

博士論文

保存期慢性腎臓病患者の
身体および認知機能に関する研究

2020 年度

音部雄平

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 生涯発達科学専攻

【要旨】

慢性腎臓病(CKD)は様々な合併症を引き起こす疾患である。特に、人工透析が必要な状態である末期腎不全まで病期が進行した患者では、心血管疾患や身体・認知機能低下リスクが高いことが以前から知られている。さらに先行研究を調査した結果、近年では末期腎不全に至る前の保存期 CKD の段階においても同様に、身体・認知機能低下をはじめとする様々な合併症リスクを有することが明らかとなった。一方で、認知症の前駆段階である軽度認知障害や、腎機能と身体機能が認知機能低下に及ぼす複合的な影響、保存期 CKD 患者における身体活動・運動介入による認知機能改善効果については十分な検証はなされていなかった。そこで本研究では、保存期 CKD 患者における軽度認知障害の有病調査や、複合的因子を加味した予後調査、さらには運動介入が認知機能に及ぼす効果を検証した。

第1研究では、外来通院中の保存期 CKD 患者を対象に、軽度認知障害の有病割合および、身体機能との関連を検証した。その結果、軽度認知障害の有病割合は 61.0%と非常に高値を示した。また、軽度認知障害有病には歩行速度が独立した関連性を示しており、保存期 CKD 患者における認知機能低下予防に対しては、歩行をはじめとする身体機能への介入が有用となる可能性が示唆された。

第2研究では、保存期 CKD 患者の腎機能および身体機能の組み合わせが認知機能低下に及ぼす影響を、2年間の追跡期間を設け縦断的に検証した。その結果、重度腎機能低下と低身体機能が併存した者では、2年間の認知機能低下に有意な影響を認めた。その一方で、重度腎機能低下を有していても、身体機能が維持されていれば、認知機能低下への影響は認めなかった。以上より、保存期 CKD 患者の認知機能低下に対して、身体機能低下は腎機能低下の効果を修飾していることが示唆され、身体機能を良好に維持することが認知機能低下予防になりうる可能性が示された。

第3研究では、保存期 CKD 患者を対象に、24週間の教室型および在宅型を併用した運動介入を行い、認知機能の維持改善に及ぼす効果を検証した。その結果、運動介入群では対照群に比し、認知機能の中核的機能である記憶機能に有意な改善を認めた。

以上より本研究では、保存期 CKD 患者において認知機能に関連する要因として、身体機能を維持することの重要性を示すとともに、運動介入が認知機能改善に及ぼす効果を明らかにした。これらの結果は、保存期 CKD 患者における認知機能低下を予防するための治療方略選定の一助になると考える。

目次

第 I 部 序論

第 1 章 研究の背景

- 1-1. 慢性腎臓病の疫学・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1
- 1-2. CKD の合併症および有害転帰への影響・・・・・・・・・・1
- 1-3. 保存期 CKD 患者の身体活動・運動介入について・・・・・・・・1
- 1-4. 保存期 CKD 患者における身体・認知機能および身体活動・運動介入の効果に関する研究動向—文献研究—・・・・・・・・・・・・・・・・・・2
- 1-5. 先行研究における既知の知見と問題の所在・・・・・・・・・・13

第 2 章 研究の目的と構成

- 2-1. 研究の目的・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・15
- 2-2. 研究の構成・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・15

第 II 部 本論

第 3 章 【研究 1】

保存期 CKD 患者における軽度認知障害有病割合および軽度認知障害と身体機能の関連

- 3-1. 背景・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・16
- 3-2. 方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・18
- 3-3. 結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・21
- 3-4. 考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・23
- 3-5. 結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・24

第 4 章 【研究 2】

保存期慢性腎臓病患者の腎機能および身体機能指標の組み合わせが認知機能低下に及ぼす影響

- 4-1. 背景・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・25
- 4-2. 方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・27
- 4-3. 結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・30
- 4-4. 考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・34
- 4-5. 結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・36

第 5 章 【研究 3】

保存期 CKD 患者における運動介入が認知機能維持改善に及ぼす効果

—無作為化比較試験による検討—

5-1. 背景	37
5-2. 方法	39
5-3. 結果	48
5-4. 考察	57
5-5. 結論	59

第Ⅲ部 結論

第6章 総合考察

6-1. 文献研究で得られた知見	70
6-2. 第1研究で得られた知見、それに基づく提言、留意点および課題	70
6-3. 第2研究で得られた知見、それに基づく提言、留意点および課題	71
6-4. 第3研究で得られた知見、それに基づく提言、留意点および課題	71
6-5. 第1～3研究を通じた強みと今後の課題	71

第7章 結語

本論文を構成する研究の発表状況

参考論文

第 I 部 序論

第 1 章 研究の背景

1-1. 慢性腎臓病の疫学

慢性腎臓病(Chronic kidney disease、以下 CKD)は比較的有病率の高い慢性進行疾患である。CKD は腎機能低下もしくは腎機能障害を示唆する所見のいずれか、または両方が3ヶ月以上持続する状態であり、本邦の CKD 有病者数は、成人の8人に1人にあたる約1330万人にも及ぶとされている¹⁾。さらに CKD は加齢に伴い増加し、高齢者の CKD 有病割合は約30%を超えていることから²⁾、新たな国民病の一つとして注目されている。

CKD 有病者数増加の問題として、CKD の病期が進行すると人工透析などの治療が必要となることが挙げられる。本邦の人工透析患者数は増加の一途を辿っており、2017年の段階で30万人を超えている³⁾。人工透析はそのコストが課題とされており、この人工透析患者数の増加に伴い、2015年の総医療費は約1.6兆円にまで膨らんでいる。そのため、人工透析導入に至る前段階である保存期 CKD の段階で、重症化予防を講じることは社会的要請であると言える。

1-2. CKD の合併症および有害転帰への影響

CKD は様々な合併症を引き起こす疾患であることが知られている。既に人工透析が必要な状態まで病期が進行した患者では、心不全や脳血管疾患などの心血管疾患発症リスクが著しく高く、地域在住高齢者と比べ相対危険度は10-30にもなることが示されている⁴⁾。また、人工透析患者では身体機能低下や認知機能低下のリスクが高くなることも以前から報告されており^{5,6)}、生命予後や ADL・QOL 低下への影響が指摘されている。

さらに近年では、保存期 CKD の段階においても、人工透析患者と同様に身体・認知機能低下を始めとした様々な合併症リスクを有することが報告され始めている^{7,8)}。保存期 CKD 患者の身体機能低下は人工透析導入の独立した危険因子であり⁹⁾、また認知機能低下はヘルスリテラシーや治療アドヒアランスの低下を招くことが示されている¹⁰⁾。治療アドヒアランスの低下は服薬管理や食事療法の遵守に影響を与えるため、結果として腎機能に対し不良な因子となり得る。以上より、人工透析導入の予防や遅延の観点から考慮しても、保存期 CKD の段階から、身体機能や認知機能低下予防のために適切な介入を行うことが必要である。

1-3. 保存期 CKD 患者の身体活動・運動介入について

保存期 CKD 患者の身体・認知機能低下予防として、身体活動・運動介入の実施が推奨されつつある。一般高齢者においては身体活動・運動介入が身体・認知機能低下に有効であることが広く知られている^{11,12)}。一方、保存期 CKD 患者においても同様の効果が期待

第 I 部 序論

されるものの、運動は腎機能の悪化を招くという理由で、長年 CKD 患者は「安静にすること」が治療の大原則であった。しかし近年の研究で、身体活動や運動介入は腎機能を悪化させず、むしろ腎機能の維持改善に寄与することが報告されている¹³⁾。以上のように CKD 治療におけるパラダイムシフトが生じており、保存期 CKD 患者においても、身体機能・認知機能低下の実態を把握し、さらに身体活動・運動介入の効果を検証することは、治療方略を選定する上でも重要な課題であると言える。

1-4. 保存期 CKD 患者における身体・認知機能および身体活動・運動介入の効果に関する研究動向—文献研究—

1-4-1. 文献研究の目的

本文献研究の目的は、保存期 CKD 患者の身体・認知機能低下の実態および身体活動・運動介入の効果について調査をすることで、先行研究で得られている知見を整理するとともに、今後の研究課題を明らかにすることとした。

1-4-2. 文献研究の方法

文献検索のデータベースには Pubmed と医中誌 web を用いた。検索日は 2019 年 1 月 10 日とした。検索キーワードは、Pubmed では第 1 キーワードを「CKD/chronic kidney disease/CRF/chronic renal failure」、第 2 キーワードを「exercise[MeSH]/frail*/sarcopenia/cognition[MeSH]」として AND 検索を行った。医中誌 web では、第 1 キーワードを「慢性腎臓病/慢性腎障害/慢性腎不全」、第 2 キーワードを「運動療法/身体活動/フレイル/サルコペニア/認知機能」として検索を行った。論文の適格基準は、①対象が保存期 CKD 患者もしくは腎機能が主要な変数に含まれる、②対象に人工透析・腎移植患者を含まない、③運動介入の効果、身体活動の影響を検証している、もしくは身体・認知機能が主要な変数に含まれる、④ヒトの成人を対象としている、⑤日本語または英語で記載された論文、⑥原著論文であることとした。

1-4-3. 文献検索の結果

文献検索によって 3775 編が該当し、適格基準を満たした 88 編および、それらの論文内で引用されている論文を手検索にて 9 編追加し、計 97 編^{7,9,14-108)}を採用した。採用論文の内訳として、身体機能について報告した論文は 35 編^{7,9,14-46)}(表 1)、認知機能について報告した論文は 25 編⁴⁷⁻⁷¹⁾(表 2)、身体活動の影響を報告した論文は 12 編⁷²⁻⁸³⁾(表 3)、運動介入の効果を報告した論文は 25 編⁸⁴⁻¹⁰⁸⁾(表 4)であった。除外論文の内訳として、対象が保存期 CKD 患者以外かつ腎機能が変数に含まれない論文が 619 編、対象が人工透析患者もしくは腎移植患者である論文が 672 編、主要な変数に身体・認知機能や身体活動・運動介入などが含まれていない論文が 140 編、動物実験が 98 編、対象が小児患者である論文が

第 I 部 序論

61 編、日本語もしくは英語以外で記載された論文が 142 編、原著論文ではないものが 1955 編であった。

1) 身体機能

身体機能について検証した採用論文 35 編中、横断研究は 24 編^{7,9,14-36}、コホート研究は 11 編³⁷⁻⁴⁶であった。横断研究において、腎機能と身体機能(フレイル・サルコペニアを含む)の関連を検証した論文は 17 編^{7, 14, 15, 17, 18, 20-24, 29-32, 34-36}あり、そのほとんどが腎機能低下に伴い、身体機能低下やフレイル・サルコペニア有病のリスクが高まるという結果であった。例えば、Hiraki ら⁷)は CKD の病期(CKD ステージ)進行に伴い筋力やバランス機能、歩行速度が段階的に低下することを、また Sharma ら²⁹)は高度腎機能低下を有する CKD 患者は、非 CKD 患者に比べサルコペニア有病のオッズ比が 2.58 と有意に高いことを報告している。コホート研究においては、保存期 CKD 患者の身体機能が、その後の全死亡や心血管疾患発症、人工透析導入などの不良アウトカム発生に与える影響について検証した論文は 8 編^{9, 37-41, 44, 45}あった。そのいずれでも、保存期 CKD 患者において低身体機能が不良アウトカム発生の独立因子であった。例えば、Chang ら⁹)や Tsai³⁹)らは握力低下や 2 分間のステップ回数が少ないことが、人工透析導入の危険因子になることを、また Pereira ら⁴⁰)はサルコペニア有病が保存期 CKD 患者の全死亡のリスクを高めることを報告している。加えて、地域在住高齢者を対象とし、腎機能が移動障害発生に影響を与えることを示したものが 2 編^{42, 46}報告されていた。

2) 認知機能

認知機能について検証した採用論文 25 編中、横断研究は 16 編⁴⁷⁻⁶²、コホート研究は 9 編⁶³⁻⁷¹であった。横断研究において、腎機能もしくは CKD の有無と認知機能(脳容量、事象関連電位を含む)の関連を検証した論文は 13 編^{48-51, 54-62}あり、その全てで腎機能低下および CKD 有病は認知機能に負の影響を及ぼしていた。例えば Kurella Tamura ら⁶¹)は、腎機能を示す推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate; 以下 eGFR)の値が 10mL/min/1.73m² 低下することに対する認知機能低下のオッズ比は 1.11 になることを報告している。またコホート研究においては、低認知機能とその後の全死亡・心血管死亡や認知機能の更なる低下に影響するとした論文が 2 編^{63, 67}、腎機能の高低や CKD の有無が、その後の認知機能低下や認知症発症の危険因子であることを示した論文が 7 編^{64-66, 68-71}であった。例えば Seliger ら⁷¹)は、腎機能低下は認知症発症の危険因子であり、そのハザード比は 1.37 であったことを報告している。

3) 身体活動

身体活動の影響を報告した採用論文 12 編中、横断研究は 4 編⁷²⁻⁷⁵、コホート研究は 8 編⁷⁶⁻⁸³であった。横断研究において、CKD 患者は非 CKD 患者に比べ身体活動量が少ない

第 I 部 序論

ことや⁷⁴⁾、定期的に身体活動を行っていることなどが、うつリスクや精神的 QOL に良好な影響を及ぼすことが報告されていた^{73, 75)}。またコホート研究においては、身体活動量の寡多が死亡や腎機能低下、人工透析導入などの不良アウトカム発生に与える影響について検証した論文が 7 編^{76-81, 83)}あった。例えば、Robinson-Cohen ら⁸⁰⁾は身体活動量が多いほど腎機能低下率が小さく、身体活動量が週 60 分間増加すると 1 年間での腎機能低下率が 0.5%低下することを、また Chen ら⁷⁹⁾は歩行習慣の有無が人工透析をはじめとする腎代替療法導入リスクの独立した関連因子であることを報告している。

4) 運動介入

保存期 CKD 患者を対象に、運動介入の効果を報告した採用論文 25 編中、無作為化比較試験にて検証した研究が 20 編⁸⁴⁻¹⁰³⁾、単一群に対し介入した研究が 2 編^{104, 105)}、単回の運動介入による影響を検証した研究が 3 編¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾であった。全報告のうち、運動介入による腎機能への影響を検証した報告は 6 編^{85, 89, 95, 105-107)}、身体機能・運動耐容能への影響を検証した報告は 17 編^{84-92, 94, 96-100, 103, 104)}、血管機能・血圧反応への影響を検証した報告は 10 編^{87-90, 93, 97, 99, 100, 104, 108)}、QOL への影響を検証した報告が 7 編^{84, 88, 90, 93, 94, 99, 100)}であった。運動介入による腎機能への影響として、全ての研究で腎機能増悪は認めず、また Greenwood ら⁸⁹⁾は小さいサンプルサイズではあるものの、運動介入群で有意な腎機能改善を認めたと報告している。さらに、身体機能・運動耐容能をアウトカムとした研究においても、その多くで良好な効果が得られていた。加えて、血圧や動脈硬化指標、血管内皮機能、QOL に対しても同様に、運動介入の良好な効果を報告したものが多かった。

第 I 部 序論
表 1. 身体機能

引用番号	著者	掲載雑誌	対象	研究デザイン (追跡期間)	要因・アウトカム	結果
7	Hiraki K, et al.	Clin Exp Nephrol 2013; 17: 225-231	CKD患者(ステージ2-5) N=120 年齢66.5±13.0	横断研究	従属変数: 筋力(握力・膝伸筋力), 片脚立位時間, 歩行速度 独立変数: CKDステージ	【一元配置分散分析】 CKDステージの進行に伴い、全ての身体機能項目は低下を認めた(p<0.01) 【重回帰分析】 全ての身体機能項目においてeGFRが独立した関連を有した (握力β=0.28, 膝伸筋力β=0.31, 片脚立位時間β=0.20, 歩行速度β=0.22)
14	Volakiis K, et al.	Int J Sports Med 2018; 39: 225-231	地域在住高齢者65歳以上 N=1041(年齢76.1±6.6歳	横断研究	従属変数: 筋力(握力) 独立変数: 腎機能(eGFRcysC)	【重回帰分析】 低筋力には低腎機能が独立した関連を有した(β=0.148, p<0.001)
15	Ishikawa S, et al.	PLoS One. 2018 Feb 15;13(2):e0192990	CKD患者(ステージ3-5) N=260 年齢76歳	横断研究	従属変数: サルコペニアの有無(AWGS基準) 独立変数: 腎機能、血液検査値、薬剤、合併症	【ロジスティック回帰分析】 サルコペニア有病には、年齢(OR=1.14, 95%CI1.08-1.21)、男性(OR=2.66, 95%CI 1.24-5.70)、BMI(OR=0.72, 95%CI 0.63-0.82)、利尿剤使用(OR=3.08, 95%CI 1.31-7.23)、糖尿病合併(OR=2.65, 95%CI 1.21-5.79)が独立した関連を有した
16	Souza VA, et al.	Clinics (Sao Paulo). 2018; 73:e392	CKD患者(CKDステージ2-5, 65歳以上) N=100 年齢73.5±9.22歳	横断研究	従属変数: 大腿直筋断面積(超音波検査にて測定) 独立変数: 大腿直筋断面積(CTにて測定)、握力、下肢除脂肪量、サルコペニアの有無(FNIHクライテリア)	【相関分析/ROC曲線】 超音波検査にて測定された大腿直筋断面積は、CTで測定された大腿直筋断面積(r=0.826, p<0.001)、握力(r=0.30, p=0.002)、下肢除脂肪量(r=0.271, p=0.006)とそれぞれ正の相関を認めた 超音波検査における大腿直筋断面積のサルコペニアのカットオフ値は男性13.2mm(感度90%、特異度70%)、女性10.9mm(感度94%、特異度85%)であった
17	Zhou Y, et al.	Nephrol Dial Transplant. 2018; 33: 342-348	CKD患者(ステージ3-5) N=148 年齢66歳	横断研究	従属変数: 筋力(握力・膝伸筋力)、バランス機能(FRT,BBS)、四肢骨格筋量 独立変数: 四肢骨格筋量、体幹骨格筋量、腎機能	【重回帰分析】 四肢骨格筋量にはeGFRが独立した関連を有した(p=0.002) また上下肢筋力には四肢骨格筋量(p<0.001)が、FRTには下肢骨格筋量(p=0.01)が、BBSには体幹骨格筋量(p=0.04)がそれぞれ独立した関連を有した
18	Lee S, et al.	Geriatr Gerontol Int 2018; 18: 286-292	地域在住高齢者(65歳以上) N=8343 年齢73.6±5.5歳	横断研究	従属変数: フレイルの有無(CH5基準) 独立変数: 腎機能(eGFRcr ≥60, 45-59,30-44,<30)	【ロジスティック回帰分析】 ・フレイルの有病率はeGFR≥60で7.5%、45-59で10.2%、30-44で15.4%、<30で29.8%であった ・eGFR≥60に比べ、<30ではフレイルのリスクが有意に高値であった(OR=1.566, 95%CI 1.023-3.509) ・フレイルの下位項目において、eGFR<30は体重減少(OR=2.142, 95%CI 1.113-4.123)、低身体活動(OR=1.348, 95%CI 1.008-2.544)、低歩行速度(OR=1.824, 95%CI 1.358-3.773)で独立した関連を認めた
19	D'Alessandro C, et al.	Nutriets, 2018; 10(12): e1951	CKD患者(ステージ3b-4, 60歳以上) N=80 年齢73.7±7.2歳	横断研究	従属変数: 体組成、身体機能、栄養摂取、身体活動など 独立変数: 前期高齢者(60-74歳) vs後期高齢者(75歳以上)	【単変量解析】 後期高齢CKD患者では前期高齢CKD患者に比べ、筋力・血清アルブミン濃度・BMI・骨格筋量・身体活動量・6分間歩行距離はいずれも有意に低値を示したが、各種栄養摂取量は有意差を認めなかった。
20	Souza VA, et al.	PLoS One. 2017; 12(4):e0176230	CKD患者(ステージ2-5) N=100 年齢73.59±9.22歳	横断研究	従属変数: サルコペニアの有無(EWGSOPおよびFNIHクライテリア) 独立変数: 患者背景、血液検査値、身体機能、身体活動量	【ロジスティック回帰分析】 サルコペニアの有病率はEWGSOPクライテリアでは11.9%、FNIHクライテリアでは28.7%であった。 サルコペニアにはBMI(OR=1.256, 95%CI 1.088-1.451)、歩行速度(OR=0.007, 95%CI 0.000-0.212)が独立した関連を有した
21	Canney M, et al.	J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2017; 72(11),1554-1560	地域在住高齢者(50歳以上) N=4562 年齢61.8±3歳	横断研究	従属変数: 歩行速度、握力 独立変数: 腎機能(eGFRcr, eGFRcys: ≥90・75-89・60-74・45-59・<45)	【重回帰分析】 eGFRcysでは≥90に比べ45-59(β=-3.8, 95%CI -6.06 to -1.59)および<45(β=-3.32, 95%CI -6.62 to -0.02)で歩行速度、<45(β=-1.32, 95%CI -2.44 to -0.20)で握力に独立した関連を有した。
22	Tufan A, et al.	Aging Male, 2017; 20(2): 110-114	地域在住高齢者(60歳以上の男性) N=209 年齢67.8±6.4歳	横断研究	従属変数: サルコペニアの有無(握力で定義) 独立変数: 患者背景、血液検査値	【ロジスティック回帰分析】 握力で定義されたサルコペニア有病率は29.7%であり、eGFR<60(OR=2.4, 95%CI 1.04-5.4)が独立した関連を認めた
23	Lee S, et al.	Geriatr Gerontol Int 2017; 17: 1527-1533	地域在住高齢者(65歳以上) N=9606 年齢73.6±5.5歳	横断研究	従属変数: フレイルの有無(CH5基準) 独立変数: 腎機能(eGFRcr ≥60, 45-59,30-44,<30)、高血圧、糖尿病	【ロジスティック回帰分析】 ・GFR≥60に比べ、<30ではフレイルのリスクが独立して高値であった(OR=1.90, 95%CI 1.01-3.59) ・eGFR<30のフレイル有病には高血圧(OR=2.53, 95%CI 1.45-5.12)、糖尿病(OR=2.76, 95%CI 1.21-8.24)、高血圧+糖尿病(OR=3.67, 95%CI 1.13-14.05)が独立した関連を有した
24	Moon SJ, et al.	PLoS One. 2017;10(6):e0130740	地域在住者(40歳以上) N=11625	横断研究	従属変数: サルコペニアの有無(ASM) 独立変数: CKDステージ(非CKD+ステージ1, 2, 3-5)	【ロジスティック回帰分析】 ・サルコペニア有病率は非CKD+ステージ1で4.3%、ステージ2で6.3%、ステージ3-5で15.4%であった ・サルコペニア有病には男性かつCKDステージ3-5(OR=1.93, 95%CI 1.02-3.68)で独立した関連を認めたが、女性では関連を認めなかった

第 I 部 序論

25	平木ら	理学療法学. 2016; 43(1): 56-63	CKD患者(ステージ2-5, 男性) N=193	横断研究	従属変数: 身体機能 独立変数: 糖尿病および糖尿病神経障害の有無	【重回帰分析】 糖尿病神経障害合併群では、非糖尿病群および糖尿病神経障害非合併例に比べ、握力(p< 0.01)、膝伸展筋力(p< 0.01)、片脚立位時間(p< 0.01)、歩行速度(p< 0.02)はいずれも低値であった。 また、全ての身体機能には糖尿病神経障害が独立した関連を認めた(p< 0.01)
26	Walker SR, et al.	Can J Kidney Health Dis. 2015; 2: 32.	CKD患者(ステージ4-5) N=217 年齢70.3歳	横断研究	従属変数: フレイル(身体機能低下)の有無(フレイル: SPPB<10) 独立変数: 患者背景、併存疾患	【ロジスティック回帰分析】 対象の56%がフレイルに該当した フレイル該当には、年齢(OR=1.09, 95%CI 1.05-1.12)、女性(OR=3.50, 1.69-7.22)、糖尿病(OR=6.95, 95%CI 3.18-15.20)が独立した関連を有した
27	Mansur HN, et al.	BMC Nephrol. 2015;16:157	CKD患者(ステージ3-5) N=61 年齢60.5±11.5歳	横断研究	従属変数: フレイルの有無(CHS基準変法) 独立変数: 血管内皮機能(FMD)、患者背景	【ロジスティック回帰分析】 フレイル有病には血管内皮機能(OR= 3.86, 95%CI 1.00-14.88)、女性(OR= 11.32, 95%CI 2.30-55.67)、肥満(OR= 6.63, 95%CI 1.19-36.77)、高齢(OR= 4.07, 95%CI 1.02-16.20)が独立した関連を有した
28	Lee SJ, et al.	Health Qual Life Outcomes. 2015;13:70	CKD患者(ステージ2-4) N=168 年齢(フレイル群)69.5±13.9歳 (非フレイル群)63.7±13.5歳	横断研究	従属変数: 身体QOL、精神QOL(SF36より) 独立変数: フレイルの有無(CHS基準の変法)	【重回帰分析】 身体QOLおよび精神QOLにおいてフレイルは独立した関連を有した(身体QOL: $\beta = -0.566, p < 0.001$ 、精神QOL: $\beta = -0.485, p < 0.001$)
29	Sharma D, et al.	Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 9(12):2079-88.	地域在住高齢者 N=11643 年齢58.7±13.0歳	横断研究	従属変数: サルコペニアの有無(ASMI) 独立変数: 身体活動量、腎機能(eGFRcr)、血液検査値	【ロジスティック回帰分析】 60歳以上対象において、サルコペニア有病は、eGFR60-89に比べ、eGFR ≥ 90 (OR=2.66, 95%CI 1.90 - 3.72)、eGFR15-29(OR= 2.58, 95%CI 1.02 - 6.51)で独立して高値を認め、U字の関係を有した
30	Reese PP, et al.	Am J Nephrol. 2013; 38(4): 307-15	CKD患者(eGFR20-70) N=1111 年齢65歳	横断研究	従属変数: フレイルの有無(CHS基準の変法) 独立変数: 腎機能(eGFR>60, 59-30, 29-15, <15)	【ロジスティック回帰分析】 ・対象の7%がフレイル、43%がプレフレイルに該当した ・フレイルには腎機能(eGFR 59-30: OR=1.45(1.05-1.99), 29-15: OR=2.02(1.29-3.16), <15: OR=4.83(2.60-8.98))が独立した関連を認めた
31	Lattanzio F, et al.	Rejuvenation Res. 2012; 15(6): 545-52	入院高齢者(65歳以上) N=486 年齢80.1±6.0歳	横断研究	従属変数: 身体機能(SPPB得点) 独立変数: 腎機能(eGFR10低下)	【重回帰分析】 SPPB得点には腎機能($\beta = 0.49, 95\%CI 0.18-0.66$)が独立した関連を認めた
32	Wilhelm-Leen ER, et al	Am J Med 2009; 122(7): 664-671	地域在住者 N=10256 年齢49.6歳	横断研究	従属変数: フレイルの有無(CHS基準の変法) 独立変数: CKDの有無およびCKDステージ	【ロジスティック回帰分析】 フレイル該当率は非CKDで1.47% ステージ1/2では 5.94%, OR= 2.21, 95%CI 1.49-3.28 ステージ3aでは 10.74%, OR= 2.48, 95%CI 1.57-3.93 ステージ3b-5では20.9%, OR= 5.88, 95%CI 3.40-10.16 *他の疾患のフレイルORはDM1.68, 慢性肺疾患2.20, 癌1.89であり、CKDの方が高値であった *縦断研究に伴う死亡発生は、 ステージ3aでは HR= 2.4, 95%CI 2.0-3.0 ステージ3b-5では HR= 3.0, 95%CI 2.2-4.1 DM HR= 1.3, 95%CI 1.2-1.6 慢性肺疾患 HR=1.7, 95%CI 1.4-2.0 癌HR 1.3, 95%CI 1.1-1.6
33	Lin CY, et al.	Atherosclerosis. 2009; 202(1): 312-9	地域在住高齢者(65歳以上) N=2431	横断研究	従属変数: 機能パフォーマンス(身体・認知機能の複合指標)、アテローム性動脈硬化 独立変数: CKDの有無	【構造方程式モデリング】 CKDは機能パフォーマンス($B = -0.12, p = 0.02$)およびアテローム性動脈硬化($B = 0.26, p < 0.001$)に独立した関連を有した
34	Forey RN, et al.	Am J Nephrol 2007; 27: 279-286	地域在住者 N=13,770(GFR< 60は2058名) 年齢20-39歳45.8% 40-59歳33.3% 60-69歳11.3% ≥70歳 9.5%	横断研究	従属変数: サルコペニア有無(クラスI: SMI-1~-2SD, クラスII: SMI -2SD以下) 独立変数: 腎機能(GFR, 尿中アルブミン)	【ロジスティック回帰分析】 ・全対象のうちサルコペニアクラスI 27.2%, クラスII 4.5%であった なお、単変量解析ではGFRが関連したが、調整後は関連を認めなかった ・CKD患者(GFR< 60)のうちクラスI 50.7%, クラスII 9.4%で年齢、収入、BMI、運動習慣、蛋白摂取量などが独立した関連を有した
35	Odden MC, et al.	Am J Epidemiol 2006;164:1180-1189	一般高齢者 N=3043 (腎機能high)年齢 74±3歳 (medium) 年齢74±3歳 (low) 年齢73±3歳	横断研究	従属変数: 筋力(握力・膝伸展筋力)、400m歩行時間 独立変数: 腎機能(シスタチンC)	【重回帰分析】 低腎機能は低筋力、低耐久性に独立した関連を有した (握力 $\beta = -0.91$, 膝伸展筋力 $\beta = -4.1$, 400m歩行時間 $\beta = 9.0, p < 0.001$)
36	Shlipak MG, et al.	Am J Kidney Dis. 2004; 43(5): 861-7.	地域在住高齢者(65歳以上) N=5808	横断研究	従属変数: CKDの有無 独立変数: フレイルの有無(CHS基準)	【ロジスティック回帰分析】 CKDにはフレイルの有無(OR=1.48, 95%CI 1.00-2.19)が独立した関連を認めた

第 I 部 序論

9	Chang YT, et al.	Nephrol Dial Transplant. 2011;26(11):3588-95	CKD患者(ステージ1-5) N=128 年齢60.7±14.8歳	コホート研究 (平均33.8か月)	従属変数: 透析前死亡もしくは透析導入 独立変数: 握力の高低	[COX比例ハザード分析] 死亡・透析導入には低握力(男性HR=4.57, 95%CI 1.13-17.08, 女性HR=5.94, 95%CI 1.10-32.19)が独立した関連を有した
37	Hanatani S, et al.	Int J Cardiol. 2018; 1;268:216-221.	心疾患で入院したCKD合併者 N=265 年齢72.3 ± 9.8歳	コホート研究 (中央値725日)	従属変数: 心血管イベント発症 独立変数: サルコペニアの有無(握力・下腿周径)、血液検査値、合併症	[COX比例ハザード分析] 心血管イベント発生には、サルコペニア(HR= 3.44, 95%CI 1.72-6.85)、冠動脈疾患の既往(HR= 1.70, 95%CI 0.98-2.95)、アルブミン(HR= 0.53, 95%CI 0.32-0.89)、BNP(HR= 1.43, 95%CI 1.16-1.77)が独立した関連を認めた
38	Harada K, et al.	Am J Cardiol. 2017; 119(8):1275-1280	CKD患者(ステージ3以上) N= 266 年齢71歳	コホート研究 (中央値3.2年)	従属変数: 心血管イベント発生 独立変数: 膵臓断面面積指標、血液検査値、生活習慣	[COX比例ハザード分析] 心血管イベント発生には、膵臓断面面積指標(HR= 3.98, 95%CI 1.65-9.63)、現在の喫煙習慣(HR= 5.63, 95%CI 1.81-17.50)、CRP値(HR= 1.66, 95%CI 1.14-2.43)が独立した関連を認めた
39	Tsai YC, et al.	PLoS One. 2017 ;12(8): e0183642	CKD患者(ステージ1-5) N=161 年齢67.2±7.8歳	コホート研究 (平均29.1か月)	従属変数: 透析導入、心血管イベント、入院 独立変数: 身体機能(握力、30秒階段昇降、2分間ステップ回数)	[COX比例ハザード分析] 透析導入には握力(HR= 0.89, 95%CI 0.84-0.96)、2分間ステップ回数(HR= 0.04, 95%CI 0.01-0.95)、心血管イベントおよび入院には30秒階段昇降(心血管イベント)HR= 0.65, 95%CI 0.47-0.89, 入院, HR= 0.84, 95%CI 0.74-0.95)が独立した関連を有した
40	Pereira RA, et al.	Nephrol Dial Transplant. 2015 ;30(10):1718-25	CKDステージ3-5 N=287 年齢59.9±10.5歳	コホート研究 (40ヶ月)	従属変数: 全死亡 独立変数: サルコペニアの有無(①握力+上腕周径、②握力+主観的包括尺度SGA、③握力+SMIで定義)	[COX比例ハザード分析] ・サルコペニアの有病率は①の定義で9.8%、②で9.4%、③で5.9%であった ・死亡には③で定義されたサルコペニアのみ独立した関連を有した(HR= 3.02, 95%CI 1.30-7.05)
41	Delgado C, et al.	BMC Nephrology. 2015; 16: 203	CKD患者(eGFR33.1) N=812 年齢52歳	コホート研究 (中央値17年)	従属変数: 死亡 独立変数: フレイルの有無(CHS基準の変法)	[COX比例ハザード分析] ・対象の16%がフレイル、53%がプレフレイルに該当した ・CKD患者の死亡にはフレイル(HR=1.48, 95%CI 1.08-2.00)、プレフレイル(HR=1.43, 95%CI 1.11-1.83)が独立して関連を認めた
42	Liu CK, et al.	J Gerontol A Biol Sci Med Sci.2014;69(3):301-307	地域在住高齢者(60歳以上) N= 1226(うちCKD19%) 年齢68.0±5.4歳	コホート研究 (平均6.6年)	従属変数: 移動障害の発生 独立変数: 腎機能(eGFRcr, eGFRcys)	[ロジスティック回帰分析] 移動障害の発生には、eGFRcys(OR= 1.55, 95%CI 1.05- 2.31)が独立した関連を認めたが、eGFRcrは関連を認めなかった
43	Montesanto A, et al.	Age (Dordr). 2014;36(3):9641-014-9641-4	地域在住高齢者 高齢群(64-89歳、n=533) 超高齢群(≥90歳、n= 505)	横断研究/コホート研究 (高齢群48か月、超高齢群54か月)	[横断研究] 従属変数: 握力、認知機能(MMSE)、ADL 独立変数: 腎機能(eGFR >60, 45-60, 30-45, <30) [コホート研究] 従属変数: 全死亡 独立変数: 腎機能(eGFR >60, 45-60, 30-45, <30)	[一元配置分散分析] 高齢群ではeGFR低下に伴いADL低下を認めた(p< 0.001) 超高齢群では握力、ADLに群間差(p= 0.002)を認めたが、eGFR>60と<30で低値を示す逆U字型の関係を認めた [COX比例ハザード分析] 高齢群、超高齢群いずれも、eGFR45-60に比べeGFR< 30では独立して高い死亡リスクを認めた(高齢群 HR 3.71, 95%CI 1.23-11.2, 超高齢群HR 1.53, 95%CI 1.05-2.23)
44	Roshanravan B, et al.	J Am Soc Nephrol 2013; 24: 822-830	CKD患者(ステージ2-4) N=385 年齢61.0±13.0歳	コホート研究 (中央値3年)	従属変数: 全死亡 独立変数: 身体機能(握力、TUG、快速歩行速度、6MWT)	[COX比例ハザード分析] TUG(1秒低下毎、HR1.08, 95%CI 1.01-1.14)、低歩行速度(HR=2.45, 95%CI 1.09-5.54)、6MWT(HR= 2.82, 95%CI 1.17-6.92)において不良な値は死亡に独立した関連を有した
45	Roshanravan B, et al.	Am J Kidney Dis, 2012; 60(6): 912-921	CKD患者(ステージ1-4) N=336 年齢58.7±13.0歳	横断/コホート研究 (中央値967日)	[横断研究] 従属変数: フレイルの有無(CHS基準の変法) 独立変数: 腎機能(eGFRcysC) [縦断研究] 従属変数: 死亡/透析導入 独立変数: フレイルの有無(CHS基準の変法)	[ロジスティック回帰分析] フレイル該当率はeGFR≥6で8.1%、eGFR45-59で8.1%(OR=1.8, 95%CI 0.4-3.3) eGFR30-44で21.6% (OR= 2.8, 95%CI 1.3-6.3) eGFR<30で18.7% (OR= 2.1, 95%CI 1.0-4.7)であった [COX比例ハザード分析] 死亡/透析導入をアウトカムとした際、フレイル(HR2.5, 95%CI 1.4-4.4)は独立した関連を有した
46	Fried LF, et al.	J Am Geriatr Soc 2006; 54: 750-756	一般高齢者(70歳代) N=2135 年齢73.5±2.9歳	コホート研究 (最大54か月)	従属変数: 移動障害の発生(階段10段or1/4mile歩行困難) 独立変数: 腎機能高低(eGFRcr<60 vs ≥60, システムC)	[COX比例ハザード分析] 移動障害発生には低腎機能eGFRcr<60, HR=1.30, 95%CI 1.08-1.56)が独立して関連を認めた

第 I 部 序論
表 2. 認知機能

引用番号	著者	掲載雑誌	対象	研究デザイン (追跡期間)	要因・アウトカム	結果
47	Coppolino G, et al.	Int Urol Nephrol. 2018 Aug;50(8):1505-1510	地域在住高齢者2229名(65歳以上)のうち、CKDステージ1-4かつフレイルを有する者 N=271 年齢82.7±6.7歳	横断研究	従属変数：腎機能(eGFR) 独立変数：認知機能(MMSE)	【相関分析/重回帰分析】 eGFRとMMSE得点は正の相関関係を有した($r=0.477, p<0.0001$) またeGFRにはMMSEが独立した関連を認めた($\beta=0.465, p<0.001$)
48	Freedman BI, et al.	Am J Kidney Dis. 2017; 70(5):627-637	糖尿病患者 N=511(うちCKDが37.8%) 年齢60.1±7.9歳	横断研究	従属変数：MRI画像(白質容量、灰白質容量)、認知機能 独立変数：腎機能(eGFR, 尿アルブミン/クレアチニン比(UACR))	【重回帰分析】 高UACRは灰白質容量低値に独立した関連($p=0.05$)があり、低eGFRは灰白質容量低値に有意傾向を認めた($p=0.08$)が、白質容量には関連を認めなかった
49	Weiner DE, et al.	Am J Kidney Dis. 2017; 70(3): 357-367	地域在住者(50歳以上、高血圧やCKD心血管リスクなどを有する者) N=2707 年齢68.4±8.6歳	横断研究	従属変数：認知機能(全般的認知、遂行、記憶、注意、言語)、脳白質容量 独立変数：腎機能([eGFRcr, ACR(尿アルブミン/クレアチニン比)])	【重回帰分析】 ACR高値は全般的認知($p=0.008$)、遂行($p<0.001$)、注意機能($p=0.003$)、脳白質容量の低下($p<0.001$)に独立した関連を有した eGFR低値は全般的認知($p=0.02$)、記憶の低下($p=0.002$)に独立した関連を有した
50	Martens RJ, et al.	Am J Kidney Dis. 2017; 69(2): 179-191	地域在住者(45-70歳) N=2987 年齢59.6±8.2歳	横断研究	従属変数：認知機能(記憶、処理速度、遂行機能) 独立変数：腎機能(尿アルブミン(UAE)、eGFRcr-cys)	【重回帰分析】 全調整モデルにおいて、UAE ≥ 30 mgは処理速度に独立した関連を有した($\beta=-0.148, 95\%CI -0.263$ to -0.033) eGFRは有意差はなかったが、eGFR <60 で記憶($\beta=-0.144, 95\%CI -0.307$ to 0.019)、処理速度($\beta=-0.172, 95\%CI -0.350$ to 0.006)に対し有意傾向な関連を認めた
51	Foster R, et al.	Am J Nephrol 2016;44:473-480	CKD患者(ステージ4-5) N=385 年齢68.0歳	横断研究	従属変数：認知機能低下(MoCA ≤ 24) 独立変数：患者背景、血液検査、臨床所見、転倒歴、合併症	【ロジスティック回帰分析】 MoCAで定義した認知機能低下は61%が該当した 認知機能低下には、年齢(OR=1.04, 95%CI 1.02-1.05)、脳卒中既往(OR=4.71, 95%CI 13.7-16.21)、1年以内の転倒歴(OR=1.94, 95%CI 1.12-3.3.5)が独立した関連を認めた
52	Paraizo Mde A, et al.	J Bras Nefrol. 2016; 38(1): 31-41	CKD患者(65歳未満、ステージ1-5) N=72名 年齢56.7±7.6歳	横断研究	従属変数：認知機能(遂行機能、数唱、言語、記憶など) 独立変数：MCIの有無 (MoCA ≤ 24 点 or $24<$)	【単変量分析】 73.6%がMCIに該当した MCI群は全領域別認知機能検査で低値を示した
53	Karu N, et al.	BMC Nephrol. 2016; 17:171	CKD患者(ステージ4) N=27名 年齢76.4±7.3歳	横断研究	従属変数：認知機能(KDQOL-SF ver1.3) 独立変数：トリプファン濃度や炎症マーカー	【相関分析】 認知機能とキヌレニン(トリプファンの代謝産物)に有意な相関を認めた($\rho=-0.39, p<0.05$)
54	Murray AM, et al.	Am J Kidney Dis. 2016; 67(4): 593-600	地域在住者(45歳以上) N=554 年齢69.3±9.9歳	横断研究	従属変数：認知機能(記憶、遂行機能、処理速度、言語) 独立変数：腎機能(eGFR $<30, 30<45, 45<60, \geq 60$)	【共分散分析】 年齢、人種、教育歴で調整後も、eGFR <30 ではeGFR ≥ 30 に比べ全領域別認知機能検査で低値を示した($p<0.001$)
55	Yeh YC, et al.	Int J Geriatr Psychiatry. 2015; 31: 723-730	CKD患者(50歳以上)vs対照群 N=230 vs 92 年齢64.0±8.2 vs 63.4±7.3歳	横断研究	従属変数：認知機能(記憶、遂行機能、視空間認知、注意) 独立変数：CKDの有無、血液生化学検査値、血管リスク指標	【ロジスティック回帰分析】 年齢、性別、教育歴で調整後、CKDは記憶、遂行機能低値に独立した関連を有した (記憶 OR=0.65, 95%CI 0.45-0.93、遂行機能 OR=0.44, 95%CI 0.24-0.81) 【重回帰分析】 CKD患者のホモステイン($\beta=-0.17, p<0.05$)、ビタミンB($\beta=-0.16, p<0.05$)、心血管リスクスコア($\beta=-0.24, p<0.01$)は、遂行機能に独立した関連を認めた
56	Egbi OG, et al.	Ann Afr Med. 2015;14(2): 75-81	CKDステージ3-5vs対照群 N=190vs100 年齢46.7±13.4 vs 44.2±14.7歳	横断研究	従属変数：認知機能低下の有無(6ICT) 独立変数：腎機能(ステージ3,4,5)、血液生化学検査	【ロジスティック回帰分析】 認知機能低下者は対照群で6.0%だったのに対し、CKDステージ3では24.0%、ステージ4で41.6%、ステージ5で46.2%であった 調整後のCKD患者の認知機能低下の有無には、低ヘマトクリット値(OR3.35, 95%CI 1.77-9.40)、低血清重炭酸炭酸濃度(OR2.20 95%CI 1.15-3.77)、高尿酸血症濃度(OR2.11, 95%CI 1.51-6.17)が独立した関連を認めた
57	Palmer ND, et al.	Am J Nephrol. 2014; 40(3): 200-207	2型糖尿病患者 N=263(うちCKDは91名) 年齢60.2±9.7歳	横断研究	従属変数：認知機能(全般的認知、記憶、遂行機能、処理速度、言語、注意) 独立変数：腎機能([eGFR, 尿アルブミン/クレアチニン比(UACR)])	【一般線形モデル】 eGFRは遂行機能($p<0.05$)、UACRは全般的認知(3MS: $p<0.05$, MoCA: $p<0.01$)、注意($p<0.01$)、遂行機能($p<0.05$)に独立した関連を認めた
58	Silverwood RJ, et al.	PLoS One. 2014; 22:9(1):e86743	地域在住高齢者(60-64歳) N=1320	横断研究	従属変数：認知機能(記憶、注意、反応速度などの検査得点を四分位で分けた4群) 独立変数：腎機能(eGFRcys)	【重回帰分析】 年齢や性別などで調整した際、eGFRcysは低認知機能に独立した関連を認めた(記憶: $\beta=-4.1, 95\%CI -6.2$ to -2.0 、処理速度: $\beta=-2.6, 95\%CI -4.7$ to -0.5) しかし、心血管リスク因子などで調整した際には有意な関連は示さなかった

第 I 部 序論

59	Afsar B.	Clin Exp Nephrol, 2013; 17:59-65	CKD患者(ステージ3-5) N=109 年齢52.6±13.7歳	横断研究	従属変数: 認知機能(全般的認知) 独立変数: 腎機能(CCr)、血液生化学検査値、基本属性	【重回帰分析】 全般的認知にはCCr($\beta=0.219$, 95%CI 0.002-0.049)、不良な経済状況($\beta=-0.296$, 95%CI -1.873 to -0.332)、喫煙習慣($\beta=-0.317$, 95%CI -2.506 to -0.246)、教育歴($\beta=0.273$, 95%CI 0.232-1.994)、テストステロン濃度($\beta=0.359$, 95%CI 0.047-0.293)が独立した関連を有した
60	Yaffe K, et al.	J Am Geriatr Soc. 2010; 58:338-345	CKD患者(55歳以上) N=825 年齢64.9±5.6歳	横断研究	従属変数: 認知機能(全般的認知、注意、遂行、言語、記憶) 独立変数: 腎機能(eGFR ≥ 60 , 45-59, 30-44, <30)	【ロジスティック回帰分析】 軽度~中等度の腎機能低下(eGFR45-59)に比べ、中等度~重度腎機能低下(eGFR30-44)では注意(OR= 2.1, 95%CI 1.2-3.5)、遂行(OR= 2.2, 95%CI 1.4-3.4)、言語機能(OR=1.8, 95%CI 1.1-2.8)低下リスクが高く、また重度腎機能低下(eGFR<30)では全般的認知機能(OR= 2.6, 95%CI 1.5-4.4)、注意(OR= 2.7, 95%CI 1.5-4.7)、遂行(OR= 2.8, 95%CI 1.7-4.6)、言語機能(OR=2.2, 95%CI 1.3-3.6)低下リスクが高値であった。
61	Kurella Tamura M, et al.	Am J Kidney Dis, 2008; 52(2): 227-234	地域在住者(45歳以上) N=23,405(うち11%がCKD) 年齢64.9±9.6歳	横断研究	従属変数: 認知機能低下の有無(MMSEなどで判断) 独立変数: CKDの有無、eGFR10低下	【ロジスティック回帰分析】 ・非CKD群に比べ、CKD群は認知機能低下に独立した関連(OR=1.23, 95%CI 1.06-1.43)と独立した関連を有した ・eGFR10低下した際の認知機能低下のORは1.11(1.04-1.19)であった
62	Madan P, et al.	Nephrol Dial Transplant, 2007; 22: 440-444	CKD患者(ステージ3-5) N=45	横断研究	従属変数: 認知関連機能(事象関連電位P300) 独立変数: CKDステージ、eGFR	【一元配置分散分析/相関分析】 CKDステージの進展に伴い、P300の潜時は有意に延長した($p < 0.001$) eGFRとP300の潜時は負の相関を認めた($r = -0.607$, $p < 0.001$)
63	Bai K, et al.	Clin Interv Aging. 2018; 13:2055-2060	CKD患者(80歳以上,ステージ3) N=163 年齢82.8(81.3-85.1)歳	コホート研究 (中央値28か月)	従属変数: 全死亡および心血管死亡 独立変数: 認知機能(MMSE ≥ 23 点, 19-23点, <19点)	【COX比例ハザード分析】 MMSE<19点の群では、MMSE ≥ 23 点の群に比べ全死亡HR=8.18(2.05-32.54)および心血管死亡HR=14.72(1.65-131.16)ともに有意に高値であった。 またMMSE得点が1点上がると全死亡HR=0.71(0.58-0.87)、心血管死亡HR=0.61(0.44-0.83)と有意に低下を認めた
64	Bai K, et al.	Clin Interv Aging. 2017; 12:1049-1054	地域在住高齢者(80歳以上) N=284 年齢83.5±2.6歳	コホート研究 (中央値3.3年)	従属変数: 認知機能低下(MMSEがRCI1.645以上の低下) 独立変数: 腎機能(eGFR ≥ 60 , 45-59, 30-44)もしくはeGFR10増加	【ポアソン回帰分析】 eGFR ≥ 60 に比べ、eGFR30-44では認知機能低下のRR(95%CI)は7.29(1.66-31.90)で独立した関連を有した eGFR10増加した際の認知機能低下RRは0.68(95%CI 0.47-0.97)であった
65	Chen YC, et al.	Sci Rep, 2017;17(7):42690	地域在住高齢者 N=33,654 年齢75歳	コホート研究 (中央値5.4年)	従属変数: 認知機能悪化の有無(The Short Portable Mental Status Questionnaire) 独立変数: 1年間の腎機能変化(eGFR20%以上の増加、維持、20%以上の重度低下)	【COX比例ハザード分析】 1年間の腎機能重度低下は、その後の認知機能悪化に独立した関連を有した(HR=1.36, 95%CI 1.03-1.83)
66	Darsie B, et al.	Am J Epidemiol, 2014;180(1):68-75	地域在住高齢者(65歳以上) N=3907 CKD群(eGFRcys<60)は778名 →年齢77.5±5.9歳	コホート研究 (6年間)	従属変数: 認知機能の平均年間変化(全般的認知、数唱) 独立変数: 腎機能(eGFRcys< 60, 60-89.9, 90 \leq)	【一般線形モデル】 eGFR ≥ 90 に比べ 全般的認知の年間変化量 eGFR60-89.9: -0.15($p < 0.01$)、eGFR< 60: -0.53($p < 0.001$) 数唱 eGFR60-89.9: -0.16($p < 0.01$)、eGFR< 60: -0.37($p < 0.001$) 腎機能低下に伴い、認知機能年間低下率は増加
67	Raphael K, et al.	Am J Nephrol, 2012; 35: 49-57	地域在住高齢者(60歳以上) N=5086(うち21.5%がCKD)	コホート研究 (約10年)	従属変数: 死亡 独立変数: 認知機能(認知スコア11, 9-10, 6-8, 0-5)+CKDの有無	【COX比例ハザード分析】 ・非CKD+認知スコア11の群と比較し、死亡のHR(95%CI)はCKD+認知スコア11: 1.58(1.23-2.03) CKD+認知スコア9-10: 1.62(1.13-2.31) CKD+認知スコア6-8: 1.81(1.31-2.51) CKD+認知スコア0-5: 2.59(1.52-4.41) と低認知機能の群でより高い値であった ・CKD+認知スコア11の群と比較した死亡HRはCKD+認知スコア0-5: 2.02(1.11-3.67)
68	Helmer C, et al.	Neurology. 2011;77(23):2043-51.	地域在住高齢者(65歳以上) N=7839(うち12.0%がCKD) 年齢73.9 ±5.4歳	コホート研究 (7年間)	従属変数: 全般的認知機能推移、 認知症発症の有無(全認知症、AD、VaD) 独立変数: eGFR、蛋白尿、eGFRの低下量	【COX比例ハザード分析/重回帰分析】 ・eGFRの低下量が年間4.0以上の場合、VaD発症の調整リスク比は5.35(1.76-16.32)、また全般的認知機能の低下に独立した関連を有した($\beta = -0.12260$, $p < 0.01$)
69	Sasaki Y, et al.	J Am Geriatr Soc. 2011; 59: 1175-1181	地域在住高齢者(65歳以上) N=497	コホート研究 (5年間)	従属変数: 認知症発症の有無 独立変数: CKDの有無、その他の血管危険因子	【ロジスティック回帰分析】 認知症発症に対し、CKD(OR5.3, 95%CI 1.7-16.2)および高脂血症(OR 3.4, 95%CI 1.2-9.5)が独立した関連を有したが、その他の血管危険因子は関連を認めなかった
70	Wang F, et al.	Am J Nephrol, 2010; 32(2): 117-121	地域在住者(40歳以上) N=1243 年齢58.8±9.6歳	コホート研究 (4年間)	従属変数: 全般的認知機能低下(MMSE2点以上の低下) 独立変数: 腎機能(eGFR ≥ 90 , 60-89, 30-59)	【ロジスティック回帰分析】 UACRなどで調整した際も、eGFR ≥ 90 に比べ、eGFR30-59の群で認知機能低下に独立した関連を認めた(OR=2.7, 95%CI 1.00-7.56)
71	Seligler SL, et al.	J Am Soc Nephrol. 2004; 15: 1904-1911	地域在住高齢者(65歳以上) N=3,349(うち腎機能低下群が330名) 年齢76.9±5.4歳	コホート研究 (中央値6年)	従属変数: 全認知症、脳血管型認知症、アルツハイマー型認知症の発症 独立変数: 腎機能低下の有無(男性Cr ≥ 1.3 、女性Cr ≥ 1.5)	【COX比例ハザード分析】 低腎機能は、全認知症発症(HR= 1.37, 95%CI 1.06 - 1.78)、脳血管型認知症発症(HR= 1.58, 95%CI 1.10 - 2.26)に独立した関連を認めたが、アルツハイマー型認知症発症には有意な関連は認めなかった

第 I 部 序論
表 3. 身体活動

引用番号	著者	掲載雑誌	対象	研究デザイン (追跡期間)	要因・アウトカム	結果
72	Martens R, et al.	PLoS One. 2018; 13(4):e0195306.	地域在住高齢者(40-75歳) N=2258 年齢60.1±8.1歳	横断研究	従属変数:腎機能(eGFR, UAE) 独立変数:セデンタリー時間(四分位)	【重回帰分析】 eGFRには、セデンタリー時間が独立した関連を示した($\beta = -0.47$, 95%CI -0.84 to -0.10)
73	Zhu FX, et al.	Ren Fail. 2017; 39(1):602-606.	CKD患者(ステージ2-5) N=49 年齢61.0±6.8歳	横断研究	従属変数:うつ病の有無 独立変数:定期的な身体活動の有無(質問紙評価)	【ロジスティック回帰分析】 定期的な身体活動はうつ病の可能性を低下させた (OR=0.102, 95%CI 0.022-0.467)
74	Bowlby W, et al.	BMC Nephrology. 2016; 17:187	CKD患者(ステージ3-5,非糖尿病性)vs非CKD患者 N=47vs29	横断研究	【単変量解析】 従属変数:身体活動量、インスリン感受性、体組成、 血液検査値 独立変数:CKDの有無 【多変量解析】 従属変数:インスリン感受性、体組成、血液検査値 独立変数:身体活動量	【単変量解析】 CKD群は対照群に比べ、低身体活動量、高脂肪量、高中性脂肪であった。 【多変量解析】 高身体活動量はインスリン感受性の増加に独立した関連を認めた(身体活動量が倍になった際の平均変化量0.7, $p=0.04$)
75	樋口ら	理学療法科学. 2013; 28(4): 481-486	CKD患者(ステージ1-4) N=74 年齢55.8±11.9歳	横断研究	従属変数:基本属性、QOL 毒陰変数:身体活動量	【単変量解析】 高身体活動群は、低身体活動群に比べ精神的QOLが高かった ($p < 0.05$)
76	Tikkanen-Dolenc H, et al.	Diabetes Care. 2017; 40(12):1727-1734	1型糖尿病患者 N=2639(うちCKD合併は11.7%)	コホート研究 (平均11.4年)	従属変数:全死亡 独立変数:身体活動量(高強度余暇活動時間、 活動強度、活動頻度、活動継続期間)	【COX比例ハザード分析】 CKDを合併した1型糖尿病患者の死亡には、高強度余暇時間 (HR= 1.47, 95%CI 1.02-2.12)および活動頻度 (HR=1.90, 95%CI 1.26-2.87)が独立した関連を認めた
77	道下ら	腎と透析. 2016; 8(2): 293-299	CKD患者(ステージ3) N=64 年齢56.9±7.2歳	コホート研究 (1年間)	従属変数:腎機能の変化(eGFRcr) 独立変数:生活習慣(身体活動、食事、飲酒、喫煙)	【共分散分析】 フォローアップ時点で生活習慣が不良だった群は、生活習慣 が良好だった群に比べ腎機能の低下率が大きかった($p < 0.05$)
78	Guo VY, et al.	Diabet. Med. 2016; 33, 1222-1229	2型糖尿病患者 N= 326(うちCKD6.1%) 年齢61.2±7.1歳	コホート研究 (4年間)	従属変数:腎機能(eGRR, log Ccr, log ACR) 独立変数:セデンタリー時間、中高強度活動時間、 総活動量の変化量	【重回帰分析】 CCRにはセデンタリー時間の変化量($\beta = 0.013$, 95%CI 0.001-0.025) および総活動量変化量($\beta = -0.001$, 95%CI -0.003, - 0.0001)が独立した関連を認めた
79	Chen IR, et al.	Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 9: 1183-1190	CKD患者(ステージ3-5) N=6363	コホート研究 (中央値1.3年)	従属変数:全死亡、腎代替療法導入 独立変数:歩行習慣の有無	【COX比例ハザード分析】 歩行習慣は全死亡(HR0.67, 95%CI 0.53-0.84)および腎 代替療法導入(HR0.79, 95%CI 0.73-0.85)に独立した関連 を有した
80	Robinson-Cohen C, et al.	J Am Soc Nephrol. 2014; 25(2): 399-406	CKD患者(ステージ3-4) N=256 年齢52±12歳	コホート研究 (中央値3.7年)	従属変数:腎機能低下率(eGFRcys)、末期腎不全 移行 独立変数:身体活動量(なし、週1-59分、60-150 分、 ≥150分)	【COX比例ハザード分析】 身体活動量が多いほど、腎機能低下率は小さい傾向にあり ($p = 0.05$)、週60分活動量が増加すると年間腎機能低下率を 0.5%低下(95%CI 0.02-0.98) しかし身体活動量の増加は末期腎不全の移行には関連を認め なかった($p = 0.93$)
81	Wang IK, et al.	Am J Nephrol. 2013; 38: 509-516	地域在住者 N=445,075(うちCKD患者が 9.6%、CKD患者でDMを合併して いる患者が1.8%) 年齢41.1±13.8歳	コホート研究 (平均8.5年)	従属変数:全死亡、心血管死亡 独立変数:余暇時間身体活動(不活動、低活動、高 活動)	【COX比例ハザード分析】 CKD/DM合併例において、高活動群は不活動群に比べ全死 亡(HR=0.74, 95%CI 0.66 - 0.85)および心血管死亡 (HR=0.80, 95%CI 0.68 - 0.96)のリスクは低値であった
82	Agarwal R, et al.	Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3: 1660-1666	CKD患者(ステージ≤3) N=24 年齢69.5±10.1歳	コホート研究 (6週間)	従属変数:睡眠の質、血圧反応 独立変数:身体活動量(セデンタリーか否か)	【混合モデル】 非セデンタリーな者は、セデンタリーな者に比べ睡眠の質が 高く($p=0.042$)、睡眠時の収縮期血圧の増加が小さかった
83	Chen JL, et al.	J Nephrol. 2008; 21: 243-252	CKD患者(ステージ3-4) N=811 年齢52±12歳	コホート研究 (最大11年)	従属変数:全死亡 独立変数:身体活動量	【COX比例ハザード分析】 身体活動量の高低は全死亡に独立した関連を認めなかった($p = 0.09$)

第 I 部 序論
表 4. 運動介入

引用番号	掲載雑誌	著者	対象	研究デザイン	介入方法	アウトカム	結果
84	Clin Exp Nephrol. 2018; 22:87-98	Aoike DT, et al.	CKD患者(ステージ3-4かつ肥満) 監視型運動群(12名) vs 在宅運動群(13名) vs 対照群(15名)	無作為化比較試験	週3回を24週間 監視型運動群: トレッドミル運動 在宅運動群: ウォーキング運動	心肺機能、運動耐容能、 QOL、睡眠の質	最大酸素摂取量などの心肺機能、QOL、睡眠の質などは監視型運動群および在宅運動群で同等レベルの改善を認めた(p<0.05)
85	BMC Nephrology. 2017; 18:198	Hiraki K, et al.	CKD患者(ステージ3-4) 運動介入群(N=18) vs 対照群(N=18)	無作為化比較試験	週3回以上を1年間 在宅でのウォーキング運動(8000-10000歩目標、Borg scaleで11~13)+レジスタンス運動	腎機能、身体機能、身体活動量	両群間で腎機能の変化に有意差は認めなかった。運動介入群で身体活動量(p<0.05)、握力(p=0.01)、膝伸筋筋力(p<0.01)が有意な増加を認めた
86	J Ren Nutr. 2017 Sep;27(5):364-371	Gomes TS, et al.	CKD患者(ステージ3-4かつ塵がちな生活) 有酸素運動群(24名) vs 対照群(15名)	無作為化比較試験	週3回を24週間 歩行運動(最大酸素摂取量の40-60%の負荷)	骨代謝指標、身体機能、心肺機能	運動群で6分間歩行距離、立ち座りテスト回数、TUG、最大酸素摂取量の有意な改善(p<0.001) 骨代謝マーカーは変化なし
87	Nephrology. 2017 ;22(1):72-78	Headley S, et al.	CKD患者(ステージ3-4) 運動群(N=25) vs 対照群(N=21)	無作為化比較試験	週3回を16週間 トレッドミル運動(最大酸素摂取量の50-60%の負荷)	運動耐容能、血圧反応	運動群では、対照群に比べ運動耐容能の増加を認めた(p<0.05)
88	Am J Nephrol. 2016;44(1):54-62	Leehey DJ, et al.	CKD患者(ステージ2-4かつ2型糖尿病かつ肥満) 運動療法+減量指導群(N=18) vs 減量指導単独群(N=18)	無作為化比較試験	週3回の監視型運動+週3回以上の在宅運動を12週もしくは52週間 有酸素運動+レジスタンス運動	身体機能、運動耐容能、 QOL、体組成、血管内皮機能	運動療法群では、減量指導単独群に比べ12週段階で運動耐容能に有意差を認めた(p<0.05)。しかし52週段階では有意差はなく、その他の指標も群間差を認めなかった
89	Am J Kidney Dis. 2015; 65: 425-434	Greenwood SA, et al.	CKD患者(ステージ3-4) 運動介入群(n=10) vs 通常ケア群(n=10)	無作為化比較試験	週3回を12か月 監視型有酸素運動(最大心拍数の80%)かつ レジスタンス運動(1RMの80%)	腎機能、心肺機能、血管機能、体組成	運動介入群は、対照群に比べ腎機能改善(p=0.02)、最大酸素摂取量増加(p=0.01)、脈波伝播速度の改善(p=0.001)、腹囲の減少(p=0.003)を認めた
90	Am J Kidney Dis. 2015;66(2):285-296	Van Craenenbroeck AH, et al.	CKD患者(ステージ3-4, 明らかな心血管疾患のないもの) 運動群(N=19) vs 通常ケア群(N=21)	無作為化比較試験	週4回を3か月間 在宅でのエルゴメーター運動(40分間、最大心拍数の90%)	血管内皮機能、運動耐容能、 QOL(認知項目を含む)	運動群では、通常ケア群に比べ運動耐容能(p<0.001)、QOLの認知項目(p<0.05)に有意な改善を認めた
91	Am J Kidney Dis. 2015;66(2):249-257	Watson EL, et al.	CKD患者(ステージ3-4) 運動群(N=20) vs 対照群(N=18)	無作為化比較試験	週3回を8週間 監視型レジスタンス運動(1RMの70%)	運動療法の実現可能性、アドヒアランス、 身体機能、体組成、運動耐容能	対象者のうち、87%は完遂し、運動群の運動参加率は92%であった。運動群は対照群に比べ、大腿直筋横断面積(p=0.006)、大腿筋直筋容量(p=0.009)、等尺性膝伸筋筋力(p<0.001)、運動耐容能(p=0.01)で有意な増加を認めた
92	Int Urol Nephrol. 2015;47(2):359-67	Aoike DT, et al.	CKD患者(ステージ3-4かつ塵がちな生活) 在宅運動群(N=14) vs 対照群(N=15)	無作為化比較試験	週3回を12週間 在宅での歩行運動(30分以上、最大酸素摂取量の40-60%の負荷)	心肺機能、運動耐容能、 身体機能、体組成、睡眠の質	在宅運動群では、対照群に比べ最大酸素摂取量(p<0.05)や呼吸代謝開始点(p<0.001)などの心肺機能増加、6分間歩行(p<0.001)、TUGテスト(p<0.001)の改善、血圧の減少(p<0.05)などを認めた
93	Am J Kidney Dis. 2014; 64(2): 222-229	Headley S, et al.	CKDステージ3(糖尿病または高血圧を合併) 運動介入群(n=25, 年齢58.0±8.0) vs 対照群(n=21, 年齢57.1±9.0歳)	無作為化比較試験	週3回を16週間 トレッドミル運動(最大酸素摂取量の50-60%)	動脈硬化指標(PWV)、血管内皮機能(エンドセリン)、 エンドセリン/一酸化窒素比、血液検査値、健康関連QOL	運動介入群において血管内皮機能(エンドセリン): p=0.03、エンドセリン/一酸化窒素比: p=0.02)の有意な改善を認めた PWVは両群で有意な変化を認めなかった
94	Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 2052-2058	Rossi AP, et al.	CKD患者(ステージ3-4) 腎臓リハビリ群(N=48) vs 通常ケア群(N=46)	無作為化比較試験 (年齢、腎機能で層別化)	週2回を12週間 監視型レジスタンス運動+有酸素運動(エルゴメーターorトレッドミル、60分、Borg Scale≤11)	身体機能、運動耐容能、健康関連QOL	腎臓リハビリ群では、通常ケア群に比べ6分間歩行距離の増加(p<0.001)、立ち座りテストの改善(p<0.001)、健康関連QOLの身体機能役割の改善(p<0.001)を認めた
95	Int J Rehabil Res. 2014;37(3):251-5	Pechter Ü, et al.	CKD患者 運動群(N=7) vs 対照群(N=9)	介入試験 (対照群は年齢・臨床指標でマッチング)	週2回を10週間 水中でのストレッチング、歩行運動(最大酸素摂取量の40-50%)	死亡、透析導入、腎機能	両群間で有意差は認めなかったが、運動群では死亡・透析導入は生じなかったが、対照群では死亡3名、透析導入が2名であった

第 I 部 序論

96	Nephrol Dial Transplant. 2014; 29: 857-864	Baria F, et al.	CKD患者(ステージ3-4) 監視型運動群(N=10) vs 在宅運動群(N=9) vs 対照群(N=10)	無作為化比較試験	週3回を12週間 監視型運動群: トレッドミル運動(最大酸素摂取量の40-60%) 在宅運動群: ウォーキング	心臓機能、運動耐容性、体組成、血液検査値	両運動群で、対照群に比べ内臓脂肪の減少($p < 0.01$)、立ち座りテスト改善($p < 0.01$)を認めた。また監視型運動群で平均血圧の改善($p = 0.02$)、在宅運動群で体重減少($p < 0.01$)を認めた。両運動群に有意差を認める項目はなかった
97	Clin J Am Soc Nephrol. 2013; 8: 1494-1501,	Howden EJ, et al.	CKD患者(ステージ3-4) 生活指導介入群(N=41) vs 対照群(N=42)	無作為化比較試験	週2-3回を12か月 監視型+在宅での有酸素運動(トレッドミル、エルゴメーター、ウォーキングなど、Borg scale 11-13) + 医学的指導や生活習慣指導	心臓機能、体組成、運動耐容性、心機能、血管機能	介入群では、対照群に比べ最大酸素摂取量($p = 0.01$)、体重・腹囲減少($p = 0.01$)、左室拡張能増加($p < 0.001$)、動脈硬化率増加($p = 0.01$)を認めた
98	Med Sci Sports Exerc. 2012; 44(12):2392-9	Headley S, et al.	CKD患者(ステージ2-4) 運動介入群(n=10) vs 通常ケア群(n=11)	無作為化比較試験	週3回を48週 監視型で45分の有酸素運動(トレッドミルorエルゴメーター、最大酸素摂取量の50-60%)	心臓機能、血液検査値	運動介入群では、通常ケア群と比べ最大酸素摂取量増加($p < 0.05$)、心拍数減少($p < 0.05$)を認めたが、腎機能変化は両群に有意差を認めなかった
99	Nephrol Dial Transplant. 2012; 27: 997-1004	Kosmadakis GC, et al.	CKD患者(ステージ3-4) 運動介入群(n=20) vs 対照群(n=20)	無作為化比較試験	週5回を6ヶ月 在宅で最低30分のウォーキング運動(Borg scale 12-14)+月1-2回の病院訪問	運動耐容性、血液検査値、QOL、体組成、血圧、心機能、	運動介入群では、対照群に比べ運動耐容性の増加、体重減少、心血管反応改善、血圧上昇の減少、QOLの改善を認めた(いずれも $p < 0.05$)
100	Int Urol Nephrol. 2011; 43:1133-1141	Mustata S, et al.	CKD患者(ステージ3-4) 運動介入群(n=10) vs 対照群(n=10)	無作為化比較試験	週3回を12ヶ月 初期2ヶ月は監視型有酸素運動(トレッドミルorエルゴメーター、最大酸素摂取量の40-60%) 2ヶ月目以降は在宅でのウォーキング運動	心臓機能、血管機能、健康関連QOL	運動介入群では、対照群に比べ最大酸素摂取量($p = 0.01$)および肺動脈圧増加($p = 0.003$)の増加を認めた
101	J Nurs Res. 2010;18(2):98-107	Chen PY, et al.	CKD患者(ステージ ≤ 4) 運動介入群(n= 45) vs 対照群(n= 49)	無作為化比較試験	週3-5回を3ヶ月 在宅でのウォーキング運動(歩行しながら会話できる程度の負荷)	血液検査値	運動介入群では、対照群に比べ総コレステロールの値が有意に低下($p < 0.05$)
102	Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5: 996-1002	Balakrishnan VS, et al.	CKD患者(ステージ3-4) レジスタンス運動群(N=13) vs 対照群(N=10)	無作為化比較試験	週3回を12週間 監視型レジスタンストレーニング(1RMの80%)	ミトコンドリアDNA数	レジスタンス運動群では、対照群に比べミトコンドリアDNA数が増加($p = 0.01$)
103	Am J Kidney Dis. 2004; 43:607-616.	Castaneda C, et al.	CKD患者(ステージ3-5) 低蛋白食+レジスタンス運動群(n= 14) vs 低蛋白食単独群(n= 12)	無作為化比較試験	週3回を12週間 監視型レジスタンス運動(1RMの80%)	血液検査値、骨格筋線維、筋力	レジスタンス運動群は、対照群に比べCRP減少($p = 0.049$)、IL-6減少($p = 0.012$)、トランスフェリン増加($p = .042$)、体重増加($p = .049$)、筋タイプ1線維($p = 0.031$)およびタイプ2線維($p = 0.045$)の増加、筋力増加($p = 0.001$)を認めた
104	Clin Exp Nephrol. 2016; 20:204-211	Hamada M, et al.	CKD患者(ステージ1-5) N=47	単一群介入試験	月6回を6か月 レジスタンス運動+有酸素運動	血液検査指標、身体活動量、血圧、体組成、身体機能	ベースラインに比べ介入後は身体活動量の増加($p < 0.001$)、体重減少($p < 0.05$)、腹囲の減少($p < 0.001$)、血圧低下($p < 0.001$)、身体機能増加($p < 0.001$)を認めた
105	Circ J. 2014; 78: 377-384	Takaya Y, et al.	心筋梗塞発症患者 N= 528(そのうちCKD合併例が180名)	単一群介入試験	心臓リハビリテーション 入院中週5回を1-2週間 監視型有酸素運動(Borg scale 13) + 退院後外来で週1-2回と在宅運動を10週間	腎機能	CKDを合併した心筋梗塞患者は、非CKD合併患者に比べ、有意な腎機能の改善を認めた($p < 0.001$) なお、eGFR30-60のCKD合併群では腎機能の改善を認めたが($p < 0.001$)、eGFR<30の群では有意ではなかった($p = 0.12$)
106	Am J Physiol Renal Physiol. 2017;313(2):547-552	Santana DA, et al.	CKD患者(ステージ1-4) CKDステージ1-2群(n=11) vs CKDステージ3-4群(n=11)、vsコントロール群(n= 11)	単回介入試験	単回のトレッドミル運動30分(最大酸素摂取量の60%)	腎機能	いずれの群でも、eGFRおよびアルブミン尿は運動前後で有意な変化を認めなかった
107	J Clin Lab Anal. 2013 :27(3):177-80	Hiraki K, et al.	CKD患者(ステージ3-4) 全症例(N=31)、そのうちeGFR ≤ 30 (N=12) 年齢60 (52-66)歳	単回介入試験	単回の20分のトレッドミル運動(Borg scale 11-13)	運動直後の腎機能(尿中L-FABP、尿アルブミン)	全対象およびeGFR ≤ 30 の両群ともに、運動後0L-FABPや尿アルブミンなどは有意な変化を認めなかった
108	Nephrology. 2008; 13, 601-606	Headley S, et al.	CKD患者(ステージ2-4) N=24(年齢54.5 \pm 15.2歳)	単回介入試験	単回のウォーキング運動(最大酸素摂取量の40-60%) および別日に60分の安静座位	血圧反応	運動後の血圧は、安静座位による血圧変化より、有意に低下を認めた($p < 0.05$)

1-5. 先行研究における既知の知見と問題の所在

本文献研究では、まず保存期 CKD 患者の身体・認知機能低下の実態について調査を行った。その結果、CKD 患者では非 CKD 患者に比べ身体・認知機能が低下していること、さらに CKD ステージの進行に伴いより身体・認知機能がより低値となる傾向を示した。また、CKD 患者においてフレイルやサルコペニアなどを含む低身体機能を有する場合や、低認知機能を有する場合には全死亡や心血管疾患発症リスクが高くなることが示されており、低身体・低認知機能が予後不良因子であることが明らかとなった。これらより、保存期 CKD 患者の身体・認知機能低下は他の合併症同様に、適切な管理および対策が必要であると言える。

一方で、前述のように保存期 CKD 患者の認知機能低下の実態を報告した研究は多くみられたものの、軽度認知障害についての報告は渉猟した限りみられなかった。軽度認知障害とは認知症の前駆段階であり、何らかの認知機能低下を有するものの、日常生活動作能力は自立しており、また認知症の基準は満たさない状態を指す¹⁰⁹⁾。軽度認知障害者は認知症への移行リスクが高い一方で¹¹⁰⁾、一定の割合で認知機能が正常域へ改善することが知られており¹¹¹⁻¹¹⁴⁾、近年認知症予防の対象として注目されている。そのため、保存期 CKD 患者においても、軽度認知障害の有病割合の調査や対策方法の検証が重要であるが、その報告はなされていなかった。さらに、保存期 CKD 患者において腎機能・身体機能・認知機能の3つの因子はそれぞれ関連し合っているものの、腎機能と身体機能が認知機能低下に及ぼす複合的な影響を検討したものはない。保存期 CKD 患者における軽度認知障害の有病調査や、複合的要因を加味した予後調査を実施することは、保存期 CKD 患者の中でも特に認知機能低下リスクが高い者の特徴を明確化でき、効果的な認知機能低下の予防介入に繋がる可能性があると考えられた。

本文献研究においては、保存期 CKD 患者の身体活動や運動介入の効果検証をした研究についても調査を行った。従来、保存期 CKD 患者に対する身体活動は腎機能低下を招く恐れがあるため、積極的な身体活動・運動介入は控えることが一般的であった。しかし、保存期 CKD 患者に対する身体活動・運動介入は腎機能低下を招くことなく、むしろ腎機能の維持改善に効果的であるという報告が複数なされていた。さらに、身体活動・運動介入は身体機能や運動耐容能、血管機能、QOL など多岐に渡る因子に対して改善効果が報告されていた。このように身体活動・運動介入が腎機能および各種身体機能向上に寄与することが示されているものの、認知機能に対する報告は1編⁹⁰⁾のみに留まっており、十分なエビデンスがあるとは言い難い。

保存期 CKD 患者における認知機能低下特性は、一般高齢者のそれとは異なる傾向があり、一般高齢者で示されている効果をそのまま当てはめることは難しい。一般高齢者における認知症発症原因の大部分がアルツハイマー病であるのに対し¹¹⁵⁾、CKD 患者の認知症発症原因の多くが脳血管型であるとされている⁷¹⁾。CKD 患者では腎機能低下に伴い、腎性貧血、慢性炎症、尿毒症、代謝ホルモン異常、血管内皮阻害因子の増加など様々な負の体内反

第 I 部 序論

応が引き起こされる。これらの要因はいずれも、血管内皮細胞の機能低下を惹起させ血管拡張作用を抑制することが知られている。その結果、動脈硬化が進展し無症候性脳梗塞や白質障害などが発生することで、認知機能低下が引き起こされると考えられている。

つまり、同じ認知機能低下といっても、そのメカニズムや病理変化は明らかに異なるため、予防・治療戦略もそれぞれにおいて検討する必要がある。現在、一般高齢者では運動介入による認知機能改善効果が既に示されているが¹¹⁶⁾、前述のように保存期 CKD 患者に対する効果は十分に検討がなされていない。以上より、保存期 CKD 患者において、運動介入による認知機能維持改善の効果を明らかにする必要があり、その結果は CKD 患者の治療方略選定の一助になると考える。

第 2 章 研究の目的と構成

2-1. 研究の目的

本研究の目的は、保存期 CKD 患者における認知機能低下の実態およびそれに関連する因子を明らかにするとともに、運動介入による認知機能維持改善の効果を検証することとした。本論文における実証的研究は、第 1 研究から第 3 研究で構成する。

2-2. 研究の構成

【第 1 研究：保存期 CKD 患者における軽度認知障害有病割合および軽度認知障害と身体機能の関連】

保存期 CKD 患者は認知症リスクが高い集団であるが、認知症の前駆段階である軽度認知障害について調査・検討した報告はない。また、地域在住高齢者において軽度認知障害に低身体機能が関連することが報告されているが¹¹⁷⁾、保存期 CKD 患者においてはその関連は不明である。そこで第 1 研究では、外来通院中の保存期 CKD 患者を対象とし、軽度認知障害有病割合及び軽度認知障害と身体機能の関連を検証した。

【第 2 研究：保存期 CKD 患者の腎機能および身体機能指標の組み合わせが認知機能低下に及ぼす影響】

保存期 CKD 患者において腎機能・身体機能・認知機能の 3 つの因子はそれぞれ関連し合っていることが報告されている。しかし、腎機能と身体機能が認知機能低下に及ぼす複合的な影響を縦断的に検討した研究はない。そこで第 2 研究では、保存期 CKD 患者の腎機能および身体機能指標の組み合わせが認知機能低下に及ぼす影響を縦断的に検証した。

【第 3 研究：保存期 CKD 患者における運動介入が認知機能維持改善に及ぼす効果—無作為化比較試験による検討—】

保存期 CKD 患者に対する運動介入は、腎機能や身体機能、運動耐容能など多岐にわたる因子に対して改善効果が報告されていた。その一方で、運動介入による認知機能維持改善効果を報告した研究は少ない。一般高齢者では運動介入による認知機能改善効果が既に示されているが¹¹⁶⁾、一般高齢者と保存期 CKD 患者の認知機能低下特性の違いから、保存期 CKD 患者でも同様の効果が得られるかは不明である。そこで第 3 研究では、保存期 CKD 患者において、運動介入による認知機能維持改善の効果を検証した。

第Ⅱ部 本論

第3章 【研究1】

保存期 CKD 患者における軽度認知障害有病割合および軽度認知障害と身体機能の関連

3-1. 背景

3-1-1. 慢性腎臓病の合併症

慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease; 以下 CKD)は加齢によって増加する慢性進行疾患であり¹¹⁸⁾、透析療法を導入する前の保存期の段階から様々な合併症を引き起こす。保存期 CKD は末期腎不全¹¹⁹⁾や心血管疾患発症リスクの上昇¹²⁰⁾、身体機能低下などに影響するとされ^{121,122)}、さらに近年では、認知機能低下や認知症発症リスクを高める要因となることも報告されている^{8,71)}。さらに、保存期 CKD 患者における認知症発症および認知機能低下は、死亡率の上昇⁶⁷⁾や意思決定能力の低下¹²³⁾、さらには治療選択肢の狭小化¹²⁴⁾など様々な負の影響を及ぼすことが明らかにされており、対策を講じる必要が高い合併症の一つであると言える。

3-1-2. 軽度認知障害について

近年、認知症予防の対象として軽度認知障害が注目されている。軽度認知障害は認知症の前駆段階であるとされており¹⁰⁹⁾、地域在住高齢者を対象とした研究では、軽度認知障害者の認知症発症率は年間 5-10%と高い値であることが知られている¹¹⁰⁾。一方、軽度認知障害者の 14-44%は認知機能正常へ改善することが報告されており¹¹¹⁻¹¹⁴⁾、軽度認知障害は可逆性を有している段階であると言える。以上より、認知症予防には軽度認知障害の者を抽出し、早期から適切な介入を実施することが重要であると提唱されている。前述の通り、保存期 CKD 患者は認知症発症リスクが高い対象であり、軽度認知障害の段階からの介入の必要性が示唆される。しかし、保存期 CKD 患者を対象に軽度認知障害について調査・検討した報告は少ない。

3-1-3. 軽度認知障害と身体機能の関連について

認知機能に影響を与える因子として、身体機能の関連も報告されている。地域在住高齢者において、身体機能の低下は、その後の認知機能低下を招くリスクが高く¹²⁵⁾、また軽度認知障害にも低身体機能が関連することが報告されている¹¹⁷⁾。さらに身体活動や運動療法介入が軽度認知障害者の認知機能改善に効果的であることも示されるようになり¹²⁶⁾、身体機能と認知機能には密接な関連があると言える。前述の様に、保存期 CKD は身体機能低下を

第II部 本論

きたしやすい疾患であり、より認知機能への影響が大きい可能性がある。その一方で、保存期 CKD 患者の身体機能と軽度認知障害の関連は明らかにはされておらず、地域在住高齢者と同様の傾向を示すのかは未だに不明である。

3-1-4. 本研究の目的

本研究の目的は、外来通院中の保存期 CKD 患者を対象とし、(i)軽度認知障害有病割合及び、(ii)軽度認知障害と身体機能の関連を明らかにすることである。なお、この関連を明確にすることで、保存期 CKD 患者の認知機能低下予防を目的とした身体活動や運動介入を促進する一助となる。

3-2. 方法

3-2-1. 研究デザインと対象

本研究の研究デザインは横断研究とした。対象は2014年7月～2015年10月に聖マリアンナ医科大学病院腎臓・高血圧内科外来を受診した、65歳以上の保存期CKD患者131例である。保存期CKDの定義は推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate; 以下、eGFR)が60mL/min/1.73m²未満であり、かつ腎代替療法施行歴がないこととした。歩行に介助を有する者、重度の神経筋疾患および運動器疾患の既往を有する者、Fontaine分類Ⅱ以上の閉塞性動脈硬化症を有する者、身体・認知機能検査の完遂が困難であった者、研究参加の同意が得られなかった者は最終解析対象から除外した。

3-2-2. 調査測定項目

1) 基本属性

基本属性として、年齢、性別、Body Mass Index (以下、BMI)、糖尿病合併の有無、糖尿病治療薬服薬の有無、CKDの原因疾患を診療録より調査した。なお、CKDの原因疾患は腎硬化症、糖尿病腎症、慢性糸球体腎炎、不明、その他のいずれかに分類された。また、教育歴(9年未満、10-12年、13年以上)、喫煙歴、飲酒歴、同居者の有無を対象者または対象者家族より聴取した。

2) 血液生化学検査値

血液生化学検査値としてヘモグロビン値、血清アルブミン値、eGFR、尿素窒素を調査した。なお採血は後述する認知・身体機能測定と同一日に実施した。

3) 認知機能

認知機能測定にはMini-Mental State Examination (以下、MMSE)¹²⁷⁾ および日本語版モントリオールコグニティブアセスメント(Japanese version of Montreal Cognitive Assessment; 以下、MoCA-J)¹²⁸⁾を用いた。MMSEは認知症のスクリーニングツールとして一般的に用いられる認知機能検査であり、30点満点中24点未満の場合、認知症が疑われる²²⁾。しかし、MMSEは軽度認知障害診断の感度は18%と低く¹²⁹⁾、軽度認知障害の判定には不適切である。一方、MoCA-J(資料1)は軽度認知障害のスクリーニングツールとして用いられている。30点満点中26点未満の場合に軽度認知障害ありと判定し¹²⁸⁾、その感度は90%、特異度は87%と高い妥当性を有している。本研究においては、MMSE24点以上かつMoCA-J26点以上を認知正常、MMSE24点以上かつMoCA-J26点未満の者を軽度認知障害、MMSE24点未満の者は認知症疑いと定義した。

4) 身体機能

身体機能として歩行速度、握力、等尺性膝伸展筋力、片脚立位時間を測定した。歩行速

第Ⅱ部 本論

度は4mの直線歩行路を用い、快適歩行での所要時間を測定した¹³⁰⁾。測定回数は2回とし、歩行距離(4m)を所要時間が短かった記録で除した値を歩行速度(m/秒)として採用した。握力測定には握力計(PRESTON社製、JAMAR®ハンドダイナモメーター)を用い、測定肢位は座位で、上腕を体側につけ肘関節90°屈曲位、前腕回内外中間位とした¹³¹⁾。測定回数は左右1回ずつとし、その最高値を握力(kgf)として採用した。また、先行研究¹³²⁾に準じて男性26kgf未満、女性18kgf未満の場合に低握力と定義した。等尺性膝伸展筋力測定にはハンドヘルドダイナモメーター(アニマ社製、 μ Tas MF-01®)を用いた。測定肢位は端座位かつ下腿下垂位とし、最大筋力を各々2回測定した。その左右の最大値の平均値(kgf)を体重で除した値(kgf/kg)を、等尺性膝伸展筋力として採用した。片脚立位時間は一側下肢が床から離れた瞬間から接地するまでの時間を計測し、左右の最大値(秒)を採用した。なお、測定時間の上限は60秒と、測定困難であれば0秒とした。

3. 統計解析

統計解析では、Shapiro-Wilk検定を用いて正規性の検定を実施した後に、認知正常者と軽度認知障害者の基本属性、血液生化学検査値、認知機能、身体機能の比較を行った。なお、正規性の保たれた連続変数には対応のないt検定を、正規性が保たれていない連続変数にはMann-WhitneyのU検定を、カテゴリー変数には χ^2 検定をそれぞれ用いた。次に、軽度認知障害有病と身体機能の関連を検証するためにロジスティック回帰分析を行った。従属変数は軽度認知障害の有無を、独立変数には身体機能を投入した単変量解析を実施した。続いて、調整変数として2群間比較で有意差を認めた基本属性、血液生化学検査値を投入した多重ロジスティック回帰分析(強制投入法)を行った。統計解析にはIBM SPSS 20.0J(IBM SPSS Japan社製)を用い、いずれの分析も統計学的有意水準は5%とした。


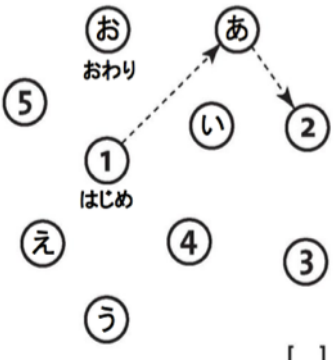
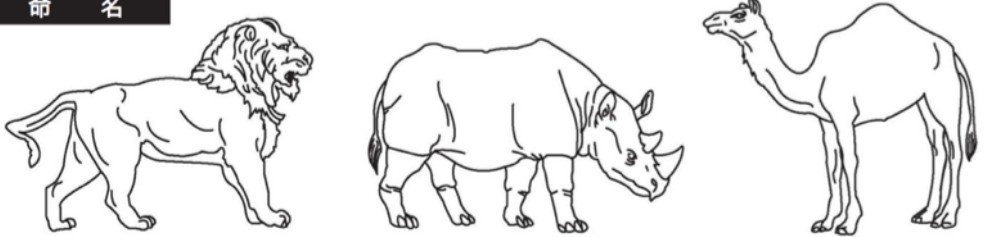
4. 倫理的配慮

本研究は聖マリアンナ医科大学生命・倫理委員会の承認を得て実施し(承認番号2691)、研究趣旨を対象者に説明した上で、書面にて研究参加の同意を得た。

資料 1. 日本語版モントリオールオールコグニティブアセスメント

Japanese Version of
The MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA-J)

氏名: _____
 教育年数: _____ 生年月日: _____
 性別: _____ 検査実施日: _____

視空間／実行系	 図形 模写	時計描画 (11時10分) (3点)	
 [] []		[] [] [] 輪 郭 数 字 針	_ / 5
命 名	 [] [] []		_ / 3
記 憶	単語リストを読み上げ、対象者に復唱するよう求める。 2試行実施する。 5分後に遅延再生を行う。	顔 絹 神社 百合 赤 第1試行 第2試行	配点なし
注 意	数唱課題 (数字を1秒につき1つのペースで読み上げる)	順唱 [] 2 1 8 5 4 逆唱 [] 7 4 2	_ / 2
	ひらがなのリストを読み上げる。対象者には“あ”の時に手もしくは机を叩くよう求める。2回以上間違えた場合には得点なし。 [] きいあうしすああくけいあきあけえああくあしせきああい		_ / 1
	対象者に100から7を順に引くよう求める。 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4問・5問正答:3点、2問・3問正答:2点、1問正答:1点、正答0問:0点		_ / 3
言 語	復唱課題 太郎が今日手伝うことしか知りません。 [] 犬が部屋にいるときは、猫はいつもイスの下にかくれていました。 []		_ / 2
	語想起課題 / 対象者に“か”で始まる言葉を1分間に出来るだけ多く挙げるよう求める。 [] _____ 11個以上で得点		_ / 1
抽象概念	類似課題 例: バナナ - ミカン = 果物 [] 電車 - 自転車 [] ものさし - 時計		_ / 2
遅延再生	自由再生 (手がかりなし) 顔 [] 絹 [] 神社 [] 百合 [] 赤 []	自由再生のみ 得点の対象	_ / 5
参考項目	手がかり (カテゴリ) 手がかり (多肢選択)		
見 当 識	[] 年 [] 月 [] 日 [] 曜日 [] 市(区・町) [] 場所		_ / 6
© Z.Nasreddine MD www.mocatest.org 健常 ≥ 26/30		合計得点	_ / 30
MoCA-J作成: 鈴木宏幸 監修: 藤原佳典 version 2.2		教育年数12年以下なら1点追加	
検査実施者 _____			

3-3. 結果

3-3-1. 対象者の特性と群間比較

対象者選定のフローチャートを図1に示す。外来通院中の高齢保存期CKD患者131例中、8例を除外した123例が最終解析対象者となった。除外理由は歩行要介助が2例、認知機能測定完遂不可が3例、身体機能測定完遂不可が2例、研究参加拒否が1例であった。最終解析対象者の平均年齢は77.6±6.8歳、性別は男性が93例(76.6%)、平均eGFRは30.0±12.3mL/min/1.73m²であった。認知機能検査の結果、認知正常が45例(36.6%)、軽度認知障害が75例(61.0%)、認知症疑いが3例(2.4%)であった。認知正常および軽度認知障害両群の基本属性、血液生化学検査値、認知機能、身体機能の比較結果を表1に示す。両群で有意差のあった項目は、年齢(p<0.01)、ヘモグロビン(p<0.01)、MoCA-J得点(p<0.01)、歩行速度(p<0.01)、片脚立位時間(p=0.02)であり、年齢以外の全ての項目で軽度認知障害が認知正常に比し低値を示した。

3-3-2. 軽度認知障害と身体機能の関連

軽度認知障害と身体機能の関連を検証する目的で実施したロジスティック回帰分析の結果を表2に示す。単変量解析において、軽度認知障害と有意な関連性が認められた身体機能指標のオッズ比(Odds ratio; 以下、OR)と95%信頼区間(Confidence Intervals; 以下、CI)およびp値は、歩行速度(OR: 0.03、95%CI: 0.004-0.150、p<0.01)、片脚立位時間(OR: 0.98、95%CI: 0.936-0.997、p=0.02)であった。さらに、群間に有意差を認めた年齢およびヘモグロビンを調整変数として投入した多変量解析においては、歩行速度のみが軽度認知障害に対し独立した関連を認めた(OR: 0.06、95%CI: 0.009-0.411、p<0.01)。

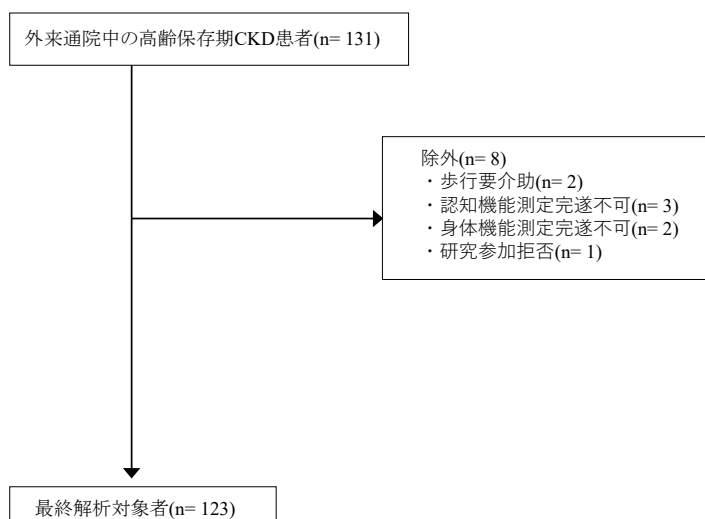


図1. 対象者選定のフローチャート

第II部 本論

表1. 対象者特性と認知正常および軽度認知障害の群間比較

	全例 (n= 123)*	認知正常 (n= 45)	軽度認知障害 (n= 75)	p値
年齢 [歳], mean ± SD	77.6 ± 6.8	75.0 ± 5.8	78.7 ± 6.9	< 0.01
性別, 男性, [%]	76.6	73.3	78.7	0.50
BMI[kg/m ²], mean ± SD	23.4 ± 3.8	23.8 ± 3.5	23.1 ± 4.0	0.29
CKD原疾患				0.36
腎硬化症, [%]	41.5	40.0	42.7	
糖尿病腎症, [%]	18.7	20.0	17.3	
慢性糸球体腎炎, [%]	8.9	11.1	8.0	
その他, [%]	21.1	26.7	18.7	
不明, [%]	9.8	2.2	13.3	
糖尿病合併, [有, %]	31.0	28.9	32.4	0.69
糖尿病治療薬, [使用, %]	29.3	26.7	32.0	0.54
血液生化学検査値				
ヘモグロビン, [g/dL], mean ± SD	11.9 ± 1.7	12.5 ± 1.7	11.6 ± 1.5	< 0.01
アルブミン, [g/dL], mean ± SD	4.1 ± 0.1	4.1 ± 0.3	4.1 ± 0.3	0.32
eGFR, [mL/min/1.73m ²], mean ± SD	30.0 ± 12.3	30.2 ± 12.5	30.2 ± 12.5	0.99
尿素窒素, [mg/dL], mean ± SD	31.6 ± 13.7	32.1 ± 15.3	31.5 ± 12.9	0.81
教育歴				0.94
9年未満, [%]	15.4	13.4	14.7	
10-12年, [%]	41.5	44.4	41.3	
13年以上, [%]	43.1	42.2	44.0	
飲酒歴, [有, %]	48.8	48.9	48.0	0.93
喫煙歴, [有, %]	70.7	75.6	68.0	0.28
独居, [%]	17.9	15.6	18.7	0.70
MoCA-J, [点], mean ± SD	24.3 ± 3.0	27.1 ± 1.2	22.7 ± 2.2	< 0.01
歩行速度, [m/秒], mean ± SD	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.2	< 0.01
握力, [kgf], mean ± SD	27.4 ± 8.8	28.8 ± 7.9	26.9 ± 9.1	0.26
低握力, [%]	27.5	17.8	33.3	0.07
等尺性膝伸展筋力, [kgf/kg], mean ± SD	0.44 ± 0.14	0.46 ± 0.14	0.43 ± 0.13	0.14
片脚立位時間, [秒], median(IQR)	16.7 (5.7- 41.2)	28.9 (8.5-60.0)	12.4 (4.8-30.1)	0.02

SD, standard deviation; IQR, interquartile range;

BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; eGFR, 推算糸球体濾過量; MoCA-J, 日本語版モントリオールコグニティブアセスメント

* 認知症疑い者を含む

表2. 高齢保存期CKD患者における軽度認知障害と身体機能の関連

要因	単変量解析			多変量解析		
	オッズ比	95%CI	p値	オッズ比	95%CI	p値
歩行速度	0.03	0.004 - 0.150	< 0.01	0.06	0.009 - 0.411	< 0.01
低握力	0.43	0.175 - 1.066	0.07	0.85	0.273 - 2.060	0.58
等尺性膝伸展筋力	0.12	0.007 - 1.988	0.14	0.84	0.034 - 20.84	0.91
片脚立位時間	0.98	0.963 - 0.997	0.02	0.99	0.970 - 1.008	0.93

多変量解析: 年齢、ヘモグロビン値で調整. CI, confidence interval

3-4. 考察

3-4-1. 結果の要約

本研究では、外来通院中の保存期 CKD 患者を対象に、軽度認知障害有病割合および軽度認知障害有病と身体機能との関連を検証した。その結果、分析対象者の 61.0%に軽度認知障害が認められ、この障害には歩行速度が独立した関連性を有していた。

3-4-2. 地域在住高齢者と外来通院中の保存期 CKD 患者の軽度認知障害有病割合の比較

外来通院中の保存期 CKD 患者における軽度認知障害有病割合は 61.0%と、かなり高い有病割合であった。本邦地域在住高齢者を対象とした先行研究においては、軽度認知障害有病割合は 18.8%であると報告されている¹³³⁾。この先行研究では、複数の領域別認知機能検査を用いて軽度認知障害を定義していたが、本研究では全般的認知機能検査である MoCA-J のみを用いて軽度認知障害を定義した。このように軽度認知障害有病の評価方法が異なるため、単純に有病割合を比較できないものの、保存期 CKD 患者の軽度認知障害有病割合は地域在住高齢者に比べ顕著に高い結果となった。保存期 CKD 患者は、地域在住高齢者に比べ認知症の有病率や認知機能低下リスクが高いことが知られており^{8,71)}、認知症の前駆段階である軽度認知障害も同様の傾向であることが示された。これは、CKD の疾患特有である慢性炎症や酸化ストレスの増加、血管内皮機能低下、腎性貧血など様々な因子が CKD 患者の認知機能に対して負の影響を与えていた可能性がある¹³⁴⁻¹³⁷⁾。

一方、本研究において軽度認知障害と認知正常の両群間に腎機能の有意差は認めなかった。本研究対象は保存期 CKD 患者に限られており、さらにその多くが中等度から高度腎機能低下を有していたことから、対象者間の腎機能のばらつきが少なく、腎機能と認知機能の関連は認めなかった可能性がある。しかし、前述のように CKD 患者の軽度認知障害有病割合は高く、また腎機能低下に伴い認知機能低下リスクは増加することが報告されていることから⁶¹⁾、腎機能と認知機能との間には何らかの関係の存在が示唆される。今後、対象者層および対象者数を拡大させることで、軽度認知障害と腎機能との関連を明らかにする必要がある。

3-4-3. 軽度認知障害と歩行速度の関連

外来通院中の保存期 CKD 患者において、軽度認知障害有病には歩行速度が独立した関連性を有していた。地域在住高齢者を対象とした先行研究¹²⁵⁾においては、歩行速度が低速な者ほど認知機能低下リスクが高いことが報告されており、本研究でも同様の傾向を示した。歩行は注意機能や実行機能、視空間認知機能など様々な認知機能領域の相互作用を必要とする動作であり¹¹⁷⁾、低歩行速度がこのような認知機能領域の低下を反映していた可能性がある。歩行速度の検査は簡便かつ短時間で実施可能であるため、認知機能評価などを受ける機会の少ない外来通院中の保存期 CKD 患者においても、軽度認知障害有病のリスクが高い者を抽出することができる有用な指標であると考えられた。

3-4-4 本研究の限界

本研究では複数の限界に言及する必要がある。まず、本研究において軽度認知障害の評価は、全般的認知機能評価である MoCA-J のみで実施しており、領域別認知機能検査や脳画像検査などは実施していない。そのため、今後は多角的な評価を用いて軽度認知障害の定義を行うことで、より信頼性の高い有病割合を明らかにできる可能性がある。次に本研究は横断研究であり、軽度認知障害と歩行速度の因果関係は不明である。今後は縦断研究にて保存期 CKD 患者における軽度認知障害と歩行速度の因果関係を明らかにするとともに、歩行速度改善を目的とした運動療法が認知機能改善に効果的か検証する必要がある。

3-5. 結論

本研究では、外来通院中の保存期 CKD 患者を対象とし、軽度認知障害有病割合および軽度認知障害と身体機能の関連を検証した。その結果、軽度認知障害の有病割合は 61.0%と高く、この障害には歩行速度が独立した関連性を有していた。したがって保存期 CKD 患者は積極的な認知症予防介入がなされるべき対象であり、また歩行機能への介入やモニタリングが重要であることが示唆された。

第4章 【研究2】

保存期慢性腎臓病患者の腎機能および身体機能指標の組み合わせが認知機能低下に及ぼす影響

4-1. 背景

4-1-1. 慢性腎臓病に伴う弊害

慢性腎臓病(Chronic kidney disease、以下 CKD)患者では様々な合併症を呈することが知られている。人工透析を導入している末期腎不全患者においては、虚血性心疾患や脳血管障害、心不全などの心血管疾患リスクが著しく高く、地域在住者と比べ相対危険度は10-30にもなることが示されている⁴⁾。また、末期腎不全患者では身体機能低下⁵⁾や認知機能低下⁶⁾のリスクが高いこともかねてより報告されている。

近年では末期腎不全に至る前の保存期 CKD 患者においても、末期腎不全患者と同様に身体機能低下^{7, 44)}や認知機能低下⁸⁾など様々な合併症リスクを有することが報告されてきている。保存期 CKD 患者の身体機能低下について Chang ら⁹⁾は、低握力は人工透析など腎代替療法導入の独立した危険因子であると報告している。また認知機能低下について、CKD 患者において日常生活動作能力(Activities of Daily Living; ADL)に影響のない程度の認知機能低下であったとしても、ヘルスリテラシーの欠如や治療アドヒアランスの低下を招くことが示されている¹⁰⁾。治療アドヒアランスの低下は服薬管理や食事療法の順守に影響を与えるため、結果として認知機能低下が腎予後に対し不良な因子となり得る。以上より、腎代替療法の導入予防や遅延の観点から考慮しても、末期腎不全に至る前の保存期 CKD の段階から、身体機能低下や認知機能低下をはじめとする合併症予防のために、適切な介入を行うことが必要といえる。

4-1-2. CKD と認知機能低下

保存期 CKD 患者は非 CKD 患者と比較して、高い認知機能低下リスクを有していることが知られている。横断的検討において、保存期 CKD 患者における認知機能障害の割合は、腎機能を示す指標である推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate; eGFR)が10mL/分/1.73m²低下するごとに15-25%上昇すると報告されている¹³⁸⁾。また Etgen ら⁸⁾は、保存期 CKD 患者の認知機能の推移を縦断的に検討した研究のメタ解析より、CKD 患者では非 CKD 患者と比較して認知機能低下のオッズ比が1.39(95%信頼区間: 1.15-1.68)となることを報告している。さらに、保存期 CKD 患者の中でも、特に腎機能低下が重度な者ほど認知機能低下リスクが高いことが知られている¹³⁹⁾。以上より、保存期であっても CKD を有することで認知機能低下リスクが増加すること、保存期 CKD 患者の認知機能低下リスクには腎機能低下の重症度が関連していることが明らかとなっている。

4-1-3. 地域在住高齢者における認知機能と身体機能の関係

地域在住高齢者の認知機能低下リスクには、身体機能が関連することが報告されている。Mielke ら¹⁴⁰⁾は地域在住高齢者を対象に、身体機能のマーカーとされる歩行速度と認知機能の関連を検討し、歩行速度が低値の者ほど、その後の認知機能低下の割合が大きいことを示している。また歩行速度のみならず、歩行状態も認知機能アウトカムに影響するとされており、ふらつきや前のめり歩行などの異常歩行を呈する者は高い認知症発症リスクを有することが報告されている¹⁴¹⁾。骨格筋量の低下を主症状としたサルコペニアも認知機能との関連が報告されており、横断調査のメタ解析ではサルコペニアは低認知機能に関連していたことが明らかとなっている¹⁴²⁾。さらに、1年間のフォロー期間を設けた調査においてもサルコペニアを有する者では認知機能低下リスクが高まることが示されている¹⁴³⁾。以上より、地域在住高齢者において、認知機能低下リスクには身体機能が密接に関連していることが明らかになっている。

4-1-4. 保存期 CKD 患者における認知機能低下と身体機能の関連の可能性

保存期 CKD 患者においても、認知機能と身体機能の関連が示唆されている。我々は、65歳以上の保存期 CKD 患者を対象とした横断研究において、低認知機能には低身体機能が関連していたことを報告した¹⁴⁴⁾。しかし、保存期 CKD 患者を対象にした縦断研究において、認知機能低下に身体機能が影響するかは不明である。さらに、保存期 CKD 患者の身体機能は腎機能低下の重症度と相互に関連することが指摘されている⁷⁾。そのため、保存期 CKD 患者を対象とし、身体機能が認知機能低下に及ぼす影響を明らかにするには、腎機能指標も含め包括的に検討することが必要である。しかし、このような包括的な視点を持って保存期 CKD 患者の認知機能低下を検討した報告は見当たらない。保存期 CKD 患者の腎機能および身体機能指標を組み合わせることで認知機能低下に及ぼす影響を明らかにすることで、保存期 CKD 患者の中でも特に認知機能低下リスクが高い患者の特徴を明確化でき、効果的な認知機能低下予防介入に繋がる可能性がある。

4-1-5. 本研究の目的

本研究の目的は、保存期 CKD 患者の腎機能および身体機能指標の組み合わせが認知機能低下に及ぼす影響を縦断的に検討することとした。

4-2. 方法

4-2-1. 研究デザインと対象

本研究の研究デザインは前向きコホート研究とした。追跡期間は2年間とし、ベースライン時および追跡期間終了時にそれぞれ1回、調査測定を実施した。対象は2014年7月～2015年10月の間に、聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科外来に通院していた65歳以上の保存期CKD患者131例である。保存期CKDの定義は推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate; 以下、eGFR)が60mL/min/1.73m²未満であり、かつ腎代替療法施行歴がないこととした。除外基準は歩行に介助を要する者、指示理解が困難な程度の認知機能低下を有する者、重度の運動器疾患を有する者、中枢神経疾患の既往を有する者、Fontaine分類Ⅱ度以上の閉塞性動脈硬化症を有する者、身体機能および認知機能検査の完遂が困難であった者、研究参加の同意が得られなかった者とした。

4-2-2. 調査測定項目

1) 基本属性

基本属性は、年齢、性別、身長、体重、Body Mass Index(BMI)をベースライン測定時に診療録より調査した。BMIはWorld Health Organizationの基準¹⁴⁵⁾に従い、18.5kg/m²未満を低体重、18.5から24.9kg/m²を正常、25.0kg/m²以上を肥満と定義し、3カテゴリーに分類した。また、喫煙歴、飲酒歴、同居人の有無について本人もしくは家族より聴取した。喫煙歴、飲酒歴については過去もしくは現在、習慣的に喫煙や飲酒をしている場合を喫煙歴あり、飲酒歴ありと定義した。同居人の有無は、1人以上の同居人を有する場合を同居人ありと定義した。

2) 臨床指標

臨床指標はCKDの原因疾患、血液生化学検査値、併存疾患を診療録より調査した。CKDの原因疾患はWakamiyaら¹⁴⁶⁾の報告を参考に、腎硬化症、糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、その他もしくは不明の4群に分類した。血液生化学検査値はヘモグロビン値、血清アルブミン値、血清クレアチニン値、eGFR、尿蛋白量(<0.15g/gCr、0.15-0.49g/gCr、≥0.50g/gCr)¹⁸⁾の調査を行った。腎機能低下の程度として、eGFR30mL/分/1.73m²以上のものを軽度～中等度腎機能低下、eGFR30mL/分/1.73m²未満のものを重度腎機能低下と定義した。なお、血液生化学検査値は認知機能および身体機能検査と同一日に測定されたものを用いた。併存疾患は糖尿病および高血圧の有無を調査した。

3) 認知機能指標

認知機能はMontreal Cognitive Assessment (MoCA)¹⁴⁸⁾の日本語版である、Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)¹²⁸⁾を用いてベースラインと追跡期間終了時にそれぞれ1度測定した。MoCA-Jは軽度認知機能低下のスクリーニングツールであ

り、合計点は30点満点、得点が高いほど認知機能良好と判断される。なお、MoCA-Jにおいて内的整合性を示す Cronbach の α 係数は 0.74、2 度の測定における級内相関係数は 0.88(95%信頼区間:0.79-0.93)と報告されている¹²⁸⁾。また、MoCA-J は認知症のスクリーニング検査として広く用いられている Mini-Mental State Examination (MMSE)¹²⁷⁾ と高い相関を認めており ($r=0.83$, $p<0.001$)¹²⁸⁾、軽度認知障害の検出における感度、特異度はそれぞれ 93%、89%であると報告されている¹²⁸⁾。以上より、MoCA-J は高い信頼性、妥当性が示されている。なお、教育年数の影響を考慮するため、原法と同様に、教育年数 12 年以下の者には測定された点数に 1 点追加をした¹²⁸⁾。2 年間の認知機能の推移は、ベースラインと追跡期間終了時に測定された MoCA-J の得点の変化率として %MoCA-J を算出した(算出式: 追跡終了時の MoCA-J 得点/ベースラインの MoCA-J 得点 \times 100%)。認知機能低下の有無は、本研究対象者の %MoCA-J の四分位を求め、第 1 四分位にあるものを認知機能低下あり、それ以外を認知機能低下なしと定義した。

4) 身体機能指標

身体機能の指標として握力および歩行速度を測定した。ベースラインおよび追跡終了時にそれぞれ測定した。握力測定は Bohannon ら¹³¹⁾の報告に準じて実施した。測定には握力計 (PRESTON 社製, JAMAR[®] ハンドダイナモメーター) を用い、対象者の測定肢位は座位で、上腕を体側につけ肘関節 90° 屈曲位、前腕回内外中間位とした。測定回数は左右 1 回ずつとし、その最高値を握力(kgf)として採用した。歩行速度は Gralnik ら¹³⁰⁾の報告に準じて実施した。4m の直線歩行路を用い、快適歩行での所要時間を測定した。測定回数は 2 回とし、歩行距離(4m)を所要時間が短かった記録で除した値を歩行速度(m/秒)とした。アジアサルコペニアワーキンググループの報告²⁴⁾に準じて、握力低下(男性 <26 kgf、女性 <18 kgf)もしくは歩行速度低下(<0.8 m/秒)に該当するものを低身体機能、いずれにも該当しないものを高身体機能と定義した。

5) 日常生活動作能力

日常生活動作能力は Barthel Index を用い、理学療法士が評価を行った。Barthel Index は日常生活動作における機能的評価を数値化したものである。食事、車椅子とベッドへの移乗、整容、トイレ動作、入浴、歩行、階段昇降、更衣、排尿コントロール、排便コントロールの 10 項目から構成され、合計 100 点満点である。得点が高いほど基本的日常生活動作能力が高いと判断される。判定は Mahoney ら¹⁴⁹⁾の報告に準じて実施した。

4-2-3. 統計解析

統計解析として、まず腎機能低下の程度および身体機能の高低を用いて対象者を 4 群に分類した。4 群の内訳は、Group 1 を軽-中等度腎機能低下および高身体機能群、Group 2 を軽-中等度腎機能低下および低身体機能群、Group 3 を重度腎機能低下および高身体機能

第II部 本論

能群、Group 4 を重度腎機能低下および低身体機能群とした。続いて、4 群間における基本属性、臨床指標、認知機能指標、日常生活動作能力指標の比較を行った。なお、正規分布に従う変数には一元配置分散分析を、正規分布に従わない変数には Kruskal-wallis 検定を、カテゴリー化した変数には χ^2 検定をそれぞれ用いた。各変数における正規性の検定には、Shapiro-Wilk 検定を用いた。次に、認知機能低下の有無を従属変数に、Group 1 を reference とした各 4 群を独立変数に、単変量解析にて 4 群に有意差を認めた変数を調整変数としたロジスティック回帰分析(強制投入法)を実施した。解析には IBM SPSS Statistics 20 を使用し、いずれの検定も統計学的有意水準は 5%未満とした。

4-2-4. 倫理的配慮

本研究は聖マリアンナ医科大学病院生命倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号: 2691)。また、ヘルシンキ宣言に則り、対象者に本研究の趣旨を十分に説明し、書面にて同意を得た。

4-3. 結果

4-3-1. 対象者選択

本研究における対象者選択のフローチャートを図 1 に示す。包含基準を満たした保存期 CKD 患者 131 例中、除外基準に該当した 6 例を除いた 125 例が研究対象者となった。さらに、追跡期間の脱落症例 41 例を除いた 84 例が最終解析対象者となった。脱落理由は死亡 (n= 10)、人工透析導入 (n= 11)、重篤な疾患の罹患 (n= 4)、外来通院自己中断 (n= 6)、転医 (n= 2)、認知機能検査完遂困難 (n= 1)、研究参加拒否 (n = 7)であった。

4-3-2. 腎機能および身体機能指標によって分類された 4 群間の比較

腎機能および身体機能指標によって分類された 4 群間の比較を表 1 に示す。各群の患者内訳は Group1 (軽-中等度腎機能低下および高身体機能群)34 例、Group 2 (軽-中等度腎機能低下および低身体機能群)11 例、Group 3 (重度腎機能低下および高身体機能群)24 例、Group 4 (重度腎機能低下および低身体機能群)15 例であった。群間比較として、群の分類に用いられた eGFR および握力・歩行速度以外に、年齢 ($p < 0.01$)、ヘモグロビン値 ($p < 0.01$)、尿蛋白量 ($p < 0.01$)、ベースライン時および追跡終了時の MoCA-J の得点 ($p < 0.05$)、認知機能低下の有無 ($p < 0.05$)に有意差を認めた。なお本研究において、認知機能低下の有無の定義に用いた %MoCA-J の第 1 四分位数は 92%であった。

4-3-3. 腎機能および身体機能指標の組み合わせが認知機能低下に及ぼす影響

腎機能および身体機能指標の組み合わせが認知機能低下に及ぼす影響について、ロジスティック回帰分析の結果を表 2 に示す。Group 1 を reference とした際、Group 4 は認知機能低下に有意な影響を認め、オッズ比は 5.79 (95%信頼区間 1.54-21.79、 $p < 0.01$)であった。また、4 群間に有意差を認めた年齢、ヘモグロビン値、尿蛋白量、ベースライン時の MoCA-J 得点で調整したモデルにおいても同様に、Group 4 は認知機能低下に有意な影響を認め、オッズ比は 5.73 (95%信頼区間 1.01-32.52、 $p = 0.049$)であった。

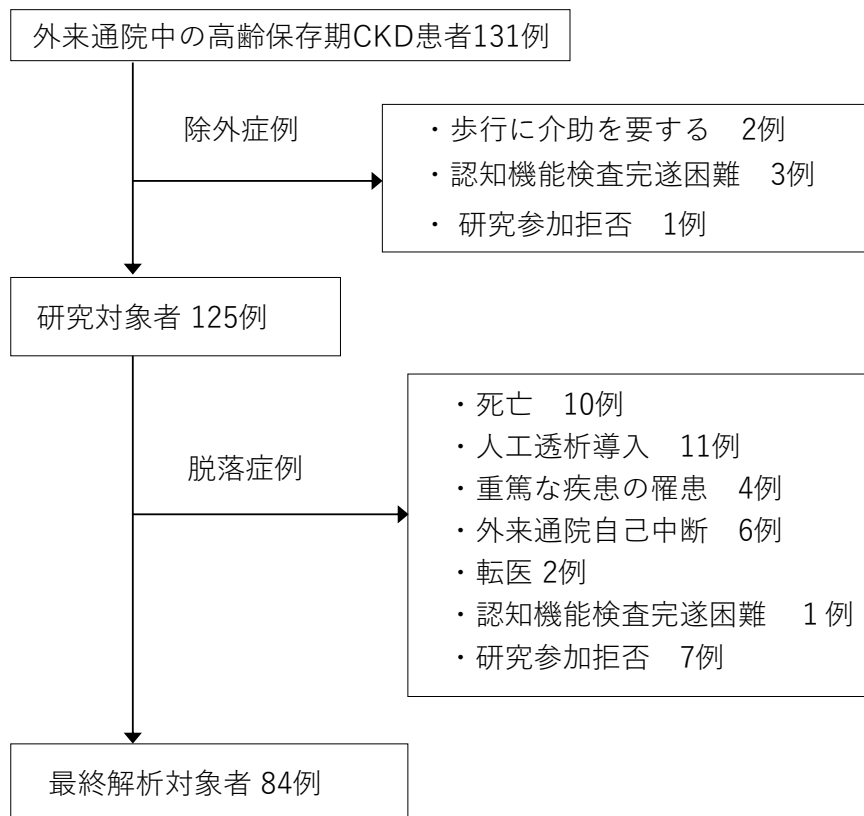


図1. 対象者選定のフローチャート

第II部 本論

表1. 対象者属性

	全体 (n= 84)	Group 1 (n= 34)	Group 2 (n= 11)	Group 3 (n= 24)	Group 4 (n= 15)	p値
年齢, [歳], mean ± SD	77.3±6.8	75.9±4.8	83.3±7.4	74.7±6.9	80.7±7.1	< 0.01
性別, 男性, n [%]	62(73.8)	27(79.4)	7(63.6)	18(75.0)	10(66.7)	0.67
BMI, kg/m ² , median(IQR)	23.6 (21.7-25.3)	23.7 (22.7-25.4)	22.1 (19.1-24.1)	23.7 (21.1-25.5)	23.0 (21.5-25.2)	0.21
低体重, n [%]	3(3.6)	1(2.9)	1(9.1)	1(4.2)	0(0)	0.88
正常, n [%]	57(67.9)	23(67.7)	8(72.7)	15(62.5)	11(73.3)	-
肥満, n [%]	24(28.5)	10(29.4)	2(18.2)	8(33.3)	4(26.7)	-
喫煙歴有, n [%]	64(76.2)	27(79.4)	6(54.5)	21(87.5)	10(66.7)	0.14
飲酒歴有, n [%]	40(47.6)	17(50.0)	4(36.4)	12(50.0)	7(46.6)	0.87
独居, n [%]	12(14.3)	5(14.7)	2(18.2)	3(12.5)	2(13.3)	0.97
CKD原疾患						0.28
腎硬化症, n [%]	35(41.6)	16(47.1)	6(54.5)	9(37.5)	4(26.7)	-
糖尿病性腎症, n [%]	18(21.4)	5(14.7)	0(0)	8(33.3)	5(33.3)	-
慢性糸球体腎炎, n [%]	6(7.2)	2(5.9)	1(9.1)	2(8.3)	1(6.6)	-
その他, n [%]	19(22.6)	6(17.6)	3(27.3)	5(20.8)	5(33.3)	-
不明, n [%]	6(7.2)	5(14.7)	1(9.1)	0(0)	0(0)	-
ヘモグロビン値, [g/dL], mean ± SD	12.2±1.6	13.2±1.7	11.3±1.0	11.7±1.2	11.4±1.4	< 0.01
血清アルブミン値, [g/dL], mean ± SD	4.1±0.3	4.2±0.3	4.0±0.3	4.0±0.3	4.1±0.2	0.21
eGFR, [mL/min/1.73m ²], mean ± SD	31.1±11.6	39.8±6.5	41.6±8.7	21.6±5.6	19.1±3.7	< 0.01
尿蛋白量, [g/dL]						< 0.01
< 0.15	22(26.2)	15(44.1)	4(36.4)	3(12.5)	0(0)	
0.15-0.49	22(26.2)	10(29.4)	4(36.4)	3(12.5)	5(33.3)	
≥0.50	40(47.6)	9(26.5)	3(27.2)	18(75.0)	10(66.7)	
併存疾患						
糖尿病, n [%]	29(34.5)	11(32.4)	3(27.3)	10(41.7)	5(33.3)	0.83
高血圧, n [%]	76(90.5)	30(88.2)	11(100)	22(91.7)	13(86.7)	0.15
ベースライン時のMoCA-J, [点], median(IQR)	25.0 (23.0-26.0)	25.5 (23.0-26.0)	24.0 (21.0-25.0)	25.0 (24.0-27.0)	23.0 (22.0-26.0)	0.04
追跡終了時のMoCA-J, [点], median(IQR)	24.0 (22.0-26.0)	25.0 (23.0-26.0)	24.0 (20.0-24.0)	24.5 (20.5-27.0)	22.0 (20.0-25.0)	0.02
認知機能低下者, n [%] *	25(29.8)	7(20.6)	2(18.2)	7(29.2)	9(60.0)	0.03
教育歴						0.08
9年未満, n [%]	3(3.6)	0(0)	2(18.2)	0(0)	1(6.6)	-
10-12年, n [%]	45(53.6)	18(52.9)	5(45.4)	12(50.0)	10(66.7)	-
13年以上, n [%]	36(42.8)	16(47.1)	3(36.4)	12(50.0)	4(26.7)	-
握力, [kgf], mean ± SD	27.7±8.8	32.3±7.5	19.3±6.3	30.9±5.7	18.3±5.1	< 0.01
歩行速度, [m/秒], mean ± SD	1.1±0.3	1.3±0.2	0.9±0.3	1.2±0.2	0.9±0.2	< 0.01
Barthel Index, [点], median(IQR)	100(100-100)	100(100-100)	100(100-100)	100(100-100)	100(95-100)	0.15

SD, standard deviation; IQR, interquartile range; BMI, Body Mass Index; CKD, Chronic Kidney Disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MoCA-J, Japanese version of Montreal Cognitive Assessment

*: %MoCA-Jが第1四分位にある者

Group1: 軽~中等度腎機能低下および高身体機能群, Group2: 軽~中等度腎機能低下および低身体機能群

Group3: 重度腎機能低下および高身体機能群, Group4: 重度腎機能低下および低身体機能群

第II部 本論

表2. ロジスティック回帰分析による腎機能および身体機能指標の組み合わせが認知機能低下に及ぼす影響

	n	Crude			Adjusted Model		
		OR	95%CI	p値	OR	95%CI	p値
Group1	34	1.00	ref.		1.00	ref.	
Group2	11	0.86	0.15-4.90	0.86	0.56	0.07-4.57	0.58
Group3	24	1.59	0.47-5.33	0.45	1.85	0.49-8.54	0.43
Group4	15	5.79	1.54-21.79	<0.01	5.73	1.01-32.52	0.049

OR: Odds ratio, 95%CI: 95% Confidence Interval

Adjusted Model: Crude + 年齢, ヘモグロビン値, 尿蛋白量, ベースライン時のMoCA-J得点で調整

Group1: 軽~中等度腎機能低下および高身体機能群

Group2: 軽~中等度腎機能低下および低身体機能群

Group3: 重度腎機能低下および高身体機能群

Group4: 重度腎機能低下および低身体機能群

4-4. 考察

4-4-1. 本研究の概要

本研究では、保存期 CKD 患者において腎機能および身体機能指標の組み合わせが認知機能の推移にどのような影響を及ぼすか、2 年間の追跡期間を設け検討した。その結果、重度腎機能低下を有していても身体機能がある程度維持されていれば認知機能は低下しにくいこと、一方で重度腎機能低下に低身体機能が併存することで認知機能が低下しやすくなることが示された。

4-4-2. 保存期 CKD 患者における認知機能低下

本研究において、全対象の 29.8%が 2 年間の追跡期間で%MoCA-J の第 1 四分位にあたる認知機能低下に該当した。本研究において認知機能低下の操作的定義に設定したのは%MoCA-J 第 1 四分位であり、この値は 92% (ベースラインより 8%減少)であった。継続的に認知機能を測定し、ベースラインに比して認知機能が低下したとするスタンダードな基準はなく、先行研究ではベースライン測定時の認知機能検査得点を下回れば認知機能低下と定義しているような報告も散見される。しかし、このような基準であれば 1 点でも減少すれば認知機能が低下したことになり、偶発的に認知機能低下とみなされる可能性もある。その点、%MoCA-J を 92%以下に低下した場合を認知機能低下と定義する本研究の方法は、偶発要素は排除でき、より妥当な基準であったと考えられる。

本研究では、約 3 割の保存期 CKD 患者において認知機能低下を認めたが、これには対象者の年齢が大きく関与していた可能性がある。本研究と同様に、外来保存期 CKD 患者を対象とし、2 年間の追跡期間を設けて認知機能の推移を検討した先行研究では、認知機能の低下は認めなかったと報告している¹⁵⁰⁾。これに対し、認知機能の評価方法は異なるものの、本研究では多くの対象者が認知機能低下を生じていた。このように先行研究と相違を認めたい要因として、対象者の年齢に差異を認めていたことが考えられる。先行研究の対象者は年齢が 64.3 ± 13.6 歳と対象者に壮年者も含まれていた¹⁵⁰⁾。一方、本研究は 65 歳以上の高齢者のみを対象としており、平均年齢は 77.3 ± 6.8 歳と先行研究に比べ高齢であった。このように、保存期 CKD 患者の中でも、対象を高齢者に限定した場合は、2 年間という比較的短期間でも認知機能低下をきたす可能性が明らかとなった。

4-4-3. 保存期 CKD 患者における認知機能低下と腎機能の関連

保存期 CKD 患者における認知機能低下の要因の一つとして腎機能の影響が知られている。先行研究において、腎機能障害の重症度が進行すると継続的な認知機能低下リスクは増加することが報告されている^{139,151)}。これは腎機能低下に伴い生じる様々な有害事象、例えば貧血や血管内皮機能低下、微小脳血管障害、尿毒素の蓄積、酸化ストレス、代謝異常などが認知機能に悪影響を与えているためと考えられている^{152,153)}。しかし本研究対象者においては、重度腎機能低下を有する者でも、ベースライン測定時に身体機能が比較的良好であ

ば認知機能低下への影響はそれほど大きなものではなかった。つまり、腎機能低下が進行し重度化しても、身体機能を良好に維持することで認知機能低下に及ぼす影響を軽減できることが示唆された。以上より、高齢保存期 CKD 患者においては、早期より身体機能の維持改善を目的とした介入の必要性が高いことが考えられた。

4-4-4. 重度腎機能低下と低身体機能の組み合わせが認知機能低下に及ぼす影響

腎機能障害が軽～中等度の場合、低身体機能を有していても認知機能低下に影響を与えなかった。一方、腎機能障害が重度の場合に低身体機能を有している場合は認知機能低下に有意な影響を認めていた。この結果は、先行研究^{150,154)}で保存期 CKD 患者や末期腎不全患者の認知機能の推移に影響するとされている年齢や貧血の程度、ベースラインでの認知機能などで調整した場合も独立した関連を維持していた。つまり、重度腎機能低下と低身体機能というそれぞれ認知機能低下のリスク因子とされる両指標が併存することで、単独の場合に比べ認知機能低下に対するより強力なリスクファクターとなった可能性が考えられた。以上のことから、重度の腎機能低下と低身体機能を有するものは、特に認知機能低下リスクが高く、認知機能低下予防の介入対象として着目する必要性が示唆された。

4-4-5. 低身体機能の併存が認知機能低下に影響を与えた理由

腎機能低下に低身体機能が併存することが認知機能低下のリスクファクターとなった理由として、低身体機能に伴い身体不活動が引き起こされ、それによって体内に様々な有害事象が生じた可能性がある。一つ目に、低身体機能に伴う脳由来神経栄養因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF)の低下が影響していた可能性が考えられる。BDNF は神経細胞の寿命、成長や維持、修復に中心的な役割をしており、認知機能に深く関連している分泌蛋白質である¹⁵⁵⁾。BDNF は身体活動や運動を行うことにより、海馬をはじめとする脳内領域や骨格筋での発現が高まることが知られている¹⁵⁶⁾。歩行能力や筋力低下など身体機能が低下していることで身体活動量の低下を引き起こし¹⁵⁷⁾、さらに身体活動量の低下に伴い BDNF の産生量が低下した結果、認知機能低下に関連した可能性がある。二つ目に、血管内皮機能低下の影響も考察する必要がある。血管内皮細胞は、血管内皮型一酸化窒素(eNOS; endothelial nitric oxide synthase)から一酸化窒素(NO; nitric oxide)を産生することで、血管平滑筋が弛緩し血管拡張を得ている¹⁵⁸⁾。しかし、血管内皮機能低下によって eNOS の活性が低下すると血管の恒常性は維持できなくなり、動脈硬化の進展を生じた結果、脳小血管病変を引き起こす³⁵⁾。脳小血管病変は無症候性のものが多いが、慢性的な脳低還流状態を引き起こし白質病変を進展させることで、認知機能低下や認知症発症の因子となる¹⁶⁰⁾。CKD 患者では腎機能低下により eNOS の強力な阻害作用を有する非対称ジメチルアルギニン(ADMA; asymmetric dimethylarginine)の増加を生じ、内皮障害を引き起こすことが想定されている¹⁶¹⁾。また腎機能低下の要因だけではなく、身体活動の低下が血管内皮機能低下に関連することが知られている¹⁶²⁾。このように、低身体機能が身体不活動につながることで、

体内で負の複合的メカニズムが生じ、認知機能低下を引き起こしていた可能性が考えられる。しかし本研究においては、BDNF や血管内皮機能などの調査はされておらず、以上の仮説は明らかにできていないことは今後の課題であると言える。

4-4-6. 本研究の強みと限界

本研究の強みは以下の通りである。本研究は保存期 CKD 患者を対象に、腎機能および身体機能を包括的に考慮し、認知機能低下へ及ぼす影響を検証した初の報告である。本研究において、重度腎機能低下と低身体機能が併存することは認知機能低下のリスクファクターであることが明らかになった。一方、重度腎機能低下を有していても身体機能が比較的良好に維持されていれば認知機能低下に及ぼす影響を軽減できる可能性が示唆された。以上のことより、認知機能低下リスクが高いことが知られている保存期 CKD 患者の中でも、特に重度腎機能低下と低身体機能が併存する者では、認知機能低下予防を目的とした介入が必要であることが明らかとなった。また、身体機能を維持改善させるような介入の必要性も示唆された。

本研究では 4 つの限界が挙げられる。まず一つ目に、本研究における追跡期間は 2 年間と設定したが、これは認知機能低下をアウトカムとした報告の中では比較的短いことが挙げられる。二つ目に、本研究において認知機能低下の定義は、MoCA-J によって評価された全般的認知機能の推移のみでなされており、領域別認知機能や脳画像所見などの因子は検討できていない。また、精神面の要因としてうつの影響も検討できていないことは限界として挙げられる。三つ目に、追跡期間での脱落症例が全対象の 31% と高値であり、その結果最終解析対象者は少数となった。特に Group2（軽～中等度腎機能低下および低身体機能群）では顕著であった。地域在住高齢者を対象とした報告では低身体機能単独でも認知機能低下の要因となることが知られている^{140,141,143}。これは本研究の結果と異なるものであり、本研究の脱落症例の多さや、それに伴う対象者の少なさが、先行研究との結果の乖離につながった可能性がある。最後に、本研究は単一施設で実施されており、結果の一般化が可能かは不明である。

4-5. 結論

保存期 CKD 患者において重度腎機能低下に低身体機能が組み合わさることは、2 年後の認知機能低下に対し影響を及ぼしていた。一方、重度腎機能低下を有していても、身体機能が良好であれば認知機能低下には影響を及ぼさなかった。以上の結果より、保存期 CKD 患者の中でも、特に重度腎機能低下および低身体機能が併存する者は、認知機能低下予防の明確な介入対象となり得ることが示された。また、身体機能を良好に維持することが認知機能低下予防になる可能性があり、身体機能を維持改善させるような介入の必要性が示唆された。

第5章 【研究3】

保存期CKD患者における運動介入が認知機能維持改善に及ぼす効果 —無作為化比較試験による検討—

5-1. 背景

5-1-1. 慢性腎臓病における認知機能低下

保存期CKD患者は、認知機能低下リスクが高い疾患であることが知られている。保存期CKD患者は非CKD患者と比較し、認知機能低下リスクは高く⁸⁾、特に腎機能低下が重度な者ほどそのリスクは高くなることが報告されている¹³⁹⁾。保存期CKD患者が認知機能低下・認知症を有すると、治療アドヒアランスの低下¹⁰⁾や腎代替療法選択の狭小化を招くのみならず¹⁶³⁾、死亡リスクの増加をきたすなど^{63,67)}、様々な不利益が生じる。そのため、保存期CKD患者の認知機能低下を予防するために、適切な対策を講じる必要がある。

5-1-2. 運動療法介入の認知機能維持改善効果

認知機能低下予防方略として、一般高齢者においては身体活動や運動療法介入の効果が注目されている。一般高齢者においては、喫煙や糖尿病などの主要な危険因子以上に、身体不活動は認知症発症リスクを高める危険因子であるとされている¹⁶⁴⁾。例えば、習慣的に身体活動を行っている者は、認知症発症リスクが抑制されること¹⁶⁵⁾、脳内白質の萎縮や病変の進行を抑える可能性があることが報告されている¹⁶⁶⁾。また、一定期間運動療法介入を行うことによる認知機能改善効果も報告されている。一般高齢者を対象に、筋力トレーニングが認知機能に与える効果を検証したメタ解析において、筋力トレーニングを実施した群では、ストレッチなどを実施したコントロール群に比べ論理的思考能力の向上を認めたとしている¹¹⁶⁾。さらに、1年間の有酸素運動を実施した群では、ストレッチを行ったコントロール群に比べ海馬容量の増加を認めており¹⁶⁷⁾、一般高齢者の身体活動・運動療法介入が認知機能維持改善に効果的であることが知られている。しかしその一方で、保存期CKD患者を対象に、認知機能に対する運動療法介入の効果は十分に検証されていない。

5-1-3. 保存期CKD患者と一般高齢者の認知機能低下特性の違い

保存期CKD患者における認知機能低下の病理変化は、一般高齢者のそれとは異なるため、一般高齢者で示されている運動療法介入の効果をそのまま当てはめることは難しい。一般高齢者における認知症発症原因の大部分がアルツハイマー病であるのに対し¹¹⁵⁾、保存期CKD患者の認知症発症原因の多くが脳血管型であるとされている⁷¹⁾。これは、腎機能低下に伴って慢性炎症や酸化ストレスの増加、ホルモン異常などを生じた結果、血管内皮機能低下や血管障害が引き起こされることに起因していると考えられている^{168,169)}。このように、同じ認知機能低下といっても、そのメカニズムや病理変化は明らかに異なるため、予防・治

療戦略もそれぞれにおいて検討する必要がある。しかし、前述のように一般高齢者では運動療法介入による認知機能改善効果が既に示されているが^{116,167)}、保存期CKD患者に対する効果は十分に検討がなされていない。

5-1-4. 本研究の目的

本研究の目的は、保存期CKD患者において、運動介入が認知機能維持改善に及ぼす効果を明らかにすることである。なお、理想的には、保存期CKD患者を複数の群に分類して、幾つかの運動介入内容が認知機能に及ぼす影響をそれぞれ検討する必要がある。しかし、特定の疾患患者を対象とすることからサンプル数に限界があり、今回は一般高齢者にて効果が証明されている運動介入内容を実施し、一般高齢者と同様の効果が得られるのかを検証することを優先した。

5-2. 方法

5-2-1. 対象者

本研究の対象者は、川崎市立多摩病院腎臓・高血圧内科外来通院中の保存期 CKD 患者とした。対象者取り込み期間は 2019 年 7 月 1 日から 2019 年 9 月 27 日とし、選択基準は腎機能低下の程度が軽度から高度の者 (eGFR<60mL/min/1.73m² かつ ≥15 mL/min/1.73m²)¹⁷⁰⁾、65 歳以上の者、本研究の参加にあたり文書にて同意が得られた者とした。除外基準は自立歩行が困難な者、自力通院が困難な者、腎代替療法施行者、Fontaine 分類Ⅱ度以上の末梢閉塞性動脈硬化症を有する者、不安定狭心症合併者、血糖コントロール不良な糖尿病患者、医師より運動制限を受けている者、その他医師が取り込みに不相当と判断した者とした。研究参加取り込み後の中止・脱落基準は、対象者から試験参加辞退の申し出や同意の撤回があった場合、登録後に適格性を満たさないことが判明した場合、原疾患の悪化のため運動介入が適切ではないと判断された場合、合併症の増悪により試験の継続が困難な場合、試験期間中に腎代替療法を導入された場合、何らかの理由で対象者が入院した場合とした。

本研究の実施に際し、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を得た(承認番号 4424 号)。また、本研究は UMIN 臨床試験登録システムに登録を行い実施された(UMIN 試験 ID: UMIN000035150)。なお、本研究への参加はヘルシンキ宣言に則り、対象者に対して研究の趣旨、内容および調査結果の取り扱い方法などに関しての説明を行い、文書にて同意を得た。

5-2-2. 無作為割付の方法

本研究は非盲検層別無作為化比較試験である。割付方法は聖マリアンナ医科大学臨床研究データセンターが管理するコンピュータプログラム (HOPE eACReSS)を用いて実施された。割付は、運動介入群と対照群の 2 群に対し 1:1 の比率となるように層別ブロック法にて実施され、割付因子は年齢(<75 歳、≥75 歳)および eGFR(< 30mL/min/1.73m²、≥ 30mL/min/1.73m²)とした。

5-2-3. 目標症例数設定

サンプルサイズは、effect size を 0.8 に設定し¹⁷¹⁾、有意水準両側 5%、検出力 80%で必要となる症例数を算出したところ、各群 26 例となった。さらに各群 15%程度の脱落を考慮して各群 30 例ずつ、計 60 例を目標症例数として設定した。

5-2-4. 介入方法

運動群に割付けられた者に対して、週 1 回の教室型運動介入および週 2 回以上の在宅型運動介入を 24 週間実施した。教室型運動介入は川崎市立多摩病院リハビリテーション室に

て実施され、1回60分の運動プログラムを理学療法士の指導のもと行った。教室型運動介入は集団で行い、参加者は1回につき8~10名程度とし、毎回固定されたメンバーで実施した。指導を実施した理学療法士は一人であり、事前にリスク管理、プログラムの内容などについて十分な教育を受けた者であった。教室型運動介入の運動プログラムの内訳は、ストレッチングを10分間、座位姿勢にて重錘負荷やハンドグripperを用いた上下肢筋力トレーニング(上肢挙上、肩関節外転、手指把握、肘関節屈曲、股関節屈曲、膝関節伸展)を10分間、立位姿勢での筋力トレーニング(スクワット、カーフレイズ、股関節外転)を10分間、立位姿勢でのバランストレーニングを5分間、自転車エルゴメーターを20分間、そして最後にクーリングダウンを5分間実施した。筋力トレーニングは、いずれの運動も低速度で行い、各運動20回を1セットずつ実施した。また、プログラム全体を通して、運動強度は自覚的運動強度の指標であるBorg Scale¹⁷²⁾が13(ややきつい)を超えない範囲とした。なお、運動プログラム実施前にバイタルサインチェックを行い、何らかの異常値が認められた場合は、その日の運動介入への参加を認めないこととした。

在宅型運動介入は対象者の在宅にて実施され、20分~60分間程度の在宅型運動プログラムを週2回以上実施することとした。在宅型運動プログラムの内訳は、まずストレッチングを5分間、立位での筋力トレーニング(スクワット、カーフレイズ)を5分~15分間、ウォーキング運動を20分間以上とした。筋力トレーニングは各運動20回を1から3セット行うよう指導した。なお、運動強度は教室型運動プログラムと同様にBorg Scaleが13を超えない範囲とした。さらに、対象者に在宅型運動プログラムの実施状況をカレンダー記録することを求め、そのカレンダーは教室型運動介入に参加する際に理学療法士に提出し、実施内容および実施状況のフィードバックを受けた。

5-2-5. 運動介入実施率

本研究では、運動群に割付けられた者の運動介入実施率を算出した。運動介入実施率は、教室型運動介入実施率と在宅型運動介入実施率、それぞれの運動介入の実施率の平均値と定義した。

教室型運動介入は、対象者が週1回の教室型運動介入に参加し、最低でもストレッチまで行った場合に、教室型運動介入実施と定義した。24週間のうち、教室型運動介入に参加した回数の合計を、教室型運動介入が開催された回数で除した値を、教室型運動介入率(%)として算出した。なお、祝日で研究実施施設が休業している場合や、豪雨といった悪天候など、やむを得ない事情がある際には、教室型運動介入は開催されなかった。

在宅型運動介入は、指定した在宅運動プログラムのうち、最低でも筋力トレーニングを完遂したことが、対象者が理学療法士に提出した記録カレンダーから確認できた場合に、在宅型運動介入実施と定義した。対象者に対し、在宅運動プログラムを週2回行うように指導し、対象者が週2回在宅型運動介入を実施した際、その週の在宅型運動介入実施率は100%、週1回実施した際の実施率は50%とし、24週間の平均値を在宅型運動介入実施率(%)とし

て算出した。なお、週3回以上実施した場合も、その週の在宅型運動介入実施率は100%として取り扱った。

5-2-6. 主要測定項目(認知機能)

本研究における主要測定項目は認知機能とした。認知機能は全般的認知機能および各領域別認知機能を、ベースライン時およびフォローアップ時にそれぞれ評価した。なお認知機能評価は、事前に測定方法について十分な教育を受けた理学療法士および作業療法士によって実施された。また、評価結果については運動介入群、対照群ともに詳細なフィードバックを受けた。

1) 全般的認知機能

全般的認知機能の評価には、Mini-Mental State Examination(以下、MMSE)¹²⁷⁾を用いた。検査内容は日時の見当識、場所の見当識、記銘、注意と計算、再生、物品呼称、文章反復、口頭命令、文章の読解・書字、図形描写などの項目から構成される。合計点は30点満点で、得点が高いほど認知機能良好と判断される。

2) 記憶機能

記憶機能の評価には、ウェクスラー記憶検査法論理的記憶(Wechsler Memory Scale-Revised Logical memory; 以下、WMS-R LM)^{173, 174)}の即時再生および遅延再生を用いた(資料1)。本検査は2つの物語(物語AおよびB)から構成され、対象者は各物語の聴覚的呈示を受けた直後に、記憶を頼りにして最初から全て話すように求められた(即時再生)。さらに、物語AおよびBの即時再生が終了した後に、後ほどもう一度同じ話をしてもらうことを伝え、忘れないように教示をした。即時再生終了30分後に再度物語を全て思い出して話すように指示し、その回答を記録した(遅延再生)。得点は物語A、Bそれぞれ25点、合計50点満点で、得点が高いほど記憶機能良好と判断される。

3) 注意機能

注意機能の評価には、Trail Making Test Part A (以下、TMT-A)¹⁷⁵⁾を用いた(資料2)。検査には数字の1から25が入った円がランダムに配置された用紙を用いる。対象者は数字の小さい方から順に、できる限り速く線で結んでいき、25まで到達する時間を測定した。結果として、所要時間が短いほど注意機能良好と判断される。なお、線を引く際には、筆記具を用紙から離さず、一筆書きで行うように指示をした。

4) 実行機能

実行機能の評価には、Trail Making Test Part B (以下、TMT-B)¹⁷⁵⁾を用いた(資料3)。検査には数字の1から13の数字が入った円と、「あ」から「し」までの平仮名が入っ

た円をそれぞれランダムに配置された用紙を用いる。対象者は数字と平仮名を「①→あ→②→い・・・」のように交互に、できる限り速く線で結んでいき、「⑬」まで到達する時間を測定した。結果として、所要時間が短いほど実行機能良好と判断される。なお、線を引く際には、筆記具を用紙から離さず、一筆書きで行うように指示をした。

5) 言語機能

言語機能の評価には、Verbal Fluency Test(以下、VFT)^{176,177)}を用いた(資料4)。検査は文字流暢性課題とカテゴリー流暢性課題の2種類を実施した。文字流暢性課題は、特定の頭文字(本研究においては「か」)から始まる単語を、カテゴリー流暢性課題は特定のカテゴリー(本研究においては「動物」)に属する単語を、それぞれ1分間で出来るだけ多く口頭で答えさせ、その生成語数を得点とした。結果として、生成語数が多いほど、言語機能良好と判断される。

5-2-7. その他の調査・測定因子

1) 患者背景

患者背景として、年齢、性別、身長、体重、Body Mass Index(BMI)、体脂肪率、飲酒歴、喫煙歴、同居人の有無、教育年数について調査・測定を実施した。年齢、身長、体重、体脂肪率、BMI、飲酒歴、喫煙歴、同居人の有無、教育年数については、ベースライン時に聴取、測定を行った。なお、飲酒歴については飲酒頻度を7つのカテゴリー(毎日・週5~6日・週3~4日・週1~2日・月に1~3日・以前は飲んでいて現在はやめた・飲まない)に分類し聴取した。喫煙歴については3つのカテゴリー(非喫煙者・前喫煙者・現在喫煙者)およびブリンクマン指数(1日の喫煙本数×喫煙年数)¹⁷⁸⁾を用いて評価した。

2) 医学的情報

医学的情報として、既往歴、合併症、服薬状況、CKDステージ、CKDの原疾患をベースライン時にそれぞれ診療録より調査した。既往歴は脳血管疾患・虚血性心疾患・非虚血性心疾患・糖尿病・高血圧・高脂血症・神経疾患・整形外科疾患・閉塞性動脈硬化症・その他にカテゴリー化して調査した。合併症についてはチャールソン併存疾患指数(資料5)¹⁷⁹⁾を用いて評価した。服薬状況は降圧薬(レニン-アンジオテンシン系阻害薬・カルシウム拮抗薬・β遮断薬)・スタチン・糖尿病治療薬(インスリン・内服薬)・抗血小板薬・利尿薬・ビタミンD製剤・睡眠導入剤・向精神薬・その他にカテゴリー化して調査した。CKDステージはeGFR_{Cr}をもとに評価し、CKDの原疾患は糖尿病性腎症・腎硬化症・糖尿病性腎症および腎硬化症の合併(以下、糖尿病性腎症+腎硬化症)・慢性糸球体腎炎・その他・不明にカテゴリー化して調査した。

3) 血液生化学検査

血液生化学検査として、ベースライン時およびフォローアップ時に採血・採尿を実施した。

血液検査の分析項目は血清9項目、血漿1項目、全血2項目、乏血小板血漿1項目の計25項目とした。採血時間は午前10時から11時の間か、もしくは午後13時半から14時半の間で、いずれも空腹時とし、静脈血より採血した。血清を用いた指標は尿素窒素(blood urea nitrogen: BUN)、クレアチニン(creatinine: Cr)、シスタチンC(cystatin C: cysC)、アルブミン(albumin: Alb)、高感度C反応性蛋白(high sensitivity C-reactive protein: hsCRP)、リン(phosphorus: P)、HDLコレステロール(high density lipoprotein: HDL-cho)、LDLコレステロール(low density lipoprotein: LDL-cho)、非対称性ジメチルアルギニン(asymmetric dimethylarginine: ADMA)とした。血漿を用いた指標は脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)とした。全血を用いた指標はヘモグロビン(hemoglobin: Hb)およびHbA1cとし、乏血小板血漿を用いた指標は脳由来神経栄養因子(brain derived neurotrophic factor: BDNF)とした。

なお、ADMA および BDNF の測定は、酵素結合免疫吸着測定法(Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay, 以下 ELISA)にて、ELISA キット(Immundiagnostik 社製、ベンスハイム、ドイツ)を使用して実施した。ADMA 測定は、採取した血液を専用容器に移し、回転数 3,000rpm で 5 分間、4°C で遠心分離を行った。その後、得られた血清をアッセイまでの期間、-80°C で凍結保存した。BDNF 測定は、採取した血液を予め冷却しておいた専用容器に移し、碎氷水に 15 分間、暗所にて静置した。その後、血液を回転数 4,700rpm で 20 分間、2~8°C で遠心分離を行い、得られた血漿をアッセイまでの期間、-20°C で凍結保存した。いずれの測定でも、アッセイは 2 回行った。

また腎機能の指標として、得られた血清 Cr および血清 cysC の値から、eGFR_{cr} および eGFR_{cysC} を算出した。推算式は日本腎臓学会が提唱している以下のものを用いた¹⁸⁰⁾。

・ eGFR_{cr}

$$\text{男性: eGFR}_{\text{cr}} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

$$\text{女性: eGFR}_{\text{cr}} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$$

・ eGFR_{cysC}

$$\text{男性: eGFR}_{\text{cysC}} = (104 \times \text{CysC}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$$

$$\text{女性: eGFR}_{\text{cysC}} = (104 \times \text{CysC}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929) - 8$$

第Ⅱ部 本論

尿検査は、随時尿を用いた定量試験にて尿中蛋白質と尿中 Cr を測定した。なお、採尿は早朝第一尿を用いた。

4) 身体機能

身体機能は、上肢筋力、下肢筋力、バランス機能、歩行速度、short physical performance battery (SPPB)、骨格筋量およびサルコペニアの有無を、ベースライン時およびフォローアップ時にそれぞれ評価した。なお身体機能評価は、事前に測定方法について十分な教育を受けた理学療法士によって実施された。また、評価結果については運動介入群、対照群ともに詳細なフィードバックを受けた。

i) 上肢筋力

上肢筋力として握力を測定した¹³¹⁾。測定機器は握力計(Jamar Digital Hand Dynamometer, Sammons Preston 社製、Bolingbrook, IL, USA)を使用し、測定肢位は、座位、上腕は体側につけ肘関節 90 度屈曲位、前腕回内外中間位とした。測定は左右それぞれ 2 回実施し、最大値(kgf)を握力として採用した。

ii) 下肢筋力

下肢筋力として等尺性膝伸展筋力を測定した¹⁸¹⁾。測定機器はハンドヘルドダイナモメーター(μ Tas MF-01、アニマ社製、東京、日本)を使用し、測定肢位は、両上肢を体幹前方で組ませ、端座位かつ下腿下垂位、膝関節 90 度屈曲位とした。測定は左右それぞれ 2 回実施し、左右それぞれの最高値の平均値を体重で除した値(Nm/kg)を採用した。

iii) バランス機能

バランス機能として片脚立位時間を測定した¹⁸²⁾。測定は開眼にて両上肢を広げ、一側下肢が床から離れた瞬間から接地するまでの時間、または支持脚が開始位置からずれるまでの時間を測定した。測定は左右それぞれ 1 回実施し、左右の最大値(秒)を採用した。なお、測定時間の上限は 60 秒とし、測定困難であれば 0 秒とした。

iv) 歩行速度

歩行速度として快適歩行速度を測定した¹³⁰⁾。測定は 4m の直線歩行路を用い、快適歩行での所要時間を測定した。測定は 2 回実施し、歩行距離(4m)を所要時間が短かった記録で除した値を歩行速度(m/秒)として採用した。

v) SPPB

SPPB は、立位バランス(閉脚立位、セミタンデム立位、タンデム立位)、快適歩行速度、椅子からの 5 回立ち座りテストの 3 項目から成る総合的身体パフォーマンス指標である¹³⁰⁾。

第II部 本論

各項目の測定はそれぞれ2回実施し、それぞれの最高値を代表値とした。各項目は0~4点に得点化され、3項目の合計点をSPPB得点として採用した。

vi)骨格筋量

骨格筋量の指標として、skeletal muscle mass index (SMI)を用いた¹³²⁾。SMIは、測定された四肢骨格筋量(kg)の総和を身長(m)の二乗(m²)で除した値であり(kg/m²)、測定方法は体組成計(Inbody 720、Inbody Japan社製、東京、日本)を用いて、バイオインピーダンス法にて実施した。

5) 血管内皮機能

血管内皮機能として反応性充血指数(Reactive Hyperemia Index: 以下 RHI)をベースライン時およびフォローアップ時に測定した¹⁸³⁾。測定機器は Endo-PAT2000 (Itamar Medical社製、Caesarea, Israel)を使用した。対象者には、RHI測定12時間前から喫煙やカフェイン含有飲料の摂取は控え、さらに測定3時間前から飲食や運動は避けるよう指導をした¹⁸⁴⁾。測定場所の室温は25°Cとし、可能な限り静かな環境で測定をした¹⁸⁴⁾。測定肢位は背臥位とし、左右の示指に指尖細動脈血管床の容積脈波を検出する専用プローブを装着し、5分間の容積脈波基礎情報を取得した。その後、血圧カフを用いて一側の上腕を駆血した。駆血圧は事前に測定した収縮期血圧に60mmHg加えた値か、もしくは200mmHgのいずれか高い値とした¹⁸⁴⁾。例えば、収縮期血圧が150mmHgであれば駆血圧は210mmHg、収縮期血圧が120mmHgであれば200mmHgを駆血圧となる。その後5分間の上腕駆血を行い、駆血解除後5分間で再灌流後の容積脈波継時的増加の程度を測定した。得られた容積脈波情報より、ソフトウェア(Endo-PAT2000ソフトウェア、Itamar Medical社製、Caesarea, Israel)を用いてRHIを算出した。なお先行研究¹⁸³⁾に準じ、RHIを自然対数変換した値であるLn-RHIを本研究における血管内皮機能として採用した。なお、Ln-RHIが高値であるほど血管内皮機能は良好であると判断される。

6) 日常生活動作能力

日常生活動作能力(activities of daily living: ADL)は基本的ADL(basic activities of daily living: BADL)と手段的ADL(instrumental activities of daily living: IADL)を、ベースライン時およびフォローアップ時に調査した。

BADLはBarthel Index(資料6)を用いて評価を行った¹⁴⁹⁾。Barthel Indexは日常生活動作における機能的評価を数値化したもので、食事、車椅子とベッドへの移乗、整容、トイレ動作、入浴、歩行、階段昇降、更衣、排尿コントロール、排便コントロールの10項目から構成される。合計100点満点であり、得点が高いほどBADLが高いと判断される。

IADLは老研式活動能力指標(資料7)を用いて評価を行った¹⁸⁵⁾。老研式活動能力指標は、BADLに比べ、より高次の生活機能を数値化したもので、外出、買い物、食事の用意、請求

第Ⅱ部 本論

書の支払い、預貯金の管理、年金書類記載の可否、新聞を読むか、本・雑誌を読むか、健康への関心、友人訪問、家族の相談にのる、病人を見舞う、若い人に話しかけるなどの13項目から構成される。合計13点満点であり、得点が高いほどIADLが高いと判断される。

7) Quality of Life

Quality of Life(以下、QOL)は the five-level of the EuroQol five-dimensional questionnaire (EQ-5D-5L)^{186,187)}(資料8)を用いて、ベースライン時およびフォローアップ時に調査した。EQ-5D-5Lは健康関連QOLを評価するための指標であり、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動(仕事、勉強、家族・余暇活動)、痛み/不快感、不安/ふさぎ込みの5項目の健康状態から構成され、それぞれ5水準で回答を求めた。得られた回答より、換算表を用いてQOL効用値に換算した。QOL効用値の最高点は1(=完全な健康)、最低点は0(=死亡)であり、効用値が高いほど健康関連QOLは良好であると判断される。

8) 身体活動量

身体活動量は、加速度センサー付活動量計(Lifecorder GS、スズケン社製、愛知、日本)を用いて¹⁸⁸⁾、ベースライン時およびフォローアップ時に測定した。活動量計の装着期間は、入浴、就寝時間を除く終日、連続14日間以上とし、装着部位は腰部とした。身体活動量の指標は、歩数(歩/日)、活動時間(分/日)、運動量(kcal/日)を採用し、装着期間中の1日あたりの平均値を算出した。また、運動強度別の活動時間を、3METs未満の低強度運動時間(分/日)、3~6.0METsの中強度運動時間(分/日)、6.1METs以上の高強度運動時間(分/日)の3カテゴリーに分け算出した¹⁸⁹⁾。

9) 精神機能

精神機能は、老年期うつ評価尺度(Geriatric Depression Scale 15、以下GDS)¹⁹⁰⁾(資料9)を用いて評価を行った。GDSは高齢者の抑うつ尺度であり、15項目の質問から構成され、「はい」または「いいえ」の二者択一で回答を得る。点数は15点満点で、得点が高いほど抑うつ傾向が強いと判断される。

10) バイタルサイン

バイタルサインは収縮期血圧(mmHg)、拡張期血圧(mmHg)、脈拍(回/分)、経皮的酸素飽和度(%)をベースライン時に測定した。バイタルサイン測定は、前述した他の評価・測定を実施する前に行い、測定肢位は座位とした。測定部位は、血圧は左右いずれかの上腕、脈拍および経皮的酸素飽和度は左右いずれかの示指とした。

5-2-8. データ管理

本研究で得られたデータは、聖マリアンナ医科大学臨床研究データセンターによって管

第II部 本論

理された。また、研究の信頼性や適格性の担保を目的に、定期的に対象者取り込みや研究進捗に対するモニタリングを受けた。

5-2-9. 統計解析

統計解析としては、まずアウトカムとして介入前後の認知機能(全般的認知機能、記憶機能、注意機能、実行機能、言語機能)の変化量を、共変量としてベースライン時の認知機能を投入した共分散分析を実施し、運動介入群および対照群の比較を実施した。また、副次的解析として、アウトカムとして介入前後の血液生化学検査値、身体機能、血管内皮機能、ADL、QOL、身体活動量、精神機能を、共変量としてベースライン時の各項目の結果を投入した共分散分析を実施した。

本研究の解析は、治療意図解析(intention to treat analysis: 以下 ITT 解析)に従って実施され、また欠損値の補填は行わなかった。統計解析ソフトは R version 3.4 以上を使用し、いずれの解析も統計学的有意水準は 5%とした。

5-3. 結果

5-3-1. 解析対象者

本研究における対象者選定のフローチャートを図 1 に示す。本研究では包含基準を満たす 81 例のうち、本研究参加の同意が得られた 60 例を対象者として取り込んだ。そのうち、ベースライン時評価前に同意を取り消した 5 例、心不全に伴い入院した 1 例、死亡した 1 例を除外した 53 例を解析対象者とし、運動介入群に 27 例、対照群に 26 例が無作為に割付けられた。ベースライン時評価からフォローアップ時評価までに脱落した者は運動介入群で 4 例、脱落理由は癌手術に伴う入院が 1 例、参加辞退が 2 例、国外への転居が 1 例であった。対照群では 5 例が脱落となり、脱落理由は死亡が 1 例、参加辞退が 4 例であった。この結果、対象者のうちフォローアップ時評価を完遂した者は運動介入群 23 例、対照群 21 例であった。各群のベースライン時の患者背景および医学的情報は表 1 に示す。

5-3-2. 運動介入実施率および安全性

運動介入群の運動介入実施率の中央値 92.4%(四分位範囲 85.0-98.9%)であった。本研究の介入期間において、運動介入に起因する転倒や重篤な疾患の罹患は発生しなかった。

5-3-3. 運動介入効果による認知機能変化

各群の認知機能の変化および、共分散分析による運動介入効果の検証結果を表 2 および図 2 に示す。共分散分析の結果、記憶機能の評価である WMS-R LM 遅延再生(運動介入効果推定値: 2.823, 95%CI: 0.455-5.190, P: 0.03)および WMS-R LM 即時再生+遅延再生(運動介入効果推定値: 5.971, 95%CI: 1.133-10.811, P: 0.02)において、運動介入効果による有意な改善を認めた。

5-3-4. 運動介入効果による血液生化学検査値の変化

各群の血液生化学検査値の変化および、共分散分析による運動介入効果の検証結果を表 3 に示す。共分散分析の結果、いずれの血液生化学検査値でも運動介入効果による有意差は認めなかった。

5-3-5. 運動介入効果による身体機能およびその他の調査・測定項目の変化

各群の身体機能およびその他の調査・測定項目の変化、共分散分析による運動介入効果の検証結果表 4 に示す。共分散分析の結果、いずれの指標でも運動介入効果による有意差は認めなかった。しかし、運動介入群単独における介入前後の比較では、等尺性膝伸展筋力や歩行速度、SPPB などで有意な改善を認めており(P < 0.05)、その効果量は $r = 0.42 \sim 0.56$ と中等度以上を示していた。また、対照群単独における変化としては、等尺性膝伸展筋力のみ

第II部 本論

で有意な改善を認めており($P < 0.01$)、その効果量は $r = 0.64$ であった。

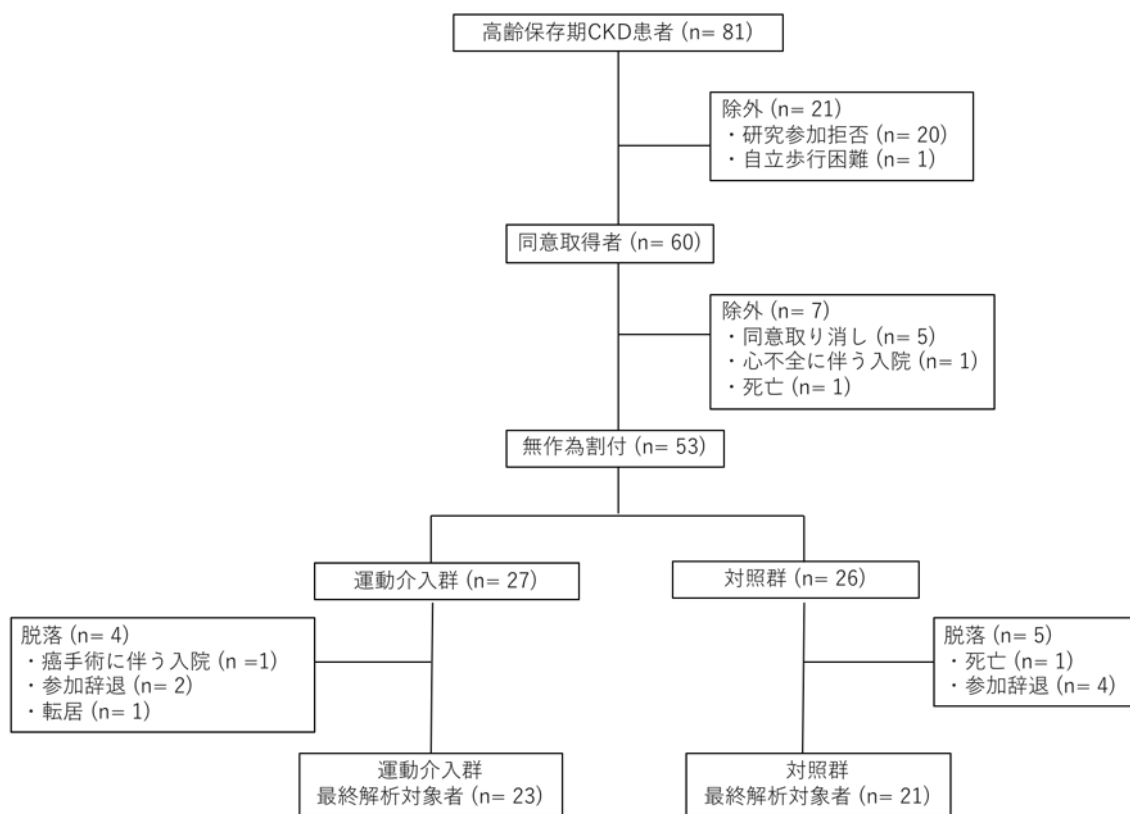


図1. 対象者選定のフローチャート

第II部 本論

表1. ベースライン時の患者背景、医学的情報

	全対象者 (n= 53)	運動介入群 (n= 27)	対照群 (n= 26)
年齢 (歳)*	78.4 ± 7.2	78.2 ± 7.6	78.5 ± 6.8
性別 [n (% , 男)]	31 (58.5)	12 (44.4)	19 (73.1)
身長 (cm)*	159.9 ± 8.5	160.7 ± 8.8	159.0 ± 8.3
体重 (kg)*	61.8 ± 12.5	61.6 ± 10.3	62.0 ± 14.6
BMI (kg/m ²)*	24.0 ± 3.9	23.8 ± 3.7	24.2 ± 4.1
体脂肪率 (%)*	29.4 ± 8.5	28.2 ± 9.4	30.7 ± 7.5
収縮期血圧 (mmHg)*	142.9 ± 19.6	143.7 ± 22.4	142.1 ± 16.7
拡張期血圧 (mmHg)*	80.3 ± 11.8	81.6 ± 11.0	79.0 ± 12.8
脈拍 (回/分)*	81.9 ± 12.2	82.3 ± 11.9	81.5 ± 12.8
経皮的酸素飽和度 (%) [†]	97 (96-98)	97 (96-97.8)	97 (96-98)
飲酒歴 (n, %)			
毎日	5 (9.4)	1 (3.7)	4 (15.4)
週5~6日	4 (7.5)	1 (3.7)	3 (11.5)
週3~4日	4 (7.5)	3 (11.1)	1 (3.8)
週1~2日	3 (5.7)	2 (7.4)	1 (3.8)
月1~3日	5 (9.4)	4 (14.8)	1 (3.8)
以前は飲んでいたが現在は飲まない	8 (15.1)	1 (3.7)	7 (26.9)
飲まない	24 (45.3)	15 (55.6)	9 (34.6)
喫煙歴 (n, %)			
非喫煙者	27 (50.9)	15 (55.6)	12 (46.2)
前喫煙者	24 (45.3)	10 (37.0)	14 (53.8)
現在喫煙者	2 (3.8)	2 (7.4)	0 (0)
ブリンクマン指数 (点) [†]	0 (0-300)	0 (0-375)	0 (0-200)
独居 (n, %)	19 (35.8)	12 (44.8)	7 (26.9)
教育年数 (年) [†]	14 (12-16)	14 (12-16)	12 (12-16)
既往歴 (n, %)			
脳血管疾患	5 (9.4)	2 (7.4)	3 (11.5)
虚血性心疾患	4 (7.5)	2 (7.4)	2 (7.7)
非虚血性心疾患	3 (5.7)	0 (0)	3 (11.5)
糖尿病	11 (20.8)	7 (25.9)	4 (15.4)
高血圧	42 (79.2)	20 (74.1)	22 (84.6)
高脂血症	29 (54.7)	17 (63.0)	12 (46.2)
神経疾患	1 (1.9)	0 (0)	1 (3.8)
整形外科疾患	8 (15.1)	4 (14.8)	4 (15.4)
閉塞性動脈硬化症	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他	5 (9.4)	2 (7.4)	3 (11.5)
CCI (点) [†]	1 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-1)
服薬状況 (n, %)			
降圧薬	38 (66.0)	17 (63.0)	21 (80.8)
スタチン	27 (50.9)	14 (51.9)	13 (50.0)
糖尿病治療薬	11 (20.8)	7 (25.9)	4 (15.4)
抗血小板薬	11 (20.8)	3 (11.1)	8 (30.8)
利尿薬	10 (18.9)	3 (11.1)	7 (26.9)
活性型ビタミンD製剤	5 (9.4)	3 (11.1)	2 (7.7)
睡眠導入剤	5 (9.4)	1 (3.7)	4 (15.4)
向精神薬	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他	14 (26.4)	8 (29.6)	6 (23.1)
CKDステージ (n, %)			
G3	29 (54.7)	15 (55.6)	14 (53.8)
G4	24 (45.3)	12 (44.4)	12 (46.2)
CKDの原疾患 (n, %)			
糖尿病性腎症	3 (5.7)	1 (3.7)	2 (7.7)
腎硬化症	26 (49.1)	9 (33.3)	17 (65.4)
糖尿病性腎症 + 腎硬化症	2 (3.8)	2 (7.4)	0 (0)
慢性糸球体腎炎	2 (3.8)	1 (3.7)	1 (3.8)
その他	8 (15.1)	4 (14.8)	4 (15.4)
不明	12 (22.6)	10 (37.0)	2 (7.7)

BMI, Body Mass Index; CCI, Charlson Comorbidity Index; CKD, Chronic Kidney Disease

*: 平均値 ± 標準偏差; †: 中央値(四分位範囲)

表2. 24週間の運動介入効果による認知機能変化

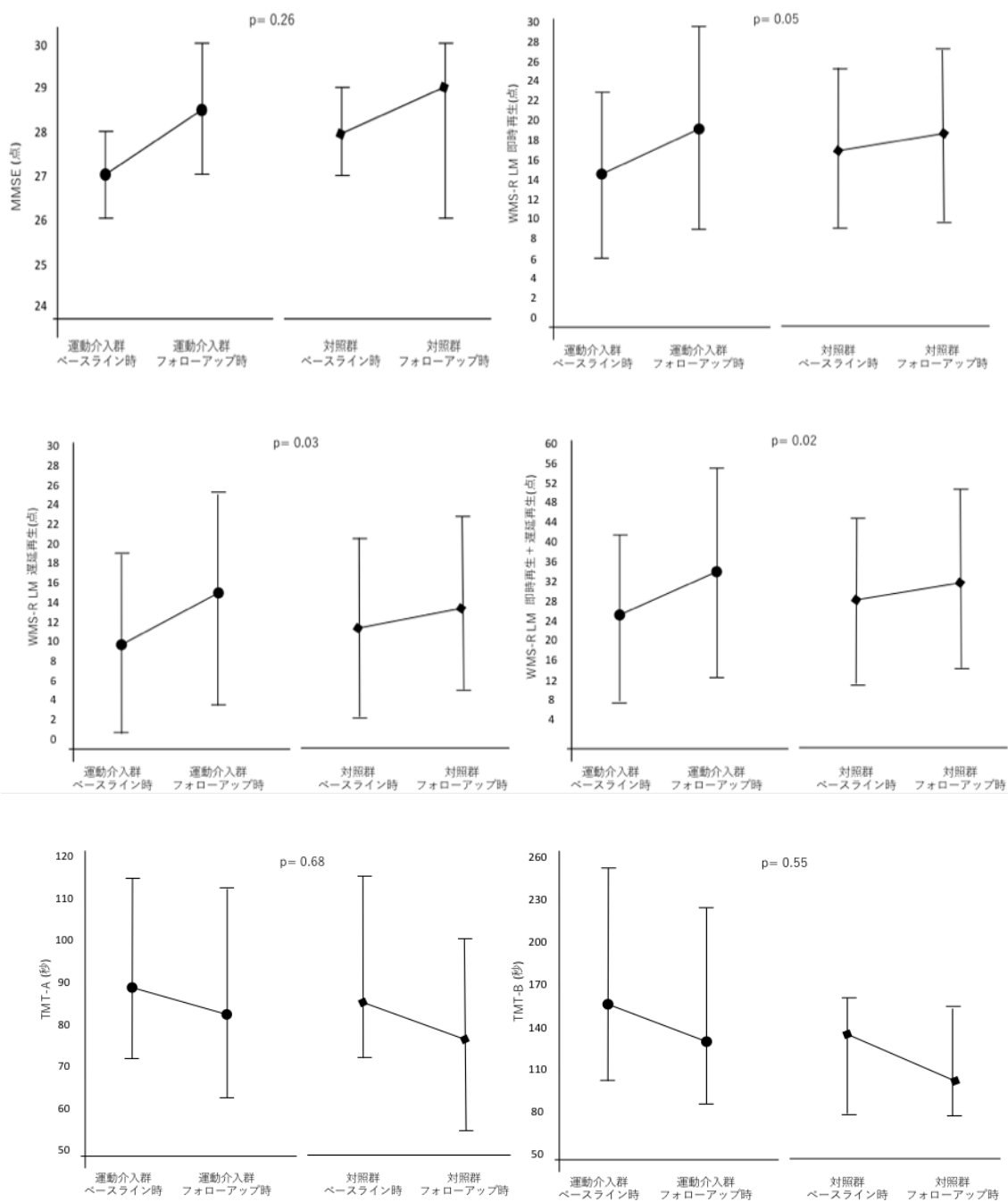
	運動介入群(n=23)				対照群(n=21)				群間比較(共分散分析)			
	ベースライン時		フォローアップ時		ベースライン時		フォローアップ時		r	p	95%CI	p
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差				
MMSE (点) [†]	27.0 (26.0-28.0)		28.5 (27.0-30.0)		28.0 (27.0-29.0)		29.0 (26.0-30.0)		0.11	0.61	-0.518 to 1.988	0.26
WMS-R LMI即時再生 (点) [*]	14.4±8.4		19.1±10.7		16.6±8.1		18.3±9.0		0.38	0.08	0.078 to 5.993	0.05
WMS-R LMI遅延再生 (点) [*]	9.9±8.8		14.5±10.6		11.5±8.8		13.4±8.7		0.47	0.03	0.455 to 5.190	0.03
WMS-R LMI即時再生+遅延再生 (点)	24.3±16.8		33.6±21.1		28.1±16.6		31.7±17.5		0.48	0.03	1.133 to 10.811	0.02
TMT-A (秒) [†]	89.2 (70.5-115.4)		81.0 (62.0-113.8)		86.0 (71.0-116.0)		74.0 (55.3-100.0)		0.36	0.10	-11.606 to 17.949	0.68
TMT-B (秒) [†]	150.6 (101.9-253.5)		133.3 (83.0-227.0)		131.0 (78.0-156.0)		99.0 (70.5-149.1)		0.04	0.88	-37.976 to 71.177	0.55
VFT「か」(個) [*]	9.2±3.8		11.1±5.3		10.8±4.6		10.6±4.7		0.06	0.81	-0.304 to 3.976	0.10
VFT「動物」(個) [*]	15.1±5.3		16.1±6.2		14.6±5.1		15.0±5.7		0.12	0.58	-1.921 to 3.365	0.60
VFT合計(個) [*]	24.3±8.5		27.2±10.5		25.4±8.7		25.7±9.2		0.05	0.83	-1.376 to 6.421	0.21

MMSE, Mini-Mental State Examination; WMS-R LMI, Wechsler Memory Scale-Revised Logical memory; TMT-A, Trail Making Test Part A; TMT-B, Trail Making Test Part B; VFT, Verbal Fluency Test;

CI, Confidence Interval

*: 平均値±標準偏差; †: 中央値(四分位範囲)

第II部 本論



第II部 本論

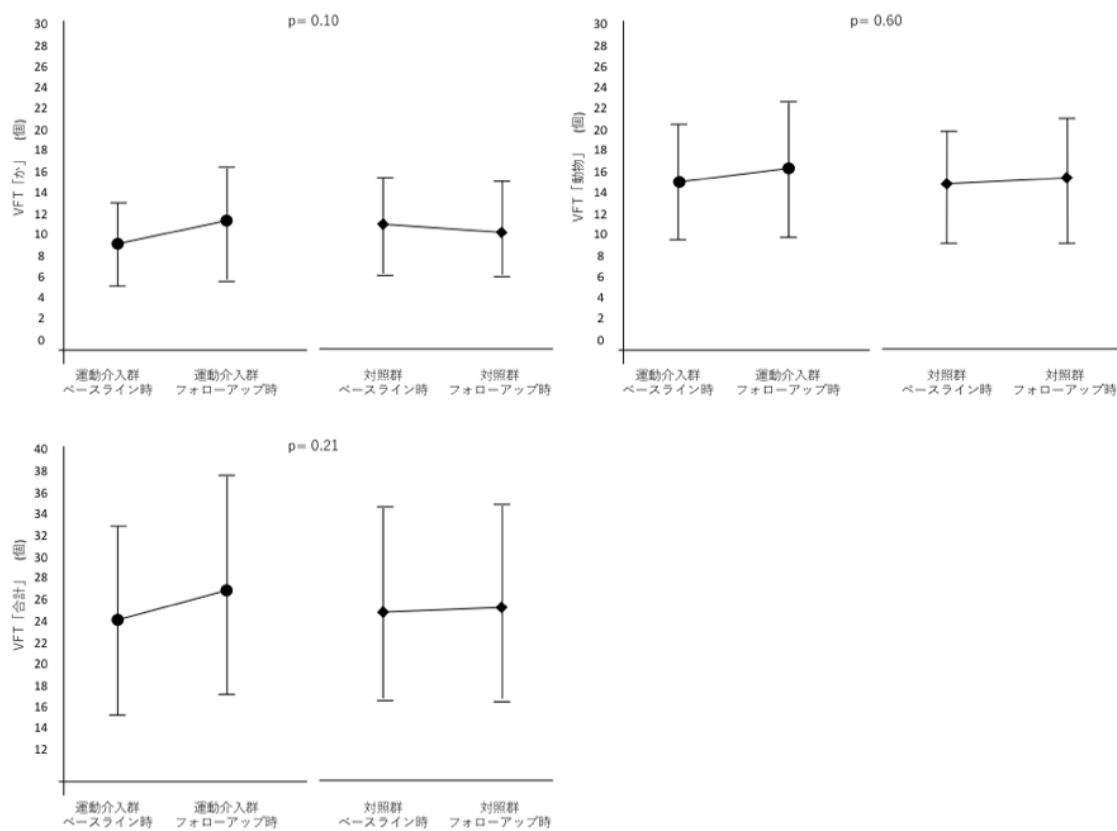


図2. 介入前後の認知機能の推移および共分散分析による群間比較

MMSE、TMT-A、TMT-Bは中央値および四分位範囲にて表示
 WMS-R LM即時再生、WMS-R LM遅延再生、WMS-R LM即時再生+遅延再生、
 VFT「か」、VFT「動物」、VFT「合計」は平均値および標準偏差にて表示

MMSE, Mini-Mental State Examination; WMS-R LM, Wechsler Memory Scale-Revised Logical memory; TMT-A, Trail Making Test Part A;
 TMT-B, Trail Making Test Part B; VFT, Verbal Fluency Test

表3. 24週間の運動介入効果による血液生化学検査値の変化

	運動介入群(n=23)				対照群(n=21)				群間比較(共分散分析)		
	ベースライン時	フォローアップ時	r	p	ベースライン時	フォローアップ時	r	p	運動介入効果 推定値	95%CI	p
BUN (mg/dL)*	24.8±10.6	26.9±8.9	0.33	0.12	29.2±11.2	31.5±13.3	0.32	0.14	-0.816	-4.791 to 3.160	0.68
Cr (mg/dL)*	1.67±0.64	1.71±0.79	0.37	0.08	1.39±0.57	1.46±0.69	0.16	0.47	0.078	-0.049 to 0.205	0.22
cysC (mg/L) [†]	1.75±0.61	1.74±0.74	0.34	0.10	1.56±0.53	1.62±0.63	0.02	0.95	0.087	-0.018 to 0.192	0.10
eGFRcr (mL/min/1.73m ²)*	38.0±13.7	37.2±14.5	0.19	0.38	34.5±13.2	34.7±13.7	0.04	0.86	-0.947	-3.342 to 1.448	0.43
eGFRcysC (mL/min/1.73m ²)*	43.3±15.9	43.0±17.5	0.07	0.73	40.6±19.1	42.2±20.1	0.30	0.16	-2.114	-5.172 to 0.944	0.17
Alb (g/dL)*	4.1±0.4	4.2±0.3	0.35	0.09	4.0±0.6	4.1±0.3	0.26	0.25	0.085	-0.070 to 0.240	0.28
hsCRP (mg/dL) [†]	0.06 (0.04-0.11)	0.07 (0.03-0.17)	0.03	0.89	0.04 (0.03-0.07)	0.03 (0.01-0.08)	0.24	0.24	-0.022	-0.094 to 0.049	0.53
P (mg/dL)*	3.6±0.6	3.8±0.5	0.34	0.11	3.2±0.6	3.5±0.6	0.43	0.046	0.142	-0.193 to 0.477	0.40
HDL-cho (mg/dL)*	56.8±17.4	62.1±18.8	0.40	0.06	60.9±20.5	65.3±21.6	0.40	0.07	0.403	-6.638 to 7.444	0.91
LDL-cho (mg/dL)*	109.7±33.8	116.2±37.9	0.27	0.21	112.8±50.4	107.7±25.8	0.40	0.62	9.853	-6.830 to 26.536	0.24
ADMA (mcmol/L)*	0.50±0.08	0.52±0.05	0.42	0.04	0.51±0.09	0.55±0.08	0.11	<0.01	-0.022	-0.054 to 0.009	0.16
BNP (pg/mL) [†]	41.4 (28.8-68.8)	33.3 (23.7-48.6)	0.40	0.26	31.3 (9.6-65.4)	21.0 (10.6-52.2)	0.19	0.38	-2.983	-30.012 to 24.046	0.83
Hb (g/dL)*	12.6±1.8	12.8±1.6	0.13	0.54	12.7±1.8	12.7±1.8	0.56	0.64	-0.478	1.845 to 0.890	0.49
HbA1c (%) [†]	5.8 (5.5-6.5)	5.9 (5.7-6.2)	0.11	0.61	5.5 (5.4-5.9)	5.4 (5.2-5.9)	0.54	0.01	0.174	-0.003 to 0.352	0.05
BDNF (pg/mL) [†]	209 (123-243)	86 (71-158)	0.41	0.05	114 (84-216)	78 (63-125)	0.35	0.09	-39.999	-225.645 to 145.648	0.67
尿蛋白/Cr比 (g/Cr) [†]	0.18 (0.07-0.64)	0.14 (0.07-0.52)	0.08	0.71	0.15 (0.08-0.71)	0.29 (0.08-0.45)	0.38	0.09	-0.118	-0.569 to 0.332	0.60

BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; cysC, cystatine C; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Alb, Albumin, hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; P, phosphorus; HDL-cho, high density lipoprotein; LDL-cho, low density lipoprotein; ADMA, asymmetric dimethylarginine; BNP, brain natriuretic peptide; Hb, hemoglobin; BDNF, brain derived neurotrophic factor; C, confidence interval
 *: 平均値±標準偏差; †: 中央値(四分位範囲)

表4. 24週間の運動介入効果による身体機能およびその他の調査・測定項目の変化

	運動介入群(n=23)			対照群(n=21)			群間比較(分散分析)				
	ベースライン時	フォローアップ時	r	p	ベースライン時	フォローアップ時	r	p	運動介入効果 推定値	95%CI	p
握力 (kg) [†]	24.9±6.9	25.5±6.8	0.31	0.14	31.1±9.4	31.2±9.9	0.02	0.99	0.376	-1.510 to 2.262	0.70
等尺性膝伸張筋力 (Nm/kg) [*]	1.19±0.41	1.35±0.38	0.56	<0.01	1.31±0.51	1.53±0.39	0.64	<0.01	-0.084	-0.215 to 0.047	0.22
片脚立位時間 (秒) [†]	8.8 (3.5-29.4)	7.6 (4.3-56.5)	0.25	0.23	20.8 (8.6-60.0)	17.7 (10.0-34.7)	0.33	0.14	9.557	-0.147 to 18.968	0.05
歩行速度 (m/秒) [*]	1.04±0.26	1.15±0.30	0.43	0.04	1.16±0.20	1.20±0.21	0.24	0.29	0.045	-0.072 to 0.162	0.46
SPPB (点) [†]	11 (10-12)	12 (10.5-12)	0.42	0.04	12 (12-12)	12 (12-12)	<0.01	1.00	-0.123	-0.701 to 0.455	0.68
SMI (kg/m ²) [*]	6.72±1.21	6.61±1.22	0.02	0.94	7.03±1.07	7.08±1.08	0.23	0.31	-0.052	-0.233 to 0.128	0.56
Ln-RHI [*]	0.46±0.23	0.51±0.31	0.23	0.27	0.41±0.21	0.45±0.33	0.16	0.48	0.065	-0.275 to 0.405	0.70
Barthel Index (点) [†]	100 (100-100)	100 (100-100)	-	-	100 (100-100)	100 (100-100)	-	-	-	-	-
老研式活動能力指標 (点) [†]	12 (11-13)	13 (10.5-13)	0.25	0.23	12 (11-13)	12 (11-13)	0.12	0.60	-0.139	-0.980 to 0.701	0.75
EQ-5D-5L [†]	0.895 (0.820-0.895)	0.895 (0.856-0.947)	0.40	0.06	0.875 (0.823-1)	0.875 (0.744-1)	0.22	0.32	0.045	-0.017 to 0.106	0.16
歩数 (歩/日) [†]	3540 (2061-6089)	3757 (2324-6477)	<0.01	1.00	4171 (2688-6287)	3575 (1923-5986)	0.25	0.26	389.491	-986.115 to 1765.098	0.58
活動時間 (分/日) [*]	43.3±26.4	48.0±32.1	0.14	0.67	49.2±25.9	45.3±33.8	0.17	0.44	4.014	-8.806 to 16.834	0.54
運動量 (kcal/日) [†]	80.0 (41.5-138.5)	96.5 (57.3-149.5)	0.10	0.67	111.0 (47.0-154.0)	78.0 (42.0-155.0)	0.22	0.31	13.187	-33.745 to 60.119	0.59
低強度活動時間 (分) [*]	33.4±18.8	34.7±21.5	0.26	0.23	38.0±17.8	33.1±19.0	0.4	0.06	2.851	-4.605 to 10.308	0.46
中強度活動時間 (分/日) [†]	4.5 (0.7-15.2)	3.8 (2.1-22.1)	0.27	0.20	7.7 (2.9-10.9)	4.3 (0.7-11.6)	0.09	0.68	1.366	-6.812 to 9.545	0.75
高強度活動時間 (分/日) [†]	0 (0-0.3)	0.25 (0-1.2)	0.28	0.20	0.1 (0-0.3)	0.1 (0-0.2)	0.09	0.68	0.634	-1.289 to 2.557	0.52
GDS (点) [†]	3 (2-6)	4 (1-5)	0.12	0.58	3 (1-5)	3 (1-5)	0.01	0.98	-0.113	-1.369 to 1.143	0.86

SPPB, Short Physical Performance Battery; SMI, Skeletal Muscle Mass Index; RHI, Reactive Hyperemia Index; EQ-5D-5L, the five-level of the EuroQol five-dimensional questionnaire;

GDS, Geriatric Depression Scale, CI, Confidence Interv*; 平均値±標準偏差; †: 中央値(四分位範囲)

5-4. 考察

5-4-1. 本研究の概要

本研究では外来通院中の高齢保存期 CKD 患者を対象に、24 週間の教室型および在宅型での複合的運動を実施する運動介入群と、対照群の 2 群に無作為割付を行い、認知機能維持改善に及ぼす効果を検証した。その結果、運動介入群では対照群に比して記憶機能の有意な改善を認めていた。この結果は、高齢保存期 CKD 患者における認知機能低下予防の方略として、運動介入が有用であることを示唆するものであった。

5-4-2. 先行研究との比較

本研究において、運動介入群では対照群に比べ、記憶機能の評価である WMS-RLM の遅延再生および、即時再生と遅延再生の合計点において有意な改善を認めた。一般高齢者を対象に運動介入が認知機能に及ぼす影響を検証した複数の研究において、記憶機能が改善することが報告されており、その効果量(r)は 0.3 程度と中程度の効果を有していた^{191,192})。本研究の効果量(r)は 0.7 と先行研究を大きく上回っており、高齢保存期 CKD 患者でも一般高齢者と同等もしくはそれ以上の認知機能改善効果が期待できるものと考えられた。この違いとしては、一般高齢者の認知機能低下の原因の多くがアルツハイマー型であるのに対し、CKD 患者ではその原因が脳血管性であることが多く、後者の方が運動による影響を強く反映しうる可能性が挙げられた。

5-4-3. 血液生化学検査値および身体機能およびその他の調査・測定項目の変化

本研究において、認知機能以外のアウトカム指標である、血液生化学検査値や身体機能、血管関連機能などの因子については両群で有意差を認めなかった。保存期 CKD 患者を対象に運動介入を実施した先行研究では、身体機能や血管内皮機能などの改善が報告されており^{85, 91, 93})、本研究とは異なる結果であった。しかし、運動介入群単独における介入前後の比較では、下肢筋力や歩行速度、SPPB などの身体機能は改善を認めており、またその効果量(r)も 0.4-0.6 程度と中等度以上の効果を有していた。また運動介入群のみならず対照群においても下肢筋力の有意な改善を認めており、その効果量(r)は 0.6 と大きな効果を有していた。これは、本研究においてはベースライン時評価後に、両群の対象者に対し結果のフィードバックを実施していたため、対照群においても自己での運動実施のモチベーションが上がり、運動効果を生じた可能性がある。このことも両群間に有意差を認めなかった原因の一つであると考えられる。以上より、身体機能については、両群間で差は認められなかったものの、運動介入の効果を否定するものではなかった。

一方、複数の先行研究において、認知機能との関連が指摘されている BDNF については、両群ともに変化を認めなかった。一般高齢者において、BDNF 濃度は認知機能と正の相関を有し、また運動介入によって増加が報告されているが^{167,193})。その一方で、運動介入による BDNF 濃度の上昇は認めなかったとする研究も少なくなく¹⁹⁴⁻¹⁹⁷)、この領域においては

未だ一定の見解が得られていない。また、保存期 CKD 患者においては、認知機能と BDNF 濃度は関連を認めないことが報告されており¹⁹⁸⁾、本研究の結果を支持するものであった。前述のように、一般高齢者と CKD 患者の認知機能低下のメカニズムが異なることが、この BDNF 濃度との関連性に影響している可能性がある。

また、CKD 患者において認知機能低下に影響しうると考えられている血管内皮機能についても、本研究においては運動介入による改善効果は示されなかった。Headley ら⁹³⁾は保存期 CKD 患者に対し運動介入を実施した際に、血管内皮機能の改善を認めたと報告している。しかし、この研究の対象者の平均年齢は 50 歳代で、また腎機能低下も軽度～中等度の患者のみであり、本研究対象者より若年かつ腎機能低下は軽症であった。また、血管内皮機能の指標である LnRHI が 0.51 以下で心血管イベントリスクが増加すると報告されているが¹⁹⁹⁾、本研究の運動介入群の LnRHI 平均値は 0.46 と非常に低値であった。つまり、本研究の対象者が高齢かつ中等度～重度腎機能低下の患者であったため、既に血管内皮機能が著しく低下しており、運動介入による改善が得られにくかった可能性が考えられた。

5-4-4. 認知機能改善のメカニズム

本研究において、運動介入群の記憶機能改善を生じた理由として複数の可能性が考えられる。まず、運動介入に伴う脳機能の生理的変化の影響である。一般高齢者を対象とした先行研究において、運動介入は記憶機能の中核である海馬の容積増加をもたらすことが報告されており、その増加量は半年～1年間の運動介入で 2-2.5%であった^{167, 200)}。高齢者の海馬容積は、通常 1年間で 1-2%減少すること^{201, 202)}、さらに海馬容積の増加量と記憶機能の改善は有意な正の相関を示すことなどから¹⁶⁷⁾、運動介入による海馬容積への影響は非常に大きいと考えられている。本研究では、脳の構造画像の計測を実施しておらず、海馬容積の変化まで言及することが出来ないものの、運動介入が海馬容積増加を介して記憶機能改善に影響していた可能性がある。

また運動介入群における記憶機能改善は、教室型運動介入に伴う社会的交流が影響していた可能性も考えられる。本研究における運動介入の方法は、在宅型運動介入のみならず、集団での教室型運動介入も実施していた。教室型運動介入には、単に運動を実施することだけでなく、参加者間の社会的交流を促すという側面もある。実際、一般高齢者を対象に社会的交流の効果を検証した先行研究においては、認知機能改善²⁰³⁾や海馬および全脳容積^{204, 205)}の増加が報告されており、その効果が注目されている。本研究においても、教室型運動介入の際には、参加者同士の積極的な交流がなされており、この定期的な社会的交流が、運動の効果を修飾した可能性がある。

5-4-5. 本研究の強みと限界

本研究の強みとして、次の 2 点が挙げられる。1 点目は、詳細かつ多領域の認知機能指標を用いて、認知機能の変化を評価した点である。保存期 CKD 患者に対して運動介入を実施

し、認知機能への影響を検証した先行研究は1編のみ報告されているものの⁹⁰⁾、その研究における認知機能は、QOL 質問紙表の下位項目を用いて便宜的に定義されたものであり、正確な認知機能を反映しているとは言い難いものであった。一方、本研究では全般的認知機能のみならず、記憶機能、注意機能、実行機能、言語機能など多領域の認知機能について客観的評価を実施している。しかし、多くの評価指標を用いることは、多角的な側面から結果の解釈が可能となるという利点がある一方で、第一種の過誤を招く可能性がある。そのため、本研究では介入前後の各測定項目の効果量の確認も行いながら、結果の解釈を慎重に実施した。2点目に、本研究では高齢なCKD患者を対象としている点が挙げられる。保存期CKD患者に運動介入を実施した研究の多くが対象者に壮年患者を含んでおり、前述の認知機能への影響を検証した研究⁹⁰⁾も、対象者の平均年齢は50歳代であった。一方、本研究対象者の平均年齢は78.4歳と非常に高齢であり、運動介入が認知機能へ与える影響を検証する上で、より適切な対象者群であったと言える。

一方で本研究にはいくつかの限界がある。1点目として、フォローアップ時評価の直前に新型コロナウイルス感染症(coronavirus disease 2019: 以下,COVID-19)の世界的な流行が起こり、本研究に対しても様々な影響を与えた可能性が挙げられる。例えば、フォローアップ時評価の身体活動量は、COVID-19流行に伴う外出頻度の低下の影響で、介入期間の本来の身体活動量を適切に反映できていなかった可能性がある。また身体活動量や社会活動量の減少に伴い、認知機能や身体機能などのアウトカム指標の結果にも何らかの影響を与えた可能性は否定できない。2点目として、本研究の最終解析対象者は、事前に設定した目標症例数を下回ってしまった点が挙げられる。これはCOVID-19の流行に伴う参加辞退のみならず、無作為割付前の同意取り消し者が少なくなかったことに起因している。目標症例数を下回ったことで第二の過誤の影響が考えられたため、解析においては各群における介入前後の効果量も参考にしながら解釈を行ったが十分とは言い難い。3点目として、本研究において脳画像検査は実施しておらず、運動介入群で記憶機能改善を生じた構造的メカニズムは不明である。今後は脳の磁気共鳴画像診断などを用いて、そのメカニズムを検証していく必要がある。

5-5. 結論

本研究では、腎機能低下が軽度～高度の保存期CKD患者において、運動介入が認知機能維持改善に及ぼす効果を検証した。その結果、運動介入群では対照群に比し記憶機能の有意な改善を認めた。したがって、運動介入は保存期CKD患者の認知機能低下予防を目的とした治療方略の一つとして有用である可能性が示された。ただし、本研究に用いた運動介入の内容は一般高齢者で有用性が示されているものを採用した。つまり、一般高齢者と保存期CKD患者の認知機能低下の病理変化の違いを考慮したものではなく、その効果が得られにくかった可能性がある。逆に言えば、保存期CKD患者においては、運動種目や運動負荷量設定、頻度、筋力トレーニングと有酸素運動の実施時間の割合の調整などを考慮すること

第II部 本論

で、より効果的な介入方法がある可能性がある。

第II部 本論

資料1. ウェクスラー記憶検査法論理的記憶(WMS-R LM)即時再生および遅延再生

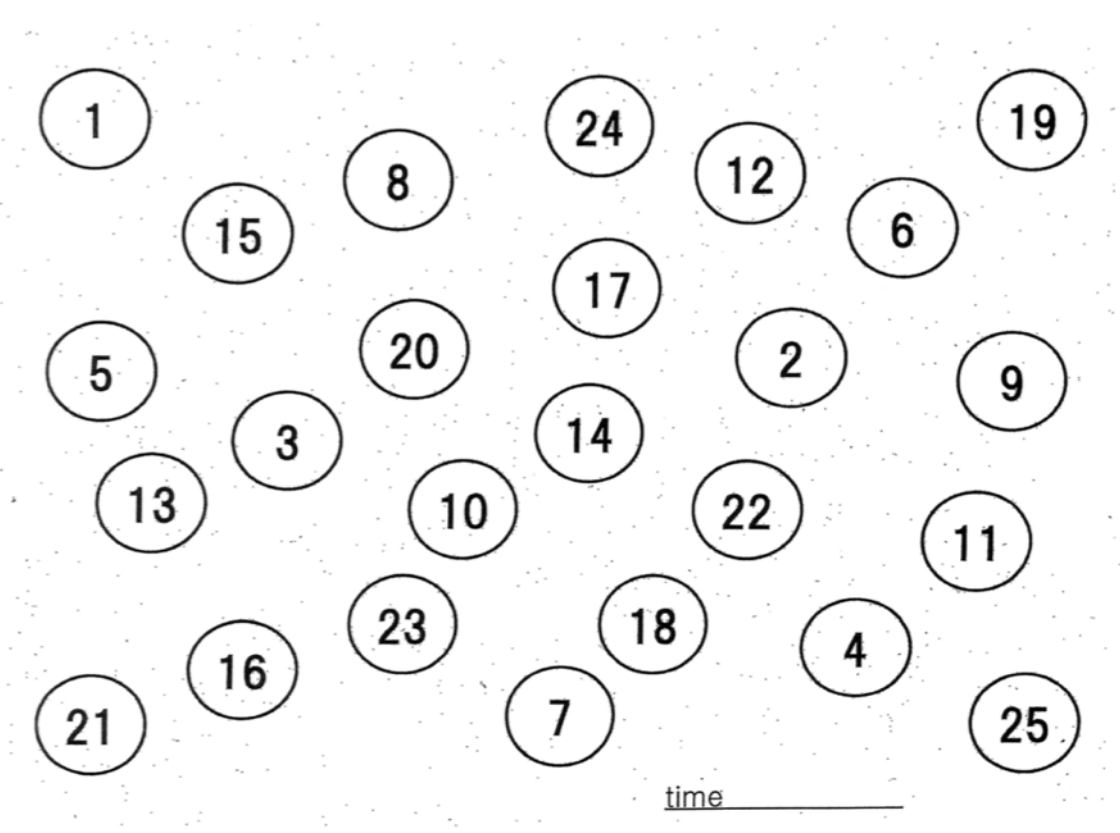
論理的記憶 I (即時再生)

物語 A		物語 B		
1	会社の	1	佐藤	
2	食堂で	2	一郎さんが	
3	調理師として	3	夜	
4	働いている	4	多摩川	
5	北	5	河口の	
6	九州の	6	道路を	
7	上田	7	10トン	
8	恵子さんは	8	トラックに	
9	昨夜	9	卵を積んで	
10	大通りで	10	横浜に向けて	
11	襲われ	11	走っていると	
12	5万6千円を	12	車の車軸が	
13	奪われたと	13	折れた。	
14	駅前の	14	車は横滑りして	
15	交番に	15	道路をはずれ	
16	届け出た。	16	溝にはまった。	
17	彼女には4人の	17	彼は計器盤の方に	
18	幼い子供がいて	18	投げ出され	
19	家賃の支払いもあり	19	くらくらとした。	
20	2日間	20	他に行きかう車はなく	
21	親子は何も食べていなかった。	21	助けが来るとは思えなかった。	
22	警官は	22	ちょうどその時、車の無線機が	
23	この話に同情して	23	鳴った。	
24	彼女のために	24	彼はすぐに答え	
25	寄付金を集めた。	25	「こちら2号車、助けてくれ」と言った。	
計		/25点	計	/25点
			合計	/50点

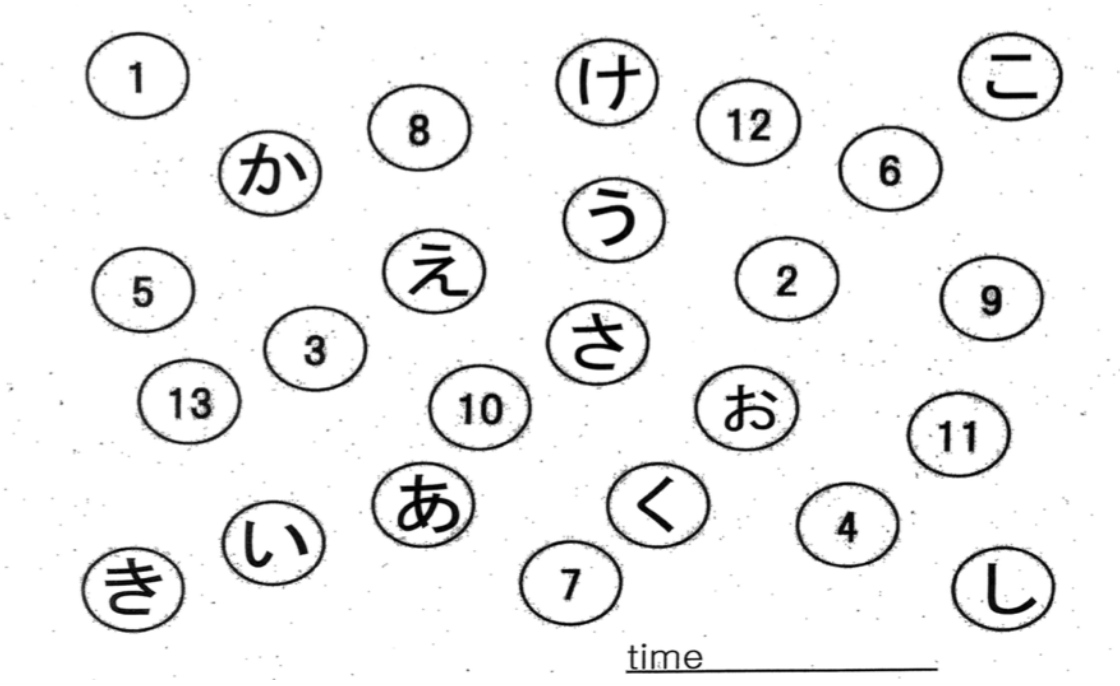
論理的記憶Ⅱ (遅延再生)

物語 A		物語 B		
1	会社の	1	佐藤	
2	食堂で	2	一郎さんが	
3	調理師として	3	夜	
4	働いている	4	多摩川	
5	北	5	河口の	
6	九州の	6	道路を	
7	上田	7	10トン	
8	恵子さんは	8	トラックに	
9	昨夜	9	卵を積んで	
10	大通りで	10	横浜に向けて	
11	襲われ	11	走っていると	
12	5万6千円を	12	車の車軸が	
13	奪われたと	13	折れた。	
14	駅前の	14	車は横滑りして	
15	交番に	15	道路をはずれ	
16	届け出た。	16	溝にはまった。	
17	彼女には4人の	17	彼は計器盤の方に	
18	幼い子供がいて	18	投げ出され	
19	家賃の支払いもあり	19	くらくらとした。	
20	2日間	20	他に行きかう車はなく	
21	親子は何も食べていなかった。	21	助けが来るとは思えなかった。	
22	警官は	22	ちょうどその時、車の無線機が	
23	この話に同情して	23	鳴った。	
24	彼女のために	24	彼はすぐに答え	
25	寄付金を集めた。	25	「こちら2号車、助けてくれ」と言った。	
計		/25点	計	/25点
			合計	/50点

資料 2. Trail Making Test Part A (TMT-A)



資料 3. Trail Making Test Part B (TMT-B)



資料 4. Verbal Fluency Test (VFT)

●文字（「か」から始まる）

--	--

●動物

--	--

第II部 本論

資料5. チャールソン併存疾患指数

1.心筋梗塞	0	1
2.うっ血性心不全（労作時呼吸困難、夜間呼吸苦、薬物療法に反応した例）	0	1
3.末梢血管疾患（間欠性跛行、バイパス術後、壊疽、未治療の胸腹部大動脈瘤（6cm以上）を含む）	0	1
4.脳血管障害（後遺症のほぼない脳血管障害既往、TIA）	0	1
5.認知症	0	1
6.慢性肺疾患（軽労作で呼吸困難を生じるもの）	0	1
7.膠原病（SLE、多発筋炎、MCTD、PMR、中等度以上のRA）	0	1
8.消化性潰瘍	0	1
9.軽度肝疾患（門脈圧亢進を伴わない軽度の肝硬変、慢性肝炎）	0	1
10.糖尿病（三大合併症なし、食事療法のみは除く）	0	1
計		

11.片麻痺（対麻痺も含む。脳血管障害に起因していなくても可）	0	2
12.中等度—高度腎機能障害（Cre \geq 3mg/dl、透析中、腎移植後、尿毒症）	0	2
13.糖尿病（3大合併症のいずれかあり、DKAや糖尿病性昏睡での入院歴）	0	2
14.固形癌（過去5年間に明らかに転移なし）	0	2
15.白血病（急性、慢性、真性赤血球増加症）	0	2
16.リンパ腫（リンパ肉腫、マクログロブリン血症、骨髄腫含む）	0	2
計		

17.中等度—高度肝機能障害（門脈圧亢進を伴う肝硬変）	0	3
計		

18.転移性固形癌	0	6
19.AIDS (Aquired immunodeficiency syndrome)	0	6
計		

合計

第II部 本論

資料 6. Barthel Index

1. 食事	10: 自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える 5: 部分介助(例えば、おかずを切って細かくしてもらう) 0: 全介助
2. 車椅子からベッドへの移乗	15: 自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む 10: 軽度の部分介助または監視を要する 5: 座ることは可能であるがほぼ全介助 0: 全介助または不可能
3. 整容	5: 自立(洗面、整髪、歯磨き、髭剃り) 0: 部分介助または不可能
4. トイレ動作	10: 自立、衣服の操作、後始末を含む。ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む 5: 部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要す 0: 全介助または不可能
5. 入浴	5: 自立 0: 部分介助または不可能
6. 歩行	15: 45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わない 10: 45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む 5: 歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能 0: 上記以外
7. 階段昇降	10: 自立、手すりなどの使用の有無は問わない 5: 介助または監視を要する 0: 不能
8. 更衣	10: 自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む 5: 部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える 0: 上記以外
9. 排便コントロール	10: 失禁なし、浣腸、座薬の取り扱いも可能 5: ときに失禁あり、浣腸、座薬の取り扱いに介助を要する者を含む 0: 上記以外
10. 排尿コントロール	10: 失禁なし、収尿器の取り扱いも可能 5: ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む 0: 上記以外

第II部 本論

資料7. 老研式活動能力指標

項目		
1. バスや電車を使って一人で外出ができますか	はい	いいえ
2. 日用品の買い物ができますか	はい	いいえ
3. 自分の食事の用意ができますか	はい	いいえ
4. 請求書の支払いができますか	はい	いいえ
5. 銀行預金、郵便貯金の出し入れが自分でできますか	はい	いいえ
6. 年金などの書類が書けますか	はい	いいえ
7. 新聞などを読んでいますか	はい	いいえ
8. 本や雑誌を読んでいますか	はい	いいえ
9. 健康についての記事や番組に関心がありますか	はい	いいえ
10. 友達の家を訪ねることがありますか	はい	いいえ
11. 家族や友達の相談にのることがありますか	はい	いいえ
12. 病人を見舞うことができますか	はい	いいえ
13. 若い人に自分から話しかけることがありますか	はい	いいえ

第II部 本論

資料 8. the five-level of the EuroQol five-dimensional questionnaire (EQ-5D-5L)

問1 移動の程度	<ol style="list-style-type: none">1. 歩き回るのに問題はない2. 歩き回るのに少し問題がある3. 歩き回るのに中程度の問題がある4. 歩き回るのにかなり問題がある5. 歩き回ることができない
問2 身の回りの管理	<ol style="list-style-type: none">1. 自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はない2. 自分で身体を洗ったり着替えをするのに少し問題がある3. 自分で身体を洗ったり着替えをするのに中程度の問題がある4. 自分で身体を洗ったり着替えをするのにかなり問題がある5. 自分で身体を洗ったり着替えをすることができない
問3 普段の活動 (仕事、余暇活動、家庭)	<ol style="list-style-type: none">1. ふだんの活動を行うのに問題はない2. ふだんの活動を行うのに少し問題がある3. ふだんの活動を行うのに中程度の問題がある4. ふだんの活動を行うのにかなり問題がある5. ふだんの活動を行うことができない
問4 痛みや不快感	<ol style="list-style-type: none">1. 痛みや不快感はない2. 少し痛みや不快感がある3. 中程度の痛みや不快感がある4. かなりの痛みや不快感がある5. 極度の痛みや不快感がある
問5 不安やふさぎ込み	<ol style="list-style-type: none">1. 不安でもふさぎ込んでもない2. 少し不安あるいはふさぎ込んでいる3. 中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる4. かなり不安あるいはふさぎ込んでいる5. 極度に不安あるいはふさぎ込んでいる

第Ⅱ部 本論

資料9. 老年期うつ評価尺度

項目		
1. 毎日の生活に満足していますか	いいえ	はい
2. 毎日の活動力や周囲に対する興味が低下したと思いますか	はい	いいえ
3. 生活が空虚だと思いますか	はい	いいえ
4. 毎日が退屈だと思うことが多いですか	はい	いいえ
5. 大抵は機嫌よく過ごすことが多いですか	いいえ	はい
6. 将来の漠然とした不安に駆られることが多いですか	はい	いいえ
7. 多くの場合は自分が幸福だと思いますか	いいえ	はい
8. 自分が無力だなあと思うことが多いですか	はい	いいえ
9. 外出したり何か新しいことをするより家にいたいと思いますか	はい	いいえ
10. 何よりもまず、物忘れが気になりますか	はい	いいえ
11. いま生きていることが素晴らしいと思いますか	いいえ	はい
12. 生きていても仕方がないと思う気持ちになることがありますか	はい	いいえ
13. 自分が活気にあふれていると思いますか	いいえ	はい
14. 希望がないと思うことがありますか	はい	いいえ
15. 周りの人があなたより幸せそうに見えますか	はい	いいえ

第Ⅲ部 結論

第6章 総合考察

6-1. 文献研究で得られた知見

文献研究では、保存期 CKD 患者における身体・認知機能低下の実態および身体活動・運動介入の効果について、既知の情報を整理した。その結果、保存期 CKD 患者では、非 CKD 患者に比べ身体・認知機能が低下していること、さらに CKD ステージの進行に伴い身体・認知機能がより低値となる傾向を示した。また、保存期 CKD 患者において、フレイルやサルコペニアを含む低身体機能を有する場合や、低認知機能を有する場合には全死亡や心血管疾患発症のリスクが高くなることが示されており、低身体・認知機能が予後不良因子であることが明らかとなった。さらに、保存期 CKD 患者に対して危惧されていた身体活動・運動介入については、腎機能低下を招くことなく身体機能や運動耐容能、血管機能、QOL など多岐に渡る因子に対して改善効果が報告されていた。

一方で、当該領域の未知の情報についても把握することができた。前述のように保存期 CKD 患者の認知機能低下の実態を報告した研究は多くみられたものの、認知症の前駆段階である軽度認知障害や、腎機能と身体機能が認知機能低下に及ぼす複合的な影響などを検討した報告はなかった。また、保存期 CKD 患者における身体活動・運動介入による認知機能改善効果については十分な検証はなされていなかった。

これらの情報より、実証的研究課題を明確に定めることが可能となった。つまり、保存期 CKD 患者における軽度認知障害の有病調査や、複合的因子を加味した予後調査を実施することは、保存期 CKD 患者の中でも特に認知機能低下リスクが高い者の特徴を明確化でき、効果的な認知機能低下の予防介入に繋がる可能性があると考えられた。さらに、保存期 CKD 患者において、運動介入が認知機能に及ぼす効果を明らかにすることが、CKD 患者の治療方略選定の一助になると考えられた。

6-2. 第1研究で得られた知見、それに基づく提言、留意点および課題

第1研究では、外来通院中の保存期 CKD 患者を対象に、軽度認知障害の有病割合および、身体機能との関連を検証した。その結果、軽度認知障害の有病割合は 61.0%と非常に高値を示した。本邦地域在住高齢者を対象とした先行研究¹³³⁾においては、軽度認知障害の有病割合は 18.8%であるとされており、保存期 CKD 患者における軽度認知障害の有病割合は地域在住高齢者に比し顕著に高い結果となった。さらに、軽度認知障害有病には歩行速度が独立した関連性を示しており、保存期 CKD 患者における認知機能低下予防に対しては、歩行をはじめとする身体機能への介入が有用となる可能性が示唆された。

しかし、本研究は数点の留意点および課題を有していた。1点目として、本研究の軽度認知障害の評価は全般的認知機能評価である MoCA-J のみで実施しており、領域別認知機能

検査や脳画像検査などは実施していない。2点目として、本研究は横断研究であり、軽度認知障害有病と歩行速度をはじめとする身体機能の因果関係は不明である。そのため今後の課題として、多角的な評価を用いて、より信頼性の高い有病割合を明らかにするとともに、縦断的な研究を実施し、認知機能と身体機能の因果関係を明らかにする必要がある。

6-3. 第2研究で得られた知見、それに基づく提言、留意点および課題

第2研究では、保存期CKD患者の腎機能および身体機能の組み合わせが認知機能低下に及ぼす影響を、2年間の追跡期間を設け縦断的に検証した。その結果、重度腎機能低下と低身体機能が併存した者では、2年間の認知機能低下に有意な影響を認めた。その一方で、重度腎機能低下を有していても、身体機能が維持されていれば、認知機能低下への影響は認めなかった。以上より、保存期CKD患者の認知機能低下に対して、身体機能低下は腎機能低下の効果を修飾していることが示唆され、身体機能を良好に維持することが認知機能低下予防になりうる可能性が示唆された。

6-4. 第3研究で得られた知見、それに基づく提言、留意点および課題

第3研究では、保存期CKD患者を対象に、24週間の教室型および在宅型を併用した運動介入を行い、認知機能の維持改善に及ぼす効果を検証した。その結果、運動介入群では対照群に比し、認知機能の中核的機能である記憶機能に有意な改善を認めた。このことより、高い認知機能低下リスクを有する保存期CKD患者において、運動介入が認知機能低下予防方略の一つとして有用であることが示唆された。

一方で、本研究においても、留意点および課題に言及する必要がある。運動介入が認知機能改善に効果的であったメカニズムの仮説として、運動に伴う海馬容積の増加や、教室型介入への参加という社会的交流の影響などが考えられた。しかし、そのメカニズムについては実証できておらず、仮説の域を脱し得ない。そのため、今後は脳の磁気共鳴画像診断装置などを用いて構造的および機能的なメカニズムについて検証を行う必要がある。

6-5. 第1～3研究を通じた強みと今後の課題

本研究の強みとして、第1研究から第3研究を通して、保存期CKD患者の認知機能に関連する要因として、身体機能を維持することの重要性を検証できたことが挙げられる。特に、第3研究は運動介入が認知機能改善に及ぼす効果を検証した数少ない研究である。先行研究では、保存期CKD患者の認知機能低下リスクが高いことは示されていたが、その一方で認知機能低下の予防方策は体系化されていなかった。CKD患者における認知症発症原因の多くが脳血管型であり、アルツハイマー型が主要因となる一般高齢者の認知機能低下とは、その病理変化が異なることが知られている。本研究の結果より、保存期CKD患者においても一般高齢者と同様に、身体機能を維持させることが、認知機能低下予防の治療方略の一つとなることが明らかとなった。

第Ⅲ部 結論

本研究の課題として、運動介入や身体機能維持が認知機能に影響したメカニズムを明らかにできていないことが挙げられる。第1および第2研究においては、保存期CKD患者における身体機能及び認知機能の関連について明らかにできたものの、両因子がなぜ関連を有したのかは調査ができていない。また、第3研究においては、先行研究にて認知機能との関連が示唆されているBDNF濃度や血管内皮機能について調査を行い、運動介入が認知機能改善に効果を及ぼすメカニズムについても検証課題とした。しかし、認知機能の改善にこれらの要因は関係しておらず、メカニズムについて言及するには至らなかった。そのため、今後は脳画像検査など、より多角的な調査を実施するとともに、さらにサンプルサイズを増やし、そのメカニズムについて検証する必要がある。

また、保存期CKD患者に対する運動介入の実施方法や実施場所についても、更なる検討を要する課題と言える。現在の医療制度において、保存期CKD患者を対象として運動介入を実施した際の診療報酬算定はごく限定的にしか認められておらず、マンパワーが必要となるため、実践している医療機関は多くはない。しかし、本研究のような教室型および在宅型での複合的運動介入であれば、患者毎に個別介入するより少ない人的資源で実施が可能である。さらに、このような介入方法は医療機関のみならず地域においても実践可能な方法である。そのため、今後は医療機関のみならず、行政機関や患者会などと共同することで、保存期CKD患者における身体機能維持の啓発や、運動機会の創出を促し、認知機能低下予防を実践していくことが必要であると考えられる。

さらに本研究においては、対象者は全て高齢の保存期CKD患者に限定されており、壮年期の患者を対象とした際の運動効果などは不明である。50歳代のCKD有病率は約15%程度とされており²⁾、特定健康診査を実施した際に腎機能低下を指摘される壮年患者も少なくない。また高齢者保存期CKD患者と同様に、壮年期のCKD患者においても認知機能低下のリスクは高まることが知られている⁷⁰⁾。そのため、今後は高齢保存期CKD患者のみならず、壮年期の患者を対象とした運動介入の長期的効果を検証していく必要がある。

第7章 結語

本研究は、第1から第3研究で構成され、保存期CKD患者における身体機能及び認知機能低下の実態調査、両因子の関連性、そして運動介入による認知機能の維持改善効果について検証を行った。一連の研究によって、これまで不十分であった保存期CKD患者における身体機能と認知機能の関連性を検討することで、次に示す幾つかの発見があった一方で、さらなる検証が必要となる課題を明確にすることが出来た。

第1研究では、認知症の前駆段階である軽度認知障害の有病割合およびその関連因子について検証した。その結果、有病割合は61.0%と非常に高値であり、軽度認知障害有病には歩行速度が独立した関連性を示した。したがって、保存期CKD患者における認知機能低下予防に対しては、歩行をはじめとする身体機能への介入が有用であることが示唆された。

第2研究では、保存期CKD患者の腎機能および身体機能の組み合わせが認知機能低下に及ぼす影響を縦断的に検証した。その結果、重度腎機能低下と低身体機能の併存が、認知機能低下に有意な影響を認めた。しかし、その一方で重度腎機能低下を有していても、身体機能が維持されていれば、認知機能低下への影響は認めなかった。以上より、身体機能を良好に維持することが認知機能低下予防になりうる可能性が示唆された。

第3研究では、保存期CKD患者を対象に運動介入を実施し、認知機能の維持改善効果を検証した。その結果、運動介入群では対照群に比し、認知機能の有意な改善を認めた。このことより、保存期CKD患者において、運動介入が認知機能低下予防方略の一つとして有用であることが示された。

本研究では、保存期CKD患者において認知機能に関連する要因として、身体機能を維持することの重要性を示すとともに、運動介入が認知機能改善に及ぼす効果を明らかにした。この結果は、保存期CKD患者における治療方略選定の一助になると考える。今後は、身体機能維持や運動介入が認知機能に及ぼすメカニズムを明らかにし、さらなるエビデンスの構築を進めるとともに、保存期CKD患者における運動実施を啓発していく必要がある。

発表状況

本論文を構成する研究の発表状況

[第1研究]

<学会発表>

高齢保存期慢性腎臓病患者における軽度認知機能障害有病率およびその関連要因についての検討. 第6回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会. 2016年3月, 岡山.

<論文>

Otobe Y, Hiraki K, Hotta C, Nishizawa H, Taki Y, Imai N, Sakurada T, Shibagaki Y.

Mild cognitive impairment in older adults with pre-dialysis patients with chronic kidney disease: Prevalence and association with physical function.

Nephrology, 2019 Jan; 24(1): 50-55.

[第2研究]

<学会発表>

保存期CKD患者の腎機能および身体機能指標の併用が認知機能低下に及ぼす影響.

第8回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会. 2018年3月, 仙台.

<論文>

Otobe Y, Hiraki K, Hotta C, Izawa KP, Sakurada T, Shibagaki Y.

The impact of the combination of kidney and physical function on cognitive decline over 2 years in older adults with pre-dialysis chronic kidney disease.

Clinical Experimental Nephrology. 2019 Jun; 23(6): 756-762

參考論文

1. 日本腎臓学会(編): CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社, 東京, 2012
2. Imai E, Horio M, Watanabe T, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009 Dec;13(6):621-630.
3. 新田孝作, 政金生人, 他. わが国の慢性透析療法の現況(2017年12月31日現在). *日本透析医学会雑誌*. 2018; 51:699-766
4. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998 Dec;9(12 Suppl):S16-23.
5. Johansen KL, Chertow GM, Jin C, Kutner NG. Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007 Nov;18(11):2960-2967.
6. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 2006 Jul 25;67(2):216-223.
7. Hiraki K, Yasuda T, Hotta C, et al. Decreased physical function in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2013 Apr;17(2):225-231.
8. Etgen T, Chonchol M, Forstl H, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2012;35(5):474-482.
9. Chang YT, Wu HL, Guo HR, et al. Handgrip strength is an independent predictor of renal outcomes in patients with chronic kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Nov;26(11):3588-3595.
10. Berger I, Wu S, Masson P, et al. Cognition in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2016 Dec 14;14(1):206.
11. Kelly ME, Loughrey D, Lawlor BA, et al. The impact of exercise on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2014 Jul;16:12-31.
12. Santos-Lozano A, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, et al. Physical Activity and Alzheimer Disease: A Protective Association. *Mayo Clin Proc* 2016 Aug;91(8):999-1020.
13. Zhang L, Wang Y, Xiong L, Luo Y, Huang Z, Yi B. Exercise therapy improves eGFR, and reduces blood pressure and BMI in non-dialysis CKD patients: evidence from a meta-analysis. *BMC Nephrol* 2019 Oct 29;20(1):398-019-1586-5.
14. Volaklis K, Thorand B, Peters A, et al. Muscular Strength is Independently Associated with Cystatin C: The KORA-Age Study. *Int J Sports Med* 2018 Feb;39(3):225-231.
15. Ishikawa S, Naito S, Iimori S, et al. Loop diuretics are associated with greater risk of sarcopenia in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *PLoS One* 2018 Feb 15;13(2):e0192990.
16. Souza VA, Oliveira D, Cupolilo EN, et al. Rectus femoris muscle mass evaluation by ultrasound: facilitating sarcopenia diagnosis in pre-dialysis chronic kidney disease stages. *Clinics (Sao Paulo)* 2018 Oct 29;73:e392.
17. Zhou Y, Hellberg M, Svensson P, et al. Sarcopenia and relationships between muscle mass, measured glomerular filtration rate and physical function in patients with chronic kidney disease stages 3-5. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Feb 1;33(2):342-348.

18. Lee S, Lee S, Bae S, et al. Relationship between chronic kidney disease without diabetes mellitus and components of frailty in community-dwelling Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2018 Feb;18(2):286-292.
19. D'Alessandro C, Piccoli GB, Barsotti M, et al. Prevalence and Correlates of Sarcopenia among Elderly CKD Outpatients on Tertiary Care. *Nutrients* 2018 Dec 10;10(12):10.3390/nu10121951.
20. Souza VA, Oliveira D, Barbosa SR, et al. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. *PLoS One* 2017 Apr 27;12(4):e0176230.
21. Canney M, Sexton DJ, O'Connell MDL, et al. Kidney Function Estimated From Cystatin C, But Not Creatinine, Is Related to Objective Tests of Physical Performance in Community-Dwelling Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017 Oct 12;72(11):1554-1560.
22. Tufan A, Tufan F, Akpınar TS, et al. Low glomerular filtration rate as an associated risk factor for sarcopenic muscle strength: is creatinine or cystatin C-based estimation more relevant? *Aging Male* 2017 Jun;20(2):110-114.
23. Lee S, Lee S, Harada K, et al. Relationship between chronic kidney disease with diabetes or hypertension and frailty in community-dwelling Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2017 Oct;17(10):1527-1533.
24. Moon SJ, Kim TH, Yoon SY, et al. Relationship between Stage of Chronic Kidney Disease and Sarcopenia in Korean Aged 40 Years and Older Using the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV-2, 3, and V-1, 2), 2008-2011. *PLoS One* 2015 Jun 17;10(6):e0130740.
25. 平木幸治, 堀田千晴, 若宮亜希子, 他. 理学療法学. 2016; 43(1): 56-63
26. Walker SR, Brar R, Eng F, et al. Frailty and physical function in chronic kidney disease: the CanFIT study. *Can J Kidney Health Dis* 2015 Sep 5;2:32-015-0067-4. eCollection 2015.
27. Mansur HN, Lovisi JC, Colugnati FA, et al. Association of frailty with endothelial dysfunction and its possible impact on negative outcomes in Brazilian predialysis patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2015 Sep 23;16:157-015-0150-1.
28. Lee SJ, Son H, Shin SK. Influence of frailty on health-related quality of life in pre-dialysis patients with chronic kidney disease in Korea: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2015 May 29;13:70-015-0270-0.
29. Sharma D, Hawkins M, Abramowitz MK. Association of sarcopenia with eGFR and misclassification of obesity in adults with CKD in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 Dec 5;9(12):2079-2088.
30. Reese PP, Cappola AR, Shults J, et al. Physical performance and frailty in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013;38(4):307-315.
31. Lattanzio F, Corsonello A, Abbatecola AM, et al. Relationship between renal function and physical performance in elderly hospitalized patients. *Rejuvenation Res* 2012 Dec;15(6):545-552.

32. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, K Tamura M, et al. Frailty and chronic kidney disease: the Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med* 2009 Jul;122(7):664-71.e2.
33. Lin CY, Lin LY, Kuo HK, et al. Chronic kidney disease, atherosclerosis, and cognitive and physical function in the geriatric group of the National Health and Nutrition Survey 1999-2002. *Atherosclerosis* 2009 Jan;202(1):312-319.
34. Foley RN, Wang C, Ishani A, et al. Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. *Am J Nephrol* 2007;27(3):279-286.
35. Odden MC, Chertow GM, Fried LF, et al. Cystatin C and measures of physical function in elderly adults: the Health, Aging, and Body Composition (HABC) Study. *Am J Epidemiol* 2006 Dec 15;164(12):1180-1189.
36. Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, et al. The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004 May;43(5):861-867
37. Hanatani S, Izumiya Y, Onoue Y, et al. Non-invasive testing for sarcopenia predicts future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int J Cardiol* 2018 Oct 1;268:216-221.
38. Harada K, Suzuki S, Ishii H, et al. Impact of Skeletal Muscle Mass on Long-Term Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease. *Am J Cardiol* 2017 Apr 15;119(8):1275-1280.
39. Tsai YC, Chen HM, Hsiao SM, et al. Association of physical activity with cardiovascular and renal outcomes and quality of life in chronic kidney disease. *PLoS One* 2017 Aug 23;12(8):e0183642.
40. Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: prevalence and association with mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Oct;30(10):1718-1725.
41. Delgado C, Grimes BA, Glidden DV, et al. Association of Frailty based on self-reported physical function with directly measured kidney function and mortality. *BMC*
42. Liu CK, Lyass A, Massaro JM, et al. Chronic kidney disease defined by cystatin C predicts mobility disability and changes in gait speed: the Framingham Offspring Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014 Mar;69(3):301-307.
43. Montesanto A, De Rango F, Berardelli M, et al. Glomerular filtration rate in the elderly and in the oldest old: correlation with frailty and mortality. *Age (Dordr)* 2014 Jun;36(3):9641-014-9641-4. Epub 2014 Mar 25.
44. Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV, et al. Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013 Apr;24(5):822-830.
45. Roshanravan B, Khatri M, Robinson-Cohen C, et al. A prospective study of frailty in nephrology-referred patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012 Dec;60(6):912-921.
46. 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 May;54(5):750-756.

47. Coppolino G, Bolignano D, Gareri P, et al. Kidney function and cognitive decline in frail elderly: two faces of the same coin? *Int Urol Nephrol* 2018 Aug;50(8):1505-1510.
48. Freedman BI, Sink KM, Hugenschmidt CE, et al. Associations of Early Kidney Disease With Brain Magnetic Resonance Imaging and Cognitive Function in African Americans With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Kidney Dis* 2017 Nov;70(5):627-637.
49. Weiner DE, Gaussoin SA, Nord J, et al. Cognitive Function and Kidney Disease: Baseline Data From the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Am J Kidney Dis* 2017 Sep;70(3):357-367.
50. Martens RJ, Kooman JP, Stehouwer CD, et al. Estimated GFR, Albuminuria, and Cognitive Performance: The Maastricht Study. *Am J Kidney Dis* 2017 Feb;69(2):179-191.
51. Foster R, Walker S, Brar R, et al. Cognitive Impairment in Advanced Chronic Kidney Disease: The Canadian Frailty Observation and Interventions Trial. *Am J Nephrol* 2016;44(6):473-480.
52. Paraizo Mde A, Almeida AL, Pires LA, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening mild cognitive impairment in patients with chronic kidney disease (CKD) pre-dialysis. *J Bras Nefrol* 2016 Mar;38(1):31-41.
53. Karu N, McKercher C, Nichols DS, et al. Tryptophan metabolism, its relation to inflammation and stress markers and association with psychological and cognitive functioning: Tasmanian Chronic Kidney Disease pilot study. *BMC Nephrol* 2016 Nov 10;17(1):171-016-0387-3.
54. Murray AM, Bell EJ, Tupper DE, et al. The Brain in Kidney Disease (BRINK) Cohort Study: Design and Baseline Cognitive Function. *Am J Kidney Dis* 2016 Apr;67(4):593-600.
55. Yeh YC, Huang MF, Hwang SJ, et al. Association of homocysteine level and vascular burden and cognitive function in middle-aged and older adults with chronic kidney disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016 Jul;31(7):723-730.
56. Egbi OG, Ogunrin O, Oviasu E. Prevalence and determinants of cognitive impairment in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study in Benin City, Nigeria. *Ann Afr Med* 2015 Apr-Jun;14(2):75-81.
57. Palmer ND, Sink KM, Smith SC, et al. Kidney disease and cognitive function: African American-diabetes heart study MIND. *Am J Nephrol* 2014;40(3):200-207.
58. Silverwood RJ, Richards M, Pierce M, et al. Cognitive and kidney function: results from a British birth cohort reaching retirement age. *PLoS One* 2014 Jan 22;9(1):e86743.
59. Afsar B. Relationship between total testosterone, cognitive function, depressive behavior, and sleep quality in chronic kidney disease patients not on dialysis. *Clin Exp Nephrol* 2013 Feb;17(1):59-65.
60. Yaffe K, Ackerson L, Kurella Tamura M, et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc* 2010 Feb;58(2):338-345.

61. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, et al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis* 2008 Aug;52(2):227-234.
62. Madan P, Kalra OP, Agarwal S, et al. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Feb;22(2):440-444.
63. Bai K, Pan Y, Lu F, et al. Cognitive function and 3-year mortality in the very elderly Chinese population with chronic kidney disease. *Clin Interv Aging* 2018 Oct 18;13:2055-2060.
64. Bai K, Pan Y, Lu F, et al. Kidney function and cognitive decline in an oldest-old Chinese population. *Clin Interv Aging* 2017 Jul 4;12:1049-1054.
65. Chen YC, Weng SC, Liu JS, et al. Severe Decline of Estimated Glomerular Filtration Rate Associates with Progressive Cognitive Deterioration in the Elderly: A Community-Based Cohort Study. *Sci Rep* 2017 Feb 17;7:42690.
66. Darsie B, Shlipak MG, Sarnak MJ, et al. Kidney function and cognitive health in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 2014 Jul 1;180(1):68-75.
67. Raphael KL, Wei G, Greene T, et al. Cognitive function and the risk of death in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2012;35(1):49-57.
68. Helmer C, Stengel B, Metzger M, et al. Chronic kidney disease, cognitive decline, and incident dementia: the 3C Study. *Neurology* 2011 Dec 6;77(23):2043-2051.
69. Sasaki Y, Marioni R, Kasai M, et al. Chronic kidney disease: a risk factor for dementia onset: a population-based study. The Osaki-Tajiri Project. *J Am Geriatr Soc* 2011 Jul;59(7):1175-1181.
70. Wang F, Zhang L, Liu L, et al. Level of kidney function correlates with cognitive decline. *Am J Nephrol* 2010;32(2):117-121.
71. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol* 2004 Jul;15(7):1904-1911.
72. Martens RJH, van der Berg JD, Stehouwer CDA, et al. Amount and pattern of physical activity and sedentary behavior are associated with kidney function and kidney damage: The Maastricht Study. *PLoS One* 2018 Apr 4;13(4):e0195306.
73. Zhu FX, Zhang XY, Ding XK, et al. Protective effect of regular physical activity on major depressive episodes in patients with early stages of chronic kidney disease. *Ren Fail* 2017 Nov;39(1):602-606.
74. Bowlby W, Zelnick LR, Henry C, et al. Physical activity and metabolic health in chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2016 Nov 22;17(1):187-016-0400-x.
75. 樋口謙次, 久保晃, 下地大輔, 他. 理学療法科学. 2013; 28(4): 481-486
76. Tikkanen-Dolenc H, Waden J, Forsblom C, et al. Physical Activity Reduces Risk of Premature Mortality in Patients With Type 1 Diabetes With and Without Kidney Disease. *Diabetes Care* 2017 Dec;40(12):1727-1732.

77. 道下竜馬、松田拓朗、川上翔太郎, 他. 腎と透析. 2016; 8(2): 293-299
78. Guo VY, Brage S, Ekelund U, et al. Objectively measured sedentary time, physical activity and kidney function in people with recently diagnosed Type 2 diabetes: a prospective cohort analysis. *Diabet Med* 2016 Sep;33(9):1222-1229.
79. Chen IR, Wang SM, Liang CC, et al. Association of walking with survival and RRT among patients with CKD stages 3-5. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 Jul;9(7):1183-1189.
80. Robinson-Cohen C, Littman AJ, Duncan GE, et al. Physical activity and change in estimated GFR among persons with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014 Feb;25(2):399-406.
81. Wang IK, Tsai MK, Liang CC, et al. The role of physical activity in chronic kidney disease in the presence of diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Am J Nephrol* 2013;38(6):509-516.
82. Agarwal R, Light RP. Physical activity and hemodynamic reactivity in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Nov;3(6):1660-1668.
83. Chen JL, Lerner D, Ruthazer R, et al. Association of physical activity with mortality in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2008 Mar-Apr;21(2):243-252.
84. Aoike DT, Baria F, Kamimura MA, et al. Home-based versus center-based aerobic exercise on cardiopulmonary performance, physical function, quality of life and quality of sleep of overweight patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2018 Feb;22(1):87-98.
85. Hiraki K, Shibagaki Y, Izawa KP, et al. Effects of home-based exercise on pre-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized pilot and feasibility trial. *BMC Nephrol* 2017 Jun 17;18(1):198-017-0613-7.
86. Gomes TS, Aoike DT, Baria F, et al. Effect of Aerobic Exercise on Markers of Bone Metabolism of Overweight and Obese Patients With Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr* 2017 Sep;27(5):364-371.
87. Headley S, Germain M, Wood R, et al. Blood pressure response to acute and chronic exercise in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2017 Jan;22(1):72-78.
88. Leehey DJ, Collins E, Kramer HJ, et al. Structured Exercise in Obese Diabetic Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Controlled Trial. *Am J Nephrol* 2016;44(1):54-62.
89. Greenwood SA, Koufaki P, Mercer TH, et al. Effect of exercise training on estimated GFR, vascular health, and cardiorespiratory fitness in patients with CKD: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2015 Mar;65(3):425-434.
90. Van Craenenbroeck AH, Van Craenenbroeck EM, Van Ackeren K, et al. Effect of Moderate Aerobic Exercise Training on Endothelial Function and Arterial Stiffness in CKD Stages 3-4: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2015 Aug;66(2):285-296.
91. Watson EL, Greening NJ, Viana JL, et al. Progressive Resistance Exercise Training in CKD: A Feasibility Study. *Am J Kidney Dis* 2015 Aug;66(2):249-257.

92. Aoike DT, Baria F, Kamimura MA, et al. Impact of home-based aerobic exercise on the physical capacity of overweight patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2015 Feb;47(2):359-367.
93. Headley S, Germain M, Wood R, et al. Short-term aerobic exercise and vascular function in CKD stage 3: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2014 Aug;64(2):222-229.
94. Rossi AP, Burris DD, Lucas FL, et al. Effects of a renal rehabilitation exercise program in patients with CKD: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 Dec 5;9(12):2052-2058.
95. Pechter U, Raag M, Ots-Rosenberg M. Regular aquatic exercise for chronic kidney disease patients: a 10-year follow-up study. *Int J Rehabil Res* 2014 Sep;37(3):251-255.
96. Baria F, Kamimura MA, Aoike DT, et al. Randomized controlled trial to evaluate the impact of aerobic exercise on visceral fat in overweight chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Apr;29(4):857-864.
97. Howden EJ, Leano R, Petchey W, et al. Effects of exercise and lifestyle intervention on cardiovascular function in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 Sep;8(9):1494-1501.
98. Headley S, Germain M, Milch C, et al. *Med Sci Sports Exerc.* 2012 Dec;44(12):2392-9.
99. Kosmadakis GC, John SG, Clapp EL, et al. Benefits of regular walking exercise in advanced pre-dialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Mar;27(3):997-1004.
100. Mustata S, Groeneveld S, Davidson W, et al. Effects of exercise training on physical impairment, arterial stiffness and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: a pilot study. *Int Urol Nephrol* 2011 Dec;43(4):1133-1141.
101. Chen PY, Huang YC, Kao YH, et al. Effects of an exercise program on blood biochemical values and exercise stage of chronic kidney disease patients. *J Nurs Res* 2010 Jun;18(2):98-107.
102. Balakrishnan VS, Rao M, Menon V, et al. Resistance training increases muscle mitochondrial biogenesis in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Jun;5(6):996-1002.
103. 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 Apr;43(4):607-616.
104. Hamada M, Yasuda Y, Kato S, et al. The effectiveness and safety of modest exercise in Japanese patients with chronic kidney disease: a single-armed interventional study. *Clin Exp Nephrol* 2016 Apr;20(2):204-211.
105. Takaya Y, Kumasaka R, Arakawa T, et al. Impact of cardiac rehabilitation on renal function in patients with and without chronic kidney disease after acute myocardial infarction. *Circ J* 2014;78(2):377-384.
106. Santana DA, Poortmans JR, Dorea EL, et al. Acute exercise does not impair renal function in nondialysis chronic kidney disease patients regardless of disease stage. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017 Aug 1;313(2):F547-F552.

107. Hiraki K, Kamijo-Ikemori A, Yasuda T, et al. Moderate-intensity single exercise session does not induce renal damage. *J Clin Lab Anal* 2013 May;27(3):177-180.
108. Headley SA, Germain MJ, Milch CM, et al. Immediate blood pressure-lowering effects of aerobic exercise among patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2008 Oct;13(7):601-606.
109. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004; 256: 183–94.
110. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia—meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr. Scand.* 2009; 119: 252–65.
111. Manly JJ, Tang MX, Schupf N, et al. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann. Neurol.* 2008; 63: 494–506.
112. Ganguli M. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology* 2004;63(1):115-121.
113. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 2001 Jan 9;56(1):37-42.
114. Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, Ogunniyi AO, Gureje O, Perkins A, et al. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. *Neurology* 2001 Nov 13;57(9):1655-1662.
115. 朝田隆, 厚生労働科学研究費補助金, 認知症対策総合研究事業, 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応, 平成 25 年
116. Kelly ME, Loughrey D, Lawlor BA, Robertson IH, Walsh C, Brennan S. The impact of exercise on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2014 Jul;16:12-31.
117. Buracchio T, Dodge HH, Howieson D, Wasserman D, Kaye J. The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2010 Aug;67(8):980-986.
118. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 117.
119. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: A 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int.* 2006; 69: 375–82
120. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296–305.
121. Johansen KL, Painter P. Exercise in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59: 126–34.
122. Foley RN, Wang C, Ishani A, Collins AJ, Murray AM. Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. *Am J Nephrol.* 2007; 27: 279–86.
123. Iyasere O, Okai D, Brown E. Cognitive function and advanced kidney disease: longitudinal trends and impact on decision-making. *Clin Kidney J* 2017 Feb;10(1):89-94.
124. Harhay MN, Xie D, Zhang X, et al. Cognitive Impairment in Non-Dialysis-Dependent CKD

- and the Transition to Dialysis: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2018 May 2.
125. Marquis S, Moore MM, Howieson DB et al. Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 601–6.
126. Law CK, Lam FM, Chung RC, Pang MY. Physical exercise attenuates cognitive decline and reduces behavioural problems in people with mild cognitive impairment and dementia: a systematic review. *J Physiother* 2020 Jan;66(1):9-18.
127. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975; 12: 189–98.
128. Fujiwara Y, Suzuki H, Yasunaga M et al. Brief screening tool for mild cognitive impairment in older Japanese: Validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2010; 10: 225–32.
129. Anthony JC, LeResche L, Niaz U, von Korff MR, Folstein MF. Limits of the ‘Mini-Mental State’ as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol. Med.* 1982; 12: 397–408.
130. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994 Mar;49(2):M85-94.
131. Bohannon RW, Schaubert KL. Test-retest reliability of grip-strength measures obtained over a 12-week interval from community-dwelling elders. *J Hand Ther* 2005 Oct-Dec;18(4):426-7, quiz 428.
132. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014 Feb;15(2):95-101.
133. Shimada H, Makizako H, Doi T et al. Combined prevalence of frailty and mild cognitive impairment in a population of elderly Japanese people. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013; 14: 518–24.
134. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: The Hisayama study. *Neurology* 2011; 77: 1126–34.
135. Deschamps V, Barberger-Gateau P, Peuchant E, Orgogozo JM. Nutritional factors in cerebral aging and dementia: Epidemiological arguments for a role of oxidative stress. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 7–15.
136. Peters R, Burch L, Warner J, Beckett N, Poulter R, Bulpitt C. Haemoglobin, anaemia, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatr.* 2008; 8: 18.
137. Hong CH, Falvey C, Harris TB et al. Anemia and risk of dementia in older adults: Findings from

- the Health ABC study. *Neurology* 2013; 81: 528–33.
138. Kurella M, Yaffe K, Shlipak MG, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in menopausal women. *Am J Kidney Dis* 2005 Jan;45(1):66-76.
139. Etgen T, Sander D, Chonchol M, et al. Chronic kidney disease is associated with incident cognitive impairment in the elderly: the INVADE study. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Oct;24(10):3144-3150.
140. Mielke MM, Roberts RO, Savica R, et al. Assessing the temporal relationship between cognition and gait: slow gait predicts cognitive decline in the Mayo Clinic Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013 Aug;68(8):929-937.
141. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, et al. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. *N Engl J Med* 2002 Nov 28;347(22):1761-1768.
142. Chang KV, Hsu TH, Wu WT, et al. Association Between Sarcopenia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2016 Dec 1;17(12):1164.e7-1164.e15.
143. Nishiguchi S, Yamada M, Shirooka H, et al. Sarcopenia as a Risk Factor for Cognitive Deterioration in Community-Dwelling Older Adults: A 1-Year Prospective Study. *J Am Med Dir Assoc* 2016 Apr 1;17(4):372.e5-372.e8.
144. Otake Y, Hiraki K, Hotta C, et al. Mild cognitive impairment in older adults with pre-dialysis patients with chronic kidney disease: Prevalence and association with physical function. *Nephrology (Carlton)* 2017 Sep 26.
145. Physical status. The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. 1995 World Health Organization Technical Report Series; 854: 1-452.
146. Wakamiya A, Hiraki K, Hotta C, Izawa KP, Watanabe S, Oishi D, et al. Poor nutritional status is associated with low physical activity in patients undergoing peritoneal dialysis. *Int J Cardiol* 2015;187:648-650.
147. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl.* 2011;3(1):19–62
148. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005 Apr;53(4):695-699.
149. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965 Feb;14:61-65.
150. Gronewold J, Todica O, Seidel UK, et al. Cognitive Performance Is Highly Stable over a 2-Year-Follow-Up in Chronic Kidney Disease Patients in a Dedicated Medical Environment. *PLoS One* 2016 Nov 11;11(11):e0166530.
151. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the

- elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2005 Jul;16(7):2127-2133.
152. Etgen T. Kidney disease as a determinant of cognitive decline and dementia. *Alzheimers Res Ther* 2015 Mar 17;7(1):29-015-0115-4. eCollection 2015.
153. Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, et al. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol* 2013 Feb;24(3):353-363.
154. Stivelman JC. Benefits of anaemia treatment on cognitive function. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 3:29-35.
155. Leal G, Afonso PM, Salazar IL, Duarte CB. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. *Brain Res* 2015 Sep 24;1621:82-101.
156. Pedersen BK, Pedersen M, Krabbe KS, et al. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Exp Physiol* 2009 Dec;94(12):1153-1160.
157. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2001; 56: M146–56.
158. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993 Dec 30;329(27):2002-2012.
159. Knottnerus IL, Ten Cate H, Lodder J, et al. Endothelial dysfunction in lacunar stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(5):519-526.
160. Vermeer SE, Longstreth WT, Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007 Jul;6(7):611-619.
161. Mihout F, Shweke N, Bige N, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) induces chronic kidney disease through a mechanism involving collagen and TGF-beta1 synthesis. *J Pathol* 2011 Jan;223(1):37-45.
162. Siekmeier R, Grammer T, Marz W. Roles of oxidants, nitric oxide, and asymmetric dimethylarginine in endothelial function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008 Dec;13(4):279-297.
163. Harhay MN, Xie D, Zhang X, Hsu CY, Vittinghoff E, Go AS, et al. Cognitive Impairment in Non-Dialysis-Dependent CKD and the Transition to Dialysis: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2018 May 2.
164. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014 Aug;13(8):788-794.
165. Santos-Lozano A, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Quindos-Rubial M, Fiuza-Luces C, Cristi-Montero C, et al. Physical Activity and Alzheimer Disease: A Protective Association. *Mayo Clin Proc* 2016 Aug;91(8):999-1020.
166. Gow AJ, Bastin ME, Munoz Maniega S, Valdes Hernandez MC, Morris Z, Murray C, et al.

- Neuroprotective lifestyles and the aging brain: activity, atrophy, and white matter integrity. *Neurology* 2012 Oct 23;79(17):1802-1808.
167. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011 Feb 15;108(7):3017-3022.
168. Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, Choukroun G, Massy ZA. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol* 2013 Feb;24(3):353-363.
169. Etgen T. Kidney disease as a determinant of cognitive decline and dementia. *Alzheimers Res Ther* 2015 Mar 17;7(1):29-015-0115-4. eCollection 2015.
170. 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018, 東京医学社, 2018
171. Suzuki H, Kuraoka M, Yasunaga M, Nonaka K, Sakurai R, Takeuchi R, et al. Cognitive intervention through a training program for picture book reading in community-dwelling older adults: a randomized controlled trial. *BMC Geriatr* 2014 Nov 21;14:122-2318-14-122.
172. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14(5):377-381.
173. Wechsler D. *Memory Scale-Revised Manual*. San Antonio, Texas: Psychological Corp; 1987.
174. Sugishita M. *Manual for the Japanese version of the Wechsler Memory Scale-Revised*. Tokyo: Nihon Bunka Kagakusha; 2001.
175. Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation (2nd ed.)*. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.
176. Crossley M. Letter and category fluency in community-dwelling Canadian seniors: a comparison of normal participants to those with dementia of the Alzheimer or vascular type. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 1997;19(1):52-62.
177. 伊藤恵美, 八田武志. 言語流暢性課題の信頼性と妥当性の検討. *神経心理学* 22: 146-152, 2006
178. BRINKMAN GL, COATES EO, Jr. The effect of bronchitis, smoking, and occupation on ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1963 May;87:684-693.
179. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-383.
180. 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013, 東京医学社
181. Katoh M, Isozaki K. Reliability of Isometric Knee Extension Muscle Strength Measurements of Healthy Elderly Subjects Made with a Hand-held Dynamometer and a Belt. *Journal of physical therapy science*. 2014 Dec;26(12):1855-9.
182. Crosbie WJ, Nimmo MA, Banks MA, Brownlee MG, Meldrum F. Standing balance responses in two populations of elderly women: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 1989 Oct;70(10):751-

- 754.
183. Hirata Y, Sugiyama S, Yamamoto E, Matsuzawa Y, Akiyama E, Kusaka H, et al. Endothelial function and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Int J Cardiol* 2014 May 15;173(3):481-486.
184. Ohno S, Kohjitani A, Miyata M, Tohya A, Yamashita K, Hashiguchi T, et al. Recovery of Endothelial Function after Minor-to-Moderate Surgery Is Impaired by Diabetes Mellitus, Obesity, Hyperuricemia and Sevoflurane-Based Anesthesia. *Int Heart J* 2018 May 30;59(3):559-565.
185. Koyano W, Shibata H, Nakazato K, Haga H, Suyama Y. Measurement of competence: reliability and validity of the TMIG Index of Competence. *Arch Gerontol Geriatr* 1991 Sep-Oct;13(2):103-116.
186. 池田俊也、白岩健、五十嵐中ら. 日本語版 EQ-5D-5L におけるスコアリング法の開発. *保健医療科学* 2015;64(1):47-55
187. Shiroya T, Ikeda S, Noto S, Igarashi A, Fukuda T, Saito S, et al. Comparison of Value Set Based on DCE and/or TTO Data: Scoring for EQ-5D-5L Health States in Japan. *Value Health* 2016 Jul-Aug;19(5):648-654.
188. Izawa KP. Diabetes mellitus may lower daily physical activity in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2013;168(5):4882-4883.
189. Kumahara H. The use of uniaxial accelerometry for the assessment of physical-activity-related energy expenditure: a validation study against whole-body indirect calorimetry. *Br J Nutr* 2004;91(2):235-243.
190. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS). Recent Evidence and Development of a Shorter Version. *Clin Gerontol* 1986, 5 (1/2), 165-173
191. Suzuki, T.; Shimada, H.; Makizako, H.; Doi, T.; Yoshida, D.; Ito, K.; Shimokata, H.; Washimi, Y.; Endo, H.; Kato, T. A Randomized Controlled Trial of Multicomponent Exercise in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *PloS one*. 2013, vol. 8, no. 4, p. e61483.
192. Hagovská M, Takáč P, Dzvoník O. Effect of a combining cognitive and balanced training on the cognitive, postural and functional status of seniors with a mild cognitive deficit in a randomized, controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016;52(1):101-109.
193. Coelho FM, Pereira DS, Lustosa LP, et al. Physical therapy intervention (PTI) increases plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in non-frail and pre-frail elderly women. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54(3):415-420.
194. Goekint M, De Pauw K, Roelands B, et al. Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. *Eur J Appl Physiol*. 2010;110(2):285-293.
195. Rojas Vega S, Knicker A, Hollmann W, Bloch W, Strüder HK. Effect of resistance exercise on serum levels of growth factors in humans. *Horm Metab Res*. 2010;42(13):982-986.
196. Correia PR, Pansani A, Machado F, et al. Acute strength exercise and the involvement of small

- or large muscle mass on plasma brain-derived neurotrophic factor levels. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(11):1123-1126.
197. Schiffer T, Schulte S, Hollmann W, Bloch W, Strüder HK. Effects of strength and endurance training on brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor 1 in humans. *Horm Metab Res*. 2009;41(3):250-254.
198. Lee JG, Park MK, Kim YH, et al. The Correlations among Depressive Symptoms, Cognitive Performance and Serum BDNF Levels in the Patients with Chronic Kidney Disease. *Psychiatry Investig*. 2018;15(2):186-192.
199. Hirata Y, Sugiyama S, Yamamoto E, et al. Endothelial function and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Int J Cardiol*. 2014;173(3):481-486.
200. ten Brinke LF, Bolandzadeh N, Nagamatsu LS, Hsu CL, Davis JC, Miran-Khan K, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *British Journal of Sports Medicine* 2015 Feb;49(4):248-254.
201. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, et al. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*. 2005;15(11):1676-1689.
202. Jack CR Jr, Wiste HJ, Vemuri P, et al. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*. 2010;133(11):3336-3348.
203. Maki Y, Ura C, Yamaguchi T, Murai T, Isahai M, Kaiho A, et al. Effects of Intervention Using a Community-Based Walking Program for Prevention of Mental Decline: A Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(3):505-510.
204. Carlson MC, Kuo JH, Chuang YF, et al. Impact of the Baltimore Experience Corps Trial on cortical and hippocampal volumes. *Alzheimers Dement*. 2015;11(11):1340-1348.
205. Mortimer JA, Ding D, Borenstein AR, et al. Changes in brain volume and cognition in a randomized trial of exercise and social interaction in a community-based sample of non-demented Chinese elders. *J Alzheimers Dis*. 2012;30(4):757-766.