、肝線維化は、腎機能低下の直接的要因であるかどうかを検討した結果、肝線維化は、直接的危険因

子ではないことが明らかとなった。一方で、研究 1.(study 1.)の Jonckheere-Terpstra 傾向検定において FIB4-index の高いグループほど、eGFR は低下しており、線形関係が示されたこと、および、研究 2 (study 2.)において FIB4-index が 1.0 より大きい場合（グループ C および D）、CKD stage3-5 の有病率は FIB4-index が 1.0 未満のグループよりも増加したことから、FIB4-index は CKD stage3-5 の有病率を予測するための有用な指標となり得ることへの示唆が得られたと考える。以下、肝線維化と CKD 有病率及び発症率について、そのメカニズムをもとに考察する。

#### 【肝線維症と腎機能低下との関連】

肝線維化は、何らかの原因により慢性的に繰り返される肝細胞障害の結果生じる、結合組織の増殖及び炎症である(Bataller R and Brenner DA., 2005)。炎症は CKD 発症の要因でもあり、肝線維化が進行する要因と共通している。炎症によって引き起こされる肝線維化は、腎臓にも影響を及ぼし、CKD を引き起こす可能性があると考えられる。肝臓と腎臓は協同する関係があることも指摘され、栄養障害や細胞毒などによって両者が同時に侵される肝腎症候群も、臨床的問題として考えられている(Francoz C. 2019)。近年増加している NAFLD は、栄養障害、特に脂質代謝障害が要因となり肝線維化が進行すると考えら

れている。中でも NASH は肝線維化の進行により肝硬変、肝癌への移行リスクが高い疾患でもあることが示されており、CKD 合併率も高いことが報告されている (Armstrong MJ., 2014; Okamura K. et al., 2019)。NAFLD は CKD の直接的要因であるということ は明らかではないが、間接的に関連していることは先行研究で示唆されている (Musso G. et al., 2014)。本研究においても、肝線維化が進行するにつれて、CKD stage3-5 の罹患率が増加していることから、肝線維化と CKD は相互に関連している可能性があるといえよう。

肝線維化の進行は、血行動態における慢性炎症の進行であると考えられていることから、CKD の要因である慢性炎症が肝臓だけでなく腎臓にも悪影響を及ぼしているであろう。炎症、酸化ストレス、耐糖能異常、動脈硬化、脂質異常症などが複雑に絡み合っているため、NAFLD と CKD 発症リスク両者の関係性のメカニズムを明らかにすることは困難であるが、糖尿病や肥満、NAFLD または NASH などの IR が糖代謝異常を起こし慢性炎症を悪化させていることは明らかである。先行研究でも、NAFLD と CKD 発症リスクを単変量解析で分析したところ、有意に正の相関を示したが、メタボリックシンドロームの要因を調整因子として投入し多変量解析を行うと、NAFLD と CKD 発症リスクの

相関は見られなくなってしまうことが明らかとなっており、メタボリックシンドロームとの関連が深いことが示唆されている(Sirota C. J. et al., 2012)。先行研究はまた、肥満とメタボリックシンドロームの発症予防を推進するための公共的な対策を講じないと、NAFLD と CKD の有病率は上昇し続けるとも指摘している (Sirota C. J. et al., 2012) ことから、発症前の健康な集団に対し、そのリスクの有無を早期発見するための検査指標を明らかにしたことは意義深い。IR、NAFLD などにより、肝線維化が進行しはじめている対象者の腎機能は、FIB4-index で評価でき、CKD の早期発見にもつながる。よって、CKD に対しても予防的な早期介入などのフォローができるのではないかと考える。さらに、本研究では、FIB4-index が 1.0 を超えると、CKD stage3-5 の有病率が 2 倍になったことから、FIB4-index の CKD リスクであるカットオフポイントを 1.0 と考え、肝臓だけでなく腎機能もフォローしていくことが良いのではないだろうか。先行研究 (Xu HW. et al., 2016) でも、FIB4-index のカットオフポイントの設定を 1.105 とし、これが肝線維化の進行と腎機能の初期低下の尺度と見なされるべきであることを示唆していた。肝線維化の進行度と腎機能低下の進行度を同時に追跡していくことは重症悪化の早期治療を始めうるうえでも有効であると考え。さらに、わが国において、多くの健康診断では、FIB4-

index と eGFR は広く活用されていることから、メタボリック健康診断などに活用できるのではないだろうか。

#### 【腎臓及び肝臓と代謝障害と動脈硬化症との関連】

肝線維化と腎機能低下は間接的に関連しており、同時に進行することが示唆されたが、これらを結び付けるメカニズムについて、検討する。

これまでに多くの先行研究(Anstee QM, et al., 2013; Targher G and Byrne CD. 2013)で、糖脂質代謝異常に関係する、多くの要因が肝線維化や腎機能低下を引き起こすことが明らかにされてきた。本研究においても、空腹時血糖値が高いほど、FIB4-index が高くなり、eGFR は低下した。このことは、耐糖能機能低下である代謝障害は肝線維化の進行因子であり、CKD stage3-5 の有病率であることを示しているといえよう。CKDstage3-5 の有病率が最も高いのは、空腹時血糖値が最も高く、HDL-C が低い FIB4-index グループ C であることが本研究より明らかとなった。このことは、肝線維化及び腎機能低下にかかわる主要な予測因子は糖代謝と脂質代謝であるということも示唆できよう。

HDL-C は、冠状動脈性心臓病と動脈硬化症リスクを下げる事が明らかとなっている(Ikenaga M et al., 2016; Uehara Y and Saku K. 2014)。また、eGFR の低下と、HDL-C

低下は相関関係にあることも先行研究(Kwan BC, et al., 2007; Mount P, et al., 2015;

Muntner P et al., 2005; Thompson M et al., 2016)より明らかとなっている。HDL-C は、

抗炎症、抗酸化、および抗アポトーシス機能を持ち、血管内皮機能を改善し、抗アテロー

ム効果があると考えられている(Uehara Y and Saku K. 2014)。本研究では、HDL-C が高

いほど、CKD stage3-5 罹患および発症リスクが低下した。以上のことから、HDL-C は肝

線維化および腎機能低下の予防因子である可能性があることを示唆しているといえよう。

#### 【腎臓と肝臓の構造と機能の加齢による影響】

加齢は腎臓及び肝臓の構造と機能に影響を与える。また、加齢は CVD の危険因子でも

ある(Martin JE and Sheaff MT. 2007; Jin CJ, et al., 2020; Niccoli T and Partridge L.

2012)。本研究においても、加齢は eGFR 低下と肝線維化を進行させる直接的因子である

ことが判明された。腎臓と肝臓の機能維持は長寿を維持するにおいても重要な役割を担

い、長寿の可能性を予測するマーカーになるともいわれる。したがって、腎臓と肝臓機能の

悪化を防ぐことは、加齢によって生じる肝線維化と CKD stage3-5 の有病率を遅らせる可

能性がある。本研究においても、FIB4-index スコアが高いグループ C は、FIB4-index ス

コアにおいてはグループ D より低く、平均年齢も低かったが、空腹時血糖値が最も高く、

HDL-C が低かったため、どのグループよりも CKD stage3-5 の有病率のリスクが高かった。このことは、先述したとおり、代謝障害と動脈硬化症が腎臓と肝臓の機能に悪影響を与えることが示唆され、さらには加齢によるというよりは、これらの影響のほうが強い傾向がある可能性も考えられる。つまり代謝障害や動脈硬化を予防することは、加齢による腎機能低下や肝線維化進行リスクを減少させることにもつながるということではないだろうか。

## 5. 本研究の限界

本研究は、1つのコホートにおける中高年の被験者を対象とした観察研究である。したがって、結果はすべての人に一般化できるとはいえない。また、肝線維化や腎機能低下に共通した要因として IR があげられるが、本研究では、IR を測定しなかったため、IR との関連は評価できなかった。さらに、FIB4-index は肝線維化の診断指標ではあるが、ゴールドスタンダードは肝生検であり、肝生検による実測はしていないため、あくまでも肝線維化は予測値に過ぎない。さらなる研究を行い、これらの関係を明らかにしていくことが必要となろう。

一方で、中高年の被験者を対象に FIB4-index と CKD stage3-5 の有病率が評価された研究は本研究が初めてであり非常に意義深いと考える。本研究より、加齢が肝線維化と腎機能低下に関連があることは否めない事実となったが、代謝障害による IR 増強を予防する、HDL-C を増加させることにより動脈硬化リスクを減じる、といった健康的なライフスタイルを心がけることで、加齢による肝線維化と腎機能低下の進行を遅らせ、CKD stage3-5 の有病率を低下させることができる可能性が示唆された。

## 6. 結論

本研究は、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 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。

### 第Ⅲ部 IR 疾患及び CKD 発症・進行を予防するための方法

肝線維化と腎機能低下は直接的な関連は低いですが、メタボリックシンドロームを介して間接的に関連しあうことは、先述した第 4 章の調査からも示唆された。Byrne CD and Targher G. (2020)や Targher G, et al. (2014)は、CKD と NAFLD などの肝線維化が進行する疾患との関連において、IR とのつながりを重要視している。IR を減じていく取り組みは、CKD をはじめとし、関連しあう疾患全ての予防にかかわることとして重要であると考えられる。IR を減じる方法として食事・運動などの生活習慣の改善に取り組むことがよいといわれている(桧垣, 2013)。また、先述したとおり、CKD 患者においては、身体活動量低下、座位時間延長などから生じる日常生活動作(activity of daily living; 以下 ADL と略す)能力の低下やフレイル、心肺機能の低下なども問題視されている(Takahashi Ashley, et al., 2018)ことから、CKD 発症・進行予防だけでなく、身体能力向上及び要介護状態リスクの回避のためにも運動療法を導入することが必要である(上月, 2015, pp232-246)。CKD を発症しやすい世代、特に腎機能が低下する 40 代以降で、加齢による器官の萎縮や細胞数の減少による影響も加わる世代には特に、発症及び進行を遅らせることと同時に、IR およびその関連疾患も予防し、メタボリックシンドロームをはじめ CVD などの死亡リスク

を低下させるためにも、対象者に安全で効果的な運動を提示することが重要であると考え  
る。第Ⅲ部では、CKD 発症及び進行をおくらせることが可能となるような、安全でかつ  
効果的な運動を具体的に検討していきたい。以下、まず、IR 疾患を予防するための運動効  
果のメカニズムについて概説し、CKD 発症を予防する運動療法の可能性についての示唆  
をえる。続いて、運動は腎に対して悪影響を及ぼしかねないという見解もある(鈴木, 1984,  
1987, 1997)ことから、腎への運動によるリスクを検討する。最後に、運動による腎への悪  
影響のリスクを避け、予防に効果的な運動処方を検討する。

## 第5章 CKD 発症予防・進行予防への運動療法の可能性

CKD は生活習慣病であると認識されるようになり、身体活動量低下、つまり体を動かす習慣が減少することが CKD 発症に大きく関連すると指摘されている (Michishita R., et al., 2016a; 2016b; Sietsema Ke. et al., 2004)。また、末期腎不全患者をはじめとした CKD 患者全般の身体機能の低下が問題視されるようになり、身体機能向上や QOL 向上などの目的で腎臓リハビリテーションが注目されるようになった(上月, 2006, 2012; 上月ほか, 2015, p9)。腎臓リハビリテーションの関心の多くは CKD 患者の身体機能及び運動能力の改善により CKD 患者の QOL を向上することである(上月ほか, 2015, p14-17)。一方で運動は、疾患に対する治療効果があると認められており、運動の治療効果は、多くの疾患で証明されている。特に生活習慣病であり IR 疾患でもある糖尿病、高血圧、脂質異常症などに対する運動療法は確立されており、効果のエビデンスは報告されている(増田・田辺, 2003; 目黒ほか, 2010; 桧垣, 2013)。CKD のリスク要因である IR 疾患に対する治療効果があるということは、CKD の発症・進行の二次的予防効果が期待できる。実際に Kohzuki M. et al. (2001)、Kanazawa M. et al. (2006)は、動物を対象とした研究ではあるが、運動により蛋白尿が減少したとともに糸球体硬化の増加を減弱させたという結果を示

した。適度な運動は腎保護効果があると期待されることが示唆されたことになる。さらに、IR を惹起させるものの一つが慢性炎症であり、第Ⅱ部の第4章で述べたとおり、この炎症は、肝線維化の進行とCKD発症の双方に大きく関与している。この炎症に対して、近年運動がその炎症を抑制する働きがあるということで注目されている(上村・村上, 2019)。炎症に効果的に働くことはCKD発症進行予防にもなることである。これらのことから、CKD発症・進行予防の観点からも、CKD患者への効果的な運動療法を確立させることは重要であると考えられる。CKD患者への運動療法を確立させるためには、CKD患者に対応する安全な運動処方を作成が必要であり(山本・山崎, 1999)。運動処方を作成するために、対象者の運動耐容能、呼吸・循環反応を測定する運動負荷試験は必須である(齊藤・酒井, 2001; 藤澤, 2015)。運動を開始すると、呼吸循環調節が起こり、全身の循環動態を変化させる(Ho CW. et al. 1997)。運動に使用される筋細胞でのエネルギー産生に必要な酸素を運搬し、これによって生じた二酸化炭素を体外に除去する働きが必要になり、呼吸・循環動態がそれに対応する事になるが、その調節を行っているのがセントラルコマンドと圧反射だといわれる(Ishii K. et al., 2012, 2017; Keller DM. et al. 2004; Drew RC. et al., 2017)。高齢者や心不全患者は圧反射が、健常人と比べて異常に増強するという報告もあ

ることから (Marcus NJ. et al., 2015) 、CKD 患者においても運動時は、呼吸循環反応によるセントラルコマンドや圧反射の影響を大きく受け、腎血行動態を変化させる事で腎機能へ悪影響を及ぼす可能性も懸念される。運動処方作成のために CKD 患者を対象にした運動負荷試験による腎血行動態への影響の検討は必須であるといえよう。以下、CKD 発症進行への運動効果、及び、運動による腎機能低下者へのリスク面を検討する。

## 1. 運動が IR 疾患を予防するメカニズムの検討

IR 疾患として先述した NAFLD をはじめ、糖尿病、脂質異常症、高血圧がある。これらと CKD との関連は深い。まず、これら IR 疾患への治療としての運動療法について検討する。

### 1-1. 運動による IR 予防的効果

IR において糖質代謝、脂質代謝の影響は必須である。食事により脂質を過剰摂取すると当然内臓脂肪が蓄積する。内臓脂肪の過剰な蓄積により、インスリンによって促進される脂肪の合成が追い付かず、余剰の脂肪酸を中性脂肪として蓄えることができなくなる。その結果、過剰な遊離脂肪酸が骨格筋や肝臓で脂肪毒性として働き、IR を惹起する。さらに、過剰な脂質の摂取によりタンパク合成が亢進すると、脂肪細胞に異常タンパクが蓄積

する。この状態を小胞体ストレスと呼び、小胞体ストレスによる脂肪細胞での小胞体機能不全は、炎症や IR を発現させる(金子・佐藤, 2007; 池嶋, 2016; Tilg H and Moschen AR, 2010; Tilg H et al., 2021)。IR による負の効果を改善する方法として、脂肪組織と骨格筋の脂質代謝を活発にする運動が推奨される。運動を行い過剰な内臓脂肪が燃焼されると、細胞毒としての遊離脂肪酸が減少し、IR は改善できる。

運動が内臓脂肪を燃焼させるメカニズムとしては、糖質代謝とも関連する。身体運動中に運動強度増強に伴い余分に必要となる ATP はエネルギー源として早く利用できる糖質を中心に産生される。ATP 産生のためのグルコース異化には、①解糖系、②アセチル補酵素 A(CoA)の形成、③クエン酸回路(TCA サイクル)、④電子伝達系があるが、酸素の取り込みが十分でない無酸素状態であるときには①の解糖系しか作動しない。しかし、有酸素運動といった酸素取り込みが十分行われている状態であると、①解糖系だけでなく、②アセチル CoA の形成、③クエン酸回路(TCA サイクル)、④電子伝達系といったそのほかの回路も ATP 産生に使用される。この②～④の回路では脂肪酸の異化が積極的に活用されるため、内臓脂肪の燃焼に効果的である。さらに、ATP 産生プロセスにおけるグルコース

の取り込みは、インスリン感受性を高めることから、IR を改善させる働きがあると考えられている(越中, 2015, pp35-44; 桧垣, 2015, pp300-304)。

IR を改善させることにより、血中のグルコース濃度は適正に保たれ過剰な糖による血管への影響は減少する。糖尿病のリスクは軽減し、血管内皮細胞は正常に保たれ、高血圧も改善することが期待される。さらには、脂肪酸を燃焼させることは脂質異常症を改善させる効果もある。

以上のことから、有酸素運動のような運動が IR を改善させ、CKD のリスク要因と考えられているインスリン抵抗性疾患である糖尿病、高血圧、脂質異常症、NAFLD を改善することで、CKD 発症リスクを減じる効果があることが期待できる。

#### 1-2. 運動による慢性炎症改善への効果

炎症は CKD、NAFLD をはじめ多くのメタボリックシンドローム発症の要因となっている。このような慢性炎症に対し、運動が有効である(上村・村上, 2019)。上村・村上(2019)によると、運動によって筋肉細胞や脳内で IL-6 が一過性に産生される。血中の IL-6 は単球・マクロファージサブセットに作用して抗炎症作用をもつ、インターロイキン-1R- $\alpha$  (interleukin-1R- $\alpha$ , 以下、IL-1R $\alpha$  と略す)、インターロイキン-10(interleukin-10, 以

下、IL-10 と略す)を誘導する。また、運動による交感神経系や視床下部-下垂体の活性化を介して副腎からコルチゾルやアドレナリンが放出される。コルチゾルは免疫抑制作用をもつ。これらの作用により抗炎症効果をもたらされる。つまり、運動による IL-6 の上昇が、結果的にコルチゾルや IL-1R $\alpha$  などの炎症抑制因子の増加を伴って、抗炎症性に働くと考えられている。適度な運動をすることで慢性炎症が抑制され、肝線維化の進行や糸球体足細胞(Podocytes)、尿細管細胞での過剰な炎症作用は抑制され、恒常性の回復が期待できるのではないだろうか。運動によるこのような作用は、運動療法が薬物療法と同様の治療効果をもたらすことも考えられる。ACSM が推奨している”Exercise is medicine.” という概念(<https://www.exerciseismedicine.org/>から引用)は、CKD の進行予防としても導入してもよいのではないだろうか。

一方で、腎には多くの毛細血管、微細血管が網目状に遊走していることや、激運動は糸球体濾過における透過性を亢進させ蛋白尿流出の原因ともなる(鈴木, 1984, 1987, 1997)と考えられていたことから運動は腎機能低下のリスク要因として考えられていた。”Exercise is medicine” ではあるが、薬物療法による副作用と同様、運動療法でも副作用が生じる可能性を検討しなくては、有効な治療法として確立できない。そこで、運動が腎にどのよう

な影響を与えるのか、運動による血行動態の変化、糸球体濾過への影響を中心に、検討する。

## 2. 運動が腎に与える影響

腎臓には心拍出量の約 20%、1 分間に 1,000ml もの血液が供給されている。血液が糸球体毛細血管から Bowman 腔へ流入する時に行われる限外濾過により GFR が決定する。限外濾過は、主に毛細血管を通過する時の圧差である starling(水分平衡の法則)力によって決定するので、GFR の基本的な計算式は次式で表される。

$$\text{GFR}=(\text{毛細血管透過性} \times \text{表面積}) \times (\Delta \text{静水圧} - \Delta \text{膠質浸透圧})$$

$\Delta$  静水圧は糸球体毛細血管と Bowman 腔内の静水圧の差であり、輸入細動脈と輸出細動脈の収縮の程度により変化する。また、 $\Delta$  膠質浸透圧は糸球体毛細血管と Bowman 腔内の膠質浸透圧の差であり、 $\Delta$  膠質浸透圧の Bowman 腔内膠質浸透圧は 0 であるため、実質的には  $\Delta$  膠質浸透圧は糸球体毛細血管の膠質浸透圧を示す。従って、 $\Delta$  膠質浸透圧は Bowman 腔を流れる限外濾過の生成に伴い上昇する事になる。Figure 4.に示す通り、輸入細動脈周辺の濾過に有効な圧は+13mmHg であり、輸出細動脈周辺の濾過に有効な圧は 0 とすると、全体の平均圧勾配は+6mmHg と推定される。この平均圧勾配を維持する事で GFR が維持

される訳だが、輸入細動脈の収縮や限外濾過の生成を調節している腎循環の仕組みが GFR の維持に重要な役割を担っている。その仕組みが、血管平滑筋を支配している筋原性反応と尿細管・糸球体フィードバックシステム(tubuloglomerular feedback 以下、TGF)による腎循環の自動調節である。この自動調節により、平均動脈圧が 40mmHg~70mmHg の間では GFR を維持する事ができる。つまり運動をしても、筋原性反応による輸入細動脈の収縮と傍糸球体装置(juxtaglomerular apparatus 以下、JGA)からの TGF による自動調節で対応できている間は GFR を維持することが可能である(ライリ, 2007. Pp6-11)。筋原性反応においては、カルシウムイオンの流入変化が血管収縮の鍵を握っており、TGF により血液流量をおさえようとする、筋原性反応により筋小胞体からカルシウムイオンが放出され、カルシウムイオンにより血管平滑筋が収縮することになる。輸入細動脈の収縮は細胞内のカルシウムイオン流入の増加を介するが、輸出細動脈はカルシウムイオンチャンネルが存在しないため、その収縮には関与せず、輸入細動脈の収縮だけで GFR を調整している(三好ほか, 2009; 松口・細野, 2010; Hansen PB. et al., 2001; Konno Y and Kimura K. 2008; Hayashi K. et al. 2007)。

運動時は腎への血流配分は安静時と比べて大きく低下するといわれるが、この腎血行動

態の変化が、どの程度まで大きくなると腎の自動調節が保てなくなるかについて、次に述べる。

## 2-1. 運動による腎血行動態の変化

運動を開始するとセントラルコマンドや圧反射の影響を受け、全身の血行動態が変化する。心不全患者においても、全身の血行動態を考慮し適切な運動処方が行えるようエビデンスが蓄積され心臓リハビリテーションが推奨されるようになった(Coats AJ et al. 1992; Hambrecht R et al. 1998)。腎臓リハビリテーションも全身の血行動態を第一に検討する必要があるだろう。

運動により筋組織への酸素供給が亢進するため、腎臓をはじめ内臓器官への血流量は低下する。特に腎への血流 (renal blood flow; 腎血流量、以下 RBF と略す)は、安静時は心拍出量の 20%が供給されるが、運動時は安静時の 50%近くまで供給量が下がると言われる(Poortmans JR and Vanderstraeten J. 1994)。RBF が低下することは、GFR を低下させる可能性も考えられる。GFR の低下は、血液の濾過能力が低下することにも影響するため、腎機能が低下している CKD 患者にとって、運動はリスクが高いと考えられる(市木,1992)。また、運動により RBF が減少する事が原因で腎虚血に陥ると、腎機能への負の影響が懸念

される(Conger JD. et al., 1991)。運動は交感神経を亢進させるが、交感神経の亢進により RBF が減少し腎虚血を招くことも予想される。交感神経の亢進により腎虚血を招いたことが腎障害を引き起こす事は先行研究より明らかにされている(Marraccini P. et al., 1996; 藤井ほか, 2009)。腎虚血の腎への影響はほかにも多く検討されており、腎虚血状態の持続が糸球体硬化や尿細管障害を招く、といわれており (Risdon RA. et al., 1968; 石川, 2010; Conger JD. et al., 1991; Tanaka T. et al., 2006) 腎虚血を招く程の RBF の低下が起こる運動は CKD 患者にとって非常に危険となる。また、糸球体細動脈は糸球体内で網の目状になっており、全身から送られてきた血液は、輸入細動脈から糸球体内へ入り、輸出細動脈から糸球体外へ出て行く。この輸出入細動脈が交感神経の亢進により収縮する事で、糸球体細動脈内の血液停滞と糸球体内圧の上昇がおき、GBM が伸展する (Dworkin LD, 1984)。その結果、GBM の透過性が亢進し、本来なら濾過されるべきでない蛋白が濾過されてしまい、尿蛋白の増加を招く。運動時の蛋白尿の出現はこの影響によると考えられており(泉 1982)、運動による腎への悪影響となりうると推測される。

では、運動による腎血行動態の変化に伴い、RBF 及び GFR がどのように調節されるのか、交感神経によるさらなる腎への影響はどのように起こるのか、運動性蛋白尿はどのような

な条件下で生じるのか、について、順次述べる。

## 2-2. RBF 及び GFR の調節

運動時は交感神経などの影響を受け、RBF は変化する。では、GFR はどのように変化するのか。先行研究によると、鈴木久雄(1995)は、49%最大酸素摂取量(maximal oxygen consumption, Volume, O<sub>2</sub>, max;  $\dot{V}O_{2max}$ , 以下、 $\dot{V}O_{2max}$  と略す)、106%換気性作業閾値(ventilation threshold 以下、VT と略す)まで、鈴木政登(1997)は 35-40% $\dot{V}O_{2max}$  強度までは GFR は影響を受けないことを明らかにしている。また、鈴木久雄(1995)は、RBF が運動強度に依存して直線的に減少するのに対し、49% $\dot{V}O_{2max}$ 、106%VT レベルに達するまでは GFR が変化しなかったことを明らかにしている。なぜ GFR は維持されるか、その理由としては、先述したとおり、腎の JGA からの TGF による自動調節が働くからではないかということが推測され、鈴木久雄(1995)もそのように指摘している。しかし、輸出入動脈圧や腎動脈圧は他の調節因子にも影響を受けるため、運動によりその他の調節因子である血管拡張・収縮ホルモンが大きく影響を受けると GFR もその影響を受け、増加したり、変化しなかったり、減少したりすると考えられる(Coats AJ. et al., 1992)。鈴木久雄(1995)の対象者は3名と少ないため、GFR がどの VT レベルまで維持されるのかについてのエビデンス

スは十分ではない。正確なエビデンスを示すために対象者を増やした更なる研究が必要であらう。

GFR は、自動調節である筋原性反応や TGF 以外に、血管拡張・収縮ホルモン(アンジオテンシン、ノルエピネフリン、プロスタグランジン、エンドセリン、心房性利尿ペプチド、一酸化窒素(nitric oxide, 以下 NO と略す))により統合的に調節されている(Abe K. et al., 1977, Zhang B, et al. 2002) 。通常は、筋原性反応と TGF による自動調節を中心に GFR が維持されている。しかし、運動時は、交感神経活動が活性化するため(藤井ほか, 1992)、血管拡張・収縮ホルモンの影響を強く受けることが予測される。鈴木久雄(1995)、及び鈴木政登(1997)は、一定の運動強度を超えると交感神経系の影響が強くなった事を報告している。

血管拡張・収縮ホルモンであるカテコールアミンにはエピネフリン、ノルエピネフリンがある。これらの血漿濃度は活動状態によると言われ、安静臥床時の血漿濃度は、個人差はあるが、エピネフリン 30pg/ml、ノルエピネフリン 200pg/ml である。運動時になると軽度・中等度と運動強度による違いはあるが、鈴木久雄(1995)は、最大運動後には、エピネフリン 370pg/ml、ノルエピネフリン 2,000pg/ml まで上昇したと報告している。Tanaka H et

al.(2013)は、安静時 40pg/ml のエピネフリンが最大運動で 110pg/ml まで上昇したことを明らかにした。運動時のエピネフリン、ノルエピネフリンの上昇は $\alpha$ -または $\beta$ -作動性受容体結合によりもたらされるが、腎血管は $\alpha_1$ 受容体を介したノルエピネフリン上昇の作用により収縮させられる。Pügge C et al. (2016) は $\alpha_1$ 受容体遮断薬遮断薬投与により RBF 低下を抑制したと報告していることから、末梢血管である腎臓の血管も $\alpha_1$ 受容体の影響を強く受けており、運動によってカテコールアミンであるノルエピネフリンが上昇すると $\alpha_1$ 受容体に結合して腎臓の血管が収縮することが分かる。そのため、RBF は安静時の 50% 近くまで減少し、心拍出量の増加に伴い増加した血流の多くは筋組織など運動時酸素供給を多く必要とする器官へ分配されることとなる。Schneider DA et al. (2000) は、有酸素運動とレジスタンス運動はどちらも血漿カテコールアミンを上昇させ、血漿カテコールアミン値は、運動強度が血中乳酸閾値 (lactate threshold 以下、LT と略す) を超えると急増し始めることを報告している。以上のことから、RBF は腎臓の血管が収縮することに影響を受けるが、運動時ではカテコールアミンによる交感神経作用が強くなることで、RBF 減少が生じることは明らかとなった。運動時の交感神経作用の測定方法だが、Tanaka H et al. (2013) は、運動負荷試験中に観察される第 1 心音二重屈曲点 (double product breaking point of

heart rate and first heart sound amplitude 以下、DP-AHS1) と血漿カテコールアミン値が急増する点、及び LT が近似する事を報告している。運動強度は  $\dot{V}O_{2max}$ , LT, DP-AHS1, VT など、多くの基準により評価可能であり、対象者に合わせてその測定及び評価方法は選  
択できることが明らかになっている。

健常者における運動負荷による交感神経系への影響には、あるセットポイントの存在が  
先行研究より示唆されている。そのセットポイントは、Schneider et al. (2000) によると、  
LT 以上、鈴木久雄 (1995) によると VT、鈴木政登 (1997) によると  $60.5\% \dot{V}O_{2max}$  以上と、  
運動強度の指標は異なっているが、ほぼ近似している。このセットポイントまでは運動強度  
を上げて GFR は交感神経の影響を受ける事なく腎の自動調節のみで維持されるため、安  
全に運動を行う事ができるだろう(神徳ら, 2018)。

腎臓の血管に影響を及ぼす血管収縮作用性物質としては他に、アンジオテンシン II があ  
げられる。アンジオテンシン II はノルエピネフリンの影響を強く受ける(小山, 1987; 藤井ほ  
か, 2009)。腎機能が低下し腎が虚血状態に陥る、若しくは運動により RBF が低下し腎が虚  
血状態に陥ることは、交感神経刺激に影響を受けていると前述したが、交感神経刺激により  
分泌されるノルエピネフリンは腎臓の JGA に反応し、レニン活性を生じる。レニンは、血

中のアンジオテンシンを刺激しアンジオテンシンⅡへと変換させる。アンジオテンシンⅡは強力な血管収縮作動性物質といわれ、腎では、輸出入細動脈を収縮させる。輸出入細動脈が収縮する事により RBF が減少し、続いて GFR の減少を起こす事になる。また、輸出入細動脈の収縮が持続すれば、糸球体内圧も上昇し、腎機能の障害を引き起こす。さらに、アンジオテンシンⅡはメサンギウム細胞のアクトミオシンも収縮させ、GBM の蛋白透過性を亢進させる。メサンギウム細胞は、糸球体毛細血管の束ねの位置に存在し、輸入細動脈から流れてくる高い圧の血液に耐える構造となっている。メサンギウム細胞は糖尿病病変によりその増殖および硬化といった病理学的変化が生じる。メサンギウム細胞が病理学的変化を生じていることで損傷された状態にあると、輸入細動脈から流れてくる血流に対してのクッションがないまま、その高い圧の血液に耐える力を失い、糸球体内圧の上昇を招く事になる(Heyeraas KJ and Aukland K. 1987)。以上の事から、交感神経活動を亢進させる強度での運動は血漿カテコールアミン分泌を亢進させ、血管収縮作動性物質であるアンジオテンシンⅡの働きにより、GFR の低下を招く事になる(鈴木,1984)。

### 2-3. 運動による蛋白尿出現のリスク

急激に運動を行うと蛋白尿が出現する。この運動性蛋白尿出現は、運動強度や運動時間と

関連が深く、激運動による AKI のリスクも抱えているといわれる(Basile DP. et al., 2016; Panizo N. et al., 2015) 。AKI が結果的に慢性腎障害へ進行するリスクも否めないため、AKI を起こす強度の運動は危険である (Eidemak I. et al, 1997) 。鈴木 (1987) は、運動負荷時の蛋白尿出現が運動強度に依存することを指摘し、尿蛋白は  $83\% \dot{V}O_{2max}$  以上の激しい運動後に増加したが、中等度 ( $61\% \dot{V}O_{2max}$ ) 以下の運動ではみられなかったことを報告している。Kohanpour MA et al. (2012) は、30 分の有酸素運動(ランニング)実施後に、尿蛋白・尿アルブミン・ $\beta_2$ ミクログロブリンが明らかに上昇したことを明らかにした。先述したとおり、運動は血漿カテコールアミンの分泌を高め、RBF 減少など腎臓の血行動態を変化させる。腎血行動態の変化が糸球体の血管壁に作用し、GBM の透過性を亢進させ、運動中に尿蛋白が出現する (Saeed F. et al., 2012; Berggård I and Bearn AG. 1968; Kohanpour MA. et al. 2012)。鈴木(1987)も  $83\% \dot{V}O_{2max}$  強度の運動で尿中カテコールアミン排泄量が増した事を報告し、先述した説を支持している。また、落合ら(1991)は、運動中の蛋白尿出現は、尿細管の蛋白再吸収能低下にも影響されると指摘している。いずれにしても、運動によるカテコールアミンの分泌が GBM の透過性亢進を引き起こし、過剰な蛋白に尿細管再吸収能が追いつかないため、尿蛋白漏出が生じているという説は有力なものであると考えられる。

先述した鈴木(1987)や Kohanpouret MA al. (2012)の報告はどちらも健常人を対象としたものである。CKD 患者の場合は、健常人と比べ糸球体・尿細管障害が進行している事から、蛋白尿出現の運動強度や時間は、先述した報告とはことなる結果が出るものと予測される。運動性蛋白尿の出現は一過性であり、健常者であれば問題はないとされている。しかし、運動により GBM 透過性の亢進が持続することで、蛋白が漏れ出し、結果的に糸球体障害が生じる可能性もあり、腎機能低下者の更なる腎機能の低下を導くともいわれる(忽那・松永,2013)。蛋白尿が出現する運動は CKD 患者にとって腎機能低下のリスクを抱える事になるだろう。

糸球体の 3 層膜の構造は、蛋白漏出防止に極めて重要な役割を果たしている。特に、GBM におけるチャージ選択性とサイズ選択性による分子のふるいわけ、足細胞(podocytes)におけるスリット膜の存在は、蛋白質の漏出を防ぐ緻密な構造である(Asanuma K, Mundel P. 2003; Asanuma K et al., 2007)。スリット膜が消失すると、蛋白質漏出を防ぐ事ができなくなり、尿中に蛋白質が漏出するようになる。近年、CKD が慢性腎不全へと進行していく過程には、この足細胞(podocytes)障害による持続的な尿蛋白が大きく影響していると考えられるようになった(浅沼, 2015, 2016)。足細胞(podocytes)障害を進行させないために足

細胞(podocytes)の構造や仕組み、また運動による足細胞(podocytes)への影響などについての解明が急がれる (Lahdenkari AT et al., 2004; Asanuma K, Mundel P., 2003; Asanuma K et al., 2007; Sekulic M, Pichler Sekulic S., 2013; Madhav C. M., et al., 2012)。運動性蛋白尿が足細胞(podocytes)障害を招くかはまだ不明であるが、尿蛋白が出現する運動負荷は CKD 患者にとってリスクが高い事が推察される。

しかしながら、安静による多くの弊害が懸念される中、腎に負荷をかけない程度の運動は推奨されるようになり、腎臓リハビリテーションが積極的に導入されるようになっていることから、CKD 患者にとって運動療法は不可欠である。腎臓リハビリテーションにおいて推奨されている CKD 患者への運動について次に述べる。

## 第6章 腎臓リハビリテーションの現状

CKD の一般的な治療は薬物療法である。腎移植という治療法もあるが、日本は海外ほど普及していない。薬物療法以外には食事療法、急性期には安静療法という治療が選択されるが、急性期以外の慢性期であっても CKD 患者に運動療法という治療は馴染みが薄く、腎臓リハビリテーションが導入され、「日本腎臓リハビリテーション学会」が設立されたのも 2011 年以降とまだ歴史は浅い(上月, 2012, p17)。安静療法という治療が急性期では選択され、慢性期でも積極的に運動療法を取り入れられていなかった中で、運動療法が導入されることは画期的ではあるが、CKD 患者にとって運動療法による二次的合併症のリスクが低く安全に行うことが可能であることを保障することは、運動療法という治療を選択するうえで重要となる。運動療法としての運動処方、運動頻度・運動強度・運動時間・運動の種類 (frequency, intensity, time or duration, type of exercise; FITT 以下、FITT と略す)の 4 つの項目で行われる (Riebe D et al., 2016, pp143-144)。CKD 患者への運動処方は ACSM では、有酸素運動で、運動強度(intensity); 40~59%予備酸素摂取量( $\dot{V}O_2R = \dot{V}O_{2max} - \text{安静時 } \dot{V}O_2$ )、Borg の自覚的運動強度(ratings of perceived exertion 以下、RPE)で 12-13 強度、レジスタンス運動では 65-75%最大筋力(1-RM)が望ましいとしている(Riebe D et al., 2016,

pp334-338)。一方で、日本腎臓学会診療ガイドライン(日本腎臓学会発作成診療ガイドライ

ン <https://jsn.or.jp/medic/guideline/>, 2021年9月7日アクセス)によると、「運動療法は、

CKD患者の減量および最高酸素摂取量の改善に有効であり、行うよう提案する。その適応

および運動量は、それぞれの患者の臨床的背景を考慮して判断する」ことを推奨している

が、具体的な運動処方は明示されていない。日本腎臓リハビリテーション学会のガイドライ

ン(日本腎臓リハビリテーションガイドライン

<https://jsrr.jimdofree.com/%E8%85%8E%E3%83%AA%E3%83%8F%E3%82%AC%E3%82%A4%E3%83%89%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%83%B3/>, 2021年9月21日アクセス)

によると、「心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン(2012年改訂版)

で定められている運動療法と運動負荷試験の適応、禁忌、中止基準が推奨される(有酸素運

動、レジスタンストレーニング、運動負荷試験にほぼ共通に該当すると考えられる)」とし

ており、CKDステージごとの具体的な運動処方はここでも明示されていない。

1990年代では、保存期CKD患者の腎機能を悪化させないため、急性期以外でも安静が

治療の一つであり、CKD患者への運動の推奨は行わないことが主流の考えであった(折田ほ

か, 1981; 藤原ほか, 1985; 古瀬ほか, 1991)。さらに、CKD透析患者は二次的合併症から疲

労感・倦怠感も強く、患者自らが身体活動量を制御する傾向が強かった(上村, 1991)。前述した ACSM、日本腎臓学会、日本腎臓リハビリテーション学会が提唱しているガイドラインも、CKD 患者の運動能力は個人差が大きいため、具体的な運動の実施は個々の身体機能を考慮し設定することを推奨している。このことから、CKD 患者が安全に行える運動処方エビデンスは不足していると考えられる。また、安全に行える運動処方の検討が必要であると指摘している先行研究も多く存在する(Johansen L. K. and Painter P.,2012; Kirkman DL et al., 2014)。安全に行える運動処方確立のために、先述した運動による腎血行動態への影響を検討し、腎機能に影響をきたさないことを保障することは非常に重要であるとする。現段階で、CKD 運動療法はどのような効果が期待され、どこまでの具体策が提示されているのかについてまとめた。

## 1. 運動の急性作用と慢性作用

運動により個体の身体及び精神面には、急性作用として現れる反応と、慢性作用として現れる反応の双方が考えられる。確かに、一過性の激運動は一時的に交感神経活動を高め、RBF や GFR を低下させたり、運動性蛋白尿を出現させたりという負の面での急性作用が伴う。しかし、CKD 患者に推奨されている運動は中等度強度である(Riebe D et al., 2016,

pp334-338)。中等度強度の運動を継続する事で、高血圧や脂質異常症、糖尿病を改善するという慢性作用は、多くの先行研究により報告されており(Howden EJ. et al., 2015a, b; Roi GS. et al., 2018; Moinuddin I and Leehey DJ., 2008; Chen IR, et al., 2014; Padilla J. et al., 2008)、現在では、生活習慣病の是正のために運動療法を導入したり、身体活動量を増やしたりということが CKD 患者に対して行われている(Perkins RM. et al., 2016; Eatemadololama A. et al., 2017; Johansen KL et al., 2006)。これらのことから、激運動でない限り、CKD 患者にとって運動療法は安全面も考慮された治療法にもなりうる事が推察される。腎臓リハビリテーションも、その動きに倣い、CKD 患者にエビデンスのある運動処方を行えるように、運動効果のエビデンスを集積しているところである。また、中等度強度の運動を運動負荷試験により LT や VT で測定し、CKD 患者それぞれの LT、VT を提示し個別的な運動処方を行うという事が一般的に行われるようになった(Riebe D et al., 2016, pp336-338)。CKD 患者個別の中等度強度の運動を、医療従事者の支援のもと行うことは、急性作用における安全面は十分に考慮された治療法となっているといえる。

Suzuki M. (2015) は CKD による腎機能低下を運動によりどのように克服するかということについて検討し、運動を継続して行うことで生じる慢性効果である、動脈硬化性疾患の

改善、つまり CKD リスクファクターを減少できるようになることを示唆している。このことは、運動が CKD 発症・進行予防に間接的に貢献する事にもつながることが予想される。

Toyama et al. (2010) は、長期的な運動介入により、eGFR が有意に改善したと報告しており、その要因の一つに HDL-C との関連を示唆している。脂質異常症は CKD 発症・進行の危険因子でもあり、長期的な運動により脂質異常症が改善し、結果的に eGFR が改善したという事であろう。一方で Headley S et al. (2014)は、CKD stage3 患者を対象に中等度の運動を 3 ヶ月実施しても動脈伝播速度の変化はなく、動脈硬化改善への期待は低いことを報告している。CKD 患者への腎機能面での運動効果は研究結果に一定の見解は得られていないため、今後の研究が急がれる。しかし、Headley S et al. (2012)は、運動介入により CKD 患者の最高酸素摂取量(peak oxygen consumption, Volume, O<sub>2</sub>, peak; 以下、 $\dot{V}O_{2peak}$  と略す)の改善が見られたことを別の研究で報告した。このことから、CKD 患者の低下した心肺機能・身体機能への改善に運動は効果的に働くことが期待できる。運動があらゆる stage の CKD 患者に有効かどうかは、それぞれの stage ごとにエビデンスの蓄積が必要である。

一方で、Kosmadakis et al. (2010) は、重症腎不全患者ですら有酸素運動が可能であり、その効果は、降圧や糖代謝の改善だけでなく、腎障害により進行した筋組織障害の改善、透析

効率の向上、CVD 罹患率を下げる事による死亡率の低下など多岐にわたることを述べている。これは、どの stage においても、CKD 患者が行えない運動療法はないということであり、CKD 進行予防を重視した運動処方だけでなく、身体機能や予後、QOL 向上など多角的な効果を視野に入れ、運動療法を検討することが重要であるといえよう。運動による腎保護効果の検討も動物実験ではあるが報告されている(Kohzuki M et al., 2001)。運動をすると血管拡張性物質が分泌されるため、その血管拡張物質が結果的に腎の細動脈をはじめとする血管を修復し、腎障害が進行しなかったという研究もある(Ito D et al., 2013, 2015; Maeda S. et al., 2002, 2004)。特に NO は血管内皮細胞から遊離し、細動脈を拡張し血圧を降下させる効果があるということから、運動による NO 促進が腎糸球体硬化の進行を予防する可能性があるということも報告されている(Miyauchi T. et al., 2003; Egi Y. et al., 1994)。また、中等度強度の運動は腎障害を引き起こす可能性は否定できる事を報告した先行研究も多い(Uedono H. et al., 2017; Karlsson J. 1985; K. Kosaki, 2017, 2018; Hiraki K. et al., 2013)。腎に悪影響を及ぼさず、安全に行える CKD 運動療法は、多岐にわたる治療効果が期待できるといえよう。

## 2. CKD 患者の運動処方(FITT)

先述した通り、CKD 患者に運動を推奨するにあたっては、運動の急性及び慢性作用を区別して検討すべき点に基づき、運動処方を検討する必要がある。近年の研究では、運動の慢性作用に注目して CKD 患者への運動療法を検討している研究が存在する(浦上,1990; 樋口ほか, 2013)。CKD 患者は身体活動力が低下しており、運動耐容能が低く、ADL や QOL が著明に低下していることが近年の課題となっている事も、運動の慢性作用が注目される理由の一つといえよう。

現在までに、CKD 患者を対象とした運動処方について、運動頻度(frequency)・運動強度(intensity)・運動時間(time)・運動の種類(type of exercise)に沿って概説していく。

### 2-1. 運動頻度; frequency

ACSM が提示している CKD 患者の運動処方では、有酸素運動であれば 1 週間に 3~5 回、レジスタンス運動であれば 1 週間に 2~3 回を推奨している。CKDstage2-4 を対象とした運動頻度と GFR の関係を検討した Robinson-Cohen C. et al. (2014) の研究によると、1 週間に 150 分程度歩く人は全く歩かない人に比べて GFR が有意に高かった。150 分連続して運動するというのではなく、150 分を 1 週間で分割して実施する運動でもその効果

はあるといわれており、1回の歩行運動時間を60分として計算すると1週間に150分は60分の運動を2～3回することと同じと考えられる。つまり、Robinson-Cohen C. et al. (2014)の研究は、CKD患者にとって1週間に2～3回程度の運動が推奨される根拠を示すものとなる。一方で、継続する事の難しさも検討されており、Howden et al. (2015a) は、CKD患者が継続して運動療法を行うには医療スタッフなどのサポートが必要だと述べている。運動療法や食事療法のように生活習慣を改善させる必要があるものは、行動変容理論からも医療者などからの支援なくして継続は難しいであろう。無理のない頻度で行う事が大切ではあるが効果的な頻度を維持するためのサポートシステムを検討する必要がある。

## 2-2. 運動強度; Intensity

日本腎臓リハビリテーション学会(日本腎臓リハビリテーションガイドライン <https://jsrr.jimdofree.com/%E8%85%8E%E3%83%AA%E3%83%8F%E3%82%AC%E3%82%A4%E3%83%89%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%83%B3/>, 2021年9月21日アクセス)をはじめ、KDIGO(Perkovic V. et al., 2016)やACSM (Riebe D et al., 2016, pp336-338)では、腎機能低下がCKD stage4以上に該当しなければ、中等度程度の運動を推奨している。CKD患者を対象として行われた先行研究(Kirkman D et al., 2014; Headley S et al., 2014;

Greenwood SA, et al., 2012)運動強度の指標は $\dot{V}O_{2peak}$ 、RPE、無酸素性作業閾値 (Anaerobic Threshold 以下、AT と略す)と様々であったが、運動強度は ACSM や KDIGO が推奨しているものを採用しており、リスクなく行えたとして、CKD stage2-4 の患者にとっては適切であったと報告している。さらに、腎機能にとってプラスの効果があったことも、AT を基準とする方法で運動強度を検討した猪熊ら(2014) が報告している。猪熊ら(2014)は、心肺運動負荷試験(cardiopulmonary exercise test 以下、CPX と略す)で得られた AT を採用した運動介入を腎機能軽度低下者を実施したところ、運動療法に参加した群で eGFR・運動耐容能が有意に改善したことを明らかにした。

身体機能や運動耐容能、筋肉量などの観点から運動効果を検討すると、Howden et al. (2012) は CKD 患者の運動療法について報告したレビューの中で、低強度の運動は、CKD 患者の身体機能や筋量の向上につながらなかったと報告し、中等度の運動をする必要性について述べている。CKD 患者に与える運動療法の効果を期待するのであれば、ACSM や KDIGO が推奨する中等度の運動が必要となってくるだろう。しかし、腎機能が低下した CKD 患者にとって、中等度の運動が交感神経を活性化させるかどうかを検討した報告はない。前述したように、健常者でも、ある一定のポイントで交感神経の活性化と RBF の変化

が見られる。CKD 患者は腎機能が低下しているため、そのポイントは健常者よりも低く出ることが予想される。折田ほか (1981) は、原発性糸球体腎炎患者に 2 時間の立位負荷を課したところ、仰臥位 2 時間に比し RBF が約 30%、GFR が約 20%、Na 排泄応答が 75%減少したことを報告した。これは健常者に比し顕著な減少であったと指摘している。RBF や GFR は姿勢変化に影響を受け、腎機能低下者の方がその減少率はるかに高い事から、運動負荷でも同じ現象が見られる事が予測される。CKD 患者の stage ごとの腎機能でどの強度の運動から交感神経活動が亢進するかを検討し、安全で効果的な運動強度の指標を示すためのエビデンスの蓄積が必要だと考える。

### 2-3. 運動時間; Time

ACSM (Riebe D et al., 2016, pp336-338) が推奨する運動時間は有酸素運動であれば 20 分～60 分としているが、運動頻度と同様に分割して行うことも可能であり、患者の運動耐容能に合わせ、3～5 分の運動を何回か実施し、20 分～60 分程度の運動時間にカウントする方法もある事を示している。CKD 患者は運動耐容能が健常人と比べ低下しているため、個々の患者が無理のない程度の運動時間で実施する必要がある、短時間で区切る処方が望ましいケースもある。Greenwood SA, et al. (2012) は、20 分/回程度で体重・BMI の減少

がみられたこと、心肺機能改善も評価できたことを報告した。60分程度の運動は倦怠感を助長し患者自身が運動の継続を望まない可能性も考えられることから、対象者の運動耐容レベルに合わせて実施することが望ましいと考えられる。

#### 2-4. 運動の種類; type of exercise

ACSM (Riebe D et al., 2016, pp336-338) は有酸素運動、レジスタンス運動を推奨しており、両方の運動療法を柔軟に取り入れることを推奨している。有酸素運動では、自転車エルゴメータを使用した運動やウォーキングが推奨されているが、Pechter Ü et al. (2014) は腎機能低下者には、体力増強を目的とする場合、腎臓への負担が軽減される水泳が最も適した有酸素運動と指摘している事や、ACSM (Riebe D et al., 2016, pp336-338) もウォーキング、自転車こぎ以外に水泳を推奨している。水泳はなぜ腎への負荷が少ないかという根拠は明示されていないが、今後水泳による腎交感神経系への影響や GFR 改善の効果を検討してエビデンスを蓄積していくと、より具体的な運動種類の指針が作成できるであろう。

また、近年の研究の動向としては、有酸素運動のみの運動介入、レジスタンス運動のみの運動介入、そして両方を組み合わせて介入するものと、3つの方法でそれぞれ、どのような効果の違いがあるかを検討する研究が多くみられる。Kirkman DL et al. (2014b) は、CKD

患者は低蛋白状態であり筋量も落ちている事から、レジスタンス運動は必須であるという見解を示し、レジスタンス運動が効果的であるという報告もしている。Howden EJ et al. (2012) は有酸素運動とレジスタンス運動を組み合わせる事で、より効果が高まると指摘している。確かに、有酸素運動とレジスタンス運動の効果をみると、有酸素運動では身体機能の改善だけでなく  $\dot{V}O_{2peak}$  の改善や心肺機能の改善、HDL-C の改善など全身状態を良好にする効果が高い。一方、レジスタンス運動は筋量がアップしたり、蛋白質の改善が行われたりと体組成の改善が多く見られる。身体機能の低下や筋肉量の低下は CKD 患者の全身状態を悪化させ、合併症の発症や死因のリスクとなるので、有酸素運動とレジスタンス運動の両方を行い、それらを予防する事が望ましいと考えられる。

### 3. 運動時の腎機能を評価する検査項目

CKD 患者に安全な運動処方を行うために、運動負荷により影響を受ける腎機能を正確に評価する必要がある。評価内容として、GFR または eGFR、蛋白尿の有無、腎交感神経の変化などがあげられる。また、運動強度の基準も  $\dot{V}O_{2max}$  や VT などがある。これらの評価基準や運動強度の評価を一定にする事で、明確な運動療法ガイドラインの作成が行えるのではないだろうか。

軽度の腎機能障害に対しての eGFR 評価は、筋肉量や性差、年齢の影響を受けやすいクレアチニンよりも、シスタチン C で評価する事の方が鋭敏に腎機能障害をとらえることができるといわれている(Lamb EJ et al., 2014; Lesley AS, et al., 2008; Lesley A. I. et al., 2012)。もちろん、GFR を評価するときに最適と言われているのは GFR 測定のゴールドスタンダードであるイヌリンクリアランスである (Levey AS and Inker LA, 2016)。しかし、日本では簡易検査法の開発が行われてこなかったため、イヌリンクリアランスは一般的な検査として考えられていない。CKD の評価にはシスタチン C による GFR 推定式が日本腎臓病学会から推奨されている事もあり、GFR 評価にはシスタチン C を用いて評価する事が最適であるといえる (Shlipak MG. et al., 2013)。一方で、腎機能が低下するとシスタチン C は頭打ちになるので、末期腎不全では腎機能を正確に反映できない事も指摘されている (Lamb EJ et al., 2014)。特に CKD が進行すると推算式による GFR のみの評価では不十分であり (Poortmans JR et al., 2013)、実測値と合わせて評価するべきであるとの指摘もある事から、CKD ステージや年齢を考慮し、対象者に合わせて慎重に GFR を評価する必要がある。

蛋白尿の有無に関しては、簡易的に評価できる方法として採取した尿を試験紙で評価す

る試験紙法がある。また、尿中アルブミン値を測定する方法もある。近年では CKD をモニタリングするために有用なバイオマーカー(池森ら, 2012)である尿中肝臓型脂肪酸結合蛋白(Urinary L type fatty acid binding protein, 以下、L-FABP と略す)、またはウロモジュリン(Steubl D. et al., 2016) を測定し、運動による AKI が生じていないかを確認する方法も注目されている。

腎血行動態の変化を検討するためには、GFR 以外に腎血漿流量(Renal Plasma Flow 以下、RPF と略す)や、腎血行動態に影響する交感神経系の血中濃度を測定し、評価する事が一般的に行われている(堀尾・折田, 2000; 堀尾, 2006; 吉澤, 2013)。交感神経作動性物質の測定は、血漿カテコールアミン濃度、血漿レニン活性濃度で行われる事が多い。また、RPF は、パラアミノ馬尿酸(para-aminohippuric acid, 以下、PAH と略す)クリアランスにより計算する事が多い(折田, 2001; 折田ほか, 2005)。RPF を求める事で、RBF も計算式より算出が可能である。これらの関係性を見る事で、交感神経系が腎血行動態にどのように影響しているかを検討する事ができる。しかし、運動中や運動後の RBF を正確に測定したい時、PAH は運動後の腎血行動態も同時に測定することになるので、運動時の正確な腎血行動態を評価するには不十分である。一方で、超音波エコーを用いて運動中の腎動脈の腎血管

抵抗変化をリアルタイムに、かつ非侵襲的に正確に測定したという報告をした先行研究がある (Momen A. et al., 2006, 2008)。リアルタイムかつ非侵襲的であるという面において超音波エコーでの運動中の腎血流量測定評価の有用性は大きいと考えられる (Perko MJ, 2001; Beigel R. et al., 2015; Boussouar A and Meziane F, Crofts G. 2017)。

腎臓リハビリテーションの現状を上記のとおりみてきたことから、CKD 患者の運動療法は適切な運動処方に基づき、実施することが可能であるといえる。一方で、CKD の腎機能評価は stage1 から stage5 まであり、stage1 患者の腎機能と stage5 患者の腎機能は大きく異なることから、先述したような運動処方を CKD 患者のすべてに実施することは難しい。stage ごとの運動処方の設定や個別な運動処方の設定が必要なことは明らかである。しかしながら、stage ごとの運動処方ガイドラインはまだ完成していない。どの stage においても安全な運動を行えることは、CKD 患者の QOL やメンタルヘルスを向上するうえでも不可欠であるため、stage ごとの運動処方ガイドライン作成が急がれる。

本稿では、CKD 発症・進行予防に注目していることから、CKD 初期 stage における運動処方に取り組みたいと考える。先述したとおり、腎機能は加齢による影響もうけるため、わ

が国では 60 歳を超えると CKD stage2 に該当する割合が向上する。つまり、60 歳以上では腎機能は低下しているものの CKD stage2 レベルは年齢相応の腎機能でもあることがいえよう。一方で、CKD stage3 は、クリティカルポイントでもあり、CKD stage3 を超えると CVD をはじめとする心血管疾患罹患リスクが高まり、CVD により死亡する割合のほうで末期腎不全に進行する割合を上回ることも報告されている (Shardlow A et al., 2016)。

つまり、CKD stage3 に移行しないように進行を予防していくことが重要であり、CKD stage2 患者への積極的介入は必須である。そこで、CKD stage2 患者への運動処方ガイドラインの設定を第一に行うこととする。

運動処方 FITT のすべてを明確に示すべきであるが、本研究は運動強度; intensity の安全性を最初に検討する。以下、運動強度の設定について行った実験結果を述べる。

## 第7章 CKDstage2における運動強度の設定

### 1. 研究の意義・目的

先述したとおり、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 (Riebe D et al., 2016, pp336-338) 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。リスクを最小限にした安全に行える運動処方の作成は大変意義深いものになると考える。

腎機能障害の指標となるのは糸球体と尿細管である。そして、その二つの機能障害に大きく影響するのは腎血行動態であることは前述したとおりである。つまり、CKD患者が運動を行う時、RBFはどのように変化するか、そのRBFの変化が、腎臓の糸球体と尿細管にど

のように影響を及ぼすかを検証する事が重要であると考え。そこで、CKD 患者を対象に最大運動及び、異なる運動強度による RBF の変化を測定する実験研究を行う事とする。最終的に本研究で行う実験により得られた結果をもとに CKD 患者の運動処方への示唆について報告する。

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 RBF 変化を明らかにする。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する。尚、運動負荷テストはもっとも一般的に行われている自転車エルゴメータ負荷テストを使用した(谷口・伊藤, 2004, pp54-58; Mason RE, et al., 1967)。

## 2. 研究方法

### 2-1. 対象者

以下の条件を満たす者 10 名を対象とする。

- ① eGFR<sub>cys</sub> が 60ml/min 以上かつ 90ml/min 未満
- ② 男性
- ③ 医師の許可が下りたもの(実施前に医師によるメディカルチェックを受ける)

④ 本研究の内容を理解し同意が得られたもの

## 2-2. 実験方法

本研究は以下の 2 つの実験により構成される。

### 実験①：ramp 式漸増運動負荷試験による最大運動での RBF 変動の検討(Figure 5.)

自転車エルゴメータ(コリバル、ロード社製、オランダ)を用いて、ramp 負荷法(10～20watt/分)で漸増運動負荷試験を疲労困憊迄実施する。安静 1 分間を保った後、10watt での 1 分間のウォーミングアップ後、運動強度を毎分 10～20watts 増加する。下肢疲労によりペダルの回転数を維持できなくなったとき、自覚所見を認めたとき、一般運動負荷中止基準のいずれかに該当したときを運動終了もしくは中止基準とする。測定するものは、自覚的運動強度(RPE : Rate of Perceived Exertion, 以下、RPE と略す)、血中乳酸濃度、呼気ガスである。安静時及び運動中 1 分毎に耳朶から採血を実施し、血中乳酸濃度を測定する。呼気ガスは生体ガス分析装置(ARCO-2000MET、ARCO、SYSTEM 社製、日本)のミキシングチャンバー法で測定する。 $\dot{V}O_{2peak}$  及び AT は漸増運動負荷試験の呼気ガスデータから算出する(Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ., 1986; Paliczka VJ, et al., 1987)。RBF は安静時及び運動後に超音波診断装置(Aplio300、東芝社製、日本)を用いて測定する。採血

は、肘正中皮静脈(もしくは尺側皮静脈、橈側皮静脈)にカテーテルを挿入し、生理食塩水で留置した状態で行う(ヘパリン等の抗凝固剤は使用しない)。カテーテル内で血液が凝固した場合はただちにカテーテルを外し適切に処置する。留置カテーテルを実施するにあたり、運動中のカテーテル採血に習熟した看護師が医師立ち会いのもと処置する。採血時には、血液を含んだ 5cc の生理食塩水を引いて、凝血塊を注意深く観察し、廃棄する。その後、本採血を実施する。本採血実施後、凝固防止のため生理食塩水で最充填する。本採血は、安静時及び運動後にそれぞれ、必要最低量の血液(20~25ml)を採取する。

ramp 負荷法での LT は数名の研究者により決定する。研究者は乳酸対負荷量のグラフプロットの目視検査から血中乳酸値の急増点を評価する。LT は 5 つのうち最大値と最小値を除いた 3 つの平均を採用する(Pallarés JG, et al., 2016)。

## 実験②LT 決定のための多段階運動負荷試験(Figure 6.)

実験①で得られた LT は本来の LT より高めに出る事が予想されるため、実験①の LT 値をもとに、多段階運動負荷試験を行って、個人の確実な LT を導きだす。LT-30watts、LT-20watts、LT-10watts、LT、LT+10watts、LT+10watts、LT+20watts、LT+30watts 強度の運動負荷を 4 分間ずつ実施する。LT+20watts 以上の負荷は LT 値が得られた時点で実施

しない。多段階運動負荷試験は3分以上が望ましいとされているため、各強度を4分間実施するが、3分間でも良いかどうかを同時に確認するため、運動開始3分、4分時に耳朶より採血を実施し、血中乳酸値濃度を測定する。また、呼気ガス測定も同時に行い、対象者の $\dot{V}O_2$ を把握する。乳酸値が急増したと見られる点を複数の研究者で確認し、LTの最終決定値とする。尚、実験①と実験②の間隔は1週間以上あける。最終決定されたLTに基づき、60%LT、80%LT、120%LT、140%LT強度の仕事率を算出する。

#### 実験③各個人の乳酸作業閾値強度前後での多段階運動負荷試験実施時のRBF変動の検討

(Figure 7.)

すべての対象者は自転車エルゴメータを用いて、各強度4分間の5段階運動負荷試験を実施する。運動強度は実験②で得られた60%LT、80%LT、LT、120%LT、140%LT強度とする。

心拍数は心電図から算出し、血圧はカフを用いて、上腕で連続的に測定し、各強度でRPEを確認する。RBFは安静時及び各強度の運動後に超音波診断装置を用いて測定する。採血は医師の立ち会いのもと運動中のカテーテル採血に習熟した看護師が肘正中皮静脈(もしくは尺側皮静脈、橈側皮静脈)にカテーテルを挿入し、留置した状態で行う。留置後、安静時

及び運動中・運動後にそれぞれ必要最低量の血液(20ml)を採取する。

## 2-3. RBF 及びその他の検査データの測定方法

### 1) 超音波エコー検査

RBF の評価は超音波診断装置 (Aplio 300, 東芝社製、日本) の 3.5MHz コンベックス式電子スキャンロープを用いて、パルソドプラにより実施する。検査項目は以下に示す通りである。

RBF, 時間平均血流速度 ( time-averaged flow velocity, 以下 TAV と略す ), 血管断面積 ( cross-sectional area, 以下 CSA と略す), 収縮期最大血流速度 ( Vmax ), 最小血流速度 ( Vmin ), 拡張末期血流速度 ( Ved ), 時間平均最大血流速度 ( Vm-peak ), 拍動係数 ( Pulse Index, 以下 PI ), 抵抗係数 ( Resistance Index, 以下 RI と略す ), 収縮記載大血流速度/拡張末期流速 ( S/D ), 血管径。

RBF の算出式は以下に示す通りである。

$$\text{RBF ( mL/min )} = \text{TAV ( cm/s )} \times \text{CSA ( mm}^2 \text{ )} \times 60 \text{ ( sec )}$$

TAV はパルソドプラ波形 3 波形を平均した値を採用した。対象者の体位は座位とし、プローブを左側背部に当て、ドプラの入射角は 60 度以内で測定する。

## 2) 血液・生化学検査

血液・生化学検査は、実験①・実験③の静脈血採血時に肘正中静脈にて採取する。

検査項目は以下に示す通りである。

全ての採血時には、カテコールアミン3分画(エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミン)、膵グルカゴン、インスリン、C-ペプチド、尿素窒素、シスタチンC、クレアチニンを測定した。

実験①の安静時採血において、対象者特性把握のため、HbA1c、血糖値、HDL/LDLコレステロール値、中性脂肪(トリグリセリド)を測定した。

血液・生化学検査の分析はすべて血液分析会社 (SRL, Inc. 東京、日本) で実施した。

eGFR は、血清シスタチンC及びクレアチニンによる推算式 (eGFR<sub>cys</sub>, eGFR<sub>cre</sub>; 下式) を採用した。

$$eGFR_{cys}(\text{mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2) = (104 \times \text{血清シスタチン C (mg / dL)}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$$

$$eGFR_{cre} (\text{mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2) = 194 \times \text{血清クレアチニン (mg / dL)}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

実験③において、糸球体濾過への影響を検討するためRBFをもとにRPFを計算し、濾過率(filtration fraction; 以下FFと略す)を算出した。計算式は、下記のとおりである。

$$RPF=RBF \times 2 \times \text{hematocrit}(\%)=RBF \times 2 \times 0.5$$

$$FF=eGFR_{\text{cys}} \text{ or } eGFR_{\text{cre}}/RPF$$

### 3) サンプルの分注方法

20ml (安静時のみ 25ml)の血液を血漿用採血管 (7ml)、血清用採血管 (7ml)、全血算 (complete blood count, CBC)用採血管 (2ml)に分け、血清は室温で 30 分間放置し、冷却保存した。血漿は、速やかに転倒混和し、冷却保存した。その後、2000rpm、10 分間、4°Cで遠心分離し、血漿 (カテコールアミン用) 1.5ml×1 本、血清 (シスタチン C、クレアチニン、HDL/LDL コレステロール、中性脂肪、膵グルカゴン、インスリン、C-ペプチド、尿素窒素、シスタチン C) 2.5ml×2 本に分ける。血液が余れば保存用として冷凍庫に保管した。

### 4) 生活習慣問診票

生活習慣についての調査を、自記式アンケート用紙を用いて実施した。尚、服薬状況に関しては、対象者の了解を得て、お薬手帳や薬局からの処方箋等を拝見し、正確な薬剤名を調査した。特に ACE 阻害剤やスタチンなどを内服していないかどうか確認した(三浦, 2009)。

## 2-4. 分析方法

### 1) 最大運動における RBF および血液データの解析

最大運動前、最大運動直後、最大運動終了 1 時間後 3 群間での RBF・TAV・CSA の値を比較するために、一元配置分散分析(one-way analysis of variance: ANOVA)を行った。事後検定として多重比較(multiple comparison test) を Bonferroni 法に基づいて行った。

最大運動前、最大運動直後での血液データの値の差を比較するために、対応のある t 検定を用いた。RBF・TAV・CSA、血液生化学項目との関係については、重回帰分析のステップワイズ法を用いた。

### 2) 多段階運動における RBF および血液データの解析

各運動強度間における RBF・TAV・CSA、及び血液データの値を比較するために、一元配置分散分析(one-way analysis of variance: ANOVA)を行った。事後検定として多重比較(multiple comparison test) を Bonferroni 法に基づいて行った。

RBF・TAV・CSA、血液生化学項目との関係については、重回帰分析のステップワイズ法を用いた。

すべての統計処理には統計処理ソフト SPSS ソフトウェア v24 (IBM Corp.、アーモン

ク、ニューヨーク、米国) を使用した。これらはすべて危険率 5%未満をもって統計的有意とした。

### 3. 結果

#### 3-1. 対象者の属性

CKD stage 2 の男性 8 名が本実験に参加した。参加者の属性を Table 5 に示す。参加者の平均年齢は  $70 \pm 4$  歳、平均  $eGFR_{cys}$  は、 $76 \pm 8 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、 $eGFR_{cre}$  は  $66 \pm 12 \text{ ml/min/1.73m}^2$  であった。

#### 3-2. 運動強度が RBF に及ぼす影響

##### 1) 最大運動における RBF の変化

最大運動前後の RBF 及び血液検査データを Table 6 に示す。CKDstage2 患者の運動前の RBF は  $440 \pm 69 \text{ ml/min}$  (最低 360~最高 550)、最大運動直後の RBF は  $185 \pm 77 \text{ ml/min}$  (140~340)、運動終了 1 時間後の腎血流量は  $301 \pm 98 \text{ ml/min}$  (250~420) であった。RBF は最大運動直後に約 52%有意に低下した。運動終了 1 時間後には運動前の約 79%まで回復したが、安静時と同じレベルまでは回復しなかった(Figure 8)。CSA は、最大運動後に有意に低下したが、TAV は明らかな影響を受けなかった(Figure 9)。運動前

のエピネフリン値は  $58 \pm 38 \text{ pg/ml}$  (31~130)、ノルエピネフリン値は  $486 \pm 105 \text{ pg/ml}$

(338~501)、最大運動終了直後のエピネフリン値は  $311 \pm 278 \text{ pg/ml}$  (61~746)、ノルエ

ピネフリン値は  $3057 \pm 1385 \text{ pg/ml}$  (2374~4943) であった(Figure 10)。 $e\text{GFR}_{\text{cys}}$  と

$e\text{GFR}_{\text{cre}}$  は最大運動後に有意に低下し、 $\text{FF}_{e\text{GFR}_{\text{cys}}}$  と  $\text{FF}_{e\text{GFR}_{\text{cre}}}$  は有意に上昇した。

## 2) 多段階負荷試験における RBF の変化

CKDstage2 患者の RBF は、LT の運動強度から減少傾向を示し、120%LT で有意に減

少した。また、CSA は LT から有意に減少し、120%LT、140%LT と高強度になるにつれ

減少したが、TAV はどの運動強度でも影響を受けなかった。 $\text{FF}_{e\text{GFR}_{\text{cys}}}$  と  $\text{FF}_{e\text{GFR}_{\text{cre}}}$  は、安

静時と比較して LT で有意に上昇した(Figure 11)。エピネフリン、ノルエピネフリンは運

動強度が強まるにつれ上昇し、エピネフリンは、LT、140%LT では安静時と比較して有意

に上昇した。ノルエピネフリンは 80%LT、LT、120%LT、140%LT で安静時と比較して

有意に上昇した。 $e\text{GFR}_{\text{cys}}$  と  $e\text{GFR}_{\text{cre}}$  は、安静時と比較すると LT で減少傾向だった(Table

7)。心拍数は運動強度のレベルが上昇するにつれ有意に増加し、それに伴い、80%LT で

ノルエピネフリンは有意な増加を示し、LT で RBF と CSA は有意に減少し始めた(Figure

12)。RBFの減少に影響している要因を検討するため重回帰分析を行ったところ、CSAとRBFに相関関係が認められた(Figure 13)。

LTは $57\% \dot{V}O_{2peak}$ 、49% HRR(予備心拍数; Heart Rate Reserve; HRR, Karvonen

Formula法により算出)、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(Table 8)。

#### 4. 考察

本研究は、CKD stage 2患者のRBFが激運動後どのくらい減少するのか、また、どの程度の運動強度からCKD stage2患者のRBFは減少し始めるのかを、超音波エコーを使った測定で明らかにした。その結果、CKD stage 2患者のRBFは激運動後明らかに減少し、激運動1時間後でも安静時レベルのRBFまで回復しなかった。さらに、LT以上の運動では、RBFが減少するにつれてCSAも減少した。したがって、CKD stage2患者にはLTを超えない程度の有酸素運動を推奨することがのぞましいことがいえる。

健常若年者を対象に同様の実験を行った先行研究(Kawakami S et al. 2018)による

と、LTレベルの運動強度まではRBFは減少せず、LTを超えるとRBFが有意に減少した

ことを明らかにしている。本研究における対象者である CKD stage2 患者でも若年健常者と同様、LT 運動強度までは RBF は減少せず、LT を超えると RBF が減少し始め、120%LT を超えると RBF が有意に減少することが明らかとなった。この結果により、若年健常者と同様、CKD stage2 患者でも、RBF の減少は運動強度に依存している可能性があることが示唆された。さらに、CKD stage2 患者の RBF は、120%LT でピーク値を迎え、140%LT ではやや回復した。このことは、RBF の減少には限界値がある可能性も考えられる。

LT 強度での RBF 減少のメカニズムとして、腎動脈の収縮が考えられるだろう。

Kawakami S et al. (2018) は、運動強度が LT に到達するまでは若年健常者の CSA の変化は見られず、LT に達すると有意に CSA が低下したことを報告している。本研究でも同様の結果が得られ、CKD stage2 患者の CSA は LT に到達すると有意に減少した。

Kawakami S et al. (2018) は、LT を超える運動強度はカテコールアミンの活動を引き起こしたことを報告している。本研究でも回帰分析の結果、ノルエピネフリンの亢進と CSA の低下に関連があることが明らかとなっている。つまり、運動強度があがり LT を超える

と、カテコールアミンの活動が亢進され、腎動脈の収縮が生じ RBF が減少することが明らかになったといえる。

GFR は激運動後に有意に低下した。さらに、FF は激運動後に有意に上昇し、最大運動到達後 0.44 までに達した。実験③において、運動強度が LT を超えると GFR は安静時と比較し有意ではなかったが、減少した。また、LT 運動強度で FF は安静時と比較し有意に上昇した。GFR の減少が生じる運動強度は対象者によって違いがみられたが、CKDstage2 患者は、高強度の運動の間は GFR を維持し続けることができなかったことが考えられる。Poortmans JR (1984) と Castenfors J. (1977) は高強度の運動中に FF は増加したことを報告した。安静時の FF は 0.20 であるが、運動時は FF が増加し、糸球体の輸出入細動脈収縮が、FF 増加の結果として起こっていることが可能性として考えられる。

GFR は通常、TGF と血管平滑筋の圧反射による自己調節機能で調節されている。また、輸入細動脈の収縮によって糸球体内圧は維持されている。しかし、輸入動脈だけでなく輸出細動脈の収縮により GFR の調節が生じると、糸球体内圧が上昇することになる。また、糸球体内圧が上昇することによりメサンギウム細胞の硬化や糸球体基底膜の透過性亢進により蛋白尿が出現する可能性も生じる。これらにより腎組織に損傷を与える危険性は

否めない。アンジオテンシンⅡがこのメカニズムに関与しており、ノルエピネフリンとアンジオテンシンⅡは正の相関関係があることが明らかになっている(Brenner B.M, Garcia DL and Anderson S. 1988)。本研究でも、80%LT を超えるとノルエピネフリンが有意に上昇した。つまり、ノルエピネフリンと正の相関があるアンジオテンシン分泌も、おそらく本研究における対象者のLT では上昇している可能性は否めないだろう。

RBF は激運動終了1時間後でも安静時レベルまで回復しなかった。Castenfors J. (1977) によると、RPF は運動終了1時間後までは運動前のレベルまで回復しないことを指摘し、その要因として、脱水による影響を受けている可能性があることを述べていた。本研究では、その要因についての検討を行っていないが、運動後はCKD stage2 患者の腎血行動態が変化している可能性があることも示唆された。激運動によるAKI のリスクは指摘されており (Van Craenenbroeck AH, et al., 2014) 、腎血行動態変化によるRBF の減少は慢性的な腎障害を進行させる可能性も否めない。Sanders LR. (1995) によると、長距離走者はAKI を起こさないが、急性の尿細管壊死や細動脈腎硬化を進行させることがあり、これはRBF 減少と関連するという。以上のことから、CKD stage2 患者には、高強度の運動を長時間は奨めるべきではないことがいえよう。

本研究には3つの限界がある。1つ目は、本研究の対象者は4分間の運動負荷試験を行った。ACSM (Riebe D et al., 2016, pp336-338) が推奨する運動時間は30分である。

CKDstage2患者のRBFがこの運動時間により影響を受けるかどうかは明らかではないが、尿細管壊死などを起こさない程度の運動時間設定を検証することは重要である。また、ノルエピネフリンとアンジオテンシンの関係を検討するために必要な血液データを採取していなかったため、運動時のCKD stage2患者のノルエピネフリンとアンジオテンシンの関係を実測値で検討することができなかった。さらにCKD stage 2患者であるため腎機能の低下は軽度ではあるが、対象者によっては貧血を合併している可能性もある。FFは対象者のヘマトクリット値をもとに算出したためFFの値に誤差があることが考えられる。これらの限界があるため、さらなる研究を行い、運動強度を含めた運動処方 of 安全性を検討する必要があると考える。

先述した研究の限界があるが、本研究では異なる運動強度におけるRBFの減少を明らかにすることができたことにより、CKD stage2患者にとって安全に行える運動強度の指標を示すことに成功したといえよう。

## 5. 結論

本研究では、超音波検査を使用し、CKDstage2 患者の運動時の RBF への影響を検討した。最大運動負荷試験において、RBF は有意に減少し、FF は有意に上昇した。さらに、120%LT で CKDstage2 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  $57\% \dot{V}O_{2peak}$ 、49% 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

本論文では、CKD の発症のメカニズムを腎の構造と機能の観点から概観し、腎に負荷をかけない運動強度についての実験を行ったことにより、CKD stage2 に該当する腎機能で安全に行える運動強度の設定に成功した。さらに、CKD 発症には慢性炎症やそれにより惹起される IR が大きく関与するため、それらをリスク要因とする糖尿病や高血圧などのメタボリックシンドローム関連疾患による腎機能低下が進行することから、NAFLD や NASH との関連が指摘されるようになった。そのため、NAFLD や NASH を発症する前の肝線維化指標から腎機能低下を予測できないかについてコホート研究を行い、肝線維化と腎機能低下の間接的な関係性を明らかにした。本論文でみてきたとおり、CKD や NAFLD など多くのメタボリック関連疾患は、CVD による死亡リスクの増加だけでなく、将来的に透析や腎移植治療を余儀なくされる、あるいは肝硬変、肝がんへの進行リスクを増加させる要素を強く持っている。これらの疾患を発症・予防するために医療者は尽力しなければならない。

Exercise is medicine を推奨することは、高費用を要する薬物療法と異なり安価である。また、疾患の発症・進行予防効果だけでなくメンタルヘルスにも大きく貢献することから、

長期的に医療費削減にもつながることが予測されるため、積極的な運動療法の導入がのぞまれる。

本研究は、CKD stage2 に限って運動実験を行い、運動強度の安全性を検討したが、CKD は stage1-5 までであるため、それぞれの stage での安全性を検討することが必要である。また、運動強度だけでなく、運動処方に重要なほかの項目、運動時間、運動の種類、運動頻度も精査する必要があると考える。

圖表一覽

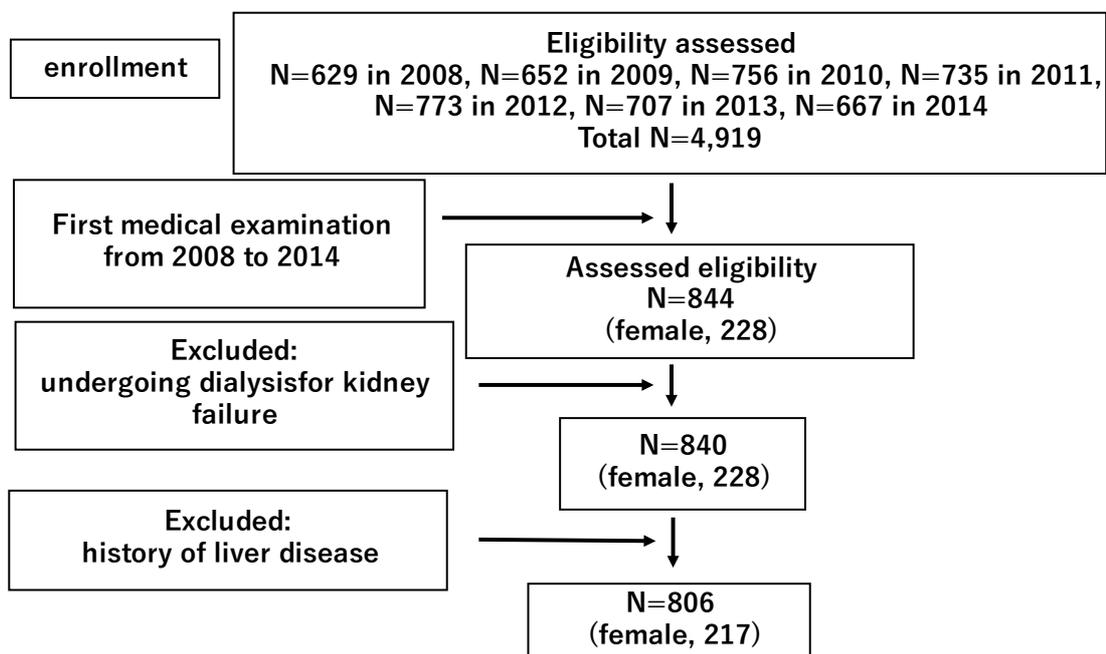


Figure 1. Flow chart of the Study 1 population selection.

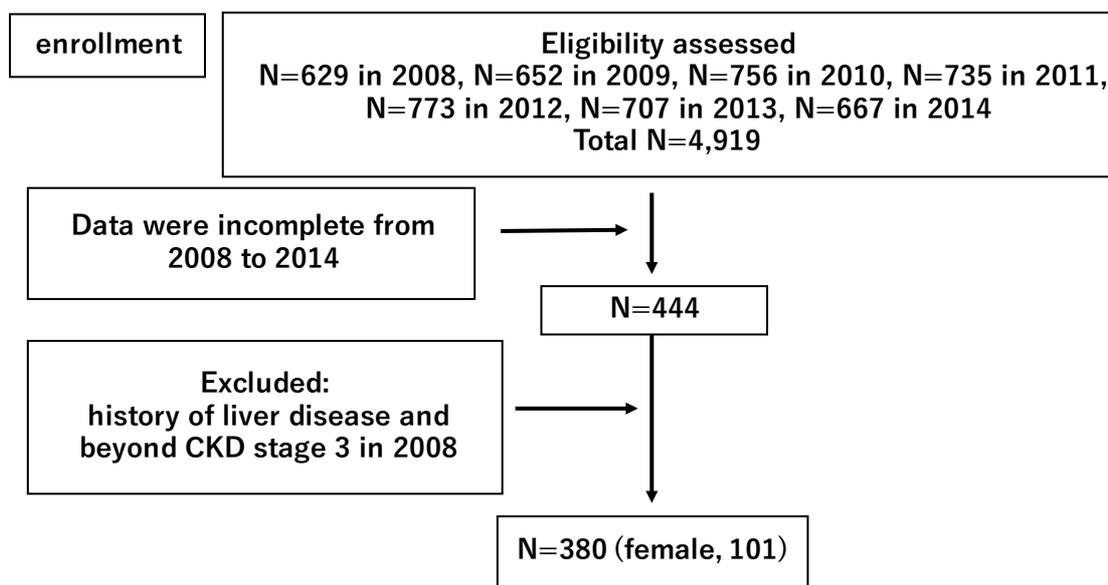


Figure 2. Flow chart of the Study 2 population selection.

Table 1. The characteristics of subjects in study 1

	Total (n=806)	A group FIB4<0.78 (n=203)	B group 0.78≤FIB4<1.01 (n=199)	C group 1.01≤FIB4<1.32 (n=202)	D group 1.32≤FIB4 (n=202)	one-way ANOVA p value	Tukey HSD	Chi-square p value	Jonckheere–Terpstra trend test
Age (y)	49.9 ± 8.8	42.7 ± 5.9	47.4 ± 7.6	52.4 ± 7.2	57.3 ± 6.8	<0.001**	Group A <Group B**, C**, D**		
Gender (female%)	26.9	33.5	28.6	24.3	21.3			0.033*	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.8 ± 3.2	23.0 ± 3.2	22.8 ± 3.1	23.1 ± 3.4	22.3 ± 2.9	0.035*	Group C >Group D*		
SBP (mmHg)	123.3 ± 16.0	119.5 ± 13.9	121.6 ± 16.0	125.2 ± 17.3	126.8 ± 15.7	<0.001**	Group A <Group C*, D**		
DBP (mmHg)	78.9 ± 11.5	75.9 ± 11.7	78.8 ± 11.4	79.5 ± 11.5	81.2 ± 10.7	<0.001**	Group A <Group C*, D**		
Hemoglobin (g/dL)	14.6 ± 1.3	14.5 ± 1.4	14.7 ± 1.3	14.5 ± 1.4	14.7 ± 1.4	0.412			
Platelet count (×10 <sup>4</sup> /μL)	23.3 ± 5.1	27.9 ± 5.1	23.9 ± 3.6	22.5 ± 3.3	18.8 ± 3.5	<0.001**	Group A >Group B, C, D		
AST (U/L)	23.2 ± 8.0	20.6 ± 6.7	21.6 ± 6.4	23.6 ± 6.7	27.2 ± 10.1	<0.001**	Group A, B <Group C**, D**		
ALT (U/L)	25.7 ± 16.1	26.9 ± 17.4	25.9 ± 18.3	24.7 ± 13.1	25.3 ± 15.0	0.551			
AST/ALT ratio	1.06 ± 0.38	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.4	<0.001**	Group A, B <Group C**, D**		
γ-GTP (U/L)	44.6 ± 51.9	40.9 ± 43.6	39.1 ± 38.1	47.2 ± 58.6	51.1 ± 62.7	0.072			
Total cholesterol (mg/dL)	202.8 ± 31.6	201.8 ± 31.6	203.1 ± 32.7	203.2 ± 31.5	203.0 ± 30.7	0.968			
Triglyceride (mg/dL)	110.0 ± 79.3	117.1 ± 98.8	111.0 ± 75.2	114.2 ± 78.9	97.8 ± 57.8	0.072			
HDL-C (mg/dL)	61.4 ± 15.3	59.6 ± 14.8	59.5 ± 14.3	61.8 ± 15.9	64.8 ± 15.8	0.001**	Group A, B <Group D*		
LDL-C (mg/dL)	118.1 ± 28.1	119.3 ± 28.8	121.0 ± 28.9	116.8 ± 26.9	115.2 ± 27.8	0.168			
Fasting glucose(mg/dL)	97.6 ± 18.1	93.2 ± 10.3	95.2 ± 14.0	101.0 ± 22.9	101.2 ± 20.9	<0.001**	Group A <Group C**, D**		
HbA1c (%)	5.5 ± 0.6	5.4 ± 0.4	5.4 ± 0.4	5.6 ± 0.8	5.6 ± 0.8	<0.001**	Group A, B <Group C*, D*		
BUN (mg/dL)	13.4 ± 3.3	12.4 ± 3.1	13.1 ± 2.9	13.7 ± 3.3	14.3 ± 3.6	<0.001**	Group A <Group C, D**		
Uric acid (mg/dL)	5.5 ± 1.4	5.5 ± 1.5	5.6 ± 1.4	5.5 ± 1.3	5.6 ± 1.4	0.792			
Serum creatinine (mg/dL)	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.1	0.024*	Group A <Group C*		
FIB4 index	1.10 ± 0.48	0.64 ± 0.09	0.88 ± 0.07	1.14 ± 0.09	1.74 ± 0.47	<0.001**	Group A <Group B**, C**, D**		
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	76.7 ± 13.2	82.3 ± 13.0	77.2 ± 12.2	73.9 ± 13.5	73.3 ± 11.9	<0.001**	Group A >Group B**, C**, D**		p<0.00**
Smoking habit (yes/no; n, %)	117 (14.5) / 689 (85.5)	35 (17.2) / 168 (82.8)	23 (11.6) / 176 (88.4)	31 (15.3) / 171 (84.7)	28 (13.9) / 174 (86.1)			0.423	
Drinking habit (yes/no; n, %)	576 (71.6) / 229 (28.4)	140 (69.3) / 62 (30.7)	138 (69.3) / 61 (30.7)	150 (74.3) / 52 (25.7)	148 (73.3) / 54 (26.7)			0.574	
Antihypertensive drugs (yes/no; n, %)	88 (10.9) / 718 (89.1)	11 (5.4) / 192 (94.6)	18 (9.0) / 181 (91.0)	30 (14.9) / 172 (85.1)	29 (14.4) / 173 (85.6)			0.005*	
Lipid-lowering drugs (yes/no; n, %)	61 (7.6) / 745 (92.4)	10 (4.9) / 193(95.1)	11 (5.5) / 188 (94.5)	24 (11.9) / 178 (88.1)	16 (7.9) / 186 (92.1)			0.035*	
Anti-hyperglycemic drugs (yes/no; n, %)	25 (3.1) / 781 (96.9)	1 (0.5) / 202 (99.5)	3 (1.5) / 196 (98.5)	10 (5.0) / 192 (95.0)	11 (5.4) / 191 (94.6)			0.007*	

The data are expressed as the mean and standard deviation (SD). We evaluated differences between the four FIB4-index groups using a one-way analysis of variance. Gender, drinking, and smoking habits; and taking antihypertensive drugs, lipid-lowering drugs, or anti-hyperglycemic drugs were evaluated using a chi-square test.

Differences in the incidence of kidney failure among the four FIB4-index groups were visualized using a Jonckheere–Terpstra trend test.

A probability value <0.05 was considered to indicate statistical significance.

BMI; body mass index, SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, γ-GTP; γ-glutamyl transferase, HDL-C; high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C; low-density lipoprotein cholesterol, HbA1c; hemoglobin A1c, BUN; blood urea nitrogen, eGFR; estimated glomerular filtration rate

**Table 2. Multivariable analysis of odds ratio for CKD stage 3-5 in study 1**

Model	Characteristics	B (S.E.)	Wald	Odds ratio	95% CI	P value
1	FIB4-index group B	0.393 (0.503)	0.610	1.481	0.553–3.972	0.435
	FIB4-index group C	1.420 (0.438)	10.494	4.136	1.752–9.766	0.001**
	FIB4-index group D	1.328 (0.442)	9.039	3.775	1.588–8.976	0.003**
2	FIB4-index group B	-0.066 (0.529)	0.016	0.936	0.332–2.641	0.901
	FIB4-index group C	0.622 (0.495)	1.576	1.863	0.705–4.919	0.209
	FIB4-index group D	0.322 (0.550)	0.342	1.380	0.469–4.057	0.559
	gender	-0.131 (0.432)	0.092	0.877	0.376–2.045	0.761
	age	0.084 (0.022)	14.724	1.088	1.042–1.135	<0.001**
	BMI	0.091 (0.047)	3.811	1.095	1.000–1.200	0.051
	Triglyceride	0.001 (0.002)	0.572	1.001	0.998–1.004	0.449
	HDL-C	-0.016 (0.012)	1.868	0.984	0.962–1.007	0.172
Fasting glucose	-0.001 (0.007)	0.012	0.999	0.987–1.012	0.913	

To explore the risk factors that are associated with CKD stage 3, univariable and multivariable logistics regression models were used. Adjusted variables were chosen on the basis of previous findings and the outcome of the one-way analysis of variance. Age, BMI, triglyceride, HDL-C, fasting glucose, and FIB4-index group were reported to be associated with the incidence of kidney failure.

A probability value <0.05 was considered to indicate statistical significance.

BMI; body mass index, HDL-C; high-density lipoprotein cholesterol

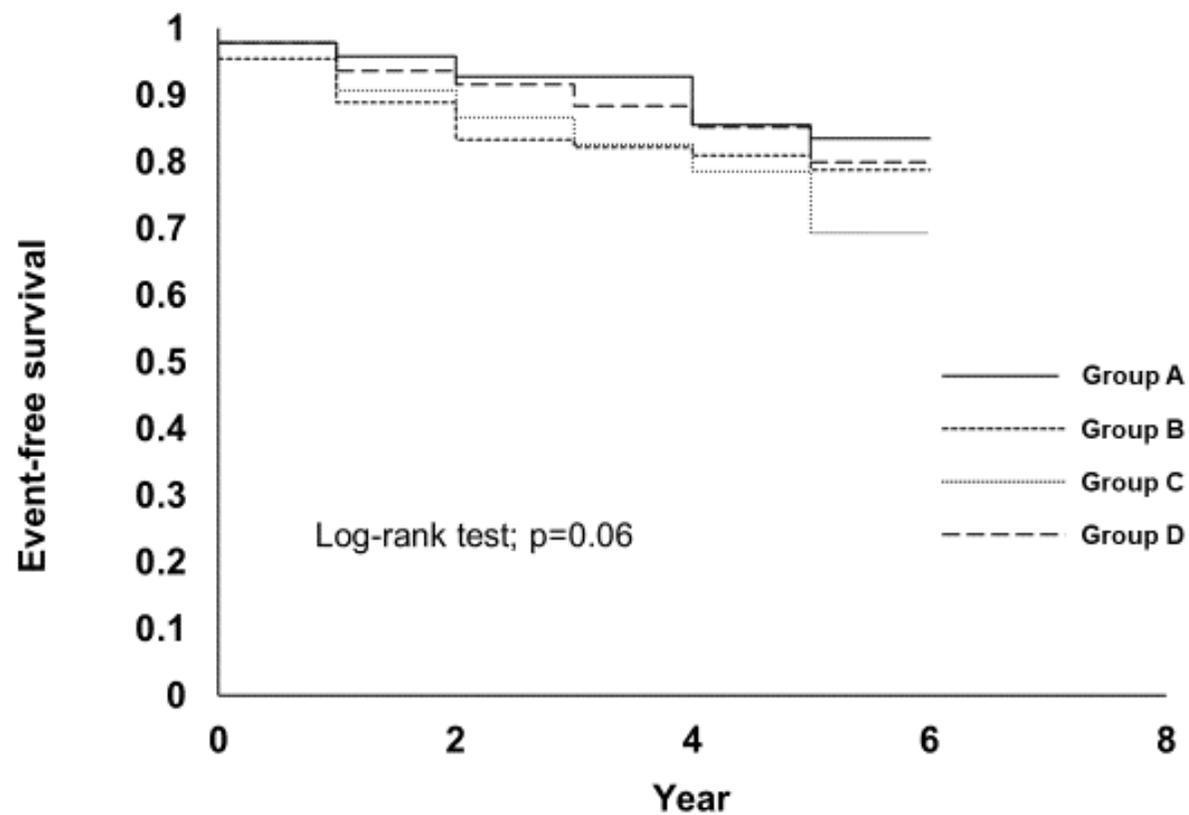
**Table 3. The characteristics of subjects in study 2 (Baseline)**

	Total (n=380)	A group FIB4<0.80 (n=97)	B group 0.80≤FIB4<1.02 (n=90)	C group 1.02≤FIB4<1.32 (n=98)	D group 1.32≤FIB4 (n=95)	p value	Tukey HSD	Chi-square p value
Age (y)	50.5 ± 7.0	45.1 ± 5.1	49.5 ± 6.6	52.5 ± 6.1	55.0 ± 6.1	<0.001**	Group A <Group B**, C**, D**	
Gender (female%)	26.6	27.8	26.7	24.5	27.4			0.955
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.7 ± 3.0	23.1 ± 2.6	23.2 ± 3.2	22.8 ± 3.2	21.6 ± 2.8	<0.001**	Group A >Group D	
SBP (mmHg)	123.9 ± 15.8	120.9 ± 15.2	124.7 ± 16.0	124.8 ± 16.9	125.2 ± 14.7	0.187		
DBP (mmHg)	81.1 ± 10.8	80.4 ± 11.2	81.6 ± 11.2	80.9 ± 10.6	81.4 ± 10.2	0.88		
Hemoglobin (g/dL)	14.6 ± 1.3	14.5 ± 1.4	14.7 ± 1.1	14.7 ± 1.3	14.7 ± 1.5	0.811		
Platelet count (×10 <sup>4</sup> /μL)	23.1 ± 5.1	27.4 ± 5.6	24.2 ± 3.2	22.2 ± 3.1	18.5 ± 3.5	<0.001**	Group A >Group B**, C**, D**	
AST (U/L)	23.3 ± 7.8	20.6 ± 5.5	21.5 ± 5.2	23.0 ± 6.3	28.0 ± 10.7	<0.001**	Group A**, B**, C** <Group D	
ALT (U/L)	25.7 ± 14.9	27.2 ± 16.7	25.5 ± 14.9	23.8 ± 12.5	26.1 ± 15.3	0.468		
AST/ALT ratio	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.4	<0.001**	Group A <Group C, D	
γ-GTP (U/L)	47.1 ± 54.9	43.5 ± 40.0	40.8 ± 47.1	47.7 ± 59.6	56.3 ± 68.0	0.232		
Total cholesterol (mg/dL)	202.8 ± 29.9	200.3 ± 26.7	205.0 ± 32.7	207.2 ± 29.5	198.7 ± 30.0	0.162		
Triglyceride (mg/dL)	107.2 ± 75.0	106.1 ± 70.1	113.3 ± 73.2	121.5 ± 93.1	87.7 ± 54.8	0.013*	Group C >Group D	
HDL-C (mg/dL)	61.8 ± 15.4	59.3 ± 13.8	58.5 ± 14.4	61.5 ± 15.7	67.9 ± 16.1	<0.001**	Group A**, B**, C** <Group D	
LDL-C (mg/dL)	117.6 ± 25.9	118.9 ± 24.8	123.3 ± 26.4	118.9 ± 26.1	109.4 ± 24.8	0.002*	Group A*, B* >Group D	
Fasting glucose(mg/dL)	98.2 ± 18.7	95.1 ± 10.9	97.0 ± 15.2	102.0 ± 26.0	98.6 ± 18.5	0.063	Group A <Group C*	
HbA1c (%)	5.6 ± 0.7	5.5 ± 0.3	5.5 ± 0.4	5.7 ± 0.9	5.6 ± 0.9	0.162		
BUN (mg/dL)	13.3 ± 3.1	12.8 ± 2.9	13.3 ± 2.8	13.6 ± 2.8	13.6 ± 3.9	0.187		
Uric acid (mg/dL)	5.6 ± 1.4	5.7 ± 1.4	5.6 ± 1.3	5.5 ± 1.2	5.5 ± 1.5	0.486		
Serum creatinine (mg/dL)	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.148		
FIB4 index	1.1 ± 0.5	0.7 ± 0.1	0.9 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.7 ± 0.5	<0.001**	Group A <Group B, C, D	
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	77.8 ± 10.3	80.8 ± 10.1	76.3 ± 9.8	76.1 ± 10.2	77.9 ± 10.4	0.005*	Group A >Group B, C, D	
Smoking habit (yes/no; n, %)	62 (16.3) / 318 (83.7)	20 (20.6) / 77 (79.4)	10 (11.1) / 80 (88.9)	16 (16.3) / 82 (83.7)	16 (16.8) / 79 (83.2)			0.373
Drinking habit (yes/no; n, %)	265 (69.7) / 115 (30.3)	68 (70.1) / 29 (29.9)	55 (61.1) / 35 (38.9)	70 (71.4) / 28 (28.6)	72 (75.8) / 23 (24.2)			0.175
Antihypertensive drugs (yes/no; n, %)	38 (10.0) / 342 (90.0)	7 (7.2) / 90 (92.8)	11 (12.2) / 79 (87.8)	11 (11.2) / 87 (88.8)	9 (9.5) / 86 (90.5)			0.677
Lipid-lowering drugs (yes/no; n, %)	26 (6.8) / 354 (93.2)	6 (6.2) / 91 (93.8)	8 (8.9) / 82 (91.1)	7 (7.1) / 91 (92.9)	5 (5.3) / 90 (94.7)			0.791
Anti-hyperglycemic drugs (yes/no; n, %)	8 (2.1) / 380 (97.9)	0 (0.0) / 97 (100.0)	1 (1.1) / 89 (98.9)	4 (4.1) / 94 (95.9)	3 (3.2) / 92 (96.8)			0.18

The data are expressed as the mean and standard deviation (SD). We evaluated differences between the four FIB4-index groups using a one-way analysis of variance. Gender, drinking, and smoking habits; and taking antihypertensive drugs, lipid-lowering drugs, or anti-hyperglycemic drugs were evaluated using the chi-square test.

A probability value <0.05 was considered to indicate statistical significance.

BMI; body mass index, SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, γ-GTP; γ-glutamyl transferase, HDL-C; high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C; low-density lipoprotein cholesterol, HbA1c; hemoglobin A1c, BUN; blood urea nitrogen, eGFR; estimated glomerular filtration rate



**Figure 3.** Prevalence of CKD stage 3-5 is associated with a higher FIB-4 index group in healthy people. Subjects were divided into four groups, as follows: Group A was 0.80 or less ( $<0.80$ ), Group B was between 0.80 and 1.02 ( $\geq 0.80, <1.02$ ), Group C was between 1.02 and 1.32 ( $\geq 1.02, <1.32$ ), and Group D was 1.32 or greater ( $\geq 1.32$ ).

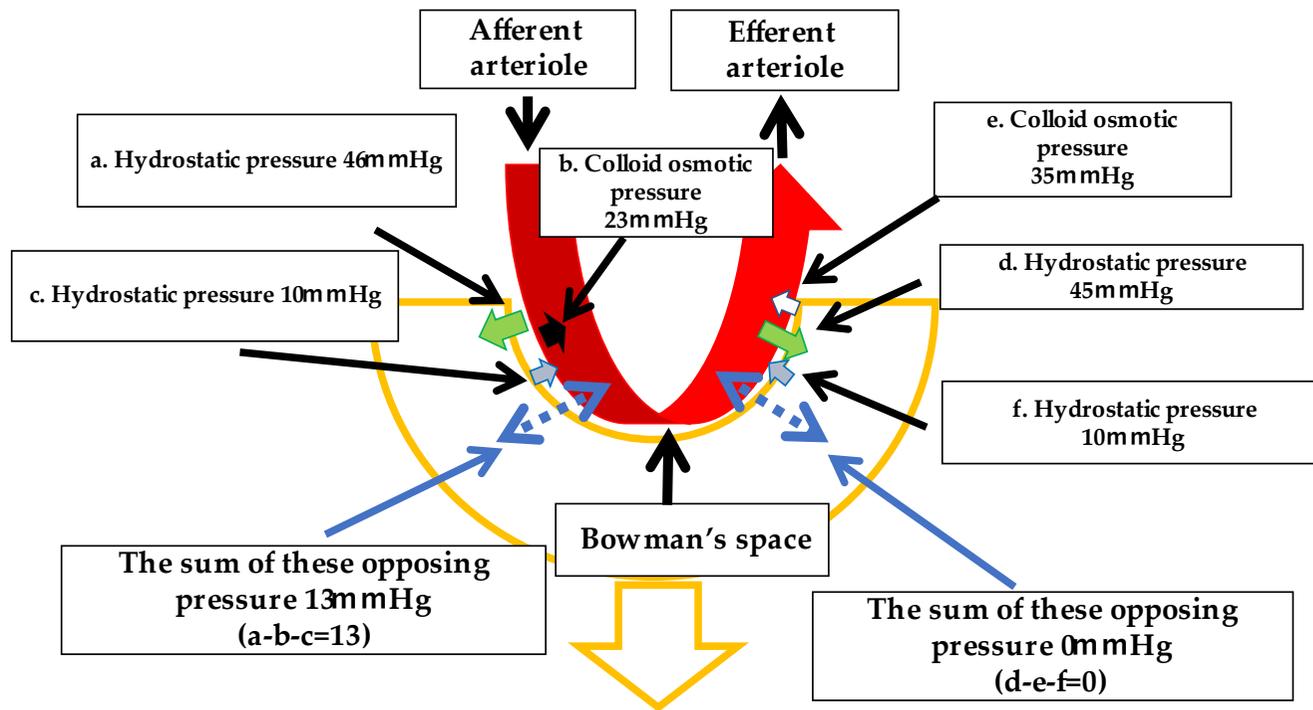
**Table 4. A Cox proportional hazards regression for CKD stage 3-5 in study 2**

Model	Characteristics	B (S.E.)	Wald	Hazard ratio	95% CI	P value
1	FIB4-index group B	0.440 (0.352)	1.559	1.553	0.778–3.096	0.212
	FIB4-index group C	0.805 (0.324)	6.187	2.237	1.186–4.219	0.013*
	FIB4-index group D	0.340 (0.352)	0.932	1.405	0.705–2.802	0.334
2	FIB4-index group B	0.128 (0.371)	0.118	1.136	0.549–2.353	0.731
	FIB4-index group C	0.364 (0.367)	0.984	1.439	0.701–2.954	0.321
	FIB4-index group D	-0.069 (0.421)	0.027	0.933	0.409–2.131	0.87
	gender	0.278 (0.342)	0.661	1.320	0.676–2.579	0.416
	age	0.054 (0.020)	6.851	1.055	1.014–1.098	0.009**
	BMI	-0.003 (0.046)	0.005	0.997	0.911–1.090	0.943
	Triglyceride	0.002 (0.001)	3.092	1.002	1.000–1.004	0.079
	HDL-C	-0.010 (0.010)	1.135	0.990	0.971–1.009	0.287
Fasting glucose	-0.004 (0.006)	0.483	0.996	0.984–1.008	0.487	

A Cox proportional hazards regression models was used to predict the incidence of CKD stage 3 for healthy people using the parameters as categorical variables. Hazard ratios were initially adjusted for age, BMI, triglyceride, HDL-C, fasting glucose, and FIB4-index group at baseline.

A probability value <0.05 was considered to indicate statistical significance.

BMI; body mass index, HDL-C; high-density lipoprotein cholesterol



**Figure 4.** The filtration barrier in the glomerulus and the hydrodynamic forces that determine the rate of ultrafiltration. Accordance with Reilly RF. p6, table1-1

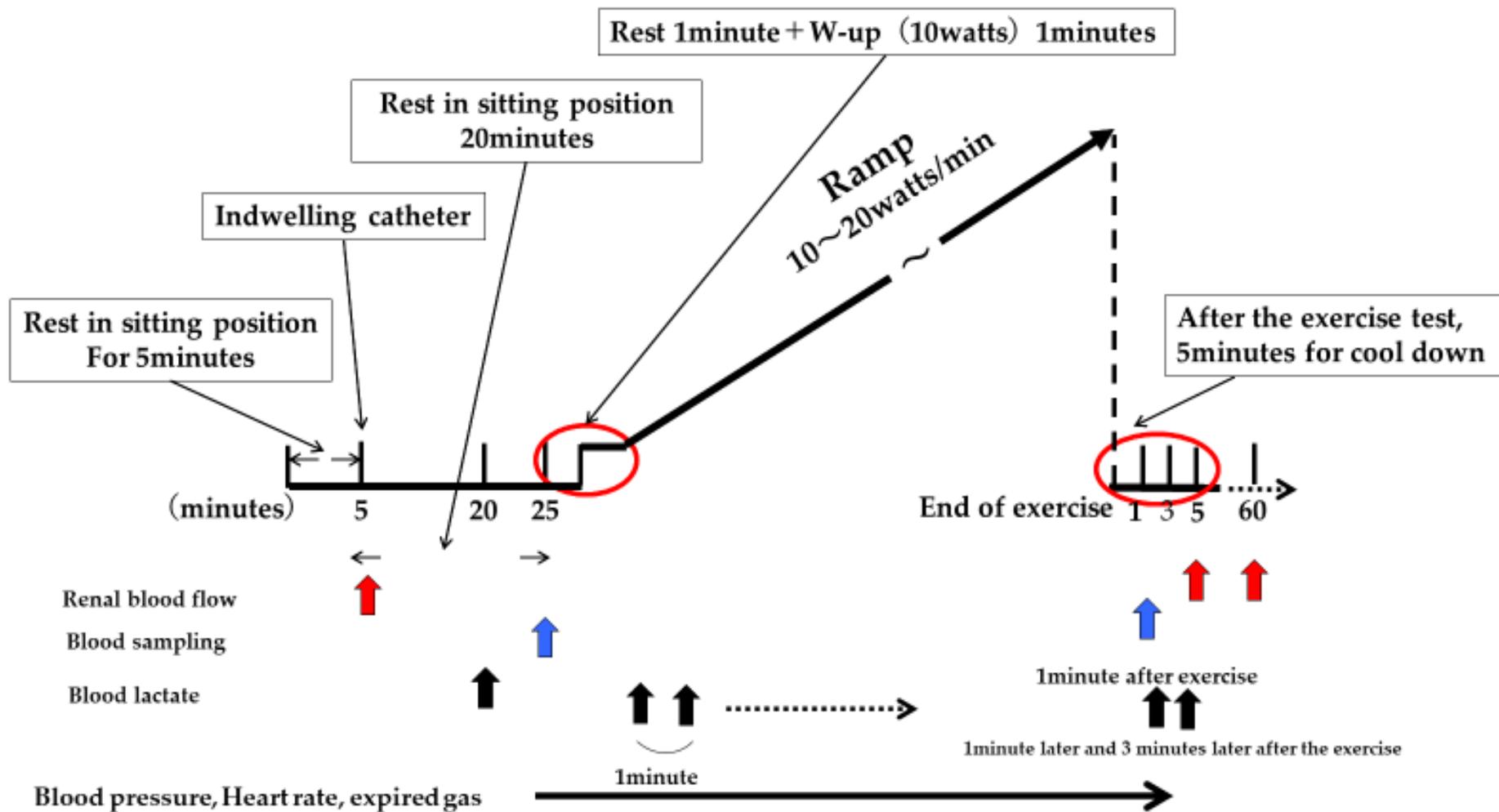


Figure 5. 実験①ramp式漸増運動負荷試験による最大運動でのRBFの変動の検討

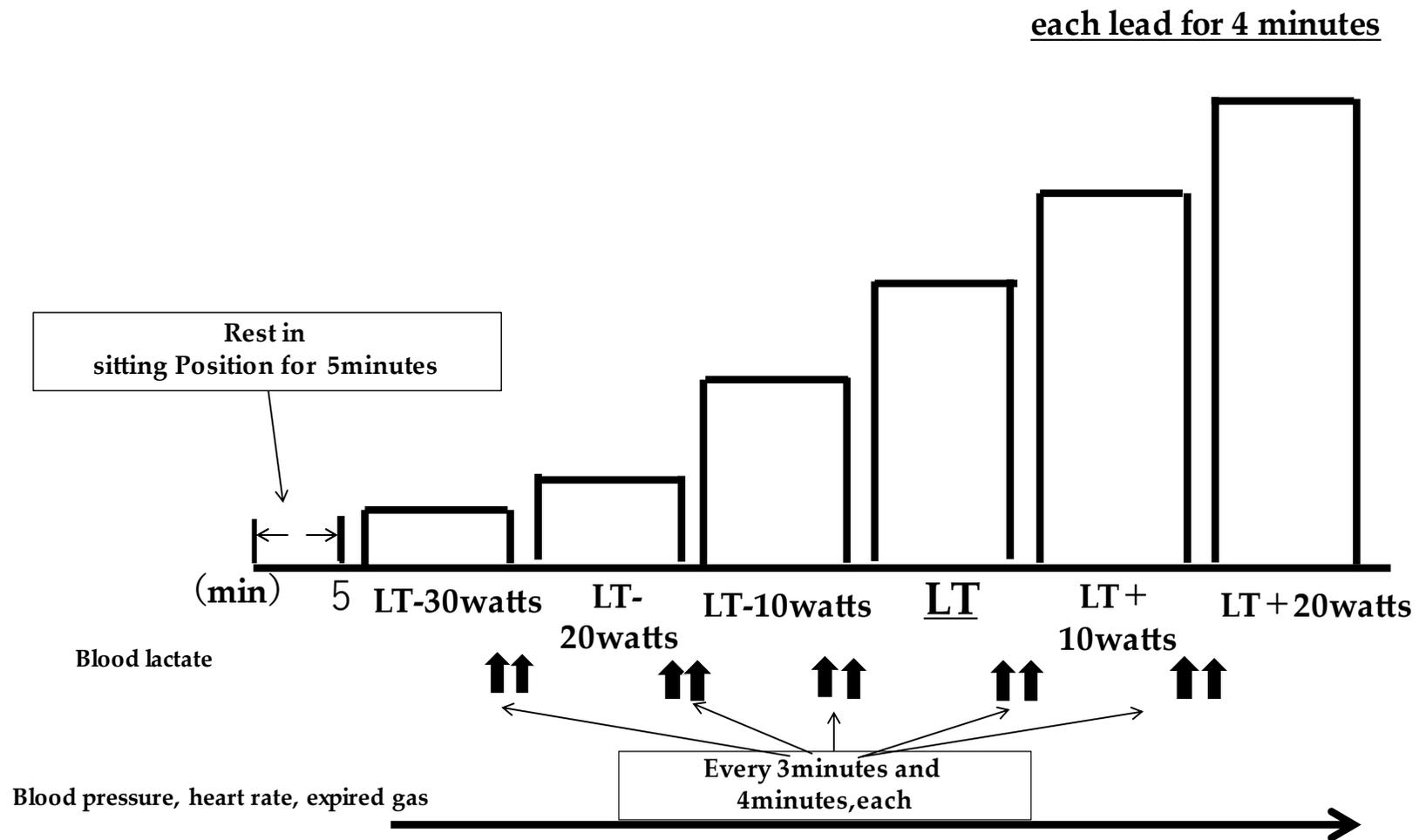


Figure 6. 実験② LT決定のための多段階運動負荷試験

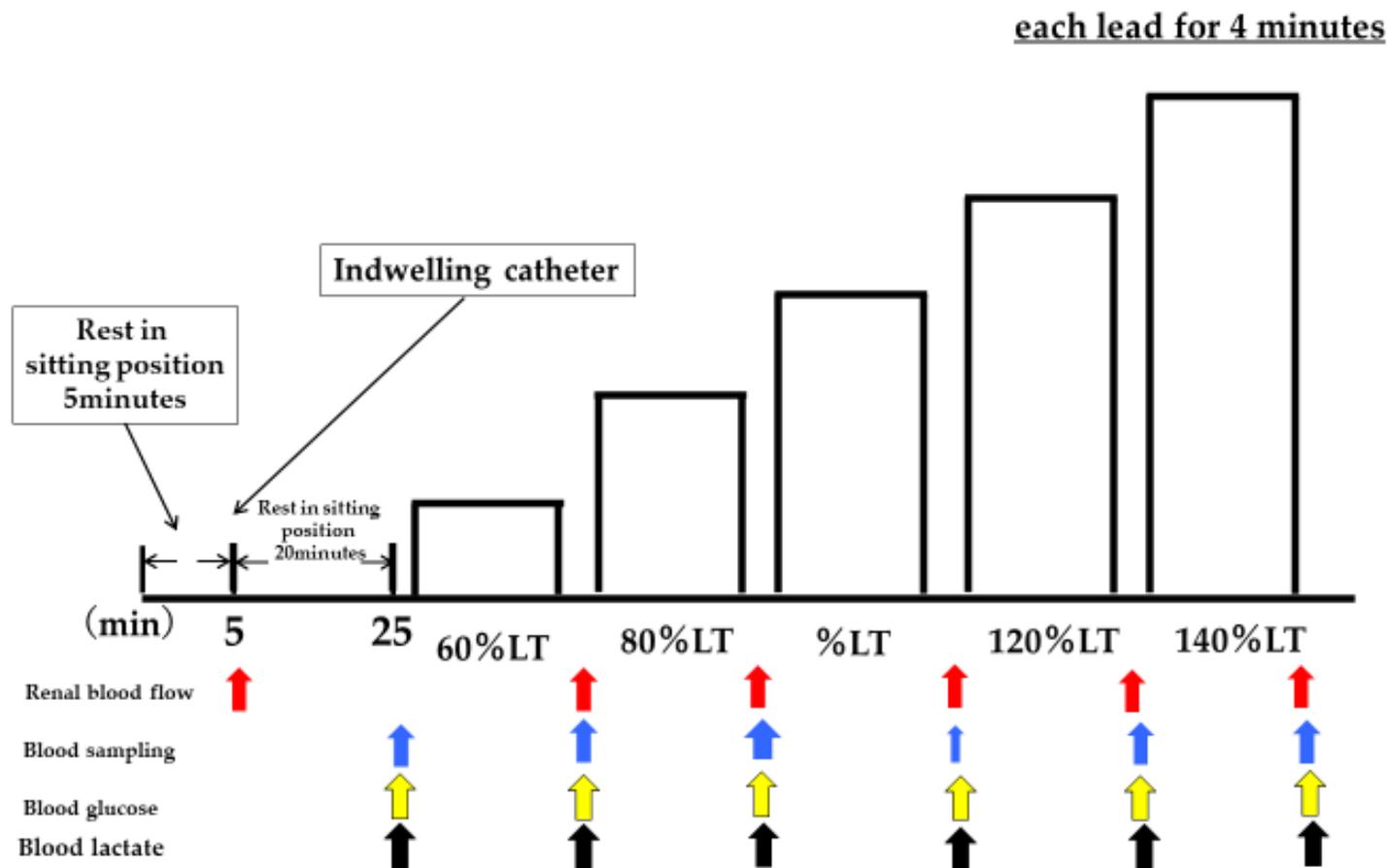


Figure 7. 実験③ 各個人の乳酸作業閾値強度前後での多段階運動負荷試験実施時のRBF変動の検討

Table 5. Clinical measurements in participants

Variable	Total
n	8
Age, yr	70 ± 4
Height, cm	168 ± 8
Weight, kg	68 ± 4
Body mass index, kg/m	24 ± 2
High-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	70 ± 12
Low-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	97 ± 25
Triglyceride, mg/dL	80 ± 26
Fasting blood glucose, mg/dL	125 ± 31
HbA1c (NGSP) (%)	6.2 ± 1.1
Serum cystatin C, mg/L	0.95 ± 0.10
Serum creatinine, mg/L	0.90 ± 0.14
eGFR <sub>cys</sub> , ml/min per 1.73m	76 ± 8
eGFR <sub>cre</sub> , ml/min per 1.73m	66 ± 12
CKD Stage	2
Systolic blood pressure, mmHg	135 ± 18
Diastolic blood pressure, mmHg	77 ± 7
VO <sub>2</sub> peak, mL/min/kg	23 ± 7
Disease stability, n(%)	
Hypertension	4(50)
Diabetes and Hypertension	1(13)
unclear	3(33)
Antihypertensive treatment, n(%)	
calcium antagonist	4(50)
ACE inhibitor	1(13)
Anti-hypercholesteremia treatment, n(%)	2(25)
Anti-hypoglycemia treatment, n(%)	1(13)

Data are shown as the mean ± SD, or frequency counts (%), as appropriate.

Table 6. Values for RBF, TAV, CSA, and laboratory values during the graded exercise test

	At rest	After exercise	1 hour after exercise
Renal Blood Flow(RBF), ml/min	390 ± 99	185 ± 77 **	301 ± 98 **
Time-averaged flow velocity(TAV), cm/s	16 ± 4	17 ± 3	17 ± 7
Cross sectional area(CSA), mm <sup>2</sup>	42 ± 9	18 ± 5 **	31 ± 11
Epinephrine, pg/mL	58 ± 38	311 ± 278 *	
Norepinephrine, pg/mL	486 ± 105	3057 ± 1385 **	
Dopamine, pg/mL	16 ± 6	47 ± 28 *	
Insulin, μIU/mL	5.61 ± 4.32	4.56 ± 5.26	
Pancreatic glucagon, pg/mL	34.8 ± 23.6	30.8 ± 22.5 **	
C-peptide, ng/mL	1.69 ± 0.73	1.67 ± 0.87	
Blood urea nitrogen, mg/dL	16.4 ± 4.2	16.5 ± 4.1	
Cystatin-C, mg/L	0.92 ± 0.15	1.00 ± 0.19 **	
Creatinine, mg/dL	0.86 ± 0.17	0.94 ± 0.21 *	
eGFR <sub>cys</sub> , ml/min per 1.73m	80 ± 14	73 ± 14 **	
eGFR <sub>cre</sub> , ml/min per 1.73m	70 ± 16	65 ± 16 **	
Filtration fraction (eGFR <sub>cys</sub> )	0.22 ± 0.07	0.44 ± 0.17 **	
Filtration fraction(eGFR <sub>cre</sub> )	0.20 ± 0.07	0.39 ± 0.17 **	

All data are shown as the mean ± SD, as appropriate. Values for RBF, TAV, and CSA measured in 8 individuals, and laboratory values measured in 7 individuals. \*p<0.05 v.s. rest, \*\*p<0.01 v.s. rest

eGFR<sub>cys</sub> estimated filtration rate using cystatin C

eGFR<sub>cre</sub> estimated filtration rate using creatinine

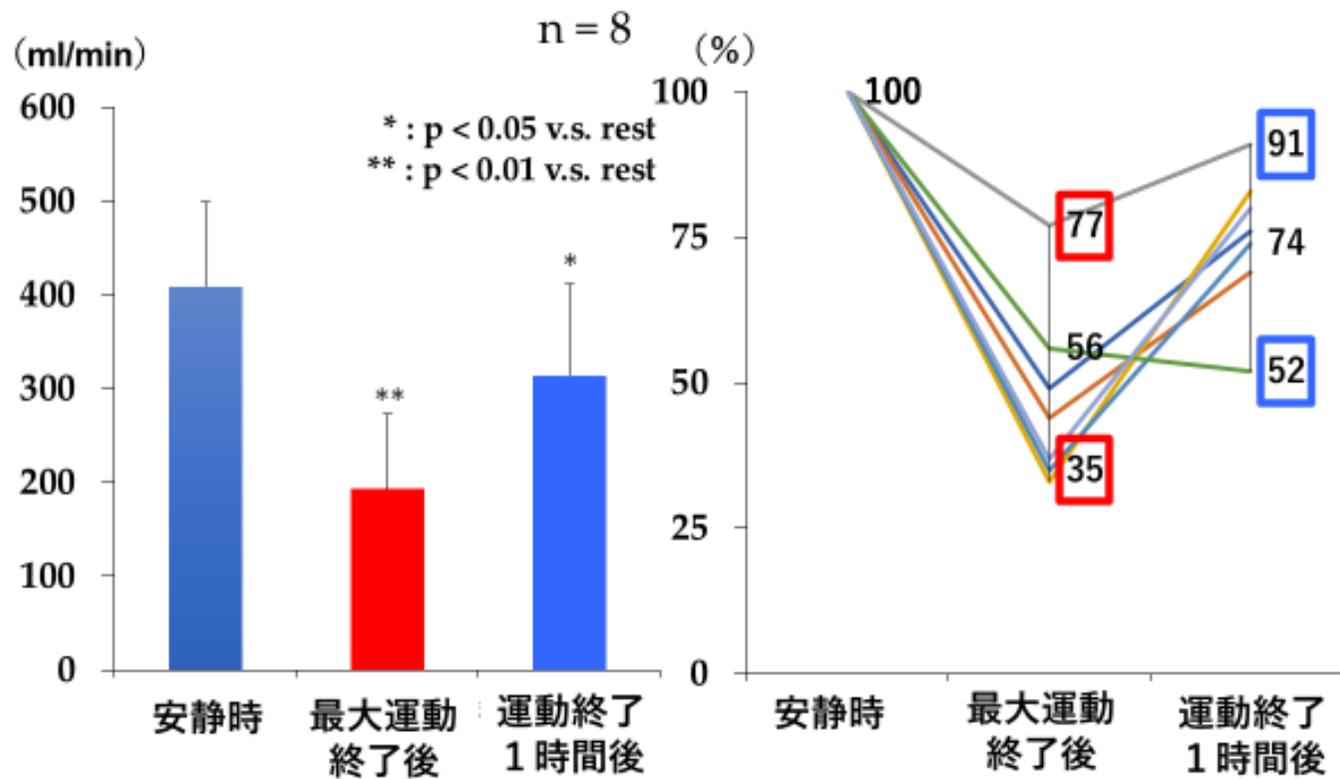


Figure 8. 実験①におけるRBF変化左図：実測値、右図：相対値

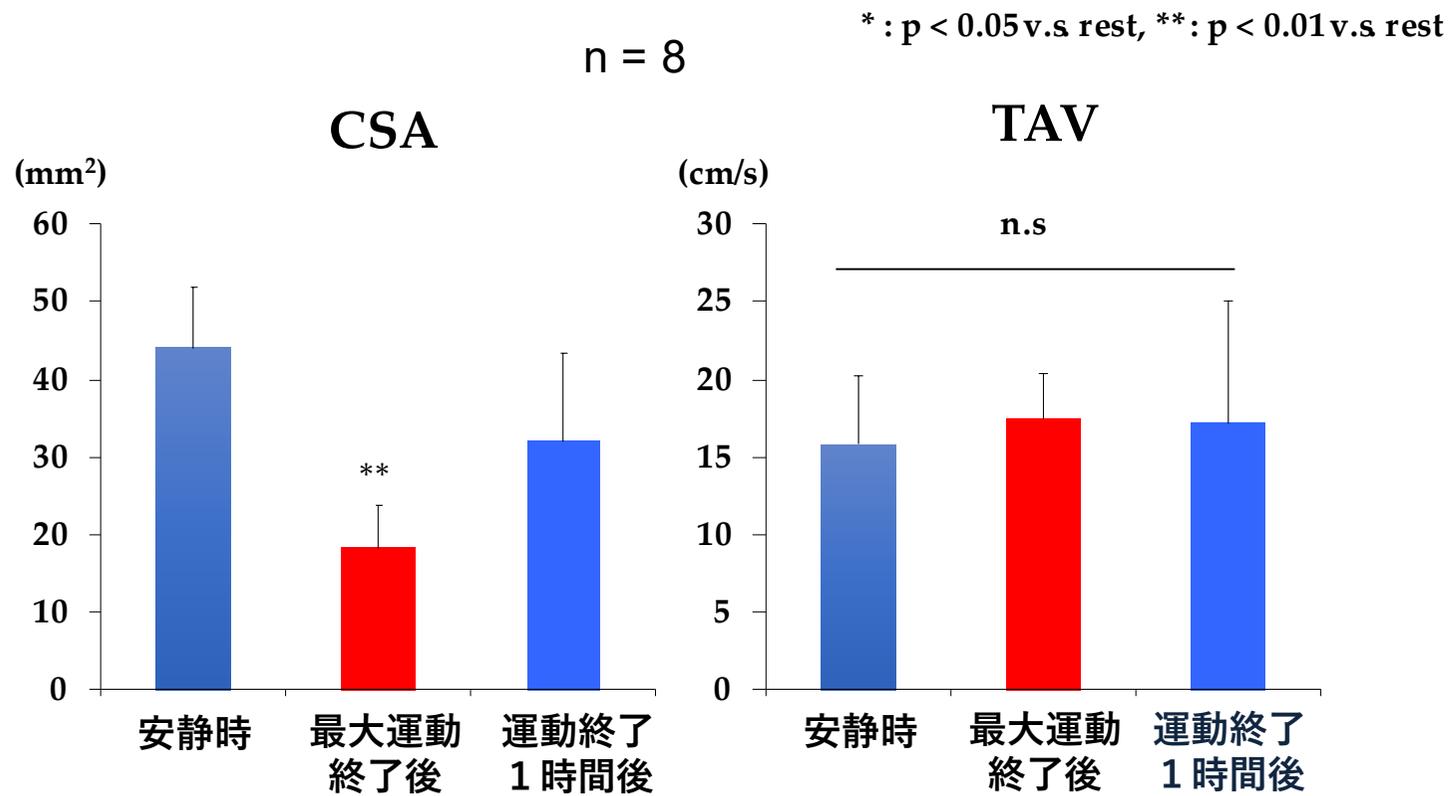


Figure 9. 実験①におけるCSAとTAVの変化

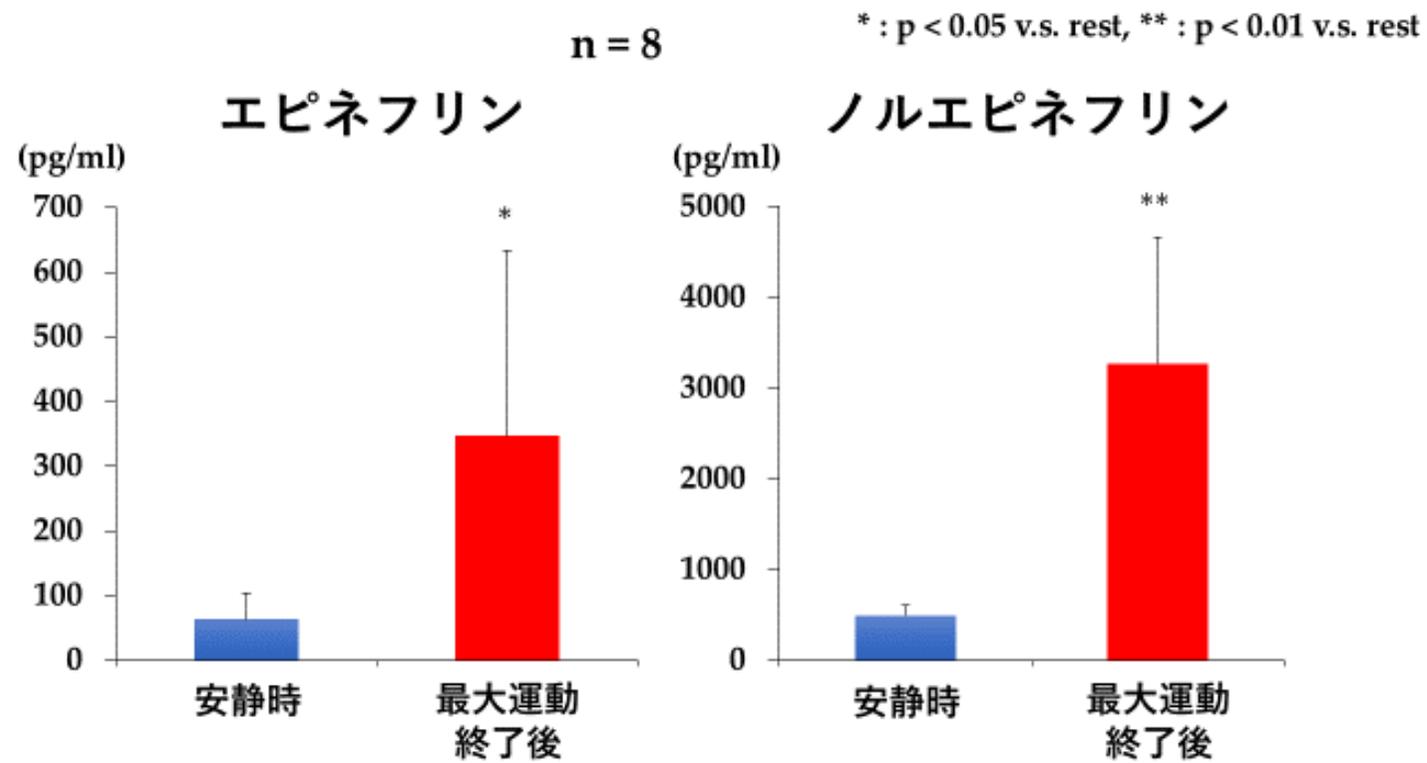


Figure 10. 実験①におけるカテコールアミンの変化

Table 7. Laboratory values during multi-stage exercise tests

	At rest	60% LT	80% LT	100% LT	120% LT	140% LT
Epinephrine, pg/mL a)	44 ± 22	45 ± 28	54 ± 36	68 ± 40 *	81 ± 56	100 ± 61 **
Norepinephrine, pg/mL a)	627 ± 196	862 ± 304	931 ± 275 *	1161 ± 458 *	1380 ± 527 *	1872 ± 847 *
Dopamine, pg/mL	14 ± 8	15 ± 7	19 ± 6	21 ± 7	26 ± 13	37 ± 12
Insulin, µIU/mL	5.93 ± 4.28	5.19 ± 3.97	5.24 ± 4.34	5.46 ± 4.81	5.49 ± 6.11	6.45 ± 5.18
Pancreatic glucagon, pg/mL	44.4 ± 24.4	36.0 ± 20.4	34.4 ± 18.5	35.7 ± 20.6	36.5 ± 22.5	38.3 ± 27.0
C-peptide, ng/mL	1.57 ± 0.73	1.61 ± 0.79	1.61 ± 0.73	1.61 ± 0.77	1.64 ± 0.82	1.71 ± 0.72
Blood urea nitrogen, mg/dL	16.8 ± 4.3	17.0 ± 4.2	16.9 ± 4.2	17.0 ± 4.2	17.0 ± 4.1	17.3 ± 4.3
Cystatin-C, mg/L	0.92 ± 0.09	0.95 ± 0.10	0.90 ± 0.10	0.94 ± 0.10	0.95 ± 0.11	1.00 ± 0.11
Creatinine, mg/dL	0.86 ± 0.13	0.87 ± 0.15	0.87 ± 0.15	0.87 ± 0.15	0.87 ± 0.15	0.91 ± 0.17
eGFR <sub>cys</sub> , ml/min per 1.73m	78 ± 8	76 ± 9	80 ± 9	77 ± 8	76 ± 10	72 ± 9
eGFR <sub>cre</sub> , ml/min per 1.73m	69 ± 13	69 ± 15	69 ± 15	70 ± 16	69 ± 15	66 ± 15
Filtration fraction (eGFR <sub>cys</sub> ) a)	0.21 ± 0.80	0.27 ± 0.12	0.41 ± 0.23	0.46 ± 0.16 **	0.61 ± 0.32	0.55 ± 0.27
Filtration fraction (eGFR <sub>cre</sub> ) a)	0.19 ± 0.07	0.25 ± 0.16	0.34 ± 0.16	0.42 ± 0.18 **	0.55 ± 0.29	0.51 ± 0.24

Data are shown as the mean ± SD, as appropriate. N=6.

\*p<0.05 v.s. rest, \*\*p<0.01 v.s. rest

a); For statistical analysis, log values were used.

eGFR<sub>cys</sub> estimated filtration rate using cystatin C

eGFR<sub>cre</sub> estimated filtration rate using creatinine

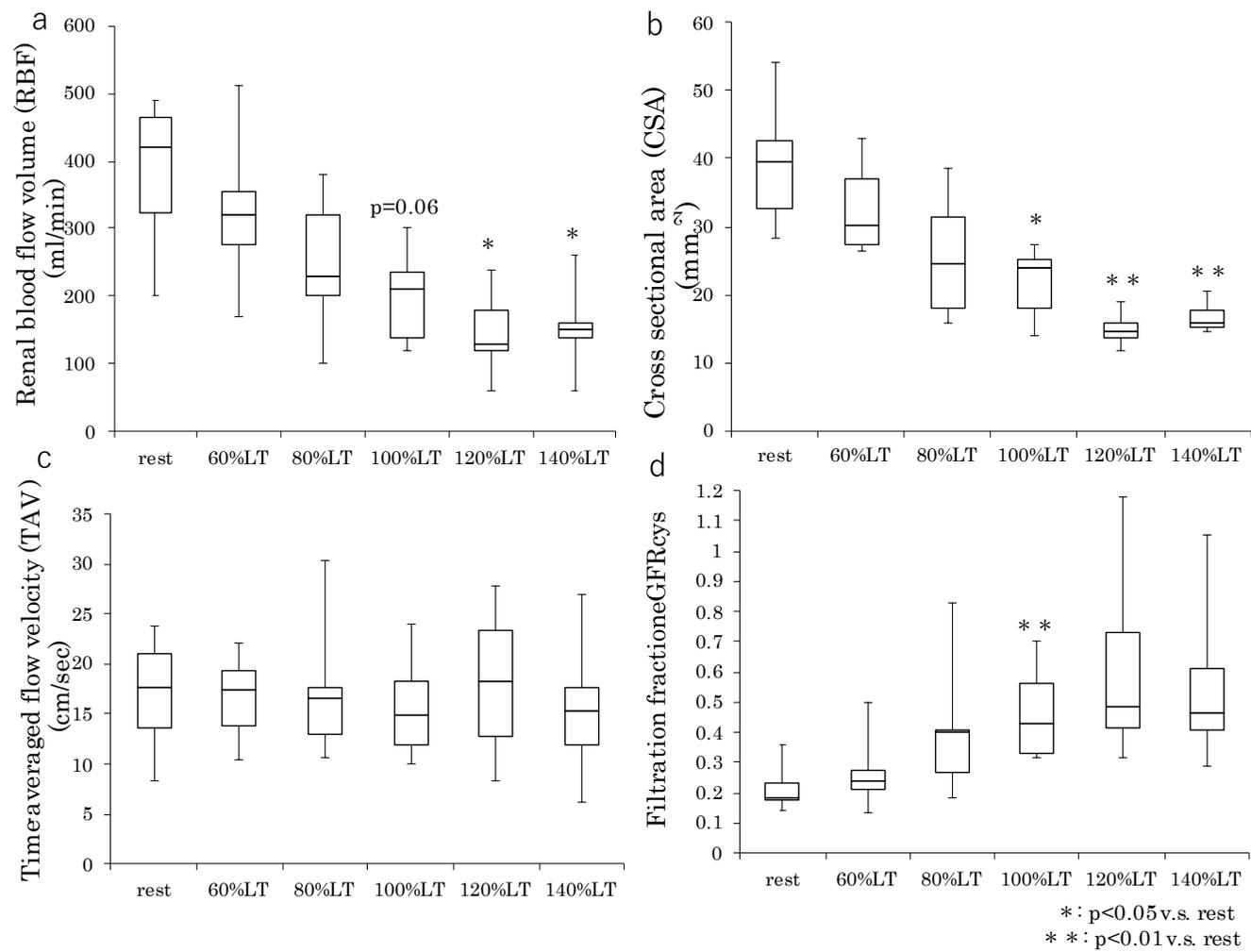


Figure 11. 実験③における RBF・TAV・CSA・FF の変化

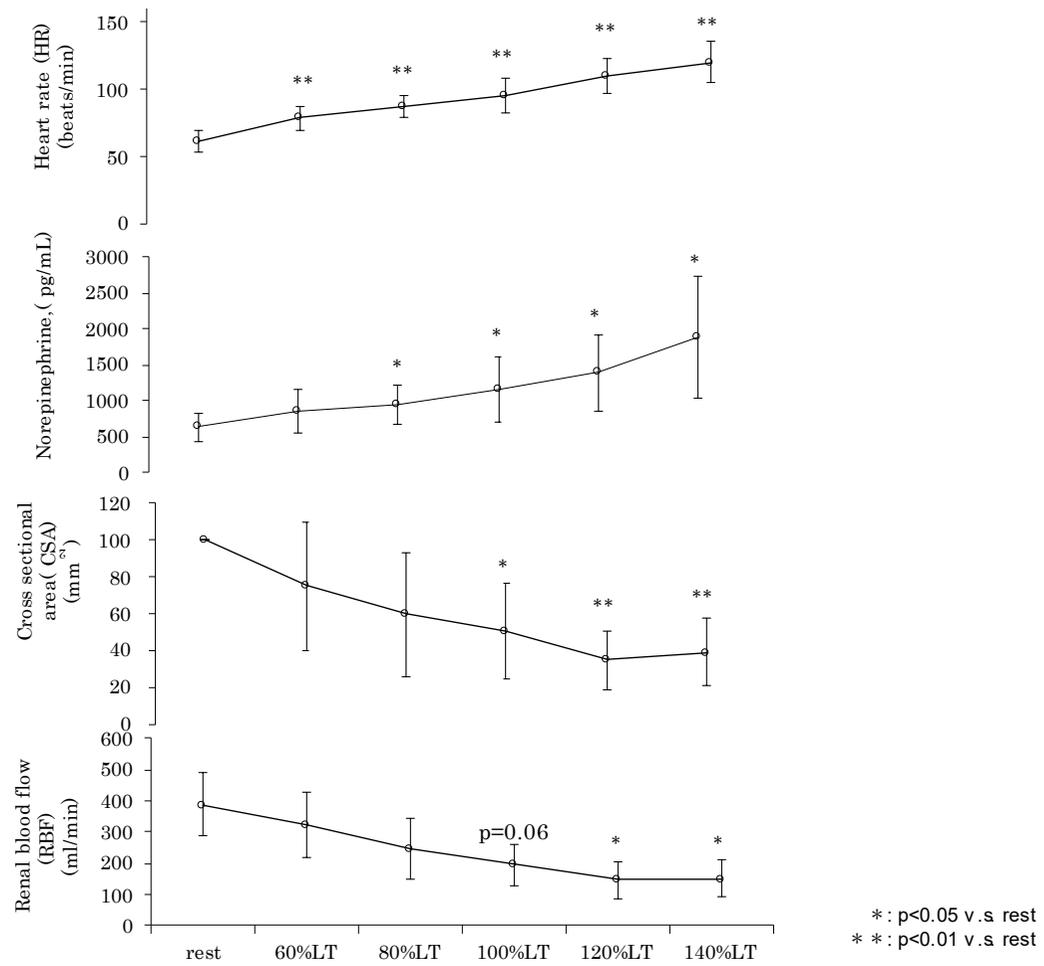


Figure 12. 実験③における HR・ノルエピネフリン・CSA・RBF の変化

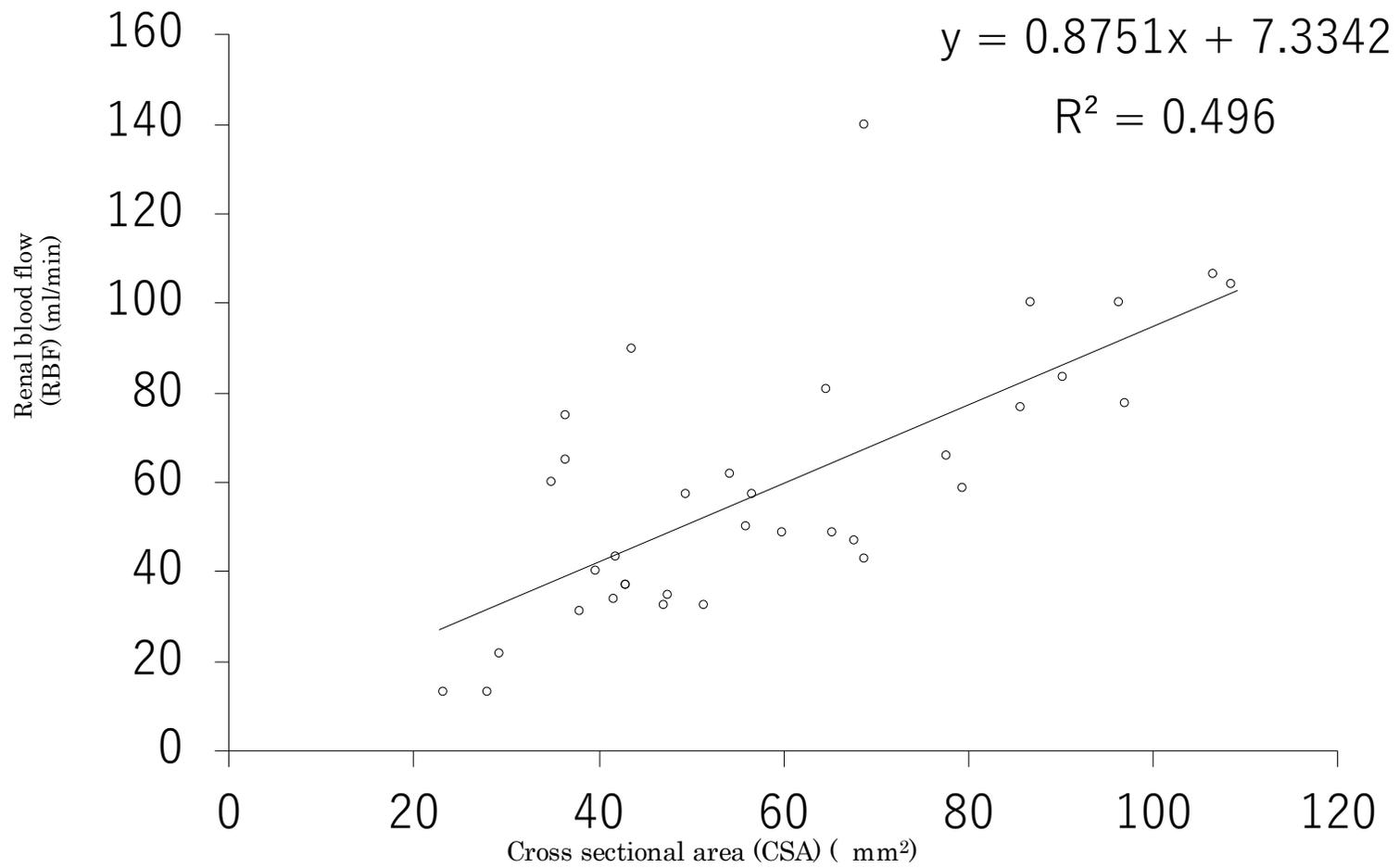


Figure 13. 実験③における CSA と RBF の関係

Table 8. Values of AT, VO<sub>2</sub>peak, and %HRR at the various exercise intensities

	60% LT	80% LT	100% LT	120% LT	140% LT
Power (W)	43 ± 16	58 ± 21	72 ± 27	86 ± 32	101 ± 37
%AT	60 ± 7	80 ± 9	100 ± 12	120 ± 14	139 ± 16
%VO <sub>2</sub> peak	43 ± 8	50 ± 8	57 ± 9	64 ± 10	71 ± 11
%HRR	26 ± 9	37 ± 11	49 ± 13	60 ± 16	71 ± 19

Data are shown as the mean ± SD, as appropriate. N=8.

## 文献一覧

Abe K, Seino M, Yasujima M, Chiba S, Sakurai Y. (1977) Studies on renomedullary prostaglandin and renal kallikrein-kinin system in hypertension. *Jpn Circ J.*, 41(8):873-80. Doi: 10.1253/jcj.41.873.

Agarwal D, Elks CM, Reed SD, Mariappan N, Majid DS, Francis J. (2012) Chronic exercise preserves renal structure and hemodynamics in spontaneously hypertensive rats. *Antioxid Redox Signal.*,16(2):139-52. Doi: 10.1089/ars.2011.3967.

America college of sport medicine. Exercise is medicine.

<https://www.exerciseismedicine.org/> (2021年9月6日アクセス)

Anstee QM, Targher G, Day CP. (2013) Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, 10(6): 330-44. Doi: 10.1038/nrgastro.2013.41.

Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. (2014) Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 59(3): 1174-1197. DOI: 10.1002/hep.26717.

Asanuma K and Mundel P. (2003) The role of podocytes in glomerular pathobiology. *Clin Exp Nephrol*. 7: 255-259. Doi: 10.1007/s10157-003-0259-6.

Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, Takagi M, Kodama F, Tomino Y. (2007) The role of podocytes in proteinuria. *Nephrology (Carlton)*. Suppl 3: S15-20. Doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00876.x.

Athyros VG, Katsiki N, Karagiannis A, Mikhailidis DP. (2015) Statins can improve proteinuria and glomerular filtration rate loss in chronic kidney disease patients, further reducing cardiovascular risk. Fact or fiction? *Expert Opin Pharmacother*. 16(10):1449-61. Doi: 10.1517/14656566.2015.1053464.

Basile DP, Bonventre JV, Mehta R, Nangaku M, Unwin R, Rosner MH, Kellum JA, Ronco C; ADQI XIII Work Group. (2016) Progression after AKI: Understanding maladaptive repair processes to predict and identify therapeutic treatments. *J Am Soc Nephrol.* 27: 687-697. Doi: 10.1681/ASN.2015030309.

Battaller R and Brenner DA. (2005) Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 115(2): 209-18. Doi: 10.1172/JCI24282.

Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. (1986) A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol.* 60(6): 2020-2027. Doi: 10.1152/jappl.1986.60.6.2020.

Becker CG. (1972) Demonstration of Actomyosin in Mesangial Cells of the Renal Glomerulus. *Am J Pathol.* 66(1): 97-110.

Beigel R, Cercek B, Siegel RJ, Hamilton MA. (2015) Echo-Doppler hemodynamics an important management tool for today's heart failure care. *Circulation*. 131(11): 1031-1034. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011424.

Berggård I and Bearn AG. (1968) Isolation and properties of a low molecular weight  $\beta_2$ -globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem*. 243(15): 4095-4103.

Boussouar A and Meziane F, Crofts G. (2017) Plantar fascia segmentation and thickness estimation in ultrasound images. *Comput Med Imaging Graph*. 56: 60-73. Doi: 10.1016/j.compmedimag.2017.02.001.

Brenner B.M, Garcia DL and Anderson S. (1988) Glomeruli and blood pressure less of one, more the other? *Am J Hypertens*. 1(4 Pt 1): 335-47. Doi: 10.1093/ajh/1.4.335.

Byrne CD, Targher G. (2020) NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *J*

*Hepatol.* 72(4): 785-801. Doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.013.

Camici M, Carpi A, Cini G, Galetta F, and Abraham N. (2011) Podocyte dysfunction in aging-related glomerulosclerosis. *Front Biosci (Schol Ed)*. 3: 995-1006. DOI: 10.2741/204.

Castenfors J. (1977) Renal function during prolonged exercise. *Ann N Y Acad Sci*. 301: 151-9. Doi: 10.1111/j.1749-6632.1977.tb38194.x.

Chancharoenthana W and Leelahavanichkul A. (2019) Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? *World J Gastroenterol*. 25(28): 3684-3703. DOI: 10.3748/wjg.v25.i28.3684.

Chang AR, Evans M, Yule C, Bohn L, Young A, Lewis M, Graboski E, Gerdy B, Ehmann W, Brady J, Lawrence L, Antunes N, Green J, Snyder S, Kirchner HL, Grams

M, Perkins R. (2016) Using pharmacists to improve risk stratification and management of stage 3A chronic kidney disease: a feasibility study. *BMC Nephrol.* 17(1):168. Doi: 10.1186/s12882-016-0383-7.

Chen IR, Wang SM, Liang CC, Kuo HL, Chang CT, Liu JH, Lin HH, Wang IK, Yang YF, Chou CY, Huang CC. (2014) Association of walking with survival and RRT among patients with CKD stage 3-5. *Clin J Am Soc Nephrol.* 9(7): 1183-9. Doi: 10.2215/CJN.09810913.

Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, Solda PL, Davey P, Ormerod O, Forfar C, et al. (1992) Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise Performance, Hemodynamics, Ventilation, and Autonomic Function. *Circulation.* 85(6): 2119-31. Doi: 10.1161/01.cir.85.6.2119.

Conger JD, Robinette JB, Hammond WS. (1991) Differences in vascular reactivity in

models of ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 39(6):1087-97. Doi:  
10.1038/ki.1991.138.

Cornelissen VA and Fagard RH. (2005) Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 46(4): 667-75. Doi: 10.1161/01.HYP.0000184225.05629.51.

Drew RC, Blaha CA, Herr MD, Cui R, Sinoway LI. (2017) Muscle mechanoreflex activation via passive calf stretch causes renal vasoconstriction in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 312(6): R956-R964. Doi:  
10.1152/ajpregu.00322.2016

Dean TM, Perreault L, Mazzeo RS, Horton TJ. (2003) No effect of menstrual cycle phase on lactate threshold. *J Appl Physiol.* 95(6): 2537-43. Doi:  
10.1152/jappphysiol.00672.2003.

Dworkin LD, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. (1984) Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with desoxycorticosterone-salt hypertension. *J Clin Invest.* 73(5): 1448-61. Doi: 10.1172/JCI111349.

Eatemadololama A, Karimi MT, Rahnama N, Rasolzadegan MH. (2017) Resistance exercise training restores bone mineral density in renal transplant recipients. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 14(2): 157-160. Doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.157.

Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, Levin A. (2013) Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet.* 382(9887): 158-169. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0.

Egi Y, Matsumura Y, Murata S, Umekawa T, Hisaki K, Takaoka M, Morimoto S. (1994) The effect of N<sup>G</sup>-Nitro-L-Arginine, a nitric oxide synthase inhibitor, on

norepinephrine overflow and antidiuresis induced by stimulation of renal nerves in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 269(2): 529-35.

Eidemak I, Haaber AB, Feldt-Rasmussen B, Kanstrup IL, Strandgaard S. (1997) Exercise Training and the Progression of Chronic Renal Failure. *Nephron.* 75(1): 36-40.  
Doi: 10.1159/000189497.

Francoz C, Durand F, Kahn JA, Yuri S, Geny K, Nadim MK.(2019) Hepatorenal Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 14(5): 774-781. DOI: 10.2215/CJN.12451018.

Gai Z, Wang T, Visentin M, Kullal-Ublick GA, Fu X, and Wang Z. (2019) Lipid accumulation and chronic kidney disease. *Nutrients.* 11(4): 722. Doi: 10.3390/nu11040722

Gnudi L. (2016) Angiopietins and diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 59(8): 1616-

20. Doi: 10.1007/s00125-016-3995-3.

Gomez DM. (1951) Evaluation of renal resistances, with special reference to changes in essential hypertension. *J Clin Invest.* 30(10): 1143-55. Doi: 10.1172/JCI102534.

Greenwood SA, Lindup H, Taylor K, Koufaki P, Rush R, Macdougall IC, Mercer TH. (2012) Evaluation of a pragmatic exercise rehabilitation programme in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 27 Suppl 3: iii126-34. Doi: 10.1093/ndt/gfs272.

Guidi E, Cozzi MG, Minetti EE, Civati G, Busnach G, Brando B. (2001) Effect of familial hypertension on glomerular hemodynamics and tubulo-glomerular feedback after uninephrectomy. *Am J Hypertens.* 14(2): 121-8. Doi: 10.1016/s0895-7061(00)01238-3.

Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V,

Niebauer J, Schuler G. (1998) Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 98(24): 2709-15. Doi: 10.1161/01.cir.98.24.2709.

Hansen PB, Jensen BL, Andreasen D, Skøtt O. (2001) Differential expression of T- and L-Type voltage-dependent calcium channels in renal resistance vessels. *Circ Res*. 89(7): 630-8. Doi: 10.1161/hh1901.097126.

Hashimoto E. and Tokushige K. (2011) Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol*. 46 (Supplement 1): 63–69. DOI 10.1007/s00535-010-0311-8

Hayashi K, Wakino S, Sugano N, Ozawa Y, Homma K, Saruta T. (2007) Ca<sup>2+</sup> Channel subtypes and pharmacology in the kidney. *Circ Res*. 100(3): 342-53. Doi: 10.1161/01.RES.0000256155.31133.49.

Headley S, Germain M, Milch C, Pescatello L, Coughlin MA, Nindl BC, Cornelius A, Sullivan S, Gregory S and Wood R. (2012) Exercise training improves HR responses and  $VO_{2peak}$  in pre-dialysis kidney patients. *Med Sci Sports Exerc.* 44(12): 2392-9. Doi: 10.1249/MSS.0b013e318268c70c.

Headley S, Germain M, Wood R, Joubert J, Charles M, Evans E, Poindexter A, Cornelius A, Brewer B, Pescatello LS and Parker B. (2014) Short-term aerobic exercise and vascular function in CKD stage 3: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 64(2): 222-9. Doi: 10.1053/j.ajkd.2014.02.022.

Heyeraas KJ and Aukland K (1987) Interlobular arterial resistance : Influence of renal arterial pressure and angiotensin II . *Kidney Int.* 31(6): 1291-8. Doi: 10.1038/ki.1987.142.

Hiraki K, Kamijo-Ikemori A, Yasuda T, Hotta C, Izawa KP, Watanabe S, Sugaya T, Kimura K. (2013) Moderate-intensity single exercise session does not induce renal damage. *J Clin Lab Anal.* 27(3): 177-80. Doi: 10.1002/jcla.21579.

Ho CW, Beard JL, Farrell PA, Minson CT, Kenney WL. (1997) Ages, fitness, and regional blood flow during exercise in the heat. *J Appl Physiol.* 82(4): 1126-35. Doi: 10.1152/jappl.1997.82.4.1126.

Howden EJ, Fassett RG, Isbel NM and Coombes JS. (2012) Exercise training in chronic kidney disease patients. *Sports Med.* 42(6): 473-88. Doi: 10.2165/11630800-000000000-00000.

Howden EJ, Coombes JS, Strand H, Douglas B, Campbell KL and Isbel NM. (2015a) Exercise training in CKD : Efficacy, adherence, and safety. *Am J Kidney Dis.* 65(4) : 583-591. Doi: 10.1053/j.ajkd.2014.09.017.

Howden EJ, Coombes JS, Isbel NM. (2015b) The role of exercise training in the management of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 24(6): 480-7. Doi: 10.1097/MNH.0000000000000165.

Hwang ST, Cho YK, Yun JW, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Rhee EJ, Oh KW, Lee WY, Jin W. (2010) Impact of non-alcoholic fatty liver disease on microalbuminuria in patients with prediabetes and diabetes. *Intern Med J*. 40(6): 437-42. Doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01979.x.

Ikenaga M, Higaki Y, Saku K, Uehara Y. (2016) High-density lipoprotein mimetics: a therapeutic tool for atherosclerotic diseases. *J Atheroscler Thromb*. 23(4): 385-394. Doi: 10.5551/jat.33720.

Imai Enyu, Horio Masaru, Iseki Kunitoshi, Yamagata Kunihiro, Watanabe Tsuyoshi,

Hara Shigeko, Ura Nobuyuki, Kiyohara Yutaka, Hirakata Hideki, Moriyama Toshiki, Ando Yasuhiro, Nitta Kosaku, Inaguma Daijo, Narita Ichiei, Iso Hiroyasu, Wakai Kenji, Yasuda Yoshinari, Tsukamoto Yusuke, Ito Sadayoshi, Makino Hirofumi, Hishida Akira, and Matsuo Seiichi. (2007) Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient.

*Clin Exp Nephrol.* 11(2): 156-163. Doi: 10.1007/s10157-007-0463-x.

Ishii K, Liang N, Oue A, Hirasawa A, Sato K, Sadamoto T, Matsukawa K. (2012) Central command contributes to increased blood flow in the noncontracting muscle at the start of one-legged dynamic exercise in humans. *J Appl Physiol.* 112(12): 1961-74. Doi: 10.1152/jappphysiol.00075.2012.

Ishii K, Matsukawa K, Asahara R, Liang N, Endo K, Idesako M, Michioka K, Sasaki Y, Hamada H, Yamashita K, Watanabe T, Kataoka T, Takahashi M. (2017) Central command increases muscular oxygenation of the non-exercising arm at the early period

of voluntary one-armed cranking. *Physiol Rep.* 5(7): e13237. Doi: 10.14814/phy2.13237.

Ito S, Nagasawa T, Abe M, Mori T. (2009) Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. *Hypertens Res.* 32(2): 115-21.

Doi: 10.1038/hr.2008.27.

Ito D, Ito O, Cao P, Mori N, Suda C, Muroya Y, Takashima K, Ito S, Kohzuki M. (2013) Effects of exercise training on nitric oxide synthase in the kidney of spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 40(2): 74-82. Doi: 10.1111/1440-1681.12040.

Ito D, Cao P, Kakihana T, Sato E, Suda C, Muroya Y, Ogawa Y, Hu G, Ishii T, Ito O, Kohzuki M, Kiyomoto H. (2015) Chronic Running Exercise Alleviates Early Progression of Nephropathy with Upregulation of Nitric Oxide Synthases and Suppression of Glycation in Zucker Diabetic rats. *PLoS One.* 10(9): e0138037. Doi:

10.1371/journal.pone.0138037.

Jin CJ, Baumann A, Brandt A, Engstler AJ, Nier A, Hege M, Schmeer C, Kehm R, Höhn A, Grune T, Witte OW, Bergheim I. (2020) Aging-related liver degeneration is associated with increased bacterial endotoxin and lipopolysaccharide binding protein levels. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 318(4): G736-G747. Doi: 10.1152/ajpgi.00345.2018.

Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK, Gordon P, Doyle J, Shubert T. (2006) Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: A randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 17(8): 2307-14. Doi: 10.1681/ASN.2006010034.

Johansen KL and Painter P. (2012). Exercise in Individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 59(1); 126-134. Doi: 10.1053/j.ajkd.2011.10.008.

Kanazawa M, Kawamura T, Li L, Sasaki Y, Matsumoto K, Kataoka H, Ito O, Minami N, Sato T, Ootaka T, Kohzuki M. (2006) Combination exercise and enalapril enhances renoprotective and peripheral effects in rats with renal ablation. *Am J Hypertens.* 19(1): 80-6. Doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.07.009.

Karlsson J. (1985) Metabolic Adaptations to Exercise: A review of potential beta-adrenoceptor antagonist effects. *Am J Cardiol.* 55(10): 48D-58D. Doi: 10.1016/0002-9149(85)91055-0.

Kawakami S, Yasuno T, Matsuda T, Fujimi K, Ito A, Yoshimura S, Uehara Y, Tanaka H, Saito T, Higaki Y. (2018) Association between exercise intensity and renal blood flow evaluated using ultrasound echo. *Clin Exp Nephrol.* 22(5): 1061-1068. Doi: 10.1007/s10157-018-1559-1.

KDIGO guidelines focus on topics related to the prevention or management of individuals with kidney diseases. <https://kdigo.org/guidelines/> (2021年9月7日アクセス)

Keller DM, Fadel PJ, Ogoh S, Brothers RM, Hawkins M, Olivencia-Yurvati A, Raven PB. (2004) Carotid baroreflex control of leg vasculature in exercising and non-exercising skeletal muscle in humans. *J Physiol.* 561(Pt 1):283-93. Doi: 10.1113/jphysiol.2004.071944.

Kirkman DL, Lennon-Edwards S., and Edwards G. D. (2014) Exercise for Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr.* 24(6): e51-e53 Doi: 10.1053/j.jrn.2014.07.012.

Kirkman DL, Mullins P, Junglee NA, Kumwenda M, Jibani MM and Macdonald JH. (2014) Anabolic exercise in hemodialysis patients : a randomized controlled pilot study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.*5(3):199-207. Doi: 10.1007/s13539-014-0140-3.

Kohanpour MA, Sanavi S, Peeri M, Zare AH, Mirsepasi M. (2012) Effect of Submaximal Aerobic Exercise in Hypoxic Conditions on Proteinuria and Hematuria in Physically Trained Young Men. *Iran J Kidney Dis.* 6(3): 192-7.

Kohzuki M, Kamimoto M, Wu XM, Xu HL, Kawamura T, Mori N, Nagasaka M, Kurosawa H, Minami N, Kanazawa M, Saito T, Yoshida K. (2001) Renal protective effects of chronic exercise and antihypertensive therapy in hypertensive rats with chronic renal failure. *J Hypertens.* 19(10): 1877-82. Doi: 10.1097/00004872-200110000-00024.

Konno Y and Kimura K. (2008) Vasodilatory Effect of Cilnidipine, an L-type and N-type Calcium Channel Blocker, on Rat Kidney Glomerular Arterioles. *Int Heart J.* 49(6): 723-732. Doi: 10.1536/ihj.49.723.

Kosaki K, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Tanahashi K, Kumagai H, Sawano Y,

Akazawa N, Ra SG, Kimura K, Shibagaki Y, Maeda S. (2017) Relationship between exercise capacity and urinary liver-type fatty acid-binding protein in middle-aged and older individuals. *Clin Exp Nephrol.* 21:810–817. Doi: 10.1007/s10157-017-1385-x

Kosaki K, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Tanahashi K, Sawano Y, Akazawa N, Ra SG, Kimura K, Shibagaki Y, Maeda S. (2018) Effect of habitual exercise on urinary liver-type fatty acid-binding protein levels in middle-aged and older adults. *Scand J Med Sci Sports.* 28(1):152-160. Doi: 10.1111/sms.12867.

Kosmadakis GC, Bevington A, Smith AC, Clapp EL, Viana JL, Bishop NC, Feehally J. (2010) Physical Exercise in Patients with Severe Kidney Disease. *Nephron Clin Pract.* 115(1):c7-c16. Doi: 10.1159/000286344.

Kusaba T, Lalli M, Kramann R, Kobayashi A, Humphreys BD. (2014) Differentiated kidney epithelial cells repair injured proximal tubule. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111(4):

1527-32. Doi: 10.1073/pnas.1310653110.

Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. (2007) Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 18(4): 1246-1261. Doi: 10.1681/ASN.2006091006.

Lahdenkari AT, Lounatmaa K, Patrakka J, Holmberg C, Wartiovaara J, Kestilä M, Koskimies O, Jalanko H. (2004) Podocytes are firmly attached to glomerular basement membrane in kidneys with heavy proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 15(10): 2611-2618. Doi: 10.1097/01.ASN.0000139478.03463.D9.

Lamb EJ, Brettell EA, Cockwell P, Dalton N, Deeks JJ, Harris K, Higgins T, Kalra PA, Khunti K, Loud F, Ottridge RS, Sharpe CC, Sitch AJ, Stevens PE, Sutton AJ, Taal MW; eGFR-C study group. (2014) The eGFR-C study: accuracy of glomerular filtration rate (GFR) estimation using creatinine and cystatin C and albuminuria for monitoring

disease progression in patients with stage 3 chronic kidney disease-prospective longitudinal study in a multiethnic population. *BMC Nephrology*. 15(13): 1-11. Doi: 10.1186/1471-2369-15-13.

Lesley A. I., Christopher H. S., Hocine T., John H. E., Harold I. F., Tom G., John W. K., Jane M., Frederick V. L., Yaping L. Z., Josef C., and Andrew S. L. (2012) Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *N Engl J Med*. 367(1): 20-29. Doi: 10.1056/NEJMoa1114248.

Lesley AS, Josef C., Christopher H. S., Harold I. F., Marc F., John K., Jerome R., Frederic V. L., Robert D. B. III, BA, Y. (Lucy) Z., Tom G., and Andrew S L. (2008) Estimating GFR using Serum Cystatin C Alone and in Combination with Serum Creatinine: A Pooled Analysis of 3418 Individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 51(3): 395-406. Doi: 10.1053/j.ajkd.2007.11.018

Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, Nahas ME, Jaber BL, Jadoul M, Levin A, Powe NR, Rossert J, Wheeler DC, Lameire N, Eknoyan G. (2007) Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 72(3): 247-59. Doi: 10.1038/sj.ki.5002343.

Levey AS, Levin A, Kellum JA. (2013) Definition and classification of kidney diseases. *Am J Kidney Dis.* 61(5): 686-688. Doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.003.

Levey AS and Inker LA. (2016) GFR as the “Gold standard”: Estimated, Measured, and True. *Am J Kidney Dis.* 67(1): 9-12. Doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.014.

Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, Inker LA, Levin A, Mehrotra R, Palevsky PM, Perazella MA, Tong A, Allison SJ, Bockenhauer B, Briggs JP, Bromberg JS, Davenport A, Feldman HI, Fouque D,

Gansevoort RT, Gill JS, Greene EL, Hemmelgarn BR, Kretzler M, Lambie M, Lane PH, Laycock J, Leventhal SE, Mittelman M, Morrissey P, Ostermann M, Lesley R, Ronco P, Schaefer, Russell JC, Vinck C, Walsh SB, Weiner DE, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayr WC. (2020) Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 97(6): 1117-1129. Doi: 10.1016/j.kint.2020.02.010.

Lu H, Kanazawa M, Ishida A, Tufescu A, Sasaki Y, Ito O, Kurosawa H, Sato T, Ootaka T, Kohzuki M (2009) Combination of chronic exercise and antihypertensive therapy enhances renoprotective effects in rats with renal ablation. *Am J Hypertens.* 22(10): 1101-6. Doi: 10.1038/ajh.2009.148.

Madhav C. M., Peter Y. C., and Cijiang J. H. (2012) The Glomerular Filtration Barrier: Components and Crosstalk. *Int J Nephrol.* 2012:749010. Doi: 10.1155/2012/749010.

Maeda S, Miyauchi T, Iemitsu M, Tanabe T, Irukayama-Tomobe Y, Goto K, Yamaguchi I, Matsuda M. (2002) Involvement of Endogenous Endothelin-1 in Exercise-Induced Redistribution of Tissue Blood Flow: An Endothelin Receptor Antagonist Reduces the Redistribution. *Circulation*. 106(17): 2188-93. Doi: 10.1161/01.cir.0000038362.16740.a2.

Maeda S, Miyauchi T, Iemitsu M, Tanabe T, Goto K, Yamaguchi I, Matsuda M. (2004) Endothelin receptor antagonist reverses decreased NO system in the kidney in vivo during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 286(4): E609-14. Doi: 10.1152/ajpendo.00373.2003.

Marcus NJ, Pügge C, Mediratta J, Schiller AM, Del Rio R, Zucker IH, Schultz HD. (2015) Exercise training attenuates chemoreflex-mediated reductions of renal blood flow in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 309(2): H259-66. Doi: 10.1152/ajpheart.00268.2015.

Marraccini P, Fedele S, Marzilli M, Orsini E, Dukic G, Serasini L, L'Abbate A. (1996)

Adenosine-induced renal vasoconstriction in man. *Cardiovasc Res.* 32(5): 949-53.

Martin JE and Sheaff MT. (2007) Renal ageing. *J Pathol.* 211(2): 198-205. Doi:

10.1002/path.2111.

Mason RE, Likar I, Biern RO, Ross RS. (1967) Multiple-Lead Exercise

Electrocardiography: Experience in 107 Normal Subjects and 67 patients with Angina

Pectoris, and Comparison with Coronary Cinearteriography in 84 Patients. *Circulation.*

36(4): 517-525. Doi: 10.1161/01.cir.36.4.517.

Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y,

Yokoyama H, Hishida A, Collaborators developing the Japanese equation for estimated

GFR. (2009) Revised Equations for Estimated GFR from Serum Creatinine in Japan. *Am*

*J Kidney Dis.* 53(6): 982-992. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.12.034.

Michishita R, Matsuda T, Kawakami S, Kiyonaga A, Tanaka H, Morito N, and Higaki

Y. (2016a) The accumulation of healthy lifestyle behaviors prevents the incidence of chronic kidney disease (CKD) in middle-aged and older males. *Environ Health Prev Med.*

21(3): 129-137. Doi: 10.1007/s12199-016-0506-6.

Michishita R, Matsuda T, Kawakami S, Kiyonaga A, Tanaka H, Morito N and Higaki

Y (2016b) The association Between Unhealthy Lifestyle Behaviors and the Prevalence of Chronic Kidney Disease (CKD) in Middle-Aged and Older Men. *J Epidemiol* 26(7) : 378-

385. Doi: 10.2188/jea.JE20150202

Michishita R, Matsuda T, Kawakami S, Tanaka S, Kiyonaga A, Tanaka H, Morito N,

Higaki Y. (2017) Hypertension and hyperglycemia and the combination thereof enhances the incidence of chronic kidney disease (CKD) in middle-aged and older males. *Clin Exp*

*Hypertens.* 39(7): 645-654. Doi: 10.1080/10641963.2017.1306541.

Miyauchi T, Maeda S, Iemitsu M, Kobayashi T, Kumagai Y, Yamaguchi I, Matsuda M.

(2003) Exercise causes a tissue-specific change of NO production in the kidney and lung.

*J Appl Physiol.* 94(1): 60-8. Doi: 10.1152/jappphysiol.00269.2002.

Moinuddin I and Leehey DJ. (2008) A Comparison of aerobic exercise and resistance training in patients with and without chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.*

15(1): 83-96. Doi: 10.1053/j.ackd.2007.10.004.

Momen A, Handly B, Kunselman A, Leuenberger UA, Sinoway LI. (2006) Influence of gender and active muscle mass on renal vascular responses during static exercise. *Am*

*J Physiol Heart Circ Physiol.* 291(1): H121-H126. Doi: 10.1152/ajpheart.00931.2005.

Momen A, Cui J, McQuillan P, Sinoway LI. (2008) Local Prostaglandin Blockade

Attenuates Muscle mechanoreflex Mediated Renal Vasoconstriction during Muscle Stretch in Humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 294(5): H2184-H2190. Doi: 10.1152/ajpheart.00948.2007.

Mount P, Davies M, Choy SW, Cook N, Power D. (2015) Obesity-Related Chronic Kidney Disease-The Role of Lipid Metabolism. *Metabolites.* 5(4): 720-732. Doi: 10.3390/metabo5040720.

Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. (2005) Traditional and Nontraditional Risk Factors Predict Coronary Heart Disease in Chronic Kidney Disease: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Soc Nephrol.* 16(2): 529-538. Doi: 10.1681/ASN.2004080656.

Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, Hultcrantz R, Hannes H, Yoon SK, Charatcharoenwitthaya P, George J, Barrera F,

Hafliöadóttir S, Björnsson ES, Armstrong MJ, Hopkins LJ, Gao X, Francque S, Verrijken A, Yilmaz Y, Lindor KD, Charlton M, Haring R, Lerch MM, Rettig R, Völzke H, Ryu S, Li G, Wong LL, Machado M, Cortez-Pinto H, Yasui K, Cassader M. (2014) Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Med.* 11(7): e1001680. Doi: 10.1371/journal.pmed.1001680.

Nangaku M. (2006) Chronic Hypoxia and Tubulointerstitial Injury: A Final Common Pathway to End-Stage Renal Failure. *J Am Soc Nephrol.* 17(1): 17-25. Doi: 10.1681/ASN.2005070757.

Nangaku M, Inagi R, Mimura I, Tanaka T. (2015) Epigenetic Changes Induced by Hypoxia-Inducible Factor: a Long Way Still To Go as a Target for Therapy? *J Am Soc Nephrol.* 26(7): 1478-1480. Doi: 10.1681/ASN.2014121161.

Nelson A, Otto J, Whittle J, Stephens RC, Martin DS, Prowle JR, Ackland GL. (2016)

Subclinical cardiopulmonary dysfunction in stage 3 chronic kidney disease. *Open Heart*.

3(1): e000370. Doi: 10.1136/openhrt-2015-000370.

Niccoli T and Partridge L. (2012) Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol*. 22(17):

R741-R752. Doi: 10.1016/j.cub.2012.07.024.

O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P, Johansen KL. (2003) Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis*. 41(2): 447-54. Doi: 10.1053/ajkd.2003.50055.

Okamura K, Okuda T, Takamiya Y, Shirai K, Urata H. (2019) High Fib4 index in patients with suspected NASH is associated with elevation of chymase-dependent angiotensin II-forming activity in circulating mononuclear leucocytes. *Heart Vessels*. 34(9): 1559-1569. Doi: 10.1007/s00380-019-01391-4.

Panizo N, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, Moreno JA. (2015) Molecular mechanisms and novel therapeutic approaches to rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Kidney Blood Press Res.* 40(5): 520-532. Doi: 10.1159/000368528.

Padilla J, Krasnoff J, Da Silva M, Hsu CY, Frassetto L, Johansen KL, Painter P. (2008) Physical functioning in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 21(4): 550-559.

Painter P., Messer Rehak D., Hanson P., Zimmerman S.W., and Glass N. R. (1986) Exercise Capacity in Hemodialysis, CAPD, and Renal Transplant Patients. *Nephron.* 42(1): 47-51. Doi: 10.1159/000183632.

Painter P. (2005) Physical functioning in end-stage renal disease patients: Update 2005. *Hemodial Int.* 9(3): 218-35. Doi: 10.1111/j.1492-7535.2005.01136.x.

Paliczka VJ, Nichols AK, Boreham CA. (1987) A Multi-Stage shuttle run as a predictor of running performance and maximal oxygen uptake in adults. *Br J Sports Med.* 21(4): 163-5. Doi: 10.1136/bjism.21.4.163.

Pallarés JG, Morán-Navarro R, Ortega JF, Fernández-Elías VE, Mora-Rodriguez R. (2016) Validity and Reliability of Ventilatory and Blood Lactate Thresholds in Well-Trained Cyclists. *PLoS One.* 11(9): e0163389. Doi: 10.1371/journal.pone.0163389.

Pechter Ü, Raag M and Ots-Rosenberg M. (2014) Regular aquatic exercise for chronic kidney disease patients: a 10-year follow-up study. *Int J Rehabil Res.* 37(3): 251-5. Doi: 10.1097/MRR.0000000000000063.

Perkins RM, Chang AR, Wood KE, Coresh J, Matsushita K, Grams M. (2016) Incident chronic kidney disease: trends in management and outcomes. *Clin Kidney J.* 9(3): 432-7. Doi: 10.1093/ckj/sfw044.

Perko MJ. (2001) Duplex ultrasound for assessment of superior mesenteric artery blood flow. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 21(2): 106-117. Doi: 10.1053/ejvs.2001.1313.

Perkovic V, Agarwal R, Fioretto P, Hemmelgarn BR, Levin A, Thomas MC, Wanner C, Kasiske BL, Wheeler DC, Groop PH; Conference Participants. (2016) Management of patients with diabetes and CKD: conclusion from a “Kidney disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 90(6): 1175-1183. Doi: 10.1016/j.kint.2016.09.010.

Piwkowska A, Rogacka D, Audzeyenka I, Angielski S, Jankowski M. (2014) High glucose increases glomerular filtration barrier permeability by activating protein kinase G type I  $\alpha$  subunits in a Nox4-dependent manner. *Exp Cell Res.* 320(1): 144-52. Doi: 10.1016/j.yexcr.2013.09.005.

Poortmans JR. (1984) Exercise and renal function. *Sports Med.* 1(2): 125-53. Doi: 10.2165/00007256-198401020-00003.

Poortmans JR and Vanderstraeten J. (1994) Kidney Function During Exercise in Healthy and Diseased Humans. *Sports Med.* 18(6): 419-37. Doi: 10.2165/00007256-199418060-00006.

Poortmans JR, Gulbis B, De Bruyn E, Baudry S, Carpentier A. (2013) Limitations of serum values to estimate glomerular filtration rate during exercise. *Br J Sports Med.* 47(18): 1166-70. Doi: 10.1136/bjsports-2012-090976.

Pügge C, Mediratta J, Marcus NJ, Schultz HD, Schiller AM, Zucker IH. (2016) Exercise training normalizes renal blood flow responses to acute hypoxia in experimental heart failure: role of the  $\alpha_1$ -adrenergic receptor. *J Appl Physiol.* 120(3): 334-343. Doi:10.1152/jappphysiol.00320.2015.

Ramphul R, Fernandez M, Firoozi S, Kaski JC, Sharma R, Banerjee D. (2018) Assessing cardiovascular risk in chronic kidney disease patients prior to kidney transplantation: clinical usefulness of a standardized cardiovascular assessment protocol. *BMC Nephrol.* 19(1).2. Doi: 10.1186/s12882-017-0795-z.

Riebe D, Ehrman JK, Liguori G, Magal M. (2016) *ACSM'S Guidelines for Exercise Testing and Prescription. TENTH EDITION*, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, USA. Chapter 6. General Principle of Exercise Prescription. pp. 143-144., Chapter 11. Exercise prescription for clinical populations. Kidney disease. pp.334-338.

Risdon RA, Sloper JC, De Wardener HE. (1968) Relationship between renal function and histological changes found in renal-biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet.* 2(7564): 363-6. Doi: 10.1016/s0140-6736(68)90589-8.

Robinson-Cohen C, Littman AJ, Duncan GE, Weiss NS, Sachs MC, Ruzinski J, Kundzins J, Rock D, de Boer IH, Ikizler TA, Himmelfarb J, Kestenbaum BR. (2014) Physical Activity and Change in Estimated GFR among Persons with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 25(2): 399-406. Doi: 10.1681/ASN.2013040392.

Roi GS, Mosconi G, Totti V, Angelini ML, Brugin E, Sarto P, Merlo L, Sgarzi S, Stancari M, Todeschini P, La Manna G, Ermolao A, Tripi F, Andreoli L, Sella G, Anedda A, Stefani L, Galanti G, Di Michele R, Merni F, Trerotola M, Storani D, Nanni Costa A. (2018) Renal function and physical fitness after 12-mo supervised training in kidney transplant recipients. *World J Transplant.* 8(1): 13-22. Doi: 10.5500/wjt.v8.i1.13.

Saeed F, Naga Pavan Kumar Devaki P, Mahendrakar L, Holley JL. (2012) Exercise-induced proteinuria? *J Fam Pract.* 61(1): 23-6.

Sanders LR. (1995) Exercise-induced acute renal failure associated with ibuprofen,

hydrochlorothiazide and triamterene. *J Am Soc Nephrol.* 5(12): 2020-3. Doi:  
10.1681/ASN.V5122020.

Schlöndorff D and Banas B. (2009) The mesangial Cell Revisited: No cell is an island.  
*J Am Soc Nephrol.* 20(6): 1179-1187. Doi: 10.1681/ASN.2008050549.

Schneider DA, McLellan TM, Gass GC. (2000) Plasma catecholamine and blood  
lactate responses to incremental arm and leg exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32(3): 608-  
613. Doi: 10.1097/00005768-200003000-00009.

Sekulic M, Pichler Sekulic S. (2013) A compendium of urinary biomarkers indicative  
of glomerular podocytopathy. *Patholog Res Int.* 2013;2013:782395. Doi:  
10.1155/2013/782395.

Shardlow Adam, McIntyre J. Natasha, Fluck J. Richard, McIntyre W. Christopher,

and Taal W. Maarten. (2016). Chronic Kidney Disease in Primary Care: Outcomes after Five Years in a Prospective Cohort Study. *PLoS Med.* 13(9): e1002128. Doi: 10.1371/journal.pmed.1002128.

Shipley RE and Study RS. (1951) Changes in renal blood flow, extraction of Inulin, Glomerular Filtration Rate, Tissue Pressure and Urine Flow with acute alterations of renal artery blood pressure. *Am J Physiol.* 167(3): 676-88. Doi: 10.1152/ajplegacy.1951.167.3.676.

Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothenbacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS, Gansevoort RT; CKD Prognosis Consortium. (2013) Cystatin C versus Creatinine in Determining Risk Based on Kidney Function. *N Engl J Med.* 369(10): 932-943. Doi: 10.1056/NEJMoa1214234.

Sietsema KE, Amato A, Adler SG, Brass EP. (2004) Exercise capacity as a predictor

of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 65(2):719-24. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00411.x.

Sirota C.J. McFann K, Targher G, Chonchol M, and Jalal I D. (2012) Association between Non-Alcoholic Liver Disease and Chronic Kidney Disease: An Ultrasound Anylysis from NHANES 1988-1944. *Am J Nephrol.* 36(5): 4666-471. Doi: 10.1159/00034885.

Spoto B, Pisano A and Zoccali C. (2016). Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol.* 311(6): F1087-F1108. Doi: 10.1152/ajprenal.00340.2016.

Sterling RK, Lissen E, Glumeck N, Sola R, Correa MG, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, and Nelson M. (2006) Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV

coinfection. *Hepatology*. 43(6): 1317-1325. Doi: 10.1002/hep.21178.

Steubl D, Block M, Herbst V, Nockher WA, Schlumberger W, Satanovskij R, Angermann S, Hasenau AL, Stecher L, Heemann U, Renders L, Scherberich J. (2016) Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identified Early Stage in Chronic Kidney Disease Patients. *Medicine (Baltimore)*. 95(10): e3011. Doi: 10.1097/MD.0000000000003011.

Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Yoshikawa T, Okanoue T, Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). (2012) Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol*. 12:2; Doi: 10.1186/1471-230X-12-2.

Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. (2014) Limitations of liver biopsy and non-invasive

diagnostic tests for the diagnostic of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 20(2), 475-85; Doi: 10.3748/wjg.v20.i2.475.

Suzuki M. (2015) Physical exercise and renal function. *J Phys Fitness Sports Med* 4(1): 17-29. Doi:10.7600/jpfsm.4.17

Takahashi Ashley, Hu L Susie, Bostom Andrew. (2018) Physical Activity in Kidney Transplant Recipients: A Review. *Am J Kidney Dis.* 72(3): 433-443. Doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.005

Tanaka H, Matsuda T, Tobina T, Yamada Y, Yamagishi T, Sakai H, Obara S, Higaki Y, Kiyonaga A, Brubaker PH. (2013) Product of Heart Rate and First Heart Sound Amplitude as an Index of Myocardial Metabolic Stress During Graded Exercise. *Circ J.* 77(11): 2736-41. Doi: 10.1253/circj.cj-12-1610.

Tanaka K, Watanabe T, Takeuchi A, Ohashi Y, Nitta K, Akizawa T, Matsuo S, Imai E, Makino H, Hishida A; for the CKD-JAC Investigators. (2017) Cardiovascular events and death in Japanese patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 91(1): 227-234. Doi: 10.1016/j.kint.2016.09.015.

Tanaka T, Kato H, Kojima I, Ohse T, Son D, Tawakami T, Yatagawa T, Inagi R, Fujita T, Nangaku M. (2006) Hypoxia and Expression of Hypoxia-Inducible Factor in the Aging Kidney. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 61(8): 795-805. Doi: 10.1093/gerona/61.8.795.

Targher G, Chonchol M, Zoppini G, Abaterusso C, Bonora E. (2011) Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Is there a link? *J Hepatol.* 54: 1020-1029. Doi: 10.1016/j.jhep.2010.11.007.

Targher G and Byrne CD. (2013) Clinical Review: Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin*

*Endocrinol Metab.* 98(2): 483-495. Doi: 10.1210/jc.2012-3093.

Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. (2014) CKD and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Kidney Dis.* 64(4): 638-652. Doi: 10.1053/j.ajld.2014.05.019.

Tentori Francesca, Elder J Stacey, Thumma Jyothi, Pisoni L Ronald, Bommer Juergen, Fissell B Rachel, Fukuhara Shunichi, Jadoul Michel, Keen L Marcia, Saran Rajiv, Ramirez P.B. Sylvia, and Robinson M. Bruce (2010) Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 25(9): 3050-62. Doi: 10.1093/ndt/gfq138.

Thompson M, Ray U, Yu R, Hudspeth A, Smillie M, Jordan N, Bartle J. (2016) Kidney function as a determinant of HDL and Triglyceride concentrations in the Australian population. *J Clin Med.* 5(3): 35. Doi: 10.3390/jcm5030035.

Tilg H and Moschen AR. (2010) Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 52(5): 1836-46. Doi: 10.1002/hep.24001

Tilg H, Adolph TE, Moschen AR. (2021) Multiple parallel hits hypothesis in nonalcoholic fatty liver disease: revisited after a decade. *Hepatology*. 73(2): 833-842. Doi: 10.1002/hep.31518.

Toyama K, Sugiyama S, Oka H, Sumida H and Ogawa H (2010) Exercise therapy correlates with improving renal function through modifying lipid metabolism in patients with cardiovascular disease and chronic kidney disease. *J Cardiol*. 56(2): 142-6. Doi: 10.1016/j.jjcc.2010.06.007.

Tufescu A, Kanazawa M, Ishida A, Lu H, Sasaki Y, Ootaka T, Sato T, Kohzuki M.

(2008) Combination of exercise and losartan enhances renoprotective and peripheral effects in spontaneously type 2 diabetes mellitus rats with nephropathy. *J Hypertens.* 26(2): 312-21. Doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f2450b.

Tiwari S, Singh RS, Li L, Tsukerman S, Godbole M, Pandey G, Ecelbarger CM. (2013) Deletion of the insulin receptor in the proximal tubule promotes hyperglycemia. *J Am Soc Nephrol.* 24(8):1209-14. Doi: 10.1681/ASN.2012060628.

Uedono H, Tsuda A, Ishimura E, Nakatani S, Kurajoh M, Mori K, Uchida J, Emoto M, Nakatani T, Inaba M. (2017) U-shaped relationship between serum uric acid levels and intrarenal hemodynamic parameters in healthy subjects. *Am J Physiol Renal Physiol.* 312(6): F992-F997. Doi: 10.1152/ajprenal.00645.2016.

Uehara Y and Saku K. (2014) High-density lipoprotein and atherosclerosis: Roles of lipid transporters. *World J Cardiol.* 6(10): 1049-1059. Doi: 10.4330/wjc.v6.i10.1049.

Xu HW, Hsu YC, Chang CH, Wei KL, Lin CL. (2016) High FIB-4 index as an independent risk factor of prevalent chronic kidney disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int.* 10: 340-346. Doi: 10.1007/s12072-015-9690-5.

Yilmaz KC, Akgün AN, Ciftci O, Muderrisoglu H, Sezer S, Moray G, Haberal M. (2017) Preoperative Cardiac Risk Assessment in Renal Transplant Recipients: A single-Center Experience. *Exp Clin Transplant.* 17(4): 478-482. Doi: 10.6002/ect.2017.0145.

Van Craenenbroeck AH, Van Ackeren K, Hoymans VY, Roeykens J, Verpooten GA, Vrints CJ, Couttenye MM, Van Craenenbroeck EM. (2014) Acute Exercise-Induced Response of Monocyte Subtypes in Chronic Heart and Renal Failure. *Mediators Inflamm.* 2014:216534. Doi: 10.1155/2014/216534.

Zhang B, Sakai T, Miura S, Kiyonaga A, Tanaka H, Shindo M, Saku K. (2002)

Association of angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism with the depressor response to mild exercise therapy in patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Genet.* 62(4): 328-33. Doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.620414.x.

浅沼克彦 (2015) 慢性腎臓病におけるポドサイト障害の役割. *The Japan Society for Clinical Immunology.* 38(1): 26-36.

浅沼克彦・山本香苗 (2016) 糸球体ポドサイトの機能と疾患 慢性腎臓病の進展におけるポドサイト障害の関与. *実験医学.* 34(8): 1236-1244.

坊内良太郎・馬場園哲也・村田秀一・岩本安彦 (2008) 高濃度下培養ラットメサンギウム細胞における plasminogen activator inhibitor-1 発現に及ぼすアンジオテンシンIVの影響. *東京女子医科大学雑誌.* 78(5): 218-224.

海老原功・小出輝 (1989) 腎糸球体基底膜の構造と機能. *膜(MEMBRANE).* 14(1): 2-10

福井道明 (2013) 糖尿病腎症に対する集学的治療. *京都府立医科大学雑誌*. 122(2): 83-91.

藤井俊秀・高岡昌典徳・松村靖夫 (2009) 虚血性急性腎不全の発症における腎交感神経系の役割に関する研究. *Bulletin of Osaka University of Pharmaceutical Sciences*. 3: 111-118.

藤井宣晴・鍋倉賢治・権五晟・山崎文夫・本間幸子・池上晴夫 (1992) 運動強度の増大に対する心拍数および血漿カテコールアミンの応答. *体力科学*. 41: 313-321.

藤原芳廣・上田尚彦・折田義正 (1985) 運動生蛋白尿. *小児科臨床*. 38(5): 31-36.

藤澤宏幸 (2015) 運動時の呼吸循環応答. *理学療法の歩み*. 26(1): 29-36.

古瀬昭夫・牛嶋正・寺嶋隆則・辛嶋真如・服部新三郎・松田一郎 (1991) 運動負荷の小

児慢性腎炎に及ぼす影響. *日本腎臓学会誌*. 33(11): 1081-1087.

桧垣靖樹 (2013) メタボリックシンドローム改善のための運動-ニコニコペース運動の  
すすめ-. *心身医学*. 53(3): 237-246.

樋口謙次・久保晃・下地大輔・津田泰志・宇都宮保典・安保雅博 (2013) 慢性腎臓病 3 症  
例における有酸素およびレジスタンス運動を複合させた 6 ヶ月間の監視下運動療法効果.  
*東京慈恵会医科大学雑誌*. 128: 171-178.

樋口誠 (2014) 慢性腎臓病(CKD). *信州医学雑誌*. 62(4): 227-237

本間康一郎 (2004) 高血糖が腎糸球体血行動態に与える影響の検討. *慶応医学*. 81(4):  
295-308

堀尾勝・折田義正 (2000) 腎機能検査-何をどのように用いるか-. *Medical Practice*.

17(11): 1843-1847

堀尾勝 (2006) 腎機能評価 Up to date. *総合臨床*. 55(4): 1203-1208

堀尾勝(2012) 特集: 腎障害における老化のかかわり 機能変化からみた腎臓の老化.

*日本腎臓学会誌*. 54(2): 63-67

飯野靖彦 (2001) 酸塩基平衡. *日本腎臓学会誌*.. 43(8): 621-630

池森敦子・菅谷健・木村健二郎(2012) 新規に保険収載された尿中バイオマーカー: 尿中

L型脂肪酸結合蛋白(L-FABP). *モダンメディア*. 58(4): 123-126

池嶋健一 (2016) NAFLD の複雑な病因と病態. *日本内科学会雑誌*. 105: 15-24

今井圓裕編 (2013) CKD 診療ガイド 2012 診断と治療社, 東京, pp.4-7

井上隆司・浅沼克彦・関卓人・長瀬美樹・長船健二 (2014) ポドサイトを標的とした基礎研究の新展開 Podocytology がひらく新しい慢性腎臓病戦略. *日本薬理学雑誌*. 143: 27-

33

猪熊正美. 田屋雅信. 高柳豊史. 川澄晃子. 中野春恵. 設楽達則. 風間寛子. 鳥越和哉. 熊丸めぐみ. 伴野潤一. 村上淳. 安達仁. 大島茂(2014) 心疾患患者の外来運動療法が腎機能とその関連因子に与える影響について, *日本心臓リハビリテーション学会誌*. 19(1) : 65-

69.

石川勲 (2010) 運動後急性腎不全(ALPE). *痛風と核酸代謝(Gout and Nucleic Acid Metabolism)*. 34(2): 145-157

泉武寛 (1982) 尿蛋白を指標とした運動負荷に関する研究. *岡山医学会雑誌*. 94(5-6): 463-470

金澤雅之・上月正博・楨昭弘・佐藤光博・田熊淑男 (2008) 保存期からの腎リハビリテーションとその生理学的意義. *日本透析医学会雑誌*. 41(1): 40-42

要伸也 (2015) 酸塩基平衡異常. *日本内科学会雑誌*. 104(5): 938-947.

金子能人・佐藤譲 (2007) ②Intensive insulin therapy 1. Insulin の作用機序に関する最近の知見. *静脈経腸栄養* 22(3): 297-303

木村健二郎 (2001) 腎糸球体疾患の進展とその治療戦略. *聖マリアンナ医科大学雑誌*. 29: 713-719

上月正博 (2006) 腎臓リハビリテーション-現況と将来展望-. *リハビリテーション医学*. 43(2): 105-109

上月正博 (2012) CKD における運動の効用-これまでのエビデンスと可能性-. *日本透析*

*医学会雑誌*. 45(11): 988-989

上月正博編 (2015) 腎臓リハビリテーション (第 1 版第 3 刷) 医歯薬出版株式会社:

東京. p9, p14-17, pp232-246

忽那俊樹・松永篤彦 (2013) 腎機能障害者に対する理学療法. *理学療法学*. 40(7): 486-

492

小原圭介・大隅良典 (2008) オートファジーの膜動態を巡る謎. *生化学*. 80(3): 215-223

小山省三 (1987) 腎交感神経の機能と病態生理. *信州医学雑誌*. 35(5): 551-570

真鍋一郎. (2017). 慢性炎症と加齢関連疾患. *日本老年医学会雑誌*. 54. 105-113.

増田和実・田辺解 (2003) 高齢者の運動と活性酵素. *体力科学*. 52Suppl: 73-82

松口秀世・細野彩良 (2010) L型 Ca チャネル阻害薬から L/N型 Ca チャネル阻害薬シロニジピンへの変更が高血圧患者の腎機能低下に及ぼす影響. *Prog.Med.* 30: 463-468

目黒健太郎・目黒美葉・安田智洋・高橋昇子・高橋政夫・高野治人・森田敏宏・佐田政隆・平田恭信・永井良三・中島敏明 (2010) 最大負荷運動と持続運動による血管内皮前駆細胞およびサイトカインに及ぼす急性効果の違い. *日本心臓リハビリテーション学会誌*. 15(1): 160-164

道下竜馬・鶴田敏幸・庄野菜穂子 (2010) 高血圧患者における糸球体濾過率と日常活動量、運動耐容能、冠危険因子との関係. *日本臨床スポーツ医学会誌*. 18(1): 52-58

三浦伸一郎 (2009) JSH2009 から学ぶ CKD 合併患者の降圧治療. *Therapeutic Research*. 30(4): 493-499

宮村美晴編集(2015) ニュー運動生理学Ⅱ第1版、Section9-1; 村上太郎, タンパク質と代謝; I タンパク質・アミノ酸による筋肉タンパク質の合成の調節, p17, Section9-1; 越中敬一, 糖代謝, pp35-44, Section14-4; 桧垣靖樹, グルコース取り込み, II インスリン作用によるグルコース取り込み, pp300-304, III 運動(筋収縮)によるグルコース取り込み, pp305-307, 真興交易医書出版部、東京

三好恵・井上裕紀子・児玉直・角俊一郎・丸山誠代・安藤知恵・東條秀明・山之内良雄・浦田秀則 (2009) 本体性高血圧患者において L/N 型カルシウムチャネル拮抗薬シルニジピンが腎機能と血管硬度に及ぼす影響. *Therapeutic Research*. 30(7): 1221-1227

松崎利行 (2009) 細胞膜水チャネル、アクアポリン 腎臓を中心にして. *日本医科大学医学会雑誌*. 5(2): 118-124

室原豊明 (2010) 血管内皮前駆細胞と病態診断. *心臓*. 42(12): 1569-1574

透析導入期における腎機能の評価法. (2013) 日本透析医学会雑誌. 46(12): 1121-1124

日本透析医学会 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2019年12月31日現在: 第2章 2019年慢性透析患者の動態」 <https://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>, 2021年9月

1日アクセス)

日本腎臓学会発作成診療ガイドライン <https://jsn.or.jp/medic/guideline/>, (2021年9月

7日アクセス)

日本腎臓リハビリテーションガイドライン

<https://jsrr.jimdofree.com/%E8%85%8E%E3%83%AA%E3%83%8F%E3%82%AC%E3%82%A4%E3%83%89%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%83%B3/>, (2021年9月21日アクセ

ス)

日本老年医学会編集(2008): 改訂第 3 版 老年医学テキスト、株式会社メジカルビュー社、東京, p10, pp13-14.

新田孝作、政金生人、花房規男、後藤俊介、阿部雅紀、中井滋、谷口正智、長谷川毅、和田篤志、濱野高行、星野純一、常喜信彦、三浦健一郎、山本景一、中元秀友.(2020) わが国の慢性透析療法の現況(2019年12月31日現在). *日本透析医学会雑誌*. 53(12): 579-632.

DOI <https://doi.org/10.4009/jsdt.53.579>

大崎雄介・森武建文・伊藤貞嘉 (2013) RAS と酸化ストレス. *Angiotensin Research*. 10(4): 50-55

落合友一・諸富嘉男・櫻井忠義 (1991) 年齢別にみた運動負荷後の尿蛋白量. *体力科学*. 40: 288-297

折田義正・藤原芳廣・吉川隆一・繁田幸男・高光義博・佐々木栄喜 (1981) 糸球体腎炎患者における Na 排泄動態に関する臨床研究. *日本医師会雑誌*. 85(3): 245-269

折田義正 (2001) 日本腎臓学会腎機能(GFR)・尿蛋白測定委員会報告書. *日本腎臓学会誌*. 43(1): 1-19

折田義正・下條文武・坂爪実・椎貝達夫・前田益孝・今井圓裕・藤井健・遠藤正之・神出穀一郎・羽田勝計・杉本俊郎・菱田明・高橋聡・細谷龍男・山本裕康・洞和彦・岡田洋一・保坂成俊・小口智雅・神〇裕・西尾康英・矢野新太郎・相川一男・安井聖 (2005) イヌリンクリアランスを用いた糸球体濾過量の評価-クレアチニンクリアランスとの比較-. *日本腎臓学会誌*. 47(7): 804-812

ライリ, F.ロバート,Jr. ペラゼラ, A マーク: 佐藤武夫・吉田一成訳 (2007) 30 日で学ぶ水電解質と腎臓病 (第 1 版第 1 刷) メディカルサイエンスインターナショナル, 東京 pp4-5, pp6-11.

齊藤満・酒井俊郎 (2001) 間欠的繰り返しハンドグリップ運動時の心循環応答と筋交感

神経活動. *体力科学*. 50: 417-424

境章、七尾清. (2016) 目で見える体のメカニズム 第2版. 医学書院、東京, p73, p96

坂井健雄 (2001) 初心者のための腎臓の構造. *日本腎臓学会誌*. 43(7): 572-579

三辺謙、坂口弘. (1968) 肝臓と腎臓の関係. *肝臓*. 2(4). 392-399

柴垣有吾(2008). 水代謝(ナトリウム濃度)異常の考え方. *日本腎臓学会誌*. 50(2): 76-83.

柴田茂 (2016) 腎臓による細胞外液調節の仕組みと高血圧. *実験医学*. 34(8): 1245-1251

市木研 (1992) III、IV期糖尿病性腎症の改善における腎血行動態に関する研究. *岡山医*

*学会雑誌*. 104: 601-608

清水章 (2013) 腎臓病理学に魅せられて-腎臓は微小血管から構成されている. *日本医科大学医学雑誌*. 9(4): 234

関常司・堀田晶子・鈴木正志・山田秀臣 (2011) 尿細管性アシドーシス. *日本腎臓学会誌*. 53(2): 173-176

孫大輔 (2014) CKD 診療ガイドライン 2013 は推奨グレードを意識して読む. *治療増刊号*. 96: 492-493

鈴木久雄(1995) 運動負荷時の腎血行動態, *日本腎臓学会誌*. 37(10) : 534-542.

鈴木政登(1984) 運動とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 *J.J.SPORTS SCI*. 3-6.

鈴木政登(1987) 運動負荷時の腎機能判定法—特に健常成人における腎濃縮能と運動強

度との関連—。東京慈恵会医科大学雑誌. 102: 89-105.

鈴木政登(1997) 腎疾患と運動 体力科学. 46: 139-146

高本憲男・熊谷信克・松本敬子 (2014) 保険加入者における慢性腎臓病の心血管疾患リスク。日本保険医学会誌. 112(2): 104-115

高見勝弘 (2015) 高血圧治療の腎保護効果における腎オートファジーの関与—悪性高血圧モデルラットを用いた検討—。近畿大学医学雑誌. 40(1,2): 11-21

武脇義 (2007) 循環調節—血管抵抗物語—。日本生理学雑誌. 69(10): 292-296

武田之彦・富野康日己 (2010) 抗血小板薬、レニン・アンジオテンシン系阻害薬。治療. 92(12): 2730-2735

玉垣圭一・森泰清 (2013) 慢性腎臓病(CKD): その現状と今後の方向性. *京都府立医科大学*

*学雑誌*. 122(2): 65-73

田中啓之・高橋大栄・吉田和香子・安芸昇太・青柳誠・土井路子・田村禎一 (2010) 慢

性腎臓病(CKD)を伴う脂質異常症患者に対するエゼチミブの有効性に関する検討. *薬理と治*

*療(Jpn Pharmacol Ther)*. 38(8): 749-753

谷口興一、伊藤春樹編集(2004) 心肺運動負荷テストと運動療法、南江堂、東京、第2部

心配運動負荷テスト、第I章心肺運動負荷テストの方法、B. 運動負荷テスト(動的負荷),

pp54-58

トートラ: 佐伯由香・細谷安彦・高橋研一・桑木共之編訳(2016) トートラ人体解剖生理

学原書 10 版, 丸善出版株式会社, 東京, p6, 10, pp32-36, pp358-359, pp497-498, p524,

pp536-546,

富田公夫(2015) 慢性腎不全患者におけるサルコペニアの病態と対策. 第5回腎臓リハビリ

テーション学会学術集会 教育講演 8.

上村大輔、村上正晃. (2019). 運動による炎症状態の変化. *実験医学*. 37(8). 1256-1260.

上村史朗 (1991) 維持透析患者の運動耐容能に関する研究: 腎性貧血の関与とエリスロ

ポエチン治療の影響. *奈良医学雑誌*. 42: 378-388

浦上正弘 (1990) 慢性腎不全患者の運動と腎機能に関する研究. *奈良医学雑誌*. 41:615-

626

山本哲史・山崎元 (1999) 運動処方 of 最近の考え方. *慶応義塾大学スポーツ医学研究セ*

*ンター紀要*. 33-39

柳田素子・南学正臣 (2016) 腎臓の線維化の病態生理. *実験医学*. 34(8): 1252-1255

柳堀朗子・角南祐子・鈴木公典・藤澤武彦 (2012) 健診受信者における「CKD 診療ガイド 2009」および「CKD 診療ガイド 2012」に基づく慢性腎臓病重症度評価. *調査研究ジャーナル*. 1(1): 21-30

吉澤辰一・中田瞳美・宮本博康・秋月摂子・平田龍三・大西明弘 (2013) CKD 診療ガイド 2012 よりシスタチン C による GFR 推算式の有用性と問題点. *機器・試薬*. 36(5): 687-692

脇野修、水口斉、伊藤裕. (2014). 腎とインスリン抵抗性. *日本腎臓学会誌*. 56(1): 28-41.