原 著

透析患者における低 aspartate transaminase (GOT)・低 alanine transferase (GPT) の病因：ビタミンB₆欠乏との関連性について

小野 慶治 小野 高志 久末 洋子 松 股 孝*

小野クリニック 福岡市民病院外科*

key words : GOT, GPT, ビタミンB₆.

〈要旨〉

透析患者で血漿 (P) GOT や GPT が低値を示すメカニズムは未だ解明されていない。本研究では pGOT や pGPT の値とこれらトランスアミナーゼの補酵素である pyridoxal-5'-phosphate (PLP) (活性型ビタミンB₆: VB6) の血漿中レベルとの間に何らかの関連性があるのか、安定した 52 名の透析患者に pyridoxine HCl (VB6) 30 mg を 5 週間経口的に与え検討した。

VB6 補給前 (Day 0) 17 例 (33%) で pPLP が正常域より低く (第 1 群), それら症例の平均 pGOT (9.2 ± 0.3 u) と pGPT (8.3 ± 0.7 u) は正常 pPLP を示す第 2 群の pGOT (13.4 ± 0.7 u) や pGPT (11.4 ± 0.9 u) よりも低く ($p < 0.05$), さらに pPLP 値と pGOT や pGPT 値との間に強い正の相関性 ($r = 0.57, r = 0.68, p < 0.01$) が認められた。VB6 補給後 (Day 35) 第 1 群の pGOT と pGPT は第 2 群と同じレベルまでに上昇したが、補給中止 3 か月後 (Day 125) 第 1 群の 5 例と第 2 群の 7 例で pPLP が異常域まで減少し、それら症例の平均 pGOT と pGPT は pPLP 正常例よりも低値を示した ($p < 0.05$)。

以上の結果から透析患者の低 GOT や GPT はこれらトランスアミナーゼの補酵素である pPLP の欠乏が少なくとも原因の一つになっていると考えられる。

The pathogenesis of decreased GOT and GPT activity in the plasma of hemodialysis patients : The role of vitamin B₆ deficiency

Keiji Ono, Takashi Ono, Yohko Hisasue, Takashi Matsumata*

Ono Clinic ; Fukuoka Citizen's Hospital*

The mechanisms responsible for the low plasma (p) GOT and GPT activity in hemodialysis (HD) patients remain elusive. This prospective study was undertaken to clarify the relationship between pGOT, pGPT and pyridoxal-5'-phosphate (PLP) levels (active form of vitamin B₆) in these patients. A group of 52 HD patients were given oral pyridoxine HCl, 30 mg daily, for 5 weeks. Prior to supplementation (Day 0), 17 (33%) of the 52 patients had deficient pPLP levels (Group 1) while the remaining 35 patients had normal pPLP levels (Group 2). Positive correlations were noted between pPLP and both pGOT ($r = 0.57, p < 0.01$) and pGPT ($r = 0.68, p < 0.01$). The mean pGOT (9.2 ± 0.3 : Mean $\pm$ SEM) and pGPT (8.3 ± 0.7) levels were markedly lower in Group 1 ($p < 0.05$) than in Group 2 ($13.4 \pm 0.7, 11.4 \pm 0.9$, respectively). These low pGOT and pGPT levels increased to those seen in Group 2, in which no change from basal values was seen despite vitamin B₆ supplementation (Day 35). The administration of vitamin B₆ resulted in a significant increase in pPLP in both groups (Day 35) but pPLP dropped to subnormal levels in 5 patients in Group 1 and 7 of those in Group 2 three months after supplementation was discontinued (Day 125). The mean pGOT and pGPT of these pPLP deficient patients became lower than those of the remaining 40 patients with normal pPLP values ($p < 0.05$).

In conclusion, low pGOT and pGPT levels in HD patients are in part due to a deficiency of pPLP which serves

小野 慶治 小野クリニック 〒812 福岡市博多区博多駅東 2-17-5 モリメンビル 2 F (092-472-5851)

〔受付：平成 6 年 4 月 18 日，受理：平成 6 年 6 月 18 日〕

as a coenzyme for these transaminases. The low pPLP, pGOT and pGPT levels can be restored by vitamin B₆ (pyridoxine HCl) supplementation.

緒言

aspartate aminotransferase (AST) や alanine aminotransferase (ALT) とも称される GOT や GPT の血清 (S) 値は臨床医にとって疾患の診断上、強力な手がかりを与えてくれる。しかしながら透析患者では sGOT や sGPT が低値を示すことが多いのみならず¹⁻⁵⁾、肝炎や心筋梗塞等を併発しても予想されるほどに sGOT や sGPT が上昇しない現象を頻々経験し、これら酵素測定 of 診断的指標に対する信頼性に疑問が投げかけられている。

透析患者でこの酵素活性が低下するメカニズムについてはいくつかの仮説が発表されているが^{1,2,4)}、未だ明確な結論は得られていない。

目的

透析患者の血漿 (p) GOT や GPT の低下は、それらトランスアミナーゼの補酵素である pyridoxal-5'-phosphate (PLP) が欠乏しているために起こるのか？その問題点を解明するためにビタミンB₆ (VB6) を与え検討した。

方法

臨床的に安定した外来透析患者 52 名 (男 24 女 28) を対象とした。この中には HB 抗原や HCV 抗体陽性者な

どの肝障害を持つ症例や、VB6 摂取者、あるいは VB6 を非活性化する isoniazid, hydralazine 等の薬剤服用者は含まれていない。全症例の平均年齢は 52.2±1.3 (Mean±SEM) 歳 (29~79 歳)、平均透析期間は 106±17 月 (8~252 月) で重炭酸透析液と中空糸セルロース膜ダイアライザーで週 3 回、4.5~5 時間透析されている。蛋白 50~90 g、塩分 6 g の制限の他は比較的自由的な食事をしているが、これらの指導を守らない症例もある。薬剤としては炭酸カルシウム (燐結合剤) と 1αOHD₃ の他、必要に応じて降圧剤や鉄剤を服用し、Ht 値を 30%前後に維持するように rEPO を静脈側回路から注射している。

研究を始めるにあたっては患者に説明し同意を得て VB6 (pyridoxine HCl) 30 mg を 5 週間経口的に与えた。VB6 服用開始直前 (Day 0) の透析前後、服用終了日 (Day 35) と終了 3 か月後 (Day 125) の透析前の計 4 回動脈側回路から採血した。pPLP 測定用の血液は遮光しただちに遠沈して血漿を分離後凍結した。pPLP は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて、GOT, GPT は自動分析器 (Karmen-UV 法) により NADH の減少を 340 nm で連続モニタリング測定した。血漿尿素窒素 (PUN)、クレアチニンの測定は自動分析器で行った。な

表 1 Profiles of HD patients with deficient and normal plasma pyridoxal-5'-phosphate before and after treatment with pyridoxine HCl for 5 weeks (Mean±SEM)

Group	1	2	p value
Number	17	35	
M/F	10/7	14/21	
Age (yr)	57.2±2.4	49.2±1.8	p < 0.05
Weight (kg)	49.8±2.3	51.6±1.0	NS
HD duration (mo)	93.6±15.6	112.4±17.4	NS
PUN* (mg/dl)			
Pre-treatment (Day 0)	72.2±2.6	76.6±1.8	p < 0.05
Post-treatment (Day 35)	73.2±2.5	77.3±1.7	p < 0.05
Plasma creatinine (mg/dl)			
Pre-treatment (Day 0)	11.0±0.5	12.1±0.3	p < 0.05
Post-treatment (Day 35)	11.1±0.5	12.8±0.4	p < 0.05
Hematocrit (%)			
Pre-treatment (Day 0)	30.8±0.9	31.4±0.5	NS
Post-treatment (Day 35)	30.8±0.9	32.0±0.5	NS
PLP** (ng/ml)			
Pre-treatment (Day 0)	3.2±0.2	8.8±0.6	p < 0.01
Post-treatment (Day 35)	20.8±2.9	35.8±3.6	p < 0.01

* PUN : plasma urea nitrogen, ** PLP : pyridoxal-5'-phosphate

表 2 Changes of plasma GOT and GPT levels in HD patients with deficient and normal plasma pyridoxal-5'-phosphate levels before and after treatment with pyridoxine HCl (Mean±SEM)

Group	1	2	
Number	17	35	p value
Pre-treatment (Day 0)			
GOT Pre-HD	9.2±0.3	13.4±0.7	P<0.05
(u) Post-HD	9.6±0.3	14.4±0.7	P<0.05
GPT Pre-HD	8.3±0.7	11.4±0.9	P<0.05
(u) Post-HD	8.3±0.7	11.4±0.8	P<0.05
PLP* Pre-HD (ng/ml)	3.2±0.2	8.8±0.6	P<0.01
(mmol/l)	14.9±0.8	35.6±2.4	P<0.01
Post-treatment (Day 35)			
GOT Pre-HD	13.0±0.7	13.8±0.6	NS
(u) Post-HD	12.5±1.2	12.8±1.0	NS
GPT Pre-HD	20.8±2.9	35.8±3.6	P<0.01
(mmol/l)	84.2±11.8	144.9±14.6	P<0.01

* PLP : pyridoxal-5'-phosphate, **: p<0.05, ° : not significant

図 1 Correlation between plasma pyridoxal-5'-phosphate and plasma GOT levels in HD patients without vitamin B₆ supplementation 図 2 Correlation between plasma pyridoxal-5'-phosphate and plasma GPT levels in HD patients without vitamin B₆ supplementation

お透析後の pGOT と pGPT 値は除水に伴う血液濃縮度から換算した。

VB6 補給直前の pPLP 値から異常低値の第 1 群 (6 ng/ml, 24 mmol/l 以下, 17 例) と正常値を示す第 2 群 (6~30 ng/ml, 24~120 mmol/l, 35 例) に分類した。さらに, VB6 服用中止 3 か月後の pPLP 値から異常低値群 (1-A, 2-A) と正常群 (1-B, 2-B) に細分類した。

すべての結果は Student の t-test により比較検討し P 値が 0.05 以下を統計学的に有意とした。

結果

VB6 補給前透析患者 52 名中 17 例 (33%) で pPLP が正常域よりも低く, その平均年齢は 57.2±2.4 歳 (Mean±SEM) で pPLP 正常の第 2 群 (49.2±1.8) 歳

よりも高齢で, しかも平均 PUN とクレアチニン値は低かった (表 1)。両群間に透析期間, Ht 値と体重の差異は認められなかった。興味ある結果として pPLP 欠乏群では平均 pGOT と pGPT 値が pPLP 正常群よりも有意に低く (表 2), しかも全症例での pPLP 値と pGOT, pGPT 値との間に正の相関関係を示した (図 1, 2)。Pyridoxine HCl 30 mg を 5 週間経口的に補給後全例で pPLP 値は上昇し, 22 例 (42%) では正常の上限を越える異常高値を示した。また, 第 2 群の pGOT と pGPT は変動しなかったが, 第 1 群の低 pGOT, pGPT は第 2 群と同じレベルまで上昇した (表 2, 図 3)。しかしながら, VB6 補給中止 3 か月後 (Day 125) 12 例 (第 1 群 5 例 (1-A), 第 2 群 7 例 (2-A)) では pPLP が異常値まで

低下し、同時に pGOT, pGPT も VB6 を服用していた Day 35 の値よりも低下した。またこれらは正常 pPLP 群 (1-B, 2-B) よりも著しく低値であった (表 3)。

考案

実用的なトランスアミナーゼ定量法として Karmen 法⁶⁾が確立されて以来、GOT (AST) や GPT (ALT) の測定は肝・心疾患をはじめ各種病態の診断上欠かせない検査法である。しかしながら、高頻度に非 A・非 B 肝炎に罹患している透析患者では polymerase chain reaction によって HCV-RNA が陽性であっても、あるいは肝に何らかの病理学的変化があるにもかかわらず pGOT や pGPT が異常値を示さないことがある⁷⁾。つまり透析患者ではトランスアミナーゼ検査と肝の組織学的変化とは相関性に乏しく⁷⁾臨床医にとって大きな落とし穴

になり得る。最近ドイツ臨床腎臓医学会は血清 GOT が正常上限の 2 倍以上に上昇した場合のみ HCV 抗体陽性者を隔離透析するように勧告したが⁸⁾、これには HCV-RNA 陽性で感染性の高い多くの透析患者でも pGOT や pGPT が正常値を維持している事実⁹⁾が考慮されていない。一方、著者らは透析導入後 4 年間 pGOT や pGPT が正常であった HCV 抗体陽性患者に 4 か月毎の定期エコー検査で肝癌を見つけた。

このような透析患者の低 GOT・GPT の原因として、(1)トランスアミナーゼの補酵素である活性型 VB6 (PLP) の欠乏、(2)酵素阻害物質の蓄積、(3)測定時に使われる紫外線を吸収する物質の蓄積、(4)組織からのトランスアミナーゼ放出の減少などの要因が考えられてはいるが⁹⁾、これを解明しようとする研究は少なく、現在までに明確な結論は得られていない。

著者らは透析患者が水溶性である VB6 の欠乏に陥り易く補給の必要があるという Kopple らの報告¹⁰⁾からヒントを得て pGOT・pGPT と、その補酵素として働く VB6 との間の関連性に疑問をもって検討した。

その結果、補酵素 PLP が 1/3 の透析患者で異常低値を示すことが確認された。低 PLP 血症は高齢な低栄養慢性腎不全患者に好発する⁴⁾。また、ビタミン摂取量と蛋白摂取量とは相関する¹¹⁾といわれているが、今回の検討でも低 pPLP 群では正常 pPLP 群よりも平均年齢が高く、平均 PUN 値も少なくこれらの報告を裏付けている。日常の透析診療上、栄養とくに蛋白摂取量が少ないと考えられる症例では pPLP の低値を疑う必要があろう。

ヒトの pPLP は生理的な濃度では強い親和性をもってアルブミンと結合しており¹²⁾、透析膜を通して失われることはない¹³⁾。通常 VB6 は pyridoxine HCl として与えられ PLP へ活性化された後、多くの代謝過程で補

図 3 Change of plasma GOT levels after vitamin B₆ supplementation in vitamin B₆ deficient HD patients (Mean±SEM)

表 3 Effects of withdrawal of vitamin B₆ supplementation on plasma PLP, GOT and GPT levels in HD patients (Mean±SEM)

Group [Day 35]	1		2	
Number	17		35	
PLP* (ng/ml)	20.8±2.9		35.8±3.6	
GOT (u)	13.0±0.7		13.8±0.6	
GPT (u)	12.5±1.2		12.8±1.0	
Subgroup [Day 125]	1-A	1-B	2-A	2-B
Number	5	12	7	28
PLP (ng/ml)	3.8±0.4	20.6±3.4	4.0±0.2	23.4±9.2
GOT (u)	9.0±0.2	13.5±0.5	9.2±0.4	13.7±0.5
GPT (u)	8.2±0.1	11.9±0.8	8.0±0.5	12.0±0.8
(1-A, 2-A) vs (1-B, 2-B) PLP : p<0.01, GOT & GPT : p<0.05				

* PLP : pyridoxal-5'-phosphate

酵素として重要な働きをしている。

今回の研究で最も興味ある点は VB6 非補給透析患者で pPLP 値と pGOT・pGPT 値との間に強い正の相関性を認め、低 pPLP 群の平均 pGOT・pGPT 値が正常 pPLP 群よりも低く、VB6 補給後 pPLP の正常化に伴い低 pGOT・pGPT も正常 pPLP 群のそれと同じレベルまでに上昇したことである。さらに VB6 補給中止3か月後には約 1/4 の症例で pPLP が正常域下限以下に減少し、それらの症例では pGOT・pGPT 値も有意に低下した。これら一連の結果から透析患者の pGOT や pGPT が低い原因の一つに pPLP の欠乏が関与していることが強く示唆された。

結語

1. ビタミンB₆ (VB6) 非補給透析患者の約 1/3 では血漿中の pyridoxal-5'-phosphate (PLP) が異常に低く、それら症例の平均血漿 (p) GOT・GPT は正常 PLP 症例のそれよりも低値を示した。

2. VB6 非補給透析患者では pPLP と pGOT・pGPT 値との間に正の相関関係を認めた。

3. VB6 30 mg の経口摂取によって pPLP 値は上昇し、それに伴い低 pGOT・pGPT 値も正常化した。

文献

- 1) Wolf PL, Williams D, Coplon N, Coulson AS : Low aspartate transaminase activity in serum of patients undergoing hemodialysis. Clin Chem 18 : 567-568, 1972
- 2) Warnock LG, Stone WJ, Wagner C : Decreased aspartate transaminase ("SGOT") activity in serum of uremic patients. Clin Chem 20 : 1213-1216, 1974
- 3) Stone WJ, Warnock LG, Wagner C : Vitamin B₆ deficiency in uremia. Am J Clin Nutr 28 : 950-957, 1975
- 4) Cohen GA, Goffinet JA, Donabedian RK, Conn HO : Observations on decreased serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT) activity in azotemic patients. Ann Intern Med 84 : 275-280, 1976
- 5) Crawford DR, Reyna RS, Weiner MW : Effects of in vivo dialysis on plasma transaminase activity. Nephron 22 : 418-422, 1978
- 6) Karmen A : Transaminase activity in human blood. J Clin Invest 34 : 126-130, 1955
- 7) Caramelo C, Oritz A, Aguilera B, Porres JC, Navas S, Marriot E, Alberola ML, Alamo C, Carrón MP, González-Parra E, Fernandez de Gabriel MV, Oliva H, Carreño V : Liver disease pattern in hemodialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. Am J Kidney Dis 22 : 822-828, 1993
- 8) Roggendorf M : Diagnostik und Epidemiologie der Hepatitis-C-virus-Infektion. Mitteilungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie 21 : 99-107, 1992
- 9) Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP, Chan RT : Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients : A longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. Hepatology 17 : 5-8, 1993
- 10) Kopple JD, Mercurio K, Blumendrantz MJ, Jones MR, Roberts C, Card B, Saltzman R : Daily requirement for pyridoxine supplements in chronic renal failure. Kidney Int 19 : 694-704, 1981
- 11) Ross EA, Chan GM, Reynolds RD, Sabo A, Pichon M : Vitamin B₆ requirements of patients on chronic peritoneal dialysis. Kidney Int 36 : 702-706, 1989
- 12) Sappnuth Hr CL, Warnock LG, Wagner C, Stone WJ : Increased plasma clearance of pyridoxal-5'-phosphate in vitamin B₆-deficiency uremic man. J Lab Clin Med 90 : 632-637, 1977
- 13) Teehan BP, Smith LJ, Sigler MH, Gilgore GS, Schleifer CR : Plasma pyridoxal-5'-phosphate levels and clinical correlations in chronic hemodialysis patients. Am J Clin Nutr 31 : 1932-1936, 1978