

# レチノイド核内受容体 RXR $\alpha$ を標的分子とした肝細胞癌化学予防—非環式レチノイドと clonal deletion

清水雅仁 / 森脇久隆 岐阜大学大学院 医学系研究科腫瘍制御学講座 消化器病態学分野

## I. はじめに

肝細胞癌の大きな臨床的特徴として、B型ないしC型肝炎ウイルス感染に起因した慢性肝疾患を発生母地とし、年率約3~7%の高率かつ一定の割合で発生すること、また、たとえ初発癌に対し根治的治療を行えた場合でも、年率約10~25%と高率に再発や二次発癌を引き起こす点が挙げられる。したがって、有効な肝発癌予防法・治療法の開発は緊急の課題であり、そのためには肝発癌のメカニズムの解明が重要である。

われわれの教室では今までに、ヒト肝発癌の重要なメカニズムの一つとして、核内受容体の一つであるレチノイドX受容体 $\alpha$  (RXR $\alpha$ )のリン酸化修飾に伴う機能不全が存在すること、また、RXR $\alpha$ を分子標的とする非環式レチノイド (Acyclic retinoid) が、発癌刺激に曝された肝全体から癌の芽 (clone) を除去すること、すなわち “clonal deletion” を実践することによって、肝癌再発予防効果を発揮することを報告してきた (図1)<sup>1, 2)</sup>。本稿では、①リン酸化RXR $\alpha$ が肝発癌に及ぼす影響、②非環式レチノイドによる肝発癌予防、および③非環式レチノイドを key drug とした併用化学肝発癌予防の可能性について概説する。

## II. RXR $\alpha$ のリン酸化修飾と肝発癌

レチノイド (retinoid) はビタミンAおよびその誘導体・類縁化合物の総称であり、生体内において活性型であるレチノイン酸に姿を変え核内受容体にリガンドとして結合し、さまざまな遺伝子の転写を制御する。レチノイン酸の核内受容体としては、レチノイン酸受容体 (retinoic acid receptor ;

RAR) とレチノイドX受容体 (retinoid X receptor ; RXR) があり、RAR, RXRともそれぞれ $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ のサブタイプが存在する。これらの受容体はリガンドの結合刺激によって二量体を形成するが、特にRXRは、RXR自身とホモ二量体を形成するのみならず、RARやビタミンD受容体、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体などとヘテロ二量体を形成するため、核内受容体ネットワークの “master regulator” として重要な役割を果たしているものと考えられている (図2)。

レチノイドやその受容体は、細胞の分化・増殖・死 (アポトーシス) といった基本的活動を制御している。したがって、これらの分子の機能・発現異常は、細胞の異型化・悪性化・不死化、すなわち癌化に密接に関連している。われわれは今までに、RXR $\alpha$ がリン酸化され機能不全に陥ることが、ヒト肝発癌において重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。

具体的には、①ヒト肝癌組織および肝癌細胞性において、RXR $\alpha$ 蛋白質がRas/MAPK/ERKにより恒常的にリン酸化されていること、②リン酸化されたRXR $\alpha$ は、ユビキチン/プロテアソーム系による分解を受けずに細胞内に異常に蓄積していること、③リン酸化されたRXR $\alpha$ は、RAR $\beta$ とのヘテロ二量体形成能が低下し、転写活性機能を喪失していること、④対照的に、リン酸化型修飾を解除されることで、RXR $\alpha$ のヘテロ二量体形成能および転写活性が著明に亢進 (回復) し、肝癌細胞にアポトーシスの誘導と細胞増殖の抑制効果が発揮されることを報告してきた (図3)<sup>3~5)</sup>。

細胞内に異常蓄積したリン酸化型 (dysfunctional) RXR $\alpha$ は、非リン酸化型 (functional) RXR $\alpha$ の働きを dominant negative に阻害しているもの

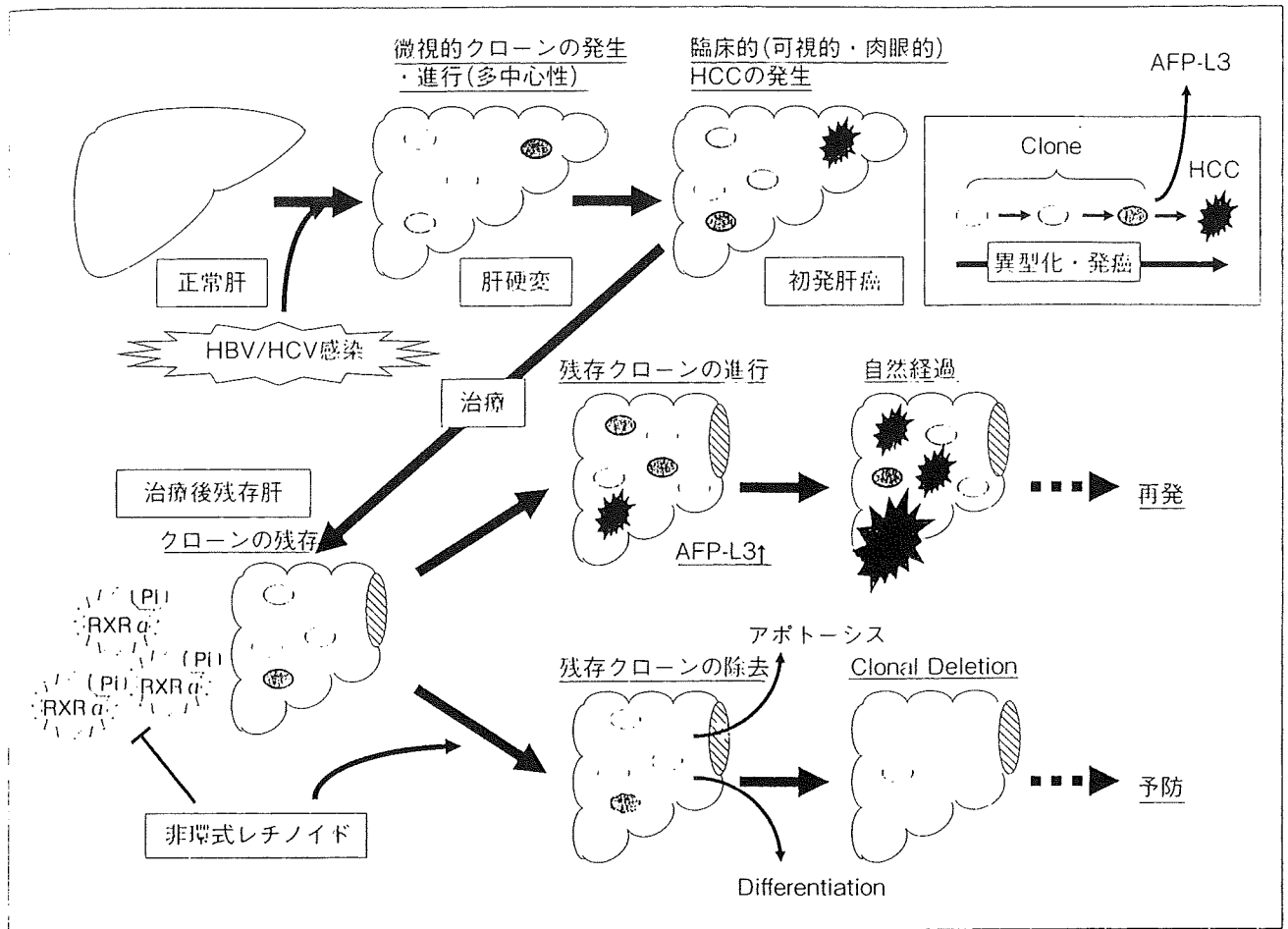


図1 肝発癌予防と“clonal deletion”

肝細胞癌は肝炎ウイルス感染・慢性炎症という発癌刺激に曝された肝全体を一つのフィールドとして、多中心性かつ独立して発生してくる“多中心性発癌”の形式をとる。したがって、肝発癌予防の本質は、“微視的”な癌の“芽”(clone: クローン)を“可視的”な癌に進展する前に、速やかに取り除くことにある。非環式レチノイドは、リン酸化型 RXR $\alpha$  を標的分子とすることで、この“異常 clone の除去・増殖阻害による肝発癌予防”という“clonal deletion”の概念を臨床の場において実践し、肝細胞癌の発生・再発を予防する。(文献 1, 2, 12 より改変して転載)

考えられている。これらの研究結果は、RXR $\alpha$  の異常修飾(リン酸化)に伴う機能不全、言い換えれば、RXR $\alpha$  を介した正常な細胞増殖あるいは細胞死制御の破綻が、肝発癌の主要なメカニズムの一つであること、すなわち、肝癌は核内受容体 RXR $\alpha$  の蛋白質レベルにおける異常修飾に起因する“核内受容体病”として捉えられる可能性を示唆するものである(図4)。

### Ⅲ. 非環式レチノイドによる肝発癌予防

RXR のアゴニストとして開発された非環式レチノイド(NIK-333, 興和創薬株式会社)は、RXR $\alpha$  依存性のさまざまな遺伝子の発現を制御することによってアポトーシスや分化を誘導し、肝癌細胞の増殖を抑制する<sup>6)</sup>。さらに、非環式レ

チノイドは、RXR $\alpha$  のリン酸化修飾そのものを解除し、その機能を回復する作用を有することも明らかになってきている。すなわち、非環式レチノイドは、Ras の活性を阻害することによって Ras/MAPK/ERK による RXR $\alpha$  のリン酸化を抑制し、その核内受容体ネットワークにおける master regulator としての機能を回復することが報告されている<sup>7)</sup>。また、Ras の活性を阻害する一つのメカニズムとして、非環式レチノイドは、Ras の上流に位置する受容体型チロシンキナーゼの一つである EGFR の活性阻害作用があることが、癌細胞株および動物化学肝発癌モデルを用いた研究において明らかになってきている<sup>8, 9)</sup>。これらの研究結果は、非環式レチノイドは RXR $\alpha$  の“リガンド”という本来の役割に加え、多様な生理活性作用を有する薬剤であることを示唆するものである

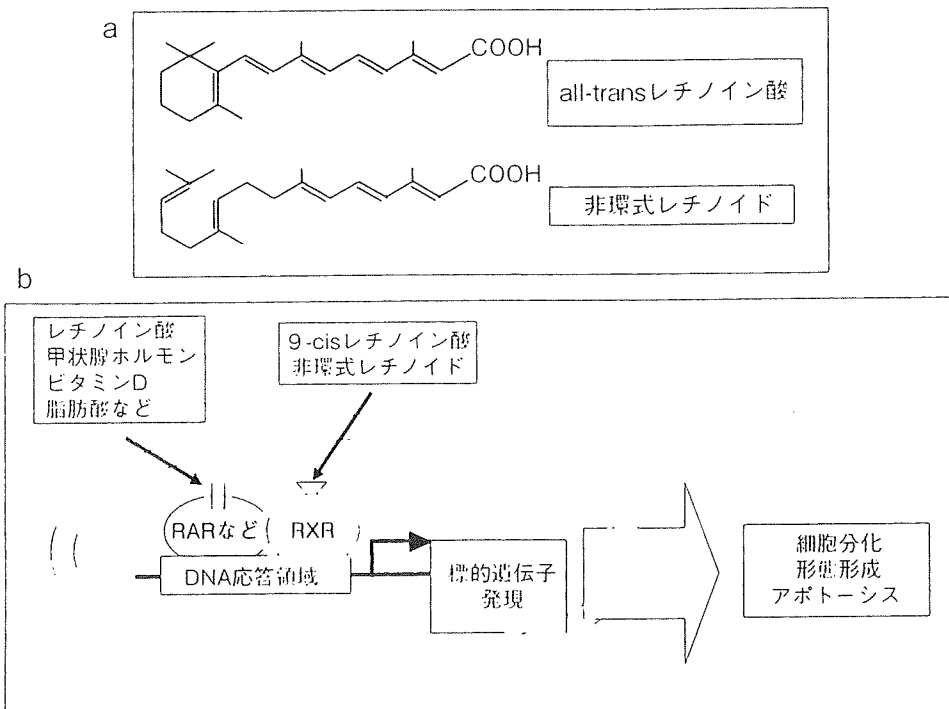


図2 レチノイドと核内受容体ネットワークの master regulator としての RXR  
 a. レチノイドは、生体内において活性型であるレチノイン酸(all-transレチノイン酸など)に姿を変え核内受容体にリガンドとして結合し、さまざまな遺伝子の転写を制御する。非環式レチノイドは、主にRXRにリガンドとして作用する。  
 b. RXRは、リガンドの結合刺激によってRXR自身とホモ、あるいはRARやビタミンD受容体、甲状腺ホルモン受容体、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体などさまざまな核内受容体とヘテロ二量体を形成し、DNA上の応答領域に結合することによって、細胞の分化・増殖・形態形成・死(アポトーシス)を制御する標的遺伝子を発現する。すなわちRXRは、多彩な核内受容体ネットワークにおいて“master regulator”としての重要な役割を果たしている。

(図4).

次に、肝細胞癌再発予防を目的とした非環式レチノイドの臨床介入試験の結果について述べる。対象は初発肝細胞癌に対して根本的治療が行われた症例(89例、単一ランダム化比較試験)であり、非環式レチノイド(600mg/day、経口投与、44例)と偽薬(45例)を1年間投与し長期追跡調査を行ったところ、非環式レチノイド投与群において二次発癌は有意に抑制され、生存率も改善することが確認された(図5)<sup>10, 11)</sup>。さらに、この臨床試験の長期解析を行ったところ、非環式レチノイドは1年間の投与終了後も、約4年間の長期にわたり肝発癌を抑制することが明らかとなった<sup>12)</sup>。非環式レチノイド投与群期間中、特に重篤な副作用は報告されなかったことから、これらの研究結果は、肝細胞癌の長期における再発抑制・予後改善に対する非環式レチノイドの有効性と安全性を証明するものであると考えられた。

#### IV. 非環式レチノイドを key drug とした併用化学肝発癌予防

作用機序の異なる薬剤の併用使用による一つの利点として、相乗効果の誘導が挙げられる。したがって、より効果的な肝発癌抑制を目指すうえで、相乗効果を期待した併用化学発癌予防(combination chemoprevention)の開発は、非常に重要な研究課題である。われわれは、この併用化学肝発癌予防の実践・臨床応用を目指して、非環式レチノイドを key drug とした予備実験を試みてきた。具体的には非環式レチノイドとインターフェロンやサリンダック誘導體とを組み合わせ、肝癌細胞を処理し、腫瘍細胞の増殖抑制効果について検討したところ、これらの combination によって、それぞれ相乗的な細胞増殖の抑制やアポトーシスの誘導効果が確認された<sup>13, 14)</sup>。特に、臨床の場において肝発癌抑制効果が報告されているインターフェロンと非環式レチノイドの併用で相乗

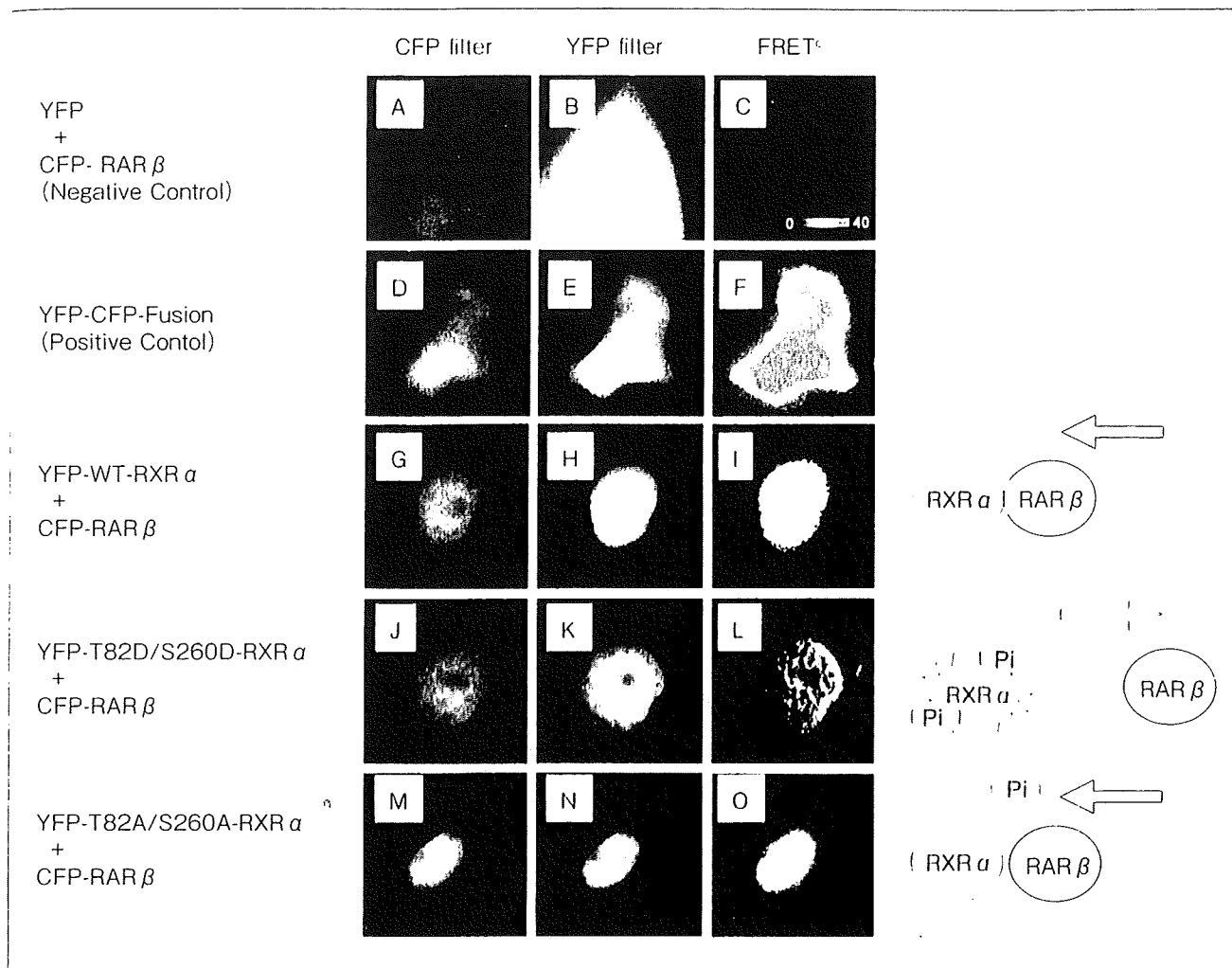


図 3a リン酸化および非リン酸化 RXR  $\alpha$  が細胞機能に及ぼす影響 (1)

リン酸化(T82D/S260D)および非リン酸化型(T82A/S260A)RXR  $\alpha$  をそれぞれ定常的に発現する mutant を作製し、これらの mutant および wild type RXR 発現細胞における RXR  $\alpha$  /RAR  $\beta$  のヘテロ二量体形成状態について Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET) を用いて検討したところ、RXR  $\alpha$  /RAR  $\beta$  蛋白質間における FRET 値は、非リン酸化型 RXR  $\alpha$  発現細胞では亢進し(O)、リン酸化型 RXR  $\alpha$  発現細胞では低下した(L)。これらの結果は、RXR  $\alpha$  はリン酸化位点を受けることで、RAR  $\beta$  との二量体形成能が低下すること、またリン酸化を解除されることで、この二量体形成能が改善・回復することを意味している(C : negative control, F : positive control, I : wild type-RXR  $\alpha$  を発現した細胞)。

(巻頭口絵カラー15頁参照)

効果が認められたことは、今後、包括的な肝発癌予防戦略を考えていくうえで、有意義な結果と考えられた。

また、Vitamin K<sub>2</sub> や代表的受容体型チロシンキナーゼである HER2 に対するモノクローナル抗体である Trastuzumab と、非環式レチノイドとの併用処理によっても相乗的な腫瘍細胞の増殖抑制効果が認められたが、そのメカニズムとして、これらの薬剤による Ras/MAPK/ERK の阻害作用、および RXR  $\alpha$  のリン酸化抑制作用が考えられた(図 6)<sup>15, 16)</sup>。近年、MEK/ERK の上流に位置する Raf の阻害剤である sorafenib や、Ras の上流に位置するさまざまな受容体型チロシンキナーゼを標的と

した分子標的薬剤の開発が進んでいるが、これらの分子標的薬剤も RXR  $\alpha$  のリン酸化を抑制することが予想されることから、非環式レチノイドとの併用による相乗効果が期待できるものと考えられる。

## V. おわりに

わが国のみならず世界の慢性肝疾患患者の現状を見渡せば、有効な肝発癌予防薬(予防法)の開発および臨床への応用は、重要かつ緊急の課題である。非環式レチノイドに関しては、2008年12月現在、初発および初回再発肝細胞癌根治治療後の

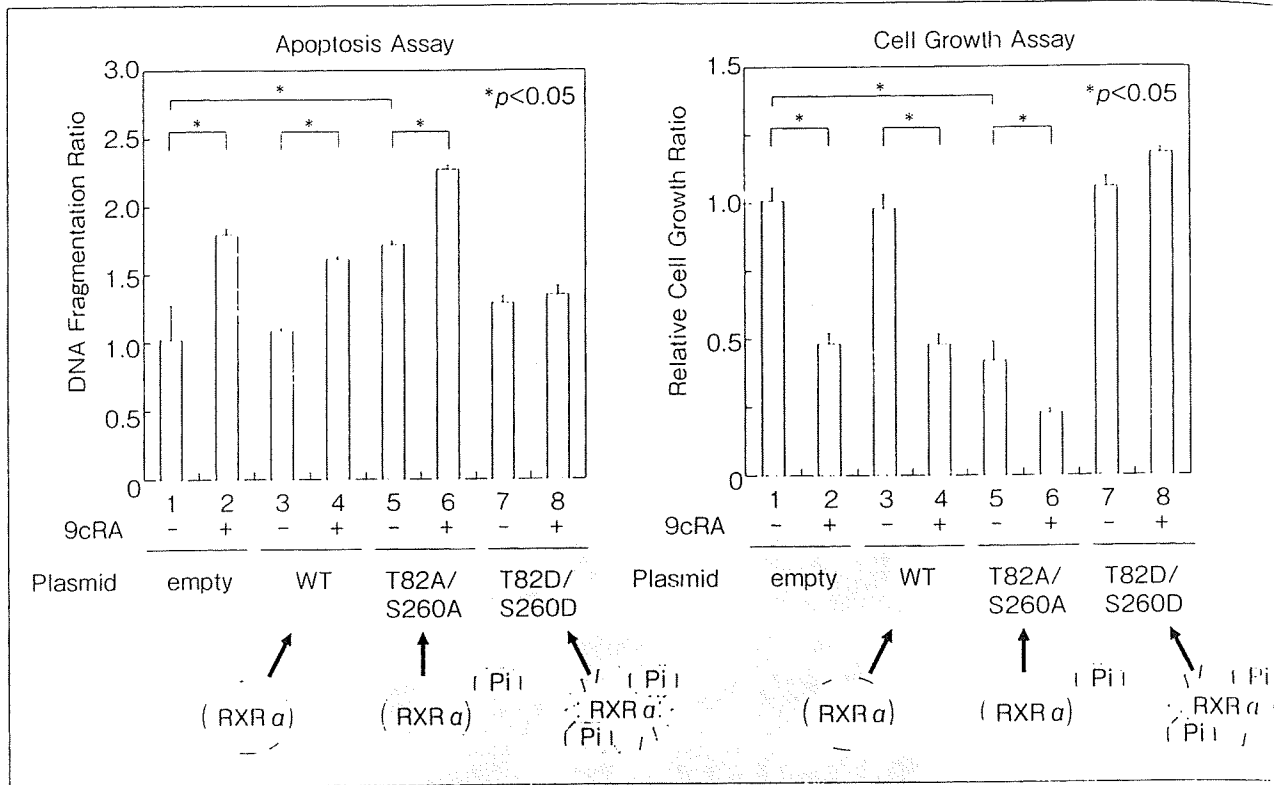


図 3b リン酸化および非リン酸化 RXR  $\alpha$  が細胞機能に及ぼす影響 (2)

非リン酸化型 RXR  $\alpha$  導入した HuH7 ヒト肝癌細胞では、リン酸化型 RXR  $\alpha$  導入した同細胞と比較し、アポトーシスの亢進と細胞増殖の抑制が認められた。これらの結果は、核内受容体蛋白質 RXR  $\alpha$  の異常修飾 (リン酸化) に伴う機能不全が、直接細胞の機能異常 (アポトーシス誘導の抵抗性・細胞の増殖亢進)、およびレチノイド不応状態の惹起に關与することを表している。(文献 3, 5 より改変して転載)

再発癌抑制を目的とした第 2/3 相試験 (二重盲検試験) が、全国規模・多施設で進行しており、その結果が期待される。また、併用化学肝発癌予防については、Ras/MAPK/ERK や受容体型チロシンキナーゼを標的分子とする薬剤以外にも、例えばヒストン修飾に作用する薬剤や、他の核内受容体を制御する薬剤も、非環式レチノイドの作用を増強し、相乗的な発癌予防、腫瘍細胞増殖抑制効果が誘導されることが予想される。今後は、これらの薬剤にも注目し、非環式レチノイドを key drug とした、新たな発癌予防法および治療法の研究・開発に取り組むべきであろう。

文献

- 1) Shimizu M, Takai K, Moriwaki H: Strategy and mechanism for the prevention of hepatocellular carcinoma: Phosphorylated retinoid X receptor alpha is a critical target for hepatocellular carcinoma chemoprevention. *Cancer Sci.* 2009 ; 100 : 369-374.
- 2) Moriwaki H, Yasuda I, Shiratori Y, et al: Deletion of serum lectin-reactive alpha-fetoprotein by acyclic retinoid: a potent biomarker in the chemoprevention of second primary

- hepatoma. *Clin Cancer Res.* 1997 ; 3 : 727-731.
- 3) Matsushima-Nishiwaki R, Okuno M, Adachi S, et al: Phosphorylation of retinoid X receptor alpha at serine 200 impairs its metabolism and function in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 2001 ; 61 : 7675-7682.
- 4) Adachi S, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, et al: Phosphorylation of retinoid X receptor suppresses ubiquitination in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002 ; 35 : 332-340.
- 5) Yoshimura K, Muto Y, Shimizu M, et al: Phosphorylated retinoid X receptor alpha loses its heterodimeric activity with retinoic acid receptor beta. *Cancer Sci.* 2007 ; 98 : 1868-1874.
- 6) Suzui M, Masuda M, Lim JT, et al: Growth inhibition of human hepatoma cells by acyclic retinoid is associated with induction of p21(CIP1) and inhibition of expression of cyclin D1. *Cancer Res.* 2002 ; 62 : 3997-4006.
- 7) Matsushima-Nishiwaki R, Okuno M, Takano Y, et al: Molecular mechanism for growth suppression of human hepatocellular carcinoma cells by acyclic retinoid. *Carcinogenesis.* 2003 ; 24 : 1353-1359.
- 8) Kagawa M, Sano T, Ishibashi N, et al: An acyclic retinoid, NIK-333, inhibits N-diethylnitrosamine-induced rat hepatocarcinogenesis through suppression of TGF-alpha expression and cell proliferation. *Carcinogenesis.* 2004 ; 25 : 979-985.
- 9) Shimizu M, Suzui M, Deguchi A, et al: Effects of acyclic retinoid on growth, cell cycle control, epidermal growth factor receptor signaling, and gene expression in human squamous

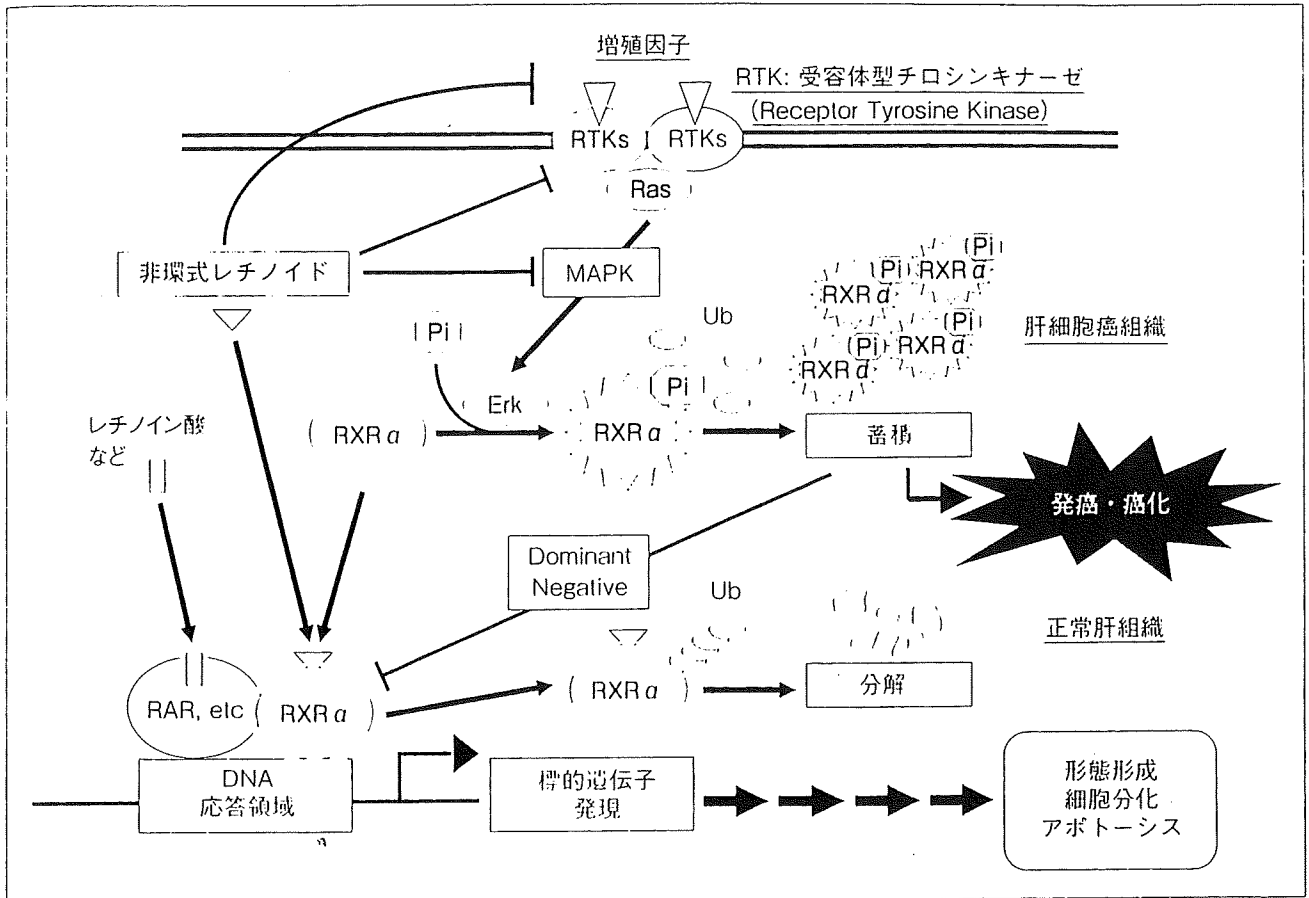


図4 ヒト肝発癌におけるRXR $\alpha$ の異常と非環式レチノイドの作用機序

RXR $\alpha$  蛋白は, Ras/MAPK/ERK により恒常的にリン酸化されることでユビキチン/プロテアソーム系による分解を逃れる。その結果, リン酸化RXR $\alpha$  は細胞内に異常蓄積し, 正常RXR $\alpha$  の働きを dominant negative に阻害するが, このことが肝発癌の主要なメカニズムの一つである。非環式レチノイドは, それ自身がRXR $\alpha$  へのアゴニストであるのみならず, Ras やその上流に位置する増殖因子とその受容体(受容体型チロシキナーゼ)の活性を阻害することでRXR $\alpha$  のリン酸化を抑制し, 核内受容体ネットワークにおける master regulator としての機能を回復する。(文献3~9より改変して転載)

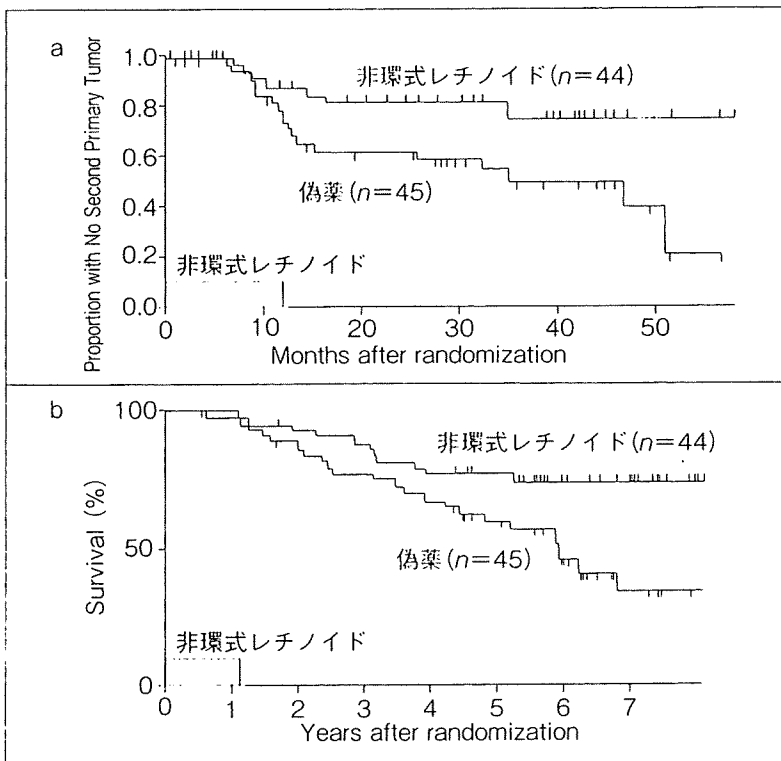


図5 非環式レチノイドによるHCC治療後の再発予防と生存率の改善  
臨床介入試験において, 非環式レチノイドは (a) 初発肝癌根治術後の二次発癌を有意に抑制し, (b) 生存率も改善した。(文献10, 11より改変して転載)

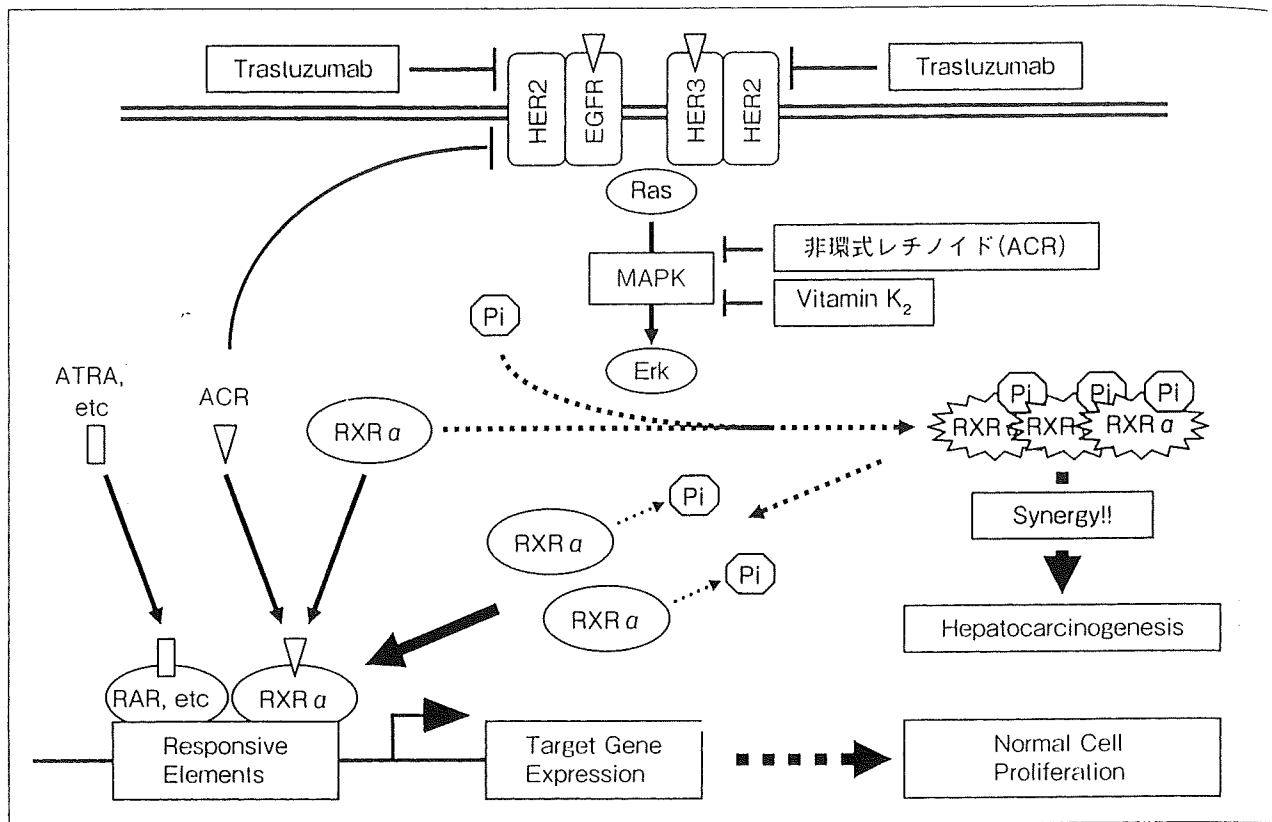


図6 非環式レチノイドと Vitamin K<sub>2</sub>、および Trastuzumab の併用処理による相乗的な肝癌細胞の増殖抑制。Vitamin K<sub>2</sub> や Trastuzumab は Ras/MAPK/ERK や受容体型チロシンキナーゼの一つである HER2 の活性を阻害することで、非環式レチノイドと協調的に RXR α のリン酸化を抑制し、その機能を回復する。そこにリガンドである非環式レチノイドが加わることで、相乗的な肝癌細胞の増殖抑制効果が誘導されるものと考えられる。  
(文献 15, 16 より改変して複製)

cell carcinoma cells. Clin Cancer Res. 2004 ; 10 : 1130-1140.

10) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al: Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. N Engl J Med. 1996 ; 334 : 1561-1567.

11) Muto Y, Moriwaki H, Saito A: Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 1999 ; 340 : 1046-1047.

12) Takai K, Okuno M, Yasuda I, et al: Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. Updated analysis of the long-term follow-up data. Intervirology. 2005 ; 48 : 39-45.

13) Obora A, Shiratori Y, Okuno M, et al: Synergistic induction of apoptosis by acyclic retinoid and interferon-beta in human

hepatocellular carcinoma cells. Hepatology. 2002 ; 36 : 1115-1124.

14) Shimizu M, Suzui M, Deguchi A, et al: Synergistic effects of acyclic retinoid and OSI-461 on growth inhibition and gene expression in human hepatoma cells. Clin Cancer Res. 2004 ; 10 : 6710-6721.

15) Kanamori T, Shimizu M, Okuno M, et al: Synergistic growth inhibition by acyclic retinoid and vitamin K<sub>2</sub> in human hepatocellular carcinoma cells. Cancer Sci. 2007 ; 98 : 431-437.

16) Tatebe H, Shimizu M, Shirakami Y, et al: Synergistic Growth Inhibition by 9-cis-Retinoic Acid Plus Trastuzumab in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. Clin Cancer Res. 2008 ; 14 : 2806-2812.

# 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



## 1. 生化学検査/D. アミノ酸および含窒素化合物

# 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

個体差は健常成人では少ないが、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	μmol/l
非必須アミノ酸	NEAA	1,400~2,400	μmol/l
必須アミノ酸	EAA	660~1,200	μmol/l
分岐鎖アミノ酸	BCAA	270~600	μmol/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枢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、糖尿病性ケトアシドーシス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
$\alpha$ -アミノアジピン酸	$\alpha$ -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
$\alpha$ -アミノ-n-酪酸	$\alpha$ -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
$\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸	GABHBA	ND	ND	
テロシン	Tyr	54.6~75.2	40~90	40.8~70.8
$\beta$ -アラニン	$\beta$ -Ala	ND	TR	ND
フェニルアラニン	Phe	57.1~68.7		43.4~67.0
$\beta$ -アミノイソ酪酸	BAIBA	ND	TR	ND
ホモシステイン	Homocys	ND	ND	ND
$\gamma$ -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
チロシン症	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'-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増加しているのか（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 protein metabolism in uremia. *Kidney International* 14: 340-348, 1978

# 経腸 栄養剤

ハンドブック

A<sup>to</sup>Z

編集

佐々木雅也  
幣 憲一郎

南江堂

## 2 肝疾患

### ポイント

- 肝疾患の中で経腸栄養剤を用いた栄養療法の適応は、劇症肝炎と肝硬変にある。いずれも分岐鎖アミノ酸を多く含有する肝不全用経腸栄養剤を用いて管理される。
- 投与量は分岐鎖アミノ酸/チロシン比 (BTR) または血漿遊離アミノ酸濃度や血液アンモニア濃度などをモニタリングしながら、過剰投与に注意して決定する。

### A. 急性肝炎, 劇症肝炎



#### 栄養病態とアセスメント

- 急性肝炎の重症化例では肝臓でのグリコーゲン貯蔵の低下ならびに高インスリン血症により、低血糖を認めることがある。また、エネルギー代謝が亢進していることが多い。
- 劇症肝炎でもエネルギー代謝は亢進しており、特に多臓器不全を伴った例では安静時エネルギー消費量の1.5倍程度のエネルギーが必要とされる。一方でエネルギー基質としての糖利用能は著しく低下し、体蛋白の異化が亢進している。
- 劇症肝炎の栄養代謝としてアミノ酸代謝異常が特徴的である。血漿中の芳香族アミノ酸 (aromatic amino acid : AAA) とメチオニン (Met) が著増するが、分岐鎖アミノ酸 (branched-chain amino acid : BCAA) は正常から軽度の増加にとどまり、Fischer比 (BCAA/AAA) や BCAA/チロシン比 (BTR) は著明に低下する。
- 栄養評価の基本は身体計測であり、身長、体重、上腕筋囲 (armed muscle circumference : AMC) や上腕三頭筋部皮下脂肪厚 (triceps



skinfold thickness : TSF) を測定し、栄養状態を評価する。

- 栄養評価として用いられる血清アルブミン値、コレステロール、コリンエステラーゼなどは肝細胞で合成されることから、低栄養状態で低下しているのか、肝細胞機能低下によるものか判断ができないこともあるので注意が必要である。



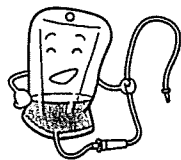
## 経腸栄養の適応

### a. 急性肝炎

- 食欲不振、全身倦怠感など症状が強い場合は糖質の点滴静注とする。経口摂取が可能となれば、流動食より開始し、標準体重あたりエネルギー 30~35 kcal/日、たんぱく質 1.0~1.5 g/kg 程度のバランスのとれた食事を処方する。基本的に経腸栄養の適応はない。

### b. 劇症肝炎

- 劇症肝炎を中心とする急性肝不全では、意識障害が出現する前から食物摂取は困難であり、栄養管理の基本は中心静脈栄養法となる。劇症肝炎における栄養法を図 1 に示す。
- 劇症肝炎は肝での糖利用能は低下しており、通常 1 日の投与エネルギーを 25 kcal/kg (1,200~1,600 kcal 程度) にするのが実践的である。



## 経腸栄養剤利用の実際

### a. 静脈栄養による栄養管理

- 急性期は輸液管理とし、中心静脈からの経路でグルコースと電解質を中心とした栄養管理を開始する。特殊組成アミノ酸輸液および脂肪乳剤は原則として使用しない。
- 脳症が覚醒し肝予備能が改善した場合にはグルコースに BCAA 製剤を加えて投与するが、肝臓での尿素回路による窒素代謝がすぐに改善しているわけではないことから、過剰な窒素負荷に留意し、血

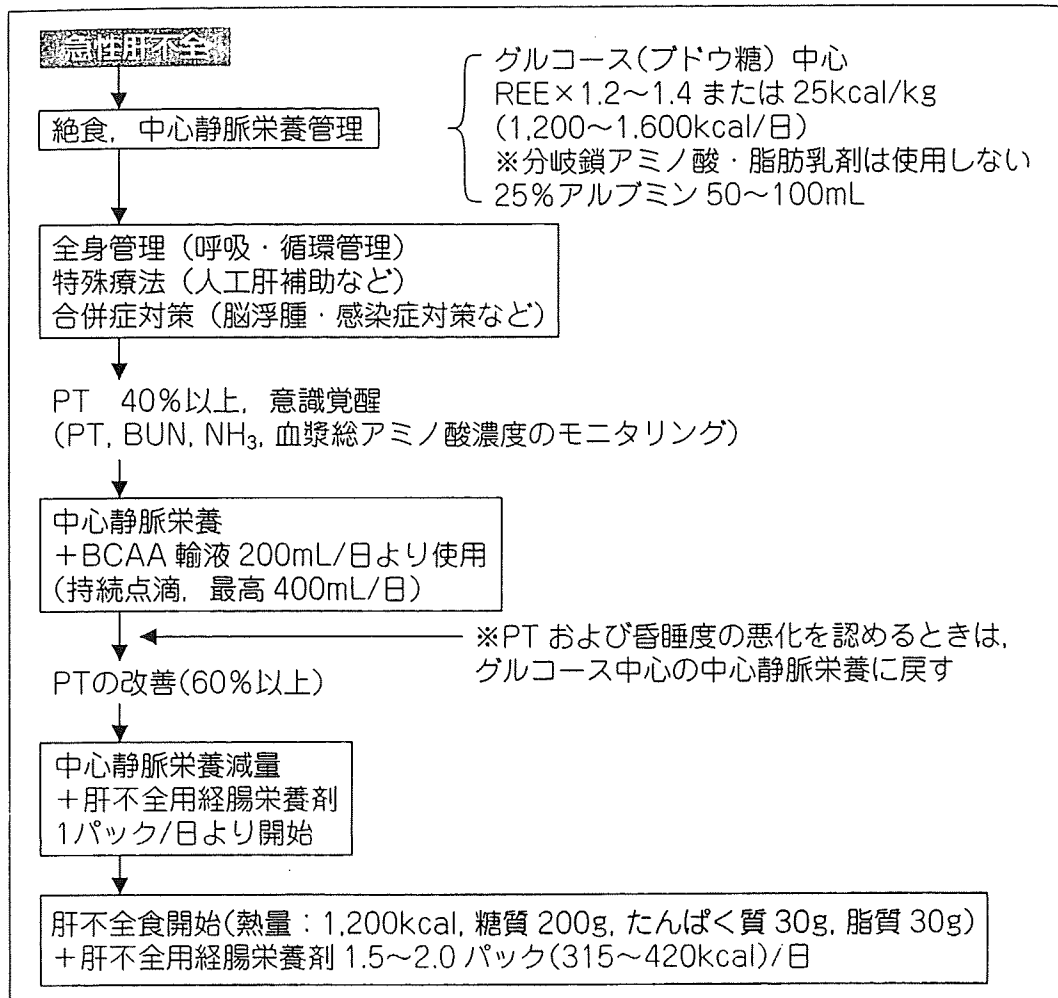


図1 劇症肝炎における栄養法  
(遠藤龍人ほか, BIO Clinica 19, 2003)

液アンモニア濃度や血漿アミノ酸濃度を参考にしながら徐々に増量する。

#### b. 経腸栄養剤利用への移行

- ⊙回復期となり肝予備能が改善し経口摂取可能となれば, 肝不全用経腸栄養剤 (アミノレバン EN<sup>®</sup>, ヘパン ED<sup>®</sup>) を開始する。低たんぱく食 (1,200~1,600 kcal, たんぱく質 40~60 g 程度) と併用し, 漸次至適カロリーまで増量する。

## 処方例

〈劇症肝炎〉

①プロトロンビン時間が60%以上に回復した時期

中心静脈栄養減量(900~1,000 kcal/日)+肝不全用経腸栄養剤1パック(アミノレバン EN<sup>®</sup> 210 kcal またはヘパン ED<sup>®</sup> 300 kcal)

注意点: 1~2週間経過を観察し, 血液アンモニア濃度や血漿遊離アミノ酸に異常がないことを確認する。

②上記処方にて肝機能の悪化がみられない時期

肝不全食(1,200 kcal/日, 糖質200 g, たんぱく質30 g, 脂質30 g)+肝不全用経腸栄養剤1.5~2パック(アミノレバン EN<sup>®</sup> 315~420 kcal またはヘパン ED<sup>®</sup> 300~450 kcal)

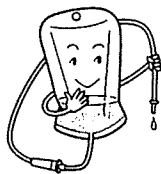
注意点: 血液生化学検査を参照しつつ食事の割合を漸次至適量まで増やす。

## B. 慢性肝炎



## 栄養病態とアセスメント

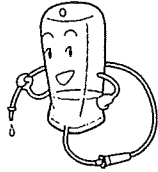
- ① 各栄養素の代謝障害をみることは少ない。C型肝炎では耐糖能異常の合併頻度が高い。
- ② C型肝炎では肝臓での鉄の吸収が亢進し、肝細胞内に過剰な鉄沈着を認めることが多い。
- ③ 栄養評価として身長、体重、AMCやTSFを測定する。
- ④ 生活習慣病の糖尿病や脂肪肝が伴うこともあり、合併の有無を確認する。血清アルブミン値、コレステロール、コリンエステラーゼなどを測定し栄養状態を判定する。



## 経腸栄養の適応

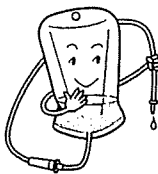
- ① 栄養療法の基本はバランスのとれた食事であり、経腸栄養の適応はない。

## C. 脂肪肝，非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)



### 栄養病態とアセスメント

- ⊙ 脂肪肝の発生要因には肝臓での脂肪酸合成の亢進，肝臓での脂肪酸化の低下，肝臓から末梢への脂肪輸送の障害などがあげられる。
- ⊙ 脂肪肝では肥満，高脂血症，高血圧などの生活習慣病の合併が高頻度であることから，これらの病態の理解も重要である。
- ⊙ NASH (non-alcoholic steatohepatitis) では7割の症例が肥満を伴っており，高頻度に内臓脂肪沈着と耐糖能異常を伴う。またインスリン抵抗性により空腹時の高インスリン血症がみられ，空腹時血糖正常で糖負荷2時間後に高血糖を示す例が多い。
- ⊙ 栄養評価として，身体計測（身長，体重，AMC，TSF）を実施する。さらに血中脂質の中性脂肪，HDL-コレステロール，LDL-コレステロールを測定する。糖尿病を伴う場合もあることから，血糖やHbA<sub>1c</sub>の測定も必要である。



### 経腸栄養の適応

- ⊙ 肥満，耐糖能異常，高脂血症，高血圧などの生活習慣病を高頻度に合併することから，これらの病態に見合った食事療法を行うのが基本であり，経腸栄養の適応はない。