

# 糖尿病性腎症患者における栄養アセスメントタンパクの効果的使用法

齋藤憲祐\*\*\* 清水あゆみ\* 井上早苗 濱田千江子  
福井光峰 富野康日己

Effective usage of nutrition assessment proteins in patients with diabetic nephropathy

Kensuke SAITO\*\*\*, Ayumi SHIMIZU\*, Sanae INOUE, Chieko HAMADA,  
Mitsumine FUKUI, and Yasuhiko TOMINO

\*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine,

\*\*Marketing Department, Dade Behring Limited, Tokyo, Japan

We investigated the relationship between the levels of serum albumin (ALB), serum transthyretin (TTR) or retinol binding protein (RBP) and those of serum cystatin C or clinical gradings in patients with diabetic nephropathy. Serum samples were obtained from 85 patients with type 2 diabetic nephropathy in our hospital. The levels of serum ALB, TTR, RBP and cystatin C were measured by the Dade Behring assay system using the automated Dade Behring Nephelometer II (BN II). The grades of diabetic nephropathy were classified into five groups according to Report of the Ministry of Health and Welfare, Japan. The serum levels of RBP showed a significant correlation between the serum levels of cystatin C and the grades of diabetic nephropathy. However, the serum levels of TTR were not significantly correlated with those of serum cystatin C or the grades of diabetic nephropathy.

In this study, the serum levels of TTR were not influenced by renal function although those of RBP and ALB were influenced by renal function. In spite of clinical usefulness in the nutritional assessment of healthy controls and hemodialysis patients, RBP and ALB are not suitable nutrition marker in patients with chronic renal failure. However, TTR is suitable marker in patients with chronic renal failure.

Jpn J Nephrol 2004 ; 46 : 73-78.

**Key words** : nutrition assessment, rapid turnover protein, renal disease, transthyretin (TTR), retinol binding protein (RBP)

## はじめに

米国では1983年にDRG・PPS(疾患別定額払い制度)が施行された。その後の調査で、入院患者の40%が低栄養状態であることが明らかとなり<sup>1,2)</sup>、病院内栄養失調として注目された。また、低栄養状態が、合併症および感染症の主な要因となり、結果として在院日数の長期化や医療費増大の原因となっていることが報告されている<sup>3-5)</sup>。このため、栄養アセスメントおよび栄養ケアの重要性が再認識され、栄養を病院全体の医療チームで対応することの重要

性が明らかにされた。入院時の栄養スクリーニングおよび術後の栄養モニタリングに半減期の短いrapid turnover protein (RTP)の測定が有用であることが数多く報告されている<sup>6-9)</sup>。また、早期腎機能障害時には、腎機能を保護する目的で低たんぱく食が勧められていることから、腎機能と栄養状態の両者を同時に管理することが重要と思われる。栄養アセスメントタンパクのなかでも最も半減期の短いレチノール結合タンパク (retinol binding protein : RBP) は、アルブミンよりも分子量が小さい低分子タンパクであり、腎機能の影響を受けることが報告されている<sup>10)</sup>。今

Table. Characteristics of type 2 diabetic nephropathy

Characteristic	Stage I	Stage II	Stage III a	Stage III b	Stage IV
Number	23	7	19	15	21
Age(year)*	56±11 (34~71)	53±10 (42~68)	54±8 (45~74)	66±10 (45~87)	63±11 (46~87)
Sex(M:F)	11:12	7:0	12:7	9:6	12:9
Glucose(mg/dl)	147±55 (92~310)	143±26 (107~189)	151±48 (68~242)	140±49 (62~234)	131±47 (62~235)
HbA <sub>1c</sub>	6.9±1.8 (4.4~11)	7.6±0.6 (6.9~8.5)	6.9±1.5 (4.8~11)	6.6±1.6 (5.0~12)	6.1±1.4 (4.2~11)
Creatinine(mg/dl)*	0.7±0.2 (0.4~0.9)	0.7±0.1 (0.6~0.8)	0.8±0.2 (0.4~1.1)	1.6±0.2 (1.2~1.9)	3.8±1.5 (2.1~7.3)
Cystatin C(mg/l)*	0.67±0.09 (0.46~0.84)	0.69±0.07 (0.58~0.77)	0.87±0.19 (0.52~1.18)	1.5±0.35 (0.8~1.98)	3.1±0.94 (2.0~4.7)
ALB(g/dl)*	4.4±0.3 (3.8~4.8)	4.3±0.3 (3.8~4.6)	4.1±0.2 (3.7~4.4)	3.8±0.5 (2.6~4.3)	3.6±0.5 (2.3~4.1)
TTR(mg/dl)	30±9.5 (2.3~52)	31±4.7 (23~36)	35±5.9 (27~48)	31±10 (9.1~45)	30±8.1 (17~53)
RBP(mg/dl)*	3.8±1.5 (1.0~7.9)	3.7±0.7 (2.8~4.9)	4.6±1.1 (2.8~6.4)	5.6±2.2 (1.1~10)	6.9±1.8 (4.7~13)

The results are expressed as mean±standard deviation(range).

\*p<0.05, one way analysis of variance

回、栄養アセスメントタンパクが腎機能の程度によりどの程度影響されるかについて、糖尿病性腎症患者を対象に検討したので報告する。

## 材料および方法

### 1. 装置

ネフェロメトリー法を原理とした全自動免疫化学分析装置ベーリングネフェロメーターII(BN II, デイドベーリング社)<sup>11)</sup>を用い、プレアルブミン(別名トランスサイレチン:TTR), RBP, 血清シスタチンCを測定した。

### 2. 試薬

アルブミン(ALB), TTR, ならびにRBPの測定には、それぞれの精製タンパクをウサギに免疫して得られたポリクローナル抗体(製品名N-抗血清, デイドベーリング社)<sup>12)</sup>を使用した。ALBおよびTTRの標準血清における値は血漿蛋白国際標準品CRM470から、RBPの標準血清における値は精製タンパクから値付けされたN-蛋白標準血清SL(デイドベーリング社)<sup>13)</sup>を使用した。

血清シスタチンCの測定には、精製タンパクをウサギに免疫して得られたポリクローナル抗体とラテックス粒子を感作したラテックス試薬(製品名N-ラテックスシスタチンC, デイドベーリング社)<sup>14)</sup>を使用した。血清シスタチンCの標準血清における値は、精製タンパクから値付けされたN-蛋白標準尿UY(デイドベーリング社)<sup>15)</sup>を使用した。

### 3. 試料

対象は、糖尿病性腎症患者血清85検体で、男性51例、女性34例、平均年齢60歳、平均血糖値142 mg/dl、平均HbA<sub>1c</sub> 7.9%であった。症例は、糖尿病性腎症の病期で分類した<sup>16)</sup>。その内訳は、病期Iが23検体、病期II 7検体、病期IIIa 19検体、病期IIIb 15検体、病期IVが21検体であった(Table)。検体の採取は患者の同意を得て行った。なお、ネフローゼ症候群、明らかな肝機能障害および栄養状態不良患者(血清アルブミン2.5 g/dl以下)は除外した。

### 4. 検討方法

病期分類した糖尿病性腎症患者の血清について、ALB, TTR, RBP, シスタチンCを測定し、各項目間の相関関係および糖尿病性腎症病期との関連性を検討した。

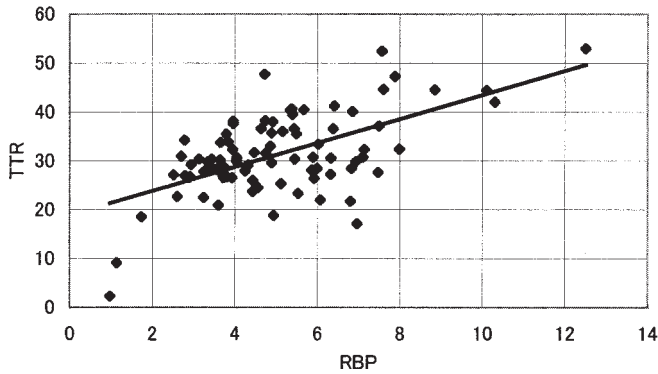
### 5. 統計処理方法

結果は、平均値±標準偏差と最小値、最大値で示した。2群間の相関性の検討には、Pearsonの相関係数を使用し、p<0.05を有意とした。

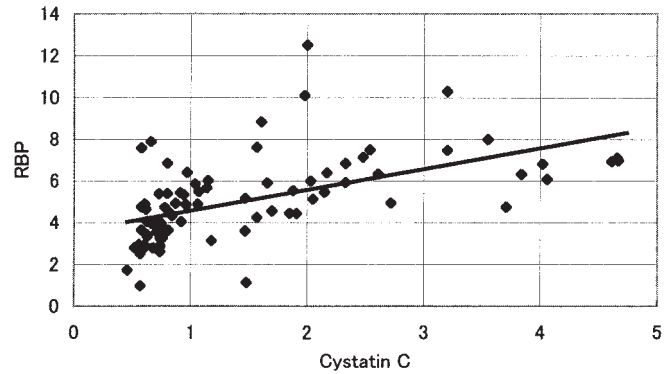
糖尿病性腎症の病期による多群間の比較には一元配置分散分析、2群間の比較にはMann-Whitney U検定を用い、p<0.05を有意とした。

## 結果

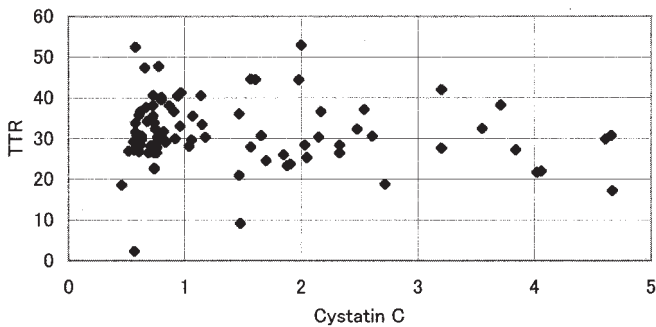
今回検討した糖尿病性腎症患者85例の背景をTableに示した。血糖およびHbA<sub>1c</sub>には、糖尿病性腎症の病期分類間に有意な差は認められなかったが、年齢、血清クレア



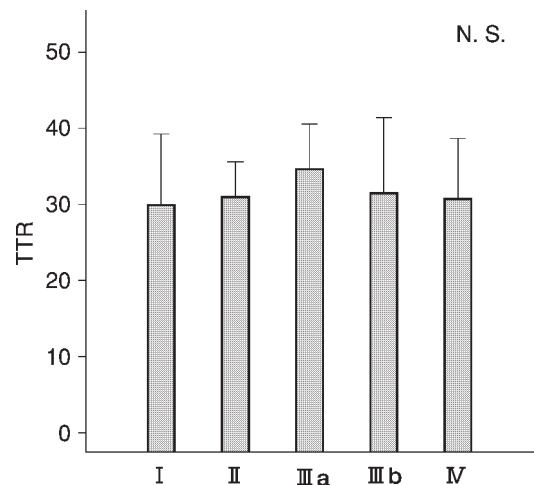
**Fig. 1. Correlation between TTR and RBP in patients with diabetic nephropathy**  
N=85,  $r=0.59$ ,  $p<0.05$



**Fig. 2. Correlation between RBP and serum cystatin C in patients with diabetic nephropathy**  
N=85,  $r=0.55$ ,  $p<0.05$



**Fig. 3. Correlation between TTR and serum cystatin C in patients with diabetic nephropathy**  
N=85,  $r=-0.13$ , NS



**Fig. 4. Relationship between the serum levels of TTR and the grades of diabetic nephropathy**

チニン、血清シスタチン C、ALB 値には病期分類間で有意な差 ( $p<0.05$ ) がみられた。

TTR と RBP との間には、相関係数  $r=0.59$  と有意な相関関係が認められた ( $p<0.05$ ) (Fig. 1)。腎糸球体機能マーカーとして注目されている血清シスタチン C と RBP の間には相関係数  $r=0.55$  ( $p<0.05$ ) と相関関係が認められた (Fig. 2)。また、血清クレアチニンと RBP の間にも相関係数  $r=0.50$  ( $p<0.05$ ) の相関関係が認められた。しかし、血清シスタチン C と TTR との間には相関係数に有意な相関関係はみられなかった (Fig. 3)。

糖尿病性腎症の病期分類ごとに、ALB、TTR および RBP の測定値について多群間の比較を行った。その結果、TTR については、糖尿病性腎症病期分類ごとの測定値の間に有意な差はみられなかった (Fig. 4)。RBP については、糖尿病性腎症の病期分類ごとの比較において有意な差 ( $p<0.05$ ) を認めた (Fig. 5)。また、各病期分類ごとの比較においては、I と IIIb・IV、II と IIIb・IV、IIIa と IV の間に有

意な差 ( $p<0.05$ ) が認められ、病期が進むにつれて高値を示した (Fig. 5)。ALB についても、糖尿病性腎症の病期分類ごとの比較において有意な差 ( $p<0.05$ ) を認めた (Fig. 6)。また、各病期分類ごとの比較においては、I と IIIa・IIIb・IV、II と IV、IIIa と IV の間に有意な差 ( $p<0.05$ ) が認められ、病期が進むにつれて低値を示した (Fig. 6)。

血清シスタチン C 値を用いて、腎機能正常群 ( $0.86 \text{ mg/l}$  未満) と異常群 ( $0.86 \text{ mg/l}$  以上) に分類し、RBP、TTR、ALB の測定値を 2 群で比較した。その結果、腎機能正常群に比較して腎機能異常群では RBP で統計的に有意な高値 ( $p<0.05$ )、ALB で統計的に有意な低値 ( $p<0.05$ ) が認められた。TTR は、腎機能異常群と腎機能正常群で有意な差 (N.S.) はみられなかった (Fig. 7)。

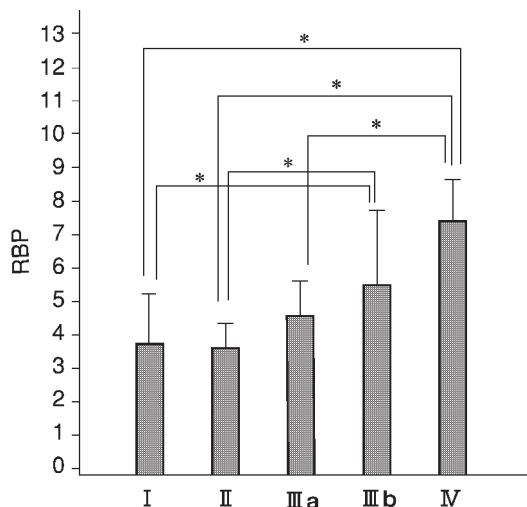


Fig. 5. Relationship between the serum levels of RBP and the grades of diabetic nephropathy ( $p < 0.05$ )

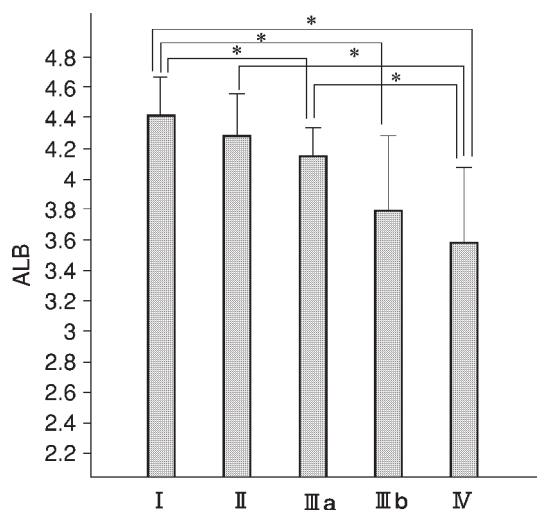


Fig. 6. Relationship between the serum levels of ALB and the grades of diabetic nephropathy ( $p < 0.05$ )

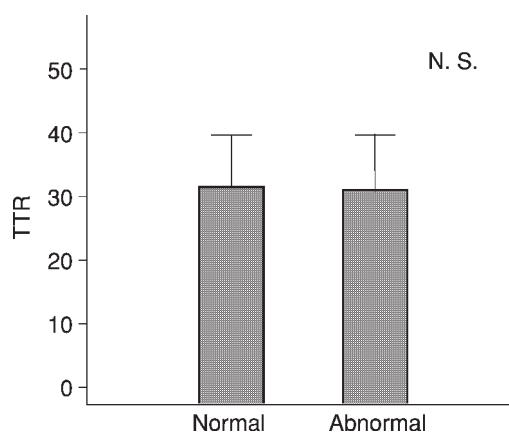
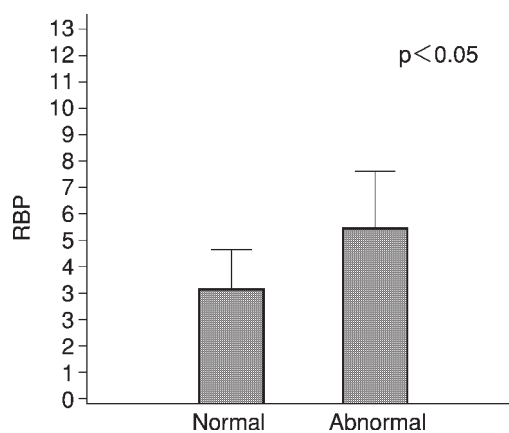
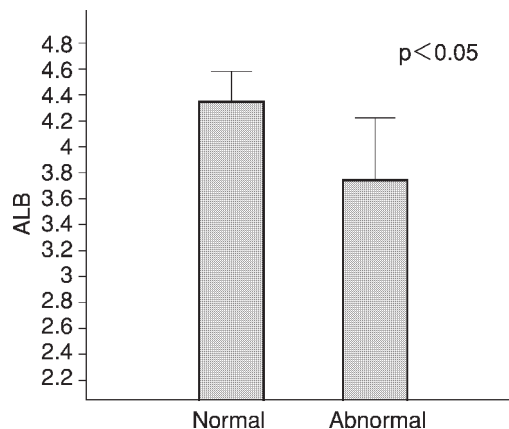


Fig. 7. Comparison of ALB, RBP and TTR between normal and abnormal renal patients who are divided by the results of serum cystatin C

## 考 察

トランスサイレチン(TTR)およびレチノール結合蛋白(RBP)は、栄養状態の悪い患者に静脈栄養を施行することにより、それらの血中濃度が上昇してくること<sup>9)</sup>、栄養状態の悪い群と良い群において、これらのタンパク濃度を比較すると栄養状態の悪い群のタンパク濃度は、栄養状態の良い群に比較して、有意な差をもって低いことなどから、栄養状態を鋭敏に反映する栄養アセスメントタンパクとして知られている<sup>17)</sup>。

最も代表的な栄養アセスメントタンパクは血清アルブミ

ンであるが、血清以外のプールが多く、血中半減期も21日と長い。また、アルブミンの血中濃度の変化量は小さく変化の時期も遅れることから、術後の栄養アセスメントのような短期的な観察には血清アルブミンは適していないと報告されている<sup>18)</sup>。水島らは、透析患者における栄養アセ

メントタンパクを比較した結果、TTRの中央値が34 mg/dl、RBPの中央値が12 mg/dlであったと報告している<sup>19)</sup>。平林らが報告した健常群<sup>20)</sup>のTTRの中央値は31 mg/dl、RBPの中央値は5 mg/dlであったことから、TTRには健常群と透析群で有意な差がないと思われる。しかし、RBPでは健常群と透析群の間に著明な差があり、透析群での濃度が高かったことから、腎機能の障害により高値を示すことが示唆された。

RBPは、分子量21,000の低分子蛋白<sup>19,20)</sup>であり、腎糸球体から濾過されるため半減期は0.5日ときわめて短く、最も短期的な栄養アセスメントタンパクである。しかし、RBPはシスタチンCなどの他の低分子タンパクと同様に、糸球体の濾過機能が悪くなると血中濃度が高くなるため、腎機能による影響を受けることが報告されている<sup>10)</sup>。今回、腎糸球体機能マーカーとされている血清シスタチンC<sup>21,22)</sup>および血清クレアチニンとRBPとの相関を検討したところ、有意な正の相関関係を示した。血清シスタチンCの測定結果により、腎機能正常群(血清シスタチンC濃度0.86 mg/l未満)と腎機能異常群(血清シスタチンC濃度0.86 mg/l以上)の2群に分類し、RBPの測定値に差がみられるか否かを比較したところ、腎機能異常群の測定値が有意に高い結果であった。また、糖尿病性腎症の病期が進行するにつれてRBPの測定値が高くなったことから、腎症の進行に伴いRBPが高値を示したものと思われた。これらのことから、RBPは腎機能により影響を受ける栄養アセスメントタンパクであることが示された。

RBPは血中レチノール(ビタミンA)の特異輸送蛋白であり、主に肝臓で生成される。RBPの生体内での役割は、食物中から摂取されたビタミンAと結合し、さらにTTRと1:1のモル比で結合することで、腎臓での代謝を防ぎ標的細胞まで運び、ビタミンAを提供することである。TTRの一部とRBPの一部は、複合体を形成していることから、TTRとRBPの間にも相関関係が認められることが報告されている<sup>23)</sup>。今回のTTRとRBPの相関性の検討においても、相関係数 $r=0.59$ の正の相関関係を示したことから、一部において複合体を形成していることが示唆された。

しかし一方では、それぞれ複合体を形成しない遊離型(Free)も存在している。遊離型の分子量はTTRとRBPでは異なり、RBPの場合には低分子タンパクのために、糸球体濾過機能の影響を受けると考えられる。以上から、RBPの遊離型は糸球体濾過機能を表し、複合体は栄養状態を表していることが示唆される。RBPに対する抗体は

ウサギポリクローナル抗体であるため、遊離型と複合体の両方を認識している。このため、得られた測定値は、栄養状態と糸球体濾過機能の両方を示していることが考えられる。

TTRは、分子量55,000のタンパクで、半減期は2日である。前述したように、TTRはRBPと1:1の複合体を形成し、腎臓からの排出を防いでいることから、RBPと同様に栄養アセスメントタンパクとしての特徴を有している。40%のTTRはRBPと複合体を形成しているが、60%のTTRは遊離型である。今回使用した抗血清は、ヒト精製プレアルブミンおよびヒト精製RBPをウサギに免疫して得られたポリクローナル抗体であることから、RBP-TTR複合体および遊離型の両方と反応することが考えられる。このことは、RBP-TTR複合体の多い血清中RBPと遊離型の多い尿中RBPを、それぞれSephadexカラムで分子サイズ別の分画に分け、各分画のRBP濃度を測定した結果、RBP-TTR複合体およびRBP遊離型と考えられる70,000と21,000の両方にピークが認められたことから、抗血清は両方と反応していることが報告されている<sup>24)</sup>。TTRの分子量はアルブミンの67,000よりも小さいことから、RBPと同じように糸球体濾過機能の影響を受けることが予測されたが、血清シスタチンCとの相関関係は認められなかった。血清シスタチンCの測定結果により、腎機能正常群(血清シスタチンC濃度0.86 mg/l未満)と腎機能異常群(血清シスタチンC濃度0.86 mg/l以上)の2群に分類し、TTRの測定値に差があるかどうかを比較したところ、2群間に有意な差を認めなかった。また、糖尿病性腎症の病期分類との関係において、病期分類ごとのTTR測定値は有意な差はみられなかった。これらのことから、TTRも血中でRBPと複合体を形成するものと遊離型で存在するものがあるが、遊離型のTTRの分子量が55,000なので21,000のRBPよりも大きいことが、糸球体濾過機能の影響を受けにくい要因と思われた。

糖尿病性腎症においては、早期から尿中にアルブミンが検出され、病期が進むにつれて尿中アルブミン濃度が高値を示すことが報告されているが、血清アルブミン濃度はそれに反比例して減少した。これは、尿中にアルブミンが漏出された分、血中濃度が減少したのと考えられる。

TTRおよびRBPの測定は、術後の栄養管理に使用し、患者個々の栄養状態に合わせた栄養ケアを実施することで、在院日数の短縮や医療費削減を目標としている。TTRおよびRBPの変動が同じ傾向を示す場合には、その変動は栄養状態を反映していると推測できる。しかし、両

者の変動に乖離がみられる場合には、RBPの測定値は糸球体濾過機能の影響も反映していることが示唆されるため、血清シスタチンCなどによる腎機能評価を行うことが望ましいと思われる。

## 結 語

今回の糖尿病性腎症患者を対象とした検討から、TTRは腎機能の影響を受けない栄養アセスメントタンパクであることが示された。一方、RBPは腎機能の影響を受けるため、血清シスタチンCなどの腎機能検査と合わせて評価することが望ましいと思われる。今後、これらの測定が各種疾患において栄養状態を的確に把握するために活用されることを願っている。

## 文 献

- Brugler L, Stankovic A, Bernstein L, Scott F, O'Sullivan-Maillet J. The role of visceral protein markers in protein calorie malnutrition. *Clin Chem Lab Med* 2002 ; 40(12) : 1360-1369.
- Detsky AS, Baker JP, O'Rourke K, Goel V. Perioperative parenteral nutrition : A meta analysis. *Ann Intern Med* 1987 ; 107 : 195-203.
- Robinson G, Goldstein M, Levine GM. Impact of nutritional status on DRG length of stay. *J Parenteral Enteral Nutrition* 1987 ; 11 : 49-51.
- Tucker HN, Miguel SG. Cost containment through nutritional intervention. *Nutrition Reviews* 1996 ; 1 : 111-121.
- Lesourd B, Mazari L. Nutrition and immunity in the elderly : modification of immune responses with nutritional treatment. *Am J Clin Nutrition* 1997 ; 66 : 478S-484S.
- 福島亮治, 稲葉 毅. 血液生化学によるアセスメント. *静脈経腸栄養* 1999 ; 14(3) : 9-14.
- 鈴木宏昌, 濱田裕久. 血清総蛋白, アルブミン, Rapid Turnover Protein. *集中治療* 1999 ; 11(10) : 1039-1042.
- 白井善太郎, 紙谷孝則, 武田 卓, 山崎繁通, 田中経一. 救急領域における経腸栄養療法の有用性に関する臨床的検討. *JJPEN* 1999 ; 21(1) : 49-53.
- 山崎芳郎. 栄養評価指標として Rapid Turnover Protein 測定の意義. *医学のあゆみ* 1983 ; 124(10) : 892-895.
- 金井正光. レチノイドの基礎と臨床—Retinol Binding Protein を中心に—. *臨床病理* 1986 ; 24 : 483-500.
- 齋藤憲祐. 血漿蛋白 13 項目の測定系—BN システムの測定原理と測定試薬—. *臨床病理* 1996 ; 101(特) : 38-47.
- 岡 婦美代, 井山 茂, 山口賀久, 甲田一馬, 網野信行, 宮井 潔. ネフェロメーターによるプレアルブミンおよびレチノール結合タンパクの測定. *臨床検査機器・試薬* 1989 ; 12(6) : 1169-1174.
- Erlandsen EJ, Rnaders E, Kristensen JH. Evaluation of the Dade Behring N Latex Cystatin C assay on the Dade Behring Nephelometer II System. *Scand J Clin Lab Invest* 1999 ; 59 : 1-8.
- 齋藤憲祐, 伊藤喜久. 標準物質とその利用方法—蛋白質. *臨床病理* 1995 ; 109(特) : 63-71.
- 大原智子, 中居恵子, 折坂美智子, 伊藤忠一, 齋藤憲祐, 伊藤喜久. 健康人における血清シスタチンC値の基準範囲設定の試み. *医学と薬学* 2000 ; 43(4) : 835-844.
- Stage Classification of Diabetic Nephropathy. Report of Ministry of Health and Welfare, Japan (in Japanese), 1991 : 251-256.
- 広瀬信義, 新井康通, 川村昌嗣, 本間聡起, 長谷川 浩, 石田浩之, 清水健一郎, 小菌康範, 武田純枝, 野路宏安, 本間 昭, 中村芳郎. 百寿者における栄養指標と栄養状態の検討. *日老医学会誌* 1997 ; 34(4) : 324-329.
- 畑中徳子, 山本慶和, 松尾収二. NST への参加から思うこと—生化学を担当する技師として—. *機器・試薬* 2002 ; 25(3) : 193-197.
- 水島和一郎, 杉崎弘章, 渡辺正一. 透析患者栄養アセスメント蛋白評価の試み. *日腎会誌* 2003 ; 45(3) : 252.
- 平林庸司, 青木芳和, 齋藤憲祐, 市原清志, 河合 忠. 血漿蛋白による栄養アセスメントのための評価方法について—日本人とアメリカ人の基準範囲の比較—. *医学と薬学* 2001 ; 45(6) : 1031-1039.
- Shimizu-Tokiwa A, Kobata M, Lo H, Kobayashi N, Shou I, Funabiki K, Fukul M, Horikoshi S, Shirato I, Saito K, Tomino Y. Serum cystatin C is more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine. *Nephron* 2002 ; 92(1) : 224-226.
- Tomino Y, Suzuki S, Gohda T, Kobayashi M, Horikoshi S, Imai H, Saito T, Kawamura T, Yorioka N, Harada T, Yasumoto Y, Kida H, Kobayashi Y, Endoh M, Sato H, Saito K. Serum cystatin C may predict the prognostic stages of patients with IgA nephropathy prior to renal biopsy. *JCLA* 2001 ; 15 : 25-29.
- 中村和男, 田中紘輝, 豊平 均, 仮屋菌博子, 濱田信男, 門野 潤, 森山由紀則, 山田勝士, 平 明. 外科手術後の栄養状態の評価. *医学と薬学* 1997 ; 38(2) : 335-342.
- Bernard AM, Moreau D, Lauwerys RR. Latex Immunoassay of Retinol-Binding Protein. *Clin Chem* 1982 ; 28(5) : 1167-1171.