

研究報告

高齢化社会における慢性腎臓病の弊害と運動療法の潜在的効果

沖田 孝一¹⁾ 高田 真吾²⁾ 森田 憲輝³⁾ 佐々木浩子⁴⁾

1) 北翔大学生涯スポーツ学部スポーツ教育学科 2) 北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学
3) 北海道教育大学・スポーツ教育過程 4) 北翔大学大学院人間福祉学研究科

要 約

我が国では、世界に類を見ない速度で超高齢化社会が進み続け、もはや見本になる国はなく、前人未到の領域に突入している。この状況を背景に、加齢とともに増加する慢性腎臓病（Chronic kidney disease；CKD）が、2011年現在、成人人口の約13%を占めるに至った（厚生労働省）。CKDの一部は末期腎不全（end-stage renal disease；ESRD）へと移行し、人工透析療法を余儀なくされる。

このようにCKDは、頻度の高い疾患であるだけでなく、様々な機序で老化を促進する病態であるため、健全な高齢化社会を実現する取り組みにおいて、CKDの診断・管理の重大性が次第に認識されつつある。CKDにおける早期老化を予防・改善するには、背景にある疾患の治療・管理、適切な栄養、内部環境の改善、運動療法が有効であるが、その他にも潜在的に有効な様々な介入方法が示されている。CKDを早期に発見すること、早期にこれらの介入を試みることで、高齢化社会において重要になってくることは言うまでもない。

キーワード：高齢者、慢性腎臓病、透析、老化、運動療法

I. はじめに

慢性腎臓病（Chronic kidney disease；CKD）は、高齢化社会において増加の一途であり、2011年現在、日本では成人人口の約13%、1,330万人がCKD患者である推察されている（厚生労働省）。CKDの一部は末期腎不全（end-stage renal disease；ESRD）へと移行し、人工透析療法を余儀なくされる。ゆえに、人工透析患者数（324,986人、2015年）も人工腎臓の導入数（133,538台、2015年）の増加も留まる様子はみられず、386人に1人が透析治療を受けていることになる。透析導入患者の原因疾患は、糖尿病腎症が最も多く、全体の43.7%にあたる。1998年に慢性糸球体腎炎にかわって原因疾患の第1位になって以来、増加の一途であったが、この数年は横ばいで推移している（日本透析学会 2015年12月31日報告）。このようにCKDは、頻度の高い疾患であり、健全な高齢化社会を実現するために、CKDの早期発見と管理の重大性が次第に認識されつつある¹⁾。

CKD患者では、原因疾患に加え、腎性貧血、心機能低下、血管機能低下さらに骨格筋障害の併発から、病初

期より、運動機能が低下し、CKDの進行に伴い増悪する²⁻⁵⁾。CKD患者における運動能力の低下は、患者の活動度を低下させ、生活の質（quality of life；QOL）および日常活動動作（Activities of daily living；ADL）を悪化させるのみならず、心血管疾患などの発症にも関与し⁴⁾、独立した生命予後規定因子となっている³⁾。

一方、運動トレーニングは、CKDを含む各種病態における運動耐容能低下に対する有効な治療法である⁶⁾。本総説では、CKDにみられる運動耐容能低下および骨格筋障害とその対策と、さらに慢性疾患における骨格筋量・質の保持の重要性について言及する。

II. CKD患者における体力（運動耐容能）の低下

運動耐容能を規定する骨格筋と呼吸・循環系の連関を図1に示す⁷⁾。運動は、骨格筋の収縮により行われる。骨格筋の収縮には、ATPの絶え間ない供給が必要であり、そのATPは筋細胞内ミトコンドリアが酸素とエネルギー基質である糖質・脂質から作り出す。ゆえに運動能力（運動耐容能）は、骨格筋に対して酸素が十分に供

給されるか、あるいは骨格筋（ミトコンドリア）にどれほど酸素を利用する能力があるかということによって決まる。

骨格筋の酸素輸送は、換気量、肺血流、心拍出量などの中心性因子と末梢性因子である血管拡張能、毛細血管機能（microcirculation）、酸素拡散能（diffusion）、さらに血液性因子によって規定される。血液性因子とは、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、ヘモグロビン酸素親和性、 CaO_2 、血液粘度、血漿粘度などである。酸素の物理的溶解はわずかであり、大部分は赤血球中のヘモグロビンによって運ばれるため、 CaO_2 は動脈血酸素分圧（ Pao_2 ）とヘモグロビン濃度で規定される。一方、骨格筋は、運動のために輸送された酸素を利用するが、その程度は、筋に存在するミトコンドリアの量と質に規定され、十分な酸素が届いていても、ミトコンドリア機能が低下していれば、それを利用することができない。すなわち、運動能力は、この系において最も劣る部位で制限されることになる。重度の慢性呼吸不全のように呼吸による酸素取り込みが障害されていけば、たとえ心臓と骨格筋が頑丈であっても、骨格筋への酸素供給不足から嫌気性代謝が亢進し（乳酸蓄積）、運動が制限される。同様に心ポンプ機能が障害されていけば、肺と骨格筋が頑丈であっても、運動が制限され、骨格筋障害があれば、心肺機能に問題がなくても、運動耐容能が低下することになる。ただし、これら3つの系を繋ぐのは血液であり、貧血や血流障害が存在すれば、それが運動耐容能規定因子となりうる。

CKDにおける運動能力低下の原因としては（表1）、併存する心血管病・動脈硬化や腎性貧血に伴う骨格筋への酸素供給の減少などの中心性因子の他に、重要な末梢

性因子としての骨格筋障害の存在が報告されている⁽⁸⁾。

表1. CKDにおける運動耐容能低下の原因

中心性因子（酸素輸送能）	心筋肥大・心拡張能低下、腎性貧血、交感神経系およびレニン・アンギオテンシン系の慢性的亢進、血管機能低下（動脈硬化）
末梢性因子（酸素利用能）	骨格筋萎縮（インスリン抵抗性、成長ホルモン抵抗性、アミノ酸消耗、筋タンパク合成能低下等）、筋線維の変性・障害、尿毒症性ミオパチー、代謝異常（透析によるカルニチン欠乏など）、筋毛細血管密度の低下など

これまでに明らかにされたCKDにおける骨格筋障害は、筋代謝酵素の変化（好氣的酵素の減少）、ミトコンドリア量・機能の低下、筋線維型の変化（遅筋から速筋へのシフト）、筋萎縮などである⁽⁹⁻¹⁵⁾。その成因として、尿毒素の増加、神経体液性因子の活性化（交感神経系、レニン・アンギオテンシン系の慢性的亢進）、炎症・酸化ストレスの亢進、インスリン抵抗性、蛋白分解亢進（ユビキチン・プロテアソーム系など）、アポトーシス、オートファジーの亢進に加え、これらを身体不活動、栄養障害が助長する多面的機序が考えられており、多くは慢性心不全において明らかにされた病態と類似している⁽¹⁶⁾。

CKD患者における、骨格筋量の減少は、QOLやADLレベルを低下させただけではなく、肥満、インスリン抵抗性、メタボリック症候群などの代謝異常に関連し、生命予後に影響することが報告されている^(17,18)（図2）。

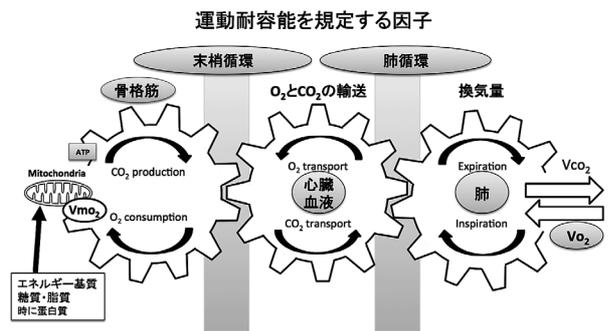


図1. 肺呼吸より酸素を取り込み、酸素化した血液を心臓から骨格筋へ供給し、細胞内小器官であるミトコンドリアが酸素を受け取り、エネルギー基質を利用して、ATPを生産する。骨格筋の酸素摂取量（ V_{mO_2} ）は運動時に増大するが、それは換気量増加、肺血管拡張、心肺拍出量増加、末梢血管拡張などによる筋への酸素輸送（ Q_{mO_2} , delivery）の増加と筋による酸素抽出（extraction）増加の結果である。 Vo_2 : 酸素摂取量, V_{cO_2} 二酸化炭素排出量, $Vo_2 = CO(CaO_2 - C_{vO_2})$ 。動静脈酸素含有量較差の増大は、主に筋による酸素抽出の増加による（文献7）。

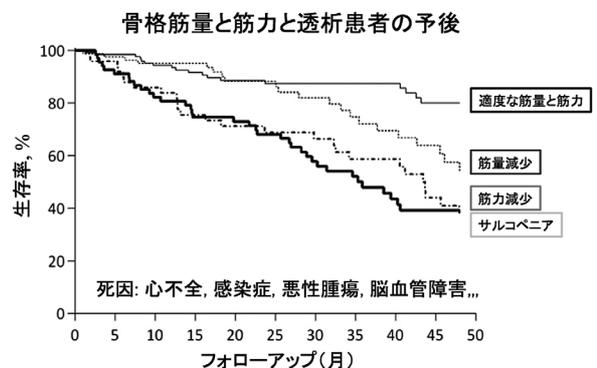


図2. 透析患者の予後と骨格筋量および筋力との関係。骨格筋量と筋力が保たれた患者の生存率が高い（文献18）。サルコペニアとは、加齢や疾患により筋肉量が減少することで、身体機能低下を来す病態である。

Ⅲ. CKD・透析患者の生命予後と身体活動の関連

これまで、腎疾患は安静と食事療法が基本であると思われてきたが、他の慢性疾患と同様に、体力が高い患者⁽¹⁹⁾、身体活動度の高い患者の生存率が高いこと⁽²⁰⁾、管理下の運動における有害事象は少ないこと、また運動による腎保護作用を示唆する研究結果、さらに生命予後を改善する可能性が複数の論文で報告され、しだいに運動療法が推奨されるようになってきている⁽²¹⁾。しかしながら、まだエビデンスは十分とは言えず、保険適応として運動療法が認められているのは糖尿病性腎症のみである。

Ⅳ. CKDにおける運動耐容能低下・生命予後悪化への対策

1. 腎臓リハビリテーション・運動療法（表2）

全てのステージのCKD患者において、定期的な運動療法が骨格筋機能・運動能力の改善に有用であることが示されており、推奨されてきている⁽⁶⁾。運動療法は、筋内ミトコンドリア量・機能を増加させ、エネルギー代謝を改善する⁽²²⁾。特に有酸素トレーニングは、酸化ストレスおよび炎症を減弱させることで、病態・予後を改善させる可能性がある⁽²¹⁾。

レジスタンス・トレーニングも、インスリン様成長因子の発現を増加させ、インスリン・シグナルを活性化することで、骨格筋を肥大させ、筋力を増加することが示されている^(22,23)。このように運動療法の有効性は明らかであり、透析患者を含めたCKD患者に対する運動処方ガイドラインの確立が今後の課題である。

表2 推奨されている運動方法⁽⁶⁾

	有酸素運動	レジスタンス運動
頻度	3～5日/週	2～3日/週
強度	最大酸素摂取量の40-60%、RPE 6-20 (15点法) の11-13点	1-RMの60-75%
時間	持続的な有酸素運動で20-60分/日、しかし、この時間が耐えられないのであれば、10分間の間欠的運動で計20-60分/日。	10-15回反復で1セット、患者の耐容能と時間に応じて何セット行ってもよい。
種類	歩行、自転車、水泳	器具、フリーウエイト

2. 薬物療法など

近年、Tamakiらによって、臨床研究と同様に基礎研究においてもCKDにて骨格筋障害および運動能力の低

下が起こることが報告された⁽¹⁴⁾。CKD動物モデルでは、炎症および酸化ストレスの亢進によって、骨格筋ミトコンドリア量・機能、有酸素運動能力が低下、骨格筋線維型も速筋から遅筋へシフトし、骨格筋量減少および筋力低下もみられようになる。我々は、CKD動物モデルに生じる運動能力低下および骨格筋ミトコンドリア量・機能障害を改善すべく、尿毒症性毒素の一つであるインドキシル硫酸 (IS) に着目し、CKDモデル作成直後からAST-120 (インドールの腸管吸収を抑制し、ISの血中濃度を低下させる) を投与し、早期 (20週間後) の運動能力および骨格筋ミトコンドリア量・機能を検討した。その結果、血中IS濃度は、CKDモデルで上昇するが、AST-120の投与で抑制され、CKDモデルでは運動能力、骨格筋ミトコンドリア量・機能が低下し、骨格筋酸化ストレスが亢進したが、それらはAST-120投与で改善された。CKDにおけるAST-120による尿毒素の抑制は、骨格筋内の酸化ストレス亢進を減弱し、ミトコンドリア量・機能の低下を防ぐのではないかと推察された⁽¹⁵⁾。

Ⅴ. CKDは早期老化モデル

図3に示すようにCKDでは老化に関わる様々な病態が併発するため、CKDは早期老化の表現型と考えられている⁽²⁴⁾。CKDに起こる病態は、心不全、慢性呼吸不全、HIV (ヒト免疫不全ウイルス) 感染、慢性関節リウマチなどの慢性疾患に類似している。最も明らかなことは、動脈硬化や筋萎縮の促進など、老化が進行することである。このような早期老化が起こる原因として、非活動的 (sedentary) ライフスタイル、心理社会的要因 (psy-

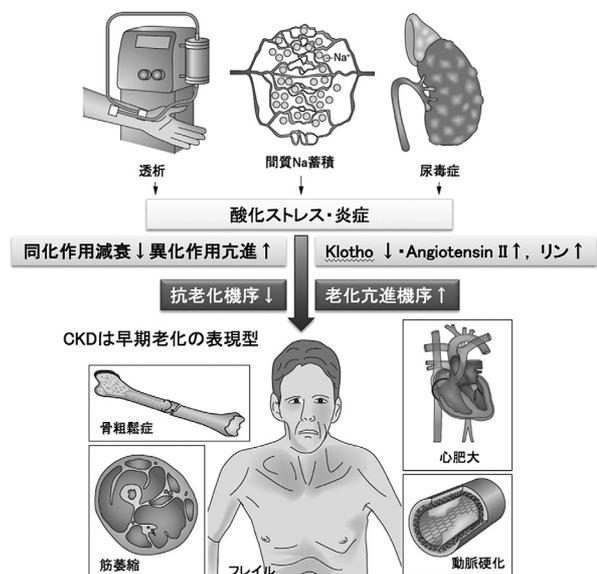


図3. CKDは老化を加速する病態である (文献24より引用改変)。

chosocial) および社会経済的要因 (socioeconomic) に加えて、アロステリック (内因性基質とは異なる場所に結合して分子構造に影響する) 負荷の増大、ストレス抵抗応答 (同化・異化の不均衡など)、催老化機序 (age-promoting) の活性化、抗老化機序 (anti-aging) の減衰などが考えられている。CKDにおける早期老化を予防・改善するには、背景にある疾患の治療・管理、適切な栄養、内部環境の改善、運動療法が有効であるが、その他にも潜在的に有効な様々な介入方法が、示されている (表3)。CKDを早期に発見すること、早期にこれらの介入を試みることが、高齢化社会において重要になってくることは言うまでもない。

表3 CKDにおける潜在的な抗老化介入方法⁽²⁴⁾

<ul style="list-style-type: none"> ・ カロリー制限 (初期のCKDにおいて) ・ 運動 ・ 迷走神経刺激 ・ 抗炎症剤 ・ 抗酸化物 ・ リン結合剤 ・ アンギオテンシン変換酵素阻害薬 ・ アンギオテンシン受容体遮断薬 ・ テストステロン ・ ビタミンD ・ mTOR阻害剤 (ラパマイシン, メトフォルミン) ・ サーチュイン系 (レスベラトロール) ・ PPARγ作動薬 ・ チロキシン ・ 腎移植 ・ 毎日の透析

mTOR: mammalian target of rapamycin (哺乳類ラパマイシン標的タンパク質), PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor (ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体)

VI. おわりに

平成29年版高齢社会白書 (内閣府) によると、我が国の総人口は、平成28 (2016) 年10月1日現在、1億2,693万人であり、65歳以上の高齢者人口は、3,459万人となり、総人口に占める割合 (高齢化率) も27.3%である。65歳以上の高齢者人口を男女別にみると、男性は1,500万人、女性は1,959万人で、性比 (女性人口100人に対する男性人口) は76.6であり、男性対女性の比は約3対4となっている。また、「65~74歳人口」は1,768万人 (男性842万人、女性926万人、性比91.0) で総人口に占める割合は13.9%、「75歳以上人口」は1,691万人 (男性658万人、女性1,033万人、性比63.6) で、総人口に占める割合は13.3%である。このように世界一の超高齢化が進む我が国において、加齢とともに低下する腎機能に加えて、国民病とも言える高血圧への高い罹患率、豊食・不

活動から増加し続ける糖尿病、これらを背景にCKDは必然的に増え続ける。冒頭で言及したようにCKDの最終的治療法である透析療法の受療者は386人に1人となっている (2015年)。しかしながら、生命維持治療である透析療法は一方でQOL, ADLを著しく低下させてしまう。これまでの運動、食事療法などの生活習慣の改善および薬物療法は、糖尿病、高血圧、脂質異常症および心疾患に焦点が当てられてきたが、これからは、老化に関わる腎臓の健康・保護・CKD予防に目を向けた生活管理・介入・治療が重要になってくると思われる。

謝辞

本総説における知見の一部は、科研費 (15KO1625)、私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 (平成27~29年)、北翔大学北方圏学術情報センターの助成を受けて得られたものである。

参考文献

- 1) Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013; 382: 158-69.
- 2) Reese PP, Cappola AR, Shults J, et al. Physical performance and frailty in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013; 38: 307-15.
- 3) Sietsema KE, Amato A, Adler SG, Brass EP. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004; 65: 719-24.
- 4) Workeneh BT, Mitch WE. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1128S-1132S.
- 5) Fried LF, Lee JS, Shlipak M, et al. Chronic kidney disease and functional limitation in older people: health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 750-6.
- 6) Pescatello LS. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Lippincott Williams & Wilkins 2013.
- 7) Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation. Lippincott Williams & Wilkins 2011.
- 8) Yazdi PG, Moradi H, Yang JY, et al. Skeletal muscle mitochondrial depletion and dysfunction in chronic kidney disease. *Int J Clin Exp Med*. 2013; 6 (7): 532-9.
- 9) Adams GR, Zhan CD, Haddad F, Vaziri ND. Voluntary exercise during chronic renal failure in rats.

- Med Sci Sports Exerc. 2005 ; 37(4) : 557-62.
- 10) Adey D, Kumar R, McCarthy JT, Nair KS. Reduced synthesis of muscle proteins in chronic renal failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000 ; 278(2) : E219-25.
 - 11) Fahal IH. Uraemic sarcopenia : aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 ; 29(9) : 1655-65.
 - 12) Yokoi H, Yanagita M. Decrease of muscle volume in chronic kidney disease : the role of mitochondria in skeletal muscle. *Kidney Int.* 2014 ; 85(6) : 1258-60. doi : 10.1038/ki.2013.539.
 - 13) Avin KG, Moorthi RN. Bone is Not Alone : the Effects of Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2015 ; 13(3) : 173-9.
 - 14) Tamaki M, Miyashita K, Wakino S, et al. Chronic kidney disease reduces muscle mitochondria and exercise endurance and its exacerbation by dietary protein through inactivation of pyruvate dehydrogenase. *Kidney Int.* 2014 ; 85(6) : 1330-9.
 - 15) Nishikawa M, Ishimori N, Takada S, et al. AST-120 ameliorates lowered exercise capacity and mitochondrial biogenesis in the skeletal muscle from mice with chronic kidney disease via reducing oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 ; 30(6) : 934-42.
 - 16) Okita K, Kinugawa S and Tsutsui H. Exercise intolerance in chronic heart failure-skeletal muscle dysfunction and potential therapies *Circ J.* 2013 ; 77 : 293-300.
 - 17) Desmeules S, Lévesque R, Jaussent I, et al. Creatinine index and lean body mass are excellent predictors of long-term survival in haemodiafiltration patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 ; 19(5) : 1182-9.
 - 18) Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 ; 9(10) : 1720-8.
 - 19) Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV, et al. Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013 ; 24(5) : 822-30.
 - 20) O' Hare AM, Tawney K, Bacchetti P, Johansen KL. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis : results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis.* 2003 ; 41(2) : 447-54.
 - 21) Zelle DM, Klaassen G, van Adrichem E, et al. Physical inactivity : a risk factor and target for intervention in renal care. *Nat Rev Nephrol.* 2017 ; 13(5) : 318.
 - 22) Howden EJ, Fassett RG, Isbel NM, Coombes JS. Exercise training in chronic kidney disease patients. *Sports Med.* 2012 ; 42(6) : 473-88.
 - 23) Morishita Y, Nagata D. Strategies to improve physical activity by exercise training in patients with chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2015 ; 8 : 19-24.
 - 24) Kooman JP, Kotanko P, Schols AM, et al. Chronic kidney disease and premature ageing. *Nat Rev Nephrol.* 2014 ; 10(12) : 732-42.