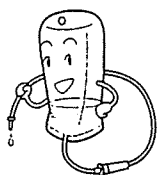


D. 肝硬変, 肝癌



栄養病態とアセスメント

a. 肝硬変

- ④ 糖質, 脂質, たんぱく質・アミノ酸のみならずビタミン, ミネラル, 微量元素等にも異常がみられ, たんぱく質-エネルギー栄養障害 (protein-energy malnutrition : PEM) が特徴的である.
- ④ エネルギー代謝異常については, 早朝空腹時にエネルギー基質である糖質の利用効率の低下と脂質の燃焼比率の増加がみられる. この異常は健常者の3日間の絶食状態に相当するといわれ, 脂肪の燃焼比率は重症度の進展に相関する. したがって呼吸商 (respiratory quotient : RQ) は低下し, RQが0.85未満を示す例は予後が不良である.
- ④ 肝臓でのグリコーゲン貯蔵量は減少し, 筋蛋白を分解しアミノ酸から糖新生するため, 骨格筋量が減少し窒素出納は負に傾く.
- ④ 血漿遊離アミノ酸のインバランスとして, BCAAは減少しAAAは増加して, Fischer比あるいはBTRの低下がみられる. AAAは肝臓で代謝され肝硬変の重症度の進行とともに血中で増加する. 一方, BCAAはエネルギー源やアンモニア代謝に利用され血中で低下する. したがってFischer比(1.8以下)やBTR(3.0以下)の低下例では積極的な栄養介入が必要である.
- ④ 栄養評価として身体計測, 血液生化学検査を行うが, 浮腫や腹水がある例や, 高度に肝不全が進行した例では正しく評価できないことがある.

b. 肝癌

- ④ わが国の肝癌は大部分肝細胞癌であり, 多くは肝硬変を背景に発生する. 栄養病態, 栄養評価については肝硬変と基本的に同じである.
- ④ 肝硬変から肝癌を発生した症例の解析より, 肝癌発生のハザード比

が有意に高くなる因子として、①男性、②AFPの高値(20 ng/mL以上)、③糖尿病の合併、④血清アルブミン低値、とともに⑤BMI高値であることが報告され、太らせないバランスのとれた栄養療法が重要である。



経腸栄養の適応

a. エネルギー代謝異常の対策

- ⑥ 食事回数を分割した就寝前の補食療法 (late evening snack : LES) が推奨され、ことに肝不全用の経腸栄養剤使用により血清アルブミン濃度の増加や栄養素の燃焼比率の改善がみられる (図2)。

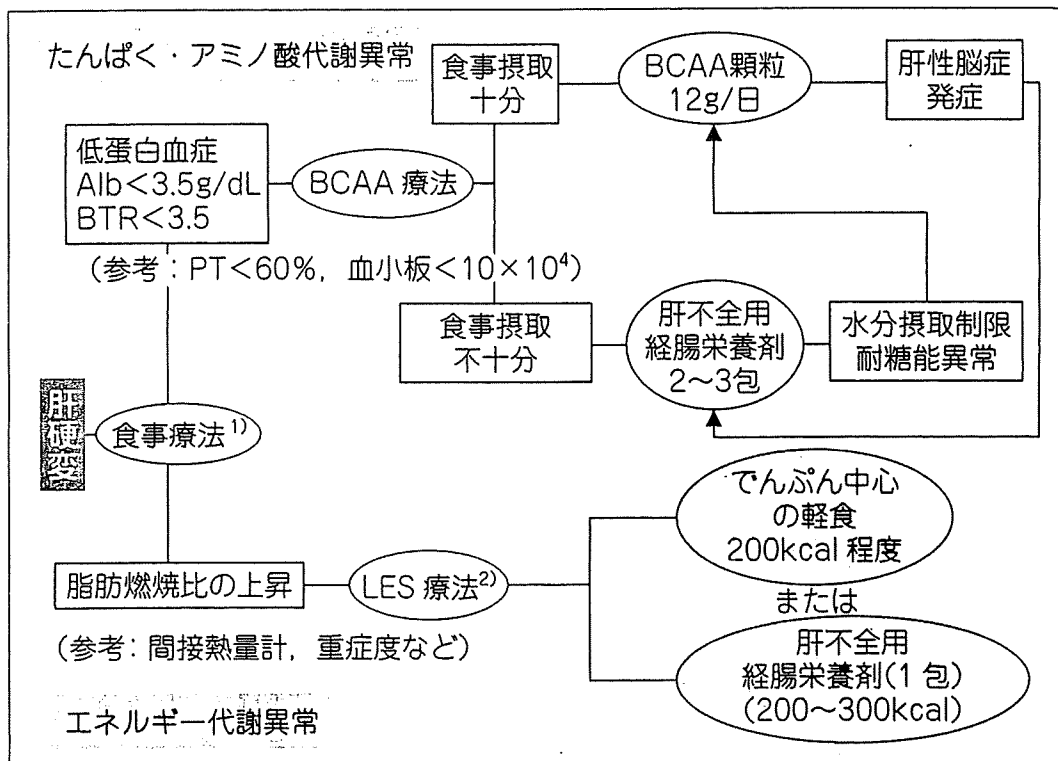
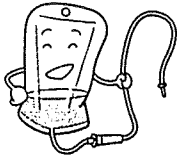


図2 肝硬変に対する栄養療法 (岩手医科大学消化器・肝臓内科)

- 1) ESPENのガイドラインを参照しエネルギー30kcal/標準体重、たんぱく質1.2g/標準体重でバランスのとれた食事にて耐糖能異常(糖尿病)の有無をチェックする
- 2) LES (late evening snack, 就寝前の軽食摂取)

b. たんぱく・アミノ酸代謝異常の対策

- たんぱく・アミノ酸代謝異常は肝不全が進行するにつれて顕著となり、窒素平衡の是正や低栄養の改善を目的に経口BCAA製剤が用いられる。経口BCAA製剤にはBCAA顆粒（リーバクト[®]）と肝不全用経腸栄養剤（アミノレバンEN[®]、ヘパンED[®]）があり、適応対象は原則的には違うことから使い分けが必要である（図2）。



経腸栄養剤利用の実際

- 肝不全用経腸栄養剤は、肝性脳症の覚醒後や既往があり、たんぱく不耐症を伴う非代償性肝硬変に投与され、BCAA顆粒製剤は、食事摂取が十分にもかかわらず低アルブミン血症を呈する場合に投与される。しかし、食事摂取状況より十分な食事摂取が可能な場合はBCAA顆粒製剤、食事が不十分な場合は肝不全用経口栄養剤を併用するのが実際に即している。
- 経口摂取の可能な肝性脳症（Ⅰ～Ⅱ度）や高アンモニア血症を認めるような、いわゆるたんぱく不耐症の場合は、たんぱく制限食（0.4～0.6 g/kg 標準体重）とし、肝不全用経腸栄養剤を併用した食事とする。

処方例

〈肝硬変・肝癌合併肝硬変〉

食事の基本として総エネルギー 30 kcal/標準体重、たんぱく質 1.2 g/標準体重、たんぱく不耐症ではたんぱく制限食（0.4～0.6 g/kg 標準体重）。

①就寝前軽食摂取療法（LES）として

肝不全用経腸栄養剤 1 パック（アミノレバンEN[®] 210 kcal またはヘパンED[®] 300 kcal）

注意点：総カロリーより肝不全用経腸栄養剤分は差し引くこと。

②肝性脳症覚醒時

末梢静脈栄養（1,000 kcal/日程度）+肝不全用経腸栄養剤 1 パック（アミノレバンEN[®] 210 kcal またはヘパンED[®] 300 kcal）

注意点：血液アンモニア濃度や血漿遊離アミノ酸濃度を確認しつつ、点滴から肝不全用経腸栄養剤に切り替える。

③脳症覚醒後の維持期

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[®] 315～420 kcal またはヘパ

ン ED[®] 300~450 kcal)

④たんぱく不耐症（高アンモニア血症）例

総カロリー 30kcal/標準体重でたんぱく制限食（0.4~0.6g/kg 標準体重）
+肝不全用経腸栄養剤 1~2 パック（アミノレバン EN[®] 210~420kcal またはヘパン ED[®] 300~600kcal）

文献

- 1) 加藤章信, 鈴木一幸: 肝疾患の栄養療法. 日本消化器病学会雑誌 104 (12): 1714-1721, 2007
- 2) 加藤章信, 鈴木一幸: 肝硬変の栄養療法. 日本医事新報 4421: 57-61, 2009
- 3) 加藤章信, 鈴木一幸: 肝疾患. 病態栄養専門医テキスト—認定専門医をめざすために, 日本病態栄養学会 (編), 南江堂, p114-125, 2009

最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 62 (別刷)

アルコール性肝障害

第2章 アルコール代謝の生化学・遺伝

アルコールと金属代謝

大竹孝明

最新医学社

第2章 アルコール代謝の生化学・遺伝

アルコールと金属代謝

要旨

アルコール症の酸化ストレスを背景とした肝障害と金属元素の代謝には密接な関係がある。特に、アルコール性鉄過剰症はアルコールによる酸化ストレスを相乗的に増強させる。機序として、その炎症性サイトカインの動態およびシグナル伝達系の活性化が報告されている。さらに、アルコール性鉄過剰症の発現メカニズムに関して鉄関連分子の発現異常の最新知見が報告されており、アルコールと鉄代謝異常に関しては分子生物学的に病態が解明されつつある。

はじめに

生体を構成しているタンパク、核酸、脂肪、糖などの生体分子は、主に炭素、水素、酸素、窒素、リン、イオウからなり、これにカルシウム、カリウム、ナトリウム、マグネシウム、アルミニウムを加えた11元素で生体構成の99%以上を占める。しかし、生体はこれら11元素のみでは生存することができず、鉄(Fe)、亜鉛(Zn)、銅(Cu)、マンガン(Mn)、コバルト(Co)などの微量元素がなくては生命活動が維持できない。Feは生体内でヘモグロビンのほか種々の酵素に使われる元素である。同様にCu, Zn, Mnなども生体の重要な酵素反応に必要な不可欠な補因子となり、生体反応に重要な生理作用をもたらしている。よって、これら元素は総括的に必須微量元素(essential trace elements)と呼ばれている。本稿ではアルコール摂取によるこれら微量金属の動態について解説する。

●キーワード

鉄
酸化ストレス
フリーラジカル
トランスフェリン
受容体
ヘプシジン

アルコール摂取と微量金属の変化

慢性のアルコール摂取およびそれによるアルコール性肝障害では、Fe, Zn, Cu, Mnなどの幾つかの微量元素の肝組織内含有量が変化

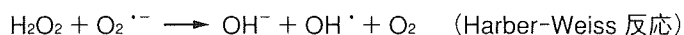
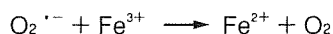
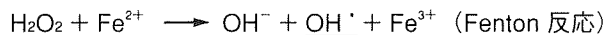
する。これら微量元素の変化はその生理作用の変化から肝線維化を進展させることが推察されている。肝組織、血清および尿中 Fe, Zn, Cu, Mn 含量をアルコール性肝硬変、非硬変肝、正常肝において比較検討したところ、アルコール性肝硬変の肝組織中の Zn の低下と Cu の増加がみられ、これらは肝線維化状態と相関していた。肝硬変において、Zn の尿中排泄の増加が起きている。また、Zn, Fe, Cu の尿中排泄は肝硬変の重症度および予後と相関していることが報告されている¹⁾。

鉄代謝の恒常性

鉄は必須微量元素の中で、生体中に最も多量に含まれている（3～4 g）。生体鉄のほとんどが赤血球ヘモグロビン、筋細胞ミオグロビン、またはヘム鉄として細胞内の多数の酵素の補因子として広く使用されている。鉄は酸素運搬に必須であり、シトクロム、カタラーゼなどのヘム酵素としてエネルギー代謝に重要な働きをしている。また、非ヘム鉄は通常フェリチンおよびその凝集物であるヘモジデリンとして肝脾および骨髄に隔離貯蔵されているが、不安定鉄プール（LIP）という易利用性の自由鉄分画も存在する²⁾。細胞内で貯蔵鉄と LIP は平衡状態を保っており、貯蔵鉄の増加に伴い LIP も増加する。

鉄は正常状態において腸管粘膜や皮膚上皮細胞の脱落によってわずかに喪失するだけで、能動的に排泄される機構がない。必要とされる鉄の供給源のほとんどは網内皮系細胞（脾臓、骨髄のマクロファージ、肝臓の Kupffer 細胞）が老廃赤血球を貪食し、ヘモグロビン鉄を再利用することによって得られている。わずか 1～2 mg の鉄が十二指腸、上部小腸から吸収され、イン・アウトのバランスがとれている。血清中のほとんどの鉄はトランスフェリン結合鉄の形で輸送された後、主に骨髄での赤血球造血で利用されるとともに、残りは肝臓や網内皮系細胞に蓄積される。貯蔵鉄は必要に応じて血清中の再利用プールに汲み出される。このように、生体の鉄代謝は半閉鎖系システムであり、正常状態では鉄の過剰や欠乏が起きないように厳密に調節されている³⁾。しかし、鉄には能動的な排泄機構がないことから鉄過剰とそれに伴った酸化ストレスという病態が発生しやすく、アルコール症でもしばしばみられる。

図1 鉄を触媒としたヒドロキシラジカル産生反応



酸化ストレスと微量金属

肝臓は主要な鉄の貯蔵庫であるとともに、もともと代謝の中心臓器でさまざまな代謝活動が多数の酵素によって盛んに行われているため、ミトコンドリアやマイクロゾームの電子伝達系では多量の活性酸素種 (ROS) が産生される。ここで産生される活性酸素 ($\text{O}_2^{\cdot -}$) の反応性は弱いですが、自由鉄の存在下で Fenton 反応, Harber-Weiss 反応を介して容易により反応性の高いフリーラジカルを供給する。特に、ヒドロキシラジカル ($\text{HO}\cdot$) は最も反応性が高く細胞障害の主因と考えられている (図1)。生体内において、鉄はフェリチン, トランスフェリンなどの多くのキレートタンパクにより隔離されている限りはフリーラジカル産生に寄与しない。しかし、鉄が過剰になり不安定鉄プール (LIP) が増加してくると、クエン酸などと結合している遊離の3価鉄の一部が2価鉄となり、酸素の存在下で Fenton 反応によって強力な $\text{HO}\cdot$ を産生し、タンパク質, 脂質, 核酸と反応し、細胞障害, 線維化, 発がんを促進する³⁾。また、鉄過剰状態では、 $\text{HO}\cdot$ のみではなく、peroxyl ($\text{ROO}\cdot$), alkoxy ($\text{RO}\cdot$), thiyl ($\text{RS}\cdot$), thiylperoxyl ($\text{RSOO}\cdot$) などの各種ラジカルも産生される。

$\text{HO}\cdot$ の供給源である $\text{O}_2^{\cdot -}$ の敏速な消去が、臓器障害の防止に重要で、ROS 消去系には $\text{O}_2^{\cdot -}$ スカベンジャーであるスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) やカタラーゼ, グルタチオンペルオキシダーゼが重要な役割を担っている。アルコール症で栄養状態が悪く、微量金属欠乏症を呈すると SOD やカタラーゼ, グルタチオンペルオキシダーゼなどの酵素の活性が低下し、活性酸素の消去が不十分となる。

アルコール性肝障害と鉄過剰症

欧米で多い遺伝性ヘモクロマトーシスは、種々の鉄関連分子の遺伝子変異を背景に肝臓、脾臓および心臓などの臓器に鉄の過剰蓄積が起り、臓器不全をもたらす。それ以外に二次性鉄過剰症としてサラセミアなどの無効造血に伴うもの、骨髄異型性症候群、再生不良性貧血のように輸血依存性の血液疾患、漫然とした鉄剤長期投与などによる鉄過剰症などがあるが、慢性肝疾患としてはC型肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）が二次性鉄過剰症であり、軽度から中等度の肝内鉄蓄積がみられることが多い。アルコール性肝障害においても二次性鉄過剰症がしばしば認められる¹¹⁵⁾。

鉄とアルコールによる肝酸化ストレス

鉄は反応性の弱い活性酸素や過酸化水素をより反応性に富んだヒドロキシラジカルに変換する。アルコール性肝障害では、肝内鉄濃度の上昇があり鉄酸化ストレスによる肝障害の増強が示唆されていた¹¹⁵⁾。この病態がアルコールと鉄の胃内投与する動物モデル（Tsukamoto model）を用いて検討され、肝内鉄量の増加、脂質過酸化、肝酵素の上昇および肝線維化の促進が示され、鉄とアルコールの相乗効果による酸化ストレスの増強が証明された⁶⁾。さらに、細胞分画レベルの検討ではアルコールは Kupffer 細胞の鉄含量を上昇させ、NF- κ B を活性化し、腫瘍壊死因子（TNF） α 産生を促進させる。さらに、鉄はこの NF- κ B シグナルを促進するように働くことによって肝細胞障害と肝線維化を促進することが示された^{7~9)}。また、アルコールは肝の抗酸化システムであるグルタチオンレベルを低下させるが、鉄過剰はこのアルコールによる肝内グルタチオン濃度の減少をさらに促進することが報告されている¹⁰⁾。このような病態から、経口鉄キレート剤の deferiprone は鉄上昇、脂質過酸化、肝脂肪化、肝障害に対して抑制作用があることが報告されている。

アルコールとトランスフェリン鉄の取込み亢進

アルコール性肝障害の肝組織において、肝実質細胞への鉄の沈着が認められ、肝細胞への鉄沈着は、肝障害の増悪因子になることが注目

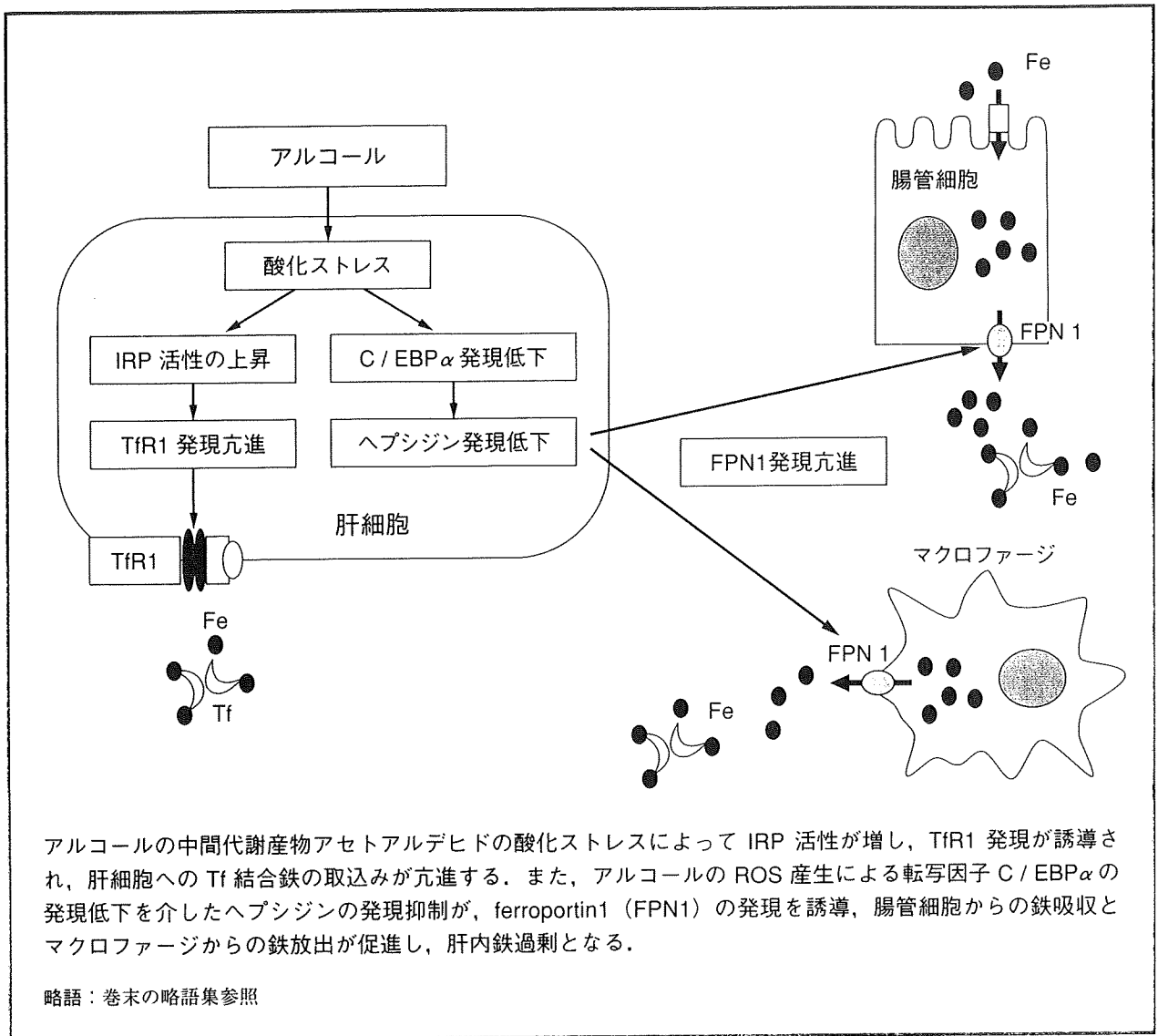
されている。鉄蓄積と脂質過酸化物である 4-hydroxy 2-nonenal (HNE) protein adducts の発現の局在は一致し、過剰蓄積した鉄が酸化ストレスになっていることが分かる¹¹⁾。肝細胞内への鉄取込みのほとんどがトランスフェリン (Tf) とその受容体 TfR を介して起る。TfR にはさまざまな細胞に存在する TfR1 と肝特異的に発現している TfR2 の2種類ある。通常の状態の肝細胞には、TfR2 が発現し、TfR1 はほとんど発現していないが、アルコール性肝障害の肝組織では TfR1 の発現が増強しており、TfR1 を介した Tf 結合鉄の取込み亢進が誘導されている。そして、禁酒することにより発現が低下する¹²⁾。初代培養肝細胞を用いた基礎実験においてもアルコール負荷によって、TfR1 の発現亢進と Tf 結合鉄の取込み増加を認めている。アルコールによる TfR1 発現亢進の機序に関しては iron responsive element (IRE)/iron regulatory protein (IRP) binding assay によってアルコール代謝産物アセトアルデヒドによる酸化ストレスが IRP 活性を上げ TfR1 の発現を増加させていることが見いだされている (図2)¹³⁾。

アルコールと鉄代謝調節因子ヘプシジンの発現異常

あらゆる元素の代謝は、特異的酵素あるいはホルモンなどによって厳密に調節されているが、加齢や病的状態でその恒常性が乱れてくる。肝疾患では、遺伝性ヘモクロマトーシスにおいて、その遺伝子変異を背景とした鉄代謝異常の鍵となる分子として鉄代謝調節因子ヘプシジンの発現異常を介していることが指摘されている。最近、慢性アルコール摂取による鉄過剰症の病態においても、このヘプシジンの発現異常が存在することが基礎研究で証明され、アルコールと鉄代謝不全との関連が明らかにされつつある。

元来、鉄代謝における鉄供給源の主体はマクロファージによるヘモグロビン鉄のリサイクル系であり、それにわずかな十二指腸からの鉄吸収が加わり、半閉鎖的な鉄代謝システムが形成されている。よって、鉄の過剰や欠乏が起きないように、骨髄、肝臓、脾臓、網内系細胞、腸管などの離れた諸臓器が協調して鉄代謝を行い、厳密に調節される必要がある。その液性調節因子がヘプシジンという肝臓由来の活性型が 25 アミノ酸からなるペプチドである¹⁴⁾。主に肝細胞で産生される

図2 アルコールと鉄関連遺伝子の発現異常



ヘプシジンは、腸管細胞とマクロファージに発現する鉄トランスポーター (ferroportin 1) の発現を制御することによって、十二指腸からの食餌鉄の吸収抑制とマクロファージからの鉄の放出抑制に働き、生体の鉄代謝を負の方向に調節する。ヘプシジン産生は、鉄負荷、細菌の暴露、炎症または炎症性サイトカインであるインターロイキン-1, 6で亢進し、その結果、小腸からの鉄吸収とマクロファージからの鉄の放出を抑制する¹⁵⁾¹⁶⁾。逆に、鉄欠乏状態ではヘプシジンの発現は低下し、それとともに小腸の ferroportin 1 の発現が亢進し、鉄吸収が増加する。

アルコール摂取により、消化管からの鉄吸収が亢進することが古く

から報告されていたが、その機序は不明であった。アルコール性肝障害における肝内鉄過剰蓄積の別の機序として、我々はヘプシジンの発現が低下していることを見いだしている。アルコール性肝障害患者の血清中プロヘプシジン濃度について酵素抗体 (ELISA) 法にて検討したところ、アルコール性肝障害患者の血清プロヘプシジン濃度は健常者に比べて低下傾向であった¹⁷⁾。さらに、マウス、ラットを用いたアルコール負荷動物モデルや肝癌細胞株へのエタノール添加モデルにおいても、ヘプシジンの発現抑制が確認された。アルコールによるヘプシジン発現抑制の機序はアルコールによる ROS 産生が転写因子 CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 α (C/EBP α) の発現低下を介して起きていると報告されている (図 2)¹⁸⁾¹⁹⁾。以上から、アルコール摂取における鉄代謝異常の主な要因として、ヘプシジンの発現低下による十二指腸での鉄吸収およびマクロファージからの鉄放出が誘導されていることが示された。慢性アルコール摂取のような二次性鉄過剰症においても遺伝性ヘモクロマトーシスと類似の病態が起きていることが初めて証明されたことになる。

アルコールと銅代謝

ヒトの体内銅総量は 70 ~ 100 mg で、肝内に約 10 % が存在している。1日 2 ~ 5 mg の摂取量で、通常の食事で十分満たされている。銅は十二指腸、胃で吸収され、アルブミンと結合して大部分が肝に移送され、セルロプラスミンとなる。血清銅の 95 % はこのセルロプラスミン銅で、残り 5 % がアルブミンまたはアミノ酸と結合している。銅酵素は酸素の運搬、電子伝達、酸化還元の触媒として働き、特に造血、骨代謝、細胞外マトリックス代謝などの生理反応に重要な役割を果たしている。セルロプラスミンは、血中で芳香族ジアミンを酸化しうる唯一の酵素で、鉄代謝にも関与している。銅の排泄は大部分が胆汁を介して便中に排泄され、尿中にも多少排泄される。Wilson 病では低下し、閉塞性黄疸、原発性胆汁性肝硬変症、アルコール性肝障害では上昇する。Wilson 病のほか、原発性胆汁性肝硬変症でも肝組織中の銅過剰が認められるが、アルコール性肝障害でも認められ、酸化ストレスを増強し、肝障害、肝線維化に影響することが示唆されている²⁰⁾。

アルコールと亜鉛代謝

体内亜鉛の総量は約 2 g で、血液中に多い鉄に対して、亜鉛は細胞内に多い微量元素である。約 90 % が筋肉、骨に存在する。1 日必要量は 10 ~ 15 mg 程度で小腸、十二指腸から吸収される。亜鉛の主に metallothionein に結合し、亜鉛のリザーバーとなっている。亜鉛は多くの酵素活性に関与し、亜鉛欠乏時には種々の酵素機能の障害をもたらされる。特に、亜鉛は DNA & RNA polymerase などの核酸合成やタンパク合成に必須な酵素と結合し、タンパク代謝に重要な役割を演じている。亜鉛欠乏症の示す症候としては、皮膚炎、食欲減退、味覚・嗅覚の減退、脱毛、創傷治癒の遅延、嗜眠、うつ状態などの精神・神経症状、組織再生能の低下、免疫機能の低下など多彩である。さまざまな疾患で亜鉛欠乏が認められるが、肝炎、肝硬変、肝不全においてもしばしば認められ、アルコール性肝障害症例においても血清中および肝組織中の亜鉛濃度は低下し、尿中排泄の増加が起きていることが示唆されている。亜鉛は肝においても重要な酵素群の補因子として働いており、亜鉛欠乏は肝線維化促進に作用していることが指摘されている²¹⁾。動物実験において、亜鉛には肝障害抑制効果が認められている。亜鉛サプリメントは亜鉛不足を補い、アルコールによるシトクロム P450 2E1 (CYP2E1) 誘導を抑制、アルコール脱水素酵素 (ADH) 活性を誘導、抗酸化分子グルタチオンを誘導し、アルコールによる酸化ストレスを抑制することが示されている。さらに Fas 誘導のアポトーシスの抑制、腸管からのエンドトキシン流入の抑制、エンドトキシンによる TNF α 産生およびそのシグナル伝達の抑制効果が示唆されている。このことから、亜鉛にはアルコール性肝障害の予防、治療薬としての可能性が指摘されている²²⁾。

おわりに

アルコールによる酸化ストレスにおいて、鉄を主体とした微量金属の代謝異常が病態の重要な因子になっている。アルコール性肝障害を診療するうえでこれらを念頭に置き、金属代謝の改善を図ることが必要である。

文 献

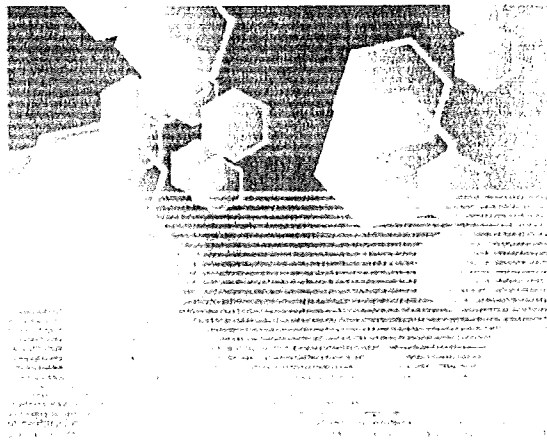
- 1) Rodríguez-Moreno F, et al: Zinc, copper, manganese, and iron in chronic alcoholic liver disease. *Alcohol* 14 (1): 39-44, 1997.
- 2) Kakhlon O, et al: The labile iron pool: characterization, measurement, and participation in cellular processes (1). *Free Radic Biol Med* 33 (8): 1037-1046, 2002.
- 3) 高後 裕, 他: Iron Overload と鉄キレート療法. 総論-生体鉄代謝の分子機構. p25-35, メディカルレビュー社, 大阪, 2007.
- 4) Chapman RW, et al: Hepatic iron uptake in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 84: 143-147, 1983.
- 5) Irving MG, et al: Association between alcoholism and increased hepatic iron stores. *Alcohol Clin Exp Res* 12: 7-13, 1988.
- 6) Tsukamoto H, et al: Experimental liver cirrhosis induced by alcohol and iron. *J Clin Invest* 96: 620-630, 1995.
- 7) Tsukamoto H, et al: Iron primes hepatic macrophages for NF- κ B activation in alcoholic liver injury. *Am J Physiol* 277: G1240-G1250, 1999.
- 8) She H, et al: Iron activates NF- κ B in Kupffer cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283: G719-G726, 2002.
- 9) Xiong S, et al: Signaling role of intracellular iron in NF- κ B activation. *J Biol Chem* 278: 17646-17654, 2003.
- 10) Rouach H, et al: Effects of ethanol feeding on lipid peroxidation and protein oxidation in relation to liver pathology. *Hepatology* 25: 351, 1997.
- 11) Ohhira M, et al: Immunohistochemical detection of 4-hydroxy-2-nonenal-modified-protein adducts in human alcoholic liver diseases. *Alcohol Clin Exp Res* 22 (3 Suppl): 145S-149S, 1998.
- 12) Suzuki Y, et al: Up-regulation of transferrin receptor expression in hepatocytes by habitual alcohol drinking is implicated in hepatic iron overload in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 26 (8 Suppl): 26S-31S, 2002.
- 13) Suzuki M, et al: Induction of transferrin receptor by ethanol in rat primary hepatocyte culture. *Alcohol Clin Exp Res* 28 (8 Suppl Proceedings): 98S-105S, 2004.
- 14) Nicolas G, et al: Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 (15): 8780-8785, 2001.
- 15) Nemeth E, et al: IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 113 (9): 1271-1276, 2004.
- 16) Inamura J, et al: Upregulation of hepcidin by interleukin-1 β in human hepatoma cell lines. *Hepatol Res* 33 (3): 198-205, 2005.
- 17) Ohtake T, et al: Hepcidin is down-regulated in alcohol loading. *Alcohol Clin Exp Res* 31 (1 Suppl): S2-8, 2007.
- 18) Bridle K, et al: Hepcidin is down-regulated in alcoholic liver injury: implications for the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 30 (1): 106-112, 2006.
- 19) Harrison-Findik DD, et al: Alcohol metabolism-mediated oxidative stress down-regulates hepcidin transcription and leads to increased duodenal iron transporter expression. *J Biol Chem* 281 (32): 22974-22982, 2006.
- 20) Rodríguez-moreno F, et al: Zinc, Copper, Manganese, and Iron in Chronic Alcoholic Liver Disease. *Alcohol* 14 (1): 39-44, 1997.

- 21) Rodriguez-moreno F, et al: Zinc, Copper, Manganese, and Iron in Chronic Alcoholic Liver Disease. *Alcohol* 14 (1): 39-44, 1997.
- 22) James Kang Y, et al: Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease. *Molecular Aspects of Medicine* 26: 391-404, 2005.

病態栄養専門医 テキスト

認定専門医を
めざすために

編集 日本病態栄養学会



南江堂

消化吸収障害

消化管は栄養素の消化吸収にとって重要な臓器であり吸収不良症候群 (malabsorption syndrome) は栄養素の消化・吸収の過程の異常によって種々の栄養素の欠乏が起こり、その結果各種欠乏症状を呈する疾患の総称である。したがって吸収不良症候群では障害部位によって吸収不良となる栄養素が異なるため、出現する欠乏症状は異なる。そのため、吸収不良症候群では原疾患に対する治療と吸収障害となる栄養素の適切な補充が重要である。

吸収不良症候群には表1に示すような疾患があるが、診断に際して表2に示すような診断基準が用いられる。消化吸収障害をきたす疾患は表1に示すように多岐にわたるが、本項では吸収不良症候群の代表的疾患である短腸症候群と蛋白漏出性胃腸症を中心に解説する。

表1 吸収障害をきたす疾患

1. 特発性吸収不良症
 - a. celiac 病
 - b. 特発性脂肪便
 - 1) スプルー
2. 続発性吸収不良症
 - a. 浸潤性疾患
 - 1) 腸炎 (特発性, 結核性)
 - 2) Whipple 病
 - 3) アミロイドーシス, 強皮症
 - 4) 腫瘍性 (悪性リンパ腫, Hodgkin 病)
 - b. 先天性または外科手術
 - 1) 盲管形成
 - 2) 広範な腸切除
 - 3) 胃全摘
 - 4) 瘻孔形成
 - c. 内分泌異常 (副腎・下垂体機能不全)
3. 消化異常
 - a. 膵疾患
 - 1) 膵嚢胞性線維症 (小児)
 - 2) 膵炎, 膵癌, 膵切除後
 - b. 肝・胆道疾患
 - 1) 肝硬変
 - 2) 閉塞性黄疸

表2 吸収不良症候群の診断基準

1. 下痢, 脂肪便, 体重減少, るいそう, 貧血, 無力倦怠感, 腹部膨満感, 浮腫, 消化管出血などの症状がみられることが多い。
2. 血清蛋白濃度, アルブミン濃度, 総コレステロール値および血清鉄などの栄養指標の低下を示すことが多い (血清蛋白濃度 6.0 g/dL 以下あるいは血清総コレステロール 120 mg/dL 以下が低栄養状態の指標となる)。
3. 消化吸収試験で異常がある。試験には以下のものがある。
 - 1) 糞便中脂肪
 - ・ズダンⅢ染色法：常食摂取下で脂肪滴がみられる。
 - ・糞便中脂肪の化学的定量：1日糞便中に脂肪が6g以上
 - 2) D-キシロース吸収試験：25g 負荷 5時間尿中排泄率 5g 以下
 - 3) ⁵⁷Co-ビタミン B₁₂ 吸収試験
 - 4) 胆汁酸負荷試験
 - 5) 膵外分泌機能試験 (PFD)：6時間尿中排泄率 70% 以下
 - 6) 乳糖負荷試験：乳糖 20g 負荷で投与前値に対し血糖上昇 10 mg/dL 以下

A. 短腸症候群

疾患の解説

短腸症候群 (short bowel syndrome : SBS) は小腸大量切除と残存腸管の機能障害のために小腸からの吸収が低下し、標準的な経口あるいは経腸栄養では水分、電解質、主要栄養素、微量元素およびビタミンなどの栄養素の必要量が満たされない状態を指す¹⁾。短腸症候群は腸間膜動脈血栓症やイレウスなどにより外科的に小腸広範切除が行われた際に起こる場合が多い。しかし Crohn 病などの広範な小腸病変でもみられる。

病態栄養

a. 病態生理

70%以下の切除または150~180 cm以上の小腸残存例においても消化吸收障害は起こるがその程度は軽度であり適応も速い。しかし残存小腸が150 cm以下の場合には消化・吸収障害が顕著で

ある。Jordan ら²⁾は、50%以下の切除を moderate resection, 50~80%切除を large resection, 80%以上の切除を radical resection と定義し、radical resectionでも生存できるが、40%以上の症例で社会復帰が困難であると述べている。すなわち切除範囲が大きいほど経腸栄養による管理は困難である。また、小腸の大量切除に伴って回盲弁や上部結腸が切除されるが、3フィート以上の小腸切除では回盲弁の合併切除により腸内通過時間が約1/5に短縮し、糞便量と脂肪、蛋白の排泄量は3~6倍に増加する³⁾。

炭水化物の消化吸収は小腸大量切除後も障害されにくい一方、蛋白質の消化吸収障害は脂肪に比して軽度であるが糖質よりは顕著であり、回盲弁切除例でその傾向は著しい。脂肪の消化吸収が最も障害されやすく、回盲弁切除例でその傾向は顕著である。また近位空腸では鉄と水溶性ビタミンの吸収が行われ、回腸末端ではビタミンB₁₂と胆汁酸塩の吸収が行われているので、回腸末端の100 cm以上が切除された場合にはビタミンB₁₂の補充が不可欠である⁴⁾。また胆汁酸塩は食物中の

表1 短腸症候群の合併症

| | |
|---------------------|-----------------------------|
| 3大栄養素 | 体重減少, 浮腫, 低蛋白血症, 低コレステロール血症 |
| 水分 | 脱水 |
| 必須脂肪酸 | 皮疹, 潮紅, 発達障害 (小児) |
| Na, Cl, K | 水・電解質異常, 酸塩基平衡異常など |
| Ca | テタニー, 骨粗鬆症など |
| P | 手指振戦, 知覚異常, 意識障害 |
| Mg | 痙攣, 不整脈 |
| Fe | 貧血 |
| Zn | 腸性肢端皮膚炎, 皮疹, 味覚異常 |
| Cu | 貧血, 好中球減少, 骨病変 (小児) |
| Cr | 耐糖能障害 |
| Se | 心筋症 |
| ビタミンA | 夜盲症 |
| ビタミンD | 骨粗鬆症, 骨軟化症 |
| ビタミンE | 知覚障害, 運動失調 |
| ビタミンK | 出血傾向, 骨粗鬆症 |
| ビタミンC | 出血傾向 |
| ビタミンB ₁₂ | 貧血 |
| 葉酸 | 貧血 |
| その他のビタミンB群 | 口角炎, ペラグラ, 神経炎 |

脂質や脂溶性ビタミンのミセル化に必要であるため胆汁酸塩の吸収が低下すると脂肪と脂溶性ビタミンの吸収障害が起こる。

また、小腸の長さに関係なく小腸切除後には胃酸の分泌亢進と D-乳酸アシドーシスが起る³⁾。消化管へ酸の負荷が増大し腸リパーゼの不活性化や胆汁酸の重合障害が起こり、その結果脂肪と脂溶性ビタミンの吸収障害が惹起される。小腸大量切除後にみられる欠乏症を表 1 に示す。

b. 薬物療法と栄養との関係

消化・吸収障害に対する治療としては原疾患に対する治療と続発する栄養障害に対する栄養治療が中心である。

短腸症候群の下痢の原因としては吸収面積の低下、食物の通過時間の短縮と、回腸切除の場合には胆汁酸の吸収障害、胃酸分泌亢進による腸内容の著しい酸性化があげられる。短腸症候群における下痢に対しては抗コリン薬やコデインが有効なことがある。短腸症候群の初期には著しい水分と電解質の喪失がみられるため静脈栄養が必要である。術後～適応期の初期には喪失分の水分と窒素バランス維持が不可欠であるが、この時期に胃酸の分泌過剰があると著しい水分の喪失をきたすので H₂ 受容体拮抗薬の投与が必要である⁶⁾。

評価と診断

短腸症候群では消化吸收障害の存在が不可欠である。腸間膜動脈血栓症やイレウスなどが原因で外科的に広範な小腸切除が行われた後に起こることが多い。広範な小腸切除とは一般的には 67%

(2/3)～70%以上の切除または残存小腸の長さが 150 cm 以下とされる⁷⁾。小児においては広範な小腸切除の基準としては残存小腸が 75 cm 以下とされる。

広範小腸切除においては回盲弁が切除されることが多いが回盲弁が切除されていればビタミン B₁₂ や胆汁酸の吸収障害がみられる。また回盲弁が切除されている場合には腸内通過時間が約 1/5 に短縮し、糞便量と脂肪、蛋白の排泄量は 3～6 倍に増加する³⁾。また回盲弁が残存している場合には回盲弁切除例に比べて予後は良好であり、TPN から離脱できる可能性は高い。

また、大腸が温存されている場合には約 50 cm の小腸が残存していれば回復適応期後は適切な栄養量を経口から十分に摂取できる⁸⁾。

治 療

消化吸收障害をきたす疾患の治療としては栄養治療が中心である。短腸症候群においては表 2 に示すような臨床経過分類に準じて栄養管理を行っていく。

I 期：腸管麻痺期が過ぎると頻回の下痢がみられるので TPN で管理する。この期では水・電解質の管理と熱量として約 40 kcal/kg/日、アミノ酸は 1～2 g/kg/日投与する。脂溶性ビタミンやビタミン B₁₂ の投与や微量元素の投与を考慮する。

II 期：下痢の回数の減少がみられた場合には経腸栄養剤の併用を開始する。脂肪の吸収障害がみられるので脂肪をほとんど含まない成分栄養剤の投与を行うが、必須脂肪酸の欠乏をきたすので脂肪乳剤の投与を行う。その後は半消化態栄養剤に

表 2 小腸広範囲切除後の臨床経過分類

| 病期 | 臨床経過分類 | 期間 | 病態 |
|-------|------------|------------|------------------------|
| I 期 | 術直後期 | | |
| | A. 腸管麻痺期 | 術後 2～7 日 | 腸管麻痺 |
| | B. 腸管蠕動亢進期 | 術後 3～4 週間 | 水様性下痢 電解質異常 水分喪失 |
| II 期 | 回復適応期 | 術後数ヵ月～12ヵ月 | 水様性下痢の減少 蛋白・脂肪の吸収障害 |
| III 期 | 安定期 | II 期以降 | 残存小腸の順応と代償が完了 |

変更し、普通経口食へと段階的に移行する。

Ⅲ期：残存小腸の順応と代償がほぼ完了した時期であるが、残存小腸が20～30 cm 以下の場合にはTPNからの離脱は困難であるので在宅静脈栄養法（home parenteral nutrition：HPN）管理が必要である。TPNから離脱可能な場合には在宅経腸栄養法（home enteral nutrition：HEN）に移行し、残存小腸の機能の代償の程度により成分栄養剤と半消化態栄養剤を使い分ける。TPNからHEN、普通食へと移行できるかどうかは残存小腸の機能の代償の程度による。代償能に影響を及ぼす因子を表3に示す。また、成長ホルモン、エンテログルカゴン、胆汁、グルタミン、亜鉛、ペクチンや短鎖脂肪酸などは残存小腸の代償能を促進させる可能性が指摘されている⁹⁾。消化管内の栄養素は小腸に対する直接的な刺激だけでなく、膵および小腸のペプチド分泌を刺激し小腸粘膜の萎縮防止や残存小腸機能の増加・回復を期待できる¹⁰⁾ことから、可能な限り経口摂取への移行を勧めるべ

表3 小腸広範切除後の残存腸管の代償能に及ぼす因子

| | |
|------------|-------------|
| 1. 手術時の年齢 | 若年>高齢 |
| 2. 残存小腸の長さ | 長い>短い |
| 3. 回盲弁の有無 | 回盲弁残存>回盲弁切除 |
| 4. 大腸残存の有無 | 大腸残存>大腸切除 |

表4 短腸症候群に関する実施ガイドライン (ASPEN)

1. 広範な消化管切除を受けた患者あるいは短腸症候群の患者は栄養学的なリスクを有している。正規の栄養アセスメントと栄養管理計画の作成が必要な患者を特定するために栄養スクリーニングを実施する。(B)
2. 短腸症候群であるが正常な大腸を持つ患者には複合炭水化物が多く脂肪が少ない治療食を用いる。(A)
3. 短腸症候群であるが完全な大腸を持つ患者には低シュウ酸塩食を用いる。(A)
4. 回腸末端を100 cm以上切除した患者には月1回ビタミンB₁₂注射を行う。(A)
5. 短腸症候群の栄養必要量が経口あるいは経腸栄養剤で満たされない場合、静脈栄養を施行する。(A)

A: ガイドラインを裏づける十分な研究に基づいている (前向無作為試験)

B: ガイドラインを裏づける比較的十分な研究に基づいている (十分に計画された非無作為試験)

(ASPEN Board of Directors and Clinical Guideline Task Force : JPEN 26 (Suppl 1), 2002)

きである。

短腸症候群については ASPEN のガイドラインに栄養療法実施に関するガイドラインが提唱されている (表4)¹¹⁾。

大腸では腸内細菌叢により多糖類が短鎖脂肪酸に代謝され、エネルギー源として回収されるため大腸の残存している短腸症候群患者では高炭水化物-低脂肪食を投与したほうが低炭水化物-高脂肪食の場合よりも総カロリー損失が少ない。そのため高炭水化物-低脂肪食が勧められる。炭水化物では複合炭水化物が単糖類より好ましいとされるが、これは単糖類は短腸症候群の患者では下痢を起こすことがあるうえに発酵を受けて短鎖脂肪酸に代謝されることがないためである。したがって短腸症候群の患者の食事としては複合炭水化物-低脂肪食が勧められる。

食事時のシュウ酸は通常はカルシウムと結合して不溶性の複合体として大腸から排泄されるが、短腸症候群ではシュウ酸は遊離非結合型のままで残り、大腸から吸収されシュウ酸塩腎結石を発症するため低シュウ酸塩食が勧められる。

文献

- 1) Scolapio JS, Fleming CR : Short bowel syndrome. Gastroenterol Clin N Am 27 : 467-479, 1998
- 2) Jordan PH, Stuart JR, Briggs JD : Radical small-bowel resection : Report of two cases. Am J Dig Dis 3 : 823-843, 1958
- 3) Kalser MH : Secondary malabsorption syndrome. Gastroenterology (vol II), Bockus HL (ed), WB Saunders, Philadelphia, London, Toronto, p306-343, 1976
- 4) Gerson CD, Coben N, Janowitz HD : Small intestinal absorptive function in regional enteritis. Gastroenterology 64 : 907-912, 1973
- 5) Windsor CW, Fejfar J, Woodward DA : Gastric secretion after massive small bowel resection. Gut 10 : 779-786, 1969
- 6) Corot A, Fleming CR, Malagelada JR : Improved nutrient absorption after cimetidine in short bowel syndrome with gastric hypersecretion. N Engl J Med 300 : 79-80, 1979
- 7) 島山勝義ほか : 短腸症候群と栄養. 最新医学 44 : 2308-2313, 1989
- 8) Lennard-Jones JE : Review article : Practical management of the short bowel. Aliment Pharmacol Ther 8 : 563-577, 1994