

CKD とフレイル

——腎性貧血および CKD-MBD 管理を含めて——

加藤明彦

平成 30 年 3 月 18 日/京都府「第 38 回京都透析医学会学術集会」

要 旨

CKD 患者はステージ G4 以降からフレイルを合併しやすい。フレイルは要介護のみならず、末期腎不全への進行、生命予後の危険因子である。そのため、プレフレイルと診断された場合は、食事・栄養と運動の両面から介入する必要がある。CKD ステージ G3b 以降であっても、フレイル予防のための食事を優先することを検討する。さらに、ヘモグロビン ≥ 11 g/dL を目標とした腎性貧血治療や CKD-MBD 管理はフレイル予防に有用である。

1 緒 言

慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) は、高齢者に合併しやすい慢性疾患であり、高率に糖尿病や高血圧を有する。CKD 患者はフレイルを合併しやすく、同年代の健常者と比較すると、2 年以内に要介護申請が必要となるリスクは 1.44 倍高いことが報告されている¹⁾。

本講演では、保存期 CKD におけるフレイルの疫学を概説するとともに、フレイル予防としての栄養・食事と運動、さらには腎性貧血治療および CKD-MBD 管理についても概説する。

2 CKD 患者におけるフレイルの疫学

2-1 合併リスク

地域居住高齢者のコホート研究²⁾では、クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満の高齢者は 7 m 歩

行速度や膝伸展筋力が低い。日本人の検討³⁾では、CKD ステージ G4 以降になると握力、膝伸展筋力、片足立ち時間、最大歩行速度などが低下する。また、日本人地域居住高齢者ではステージ G4~G5 になると、フレイルの合併リスクは 1.90 倍高く、さらに糖尿病を合併すると 2.76 倍、高血圧を合併すると 3.56 倍高くなる⁴⁾。また、非糖尿病 CKD 患者では、フレイル表現型のうち、体重減少 (2.14 倍)、身体活動量の低下 (1.35 倍)、歩行速度の低下 (1.82 倍) を合併しやすい⁵⁾。

2-2 臨床的意義

保存期 CKD 患者のフレイルは、末期腎不全および生命予後の危険因子である。フレイルがあると、末期腎不全へ移行または死亡リスクは 2.5 倍高くなる。特に体重減少 (3.2 倍)、身体活動度の低下 (2.1 倍)、歩行速度の低下 (1.8 倍) を認めるとリスクが高まる⁶⁾。台湾からの報告⁷⁾では、握力や 2 分間歩数の低下が新規透析導入と、30 秒椅子立ち上がりテストの延長が主要心血管イベントおよび入院と関連することが示されている。

フレイルは身体的・精神的な生活の質 (quality of life; QOL) の低下と関連する⁸⁾。さらに日本人の高齢 CKD 患者では、歩行速度の低下と軽度認知機能低下が関連する⁹⁾。

3 フレイル予防

CKD のフレイル成立には複数の因子が関与する

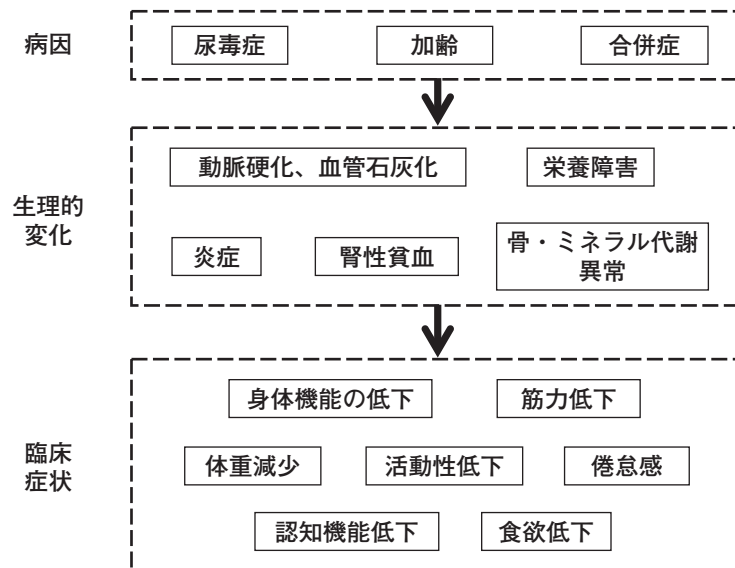


図1 CKDにおけるフレイルの成立機序

(図1). これらのうち、栄養障害と身体活動性の低下の主因となるため、食事・栄養と運動面からの介入が重要となる。さらに、腎性貧血とCKD-MBD管理もフレイル予防に有用である。

3-1 食事・栄養

通常、フレイル予防には十分なエネルギー (30~25 kcal/kg 理想体重/日) と、たんぱく質 (≥ 1.0 g/kg 理想体重/日) 摂取が必要である。「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014年版」(日本腎臓学会)¹⁰⁾では、CKD ステージ G3b 以降は $0.6\sim 0.8$ g/kg 理想体重/日のたんぱく質摂取を推奨しているが、同時期からフレイルのリスクが高くなるため、高齢者CKDではフレイルの有無を含めて摂取たんぱく質を指導する必要がある。

3-2 運動

保存期CKD患者も、定期的な運動によって身体機能が改善する。CKD ステージ G3~4 患者に対し、生活指導とともに定期的なレジスタンス+有酸素運動を12カ月間行くと、最大酸素摂取量 (VO_{2peak}) が有意に改善する¹¹⁾。

日本人のCKD患者(ステージG3~4)でも、自宅で有酸素運動(30分間の早歩き、または8,000~10,000歩/日の歩数)および筋肉トレーニング(握力強化器具の使用およびスクワット、つま先立ちを20~30回×週に最低3セット)を行うことで、12カ月後の握

力や膝伸展筋力が増える¹²⁾。

3-3 腎性貧血治療

貧血は VO_{2peak} を低下させるため、フレイルに対して悪影響を及ぼす。地域在住高齢女性を対象とした研究¹³⁾では、ヘモグロビンが正常 (13.5 g/dL) な場合と比較し、11.5 g/dLで1.9倍、12.0 g/dLで1.5倍、フレイルのリスクが高い。同様に、日本人高齢女性では貧血(ヘモグロビン < 12 g/dL)があると、握力が有意に低い (17.6 ± 0.9 vs. 20.7 ± 0.4 kg, $p < 0.01$)¹⁴⁾ ことも観察されている。

保存期CKD患者の目標ヘモグロビン値は11 g/dL以上である。進行したCKD患者を対象として、目標ヘモグロビン値をやや低め (10.5~11.5 g/dL) と正常範囲内 (13.0~15.0 g/dL) の2群に設定し、赤血球造血刺激因子製剤を前向きに投与したCREATE試験¹⁵⁾では、両群間で腎機能低下速度や心血管合併症の発症率には差がなかったが、正常範囲内を目標とした群では身体面および精神面のQOLが改善していた。

3-4 CKD-MBD管理

ビタミンDは骨塩量だけでなく、筋肉量も増やす。CKD患者はビタミンDが不足しやすい。高齢透析患者では血清25(OH)D濃度 < 30 ng/mLの症例にコレカルシフェロールを投与すると、握力が増加することが報告されている¹⁶⁾。

intact PTHが700 pg/mL以上の高度の二次性副甲状

腺機能亢進症では、安静時エネルギー消費量が約 20% 増えるが、副甲状腺摘出術によって正常化する¹⁷⁾。動物実験では、脂肪組織にある PTH 受容体を介して、PTH は白色脂肪細胞を褐色化してエネルギー消費量を増やすとともに、骨格筋分解を促進させることが示されている¹⁸⁾。

4 結 語

本講演では、保存期 CKD におけるフレイルの疫学と予防法について、腎性貧血および CKD-MBD の管理を含めて紹介した。現在、フレイルの診断基準は統一されておらず、診断項目に握力や歩行速度が含まれる問題がある。本邦では、日本サルコペニア・フレイル学会から「フレイル診療ガイド」が年内に公表される予定であり、フレイル概念のさらなる普及を期待したい。

文 献

- 1) Yamada M, Arai H, Nishiguchi S, et al. : Chronic kidney disease (CKD) is an independent risk factor for long-term care insurance (LTCI) need certification among older Japanese adults : a two-year prospective cohort study. *Arch Gerontol Geriatr* 2013; 57 : 328-332.
- 2) Roshanravan B, Patel KV, Robinson-Cohen C, et al. : Creatinine clearance, walking speed, and muscle atrophy : a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015; 65 : 737-747.
- 3) Hiraki K, Yasuda T, Hotta C, et al. : Decreased physical function in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17 : 225-231.
- 4) Lee S, Lee S, Harada K, et al. : Relationship between chronic kidney disease with diabetes or hypertension and frailty in community-dwelling Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17 : 1527-1533.
- 5) Lee S, Lee S, Bae S, et al. : Relationship between chronic kidney disease without diabetes mellitus and components of frailty in community-dwelling Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2018; 18 : 286-292.
- 6) Roshanravan B, Khatri M, Robinson-Cohen C, et al. : A prospective study of frailty in nephrology-referred patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012; 60 : 912-921.
- 7) Tsai YC, Chen HM, Hsiao SM, et al. : Association of physical activity with cardiovascular and renal outcomes and quality of life in chronic kidney disease. *PLoS One* 2017; 12 : e0183642.
- 8) Lee SJ, Son H, Shin SK : Influence of frailty on health-related quality of life in pre-dialysis patients with chronic kidney disease in Korea : a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13 : 70.
- 9) Otake Y, Hiraki K, Hotta C, et al. : Mild cognitive impairment in older adults with pre-dialysis patients with chronic kidney disease : Prevalence and association with physical function. *Nephrology (Carlton)*, in press
- 10) 日本腎臓学会 : 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版. *日腎会誌* 2014; 56 : 553-599.
- 11) Howden EJ, Leano R, Petchey W, et al. : Effects of exercise and lifestyle intervention on cardiovascular function in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 : 1494-1501.
- 12) Hiraki K, Shibagaki Y, Izawa KP, et al. : Effects of home-based exercise on pre-dialysis chronic kidney disease patients : a randomized pilot and feasibility trial. *BMC Nephrol* 2017; 18 : 198.
- 13) Chaves PH, Semba RD, Leng SX, et al. : Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women : the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60 : 729-735.
- 14) Yamada E, Takeuchi M, Kurata M, et al. : Low haemoglobin levels contribute to low grip strength independent of low-grade inflammation in Japanese elderly women. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015; 24 : 444-451.
- 15) Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. : Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355 : 2071-2084.
- 16) Bataille S, Landrier JF, Astier J, et al. : The "dose-effect" relationship between 25-hydroxyvitamin D and muscle strength in hemodialysis patients favors a normal threshold of 30 ng/mL for plasma 25-hydroxyvitamin D. *J Ren Nutr* 2016; 26 : 45-52.
- 17) Cuppari L, de Carvalho AB, Avesani CM, et al. : Increased resting energy expenditure in hemodialysis patients with severe hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 : 2933-2939.
- 18) Kir S, Komaba H, Garcia AP, et al. : PTH/PTHrP receptor mediates cachexia in models of kidney failure and cancer. *Cell Metab* 2016; 23 : 315-323.