

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Change of plasma ketone bodies and skin gas acetone in hemodialysis patients
別タイトル	透析患者における血漿ケトンと皮膚ガスアセトンの変化
作成者（著者）	鈴木, 健志
公開者	東邦大学
発行日	2021.03.17
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：酒井謙 / タイトル：Change of plasma ketone bodies and skin gas acetone in hemodialysis patients / 著者：Takeshi Suzuki, Yosuke Sasaki, Fumiya Komatsu, Tadashi Maeda, Kensuke Suzuki, Yoshihisa Urita / 掲載誌：Toho Journal of Medicine / 巻号・発行年等：7(1): 57-65, 2021 / 本文ファイル：出版者版
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1002号
学位記番号	甲第690号
学位授与年月日	2021.03.17
学位授与機関	東邦大学
DOI	info:doi/10.14994/tohojmed.2020_010
その他資源識別子	10.14994/tohojmed.2020_010
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD93071061

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

鈴木健志より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 690 号

学位申請者 : 鈴木 健志

学位論文 : Change of plasma ketone bodies and skin gas acetone in hemodialysis patients

(透析患者における血漿ケトンと皮膚ガスアセトンの変化)

著者 : Takeshi Suzuki, Yosuke Sasaki, Fumiya Komatsu, Tadashi Maeda, Kensuke Suzuki, Yoshihisa Urita

公表誌 : Toho Journal of Medicine

論文内容の要旨 :

[背景] 血液透析患者では透析による急激な血行動態の変化、慢性心不全、慢性炎症やそれに伴うインスリン抵抗性などの病態に晒されている。これらの病態では様々な機序によりケトン体が上昇することが知られており、したがって、従来から血液透析患者におけるケトン体に関しては積極的な研究が行われてきた。

ケトン体には、アセト酢酸、βヒドロキシ酪酸、アセトンあり、糖質供給が十分でない状況下ではアセト酢酸が生成されてβヒドロキシ酪酸とアセトンに変換される。動脈血での血漿アセト酢酸と血漿βヒドロキシ酪酸の比率はミトコンドリアの酸化還元状態を表す指標とされている。一方、アセトンは揮発性で呼気や皮膚から体外に放散される為、通常は血液から検出できず、血漿アセト酢酸、血漿βヒドロキシ酪酸とアセトンとの関連に関する報告は乏しい。

透析シャント脱血側から採取した血液検体は動脈血検体と類似していることから、本研究では、血液透析中の患者の皮膚ガスを採取し、血漿アセト酢酸およびβヒドロキシ酪酸の濃度と皮膚ガスアセトンの変化を調べることにより、血液透析下でのミトコンドリアの酸化還元状態の変化を類推し、皮膚ガスアセトンがケトン体代謝の有用なバイオマーカーとなり得るかを検証した。

[方法] 週3回の維持透析患者20名(男性14名・女性6名、慢性腎不全基礎疾患;糖尿病性腎症12名・他8名、平均年齢65.6歳;39~87歳、透析歴平均6.56年;9カ月~21年4カ月)の皮膚ガスアセトンを、1cmの吸着シートを底面に敷いたシャーレ状の容器を皮膚に覆いかぶせるPassive Flux Sampler法を用いて、透析開始1時間前からの1時間と透析終了前1時間前の1時間にシャント肢対側前腕から収集し、Gas Chromatography Mass Spectrometryを用いて測定した。また同日の透析開始時と

透析終了時にシャント血管の動脈側より血液検体を採取・測定し、皮膚ガスアセトンとの関連を調べた。インフォームド・コンセントは全参加者から取得し、研究プロトコルは東邦大学医療センター大森病院倫理委員会（認可番号:M16204・M18087）によって承認されている。

[結果]透析前の血漿ケトン体濃度は総ケトン体平均値 $97.7 \pm 144.4 \mu\text{mol/L}$ (正常値 $131 \mu\text{mol/L}$ 以下)、アセト酢酸平均値 $31.3 \pm 24.5 \mu\text{mol/L}$ (正常値 $55 \mu\text{mol/L}$ 以下)、 β ヒドロキシ酪酸平均値 $66.3 \pm 120.9 \mu\text{mol/L}$ (正常値 $85 \mu\text{mol/L}$ 以下) と個体差はあるものの平均値は正常範囲内であったが、透析後は総ケトン体平均値 $608.5 \pm 397.6 \mu\text{mol/L}$ 、アセト酢酸平均値 $120.2 \pm 69.0 \mu\text{mol/L}$ 、 β ヒドロキシ酪酸 $488.4 \pm 334.0 \mu\text{mol/L}$ と著明な増加を認め、血漿 β ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸比は、血液透析後に 1.65 ± 1.03 から 3.91 ± 1.62 に大幅に増加した。尚、血液検体の酸素飽和度の平均値は 97.3% (標準偏差 1.2) であり、シャント血管からの血液検体は動脈血に類似していることが示唆された。皮膚ガスアセトンは、血液透析前後でそれぞれ $23.5 \pm 19.9 \text{ ng/cm}^2/\text{h}$ と $21.4 \pm 16.1 \text{ ng/cm}^2/\text{h}$ であり、血漿ケトン体とは異なり、血液透析前後で有意な増加はなく、更に血液透析の前後の両方で、皮膚ガスアセトンと血漿ケトン体の間に有意な相関はみられなかった。他の検査データとの関連では血漿グルコース濃度と血漿ケトン体の増加率に有意な正の相関 (相関係数 0.518 , $P=0.023$) があり、除水率と血漿 β ヒドロキシ酪酸の増加率に有意な正の相関 (相関係数 0.470 , $P=0.0439$) がみられた。

[考察]本研究では血漿ケトン体と皮膚ガスアセトンとの相関関係は認められず、血液透析に関連する血漿ケトン体の変化を代替するマーカーとしての皮膚ガスアセトンの有用性を示すことはできなかった。しかし、皮膚ガスアセトンが体内のアセトン生成を反映していると仮定すれば、皮膚ガスアセトンと血漿 β ヒドロキシ酪酸の変化との間に乖離があったことは、透析中のケトン代謝がアセト酢酸からアセトンへの脱炭酸反応ではなく、 β ヒドロキシ酪酸への還元反応へ傾いていることを反映している可能性が考えられた。また、本研究では、除水率と透析前後の β ヒドロキシ酪酸増加率の間に正相関がみられた。この結果から、独立した心血管イベントの危険因子として報告されてきた透析除水量と β ヒドロキシ酪酸が関連している可能性が示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 690 号	氏 名	鈴 木 健 志
学位審査担当者	主 査	酒 井 謙
	副 査	常 喜 信 彦
	副 査	武 田 吉 正
	副 査	内 藤 篤 彦
	副 査	杉 山 篤

学位論文の審査結果の要旨 :

透析患者における透析前後の血漿ケトン体濃度および皮膚アセトンガスを測定した研究である。本研究では血漿ケトン体と皮膚ガスアセトンとの相関関係は認められず、血液透析に関連する血漿ケトン体の変化を代替するマーカーとしての皮膚ガスアセトンの有用性を示すことはできなかった。皮膚ガスアセトンの透析前後での有意上昇を見ない一方で、血漿βヒドロキシ酪酸の濃度上昇変化が見られたことは、透析中のケトン代謝がアセト酢酸からアセトンへの脱炭酸反応ではなく、βヒドロキシ酪酸への還元反応へ傾いていることを反映している可能性が考えられた。また、本研究では、除水率と透析前後のβヒドロキシ酪酸増加率の間に正相関がみられたことから、透析除水すなわち末梢循環不全とβヒドロキシ酪酸上昇が関連している可能性が示唆された。簡便かつ非侵襲的な皮膚アセトンガスの臨床応用を試みた結果、negative data にはなったが、透析経過における脂肪酸代謝の中でβヒドロキシ酪酸上昇の優位性に対して考察を導き、βヒドロキシ酪酸の心血管系リスクに対する評価の妥当性を与える、示唆に富む研究結果であった。

審査に関しては、透析療法自体の影響の検証対照として、非透析日の血漿ケトン値や皮膚ガスアセトン値はどのような値を示すか、あるいは、透析導入直前の保存期腎臓病ではどうか、酢酸含有透析液の影響を除外する場合、酢酸非含有透析液の影響を対照としたか、透析で用いられるヘパリンが脂肪酸代謝に影響するが、その検証ができたか、透析中にβ-ヒドロキシ酪酸が増加する機序についての discussion の主原因はなにか、β-ヒドロキシ酪酸はエネルギー源として消費され、心筋収縮能の改善に資するデータをどう考えるか、その他統計表記不備についても質問がされたが、研究者は丁寧かつ正確に回答された。以上、皮膚アセトンガス測定を通じた脂肪酸代謝に関する研究の今後の発展において学位に値する論文であると、結論した。