

原 著

栄養指標蛋白としてのトランスフェリン，トランスサイレチンおよびレチノール結合蛋白の測定意義

獨協医科大学越谷病院 臨床検査部

中島あつ子 柴崎 光衛 メ谷 直人 森 三樹雄

同外科

山口 真彦

要 旨 ベーリングネフェロメーターアナライザー II (BN II) を使用し、栄養指標蛋白としてのトランスフェリン (Tf)、トランスサイレチン=プレアルブミン (TTR) およびレチノール結合蛋白 (RBP) の測定について基礎的検討と臨床的有用性についての検討を行った。

Tf, TTR, RBP の再現性は変動係数 (CV) 5.1% 以下、直線性は良好であったが、共存物質において乳び (カイロミクロンによる濁り) 血清による負の影響が RBP と TTR で約 30% ~ 40% 認められた。

開腹手術後の Tf, TTR, RBP の推移は、術前の値を 100% とした場合、TTR と RBP は術後 3 日目に約 55% まで低下し、その後は上昇に転じ 7 日目で約 70%、11 日目では 80% 前後まで回復することが認められた。これに対し、総蛋白 (TP) とアルブミン (Alb) は術後 3 日目で 90% と 81%、7 日目は 92% と 80%、11 日目は 90% と 83% であり変動を認めなかった。Tf の変動は TP と Alb よりも大きかったが、TTR と RBP よりも小さかった。

今回の検討から栄養指標蛋白としては、TP や Alb に比べ半減期が短い Tf, TTR, RBP の方が栄養状態を鋭敏に反映していることが明らかにされた。Tf, TTR, RBP を日常検査へ導入することで、患者の栄養管理について客観的な評価に有用であると考えられる。

Key Words : 栄養指標蛋白, Rapid Turnover Protein (RTP), ネフェロメトリー法

緒 言

従来、栄養指標蛋白としてアルブミン (Alb) を測定し、栄養状態の経過観察に利用してきた。しかし近年、Alb に代わり急速代謝回転蛋白 (Rapid Turnover Protein : RTP) であるトランスフェリン (Transferrin ; Tf)、トランスサイレチン (Transthyretin ; TTR) およびレチノール結合蛋白 (Retinol Binding Protein ; RBP) がより栄養状態を反映することに注目され、その測定¹⁾ や臨床的有用性²⁾ について報告されている。加えて、アメリカでは、栄養管理を積極的に行うことで、感染症および合併症の予防や入院期間の短縮を図ることが重要と

されている³⁾。

今回われわれは、栄養指標蛋白である Tf, TTR, RBP の測定について基礎的および臨床的検討を行った報告する。

対象および方法

1. 基礎的検討

Tf, TTR, RBP, CRP の測定は、ネフェロメトリー法を原理としたベーリングネフェロメーターアナライザー II (BN II ; デイドベーリング社) を使用し、すべて専用試薬キットを用いて行った。TP はビュレット法、Alb はプロムクレゾールパープル色素結合法により、緊急マルチ自動分析装置ディメンション RXL (デイドベーリング社) を用いて測定した。

3 種類の RTP (Tf, TTR, RBP) の再現性は、濃度の異なる 2 種類の患者血清を用い、10 回連続測定 (同時再現性) および 6 日間連続測定 (日差再現性) を行い、変

平成 16 年 10 月 5 日受付, 平成 16 年 12 月 9 日受理

別刷請求先 : 中島あつ子

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50
獨協医科大学越谷病院 臨床検査部

表1 再現性

同時再現性	Tf		TTR		RBP	
	試料1	試料2	試料1	試料2	試料1	試料2
n	10	10	10	10	10	10
平均 (mg/dl)	126.2	266.1	14.5	32.5	1.78	5.06
SD (mg/dl)	3.97	4.28	0.217	0.810	0.051	0.109
CV (%)	3.1	1.6	1.5	2.5	2.9	2.2

日差再現性	Tf		TTR		RBP	
	試料1	試料2	試料1	試料2	試料1	試料2
n	6	6	6	6	6	6
平均 (mg/dl)	151.7	316.3	15.0	34	2.21	3.29
SD (mg/dl)	7.79	5.21	0.394	1.26	0.06	0.101
CV (%)	5.1	3.0	2.6	3.7	2.7	3.1

動係数 (CV) にて評価した。希釈直線性は10段階等間隔に希釈した血清を測定した。共存物質は国際試薬株の干渉チェックATMを用い、ビリルビン、ヘモグロビン、乳びについての影響を確認した。なお、乳びの程度は、水質検査で使用される濁度指標であるホルマジン濁度で示した。

2. 臨床的検討

当院で2003年1月から2004年3月までに消化器疾患により開腹手術を行い、その後中心静脈栄養または経腸栄養を施行された患者25名を対象とした。25症例中24症例（男性20例，女性4例，平均年齢63.5歳；41～87歳）には術後合併症を認めなかったが，1症例（男性，68歳）のみ術後合併症を認めた。術式の内訳は，胃全摘出術13例，胃重全摘出術6例，S状および直腸切除術5例，食道重全摘出1例である。

栄養指標蛋白としての評価は，術前，術後1日目，3日目，7日目，11日目の血清を用い，Tf，TTR，RBP，TP，Albおよび炎症マーカーであるC-Reactive Protein (CRP) を測定した。測定値の変動は，術前値を100%とし，これに対する変動率として求めた。

結 果

1. 再現性

同時再現性のCVは，Tfが3.1%と1.6%，TTRが1.5%と2.5%，RBPが2.9%と2.2%であり，日差再現性のCVはTfが5.1%と3.0%，TTRが2.6%と3.7%，RBPが2.7%と3.1%であった（表1）。

2. 直線性

直線性はTfで272 mg/dl，TTRで29.8 mg/dl，RBPで5.66 mg/dlまで確認された（図1）。それぞれの一次回帰直線の式と相関係数は，Tfが $y = 27.1x + 5.89$ ， $r = 0.997$ ，TTRが $y = 2.98x - 0.76$ ， $r = 0.998$ ，RBPが $y = 0.555x - 0.087$ ， $r = 0.994$ であった。

3. 共存物質の影響

Tf，TTR，RBPともに非抱合型ビリルビンは19.8 mg/dl，抱合型ビリルビンは20.4 mg/dl，ヘモグロビンは457 mg/dlまで影響が認められなかった。乳びに対してTfは，ホルマジン濁度2470度まで影響が認められなかった。しかし，TTR，RBPは負の影響が観察され約30～40%の低下が認められた（図2）。

4. 術後におけるTf，TTR，RBP，TP，Alb，CRPの変動率の経日変化

術後合併症を認めなかった24症例の推移を平均値と標準偏差 (SD) にて示した（図3）。

Tf，TTR，RBPの術後1，3，7，11日目は術前値に比べ有意な低値を示したが（ $p < 0.01$ ），術後回復時上昇する傾向がみられ，Tf，TTR，RBPの平均値は術後3日目に最低値（Tf $69.2 \pm 9.6\%$ ，TTR $54.8 \pm 11.7\%$ ，RBP $52.2 \pm 14.4\%$ ）となった後7日目に有意に上昇した（術後7日目 VS 術後3日目 Tf： $p < 0.05$ ，TTR，RBP： $p < 0.01$ ）。一方，TPは術前値に比べ術後1日目および3日目が有意な低値を示し（ $p < 0.01$ ），Albは術後1，3，7，11日目が術前値に比べ有意な低値を示した（ $p < 0.01$ ）。TPとAlbの平均値は術後1日目に最低値（TP $81.3 \pm 8.7\%$ ，Alb $78.7 \pm 12.0\%$ ）となったが変動が小さいた

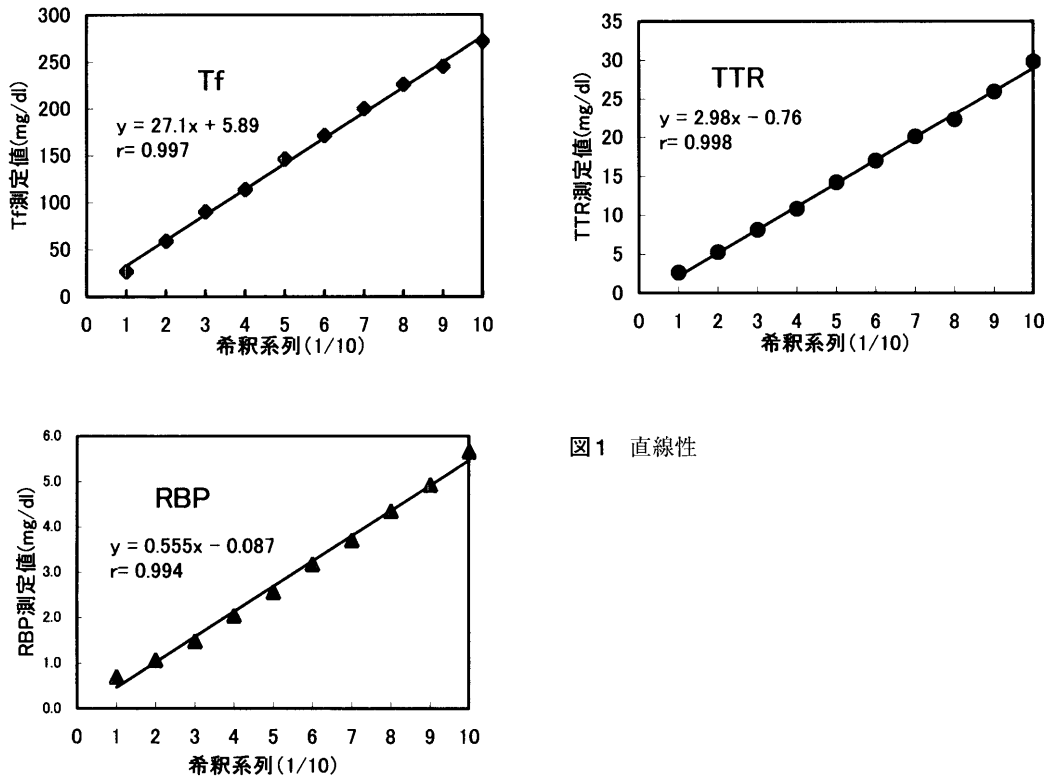


図1 直線性

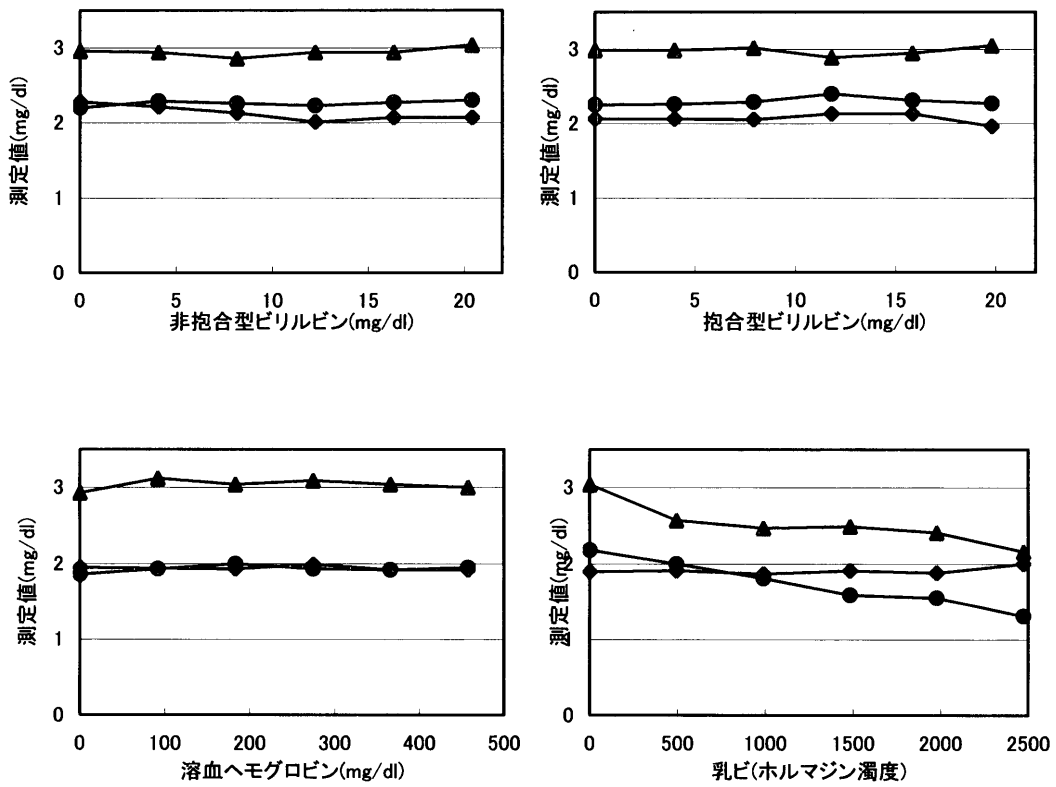


図2 共存物質の影響

◆ Tf(×100)
 ● TTR(×10)
 ▲ RBP

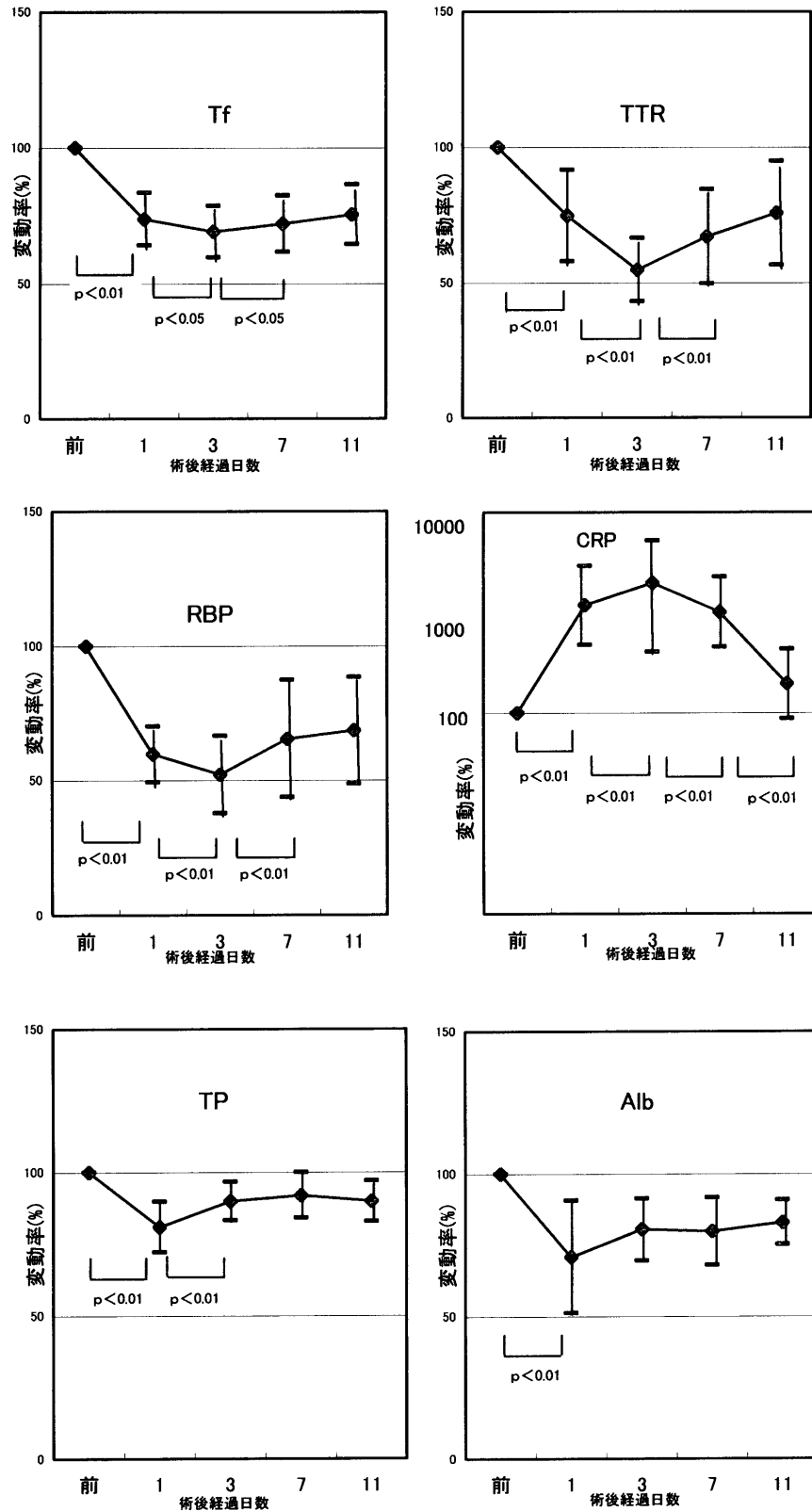


図3 術後合併症を認めなかった24症例の術後経日平均変動率

め、TPは術後3日目に有意に上昇したが（術後3日目 VS 術後1日目 TP： $p < 0.01$ ）、Albは上昇傾向を認めるものの有意な変動が確認されなかった。CRPは術後3日

目には術前の1.5倍～64倍となり、その後有意に下降を示した（術後7日目 VS 術後3日目、術後11日目 VS 術後7日目： $p < 0.01$ ）。

表2 術式別在院日数

術式 (症例数)	平均在院日数 (最小~最大)
胃全摘 (n = 13)	24 (18~35)
胃垂全摘 (n = 6)	23 (19~29)
S状および直腸切除 (n = 5)	21 (13~29)
合計24症例	23 (13~35)

表3 術後合併症を認めた1症例の測定値

検査回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
術後経過日数	前	帰室	1	4	7	14	18	20	24	44	45
Tf (mg/dl)	258	131	162	148	141	167	163	154	175	184	179
TTR (mg/dl)	30.5	15.0	19.6	19.2	17.9	22.7	10.5	13.1	18.4	19.9	19.0
RBP (mg/dl)	4.45	1.83	2.41	2.99	2.98	4.4	1.4	1.61	2.25	2.62	2.58
TP (g/dl)	8.6	4.7	6.2	6.0	5.8	7.8	8.7	7.6	7.8	7.9	7.8
Alb (g/dl)	4.4	2.8	3.5	2.5	2.4	2.8	2.8	2.8	3.0	3.8	3.8
CRP (mg/dl)	0.3	1.3	7.68	9.3	7.41	10.4	7.68	10.4	10.4	0.25	0.21

単位：mg/dl

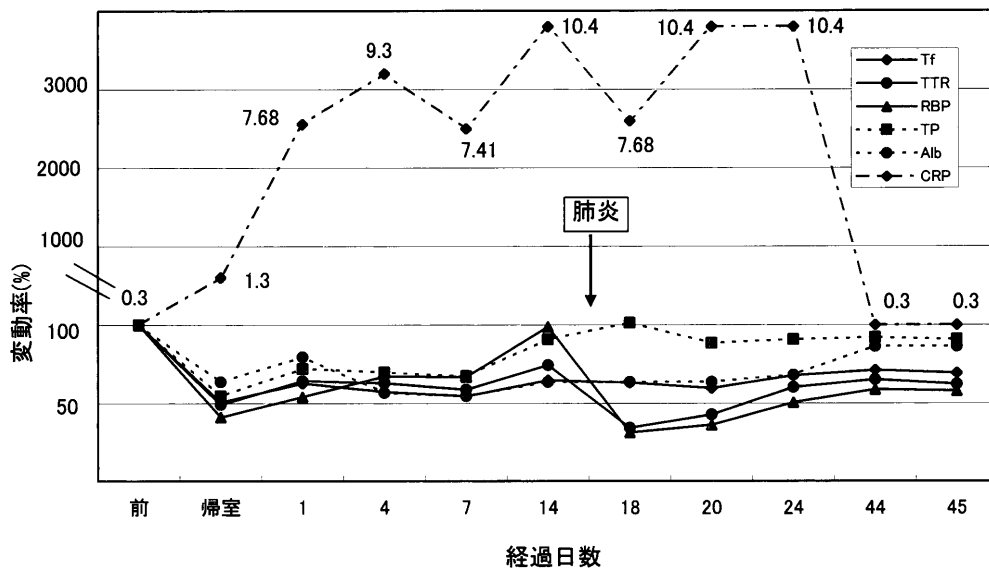


図4 術後合併症を認めた1症例の経日的変動

5. 術後合併症を認めなかった24症例の術式別在院日数

24症例の平均在院日数は、23日（レンジ；13~35）であった（表2）。術式別では、胃全摘（n = 13）が24日（18~35日）、胃垂全摘（n = 6）が23日（19~29日）、S状および直腸切除（n = 5）が21日（13~29日）であった。なお、在院日数が30日以上は3症例であった。

6. 術後合併症を認めた1症例

食道垂全摘出後15日目に肺炎を併発し、60日間の入院を経て退院となった1症例（68才男性）の各種測定値と経日的変動を表3と図4に示した。帰室時からIVHにて栄養補給を施行していたが、7日目のRTPは、Tf 141 mg/dl、TTR 17.9 mg/dl、RBP 2.98 mg/dlと軽度から中程度の栄養不良状態であり、CRPは7.41 mg/dlと炎症も継続していた。14日目には一旦上昇したものの、15

日目には肺炎を併発し18日目にTTRとRBPは31～34%まで下降したがTfはほとんど変動がなかった。術後44日目にCRP値は術前値に戻り、TTRとRBPの変動率も術前値の60%まで上昇した。

一方、TPとAlbは肺炎併発後の15日目から回復の44日目まで、64%～101%の変動幅でありRTPに比べ変動幅が小さいものであった。

考 察

Tf, TTR, RBPの測定をBN IIで行い、基礎的検討および栄養指標蛋白としての臨床的検討を行った。

Tf, TTR, RBPの測定における変動係数(CV)は、同時再現性で3.1%未満、日差再現性で5.1%未満であり、再現性に優れていることが確認された。希釈直線性は、希釈系列と濃度の関係はほぼ原点を通過する一次回帰直線であり、定量性に問題ないと考えられた。共存物質はビリルビン、ヘモグロビンでは影響が認められなかったが、乳びについてはTTRとRBPで30～40%低値に測定されることが確認された。これは、初期の測光値すなわちブランク値が高いために測光検出器の検出限界付近での測光は本来の測光値より低く測定されてしまうことが原因であると考えられた。平林ら⁴⁾は、乳びの原因となるカイロミクロンをフリーゲン試薬TMにて処理をした結果、問題は認められなかったと報告している。また、ホルマジン濁度2470は、日常検査で遭遇する乳び血清の「濁り」と比べても非常に強く、頻繁に影響を受けることはないと考えられる。

消化器疾患で開腹手術を行い、合併症を認めなかった24症例を対象としたTf, TTR, RBPの変動は、術後3日目に最低値となり、その後上昇する傾向を示した。特にTTRとRBPの平均変動の変動幅は、Tfに比べて変動幅が大きかった。中村ら⁵⁾も術後3日目に最低値となり、以後栄養状態の回復とともに上昇すると報告している。TPは術後1日目に低下するも3日目にはほぼ術前値に戻り、Albも1日目に低下するがその後の変動は小さかった。Albの半減期は21日であるが、Tf, TTR, RBPはそれぞれ7日、2日、12～16時間であり、Albに比べ半減期が1/36～1/3と非常に短いために短期間の栄養状態が鋭敏に反映されていた。中村ら⁵⁾も同様の評価をしている。

栄養アセスメントにはRTPの測定が有用であり、河合⁶⁾や齊藤⁷⁾らは術後患者の栄養アセスメント蛋白の運用法について術後7日目のTTRおよびRBPの変動率が術前の60%以上に回復し、患者自身による栄養摂取および自立活動が可能であれば退院の目安にすると述べている。

古勝ら⁸⁾は、栄養サポートチーム(NST)の職種がそれぞれの役割を果たすことで合併症が減少し、栄養管理が均一化されたと報告している。

CRP値と栄養指標蛋白を同時に測定することは、炎症と栄養状態を同時に評価できる利点がある。RTPは、負の急性相反応物質であり炎症などで減少するため同時にCRPを測定して総合的に判断することは重要である。これについては、今回報告した合併症を認めた症例でも確認された。

高木^{9,10)}は、DRG/PPSやDPC(Diagnosis Procedure Combination)の導入に対応するためには、在院日数の短縮を命題とし、栄養サポートチームなどによる栄養評価の重要性について報告している。特に、客観的に栄養状態を患者に説明することで社会復帰を促すことができ、在院日数の短縮が期待できることを挙げている。また、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RTPを用いることで、より短期間の栄養状態を把握でき、無駄な輸液を減らすなど医療費の削減に貢献できる可能性も報告されている^{11,12)}。退院の目安には諸条件があるが、栄養指標蛋白をその1つに加えることで、より客観的な判断が可能になると考えられる。

結 論

BN IIを使用したTf, TTR, RBPの測定は良好であった。また、Albは半減期が21日と長いことから短期間の経日的推移を観察するには不向きであり、RTPが術後の栄養状態の把握には優れていた。

Tf, TTR, RBPなどによる栄養管理を積極的に導入することで、在院日数の短縮や褥創予防に貢献できると考えられ、しかも栄養サポートチームなどに臨床検査部が参画する手段にもなる。当臨床検査部では2004年1月より栄養サポートチームに参画しており、Tf, TTR, RBPを日常検査に導入することで、栄養状態の客観的評価の有用な情報提供になると考え、2004年4月から日常検査に導入した。

文 献

- 1) 日高宏哉, 戸塚実: 栄養指標蛋白の測定法. 検と技 **30**: 1377-1382, 2003.
- 2) 山崎芳雄, 住友政明, 井村賢治, 他: 栄養評価指標としてRapid Turnover Protein測定の意義. 医学のあゆみ, **124**: 892-895, 1983.
- 3) 斎藤憲祐: 栄養指標蛋白の概要とその運用. KAMER-ADEN, **36**: 47-53, 2003.
- 4) 平林庸司, 青木芳和, 斎藤憲祐, 他: 血漿蛋白による栄養指標のための評価方法について—日本成人とアメ

- リカ成人との基準範囲の比較—。医学と薬学, **45** : 1031-1038, 2001.
- 5) 中村和男, 田中紘輝, 豊平均, 他: 外科手術後の栄養状態の評価—Rapid turnover proteinを中心に—. 医学と薬学, **38** : 335-341, 1997.
- 6) 河合忠: 栄養指標蛋白の概要と診断ガイドライン. BN NEWS, **14** : 1-2, 2003.
- 7) 斎藤憲祐: 入院期間短縮と栄養検査. 臨床化学, **32** : 267-273, 2003.
- 8) 古勝公子: 栄養サポートチーム (NST)—チーム医療のなかでそれぞれの職種が果たす役割. Med Technol, **30** : 912-916, 2002.
- 9) 高木康: 栄養評価と入院日数. 検と技, **31** : 153-155, 2003.
- 10) 高木康: 栄養指標蛋白. 臨床病理, **52** : 301-306, 2004.
- 11) 東口高志, 水元龍二, 鈴木宏治: 外科領域における栄養指標. 臨床病理, **35** : 373-377, 1987.
- 12) 山中英治, 西正晴, 細田信道, 他: 外科患者の術前栄養評価. 日本臨床外科医学雑誌, **47** : 552-560, 1986.

Clinical Significance of Measurement of Transferrin, Transthyretin, and Retinol-Binding Protein as Nutrition Assessment Proteins

Atsuko Nakajima, Mitsuei Shibasaki, Naoto Shimetani,
Masahiko Yamaguchi and Mikio Mori

*Department of Clinical Laboratory, Koshigaya Hospital,
Dokkyo University School of Medicine Koshigayashi, Saitama, 343-8555 Japan*

We investigated the assay performance and clinical usefulness of transferrin (Tf), transthyretin (TTR) and retinol-binding protein (RBP) as nutrition assessment proteins.

Assay precision, linearity and nonspecific reactions were examined with Behring Nephelometer Analyzer II (BNII).

The assay precision (Coefficient of variation : CV) was less than 5.1%. The linearity showed the good performance. But, lipemic sera showed 30% negative bias in measurement of TTR and RBP.

In patients with abdominal surgery total protein (TP), albumin (Alb), Tf, TTR and RBP were measured for 11 days after operation.

When the assay results of TTR and RBP at the pre-operation time were taken as 100%, the assay results at the day 3 were decreased to 55%. The assay results at the day 7 and at the day 11 were increased to 70% and 80%, respectively for TTR and RBP.

However, the assay results of TP and Alb at the day 3 were decreased to 90% and 81%, respectively. The assay results at the day 7 were slightly increased to 92% and 80%. Furthermore, the assay results at the day 11 were increased to 90% and 83%.

The changes of Tf were bigger than the changes of Alb and TP and smaller than the changes of TTR and RBP.

The changes of Tf, TTR and RBP were bigger than the changes of TP and Alb due to the short half life and the small stock in the body.

In conclusion, this study shows the monitoring of patients' nutritional state was successfully achieved by measurement of Tf, TTR and RBP.

Key Words : nutrition assessment proteins, Rapid Turnover Protein, Behring Nephelometer Analyzer II