

国際医療福祉大学審査学位論文（博士）

大学院医療福祉学研究科博士課程

維持血液透析を受けている心不全患者を対象とした
至適運動負荷量の推定に関する評価指標
～ 簡便で安全な至適運動負荷量の推定法 ～

平成 29 年度

保健医療学専攻・理学療法学分野・応用理学療法学領域

学籍番号：15S3066 氏名：森田 義満

研究指導教員：金子秀雄 准教授

副研究指導教員：森田正治 教授

題目

維持血液透析を受けている心不全患者を対象とした

至適運動負荷量の推定に関する評価指標

～ 簡便で安全な至適運動負荷量の推定法 ～

著者名

森田 義満

要旨

目的は、心機能、血管機能、骨格筋機能の各指標と至適運動負荷量との関連を解析し、至適運動負荷量を推定する簡易式を確立することとした。対象は、外来で維持血液透析を受けている心不全患者 21 名とした。至適運動負荷量体重比は、嫌気性代謝閾値の 1 分前の負荷量を体重で除した値とした。測定項目は、心臓超音波検査、足関節上腕血圧比検査、筋量、握力、膝伸展筋力とした。足関節上腕血圧比、握力および膝伸展筋力は、至適運動負荷量体重比と有意な相関を示した。至適運動負荷量体重比に対する独立決定因子は、膝伸展筋力が抽出され、決定係数は 0.50 で中等度の推定精度が得られた。維持血液透析を受けている心不全患者に対する至適運動負荷量の回帰式は、膝伸展筋力によって推定できる可能性が示唆された。膝伸展筋力によって至適運動負荷量を推定することは、維持血液透析を受けている心不全患者に対して安全で簡便な運動処方が可能となり、QOL 向上および予後改善に寄与することが期待できる。

キーワード

維持血液透析, 心不全, 至適運動負荷量, 膝伸展筋力

Title:

The Evaluation Index to Estimate the Optimal Load for Exercise Therapy
in Patients with Heart Failure on Hemodialysis

~Simple and Safe Estimation Method of the Optimal Load for Exercise Therapy~

Author:

Yoshimitsu MORITA

Abstract:

The aim of this study was to analyze the relationship between cardiac function, vascular function, muscle strength index and the optimal load for exercise therapy, and to establish a simple equation to estimate the optimal load for exercise therapy. The subjects were 21 patients with heart failure on hemodialysis. The optimal load for exercise therapy was defined as the load one minute before anaerobic threshold. Also, the optimal load weight ratio was defined as the value obtained by dividing the optimal load for exercise therapy by the body weight. The measurement items were echocardiography, ankle brachial pressure index, muscle mass, grip strength and knee extension muscle strength. Ankle brachial pressure index, grip strength and knee extension muscle strength showed significant correlation with the optimal load weight ratio. Independent determinant of the optimal load weight ratio was knee extension muscle strength. The regression equation obtained moderate accuracy. The results suggest that the optimal load for exercise therapy could be estimated by knee extension muscle strength in patients with heart failure on hemodialysis. Estimating the optimal load for exercise therapy by knee extension muscle strength enables safe and simple exercise prescription in patients with heart failure on hemodialysis, which can contribute to improvement of QOL and life prognosis.

Keyword:

hemodialysis, heart failure, optimal load for exercise therapy,
knee extension muscle strength

目次

要旨

第1章 背景と目的	1
1.1 背景	1
1.1.1 心臓と腎臓の関連	2
1.1.2 ガイドラインによる運動負荷量の検討	3
1.1.3 Karvonen 法, Borg scale および心肺運動負荷試験 (CPX) とその問題点	4
1.1.4 至適運動負荷量の関連指標に関する先行研究	10
1.2 目的	12
1.3 倫理的配慮	12
第2章 方法	13
2.1 対象	13
2.2 測定項目と測定方法	13
2.2.1 測定プロトコール	13
2.2.2 血液検査	15
2.2.3 心肺運動負荷試験 (CPX)	15
2.2.4 心機能評価	16
2.2.5 血管機能評価	16
2.2.6 骨格筋機能評価	17
2.3 統計学的解析	17
第3章 結果	19
第4章 考察	24
4.1 至適運動負荷量体重比の推定および実測について	24
4.2 至適運動負荷量体重比と有意な相関があった膝伸展筋力, 握力およびABIについて	26
4.3 至適運動負荷量体重比と有意な相関がなかった筋量, Hb および左室拡張能について	29
第5章 結論	31
5.1 本研究の理学療法的意義	31
5.2 本研究の限界と課題	32
5.3 本研究の結論	33
謝辞	34
引用文献	35

第1章 背景と目的

1.1 背景

心疾患患者数について、わが国の正確な統計は実施されていないが、2010年の高齢者数3,000万人から推定して100万～200万人程度の患者数と予想されている。今後、65歳以上の高齢者数が増加するとともに、加齢による冠危険因子数も増加するため、心疾患患者数はさらに上昇することが懸念される¹⁾。一方、わが国の透析患者数は、毎年約5,000人ずつ増加し、2015年末現在324,986人に達し、今や国民の400人に1人の割合となっている。2015年の透析患者の死亡原因は1位が心不全(26.0%)で、心筋梗塞(4.3%)を併せた心疾患による死亡は30.3%であった²⁾。透析患者で心疾患による死因割合が多い理由として、虚血性心疾患のリスクが高い糖尿病が基礎疾患として多いこと、無尿、尿量減少などで常に体液量過剰の状態にあり心臓への負担が大きいこと、血圧管理不良による高血圧が持続しやすいこと、リン代謝障害による心筋運動障害や弁の石灰化からの心弁膜症の発症などがあげられる³⁾。また、透析導入直後の透析患者について、胸痛などの虚血性心疾患を疑わせる症状のない無症候患者に冠動脈造影を行った検討で、およそ半分の患者に75%以上の冠動脈狭窄所見が得られたとの報告⁴⁾がある。透析導入時には、心不全がない患者でも年間7%の割合で心不全を新規に発症し⁵⁾、心不全を合併した透析患者の5年生存率は12.5%と劣悪である⁶⁾。

このような維持血液透析を受けている心不全患者に対して運動療法を実施することは、運動中の心血管イベントの発生リスクが常に懸念される。運動中の不慮の心事故を避けるためには、適正な運動負荷量を設定することが必要であると考えられる。

1.1.1 心臓と腎臓の関連

心疾患患者は、慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease：以下、CKD）を60.0～77.9%と高率に合併していることが報告⁷⁾⁸⁾されており、運動療法の実施にあたっては、心臓および腎臓の関係とその病態の把握が重要と考える。心臓と腎臓は、病態生理学的に密接な関わりがあり、「心腎連関」という概念が提唱されている。

心機能の低下は、心ポンプ機能を低下させ腎血流量を低下させる（図 1-1）。腎血流量の低下は、腎前性に腎臓虚血となり腎機能が低下する。また心筋細胞より炎症性サイトカインが分泌され、腎臓からの造血ホルモンであるエリスロポエチン産生を阻害するとされる。一方、腎機能の低下は、エリスロポエチン産生を低下させ、赤血球の低下から貧血に至る。無尿または尿量減少から体液貯留により循環血液量が増加し、心負荷が増大する。心臓、腎臓いずれの機能が低下しても貧血に至る。貧血は、組織の虚血から末梢血管拡張が生じ、血圧を低下させる。血圧を保つために交感神経が賦活化され、心臓では心拍数および心拍量増加に作用し、腎臓では腎血管収縮へと作用し虚血に至る⁹⁾。

貧血に対する治療としてエリスロポエチンの投与が、運動耐容能の改善、症状の軽減に効果的である¹⁰⁾とされているが、高用量のエリスロポエチン投与による高ヘモグロビン群では、むしろ死亡および心血管イベントは有意に高値であったとの報告¹¹⁾がある。したがって、心臓と腎臓および貧血の関連は、未だ明確ではなく必ずしも単純ではない¹²⁾と考えられている。

透析患者の運動耐容能は同年代健常者の5～6割と低く¹³⁾¹⁴⁾、透析を受けている心不全患者の運動耐容能は、さらに低いことが報告¹⁵⁾されている。運動耐容能は生命予後と相関することから、適切な運動負荷量による運動耐容能向上は有益である。しかし、透析患者に対する運動療法の報告は少ない。特に維持血液透析を受けている心不全患者のような低い運動耐容能例は、運動許容範囲が狭く、かつ貧血の程度によって運動耐容能は変化する可能性があり、心血管イベントの発生リスクへの配慮など、適切な運動負荷量の設定は難しいと考えられる。

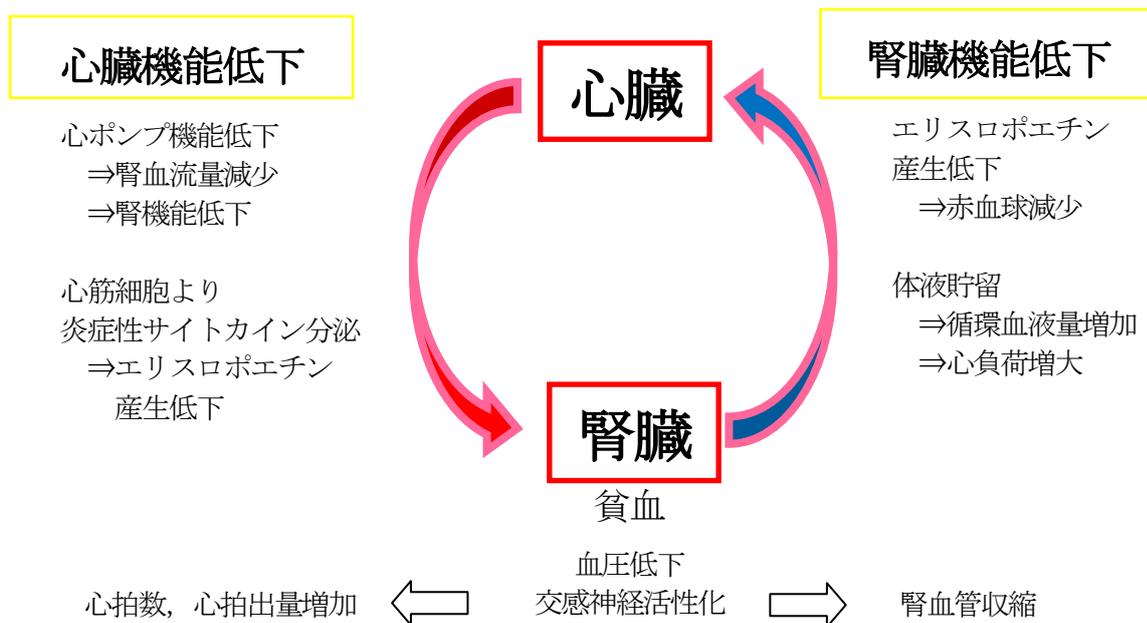


図 1-1 心臓と腎臓の関連

1.1.2 ガイドラインによる運動負荷量の検討

これまで CKD 患者に対する運動は、腎臓への血流量を低下させ腎機能を悪化させるとの見解から、運動負荷量および生活活動の制限という概念が強く、運動や身体活動について否定的に捉える傾向であった¹⁶⁾。その後、海外における運動療法の報告を参考に 2009 年に作成された CKD 診療ガイドライン¹⁷⁾では、CKD 以外の多くの疾患で安静は生命予後を改善せず、逆に悪化させる場合があること、運動療法が心疾患に関連する死亡率の減少および高血圧抑制の効果があることなどから、CKD 患者においても、身体活動度の低下は心疾患による死亡のリスクであり、運動が重要となりうると示された。しかし、CKD 患者に対する運動療法の報告は少なく、どの程度の運動が安全で有効であるかのエビデンスは乏しい。そのため、CKD 診療ガイドライン¹⁷⁾

では、CKD 患者一律に「運動疲労を起こさない程度の運動（5 METs 前後）が安定した CKD を悪化させるという根拠はなく、合併症などの身体状況が許す限り、定期的な施行が推奨される」に留まっている。透析患者は、CKD の終末期である末期腎不全に対する治療法として血液透析を受けている患者であるが、透析患者と運動に関する記載はない。また、透析患者を含む CKD 患者の運動負荷量などの運動療法に関するガイドラインは存在しない¹⁵⁾。現在のところ、CKD 患者、特に透析患者は、心疾患合併の頻度が高く、体液量過剰状態への注意が必要と考えられ、運動療法にあたっては、心疾患患者への運動処方に従うことが推奨されている¹⁸⁾¹⁹⁾。

心疾患患者に対するガイドライン²⁰⁾では、心肺運動負荷試験（Cardiopulmonary Exercise Testing：以下、CPX）の実施が推奨され、運動耐容能の一つの指標とされる嫌気性代謝閾値（Anaerobic Threshold：以下、AT）による運動負荷量（至適運動負荷量）の処方が望ましいとされている。AT に基づく運動処方は、有害事象の発生を有意に低下させ、最も安全で有効である²⁰⁾とされる。特に維持血液透析を受けている心不全患者のような低運動耐容能例は、CPX 実施により、安全性を確保した上での運動療法実施が望ましいと考える。

1.1.3 Karvonen 法, Borg scale および心肺運動負荷試験（CPX）とその問題点

ガイドラインでは、CPX を用いた AT による運動処方が望ましいとされているが、臨床的な簡便性から Karvonen 法を用いた心拍処方、Borg scale（図 1-2）を用いた自覚的疲労感（rating of perceived exertion：以下、RPE）による処方が使用されることも多い。ここでは、Karvonen 法、Borg scale および CPX とその問題点をまとめた。

Karvonen 法は、目標心拍数を「（予測最大心拍数－安静時心拍数）×k + 安静時心拍数」で計算して、処方心拍を決定する方法である。予測最大心拍数は、220－年齢から求める。k 値は、定数で 0.4～0.6 とすることが多い²¹⁾。しかし、心疾患患者や透析患者は、不整脈の抑制や高血

圧に対する降圧目的で β 受容体遮断薬が処方されている場合、運動負荷に対する心拍応答が低下しているため、過負荷になる可能性がある²¹⁾。特に運動耐容能が低い透析患者ほど安静時から交感神経が活性化しており、心拍応答が低いとの報告²²⁾がある。また予測最大心拍数は、年齢が増すについて最大心拍数を過小評価するため、運動処方の際に科学的な妥当性が低いとの指摘²²⁾がある。

7. 非常に楽である

8.

9. かなり楽である

10.

11. 楽である

12.

13. ややきつい

14.

15. きつい

16.

17. かなりきつい

18.

19. 非常にきつい

20.

図 1-2 Borg scale

Borg scale (図 1-2) を用いて RPE を聴取する方法は、Borg scale 11~13 を目安に運動負荷量を設定する方法である。Borg scale 11~13 の運動負荷量は、約 60%の対象者で AT に相当することが知られている²¹⁾。しかし、運動に対して否定的な対象者は、AT より低い運動負荷量で Borg scale 13 を示し、競争意識が強い対象者は、AT でも Borg scale 11 以下を指し示すなど、対象者によるばらつきが大きく客観性に欠ける²¹⁾。河野ら¹⁵⁾は、透析患者を対象とした CPX の測定で、AT 未満で Borg scale 13 に達した対象者が 29.6%、AT 以上で Borg scale 13 に達した対象者が 44.4%で、信頼性が低いばかりか過負荷となっている可能性を示唆した。以上のことから、Karvonen 法や Borg scale は、簡便ではあるが運動処方と AT に誤差が生じる可能性がある。特に、Borg scale では主観的に判断されるため、対象者によって運動負荷量が大きく異なり、適切な運動負荷量の設定が困難になる可能性が高い。

CPX は、トレッドミルや自転車エルゴメーターなどの運動負荷装置に、呼気ガス分析装置を併用して行う運動負荷試験である。CPX は、運動負荷に対する酸素摂取量 (以下、 VO_2)、二酸化炭素排出量 (以下、 VCO_2)、換気量の変化をリアルタイムに計測し、運動耐容能の指標とされる最高酸素摂取量 (以下、 $peakVO_2$)、AT などの呼吸、循環および代謝諸指標を測定するものである。小池ら²⁴⁾は、心疾患患者を対象として CPX の指標、特に AT は、客観性や再現性に優れた有用な心肺機能指標であると報告している。CPX の目的は、労作時息切れや動悸などの鑑別診断、心不全の重症度判定、治療効果判定、運動処方の作成などに必要な指標を得ることである²⁵⁾。特に AT を用いた運動処方の作成が CPX の特徴的なものである。CPX の運動負荷プロトコールは、大別すると一段階負荷、多段階漸増負荷、直線的漸増負荷 (以下、Ramp 負荷) の 3 種類がある。Ramp 負荷 (図 1-3) は、warming up に続いて、エルゴメーターの負荷量を 6 秒ごとに 1watts ずつ増加 (毎分 10watts の増加率) させ、評価終了後は、cool down を実施する負荷方法である。運動負荷量を直線的に増加させるため、心拍数や VO_2 が直線的に増加し AT を求める負荷法として有用である²⁵⁾。

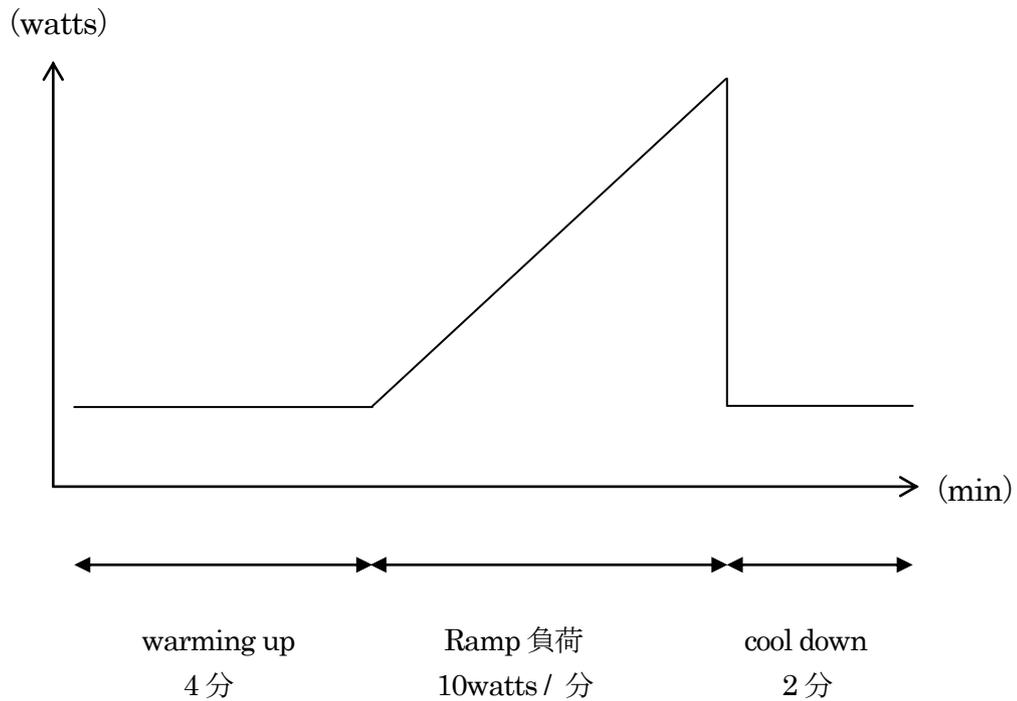


図 1-3 運動負荷プロトコール (Ramp 負荷)

AT は、Wasserman ら²⁶⁾が、好氣的な代謝に嫌氣的な代謝が加わり、それに関係したガス交換の変化が生じる直前の酸素摂取量と定義した。漸増負荷において、運動開始後しばらくは、 VCO_2 は VO_2 の増加に対してほぼ直線的 (Slope1, S1) に増加し、 VO_2 の増加に対する VCO_2 の増加の比率は AT 以下の運動負荷量では通常約 1.0 である (図 1-4) 。しかし、AT 以上の運動負荷では、本来の好氣的な代謝による VCO_2 産生に加え、新たに産生された乳酸を重炭酸系によって緩衝する結果、 VCO_2 産生がより増加 (Slope2, S2) する。この変曲点が AT とされる。V-slope 法 (図 1-4) は、S1 および S2 の回帰直線を求め、その交点を AT とする方法である²⁷⁾。AT 決定法は、 VO_2 に対して換気量が増加する点 (トレンド法) などあるが、ゴールドスタンダ

ードは V-slope 法である²⁸⁾。

AT を用いた運動処方には、AT 時の心拍数を目標心拍数として処方する方法と AT の 1 分前の運動負荷量（至適運動負荷量）を処方する方法がある。AT の 1 分前の運動負荷量を処方するのは、負荷量増加に対する生体反応に一定の遅れが存在するためである²⁹⁾。AT を用いた運動処方の利点は、① 乳酸の持続的上昇が無く長時間の運動が可能であること、② 代謝性アシドーシスが起りにくく換気亢進や息切れが生じにくいこと、③ 血中カテコラミンの上昇が少なく心臓への過負荷や不整脈を生じにくいこと、④ 交感神経活性が少なく凝固作用が亢進しないことなどがあげられる³⁰⁾。AT を用いた運動処方は、有害事象の発生が有意に抑えられたとの報告³¹⁾があり、低運動耐容能患者に対するリスク管理の面からも CPX を実施する意義は大きい。先に述べたようにガイドライン²⁰⁾でも CPX に基づく AT を用いた運動処方が、最も安全で有効であるとして推奨されている。

しかし、CPX は、標準化された装置が用いられ、呼気ガス指標などから正確な AT の評価が可能な反面、① 高額で大掛かりな装置が必要であること、② 解析に熟練のスタッフが必要であること、③ 医師の同席が推奨されていることから、すべての施設で実施できる評価手段ではない³²⁾。厚生労働省循環器病委託研究では、CPX を実施している施設は全体の 7.3%で、循環器専門医研修施設においてさえ 13.7%にとどまっており、未実施施設の運動処方について検証される必要があると報告³³⁾されている。また実施施設においても、CPX の実施には、医師の同席が推奨されるため、全例に実施することは困難である³⁴⁾。

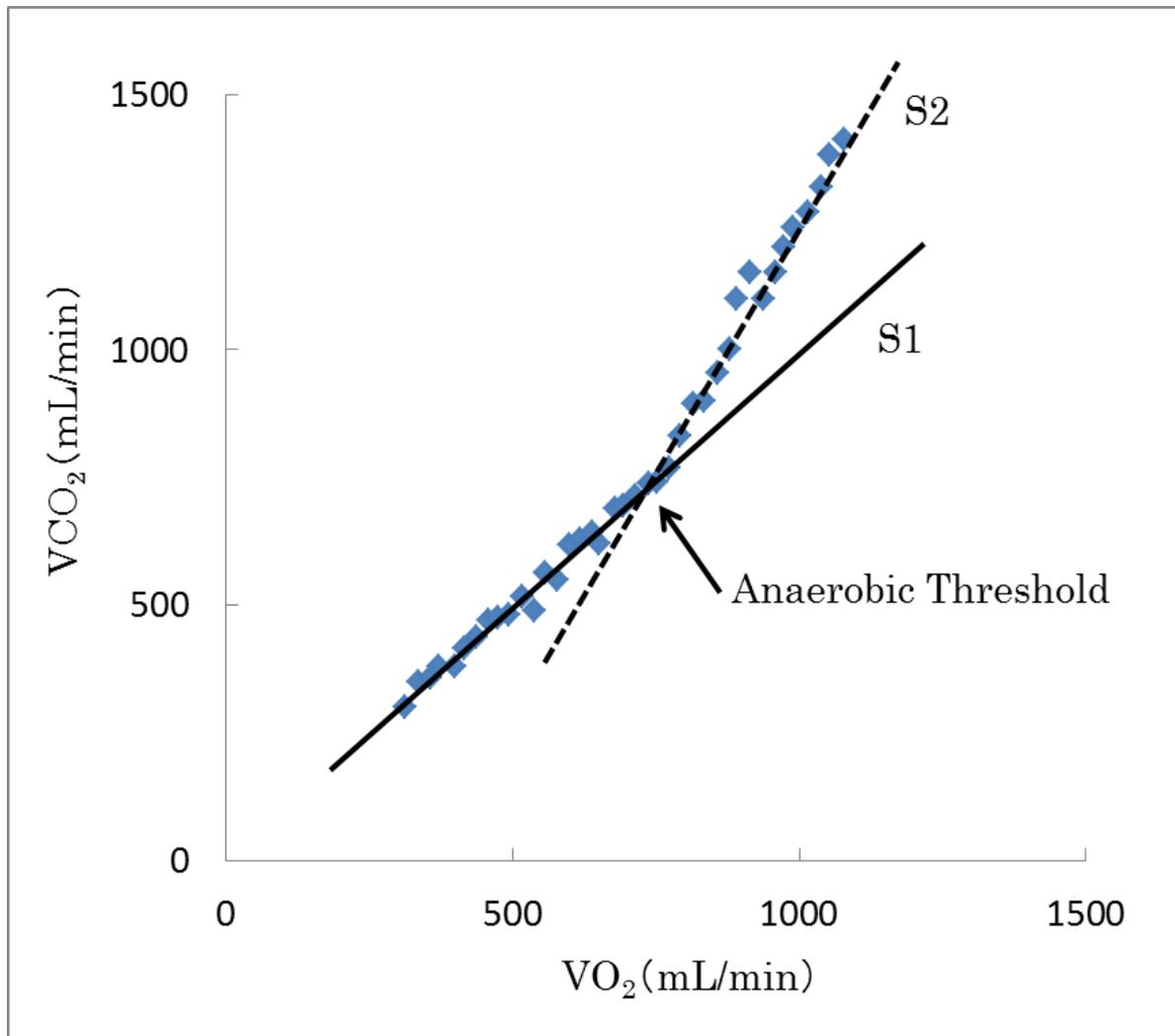


図 1-4 V-slope 法 二酸化炭素排出量 (VCO_2) と酸素摂取量 (VO_2) の変化

S1 および S2 の回帰直線を求め、その交点を AT とする。

1.1.4 至適運動負荷量の関連指標に関する先行研究

運動処方には、運動耐容能の指標とされる AT による至適運動負荷量の処方が推奨されているが、全施設および全例に CPX を実施することは困難である。CPX を用いずに、その他の評価指標を用いて至適運動負荷量を推定できないか、運動耐容能と関連するその他の評価指標が、至適運動耐容能とも関連すると考え、先行研究をまとめた。

運動耐容能は、心臓から血液を駆出する心機能、活動筋まで血液を運搬する血管機能、酸素と結合する血清ヘモグロビン (serum hemoglobin : 以下, Hb) などの酸素運搬能と、骨格筋の量と質、およびその有気的代謝能などの酸素利用能に依存する³⁵⁾とされる。

心機能のうち左室機能は、左室拡張能と左室収縮能に分けられ、 E/e' および E/A が左室拡張能、 EF が左室収縮能の指標とされている。左室拡張能の低下は、心拍数増加にともない顕著に短縮する拡張期における左室充満が制限される。左室充満の制限は、運動時の心拍出量需要増大に対応できず、骨格筋への酸素供給が障害され運動耐容能が低下することにつながるとして、心疾患患者の左室拡張能と運動耐容能との関連性が報告³⁶⁾されている。 EF は、臨床的には心不全の診断基準 ($EF \leq 40\%$) に用いられるが、運動耐容能との間に有意な関連性を示さないとする報告³⁷⁾が多い。

血管機能として、足関節上腕血圧比 (ankle brachial pressure index : 以下, ABI) は動脈硬化の指標とされる。動脈硬化の進行は、血管の閉塞や狭窄による体循環および冠循環への血流量の減少をもたらす。下肢骨格筋への酸素供給量やエネルギー供給量を減少させ、運動耐容能を低下させると報告³⁸⁾されている。

Hb は、酸素と結合し肺から全身へと酸素を運搬する役割を担っている。造血は、腎臓から赤血球産生を促進させるエリスロポエチンが分泌され、骨髄で行われる。腎機能が低下するとエリスロポエチン産生が低下し、造血能力が低下、結果貧血をきたす。村上ら³⁹⁾は、透析患者の運動耐容能低下の規定因子として、腎性貧血による酸素運搬能の低下を報告した。また、腎性貧血

の改善を目的としたエリスロポエチン投与により、透析患者の運動耐容能は改善を認めるとの報告⁴⁰⁾がある。

筋量は、加齢とともに低下し、歩行能力と高い相関が報告⁴¹⁾されている。筋量の増加は、筋ポンプ機能も改善し、心筋仕事量を増やすことなく心拍出量を増加させる有効な手段である²⁹⁾。Jondeauら⁴²⁾は、心不全が重症なほど運動耐容能が筋量に依存していることを報告した。

握力は、手関節および手指関節の動きに関与する筋の複合運動であるが、上肢の筋力のみならず、下肢を含めた全身の筋力の把握に有効であると報告⁴³⁾されている。また、膝伸展筋力⁴⁴⁾やADL (Activities of Daily Living : 以下, ADL) の自立度⁴⁵⁾と相関するとの報告がある。

膝伸展筋力は、下肢筋力の指標として利用される。下肢筋力の低下は、歩行能力を低下させ、ADL 障害を引き起こす。身体不活動は、心肺機能および運動機能の低下を招来し、さらに下肢筋力を低下させる。岩瀬ら⁴⁶⁾は、下肢筋力と歩行能力の関連を報告した。また、堀田ら⁴⁷⁾は、慢性心不全患者を対象として膝伸展筋力が運動耐容能と相関すると報告した。

先行研究では、酸素運搬能として左室拡張能、ABI および Hb、酸素利用能としての筋量および筋力が運動耐容能と関連すると報告されている。しかし、これらの各指標を同時期に測定し、運動耐容能との関連性を検討した報告はみられない。これらの各指標の評価結果から運動耐容能を推定することが可能ではないかと仮説を立てた。運動耐容能の指標には、 $peakVO_2$ や AT があるが、先に述べたように運動処方には AT が用いられる。AT 時の心拍数を推定する試みは投薬の影響を受けるため、至適運動負荷量を推定する試みが有用であると考えられる。至適運動負荷量が推定可能となることは、CPX を保有しない施設においても安全で簡便に至適運動負荷量を処方することが可能となり、QOL および生命予後改善の観点から有益である。

1.2 目的

維持血液透析を受けている心不全患者を対象として、心機能評価、血管機能評価および骨格筋機能評価の各指標と CPX に基づく至適運動負荷量との関連を解析し、その規定因子を明らかにすることとした。また、回帰式を作成し至適運動負荷量を推定可能か明らかにすることとした。

1.3 倫理的配慮

本研究は、高邦会倫理委員会（承認番号 190）および国際医療福祉大学倫理審査委員会（承認番号 15-Ifh-101）の承認を得て、全対象者に本研究の目的、方法、リスクについて文書および口頭にて十分に説明し、書面にて同意を得て実施された。

第2章 方法

2.1 対象

対象は、2015年9月から2017年9月までに、福岡県筑後地区の当院で外来にて週3回の維持血液透析を受けており、慢性心不全と診断された患者のうち、独歩にてADLが自立し、本研究に同意が得られた21名(男性10名,女性11名)とした。年齢 69.6 ± 9.5 歳, BMI (Body Mass Index) 21.9 ± 5.9 kg/m²であった。

除外基準は、不安定狭心症例、心房細動例、開心術(弁置換術および弁形成術)後例、ペースメーカー植え込み術後例、中等度以上の弁膜症例、下肢の運動麻痺や明らかな運動器疾患合併例とした。

2.2 測定項目と測定方法

2.2.1 測定プロトコール

透析日は、対象者によって月曜水曜金曜日と火曜木曜土曜日の2種類であった。すべての評価は、透析日の透析前に実施した(図 2-1)。心機能評価、血管機能評価およびCPXは、金曜または土曜日に実施した。筋機能評価は、水曜または木曜日に実施した。ただし、対象者の希望で、筋機能評価はCPXの前週または次週の水曜または木曜日に評価を変更する場合もあった。血液検査は、月曜または火曜日の透析前に採血した。

月	火	水	木	金	土	日
血液検査		筋機能		心機能 血管機能 CPX		
透析	非透析	透析	非透析	透析	非透析	非透析

透析日が月曜水曜金曜の対象者

月	火	水	木	金	土	日
	血液検査		筋機能		心機能 血管機能 CPX	
非透析	透析	非透析	透析	非透析	透析	非透析

透析日が火曜木曜土曜の対象者

図 2-1 測定プロトコール

2.2.2 血液検査

血液検査は、血清総タンパク (serum total protein : 以下, TP) , 血清アルブミン (serum albumin : 以下, Alb) , C 反応性タンパク (c - reactive protein : 以下, CRP) , 血清リン (serum phosphorus : 以下, P) , 血清カリウム (serum potassium : 以下, K) , 血清ヘモグロビン (serum hemoglobin : 以下, Hb) , 脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide : 以下, BNP) , 推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : 以下, e-GFR) , 血液尿素窒素 (blood urea nitrogen : 以下, BUN) , 血清クレアチニン (serum creatinine : 以下, CRE) を検査した.

2.2.3 心肺運動負荷試験 (CPX)

CPX は、自転車エルゴメーター Strength Ergo8 (FUKUDADENSHI 社製) および呼気ガス分析装置 Oxycon Pro (JAEGER 社製) を使用した. 運動負荷プロトコールは、10 watts で 4 分間の warming up 実施後、1 分ごとに 10watts ずつ負荷を増大させる直線的漸増負荷 (Ramp 負荷) を用いた. CPX 終了時には、10watts 負荷で 2 分間の cool down を実施した. AT は、V-slope 法より求めた. 至適運動負荷量は、負荷に対する生体反応の遅れが存在するため AT の 1 分前の watt 数と定義した²⁹⁾. 解析には、至適運動負荷量 (watts) を体重 (kg) で除した至適運動負荷量体重比 (watts/kg) を採用した.

2.2.4 心機能評価

心臓超音波検査は、超音波画像診断装置 Vivid 7 Pro (GE ヘルスケアジャパン 社製) を用いて、左室駆出分画 (ejection fraction : 以下, EF) , 左室急速流入血流速度 (early diastolic filling velocity : 以下, E) , 心房収縮期流入血流速度 (atrial filling velocity : 以下, A) , 僧帽弁輪部の拡張早期最大速度 (peak early diastolic velocity the mitral annulus : 以下, e') を測定し, E/A および E/e' を算出した。EF は, modified Simpson 法にて左室拡張末期容積 (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV) , 左室収縮期末期容積 (left ventricular end-systolic volume, LVESV) を計測し, 式 $[EF = (LVEDV - LVESV) / LVEDV \times 100]$ により算出した。E/A は, パルスドプラ法にて心尖部長軸像でサンプルボリュームを僧帽弁先端部に設定して左室流入血流速度波形を記録し, E および A を計測し算出した。E/e' は, 組織ドプラ法を用いて, 心尖部四腔像の中隔側で僧帽弁輪速度を記録し, 拡張早期にみられる最大速度 e' を計測して算出した⁴⁸⁾。

2.2.5 血管機能評価

足関節上腕血圧比 (ABI) 検査は, 血圧脈波検査装置 BP-203RPE II (コーリンメディカルテクノロジー 社製) を用いて, 仰臥位で四肢の血圧を同時に測定し, 足関節収縮期血圧を上腕収縮期血圧で除して最小値を代表値とした。ABI 検査は, 閉塞性動脈硬化症のスクリーニング検査として広く用いられ, ABI 0.9 以下の場合には下肢動脈の閉塞性病変が疑われる。

2.2.6 骨格筋機能評価

筋量は、体組成計 DC-320 (TANITA 社製) を用いて、生体電気インピーダンス法にて測定した除脂肪量 (kg) を指標とし、身長 (m) の二乗で除した除脂肪量指数 (kg/m^2) を代表値とした。

握力は、握力計 T-2048 (TOEI LIGHT 社製) を用いて、左右交互に 3 回ずつ測定し、計 6 回のうちの最大値 (kgf) を体重 (kg) で除した値 (kgf/kg) を代表値とした。測定肢位は、文部科学省の新体力テスト実施要項⁴⁹⁾の方法に準じて、直立立位姿勢にて実施した。

膝伸展筋力は、COMBIT CB-2 (MINATO 社製) を用いて、約 3 秒間の最大努力による等尺性膝伸展運動を測定した。測定は、30 秒以上の間隔をあけて左右 3 回ずつ実施し、計 6 回のうちの最大値 (Nm) を体重 (kg) で除して代表値 (Nm/kg) とした。測定肢位は、股関節屈曲 80° の姿勢で座り、腰部、大腿部をストラップで固定し、腕は胸の前で組み、膝関節屈曲 60° とした。センサーパッドは、外果直上にセンサーパッド下端が位置するように固定した。

評価項目においては、専門の臨床検査技師が心臓超音波検査および ABI 検査後に、CPX を医師の立ち会いのもとに実施した。骨格筋機能評価は、CPX の疲労を考慮して 2 日以上の間をあけた別日に理学療法士が実施した。

2.3 統計学的解析

至適運動負荷量体重比と心機能評価、血管機能評価および骨格筋機能評価の各項目との相関関係を Pearson の積率相関係数にて分析した。

重回帰分析 (stepwise 法) にて至適運動負荷量体重比を従属変数として、これと有意な相関関係にあった因子および性別を独立変数として重回帰式を算出した。重回帰式の妥当性は、至適

運動負荷量体重比の実測値と重回帰式による推定値の残差をダービン・ワトソン比およびシャピロ・ウィルク検定にて検討した。統計解析は、SPSS statistics 22.0 (IBM 社製) を使用し、有意水準を 5%とした。

第3章 結果

対象者の基本特性と血液検査所見を表 3-1 に示す。平均年齢は 69.6 歳であった。併存疾患は、高血圧 15 例、糖尿病 7 例、高脂血症 1 例であった。血液検査所見について、栄養状態を示す TP は 6.2 g/dL (基準値 6.7~8.3 g/dL) , Alb は 3.5 g/dL (基準値 4.0~5.0 g/dL) であった。尿毒症物質である BUN は 63.8 mg/dL (基準値 8~22 mg/dL) , CRE は 11.1 mg/dL (基準値 男 0.60~1.10, 女 0.40~0.70 mg/dL) , K は 5.0 mEq/L (基準値 3.6~4.9 mEq/L) , P は 5.4 mg/dL (基準値 2.5~4.7 mg/dL) であった。炎症の指標である CRP は 0.29 mg/dL (基準値 \leq 0.20 mg/dL) であった。貧血の指標である Hb は 11.6 g/dL (基準値 男 13.6~18.3, 女 11.2~15.2 g/dL) であった。

CPX の測定結果を表 3-2 に示す。AT は 11.4 mL/min/kg で代謝当量 3.3 METs であった。至適運動負荷量は 29.1 watts で、至適運動負荷量体重比は 0.5 watts/kg であった。

至適運動負荷量体重比と各指標との相関関係を表 3-3 に示す。ABI ($r=0.49$, $p < 0.05$) , 握力 ($r=0.50$, $p < 0.05$) および膝伸展筋力 ($r=0.71$, $p < 0.01$) は、至適運動負荷量体重比と有意な正の相関を示した。

重回帰分析においては、有意な相関が認められた各項目および性別を独立変数として stepwise 法を用いた (表 3-4) 。膝伸展筋力が抽出され、重回帰式は、至適運動負荷量体重比 (watts/kg) = $-0.14 + 0.46 \times$ 膝伸展筋力 (Nm/kg) (決定係数: $R^2 = 0.50$, $p < 0.01$) であった (図 3-1) 。ダービン-ワトソン比は 1.55 で問題なく、実測値に対して重回帰式による推定値が $\pm 3 \times$ 標準偏差を超えるような外れ値は存在しなかった (図 3-2) 。シャピロ-ウィルクによる正規性の検定では $p=0.59$ で、正規分布に従わないとはいえないと判定された。

表 3-1 対象者の基本特性と血液検査所見

	全体 (n = 21)		
		男 (n = 10)	女 (n = 11)
年齢 (歳)	69.6±9.5	70.3±8.6	68.9±10.2
身長 (cm)	158.6±11.0	167.6±6.6	150.4±7.0
体重 (kg)	58.4±18.2	71.8±16.6	46.1±8.3
BMI (kg/m ²)	22.9±5.7	25.6±6.3	20.4±3.7
NYHA 分類 (I/II/III/IV : 例)	21 / 0 / 0 / 0	10 / 0 / 0 / 0	11 / 0 / 0 / 0
併存疾患 (例)			
HT / DM / DL	15 / 7 / 1	7 / 4 / 1	8 / 3 / 0
血液検査所見			
eGFR (mL/min/1.73m ²)	3.7±0.6	3.8±0.7	3.5±0.5
TP (g/dL)	6.2±0.4	6.2±0.3	6.2±0.5
Alb (g/dL)	3.5±0.3	3.5±0.2	3.5±0.3
BUN (mg/dL)	63.8±11.8	59.5±13.8	67.6±7.7
CRE (mg/dL)	11.1±2.1	12.4±1.9	9.9±1.4
K (mEq/L)	5.0±0.7	4.8±0.9	5.1±0.5
P (mg/dL)	5.4±1.2	5.2±1.3	5.5±1.1
CRP (mg/dL)	0.29±0.39	0.32±0.33	0.27±0.44
BNP (pg/dL)	300.4±485.7	350.3±657.5	300.4±485.7
Hb (g/dL)	11.6±1.2	11.7±1.0	11.4±1.4

平均±標準偏差

BMI : Body Mass Index, NYHA : New York Heart Association

HT : 高血圧症, DM : 糖尿病, DL : 脂質異常症,

e-GFR : 推算糸球体濾過量, TP : 血清総タンパク, Alb : 血清アルブミン,

BUN : 血液尿素窒素, CRE : クレアチニン, K : 血清カリウム, P : 血清リン,

CRP : C反応性タンパク, BNP : 脳性ナトリウム利尿ペプチド, Hb : 血清ヘモグロビン

表 3-2 CPX に基づく AT 時の測定結果

AT (mL/min/kg)	11.4±2.6
代謝当量 (METs)	3.3±0.7
至適運動負荷量 (watts)	29.1±12.6
至適運動負荷量体重比 (watts/kg)	0.50±0.18

平均±標準偏差

AT : 嫌気性代謝閾値,

代謝当量 : AT / 3.5 mL/min/kg)

至適運動負荷量 : AT の 1 分前の負荷量

表 3-3 至適運動負荷量体重比 (watts/kg) と各指標との相関関係

		相関係数
年齢	69.6±9.5	-0.02
EF (%)	61.7±8.2	0.08
E/A	0.74±0.16	0.32
E/e'	15.2±6.1	-0.05
ABI	1.01±0.15	0.49 *
筋量 (kg/m ²)	1.7±3.3	0.01
握力 (kgf/kg)	0.4±0.1	0.50 *
膝伸展筋力 (Nm/kg)	1.4±0.3	0.71 **
Hb (g/dL)	11.6±1.2	0.03

平均±標準偏差

* p < 0.05

** p < 0.01

EF : 左室駆出分画, E : 左室急速流入血流速度, A : 心房収縮期流入血流速度,

e' : 僧帽弁輪部の拡張早期最大速度, ABI : 足関節上腕血圧比, Hb : 血清ヘモグロビン

表 3-4 至適運動負荷量体重比に対する stepwise 法を用いた重回帰分析

	偏回帰係数	標準偏回帰係数	有意確率	95%信頼区間
定数	-0.14		0.37	-0.45 ~ 0.17
膝伸展筋力	0.46	0.71	<0.01	0.24 ~ 0.68

決定係数 : $R^2 = 0.50$, 調整済 $R^2 = 0.48$

分散分析 (ANOVA) $p < 0.01$

重回帰式 : 至適運動負荷量体重比 = $-0.14 + 0.46 \times$ 膝伸展筋力

残差 (至適運動負荷量体重比の実測値 - 重回帰式による推定値) : 0.00 ± 0.13 (watts/kg)

(至適運動負荷量の実測値 - 重回帰式による推定値 \times 体重) : 0.28 ± 7.63 (watts)

ダービン-ワトソン比 = 1.55 (下限 : 1.22, 上限 : 1.42)

シャピロ-ウィルク検定 : $p = 0.59$

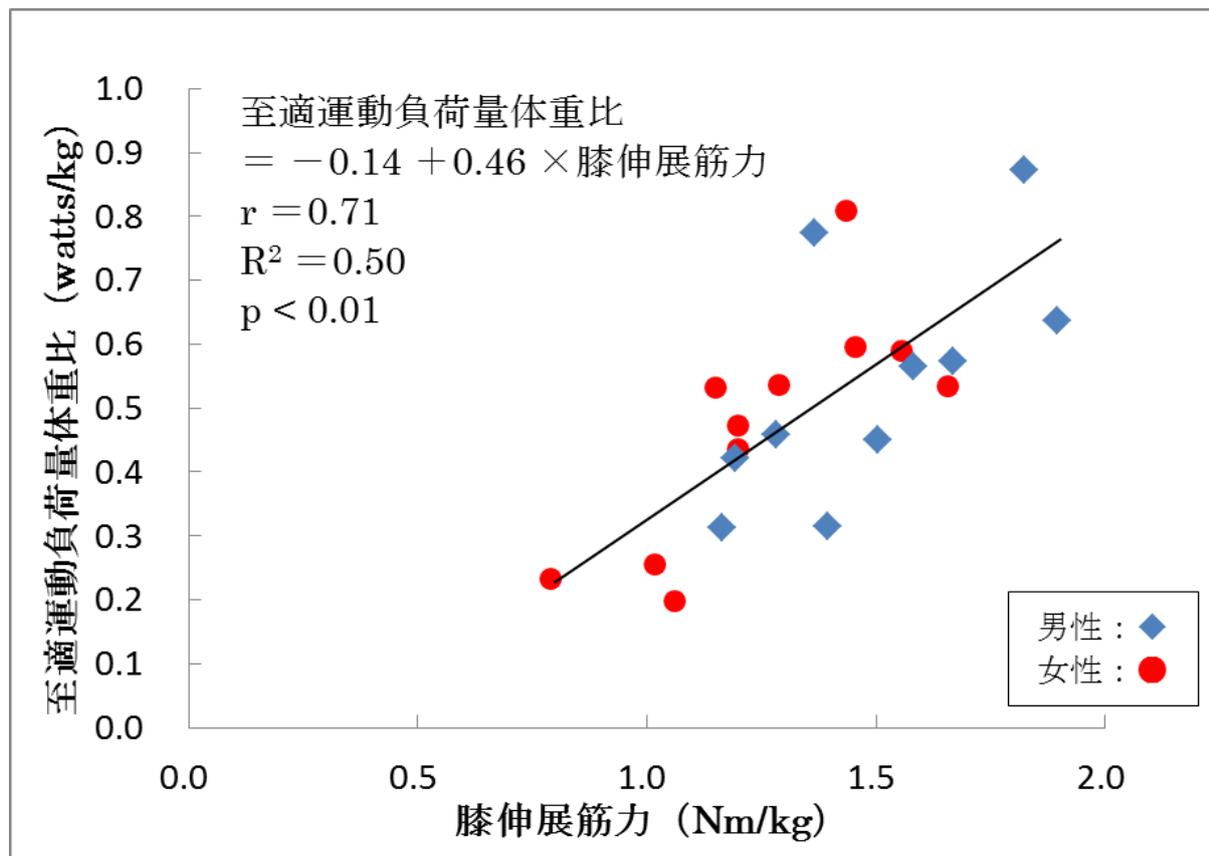


図 3-1 重回帰分析による至適運動負荷量体重比の回帰式

至適運動負荷量体重比と膝伸展筋力の単相関を示す。

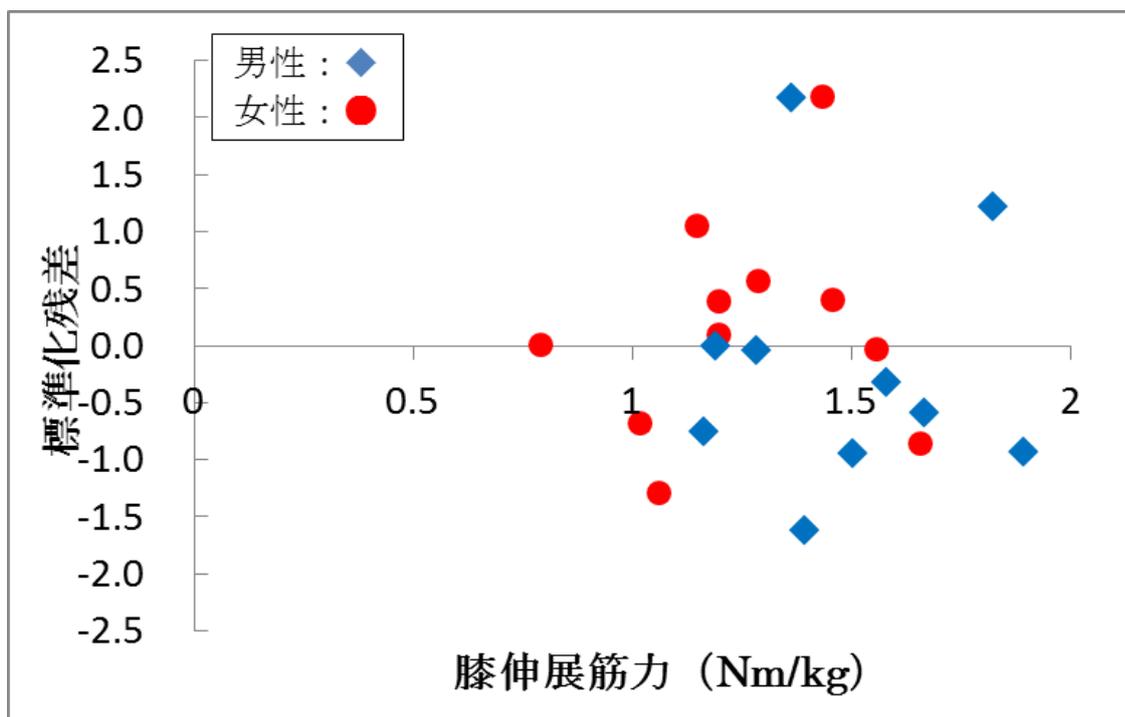
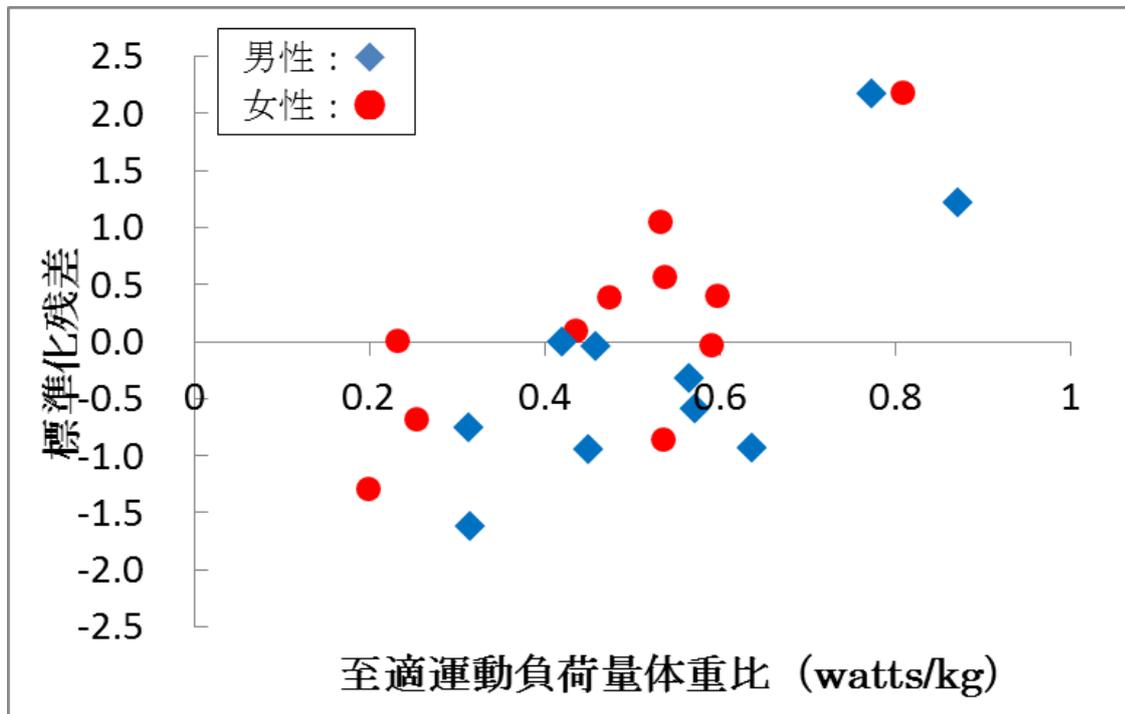


図 3-2 標準化残差と至適運動負荷量体重比および膝伸展筋力の散布図

残差：至適運動負荷量体重比の実測値 - 重回帰式による推定値

第4章 考察

運動負荷量は、CPX を用いた至適運動負荷量の処方が推奨されているが、CPX の実施状況は低く、至適運動負荷量が不明のまま運動処方が行われていることが多い。そこで、至適運動負荷量を他の評価指標から推定することを目的に、心臓超音波検査、ABI 検査、筋量および筋力の各指標と至適運動負荷量の関連を検討した。ABI、握力および膝伸展筋力が、至適運動負荷量体重比と有意な相関を示した。至適運動負荷量体重比に対する独立決定因子は、膝伸展筋力が抽出され、その重回帰式の決定係数は 0.50 で中等度の推定精度が得られた。

4.1 至適運動負荷量体重比の推定および実測について

至適運動負荷量体重比に対する独立決定因子は、膝伸展筋力が抽出され、その重回帰式は中等度の推定精度が得られた。ダービン-ワトソン比は問題なく、残差の正規性が確認されたことから、重回帰式は妥当であると考えられる。しかし、散布図（図 3-2）から至適運動負荷量体重比が低い例では推定値が大きくなり高負荷、高い例では推定値が小さくなり低負荷の可能性があり、配慮が必要であると考えられる。また、女性は男性と比較して筋力が低い傾向にあるため、女性では推定値が小さくなり低負荷、男性では推定値が大きくなり高負荷となる可能性があるが、本研究において、性別は重回帰分析にて抽出されなかった。これは、膝伸展筋力を体重で除して代表値としたため、男女差が現れなかったと考えられる。

本研究の CPX 実測による AT 時の代謝当量は 3.3 ± 0.7 METs であった。CKD 診療ガイドライン¹⁷⁾では、「運動疲労を起こさない程度の運動」として 5 METs 前後の運動が推奨されており、本研究の対象者に対しては明らかに過負荷である。これは、ガイドラインが CKD 患者を一律に 5 METs 前後の運動を推奨しているのに対して、本研究が CKD の終末期である末期腎不全

による透析患者を対象としているために低値になっていると考えられる。

至適運動負荷量の実測値 (watts) と至適運動負荷量体重比の推定値 (watts/kg) に体重 (kg) を乗じた値の残差は、 0.28 ± 7.63 watts であった。7 watts 程度の誤差は許容範囲であると考えられるが、最大で 19.2 watts の差がみられ、実測値に対して推定値が低い低負荷であった。逆に 7.6 watts 以上、実測値に対して推定値が高い高負荷例は 4 例で、最大で 12.1watts の高負荷であった。推定値を運動処方し高負荷となることは妥当ではないが、高負荷とならないように推定値より一定量の低負荷を運動処方することは可能である。ガイドライン²⁰⁾では、CPX を実施して AT を確認後、AT レベル以下 (至適運動負荷量より低負荷) を運動処方して、10 分程度から徐々に 30 分程度まで時間を延ばし、その後、運動負荷量を AT レベルまであげていくことが推奨されている。本研究の推定式の意義は、CPX の未保有施設において、または CPX が未実施例に対して、膝伸展筋力の測定によって、至適運動負荷量を一定の精度で推定し、その目安を示すことである。しかし、その精度は十分ではないため、バイタルサインおよび自覚症状を確認しながら運動負荷量を調整する必要がある。実際の運動処方への利用に際しては、至適運動負荷量体重比の推定値 (watts/kg) から 95% 予測区間を求め、その下限値以下の運動負荷量 (watts) を運動処方することから開始して、推定値 (watts) または予測区間の上限の運動負荷量 (watts) まで徐々に増加させていく方法が正しいかも知れないが、計算が煩雑となり臨床的ではない。そこで至適運動負荷量の推定値 (watts) に、7.63 watts (標準偏差) の 1.96 倍 (95% の t 値) , 約 15 watts を減じた値以下から運動処方を開始して、バイタルサインおよび自覚症状を確認しながら、推定値 (watts) または推定値に 15watts を加えた値まで徐々に運動負荷量を増加させる方法を提案したい (図 4-1) 。本研究の対象者で、至適運動負荷量の実測値が、推定値 ± 15 watts の範囲外にある例は上述の 19.2 watts の低負荷となる 1 例のみで、推定値 -15 watts の運動処方が高負荷となる例はなかった。しかし、至適運動負荷量体重比が低い例では、推定値以下で高負荷となる可能性があるため、推定値 -15 watts 以下から負荷量増加に際しては、特にバイタルサインおよび自覚症状の変化に慎重な配慮が必要と考える。

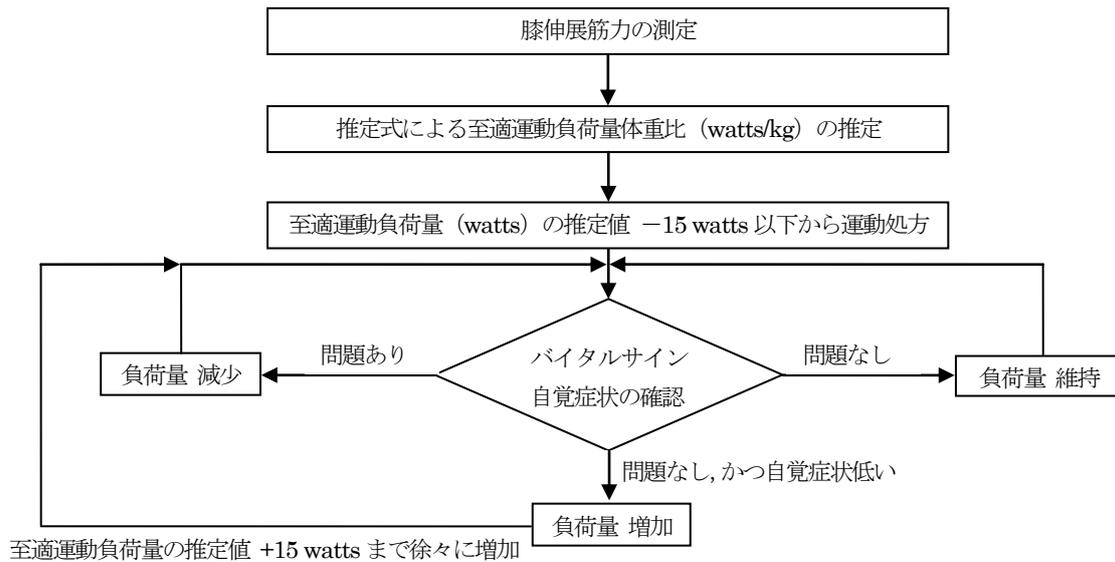


図 4-1 推定式を用いた運動処方のフローチャート

4.2 至適運動負荷量体重比と有意な相関があった膝伸展筋力、握力およびABIについて

膝伸展筋力、握力およびABIが、至適運動負荷量体重比と有意な相関を示した。至適運動負荷量体重比に対する独立決定因子は、膝伸展筋力が抽出され、その重回帰式の決定係数は中等度の推定精度が得られた。

心疾患患者を対象として、膝伸展筋力および握力が運動耐容能と相関するとの報告⁴⁷⁾は多い。森尾ら⁵⁰⁾は、膝伸展筋力が歩行能力を通して運動耐容能と関連するとして、運動耐容能の向上には歩行能力の向上が必要であり、その要因として下肢筋力の改善が必要であると報告した。

Kitzmanら⁵¹⁾は、運動療法により運動耐容能が改善するが、心機能および血管機能に有意な変化がないことから、下肢骨格筋を介するものであろうと報告している。また北垣ら⁵²⁾は、膝伸展筋力改善が良好な患者は、改善不良な患者に比べ、運動耐容能改善効果が大きいとして、膝伸展筋力の改善率と運動耐容能の改善率が相関することを報告した。一方で、笠原ら⁵³⁾は、膝伸展筋力と運動耐容能が関連するとしながらも、筋力の発揮時間は数秒程度の短時間であり有酸素

的なエネルギー産生能力そのものを反映しているとは言い難いと述べている。筋力と運動耐容能の関連は多くの先行研究で報告されているが、筋力低下が運動耐容能低下の機序のすべてを説明できるとは限らず、不明な点が多いと考えられる。本研究の決定係数は 0.50 で、至適運動負荷量体重比の 50%の説明に留まっている。ここで、機序の一部として、筋ポンプ機能を取り上げたい。先行研究では下肢骨格筋量が増加することにより筋ポンプ機能が改善するとしており、心拍出量を増加させる有効な手段である²⁹⁾ことが述べられている。筋ポンプ機能とは、筋肉の収縮および弛緩を反復させたときに、静脈弁の動きとあいまって静脈血を心臓に押し返す機能であり、血液を押し返した後の弛緩期に筋肉内の静脈圧が下がり、筋血流量を増加させる。また心臓に押し返された静脈血は、心筋線維を伸長させフランク・スターリングの法則により、心拍出量を増加させる。この筋ポンプ機能は、筋肉の収縮を起原とするため、筋肉の絶対量ではなく、筋肉の収縮力である膝伸展筋力と関連していると考えられる。また笠原らの指摘とも矛盾しない。この筋ポンプ機能のため、本研究では至適運動負荷量体重比が、筋量と相関せず膝伸展筋力と相関したと考えられる。

一方、透析患者は、CKD から透析導入に至る過程で、腎保護を目的としたタンパク質の摂取制限の指導を受けることとなる。また尿毒症による食欲不振、栄養素の透析液への喪失から栄養状態が悪化し、筋肉をエネルギー源とする筋タンパク異化が亢進する。尿毒症にともなう酸化ストレスは、筋肉のタンパク合成を低下させ、異化を亢進させる⁵⁴⁾とされる。尿毒症とは、腎機能の低下にともない尿毒症性物質 (BUN, CRE, K, P など) が体内に蓄積して、呼吸循環系 (浮腫, 心不全, 肺水腫), 神経系 (全身倦怠感, 頭痛, 意識障害), 消化器系 (食欲不振, 嘔気, 嘔吐), 皮膚骨関節系 (全身のかゆみ, 異所性石灰化) など、多様な臨床症状を呈する疾患で、尿毒症性物質の数値的基準ではなく症状によって診断される。本研究の対象者では、TP および Alb は低値で低栄養状態、BUN, CRE, K, P は高値で尿毒症性症状と考えられる全身倦怠感および全身のかゆみの訴えがみられており、筋タンパクの合成が低下し、筋タンパク異化が亢進した状態であると考えられる。透析患者の低栄養は、慢性炎症や動脈硬化と相互に関連する

ことが報告⁵⁵⁾されており、低栄養・炎症・動脈硬化 (malnutrition inflammation atherosclerosis : MIA) 複合症候群という概念が古くから知られている。食欲が低下した透析患者ほど慢性炎症の指標である CRP が高く、筋力低下も重度とされ⁵⁶⁾、筋量⁵⁷⁾や運動耐容能⁵⁸⁾も慢性炎症の悪化と関連して低下することが報告されている。本研究において、運動耐容能の指標の一つである AT は 11.4 ± 2.6 mL/min/kg で代謝当量 3.3 ± 0.7 METs と低値で、同年代健常者の 6 割程度 (日本人の標準値 $15.5 \sim 17.5$ mL/min/kg)⁵⁹⁾であった。握力は、 25.6 ± 10.0 kgf (男性 34.5 ± 6.9 kgf, 女性 17.6 ± 3.3 kgf) で、同年代健常者 (男性 39.3 ± 6.1 kgf, 女性 24.7 ± 3.8 kgf)⁶⁰⁾と比べて低値であった。また TP および Alb が低値で、CRP が高値であることから、低栄養で炎症状態であることが考えられ、筋力、筋量および運動耐容能が低下した状態であると考えられる。本研究で至適運動負荷量が、ABI, 握力および膝伸展筋力と相関がみられたのは、透析患者の原疾患に由来する動脈硬化および筋力低下が考えられる。さらに透析による長期臥床からの廃用症候群といった二次性の筋力低下が指摘⁶¹⁾されている。

握力は、高齢者の全身の筋力の把握に有効⁴³⁾で、膝伸展筋力⁴⁴⁾や ADL の自立度⁴⁵⁾と相関するとの報告があるが、廃用症候群による筋萎縮および筋力低下は、下肢筋や抗重力筋に顕著に現れる⁶²⁾とされる。そのため、全身筋力の指標となる握力ではなく、抗重力筋である膝伸展筋力が、至適運動負荷量の独立決定因子として抽出されたと考えられる。

酸素運搬能として血管機能は、酸素化された血液が運動筋である下肢骨格筋へ運搬されるために重要である⁶³⁾。今回、血管機能として動脈硬化の指標とされる ABI を使用した。ABI の正常値の範囲は $1.0 \sim 1.4$ で、 $0.91 \sim 0.99$ は境界域である。ABI の低下は、心臓と足関節との間に狭窄または閉塞性動脈疾患の存在を示唆し、 0.9 以下は閉塞性動脈硬化症と診断される。我満ら³⁸⁾は、動脈硬化の進行が血管内圧の上昇、血管弾性の減少、血管の閉塞や狭窄による体循環への血流量の減少をもたらし、下肢骨格筋への酸素供給量やエネルギー供給量を減少させることとなり運動耐容能を低下させると報告している。また森田ら⁶⁴⁾は、心疾患患者を対象として、ABI が至適運動負荷量の独立決定因子であると報告した。本研究の ABI は 1.01 ± 0.15 で、至適運動負

荷量体重比との有意な相関を示し、先行研究を支持する結果となったが、0.9以下が4例、0.91～0.99の境界域が5例で、半数は正常値の範囲であった。我満らのABIは 1.13 ± 0.08 、森田らのABIは 1.11 ± 0.16 で、ほとんどが正常値の範囲であることから、ABIが動脈硬化症診断の正常値の範囲であっても運動耐容能に影響している可能性が考えられる。

4.3 至適運動負荷量体重比と有意な相関がなかった筋量、Hb および左室拡張能について

筋量が運動耐容能と相関するとの報告はみられるが、筋力と運動耐容能との相関に比べると、その関連性は低い⁶⁵⁾。心不全患者における筋生検にて、ミトコンドリア量の減少および酸化系酵素の低下によって筋力発揮が制限されているとの報告⁶⁶⁾があり、筋量と筋力は必ずしも一致しない。本研究における至適運動負荷量体重比との相関係数は、筋量が0.01、膝伸展筋力が0.71となり、先行研究を支持する結果となった。筋の絶対量ではなく、現有する筋量の中で効率よく筋力発揮や筋代謝を行えることが重要で、本研究では筋量が有意とはならなかったと考えられる。

Hbは、活動筋である下肢骨格筋へ酸素を運搬する役割を担っている。村上ら³⁹⁾は、エリスロポエチン投与によりHbが 6.5 ± 0.5 g/dLから 10.5 ± 0.8 g/dLに改善し、ATが 9.8 ± 3.6 mL/min/kgから 13.4 ± 3.3 mL/min/kgに改善したことを報告している。また堀田ら⁴⁷⁾は、CKD患者を対象にHbとpeakVO₂との相関を報告したが、CKD重症度の範囲(eGFR: 60～30 mL/min/1.73m²および30 mL/min/1.73m²未満)が広いとため、Hbの分布範囲(13.5 ± 1.5 g/dLおよび 11.3 ± 1.7 g/dL)が広い。本研究は、CKDの終末期である末期腎不全による透析患者(eGFR: 3.7 ± 0.6 mL/min/1.73m²)を対象としており、Hbが 11.6 ± 1.2 g/dLで標準偏差が小さいため有意にならなかったと考えられる。

左室拡張能が、運動耐容能と相関するとの報告³⁶⁾は多い。森田ら⁶⁴⁾は、入院期の心疾患患者

を対象として左室拡張能が至適運動負荷量の独立決定因子であることを報告した。一方、慢性心不全患者を対象とした報告⁶⁷⁾では、運動耐容能の規定因子は骨格筋であるとされ、左室機能不全を契機に骨格筋機能異常を招き運動耐容能が低下するとされる。心疾患の急性期の場合、骨格筋機能の異常は時間的に進行していないため、運動耐容能は心機能に制限されると考えられるが、慢性期の場合、運動耐容能は廃用による筋萎縮およびミトコンドリア量の減少など、骨格筋機能に制限されると考えられる。本研究では、慢性心不全と診断された患者を対象としているため、左室拡張能が有意にならなかったと考えられる。

本研究のBNPは、 300.4 ± 485.7 pg/dL でばらつきが大きかった。心機能障害の指標とされるBNPは、18.4 pg/dL以下を正常値として100 pg/dL以上は心不全の診断基準とされる⁶⁸⁾。BNPは、循環血液量の増加による左室壁への圧負荷が増大した際に心筋細胞から分泌され、その代謝は腎機能の影響を受けるため透析患者では高値を示す⁶⁹⁾。また透析患者のBNPは濃度変動が大きく、透析前後や透析間隔、個人間での差異も大きいことが報告⁷⁰⁾されている。本研究のBNPは、前回透析から2日経過した月曜または火曜日の透析前に採血し、循環血液量が最大の状態であったため、ばらつきが大きくなったと考えられる。本研究は、横断的研究であり特筆すべき心不全の急性増悪はなく、それにとまなう測定期間中の離脱や中止となる対象者はいなかった。

以上、CKD診療ガイドライン²⁰⁾が推奨する5METs前後の運動は、本研究の対象者に対して明らかに過負荷であった。心疾患患者に対するガイドライン²⁰⁾では、CPXを用いた至適運動負荷量の処方が推奨されているが、CPXの測定にはリスクもともなうため医師の同席が推奨されていること、CPXの未保有施設があることなど、CPX実施に対する課題は多い。膝伸展筋力の測定は、ハンドヘルドダイナモメーターなどの器機を用いて測定可能で、CPXに比べて簡便性に優れ、非侵襲的で安全である。至適運動負荷量体重比の膝伸展筋力による推定式は、寄与率50%であるが、残差の分析にて問題なく、妥当と考えられる。今回、膝伸展筋力によって、至適運動負荷量の推定の可能性を示唆したことは、理学療法学にとって有益であると考えられる。

第5章 結論

5.1 本研究の理学療法的意義

本研究は、歩行が自立した維持血液透析を受けている心不全患者を対象者とした運動療法として、エルゴメーターを用いた有酸素運動を想定している。近年、透析中にエルゴメーターを用いた運動療法が、筋タンパク同化促進など様々な効果が報告⁷¹⁾され、注目されている。運動処方には、CPXに基づく処方が推奨されるが、臨床においてはCPXを未実施で運動処方を行う場合が多く存在する。膝伸展筋力は、ハンドヘルドダイナモメーターのような筋力計があれば測定可能であり、CPXを保有しない施設において維持血液透析を受けている心不全患者の至適運動負荷量を推定する間接的な方法として膝伸展筋力を用いることは有用であると考えられる。

維持血液透析を受けている心不全患者を対象として、至適運動負荷量を規定する主因子が心機能ではなく膝伸展筋力であるということは、運動療法による介入が有効であることを示しており、運動耐容能向上および生命予後改善に貢献する可能性がある。また、至適運動負荷量によるエルゴメーターを実施しても、心機能には余力があるため比較的安全に運動療法が実施可能とも解釈できる可能性がある。ただし、本研究は横断的研究のため、縦断的な検討が必要である腎保護の観点からは検討出来ない。週初めの透析日（月曜または火曜）は、前回透析（金曜または土曜）から2日間経過しており、他の透析日に比べ尿毒症性物質および体液量が多いため運動療法の実施にあたっては注意が必要である。本研究において、Kは 5.0 ± 0.7 mEq/Lで高値であった。Kは、5.5 mEq/L以上から高カリウム血症として治療介入の対象となり、T波増高、P波平定化など、心電図異常が出現するとされる⁷²⁾。

臨床的に実施可能な膝伸展筋力の評価によって非侵襲的に至適運動負荷量を推定することは、維持血液透析を受けている心不全患者に対して安全で簡便な運動処方が可能となり、QOL向上および生命予後改善に寄与することが期待できる。

5.2 本研究の限界と課題

下肢骨格筋の有氣的代謝能を検討できていないことがあげられる。慢性心不全患者の筋力は、筋細胞内ミトコンドリア量の減少および酸化系酵素の低下によって、筋萎縮が進行し筋力発揮が制限されることが報告⁶⁶⁾されている。本研究は、下肢骨格筋の有氣的代謝能を評価する研究デザインではないため、膝伸展筋の有氣的代謝能低下が至適運動負荷量を規定する可能性を示唆するに留まっている。

次に自律神経機能の評価を検討できていないことがあげられる。骨格筋へ効率よく酸素供給が行われるためには、心拍出量を骨格筋へ適切かつ優先的に分配する必要がある。この血流分配は自律神経機能によってコントロールされており、自律神経機能が運動耐容能と相関するとの報告¹⁵⁾があるが検討できていない。

最後に、臨床におけるCPXの実施状況に従って分析をすすめており、限定された実施条件下での対象者抽出であり、対象者数が少ないことがあげられる。また評価項目による対象者の制限がある。ペースメーカー植え込み術後例は、筋量の評価に用いた体組成計が、微弱な電流を流す生体電気インピーダンス法を採用しているため使用禁止となり除外とした。中等度以上の弁膜症例および開心術（弁置換術および弁形成術）後例は、心臓超音波検査による左室拡張能の評価が心臓弁の動きを評価しているため除外とした。透析患者は、尿毒症による日常的な倦怠感があるため、本研究のような運動を伴う評価への同意および協力が得られにくい点があげられる。

症例数については、今後の追加調査によって補うことが可能と考えられるため、課題として継続的に研究に取り組む予定である。

5.3 本研究の結論

維持血液透析を受けている心不全患者を対象として、心肺運動負荷試験に基づく至適運動負荷量と、酸素運搬能としての心機能、血管機能、Hb、酸素利用能としての筋量、筋力を同時期に測定し、至適運動負荷量との関連および推定を試みた。

維持血液透析を受けている心不全患者を対象とした至適運動負荷量は、ABI、握力および膝伸展筋力と関連し、至適運動負荷量の回帰式は、膝伸展筋力によって推定できる可能性が示唆された。

今後、対象者数を増やすとともに、さらに寄与率の高い独立決定因子を探求し、精度の高い推定式の作成が必要と考える。

謝辞

本論文を作成するにあたり、本研究にご協力いただいた対象者の皆様に深く感謝申し上げます。また、各評価項目、特に CPX を実施するにあたって医療法人社団高邦会高木病院透析センター 富吉義幸先生をはじめスタッフの皆様には、日々の業務がお忙しい中、本研究にご理解、ご協力くださり誠にありがとうございました。この紙面をもって深く御礼を申し上げます。

本論文の作成にあたり、終始ご指導、ご助言を頂きました研究指導教員の金子秀雄准教授に深く感謝申し上げます。金子准教授には、大学院進学を模索している際に、相談をさせて頂き、快く指導教員を引き受けてくださったこと、研究を進める上で臨床研究の難しさと面白さ、そしてその重要性をご指導頂いたことは本当に感謝しております。

最後に、自らも博士課程に在学し、仕事と出産子育てに日々忙しい中、笑顔で支えてくれた妻、いつも可愛いしぐさと微笑みで家庭を明るくしてくれた2歳と0歳の息子たちに心より感謝します。本当にありがとうございました。

引用文献

- 1) 綿引信義. 日本における心疾患死亡の現状と動向. 公衆衛生 2016; 80(3): 158-164
- 2) 日本透析医学会. 2016. 図説 わが国の慢性透析療法の現状.
<http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html> (閲覧日 2017年10月27日)
- 3) 松嶋哲哉, 松嶋肖子. 運動療法の実際. 総合リハ 2015; 43: 433-442
- 4) Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. J Am Soc Nephrol 2005; 16(4): 1141-1148
- 5) Harnett JD, Foley RN, Kent GM, et al. Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. Kidney Int 1995; 47(3): 884-890
- 6) Banerjee D, Ma JZ, Collins AJ, et al. Long-term survival of incident hemodialysis patients who are hospitalized for congestive heart failure, pulmonary edema, or fluid overload. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2(6): 1186-1190
- 7) 平光伸也, 宮城島賢二, 木村 央. 心腎連関における貧血の関与を探る. Vascular Medicine 2008; 4(4): 322-326
- 8) Heywood JT, Fonarow GC, et al. High prevalence of dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure : a report from the ADHERE database. J Cardiac fail 2007; 13(6): 422-430
- 9) 尾上健児, 上村史朗, 斎藤能彦. 心腎貧血連関から考える心不全. Medical Practice 2009; 26(11): 1840-1844
- 10) Kotecha D, Ngo K, Walters JA, et al. Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: Systematic review of randomized trials. Am Heart J 2011; 161(5): 822-831
- 11) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic

- kidney disease. N Engl J Med 2006; 355(20): 2085-2098
- 12) 筒井裕之. 心腎貧血症候群. 日本医事新報 2013; 4650: 24-28
 - 13) Capitanini A, Cupisti A, Mochi N, et al. Effects of exercise training on exercise aerobic capacity and quality of life in hemodialysis. J Nephrol 2008; 21(5): 738-743
 - 14) Painter P. Determinants of exercise capacity in CKD patients treated with hemodialysis. Adv Chronic Kidney Dis 2009; 16(6): 437-448
 - 15) 河野健一, 矢部広樹, 森山善文. 血液透析患者に対する運動療法の最前線. 理学療法学 2017; 44(1): 66-71
 - 16) 日本腎臓学会編 (編). 腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン. 日本腎臓学会誌 1997; 39(1): 1-35
 - 17) 日本腎臓学会 (編). エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン. 日本腎臓学会誌 2009; 51(8): 30-39
 - 18) K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. Am J Kid Dis 2005; 45(3): S1-S128
 - 19) 平松義博. 腎透析リハビリテーションー虚血性心臓病合併例. Medical Rehabilitation 2011; 131: 27-33
 - 20) 野原隆司, 安達 仁, 石原俊一ら. 2012. 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) .
http://www.jacr.jp/web/pdf/RH_JCS2012_nohara_h_2015.01.14.pdf
(閲覧日 2017年10月27日)
 - 21) 谷口興一, 伊東春樹編. 心肺運動負荷テストと運動療法. 東京: 南江堂, 2004: 257-261
 - 22) Carreira MA, Nogueira AB, Pena FM, et al. Heart rate variability correlates to functional aerobic impairment in hemodialysis patients. Arq Bras Cardiol 2015; 104(6): 493-500
 - 23) Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. J Am

- Coll Cardiol 2001; 37(1): 153-156
- 24) 小池 朗, 伊東春樹, 千田 守ら. 心疾患患者における Anaerobic Threshold (AT). 日本臨床生理学会誌 1989; 19(3): 169-174
 - 25) 日本心臓リハビリテーション学会編. 心臓リハビリテーション必携. 東京: 日本リハビリテーション学会, 2011: 162-181
 - 26) Wasserman K, Whipp BJ, Koyal SN, et al. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. J Appl Physiol 1973; 35(2): 236-243
 - 27) 安達 仁編. CPX・運動療法ハンドブック. 改訂 2 版. 東京: 中外医学社, 2009: 89-106
 - 28) Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ, et al. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. J Appl Physiol 1986; 60(6): 2020-2027
 - 29) ジャパンハートクラブ (編) . 心臓リハビリテーション. 東京: 中山書店, 2008: 70-82
 - 30) 太附広明. 心疾患患者に対する心肺運動負荷試験の現状と課題に関する文献的研究. 東洋大学大学院紀要 2014; 51: 319-347
 - 31) Saito M, Ueshima K, Saito M, et al. Safety of exercise-based cardiac rehabilitation and exercise testing for cardiac patients in japan. Circ J 2014; 78(7): 1645-1653
 - 32) 高橋哲也, 安達 仁, 櫻井繁樹ら. 慢性心不全患者の運動耐容能評価ーシャトルウォーキングテストと 6 分間歩行テストの比較ー. 心臓リハビリテーション 2000; 5(1): 95-98
 - 33) 後藤葉一, 斎藤宗靖, 岩坂壽二ら. 我が国における急性心筋梗塞症回復期心臓リハビリテーションの全国実態調査. 心臓リハビリテーション 2006; 11(1): 36-40
 - 34) 高橋和代, 勝木達夫, 坂下真紀子ら. 運動処方における安静時心拍数からの簡易式の妥当性. 心臓リハビリテーション 2009; 14(1): 94-97
 - 35) 上月正博編. 心臓リハビリテーション. 東京: 医歯薬出版, 2013: 177-183
 - 36) Vanoverschelde JJ, Bahija E, Vanbutsele R, et al. Contribution of left ventricular diastolic function to exercise capacity in normal subjects. J Appl Physiol(1985) 1993;

74(5): 2225-2233

- 37) Sakate Y, Yoshiyama M, Hirata K, et al. Relationship between doppler-derived left ventricular diastolic function and exercise capacity in patients with myocardial infarction. *Jpn Circ J* 2001; 65(7): 627-631
- 38) 我満 衛, 中村清和, 下川晴美ら. 動脈硬化パラメーターと心肺持久力との関連—ABI, PWV と最大酸素摂取量—. *健康医学* 2003; 18(2): 151-154
- 39) 村上史郎. 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. *奈良医誌* 1991; 42: 378-388
- 40) Painter P, Moore G, Carlson L, et al. Effects of exercise training plus normalization of hematocrit on exercise capacity and health-related quality of life. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): 257-265
- 41) 金 俊東, 久野譜也, 相馬りから. 加齢による下肢筋量の低下が歩行能力に及ぼす影響. *体力科学* 2000; 49: 589-596
- 42) Jondeau G, Katz SD, Zohman L, et al. Active skeletal muscle mass and cardiopulmonary reserve. Failure to attain peak aerobic capacity during maximal bicycle exercise in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1992; 86(5): 1351-1356
- 43) 池田 望, 村田 伸, 大田尾 浩ら. 地域在住女性高齢者の握力と身体機能との関係. *理学療法科学* 2011; 26(2): 255-258
- 44) 村田 伸, 大山美智江, 大田尾 浩ら. 地域在住女性高齢者の開眼片足立ち保持時間と身体機能との関連. *理学療法科学* 2008; 23(1): 79-83
- 45) 石崎達郎. 地域在宅高齢者の健康寿命を延長するために. 中年から老化予防に関する医学的研究. 東京: 東京都老人総合研究所, 2000: 94-103
- 46) 岩瀬弘明, 村田 伸, 阿波邦彦. 高齢者の歩行パラメーターと下肢筋力および ADL 能力との関連. *理学療法科学* 2013; 28(3): 347-350

- 47) 堀田千晴, 平木幸治, 渡辺 敏ら. 慢性腎臓病を合併した慢性心疾患患者における運動耐容能とその関連要因の検討. 理学療法学 2011; 38(6): 436-441
- 48) 木原康樹, 竹中 克, 林 輝美ら. 心機能指標の標準的計測法とその解説. Jpn J Med Ultrasonics 2006; 33(3): 371-381
- 49) 文部科学省. 1999. 新体力テスト実施要項 (65歳~79歳対象) .
http://www.mext.go.jp/component/a_menu/sports/detail/_icsFiles/afieldfile/2010/07/30/1295079_04.pdf (閲覧日 2017年10月27日)
- 50) 森尾裕志, 井澤和大, 渡辺 敏ら. 心疾患患者における運動耐容能に関わる運動機能指標の相互関係について. 心臓リハビリテーション 2008; 13(2): 299-303
- 51) Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. J Am Coll Cardiol 2013; 62(7): 584-592
- 52) 北垣和史, 山本壱弥, 鈴木裕二ら. 心臓移植術後心臓リハビリテーションにおける下肢筋力改善の意義: 運動耐容との関連. 心臓リハビリテーション 2016; 22(1): 65-70
- 53) 笠原西介, 井澤和大, 渡辺 敏ら. 心疾患患者における骨格筋機能の臨床的意義とレジスタンストレーニングの有用性. 心臓リハビリテーション 2014; 19(1): 46-49
- 54) Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: A consensus statement from the international society of renal nutrition and metabolism. J Ren Nutr 2013; 23(2): 77-90
- 55) Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int 1999; 55(5): 1899-18911
- 56) Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, et al. Comparison of nutritional and inflammatory

- markers in dialysis patients with reduced appetite. *AM J Nutr* 2007; 85(3): 695-701
- 57) Castaneda C, Gordon PL, Parker RC, et al. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. *AM J Kidney Dis* 2004; 43(4): 607-616
- 58) Shiraishi FG, Stringuetta BF, Oliveira ESVR, et al. Inflammation, diabetes, and chronic kidney disease: role of aerobic capacity. *Exp Diabetes Res* 2012; 750286: 1-6
- 59) 村上正博. 日本人の運動時呼吸循環指標の標準値. *Jap Cric J* 1992; 56: 1514-1523
- 60) 文部科学省. 2008. 平成 20 年度体力・運動能力調査調査結果統計表: 年齢別テストの結果.
http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/21/10/attach/1285568.htm
(閲覧日 2017 年 10 月 27 日)
- 61) Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(9): 1655-1665
- 62) 園田 茂. 不動・廃用症候群. *Jpn Rehabil Med* 2015; 52: 265-271
- 63) 福間長知, 高山守正. 運動負荷試験. *日本臨床* 2006; 64(5): 890-895
- 64) 森田義満, 金子秀雄, 岡 真一郎ら. 入院期の心疾患患者における至適運動負荷量と左室拡張能および足関節上腕血圧比との関連. *理学療法科学* 2017; 32(4): 577-581
- 65) 河野健一, 森山文善, 文熊田佳孝. 腎機能障害の重症度別にみた心疾患患者の運動耐容能, 筋力および筋量の比較と関連性. *心臓リハビリテーション* 2013; 18(1): 74-78
- 66) 沖田孝一, 絹川真太郎, 筒井裕之. 慢性心不全における運動耐容能規定因子: 過去から現在. *心臓リハビリテーション* 2014; 19(1): 43-45
- 67) Piepoli MF, Kaczmarek A, Francis DP, et al. Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure. *Circulation* 2006; 114(2): 126-134
- 68) 松崎益徳, 石井正浩, 和泉 徹ら. 2009. 慢性心不全治療ガイドライン (2010 年改訂版) .

http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf

(閲覧日 2017年12月24日)

- 69) 日本透析医学会. 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン.
日本透析医学会雑誌 2011; 45(5): 337-425
- 70) 西村真人. 透析患者の冠動脈疾患のリスク評価のストラテジー. 心臓 2013; 45(5): 507-512
- 71) Pupim LB, Flakoll PJ, Levenhagen DK, et al. Exercise augments the acute anabolic effects of intradialytic parenteral nutrition in chronic hemodialysis patients. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 286(4): E589-597
- 72) 上月正博編. 腎臓リハビリテーション. 東京: 医歯薬出版, 2012: 64-71