

研究主論文抄録

論文題名

慢性腎不全病態時のアミノ酸輸液の影響

(The effect of amino acid solution under the chronic renal failure)

熊本大学大学院自然科学研究科理学専攻 生命科学講座

(主任指導 吉玉国二郎教授)

論文提出者 藤井 祐二

(by Yuji Fujii)

主論文要旨

慢性腎不全は、腎機能の不全に因って引き起こされるさまざまな症状を有する疾患であり、その根本的な治療薬は現在まで開発されていない。これまで慢性腎不全患者に対する治療として、透析療法、輸液療法、食事療法などが開発、提唱され、患者の生存率や QOL が改善されている。今回、新たな腎不全用アミノ酸輸液を開発するに当たり既存のアミノ酸輸液と比較することで、腎不全病態時のアミノ酸補給の効果を検討したので論述した。

学位論文は5つの章からなり、第1章の序論では、本研究の背景および目的を示すと共に、本論文の構成について記述した。

第2章では医療ニーズの変化に伴う既存の腎不全用アミノ酸輸液の問題の解明と新規腎不全用アミノ酸輸液の開発の経緯について論述した。既存の腎不全用アミノ酸輸液は Giordano によって提唱された必須アミノ酸療法を基にして開発された製剤で、本邦を含めた世界中で開発、市販されている。一方本邦では、高カロリー輸液療法が広く普及し、慢性腎不全を併発し、経口摂取による栄養補給が十分でない患者に対して高カロリー輸液療法が実施されるようになった。そのなかで、臨床現場から既存の腎不全用アミノ酸輸液の問題点が指摘された。この章では、その問題点と原因を動物モデルで検討し、新たな腎不全用アミノ酸輸液の効果を検討した結果を論述した。

既存の腎不全用アミノ酸は必須アミノ酸による製剤である。高カロリー輸液療法時、投与カロリーに対する窒素負荷の割合が高まると高アンモニア血症の症状が発生することが明らかとなった。既存の腎不全用アミノ酸製剤の問題点はアルギニン欠乏によるアンモニア代謝に加え、肝臓における脂質代謝にも影響を及ぼしている点である。アルギニン単独の補給では解決し得なかった脂質代謝異常が非必須アミノ酸の補給により改善し、また蛋白質代謝の改善も確認できた。

第3章では慢性腎不全時の透析療法下におけるアミノ酸の効果について検討した。腎不全

全病態、特に慢性腎不全病態はその重症度、合併症により種々の療法が用いられる。それらの療法の中で、患者の栄養状態に強く影響を及ぼす療法として、透析療法があり、本章では、透析療法下でのアミノ酸補給効果を市販アミノ酸製剤と比較検討した結果をまとめた。透析は腎臓機能が消失あるいは極度に低下した患者において、生命維持に必要な治療法である。一方、透析はその性質上、体内の各種栄養素の漏出が報告されている。我々はラットを用いた透析モデルを新たに開発し、本モデルを用いて行ったアミノ酸補給効果を検討した。

これまで、小動物に対する継続的な透析の実施モデルは報告されておらず、栄養評価に耐えうるモデルは報告されていない。本研究では腎摘出ラットに無麻酔下で透析を継続的に実施するモデルを確立し、腎不全病態と低栄養状態を示すことが確認できた。また、本透析モデルを慢性腎不全病態動物で実施し、透析による栄養状態の低下が確認され、さらに新規の腎不全用アミノ酸輸液の投与により早期に血漿タンパク質の回復が示唆された。

第4章では第2章、第3章によって示された投与アミノ組成による慢性腎不全時の栄養効果について、投与アミノ酸の利用と窒素の再利用の観点から論述した。

栄養状態は、経口あるいは静脈投与された窒素源から体蛋白質への合成と体タンパク質の異化抑制、さらに摂取タンパク制限条件下では異化代謝により産生されたアンモニアのアミノ酸、タンパク質への再合成のバランスによってもたらされる。そこで、本研究では投与窒素源の体蛋白質への利用率を ^{15}N で標識したロイシンを使って、アンモニアの再利用率を ^{15}N で標識した塩化アンモニウムを使って、アミノ酸組成による影響を比較検討した。本試験において、ロイシンを用いた蛋白合成及び塩化アンモニウムを用いた窒素の再利用が投与アミノ酸組成に影響を受けることを確認した。

これまで、慢性腎不全時のアミノ酸投与効果をラットを用いて検討してきたが、動物種による一部代謝の違いが報告されていることから、動物種による慢性腎不全時のアミノ酸効果を比較検討するため、第5章ではウサギ及びビーグル犬を用いてアミノ酸補給効果を検討した。これまでは、栄養効果を検討する試験系で、取り扱いが容易で、かつ安価である実験系が確立していることからラットを最も用いてきた。しかし、種々の代謝経路およびその活性が動物種によって異なることも報告されている。そこで、イヌ及びウサギを用いた慢性腎不全モデルを作成し、アミノ酸補給効果および安全性をその効果が最も明らかに出来る TPN 条件下で検討した成果をまとめた。その結果、イヌの実験系では、ラットで認められたアミノ酸組成による栄養効果の違いが認められ、また、ラットでは観察が難しかった嘔吐がイヌの試験系によって確認できた。また、ウサギの系では、アミノ酸投与量による反応性がラットとは異なることが明らかとなった。