

博士学位論文

血液透析患者の栄養障害；サルコペニア指標と炎症性マーカーからの検討

**The study of protein energy wasting in hemodialysis patients using sarcopenia index and
new inflammatory marker**

2022年3月

静岡県立大学大学院
薬食生命科学総合学府
食品栄養科学専攻
博士後期課程
臨床栄養学研究室

山田 康輔

目次

略語一覧.....	1
序論.....	3
血第1章 液透析患者における簡易サルコペニア指標としての指輪っかテストの有用性 について.....	5
1-1 序論.....	6
1-2 対象と方法.....	8
1-3 結果.....	12
1-4 考察.....	13
1-5 図表.....	16
第2章 血液透析患者の栄養アセスメントにおける新しい骨格筋指標 Psoas Muscle Index (PMI) の有用性について.....	21
2-1 序論.....	22
2-2 対象と方法.....	23
2-3 結果.....	25
2-4 考察.....	26
2-5 図表.....	28
第3章 血液透析患者の栄養障害と新規炎症マーカー YKL-40 に関する検討.....	33
3-1 序論.....	34
3-2 対象と方法.....	35
3-3 結果.....	38
3-4 考察.....	39
3-5 図表.....	42
総括.....	47
謝辞.....	49
参考文献.....	50

略語一覽

ABI	Ankle Brachial Pressure Index
ADL	activity of daily life
ALB	albumin
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine transaminase
AST	aspartate aminotransferase
AWGS	Asian Working Group for Sarcopenia
BIA	bioelectrical impedance analysis
BUN	blood urea nitrogen
CC	calf circumference
CKD	chronic kidney disease
CPK	creatine phosphokinase
CRE	creatinine
CRP	C-reactive protein
CT	computed tomography
DW	dry weight
DXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry
eGFR	estimate glomerular filtration rate
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase
Glu	glucose
GNRI	geriatric nutritional risk index
Hb	hemoglobin
HD	hemodialysis
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol
hs-CRP	high-sensitive C-reactive protein
Ht	hematocrit
IBW	ideal body weight
IL-6	interleukin-6

IP	inorganic phosphorus
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol
MAC	mid-arm circumference
MAMC	mid-arm muscle circumference
MIA	malnutrition-inflammation atherosclerosis syndrome
MICS	malnutrition-inflammation complex syndrome
MRI	magnetic resonance imaging
nPCR	normalized protein catabolic rate
PCR	protein catabolic rate
PMI	psoas muscle index
QOL	quality of life
RBC	red blood cell
TBA	mid-thigh bone area
T-Cho	total cholesterol
TG	triglyceride
TIBC	total iron binding capacity
TLC	total lymphocyte
TMA	mid-thigh muscle area
TP	total protein
TSF	triceps skinfold thickness
UA	uric acid
WBC	white blood cell
YKL-40	chitinase-3-like protein 1

序論

日本透析医学会統計調査委員会の集計によれば、日本の慢性維持透析患者数は2020年12月末において34万7千人に及び、その数は増加傾向が続いている[1]。近年の透析技術の進歩と維持透析後の生存率向上により、長期維持透析患者数の割合も多くなっている。一方で、長期の血液透析

(hemodialysis: HD) は、患者の高齢化や HD 合併疾患の増加などにより、HD 患者の粗死亡率の推移は依然毎年9~10%と高い。その死亡要因に HD 患者の栄養状態も深く関与しているといわれている。

HD 患者は高頻度で栄養障害を合併することが知られている[2-4]。HD 患者における栄養障害の原因は、尿毒症、食欲低下による食事摂取不足、代謝性アシドーシス、合併症による異化亢進、透析療法に起因する透析中のアミノ酸・血中たんぱく質の喪失、および透析時の一定量の血液喪失などが挙げられている[5, 6]。それらにより、HD 患者は体たんぱく異化亢進状態となり、筋肉量の減少、内臓たんぱく量の低下、および免疫能の低下などを引き起こすと考えられている[5, 6]。

一般的に栄養障害の早期には筋肉量の減少が起こる。近年、高齢者の栄養障害が課題として捉えられ、その予兆として筋肉量の減少をスクリーニングすることが重要と考えられる。その背景から、2010年に European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) は、骨格筋量と筋力低下の進行により全身状態が低下する症候群として「サルコペニア」を定義した[7]。サルコペニアは、activity of daily life (ADL) 低下、quality of life (QOL) 低下、および生命予後の悪化を伴い、筋肉量の低下に加えて、筋力の低下あるいは身体能力の低下を伴う症候群とされている[7]。その後、EWGSOP のサルコペニア診断基準は欧米人向けの内容であったことから、Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) はアジア人の体格やライフスタイルに整合させたサルコペニア診断基準を新たに作成した[8]。AWGS の基準は、二重エネルギーX線吸収法 (Dual-energy X-ray Absorptiometry: DXA) などによる骨格筋量、歩行速度を含めた身体機能、および握力の3項目の測定結果から診断される。

近年、我が国では高齢化に伴いサルコペニアの有病率が上昇している[9]。また、健康日本21(第二次)では高齢化の進展や糖尿病等有病者数の増加等を踏まえ、主要な生活習慣病の発症予防と重症化予防の徹底を図るとともに、社会生活を営むために必要な機能の維持及び向上を図ること等が基本的方向として掲げられている。このようなことから、日本人の食事摂取基準(2020年版)では栄養に関連した身体・代謝機能の低下の回避の観点から、健康の保持・増進、生活習慣病の発症予防及び重症化予防に加え、高齢者の

低栄養予防やフレイル予防も視野に入れて策定された[10]。高齢者の栄養状態低下は社会的な課題として捉えられているとともに、フレイルにつながるサルコペニアは今後さらに、我が国で社会問題になると考えられる。

実際、HD患者においてもサルコペニア有病率が高くなっていることが知られている[11, 12]。その原因として、透析療法の進歩に伴う患者の長期生存が可能になったことや、高齢で透析導入する症例が増加していることなどによるHD患者の高齢化が挙げられている[13]。また、HD患者のサルコペニアは生命予後に影響することが報告されている[14]。これらの要因から、HD患者の栄養障害合併の増加が予想されるとともに、効果的な栄養介入が必要とされている。

HD患者において、栄養障害と炎症が関連することが報告されている[5, 6, 15, 16]。Kalantarらは、HD患者の栄養障害と炎症の関連は一般集団よりも高頻度にみられ、体重の低下、低コレステロール血症、および低クレアチニン血症などを引き起こしているとして **malnutrition-inflammation complex syndrome (MICS)** という症候群の存在を提唱している[5]。MICSは、血清コレステロールとホモシステインレベルの低下などが関連して、徐々に栄養状態の低下を引き起こしてHD患者におけるアテローム性動脈硬化症の主な原因になっている可能性があり、生命予後を悪化させていると考えられている[17]。一方で、一般集団での心血管リスク因子である肥満、高コレステロール血症、および高ホモシステイン血症が生命予後の改善に関連するという疫学的逆転現象がHD患者で観察されるとしている[5, 18-20]。実際、HD患者では、栄養障害と慢性炎症が長く続くことにより、動脈硬化が引き起こされるリスクが高まるとされている[6, 15, 21, 22]。StenvinkelらはHD患者において栄養障害、炎症、および動脈硬化は互いに関連しあって生命予後を悪化させているとして、**malnutrition-inflammation atherosclerosis syndrome (MIA)** 症候群という概念を提唱している[6]。実際、栄養障害を有するHD患者で動脈硬化の合併率は高く[23-25]、HD患者は心血管疾患で死亡する割合も高い[1]。以上のことから、HD患者の栄養障害と炎症の関連性を解明することは、HD患者の生命予後を改善するためにも重要であるとされている[5, 25]。

HD患者の栄養療法を効果的かつ効率的に実施するために、栄養障害の早期発見法の確立と、栄養障害と慢性炎症との関連性を解明するためのエビデンスを重ねることが必要とされている。本研究では、第一章と第二章でHD患者の栄養障害および筋肉量減少の評価法としてのサルコペニア指標の有用性について検証し、第三章ではHD患者の栄養障害と新規炎症マーカーとの関係を解析した。これらの研究から、HD患者の栄養障害について検討をおこなった。

第 1 章

血液透析患者における簡易サルコペニア指標としての
指輪っかテストの有用性について

1-1 序論

厚生労働省「日本人の食事摂取基準 2020 年版」において、高齢者の低栄養・フレイル対策が喫緊の課題として取り上げられている[10]。HD 患者においても同様に高齢化が進んでおり、HD 患者の栄養障害の早期発見法の確立と早期栄養介入が求められている。HD 患者において、栄養障害は高頻度で発生することが知られている[5, 6, 15, 16]。HD 患者の適切な栄養管理は、生命予後を改善するためにも重要である[5]。一般的に栄養障害の早期兆候として筋肉量の減少がみられることから、栄養障害を早期発見するためには筋肉量の減少を早期に捉えることが重要であると考えられる。

サルコペニアは筋肉量と筋力の進行性の低下による全身状態の低下に特徴づけられる症候群である[26]。サルコペニアは、身体機能障害、QOL 低下、および死亡リスクを伴い、筋肉量の低下に加えて、筋力の低下あるいは身体能力の低下を伴う場合に診断される[7]。HD 患者においてもサルコペニアによる予後への影響が問題となっている[14]。AWGS の基準で評価した HD 患者におけるサルコペニアの有病率は約 40%との報告や[11]、HD 患者においてサルコペニア・フレイルを 2~3 名に 1 名が合併していることが新規入院リスクと関連しているとの報告もある[12]。これは透析療法の進歩に伴い、患者の長期生存が可能になったことや高齢で透析導入する症例が増加していることが要因として考えられている[13]。

サルコペニアの診断基準は複数あり、国際的には統一されていない。ヨーロッパでは EWGSOP による診断基準が用いられることが多い[7]。一方、我が国では AWGS の診断基準[8]を用いることが推奨されている[27]。AWGS の診断は、DXA 法などによる骨格筋量、歩行速度などの身体計測、および握力の 3 項目を測定するが、簡便さの欠如と侵襲を伴うことや、熟練した測定者が必要であることが欠点として挙げられる。サルコペニア自体は痛みなどの自覚症状を伴わず、身体障害が現れて初めて患者が訴える。HD 患者においても早期にサルコペニアを発見し、栄養障害を予防することが重要である。HD 患者の良好な栄養管理を維持するためにも、HD 患者が器具を必要とせず、サルコペニアのリスクを自分で評価できる実用的で簡便なサルコペニアのスクリーニング方法が求められている。

過去の研究において、下腿周囲長 (calf circumference: CC) が筋肉量と正の相関関係にあり、CC の低下がサルコペニアと生命予後に関連すると報告されている[28-30]。高齢化に伴うサルコペニアの発症率が増加している背景から、器具を必要とせずにサルコペニアを簡便かつ低コストで発見できる方法として指輪つかテストが考案されている[9, 31-34]。この検査は、サルコペニアと高齢者の死亡リスクに関連していると報告されている[9]。したがって、

指輪っかテストは、HD 患者のサルコペニアのスクリーニングツールとして役立つ可能性がある。本研究では、HD 患者のサルコペニアの初期段階もしくはサルコペニアのリスクがある患者を早期発見するための一次スクリーニング法として、指輪っかテストの有用性を評価した。

1-2 対象と方法

1-2-1 対象

医療法人財団倉田会えいじんクリニック（神奈川県平塚市）において HD 治療を行っている患者の中から対象者の募集を行った。共同研究者の主治医からのインフォームドコンセントにより、HD 患者 115 名から書面による研究参加の同意が得られた。対象者の登録基準は、6 か月以上の HD 治療を継続中であり、心不全、感染症、肝硬変、呼吸器疾患、ネフローゼ症候群、悪性腫瘍、肝障害、もしくは重度の炎症などの併存疾患のない安定した患者とした。対象者の中に周術期や最近重傷を負った患者はいなかった。肝炎を含む肝臓の損傷および障害を有する患者と、computed tomography (CT) 画像に基づいて脂肪肝が疑われる患者は登録から除外された。また、検査データの不足により解析できない患者は登録から除外された。同意撤回 12 名とデータ不足 26 名を除外し、最終的には 77 名の患者（男性 54 名、女性 23 名）が本研究に登録された (Figure 1)。研究登録者の平均年齢は 68.3 ± 13.8 歳であり、平均 HD 歴は 6.4 ± 5.8 年であった。研究登録者の原疾患の内訳は、糖尿病性腎症 43%、慢性糸球体腎炎 16%、腎硬化症 16%、原因不明 6%、およびその他 19%であった。全ての患者は管理栄養士から継続的に栄養教育を受けていた。

本研究のプロトコルは、ヘルシンキ宣言のガイドラインに完全に準拠しており、えいじんクリニック（承認番号 2015-02）と鎌倉女子大学（鎌倫 15004）の倫理委員会によって承認された。データの解析は、対象者を特定できないように匿名化し、対象者の個人情報保護に努めた。本研究は、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) センターシステムの臨床試験レジストリ (UMIN ID : UMIN000037484) に登録された。

1-2-2 研究デザイン

本研究は、非介入の観察研究である。

1-2-3 血液検査

週始めの透析前後に動静脈シャントの動脈部位より採血し分析を行った。総たんぱく (total protein: TP)、アルブミン (albumin: ALB)、アルカリホスファターゼ (alkaline phosphatase: ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase: AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine transaminase: ALT)、ガンマ-グルタミルトランスぺプチターゼ (γ -glutamyl transpeptidase: γ -GTP)、尿素窒素 (blood urea nitrogen: BUN)、クレアチニン (creatinine: CRE)、尿酸 (uric acid: UA)、総コレステロール (total

cholesterol: TC)、high density lipoprotein (HDL) -C, low density lipoprotein (LDL) -C、中性脂肪 (triglyceride: TG)、総鉄結合能 (total iron binding capacity: TIBC)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、リン (inorganic phosphorus: IP)、血清鉄 (Fe)、クレアチンフォスフォキナーゼ (creatin phosphokinase: CPK)、グルコース (glucose: Glu)、C 反応性たんぱく質 (C-reactive protein: CRP)、白血球 (white blood cell: WBC)、赤血球 (red blood cell: RBC)、ヘモグロビン (hemoglobin: Hb)、ヘマトクリット (hematocrit: Ht)、およびリンパ球数 (total lymphocyte: TLC) は自動分析器を用いて測定した。

1-2-4 身体計測

身長および透析前後の体重を測定した。透析後の目標体重として主治医が決定したものをドライウエイト (dry weight: DW) とした。式 1、2 から BMI および理想体重 (ideal body weight: IBW) を算出した。CC は、透析中にインサーテープ (アボットジャパン株式会社、東京都、日本) を用いて仰臥位で計測した。被計測者の下腿をインサーテープの輪に通し、下腿の最も太い部位で皮膚表面に密着させ、締め付けない程度に輪を締めた。値は 0.1cm の近似値まで正確に記録した。上腕周囲径 (MAC, mid-arm circumference)、上腕三頭筋皮下脂肪厚 (triceps skinfold thickness: TSF) は動静脈シャントの無い腕でメジャーと栄研式皮下脂肪計 MK-60 (Yagami inc, Aichi, Japan) を用いて透析中に測定した。上腕筋囲 (mid-arm muscle circumference: MAMC) は式 3 より算出した。上腕と下腿測定は、同一の測定者が測定を行うよう配慮した。

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{DW (kg)} / \text{Height (m)}^2 \quad \text{式 1}$$

$$\text{IBW (kg)} = \text{Height (m)}^2 \times 22 \quad \text{式 2}$$

$$\text{MAMC (cm)} = \text{MAC (cm)} - 0.314 \times \text{TSF (mm)} \quad \text{式 3}$$

1-2-5 指輪っかテスト

下腿のむくみの影響が少ない透析直後に患者自身が測定した。両手で親指と人差し指で輪っかを作り、ふくらはぎの 1 番太い部分を囲んだ。Figure 2 に指輪っかテストの方法を示す。指輪っかの円周を指で囲めない場合は「Bigger (囲めない群)」、ちょうど囲める場合は「Just-fit (ちょうど囲める群)」、隙間ができる場合は「Smaller (隙間ができる群)」とした。

1-2-6 たんぱく質摂取量の算出

定常状態においてたんぱく質摂取量を反映することが示されているたんぱく異化率（protein catabolic rate: PCR）の算出には、Depner と Daugirdas の式を用いた[35]。透析前後の血中尿素窒素値は週初めの透析時の値を使用した。

まず、式 4 より透析量を表す spKt/V を求めた。

$$\text{spKt/V (single-pool Kt/V)} = -\text{LN} (R-0.008t) + (4 - (3.5 \times R)) \times \text{UF} / \text{DW} \quad \text{式 4}$$

Kt/V, 標準化透析量

LN, 自然対数

R, 透析後／透析前血中尿素窒素比

t, 透析時間(時間)

UF, The amount of ultrafiltration (L)

次いで、体重当たりの標準化たんぱく異化率（normalized protein catabolic rate: nPCR）を式 5 より求めた。

$$\text{nPCR (g/kg/day)} = C_0 / [36.3 + 5.48 (\text{spKt/V}) + 53.5 / (\text{spKt/V})] + 0.168 \quad \text{式 5}$$

C₀, 透析前血中尿素窒素(mg/dL)

1-2-7 Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)

Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) は HD 患者向けに作成された栄養指標である[36]。GNRI は HD 患者の生命予後を予測することが報告されており[37-41]、現在、臨床現場で広く使用されている[42]。GNRI は血清アルブミン値、現体重および理想体重を用いて算出する（式 6）。

$$\text{GNRI} = 1.489 \times \text{血清アルブミン値 (g/dL)} \times 10 + 41.7 \times (\text{現体重} / \text{理想体重}) \quad \text{式 6}$$

被験者の体重が理想体重を超えた場合、現体重／理想体重を 1 に設定した。理想体重は、被験者の BMI=22 (kg/m²) から計算された値とした。GNRI < 91.2 を栄養障害リスクありとした[36]。

1-2-8 統計方法

結果は全て平均値±標準偏差で表した。統計処理は、2群間の解析に Mann-Whitney U 検定を用い、 p 値は 0.05 以下を有意差ありとみなした。全ての統計解析には EZR を使用した。EZR は R および R コマンダーの機能を拡張した統計ソフトウェアである[43]。

1-3 結果

本研究に登録された対象者は 77 名（男性 54 名、女性 23 名）であった。平均年齢は 68.3 ± 13.8 歳、平均透析歴は 6.4 ± 5.8 年であった。研究登録基準からの逸脱とデータ不足により 38 名の参加者が除外された（Figure 1）。

Table 1 に対象者の基本特性を示した。たんぱく質摂取量の指標である nPCR の平均値は 0.87 ± 0.18 (g/kg/day) であった。日本腎臓学会のガイドラインによれば、推奨されるたんぱく質摂取量は $0.9 \sim 1.2$ (g/kg/day) であり [44]、これと比較して、対象者は全体的にたんぱく質摂取量が少ない傾向であった。実際、栄養指標である GNRI の平均値は 89.9 ± 5.8 であり、GNRI の栄養障害リスク判定基準である 91.2 を平均値ベースで下回る結果であった。血中たんぱく指標である血清 ALB 濃度の平均値は 3.41 ± 0.29 (g/dL) であった。Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) ガイドラインによる血清 ALB 濃度の管理目標は 4.0 (g/dL) 以上とされている [35]。これと比較しても対象者の血清 ALB 濃度は全体的に低い傾向であった。

Table 2 に指輪っかテストの解析結果を示した。指輪っかテストの結果、bigger 25 名 (34.2%)、just-fit 22 名 (27.4%)、smaller 30 名 (38.4%) に分類された。smaller は bigger と比較して、DW、BMI、CC、AC、TSF、AMC、AMA、GNRI、および Na が有意に低値であった。smaller は just-fit と比較して、CC、AC、TSF、および UA が有意に低値であった。また、just-fit は bigger と比較して、BMI、CC、および AC が有意に低値であった。有意差はなかったものの、TLC と指輪っかテストが関連する傾向がみられた。各群間において、年齢、HD 歴、CRP、および nPCR に有意差はみられなかった。その他の項目についても各群間で有意差はみられなかった。

Table 3 に指輪っかテストの二値 (bigger and just-fit vs smaller) によるロジスティック回帰分析結果を示した。多変量解析を実施するにあたり、多重共線性を排除することによって説明変数を選択した。説明変数は、最初に年齢と性別を選択した。続いて栄養指標から GNRI を選択した。その結果、GNRI が独立して有意な説明因子として残った。なお、GNRI と他の身体構成成分指標を入れ替えても同様の結果であった（データ非掲載）。

1-4 考察

本研究では、HD患者のサルコペニアの初期段階もしくはサルコペニアのリスクがある患者を早期発見するための一次スクリーニング法として、指輪っかテストの有用性の評価と栄養指標との関連の検討をおこなった。指輪っかテストは、CCよりも簡便で器具や熟練した測定者を必要とせず、被験者が自分の指を使って評価可能なサルコペニアの筋肉量評価ツールとして開発された[9]。日本人健常者1904名（平均年齢72.8±5.4歳）を対象とした研究によれば、指輪っかテストの結果、bigger 53%、just-fit 33%、およびsmaller 14%に分類され、サルコペニアの診断率はbiggerと比較して、just-fitで2.4倍、smallerで6.6倍であり、新たなサルコペニアの発症リスクはjust-fitで2.1倍、smallerで3.4倍となり、さらにsmallerで介護保険サービスを必要とするリスクと死亡率がそれぞれ2.0倍と3.2倍に増加することが報告されている[9]。

また、日本人健常者525名（40～91歳）を対象とした研究によれば、指輪っかテストは生体電気インピーダンス分析（Bioelectrical Impedance Analysis: BIA）法を用いた四肢骨格筋量、体脂肪量、および骨格筋量指数と有意に関連してサルコペニアを予測し、CCによるサルコペニア判定よりも精度が低下するものの、smallerはサルコペニアとみなすことが可能であると報告されている[33]。

本研究でのHD患者を対象に指輪っかテストを実施した結果、smaller 30名（38.4%）は健常者の報告[9]と比較して2倍以上の割合であり、HD患者を対象とした過去の報告[11]におけるサルコペニア有病率とほぼ同率であることから、HD患者においても指輪っかテストは、サルコペニアのスクリーニング指標として有用性があることを見出した。HD患者は体たんぱく異化亢進状態にあり、同年代の健常者と比較しても栄養障害が進行している可能性が示唆されている。本研究の結果より、HD患者における指輪っかテストは、栄養指標であるGNRI、身体計測値であるBMI、AC、およびTSF、骨格筋量指標であるCC、AMCおよびAMAと有意に関連していた。血液検査データでは、smallerにおいてUA値が有意に低下していた。HD患者のUA値の低下は、栄養状態と関連することが報告されており[45-49]、本研究の結果はそれを支持している可能性があった。また、just-fitとsmallerにおいて、有意差はみられなかったものの、免疫能の指標であるTLCが低下する傾向がみられた。これらの結果から、指輪っかテストはHD患者においては、サルコペニアだけでなく、その背景にある栄養障害をあらわしている可能性が示唆された。

K/DOQI ガイドラインによれば、血清 ALB の管理目標は 4.0 (g/dL) 以上 [35]であるが、今回の対象者の血清 ALB 濃度は、bigger 3.43 ± 0.27 (g/dL)、just-fit 3.44 ± 0.29 (g/dL)、および smaller 3.37 ± 0.31 (g/dL) であり、いずれの群も平均値が管理目標を下回る傾向であった。血清 ALB と、たんぱく質摂取量の指標である nPCR の値は、各群間で有意差はみられなかった。また、日本腎臓学会のガイドラインによる推奨たんぱく質摂取量は 0.9~1.2 (g/kg/day) [44]であるが、今回の対象者の平均たんぱく質摂取量は、bigger 0.88 ± 0.20 (g/dL)、just-fit 0.87 ± 0.17 (g/dL)、および smaller 0.87 ± 0.19 (g/dL) であり、いずれの群も少ない傾向であった。これは対象者が全体的にたんぱく質摂取不足の傾向にあり、内臓たんぱく量も低下している可能性を示唆していた。

AWGS が推奨している CC 測定は、基準値が一般化されておらず、患者が直接自身の筋肉量の多少を知ることは繋がりにくい。一方、指輪っかテストは患者が早期の段階で自身の筋肉量の多少について簡易的に知ることができ、自らサルコペニアのリスクに気づくことが可能になると考えられた。それにより、患者が自らの食事内容を見直し、適切なたんぱく質摂取に繋がることも期待できると思われる。したがって、指輪っかテストは日常的に患者自身が行うサルコペニアの一次スクリーニングとして用い、上腕測定や CC 測定は、医療従事者により経過を評価するサルコペニアのスクリーニング指標としての役割分担の一法として考えられるであろう。さらに、AC、TSF、AMC、および AMA は HD 患者の身体構成成分の指標として臨床で用いられており [35]、今回の検討では、指輪っかテストはこれらの身体計測項目と関連性を示したことから、ルーチンの栄養アセスメント手法の 1 つとして、高齢者施設など専門性を持ったスタッフが十分ではない施設においては採用できると思われる。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、全ての対象者が単一の医療機関で HD 治療を受けていることから、有用性の客観的評価のためには、他の施設で HD 治療を受けている患者での評価も必要となる。第二に、指輪っかテストの有用性を評価するためには、サルコペニアの診断に対する感度と特異性を評価する必要がある。そのためには今後は DXA 法や BIA 法による検査を用いた筋肉量測定によるサルコペニア診断と指輪っかテストとの関連性を調べる必要がある。第三に、食事摂取状況の確認は行われていない。食事摂取状況の確認を行うことや前向き栄養介入による指輪っかテストも含めた栄養指標を検討することで、指輪っかテストの実臨床での必要性が明白となると思われる。最後に、本研究は横断的研究であった。栄養状態は経時的に変化する。三つ目の限界にも記載した栄養介入以外に、指輪っかテストと栄

養摂取量、栄養指標、および栄養障害指標や HD 合併症との関係を調べる縦断研究により、HD 患者の生命予後への評価が必要である。

結論として、本研究では、指輪っかテストが HD 患者のサルコペニアと関連してサルコペニア指標として有用性を見出した。指輪っかテストは患者自身が場所を問わずに簡便に行うことができることから、患者自身で意識して簡易的に筋肉量の確認が可能であり、smaller となった方は、療養指導として適切な栄養素の摂取を促すことも可能であることが示唆された。指輪っかテストは、少なくとも HD 患者の栄養障害の一次スクリーニングに有用性があり、実用可能であることが示された。

1-5 図表

Table 1. 対象者の基本特性

	全体(n=77)	男性(n=54)	女性(n=23)	<i>p</i> * ¹
年齢 (歳)	68.3 ± 13.8* ²	67.9 ± 13.0	69.3 ± 15.8	ns* ³
HD 歴 (年)	6.4 ± 5.8	6.3 ± 5.8	6.6 ± 6.0	ns
CC (cm)	31.9 ± 3.5	32.2 ± 3.4	31.3 ± 3.7	ns
AC (cm)	26.0 ± 3.3	26.6 ± 3.2	24.6 ± 3.0	ns
TSF (mm)	9.9 ± 4.6	8.9 ± 3.7	12.2 ± 5.6	0.0186
AMC (cm)	22.9 ± 2.8	23.8 ± 2.6	20.7 ± 2.1	0.0005
AMA (cm ²)	42.3 ± 10.6	45.6 ± 10.1	34.5 ± 7.0	0.0005
DW (kg)	58.0 ± 12.7	61.7 ± 12.5	49.5 ± 8.5	0.0003
BMI (kg/m ²)	22.3 ± 3.7	22.7 ± 3.8	21.3 ± 3.1	ns
nPCR (g/kg/日)	0.87 ± 0.18	0.85 ± 0.18	0.93 ± 0.19	ns
GNRI	89.9 ± 5.8	89.8 ± 6.0	90.2 ± 5.4	ns
Blood analysis				
ALB (g/dL)	3.41 ± 0.29	3.39 ± 0.30	3.46 ± 0.27	ns
TC (mg/dL)	154.9 ± 30.9	147.1 ± 24.6	173.5 ± 36.4	0.0350
TG (mg/dL)	104.2 ± 59.1	107.6 ± 63.8	96.2 ± 46.3	ns
HDL-C (mg/dL)	49.7 ± 18.1	46.1 ± 14.0	58.1 ± 23.6	0.0279
LDL-C (mg/dL)	84.4 ± 24.7	79.4 ± 20.8	96.1 ± 29.4	ns
BUN (mg/dL)	61.5 ± 15.2	59.6 ± 14.9	66.0 ± 15.4	ns
CRE (mg/dL)	9.7 ± 2.6	10.2 ± 2.6	8.4 ± 2.0	0.0106
UA (mg/dL)	7.4 ± 1.6	7.5 ± 1.7	7.1 ± 1.3	ns
Na (mEq/L)	140.1 ± 3.6	140.2 ± 3.8	139.6 ± 3.3	ns
K (mEq/L)	4.9 ± 0.7	4.8 ± 0.7	5.0 ± 0.7	ns
Cl (mEq/L)	104.9 ± 3.9	104.9 ± 3.8	104.8 ± 4.3	ns
Ca (mg/dL)	8.7 ± 0.7	8.6 ± 0.7	8.9 ± 0.8	ns
IP (mg/dL)	5.1 ± 1.2	5.1 ± 1.3	5.0 ± 1.0	ns
CRP (mg/dL)	0.54 ± 1.38	0.61 ± 1.58	0.36 ± 0.75	ns
WBC (個/mL)	6380 ± 2180	6720 ± 2220	5570 ± 1910	0.0444
RBC (万個/mL)	343.8 ± 46.9	346.1 ± 48.6	338.5 ± 43.1	ns
TLC (個/mL)	1224 ± 437	1234 ± 459	1201 ± 389	ns
Hb (g/dL)	10.4 ± 1.1	10.5 ± 1.2	10.3 ± 1.1	ns
Ht (%)	32.3 ± 3.4	32.5 ± 3.6	31.9 ± 3.0	ns

*1 Mann-Whitney U test.

*2 mean ± SD.

*3 ns; not significant.

Table 2. 指輪っかテスト各群間の各指標比較

	bigger (n=25)	just-fit (n=22)	smaller (n=30)	<i>p</i> * ¹
年齢 (歳)	63.6 ± 12.8* ²	70.8 ± 13.0	70.6 ± 14.5	ns* ³
HD 歴 (年)	7.0 ± 7.6	5.8 ± 5.3	6.2 ± 4.3	ns
身長 (cm)	161.8 ± 11.5	161.2 ± 9.3	160.3 ± 9.0	ns
DW (kg)	65.3 ± 14.6	57.2 ± 9.7	52.7 ± 9.9 ^{b*4}	0.0026
BMI (kg/m ²)	24.9 ± 4.0	21.8 ± 2.4 ^a	20.3 ± 2.8 ^b	<0.0001
CC (cm)	35.0 ± 3.1	32.0 ± 1.9 ^b	29.2 ± 2.2 ^{b,d}	<0.0001
AC (cm)	28.2 ± 3.3	25.9 ± 2.2 ^a	24.2 ± 2.9 ^{b,c}	<0.0001
TSF (mm)	12.8 ± 5.4	9.8 ± 3.7	7.5 ± 2.8 ^{b,c}	<0.0001
AMC (cm)	24.2 ± 2.9	22.8 ± 2.4	21.9 ± 2.7 ^b	0.0052
AMA (cm ²)	47.1 ± 11.3	41.8 ± 8.7	38.7 ± 9.9 ^b	0.0052
nPCR (g/kg/day)	0.88 ± 0.20	0.87 ± 0.17	0.87 ± 0.19	ns
GNRI	92.1 ± 5.4	90.8 ± 5.1	87.3 ± 5.8 ^b	0.0020
Blood analysis				
ALB (g/dL)	3.43 ± 0.27	3.44 ± 0.29	3.37 ± 0.31	ns
TC (mg/dL)	157.2 ± 29.1	155.1 ± 29.0	152.9 ± 34.3	ns
TG (mg/dL)	118.0 ± 59.6	93.7 ± 69.6	100.4 ± 49.3	ns
HDL-C (mg/dL)	47.8 ± 16.7	50.9 ± 14.9	50.4 ± 21.5	ns
LDL-C (mg/dL)	85.8 ± 26.8	85.5 ± 28.2	82.4 ± 20.6	ns
BUN (mg/dL)	62.4 ± 16.3	61.7 ± 14.6	60.7 ± 15.1	ns
CRE (mg/dL)	10.2 ± 3.3	9.7 ± 2.5	9.2 ± 1.9	ns
UA (mg/dL)	7.3 ± 2.0	8.1 ± 1.4	6.9 ± 1.2 ^c	0.0282
Na (mEq/L)	141.9 ± 3.0	140.1 ± 2.8	138.5 ± 4.0 ^b	0.0043
K (mEq/L)	4.7 ± 0.6	4.7 ± 0.5	5.1 ± 0.8	ns
Ca (mg/dL)	8.5 ± 0.7	8.8 ± 0.8	8.7 ± 0.7	ns
IP (mg/dL)	5.1 ± 1.3	4.9 ± 1.2	5.2 ± 1.1	ns
CRP (mg/dL)	0.90 ± 2.27	0.28 ± 0.46	0.42 ± 0.67	ns
WBC (個/mL)	7140 ± 2200	6010 ± 2080	6010 ± 2140	ns
RBC (万個/mL)	355.2 ± 41.1	335.5 ± 38.7	340.6 ± 55.7	ns
TLC (個/mL)	1417 ± 477	1158 ± 367	1111 ± 406	0.0521
Hb (g/dL)	10.7 ± 1.0	10.2 ± 1.1	10.4 ± 1.2	ns
Ht (%)	33.4 ± 3.4	31.5 ± 3.2	31.9 ± 3.4	ns

*1 Kruskal-Wallis test.

*2 mean±SD.

*3 ns; not significant.

*4 Mann-Whitney U test.

P value adjustment method: Bonferroni. ^a*p*<0.05, ^b*p*<0.01 vs bigger; ^c*p*<0.05, ^d*p*<0.01 vs just-fit.

Table 3. 指輪つかテスト bigger&just-fit vs smaller 二値によるロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	<i>p</i>
(Intercept)	2.49E+5	6.72 - 9.23E+9	0.0206
age	1.01	0.97 - 1.05	0.7760
GNRI	0.86	0.78 - 0.95	0.0045
Gender (male)	1.08	0.36 - 3.25	0.8960

GNRI を DW、BMI、CC、AC、および TSF にそれぞれ入れ替えても独立して有意な結果を認める(unadjusted)

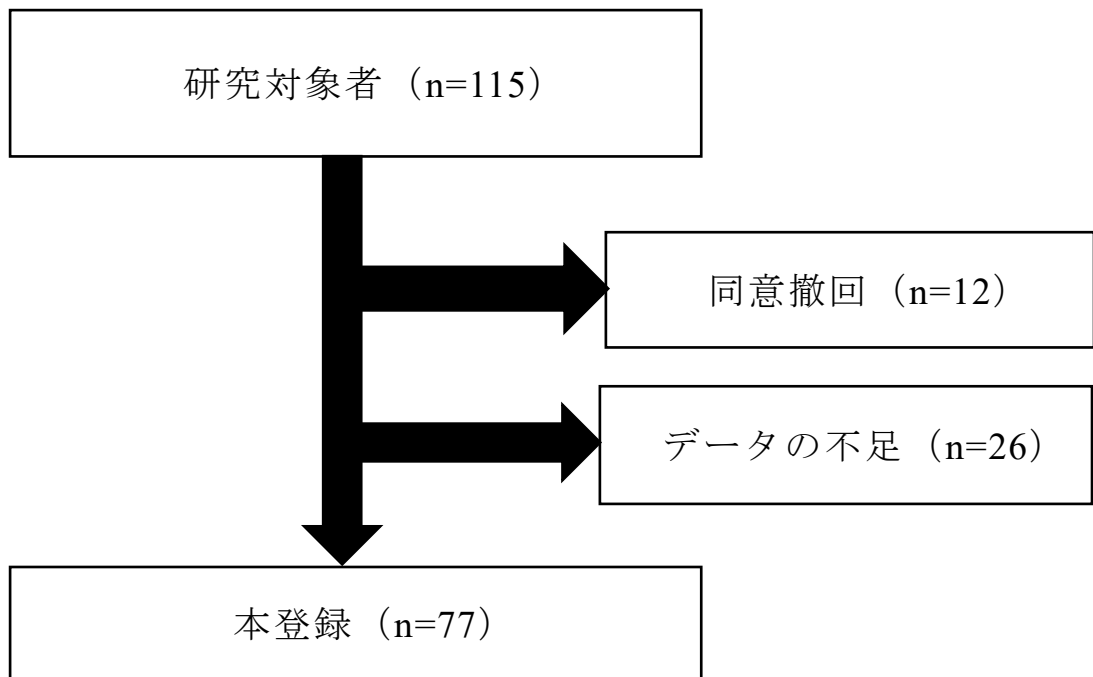


Figure 1. 登録された参加者

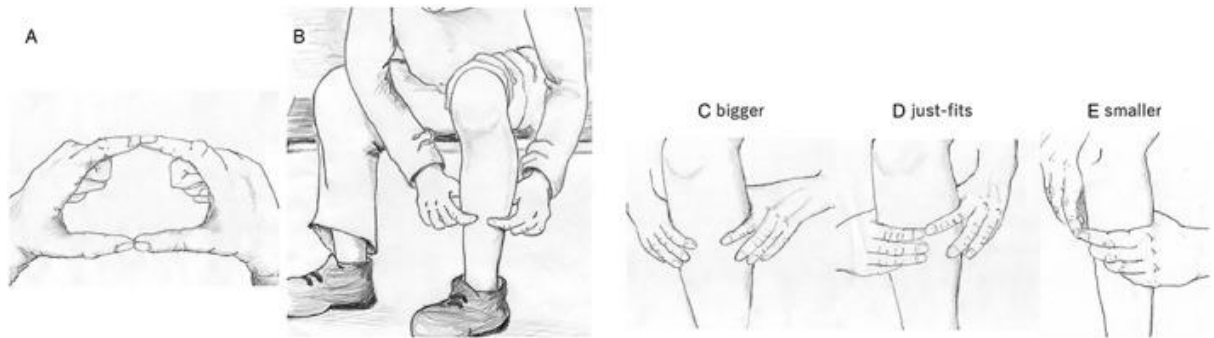


Figure 2. 指輪つかテストの方法

A: 被験者の両手で親指と人差し指で輪っかを作る。

B: ふくらはぎの1番太い部分を囲む。

C: 指輪っかの円周と比較して指で囲めない場合は **bigger** とする。

D: ちょうど囲める場合は **Just-fit** とする。

E: 隙間ができる場合は **Smaller** とする。

図は文献[31]より引用改変

第 2 章

血液透析患者の栄養アセスメントにおける
新しい骨格筋指標 Psoas Muscle Index (PMI) の有用性について

2-1 序論

HD 患者において、栄養障害は高頻度で発生することが知られている[5, 6, 15, 16]。栄養障害の早期では筋肉量の減少がみられることから、HD 患者におけるサルコペニアやそのリスクを評価することは重要である。実際、透析療法の進歩に伴う生命予後の改善や高齢で透析導入する症例が増加していることなどにより、HD 患者のサルコペニアの有病率が高くなっていることが知られている[11-13]。したがって、HD 患者の栄養障害を早期発見するために、筋肉量の減少をモニタリングすることが重要であると考えられる。

筋肉量は一般的に、BIA 法、DXA 法、および上腕測定法を使用して評価される[35, 50]。しかし、日常の診療において、これらを用いて多数の患者をルーチンで評価することは困難である。最近、その代替手段として腹部 CT 画像による筋肉量評価法が考案されている。EWGS は、サルコペニア診断に関連して、CT 検査と magnetic resonance imaging (MRI) 検査による身体構成成分の解析を筋肉量評価法のゴールドスタンダードと説明している[7]。

Hamaguchi らは、CT 画像を用いて第 3 腰椎レベルの腸腰筋断面積を解析し、疑似的に全身骨格筋量を評価する Psoas Muscle Index (PMI) について、アジア人向けのサルコペニア判定のカットオフ値を報告した[51]。この PMI は、日本肝臓学会「肝疾患におけるサルコペニア判定基準」において、肝疾患のサルコペニア判定の一法として取り上げられている[52]。PMI は、高齢腎不全患者において透析導入・非導入の基準の予後予測因子として有用なマーカーのひとつとなる可能性があることが報告されている[53]。

HD 患者は腎臓がんの合併率が高いことから、定期的に腹部 CT 画像を撮影しており、CT 画像を用いる筋肉量評価は臨床でも利用可能と考えられる。本研究では、HD 患者を対象に、サルコペニア指標である PMI と各種栄養指標との関係を検討した。

2-2 対象と方法

2-2-1 対象

詳細を第一章の「1-2-1 対象」に記した。共同研究者である主治医からのインフォームドコンセントにより、HD 患者 33 名から書面による研究参加の同意が得られた。検査データの不足により解析できない患者 5 名は登録から除外された。最終的には 28 名の患者（男性 18 名、女性 10 名）が本研究に登録された（Figure 3）。研究登録者の平均年齢は 68.8 ± 9.3 歳であり、平均 HD 歴は 8.1 ± 8.6 年であった。糖尿病の有病率は 75% であった。全ての患者は管理栄養士から継続的に栄養教育を受けていた。

本研究のプロトコルは、ヘルシンキ宣言のガイドラインに完全に準拠しており、えいじんクリニック（承認番号 2018-01）と鎌倉女子大学（鎌倫 18017）の倫理委員会によって承認された。データの解析は、対象者を特定できないように匿名化し、対象者の個人情報保護に努めた。本研究は、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）センターシステムの臨床試験レジストリ（UMIN ID：UMIN000037484）に登録された。

2-2-2 研究デザイン

本研究は、非介入の観察研究である。

2-2-3 血液検査

詳細は第一章「1-2-3 血液検査」に記した。週始めの透析前後に動静脈シャントの動脈部位より採血し分析を行った。解析には、普段の診療においてルーチンで測定されている検査項目を用いた。

2-2-4 身体計測

詳細は第一章「1-2-4 身体計測」に記した。身長および透析前後の体重を測定した。上腕測定は透析中に測定した。

2-2-5 大腿部および腹部 X 線 CT 画像を用いた筋肉面積、PMI（Psoas Muscle Mass Index）の測定

HD 患者は悪性腫瘍の合併率が高いことから定期的に腹部 CT 画像を測定しており、その際に大腿部の撮影も行った。撮影は、患者を仰向けで寝かせてリラックスさせた状態で行った。大腿部 CT 画像は右大腿骨大転子と膝蓋骨上縁のほぼ中間にて撮影を行い、大腿部筋肉面積（mid-thigh muscle area: TMA）と大腿部骨面積（mid-thigh bone area: TBA）を測定した。大腿部筋肉量の評価は、体格差を標準化するために TMA/TBA 比の値を用いた[54]。

PMIとは、CT画像を用いて第3腰椎レベルの腸腰筋断面積を解析し、疑似的に全身骨格筋量を評価する指標である[51]。PMIはCT画像から解析した第3腰椎レベルの腸腰筋断面積および身長を用いて算出した(式7)。腸腰筋断面積は、CT画像をPhotoshop Elements 6 (adobe systems incorporated, San Jose, CA, USA)で画像処理したのち、ImageJ (Wayne Rasband, U.S. National Institute of Health)を用いて測定した。

$$\text{PMI} = \text{第3腰椎レベルの腸腰筋断面積 (cm}^2\text{)} \div \text{身長 (m}^2\text{)} \quad \text{式7}$$

PMIによるサルコペニア判定は、過去の日本人健常者230名のデータ解析から得られているカットオフ値である男性6.36 (cm²/m²)、女性3.92 (cm²/m²)を用いてサルコペニアあり群とサルコペニアなし群に分類した[51]。

2-2-6 たんぱく質摂取量の算出

詳細は第一章「1-2-6 たんぱく質摂取量の算出」に記した。たんぱく質摂取量の指標として、nPCRを用いた。

2-2-7 GNRI

詳細は第一章「1-2-7 Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)」に記した。GNRIはHD患者向けに作成された栄養指標である[36]。GNRI < 91.2を栄養障害リスクありとした[36]。GNRIはHD患者の生命予後を予測することが報告されており[37-41]、現在、臨床現場で広く使用されている[42]。

2-2-8 統計方法

結果は全て平均値±標準偏差で表した。統計処理は、2群間の解析にMann-Whitney U検定を用い、*p*値は0.05以下を有意差ありとみなした。全ての統計解析にはEZRを使用した。EZRはRおよびRコマンドの機能を拡張した統計ソフトウェアである[43]。

2-3 結果

本登録された対象者は 28 名（男性 18 名、女性 10 名）であった。平均年齢は 68.8 ± 9.3 歳、平均透析歴は 8.1 ± 8.6 年であった。解析データ不足により 5 名の参加者が除外された（Figure 3）。

Table 4, 5 に対象者の基本特性を示した。PMI は、体格差を反映して男性と比較して女性で有意に低値であった。たんぱく質摂取量の指標である nPCR の平均値は 0.82 ± 0.15 (g/kg/day) であった。日本腎臓学会のガイドラインによれば、推奨されるたんぱく質摂取量は $0.9 \sim 1.2$ (g/kg/day) であり[44]、これと比較して、第一章の結果と同様に対象者は全体的にたんぱく質摂取量が少ない傾向であった。血中たんぱく質指標である血清 ALB 濃度の平均値は 3.44 ± 0.35 (g/dL) であった。K/DOQI ガイドラインによる血清 ALB 濃度の管理目標は 4.0 (g/dL) 以上とされている[35]。これと比較しても第一章の結果と同様に対象者の血清 ALB 濃度は全体的に低い傾向であった。

Table 6,7 に PMI の解析結果を示した。PMI によるサルコペニア判定は、過去の日本人健常者 230 名のデータ解析から得られているカットオフ値である男性 6.36 (cm^2/m^2)、女性 3.92 (cm^2/m^2) を用いた[51]。その結果、サルコペニアあり群 8 名 (28.6%)、サルコペニアなし群 20 名 (71.4%) に分類された。サルコペニアあり群はサルコペニアなし群と比較して、PMI、腸腰筋面積、および血清 Ca 濃度が有意に低値であり、血清 CPK が有意に高値であった。また、その他の項目については、各群間で有意差はみられなかった。

2-4 考察

本研究では、HD患者を対象に、サルコペニア指標であるPMIと各種栄養指標との関係を検討した。

本研究の参加者28名を対象にPMIを測定した結果、8名(28.6%)がサルコペニアあり群、20名(71.4%)がサルコペニアなし群と判定された。過去の研究によれば、HD患者のサルコペニアの有病率は約40%と報告[11]されており、それと比較して今回のPMIによるサルコペニア判定率は低い傾向であった。サルコペニアあり群は、サルコペニアなし群と比較して、PMI、腸腰筋面積、および血清Ca濃度が有意に低値であった。また、サルコペニアあり群では血清CPKが正常値範囲内ではあるが有意に高値であった。CPKは筋肉内に含まれる酵素であり、血清中のCPKの上昇は一般的に筋肉の何らかの損傷をあらわすと考えられている。また、CPKは半減期が2日程度と動的なマーカーであることから、今回の血清CPKの微増はHD患者に特徴的であるかは現時点では不明であるが、慢性的な筋肉の減少に関わるような何らかの筋肉の障害/炎症となっている可能性が推測された。その他の項目については、両群間で有意差はみられない結果であった。血清TP、血清ALB、およびnPCRの値は両群間で有意差はみられなかったが、第一章の結果と同様に、両群ともに平均値が管理目標を下回る傾向であった。これは対象者が全体的にたんぱく質摂取不足の傾向にあり、内臓たんぱく量も低下している可能性を示唆していた。

PMIは全身骨格筋量をあらわすサルコペニア指標であるが、栄養指標との関連については報告されていない。今回の検討では、栄養障害の早期には筋肉量の減少が起こることから、PMIがHD患者の早期栄養障害の指標になり得るとの仮説を立てた。しかしながら、本研究ではPMIは、ALB、GNRIなどの栄養指標と関連していなかった。今回の結果については、本登録者が28名であり、サンプルサイズが小さかったこともその要因となっている可能性が考えられる。サルコペニア指標としてのPMIの先行研究では、サンプルサイズが42名の報告もある[55]。栄養指標との関係での先行研究は無く、栄養指標のどの説明変数の効果量から検出力を算出、決定することは難しく、今後症例数を増やしての検討で、p値と標準偏差の変化から判断したい。具体的には、GNRI等においてp値が上がれば、その時点で判断して症例数を更に増やす必要は無いと考えられ、逆にp値が低下した時には、症例数が単に増えることによる影響であって実際の影響によるものかは、標準偏差を見て判断する。また、PMIは性差が知られていることもあり[51]、女性を増やして性別による解析も必要である。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、全ての対象者が神奈川県の一の医療機関で治療を受けており、特に食習慣は地域性も出るため栄養指標と PMI との関連を見るためには、西日本などの別の地域の医療機関の検討と比べることが必要と考える。第二に、本研究は上述したように性差での検討では女性が少なくサンプルを増やす必要がある。第三に、PMI の有用性を評価するためには、サルコペニアの診断に対する感度と特異性を評価する必要がある。また、今回の結果は CT 画像所見から得られた PMI を解析に用いたが、患者個々のライフスタイルなどによって身体部分（腰筋、脚、腕など）に差異がある可能性がある。よって、BIA 法による全身の筋肉量評価や体脂肪量評価から得られる所見との比較も必要である。第四に、食事摂取調査はしておらず、食事摂取状況の確認を行うなど栄養介入も視野に入れて検討する必要がある。最後に、本研究は横断的研究であった。栄養状態は経時的に変化する。PMI と別の栄養指標、および栄養障害との関係を調べる縦断研究が必要である。

結論として、今回の検討では PMI は、CPK との有意な相関からサルコペニアを反映してサルコペニアの指標としての有用性はあると思われる。今回の検討においては栄養状態/指標との代替としての有用性を確認することはできなかった。

2-5 図表

Table 4. 対象者の基本特性

	全体(n=28)	男性(n=18)	女性(n=10)	<i>p</i> * ¹
PMI (cm ² /m ²)	6.77 ± 2.52* ²	7.52 ± 2.70	5.42 ± 1.37	0.024
腸腰筋面積 (cm ²)	17.72 ± 7.09	20.44 ± 7.18	12.81 ± 3.23	0.002
TMA/TBA 比	14.27 ± 4.13	13.65 ± 3.85	15.26 ± 4.57	ns* ³
年齢 (歳)	68.82 ± 9.27	68.56 ± 9.04	69.30 ± 9.64	ns
HD 歴 (年)	8.14 ± 8.58	8.50 ± 10.20	7.50 ± 4.22	ns
身長 (cm)	1.61 ± 0.08	1.65 ± 0.06	1.54 ± 0.05	2.420E-04
DW (kg)	60.84 ± 11.10	65.31 ± 9.94	52.80 ± 8.15	0.007
BMI (kg/m ²)	23.89 ± 3.85	24.50 ± 3.50	22.81 ± 4.19	ns
AC (cm)	26.61 ± 3.29	26.97 ± 3.28	25.96 ± 3.22	ns
TSF (mm)	10.95 ± 4.63	10.73 ± 4.60	11.35 ± 4.66	ns
AMC (cm)	23.17 ± 3.45	23.60 ± 3.90	22.40 ± 2.25	ns
GNRI	91.24 ± 6.22	91.83 ± 6.01	90.04 ± 6.46	ns
GNRI による 栄養障害判定率 (%)	42.3	41.2	44.4	ns
nPCR (g/kg/日)	0.82 ± 0.15	0.82 ± 0.14	0.81 ± 0.17	ns

*1 Mann-Whitney U test.

*2 mean ± SD.

*3 ns; not significant.

Table 5. 対象者の血液検査データ

	全体(n=28)		男性(n=18)		女性(n=10)		p^{*1}
TP (g/dL)	6.28	± 0.64 ^{*2}	6.32	± 0.73	6.19	± 0.37	ns ^{*3}
ALB (g/dL)	3.44	± 0.35	3.43	± 0.40	3.46	± 0.21	ns
ALP (IU/L)	212.04	± 80.11	223.11	± 80.96	189.89	± 73.56	ns
AST (IU/L)	11.44	± 5.49	11.44	± 6.40	11.44	± 2.95	ns
ALT (IU/L)	8.00	± 3.31	8.56	± 3.73	6.89	± 1.79	ns
LDH (IU/L)	183.63	± 16.63	184.44	± 16.84	182.00	± 16.06	ns
γ-GTP (IU/L)	20.15	± 18.06	23.61	± 21.06	13.22	± 4.42	ns
T-Cho (mg/dL)	152.19	± 30.17	143.06	± 24.43	170.44	± 32.20	0.033
HDL-C (mg/dL)	45.48	± 13.29	42.61	± 12.21	51.22	± 13.50	ns
LDL-C (mg/dL)	84.98	± 28.31	77.06	± 26.64	100.82	± 24.66	0.035
TG (mg/dL)	111.37	± 61.43	119.22	± 72.31	95.67	± 22.29	ns
Glu (mg/dL)	133.59	± 42.29	132.33	± 34.78	136.29	± 54.95	ns
BUN (mg/dL)	59.21	± 13.65	60.64	± 12.69	56.33	± 14.98	ns
CRE (mg/dL)	9.20	± 2.23	9.47	± 2.42	8.66	± 1.67	ns
UA (mg/dL)	7.22	± 1.61	7.41	± 1.78	6.86	± 1.10	ns
CPK (mg/dL)	88.33	± 46.19	89.67	± 40.76	85.67	± 55.38	ns
Fe (mg/dL)	63.00	± 27.98	64.56	± 29.95	59.89	± 23.24	ns
Na (mEq/L)	139.78	± 3.06	139.39	± 3.15	140.56	± 2.71	ns
K (mEq/L)	4.80	± 0.66	4.73	± 0.67	4.94	± 0.61	ns
Cl (mEq/L)	105.11	± 3.41	104.56	± 3.47	106.22	± 3.01	ns
Ca (mg/dL)	8.77	± 0.58	8.69	± 0.57	8.92	± 0.57	ns
IP (mg/dL)	4.93	± 1.40	4.96	± 1.60	4.88	± 0.83	ns
CRP (mg/dL)	0.78	± 1.03	0.91	± 1.20	0.53	± 0.42	ns
WBC (個/mL)	6281	± 1907	6333	± 1992	6178	± 1720	ns
RBC (万個/mL)	344.26	± 56.10	339.89	± 59.59	353.00	± 47.20	ns
Hb (g/dL)	10.48	± 1.51	10.35	± 1.50	10.74	± 1.50	ns
Ht (%)	31.80	± 4.61	31.31	± 4.66	32.79	± 4.35	ns

*1 Mann-Whitney U test.

*2 mean ± SD.

*3 ns; not significant.

Table 6. PMI によるサルコペニア判定と各種指標の比較

	サルコペニア		<i>p</i> * ¹
	あり群(n=8)	なし群(n=20)	
PMI (cm ² /m ²)	4.62 ± 0.91* ²	7.63 ± 2.45	2.230E-04
男性	4.93 ± 0.94	8.82 ± 2.45	1.080E-04
女性	3.71 ± 0.23	5.85 ± 1.27	0.044
腸腰筋面積 (cm ²)	12.55 ± 2.88	19.79 ± 7.21	0.005
男性	13.73 ± 2.55	23.80 ± 6.67	1.080E-04
女性	8.99 ± 0.26	13.76 ± 3.11	0.044
TMA/TBA 比	13.14 ± 3.07	14.61 ± 4.41	ns* ³
年齢 (歳)	70.13 ± 8.24	68.30 ± 9.60	ns
HD 歴 (年)	8.75 ± 5.47	7.90 ± 9.53	ns
BMI (kg/m ²)	22.66 ± 2.85	24.39 ± 4.07	ns
GNRI	92.57 ± 6.24	90.67 ± 6.13	ns
nPCR (g/kg/日)	0.83 ± 0.14	0.81 ± 0.15	ns

*1 Mann-Whitney U test.

*2 mean ± SD.

*3 ns; not significant.

Table 7. PMIによるサルコペニア判定と血液検査データの比較

	サルコペニア		<i>p</i> * ¹
	あり群(n=8)	なし群(n=20)	
TP (g/dL)	6.58 ± 0.63* ²	6.15 ± 0.60	ns* ³
ALB (g/dL)	3.54 ± 0.21	3.40 ± 0.39	ns
ALP (IU/L)	241.50 ± 110.78	199.63 ± 58.60	ns
AST (IU/L)	10.88 ± 2.20	11.68 ± 6.37	ns
ALT (IU/L)	9.00 ± 2.55	7.58 ± 3.50	ns
LDH (IU/L)	183.25 ± 15.77	183.79 ± 16.97	ns
γ-GTP (IU/L)	25.38 ± 14.90	17.95 ± 18.81	ns
T-Chol (mg/dL)	161.63 ± 25.46	148.21 ± 31.10	ns
HDL-C (mg/dL)	43.00 ± 9.86	46.53 ± 14.36	ns
LDL-C (mg/dL)	93.15 ± 22.48	81.54 ± 29.77	ns
TG (mg/dL)	132.63 ± 83.64	102.42 ± 46.34	ns
Glu (mg/dL)	135.80 ± 44.61	132.94 ± 41.57	ns
BUN (mg/dL)	62.91 ± 13.21	57.65 ± 13.53	ns
CRE (mg/dL)	8.38 ± 2.02	9.55 ± 2.22	ns
UA (mg/dL)	6.71 ± 1.76	7.44 ± 1.48	ns
CPK (mg/dL)	112.38 ± 40.33	78.21 ± 44.73	0.046
Fe (mg/dL)	64.88 ± 27.92	62.21 ± 27.97	ns
Na (mEq/L)	141.25 ± 2.38	139.16 ± 3.10	ns
K (mEq/L)	4.55 ± 0.52	4.91 ± 0.68	ns
Cl (mEq/L)	105.88 ± 2.62	104.79 ± 3.65	ns
Ca (mg/dL)	8.40 ± 0.46	8.93 ± 0.55	0.033
IP (mg/dL)	5.48 ± 1.71	4.71 ± 1.17	ns
CRP (mg/dL)	0.51 ± 0.60	0.92 ± 1.16	ns
WBC (×10 ² /mL)	66.75 ± 14.86	61.16 ± 20.36	ns
RBC (×10 ⁴ /mL)	343.88 ± 24.51	344.42 ± 64.96	ns
Hb (g/dL)	10.54 ± 0.77	10.46 ± 1.73	ns
Ht (%)	32.26 ± 2.37	31.61 ± 5.26	ns

*1 Mann-Whitney U test.

*2 mean ± SD.

*3 ns; not significant.

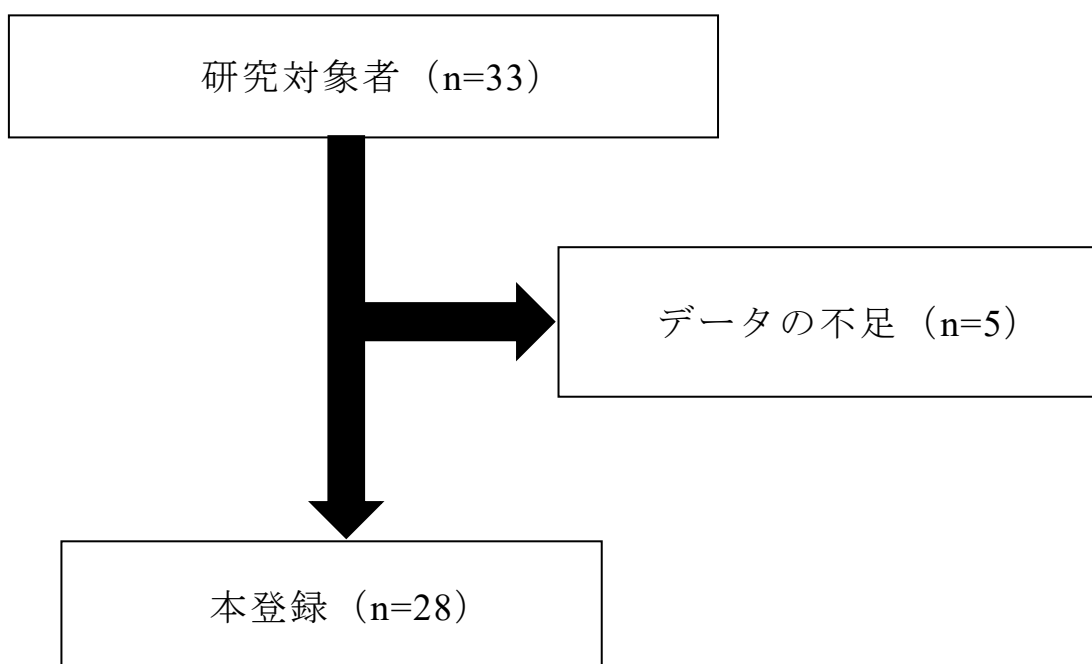


Figure 3. 登録された参加者

第 3 章

血液透析患者の栄養障害と新規炎症マーカーYKL-40に関する検討

3-1 序論

HD 患者において、栄養障害と炎症は高頻度で発生することが知られている[5, 6, 15, 16]。Kalantar らは、栄養障害と炎症は互いに関係し、食欲不振、筋肉量減少および低 ALB 血症などを引き起こすことを示唆している[5]。HD 患者では、一般的に栄養障害と慢性炎症が長く続くことにより、動脈硬化が引き起こされるリスクが高まるとされている[6, 15, 21, 22]。したがって、HD 患者の栄養障害と炎症の関連性を評価することは、HD 患者の生命予後を改善するためにも重要であるとされている[5]。

chitinase-3-like protein 1 (YKL-40) は、3つの N 末端アミノ酸であるチロシン (Y)、リジン (K)、ロイシン (L) からなる分子量 40kDa のたんぱく質である。YKL-40 は、癌細胞、マクロファージ、および好中球から分泌され、細胞の増殖と分化、血管新生と炎症に関与していることが知られている[56-60]。血漿 YKL-40 濃度は癌、慢性閉塞性肺疾患、喘息、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、および炎症性疾患などで増加するとされ、YKL-40 の上昇は合併症発症リスクや早期死亡リスクの増大に繋がるとされている[61]。さらに、血清 YKL-40 濃度は、肝細胞の障害および線維症に関連して増加することが報告されている[62-65]。

最近の研究では、尿中 YKL-40 レベルは急性腎障害における尿細管細胞損傷に応答して増加することが報告されている[66, 67]。慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) では、血漿 YKL-40 が CKD ステージ進行とともに増加し、推算糸球体濾過量 (estimate glomerular filtration rate: eGFR) および内皮機能障害と関連することが知られている[68]。また、糖尿病性腎症の進行と血漿および尿中 YKL-40 レベルの関連が報告されている[69-71]。YKL-40 は、HD 患者においても炎症性バイオマーカーとして有用であることが知られている[72-75]。しかしながら、HD 患者の栄養障害と YKL-40 との関連についてはほとんど知られていない。本研究では、HD 患者における YKL-40 と栄養関連マーカーとの関係性を評価した。

3-2 対象と方法

3-2-1 対象

詳細は第一章「1-2-1 対象」に記した。共同研究者の主治医からのインフォームドコンセントにより、HD 患者 109 名から書面による研究参加の同意が得られた。対象者の登録基準は、6 か月以上の HD 治療を継続中であり、心不全、感染症、肝硬変、呼吸器疾患、ネフローゼ症候群、悪性腫瘍、肝障害、もしくは重度の炎症などの併存疾患のない安定した患者とした。対象者の中に周術期や最近重傷を負った患者はいなかった。肝炎を含む肝臓の損傷および障害を有する患者と、CT 画像に基づいて脂肪肝が疑われる患者は登録から除外された。また、検査データの不足により解析できない患者は登録から除外された。データ不足による 15 名と研究登録基準を逸脱した 6 名が登録から除外された。最終的には 88 名の患者（男性 65 名、女性 23 名）が本研究に登録された（Figure 4）。研究登録者の平均年齢は 68.5 ± 13.5 歳であり、平均 HD 歴は 6.2 ± 5.8 年であった。研究登録者の原疾患の内訳は、糖尿病性腎症 50%、慢性糸球体腎炎 20%、腎硬化症 18%、多発性嚢胞腎 1%、原因不明 5%、およびその他 6%であった。糖尿病の有病率は 52.3%（透析療法開始後に糖尿病と診断された 2 名を含む）であった。全ての患者は管理栄養士から継続的に栄養教育を受けていた。

本研究のプロトコルは、ヘルシンキ宣言のガイドラインに完全に準拠しており、えいじんクリニック（承認番号 2018-01）と鎌倉女子大学（鎌倫 19014-変更 1）の倫理委員会によって承認された。データの解析は、対象者を特定できないように匿名化し、対象者の個人情報保護に努めた。本研究は、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）センターシステムの臨床試験レジストリ（UMIN ID：UMIN000040897）に登録された。

3-2-2 研究デザイン

本研究は、非介入の観察研究である。

3-2-3 血液検査

詳細は第一章「1-2-3 血液検査」に記した。週始めの透析前後に動静脈シャントの動脈部位より採血し分析を行った。ルーチンで測定している検査項目に加え、ラピッドターンオーバープロテインである血清プレアルブミンと高感度 C 反応性たんぱく質（high-sensitive C-reactive protein: hs-CRP）を自動分析器で測定した。検体は -80°C で保存した。YKL-40 と interleukin-6 (IL-6) は Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) キット（R&D Systems, Minneapolis, MN, USA）を用いて測定した。マイクロプレートに目的タンパ

ク質に対する抗体を固相化し、目的タンパク質を反応させる。続いて酵素標識した目的タンパク質に対する別の抗体を反応させた。洗浄後、酵素基質と反応・発色させ、吸光度を測定して算出した。

3-2-4 身体計測

詳細は第一章「1-2-4 身体計測」に記した。身長および透析前後の体重を測定した。

3-2-5 たんぱく質摂取量の算出

詳細は第一章「1-2-6 たんぱく質摂取量の算出」に記した。たんぱく質摂取量は nPCR により評価した。

3-2-6 GNRI

詳細は第一章「1-2-7 Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)」に記した。GNRI は HD 患者向けに作成された栄養指標である[36]。GNRI < 91.2 を栄養障害リスクありとした[36]。GNRI は HD 患者の生命予後を予測することが報告されており[37-41]、現在、臨床現場で広く使用されている[42]。

3-2-8 Ankle Brachial Pressure Index (ABI)

動脈硬化の指標として Ankle Brachial Pressure Index (ABI) を用いた。血圧脈波検査装置 BP-203RPEIII (OMRON HEALTHCARE Co., Ltd., Kyoto, Japan) を用いて足首収縮血圧と上腕収縮期血圧を測定した。ABI は式 8 より算出した。

$$\text{ABI} = \text{足首収縮血圧} / \text{上腕収縮期血圧} \times 100 \quad \text{式 8}$$

3-2-9 統計方法

結果は全て平均値±標準偏差で表した。統計処理は、2 群間の解析に Mann-Whitney U 検定、YKL-40 と各パラメータとの相関解析は Spearman の順位相関係数を用い、*p* 値は 0.05 以下を有意差ありとみなした。全ての統計解析には EZR を使用した。EZR は R および R コマンダーの機能を拡張した統計ソフトウェアである[43]。

3-3 結果

Table 8, 9 に対象者の基本特性を示した。本登録された対象者は 88 名（男性 65 名、女性 23 名）であった。平均年齢は 68.5 ± 13.5 歳、平均透析歴は 6.2 ± 5.8 年であった。

今回測定した新規炎症マーカーである血清 YKL-40 濃度の平均値は 157.9 ± 85.5 (ng/mL) であった。この濃度は、健常者を対象とした報告値 46.06 ± 19.41 (ng/dL) [76] の 2 倍以上であり、過去の HD 患者を対象とした報告値と同等の値であった [73, 76, 77]。対象者の栄養状態は、第一章、第二章同様に、たんぱく質摂取量が全体的に少ない傾向であり、GNRI の判定基準によって 45.4% の対象者が栄養障害リスクありと判定された。血中たんぱく指標である血清 ALB 濃度は全体的に低い傾向であり、血清プレアルブミン濃度の平均値は 27.0 ± 6.2 (mg/dL) であった。ラピッドターンオーバープロテインである血清プレアルブミンは、K/DOQI ガイドラインによって測定することが推奨されており、その管理目標は 30 (mg/dL) 以上とされている [35]。これと比較しても対象者の血清プレアルブミン濃度は全体的に低い傾向であった。対象者の糖尿病有病率は 52.3% であった。血清 YKL-40 濃度は、糖尿病群と非糖尿病群の間で有意差はみられなかった (142.05 ± 83.75 vs 175.59 ± 86.01 , $p = 0.077$)。

Table 10 に YKL-40 と各種指標との相関関係を示した。単変量解析では、YKL-40 は年齢ならびに肝機能指標である AST、ALP、および γ -GTP と有意に正の相関を示した。YKL-40 は動脈硬化指標である ABI と有意に負の相関がみられた。また、YKL-40 は栄養指標である MAC、TSF、および GNRI と有意差はなかったものの、負の関係がみられる傾向であった。

Table 11 に YKL-40 と各種指標との重回帰分析結果を示した。多変量解析を実施するにあたり、多重共線性を排除することによって説明変数を選択した。説明変数は、最初に年齢と性別を選択した。続いて栄養障害と慢性炎症が関連するという仮説から、栄養指標として GNRI を選択した。また、栄養障害と慢性炎症が続いた場合は動脈硬化のリスクが増加するという仮説から、動脈硬化指標として ABI を選択した。さらに、単変量解析において YKL-40 と有意に相関していた肝機能指標から、炎症や動脈硬化と関連することが報告されている γ -GTP を選択した [78-80]。その結果、年齢、 γ -GTP および GNRI は YKL-40 と独立して関連していた。

3-4 考察

過去の報告では、本研究と同様に健常者の血清 YKL-40 濃度と血清クレアチニンとの間に相関関係は検出されていない[81]。しかし、輸入細動脈と比較して輸出細静脈で血漿 YKL-40 濃度が低下することが報告されていることから[82]、YKL-40 は腎臓でクリアランスされていることが考えられる。HD 患者においては、透析により血清 YKL-40 濃度が約 6 分の 1 に減少することが報告されている[83]。YKL-40 の腎クリアランスが低下して全身に蓄積することにより、健常者の 2 倍以上の血清 YKL-40 濃度に至る要因の一つとなっていることが推測された。

HD 患者の YKL-40 は、血清 ALB、ヘモグロビン、および BMI と関連すると報告されている[72, 73]。今回の研究では、YKL-40 はこれらの栄養指標と有意に関連していなかった。単変量解析では、身体計測値である MAC ($p = 0.080$) と TSF ($p = 0.056$)、および栄養指標である GNRI ($p = 0.073$) の値は、YKL-40 と有意差はなかったものの、関連する傾向がみられた。この違いは、過去の報告と異なり、今回の対象者の約半数が GNRI により栄養障害と判定されたという事実に起因する可能性が考えられた。血中たんぱく指標である血清プレアルブミンやたんぱく質摂取量が全体的に低値であったことから、対象者の栄養状態が全般的に低く、各種栄養指標との関連が現れにくかった原因になっている可能性が考えられた。しかしながら、重回帰分析では、血清 YKL-40 濃度の上昇は、栄養指標である GNRI の低下と独立して関連していた (Table 11)。HD 患者の YKL-40 と身体計測値をはじめとする栄養指標との関連を明らかにするために、縦断的研究が必要である。我々の知る限り、HD 患者の栄養障害と YKL-40 との関係を検討した研究はない。

過去の研究では、YKL-40 が他の炎症マーカーと関連するという報告[73]と、それを否定する報告がある[84]。本研究では、YKL-40 は hs-CRP もしくは IL-6 のいずれとも有意な関連が示されなかった。この違いに関する理由は不明であるが、考えられることとして、これらの因子の発現または代謝回転の違いが背景にある可能性が挙げられる。CRP と IL-6 は肝臓由来の炎症マーカーで、全身性の炎症を反映しているのに対し、YKL-40 は主にマクロファージ由来で組織特異的に分泌されている点が異なっている。これらの違いに関する更なる検討が必要である。

YKL-40 は糖尿病性腎症が進行すると上昇することが知られている[70, 71, 85]。糖尿病はアテローム性動脈硬化症、炎症、および慢性腎不全に関連しているにもかかわらず[69]、今回の検討では、非糖尿病患者と糖尿病患者との間に YKL-40 の有意差は示されなかった。血清 YKL-40 の上昇は糖尿病以外

の要因が関わっている可能性が考えられたが、我々の知る限り、糖尿病の HD 患者における YKL-40 の変化に関する研究はない。

過去の研究では、炎症性メディエーターの肝合成に関与する全身反応とは対照的に、活性化マクロファージおよびアテローム性動脈硬化症病変内での YKL-40 の発現が報告されている[59, 60]。過去の報告では、HD 患者の YKL-40 レベルが正常値から高値まで変動したことも指摘されている[73]。したがって、過去の研究で報告されたように、HD を受けている患者の YKL-40 の上昇は、肝障害の発症に寄与した可能性がある。本研究の単変量解析では、YKL-40 は ALP、AST、および γ -GTP と相関していた (Table 10)。しかしながら、我々の対象者登録基準により、CT によって検出された脂肪肝を含む明らかな肝障害のある患者を除外したため、観察された相関は肝機能障害に起因すると結論付けることはできない。今後、脂肪肝などの軽度の肝障害のある HD 患者の詳細な検査とフォローアップを伴う更なる研究が必要である。

慢性炎症に関連して、過去の研究では、HD による血清 YKL-40 濃度の上昇は、微弱な慢性炎症および血管壁内などの異常な局所組織リモデリングを示している可能性が示唆されている[86-88]。本研究では、アテローム性動脈硬化症マーカーである ABI は YKL-40 と有意に関連していた。しかしながら、重回帰分析では、ABI は YKL-40 と独立して関連付けることはできなかった。過去の研究では、 γ -GTP が高齢の日本人男性のアテローム性動脈硬化症と有意に正の相関を示したことが報告されている[80]。本研究では、年齢と γ -GTP は HD 患者の YKL-40 と独立して関連していた (Table 11)。加齢に伴う YKL-40 レベルの上昇は一般集団で報告されているが、これは HD 患者において議論されている[72, 73, 76, 77]。老化は血管の慢性炎症を増加させることが示唆されており[77]、血管の炎症は YKL-40 レベルと関連していると報告されている[58-60]。YKL-40 と一般集団、特に HD 患者の年齢との関連の背景にある正確なメカニズムについては、今後の年齢および炎症性サイトカインの研究が待たれるが、本研究では、CRP と IL-6 が YKL-40 と関連していなかったことは今後も議論が必要である。 γ -GTP は、代謝性疾患および C 型肝炎ウイルス感染症の患者の炎症に関連していると報告されていることから[78, 79, 89]、代謝性疾患に関連する炎症が YKL-40 レベルに影響を及ぼしている可能性が考えられた。本研究の対象者は糖尿病の有病率が高かったが、この有病率は他の因子とは有意に関連していなかった。

サンプルサイズに関しては、YKL-40 と年齢との単変量分析における相関係数 ($r = 0.431$) から、すでに説得力のある関連性が示されている。また、過去には 50 症例以下での報告もあることから、サンプルサイズは適切であると考えられた[72]。

本研究の限界点としては、本研究は横断的研究であることである。HD 患者の栄養障害だけでなく、炎症と動脈硬化症の慢性的な悪化も考慮に入れられた。HD 患者では、YKL-40 と Pulse Wave Velocity、Aortic Calcification Index、および Cardio Ankle Vascular Index などの複数の動脈硬化指標との関係を検討する必要がある。YKL-40 と追加の指標との関連を調べるためには、縦断的研究が必要である。

結論として、この研究では、血清 YKL-40 の上昇が、HD 患者の年齢、GNRI、および γ -GTP と関連している可能性が示された。これは、YKL-40 が HD 患者の栄養障害や加齢に伴う慢性炎症性疾患などの代謝障害の一因となる可能性があることを示唆している。YKL-40 と栄養障害との関係を解明するためには、さらなる研究が必要である。

3-5 図表

Table 8. 対象者の基本特性

	All patients (n=88)	Male (n=65)	Female (n=23)	<i>p</i> ^{*1}
年齢 (歳)	68.5 ± 13.5 ^{*2}	68.5 ± 12.5	68.6 ± 15.9	ns ^{*3}
HD 歴 (年)	6.2 ± 5.8	6.3 ± 6.0	5.9 ± 5.1	ns
糖尿病有病率 (%)	52.3	55.4	43.5	ns
喫煙率 (%)	69.5	83.3	33.3	3.420E-5
BMI (kg/m ²)	22.5 ± 3.8	22.8 ± 3.6	21.5 ± 4.3	ns
MAC (cm)	24.6 ± 3.0	25.0 ± 3.0	23.3 ± 2.5	0.020
TSF (mm)	10.6 ± 5.4	10.3 ± 5.3	11.5 ± 5.5	ns
MAMC (cm)	21.2 ± 2.9	21.7 ± 2.9	19.7 ± 2.1	0.002
ABI	1.16 ± 0.14	1.17 ± 0.15	1.13 ± 0.12	ns
GNRI	91.4 ± 5.1	92.0 ± 5.0	89.9 ± 4.8	ns
GNRI による 栄養障害判定率 (%)	45.4	41.3	56.5	ns
nPCR (g/kg/day)	0.83 ± 0.16	0.83 ± 0.16	0.86 ± 0.18	ns

*1 Mann-Whitney U test.

*2 mean ± SD.

*3 ns; not significant.

Table 9. 対象者の血液検査データ

	All patients (n=88)
Albumin (g/dL)	3.49 ± 0.24*
Prealbumin (mg/dL)	27.0 ± 6.2
ALP (IU/L)	219.1 ± 88.6
AST (IU/L)	10.9 ± 6.9
ALT (IU/L)	11.0 ± 8.0
γ-GTP (IU/L)	24.3 ± 17.5
Urea nitrogen (mg/dL)	58.8 ± 13.6
Uric acid (mg/dL)	7.5 ± 1.6
Creatinine (mg/dL)	10.0 ± 2.6
Total cholesterol (mg/dL)	147.9 ± 28.9
Triacylglycerol (mg/dL)	107.3 ± 67.2
TIBC (mg/dL)	230.8 ± 54.2
hs-CRP (mg/dL)	0.24 ± 0.31
YKL-40 (ng/mL)	157.9 ± 85.5
IL-6 (pg/mL)	26.1 ± 17.6
Hematocrit (%)	31.1 ± 3.3

* mean ± SD.

Table 10. YKL-40 と各種指標との単変量解析

	YKL-40	
	<i>p</i>	<i>r</i>
年齢 (歳)	2.820E-5	0.431
HD 歴 (年)	ns*	0.061
BMI (kg/m ²)	ns	-0.163
MAC (cm)	0.080	-0.198
TSF (mm)	0.056	-0.216
MAMC (cm)	ns	-0.040
ABI	1.740E-3	-0.345
GNRI	0.073	-0.194
nPCR (g/kg/day)	ns	-0.120
Albumin (g/dL)	ns	-0.092
Prealbumin (mg/dL)	ns	-0.152
ALP (IU/L)	0.045	0.214
AST (IU/L)	0.014	0.262
ALT (IU/L)	ns	-0.078
γ-GTP (IU/L)	0.021	0.246
Blood urea nitrogen (mg/dL)	ns	-0.131
Urea acid (mg/dL)	0.081	-0.187
Creatinine (mg/dL)	ns	-0.131
Total cholesterol (mg/dL)	ns	0.013
Triacylglycerol (mg/dL)	ns	-0.050
TIBC (mg/dL)	ns	-0.012
hs-CRP (mg/dL)	ns	0.114
IL-6 (pg/mL)	ns	-0.069
Hematocrit (%)	ns	0.080

Spearman's rank correlation coefficients were used

* ns; not significant.

Table 11. YKL-40 と各種指標との重回帰分析

Variables	β	SE	p
Intercept	517.444	177.124	0.005
age	1.577	0.625	0.014
γ -GTP	1.362	0.480	0.006
GNRI	-4.291	1.630	0.010
ABI	-103.160	58.916	0.084
Gender (male)	15.580	18.568	0.404

β , partial regression coefficient; SE, standard error. Adjusted R2, 0.300; $p = 7.55E-6$

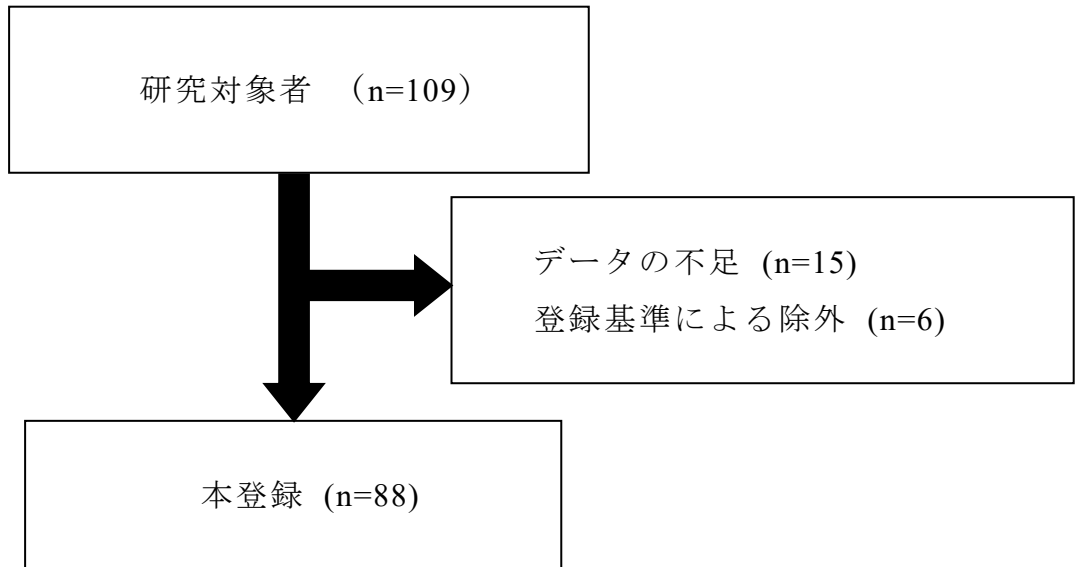


Figure 4. 登録された参加者

総括

HD 導入患者数は毎年増加し続けていることや HD 技術の進歩などによる生命予後の改善により、HD 患者の総数と高齢者割合は増加している。HD 患者は体たんぱく異化亢進状態にあり、栄養状態の低下は QOL の低下、ADL の低下、合併症の増加、および生命予後の悪化を招くおそれがある。患者の栄養状態を良好に保ち、良好な透析治療を長期にわたって継続していくためには、日ごころからの適切な栄養アセスメントが重要となる。また、国民から求められていることとして、透析医療費の増大がある。透析医療は全額国庫負担であるが、患者 1 名当たりの医療費は概ね 450 万円/年である。さらに、栄養状態低下により ADL が大幅に低下して寝たきりとなり、栄養障害に関連する合併症を併発している症例では、医療費が 800 万円/年にいたるようなケースも散見される。HD 患者の適切な栄養管理は、第一義的に患者のためであるとともに、世の中からも求められていることであるといえる。

HD 患者の栄養障害は早期発見と早期栄養介入が有効である。HD 患者は短期目標として日々の良好な透析管理が求められることから、積極的な栄養療法による介入は難しく、一度栄養状態を低下させた場合、それを改善させるのは困難を極める。そのため、栄養障害の兆候をより迅速に発見し、栄養障害を予防することが重要となる。とりわけ HD 患者は体たんぱく異化亢進状態にあることから、栄養状態の低下は徐々に進行する。一般的に栄養障害の早期には筋肉量の減少がみられることから、身体構成成分の多角的なモニタリング方法の確立が求められる。

今回の研究では、筋肉量減少の評価方法について、サルコペニア指標として用いられる手法から 2 つを選択して検証した。まず第一章では、患者自らが場所を問わずに日々用いることが可能な指輪つかテストの有用性を検討した。その結果、38% の対象者が **smaller** に分類された。これは同年代の健常者の値と比較して、2 倍以上の分類率であった。HD 患者は同年代の健常者と比較しても筋肉量の減少が進行している可能性が示唆された。また、指輪つかテストは、GNRI、BMI、および上腕測定値と関連していたことから、HD 患者の筋肉量をはじめとする栄養指標をあらわしている可能性が考えられた。これらのことから、指輪つかテストは HD 患者自身が簡便に評価できるサルコペニアの一次スクリーニングツールとして有用である可能性が示唆された。

第二章では、HD 患者を対象に、日々の診療で定期的に撮影される腹部 CT 画像を用いた PMI と栄養指標との関係を検討した。今回は、サルコペニア指標である PMI の栄養指標としての有用性について確認することはできなかった。今後はサンプルサイズを拡大させて再検討していく必要がある。

HD 患者の栄養障害は、慢性炎症と関連して動脈硬化に関連することや生命予後に関連するとされている。第三章では HD 患者を対象に、新規炎症マーカーである YKL-40 と栄養障害との関連を検証した。多変量解析の結果、過去の研究と同様に、血清 YKL-40 濃度は加齢とともに上昇し、性差による変化はみられなかった。また、血清 YKL-40 濃度の上昇は、栄養指標である GNRI の低下と独立して関連していた。我々の知る限り、YKL-40 と HD 患者の栄養障害との関連を調べた研究はない。YKL-40 と栄養障害との関連性を解明するためには、縦断的研究による解析が必要である。

第一章から第三章にかけて共通して観察されたこととして、今回の対象者は現在の栄養状態に関わらず、全体的にたんぱく質摂取量と内臓たんぱく量が低い傾向にあることが示唆された。これは潜在的に栄養障害が進行するリスクの存在をあらわしている可能性が考えられた。今回の検討は横断的研究であり、ベースライン値のみで解析した結果である。患者の栄養状態と各種指標は経時的に変化する。今後は、今回の解析をベースラインとした縦断的解析により、HD 患者の栄養状態、慢性炎症、および動脈硬化に関する検討と、生命予後に関する検討が必要である。

今回は、サルコペニア指標を用いた HD 患者の栄養障害の検討と、HD 患者の栄養障害と新規炎症マーカーとの関係を検討した。指輪つかテストは簡便に筋肉量の低下、すなわちサルコペニアの一次スクリーニング手法として有用である可能性が示唆された。また、新規炎症マーカー YKL-40 と栄養指標である GNRI が関連している可能性を示唆した所見は、HD 患者の栄養障害と慢性炎症との関連に関する貴重なエビデンスのひとつとなった。

今回の対象者は、全般的に栄養状態が良好といえる状況ではなかった。今回の研究により、少なくとも HD 患者の栄養状態の改善をはかることは重要であり、今後の研究テーマとして、栄養介入を含めた前向き研究を検討している。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、多大なる御指導、御鞭撻を賜りました静岡県立大学臨床栄養学研究室の保坂利男教授に深く感謝いたします。

本研究にご協力を賜りました血液透析患者の皆様、資料などを御提供してくださるとともに、御指導をいただきました医療法人倉田会えいじんクリニック兵藤透先生・透析室のスタッフの皆様に厚く御礼申し上げます。

また、私の臨床での管理栄養士時代に多大なる御指導、御鞭撻を賜りました元群馬大学医学部付属病院第三内科の若松良二先生と矢野新太郎先生、医療法人相生会わかば病院ならびに西片貝クリニックの皆様に感謝いたします。

最後に、共に研究に励んだ研究室の皆様に感謝いたします。

参考文献

1. 日本透析医学会統計調査委員会:わが国の慢性透析療法の現況 (2020年12月31日現在) . 日本透析医学会雑誌., **54**, 611-657 (2021).
2. Kopple, JD.: Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure. *J. Nutr.*, **129**, 247S-251S (1999).
3. Lowrie, EG.: Acute-phase inflammatory process contributes to malnutrition, anemia, and possibly other abnormalities in dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, **32**, S105-112 (1998).
4. Bergström, J.: Why are dialysis patients malnourished? *Am. J. Kidney Dis.*, **26**, 229-241 (1995).
5. Kalantar-Zadeh, K., Ikizler, TA., Block, G., Avram, MM. and Kopple, JD.: Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am. J. Kidney Dis.*, **42**, 864-881 (2003).
6. Stenvinkel, P Heimburger, O., Paultre, F., Diczfalusy, U., Wang, T., Berglund, L. and Jogestrand, T.: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.*, **55**, 1899-1911 (1999).
7. Cruz-Jentoft, AJ., Baeyens, JP., Bauer, JM., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, FC., Michel, JP., Rolland, Y., Schneider, SM., Topinková, E., Vandewoude, M. and Zamboni, M; European Working Group on Sarcopenia in Older People.: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age. Ageing.*, **39**, 412-423 (2010).
8. Chen, LK., et al.: Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, **15**, 95-101 (2014).
9. Tanaka, T., Takahashi, K., Akishita, M, Tsuji, T. and Iijima, K.: "Yubi-wakka" (finger-ring) test: A practical self-screening method for sarcopenia, and a predictor of disability and mortality among Japanese community-dwelling older adults. *Geriatr. Gerontol. Int.*, **18**, 224-232 (2018).
10. 佐々木敏.: 日本人の食事摂取基準(2020年版): 策定の概要 (特集 日本人の食事摂取基準(2020年版)). 栄養., **35**, 5-11 (2020).
11. Mori, K., Nishide, K., Okuno, S., Shoji, T., Emoto, M., Tsuda, A., Nakatani, S., Imanishi, Y., Ishimura, E., Yamakawa, T., Shoji, S. and Inaba, M.: Impact of diabetes on sarcopenia and mortality in patients undergoing hemodialysis. *BMC. Nephrol.*, **20**, 105 (2019).

12. 加藤明.: 透析患者におけるサルコペニア・フレイルの現状と対策. 日本フットケア学会雑誌., **16**, 121-124 (2018).
13. 日本透析医学会学術委員会栄養問題検討ワーキンググループ.: サルコペニア・フレイルを合併した透析期 CKD の食事療法. 日本透析医学会雑誌., **52**, 397-399 (2019).
14. Kobayashi, H., Takahashi, M., Fukutomi, M., Oba, Y., Funayama, H. and Kario, K.: The long-term prognostic factors in hemodialysis patients with acute coronary syndrome: perspectives from sarcopenia and malnutrition. *Heart. Vessels.*, **36**, 1275-1282 (2021).
15. Allawi, AAD.: Malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) in patients with end stage renal disease on maintenance hemodialysis (a single centre experience). *Diabetes. Metab. Syndr.*, **12**, 91-97 (2018).
16. N. Nakagawa., Matsuki, M., Yao, N., Hirayama, T., Ishida, K., Kikuchi, K. and Hasebe, N.: Impact of metabolic disturbances and malnutrition-inflammation on 6-year mortality in Japanese patients undergoing hemodialysis. *Ther. Apher. Dial.*, **19**, 30-39 (2015).
17. Kalantar-Zadeh, K.: Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next? *Semin. Dial.*, **18**, 365-369 (2005).
18. Kalantar-Zadeh, K., Abbott, KC., Salahudeen, AK., Kilpatrick, RD. and Horwich, TB.: Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am. J. Clin. Nutr.*, **81**, 543-554 (2005).
19. Kalantar-Zadeh, K.: Causes and consequences of the reverse epidemiology of body mass index in dialysis patients. *J. Ren. Nutr.*, **15**, 142-147 (2005).
20. Kalantar-Zadeh, K., Block, G., Horwich, T. and Fonarow, GC.: Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **43**, 1439-1444 (2004).
21. Pawlaczyk, K., Oko, A., Lindholm, B. and Czekalski S.: [Malnutrition -- inflammation -- atherosclerosis (MIA syndrome) in patients with renal failure]. *Pol Merkur Lekarski* **15**, 334-341; discussion 341-333 (2003).
22. Jeznach-Steinhagen, A., Słotwiński, R. and Szczygieł.: Malnutrition, inflammation, atherosclerosis in hemodialysis patients. *Rocz. Panstw. Zakł. Hig.*, **58**, 83-88 (2007).
23. Beddhu, S., Pappas, LM., Ramkumar, N. and Samore, MH.: Malnutrition and atherosclerosis in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **15**, 733-742 (2004).

24. Stenvinkel, P., Barany, P., Heimbürger, O., Pecoits-Filho, R. and Lindholm, B.: Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? *Kidney. Int.*, S103-S108 (2002).
25. Yao, Q., Lindholm, B. and Stenvinkel, P.: Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients. *Hemodial. Int.*, **8**, 118-129 (2004).
26. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. Proceedings of a conference. Albuquerque, New Mexico, October 19-21, 1988. *Am. J. Clin. Nutr.*, **50**, 1121-1235 (1989).
27. 鈴木芳, 猪阪善, 荒木信: 日本腎臓学会 サルコペニア・フレイルを合併した保存期 CKD の食事療法の提言. 日本腎臓学会誌., **61**, 525-555 (2019).
28. Hsu, WC., Tsai, AC. and Wang, JY.: Calf circumference is more effective than body mass index in predicting emerging care-need of older adults - Results of a national cohort study. *Clin. Nutr.*, **35**, 735-740 (2016).
29. Akın, A., Mucuk, S., Öztürk, A., Mazıcıoğlu, M., Göçer, Ş., Arguvanlı, S. and Şafak, ED.: Muscle function-dependent sarcopenia and cut-off values of possible predictors in community-dwelling Turkish elderly: calf circumference, midarm muscle circumference and walking speed. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **69**, 1087-1090 (2015).
30. Landi, F., Onder, G., Russo, A., Liperoti, R., Tosato, M., Martone, AM., Capoluongo, E. and Bernabei, R.: Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community. *Clin. Nutr.*, **33**, 539-544 (2014).
31. Hiraoka, A., Izumoto, H., Ueki, H., Yoshino, T., Aibiki, T., Okudaira, T., Yamago, H., Suga, Y., Iwasaki, R., Tomida, H., Mori, K., Miyata, H., Tsubouchi, E., Kishida, M., Ninomiya, T., Hirooka, M., Abe, M., Matsuura, B., Hiasa, Y. and Michitaka, K.: Easy surveillance of muscle volume decline in chronic liver disease patients using finger-circle (yubi-wakka) test. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle.*, **10**, 347-354 (2019).
32. Fujii, H., Kodani, E., Kaneko, T., Nakamura, H., Sasabe, H. and Tamura, Y.: "Yubi-wakka" (Finger-Ring) Test: A Tool to Detect Prefrailty in Elderly Populations, a Pilot Study. *J. Clin. Med. Res.*, **11**, 623-628 (2019).
33. Watanabe, D., Yoshida, T., Nakagata, T., Sawada N., Yamada, Y., Kurotani, K., Tanaka, K., Okabayashi, M., Shimada H, Takimoto, H., Nishi N., Abe, K., Miyachi, M.: Factors associated with sarcopenia screened by finger-circle test among middle-aged and older adults: a population-based

- multisite cross-sectional survey in Japan. *BMC. Public. Health.*, **21**, 798 (2021).
34. Nishikawa, H., Yoh, K., Enomoto, H., Nishimura, T., Nishiguchi, S. and Iijima, H.: Clinical impact of the finger-circle test in patients with liver diseases. *Hepatol. Res.*, **51**, 603-613 (2021).
 35. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney. Dis.*, **35**, S1-140 (2000).
 36. Yamada, K., Furuya, R., Takita, T., Maruyama, Y., Yamaguchi, Y., Ohkawa, S. and Kumagai, H.: Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, **87**, 106-113 (2008).
 37. Tsuneyoshi, S., Matsukuma, Y., Kawai, Y., Hiyamuta, H., Yamada, S., Kitamura, H., Tanaka, S., Taniguchi, M., Tsuruya, K., Nakano, T. and Kitazono, T.: Association between geriatric nutritional risk index and stroke risk in hemodialysis patients: 10-Years outcome of the Q-Cohort study. *Atherosclerosis.*, **323**, 30-36 (2021).
 38. Nakagawa, N., Maruyama, K. and Hasebe, N.: Utility of Geriatric Nutritional Risk Index in Patients with Chronic Kidney Disease: A Mini-Review. *Nutrients.*, **13**, 3688 (2021).
 39. Yajima, T., Yajima, K. and Takahashi, H.: Association of the erythropoiesis-stimulating agent resistance index and the geriatric nutritional risk index with cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *PLoS. One.*, **16**, e0245625 (2021).
 40. Yamada, S., Yamamoto, S., Fukuma, S., Nakano, T., Tsuruya, K. and Inaba, M.: Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) and Creatinine Index Equally Predict the Risk of Mortality in Hemodialysis Patients: J-DOPPS. *Sci. Rep.*, **10**, 5756 (2020).
 41. Xiong, J., Wang, M., Zhang, Y., Nie, L., He, T., Wang, Y., Huang, Y., Feng, B., Zhang, J. and Zhao, J.: Association of Geriatric Nutritional Risk Index with Mortality in Hemodialysis Patients: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Kidney. Blood. Press. Res.*, **43**, 1878-1889 (2018).
 42. Ikizler, TA., Burrowes, JD., Byham-Gray, LD., Campbell, KL., Carrero, JJ., Chan, W., Fouque, D., Friedman, AN., Ghaddar, S., Goldstein-Fuchs, DJ., Kaysen, GA., Kopple, JD., Teta, D., Yee-Moon, Wang, A. and Cuppari, L.: KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis* **76**, S1-S107 (2020).
 43. Kanda, Y.: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone. Marrow. Transplant.*, **48**, 452-458 (2013).

44. 慢性腎臓病に対する食事療法基準(成人) (慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版). 日本腎臓学会誌., **56**, 563-575 (2014).
45. Domínguez-Zambrano, E., Pedraza-Chaverri, J., López-Santos, AL., Medina-Campos, ON., Cruz-Rivera, C., Bueno-Hernández, F. and Espinosa-Cuevas, A.: Association between Serum Uric Acid Levels, Nutritional and Antioxidant Status in Patients on Hemodialysis. *Nutrients.*, **12**, 2600 (2020).
46. Zawada, AM., Carrero, JJ., Wolf, M., Feuersenger, A., Stuard, S., Gauly, A., Winter, AC., Ramos, R., Fouque, D. and Canaud, B.: Serum Uric Acid and Mortality Risk Among Hemodialysis Patients. *Kidney. Int. Rep.*, **5**, 1196-1206 (2020).
47. Park, C., Obi, Y., Streja, E., Rhee, CM., Catabay, CJ., Vaziri, ND., Kovesdy, CP. and Kalantar-Zadeh K.: Serum uric acid, protein intake and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **32**, 1750-1757 (2017).
48. Beberashvili, I., Erlich, A., Azar, A., Sinuani, I., Feldman, L., Gorelik, O., Stav, K. and Efrati, S.: Longitudinal Study of Serum Uric Acid, Nutritional Status, and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **11**, 1015-1023 (2016).
49. Beberashvili, I., Sinuani, I., Azar, A., Shapiro, G., Feldman, L., Stav, K., Sandbank, J. and Averbukh Z.: Serum uric acid as a clinically useful nutritional marker and predictor of outcome in maintenance hemodialysis patients. *Nutrition.*, **31**, 138-147 (2015).
50. Kittiskulnam, P., Carrero, JJ., Chertow, GM., Kaysen, GA., Delgado, C. and Johansen, KL.: Sarcopenia among patients receiving hemodialysis: weighing the evidence. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle.* **8**, 57-68 (2017).
51. Hamaguchi, Y., Kaido, T., Okumura, S., Kobayashi, A., Hammad, A., Tamai, Y., Inagaki, N. and Uemoto, S.: Proposal for new diagnostic criteria for low skeletal muscle mass based on computed tomography imaging in Asian adults. *Nutrition.*, **32**, 1200-1205 (2016).
52. 西口修, 日野啓輔, 森屋恭爾, 白木亮, 平松憲, 西川浩樹: 肝疾患におけるサルコペニアの判定基準 (第 1 版) . 肝臓., **57**, 353-368 (2016).
53. 大西健, 上田勉, 原本順, 飯田孝, 大塚憲: 血液透析導入期におけるサルコペニアと予後との関連について. 日本透析医学会雑誌., **53**, 235-242 (2020).
54. Ohkawa, S., Odamaki, M., Yoneyama, T., Hibi, I., Miyaji, K. and Kumagai H.: Standardized thigh muscle area measured by computed axial

- tomography as an alternate muscle mass index for nutritional assessment of hemodialysis patients. *Am. J. Clin. Nutr.*, **71**, 485-490 (2000).
55. Shiroyama, T., Nagatomo, I., Koyama, S., Hirata, H., Nishida, S., Miyake, K., Fukushima, K., Shirai, Y., Mitsui, Y., Takata, S., Masuhiro, K., Yaga, M., Iwahori, K., Takeda, Y., Kida, H. and Kumanogoh A.: Impact of sarcopenia in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors: A preliminary retrospective study. *Sci. Rep.*, **9**, 2447 (2019).
 56. Johansen, JS., Cinton, C., Jørgensen, M., Kamby, C. and Price, PA.: Serum YKL-40: a new potential marker of prognosis and location of metastases of patients with recurrent breast cancer. *Eur. J. Cancer.*, **31A**, 1437-1442 (1995).
 57. Kjaergaard, AD., Nordestgaard, BG., Johansen, JS. and Bojesen, SE.: Observational and genetic plasma YKL-40 and cancer in 96,099 individuals from the general population. *Int. J. Cancer.*, **137**, 2696-2704 (2015).
 58. Nishikawa, KC. and Millis, AJ.: gp38k (CHI3L1) is a novel adhesion and migration factor for vascular cells. *Exp. Cell. Res.*, **287**, 79-87 (2003).
 59. Michelsen, AE., Rathcke, CN., Skjelland, M., Holm, S., Ranheim, T., Krohg-Sørensen, K., Klingvall, MF., Brosstad, F., Oie, E., Vestergaard, H., Aukrust, P. and Halvorsen B.: Increased YKL-40 expression in patients with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.*, **211**, 589-595 (2010).
 60. Rathcke, CN. and Vestergaard, H.: YKL-40, a new inflammatory marker with relation to insulin resistance and with a role in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Inflamm. Res.*, **55**, 221-227 (2006).
 61. Johansen, JS., Bojesen, SE., Tybjaerg-Hansen, A., Mylin, AK., Price, PA. and Nordestgaard, BG.: Plasma YKL-40 and total and disease-specific mortality in the general population. *Clin. Chem.*, **56**, 1580-1591 (2010).
 62. Mushtaq, S., Ghani, W., Azam, K. and Hussain, T.: Comparison of chitinase- 3-like protein 1, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, and fibrosis-4 index with shear-wave elastography. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, **31**, 357-362 (2019).
 63. Yan, L., Deng, Y., Zhou, J., Zhao, H. and Wang, G.: China HepB-Related Fibrosis Assessment Research Group.: Serum YKL-40 as a biomarker for liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with normal and mildly elevated ALT. *Infection.*, **46**, 385-393 (2018).

64. Tatar, B., Kose, S., Pala, E. and Tatar, E.: Inflammatory Biomarkers and Liver Histopathology in Non-Uremic and Uremic Chronic Hepatitis C Patients. *Acta Medica. (Hradec Kralove)* **60**, 71-75 (2017).
65. Kumagai, E., Mano, Y., Yoshio, S., Shoji, H., Sugiyama, M., Korenaga, M., Ishida, T., Arai, T., Itokawa, N., Atsukawa, M., Hyogo, H., Chayama, K., Ohashi, T., Ito, K., Yoneda, M., Kawaguchi, T., Torimura, T., Nozaki, Y., Watanabe, S., Mizokami, M. and Kanto T.: Serum YKL-40 as a marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci. Rep.*, **6**, 35282 (2016).
66. Albeltagy, ES., Abdul-Mohymen, AM. and Taha, DRA.: Early diagnosis of acute kidney injury by urinary YKL-40 in critically ill patients in ICU: a pilot study. *Int. Urol. Nephrol.*, **52**, 351-361 (2020).
67. Bullen, AL., Katz, R., Lee, AK., Anderson, CAM., Cheung, AK., Garimella, PS., Jotwani, V., Haley, WE., Ishani, A., Lash, JP., Neyra, JA., Punzi, H., Rastogi, A., Riessen, E., Malhotra, R., Parikh, CR., Rocco, MV., Wall, BM., Bhatt, UY., Shlipak, MG., Ix, JH. and Estrella MM.: The SPRINT trial suggests that markers of tubule cell function in the urine associate with risk of subsequent acute kidney injury while injury markers elevate after the injury. *Kidney. Int.*, **96**, 470-479 (2019).
68. Keskin, GS., Helvacı, Ö., Yayla, Ç., Paşaoğlu, Ö., Keskin, Ç., Arınsoy, T. and Derici, Ü.: Relationship between plasma YKL-40 levels and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Turk. J. Med. Sci.*, **49**, 139-146 (2019).
69. Kapoula, GV., Kontou, PI. and Bagos, PG.: Diagnostic Performance of Biomarkers Urinary KIM-1 and YKL-40 for Early Diabetic Nephropathy, in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics. (Basel)*, **10**, 909 (2020).
70. Schrauben, SJ., Shou, H., Zhang, X., Anderson, AH., Bonventre, JV., Chen, J., Coca, S., Furth, SL., Greenberg, JH., Gutierrez, OM., Ix, JH., Lash, JP., Parikh, CR., Rebholz, CM., Sabbisetti, V., Sarnak, MJ., Shlipak, MG., Waikar, SS., Kimmel, PL., Vasan, RS., Feldman, HI. and Schelling, JR; CKD Biomarkers Consortium and the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators.: Association of Multiple Plasma Biomarker Concentrations with Progression of Prevalent Diabetic Kidney Disease: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **32**, 115-126 (2020).

71. Nadkarni, GN., Chauhan, K., Rao, V., Ix, JH., Shlipak, MG., Parikh, CR. and Coca, SG.: Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Kidney Tubule Injury: Findings From the ACCORD Trial Study Participants. *Am. J. Kidney. Dis.*, **73**, 31-38 (2019).
72. Okyay, GU., Er, RE., Tekbudak, MY., Paşaoğlu, Ö., Inal, S., Öneç, K., Paşaoğlu, H., Altok, K., Derici, Ü. and Erten, Y.: Novel inflammatory marker in dialysis patients: YKL-40. *Ther. Apher. Dial.*, **17**, 193-201 (2013).
73. Lorenz, G., Schmalenberg, M., Kimmner, S., Haller, B., Steubl, D., Pham, D., Schreiegg, A., Bachmann, Q., Schmidt, A., Haderer, S., Huber, M., Angermann, S., Günthner, R., Braunisch, M., Hauser, C., Reichelt, AL., Matschkal, J., Suttman, Y., Moog, P., Stock, K., Kuchle, C., Thürmel, K., Renders, L., Bauer, A., Baumann, M., Heemann, U., Lupp, PB. and Schmaderer C.: Mortality prediction in stable hemodialysis patients is refined by YKL-40, a 40-kDa glycoprotein associated with inflammation. *Kidney. Int.* **93**, 221-230 (2018).
74. Persson, F. and Borg, R.: YKL-40 in dialysis patients: another candidate in the quest for useful biomarkers in nephrology. *Kidney. Int.* **93**, 21-22 (2018).
75. Vega, A., Sanchez-Niño, MD., Ortiz, A., Abad, S., Macías, N., Aragoncillo, I., Santos, A., García-Prieto, A., Torres, E., Hernández, A., Sánchez-Cámara, L., Hurtado, E., Valiño-Rivas, L. and Luño, J.: The new marker YKL-40, a molecule related to inflammation, is associated with cardiovascular events in stable haemodialysis patients. *Clin. Kidney. J.*, **13**, 172-178 (2020).
76. Waszykowski, M., Fabiś-Strobin, A., Bednarski, I., Lesiak, A., Narbutt, J. and Fabiś, J.: Serum Biomarkers of Inflammation and Turnover of Joint Cartilage Can Help Differentiate Psoriatic Arthritis (PsA) Patients from Osteoarthritis (OA) Patients. *Diagnostics. (Basel)*, **11**, 52 (2020).
77. Bojesen, SE., Johansen, JS. and Nordestgaard, BG.: Plasma YKL-40 levels in healthy subjects from the general population. *Clin. Chim. Acta.*, **412**, 709-712 (2011).
78. Mochizuki, K., Misaki, Y., Miyauchi, R., Takabe, S., Shimada, M., Ichikawa, Y. and Goda, T.: Associations between markers of liver injury and cytokine markers for insulin sensitivity and inflammation in middle-aged Japanese men not being treated for metabolic diseases. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **57**, 409-417 (2011).

79. Yamazaki, J., Mochizuki, K., Miyauchi, R., Ichikawa, Y. and Goda, T.: Circulating interleukin-1 β concentrations are independently-positively associated with γ -glutamyltransferase activity within the normal range in middle-aged apparently healthy Japanese women. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **59**, 526-532 (2013).
80. Shimizu, Y., Kawashiri, SY., Kiyoura, K., Nobusue, K., Yamanashi, H., Nagata, Y. and Maeda, T.: Gamma-glutamyl transpeptidase (γ -GTP) has an ambivalent association with hypertension and atherosclerosis among elderly Japanese men: a cross-sectional study. *Environ. Health. Prev. Med.*, **24**, 69 (2019).
81. Johansen, JS., Hvolris, J., Hansen, M., Backer, V., Lorenzen, I. and Price, PA.: Serum YKL-40 levels in healthy children and adults. Comparison with serum and synovial fluid levels of YKL-40 in patients with osteoarthritis or trauma of the knee joint. *Br. J. Rheumatol.*, **35**, 553-559 (1996).
82. Johansen, JS., Møller, S., Price, PA., Bendtsen, F., Junge, J., Garbarsch, C. and Henriksen, JH.: Plasma YKL-40: A New Potential Marker of Fibrosis in Patients with Alcoholic Cirrhosis? *Scandinavian. Journal. of. Gastroenterology.*, **32**, 582-590 (1997).
83. Nielsen, TL., Plesner, LL., Warming, PE., Pallisgaard, JL., Dalsgaard, M., Schou, M., Høst, U., Rydahl, C., Brandi, L., Køber, L., Johansen, JS., Kastrup, J. and Iversen, KK.: YKL-40 in patients with end-stage renal disease receiving haemodialysis. *Biomarkers.*, **23**, 357-363 (2018).
84. Pawlak, K., Rozkiewicz, D., Mysliwiec, M. and Pawlak, D.: YKL-40 in hemodialyzed patients with and without cardiovascular complications - the enhancement by the coexistence of the seropositivity against hepatitis C virus infection. *Cytokine.*, **62**, 75-80 (2013).
85. Żurawska-Płaksej, E., Ługowska, A., Hetmańczyk, K., Knapik-Kordecka, M., Adamiec, R. and Piwowar, A.: Proteins from the 18 glycosyl hydrolase family are associated with kidney dysfunction in patients with diabetes type 2. *Biomarkers.*, **20**, 52-57 (2015).
86. James, AJ., Reinius, LE., Verhoek, M., Gomes, A., Kupczyk, M., Hammar, U., Ono, J., Ohta, S., Izuhara, K., Bel, E., Kere, J., Söderhäll, C., Dahlén, B., Boot, RG. and Dahlén, SE.: BIOAIR (Longitudinal Assessment of Clinical Course and Biomarkers in Severe Chronic Airway Disease) Consortium.: Increased YKL-40 and Chitotriosidase in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, **193**, 131-142 (2016).

87. Létuvé, S., Kozhich, A., Arouche, N., Grandsaigne, M., Reed, J., Dombret, MC., Kiener, PA., Aubier, M., Coyle, AJ. and Pretolani, M.: YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. *J. Immunol.*, **181**, 5167-5173 (2008).
88. Lee, CG., Hartl, D., Lee, GR., Koller, B., Matsuura, H., Da, Silva, CA., Sohn, MH., Cohn, L., Homer, RJ., Kozhich, AA., Humbles, A., Kearley, J., Coyle, A., Chupp, G., Reed, J., Flavell, RA. and Elias, JA.: Role of breast regression protein 39 (BRP-39)/chitinase 3-like-1 in Th2 and IL-13-induced tissue responses and apoptosis. *J. Exp. Med.*, **206**, 1149-1166 (2009).
89. Abe, H., Ochi, H., Maekawa, T., Hayes, CN., Tsuge, M., Miki, D., Mitsui, F., Hiraga, N., Imamura, M., Takahashi, S., Ohishi, W., Arihiro, K., Kubo, M., Nakamura, Y. and Chayama, K.: Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients. *J. Hepatol.*, **53**, 439-443 (2010).