

病態は肝萎縮による機能的肝細胞量の減少と、肝線維化（硬化）による門脈圧亢進症から形成され、肝予備能の低下として現れる。肝予備能が代償期の間は自覚症状を認めないが、非代償期に入ると黄疸、腹水・浮腫、肝性脳症、出血傾向などの肝不全症状をきたす。

B. 診断

肝炎歴・家族歴と肝萎縮・脾腫、クモ状血管腫・手掌紅斑などの身体所見を肝硬変診断の手がかりとし、肝不全症状の有無で代償期、非代償期を鑑別する。

肝硬変の確定診断は腹腔鏡による結節肝の確認、肝生検による線維化ステージF4の確認で行う。CT、MRI、超音波断層法など画像診断における肝萎縮・肝表面の凹凸不整、脾腫、門脈拡張などの所見からも診断できる。血液検査上はAST>ALT、低アルブミン血症、A/G比の低下、ZTT・TTTの上昇、凝固因子の低下、血小板減少、ICG R15の上昇が特徴である。非代償期には血清ビリルビン、アンモニアの上昇をきたす。

治療方針

肝硬変を適応とする抗ウイルス療法が可能となり、一部の症例では肝線維化・肝萎縮の回復が可能である。その他の症例については炎症の沈静化に努め、肝病態の進展・肝予備能の低下を防ぐ。さらに肝癌を含む合併症の早期発見を目的として、定期的な画像診断・血液検査を行う。

A. 一般的治療

規則正しい生活を心がけ、便秘、過労を避ける。代償期には特段の生活制限は不要である。食事は日本病態栄養学会ガイドラインに従い25-30 kcal/kg（標準体重）/日、蛋白1.5 g/kg/日、脂肪エネルギー比20-25%とする（管理栄養士による指導が望ましい）。塩分は浮腫・腹水がある場合、5-7 g/日に制限する。運動は30分程度の散歩などを1日2回行わせる。安静は食後30分で十分である。

血清ALT、ASTが高い場合（40 IU/L超）には肝保護療法を行う。可及的低値（できれば正常範囲内）に維持することを目標とする。

〔処方例〕 下記のいずれか、もしくは適宜併用する。

1. ウルソ酸 100 mg・3-6錠/分3 毎食後
2. 強力ネオミノファーゲンシー注 20 mL 1回 10-100 mL 週2-5回 静注

B. 原因療法

適応症例では肝硬変自体の改善が期待できるので、積極的に適応を検討する。C型代償性肝硬変ではセログループ1の低ウイルス量例とセログループ

1以外の症例に天然型インターフェロンβを用いる。特に血小板減少には注意する。B型肝硬変ではHBV-DNAが陽性の症例にエンテカビルを用いる。

〔処方例〕 下記のいずれかを用いる。

1. インタフェロンβ 1回300万-600万IU 1日1回 点滴静注または静注。通常、最初の1週間は1日600万IU連日、次の5週間は1日300万IU連日、以後1日300万IU 週3回で継続する。
2. エンテカビル錠 0.5 mg・1錠/分1 毎食後

C. 肝予備能改善のための治療

1. 低アルブミン血症 低アルブミン血症（低栄養状態）を有する患者（血清アルブミン濃度が3.5 g/dL以下）では分岐鎖アミノ酸類補充を行う。血清アルブミン濃度の上昇に伴い浮腫、臨床症状が軽減し、長期的には生活の質や無症状生存率の改善が期待できる。

〔処方例〕

ローハクト顆粒 3包/分3 毎食後、2-3包/分3 毎食前
血清アルブミン濃度の回復が得られなかった場合は、朝1包、就寝前2包の投与を試みる。

2. エネルギー代謝異常 エネルギー代謝異常を有する患者では、肝不全用経腸栄養剤を用いる。夜食（late evening snack）が推奨される。エネルギー代謝異常は通常体重から3 kg以上のやせ、上腹部皮下脂肪厚の減少で診断する。QOL向上が期待できる。

〔処方例〕 下記のいずれかを用いる。

1. アミノレバン EN 散 50 g/包 1包/分3 毎食前
2. パパン ED 散 80 g/包 1包/分1 乾食時

D. 合併症の治療

1. 腹水・浮腫を有する場合 アルダクト、フロヘドール第1選択、ラシックス錠を第2選択とする。時には両剤を併用する場合が多い。

〔処方例〕 下記のいずれか、または併用する。

1. フロヘドール A錠 25 mg 1-2錠/分3 毎食後
2. ラシックス錠 40 mg 1錠/分1 朝食時

2. 血清アルブミン濃度が2.5 g/dL以下の場合はアルブミン製剤の適応がある。

〔処方例〕

アルブミン注 1回50 mL 1日1回 点滴静注

3. 特発性細菌性腹膜炎 予後不良の合併症で、腹水穿刺により早期に診断し、empiricに抗生剤・抗菌薬投与を開始する。原因菌はグラム陰性菌が多い。

4. 肝腎症候群 やはり予後不良の合併症で、

る。また、非ステロイド性抗炎症薬、抗菌薬の使用が誘因となる場合があるので、使用時に注意する。また利尿薬による排尿や腹水排液が多くなる場合にも肝腎症候群を惹起することがある。

肝腎症候群 (⇒ 391 頁)、門脈圧亢進症・食道胃静脈曲张 (⇒ 3 頁) はそれぞれの項を参照のこと。

肝移植

肝移植 (⇒ 412 頁) を参照のこと。

患者説明のポイント

日常生活に支障をきたすような過度の安静は必要ないこと、適度の運動 (1 回 30 分、1 日 2 回程度の散歩) をおすすめし、歩数計をもち歩数が多いことを指導する。

日常生活に体重 (浮腫・腹水) や尿色の変化が認められるときは、非代償化を早期にとらえる。

日常生活の発見を目的とした 3 か月ごとの定期検査 (⇒ 391 頁) が重要であることを十分説明する。

看護・介護のポイント

日常生活の非代償化の誘因として最も重要であるのは、日常生活の状態をチェックすること。ラクソールや便秘薬の服用 (⇒ 391 頁) 参照) 使用例は、1 日 2-3 回の軟便までむしろ許容する。

NAFLD

non-alcoholic fatty liver disease

杏原利生 大阪大学教授・消化器内科学

病態

1. 病態

NAFLD は、明らかに飲酒歴がないにもかかわらず、肝臓病態はアルコール性肝障害に類似しており、非アルコール性の脂肪沈着を特徴とする原因不明の肝疾患として定義される。内臓脂肪性肥満や脂肪肝を伴う。インスリン抵抗性を背景とする糖尿病や高脂血症のために、肝細胞における脂肪酸の蓄積が特徴で、脂肪組織から放出される脂肪酸をはじめとする炎症性サイトカインの増加が炎症作用を示すサイトカインのアンバランスを介して肝臓の酸化に伴う酸化ストレスが肝細胞に蓄積すると想定されている。

NAFLD は、単純脂肪肝やライ症候群などごく一部の患者は、脂肪滴が肝細胞にびまん性に検出される。これは全身のミトコンドリアが急性不全をきたす原因と認められる肝臓の病変であり、上記の慢性疾患となる。

B. 重症度の判定

NAFLD の重症度は病理所見を基に、活動性と病期で示される。活動性を決定する因子としては脂肪滴を有する肝細胞の割合、炎症性細胞浸潤の程度、肝細胞の風船様変性の程度を挙げることができる。他方、病期は肝臓における線維化の程度を基に判定される。肝臓の病変が進展しやすい症例は、肝細胞の風船様変性や肝臓に線維化を認める NASH (non-alcoholic steatohepatitis, 非アルコール性脂肪肝炎) で、NAFLD の約 1 割を占める。

C. 診断

日常の診療では、脂肪肝を伴う肝機能異常を認める症例であって、ウイルス性肝障害や薬物性肝障害、清酒 1 合/日あるいはビール大瓶 1 本/日以上での飲酒歴、ウイルソン病やヘモクロマトーシスなどの代謝性肝疾患が除外できた症例を NAFLD として取り扱うことができる。脂肪肝の診断は腹部超音波検査や CT で脂肪肝の存在診断を行うことが多い。NAFLD はすでに検診受診者の 14% を占め、NASH は検診受診者の 1% 程度と推定される。

治療方針

治療としては減量が最も重要である。Harris-Benedict の式を用いた基礎エネルギー消費量を目処として、標準体重あたり 20-25 kcal/日の食事療法が望ましいが、1.5 kg/週以上の急激な体重減少は肝障害を増悪させる可能性もある。NASH では酸化ストレスが肝細胞障害の誘因とされるため、しばしば瀉血が行われる。末梢血 Hb は 11.0 g/dL 以上、血清アルブミンは 4.0 g/dL 以上に保つことを原則として 200-400 mL の瀉血を反復し、フェリチン値を 10 ng/mL 以下まで低下させると、多くの症例で AST や ALT 値の改善が期待できる。

NAFLD を適応症として薬備収載された薬剤はないが、NAFLD の 3/4 は高血圧、脂質異常、空腹時高血糖の少なくとも 1 つを示すメタボリックシンドロームあるいはその予備群なので、日常診療ではこれに対する介入が求められる。また、高度の肥満症例、ことに遺伝性肥満症では上記の内科的治療法の効果が不十分となりやすく、胃のバンドリングなどの外科的治療の適応を考慮する必要がある。

A. 高血圧合併例

① 処方例

ナリメタス錠 5・10 mg 1 錠 1 分 1 朝食後

B. 脂質異常合併例

① 処方例

ハサトール SR 錠 200 mg 2 錠 1 分 2 朝・夕食後、またはリパロ錠 4・2 mg 1 錠 1 分 1



山形大学教授 河田純男

編集

熊本大学教授 佐々木 裕

現場の疑問に答える

肝臓病診療

Q&A

中外医学社

Question

腹水発症のメカニズムはどこまで
わかっているのか？

Key point

- ⇨ 腹水は肝不全の3大徴候の1つである。
- ⇨ 腹水発症のメカニズムには全身性循環因子、肝性因子、腎性因子が複合的に関与する。
- ⇨ 現在では全身性循環因子→腎性因子→肝性因子の順とする見方が有力である。
- ⇨ さらに詳細な機序について underfilling 説, overflow 説, peripheral arterial vasodilatation 説がある。

腹水は黄疸、肝性脳症と並んで肝不全の3大徴候をなし、たとえば肝硬変では自然経過中およそ7%の年率で出現する¹⁾。その成因には全身性循環因子、肝性因子、腎性因子が複合的に関与し、さらに詳細なメカニズムについては underfilling 説, overflow 説, peripheral arterial vasodilatation 説がある^{2,3)}。現在では全身性循環因子（peripheral arterial vasodilatation による循環血液量の増加、有効循環血液量の減少）→腎性因子（Na、水の再吸収亢進）→門脈領域における overflow による腹水の生成→全身循環系の underfilling による腎 Na、水再吸収の一層の亢進、という順に働くとの見方が有力であり、以下この順序にそって概説する。

① 腹水発症における全身性循環因子の役割

肝硬変の循環動態は末梢血管抵抗の低下と心拍出量の増加を特徴とする。この原因はおそらくエストロゲンなど血管拡張性ホルモンの肝における分解遅延と考えられ、末梢循環系では血管が拡張（血管抵抗が低下）するとともに、皮膚、筋肉ほか諸臓器で動静脈吻合が形成される（代表的な皮膚徴候がくも状血管腫 vascular spider である）。これらの結果、末梢血液のかかなりの部分が実際には拡張した血管と動静脈吻合に分布し、有効循環血液量はむしろ減少することになる。

② 腹水発症における腎性因子の役割

先に述べた機序で減少した有効循環血液量を補填するため、腎での Na、水再吸収亢進が惹起される。特に非代償性肝硬変では毛細血管の拡張、動静脈吻合の開大による末梢血管抵抗の低下と、腎糸球体濾過値・尿中 Na 排泄量の低下がよく並行するという臨床的観察がある。この際、交感神経系の亢進、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進、抗利尿ホルモンの上昇も関与する。再吸収された水、Na は今度は体循環・門脈循環に過剰の負荷として働き、肝・門脈から腹水

が生成されるに至る（下記）。

③ 腹水発症における肝性因子の役割

主要な肝性因子は肝線維化による門脈圧亢進と蛋白合成低下による低アルブミン血症である。

肝線維化による門脈血管抵抗の絶対的上昇と、門脈血流における水・Na 過剰負荷（前述）が相俟って、門脈圧（静水圧：血管から外へ水を押し出す圧）上昇をもたらされる。さらに低アルブミン血症のため血漿膠質浸透圧（血管内へ水を引入れる圧）が低下し、相対的に門脈圧が勝る結果、門脈から腹腔内へ水分の漏出が起こり、腹水が形成される（overflow 説）。

一方、門脈圧亢進自体も肝内でのリンパ液生成を促進するが、この生成量が肝リンパ管への再吸収を上回ると、肝臓表面から腹腔内へリンパ液が漏出し、やはり腹水となる。

いったん腹水が生成され始めると、全身の循環血液量は絶対的に減少し（underfilling 説）、腎での Na、水再吸収をさらに亢進させるという悪循環に陥る。

④ 各メカニズムと治療との関連

以上に述べてきた腹水発症の原因、病態と、それぞれに対応する治療を表 1 にまとめる。

まず肝硬変が慢性肝疾患の完成した終末像で、それ自体の治療はできないという従来の観念を改める必要がある。特にわが国に多い B 型・C 型肝炎では一部とはいえインターフェロンの保険適応が認められ、B 型では核酸アナログも使用できる。血小板減少のためインターフェロンの使用は限定されるが、いずれの治療でも肝炎ウイルスを排除できた場合には、肝線維化が吸収され肝硬変からの回復が期待できる。肝硬変と肝不全の治療に当たって第 1 に検討すべきであろう⁴⁾。

表 1 肝硬変における腹水発症の原因、病態と治療

原因	病態	治療
全身性循環因子		
肝エストロゲン代謝障害	高エストロゲン血症	肝硬変の治療 ^{*1}
末梢血管拡張・シャント形成	有効循環血液量減少	
腎性因子		
水-Na 再吸収亢進 (レニン-アンジオテンシン- アルドステロン系亢進)		利尿薬 ^{*2}
肝性因子		
門脈圧亢進	門脈静水圧の上昇 肝内リンパ液生成亢進	TIPS ^{*3}
低アルブミン血症	血漿膠質浸透圧低下	分枝鎖アミノ酸

*1 インターフェロン（B 型，C 型），核酸アナログ（B 型）が有効な症例があるので，積極的に適応を検討すること。

*2 第 1 選択は抗アルドステロン薬，第 2 選択はループ利尿薬であるが実際には併用されることが多い。

*3 trans-jugular intrahepatic portal-systemic shunt

表2 難治性腹水の定義⁵⁾

難治性腹水 (refractory ascites)
治療により十分に除去できない, もしくは穿刺排液後, 早期の再貯留が予防不可能な腹水をいう。
分類
利尿薬抵抗性腹水 (diuretic-resistant ascites)
Na 制限や強力な利尿薬治療に反応しない腹水。
利尿薬不耐性腹水 (diuretic-intractable ascites)
副作用のため必要な量の利尿薬を使用できない腹水。

腎性因子に対する治療は, 亢進したレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を抑制する利尿薬, すなわち抗アルドステロン薬が第1選択となり, ループ利尿薬は第2となる。ただし実際には両者が併用されることが少なくない。

門脈圧そのものを下げる目的では trans-jugular intrahepatic portal-systemic shunt (TIPS) が適応できる場合がある。なお薬剤としては β 遮断薬などがあるが, 末梢血管拡張を助長するので腹水治療には推奨できない (食道静脈瘤などには適応できる症例がある)。

低アルブミン血症には分枝鎖アミノ酸製剤 (顆粒, 経腸栄養剤) が有効であるが, いずれの製剤も実際に血清アルブミンが上昇するまで1~2カ月を要する。また血清アルブミン濃度が2.5 g/dl 以下の場合にはアルブミン製剤輸液の適応がある。

なお進行した肝硬変では, 以上の治療を総合的に施行しても腹水が減少しない場合をしばしば経験する (治療抵抗性腹水, 表2参照)。このような症例では腹水の穿刺・排液を行わざるを得ない。1回排液量は原則として1l以内とするが, すぐに再貯留をきたしやすく, さらに大量かつ頻回の排液を要する場合も少なくない。

おわりに

肝硬変における腹水発症のメカニズムについて, 現在の理解とそれに基づいた治療を概説した。ただしメカニズムが完全に解明されたとはいいがたく, 今後一層の究明が期待される。

文献

- 1) 森脇久隆. 肝不全・肝性脳症. In: 杉本恒明, 矢崎義雄, 編集. 内科学. 第9版. 東京: 朝倉書店; 2007 p.933-6.
- 2) 福井 博. 肝硬変腹水の病態と治療—最近の進歩—. 肝臓. 1999; 40: 113-27.
- 3) 白木 亮, 他. 肝性浮腫. 総合臨床. 2006; 55: 2631-5.
- 4) 森脇久隆. 肝性脳症. 日消誌. 2007; 104: 352-6.
- 5) Arroyo V, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology. 1996; 23: 164-76.

〈森脇久隆〉

Question

2

肝腎症候群のメカニズムはどこまでわかっているのか？

Key point

- ⇨ 肝腎症候群は重症肝疾患（劇症肝炎，非代償性肝硬変など）に合併する急性腎不全である。
- ⇨ 経過は急性かつ進行性で，予後も不良である。
- ⇨ 病態は腎皮質部の機能的虚血（腎血管収縮）で，特異的な病理学的変化はない。
- ⇨ 腎血管収縮には多因子が関与し，単一のメカニズムは確立されていない。

肝腎症候群は当初，閉塞性黄疸の合併症として報告されたが，現在では劇症肝炎，非代償性肝硬変など重症肝疾患を基礎として発症する急性腎不全と定義される¹⁾。一般に急性・進行性の経過をとり，予後は不良である。また病態は血管収縮による腎皮質部の虚血であるが，器質的な変化を欠き，機能性の疾患と考えられる。以下，肝腎症候群の原因疾患，病態，治療について概説する。

① 肝腎症候群の原因疾患と病型

肝腎症候群の代表的な原因疾患は肝硬変と劇症肝炎であり，合併頻度はそれぞれ9～11%，21～59%とされる²⁾。病型は急速に進行する1型と緩徐に進行する2型があり，両型は約2週間の臨床経過を境目として区分される。原因疾患との関係については，たとえば肝硬変で単に難治性腹水（定義は§2-1，腹水の項，98頁参照）を有している場合には2型を発症するが，特発性細菌性腹膜炎 spontaneous bacterial peritonitis (SBP) まで合併した場合には1型の頻度が上昇する。

② 肝腎症候群の病態

前述のとおり肝腎症候群の病態は腎血管の収縮による腎皮質部の虚血である。腎血管収縮性の物質にはレニン-アンジオテンシン，エンドトキシン，エンドセリン，抗利尿ホルモンなど，拡張性の物質には酸化窒素 (NO)，プロスタグランジン，心房性 Na 利尿ペプチドなどがあるが（表1），重症肝疾患では両者とも上昇した上でバランスが取れている。このバランスが，大量消化管出血，SBP，腹水の大量排液，利尿薬や非ステロイド系消炎鎮痛薬の不適切な使用，手術侵襲などを誘因として破綻し（表2），腎血管収縮性因子の作用が上回った場合，肝腎症候群の発症に至ると考えられている。最も理解しやすい機序は非ステロイド系消炎鎮痛薬によるもので，この薬剤はアラキドン酸から血管拡張性因子であるプロスタグランジンを合成する酵素（シクロオキシゲナーゼ）を阻害し，プロスタグランジンを低下させ，腎血管を収縮させる方向に働く。

表 1 主な腎血管収縮性物質と拡張性物質

腎血管収縮性物質
レニン、アンジオテンシン
エンドトキシン
エンドセリン
抗利尿ホルモン
腎血管拡張性物質
一酸化窒素 nitrogen oxide (NO)
プロスタグランジン
心房性 Na 利尿ペプチド

表 2 肝腎症候群の主な誘因

出血（特に大量消化管出血）
特発性細菌性腹膜炎 spontaneous bacterial peritonitis (SBP)
腹水の大量排液
薬剤（利尿薬、非ステロイド系消炎鎮痛薬）の不適切な使用
手術侵襲

③ 肝腎症候群の治療

機能的な腎不全であり、たとえば原因疾患に対して肝移植を施行できた場合には根治する。ただし一般臨床の場で、特に肝硬変が基礎疾患である場合には肝移植も容易ではなく、前項で記した誘因、すなわち大量消化管出血、SBP、腹水の大量排液、利尿薬や非ステロイド系消炎鎮痛薬の不適切な使用、手術侵襲などを極力予防あるいは排除するよう心掛ける。またいったん SBP を発症したり大量消化管出血をきたした場合には、速やかに治療を行う。

腎不全自体の治療には、劇症肝炎が基礎疾患の場合には持続的血液濾過透析の適応がある。肝硬変が基礎にある症例ではアルブミンによる循環血漿量の維持と利尿薬の併用などを行うが、予後は不良である。

おわりに

肝腎症候群は繰り返し述べたとおり機能性疾患であり、何より誘因を排除して発症を予防することに留意する。基礎疾患が劇症肝炎の場合には肝移植を適応とするが、肝硬変に合併した症例では治療抵抗性で、予後も不良である。

■文献

- 1) Arroyo V, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology. 1996; 23: 164-76.
- 2) 福井 博. 肝腎症候群. In: 杉本恒明, 矢崎義雄, 編集. 内科学. 第 9 版. 東京: 朝倉書店; 2007. p.936-8.

〈森脇久隆〉

Question

3

肝性脳症の原因はどこまで
わかっているのか？

Key point

- 肝性脳症は肝不全の3大徴候の1つである。
- 肝性脳症の原因疾患は劇症肝炎と肝硬変が代表である。
- 肝性脳症惹起因子にはアンモニアの他、オリトパミン、低級脂酸などがある。

劇症肝炎や非代償性肝硬変など重篤な肝障害が原因となって発症する意識障害が肝性脳症（肝性昏睡）である（表1）¹⁾。肝臓は物質合成・貯蔵・代謝（解毒）など多彩な機能を有するが、これらのうち代謝（解毒）能の障害から体内で特定の物質が増加し、中枢神経機能が阻害され意識障害をきたす。またこのような物質を肝性脳症惹起因子とよぶ。

① 肝性脳症惹起因子

代表的な肝性脳症惹起因子はアンモニアであり、その他オクトパミン、低級脂酸などがある。いずれも腸内細菌によって産生され、腸管壁から吸収される物質である点が、治療・予防対策を考えるうえで重要である²⁾。

また血中アミノ酸濃度のインバランスも脳症を誘発する。個々のアミノ酸自体が意識障害をきたすものではないが、血中分枝鎖アミノ酸（バリン、イソロイシン、ロイシン）の低下と芳香族アミ

表1 肝性脳症の原因となる疾患とその治療

肝性脳症の原因	代表的な疾患	治療
機能的肝細胞量の絶対的減少 (全機能の減少)	劇症肝炎	人工肝補助 肝移植
(一部の機能の欠落)	高シトルリン血症	肝移植
機能的肝細胞量の相対的減少 (肝細胞数の減少)	慢性肝炎・肝硬変	原因疾患の治療*1
(門脈血流の低下)	肝硬変・特発性門脈圧亢進症	シャント閉塞*2

*1 インターフェロンや核酸アナログによるウイルス排除、抗肝炎薬による炎症の沈静により、機能的肝細胞量の回復が期待できる。

*2 外科手術やIVR (interventional radiology), たとえばBRO (balloon-occluded retrograde transcatheter obliteration) などにより、肝に流入する門脈血流量の回復が期待できる。

ノ酸（チロシン，フェニルアラニン，トリプトファン）の上昇が血液・脳関門を越えて中枢神経系に影響し，引き続いて起こる脳内モノアミン（セロトニン）代謝の異常が意識障害を誘発する．なお [バリン+イソロイシン+ロイシン] と [チロシン+フェニルアラニン] のモル比をフィッシャー比とよび，特に肝硬変を基礎疾患とする肝不全・肝性脳症の有力な臨床検査指標である．

② 肝性脳症惹起因子が増加する病態

表 2 に示すように，腸内細菌による産生増加と肝臓での代謝障害が関与する．アンモニアを例として以下に解説する．

アンモニアは腸内に滞留した窒素化合物を原料として腸内細菌によって産生される．特に *C. difficile* や *M. morgani* の産生能が高いと報告されている²⁾．腸内の窒素化合物が増加する原因としては，消化管出血（血液中の蛋白・アミノ酸）と便秘が代表といえる．また肝硬変では腸管運動が減弱する場合が多く，滞留時間の延長ひいてはアンモニア吸収時間の延長にもつながる．吸収されたアンモニアは門脈から肝臓を経由して体循環に流入する．

アンモニアは主に肝臓の尿素サイクルで代謝されるが，肝硬変では肝萎縮と門脈・体循環シャントのため肝臓自体での解毒が減弱し，高濃度のアンモニアがそのまま中枢神経系に到達，意識障害を惹起することになる．なお肝臓以外のアンモニア代謝系としては骨格筋でグルタミン酸からグルタミンを合成する際，アンモニアを 1 分子取り込むという経路がある．

③ 治療との関連

脳症惹起因子が増加する病態を制御すること自体が肝性脳症の治療となる（表 2）．

まず腸内の窒素化合物が増加しないよう消化管出血対策を講じる．出血の治療のみでなく，特にリスクの高い食道・胃静脈瘤を予防的に治療しておくこと（内視鏡的結紮術）が重要である．また便秘は窒素化合物の腸内滞留時間を長くし，アンモニア吸収の亢進につながるため，たとえばラクトロースなど合成二糖類を投与し，若干下痢気味（1 日 2～3 行）に維持するほうが望ましい．ま

表 2 肝性脳症の病態と対応する治療

肝性脳症の病態	代表的な疾患	治療
腸内細菌による脳症惹起因子産生		
窒素源*の制御	肝硬変	消化管出血対策 便秘薬
アンモニア吸収の抑制	肝硬変	合成二糖類
腸内細菌叢の制御	肝硬変	合成二糖類 難吸収性抗菌薬 乳酸菌製剤
脳症惹起因子（アンモニア）の解毒		
骨格筋での代謝促進	肝硬変・高シトルリン血症	分枝鎖アミノ酸

* 窒素化合物（蛋白，アミノ酸）がアンモニア産生の原料となる．なお蛋白制限食は窒素不耐症のみが対象となる．

腸内細菌叢を *C. difficile* や *M. morgani* から *Bifidobacterium* 主体に誘導する目的で、乳酸菌製剤（場合によっては難吸収性抗菌薬）が用いられる。

また前述した血漿アミノ酸インバランスを是正し、さらに骨格筋でのアンモニア代謝を促進する目的で、分枝鎖アミノ酸製剤を点滴（治療目的）あるいは経口投与（予防目的）する。

おわりに

肝性脳症の原因となる物質とそれが増加する病態、治療との関連について概説した。なお肝性脳症の治療については、表 1 に示すように原因疾患自体の治療、すなわち劇症肝炎であれば肝移植、肝硬変であっても抗ウイルス療法をまず考えるべき時代となってきたことを強調しておきたい。

■文献

- 1) 森脇久隆. 肝性脳症の治療体系. 日消誌. 2007; 104: 352-6.
- 2) Ito Y, et al. Effect of lactulose on short-chain fatty acids and lactate production and on the growth of faecal flora, with special reference to *Clostridium*. J Med Microbiol. 1997; 46: 80-4.

〈森脇久隆〉

臨床検査ガイド 2009~2010

これだけは必要な検査のすすめかた・データのよみかた

Medical Practice編集委員会 編

アミノ酸とその分画

白木 亮・福島秀樹・森脇久隆

■ デシジョンレベル (表1)

表1に多数例の内科疾患における検討より、血中アミノ酸レベルがその診断または病態の把握に有用であると判明したものをあげる。

■ 基準値

表2に血漿中アミノ酸濃度とその分画の基準値を、また表3に血漿中および尿中アミノ酸分画の基準値(各検査施設による)を示す。

■ 測定上の注意

1. 生理的変動

a. 日内変動

一般に食事後のアミノ酸分画は上昇する。特に高蛋白食の摂取により Met, Phe, Tyr, Ile, Leu, Val などが上昇し、尿中 His, Met-His 排泄量が増加する。運動負荷により Ala は上昇し、Orn は減少する。

b. 性・年齢

個体差は健康成人では少ないが、女性がやや高値を示す。小児では筋肉の発達などの利用が増加するため血漿アミノ酸は低値を示す。尿中アミノ酸も排泄量が減少し、特に Tau, Ala, Asn などはほとんど排泄がなくなる。妊娠期は利用の充進のためほとんどの血漿アミノ酸が低値を示す。

表1 血中アミノ酸のデシジョンレベル

値	高頻度に見られる疾患	否定できない主要疾患
Fischer 比 1.8 以下	非代償性肝硬変症 劇症肝炎	cardiac cachexia 急性肝炎(重症型) 慢性腎不全 慢性呼吸不全 重症感染症 高齢者 など
Met 100 以上 (nmol/ml)	劇症肝炎	急性肝炎(重症型)

2. 検体採取条件

早朝の空腹時に採血し、ヘパリン加血漿を用いる。血清を用いた場合、赤血球からアミノ酸が遊離し高値を示すことがある。検体は測定まで凍結保存する。

■ 検査によって何がわかるか

血漿および尿中アミノ酸は各種先天性および後天性疾患で変動するが、そのパターンは疾患特異性があり、生体内アミノ酸、蛋白輸送および代謝の異常を推定する重要な検査法である。

表2 血漿中アミノ酸と分画の基準値

総アミノ酸	TAA	2.100~3.500 ($\mu\text{mol/l}$)
非必須アミノ酸	NEAA	1.400~2.400 ($\mu\text{mol/l}$)
必須アミノ酸	EAA	660~1.200 ($\mu\text{mol/l}$)
分岐鎖アミノ酸	BCAA	270~600 ($\mu\text{mol/l}$)
必須アミノ酸/非必須アミノ酸	EAA/NEAA	0.40~0.63
分岐鎖アミノ酸/総アミノ酸	BCAA/TAA	0.11~0.20
Fischer 比	BCAA/AAA	2.43~4.40

■ どういうときに検査するか

以前より、血中・尿中アミノ組成の測定は、酵素異常による先天性アミノ酸代謝異常症の診断に繁用されてきた。さらに、近年は肝疾患・腎疾患・心疾患・糖尿病などの内分泌疾患・重症感染症などにおいても診断と治療方針の決定、病態解析のための重要手段となっている。

■ 異常となる疾患/異常となる薬物

1. 先天性アミノ酸代謝異常症 (表4)

表4に先天性アミノ酸代謝異常症を示す。新生児スクリーニングで異常が認められた場合(フェニルケトン尿症・メープルシロップ尿症・ホモシスチン尿症・ヒスチジン尿症など)や、高アンモニア血症によるけいれん・神経運動発達遅滞などの中樞神経症状を呈する尿素サイクル代謝異常症(シトルリン血症など)、有機酸代謝異常症(ケトアシドーシス・低血糖)などのアミノ酸代謝異常症が推定されるときは、特定のアミノ酸濃度の上昇が有力な診断の手がかりとなる。

2. 後天性アミノ酸代謝異常症 (表5)

a. 肝疾患 (表1)

肝はアミノ酸代謝における主要臓器の一つであり、この異常により血中のアミノ酸組成にも変化が生じる。特に非代償性肝硬変症や劇症肝炎などといった肝不全では顕著である。Val, LeuおよびIleなどの分岐鎖アミノ酸(BCAA)の低下とTyrおよびPheの芳香族アミノ酸(AAA)とMetの上昇が特徴的である。BCAAとAAAのモル比、いわゆるFischer比は肝疾患では低下する。非代償性肝硬変症や劇症肝炎といった肝不全においては著明に低下し、特に肝性脳症の認められるような症例ではそのほとんどが1.0以下である。一方、急性肝炎、慢性肝炎、代償性肝硬変症では軽度〜中等度にFischer比は低下する。また、Trpは他のアミノ酸と異なり、血中ではその多くがアルブミンと結合して存在するが、肝不全では血中の総Trp量には著変がなく、アルブミン結合型Trpが増加する。

b. 腎疾患

慢性腎不全では、食事蛋白制限に加え筋蛋白の崩壊や尿中排泄障害により、血中ではさまざまな窒素代謝物の蓄積とともに血漿遊離アミノ酸組成にも異常が出現する。そのため、Val, Ile, LeuなどのBCAAやTrp, Tyrは低下し、非必須アミノ酸やGlyは増加する。

c. 慢性呼吸不全

慢性呼吸不全では、Val, Ile, Ala, Tyrの低下とPhe, Asp, Glu, Gln, Serの増加を認める。また、呼吸機能や体重減少に相関してFischer比の低下を認める。

d. cardiac cachexia (表1)

慢性うっ血性心不全などでみられる、いわゆる心臓悪液質といわれる栄養障害では、BCAAは低下しAAAおよびMetは上昇する。ただし、その程度は前述の肝不全に比べて軽度にとどまる。また、His, Pro, Asnの低下、Phe, Tyrの増加も認める。

e. 高インスリン血症と低インスリン血症

外因性および内因性の高インスリン血症では、血中のBCAAは低下し、さらにAAAやMetも減少を認める。逆に、糖尿病性ケトosisなど低インスリン血症では、BCAAが増加し、Alaは減少する。

f. 低蛋白栄養状態

低蛋白栄養状態(kwashiorkor)ではBCAAおよびThrの著減とAlaの増加が認められる。エネルギー摂取量が低下する場合は、Ala, Tyr, MetおよびLysも低下する。絶食時に最初の数日間はインスリン分泌の低下のため血漿BCAAの濃度は増加するが、数日以上以上の絶食が持続すると次第にBCAAなど必須アミノ酸を含めてすべてのアミノ酸濃度が低下する。

g. 重症感染症/術後

stress (surgical) diabetesという病態にあり、骨格筋では大量のBCAAが消費され、逆に骨格筋で代謝されないPheやTyrなどは増加してFischer比は低下する。

h. 高齢者

高齢者では、必須アミノ酸/非必須アミノ酸

表3 血漿および尿中アミノ酸

		血 漿		
		($\mu\text{mol/l}$)	($\mu\text{mol/l}$)	($\mu\text{mol/l}$)
		三菱化学メディエンス	SRL	シオノギ BML
タウリン	Tau	43.9~57.1	40~93	38.0~67.3
ホスホエタノールアミン	PEA	ND	TR	ND
尿素	Urea	3,269~5,097	2,600~6,600	2,130~6,277
アスパラギン酸	Asp	<3.3	<3.0	<3.3
ヒドロキシプロリン	Hyp	TR	<23	TR
トレオニン	Thr	122.5~181.1	67~190	66.5~193.5
セリン	Ser	98.0~142.4	72~160	95.7~165.5
アスパラギン	Asn	43.7~60.1	45~97	37.7~70.3
グルタミン酸	Glu	22.8~45.4	12~63	11.8~60.6
グルタミン	Gln	478.3~658.5	420~700	481.5~795.9
サルコシン	Sarco	ND	TR	ND
α -アミノアジピン酸	α -AAA	ND	ND	ND
プロリン	Pro	165.6~243.6	28~270	76.9~230.9
グリシン	Gly	181.1~268.9	150~350	126.0~298.8
アラニン	Ala	321.9~479.9	210~520	202.8~502.8
シトルリン	Cit	28.2~40.8	17~43	19.1~43.9
α -アミノ-n-酪酸	α -AnBA	16.3~24.7	7.9~27	3.7~21.7
バリン	Val	224.1~276.3	150~310	144.3~275.1
システイン	Cys	29.8~49.0	29~49	6.0~25.9
メチオニン	Met	26.4~36.0	19~40	10.3~30.7
シスタチオニン	Cysthio	ND	TR	ND
イソロイシン	Ile	63.4~88.0	40~110	36.4~83.0
ロイシン	Leu	107.3~144.1	78~180	78.3~158.3
γ -アミノ- β -ヒドロキシ酪酸	GABHBA	ND	ND	
チロシン	Tyr	54.6~75.2	40~90	40.8~70.8
β -アラニン	β -Ala	ND	TR	ND
フェニルアラニン	Phe	57.1~68.7		43.4~67.0
β -アミノイソ酪酸	BAIBA	ND	TR	ND
ホモシステイン	Homocys	ND	ND	ND
γ -アミノ酪酸	GABA	ND	ND	ND
モノエタノールアミン	MEA	<15.5	<11	<11.0
ヒドロキシリジン	Hyl	ND	ND	ND
オルニチン	Orn	47.1~72.5	30~100	36.1~108.1
1-メチルヒステジン	1-Me-His	TR	<23	TR
ヒステジン	His	67.4~98.6	59~92	58.4~98.0
リジン	Lys	142.5~208.3	110~240	113.6~238.8
3-メチルヒステジン	3-Me-His	TR	<5.6	TR
トリプトファン	Trp	43.0~67.2	37~75	35.5~73.9
アンセリン	Ans	ND	ND	ND
カルノシン	Carno	ND	ND	ND
アルギニン	Arg	64.6~97.8	54~130	20.4~100.0

ND: 検出せず, TR: 痕跡

分画の基準値

尿 中		
($\mu\text{mol/day}$)	($\mu\text{mol/day}$)	($\mu\text{mol/day}$)
三菱化学メディエンス	SRL	シオノギ BML
710~3,170	300~5,000	690~3,500
<460	30~100	ND
58~200 (mmol/day)	100~500 (mmol/day)	140~370 (mmol/day)
3~24	<20	TR~17
ND	ND	ND
110~360	80~600	81~700
300~710	200~1,000	260~1,100
120~270	60~400	74~500
22~51	10~50	22~66
370~800	200~1,500	130~920
ND	<130	ND
33~72	20~100	29~120
<18	ND	<17
1,090~2,470	600~4,000	700~3,300
220~520	100~800	140~780
<31	10~60	TR~92
<39	<40	22~70
27~63	20~80	27~66
43~100	20~200	34~250
8~31	TR~20	TR~21
35~85	TR~50	TR~71
22~44	7~25	TR~90
31~82	20~90	23~120
ND	ND	
73~220	40~300	50~200
12~89	TR~150	TR~120
46~97	20~110	36~100
<1,240	TR~2,000	TR~2,000
ND	ND	ND
ND	ND	ND
200~490	200~600	360~810
10~22	<40	ND
11~27	7~50	TR~56
170~620	50~2,000	43~2,600
1,230~2,300	400~3,000	510~2,400
52~550	50~2,000	53~1,500
210~490	100~500	260~590
39~96	20~150	36~130
<30	<300	ND
9~53	<100	ND
35~88	10~60	TR~57

表4 先天性アミノ酸代謝異常症

疾患名	血中で増加するアミノ酸	異常(欠乏)酵素
フェニルケトン尿症	Phe	フェニルアラニン水酸化酵素
テロシン症	Tyr	P-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素
ホモシスチン尿症	Met, Homocys	シスタチオニン合成酵素
メーブルシロップ尿症	Val, Ile, Leu アロイソロイシン	分岐鎖ケト酸デカルボキシラーゼ
高プロリン血症	Pro	I型:プロリン酸酸化酵素 II型:Δ ² -ピロリン-5-カルボン酸脱水素酵素
高リジン血症	Lys	リジン-ケトグルタル酸還元酵素
ヒスチジン血症	His	ヒスチダーゼ
高グリシン血症	Gly	グリシン開裂反応
シトルリン血症	Cit	アルギノコハク酸合成酵素
カルバミルホスフェート 合成酵素欠損症	高 アン モニ ア血 症 不定(Gly, Ornなど)	カルバミルリン酸合成酵素
オルニチントランス カルバミラーゼ欠損症	Gln	オルニチントランスカルバミラーゼ
高アルギニン血症	Arg	アルギナーゼ
アルギノコハク酸尿症	アルギノコハク酸 Cit	アルギノサクシナーゼ

表5 アミノ酸代謝異常をきたす主な疾患

疾患名	血漿中濃度	
	上昇	低下
非代償性肝硬変 劇症肝炎	Phe, Tyr, Met, Ser, Gly	Val, Ile, Leu
慢性腎不全	NEAA, Gly	Val, Ile, Leu, Tyr
慢性呼吸不全	Phe, Asp, Glu, Gln, Ser	Val, Ile, Ala, Tyr
cardiac cachexia	Phe, Tyr, Met	Val, Ile, Leu, His, Pro, Asn
高インスリン血症	Ala	Val, Ile, Leu, Tyr, Phe, Met
低インスリン血症	Val, Ile, Leu	Ala, Gly, Thr, Ser
kwashiorkor	Ala	Val, Ile, Leu, Thr
重症感染症	Phe, Trp	Val, Ile, Leu
高齢者	Gly, Cit, Cys, Asp, Asn, Glu, Gln, 3-Me-His	Val, Ile, Leu

比の低下を認め、また血中のBCAAの減少も認める。

i. その他

進行性筋ジストロフィー症では、血中BCAAの低下を認める。また、統合失調症では、血中のMetおよびTrpが低下するとの報

告もある。

3. 薬 剤

検査値に影響を与える可能性のある薬物としては、当然アミノ酸製剤(輸液・経口薬)がある。また、抗けいれん薬のバルプロ酸ナトリウムの投与により高アンモニア血症とともに血中

で Gly と Gln の増加と Glu, Asp, Met およ
び Ile の減少の認められた症例も報告されて
いる。

■ 検査の総合評価

特定のアミノ酸だけが增加しているのか（先
天性アミノ酸代謝異常症）、総アミノ酸濃度の
増加（劇症肝炎）あるいは低下（蛋白栄養障
害）なのか、増加および減少するアミノ酸のパ
ターン（肝・腎疾患）などが問題となる。必須
アミノ酸や、BCAA, AAA とその比の変化な
どの特徴についても検討する。

■ 予想外の値が得られた場合にはどうするか

予想外の値が得られた場合には、採血と検体
保存の条件が不良な場合が多く再チェックを要
する。なお肥満者では、筋組織に対するインス
リン抵抗性により BCAA および AAA が高値
となり、患者の体格にも注意を要する。

■ 異常値がみられた場合の検査の進め方と 対応

異常値が出た場合には、表4および表5のご

とき疾患を考え、同時に施行する他の血液生
化学検査の特徴的な異常をとらえ、総合的に判
断することが重要である。特に、先天性アミノ
酸代謝異常症の場合には、実際に酵素活性を測
定することも必要となる。

文 献

- 1) 武藤泰敏：肝不全—基礎と臨床—，日本醫事新
報社，1994
- 2) Ravaglia, G. et al.: Plasma amino acid
concentrations in healthy and cognitively
impaired oldest-old individuals: associations
with anthropometric parameters of body
composition and functional disability. *Brit J
Nutr* 88: 563-572, 2002
- 3) Yoneda, T. et al.: Plasma levels of amino
acids and hypermetabolism in patients with
chronic obstructive pulmonary disease.
Nutrition 17: 95-99, 2001
- 4) Kopple, J.D.: Abnormal amino acid and pro-
tein metabolism in uremia. *Kidney Interna-
tional* 14: 340-348, 1978

トピックス

ヒト肝細胞キメラマウスを用いた肝炎ウイルス研究

今村道雄* 茶山一彰**

はじめに

近年、ウイルス性肝炎に対する治療は飛躍的に進歩し、その治療成績は向上しつつある。しかし、耐性株の出現やインターフェロン (IFN) 療法の限界など、大きな問題点が残されている。これらの問題を克服するためには、肝炎ウイルスが有効に感染する動物モデルを用いた基礎的研究が必要である。しかし有効な動物モデルはいまだ確立されておらず、その原因として肝炎ウイルスがヒトとチンパンジーにしか感染しないことがある。チンパンジーは優れた肝炎ウイルス感染モデルになりうるが、倫理的・経済的に大きな問題を抱えている。よって、チンパンジーに代わるマウスなどの小動物を用いたより実践的な感染モデルが必要である。肝炎ウイルスはヒト肝細胞に発現している受容体を介して感染すると考えられており、通常のマウスに肝炎ウイルスを投与しても感染は認められない。一方、ヒト肝細胞キメラマウスは肝臓が高度にヒト肝細胞に置換されたマウスであり、肝炎ウイルスの投与により、置換されたヒト肝細胞への感染が可能である。ここでは、ヒト肝細胞キメラマウスを用いた肝炎ウイルスの生物学的研究および今後の展望について述べる。

ヒト肝細胞キメラマウスの作製

ヒト肝細胞キメラマウスは肝臓がヒトの肝細胞で置換されたマウスであり、マウスにヒト肝細胞を移植して作製する。このマウスは、移植したヒト肝細胞が免疫反応によって拒絶されず

に肝臓中で増殖可能である必要があり、またマウス自身の肝細胞は徐々に死滅する必要がある。そこで、免疫不全の SCID マウスと肝不全を有する uPA トランスジェニックマウスを掛け合わせて uPA/SCID マウスが作製された。この uPA/SCID マウスの脾臓にヒト肝細胞を注入することで、ヒト肝細胞キメラマウスを作製した (図1)。キメラマウスの肝臓のヒト肝細胞への置換率は、ヒト肝細胞に特異的な抗体であるヒトアルブミン抗体による免疫染色、およびマウス血中ヒトアルブミン濃度により算出した。その結果、90% 以上がヒト肝細胞で置換されたキメラマウスが作製された¹⁾。

B型肝炎ウイルス (HBV) 感染マウス

ヒト肝細胞キメラマウスにB型肝炎患者血清を静脈内投与すると、投与2週後よりマウス血中 HBV DNA は陽性となる。その後、血中 HBV DNA は次第に上昇し、高 titer のウイルス血症が長期間にわたり認められる (図2)²⁾。HBV 感染マウスの肝組織を免疫染色にて検討すると、ヒトアルブミン陽性のヒト肝細胞は HBc 抗原陽性であった。一方、マウス肝細胞は HBc 抗原陰性であり、置換されたヒト肝細胞に特異的に HBV が感染していることが確認された (図3)²⁾。HBV 感染マウスに核酸アナログを経口投与すると、血中 HBV DNA の著明な低下が認められ (図2)、HBV 感染マウスが抗ウイルス薬の評価に有用であることが確認された。

B型肝炎患者では核酸アナログ投与中、変異株の出現による薬剤耐性獲得が問題となっている。これらの問題を解決するためには、人工的に種々の変異を組み込んだウイルスに感染す

* 広島大学大学院医歯薬学総合研究科
分子病態制御内科学

** 同 教授

図1 uPA/SCID マウスおよびヒト肝細胞を用いたキメラマウスの作製法
(Hepatoday 10:3, 2005 より改変引用)

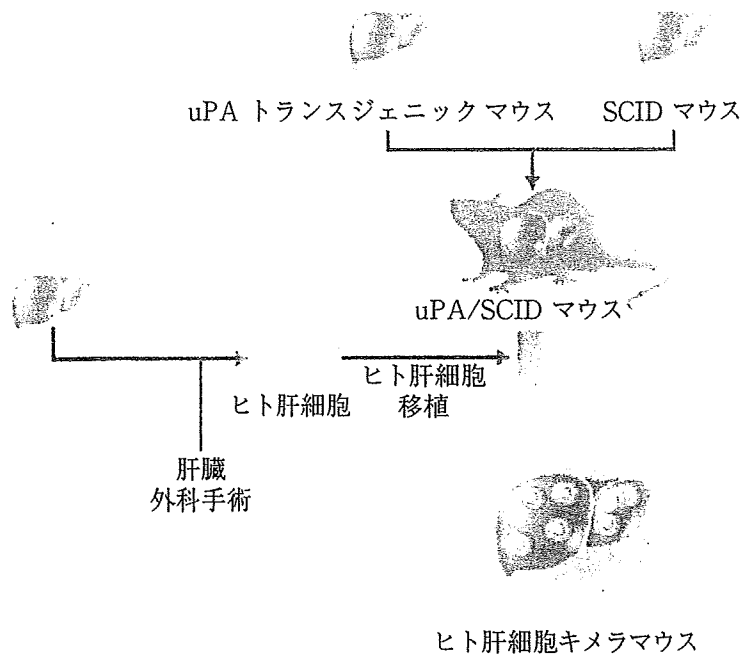
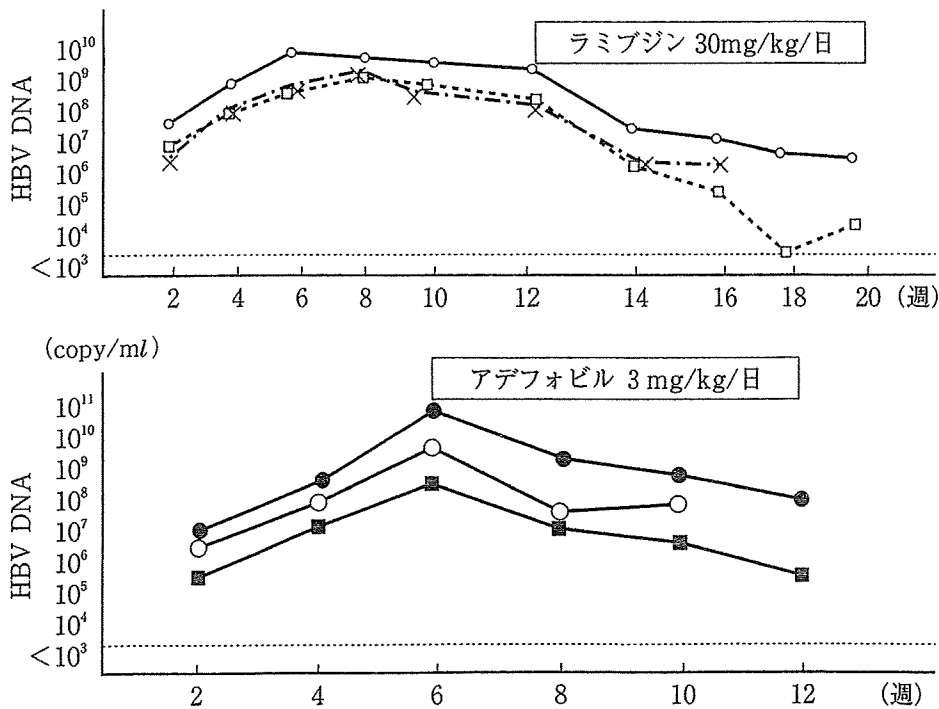


図2 血清を用いたマウスへのHBV 感染
(copy/ml)



るマウスが必要である。このため、14 倍長の HBV ゲノムを組み込んだプラスミドを作製し、HepG2 細胞に恒常発現させ、上清中に HBV を

恒常的に産出する細胞を作製した。野生型の YMDD 株と同時に、ラミブジン耐性である YVDD 株を恒常的に産出する細胞も作製した。