

博士（ヒューマン・ケア科学）

学位論文

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

平成 29 年度

筑波大学大学院 人間総合科学研究科

ヒューマン・ケア科学専攻

塩見耕平

— 目次 —

本論文の構成について	4
論文概要	5
第1章 序論	15
<hr/>	
1.1. 慢性腎臓病をとりまく状況	15
1.2. 慢性腎臓病患者の骨格筋量	17
1.3. 骨格筋量と筋力の関係	20
1.4. 本研究の目的	22
第2章 腎機能および骨格筋量の評価方法	23
<hr/>	
2.1. 腎機能の評価法	23
2.1.1. イヌリンクリアランス	24
2.1.2. eGFR _{creat}	25
2.1.3. eGFR _{cys}	26
2.1.4. クレアチニンクリアランス	27
2.2. 骨格筋量の測定方法	27
2.2.1. MRI による測定	27
2.2.2. CT による測定	28
2.2.3. DXA による測定	29
2.2.4. BIA による測定	29
第3章 腎機能と運動機能との関連性について～eGFR _{creat} とeGFR _{cys} の比較～	31
<hr/>	
3.1. 背景	31
3.2. 目的	32
3.3. 方法	32
3.3.1 倫理的配慮	32
3.3.2 対象	33
3.3.3 測定項目	33
3.3.4 統計解析	35

3.3. 結果	35
3.4. 考察	38
3.5. 小括	43
第4章 CKD患者における新たな臨床指標の考案	45
<hr/>	
4.1. 背景	45
4.1.1 eGFR _{cys} -eGFR _{creat} について	45
4.1.2 ECW/ICW について	47
4.3. 目的	49
4.4. 方法	49
4.4.1 倫理的配慮	49
4.4.2 対象	50
4.4.3 測定項目	50
4.4.4 統計解析	51
4.5. 結果	52
4.6. 考察	55
4.7. 小括	60
第5章 CKD患者における骨格筋量とeGFR _{cys} -eGFR _{creat} およびECW/ICWとの関係	62
<hr/>	
5.1. 背景	62
5.2. 目的	62
5.3. 方法	63
5.3.1 倫理的配慮	63
5.3.2 対象	63
5.3.3 測定項目	64
5.3.4 統計解析	65
5.4. 結果	65
5.5. 考察	66
5.6. 小括	68

第6章 総括	69
<hr/>	
6.1. 研究の限界	69
6.2. 総括	70
<hr/>	
引用文献	73
謝辞	91
図表	93
資料	121

本論文の構成について

本論文は6つの章により構成されている。第1章では本研究全体の背景や目的について記載した。第2章では研究の予備的な情報として、腎機能の評価方法と骨格筋量の評価方法についてまとめた。第3章、第4章、第5章は本研究独自の研究であるが、これらは一標本の横断的測定データに基づき、各章の目的に応じた解析方法を用い、章立てた。第3章では腎機能と運動機能の関連について、腎機能の評価方法による相違について検討した。第4章では、慢性腎臓病患者における新たな臨床指標と運動機能の関係について検討した。また第5章では、新たな臨床指標と骨格筋量の関係について検討した。第6章では、本研究全体について総括した。

論文概要

1. 研究背景

本邦の慢性腎臓病（CKD）患者は 1330 万人と推計されており，成人の 8 人に 1 人が該当する国民病である．CKD が重症化すると末期腎不全となり，透析や腎移植などの腎代替療法が必要になる．2014 年末時点で本邦の維持透析患者数は 32 万人を超えた．透析患者一人あたりに必要な医療費が 500-600 万円と高額であることから，透析治療が国民医療費に及ぼす影響は大きい．さらに CKD は心血管疾患発症や死亡のリスク因子であることから，CKD の重症化予防は国家的に急務な状況といえる．また CKD 患者の管理には，服薬以外に食事療法や運動療法などの生活療養指導が重要であるものの，生活指導については未だ不明な点が多く，今後のエビデンス集積が期待されている．

腎機能障害が骨格筋減少の原因となることは，基礎研究によって多くの経路が明らかにされてきた．ま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とされている．しかし CKD 患者の疫学調査では，骨格筋量減少が必ずしも明ら

かではない。CKD 患者の骨格筋量減少が明らかとならない理由として、大きく 2つの問題があると考えた。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りうる点である。2点目は、CKD 患者ではしばしば体液貯留を合併する点である。

2. 研究の仮説

本研究では2つの仮説に基づき実施した。1つは、CKD 患者において、骨格筋の代謝産物である血清クレアチニンから推算される腎機能評価 $eGFR_{creat}$ と、骨格筋による影響を受けにくい血清シスタチン C に基づく腎機能評価 $eGFR_{cys}$ との差は、体組成の関連指標となるという仮説である。これまでに $eGFR_{cys}$ と $eGFR_{creat}$ の差 ($eGFR_{cys} - eGFR_{creat}$) が骨格筋量と関連するという報告は見当たらないが、生化学データにより CKD 患者の体組成評価が可能となれば、簡便にサルコペニアの早期発見や予防に役立つと考えられる。

もう1つの仮説は、維持透析を行っていない保存期 CKD 患者では、体水分貯留によって骨格筋の質的低下が生じているという仮説である。保存期 CKD 患者では腎機能障害が重度であるほど体水分貯留を合併しやすく、体水分の貯留は骨

骨筋量を増大させる可能性がある。そのため、保存期 CKD 患者では骨格筋量と筋力が乖離している可能性が考えられ、このような骨格筋の質的評価ができれば、今後、運動療法や食事療法の効果をより詳細に分析することが可能性になると考えられる。

3. 対象と測定項目

本研究は、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。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に通院し、維持透析治療を受けていない保存期 CKD 患者とした。取り込み基準は、eGFR_{creat} 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した 147 例とした。

測定項目は、基本属性として、年齢、性別、身長、BMI、合併症として高血圧、脂質異常症、糖尿病、CKD の原因となった腎疾患をカルテより後方視的に調査した。体組成は、生体バイオインピーダンス法により骨格筋量、体脂肪量、細胞外水分量 (ECW)、細胞内水分量 (ICW) を測定した。生化学検査値として、血清シスタチン C、血清アルブミン、ヘモグロビン、C 反応性蛋白、尿蛋白

を測定した。運動機能は、下肢筋力の指標として膝伸展筋力、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) を行った。

4. 統計解析

保存期 CKD 患者において腎機能と eGFR_{cys}-eGFR_{creat} および ECW/ICW との関連を調査すること、また運動機能と eGFR_{cys}-eGFR_{creat} および ECW/ICW との関連を検討することを目的に以下の解析を行った。

腎機能と eGFR_{cys}-eGFR_{creat} あるいは ECW/ICW との関連については、eGFR_{creat} 値または eGFR_{cys} 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。ま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。

運動機能と eGFR_{cys}-eGFR_{creat} あるいは ECW/ICW との関連については、強制投入法による重回帰分析を実施し、従属変数を運動機能、独立変数を年齢、性別、合併症（高血圧、糖尿病、脂質異常症）、骨格筋量、BMI、eGFR_{creat} または eGFR_{cys}、eGFR_{cys}-eGFR_{creat} または ECW/ICW とした。

骨格筋量と eGFR_{cys}-eGFR_{creat} あるいは ECW/ICW との関連について、強制投入法による重回帰分析を実施し、従属変数を骨格筋量、独立変数を年齢、性別、

合併症（高血圧，糖尿病，脂質異常症），BMI，eGFR_{creat}またはeGFR_{cys}，とした強制投入法による重回帰分析を実施した．有意水準は $p<0.05$ とした．

5. 結果

eGFR_{cys}-eGFR_{creat} のCKDステージによる傾向検定では，eGFR_{creat}による分類およびeGFR_{cys}による分類の双方で有意な傾向を認め，より重症なステージのeGFR_{cys}-eGFR_{creat}が低値となった．

運動機能とeGFR_{cys}-eGFR_{creat}の関連を検討するため，膝伸展筋力を従属変数とした重回帰分析を行った結果，eGFR_{creat}を投入した場合の関連項目は，男性（ $\beta=0.204$ ， $p<0.01$ ），糖尿病の合併（ $\beta=-0.109$ ， $p=0.01$ ），骨格筋量（ $\beta=0.670$ ， $p<0.01$ ），eGFR_{cys}-eGFR_{creat}（ $\beta=0.137$ ， $p<0.01$ ）であった．

eGFR_{cys}を投入した場合の関連項目は，男性（ $\beta=0.204$ ， $p<0.01$ ），糖尿病の合併（ $\beta=-0.109$ ， $p=0.01$ ），骨格筋量（ $\beta=0.670$ ， $p<0.01$ ）であった（表

7）．ISWTを従属変数とした重回帰分析の結果，eGFR_{creat}を投入した検討での関連項目は，年齢（ $\beta=-0.174$ ， $p=0.02$ ），糖尿病の合併（ $\beta=-0.176$ ， $p=0.01$ ），骨格筋量（ $\beta=0.496$ ， $p<0.01$ ），BMI（ $\beta=-0.272$ ， $p<0.01$ ），eGFR_{cys}-eGFR_{creat}（ $\beta=0.254$ ， $p<0.01$ ）であった．eGFR_{cys}を投入した検討

では、年齢 ($\beta = -0.174$, $p = 0.02$) , 糖尿病の合併 ($\beta = -0.176$, $p = 0.01$) , 骨格筋量 ($\beta = 0.496$, $p < 0.01$) , BMI ($\beta = -0.272$, $p < 0.01$) において有意な関連を認めた。

ECW/ICW の CKD ステージによる傾向検定では、eGFR_{creat} による分類および eGFR_{cys} による分類のどちらにおいても有意な傾向を認め、より重症なステージの ECW/ICW が高値となった。

運動機能と ECW/ICW の関連を検討するため、膝伸展筋力を従属変数とした重回帰分析を行った結果、eGFR_{creat} を投入した場合の関連項目は、男性 ($\beta = 0.145$, $p = 0.04$) , 骨格筋量 ($\beta = 0.693$, $p < 0.01$) , ECW/ICW ($\beta = -0.186$, $p < 0.01$) であった。eGFR_{cys} を投入した場合の関連項目は、男性 ($\beta = -0.157$, $p = 0.02$) , 骨格筋量 ($\beta = 0.673$, $p < 0.01$) , eGFR_{cys} ($\beta = 0.094$, $p = 0.04$) , ECW/ICW ($\beta = -0.165$, $p < 0.01$) であった。ISWT を従属変数とした重回帰分析の結果、eGFR_{creat} を投入した場合の関連項目は、骨格筋量 ($\beta = 0.533$, $p < 0.01$) , BMI ($\beta = -0.303$, $p < 0.01$) , ECW/ICW ($\beta = -0.365$, $p < 0.01$) であった。また eGFR_{cys} を投入した場合の関連項目は、骨格筋量 (β

=0.498, $p<0.01$) , BMI ($\beta = -0.284$, $p<0.01$) , eGFRcys ($\beta = 0.166$, $p=0.02$) , ECW/ICW ($\beta = -0.329$, $p<0.01$) であった.

骨格筋量と eGFRcys-eGFRcreat および ECW/ICW との関連について, 独立変数として基本属性, eGFRcreat および eGFRcys-eGFRcreat を投入したモデル 1 の結果, 重回帰式の決定係数は $R^2=0.738$ であった. 骨格筋量との関連項目は, 年齢 ($\beta = -0.259$, $p<0.01$) , 男性 ($\beta = 0.670$, $p<0.01$) , BMI ($\beta = 0.325$, $p<0.01$) , eGFRcys-eGFRcreat ($\beta = 0.141$, $p<0.01$) であった. また独立変数として基本属性, eGFRcys および eGFRcys-eGFRcreat を投入したモデル 2 の結果, 骨格筋量との関連項目は, 年齢 ($\beta = -0.259$, $p<0.01$) , 男性 ($\beta = 0.670$, $p<0.01$) , BMI ($\beta = 0.325$, $p<0.01$) , eGFRcys-eGFRcreat ($\beta = 0.140$, $p=0.03$) であった.

また ECW/ICW による検討では, 従属変数を骨格筋量, 独立変数を基本属性, eGFRcreat および ECW/ICW としたモデル 1 の結果, 骨格筋量との関連項目は年齢 ($\beta = -0.273$, $p<0.01$) , 男性 ($\beta = 0.661$, $p<0.01$) , BMI ($\beta = 0.318$, $p<0.01$) であった. また独立変数として基本属性, eGFRcys および ECW/ICW を投入したモデル 2 の結果, 骨格筋量との関連項目は年齢 ($\beta = -$

0.268, $p < 0.01$), 男性 ($\beta = 0.659$, $p < 0.01$), BMI ($\beta = 0.324$, $p < 0.01$) であった。

6. 考察

eGFR_{cys}-eGFR_{creat} と腎機能との関係について、eGFR_{creat} による分類および eGFR_{cys} による分類の双方で、より重症な群の eGFR_{cys}-eGFR_{creat} が低値になることが示唆された。また eGFR_{cys}-eGFR_{creat} は運動機能との関連を認めた。その背景として、骨格筋の代謝産物である血清クレアチニンは、骨格筋が多いほど血清クレアチニンが高値であるほど eGFR_{creat} が低値となる一方、シスタチン C は全ての有核細胞に由来する物質であり、骨格筋量のみによる影響を比較的受けにくいため、骨格筋量の多い者で eGFR_{cys}-eGFR_{creat} は高値となることが考えられた。

CKD ステージ重症度と ECW/ICW の傾向について、eGFR_{creat} および eGFR_{cys} 双方の分類で、より重症な群の ECW/ICW が高値となる傾向を認めた。これは腎機能低下に伴う骨格筋細胞量減少や、溢水に伴う体組成中の細胞外水分量増大がに由来する可能性が考えられた。運動機能を従属変数とした重回帰分析では、ECW/ICW は膝伸展筋力と ISWT の両者において、運動機能と負の

関連を認めた。これは、CKD 患者における骨格筋細胞量の減少，または体水分量貯留を合併する CKD 患者の病態を反映しているものと思われるが，細胞外水分量の割合が多い骨格筋は単位体積あたりの筋出力は低いことが想定される。そのため ECW/ICW は，骨格筋の質的評価が可能であると考えられた。

さらに骨格筋量との関連指標としては， $eGFR_{cys}-eGFR_{creat}$ が関連因子であり，ECW/ICW が関連を認めない結果となった。

以上の結果は，当初の仮説である $eGFR_{cys}-eGFR_{creat}$ が体組成評価指標である可能性，ECW/ICW が骨格筋の質的評価指標である可能性を支持するものと考えられた。

7. 総括

本研究では，維持透析を行っていない保存期 CKD 患者を対象に，骨格筋に着目した新指標についての検討を行った。

本研究で考案した新たな指標である $eGFR_{cys}-eGFR_{creat}$ は，生化学的な体組成評価指標となる可能性が考えられた。生化学検査の利点として，患者に侵襲や負担が生じにくい点が考えられる。従来の体組成測定では，放射線による被爆が生じたり，測定に時間がかかるなどの負担が起り得た。また BIA 法は非侵襲

であるものの、立位保持が困難な者では測定できない装置が多く、さらに心臓ペースメーカー植え込み後の者では測定が行えないなどの制限が存在した。生化学的な測定は、普段の採血検査実施に想定項目を追加するのみであり、新たな患者負担は生じない。また、生化学的な測定は大規模調査などにおいても応用しやすいため、様々な場面で eGFR_{cys}-eGFR_{creat} の応用が期待される。

またこれまで保存期 CKD 患者において検討されたことが少なかった

ECW/ICW について、本研究では ECW/ICW 高値が運動機能低下と関連するが骨格筋量とは関連しないという結果を得た。さらに CKD 重症度の進行に伴い ECW/ICW が高値となることから、CKD 患者における運動機能低下には、骨格筋の量的低下のみならず骨格筋の質的な低下が関連していることが考えられた。このような知見から、骨格筋量が十分な場合においても、筋の質的低下が生じている可能性があり、ECW/ICW を用いたより詳細な予防や療養指導の開発が期待される。

第 1 章

序論

1.1. 慢性腎臓病をとりまく状況

慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease; CKD）とは、2002年に米国で提唱された比較的新しい概念であり、様々な腎疾患を包括し、蛋白尿と腎機能の両面から定義したものである。具体的には、

①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか

②腎機能の評価指標である糸球体濾過量（glomerular filtration rate; GFR）が

60ml/min/1.73m²未満

①、②のいずれか、または両方が3カ月以上持続する状態と定義されている

(1). CKDの重症度は、原因、腎機能、蛋白尿によって区分され、腎機能の区分

では G1 が GFR90 ml/min/1.73m² 以上、G2 が 60-89 ml/min/1.73m²、G3a が

GFR45-59 ml/min/1.73m²、G3b が GFR30-44 ml/min/1.73m²、G4 が GFR15-

29 ml/min/1.73m²、G5 が GFR15 ml/min/1.73m² 未満に区分される。尿の区分

は、糖尿病患者でアルブミン尿，糖尿病患者以外で蛋白尿を用い評価する．尿アルブミンでは，正常アルブミン尿（30mg/gCr 未満），微量アルブミン尿（30-299mg/gCr），顕性アルブミン尿（300 mg/gCr 以上）に区分され，蛋白尿では，正常（0.15 g/gCr 未満），軽度蛋白尿（0.15-0.49 g/gCr），高度蛋白尿（0.50 g/gCr 以上）に区分される（表1）．

本邦の CKD 患者数は 1330 万人と推計されており（表 1-1-2）（1），成人の 8 人に 1 人が該当する国民病である．CKD が重症化すると末期腎不全（end-stage renal disease; ESRD）となるため，透析や腎移植などの腎代替療法が必要になる．ESRD 患者数は世界的に増加傾向にあり，2010 年には腎代替療法を実施する ESRD 患者数が 260 万人を超えたことが報告されている（2）．本邦の維持透析患者数は 2014 年末時点で 32 万人を超えており（3），透析患者一人あたりに必要な医療費が 500-600 万円と高額であることから，透析治療が国民医療費に及ぼす影響は大きい．さらに CKD は心血管疾患（cardiovascular disease; CVD）発症や心血管死亡，総死亡のリスクと関連し，また腎機能が低下するほどそれらのリスクが増大する（図 1）（4,5）ことから，CKD の重症化予防は国家的に急務である．CKD 患者の管理には，服薬以外に食事療法や運動療法などの生活指導が

重要であるものの、生活指導分野については未だ十分なエビデンスが集積されていないとは言い難く、不明な点が多い。

1.2. 慢性腎臓病患者の骨格筋量

筋肉は一般成人において体重の約 40%を占める生体内最大の組織である。筋肉のうち、心筋などの平滑筋を除いた骨格筋は物理的な効果器であるだけでなく、血液が流れ、代謝を行い、さらに近年では内分泌機関としての働きをもつことが明らかにされてきた。

骨格筋量の減少はサルコペニアと呼ばれ(6) (7-9)、従来は加齢に伴う骨格筋量の減少を意味する言葉であった。しかし、2014年に提唱されたサルコペニアの基準に基づくと、CKD患者などの特定疾患を含む対象で用いるとされている(7)。サルコペニアは、運動機能低下と筋量減少の双方を認める場合に診断される(図2)が、サルコペニアの関連因子は、飲酒、喫煙、食事、身体的不活動、合併症など様々であり(10)、サルコペニアになると生活の質が低下し、死亡リスクが増加する(11,12)ことから重要な病態である。サルコペニアの罹患率は、地

域在住高齢者において1~29%, 長期療養者において14~33%と報告されている(11). さらに, 米国ではサルコペニアにより生じる直接的な医療コストが185億ドルと見積もられている(13)ことから, 医療経済的にもサルコペニアの病態管理は重要と考えられる.

腎臓病が骨格筋を減少させる機序については, モデル動物を使用した実験系において多くの経路が明らかにされており, 慢性炎症(14,15), 筋細胞のもととなる筋衛星細胞の機能低下(16), アンジオテンシンIIによる影響(17,18), 成長ホルモンの機能低下(19,20), 代謝性アシドーシスの存在(21)など様々な要素が存在する. 一方, ヒトのCKD患者における骨格筋量については, 維持透析患者で骨格筋量が減少するとの報告(22-24)がある. しかし, 維持透析を行っていない保存期CKD患者では必ずしも骨格筋量の減少が明らかではない. Foleyら(25)は, 一般成人コホートにおいてeGFR 90ml/min/1.73m²以上の群に対し, eGFR 60ml/min/1.73m²未満の群でサルコペニアの有病率が高いものの, 年齢, 性別, 人種などで調整することによってその差は消失したと報告している. またSharmaら(26)は, 年齢調整後にeGFRとサルコペニア有病率がU字の関係にあ

るものの、肥満者に限れば eGFR が低値な群ほどサルコペニア有病率が高いと報告している。

このように、保存期 CKD 患者において腎機能低下と骨格筋量減少が一様な関係とならない理由は必ずしも明らかではないが、骨格筋について理解するための体組成モデル(27)を図 7 に示す。体組成の区画モデルは複数存在し、原子レベル、分子レベル、細胞レベル、機能レベルに分類される。機能レベルで分類したとき、骨格筋とは脂肪、骨、血液などを除外した組織ということになる。一方、骨格筋の解剖学的構造を図 8 に示す。筋外膜に包まれた骨格筋は、筋周膜に包まれた複数の筋線維束から構成されており、筋線維束は筋内膜に包まれた複数の筋線維から構成され、筋線維は筋原線維によって構成されている。筋原線維は、ミオシン分子からなる太いフィラメントと、アクチン、トロポニン、トロポミオシンからなる細いフィラメントから成り、これらのフィラメントが滑走することによって筋力が発揮するとされている。また骨格筋内の組織を栄養するため、骨格筋の内部は動脈、静脈、毛細血管、リンパ管が張り巡らされており (図 9) (28)、細胞間には間質液が存在する。さらに近年では骨格筋内に脂肪が蓄積する筋内脂肪の存在(29,30)が指摘されている。このように骨格筋は、筋張力の発生

源である筋原線維以外に、数多くの組織で構成されている。さらに CKD 患者では骨ミネラル代謝異常やうっ血を合併する場合があります、体液貯留がしばしば観察される。血管外の間質液増加は末梢組織の浮腫を生じさせ、うっ血は毛細血管の血流量を増加させる。解剖学的な骨格筋量は筋外膜に覆われた部位であるため、骨格筋量は間質液や末梢血の影響を受け得る。しかし、このような体液貯留に起因する骨格筋量増大は、筋力上昇を伴わないはずである。

1.3. 骨格筋量と筋力の関係

骨格筋量と筋力が関連することは広く認知されており、一般に、骨格筋量が多いほど強い筋力発揮が可能と考えられている。この関係性について、福永ら(31)は筋断面積と筋力が正比例することを報告している(図3)。しかしこれは若年健常者を対象とした横断研究の結果であるため、高齢者や有疾患者を対象とした場合あるいは縦断的な変化が生じた場合においても同様の関係を認めるとは限らない。

Obuchi ら(32)は、高齢者を対象に骨格筋量と筋力の横断的調査した報告している。平均年齢 72.7 歳の日本人女性 98 名を対象に大腿前面の筋量と膝伸展筋力の関連性を検討したところ、有意な相関を認めたものの相関係数は $r = 0.33$ と低値であったことを報告している。また佐藤ら(33)は、20 代から 60 代までの日本人 259 名を対象に下肢の筋力と骨格筋量を測定したところ、男性での筋力低下は 40 代以降、骨格筋量減少は 60 代以降で生じていたことから、40 代以降で筋の構造的な変化が生じている可能性を推察している。さらに、Goodpaster ら(34)は平均年齢 73.5 歳の 3075 名を対象とするコホート研究において、骨格筋量の年間減少率が約 1%であったのに対し、筋力の年間減少率は 2.8~3.6%であったと報告している(図 4)。以上のことから、骨格筋量と筋力との関係性については、若年健常者で高い相関を認める一方、壮年期以降とくに高齢者では二値の間に乖離が生じる可能性が考えられる。

1.4. 本研究の目的

以上のように、保存期 CKD 患者は極めて多くの患者が罹患している重要な疾患であるが、体組成評価については不明な点が多く残されている。CKD 患者の体組成をより正確に分析できれば、CKD 患者の病態把握や療養指導において大変有用な情報となり得る。そこで本研究は、保存期 CKD 患者において骨格筋の状態を反映する臨床指標を考案することを目的として実施した。

第2章

腎機能および骨格筋量の評価方法

2.1. 腎機能の評価法

腎機能評価のゴールドスタンダードはイヌリンクリアランスであるが、イヌリンクリアランスは後述のように測定や手技に時間がかかるため、臨床では血清クレアチニン値に基づく推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate based on creatinine; eGFR_{creat}）を用いることが多い。また、クレアチニンと異なる腎機能指標として、血清シスタチン値に基づく推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate based on cystatin C; eGFR_{cys}）が2005年より保険診療算定が可能となった。しかし、レセプト情報・特定健診等情報データベース(35)によると、平成26年度に外来患者に対して測定された検体数は、血清クレアチニンが1億2000万件以上であったのに対し、血清シスタチンCが41万件、イヌリンがわずか52件となっており、血清クレアチニンの検査総数が圧倒的に多いことがわかる。その他、24時間蓄尿結果と血清クレアチニンから

算出されるクレアチンクリアランスは不完全な蓄尿により誤差が生じるという欠点があるものの、糸球体濾過量の実測値を測定する方法として有用とされている。以下に各測定方法の詳細を述べる。

2.1.1. イヌリンクリアランス

腎機能評価法のゴールドスタンダードはイヌリンクリアランスであり、国際的にも標準法とされている。イヌリンは分子量 5,200 の多糖類であり体内で合成や分解されることが無く、腎臓の糸球体毛細管で濾過されるが、尿細管で再吸収されないという特性をもつ。そのためイヌリン静脈注射中に血漿イヌリン濃度、尿中イヌリン濃度、分時尿量を複数回測定することで、糸球体濾過量を正確に測定することが可能である。しかし、イヌリンクリアランスの測定には、1%イヌリンを含む生理食塩水を 120 分間持続注入し、30 分間隔で蓄尿と中間採血を行う必要があるため、手技が煩雑であり多くの対象にイヌリンクリアランスを測定することは困難である。

2.1.2. eGFRcreat

血清クレアチニン値に基づく推算糸球体濾過量（eGFRcreat）はイヌリンクリアランスなどの測定が困難な場合に用いられる簡易法であり，下記の式を用いて推定される(1).

$$\text{男性：eGFRcreat(ml/min/1.73 m}^2\text{)}= 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢(歳)}^{-0.287}$$

$$\text{女性：eGFRcreat(ml/min/1.73 m}^2\text{)}= 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢(歳)}^{-0.287} \times 0.739$$

Cr：血清 Cr 濃度(mg/dL)

eGFRcreat の精度については，75%の測定値が実測 GFR±30%の範囲に入る(1)とされている．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，四肢欠損や長期臥床などにより骨格筋量が減少している場合に eGFRcreat が高く推算されると日本腎臓学会編のガイドラインに記されている．また肉類の摂取後には，肉類に含まれるクレアチニンが吸収されることから，血清クレアチニンは高値，eGFRcreat は低値となる．

2.1.3. eGFRcys

血清シスタチン C に基づく推算糸球体濾過量 (eGFRcys) は, 2005 年より腎機能指標としての保険適応が認められた比較的新しい評価方法であり, 下記の式を用いて推定される(1).

$$\text{男性: eGFRcys (ml/min//1.73 m}^2\text{)} = (104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996 \text{ 年齢 (歳)}) - 8$$

$$\text{女性: eGFRcys (ml/min//1.73 m}^2\text{)} = (104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996 \text{ 年齢 (歳)}) \times$$

$$0.929 - 8$$

Cys-C: 血清シスタチン C 濃度 (mg/L)

シスタチン C は血清蛋白質のひとつであり, 全身の有核細胞で産生される. 血清シスタチン C 値は筋量や食事, 運動の影響を受けにくい特性がある一方, 妊娠, HIV 感染, 甲状腺機能障害などで影響される点などに注意が必要である(1).

2.1.4 クレアチニンクリアランス

クレアチニンクリアランス (creatinine clearance; Ccr) は、血清クレアチニン濃度、尿中クレアチニン濃度、尿量の測定値を用い、老廃物であるクレアチニンを尿中に排泄する能力を測定するものであり以下の式で求められる。

$$\text{Ccr (ml/min/)} = \{\text{Ucr (mg/dL)} \times \text{V (mL/日)}\} / \{\text{Scr (mg/dL)} \times 1,440 \text{ (分/日)}\}$$

Ucr：尿中クレアチニン濃度，V：1日尿量，Scr：血清クレアチニン濃度

Ccr は 24 時間蓄尿を行う必要があること、また蓄尿が完全に行われなかった場合に誤差が生じるという欠点をもつ。

2.2. 骨格筋量の測定方法

2.2.1 MRI による測定

Magnetic resonance imaging (MRI) は、核磁気共鳴減少を利用した画像診断装置であり、磁場の存在下において H⁺の分布密度などの情報を 2 次元画像と

したものである。骨格筋量や骨格筋の形態評価には、水が低信号、脂肪が高信号として描出される T1 強調画像を主に用いるが、水分レベルの評価や筋炎の評価を目的に T2 強調画像が用いられる場合もある。MRI による体組成測定は精度が高く、体組成測定におけるゴールドスタンダードとして用いられる(36)が、測定機器が非常に高額であり測定に時間を要す欠点がある。

2.2.2. CT による測定

Computed tomography (CT) は、主に X 線を使用したコンピュータによる断層撮影法である。CT では X 線の信号強度である Hounsfield Unit (HU) により組織の違いを識別する。信号強度は、水が 0 HU、空気を 1000 HU とし、骨が 200 HU、脂肪が $-150 \sim -50$ HU、筋が $0 \sim 100$ HU と定義し、断層画像から体積を算出する(37)。CT による骨格筋量測定は、MRI による測定値との比較において妥当性が報告されている(36)が、測定機器が高価であること、測定には放射線被曝を伴う点で被験者に不利益を生じる。

2.2.3. DXA による測定

dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) は、X 線のエネルギー減衰度が物質によって異なる原理を利用し、エネルギーの異なる 2 種類の X 線透過率の違いから骨塩定量、体脂肪量、除脂肪量の 3 種に分け測定するものである。被爆量が少なく比較的侵襲性は低いものの、X 線を使用すること、装置が高額であるという欠点がある。

2.2.4. BIA による測定

生体電気インピーダンス (bioelectrical impedance analysis; 以下BIA) 法は、身体組織における電気伝導性の差異を利用し、身体の組成を予測する方法である。BIA法は直接的に体組成を測定するものではないが、短時間で非侵襲的に測定可能であり他の測定方法との間で妥当性が確認されている(38-40)ことから、医療やスポーツ現場で広く使用されている。

電気の伝導性は水分と電解質量に比例し、細胞が円形に近いほど伝導性が低下するが、脂肪細胞は水分が少なく円形であるため、脂肪を多く含む組織では電気伝導性は低下する。BIA法において、除脂肪組織は以下の原理に基づき測定され

る(41). 筋細胞膜はリン脂質二重層で構成されていることから, 交流電流回路上ではコンデンサとして働く. 低周波数の交流電流は細胞内を透過できず, 主に細胞外を通過する一方, 高周波数の交流電流は細胞内をも通過する (図5) (42).

さらに, 多数の周波数の電流を流す方法により, レジスタンスおよびリアクタンスから成るColeモデルを用い, 周波数0kHz (直流電流) と ∞ kHz (無限大の周波数) のレジスタンス値を得ることができる (図6). さらに細胞内外区画の並列回路モデルより細胞内水分量 (Intracellular water; ICW) および細胞外水分量 (Extracellular water; ECW) を推定することができる.

第3章

腎機能と運動機能との関連性について

～eGFRcreatとeGFRcysの比較～

3.1. 背景

腎機能の評価方法として最も頻回に使用される eGFRcreat は、骨格筋の代謝産物である血清クレアチニンに基づき推算される。骨格筋は運動器であるため、一般的に骨格筋量と運動機能は正の相関を認めるが、eGFRcreat は骨格筋が多いほど低く推算され得る。そのため、骨格筋量に影響を受けやすい eGFRcreat と骨格筋量に影響を受けにくいとされる eGFRcys とでは、運動機能との関連に相違が生じる可能性がある。

先行研究では、実測 GFR の低下と運動機能低下が関連するというもの(43)、eGFRcreat 低下と運動機能低下が関連するというもの(44-47)、eGFRcys 低下と運動機能低下が関連するというもの(48)があり、いずれも腎機能が低値であるほど運動機能が低下すると報告している。しかし、複数の腎機能評価と運動機能を

検討した報告は、Roshanravan らによる一報(49)を除き見当たらず、本邦からの報告は見あたらない。腎機能の評価方法により運動機能との関連に相違が生じるか否かの情報は、CKD 患者の療養指導や介入研究を行う場合に有益な情報となり得る。

3.2. 目的

運動機能との関連性について eGFR_{creat} と eGFR_{cys} の比較を行うこと。

3.3. 方法

3.3.1. 倫理的配慮

本研究は、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：H26-56号）。本研究の実施にあたり、対象者には事前に研究の趣旨および結果の取り扱い方法などを説明し、文書による同意を得た。

3.3.2. 対象

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に通院し、維持透析治療を受けていない保存期CKD患者とした。取り込み基準は、研究説明日の直近の検査において、eGFR_{creat}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した147例とした。除外基準は、運動制限の指示がある心疾患患者、関節痛により測定が困難な者、腎移植患者とした。

3.3.3. 測定項目

基本属性として、年齢、性別、身長、BMI、合併症として高血圧、脂質異常症、糖尿病、CKDの原因となった腎疾患をカルテより後方視的に調査した。体組成は、BIA法による体組成計（インボディ・ジャパン、InBody720®）を用い、骨格筋量、体脂肪量、ECW、ICWを測定した。生化学検査値として、血清シスタチンC、血清アルブミン（Albumin; Alb）、ヘモグロビン（Hemoglobin; Hb）、C反応性蛋白（C-reactive protein; CRP）、尿蛋白（Urinary protein; UP）を運動機能評価と同日に調査した。

運動機能は、下肢筋力の指標として膝伸展筋力、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 (Incremental shuttle walking test; ISWT) を行った。膝伸展筋力は、Hand Held Dynamometer (アニマ, μ -TAS MF-01®) を用い、膝関節屈曲 90° とした端座位における等尺性膝伸展筋力を左右 2 回ずつ計測し、左右それぞれの最大値の平均値と下腿長との積を測定値として採用した。ISWT は、平坦な片道 10m の歩行路において、徐々に間隔が短くなる CD プレーヤーからの発信音に合わせて歩行した (図 10)。ISWT では片道 10m を 1 シャトルとし、各シャトル開始のタイミングは CD の発信音に合わせて行った。最初の 1 分間で 3 シャトル、次の 1 分間で 4 シャトルと、1 分間あたりのシャトル数が 1 回ずつ増加する形で負荷を上昇させた。試験終了の基準は、指定の発信音が鳴った時点における標識からの遅延が 2 回連続で 0.5m 以上であったときとした。

3.3.4. 統計解析

結果は平均値±標準偏差の形で表記した。基本情報や運動機能と腎機能との関連を検討するため、eGFRcreat または eGFRcys により CKD ステージ分類し、傾向検定を行った。検定は名義尺度において Cochran-Armitage trend test、間隔尺度において Jonckheere-Terpstra trend test を使用した。

運動機能と eGFRcreat、運動機能と eGFRcys との関連を検討するため、運動機能を従属変数とした強制投入法による重回帰分析を行った。独立変数には年齢、性別、合併症（高血圧、糖尿病、脂質異常症）、骨格筋量、body mass index (BMI)、さらに Model1 では eGFRcreat を、Model2 では eGFRcys を投入した。有意水準は $p < 0.05$ とし、分析には SPSS Statistics 22 および EZR version 1.32(50)を使用した。

3.4. 結果

AWGS の診断基準に基づき、本研究対象者を分類した結果を図 11 に示す。全対象 147 名のうち、握力低下、歩行速度低下のどちらも認めなかった者は 129

名であり、握力、歩行速度の少なくとも一方が低下していた運動機能低下者は18名であった。運動機能が低下していた者のうち、筋量が正常であったものは7名、筋量が減少していた者は11名であった。結果としてサルコペニア者は11名、非サルコペニア者が136名であった。

eGFR_{creat} でステージ分類した場合の傾向検定結果を表3に示す。全147名のうち、ステージG2が8名、ステージG3aが50名、ステージC3bが56名、ステージG4が33名であった。対象全体の平均年齢は 61.6 ± 9.8 歳、身長は 162.6 ± 9.4 cm、体重は 65.9 ± 14 kg、BMIは 24.8 ± 4.1 kg/m²、骨格筋量は 25.4 ± 5.8 kgであった。サルコペニアの診断基準に該当した者は、ステージG2が1名、ステージG3aが5名、ステージC3bが3名、ステージG4が2名であった。合併症について、高血圧が120名(81.6%)、糖尿病が38名(25.9%)、高脂血症が73名(49.7%)であった。CKDの原因となった腎疾患は、重複を含め、慢性糸球体腎炎が96名(65.3%)、糖尿病性腎症が10名(6.8%)、多発性嚢胞腎が5名(3.4%)、腎硬化症が19名(12.9%)、間質性腎炎が5名(3.4%)、ループス腎炎が4名(2.7%)、不明が24名(16.3%)であった。対

象全体の膝伸展筋力は $106.3 \pm 43.0\text{Nm}$ 、ISWT 総歩行距離は $504.2 \pm 156.3\text{m}$ であった。

eGFRcreat に基づく CKD ステージ分類により傾向性を認めた項目は、腎硬化症 ($p = 0.04$)、eGFRcreat ($p < 0.01$)、eGFRcys ($p < 0.01$)、Alb ($p < 0.01$)、Hb ($p < 0.01$)、UP ($p < 0.01$)、膝伸展筋力 ($p = 0.02$)、ISWT ($p = 0.01$) であった。

eGFRcys に基づく CKD ステージ分類により傾向性を認めた項目は、身長 ($p < 0.01$)、骨格筋量 ($p < 0.01$)、腎硬化症 ($p = 0.04$)、eGFRcreat ($p < 0.01$)、eGFRcys ($p < 0.01$)、Alb ($p < 0.01$)、Hb ($p < 0.01$)、CRP ($p < 0.01$)、UP ($p < 0.01$)、膝伸展筋力 ($p < 0.01$)、ISWT ($p < 0.01$) であった (表 4)。

膝伸展筋力を従属変数とした重回帰分析の結果、独立変数に eGFRcreat を投入した Model 1 では決定係数 $R^2 = 0.754$ であった。有意な関連項目は、性別 ($\beta = 0.174$, $p = 0.02$)、糖尿病 ($\beta = -0.115$, $p = 0.01$)、骨格筋量 ($\beta = 0.733$, $p < 0.01$)、eGFRcreat ($\beta = 0.092$, $p = 0.03$) であった。また、独立変数に eGFRcys を投入した Model 2 では決定係数 $R^2 = 0.675$ であり、有意な関連項目は

性別 ($\beta = 0.189$, $p < 0.01$) , 糖尿病 ($\beta = -0.113$, $p = 0.01$) , 骨格筋量 ($\beta = 0.675$, $p < 0.01$) , eGFRcys ($\beta = 0.146$, $p < 0.01$) であった (表 5) .

ISWT を従属変数とした重回帰分析の結果, 独立変数に eGFRcreat を投入した Model1 では決定係数 $R^2 = 0.385$ であり, 有意な関連項目は, 年齢 ($\beta = -0.208$, $p = 0.01$) , 糖尿病 ($\beta = -0.183$, $p = 0.01$) , 骨格筋量 ($\beta = 0.611$, $p < 0.01$) , BMI ($\beta = -0.318$, $p < 0.01$) , eGFRcreat ($\beta = 0.152$, $p = 0.03$) であった. また, 独立変数に eGFRcys を投入した Model2 では決定係数 $R^2 = 0.422$ であり, 有意な関連項目は, 年齢 ($\beta = -0.187$, $p = 0.02$) , 糖尿病 ($\beta = -0.182$, $p < 0.01$) , 骨格筋量 ($\beta = 0.545$, $p < 0.01$) , BMI ($\beta = -0.288$, $p < 0.01$) , eGFRcys ($\beta = 0.255$, $p < 0.01$) であった (表 6) .

3.4. 考察

本研究の対象者を AWGS の診断基準に基づきサルコペニアと非サルコペニアに分割したところ, サルコペニアに該当した者は 11 名 (7.5%) であった.

Moon ら(51)は韓国の地域在住者コホートにおいて CKD ステージ 3-5 に該当

する者のうち、男性の 18.1%、女性の 12.6%がサルコペニアに該当したと報告している。また Foley らは米国国民健康栄養調査に基づく解析において、 $eGFR_{creat} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ の群のサルコペニア有病率は 9.4%であったとしている。本邦の保存期 CKD 患者においてサルコペニア有病率の報告は見あたらないが、本研究はサルコペニアの有病率がやや低い標本であった可能性が考えられた。その理由としては、対象者の取り込み基準を 79 歳以下と設定したこと、生活動作および歩行動作を自立している者としたことによる影響が考えられる。保存期 CKD 患者では加齢に伴い運動機能が低下し、総体重に対する骨格筋量の割合が減少すると報告されている(52)。また地域在住の健常高齢者のサルコペニア有病率は、70 歳未満で 13–24%であったのに対し 80 歳以上では 50%以上であったとの報告がある(53)。本研究では 80 歳以上を対象としなかったことから、サルコペニア有病率が比較的低値となった可能性が考えられた。また本研究の対象者である、移動および生活動作の自立している者は、非自立者と比較して身体活動量が多いことが想定される。そのため本研究の対象者は、要介護状態の方などを含んだ保存期 CKD 患者全体の母集団と比較して、運動機能や身体活動量が比較的高い対象であった可能性が考えられた。

CKD ステージ分類の結果、G2、G3a、G3b、G4 における各群の人数は eGFR_{creat} による分類では 2 名、50 名、56 名、33 名であり、eGFR_{cys} による分類では 55 名、45 名、27 名、20 名であった。また全対象における eGFR_{creat} の平均値は $40.7 \pm 12.9 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、eGFR_{cys} の平均値は $53.2 \pm 17.4 \text{ ml/min/1.73m}^2$ であり、eGFR_{creat} の基準においてより腎機能の重篤なステージに分類された。Delanaye(54)らは、4189 名を対象としたスクリーニングにおいて eGFR が $30\text{--}59 \text{ ml/min/1.73m}^2$ であった者の割合が、クレアチニンを用いた式では $9.6\text{--}12.9\%$ であったのに対し、シスタチン C を用いた式では 4.5% であったと報告しており、本研究において eGFR_{cys} が eGFR_{creat} より高値になったことについては、先行研究と同様の結果と考えられた。

CKD の原疾患について、eGFR_{creat} による分類および eGFR_{cys} による分類の両者において、より重症度が高い群で腎硬化症の割合増加を認めた。保存期 CKD 患者における重症度別の原疾患割合は必ずしも明らかになっていないが、透析導入理由としての腎硬化症の割合は増加傾向にあり(3)、他の原因疾患と比較して腎障害の進行速度が速い可能性や、また他病院の一般内科で診療されてい

た腎硬化症患者が腎機能悪化に伴い紹介されることによって大学病院へ集まった可能性などが考えられた。

下肢筋力や持久力については、先行研究(43,44,48,55,56)において既に報告されている通り、腎機能低下者においてより低筋力、低持久力である傾向が示唆されたものと考えられた。

膝伸展筋力を従属変数とした重回帰分析の結果、膝伸展筋力は男性で高値、糖尿病合併で低値、骨格筋量高値で高値という関連を認めた。また独立変数に eGFR_{creat} を投入した場合と比較し、eGFR_{cys} を投入した場合は標準化回帰係数 β が高値となった。さらに、決定係数 R^2 は eGFR_{creat} を用いた場合よりも eGFR_{cys} を用いた場合で高値となった。男性は女性よりも筋力が強いこと、骨格筋量が多いほど筋力が強いことは、健常者における一般的な傾向であり、保存期 CKD 患者においても同様の傾向を示したものと考えられた。糖尿病と筋力低下については、Ferreira ら(57)が健常者と比較して糖尿病患者の下肢筋力が低下すること、さらに糖尿病性神経障害を認める者ではさらに筋力が低値であることを報告しており、先行研究と同様に糖尿病の病態による影響を受けた結果であると考えられた。eGFR_{creat} と eGFR_{cys} との比較について、eGFR_{creat} の標準化

回帰係数 β および決定係数 R^2 が $cGFR_{cys}$ のそれらより低値であった原因として、 $eGFR_{creat}$ が骨格筋による影響を受けた可能性が考えられた。つまり、骨格筋量が多く運動機能が高い者では、血清クレアチニン濃度が高値となることから、 $eGFR_{creat}$ は実際の腎機能よりも低く見積もられる可能性がある。一方、骨格筋量が少なく運動機能が低い者では血清クレアチニン濃度が低値となり、 $eGFR_{creat}$ が高く見積もられる可能性がある。腎臓病の病態は、骨格筋細胞のアポトーシスを誘導し、骨格筋細胞の分化を抑制させる。そのため運動機能と腎機能の関連性を検討する場合において $eGFR_{creat}$ を用いる場合、腎機能低下に伴う骨格筋細胞の減少と、骨格筋細胞減少に伴う腎機能過大評価という2つの要因が影響する可能性が考えられた。

ISWTを従属変数とした重回帰分析の結果、ISWTは、高齢で低値、糖尿病合併で低値、骨格筋量高値で高値、BMI高値で低値となる関連を認めた。また $eGFR_{creat}$ と比較して $eGFR_{cys}$ を独立変数として投入した場合、標準化回帰係数 β が高値となった。さらに、決定係数 R^2 は $eGFR_{creat}$ を用いた場合よりも $eGFR_{cys}$ を用いた場合で高値となった。加齢に伴い持久力が低下することは明らかにされており(58)、健常者においては一般的な変化である。肥満や糖尿病と

持久力との関連について、Nadeau ら(59)は普通体重の健常者と比較して肥満者では最大酸素摂取量が低値となり、2型糖尿病患者では肥満者よりもさらに低値になることを報告しており、先行研究と同様の結果が示唆されたものと考えられた。また骨格筋量と持久力の関係について、本研究では骨格筋量が多いほど持久力が高値であり、CKD 患者においては筋量が多いほど持久力に優れていることが示唆された。Tamaki ら(60)は CKD モデルマウスによる検討において、CKD の初期ではミトコンドリア機能が低下し持久力が低下すること、その後に骨格筋量が減少すると報告している。この報告に基づくと、骨格筋量が減少した状態とは持久力が低下した後に生じる病態と考えられ、本研究の結果を支持するものと考えられた。

3.5. 小括

保存期 CKD 患者では、腎機能障害がより重度な群において運動機能がより低値であった。この関係は eGFRcreat および eGFRcys の双方で認められたが、eGFRcys を用いた方がより顕著であった。その背景として、eGFRcreat の計算

に使用される血清クレアチニンが骨格筋の代謝産物であることが影響している可能性が考えられた。

第4章

CKD患者における新たな臨床指標の考案

4.1. 背景

4.1.1. eGFRcys-eGFRcreat について

eGFRcys-eGFRcreat は、本研究で考案した全く新しい指標である。

eGFRcreat の計算式には血清クレアチニン濃度が使用されるが、クレアチニンはクレアチンの代謝最終産物であり、クレアチンから非酵素的に H₂O が取れた無水物である。クレアチンは、アルギニン、グリシン、メチオニンという3種のアミノ酸から合成され、クレアチンまたはクレアチンリン酸として95%が骨格筋に保有されている。骨格筋細胞内において、クレアチンリン酸がクレアチンとリン酸イオンに分解される過程でアデノシン三リン酸が生成され、筋収縮のエネルギーとなる。体内クレアチン量は骨格筋量に依存するが、健常成人では概ね100~120g程度であり、そのうち約1%が毎日代謝されクレアチニンとなる。ク

レアチニンは、腎糸球体で濾過され、ほとんど再吸収されることなく尿中に排泄される。

シスタチンは体内のあらゆる有核細胞から産生される塩基性低分子蛋白質である。シスタチン C はハウスキーピング遺伝子によってコードされているため、体内外の因子による影響を受けにくく、生産量が常に一定である。シスタチン C は血中からの排出が腎糸球体の濾過のみであり、濾過後は近位尿細管で再吸収されアミノ酸に分解されるため、血中に戻ることはない。

eGFR_{creat} はその推算式から、血清クレアチニン濃度が高いほど低値となる腎機能指標である。そのため腎機能が同等である場合、骨格筋量が多いほど eGFR_{creat} は低値となり、骨格筋量が少ないほど eGFR_{creat} は高値となると考えられる。また eGFR_{cys} は、血清シスタチン C 濃度が高いほど低値となる腎機能指標であるが、骨格筋量による影響は受けにくい。さらに検者内で eGFR_{creat} と eGFR_{cys} を比較する場合、腎機能は完全に一致するため、二値の差である eGFR_{cys}-eGFR_{creat} は、体組成における骨格筋の割合を示唆する指標である可能性がある。

4.1.2. ECW/ICW について

ECW/ICW は、高齢者の下肢筋力や歩行速度に関連する(61)ことが報告されている。CKD 患者における検討では、総水分量 (total body water; TBW) に対する ECW の割合である ECW/TBW が腎予後や心血管疾患発症リスク因子であること(62,63)が報告されている。CKD 患者の ECW/ICW と運動機能との関連については、Hsiao ら(64)が台湾人コホートにおいて ECW/ICW と運動機能の関連を報告したのみであり、邦人を対象とした研究は見当たらない。

ECW と ICW 間の水の分布は、細胞膜を介するナトリウム、塩素、その他の電解質などの小分子により生じる浸透圧によって主として決定される。この理由は、細胞膜は水に対する選択的透過性を持ち、ナトリウムや塩素などの小さなイオンに対する透過性が低いからである。そのため、水は細胞膜をすばやく通過し、ECW と ICW の浸透圧は等しくなる。

浮腫は、組織において体液が過剰となった状態であり、多くの場合は細胞外区分において生じるが、細胞内において浮腫が生じる場合もある。細胞内浮腫は、組織の代謝システムの機能低下、細胞への栄養供給の途絶などによって生じる。血流量が細胞の代謝を維持できないほどに減少すると、細胞膜のイオンポンプは

抑制される。その結果、細胞内のナトリウムイオンは細胞外に汲み出されなくなり、細胞内で過剰となったナトリウムイオンは、水を細胞内に浸透させることとなる。また炎症により細胞膜の透過性が亢進した場合においても細胞内浮腫が生じうる。しかしこのような細胞内浮腫が生じるのは、比較的重度な病態であり、慢性期の CKD 患者において頻発するのは主に細胞外浮腫である。細胞外浮腫の原因は多様であるが、CKD 患者でしばしば起こるものとして、心不全や腎臓機能低下に伴い水または塩分排泄が減少した結果、毛細血管圧が上昇している場合、交感神経系の機能不全や血管拡張薬により細動脈血管抵抗が減少している場合、血漿蛋白質が減少している場合などである。

トレーニングの結果に生じる骨格筋量の増大は、筋組織を構成する筋細胞の肥大や新たな筋細胞形成により起こるものである。骨格筋細胞は多核で構成されることから、筋細胞の肥大に核数の増加を伴うため、筋細胞の肥大、または新たな形成のどちらにおいても、細胞成分は増加する。細胞成分の増加を伴う骨格筋量増大は ICW の絶対量が増加すると考えられる。一方、細胞外浮腫による骨格筋量増大は、新たな筋細胞形成を伴わず、主に ECW の絶対量が増加すると考えら

れる。そのため、細胞外浮腫による骨格筋量増大では、ECW/ICW の値が大きくなる可能性がある。

4.2. 目的

保存期 CKD 患者において腎機能と eGFR_{cys}-eGFR_{creat} および ECW/ICW との関連を調査すること。また運動機能と eGFR_{cys}-eGFR_{creat} および ECW/ICW との関連を検討すること。

4.3. 方法

4.3.1. 倫理的配慮

本研究は、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：H26-56号）。本研究の実施にあたり、対象者には事前に研究の趣旨および結果の取り扱い方法などを説明し、文書による同意を得た。

4.3.2. 対象

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に通院し、維持透析治療を受けていない保存期CKD患者とした。取り込み基準は、研究説明日の直近の検査において、eGFR_{creat}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した147例とした。除外基準は、運動制限の指示がある心疾患患者、関節痛により測定が困難な者、腎移植患者とした。

4.3.3. 測定項目

基本属性として、年齢、性別、身長、BMI、合併症として高血圧、脂質異常症、糖尿病、CKDの原因となった腎疾患をカルテより後方視的に調査した。体組成は、BIA法による体組成計（インボディ・ジャパン、InBody720®）を用い、骨格筋量、体脂肪量、ECW、ICWを測定した。生化学検査値として、血清システチンC、Alb、Hb、CRP、UPを運動機能評価と同日に調査した。

運動機能は、下肢筋力の指標として膝伸展筋力、持久力の指標としてISWTを行った。膝伸展筋力は、Hand Held Dynamometer（アニマ、 μ -TAS MF-

01®) を用い、膝関節屈曲 90° とした端座位における等尺性膝伸展筋力を左右 2 回ずつ計測し、左右それぞれの最大値の平均値と下腿長との積を測定値として採用した。ISWT は、平坦な片道 10m の歩行路において、徐々に間隔が短くなる CD プレーヤーからの発信音に合わせて歩行した。ISWT では片道 10m を 1 シャトルとし、各シャトル開始のタイミングは CD の発信音に合わせて行った。最初の 1 分間で 3 シャトル、次の 1 分間で 4 シャトルと、1 分間あたりのシャトル数が 1 回ずつ増加する形で負荷を上昇させた。試験終了の基準は、指定の発信音が鳴った時点における標識からの遅延が 2 回連続で 0.5m 以上であったときとした。

4.3.4. 統計解析

腎機能と eGFR_{cys}-eGFR_{creat} あるいは ECW/ICW との関連について、eGFR_{creat} 値または eGFR_{cys} 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。ま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。

運動機能と eGFR_{cys}-eGFR_{creat} あるいは ECW/ICW との関連について、従属変数を運動機能、独立変数を年齢、性別、合併症（高血圧、糖尿病、脂質異常症）、骨格筋量、BMI、eGFR_{cys}-eGFR_{creat}、さらに eGFR_{creat} または eGFR_{cys} とした強制投入法による重回帰分析を実施した。有意水準は $p < 0.05$ 、分析には SPSS Statistics 22 および EZR version 1.32(50)を使用した。

4.4. 結果

eGFR_{cys}-eGFR_{creat} の CKD ステージによる傾向検定では、eGFR_{creat} による分類および eGFR_{cys} による分類のどちらにおいても有意な傾向を認め、より重症なステージの eGFR_{cys}-eGFR_{creat} が低値となった。eGFR_{cys}-eGFR_{creat} の CKD ステージ間比較では、eGFR_{creat} による分類において G3a と G4 の間、G3b と G4 の間に有意な差を認めた。eGFR_{cys} による分類では、G2 と G3a、G3b、G4 の間、G3a と G3b、G4 の間に有意な差を認めた（図 12）。

運動機能と eGFR_{cys}-eGFR_{creat} の関連を検討するため、膝伸展筋力を従属変数とした重回帰分析を行った結果、eGFR_{creat} を投入した場合の関連項目は、男

性 ($\beta = 0.204$, $p < 0.01$) , 糖尿病の合併 ($\beta = -0.109$, $p = 0.01$) , 骨格筋量 ($\beta = 0.670$, $p < 0.01$) , eGFRcys-eGFRcreat ($\beta = 0.137$, $p < 0.01$) であった.

eGFRcys を投入した場合の関連項目は, 男性 ($\beta = 0.204$, $p < 0.01$) , 糖尿病の合併 ($\beta = -0.109$, $p = 0.01$) , 骨格筋量 ($\beta = 0.670$, $p < 0.01$) であった (表 7) . ISWT を従属変数とした重回帰分析の結果, eGFRcreat を投入した検討での関連項目は, 年齢 ($\beta = -0.174$, $p = 0.02$) , 糖尿病の合併 ($\beta = -0.176$, $p = 0.01$) , 骨格筋量 ($\beta = 0.496$, $p < 0.01$) , BMI ($\beta = -0.272$, $p < 0.01$) , eGFRcys-eGFRcreat ($\beta = 0.254$, $p < 0.01$) であった. eGFRcys を投入した検討での関連項目は, 年齢 ($\beta = -0.174$, $p = 0.02$) , 糖尿病の合併 ($\beta = -0.176$, $p = 0.01$) , 骨格筋量 ($\beta = 0.496$, $p < 0.01$) , BMI ($\beta = -0.272$, $p < 0.01$) であった (表 8) .

ECW/ICW の CKD ステージによる傾向検定では, eGFRcreat による分類および eGFRcys による分類のどちらにおいても有意な傾向を認め, より重症なステージの ECW/ICW が高値となった. eGFRcys-eGFRcreat の CKD ステージ間比較では, eGFRcreat による分類において G2, G3a, G3b と G4 の間に有意な差

を認めた。eGFRcys による分類では、G2、G3a と G4 の間に有意な差を認めた
(図 13)。

運動機能と ECW/ICW の関連を検討するため、膝伸展筋力を従属変数とした
重回帰分析を行った結果。eGFRcreat を投入した場合の関連項目は、男性 (β
=0.145, $p=0.04$)、骨格筋量 ($\beta=0.693$, $p<0.01$)、ECW/ICW ($\beta=-$
0.186, $p<0.01$) であった。eGFRcys を投入した場合の関連項目は、男性 ($\beta=$
($\beta=$, $p=0.157$, $p=0.02$)、骨格筋量 ($\beta=0.673$, $p<0.01$)、eGFRcys ($\beta=$
=0.094, $p=0.04$)、ECW/ICW ($\beta=-0.165$, $p<0.01$) であった (表 9)。

ISWT を従属変数とした重回帰分析の結果、eGFRcreat を投入した場合の関連項
目は、骨格筋量 ($\beta=0.533$, $p<0.01$)、BMI ($\beta=-0.303$, $p<0.01$)、
ECW/ICW ($\beta=-0.365$, $p<0.01$) であった。また eGFRcys を投入した場合の
関連項目は、骨格筋量 ($\beta=0.498$, $p<0.01$)、BMI ($\beta=-0.284$, $p<0.01$)、
eGFRcys ($\beta=0.166$, $p=0.02$)、ECW/ICW ($\beta=-0.329$, $p<0.01$) であった
(表 10)。

4.5. 考察

eGFR_{cys}-eGFR_{creat} の CKD ステージ重症度との傾向について、eGFR_{creat} および eGFR_{cys} によるステージ分類の双方で、より重症な群の eGFR_{cys}-eGFR_{creat} が低値になることが示唆された。そもそも GFR は腎機能の評価指標であり、腎機能低下に伴い eGFR_{creat}、eGFR_{cys} はともに低値となる。そのため、eGFR_{creat} と eGFR_{cys} の差の絶対値である eGFR_{cys}-eGFR_{creat} は、腎機能低下に伴い低下しやすい指標である可能性が考えられた。また本検討から明らかにはならないが、仮説のとおり eGFR_{cys}-eGFR_{creat} が骨格筋量の関連指標であるならば、CKD ステージがより重症な群において骨格筋量が低下し eGFR が比較的高値となった結果、eGFR_{cys}-eGFR_{creat} 値が低値となった可能性も推察される。

膝伸展筋力を従属変数とし、基本情報、腎機能および eGFR_{cys}-eGFR_{creat} を独立変数に投入した重回帰分析の結果、膝伸展筋力と関連する基本情報は男性、糖尿病の合併、骨格筋量であった。また独立変数として投入する腎機能指標が eGFR_{creat} の場合に eGFR_{cys}-eGFR_{creat} は膝伸展筋力の関連項目となり、投入する腎機能指標が eGFR_{cys} の場合に eGFR_{cys}-eGFR は関連を認めなかった。

eGFR_{cys}-eGFR_{creat} が運動機能と関連する理由について、eGFR_{cys}-eGFR_{creat} という式のもつ意義を考察する。eGFR_{cys} および eGFR_{creat} の計算式において血清シスタチン C および血清クレアチニンは、負の指数が付いた状態で登場する。つまり、血清シスタチン C や血清クレアチニンが高値であるほど eGFR_{cys} や eGFR_{creat} は低値となる関係にある。またシスタチン C は全ての有核細胞に由来する物質であり、クレアチニンは主に骨格筋の代謝産物である。そもそも eGFR_{cys} および eGFR_{creat} は腎機能の指標であるものの、同一個体内では同じ腎臓を共有しているため、シスタチン C およびクレアチニンは同一な腎機能の条件において排泄されることとなる。そのため、eGFR_{cys} と eGFR_{creat} の差は、全ての有核細胞に対する骨格筋量の差を反映する可能性がある。

eGFR と体組成との関連について、前述のとおり eGFR_{creat} は骨格筋量の影響を大いに受ける。一方、eGFR_{cys} と体組成との関連について、疫学的には BMI 高値が血清シスタチン C 濃度の高値と関連する(65,66)ことが報告されている。体重増加が体脂肪に起因する場合、体脂肪量の増加は脂肪細胞の肥大を生じるもの、同時に増殖も生じる(67)ことから、シスタチン C の排出量が増加する

ことが想定される。また体重増加が骨格筋に起因する場合、大きく3つのケースが考えられる。1) 筋サテライトの分裂増殖により骨格筋細胞数が増加しているケース、2) 細胞外水分量が増加しているケース、3) コラーゲンなどにより構成される細胞外マトリクスが増加しているケースである。そして、有核細胞数の増加を伴う骨格筋量増は、主に1つめの骨格筋細胞数の増加である。すなわち、同一腎機能という条件下において、 $eGFR_{cys}$ は脂肪細胞数および骨格筋細胞数の合算が多いほど低値となる指標、 $eGFR_{creat}$ は骨格筋細胞数が多いほど低値となる指標とみなすことができる。以上を踏まえ、 $eGFR_{cys}$ - $eGFR_{creat}$ と体組成の関連についてのモデルを図14にまとめる。このモデルに従うと、 $eGFR_{cys}$ - $eGFR_{creat}$ は体組成中で骨格筋が占める割合の大きいアスリート型において高値となり、体組成中で骨格筋量が占める割合の小さいサルコペニア肥満型において低値となることが考えられる。また、脂肪量および骨格筋量の双方ともに多くなる関取体型や、双方ともに少なくなる痩せ体型では $eGFR_{cys}$ - $eGFR_{creat}$ が変化しにくいことが考えられる。

表7の膝伸展筋力を従属変数とした重回帰分析において、腎機能指標に $eGFR_{creat}$ を用いたモデル1のみで $eGFR_{cys}$ - $eGFR_{creat}$ が関連指標となり、

eGFR_{cys} を用いたモデル 2 で eGFR_{cys}-eGFR_{creat} に関連を認めなかった原因は明らかでないが、腎機能低下は骨格筋細胞量減少の原因であり、骨格筋細胞量減少は eGFR_{creat} 高値の原因になるという捻じれた関係性を、eGFR_{cys}-eGFR_{creat} の投入により一部補正することが可能であるのかもしれない。

CKD ステージ重症度と ECW/ICW の傾向について、eGFR_{creat} および eGFR_{cys} 双方の分類においてより重症な群で ECW/ICW 高値となる傾向を認めた (図 13) 。これは腎機能低下に伴う溢水傾向により、体組成中における細胞外水分の割合が高値となっていることを示唆するものと考えられた。

ECW/ICW は、従属変数 (膝伸展筋力または ISWT) 、同時に用いる腎機能評価 (eGFR_{creat} または eGFR_{cys}) に関わらず、運動機能と負の関連を認めた (表 9, 10) 。

ECW と運動機能との関連について Yamada ら(61)は、健常者における ECW/ICW が膝伸展筋力や最大歩行速度と関連することを報告している。また Hsiao ら(64)は、CKD 患者における総水分量 (Total Body Water, TBW) に対する ECW の割合が、握力や 30 秒間の椅子立ち座り回数と関連するとしている。本研究において ECW/ICW 高値が低運動機能と関連したことは、これらの

先行研究を支持する結果であると考えられた。ECW/ICW 高値とは、単位体積中で細胞成分の占める割合が少ない状況と考えられる。つまり骨格筋が同じ体積存在する場合においても、骨格筋細胞の占める割合が異なる可能性が考えられる。とくに ECW/ICW 高値では、細胞外成分の割合が多いことが想定される。すなわち、骨格筋の単位体積における骨格筋細胞数が少ない状況であると考えられる。単位体積あたりの骨格筋線維減少について、CKD 患者を対象とした報告は見あたらないが、加齢による変化は報告されており、70 歳代では 20 歳代の骨格筋と比較して筋線維数が減少したり、筋線維 1 本あたりの断面積が減少すると報告されている(68)。また Yamada らは、高齢になると ICW が減少する一方で ECW は減少せず、その結果 ECW/ICW が高値となること、さらに ECW が減少しないことから、骨格筋量の減少を過小評価してしまう可能性を指摘している(69)。CKD 患者では、腎臓病に伴い骨格筋量が減少しやすい体内環境であることが想定される。本研究においても、CKD のより重度なステージにおいて ECW/ICW が高値となる傾向を認めた。これは、CKD 患者における骨格筋細胞量の減少、または体水分量貯留を合併する CKD 患者の病態を反映しているものと思われるが、細胞外水分量の割合が多い骨格筋は単位体積あたりの筋出力は低

いことが想定される。そのため ECW/ICW は、骨格筋の質的評価が可能であると
考えられた。

また本研究の結果、ECW/ICW は ISWT 総歩行距離との関連を認めた。

CKD 患者では、腎臓病のより重症な群で全身持久力が低値である(70)とされる
ものの、ECW/ICW が全身持久力に関連するという報告はみあたらない。CKD
患者では、貧血(70,71)、慢性心不全や骨格筋障害(72)、血管機能障害(73,74)、
ミトコンドリアの機能障害および量的減少(75)、さらに体水分過剰などによって
全身持久力が低下すると考えられており、多様な関連因子が存在する。さらに鬱
血状態の骨格筋では、カルシウムイオンの取り込み速度が低下し筋持久力が低下
する(76,77)ことから、電解質異常が運動機能を低下させた可能性も考えられ
た。

4.6. 小括

保存期 CKD 患者において、より CKD の重症な群において eGFR_{cys}-
eGFR_{creat} は低値、ECW/ICW は高値となる傾向を認めた。また eGFR_{cys}-

eGFR_{creat} および ECW/ICW は運動機能と関連することが示唆された。

eGFR_{cys}-eGFR_{creat} は体組成中の骨格筋細胞量の割合に影響される指標と考えられ、ECW/ICW は体組成中の細胞外水分量の比率に影響される指標と考えられた。

第5章

CKD患者における骨格筋量と eGFR_{cys}-eGFR_{creat}およびECW/ICWとの関係

5.1. 背景

骨格筋量と運動機能との関係は、第1章の通り、高齢者では骨格筋量が比較的維持される一方、運動機能は低下することが先行研究で報告されている。本研究で用いた指標である、eGFR_{cys}-eGFR_{creat} および ECW/ICW は、それぞれ運動機能と関連する指標であることが示唆されたが、骨格筋量との関連は不明である。

5.2. 目的

eGFR_{cys}-eGFR_{creat} あるいは ECW/ICW が、骨格筋量の関連因子であるか検討すること。

5.3. 方法

5.3.1. 倫理的配慮

本研究は、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号：H26-56号）。本研究の実施にあたり、対象者には事前に研究の趣旨および結果の取り扱い方法などを説明し、文書による同意を得た。

5.3.2. 対象

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に通院し、維持透析治療を受けていない保存期CKD患者とした。取り込み基準は、研究説明日の直近の検査において、 $eGFR_{creat}$ 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した147例とした。除外基準は、運動制限の指示がある心疾患患者、関節痛により測定が困難な者、腎移植患者とした。

5.3.3. 測定項目

基本属性として、年齢、性別、身長、BMI、合併症として高血圧、脂質異常症、糖尿病、CKDの原因となった腎疾患をカルテより後方視的に調査した。体組成は、BIA法による体組成計（インボディ・ジャパン、InBody720®）を用い、骨格筋量、体脂肪量、ECW、ICWを測定した。生化学検査値として、血清シスタチンC、Alb、Hb、CRP、UPを運動機能評価と同日に調査した。

運動機能は、下肢筋力の指標として膝伸展筋力、持久力の指標としてISWTを行った。膝伸展筋力は、Hand Held Dynamometer（アニマ、 μ -TAS MF-01®）を用い、膝関節屈曲90°とした端座位における等尺性膝伸展筋力を左右2回ずつ計測し、左右それぞれの最大値の平均値と下腿長との積を測定値として採用した。ISWTは、平坦な片道10mの歩行路において、徐々に間隔が短くなるCDプレーヤーからの発信音に合わせて歩行した。ISWTでは片道10mを1シャトルとし、各シャトル開始のタイミングはCDの発信音に合わせて行った。最初の1分間で3シャトル、次の1分間で4シャトルと、1分間あたりのシャトル数が1回ずつ増加する形で負荷を上昇させた。試験終了の基準は、指定

の発信音が鳴った時点における標識からの遅延が2回連続で0.5m以上であったときとした。

5.3.4. 統計解析

骨格筋量を従属変数とした強制投入法による重回帰分析を行った。独立変数には、年齢、性別、合併症（高血圧、糖尿病、脂質異常症）、BMI、また eGFRcreat または eGFRcys、さらに eGFRcys-eGFRcreat または ECW/ICW を投入した。有意水準は $p < 0.05$ とし、解析には SPSS Statistics 22 を用いた。

5.4. 結果

従属変数を骨格筋量とし、独立変数として基本属性、eGFRcreat および eGFRcys-eGFRcreat を投入したモデル1の結果、重回帰式の決定係数は $R^2 = 0.738$ であった。骨格筋量との関連項目は、年齢 ($\beta = -0.259$, $p < 0.01$)、男性 ($\beta = 0.670$, $p < 0.01$)、BMI ($\beta = 0.325$, $p < 0.01$)、eGFRcys-eGFRcreat ($\beta = 0.141$, $p < 0.01$) であった。また独立変数として基本属性、eGFRcys およ

び eGFRcys-eGFRcreat を投入したモデル 2 の結果、骨格筋量との関連項目は、年齢 ($\beta = -0.259$, $p < 0.01$)、男性 ($\beta = 0.670$, $p < 0.01$)、BMI ($\beta = 0.325$, $p < 0.01$)、eGFRcys-eGFRcreat ($\beta = 0.140$, $p = 0.03$) であった (表 11)。

また ECW/ICW による検討では、従属変数を骨格筋量、独立変数を基本属性、eGFRcreat および ECW/ICW としたモデル 1 の結果、骨格筋量との関連項目は年齢 ($\beta = -0.273$, $p < 0.01$)、男性 ($\beta = 0.661$, $p < 0.01$)、BMI ($\beta = 0.318$, $p < 0.01$) であった。また、独立変数として基本属性、eGFRcys および ECW/ICW を投入したモデルの結果、骨格筋量との関連項目は年齢 ($\beta = -0.268$, $p < 0.01$)、男性 ($\beta = 0.659$, $p < 0.01$)、BMI ($\beta = 0.324$, $p < 0.01$) であった (表 12)。

5.5. 考察

年齢、性別、BMI が骨格筋量との関連項目であったことは、高齢者は骨格筋量が少なく、男性は女性に比べて骨格筋量が多いことを示唆するものと考えられた。これらは健常者と同様の関係であり、CKD 患者においてもこれらは骨格筋

量の関連因子であると考えられた。BMI 高値で BMI 低値と比較して骨格筋量が多いという結果について、健常高齢者では体重減少がサルコペニアの予測因子(78)とする報告がある。CKD 患者においても、BMI 高値の者は BMI 低値の者と比較して骨格筋量が多い可能性が考えられた。

eGFR_{cys}-eGFR_{creat} と骨格筋量との関連について、eGFR_{cys}-eGFR_{creat} は骨格筋量の有意な関連因子であった。仮に腎機能が同等である場合、骨格筋量が多いほど eGFR_{creat} は低値となる。一方 eGFR_{cys} は、骨格筋量の多寡による変動が比較的小さいとされている。同一個体の腎機能は唯一であり、腎機能の評価指標として、本来は eGFR_{creat} と eGFR_{cys} が一致するのが理想である。しかし、骨格筋量が多いほど eGFR_{creat} は低値となる関係にあることから、骨格筋量が多いほど eGFR_{cys}-eGFR_{creat} は高値、逆に骨格筋量が少ないほど eGFR_{cys}-eGFR_{creat} は低値となることが想定される。本研究の結果で eGFR_{cys}-eGFR_{creat} が骨格筋量と正の関連を示したことは、以上の推察を支持するものと考えられた。

生化学検査のみで体組成に関連する臨床指標が得られる場合、臨床現場では測定時間を要せずにサルコペニアの早期発見や予防を行える可能性がある。さら

に、大規模調査や過去データの振り返りなどにおいても使用できる可能性がある点から、有用である可能性がある。

また ECW/ICW と骨格筋量との関連について、ECW/ICW は骨格筋量との関連を認めなかった。ECW/ICW が下肢筋力や持久力といった運動機能との関連を認めた一方、骨格筋量と関連しなかったことから、ECW/ICW は骨格筋の質的評価方法であることが想定された。ECW/ICW は、CKD ステージがより重度な群で高値となるが、骨格筋量は ECW と ICW 双方に影響される値である。すなわち体水分貯留を起こしやすい CKD 患者では、骨格筋細胞数に依らない骨格筋量の増大が生じている可能性がある。ECW/ICW は細胞内外の水分比を示していることから、このような体水分貯留に伴う骨格筋量の増大を評価する指標として有用である可能性が考えられた。

5.6. 小括

保存期 CKD 患者において、 $eGFR_{cys}$ - $eGFR_{creat}$ は骨格筋量の関連因子であり、ECW/ICW は骨格筋量との関連を認めなかった。

第6章

総括

6.1. 研究の限界

本研究には多くの限界が存在する。最も重要な限界点のひとつは、リクルート
の問題である。本研究は腎臓内科外来に通院する保存期 CKD 患者のうち、歩行
や生活動作が自立している者を対象として行った。そのため本研究の結果は、要
介護状態の CKD 患者を含む対照群に対して一般化できる保証が無い。また本研
究で用いた新たな臨床指標について、本研究の結果のみでは臨床での使用は困難
である。なぜなら、臨床で使用するための具体的なカットオフ値や効果量を示す
ことができていないためである。この点については、今後、縦断的調査を追加し
て実施し、透析導入や生命予後などの予測に用いることができるよう検証を進め
ていきたい。また、これらの臨床指標が運動療法や食事療法を実施することによ
って変動するかを明らかにしていない点も限界点である。さらに筋力の関連因子
は筋線維タイプの変化(68,79)、羽状角減少(80)、神経的要因(81)、単位骨格筋

量における筋細胞割合の減少(68)など多様であるものの、本研究ではこれらを制御できていないことも限界点である。

6.2. 総括

本研究では、維持透析を行っていない保存期 CKD 患者を対象に、骨格筋に着目した新指標について検討した。第 1 章では、研究の背景について、先行研究による知見を踏まえ記述した。第 2 章では、腎機能や骨格筋の測定方法についてまとめた。第 3 章では、CKD 患者において、運動機能と eGFR_{creat} の関係と運動機能と eGFR_{cys} の関係を比較した。その結果、eGFR_{creat} および eGFR_{cys} の双方で腎機能が低値な群の運動機能が低い結果が得られた。一方、運動機能との関連は eGFR_{cys} を用いた条件で重回帰式の決定係数が高値であり、運動機能との関連は eGFR_{cys} の方が強いと考えられた。さらにその背景として、eGFR_{creat} の計算に使用される血清クレアチニンが骨格筋の代謝産物であることが一因であると考えられた。第 4 章では、保存期 CKD 患者の新たな指標である eGFR_{cys}-eGFR_{creat} および ECW/ICW と腎機能の関連、また新たな指標と運動機能との関連を検討した。その結果、CKD のより重度な群において eGFR_{cys}-

eGFRcreat は低値となる傾向を，ECW/ICW は高値となる傾向を認めた．また，eGFRcys-eGFRcreat および ECW/ICW は運動機能と関連することが示唆された．さらに eGFRcys-eGFRcreat は体組成中の骨格筋細胞量の割合に影響される生化学的評価指標と考えられ，ECW/ICW は体組成中の細胞外水分量の比率に影響される指標と考えられた．第5章では，eGFRcys-eGFRcreat および ECW/ICW と骨格筋量の関連について検討した．その結果，eGFRcys-eGFRcreat は骨格筋量の有意な関連因子であり，ECW/ICW は骨格筋量との関連を認めなかった．このことから，eGFRcys-eGFRcreat は骨格筋量と関連する指標である一方，ECW/ICW は体組成の質的な評価指標であると考えられた．

本研究で考案した新たな指標である eGFRcys-eGFRcreat は，生化学的に体組成を推察しうる指標である．生化学的な測定の利点として，ひとつは患者に侵襲や負担が生じ難い点がある．従来の体組成測定では，放射線による被爆が生じたり，測定に時間がかかるなどの負担が起り得た．また BIA 法は非侵襲であるものの，立位保持が困難な者では測定できない装置が多く，さらに心臓ペースメーカー植え込み後の者では測定が行えないなどの制限が存在した．生化学的な測定は，普段の採血検査実施に想定項目を追加するのみであり，新たな患者負担は

生じない。また、生化学的な測定は大規模調査などにおいても応用しやすいため、様々な場面で eGFR_{cys}-eGFR_{creat} の応用が期待される。

またこれまで保存期 CKD 患者において検討されたことが少なかった

ECW/ICW について、本研究では ECW/ICW 高値が運動機能低下と関連するという結果を得た。さらに CKD 重症度の進行に伴い ECW/ICW が高値となることから、CKD 患者における運動機能低下には、骨格筋の量的低下のみならず質的な低下が生じていることが考えられた。このような知見は、これまで骨格筋量に重きを置いていたサルコペニアの診断基準とは相反する事象であり、今後、CKD 患者の療養において ECW/ICW を用いた詳細な臨床指導や研究が進められることを期待する。

引用文献

1. 日本腎臓病学会編. CKD診療ガイド 2012. 東京医学社. 2012;
2. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al.
Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. Lancet [Internet]. Elsevier Ltd; 2015 May;385(9981):1975–82.
3. 日本透析医学会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況.
<http://docs.jsdt.or.jp/overview/>. (2017年3月1日引用)
4. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet (London, England) [Internet]. 2010;375(9731):2073–81.

5. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Sep 23;351(13):1296–305.
6. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* [Internet]. 1997 May;127(5 Suppl):990S–991S.
7. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: Consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;15(2):95–101.
8. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: Rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 A(5):547–58.
9. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23.

10. Shaw SC, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology of Sarcopenia: Determinants Throughout the Lifecourse. *Calcif Tissue Int* [Internet]. Springer US; 2017 Apr 18;
11. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zamboni C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: A systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43(6):48–759.
12. Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail olderpersons aged 80 years and older: Results from iLSIRENTE study. *Age Ageing*. 2013;42(2):203–9.
13. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the United S... [J Am Geriatr Soc. 2004] - PubMed result. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2004;52(1):80–5.
14. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* [Internet]. National Kidney Foundation, Inc; 2001 Dec;38(6):1343–50.

15. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M, Ikegaya N, Hibi I, Miyaji K, et al.
Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* [Internet]. National Kidney Foundation, Inc.; 2003;42(2):295–302.
16. Zhang L, Wang XH, Wang H, Du J, Mitch WE. Satellite cell dysfunction and impaired IGF-1 signaling cause CKD-induced muscle atrophy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:419–27.
17. Song YH, Li Y, Du J, Mitch WE, Rosenthal N, Delafontaine P. Muscle-specific expression of IGF-1 blocks angiotensin II-induced skeletal muscle wasting. *J Clin Invest*. 2005;115(2):451–8.
18. Brink M, Wellen J, Delafontaine P. Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor I in rats through a pressor-independent mechanism. *J Clin Invest*. 1996;97(11):2509–16.
19. Rabkin R, Sun DF, Chen Y, Tan J, Schaefer F. Growth hormone resistance in uremia, a role for impaired JAK/STAT signaling. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(3 SPEC. ISS.):313–8.

20. Ding H, Gao XL, Hirschberg R, Vadgama J V, Kopple JD. Impaired actions of insulin-like growth factor 1 on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of rats with chronic renal failure. Evidence for a postreceptor defect. *J Clin Invest* [Internet]. 1996;97(4):1064–75. 0
21. Kraut JA, Madias NE. Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *Am J Kidney Dis* [Internet]. Elsevier Inc; 2016;67(2):307–17.
22. Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J, Snaedal S, Heimbürger O, Bárány P, et al. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clin Nutr*. 2008;27(4):557–64.
23. Biasioli S, Foroni R, Petrosino L, Cavallini L, Zambello A, Cavalcanti G, et al. Effect of aging on the body composition of dialyzed subjects. Comparison with normal subjects. *ASAIO J* [Internet]. 39(3):M596-601.
24. McIntyre CW, Selby NM, Sigrist M, Pearce LE, Mercer TH, Naish PF. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(8):2210–6.

25. Foley RN, Wang C, Ishani A, Collins AJ, Murray AM. Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. *Am J Nephrol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Dec 4];27(3):279–86.
26. Sharma D, Hawkins M, Abramowitz MK. Association of Sarcopenia with eGFR and Misclassification of Obesity in Adults with CKD in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014 Dec 5 [cited 2014 Dec 5];9(12):2079–88.
27. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev*. 2000;80(2):649–80.
28. Kusters YHAM, Barrett EJ. Muscle's microvasculature's structural and functional specializations facilitate muscle metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;310(6):E379-87.
29. Tucker MZ, Turcotte LP. Aging is associated with elevated muscle triglyceride content and increased insulin-stimulated fatty acid uptake. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2003;285(4):E827-35.

30. Goodpaster BH, Theriault R, Watkins SC, Kelley DE, Bogardus C, Lillioja S, et al. Intramuscular lipid content is increased in obesity and decreased by weight loss. *Metabolism* [Internet]. 2000;49(4):467–72.
31. 福永哲夫：ヒトの絶対筋力 超音波による体肢組成・筋力の分析. 杏林書院, 東京, 1978
32. Obuchi S, Arai T, Kojima M, Kawai H, Kojima N. Relationship between Knee Extension Strength and the Quadriceps Femoris Muscle Thickness Measured by Ultrasound. *Rigakuryoho Kagaku* [Internet]. 2009;24(2):185–90.
33. 佐藤広徳, 三浦朗, 佐藤美紀子, 佐藤陽彦, 福場良之. 日本人成人男女259名における大腿部筋群横断面積と筋力の年齢変化について. *体力科学* [Internet]. 1999;48(3):353–64.
34. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz A V, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2006;61(10):1059–64.

35. 厚生労働省. 第1回NDBオープンデータ,
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000139390.html> (2017
年3月1日引用)
36. Mijnders DM, Meijers JMM, Halfens RJG, Ter Borg S, Luiking YC,
Verlaan S, et al. Validity and Reliability of Tools to Measure Muscle Mass,
Strength, and Physical Performance in Community-Dwelling Older People:
A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. Elsevier Ltd;
2013;14(3):170–8.
37. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, Kelley DE. Subcutaneous
abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity
independently of visceral fat. *Diabetes*. 1997;46(10):1579–85.
38. Gibson AL, Holmes JC, Desautels RL, Edmonds LB, Nuudi L. Ability of
new octapolar bioimpedance spectroscopy analyzers to predict 4-
component-model percentage body fat in Hispanic, black, and white adults.
Am J Clin Nutr [Internet]. 2008 Feb;87(2):332–8.

39. Jensky-Squires NE, Dieli-Conwright CM, Rossuello A, Erceg DN, McCauley S, Schroeder ET. Validity and reliability of body composition analysers in children and adults. *Br J Nutr* [Internet]. 2008 Oct [cited 2013 Dec 18];100(4):859–65.
40. Ling CHY, de Craen AJM, Slagboom PE, Gunn D a, Stokkel MPM, Westendorp RGJ, et al. Accuracy of direct segmental multi-frequency bioimpedance analysis in the assessment of total body and segmental body composition in middle-aged adult population. *Clin Nutr* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Oct [cited 2013 Dec 18];30(5):610–5.
41. Yamada Y. New approach focused on muscle cell mass and muscle composition for the definition of skeletal muscle mass and sarcopenia. *Japanese J Phys Fit Sport Med* [Internet]. 2015;64(4):461–72.
42. Matthie JR. Bioimpedance measurements of human body composition: critical analysis and outlook. *Expert Rev Med Devices* [Internet]. 2008 Mar 9;5(2):239–61.

43. Reese PP, Cappola AR, Shults J, Townsend RR, Gadegbeku C, Anderson C, et al. Physical Performance and Frailty in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2013;38(4):307–15.
44. Hiraki K, Yasuda T, Hotta C, Izawa KP, Morio Y, Watanabe S, et al. Decreased physical function in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2012 Aug 22 [cited 2013 Apr 13];
45. Padilla J, Krasnoff J, DaSilva M, Hsu C-YCY, Frassetto L, Johansen KL, et al. Physical functioning in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* [Internet]. 2008;21(4):550–9.
46. Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, Song X, Siscovick D, Fried LP, et al. The Presence of Frailty in Elderly Persons with Chronic Renal Insufficiency. *Am J Kidney Dis* [Internet]. National Kidney Foundation, Inc.; 2004;43(5):861–7.
47. Lattanzio F, Corsonello A, Abbatecola AM, Volpato S, Pedone C, Pranno L, et al. Relationship between renal function and physical performance in

- elderly hospitalized patients. *Rejuvenation Res* [Internet]. 2012;15(6):545–52.
48. Fried LF, Lee JS, Shlipak M, Chertow GM, Green C, Ding J, et al. Chronic kidney disease and functional limitation in older people: health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2006;54(5):750–6.
49. Roshanravan B, Khatri M. A prospective study of frailty in nephrology-referred patients with CKD. *Am J ...* [Internet]. 2012 [cited 2013 Aug 27];60(6):912–21.
50. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software “EZR” for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2013;48(3):452–8.
51. Moon SJ, Kim TH, Yoon SY, Chung JH, Hwang H-J. Relationship between Stage of Chronic Kidney Disease and Sarcopenia in Korean Aged 40 Years and Older Using the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV-2, 3, and V-1, 2), 2008–2011. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(6):e0130740.

52. Zhou Y, Hellberg M, Svensson P, Höglund P, Clyne N. Sarcopenia and relationships between muscle mass, measured glomerular filtration rate and physical function in patients with chronic kidney disease stages 3–5. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2017;1–7.
53. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1998 Apr 15;147(8):755–63.
54. Delanaye P, Cavalier E, Moranne O, Lutteri L, Krzesinski J-M, Bruyère O. Creatinine-or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration in the general population: impact on the epidemiology of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* [Internet]. 2013;14:57.
55. Roshanravan B, Patel K V, Robinson-Cohen C, de Boer IH, O’Hare AM, Ferrucci L, et al. Creatinine clearance, walking speed, and muscle atrophy: a cohort study. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015 May;65(5):737–47.
56. Odden MC, Chertow GM, Fried LF, Newman AB, Connelly S, Angleman S, et al. Cystatin C and measures of physical function in elderly adults: The

- Health, Aging, and Body Composition (HABC) Study. *Am J Epidemiol*.
2006;164(12):1180–9.
57. Ferreira JP, Sartor CD, Leal ÂMO, Sacco ICN, Sato TO, Ribeiro IL, et al.
The effect of peripheral neuropathy on lower limb muscle strength in
diabetic individuals. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* [Internet]. 2017
Mar;43:67–73.
58. 佐藤祐造編：高齢者運動処方ガイドライン，南江堂，東京， pp.1-6,
2002
59. Nadeau KJ, Zeitler PS, Bauer TA, Brown MS, Dorosz JL, Draznin B, et al.
Insulin Resistance in Adolescents with Type 2 Diabetes Is Associated with
Impaired Exercise Capacity. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet].
2009;94(10):3687–95.
60. Tamaki M, Miyashita K, Wakino S, Mitsuishi M, Hayashi K, Itoh H.
Chronic kidney disease reduces muscle mitochondria and exercise
endurance and its exacerbation by dietary protein through inactivation of

pyruvate dehydrogenase. *Kidney Int* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014 Jun [cited 2014 Dec 25];85(6):1330–9.

61. Yamada Y, Yoshida T, Yokoyama K, Watanabe Y, Miyake M, Yamagata E, et al. The Extracellular to Intracellular Water Ratio in Upper Legs is Negatively Associated With Skeletal Muscle Strength and Gait Speed in Older People. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2016 Jul 15;0(0):glw125.
62. Tai R, Ohashi Y, Mizuiri S, Aikawa A, Sakai K. Association between ratio of measured extracellular volume to expected body fluid volume and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: A retrospective single-center cohort study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2014;15(1):6–11.
63. Hung S-C, Kuo K-L, Peng C-H, Wu C-H, Lien Y-C, Wang Y-C, et al. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2014;85(3):703–9.

64. Hsiao S-M, Tsai Y-C, Chen H-M, Lin M-Y, Chiu Y-W, Chen T-H, et al. Association of Fluid Status and Body Composition with Physical Function in Patients with Chronic Kidney Disease. PLoS One [Internet]. 2016;11(10):e0165400.
65. Marwyne MNN, Loo CY, Halim AG, Norella K, Sulaiman T, Zaleha MI. Estimation of glomerular filtration rate using serum cystatin C in overweight and obese subjects. Med J Malaysia [Internet]. 2011 Oct [cited 2016 Nov 22];66(4):313–7.
66. Muntner P, Winston J, Uribarri J, Mann D, Fox CS. Overweight, Obesity, and Elevated Serum Cystatin C Levels in Adults in the United States. Am J Med. 2008;121(4):341–8.
67. Bray GA. Medical consequences of obesity. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2004 Jun;89(6):2583–9.
68. Lexell J, Taylor CC, Sjöström M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole

vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci.*

1988;84:275–94.

69. Yamada Y, Schoeller DA, Nakamura E, Morimoto T, Kimura M, Oda S.
Extracellular water may mask actual muscle atrophy during aging. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2010;65 A(5):510–6.
70. Odden MC, Whooley M a, Shlipak MG. Association of chronic kidney disease and anemia with physical capacity: the heart and soul study. *J Am Soc Nephrol [Internet].* 2004 Nov [cited 2013 Jun 4];15(11):2908–15.
71. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS.
Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107(2):294–9.
72. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Exercise limitation in chronic heart failure: Central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(5):1092–102.

73. Mirza MAI, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis*. 2009;205(2):385–90.
74. Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(3):707–14.
75. Yazdi PG, Moradi H, Yang J-Y, Wang PH, Vaziri ND. Skeletal muscle mitochondrial depletion and dysfunction in chronic kidney disease. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2013;6(7):532–9.
76. Perreault CL, Gonzalez-Serratos H, Litwin SE, Sun X, Franzini-Armstrong C, Morgan JP. Alterations in contractility and intracellular Ca²⁺ transients in isolated bundles of skeletal muscle fibers from rats with chronic heart failure. *Circ Res* [Internet]. 1993 Aug;73(2):405–12.
77. Lunde PK, Dahlstedt AJ, Bruton JD, Lännergren J, Thorén P, Sejersted OM, et al. Contraction and Intracellular Ca²⁺ Handling in Isolated Skeletal Muscle of Rats With Congestive Heart Failure. 2015;

78. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *Journals Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(12):M772-7.
79. Klitgaard H, Zhou M, Schiaffino S, Betto R, Salviati G, Saltin B. Ageing alters the myosin heavy chain composition of single fibres from human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* [Internet]. 1990;140(1):55–62.
80. Narici M V, Maganaris CN, Reeves ND, Capodaglio P. Effect of Aging on Human Muscle Architecture. *J Appl Physiol.* 2003;95(6):2229–34.
81. Narici M V., Roi GS, Landoni L, Minetti AE, Cerretelli P. Changes in force, cross-sectional area and neural activation during strength training and detraining of the human quadriceps. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1989;59(4):310–9.

謝辞

本研究の計画，実施はもとより，博士課程入学のきっかけを下さり，終始温かくご指導賜りました，筑波大学医学医療系 福祉医療学 柳 久子 准教授に心より感謝いたします。そしていつも励ましの言葉や有益なご助言を下さった，福祉医療学研究室の皆様，御礼申し上げます。筑波大学附属病院リハビリテーション部，故 江口 清 先生の格別のご配慮とお導きが無ければ，本研究は成し得ませんでした。ここに深く哀悼と感謝の意を申し上げます。また同リハビリテーション部，羽田 康司 先生，石川 公久 先生，上野 友之 先生をはじめとするスタッフの皆様のご理解とご支援に心から感謝いたします。

山縣 邦弘 先生，齋藤 知栄 先生をはじめ，筑波大学附属病院腎臓内科ご所属の先生方には多大なるご指導とご協力をいただきました。また同研究室所属の堀田 みちる 氏には，対象者のリクルートとデータ収集に大変なご協力をいただきました。ここに厚く御礼を申し上げます。

学位論文審査において、筑波大学医学医療系 水上 勝義 先生，橋爪 祐美 先生，鈴木 浩明 先生には，大変貴重なご助言とご指導を賜りましたことを，深謝いたします。

多くの人に支えていただいた研究を，甚だ力不足ではあるものの，ひとつの形とできましたことを，在り難く思います。皆様に頂戴したご恩を，なんとか社会に還元できるように精進いたします。

最後になりますが，挫折せずになんとか論文を完成できたのは，妻，息子，両親，姉弟，妻の両親・兄姉の多大なるご支援に依るものです。心から感謝いたします。

図表

- 図 1. 腎機能と死亡率（文献 5 より改変引用）
- 図 2. サルコペニアの診断基準（文献 8 より改変引用）
- 図 3. 筋断面積と筋力との関係（文献 15 より引用）
- 図 4. 骨格筋量および筋力の年間減少率
- 図 5. バイオインピーダンス法による体組成測定の原理
- 図 6. Cole モデルに基づくレジスタンスとリアクタンスの関係性
- 図 7. 体組成モデル図
- 図 8. 骨格筋の構造
- 図 9. 骨格筋内における血管構造
- 図 10. 漸増負荷法のシャトルウォーキングテスト実施図
- 図 11. 本研究に対象者におけるサルコペニア有病者数
- 図 12. CKD ステージごとの eGFR_{cys}-eGFR_{creat} 値の比較
- 図 13. CKD ステージごとの ECW/ICW 値の比較
- 図 14. eGFR_{cys}-eGFR_{creat} と体組成の関連についてのモデル図

表 1. CKD の重症度分類 (文献 1 から引用)

表 2. 本邦における CKD 患者数 (文献 1 から引用)

表 3. eGFR_{creat} を用いた CKD ステージ分類による傾向検定の結果

表 4. eGFR_{cys} を用いた CKD ステージ分類による傾向検定の結果

表 5. 膝伸展筋力と eGFR_{creat} および eGFR_{cys} の関連性の比較

表 6. ISWT と eGFR_{creat} および eGFR_{cys} の関連性の比較

表 7. 膝伸展筋力と eGFR_{cys}-eGFR_{creat} の関連についての結果

表 8. ISWT と eGFR_{cys}-eGFR_{creat} の関連についての結果

表 9. 膝伸展筋力と ECW/ICW の関連についての結果

表 10. ISWT と eGFR_{cys}-eGFR_{creat} の関連についての結果

表 11. 骨格筋量と eGFR_{cys}-eGFR_{creat} との関連性の検討結果

表 12. 骨格筋量と ECW/ICW との関連性の検討結果

図1. 腎機能と死亡率（文献5より改変引用）

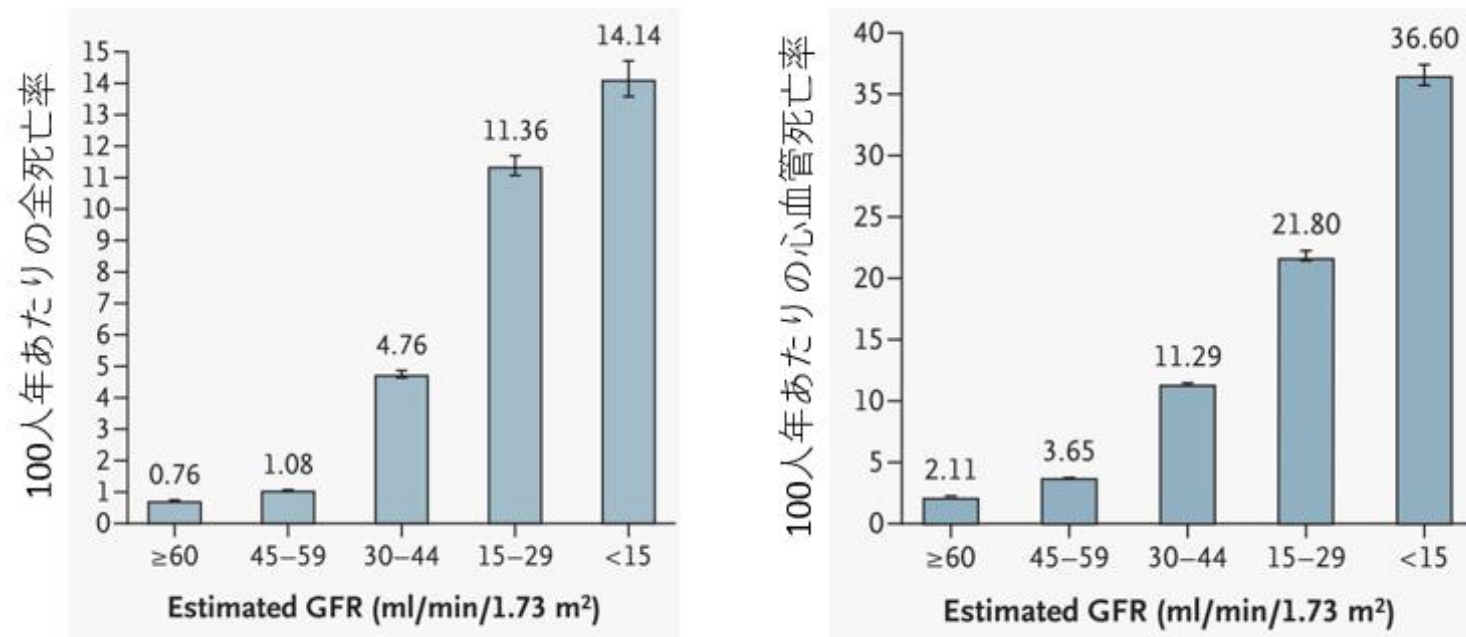


図2. サルコペニアの診断基準（文献8より改変引用）

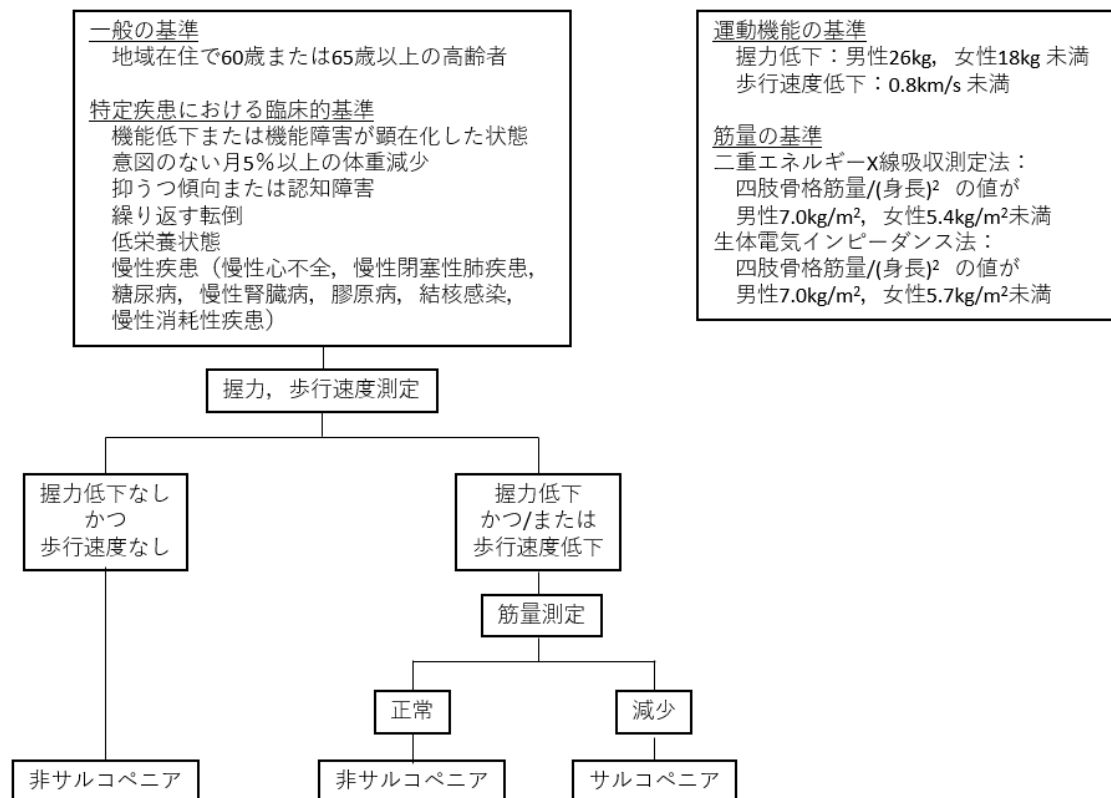


図3. 筋断面積と筋力との関係 (文献15より引用)

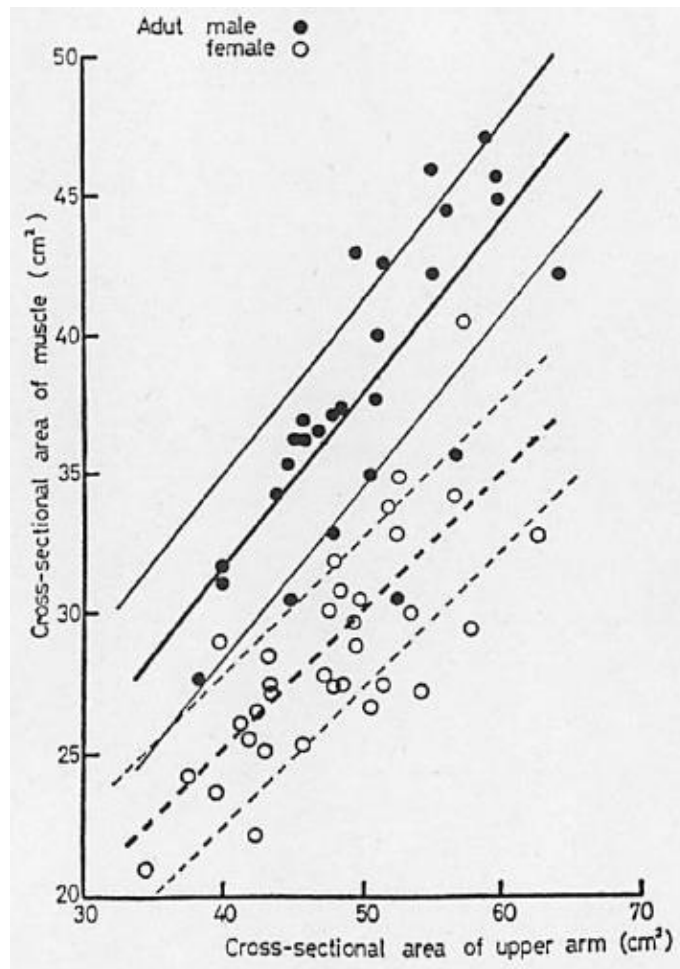


図4. 骨格筋量および筋力の年間減少率（文献18より一部改変し引用）

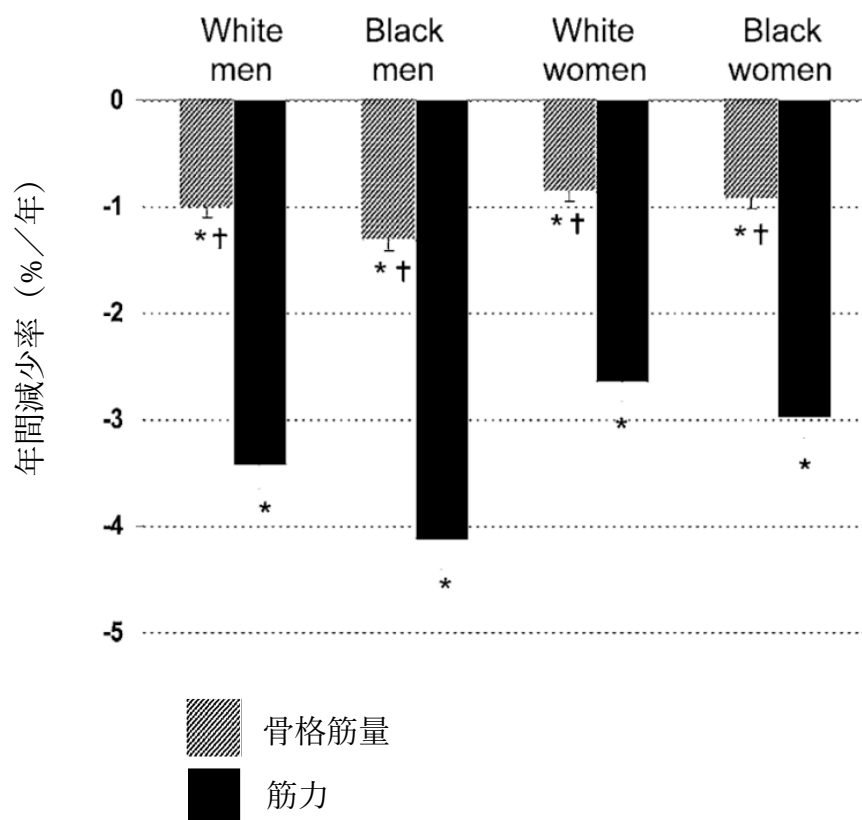


図5. バイオインピーダンス法による体組成測定の方法 (文献18より引用)

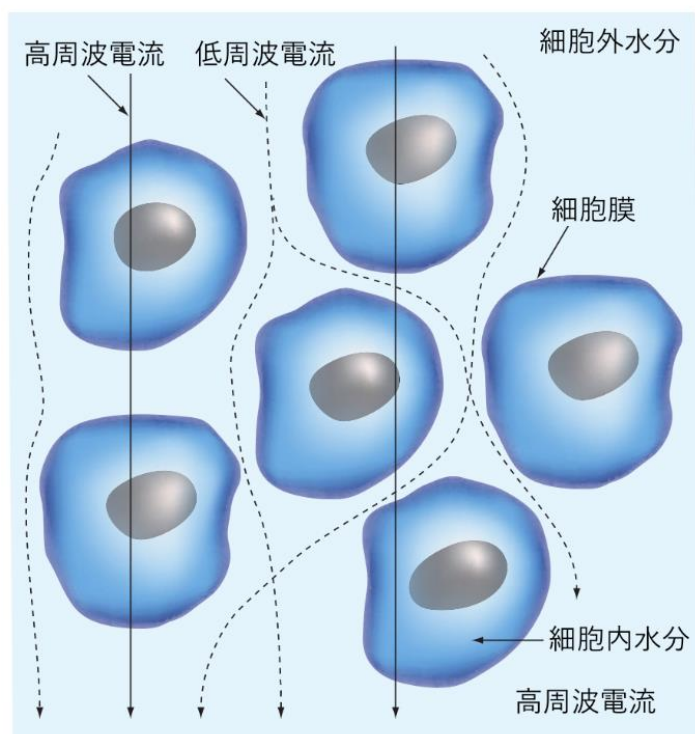


図6. Coleモデルに基づくレジスタンスとリアクタンスの関係性 (文献25より引用)

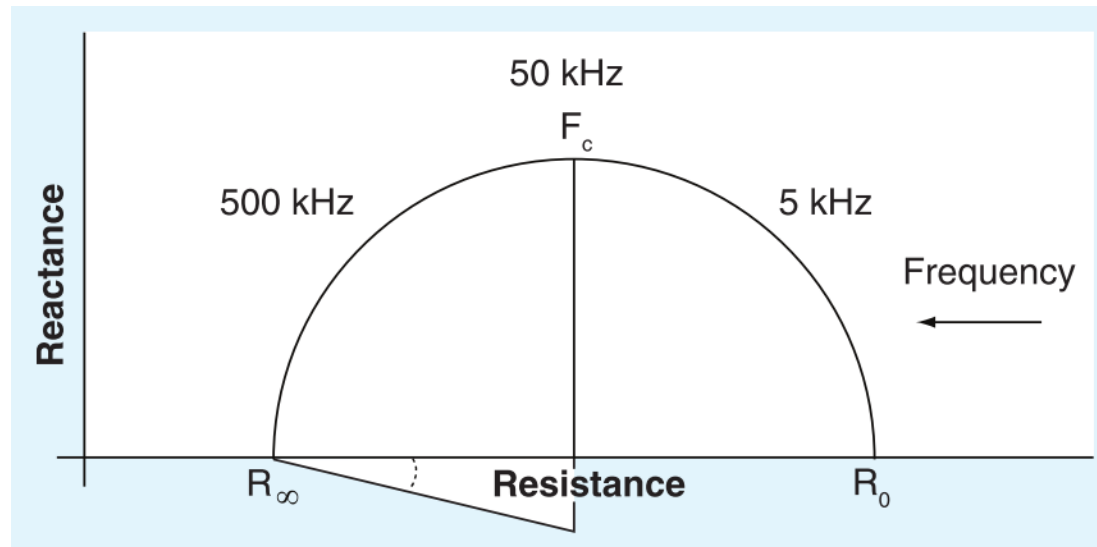


図 7. 体組成モデル図 (文献 26 より改変引用)

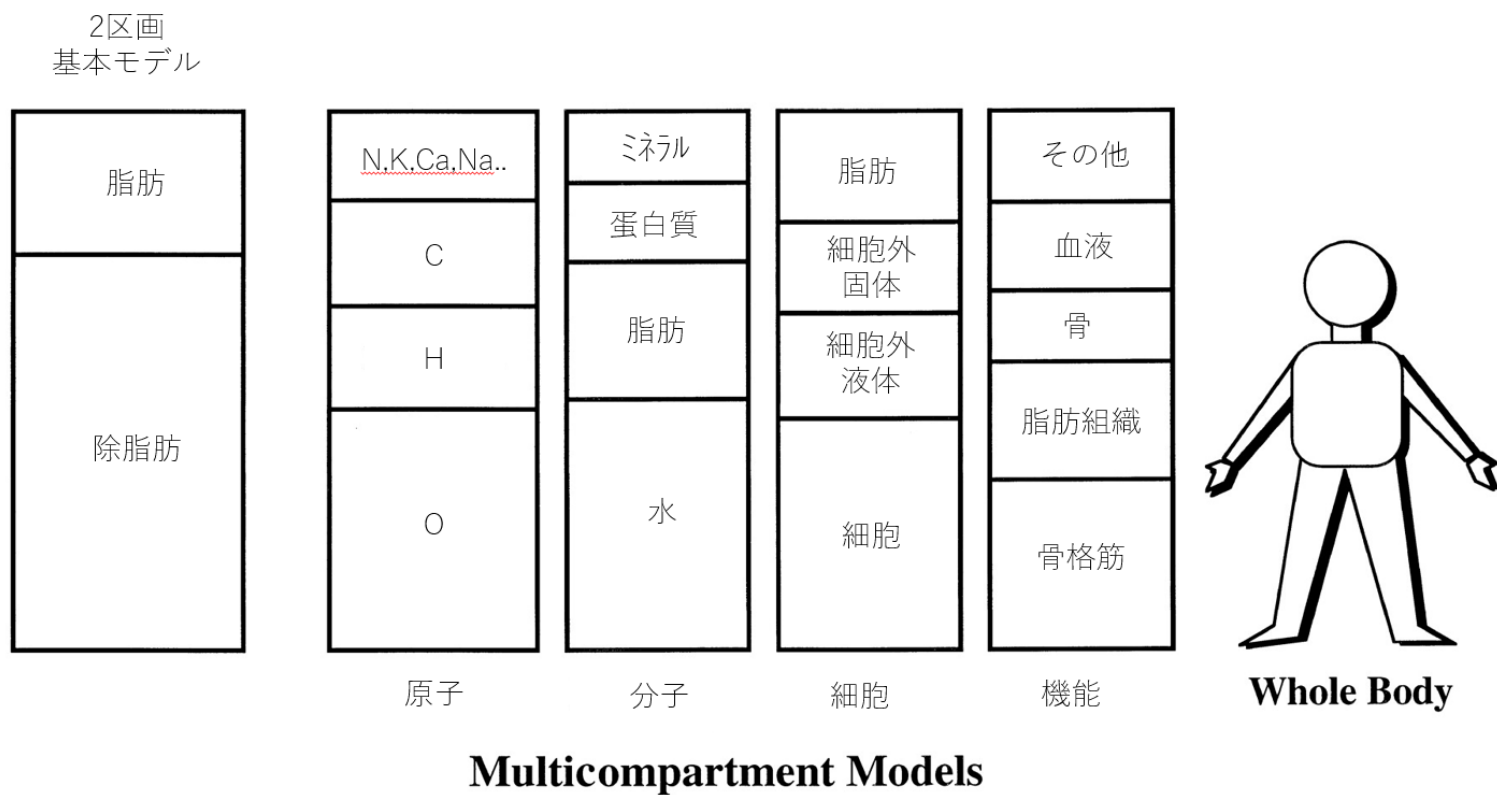


図 8. 骨格筋の構造 (P. Raven, et al. Biology 10th edition より改変引用)

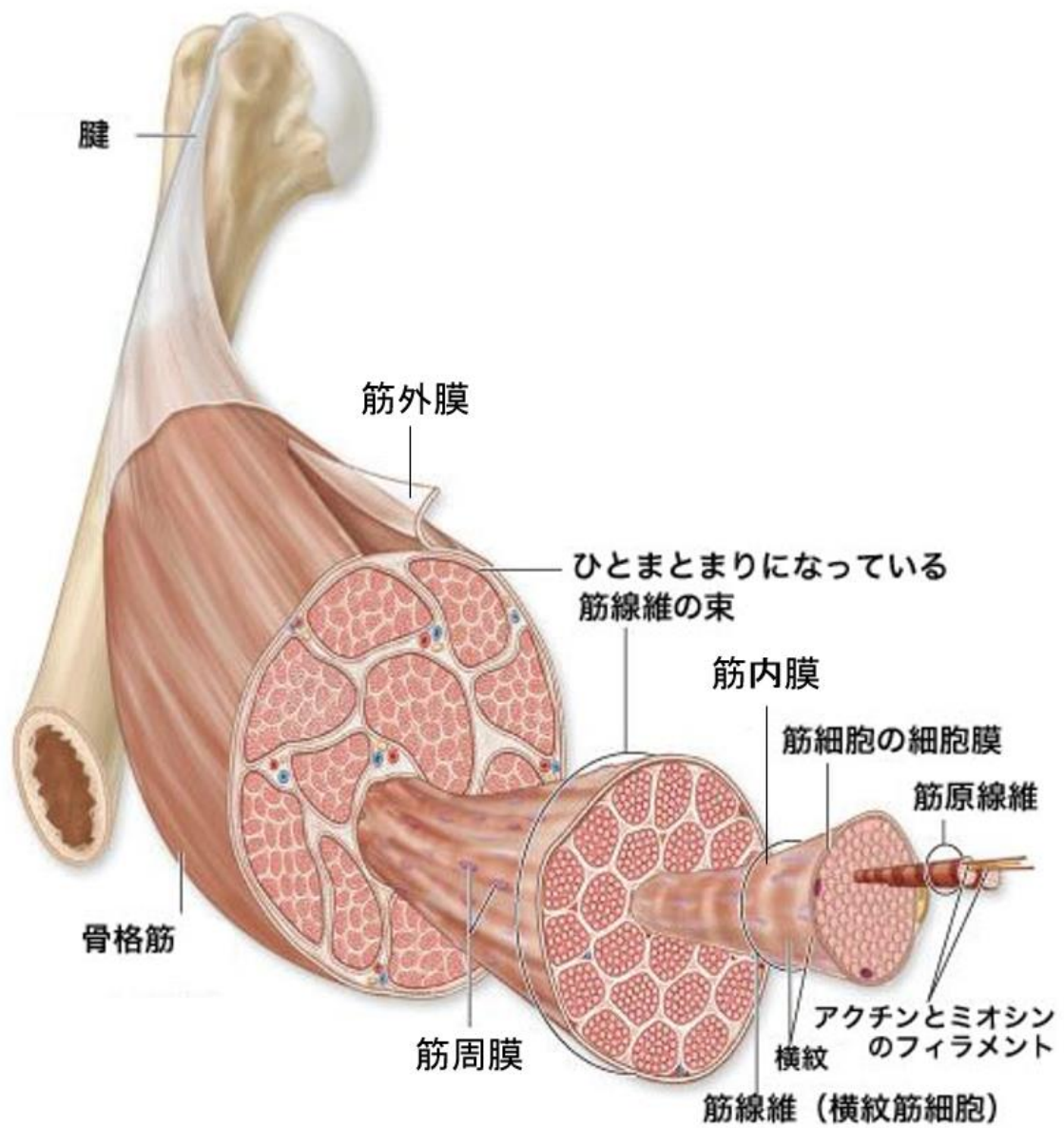


図9. 骨格筋内における血管構造 (文献27より引用)

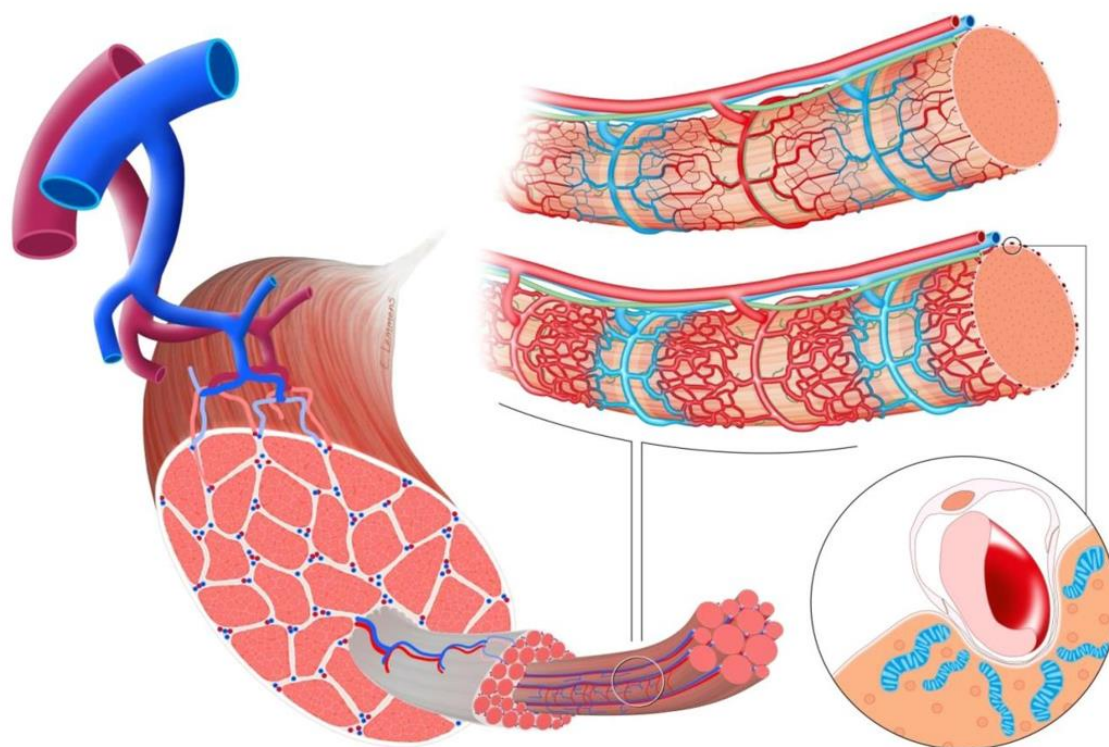
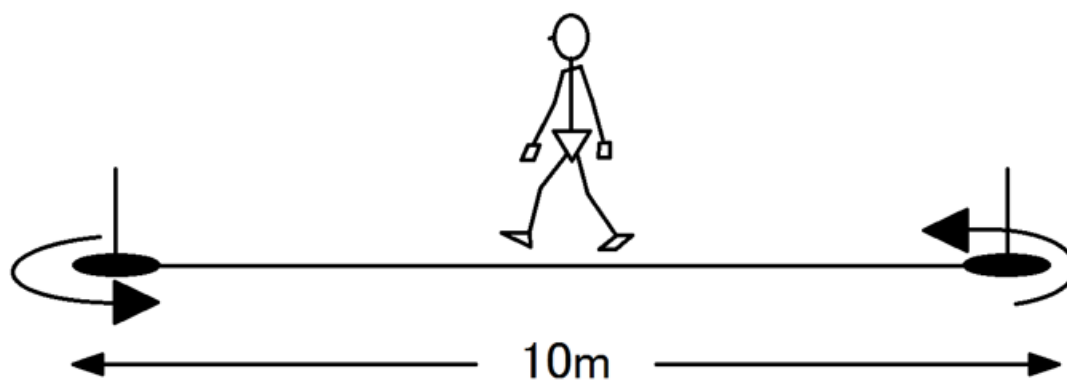


図 10. 漸増負荷法のシャトルウォーキングテスト実施図



level	歩行速度 (m/s)	シャトル時間(秒)	シャトル数(回)	総歩行距離 (m)
1	0.50	20.00	3	30
2	0.67	15.00	4	70
3	0.84	12.00	5	120
4	1.01	10.00	6	180
5	1.18	8.57	7	250
6	1.35	7.50	8	330
7	1.52	6.67	9	420
8	1.69	6.00	10	520
9	1.86	5.46	11	630
10	2.03	5.00	12	750
11	2.20	4.62	13	880
12	2.37	4.29	14	1020

図 11. 本研究に対象者におけるサルコペニア有病者数

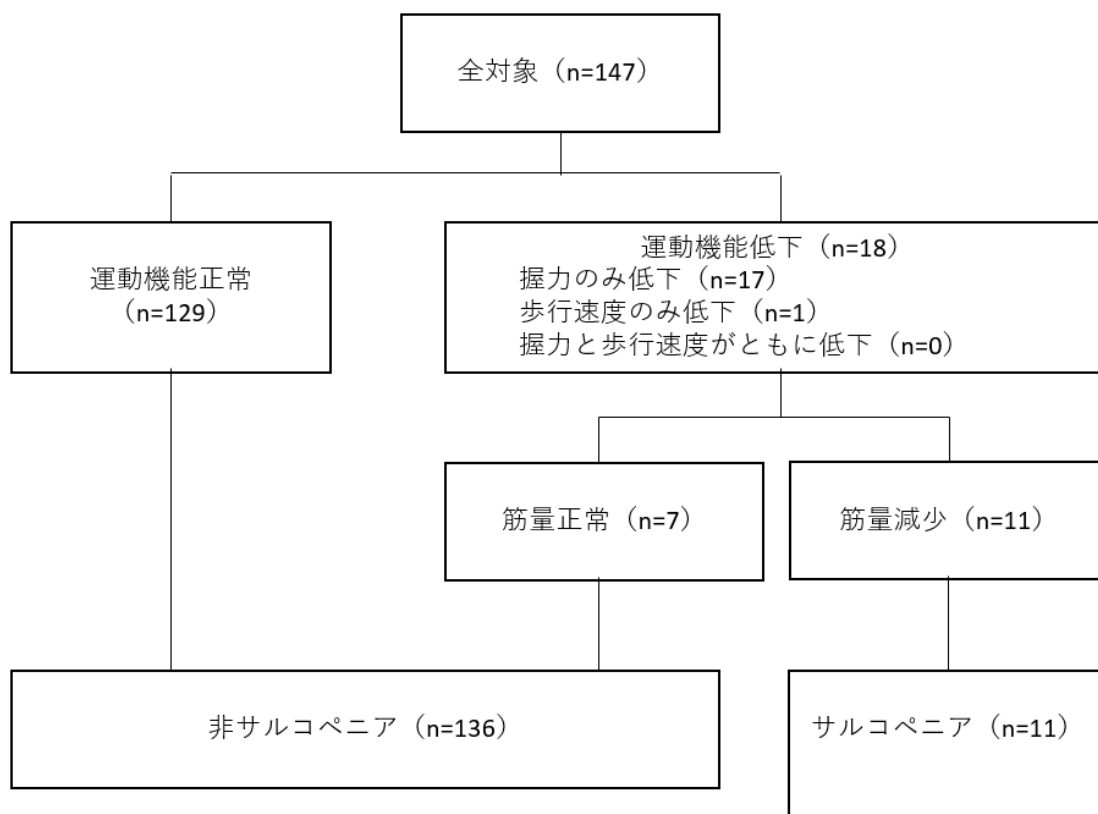


図 12. CKD ステージごとの eGFR_{cys}-eGFR_{creat} 値の比較

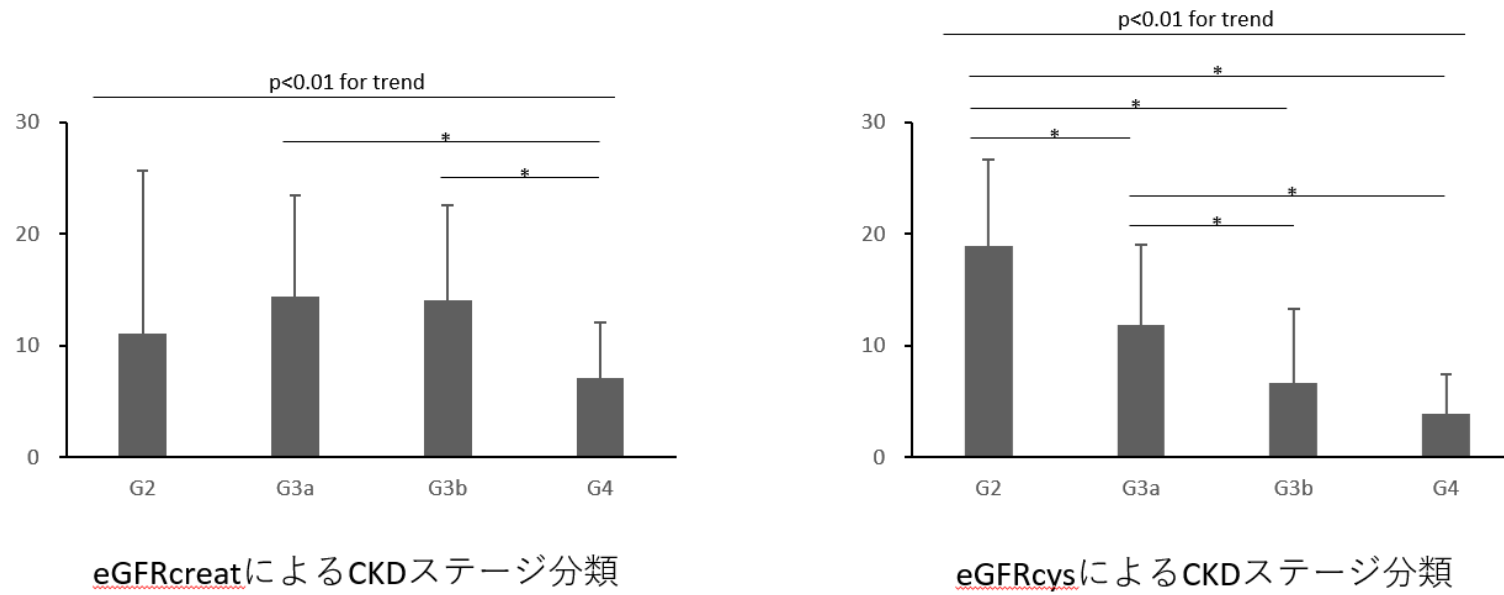


図 13. CKD ステージごとの ECW/ICW 値の比較

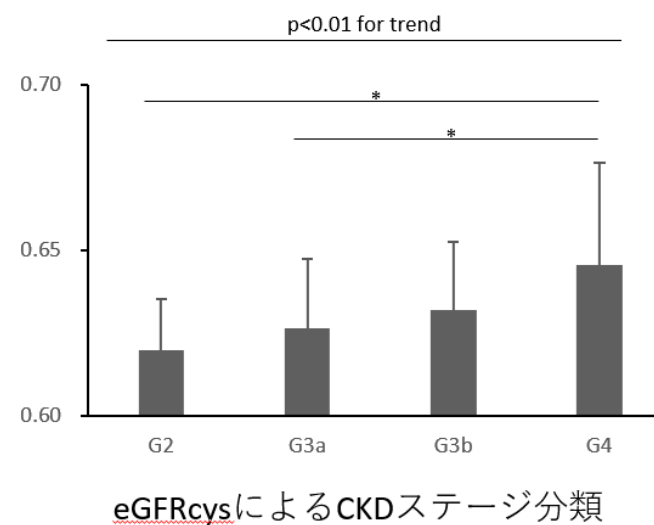
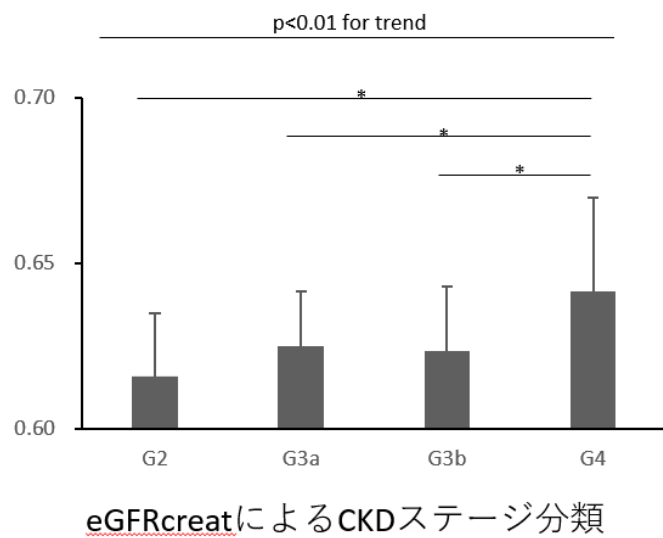


図 14. eGFR_{cys}-eGFR_{creat} と体組成の関連についてのモデル図

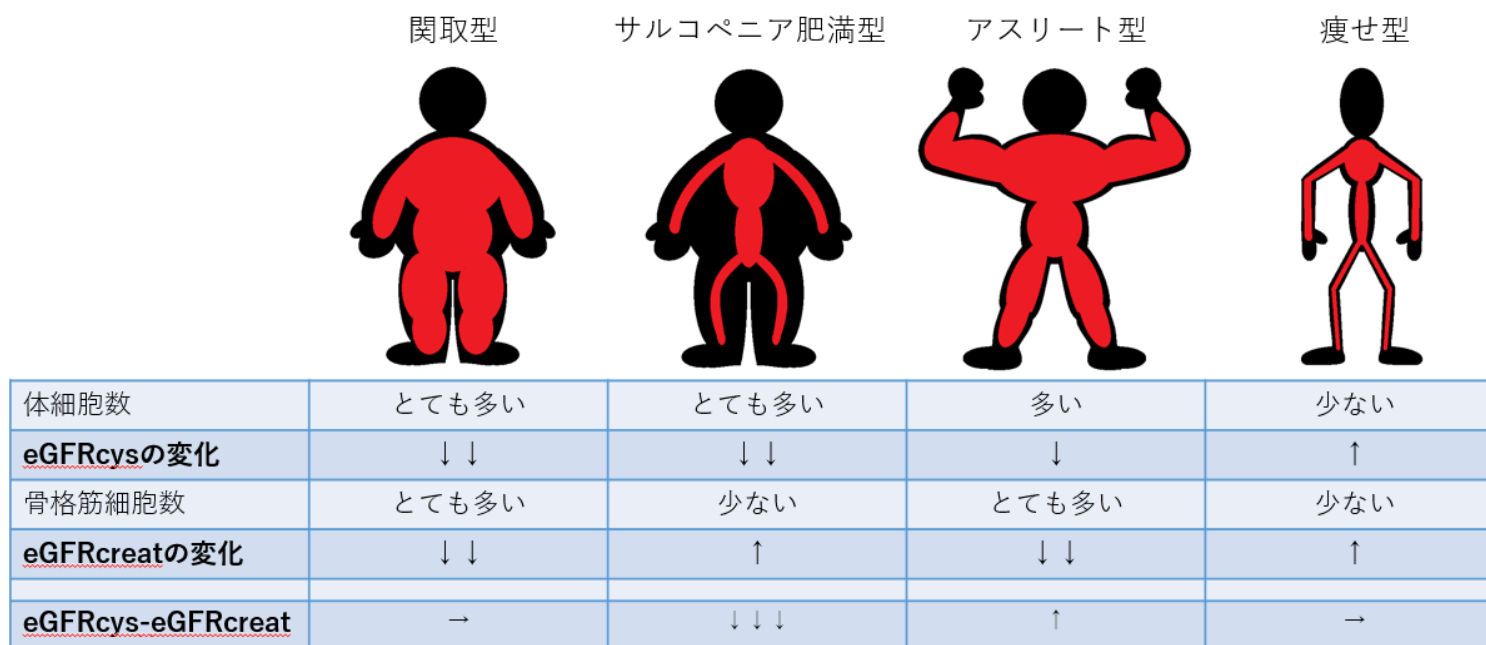


表 1. CKD の重症度分類 (文献 1 から引用)

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30 未満	30~299	300 以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR区分 (mL/分/ 1.73 m ²)	G1	正常または 高値	≥90			
	G2	正常または 軽度低下	60~89			
	G3a	軽度~ 中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~ 高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15			

重症度は原疾患・GFR 区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKD の重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑のステージを基準に、黄、オレンジ、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

表 2. 本邦における CKD 患者数 (文献 1 から引用)

GFR ステージ	GFR (mL/分/1.73 m ²)	尿蛋白 -~±	尿蛋白 1+以上
G1	≥90	2,803 万人	61 万人 (0.6%)
G2	60~89	6,187 万人	171 万人 (1.7%)
G3a	45~59	886 万人 (8.6%)	58 万人 (0.6%)
G3b	30~44	106 万人 (1.0%)	24 万人 (0.2%)
G4	15~29	10 万人 (0.1%)	9 万人 (0.1%)
G5	<15	1 万人 (0.01%)	4 万人 (0.03%)

表 3. eGFRcreat を用いた CKD ステージ分類による傾向検定の結果

classified by eGFRcreat	stage2 (n=8)	stage3a (n=50)	stage3b (n=56)	stage4 (n=33)	total (n=147)	p for trend
Male (%)	7 (87.5)	28 (56.0)	35 (62.5)	17 (51.5)	87 (59.2)	0.28†
Age (y)	59.9 ± 13.2	61.5 ± 9.3	61.6 ± 10.2	62.1 ± 9.2	61.6 ± 9.8	0.75‡
Height (cm)	163.8 ± 8.8	162.9 ± 9.7	163.6 ± 9.8	160.2 ± 8.2	162.6 ± 9.4	0.22‡
Weight (kg)	68.4 ± 12.6	64.3 ± 12.1	66.9 ± 14.1	65.7 ± 16.9	65.9 ± 14.0	0.60‡
BMI(kg/m ²)	25.4 ± 3.5	24.1 ± 3.3	25.0 ± 3.8	25.5 ± 5.6	24.8 ± 4.1	0.62‡
Skeletal muscle mass (kg)	27.7 ± 6.3	25.0 ± 5.8	25.9 ± 6.0	24.4 ± 5.6	25.4 ± 5.8	0.27‡
Sarcopenia (%)	1 (12.5)	5 (10.0)	3 (5.4)	2 (6.1)	11 (7.5)	0.35†
Hypertension (%)	7 (87.5)	39 (78.0)	44 (78.6)	30 (90.9)	120 (81.6)	0.33†
Diabetes mellitus (%)	2 (25.0)	14 (28.0)	12 (21.4)	10 (30.3)	38 (25.9)	0.91†
Dyslipidemia (%)	3 (37.5)	25 (50.0)	25 (44.6)	20 (60.6)	73 (49.7)	0.30†
Kidney disease (%)						
Chronic Glomerulonephritis	5 (62.5)	35 (70.0)	36 (64.3)	20 (60.6)	96 (65.3)	0.49†
Diabetic nephropathy	0 (0.0)	3 (6.0)	4 (7.1)	3 (9.1)	10 (6.8)	0.39†
Polycystic kidney disease	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.1)	1 (3.0)	5 (3.4)	0.26†
Nephrosclerosis	0 (0.0)	4 (8.0)	8 (14.3)	7 (21.2)	19 (12.9)	0.04†*
Interstitial nephritis	2 (25.0)	1 (2.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	5 (3.4)	0.13†
Lupus nephritis	0 (0.0)	3 (6.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	4 (2.7)	0.21†
Unknown	2 (25.0)	9 (18.0)	5 (8.9)	8 (24.2)	24 (16.3)	0.88†
eGFRcreat (ml/min/1.73m ²)	63.2 ± 4.7	52.1 ± 4.0	38.2 ± 4.1	22.3 ± 3.8	40.7 ± 12.9	<0.01‡*
eGFRcys (ml/min/1.73m ²)	74.2 ± 15.2	66.6 ± 9.8	52.3 ± 9.5	29.4 ± 7.0	53.2 ± 17.4	<0.01‡*
Alb (g/dL)	4.0 ± 0.3	4.1 ± 0.3	4.1 ± 0.4	3.9 ± 0.3	4.0 ± 0.3	<0.01‡*
Hb (g/dL)	13.5 ± 1.7	13.8 ± 1.7	13.5 ± 1.4	11.8 ± 1.5	13.2 ± 1.7	<0.01‡*
CRP (mg/dL)	0.32 ± 0.58	0.10 ± 0.16	0.11 ± 0.21	0.16 ± 0.38	0.13 ± 0.27	0.71‡
UP (g/gCr)	0.5 ± 0.9	0.7 ± 1.7	0.8 ± 0.9	2.1 ± 3.3	1.1 ± 2.0	<0.01‡*
Knee extension strength (Nm)	128.9 ± 42.1	108.6 ± 41.6	109.7 ± 48.5	91.6 ± 31.1	106.3 ± 43.0	0.02‡*
ISWT (m)	530.0 ± 73.5	534.8 ± 148.2	519.0 ± 166.6	425.0 ± 140.9	504.2 ± 156.3	0.01‡*

* p<0.05, † Cochran-Armitage trend test 検定, ‡ Jonckheere-Terpstra trend test 検定
 BMI; body mass index, eGFRcreat; estimated glomerular filtration rate based on creatinine,
 eGFRcys; estimated glomerular filtration rate based on cystatin C, Alb; albumin, Hb;
 Hemoglobin, CRP; C-reactive protein, UP; urinary protein, ISWT; incremental shuttle
 walking test.

表 4. eGFRcys を用いた CKD ステージ分類による傾向検定の結果

classified by eGFRcys	stage2 (n=55)	stage3a (n=45)	stage3b (n=27)	stage4 (n=20)	total (n=147)	p for trend
Male (%)	37 (67.3)	26 (57.8)	13 (48.1)	11 (55.0)	87 (59.2)	0.14†
Age (y)	60.9 ± 9.8	60.3 ± 10.2	64.9 ± 9.1	62.1 ± 9.0	61.6 ± 9.8	0.30‡
Height (cm)	165.0 ± 8.5	163.0 ± 10.7	159.0 ± 8.4	160.1 ± 8.3	162.6 ± 9.4	<0.01‡*
Weight (kg)	66.1 ± 10.6	67.0 ± 16.0	63.9 ± 12.4	65.4 ± 19.2	65.9 ± 14.0	0.16‡
BMI(kg/m ²)	24.2 ± 2.8	25.1 ± 4.5	25.2 ± 4.6	25.2 ± 5.5	24.8 ± 4.1	0.58‡
Skeletal muscle mass (kg)	26.6 ± 5.3	25.4 ± 6.4	23.5 ± 4.7	24.2 ± 6.6	25.4 ± 5.8	<0.01‡*
Sarcopenia (%)	2 (3.6)	5 (11.1)	2 (7.4)	2 (10.0)	11 (7.5)	0.35†
Hypertension (%)	47 (85.5)	33 (73.3)	24 (88.8)	16 (80.0)	120 (81.6)	0.87†
Diabetes mellitus (%)	14 (25.5)	12 (26.7)	7 (25.9)	5 (25.0)	38 (25.9)	0.99†
Dyslipidemia (%)	26 (47.3)	19 (42.2)	17 (63.0)	11 (55.0)	73 (49.7)	0.27†
Kidney disease (%)						
Chronic Glomerulonephritis	41 (74.5)	26 (57.8)	17 (63.0)	12 (60.0)	96 (65.3)	0.20†
Diabetic nephropathy	2 (3.6)	5 (11.1)	1 (3.7)	2 (10.0)	10 (6.8)	0.49†
Polycystic kidney disease	0 (0.0)	3 (6.7)	1 (3.7)	1 (5.0)	5 (3.4)	0.26†
Nephrosclerosis	3 (5.5)	8 (17.8)	3 (11.1)	5 (25.0)	19 (12.9)	0.04‡*
Interstitial nephritis	3 (5.5)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (5.0)	5 (3.4)	0.86†
Lupus nephritis	0 (0.0)	3 (6.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	4 (2.7)	0.74†
Unknown	9 (16.4)	5 (11.1)	5 (18.5)	5 (25.0)	24 (16.3)	0.41†
eGFRcreat (ml/min/1.73m ²)	51.9 ± 7.4	41.2 ± 7.1	31.9 ± 8.7	20.7 ± 3.7	40.7 ± 12.9	<0.01‡*
eGFRcys (ml/min/1.73m ²)	70.9 ± 7.8	53.1 ± 4.1	38.6 ± 4.3	24.7 ± 2.9	53.2 ± 17.4	<0.01‡*
Alb (g/dL)	4.1 ± 0.3	4.0 ± 0.3	3.9 ± 0.3	3.9 ± 0.3	4.0 ± 0.3	<0.01‡*
Hb (g/dL)	13.7 ± 1.6	13.8 ± 1.5	12.5 ± 1.5	11.7 ± 1.5	13.2 ± 1.7	<0.01‡*
CRP (mg/dL)	0.10 ± 0.25	0.11 ± 0.18	0.19 ± 0.26	0.19 ± 0.47	0.13 ± 0.27	<0.01‡*
UP (g/gCr)	0.7 ± 1.6	0.8 ± 0.9	1.0 ± 1.0	2.7 ± 4.1	1.1 ± 2.0	<0.01‡*
Knee extension strength (Nm)	122.6 ± 41.0	103.6 ± 48.6	88.0 ± 32.8	92.6 ± 31.8	106.3 ± 43.0	<0.01‡*
ISWT (m)	570.6 ± 123.3	517.3 ± 169.2	411.9 ± 146.0	415.8 ± 122.8	504.2 ± 156.3	<0.01‡*

* p<0.05, † Cochran-Armitage trend test 検定, ‡ Jonckheere-Terpstra trend test 検定

BMI; body mass index, eGFRcreat; estimated glomerular filtration rate based on creatinine, eGFRcys; estimated glomerular filtration rate based on cystatin C, Alb; albumin, Hb; Hemoglobin, CRP; C-reactive protein, UP; urinary protein, ISWT; incremental shuttle walking test.

表 5. 膝伸展筋力と eGFRcreat および eGFRcys の関連性の比較

Knee extension strength	Model 1 R ² = 0.754			Model 2 R ² = 0.765		
	B (95% CI)	β	p-value	B (95% CI)	β	p-value
Constant	-26.3 (-71.0, 18.4)		0.247	-34.7 (-78.4, 22.1)		0.119
Age (y)	-0.3 (-0.7, 0.1)	-0.072	0.148	-0.3 (-0.7, 0.1)	-0.062	0.201
Male	15.1 (2.9, 27.4)	0.174	0.016 *	16.4 (4.5, 28.4)	0.189	0.007 *
Hypertension	3.8 (-5.9, 13.5)	0.034	0.442	3.7 (-5.8, 13.2)	0.033	0.444
Diabetes mellitus	-11.2 (-19.9, -2.6)	-0.115	0.011 *	-11.0 (-19.5, -2.6)	-0.113	0.011 *
Dyslipidemia	3.4 (-4.3, 11.2)	0.040	0.384	3.4 (-4.2, 10.9)	0.039	0.381
Skeletal muscle mass (kg)	5.4 (4.2, 6.6)	0.733	0.000 *	5.1 (4.0, 6.3)	0.695	0.000 *
BMI (kg/m ²)	-0.3 (-1.4, 0.8)	-0.030	0.577	-0.1 (-1.2, 1.0)	-0.009	0.862
eGFRcreat (ml/min/1.73m ²)	0.3 (0.0, 0.6)	0.092	0.034 *			
eGFRcys (ml/min/1.73m ²)				0.4 (0.2, 0.6)	0.146	0.001 *

* p<0.05 for multivariate regression analysis

BMI; body mass index , eGFRcreat; estimated glomerular filtration rate based on creatinine, eGFRcys; estimated glomerular filtration rate based on cystatin C,

表 6. ISWT と eGFRcreat および eGFRcys の関連性の比較

ISWT	Model 1 R ² = 0.385			Model 2 R ² = 0.422		
	B (95% CI)	β	p-value	B (95% CI)	β	p-value
Constant	539.5 (282.0, 797.1)		0.000 *	481.3 (231.3, 731.3)		0.000 *
Age (y)	-3.3 (-5.8, -0.8)	-0.208	0.009 *	-3.0 (-5.4, -0.6)	-0.187	0.016 *
Male	-35.8 (-106.3, 34.6)	-0.113	0.316	-28.0 (-96.3, 40.3)	-0.089	0.419
Hypertension	21.0 (-35.1, 77.0)	0.052	0.460	20.9 (-33.4, 75.1)	0.052	0.449
Diabetes mellitus	-65.2 (-115.2, -15.2)	-0.183	0.011 *	-65.2 (-113.6, -16.7)	-0.182	0.009 *
Dyslipidemia	14.4 (-30.4, 59.3)	0.046	0.525	13.5 (-29.9, 57.0)	0.043	0.539
Skeletal muscle mass (kg)	16.6 (9.8, 23.3)	0.611	0.000 *	14.8 (8.2, 21.4)	0.545	0.000 *
BMI (kg/m ²)	-12.5 (-18.9, -6.0)	-0.318	0.000 *	-11.3 (-17.6, -5.0)	-0.288	0.001 *
eGFRcreat (ml/min/1.73m ²)	1.9 (0.2, 3.5)	0.152	0.028 *			
eGFRcys (ml/min/1.73m ²)				2.3 (1.1, 3.6)	0.255	0.000 *

* p<0.05 for multivariate regression analysis

BMI; body mass index , eGFRcreat; estimated glomerular filtration rate based on creatinine, eGFRcys; estimated glomerular filtration rate based on cystatin C,

表 7. 膝伸展筋力と eGFRcys-eGFRcreat の関連についての結果

Knee extension strength	Model 1 R ² = 0.770			Model 2 R ² = 0.770		
	B (95% CI)	β	p-value	B (95% CI)	β	p-value
Constant	-32.2 (-75.8, 11.4)		0.147	-32.2 (-75.8, 11.4)		0.147
Age (y)	-0.2 (-0.7, 0.2)	-0.056	0.248	-0.2 (-0.7, 0.2)	-0.056	0.248
Male	17.8 (5.8, 29.8)	0.204	0.004 *	17.8 (5.8, 29.8)	0.204	0.004 *
Hypertension	3.3 (-6.2, 12.7)	0.030	0.495	3.3 (-6.1, 12.7)	0.030	0.495
Diabetes mellitus	-10.7 (-19.1, -2.3)	-0.109	0.013 *	-10.7 (-19.1, -2.3)	-0.109	0.013 *
Dyslipidemia	3.0 (-4.5, 10.6)	0.035	0.428	3.0 (-4.5, 10.6)	0.035	0.428
Skeletal muscle mass (kg)	4.9 (3.8, 6.1)	0.670	0.000 *	4.9 (3.8, 6.1)	0.670	0.000 *
BMI (kg/m ²)	0.0 (-1.1, 1.1)	0.000	0.999	0.0 (-1.1, 1.1)	0.000	0.999
eGFRcreat (ml/min/1.73m ²)	0.2 (-0.1, 0.5)	0.064	0.140			
eGFRcys (ml/min/1.73m ²)				0.2 (-0.1, 0.5)	0.085	0.140
eGFRcys-eGFRcreat (ml/min/1.73m ²)	0.7 (0.2, 1.1)	0.137	0.003 *	0.5 (-0.1, 1.0)	0.094	0.116

* p<0.05 for multivariate regression analysis

BMI; body mass index , eGFRcreat; estimated glomerular filtration rate based on creatinine, eGFRcys; estimated glomerular filtration rate based on cystatin C,

表 8. ISWT と eGFRcys-eGFRcreat の関連についての結果

ISWT	Model 1 R ² = 0.438			Model 2 R ² = 0.438		
	B (95% CI)	β	p-value	B (95% CI)	β	p-value
Constant	499.0 (250.9, 747.0)		0.000 *	499.0 (250.9, 747.0)		0.000 *
Age (y)	-2.8 (-5.2, -0.4)	-0.174	0.024 *	-2.8 (-5.2, -0.4)	-0.174	0.024 *
Male	-18.2 (-86.5, 50.1)	-0.058	0.599	-18.2 (-86.5, 50.1)	-0.058	0.599
Hypertension	18.0 (-35.8, 71.8)	0.045	0.509	18.0 (-35.8, 71.8)	0.045	0.509
Diabetes mellitus	-63.0 (-110.9, -15.0)	-0.176	0.010 *	-63.0 (-110.9, -15.0)	-0.176	0.010 *
Dyslipidemia	11.0 (-32.0, 54.1)	0.035	0.613	11.0 (-32.0, 54.1)	0.035	0.613
Skeletal muscle mass (kg)	13.5 (6.8, 20.1)	0.496	0.000 *	13.5 (6.8, 20.1)	0.496	0.000 *
BMI (kg/m ²)	-10.7 (-16.9, -4.4)	-0.272	0.001 *	-10.7 (-16.9, -4.4)	-0.272	0.001 *
eGFRcreat (ml/min/1.73m ²)	1.3 (-0.3, 2.9)	0.107	0.113			
eGFRcys (ml/min/1.73m ²)				1.3 (-0.3, 2.9)	0.141	0.113
eGFRcys-eGFRcreat (ml/min/1.73m ²)	4.5 (2.0, 7.0)	0.254	0.000 *	3.2 (0.0, 6.4)	0.181	0.051

* p<0.05 for multivariate regression analysis

BMI; body mass index , eGFRcreat; estimated glomerular filtration rate based on creatinine, eGFRcys; estimated glomerular filtration rate based on cystatin C,

表 9. 膝伸展筋力と ECW/ICW の関連についての結果

Knee extension strength	Model 1 R ² = 0.777			Model 2 R ² = 0.781		
	B (95% CI)	β	p-value	B (95% CI)	β	p-value
Constant	194.9 (76.2, 313.6)		0.001 *	163.9 (41.5, 286.33)		0.009 *
Age (y)	-0.1 (-0.5, 0.3)	-0.028	0.570	-0.1 (-0.5, 0.3)	-0.026	0.587
Male	12.6 (0.9, 24.4)	0.145	0.036 *	-13.7 (2.0, 25.4)	-0.157	0.022 *
Hypertension	3.2 (-6.3, 12.6)	0.028	0.507	3.2 (-6.1, 12.6)	0.029	0.496
Diabetes mellitus	-6.9 (-15.4, 1.6)	-0.071	0.113	-7.3 (-15.7, 1.2)	-0.074	0.092
Dyslipidemia	2.3 (-5.2, 9.8)	0.027	0.545	2.4 (-5.0, 9.8)	0.028	0.526
Skeletal muscle mass (kg)	5.1 (4.0, 6.3)	0.693	0.000 *	5.0 (3.8, 6.1)	0.673	0.000 *
BMI (kg/m ²)	-0.1 (-1.1, 1.0)	-0.009	0.864	0.0 (-1.0, 1.1)	0.003	0.961
eGFRcreat (ml/min/1.73m ²)	0.2 (-0.1, 0.5)	0.052	0.223			
eGFRcys (ml/min/1.73m ²)				0.2 (0.0, 0.5)	0.094	0.037 *
ECW/ICW	-358.6 (-537.8, -179.4)	-0.186	0.000 *	-318.1 (-501.4, -134.7)	-0.165	0.001 *

* p<0.05 for multivariate regression analysis

BMI; body mass index , eGFRcreat; estimated glomerular filtration rate based on creatinine, eGFRcys; estimated glomerular filtration rate based on cystatin C, ECW; extracellular water, ICW; intracellular water

表 10. ISWT と ECW/ICW の関連についての結果

ISWT	Model 1 R ² = 0.478			Model 2 R ² = 0.494		
	B (95% CI)	β	p-value	B (95% CI)	β	p-value
Constant	2221.1 (1488.3, 2953.9)		0.000 *	2008.9 (1263.5, 2754.3)		0.000 *
Age (y)	-1.5 (-3.9, 1.0)	-0.091	0.236	-1.4 (-3.8, 1.0)	-0.088	0.245
Male	-58.2 (-124.2, 7.9)	-0.183	0.084	-51.2 (-116.4, 14.1)	0.161	0.123
Hypertension	19.1 (-33.9, 71.2)	0.047	0.477	19.8 (-32.3, 72.0)	0.049	0.453
Diabetes mellitus	-36.0 (-83.9, 11.9)	-0.101	0.139	-39.0 (-86.2, 8.1)	-0.109	0.104
Dyslipidemia	3.6 (-38.5, 45.8)	0.012	0.864	4.0 (-37.5, 45.4)	0.013	0.850
Skeletal muscle mass (kg)	14.6 (8.3, 21.0)	0.533	0.000 *	13.6 (7.4, 19.9)	0.498	0.000 *
BMI (kg/m ²)	-12.0 (-18.0, -6.0)	-0.303	0.000 *	-11.2 (-17.2, -5.3)	-0.284	0.000 *
eGFRcreat (ml/min/1.73m ²)	1.0 (-0.5, 2.6)	0.084	0.196			
eGFRcys (ml/min/1.73m ²)				1.5 (0.3, 2.8)	0.166	0.015 *
ECW/ICW	-2734.6 (-3851.1, -1618.1)	-0.365	0.000 *	-2462.2 (-3589.7, -1334.8)	-0.329	0.000 *

* p<0.05 for multivariate regression analysis

BMI; body mass index , eGFRcreat; estimated glomerular filtration rate based on creatinine, eGFRcys; estimated glomerular filtration rate based on cystatin C, ECW; extracellular water, ICW; intracellular water

表 11. 骨格筋量と eGFRcys-eGFRcreat との関連性の検討結果

Skeletal muscle mass (kg)	Model 1 R ² = 0.738			Model 2 R ² = 0.738		
	B (95% CI)	β	p-value	B (95% CI)	β	p-value
Constant	17.5 (11.9, 23.1)		0.000 *	17.5 (11.9, 23.1)		0.000 *
Age (y)	-0.2 (-0.2, -0.1)	-0.259	0.000 *	-0.2 (-0.2, -0.1)	-0.259	0.000 *
Male	7.9 (6.8, 9.0)	0.670	0.000 *	7.9 (6.8, 9.0)	0.670	0.000 *
Hypertension	0.5 (0.8, 1.9)	0.036	0.433	0.5 (0.8, 1.9)	0.036	0.433
Diabetes mellitus	0.5 (-0.7, 1.7)	0.035	0.456	0.5 (-0.7, 1.7)	0.035	0.456
Dyslipidemia	-0.8 (-1.9, 0.2)	-0.073	0.126	-0.8 (-1.9, 0.2)	-0.073	0.126
BMI (kg/m ²)	0.5 (0.3, 0.6)	0.325	0.000 *	0.5 (0.3, 0.6)	0.325	0.000 *
eGFRcreat (ml/min/1.73m ²)	0.0 (0.0, 0.0)	0.002	0.971			
eGFRcys (ml/min/1.73m ²)				0.0 (0.0, 0.0)	0.002	0.971
eGFRcys-eGFRcreat (ml/min/1.73m ²)	0.1 (0.0, 0.2)	0.141	0.003 *	0.1 (0.0, 0.2)	0.140	0.025 *

* p<0.05 for multivariate regression analysis

BMI; body mass index , eGFRcreat; estimated glomerular filtration rate based on creatinine, eGFRcys; estimated glomerular filtration rate based on cystatin C,

表 12. 骨格筋量と ECW/ICW との関連性の検討結果

Skeletal muscle mass (kg)	Model 1 R ² = 0.725			Model 2 R ² = 0.730		
	B (95% CI)	β	p-value	B (95% CI)	β	p-value
Constant	30.9 (13.9, 47.9)		0.000 *	24.9 (7.1, 42.8)		0.007 *
Age (y)	-0.2 (-0.2, -0.1)	-0.273	0.000 *	-0.2 (-0.2, -0.1)	-0.268	0.000 *
Male	7.8 (6.6, 9.0)	0.661	0.000 *	7.8 (6.6, 8.9)	0.659	0.000 *
Hypertension	0.6 (-0.8, 2.0)	0.040	0.403	0.6 (-0.8, 2.0)	0.041	0.387
Diabetes mellitus	0.6 (-0.6, 1.9)	0.047	0.334	0.5 (-0.7, 1.8)	0.040	0.405
Dyslipidemia	-0.9 (-2.0, 0.2)	-0.076	0.122	-0.8 (-1.9, 0.3)	-0.070	0.141
BMI (kg/m ²)	0.4 (0.3, 0.6)	0.318	0.000 *	0.5 (0.3, 0.6)	0.324	0.000 *
eGFRcreat (ml/min/1.73m ²)	0.0 (0.0, 0.0)	0.017	0.719			
eGFRcys (ml/min/1.73m ²)				0.0 (-0.0, 0.0)	0.082	0.098
ECW/ICW	-18.8 (-45.5, 7.8)	-0.072	0.165	-11.7 (-39.2, 15.7)	-0.045	0.399

* p<0.05 for multivariate regression analysis

BMI; body mass index , eGFRcreat; estimated glomerular filtration rate based on creatinine, eGFRcys; estimated glomerular filtration rate based on cystatin C, ECW; extracellular water, ICW; intracellular water

資料

略語一覧

略語	用語	邦語
Alb	albumin	血清アルブミン
BIA	bioelectrical impedance analysis	生体電気インピーダンス法
BMI	body mass index	ボディ・マス・インデックス
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	computed tomography	X 線コンピュータトモグラフィ
CVD	cardiovascular disease	心血管疾患
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX 線吸収測定法
ECW	extracellular water	細胞外水分量
eGFR _{creat}	estimated glomerular filtration rate based on creatinine	クレアチニンに基づく推算糸球体濾 過量
eGFR _{cys}	estimated glomerular filtration rate based on cystatin C	シスタチン C に基づく推算糸球体濾 過量
ESRD	end-stage kidney disease	末期腎不全
GFR	glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
ICW	intracellular water	細胞内水分量
ISWT	incremental shuttle walking test	漸増負荷シャトルウォーキングテス ト
MRI	magnetic resonance imagin	核磁気共鳴画像法
TBW	total body water	総水分量
UP	urinary protein	尿蛋白

研究についてのご説明

研究

「慢性腎臓病患者における身体活動量と動脈硬化の関連性調査」

ご協力をお願い

はじめに

この文章は、慢性腎臓病患者の方に対して、身体活動量や筋肉量などの調査を行う研究の説明文書です。この文書は、あなたが本研究に参加するかどうかを決める際に、担当医師の説明をより理解しやすくするためのものです。説明のなかには、少し難しい部分もありますので、よくお読みになり、分からない点や不安な点がある場合、さらに詳しい説明が必要な場合は遠慮なくお尋ねください。

なお本研究は、筑波大学附属病院 臨床研究倫理審査委員会において、承認を得ております。

① 研究の目的と方法

〈研究の目的〉

慢性腎臓病患者の方のうち、動脈硬化が進んでいる方では腎機能が低下しやすいといわれています。しかし、1日の歩数や趣味活動の有無などが慢性腎臓病患者さんの動脈硬化とどのように関係しているかについては、十分にわかりません。

今回の研究の目的は、慢性腎臓病患者の方における身体活動がどのように動脈硬化と関係しているかを調査することです。

〈研究の方法〉

1. 次回の腎臓内科外来受診時に、体力測定などを行っていただきます
2. 採血では通常の採血に加え、2ccだけ多く採血させていただきます
炎症反応の確認を目的にペントラキシンという物質を測定します。なお、この測定に関して、あなたに費用のご負担はありません
3. 動脈硬化の検査を受けていただきます
PWVという検査で、腕と足の脈を測定します。検査時間は5分程度です
4. リハビリ室で体力測定とアンケート記入を行っていただきます
筋力やバランスなどを測定します。測定時間は50分程度です
超音波機器を用いた足の筋肉量測定は、必要に応じ半ズボンに着替えていただき、仰向けの状態で検査を行います。この検査で痛みを伴うことはありません。
5. 身体機能や活動量の測定結果をお伝えします

〈再測定について〉

再測定は、初回の測定から1年ごとに最大3年間実施いたします。再測定を行う調査項目は、PWVと通常の診療で行われる範囲の血液検査・尿検査です。

(次ページへ続く→)

② あなたが被験者として選定された理由

透析を行っていない慢性腎臓病患者の方であり、担当医が体力測定を行うことに問題がないと判断しているためです。

③ 参加することにより期待される利益及び起こりうる危険について

脂肪量、筋肉量、筋力など、ご家庭ではできない測定を行うことで、あなたの体力を知ることができます。簡単な測定ですので、危険はほとんどありませんが、筋力測定では軽度の疲労や筋肉痛が生じる可能性があります。

④ 研究の参加同意について

この研究へのご協力は、決して強制するものではありませんので、ご自身の『自由意思』でお決め下さい。この研究にご協力いただけない場合でも、あなたに不利益が及ぶことは決してありません。研究が始まった後でも、途中で協力をやめたい場合には、いつでもやめることができます。その時は、研究実施責任者にご相談ください。それにより、あなたに不利益が生じることはありません。

⑤ 個人情報の取扱いについて

得られたデータは最終的な研究成果として学術目的のために学術雑誌や学会で公表される予定であり、発表データの整合性確認のため、研究終了後も一定期間保存されます。その際、あなたの氏名や個人を特定できるような個人情報の秘密は厳重に守られ、第三者には絶対にわからないように配慮されます。また得られたデータや試料を用いて別の研究を行う可能性があります。その場合も個人を特定できるような情報は厳守されます。データの公表についてもあなたの同意が必要ですが、この同意書にあなたが自筆署名をすることによって、あなたの同意が得られたこととなります。

⑥ 健康被害の補償について

本研究は治療を実施するものではなく、測定のみを行う研究であるため、健康被害の補償はありません。検査・測定にあたっては専門のスタッフがいき、事故等が発生しないように努めます。

⑦ 本研究に関する問い合わせ先

本研究について何かお知りになりたいことや、疑問な点がありましたら、担当医師に遠慮なくおたずねください。

本試験の責任医師：山縣 邦弘（腎臓内科診療グループ・教授）

本試験の担当医師： _____

体力測定の実行者：塩見 耕平（リハビリテーション部・理学療法士）

連絡先：筑波大学附属病院

住所：〒305-8576 茨城県つくば市天久保 2-1-1

電話：029-853-3795（リハビリテーション部、平日 8:30~17:15）

※体力測定の実行者を呼び出してください。

029-853-3110（救急外来、上記以外の時間帯）

同意書

筑波大学附属病院長 殿

私は、「慢性腎臓病患者における身体活動量と動脈硬化の関連性調査」研究に関して、その目的、方法、その成果並びに実施に伴う危険について十分な説明を受けました。また本研究の参加に同意しなくても、何ら不利益を受けないことも確認した上で、本研究に参加することに同意いたします。

また調査結果や採取された血液については、学術目的の発表、論文において、個人情報の特定できない範囲で保存・使用されることに同意いたします。

ただし、この同意は、あくまでも私自身の『自由意思』によるものであり、随時撤回できるものであることを確認いたします。

平成 年 月 日

患者氏名（自署）

また本研究の調査結果については、個人情報の特定できない範囲において、別の研究で使用することを

承諾します ・ 承諾しません

「慢性腎臓病患者における身体活動量と動脈硬化の関連性調査」研究について、書面及び口頭により

平成 年 月 日に説明を行い、上記のとおり同意を得ました。

説明者 所属 腎泌尿器内科診療グループ

説明者名（自署）

同 意 書

筑波大学附属病院長 殿

私は、「慢性腎臓病患者における身体活動量と動脈硬化の関連性調査」研究に関して、その目的、方法、その成果並びに実施に伴う危険について十分な説明を受けました。また本研究の参加に同意しなくても、何ら不利益を受けないことも確認した上で、本研究に参加することに同意いたします。

また調査結果や採取された血液については、学術目的の発表、論文において、個人情報の特典できない範囲で保存・使用されることに同意いたします。

ただし、この同意は、あくまでも私自身の自由意思によるものであり、随時撤回できるものであることを確認いたします。

平成 年 月 日

患者氏名（自署）

また本研究の調査結果については、個人情報の特典できない範囲において、別の研究で使用することを

承諾します ・ 承諾しません

「慢性腎臓病患者における身体活動量と動脈硬化の関連性調査」研究について、書面及び口頭により

平成 年 月 日に説明を行い、上記のとおり同意を得ました。

説明者 所属 腎泌尿器内科診療グループ

説明者名（自署）

同意撤回書

筑波大学附属病院長 殿

私は「慢性腎臓病患者における身体活動量と動脈硬化の関連性調査」への参加に同意し、同意書に署名しましたが、その同意を撤回いたします

平成 年 月 日

氏名（自署）_____

「慢性腎臓病患者における身体活動量と動脈硬化の関連性調査」研究への参加について同意撤回を確認いたしました

平成 年 月 日

確認者

所属_____

説明者名（自署）_____

測定日 201 年 月 日

CKD2-

氏名 _____

エコー

機器内測定時間: _____ 時 _____ 分

身長 _____ cm

厚(cm) / 輝度 (0-255)

thickness		1	2	3
long	Skin	/	/	/
	RF	/	/	/
	MT	/	/	/
cross	Skin	/	/	/
	RF	/	/	/
	MT	/	/	/
L-limb	Skin	/	/	/
	GC	/	/	/
	SOL	/	/	/

内服薬

長座体前屈

_____ cm
_____ cm

5CST

_____ sec

Balance

closed	
semi-tndm	
tandem	
one leg	

InBody

下腿長

_____ cm

膝伸展筋力

Rt	Lt	
		kgf
		kgf

握力

Rt	Lt	
		kgf
		kgf

4m歩行

_____ sec
_____ sec

ISWT

_____ m
_____ ml/kg/min

VO2推算値 = 3.1+ (0.038 × distance)

GPAQ

SF-36

メディウォーク

No. _____
/ ~ /