

透析患者の栄養状態について — レプチンの臨床的意義 —

勝浦由美、山岸 剛
秋田赤十字病院

Nutritional conditions of patients on hemodialysis — clinical significance of serum leptin concentration —

Yumi Katsuura, Tsuyoshi Yamagishi
Akita Red Cross Hospital

透析患者の栄養状態の評価として、1.身体計測 (Anthropometry)、2.生化学検査 (Biochemistry)、3.臨床所見評価 (Clinical assessment)、4.食事摂取評価 (Dietary intake survey)、5.環境要因 (Environment factor)、6.心理状態 (feeling) の6項目よりなり、これらを総合した上で患者の栄養状態を判定することとなる。特に透析患者では栄養状態にさまざまな要因が関連しており K / DOQ 1 ガイドラインでも維持透析患者の栄養状態は単一の項目ではなく複数の項目によって評価されるべきであり、栄養障害は複数の項目を組み合わせることによってより敏感に、特異的に確認できると述べられている。

維持透析患者におけるアセスメント項目として、1.身体計測 (体重、BMI、AMC / TSF、筋肉量、体脂肪量)、2.生化学検査 (血清アルブミン<必要に応じて血清プレアルブミン>、血清クレアチニン、血清尿素窒素、% CGR、PCR)、3.臨床所見評価、4.食事摂取調査 (管理栄養士による評価が必須)、5.環境要因、6.心理状態、7.SGA、8.その他 (透析量<最低限 Kt / V>、炎症 (CRP など) がある。生化学検査より注目してみると一般的に栄養状態の指標として用いられるアルブミン、クレアチニンなどであり各組織、臓器の栄養状態および機能状態、栄養素が臓器間を移動している状態をみている。透析患者の栄養指標として用いる場合は測定方法 (透析前、透析後での体液量の違いによる変化) や透析方法、ダイアライザによる喪失量、血管外にプールされている量の違い、炎症の存在などさまざまな影響因子を考慮する必要がある。(PCR protein catabolic rate たんぱく質摂取量を反映、SGA subjective global nutritional assessment)

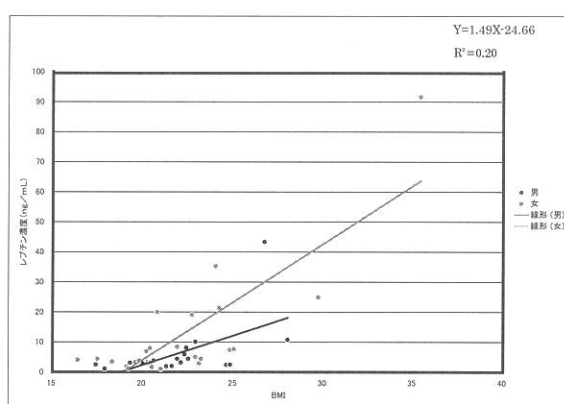
我々は透析患者の栄養状態の指標になりうるものとしてレプチンに注目した。レプチンは腎臓で代謝されるため慢性腎不全の患者では血中濃度の上昇が認められ、食欲の低下や摂食不良に関係している可能性があるとして報告されている。

レプチンは、1994年 Freidman らにより ob/ob マウスの病因遺伝子である obese gene の cDNA が単離同定された。この遺伝子産物はギリシャ語の痩せを意味する “leptos” にちなみ『leptin (レプチン)』と命名された。分子量16,000ダルトンのペプチドホルモンで、肥満細胞から分泌され、

No.	年齢	性別	原疾患	レプチン ng/mL	BMI	体重/身長	Bun	Cr	TP	Alb	備考 腹	透析時間
21	52	女	CGN	4.4	17.5	44.06/158.5	74.5	11.75	6.1	3.6	APS1SS	4H
22	54	女	CGN	4.1	16.4	40.08/156.5	43.8	8.76	6.1	3.2	PS16UW	4H
23	62	女	CGN	3.8	19.7	45.16/151.2	67.1	6.79	6.7	3.9	APS1SSA	4H
24	56	男	CGN	3.8	20.6	56.78/166.2	71.9	10.80	6.9	3.4	TS13S	5H
25	60	女	CGN	3.5	18.3	46.28/159.0	67.7	10.81	6.6	3.9	APS1SSA	4H
26	60	女	DM	3.4	20.3	43.80/146.8	55.6	7.40	7.40	4.2	APS1SSA	4H
27	50	女	CGN	3.3	19.6	48.68/157.6	50.2	9.35	7.0	4.3	APS1SSA	4H
28	70	男	DM	3.2	22.1	59.48/164.1	58.3	9.02	6.8	4.2	APS1SSA	4H
29	80	男	CGN	3.1	19.3	57.84/172.9	61.2	8.60	6.2	3.6	APS1SS	4H
30	76	女	DM	3.0	20.4	45.02/148.4	59.8	9.21	6.8	4.0	TS16SL	4.5H
31	47	女	CGN	2.9	23.1	53.12/151.5	13.8	4.76	4.7	1.6	APS1SSA	4H
32	69	男	DM	2.9	20.0	54.70/165.4	61.5	7.87	6.5	3.8	PS16UW	4H
33	74	男	MN	2.5	24.8	62.90/159.3	55.6	10.72	6.7	3.8	TS16SL	4H
34	48	男	CGN	2.5	17.4	51.88/172.5	53.8	9.87	7.2	4.1	APS1SSA	4H
35	64	男	CGN	2.4	24.6	61.90/158.5	51.7	11.69	6.6	3.6	APS1SSA	4H
36	70	男	DM	2.0	21.6	54.74/159.3	55.0	8.95	6.5	3.7	APS1SSA	4H
37	85	男	DM	1.9	21.3	60.60/168.5	60.6	8.20	6.2	3.6	PS16UW	4H
38	78	女	CGN	1.8	19.1	38.88/142.5	81.3	8.10	5.8	3.5	TS16SL	4H
39	71	女	DM	1.7	20.5	53.54/161.7	54.9	9.33	6.3	3.5	TS16SL	4H
40	73	女	CGN	1.2	19.2	43.70/151.0	58.8	6.51	5.5	3.3	TS16SL	5H
41	58	男	CGN	1.1	17.9	50.38/167.8	82.8	10.72	6.0	3.7	TS13S	5H
42	63	女	DM	1.0	20.9	46.22/148.2	56.8	9.30	6.7	4.0	TS16SL	4H

＜結果＞

レプチンとBUN、アルブミン、BMI、TC、TG、P、グルコース、インスリンの8項目の関係を検討してみるとBMIとのみ相関を認めほかのものでは相関を認めなかった。(グラフ1参照)



グラフ1. レプチン濃度とBMIの相関グラフ

＜考察＞

摂食障害患者のレプチン濃度を測定した報告によると血漿、あるいは髄液中レプチン濃度が高値なら、レプチンはその生理作用から推察して神経性無食欲症発症 (anorexia nervosa: AN) の原因物質と考えられるが、実際はすべての報告でANの血漿レプチン濃度は健常女性に比べ著明に低下していたと記されており、摂食障害において血漿レプチン濃度はBMI、脂肪率、脂肪量と正の相関を認め、結果としてAN発症の原因物質ではないが、その血中濃度は脂肪量の簡便な指標になると結論づけられている^{1,2)}。

また透析患者とレプチンの関連についての報告では、中園らによると、透析患者でも血漿レプチン濃度はBMIと体脂肪率と関連すると言っており、透析患者においてレプチン濃度は脂肪量の有意なマーカーとなり、高脂血症の評価となる、と報告している³⁾。この報告では、107名(うち30名は糖尿病)のHD患者のレプチン濃度と高流量の膜面積の影響を評価しており、結果は透析患者において血漿レプチン濃度はBMIと体脂肪率と関連しており、T-cho、LDL-cho、TG、

血中、髄液中に存在するといわれている。末梢の脂肪貯蔵量を視床下部に伝達し、視床下部の摂食、代謝調節因子をコントロールし、体重を一定に保つ働きをしていると考えられている。

レプチンには大別して long form と short form の 2 種類の受容体があり、レプチンの情報伝達に参与するのは long form receptor で視床下部の多くの部位で同定されている。中でも視床下部の弓状核に高密度に存在し、中枢で食欲抑制に働きかけるレプチンはその下流で働くさまざまな神経ペプチドまたは神経調節物質を駆動させ、一方では交感神経系を介して末梢神経におけるエネルギー消費を亢進させる。褐色脂肪組織は体温の恒常性維持に向け、非ふるえ熱産生や食事誘導性熱産生に参与している。分泌促進因子としては、高カロリー食、ニューロペプチド Y、グルココルチコイド、TNF α 、IL - 1、リポ多糖、インスリン、分泌抑制因子としては、絶食・飢餓、カテコラミン、チアゾリジン誘導体、cAMP、 β 3アドレナリン、受容体アゴニストなどがある。

レプチンの血中、髄液中濃度は RIA 法や ELIZA 法で測定し、体脂肪量を反映する。深夜に高く、昼間に低い日内変動があり、性差と年齢差がある。成人では女性が男性に比べ高く、60歳以上の高齢者では低下するといわれている。食事の影響は受けないが、絶食状態12時間後には低下し、36時間後には最低値となり、復食させる24時間後に戻る。一方、食事を過剰摂取 (120kcal/kg 体重) させると血中レプチン濃度は上昇する。

<対象と方法>

当院の透析患者のうち、ダイアライザーの膜面積1.5~1.6の患者42名に朝食を摂取せず来院してもらいレプチン濃度を測定した。

- ・年齢 41歳~85歳、男性 17名、女性 25名
- ・現疾患は糖尿病 20名、慢性腎炎 17名、その他 5名 (腎硬化症 1名、膜性腎症 1名、RPGN 1名、妊娠中毒症 1名、多発性のう胞腎 1名)

レプチンの基準値は男性 0.9~13.0ng / ml、女性 2.5~21.8ng / mlとなっている。(検査結果に関しては表1参照)

表1. 当院透析患者の data

No.	年齢	性別	原疾患	レプチン ng/mL	BMI	体重/身長	Bun	Cr	TP	Alb	備考 膜	透析時間
1	47	女	DM	91.6	35.4	79.1/149.5	66.2	9.45	6.7	3.6	PS16UW	5H
2	56	男	Neph	43.4	26.7	88.10/159.6	52.1	9.83	7.3	4.2	APS15SA	4H
3	58	女	DM	35.3	30.7	54.40/150.4	53.5	8.49	6.8	3.6	APS15SA	5H
4	72	女	DM	24.9	29.7	67.85/151.0	92.4	9.76	6.4	3.7	APS15S	4H
5	41	女	DM	21.4	24.2	61.30/159.0	50.7	8.44	7.1	3.7	FB150U	4H
6	44	女	CGN	20.0	20.8	56.50/164.8	57.3	12.15	6.4	3.6	FB150U	4.5H HDF
7	70	女	DM	19.0	22.7	46.86/143.8	67.9	9.00	6.2	3.6	TS16SL	5H
8	76	男	DM	10.8	28.0	69.45/157.5	69.6	8.81	6.2	3.6	APS15S	4H
9	51	男	DM	10.1	22.9	62.80/165.6	64.1	9.57	6.8	3.9	TS16SL	5H
10	86	女	CGN	8.4	21.9	47.22/147.0	65.5	6.80	6.3	3.6	PS16UW	5H
11	62	男	DM	8.1	22.4	65.40/171.0	65.2	12.28	6.8	4.0	PS16UW	4H
12	67	女	PCK	8.0	20.4	43.40/146.0	65.0	8.73	7.0	3.7	APS15SA	4H
13	72	女	DM	7.7	25.0	46.60/136.6	47.6	6.42	6.3	3.6	FB150U	5H
14	47	女	RPGN	7.4	24.8	50.08/142.1	76.0	9.97	6.2	4.0	PS16UW	4.5H
15	62	女	DM	6.9	20.2	44.84/149.0	45.9	6.96	6.9	3.8	TS16SL	4.5H
16	62	男	DM	5.9	22.3	56.80/159.7	55.7	6.28	6.1	3.8	APS15S	4H
17	55	女	TOX	5.0	22.9	46.56/142.6	58.0	11.31	6.9	4.1	PS16UW	5.0H HDF
18	64	男	CGN	4.4	21.9	53.60/156.5	67.4	12.17	7.0	4.0	APS15SA	4H
19	67	男	DM	4.4	22.5	59.14/162.0	67.8	10.76	6.9	3.8	APS15S	4H
20	70	女	CGN	4.4	23.2	43.46/137.0	90.9	10.09	6.1	3.6	FB150U	4H

体重とも正の相関を認めている。糖尿病、非糖尿病でレプチン濃度に有意差は認めなかったが、非糖尿病では男性より女性で4倍近くレプチン濃度は高値だった。またポリスルホン膜とセルロース膜で透析前後でのレプチン除去率を調査した結果、ポリスルホン膜が血漿レプチンを除去しセルロース膜は除去しないことも報告されている。また別の報告では、腎不全末期の患者ではレプチン濃度は上昇するが、残腎機能との関連は認めず、また透析前後でもレプチン濃度に差はなく、透析年数や体重変化との関連は認めないとされている⁴⁾。

レプチンは、BMIに応じて濃度が変化する。一般に、体重をコントロールするためBMIが上昇すると、レプチンが放出され食欲を減退させるとともに、脂肪の燃焼を高める。健常者と比較すると透析患者のレプチン濃度は高いことが言われているが、るいそうは透析患者に多く認められ、レプチンの関与が疑われている。また、エンドトキシンの刺激によりレプチン濃度が上昇するとも言われている。透析患者の中でBMIから想定されるよりレプチン濃度が高い患者について透析による影響を今度検討していく。

参 考 文 献

- 1) 中井義勝：摂食障害と摂食調節因子—レプチンと腫瘍壊死因子(TNF- α)を中心に—、医学のあゆみ、vol.198: 911-915、2001
- 2) 浜口和之、坂田利家：脳機能からみた肥満の病態—食欲およびエネルギー消費を制御する視床下部神経調節物質—、医学のあゆみ、vol.198: 1081-1087、2001
- 3) Hiroshi Nakazono, Yoshio Nagake, Haruo Ichikawa, Hirofumi Makino: Serum Leptin Concentrations in Patients on Hemodialysis. NEPHRON 80: 35-40, 1998.
- 4) EDDINE MERAVET, SAMUEL DAGOGO-JACK, DANIEL W. COYNE, SAMUEL KLEIN, JULIO V. SANTIAGO, S. PAUL HMIEL, and MICHAEL LANDT: Increased Plasma Leptin Concentration in End-Stage Renal Disease. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 82: 847-850, 1997.