

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15977

研究課題名（和文）腎不全患者におけるフレイルが予後に与える影響とその分子機構の解明

研究課題名（英文）The investigation to reveal the influence of the frailty in patients with renal failure on prognosis and its mechanism

研究代表者

竹内 英実（Takeuchi, Hidemi）

岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：50794343

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）：透析患者は要介護の前段階であるフレイル（虚弱）に陥りやすいことが指摘されているが、我が国の透析患者におけるフレイルの詳細な罹患率や予後は不明である。我々は385名の維持透析患者を調査し、フレイルの罹患率は21.4%、プレフレイルで52.6%と一般に比較し3倍程度の罹患リスクであることが判明した。またフレイルは非フレイルに比べ死亡に対して3.08倍、入院に対しては3.07倍のリスクであることもわかり、さらに下肢閉塞性動脈硬化症（PAD）を有することで、2倍フレイルに罹患しやすく、PADを有したフレイル患者は6.89倍の死亡リスク、6.16倍の入院リスクであり、非常に予後不良であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

維持透析患者におけるフレイルの詳細な罹患率や死亡、合併症におけるリスクの程度が判明したことにより、現状を把握することができ、今後の介入研究や新たな観察研究において比較可能なデータを得ることができた。さらに心血管疾患、透析、フレイルは密接にかかわっていることは指摘されていたが、その中でPADが非常に重要な疾患であることが分かった。PADを予防、治療することでフレイルの罹患を減らす可能性、フレイル患者の予後を改善する可能性を示すことができた。上記の内容は、各透析施設で維持透析患者の治療を行うにあたって、注意すべき状態を明らかにすることができたと考えられる。

研究成果の概要（英文）：It has been pointed out that dialysis patients are prone to frailty, which is the pre-stage of long-term care, however the detailed morbidity and prognosis of frailty in Japanese patients with hemodialysis are unknown. We surveyed 385 maintenance dialysis patients and found that the prevalence of frailty was 21.4% and that of prefrail was 52.6%, about three times the risk of prevalence of general population. We also found that frailty is 3.08 times higher risky for death and 3.07 times higher risky for hospitalization than patients without frailty, and that patients having peripheral artery disease (PAD) causes twice as much frailty. Frail patients with PAD were 6.89 times more likely to die and 6.16 times more likely to be hospitalized, and were found to be in a state of caution.

研究分野：腎臓内科

キーワード：フレイル 透析 生命予後 心血管疾患 PAD

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高齢人口の増加に伴い慢性腎臓病 (CKD) や末期腎不全 (ESRD) 患者が増加し、社会的な問題となっている。ESRD 患者は年々増加し、2014 年末で 32 万人を超え、現在さらに増加している。高齢化による影響も強く、透析導入患者の約 6 割は 65 歳以上の高齢者である。

一方、高齢化の進むわが国において、最近フレイルという概念が注目されている。フレイルとは、高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進し、生活機能障害、死亡などの転帰に陥りやすい状態である (図 1)。高齢者は多くの場合、「フレイル」という中間的な段階を経て、徐々に要介護状態に陥ると考えられているが、しかるべき介入により再び健康な状態に戻るという可逆性が包含されており、早期発見し、適切な介入あるいは予防することが健康寿命の延伸のために重要である。これまでにフレイルはいくつかの概念が提唱されてきたが、2001 年に Friedらが提唱した、CHS index が現在最も広く使用されている。これに従ってフレイルに該当した場合は生命予後や生活障害の発生に影響することが報告されている (J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001)。

そもそも CKD 患者は、Protein Energy Wasting と呼ばれる栄養障害を合併しやすく、そのため筋力低下が CKD ではない患者と比べて顕著であり (Kidney Int 2008)、同世代の一般高齢者よりもフレイルに陥りやすい (Am J Med 2009)。ESRD 患者は、さらにその傾向が強く、患者の 3 分の 2 がフレイルで、若年でも陥ることが特徴であり (J Am Soc Nephrol 2007)、年齢によらず死亡率が高い (J Am Geriatr Soc 2013)。しかしこれらすべてが海外からの報告であり、透析関連の医療事情が全く異なるわが国の ESRD 患者におけるフレイルに関してはほとんど報告がない状態である。また、筋運動が低下するとマイオカインと呼ばれる骨格筋由来サイトカイン (FGF21、Fst11、Irisin、NDNF、IL-6、IL-15) の分泌が影響を受ける。マイオカインの低下により、インスリン抵抗性を惹起し、肥満や糖尿病を惹起する。これらはフレイルやロコモティブシンドローム、そして特にサルコペニアの成因として現在検討が行われているが詳細はまだ明らかではない。Sirtuin ファミリーは、特に研究が進んでいる Sirt1 を中心に、老化や心血管系と関連することがわかってきているが、腎不全が Sirtuin ファミリーそれぞれにどのように影響し、フレイル・サルコペニアへと進展するか詳細はわかっていない。CKD が進行すると FGF23 が分泌され、原尿中のリン濃度が上昇するが、その結果、リンによる尿細管障害と腎線維化、Klotho の発現低下が起こる。Klotho 蛋白は Wnt の作用を阻害して炎症と線維化を抑制する作用がある。しかし、これらが骨格筋萎縮やフレイル、サルコペニアに及ぼす影響についてはあまりわかっていない。

### 2. 研究の目的

本研究の核心となる問いは、「ESRD 患者におけるフレイルが予後に与える影響とは？」である。具体的にはまず、日本人維持透析患者におけるフレイルが与える予後への影響である。透析医療を取り巻く環境は、日本と海外では全く異なっており、生命予後は、圧倒的に日本人で良好である。従って、フレイルが与える影響に関しても改めて確認が必要である。続いて、マイオカイン (FGF21、Fst11、Irisin、NDNF、IL-6、IL-15)、Sirtuin ファミリーおよび FGF-23-klotho-Wnt 系は維持透析患者のフレイルにおける新規マーカーとなり得るか、についても不明な点が多い。それぞれ加齢や生命予後、心血管疾患と関連があるマーカーであるが、維持透析患者における予後への影響やフレイルとの関連は不明である。また、尿毒素 (インドキシル硫酸、p-クレゾール、ホモシステイン) が骨格筋に与える影響は、骨格筋細胞の増殖能やマイオカインの分泌能を含め、その影響は明らかではない。これらの尿毒素は、高効率の透析でなければ除去できない物質であり、その影響を確認することは、臨床に与えるインパクトも大きい。尿毒素吸着剤を用いた検討も行い、尿毒素の軽減が新規治療につながるかも検討したいと考えている。本研究は、今まで報告がない、わが国における維持透析患者のフレイルの予後を明らかにし、日本人におけるフレイルや予後因子と関連するバイオマーカーを明らかにすることにより、将来的に治療介入を行うための新たな知見が得られる。さらに、モデルマウスを用いた検討により、腎不全におけるフレイルの病態を解明し、特に ESRD 患者のフレイル予防および治療介入のための新規治療法開発の足掛かりとすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

まず、フレイルな ESRD 患者の現状や予後解析に重点をおき、6 つの維持透析施設の患者評価を行う。日本版フレイル評価法 (J-CHS index) によってフレイル評価を行いつつ、併存疾患、生命予後、転倒などのイベント、新規発症の合併症、入院、介護イベントの発症を随時追跡し、評価していく。予後に関しては統計学的に評価し、Cox 比例ハザードモデルで、医学的に重要な多数の因子を用いて多変量で解析する。その後、マイオカイン (FGF21、Fst11、Irisin、NDNF、IL-6、IL-15)、Sirtuin ファミリー、FGF-23-klotho-Wnt 系などのバイオマーカーと、患者の生

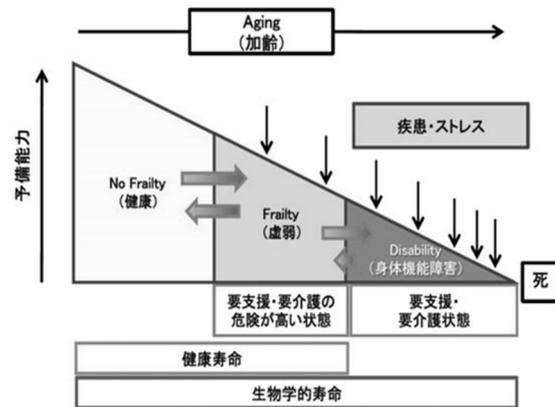


図1. 老年医学におけるSarcopenia & Frailtyの重要性  
日本老年医学会雑誌. 2009.

命予後、発症危険因子および心血管疾患発症との関連性を検討する。また、各因子と新規フレイル発症の関連を検討する。さらに、循環血漿中マイオカイン、Sirtuinファミリー、FGF-23-klotho-Wnt系についてELISAを用いて測定し、これらのバイオマーカーとフレイルの有無が、生命予後および併存疾患発症に与える影響を検討することとした。

つづいて、腎不全がマイオカイン、Sirtuinファミリー、FGF-23-klotho-Wnt系や身体的表現型(体重減少、食欲低下)に与える影響の検討を行う。15週齢のC57BL6マウスと、56週齢のC57BL6マウスを、それぞれ5/6腎摘群とシャムオペ群に分け、8週間観察し、血圧、体重、食欲、腎機能、および骨格筋に対する影響を検討する。骨格筋は、免疫染色法にて骨格筋細胞の形態学的な検討に加え、炎症性サイトカインやマイオカイン、Sirtuinファミリー、FGF-23-klotho-Wnt系のmRNA定量や蛋白定量、ELISAなどを行うことを予定した。

#### 4. 研究成果

日本版フレイル評価法(J-CHS index)

を用いて、6施設における維持透析患者388名を評価したところ、フレイルは21.4%、プレフレイルは52.6%であり、一般住民に対して明らかにフレイルの罹患率が高いことが判明した。その後27か月までの予後を追跡したところ、非フレイル患者に比べ、プレフレイル、フレイルの順に、生命予後の悪化を認め、プレフレイルでHR1.89(95%CI:0.93-3.80)、フレイルでHR3.08(95%CI:1.46-6.50)であった。年齢・性別で調整したところ、生命予後に関してはプレフレイルでHR1.51(95%CI:0.74-3.08)と有意ではなかったが、フレイルでHR2.42(95%CI:1.12-5.23)と有意な予後の悪化を認めた(表1、図2)。入院イベントに関しては年齢・性別および各種併存疾患で調整したところ、プレフレイルで

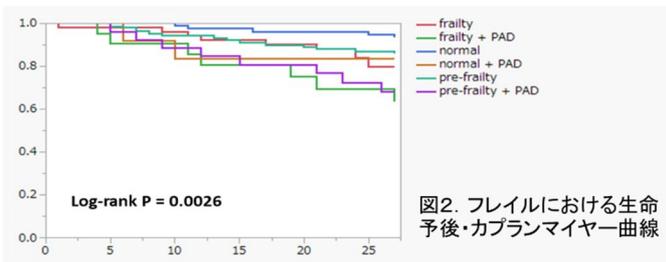


図2. フレイルにおける生命予後・ Kaplan-Meier 曲線

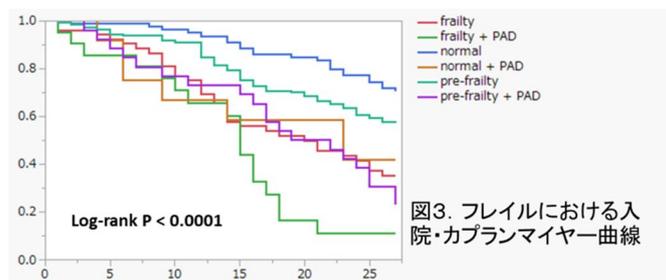


図3. フレイルにおける入院・ Kaplan-Meier 曲線

HR1.53(95%CI:0.99-2.36)と有意ではなかったが、フレイルではHR2.85(95%CI:1.74-4.69)と有意にリスクの増加を認めた(表2、図3)。これによってJ-CHS indexにおいても予後を予測できることが証明できたことになる。この内容は2019年度日本透析医学会学術集会・総会で報告し、生命予後に関して一部内容を研究論文に報告した(J Clin Trials, 2020)。続いて、下肢閉塞性動脈硬化症(PAD)の合併したフレイルに対する予後の評価を行っているが、フレイルにPADを合併することでフレイル単独あるいはPAD単独に比べ有意に生命予後及び入院のリスクが大幅に増悪することが判明した。死亡はフレイルあるいはPAD単独の約2倍であり、入院を伴うイベントはPADを合併したフレイルの約90%に達していた(図3)。この内容は2019年度米国腎臓学会で報告し、2020年度日本透析医学会学術集会・総会で報告した。

表1. 生命予後・Cox 比例ハザードモデル

	非調整	95%CI	P-value	Model 1	95% CI	P-value	Model 2	95% CI	P-value
Pre-frailty	1.89	0.93-3.80	0.0756	1.51	0.74-3.08	0.2560	1.32	0.64-2.75	0.4510
Frailty	3.08	1.46-6.50	0.0032	2.42	1.12-5.23	0.0246	2.11	0.94-4.75	0.0719
PAD	2.96	0.58-15.28	0.1940	2.67	0.52-13.76	0.2413	2.59	0.49-13.65	0.2616
Pre-frailty + PAD	5.83	1.91-17.84	0.0020	3.53	1.12-11.07	0.0307	3.24	0.98-10.72	0.0539
Frailty + PAD	6.89	2.19-21.74	0.0010	4.72	1.46-15.27	0.0096	4.72	1.37-16.26	0.0137
Frailty + STK	5.07	1.76-14.63	0.0027	3.47	1.18-10.21	0.0240	3.58	0.98-13.09	0.0539
Frailty + IHD	7.45	2.83-19.60	< 0.001	5.62	2.11-15.01	0.0006	4.53	1.42-14.53	0.0109

表2. 入院リスク・Cox 比例ハザードモデル

	非調整	95%CI	P-value	Model 1	95% CI	P-value	Model 2	95% CI	P-value
Pre-frailty	1.52	1.03-2.24	0.0333	1.43	0.97-2.12	0.0712	1.53	0.99-2.36	0.0525
Frailty	3.07	2.01-4.69	< 0.0001	2.85	1.83-4.43	< 0.0001	2.85	1.74-4.69	0.0001
PAD	2.84	1.22-6.61	0.0157	2.74	1.17-6.39	0.0198	2.76	1.17-6.52	0.0203
Pre-frailty + PAD	3.70	2.03-6.75	< 0.0001	3.12	1.68-5.78	0.0003	3.16	1.65-6.06	0.0005
Frailty + PAD	6.16	3.26-11.62	< 0.0001	5.58	2.90-10.77	< 0.0001	5.89	2.94-11.77	0.0001
Frailty + STK	4.42	2.40-8.14	< 0.0001	3.79	2.01-7.17	< 0.0001	5.09	2.48-10.44	0.0001
Frailty + IHD	5.06	2.67-9.57	< 0.0001	4.40	2.29-8.43	< 0.0001	3.60	1.72-7.57	0.0007

また、PAD のみならず虚血性心疾患（IHD）や脳卒中（STK）の影響も強いことが判明しており、それぞれがフレイルと併存することで多大な生命予後、入院リスクへの悪影響が認められた（表 1、表 2）。さらに他の疾患との関連も追加解析を行いつつ論文執筆中である。バイオマーカーについては一部の追跡患者の血清からマイオカイン（FGF21、Fst11、Irisin、NDF、IL-6、IL-15）を評価している。マウスの検討では、C57black6 マウス 15 週齢と 56 週齢の 2 群比較により、大腿四頭筋を採取し、Hematoxylin Eosin 染色を用いて、加齢による骨格筋への影響を評価した。56 週齢では筋線維間に空間が確認され、筋線維断面積は、15 週齢と比較して約 52% 減少しており、加齢により筋線維断面積が減少していることが確認された（図 4）。現在、C57BL6 マウスを 5/6 腎摘群とシャムオペ群に分け、同様に骨格筋評価し腎不全が骨格筋に与える影響を評価しつつ、炎症性サイトカインやマイオカインなどの評価を予定している。さらに、培養骨格筋細胞を、尿毒素物質と共添加し、尿毒素が骨格筋へ与える影響について検討していくことも予定している。



図 4 . 大腿四頭筋の HE 染色、筋線維の断面積各グループの代表的な組織写真を示した。Oldgroup では筋線維間に空間が確認された。筋線維断面積の計測結果は、old group は young group と比較して、筋線維の断面積が約 52% 減少した。加齢により筋線維の断面積が減少していることが確認された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takeuchi H, Uchida HA, Wada J.	4. 巻 10
2. 論文標題 Frailty Raises as a New Target in Patients with Chronic Hemodialysis in Any Country and the Problem We Should Solve.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Trials	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.35248/2167-0870.20.10.414	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 竹内 英実
2. 発表標題 維持透析患者フレイルにおける予後解析
3. 学会等名 第64回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内 英実
2. 発表標題 PAD Exacerbates the Prognosis of Frailty in Patients with Hemodialysis.
3. 学会等名 American Society of Nephrology, Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内 英実
2. 発表標題 透析患者フレイルにおける多施設共同予後解析
3. 学会等名 第63回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内 英実
2. 発表標題 PAD合併により著明に増悪したフレイルな透析患者の予後
3. 学会等名 第65回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内 英実
2. 発表標題 PADは維持透析患者におけるフレイルを促進し予後不良とさせる
3. 学会等名 第32回日本老年医学会中国地方会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hidemi Takeuchi, Akihiko Kato, Eiichiro Kanda, Yoshihiko Kanno, Hiroshi Watanabe, Masahiro Kohzuki, Yugo Shibagaki, Atsuhiko Matsunaga, Hidetaka Wakabayashi, Hiroe Sato, Kunihiro Sakuma, Masami Yoshioka, Kazuhiro Tsuruya, Makiko Miyazaki	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 245
3. 書名 Recent Advances of Sarcopenia and Frailty in CKD	

〔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
---------	---------