

慢性腎臓病患者における細胞外液量/細胞内液量比の不均衡および余剰体液量と脳性ナトリウム利尿ペプチドの関係

東邦大学医学部 腎臓学講座

大橋 靖, 斉藤 彰信, 山崎 恵介,
田井 怜敏, 相川 厚, 酒井 謙

Key words : バイオインピーダンス法, 脳性ナトリウム利尿ペプチド, 栄養障害, 慢性腎臓病, 体液平衡異常

緒 言

慢性腎臓病(chronic kidney disease ; CKD)患者は心血管系疾患(cardiovascular disease ; CVD)の罹患率が高く, 死因の第一位である¹⁾. CKD患者の体組成はNa貯留における細胞外液量(extracellular water ; ECW)の増加は心臓壁のストレスを増大させ, 心房性ナトリウム利尿ペプチドの上昇に関連する²⁾. CKD患者における蛋白・エネルギー消耗状態(protein-energy wasting ; PEW)の頻度は腎機能低下に伴い増加し, CVDおよび死亡率に関係する³⁾. 健常者の除脂肪組織量(lean body mass ; LBM)の73.3%は水分であると定義され⁴⁾, その水分は細胞内液量(intracellular water ; ICW)とECWは62 : 38の比率で分布する^{5), 6)}. しかし, 加齢に伴い, 体水分量(total body water ; TBW)は徐々に減少し, 細胞内外の比率は徐々に変化する⁷⁾. 栄養障害に伴うICWの減少は, LBMの減少による細胞内水分保持力の低下させ, このような変化は体液過剰に関係するかもしれない. 透析患者において, 痩せた患者ほど治療抵抗性高血圧の頻度が高く, 左室肥大がみられやすいという報告がある⁸⁾. これは, 我々の栄養障害を伴うCKD患者は栄養状態のよい患者に比し, 体液過剰

に晒されやすいと仮説を支持している.

本研究課題はCKD患者における加齢・Body Mass Index(BMI)の減少に伴う細胞内外液量の不均衡および余剰体液量(Excess fluid ; ExF)と心負荷に関連するB-type Natriuretic Peptide(BNP)の関係を明らかにすることである.

対象と方法

Bioelectrical impedance analysis(BIA)を用い, 2013年7月~2015年1月に体組成測定検査とBNP測定を行った147名のCKD患者を対象とした. 体組成は筋肉・脂肪・骨量を含むfree water mass, ICWおよびECWで示し, さらにChamneyの式を用い, 正常体液除脂肪組織量(Normally hydrated lean tissue mass : NH-LTM), 正常体液脂肪組織量(Normally hydrated adipose tissue mass : NH-ATM), および余剰体液量(Excess fluid : ExF)を算出した⁹⁾. 対象は対数変換したBNP(log-BNP)の3分位数で3群別化した.

対象は体組成検査結果とともに臨床データが抽出された. BMIは日本人のBMIに関する疫学調査に基づき, 49歳以下のBMI 18.5kg/m², 50~69歳の20.0kg/m², および70歳以上の21.5kg/m²を低体

重(Age-specific underweight)とし、低体重のない BMI < 25 kg/m²を正常(Normal of BMI < 25), BMI 25 ~ 27 kg/m²を軽度過体重(Overweight of BMI 25 ~ 27 kg/m²), BMI ≥ 27を中等度過体重/肥満(Overweight/Obese of BMI ≥ 27 kg/m²)と区分した。治療抵抗性高血圧は3剤以上の利尿薬を含む降圧薬にても130/80 mmHg以上あるいは4剤以上の降圧薬の使用と定義した。

結 果

【log-BNPによる患者背景】

log-BNPの3分位数で分けられた3群ごとの臨床的背景を表1に示す。高log-BNP群は高齢でBMIが低く、治療抵抗性高血圧の頻度が高く、拡張期血圧、Na, GFR, 血清アルブミン, および中性脂肪が低く、蛋白尿が多かった。

【log-BNPと体組成およびBMIの関係】

図1に示すように、BNP上昇に伴い、free water

mass($r = -0.32, P < 0.001$), ICW($r = -0.25, P = 0.005$)とECW($r = -0.19, P = 0.033$)の3分画とも全て減少していた。ICWの減少はECWの減少よりも顕著であり、ECW/ICW比は上昇した($r = 0.42, P < 0.001$)。同様にBNP上昇にNT-LTM($r = -0.20, P = 0.021$)とNT-ATM($r = -0.26, P = 0.003$)は減少し、ExFは増加した($r = 0.37, P < 0.001$)。BMIとECW/ICW比, ExF, log-BNPは負の相関を示した(図2)。特にAge-specific underweight群でECW/ICW比は高く、ExFとlog-BNPは高い相関を示した。

多変量調整後、log-BNPは年齢、腎機能の低下、ECW/ICW比およびExFが独立関連因子として残った(表2)。

考 察

本研究はCKD患者において、年齢やBMIは体組成に関係し、BNPは年齢、腎機能、細胞内外の不

表1 Log-BNPの3分位による臨床的背景

Sample characteristics	Log-transformed plasma level of brain natriuretic peptide			P for Trend
	Tertile 1 (n=49, <3.03)	Tertile 2 (n=49, 3.03-4.17)	Tertile 3 (n=49, 4.17≤)	
Age, years	61.5 ± 12.8	67.9 ± 10.9	71.6 ± 12.2	<0.001
Male sex, n(%)	35(71.4)	32(65.3)	31(63.3)	0.67
Diabetes mellitus, n(%)	14(28.6)	14(28.6)	13(26.5)	0.97
Body mass index, kg/m ²	27.5 ± 4.2	24.9 ± 3.3	23.2 ± 3.7	<0.001
Systolic blood pressure, mmHg	130 ± 18	133 ± 19	129 ± 21	0.67
Diastolic blood pressure, mmHg	77 ± 13	73 ± 13	70 ± 12	0.009
Pulse pressure, mmHg	53 ± 13	59 ± 16	60 ± 19	0.037
Resistant high blood pressure, n(%)	7(18.9)	10(26.3)	19(54.3)	0.004
Serum sodium, mEq/L	140.3 ± 2.6	139.8 ± 2.9	138.0 ± 4.2	0.002
Serum potassium, mEq/L	4.5 ± 0.5	4.6 ± 0.6	4.4 ± 0.7	0.27
Serum creatinine, mg/dL	2.05 ± 1.38	3.06 ± 2.99	5.57 ± 3.98	<0.001
eGFR _{MDRD} , mL/min per 1.73m ²	37 ± 23	29 ± 19	14 ± 9	<0.001
Serum albumin, mg/dL	4.0 ± 0.5	3.9 ± 0.5	3.5 ± 0.5	<0.001
Total cholesterol, mg/dL	186 ± 45	177 ± 43	168 ± 38	0.12
Triglyceride, mg/dL	180 ± 108	165 ± 98	128 ± 75	0.030
Fasting blood glucose, mg/dL	120 ± 36	121 ± 44	132 ± 48	0.36
UPCR, g/g-Cr	1.6 ± 3.0	1.7 ± 2.7	2.8 ± 2.7	0.025
Brain natriuretic peptide, pg/mL	10.9 ± 5.4	37.2 ± 13.0	393 ± 542	<0.001

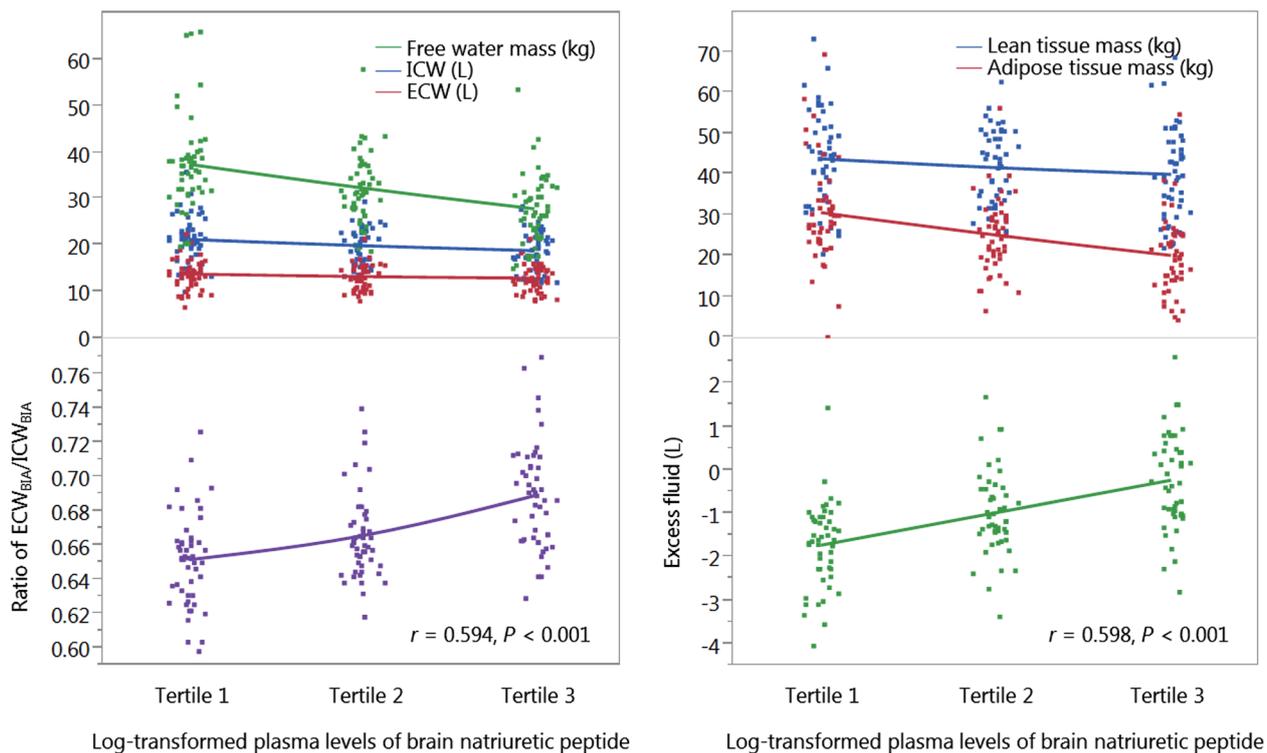


図1 log-BNPと体組成の関係

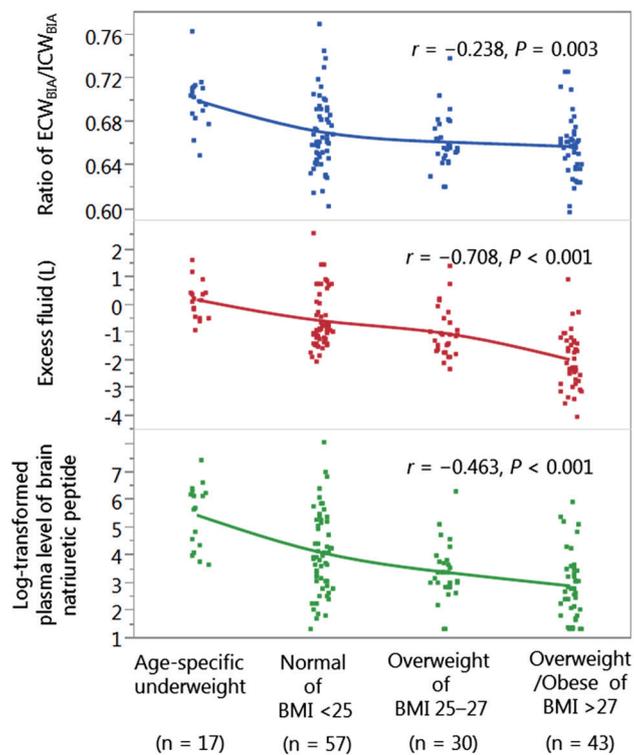


図2 BMIと細胞外内液量比, 余剰体液量, log-BNPとの関係

表2 log-BNPに対する独立関連因子

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	β (95% CI)	P value	β (95% CI)	P value
Age, per 10 years of age	0.31 (0.18~0.55)	<0.001	0.23 (0.08~0.45)	0.006
Body mass index, kg/m ²	-0.46 (-0.22~-0.11)	<0.001		
eGFR _{MDRD} , mL/min per 1.73m ²	-0.48 (-0.04~-0.02)	<0.001	-0.20 (-0.02~-0.00)	0.031
Resistant hypertension	0.28 (0.15~0.73)	0.003		
Serum albumin, mg/dL	-0.44 (-0.15~-0.75)	<0.001		
Triglyceride, mg/dL	-0.29 (-0.01~-0.00)	<0.001		
Ratio of ECW _{BIA} /ICW _{BIA} , per 0.01	0.59 (0.22~0.34)	<0.001	0.30 (0.05~0.25)	0.005
Excess fluid, L	0.60 (0.60~0.93)	<0.001	0.32 (0.05~0.72)	0.026

均衡および余剰体液量に関係することを明らかにした。

CKD患者における体液平衡異常は主にNa貯留によるECWの過剰として理解されている。しかし、本研究結果は“体液過剰は必ずしもECWの絶対量の増加とは限らない”ということを示唆している。年齢や腎機能低下に伴うECW/ICW比の増加はECWの増加とICWの減少によって起こる。加齢に伴うICWの減少あるいは栄養障害に伴うLTMの減少により、細胞内外の比率はICWとECWの比は62:38から変化する。ICW量の減少は余剰体液量に対する細胞内の自由水保持力に影響し、心負荷を増大させる可能性がある。例えば、1LのNaを含まない自由水が負荷された場合、細胞内外の比率により分布するため、細胞内外のバランスが正常であれば、ICWとECWに620mLと380mLに分布する。この比は60:40になれば、その分布は600mLと400mLになる。つまり、細胞内外の比率で自由水負荷によるECWの増加率は異なる。実際、BMIが低いほどExFが増加していた。この結果は、痩せたCKD患者ほど体液過剰に晒されやすいという我々の仮説を支持している。

BNPの上昇と体組成の関係はいくつかの報告がある。BNPあるいはNT-proBNPは体重あたりの%ECW¹⁰⁾、TBWあたりの%ECW^{11), 12)}、余剰体液量あるいは余剰体液量/ECW比^{13~15)}と正の相関があり、BMI、体脂肪量および体重あたりの%ICWと負の相関を示していた^{16~18)}。体重あたりの%ECW、

TBWにおける%ECWはECWの増加とともに筋肉量や脂肪量の減少、あるいはICWの減少でも上昇する。「BNP上昇とBMIや体脂肪率の減少、あるいは体重あたりの%ICW減少の逆相関関係」と「BNP上昇と体重あたりの%ECW上昇、TBWにおける%ECW上昇の正の相関関係」は鏡面関係にあるといえる。

本研究にはいくつかの限界がある。本コホートは単施設のデータで、患者数も十分ではない。しかし、本研究はBNPと体組成のデータを詳細に解析した。ECW/ICW比は細胞外液量の増加と細胞内液量の減少のどちらの影響を反映しているのかを区別することは困難である。BNP、体組成および心機能の関係を評価できていない。しかし、BMIが低いほど左室心筋重量係数が高いことが報告されている⁸⁾。これらの限界があるが、本研究から得られた知見は、今後の体液過剰と栄養障害に関する研究に貢献すると思われる。

結 語

CKD患者は体液平衡異常と栄養障害が共存しやすい。Na貯留によるECWの過剰と栄養障害によるICWの水保持力の減少は体液過剰に関連し、これは心負荷を増大させる。栄養障害を伴う体液過剰を持つ患者では、心保護のために減塩と除水とともに減少したICWを改善させるための介入が必要である。

参考文献

- 1) Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol.* 1998; 11: 239-245.
- 2) David S, Kümpers P, Seidler V, et al. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 1370-1377.
- 3) Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Why is protein-energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Semin Nephrol.* 2009; 29: 3-14.
- 4) Wang Z, Deurenberg P, Wang W, et al. Hydration of fat-free body mass: review and critique of a classic body-composition constant. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 833-841.
- 5) Klassen P, Mazariegos M, Deurenberg P, et al. Hydrational status assessed by bioelectrical impedance spectroscopy and dilution methods in patients with classical dengue fever. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 904: 163-170.
- 6) Marken Lichtenbelt WD, Fogelholm M. Increased extracellular water compartment, relative to intracellular water compartment, after weight reduction. *J Appl Physiol.* 1999; 87: 294-298.
- 7) Ohashi Y, Tai R, Aoki T, et al. The Associations of Malnutrition and Aging with Fluid Volume Imbalance between Intra- and Extracellular Water in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Nutr Health Aging.* 2015; 19: 986-993.
- 8) Agarwal R. Body mass index-mortality paradox in hemodialysis: can it be explained by blood pressure? *Hypertension.* 2011; 58: 1014-1020.
- 9) Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 80-89.
- 10) Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM, et al. Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 243-248.
- 11) Fagugli RM, Palumbo B, Ricciardi D, et al. Association between brain natriuretic peptide and extracellular water in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2003; 95: c60-66.
- 12) Booth J, Pinney J, Davenport A. N-terminal proBNP--marker of cardiac dysfunction, fluid overload, or malnutrition in hemodialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1036-1040.
- 13) Voroneanu L, Cusai C, Hogas S, et al. The relationship between chronic volume overload and elevated blood pressure in hemodialysis patients: use of bioimpedance provides a different perspective from echocardiography and biomarker methodologies. *Int Urol Nephrol.* 2010; 42: 789-797.
- 14) Tapolyai M, Faludi M, Réti V, et al. Volume estimation in dialysis patients: the concordance of brain-type natriuretic peptide measurements and bioimpedance values. *Hemodial Int.* 2013; 17: 406-412.
- 15) Yilmaz Z, Yildirim Y, Oto F, et al. Evaluation of volume overload by bioelectrical impedance analysis, NT-proBNP and inferior vena cava diameter in patients with stage 3&4 and 5 chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2014; 36: 495-501.
- 16) Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation.* 2005; 112: 2163-2168.
- 17) Neeland IJ, Winders BR, Ayers CR, et al. Higher natriuretic peptide levels associate with a favorable adipose tissue distribution profile. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 752-760.
- 18) Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM, et al. Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 243-248.

質 疑 応 答
