

Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis 症例における Lean Body Mass と血中 Insulin-like Growth Factor-1 濃度の関連性に関する研究

沼田美和子 山本裕康 川口良人 小坂直之
中山昌明 久保 仁 重松 隆 細谷龍男

A study of association between lean body mass and serum insulin-like growth factor-1 in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients

Miwako NUMATA, Hiroyasu YAMAMOTO, Yoshindo KAWAGUCHI, Naoyuki OSAKA, Masaaki NAKAYAMA, Hitoshi KUBO, Takashi SHIGEMATSU, and Tatsuo HOSOYA

Second Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

Malnutrition is one of the major issues associated with high mortality and morbidity in chronic dialysis patients. Several methods to evaluate the nutritional status of these patients have been attempted for example anthropometric measurement and biochemical parameters. Recently, it was reported that insulin-like growth factor-1 (IGF-1) has been valuable for estimating nutritional status. In this study, we measured lean body mass (LBM) by dual energy X-ray absorptiometry (DXA), IGF-1 and other biochemical parameters in 35 patients on CAPD. Two years later, the second measurement of LBM was performed, and we assessed the percent changes of LBM and biochemical parameters.

There was negative correlation between the percent changes of LBM and the duration of CAPD. In patients treated with CAPD for less than 36 months (group I) LBM increased, however, it decreased significantly in those treated for more than 36 months (group II). On the other hand, in group I there was a positive correlation between the percent changes of LBM and IGF-1. In group II there was no correlation between the percent changes of LBM and any other biochemical parameters.

It could be concluded that IGF-1 is one of the predisposing factors for improving LBM of patients on CAPD for a limited duration.

Jpn J Nephrol 1999 ; 41 : 8-13.

Key words : CAPD, malnutrition, IGF-1, lean body mass

はじめに

末期腎不全患者は、尿毒症状態に伴う異化亢進や蛋白制限を主体とする食事療法などにより、蛋白・エネルギー代謝異常を呈している症例が多く認められる。しかし、透析療法の導入による尿毒症状態の是正や厳しい蛋白制限の緩

和により栄養状態の改善を認める症例もあるが、欧米の報告では、栄養障害を有する長期透析患者が維持血液透析(HD)では10~70%、維持腹膜透析(CAPD)では18~51%¹⁾に認められ、本邦のCAPD症例における栄養学的検討においても、男性131名中27%、女性83名中25%と高率に中等度以上の栄養障害があることを指摘されている²⁾。

このような患者では、死亡率が有意に高いという報告もあり³⁻⁵⁾、長期透析患者の栄養状態を適切に評価し、対策につなげることは生命予後の改善に重要である。

栄養障害の評価の指標として、体外計測や血液生化学的検査などがあるが、体外計測は術者の熟練が要求されるなどその再現性と簡便性に問題が残されている⁶⁾。この点を踏まえ、種々の客観的計測法が考案されているが、dual energy X-ray absorptiometry (DXA) は body composition 測定法の一つとして有用であるとする報告⁷⁻¹⁰⁾が多い。一方、血液生化学パラメータとしては、従来、血清総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、総コレステロール (TC)、トランスフェリン (Tf) などが用いられてきたが、近年新たな指標として血中 insulin-like growth factor-1 (IGF-1) が注目されている。Valerie ら¹¹⁾ は血液透析患者で血清 IGF-1 値が低値を示す例では上腕皮下脂肪厚が減少していることを、佐中ら¹²⁾ は低栄養の血液透析患者の血清 IGF-1 値と上腕筋内周長が相関することを報告している。また、Alexander ら¹³⁾ は、CAPD および HD 患者において低 Alb 値より低 IGF-1 値のほうが低栄養状態を反映すると報告しており、血清 IGF-1 が栄養評価に重要であるということが確立されつつある。

本研究では HAPD 患者の lean body mass (LBM) を DXA により測定し、LBM およびその変化率と IGF-1 を含む血液生化学パラメータの間にはいかなる関連があるか検討した。

対象と方法

当院において適正体重を維持し安定した CAPD 療法を施行している成人 35 症例 (男性 26 例、女性 9 例) を対象とした (Table 1)。原疾患は慢性腎炎 28 例、不明 7 例、平均年齢は 47.6 ± 10.8 歳、施行期間 44.4 ± 22.8 カ月であった。なお、原疾患が糖尿病の場合はそれ自体が栄養障害をもたらすという点で、また、多発性嚢胞腎ではそれ自体を体蛋白量として測定してしまう可能性があるためあらかじめ対象より除外した。

Fig. 1 に示したプロトコルに基づき対象症例の LBM を DXA (System-No. 0, LUNER Corp. Madison, WI, USA) により約 2 年の観察期間 (25.5 ± 4.1 カ月) をおきその前後で計 2 回の計測を行い、これより LBM の月間変化率を $\% \Delta \text{LBM}/\text{m}$ として下記の計算式にて算出した。

$$\% \Delta \text{LBM}/\text{m} = (\text{第2回測定時 LBM} - \text{第1回測定時 LBM}) / (\text{第1回測定時 LBM} \times \text{観察期間}) \times 100 (\%)$$

Table 1. Patients' demographics of the 1st LBM measurement

	n=35
Age (years)	47.6 ± 10.8
Duration of CAPD (month)	44.4 ± 22.8
BW (kg)	55.3 ± 7.9
LBM (g)	$48,487 \pm 7,196$
BUN (mg/dl)	61.49 ± 17.66
Cr (mg/dl)	12.32 ± 2.65
TP (g/dl)	6.47 ± 0.54
Alb (g/dl)	3.82 ± 0.37
TC (mg/dl)	193.26 ± 40.86
Tf (mg/dl)	260.69 ± 51.5
IGF-1 (U/ml)	1.00 ± 0.26
n-PCR (g/kg/day)	0.95 ± 0.31

observation period : 25.5 ± 4.1 months

Values are mean \pm SD.

TP : total protein, Alb : albumin, TC : total cholesterol, BW : body weight, LBM : lean body mass, Tf : transferrin, n-PCR : normalized protein catabolic rate

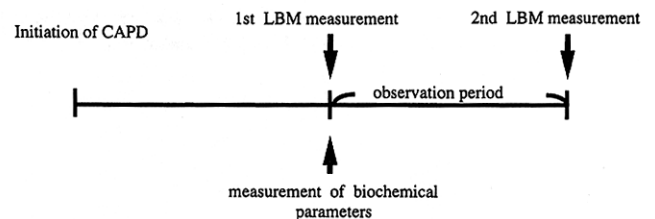


Fig. 1. Study protocol

さらに第 1 回計測時に血液生化学パラメータとして尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cr)、TP、Alb、TC、Tf、IGF-1 を測定した。TP は Biuret 法、Alb は BCG 法、TC、Tf、BUN、Cr は酵素法を、IGF-1 はソマトメジン-C 栄研キットを用いて測定し (対象年齢域正常値男性 0.83 ± 0.34 U/ml、女性 0.98 ± 0.34 U/ml)、また、蛋白異化率 (n-PCR) を Keshaviah らの計算式¹⁴⁾を用いて算出した。

検討項目は、step 1 として LBM、 $\% \Delta \text{LBM}/\text{m}$ と第 1 回計測時での年齢、透析期間、血液生化学パラメータ、n-PCR にはいかなる関係があるのか検討した。

次に step 2 として、step 1 の結果より透析期間 36 カ月未満 (group I) と 36 カ月以上 (group II) に分け、 $\% \Delta \text{LBM}/\text{m}$ と年齢、血液生化学パラメータおよび n-PCR の関係について検討した。

成績はすべて平均 \pm 標準偏差で表示し、統計学的解析は Spearman の順位相関係数にて検定し、 $p < 0.05$ を有意とした。なお、本研究の意義を説明し測定実施の同意を得た患者に対し検索を行った。

Table 2. Correlation between lean body mass and other parameters at the first measurement

		regression coefficient	p value
LBM	vs. age	(-) 0.11	NS
	vs. duration of CAPD	0.09	NS
	vs. BUN	0.31	NS
	vs. Cr	0.67	< 0.0001
	vs. TP	(-) 0.27	NS
	vs. Alb	(-) 0.29	NS
	vs. TC	(-) 0.35	NS
	vs. Tf	(-) 0.17	NS
	vs. IGF-1	0.15	NS
	vs. n-PCR	(-) 0.18	NS

TP : total protein, Alb : albumin, TC : total cholesterol, Tf : transferrin, n-PCR : normalized protein catabolic rate

Table 3. Correlation between %ΔLBM/m and other parameters

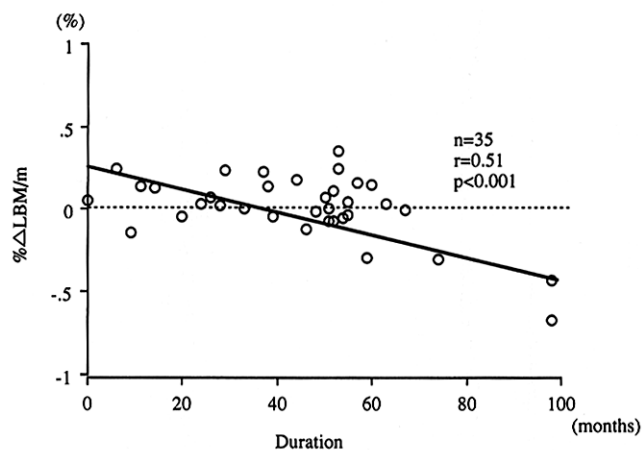
		regression coefficient	p value
%ΔLBM/m	vs. age	0.11	NS
	vs. duration of CAPD	(-) 0.54	< 0.0001
	vs. BUN	(-) 0.17	NS
	vs. Cr	(-) 0.12	NS
	vs. TP	0.07	NS
	vs. Alb	0.06	NS
	vs. TC	0.29	NS
	vs. Tf	0.39	NS
	vs. IGF-1	0.18	NS
	vs. n-PCR	0.29	NS

TP : total protein, Alb : albumin, TC : total cholesterol, Tf : transferrin, n-PCR : protein catabolic rate

$\% \Delta \text{LBM}/\text{m} = (2\text{nd LBM} - 1\text{st LBM}) / (1\text{st LBM} \times \text{observation period (months)}) \times 100$

1st LBM : measured before the observation period

2nd LBM : measured after the observation period

**Fig. 2. Correlation between %ΔLBM/m and duration of CAPD**

There is correlation between %ΔLBM/m and duration of CAPD. %ΔLBM/m of the patients whose duration of CAPD was within 36 months was above/or zero, and that of the patients whose duration of CAPD was above 36 months was below zero. TP : total protein, Alb : albumin, TC : total cholesterol, Tf : transferrin, n-PCR : normalized protein catabolic rate

$\% \Delta \text{LBM}/\text{m} = (2\text{nd LBM} - 1\text{st LBM}) / (1\text{st LBM} \times \text{observation period (months)}) \times 100$

1st LBM : measured before the observation period

2nd LBM : measured after the observation period

結 果

1. Step 1

1) 第1回測定時 LBM と年齢, 透析期間, 血液生化学パラメータについての検討では, LBM は Cr とは有意な正の相関 ($r=0.67, p<0.0001$) を認めたが, 他の血液生化学

学パラメータおよび年齢とは相関しなかった (Table 2)。

2) 月間 LBM 変化率 (%ΔLBM/m) と年齢, 透析期間, 血液生化学パラメータ, n-PCR の検討では, %ΔLBM/m は透析期間と有意の負の相関を認めた ($r=-0.513, p<0.001$)。ただし, 透析期間が 36 カ月未満では %ΔLBM/m はプラスを維持 (LBM は増加) したが, 約 36 カ月の時点でゼロとなり, 36 カ月以上でマイナス (LBM は減少) を示した (Fig. 2)。なお, %ΔLBM/m は年齢, 血液生化学パラメータとは相関しなかった (Table 3)。

2. Step 2

1) group I と group II における年齢, 血液生化学パラメータおよび n-PCR の比較検討では, いずれも両群間に有意差を認めなかった (Table 4)。

2) %ΔLBM/m と年齢, 血液生化学パラメータの検討では, group I において %ΔLBM/m は IGF-1 のみ有意な正の相関を認めたが, 他のパラメータとは相関しなかった (Fig. 3a)。しかし, group II では, %ΔLBM/m は IGF-1 (Fig. 3b) を含めいずれのパラメータとも相関しなかった。

考 察

本研究では, 対象症例において栄養学的指標になるといわれている血液生化学パラメータおよび n-PCR では正常で, 低栄養状態は認められなかった。体蛋白量は透析患者

Table 4. Comparison of nutritional parameters between group I and II

	group I	group II	p-value
n	11	24	
Age (years)	50.82 ± 8.11	46.08 ± 11.7	NS
LBM (g)	48,968 ± 6,826	48,487 ± 7,169	NS
%ΔLBM/m (%)	0.068 ± 0.114	0.018 ± 0.185	NS
BUN (mg/dl)	65.36 ± 24.57	59.71 ± 13.71	NS
Cr (mg/dl)	12.54 ± 2.98	12.22 ± 2.55	NS
TP (g/dl)	6.39 ± 0.47	6.51 ± 0.58	NS
Alb (g/dl)	3.76 ± 0.23	3.84 ± 0.42	NS
TC (mg/dl)	188.91 ± 30.06	195.26 ± 45.43	NS
Tf (mg/dl)	274.91 ± 55.03	254.17 ± 49.66	NS
IGF-1 (U/ml)	1.03 ± 0.27	0.99 ± 0.26	NS
n-PCR (g/kg/day)	1.03 ± 0.25	0.91 ± 0.33	NS

observation period : 25.5 ± 4.1 months, Values are mean ± SD.

TP : total protein, Alb : albumin, TC : total cholesterol, Tf : transferrin, n-PCR : protein catabolic rate

$\% \Delta \text{LBM} / \text{m} = (2\text{nd LBM} - 1\text{st LBM}) / (1\text{st LBM} \times \text{observation period (months)}) \times 100$

1st LBM : measured before the observation period

2nd LBM : measured after the observation period

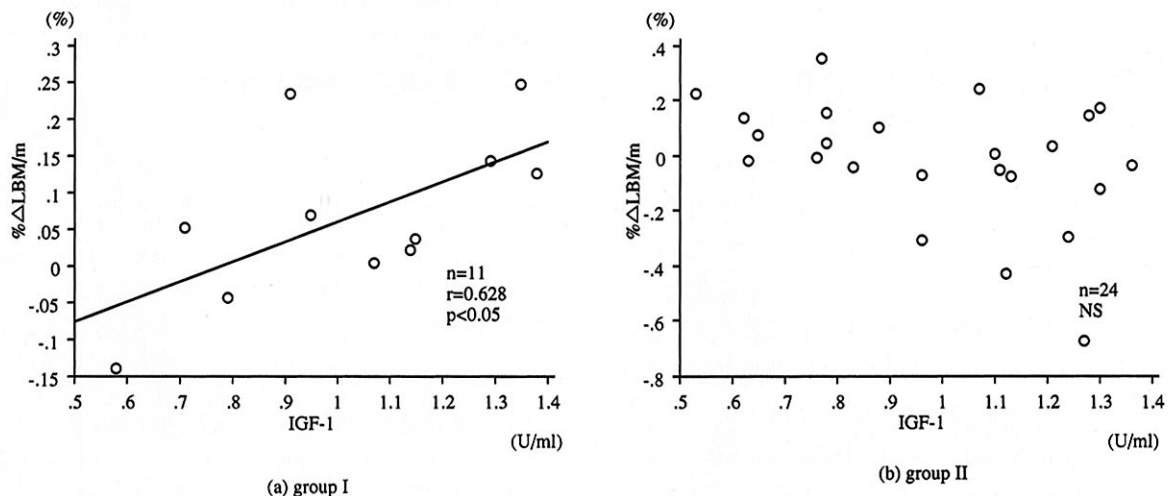


Fig. 3. Correlation between %ΔLBM/m and IGF-1 in group I and group II

a : %ΔLBM/m positively correlated with IGF-1.

b : %ΔLBM/m does not correlate with all biochemical parameters.

$\% \Delta \text{LBM} / \text{m} = (2\text{nd LBM} - 1\text{st LBM}) / (1\text{st LBM} \times \text{observation period (months)}) \times 100$

1st LBM : measured before the observation period, 2nd LBM : measured after the observation period

の栄養状態を把握するうえで重要であり、本研究ではDXA法によりLBMを求めた。DXA法は2種類のエネルギーのX線を照射し、そのX線透過率の差から骨塩、軟部組織の量を測定する。さらに測定された軟部組織量から脂肪量と除脂肪量を実験的に求められた計算式を用いて算出する方法である。

DXA法で得られる骨塩量の正確性、再現性の%CVはいずれも1%以下の精度が得られており、さらにこの骨塩

量を用いて算出される脂肪組織量、除脂肪量のいずれの再現性も良好であることが報告されている^{16,17)}。さらに、本研究で使用したDXA装置においては本機器にて評価されたphantomを用いて測定前に必ずquality assessmentを施行したうえで測定を実施した。一方、高橋ら¹⁰⁾は体液量が是正されていれば体蛋白量を反映するといわれている上腕筋囲とDXA法にて測定した除脂肪量(=LBM)とが相関することを明らかにしている。本研究においても心胸比

や血圧、浮腫など臨床所見から全例とも至適体液量に是正されており、求められた LBM 値は体蛋白量を反映するものと考えられる。また、DXA 法による LBM の測定は、2 回とも透析液を貯留した同一条件下で施行しており、今回の検討において DXA 法による LBM 値の比較は可能であると判断した。さらに step 1 の結果において、LBM とそのほとんどが筋肉代謝産物である Cr とが強い正相関を示した事実は、DXA 法により求められた LBM 値が体蛋白量を反映していることを示唆しているものと考えられた。

一般に健常人の体蛋白量は成長期において急激に増加し、その後一時的に定常状態となるが、20 歳代以降は経時的に減少していくと報告されている¹⁹⁾。本研究における CAPD 患者の平均年齢は 47.6 ± 10.8 歳であり、経時的な LBM の減少、すなわち $\% \Delta \text{LBM}/\text{m}$ は負の値を示すことが予想された。しかし、 $\% \Delta \text{LBM}/\text{m}$ は透析期間と有意な負の相関を示すものの $\% \Delta \text{LBM}/\text{m}$ の絶対値は透析導入 36 カ月未満では正の値、すなわち LBM が増加することを示し、36 カ月以上で負の値、すなわち LBM が減少することを示していた。ところで、CAPD では、排液中へ大量の蛋白が漏出するため、長期 CAPD 患者ではそのことが血清蛋白濃度に影響を及ぼすことが危惧される。本研究において、排液中への蛋白喪失量に関しては検討していないため、両群の LBM の変化に排液中への蛋白喪失が関与していたか否かは言及できない。しかしながら、対象全例で観察期間中に腹膜炎などの蛋白喪失に關与する合併症を認めていないことより、両群の経腹膜的蛋白喪失に大きな差はないと考えられ、group II で認められた LBM の経時的減少に、CAPD に伴う蛋白喪失の影響はわずかであったものと推定される。さらに、第 1 回 DXA 測定時における血液生化学パラメータ、n-PCR および LBM は、Table 4 に示したごとく両群間に有意差はなく、栄養状態は同等であった。

以上より、透析導入後 36 カ月未満の CAPD 患者においては、透析開始に伴う尿毒症による異化亢進状態の是正や蛋白摂取量の増加により生体内環境が改善され、IGF-1 の蛋白同化作用が発現しやすい状態となり、IGF-1 が LBM の増減に強く関与するものの、36 カ月以上になるとその状態が崩れ、IGF-1 が主役を演じる余地がなくなるのではないかと考えられる。

透析患者の低栄養は予後を左右するといわれ¹⁻⁵⁾、栄養状態を改善する治療法が現在模索されている。IGF-1 は栄養学的指標となるだけでなく、GH の強力な蛋白同化作用を支持代行する作用を有することから、低栄養状態にあ

る患者に rhGH または rhIGF-1 の投与が試みられている。Rudman ら¹⁹⁾ は 60 歳以上の健常高齢者男性に rhGH を投与したところ、血中 IGF-1 レベルの上昇とともに LBM が増加したことを報告し、稲葉ら²⁰⁾、Sandstrom ら²¹⁾ は術後患者に IGF-1 を投与し蛋白代謝が改善されたことをそれぞれ報告している。透析患者においても CAPD 患者²²⁾、HD 患者²³⁾ への rhGH 投与が試みられており、いずれも栄養状態が改善したことが示されている。本研究で得られた事実は、低栄養状態にある維持透析患者に対して rhGH または rhIGF-1 の投与を考慮する際、透析導入早期、例えばわれわれの成績で示されたごとく 36 カ月未満に治療を開始することによって、より効果的に栄養状態を改善しうる可能性をも示唆していると考えられる。

結 語

DXA 法により計測した LBM およびその変化率と血中 IGF-1 レベルを比較検討し、透析導入後 36 カ月未満の CAPD 患者において、IGF-1 は LBM を増加させる規定因子となる可能性が示唆された。

文 献

1. Bergstrom J, Lindholm B. Nutrition and adequacy of dialysis: How do hemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int* 1993; 43(Suppl 40): S 39-50.
2. 川口良人, 杉野信博, 荒井純子, 藤井正満, 木下靖子, 久保 仁, 久保和雄, 松本行夫, 百瀬光男, 中本雅彦, 中里聡, 二瓶 宏, 仁木温子, 野本保夫, 小野正孝, 斎藤明, 酒井信治, 白井大祿, 高橋 進, 横山啓太郎, 知久友子. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis 症例における栄養学的評価. *日腎会誌* 1993; 35: 843-851.
3. Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001-1006.
4. Acchiardo SR, Moore LW, Latour PA. Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1983; 24(Suppl 24): 199-203.
5. Ikizler TA, Wingard IR, Hakim MR. Intervention to Treat Malnutrition in Dialysis Patients: The Role of the Dose of Dialysis, Intradialytic Parenteral Nutrition, and Growth Hormone. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 256-265.
6. 平野 宏. 栄養学の立場から. *臨牀透析* 1944; 10: 1651-1658.
7. Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, Hanson J. Dual-Energy X-ray Absorptiometry for total body and regional bone mineral and soft tissue composition. *Am J Clin Nutr* 1990;

- 51 : 1106-1112.
8. Haarbo J, Gotfredsen A, Hassager C, Christiansen C. Validation of body composition by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). *Clin Physiol* 1991 ; 11 : 331-341.
 9. Svendsen OL, Haarbo J, Hassager C, Christiansen C. Accuracy of measurement of body composition by dual energy X-ray absorptiometry in vivo. *Am J Clin Nutr* 1993 ; 57 : 605-608.
 10. 高橋 創, 久保 仁, 畝村さゆみ, 百瀬光生, 横山啓太郎, 小坂直之, 重松 隆, 川口良人, 酒井 紀. Dual photon energy X-ray absorptiometry (DEXA) による continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) 症例の栄養評価. *日腎会誌* 1996 ; 38 : 618-624.
 11. Valerie J, Le Carpentier JE, Salzano S, Naylor V, Wild G, Brown CB, EL Nahas AM. IGF-1, a marker of undernutrition in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1990 ; 52 : 39-44.
 12. Sanaka T, Shinobe M, Ando M, Hizuka N, Kawaguchi H, Nihei H. IGF-1 as an Early Indicator of Malnutrition in Patients with End-Stage Renal Disease. *Nephron* 1994 ; 67 : 73-81.
 13. Alexander K, Altman Y, Zadik Z, Bar-Khayim Y. Insulin-like Growth Factor- I in Patients on CAPD and Hemodialysis : Relationship to Body Weight and Albumin Level. *Advances in Peritoneal Dialysis* 1995 ; 11 : 234-238.
 14. Keshaviah PR, Nolph KD. Protein catabolic rate calculations in CAPD patients. *ASAIO J* 1991 ; 37 : M 400.
 15. 串田一博. Dual Energy X-ray Absorptiometry. X線方式による DPA. 骨ミネラル測定と骨粗鬆症. 東京 : メディカルレビュー社, 第1版, 1989 : 151-160.
 16. 高橋則尋, 湯浅繁一, 人見浩史, 橋本真由子, 清元秀泰, 内田光一, 広畑 衛, 石津 勉, 松尾裕英. 身体学的計測および二重エネルギーX線吸収法による維持透析患者の栄養学的指標に関する検討. *透析会誌* 1997 ; 30 : 873-877.
 17. 板橋 明. 二光子吸収法, 二重X線吸収法. *日本臨牀* 1995 ; 53 : 174-178.
 18. Shils ME, Young VR. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Seven edition, Philadelphia, Lea and Febiger, 1998 : 546-547.
 19. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, Schlenker RA, Cohn L, Rudman IW, Mattson DE. Effects of Human Growth Hormone in Men Over 60 Years Old. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1-6.
 20. 稲葉 毅, 斎藤英昭, 福島亮治, 橋口陽二郎, 林 明燦, 井上知巳, 深柄和彦, 武藤徹一郎. Insulin-like Growth Factor-1 投与による術後蛋白代謝改善効果. *外科と代謝* 1993 ; 27 : 389-396.
 21. Sandstrom R, Svanberg E, Hyltander A, Haglund E, Ohlsson C, Zachrisson H, Berglund B, Lindholm E, Brevinge H, Lundholm L. The effect of recombinant human IGF-1 on protein metabolism in post-operative patients without nutrition compared to effects in experiment animals. *Eur J Clin Invest* 1995 ; 25 : 784-792.
 22. Ikizler TA, Wingard RL, Breyer JA, Schulman G, Parker RA, Hakim MR. Short-term effect of recombinant human growth hormone in CAPD patients. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 1178-1183.
 23. 佐中 孜, 杉野信博. 慢性腎不全患者の栄養障害に対する遺伝子組み替え成長ホルモンの治療効果. *日腎会誌* 1991 ; 33 : 1153-1159.