

## 運動と腎機能の関係について考える

川上 翔太郎 (運動生理学・運動処方学)

### 1. はじめに

今回、教養教育センターホームページのコンテンツの一つである「研究紹介」での執筆機会をいただきました。大学時代の恩師からいただいた「研究は社会に還元してこそその意義がある。得られた成果はどんどん社会に発信・還元すべき。」という言葉を胸に日々研究活動に励んでいます。本コンテンツのコンセプト「アウトリーチの一環として、研究内容を分かり易く紹介」すべく、今回最近のわれわれの研究についてできるだけ分かりやすく紹介させていただきたいと思います。

### 2. 世界および日本における慢性腎臓病の現状

日本人の主要な死因は、第 1 位が悪性新生物(24.6%)、第 2 位が心血管疾患(14.8%)、第 3 位が老衰(11.4%)、第 4 位が脳血管疾患(6.8%)です[1]。日本のみならず世界における主要な死因である心血管疾患および脳血管疾患の強力な危険因子である慢性腎臓病(CKD)は世界および日本の 8 人に 1 人が罹患[2-3]し、世界的な健康課題の一つとして認識されています。慢性に腎機能が低下した状態を CKD といい、腎機能低下が進行し、命に関わる状態になると透析導入や腎移植が必要となります。人工透析導入の原因疾患として糖尿病性腎症、腎硬化症など(総称して CKD)が存在しており、「新たな国民病」とも言われています。また、CKD は糖尿病や高血圧などの生活習慣病と関係が深く、わが国の人工透析導入における糖尿病や高血圧の影響は大きく、人工透析に占める割合は 50%以上(糖尿病性腎症:39.5%、腎硬化症:13.4%)に及んでいます[4]。富山県における高血圧性疾患や糖尿病による死亡率は全国に比べ高い状況が続いている[5]。さらに、富山県では毎年約 300 人が CKD により透析導入になっており、富山県の人工透析新規導入患者の原因疾患の約 4 割は糖尿病性腎症で

す。新規透析導入患者を減少させるためには CKD のリスクをできるだけ早期に軽減することが重要です。さらに、CKD 患者は透析導入や腎移植が必要になる上に、腎機能低下に伴い心血管疾患(日本人の死因の第 2 位)のリスクも高まります[6]。したがって、CKD 患者 8 億人の健康寿命(健康上のトラブルによって、日常生活が制限されずに暮らせる期間)を延伸するためには、透析移行防止や健康寿命延伸のための対策を講じる必要があります。

### 3. 慢性腎臓病と身体活動・運動

近年、運動や食事などの生活習慣と腎機能との関連性について、いくつかの研究が報告されています[7-9]。これまで私たちは生活習慣と CKD 発症との関係について研究を進め、運動不足や夜食、夜遅くの夕食のような不健康な生活行動の積み重ねが CKD 有病率と関連することを明らかにしました[10]。さらに、健康的な生活行動の蓄積が CKD リスクを低減させ[11]、健康的な生活行動への改善は CKD を有する者の腎機能低下を抑制できる[12]ことも明らかにしました。しかし、これらの研究が男性に限られた検討であることや生活習慣と CKD 進行に性差が存在する[13-15]ことを勘案すると、さらなる検討が必要であり、現在さらなる研究を進めています。

今日、CKD に対する主な治療法は薬物療法と食事療法ですが、近年 CKD に対する運動療法も有効な非薬物療法的アプローチになる可能性が示されています[16]。近年の研究によると、運動することは降圧(血圧を下げる)作用[17]、全身持久力[18]や身体機能[19]、血管機能[20]の改善など、透析治療を受けていない CKD 患者に有益な効果をもたらすことが明らかにされています。また、腎機能に対する運動の有用性を報告する研究もみられます[21-23]、現時点では腎機能に対する運動の効果については十分なエビデンスが集積していないのが現状です[24]。また、運動が血流再分配の影響で骨格筋や皮膚などへの血流量を増加させ、腎臓への血流量は安静時の 25%まで減少させることは広く知られています。その結果として、運動に伴う腎血流量の低下は糸球体濾過量の低下や一過性のタンパク尿を引き起こす可能性があります[25-28]。このような背景もあり、CKD 患者に対する効果的な運動条件は十分に確立されていません。

#### 4. 腎機能(腎血行動態)に対する運動の影響

腎機能(腎血行動態)に対する運動の影響を検討する時、運動条件を考慮する必要があり、運動条件はおもに強度、時間、頻度、様式の4要素から構成されます。今回は運動強度と運動時間について触れていきます。

##### 4.1 運動強度

腎機能(特に腎血行動態)は運動強度の影響を強く受けるため、CKD患者では運動強度の決定が最も重要な要素となります。そこで、われわれはまず腎血行動態に対する(疲労困憊に至るような)最大運動の影響を検討し、最大運動が腎血流量を約50%減少させることを明らかにしました。また、最大運動がeGFRの有意な減少や濾過率の有意な増加をもたらすことも明らかにしました(ともに腎機能マーカー)(図1)[29-30]。

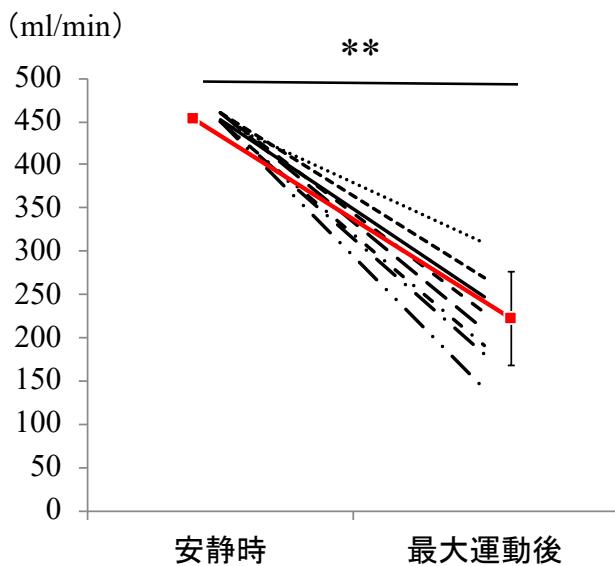


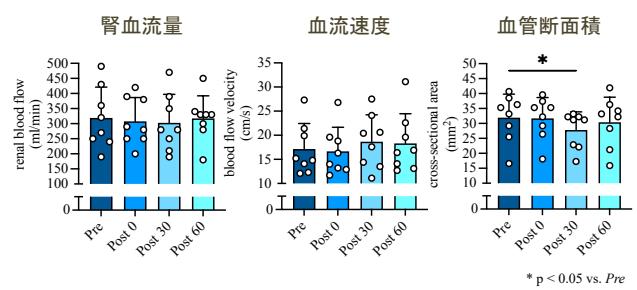
図1. 最大運動が腎機能におよぼす影響(文献[29]より作図)。

次に、腎血行動態と運動強度との詳細な関係について検討し、腎血流量は中強度以下の運動では減少しないが、中強度以上の運動では腎血流量が強度依存的に減少することを明らかにしました[29-30]。さらに、腎血行動態に対する運動の影響を詳細に検討すると、腎血流量の構成因子である血流速度が一貫して運動に伴う有意な変化を示さない一方で、もう一つの構成因子である血管断面積は中強度以下の運動では有意な変化を示さず、そ

れ以後は強度依存的に減少することを明らかにしました。また、強力な血管収縮作用を有する血中ノルアドレナリンが中強度以下の運動では有意な変化を示さず、それ以後は強度依存的に増加することを確認しました。これらの結果から、中強度以上の運動に伴う血中ノルアドレナリンの上昇が血管断面積の縮小(強力な血管収縮)を誘発し、腎血流量の減少をもたらした可能性が考えられます。さらに、最大運動に伴う腎機能および急性腎障害(AKI)マーカーの推移を検討し、最大運動がeGFRの低下およびAKIマーカーの上昇を誘発することを明らかにしました。

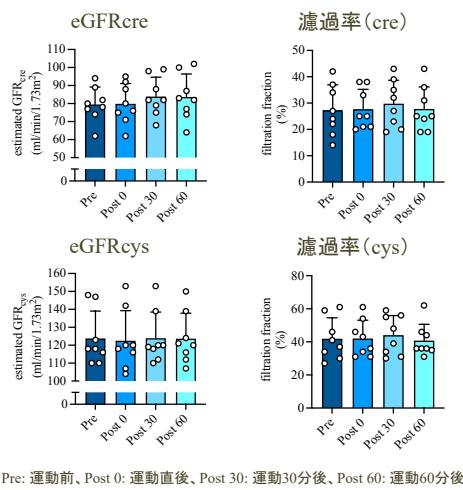
##### 4.2 運動時間

われわれは腎機能および腎血行動態に対する運動強度の影響を検討し、短時間の中強度運動が腎血流量を減少させないことを明らかにしました。しかし、腎機能に対する運動時間の影響は明らかでなく、運動量が強度と時間によって決定されることを考えると、運動時間が腎機能におよぼす影響を検討することは重要です。そこで、われわれは腎機能および腎血行動態と運動時間の関係に着目し、持続的な中強度運動(MICE: Moderate-Intensity Continuous Exercise)が腎機能に及ぼす影響を検討しました。そして、MICEが腎血流量、eGFRおよび濾過率に有意な変化をもたらさないという結果が得られました[31](図2-3)。



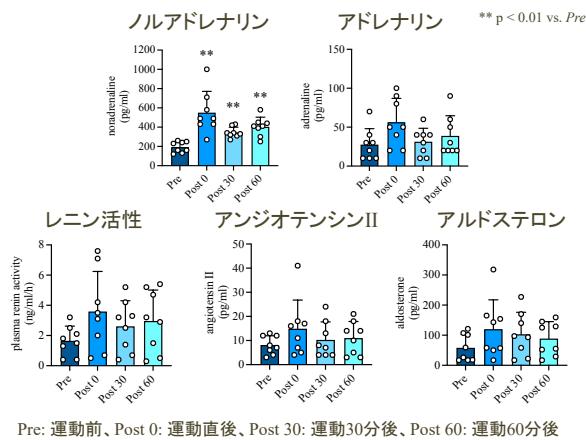
Pre: 運動前、Post 0: 運動直後、Post 30: 運動30分後、Post 60: 運動60分後

図2. MICEに伴う腎血流量、血流速度および血管断面積の推移(文献[31]より引用)。



Pre: 運動前、Post 0: 運動直後、Post 30: 運動30分後、Post 60: 運動60分後

図 3. MICE に伴う eGFR および濾過率(腎機能マーカー)の推移(文献[31]より引用)。



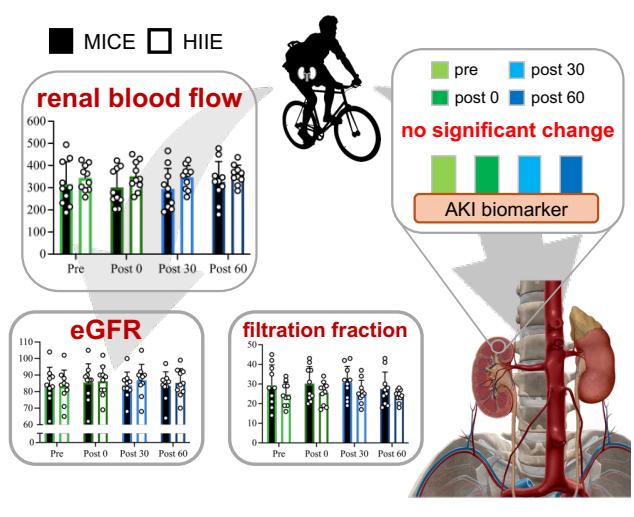
Pre: 運動前、Post 0: 運動直後、Post 30: 運動30分後、Post 60: 運動60分後

図 4. MICE に伴う腎血行動態応答を司るマーカーの推移(文献[31]より引用)。

さらに、われわれは運動に伴う腎血行動態応答を司るメカニズムを解明するために関連するバイオマーカーを評価し、アドレナリン、血漿レニン活性やアンジオテンシンII およびアルドステロン (RAAS [Renin-Angiotensin Aldosterone System]の指標)は有意な変化を示さず、ノルアドレナリンのみ運動に伴う上昇を示すことを明らかにしました(図 4)。以上のことから、MICE はノルアドレナリンの上昇をもたらすが、腎血流量を減少させないこと、RAAS 系を活性化させず、濾過率の有意な上昇をもたらさないことが明らかになりました。

次に、われわれは近年関心を集めている断続的な高強度運動(HIIE:High-Intensity Intermittent Exercise) (高

強度と低強度の短時間運動を交互に行なう運動様式)に着目し、腎機能にもたらす影響を検討しました。先にも述べましたが、中強度以下の運動では腎血流量の減少は起きませんが、高強度運動は腎血流量や eGFR の低下を伴います[29-30]。しかし、健康な人や心臓病を有している人に対する HIIE の有効性や安全性が近年実証されており[32-33]、HIIE が CKD 患者の運動能力を改善する可能性も示されています[34]。そこで、われわれは「間欠的であれば、高強度運動は腎血流量や eGFR を減少させない。」という仮説を立てました。仮説を立証するために、HIIE が腎血行動態におよぼす影響を検討し、HIIE が腎血流量を減少させないことを明らかにしました。さらに、HIIE が腎機能および AKI マーカーに及ぼす影響を検討し、HIIE が eGFR、尿中アルブミン、N-Acetyl-beta-D-Glucosaminidase (NAG)、Liver-type Fatty Acid-Binding Protein (L-FABP) および Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) を有意に変化させないことを明らかにしました[35]。本研究での高強度は先行研究[29]の 140%LT に相当し、140%LT 強度の運動は腎血流量を約 50% 減少させ、これは最大運動直後に相当する減少率でした。これらのことから、短時間に断続的に実施することで腎血流量の低下を伴わずに高強度運動を実施でき、腎血流量の低下を伴わない HIIE は腎損傷を誘発しない可能性が示されました(図 5)。



pre: 運動前、post 0: 運動直後、post 30: 運動30分後、post 60: 運動60分後

図 5. HIIE が腎機能および AKI マーカーに及ぼす影響の検討(文献[35]より引用)。

CKD 患者は栄養不良や身体不活動を起因とした全身持久力や骨格筋の低下の影響を受けやすく、強度の高い運動や長時間の運動を実施することが難しいことがあります。そこで、われわれは CKD 患者にとってより多くの実施可能な運動条件を提示するために、断続的な中強度運動 (MIEE: Moderate-intensity Intermittent Exercise) が腎機能におよぼす影響を検討しました。そして、MIEE が腎血流量、eGFR および濾過率を維持することを確認しました。さらに、AKI マーカーに及ぼす影響も検討し、MIEE が尿中アルブミン、NAG、L-FABP および KIM-1 を有意に変化させないことを明らかにしました[36]。

## 5. 腎微小循環に対する運動の影響

われわれは運動に対する詳細な腎微小循環応答を検討し、さまざまな条件下での運動が renal resistive index (rRI) および renal pulsatility index (rPI) (ともに腎末梢血管抵抗の指標) を低下させることを明らかにしました[31,35,37] (図 6 左)。運動に伴う rRI および rPI の低下は運動が腎微小循環を改善させる可能性を示しました。しかし、腎微小循環に対する運動の影響をさらに検討する必要がありました。そこで、われわれは腎臓の機能的および形態的単位であるネフロン (血液濾過、尿生成を担う腎臓の重要な機能単位) に着目し、運動に対する腎微小循環応答を明らかにするために、ネフロンの機能性を評価しました。近年の研究により、ネフロンの機能性はクレアチニン、無機リン、Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23)、eGFR を測定することで非侵襲的に評価できることが明らかにされています[38]。われわれは様々な条件下での運動がネフロンの機能性に及ぼす影響を検討しました。

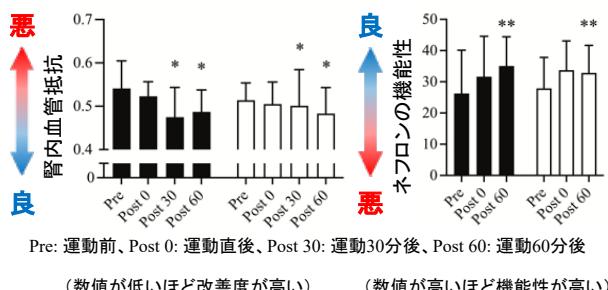


図 6. MICE (■) および HIEE (□) に伴う腎内血管抵抗 (左図) とネフロン機能 (右図) の推移

そして、(疲労困憊に至るような) 最大運動が一過的にネフロンの機能性を低下させ、MICE および HIEE がネフロンの機能性を高めることを明らかにしました。これらの結果から、単回の有酸素運動は腎微小循環に対して有益な効果をもたらす可能性が推察されました[39] (図 6 右)。

## 6. まとめ

本稿では「新たな国民病」と言われる慢性腎臓病の概説から始め、運動と腎機能の関係や運動の可能性についてのいくつかの先行研究に触れつつ、最近の我々の研究について概説しました。

今日、CKD 患者にとっての最適な運動トレーニングプログラムはいまだに確立されておらず、腎臓に対する負担を最小限にとどめる安全で効果的な運動条件も十分に解明されていません。CKD 患者にとって安全で効果的な運動条件を解明することは新規透析導入や医療費の増大を抑制するうえで取り組むべき喫緊の課題です。さらに、CKD は原因となる疾患により腎障害のメカニズムが異なり、その病態は極めて複雑です。したがって、患者の病態や症状に合わせたテーラーメイドな運動条件が求められます。CKD 患者への運動プログラムの汎用性を高めるために、さまざまな条件下での運動が腎機能や腎血行動態に及ぼす影響を明らかにするための検証が必要となります。

われわれは一貫して運動と腎機能の関係に着目して、様々な条件下での運動が腎機能に及ぼす影響を検討してきました。特に、これまでわれわれは「運動強度」および「運動時間」に焦点を当てて、運動が腎機能や腎血行動態に及ぼす急性効果を検討してきました。したがって、現時点では腎機能および腎血行動態に対する運動の慢性効果は明らかではありません。今後、腎機能および腎血行動態に対する運動の慢性効果を解明することで腎機能低下を予防するための運動プログラム構築に有用な手がかりを提供できる可能性があります。

## 7. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、非常に多くの方々のご協力とご指導をいただきました。まず、本研究にご参加いただいたボランティアの方々にこの場をお借りして感謝申し上げます。さらに、博士課程後期在籍時の指導教員であ

り今でも共に研究をさせていただいている福岡大学の道下竜馬先生に心より感謝申し上げます。また、本稿で紹介した研究初期からともに研究を遂行してきた福岡大学筑紫病院腎臓内科の安野哲彦先生に深く感謝申し上げます。また、研究を進めるにあたり、ご支援とご協力をいただきながらもここに名前を記すことができなかつた多くの方々に心より御礼申し上げます。

今後も精力的に研究を遂行し、本研究の続編をまたの機会に紹介できればと思います。最後に、研究紹介のバトンを次の先生につなげたいと思います。

## 参考文献

- [1] 厚生労働省 2022 年度人口動態統計月報(概数)の概況.
- [2] Imai et al., *Clin Exp Nephrol* 2009
- [3] Kovesdy CP. *Kidney Int Suppl* 2022
- [4] 日本透析医学会統計調査委員会編:図説 わが国の慢性透析療法の現況(2022 年 12 月 31 日現在)
- [5] 富山県公式ウェブサイト, 富山県の生活習慣病その推移と現状(令和 6 年 3 月)
- [6] Go et al., *N Engl J Med* 2004
- [7] Hoshino et al., *Sci Rep* 2024
- [8] Fujiwara et al., *J Diabetes Investig* 2024
- [9] Castillo-Garcia et al., *Scand J Med Sci Sports* 2024
- [10] Michishita et al., *J Epidemiol* 2016
- [11] Michishita et al., *Environ Health Prev Med* 2016
- [12] 道下ら、腎と透析 2016
- [13] Carrero et al., *Nat Rev Nephrol* 2018
- [14] Mayne et al., *J Hum Hypertens* 2023
- [15] Iseki K. *Kidney Int* 2008
- [16] Weiner et al., *Am J Kidney Dis* 2023
- [17] Thompson et al., *PLoS One* 2019
- [18] Vanden Wyngaert et al., *PLoS One* 2018
- [19] Afsar et al., *Int Urol Nephrol* 2018
- [20] Kirkman et al., *Am J Physiol Renal Physiol* 2019
- [21] Greenwood et al., *Am J Kidney Dis* 2015
- [22] Kosaki et al., *Scand J Med Sci Sports* 2018
- [23] Yang et al., *BMC Nephrol* 2020
- [24] Nakamura et al., *Sci Rep* 2020
- [25] Grimby G. *J Appl Physiol* 1965
- [26] Poortmans et al., *Eur J Appl Physiol* 1996
- [27] Clorius et al., *Am J Hypertens* 1996
- [28] Kenney et al., *J Appl Physiol* 1995
- [29] Kawakami et al., *Clin Exp Nephrol* 2018
- [30] Kotoku et al., *Clin Exp Nephrol* 2019
- [31] Kawakami et al., *Physiol Rep* 2022
- [32] Ramos et al., *Sport Med* 2015
- [33] Wewege et al., *J Am Heart Assoc* 2018
- [34] Beetham et al., *Scand J Med Sci Sports* 2019
- [35] Kawakami et al., *Physiol Rep* 2024
- [36] Kawakami et al., *medRxiv* 2024
- [37] Kawakami et al., *Clin Exp Nephrol* 2023
- [38] Kuro-o et al., *Nat Rev Nephrol* 2018
- [39] Kawakami et al., *unpublish data*