

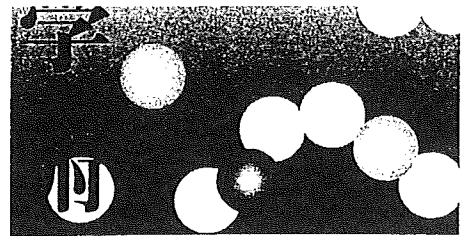
- 34 Urata Y, Okita K, Korenaga K, Uchida K, Yamasaki T, Sakaida I. The effect of supplementation with branched-chain amino acids in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2007; **37**: 510–6.
- 35 Marchesini G, Brizi M, Bianchi G *et al*. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; **50**: 1844–50.
- 36 Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: co-factor in other liver diseases. *Hepatology* 2005; **42**: 5–13.
- 37 Moriya K, Fujie H, Shintani Y *et al*. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* 1998; **4**: 1065–7.
- 38 Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y *et al*. Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *J Gen Virol* 1997; **78**: 1527–31.
- 39 Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H *et al*. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; **126**: 840–8.
- 40 Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K *et al*. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003; **97**: 3036–43.
- 41 Ikejima K, Takei Y, Honda H *et al*. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 2002; **122**: 1399–410.
- 42 Leclercq IA, Farrell GC, Schriemer R, Robertson GR. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol* 2002; **37**: 206–13.
- 43 Friedman S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; **134**: 1655–69.
- 44 Yamaguchi K, Yang L, McCall S *et al*. Diacylglycerol acyltransferase 1 antisense oligonucleotides reduce hepatic fibrosis in mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008; **47**: 625–35.
- 45 Giovannucci E, Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology* 2007; **132**: 2208–25.
- 46 Yoshiji H, Noguchi R, Kitade M *et al*. Branched-chain amino acids suppress insulin-resistance-based hepatocarcinogenesis in obese diabetic rats. *J Gastroenterol* 2009; **44**: 483–91.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Table S1. Incidence and multiplicity of hepatic neoplasms and FCA and serum levels of ALT in db/db, +/+ and B6 mice.

Please note: Wiley-Blackwell are not responsible for the content or functionality of any supporting materials supplied by the authors. Any queries (other than missing material) should be directed to the corresponding author for the article.



肝硬変の栄養療法

盛岡市立病院病院長¹⁾ 岩手医科大学消化器肝臓内科²⁾ * 客員教授 ** 教授

加藤 章信 (かとう あきのぶ)^{1) 2)} * 鈴木 一幸 (すずき かずゆき)²⁾ **

要旨

肝硬変の栄養代謝異常として、蛋白質・エネルギー栄養不良が特徴的である。エネルギー代謝異常対策には肝不全用経腸栄養剤を中心とした就寝前軽食摂取療法が試みられ、長期のエネルギー代謝異常改善が期待される。蛋白アミノ酸代謝異常には経口分岐鎖アミノ酸製剤が用いられ、栄養学的効果とともに有害事象の減少を含めた予後に対する有用性が明らかになっている。

はじめに

肝臓は栄養代謝の中心であり、肝硬変では様々な栄養代謝障害が生じていることが知られている。本稿では肝硬変における栄養病態と、それに対する栄養学的な介入法について解説し、肝硬変に対する栄養療法の意義を概説する。

肝硬変の栄養病態

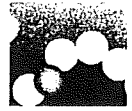
肝硬変における栄養代謝異常は糖質、脂質、蛋白質・アミノ酸のみならずビタミン、ミネラル、微量元素等にも及び、蛋白質・エネルギー栄養不良 (protein-energy malnutrition: PEM) が特徴的である。

エネルギー代謝異常については、間接熱量測定¹⁾の検討により安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure: REE) の亢進とともに、エネルギー基質である脂質の燃焼比率増加と糖質の利用効率低下に基づく非蛋白呼吸商 (non-protein respiratory quotient: nprQ) の低下²⁾が特徴とされ、この異常は健常者の3日間の絶食状態に相当すると言われている。また、脂質の燃焼比率は重症度の進展に相関し²⁾、nprQと予後の関連では、入院時のnprQが0.85未満の低値を示す症例は予後不良と考えられている³⁾。

血漿遊離アミノ酸のインバランスとから血中で低下する。スとして、分岐鎖アミノ酸 (branched-chain amino acid: BCAA) の減少と芳香族アミノ酸 (aromatic amino acid: AAA) の増加によるFischer比あるいはBCAA/チロシン比 (branched-chain amino acids tyrosine ratio: BTR) の低下やメチオニン (Met) の増加が見られる。AAAやMetは肝臓で代謝されるアミノ酸であり、肝硬変の重症度が進行すると血中で増加する。一方、BCAAは筋肉や脂肪組織などの末梢組織で代謝されるアミノ酸であるが、肝硬変ではエネルギー源やアンモニア代謝に利用されることから血中で低下する。

◆キーワード

エネルギー代謝異常
蛋白・アミノ酸代謝異常
就寝前補食療法
経口分岐鎖アミノ酸製剤



肝の重症度を評価する(ESPEN)の指標に用いられる急性相蛋白(プレアルブミン、レチノール結合蛋白、トランスフェリン)濃度の関連を検討すると、急性相蛋白濃度は重症度の進行に伴い低下する⁴⁾。さらに血漿遊離アミノ酸濃度との関連を検討すると⁴⁾、BCA A濃度は重症度の比較的軽いGrade Aですでに低下しており、代償性肝硬変と考えられる病態でもBCA A濃度は欠乏状態であることを示している。一方、チロシン濃度は肝硬変の重症度の進行に伴い増加し、結果としてBTRは重症度とともに低下する⁴⁾。

これらの結果から、肝硬変では蛋白代謝異常とアミノ酸代謝異常とは同時期的に進展増悪すると考えられ、アミノ酸代謝異常の改善が低蛋白血症を含めた蛋白代謝異常の改善につながると考えられている。

肝硬変の栄養療法

(1) 食事療法

肝硬変に対する食事療法のコンセンサスとして、ヨーロッパ静脈

経腸栄養学会(ESPEN)のガイドライン(表1)⁵⁾がある。このガイドラインは日本人の体格等から考えて、推奨されている摂取エネルギー量や蛋白投与量がやや多い点に注意を要する。

本邦における食事療法については、第7回日本病態栄養学会のコンセンサス(表2)⁶⁾がある。このガイドラインは日本人の体格等を考慮した内容となっている。また、総カロリーより200キロカロリー程度を分割し、軽食として就寝前に摂ることを推奨している。

(2) エネルギー代謝異常に対する対策

エネルギー代謝異常の対策として、食事回数を分割した就寝前軽食摂取療法(Late evening snack: LES)⁷⁾が試みられ、ESPEN

でも、アメリカ静脈経腸栄養学会(ASPEN)でも推奨されている⁸⁾。LESは約20年前よりその有用性について報告され、エネルギー代謝異常だけでなく、窒素代謝の改善効果についても報告されているが、既報の論文はいずれも約1週間の検討であり、長期の成績はなかった。

最近LESの長期効果について、後述する肝不全用の経腸栄養剤投与により、血清アルブミン濃度の増加とともに栄養素の燃焼比率の改善が見られる成績が報告され⁹⁾、総カロリーの中から200キロカロリー程度の熱量として肝不全用経腸栄養剤を中心とした捕食の摂取を行うことで、長期にわたるエネルギー代謝異常の改善が期待される。

なお、LESを行う場合、今までの食事に200キロカロリー程度を単純に上乘せすると、肥満や耐糖能異常の悪化を招くことがあり、あくまでも総カロリーの中から分割することが大事である。

(3) 蛋白・アミノ酸代謝異常に対する対策

蛋白・アミノ酸代謝異常については、その頻度は高く、前述のごとく肝硬変の重症度が進行するにつれて顕著となる。本邦では窒素

平衡の是正や低栄養の改善を目的に経口BCA A製剤が頻用される。食事によりBCA Aを多く含有し、蛋白不耐症に適する食品の検討もなされたが、食品から十分なBCA Aを補充することには限界

があり、経口BCA A製剤が開発された。

① BCA A製剤の種類

本邦では肝硬変に見られる蛋白・アミノ酸代謝異常の是正に対する栄養療法にBCA A製剤が用いられている。BCA A製剤には、肝不全用経腸栄養剤(または肝不全成分栄養剤)と経口BCA A顆粒剤の二つの剤形がある。

肝不全用経腸栄養剤は、いずれの製剤もBCA Aであるバリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)を多く含有し、常用投与量(2~3包/日)により11~17g/日のBCA Aの摂取が可能である。これらの製剤は、非代償性肝硬変の肝性脳症治療に適応があるが、蛋白質、糖質、脂質の三大栄養素とビタミン、ミネラルなどを含むため、肝性脳症の改善だけでなく栄養状態の改善効果も期待して投与される¹⁰⁾。

経口BCA A顆粒剤はBCA Aのみの組成であり、Val, Leu, Ileが1・2・1・2の比率で配合されている。肝性脳症の見られない非代償性肝硬変で低アルブミン血症を伴う低栄養状態の改善に適応



表1 ESPEN：肝硬変ガイドライン (2006)⁵⁾

- 一般的事項：
 - ベッドサイドで実施可能なSGAや身体計測により患者が低栄養状態のリスクがないか確認する (Grade C)
 - 生体電気抵抗分析法 (BIA) により位相角やBCM (body cell mass) を測定して、定量的に低栄養状態を評価する。ただし、腹水症例でのBIA測定には限界がある (Grade B)
 - 推奨される摂取熱量は35～40kcal/kgBW/日 (Grade C)
 - 推奨される摂取蛋白質量は1.2～1.5g/kgBW/日 (Grade C)
- 経腸栄養の適応：
 - 適切な栄養指導を行っても患者が経口的に必要な量の食事を摂取できない場合 (Grade A)
- 経 路：
 - 至適量の食事が摂取できない場合は、経口的に経腸栄養剤を投与するか (Grade C)、(食道静脈瘤がある場合にも) チューブによる投与を行う (Grade A)
 - PEGは合併症の頻度が高く推奨されない (Grade C)
- 経腸栄養剤の組成：
 - 一般的な蛋白組成が推奨される (Grade C)
 - 腹水症例では高蛋白・高カロリーの組成を考慮すべきである (Grade C)
 - 経腸栄養剤施行中に肝性脳症を発症した症例ではBCAA高含有組成の製剤を投与する (Grade A)
 - 経口のBCAA補充は進行した肝硬変の予後を改善できる (Grade B)
- 予 後：
 - 経腸栄養療法は栄養状態、肝機能を改善し合併症を減らし、生存期間を延長することから推奨される (Grade A)

がある。なお、この場合十分な食事摂取が可能な症例が対象である。BCAA顆粒剤の服用により約8週間で血清のアルブミン濃度の増加改善効果¹⁾があり、その結果、四肢の浮腫、全身倦怠感、易疲労感、筋肉のけいれんなどの症状の改善がみられることから、肝硬変症のQOLの向上をもたらす、肝性脳症の発現頻度の低下や生命予後の延長にも好影響を与えると考

②BCAA製剤の効果は左右する因子
 経口BCAA製剤の効果については、効果の見られない症例も存在することから、投与に際しては効果を左右する因子を認識し、それに対策も必要である。臨床効果を左右する因子として服薬コンプライアンスは基本であるが、その他に肝の重症度、肝炎の程度などが挙げられる。重症度の進行した症例では経口BCAA製剤に

表2 第7回日本病態栄養学会年次総会コンセンサス (2003)⁶⁾

肝硬変の栄養基準

1. エネルギー必要量
 - 栄養所要量 (生活活動強度別) *を目安にする
 - 耐糖能異常のある場合：25～30kcal/kg (標準体重)/日
2. 蛋白質必要量
 - 蛋白不耐症がない場合**：1.0～1.5g/kg/日
 - 蛋白不耐症がある場合：低蛋白食 (0.5～0.7g/kg/日) + 肝不全用経腸栄養剤
3. 脂質必要量
 - エネルギー比：20～25%
4. 食 塩
 - 腹水・浮腫 (既往歴も含む) がある場合：5～7g/日
5. 分割食 (4～6回/日) あるいは夜食 (約200kcal相当***)

*：第6次改訂 日本人の栄養所要量 (厚生労働省, 2000年)
 **：低アルブミン3.5g/dl以下, フィッシャー比1.8以下, BTR3.0以下の場合にはBCAA顆粒剤を投与することがある。
 ***：肥満例では夜食を給与する場合には、1日の食事総量を変化させないが減量する必要がある。また、やせ例では夜食も含めて1日の食事総量の増加を検討する。夜食などはバランス食であることが望ましい。

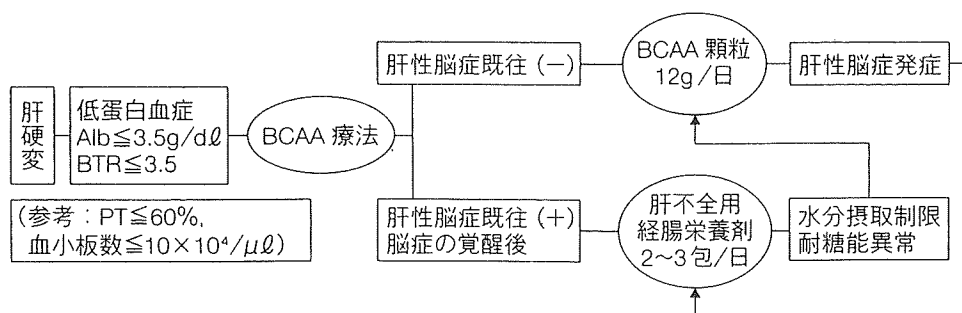


図1 BCAA製剤の使い分け

(岩手医科大学消化器肝臓内科)

よる十分な臨床効果を得るには限界がある。

さらに、肝炎の程度も経口BCAA製剤の効果を左右する因子と

考えられ、血清トランスアミナーゼが100IU/l以上で変動している症例では血清アルブミン濃度の増加が明らかでなく、投与に当たっては血清トランスアミナーゼの安定化も必要と考えられる⁴⁾¹²⁾。

③ 非代償性肝硬変の早期診断

BCAA製剤の適応は非代償性肝硬変であるが、重症度の進行した例ではBCAA製剤の効果に限界があることから、非代償期の病態を早期に診断する必要がある。

非代償性肝硬変の血液生化学検査成績を検討すると、血清アルブミン値3.5g/dl以下、BTR3.5以下、プロトロンビン活性60%以下または血小板数10万/μl以下といった特徴がある⁴⁾。したがって、肝硬変症例でこれらの値を示す場合には早晩、浮腫・腹水、肝性脳症、食道・胃静脈瘤などからの消化管出血といった非代償性肝硬変の臨床徴候を示すと考えられ、経口BCAA製剤の投与の開始を考慮する時期と考えられる。

④ BCAA製剤の使い分け

肝不全用経腸栄養剤と経口BCAA製剤の対象は原則的には違うことから、使い分けが必要であ

る⁴⁾¹²⁾。

肝不全用経腸栄養剤は肝性脳症の覚醒後や既往があり、蛋白不耐症を伴う慢性肝不全例に、また経口BCAA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例に投与されている(図1)が、食事の摂取状況より、十分な食事摂取が可能な場合には経口BCAA製剤、食事が十分でない場合には肝不全用経腸栄養剤を用いるのが実際に即している。

なお、糖尿病合併によるカロリー制限が必要な例や、水分制限が必要な例には顆粒製剤が選択される場合がある。逆に、顆粒製剤を投与中に脳症が出現するような例では、蛋白制限とともに経腸栄養剤を投与することが病態に見合う。いずれにせよ、肝硬変の栄養代謝障害に対する治療の基本は食事療法であり、症例ごとに食事摂取状況を把握して、食事摂取に対する指導を試みるのが、経口BCAA療法の効果を得るためのキーポイントとなる。

⑤ BCAA製剤の効果

本邦では全国集計の結果¹³⁾¹⁴⁾、肝不全用経腸栄養剤により、窒素

平衡の改善、低アルブミン血症の改善、筋蛋白量の増加など、アミノ酸、蛋白代謝異常に基づく低栄養状態の改善や、血漿蛋白製剤の節約効果が認められている。また、長期投与によりperformance statusの改善だけでなく、生存率の延長¹⁵⁾も報告されている。

経口BCAA製剤の効果としては、血清アルブミン値を含む栄養学的改善とともに累積生存率の延長¹⁶⁾が観察されている。

Marchesiniらの検討¹⁷⁾でも、経口BCAA製剤を1年間にわたり補充することにより、ラクトアルブミンやマルトースデキストリンによる対照群に比べ、有害事象の発生率が低下し、QOLが改善されると報告されている。

近年、本邦でも多施設共同ランダム化比較試験による経口BCAA製剤の長期予後に及ぼす影響について検討され、有害事象の減少を含めたBCAAの予後に対する有用性が明らかとなっている¹⁸⁾。

⑥ 肝性脳症合併例での栄養療法

肝性脳症を合併する場合は食事蛋白の制限(0.4~0.6g/kg標準体重)と誘因の除去が基本

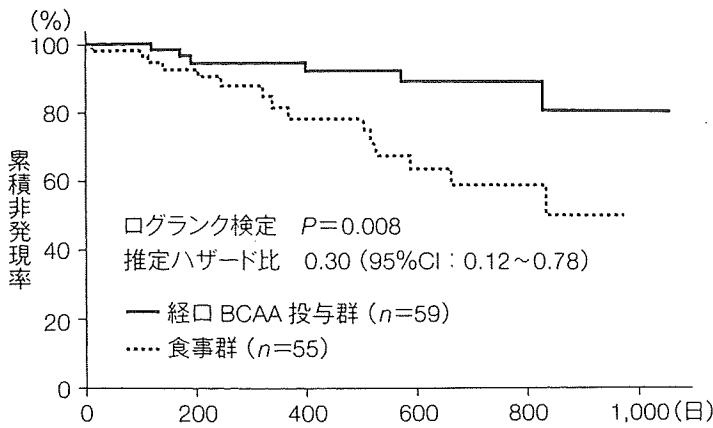


図2 試験開始前BMI 25以上の肝硬変症例における肝癌非発症生存曲線 (Kaplan-Meier)

(文献¹⁹⁾より)

肝硬変では従来から低栄養状態が予後を悪化させる要因として、その改善が強調されてきた。その一方で、近年、ウイルス肝炎やアルコール性肝障害の症例で、肥満が病態の悪化を進展させる因子の一つであることが注目されている。最近、多施設共同

比較試験の検討¹⁹⁾における肝癌の発症解析より、ハザード比が有意に高くなる因子には、男性、AFP P高値(20 ng/ml以上)、糖尿病の合併、血清アルブミン低値とともに、BMI高値であることが報告されている。従来から、男性やAFP値が肝癌発症に関与することは知られているが、肥満も肝癌発症に関与することが明らかとなり、肝癌に対する栄養療法として単に十分な栄養を与えるという考えではなく、バランスの取れた過不足のない栄養療法が重要となると考えられる。さらに経口BCAA製剤の影響についても検討され(図2)¹⁹⁾、BMI 25以上の肥満例に対して経口BCAA製剤の発癌抑制効果が明らかであった。BCAAの発癌抑制効果の機序については、BCAAの高インスリン血症改善作用との関連などが推察されるものの、さらなる検討が必要である。

おわりに

肝硬変における栄養病態と栄養学的な介入方法について解説した。栄養療法の基本は過不足のない規

である。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、いわゆる蛋白不耐症の場合は、蛋白制限食(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。昏睡度がIII-IV度では、経口摂取は困難で、BCAA輸液を投与する。

肝硬変ではミネラル、微量元素の異常も認めるが、代表的なものには血中亜鉛濃度の低下がある。適切な補充量については、十分なコンセンサスが得られてはいないが、亜鉛製剤投与により血中アンモニアの低下や尿素窒素合成能の改善が報告されている。

⑦ 肝細胞癌合併例での栄養療法 肝細胞癌(肝癌)合併例の栄養病態、栄養評価については肝硬変と基本的に同じであり、栄養治療も肝硬変の介入方法と原則的に同様である。

則正しい食事である。さらにエネ ルギー障害に対しては就寝前の補充療法、蛋白アミノ酸代謝異常には経口BCAA製剤の投与を行い、肝癌の発癌抑制を念頭に置いた太らせない栄養療法が重要である。

□■□文 献□■□

1) Schneeweiss B, et al: Hepatology 11: 387, 1990. 2) 加藤 謙, 他: 消化と吸収 20: 117, 1997. 3) 三輪 進行, 他: 栄養—評価と治療 20: 391, 2003. 4) Kato A, et al: Hepatol Res 305: 30, 2004. 5) Plauth M, et al: Clin Nutr 25: 285, 2006. 6) 渡辺 明治, 他: 栄養—評価と治療 20: 181, 2003. 7) Swart GR, et al: Brit Med J 299: 1202, 1989. 8) ASPEN Board of Disorders and the Clinical Guidelines Task Force: JPEN 26: 655A, 2002. 9) Nakaya Y, et al: Nutrition 23: 113, 2007. 10) 盛合 理, 他: JPEN 14: 717, 1992. 11) 吉田 寛, 他: 肝胆腫 19: 33, 1989. 12) 加藤 謙, 他: 肝・胆・膵疾患の最新医療, 先端医療技術研究所, 東京, 2003, p406. 13) 市田 文弘, 他: 肝胆腫 12: 653, 1986. 14) 林 茂樹, 他: JPEN 12: 1267, 1990. 15) 市田 文弘, 他: 肝胆腫 29: 1051, 1988. 16) 武藤 泰敏, 他: JPEN 14: 765, 1992. 17) Marchesini G, et al: Gastroenterology 124: 1792, 2003. 18) Muto Y, et al: Clin Gastroenterol Hepatol 3: 705, 2005. 19) Muto Y, et al: Hepatol Res 35: 204, 2006.

ウイルス肝炎ガイドラインにおける栄養治療の位置づけと実際

The evaluation of nutritional management in the guideline of viral hepatitis and its clinical practice

加藤章信／遠藤龍人／鈴木一幸

SUMMARY

わが国のウイルス肝炎の治療ガイドラインには、慢性C型肝炎での低鉄食を含めた食事療法とともに非代償性肝硬変に対する分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 製剤の適応や夜間の軽食摂取療法に関して記載されている。

栄養療法の実際については、急性・劇症肝炎での対応も重要であり、肝硬変については欧州静脈経腸栄養学会のガイドラインなどを参考にして、窒素平衡の維持とともに肥満防止を考慮した食事療法が重要となる。

KEY WORDS

- 慢性肝炎の治療ガイド
- 低鉄食
- 分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 製剤
- 夜間の軽食摂取療法 (LES)
- 欧州静脈経腸栄養学会ガイドライン

I

はじめに

ウイルス肝炎には、急性肝炎、さらにB型・C型肝炎ウイルスを主たる成因とする慢性肝炎や肝硬変と肝細胞癌がある。

本稿では、わが国における慢性肝炎治療ガイドラインに示される栄養療法の現状と、欧米での肝硬変に関する栄養治療ガイドラインを踏まえた栄養療法の実際について概説する。

II

ウイルス肝炎の治療ガイドラインと栄養治療の位置づけ

日本肝臓学会企画広報委員会 (委員長: 岡上 武) は、2004年より2年ごとに「慢性肝炎の治療ガイド」を日本肝臓学会編集として刊行している。本ガイドラインの「刊行に当たって」には、2002年より開始された40歳以上の全国民を対象とした肝炎ウイルスの無料健診に伴い

新たなB型・C型肝炎ウイルスの持続感染者が発見されていること、高齢者に肝臓癌が増加していること、治療の進歩によりウイルス性肝炎や肝臓癌に対して医師だけでなく国民の関心が高まっているといった背景が記されている。

2008年度版の本ガイドラインは、第1章「B型肝炎」、第2章「C型肝炎」、第3章「肝細胞癌のスクリーニングと診断」、第4章「非代償性肝硬変の管理」、第5章「肝臓癌の治療」、という5章の構成となっている。

栄養治療に関しては、第2章のC型肝炎の「食事療法」の項で、①安静、ビタミン補給は不要であること、②食事療法では肥満を避け、鉄分の過剰摂取を避けるように指導すること、③飲酒は肝硬変への進展、肝臓癌の危険因子であり、飲酒を避けるように指導する、と記されている¹⁾。また、第4章「非代償性肝硬変の管理」の「食事、栄養」の項では、非代償性肝硬変のエネルギーおよび蛋白摂

取量に関する記載がある。すなわち、

①1日あたりのエネルギーは標準体重あたり30~35kcal/kgとし、耐糖能異常がある場合は30kcal/kgを目安とする。蛋白は標準体重あたり1.2~1.3g/kgとし、高アンモニア血症、肝性脳症出現時は0.6~1.0g/kgの低蛋白食とする。脂肪は脂肪エネルギー比25%でおおよそ35g、食塩5~7gを標準とする。飲酒は禁止し不足の栄養素は分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acid; BCAA) を高含有する肝不全用経腸栄養剤で補う。

②食事摂取が十分で血中アンモニアが正常範囲であっても、低アルブミン血症 (3.5g/dl以下) やBCAAチロシン比 (BCAA/tyrosine ratio; BTR) 低値 (4.0以下) を示す例にはBCAA顆粒製剤を投与する。

③硬変肝では食後のグリコーゲン貯蔵量が十分でなく、特に夕食~翌朝までのエネルギー供給が十分でない。それを補うために200kcal程度の夜食 (夕食からの振り替え) やBCAA製剤の就寝前 (経腸栄養剤1包) 投与が勧められる。としている²⁾。

現在わが国で非代償性肝硬変に対して実施されているエネルギーならびにたんぱく質の摂取量やBCAA製剤の適応、さらに夜間の軽食摂取療法 (late evening snack; LES) に関する内容がコンパクトまとめられている。

一方、本ガイドラインは慢性肝炎を中心とするものであり、後述する急性肝炎や劇症肝炎の栄養治療に関する記述はなく、今後ウイルス肝炎全般に関する栄養

治療ガイドラインの作成も必要であると考えられる。

なお、日本消化器病学会では肝硬変を含めた6つの消化器疾患に関する診療ガイドラインを現在作成中である(学会担当理事(肝硬変の項):井廻道夫先生(昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門教授),作成委員長:福井博先生(奈良県立医科大学第3内科学教室教授))。肝硬変の項は作成委員10名が担当し、診療に関するエビデンスについて邦文論文を含めて検索・吟味し、推奨文を含めた原案を作成している。栄養療法の項は森脇久隆先生(岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学教授)が担当され、現在パブリックコメントを求めている状態である。近々上梓されることにより、肝硬変の栄養療法について有用な情報が得られるものと考えられる。

III

ウイルス肝炎の栄養治療の実際

1. 急性肝炎

食欲不振、全身倦怠感など、症状が強い場合は入院安静とする。基本的には経腸栄養を選択し、食欲不振がみられる場合のみブドウ糖を中心とする末梢輸液を行う。経口摂取が可能な場合は軟菜食・粥食などから開始し、標準体重あたり30~35kcal/日、蛋白1.0~1.5g/kg程度のバランスの取れた食事とする。ただし、回復期の過剰な栄養摂取は脂肪肝を生じることがあるため、注意を要する。

2. 劇症肝炎

肝予備能が著しく低下している急性期には絶食とし、完全静脈栄養(total parenteral nutrition; TPN)を行うのが一般的である。

劇症肝炎の至適栄養素投与については

いまだ明確ではないが、糖質中心の栄養投与がなされる。しかし、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25kcal/kg(1,200~1,600kcal程度)にしている。

BCAA高含有のアミノ酸輸液(特殊組成アミノ酸輸液:アミノレバン[®], モリヘパミン[®])の肝性脳症覚醒効果は約30%と低く、救命に寄与する治療法としてのエビデンスは得られていない³⁾。さらに、肝の尿素回路が著しく障害された状況では特殊組成アミノ酸輸液により血液アンモニア濃度の上昇や脳浮腫が増悪する危険もあり、急性期には原則として使用しない。しかし、窒素平衡の維持や肝再生のためには窒素源としてのアミノ酸が必要で、肝不全が改善した場合にどのようなアミノ酸が望ましいかについては、今後の課題である。

肝性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。

さらに、回復期となり肝予備能が改善し経口摂取可能となれば、肝不全経腸栄養剤(アミノレバン[®]EN, ヘパン[®]ED)を開始し、さらに低蛋白食(1,200~1,600kcal, 蛋白40~60g程度)と併用し、漸次至適エネルギーまで増量する。

3. 慢性肝炎

慢性肝炎の進展には酸化ストレスの関与が重視されており、特にC型慢性肝炎では肝臓内に鉄が過剰に沈着していることが多く、過剰な鉄の沈着を抑制するために瀉血療法や低鉄食療法が行われている。

低鉄食の実際については、1日鉄摂取量は6mg以下が目安であるが、基本的に鉄はたんぱく質に多く含有することから、偏った低鉄食を実施するとかえって低蛋白状態をきたし栄養障害につながることもあるため、栄養士との連携による実施が必要である。鉄の多い食品としては、動物の肝臓(レバー)、貝類(シジミ、アサリなど)、小魚の丸ごとの摂取(シラス、ちりめんじゃこ)などがある⁴⁾。

C型慢性肝炎の食事療法の基本はバランスの取れた食事であることから、鉄量だけでなくエネルギー30~35kcal/kg/日、たんぱく質1.2g/kg/日、脂質エネルギー比は20~25%程度の食事とする。肥満や糖尿病の合併時には摂取制限を行う。

4. 肝硬変

(1) 食事療法

腹水・浮腫を伴う症例に対する塩分の摂取制限については、欧米のように1~3g/日といった過度の塩分制限はむしろ日本人の食欲を減退させることから、通常は5~7g/日程度とする。水分制限の有用性を示した報告はなく、低Na血症(130mEq/l以下)を伴う症例に限って1,000ml/日以下とする。

肝硬変に対する食事療法のコンセンサスとして、欧州静脈経腸栄養学会(The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; ESPEN)のガイドライン(表1)⁵⁾がある。このガイドラインは、日本人の体格などから考えて推奨されている摂取エネルギー量や蛋白投与量がやや多い点に注意を要する。

わが国における食事療法については、第7回日本病態栄養学会年次総会のコンセンサス⁶⁾がある(表2)。このガイドラインは、日本人の体格などを考慮し臨時的に使用しやすい内容となっている。ま

表1. ESPEN：肝疾患ガイドライン（2006）

- 一般的事項
 - ・ 推奨される摂取エネルギー量は35～40kcal/kgBW/日。(Grade C)
 - ・ 推奨される摂取たんぱく質量は1.2～1.5g/kgBW/日。(Grade C)
- 経腸栄養の適応
 - ・ 適切な栄養指導を行っても患者が経口的に必要な量の食事を摂取できない場合。(Grade A)
- 経路
 - ・ 至適量の食事が摂取できない場合は、経口的に経腸栄養剤を投与するか (Grade C), (食道静脈瘤がある場合にも) チューブによる投与を行う。(Grade A)
 - ・ PEGは合併症の頻度が高く推奨されない。(Grade C)
- 経腸栄養剤の組成
 - ・ 一般的な蛋白組成が推奨される。(Grade C)
 - ・ 腹水症例では高蛋白・高カロリーの組成を考慮すべきである。(Grade C)
 - ・ 経腸栄養剤投与中に肝性脳症を発症した症例では、BCAA高含有組成の製剤を投与する。(Grade A)
 - ・ 経口のBCAA補充は進行した肝硬変の予後を改善できる。(Grade B)
- 予後
 - ・ 経腸栄養療法は栄養状態、肝機能を改善し合併症を減らし、生存期間を延長することから推奨される。(Grade A)

PEG：経皮内視鏡的胃瘻造設術

(文献5)より引用・改変)

表2. 第7回日本病態栄養学会年次総会コンセンサス（2003）⁶⁾における肝硬変の栄養基準

1. エネルギー必要量
 栄養所要量（生活活動強度別）*を目安にする
 耐糖能異常のある場合：25～30kcal/kg（標準体重）/日
2. たんぱく質必要量
 蛋白不耐症がない場合*2：1.0～1.5g/kg/日
 蛋白不耐症がある場合：低蛋白食（0.5～0.7g/kg/日）+肝不全用経腸栄養剤
3. 脂質必要量
 エネルギー比：20～25%
4. 食塩
 腹水・浮腫（既往歴も含む）がある場合：5～7g/日
5. 分割食（4～6回/日）あるいは夜食（約200kcal相当*3）

*：厚生労働省：第6次改定日本人の栄養所要量、2000

*2：低アルブミン3.5g/dl以下、フィッシャー比1.8以下、BTR 3.0以下の場合にはBCAA顆粒製剤を投与することがある。

*3：肥満例では夜食を給与する場合には、1日の食事総量を変化させないが減量する必要がある。また、やせ例では夜食も含めて1日の食事総量の増加を検討する。夜食などは、バランス食であることが望ましい。

た、総摂取エネルギーより200kcal程度を分割し、軽食として就寝前に摂ること（LES）を推奨している。

（2）エネルギー代謝異常に対する対策
 エネルギー代謝異常の対策として、食事回数を分割した就寝前の補食（LES）⁷⁾が試みられ、ESPENのほか米国経腸

栄養学会（American Society for Parenteral and Enteral Nutrition：ASPEN）でも推奨されている。LESの長期効果については、後述する肝不全用の経腸栄養剤投与により血清アルブミン濃度の増加とともに栄養素の燃焼比率の改善が報告されている⁸⁾。この結果より、長期にLESを継続

するにあたっては肝不全用経腸栄養剤を併用することが有用であると考えられる。なお、LESを行う場合今までの食事に200kcal程度のエネルギーを単純に上乘せすると肥満や耐糖能異常の悪化を招くことがあり、あくまでも総摂取エネルギーのなかから分割することが大事である。

（3）蛋白・アミノ酸代謝異常に対する対策

蛋白・アミノ酸代謝異常に対して、わが国では窒素平衡の是正や低栄養の改善を目的に経口BCAA製剤が頻用される。前述のESPENのガイドラインでもBCAA製剤の有用性が強調されており、積極的に用いることが推奨されている⁵⁾。

BCAA製剤の対象は非代償性肝硬変であり、その効果は重症度に左右される^{9) 10)}ことから、重症度の進行していない非代償性肝硬変の時期から投与することが必要である。

経口BCAA製剤には、BCAA顆粒製剤（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、この2剤の対象は原則的には異なることから、使い分けが必要である^{9) 10)}。

肝不全用経腸栄養剤は、肝性脳症の覚醒後や既往があり蛋白不耐症を伴う慢性肝不全例に、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例に投与されているが、十分な食事摂取が可能な場合にはBCAA顆粒製剤を、食事摂取が十分でない場合には肝不全用経口栄養剤を用いるのが実際に即している。

（4）その他

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蛋白不耐症の場合は蛋白制限食（0.5～0.7g/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。

また最近、肝硬変から肝癌を発生した症例の解析より、肝癌発生のリスク因子として男性、 α -フェトプロテイン (α -fetoprotein; AFP) の高値 (20ng/ml 以上)、糖尿病の合併、血清アルブミン低値とともにBMI高値があることが報告され¹¹⁾、今後は窒素平衡を維持すると同時に肥満防止を考慮した栄養療法が重要となると考えられる。

慢性肝不全ではミネラル、微量元素の異常も認めるが、代表的なものには血中亜鉛濃度の低下がある。適切な補充量については十分なコンセンサスが得られてはいないが、亜鉛製剤(ポラプレジンク：プロマック®150mg) 投与により血中アンモニア濃度の低下や尿素窒素合成能の改善が報告されている。

IV

肝 癌

栄養病態、栄養評価については、肝硬

変を主とした並存する慢性肝疾患と基本的には同じであることから、肝硬変に準じた栄養療法を原則とする。

REFERENCES

- 1) 泉 並木, 伊藤義人, 工藤正俊, 他: C型肝炎の治療. 日本肝臓学会 編, 慢性肝炎の治療ガイド 2008. 東京, 文光堂, 26-37, 2007
- 2) 泉 並木, 伊藤義人, 工藤正俊, 他: 非代償性肝硬変に対する日常生活指導. 日本肝臓学会 編, 慢性肝炎の治療ガイド 2008. 東京, 文光堂, 60-61, 2007
- 3) 高橋善弥太: ウイルス性劇症肝炎の特殊療法の評価. 厚生省難治性の肝炎研究班資料の多変量解析. 日消誌 92: 7-18, 1995
- 4) 足立幸彦, 垣内雅彦, 岩田加壽子: 鉄含有表. グルメディカルシリーズ テツトルーナ C型肝炎治療食レシピ集. 東京, 昌栄出版, 147-158, 2005
- 5) Plauth M, Carbe E, Riggio O, et al: ESPEN guidelines on enteral nutrition; liver disease. Clinical Nutrition 25: 285-294, 2006
- 6) 渡辺明治, 森脇久隆, 加藤章信, 他: 第7回日本病態栄養学会年次総会コンセンサス (2003). 栄養誌 20: 181-196, 2003
- 7) Swart GR, Zilliken MC, van Vuure JK, et al: Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. Brit Med J 299: 1202-1203, 1989
- 8) Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, et al: BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. Nutrition 23: 113-120, 2007
- 9) Kato A, Suzuki K: How to BCAA preparations. Hepatol Res 30 (Suppl.): S30-S35, 2004
- 10) 加藤章信: 分岐鎖アミノ酸製剤の最近の動向—輸液の効果を左右する因子と経口剤における使い分けを中心に—. 肝・胆・膵疾患の最新医療. 先端医療技術研究所: 406-409, 2003
- 11) Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al: Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. Hepatol Res 35: 204-214, 2006

かとう・あきのぶ
盛岡市立病院病院長/岩手医科大学内科学
講座消化器・肝臓内科学分野客員教授
えんどう・りゅうじん
岩手医科大学内科学講座消化器・肝臓内科学
分野講師
すずき・かずゆき
岩手医科大学内科学講座消化器・肝臓内科学
分野教授

LIVER DISEASE

基礎からわかる疾病⑤

肝臓病—1

岩手医科大学 消化器・肝臓内科

遠藤龍人 加藤章信 鈴木一幸
Endo, Ryujin Kato, Akinobu Suzuki, Kazuyuki

肝臓は物質代謝における中心的臓器であり、糖質、脂質、たんぱく質のほか、ビタミン、ミネラル、微量元素などすべての栄養素の代謝に関与している。このため、肝細胞機能が障害されるとこれらの栄養代謝に異常をきたすとともに、生体の恒常性維持が困難になる。

肝機能が廃絶した病態を肝機能不全と呼び、生体に必要な栄養素や機能物質が不足するとともに有害物質の蓄積をきたすため、肝不全徴候（黄疸、腹水・浮腫、出血傾向、肝性脳症）が出現する。

肝臓の構造

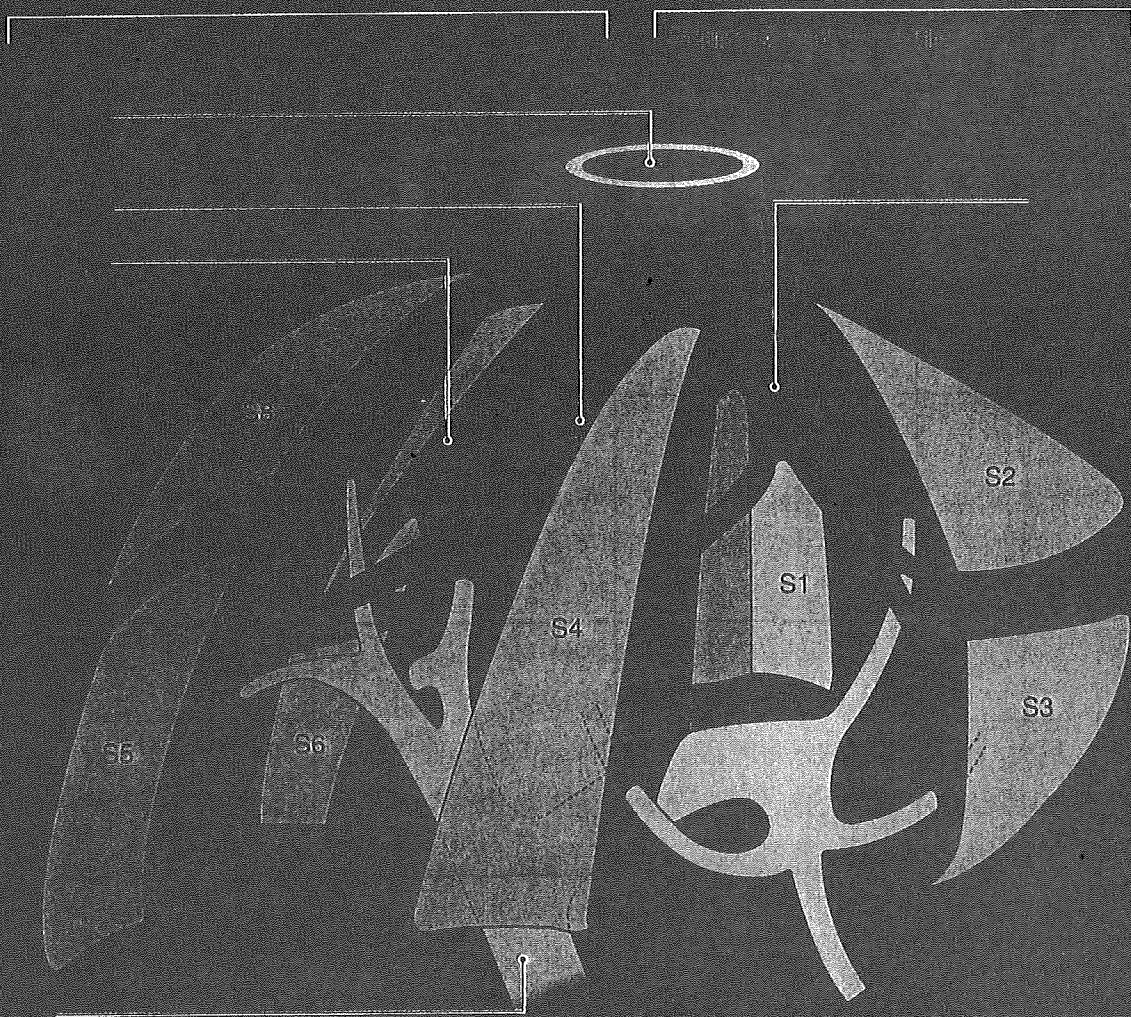
肝臓（liver）は右横隔膜直下に位置する人体最大の実質臓器であり、成人では1,200～1,500g前後と除脂肪体重の約2～2.5%を占めている。体格により標準重量（容積）が異なるが、生命を維持するための最低必要量は標準肝重量の約35～40%とされており、肝臓移植の可否を考える際にきわめて重要な要素となる。

肉眼的には前方の肝鎌状間膜により左葉（left lobe）と右葉（right lobe）の2つの葉に分けられるが、近年の機能解剖学の進歩により胆嚢底と肝上部の下大静脈を結ぶ線（Cantlie線）で左葉と右葉に分け、門脈と肝静脈（後述）の血管支配と胆管の走行に基づいた5つの区域（segment）に分類するHealeyとSchroyの

分類や、8つの亜区域（subsegment）に分類するCouinaud分類が一般的である（図1）。これらは、肝内の占拠性病変の位置を表わす際や外科的肝切除の際の単位として使われている。

肝臓は、胃、小腸、膵臓、脾臓由来の静脈血を運ぶ門脈（portal vein）と腹腔動脈からの動脈血を供給する肝動脈（hepatic artery）の二重の血管支配を受けており、他の臓器と異なる特徴をもつ。前者は機能血管に相当し、後者は肝の栄養血管に相当する。両者は肝内では並走しているが、肝に流入する血液量の70～80%は門脈に由来するとされている。肝臓からの流出血管は肝静脈（hepatic vein）であり、肝臓背面から出て下大静脈に流出する。

図1 肝の区域分類



肝細胞

組織学的には、肝を構成する細胞成分の80%は肝細胞 (hepatocyte) であり、1~2層性に索状に配列して肝細胞索を構成している。肝の機能は肝小葉 (hepatic lobule) という機能的単位が集合して営まれている (図2)。その中心には中心静脈 (central vein) が存在し、肝細胞が中心静脈から放射状に配列した円柱構造をとり、辺縁には門脈域 (Glisson鞘) 存在する (図3)。門脈域には終末門脈枝、肝動脈枝、小葉間胆管

が存在することから門脈の三つ組 (portal triad) と称され、これらを支持する細胞外基質と少量のコラーゲンからなる間質で囲まれている (図4)。

従来、機能的単位は中心静脈を中心に考えられてきたが、Rappaportらは門脈域を中心とする肝細葉 (acinus) の概念を提唱し、門脈域に近い部位 (zone1)、中間層 (zone2)、中心静脈周囲 (zone3) に区分した (図5)。zone3は門脈域からもっとも離れており、zone1から

図2 肝小葉

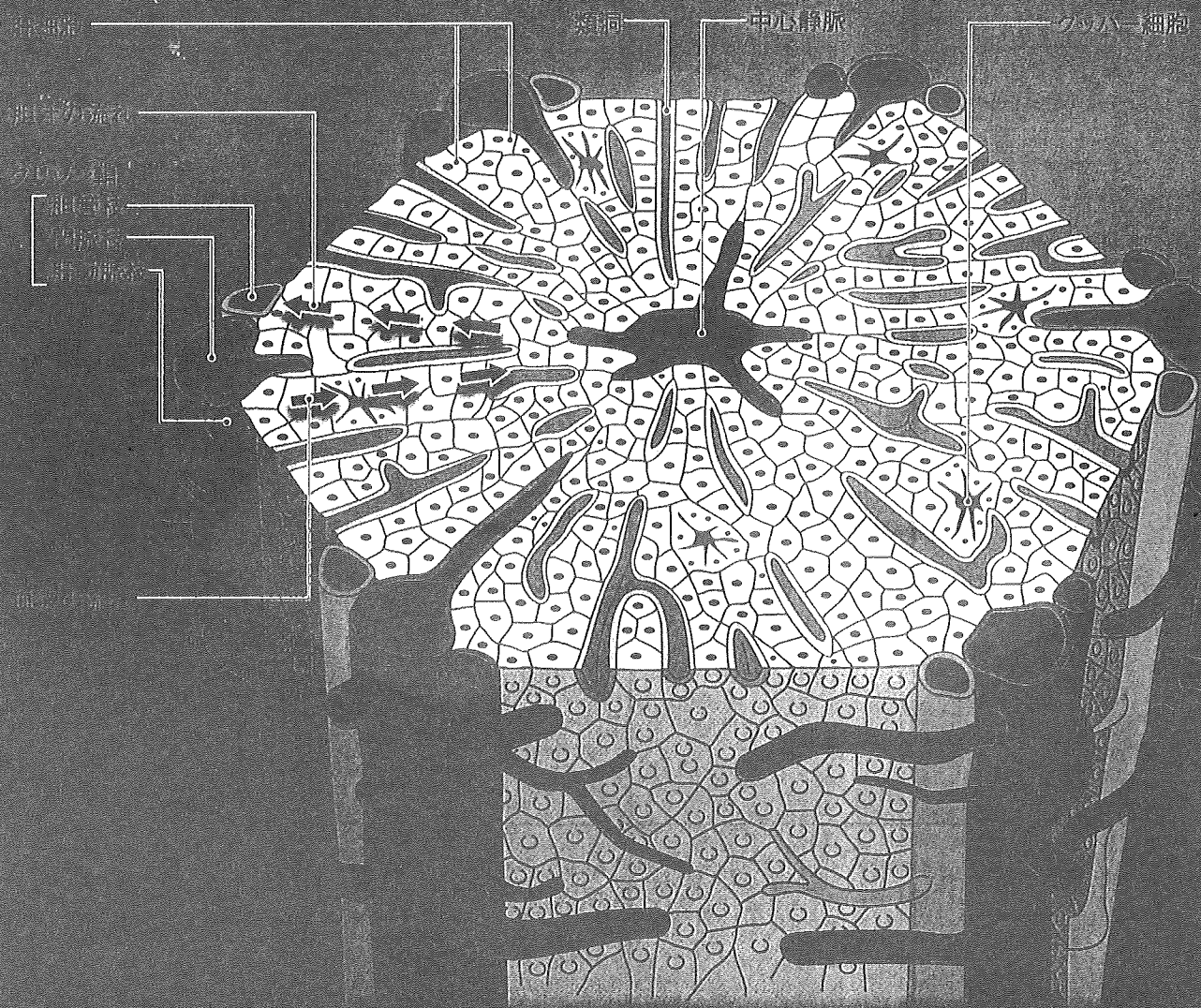


図3 肝組織像 (HE染色)

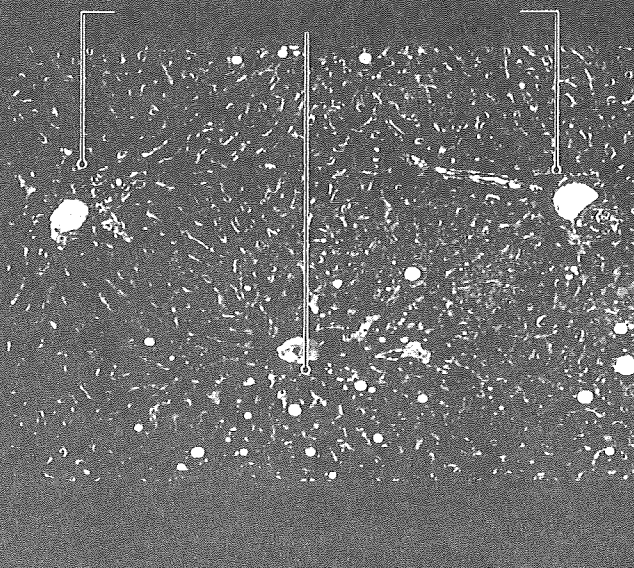


図4 門脈域 (HE染色)

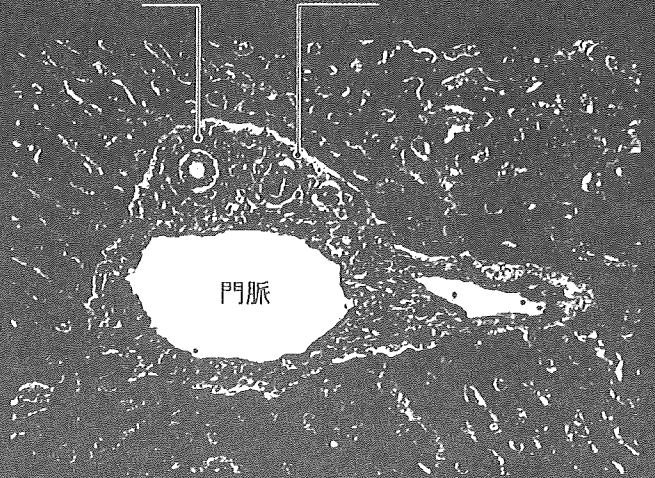
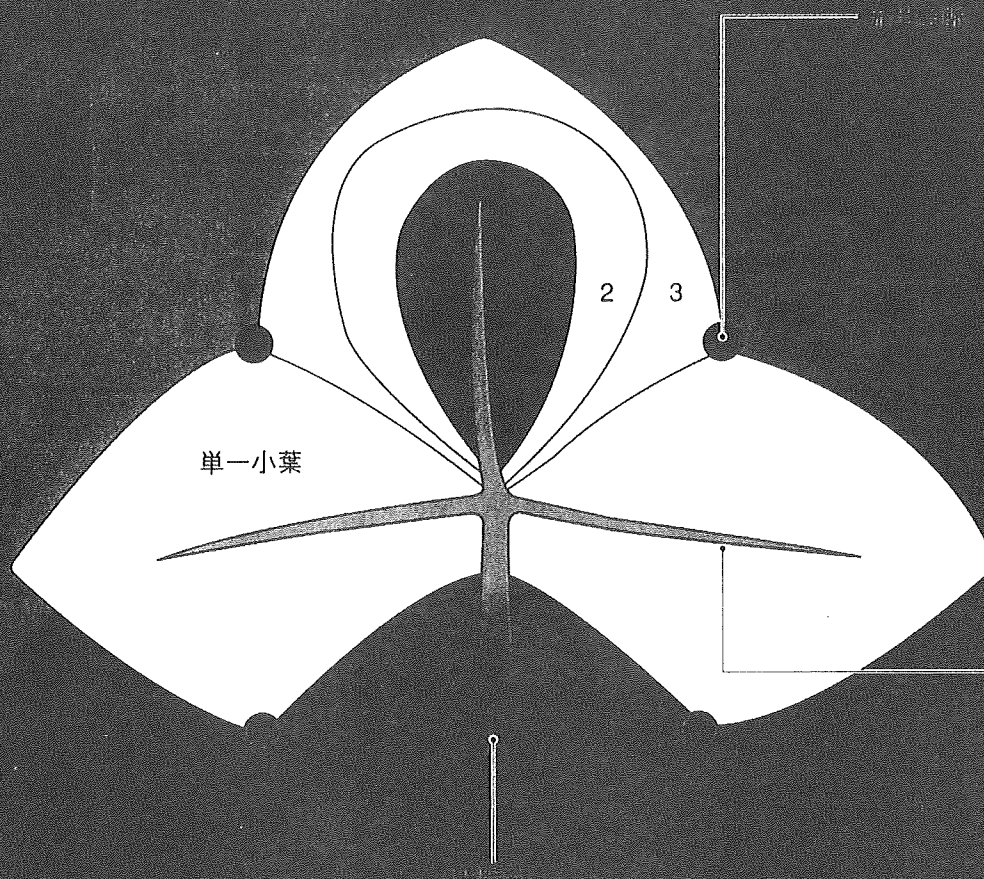


図5 Rappaportによる小葉内zone分類 (肝細葉)



zone3に向かうに従い酸素および栄養素の供給量は減少するため、循環障害による傷害を受けやすい。

終末門脈枝および肝動脈枝から中心静脈に至る微小循環系は類洞 (sinusoid) と呼ばれ、一般の毛細血管内皮とは異なり基底膜を欠く。類洞腔側には類洞内皮細胞、クッパー細胞、ピット細胞が存在し、肝細胞側には肝星細胞 (伊東細胞) が存在する。類洞-肝細胞間のスペース (ディッセ腔 Disse space) では、肝細胞との間で栄養素などのさまざまな物質交換が行われている。類洞壁細胞のなかでもクッパー細胞や

ピット細胞、類洞を流れる血球細胞は、腸管由来の門脈血が最初に接触するため、生体防御や内部環境の維持に大きな役割を果たしている。また、肝星細胞はビタミンAの貯蔵のほか、コラーゲンなどの細胞外マトリックスの産生、類洞の血流調節などの機能を有している。

一方、隣接する肝細胞の間には毛細胆管が網目状に走っており、肝細胞から分泌された胆汁 (胆汁酸、リン脂質、蛋白成分、コレステロール、ビリルビン) が類洞血流の方向とは逆の門脈域に向かって流れ、小葉間胆管を経て最終的には十二指腸に排泄される。

LIVER DISEASE

基礎からわかる疾病⑥

肝臓病—2

岩手医科大学 消化器・肝臓内科

遠藤龍人

加藤孝信

鈴木一幸

Endo, Ryugito

Kato, Akimobu

Suzuki, Kazuyuki

肝は、栄養の処理（合成、異化、貯蔵、供給）、薬物や毒物の処理（解毒、代謝）、胆汁の合成・分泌などの多彩な機能を営んでおり、免疫や循環調節の役割も担っていることが知られている（表1）。

肝のはたらき

消化・吸収された食物由来の成分は、流入血管である門脈を経て肝に流入し、肝細胞の多様な代謝経路によって生体で利用可能な栄養素（糖質、たんぱく質、脂質、ビタミン、ホルモン）に「合成」もしくは「代謝」される（図1）。また、門脈血中に吸収されたアルコールや薬物、毒物もそれぞれの代謝経路によって「代謝」あるいは「解毒」される（図2）。なかでも、腸内細菌由来のアンモニアの大部分は肝細胞の尿素サイクルにおいて速やかに尿素に代謝されるため、体循環の血中アンモニア濃度を低値に保つことが可能となる。

このほかにも、肝細胞ではビリルビン代謝（グルクロン酸抱合）や胆汁酸の生合成が行われている。肝で合成・代謝・解毒されたこれらの物質は、類洞血液中に排泄されたものは中心静脈から肝静脈を経て体循環に流出し、細胆管に排泄されたものは胆汁成分として胆

表1 肝の主な機能

栄養の処理：異化、合成、貯蔵、供給
薬物・毒物の処理：解毒・代謝
胆汁の合成・分泌
免疫
循環調節

管を経て十二指腸に排泄される（図2）。

ビリルビンの80～85%は老化赤血球のヘモグロビンに由来する。ヘモグロビンは非水溶性のビリルビン（非抱合型ビリルビンまたは間接ビリルビン）となり、アルブミンと結合して肝細胞に運搬され、肝細胞内に取り込まれる。肝細胞内に入ったビリルビンはグルクロン酸転移酵素の働きによってグルクロン酸抱合を受け、水溶性（抱合型ビリルビンまたは直接ビリルビン）に変化し、肝細胞から排泄される。十二指腸を経たビリルビンは腸内細菌によって還元されてウロビリノーゲンやウロビリリンとなり、多くは便中に排泄される。

図1 肝で合成され、血中に分泌される主な物質

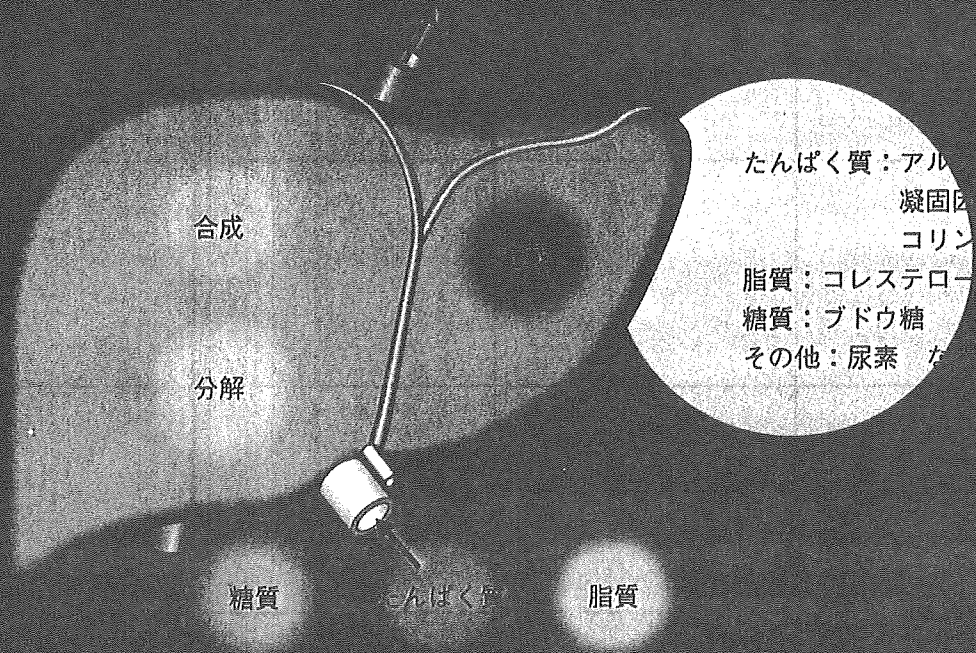


図2 肝臓で代謝・解毒され、血中から除去・排泄される物質

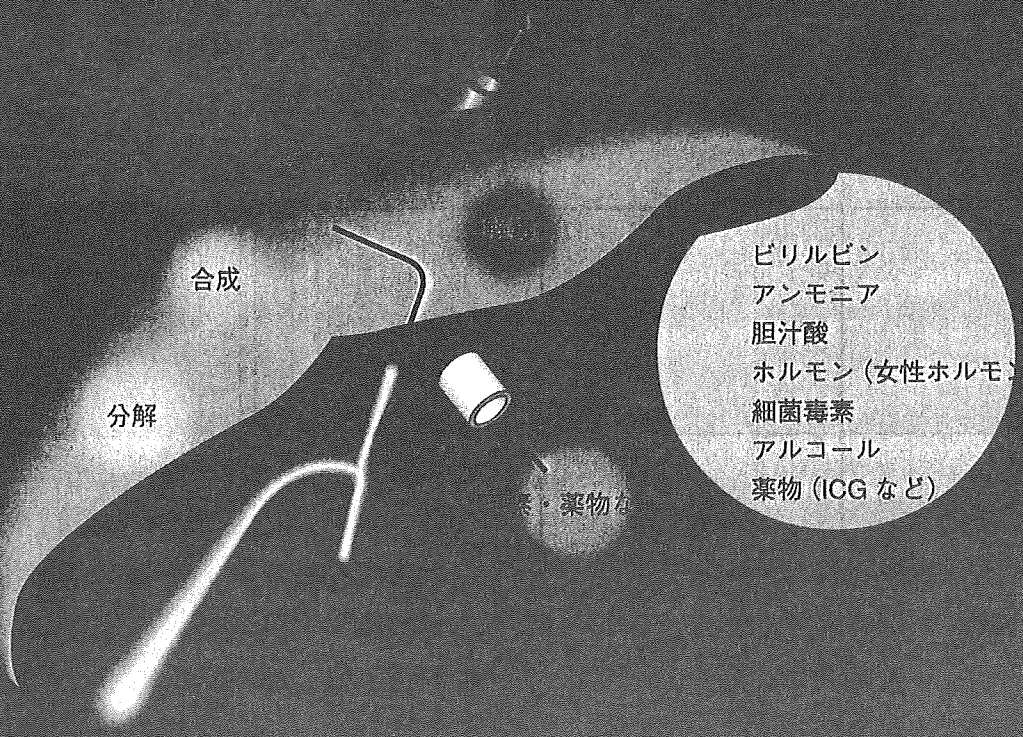


表2 胆汁の溶質成分

胆汁酸	67.0%
リン脂質 (95% フォスファチジルコリン)	22.0%
蛋白成分	4.5%
コレステロール	4.0%
ビリルビン	0.3%
その他	<1.0%

胆汁酸は腸管で再吸収され、肝臓で再度利用される。この循環機構を腸肝循環と呼んでいるが、残りの約5%は腸内細菌によってデオキシコール酸、リトコール酸に分解され、肝においてふたたび利用される。

便の褐色色素はこれらのウロビリノーゲンに由来する。胆汁成分のビリルビンは胆汁酸とは異なり一部しか腸管循環されないが、一部は再吸収されてウロビリノーゲンとして尿中に排泄される (図3)。

胆汁は脂質の吸収に役立つほか老廃物を肝外に運ぶことから、消化液としての機能以外に「排泄」という重要な機能を果たしている。胆汁の成分と構成比率を表2に示す。胆汁の主成分である胆汁酸はコレステロールより生成され、回腸末端で約95%が再吸収された後、再度肝臓で利用される。この循環機構を腸肝循環と呼んでいるが (図4)、残りの約5%は腸内細菌によってデオキシコール酸、リトコール酸に分解され、肝においてふたたび利用される。肝臓で生成されるコール酸やケノデオキシコール酸を一次胆汁酸といい、腸内細菌によって分解生成される胆汁酸を二次胆汁酸という。

以上の肝臓の機能が廃絶すると「肝機能不全」をきたす。合成能が低下すると、生体にとって必要な栄養素や血液凝固因子をはじめとする機能物質の不足が生じる。解毒・代謝・排泄能の低下は不要・有害物質の蓄積をもたらし、種々の肝不全徴候が出現することになる (表3)。

図3 ビリルビンの代謝経路

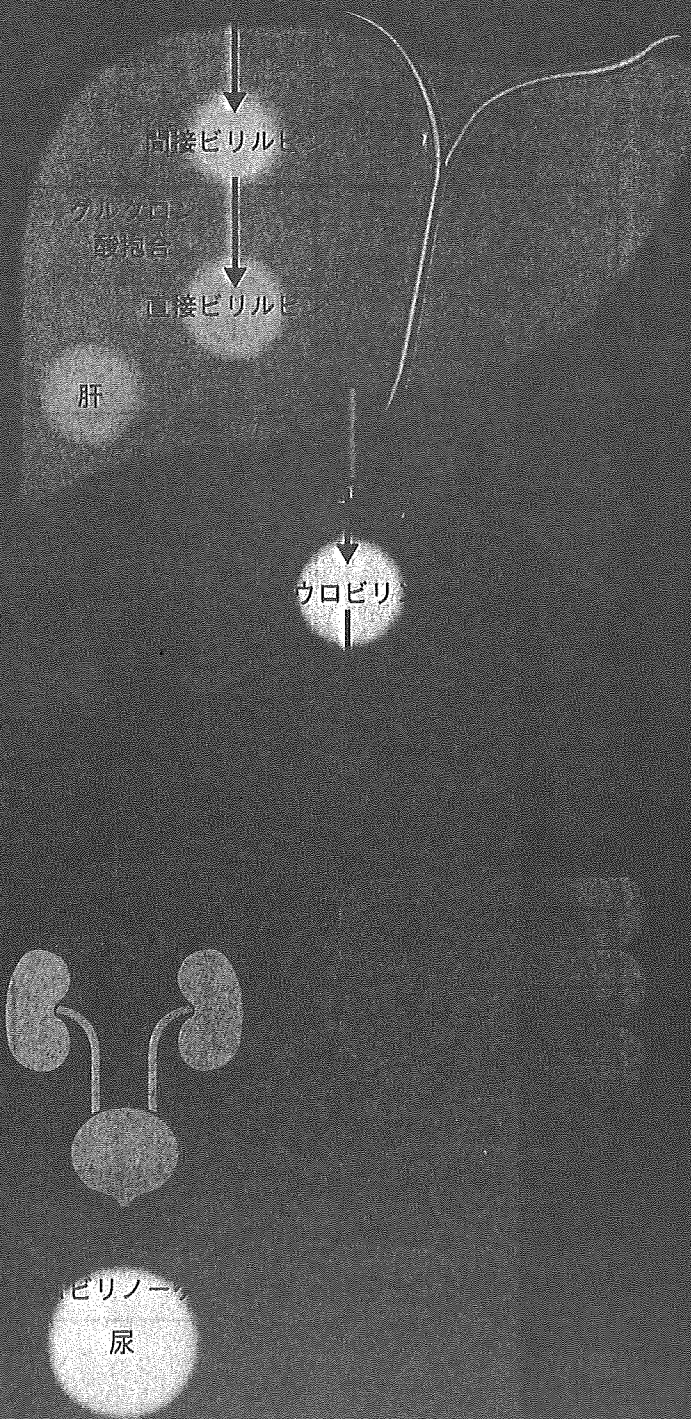
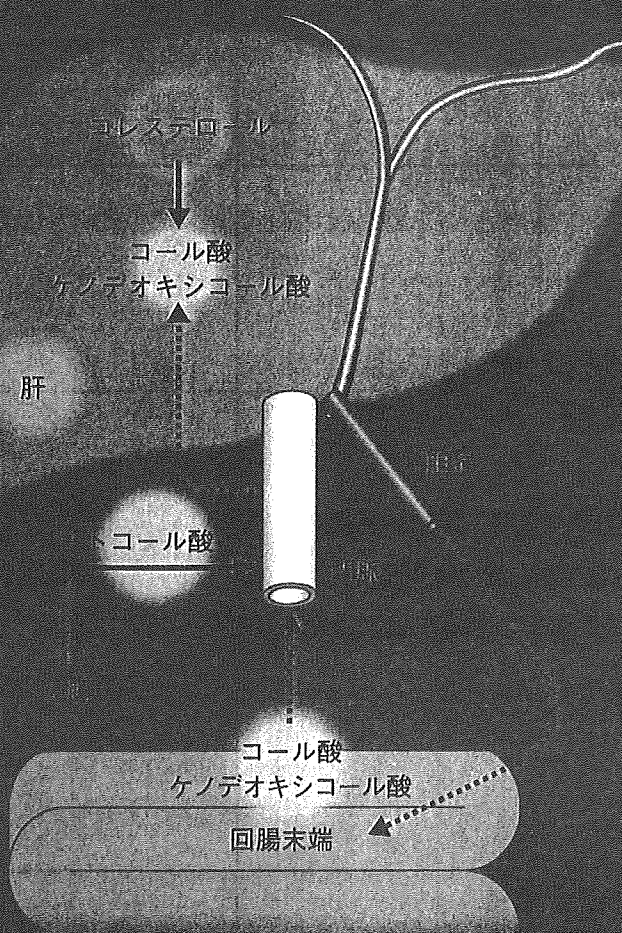


図4 胆汁酸の腸肝循環



肝臓病の種類

肝臓病の原因には、肝炎、中毒、循環障害、先天性・後天性代謝障害、胆汁うっ滞、腫瘍など多数のものがある（表4）。わが国ではウイルス性肝炎が多くを占めることから、ウイルス性（肝炎ウイルスやEBウイルスやサイトメガロウイルスなど）と非ウイルス性（アルコール、脂肪肝、薬物、自己免疫性肝疾患など）の2つに大別されることが多いが（表5）、個々の因子がオーバーラップする複雑なケースも存在する。臨床的には、病態や肝酵素異常のパターンによって肝細胞性、胆汁うっ滞性（閉塞性）、混合性の3つに分類され

表3 肝不全の4徴候

体に必要な栄養素・機能物質が作られない → 必要な物質の不足
アルブミン → 浮腫、腹水
凝固因子 → 出血傾向
体に不要・有害な毒素が解毒・代謝できない → 不要な物質の蓄積
アンモニア、ほか → 肝性脳症
ビリルビン → 黄疸

表4 主な肝疾患

体質性黄疸
Gilbert症候群, Crigler-Najjar症候群, Dubin-Johnson症候群, Rotor症候群
ウイルス肝炎
肝炎ウイルス性肝炎 (A, B, C, D, E)
その他のウイルス (単球症, Herpes, など)
原因ウイルス不明
免疫性, 自己免疫性肝炎
原発性胆汁性肝硬変, 自己免疫性肝炎
硬化性胆管炎, GVHD, 移植肝拒絶
遺伝子異常による肝疾患
α 1アンチトリプシン欠損症, ヘモクロマトーシス, Wilson病, ほか
アルコール性肝疾患
急性脂肪肝, 急性アルコール性肝炎, 小結節性肝硬変
非アルコール性脂肪肝
単純脂肪肝, 脂肪肝炎, 急性妊娠性脂肪肝
全身疾患にともなう肝病変
サルコイドーシス, アミロイドーシス, ほか
胆汁うっ滞性症候群
敗血症性, 妊娠性, 中心静脈栄養性, 良性反復性, Caroli病, ほか
薬物性肝障害
肝細胞障害型
胆汁うっ滞型
混合型
血管障害
Budd-Chiari症候群, うっ血肝, 虚血肝 静脈閉塞性肝疾患, 門脈血栓症, ほか
腫瘍性病変
肝細胞癌
胆管細胞癌
肝膿瘍, 肝のう胞, 腺腫
限局性結節性過形成, ほか

表5 肝疾患の成因

ウイルス性	肝炎ウイルス性 (A型, B型, C型, D型, E型)
	その他のウイルス
非ウイルス性	アルコール性
	脂肪肝
	薬物性
	自己免疫性肝疾患
	その他

ることが多い。肝細胞性では肝細胞壊死が優位であり（ウイルス性肝炎など）、胆汁うっ滞性では胆汁の流出障害が優位となる（原発性胆汁性肝硬変や悪性腫瘍による閉塞など）。混合性は肝細胞性と胆汁うっ滞性の両方の臨床像を呈する（薬物性肝障害など）。

診断に当たっては上述した病態パターンや年齢、性別、生活歴などを踏まえて総合的に判断することが必要である。

肝炎は肝障害の持続する期間により急性と慢性（肝障害の6カ月以上の持続）に大別されるが、肝細胞の壊死・脱落が長期に及ぶと肝小葉構造が崩れ、広範な線維化と再生結節（偽小葉）が認められ、肝障害の終末像である肝硬変に至る。臨床的には、残存肝細胞や再生肝細胞が十分に存在し、肝機能不全徴候がない状態を代償性肝硬変と呼び、肝機能不全が進行して、黄疸、腹水・浮腫、出血傾向、意識障害（肝性脳症）などをきたす状態を非代償性肝硬変と呼ぶ。

症状の具体的な内容については、次回解説する。

LIVER DISEASE

基礎からわかる疾病⑦

肝臓病—3

岩手医科大学 消化器・肝臓内科

遠藤龍人 加藤章信 鈴木一幸
Endo, Ryugin Kato, Akinobu Suzuki, Kazuyuki

肝臓の機能は多岐にわたるため、肝疾患では多彩な徴候が認められる(表1)。各徴候の出現頻度は病期や病態により異なり、疾患に特異的なものではないが、肝疾患の存在診断や病態把握において有力な情報源となる。

日常診療において病態を正確に把握するためには、得られた所見が肝細胞機能の障害によるものか、門脈圧亢進にともなうものかに分けて考え、検査成績も踏まえながら総合的に吟味することが大切である。

肝細胞機能障害による徴候

黄疸症 (jaundice/icterus)

黄疸とは血中ビリルビンが増加し、皮膚や

粘膜にビリルビンが沈着して黄色調に変化した状態をいう。血清ビリルビン値が3.0 mg/dlを超えると眼球結膜が黄染し、ビリルビン値

表1 肝疾患の徴候・所見とその機序

特徴的徴候・所見	肝細胞障害	機序
	黄疸、胆汁うっ滞 低アルブミン血症 高アンモニア血症 低血糖 肝性口臭 手掌紅斑、クモ状血管腫 性腺萎縮、女性化乳房 体重減少、筋萎縮	ビリルビン代謝、胆汁生成 蛋白合成 解毒機能 合成能 解毒機能 性ホルモン代謝 性ホルモン代謝 栄養代謝
	肝硬変による門脈圧亢進症状 腹水 脾腫、食道静脈瘤 痔核、腹壁静脈怒張	門脈圧亢進、低アルブミン血症 門脈圧亢進 門脈圧亢進
生命にかかわる合併症	肝不全 出血傾向(凝固障害) 肝性脳症 多臓器不全、肝腎症候群 特異性細菌性腹膜炎 食道静脈瘤破裂 悪性腫瘍(肝細胞癌)	機序 蛋白合成能 解毒能 $\pm\alpha$ 高サイトカイン血症、解毒能 免疫能の低下 門脈圧亢進 慢性肝障害、ウイルス感染