

高効率透析による異化亢進症例の検討

-透析性アミノ酸口スによる体蛋白異化による高BUN血症・3-MH高値-

医療法人社団 藍蒼会 しもかどクリニック

下門 清志

第43回神戸腎疾患カンファレンス COI 開示

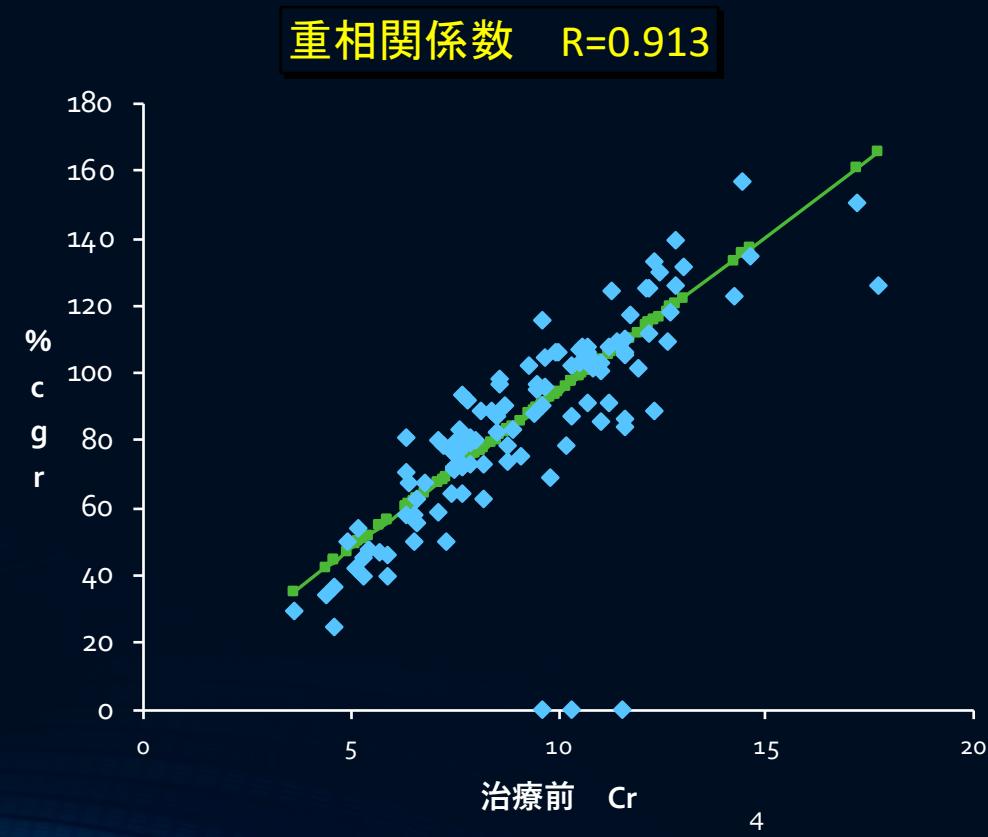
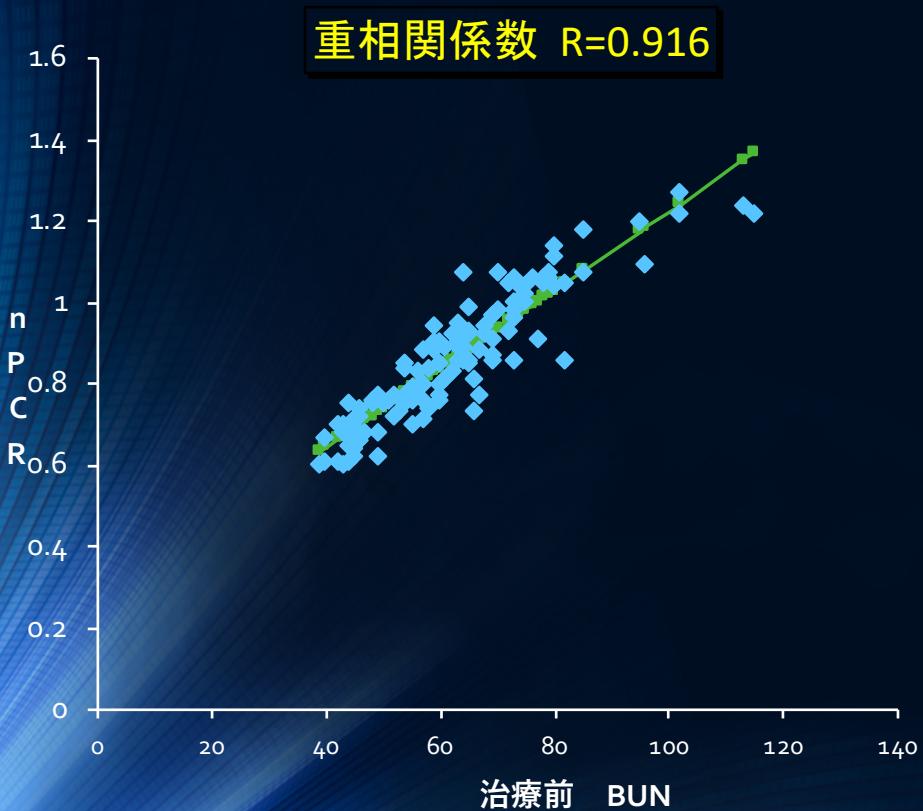
筆頭発表者名： 下門清志

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

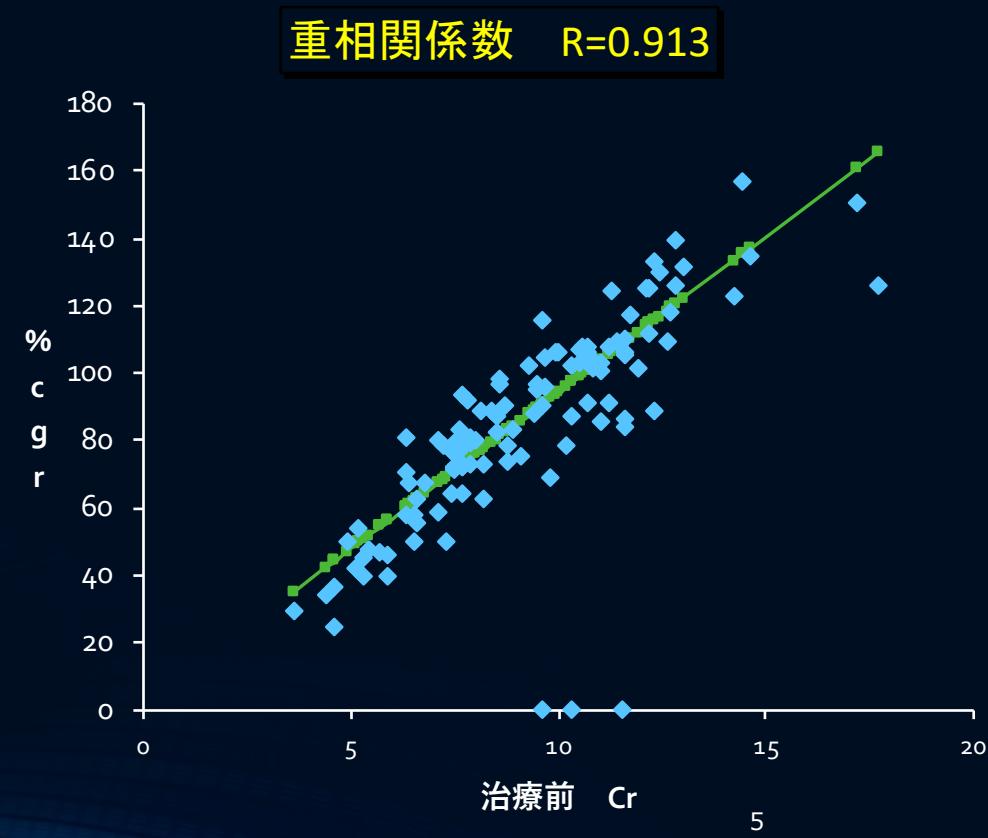
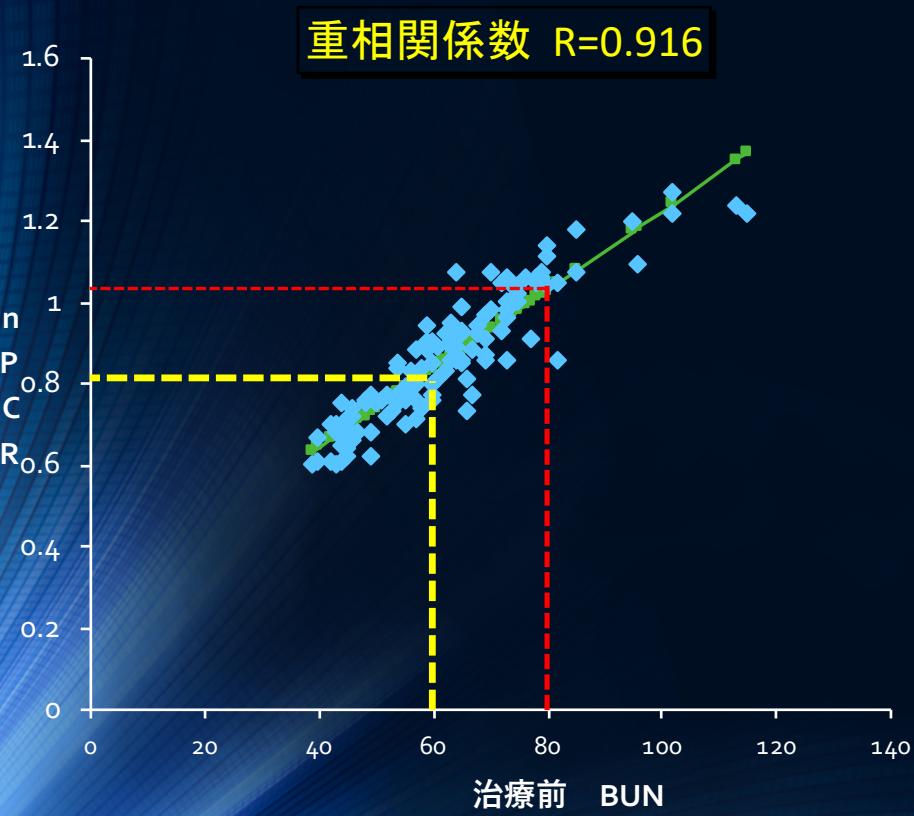
はじめに

- 透析量 = 尿素除去量 = Kt/V
- 透析量は「摂取蛋白質量に応じて決定する」という原則がある。（これが難しい）
- 透析量 = 血流量 (Qb) × 治療時間で決める。
- 治療時間の延長は、除水速度を低下させる効果がある一方透析量を増加させる。
- 治療前のBUN・リンが高値、あるいはBUN・リンが低値になったら「何を基準にQbや時間を変更したいのか？」について困惑した症例を経験し、結果として過剰透析による高BUN・高リン血症にさせた症例（異化亢進症例）を経験したので報告する。

治療前BUNとnPCRと治療前Crと%CGRの相関関係 (N=114 2018JSDT)



治療前BUNとnPCRと治療前Crと%CGRの相関関係 透析前BUN 60前後が適正か？ 80以上は異常値？



栄養状態良好な患者の血漿アミノ酸値の当院データ

2013年11月に施行した高血流・5時間HDFの治療前後のアミノ酸値

平均年齢 57歳 7名の患者のデータ キドミン200ml透析時点滴

(TAA 13g 必須アミノ酸10.1g(BCAA 6.6g)非必須アミノ酸2.9g)

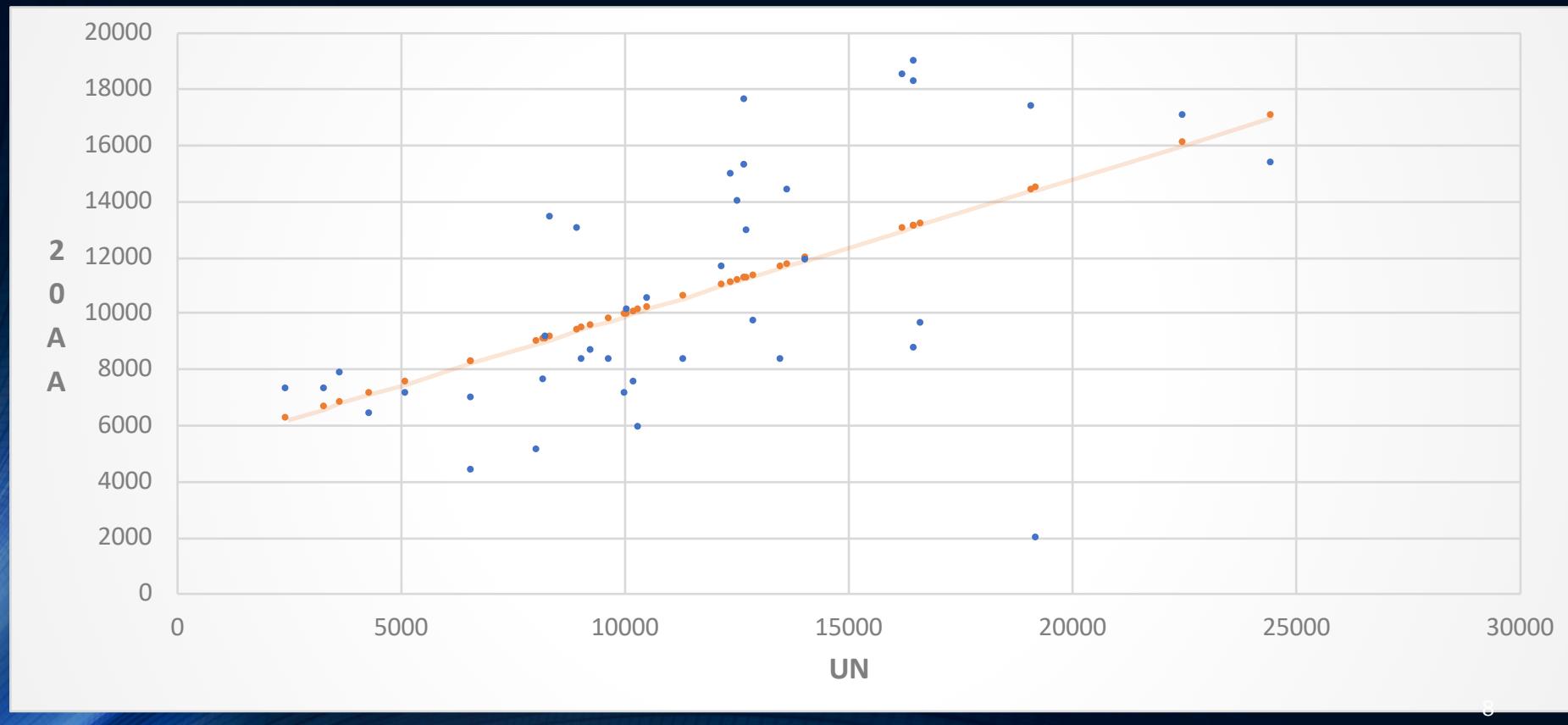
単位 nmol/ml	治療前値 (標準偏差)	治療後値 (標準偏差)	除去率	SRLの基準値
総アミノ酸	3881 (380)	2546 (495)	0.34 (0.12)	2068~3510
非必須アミノ酸	2814 (352)	1629 (291)	0.42 (0.08)	1381~2379
必須アミノ酸	1067 (119)	917 (228)	0.15 (0.20)	660~1222
分岐鎖アミノ酸	564 (115)	526 (149)	0.013 (0.35)	265~579
グルタミン (Gln)	712 (86)	486 (58)	0.31 (0.1)	422~703
ロイシン (Leu)	168 (35)	186 (56)	-0.18 (0.44)	76.6~171
1-メチル-ヒスチジン(1 MH)	34.4 (30)			18以下
3-メチル-ヒスチジン (3 MH)	25.8 (3.9)	5.3 (0.8)	0.79 (0.03)	5以下
平均Qb	357 (45)ml/min			
平均DW BMI	68.2kg(9.1) 23.4(2.1)			
治療前BUN alb (中1日)	50.5(10) 4.0(0.14) mg/dl	8.1 (2.6)	0.83 (0.02)	
治療時間	5.3H(5-5.5H)			

アミノ酸プール（主に骨格筋） 血漿アミノ酸・尿素濃度と循環血液量

- アミノ酸プール 全身の細胞に蛋白代謝に必要なアミノ酸を供給する
100～200 g （主に骨格筋）に存在して動脈血にて運ばれる。
- 循環血液量 = BW × 8% （健腎者）
- BW 70kg × 0.08 = 5.6 ℥ ただし治療前の透析患者は 6 ℥ 程度あると思われる。
- 夜間勤労 透析患者の血症アミノ酸濃度 = 400mg/L (自験例)
- 血症アミノ酸量は 6L × 0.4g/L = 2.4g アミノ酸プールの 1-2% に過ぎない
- 治療前のBUN = 50mg/dl = 500mg/L

排液検査 20AAとUN喪失量には相関関係がある

N=40 (高齢者群N=24 高血流群N=16例)
R=0.564 R²=0.318 P=0.0015 (2018 HPM)



症例検討

- 症例T氏 66歳男性

原疾患：糖尿病性腎症 独身・外食が多い、透析導入後から生活保護

2014.11.28 他院にて糖尿病性腎症の治療後に血液透析導入

2016.02.22 導入病院の透析ベッド数の縮小に伴い当院に転院となった。

透析間の体重増加が多く、転入時64歳 無職 DW 70kg (BMI 27.8%)

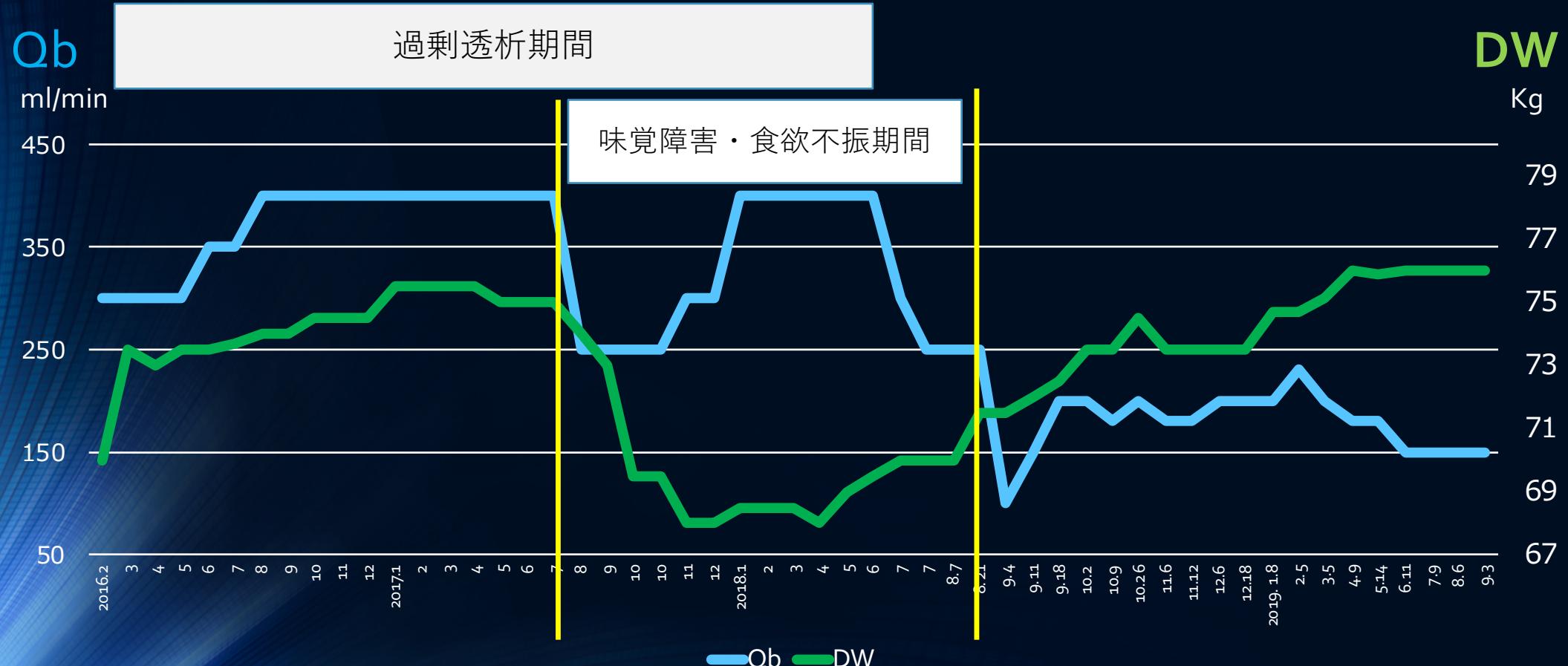
当時の年齢・体格から見た自施設の標準透析条件(Pre On line HDF)で開始した。

Qb300ml/min Qs12L/H TQD600ml/min ×5時間/ W MFX-25S でOHDFを開始した。

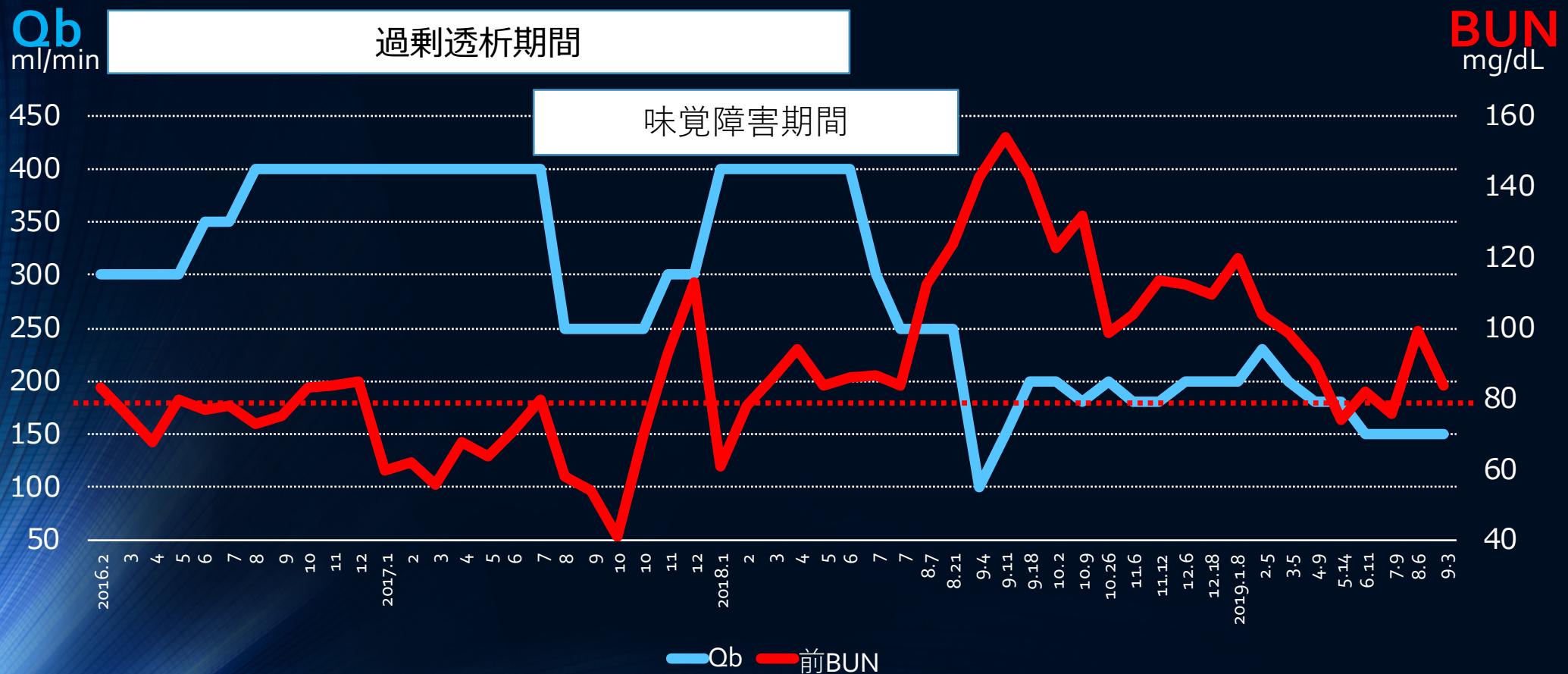
2017年3月頃より鼻茸による鼻閉感があり、不眠が続く。2017年7月22日に鼻茸の手術を施行した。

2016.2から2019.9までのQbとDWの経過

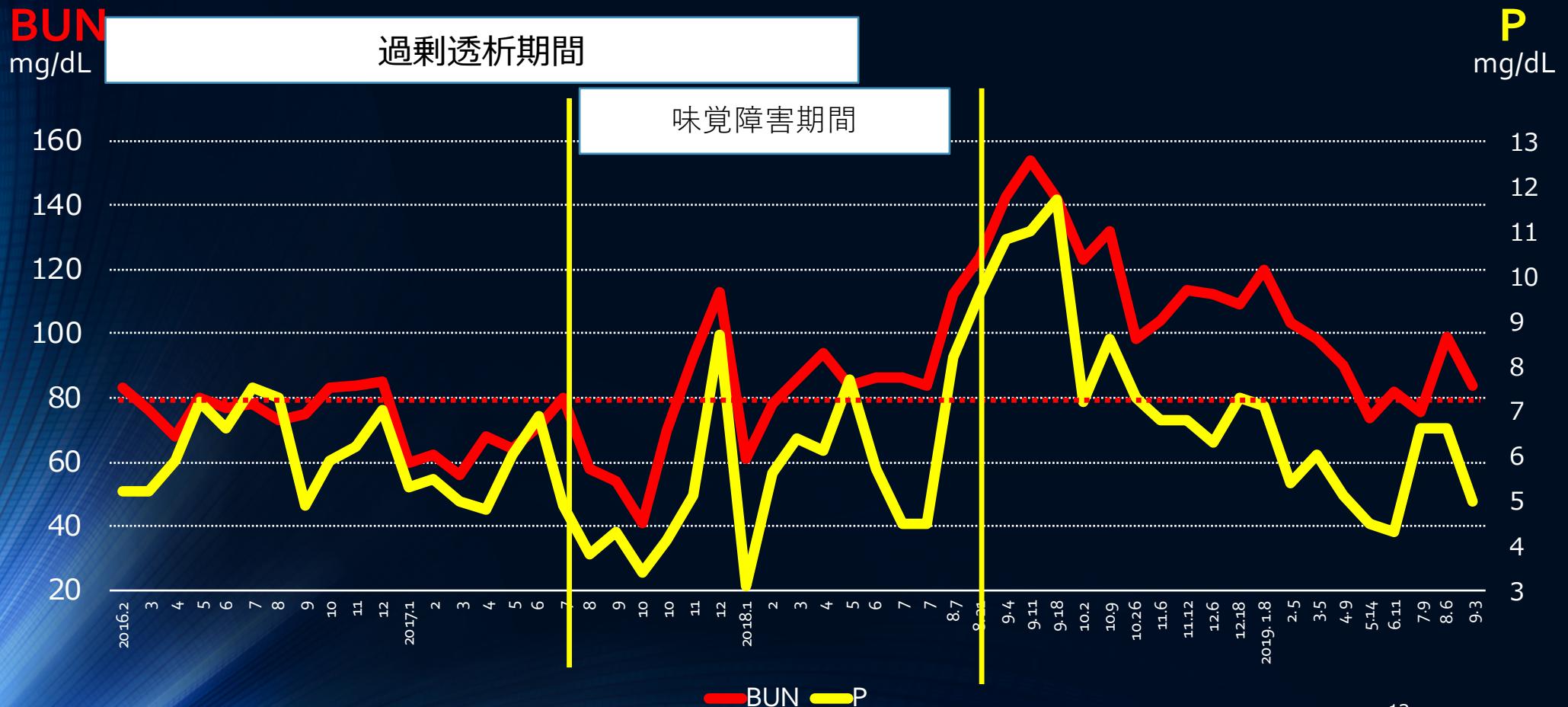
2017.7から2018.8まで味覚障害・食欲不振期間



2016.2から2019.9までのQbとBUNの経過 過剰透析期間2016.2から2017.6まで推測



2016.2から2019.9までのBUNとPは並行しての経過した



栄養状態良好な患者の血漿アミノ酸値の当院データ

2013年11月に施行した高血流・5時間HDFの治療前後のアミノ酸値

平均年齢 57歳 7名の患者のデータ キドミン200ml透析時点滴

(TAA 13g 必須アミノ酸10.1g(BCAA 6.6g)非必須アミノ酸2.9g)

単位 nmol/ml	治療前値 (標準偏差)	治療後値 (標準偏差)	除去率	排液濃度	喪失量	SRLの基準値
総アミノ酸(TAA)	3881 (380)	2546 (495)	0.34 (0.12)	734 (142)	22.42g	2068~3510
非必須アミノ酸(NEAA)	2814 (352)	1629 (291)	0.42 (0.08)	457 (84)	12.68g	1381~2379
必須アミノ酸(EAA)	1067 (119)	917 (228)	0.15 (0.20)	277 (63)	9.74g	660~1222
分岐鎖アミノ酸(BCAA)	564 (115)	526 (149)	0.013 (0.35)	168 (45)	5.07g	265~579
グルタミン (Gln)	712 (86)	486 (58)	0.31 (0.1)	138 (45)	4.4g	422~703
ロイシン (Leu)	168 (35)	186 (56)	-0.18 (0.44)	59 (17)	1.8g	76.6~171
1-メチル-ヒスチジン(1 MH)	34.4 (30)					18以下
3-メチル-ヒスチジン (3 MH)	25.8 (3.9)	5.3 (0.8)	0.79 (0.03)	3.24 (2.16)	93mg	5以下
平均Qb	357 (45)ml/min					
平均DW BMI	68.2kg(9.1) 23.4(2.1)					
治療前BUN alb (中1 日)	50.5(10) 4.0(0.14) mg/dl	8.1 (2.6)	0.83 (0.02)			
治療時間	5.3H(5-5.5H)					13

アミノ酸による骨格筋タンパク質分解調節機構に関する研究

(平成29年度日本栄養・食糧学会学会賞受賞)

長澤 孝志^{*1}

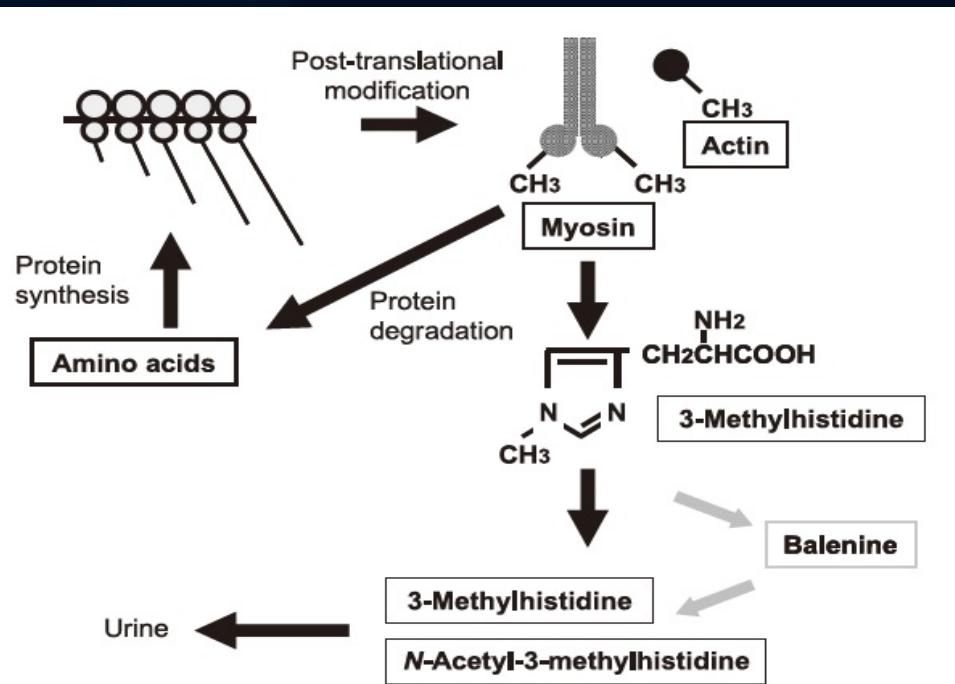


図1 3-メチルヒスチジン (MeHis) の代謝

3-メチルヒスチジンは筋肉の収縮に関与するタンパク質であるアクチンミオシンが合成された後で特定のヒスチジン残基がメチル化され生成し、タンパク質分解後、タンパク質合成に再利用されない特性を持つ。

尿中の3-MHを測定する事で骨格筋の分解速度を測定する事が出来る。

なお一部他の筋組織の影響も受ける。

症例T氏：透析前アミノ酸検査と治療前BUN・Qb

年月日	総アミノ酸	必須アミノ酸	非必須アミノ酸	分岐鎖アミノ酸	Gln	Leu	1MH	3MH	Qb	BUN	リン
2018.8.21 アミノ酸排液 検査施行	2885.1	750.3	2134.8	301.8	345.8	85.8	106.1	54.5	250	124	8.2
2018.12.4	3641.1	810.4	2830.7	262.4	477.5	69.7	77.7	47.4	200	112.5	6.3
2019.7.9	3989	1010.6	2978.4	381.2	529.3	110.2	44.9	43.3	150	82.2	4.3

- 2018.8.21の治療前アミノ酸値 (nmol/ml)が低値であり、それ以前の高効率透析にて大量のアミノ酸口スが摂取蛋白質以上に多い結果と思われる。
- アミノ酸代謝においてアミノ基転移反応におけるアンモニアイオン (NH_4^+)を受け取るのグルタミン値が正常値以下まで低下しており正常なアミノ酸代謝が困難になっていると思われる。
- 骨格筋の異化のマーカーである3-MH (3-メチルヒスチジン) が高値であり、骨格筋の分解によるアミノ酸供給が継続したと思われる。

栄養状態良好な患者の血漿アミノ酸値の当院データ

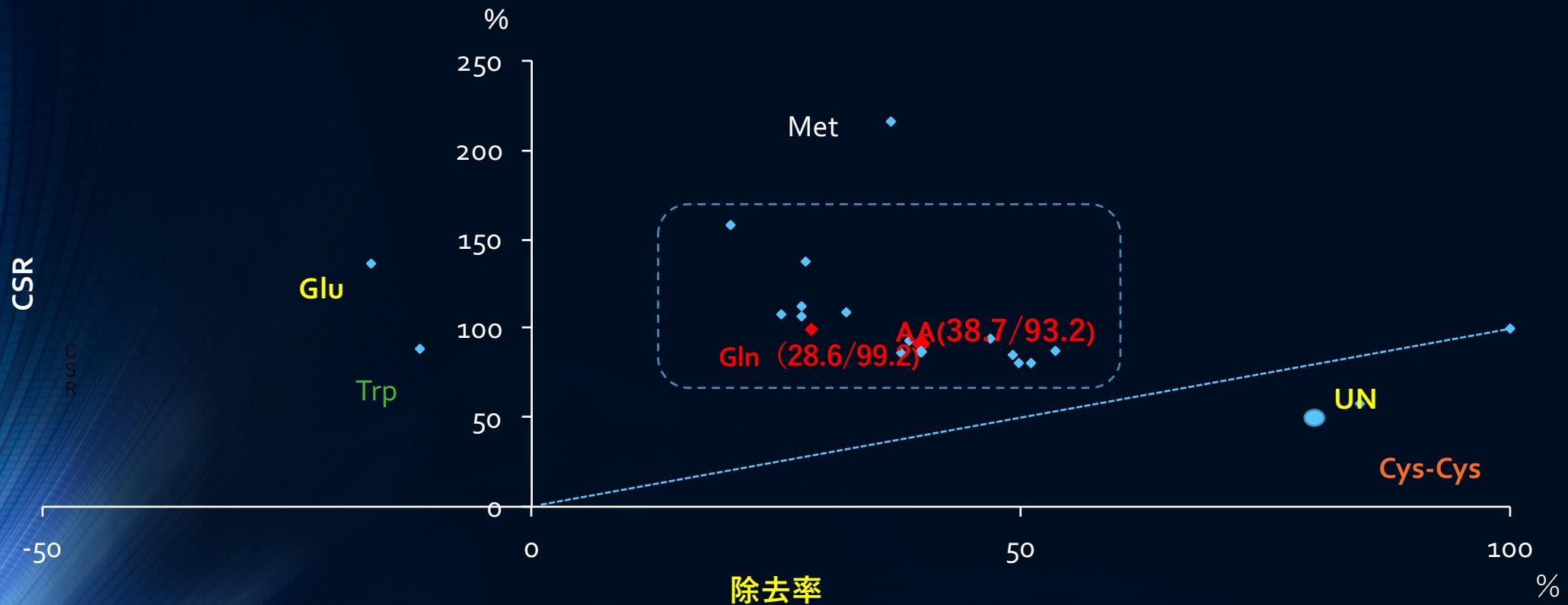
2013年11月に施行した高血流・5時間HDFの治療前後のアミノ酸値

平均年齢 57歳 7名の患者のデータ キドミン200ml透析時点滴

(TAA 13g 必須アミノ酸10.1g(BCAA 6.6g)非必須アミノ酸2.9g)

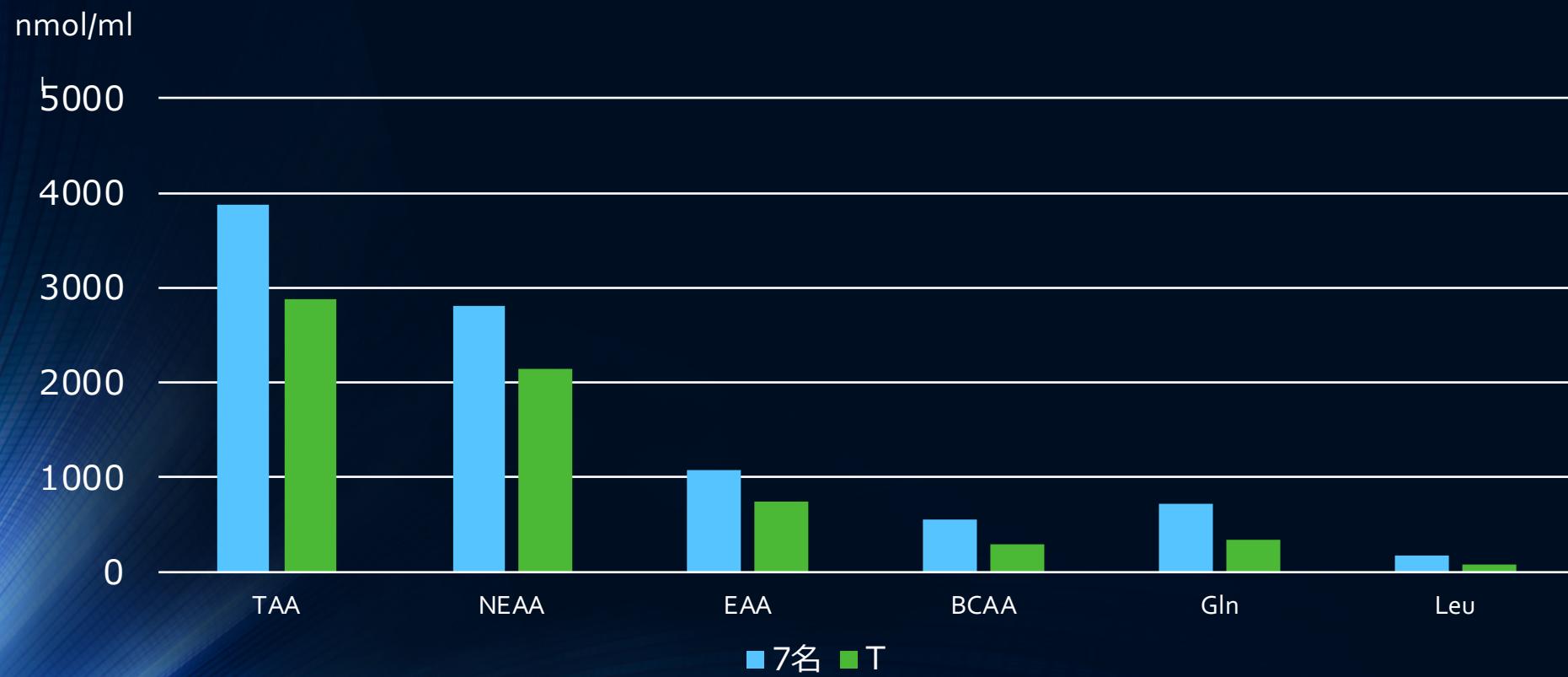
単位 nmol/ml	治療前値 (標準偏差)	治療後値 (標準偏差)	除去率	排液濃度	喪失量	SRLの基準値
総アミノ酸(TAA)	3881 (380)	2546 (495)	0.34 (0.12)	734 (142)	22.42g	2068~3510
非必須アミノ酸(NEAA)	2814 (352)	1629 (291)	0.42 (0.08)	457 (84)	12.68g	1381~2379
必須アミノ酸(EAA)	1067 (119)	917 (228)	0.15 (0.20)	277 (63)	9.74g	660~1222
分岐鎖アミノ酸(BCAA)	564 (115)	526 (149)	0.013 (0.35)	168 (45)	5.07g	265~579
グルタミン (Gln)	712 (86)	486 (58)	0.31 (0.1)	138 (45)	4.4g	422~703
ロイシン (Leu)	168 (35)	186 (56)	-0.18 (0.44)	59 (17)	1.8g	76.6~171
1-メチル-ヒスチジン(1 MH)	34.4 (30)					18以下
3-メチル-ヒスチジン (3 MH)	25.8 (3.9)	5.3 (0.8)	0.79 (0.03)	3.24 (2.16)	93mg	5以下
平均Qb	357 (45)ml/min					
平均DW BMI	68.2kg(9.1) 23.4(2.1)					
治療前BUN alb (中1 日)	50.5(10) 4.0(0.14) mg/dl	8.1 (2.6)	0.83 (0.02)			
治療時間	5.3H(5-5.5H)					15

アミノ酸 クリアスペース率 (CSR) /除去率 (高血流・5時間OHDF)

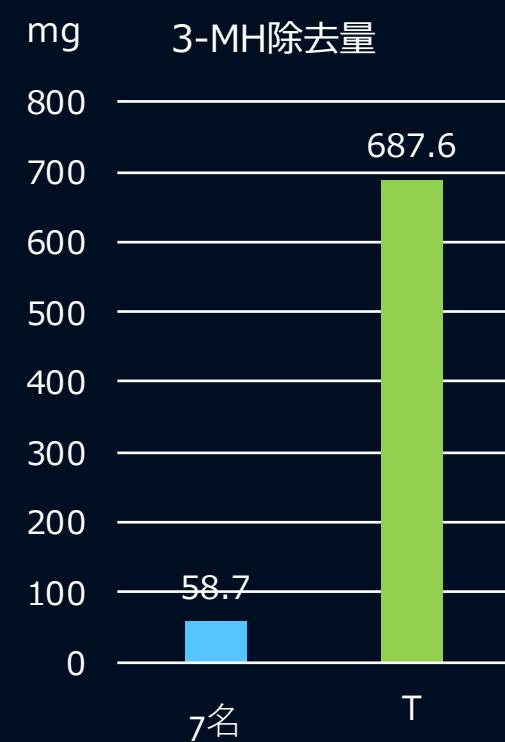
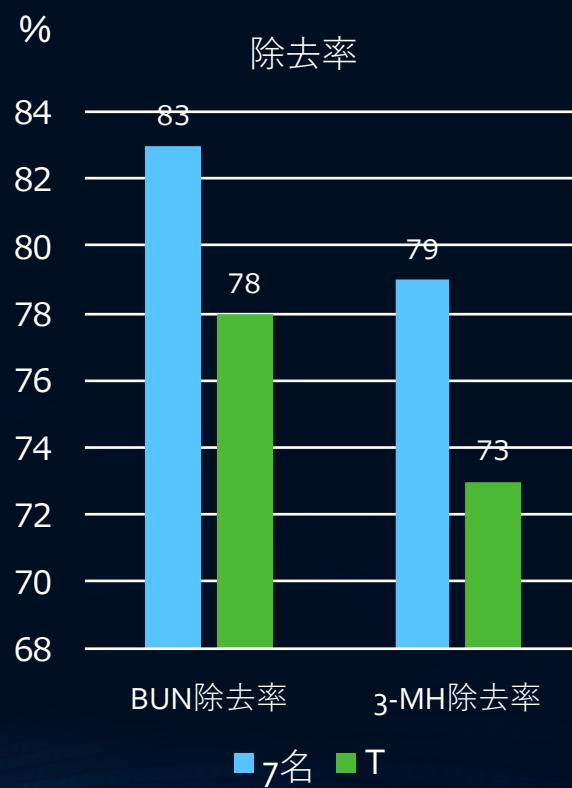
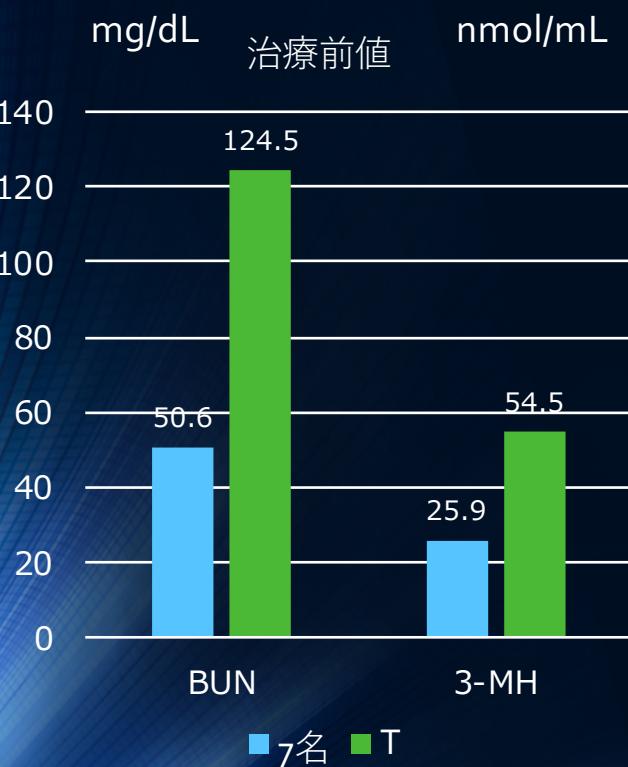


アミノ酸は透析中に補充されるので、除去率は小さくなる。BUNや3-MH・シスチン (Cys-Cys)は単純に除去される。

2013.11月の7名とT氏の2018.8.21の比較 アミノ酸治療前値の比較



2013.11月の7名とT氏の2018.8.21の比較 BUN 3-MH前値 除去率 除去量の比較

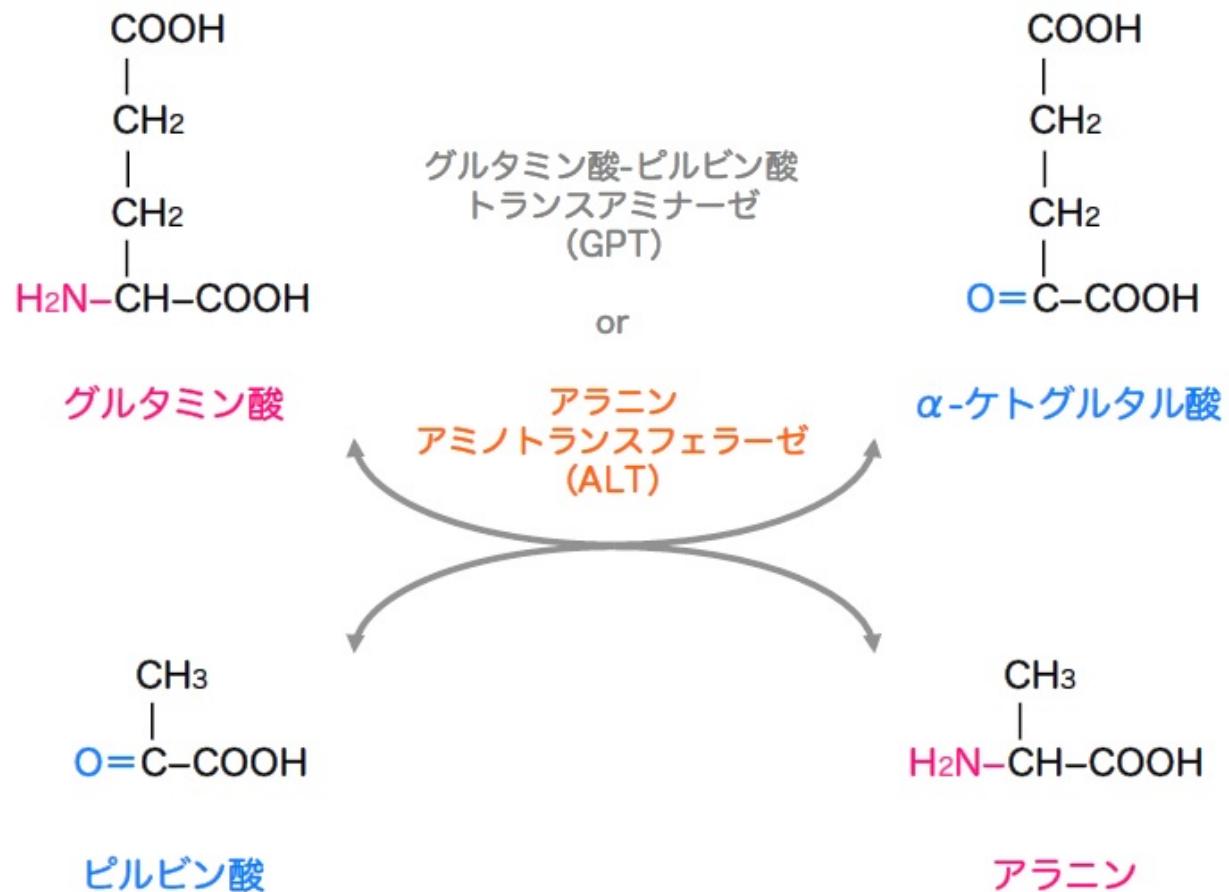


症例T氏：透析前アミノ酸検査と治療前BUN・Qb

年月日	総アミノ酸	必須アミノ酸	非必須アミノ酸	分岐鎖アミノ酸	Gln	Leu	1MH	3MH	Qb	BUN	リン
2018.8.21	2885.1	750.3	2134.8	301.8	345.8	85.8	106.1	54.5	250	124	8.2
2018.12.4	3641.1	810.4	2830.7	262.4	477.5	69.7	77.7	47.4	200	112.5	6.3
2019.7.9	3989	1010.6	2978.4	381.2	529.3	110.2	44.9	43.3	150	82.2	4.3

- Qbを減少させて以降の総アミノ酸値やグルタミン値は回復した。
- 3-MHは減少傾向にあるがまだ高値である。

アミノ基転移反応



生体内でのアミノ窒素・アンモニアの動態

◎骨格筋など末梢組織で異化されるアミノ酸は、以下のいずれかでアミノ基を除去される。

- (1) アミノトランスフェラーゼによって主にグルタミン酸・アラニンへアミノ基を転移する。
- (2) 構造変化によってグルタミン酸・アラニンを生じる。
- (3) 脱アミノされて遊離のアンモニアを生じる。

◎アンモニアの大部分はグルタミン酸にアミド結合してグルタミンとなる。

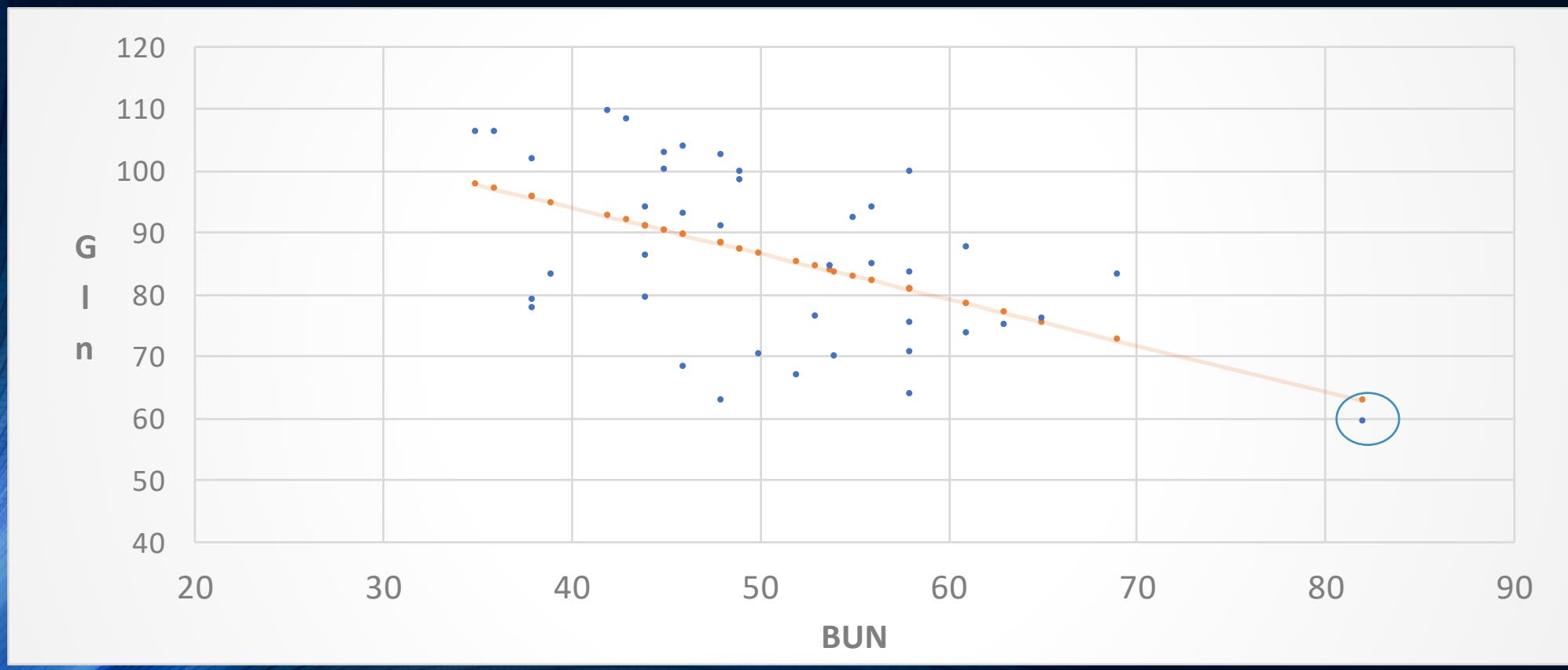
◎グルタミン・アラニンは肝へ運ばれて尿素回路に入る。

◎尿素の2個の窒素の由来：

- (1) アラニン→グルタミン酸から生じたアスパラギン酸のアミノ窒素がシトルリンと縮合して捉えられる。
- (2) グルタミンのアミド窒素の除去反応や、その他のアミノ酸の脱アミノ反応で生じる遊離アンモニアがカルバミルリン酸となった後、オルニチンと縮合して捉えられる。

治療前BUN値とGln前値は軽度の逆相関する

N=40 (高齢者群 24例 高血流群 16例)
R=0.5144 R²=0.2646 P<0.0001



考察1

- この症例（T氏）は66歳と若くBMI>25%以上であったが、独身で経済的には食費に費やす費用は少なく、
　　ジヤンクフードによる塩分摂取量の増加であった。
- DM性腎症患者は、糖質に偏った食生活をしがちなため肥満を呈する事が多い。
- nPCRはBUN前値で決まり、高BUNが決してタンパク質摂取量を反映する訳ではない。
- 治療時間の延長は除水速度を低下させるために必要であるが、アミノ酸ロスを増加させる。
- 長時間治療・高血流での治療はアミノ酸ロスを15g 以上招き、それに見合うタンパク質摂取をしている患者には有効である。
- タンパク質摂取量が少ないと体タンパク合成に必要なアミノ酸は骨格筋の分解で補われる。
- 今回の症例では、鼻茸手術後の味覚障害・食欲低下時にQbを250に下げBUNも40から60mg/dLに低下していたが、
　　その後のBUNの上昇に過敏にQbを上げた事が決定的な判断の誤りであった。

考察2

- 長期間にわたる長時間・高血流治療により、アミノ酸口投与が継続した結果アミノ酸プールを枯渇させ、体タンパクである骨格筋の分解によるアミノ酸の供給が行われていた。
- 3-メチル-Lヒスチジン(3-MH)は、アクチン・ミオシン分解速度を求める指標であり、分解後に再利用されず、UNやCrのように尿中に排泄される。
- 多く通常の同年代の患者の10倍の排液量を認めた事から骨格筋の異化の証明が可能であった。
- 骨格筋量の少ない高齢者では低グルタミンなどのアミノ酸インバランスで判断するしかないが、確定診断方法は確立されておらず臨床例を積み重ねる必要がある。

結語

- 本症例は、過剰透析後の異化亢進による高BUN・リン高値に対して、管理栄養士が不在のためタンパク質摂取増量を具体的に指導・励行する事が出来なかつたため、Qbを下げて経時的にアミノ酸分析を半年毎に行った事で経過がある程度推測できた。
- この患者は66歳と比較的若いために、透析間の体重増加量が4-5kgに対して6時間の治療を続けたが、その一方でQbを200-150ml/minに低下させる事でアミノ酸ロスを軽減した結果、BUN・Pは低下し、総アミノ酸値の回復も1年で正常化したが、3-MHの正常化にはまだ時間が必要と思われる。
- 高齢者にも同様な低アミノ酸血症を伴う高BUN・高リン血症の異化亢進例も少数例発症しているが、タンパク質摂取量は少なく透析条件ではいかんともしがたいのが現状である。
- 透析専任の管理栄養士が必要な時代である。