

主論文の要旨

**Impact of Skeletal Muscle Mass on Long-Term
Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients
With Chronic Kidney Disease**

〔慢性腎臓病患者における骨格筋肉量の長期心血管転帰に対する影響〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

原田 一宏

【緒言】

骨格筋肉量の減少や筋力、身体能力の低下は、機能的予後や生命予後へ影響するとされ、サルコペニアと呼ばれる疾患概念として注目されている。サルコペニアはインスリン抵抗性や動脈硬化とも関連するとされ、心血管イベントの新たな危険因子としても重要と考えられている。慢性疾患は二次性のサルコペニアを引き起こす要因の一つであり、特に慢性腎臓病 (CKD: chronic kidney disease) は栄養障害、代謝性アシドーシス、ホルモンバランスの異常や炎症性サイトカイン、尿毒症物質の増加などにより骨格筋肉量が減少しやすいとされる。これまでのところ、CKD 患者における骨格筋肉量と長期心血管イベントとの関連を検討した報告は限られており、これらを検討することは日常診療における極めて重要な情報を得ることができるものと考えられる。今回の検討は、CKD 患者における骨格筋肉量と主要有害心血管イベント (MACE: major adverse cardiovascular events) との関連を検討したものである。

【対象及び方法】

2008年1月から2012年12月に名古屋大学医学部附属病院CKD外来に通院中の患者で、推定糸球体濾過量 (eGFR: estimated glomerular filtration rate) が 60 ml/min/1.73 m²未満の患者 266人を対象とした。予め透析患者、担癌患者は除外とした。

骨格筋肉量は、全身骨格筋肉量の指標として使用されることもある腰筋により評価した。CT画像を用いた腰筋測定に関する先行論文に基づき、CKD患者で腎形態評価目的に施行される腹部単純CT画像を用いて計測を行った。臍レベルの横断画像において左右の腰筋面積 (cm²) を計測し、その和を身長 (m) の2乗で除した値である PMI: psoas muscle mass index を算出した (Figure 1A, B)。

MACEは全死亡、経皮的冠動脈形成術または冠動脈バイパス術による冠動脈血行再建、入院を要する心不全、脳梗塞の複合イベントと定義した。

ROC解析により、男女別にMACEに対するPMIのカットオフ値を算出し、カットオフ値を基に患者をPMI低値群およびPMI高値群の2群に分類、PMIとMACE発症の関連を検討した。

【結果】

PMIのカットオフ値は男性で7.17 cm²/m²、女性で5.13 cm²/m²であり、PMI低値群は110人、PMI高値群は156人であった。PMI別の2群間の比較ではPMI低値群で高齢、βブロッカーの使用率が高く、BMI: body mass index およびヘモグロビン値が低値であった (Table1)。最長4.8年 (中央値3.2年) の観察期間中に、合計39例のMACEを認め、Kaplan-Meier分析の結果、PMI低値群は高値群に比し有意にMACE発症率が高かった (31.7% vs. 11.2%, log-rank test: p<0.001) (Figure 2)。MACEの内訳では全死亡と冠動脈血行再建がPMI低値群で有意に多かった。MACE発症に対して、単変量解析ではeGFR、喫煙、血清アルブミン値、CRP: C-reactive protein 値、

および PMI 低値が有意な関連を認めた。これらを含めた Cox 比例ハザードモデルにおける多変量解析では喫煙、CRP 値、PMI 低値が MACE 発症の独立した危険因子であり、PMI 低値のハザード比は 3.98 (95%信頼区間: 1.65-9.63、 $p=0.0022$) であった (Table 2)。予測精度の検討である C-index、NRI: net reclassification improvement、IDI: integrated discrimination improvement の値は、古典的心血管病危険因子 (年齢、性別、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙) に PMI 低値を加えることで有意に改善した。さらに eGFR が 30 ml/min/1.73 m² 以上、60 ml/min/1.73 m² 未満である CKD ステージ G3 の患者と eGFR 30 ml/min/1.73 m² 未満の CKD ステージ G4 または G5 の患者で細分した腎機能別の検討では、PMI 低値かつ高度腎機能障害 (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) の患者群で最も MACE 発症のリスクが高く、前述の古典的心血管病危険因子で調整したハザード比は 6.02 (95%信頼区間: 2.00-18.09、 $p=0.0065$) であった。また、比較的腎機能が保たれている CKD ステージ G3 の患者においても PMI 低値群は MACE 発症のリスクが有意に高かった (ハザード比: 2.90、95%信頼区間: 1.04-8.12、 $p=0.043$) (Figure 3)。

【考察】

本研究では非透析 CKD 患者の骨格筋肉量を腹部単純 CT から測定した PMI により評価し、MACE との関連を検討した。PMI 低値群で MACE 発症リスクが有意に高く、PMI 低値は MACE の独立した危険因子であることが示された。また古典的心血管病危険因子に PMI 低値を加えることで、MACE 発症の予測精度が向上した。さらに eGFR 別での検討では高度腎機能障害である eGFR が 30 ml/min/1.73 m² 未満かつ PMI 低値群が最も MACE 発症のリスクが高かった。この eGFR 別の検討においては、eGFR が 30 ml/min/1.73 m² 以上の患者においても、PMI 低値群は PMI 高値群に比し MACE 発症のリスクが高い傾向があり、腎機能障害が高度にいたらない患者であっても骨格筋肉量低下が心血管イベントのリスクとなる可能性が示唆された。CT による骨格筋肉量の評価は簡便で、再現性が高く、CKD 患者の心血管イベント発症ハイリスク患者をより早期に層別化するためのスクリーニング法として有用と考えられた。

CKD 患者では protein-energy wasting に総称される栄養障害、代謝性アシドーシス、性ホルモンの減少や成長ホルモン、インスリン様成長因子 (IGF: insulin-like growth factor) -1 に対する筋肉の反応性低下といったホルモンバランスの異常、炎症性サイトカイン増加、インスリン抵抗性、活性型ビタミン D の低下など、複数の因子が筋肉量の減少に関連しているとされる。本研究では栄養状態や炎症の評価として、血清アルブミン値や CRP 値を含めた多変量解析を行ったが、この結果においても PMI が低値であることが MACE 発症と有意に関連していた。しかし、本研究では検討できていない IL-6: interleukin-6 や TNF- α : tumor necrosis factor-alpha といった炎症性サイトカイン、尿毒症性物質、インスリン抵抗性、活性型ビタミン D といった因子は動脈硬化や心血管イベントとも関連している。さらに、サルコペニアは骨格筋肉量の減少だけでなく、握力や歩行速度といった筋力、身体能力の評価も重要視されてお

り、これらの因子を含めた更なる検討が必要と考える。

骨格筋肉量の維持や増加については、運動療法や栄養療法が有効であるとする報告が多くされており、骨格筋肉量への介入による CKD 患者の心血管イベント抑制効果についても今後の研究が期待される。

【結語】

非透析 CKD 患者において骨格筋肉量が低値であることは、主要有害心血管イベントと有意に関連し、独立した危険因子であった。日常臨床において、骨格筋肉量の測定は CKD 患者の心血管イベント予測に有用である可能性が示唆された。