慢性腎臓病患者におけるBody Mass Index，細胞外液量/細胞内液量比の不均衡，および余剰体液量の関係

東邦大学医学部　腎臓学講座
大橋　　靖，田井　怜敏，青木　敏行，大谷　隆俊，
田中　仁英，相川　　厚，酒井　　謙

一陽会原田病院　腎臓内科
水入　苑生

東邦大学医療センター大森病院　栄養科
小倉　豊子

Key words：バイオインピーダンス法，体組成，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)患者の体組成はNa貯留における細胞外液量(extracellular water；ECW)の増加と栄養障害に伴う細胞内液量(intracellular water；ICW)の減少によって特徴づけられ，除脂肪組織量(lean body mass；LBM)の減少による細胞内水分保持力の低下は体液過剰に関係するかもしれない．健常者のLBMの73.3%は水分であると定義され[1),2)]，その水分はICW量とECW量は62：38の比率で分布する[3),4)]．しかし，加齢に伴い，体水分量(total body water；TBW)は徐々に減少する．ICWの多寡は老化に伴う細胞数の減少，細胞老化による細胞虚脱，筋肉・臓器重量の減少により影響され[5),6)]，このような変化は細胞内外の比率は徐々に変化させる[7)]．

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，心血管系疾患(cardiovascular disease；CVD)および死亡率に関係する[8)]．CKD患者において，Body mass index(BMI)と死亡率にはU字の関係がみられ，BMI 25～35kg/m^{2}が最も生命予後がよいという報告がある[9)]．これらはCKDという消耗性疾患群では，BMIが単に肥満の指標にならないことを示唆している．さらに透析患者において，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[10)]．これに関して，我々は栄養障害を伴う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する．

本研究課題は1)ECWとICWの比に関連する因子を同定すること，2)ECW/ICW比と腎予後，CVDイベント，入院イベント，および死亡率と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，2005～2015年に体組成測定検査を行った313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[11]．細胞内外の体液量不均衡はECW/ICW比によって示し3分位数にて3群別化し，そのうち，296名を2015年8月まで観察した(median, 741 days; 10th-90th percentile; 187-2, 352 days)．

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/m^2，50～69歳の20.0kg/m^2，および70歳以上の21.5kg/m^{2}を低体重(Age-specific underweight)とし，低体重のないBMI＜25kg/m^{2}を正常(Normal of BMI＜25)，BMI 25～27kg/m^{2}を軽度過体重(Overweight of BMI 25～27kg/m^2)，BMI ≥27を中等度過体重/肥満(Overweight/Obese of BMI ≥27kg/m^2)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130/80mmHg以上あるいは4剤以上の降圧薬の使用と定義した．主要エンドポイントは死亡とし，副次エンドポイントは；①観察開始時のeGFRの50％以上の低下あるいは腎代替療法への移行，②入院を必要とする心血管系疾患イベントの発生，③なんらかの治療を必要とする入院とした．本研究は東邦大学大森医療センター倫理委員会の承認を受け(承認番号：25-252)，ヘルシンキ宣言を順守している．

結　果

【細胞内外の体液量不均衡による患者背景】

ECW/ICW比の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ECW/ICW群は高齢で糖尿病患者が多く，治療抵抗性高血圧の頻度が高く，拡張期血圧，GFR，血清アルブミン，および中性脂肪が低く，蛋白尿と空腹時血糖が高かった．

【年齢およびBMIと体組成の関係】

図1に示すように，加齢によりfree water massは減少した．それとともにICWとECWも減少していたが，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．同様に加齢とども

表1　細胞外内液比の3分位による臨床的背景

Sample characteristics	Ratio of extracellular water to intracellular water			*P* value
	Tertile 1(n=104)	Tertile 2(n=105)	Tertile 3(n=105)	
Age, years	55.3±13.5	66.8±12.1	73.5±12.4	＜0.001
Male gender, n(%)	72(69.2)	65(61.9)	60(57.1)	0.19
Diabetes mellitus, n(%)	7(6.7)	22(21.0)	40(38.1)	＜0.001
BMI, kg/m^2	24.2±4.0	24.4±3.9	23.2±3.9	0.06
Systolic blood pressure, mmHg	127±17	129±17	132±22	0.08
Diastolic blood pressure, mmHg	75±11	74±12	71±12	0.03
Resistant hypertension, n(%)	12(11.5)	26(24.8)	29(27.6)	0.002
Serum creatinine, mg/dL	1.59±1.27	2.13±1.36	3.26±2.11	＜0.001
eGFR$_{MDRD}$, mL/min per 1.73m^2	51±26	34±22	22±16	＜0.001
Serum albumin, mg/dL	4.1±0.4	3.9±0.4	3.5±0.6	＜0.001
UPCR, g/g・Cr	0.7±1.3	1.3±1.9	2.7±3.3	＜0.001
Total cholesterol, mg/dL	191±34	185±48	183±50	0.40
Triglyceride, mg/ dL	148±93	156±99	121±70	0.01
Fasting plasma glucose, mg/ dL	109±26	121±32	132±43	0.001
Furosemide, n(%)	6(5.8)	24(22.9)	44(41.9)	＜0.001
Other diuretics, n(%)	12(11.5)	16(15.2)	19(8.1)	0.40
RAAS inhibitors, n(%)	79(76.0)	80(76.2)	70(66.7)	0.18
Other antihypertensives	45(43.3)	65(61.9)	71(67.6)	＜0.001

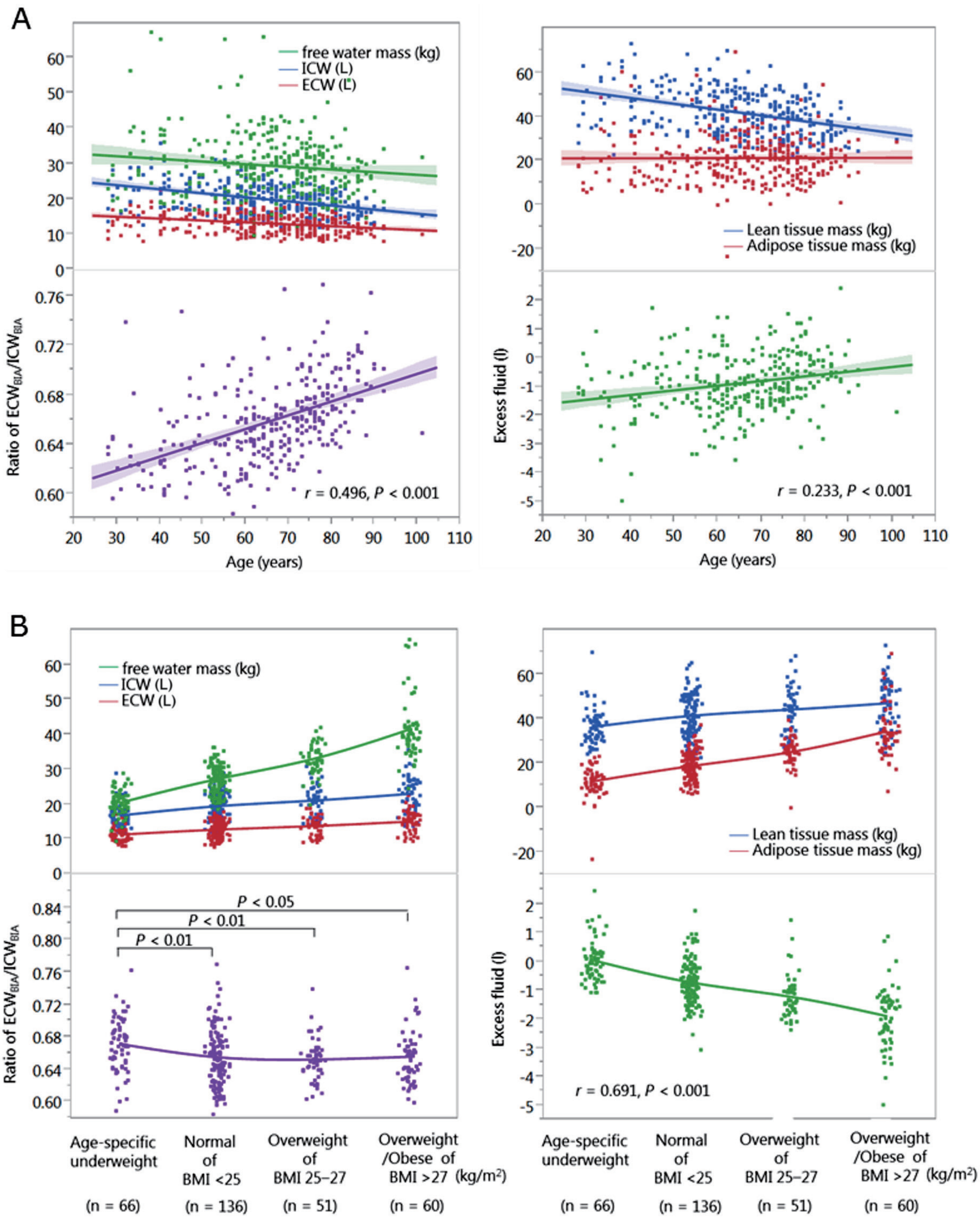

図1　年齢(A)およびBMI (B)と体組成の関係

にNT-LTMとNT-ATMは減少し，ExFは増加した．BMIの減少に伴いfree water mass，ICW，ECWのすべての分画は減少した．Age-specific underweight群は，他の3群に比し，有意に高いECW/ICW比を示し，BMIとExFは比較的高い負の相関関係を示した(r＝0.691，P＜0.001)．糖尿病，GFRの低下，蛋白尿の増加，中性脂肪の低下はECW/ICW比とExFの共通の独立関連因子であり，年齢とBMIの低下はECW/ICW比とExFのそれぞれの独立関連因子であった(**表2**)．

表2　細胞外内液比および過剰体液量に対する独立関連因子

Variables	Univariate analysis		Univariate analysis	
	β(95% CI)	*P* value	β(95% CI)	*P* value
Factors associated with the ratio of extra- to intracellular water levels				
Age, per 10 years of age	0.47 (0.84～1.29)	＜0.001	0.26 (0.34～0.84)	＜0.001
Male gender	−1.28 (−0.82～−0.06)	0.023		
Diabetes mellitus	−1.28 (−0.82～−0.06)	＜0.001	0.15 (0.21～0.99)	0.003
$eGFR_{MDRD}$, mL/min per 1.73m^2	−0.47 (−0.08～−0.05)	＜0.001	−0.18 (−0.04～−0.01)	＜0.001
UPCR, g/g・Cr	0.35 (0.33～0.62)	＜0.001	0.30 (0.26～0.54)	＜0.001
Triglyceride, mg/dL	−0.14 (−0.01～−0.00)	0.016	−0.14 (−0.01～−0.00)	0.003
Total body water, L	−0.14 (−0.01～−0.00)	＜0.001	−0.28 (−0.20～−0.06)	＜0.001
Factors associated with the excess fluid levels				
Age, per 10 years of age	0.24 (0.09～0.24)	＜0.001		
Diabetes mellitus	0.13 (0.02～0.29)	0.027	0.10 (0.03～0.21)	0.012
Body mass index, kg/m^2	−0.69 (−0.20～−0.16)	＜0.001	−0.72 (−0.20～−0.17)	＜0.001
$eGFR_{MDRD}$, mL/min per 1.73m^2	−0.30 (−0.02～−0.01)	＜0.001	−0.17 (−0.01～−0.00)	＜0.001
UPCR, g/g・Cr	0.27 (0.07～0.15)	＜0.001	0.31 (0.09～0.16)	＜0.001
Triglyceride, mg/ dL	−0.22 (−0.003～−0.001)	＜0.001	−0.13 (−0.002～−0.000)	＜0.001

【体液平衡異常と腎予後，心血管系疾患イベント，入院イベント，死亡率の関係】

図2に体液平衡異常と各予後の関係を示す．多変量による調整後も，高ECW/ICW比群は腎予後，入院イベント，および死亡率に関係し，高ExFは腎予後，心血管系イベント，入院イベントおよび死亡率にすべてに関係した(**表3**)．

考　察

本研究はCKD患者において，年齢，腎機能，および蛋白尿と細胞内外の体液量不均衡の関係を明らかにし，BMIの低下は体液過剰と関係することを明らかにした．体液平衡異常はECWの増加と同様にICWの減少やLTMの減少にも影響され，そのような体組成変化は腎予後や心血管系疾患，死亡率に関係する．

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が，本研究結果はECWの過剰は必ずしも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．蛋白尿による細胞内外の体液量不均衡は主にECWの増加によるが，年齢や腎機能低下に伴うECW/ICW比の増加は主にICWの減少によって起こる．ICWの減少により，細胞内外の比率はICWとECWの比は62：38とはならず，ICW量は余剰体液量に対する細胞内の自由水保持力に影響すると仮説する．例えば，体重60kgの成人で60％が水分であるとき，総体液量が36Lで，ICWとECWの比が68：32のときICWが22.32L，ECWが13.68Lとなる．3L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，ECWに1.14Lの自由水が分布し，ECWは13.14L(体重の21.9％)に増加する．体重50kgの高齢者で50％が水分であるとき，総体液量が25Lで，ICWとECWの比が60：40のときICWが15L，ECWが10Lとなり，3Lの自由水が負荷された場合，ECWに1.2Lの自由水が分布し，

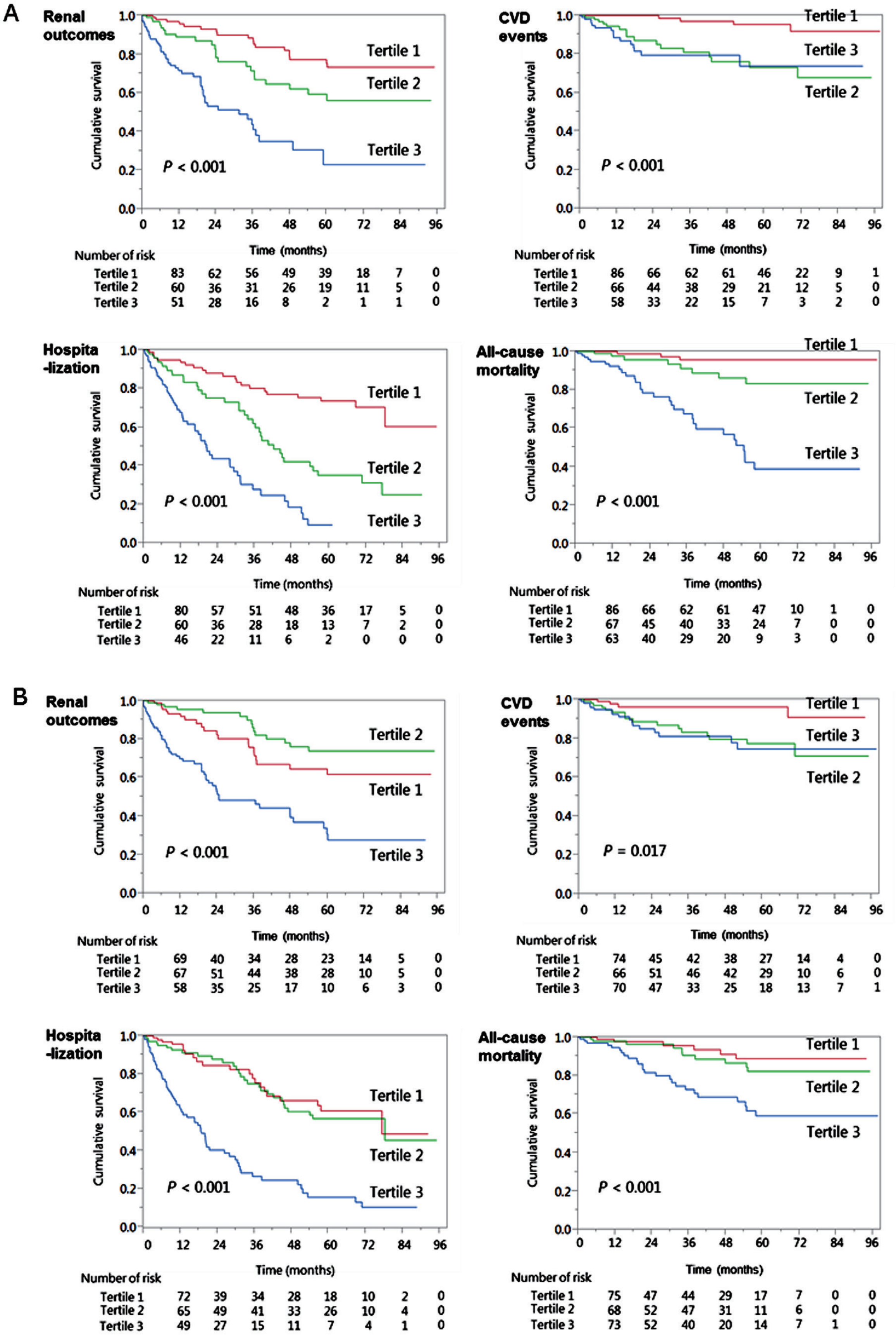

図2 ECW/ICW比(A)およびExcess Fluid (B)の3分位数により群別された3群の腎予後，心血管系疾患イベント，入院イベント，および死亡カプランマイヤー生存曲線

表3 細胞外内液比と過剰体液量の腎予後，心血管系疾患イベント，入院，死亡に対するハザード比

Variables	Ratio of ECW to ICW		Excess fluid	
	HR（95% CI）	*P* value	HR（95% CI）	*P* value
50% eGFR decline or renal replacement therapy				
Unadjusted	1.26（1.16～1.37）	＜0.001	2.18（1.69～2.83）	＜0.001
Age-and gender-adjusted	1.27（1.16～1.38）	＜0.001	2.14（1.65～2.78）	＜0.001
Multivariable - adjusted [a]	1.15（1.03～1.26）	0.01	1.61（1.29～2.03）	＜0.001
Cardiovascular disease event				
Unadjusted	1.26（1.16～1.37）	0.006	1.78（1.24～2.55）	0.002
Age-and gender-adjusted	1.27（1.16～1.38）	0.10	1.59（1.09～2.30）	0.002
Multivariable - adjusted [b]	1.15（1.03～1.26）	0.22	1.46（1.01～2.14）	0.045
Hospitalization				
Unadjusted	1.25（1.17～1.34）	＜0.001	2.42（1.91～3.07）	＜0.001
Age-and gender-adjusted	1.22（1.13～1.30）	＜0.001	2.32（1.82～2.97）	＜0.001
Multivariable - adjusted [c]	1.18（1.08～1.28）	＜0.001	1.96（1.53～2.53）	＜0.001
Death				
Unadjusted	1.33（1.22～1.45）	＜0.001	2.26（1.61～3.17）	＜0.001
Age-and gender-adjusted	1.30（1.15～1.46）	＜0.001	1.76（1.23～2.48）	＜0.001
Multivariable - adjusted [d]	1.29（1.11～1.50）	＜0.001	1.49（1.04～2.13）	0.028

ECWは11.2L（体重の22.4％）に増加する．つまり，成人と高齢者では3Lの自由水負荷における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おり，我々の仮説はCKD患者のObesity paradoxを部分的に説明しうる．

ECW/ICW比で示される栄養障害を伴う体液平衡異常は，生命予後に関係する．それゆえ，減塩とともに減少したICWを改善させるための介入が必要である．加齢に伴うICWの減少は避けられないが，筋肉量の減少に伴うICWの減少は消耗性疾患の改善，栄養管理，運動により改善できる可能性がある．Chamneyの式はExFを算出することができる推算式として期待されるが，適正体液におけるLTMは健常者によるデータを基準としており，おそらく筋肉量が減少した対照群では，NH-LTMが低くなるため，それに含まれていた水分量が減少し，ExFは減少した水分量に上乗せされるために過少に算出されてしまう可能性がある．

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．また，ECW/ICW比と心不全マーカーなどとの比較がなされていない．しかし，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する．ECW/ICW比で示される栄養障害を伴う体液過剰を持つ患者では，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）岡野栄之，植村慶一：オックスフォード・生理学．原書3版．Pp 611-617，丸善株式会社，日本，2009．

2）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.
3) 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.
4) Marken Lichtenbelt WD, Fogelholm M. Increased extracellular water compartment, relative to intracellular water compartment, after weight reduction. J Appl Physiol. 1999; 87: 294-298.
5) Lang E, Qadri SM, Lang F. Killing me softly-suicidal erythrocyte death. Int J Biochem Cell Biol. 2012; 44: 1236–1243.
6) Lang F, Gulbins E, Szabo I, et al. Cell volume and the regulation of apoptotic cell death. J Mol Recognit. 2004; 17: 473-480.
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) Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Why is protein-energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? Semin Nephrol. 2009; 29: 3-14.
9) Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Ma JZ, et al. Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. J Am Soc Nephrol. 2014; 25: 2088-2096.
10) Agarwal R. Body mass index-mortality paradox in hemodialysis: can it be explained by blood pressure? Hypertension. 2011; 58: 1014-1020.
11) 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.

質　疑　応　答