原 著

CAPD 症例におけるアミノ酸の腹膜透析動態に関する研究
—特に Fischer 比について—

渡辺 修一 長谷川 俊男 石井 健夫 小沼 康男
木村 靖夫 渡邊 禮次郎 川口 良人* 酒井 紀*
東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科 東京慈恵会医科大学第2内科*

key words : CAPD 療法, 中性アミノ酸, 腹膜透析動態, Fischer 比

〈要旨〉

CAPD 症例におけるアミノ酸の腹膜透析動態は、不明な点が多い。今回は、血液中と排液中の中性アミノ酸、特に Fischer 比について検討した。外来管理中で、観察期間中に腹膜炎の経験のない糖尿病性腎不全 (DM) 6 例、および非 DM 9 例の合計 15 例 (男 14/女 1, 年齢 49 ± 9 歳) を対象とした。2.5% ダイアニール® 2 l を、注入終了より排液開始まで 4 時間正確に腹腔内に貯留し、血中および排液中のアミノ酸を測定し、Fischer 比 (Val+Leu+Ile/Phe+Tyr) を算出した。1) CAPD 15 例の中性アミノ酸の分子量 (log MW) と D/P 比の平均値は、良い相関を示した ($Y = 1 - 0.137 X$, $R = -0.986$)。2) Fischer 比は血中 2.72、排液中 3.09 で、排液中において高値を示した ($P < 0.01$)。3) DM 例と非 DM 例の血中および排液中の Fischer 比には有意差はなかった。

以上より、CAPD 症例では、中性アミノ酸の D/P 比は、分子量の大きさに従い、アミノ酸 Fischer 比は、血中に比較して排液中において有意に高値を示した。

Peritoneal dialysis of amino acid in CAPD cases—With special reference to the Fischer ratio—

Shuichi Watanabe, Toshio Hasegawa, Takeo Ishii, Yasuo Konuma, Yasuo Kimura, Reijiro Watanabe, Yoshindo Kawaguchi*, Osamu Sakai*

Department of Internal Medicine, Jikei University Kashiwa Hospital ; Department of Internal Medicine II, Jikei University School of Medicine*

Many issues remain to be clarified with regard to the peritoneal dialysis of amino acid in CAPD cases. In this study, neutral amino acids in the blood and excreta, particularly the Fischer ratio, were investigated. The subjects were 15 patients (14 males and 1 female, mean age : 49 ± 9 years) consisting of 6 cases of diabetic renal insufficiency (DM) and 9 cases of non-diabetic renal insufficiency who had been managed on an outpatient basis and had never had peritonitis. Two liters of 2.5% Dianeal® was infused into the peritoneal cavity and retained intraperitoneally for exactly 4 hours from the end of infusion to the beginning of drainage. Amino acids in the blood and excreta were measured and the Fischer ratio (Val+Leu+Ile/Phe+Tyr) was calculated.

1) There was an excellent correlation between the molecular weight (log MW) of neutral amino acids and the mean D/P ratio in the 15 CAPD cases ($Y = 1 - 0.137X$, $R = -0.986$). 2) The Fischer ratio was 2.72 in the blood and 3.09 in the excreta, thus showing a higher value in the excreta ($p < 0.001$). 3) There was no significant Fischer ratio correlation in the blood and excreta between diabetic and non-diabetic cases.

Based on the above results, in CAPD cases, the D/P ratio of neutral amino acids is in sequence with molecular weight and the Fischer ratio of amino acids is significantly higher in excreta than in blood.

緒言

CAPD 症例におけるアミノ酸の問題については栄養学的見地よりの研究が多いが¹⁻³⁾、その腹膜透析動態についての研究は、極めて少ない現状である。今回我々は、血中および排液中の中性アミノ酸を測定し、D/P 比を求めることにより、CAPD 症例の腹膜透析動態を検討した。そして特に、血液と排液中の Fischer 比（分岐鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸）⁴⁾についても検討し、さらに、糖尿病症例および非糖尿病症例についても比較し、知見を得たので報告する。

対象および方法

外来管理中の CAPD 患者であり、過去 1 年の間に腹膜炎および皮下トンネル感染の経験のない糖尿病性腎不全症例 6 例、および非糖尿病性腎不全症例 9 例の合計 15 例を対象とした。性差は男性 14 例、女性 1 例で、この女性は糖尿病性腎不全症例であった。年齢は 37 歳から 76 歳で、平均年齢は 49 ± 9 歳であった。また、平均 CAPD 期間は 28.5 ± 1.4 月であった。糖尿病症例 6 例と非糖尿病症例 9 例の間には、平均年齢および平均 CAPD 期間については、有意な差はなかった。

方法は、Twardowski⁵⁾の提唱した Peritoneal Equilibration Test (PET) に従い、2.5%ダイアニール® 2 l を、注入終了より排液開始まで 4 時間正確に腹腔内に貯留し、血中および排液中の中性アミノ酸 (Ala, Gly, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr) を測定した。この検査は、前日 9:00 pm より検査終了まで、絶食とし、血中アミノ酸の採血は、検査の中間点において施行した。アミノ酸の検体は、ヘパリンを加えて採取し、直ちに遠心分離後凍結し、HPLC 法にて測定した（大塚アッセイ研究所）。そして、中性アミノ酸の D/P 比を求め、それらの平均値と各アミノ酸の分子量の対数 (log MW) との関係を相関係数を用い検討し、さらに、血中および排液中の Fischer 比 (Val+Leu+Ile/Phe+Tyr) を算出した。統計学的検討は T-test により施行した。

結果

CAPD 患者 15 例の中性アミノ酸の D/P 比は、それぞれ、Ala: 0.414 ± 0.182 , Gly: 0.381 ± 0.166 , Val: 0.337 ± 0.124 , Leu: 0.336 ± 0.141 , Ile: 0.338 ± 0.160 , Phe: 0.293 ± 0.109 , Tyr: 0.294 ± 0.123 であった。また、中性アミノ酸の分子量および分子量の対数 (log MW) はそれぞれ、Ala: 89.10, 1.950, Gly: 75.07, 1.875, Val: 117.15, 2.069, Leu: 131.17, 2.118, Ile: 131.17, 2.118, Phe: 165.19, 2.218, Tyr: 181.19, 2.258 であった。これら中性アミノ酸の D/P 比の平均値と分子量の対数 (log MW) との関係をみると、図 1 に示すごとく、良い相関関係が存在していた ($Y = 1.01 - 0.317 X$, $R = -0.992$)。

図 1 中性アミノ酸の D/P 比と log MW

図 2 血中および排液中の Fischer 比

さらに、血中および排液中の Fischer 比についてみると、血中の Fischer 比は 2.72 ± 0.34 であり、それに対して排液中は 3.09 ± 0.53 で、CAPD 患者の Fischer 比は、排液中において高値 ($P < 0.001$) を示した (図 2)。

また、糖尿病症例と非糖尿病症例の血中および排液中の Fischer 比についてみると、糖尿病症例における Fischer 比は、血中 2.73 ± 0.27 、排液中 3.16 ± 0.43 であり、非糖尿病症例では、血中 2.72 ± 0.40 、排液中 3.05 ± 0.62 であった (図 3)。糖尿病症例と非糖尿病症例の血中および排液中の Fischer 比には、有意な差は存在していなかった。

考察

CAPD における腹膜の溶質透過性については、現在までに多くの研究がなされている^{6,7)}。Leypoldt ら⁶⁾は、クレアチニン、パラアミノ馬尿酸、中性デキストラン (3,000 ~ 50,000 daltons) を用いて、その腹膜透過性を研究し、

図3 血中および排液中の Fischer 比
—糖尿病 (DM), 非糖尿病について—

溶質の腹膜透過性は分子量に従うという結果を示している。また、溶質の腹膜透過性を論じる際には、リンパ流による再吸収の機構も重要な因子となるが、Krediet ら⁷⁾は、デキストランを用いた研究において、腹腔内より体内への高分子量の溶質の移動は分子の大きさにはよらず、腹膜を介する移動の機序よりも、主としてリンパ流による再吸収の機構が働いているのではないかと述べている。しかしながら今回の結果をみると、中性アミノ酸の D/P 比と分子量の対数の間には、非常に良い相関が存在していた。この結果は、今回検討した中性アミノ酸の分子量が、75.07 より 181.19 と比較的低分子量の溶質であり、リンパ流による再吸収の機構が働いているとしても、その影響は極めて少なかったものと考えられ、溶質の腹膜透過性は分子量に従うという Leypoldt ら⁶⁾の理論に、中性アミノ酸の腹膜透過動態は合致したものであると考えられた。また、Leypoldt ら⁶⁾の理論に従えば、分子の Val, Leu, Ile は、分母となる Phe, Tyr よりも分子量は小さいので、分子の Val, Leu, Ile の D/P 比は、分母となる Phe, Tyr の D/P 比と比較して、より大きな値をとることとなり、血中および排液中の Fischer 比は、排液中において高値を示すことになるが、我々の結果はその理論通りとなったものと考えられた。このことは、浸透圧物質として、アミノ酸ではなく、ブドウ糖を使用している現在の CAPD 療法では、血中の Fischer 比を下げる方向で、療法そのものが行われていることを示しており、現在の CAPD 療法における栄養学的な見地よりも重要な知見ではないかと考えられた。

糖尿病症例と非糖尿病症例では、腹膜の性質に違いがあるかどうかについては、多くの研究がなされている^{8,9)}が、今回の検討では、等電点が 5.48 より 6.02 と比較的均一な中性アミノ酸を用いたため、荷電の状態も中性に近く、糖尿病および非糖尿病症例における腹膜透過性については、有意の差を認めなかったものではないかと考

えられた。

溶質の荷電の状態が、腹膜透過性についてどのような影響を及ぼすかについては知見は乏しい。しかし、糖尿病症例と非糖尿病症例については、Paolo ら¹⁰⁾を示すごとく、腹膜の微細構造に違いがあり、分子量がほぼ等しい溶質で、陰性荷電および陽性荷電している 2 つの溶質の腹膜透過性については、相違点が存在することが期待される。例えば、酸性アミノ酸 (グルタミン酸 Glu: 分子量 147.13, 等電点 3.22) および塩基性アミノ酸 (リシン Lys: 分子量 146.19, 等電点 9.74) を用いて検討すれば、糖尿病症例と非糖尿病症例の間の、腹膜の性質の違いを明らかにし得るものではないかと考えられ、酸性および塩基性のアミノ酸の腹膜透過性についてもさらなる検討を加えているところである。

結論

1. CAPD 15 例の中性アミノ酸の分子量 (log MW) と D/P 比の平均値は、非常に良い相関を示した。
2. Fischer 比は排液中において有意に高値を示した。
3. 糖尿病症例と非糖尿病症例の血中および排液中の Fischer 比には、有意な差を認めなかった。

以上より、CAPD 症例では、中性アミノ酸の D/P 比は、分子量の大きさに従い、アミノ酸 Fischer 比は、血中に比較して排液中において有意に高値を示した。

なお、本論文の要旨は、第 37 回日本透析療法学会総会 (1992 年、横浜) において発表した。

文献

- 1) Gjessing J: Addition of amino acids to peritoneal dialysis fluid. *Lancet* 2: 812, 1968
- 2) Dobble JB, Young GA, Hobson SM, Brownjohn AM: Amino-Acid-Based Continuous Ambulatory peritoneal Dialysis (CAPD) Fluid over Twelve Weeks: Effects on Carbohydrate and Lipid Metabolism. *Perit Dial Int* 10: 71-77, 1990
- 3) Dombros NV, Prutis K, Tong M, Anderson HA, Harrison J, Sombolos K, Digenis G, Pettit J, Oreopoulos DG: Six-Month Overnight Intraperitoneal Amino-Acid Infusion in Continuous Ambulatory peritoneal Dialysis (CAPD) Patients—No Effect on Nutritional Status. *Perit Dial Int* 10: 79-84, 1990
- 4) Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM, James JH, Keane JM, Soeters PB: The effect of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery* 80: 77-91, 1976

- 5) Twardowski ZJ, Nolph KD, Kanna R, Prowart BF, Ryan L, Moore HL, Nielsen MP : Peritoneal Equilibration Test. Perit Dial Bull 7 : 138-147, 1987
- 6) Leypoldt JK, Parker HR, Frigon RP, Henderson LW : Molecular size dependence of peritoneal transport. J Lab Clin Med 110 : 207-216, 1987
- 7) Krediet RT, Struijk DG, Koomen GCM, Hoek FJ, Arisz L : The disappearance of Macromolecules from the Peritoneal cavity during Continuous Ambulatory peritoneal Dialysis (CAPD) is Not Dependent on Molecular Size. Perit Dial Int 10 : 147-152, 1990
- 8) Krediet R, Zuyderhoudt FMJ, Boeschoten EW T, Arisz L : Peritoneal Permeability to Proteins in Diabetic and Non-Diabetic Continuous Ambulatory peritoneal Dialysis Patients. Nephron 42 : 133-140, 1986
- 9) 渡辺修一, 若林良則, 川口良人 : 腹膜灌流療法, CAPD. 臨床医 17 : 1784-1790, 1991
- 10) Paolo N, Sacchi G : Peritoneal vascular changes in Continuous Ambulatory peritoneal Dialysis (CAPD) : An in vivo model for the study of diabetic microangiopathy. Perit Dial Int 9 : 41-45, 1989