

氏 名 塩見 耕平  
学位の種類 博士（ヒューマン・ケア科学）  
学位記番号 博甲第 8341 号  
学位授与年月 平成 29年 7月 25日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
審査研究科 人間総合科学研究科  
学位論文題目 保存期慢性腎臓病患者の骨格筋に着目した

### 新たな臨床指標に関する研究

主査	筑波大学教授	医学博士	水上 勝義
副査	筑波大学准教授	博士（保健学）	橋爪 祐美
副査	筑波大学准教授	医学博士	柳 久子
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	鈴木 浩明

## 論文の内容の要旨

塩見耕平氏の博士学位論文は、慢性期腎臓病患者に対して、日常臨床で検査する項目を利用することによって骨格筋量と運動能力を推定できる生化学的指標を提唱し、その臨床的意義を報告したものである。その要旨は以下のとおりである。

### （目的）

著者は、まず先行研究を概観し、腎機能障害が骨格筋減少を来しうることを指摘した。骨格筋減少症はサルコペニアと呼ばれ、サルコペニアは生活の質を低下させると同時に死亡リスクを増大させることから、早期発見や予防が重要である。しかし先行研究の検討から、慢性腎臓病（CKD）患者の骨格筋量を測定する場合、大きな問題が2点あることを著者は指摘した。1点目は、腎機能の評価に用いられる血清クレアチニンが主に骨格筋の代謝産物であることから、骨格筋量による腎機能の誤分類が起こりうること、そして2点目は、CKD患者ではしばしば体液貯留を合併し、CKD患者の骨格筋量の評価を困難にさせることだと言う。そして先行研究を概観した結果として著者は、腎機能の悪化に影響されず、かつ患者に負担をかけずに筋力低下や骨格筋量が評価できる方法の必要性を指摘し、それを開発するための研究の必要性を強調した。

このような経緯から、著者は本研究の目的を、腎機能や体液貯留の影響を受けにくく筋力低下や骨格筋量低下の指標となり、かつ日常臨床で簡便に測定できる臨床指標を提唱することとしている。著者はとくに、血清シスタチン C に基づく腎機能評価 eGFR<sub>cys</sub> と血清クレアチニンに基づく腎機能評価 eGFR<sub>creat</sub> の差 (eGFR<sub>cys</sub>-eGFR<sub>creat</sub>) と、細胞外水分量 (ECW) と細胞内水分量 (ICW) の比 ECW/ICW について注目し、これらが骨格筋量や筋力の関連因子であるかを明らかにするために、一連の検討を行っている。

#### (対象と方法)

対象は、2015年9月～2016年7月の間に筑波大学附属病院腎臓内科外来を受診し、維持透析治療を受けていない保存期CKD患者である。eGFR<sub>creat</sub>がCKDステージ分類でG3またはG4、年齢が40歳以上80歳未満、移動および生活動作が自立、などの取り込み基準に符合した147例を対象としている。

著者は、臨床検査値については、診療録を後方視的に調査している。このほか骨格筋量、体脂肪量、細胞外水分量(ECW)、細胞内水分量(ICW)などの体組成については、体バイオインピーダンス法により測定している。また筋力については、下肢筋力の指標として膝伸展筋力を、持久力の指標として漸増負荷法のシャトルウォーキングテスト(ISWT)を実施している。著者は、以上の測定項目について統計解析の手法を用いて分析を行った。腎機能とeGFR<sub>cys</sub>-eGFR<sub>creat</sub>あるいはECW/ICWとの関連については、eGFR<sub>creat</sub>値またはeGFR<sub>cys</sub>値でCKDステージ分類し、CKDステージ分類による傾向性をJonckheere-Terpstra trend testで検討した。群間の比較には一元配置分散分析を用い、多重比較にはTukey法を使用した。次に、eGFR<sub>cys</sub>-eGFR<sub>creat</sub>あるいはECW/ICWが骨格筋量や筋力と関連するか検討するために、独立変数として、年齢、性別、合併症、BMI、腎機能(eGFR<sub>creat</sub>またはeGFR<sub>cys</sub>)、さらにeGFR<sub>cys</sub>-eGFR<sub>creat</sub>またはECW/ICWを投入し、従属変数として骨格筋量あるいは筋力を従属変数とした強制投入法による重回帰分析を行い検討している。

#### (結果)

eGFR<sub>cys</sub>-eGFR<sub>creat</sub>については、より腎臓病が重症のステージで低値となること、eGFR<sub>cys</sub>-eGFR<sub>creat</sub>は膝伸展筋力やISWTと有意な関連がみられること、さらにeGFR<sub>cys</sub>-eGFR<sub>creat</sub>は骨格筋量とも有意な関連がみられることを示した。一方、ECW/ICWは、より重症のステージで高値となること、筋力と負の関連を認めることなどの結果を示した。ただしECW/ICWは骨格筋量との関連を認めていない。この結果について著者は、CKDステージがより重症な群においては、水分貯留と骨格筋細胞数減少が同時に生じるため、それに影響された可能性を考察している。

#### (結論)

以上の結果をもとに著者は、eGFR<sub>cys</sub>-eGFR<sub>creat</sub>とECW/ICWは、慢性腎臓病患者の筋力の指標となりうること、とくにeGFR<sub>cys</sub>-eGFR<sub>creat</sub>は、骨格筋量とも関連しており、体組成の指標ともなりうることを結論づけた。eGFR<sub>cys</sub>-eGFR<sub>creat</sub>は、日常臨床で行われる血液検査結果を用いて算出でき、体バイオインピーダンス法が実施困難であった立位保持困難者や心臓ペースメーカー植え込み後の者でも測定が可能である。このように今回著者が提唱したこれらの指標は、慢性腎臓病患者の筋力や骨格筋量の測定に極めて有用である。今後慢性腎臓病患者の大規模調査などへの応用などにも、幅広く活用されることが期待される。

## 審査の結果の要旨

#### (批評)

慢性腎臓病患者においては、筋力低下や骨格筋量低下の正確な評価が困難であった。しかし本研究で著者は、慢性腎臓病患者の筋力低下の指標となるeGFR<sub>cys</sub>-eGFR<sub>creat</sub>とECW/ICWの2つの指標を提唱した。著者は、とくにeGFR<sub>cys</sub>-eGFR<sub>creat</sub>は、骨格筋量とも関連していること、体組成の指標ともなりうること、日常臨床で行われる血液検査結果を用いて算出できること、体バイオインピーダンス法が実施困難な者でも測定が可能であることなどを示した。このような有用な指標を提唱した本研究は、学術的意義のみならず臨床的意義もきわめて大きい研究と言える。

平成29年5月31日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(ヒューマン・ケア科学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。