

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K11010

研究課題名(和文)慢性腎不全におけるサルコペニアと炎症マーカー～炎症性サイトカインの網羅的検討～

研究課題名(英文)Sarcopenia and inflammatory biomarker in endstage kidney disease

研究代表者

宮本 哲(Miyamoto, Tetsu)

産業医科大学・大学病院・准教授

研究者番号：30611305

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：血液透析導入患者を対象にAWGS基準によるサルコペニアの有無、GLIM基準による低栄養の判定、MIS・GNRI・CONUTのスコアリングによる栄養リスクスクリーニングを行った。27.9%にサルコペニア(6%が重症)39%が低栄養、12%が重度であった。サルコペニアの有無あるいは低栄養の有無で層別化すると、栄養リスクスコアリングには有意差を認めなかった。蛋白アレイ法を用いて採取した血清サンプルの炎症関連蛋白120項目の血中濃度の半定量を行い、栄養評価項目・サルコペニアの有無と関連がある蛋白検討したが明らかに有意差のある蛋白の同定には至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現時点で透析導入時に栄養評価を行い、約30%がサルコペニア、約40%が低栄養状態にあることが明らかになった。これまではコンセンサスの得られた評価方法が無かったが、2019年に発表されたAWGS2019およびGLIM基準にて正確な栄養評価を行い、上記結果を得たことは意義がある。

研究成果の概要(英文)： We conducted various physical measurements, body composition analysis, and blood sampling for incident HD patients. Diagnosis of sarcopenia according to the AWGS criteria, the determination of malnutrition according to the GLIM criteria, and the nutritional risk screening using MIS, GNRI, and CONUT scoring were performed. We found that 27.9% had sarcopenia, 6% of which was severe and thirty-nine percent had malnutrition, 12% of which was severe. When stratified by the presence or absence of sarcopenia or malnutrition, there were no significant differences in nutritional risk scoring. Using the protein array method, semi-quantitative serum concentrations of 120 inflammation-related proteins were performed in the collected serum samples. No significant differences in 120 inflammatory proteins between the patients with malnutrition or sarcopenia and the patients without malnutrition or sarcopenia have been detected. We plan to conduct additional studies in the future.

研究分野：Hemodialysis, Nutrition

キーワード：サルコペニア 低栄養 GLIM基準 AWGS2019 血液透析

1. 研究開始当初の背景

慢性腎不全では低栄養状態・血管石灰化・貧血・酸化ストレス・インスリン抵抗性などの病態が互いに関与し悪循環を形成し、虚血性心疾患を始めとした動脈硬化性疾患の高い発症率につながっている。特に、慢性腎不全患者の低栄養状態は筋肉量減少・筋力低下・身体機能低下（広義のサルコペニア）を特徴とし PEW (protein energy wasting) と称され、PEW を合併した患者の生命予後は著しく悪い。このため、適切な栄養評価、病態把握のもとに介入がなされることは透析患者の生命予後改善に直結する。これまで、一定の栄養評価法は無かったが 2019 年にサルコペニア (AGGS) および低栄養 (GLIM 基準) の国際的なコンセンサスを得た診断基準が発表された。

図 1 に示すように腎不全患者のサルコペニア・PEW の原因は多岐にわたる。低栄養の機序としては主に栄養素消失、筋肉合成低下、筋肉分解亢進の 3 つの要因があげられる。感染症など明らかな併存疾患からもたらされる場合もあれば腎不全に伴うアシドーシスやホルモン異常から低栄養が進行することもありその病態は多彩である。一人の患者が複数の要因をもつことも多く、どの要因がその患者の栄養状態に最も影響を及ぼしているか検討し低栄養が進行する前に介入する必要がある。特に、腎不全患者に高頻度（約 30%）で認められる低レベルの持続性炎症反応は低栄養をもたらす病態の多くに関与し悪循環の中心的役割を果たすと考えられている (Carrero JJ, Clin J Am Soc Nephrol :2009)。しかし、腎不全診療において臨床的に低栄養と密接な関連をもつ炎症指標は存在しない。

このようは背景のもと「適切な栄養評価のもと透析導入時にサルコペニア、低栄養の患者はどの程度の割合で存在するのか?」、また「慢性腎不全患者で低栄養の指標となり得る炎症マーカーは存在するのか?」という問いのもと研究を計画した。

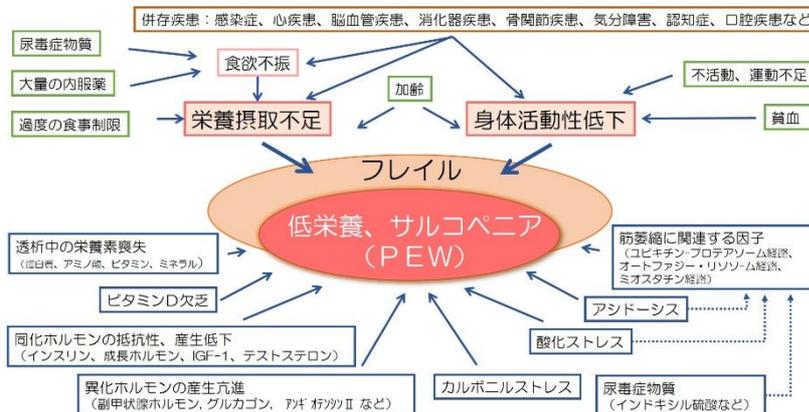


図 1 透析患者における低栄養、サルコペニアの病態

2. 研究の目的

本研究は透析導入時に適切な栄養評価のもと、サルコペニアおよび低栄養の患者の割合を明らかにすること、および腎不全患者の低栄養状態に関連した血中炎症マーカーの開発を目的とするものである。

3. 研究の方法

対象:

eGFR<15ml/min/1.73m² であり血液透析導入目的で入院したステージ G5 の慢性腎臓病患者。以下の除外基準に当てはまらない方。除外基準 ; 1) 登録時に 20 歳未満、2) 主治医が不適当と判断した患者

研究デザイン：横断研究

当院腎臓内科に透析導入目的で当科に入院された患者で同意が得られた保存期腎不全患者より血液サンプルを採取する。採血日の前後 7 日に次ページに示す栄養評価を行う。

本研究で行う栄養評価項目

1. 栄養スクリーニング

- MIS(Malnutrition-Inflammation score、図 2)、
- GNRI(Geriatric nutritional index);
[1.489 × 血清アルブミン(g/L)] + 41.7 × (現体重/理想体重*)

GNRI<92 なら栄養リスクありと診断

• CONUT スコア (図 3)

2 SMI(skeletal mass index) : バイオインピーダンス法 (In Body®)を用いて測定する。

3 握力(kg)

4. 歩行速度(m/秒) : Timed up and go test

2. 栄養評価

- サルコペニア AWGS の診断基準 (図 4)
- 低栄養 GLIM 基準 (図 5)

| 氏名: _____ 科: _____ | | | |
|---|---------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| (A) 病歴 | | | |
| 1- 体重変化: 過去3-6ヶ月におけるドライウエイトの変化 | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 |
| 0<体重減少<0.5kg | 0.5≤体重減少<1kg | 体重減少1kg以上 ただし<5% | 体重減少>5% |
| 2- 食事摂取: | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 |
| 食欲低下なく摂取良好 | やや摂取不良 | 中等度摂取不良または 流動食のみ摂取可能 | 少量の流動食または 絶食 |
| 3- 消化器症状: | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 |
| 問題なし 食欲良好 | 食欲不振から嘔吐等の 軽度症状あり | 時々、嘔吐等の 中等度症状あり | 頻回の嘔吐・下痢・ 重度の食欲不振あり |
| 4- 身体機能: | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 |
| 正常もしくは改善傾向 気分不快なし | 時々、歩行困難や 倦怠感あり | 日常生活に一部介助 必要(入浴など) | 自立生活困難 ベッド/車椅子上での 生活 |
| 5- 透析年数または合併症: | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 |
| 透析導入1年以内 健康状態良好 | 透析歴1~4年 軽度合併症あり (MCCは除く) | 4年を超える透析歴 中等度合併症あり (MCCを1つ含む) | 重症で多数の合併症 あり (MCC2つ以上) |
| *MCC (Major Comorbid Condition): 心不全 class II or IV, 心筋梗塞, エイズ, 中等度~重症 COPD, 脳血管障害, 悪性腫瘍の転移もしくは化学療法の実行 | | | |
| (B) 身体所見 | | | |
| 6- 皮下脂肪減少の有無: 下腿筋, 三頭筋, 二頭筋, 胸部 | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 |
| 変化なし | 軽度 | 中等度 | 重度 |
| 7- 筋肉量減少の有無: こめかみ, 鎖骨・肩甲骨・肋骨・膝等の突出, 大腿四頭筋部 | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 |
| 変化なし | 軽度 | 中等度 | 重度 |
| (C) Body mass index: | | | |
| 8- Body mass index: BMI=Wt(kg)/Ht ² (m) | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 |
| BMI ≥ 20 kg/m ² | BMI: 18~19.99 kg/m ² | BMI: 16~17.99 kg/m ² | BMI < 16 kg/m ² |
| (D) 検査データ | | | |
| 9- 血清アルブミン: | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 |
| Alb ≥ 4.0 g/dl | Alb: 3.5~3.9 g/dl | Alb: 3.0~3.4 g/dl | Alb: < 3.0 g/dl |
| 10- 血清TIBC (総鉄結合部): § | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 |
| TIBC ≥ 250 mg/dl | TIBC: 200~249 mg/dl | TIBC: 150~199 mg/dl | TIBC: < 150 mg/dl |
| § 血清トランスフェリンの場合は以下に従う: >200(0), 170~200(1), 140~170(2), <140 mg/dl (3) | | | |
| 総合評価: 10項目の合計 (0-30) | | | /30 |

図 2 MIS score

| 血清アルブミン値 (g/dL) | 3.5 以上 | 3.0-3.4 | 2.5-2.9 | 2.5 未満 |
|-------------------|---------|-----------|----------|--------|
| ① Alb score | 0 | 2 | 4 | 6 |
| 総リンパ球数 (μL) | 1600 以上 | 1200-1599 | 800-1199 | 800 未満 |
| ② TLC score | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 総コレステロール値 (mg/dL) | 180 以上 | 140-179 | 100-139 | 100 未満 |
| ③ T-cho score | 0 | 1 | 2 | 3 |
| CONUT 評価 | 正常 | 軽度障害 | 中等度障害 | 高度障害 |
| CONUT score* | 0-1 | 2-4 | 5-8 | 9-12 |

* CONUT score = ① Alb score + ② TLC score + ③ T-cho score

図 3 CONUT score

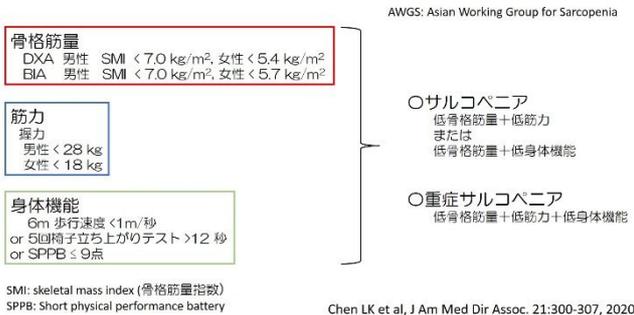
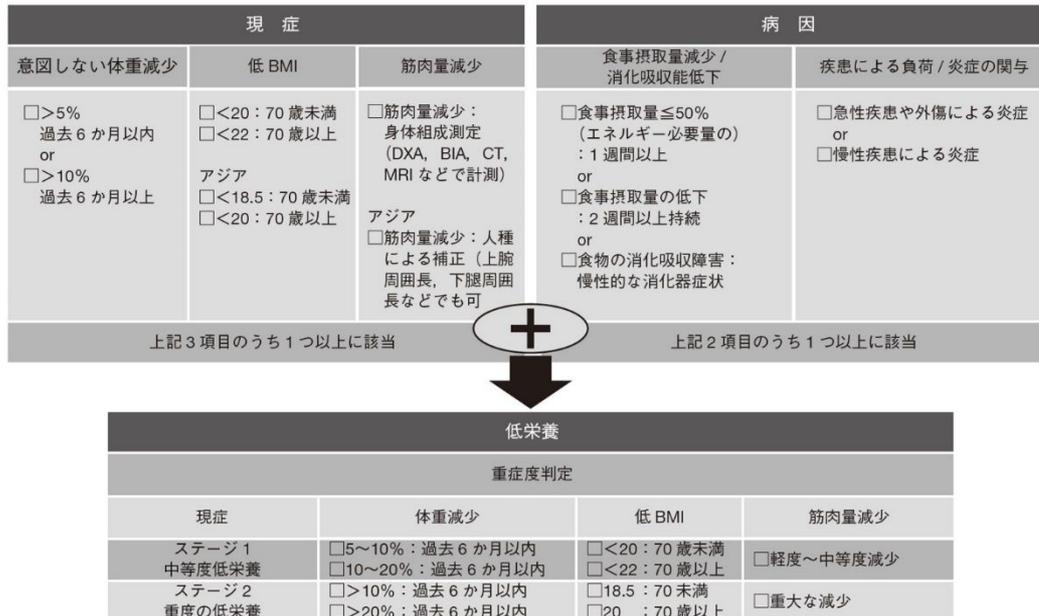


図 4 サルコペニア診断基準(AWGS)



Cederholm T, et al.. Clin Nutr 38 : 1-9. 2019

図 5 低栄養診断基準(GLIM)

採取した血清サンプルの炎症関連蛋白 120 項目につきその濃度を蛋白アレイ法 Human Cytokine Array C1000 (Raybiotech®)を用いて半定量を行い、栄養評価項目・サルコペニアの有無*と関連がある蛋白を同定する。蛋白アレイで測定する項目を以下に示す。さらに、同定された蛋白の血中濃度を ELISA 法で測定する

蛋白アレイの測定項目 : Adiponectin, AgRP, Amphiregulin, Angiogenin, Angiopoietin 2, Axl, BDNF, bFGF, BLC, BMP-4, BMP-6, b-NGF, BTC, CCL-28, CK b 8-1, CNTF, CTACK, Dtk, EGF, EGFR, ENA-78, Eotaxin-1, Eotaxin-2, Eotaxin-3, Fas, FGF-4, FGF-6, FGF-7, FGF-9, Flt-3 Ligand, Fractalkine, GCP-2, G-CSF, GDNF, GITR, GITR-Ligand, GM-CSF, GRO, GRO-a, HCC-4, HGF, I-309, ICAM-1, ICAM-3, IFN-gamma, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-6, IGF-1, IGF-1 sR, IL-1 R4/ST2, IL-1 R1, IL-10, IL-11, IL-12 p40, IL-12 p70, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-1a, IL-1b, IL-1 ra, IL-2, IL-2 Ra, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-6 R, IL-7, IL-8, I-TAC, Leptin, Light, Lymphotactin, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, M-CSF, MDC, MIF, MIG, MIP-1 alpha, MIP-1 beta, MIP-1d, MIP-3 alpha, MIP-3b, MSP-a, NAP-2, NT-3, NT-4, Oncostatin M, Osteoprotegerin, PARC, PDGF-BB, PIGF, RANTES, SCF, SDF-1, sgp130, sTNFR2, sTNFR1, TARC, TECK, TGF beta 3, TGF beta 1, Thrombopoietin, TIMP-1, TIMP-2, TNF alpha, TNF beta, TRAIL R3, TRAIL R4, uPAR, VEGF-A, VEGF-D

サルコペニアの診断基準

骨格筋量減少 : 男性;SMI < 9.2kg/m² または-2SD 未満、女性;SMI < 7.4 kg/m² または-2SD 未満

筋力低下 : 男性:26kg 未満、女性:18kg 未満

身体機能低下 : 通常歩行速度 < 0.8 m/秒

その他の観察項目 ; 年齢・性別・体重・BMI・糖尿病の有無・喫煙歴・心血管病の既往とその疾患名・発症日・透析期間(カ月)・一般採血所見: ヘモグロビン濃度 (g/dl) ヘモグロビン A1c (%) C 反応性蛋白(CRP、mg/dl)、中性脂肪 (mg/dl) コレステロール (mg/dl) LDL-コレステロール (mg/dl) HDL-コレステロール (mg/dl) NT-proBNP (pmol/l) 尿素窒素 (mg/dl) クレアチニン (mg/dl) リン (mg/dl) カルシウム・リン積、副甲状腺ホルモン (Intact PTH、pg/ml) アルカリフォスファターゼ (IU/l) リンパ球数

解析方法:蛋白アレイの結果得られる各項目の density を CS analyzer®を用いて半定量し、その結果と栄養評価で得られた指標、サルコペニアの有無との関連を Wilcoxon の検定を用いて解析する。連続変数どうしの関連はスピアマンの順位相関係数を用いた検討を行う。必要に応じて多変量解析を行う。

4. 研究成果

AWGS の診断基準に基づいて評価すると透析導入時 27.9%にサルコペニアを認め、6%が重症に相当した。39%に GLIM 基準による低栄養状態を認め、12%がステージ 2(重度)に相当した(図 6)。サルコペニアの有無あるいは GLIM 基準による低栄養の有無で層別化すると、血清アルブミンや脂質、MIS・GNRI・CONUT などの栄養スコアリングには有意差を認めなかったが、糖尿病の有病率はサルコペニア群・低栄養群で有意に多かった(図 7)。10 症例で蛋白アレイを行い 120 項目につき低栄養の有無、サルコペニアの有無で群分けし比較検討したが有意な炎症性蛋白の同定には至らなかった。

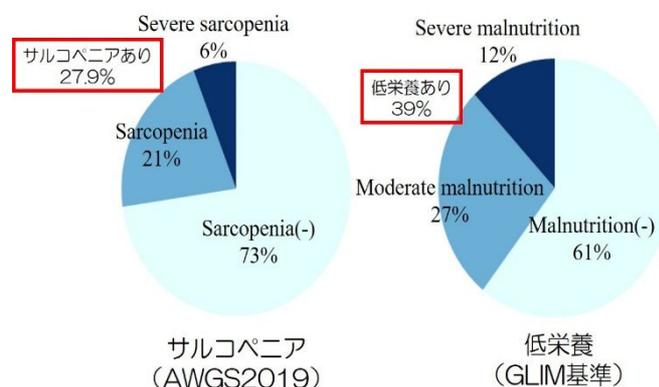


図 6 サルコペニア、低栄養の割合

表1 サルコペニアの有無による各種指標との関連

| 項目 | サルコペニアなし | サルコペニアあり | P値 |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| 年齢 | 64 (39-85) | 79 (38-88) | 0.02 |
| 女性% | 33 | 22 | 0.53 |
| 糖尿病% | 13 | 56 | 0.01 |
| BMI | 23.1 (17.3-30.9) | 20.9 (16.8-23.2) | 0.07 |
| Skeletal Mass Index | 7.6 (5.9-9.9) | 6.1 (4.6-6.9) | <0.001 |
| 体脂肪率 | 20 (3-50) | 25 (9-38) | 0.40 |
| ECW/TBW | 0.42 (0.38-0.45) | 0.41 (0.38-0.42) | 0.08 |
| CRP | 0.13 (0.01-1.33) | 0.09 (0.04-1.97) | 0.57 |
| Alb | 3.2 (2.1-4.1) | 3.3 (2.4-3.9) | 0.48 |
| BUN | 43 (29-84) | 36 (25-58) | 0.28 |
| Cre | 5.5 (3.5-9.6) | 5.7 (2.8-7.9) | 0.60 |
| LDL-C | 75 (37-152) | 61 (27-108) | 0.40 |
| HDL-C | 51 (32-89) | 61 (25-97) | 0.73 |
| TG | 109 (30-509) | 98 (48-170) | 0.47 |
| Hb | 10.1 (6.7-11.2) | 9.4 (7.8-11.3) | 0.18 |
| Geriatric Nutritional Risk Index | 93.1 (71.8-112.6) | 91.7 (74.4-103.2) | 0.23 |
| Malnutrition-Inflammation Score | 4.5 (1-10) | 5 (1-11) | 0.96 |
| Controlling Nutritional Status | 4.5 (0-10) | 4 (2-10) | 0.86 |

表2 低栄養の有無による各種指標との関連

| 項目 | 低栄養なし(GLIM) | 低栄養あり(GLIM) | P値 |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|------|
| 年齢 | 64 (39-85) | 76 (38-88) | 0.15 |
| 女性% | 25 | 38 | 0.41 |
| 糖尿病% | 10 | 46 | 0.02 |
| BMI | 23.6 (19.3-30.3) | 20.9 (16.8-30.9) | 0.03 |
| Skeletal Mass Index | 7.6 (6.0-9.9) | 6.5 (4.6-8.5) | 0.01 |
| 体脂肪率 | 22 (3-34) | 22 (5-51) | 0.86 |
| ECW/TBW | 0.41 (0.38-0.44) | 0.41 (0.38-0.45) | 0.94 |
| CRP | 0.19 (0.01-1.97) | 0.17 (0.01-0.66) | 0.72 |
| Alb | 3.3 (2.1-4.1) | 3.2 (2.3-3.9) | 0.91 |
| BUN | 42 (29-84) | 37 (25-70) | 0.49 |
| Cre | 6.1 (3.5-9.6) | 5.1 (2.8-7.4) | 0.11 |
| LDL-C | 83 (39-152) | 61 (27-141) | 0.36 |
| HDL-C | 49 (32-78) | 61 (25-97) | 0.17 |
| TG | 109 (34-226) | 101 (30-509) | 0.48 |
| Hgb | 10.1 (6.7-11.2) | 9.5 (8.6-11.3) | 0.39 |
| Geriatric Nutritional Risk Index | 94.0 (73.8-112.6) | 88.7 (71.8-112.4) | 0.1 |
| Malnutrition-Inflammation Score | 4 (1-10) | 6 (1-11) | 0.16 |
| Controlling Nutritional Status | 4.5 (1-10) | 4 (0-10) | 0.87 |

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 古野郁太郎 |
| 2. 発表標題 血液透析導入時におけるサルコペニア、低栄養の有病率の検討 |
| 3. 学会等名 日本透析医学会総会 |
| 4. 発表年 2023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 |
|-------|---|----------------------------------|----|
| 研究分担者 | 荻ノ沢 泰司 (Oginosawa Yasushi) (20596720) | 産業医科大学・医学部・講師 (37116) | |
| 研究分担者 | 尾辻 豊 (Otsuji Yutaka) (30264427) | 産業医科大学・医学部・教授 (37116) | |
| 研究分担者 | 田村 雅仁 (Tamura Masahito) (40330980) | 産業医科大学・大学病院・非常勤医師 (37116) | |
| 研究分担者 | 園田 信成 (Sonoda Shinjo) (90299610) | 産業医科大学・医学部・非常勤医師 (37116) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|