



7. 栄養障害, サルコペニア・フレイル, 認知症の性差

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 日本メディカルセンター 公開日: 2024-02-21 キーワード (Ja): サルコペニア, フレイル, 栄養障害, 認知機能低下, エストロゲン キーワード (En): sarcopenia, frailty, malnutrition, cognitive impairment, estrogen 作成者: 加藤, 明彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000076

著 者 : 加藤 明彦

論文名 : 「7. 栄養障害, サルコペニア・フレイル, 認知症の性差」

雑誌名 : 臨牀透析

Vol.38 No.10 pp.1293-1300 (pp.49-56), 2022 年

【特集 : 透析医療の gender diversity】

日本メディカルセンターの許可を得て電子化

7

栄養障害，サルコペニア・フレイル，認知症の性差

加藤 明彦*

要旨 透析患者では栄養障害の合併頻度に明らかな男女差はない。しかし、栄養指標のカットオフ値には明らかな性差がある。同様に、サルコペニア合併率は男女の透析患者でほぼ同じである。サルコペニアのスクリーニングとして最大下腿周囲長を評価する場合は、女性患者では感度・特異度とも低いことに注意が必要である。フレイルや認知症は女性患者に多い。その理由として、①女性が長寿である、②女性患者では筋力が低下して転倒しやすい、③エストロゲンシグナルの減少によって脳細胞内のミトコンドリア機能異常や酸化ストレスが亢進する、などが関与する。

Key Words サルコペニア，フレイル，栄養障害，認知機能低下，エストロゲン

はじめに

一般に女性は男性より長生きするが、透析患者においても生命予後は女性のほうが良い。日本人の新規血液透析導入患者を対象としたコホート研究¹⁾によると、女性の透析導入後の死亡リスクは男性より約30%低い。しかし、心血管病を合併した患者のみでは男女間に差がないことから、心血管病以外の要因が生命予後の性差に関与する可能性がある。

本稿では透析患者における栄養障害，サルコペニア・フレイル，認知症の性差について紹介するとともに、これら性差の臨床的な意義を概説する。

1 栄養障害の性差

透析患者における栄養障害の性差には一定の傾向はない。ブラジルの報告²⁾では、女性は男性に比較して食欲低下の合併リスクが1.97倍、吐気が1.90倍、嘔吐が2.21倍高く、複合的栄養指標であるMIS (malnutrition-inflammation score)

* 浜松医科大学附属病院血液浄化療法部

の合計点（10点満点）は女性 5.41 ± 3.18 点であり、男性の 4.66 ± 3.28 点よりも高い。一方、スペインの多施設横断研究³⁾では、男性のほうが女性より栄養障害（MIS > 5点）の合併率が高い。

以下に、男女別にみた栄養指標のカットオフ値と予後との関連を示す。

1. 生化学的栄養指標

1) 血清アルブミン値

血液透析前の血清アルブミン値は、女性は男性より平均 0.1 g/dL 低く、1年後にはさらに 0.04 g/dL 低下する⁴⁾。日本人血液透析患者では、1年生命予後を予測する血清アルブミン値は男性 3.6 g/dL 、女性 3.5 g/dL であり、女性のほうが低い⁵⁾。

腹膜透析患者では、男女間で血清アルブミン値に差はない。しかし、血清アルブミン低下は男性では腹膜透析効率の低下、心臓バイオマーカー（トロポニンT、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント）の上昇と関連するのに対し、女性では体液過剰や炎症マーカーと関連する⁶⁾。

2) 血清クレアチニン値

透析前の血清クレアチニン値は、血液透析患者では全身骨格筋量の指標である。日本透析医学会統計調査委員会のデータによると、男性 $< 9.8 \text{ mg/dL}$ 、女性 $< 8.4 \text{ mg/dL}$ の場合、体格係数（body mass index ; BMI）と無関係に1年生命予後が不良である⁷⁾。

その後の国内研究⁵⁾でも、日本人血液透析患者の生命予後を予測する血清クレアチニン値は、65歳未満で男性 $< 11.6 \text{ mg/dL}$ 、女性 $< 9.7 \text{ mg/dL}$ 、65歳以上で男性 $< 9.7 \text{ mg/dL}$ 、女性 $< 8.9 \text{ mg/dL}$ と報告されている。

2. 身体計測

1) BMI

韓国からの報告⁸⁾によると、 $\text{BMI} > 25.1 \text{ kg/m}^2$ の男性透析患者は観察期間中（平均 24.2 カ月）の総死亡リスクが 57% 低い。一方、女性では BMI と生命予後は関連しない。また、1年間に BMI が -3 kg/m^2 減少すると、男性のみ死亡リスクが 3.02 倍高くなる。

日本透析医学会統計調査委員会のデータ解析⁵⁾によると、死亡リスクとなる BMI のカットオフ値は男性 $< 20.4 \text{ kg/m}^2$ 、女性 $< 19.5 \text{ kg/m}^2$ である。

2) 上腕三頭筋皮下脂肪厚（TSF）、上腕筋周囲長（AMC）

TSF は脂肪量の指標であり、日本人の新身体計測基準値（Japanese Anthropometric Reference Data ; JARD 2001）の年齢・性別中央値と比較して、80~90% 未満で軽度、60~80% 未満で中等度、60% 未満で高度の体脂肪消失状態とみなす。海外の報告⁹⁾では、透析患者の 39.7% で体脂肪の減少を認めており、とくに女

性において合併率が高い。

AMC は TSF と同様, JARD 2001 を用いて比較評価する。80~90 %未満で軽度, 60~80 %未満で中等度, 60 %未満で高度の筋蛋白消耗状態と考える。血液透析患者では 62.5 %に筋蛋白質の消耗を認めており, 男性で合併頻度が高い⁹⁾。

2 サルコペニアの性差

1. 一般人口における性差

地域居住日本人高齢者におけるサルコペニアの合併率は男女とも 5~7 %であり, 性差はない。一方で, 介護保険を利用している高齢者 (平均年齢 78.6 歳) では, サルコペニアを Asian Working Group for Sarcopenia の診断基準 (AWGS 2019) で評価すると, 合併率は男性 63.6 %, 女性 56.2 %と男性にやや多い¹⁰⁾。

サルコペニアの合併リスクは男女で異なる。日本人地域居住高齢者では, 男性では血清アルブミン ≤ 3.8 g/dL, 認知機能低下, 活動量の低下, 最近 1 年間の入院歴が危険因子であるのに対し, 女性では認知機能の低下と抑うつ気分が危険因子となる¹¹⁾。韓国の報告¹²⁾では, サルコペニアの新規発症に關与する因子として, 男性では年齢とレジスタンス運動の回数 (≥ 2 /week), 女性では年齢, 栄養障害, 身体活動度の低下が挙げられている。

2. 透析患者における性差

1) 血液透析

日本人血液透析患者におけるサルコペニアの合併頻度は, 男性 37 %, 女性 45 %とほぼ同じである¹³⁾。しかし, 20 週間の間隔をあけ, 全身骨格筋量を連続して計測すると, 男性で 17.5 %, 女性で 15.7 %減少しており, 男性のほうが骨格筋の減少速度が速い ($p=0.02$)¹⁴⁾。男性患者では, 血清テストステロン濃度の低下 (<147 pM/L) が, 1 年後のサルコペニア進行と關連する¹⁵⁾。

2) 腹膜透析

AWGS 2019 で評価したサルコペニアの合併頻度は 38.2 %であり, 男女間で差はない¹⁶⁾。AWGS 2019 では, サルコペニアのスクリーニング法として最大下腿周囲長 (男性 <34 cm, 女性 <33 cm) を推奨しているが, 下腿周囲長でサルコペニアと診断できる感度・特異度は男性で 90.3 %および 70.9 %, 女性で 82.5 %および 61.7 %であり, 女性は感度・特異度も低い¹⁶⁾。その理由として, 女性は下腿の皮下脂肪が厚いことが關与する可能性がある。

3 フレイルの性差

1. 一般人口における性差

超高齢社会の到来により、2043年になると75歳以上の後期高齢者を中心としてフレイルの合併率が増えると予測されている¹⁶⁾。とくに女性はフレイルの合併頻度が高く、2016年から2043年にかけて23.11%から26.15%まで増える。一方、男性は16.61%から17.97%と軽度増えるのみである(表1)¹⁷⁾。女性ではフレイル合併率が多いにもかかわらず長生きする現象を、“Sex-frailty paradox”と呼んでいる。

フレイルの発症・進展には食事の偏りが関与する。地域居住日本人高齢者を対象とした横断調査¹⁸⁾では、男性では週2回未満の肉類摂取の場合にフレイル合併リスクが2.76倍高い。一方、女性では週2回以下の魚類(2.45倍)、肉類(4.05倍)、野菜(5.03倍)、イモ類(3.84倍)、菓子類(2.16倍)の場合、それぞれフレイルの合併リスクが有意に高い。したがって、女性ではより多くの食材をバランスよく頻回に摂ることが重要となる。

同様に、簡易型自記式食事歴法質問票(brief-type self-administered diet history questionnaire; BDHQ)で栄養摂取量を評価すると、高齢女性ではマグネシウム摂取が多いほどプレフレイル/フレイルの合併頻度が少なく、高齢男性ではマグネシウム摂取量とフレイル合併は無関係なことも報告されている¹⁹⁾。

表1 日本人高齢者における認知症、軽度認知障害とフレイルの合併率予測

	合併頻度 (%)	男 性				女 性			
		年	2016	2025	2034	2043	2016	2025	2034
60 ~ 74 歳	軽度認知障害(MCI)	5.18	3.46	2.60	2.80	4.88	4.97	4.75	4.91
	認知症	1.93	1.10	0.63	0.70	4.04	3.47	2.94	3.09
	フレイル	2.03	1.91	1.71	1.94	1.92	1.95	1.67	1.83
	認知症+フレイル	0.18	0.11	0.06	0.07	0.42	0.33	0.24	0.26
	合併頻度 (%)								
75 歳 以上	年	2016	2025	2034	2043	2016	2025	2034	2043
	軽度認知障害(MCI)	21.08	17.86	16.02	14.28	17.35	16.29	16.02	14.00
	認知症	19.31	17.96	16.41	13.12	27.84	22.20	24.74	24.61
	フレイル	16.61	15.92	17.59	17.97	23.11	22.26	24.44	26.15
	認知症+フレイル	5.75	5.48	5.43	4.73	11.83	10.22	10.37	11.73

[Kasajima M, et al : Lancet Public Health 2022 ; 7 : e458-e468¹⁷⁾ より改変]

表 2 男女別に見たフレイル表現型の合併頻度

フレイル表現型 (CHS 基準)	女 性	男 性
体重減少 [1年間で 4.5 kg の (意図しない) 体重減少]	25.3 %	13.5 %
筋力低下 (握力低下)	61.8 %	50.2 %
疲労感	39.6 %	17.0 %
歩行速度の低下	22.2 %	9.6 %
身体活動の低下	9.7 %	3.9 %

[Takeuchi H, et al : Aging Dis 2018 ; 9 : 192-207²⁰⁾ より改変]

2. 透析患者における性差

1) 血液透析

日本人血液透析患者において、女性のプレフレイルおよびフレイルの合併リスクは男性よりも 2.81 倍および 3.66 倍高い²⁰⁾。腎移植待機患者 455 名（うち血液透析患者 257 名、腹膜透析患者 93 名を含む）においても、フレイルの合併リスクは女性で 1.91 倍高く、すべてのフレイル表現型の合併頻度は女性で多かった²¹⁾ (表 2)。

2) 腹膜透析

包括的フレイル評価法である Clinical Frailty Scale でフレイル（フレイルスケールで 5 以上）と診断すると、男性 11.5 %、女性 31.7 %であり、腹膜透析患者においてもフレイルの合併率は女性に多い²²⁾。

4 認知症の性差

1. 一般人口における性差

日本人では、認知症と軽度認知障害（mild cognitive impairment ; MCI）を併

ワンポイント●アドバイス

Q. 透析患者のフレイルは、性差より心理的傾向や個人差によるものといえないですか？



A 透析患者だけでなく、糖尿病、心不全、HIV 陽性、重症疾患患者でも、女性は男性よりフレイルの合併率が高いことが報告されています。その理由として、心理的傾向や個人差の問題だけでなく、男女間の体組成の違いが関与する可能性があります。女性は体脂肪量が多く、とくに臀部～大腿部の骨格筋内で脂肪浸潤が増えるため、身体活動度、疲労感、歩行速度低下などの表現型が悪化しやすいと考えられます。一方で、透析患者のフレイル進行速度に性差はありません。
(加藤明彦)

せた有病率は女性に多い。表1に示したように、日本人女性の認知症は将来的にも減少しないことが推測されている¹⁷⁾。さらに、MCIを合併すると、教育歴とは無関係に、日本人女性は男性より早く認知機能が低下する²³⁾。

英国の約50万人のコホート研究²⁴⁾では、冠動脈疾患または心不全を有する女性におけるアルツハイマー病の合併リスクは1.63倍および1.32倍高い。一方、女性の血管性認知症の合併リスクは男性の0.73倍と報告されている²⁴⁾。

2. 透析患者における性差

1) 血液透析

一般人口と同様、66歳以上の高齢透析患者では女性は男性よりも認知症の合併リスクが1.10倍、アルツハイマー病は1.12倍高い²⁵⁾。さらに、認知症あるいはアルツハイマー病と診断された高齢透析患者では、透析導入後の死亡リスクはそれぞれ2.14倍および2.07倍高い。台湾の報告²⁶⁾でも、末期腎不全患者における認知症の合併率（人/1,000名患者）は男性9.49人、女性11.86人と女性に多く、80歳以上になると男性42.56人、女性44.15人まで増加する。

女性で認知症が多い理由として、女性が長寿であるということに加えて、閉経後のエストロゲンの減少が関与する。女性のアルツハイマー病患者の脳細胞内ではエストロゲン受容体の発現が減少し、ミトコンドリア機能異常や酸化ストレスの亢進と関連することが報告されている²⁷⁾。

2) 腹膜透析

腹膜透析患者では、男女間で合併頻度に差がない。過去の8研究、1,735名をメタ解析²⁸⁾すると、認知機能低下は全体の28.7%に認めるが、性差はない。一方、20篇の論文をレビューすると、女性で多いとの報告が複数の論文で認められていた。また、認知機能低下は腹膜炎による入院リスクと関連する。

MoCA (Montreal Cognitive Assessment) を用いて血液透析患者と腹膜透析患者の認知機能を検査すると、MoCAスコアは腹膜透析患者で約7点低かったことから²⁹⁾、腹膜透析患者は血液透析患者より認知機能低下を合併しやすい可能性がある。

おわりに

本稿では、透析患者における栄養障害、サルコペニア・フレイル、認知症の性差について概説した。栄養障害およびサルコペニアの合併頻度に性差はないものの、フレイル、認知症は女性に多く認める。その原因として、女性は男性より長生きする、筋力が低下しているため動作の俊敏性が失われて転倒しやすいことに加え、閉経後のエストロゲン減少による脳細胞のミトコンドリア機能異常や酸化ストレスの亢進が関与している可能性がある。

本論文の●ポイント

- 栄養障害の性差は明らかでない。
- 生命予後に対する栄養指標のカットオフ値は男女で異なる。
- 男性では骨格筋量，女性では体脂肪量が減少しやすい。
- 一般人口において，サルコペニアの発症リスクは男女で異なるが，透析患者で性差はない。
- 女性患者の下腿周囲長はスクリーニング法としての感度・特異度が低い。
- 本邦では，75歳以上の女性でフレイルが増えると予測されている。
- 女性のフレイル発症にはさまざまな食材の摂取頻度不足が関連し，透析患者においても女性のフレイル合併率が高い。
- 一般人口では女性の認知症合併率が高く，血液透析患者でも認知症，アルツハイマー病の合併頻度は女性に多い。
- 腹膜透析患者では認知症の合併頻度に性差はない。

文献

- 1) Kozaki Y, Morinaga T, Fukatsu A, et al : Sex differences in clinical outcomes in Japanese incident dialysis patients : a prospective observational multicenter study. *Clin Exp Nephrol* 2022 ; 26 : 466-475
- 2) Silva LF, Lopes GB, Matos CM, et al : Gastrointestinal symptoms and nutritional status in women and men on maintenance hemodialysis. *J Ren Nutr* 2012 ; 22 : 327-335
- 3) Barril G, Nogueira A, Cigarrán S, et al : Differences in Malnutrition-Inflammation Score of hemodialysis patients associated with hemodialysis factors. A Spanish multicenter epidemiologic study. *J Ren Nutr* 2022 (in press)
- 4) Leavey SF, Strawderman RL, Young EW, et al : Cross-sectional and longitudinal predictors of serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 2119-2128
- 5) Kanda E, Kato A, Masakane I, et al : A new nutritional risk index for predicting mortality in hemodialysis patients : Nationwide cohort study. *PLoS One* 2019 ; 14 : e0214524
- 6) Sikorska D, Olewicz-Gawlik A, Baum E, et al : The importance of hypoalbuminemia in peritoneal dialysis patients : Impact of gender. *Adv Clin Exp Med* 2019 ; 28 : 729-735
- 7) Sakao Y, Ojima T, Yasuda H, et al : Serum creatinine modifies associations between body mass index and mortality and morbidity in prevalent hemodialysis patients. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0150003
- 8) Park JM, Lee JH, Jang HM, et al : Survival in patients on hemodialysis : Effect of gender according to body mass index and creatinine. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0196550
- 9) Kaya T, Sipahi S, Karacaer C, et al : Evaluation of nutritional status with different methods in geriatric hemodialysis patients : impact of gender. *Int Urol Nephrol* 2014 ; 46 : 2385-2391
- 10) Sawaya Y, Ishizaka M, Kubo A, et al : The Asian working group for sarcopenia's new criteria updated in 2019 causing a change in sarcopenia prevalence in Japanese older adults requiring long-term care/support. *J Phys Ther Sci* 2020 ; 32 : 742-747
- 11) Kitamura A, Seino S, Abe T, et al : Sarcopenia : prevalence, associated factors, and the risk of mortality and disability in Japanese older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021 ; 12 : 30-38
- 12) Choe HJ, Cho BL, Park YS, et al : Gender differences in risk factors for the 2 year development of sarcopenia in community-dwelling older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022 (in press)
- 13) Mori K, Nishide K, Okuno S, et al : Impact of diabetes on sarcopenia and mortality in patients undergoing hemodialysis. *BMC Nephrol* 2019 ; 20 : 105
- 14) Visser WJ, Egmond AMEM, Timman R, et al : Risk factors for muscle loss in hemodialysis patients with high comorbidity. *Nutrients* 2020 ; 12 : 2494

- 15) Chiang JM, Kaysen GA, Segal M, et al : Low testosterone is associated with frailty, muscle wasting and physical dysfunction among men receiving hemodialysis : a longitudinal analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2019 ; 34 : 802–810
- 16) Lin YL, Wang CH, Tsai JP, et al : A comparison of SARC-F, calf circumference, and their combination for sarcopenia screening among patients undergoing peritoneal dialysis. *Nutrients* 2022 ; 14 : 923
- 17) Kasajima M, Eggleston K, Kusaka S, et al : Projecting prevalence of frailty and dementia and the economic cost of care in Japan from 2016 to 2043 : a microsimulation modelling study. *Lancet Public Health* 2022 ; 7 : e458–e468
- 18) Shibasaki K, Kin SK, Yamada S, et al : Sex-related differences in the association between frailty and dietary consumption in Japanese older people : a cross-sectional study. *BMC Geriatr* 2019 ; 19 : 211
- 19) Kaimoto K, Yamashita Y, Suzuki T, et al : Association of protein and magnesium intake with prevalence of prefrailty and frailty in community-dwelling older Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2021 ; 67 : 39–47
- 20) Takeuchi H, Uchida HA, Kakio Y, et al : The prevalence of frailty and its associated factors in Japanese hemodialysis patients. *Aging Dis* 2018 ; 9 : 192–207
- 21) Pérez-Sáez MJ, Arias-Cabrales CE, Dávalos-Yerovi V, et al : Frailty among chronic kidney disease patients on the kidney transplant waiting list : the sex-frailty paradox. *Clin Kidney J* 2022 ; 15 : 109–118
- 22) Davenport A : Comparison of frailty, sarcopenia and protein energy wasting in a contemporary peritoneal dialysis cohort. *Perit Dial Int* 2022 (in press)
- 23) Iwata A, Iwatsubo T, Ihara R, et al : Effects of sex, educational background, and chronic kidney disease grading on longitudinal cognitive and functional decline in patients in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study. *Alzheimers Dement (NY)* 2018 ; 4 : 765–774
- 24) Dong C, Zhou C, Fu C, et al : Sex differences in the association between cardiovascular diseases and dementia subtypes : a prospective analysis of 464,616 UK Biobank participants. *Biol Sex Differ* 2022 ; 13 : 21
- 25) McAdams-DeMarco MA, Daubresse M, Bae S, et al : Dementia, Alzheimer's disease, and mortality after hemodialysis initiation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018 ; 13 : 1339–1347
- 26) Kuo YT, Li CY, Sung JM, et al : Risk of dementia in patients with end-stage renal disease under maintenance dialysis — a nationwide population-based study with consideration of competing risk of mortality. *Alzheimers Res Ther* 2019 ; 11 : 31
- 27) Uddin MS, Rahman MM, Jakaria M, et al : Estrogen signaling in Alzheimer's disease : molecular insights and therapeutic targets for Alzheimer's dementia. *Mol Neurobiol* 2020 ; 57 : 2654–2670
- 28) Shea YF, Lee MC, Mok MM, et al : Prevalence of cognitive impairment among peritoneal dialysis patients : a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol* 2019 ; 23 : 1221–1234
- 29) Zeng B, Wang Q, Wu S, et al : Cognitive dysfunction and health-related quality of life in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis in comparison with patients undergoing peritoneal dialysis : a cross-sectional study. *Med Sci Monit* 2022 ; 28 : e934282



Gender diversity of malnutrition, sarcopenia, frailty, and cognitive impairment in dialysis patients

Akihiko Kato *

Key words : sarcopenia, frailty, malnutrition, cognitive impairment, estrogen

* *Blood Purification Unit, Hamamatsu University Hospital*