

東海大学令和 5 年度博士論文

Effect of Cardiac Rehabilitation on
Glomerular Filtration Rate Using Serum
Cystatin C Concentration in Patients
With Cardiovascular Disease and Renal
Dysfunction

(心血管疾患と腎機能障害をもつ患者にお
ける血清シスタチン C を用いた腎機能に対
する心臓リハビリテーションの効果)

濱 知明

- ・この学位論文は、Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention に掲載された主要公刊論文を基に作成された。

- ・ Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention に掲載された主要公刊論文の一部を学位論文に用いることに加えて、学位論文を機関リポジトリ [電子書庫システム] で公開することの承諾を得ている。

1. 総括

背景

慢性腎臓病（CKD）患者において、心臓リハビリテーションの腎機能に対する効果が心臓リハビリテーション開始時の血清シスタチン C 濃度を用いた推定糸球体濾過量（eGFR_{cys}）によって異なるかどうかはほとんどわかっていない。

方法

心血管疾患に対する当院の心臓リハビリテーションプログラムに参加した CKD 患者（ $15 \leq \text{eGFR}_{\text{cys}} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ）の後ろ向きコホート研究を実施した。心臓リハビリテーション開始時 eGFR_{cys} の重

症度によって患者を G3a、G3b、G4 群の 3 群に分けた。第一に各群の心臓リハビリテーション前後の eGFRcys を比較した。次に、心臓リハビリテーション開始時の eGFRcys と心臓リハビリテーションの腎機能に対する効果との関連を明らかにするため、eGFRcys の変化率 ($\% \Delta \text{eGFRcys}$) をアウトカムとして線形回帰モデルを当てはめた。

結果

対象患者 203 例中、122 例が G3a 群、60 例が G3b 群、21 例が G4 群であった。各群の eGFRcys の平均改善度は、それぞれ+1.3、+3.1、+4.8 ml/min/1.73m²であった。また、心臓リハビリテーション開始時 eGFRcys が低い患者ほど、 $\% \Delta \text{eGFRcys}$ が大きかった（心臓リハビリテーション開始時の eGFRcys が 1ml/min/1.73m² 低いほど、 $\% \Delta \text{eGFRcys}$ の改善は 0.47%大きかった [95%CI、0.23-0.72%]）。この関連性は潜在的な交絡因子で調整した後も有意であった（eGFRcys が 1ml/min/1.73m² 低いと、 $\% \Delta \text{eGFRcys}$ の改善は 0.63%大きかった [95%CI、0.35-0.91%]）。

結論

心臓リハビリテーションの腎機能に対する効果は、eGFRcys で測

定した腎機能障害が悪化している患者ほど大きかった。心臓リハビリテーションは重度の腎機能障害を有する患者でも実施可能であり、腎機能に有益な影響を及ぼす可能性がある。

2. 研究の背景

運動療法を含む包括的心臓リハビリテーションが、慢性腎臓病（CKD）患者の冠危険因子および運動能力を改善することは広く知られている。しかし、CKD 患者における心臓リハビリテーションの腎機能への影響については、依然として議論の余地がある。過去の研究では、CKD 患者の腎機能障害の重症度が高いほど、死亡、心血管イベント、入院リスクが高いことが示されており、心臓リハビリテーションの心血管疾患患者の腎機能への影響を評価することは大変重要である。既にいくつかの先行研究では、運動療法が腎機能に対して有効である可能性が示唆されている。しかし、肉食摂取量や運動療法の一部であるレジスタンストレーニングによる筋肉量増加により血清クレアチニン値（Scr）が上昇するため、運動療法における腎機能評価に血清クレアチニンを用いることが研究結果に影響する可能性がある。

近年の研究では、CKD 患者の腎機能を評価するために血清シスタチン C 濃度 (Scys) を使用することが推奨されている。Scys は筋肉量に影響されないため、心臓リハビリテーションを受ける患者にとって最適な腎機能の指標となりうる。最近、eGFRcys を用いて心血管疾患患者の腎機能に対する心臓リハビリテーションの効果を評価した研究がいくつかあり、心臓リハビリテーションの腎機能に対する良好な効果が示されている。Scys を用いた小規模観察研究では、急性心筋梗塞後の患者 41 例において、高い身体活動により腎機能低下が抑制される可能性があることが示された。また、別の Scys を用いた無作為化比較試験では、1 年間の運動の腎機能への効果は結論に至らなかった。心臓リハビリテーションが腎機能に対して有益である可能性があるとしても、心臓リハビリテーションが重度腎機能障害患者（例えば、透析導入が必要な患者）に対して有益な効果を持つかどうか、また、その効果が心臓リハビリテーション開始時の腎機能重症度によって異なるかどうかは、依然として不明である。我々は、心臓リハビリテーションが重度腎機能障害を有する心血管疾患患者であっても、Scys で測定した eGFRcys に有益な効果をもたらすと仮

定した。

このような研究課題を解決するため、我々は CKD 患者、特に重度の腎機能障害を合併する心血管疾患患者における心臓リハビリテーションの腎機能への影響を評価することを目的とした。また、心臓リハビリテーション開始時の腎機能と心臓リハビリテーションの腎機能への影響の関連性についても Scys を用いて検討した。

3. 考察と展望

CKD を有する心血管疾患患者 203 名を対象とした本研究では、中等度から重度の腎機能障害（CKD G3b 及び G4）を有する患者において、心臓リハビリテーションが eGFRcys で測定した腎機能を統計的に改善することが明らかになった。さらに、心臓リハビリテーション開始時の腎機能が悪いほど、心臓リハビリテーションの腎機能に対する効果は大きいことがわかった。このことから、重度の腎機能障害を有する患者に対しても心臓リハビリテーションを実施することで腎機能に有益な効果が得られる可能性が示唆された。

過去のいくつかの研究で、重度の腎機能障害患者における運動療

法を含む心臓リハビリテーションの腎機能に対する効果が検討されている。重度の腎機能障害患者 30 例を対象とした小規模ランダム化比較試験では、運動は Scr を用いた推定糸球体濾過量 (eGFRcr) に有益な影響を及ぼさないことが示された。また、別の観察研究では平均 eGFRcr が 15mL/min/1.73m² の透析前の尿毒症患者 10 例において、運動療法を行っても GFR は変化しないことが示された。さらに、重度の腎機能障害 (eGFRcr < 30mL/min/1.73m²) を有する急性心筋梗塞患者 22 例において心臓リハビリテーションは eGFRcr を改善させなかったことから、重度 CKD 患者の腎機能予備能は不可逆的で改善しない可能性が示唆されていた。これらの研究を総合すると重度 CKD 患者に対する心臓リハビリテーションの腎機能への臨床的有用性は認めないことが示唆されている一方で、我々の研究結果は重度腎機能障害をもつ患者の心臓リハビリテーション後の eGFRcys が統計的に改善することを証明した。この相違の理由の一つは測定された腎機能指標の種類に大きく起因すると考えられる。

血清クレアチニン (Scr) は腎機能の最も一般的な指標である。しかし、Scr は、年齢、性別、body mass index、調理した肉を食べる

ことなどに影響される。なぜなら、クレアチニンは筋肉内でクレアチンから変換されるからである。包括的心臓リハビリテーションの一部であるレジスタンストレーニングは、筋肉の成長を誘発し結果として筋肉量の増加をもたらすと考えられている。つまり、運動療法で筋肉量が増加した際に腎機能が改善しても Scr を用いた推定糸球体濾過量 (eGFRcr) では不変あるいは低値となり、検査結果からは腎機能が不変もしくは悪化したと誤った評価をする可能性がある。一方、心臓リハビリテーション中の腎機能評価において有用な指標のひとつに「血清シスタチン C (Scys)」が挙げられる。シスタチン C は、ヒトのすべての有核細胞で産生されるため、筋肉量と血清シスタチン C との間にはほとんど影響はない。したがって、運動療法による eGFR の変化を評価するためには筋肉量の変化の影響を排除できるため Scys を使用することが推奨される。

実際、本研究や我々の過去の研究では筋肉量や運動の影響を受けない eGFRcys は心臓リハビリテーション後に改善したが eGFRcr では有意な改善は見られなかった。さらに、eGFRcys を用いた 2 つの前向き研究では心臓リハビリテーションと高い身体活動により腎機能が

改善することが示された。しかし、これらの研究にはいくつかの潜在的な限界があるため（ひとつの研究は重度の腎機能障害をもつ患者のサンプルサイズが小さく、もうひとつの研究では研究対象者を腎機能の重症度に分けていない）、今回の我々の研究結果は過去のこれらの研究結果の知見をさらに高めるものと考えられる。

また先行研究では eGFR 増加の臨床的最小重要差 (minimally clinically important difference, MCID) は $5\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ であることが示されている。本研究における eGFR_{cys} の増加は、統計的には改善したがこの MCID には達しなかった。しかし、重度 CKD 患者に対する心臓リハビリテーションの有益性を示す研究は未だ少なく今回得られた知見は今後の研究の重要な基礎となるはずである。

心臓リハビリテーションの腎機能に対する改善効果の機序は未だ明確に分かっていないが、いくつかの潜在的な機序が示唆されている。腎機能の低下は、高血圧、高脂血症、糖尿病などの冠動脈の危険因子の影響を受けている。過去のいくつかの研究では厳格な降圧や血圧の正常化が慢性腎不全患者の蛋白尿の減少につながることが報告されている。また、高脂血症は腎機能低下に影響を与える可能性が

あり、ある研究では総コレステロールの上昇、HDL コレステロールの低下、非 HDL コレステロールの上昇が GFR 低下のリスクであると報告し、別の研究では HDL コレステロールの増加が腎機能の改善に係することを示した研究もある。また、日本人を対象にした後ろ向きコホート研究では HbA1c8.5%以上が糖尿病性腎症発症進展の危険因子と報告されている一方で、インスリン感受性の改善が eGFR の上昇、つまり腎機能改善の独立した予測因子であるとする報告がある。包括的心臓リハビリテーションプログラムは、上記の冠危険因子を改善させることが広く知られているため、心臓リハビリテーションは直接または間接的に腎機能を改善させる可能性がある。

また、心臓リハビリテーション後の eGFR_{cys} の改善率は、心臓リハビリテーション開始時の eGFR_{cys} が悪い患者が良い患者に比べ相対的に大きいことが分かった。我々の知る限り、本研究は CKD 患者における心臓リハビリテーション開始時の eGFR_{cys} と心臓リハビリテーションの効果の関連を示した最初の研究である。CKD 患者の腎機能改善の潜在的な機序、および心臓リハビリテーション開始時の腎機能と心臓リハビリテーションの腎機能に対する効果の関連について

てはほとんどわかっておらず、今回の研究結果は、我々の知見をさらに検証しこの関連性の機序を解明するためのさらなる研究の推進力となるはずである。

本研究で得られた最も重要な知見は、重度の腎機能障害を有する心血管疾患患者においても、包括的心臓リハビリテーションプログラムが腎機能に対して有益な効果をもたらす可能性があるということである。今まで我々は重度の慢性腎機能障害を不可逆的な腎障害の蓄積であると見なしてきたが、今回の知見により重度の腎機能障害を持つ患者が腎機能改善効果を得られる可能性があるため、心臓リハビリテーションプログラムに積極的に参加するよう促進することができるかもしれない。

3. 1. 研究の限界

本研究にはいくつかの潜在的な限界がある。第一に、本研究では後ろ向きデザインの性質上、測定されない交絡因子（例えば、患者の自宅での運動療法の遵守状況、プログラム参加中の体組成情報）が存在する可能性があることである。しかし、臨床的に関連する重要な交

絡因子を調整したため、交絡バイアスは最小限に抑えることができたと考えられる。第二に、サンプルサイズ、特に CKD G4 患者は比較的少ない。しかし、本研究は eGFRcys を用いて心臓リハビリテーションの効果を検討した最大規模の研究の一つである。第三にこの研究の観察期間は長期ではないため、長期的な腎予後に対する心臓リハビリテーションの効果は解明できていない。第四に、本研究で得られた腎機能と運動耐容能の改善は、MCID (eGFR, 5ml/min/1.73m²; $\dot{V}O_{2peak}$ 1.5mL/min/kg) には達していないことがある。しかし、我々の研究の目的はこれらの重度の腎機能障害患者に対して心臓リハビリテーションが有用かどうかを検討することであった。重度の CKD 患者に対する心臓リハビリテーションプログラムの潜在的な有益性が観察されたため、重度の CKD 患者に対する最適な心臓リハビリテーションプログラムに関する研究を促進することができた。最後に、単一施設であるため今回の知見の一般化には限界がある。したがって、今回の知見を検証するためにはさらなる多施設研究が必要である。

4. 結論

心臓リハビリテーションは心血管疾患患者において、MCID を超えないものの、特に重度の腎機能障害を有する患者において、eGFRcys を用いて統計的に腎機能を改善することが明らかとなった。心臓リハビリテーション開始時の腎機能は心臓リハビリテーションプログラム参加前後の腎機能改善率と関連していた。今回の結果は、eGFRcys を用いた心血管疾患患者の腎機能および長期予後に対する心臓リハビリテーションの効果を検証するための更なる前向き無作為化対照試験を促進するものである。

追記

なお、この論文は Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention, 2022, Vol. 42, No. 2, pp. E15-E22, DOI: 10.1097/HCR.0000000000000651 に最終発行版で掲載された論文の非最終版である。