

令和 4 年 6 月 11 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07464

研究課題名（和文）慢性腎臓病患者におけるフレイル・サルコペニアと予後についての観察研究

研究課題名（英文）Observational study for evaluating associations between frailty, sarcopenia and prognosis in CKD patients

研究代表者

内藤 省太郎（Naito, Shotaro）

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・准教授

研究者番号：60584480

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、新規に透析導入となった末期腎不全患者におけるサルコペニア・フレイルの実態を評価し、合併症（心血管疾患、感染症、悪性腫瘍など）の発症、死亡を評価項目として検討し、本邦での新規透析導入患者におけるサルコペニア・フレイルの頻度を示し、それらと生命予後の関係を明らかにすることを目的とした。2022年3月末の時点での登録患者117名の平均年齢は68.6歳、平均クレアチニンは8.64 mg/dLであった。117名中、欠損データの無い研究対象者93人のうち、サルコペニアの基準を満たしたのは26人（28.0%）であった。Friedによるフレイルの基準を満たしたのは76人（81.7%）と高率であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サルコペニア・フレイルは、近年高齢者の生命予後に関与する因子としてその予防策が講じられている。また、慢性腎臓病は日本人の7人に1人に認める国民病と言われ、進行し末期腎不全に至ると生命維持のためには透析または腎移植が必要となり、高率に合併症を起こしQOLや生命予後も悪く、医療費もかかることから社会的にも問題と成っている。本研究では、末期腎不全に至った患者におけるサルコペニア・フレイルが高率であることを明らかにすることにより、慢性腎臓病患者に対しサルコペニア・フレイル予防のための早期介入の必要性を啓蒙することとなった点で意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to evaluate the actual status of sarcopenia/frail in patients with end-stage renal failure newly introduced to dialysis, to examine the development of complications (cardiovascular disease, infection, malignancy, etc.) and death as endpoints, to show the frequency of sarcopenia/frail in newly introduced dialysis patients in Japan, and to clarify the relationship between them and life expectancy. As of March 31, 2022, the mean age of the 117 enrolled patients was 68.6 years, and the mean creatinine was 8.64 mg/dL. Of the 117 patients, 26 (28.0%) met the criteria for sarcopenia out of 93 study subjects with no missing data. Of the 93 subjects with no missing data, 26 (28.0%) met the criteria for sarcopenia, and 76 (81.7%) met the criteria for frailty according to Fried.

研究分野：腎臓内科

キーワード：サルコペニア フレイル 透析

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病 (CKD) は日本人成人の 8 人に 1 人を占める国民病であり、透析を必要とする末期腎不全患者数は 30 万人を超え、医療経済に大きな影響を与えている。更に透析導入患者の年齢は年々高齢化し、2017 年は平均 69.68 歳であり、透析導入時点で様々な合併症を抱える患者や、ADL が低下している患者が増えていると考えられる。

サルコペニアとは、1989 年に Rosenberg が提案した比較的新しい疾患概念で、進行性および全身性の骨格筋量および骨格筋力の低下を特徴とする症候群で、身体機能障害、QOL 低下、死亡リスクを伴うものである。加齢に伴う一次性 (加齢性) サルコペニアの他に、活動・疾患・栄養に関連する (二次性) サルコペニアがある。CKD 患者においてもサルコペニアが合併することが知られ、eGFR<60ml/min/1.73m² の保存期 CKD 患者においては米国からの報告では 9.4%が、また我々が当科通院中の患者で検討したところ 25%がサルコペニアと診断された(1)。また欧米からの報告では末期腎不全患者では 20%がサルコペニアであり(2)、特に末期腎不全患者においては筋力低下が生命予後に関係する報告があるが、本邦の末期腎不全患者でのサルコペニアの頻度、およびサルコペニアの生命予後における意義は明らかになっていない。

Frailty (フレイル) は 2001 年に Fried らが提唱した新しい概念で、高齢者における身体活動の多面的な衰退による活動性の低下やストレスに対する脆弱性を意味する。フレイルは骨格筋、脳神経、内分泌、免疫など多くの臓器の機能が 30%以下に低下し、それらの機能の連関に支障をきたした状態である。その評価法としては、歩行速度、筋力、体重減少、易疲労感、活動量低下という 5 項目の有無で評価し、3 項目以上を陽性とする。本邦での一般地域住民 841 人のコホート研究では、フレイルを伴うと中央値 7.9 年の経過での全死亡が非フレイル群に対しハザード比 2.63(95% confidence interval 1.27-5.39)であったと報告され(3)、フレイルの合併は生命予後に多大な影響を与えられと考えられる。また、米国の新規透析導入患者において 73%が導入時にフレイルを合併していて、死亡リスクに関与しているとの報告がある(4)が、本邦の透析導入患者でのフレイルの頻度、生命予後における意義は明らかではない。

このようにともに比較的新しい概念であるサルコペニアとフレイルは、CKD 患者での頻度が高く、生命予後に大きな影響を与える因子であるが、本邦からの末期腎不全患者についての大規模データに基づく報告はなく、本研究では本邦での新規透析導入患者におけるそれらの実態を評価し、予後との関係を検討することを目的としている。

2. 研究の目的

新規透析導入患者の身体測定、骨格筋量、筋力、歩行速度や活動量、バイオマーカー (myostatin, activin など) 等を測定し、サルコペニア・フレイルの実態を評価し、前向きに観察することにより、合併症 (心血管疾患、感染症、悪性腫瘍など) の発症、死亡を評価項目として検討する。この研究により本邦での新規透析導入患者におけるサルコペニア・フレイルの頻度を示し、それらと生命予後の関係を明らかにする。これらは末期腎不全患者の予後を改善し、心血管疾患等の合併症を予防する上で極めて重要なエビデンスが得られると考えられる。

3. 研究の方法

研究対象者は、主たる研究機関である東京医科歯科大学腎臓内科と、共同研究機関である関連病院腎臓内科における新規慢性維持透析導入患者 (血液透析・腹膜透析) を対象とする。性別は問わず、年齢は 20 歳以上。登録期間はおよそ 1 年間として、2018 年度の上記施設での透析患者数が約 600 人であったことから、その半数から同意を得ることを目標として、目標登録患者数は 300 (本学からは 40) とする。

東京医科歯科大学腎臓内科並びに関連病院腎臓内科にて試料 (血液、尿) の採取、身体測定 (身長体重測定、骨格筋量測定、歩行速度測定、握力測定) 臨床情報 (合併症、既往歴、内服薬、飲酒歴・喫煙歴、運動歴・日常運動習慣) の聴取を行う。骨格筋量については Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) 法または Bio-electrical Impedance Analysis (BIA) 法にて、施設毎に可能な方法を用いて測定する。

各施設で得られた試料、情報は東京医科歯科大学腎臓内科に集められ、解析される。

研究計画に同意を得られた研究対象者に対し、登録時に匿名化を行う。

骨格筋量評価 (DEXA 法または BIA 法、筋力 (握力) の評価、歩行速度測定を行い、登録時のサルコペニア・フレイルの診断を行う。サルコペニアの診断は、Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) 基準にて行う。フレイルの診断は Fried による Cardiovascular Health

Study (CHS) 基準を国立長寿医療研究センターにより改変された日本版 CHS (J-CHS) 基準にて行う。

導入時と登録後 3 年間の合併症、死亡、内服薬の内容、有害事象の情報を 1 年毎に維持透析施設に問い合わせ調査する。

登録時のサルコペニア・フレイルの有無、各種血液検査値、尿検査値、臨床情報と、予後（合併症の発症、死亡）の関係を Cox ハザードモデルで解析する。

4. 研究成果

2020 年 1 月から患者登録を開始したが、新型コロナウイルス感染の拡大に伴い、関連病院での研究協力を得ることが難しかったことから、登録開始後 1 年が経過したのちも登録を継続し、2022 年 3 月の時点で 117 名を登録した。117 名中、欠損データの無い研究対象者は 93 人、Asian Working Group for Sarcopenia(AWGS) によるサルコペニアの基準を満たしたのは 26 人 (28.0%) であった。Fried によるフレイルの基準を満たしたのは 76 人 (81.7%) であった。

A. サルコペニアについて

(1) 患者背景

サルコペニア群 26 人、非サルコペニア群 68 人の患者背景は以下の通りである。

	全患者 (N=93)	サルコペニア群 (N=26)	非サルコペニア群 (N=67)	P
年齢	69.0(60.0, 78.0)	76.5 (71.3, 82.0)	66.0 (55.0, 73.0)	<0.001
男性	65 (69.9%)	19 (73.1%)	46 (68.7%)	0.677
原疾患 腎硬化症/慢性糸球 体腎炎/糖尿病性腎 症/その他・不明	24/15/35/19	10/4/7/5	14/11/28/14	0.337
BMI	24.2 (21.5, 27.4)	22.4 (19.8, 24.8)	25.0 (21.9, 27.8)	0.005
SMI	6.6 (5.9, 7.6)	5.8 (5.0, 6.3)	7.0 (6.0, 7.9)	<0.001
握力	25.5 (19.0, 34.8)	20.0 (17.8, 22.0)	30.5 (21.5, 37.0)	<0.001
Cr	8.45 (7.47, 11.0)	7.99 (6.39, 9.14)	8.83 (7.74, 11.0)	0.029
eGFR	4.85 (4.16, 6.03)	5.81 (4.18, 7.25)	4.83 (3.99, 5.79)	0.07
Hb	10.0 (9.1, 10.8)	10.1 (9.1, 10.5)	10.0 (9.1, 11.0)	0.964
Alb	3.3 (3.0, 3.7)	3.3 (3.0, 3.6)	3.3 (3.0, 3.8)	0.808
2MG	17.8 (15.1, 21.5)	17.6 (15.1, 21.5)	17.8 (14.9, 21.2)	0.812
尿蛋白(g/gCr)	4.8 (2.5, 7.0)	5.9 (3.3, 7.1)	4.6 (2.3, 7.3)	0.381
Myostatin (/SMI)	424.5 (279.0, 573.3)	449.7(223.1,605.9)	421.0(286.8, 573.6)	0.797
Activin A (/SMI)	143.7 (105.1, 179.6)	148.4(110.9,207.8)	138.8(104.2, 171.8)	0.185
糖尿病	35 (37.6%)	7 (26.9%)	28 (41.8%)	0.184

サルコペニア群は、非サルコペニア群に比べ、より高齢で、より BMI が低く、より SMI (骨格筋量指数) が低く (筋肉量が少なく)、握力が弱かった。透析導入時の血清クレアチニン(Cr) 値はサルコペニア群で低く、筋肉量を反映していると考えられた。このためサルコペニア群では eGFR は非サルコペニア群と比べて高値で透析導入されていた。貧血(Hb)、血清アルブミン (Alb)、2MG、尿蛋白量(g/gCr)は両群で有意差を認めなかった。また、ELISA 法で測定した、筋肉の合成に関わる蛋白である Myostatin, Activin A については、サルコペニア群で高値の傾向であったが、有意差は認めなかった。

(2) ロジスティック回帰分析

サルコペニア合併を従属変数、各因子を共変量とした単変量ロジスティック回帰分析の結果を示す。

	OR (95% CI)	P
年齢	1.09 (1.04-1.15)	0.001
男性 (対女性)	1.24 (0.45-3.40)	0.677
BMI	0.84 (0.74-0.95)	0.007
eGFR	1.37 (1.03-1.83)	0.032
Hb	0.99 (0.70-1.42)	0.965
Alb	0.91 (0.62-1.34)	0.635
尿蛋白 (g/gCr)	1.01 (0.88-1.16)	0.868

Myostatin (/SMI)	1.00 (0.998-1.00)	0.866
Activin A (/SMI)	1.00 (0.998-1.00)	0.187
糖尿病	0.51 (0.19-1.39)	0.188

年齢、BMI 低値、eGFR 高値が有意な因子であった。多変量解析の結果を以下に示す。

年齢	1.07 (1.01-1.14)	0.029
男性 (対女性)	2.29 (0.56-9.37)	0.248
BMI	0.81 (0.68-0.98)	0.026
eGFR	1.39 (0.94-2.08)	0.103
Myostatin (/SMI)	1.00 (0.99-1.00)	0.282
Activin A (/SMI)	1.00 (0.99-1.01)	0.281
糖尿病	2.18 (0.53-9.00)	0.281

多変量解析では、年齢、BMI 低値がサルコペニア合併の有意な危険因子であった。

B. フレイルについて

(1) 患者背景

フレイル群 76 人、非フレイル群 17 人の患者背景は以下の通りである。

	全患者(N=93)	フレイル群 (N=76)	非フレイル群 (N=17)	P
年齢	69.0(60.0, 78.0)	72.0 (62.3, 79.0)	56.0 (49.0, 67.5)	<0.001
男性	65 (69.9%)	49 (64.5%)	16 (94.1%)	0.016
原疾患 腎硬化症/慢性糸球 体腎炎/糖尿病性腎 症/その他・不明	24/15/35/19	21/13/27/15	3/2/8/4	0.712
BMI	24.2 (21.5, 27.4)	24.0 (21.4, 27.4)	24.8 (21.5, 31.0)	0.371
SMI	6.6 (5.9, 7.6)	6.3 (5.8, 7.2)	7.5 (6.4, 9.0)	0.006
握力	25.5 (19.0, 34.8)	22.0 (18.0, 31.0)	35.0 (28.9, 39.0)	<0.001
Cr	8.45 (7.47, 11.0)	8.15 (7.31, 11.0)	9.24 (7.81, 12.0)	0.115
eGFR	4.85 (4.16, 6.03)	4.80 (4.16, 6.03)	5.01 (4.13, 6.03)	0.913
Hb	10.0 (9.1, 10.8)	10.0 (9.3, 10.6)	10.6 (8.9, 11.2)	0.468
Alb	3.3 (3.0, 3.7)	3.3 (3.0, 3.7)	3.5 (3.0, 3.9)	0.332
2MG	17.8 (15.1, 21.5)	18.0 (15.1, 21.5)	17.2 (14.2, 19.8)	0.553
尿蛋白(g/gCr)	4.8 (2.5, 7.0)	4.8 (2.5, 7.1)	4.4 (2.4, 7.5)	0.873
Myostatin (/SMI)	424.5 (279.0, 573.3)	449.7(283.4,573.9)	353.9(219.6, 452.3)	0.132
Activin A (/SMI)	143.7 (105.1, 179.6)	147.6(109.1,185.9)	122.6(71.3, 147.2)	0.037
糖尿病	35 (37.6%)	27 (35.5%)	8 (47.1%)	0.375

フレイル群は、非フレイル群に比べ、より高齢で、より女性が多く、より SMI (骨格筋量指数) が低く (筋肉量が少なく) 握力が弱かった。透析導入時の eGFR 値はフレイル群で低い傾向であったが、有意差はなかった。貧血(Hb)、血清アルブミン(Alb)、2MG、尿蛋白量(g/gCr)は両群で有意差を認めなかった。ELISA 法で測定した Activin A については、フレイル群で有意に高値であった。

(2) ロジスティック回帰分析

フレイル合併を従属変数、各因子を共変量とした単変量ロジスティック回帰分析の結果を示す。

	OR (95% CI)	P
年齢	1.09 (1.04-1.15)	0.001
男性 (対女性)	0.11 (0.01-0.90)	0.04
BMI	0.92 (0.81-1.05)	0.202
eGFR	0.99 (0.71-1.39)	0.980
Hb	0.92 (0.61-1.39)	0.703
Alb	1.03 (0.82-1.30)	0.792
尿蛋白 (g/gCr)	1.01 (0.86-1.19)	0.899
Myostatin (/SMI)	1.00 (0.99-1.00)	0.234
Activin A (/SMI)	1.01 (1.000-1.02)	0.055

糖尿病	0.62 (0.21-1.79)	0.377
-----	------------------	-------

年齢、女性が有意な因子であった。多変量解析の結果を以下に示す。

年齢	1.13 (1.04-1.22)	0.003
男性 (対女性)	0.11 (0.01-1.25)	0.076
BMI	1.09 (0.92-1.31)	0.313
eGFR	1.03 (0.67-1.58)	0.902
Myostatin (/SMI)	1.00 (1.00-1.00)	0.053
Activin A (/SMI)	1.00 (0.99-1.01)	0.694
糖尿病	1.08 (0.27-4.32)	0.914

多変量解析では、年齢のみフレイル合併の有意な危険因子であった。

現在、研究対象者の透析導入後1年、2年での生存、合併症発症を追跡中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Ishikawa S, Naito S, Iimori S, Isobe K, Nomura N, Sahara E, Okada T, Rai T, Uchida S
2. 発表標題 Association Between Plasma Myostatin Levels and Loop Diuretic Use in Non-Dialysis-Dependent CKD Patients
3. 学会等名 Kidney Week 2018, American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内藤省太郎
2. 発表標題 保存期CKD患者における利尿薬使用とサルコペニア
3. 学会等名 第12回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------