

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11165

研究課題名（和文）関節リウマチ患者におけるサルコペニアのリスク要因の検討と生化学評価法の確立

研究課題名（英文）Investigation of risk factors for sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis and establishment of a biochemical evaluation method.

研究代表者

鳥井 美江 (Mie, Torii)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：60615285

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、関節リウマチ患者のサルコペニアの新規発症数とリスク要因を明らかにすることを目的に調査を行った。縦断研究の結果、ベースライン時にサルコペニアではなかった関節リウマチ患者の24%が5年後にサルコペニアを新規発症しており、低栄養状態はサルコペニアの新規発症のリスク要因であることが明らかになった。また、血中25 hydroxy vitamin D濃度の低値は重症サルコペニアと関連することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サルコペニアは様々な疾患と関連するという報告がされており、疾患別では関節リウマチがサルコペニアと一番関連が強い疾患とされている。本研究では、低栄養状態が関節リウマチ患者におけるサルコペニアの新規発症のリスク要因であることを明らかにした。サルコペニアの予防や改善には一般的に栄養や運動が効果的であるとされているが、十分なエビデンスはなく、本研究結果で示されたリスク要因は関節リウマチ患者におけるサルコペニアの予防方法や改善方法を検討する上で学術的意義として重要となる。

研究成果の概要（英文）：We aimed to investigate risk factors for the new onset of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis (RA). Our longitudinal study found that 24% of RA patients without sarcopenia at baseline developed sarcopenia after 5 years, and lower nutritional status was a risk factor for new-onset sarcopenia. It was also suggested that low serum 25 hydroxy vitamin D was associated with severe sarcopenia.

研究分野：老年看護学 慢性看護学

キーワード：サルコペニア 関節リウマチ フレイル ロコモティブシンドローム カヘキシア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

サルコペニアは、加齢や炎症性疾患に伴って生じる進行性および全身性の骨格筋量や骨格筋力の低下を特徴とする症候群であり、転倒や骨折、ADL・QOLの低下、フレイルの原因となる。サルコペニアは加齢によって発症するものと、炎症性疾患など加齢以外で発症するものがある。我々は以前の研究で関節リウマチ患者の37.1%（高齢関節リウマチ患者の51%）にサルコペニアが合併すること、サルコペニアを合併した関節リウマチ患者は骨折や転倒の割合が高いこと、また、サルコペニアの合併には年齢、罹病期間、Stage（関節破壊の進行度）、低栄養が促進因子であり、生物学的製剤の使用は抑制的な関連因子であることを報告してきた。関節リウマチ患者の筋力低下はよく知られているが、握力や歩行機能を総合的に評価した報告は少なく、サルコペニアの関連因子は明らかになったがリスク因子は明らかになっていない。また、筋委縮に関連するマーカーはいくつか報告されているが、関節リウマチ患者におけるサルコペニアの特異的なマーカーについての報告は少なく、確立されていない。

そこで本研究は、関節リウマチ患者におけるサルコペニアの新規発症数と新規発症のリスク要因を明らかにすること、関節リウマチ患者におけるサルコペニアの生化学的評価をすることを目的とした。

また、サルコペニアに関連するものとしてフレイルやカヘキシア、ロコモティブシンドロームが注目されている。フレイルは身体的フレイル、精神的フレイル、社会的フレイルで構成されており、サルコペニアは身体的フレイルの中核を担い、フレイルサイクルの重要な鍵となる。フレイルやカヘキシアはサルコペニアとオーバーラップしているとされているが十分に調査されていない。そこで、本研究では関節リウマチ患者におけるサルコペニアがフレイルやカヘキシア、ロコモティブシンドロームに及ぼす影響についても検討する。

2. 研究の目的

関節リウマチ患者におけるサルコペニアの新規発症数とそのリスク要因を明らかにすることとサルコペニアの生化学的評価をすることを目的とした。

3. 研究の方法

京都大学医学部附属病院リウマチセンターでは通院する関節リウマチ患者対象に2011年より毎年質問紙を用いて転倒や骨折、HADS（不安と抑うつ）、生活面やADLに関する調査を行っている。これらの質問紙の情報や罹病期間、疾患活動性（DAS28-ESR）、HAQ-DI、Steinbrocker's stage、投薬状況（ステロイド、MTX、生物学的製剤）などの日々の診療記録はKURAMA（The Kyoto University Rheumatoid Arthritis Management Alliance）データベースに登録されている。2014年度、2019年度はサルコペニアやフレイルの調査を行い、筋肉量、筋力、歩行スピードの測定を行い、AWGS（Asian Working Group for Sarcopenia）の基準を用いてサルコペニアの診断を行った。2019年度はロコモティブシンドローム調査を実施し、立ち上がりテスト、ロコモ25質問紙、2ステップテストを実施した。

4. 研究成果

(1) RA患者におけるサルコペニアのリスク因子（縦断研究）

2014年度のベースライン時にサルコペニアではなかった関節リウマチ患者の24%が5年後の2019年度にサルコペニアを新規発症していた。サルコペニアの新規発症には低栄養状態がリスク因子であることが示唆された。

また、本研究ではHADSの縦断データを用い、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック前、パンデミック中におけるRA患者の不安とうつの有病率について調べた。RA患者の不安のレベルはパンデミック前よりも高くなっており、生物学的製剤の使用や前年の身体障害スコアが高い患者ではHADSの不安スコアが高くなった。うつのスコアはパンデミック前とパンデミック中で変化がなかったが、COVID-19のパンデミック後にうつの疑いを報告する患者の数は増加した。以上よりCOVID-19のパンデミックを通してRA患者が様々な心理的な負担をかけられている実態を明らかにした。

さらに、COVID-19に対する認識や行動変容についての調査を行い、ヘルスリテラシーなどの患者特性との関係について調べ、ヘルスリテラシーが低く、COVID-19に対する知識が乏しいRA患者は日常生活習慣の変更や予防行動を実施していない傾向にあることを明らかにした。

(2) 関節リウマチ患者におけるサルコペニアの生化学的評価

血中血中25 hydroxy vitamin D濃度の低値がサルコペニアやフレイルの悪化に關与する可能性は複数報告されている。本研究においてサルコペニアと血中25 hydroxy vitamin D濃度の関連について検討したところ、血中25 hydroxy vitamin D濃度の低値は重度のサルコペニアと関連することが明らかになった。

(3) 関節リウマチ患者におけるサルコペニアとフレイル・ロコモティブシンドロームとの関係

サルコペニア・フレイルとの関連を検討したところ、魚食が RA 患者のフレイル改善と関連していることを明らかにした。ロコモティブシンドロームについては解析中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Itaya T, Torii M, Hashimoto M, Tanigawa K, Urai Y, Kinoshita A, Nin K, Jindai K, watanabe R, Murata K, Murakami K, Tanaka M, Ito H, Matsuda S, Morinobu A	4. 巻 60(4)
2. 論文標題 Prevalence of anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis before and during the COVID-19 pandemic	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reumatology	6. 最初と最後の頁 2023-2024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keab065	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Minamino Hiroto, Katsushima Masao, Torii Mie, Hashimoto Motomu, Fujita Yoshihito, Ikeda Kaori, Yamamoto Wataru, Watanabe Ryu, Murakami Kosaku, Murata Koichi, Nishitani Kohei, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Ohmura Koichiro, Arai Hidenori, Inagaki Nobuya, Matsuda Shuichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Habitual fish intake negatively correlates with prevalence of frailty among patients with rheumatoid arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84479-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Isao Murakami, Kosaku Murakami, Motomu Hashimoto, Masao Tanaka, Hiromu Ito, Takao Fujii, Mie Torii, Kaori Ikeda, Akiko Kuwabara, Kiyoshi Tanaka, Akiko Yoshida, Shuji Akizuki, Ran Nakashima, Hajime Yoshifuji, Koichiro Ohmura, Takashi Usui, Satoshi Morita, Tsuneyo Mimori	4. 巻 13
2. 論文標題 Intake Frequency of Vegetables or Seafoods Negatively Correlates With Disease Activity of Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84479-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Minamino Hiroto, Katsushima Masao, Hashimoto Motomu, Fujita Yoshihito, Torii Mie, Ikeda Kaori, Isomura Nozomi, Oguri Yasuo, Yamamoto Wataru, Watanabe Ryu, Murakami Kosaku, Murata Koichi, Nishitani Kohei, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Uda Miyabi, Nin Kazuko, Arai Hidenori, Matsuda Shuichi, Morinobu Akio, Inagaki Nobuya	4. 巻 16
2. 論文標題 Influence of dietary habits on depression among patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study using KURAMA cohort database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0255526-0255526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0255526	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Itaya Takahiro, Torii Mie, Hashimoto Motomu, Jindai Kazuaki, Yamamoto Wataru, Tanigawa Kyosuke, Urai Yuki, Kinoshita Ayae, Nin Kazuko, Watanabe Ryu, Murata Koichi, Murakami Kosaku, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Matsuda Shuichi, Morinobu Akio	4. 巻 41
2. 論文標題 Perceptions and behaviours related to COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Rheumatology	6. 最初と最後の頁 45 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10067-021-05840-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minamino Hiroto, Katsushima Masao, Torii Mie, Yamamoto Wataru, Fujita Yoshihito, Ikeda Kaori, Okamura Emi, Murakami Kosaku, Watanabe Ryu, Murata Koichi, Ito Hiromu, Tanaka Masao, Arai Hidenori, Matsuda Shuichi, Morinobu Akio, Inagaki Nobuya, Hashimoto Motomu	4. 巻 11
2. 論文標題 Serum vitamin D status inversely associates with a prevalence of severe sarcopenia among female patients with rheumatoid arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-99894-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Katsushima M, Minamino H, Torii M, Hashimoto M, Yamamoto W, Watanabe R, Murakami K, Murata K, Tanaka M, Ito H, Morinobu A
2. 発表標題 Negative correlation between frailty and fish intake in patients with RA: a cross-sectional study using a single-center cohort database
3. 学会等名 22th Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Virtual Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Katsushima M, Minamino H, Torii M, Hashimoto M, Yamamoto W, Watanabe R, Murakami K, Murata K, Tanaka M, Ito H, Morinobu A
2. 発表標題 Influence of eating habits on frailty patients with rheumatoid arthritis: KURAMA cohort
3. 学会等名 Annual European Congress of Rheumatology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Minamino H, Torii M, Katsushima M, Fujita Y, Ikeda K, Yamamoto W, Watanabe R, Murakami K, Murata K, Tanaka M, Hidenori A, Morinobu A, Inagaki N, Hashimoto M
2. 発表標題 Influence of serum vitamin D level on severe sarcopenia and muscle health among patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study
3. 学会等名 23th Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Virtual Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中神由香子, 杉原玄一, 武井教使, 藤井隆夫, 橋本求, 村上孝作, 布留守敏, 伊藤宣, 宇多雅, 鳥井美江, 任和子, 村井俊哉, 三森経世
2. 発表標題 関節リウマチ患者における不安・抑うつとその疼痛への影響
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南野寛人, 藤田義人, 鳥井美江, 池田香織, 勝島将夫, 橋本求, 村上孝作, 村田浩一, 西谷江平, 田中真生, 伊藤宣, 大村浩一郎, 荒井秀典, 稲垣暢也
2. 発表標題 関節リウマチ患者において習慣的な魚の摂取はフレイルの有病率低下と相関する～KURAMAコホートデータベースを用いた検討～
3. 学会等名 第7回日本サルコペニア・フレイル学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤宣, 鳥井美江, 橋本求, 村田浩一, 谷河杏介, 浦井祐希, 板谷崇央, 田中真生, 村上孝作, 渡部龍, 松田秀一
2. 発表標題 関節リウマチ患者におけるロコモティブシンドロームの併存状況とロコモ25の評価
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南野 寛人, 鳥井 美江, 勝島 将夫, 藤田 義人, 池田 香織, 渡部 龍, 村上 孝作, 村田 浩一, 田中 真生, 荒井 秀典, 森信 暁雄, 稲垣 暢也, 橋本 求
2. 発表標題 関節リウマチ患者において、血中ビタミンD濃度が重症サルコペニアや身体能力に与える影響についての検討
3. 学会等名 第75回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鳥井美江, 板谷崇央, 谷河杏介, 浦井祐希, 木下彩栄, 任和子, 渡部龍, 村田浩一, 村上孝作, 田中真生, 伊藤宣, 松田秀一, 森信暁雄, 荒井秀典, 橋本 求
2. 発表標題 関節リウマチ患者におけるサルコペニアの新規発症リスク要因 : KURAMAコホート研究
3. 学会等名 第8回日本サルコペニア・フレイル学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 橋元求 鳥井美江、他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ライフサイエンス	5. 総ページ数 7
3. 書名 Geriatric Medicine 老年医学	

1. 著者名 松井利浩、鳥井美江、他	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 5
3. 書名 メディカルスタッフのためのライフステージに応じた関節リウマチ患者支援ガイド	

1. 著者名 荒井秀典、鳥井美江、他	4. 発行年 2022年
2. 出版社 ライフ・サイエンス	5. 総ページ数 2
3. 書名 フレイルハンドブック2022-ポケット版-	

〔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
研究分担者	荒井 秀典 (Hidenori Arai) (60232021)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・ ・理事長 (83903)	
研究分担者	橋本 求 (Motomu Hashimoto) (60512845)	大阪市立大学・大学院医学研究科・教授 (24402)	
研究分担者	任 和子 (Kazuko Nin) (40243084)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	木下 彩栄 (Ayae Kinoshita) (80321610)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	

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
---------	---------