Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2026-11-18

保存期慢性腎臓病患者における貧血と上下肢筋力の関連

大成, 悟志 ; 音部, 雄平 ; 平木, 幸治 ; 西澤, 肇 ; 井澤, 和大 ; 櫻田, 勉 ; 柴垣, 有吾

(Citation)
腎と透析,92(3):641-646

(Issue Date)
2022-03-25

(Resource Type)
journal article

(Version)
Version of Record

(Rights)
発行元の許可を得て登録しています。

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100504295

KOBE UNIVERSITY

研究

保存期慢性腎臓病患者における貧血と上下肢筋力の関連*

大成悟志[*1]　音部雄平[*1]　平木幸治[*2]　西澤　肇[*2]
井澤和大[*3]　櫻田　勉[*4]　柴垣有吾[*4]

背　景

慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）は，さまざまな合併症を引き起こす慢性進行性疾患として知られている。わが国におけるCKDの患者数は，約1,330万人と推定され[1]，その患者数の多さからも新たな国民病の1つとして注目されている。CKDの罹患は末期腎不全や心血管疾患発症のリスクを増加させるだけでなく，身体機能低下やサルコペニア・フレイルなどを引き起こすことも知られている。保存期CKD患者における身体機能低下やサルコペニア・フレイルの合併は，死亡率[2]や透析導入率[3]を上昇させることが報告されており，CKD患者の身体機能低下を予防するための方策が保存期の段階から要求されている。

CKD患者の身体機能低下やサルコペニアの発症機序には，さまざまな要因が重複して関連している。まず1つ目にCKD疾患自体に起因するものがあり，腎機能低下に伴う炎症性サイトカインの増加や酸化ストレスの亢進，尿毒素の蓄積などが考えられている。これに加え，画一的な蛋白摂取制限や不適切な活動制限など，CKD治療に起因する要因も身体機能低下，サルコペニア発症の要因になりうるとされている。そのため，栄養や身体活動などの生活指導や適切な管理を行うことが身体機能低下予防にも重要となる。

さらに，CKD患者のサルコペニア・フレイル発症に影響する因子として，腎性貧血との関連が示されている[4,5]。CKD患者では，腎機能低下に伴い造血ホルモンであるエリスロポエチンの産生量が低下することで赤芽球系の造血障害が生じ，ヘモグロビン（hemoglobin：Hb）値が低下する[6]。このメカニズムによって生じる貧血が腎性貧血とされている。腎性貧血は，末期腎不全への移行リスク[7]や死亡リスク[8]の上昇などに加えて，QOL低下[9]や身体機能低下[10,11]などと関連することが知られている。実際，貧血を有する保存期CKD患者は，腎機能やHb値が低下しているほど身体機能指標であるShort Physical Performance Batteryスコアや身体活動量が低い値を示すことが報告されている[10,11]。また，CKD患者の骨格筋力は，健常人と比較して1〜3割程度低下していることが知られており[12]，腎性貧血がCKD患者の筋力低下を助長させる因子の1つであることが想定されているが，実際に腎性貧血と筋力の関連を明示した報告はない。

以上より，「腎性貧血は身体機能のみならず，骨格筋力へも負の影響を及ぼす」という仮説を立て，保存期CKD患者における腎性貧血と上下肢筋力の関連を明らかにすることを目的とし，研究を実施した。

対象と方法

1．倫理的配慮

本研究施行に際し，聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を得た（承認番号：1624号）。対象者に，研究の趣旨，内容および測定結果の取り扱いなどについて十分に説明を行い，文書にて同意を得た。

---

* Association between anemia and upper and lower extremity muscle strength in patients with pre-dialysis chronic kidney disease

key words：保存期慢性腎臓病患者，腎性貧血，上下肢筋力

[*1] 川崎市立多摩病院 リハビリテーション科　OHNARI Satoshi, OTOBE Yuhei
[*2] 聖マリアンナ医科大学病院 リハビリテーションセンター　HIRAKI Koji, NISHIZAWA Hajime
[*3] 神戸大学 生命・医学系保健学域　IZAWA Kazuhiro
[*4] 聖マリアンナ医科大学 腎臓高血圧内科　SAKURADA Tsutomu, SHIBAGAKI Yugo

2．対象

対象は，2011年1月～2016年12月の期間に，聖マリアンナ医科大学病院腎臓・高血圧内科に外来通院していたCKD stage G3a～G5の保存期CKD患者連続374例である。

除外基準は，整形外科疾患による疼痛を有する例，中枢神経疾患により運動麻痺などの症状を伴う例，認知症にて指示理解が困難な例，筋力検査が完遂不可な例である。

本研究における貧血の定義は，日本腎臓学会が示す保存期CKD患者のHb値の管理目標の下限値である11.0 g/dL[13]を基準とし，11.0 g/dL未満を貧血群，11.0 g/dL以上を非貧血群の2群に分類した。

3．調査・測定項目

1）患者背景

基本属性は，年齢，Body Mass Index（BMI），CKDの原疾患，CKD stage，糖尿病および心疾患の既往である。また臨床検査項目は，Hb値，血清鉄，総鉄結合能（TIBC），トランスフェリン飽和度（TSAT），フェリチン値，血清アルブミン値（Alb），C反応性蛋白（CRP），血清クレアチニン（Cr），推算糸球体濾過量（eGFR），尿蛋白，投薬内容として赤血球造血刺激因子製剤（ESA）や鉄剤の投薬の有無である。各指標を診療記録より後方視的に調査した。臨床検査値は，後述の筋力検査値と同日の値を用いた。

2）上下肢筋力

先行研究の手法[14]により，上肢は握力を，下肢は等尺性膝伸展筋力をそれぞれ測定した。握力測定には，握力計〔Jamar® Hydraulic Hand Dynamomater（Sammons Preston社）〕を用いた。被験者の姿勢は，座位で肩関節内外転中間位，肘関節90°屈曲位，前腕内外旋中間位である。左右2回ずつ測定を行い，その最大値を握力（kgf）として採用した。等尺性膝伸展筋力測定には，hand held dynamometer〔μTas® F-1（アニマ社）〕を用いた。被験者の姿勢は，下腿を下垂させた端座位である。左右2回ずつ測定し，左右のうちの最大値を等尺性膝伸展筋力（kgf）として採用した。なお筋力測定は，臨床経験年数が3年以上の理学療法士4名のうち，いずれかが外来受診日に測定した。

4．統計解析

非貧血群と貧血群の2群間における患者背景や筋力指標の比較には，カイ二乗検定，対応のないt検定，Mann-WhitneyのU検定を用いた。また，各筋力指標と各指標との関係をSpearmanの順位相関係数を用いて検討した。そして，各筋力指標に関連する要因の検討には，握力と等尺性膝伸展筋力を従属変数，Hb，性別および単相関で有意差がみられた項目を独立変数とし，強制投入法による重回帰分析を実施した。解析ソフトは，SPSS® ver22（IBM社）である。なお，有意判定基準は5%である。

結　果

1．最終対象者

最終対象者は，全374例中，除外基準に該当した123例を除いた251例（男性69.7%，年齢中央値73.0歳，eGFR中央値21.9 mL/min/1.73 m^2）であった。**表1**に男女別の患者背景を示した。男性保存期CKD患者は175例（年齢中央値71.0歳，eGFR中央値23.8 mL/min/1.73 m^2）で，非貧血群96例，貧血群79例であった。女性保存期CKD患者は76例（年齢中央値74.5歳，eGFR中央値17.9 mL/min/1.73 m^2）で，非貧血群20例，貧血群56例であった。男性保存期CKD患者においてはCKD stageの重症度，糖尿病や心不全の既往，ESAや鉄剤の投薬内容，Hb，血清鉄，TIBC，TSAT，Alb，Cr，eGFR，蛋白尿に，女性保存期CKD患者においてはESAや鉄剤の投薬内容，Hb，血清鉄，TIBC，Alb，Cr，eGFRに両群間で有意差を認めた。

2．上下肢筋力指標

男女別の筋力指標を**表2**に示した。男性保存期CKD患者では，握力は非貧血群で34.2±8.4 kgf，貧血群で29.6±8.2 kgf，等尺性膝伸展筋力は，非貧血群で37.8±10.4 kgf，貧血群で31.8±8.9 kgfと，いずれも貧血群で有意に低値を示した（$p<0.01$）。女性保存期CKD患者においても，握力は非貧血群で22.1±5.8 kgf，貧血群で17.9±6.2 kgf，等尺性膝伸展筋力は，非貧血群で24.8±7.4 kgf，貧血群で21.2±6.0 kgfと，両指標において貧血群で有意に低値を示した（$p<0.05$）。

3．上下肢筋力指標に関連する要因

上下肢筋力と各指標の関係を単相関で検討した結果を**表3**に示す。握力は，年齢（$\rho=-0.35$），Hb（$\rho=0.45$），TSAT（$\rho=0.20$），フェリチン（$\rho=0.22$），eGFR（$\rho=0.35$）と有意な相関を認めた（$p<0.01$）。また，等尺性膝伸展筋力は，年齢（$\rho=-0.48$），BMI（$\rho=0.25$），Hb（$\rho=0.41$），TSAT（$\rho=0.23$），フェリチン（$\rho=0.16$），Alb（$\rho=0.41$），eGFR（$\rho=0.28$）と有意な相関を認めた（$p<0.05$）。

表4に重回帰分析の結果を示した。従属変数は上下肢筋力指標，独立変数は性別および単相関にて有意な相関を認めた因子（握力は年齢，Hb，TSAT，フェリチ

表 1　患者背景

	全症例 (n＝251)	男性（n＝175）		p 値	女性（n＝76）		p 値
		非貧血群 (n＝96)	貧血群 (n＝79)		非貧血群 (n＝20)	貧血群 (n＝56)	
年齢（歳）†	73.0 (65.0-78.0)	71.0 (63.3-77.0)	74.0 (65.0-78.0)	0.16	72.0 (59.5-77.0)	75.5 (69.3-79.0)	0.12
BMI（kg/m²）†	24.0 (21.7-26.8)	24.4 (22.4-27.6)	23.8 (21.7-26.5)	0.15	24.7 (22.6-28.1)	23.8 (21.3-26.1)	0.21
原疾患（%）							
糖尿病腎症	30.3	26.0	43.0	0.06	30.0	19.6	0.68
慢性糸球体腎炎	13.5	11.5	12.7		10.0	19.6	
腎硬化症	27.5	40.6	21.5		15.0	17.9	
そのほか	8.8	5.2	7.6		10.0	16.1	
不明	19.9	16.7	15.2		35.0	26.8	
CKD stage（%）							
G3a	6.0	15.6	0.0	＜0.01	0.0	0.0	0.14
G3b	21.5	35.4	8.9		30.0	12.5	
G4	43.0	36.5	49.4		45.0	44.6	
G5	29.5	12.5	41.7		25.0	42.9	
既往歴							
糖尿病（有，%）	42.6	32.3	57.0	＜0.01	35.0	57.1	0.54
心不全（有，%）	34.7	28.1	43.0	0.04	35.0	33.9	0.93
投薬内容							
ESA（有，%）	36.3	5.2	60.8	＜0.01	10.0	64.3	＜0.01
鉄剤（有，%）	10.8	3.1	13.9	＜0.01	0.0	23.2	0.02
Hb（g/dL）†	10.8 (9.8-12.4)	12.7 (11.6-13.5)	10.0 (9.5-10.5)	＜0.01	11.6 (11.1-12.9)	9.7 (9.0-10.3)	＜0.01
血清鉄（μg/dL）†	69.0 (51.0-87.0)	76.5 (61.3-98.0)	64.0 (48.0-81.0)	＜0.01	79.0 (66.8-96.5)	61.5 (46.3-81.2)	＜0.01
TIBC（μg/dL）†	253.0 (227.0-286.0)	255.0 (228.5-288.8)	236.0 (216.0-265.0)	＜0.01	278.5 (266.8-303.8)	255.0 (237.3-291.5)	＜0.01
TSAT（%）*	27.7±9.6	30.5±9.6	26.9±9.5	0.01	28.1±7.4	24.0±9.1	0.07
フェリチン (ng/mL)†	110.0 (66.5-190.0)	123.5 (74.8-191.5)	125.0 (74.8-191.5)	0.62	98.5 (46.8-157.3)	74.2 (42.7-154.8)	0.50
Alb（g/dL）†	4.0（3.6-4.2）	4.1（3.8-4.3）	3.8（3.5-4.1）	＜0.01	4.2（4.0-4.3）	3.9（3.6-4.1）	＜0.01
CRP（mg/dL）†	0.09 (0.04-0.23)	0.11 (0.05-0.28)	0.07 (0.04-0.19)	0.08	0.07 (0.04-0.15)	0.07 (0.03-0.21)	0.88
Cr（mg/dL）†	2.27 (1.63-3.35)	1.80 (1.37-2.67)	2.98 (2.35-4.12)	＜0.01	1.52 (1.22-2.81)	2.39 (1.69-3.09)	0.02
eGFR (mL/min/1.73 m²)†	21.9 (13.8-31.5)	30.3 (22.0-41.0)	17.5 (12.2-23.8)	＜0.01	25.5 (14.9-33.2)	16.2 (12.0-23.4)	＜0.01
尿蛋白（mg/gCr）†	1,215.0 (283.9-3,270.0)	745.3 (150.0-2,459.3)	2,210.2 (898.0-4,354.1)	＜0.01	737.0 (135.8-1,583.7)	913.8 (376.0-3,092.9)	0.11

*平均値±標準偏差，†中央値（四分位範囲）

BMI：Body Mass Index，CKD：chronic kidney disease, ESA：erythropoiesis stimulating agent，Hb：hemoglobin，TIBC：total iron binding capacity，TSAT：transferrin saturation，Alb：albumin，CRP：C-reactive protein，Cr：creatinine，eGFR：estimated glomerular filtration rate

表 2　筋力指標

	全症例 (n＝251)	男性（n＝175）			女性（n＝76）		
		非貧血群 (n＝96)	貧血群 (n＝79)	*p* 値	非貧血群 (n＝20)	貧血群 (n＝56)	*p* 値
握力（kgf）	28.2±10.0	34.2±8.4	29.6±8.2	＜0.01	22.1±5.8	17.9±6.2	0.01
等尺性膝伸展筋力（kgf）	31.2±11.0	37.8±10.4	31.8±8.9	＜0.01	24.8±7.4	21.2±6.0	0.03

平均値±標準偏差

表 3　筋力指標と各因子の関連

	相関係数（Spearman's ρ）	
	握力	等尺性膝伸展筋力
年齢（歳）	−0.35**	−0.48**
BMI（kg/m^2）	0.06	0.25**
Hb（g/dL）	0.45**	0.41**
TSAT（μg/dL）	0.20**	0.23**
フェリチン（ng/mL）	0.22**	0.16*
Alb（g/dL）	0.11	0.14*
CRP（mg/dL）	0.05	−0.03
eGFR（mL/min/1.73 m^2）	0.35**	0.28**
尿蛋白（mg/gCr）	−0.06	0.00

*p＜0.05，**p＜0.01
BMI：Body Mass Index，Hb：hemoglobin，TSAT：transferrin saturation，Alb：albumin，CRP：C-reactive protein，eGFR：estimated glomerular filtration rate

表 4　重回帰分析おける筋力指標と各因子の関連

	独立変数	標準化係数 (β)	*p* 値	決定係数 (R^2)
握力	性別	0.47	＜0.01	0.52
	年齢	−0.24	＜0.01	
	Hb	0.20	＜0.01	
	TSAT	−0.01	0.79	
	フェリチン	0.08	0.11	
	eGFR	0.13	0.02	
等尺性膝伸展筋力	性別	0.42	＜0.01	0.52
	年齢	−0.37	＜0.01	
	BMI	0.09	0.05	
	Hb	0.13	0.04	
	TSAT	0.04	0.47	
	フェリチン	−0.04	0.41	
	Alb	0.03	0.49	
	eGFR	0.11	0.07	

BMI：Body Mass Index，Hb：hemoglobin，TSAT：transferrin saturation，Alb：albumin，eGFR：estimated glomerular filtration rate

ン，eGFR，等尺性膝伸展筋力は年齢，BMI，Hb，TSAT，フェリチン，Alb，eGFR）とした。分析の結果，握力は性別（β＝0.47，p＜0.01），年齢（β＝−0.24，p＜0.01），Hb（β＝0.20，p＜0.01），eGFR（β＝0.13，p＝0.02）が，等尺性膝伸展筋力は性別（β＝0.42，p＜0.01），年齢（β＝−0.37，p＜0.01），Hb（β＝0.13，p＝0.04）が独立した関連要因であった。

考　察

本研究の目的は，保存期 CKD 患者における腎性貧血と上下肢筋力の関連を検討することであった。その結果，上下肢筋力は，性差の影響にかかわらず非貧血群に比し貧血群で有意な低下を認めた。また，各筋力指標に関連する要因を重回帰分析で検討した結果，性別や鉄欠乏性貧血の指標である鉄代謝マーカーなどの要因を加味しても，各筋力指標には Hb が独立して関連しており，腎性貧血による上下肢筋力への影響が示された。

本研究において，保存期 CKD 患者における貧血群の上下肢筋力は，非貧血群に比し有意な低下を認めた。地域在住高齢者を対象とした研究においても貧血と筋力の関連が示されており，貧血を有する者では筋力低下が顕著であり，性差の影響にかかわらず筋力が貧血に関連していたことが知られている[15]。本研究結果より，保存期 CKD 患者においても，地域在住高齢者と同様の傾向を示したことから，先行研究を支持するものと考えられた。CKD 患者は地域住民と比較し，貧血やサルコペニア・フレイルの頻度が高く，生命予

後や臓器保護のみならず，身体機能低下予防という観点からも，適切な貧血管理が重要と考えられた。保存期 CKD 患者の貧血は，末期腎不全への移行や死亡率上昇[16]などさまざまなアウトカムに関連することが知られているが，これまで筋力との関連を報告したわが国の研究は少なく，本研究は貴重であると考えられた。

保存期 CKD 患者における貧血と筋力との関連について，そのメカニズムは複数の要因から成ると考えられる。1 点目として，貧血に伴う骨格筋の局所低酸素血症の影響がある。CKD 患者は腎機能低下によるエリスロポエチンの減少により貧血を呈すると，酸素運搬能の低下に伴い骨格筋をはじめとする末梢組織で低酸素状態を生じる[3,17]。低下した酸素供給に適応するため，骨格筋では筋線維萎縮が生じ[18]，その結果として筋力低下をきたす。そのため，本研究の対象者は，慢性的な貧血の併存により，骨格筋の低酸素状態をきたしていた可能性がある。2 点目として，貧血症状に伴う身体活動量低下の影響がある。貧血に伴う自覚症状には，疲労感やめまい，そして息切れなどがある。これらの症状は，身体活動量の低下や座位時間の延長を引き起こす[19,20]。先行研究では[21]，CKD stage が G4～G5 と進行した患者では，stage G2～G3a の患者に比べ身体活動量が低下していることが示されていることから，介在因子の 1 つとして貧血が筋力低下を導いた可能性がある。そのほかに，CKD を有する高齢者の特徴の 1 つである栄養状態不良や慢性炎症など[6]，造血や血球の消耗についても，貧血と筋力低下の関連要因であった可能性は否定できない。しかし，本研究では骨格筋の筋厚や筋量など構造的な評価は実施できていないため，貧血群における筋線維萎縮の有無については明らかでなく，また，身体活動量や栄養指標についても測定できていない。それらについては，今後さらなる検討を要する。

本研究の限界として，本研究は横断研究であったため，貧血と筋力低下の因果関係についての詳細は不明である点が挙げられる。今後は縦断的な研究法を用いて，貧血の有無がその後の筋力低下に与える影響について検証する必要がある。

おわりに

保存期 CKD 患者において，貧血と上下肢筋力には有意な関連がある。CKD 患者の高齢化により，生命予後・臓器保護のみならず，QOL や身体機能維持が重要なアウトカムとなっており，保存期 CKD 患者の適切な貧血管理が，この観点からも重要であると考えられた。

本論文の内容は，第 9 回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会において，口述にて発表した。

文　献

1）日本腎臓学会（編）：前文．エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018，p1，東京医学社，東京，2018
2）Androga L, Sharma D, Amodu A, et al：Sarcopenia, obesity, and mortality in US adults with and without chronic kidney disease. Kidney Int Rep **2**：201–211, 2017
3）Roshanravan B, Khatri M, Robinson–Cohen C, et al：A prospective study of frailty in nephrology–referred patients with CKD. Am J Kidney Dis **60**：912–921, 2012
4）Hirani V, Naganathan V, Blyth F, et al：Low hemoglobin concentration are associated with sarcopenia, physical performance, and disability in older Australian men in cross–sectional and longitudinal analysis：the Concord Health and Aging in Men Project. J Gerontol A Biol Sci Med Sci **71**：1667–1675, 2016
5）Chang SS, Weiss CO, Xue QL, et al：Association between inflammatory–related disease burden and frailty：results from the Women's Health and Aging Studies（WHAS）Ⅰ and Ⅱ. Arch Gerontol Geriatr **54**：9–15, 2012
6）日本透析医学会（編）：2015 年版 日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン．透析会誌 **49**：89–158，2016
7）Yamamoto T, Miyazaki M, Nakayama M, et al：Impact of hemoglobin levels on renal and non–renal clinical outcomes differs by chronic kidney disease stage：the Gonryo study. Clin Exp Nephrol **20**：595–602, 2016
8）Li S, Foley RN, Collins AJ：Anemia and cardiovascular disease, hospitalization, end stage renal disease, and death in older patients with chronic kidney disease. Int Urol Nephrol **37**：395–402, 2005
9）Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al：Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med **335**：2071–2084, 2006
10）Saitoh M, Itoh H, Morotomi N, et al：Impact of chronic kidney disease and anemia on physical function in patients with chronic heart failure. Cardiorenal Med **4**：73–81, 2014
11）Odden MC, Whooley MA, Shlipak MG：Association of kidney disease and anemia with physical capacity：the Heart and Soul Study. J Am Soc Nephrol **15**：2908–2915, 2004
12）音部雄平，平木幸治，堀田千晴，他：保存期慢性腎臓病患者における筋力値および健常者平均値との比較．

理学療法学 **44**：401–407，2017
13）日本腎臓学会（編）：腎性貧血を伴う CKD 患者での赤血球造血刺激因子製剤（ESA）治療における適切な Hb 目標値はどれくらいか．エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018，pp38–39，東京医学社，東京，2018
14）Hiraki K, Yasuda T, Hotta C, et al：Decreased physical function in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol **17**：225–231, 2013
15）Penninx BW, Pahor M, Cesari M, et al：Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. J Am Geriatr Soc **52**：719–724, 2004
16）Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al：Chronic kidney disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology（JCARE-CARD）. Circ J **73**：1442–1447, 2009
17）Dodd SL, Powers SK, Brooks E, et al：Effects of reduced O2 delivery with anemia, hypoxia, or ischemia on peak VO2 and force in skeletal muscle. J Appl Physiol（1985）**74**：186–191, 1993
18）長久　広，宮田浩文：低酸素曝露が生体内の骨格筋細胞に及ぼす影響．体力科学 **68**：357–367，2019
19）Engberg I, Segerstedt J, Waller G, et al：Fatigue in the general population-associations to age, sex, socioeconomic status, physical activity, sitting time and self-rated health：the northern Sweden MONICA study 2014. BMC Public Health **17**：654, 2017
20）Kammerlind AS, Ernsth Bravell M, Fransson EI：Prevalence of and factors related to mild and substantial dizziness in community-dwelling older adults：a cross-sectional study. BMC Geriatr **16**：159, 2016
21）Hotta C, Hiraki K, Izawa KP, et al：Physical activity in patients with pre-dialysis chronic kidney disease is related to physical function. Clin Exp Neprol **24**：1189–1190, 2020

＊　　＊　　＊