

CKD 患者におけるサルコペニアの病態と臨床

加藤明彦

浜松医科大学医学部附属病院血液浄化療法部

key words : 骨格筋代謝, アシドーシス, 転倒・骨折, 生命予後

要 旨

透析患者では、約3人に1人がサルコペニアを合併している。サルコペニア予防の原則は定期的な運動と栄養であるが、透析患者は透析日を中心に活動量および食事摂取量が少ない。最近、非透析日（週3日）のウォーキングを段階的に行うことで、半年後に筋肉機能が改善することが明らかになっている。今後は、こうした研究によって明らかになった成果を、いかに透析診療の中に組み込んでいくかが課題である。そういった意味で、2017年10月に第4回日本サルコペニア・フレイル学会から提案された「サルコペニア診断ガイドライン」は役立つ可能性が高い。さらに研究以外の目的で、簡便にサルコペニアを診断・評価できるツールの開発が望まれる。

はじめに

サルコペニアとは、これまでは「加齢に伴う筋肉減少（原発性）」を意味する造語であったが、現在では、①活動低下による廃用、②栄養摂取不足、③慢性疾患（慢性腎不全、がん、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝硬変、心不全など）などに伴う二次性の骨格筋減少に対しても使われる。慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）におけるサルコペニアについては、その重要性は広く認識されつつあるものの、このキーワードをどうやって健康寿命の延伸に生かすかについては、いまだ解決できていない。

本稿では、サルコペニアの診断法、CKD患者におけるサルコペニアの成立機序とアウトカム、サルコペニア予防について概説する。

1 サルコペニアの診断法

1-1 これまでの報告

現在、表1に示したような様々な診断法¹⁻⁴⁾が提唱されている。いずれも、骨格筋量と筋肉機能（握力または通常歩行速度）を組み合わせる点で一致する。骨格筋量は、二重エネルギーX線吸収（DXA）法、または生体電気インピーダンス（BIA）法で求めた四肢の筋肉量（appendicular lean mass; ALM）（kg）を身長²の二乗（m²）で除して算出している¹⁻³⁾が、体格係数（body mass index; BMI）で除す方法も提唱されている⁴⁾。

しかしながら体格の異なる日本人に対して、どの基準が適切かは明らかではない。今年10月に開催される第4回「日本サルコペニア・フレイル学会」で、日本人に対するサルコペニアの診断基準が提案され、その内容に注目が集まっている。

1-2 簡便法

日常診療において、DXAやBIAを用いてALMを定期的に計測することは、現実的には困難なため、いくつかの簡便法が代案されている。

表 1 様々なサルコペニアの診断基準

	EWGSOP (欧州)	IWGS (欧米)	AWGS (アジア)	FNIH (米国)
対象高齢者	65 歳以上	65 歳以上	60 または 65 歳以上	65 歳以上
筋肉量の減少				
ALM/身長 ² (kg/m ² , DXA 法)	男性<7.23~7.26 女性<5.50~5.67	男性<7.23 女性<5.67	男性<7.0 女性<5.4	ALM/BMI 比 男性<0.789 女性<0.532
ALM/身長 ² (kg/m ² , BIA 法)	男性<8.87 女性<6.42	記載なし	男性<7.0 女性<5.7	
握力または歩行速度の低下				
握力 (kg)	男性<30 女性<20	記載なし	男性<26 女性<18	男性<26 女性<16
歩行速度 (m/s)	<0.8	<1.0	<0.8	≤0.8
文 献	1	2	3	4

EWGSOP : European Working Group on Sarcopenia in Older People, IWGS : International Working Group on Sarcopenia, AWGS : Asian Working Group for Sarcopenia, FNIH : the foundation for the National Institutes of Health, ALM : appendicular lean mass, DXA : Dual Energy X-Ray Absorptiometry, BIA : Bioelectrical Impedance Analysis, BMI : Body Mass Index

(1) 筋肉量の評価

日本人の 40~89 歳の地域住民を対象とした調査では、立位の状況で計測した最大下腿周囲長が男性<34 cm, 女性<33 cm の場合は、DXA 法のカットオフ値と相関する⁵⁾。

自分自身で行える評価法として、自分自身の両手の親指と人さし指で輪っかを作り、自分のふくらはぎを囲む“指輪っかテスト”が知られている。両手で囲んでみて、親指または人さし指がくっつかなければ十分な筋肉量があると判断できるが、指がちょうどくっつく、あるいは囲むと隙間ができる場合には、サルコペニアのリスクが高いと判断する。

最近は二次性サルコペニアの診断法についても関心が高まっており、日本肝臓学会からは「肝疾患におけるサルコペニア判定基準 (第 1 版)」が発表されている⁶⁾。本基準では、骨格筋量の測定法に腹部 CT の第 3 腰椎レベルにおける筋肉 (腸腰筋) の横断面積を認めており、筋肉機能の判定については握力だけを推奨している点が特徴的である。

(2) 筋力の評価

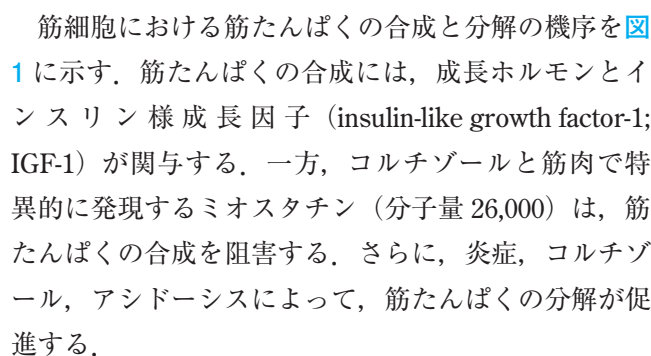
立位保持が困難な高齢者では、握力計での計測が困難である。そのため、横になった状態でも計測できるデジタルピンチ力計が用いられている。透析患者では、「握力 (kg) = ピンチ力 (kg) + 12.1」の式で推定できる⁷⁾。

(3) 身体機能の評価

歩行速度を計測する場合、助走距離として 2~3 m

必要なため、直線距離で 10 m 以上の環境が必要となる。しかし、最近の報告で“椅子からの 5 回立ち座りテスト”の秒数が 6 m 歩行速度と相関することが明らかになった。一般高齢者では、「椅子からの 5 回立ち座りテスト (秒) = 20 - (6 m 歩行速度) × 8.41」の関係にある⁸⁾。すなわち、歩行速度のカットオフ値である 1.0 m/秒は 10 秒、0.8 m/秒は 14 秒に相当する。

2 CKD におけるサルコペニアの成立機序

筋細胞における筋たんぱくの合成と分解の機序を  1 に示す。筋たんぱくの合成には、成長ホルモンとインスリン様成長因子 (insulin-like growth factor-1; IGF-1) が関与する。一方、コルチゾールと筋肉で特異的に発現するミオスタチン (分子量 26,000) は、筋たんぱくの合成を阻害する。さらに、炎症、コルチゾール、アシドーシスによって、筋たんぱくの分解が促進する。

尿毒症状態では、筋たんぱくの合成より分解が亢進しており、筋萎縮が進みやすい。その機序として、尿毒症に伴う代謝性アシドーシス、酸化ストレス、インスリン抵抗性、テストステロン欠乏、筋細胞内のレニン・アンジオテンシン系の亢進などが関与する⁹⁾。さらに、高度の二次性副甲状腺機能亢進症 (intact PTH >700 pg/mL) もサルコペニアに関与することが明らかになっている。

3 CKD におけるサルコペニアの頻度

米国の国民健康調査によると、DEX 法で ALM を評

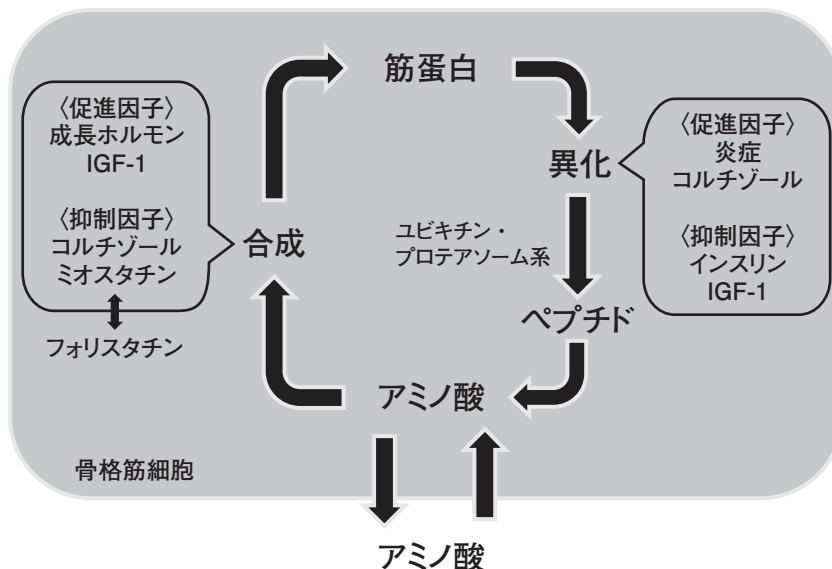


図1 骨格筋細胞における筋蛋白の合成・分解サイクル

価すると、CKD ステージ G4 は非 CKD と比較し、ALM が低下するリスクが 2.58 倍高い¹⁰⁾。CKD ステージ G3~G5 の患者 (平均年齢 59.9 歳) を対象に、握力と BIA 法でサルコペニアを評価すると、サルコペニアの頻度は 5.9% であり、生命予後と関連する¹¹⁾。スウェーデンの報告では、腎機能の低下とともにサルコペニアの頻度が増加し、男性の 16%、女性の 8% で認められることが報告されている¹²⁾。

透析患者では、サルコペニアの頻度はさらに高くなる。71~85 歳の高齢血液透析患者を対象に、ヨーロッパの診断基準で評価すると、サルコペニアの頻度は 31.5% である¹³⁾。同様に、新規透析導入患者 (年齢 53 ± 13 歳) を対象に DXA と握力で評価すると、20% の

患者にサルコペニアを認める¹⁴⁾。一方、韓国からの報告では、透析患者 (年齢: 64 ± 10 歳) のサルコペニアの頻度は 9.5% と少なかったが、ヨーロッパの診断基準を用いているため、正確な数でない可能性が高い¹⁵⁾。

4 サルコペニアのアウトカム

地域居住高齢者では、サルコペニアによって骨格筋が萎縮すると体のバランスが悪くなり、転倒や骨折のリスクが高まる。さらに、嚥下筋や呼吸筋が萎縮すると、摂食・嚥下機能や心肺機能が低下する。その結果、必要な食事を摂取できず、外出する機会が減り、低栄養や認知機能低下が進行する (図 2)。

CKD 患者においても、サルコペニアは生命予後や

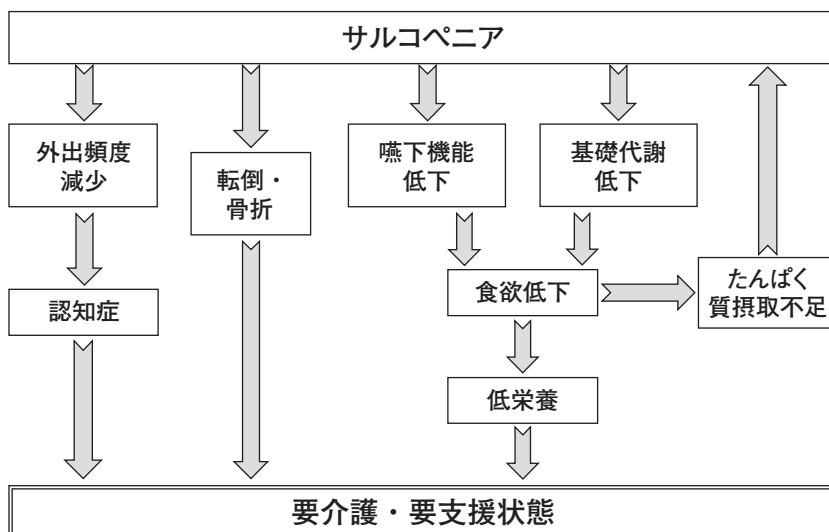


図2 サルコペニアにより要介護・要支援状態となるプロセス

腎予後に影響する。CKD ステージ G3~G4 患者を対象に、尿中クレアチニン排泄量を経時的に調べると、尿中クレアチニン排泄量が年間あたり 20 mg/日以上減ると、死亡リスクが 3%、透析導入リスクが 2% 高くなる¹⁶⁾。日本透析医学会の統計調査委員会のデータを解析した報告でも、血液透析患者（透析歴≥3 年）の血液透析患者では、骨格筋量の間接的指標である透析前の血清クレアチニンは、BMI とは無関係に生命予後の規定因子であることが示されている¹⁷⁾。さらに透析患者のサルコペニアは、認知機能低下と関連することも示されている¹⁵⁾。

5 サルコペニアの予防

サルコペニア予防では、運動と栄養療法が基本となる。特に、筋肉量を増やすためには、筋肉トレーニングなどのレジスタンス運動が必要である。レジスタンス運動には、骨格筋細胞のたんぱく合成を刺激し、筋肉量を増やす作用がある。また、筋たんぱくが合成されるためには食事から摂取するたんぱく質（アミノ酸）が必要である。特に、分岐鎖アミノ酸（BCAA）は筋たんぱくの約 30~40% を構成し、筋たんぱく合成を促進して分解を抑制する作用がある。運動直後にたんぱく質を摂取すると、筋肉量や筋力が増える。

5-1 保存期 CKD

厳格な低たんぱく食療法を行っている CKD 患者に対する運動療法の効果は、少人数での検討しかない¹⁸⁾。12 週間の筋トレを行うと、たんぱく質制限（0.64 g/kg 体重/日）単独群と比較して、骨格筋量や栄養指標が改善する。最近では、CKD ステージ G3 または G4 患者が週 3 回の筋トレまたは有酸素運動を行うと、腎機能の低下速度が緩やかになることが観察されている¹⁹⁾。

一方で、高齢 CKD 患者に対するたんぱく質制限については、現在も議論の余地がある。高齢者は、骨格筋内のたんぱく合成を維持するために、若年者より多くのたんぱく質を摂取する必要がある。今後、日本腎臓学会と日本透析医学会が中心となり、CKD におけるたんぱく質制限とサルコペニア予防の関連について、委員会を立ち上げて検討される予定である。

5-2 血液透析

透析中にレジスタンス運動と有酸素運動をすると、

最大酸素摂取量 (VO_{2peak})、握力、歩行速度が改善する²⁰⁾。自宅でのウォーキングも、透析中のサイクリング運動と同程度まで身体機能を改善しうる²¹⁾。多施設によるランダム化比較試験では、自宅で週 3 日（非透析日）の軽度~中等度のウォーキング（10 分間×2 回）を行い、段階的に 1 分間当たりの歩数を増やすことで、半年後には 6 分間歩行距離や椅子立ち上がり時間が有意に改善する²²⁾。

一方で、血液透析中の運動と栄養補充の併用については、少人数の研究で検討されているが、相乗効果については立証されていない。例えば、透析中に経腸栄養剤を投与すると骨格筋量は増えるが、そこに下肢の筋肉トレーニングを加えても、骨格筋量はそれ以上増えない²³⁾。その理由として、透析日のみの介入ではサルコペニア予防に不十分な可能性がある。実際、栄養障害がある血液透析患者（血清アルブミン≤4 g/dL かつ過去 3 カ月の体重減少≥5%）を対象に、経腸栄養剤（1 缶：200 mL、エネルギー 400 kcal、たんぱく質 14 g）を 1 日 2~3 缶摂取すると、筋肉量が有意に増える²⁴⁾。

おわりに

透析患者では、約 3 人に 1 人がサルコペニアを合併している。サルコペニア予防の原則は定期的な運動と栄養であるが、透析患者は透析日を中心に活動量および食事摂取量が少ない。最近、非透析日（週 3 日）のウォーキングを段階的に行うと、半年後に筋肉機能が改善することが明らかになっている²²⁾。今後は、こうした研究によって明らかとなった成果をいかに透析診療システムの中に組み込んでいくかが課題である。その意味で、研究以外の目的で簡便に CKD 患者のサルコペニアを診断・評価できるツールの開発が望まれる。

文 献

- 1) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. : Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Aging* 2010; 39 : 412-423.
- 2) Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. : Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition : prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 12 : 249-256.

- 3) Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. : Sarcopenia in Asia : consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15 : 95-101.
- 4) McLean RR, Shardell MD, Alley DE, et al. : Criteria for clinically relevant weakness and low lean mass and their longitudinal association with incident mobility impairment and mortality : the foundation for the National Institutes of Health (FNIH) sarcopenia project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69 : 576-583.
- 5) Kawakami R, Murakami H, Sanada K, et al. : Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15 : 969-976.
- 6) 西口修平, 日野啓輔, 森屋恭爾, 他 : 肝疾患におけるサルコペニアの判定基準 (第1版). *肝臓* 2016; 57 : 353-368.
- 7) El-Katab S, Omichi Y, Srivareerat M, et al. : Pinch grip strength as an alternative assessment to hand grip strength for assessing muscle strength in patients with chronic kidney disease treated by haemodialysis : a prospective audit. *J Hum Nutr Diet* 2016; 29 : 48-51.
- 8) Nishimura T, Arima K, Okabe T, et al. : Usefulness of chair stand time as a surrogate of gait speed in diagnosing sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17 : 659-661.
- 9) Wang XH, Mitch WE : Muscle wasting from kidney failure—A model for catabolic conditions. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45 : 2230-2238.
- 10) Sharma D, Hawkins M, Abramowitz MK : Association of sarcopenia with eGFR and misclassification of obesity in adults with CKD in the United States. *Clin Am Soc Nephrol* 2014; 5 : 2079-2088.
- 11) Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, et al. : Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy : prevalence and association with mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 : 1718-1725.
- 12) Zhou Y, Hellberg M, Svensson P, et al. : 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* (in press).
- 13) Bataille S, Serveaux M, Carreno E, et al. : The diagnosis of sarcopenia is mainly driven by muscle mass in hemodialysis patients. *Clin Nutr* 2016 Oct 22. pii : S0261-5614(16)31306-1.
- 14) Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, et al. : Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9 : 1720-1728.
- 15) Kim JK, Choi SR, Choi MJ, et al. : Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. *Clin Nutr* 2014; 33 : 64-68.
- 16) Di Micco L, Quinn RR, Ronkslev PE, et al. : Urine creatinine excretion and clinical outcomes in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 : 1877-1883.
- 17) Sakao Y, Ojima T, Yasuda H, et al. : Serum creatinine modifies associations between body mass index and mortality and morbidity in prevalent hemodialysis patients. *PLoS One* 2016; 11 : e0150003.
- 18) Castaneda C, Gordon PL, Uhlin KL, et al. : Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2001; 135 : 965-976.
- 19) Greenwood SA, Koufaki P, Mercer TH, et al. : Effect of exercise training on estimated GFR, vascular health, and cardiopulmonary fitness in patients with CKD : A pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2015; 65 : 425-434.
- 20) Heiwe S, Jacobson SH : Exercise training in adults with CKD : a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2014; 64 : 383-393.
- 21) Bohm C, Stewart K, Onyskie-Marcus J, et al. : Effects of intradialytic cycling compared with pedometry on physical function in chronic outpatient hemodialysis : a prospective randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 : 1947-1955.
- 22) Manfredini F, Mallamaci F, D'Arrigo G, et al. : Exercise in Patients on Dialysis : A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 : 1259-1268.
- 23) Martin-Alemañy G, Valdez-Ortiz R, Olvera-Soto G, et al. : The effects of resistance exercise and oral nutritional supplementation during hemodialysis on indicators of nutritional status and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31 : 1712-1720.
- 24) Sezer S, Bal Z, Tatal E, et al. : Long-term oral nutrition supplementation improves outcomes in malnourished patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38 : 960-965.