<原 著>

高齢者におけるグアニジノ化合物の検討

松村 正巳 黒田 昌宏 伊藤 正典
 畠山 収一 春木 克夫 平田 昌義
 紺井 一郎 竹田 亮祐 東福 要平*

<要 約> 一般に高齢者においては、各臓器の代謝が低下するとともに筋力低下、筋萎縮がみられる。一方、グアニジノ酢酸 (GAA) は主に腎皮質においてアルギニンとグリシンを基質として glycine amidinotransferase (GAT) により合成される。GAA は肝臓でメチル化されクレアチン (CR) となり、骨格筋に運ばれクレアチン燐酸として蓄えられ、筋収縮に際して、燐を放出することによって ATP を供給し、エネルギー源として利用される。CR の筋細胞内への取り込み過程は飽和限界を持っており、GAT 活性は血中 CR 濃度により negative feedback control を受けている。このように CR、GAA は筋肉のエネルギー代謝に重要な物質である。今回我々は GAA、CR などグアニジノ化合物の観点から高齢者の筋肉代謝について測定、検討した。

腎機能障害、糖尿病などの代謝性疾患、肝臓疾患を有しない65歳以上の高齢者42例、対照群として健康壮年者23例より採血し、血液尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cr)、GAA、CR を測定した。高齢者のうち19例で1日 Cr 排泄量も測定した。また Heymsfield の式より筋肉量を算定した。高齢者群は日常活動度より臥床状態の寝たきり患者群と、自力歩行可能な歩行可能群に分け比較した。その結果、高齢者では、1) 年齢と筋肉量には、有意な相関関係は認められず、筋肉量と1日の Cr 排泄量には、正の相関関係を認めた。2) 血清 GAA は壮年者より低い傾向にあり、逆に血清 CR は高い傾向にあった。3) 寝たきり群と歩行可能群の比較では筋肉量、血清 GAA は前者で低い傾向にあり、逆に血清 CR は高い傾向にあった。高齢者では日常活動度が低いほど血中 GAA が低く、CR は高い傾向にあり、CR の筋肉での利用率が低下し、negative feedback control により GAA の産生が低下していると考えられる。

Key words : 高齢者、筋肉量、グアニジノ酢酸、クレアチン

結 言

骨格筋においては、クレアチン (以下 CR) はエネルギー源として重要な物質である。CR は肝臓でグアニジノ酢酸 (以下 GAA) のメチル化により合成され¹⁾、クレアチン燐酸として筋に蓄えられ、筋収縮に際して燐を放出することによって ATP を供給し、エネルギー源となることが知られている。一般に高齢者においては、各臓器の代謝が低下するとともに筋力低下、筋萎縮がみられるが、高齢者における筋肉代謝に関する報告は少なく、特に筋肉代謝における CR、GAA などのグアニジノ化合物については不明な点が多い。今

回我々は高齢者におけるグアニジノ化合物とその代謝の重要臓器である筋肉量について測定、検討した。

方 法

腎機能障害、糖尿病などの代謝性疾患、肝臓疾患を有しない65歳以上の入院患者42例 (男15例、女27例、平均年齢78.6歳) を対象とした。対象者のほとんどは脳血管障害患者であった。また対象群を日常活動度より、ほとんど1日中臥床状態の寝たきり患者群と、自力歩行可能で、比較的よく運動している歩行可能群とに分けた。対照群として40歳前後の健康壮年者23例 (男13例、女10例、平均年齢42.9歳) を選んだ。それぞれについて空腹時採血を行い、血液尿素窒素 (以下 BUN)、血清クレアチニン (以下 S-Cr)、血清 GAA、CR を測定した。高齢者群においては可能な患者につき、1日蓄尿を施行し、その Cr 濃度を測定した。更に各々の身長、上腕周径、上腕皮下脂肪厚を測定して、

M. Matsumura, M. Kuroda, M. Itoh, S. Hatakeyama, K. Haruki, M. Hirata, I. Koni, R. Takeda : 金沢大学第二内科

* Y. Tofuku : 済生会石川総合病院内科

受付日 : 1991. 8. 29, 採用日 : 1991. 12. 18

Table 1 Equation for calculating muscle mass

muscle mass (kg) = $(0.0264 + 0.0029 \times \text{corrected AMA}) \times \text{B.H.}$
corrected AMA = $[(\text{MAC} - \pi \times \text{TSF})^2 / 4 \pi] - 10$ (Male)
corrected AMA = $[(\text{MAC} - \pi \times \text{TSF})^2 / 4 \pi] - 6.5$ (Female)
AMA : arm muscle area (cm^2)
MAC : midarm muscle circumference (cm)
TSF : triceps skin fold thickness (cm)
B.H. : body height (cm)

Heymsfield の式 (Table 1)²⁾を用いて筋肉総量を算出した。GAA は血清を終濃度10%の TCA 液にて除蛋白後、G-520グアニジン分析計(日本分光工業 K.K.)を用い、蛍光比色にて測定した。CR は G-520分析計を用い、Hiraga ら³⁾の方法に準じて、0.6%ninhydrin と反応後、蛍光比色にて測定した。BUN, Cr はオートアナライザーにて測定した。結果は平均値±標準誤差で示し、統計学的処理には Student の t 検定を用いた。

結 果

1) 壮年者, 高齢者両群での BUN, S-Cr の比較

Fig. 1 に壮年者の男, 女, 高齢者の男, 女の4群における BUN, S-Cr 値を示した。BUN は高齢者の男性群が $17.8 \pm 2.2 \text{ mg/dl}$, 壮年者が $14.1 \pm 0.7 \text{ mg/dl}$, 高齢者の女性群が $17.1 \pm 1.4 \text{ mg/dl}$, 壮年者が $14.3 \pm 1.2 \text{ mg/dl}$ と高齢者群, 壮年者群の比較では男女とも有意差はなかった。S-Cr についても男女とも高齢者群, 壮

年者群の間には有意差はなかった。

2) 高齢者における年齢と筋肉量との関係

Fig. 2 に高齢者における年齢と各々の筋肉量との関係を示した。年齢があがるにつれ筋肉量は低下する傾向にあったが、有意な相関関係は認められなかった。

3) 高齢者における筋肉量と1日Cr排泄量との関係

Fig. 3 に高齢者の筋肉量と、1日Cr排泄量との関係を示した。筋肉量とCr排泄量の間には、有意な正の相関関係を認めた。

4) 壮年者, 高齢者両群における GAA の比較

Fig. 4 に壮年者の男, 女, 高齢者の男, 女の4群の GAA の値を示した。高齢男性群 $27.5 \pm 2.6 \mu\text{g/dl}$, 壮年男性群 $38.2 \pm 5.5 \mu\text{g/dl}$ と有意差はないものの、壮年者群のほうが高い傾向にあった。また女性においても高齢者群 $21.0 \pm 1.4 \mu\text{g/dl}$, 壮年者群 $26.5 \pm 2.4 \mu\text{g/dl}$ と、壮年者群のほうが高い傾向にあった。また高齢、壮年両群とも男性のほうが女性よりも高い傾向にあった。特に高齢者においては、危険率5%以下で男性のほうが有意に高かった。

5) 壮年者, 高齢者両群における CR の比較

Fig. 5 に壮年者の男, 女, 高齢者の男, 女のCRの値を示した。高齢者の男性群 $770.4 \pm 116.2 \mu\text{g/dl}$, 壮年者の男性群 $498.1 \pm 62.2 \mu\text{g/dl}$ と有意差はないものの、高齢者群のほうが高い傾向にあった。女性においては高齢者群 $1,190.9 \pm 116.7 \mu\text{g/dl}$, 壮年者群 $440.1 \pm$

M.A.—middle aged group, H.A.—high aged group, M—male, F—female. mean ± S.E., N.S. not significant

Fig. 1 Serum levels of urea-nitrogen and creatinine in middle and high aged subjects.

Fig. 2 Correlation between age and muscle mass.

Fig. 3 Correlation between muscle mass and U-Cr/day.

74.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と、危険率 1% 以下で有意に高齢者群のほうが高かった。高齢者の男女の比較では、女性群が危険率 5% 以下で、有意に CR 濃度は高かった。

6) 高齢者の寝たきり患者群と歩行可能群での筋肉量, GAA, CR の比較

Fig. 6 に寝たきり患者群の男, 女, 歩行可能群の男, 女 4 群の筋肉量を示した。寝たきり患者の男性群 11.5 $\pm$ 1.4kg, 歩行可能な男性群 16.1 $\pm$ 1.6kg, 寝たきり患者の女性群 10.0 $\pm$ 0.7kg, 歩行可能な女性群

14.9 $\pm$ 2.4kg と、どちらも有意差はないものの、寝たきり患者群が低い傾向にあった。

Fig. 7 に寝たきり患者群の男, 女, 歩行可能群の男, 女 4 群の GAA の値を示した。寝たきり患者の男性群 20.8 $\pm$ 2.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 歩行可能な男性群 33.5 $\pm$ 4.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と、危険率 5% 以下で有意に歩行可能群のほうが寝たきり群に比し高かった。女性でも、寝たきり患者群 20.2 $\pm$ 1.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 歩行可能群 22.5 $\pm$ 2.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と有意差はないが、歩行可能群が高い傾向にあった。

Fig. 8 に寝たきり患者群の男, 女, 歩行可能群の男, 女 4 群の CR の値を示した。男女いずれについても、寝たきり患者群のほうが高い傾向にあった。CR に関しては GAA とは逆の傾向が見られた。

考 察

GAA は主に、腎皮質においてアルギニンとグリシンを基質として glycine amidinotransferase (以下 GAT) により合成され⁴⁾⁵⁾、肝臓でメチル化され CR となる。CR は血流により、骨格筋に運ばれ、クレアチン燐酸として蓄えられ、筋収縮に際して燐を放出することにより ATP を供給し、エネルギー源となることが知られている。筋細胞内には、血中の 200 倍の濃度で CR が存在するが、この濃度勾配を乗り越えて細胞内

M.A.—middle aged group, H.A.—high aged group, M—male, F—female. mean±S.E., N.S. not significant

Fig. 4 Serum levels of GAA in middle and high aged subjects.

M.A.—middle aged group, H.A.—high aged group, M—male, F—female. mean±S.E., N.S. not significant

Fig. 5 Serum levels of CR in middle and high aged subjects.

B.P.—bedridden patients, A.P.—ambulatory patients. mean±S.E., N.S. not significant

Fig. 6 Muscle mass in bedridden and ambulatory patients.

に取り込まれる過程は、なお明らかではないが、この過程には飽和限界点が存在しており⁶⁾、CRの筋への取り込みには、拮抗物質の存在することも知られている⁷⁾。また GAT 活性は血中 CR 濃度により negative feedback control を受けることが知られている⁸⁾。我々は脂肪組織の増加はみられるものの、筋肉量が増加せず、いわゆる wasting syndrome を呈する慢性腎不全患者を対象に GAA, CR の動態を検討し、これらの患者においては腎機能の荒廃にともない、腎での GAA 産生が低下し、透析に導入されると血中 GAA 値が増加し、CR は著増することを既に報告している^{9)~11)}。この機序として、膵臓での GAA 産生が代償性に亢進^{9)~12)}すること、骨格筋における CR の利用障害があることを推定している¹¹⁾¹³⁾。このように GAA, CR は筋肉のエネルギー代謝に重要な物質であり、各臓器とも密接な関係がある。高齢者における筋力低下、筋萎縮など筋肉代謝に関する報告は少ない。今回我々は

B.P.—bedridden patients, A.P.—ambulatory patients. mean±S.E., N.S. not significant

Fig. 7 Serum levels of GAA in bedridden and ambulatory patients.

GAA, CR などグアニジノ化合物の観点から高齢者の筋肉代謝について検討した。

今回の検討では、高齢者では年齢と筋肉量に、有意な相関関係は認められず、筋肉量と尿中 Cr 排泄量には、正の相関関係が認められた。

高齢者におけるグアニジノ化合物は、壮年者に比べ血清 CR が高い傾向にあり、逆に GAA は低い傾向にあった。この傾向が加齢によるものか、筋肉の活動度によるものかを比較するため、高齢者群を寝たきり患者群と歩行可能群とに分け、比較してみた。筋肉量、GAA は寝たきり群のほうで低く、逆に CR は寝たきり群で高い傾向にあった。GAA は日常の活動度が低いと、低下傾向にあり、CR は高い傾向を示したことになる。

この機序として高齢者では筋肉の活動度が低く、また筋肉量も少ないため CR の筋肉での利用率が低く、血中に CR が飽和している状態が考えられる。そして

B.P.—bedridden patients, A.P.—ambulatory patients. mean±S.E., N.S. not significant

Fig. 8 Serum levels of CR in bedridden and ambulatory patients.

血中の CR 濃度が高いため、GAA の産生に feedback がかかり GAA は低値をとると考えられる。

Möller ら¹⁴⁾は高齢者に運動負荷をさせると骨格筋内の総 CR に占めるクレアチン磷酸量が増加することを報告し、CR 代謝の亢進を示唆する結果を報告している。一定期間の運動負荷で血中の CR が低下し、GAA が上昇するか、血中の CR レベルが、リハビリテーションにおける運動負荷量の指標になりうるか、リハビリテーションによる活動性の改善の評価に用いることができるか、今後検討が必要である。一方、高齢者においては腎機能も若年者に比べ低下しているため、GAA の産生能も低下している可能性がある。結果を示していないが、1 日蓄尿が可能であった 19 例につきクレアチニンクリアランスと GAA の関係を検討したが相関は認められなかった。高齢者の寝たきり群と歩行可能群との比較で、筋肉の活動度が低い寝たきりの群のほうが血中の CR レベルは高く、逆に GAA レベルは低かったことより、筋肉の活動度がより影響するものと推察される。

本論文の要旨は、第13回グアニジノ化合物研究会(平成2年10月, 東京)において発表した。

文 献

- 1) Im YS, Chiang PK, Cantoni GL : Guanidinoacetate methyltransferase. Purification and molecular properties. J Biol Chem 254 : 11047—11050, 1979.
- 2) Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW : Anthropometric measurement of muscle mass : revised equations for calculating bone-free arm muscle area. Am J Clin Nutr 36 : 680—690, 1982.
- 3) Hiraga Y, Kinoshita T : Post-column derivatization of guanidino compounds in high-performance liquid chromatography using nin-hidrin. J Chromatogr 226 : 43—51, 1981.
- 4) Methfessel VJ : Transamidinase. Zschr Inn Med 25 : 80—84, 1970.
- 5) Walker JB : Formamidine group transfer in extracts of human pancreas, liver and kidney. Biochim Biophys Acta 73 : 241—247, 1963.
- 6) Fitch CD, Shields RP : Creatine metabolism in skeletal muscle I. J Biol Chem 241 : 3611—3614, 1966.
- 7) Fitch CD, Shields RP, Payne WF, Dacus JM : Creatine metabolism in skeletal muscle III. J Biol Chem 243 : 2024—2027, 1968.
- 8) McGuire DM, Gross MD, Van Pilsum JF, Towle HC : Repression of rat kidney L-arginine : Glycine amidinotransferase synthesis by creatine at pretranslational level. J Biol Chem 259 : 12034—12038, 1984.
- 9) 東福要平, 黒田満彦, 村本弘昭, 竹田亮祐 : 腎不全時のグアニジン代謝, 特に無腎状態におけるグアニジノ酢酸. 日腎誌 26 : 171—181, 1984.
- 10) Tofuku Y, Muramoto H, Kuroda M, Takeda R : Impaired metabolism of guanidinoacetic acid in uremia. Nephron 41 : 174—178, 1985.
- 11) 村本弘昭 : 腎不全時におけるグアニジノ酢酸およびクレアチン代謝. 日腎誌 30 : 1—12, 1988.
- 12) 平田昌義 : 慢性腎不全時のグアニジノ酢酸代謝異常に関する研究. グアニジノ酢酸生成における膵の代償的役割. 日腎誌 31 : 951—961, 1989.
- 13) 平田昌義, 村本弘昭, 黒田昌宏, 伊藤正典, 島山収一, 春木克夫, 紺井一郎, 東福要平, 竹田亮祐 : 腎不全時のグアニジン代謝. 骨格筋におけるクレアチン代謝についての検討. 透析会誌 22 : 617—622, 1989.
- 14) Möller P, Brandt R : The effect of physical training in elderly subjects with special reference to energy-rich phosphagens and myoglobin in leg skeletal muscle. Clinical Physiology 2 : 307—314, 1982.

Abstract

Guanidino Compounds in the Elderly

Masami Matsumura, Masahiro Kuroda, Masanori Itoh, Syuichi Hatakeyama, Katsuo Haruki, Masayoshi Hirata, Ichiro Koni, Ryoyu Takeda and Yohei Tofuku*

To examine the metabolism of guanidino compounds in the elderly, we measured the serum concentrations of urea nitrogen, creatinine (Cr), guanidinoacetic acid (GAA) and creatine (CR) in middle-aged and elderly subjects. We also measured muscle mass in the elderly. The elderly subjects tended to have lower serum GAA concentrations than middle-aged subjects. On the contrary, CR concentrations of elderly subjects were higher than those of middle-aged subjects. Bedridden elderly

subjects tended to have lower serum GAA concentrations and lighter muscle mass than ambulatory elderly subjects. On the contrary, serum CR concentrations of bedridden subjects were higher than those of ambulatory subjects. CR is an essential substance for muscle energy metabolism. These results indicate that high serum CR concentrations due to low CR metabolism in skeletal muscle might suppress glycine amidinotransferase (GAT) activity, resulting in decreased GAA production in the elderly.

Key words: *Elderly, Muscle mass, Guanidinoacetic acid, Creatine*

(Jpn J Geriatr 29: 279—284, 1992)

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University

* The Department of Internal Medicine, Saiseikai Ishikawa General Hospital