

学位論文要旨

氏名 吉越 駿



論文題目

「 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)」

指導教授承認印

松永篤彦



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)

氏名 吉越 駿

【背景】

血液透析患者において、低筋力（ダイナペニア）であることは生活の質の低下、心血管疾患発症リスクの上昇、および総死亡リスクの上昇と関連することが先行研究（メタアナリシス）によって明らかにされている。ゆえに透析患者の長期予後改善のための疾病管理として、筋力を評価し、維持・向上させる効果的介入に繋げる必要性が提唱されている。

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、もしくは下肢筋力などの一種類のみ筋力値から定義している。握力は臨床でも簡便に短時間で測定できることから非常に多くの研究において使用されているが、歩行やバランスなどの身体パフォーマンスは主に下肢筋力に依存している。さらに、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が報告されていることから、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。しかしながら透析患者において上肢、下肢の2種類の筋力指標を用いてダイナペニアを評価した研究はこれまでにない。

上記の問題に対処するために、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】

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、2002年10月から2020年3月の期間に、東京都または神奈川県の外来透析クリニック2施設にて週3回の血液透析治療を3ヶ月以上行っていた患者の情報を収集した。これらの施設では、少なくとも年に1回、身体機能や身体活動量を定期的に評価している。我々は、観察期間中に初めて上肢・下肢の2種類の筋力評価を行うことができた時点を各患者のベースラインと定義した。対象の除外基準は、ベースラインの3ヶ月以内に入院歴があった者、重度の心血管疾患・認知機能障害を有する者とした。

ダイナペニア

ダイナペニアは上肢筋力（握力）ならびに下肢筋力（等尺性膝伸展筋力）を用いて評

価した。握力は握力計 (TKK 5101 Grip-D; Takei) を使用して評価した。測定は座位姿勢にて肘屈曲 90° にて行われ、左右各 2 回測定し、左右の最大の平均値 (kg) を解析に使用した。下肢筋力はハンドヘルドダイナモメーター (μ tas F-1; Anima) を使用して評価した。対象者は股関節、膝関節 90° 屈曲位の座位姿勢にて最大等尺性膝伸展筋力の評価を実施した。測定は左右各 3 回行われ、左右の最大値の平均を体重 (Dry Weight [DW]) で除した値 (体重比) を解析値とした。

アウトカム

アウトカムとして、1) 総死亡、2) 心血管イベント (再発も含む) と総死亡の複合アウトカムの 2 つを採用した。アウトカムの情報は透析施設のカルテ情報から収集した。死亡日、転院日、腎代替療法の変更日 (例: 腎移植)、追跡不可能となった日、もしくは観察終了日 (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。

共変量

カルテ情報より、ベースライン時点の年齢、性別、透析期間、身長、DW、body mass index、透析に至った主要原疾患、合併症、血清ヘモグロビン値、血清アルブミン値、血清クレアチニン値、CRP 値、身体活動量 (歩数/日) を収集した。身体活動量は加速度計付き歩数計 (Lifecorder ; Suzuken) を使用して評価した。対象者は歩数計をウエスト部分に装着し、7 日間 (透析日 3 日間、非透析日 4 日間) 普段通りに生活するように指示された。解析には非透析日 4 日間の平均歩数/日を算出し、使用した。

統計解析

先行研究に基づき、握力 (男性 < 28 kg、女性 < 18 kg)、ならびに下肢筋力 (< 40% DW) のカットオフ値をそれぞれ定義し、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 (低握力かつ低下肢筋力)。

ダイナペニアと総死亡率との関連性を調べるために、Cox 回帰モデルを使用してハザード比 (HR) とその 95% 信頼区間 (CI) を推定した。また、心血管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。

【結果】

背景因子

解析には 616 例が含まれ、ベースライン時点の平均年齢は 65.4 歳、61% が男性、透析期間の中央値は 2.0 年であり、全体の 34.3% がダイナペニアに該当した。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 回の心血管イベントが観察された。

上肢筋力、下肢筋力と臨床アウトカムとの関連

握力と下肢筋力をそれぞれカットオフ値で 2 群に分類した場合、ロバスト群と比較して、低握力群 (HR: 2.11, 95% CI: 2.04–2.18, IRR: 1.63, 95% CI: 1.32–2.01) ならび

に低下筋力群 (HR: 1.66, 95% CI: 1.25–2.19, IRR: 1.57, 95% CI: 1.30–1.90) では総死亡リスク、心血管イベント発生リスクが有意に高かった。

ダイナペニアと臨床アウトカムとの関連

共変量で調整後の Cox 回帰モデルにおいて、ロバスト群と比較してプレダイナペニア群は有意に総死亡リスクが高かった (HR: 1.75, 95%CI: 1.46–2.10)。また、ロバスト群と比較してダイナペニア群ではさらに総死亡リスクが高かった (HR: 2.80, 95%CI: 2.49–3.14)。

共変量で調整後の負の二項回帰モデルにおいて、ロバスト群と比較してプレダイナペニア群の心血管イベント発生リスクは有意に高く (IRR: 1.41, 95%CI: 1.00–1.99)、ロバスト群と比較してダイナペニア群のイベント発生リスクも有意に高かった (IRR: 2.04, 95%CI: 1.44–2.89)。

【考察】

本研究の結果から、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イベントや総死亡の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。本研究は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。

上肢筋力や下肢筋力のいずれかの低下が死亡リスクの増加と関連を示した本研究の結果はメタアナリシスを含む先行研究と一致している。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。

血液透析患者において筋力は修正可能な因子であることが指摘されており、有酸素運動やレジスタンス運動といった運動療法によって筋力が有意に改善することがメタアナリシスから報告されている。さらに、血液透析患者を対象としたランダム化比較試験にて、6か月間による自宅での運動プログラムを完遂した者はそうでない者と比較して、その後の入院リスクが低かったことが報告されている。これらのことから、リハビリテーションなどの適切な治療介入を通じて筋力を向上させることが透析患者における有害なイベントリスクの低下に役立つ可能性が考えられ、日常診療でダイナペニアのスクリーニングを定期的に行うことはこの集団における疾病管理の一つとして重要であることが示された。

【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。