

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 宮崎 慧
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1095 号
学位授与の日付 令和4年9月20日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Brain-derived neurotrophic factor is associated with sarcopenia and frailty in Japanese hemodialysis patients.
(BDNF は日本人透析患者のサルコペニアとフレイルに関連している)

論文審査委員 主査 教授 川島 寛之
副査 教授 河内 裕
副査 准教授 山本 卓

博士論文の要旨

背景と目的

サルコペニアは、加齢に伴う骨格筋の減少と身体機能低下を特徴とする老年症候群と定義されている。2010年にThe European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)にて、サルコペニアを筋量と筋力の進行性かつ全身性の減少に特徴づけられる症候群とし、身体機能障害、生活の質の低下、死のリスクを伴うものと定義された。診断には、低筋肉量と低筋肉機能の両方の存在の証明が勧められている。一方、2014年、The Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS)は、アジア人のデータに基づいた診断アルゴリズムを提案し、サルコペニアの診断には、筋肉の質と量の両方の測定が必要であるとし、2019年の改訂では、低骨格筋量、低筋力、低身体機能の三条件をすべて満たす症例を「重度サルコペニア」と定義した。フレイルは、日本老年医学会にて「加齢に伴う予備力の低下によるストレスからの回復能力が低下した状態」と定義され、日本ではフレイルの診断に、日本版Cardiovascular Health Study (J-CHS)の診断基準が用いられている。

末期腎臓病 (ESKD) を含む慢性腎臓病 (CKD) の患者では、代謝性アシドーシス、尿毒症、炎症性サイトカイン、内分泌障害、および透析療法自体によってタンパク質異化作用が亢進する protein-energy wasting の状態から、サルコペニアに陥りやすい状態となっている。血液透析を受けている日本人患者のサルコペニアおよびフレイルの有病率は、それぞれ40%、21.4%であると報告されている。

本研究の目的は、日本の血液透析患者におけるサルコペニア関連ホルモン、サイトカイン、および尿毒症毒素を含むいくつかの要因を評価し、サルコペニア、フレイルと関連する因子を同定することである。

方法

魚沼基幹病院で6か月以上維持血液透析治療を受けている、65歳以上の20人を対象とし横断研究を行った。

身体機能および精神状態を含む臨床データ、血液サンプルは週明けの定期検査を用いた。

サルコペニアとフレイルの診断は、それぞれAWGS、J-CHSを元に行い、精神状態は日本語版Patient Health

Questionnaire-9 (J-PHQ-9) を使用して評価した。

サルコペニア関連ホルモン、サイトカイン、尿毒症毒素はアシル化グレリン、アディポネクチン、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、フォリスタチン、レプチン、GDF-8、および非アシル化グレリン、IL-6、インドキシル硫酸を測定した。

本研究計画はヘルシンキ宣言に準拠し、魚沼基幹病院の倫理委員会の承認を得た (承認番号 30-056)。本研究の参加者はオプトアウトの権利を有した。

結果

単変量解析では、血漿 BDNF 濃度は、重度サルコペニアとフレイルの患者で有意に低値であった。血漿 BDNF 濃度は握力、6m 歩行速度、short physical performance battery、5 回椅子立ち上がりテストといった身体的パフォーマンスと関連し、体重、血液透析歴、血清総蛋白濃度および血清インドキシル硫酸濃度とも関連していたが、肥満度指数、骨格筋量、血清 IL-6 レベルまたは J-PHQ-9 スコアとは関連していなかった。また、血漿 BDNF 濃度が 100 pg/mL 上昇する毎の、フレイル有病率のオッズ比は 0.353 であった。

考察

BDNF は neurotrophin family に属し、神経細胞やグリア細胞の生存や機能に関わっているが、同時に筋の発達や代謝にも影響している。骨格筋由来の BDNF はオートクリンやパラクリン機構により筋肉の発達を促しており、血漿 BDNF 濃度は身体活動により上昇する。

申請者らの研究では、血漿 BDNF 濃度の低さは血清インドキシル硫酸濃度の高さと関連を認めた。蛋白結合尿毒症毒素であるインドキシル硫酸は、トリプトファンの代謝産物であり、腎機能低下に伴い尿中への排泄が滞り血中濃度が上昇し、腎疾患の進行、血管疾患、および骨と中枢神経系へ悪影響をもたらすと考えられている。血液透析によるインドキシル硫酸の除去は、血漿蛋白質結合率が高いために制限されており、インドキシル硫酸濃度の上昇は、骨格筋における BDNF の産生に悪影響を及ぼし、間接的に身体機能の低下をもたらしているものと推測される。血漿中に検出される BDNF は血小板由来と考えられているが、おそらくは骨格筋と同様の機序により、インドキシル硫酸濃度の上昇に伴い巨核球での BDNF 産生が低下し、血小板からの放出量が低下しているものと申請者らは推察している。

血漿 BDNF 濃度は日本人維持血液透析患者における身体機能の低下と重度のサルコペニアおよびフレイルの有病率と関連し、血液透析患者に特有の所見として、尿毒症毒素の 1 つである血清インドキシル硫酸レベルおよび血液透析歴と関連していた。

審査結果の要旨

慢性腎臓病 (CKD) では、代謝性アシドーシス、尿毒症、炎症性サイトカイン、内分泌障害、および透析療法自体によってタンパク質異化作用が亢進する protein-energy wasting の状態から、サルコペニアに陥りやすい状態となる。血液透析患者のサルコペニアおよびフレイルの有病率は、それぞれ 40%、21.4%であると報告され、その対策は重要な課題である。

申請者らは、日本人血液透析患者におけるサルコペニア関連ホルモン、サイトカイン、および尿毒症毒素を含む複数の要因を評価し、サルコペニア、フレイルと関連する因子の同定を試みた。6 か月以上維持血液透析治療を受けている、65 歳以上の 20 人を対象とし横断研究を行った。

身体機能および精神状態を含む臨床データ、血液サンプルは週明けの定期検査を用い、サルコペニアとフレイルの診断は、それぞれ AWGS、J-CHS を元に行い、精神状態は日本語版 Patient Health Questionnaire-9 (J-PHQ-9) を使用して評価した。測定されたアシル化グレリン、アディポネクチン、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、フォリスタチン、レプチン、GDF-8、および非アシル化グレリン、IL-6、インドキシル硫酸のうち、血漿 BDNF 濃度が重度サルコペニアとフレイルの患者で有意に低値であった。血漿 BDNF 濃度は握力、6m 歩

行速度、short physical performance battery、5回椅子立ち上がりテストといった身体的パフォーマンスと相関し、体重、血液透析歴、血清総蛋白濃度および血清インドキシル硫酸濃度とも相関していた。

以上、本研究は血漿BDNF濃度が維持血液透析患者における重度のサルコペニアおよびフレイルと関連し、尿毒症毒素の1つである血清インドキシル硫酸レベルおよび血液透析歴と相関していることを明らかにした点に博士論文としての価値を認める。