

肥満学生と糖尿病例における血中乳酸濃度の上昇と その臨床的背景の比較解析

小川 晋^{1),2)}*, 滝口純子¹⁾, 清水麻那美²⁾, 奈古一宏²⁾, 岡村将史²⁾,
木内喜孝¹⁾, 伊藤貞嘉²⁾

1) 東北大学高度教養教育・学生支援機構 学生支援開発部門臨床医学開発室

2) 東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科

1. 背景

近年、若年男性の肥満が増大し問題となっている。なぜ問題なのかと言うと、肥満は、糖尿病、高血圧、脂質代謝異常などを引き起こし、将来の心血管疾患発症や発癌の強力な危険因子となるからである。特に、将来の長い若年者では大きな問題となる。もちろん若年肥満例のすべてが、これらの疾患を発症するわけではない。よって、あらかじめハイリスクな肥満とそうではない肥満を識別できれば、治療的にも極めて効率がよく、また医療経済的にも大きな利益となる。しかし、その様な、識別マーカーは確定していない。

我々は、尿pH低下と尿酸産生増大により尿中に尿酸が析出する現象 (pink urine syndrome: PUS) が、腎酸化ストレス増大と密接に関連し、尿pH低下が将来の心腎血管障害の危険因子になることを報告してきた。^{1),2),3)} このPUSは肥満と強く関連しているが、糖質摂取より肉食摂取と関連している可能性が高く、またその尿pH低下には、睡眠時無呼吸症候群が強く関連していた。^{1),2),3)} 尿pH低下の原因は腎アンモニア合成低下が主因と考えられ、そのアンモニア合成低下は、抗酸化ストレス因子であるグルタチオンを産生するため、アンモニア合成のための基質であるグルタミン酸を消費したことが原因と考えられる。⁴⁾ よって尿pH低下は酸化ストレスの増大を暗示しているとも言える。しかし尿pHは食事や運動の影響を強く受け、変動が大きく一回の測定では確定できない問題があり、他のマーカーと組み合わせて使っていく必要がある。

と思われる。

乳酸は、激しい運動時に(嫌気性状況で)ピルビン酸より合成され、筋肉から血中へ放出される疲労素であり、コリ回路 (Cori cycle) を介する肝糖新生によりブドウ糖に変換され、ブドウ糖不足を代償しているものと考えられてきた。⁵⁾ しかし近年、乳酸はその個体の生命予後を占う予測因子として捉えられている。^{5),6),7),8)}

血中の乳酸はブドウ糖合成の基質であり、乳酸高値例では肝糖新生が増大し、血糖が上昇しやすいと考えられる。乳酸は、ブドウ糖によるエネルギー供給不足を補う重要な基質と考えられている。ブドウ糖によるエネルギー供給の低下は、細胞内へのブドウ糖供給の低下(飢餓、インスリン抵抗性、インスリン欠乏:糖尿病)と解糖の低下(虚血などによる低酸素)などによって起こる。よって肥満や糖尿病において乳酸の上昇は、ブドウ糖利用の低下を示すと同時に虚血や低酸素に至っている臓器の存在を暗示している可能性がある。

今回我々は、血中乳酸濃度の上昇が血糖上昇と関連し、また尿pH低下と関連することを明らかにするために、非糖尿病の肥満例と糖尿病例を対象に血中乳酸濃度と尿pH、血中ブドウ糖濃度との関連を検討した。

2. 方法

対象は東北大学の2015年肥満2次健診対象例40例、東北大学病院に通院する糖尿病40例とした。早朝空腹

*) 連絡先: 〒980-8576 宮城県仙台市青葉区川内41 東北大学高度教養教育・学生支援機構 学生支援開発部門臨床医学開発室 (保健管理センター) ogawa-s@hosp.tohoku.ac.jp

時に採血採尿を行った。肥満2次健診例では糖尿病と診断されている例、空腹時血糖が126 mg/dL以上の例は除外した。空腹時血糖が143 mg/dLの例が1例いたがHbA1cが6%未満であり、食後2時間血糖も138 mg/dLであったため非糖尿病と判断して対象例とした。糖尿病例は2015年4月から6月までの外来受診者のうち試験参加の同意が得られた例を解析対象とした。対象例の年齢、性別、body mass index (BMI)、尿pH、空腹時血糖 (FPG)、血清中性脂肪濃度 (TG)、血清総コレステロール濃度 (TC)、血漿乳酸濃度 (LC)、尿中乳酸排泄量、グルタミンオキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミンピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP) を評価し、非糖尿病肥満例と糖尿病例を比較した。

血漿および尿中のlactateは、検体を0.8N過塩素酸を用いて除蛋白した後、デタミナー LA (協和メディックス株式会社) を用いて測定した。吸光度測定はJCA-BM9030 (日本電子株式会社) を用いた。

本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認を受け、対象例に文章にて説明を行い、同意取得後に行われた。

統計学的解析

測定値はすべて正規分布した (Shapiro-Wilkの正規性検定) ため、平均値 ± 標準偏差 (mean ± SD) にて表記した。非糖尿病肥満群と糖尿病群の各項目の比較はstudent t-testを用いて行った。乳酸と各項目の単相関はspearman rank-order correlationを用いて検定した。さらに非糖尿病肥満群ではLCを従属変数に、尿pH、FPG、TG、GPTを独立変数とした重回帰分析を、糖尿病群ではLCを従属変数に、尿pH、FPG、TG、TC、GPTを独立変数とした重回帰分析を行った。また非糖尿病肥満群と糖尿病群を合わせて乳酸の独立因子を重回帰分析にて検討した。P < 0.05を有意とした。

3. 結果

非糖尿病肥満群、糖尿病群における各測定項目の測定結果をTable 1に示す。

対象例の特性として、非糖尿病肥満群では学生健診例を対象としているため、糖尿病群に比較して年齢が若く、また性別も近年の若年者肥満の特性を反映してほとんどが男性であった。(3例の女性を除いて解析しても結果は変わらなかったため、除外せずに解析対

Table 1 非糖尿病肥満群と糖尿病群の臨床特性の比較

		非糖尿病肥満群			糖尿病群			p
人数		36			36			
年齢	歳	22.43	±	3.39	62.09	±	15.63	< 0.001
性別	% 男性	97.2			44.4			< 0.001
BMI	kg/m ²	31.82	±	2.04	27.09	±	6.29	0.0001
LC	mg/dL	21.49	±	6.12	35.47	±	14.39	< 0.001
UpH		6.00	±	0.59	5.96	±	0.81	0.798
FPG	mg/dL	89.91	±	15.81	143.11	±	52.80	< 0.001
TG	mg/dL	151.97	±	85.64	139.66	±	85.55	0.549
TC	mg/dL	190.69	±	32.67	185.26	±	40.78	0.541
GOT	U/L	26.6	±	10.09	21.91	±	12.08	0.083
GPT	U/L	46.23	±	31.83	20.6	±	13.31	< 0.001
SBP	mmHg	127.57	±	13.35	133.89	±	24.70	0.189
DBP	mmHg	73.23	±	13.18	71.94	±	14.39	0.698

BMI: body mass index, LC: 血漿乳酸濃度, UpH: 尿pH, FPG: 空腹時血糖, TG: 血清中性脂肪濃度, TC: 血清総コレステロール濃度, GOT: グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ, GPT: グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ, SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧。

Table 2 非糖尿病肥満群と糖尿病群における乳酸と各因子の相関

	非糖尿病肥満群		糖尿病群	
	r	p	r	p
年齢	-0.03	0.86	0.06	0.75
BMI	0.17	0.32	0.21	0.23
UpH	-0.26	0.13	-0.23	0.18
FPG	0.38	0.02	0.18	0.32
TG	0.35	0.04	0.36	0.04
TC	0.16	0.35	0.46	0.01
GOT	0.25	0.15	0.21	0.22
GPT	0.30	0.08	0.30	0.08
SBP	0.13	0.45	0.04	0.81
DBP	0.08	0.66	0.20	0.24

BMI: body mass index, LC: 血漿乳酸濃度, UpH: 尿pH, FPG: 空腹時血糖, TG: 血清中性脂肪濃度, TC: 血清総コレステロール濃度, GOT: グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ, GPT: グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ, SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧.

Table 3 非糖尿病肥満群における乳酸の独立因子の検討 (重回帰分析)

LC	Coef.	Std.Err	p	95% Conf. Interval	
U-pH	-3.17	1.52	0.045	-6.27	-0.07
FPG	0.14	0.06	0.023	0.02	0.26
TG	0.01	0.01	0.420	-0.01	0.03
GPT	0.06	0.03	0.046	0.00	0.12
_cons	23.78	10.56	0.032	2.22	45.35

LC: 血漿乳酸濃度, UpH: 尿pH, FPG: 空腹時血糖, TG: 血清中性脂肪濃度, GPT: グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ.

象とした。) LC, FPGは糖尿病群で有意に高値, BMIとGPTは非糖尿病肥満群で有意に高値であった. 尿中乳酸排泄量は糖尿病においてLCが高値であった4例で測定されたのみで, 他の例では測定されなかった. そのため尿中乳酸排泄量は解析対象より除外した.

Table 2は, 非糖尿病肥満群と糖尿病群それぞれにおけるLCと各因子の単相関を示したものである. 非糖尿病肥満群で, LCと相関を示したのは, FPGとTGであった. 一方, 糖尿病群でLCと相関を示したのは, TG, TCであった.

そこで非糖尿病肥満群のLCを従属変数とし, 尿pH, FPG, TG, GPTを独立変数とした重回帰分析を行った. (Table 3) その結果, 尿pH, FPG, GPTが独立因子として抽出された.

一方, 糖尿病群のLCを従属変数とし, 尿pH,

FPG, TG, TC, GPTを独立変数とした重回帰分析を行った. (Table 4) その結果, FPGのみが独立因子として抽出された.

さらに非糖尿病肥満群と糖尿病群を合わせてLCを従属変数, Type (非糖尿病肥満か糖尿病か), 年齢, 性別, BMI, 尿pH, FPG, TG, TC, GOT, GPTを独立変数とした重回帰分析を行った結果, 独立因子は尿pHとFPGのみであった. (Table 5)

糖尿病群におけるビグアナイド服用例 (n=19) と非服用例 (n=17) の血中LCはそれぞれ35.0 ± 10.8 mg/dL, 35.7 ± 18.2 mg/dLで, 差は認められなかった. またチアゾリジン誘導体服用例 (n=23) と非服用例 (n=15) の血中LCはそれぞれ35.3 ± 15.8 mg/dL, 35.7 ± 11.8 mg/dLで, 差は認められなかった.

Table 4 糖尿病群における乳酸の独立因子の検討 (重回帰分析)

LC	Coef.	Std.Err	p	95% Conf. Interval	
U-pH	-3.67	2.85	0.209	-9.50	2.17
FPG	0.13	0.05	0.011	0.03	0.22
TG	0.04	0.03	0.109	-0.01	0.10
TC	0.06	0.06	0.307	-0.06	0.17
GPT	0.28	0.17	0.115	-0.07	0.63
_cons	16.88	23.61	0.480	-31.47	65.24

BMI: body mass index, LC:血漿乳酸濃度, UpH: 尿pH, FPG:空腹時血糖, TG:血清中性脂肪濃度, TC:血清総コレステロール濃度, GOT:グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ, GPT:グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ, SBP:収縮期血圧, DBP:拡張期血圧.

Table 5 対象全例における乳酸の独立因子の検討 (重回帰分析)

LC	Coef.	Std.Err	p	95% Conf. Interval	
Type	9.00	5.55	0.110	-2.11	20.11
年齢	0.03	0.11	0.807	-0.20	0.26
BMI	0.09	0.29	0.763	-0.49	0.66
UpH	-3.62	1.73	0.041	-7.08	-0.16
FPG	0.12	0.03	0.001	0.05	0.18
TG	0.03	0.02	0.081	-0.00	0.06
TC	0.04	0.04	0.291	-0.03	0.11
GOT	0.22	0.16	0.159	-0.09	0.53
GPT	0.01	0.07	0.897	-0.14	0.15
_cons	2.95	16.01	0.854	-29.08	34.99

Type:非糖尿病肥満例または糖尿病例, BMI: body mass index, LC:血漿乳酸濃度, UpH: 尿pH, FPG:空腹時血糖, TG:血清中性脂肪濃度, TC:血清総コレステロール濃度, GOT:グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ, GPT:グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ, SBP:収縮期血圧, DBP:拡張期血圧.

4. 考察 (Figure 1 参照)

糖尿病において血中乳酸濃度が高値を呈することが知られている。⁹⁾ 糖尿病における血中乳酸濃度の上昇はBMI, 腹囲, 活動量などとは独立していることも知られている。¹⁰⁾ しかし, そのLCの上昇が高血糖の結果なのか原因なのかは不明である。高血糖のない非糖尿病においても空腹時血糖と血中乳酸濃度は関連することが知られているが¹⁰⁾, 我々の検討でも同様の結果であった。これらのことから, 血中乳酸濃度の上昇が血糖上昇の一因になっている可能性があると思われる。よって血中乳酸濃度高値の肥満例では, 将来血糖が上昇して糖尿病に至るリスクが高いと考えられる。¹⁰⁾ 実際, 12年のfollow-up研究でも血中乳酸濃度高値例では糖尿病発症率が高かったこと, 血中乳酸濃

度高値とインスリン抵抗性が密接に関連することが報告されている。^{11), 12)} これらの報告では血中乳酸濃度 >8.0 mg/dL を高値としているが, 本研究における非糖尿病肥満例の全例がこの数値以上であり, 今後の糖尿病の発症に注意が必要である。

本研究において, 尿pHと血中乳酸濃度はいずれの群においても関連していた。血中の乳酸は乳酸イオン (lactate) + 水素イオン (H⁺) として存在するためアシドーシス (acidosis) 誘導物質であり, その濃度の上昇とともに尿中へのH⁺の供給が増大する。しかしそれだけでは尿pHは低下しない。尿中へのアンモニア分泌によりH⁺がNH₄⁺に変換されてしまうからである。尿へのH⁺供給の増大に加えて, 尿中H⁺の消去システムであるアンモニア産生の低下があつて初めて尿

キザロ酢酸などは主として糖原性アミノ酸によって供給されている。すなわち酸化ストレスが増大するとそれを打ち消すためにNrf2が作動する。すると、アンモニア合成減少と乳酸合成増大が同時に惹起されるため、尿pH低下と血中乳酸濃度上昇が関連するものと考えられる。臓器へのブドウ糖供給低下（飢餓、血流低下など）、虚血による酸素供給低下、インスリン抵抗性、インスリン欠乏などによりブドウ糖利用（解糖低下によるピルビン酸合成）が低下した状態では、酸化ストレスが増大してNrf2が作動する。よって血中乳酸濃度上昇や尿pH低下は、腎臓を始めとした臓器で酸化ストレスが増大していることを示していると思われる。また血中乳酸濃度上昇はブドウ糖利用低下とブドウ糖産生増大を示しており、糖尿病発症を予測する因子となる。

解糖（ブドウ糖利用）を進めるにはNAD⁺が必要で、その結果NADHが発生するが、ピルビン酸から乳酸を生成する反応はNADHをNAD⁺へ戻して解糖を進めようとする。¹³⁾ この点からも、乳酸合成は、虚血低酸素下でも解糖（ブドウ糖利用）を維持しエネルギー産生を確保しようとする代償反応であると考えられる。

糖尿病治療薬において、ビッグアニドは血中乳酸濃度を上昇させ、チアゾリジン誘導体は血中乳酸濃度を低下させることが知られている。^{14)・15)} 我々の検討では、これら薬剤服用の有無で血中乳酸濃度には差がなかった。治療薬によって血中乳酸濃度が変動した可能性は少なく、本検討においてはこれら薬剤の影響はないと思われる。

近年、乳酸は細胞内のN-myc downstream-regulated gene 3 (NDRG3) に結合しNDRG3を安定化することで細胞増殖や血管新生を増幅することが報告されている。¹⁶⁾ よって乳酸上昇は糖尿病合併症の進行や発癌にも関連する可能性が考えられる。乳酸産生の抑制が酸化ストレスを誘導して腫瘍増殖を抑制することも報告されている。¹⁷⁾

今後、乳酸は将来の糖尿病発症、血糖上昇、合併症進展、発癌などを予測する臨床マーカーとして有望であり、学生2次健診でも測定意義が高まってくるものと思われる。

本研究のlimitation

本研究では、非糖尿病肥満群と糖尿病群で年齢、性別、体格等が統一されておらず、また糖尿病群では多数の薬剤投与が行われていたため、比較するには限界がある。よってこれらの群間比較については、参考にとどめるべきと考える。重要なのは各群における乳酸と各因子の関連である。今後、これらの条件を考慮したより大規模な臨床研究の実行が望まれる。

Funding

本研究は、高度教養教育学生支援機構センター長裁量経費を用いて行われた。

謝辞

本研究では、肥満学生2次健診における情報および検体採取に保健管理センターの三井栄子さん、長谷川洋子さん、太田美智さん、伊藤めぐみさん、佐藤洋美さん、佐々木悦子さん、洞口博子さん、佐藤康子さん、千葉麻子さんに大変お世話になりました。また検体採取に御協力下さった学生の方々や患者様、さらに大学病院の医療スタッフの方々に、この場を借りて深謝致します。

Reference

- 1) 小川 晋, 滝口 純子, 木内 喜孝, 他. 学生健診における赤褐色尿の実態とそのメカニズムの解明. 東北大学高度教養教育・学生支援機構 紀要. 1: 75-82, 2015.
- 2) Ogawa S, Takiguchi J, Nako K, et al. Elucidation of the etiology and characteristics of pink urine in young healthy subjects. Clin Exp Nephrol. 19: 822-829, 2015.
- 3) Ogawa S, Nako K, Okamura M, Ito S, Lower urinary pH is useful for predicting renovascular disorder onset in patients with diabetes, BMJ Open Diabetes Res Care. 3, e000097, 2015.
- 4) Mitsuishi Y, Taguchi K, Kawatani Y, et al. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming. Cancer Cell. 22: 66-79, 2012.
- 5) Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate.

- Mayo Clin Proc. 88:1127-1140, 2013.
- 6) di Grezia F, di Panzillo EA, Russo S, et al. Prognostic role of lactate on mortality in younger and older patients with cardio-respiratory failure admitted to an acute intensive care unit. *Aging Clin Exp Res.* 2015. [Epub ahead of print]
 - 7) Martin J, Blobner M, Busch R, et al. Point-of-care testing on admission to the intensive care unit: lactate and glucose independently predict mortality. *Clin Chem Lab Med.* 51:405-412, 2013.
 - 8) Barfod C, Lundstrøm LH, Lauritzen MM, et al. Peripheral venous lactate at admission is associated with in-hospital mortality, a prospective cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 59:514-523, 2015.
 - 9) Brinkmann C, Brixius K. Hyperlactatemia in type 2 diabetes: Can physical training help? *J Diabetes Complications.* 29:965-969, 2015.
 - 10) Crawford SO, Hoogeveen RC, Brancati FL, et al. Association of blood lactate with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Carotid MRI Study. *Int J Epidemiol.* 39:1647-1655, 2010.
 - 11) Juraschek SP, Selvin E, Miller ER, et al. Plasma lactate and diabetes risk in 8045 participants of the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Epidemiol.* 23:791-796, 2013.
 - 12) Juraschek SP, Shantha GP, Chu AY, et al. Lactate and risk of incident diabetes in a case-cohort of the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *PLoS One.* 8:e55113, 2013.
 - 13) Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R, et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion.* 17:76-100, 2014.
 - 14) Mongraw-Chaffin ML, Matsushita K, Brancati FL, et al. Diabetes medication use and blood lactate level among participants with type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities carotid MRI study. *PLoS One.* 7:e51237, 2012.
 - 15) Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc.* 88:1127-1140, 2013.
 - 16) Lee DC, Sohn HA, Park ZY, et al. A lactate-induced response to hypoxia. *Cell.* 161:595-609, 2015.
 - 17) Le A, Cooper CR, Gouw AM, et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107:2037-2042, 2010.