

学位論文

「Trajectory of Lean Body Mass Assessed Using the Modified
Creatinine Index and Mortality in Hemodialysis Patients
(血液透析患者における Modified Creatinine Index を用いて
評価した除脂肪量の経時変化と死亡率)」

DM19016 鈴木 裕太

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。

【背景】

Body Mass Index(BMI)の経年的減少は、血液透析患者における生命予後の悪化因子となるが、脂肪量と除脂肪量を区別しておらず、生命予後との関連性は不明確である。一方、血液透析患者の除脂肪量を推定する簡便な指標として Modified Creatinine Index(CI)が開発された。CI は年齢、性別、血清クレアチニン、透析効率を用いた除脂肪量の推定式である。近年、大規模コホート研究により血液透析患者における 1 地点（ベースライン）の CI 低値は、心血管イベントや全死亡と高いリスクと関連することが報告された。しかし、血液透析患者における体組成は経時的に大きく変化していくことが報告されており、CI の経年変化と生命予後の関連についても検討も行うことが重要である。本研究の目的は、血液透析患者における CI の経年変化と生命予後の関連性を検討するとともに、CI の経年変化が従来から用いられている BMI の経年変化による予後予測能を改善するか否かを検証することとした。

【方法】

研究デザインは単施設後ろ向きコホート研究とし、2011 年 4 月から 2018 年 6 月の期間に、外来透析施設にて維持血液透析を受けていた患者 349 例(67.4[13.1]歳、男性 210 例)を対象とした。

研究開始時に患者背景因子として、年齢、性別、透析期間、透析導入の原疾患、血清アルブミン、C 反応性蛋白および合併症の重症度スコアを調査した。

主な暴露因子として CI および BMI を調査した。CI は年齢、性別、血清クレアチニン、single pool Kt/V から算出した。研究開始日から 1 年後に再度、CI および BMI を調査することによって CI と BMI の 1 年間の変化率を算出した。また、エンドポイントとして、全死亡の有無を調査した。

統計学的解析では、CI および BMI の経年変化と生命予後の関連性の検討に Cox 比例ハザードモデルを用いた。その後、対象者を CI と BMI の変化率によって CI 非減少/BMI 非減少、CI 非減少/BMI 減少、CI 減少/BMI 非減少および CI 減少/BMI 減少の 4 群に分類し、生命予後との関連性を検討した。

【結果】

観察期間中（中央値、3.2 年；最大値、3.3 年）に 79 件の死亡イベントが観察された。CI および BMI の経年的な減少は、1 地点の CI および BMI を含む患者背景因子に独立してそれぞれ高い死亡リスクと関連していた(1SD 減少毎のハザード比 [HR]:1.31, 95%信頼区間[95%CI]:1.11-1.54 and HR:1.25, 95%CI:1.01-1.54)。また、CI 非減少/BMI 減少群と比較して、CI 減少/BMI 非減少群および CI 減少/BMI 減少群は患者背景に独立して高い死亡リスクを有していた(HR:2.14, 95%CI:1.04-4.45 and HR:3.05, 95%CI:1.58-5.90)。

【考察】

血液透析患者における CI および BMI の経年的減少は、1 地点の CI および BMI で調整後もそれぞれ高い死亡リスクと関連していた。また、CI の経年変化は BMI の経年変化と生命予後の関連に追加的な情報を付与した。本研究における重要な知見として、CI の経年変化は従来から使用されている BMI の経年変化による予後予測能を補完する役割を果たすことがあげられる。これは、血液透析患者における除脂肪量の経年的な減少は、BMI や脂肪量の減少と比べて、より強力に生命予後に影響を及ぼす可能性を示唆するものである。

【結論】

血液透析患者における CI の経年的減少は、生命予後の悪化因子であった。また、CI の経年変化は、BMI の経年変化による予後予測能を補完することが示された。日常診療において、CI は除脂肪量を推定する簡便な指標であり、血液透析患者のリスク層別化に有用であることが示唆された。

目次

	頁
1. 諸言 -----	1
2. 方法	
2-1. 研究デザインと対象 -----	3
2-2. Modified Creatinine Index -----	3
2-3. Body Mass Index -----	4
2-4. アウトカム -----	4
2-5. 共変量 -----	4
2-6. 統計学的解析 -----	5
3. 結果	
3-1. 患者背景因子 -----	7
3-2. Modified Creatinine Index と既存の除脂肪量指標 -----	7
3-3. Modified Creatinine Index および Body Mass Index と死亡率の関連 -----	7
4. 考察 -----	9
5. 結語 -----	12
6. 謝辞 -----	13
7. 引用文献 -----	14
8. 図表 -----	18
9. 業績目録	
9-1. 主学術論文 -----	25
9-2. 原著 -----	25

1. 諸言

Body mass index (BMI) によって定義される肥満は、一般人口における心血管疾患や腎臓病の危険因子となることが報告されている¹⁻³。しかし、慢性腎臓病患者における高い BMI、あるいは肥満は良好な生命予後と関連していることが報告されている。この BMI と予後の関係性が逆転する現象は、肥満パラドックスと呼ばれており、決定的な発生原因は未だ明らかでない。そのため、慢性腎臓病患者においては BMI と生命予後の関連性を慎重に検討する必要がある。

BMI の経年的減少は、血液透析患者における生命予後の悪化因子となるが^{4,5}、BMI は脂肪量や除脂肪量を区別しておらず、体組成のどのパラメーターの変化が生命予後に強く影響を与えたか不明確であることが指摘されている⁶。特に、血液透析患者における除脂肪量は栄養状態や身体機能を反映するだけでなく、生命予後と密接に関連することが報告されているため⁷⁻¹¹、BMI の経時的変化のみでなく、その中の除脂肪量の変化を併せて検討することが、BMI の経年変化と生命予後の関連性を詳細に検討する上で、重要となる可能性がある。

近年、血液透析患者における除脂肪量の新たな指標として **modified creatinine index (CI)** が注目されている¹²。CI は年齢、性別、血清クレアチニン、および透析効率といった日常診療で評価されている項目から算出可能であり、臨床現場での利用が容易である。先行研究においてこの CI は生体電気インピーダンス (BIA) 法を用いて評価された除脂肪量と強く相関することが報告されている¹³。さらに、大規模コホート研究において 1 地点の CI 低値は骨折イベントや心血管イベント、全死亡の高いリスクと関連することが示されている^{14,15}。しかし、血液透析患者における体組成は時間と共に大きく変化するために、体組成の変化と生命予後の関連性についても検討することが重要となるが、CI の経時的変化と生命予後の関連性

は未だ明らかでない．そこで本研究では，血液透析患者における 1 年間の CI の経時的変化と生命予後との関連性を検討すると共に，CI の経年変化が BMI の経年変化による予後予測を改善するか否かを検証することとした．

2. 方法

2-1. 研究デザインと対象

研究デザインは後ろ向きコホート研究とした。2011年4月から2018年6月の期間にさがみ循環器クリニックにて週3回、3か月以上の血液透析療法を施行していた全ての末期腎不全患者の診療録を参照した。ベースラインは初回のCIおよびBMI評価日と定義し、患者を死亡日、転院日、あるいは研究終了日（2018年6月）まで追跡調査した。

本研究の主要な曝露因子は1年間のCIおよびBMIの経時的変化であるために、研究参加者をベースラインから1年後にCIおよびBMIを再評価していた患者に限定した。インデックス日は、ベースラインから1年後にCIとBMIを再評価した日付と定義した。除外基準は18歳以下の患者、あるいはベースラインから1年後のCIおよびBMIの再評価日の間で四肢切断術を施行した患者と定義した。

なお、本研究は北里大学医療衛生学部研究倫理審査委員会の承認を得た後（承認番号：2017-026B-2）に、ヘルシンキ宣言に則って実施された。また、さがみ循環器クリニック転院時に全ての研究参加者よりインフォームドコンセントを得た。

2-2. Modified Creatinine Index

先行研究に基づき、以下の推定式を用いてCIを算出した¹²。

$$\text{CI (mg/kg/d)} = 16.21 + 1.12 \times [\text{男, 1 ; 女, 2}] - 0.06 \times \text{年齢 (歳)} - 0.08 \times \text{single-pool Kt/V} + 0.009 \times \text{透析前血清クレアチニン (}\mu\text{mol/L)}$$

本研究では CI をベースラインおよびその 1 年後の 2 地点で算出し、1 年間の CI の変化率を計算した。

また、本研究における CI の妥当性を検証するために、ベースラインにて BIA 法と上腕筋囲長の評価が実施されていた患者 (n=164) を対象に、CI と BIA 法を用いて評価した除脂肪量および上腕筋囲長との関連性を検討した。BIA 法を用いた除脂肪量測定として、InBody S10 (インボディ・ジャパン、東京、日本) にて透析前に座位姿勢で測定を実施した。上腕筋囲長は非シャント側の上腕周囲長および上腕三頭筋肥厚から構成される以下の式を用いて算出した。

$$\text{上腕筋囲長 (cm)} = \text{上腕周囲長 (cm)} - (\pi \times \text{上腕三頭筋肥厚 [cm]})$$

2-3. Body Mass Index

BMI はドライウェイトを身長 (m) の 2 乗で除することによって算出した。なお、CI と同様にベースラインおよびその 1 年後の 2 地点で BMI を算出し、1 年間の BMI の変化率を計算した。

2-4. アウトカム

1 次アウトカムを全死亡と定義した。アウトカムはインデックス日からアウトカム発生日、転院、あるいは研究終了日の 2018 年 6 月に渡って追跡調査された。

2-5. 共変量

ベースラインおよびその 1 年後の 2 地点において、共変量として年齢、性別、透析歴、透析導入原疾患、合併症、合併症スコア、および生化学データを診療録より調査した。合併症として動脈硬化性心疾患、心不全、末梢動脈疾患、および糖尿病

の有無を調査した。合併症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であり，合併症の状況を定量的判定することが出来る¹⁶。さらに生化学データとして血清アルブミン，C 反応性蛋白，血清クレアチニン，および推算糸球体濾過量 (eGFR) を診療録より調査した。

2-6. 統計学的解析

患者背景因子は，それぞれの変数の分布に基づいて平均値±標準偏差，中央値 [四分位範囲]，あるいは人数（割合）にて表記した。CI の経時的変化と死亡率の関連性を検討するために，CI の 1 年間の変化率に基づいて研究対象者を CI 非減少群 ($\geq 0\%$) と CI 減少群 ($< 0\%$) の 2 群に分類した。同様に，BMI の経時的変化と死亡率の関連性を検討するために，BMI の 1 年間の変化率に基づいて対象者を BMI 非減少群 ($\geq 0\%$) と BMI 減少群 ($< 0\%$) の 2 群に分類した。ベースラインにおける CI と BIA 法を用いて測定した除脂肪量および上腕筋囲長の関連性を検討するために，スピアマンの順位相関係数および制限付 3 次スプライン曲線を用いた。

まず CI および BMI の経時的変化と死亡率の関連性を検討するために，カプランマイヤー曲線を描き，Log-rank 検定を用いて CI 変化率および BMI 変化率の 2 群間での生存率を比較した。

次に，Cox 比例ハザードモデルを用いて，CI および BMI の経時的変化と死亡率の関連性を検討した。CI および BMI を連続変数として投入したモデルと，減少群および非減少群の 2 値変数として投入したモデルを実施し，関連性を検討した。

さらに，CI の経時的変化と BMI の経時的変化を組み合わせた場合に予後予測能が改善するか否かを検討するために，研究対象者を以下の 4 群に分類した：CI 非

減少/BMI 非減少, CI 非減少/BMI 減少, CI 減少/BMI 非減少および CI 減少/BMI 減少. この作成した 4 群を用いて, 全死亡との関連性を検討した.

なお, 本研究の対象者 (n=349) の中で, 37 名の患者に C 反応性蛋白や血清アルブミンといった共変量に欠損値がみられた. そのため, 欠損値に対して連鎖方程式による多重代入法を適用した. 代入モデルに, 年齢, 性別, 合併症スコア, CI, BMI, CI 変化率, BMI 変化率, C 反応性蛋白, 血清アルブミン, 全死亡の有無, および観察期間を投入し, 20 組のデータセットを作成した後に Rubin のルールを用いて結果を統合した¹⁷.

統計学的有意水準は, 両側検定にて 5%と設定し, Stata, version 15.1 (Stata Corp, TX, USA)および JMP Pro 13.2 (SAS Institute Inc, NC, USA)を用いて分析を実施した.

3. 結果

3-1. 患者背景因子

2011年4月から2018年6月の期間にさがみ循環器クリニックにて血液透析療法を施行していた534名の末期腎不全患者を特定した。その中の417名においてベースラインのCIおよびBMIの評価が実施されていた。さらに、68名の患者を1年後のCIおよびBMIが欠損であったために除外し、349名を最終解析対象者とした（図1）。インデックス日における患者背景因子を表1に示す。平均年齢は67.4±13.1歳であり、男性は210名（60.1%）であった。1年間のCI変化率の平均値は0.5±5.6%であり、BMI変化率の平均値は-0.3±5.2%であった。観察期間中（中央値，1,157日；最大値，1,191日）に、79名（22.6%）の死亡が確認された。

3-2. Modified Creatinine Index と既存の除脂肪量指標

ベースラインにてBIA法と上腕筋囲長の評価が実施されていた患者（n=164）を対象に、CIとBIA法を用いて評価した除脂肪量および上腕筋囲長との関連性を検討した。CIはBIA法で測定した除脂肪量（ $r=0.61$, $p<0.01$ ）および上腕筋囲長（ $r=0.52$, $p<0.01$ ）と密接に相関していた（図2）。さらに、年齢、性別、およびeGFRにて調整した制限付き3次スプライン曲線において、CIはBIA法で評価した除脂肪量および上腕筋囲長と線形に関連していた（図3）。

3-3. Modified Creatinine Index および Body Mass Index と死亡率の関連

Kaplan-Meier曲線において、CI減少群はCI非減少群と比較して高い死亡率を有していた（ $p<0.001$ ）。一方でBMI減少群はBMI非減少群と比較して高い死亡率を有していた（ $p<0.001$ ）（図4）。

Cox 比例ハザードモデルにおいて、CI および BMI の経年的な減少は、1 地点の CI および BMI を調整後もそれぞれ高い死亡リスクと関連していた(1SD 減少毎のハザード比[HR]:1.31, 95%信頼区間[95%CI]:1.11-1.54 and HR:1.25, 95%CI:1.01-1.54) (表 2)。また、CI 減少群は CI 非減少群と比較して高い死亡リスクを有していた。BMI 減少群においても BMI 非減少群と比較して高い死亡リスクを有していた。

図 5 に CI 変化率と BMI 変化率の組み合わせによって作成した 4 群と生命予後の関連性を示す。CI 非減少/BMI 減少群と比較して、CI 減少/BMI 減少群 (HR:3.05, 95%CI:1.58-5.90) のみでなく、CI 減少/BMI 非減少群も高い死亡リスクを有していた(HR:2.14, 95%CI:1.04-4.45)。

4. 考察

本研究において、血液透析患者における CI および BMI の経時的な減少は、1 地点の CI および BMI で調整後も高い死亡リスクと密接に関連していた。また、CI の経年変化は BMI の経年変化と生命予後の関連に追加的な情報を付与した。これは、血液透析患者における除脂肪量の経年的な減少は、BMI や脂肪量の減少と比べて、より強力に生命予後に影響を与える可能性を示唆するものである。

腎臓病患者における世界的診療ガイドラインである The KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) ガイドラインや The KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ガイドライン、および The ISRNM (International Society of Renal Nutrition and Metabolism) は血液透析患者を含めた腎臓病患者の栄養状態を評価する際に、クレアチニン産生率などの指標を用いて除脂肪量を定期的に評価することを推奨している^{7,18,19}。CI の経年的な減少が生命予後と関連することを示した本研究結果は、これら診療ガイドラインの推奨を裏付ける研究結果であった。

CI、つまり除脂肪量の経時的変化が生命予後と関連したことについて、いくつかの病態生理学的な原因が考えられる。血液透析患者における除脂肪量は体蛋白貯蔵量を反映し、低栄養や尿毒症、代謝障害、慢性炎症と関連することが報告されている⁸。腎臓病領域において、これら症候は総じて **protein-energy wasting (PEW)** や **malnutrition inflammation atherosclerosis** 症候群, **malnutrition inflammation complex** 症候群と呼ばれるが、多くの大規模疫学研究によって、血液透析患者における心血管イベントや死亡の高いリスクと関連することが示されている²⁰⁻²³。CI は PEW に代表される栄養および代謝障害といった病態を反映する指標であることが考えられる。さらに、本研究において CI の経年変化は BMI の経年変化と生命予

後の関連に追加的な情報を付与した。ドライウェイトを用いて算出された本研究における BMI の経時変化は、主に除脂肪量および脂肪量の変化を反映する指標であると考えられるが、その中でも除脂肪量の変化が脂肪量と比較してより強く生命予後と関連することが考慮される^{24,25}。証明する報告は未だ乏しいが、本研究結果は“if fat is good, muscle is better”といったコンセプトを支持する結果であることが考えられる²⁶。

本研究の強みとして、CI が臨床現場において日常的に評価される指標のみを用いて評価可能であるために、臨床応用が容易であることが挙げられる。評価には特殊な機械等も必要としないために、血液透析患者の日常診療における栄養状態の評価指標として費用対効果にも優れている可能性が考えられる。また、CI 非減少/BMI 減少群と比較して、CI 減少/BMI 減少群のみでなく、CI 減少/BMI 非減少群も高い死亡リスクを有していた結果より、BMI のみの評価では予後予測を見誤ってしまう場合が起こりうることを考えられる。予後予測の観点からも BMI のみでなく、CI も併せて評価することが血液透析患者の栄養管理において有用となる可能性がある。

本研究の限界として以下の点が挙げられる。まず本研究は単施設かつスモールサンプルサイズである。2つ目に、日本人血液透析患者のみを対象としており、諸外国では本研究結果の一般化可能性が限られている。3つ目に、CI は BIA 法を用いて測定した除脂肪量や上腕筋囲長と関連していたが、血清クレアチニンという骨格筋の代謝産物を利用した除脂肪量の推定法であり、直接的な除脂肪量の評価方法ではない。4つ目に脂肪量と直接的な評価を実施していない。CI 非減少/BMI 減少群と比較して、CI 減少/BMI 非減少群および CI 減少/BMI 減少群が高い死亡リスクを有していた。実際的に脂肪量がどの程度変化したか明らかでない。5つ目に、本研究では CI および BMI の経時変化を主要な曝露因子と設定したが、CI および BMI

の変化が、患者個人によって意図されたものであったのか否かが明らかでない。

例えば、本研究対象に栄養療法の積極的实施などによって体重増加に努めていた患者が含まれていた可能性も考慮される。6つ目に、残存腎機能の有無を調査することが出来ていない。CIは血清クレアチニンから算出されるが、血清クレアチニンは残存腎機能と関連することが報告されている。しかし、血液透析患者においては腎機能が残存した患者においても血清クレアチニンは除脂肪量と強く相関することが示されている²⁷。最後に、本研究は既存の資料を利用した後ろ向き研究である。

5. 結語

除脂肪量の代理マーカーである CI の経時的な減少は血液透析患者における高い死亡リスクと関連しており，CI の経年変化は，BMI の経年変化による予後予測能を補完することが示された．CI は日常診療において簡便に評価可能であるために，血液透析患者のリスク層別化に有用な指標となることが示唆された．

6. 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厚く御礼申し上げます．なお，本研究内容は Elsevier 社の American Journal of Kidney disease 誌にて掲載された論文（Suzuki Y, Matsuzawa R, Kamiya K, Hoshi K, Harada M, Watanabe T, et al. Trajectory of Lean Body Mass Assessed Using the Modified Creatinine Index and Mortality in Hemodialysis Patients. 2020;75:195-203.）を基にしている．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る．

7. 参考文献

1. Chertow GM, Hsu CY, Johansen KL. The enlarging body of evidence: obesity and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1501-1502.
2. Lavie CJ, Milani RV, Artham SM, Patel DA, Ventura HO. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease. *Am J Med* 2009;122:1106-1114.
3. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925-1932.
4. Villain C, Ecochard R, Genet L, Jean G, Kuentz F, Lataillade D, et al. Impact of BMI Variations on Survival in Elderly Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr* 2015;25:488-493.
5. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Shinaberger CS, Gjertson DW, et al. Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 2005;46:489-500.
6. Sarkar SR, Kuhlmann MK, Kotanko P, Zhu F, Heymsfield SB, Wang J, et al. Metabolic consequences of body size and body composition in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:1832-1839.
7. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:391-398.
8. Kaysen GA. Diabetes, a cause of progressive sarcopenia in dialysis patients? *Kidney Int* 2005;68:2396-2397.

9. Stosovic M, Stanojevic M, Simic-Ogrizovic S, Jovanovic D, Djukanovic L.
The predictive value of anthropometric parameters on mortality in
haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1367-1374.
10. Huang CX, Tighiouart H, Beddhu S, Cheung AK, Dwyer JT, Eknayan G, et
al. Both low muscle mass and low fat are associated with higher all-cause
mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010;77:624-629.
11. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P, Bayh I, Canaud B, Etter M, et al. Body
composition and survival in dialysis patients: results from an international
cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1192-1200.
12. Canaud B, Granger Vallee A, Molinari N, Chenine L, Leray-Moragues H,
Rodriguez A, et al. Creatinine index as a surrogate of lean body mass
derived from urea Kt/V, pre-dialysis serum levels and anthropometric
characteristics of haemodialysis patients. *PloS one* 2014;9:e93286.
13. Yamada S, Taniguchi M, Tokumoto M, Yoshitomi R, Yoshida H, Tatsumoto
N, et al. Modified Creatinine Index and the Risk of Bone Fracture in
Patients Undergoing Hemodialysis: The Q-Cohort Study. *Am J Kidney Dis*
2017;70:270-280.
14. Arase H, Yamada S, Yotsueda R, Taniguchi M, Yoshida H, Tokumoto M, et
al. Modified creatinine index and risk for cardiovascular events and
all-cause mortality in patients undergoing hemodialysis: The Q-Cohort
study. *Atherosclerosis* 2018;275:115-123.
15. Huang CY, Lee SY, Yang CW, Hung SC, Chiang CK, Huang JW, et al. A
Simpler Creatinine Index Can Predict Long-Term Survival in Chinese

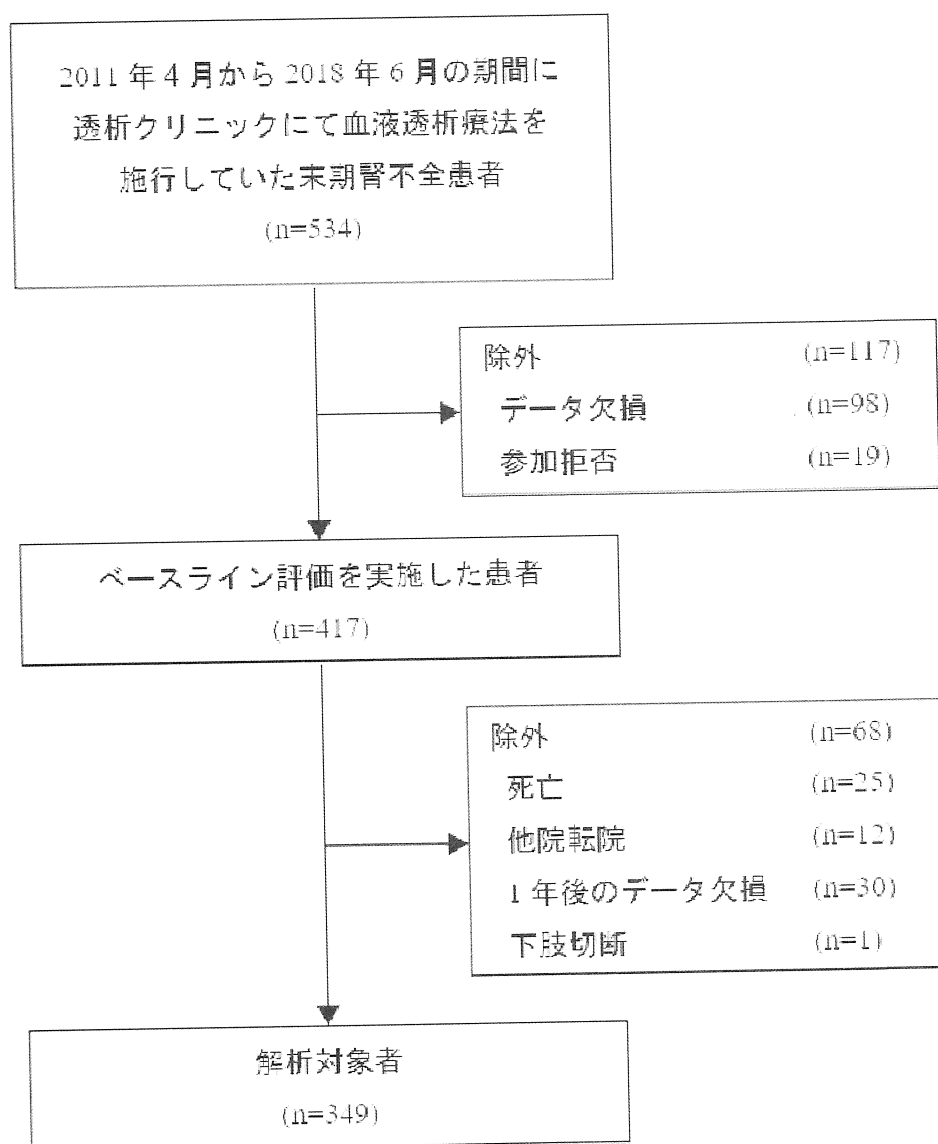
Hemodialysis Patients. PloS one 2016;11:e0165164.

16. Liu J, Huang Z, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients. *Kidney Int* 2010;77:141-151.
17. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med* 2011;30:377-399.
18. KDIGO Working Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;1-150.
19. K/DOQI Workgroup. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:16-153.
20. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999;55:1945-1951.
21. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13 Suppl 1:S28-36.
22. Pifer TB, McCullough KP, Port FK, Goodkin DA, Maroni BJ, Held PJ, et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002;62:2238-2245.
23. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney

- disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr* 2013;23:77-90.
24. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2366-2372.
 25. Moreau-Gaudry X, Guebre-Egziabher F, Jean G, Genet L, Lataillade D, Legrand E, et al. Serum creatinine improves body mass index survival prediction in hemodialysis patients: a 1-year prospective cohort analysis from the ARNOS study. *J Ren Nutr* 2011;21:369-375.
 26. Beddhu S. If fat is good, muscle is better. *Am J Kidney Dis* 2006;47:193; author reply 193-194.
 27. Keshaviah PR, Nolph KD, Moore HL, Prowant B, Emerson PF, Meyer M, et al. Lean body mass estimation by creatinine kinetics. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1475-1485.

8. 図表

図1. 対象者選定のフローチャート



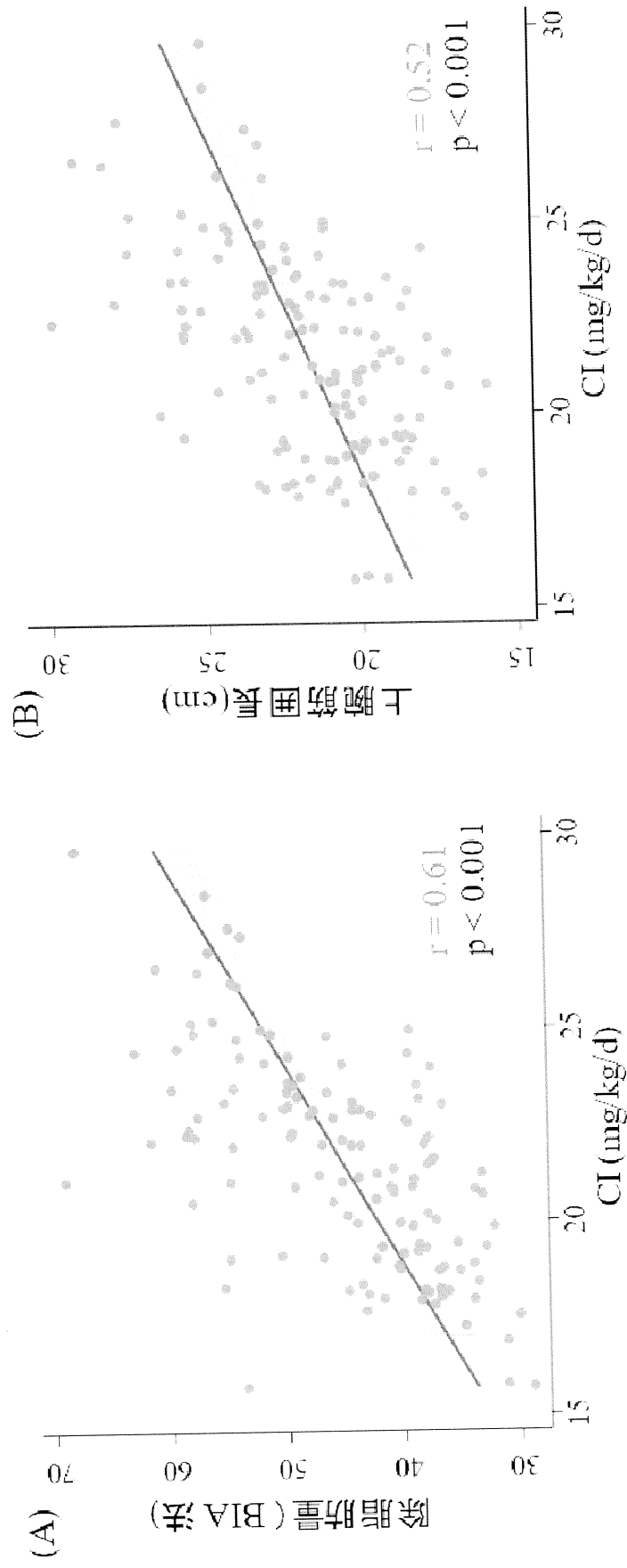
CI, modified creatinine index; BMI, body mass index.

表 1. 患者背景因子

	(n=349)
CI 変化率 (%)	0.5 ± 5.6
BMI 変化率 (%)	-0.3 ± 5.2
年齢 (歳)	67.4 ± 13.1
男性 (%)	210 (60.1)
透析歴 (年)	6.0 [3.0-15.5]
BMI (kg/m ²)	21.1 [18.7-23.6]
透析導入原疾患 (%)	
糖尿病	122 (34.9)
高血圧	30 (8.6)
糸球体腎炎	100 (28.6)
その他	97 (27.7)
合併症 (%)	
動脈硬化性心疾患	60 (17.3)
心不全	36 (10.3)
末梢動脈疾患	78 (22.5)
糖尿病	133 (38.2)
合併症スコア (点)	4.0 [3.0-7.0]
血清クレアチニン (mg/dL)	10.3 [8.4-12.2]
Single-pool kt/v	1.1 ± 0.2
血清アルブミン (g/dL)	3.8 [3.6-4.0]
CRP (mg/dL)	0.2 [0.1-0.6]
CI (mg/kg/d)	20.9 ± 2.8

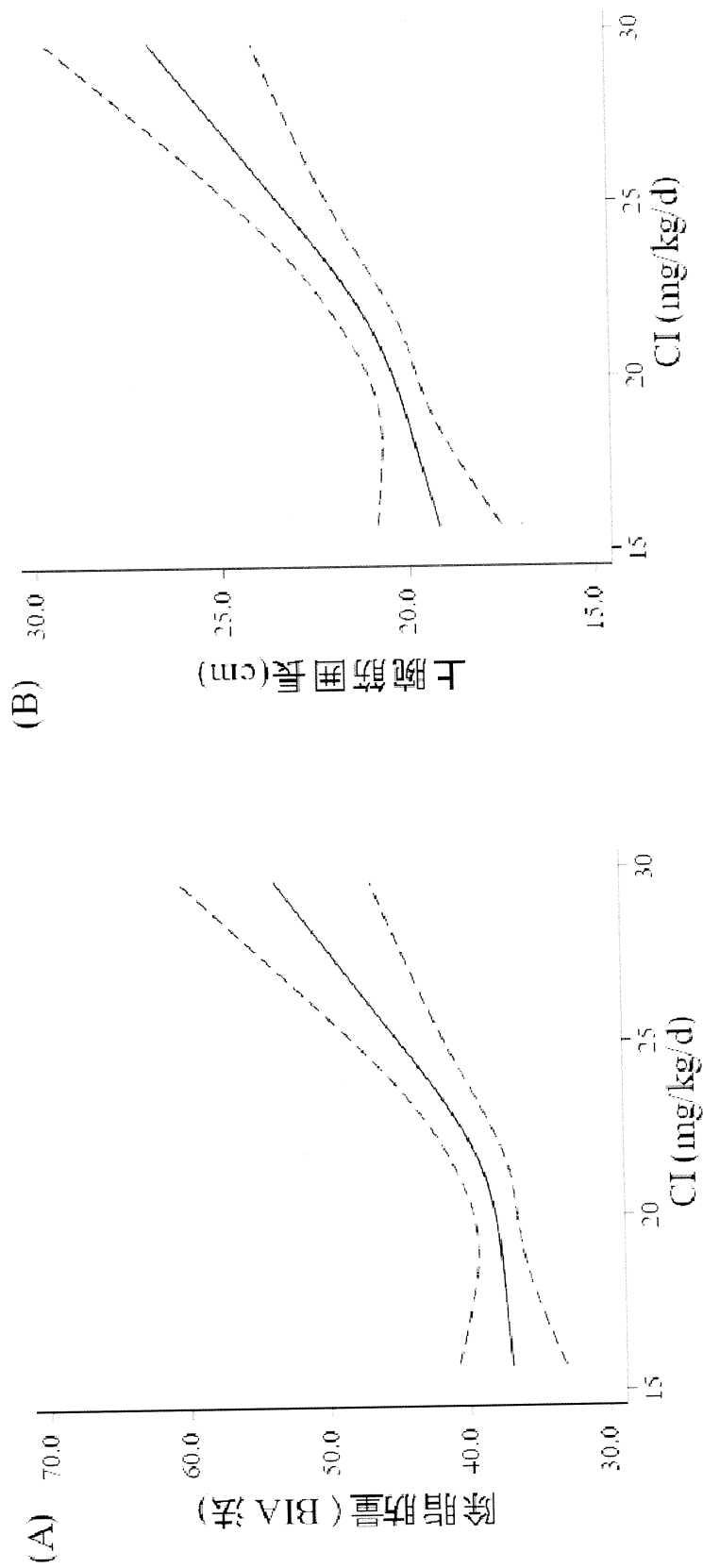
CI, modified creatinine index; BMI, body mass index; CRP, C 反応性蛋白

図2. CIと既存の除脂肪量指標との相関



BIA, 生体電気インピーダンス; CI, modified creatinine index

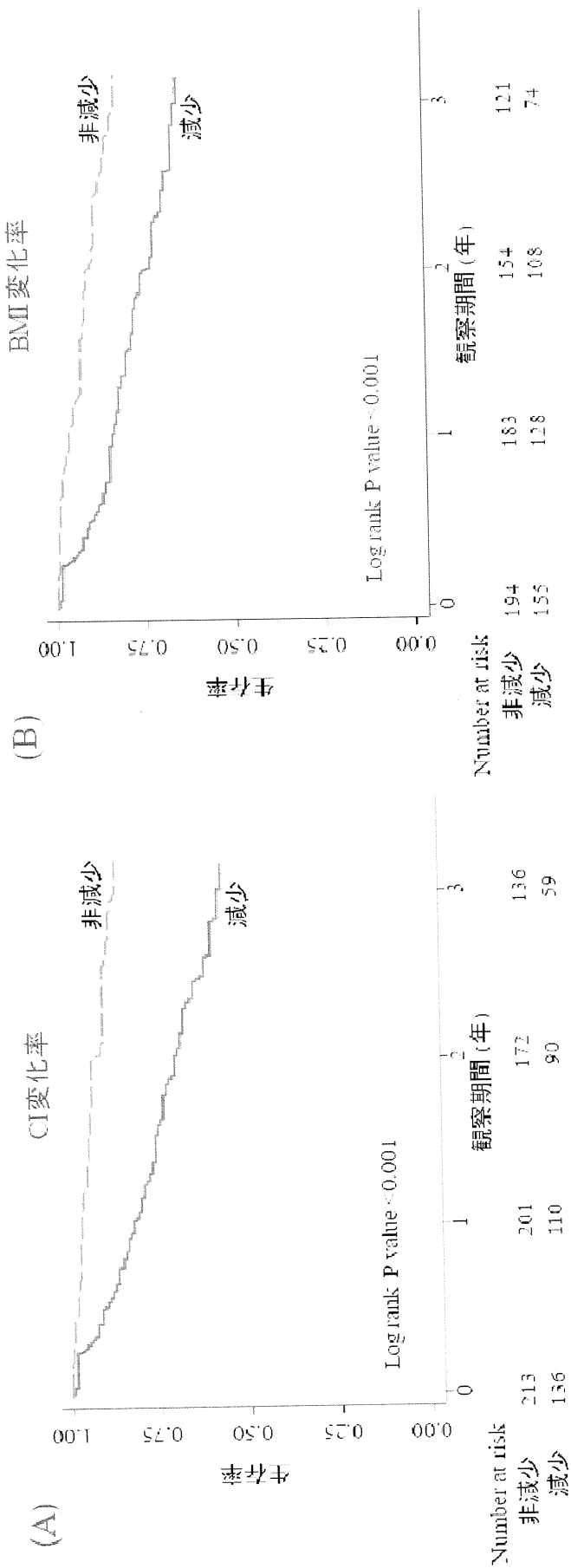
図 3. CI と既存の除脂肪量指標との関連



年齢, 性別, および糸球体濾過量にて調整を行った.

BIA, 生体電気インピーダンス; CI, modified creatinine index

図 4. カプランマイヤー生存曲線



CI, modified creatinine index; BMI, body mass index

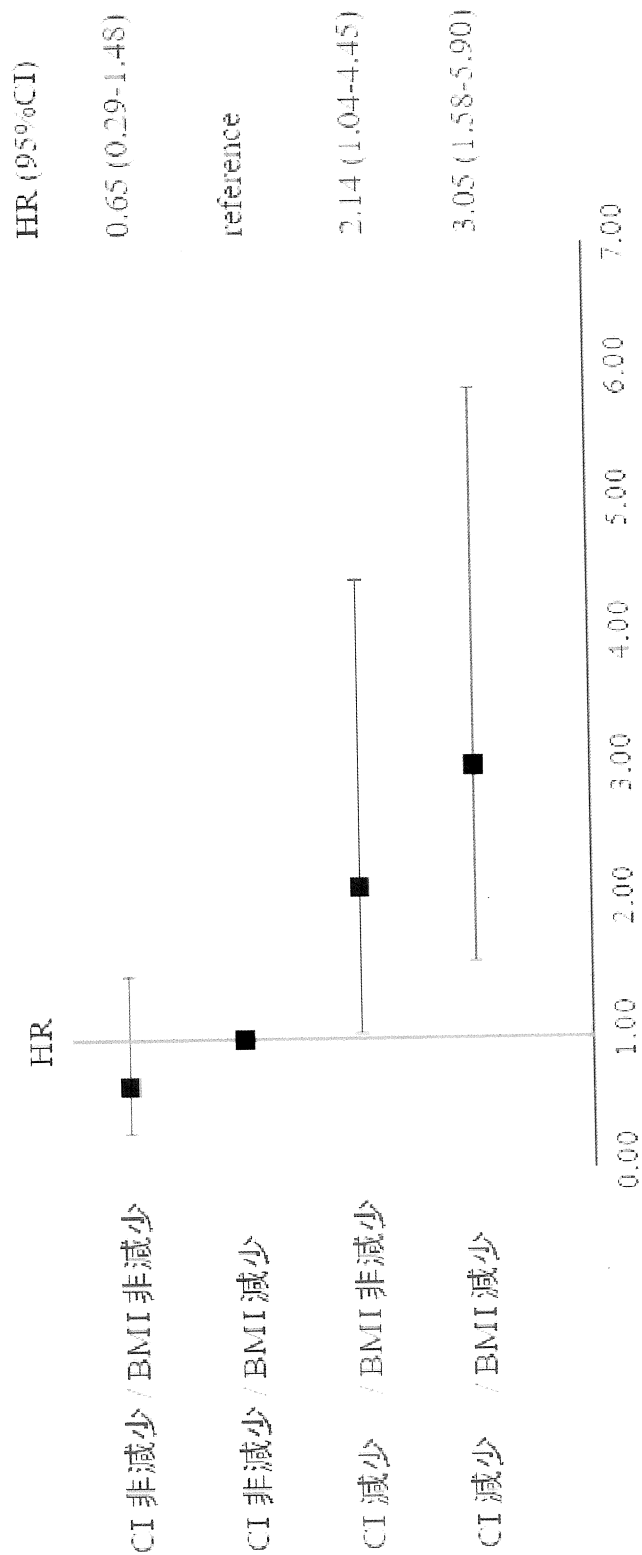
表 2. CI 変化率および BMI 変化率と生命予後の関連

	単変量モデル				多変量モデル		
	N	HR	95%CI	p Value	HR	95%CI	p Value
CI 変化率							
[連続変数モデル]							
CI 変化率 (per 1-SD 減少)	349	1.52	(1.34-1.72)	<0.001	1.31	(1.11-1.54)	<0.001
[カテゴリー変数モデル]							
非減少群	213		Reference			Reference	
減少群	136	4.18	(2.58-6.76)	<0.001	2.99	(1.80-4.96)	<0.001
BMI 変化率							
[連続変数モデル]							
BMI 変化率 (per 1-SD 減少)	349	1.69	(1.40-2.04)	<0.001	1.25	(1.01-1.54)	<0.001
[カテゴリー変数モデル]							
非減少群	194		Reference			Reference	
減少群	155	2.47	(1.56-3.90)	<0.001	1.67	(1.02-2.74)	<0.001

多変量モデルは年齢, 性別, BMI, 合併症スコア, 血清アルブミン, C 反応性蛋白, CI にて調整した.

HR, ハザード比; 95%CI, 95%信頼区間; CI, modified creatinine index; BMI, body mass index ; SD, 標準偏差

図 5. CI 変化率および BMI 変化率の組み合わせが生命予後に与える影響



年齢, 性別, BMI, 合併症スコア, 血清アルブミン, C 反応性蛋白, CI にて調整した.

HR, ハザード比; 95%CI, 95%信頼区間; CI, modified creatinine index; BMI, body mass index.

9. 業績目録

9-1. 主学術論文（英文原著）

1. Suzuki Y, Matsuzawa R, Kamiya K, Hoshi K, Harada M, Watanabe T, Shimoda T, Yamamoto S, Matsunaga Y, Yoshida A, Matsunaga A. Trajectory of Lean Body Mass Assessed Using the Modified Creatinine Index and Mortality in Hemodialysis Patients. Am J Kidney Dis. 2020 Feb;75(2):195-203.

9-2. 原著（主学術論文を除く）

1. Suzuki Y, Matsuzawa R, Hoshi K, Koh Y, Harada M, Yamamoto S, Imamura K, Kamiya K, Matsunaga A. Physical activity and its trajectory over time and clinical outcomes in hemodialysis patients. Int Urol Nephrol. 2021. Accepted.
2. Suzuki Y*, Kaneko H*, Okada A*, Itoh H, Morita K, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yamaguchi S, Yano Y, Kamiya K, Matsunaga A, Ako J, Fukui A, Yokoo T, Nishiyama A, Node K, Yamauchi T, Nangaku M, Yasunaga H, Komuro I. Risk for Proteinuria in Newly Defined Hypertensive People Based on the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline. Am J Cardiol. 2021. Accepted. * Contributed equally
3. Tsunoda S, Shimizu S, Suzuki Y, Tsunoda A, Yamada R, Shimose R, Kawabata M, Ogura M, Matsunaga A. Longitudinal changes in life-space mobility and the factors influencing it among chronic community-dwelling post-stroke patients. Disabil Rehabil. 2021 Dec 11:1-5. In press.

4. Matsuoka S, Kaneko H, Kamon T, Suzuki Y, Yano Y, Okada A, Itoh H, Morita K, Fukui A, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nakamura S, Yokoo T, Nishiyama A, Node K, Yasunaga H, Komuro I. Incorporation of Retinal Arteriolar Sclerosis into Risk Stratification of Blood Pressure Category According to the 2017 ACC/AHA Blood Pressure Guideline. *J Atheroscler Thromb*. 2021 Dec 4. In press.
5. Suzuki Y, Matsuzawa R, Hoshi K, Koh YM, Yamamoto S, Harada M, Watanabe T, Imamura K, Kamiya K, Yoshida A, Matsunaga A. Comparative Analysis of Simplified, Objective Nutrition-Associated Markers in Patients Undergoing Hemodialysis. *J Ren Nutr*. 2021 Oct 23:S1051-2276(21)00185-0. In press.
6. Imamura K, Yamamoto S, Suzuki Y, Matsuzawa R, Harada M, Yoshikoshi S, Yoshida A, Matsunaga A. Limitations of SARC-F as a Screening Tool for Sarcopenia in Patients on Hemodialysis. *Nephron*. 2021 Sep 14:1-8. In press.
7. Matsuzawa R, Yamamoto S, Suzuki Y, Abe Y, Harada M, Shimoda T, Imamura K, Yamabe S, Ito H, Yoshikoshi S, Imai H, Onoe H, Matsunaga A, Tamaki A. The effects of amino acid/protein supplementation in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Aug;44:114-121.
8. Matsuzawa R, Yamamoto S, Suzuki Y, Abe Y, Harada M, Shimoda T, Imamura K, Yamabe S, Ito H, Yoshikoshi S, Matsunaga A. The effects of amino acid/protein supplementation in hemodialysis patients: study protocol for a systematic review and meta-analysis. *Ren Replace Ther* 2020 40, 6.

9. Imamura K*, Suzuki Y*, Yamamoto S, Matsuzawa R, Harada M, Yamabe S, Osada S, Matsunaga A. Feasibility of long-term intradialytic exercise for older patients receiving hemodialysis: a retrospective single-center study. *Int Urol Nephrol*. 2021 Jul 20. In press. * Contributed equally
10. Kawabata M, Miyata T, Tatsuki H, Naoi D, Ashihara M, Miyatake K, Kusaba Y, Watanabe D, Matsuzaki M, Suzuki Y, Kamiya K. Ultrasonographic prevalence of ulnar nerve displacement at the elbow in young baseball players. *PM R*. 2021 Jun 22. In press.
11. Yamamoto S, Matsuzawa R, Hoshi K, Harada M, Watanabe T, Suzuki Y, Isobe Y, Imamura K, Osada S, Yoshida A, Kamiya K, Matsunaga A. Impact of Physical Activity on Dialysis and Nondialysis Days and Clinical Outcomes Among Patients on Hemodialysis. *J Ren Nutr*. 2021 Jul;31(4):380-388.
12. Matsuzawa R, Suzuki Y, Yamamoto S, Harada M, Watanabe T, Shimoda T, Yoshida A, Delgado C, Tamaki A, Matsunaga A, Roshanravan B. Determinants of Health-Related Quality of Life and Physical Performance-Based Components of Frailty in Patients Undergoing Hemodialysis. *J Ren Nutr*. 2021 Sep;31(5):529-536.
13. Yamamoto S, Matsuzawa R, Hoshi K, Suzuki Y, Harada M, Watanabe T, Isobe Y, Imamura K, Osada S, Yoshida A, Kamiya K, Matsunaga A. Modified Creatinine Index and Clinical Outcomes of Hemodialysis Patients: An Indicator of Sarcopenia? *J Ren Nutr*. 2021 Jul;31(4):370-379.
14. Matsuzawa R, Yamamoto S, Suzuki Y, Imamura K, Harada M, Matsunaga A, Tamaki A, Fukui T, Shimokado K. The clinical applicability of ultrasound technique for diagnosis of sarcopenia in hemodialysis patients. *Clin Nutr*. 2021 Mar;40(3):1161-1167.

15. Watanabe T, Kutsuna T, Suzuki Y, Harada M, Shimoda T, Yamamoto S, Isobe Y, Imamura K, Matsunaga Y, Matsuzawa R, Kamiya K, Takeuchi Y, Yoshida A, Matsunaga A. Perceived difficulty in activities of daily living and survival in patients receiving maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2021 Jan;53(1):177-184.
16. Uchida S, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Ichikawa T, Suzuki Y, Nakamura T, Yamashita M, Kariya H, Maekawa E, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Ako J. Association between sarcopenia and atherosclerosis in elderly patients with ischemic heart disease. *Heart Vessels*. 2020 Jun;35(6):769-775.
17. Suzuki Y, Kamiya K, Tanaka S, Hoshi K, Watanabe T, Harada M, Matsuzawa R, Shimoda T, Yamamoto S, Matsunaga Y, Yoneki K, Yoshida A, Matsunaga A. Effects of electrical muscle stimulation in frail elderly patients during haemodialysis (DIAL): rationale and protocol for a crossover randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019 May 22;9(5):e025389.