

令和3年度

さいたま市地域医療研究費補助事業報告書

研究課題：

慢性腎臓病患者における尿毒素の蓄積が筋肉量、身体活動に与える影響

～食事バランスと尿毒素、サルコペニアとの関連～

研究代表者

自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科 伊藤聖学

共同研究者

自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科

大河原晋、植田裕一郎、森下義幸

自治医科大学附属さいたま医療センター栄養部

猪野瀬渚、宮原摩耶子、椎名美知子、村越美穂

目次

1. 研究背景と目的
2. 研究方法
3. 研究対象・条件
4. 結果
5. 考察
6. 文献
7. 表・図
8. その他

1. 研究背景と目的

慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease: CKD）患者は現在、1300万人以上の患者が存在するとされ、近年増加傾向にある。さらに透析導入患者も増加が続いており、日本透析医学会が報告した2019年末の統計調査において、33万人以上の患者が末期腎不全に伴い、透析療法を必要としていることが報告されている。そのため腎臓内科医は、CKD患者の合併症、併存疾患について、悪化のないように取り組む必要がある。

その中でも近年、サルコペニアという概念が注目されている。厚生労働省研究班によれば「加齢とともに心身の活力が低下し、複数の慢性疾患の併存などの影響により、生活機能が障害され、心身の脆弱性出現した状態である一方で、適切な介入・支援により、生活機能の維持向上が可能な状態像」と表現され、身体的には筋肉量や筋力が低下した状態を指し、日常生活における運動機能や、ADL・QOLの低下をきたしていることが多い。年齢が高齢になるほどその割合は増加するが、CKD患者での有病率は一般と比較して高く、CKDが進展するほど有病割合が高くなる(1)。その一つの理由として、食事摂取に伴う尿毒素の蓄積が挙げられる。一般に、尿毒素は食事から摂取された栄養素が、腸管から体内に消化・吸収された後、代謝される過程で合成され、最終的に尿中から排泄される。しかしながら、CKD患者では、尿毒素の排泄能力が腎機能の低下とともに低下するために、体内への尿毒素の蓄積が起こり得る。食事由来の尿毒素として、インドキシル硫酸、パラクレゾール、フェノールといった尿毒素物質が挙げられるが、動物実験レベルでは、それら尿毒素の体内への蓄積により、サルコペニアの発症および進展に関わること（ウレミックサルコペニア）が明らかとなっている(2、3)。しかしながら、人を対象とした研究では、食事由来の尿毒素の蓄積とサルコペニアの関連についての報告は極めて限定的であり、十分に明らかになっていない。

そこで本研究では、CKD患者において、畜尿検査や食事栄養指導から得られる食事摂取状況や腎機能と、尿毒素の蓄積との関連、さらに尿毒素の蓄積と身体状態との関連について、明らかにすることを目的とする。

2. 研究方法

当センター腎臓内科に通院中のCKD患者において、畜尿検査、食事栄養指導、体組成計 (InBody™) による筋肉量測定を実施した患者において、通常血液検査で測定される尿素窒素 (BUN: blood urea nitrogen) および血清クレアチニン (Cr: creatinine) に加え、体内に蓄積する尿毒素の測定を行う。また協力の得られる症例において、活動量計を用いて自宅での活動量、歩数等について評価し、筋肉量との関連について検討した。

(尿毒素の測定)

通常診療において測定される BUN や Cr に加え、食事を由来として蓄積する尿毒素の測定を実施した。具体的には、インドキシル硫酸、パラクレゾール、フェノールの測定を行った。蛋白質を含む食事摂取の結果、栄養素として腸管から体内に吸収され、合成される代謝産物であり、これらの物質は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC: high performance liquid chromatography) 法を用いて測定された。HPLC を用いた尿毒素測定は、過去の研究にも用いられており (4)、その妥当性に問題はない。

(筋力の測定)

スメドレー式の握力計を用いて、両手における握力の測定を行い、筋力として評価した。

(筋肉量測定の方法)

筋肉量の測定は、BIA (Bioelectrical Impedance Analysis) 法の原理を用いた体組成分析装置 InBody S720 を用いて、立位での測定を行った。InBody は、筋肉量や脂肪量、細胞内水分比等の測定可能としており、身体組成に関わる様々な評価が可能な医療機器である。測定された骨格筋量を身長²で除すことにより、サルコペニアの診断基準の一つとなっている骨格筋量指数 SMI (skeletal muscle mass index) を計算し、筋肉量の評価とする。

なお、アジアサルコペニアワーキンググループ (AWGS: Asian Working Group for Sarcopenia) 2019 の BIA 法の基準として、男性 7.0 kg/m^2 未満、女性 5.7 kg/m^2 未満を筋肉量低下と定義されている (5)。

(歩数の測定)

院外 (自宅での日常生活中) において、本研究にご協力頂けた患者様に対して、活動量計を用いた歩数等の測定を行う。数日間測定していただき、測定機器をセ

ンターへ郵送していただき、データを取得、筋肉量との関連について検討した。

(臨床的パラメーターの収集)

対象となる各 CKD 患者における年齢、性別、既往歴、CKD の原疾患、血液検査および尿検査等の背景因子は、通常診療における検査結果を用いることから、診療録からの収集を行った。

3. 研究対象・条件

本研究は CKD 症例を対象にして行うが、該当基準・除外基準は以下の通りである。

(該当基準)

1. 20 歳以上かつ自分の意志により本研究への参加の判断が可能であり、当センター腎臓内科に通院中の CKD 症例
2. 日本腎臓学会より提唱されている CKD 診断基準に準拠し CKD と診断される症例

(除外症例)

1. 畜尿検査や食事栄養指導が実施できない症例
2. ペースメーカー挿入症例（体組成計による測定が禁忌であるため）
3. 自力での立位保持が困難である症例（体組成計による測定が立位で実施されるため）
4. 急性の病態（心不全や呼吸不全、感染症）のために、通常外来受診時の CKD 病態とは状態が変化している症例

本研究では、透析療法を実施していない保存期 CKD 患者を対象とし、以下の 2 通りでの評価を行った。

解析 1：腎機能あたりのたんぱく質摂取量と尿毒素の相関関係

解析 2：インドキシル硫酸と筋肉量、筋力、歩行数との関係

なお、検討のために用いた推定糸球体濾過率（estimate glomerular filtration rate: eGFR）は以下の式を用いて算出した（6）。

$$\text{男性: eGFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{S-Cr}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287}$$

$$\text{女性: eGFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{S-Cr}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287} \times 0.793$$

さらに、畜尿検査から得られるたんぱく質摂取量、および塩分摂取量につ

いては以下の式を用いて算出した (7)。

Protein intake (g/kg ideal BW/day)

$$= (\text{BW (kg)} \times 0.031 + \text{UUN (g/day)}) \times 6.25 / \text{ideal BW (kg)}$$

Salt intake (g/day) = urinary Na^+ excretion (mEq/day)/17

4. 結果

解析1：腎機能あたりのたんぱく質摂取量と尿毒素の相関関係

59例を対象として検討を行った。患者背景を表1に示す。平均年齢 68.9 ± 12.5 歳、CKD ステージはステージ3が18名、ステージ4が22名、ステージ5が19名であった。24時間畜尿検査から求められる平均塩分摂取量は 6.5 ± 2.0 g/日、平均蛋白質摂取量は 50 ± 13 g/日 (0.77 ± 0.15 g/kg/日) であり、本研究の対象者は、日本腎臓学会が推奨する塩分摂取量 (3~6 g/日) および蛋白質摂取量 (0.6~1.0 g/kg/日) に (う) 比較的準拠した食事療法を実践しているものと推測された。

次にCKD ステージ別の蛋白質摂取量を示す。図1に示すように、CKD ステージが進行するほど、蛋白質摂取量が有意に減少した。その一方で、CCr を用いて評価した腎機能あたりの蛋白質摂取量は、CKD ステージが進行するとともに増加した (図2)。

そこで腎機能あたりの蛋白質摂取量 (蛋白質摂取量/CCr) と体内に蓄積する尿毒素量との関係について評価した。蛋白質摂取量/CCr は、本研究で測定を行ったインドキシル硫酸 ($r=0.735, p<0.001$)、フェノール ($r=0.621, p<0.001$)、パラクレゾール ($r=0.363, p<0.01$) とそれぞれ有意な正の相関関係を有し、図3に示すように、腎機能あたりの蛋白質摂取量を示す蛋白質摂取量/CCr が増加するほど、尿毒素が蓄積する傾向が示唆された。

解析2：インドキシル硫酸と筋肉量、筋力、歩行数との関係

解析1と同様に、59例を対象として検討を行った。尿毒素の一つであるインドキシル硫酸の高値群 ($n=30$) と低値群 ($n=29$) に分け、比較検討を行った (表2)。

インドキシル硫酸高値群では、フェノールやパラクレゾールといった尿毒素も有意に高値であった ($p<0.01$)。また患者背景に統計学的な差は認めなかったが、血液検査で示される腎機能やアルブミン、ヘモグロビンは、インドキシル硫酸高値群において、有意に低値であった ($p<0.01$)。さらにインドキシル硫酸の多寡によって、塩分摂取量に差は認めなかったが、インドキシル硫酸高値群において、蛋白質摂取量は少なかった ($p<0.01$)。身体評価では、身体の筋肉

量を反映する四肢骨格筋量指数 SMI、および行歩数について、有意差は認めないものの、インドキシル硫酸高値群で低かった。さらに、身体の筋力を反映する握力は、インドキシル硫酸高値群で有意に低値であった。

5. 考察

本研究では、透析療法を実施していない保存期 CKD 患者において、畜尿検査から確認される食事摂取状況（塩分摂取量や蛋白質摂取量）と尿毒素の蓄積との関連、さらに尿毒素の蓄積と身体状態との関連について、評価を行った。前者では、食事療養指導を受けている CKD3-5 の患者では、CKD ステージの進行につれて蛋白質摂取量が低下し、体重当たりの蛋白質摂取量も日本腎臓学会が推奨する蛋白質摂取量を満たしているにも関わらず、腎機能あたりの蛋白質摂取量が増加することが明らかになった。さらに、単位腎機能あたりの蛋白質摂取量と、インドキシル硫酸、フェノール、パラクレゾールといった尿毒素は正相関した。後者では、インドキシル硫酸で代表した尿毒素が蓄積している群では、尿毒素の蓄積が少ない群と比較し、腎機能低下に加えて、貧血や低アルブミン血症を認めた。また身体評価においても、骨格筋量、筋力、歩行数ともに尿毒素の蓄積が多い群で、低下しているという結果であった。本研究費補助事業に基づいて令和 2 年度に実施した検討においても、CKD 患者において調査した歩数は、厚生労働省が国民栄養調査の結果を元に目標として掲げている男性 9200 歩、女性 8300 歩という数値 (9) からは大きく下回っていたが、本年度の研究でも同様の結果であった。近年の CKD 患者と歩行数の関連についての報告では、腎機能の低下、もしくは腎機能の廃絶した腹膜透析患者や血液透析患者では、保存期 CKD 患者と比較して、歩数が減少することが示されている (10)。その一方で、腎移植を受けた患者群では、保存期 CKD 患者以上に増加することも報告されている (10)。このことは間接的に、腎機能の低下によって引き起こされる何らかの病態が CKD 患者の身体活動性の低下を引き起こし得ること、一方で腎機能が保持されることは身体活動性の保持に繋がる可能性があることを示していると考えられる。また、CKD 患者の身体機能については、歩行数だけでなく、保存期 CKD 患者においても、血液透析患者においても、その機能低下が高頻度に確認されることが報告されている (11, 12)。腎機能低下の進行が身体機能の低下と関連すること、身体機能の低下した CKD 患者の予後が不良であることが示されている一方で、なぜ CKD 患者の身体機能の低下が進行するのか、そのような患者の有病率が高いのかについてはほとんど示されていない。腎機能低下によって引き起こされる身体活動性、および身体機能の低下を引き起こす原因の一つとして、本研究では尿毒素の蓄積に着目した。

研究の背景でも示したように、動物実験レベルでは、尿毒素の体内への蓄積により、ウレミックサルコペニアの進展・発症が示されている (2, 3)。尿毒素蓄積の原因の一つは、蛋白質を含む食事摂取であるが、腎糸球体における

hyperfiltration の予防と腎機能保持の観点から (13)、CKD 患者では蛋白質制限が推奨されてきた。その一方で、高齢者・老年医学の領域においては、蛋白質摂取の不足がサルコペニアを引き起こし得ることも報告されている (14)。CKD 患者における報告でも、蛋白質摂取は死亡率を減少させたという一方で、同時に腎機能低下が進行したことが示されており (15)、CKD 患者のサルコペニアと蛋白質摂取量の関係は非常に難しい。本研究では、腎機能あたりの蛋白質摂取量が多いほど、尿毒素の蓄積が多いことを示し、尿毒素の蓄積が多い群で骨格筋量や筋力、歩行数が低い傾向にあるという結果であったことから、尿毒素の蓄積を予防する観点から、非透析期の CKD 患者では、サルコペニアや低栄養状態を引き起こさない程度に蛋白質摂取量を減少させることが重要であると考えられるが、より詳細なメカニズムを明らかにしていくために、さらなる検討が必要であると考えられた。

これらのことから私達腎臓内科医は、保存期 CKD 診療において、適切な投薬や定期的な食事栄養指導を患者さんに対して実践することにより、腎機能低下の進行を遅らせ、尿毒素の蓄積を予防することを介して、身体活動性や身体機能の低下、すなわちウレミックサルコペニアの発症を予防していくことが重要であると考えられる。保存期 CKD 診療における地道な取り組みが、末期腎不全に伴う透析治療への進展を抑制し、社会的にも問題となり得るサルコペニアを有する患者の減少につながるものと考えられ、現在の CKD 患者に対する取り組みを今後も継続・発展させていきたい。

6. 文献

- (1) Moon SJ, Kim TH, Yoon SY, Chung JH, Hwang HJ. Relationship between Stage of Chronic Kidney Disease and Sarcopenia in Korean Aged 40 Years and Older Using the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV-2, 3, and V-1, 2), 2008-2011. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0130740.
- (2) Koppe L, Pillon NJ, Vella RE, Croze ML, Pelletier CC, Chambert S, Massy Z, Glorieux G, Vanholder R, Dugenet Y, Soula HA, Fouque D, Soulage CO. p-Cresyl sulfate promotes insulin resistance associated with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24(1): 88-99.
- (3) Sato E, Mori T, Mishima E, Suzuki A, Sugawara S, Kurasawa N, Saigusa D, Miura D, Morikawa-Ichinose T, Saito R, Oba-Yabana I, Oe Y, Kisu K, Naganuma E, Koizumi K, Mokudai T, Niwano Y, Kudo T, Suzuki C, Takahashi N, Sato H, Abe T, Niwa T, Ito S. Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2016; 6: 36618.
- (4) Miyazaki S, Iino N, Koda R, Narita I, Kaneko Y. Brain-derived neurotrophic factor is associated with sarcopenia and frailty in Japanese hemodialysis patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2021; 21(1): 27-33.
- (5) Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, Jang HC, Kang L, Kim M, Kim S, Kojima T, Kuzuya M, Lee JSW, Lee SY, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Lim JY, Lim WS, Peng LN, Sugimoto K, Tanaka T, Won CW, Yamada M, Zhang T, Akishita M, Arai H. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020; 21(3): 300-307.e2
- (6) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR: revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009, 53, 982-992.
- (7) Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1985, 27, 58-65.
- (8) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018, 1st ed.;

東京医学社: 2018; pp. 14-18.

- (9) URL: https://www.mhlw.go.jp/www1/topics/kenko21_11/b2.html#A23
- (10) Zhang F, Ren Y, Wang H, Bai Y, Huang L. Daily Step Counts in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Front. Med.* 2022; 9: 842423.
- (11) Hiraki K, Yasuda T, Hotta C, Izawa KP, Morio Y, Watanabe S, Sakurada T, Shibagaki Y, Kimura K. Decreased physical function in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17(2): 225-31.
- (12) Johansen KL, Chertow GM, Jin C, Kutner NG. Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(11): 2960-7.
- (13) Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med.* 1982; 307(11): 652-9.
- (14) Fahal IH. Uraemic sarcopenia: an etiology and implications. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1655e65.
- (15) Watanabe D, Machida S, Matsumoto N, Shibagaki Y, Sakurada T. Age Modifies the Association of Dietary Protein Intake with All-Cause Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2018; 10(11): 1744.

7. 表・図

表1 解析1の患者背景

	mean ± SD
性別 (男性), n (%)	44 (75)
年齢, years	68.9 ± 12.5
体重, kg	64.6 ± 11.3
Body mass index, kg/m ²	24.2 ± 3.4
収縮期血圧, mmHg	131 ± 21
拡張期血圧, mmHg	77 ± 13
CKD stage 3/4/5, n (%)	18 (31) / 22 (37) / 19 (32)
原疾患, n (%)	
糖尿病	24 (41)
腎硬化症	24 (41)
慢性糸球体腎炎	4 (6)
その他	7 (12)
血液検査所見	
総蛋白, g/dL	7.1 ± 0.6
血清アルブミン, g/dL	4.0 ± 0.4
ナトリウム, mEq/L	138 ± 3
カリウム, mEq/L	4.7 ± 0.5
クロール, mEq/L	106 ± 4.1
補正カルシウム, mg/dL	8.9 ± 0.5
リン, mg/dL	3.8 ± 1.0
尿素窒素, mg/dL	40 ± 22
クレアチニン, mg/dL	2.9 ± 2.0
estimate GFR, mL/min/1.73m ²	25 ± 15
CCr, mL/min	35 ± 24
ヘモグロビン, g/dL	12.9 ± 1.8
畜尿検査所見	
尿量, ml/day	1855 ± 703
尿蛋白量, mg/day	1058 ± 1786

尿中ナトリウム, mEq/day	111 ± 34
尿中カリウム, mEq/day	33 ± 15
尿中クロール, mEq/day	104.90
尿中カルシウム, mg/day	37 ± 34
尿中リン, mg/day	477 ± 196
尿中尿素窒素, g/day	6.0 ± 1.9
蛋白質摂取量, g/day	50 ± 13
塩分摂取量, g/day	6.5 ± 2.0
<hr/>	
尿毒素	
<hr/>	
インドキシル硫酸, µg/ml	4.79 ± 5.57
フェノール, µg/ml	0.96 ± 1.31
パラクレゾール, µg/ml	3.09 ± 2.69
<hr/>	
腎機能当たりの蛋白質摂取量	
蛋白質摂取量/Ccr	2.13 ± 1.57
<hr/>	

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; CCr, creatinine clearance

表2 インドキシル硫酸高値群と低値群での患者背景と群間比較

	低値群	高値群	p
N	29	30	
年齢, 歳	69 ± 13	68 ± 12	n.s.
BMI, kg/m ²	24.7 ± 2.4	23.7 ± 4.1	n.s.
収縮期血圧, mmHg	128 ± 20	134 ± 21	n.s.
拡張期血圧, mmHg	76 ± 11	77 ± 14	n.s.
検査所見			
アルブミン, g/dL	4.1 ± 0.3	3.9 ± 0.4	< 0.01
尿素窒素, mg/dL	26 ± 10	52 ± 22	< 0.01
クレアチニン, mg/dL	1.7 ± 3.8	3.8 ± 2.1	< 0.01
eGFR, mL/min/1.73m ²	22.9 ± 17.1	23.9 ± 12.6	< 0.01
ヘモグロビン, g/dL	13.9 ± 1.6	11.8 ± 1.1	< 0.01
身体評価			
SMI, kg/m ²	7.4 ± 0.9	7.0 ± 1.3	n.s.
握力, kg	34 ± 8	26 ± 7	< 0.01
歩行数, 歩	4932 ± 3061	4050 ± 3117	n.s.
食事摂取量			
塩分摂取量, g/日	6.4 ± 2.3	6.6 ± 1.7	n.s.
蛋白質摂取量, g/日	55 ± 14	46 ± 11	< 0.01
尿毒素			
インドキシル硫酸	1.2 ± 0.7	8.0 ± 6.1	< 0.01
フェノール	0.3 ± 0.3	1.6 ± 1.5	< 0.01
パラクレゾール	1.2 ± 1.2	4.7 ± 2.6	< 0.01

Abbreviations: BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SMI, skeletal muscle index

図1 CKD 別の推定蛋白質摂取量

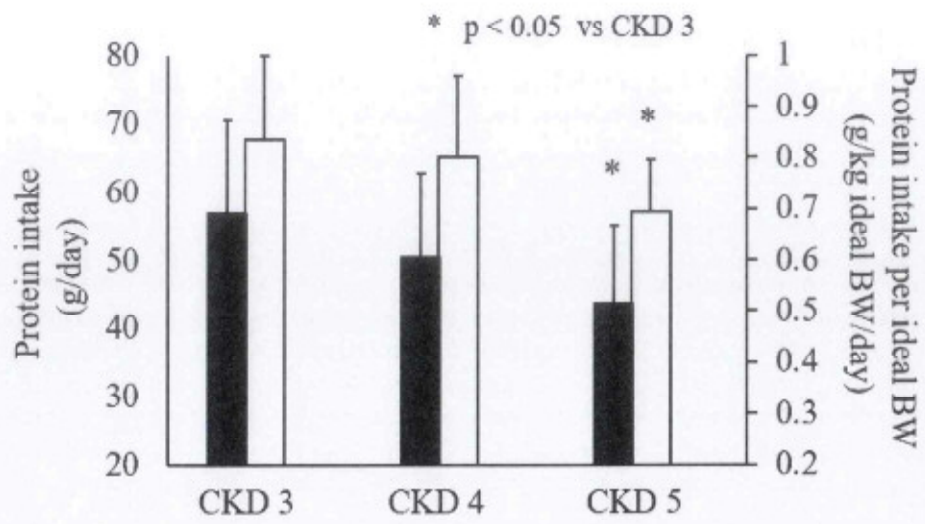


図2 CKD 別の腎機能当たりの蛋白質摂取量

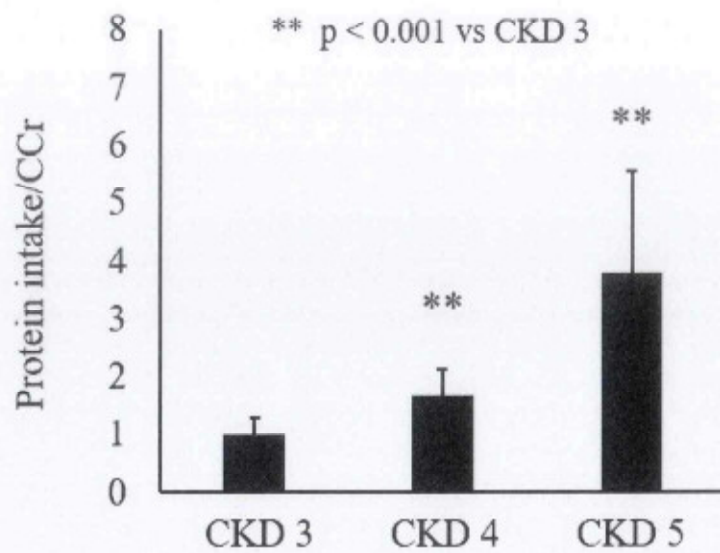
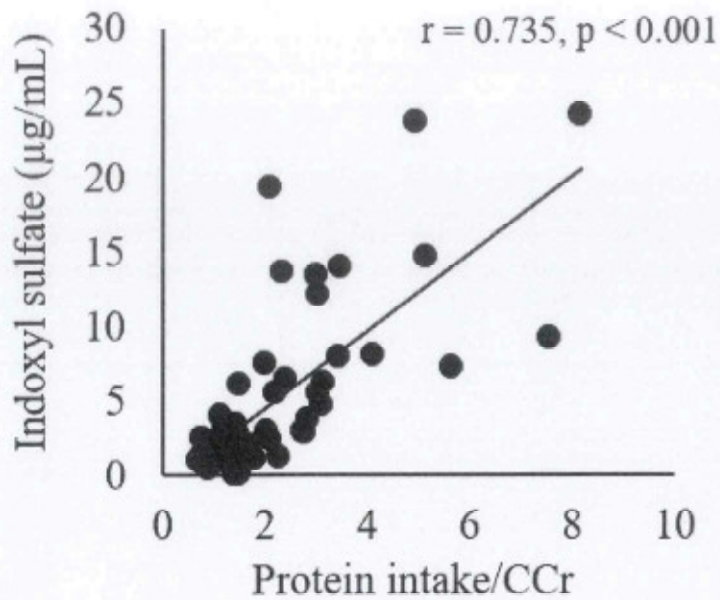
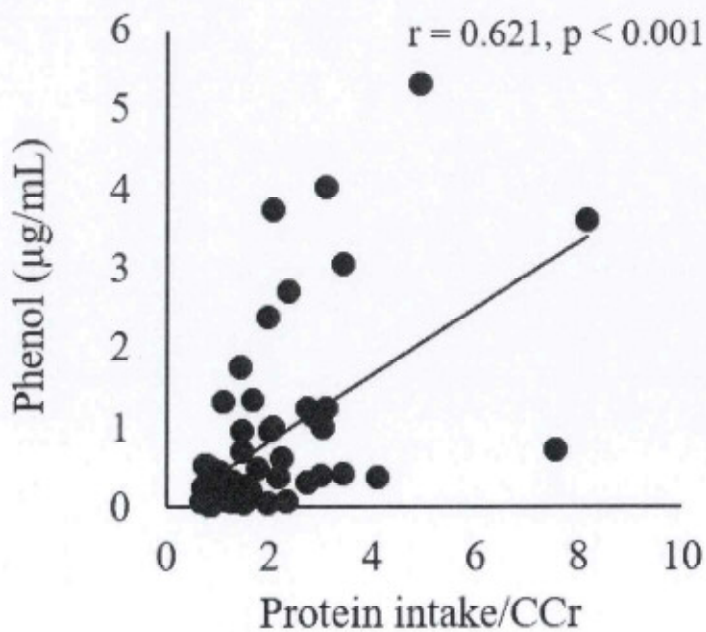


図3 腎機能当たりの蛋白質摂取量と尿毒素の関係

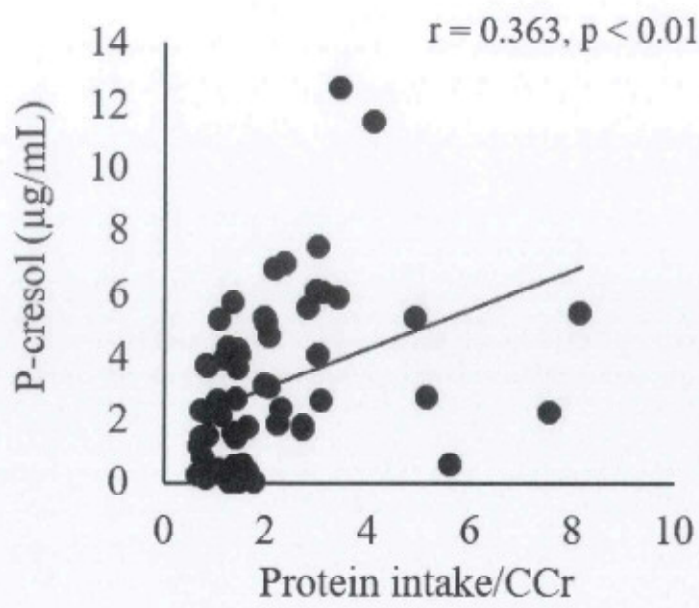
3a インドキシル硫酸



3b フェノール



3c パラクレゾール



8. その他

謝辞

本研究は当センター腎臓内科、および栄養部のスタッフを中心に実施されています。関わられているスタッフの皆様に感謝申し上げます。またご参加下さいました患者様にも深く感謝申し上げます。