

<平成 27 年度助成>

慢性関節リウマチ患者において認められる 低栄養を伴うサルコペニアについての検討 —リウマチサルコペニア患者に必要なのはタンパク質か？その低栄養の現状—

堤 理恵

(徳島大学大学院 医歯薬学研究部代謝栄養学分野)

要 約

慢性関節リウマチ患者は、身体機能の低下から特に筋肉減少を中心とする体組成の変化、QOL の低下が生じることが知られている。こうした変化に対して食事は何かしらの影響を及ぼすと考えられるが、筋肉減少であるサルコペニアに対する栄養摂取の影響については分からないことが多い。本研究では、こうした慢性関節リウマチにおけるサルコペニアの検出と低栄養との関連性を検討することにした。

徳島大学病院または木下病院にて外来加療中の慢性関節リウマチ患者 278 名を対象とした（女性 217 名、男性 61 名）。体組成は生体磁気インピーダンス法にて測定し、サルコペニアの診断は Asia Working Group for Sarcopenia による muscle index のカットオフ値を用い、機能性の評価には膝伸展筋力および握力測定を用いた。CRP 値や疾患活動性を評価する DAS28 スコアはカルテよりデータを獲得した。

骨格筋指数のカットオフ値を用いると、女性で 48.3%、男性で 54.0%のサルコペニアが検出された。これらは罹患期間や DAS28 スコアとは関連はなかった。一方で、こうした患者には体脂肪の増加と骨格筋量の減少に加え、栄養状態の指標となる体細胞量の低下も認められた。これらより、慢性関節リウマチ患者には BMI が正常範囲内にあっても低栄養が認められることが明らかとなった。なお、こうした低栄養患者の食事では脂質摂取、特に飽和脂肪の摂取過剰、これによる骨格筋分解促進が認められている。

緒 言

慢性関節リウマチは慢性炎症疾患の一つで全人口の 1%の罹患率とされており、近年その患者数は増加しているが、その原因は明らかではなく、また治療方法も日々進化している。多くの患者が慢性的な炎症状態や酸化ストレスのために、筋肉量や筋機能の低下が生じると予測できる。近年注目されるサルコペニアは、筋肉量の減少を指すが、これにより転倒しやすくなるなど、予後にも影響することが知られている。サルコペニアは 65 歳以上の高齢者に 13%程度発症していると認識されているが、加齢性のサルコペニア以外にも、糖尿病をはじめとする慢性疾患患者においても疾患性のサルコペニアを発症することが知られている。リウマチにおいてもこうした筋肉量の減少が生じることが容易に想像できるが、日本人におけるリウマチ患者のサルコペニアについての報告はこれまでになく、またこれに対して食事が及ぼす影響は明らかではない。本研究では、慢性関節リウマチ患者におけるサルコペニアとその栄養状態との関係を明らかにすることを目的とした。

方 法

対象：本研究は徳島大学病院臨床研究倫理委員会の承認のもと、徳島大学病院または木下病院に外来通院中の慢性関節リウマチ患者 278 名を対象として行った。

評価項目：DAS28-CRPにて評価した。体組成はInBody720 (InBody社)を用いて測定した。膝伸展筋力は μ TasF1 (アニマ)、握力は通常の握力計を用いて測定した。

統計：統計解析にはGraphPadPrism5.0を使用した。

結 果

対象者は278名であり、その特徴をTable1およびTable2に示した。罹患期間は平均 5.7 ± 7.6 年、DAS28-CRPの平均は 3.05 ± 1.89 であった。CRPの平均値は 0.811 ± 0.62 mg/dLであったが、29.9%が0.3 mg/dL以下であった。70%がメトトレキサートを使用、45.1%がステロイドを使用していた。CRPおよび赤血球沈降速度は骨格筋量と相関関

係を示していた (CRP: $r^2=0.347$, $p<0.05$; erythrocyte sedimentation rate: $r^2=0.329$, $p<0.05$)。血中ビタミンD濃度はサルコペニア患者で低値を示すことが知られているが、本研究の対象者では90%の患者が低値を示した。

Table2に示すようにBMIの平均値は女性で 21.56 ± 4.67 kg/m²、男性で 20.85 ± 3.29 kg/m²と正常範囲内であった。細胞内水分率は女性で58%、男性で59%であり、浮腫は7.6%に軽度浮腫、5.6%に中等度浮腫が認められた。体細胞量は女性で22.5kg、男性で26.4 kgであり、43.2%の患者が正常範囲よりも低値であった。一方で、体脂肪量は正常範囲であった。Figure1には除脂肪体重/体細胞と細胞外水分率/細胞内水分率の相関を示した。健康人ではこれは直線関係にあるのに対して、リウマチ患者では曲線を示し、体組成の変化が示された。骨格筋指数は女性で平均 6.8 kg/m²、男性の平均は 7.9 kg/m²であった。278名の対象患者のうちカットオフ値以下の患者は女性で48.3%、男性で54.0%であった。握力および膝伸展筋力はこのうち関節の痛みがない、または軽度の120名のみで測定するこ

Table 1 Characteristics of participants and disease

Parameter	Mean value \pm SD
Female % (n)	78 (217)
Age, years	54.5 ± 12.8
Disease duration, years	5.7 ± 7.6
Conventional synthetic DMARDs % (n)	
Methotrexate	70.1 (195)
Salazopyrin	18.7 (52)
Biological DMARDs % (n)	
TNF- α target	8.6 (24)
Interleukin-6 target	12.3 (36)
T cell target	2.2 (6)
Steroids % (n)	45.1% (125)
Steroid dose, mg/day (range)	6.01 ± 4.9 (1-37.5)
Simple disease activity index	16.4 ± 11.1
Clinical disease activity index	14.6 ± 9.6
DAS28 CRP	3.05 ± 1.89
CRP, mg/dL	0.811 ± 0.62
Rheumatoid factor positive % (n)	86.7 (241)
Anti-CCP positive % (n)	90.6 (252)
MMP-3, ng/mL	76.2 ± 10.8
1.25-(OH)2Vitamin D, pg/mL	26.2 ± 7.4
25-OH Vitamin D, pg/mL	21.1 ± 5.4

SD, standard deviation; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; TNF, tumor necrosis factor; DAS, disease activity score; CRP, C-reactive protein; CCP, cyclic citrullinated peptide; MMP, matrix metalloproteinase.

Table 2 Bioelectric impedance analysis (BIA) and physical assessment data from participants

	Mean value \pm SD	
	Women (n=217)	Men (n=61)
Body mass index, kg/m ²	21.56 ± 4.67	20.85 ± 3.29
Body fat mass, %	32.4 ± 8.21	22.6 ± 6.54
Total water, %	58.4 ± 2.3	57.6 ± 4.3
Intracellular water, %	58.1 ± 3.8	59.2 ± 3.7
Extracellular water, %	33.4 ± 3.6	32.7 ± 3.4
Edema, % (n)	13.8 (30)	11.4 (7)
Body cell mass, kg	22.5 ± 3.5	26.4 ± 4.7
Bone mineral content, kg	2.21 ± 0.45	2.65 ± 0.56
Skeletal muscle mass, kg	18.6 ± 1.26	21.7 ± 2.10
Skeletal muscle index, kg/m ²	6.8 ± 1.6	7.9 ± 1.9
Waist-hip ratio	0.78 ± 0.19	0.76 ± 0.13
Hand grip, kg	15.6	20.2
Knee extension/flexion strength, kgf	19.4 ± 3.54	24.7 ± 4.32
Resting energy expenditure, kcal/day	1109 ± 142	1456 ± 114

SD, standard deviation

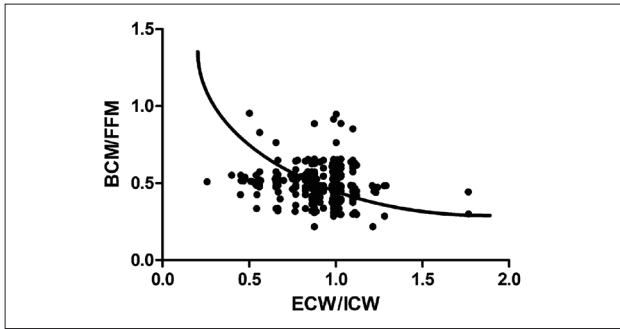


Figure 1. Proportion of fat-free mass (FFM) as metabolically active body cell mass (BCM) according to the extracellular/intracellular water compartment (ECW/ICW) ratio in RA patients. The solid line represents the predicted values for healthy subjects according to the Wang et al. (Ref) simplified model.

とができたが、ほぼ全員の患者で正常範囲以下の筋力であった。

加齢性によるサルコペニア発症の因子を除くために、65歳以下の患者をさらに解析した。女性148名、男性43名のうち、SMIがカットオフ値以下となったのは女性35.1%、男性39.5%であった。65歳以下の女性でサルコペニアとそうでない患者の比較を

Table 3 Comparison between sarcopenic and non-sarcopenic female patients aged < 65 year

	Mean value ± SD		P value
	Sarcopenic (n=52)	Non-sarcopenic (n=96)	
Age, years	61.7 ± 10.4	57.3 ± 11.4	0.147
Disease duration, years	5.6 ± 3.2	5.1 ± 4.1	0.113
csDMARDs, %	77.0	70.1	0.103
bDMARDs, %	15.3	16.7	0.092
Steroids, %	51.9	41.7	0.076
DAS28 CRP	2.96 ± 1.07	2.54 ± 1.34	0.068
CRP, mg/dL	0.91 ± 0.62	0.67 ± 0.49	0.119
Body mass index, kg/m ²	20.9 ± 4.5	22.8 ± 4.6	0.065
Skeletal muscle index, kg/m ²	5.4 ± 1.6	6.7 ± 1.4	0.031*
Body cell mass, kg	19.6 ± 3.6	23.1 ± 4.0	0.026*
Waist-hip ratio	0.73 ± 0.08	0.78 ± 0.09	0.086
Hand grip, kg	14.2 ± 2.5	16.1 ± 2.5	0.047*
Knee extension/flexion strength, kgf	18.5 ± 2.3	20.2 ± 1.9	0.051
REE, kcal/day	1089 ± 121	1093 ± 108	0.116

SD, standard deviation; csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; bDMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs; DAS, disease activity score; CRP, C-reactive protein; REE, resting energy expenditure.
*statistically significant (P < 0.05)

Table3に示した。年齢、罹患期間、ステロイドの使用、CRP濃度には両群間で差はなかったが、DAS28についてはサルコペニア群にて高値であった。さらに解析すると生物製剤の利用者は体細胞量、ビタミンDともに低値であった。BMIが25 kg/m²を超える患者を解析したがサルコペニア患者はおらず、我々の対象群にはサルコペニア肥満はいなかった。またサルコペニア患者において、血漿中のビタミンD濃度および安静時エネルギー代謝は低値を示した。

さらに女性リウマチ患者において、サルコペニア発症に関与する因子を検索した (Table4)。サルコペニア発症に対して有意な関係性が認められた項目は、低体細胞量、血清ビタミンDの低濃度であり、一方で生物製剤使用例はサルコペニア発症が少なかった。

また、1年後の体組成も測定した。Table5に示すようにBCM低値はサルコペニアのリスクを3.5倍増加させ、一方で生物製剤の使用は筋肉量維持に有効であることが示唆された。

Table 4 Simple regression analysis on sarcopenia in female patients

	Odds ratio	95% CI	P value
Age >65 years	1.4885	0.7088–3.1258	0.2934
Disease duration >5 years	0.5682	0.2930–1.1019	0.0944
Normal body mass index	0.6481	0.2736–1.5355	0.3244
Higher fat mass	0.6667	0.2880–1.5430	0.3437
Lower fat mass	1.1053	0.4736–2.5795	0.8170
Lower body cell mass	0.2201	0.1070–0.4526	<0.0001*
Higher CRP	1.5376	0.7659–3.0869	0.2263
DAS28 CRP	1.3548	0.6743–2.7223	0.3937
Lower REE	1.3333	0.6789–2.6186	0.4035
Lower Vitamin D	3.0952	1.5372–6.2325	0.0016*
csDMARDs	0.8400	0.3505–2.0129	0.6958
bDMARDs	3.5878	1.7496–7.3574	0.0005*
Steroids	1.9803	0.9974–3.9317	0.0509

CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; DAS disease activity score; REE, resting energy expenditure; csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; bDMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs. “Lower” and “Higher” refer to fat mass and body cell mass refer to InBody 720 analyzer preset limits based on a subject’s weight and height. Sarcopenic patients n=52, non-sarcopenic patients n=96.

*statistically significant (P < 0.05)

Table 5 Multiple regression analysis on decreased skeletal muscle mass after 1 year in female sarcopenic patients

	Odds ratio	CI	P value
Lower body mass index	0.8765	0.6754–1.3526	0.1987
Lower body cell mass	3.5000	1.3865–8.8355	0.0080*
Lower fat mass	2.4286	0.8045–7.3312	0.1155
bDMARD	0.0559	0.0117–0.2664	0.0003*
Lower vitamin D	1.0033	0.7688–1.5665	0.9870

CI, confidence interval; bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drugs. "Lower" refers to fat mass and body cell mass refers to InBody 720 analyzer preset limits based on a subject's weight and height. Sarcopenic patients n=52, non-sarcopenic patients n=96.

*statistically significant (P < 0.05)

考 察

本研究では 278 名の慢性関節リウマチ患者のうち女性の 48.3%、男性の 54.0% がサルコペニアを示すことが明らかとなった。さらに 65 歳以下の患者でも、女性の 35.1%、男性の 39.5% がサルコペニアを示した。日本の高齢者では加齢性サルコペニアを呈する者が 10% 程度とされているため、それに比べると大変高率の発症である。高齢者においては、血漿中の IL-6 や CRP 濃度が高値であると骨格筋減少が著しいことが報告されている。我々のデータでは炎症性サイトカインを抑制する生物製剤の利用が、サルコペニア抑制に有効である可能性が示唆された。さらに、体脂肪率が高い場合には BMI も正常、骨格筋指数も正常またはやや低値であったが、BMI はサルコペニア患者でやや低い傾向があった。

本研究ではサルコペニアの予防において、体細胞量を維持することの重要性が示唆された。体細胞量とは、栄養学的には栄養状態の指標として重要な体組成評価項目の一つである。除脂肪体重については、軽度または中等度の浮腫を示す患者では水分調整が十分ではなく、筋肉量とは一致しなかった。また、健康人においては体細胞腸と除脂肪体重の比がエネルギー消費量の一つの指標となることが報告されている。しかし慢性関節リウマチ患者ではこうした値

にズレが生じており、体組成バランスが異常を示すことが示唆された。

リウマチ病態では、関節の痛みのほか、浮腫や動きにくさなどのために身体活動が低下し、タンパク合成や筋肉減少に影響すると考えられる。また、インスリン感受性の低下や TNF α など炎症性サイトカインの増加も影響する。本検討においては、高脂肪食による炎症誘導がリウマチ病態をさらに増悪させることも確認した。すなわち食事においても、タンパクの不足よりも高脂肪の摂取がリウマチ病態の増悪を誘導すると考えられる。しかしその機序については、今後さらに追究する必要がある。

本研究では、慢性関節リウマチにおいては筋肉減少、すなわちサルコペニアが高頻度に発症しており、体細胞量の減少から低栄養状態にあることが明らかとなった。また、低体重は認められなかったが、過体重患者にはサルコペニアの者はなかった。サルコペニアは予後に大きく影響すると考えられることから、今後はリウマチ患者におけるサルコペニア予防のための食事療法を確立する必要がある。

謝 辞

本研究の実施にあたり、助成をいただきました公益財団法人 浦上食品・食文化振興財団に深く感謝いたします。また、当研究に従事して下さった徳島大学大学院 瀬部真由さん、筑後桃子さん、甫木元美幸さん、松島里那さん、井内茉莉奈さん、瀬野浦聖佳さん、福永佳容子さん、黒田雅士先生、ならびにご協力くださった徳島大学病院呼吸器・膠原病内科 岸潤先生、豊田優子先生、河野弘先生、機器等ご提供くださった同麻酔科 堤保夫先生、被験者協力に尽力くださった木下病院 木下成三先生、研究遂行にご指導・ご助言くださいました中屋豊先生、原田永勝先生、西岡安彦先生、阪上浩先生に心より感謝申し上げます。

Rheumatoid arthritis patients demonstrate sarcopenia with low body cell mass and normal BMI: a prospective observation study

Rie Tsutsumi

*Department of Nutrition and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences,
Tokushima University*

Abstract

Background and Aims: The impairment of physical function in patients with rheumatoid arthritis (RA) induces changes in body composition and a decreased quality of life. The effect of providing nutritional support and the relationship between sarcopenia (loss of skeletal muscle mass) and nutritional status in patients with RA remain unclear. The aim of this study was to determine the prevalence of sarcopenia and poor nutrition, as well as the relationship between sarcopenia and factors such as inflammation and disability scores in patients with RA.

Methods: This prospective observational study involved 278 RA patients aged > 20 years (217 women, 61 men). Sarcopenia was defined using the skeletal muscle index, based on the criteria in the Consensus Report of the Asia Working Group for Sarcopenia, and quantified using bioelectric impedance analysis, handgrip strength, and isometric knee flexion/extension strength. Data regarding serum C-reactive protein concentrations, disease activity, and disability (DAS28) scores were collected.

Results: A skeletal muscle index indicative of sarcopenia was identified in 48.3% of women and 54.0% of men. No relationship was found between sarcopenia and disease duration or DAS28 score. Patients with sarcopenia had a higher body fat percentage and a lower skeletal muscle index and body cell mass, relative to those without sarcopenia.

Conclusion: Sarcopenia is very common among RA patients, presenting with a lower body cell mass, which is indicative of poor nutrition, and a normal body mass index.