

# 非糖尿病維持血液透析患者における血清グレリンと栄養状態との相関について

門口 啓 深川雅史

神戸大学医学部附属病院腎・血液浄化センター

key words : グレリン, 低栄養状態, 透析, 炎症, レプチン

## 要 旨

現在食欲増進ホルモンとして注目されているグレリンには、活性型グレリンと不活性型のデスアシル型グレリンがあり、活性型グレリンは食思不振に対する治療薬として期待されている。本研究では、グレリンと維持血液透析患者における食欲や各種栄養指標との相関を検討し、低栄養状態にある維持透析患者の栄養改善にグレリン補充療法が有効な可能性があるかを検討した。研究は、非糖尿病維持血液透析患者 39 名を対象とした。その結果、活性型グレリンは食欲・栄養指標と正相関傾向、デスアシル型グレリンは逆相関傾向を認めた。活性型グレリン/デスアシル型グレリン比 (A/G 比) では、食欲・栄養指標と正相関傾向を認めたがいずれも有意ではなかった。さらに、規模を増やした検討において有意にこの傾向が示されるのであれば、デスアシル型グレリンを減少させ、活性型グレリンを増加させる介入を行うことにより、維持透析患者における食欲・栄養状態を改善させうる可能性がある。

## はじめに

透析患者の食思不振、低栄養状態の発生は比較的よく遭遇する病態であり、MIA 症候群 (malnutrition, inflammation, atherosclerosis) に代表される低栄養状態は予後不良因子であることが明らかとなっている。低栄養への対処として透析中に高カロリー輸液

(IDPN)<sup>1)</sup> 等が行われることが多いが、根本的な栄養改善の手段となるには至っていない。

そこで今回われわれは、維持透析患者の食欲・栄養と摂食関連ホルモンに着目した。摂食に関連する因子は互いに複雑なネットワークを形成しており、全容が解明されるに至っていないが、最近では食欲増進ホルモンであるグレリン (ghrelin) が注目されている。グレリンとは、1999 年 12 月に国立循環器病センターの児島・寒川ら<sup>2)</sup>によって発見された、主に胃より分泌される成長ホルモン分泌促進ペプチドである。アミノ酸 28 個からなるペプチドホルモンで、N 端から 3 番目のセリンがオクタン酸で修飾されているという構造上の特徴を持っている。この修飾は活性発現に必須であるが、血中では速やかに脱オクタン酸化されて不活性型のデスアシル型グレリンとなる。活性型グレリンは成長ホルモン分泌刺激以外に強い摂食亢進作用を持つことが知られ、神経性食欲不振症や COPD 患者などのカヘキシアに対して食欲改善を期待した臨床試験が実施されている。一方でデスアシル型グレリンはこれらの作用に拮抗するとされている。維持血液透析患者において、活性型グレリンと患者栄養や食欲・栄養指標に相関関係を認めれば、グレリン補充療法により低栄養状態を改善し、ひいては MIA 症候群に対する有効な手段となりうる可能性がある。

## 1 対象と方法

本研究は、同一施設における非糖尿病維持透析患者 39 名（男性 13 名 女性 26 名，平均年齢  $61 \pm 11.4$  歳，平均透析期間  $11.4 \pm 6.7$  年）を対象とし，倫理委員会の承認を受けた横断研究である。胃切除の既往のある患者は除外した。

グレリンは活性型グレリン（Active ghrelin ELISA Kit，三菱化学ヤマトロン社）およびデスアシル型グレリン（Desacyl-Ghrelin ELISA Kit，三菱化学ヤマトロン）を測定した。また摂食抑制ホルモンであるレプチン（R & D 社）も測定した。食欲の指標として SGA<sup>3)</sup> (subjective global assessment)，GNRI<sup>4)</sup> (geriatric nutritional risk index) を用いた。SGA に関しては栄養良好群（3 点），軽度栄養不良群（2 点），中等度栄養不良群（1 点），高度栄養不良群（0 点）と点数化した。身体計測項目として DW，BMI，AC (arm circumference)，TSF (triceps skin fold thickness)，体脂肪率，栄養状態に関する生化学指標として Hb，リンパ球数，血清 Alb，総コレステロール，炎症指標として CRP，蛋白質摂取指標として PNA (protein nitrogen appearance)，透析効率として Kt/V を測定した。

これらのデータとグレリンとの相関を検討した。身体測定，採血は週明けの透析日の透析前，絶食の状態で行った。統計処理は統計用ソフト SPSS の単回帰分析，重回帰分析を用いた。

## 2 結果

食欲の指標としては SGA，GNRI が高いほど活性型グレリンも高値の傾向が示された。また BMI，体脂肪率，リンパ球数，血清 Alb とともに正相関傾向を認めた。デスアシル型グレリンは食欲指標，身体計測値，各種栄養指標と逆相関傾向を認めた。活性型グレリン/デスアシル型グレリン比（A/G 比）では食欲，身体計測値，各種栄養指標と正相関傾向を認めたが，いずれも有意ではなかった（表 1，2）。炎症指標である CRP や摂食抑制ホルモンであるレプチンとは有意な相関を認めなかった。また Kt/V との相関についても有意ではなかった。

表 1 univariate correlates of A/G ratio

Age (years)	-0.34 (0.10)
Gender	0.36 (0.12)
Time on dialysis (months)	0.04 (0.32)
SGA	0.38 (0.12)
GNRI	0.42 (0.07)
DW (kg)	0.11 (0.45)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.23 (0.20)
AC (cm)	0.22 (0.18)
TSF (cm)	0.32 (0.09)
Leptin (ng/ml)	-0.11 (0.23)
Hb (g/dl)	0.26 (0.18)
Lymphocyte count (/mm <sup>3</sup> )	0.29 (0.23)
Albumin (g/l)	0.30 (0.20)
T-Chol (mg/dl)	0.27 (0.21)
CRP (mg/dl)	-0.13 (0.39)
PNA (g/kg/day)	0.22 (0.16)
Kt/V	-0.23 (0.18)

among parentheses, p-value

表 2 multivariate nutritional correlates of A/G ratio

	$\beta$	t-value	p-value
SGA	0.11	0.23	0.32
Albumin	0.18	0.57	0.13
CRP	-0.43	-1.13	0.23
PNA	0.01	0.11	0.18
BMI	0.12	0.24	0.22

Multiple regression analysis.

Dependent variable: active ghrelin/desacyl ghrelin(A/G)ratio

## 3 考察

従来のグレリンと栄養指標との相関を検討した報告としては，Pérez-Fontán 等<sup>5)</sup>が活性型グレリン高値と栄養指標の負の相関を報告し，食欲低下が活性型グレリンを誘導していると推察しているものや，Muscaritoli 等<sup>6)</sup>が血液透析患者の栄養摂取量，体脂肪量とデスアシル型グレリンとの負の相関を報告しているものがある。今回のわれわれの検討では，活性型グレリンは食欲・栄養指標と正相関傾向，デスアシル型グレリンは逆相関傾向を示した。活性型グレリン上昇が摂食を亢進させ，デスアシル型グレリン上昇がそれに拮抗することを示唆する所見であった。Yoshimoto 等<sup>7)</sup>の報告では，血液透析患者ではデスアシル型グレリンは健常人と比較し高値を示し，活性型グレリンに関してほぼ同程度されていることから，活性型グレリン/デスアシル型グレリン比（A/G 比）にて検討する

ことが重要と考えられた。

今回の検討では A/G 比については食欲指標、栄養指標とも正相関の傾向を認めた。この結果からはデスアシル型グレリンを減少させ、活性型グレリンを増加させる介入により、血液透析患者維持の食欲栄養状態の改善がもたらされる可能性が示唆された。

透析患者におけるグレリンの代謝に関しては不明な点も多い。Jarkovská Z 等<sup>8)</sup>によると、1 回の透析で活性型、デスアシル型どちらのグレリンも有意に低下すると報告している。今回の検討では透析効率とグレリンの間には有意な相関は認められなかった。グレリンは透析により除去はされるものの、産生量も多く、比較的早期にグレリン量が回復する可能性が示唆される。

食欲抑制ホルモンとして知られるレプチンは全身の脂肪細胞で作られ、食欲と代謝の調整のために大まかな体脂肪の量を脳へ伝える。レプチンは、NPY と AgRP が発現するニューロンの働きを抑制して、その  $\alpha$ -MSH の活性を増加させることにより摂食を抑制する<sup>9)</sup>。Matsunaga 等<sup>10)</sup>によると、健常人においてはグレリンとレプチンとの間には逆相関を認めることが報告されているが、今回の検討ではレプチンと活性型グレリン、デスアシル型グレリン、A/G 比共に有意な相関は認めなかった。この理由としては維持透析患者におけるレプチンの抵抗性や  $\alpha$ -MSH の代謝が異なる可能性が示唆される。

今回の検討では明らかな有意差を示すものはなかったが、対象患者数が少なかった可能性は否定できない。グレリンの採血ポイントに関しても、本検討では週明け透析前絶食の状態で行ったが、食前みの評価でよいのか、週当たりの平均で評価すべきなのかは不明である。さらに健常人における生理的なグレリンの食前後の変動（食前高値で食後に低下する）に関しても、透析患者では腎機能が廃絶していることや多数の薬剤を服用していることを考慮すると異常をきた

している可能性もあり、今後の検討課題である。

この研究は、日本透析医会平成 19 年度公募助成事業によってなされた。

#### 文 献

- 1) Pupim LB, Majchrzak KM, Flakoll PJ, et al.: Intradialytic oral nutrition improves protein homeostasis in chronic hemodialysis patients with deranged nutritional status. *J Am Soc Nephrol*, 17(11); 3149-3157, 2006.
- 2) Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al.: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402; 656-660, 1999.
- 3) 井上善文, 雨海照祥, 佐々木雅也, 他: SGA (主観的包括的栄養評価) と ODA (客観的データ栄養評価)—ODA を造語した経緯とその意義. *臨床栄養*, 109(7); 883-887, 2006.
- 4) Yamada K, Furuya R, Takita T, et al.: Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr*, 87(1); 106-113, 2008.
- 5) Pérez-Fontán M, Cordido F, Rodriguez-Carmora A, et al.: Plasma ghrelin level in patients undergoing haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 19(8); 2095-2100, 2004.
- 6) Muscaritoli M, Molino A, Chiappini MG, et al.: Anorexia in hemodialysis patients: the possible role of des-acyl ghrelin. *Am J Nephrol*, 27(4); 360-365, 2007.
- 7) Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, et al.: Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 13(11); 2748-2752, 2002.
- 8) Jarkovská Z, Hodková M, Szamová M: Plasma levels of active and total ghrelin in renal failure: a relationship with GH/IGF-I axis. *Growth Horm IGF Res*, 15(6); 369-376, 2005.
- 9) Neary NM, Goldstone AP, Bloom SR: Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clin Endocrinol*, 60; 153-160, 2004.
- 10) Matsunaga-Irie S, Ueshima H, Zaky WR, et al.: Serum ghrelin levels are higher in Caucasian men than Japanese men aged 40-49 years. *Diabetes Obes Metab*, 9; 591-593, 2007.