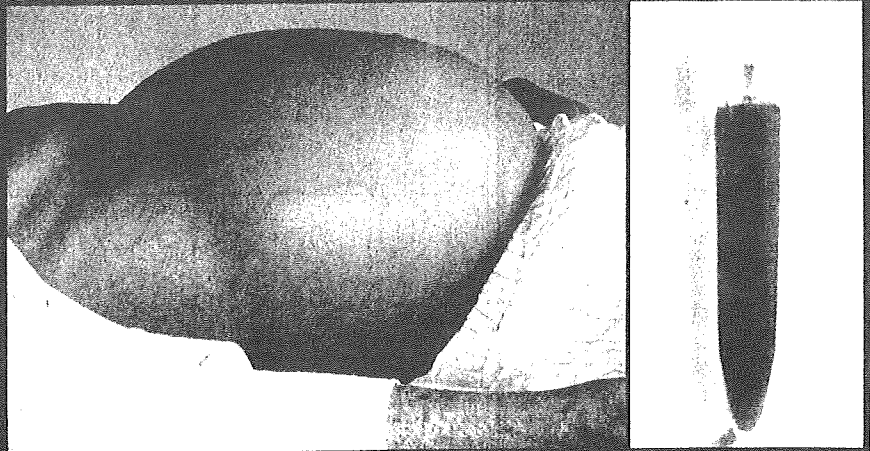


の上昇にともない皮膚も黄色を呈する。また、抱合型ビリルビンが腎から排泄されることによりビリルビン尿をきたし、コーラや紅茶のように尿が濃染する。カロテンを含む野菜や果物を過量に摂取することによって皮膚が黄色調を示す柑色皮症では結膜は正常であり、鑑別はそれほどむずかしくはない。

肝疾患では、体質性黄疸を除くと直接ビリルビン優位の高ビリルビン血症を示すことが多く、障害肝細胞から胆管排泄の減少または逆行性流出によるものとされている。肝炎や非代償性肝硬変においても直接ビリルビン優位の高ビリルビン血症を認めるが、劇症肝炎や末期肝硬変のような重度の肝不全例ではビリルビン抱合能が低下するため、間接ビリルビンの占める割合が高くなる。

図1 腹水を有する腹部所見と採取した腹水



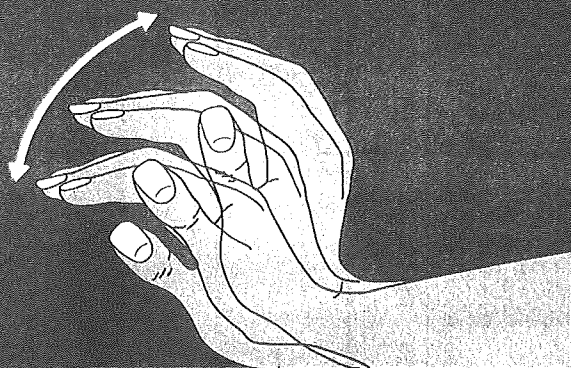
■浮腫 (edema)・腹水 (ascites) (図1)

浮腫は間質液量の異常な増加を意味し、腹水は腹腔内に生理的に存在する体液量を超えて異常に貯留した液体、あるいは貯留した状態をさす。これらの発生にはきわめて多くの因子が関与し、門脈圧亢進、血漿膠質浸透圧の低下（低アルブミン血症）、二次性アルドステロン血症などの肝性因子のほか、全身循環因子、腎性因子が密接に関連している（表2）。

表2 腹水成立に関与する因子と病態

肝性因子	
・門脈圧亢進	類洞内圧上昇, 肝リンパ液産生亢進
・アルブミン合成障害	血漿膠質浸透圧低下
・ホルモン不活化障害	アルドステロン↑, 抗利尿ホルモン↑, エストロゲン↑
全身循環因子	
・hyper dynamic state, 交感神経亢進	心拍出量増加
・末梢動静脈吻合の開大	有効循環血液量減少
・血管拡張因子の上昇（サブスタンスP, エストロゲン, 一酸化窒素など）	末梢血管抵抗の低下
腎性因子	
・腎交感神経亢進	腎血流量減少
・レニン・アンギオテンシン系亢進	糸球体濾過率の低下（機能異常）
・プロスタグランジン系調節機構の破綻（腎PGE2減少）	有効循環血液量減少
・カリクレイン・キニン系の低下	尿細管での水・Na再吸収増加
・心房性ナトリウム利尿ペプチドに対する感受性の低下	腎内血流分布シフト

図2 羽ばたき振戦 (asterixis)



手関節の屈曲 - 進展の繰り返し不随意運動で、前腕を固定し手関節を背屈することにより誘発される。

S.Sherlock, ほか (小俣政男, 監訳) . “シャーロック” 肝臓病学 第11版 : 西村書店 ; 2004より改変

腹水を認める患者の約80%は肝硬変とされているが、悪性腫瘍や心不全、急性膵炎、急性肝不全などでも見られる。

■肝性脳症 (hepatic encephalopathy)

肝性脳症は重篤な肝障害が原因で生ずる意識障害を中心とする精神神経症状である。肝性昏睡とほぼ同義語として用いられ、指南力の低下や羽ばたき振戦 (図2)、異常行動な

どの軽度のものから、刺激を加えてもまったく反応しない深昏睡まで幅がある (表3)。原因としては、腸内細菌により産生されるアンモニアや短鎖脂肪酸の増加、分岐鎖アミノ酸の減少と芳香族アミノ酸の増加、脳内神経伝達物質の異常が考えられている。

肝硬変に見られる肝性脳症は、門脈-大循環短絡の要因が強いタイプ (慢性再発型) と肝細胞障害の要因が強いタイプ (末期型) に分けられる。治療効果や予後は肝細胞障害 (肝機能不全) の程度に左右されることから、脳症発現時の肝の重症度判定が重要である。

■出血傾向 (bleeding tendency)

肝疾患における出血傾向には、主に血小板減少と血液凝固線溶異常の2つが関与している。肝硬変などの慢性肝疾患では、血小板寿命の短縮や脾における貯留の増大・破壊の亢進が認められ、血小板数の低下が起こる。さらに、凝固・線溶過程にかかわる因子 (酵素、補酵素、阻害因子) のほとんどは肝細胞で合成される蛋白であり、血漿中の生理的半減

表3 肝性脳症の昏睡度分類 (犬山分類 1972年)

脳症	精神症状	参考事項
I	睡眠-覚醒のリズムの逆転, 多幸気分, とくに抑うつ状態 だらしなく, 気にとめない状態	Retrospective にしか判定できない場合が多い
II	指南力 (時, 場所) 障害, 物を取り違える (confusion) 異常行動 (例: お金をまく, 化粧品をゴミ箱に捨てるなど) ときに傾眠状態 (普通の呼びかけで開眼し会話ができる), 無礼な言動があったりするが, 医師の指示にしたがう	興奮状態がない 尿便失禁がない 羽ばたき振戦あり
III	しばしば興奮状態またはせん妄状態をとめない, 反抗的な態度 を見せる, 傾眠傾向 (ほとんど眠っている), 外的刺激で 開眼しうるが, 医師の指示にしたがわない, またはしたがえ ない (簡単な命令には応じる)	羽ばたき振戦あり (患者の協力が 得られる場合) 指南力は高度に障害
IV	昏睡 (完全な意識の消失), 痛み刺激に反応する	刺激に対して払いのける動作, 顔をしかめるなどが見られる
V	深昏睡, 痛み刺激にもまったく反応しない	

期が数時間から数日ときわめて短いため、急性および慢性肝不全では肝細胞の蛋白合成能の低下の程度に応じて血中レベルが低下する。また、肝内胆汁うっ滞や閉塞性黄疸など胆汁排泄が低下する病態では、脂溶性ビタミンであるビタミンKの吸収障害により血液凝固障害をきたす。

これらの異常による出血症状のなかで、出現頻度が多く臨床的に大きな問題となるのは消化管出血であり、肝細胞機能が高度に障害された状態では肝性脳症の誘因となる。

■手掌紅斑 (palmar erythema), クモ状血管腫 (vascular spider)

手掌紅斑は、両側手掌の母指球と小指球を中心に見られるびまん性の紅斑であり、手掌中央部には正常皮膚を残す(図3)。挙手により消退せず、圧迫すると消退することで他の炎症性紅斑との鑑別が可能である。クモ状血管腫は、上半身(とくに頸部から前胸部)に好発し、多発することが多い。中心に拍動を有する鮮紅色小丘疹を認め、周囲には放射状に蛇行する多数の拡張した毛細血管を認める(図4)。

両者は肝硬変にともなう末梢血管拡張を背景とし、肝機能不全によるエストロゲンの不活化能の低下によるものと考えられている。手掌紅斑の程度やクモ状血管腫の数は肝の重症度にある程度相関するとされている。性ホルモンの代謝異常にともなう高エストロゲン血症は、女性化乳房や睾丸萎縮などもきたす。

図3 手掌紅斑

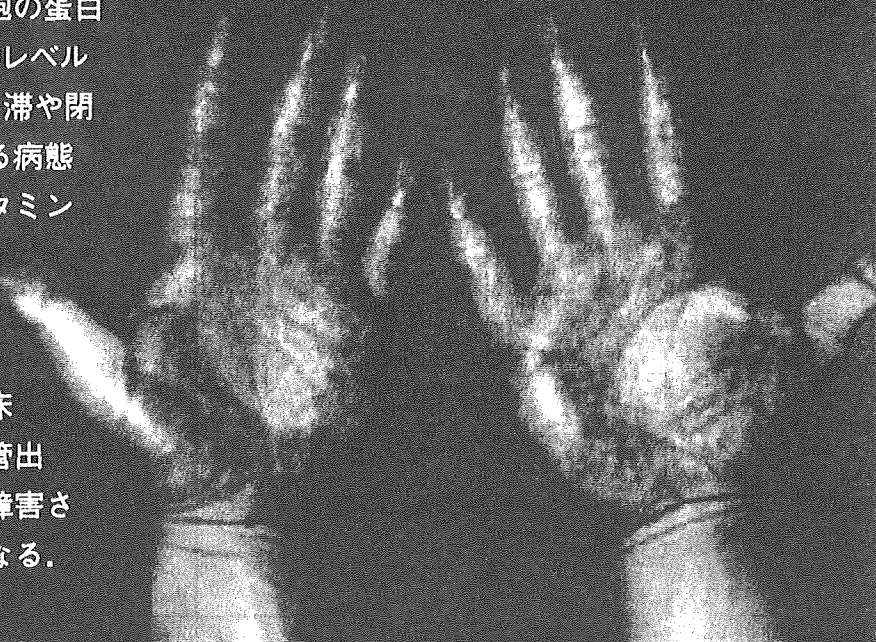


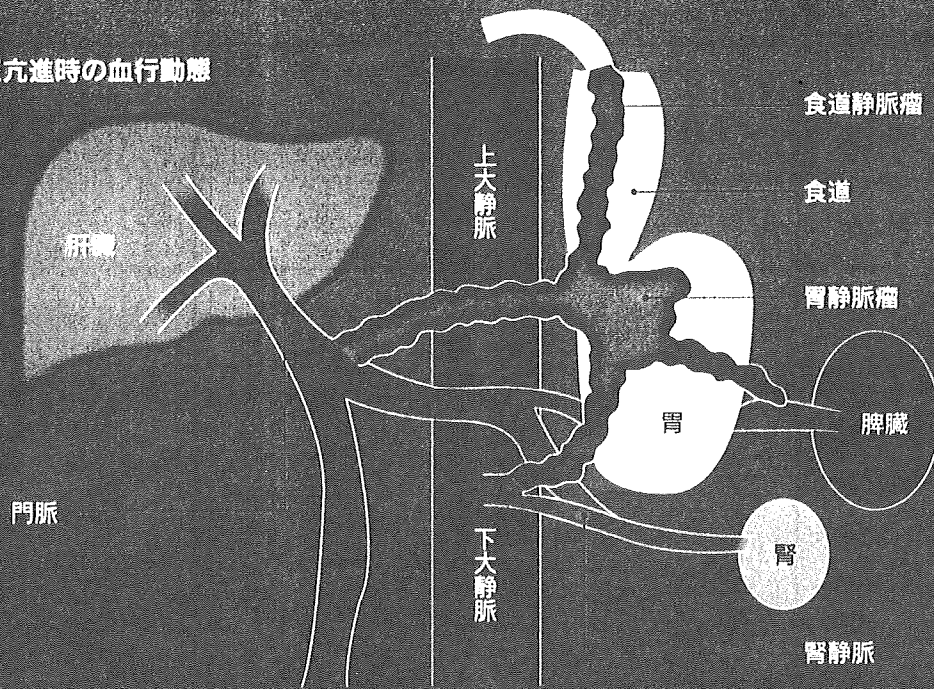
図4 クモ状血管腫 (右鎖骨周辺)



門脈圧亢進症にともなう徴候

肝硬変などの慢性肝疾患では、肝血管抵抗の増大や内臓血流の増加により門脈圧の亢進が認められる。その結果、逆流防止弁をもたない門脈系の分枝に逆流が起こり、門脈一大循環系に側副血行路を生じる。

図5 門脈圧亢進時の血行動態



■食道胃静脈瘤 (esophagogastric varix)

門脈圧亢進にともなう側副血行路の一つとして食道・胃に静脈瘤が形成され(図5)、しばしば破裂出血をきたす。また、消化管のうっ血と微小循環障害のために門脈圧亢進性胃症(portal hypertensive gastropathy)が生じ、消化管出血の原因となることがある。静脈瘤からの出血機序は、静脈圧と静脈壁強度とのバランスの破綻のいう局所的な要因が主体であり、前述

の出血傾向とは直接的な関係はないが、いったん出血すると血液凝固能の低下と相俟って止血困難となるため、肝循環障害による肝機能の悪化や、消化管内の血液蛋白成分によって肝性脳症を引き起こす原因になる。

■腹壁静脈の怒張 (enlarged abdominal wall veins) (図6)

門脈圧亢進症の側副血行路として唯一体表に認められる皮膚所見であるが、必ずしも門脈圧亢進の程度とは相関しない。肝硬変をはじめとする一般の門脈圧亢進症では、臍から心窩部に上向きに静脈怒張を認めることが多く、臍を中心に放射状に見られる静脈怒張はメズサの頭(Caput Medusae)として有名であるが、きわめて稀である。Budd-Chiari症候群でみられる上行大静脈への側副血行路は側腹部や側胸部に上行性の静脈怒張が認められる。

図6 腹壁静脈の怒張





肝硬変

岩手医科大学消化器・肝臓内科講師 遠藤龍人 同栄養部管理栄養士 俵万里子
同消化器・肝臓内科客員教授 加藤章信 同消化器・肝臓内科教授 鈴木一幸

疾患の解説

肝硬変の原因は多岐にわたりますが、日本ではC型肝炎ウイルスによるものが70%以上を占めます。一般的には不可逆性であり、病態の進行とともに黄疸、腹水・浮腫、出血傾向、肝性脳症、食道静脈瘤からの出血を来すようになります。肝臓は物質の代謝、解毒、貯蔵を行っているため、たんぱく・エネルギー低栄養状態（protein energy malnutrition；PEM）や有害物質の貯留がみられ、糖質の貯蔵量の低下、低アルブミン（Alb）血症、アミノ酸インバランス、高アンモニア血症などが病態の進行とともに顕著になってきます¹⁾。

近年、肝硬変に対する経腸栄養は肝機能や栄養状態を改善するとともに、合併症の発現を阻止し、生存率を改善させることがあきらかとなってきました²⁾。さらに、PEMの是正を目的とした分岐鎖アミノ酸（branched chain amino acid；BCAA）療法が患者の生存期間を延長させることが報告され³⁾、栄養療法が肝硬変に対して有効な治療法の一つであることがわかってきました。

栄養管理の目標

肝臓は糖質、たんぱく質、脂質の三大栄養素のみならず、ビタミン、ミネラル、微量元素などすべての栄養素の代謝の中心的臓器です。したがって、肝硬変ではこれらの栄養代謝に何らかの異常を高頻度に認めることは容易に想像できます。実際、肝硬変患者の27～87%にPEMが認められ、著しい低栄養状態にある肝硬変患者は、合併症や死亡率が高率であることが知られています。ことに、大量腹水を有する肝硬変患者のQOLは著しく低下するほか、PEMの一層の悪化を来すため、適切な栄養療法を行うことがぜひとも必要になります。

また、肝硬変を背景にして年率約7%の割合で肝細胞がんが発生しますが、再発をくり返す例が多いことから、腫瘍に対する治療を継続するためにも、肝の予備能をできるだけ維持することが大切になります。

栄養療法は、肝硬変そのものに対する根本的な治療法ではありませんが、肝病態の進展抑制や合併症などの病態改善、QOLの改善、肝移植における周術期管理のうえでも有用な治療法と考えられています。

症例提示

症 例：59 歳、男性、会社員。

主 訴：腹部膨満感。

既往歴：20 歳代後半に刺青。

輸血歴：なし。

飲酒歴：日本酒 5 合～1 升 /day。

喫 煙：10～15 本 /day。

現病歴：43 歳時に C 型慢性肝炎と診断されていたが、症状がないため治療はせずに飲酒を継続。正月明けより食欲不振と腹部膨満感が出現し、しだいに増強したため 2 月に来院した。腹水を伴う肝硬変（C 型+アルコール）と診断され、食道静脈瘤と肝細胞がんの治療目的に入院。利尿薬の投与や内視鏡的硬化療法、肝動脈動注療法、ラジオ波焼灼療法を行い、4 月末日に退院した。同年 9 月ごろより再び腹水が増加し始め、肝細胞がんの異所性再発も認められたため 10 月 1 日に再入院となった。

身体所見：身長 175cm、体重 76.3kg (BMI 24.9kg/m²、通常時 70kg)、TSP 12mm (75 パーセントイル)、AMC 20.2cm (25 パーセントイル)、血圧 148/70mmHg、脈拍 62/min 整、体温 36.9℃、意識清明、結膜に軽度の貧血と黄疸あり、腹部は膨隆し、波動を触知。下肢に

表 症例の血液一般検査

項 目	検査値
WBC (/μL)	1.56 × 10 ³
RBC (/μL)	3.48 × 10 ⁶
Hb (g/dL)	8.3
Ht (%)	28.1
PLT (/μL)	2.7 × 10 ⁴

表 入院時生化学検査所見

項 目	検査値	項 目	検査値
TP (g/dL)	6.4	Cl (mEq/L)	107
Alb (g/dL)	2.6	Tcho (mg/dL)	57
T-Bil (mg/dL)	2.6	TG (mg/dL)	48
AST (IU/L)	101	NH ₄ ⁺ (μg/dL)	91 (基準 70以下)
ALT (IU/L)	33	空腹時血糖 (mg/dL)	133
LDH (IU/L)	288	HbA _{1c} (%)	4.1
ALP (IU/L)	431	PT (%)	59.3
γ-GTP (IU/L)	246	AFP (ng/dL)	153 (L3 42.8%)
BUN (mg/dL)	7.9	PIVKA-II (mAU/mL)	36
Cr (mg/dL)	0.6	BTR	2.55
Na (mEq/L)	139		
K (mEq/L)	3.4		

軽度浮腫あり。前胸部にくも状血管腫 (+)、手掌紅斑 (+)。

第2回入院時検査所見：表1、2 参照。

第2回入院後経過：担当医師の指示により肝臓食 1,800kcal (たんぱく質 75g、塩分 10g) とともに肝不全用経腸栄養剤 (アミノレバン[®] EN 〈大塚製薬〉 50g ; 210kcal、たんぱく質 13.5g) の服用が開始された。腹水穿刺排液および Alb の投与により腹水は減少。肝細胞がんの異所性再発に対して 11 月 15 日に肝動脈塞栓療法が施行されたが、腹水が再び増加し、12 月より傾眠と羽ばたき振戦、見当識障害を認めた (NH₃ 210 μg/dL)。

各職種のアセスメントコメント



看護師

精神科医のサポートもあって退院後も禁酒はなされており、食事も全量摂取しています。便通も 1 日 3 回～4 回はあったようです。



研修医

高たんぱく・高カロリーを目標に経腸栄養剤も処方されていたのに、肝性脳症を認めるようになったのはなぜかな？ 肝不全の末期ということで、この症例に対する治療はそろそろ限界ということかな……？



薬剤師

下剤や合成二糖類も処方されており、高アンモニア血症に対する薬物療法はしっかりなされています。保険適応にはなっていませんが、亜鉛製剤や非吸収性抗菌薬の経口投与も考慮してはいかがでしょうか？



管理栄養士

欧州静脈経腸栄養学会 (ESPEN) のガイドラインでは、標準体重あたり総エネルギー 35～40kcal/kg、たんぱく質 1.2～1.5g/kg の食事が推奨されています。この症例の標準体重は約 67kg ですので、2,300～2,600kcal、たんぱく量 80～100g になります。この患者の現在の食事は肝不全用経腸栄養剤を含めて 2,010kcal、たんぱく質 88.5g ですので、カロリーは若干不足していますがおおむね適切な投与量だと思います。分岐鎖アミノ酸経腸栄養剤は、就寝前の補

食 (late evening snack : LES) として就寝前に服用してもらっていました。



医師

さすが、ガイドラインを熟知しているね。LES のことも教えてもらって、勉強になったよ。通常時体重の 70kg をもとに計算してもぴったりだろう。腹水の量は正確にはわからないけれど、5～6L くらいかな？ 入院時体重の 76.3kg から腹水のぶんを差しひいて計算しても大方同じになるよね。いずれにしても、絶食にして BCAA 輸液製剤でも点滴しながら、しばらく様子を見ることにしようか……。



症例のポイント

- 肝がん合併の肝硬変である。
- 腹水が続いている。
- 肝性脳症Ⅱ度である。



あなたならどうする？

- 肝細胞がんを合併した肝硬変症例に対する長期的な目標はどう設定しますか？
- 腹水に対する栄養療法のアプローチはどのように行いますか？ 水分制限は必要ですか？

㉔ 腹水・浮腫を伴う患者の栄養投与量は何を基準に決定しますか？

㉕ たんぱく・エネルギー栄養障害を改善しながら肝性脳症を改善させるには、どうすればよいですか？



わたしならこうする！

- ㉖ 治療を継続できるように、肝予備能を維持することが大切です。
- ㉗ 塩分制限（5～7g/day）を試みます。基本的には食事以外の水分制限は行わず、低ナトリウム血症（130mEq/L以下）を伴う例に限って、水分制限を行います。
- ㉘ 標準体重あたりの病態別推奨必要量を用いて、栄養投与量を設定することが一般的です。高度の腹水や浮腫を伴う肝硬変患者では測定体重の妥当性が乏しく、「標準体重」をもとに算出することが一般的です。肝疾患では1日25～35kcal/kg（標準体重）という範囲で栄養療法を開始し、体構成成分を維持するようにモニタリングしながら修正していきます。
- ㉙ たんぱく制限食の必要性とBCAA製剤の役割の理解を促しながら、栄養療法を行います。トータルのエネルギー量とたんぱく量を減らさずに、低たんぱく食（0.5～0.7g/kg 標準体重）と肝不全用経腸栄養剤を併用することが必要です。経腸栄養剤をLESとして就寝前に服用してもらうことは有用ですが、あくまでも総カロリーの内から分割して服用することが大切です。

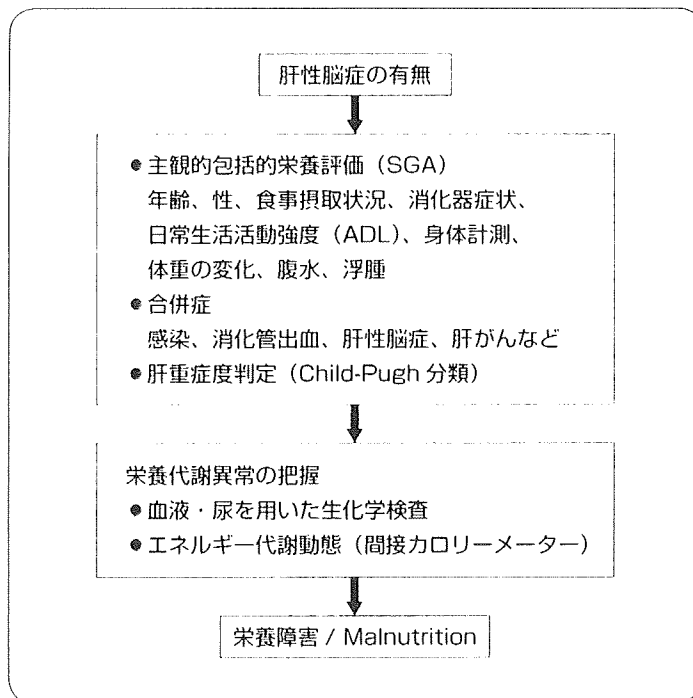


図 慢性肝不全患者の栄養代謝異常・病態の把握

症例の栄養アセスメント

栄養代謝異常や肝硬変の病態を的確に把握するためには、主観的包括的栄養評価 (subjective global assessment ; SGA) を行い、血液・尿などの生化学検査で肝の重症度 (Child-Pugh 分類による重症度スコア) を判定することが重要です (図1)。各種血液・尿生化学検査では、表3に示した検査項目を目的に応じて測定しますが、間接カロリーメーターを用いて安静時エネルギー消費量を測定すると、より正確なアセスメントが可能になります。この症例のように、高度の腹水や浮腫を伴う患者の病態は治療に伴い刻々と変化するため、経時的に栄養アセスメントを行うことが大切になります⁴⁾。ただし、定量的な評価を目的とした身体計測、生体電気抵抗分析法 (bioelectric impedance analysis ; BIA) による体細胞容積の測定では、細胞外水分量の増加のため正確な測定値が得られないことに留意しながら、評価する必要があります²⁾。

症例の栄養サポートプランと経過・留意点

肝細胞がんは再発する例が多く、治療は長期におよびます。治療を継続できるかどうかは肝の重症度が左右するため、BCAAをはじめとする栄養療法により、背景肝の予備能をできるだけ維持することを心がけます。また、この症例のように高度の腹水を伴う患者では、腹部膨

表 慢性肝不全患者の病態・栄養指標

血液・尿を用いた生化学検査 (バイオマーカー)	
末梢血	WBC、RBC、Hb、Ht、PLT
肝の障害度・予備能	T-Bil、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、ChE、プロトロンビン時間 (PT)、ICG _{R15}
たんぱく・アミノ酸代謝	TP、Alb、NH ₃ 、BTR (Fischer 比)、血漿遊離アミノ酸分析 (アミノグラム)、トランスサイレチン、レチノール結合たんぱく、トランスフェリン
糖代謝	空腹時血糖、HbA _{1c} 、IRI、HOMA-R、血糖日内変動、尿糖、尿たんぱく、尿ケトン、尿中 C-ペプチド
脂質代謝	Tcho、TG、LDL-C、HDL-C、FFA
微量元素、免疫能など	Fe、Zn、フェリチン、総リンパ球数、免疫グロブリン、ほか
尿	クレアチニン排泄量、クレアチニン身長指数、尿中総窒素、尿中尿素窒素、窒素平衡 (出納)、尿中 3-メチルヒスチジン (3-Met-His)

エネルギー代謝動態 (間接カロリーメータを用いた測定)

安静時エネルギー消費量 (REE)、基礎エネルギー消費量 (BEE)、REE/BEE、呼吸商 (RQ) または非たんぱく呼吸商 (NPRQ)

BTR : branched chain amino acid and tyrosine ratio

REE : resting energy expenditure

BEE : basal energy expenditure

RQ : respiratory quotient

NPRQ : non-protein respiratory quotient

満感や呼吸困難などによってエネルギー消費量が増加しているにもかかわらず、食欲低下や減塩食、亜鉛欠乏による味覚異常も加わって食事摂取量は低下しているため、PEM を伴う低栄養状態にあります。このため、腹水例では一般に高たんぱく・高カロリーが推奨されており、BCAA 高含有の肝不全用経腸栄養剤との併用により、血清 Alb の維持や合併症の減少、QOL の改善など、長期的な予後改善効果が期待されています。

肝硬変の栄養療法では経口あるいは経腸栄養を原則とし、摂取エネルギー量、たんぱく投与量の設定は ESPEN のガイドライン (2006) (表4)³⁾ や日本病態栄養学会のコンセンサスの栄養基準 (2003) (表5)⁵⁾ に準じて行うことが一般的ですが、ESPEN のガイドラインは日本人の体格から考えて、推奨量がやや多い点に注意する必要があります。したがって、総カロリー 25 ~ 35kcal/kg、たんぱく質 1.0 ~ 1.5g/kg という範囲で栄養療法を開始し、食習慣や食欲、喫食率をはじめ、血糖、アンモニア値などを参考にしながら、柔軟に修正していくというスタンスが大切です。また、肝硬変では食後のグリコーゲン貯蔵量が十分ではなく、とくに夕食から翌朝までのエネルギー供給が十分でないことから、200kcal 程度の夜食(夕食からの振り替え)や BCAA 高含有の肝不全用経腸栄養剤の就寝前が推奨されています⁶⁾。

表 慢性肝疾患に対する経腸栄養治療：ESPEN 2006（文献2より改変）

推奨事項	
一般的事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ SGA や身体計測などの簡便でベッドサイドで実施可能な方法で低栄養状態にある患者を同定する ・ 生体電気抵抗分析法（BIA）により位相角や body cell mass（BCM）を測定し、定量的に低栄養状態を評価する。ただし、腹水症例では BIA による評価には限界がある ・ 摂取熱量：35～40kcal/kgBW/day ・ 摂取たんぱく量：1.2～1.5g/kgBW/day
適応	<ul style="list-style-type: none"> ・ 適切な栄養指導を行っても患者が経口必要摂取量を満たさない場合 ・ 至適量の食事を経口摂取できない場合 <ul style="list-style-type: none"> ① 経口的に経腸栄養剤を投与
経路	または ② 経管栄養 ※ PEG の留置は合併症のリスクが高いため推奨しない
組成	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腹水症例では高たんぱく・高カロリーの組成を考慮 ・ 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 ・ 経口的 BCAA 補充は進行肝硬変の予後を改善する
予後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 経腸栄養法は栄養状態と肝機能を改善し、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

表 肝硬変患者の栄養基準：第7回日本病態栄養学会総会コンセンサス2003（文献5より改変）

1. エネルギー必要量
食事摂取基準を目安にする
耐糖能異常のある場合：25～30kcal/kg（IBW）
2. たんぱく質必要量
たんぱく不耐症がない場合*：1.0～1.5g/kg/day
たんぱく不耐症がある場合：0.5～0.7g/kg/day + 肝不全用経腸栄養剤
3. 脂質必要量：20～25%
4. 食塩：腹水・浮腫がある場合には5～7g/day
5. 分割食（4～6回/day）あるいは夜食（200kcal相当）

*：血清 Alb < 3.5g/dL、フィッシャー比 < 1.8、BTR < 3.0 の場合には BCAA 顆粒を投与することがある。

さて、この症例の食事はどうだったでしょうか？ 投与エネルギー量 1,800kcal（27kcal/kg 相当）、たんぱく質 75g（1.1g/kg 相当）の食事はおおむね妥当だったと思われませんが、軽度の高アンモニア血症に気づいていれば、たとえ肝性脳症を認めていなくても、たんぱく不耐症を念頭において、アンモニアの推移を注意深く観察する必要があると思われます。アンモニアが高値を示していたり、軽度の脳症が出現した場合には、食事中のたんぱく質を 0.5～0.7g/kg に制限し、不足分を肝不全用経腸栄養剤で補うことが必要です。また、LES を行う場合、今までの食事に 200kcal 程度のカロリーを単純に上乘せすると、窒素負荷による肝性脳症をひ

き起こしたり、肥満や糖尿病の悪化をまねくこともあるため、あくまでも総カロリーのなかから分割することが大切です。

この症例では、その後、絶食・BCAA 高含有輸液（アミノレバン注[®]）による管理が一時的になされましたが、たんぱく制限食 1,400kcal（たんぱく質 40g、0.6g/kg 相当、塩分 6g）に変更して肝不全用経腸栄養剤（アミノレバン[®] EN 50g；210kcal、たんぱく質 13.5g）を LES として再開することにより、腹水と脳症の両方のコントロールが可能になりました。

おわりに

肝硬変に合併した肝細胞がんは再発をくり返す例が多く、治療を継続できるかどうかは肝の予備能に左右されます。したがって、治療の際には腫瘍に対する治療に加えて、適切な栄養アセスメントと栄養療法を行うことが大切です。従来、肝硬変の食事は「高カロリー・高たんぱく食」が原則とされてきましたが、肝硬変患者の約 30%が BMI 25kg/m² 以上であることがあきらかにされ³⁾、肥満や糖尿病の合併が発がんのリスク因子である可能性も報告されていることから⁷⁾、今後は太らせることのない栄養療法も重要になると考えられます。

近年、肝硬変の栄養療法に関する複数のガイドラインが公表されていますが、推奨されている栄養基準を目の前にいる患者に対してあてはめてよいのか、人種差や個々の病態を踏まえながら総合的に吟味することが大切です。

引用・参考文献

- 1) 遠藤龍人ほか. 基礎からわかる疾病：肝臓病 2. 臨床栄養. 114 (7), 2009, 762-6.
- 2) Plauth, M. et al. ESPEN guideline on enteral nutrition : liver disease. Clin. Nutr. 25 (2), 2006, 285-94.
- 3) Muto, Y. et al. Effects of oral branched chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 3 (7), 2005, 705-13.
- 4) 遠藤龍人ほか. “大量腹水をともなう肝硬変患者の栄養投与量設定はなにを基準に?”. NST・栄養ケアのピットフォーラム. 臨床栄養 2007 年 5 月臨時増刊号. 東京, 医歯薬出版, 2007, 662-7.
- 5) 渡辺明治. “第 7 回日本病態栄養学会年次総会コンセンサス”. 栄養：評価と治療. 20 (2), 2003, 181-96.
- 6) Nakaya, Y. et al. BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. Nutrition. 23 (2), 2007, 113-20.
- 7) Muto, Y. 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 in liver cirrhosis. Hepatol. Res. 35 (3), 2006, 204-14.

特集II

肝硬変・肝癌の栄養代謝異常とその対策

肝癌合併肝硬変における分岐鎖 アミノ酸製剤の有用性*

黒田英克** 柿坂啓介**
小野寺美緒** 牛尾 晶**
宮本康弘** 佐原 圭**
及川寛太** 葛西和博**
遠藤龍人** 滝川康裕**
加藤章信*** 鈴木一幸**

Key Words : hepatocellular carcinoma, radiofrequency ablation therapy, branched-chain amino acid, malnutrition, quality of life

はじめに

肝細胞癌(HCC)の多くは肝硬変を基盤として発症し、微小肝内転移や異時性の多中心性発症の特徴を有する。また、高率に再発をきたすため、非外科的治療が大きな役割を演じている。なかでもラジオ波焼灼術(radio frequency ablation : RFA)は低侵襲な治療で、局所の根治性、治療の簡便さと繰り返し可能であるという点から有用な治療と評価されているが¹⁾、肝予備能不良な症例においては治療の適応とならず、癌が再発しても繰り返し治療することが困難となる。したがって、肝硬変合併HCC患者の長期予後改善には、癌制御に加え肝予備能の維持も重要な戦略として位置づけられる。

一方、肝硬変患者の予後は栄養状態が大きく影響することが報告されている^{2,3)}。肝硬変患者において食事摂取量が十分であるにもかかわらず、骨格筋量の減少や低アルブミン血症などの蛋白質・エネルギー栄養障害(protein energy

malnutrition : PEM)が存在している^{4,5)}。また、非代償性肝硬変患者において分岐鎖アミノ酸(BCAA)製剤の長期投与は、生存率やQOLの改善に寄与するとの報告がある^{6)~8)}。今回われわれは、ラジオ波焼灼術(RFA)を施行し、根治的治療をした肝細胞癌(HCC)合併肝硬変におけるBCAA含有経腸栄養剤のエネルギー代謝や肝機能への影響、長期投与の有用性について報告する。

対象と方法

1. 対象患者

対象は、2005年10月から1年間にラジオ波焼灼術(RFA)を施行し局所根治の得られた初発HCC合併肝硬変77例のうち、下記適応を満たしたC型肝硬変合併HCC例35例である。

選択基準は、①年齢が20~75歳、②RFAを施行した初発癌例、③血清アルブミン濃度(Alb)が3.5g/dl以下の症例、④腹水、浮腫またはII度以上の肝性脳症を有する例、または既往例。除外基準は、①年齢が75歳以上、②HCC非根治例、③Albが2.5g/dl以下である症例、血清総ビリルビン値(T. Bil)が3.0mg/dl以上の症例、④BCAA含有経腸栄養剤投与例、⑤R-C signの陽性の静脈瘤合併例、III度以上の肝性脳症合併例、⑥重度の糖尿

* Supplementation of branched chain amino acid-enriched nutrient improves the impaired liver function, energy metabolism and quality of life in patients with hepatocellular carcinoma following radio frequency ablation therapy.

** Hidekatsu KURODA, M.D., Keisuke KAKISAKA, M.D., Mio ONODERA, M.D., Akira USHIO, M.D., Yasuhiro MIYAMOTO, M.D., Kei SAWARA, M.D., Kanta OIKAWA, M.D., Kazuhiro KASAI, M.D., Ryujin ENDO, M.D., Yasuhiro TAKIKAWA, M.D. & Kazuyuki SUZUKI, M.D.: 岩手医科大学内科学講座消化器・肝臓内科分野(〒020-8505 盛岡市内丸19-1) ; Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, Morioka 020-8505, JAPAN

*** Akinobu KATO, M.D.: 盛岡市立病院

表 1 患者背景

	BCAA群	Control群	P
性(男性:女性)	20 (13:7)	15 (9:6)	NS
平均年齢(歳)	65.6±7.0	66±8.1	NS
Child-Pugh grade (A/B/C)	(8/11/1)	(6/8/1)	NS
腫瘍個数	1.7±0.6	1.6±0.5	NS
腫瘍径(mm)	21.4±5.5	20.1±7.0	NS
T.Bil(mg/dl)	1.18±0.6	1.16±0.46	NS
AST(IU/l)	54.32±30.83	58.8±36.93	NS
Alb(g/dl)	3.19±0.21	3.18±0.21	NS
PT(%)	92.2±3.6	90.1±3.5	NS
Plt(×10 ⁴ /mm ³)	9.86±4.3	10.7±5.5	NS
AFP(>100ng/ml)	8/20 (40%)	7/15 (46.7%)	NS
PIVKA II (>40mAU/ml)	6/20 (30%)	4/15 (26.7%)	NS

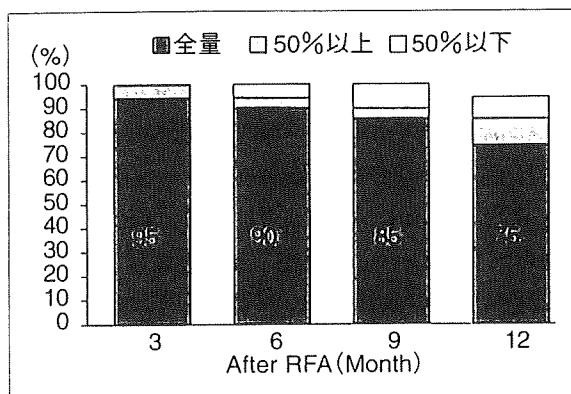


図 1 BCAA含有経腸栄養剤の服薬コンプライアンス

病合併例である。栄養指導に加えてBCAA含有経腸栄養製剤(アミノレバンEN®:大塚製薬)を服用開始したBCAA群と栄養指導のみのControl群の2群に無作為割付し、試験参加に関する同意文書を全患者から取得した。最終的にBCAA群20例とControl群15例となったが、性別、年齢、肝機能因子、腫瘍因子において有意な群間差は認められなかった(表1)。

2. 試験デザイン

主評価項目は、以下の複合エンドポイントのイベント発現までの時間とした。①肝不全の悪化(腹水、肝性脳症、黄疸)。「黄疸の悪化」は、T. Bilが10.0mg/dl以上と定義した。また、「肝性脳症の悪化」は、grade III以上と定義した。②食道静脈瘤または胃静脈瘤の破裂。③HCCの再発。④原因にかかわらずすべての死亡。上記の4つのイベント以外の理由による中断、脱落または試験中止は打ち切りとして分類した。

副評価項目は、T. Bil, Alb, トランスアミラー

表 2 イベント発現頻度

イベント	BCAA群	Control群	P
症例数	20	15	
総イベント数	2(10%)	4(26.7%)	NS
死亡	1(5%)	1(6.7%)	NS
静脈瘤破裂	0(0%)	1(6.7%)	NS
HCC再発	1(5%)	1(6.7%)	NS
肝不全	1(5%)	3(20%)	NS

ゼ(AST), プロトロンビン時間(PT), 空腹時血糖値(FPG)の変化, およびShort Form-8質問票によるQOLとした。また、治療前と3か月後に間接カロリメーターを用いてエネルギー代謝を検討し、非蛋白呼吸商(npRQ)と糖質ならびに脂質の燃焼比率の変化を比較した。

3. 試験プロトコール

試験開始前の背景因子評価として、理学的検査および血液生化学検査を実施した。1日の食事摂取量は、欧州静脈経腸栄養学会(ESPEN)ガイドライン®に基づき、1日の食事摂取量を総エネルギー25~35 kcal/kg/日、蛋白質1.0~1.2g/kg/日とするよう、担当栄養士が指導した。BCAA群ではアミノレバンEN®(100g/day; 日中50g, 就寝前50g)の服用とともに、投与分の420kcal, 蛋白質27gを減量した栄養指導を行った。

4. RFA

RFAの使用機種はRadionics社製Cool-tip RF systemを用い、全例経皮的に治療を行った。全例dynamic CTで治療効果判定を行い、治療前より外側に5 mm以上の凝固範囲が得られたことを確認して治療終了とした。平均治療回数は1.8±

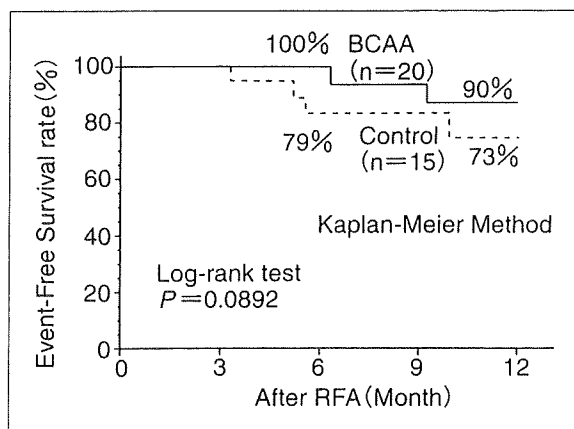


図2 イベントフリー生存率

0.7回であった。

5. 統計解析

Kaplan-Meier法により各治療群のイベントフリー生存率を推定し、ログランク検定により2群間の差を解析した。Wilcoxon signed-rank testによりnpRQ, 糖質の燃焼比率の変化, 脂質の燃焼比率の変化, T. Bil, AST, Alb, PTの変化およびSF-8の変化を解析した。

結 果

1. 臨床経過

観察期間の中央値は155日であった。BCAA群における患者の服薬コンプライアンス状況を(図1)に示す。試験経過中の全観察時点において、75%以上の患者がBCAA製剤の処方量を服用していた。

試験期間中に摂取した総エネルギー量および蛋白量は、BCAA群では 1774 ± 205 kcal/日(平均 \pm 標準偏差)および 69 ± 10 g/日であった。一方、Control群では 1729 ± 137 kcal/日および 67 ± 9 g/日であった[分散分析(ANOVA):有意差なし]。

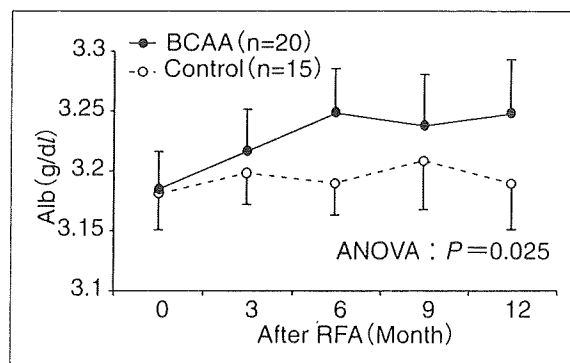


図3 RFA後の血清アルブミン値の推移

2. 主評価項目

観察期間中に総計6件のイベントが確認された(表2)。試験経過中に2例が死亡し(BCAA群:1例, Control群:1例), 2例(BCAA群:1例, Control群:1例)がHCCの再発を認めた。Control群で1例に食道静脈瘤破裂を認め、4例(BCAA群:1例, Control群:3例)に肝不全の悪化が認められた。肝不全の悪化の発現頻度は、Control群に比べ、BCAA群において低かったが、統計学的有意差は認めなかった。結果として、イベントフリー生存率は、Control群に比べBCAA群において高かったが、有意差を認めなかった($P=0.0892$)(図2)。

3. 副評価項目

T. Bil, AST, PT, FPGは観察期間中に変化を認めなかった。血清Alb値は、BCAA群で投与前 3.18 g/dlであり、6か月で 3.25 g/dlまで有意に上昇、その後1年間までほぼ同様の値を維持した($P=0.025$ (図3, 表3))。

呼吸商の変化をみるとBCAA群ではnpRQは0.81から0.86に有意な上昇を認めた($P<0.01$, (図4))。

表3 RFA施行後の血液検査の推移

		Pre RFA	12 months	P
BCAA群	T. Bil (mg/dl)	$1.1.8 \pm 0.6$	1.19 ± 0.51	NS
	AST (IU/l)	54.32 ± 30.83	59.2 ± 34.21	NS
	Alb (g/dl)	3.19 ± 0.21	3.25 ± 0.31	0.025
	PT (%)	92.2 ± 3.6	91 ± 5.5	NS
	FPG (mg/dl)	82.2 ± 39.1	87.3 ± 39.7	NS
Control群	T. Bil (mg/dl)	1.16 ± 0.46	1.18 ± 0.43	NS
	AST (IU/l)	58.8 ± 36.93	60.8 ± 40.71	NS
	Alb (g/dl)	3.18 ± 0.21	3.19 ± 0.35	NS
	PT (%)	90.1 ± 3.5	89.1 ± 7.5	NS
	FPG (mg/dl)	85.6 ± 41.3	82.9 ± 36.9	NS

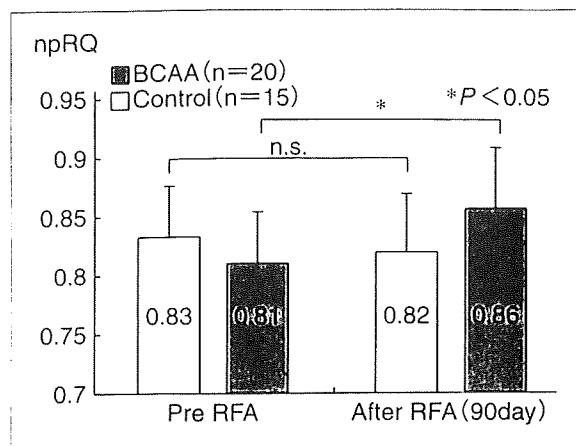


図4 RFA施行前後の呼吸商の変化

燃焼比率は、糖質では25.6%から43.9%へ、脂質は45.6%から30.1%へ有意な改善を認めた($P < 0.01$, (図5)). SF-8におけるgeneral health (GH), physical functioning (PH), social functioning (SF)のスコアは、Control群では変化を認めなかったが、BCAA群では、有意に改善を示した($P < 0.05$, (図6, 7)).

考 察

肝硬変患者においては高頻度にPEMを認める¹⁵. PEMは肝硬変患者における予後を推定する重要な予測因子であるが¹⁰, BCAA補充療法はBCAAの蛋白節約効果(protein-sparing effect)により改善する介入法となりうる可能性があ

る^{7,8}. また、BCAA補充療法は非代償性肝硬変患者におけるQOLを改善し、生存率を増加させると報告されている. しかし、食事が十分に摂取できる肝硬変合併HCC患者における栄養学的介入の必要性を検討した報告は多くはない¹¹.

一方、RFAはその確実な局所治療効果と安全性から、主に小型HCCに対する根治的な治療法として施行されている¹². しかし、HCC患者の背景には肝硬変の併発が多いことから、なかには重篤なRFAの合併症の発生に関する報告もある. 合併症のなかには術後肝不全に関する報告があり、生命予後を左右しかねない重篤なものであるが、その発生は肝予備能の低下した肝硬変併発例に多いことが報告されている^{13,14}. また、微小肝内転移や異時性の多中心性発癌のためHCCは高率に再発を繰り返す. このため、肝硬変合併HCC患者の長期予後を改善するためには、癌制御に加え肝予備能を維持して、予測された再発に備えていくことが重要な課題である.

今回の検討では、肝硬変合併HCC患者においてBCAA補充療法の長期投与は高い服薬コンプライアンスを示し、PEMやQOLを改善することが示された. また、イベントフリー生存率においては有意差を認めなかったが、Control群に比べBCAA群において良好であることが示された.

肝不全の悪化に関する個々のイベントごとの解析は、各イベント数が少数であることから統

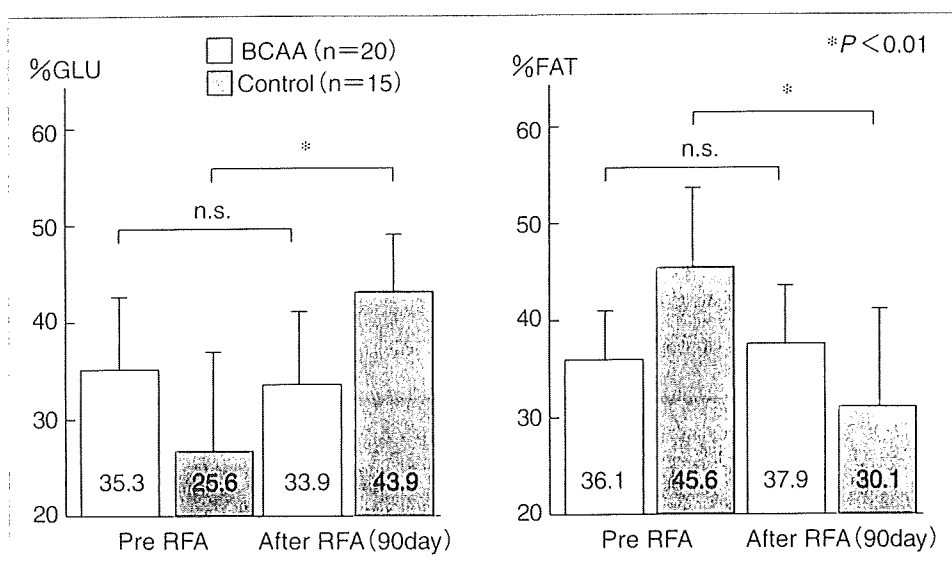


図5 RFA施行前後の糖質、脂質の燃焼比の変化

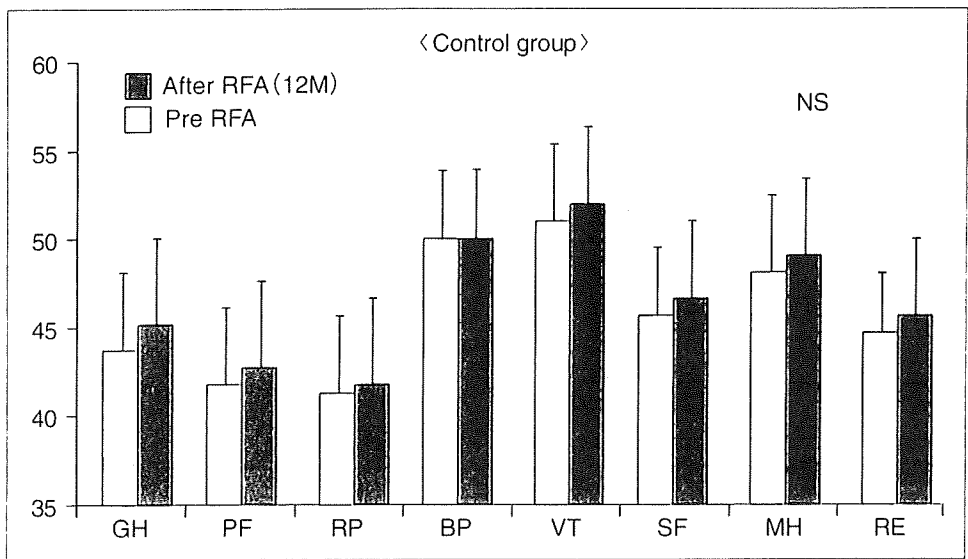


図6 RFA施行前後のQOLの変化 SF-8(Control群)

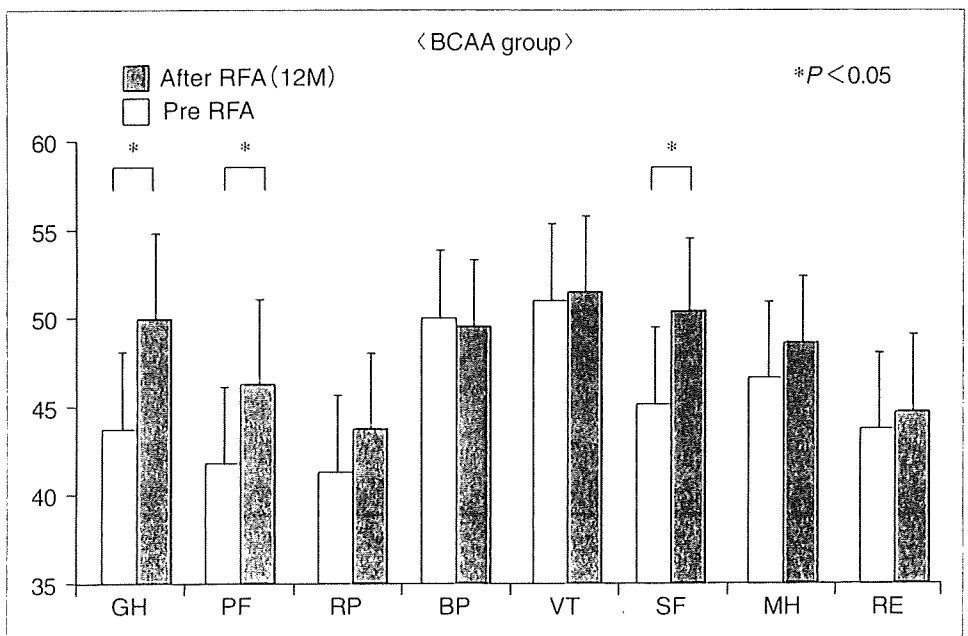


図7 RFA施行前後のQOLの変化 SF-8(BCAA群)

計的有意差が示されなかったが、肝不全の悪化のイベント発現頻度はControl群では3例に認めただのに対しBCAA群が1例であったことは重要と考えられる。腹水と浮腫のイベント発現率および肝性脳症のイベント発現率は、Control群に比べBCAA群で低い傾向がみられた。また、BCAA群においては血清アルブミン値が有意に上昇し維持されていた。BCAAは肝細胞によるアルブミン合成および分泌率を増加させ、アルブミンの代謝回転の低下を改善し、その結果として血清アルブミン値が上昇する機序が考えられている。

本検討ではHCCの異所性再発を両群ともそれぞれ1例に認めた。BCAAによる栄養学的介入がHCCの再発抑制効果をもたらすか否か明確にするためには、さらなる検討が望まれる。

おわりに

RFA後の肝硬変合併HCCにおいて、BCAA含有経腸栄養剤の長期服用は、PEMやQOLを改善し、イベントフリー生存率の改善に結びつく可能性が示唆された。

文 献

- 1) Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma : from percutaneous ethanol injection therapy and percutaneous microwave coagulation therapy to radiofrequency ablation. *Oncology* 2002 ; 62 Suppl 1 : 64-8.
- 2) Alberino F, Gatta A, Amodio P, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2001 ; 17 : 445-50.
- 3) 加藤章信, 鈴木一幸, 佐藤俊一. 分岐鎖アミノ酸療法/治療の実際. 川崎寛中・編. 肝臓病—今日の診断と最新の治療. 東京 : 国際医書出版 ; 1997. p. 131-40.
- 4) Moriwaki H, Miwa Y, Tajika M, et al. Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 313 : 405-9.
- 5) Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis : a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 1792-801.
- 6) Suzuki K, Kato A, Iwai M. Branched-chain amino acid treatment in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2004 ; 30S : 25-9.
- 7) Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 3 : 705-13.
- 8) Yoshida T, Muto Y, Moriwaki H, et al. Effect of long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules on the prognosis of liver cirrhosis. *Gastroenterol Jpn*. 1989 ; 24 : 692-8.
- 9) Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition : Liver disease. *Clin Nutr* 2006 ; 25 : 285-94.
- 10) Selberg O, Bottcher J, Tusch G, et al. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation : a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997 ; 25 : 652-7.
- 11) Poon RT, Yu WC, Fan ST, et al. Long-term oral branched chain amino acids in patients undergoing chemoembolization for hepatocellular carcinoma : a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 19 : 779-88.
- 12) Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1995 ; 1 : 73-81.
- 13) Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L, et al. Ablation of liver tumors using percutaneous RF therapy. *AJR Am J Roentgenol* 1998 ; 170 : 1023-8.
- 14) Koike Y, Yoshida H, Shiina S, et al. Changes in hepatic functional reserve after percutaneous tumor ablation for hepatocellular carcinoma : long-term follow up for 227 consecutive patients with a single lesion. *Hepatol Int* 2007 ; 1 : 295-301.

* * *

BCAAは果たして禁忌なのか

加藤 章 信^{*,**} 遠藤 龍 人^{**} 鈴木 一 幸^{**}

索引用語：分岐鎖アミノ酸輸液，意識覚醒効果，栄養療法

1 はじめに

肝障害時にアミノ酸代謝異常をきたすことはよく知られた事実であるが，急性肝不全，劇症肝不全ではその異常が顕著となる。本稿では劇症肝不全のアミノ酸代謝異常を中心とした栄養代謝の問題点と対策について自験例の成績を含めて概説する。

2 アミノ酸とエネルギー代謝異常

劇症肝不全にみられるアミノ酸代謝異常の背景には肝細胞壊死によるアミノ酸の血中への流出，障害肝におけるアミノ酸の利用低下，体蛋白の分解亢進に伴う末梢組織からのアミノ酸流出などがあり，これらの病態の総合的な結果として血中のアミノ酸に反映していると考えられている¹⁾。

血漿レベルのアミノ酸パターンは芳香族アミノ酸(aromatic amino acids; AAA)であるフェニルアラニン(phenylalanine; Phe)，チロシン(Tyrosine; Tyr)ならびにメチオニン

(methionine; Met)濃度の著しい増加がみられ，分岐鎖アミノ酸(branched-chain amino acids; BCAA)であるバリン(valine; Val)，ロイシン(leucine; Leu)，イソロイシン(isoleucine; Ile)は正常域から軽度の増加に留まり，結果としてBCAA/AAAモル比は著明に低下する(表1)。このようなアミノ酸パターンの異常はそれぞれのアミノ酸の代謝臓器の特異性によるものであり，AAAやMetは主として肝臓で，BCAAは筋肉などの末梢組織で利用されることによる²⁾。事実AAAやMetは肝障害の重症度の程度と相関が認められており³⁾，プロトロンビン時間が10%以下を示すような病態では極めて高値を示す(図1)⁴⁾。また，劇症肝不全の生存例，死亡例との差異，臨床病型の急性型，亜急性型での差異も認められており，生存例では死亡例に比較して急性型，亜急性型ともにAAAやMetの増加が少なく，BCAA/AAA比も高い傾向にある⁵⁾。さらに劇症肝不全とプロトロンビン時間が40%以下を示すも明らかな意識障

Akinobu KATO et al : Is BCAA enriched infusion contraindication for the treatment of acute hepatic failure?

*盛岡市立病院 [〒020-0866 盛岡市本宮字小屋敷 15-1]

**岩手医科大学消化器肝臓内科