

表1 劇症肝炎の臨床病型からみた血漿遊離アミノ酸濃度(入院時：治療前)  
(文献16より引用)

	急性型(15)	亜急性型(18)
BCAA ( $\mu$ mol/L)	281.0 $\pm$ 147.6	288.7 $\pm$ 189.4
AAA ( $\mu$ mol/L)	605.1 $\pm$ 527.0	328.3 $\pm$ 157.5
Fischer ratio	0.725 $\pm$ 0.512	0.914 $\pm$ 0.422
Met ( $\mu$ mol/L)	295.2 $\pm$ 197.7	282.0 $\pm$ 239.6
Gln ( $\mu$ mol/L)	1,746.9 $\pm$ 1,409.5	934.9 $\pm$ 588.8
Total AA ( $\mu$ mol/L)	6,842.6 $\pm$ 4,735.1	4,554.8 $\pm$ 2,654.8

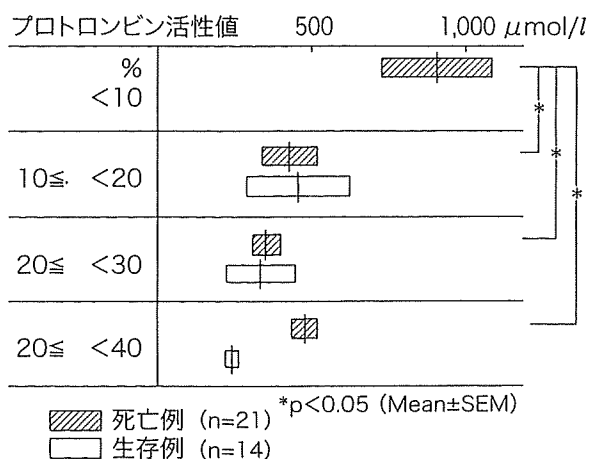


図1 プロトロンビン時間からみた血漿芳香族アミノ酸濃度(文献4より引用)

害を認めない急性肝炎重症型と比較すると、劇症肝不全でのMetの上昇が有意であることが報告されている。

一方、劇症肝不全における脳脊髄液や脳組織のアミノ酸濃度に関する検討は少ないが、脳脊髄液ではアルギニン、プロリン、アスパラギン酸をのぞく多くのアミノ酸が増加し、脳(前頭葉皮質)アミノ酸濃度でも脊髄液と同様の傾向を示し、さらにBCAAの取り込みが亢進していると報告されている<sup>6)</sup>。

BCAAは脳においてもエネルギー基質として重要であるだけでなく、アンモニア解毒に関与していることから、劇症肝不全において脳内へのBCAAの取り込みが亢進していることは合目的な代償機構とも考えられる<sup>7)</sup>。わ

れわれの実験的な検討では急性肝不全モデルでの脳のBCAAは取り込みが亢進し、筋肉でのBCAAの放出が観察されている<sup>8)</sup>。

なお、劇症肝不全の血漿のアミノ酸動態は、臨床経過や治療内容により変動することから、可能なかぎり経時的に測定することが重要である。

### 3

#### アミノ酸代謝異常や意識覚醒効果に対するアミノ酸療法

アミノ酸のインバランスの是正と意識覚醒効果を期待して、BCAAを多く含有し、AAAやMetを少なく配合した肝不全用の特殊組成アミノ酸輸液が劇症肝不全・急性肝不全に以前は使用されていた。

本療法は血液脳関門ではBCAAとAAAの脳内輸送担体系が互いに拮抗しており、血漿BCAAが相対的あるいは絶対的に減少するとAAAの脳内への移行が亢進し、モノアミン代謝異常が引き起こされ偽性神経伝達物質の過剰産生が生じて神経伝達が抑制されるという理論に基づいて開発された。この理論は現在必ずしも支持されておらず、現在考えられているBCAAの脳症に対する効果は、(1)  $\alpha$ -ケトグルタル酸からグルタミン酸への転換にBCAAがアミノ基を供給することによりアンモニアを代謝する作用と、(2) 効率の良い

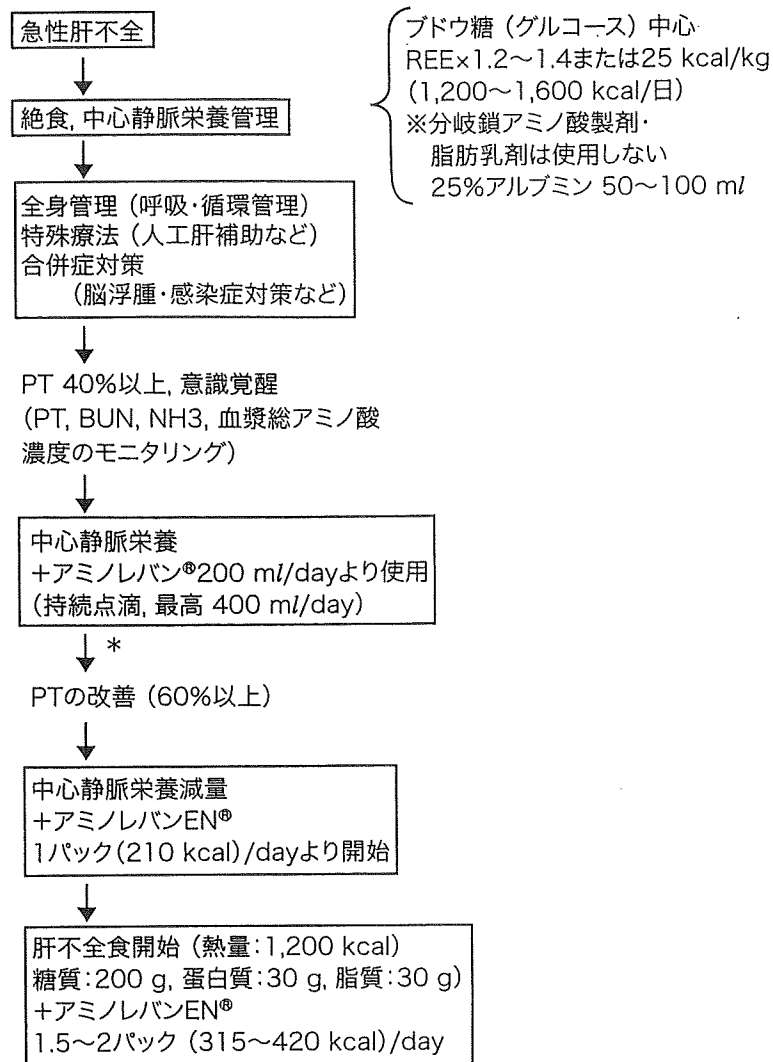


図2 急性肝不全における栄養療法案(文献16より引用)

\* : PTおよび昏睡度の悪化を認める時は、ブドウ糖中心の中心静脈栄養に戻す。

エネルギー源を供給することの2点にある<sup>9,10)</sup>。

本療法の意識覚醒効果は劇症肝不全よりも慢性肝不全で高いが、われわれの成績では劇症肝不全での意識覚醒効果は一過性であるものの約30%であり、意識覚醒効果のみられる例では、血漿BCAA濃度が低下しており、かつAAAやMet濃度の増加が軽度の例であった<sup>5)</sup>。

劇症肝不全に対するアミノ酸療法の是非については1990年代前半に多くみられ、高橋らの全国集計<sup>11)</sup>では特殊組成アミノ酸輸液の

使用群と非使用群との生存率を比較すると、脳症発現時のプロトロンビン時間が5%から40%までの例では使用群23.2%、非使用群37.5%と非使用群での生存率が有意に高い成績が報告された。この結果は肝細胞機能が高度に障害されている例では過剰のアミノ酸負荷がむしろ予後に悪影響を及ぼす可能性があることを示している。さらに肝機能不全により尿素サイクルが障害されている時に本剤を用いると血液アンモニア濃度の上昇や肝性脳症の悪化が見られる<sup>12~14)</sup>ことから現在は原則として使用しない。

最近の基礎的な検討<sup>15)</sup>で、四塩化炭素による肝不全モデルでのBCAAの代謝に関する検討がある。BCAA代謝に関与する分岐鎖ケト酸脱水素酵素の活性が、慢性肝不全では亢進しているが、急性肝不全ではむしろ低下し、結果としてBCAAそのものの代謝も低下しているとの検討であり、劇症肝不全早期にはBCAA投与を支持しない成績である。一方で、虚血後再灌流急性肝不全モデルでの検討では脳内神経伝達物質であるドーパミンの代謝が対照に比し34%低下するが、BCAAを投与することで正常化するとの検討もある<sup>16)</sup>。

別項のように、近年、劇症肝不全の肝性脳症への対策としての血漿交換や血液濾過透析による治療成績の向上は著しく、アミノ酸のインバランスの是正や意識覚醒効果を目的とする特殊アミノ酸療法の適応は少ないと考えられる。

#### 4 栄養療法におけるアミノ酸療法

血漿交換や血液濾過透析またはその併用により多くの劇症肝不全例では肝性脳症から覚醒するようになってきているが、その後の肝再生には窒素源としてのアミノ酸が必要であると考えられる。

劇症肝不全に対するアミノ酸療法に関しては、無作為化比較対照研究にて確認されたエビデンスに欠けることから、実際の臨床の場面では投与量と投与するタイミングは経験的に決められていることが多いと考えられる。

図2にわれわれの施設での劇症肝不全回復期におけるアミノ酸投与の実際を示した<sup>17)</sup>。肝性脳症を伴う急性期には、糖質を中心とした、中心静脈栄養管理を行う。プロトロンビン時間40%以上で、意識覚醒した病態となった時点で、血漿遊離アミノ酸濃度、血液アンモニア濃度、血清尿素窒素などを参考にし

て、中心静脈栄養ラインより、特殊組成アミノ酸輸液を開始する。当初は200 ml/日程度から開始し、分岐鎖アミノ酸チロシン比 (branched-amino acids tyrosine ratio; BTR) や血液アンモニア濃度などのアミノ窒素に関するモニタリングを適宜実施する。

プロトロンビン時間の改善がみられたのちには中心静脈からの輸液量を減らし、経口の肝不全用経腸栄養剤を開始するといったチャートを示している。

#### 5

#### エネルギー代謝動態からみた劇症肝不全に対する栄養療法

劇症肝不全のエネルギー代謝異常についてはSchneeweissら<sup>18)</sup>の間接熱量計を用いた検討により、安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure; REE) は健常人に比較して、約30%程度増加しているとされている。その背景として、随伴するseptic stateや体温の上昇、循環動態の亢進などにより、エネルギー代謝亢進状態になっていると考えられている。一方で劇症肝不全ではMOF患者に比しエネルギー代謝はむしろ低下しているとの報告<sup>19)</sup>もあり、われわれの成績でも亜急性肝炎を対象にした場合に、完全静脈栄養療法 (TPN) 下、非TPN例の早朝空腹時のREEは必ずしもエネルギー代謝亢進状態とはいえない成績であった<sup>20)</sup>。

さらに呼吸商 (respiratory quotient; RQ) は低下し、各栄養素の燃焼比率は糖質よりも内因性の脂質の利用率が増加している。劇症肝不全では解糖系酵素の変化やインスリン抵抗性などにより、耐糖能異常が高頻度に認められ、高インスリン血症、高グルカゴン血症、カテコールアミンやコーチゾールの血中濃度の増加により空腹時や栄養素非投与時の糖の利用が低下していると考えられている。しか

しながら、われわれの成績<sup>20)</sup>で劇症肝不全に糖質を中心とするTPNを実施するとRQは1.0前後となりSchneeweissら<sup>18)</sup>の検討でもグルコースの投与により、脂質有意の燃焼比率は改善するとしており、内因性の脂質の利用率の増加は、末梢での糖質の利用障害というよりは肝臓でのグリコーゲンの枯渇が関与していると推定され、糖質の利用能は比較的保たれていると考えられる<sup>17)</sup>。

劇症肝不全に対する至適な投与エネルギー量については前述のREEの結果より一定の見解は得られていないのが現状である。肝予備能が著しく低下した重症例に低張糖液を中心とした輸液の組み立てにより過剰な糖負荷は避けることができるが、低栄養や低血糖をきたす恐れもある。われわれの施設では急性期は25 kcal/kgのエネルギー投与とすることが多いが種々のストレス因子を考慮して間接熱量測定ないしはHarris-Benedictの式から求めたREEの1.2～1.4倍のエネルギー量を投与することを原則としている<sup>17)</sup>。

投与組成については、劇症肝不全では糖質の利用能が比較的保たれているという結果を基に一般的にはグルコースと電解質をベースとする輸液を投与し、必要に応じてインスリンを併用する。アミノ酸については前述のように劇症肝不全回復期になったときに各種モニタリングを実施しつつ投与を試みるのが現状である。

## 6 おわりに

劇症肝不全に対するBCAAを多く含むアミノ酸製剤の投与は、急性期の肝性脳症やアミノ酸インバランスに対しての適応は少ないと考えられるが、回復期の肝再生時には窒素源として必要であると考えられ、肝再生促進療法の研究とともに投与基準に関する研究の発

展が今後必要である。

## 文 献

- 1) O'Keefe SJ, Abraham R, El-Zayadi A et al : Increased plasma tyrosine concentrations in patients with cirrhosis and fulminant hepatic failure associated with increased plasma tyrosine flux and reduced hepatic oxidation capacity. *Gastroenterology* 81 : 1017-1024, 1981
- 2) Harper AE, Miller RH, Block KP et al : Branched-chain amino acid metabolism. *Ann Rev Nutr* 4 : 409-454, 1984
- 3) 鈴木一幸, 他 : 劇症肝炎の早期診断. *MB Gastro* 1 : 21-30, 1991
- 4) 加藤章信, 他 : 劇症肝炎. *日本臨床* 50 : 1599-1603, 1992
- 5) 鈴木一幸, 他 : 劇症肝炎における特殊組成アミノ酸溶液の臨床効果. *肝胆膵* 4 : 131-134, 1982
- 6) Record CO, Buxton B, Chase RA et al : Plasma and brain amino acids in fulminant hepatic failure and their relationship to hepatic encephalopathy. *Eur J Clin Invest* 6 : 387-394, 1976
- 7) Watanabe A, Nagashima H et al : Nutritional management of patients with severe liver disease by using intravenous hyperalimentation and elemental diet. *Gastroenterol Jpn* 15 : 152-159, 1980
- 8) 海藤 勇, 他 : 実験的急性肝不全の筋と脳における分枝鎖アミノ酸動態. 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班, 昭和58年度研究報告肝臓 107-110, 1984
- 9) Yamato M, et al : Clearance rate of plasma branched-chain amino acids correlates significantly with blood ammonia level in patients with liver cirrhosis. *Hepato Res* 3 : 91-96, 1995
- 10) Kato M, Miwa Y, Tajika M et al : Preferential use of branched-chain amino acids as an energy substrate in patients with liver cirrhosis. *Intern Med* 37 : 429-434, 1998
- 11) 高橋善弥太 : ウイルス性劇症肝炎の特殊治療法の評価 - 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
- 12) 藤原研司, 他 : 急性肝不全患者に対する特殊組成アミノ酸の投与. *肝臓* 36 : 397-400, 1995
- 13) 井上和明, 他 : 急性肝不全患者における特殊組成アミノ酸投与における肝性脳症悪化の可能性 / *肝臓* 36 : 401-405, 1995
- 14) 与芝 真 : 劇症肝炎のG-I療法や特殊組成アミノ酸輸液は今でも行う意義があるのか. *Medicina* 26 : 305-307, 1999

- 15) Honda T, Fukuda Y, Nakano I et al : Effects of liver failure on branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex in rat liver and muscle: comparison between acute and chronic liver failure. J Hepatol 40 : 439-445, 2004
- 16) Deshpande G, Adachi N, Liu K et al : Recovery of brain dopamine metabolism by branched-chain amino acids in rats with acute hepatic failure. Neurosurg Anesthesiol 19 : 243-248, 2007
- 17) 遠藤龍人, 他 : 急性肝不全の栄養療法. BIO Clinica 19 : 323-328, 2004
- 18) Schneeweiss B, Pammer J, Ratheiser K et al : Energy metabolism in acute hepatic failure. Gastroenterology 105 : 1515-1521, 1993
- 19) 大竹善雄, 他 : Indirect calorimetryよりみた急性肝不全時のエネルギー代謝について. 外科と代謝・栄養 24 : 508-514, 1990
- 20) 遠藤龍人, 他 : 間接熱量測定からみた亜急性肝炎の代謝動態. 栄養 - 評価と治療 12 : 324-328, 1995

\*

\*

\*

— [お知らせ] —

### 第 18 回肝病態生理研究会演題募集のご案内

日 時 : 2010 年 5 月 26 日 (水) 13 : 00 ~ 17 : 00 (予定)  
 場 所 : ホテルメトロポリタン山形  
 〒 990-0039 山形市香澄町 1-1-1  
 TEL : 023-628-1111 FAX : 023-628-1166  
 会 長 : 特定医療法人大坪会 三軒茶屋病院 顧問 平野 正憲

#### 演題募集テーマ

主題 1. 肝指向性物質の移送と代謝

①ビリルビン ② BSP と ICG ③胆汁酸 ④その他

主題 2. 遺伝子異常による肝疾患の病態 (Wilson 病, 体質性黄疸を含む)

自由演題

演題〆切り : 2009 年 12 月 18 日 (金)

当番幹事 : 福岡大学医学部 消化器内科学 教授 向坂 彰太郎  
 〒 814-0180 福岡市城南区七隈 7-45-1  
 TEL : 092-801-1011 FAX : 092-862-8200

応募される先生方は, 肝病態生理研究会のホームページにてお申し込み下さい.  
 (<http://www.kanbyotaiseiri.com/>)

※ご応募された演題の発表要項は, 2 月下旬頃にご連絡します。  
 尚, 応募された演題の抄録は, 肝病態生理研究会のホームページに掲載いたしますのでご了承下さい。

連絡事務局 : 帝京大学医学部 内科 滝川 一  
 〒 173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1  
 TEL : 03-3964-1211 FAX : 03-3964-8477

遠藤龍人<sup>\*</sup>  
えんどう・りゅうじん

俵万里子<sup>\*2</sup>  
たわら・まりこ

加藤章信<sup>\*3</sup>  
かとう・あきのぶ

鈴木一幸<sup>\*4</sup>  
すずき・かずゆき

## 症例で学ぶ 輸液を中心とした疾患別栄養管理 肝不全の輸液管理

### 肝不全の病態

肝臓は栄養代謝の中心であり、肝疾患ではさまざまな栄養代謝障害が生じることが知られています<sup>1)</sup>。肝硬変では病態が進展するに伴い、肝不全の徴候（黄疸、腹水・浮腫、出血傾向、肝性脳症）や門脈圧亢進症（食道静脈瘤など）を来すようになり<sup>2)</sup>、患者のQOLは著しく低下します。

肝不全徴候の一つである肝性脳症（肝性昏睡）は意識障害を中心とする精神神経症状であり、指南力の低下（時間や場所を間違える）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ります。肝硬変にみられる肝性脳症は、門脈－大循環短絡（バイパス）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（末期昏睡型）に分けられ、治療の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、脳症の発現時には誘因の検索と肝の重症度を把握することが大切です。

### 症 例

#### ■ 1. 患者紹介

患 者：55歳、男性（事務職）。

疾患名：アルコール性肝硬変、食道静脈瘤の破裂による消化管出血。

主 訴：吐血、意識障害。

既往歴：40歳ごろよりアルコール性肝障害で近医に不定期に通院。

そのほか：輸血歴：なし、手術歴：なし、飲酒歴：日本酒5合/day（20年）、海外渡航歴：なし、喫煙：10～15本/day。

#### ■ 2. 現病歴

200X年8月初旬より黒色便をときどき認めていましたが、症状がないため飲酒を続けていました。8月25日18時に突然吐血を認めたため救急搬送され、救急外来で緊急内視鏡検査

\* 岩手医科大学消化器・肝臓内科講師  
\*2 同栄養部管理栄養士  
\*3 同消化器・肝臓内科客員教授  
\*4 同消化器・肝臓内科教授

表1 入院翌日の血液検査所見

血液一般検査		血液生化学検査			
項目	検査値	項目	検査値	項目	検査値
WBC	$3.56 \times 10^3 / \mu\text{L}$	TP	6.4g/dL	Cl	102mEq/L
RBC	$2.88 \times 10^6 / \mu\text{L}$	Alb	3.2g/dL	TC	110mg/dL
Hb	7.3g/dL	T-Bil	3.2mg/dL	TG	88mg/dL
Ht	28.1%	AST	120IU/L	NH <sub>3</sub>	180 $\mu\text{g/dL}$ (基準 70 以下)
PLT	$6.7 \times 10^4 / \mu\text{L}$	ALT	76IU/L	血糖	136mg/dL
		LDH	580IU/L	HbA <sub>1c</sub>	5.2%
		ALP	431IU/L	PT	59.3%
		$\gamma$ -GTP	820IU/L	AFP	12ng/dL
		BUN	12.9mg/dL	BTR	3.25
		Cr	1.0mg/dL	HBs 抗原	陰性
		Na	139mEq/L	HCV 抗体	陰性
		K	3.6mEq/L		

を施行。食道静脈瘤破裂と診断され、速やかに内視鏡的硬化療法により止血されました。入院後は医師や看護師の指示に従っていましたが、翌朝より言動や目つきがおかしくなり、輸液ラインを自分で勝手に抜去するなど、医療スタッフに対して反抗的な態度を認めるようになりました。

### 3. 入院時検査

身体所見：身長 165cm、体重 58.0kg (BMI 21.3kg/m<sup>2</sup>、通常時 61.0kg)、上腕三頭筋皮下脂肪厚 (TSF) 12.0mm (75 パーセントイル)、上腕筋囲長 (AMC) 20.1cm (25 パーセントイル)、血圧 128/70mmHg、脈拍 62/min 整、呼吸数 15 回/min、体温 37.1℃、傾眠傾向で肝性口臭あり。結膜に貧血と軽度黄疸あり。腹部は平坦、軟で肝を右肋骨弓下に

2cm 触知する。腹水 (-)、下肢に軽度浮腫 (+)、前胸部にくも状血管腫 (+)、手掌紅斑 (+)、羽ばたき振戦 (+)。

入院翌日の血液検査所見：表 1 参照。

### 4. 入院時栄養評価を含めた

#### 総合的アセスメント

食道静脈瘤の内視鏡的止血術後のために絶食・輸液管理が施されている状態であり、軽度の代謝ストレスがあるものと推定されます。さらに 3kg (約 5%) の体重減少と軽度の浮腫、皮下脂肪や筋肉量の減少を認めることから、主観的包括的アセスメント (SGA) では「軽度～中等度の不良」と推定されます。循環状態は安定していますが、積極的な栄養サポートが必要です。

表2 肝性脳症（高アンモニア血症）に対する輸液・薬物治療処方例

## A. 肝性脳症発症時

- 1) アミノレバン<sup>®</sup>注 (2.84w/v%, 200・500mL) 1回 200～400mL/1～2回/day  
またはモリヘパミン<sup>®</sup>注 (2.76w/v%, 200・300・500mL) 1回 200～400mL/1～2回/day  
100～250mL/hの速度で緩徐に点滴静注（1日量として1,000mLを超えない）
- 2) ラクツロース<sup>®</sup>シラップ (600mg/mL) 50～100mLを同量ないし2倍量の微温湯に混じて注腸（1～3回/day）（保険適応外）
- 3) 経口摂取可能な場合または胃管が挿入されているとき  
ラクツロース<sup>®</sup>シラップ (600mg/mL) 30～90mL・分3  
またはポルトラック<sup>®</sup>散 (6g/包) 3～6包・分3  
上記薬物療法で覚醒効果が不十分な場合、非吸収性抗生物質を併用（保険適応外）
- 4) カナマイシン硫酸塩カプセル (250mg) 8～16カプセル・分3～4  
またはポリミキシンB硫酸塩錠 (100万単位) 3錠・分3（抗エンドトキシン作用あり）

## B. 肝性脳症覚醒後ならびに再発防止

- 1) アミノレバン<sup>®</sup>EN散 (50g, 208kcal) 1～3包・分1～3、またはヘパンED<sup>®</sup>散 (80g, 310kcal) 1～2包・分1～2  
基本的に肝不全用経腸栄養剤より経口摂取を開始し、漸次低たんぱく食を併用
- 2) ラクツロース<sup>®</sup>シラップ (600mg/mL) 30～60mL・分3  
またはポルトラック<sup>®</sup>散 (6g/包) 3～6包・分3

## 5. 診断

20年来の大酒家（1日平均5合以上、10年以上の飲酒）で、AST優位（AST > ALT）のトランスアミナーゼ上昇、 $\gamma$ -GTPの著しい上昇より、アルコール性肝炎が疑われます。この症例では身体所見（肝腫大、浮腫、くも状血管腫、手掌紅斑）や検査所見（汎血球減少、アルブミン〈Alb〉低値、プロトロンビン時間〈PT〉延長など）、黄疸や浮腫、血液凝固異常などの肝不全徴候から「非代償性肝硬変」と考えられます。また、傾眠傾向や医療スタッフの指示に従わないなどの症状から意識障害が疑われ、肝性口臭、羽ばたき振戦、血液アンモニア高値より肝性脳症と診断されます。

肝硬変では、消化管出血や便通異常（便秘）、

感染症、鎮静・睡眠薬の過剰投与、利尿薬の過剰投与あるいは腹水の大量排液などにより、肝性脳症を来することが知られています。

診断: アルコール性肝硬変、Child-Pugh分類: スコア11点、重症度C。食道静脈瘤破裂、内視鏡的食道静脈瘤硬化療法後、肝性脳症Ⅲ度。

## 6. 初期治療計画（表2）

肝性脳症や高アンモニア血症の治療に際しては、肝の重症度を評価するとともに、上述した誘因に対する対策（消化管出血に対する止血や便通コントロール）と輸液・薬物療法を並行して行うことが、治療効果を高めるうえできわめて重要です。



### 1) 輸液の基本液と投与経路

本症例のように昏睡度の進行した例（昏睡Ⅲ度以上）、もしくは消化管出血などにより経口摂取が不可能な例では、絶食のうえブドウ糖を中心とした維持輸液（アミノ酸非含有）が投与されます。以前は中心静脈カテーテルを挿入することが多く、欧州静脈経腸栄養学会（European society of parenteral and enteral nutrition；ESPEN）ガイドライン（1997）でも中心静脈栄養法（total parenteral nutrition；TPN）管理が推奨されていましたが<sup>3)</sup>、循環動態が安定して比較的早期（1～2週間以内）に経口摂取が見込まれる患者に対しては、ある程度のカロリー不足を承知のうえで末梢静脈栄養法（peripheral parenteral nutrition；PPN）が選択されます。水分制限が必要な心・腎疾患合併例や長期栄養管理を必要とする場合には、TPNが適応になります。

### 2) 肝不全用特殊組成アミノ酸輸液製剤

肝硬変では骨格筋におけるアンモニア処理や、糖新生のエネルギー基質としての分岐鎖アミノ酸（branched chain amino acid；BCAA）の利用が亢進していることから、血漿中のBCAAの低下と芳香族アミノ酸（aromatic amino acid；AAA）上昇がみられ、フィッシャー比（BCAA/チロシン+フェニルアラニン）は低下しています。BCAAの低下はAAAの脳内移行を促進して偽性神経伝達物質の増加をもたらすため、BCAAの補充はアミノ酸インバランスの是正や肝性脳症の対策として重要です。

わが国では、BCAAを多く含有し、AAAやメチオニンを少なく配合した肝不全用特殊組成アミノ酸輸液製剤（アミノレバン<sup>®</sup>注とモリヘパミン<sup>®</sup>注）が市販されていますが、投与後に低血糖を来すことがあるため、ブドウ糖溶液を併用（もしくは混注）しながら血糖のモニタリングを行うことが必要です。

### 3) 脂肪乳剤

肝硬変の早朝空腹時の基質利用は脂質優位ですが、長鎖脂肪酸からなる中性脂肪（long chain triglyceride；LCT）を中心とした外因性の脂肪乳剤を投与しても、アポたんぱくやカルニチンの欠乏により血中クリアランスが緩徐でエネルギー源としての利用効率は悪く、肝網内系機能が抑制されることから、脳症発症時には原則として脂肪乳剤は投与しません。

### 4) 薬物治療

#### (1) 合成二糖類

腸管でのアンモニアの生成および吸収を抑制する目的で投与します。本剤のアンモニア低下機序には、大腸内および糞便のpHの低下によるアンモニア産生と吸収の抑制、腸内細菌のアンモニア利用の亢進、腸管運動亢進や浸透圧性緩下作用による腸管内容物の通過時間短縮などが考えられています。投与経路には経口・胃管内投与や注腸投与がありますが、本症例のような消化管出血による高アンモニア血症に対しては注腸投与がとくに有効です。

#### (2) 非吸収性抗生物質

腸管内のアンモニア産生菌であるグラム陰性桿菌の増殖抑制を目的に経口投与し、原則とし

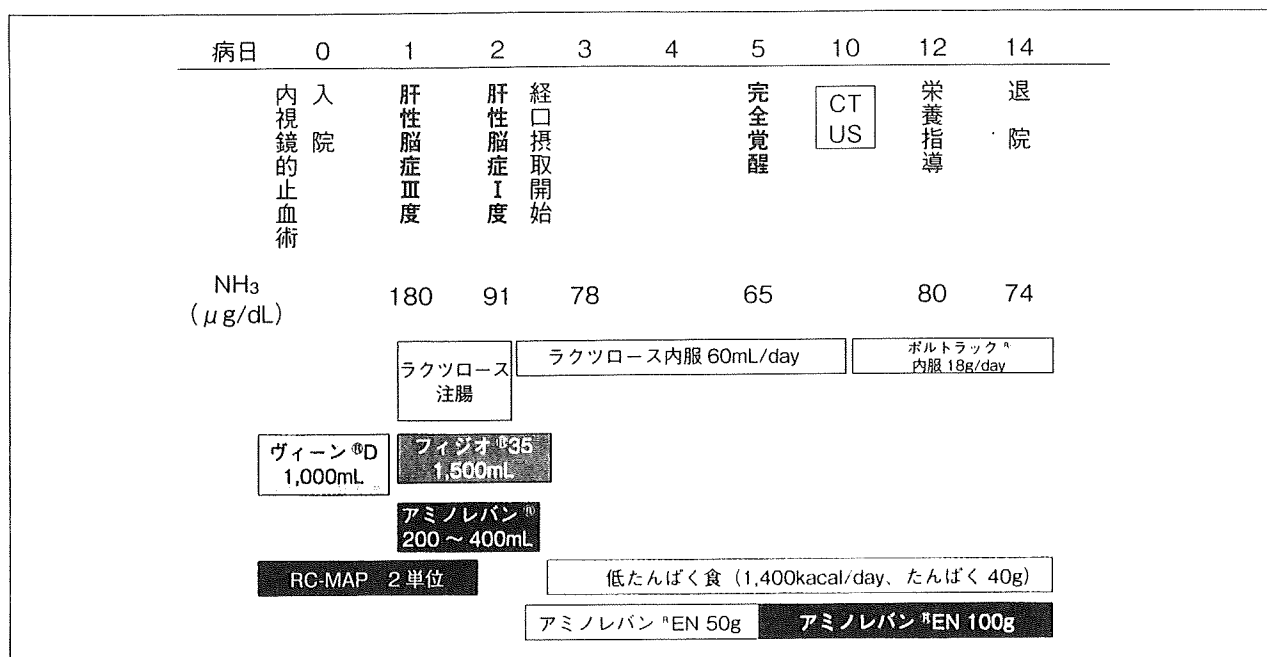


図 入院後の臨床経過

て合成二糖類の効果があまりみられないときに併用します。副作用や薬剤耐性を考慮して、できるだけ短期間の使用に留めます（保険適応外）。

### 7. 入院後経過と輸液療法の経過（図）

入院時より、基本輸液として細胞外液補充液である酢酸リンゲル液（ヴィーン<sup>®</sup>D）が末梢静脈より投与されていましたが、糖加維持液（フィンジオ<sup>®</sup>35）に切り換え、アミノレバン<sup>®</sup>注 200 mL を側管より 1 日 2 回（午前・午後）、緩徐に点滴静注（100mL/h）したところ、夕方には昏睡Ⅱ度となり、第 2 病日には昏睡Ⅰ度まで改善しました。内視鏡検査で再出血の可能性がないことを確認後、肝不全用経腸栄養剤（アミノレバン<sup>®</sup>EN、210kcal、アミノ酸 13g）1

包を併用した低たんぱく食（エネルギー 1,400kcal、たんぱく 40g）を開始し（総エネルギー 27kcal/kg/day、たんぱく 0.8g/kg/day）、第 5 病日から肝不全用経腸栄養剤を 2 包に増量しました（総エネルギー 30kcal/kg/day、たんぱく 1.1g/kg/day）。その後は顕性脳症の発現を認めず（NH<sub>3</sub> 65～80 μg/dL を推移）、管理栄養士による食事・栄養指導を継続しながら外来で経過観察することになりました。

本例のように、高アンモニア血症の是正が得られた場合には、なるべく早期に肝不全用経腸栄養剤を併用した低たんぱく食を中心とした食事を始めます<sup>1)</sup>。食事療法では、たんぱく不耐症（摂取たんぱく量を増加させると血中アンモニアの増加を来し肝性脳症が発現する病態）が問題になりますが、不必要なたんぱく制限は空

素平衡を負に傾け、たんぱく・エネルギー栄養障害をさらに助長するため、投与たんぱく量を一律に定めることはせずに症例ごとに設定することを心がけます。目安として、総エネルギーを25～35kcal/kg標準体重/dayという範囲で栄養療法を開始し、低たんぱく食(0.5～1.0g/kg標準体重/day)と肝不全用経腸栄養剤を併用しながら、体構成成分を維持するようにモニタリング・修正していくことがポイントです<sup>5)</sup>。

## まとめ

肝不全用特殊組成アミノ酸輸液製剤は門脈－大循環短絡に起因した脳症に対しては速効性の意識覚醒効果を示しますが、高度に肝細胞機能

が障害されている肝硬変(末期昏睡型)では、逆に高アンモニア血症や脳症の悪化を来す可能性もあるため、過剰投与に注意する必要があります。肝不全用経腸栄養剤(アミノレバン<sup>®</sup> ENまたはヘパンED<sup>®</sup>)は、昏睡Ⅱ度以下で経口摂取が可能な例に投与し、通常は輸液製剤により意識覚醒が得られた後に投与します。

## 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) 遠藤龍人ほか. 基礎からわかる疾病: 肝臓病3. 臨床栄養. 115 (1), 2009, 4-8.
- 3) Plauth, M. et al. ESPEN guideline for nutrition in liver disease and transplantation Clin. Nutrition. 16 (2), 1997, 43-55.
- 4) Plauth, M. et al. ESPEN guideline on enteral nutrition: liver disease. Clin. Nutrition. 25 (2), 2006, 285-94.
- 5) 加藤章信ほか. 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. 栄養: 評価と治療. 26 (2), 2009, 120-3.

## ワンポイントコラム

### 管理栄養士はとくに“ここ”に注目!

#### ⇒肝不全用特殊組成アミノ酸輸液製剤の使用に注意

劇症肝炎などの急性肝不全に対する肝不全用特殊組成アミノ酸輸液製剤の使用には、十分な注意が必要です。意識覚醒効果が一過性であることや、高度の肝機能不全により尿素サイクルが障害されている病態では、肝性脳症の悪化を来す可能性があることから、急性期には原則として使用しません(保険適応外)。一方、肝不全回復期の肝再生時には窒素源としてのアミノ酸が必要ですので、血液アンモニアや血漿遊離アミノ酸濃度、PTなどを参考にしながら本剤の投与を検討することが大切です。

# NASHの成因と病態 3

## 酸化ストレスと鉄代謝障害

大竹孝明 高後 裕

おおたけ たかあき, こうご ゆたか: 旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野

### ● はじめに

近年, 生活習慣の欧米化, 肥満, 糖尿病, 脂質異常症などの生活習慣病の増加に伴い, 慢性肝疾患において非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) の占める比率が増加している。NAFLD も他の生活習慣病と同様に内臓肥満, インスリン抵抗性, 脂質代謝異常, アディポサイトカインの発現異常, 酸化ストレスの増大などの病態背景から発症している。なかでも酸化ストレスは単純性脂肪肝から非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) に進展する second hit になっているとされている。本稿では, NASH における酸化ストレス, 特に鉄代謝障害に関して述べる。

### ● NASH と鉄代謝障害

C型肝炎, アルコール性肝障害において肝組織への鉄過剰蓄積が酸化ストレスの主要要素となり, 組織の炎症, 線維化に寄与していることが報告されているが, NASH においても高頻度に肝組織の鉄過剰蓄積が認められる。1999年に Mendler らは, insulin resistance-associated hepatic iron overload という病態概念を提唱した<sup>1)</sup>。また, NASH において年齢, 肥満, 糖尿病合併の有無は肝線維化の進展の独立した予測因子であるが, 鉄過剰の血清マーカーであるト

ランスフェリン飽和度の値も, NASH の線維化の進展度と正の相関があると報告された<sup>2)</sup>。さらに, 肝内鉄過剰とともに酸化ストレスマーカーの上昇が認められていることも報告され<sup>3)</sup>, 肝内の鉄の過剰蓄積によってヒドロキシラジカル (reactive oxygen species: ROS) 産生が増加し, 肝細胞障害の増強, 肝線維化の亢進をもたらしていると考えられた。最近では, 高フェリチン血症と複数の代謝異常の合併が, NASH 診断の重要な因子といわれている<sup>4)</sup>。

### ● 鉄過剰による酸化ストレス

生体内の鉄は, 血清中の鉄のほとんどがトランスフェリンに結合し, 細胞内の非ヘム鉄のほとんどがフェリチンやヘモジデリンに隔離貯蔵されている。しかし, 不安定鉄プール (labile iron pool: LIP) という, 易利用性で, 反応性に富む自由鉄もわずかに存在する。細胞内で LIP と貯蔵鉄プールは平衡状態を保っているが, 貯蔵鉄の増加に伴い LIP も増加する。遷移元素である鉄は Fenton 反応を起こし, 容易に ROS を産生し, 酸化ストレスによる肝細胞障害をもたらす (図 1)。

### ● NASH の鉄代謝障害のメカニズム

当初, 欧米で, NASH に鉄過剰が合併する原因として, ヘモクロマトーシス原因遺伝子

*HFE* の変異の関与があるか否かが議論になった。2007年、Nelsonらは、*HFE* の C282Y の変異が白人の NASH の線維化進展に寄与していることを報告している<sup>5)</sup>が、Yonedaらが報告しているように、わが国においては *HFE* 遺伝子変異がほとんど存在しないことから、日本の NASH における肝内鉄過剰の原因は、*HFE* 遺伝子変異以外を考えなければならない<sup>6)</sup>。

### 1 トランスフェリン受容体の発現

われわれは、アルコール性肝障害、C型肝炎における肝内鉄過剰のメカニズムとして肝細胞のトランスフェリン鉄の取り込みに関与するトランスフェリン受容体1 (TfR1) の発現が、肝細胞内の鉄濃度非依存性に亢進していることを報告している<sup>7,8)</sup>。健常肝細胞においては TfR1 はほとんど発現していないが、アルコール性肝障害やC型肝炎では酸化ストレスの影響により、iron regulatory protein (IRP) を介した TfR1 の合成亢進が起こり、その結果、Tf 結合鉄の肝細胞内への取り込み亢進が生じると考えている。また、TfR1 のホモログであるトランスフェリン受容体2 (TfR2) の発現亢進が鉄の過剰蓄積に関与している可能性も示唆されている<sup>9)</sup>。NASH においては TfR1 および TfR2 の発現が亢進している可能性が示唆されているが、今のところ明確な答えは出ていない。しかし、インスリンが、TfR の細胞膜表出を誘導することによって細胞内への鉄取り込みを促進することが報告されており<sup>10)</sup>、インスリン抵抗性を背景に発症する NASH において、肝細胞の TfR の発現が亢進する可能性は十分考えられる。

### 2 鉄代謝ホルモン hepcidin の発現

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。肝細胞で産生される鉄代謝ホルモン hepcidin 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 ferroportin1 の発現を抑制することによって、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。

アルコール性肝障害、C型肝炎において hepcidin の発現量が低下しているという報告があり、トランスジェニックマウスを用いた基礎研究においても HCV ポリプロテインが ROS 産生を介して hepcidin の発現を低下させることが報告された<sup>11)</sup>。Ruivardらは、肥満症例ではコントロールに比べ、hepcidin の発現が多く、その結果、消化管からの鉄吸収が低下していること、鉄過剰を合併した肥満症例ではさらにその傾向が強いことを報告している<sup>12)</sup>。また、Barisaniらは、肥満に伴う鉄代謝異常では相対的に hepcidin の発現が低下していることを報告している<sup>13)</sup>。このように、NASH において hepcidin の発現に関する明確な答えは出ていない。

最近の基礎研究では、レチノイドシグナルの障害が脂肪肝をもたらし、発癌を誘導することが報告されている。さらに、このシグナルが hepcidin の調節因子であるヘモジュベリンの発現を介して肝細胞の TfR2 と hepcidin の発現を調節し、肝内鉄代謝調節に関与していることが報告された<sup>14)</sup>。今後、実際の臨床検体での確認が望まれる。

### ● 鉄酸化ストレスに対する治療アプローチ

治療において抗酸化作用のあるウルソデオキシコール酸やビタミン E の有効性が報告されているが、C型肝炎と同様に NASH においても瀉血療法の有効性が報告されている<sup>15)</sup>。瀉血療法とカロリー・脂肪制限食による減量は、それぞれが鉄代謝、糖・脂質代謝、肝機能を改善する<sup>16)</sup>。また、2型糖尿病に対する瀉血治療がインスリン感受性の亢進および膵β細胞の機能改善効果のあることが報告され<sup>17)</sup>、さらに、高フェリチン血症の NAFLD 症例に対する瀉血治療がインスリン抵抗性を改善させることがケースコントロールスタディで報告されている<sup>18)</sup>。このように、鉄過剰とインスリン抵抗性は相互に病態悪化に作用し、肝細胞障害をもたらすが、逆にそれぞれに対する治療である除鉄治療やインスリン抵抗性の改善が同様に相互に病態改善に作用することが示唆されている。126 kJ kg 日

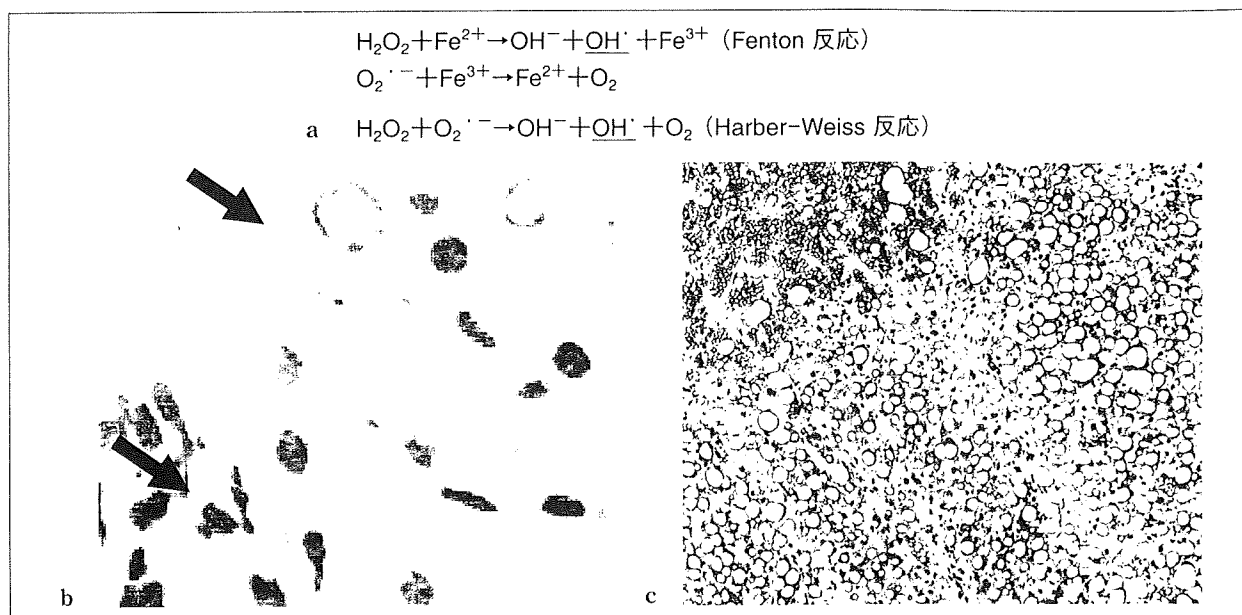


図 1 鉄による reactive oxygen species (ROS) 産生と肝障害

不安定鉄プール (LIP) の主体は、クエン酸などと結合している遊離の 3 価鉄であるが、一部 2 価鉄となり、酸素の存在下で Fenton 反応、Harber-Weiss 反応によって強力なフリーラジカルであるヒドロキシラジカルを産生し、蛋白質、脂質、核酸と反応し、細胞障害、肝線維化、発癌を引き起こす (a)。NASH 肝組織でもしばしば鉄の過剰蓄積がよくみられ (Perls' Prussian blue,  $\times 400$ ) (b)、酸化ストレスマーカーのひとつである脂質過酸化反応物 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) の発現亢進がみられる (c)。

(30 kcal/kg/日) のエネルギー制限、総エネルギーの 20% の脂肪制限、6 mg/日以下の鉄制限、1.1~1.2 g/kg 日の蛋白摂取の栄養指導が体重、BMI (体格指数)、体脂肪率だけでなく、血清アラニントランスアミナーゼ (ALT)、トリグリセライド (TG)、フェリチンを改善することが報告されている<sup>19)</sup>。

### ● おわりに

NASH の酸化ストレスの主要要因である鉄過剰について述べた。NASH における肝内鉄過剰蓄積の機序はいまだ不明であるが、NASH においても高頻度に鉄過剰が認められ、それが酸化ストレス増強の重要な因子となっている。今後、その病態解明が重要な課題と考えられる。

### 文献

- 1) Mendler MH, Turlin B, Moirand R, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 1155-63.
- 2) Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999 ; 30 : 1356-62.
- 3) Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, et al. Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2003 ; 38 : 32-8.
- 4) Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 2448-55.
- 5) Nelson JE, Bhattacharya R, Lindor KD, et al. HFE C282Y mutations are associated with advanced hepatic fibrosis in Caucasians with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007 ; 46 : 723-9.
- 6) Yoneda M, Nozaki Y, Endo H. Serum Ferritin Is a Clinical Biomarker in Japanese Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Independent of HFE Gene Mutation. *Dig Dis Sci* 2009 Mar 7 [Epub ahead of print].
- 7) Suzuki Y, Saito H, Suzuki M, 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* 2002 ; 26 : 26S-31S.
- 8) Saito H, Fujimoto Y, Ohtake T, et al. Up-regulation of transferrin receptor 1 in chronic hepatitis C : Implication in excess hepatic iron accumulation. *Hepatol Res* 2005 ; 31 : 203-10.
- 9) Takeo M, Kobayashi Y, Fujita N, et al. Upregulation of transferrin receptor 2 and ferroportin 1 mRNA in the liver of patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 20 : 562-9.

- 10) Davis RJ, Corvera S, Czech MP. Insulin stimulates cellular iron uptake and causes the redistribution of intracellular transferrin receptors to the plasma membrane. *J Biol Chem* 1986 ; 261 : 8708-11.
- 11) Nishina S, Hino K, Korenaga M, et al. Hepatitis C virus-induced reactive oxygen species raise hepatic iron level in mice by reducing hepcidin transcription. *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 226-38.
- 12) Ruivard M, Lainé F, Ganz T, et al. Iron absorption in dysmetabolic iron overload syndrome is decreased and correlates with increased plasma hepcidin. *J Hepatol* 2009 ; 50 : 1219-25.
- 13) Barisani D, Pelucchi S, Mariani R, et al. Hpcidin and iron-related gene expression in subjects with Dysmetabolic Hepatic Iron Overload. *J Hepatol* 2008 ; 49 : 123-33.
- 14) Tsuchiya H, Akechi J, Ikeda R, et al. Suppressiv effects of retinoids on iron-induced oxidative stress in the liver. *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 341-50.
- 15) Guillygomarc'h A, Mendler MH, Moirand R, et al. Venesection therapy of insulin resistance-associated hepatic iron overload. *J Hepatol* 2001 ; 35 : 344-9.
- 16) Piperno A, Vergani A, Salvioni A, et al. Effects of venesections and restricted diet in patients with the insulin-resistance hepatic iron overload syndrome. *Liver Int* 2004 ; 24 : 471-6.
- 17) Fernandez-Real JM, Penarroja G, Castro A, et al. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes : effects on insulin sensitivity and beta-cell function. *Diabetes* 2002 ; 51 : 1000-4.
- 18) Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia : evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 1251-8.
- 19) Yamamoto M, Iwasa M, Iwata K, et al. Restriction of dietary calories, fat and iron improves non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 22 : 498-503.

## 2. 生体内不安定鉄と鉄毒性と鉄キレート療法

生田 克哉\*・佐々木勝則\*\*

Ikuta Katsuya Sasaki Katsunori

鳥本 悦宏\*\*\*・高後 裕\*<sup>1)</sup>

Torimoto Yoshihiro Kohgo Yutaka

\*旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野<sup>1)</sup>教授

\*\*旭川医科大学消化管再生修復医学講座

\*\*\*旭川医科大学病院腫瘍センター

**Summary** 鉄は生体にとって必須の金属であるが、過剰に存在すると容易にラジカル産生を引き起こすため有害となる。そのため、血液中ではトランスフェリン、細胞内ではフェリチンといった鉄結合蛋白によって鉄は free であることを回避されている。しかし、これらの capacity を超えると、血液中では非トランスフェリン結合鉄が、また、細胞内では labile iron pool と呼ばれる「不安定な鉄」が出現し、生体に障害をもたらす。鉄キレート療法はこれらの有害な鉄を除去する治療法であり、最近、新規経口鉄キレート剤が本邦でも使用可能になり注目されている。

### 1. 生体内鉄代謝の概要

鉄は、ヘモグロビンの構成要素として赤血球造血に必須なだけでなく、DNA 合成など全身の細胞の様々な代謝に必要であり、生体にとって必要不可欠な金属元素である<sup>1)</sup>。

生体内における鉄の動き、すなわち生体内鉄代謝の概要を生体に鉄が取り込まれるところからみると、食事に含まれる鉄は消化管にて吸収されて血液中に入り、トランスフェリン (transferrin: Tf) と呼ばれる蛋白に結合した形で運搬される<sup>2)</sup>。一部の鉄は肝臓での貯蔵や筋肉などの全

身の組織での利用にまわされるが、大部分の鉄は骨髄での赤血球造血に利用されている。一方、生体は鉄を積極的に体外に放出する機構を有しておらず、通常では消化管粘膜上皮細胞の脱落などに伴うわずかな損失しかなく、それを補う分だけ消化管から吸収している。生体内のほとんどの鉄は各臓器を行き来しながら生体内にとどまり、半閉鎖的な回路を構築している。生体で利用される大部分の鉄は、網内系で寿命となった赤血球のヘモグロビンから鉄が取り出され、再び Tf と結合して全身を循環し再利用されることによってまかなわれている (図 1)<sup>3)</sup>。

Tf (transferrin ; トランスフェリン)



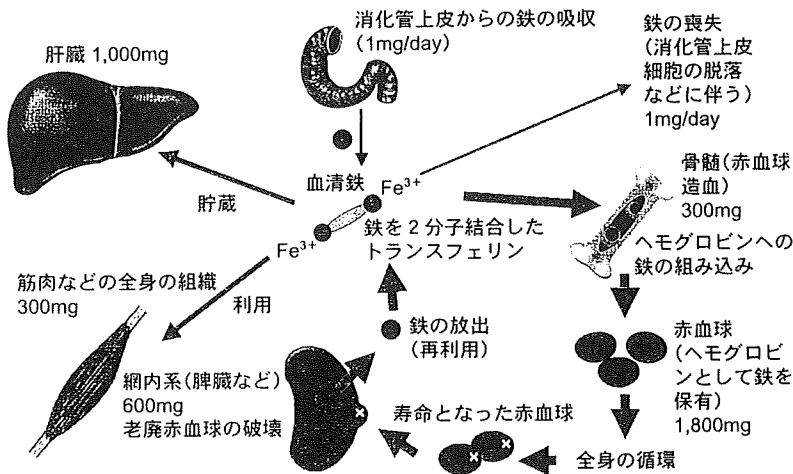


図1 生体内鉄代謝の概要

生体内で多くの鉄は赤血球造血に利用され、赤血球中のヘモグロビンに含まれ全身を循環しているが、一部は肝臓に貯蔵されたり、筋肉などの全身の細胞によって利用されている。生体は鉄を積極的に体外に排出する機構を有しておらず、通常はこれに見合った少量しか消化管から吸収しておらず、大部分の鉄は老廃赤血球を網内系で破壊して再利用してまかなっている。そのため、生体内鉄代謝は半閉鎖系を構築していると言える。

## 2. 鉄の毒性

鉄代謝は多くの分子が複雑に関与して調節されていることが最近の研究で明らかになってきている<sup>3)</sup>。これは、鉄が生体内に必要不可欠である一方で、過剰に存在するようになると逆に毒性を呈してくるためである。そこで次に、鉄が生体に対して及ぼす毒性について見ていく。

鉄は遷移金属であり、細胞内環境において、electron donorである2価鉄とelectron acceptorである3価鉄の間で容易に反応するため、生体内での様々な生化学的反応に利用されている。しかしながら、こうした特性は逆に有害なラジカルを産生するよう働き得るため、過剰状態では生体に対して毒性を示すこととなる。これは主にFenton反応によるもので、最終的にスーパーオ

キシド ( $O_2^-$ ) や過酸化水素 ( $H_2O_2$ ) から、ヒドロキシラジカル ( $OH$  ラジカル:  $OH^\cdot$ ) が産生される(図2)。これらは活性酸素種 reactive oxygen species (ROS) と呼ばれるが、 $OH$  ラジカルはその中でも最も強力なもので、多糖類、蛋白質、核酸、脂質などを標的とし、細胞成分の酸化によって細胞に障害を与え細胞死を引き起こしたり、変性疾患の発症や発癌とも関連すると考えられている<sup>4)</sup>。

また、鉄過剰状態では  $OH$  ラジカルのみではなく、peroxyl ( $ROO^\cdot$ )、alkoxyl ( $RO^\cdot$ )、thiyl ( $RS^\cdot$ )、thiyl-peroxyl ( $RSOO^\cdot$ ) などの各種のラジカルが産生される。

ROSにより生体内の様々な分子が修飾されるが、その一部は酸化ストレスのマーカーとして利用されている。主に脂質過酸化の指標としては

ROS (reactive oxygen species)

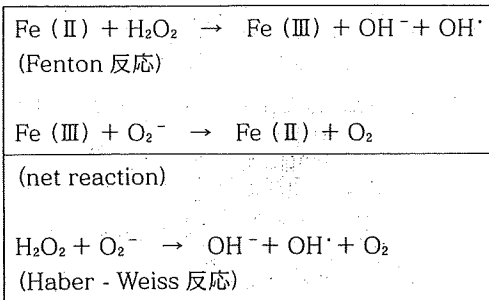


図2 Fenton 反応および Harber-Weiss 反応  
生体内に鉄が過剰になると、これらの反応を介してラジカルが産生され、生体に対して障害をもたらす。

4-hydroxy-2-nonenal (HNE) が、また、DNA 障害の指標としては 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) が知られている。アルコール性肝障害における肝細胞での HNE と鉄の局在が一致するという報告<sup>5)</sup> や、C 型慢性肝炎において瀉血と鉄制限食により 8-OHdG の低下が認められるという報告<sup>6)</sup> は、ともに鉄が ROS を介して肝障害をもたらすことを示唆するものと考えられる。

こうした ROS 産生は、特に「free (自由)」な鉄が関与するため、生体内では鉄はヘム鉄 (ヘモグロビンやミオグロビンなど)、フェリチン、ヘモジデリン、トランスフェリンなどといった、鉄結合蛋白に結合する形となり、free な状態で存在することは回避されている<sup>7)</sup>。しかしながら、生体が何らかの原因によって鉄過剰状態になると、鉄結合蛋白に結合しえなくなった free な鉄が出現してくることになる。Free な鉄は種々の形態をとっているが、その結合は弱いものであり、容易に ROS 産生などに関与することから、いわゆる「不安定鉄」と呼ばれる。これには、循環血液中における非トランスフェリン結合鉄 (non-transferrin bound iron : NTBI) や、細胞内における

不安定鉄プール (labile iron pool: LIP) といったものがあげられる<sup>8-11)</sup>。

### 3. 循環血液中での不安定鉄： 非トランスフェリン結合鉄

まず、循環血液中における不安定鉄について見てみる。血液中では鉄は主に Tf に結合した状態である。この Tf は肝臓で産生され全身の血液を循環している分子量約 8 万の糖蛋白であり、Tf1 分子で 2 分子の鉄を結合することができる<sup>2)</sup>。Tf の鉄に対する親和性は非常に高く、正常な状態においては消化管から流入した鉄や網内系から再利用に回された鉄はすぐに Tf に結合することができ、そのため、鉄は血液中で free の状態にならずにすむ<sup>7)</sup>。鉄の中でも、特に free の状態で存在する鉄は、redox cycling を介した ROS を産生する反応に容易に関与して生体に毒性をもたらすが、Tf と結合することで、こうした鉄の毒性が回避されている。血液中において、Tf の鉄を結合する capacity は、total iron binding capacity (TIBC) という形で表わされるが、通常は大きくて十分な予備力を有しており、正常な場合では 30% 程度の Tf しか鉄で飽和されていない。しかし、厳密に制御されているはずの生体内鉄代謝調節が、何らかの原因によって崩れてしまい鉄が体内に過剰に存在する方向に傾くと、まず血液中で Tf が過剰な鉄を結合していくが、次第に Tf の鉄を結合できる capacity が飽和されてくる。Tf 飽和度が 100% もしくはそれに近い状態になると、Tf に結合しきれなかった鉄が free の形で血液中出现してくることになり、これを総称して NTBI と呼ぶ<sup>8)</sup>。生体内鉄代謝が崩れ鉄過剰に傾き得る原因として代表的なものは、サラセミア、

HNE (4-hydroxy-2-nonenal) 8-OHdG (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine)

NTBI (non-transferrin bound iron ; 非トランスフェリン結合鉄) LIP (labile iron pool ; 不安定鉄プール)

TIBC (total iron binding capacity)

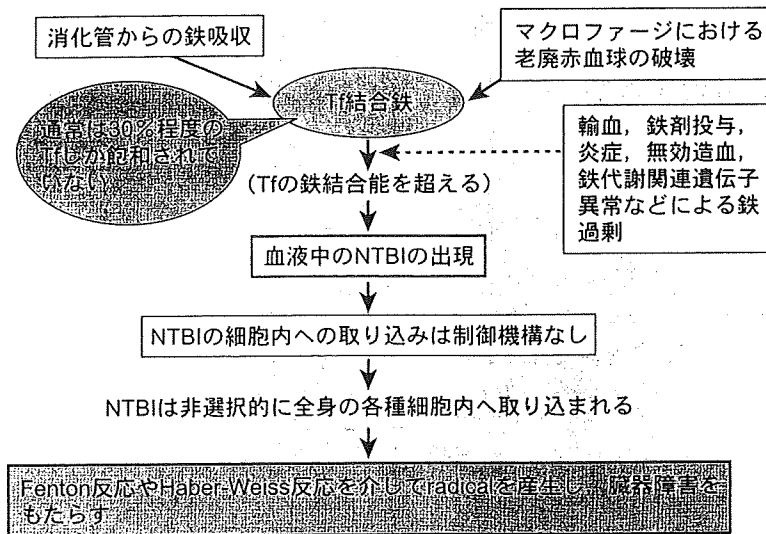


図3 NTBIの出現と臓器障害

消化管から吸収された鉄や、マクロファージにおける老廃赤血球の破壊により得られた鉄は、血液中ではトランスフェリン (transferrin: Tf) と結合して存在する。通常は 30% の Tf しか飽和されていないが、輸血、鉄剤投与、炎症などに伴う鉄過剰が加わると、次第に Tf の鉄の結合能力を超えてしまい、血液中に非トランスフェリン結合鉄 (non-transferrin bound iron : NTBI) が出現してくる。NTBI の細胞内への取り込みには制御機構がなく、全身の細胞に非選択的に取り込まれてしまい、最終的に Fenton 反応などを介してラジカル産生を引き起こし、細胞・臓器障害をもたらす。

骨髄異形成症候群、再生不良性貧血などの輸血依存性を呈する血液疾患、遺伝性ヘモクロマトーシス、鉄剤の投与を受けている透析患者などが知られている<sup>12)</sup>。さらに最近では、全身感染症、C型慢性肝炎、アルコール性肝障害<sup>13)</sup>、各種の化学療法中<sup>14)</sup>、cardiopulmonary bypass<sup>15)</sup>などの際にも、NTBIが出現してくることが明らかとなっている。最近特に注目されているのは輸血による鉄過剰症で、輸血は短期間に急激に生体内に鉄を負荷する状態をつくるため、頻回で長期間にわたる輸血は容易に鉄過剰症をきたす。以前は、Tfに結合しきれない状態になって、すなわちTf飽和度が100%になって初めて血中に出現すると考えられていたが、最近では必ずしもそうではなく、

Tfの結合能がある程度残っていても血液中に free な鉄を認める場合が確認されてきており、Tf飽和度が80%程度から血液中でNTBIが検出されることが考えられるようになってきた。

Tfに結合しているTf結合鉄は、Tfと非常に高い親和性で結合する細胞膜表面の transferrin receptor 1 (TfR1) を介して、骨髄中の赤芽球のように鉄を大量に必要とする細胞に選択的に取り込まれ利用されている<sup>16)</sup>。このようにTf結合鉄に関しては行き先の方向性が明確であるが、NTBIにはこうした方向性がないと考えられており、そのため様々な細胞に無秩序に入り込み、最終的には細胞内鉄過剰状態をもたらす、ROS産生などを介して細胞障害を引き起こす(図3)。例

TfR1 (transferrin receptor 1)

えば、無トランスフェリン血症と呼ばれる稀な疾患では、血清中の Tf 量が非常に少ないため Tf と結合する鉄量は極めて少なく、その一方で NTBI が非常に増加し肝臓などに鉄の蓄積を引き起こす。

NTBI については、1978 年に Hershko らが提唱してからすでに 30 年ほど経過するが、詳しいことは実は未だによくわかっていない<sup>17)</sup>。これまでの情報から、NTBI は単一の形態で存在するものではなく、heterogeneous なものであると考えられている。まず、Tf と結合できなかった鉄は、血液中で様々な物質と結合する形になるが、例えば citrate や albumin がその代表として考えられている。また、NTBI は様々なキレート剤でキレートしてみることで、heterogeneous なものであるということがわかる。Desferrioxamine (DFO) でキレートされる分画や、oxalate で mobilize されなければ detect できない分画などがあり、疾患それぞれで認められる NTBI が異なっていると考えられている。

最近、labile plasma iron (LPI) という用語が使用されるようになってきているが、これは NTBI のうち、特に redox cycling に影響を及ぼす active な分画で鉄キレート剤によってキレートされ、全身の細胞に対して極めて細胞障害をもたらしやすい分画を示している<sup>18)</sup>。

臨床的には NTBI が測定できると、特に鉄過剰状態における鉄代謝の状態を詳細に把握することができるため非常に有用と考えられるが、これが極めて難しく、現在まで様々な定量法の報告はあるが、まだ信頼性・普遍性・簡便性のどれをも満たすような方法はないのが実情である。現在までに報告されている方法には以下のようなものがある。①最初に NTBI を shuttle molecule (ethylene diamine tetraacetic acid [EDTA], nitrilo-

triacetic acid [NTA] など) で mobilize させ、その後血清蛋白を MW 30,000 で cut-off される microfilter で分離し、低分子量の分画を atomic absorption もしくは colorimetry, または colorimetry を組み合わせた HPLC で解析する方法は、現時点では最も信頼性はあるとされている。一方、ごく限られた施設でしか施行し得ない方法である<sup>19)</sup>。②上記方法に対して、NTBI の mobilization と検出を血清蛋白の分離なしで行う方法がある。はじめに抗生物質である bleomycin の鉄キレート能を利用して NTBI を捕捉し、次に bleomycin と鉄の複合体を ascorbate などの強力な還元剤の存在下でラジカル産生を誘導する。ここに DNA などの酸化を受けうる物質を加えることで、酸化量と bleomycin-鉄複合体との関係が得られ、すなわち NTBI がどれだけ存在したか定量できる。ここで使用する ascorbate は、還元剤としての作用と mobilizer としての作用の両方を担うことになる。利点は比較的簡便に測定でき得ることであるが、原理的に間接的測定法であるため信頼性にやや劣ると考えられている<sup>20)</sup>。③次に、蛍光標識した DFO (fluorescein tagged DFO: FI-DFO) もしくは Tf (fluorescein tagged Tf: FI-Tf) を用いる方法があげられる。まず、血清に対しこれらを direct に加えることで、NTBI の中でも DFO-chelatable な NTBI 分画が結合し、その結果、蛍光が減弱するので、この変化を検出することで DFO-chelatable-NTBI 量を定量することができる。加えて、oxalate や NTA で mobilize 処理することで non-DFO-chelatable な NTBI 分画も FI-DFO に結合するため、これを検出できるというものである。FI-Tf は oxalate と結合した鉄とは結合するが、Tf からの鉄を奪わないというものとして開発されており、特に oxalate で mobilize される NTBI 分画を定量する<sup>21)</sup>。利点としては感

DFO (Desferrioxamine) LPI (labile plasma iron) EDTA (ethylene diamine tetraacetic acid)  
NTA (nitrilotriacetic acid) FI-DFO (fluorescein tagged DFO) FI-Tf (fluorescein tagged Tf)