

報道関係各位

平成30年2月27日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「保存期腎不全患者におけるループ利尿薬使用はサルコペニア合併と 関連する可能性がある」 — マウスの基礎実験で得られた結果を臨床研究で初めて検討 —

【ポイント】

- 骨格筋の筋量や機能低下の病態として定義されるサルコペニアは慢性腎臓病（CKD）などの各種疾患やポリファーマシー（多剤併用中の患者における有害事象の発生）と合併し得るものですが、CKD の治療に用いられる各種薬剤が保存期（透析導入前）CKD 患者のサルコペニア合併にどれだけ寄与しているかに関しては、殆ど明らかではありませんでした。
- 本研究により、保存期 CKD 患者においてループ利尿薬の使用がサルコペニア合併リスクに関連している可能性が示されました。ループ利尿薬はマウスの骨格筋の分化および肥大を抑制することが報告されており、本研究はマウスの実験結果から想定されていたループ利尿薬の使用とサルコペニアの関連を、CKD 患者の集団ベースで初めて検討したものです。
- ループ利尿薬は CKD 患者の体液管理目的で頻用される薬ですが、その適切な利用を推奨する臨床データとなる可能性があります。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野の内田信一教授と内藤省太郎講師の研究グループは、保存期腎不全患者におけるループ利尿薬使用がサルコペニア合併リスクと関連する可能性を示しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 PLOS ONE に、2018 年 2 月 15 日午後 2 時（米国東部時間）にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

サルコペニアは加齢に伴う骨格筋の筋量減少および機能低下として定義されます。様々な要因からなる複合現象でありその進展に関してのメカニズムは明らかではありませんが、転倒、糖尿病・脂肪肝などの代謝性疾患、心血管イベント、慢性腎臓病（CKD）、ポリファーマシー（多剤併用中の患者における有害事象の発生）など様々な病態との関連が近年の研究で示されています。CKD 患者におけるサルコペニアは、栄養状態、炎症、抑うつ、認知機能低下などの要因が関連しているとの報告がありますが、同様にポリファーマシーも CKD 患者においてしばしば見られます。保存期（透析導入前）CKD 患者では、降圧薬、利尿薬、経口血糖降下薬、尿酸

降下薬など様々な種類の薬剤が併用されますが、これらがサルコペニアとどれだけ関与しているかは、これまで殆ど明らかではありませんでした。

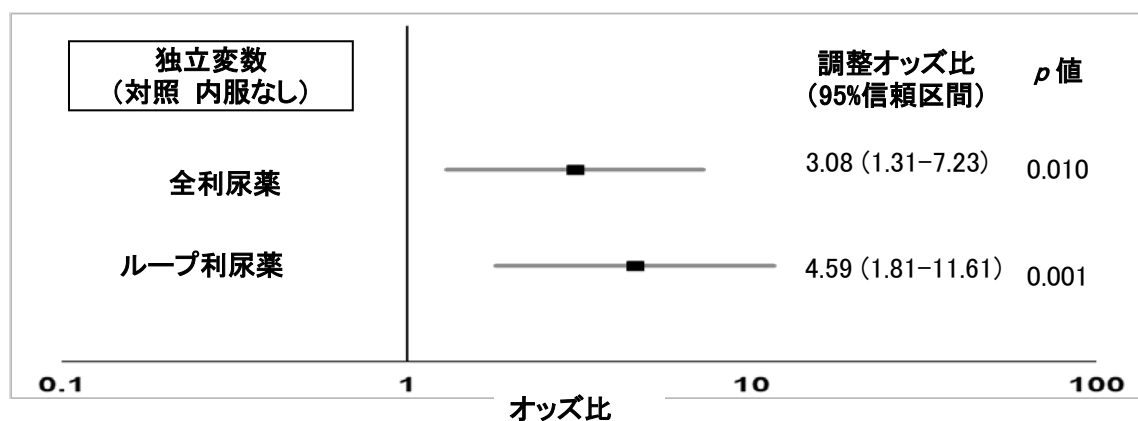
【研究成果の概要】

保存期 CKD 患者の前向きコホートを作成し、登録時のデータを用いて CKD 治療に用いられる薬剤に着目しつつ横断研究を行い、サルコペニアのリスク因子について調べました。2016 年 6 月から 2017 年 3 月に登録された推算糸球体濾過量 (eGFR) 60ml/min/1.73m² 未満の当院の高齢者 (65 歳以上) 260 人を解析対象とし、サルコペニアに関与する因子と考えられる性別、年齢、CKD 原疾患、内服歴、合併症のデータを抽出しました。サルコペニアの診断は Asian Working Group for Sarcopenia の診断基準を用いて行い、サルコペニアと各因子の関連をロジスティック回帰分析にて解析しました。

年齢、性別、BMI、eGFR、糖尿病を共変量とする多変量解析結果では、全利尿薬、ループ利尿薬の調整オッズ比はそれぞれ 3.08 (95%信頼区間 1.31-7.23 $p < 0.010$)、4.59 (95%信頼区間 1.81-11.61 $p < 0.001$)と有意であり、サルコペニアのリスク因子である可能性が高いと考えられました。その他高齢者、男性、BMI 低値、糖尿病もサルコペニアのリスク因子と考えられましたが、eGFR の調整オッズ比は有意ではなく、腎機能とサルコペニアの関連は認められませんでした。他の内服薬の多くはサルコペニアとの有意な関連は認めず、尿酸降下薬は多変量解析においては 1 個のモデル (共変量 : 年齢、性別、BMI、eGFRcr、糖尿病) で調整オッズ比 2.15 (95%信頼区間 1.03-4.48 $p = 0.042$)と弱い関連を認めるのみで、サルコペニアのリスク因子と考えるには根拠に乏しい結果でした。

図 サルコペニア合併のオッズ比

(単変量および多変量解析 多変量解析の共変量:年齢、性別、BMI、eGFRcr、糖尿病)



【研究成果の意義】

2017 年 4 月に本分野の萬代新太郎らの研究グループが、ループ利尿薬はマウスの骨格筋の分化および肥大を抑制する旨を国際科学誌 Scientific Reports に報告しており、ループ利尿薬はサルコペニアに関与しているのではないかと考えられていましたが、今回の臨床研究で初めて、保存期 CKD 患者においてループ利尿薬の使用とサルコペニア合併との関連が示唆されました。ループ利尿薬は心疾患や腎疾患の患者の浮腫などに対して広く用いられる薬ですが、その使用によりサルコペニア合併のリスクが上昇する可能性を示しました。薬剤自体がサルコペニア合併に関与しているかは今後の前向き研究が必要となりますが、本研究の成果は、患

者の状態に応じたループ利尿薬の適正な利用を推奨する臨床データになり得ると考えられます。

【論文情報】

掲載誌:PLOS ONE

論文タイトル: Loop diuretics are associated with greater risk of sarcopenia in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
腎臓内科学分野 内藤 省太郎(ナイトウ ショウタロウ)
内田 信一(ウチダ シンイチ)

TEL:03-5803-5214 FAX:03-5803-5215

E-mail: snaito.kid@tmd.ac.jp

E-mail: suchida.kid@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp