

学 位 論 文 要 旨

氏 名 米 本 慶



論 文 題 目

「血液透析患者の身体的フレイルの実態と骨量低下との関連性」

指 導 教 授 承 認 印

松 永 篤 彦



論文要旨

一般に、慢性腎臓病はその進行に伴って、高リン血症などの骨ミネラル代謝異常をきたすため、副甲状腺機能が亢進している。副甲状腺の主要標的臓器は骨であるため、その機能の亢進によって様々な骨病変を呈する。先行する調査によると、慢性腎臓病の週末像である血液透析患者の骨量は、同性・同年代地域住民と比べて著しく低下している。この骨量低下は、脆弱性骨折の最も強力な危険因子として世界的にコンセンサスが得られているだけでなく、血管の石灰化などを介して血液透析患者の生命予後を増悪させることが知られている。近年では、腎機能の低下に伴って生じる骨病変を総称して、「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル疾患 (CKD-MBD)」という概念が確立され、疾病管理の重要な標的として認識されるようになった。

本研究は、CKD-MBD の代表的な病態である骨量低下に関与する因子について検討し、血液透析患者の疾病管理を確立するための一助とすることを目的とした。

研究1：血液透析患者のフレイルと骨量の関連

【背景】

加齢や慢性疾患の罹患などに伴って、身体の生理的予備能が低下するフレイルは、血液透析患者の common disease として知られている。先行する調査によると、このフレイルは、血液透析患者の脆弱性骨折の強力な予測因子であることから、骨量低下の危険因子となる可能性が指摘されている。しかし、先行する調査の多くは、簡易的なフレイルの評価方法に留まっているため、より詳細なフレイルの評価を行う必要がある。また、血液透析患者のフレイルと骨量との関連を明らかにするためには、CKD-MBD 関連因子（骨ミネラルや副甲状腺機能など）やその管理状況（投薬内容など）を詳細に捉えたうえで検討する必要がある。

【方法】

対象は、2009年9月から2015年男7月までの期間に、週3回の外来血液透析療法を施行していた患者420 例とした。このうち、閉経前女性、血液透析の治療歴（透析歴）が3ヶ月未満の者、骨粗鬆症治療を受けていた者、および歩行に介助を要する者（脳卒中片麻痺患者など）を除外した後、本研究について同意の得られた患者を解析対象とした。測定項目は、年齢、性別、透析歴、body mass index、透析導入の原疾患、糖尿病の有無、喫煙歴、血液指標（血清アルブミン、血清リン、血清補正カルシウム、血清副甲状腺ホルモン）、服薬内容（リン吸着薬、活性型ビタミンD製剤、カルシウム受容体作動薬）、フレイル、および骨量を診療録から調査した。なお、フレイルの評価は、国際基準であるFriedらのCardiovascular Health Study基準に準じて行い、非フレイル、前フレイル、およびフレイルの3つのステージ（重症度）に分類

した。骨量は、定量的超音波骨量測定器（A-1000EXPRESS）を用いて踵骨骨量を測定した。解析は、一元配置分散分析および臨床的背景因子とCKD-MBD関連因子で調整した共分散分析を用いて、フレイルのステージと骨量との関連を男女別に検討した。

【結果】

参加基準を満たした対象は、420 例のうち、214 例（平均年齢 67 ± 10 歳、女90 例）であった。このうち、非フレイルは77 例、前フレイルは92 例、およびフレイルは45 例であった。一元配置分散分析の結果、男女ともに、フレイルのステージは用量反応性に低骨量に関連していた（ $p < 0.01$ ）。さらに、3群間の背景因子やCKD-MBDの関連因子の違いを考慮するため、これらの因子で調整した共分散分析を行った結果、この場合でも、男女ともに、フレイルのステージは用量反応性に低骨量と有意に関連していた（ $p < 0.01$ ）。

【結論】

血液透析患者のフレイルのステージが増悪するごとに、骨量は有意に低値を示した。この結果は、年齢、性別、骨ミネラル、副甲状腺機能、およびCKD-MBDの管理状況を考慮しても、同様であった。このことから、血液透析患者の骨量低下に対する疾病管理として、フレイルの重症度を的確に評価して捉える必要があると示唆された。ただし、本研究は、断面調査による検討であり、機序や因果関係については、十分な見解が得られていない。このため、介入試験を含めた縦断的検討を行う必要性が考えられた。

研究 2：血液透析患者の日常の身体活動量と骨量の関連

【背景】

骨量低下は閉経や加齢によって普遍的に生じるが、その低下の度合いは、運動などの生活習慣によって異なることが明らかにされている。地域住民を対象とした疫学調査によると、日常の身体活動量の低下は、骨量を低下させる危険因子であることが報告されている。血液透析患者の多くは、透析治療に伴う時間的・身体的制約に加えて、腎機能を増悪させるという科学的根拠のない懸念が相まって、過度な運動制限を招いている。このような背景から、血液透析患者の日常の身体活動量は同性・同年代地域住民と比べて著しく低下しており、骨量を低下させる危険因子である可能性が指摘されている。しかし、先行する研究の多くは、身体活動量について、問診などの客観性に乏しい評価方法に留まっている。このため、血液透析患者の日常の身体活動量の特性は、未だ十分な見解が得られていない点がある。そこで本研究は、具体的な運動処方を行うために重要な指針となる運動強度に着目し、加速度計付き歩数計を用いて客観的に捉えた運動強度別の身体活動量と骨量との関連を検討した。

【方法】

対象は、2012 年 1 月から 2016 年 10 月までの期間に週 3 回の外来血液透析療法を施行していた患者 416 例とした。このうち、閉経前女性、血液透析の治療歴（透析

歴)が3ヶ月未満の者、骨粗鬆症治療を受けていた者、および歩行に介助を要する者(脳卒中片麻痺患者など)を除外した後、本研究について同意の得られた患者を解析対象とした。測定項目は、年齢、性別、透析歴、body mass index、透析導入の原疾患、糖尿病の有無、血液指標(血清アルブミン、血清リン、血清補正カルシウム、血清副甲状腺ホルモン)、服薬内容(リン吸着薬、活性型ビタミンD製剤、カルシウム受容体作動薬)、日常の身体活動量、および骨量を診療録から調査した。なお、身体活動量は、信頼性に優れた加速度計付き歩数計(Lifecorder; Suzuken Co., Ltd., Nagoya, Japan)を用いた。この歩数計は歩数だけでなく、内蔵された加速度計によって、身体活動ごとの強度が2分置きに測定され、0、0.5、1-9の計11段階で記録される。本研究は、歩数に加えて、先行する調査基準に準じて、0-0.5の強度(<1.5 metabolic equivalents: METs)である sedentary behavior、1-3の強度(1.5-3.0 METs)である低強度の運動時間、および ≥ 4 の強度(≥ 3.0 METs)である中強度以上の運動時間を指標として用いた。身体活動量の解析値は、透析療法を行わない連続4日間の値を用いた。骨量は、定量的超音波骨量測定器(A-1000EXPRESS)を用いて踵骨骨量を測定した。解析は、単変量解析および臨床的背景因子とCKD-MBD関連因子(血液指標や服薬内容)で調整した重回帰分析を用いて、日常の身体活動量と骨量との関連を男女別に検討した。

【結果】

参加基準を満たした対象は、416例のうち、220例(平均年齢 67 ± 10 歳、女93例)であった。日常の身体活動量の指標である歩数の中央値(第一四分位、第三四分位)、平均 sedentary behavior、低強度の運動時間の中央値(第一四分位、第三四分位)、中強度以上の運動時間の中央値(第一四分位、第三四分位)は、それぞれ、3637(1507, 5592)歩/日、 792 ± 100 分/日、30(16, 47)分/日、4(1, 12)分/日であった。単変量解析および多変量解析の結果、sedentary behaviorは、男女ともに、骨量と有意な負の関連を認めたのに対して、歩数、低強度の運動時間、および中強度以上の運動時間は、男女ともに、骨量と有意な正の関連を認めた(それぞれ、 $p < 0.05$)。

【結論】

地域住民を対象とした先行する調査と比較すると、血液透析患者の sedentary behaviorは著しく高く、歩数、低強度の運動時間、および中強度の運動時間は著しく低値であることが明らかとなった。単変量解析ならびに多変量解析では、血液透析患者の骨量低下の危険因子として、sedentary behaviorの高値、歩数、低強度の運動時間、および中強度の運動時間の低値の関与が示唆された。本研究で得られた成果は、血液透析患者の骨量低下に対する疾病管理を確立するための具体的な資料に成り得ると考えられた。