

学位論文

「Impact of Physical Activity on Dialysis and Nondialysis
Days and Clinical Outcomes Among Patients on
Hemodialysis

(血液透析患者における透析日・非透析日の身体活動量と心
血管イベントおよび総死亡リスクとの関連性)」

DM19027 山本 尚平

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程
感覚・統御医科学群 リハビリテーション科学
指導教授 松永 篤彦

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

【背景と目的】

血液透析患者において、低い身体活動量は心血管疾患発症リスクの上昇および総死亡リスクの上昇と関連することを示す先行研究が増えてきている。しかしながら、これまでに非透析日と透析日で区別した身体活動量と長期予後との関連に着目した研究はなかった。本研究では、血液透析患者の身体活動量を透析日と非透析日で区別して評価し、それらと心血管疾患イベント発生率ならびに総死亡率との関連を検討した。

【方法】

本研究は後ろ向き観察コホート研究であり、2002年10月から2019年8月の期間に、東京都と神奈川県の外来透析クリニック2施設にて週3回の血液透析治療を3ヶ月以上行っていた患者の中で、身体活動量のデータが利用可能な512例を解析対象とした。身体活動量は加速度計付き歩数計にて評価した。対象者は歩数計をウエスト部分に装着し、7日間（透析日3日間、非透析日4日間）普段通りに生活するように指示された。透析日（hemodialysis day: HD）の身体活動量の中央値を用いて、対象者を2群ずつに分類した：高HD群（ ≥ 2371 歩/透析日）；低HD群（ < 2371 歩/透析日）。同様に、非透析日（non-hemodialysis day: NHD）の中央値でも2群に分類した：高NHD群（ ≥ 3752 歩/非透析日）；低NHD群（ < 3752 歩/非透析日）。また、これらの透析日と非透析日の各2群を組み合わせた4群にも分類した：高HD/高NHD；高HD/低NHD；低HD/高NHD；低HD/低NHD。アウトカムとして、1）総死亡、2）心血管疾患イベント発生数（観察期間中の複数回のイベントも考慮）の2つを採用した。身体活動量と総死亡率との関連性を調べるために、Cox 回帰モデルを使用してハザード比（HR）とその95%信頼区間（CI）を推定した。また、心血管イベント発生率との関連性を調べるために、負の二項回帰モデルを使用して発生率比（IRR）とその95%CIを推定した。

【結果】

ベースライン時点の平均年齢は65.4歳、58%が男性、透析期間の中央値は33カ月であった。追跡期間は中央値（四分位範囲）で3.4（2.0-6.7）年で、136例の総死亡、414回の心血管イベントが観察された。共変量で調整後のCox 回帰モデルにおいて、低HD群と比較して高HD群は有意に総死亡リスクが低かった（HR: 0.59, 95%CI: 0.54-0.65）。また、低NHD群と比較して高NHD群も有意に総死亡リスクが低かった（HR: 0.84, 95%CI: 0.80-0.88）。さらに、高HD/高NHDと比較して、高HD/低NHD（HR: 1.20, 95%CI: 1.13-1.28）、低HD/高NHD（HR: 1.82, 95%CI: 1.53-2.17）、低HD/低NHD（HR: 1.83, 95%CI: 1.65-2.02）は有意に総死亡リスクが高かった。共変量で調整後の負の二項回帰モデルにおいて、低HD群と比べて高HD群の心血管イベント発生リスクは有意に低く（IRR: 0.63, 95%CI: 0.50-0.78）、低NHD群と比べて高NHD群の発生リスクも有意に低かった（IRR: 0.78, 95%CI: 0.62-0.97）。さらに、高HD/高NHDと比較して、高HD/低NHD（IRR: 1.51, 95%CI: 1.07-2.12）、低HD/高NHD（IRR: 1.95, 95%CI: 1.42-2.69）、低HD/低NHD（IRR: 1.87, 95%CI: 1.40-2.49）は有意に心血管疾患イベント発生リスクが高かった。

【結論】

血液透析患者において、透析日と非透析日の身体活動量は心血管イベント発生率と総死亡率との間に負の関連があることが明らかとなった。また、透析日か非透析日のどちらか一方の身体活動量のみが高いだけではこれらのイベント発生リスクは低下しないことが分かった。身体活動量を透析日と非透析日で区別して評価・管理することが、血液透析患者の長期予後改善のための疾病管理戦略の一助となると考えられる。

目次

1.	序論.....	- 1 -
2.	方法.....	- 2 -
2.1.	研究施設.....	- 2 -
2.2.	対象者と研究デザイン.....	- 2 -
2.3.	身体活動量.....	- 2 -
2.4.	アウトカム.....	- 2 -
2.5.	共変量.....	- 3 -
2.6.	欠損値.....	- 3 -
2.7.	統計解析.....	- 3 -
3.	結果.....	- 4 -
3.1.	対象者の特性.....	- 4 -
3.2.	透析日・非透析日の身体活動量と背景要因との関連.....	- 4 -
3.3.	透析日・非透析日の身体活動量と総死亡リスクとの関連.....	- 4 -
3.4.	透析日・非透析日の身体活動量と心血管疾患イベント発生リスクとの関連.....	- 5 -
3.5.	透析日と非透析日の身体活動パターンと総死亡、心血管疾患イベントとの関連.....	- 5 -
4.	考察.....	- 5 -
5.	総括.....	- 7 -
6.	今後の課題.....	- 7 -
7.	謝辞.....	- 7 -
8.	引用文献.....	- 8 -
9.	図表.....	- 10 -
表 1.	透析日または非透析日の身体活動量で分けた患者背景特性.....	- 10 -
表 2.	透析日・非透析日の身体活動量と背景要因との関連.....	- 13 -
表 3.	透析日・非透析日の身体活動量と総死亡リスクとの関連.....	- 15 -
表 4.	透析日・非透析日の身体活動量と心血管疾患イベント発生リスクとの関連.....	- 16 -
図 1.	透析日（左図）・非透析日（右図）の歩数 1000 歩あたりの推定総死亡ハザード比.....	- 17 -
図 2.	透析日（左図）・非透析日（右図）の歩数 1000 歩あたりの推定心血管疾患イベント発生率比.....	- 18 -
図 3.	透析日の歩数（縦軸）と非透析日の歩数（横軸）の散布図.....	- 19 -
図 4.	透析日と非透析日の身体活動量パターンと総死亡（A）、心血管疾患イベント（B）との関連.....	- 20 -
10.	業績目録.....	- 21 -

1. 序論

本邦における血液透析患者の人口は増加の一途を辿っており、2019 年時点でその人口は 344,640 人に達している[1]。透析治療に対する医療技術は発展しているにも関わらず、透析患者の死亡率は現在でも高いままである。1980 年時点の年間死亡率は 9%であったのに対して、2019 年時の年間死亡率は 10.1%であった[1]。様々な要因がこの集団の高い死亡率に影響していると考えられているが、その中でも生存率を改善させる「修正可能因子」を検討することは極めて重要である。代表的な修正可能因子の一つとして、身体活動量があるが、透析患者の身体活動量は極めて低いことが分かっている。日本透析医学会が行った全国調査の結果、日本の透析患者のうち、運動習慣が「なし、ほとんどない」と答えた者は全体の約 7 割であった[2]。こうした現状を踏まえると、透析患者の生存率には身体活動量の低さが関与している可能性がある。

これまでに血液透析患者の身体活動量と長期予後との関連を検討した先行研究では、高い身体活動量は死亡リスク低下と関連することが報告されている。Martins ら[3]は、9つの観察研究を用いたシステマティックレビューを行い、8つの研究で高い身体活動量と死亡リスクの低下の関連を認めていたことを報告している。残り 1つの研究は有意な関連はないという結果であった。このように、多くの研究で身体活動量が透析患者の予後修正因子となりうる根拠が示されてきた。

しかしながら、これまでの透析患者の身体活動量と生命予後の関連を調べた先行研究では、未解決の問題がいくつか残されていた。まず、これまでの先行研究が用いた身体活動量の指標は、余暇時間の身体活動量のみ、もしくは非透析日の身体活動量のみに限定したものであった[3]。透析日の身体活動量との関連性を検討した研究はこれまでになかった。透析患者は非透析日と透析日とは全く異なる活動パターンで過ごしている。例えば、透析日は1回の治療で4-5時間を要する透析療法が原因で活動機会が時間的に制約されている[4, 5]。また、透析治療後に生じる極度の疲労感が身体活動の制限因子になっている[4, 5]。非透析日とは性質の異なる透析日の身体活動量が長期予後に与える影響がこれまで無視されてきたことは、透析患者の身体活動量を包括的に評価・管理するための戦略を練る上で重大なエビデンスの欠落である。また、これまでに透析患者の身体活動量と心血管疾患イベントの発症リスク、特に、観察期間中に複数回発症するイベント数をアウトカムとして考慮した研究はなかった。透析患者は心血管疾患イベントを繰り返し発症する可能性が高い集団であり[6]、このような複数回のイベントは予後悪化要因とされている[7]。透析患者の長期予後をより包括的に評価し、より真実に近い関連性を調べるために、心血管疾患イベントを複数回で考慮する必要がある。

上記の問題に対処するために、本研究では、日本の血液透析患者の身体活動量を透析日と非透析日で区別して評価し、それらと複数の心血管イベント発生率ならびに総死亡率との関連を検討することとした。

2. 方法

2.1. 研究施設

本研究の対象施設は東京都と神奈川県にある外来透析クリニック2施設である。これらの施設では、患者治療・疾病管理の一貫として、少なくとも年に1回、透析患者の身体機能や身体活動量を定期的に評価している[8]。これらの評価結果は、患者の医学的情報の一部としてクリニック内のカルテに保管されている。両施設では、透析患者が透析治療を初めて開始する時に、施設内で行われる医学的評価や治療に関するデータを研究に活用することに対しての書面での同意書の提出を求めている。本研究は、これらの施設内に既存資料として保管されている身体機能や身体活動量、およびその他カルテ上から収集可能な情報を研究に活用することについて、北里大学医療衛生学部倫理審査委員会より承認を受けている（承認番号：2016-014）。

2.2. 対象者と研究デザイン

本研究のデザインは後ろ向き観察コホート研究であり、2002年10月から2019年8月の期間に、上記の東京都と神奈川県の外来透析クリニック2施設にて週3回の血液透析治療を3ヶ月以上行っていた患者800例について情報を収集した。研究への参入基準は観察期間中に身体活動量が1度でも評価された者とし、本定義を満たす対象者は512例であった。以下に該当する者は、両施設が実施する身体活動量評価プログラムの除外基準に該当していたため、観察期間中に評価が行われず、データが得られなかったために本研究からは除外した。（1）評価実施予定日の3ヶ月以内に入院歴があった者（n=84）、重度の心血管疾患・認知機能障害を有していた者（n=41）、歩行が自立していなかった者（n=28）、下肢切断者（n=7）、その他（n=14）。また、身体活動量プログラムへの参加同意が得られなかった者（n=114）についても身体活動量のデータがないために除外した。

2.3. 身体活動量

身体活動量は加速度計付き歩数計（Lifecorder；Suzuken）を使用して評価された。この歩数計の精度と信頼性についてはすでに報告されている[9]。対象者は歩数計をウエスト部分に装着し、7日間（透析日3日間、非透析日4日間）普段通りに生活するように指示された。また、歩数計は水中では使用不可のため、入浴時や水中での運動時には外すように指示された。測定結果をもとに、透析日3日間、非透析日4日間のそれぞれの平均歩数/日を算出し、それらの値を解析に使用した。なお、測定期間中に旅行に出かけた場合や急性イベントの発生により、普段とは異なる活動を送っていたと判断された場合は、解析からその者の結果は除外した。

2.4. アウトカム

アウトカムとして、1）総死亡、2）心血管疾患発症イベント（観察期間中の再発も含む）と総死亡の複合イベント発生数の2つを採用した。アウトカムの情報は透析施設のカルテ情報から収集した。死亡日、転院日、腎代替療法の変更日（例：腎移植）、追跡不可能となった日、もしくは観

察終了日（2019 年 8 月）のいずれかが最初に発生した日を観察打ち切りとした。

2.5. 共変量

カルテ情報より、ベースライン時点の年齢、性別、透析期間、body mass index (BMI)、透析に至った主要原疾患、合併症の有無（アテローム性動脈硬化性心疾患、うっ血性心不全、脳血管障害/一過性脳虚血性発作、末梢血管障害、不整脈、その他の心疾患、慢性閉塞性肺疾患、消化管出血、肝疾患、悪性腫瘍、糖尿病）、血清ヘモグロビン値、血清アルブミン値、CRP 値、透析効率（single pool Kt/V）を収集した。上記の主要原疾患と 11 項目の合併症の情報を用いて、合併症重症度スコア（comorbidity index）[10]を算出した。また、結成アルブミン値と BMI から、栄養状態スコア（GNRI）[11]も算出した。さらに、ベースライン時点の握力、歩行速度、四肢骨格筋肉量（skeletal muscle mass index: SMI）の情報を用いてサルコペニアの有無を評価した。サルコペニアは低筋肉量（男性 SMI<7.0 kg/m²、女性 SMI<5.4 kg/m²）に併せて、握力の低下（男性<26 kg、女性<18kg）または歩行速度の低下（≤0.8 m/s）に該当する者と定義した[12]。

2.6. 欠損値

本研究で用いる共変量には、以下の割合で欠損値があった。CRP:4.1%、握力:5.0%、歩行速度:5.0%。これらの欠損値に対して、欠損の発生をランダムなものと仮定した上で、連鎖方程式による多重代入法（multiple imputation by chained equation; MICE）を用いた欠損値補完を行った。欠損値の推定時には、本解析に用いるすべての変数を投入した。20 回の欠損代入データセットを作成し、それぞれのデータセットでの解析から得られた推定値を Rubin のルール[13]に従って統合した推定量を本研究の解析結果として用いた。

2.7. 統計解析

透析日（hemodialysis day: HD）の身体活動量の中央値を用いて、対象者を 2 群ずつに分類した：高 HD 群（≥2371 歩/透析日）；低 HD 群（<2371 歩/透析日）。同様に、非透析日（non-hemodialysis day: NHD）の中央値でも 2 群に分類した：高 NHD 群（≥3752 歩/非透析日）；低 NHD 群（<3752 歩/非透析日）。また、これらの透析日と非透析日の各 2 群を組み合わせた 4 群にも分類した：高 HD/高 NHD；高 HD/低 NHD；低 HD/高 NHD；低 HD/低 NHD。

透析日、非透析日のそれぞれの身体活動量と関連する背景要因を調べるために、ロバスト線形混合効果モデルを用いた。切片とランダム項に施設変数（神奈川か東京の透析施設）を投入し、その他の背景因子は固定項としてモデルに投入した。

身体活動量と総死亡リスクの関連を調べるために、Cox 回帰モデルを使用してハザード比（HR）とその 95%信頼区間（CI）を推定した。観察開始時点は、身体活動量評価が完了した日に設定し、上述の観察期間終了時を打ち切り時点とした。以下の変数を段階的に調整するモデルを作成した。Model 1：未調整。Model 2：人口統計要因（年齢、性別、透析歴、BMI）。Model 3：Model 2+合併症（うっ血性心不全、脳血管障害/一過性脳虚血性発作、末梢血管障害、糖尿病、comorbidity index）。Model 4：Model 3+臨床検査データ（血清ヘモグロビン値、血清アルブミン値、CRP 値、透析効率）。Model 5：Model 4+GNRI とサルコペニアの有無。施設間の影響を考慮

するために、クラストロバストを用いて各独立変数に推定された係数の標準誤差の調整を行った。

また、身体活動量と心血管イベント発生率との関連性を調べるために、ランダム効果ポアソン回帰モデルを使用して発生率比（IRR）とその 95%CI を推定した。Cox 回帰と同様の観察期間を暴露要因として調整した。切片とランダム項に施設変数を投入し、固定項には、Cox モデルと同様に段階的に Model 1 から Model 5 の変数を投入した。

全ての統計解析は Stata を用いて行った。両側 P 値<0.05 を統計的有意水準とした。

3. 結果

3.1. 対象者の特性

対象者全体ならびに透析日または非透析日の歩数でカテゴリー分けした背景因子の特性を表 1 にまとめた。対象者 512 例の平均年齢は 65 歳、男性が 58%、透析歴は中央値で 33 か月であった。BMI の平均値は 21.9kg/m² であり、四肢骨格筋量（SMI）の中央値は 6.8kg/m² であった。最も多い透析導入の原疾患は糖尿病性腎症（35%）であり、次に多かったものは GN/嚢胞性腎疾患（30%）であった。栄養状態については、血清アルブミン値の平均が 3.8g/dL、GNRI の平均スコアが 95.6 であった。透析日と非透析日の平均歩数は、それぞれ 2371 歩/日、3752 歩/日であった。観察期間の中央値は 3.4 年（四分位範囲：2.0-6.7）であり、この期間中に 136 件の死亡と 414 件の心血管疾患イベントが発生した。

3.2. 透析日・非透析日の身体活動量と背景要因との関連

透析日と非透析日のそれぞれの身体活動量に関連する因子について解析した結果を表 2 に示した。男性、高い四肢骨格筋量（SMI）、高い透析高率（Kt/V）、握力の強さ、歩行速度の速さは、透析日と非透析日の両方の身体活動量の高さと関連する要因であった。一方で、高齢、透析歴の長さ、糖尿病性腎症が透析導入の原疾患であったこと、脳血管障害/一過性脳虚血性発作の併存疾患があること、CRP が高値であること、サルコペニアを有していることは両方の身体活動量の低さと関連する要因であった。不整脈があることは透析日の身体活動量の高さとのみ関連する要因であり、BMI が高いこと、透析導入の原疾患が高血圧性腎症であること、GNRI スコアが低いことは非透析日の身体活動量の低さとのみ関連する要因であった。

3.3. 透析日・非透析日の身体活動量と総死亡リスクとの関連

人口統計因子、合併症、臨床検査データ、栄養状態・サルコペニアを段階的に調整した Cox 比例ハザード回帰のすべてのモデルにおいて、透析日の身体活動量が高いこと、ならびに非透析日の身体活動量がたかいことは総死亡リスクの低下と関連していた。全共変量を調整したモデルでは、低 HD 群（<2371 歩/日）と比較した高 HD 群（≥2371 歩/日）の総死亡 HR は 0.59（95%CI：0.54-0.65）であり（表 3）、透析日の歩数が 1000 歩増加するごとの総死亡 HR は 0.94（95%CI：0.90-0.98）であった（図 1 左図）。同様に、低 NHD 群（<3752 歩/日）と比較した高 NHD 群（≥3752 歩/日）の総死亡 HR は 0.84（95%CI：0.80-0.88）であり（表 3）、非透析日の歩数が 1000 歩増加するごと

の総死亡 HR は 0.94 (95%CI : 0.91-0.96) であった (図 1 右図)。

3.4. 透析日・非透析日の身体活動量と心血管疾患イベント発生リスクとの関連

総死亡をアウトカムとしたモデルと同様に、透析日の身体活動量が高いこと、ならびに非透析日の身体活動量がたかいことは心血管疾患イベント発生リスクの低下と関連していた。全共変量を調整したモデルでは、低 HD 群 (<2371 歩/日) と比較した高 HD 群 (≥2371 歩/日) の心血管疾患イベント発生リスク (IRR) は 0.63 (95%CI : 0.50-0.78) であり (表 4)、透析日の歩数が 1000 歩増加するごとの IRR は 0.87 (95%CI : 0.82-0.92) であった (図 2 左図)。同様に、低 NHD 群 (<3752 歩/日) と比較した高 NHD 群 (≥3752 歩/日) の IRR は 0.78 (95%CI : 0.62-0.97) であり (表 4)、非透析日の歩数が 1000 歩増加するごとの IRR は 0.94 (95%CI : 0.90-0.97) であった (図 2 右図)。

3.5. 透析日と非透析日の身体活動パターンと総死亡、心血管疾患イベントとの関連

透析日と非透析日の歩数のそれぞれの中央値で分けた各 2 群を組み合わせた 4 群 (高 HD/高 NHD ; 高 HD/低 NHD ; 低 HD/高 NHD ; 低 HD/低 NHD) の散布図を図 3 として示した。全共変量で調整後の透析日と非透析日の身体活動パターンと総死亡、心血管疾患イベントとの関連を図 4 で示した。高 HD/高 NHD 群と比較して、高 HD/低 NHD 群 (HR 1.20, 95%CI 1.13-1.28)、低 HD/高 NHD 群 (HR 1.82, 95%CI 1.53-2.17)、および低 HD/低 NHD 群 (HR 1.83, 95%CI 1.65-2.02) は有意に総死亡リスクが高かった (図 4A)。同様に、高 HD/高 NHD 群と比較して、高 HD/低 NHD 群 (IRR 1.51, 95%CI 1.07-2.12)、低 HD/高 NHD 群 (IRR 1.95, 95%CI 1.42-2.69)、および低 HD/低 NHD 群 (IRR 1.87, 95%CI 1.40-2.49) は有意に心血管疾患イベント発生リスクが高かった (図 4B)。

4. 考察

日本の外来透析クリニックに通院する歩行が自立した維持透析患者において、透析日の歩数ならびに非透析日の歩数が多いことはそれぞれ総死亡リスクの低下と心血管疾患イベント発生リスクの低下と関連していた。また、透析日と非透析日の両方の歩数が多い患者と比較して、透析日または非透析日のどちらか一方の歩数だけが多い患者は総死亡ならびに心血管疾患イベント発生リスクが高く、そのリスクの高さは透析日と非透析日の両方の歩数が少ない患者と同程度であった。

非透析日の身体活動量が総死亡率と負の関連を示した本研究結果は先行研究の結果と一致している [14-17]。一方で、透析日との関連を調べたのは本研究が初めてであった。これまでの多くの先行研究では身体活動量を質問紙で主観的に評価されており、客観的に歩数計を使用して本研究のような十分なサンプル数 (n=512) で検討した先行研究はほとんどない。このことから、我々は、誤分類バイアスが少ない状態で身体活動量と総死亡リスクの関連をより正確に示すことができた。

身体活動量が心血管疾患発生リスク負の関連を示した本研究結果も先行研究の結果と一致している [15]。これまでにこの関連を調べた先行研究は 1 報のみであり、その先行研究 [15] では身体活動量を質問票で評価しており、また、心血管疾患イベントは初発イベントのみが解析

で考慮されていた。本研究は、観察期間中に起こった全てのイベントを評価し、再発数も考慮したアウトカムで評価するなど、より包括的に透析患者の心血管イベントの発生状況を評価し、身体活動量との関連性をより客観的に示すことができた。

透析日または非透析日の身体活動量のみが高いだけでは長期予後は不良のままであったという本研究の結果から、非透析日または透析日の一方の身体活動による好影響よりも他方の不活動による負の健康影響が上回っている可能性が示唆された。身体活動を十分に実施していても、それ以外の時間で身体不活動時間が長いことで死亡リスクや心血管疾患リスクが高まることが分かっている[18, 19]。一般的に、1日の中で身体活動に従事する時間よりも、身体不活動として過ごす時間の方が極めて長い。WHO が推奨する身体活動の目標は、中強度以上の運動を週に150分以上（約21分/日）行うこと[20]であり、目標を達成しても短時間である。一方で、日本人の不活動時間の平均は7時間/日という報告がある[21]。身体不活動は筋力低下や血中の炎症性サイトカインの増加、インスリン抵抗性の上昇など心血管疾患ならびに死亡リスクを高める様々な要因と関連することが分かっている[22]。これらの報告、本研究の結果を踏まえると、身体不活動時間をいかに減らすことができるかが重要であり、透析患者においては、非透析日と透析日の両方で身体不活動時間を減らすことが、長期予後の改善につながる可能性がある。

本研究の強みは、身体活動量を加速度計付き歩数計で客観的に評価したこと、歩数を活動量指標として用いたことである。歩数は医療スタッフと透析患者の双方が理解しやすい指標であり、1,000歩増加することに死亡・心血管疾患リスクが低下することを示した本研究の結果は、臨床へのメッセージ還元において浸透しやすいことが期待できる。また、歩数は低強度以上の身体活動量をとらえる活動量指標であり、歩数の多さが活動量の多さを表す一方で、歩数の少なさは身体不活動時間の多さを示す指標としてもとらえることができ、多角的に対象者の身体活動特性をとらえることができた。

本研究の弱みについても言及する必要がある。まず本研究は後ろ向きコホート研究であり、既存データのみを使用した研究であることから、身体活動量と長期予後の関連性に交絡する可能性があるすべての変数を調整できたわけではない。例えば、社会経済的要因、抑うつ状態、疲労感、睡眠障害の有無、等である。しかしながら、本研究では包括的な合併症の状態、臨床検査データ、さらに栄養状態やサルコペニアの有無といった強力な交絡要因を調整できていた。また、本研究に選択バイアスがある可能性も否定できない。今回、身体活動量を評価可能な患者626名のうち114名が研究への参加不同意のため対象者に含めることができなかった。しかしながら、欠損値補完を用いたことで、選択バイアスは最小限に抑えることができていた。さらに、今回身体活動量の測定に使用した加速度計付き歩数計には防水性能がなかったことから、入浴や水泳などの水に濡れる場面での活動量を評価することができていない。最後に、本研究は日本の維持血液透析患者を対象とした研究であり、本研究の結果を他国や多文化の透析集団にも一般化できるかはわからない。

5. 総括

日本の外来維持透析患者において、非透析日だけでなく、透析日の身体活動量の高さも心血管疾患イベント発生リスクや総死亡リスクの低下と関連することが分かった。また、透析日か非透析日のどちらか一方の身体活動量が高いだけでは、これらのリスクは低下しないことも分かった。透析患者の予後改善に向けて、非透析日と透析日の両方の身体活動量を維持・向上させる必要性が示唆された。

6. 今後の課題

本研究は観察研究であり、非透析日と透析日の身体活動量を向上させることが透析患者の長期予後改善に効果があるかを実証することはできなかった。今後の展望として、非透析日に活動量が低い患者に対して、非透析日の運動指導が身体機能向上や長期予後改善に効果があるかを検証する必要がある。イタリアで実施された非透析日の運動指導による介入研究[23]において、運動指導を行うことで身体機能の向上、入院リスク低下の可能性があることがすでに示唆されているが、日本からの報告はまだない。また、透析日の活動量が低い患者に対して透析日の運動療法が身体機能向上や長期予後改善に有効かも検討する必要がある。我々の研究チームでは、2022年1月現在、活動量や身体機能が低い患者（フレイル患者）に対して、透析中に神経筋電気刺激（EMS）を行うことによる筋力トレーニングがその後の身体機能に与える影響を調べる介入研究を実施している[24]。

7. 謝辞

本研究の実施に協力してくださった透析クリニックのスタッフの皆様に感謝申し上げます。

なお、本論文の内容はElsevier社のJornal of Renal Nutrition誌にて掲載された論文(S Yamamoto, R Matsuzawa, K Hoshi, et al. Impact of Physical Activity on Dialysis and Nondialysis Days and Clinical Outcomes Among Patients on Hemodialysis, 31(4), July 2021, P380-388)を基にしている。非商業的な目的で、博士論文に本研究内容を使用することは許可されています。

8. 引用文献

1. 新田孝作, 政金生人, 花房規男, 星野純一, 谷口正智, 常喜信彦, et al. わが国の慢性透析療法の現況. 透析会誌 **2020**; 53:579-632.
2. Nitta K. 2018 Annual Dialysis Data Report, JSDT Renal Data Registry. Nihon Toseki Igakkai Zasshi **2019**; 52:679-754.
3. Martins P, Marques EA, Leal DV, Ferreira A, Wilund KR, Viana JL. Association between physical activity and mortality in end-stage kidney disease: a systematic review of observational studies. BMC Nephrology **2021**; 22.
4. Delgado C, Johansen KL. Barriers to exercise participation among dialysis patients. Nephrol Dial Transplant **2012**; 27:1152-7.
5. Majchrzak KM, Pupim LB, Chen K, Martin CJ, Gaffney S, Greene JH, et al. Physical activity patterns in chronic hemodialysis patients: comparison of dialysis and nondialysis days. J Ren Nutr **2005**; 15:217-24.
6. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Albertus P, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. American Journal of Kidney Diseases **2017**; 69:A7-A8.
7. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJV, Granger CB, Michelson EL, Östergren J, et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. Eur J Heart Fail **2014**; 16:33-40.
8. Yamamoto S, Matsuzawa R, Abe Y, Hoshi K, Yoneki K, Harada M, et al. Utility of Regular Management of Physical Activity and Physical Function in Hemodialysis Patients. Kidney Blood Press Res **2018**; 43:1505-15.
9. Crouter SE, Schneider PL, Karabulut M, Bassett DR, Jr. Validity of 10 electronic pedometers for measuring steps, distance, and energy cost. Med Sci Sports Exerc **2003**; 35:1455-60.
10. Liu J, Huang Z, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients. Kidney Int **2010**; 77:141-51.
11. Yamada K, Furuya R, Takita T, Maruyama Y, Yamaguchi Y, Ohkawa S, et al. Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. Am J Clin Nutr **2008**; 87:106-13.
12. Wen X, Wang M, Jiang CM, Zhang YM. Anthropometric equation for estimation of appendicular skeletal muscle mass in Chinese adults. Asia Pac J Clin Nutr **2011**; 20:551-6.
13. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. Stat Med **2011**; 30:377-99.
14. O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P, Johansen KL. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave

2. Am J Kidney Dis **2003**; 41:447-54.
15. Tentori F, Elder SJ, Thumma J, Pisoni RL, Bommer J, Fissell RB, et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. Nephrol Dial Transplant **2010**; 25:3050-62.
16. Matsuzawa R, Matsunaga A, Wang G, Kutsuna T, Ishii A, Abe Y, et al. Habitual physical activity measured by accelerometer and survival in maintenance hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol **2012**; 7:2010-6.
17. Johansen KL, Kaysen GA, Dalrymple LS, Grimes BA, Glidden DV, Anand S, et al. Association of Physical Activity with Survival among Ambulatory Patients on Dialysis: The Comprehensive Dialysis Study. Clin J Am Soc Nephrol **2013**; 8:248-53.
18. Van Der Ploeg HP. Sitting Time and All-Cause Mortality Risk in 222 497 Australian Adults. Archives of Internal Medicine **2012**; 172:494.
19. Stamatakis E, Gale J, Bauman A, Ekelund U, Hamer M, Ding D. Sitting Time, Physical Activity, and Risk of Mortality in Adults. Journal of the American College of Cardiology **2019**; 73:2062-72.
20. World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour: at a glance. **2020**.
21. Bauman A, Ainsworth BE, Sallis JF, Hagströmer M, Craig CL, Bull FC, et al. The Descriptive Epidemiology of Sitting. American Journal of Preventive Medicine **2011**; 41:228-35.
22. Zelle DM, Klaassen G, van Adrichem E, Bakker SJL, Corpeleijn E, Navis G. Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. Nat Rev Nephrol **2017**; 13:152.
23. Manfredini F, Mallamaci F, D'Arrigo G, Baggetta R, Bolignano D, Torino C, et al. Exercise in Patients on Dialysis: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. J Am Soc Nephrol **2017**; 28:1259-68.
24. Suzuki Y, Kamiya K, Tanaka S, Hoshi K, Watanabe T, Harada M, et al. Effects of electrical muscle stimulation in frail elderly patients during haemodialysis (DIAL): rationale and protocol for a crossover randomised controlled trial. BMJ open **2019**; 9:e025389.

9. 図表

表 1. 透析日または非透析日の身体活動量で分けた患者背景特性

	身体活動量 (歩/日)			
	透析日		非透析日	
	低 HD 群 (<2371) ($n = 256$)	高 HD 群 (≥ 2371) ($n = 256$)	低 NHD 群 (<3752) ($n = 256$)	高 NHD 群 (≥ 3752) ($n = 256$)
人口統計				
年齢 (歳)	65.4 \pm 11.7	61.2 \pm 11.3	69.0 \pm 11.3	61.8 \pm 10.9
男性	299 (58.4)	150 (58.6)	152 (59.4)	147 (57.4)
透析歴 (ヵ月)	33 [11-120]	41 [11-128]	28 [10-91]	43 [14-138]
体組成				
BMI (kg/m ²)	21.9 \pm 3.8	22.0 \pm 3.8	22.0 \pm 4.0	21.8 \pm 3.7
SMI (kg/m ²)	6.8 [5.4-7.5]	6.7 [5.2-7.3]	6.7 [5.3-7.4]	6.8 [5.5-7.5]
透析導入の原疾患				
GN/嚢胞性腎疾患	155 (30.3)	61 (23.8)	59 (23.0)	96 (37.5)
糖尿病性腎症	178 (34.8)	101 (39.5)	108 (42.2)	70 (27.3)
高血圧性腎症	55 (10.7)	26 (10.2)	25 (9.8)	30 (11.7)
その他の腎疾患	124 (24.2)	68 (26.6)	64 (25.0)	60 (23.4)
併存疾患				
アテローム性動脈硬化性心疾患	106 (20.7)	58 (22.7)	48 (18.8)	48 (18.8)

うつ血性心不全	59 (11.5)	36 (14.1)	23 (9.0)	39 (14.9)	20 (7.8)
脳血管障害/一過性脳虚血性発作	98 (19.1)	70 (27.3)	28 (10.9)	63 (24.7)	35 (13.7)
末梢血管障害	88 (17.2)	54 (21.1)	34 (13.3)	55 (21.5)	33 (12.9)
その他の心疾患	85 (16.6)	48 (18.8)	37 (14.5)	47 (18.4)	38 (14.8)
慢性閉塞性肺疾患	28 (5.4)	17 (6.6)	11 (4.3)	16 (6.3)	12 (4.7)
消化管出血	31 (6.1)	14 (5.5)	17 (6.6)	13 (5.1)	18 (7.0)
肝疾患	40 (7.8)	24 (9.4)	16 (6.3)	23 (9.0)	17 (6.6)
不整脈	86 (16.8)	56 (21.9)	30 (11.7)	53 (20.7)	33 (12.9)
悪性腫瘍	87 (17.0)	42 (16.4)	45 (17.6)	40 (15.6)	47 (18.4)
糖尿病	218 (42.6)	122 (47.7)	96 (37.5)	125 (48.8)	93 (36.3)
Comorbidity index (点)	5 [3-7]	6 [4-8]	4 [2-6]	6 [4-8]	4 [2-6]
臨床検査データ					
血清ヘモグロビン値 (g/dL)	10.5 [10.0-11.1]	10.6 [10.0-11.1]	10.5 [10.0-11.1]	10.6 [10.0-11.2]	10.5 [10.0-11.0]
CRP 値 (mg/dL)	0.1 [0.0-0.3]	0.1 [0.0-0.5]	0.1 [0.0-0.2]	0.1 [0.0-0.4]	0.1 [0.0-0.2]
透析効率	1.1 [1.0-1.4]	1.1 [1.0-1.3]	1.2 [1.0-1.4]	1.1 [1.0-1.3]	1.2 [1.0-1.4]
栄養状態					
血清アルブミン値 (g/dL)	3.8 ± 0.3	3.8 ± 0.3	3.9 ± 0.3	3.8 ± 0.3	3.9 ± 0.3
GNRI (点)	95.6 ± 6.1	94.5 ± 6.0	96.7 ± 6.1	94.8 ± 6.2	96.4 ± 5.9
身体機能					
握力 (kg)	24.2 [18.9-29.5]	22.7 [16.6-27.5]	25.8 [20.8-32.3]	22.6 [16.9-27.4]	25.6 [20.5-32.2]

歩行速度 (m/s)	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.0 ± 0.3	1.2 ± 0.2
サルコペニア	134 (26.5)	95 (37.4)	39 (15.5)	96 (38.1)	38 (15.0)
身体活動量 (歩/日)					
透析日	2371 [1203-4240]	1203 [698-1720]	4240 [3210-6723]	1379 [763-2410]	3818 [2353-6380]
非透析日	3752 [1830-6271]	1999 [1041-3756]	5474 [3744-8018]	1830 [959-2864]	6271 [4644-8145]
7日間平均	3268 [1749-5195]	1756 [1001-2876]	5046 [3729-7252]	1756 [1002-2565]	5084 [3796-7287]

数値は数 (%)、平均値±標準偏差、または中央値[四分位範囲]で表記。

BMI= body mass index; CRP = C-reactive protein; GNRI = geriatric nutritional risk index; HD = hemodialysis; SMI = skeletal muscle mass index.

表 2. 透析日・非透析日の身体活動量と背景要因との関連

背景要因	身体活動量 (歩/日)			
	透析日		非透析日	
	Adjusted coefficient ^a (95% CI)		Adjusted coefficient ^a (95% CI)	
人口統計				
年齢 (歳)	-0.91	(-1.1 to -0.7) ^b	-0.90	(-1.0 to -0.8) ^b
男性	1.05	(1.0 to 1.1) ^b	0.84	(0.4 to 1.2) ^b
透析歴 (ヵ月)	-0.03	(-0.04 to -0.03) ^b	-0.04	(-0.07 to -0.02) ^b
体組成				
BMI (kg/m ²)	-0.08	(-0.2 to 0.07)	-0.12	(-0.2 to -0.02) ^b
SMI (kg/m ²)	0.71	(0.1 to 1.3) ^b	1.20	(1.2 to 1.3) ^b
透析導入の原疾患				
GN/嚢胞性腎疾患	1.00	(reference)	1.00	(reference)
糖尿病性腎症	-1.26	(-1.5 to -1.0) ^b	-1.55	(-2.5 to -0.6) ^b
高血圧性腎症	-0.59	(-2.3 to 1.1)	-0.75	(-1.3 to -0.2) ^b
その他の腎疾患	-0.47	(-1.0 to 0.1)	-0.91	(-1.4 to -0.4) ^b
併存疾患				
アテローム性動脈硬化性心疾患	-0.10	(-0.6 to 0.4)	0.27	(-0.1 to 0.6)
うっ血性心不全	-0.22	(-0.6 to 0.2)	-0.64	(-1.3 to 0.03)
脳血管障害/一過性脳虚血性発作	-0.96	(-1.1 to -0.8) ^b	-1.00	(-1.3 to -0.7) ^b
末梢血管障害	-0.41	(-1.1 to 0.3)	-0.23	(-1.3 to 0.9)
その他の心疾患	0.06	(-0.07 to 0.2)	-0.22	(-0.9 to 0.5)
慢性閉塞性肺疾患	0.18	(-1.5 to 1.9)	0.03	(-1.0 to 1.1)
消化管出血	-0.10	(-0.8 to 0.5)	0.20	(-1.7 to 2.1)
肝疾患	-0.19	(-1.1 to 0.7)	-0.58	(-1.3 to 0.1)
不整脈	-0.40	(-0.6 to -0.2) ^b	-0.62	(-1.4 to 0.1)
悪性腫瘍	0.01	(-0.5 to 0.5)	0.04	(-0.1 to 0.2)
糖尿病	0.38	(-0.3 to 1.1)	0.33	(-0.7 to 1.4)
臨床検査データ				
血清ヘモグロビン値 (g/dL)	0.01	(-0.3 to 0.3)	-0.05	(-0.3 to 0.2)
CRP 値 (mg/dL)	-0.34	(-0.5 to -0.1) ^b	-0.27	(-0.4 to -0.1) ^b
透析効率	0.15	(0.1 to 0.2) ^b	0.19	(0.1 to 0.3) ^b
栄養状態				
血清アルブミン値 (g/dL)	0.23	(-0.4 to 0.9) ^c	0.15	(-0.3 to 0.6) ^c

GNRI (点)	0.04 (-0.03 to 0.1)	0.07 (0.02 to 0.1) ^b
身体機能		
握力 (kg)	0.48 (0.4 to 0.5) ^b	0.54 (0.4 to 0.7) ^b
歩行速度 (m/s)	0.19 (0.1 to 0.2) ^b	0.33 (0.2 to 0.4) ^b
サルコペニア		
	-0.91 (-1.6 to -0.2) ^b	-1.37 (-1.9 to -0.8) ^b

^aモデルは上記のすべての背景因子変数で調整された。血清アルブミンの解析時には、多重共線性を考慮して GNRI は調整モデルから除いた。

^b統計的有意差あり。

BMI= body mass index; CI=confidence interval; CRP = C-reactive protein; GNRI = geriatric nutritional risk index; SMI = skeletal muscle mass index.

表 3. 透析日・非透析日の身体活動量と総死亡リスクとの関連

総死亡	透析日の身体活動量 ($n = 512$)		非透析日の身体活動量 ($n = 512$)	
	低 HD 群 (<2371 歩/日)	高 HD 群 (≥ 2371 歩/日)	低 NHD 群 (<3752 歩/日)	高 NHD 群 (≥ 3752 歩/日)
	HR (95% CI)		HR (95% CI)	
Model 1: 未調整	reference	0.37 (0.32-0.42)	reference	0.50 (0.48-0.52)
Model 2: + 人口統計要因	reference	0.55 (0.50-0.61)	reference	0.73 (0.64-0.83)
Model 3: + 合併症	reference	0.53 (0.52-0.55)	reference	0.78 (0.71-0.86)
Model 4: + 臨床検査データ	reference	0.58 (0.53-0.62)	reference	0.79 (0.77-0.82)
Model 5: + 栄養状態・サルコペニア	reference	0.59 (0.54-0.65)	reference	0.84 (0.80-0.88)

Cox 比例ハザード回帰モデルを用いてハザード比 (HR) とその 95% 信頼区間 (95% CI) を推定。クラスタロバストにより施設因子を考慮。

Model 1: 未調整モデル。

Model 2: 人口統計要因 (年齢、性別、透析歴、および Body mass index) を調整。

Model 3: model 2 に加えて、合併症 (うつ血性心不全、脳血管障害/一過性脳虚血性発作、末梢血管障害、糖尿病、comorbidity index) を調整。

Model 4: model 3 に加えて、臨床検査データ (血清ヘモグロビン値、血清アルブミン値、CRP 値、透析効率) を調整。

Model 5: model 4 に加えて、GNRI とサルコペニアの有無を調整。

CI = confidence interval; HD = hemodialysis day; HR = hazard ratio; NHD = non-hemodialysis day.

表 4. 透析日・非透析日の身体活動量と心血管疾患イベント発生リスクとの関連

心血管疾患イベントリスク	透析日の身体活動量 (n = 512)		非透析日の身体活動量 (n = 512)	
	低 HD 群 (<2371 歩/日)	高 HD 群 (≥ 2371 歩/日)	低 NHD 群 (<3752 歩/日)	高 NHD 群 (≥ 3752 歩/日)
	IRR (95% CI)		IRR (95% CI)	
Model 1: 未調整	reference	0.45 (0.37-0.56)	reference	0.52 (0.43-0.63)
Model 2: + 人口統計要因	reference	0.56 (0.45-0.69)	reference	0.65 (0.53-0.80)
Model 3: + 合併症	reference	0.59 (0.48-0.73)	reference	0.72 (0.58-0.89)
Model 4: + 臨床検査データ	reference	0.62 (0.50-0.77)	reference	0.75 (0.61-0.93)
Model 5: + 栄養状態・サルコペニア	reference	0.63 (0.50-0.78)	reference	0.78 (0.62-0.97)

Cox 比例ハザード回帰モデルを用いてハザード比 (HR) とその 95% 信頼区間 (95% CI) を推定。クラスタロバストにより施設因子を考慮。

Model 1: 未調整モデル。

Model 2: 人口統計要因 (年齢、性別、透析歴、および Body mass index) を調整。

Model 3: model 2 に加えて、合併症 (うつ血性心不全、脳血管障害/一過性脳虚血性発作、末梢血管障害、糖尿病、comorbidity index) を調整。

Model 4: model 3 に加えて、臨床検査データ (血清ヘモグロビン値、血清アルブミン値、CRP 値、透析効率) を調整。

Model 5: model 4 に加えて、GNRI とサルコペニアの有無を調整。

CI = confidence interval; HD = hemodialysis day; IRR = incident rate ratio; NHD = non-hemodialysis day.

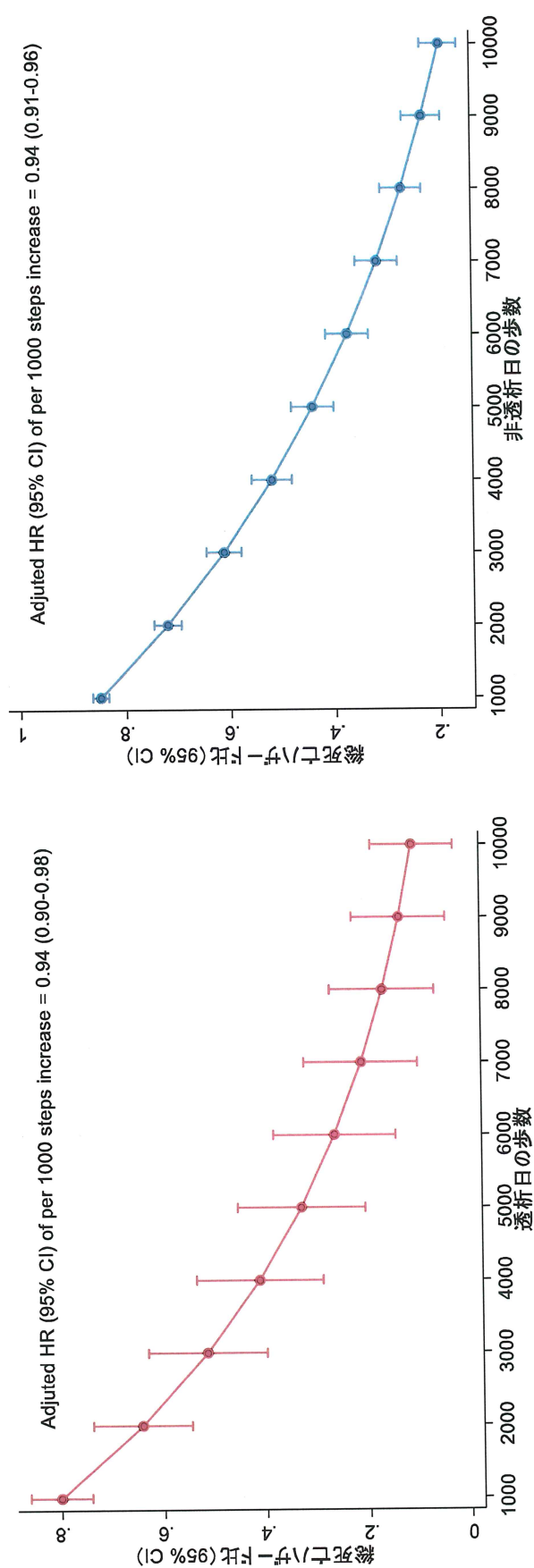


図 1. 透析日 (左図)・非透析日 (右図) の歩数 1000 歩あたりの推定総死亡ハザード比
Cox 比例ハザード回帰モデルを用いてハザード比 (HR) とその 95%信頼区間 (95% CI) を推定。クラスタロバストにより施設因子を考慮。
モデルでは人口統計要因 (年齢、性別、透析歴、および Body mass index)、合併症 (うつ血性心不全、脳血管障害/一過性脳虚血性発
作、末梢血管障害、糖尿病、糖尿病、comorbidity index)、臨床検査データ (血清ヘモグロビン値、血清アルブミン値、CRP 値、透析効率) を
調整、GNRI、およびサルコペニアの有無を調整。
HR = hazard ratio; NHD = non-hemodialysis day.

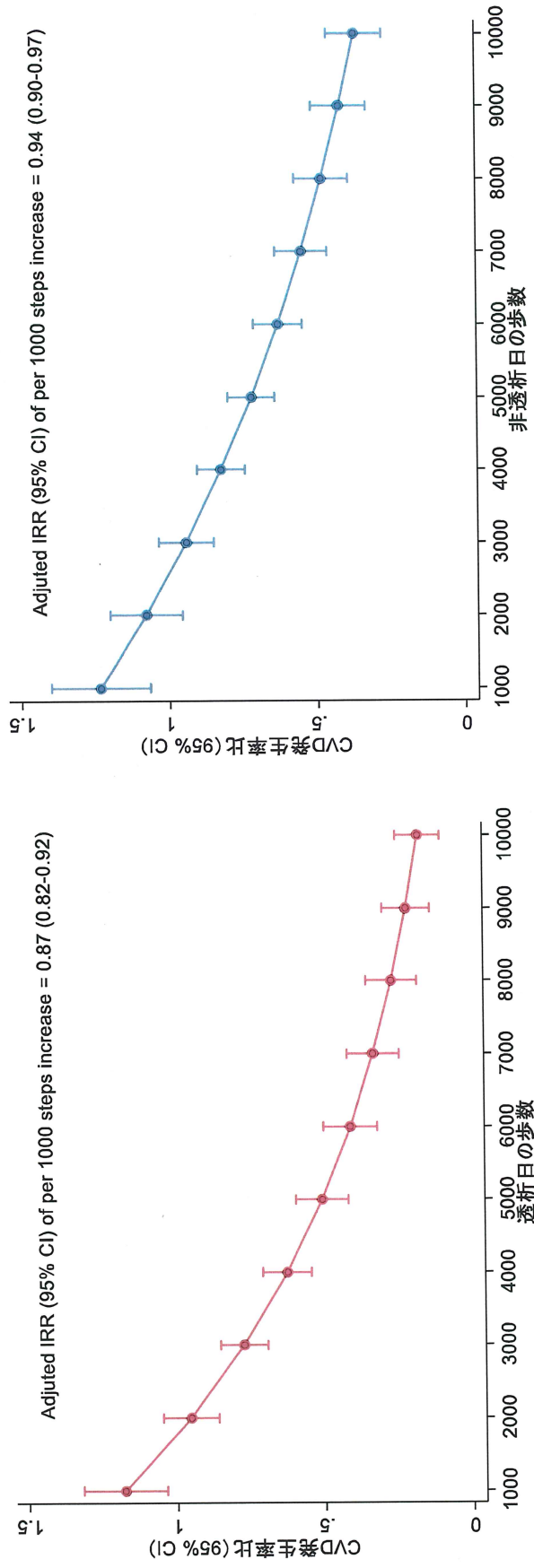


図 2. 透析日 (左図)・非透析日 (右図) の歩数 1000 歩あたりの推定心血管疾患イベント発生率比
Cox 比例ハザード回帰モデルを用いてハザード比 (HR) とその 95%信頼区間 (95% CI) を推定。クラスタロバストにより施設因子を考慮。
モデルでは人口統計要因 (年齢、性別、透析歴、および Body mass index)、合併症 (うつ血性心不全、脳血管障害/一過性脳虚血性発
作、末梢血管障害、糖尿病、糖尿病、comorbidity index)、臨床検査データ (血清ヘモグロビン値、血清アルブミン値、CRP 値、透析効率) を
調整、GNRI、およびサルコペニアの有無を調整。

IRR = incident rate ratio; NHD = non-hemodialysis day.

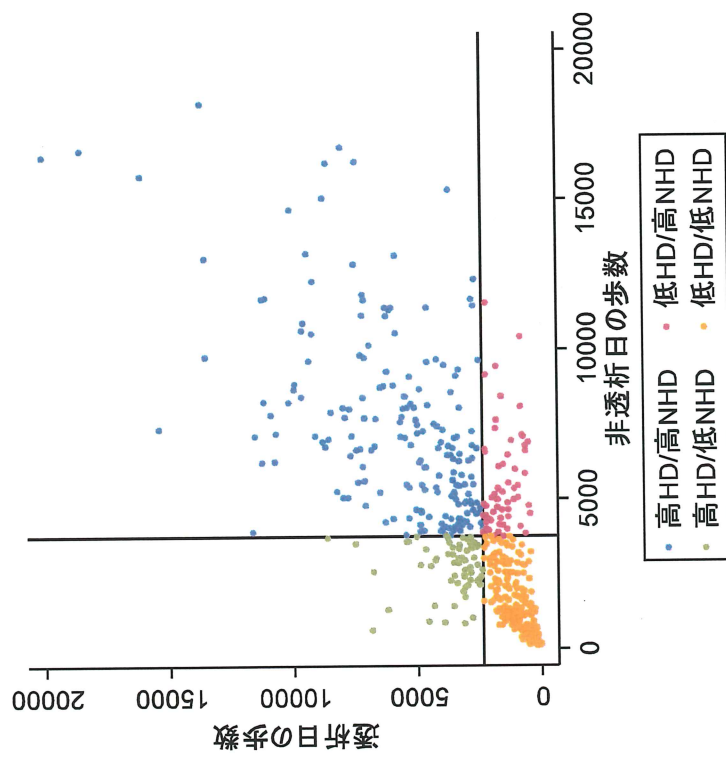


図 3. 透析日の歩数（縦軸）と非透析日の歩数（横軸）の散布図
透析日の歩数（HD）の中央値（2371 歩/日）と非透析日の歩数（NHD）の中央値（3752 歩/日）に応じて、対象者を 4 群に分類。

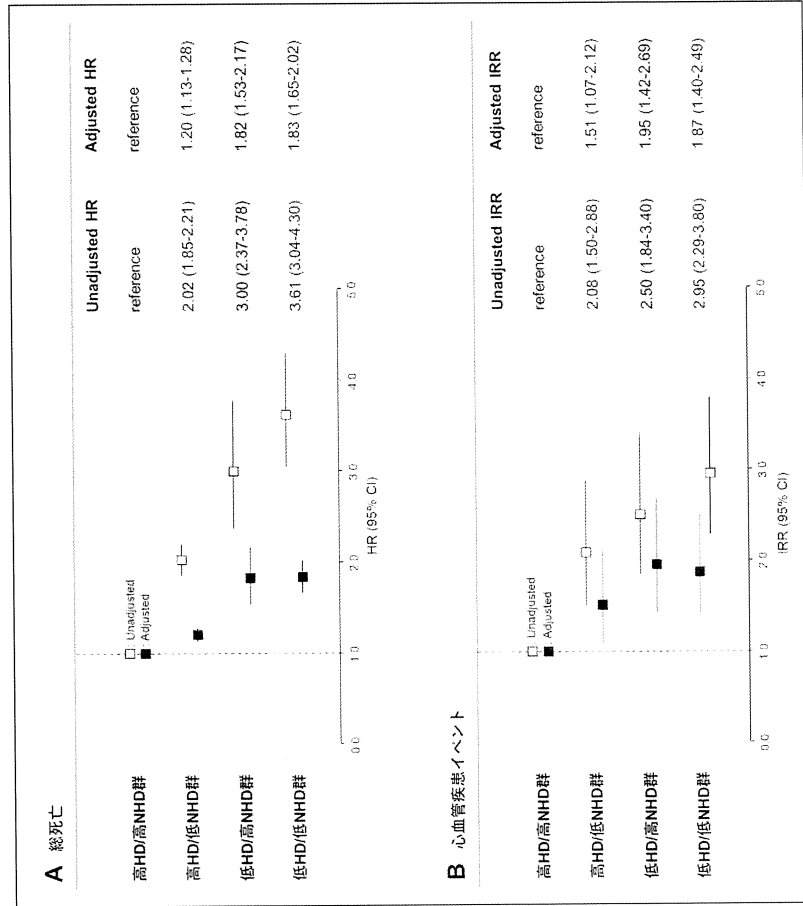


図 4. 透析日と非透析日の身体活動量パターンと総死亡 (A)、心血管疾患イベント (B) との関連
 透析日の歩数 (HD) の中央値 (2371 歩/日) と非透析日の歩数 (NHD) の中央値 (3752 歩/日) に応じて、対象者を 4 群に分類。
 Cox 比例ハザード回帰モデルを用いてハザード比 (HR) とその 95%信頼区間 (95% CI) を推定。クラスタロバストにより施設因子を考慮。
 Adjusted model では、人口統計要因 (年齢、性別、透析歴、および Body mass index)、合併症 (うつ血性心不全、脳血管障害/一過性脳虚
 血性発作、末梢血管障害、糖尿病、comorbidity index)、臨床検査データ (血清ヘモグロビン値、血清アルブミン値、CRP 値、透析効率率)
 を調整、GNRI、およびサルコペニアの有無を調整。

CI = confidence interval; HD = hemodialysis day; HR = hazard ratio; IRR = incident rate ratio; NHD = non-hemodialysis day.

10. 業績目録

(I) 主学術論文 (英文原著)

- 1). **Yamamoto, S.** Matsuzawa, R. Hoshi, K. Suzuki, Y. Harada, M. Watanabe, T. Isobe, Y. Imamura, K. Osada, S. Yoshida, A. Kamiya, K. Matsunaga, A. Impact of Physical Activity on Dialysis and Nondialysis Days and Clinical Outcomes Among Patients on Hemodialysis. *Journal of Renal Nutrition* 2020, 31(4), 380-388.

(II) 原 著 (主学術論文を除く)

- 1). **Yamamoto, S.** Maeda, K. Matsuda, K. Tanaka, A. Horii, K. Okudera, K. Takeuchi, J. Mizoue, T. Konishi, M. Ozeki, M. Sugiyama, H. Aoyanagi, N. Mitsuya, H. Sugiura, W. Ohmagari, N. COVID-19 breakthrough infection and post-vaccination neutralizing antibody among healthcare workers in a referral hospital in Tokyo: a case-control matching study. *Clin Infect Dis.* 2021 (inpress).
- 2). Suzuki, Y. Matsuzawa, R. Hoshi, K. Koh, Y.M. Harada, M. **Yamamoto, S.** Imamura, K. Kamiya, K. Matsunaga, A. Physical activity and its trajectory over time and clinical outcomes in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2021 (inpress).
- 3). Uchida, J. Yoshikoshi, S. Nakajima, T. Fukuzaki, N. Suzuki, Y. **Yamamoto, S.** Imamura, K. Harada, M. Matsunaga, Y. Matsunaga, A. Impact of the COVID-19 pandemic on depressive symptoms in Japanese patients undergoing hemodialysis. 2021 (inpress).
- 4). Mizoue, T. **Yamamoto, S.** Tanaka, A. Oshiro, Y. Inamura, N. Konishi, M. Ozeki, M. Ohmagari, N. Sensitivity of three antibody assays to SARS-CoV-2 nucleocapsid protein in relation to timing since diagnosis. *GHM open* 2021.
- 5). Nozaki, K. Nanri, Y. **Yamamoto, S.** Hamazaki, N. Noda, T. Yamashita, M. Shirota, T. Uchiyama, K. Fukushima, K. Kamiya, K. Takahira, N. Takaso, M. Impact of preoperative muscle strength on walking independence after total hip arthroplasty. *J Am Med Dir Assoc* 2021, S1525-8610 (21) 00976-2.
- 6). Suzuki, Y. Matsuzawa, R. Hoshi, K. Koh, Y.M. **Yamamoto, S.** Harada, M. Watanabe, T. Imamura, K. Kamiya, K. Yoshida, A. Matsunaga, A. Comparative Analysis of Simplified, Objective Nutrition-Associated Markers in Hemodialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition* 2021 (Inpress).
- 7). **Yamamoto S.** Inoue Y, Kuwahara K, Miki T, Nakagawa T, Honda T, Yamamoto S, Hayashi T, Mizoue T. Leisure-time, occupational, and commuting physical activity and the risk of chronic kidney disease in a working population. *Sci Rep*, 2021.
- 8). **Yamamoto, S.** Tanaka A, Kobayashi S, Oshiro Y, Ozeki M, Maeda K, Matsuda K, Miyo K, Mizoue T, Sugiura W, Mitsuya H, Sugiyama H, Ohmagari N. Consistency of the results of rapid serological tests for SARS-CoV-2 among healthcare workers in a large national hospital in Tokyo, Japan. *Glob Health Med.* 2021.

- 9). Imamura, K. **Yamamoto, S***, Suzuki, Y. Matsuzawa, R. Harada, M. Yoshikoshi, S. Yoshida, A. Matsunaga, A. Limitations of SARC-F as a screening tool for sarcopenia in patients on hemodialysis. *Nephron*. 2021 14;1-8.
- 10). Imamura, K. Suzuki, Y. **Yamamoto, S.** Matsuzawa, R. Harada, M. Yamabe, S. Osada, S. Matsunaga, A. Feasibility of long-term intradialytic exercise for older patients receiving hemodialysis: A retrospective single-center study. *Int Urol and Neph*, 2021.
- 11). **Yamamoto, S.** Tanaka, A. Oshiro, Y. Ishii, M. Ishiwari, H. Konishi, M. Matsuda, K. Ozeki M, Miyo, K. Maeda, K. Mizoue, T. Sugiura, W. Mitsuya, H. Sugiyama, H. Ohmagari, N. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in a national hospital and affiliated facility after the second epidemic wave of Japan. *Journal of Infection* 2021.
- 12). Tanaka, A. **Yamamoto, S.** Miyo, K. Mizoue, T. Maeda, K. Sugiura, W. Mitsuya, H. Sugiyama, H. Ohmagari, N. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 in a large national hospital and affiliated facility in Tokyo, Japan. *Journal of Infection* 2021; 82(4).
- 13). Inoue, Y. **Yamamoto, S.** Fukunaga, A. Hoang, VD. Miki, T. Islam, Z. Miyo, K. Ishii, M. Ishiwari, H. Konishi, M. Ohmagari, N. Mizoue, T. Association between engagement in COVID-19-related work and depressive symptoms among hospital workers in a designated COVID-19 hospital in Japan: a cross-sectional study. *BMJ open* 2021
- 14). Fukunaga, A. Inoue, Y. **Yamamoto, S.** Miki, T. Nanri, A. Ishiwari, H. Ishii, M. Miyo, K. Konishi, M. Ohmagari, N. Mizoue, T. Association between adherence to healthy lifestyles and depressive symptoms among Japanese hospital workers during the COVID-19 pandemic. *Asia Pacific Journal of Public Health* 2021 33(8):847-853.
- 15). Hamazaki, N. Kamiya, K. **Yamamoto, S.** Nozaki, K. Ichikawa, T. Matsuzawa, R. Yamashita, M. Uchida, S. Maekawa, E. Meguro, K. Noda, C. Yamaoka-Tojo, M. Matsunaga, A. Ako, J. Associations between kidney function and outcomes of comprehensive cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Clinical Research in Cardiology* 2021.
- 16). Matsuzawa, R. **Yamamoto, S.** Suzuki, Y. Abe, Y. Harada, M. Shimoda, T. Imamura, K. Yamabe, S. Ito, H. Yoshikoshi, S. Matsunaga, A. The effects of amino acid/protein supplementation in hemodialysis patients: study protocol for a systematic review and meta-analysis. *Renal Replacement Therapy* 2020; 6(1).
- 17). Matsuzawa, R. **Yamamoto, S.** Suzuki, Y. Imamura, K. Harada, M. Matsunaga, A. Tamaki, A. Fukui, T. Shimokado, K. The clinical applicability of ultrasound technique for diagnosis of sarcopenia in hemodialysis patients. *Clinical Nutrition* 2020.
- 18). Matsuzawa, R. **Yamamoto, S.** Suzuki, Y. Abe, Y. Harada, M. Shimoda, T. Imamura, K. Yamabe, S. Ito, H. Yoshikoshi, S. Matsunaga, A. The Effects of Amino Acid/Protein Supplementation in Patients Undergoing Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Nutrition ESPEN* 2021.

- 19). Miki, T. **Yamamoto, S.** Inoue, Y. Fukunaga, A. Islam, Z. Ishiwari, H. Ishii, M. Miyo, K. Konishi, M. Ohmagari, N. Association between living with others and depressive symptoms in Japanese hospital workers during the COVID-19 pandemic. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2021.
- 20). Hoang, DV. **Yamamoto, S.** Miki, T. Fukunaga, A. Islam, Z. Konishi, M. Mizoue, T. Is there an association between ABO blood types and depressive symptoms among Japanese healthcare workers during the COVID-19 pandemic? *PLoS ONE* 2021 16(8):e0256441.
- 21). Watanabe, T. Kutuna, T. Suzuki, Y. Harada, M. Shimoda, T. **Yamamoto, S.** Isobe, Y. Imamura, K. Matsunaga, Y. Matsuzawa, R. Kamiya, K. Takeuchi, Y. Yoshida, A. Matsunaga, A. Perceived difficulty in activities of daily living and survival in patients receiving maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2021; 53(1).
- 22). Hamazaki, N. Kamiya, K. **Yamamoto, S.** Nozaki, K. Ichikawa, T. Matsuzawa, R. Tanaka, S. Nakamura, T. Yamashita, M. Maekawa, E. Meguro, K. Noda, C. Yamaoka-Tojo, M. Matsunaga, A. Ako, J. Changes in Respiratory Muscle Strength Following Cardiac Rehabilitation for Prognosis in Patients with Heart Failure. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9(4).
- 23). Nozaki, K. Hamazaki, N. **Yamamoto, S.** Kamiya, K. Tanaka, S. Ichikawa, T. Nakamura, T. Yamashita, M. Maekawa, E. Matsunaga, A. Yamaoka-Tojo, M. Ako, J. Prognostic value of pupil area for all-cause mortality in patients with heart failure. *ESC Heart Failure* 2020.
- 24). **Yamamoto, S.** Matsuzawa, R. Hoshi, K. Suzuki, Y. Harada, M. Watanabe, T. Isobe, Y. Imamura, K. Osada, S. Yoshida, A. Kamiya, K. Matsunaga, A. Modified Creatinine Index and Clinical Outcomes of Hemodialysis Patients: An Indicator of Sarcopenia? *Journal of Renal Nutrition* 2020.
- 25). **Yamamoto, S.** Matsuzawa, R. Kamitani, T. Hoshi, K. Ishii, D. Noguchi, F. Hamasaki, N. Nozaki, K. Ichikawa, T. Maekawa, E. Matsunaga, A. Yoshida, K. Efficacy of Exercise Therapy Initiated in the Early Phase After Kidney Transplantation: A Pilot Study. *Journal of Renal Nutrition* 2020;30(6).
- 26). Xiang, M. **Yamamoto, S***. Mizoue, T. Depressive symptoms in students during school closure due to COVID-19 in Shanghai. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2020.
- 27). Matsuzawa, R. Suzuki, Y. **Yamamoto, S.** Harada, M. Watanabe, T. Shimoda, T. Yoshida, A. Delgado, C. Tamaki, A. Matsunaga, A. Roshanravan, B. Determinants of Health-Related Quality of Life and Physical Performance-Based Components of Frailty in Patients Undergoing Hemodialysis. *Journal of Renal Nutrition* 2020.
- 28). Yamashita, M. Kamiya, K. Matsunaga, A. Kitamura, T. Hamazaki, N. Matsuzawa, R. Nozaki, K. Ichikawa, T. Nakamura, T. **Yamamoto, S.** Maekawa, E. Yamaoka-Tojo, M. Ako, J. Miyaji, K. Preoperative skeletal muscle density is associated with postoperative mortality in patients with cardiovascular disease. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 2020.
- 29). Suzuki, Y. Matsuzawa, R. Kamiya, K. Hoshi, K. Harada, M. Watanabe, T. Shimoda, T. **Yamamoto, S.** Matsunaga, Y. Yoshida, A. Matsunaga, A. Trajectory of Lean Body Mass Assessed Using the

Modified Creatinine Index and Mortality in Hemodialysis Patients. American Journal of Kidney Diseases, 2019.

- 30). Suzuki, Y. Kamiya, K. Tanaka, S. Hoshi, K. Watanabe, T. Harada, M. Matsuzawa, R. Shimoda, T. **Yamamoto, S.** Matsunaga, Y. Yoneki, K. Yoshida, A. Matsunaga, A. Effects of electrical muscle stimulation in frail elderly patients during haemodialysis (DIAL): rationale and protocol for a crossover randomised controlled trial. BMJ open, 2019, 9.5: e025389.