

透析合併症としてのサルコペニアの代謝解明と治療基盤の構築

藤原正子*1,2 宍戸 洋*3 寺脇博之*2

*1 東北大学大学院薬学研究科・臨床薬学講座 *2 帝京大学ちば総合医療センター・第三内科（腎臓内科） *3 緑の里クリニック

key words：血液透析，飢餓代謝，サルコペニア，糖尿病，アミノ酸動態

要 旨

血液透析が異化亢進を促すことはすでに知られているが、われわれは透析施行中の代謝物動態定量により検討した結果、エネルギー代謝とアミノ酸動態に関して大きなかく乱が観測され、これにより蛋白異化亢進が惹起される現象を確認した。いずれも糖尿病透析患者（DM）にはより深刻な影響をもたらすものであった。本機序はサルコペニア（加齢性筋肉脆弱）に直接結びつく新規なメカニズムであり、この治療法を構築するためにもさらに一層のデータ蓄積と検討が必要である。

緒 言

本邦での血液透析技術は進歩し、高効率透析として低分子尿毒素のみならず、中高分子量尿毒素までも除去を可能としている。一方で、透析におけるインスリンなどの中分子領域生理活性物質の動態についての注目は乏しく、これが患者に与える代謝負荷についての研究はいまだ不十分である。透析の究極の合併症ともいわれる体重減少・サルコペニアを食い止めるためには、高効率といわれる透析のセッション中代謝状態の解明が避けて通れない課題となっている。特に透析患者にDMや高齢者の割合が増えている昨今で、除去効率重視の透析だけでなく患者の代謝を包括的に把握し、負荷の少ない透析を追及することを考える必要がある。

本研究の成果はエネルギー代謝とアミノ酸動態の二

つのテーマに分けて原著論文（文献1,2）として公表したので、本稿においてはそれぞれを総説としてまとめ、1), 2) の項目に分けて報告する。なお、これらは27年度本会研究助成で得られた知見³⁾を基礎として発展させたものである。さらにアミノ酸動態に関して学会報告^{4,5)}を公表した。

1 対象・方法

1) 血液透析患者（透析中、摂食のある非DM患者、摂食のないDM患者各10名）についてそれぞれ5回の透析セッションで検体を収集した。透析液糖濃度は150 mg/dLである。検体は透析開始から15分、30分、1時間、2時間、3時間、4時間の透析廃液6点を収集しプロトン核磁気共鳴（¹H-NMR）に供し、代謝物濃度の定量を行った。廃液には血漿の低分子成分がすべて検出され、廃液と血漿中濃度との換算は確立している⁶⁾。インスリンの定量については透析前後の血漿を用いて外注検査で行った。

2) 透析中のアミノ酸漏出が蛋白異化を促すことはすでに言われているが、高効率透析においてDMのアミノ酸動態は最近の研究にはない。そこでわれわれは、HDF（血液透析濾過）セッションにおいてのアミノ酸動態を検討した。

本研究では透析液糖濃度100 mg/dLを用いたHDFにおいて、DMの2名（1型および2型）の各種アミノ酸（AA）動態を検討した。2名ともセッション中は摂食とインスリン投与は行わず、終了後に施設内で摂食とインスリン投与を行った。血漿はHDF前後、廃

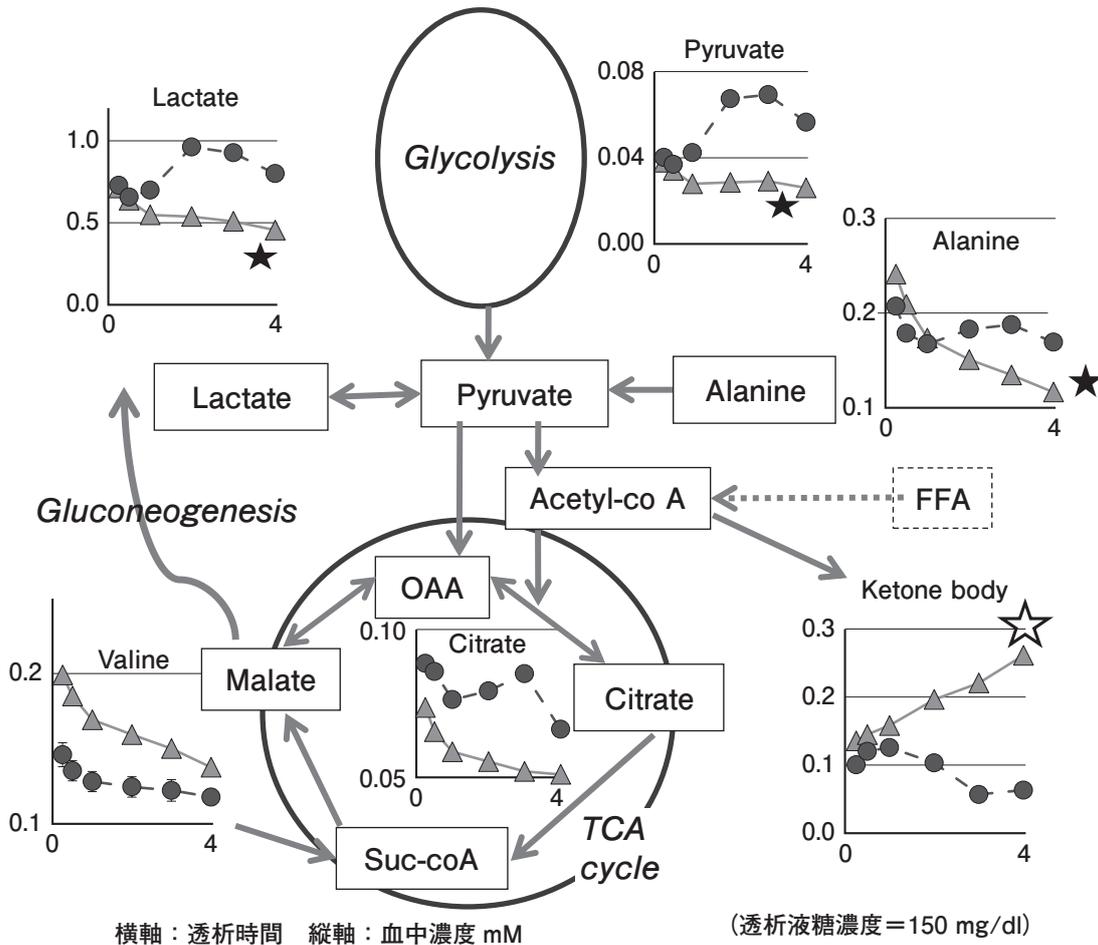
液は透析開始 15, 30 m, 1, 2, 3, 4 h の時間で採取した。これらの検体は IVAA (腎不全用 AA 製剤: キドミン® 輸液 (大塚製薬)) 200 mL としてセッション中一定速度で回路返血側から経静脈的に投与, AA 総量 14.4 g の施行有無別で合計 3 回行い, この 3 回の平均値を検討に用いた。AA28 成分 (体構成 AA20 種類を含む) を外注検査 (HPLC 法) で定量した。これによって HDF 中に廃液に出た各種 AA の総量を計量した。透析中開始から IVAA 時についても上記の計量を行い, 各 AA の動態をアミノグラムとしてプロファイルした。血漿中のグルタミンはグルタミン酸に, アスパラギンはアスパラギン酸に変化しやすい⁷⁾ ことにより, 両者を合算してそれぞれ Glx, Asx と表示した。

2 結果

1) エネルギー代謝に関連する代謝物の透析セッションにおける動態は, すでに文献⁸⁾において, 非 DM 患者の乳酸, ピルビン酸, アラニンはセッション中に

大きく増加していることを示した。透析の除去に抗して体内から大きな産生があることを意味している。ところが DM 患者において上記代謝物は増加することなく, 透析中一様に低下していた。図 1 に他の代謝物も含めて横軸を透析時間, 縦軸を血中濃度としてまとめた。まず, DM と非 DM はここに示したすべての代謝物動態が大きく異なることがわかる。上述の乳酸, ピルビン酸, アラニンという解糖系終端の代謝物は, 非 DM に反して DM は単調減少し (図中★) 嫌氣的解糖系の停滞を意味している。一方でケトン体は, 非 DM が低値を維持するのに比べて DM が一直線的に増加している。最終値は 0.3 mmol という警戒値に達している (図中☆)。低血糖でない状態で飢餓代謝を呈するという異常である。飢餓時のケトン体上昇は肝ミトコンドリアで脂肪酸のβ酸化亢進の結果であるが, この代謝はアミノ酸を糖新生へ動員するので骨格筋蛋白の異化も促すことが示唆された。

この時のインスリン動態の例を図 2 に示す。左は非



横軸: 透析時間 縦軸: 血中濃度 mM

(透析液糖濃度 = 150 mg/dl)

図 1 透析中の代謝物濃度変化
DM (実線), nonDM (破線), 各 10 名

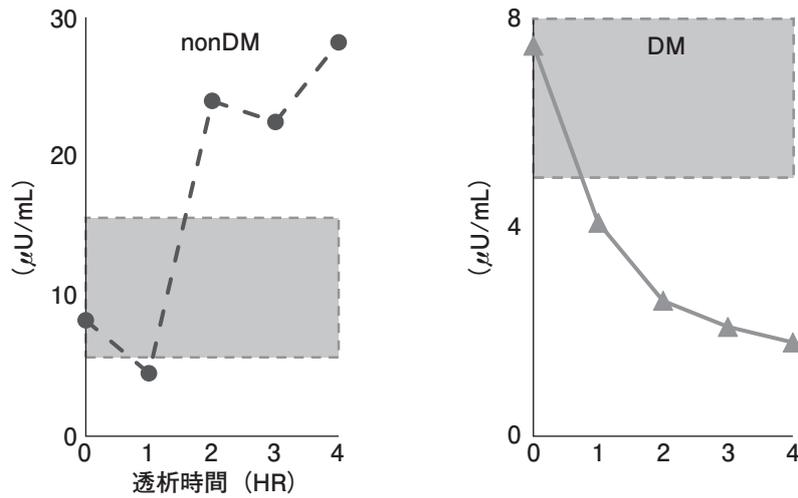


図2 透析中の血中 Insulin 動態例

図1と連動した血中インスリン変化 (μU/mL). 左図: nonDM は透析液糖濃度 150 mg/dL の刺激で分泌, 右図: DM は分泌の減弱で急減少. (図中灰色ボックスは正常範囲)

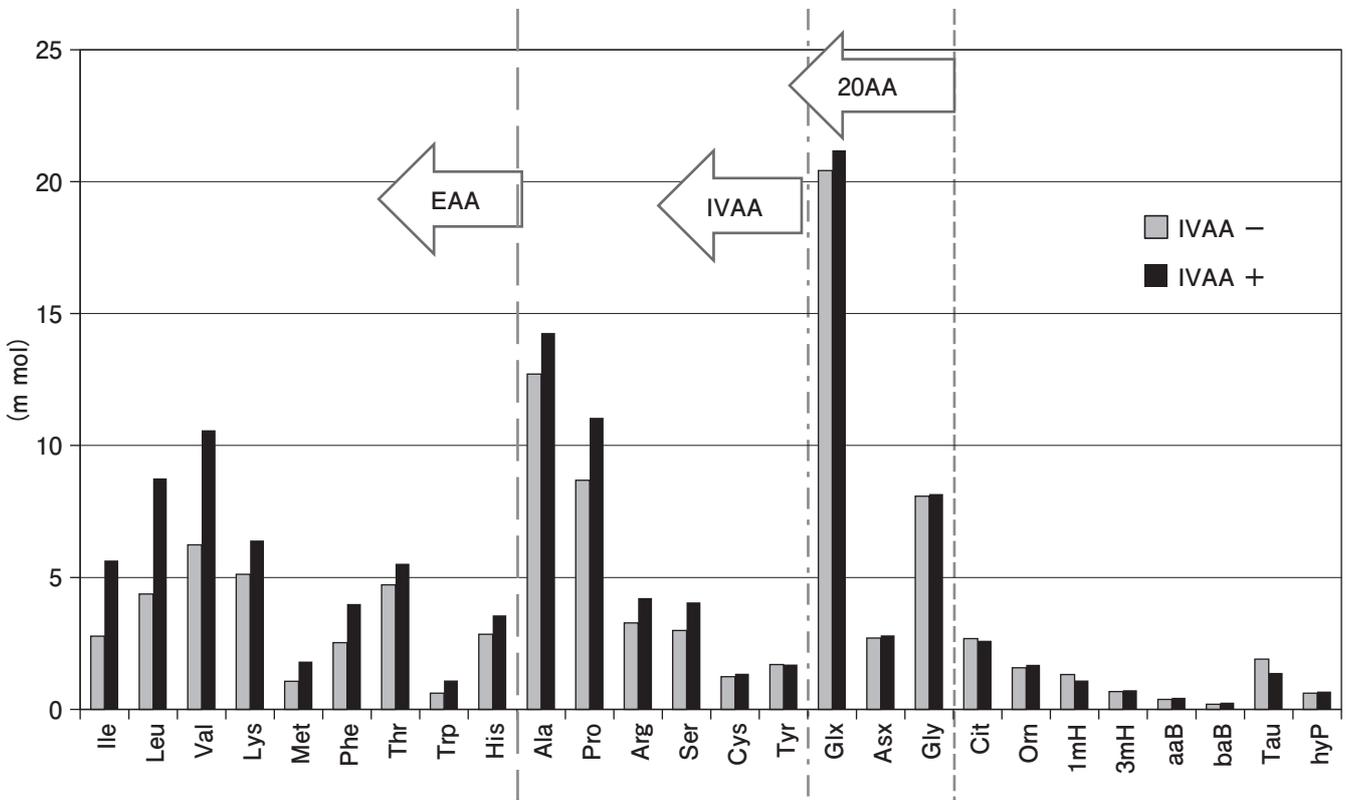


図3 廃液に排出した各種アミノ酸 (m mol)

灰色棒はIVAAなし, 黒棒はIVAAあり. EAA: 必須アミノ酸, IVAA: アミノ酸製剤に含まれるアミノ酸. 20AA: 体蛋白構成成分 20種類アミノ酸, 各種アミノ酸は3文字表記で表す.

DMで、初期の透析除去での減少がすぐに上昇に転じている。透析液中の糖によってまず分泌が刺激され、さらに摂食により分泌亢進したものと思われる。一方で、右図のDMは普段のインスリン投与があることで初期値は高いものの、その後急速に減少し後半は枯渇している。分泌能は減弱している。インスリン動態

の相違が図1の代謝物動態をよく説明している。このようにDMはインスリン欠乏のため血中の糖を組織に運べない'Cell Starvation' (骨格筋組織で糖欠乏の飢餓)に陥ることがわかった。

2) 各種AAの動態について、DMの2例はほとんど同じ振る舞いをしたので、本稿では2型DMの場合

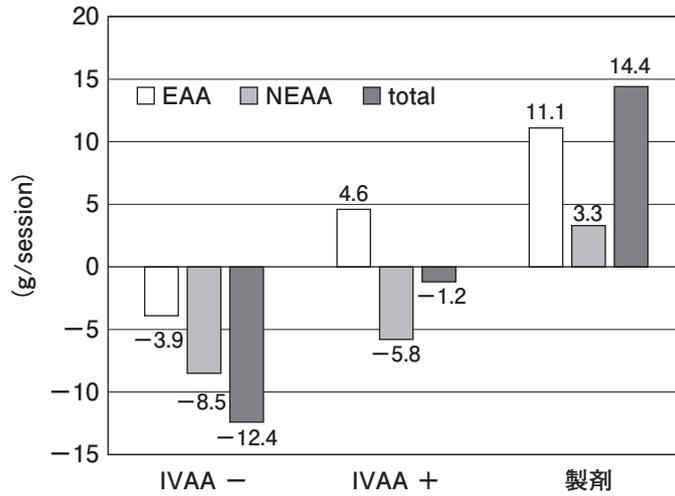


図4 体内プール側から見たアミノ酸の出納状況 (g)

正值は体内に流入, 負値は体内から流出. EAA: 必須アミノ酸, NEAA: 非必須アミノ酸.
 IVAA -: IVAA なし, IVAA +: IVAA 有の時. 製剤: IVAA に含まれるアミノ酸量.

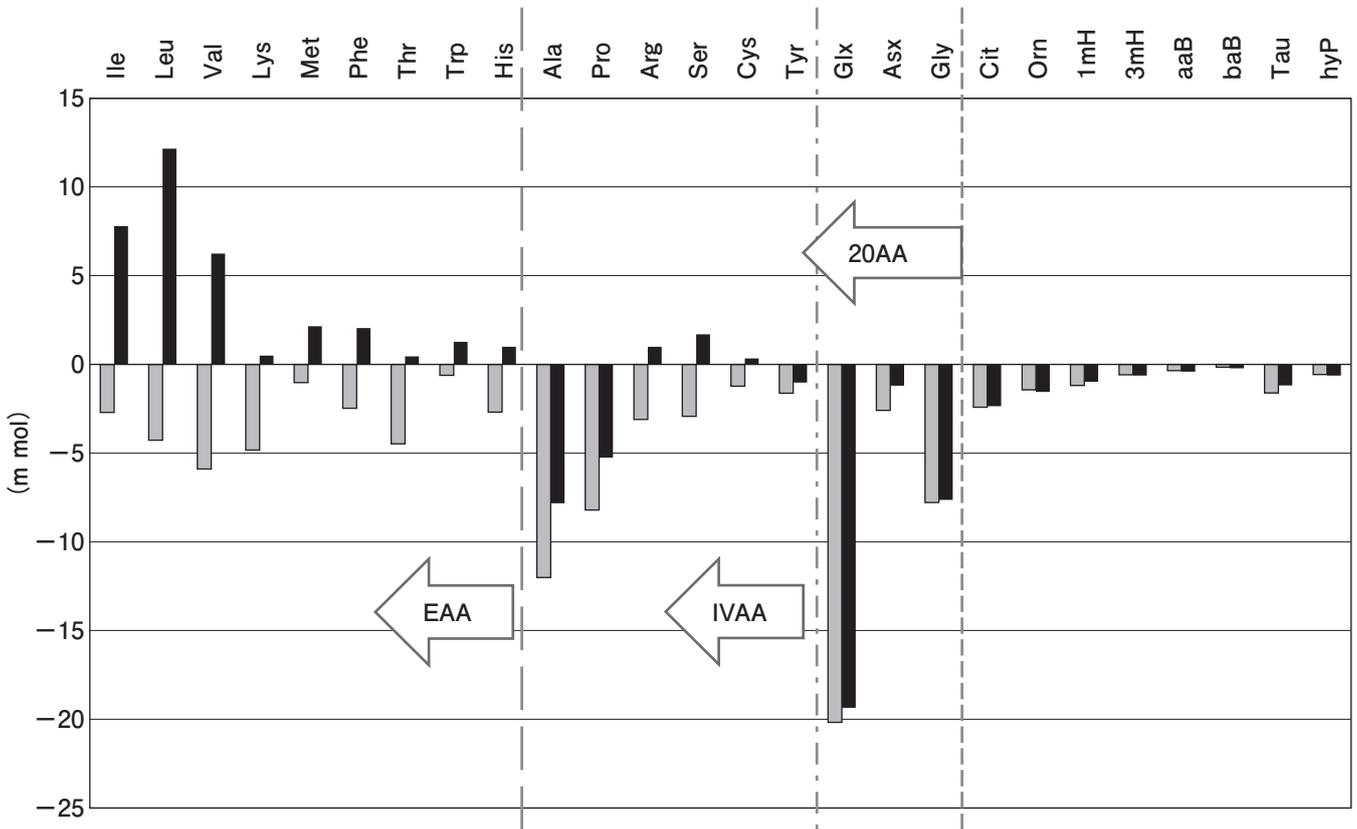


図5 体内プールから見た各種アミノ酸の出納状況

灰色棒と黒棒, EAA, IVAA, 20AA は図3 と同じ.

について記述する. 図3 に血中から廃液 (体外) への各種 AA 流出量を示す. AA 流出の総量は AA 製剤の非投与時 12.6 g, 投与時 16.0 g であった. 図4 に血漿前後値と廃液への喪失量から算出した体内プールの血中への流出量を示す. 図5 で各 AA について体内プールから見た収支を示した. 図5 を見ると, IVAA

を行わないときは全種類の AA において体内プールからの喪失が確認され, 総量は 12.4 g であった (図4). AA 1 g の体内プールからの流出が体蛋白崩壊 4 g に相当すると考えられており, 本研究の DM 患者の体内プールからの流出は, 体蛋白崩壊 50 g に相当し, 臨床的に重大である. IVAA を行った場合でも AA 製剤に

含有されない AA はもとより、含有されている AA も多くの種類で体内プールからの喪失が確認された。図 4 で示されたように、AA 出納を必須 AA (EAA)・非必須 AA (NEAA) 別に評価すると、EAA は IVAA 非施行時に約 4 g の流出、施行時は逆に約 4.5 g の流入であったが、NEAA は EVAA 施行時でも流出総量は約 6 g に達した。

3 考察

1) 本研究で得られた飢餓代謝は、脂肪分解の結果であるケトン体値上昇として表われるが、この代謝は骨格筋分解によるアミノ酸を糖新生へ動員するのでサルコペニアに直結する。この飢餓代謝は、透析そのものがもたらすサルコペニアの要因として今までに指摘されなかった新規メカニズムである。頻回に発生する飢餓はグリコーゲンの枯渇を招き、DM の血糖管理にも影響するであろう。飢餓代謝を防ぐためには、インスリン分泌能が減弱した DM には透析中にインスリン投与が必要となるであろうし、投与の量とタイミングには血糖値はじめケトン体出現などの代謝物把握も重要となる。(今回は、血糖は維持されていてもケトン体が増加していた。) 例えわれわれの予備的知見では、透析液糖濃度が 100 mg/dL の場合には非 DM でも患者によってはインスリン分泌が刺激されないため、飢餓代謝が現れる例があることが判明している。至適糖濃度の設定にも患者の代謝物動態把握を行うことが根拠となるであろう。

2) 本研究では DM 由来の透析患者が、透析で体内プールより約 12 g の AA を喪失することが結論された。既報より多い値である。既報では本検討とは AA 種類数による相違や、患者原疾患の相違などが考えられるが、特に DM のみの検討は行われていない。本検討では DM 患者による代謝状態の違いが大きく影響したものと推察される。また、IVAA 施行時に NEAA が大きく漏出したことも重大である。NEAA は「非必須」の名前と裏腹に常時必要な AA であり、中でもアラニンやグルタミンは大きく流出したが、これは DM 患者の血糖維持に大きく影響を与えると懸念される。したがって、現行の経静脈 AA 製剤の AA 組成バランスは透析患者に対しての最適化が必要と思われた。

4 結論

1) では、DM 由来透析患者は透析中に飢餓代謝を惹起し、この代謝は AA を糖新生へ動員するため AA の代謝バランスは大きく崩れることが示唆された。この代謝下で体蛋白の異化も亢進しているため、透析による AA の体外への漏出量も非 DM 由来の患者より大きくもなると考えられる。

2) ではその状況をよく説明した結果となった。今後、非 DM 患者における AA 動態を比較して調べることでより詳細に明らかにしたい。

文献 1), 2) で得られたように、透析中のエネルギー代謝とアミノ酸の挙動は、いずれも DM 透析患者の異化亢進代謝を結論するものであり、サルコペニアを惹起するものであった。これを克服するための栄養治療についても今後検討が望まれる。

平成 29 年度日本透析医会公募助成により得られた成果は、下記文献にある 1, 2) の原著論文として公表され、学会報告として 4, 5) に公表された。二重投稿となることを避け、本報告書ではその概要を総説的に記載した。なお原著論文は以下の 2 報であり、1) は 2018 年 9 月に、2) は 2019 年 7 月にそれぞれ下記論文として公表された。

- 1) Fujiwara M, Ando I, Satoh K, Shishido Y, Totsume T, Sato H, Imai Y. Biochemical evidence of cell starvation in diabetic hemodialysis patients. *PLoS One* 2018, 13(9) : e0204406.
- 2) 藤原正子, 安藤一郎, 根本 直, 石田亜希, 阿部未奈, 大槻 剛, 宍戸 洋, 今井 潤, 寺脇博之. 血液濾過透析が糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease: DKD) 由来腎不全患者のアミノ酸動態に及ぼす影響: 予備的検討. *透析会誌*, 2019, 52(7) : 457-462.

本研究に関して著者藤原正子の利益相反はありません。

文 献

- 1) Fujiwara M, Ando I, Satoh K, et al. : Biochemical evidence of cell starvation in diabetic hemodialysis patients. *PLoS One* 2018; 13(9) : e0204406.

- 2) 藤原正子, 安藤一郎, 根本 直, 他: 血液濾過透析が糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease: DKD) 由来腎不全患者のアミノ酸動態に及ぼす影響: 予備的検討. 透析会誌 2019; 52(7): 457-462.
- 3) 藤原正子, 宍戸 洋, 佐藤 博: 糖尿病性透析患者の代謝解明と透析治療の確立. 日透医誌 2017; 32: 532-537.
- 4) 根本 直, 藤原正子, 安藤一郎, 他: HDF 施行中アミノ酸製剤経静脈補液下のアミノ酸動態の解析—その1. 動態モデル—. 腎と透析 87(別冊): HDF 療法'19, 90-91.
- 5) 藤原正子, 安藤一郎, 佐藤 博, 他: HDF 施行中アミノ酸製剤経静脈補液下のアミノ酸動態の解析—その2. アミノ酸代謝の考察—. 腎と透析 87(別冊): HDF 療法'19, 92-93.
- 6) Ando I, Takeuchi K, Oguma S, et al.: ¹H NMR spectroscopic quantification of plasma metabolites in dialysate during hemodialysis. Magn Reson Med Sci 2013; 12: 129-135.
- 7) 朽久保修, 安東俊彦: 血液アミノ酸の分析 アミノ酸と生活習慣病. 東京: 女子栄養大学出版部, 2010: 52-58.
- 8) Fujiwara M, Ando I, Takeuchi K, et al.: Metabolic responses during hemodialysis determined by quantitative ¹H NMR spectroscopy. J Pharm Biomed Anal 2015; 111: 159-162.