

学位論文

「Associations between dynapenia, cardiovascular
hospitalizations, and all-cause mortality among patients on
haemodialysis

(血液透析患者におけるダイナペニアと心血管入院および
総死亡リスクとの関連)」

DM21029 吉越 駿

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程
感覚・運動統御医科学群 リハビリテーション科学
指導教授 松永 篤彦

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

【背景】

血液透析患者において、低筋力（ダイナペニア）であることは心血管疾患発症リスクや死亡リスクの増加と強く関連することが知られている。そのため、この集団における筋力の評価は長期予後改善のための疾病管理上極めて重要である。これまでに血液透析患者のダイナペニアと長期予後との関連を検討した先行研究では、ダイナペニアを上肢筋力や下肢筋力などの一種類のみの筋力値で定義している。しかしながら、上肢筋力や下肢筋力の相関は低く、筋力が低下する経過や低下率もそれぞれ異なることから、どちらか一方のみの評価ではこの集団におけるダイナペニアが長期予後に及ぼす影響を包括的にとらえられていない可能性がある。そこで本研究では、血液透析患者を対象にダイナペニアを上肢筋力と下肢筋力の2種類から評価し、それらと心血管疾患イベント発生率ならびに総死亡率との関連を検討した。

【方法】

透析クリニックへ外来通院している患者 616 例（平均年齢：65.4±12.2 歳、男性：60.9%）を対象とした。筋力は上肢筋力（握力）ならびに下肢筋力（等尺性膝伸展筋力）の2種類を評価した。その後、握力ならびに下肢筋力の値から対象者を3群に分類した：ロバスト群（高握力かつ高下肢筋力）；プレダイナペニア群（高握力かつ低下下肢筋力 or 低握力かつ高下肢筋力）；ダイナペニア群（低握力かつ低下下肢筋力）。アウトカムは、総死亡、ならびに再発も含む血管疾患発症イベントと総死亡の複合イベント発生数とした。ダイナペニアと臨床イベントとの関連の検討に、Cox 回帰モデルならびに負の二項回帰分析を用いた。

【結果】

追跡期間は中央値（四分位範囲）で 3.0（1.0–6.0）年で、163 例の総死亡、288 回の心血管疾患イベントが観察された。ロバスト群と比較して、プレダイナペニア群の死亡リスクは有意に高く（Hazard ratio (HR)、1.68；95%信頼区間 (CI)、1.37–2.07）、ダイナペニア群（HR、2.55；95% CI、2.27–2.88）の死亡リスクはさらに高かった。同様に、ロバスト群と比較してプレダイナペニア群（Incidence rate ratio (IRR)、1.36；95% CI、0.99–1.88）、ダイナペニア群の心血管疾患イベント発生リスクは有意に高かった（IRR、1.87；95% CI、1.38–2.53）。

【考察】

本研究から、血液透析患者において、上肢筋力、下肢筋力のどちらか一方の低下

は心血管疾患イベントや総死亡リスクの増加と関連していた。さらに、上肢筋力、下肢筋力のどちらも低下している者はこれらのイベントリスクがさらに高いことが明らかとなった。

先行研究では上肢筋力や下肢筋力のいずれかの筋力低下と死亡リスク増加との関連を示しているが、本研究ではさらに、上肢筋力ならびに下肢筋力の両方の低下が死亡リスクをさらに高めるという点で先行研究の知見を発展させている。このことから、血液透析患者の筋力を上肢筋力や下肢筋力のどちらか一方ではなく、どちらにも着目し、評価および管理することが、この集団における長期予後改善のための疾病管理戦略の一助となると考えられる。

【結論】

血液透析患者において、上肢筋力と下肢筋力から評価されたダイナペニアは心血管疾患イベント発生リスクおよび総死亡リスクの増加と強く関連する。

目次

	頁
1. 序論	1
2. 方法	
2-1. 研究施設	3
2-2. 解析対象者と研究デザイン	3
2-3. ダイナペニア評価	4
2-4. アウトカム	5
2-5. 対象者の基本特性	5
2-6. 欠損値の取り扱い	6
2-7. 統計解析	6
3. 結果	
3-1. 対象者特性とダイナペニア評価の受け入れ	8
3-2. 握力および下肢筋力と臨床イベントとの関連	8
3-3. ダイナペニアと臨床イベントの関連	9
4. 考察	10
5. 総括	13
6. 今後の課題	14
7. 謝辞	15
8. 引用文献	16
9. 業績目録	20
9-1. 主学術論文	20
9-2. 原著	20
10. 図表	24

1. 序論

ダイナペニアとは加齢に伴う筋力の低下と定義されており[1, 2]、これは加齢に伴う筋力や筋量の低下と定義されるサルコペニアとは異なる病態であると考えられている[2]。サルコペニアは従来、筋量の低下として広く捉えられてきたが、近年ではその概念も変化してきており、従来の筋量に加えて筋力や身体パフォーマンスなどの筋機能の低下を併発した状態であることが指摘されており[3, 4]、筋機能（ダイナペニア）の着目度が高まっている。

我々の先行する研究では、血液透析患者において筋量の低下のみであっても死亡リスクが増加するが、筋量の低下に筋力の低下も加わることで死亡リスクがさらに高くなることを明らかにした[5]。また、わが国の血液透析患者 330 例を対象とした研究では、筋量と筋力がともに維持されている者と比較すると、筋力のみ低下を認める者はサルコペニア（筋量と筋力の低下）を有する集団と同等の死亡リスクを有することが報告されており[6]、この集団におけるダイナペニアが生命予後に及ぼす影響の大きさがうかがえる。

しかし、血液透析患者におけるダイナペニアと生命予後との関連を調べた先行研究には未だ解決されていない課題がいくつか残されている。1つ目は、ダイナペニアは全身性の筋力低下を示す状態であると定義されているが[1]、この集団においてダイナペニアを上肢筋力と下肢筋力の2種類を用いて評価した報告はない。握力はその利便性から臨床で最も多く使用されている筋力評価法の1つである。一方で血液透析患者の日常生活機能の維持に非常に重要な歩行機能やバランス機能は主に下肢筋力に依存している。しかしながら上肢筋力と下肢筋力の相関は低く、それぞれが低下する経過やその低下率も異なるため[3, 7]、上下肢の筋力値からダイナペニアを定義する必要がある。特に、心血管疾患患者を対象とした研究では上下肢の2種類の筋力か

ら定義されたダイナペニアは死亡リスク増加と関連することが報告されている[8]。2つ目は、血液透析患者におけるダイナペニアと心血管疾患イベント発症リスクに関して、特に複数回発症するイベント数をアウトカムとして捉えた研究がほとんどないことである[9]。血液透析患者は心不全入院などの心血管疾患イベントを繰り返し発症しやすく[10]、この繰り返されるイベント数の増加はその後の高い死亡リスクにつながることが指摘されている[11]。そのため、この集団において心血管疾患イベント数も考慮して包括的に捉える必要がある。

上記の課題に対し、本研究では血液透析患者のダイナペニアを上肢筋力と下肢筋力の2種類から評価し、それらと心血管疾患イベント発生率ならびに総死亡率との関連を検討した。

2. 方法

2-1. 研究施設

本研究の対象施設は東京都または神奈川県の外来透析クリニック 2 施設である。これらの施設では、疾患管理プログラムの一環として、少なくとも年に 1 回、筋力評価を含めた身体機能や身体活動量を定期的に評価している[12]。これらのデータは、患者の医学的情報の一部として保管されており、各クリニックの診療記録から入手可能である。両施設では患者が透析治療を初めて開始する際に、施設内で行われる医学的評価など既存のデータを研究に利用することについて、書面によるインフォームドコンセントを行っている。本研究は、これらの施設内に既存資料として保管されている身体機能や身体活動量、およびその他カルテ上から収集可能な情報を研究に活用することについて、北里大学医療衛生学部研究倫理審査委員会の承認を受けている（承認番号：2017-026B-2）。

2-2. 解析対象者と研究デザイン

本研究は後ろ向き観察コホート研究であり、対象者は 2002 年 10 月から 2020 年 3 月までに血液透析治療を 3 ヶ月以上行っており、筋力評価が 1 度でも行えた外来患者とした。既存データの使用について書面による同意を得たが、筋力評価を行えなかった者（日程の都合や評価への参加拒否など）は、解析から除外した。両施設では、すべての対象者に対して筋力評価を試みたが、臨床的に病態が不安定な患者（急性期の心筋梗塞や狭心症、コントロールされていない不整脈、血行動態の不安定、コントロールされていない高血圧など）は最大筋力測定時の心臓負荷に耐えられず、病態を悪化させる可能性があることから除外した。また、評価前 3 ヶ月以内に入院の履歴を有する者は病態悪化に伴う身体機能の低下が生じている可能性

があることから解析から除外した[13]。

2-3. ダイナペニア評価

筋力は握力、および下肢筋力（等尺性膝伸展筋力）の2つの指標を用いて評価した。筋力評価の実施時期はほとんどの対象者が透析治療開始前に行ったが、透析治療後や非透析日にしか評価を行えない者に関してはそれぞれが体調の良い時に行った。

握力の評価にはダイナモメーター（TKK 5101 Grip-D；竹井、東京、日本）を用いた。対象者は肘関節 90° 屈曲位に固定した座位姿勢にて 3 秒間最大筋力を発揮した。測定は左右各 2 回ずつ測定し、左右の最大の平均値（kg）を解析に使用した。2019 年に改訂されたアジアのサルコペニアワーキンググループ基準から、本研究での握力低下を男性<28kg、女性<18kg と定義した[4]。

下肢筋力の評価にはハンドヘルドダイナモメーター（ μ tas F-1；アニマ社、東京、日本）を用いた。対象者は股関節と膝関節を 90° 屈曲位にて検査台に座るよう指示された。その後、5 秒間最大努力にて等尺性膝伸展筋力を発揮した。測定は左右各 3 回ずつ行われた。体格の影響を考慮するために、解析は左右の最大の平均値をドライウェイト（DW）で除した値、すなわち膝伸展筋力体重比（%DW）を使用した。下肢筋力には前述の握力のような明確な低下基準がないため、本研究では血液透析患者を対象に実施された先行研究に基づいて膝伸展筋力体重比<40%DW を低筋力と定義した[14]。また、本研究のベースラインは対象者が初めて上肢と下肢の2種類の筋力評価を行うことができた日と定義した。

ダイナペニア診断に関してはゴールドスタンダードなアルゴリズムが存在しないため、本研究では対象者を握力と下肢筋力の値から、ロバスト群（高握力かつ高

下肢筋力)、プレダイナペニア群(高握力かつ低下肢筋力 or 低握力かつ高下肢筋力)、およびダイナペニア群(低握力かつ低下肢筋力)の3群に分類した(図1)。

2-4. アウトカム

アウトカムは1) 総死亡、2) 観察期間中の再発も含む心血管疾患発症イベント(以下: 心血管疾患イベント)と総死亡の複合イベント発生数とした。死亡日、転院日、移植などの腎代替療法の変更による透析治療の終了日、追跡不可能となった日、もしくは本研究の追跡期間終了日(2020年3月)のいずれかが最初に発生した日を観察打ち切りとした。死亡や心血管疾患イベント情報は各クリニックの診療記録から収集した。心血管疾患イベントは、狭心症、急性心筋梗塞、心停止/突然死、うっ血性心不全、心筋症、心臓弁膜症、心房細動、その他の不整脈、心膜炎および/またはタンポナーデ、およびその他の心臓疾患または心血管系疾患の診断を伴う入院、ならびに経皮的冠動脈インターベンション、冠動脈バイパス術、弁形成術または弁置換術、ペースメーカー設置術、および心膜切除術に伴う入院とした。

2-5. 対象者の基本特性

人口統計学的因子(年齢、性別、身長、DW、body mass index、透析歴)、透析導入の原疾患(糖尿病、糸球体腎炎/嚢胞腎、高血圧、その他、原因不明)、合併症重症度スコア、血液生化学所見(血清ヘモグロビン、血清アルブミン、血清クレアチニン、CRP値)、および身体活動量を診療記録から収集した。血液生化学所見は、対象者が筋力評価を行った週のデータをカルテから収集した。合併症重症度スコアは透析導入原疾患、動脈硬化性心疾患、心不全、脳血管疾患、末梢動脈疾患、その他の心疾患、慢性閉塞性肺疾患、消化管出血、肝疾患、不整脈、糖尿病、および悪

性腫瘍の 12 種類の疾患をスコア化した指標を使用し、これにより合併症の状況を定量的に判定した[15]。身体活動量は加速度計付き歩数計（ライフコーダ、株式会社スズケン、名古屋、日本）を用いて評価した。対象者は加速度計を 7 日間腰部に装着するよう指示された。注意点としてはいつも通りの生活を送ること、水中での使用が不可のため入浴時や水中での運動時では装着しないことを伝えた。また、歩数計回収時に対象者が旅行などによる外出や入院などにより普段と異なる生活を送っていたと判断された場合はデータを除外した。解析には非透析日（4 日間）の平均歩数（歩数／日）を使用した[16]。

2-6. 欠損値の取り扱い

本研究に使用した共変量の欠損数は身体活動量で 165 例、CRP 34 例、血清ヘモグロビン 4 例、血清クレアチニン 4 例、血清アルブミン 2 例、透析導入の原疾患 2 例、および合併症重症度スコア 2 例であった。これらの欠損がランダムで発生していると仮定した上で、連鎖方程式法に基づく多重代入法を用いた欠損値補完を実施した。欠損値代入を行った 20 組のデータセットを作成した後に Rubin のルールに従ってこれらを組み合わせた推定量を本研究の解析結果として用いた[17]。多重代入の際には、施設変数、死亡および心血管疾患イベント数、ならびにイベント発生までの時間などを含む解析モデルに關与するすべての変数を投入した。また、欠損値を補完する際は血清アルブミン、血清ヘモグロビン、血清クレアチニン、CRP、合併症重症度スコア、および身体活動量に対しては予測平均マッチング法を用い、透析導入の原疾患に関しては多項ロジスティック法を用いた。

2-7. 統計解析

各対象者の観察期間はベースラインからイベント発生日までの person-years を計算した。握力および下肢筋力と全死亡率との関連には Cox 回帰モデルを用い、ハザード比 (HR) およびその 95%信頼区間 (CI) を算出した。また、心血管疾患イベント発生率との関連性を調べるために、負の二項回帰モデルを使用して発生率比 (IRR) とその 95%CI を推定した。解析には握力と下肢筋力は連続変数、およびカテゴリー変数として扱われ連続変数は標準化 (SD) した値を使用した。さらに、イベントリスクとの関連を可視化するために、制限付き 3 次スプラインを用いた。

次に、ダイナペニアと全死亡との関連の検討にカプランマイヤー生存曲線を用いた。生存率の群間差はログランク検定を用いて評価した。さらに Cox 回帰モデルを用いてロバスト群、プレダイナペニア群、ダイナペニア群と全死亡率の関連を調査した。ダイナペニアと全死亡率に関しては Schoenfeld 残差分析を用いて比例ハザード仮定が保たれていることを確認した。また、心血管疾患イベント発生率との関連の検討には、負の二項回帰モデルを使用した。Cox 回帰モデルおよび負の二項回帰モデルには以下の変数を段階的に調整するモデルを作成した。モデル 1 は年齢、性別、身長、DW、透析歴、合併症重症度スコア、血清ヘモグロビン、血清アルブミン、血清クレアチニン、および CRP で調整した。モデル 2 はモデル 1 の共変量に身体活動量を加えて調整を行った。また、施設間の影響を考慮するためにクラスタロバスタを用いて各独立変数に推定された係数の標準誤差の調整を行った。さらに、カテゴリー変数 (ロバスト、プレダイナペニア、ダイナペニア) を 1-3 の順序変数として扱い臨床イベントに対する傾向検定を行った。

統計解析はすべて Stata version 16.0 (Stata Corp., College Station, TX) を用いて行った。統計学的有意水準は、両側検定にて 5% と設定した

3. 結果

3-1. 対象者特性とダイナペニア評価の受け入れ

828 例の患者が 2002 年 10 月から 2020 年 3 月に各クリニックにて透析治療を受けていた。そのうち、除外基準に該当した 171 例を除いた 657 例が身体機能管理プログラムへ参加した。そのうち、41 例が握力、下肢筋力もしくは予後追跡情報のいずれかのデータに欠損を認めたため、最終解析対象は 616 例となった（図 2）。

対象者全体のベースライン時の特性を表 1 にまとめた。平均年齢は 65.4 歳、男性が 61%、および透析歴の中央値は 2.0 年であった。また、握力、下肢筋力の平均値はそれぞれ 22.8 kg、42.5%DW であった。プレダイナペニア群、ダイナペニア群の割合はそれぞれ 34.6%、34.3%であり、ダイナペニアを有する者は高齢で、女性が多く、BMI が低い、合併症重症度スコアが高い、血清アルブミン値、血清ヘモグロビン値、血清クレアチニン値が低く、および身体活動量が低い傾向が見られた。

観察期間の中央値は 3.0 年（四分位範囲：1.0–6.0）であり、この期間中に 163 例（26.5%）が死亡した。死亡理由の詳細は、心血管疾患が 50 例、呼吸器疾患 21 例、がん 14 例、脳血管疾患 10 例、感染 10 例、その他 23 例、および原因不明 35 例であった。また、観察期間中に心血管疾患イベントによる入院は 288 件生じた。イベントの詳細は心不全増悪が 77 件、経皮的冠動脈インターベンション 68 件、不整脈 21 件、急性心筋梗塞 18 件、弁膜症 15 件、狭心症 13 件、冠動脈バイパス術 13 件、胸部大動脈瘤・解離 12 件、ペースメーカー設置または電池交換 11 件、弁置換術 7 件、心膜炎および心タンポナーデ 3 件、心停止 2 件、心筋症 2 件、およびその他の心疾患 26 件であった。

3-2. 握力および下肢筋力と臨床イベントとの関連

握力および下肢筋力をそれぞれカットオフ値で 2 群に群分けした結果、筋力が保たれている者と比較して、握力が低い者 (HR 2.11, 95%CI 2.04–2.18; IRR 1.63, 95%CI 1.32–2.01) ならびに下肢筋力が低い者 (HR 1.66, 95%CI 1.25–2.19; IRR 1.57, 95%CI 1.30–1.90) は死亡リスクおよび心血管疾患イベント発症リスクが有意に高かった (表 2)。続いて握力および下肢筋力を連続変数で見た場合の制限付き三次スプライン曲線の結果を図 3 に示す。握力の 1SD 増加 (HR 0.59, 95%CI 0.56–0.62; IRR 0.76, 95%CI 0.68–0.85) ならびに下肢筋力の 1SD 増加 (HR 0.69, 95%CI 0.66–0.73; IRR 0.85, 95%CI 0.84–0.86) は死亡および心血管疾患イベント発症リスクの低下と有意に関連していた。

3-3. ダイナペニアと臨床イベントの関連

ロバスト群、プレダイナペニア群、およびダイナペニア群における Kaplan-Meier 生存曲線の結果を図 4 に示す。ログランク検定の結果、ロバスト群と比較して、プレダイナペニア群ならびにダイナペニア群は生命予後が有意に不良であった ($P<.001$)。表 3 にダイナペニアと死亡リスクとの関連を示す。背景因子で調整後もロバスト群と比較してプレダイナペニア群の HR は 1.75 (95%CI: 1.46–2.10)、ダイナペニア群の HR は 2.80 (95%CI: 2.49–3.14) であり死亡リスクが有意に高かった。同様に、ロバスト群と比較してプレダイナペニア群の IRR は 1.41 (95%CI: 1.00–1.99)、ダイナペニア群での IRR は 2.04 (95%CI: 1.44–2.89) であり心血管疾患イベント発症リスクが有意に高かった (表 4)。

4. 考察

本研究では、血液透析患者を対象に上肢筋力と下肢筋力から定義されたダイナペニアと死亡リスクおよび心血管疾患イベントリスクの関連を調査した。結果として、上肢筋力、下肢筋力のどちらか一方の低下は心血管疾患イベントや総死亡リスクの増加と関連していた。さらに、上肢筋力、下肢筋力の両方が低下している者はこれらのイベントリスクがさらに高いことが明らかとなった。本研究は血液透析患者の筋力を上肢と下肢の2種類から評価し長期予後との関連性を調べた初めての報告である。

筋力低下(ダイナペニア)が死亡リスクの増加と関連を示した本研究の結果は、透析患者を対象とした多くの先行研究と一致している。例えば、フランスの187例の血液透析患者を対象とした先行研究では下肢筋力の低下によって定義されたダイナペニアはそうでない者と比較して死亡リスクが有意に高かったと報告している[18]。さらに、血液透析患者を対象とした6つの前向きコホート研究をまとめたメタアナリシス論文では低握力の者は高握力の者と比較して死亡リスクが高いことが報告されている[19]。本研究ではさらに、上肢筋力ならびに下肢筋力の両方の低下が死亡リスクをさらに高めるという点で先行研究の知見を発展させたものである。このことから、透析患者の筋力を上肢、下肢の2種類から評価することはこの集団におけるリスク層別化に有用な戦略の一つであることが示された。

本研究ではダイナペニアを有する者は心血管疾患イベントリスクが有意に高いことが明らかとなった。これは末期腎不全患者を対象とした報告と一致していた[5, 20]。ダイナペニアと心血管疾患発症リスクにおける根本的なメカニズムは明らかとなっていないが、いくつかの要因が関与していることが考えられる。筋力低下はマイオカインなどの骨格筋収縮時に分泌される生理活性物質の低下を引き起こす。マイオカインは抗炎症作用を有するが、炎症症状は血管の石灰化や血管内皮機能障害と関連し、

心血管疾患イベントにつながる[21, 22]。したがって、筋力の低下による相対的なマイオカインの低下が心血管疾患イベントリスクの増加につながる可能性が考えられる。2 つめのメカニズムとしては身体活動量がダイナペニアと心血管疾患イベントリスクの関連における媒介因子となり得ることである。筋力の低下が身体活動量の低下を引き起こすことは広く知られており[23]、身体活動量の低下は血圧やインスリン抵抗性の上昇、高比重リポ蛋白コレステロールの減少を通じて心血管疾患イベント発生につながる事が考えられる[24, 25]。

本研究では、ダイナペニアを有する者は糖尿病や心不全、脳血管障害の有病率が高く、さらには 12 種類の疾患で構成される合併症重症度スコアの得点が高いことが明らかとなった。糖尿病患者や心不全患者では、その病態自体が筋力低下を引き起こすことを明らかとしている[26, 27]。本研究では多くの合併症を有することでダイナペニアに陥るのか、あるいはダイナペニアであることが多くの合併症を引き起こすのかは不明であるが、我々が知る限り血液透析患者におけるダイナペニアが多疾患などの様々な病態を反映した一つの表現型であることを示した初の研究でありこれは重要な知見である。

本研究はいくつかの強みがある。1 つ目は信頼性や妥当性が高い、客観的に評価された 2 種類の筋力指標を用いたことである。2 つ目は観察期間中に発生した心血管疾患イベントを複数回で考慮し、ダイナペニアとの関連を見たことである。これにより、血液透析患者において再発リスクが高く、予後への影響が大きい心血管疾患イベントを包括的にとらえることができた。

一方で、本研究ではいくつかの弱みがある。第一に、本研究は 2 施設の透析クリニックで治療を受けている日本人を対象としている。そのため、本研究の結果を他の集団に適用する際は注意が必要である。第二に、本研究は握力および下肢筋力が両方測定できた、比較的状态の安定した透析患者を対象としており透析導入後 3 か月未満

の者や臨床的に病態が不安定な者は除外している。このような患者は筋力の低下が生じやすく、さらには死亡リスクが高いことを考慮すると[28]、本研究で得られたダイナペニアの有病率は透析患者全体と比較すると過小評価している可能性がある。本研究の結果が透析患者全体においても同様の傾向を示すかは今後検証していく必要がある。第三に、本研究では神経学的情報、心理学的情報、食習慣に関するデータなど、ダイナペニアと生命予後に関連性に交絡する可能性のある因子を十分に調整できていない。これらの交絡因子の欠落はダイナペニアと臨床イベントとの関連を過大評価している可能性が考えられる。最後に、いくつかの誤分類バイアスが生じている可能性が考えられる。本研究の対象者のほとんどは透析治療の開始前にダイナペニア評価を行ったが、透析治療後や非透析日などに評価も行った者もあり評価のタイミングが全対象者で統一されていない。カリウムイオンや水素イオンなど筋収縮に影響を及ぼす可能性のある物質の蓄積の程度が透析治療前後で異なることを考慮すると[29]、評価時期の違いが筋力値に影響していた可能性は否定できない。また、本研究では筋力をベースライン時のみでしか評価を行っていない。筋力は時間依存性指標であるため、これは誤分類バイアスにつながった可能性がある。しかしながら本研究の研究デザインを考慮するとこのような誤分類バイアスは保守的な方向（ダイナペニアとアウトカムに関連を過小評価する方向）に働いており、それでもなお本研究ではダイナペニアが透析患者における予後悪化因子の一つであることを明らかとした。

5. 総括

結論として、血液透析患者において、上肢筋力と下肢筋力から評価されたダイナペニアは心血管疾患イベント発生リスクと総死亡リスクの増加と関連することが明らかとなった。ダイナペニアを上肢筋力や下肢筋力のどちらか一方ではなく、どちらにも着目し、評価および管理することがこの集団における長期予後改善のための疾病管理戦略の一助となると考えられる。

6. 今後の課題

本研究ではダイナペニアを1地点のみでしか評価を行っていない。筋力は経年的に変化を示す指標であることから、その変化が予後に及ぼす影響（ダイナペニアを改善することでイベントリスクを低下することができるかなど）を今後検証していく必要がある。また、筋力は運動療法や栄養指導などの適切な介入によって改善が可能であることが報告されている[30, 31]。しかしながら、これらの先行研究は中高年を対象とした報告がほとんどであり、本邦における透析患者の現状を考慮すると、高齢透析患者において筋力を維持・改善させる効果的なプログラムの検証が必要である。

7. 謝辞

本研究の実施に際してご指導をいただきました北里大学大学院医療系研究科松永篤彦教授，ならびに透析クリニックの皆様には厚く御礼申し上げます．なお，本研究内容は Wiley 社の Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle 誌にて掲載された論文（Yoshikoshi S, Yamamoto S, Suzuki Y, Imamura K, Harada M, Osada S, et al. Associations between dynapenia, cardiovascular hospitalizations, and all-cause mortality among patients on haemodialysis. 2022; 13: 2417–25.）を基にしています．非商業的な目的で，博士論文に本研究内容を使用することは許可されています。

8. 引用文献

1. Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:28-40.
2. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia \neq dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:829-34.
3. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019;393:2636-46.
4. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21:300-7 e2.
5. Yamamoto S, Matsuzawa R, Hoshi K, Suzuki Y, Harada M, Watanabe T, et al. Modified Creatinine Index and Clinical Outcomes of Hemodialysis Patients: An Indicator of Sarcopenia? *J Ren Nutr*. 2021;31:370-9.
6. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Barany P, Heimbürger O, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1720-8.
7. Chan OY, van Houwelingen AH, Gussekloo J, Blom JW, den Elzen WP. Comparison of quadriceps strength and handgrip strength in their association with health outcomes in older adults in primary care. *Age (Dordr)*. 2014;36:9714.
8. Uchida S, Kamiya K, Hamazaki N, Nozaki K, Ichikawa T, Nakamura T, et al. Prognostic utility of dynapenia in patients with cardiovascular disease. *Clin Nutr*. 2021;40:2210-8.
9. Yamamoto S, Matsuzawa R, Hoshi K, Harada M, Watanabe T, Suzuki Y, et al. Impact of Physical Activity on Dialysis and Nondialysis Days and Clinical Outcomes Among Patients on Hemodialysis. *J Ren Nutr*. 2021;31:380-8.

10. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Bragg-Gresham J, Chen X, Gipson D, et al. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2020;75:A6-A7.
11. Bansal N, Zelnick L, Bhat Z, Dobre M, He J, Lash J, et al. Burden and Outcomes of Heart Failure Hospitalizations in Adults With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2691-700.
12. Yamamoto S, Matsuzawa R, Abe Y, Hoshi K, Yoneki K, Harada M, et al. Utility of Regular Management of Physical Activity and Physical Function in Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43:1505-15.
13. Gill TM, Allore HG, Holford TR, Guo Z. Hospitalization, restricted activity, and the development of disability among older persons. *JAMA*. 2004;292:2115-24.
14. Matsuzawa R, Matsunaga A, Wang G, Yamamoto S, Kutsuna T, Ishii A, et al. Relationship between lower extremity muscle strength and all-cause mortality in Japanese patients undergoing dialysis. *Phys Ther*. 2014;94:947-56.
15. Liu J, Huang Z, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients. *Kidney Int*. 2010;77:141-51.
16. Matsuzawa R, Roshanravan B, Shimoda T, Mamorita N, Yoneki K, Harada M, et al. Physical Activity Dose for Hemodialysis Patients: Where to Begin? Results from a Prospective Cohort Study. *J Ren Nutr*. 2018;28:45-53.
17. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011;30:377-99.
18. Souweine JS, Pasquier G, Kuster N, Rodriguez A, Patrier L, Morena M, et al. Dynapnea and sarcopaenia in chronic haemodialysis patients: do muscle weakness and atrophy

similarly influence poor outcome? *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:1908-18.

19. Hwang SH, Lee DH, Min J, Jeon JY. Handgrip Strength as a Predictor of All-Cause Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Dialysis: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Ren Nutr*. 2019;29:471-9.
20. Wang AY, Sea MM, Ho ZS, Lui SF, Li PK, Woo J. Evaluation of handgrip strength as a nutritional marker and prognostic indicator in peritoneal dialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:79-86.
21. Silverstein DM. Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:1445-52.
22. Barbalho SM, Flato UAP, Tofano RJ, Goulart RA, Guiguer EL, Detregiachi CRP, et al. Physical Exercise and Myokines: Relationships with Sarcopenia and Cardiovascular Complications. *Int J Mol Sci*. 2020;21.
23. Zelle DM, Klaassen G, van Adrichem E, Bakker SJ, Corpeleijn E, Navis G. Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:152-68.
24. Kokkinos PF, Fernhall B. Physical activity and high density lipoprotein cholesterol levels: what is the relationship? *Sports Med*. 1999;28:307-14.
25. Hegde SM, Solomon SD. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17:77.
26. von Haehling S, Ebner N, Dos Santos MR, Springer J, Anker SD. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:323-41.
27. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:819-29.

28. Robinson BM, Zhang J, Morgenstern H, Bradbury BD, Ng LJ, McCullough KP, et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int.* 2014;85:158-65.
29. Sawant A, House AA, Chesworth BM, Connelly DM, Lindsay R, Gati J, et al. Association between muscle hydration measures acquired using bioelectrical impedance spectroscopy and magnetic resonance imaging in healthy and hemodialysis population. *Physiol Rep.* 2015;3.
30. Gomes Neto M, de Lacerda FFR, Lopes AA, Martinez BP, Saquetto MB. Intradialytic exercise training modalities on physical functioning and health-related quality of life in patients undergoing maintenance hemodialysis: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2018;32:1189-202.
31. Matsuzawa R, Hoshi K, Yoneki K, Harada M, Watanabe T, Shimoda T, et al. Exercise Training in Elderly People Undergoing Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Int Rep.* 2017;2:1096-110.

9. 業績目録

9-1. 主学術論文（英文原著）

1. **Shun Yoshikoshi**, Shohei Yamamoto, Yuta Suzuki, **Keigo Imamura**, Manae harada, Shiwori Osada, Kentaro Kamiya, Atsuhiko Matsunaga: Associations between dynapenia, cardiovascular hospitalizations, and all-cause mortality among patients on haemodialysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022 Oct;13(5):2417-2425.

9-2. 原著（主学術論文を除く）

1. Juri Uchida, Yuta Suzuki, Keigo Imamura, **Shun Yoshikoshi**, Takuya Nakajima, Narumi Fukuzaki, Manae Harada, Kentaro Kamiya, Ryota Matsuzawa, Atsuhiko Matsunaga: The Association of Short Physical Performance Battery with Mortality and Hospitalization in Patients Receiving Hemodialysis. Journal of Renal Nutrition. 2023. In press.
2. Sachi Yamabe, Shohei Yamamoto, Manae Harada, Yuta Suzuki, Keigo Imamura, **Shun Yoshikoshi**, Shiwori Osada, Atsuhiko Matsunaga: Utility of the Low Physical Activity Questionnaire for hemodialysis patients with frailty: a cross-sectional study. Renal Replacement Therapy. 2023. In press.
3. Keigo Imamura, Shohei Yamamoto, Yuta Suzuki, **Shun Yoshikoshi**, Manae Harada, Shiwori Osada, Kentaro Kamiya, Ryota Matsuzawa, Atsuhiko Matsunaga: Prevalence, overlap, and prognostic impact of multiple frailty domains in older patients on hemodialysis. Archives of Gerontology and Geriatrics. 2023. In press.
4. **Shun Yoshikoshi**, Shohei Yamamoto, Yuta Suzuki, Keigo Imamura, Manae Harada, Sachi Yamabe, Yusuke Matsunaga, Shiwori Osada, Hirokuni Tagaya, Atsuhiko Matsunaga: Association Between Physical Frailty and Sleep Disturbances Among Patients on

Hemodialysis: A Cross-sectional Study. 2023. In press.

5. **Shun Yoshikoshi**, Shohei Yamamoto, Yuta Suzuki, Keigo Imamura, Manae Harada, Kentaro Kamiya, Atsuhiko Matsunaga: Reserved gait capacity and mortality among patients undergoing hemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023 Nov 30;38(12):2704-2712.
6. **Shun Yoshikoshi**, Yuta Suzuki, Shohei Yamamoto, Keigo Imamura, Manae Harada, Shiwori Osada, Atsuhiko Matsunaga: Effects of anthropometric changes on hospitalization and mortality among patients on hemodialysis. *Journal of Nephrology*. 2023 Sep;36(7):1983-1990.
7. Yusuke Matsunaga, Yuta Suzuki, Shohei Yamamoto, Keigo Imamura, **Shun Yoshikoshi**, Manae Harada, Toshiki Kutuna, Kentaro Kamiya, Atsushi Yoshida, Kanako Ichikura, Yuko Fukase, Norio Murayama, Hirokuni Tagaya, Atsuhiko Matsunaga: Renal Replacement Therapy. 2023 9:28.
8. Narumi Fukuzaki, Yuta Suzuki, Juri Uchida, Takuya Nakajima, Shohei Yamamoto, Keigo Imamura, **Shun Yoshikoshi**, Manae Harada, Ryota Matsuzawa, Kentaro Kamiya, Atsuhiko Matsunaga: Changes in body composition of patients undergoing hemodialysis during the coronavirus disease 2019 pandemic: a retrospective longitudinal study. *Renal Replacement Therapy*. 2023 9(1):12.
9. Yuta Suzuki, Manae Harada, Ryota Matsuzawa, Keika Hoshi, Yong Mo Koh, Naoyoshi Aoyama, Kaoru Uemura, Shohei Yamamoto, Keigo Imamura, **Shun Yoshikoshi**, Kentaro Kamiya, Atsushi Yoshida, Tetsuo Shoji, Atsuhiko Matsunaga: Trajectory of Serum Albumin Prior to Death in Patients Receiving Hemodialysis. *Journal of Renal Nutrition*. 2023 Mar; 33(2):368-375.
10. Keigo Imamura, Shohei Yamamoto, Yuta Suzuki, **Shun Yoshikoshi**, Manae Harada, Shiwori Osada, Kentaro Kamiya, Ryota Matsuzawa & Atsuhiko Matsunaga: Comparison of the

- association between six different frailty scales and clinical events in patients on hemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2023 Feb 13;38 (2): 455-462.
11. Manae harada, Yuta Suzuki, Ryota Matsuzawa, Takaaki Watanabe, Shohei Yamamoto, Keigo Imamura, **Shun Yoshikoshi**, Naoyoshi Aoyama, Shiwori Osada, Atsushi Yoshida, Atsuhiko Matsunaga: Physical function and physical activity in hemodialysis patients with peripheral artery disease. *Hemodialysis International*. 2023 Jan;27(1):74-83.
 12. Daisuke Kakita, Ryota Matsuzawa, Shohei Yamamoto, Yuta Suzuki, Manae Harada, Keigo Imamura, **Shun Yoshikoshi**, Hiroto Imai, Shiwori Osada, Kiyoshi Shimokado, Atsuhiko Matsunaga, Akira Tamaki: Simplified discriminant parameters for sarcopenia among patients undergoing hemodialysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022 Dec;13(6):2898-2907.
 13. Yusuke Matsunaga, Hiroki Takahashi, Yuta Suzuki, Shohei Yamamoto, Keigo Imamura, **Shun Yoshikoshi**, Juri Uchida, Takuya Nakajima, Narumi Fukuzaki, Manae Harada, Ryota Matsuzawa, Atsushi Yoshida, Kanako Ichikura, Yuko Fukase, Norio Murayama, Hanako Murase, Hirokuni Tagaya, Atsuhiko Matsunaga: Relationship between psychiatric symptoms and activities of daily living in patients undergoing hemodialysis. *Renal Replacement Therapy*. 2022 8:36.
 14. Keigo Imamura, Shohei Yamamoto, Yuta Suzuki, Ryota Matsuzawa, Manae Harada, **Shun Yoshikoshi**, Atsushi Yoshida, Atsuhiko Matsunaga. Limitations of SARC-F as a Screening Tool for Sarcopenia in Patients on Hemodialysis. *Nephron*, 2022;146(1):32-39.
 15. Juri Uchida, **Shun Yoshikoshi**, Takuya Nakajima, Narumi Fukuzaki, Yuta Suzuki, Shohei Yamamoto, Keigo Imamura, Manae Harada, Yusuke Matsunaga, Atsuhiko Matsunaga: Impact of the COVID-19 pandemic on depressive symptoms in Japanese patients undergoing hemodialysis. *J Nephrol*. 2022 Jan;35(1):371-373.
 16. Ryota Matsuzawa, Shohei Yamamoto, Yuta Suzuki, Yoshifumi Abe, Manae Harada, Takahiro

Shimoda, Keigo Imamura, Sachi Yamabe, Haruka Ito, **Shun Yoshikoshi**, Hiroto Imai, Hinano Onoe, Atsuhiko Matsunaga, Akira Tamaki: The effects of amino acid/protein supplementation in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical nutrition ESPEN. 2021 Aug; 44:114-121.

10. 図表

表 1. 患者背景因子

	欠損値 n	全体 n=616	ロバスト n=192	プレダイナペニア n=213	ダイナペニア n=211
年齢, 歳	0	65.4 (12.2)	58.8 (11.8)	66.1 (10.9)	70.7 (11.0)
男性, %	0	60.9	67.7	62.9	52.6
身長, cm	0	161.0 (154.0–168.0)	165.0 (157.0–171.0)	160.0 (153.5–166.5)	159.5 (150.5–165.0)
ドライウェイト, kg	0	55.4 (47.5–64.9)	62.0 (50.5–71.0)	54.6 (46.7–63.3)	52.7 (46.0–59.3)
Body mass index, kg/m ²	0	22.0 (4.0)	22.8 (3.8)	21.9 (4.2)	21.5 (3.9)
透析歴, 年	0	2.0 (0.0–8.0)	2.0 (0.0–9.5)	2.0 (0.0–8.0)	1.0 (0.0–8.0)
透析導入の原疾患, %	2				
糖尿病性腎症		38.6	29.2	40.4	45.5
慢性糸球体腎炎		26.5	34.9	24.9	20.4
腎硬化症		9.6	9.9	8.9	10.0
原因不明		12.8	14.6	13.1	10.9
その他		12.2	11.5	12.7	12.3
合併症, %					
動脈硬化性心疾患	2	24.3	19.5	23.5	29.4
心不全	2	13.0	8.9	9.9	19.9
脳血管疾患	2	21.0	12.6	19.7	29.9
糖尿病	2	47.4	36.3	49.8	55.0
合併症スコア, 点	2	5.0 (3.0–7.0)	4.0 (2.0–6.0)	5.0 (4.0–7.0)	7.0 (4.0–9.0)

表 1. 患者背景因子 (続き)

血液データ

血清アルブミン, g/dL	2	3.8 (0.3)	3.9 (0.3)	3.8 (0.3)	3.7 (0.3)
血清ヘモグロビン, g/dL	4	10.6 (1.0)	10.9 (1.2)	10.6 (0.9)	10.5 (1.0)
血清クレアチニン, mg/dl	4	10.0 (2.7)	11.4 (2.8)	9.9 (2.4)	8.9 (2.2)
C-reactive protein, mg/dL	34	0.1 (0.1-0.3)	0.1 (0.1-0.3)	0.1 (0.1-0.3)	0.1 (0.1-0.4)
身体活動量, 歩/日	165	3717 (1902-6340)	5551 (3434-7999)	3698 (2171-5867)	2155 (986-3794)
筋力					
握力, kg	0	22.8 (8.5)	30.6 (7.6)	21.9 (5.4)	16.7 (5.8)
等尺性膝伸展筋力, %体重比	0	42.5 (14.2)	54.7 (10.4)	44.8 (10.7)	29.1 (7.3)

連続変数は中央値 (四分位範囲) または平均値 (標準偏差)、カテゴリー変数は%で表示。

表 2. 握力、下肢筋力と臨床イベントの関連

	Person- years	総死亡		心血管疾患イベント	
		死亡数	HR [95% CI]	イベント数	IRR [95% CI]
握力					
ロバスト	1355	34	Reference	140	Reference
低握力	1522	129	2.11 [2.04 – 2.18]	311	1.63 [1.32 – 2.01]
下肢筋力					
ロバスト	1637	62	Reference	193	Reference
低下肢筋力	1240	101	1.66 [1.25 – 2.19]	258	1.57 [1.30 – 1.90]

HR, hazard ratio; IRR, incidence rate ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

年齢、性別、身長、ドライウェイト、透析歴、合併症重症度スコア、血清アルブミン、血清ヘモグロビン、血清クレアチニン、

C-reactive protein で調整。

クラスタロバスタにより施設因子を考慮。

低握力は男性<28kg、女性<18kg と定義。

低下肢筋力は<40%体重比と定義。

表 3. ダイナペニアと全死亡の関連

全死亡	死亡数	Person-years	単変量		モデル 1		モデル 2	
			HR [95% CI]	Reference	HR [95% CI]	Reference	HR [95% CI]	Reference
ロバスト	20	951		Reference		Reference		Reference
プレダイナペニア	56	1089	2.37 [1.85 – 3.04]		1.75 [1.46 – 2.10]		1.68 [1.37 – 2.07]	
ダイナペニア	87	836	5.17 [5.04 – 5.31]		2.80 [2.49 – 3.14]		2.55 [2.27 – 2.88]	
<i>P</i> for trend*	–	–	<0.001		<0.001		<0.001	

95% CI, 95% confidence interval; HR, hazard ratio.

モデル 1: 年齢、性別、身長、ドライウエイト、透析歴、合併症重症度スコア、血清アルブミン、血清ヘモグロビン、血清クレアチニン、

C-reactive protein で調整。

モデル 2: モデル 1+身体活動量で調整。

クラスタロバスタにより施設因子を考慮。

*トレンドテストはカテゴリー変数(ロバスト、プレダイナペニア、ダイナペニア)を 1-3 の順序変数として行った。

表 4. ダイナペニアと心血管疾患イベントの関連

心血管疾患イベント	イベント数	Person-years	単変量		モデル 1		モデル 2	
			IRR [95% CI]	Reference	IRR [95% CI]	Reference	IRR [95% CI]	Reference
ロバスト	90	951	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
プレダイナペニア	153	1089	1.64 [1.52 – 1.78]		1.41 [1.00 – 1.99]		1.36 [0.99 – 1.88]	
ダイナペニア	208	836	2.96 [2.85 – 3.06]		2.04 [1.44 – 2.89]		1.87 [1.38 – 2.53]	
P for trend*	–	–	<0.001		<0.001		<0.001	

95% CI, 95% confidence interval; CV, cardiovascular; IRR, incidence rate ratio.

モデル 1: 年齢、性別、身長、ドライウエイト、透析歴、合併症重症度スコア、血清アルブミン、血清ヘモグロビン、血清クレアチニン、

C-reactive protein で調整。

モデル 2: モデル 1+身体活動量で調整。

クラスタロバスタにより施設因子を考慮。

*トレンドテストはカテゴリー変数(ロバスト、プレダイナペニア、ダイナペニア)を 1-3 の順序変数として行った。

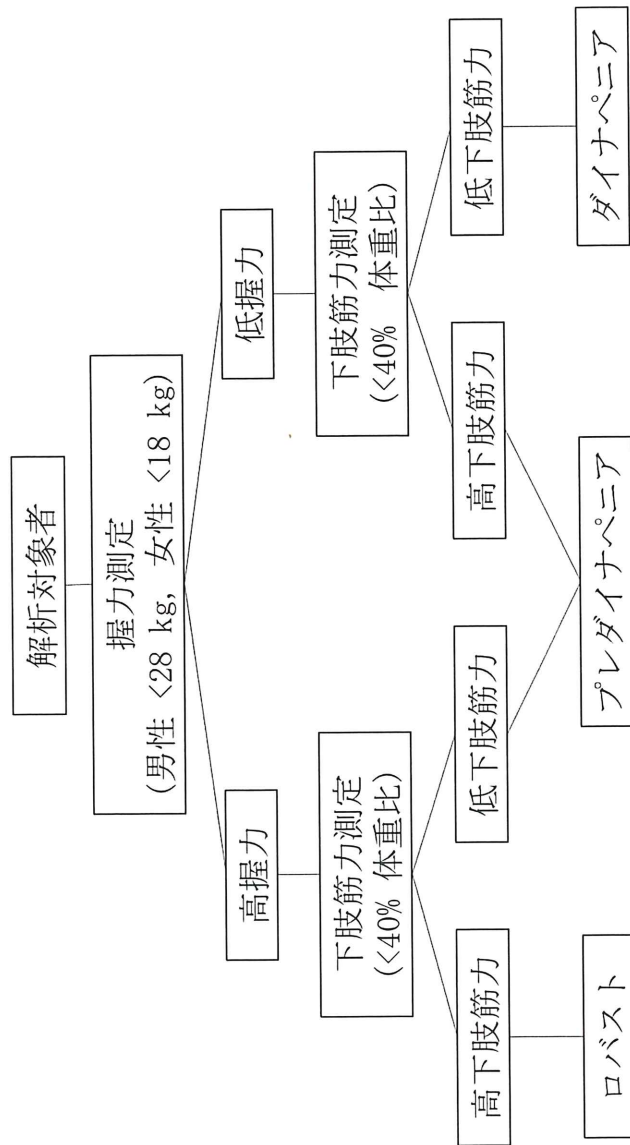


図 1. ダイナペニア定義のフローダイアグラム

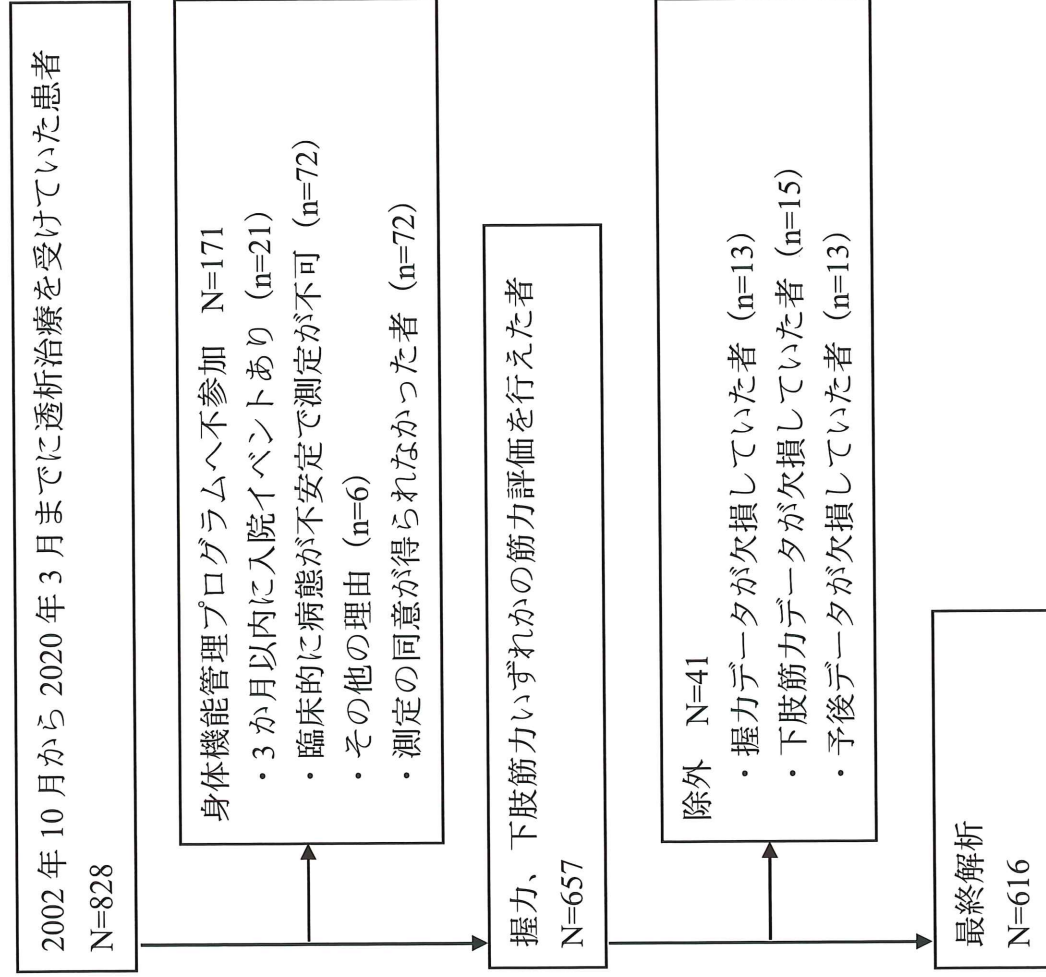


図2. 対象者フローチャート

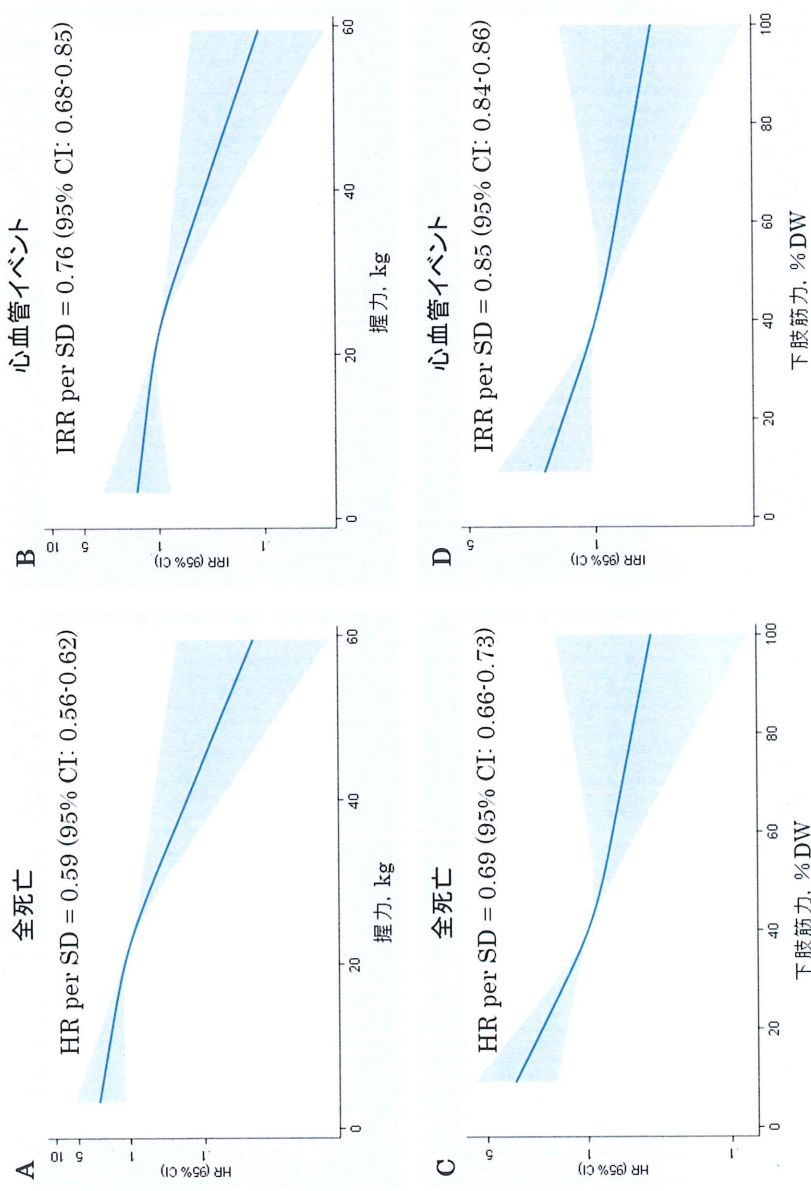


図3. 握力と全死亡 (A)、心血管疾患イベント (B)、および下肢筋力と全死亡 (C)、心血管疾患イベント (D) の関連。各スプライン曲線は年齢、性別、ドライウェイト、透析歴で調整。握力、下肢筋力の reference はそれぞれ 22.5 kg、40.0% 体重比。Y 軸は対数スケールで網掛けは 95% CI を示す。HR (95% CI) および IRR (95% CI) は、握力および下肢筋力の 1SD 増加当たりのイベントリスクを示す。

95% CI, 95% confidence interval; HR, hazard ratio; IRR, incidence rate ratio; SD, standard deviation.

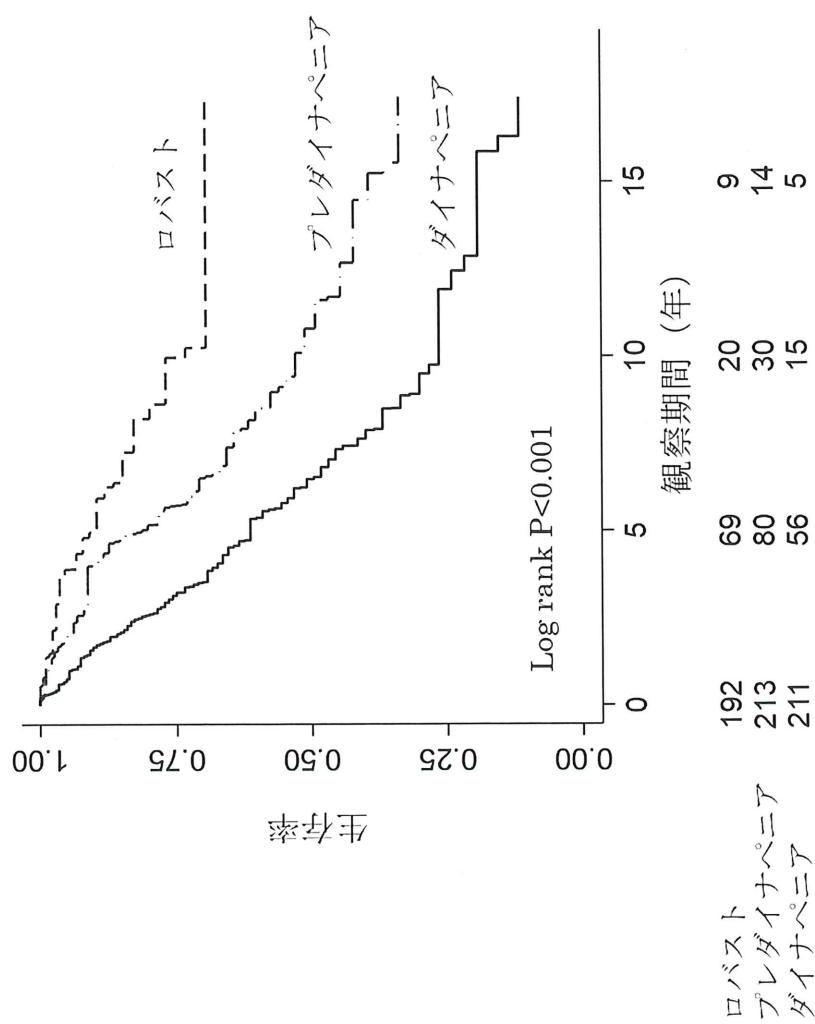


図 4. カプランマイヤー曲線