

表 14.5 静脈栄養療法時のインスリン皮下注スライディングスケール

血糖値, mg/dL	レギュラーインスリン, 単位
150~199	1~2
200~249	2~4
250~299	3~6
300~350	4~8
>350	5~10

文献34より引用

在宅静脈栄養療法

米国において在宅静脈栄養療法を実施されている患者の診断にはがんが最も多いが³⁶, PNがこれらの患者に対して予後期間や生活の質に効果があるか否かについては議論が分かれる。ある選別されたがん患者の集団においては, 在宅PN療法が予後や生活の質を改善しようとの報告がある³⁷⁻³⁹。しかしながら, がんと診断された場合の予後はその他の疾患と比較して不良である。ある施設において在宅PN療法を実施しているがん患者の5年生存率は38%であり, その他の致死的な疾患の平均は48%, 放射線性腸炎で54%, 虚血性腸疾患で60%, 炎症性腸疾患で92%であった⁴⁰。

在宅PN療法の適応は急性期のPN療法と同じである。しかしながら在宅PNは期間が長くより複雑となることから, 適応にはさらなる基準が必要である。対象患者は医学的にも精神的にも安定しており十分な生命予後が期待できるべきである。対象患者は在宅PNを自ら実施することができるか, あるいは輸液の実施を介助する者がいるべきである。患者は長期間にわたりCVADを留置し, 退院までに安定した輸液組成となっている必要がある。退院後は患者の観察項目を設定して, 合併症が発生しないようにする必要がある。さらに患者にとって在宅PNが必要か否か定期的に確認する必要がある。

経腸栄養への移行

PNを施行されている患者の基本的なゴールは, 可能なかぎり経静脈栄養から消化管を使った栄養に移行することである。十分な消化管機能があるならばできるだけ早くENを始めるべきである。しかしながら, 患者が経口的にあるいは栄養チューブを介して十分な量の経腸栄

養を摂取し, 消化吸収して代謝できるようになるまではPNは終了すべきではない。一般則として, PNからENへ移行する例では500 kcal/日ずつ減量すべきであり, 目標とするエネルギー量と蛋白質量の60%の摂取が可能になった場合にPNを終了する²⁵。

REFERENCES

1. Shamberger RC, Brennan MF, Goodgame JT Jr, Lowry SF, Maher MM, Wesley RA, Pizzo PA. A prospective, randomized study of adjuvant parenteral nutrition in the treatment of sarcomas: results of metabolic and survival studies. *Surgery*. 1984; 96: 1-13.
2. Shike M, Russell D, Detsky AS, Harrison JE, McNeill KG, Shepherd FA, Feld R, Evans WK, Jeejeebhoy KN. Changes in body composition in patients with smallcell lung cancer. *Ann Intern Med*. 1984; 101: 303-309.
3. Smith RC, Hartemink R. Improvement of nutritional measures during preoperative parenteral nutrition in patients selected by the prognostic nutritional index: a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1988; 12: 587-591.
4. De Cicco M, Panarello G, Fantin D, Veronesi A, Pinto A, Zagonel V, Monfardini S, Testa V. Parenteral nutrition in cancer patients receiving chemotherapy: effects on toxicity and nutritional status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1993; 17: 513-518.
5. Kinsella TJ, Malcolm AW, Bothe A, Valerio D, Blackburn GL. Prospective study of nutritional support during pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1981; 7: 543-548.
6. Burt ME, Gorschboth CM, Brennan MF. A controlled, prospective, randomized trial evaluating the metabolic effects of enteral and parenteral nutrition in the cancer patient. *Cancer*. 1982; 49: 1092-1105.
7. Burt ME, Stein TP, Brennan MF. A controlled randomized trial evaluating the effects of enteral and parenteral nutrition on protein metabolism in cancer bearing man. *J Surg Res*. 1983; 34: 303-314.
8. Nixon DW, Lawson DH, Kutner M, Ansley J, Schwarz M, Heymsfield S, Chawla R, Cartwright TH, Rudman D. Hyperalimentation of the cancer patient with protein-calorie undernutrition. *Cancer Res*. 1981; 41: 2038-2045.
9. Nixon DW, Moffitt S, Lawson DH, Ansley J, Lynn MJ, Kutner MH, Heymsfield SB, Wesley M, Chawla R, Rudman D. Total parenteral nutrition as an adjunct to chemotherapy of metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rep*. 1981; 65: 121-128.
10. Drott C, Unsgaard B, Schersten T, Lundholm K. Total parenteral nutrition as an adjuvant to patients undergoing chemotherapy for testicular carcinoma: protection of body composition—a randomized, prospective study. *Sur-*

- gery. 1988; 103: 499-506.
11. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1991; 325: 525-532.
 12. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000; 24: 7-14.
 13. Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, Haake RJ, Sharp HL, Goldman A, Schissel K, McGlave PB, Ramsay NK, Kersey JH. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1987; 43: 833-838.
 14. Holter AR, Fischer JE. The effects of perioperative hyperalimentation on complications in patients with carcinoma and weight loss. *J Surg Res.* 1977; 23: 31-34.
 15. Thompson BR, Julian TB, Stremple JF. Perioperative total parenteral nutrition in patients with gastrointestinal cancer. *J Surg Res.* 1981; 30: 497-500.
 16. Brennan MF, Pisters P, Rosner M, Quesada O, Shike M. A prospective randomized trial of total parenteral nutrition after major pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg.* 1994; 220: 436-444.
 17. Jordan WM, Valdivieso M, Frankmann C, Gillespie M, Issell BF, Bodey GP, Freireich EJ. Treatment of advanced adenocarcinoma of the lung with ftorafur, doxorubicin, cyclophosphamide, and cisplatin (FACP) and intensive IV hyperalimentation. *Cancer Treat Rep.* 1981; 65: 197-205.
 18. Weiner RS, Kromer BS, Clamon GH, Feld R, Evans W, Moran EM, Blum R, Weisenthal LM, Pee D, Hoffman FA, DeWys WD. Effects of intravenous hyperalimentation during treatment in patients with small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1985; 3: 949-957.
 19. Steiger E, Oram-Smith J, Miller E, Kuo L, Vars HM. Effects of nutrition on tumor growth and tolerance to chemotherapy. *J Surg Res.* 1975; 18: 455-461.
 20. Daly JM, Copeland EM, Dudrick SJ. Effect of intravenous nutrition on tumor growth and host immunocompetence in malnourished animals. *Surgery.* 1978; 84: 655-658.
 21. Mullen JL, Buzby GP, Matthews DC, Smale BF, Rosato EF. Reduction of operative morbidity and mortality by combined preoperative and postoperative nutritional support. *Ann Surg.* 1980; 192: 604-613.
 22. Moore FA, Moore EE, Jones TN, McCroskey BL, Peterson VM. TEN versus TPN following major abdominal trauma—reduced septic morbidity. *J Trauma.* 1989; 29: 916-922.
 23. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, Minard G, Tolley E, Poret A, Kuhl MR, Brown RO. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg.* 1992; 215: 503-511.
 24. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adults and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002; 26: SA1-SA138.
 25. Skipper A, Millikan KW. Parenteral nutrition implementation and management. In: *The ASPEN Nutrition Support Practice Manual.* Silver Spring, Md: American Society of Parenteral and Enteral Nutrition; 1998: 9-12.
 26. Jensen GL, Mascioli EA, Seidner DL, Istfan NW, Domnitch AM, Selleck K, Babayan VK, Blackburn GL, Bistrian BR. Parenteral infusion of long- and medium-chain triglycerides and reticuloendothelial system function in man. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1990; 14: 467-471.
 27. Seidner DL, Mascioli EA, Istfan NW, Porter KA, Selleck K, Blackburn GL, Bistrian BR. Effects of longchain triglyceride emulsions on reticuloendothelial system function in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1989; 13: 614-619.
 28. Krzywda EA, Edmiston CE. Parenteral access and equipment. In: *The ASPEN Nutrition Support Practice Manual.* Silver Spring, Md: American Society of Parenteral and Enteral Nutrition; 1998: 7-8.
 29. Maini B, Blackburn GL, Bistrian BR, Flatt JP, Page JG, Bothe A, Benotti P, Reinhoff HY. Cyclic hyperalimentation: an optimal technique for preservation of visceral protein. *J Surg Res.* 1976; 20: 515-525.
 30. Hamilton C, Lennon E, Saylor K, Sladky H. Home nutrition support. In: Parekh N, DeChicco R, eds. *The Cleveland Clinic Foundation Nutrition Support Handbook.* Cleveland, Ohio: Cleveland Clinic Foundation; 2004: 174.
 31. ASPEN. *Clinical Pathways and Algorithms for Delivery of Parenteral and Enteral Nutrition Support in Adults.* Silver Spring, Md: American Society of Parenteral and Enteral Nutrition; 1998.
 32. Buchman AL. Complications of long-term home total parenteral nutrition: their identification, prevention, and treatment. *Dig Dis Sci.* 2001; 46: 1-18.
 33. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1359-1367.
 34. McMahon MM. Management of parenteral nutrition in acutely ill patients with hyperglycemia. *Nutr Clin Pract.* 2004; 19: 120-128.
 35. Romanski SA, McMahon MM, Diabetes mellitus. In: *The ASPEN Nutrition Support Practice Manual.* Silver Spring, Md: American Society of Parenteral and Enteral Nutrition; 1998: 22-26.

36. Howard L, Ament M, Fleming CR, Shike M, Steiger E. Current use and clinical outcome of home parenteral and enteral nutrition therapies in the United States. *Gastroenterology*. 1995; 109: 355-365.
37. Cozzaglio L, Balzola F, Cosentino F, DeCicco M, Fellag-ara P, Gaggiotti G, Gallitelli L, Giacosa A, Orban A, Fadda M, Gavazzi C, Pirovano F, Bozzetti F. Outcome of cancer patients receiving home parenteral nutrition. Italian Society of Parenteral and Enteral Nutrition (S. I. N. P. E.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1997; 21: 339-342.
38. August DA, Thorn D, Fisher RL, Welchek CM. Home parenteral nutrition for patients with inoperable malignant bowel obstruction. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1991; 15: 323-327.
39. Hoda D, Jatoi A, Burnes J, Loprinzi C, Kelly D. Should patients with advanced, incurable cancer ever be sent home with total parenteral nutrition? A single institution's 20-year experience. *Cancer*. 2005; 103: 863-868.
40. Scolapio JS, Fleming CR, Kelly DG, Wick DM, Zinsmeister AR. Survival of home parenteral nutrition-treated patients: 20 years of experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proc*. 1999; 74: 217-222.

Q15. 肝癌治療時の栄養管理の特徴は？

Answer

- ▶ 肝癌治療時の栄養管理は、肝癌治療前・治療直後・治療後の3段階に分けて考えるべきである。
- ▶ 肝癌は多くの場合肝硬変を合併しているため、肝硬変に対する栄養治療がまず基本である。
- ▶ 肝癌治療時には、肝機能の悪化を防止するための栄養治療を行う。
- ▶ 肝癌治療後は肝癌の再発防止を目指した栄養治療を行う。

1 肝硬変の栄養治療

肝癌に対する治療は「科学的根拠に基づく肝がん診療ガイドライン作成に関する研究班(班長・幕内雅俊)」のガイドラインに準じて、基礎肝疾患の重症度、腫瘍数、腫瘍径などを基に治療法が選択される。

また、肝癌合併肝硬変に限らず、肝癌の合併が強く疑われる場合は欧州臨床栄養代謝学会(ESPEN)のガイドライン¹⁾に準じて肝硬変に対する栄養治療を積極的に行う。肝予備能を維持することで肝癌に対する治療法の選択肢が増え、根治的治療が可能となり、さらには肝癌合併患者の予後を改善することが可能である(表1)。

1 食事療法

肝硬変に対する食事療法は、ESPENのガイドライン¹⁾に準じて非窒素エネルギーとして標準体重1kg当たり25～35kcal/日、蛋白質として1.0～1.2g/日、

表1 肝硬変の栄養摂取基準

	非窒素エネルギー (kcal/kg/日)	蛋白質・アミノ酸 (g/kg/日)
代償性肝硬変	25～35	1.0～1.2
栄養障害あり 経口摂取不十分	35～40	1.5
合併症	肝性脳症(Ⅰ～Ⅱ)	一時的に0.5、その後1.0～1.5 蛋白不耐症があれば、植物性蛋白や分岐鎖 アミノ酸補給
	肝性脳症(Ⅲ～Ⅳ)	0.5～1.2 分岐鎖アミノ酸輸液

注：標準体重で算出する。



脂質は脂質エネルギー比として総エネルギーの20～25%を基本とする。

また、肝硬変患者は早朝飢餓状態にあり、予後を悪化させることが指摘されており、これは頻回の食事摂取により改善される²⁾。したがって、米国静脈経腸栄養学会(ASPEN)のガイドライン³⁾にあるように、「肝硬変の患者は、夜遅くの軽食を含め、1日4～6回に分けてカロリーを摂取する」に準じて栄養治療を行い、早朝飢餓状態の改善に努める。

2 分岐鎖アミノ酸を併用した栄養治療

慢性肝性脳症を合併した肝硬変では、分岐鎖アミノ酸をすぐには投与せず、合成二糖類などの薬物療法で脳症の改善がみられない場合にのみ、蛋白制限を行った上で投与することが重要である。分岐鎖アミノ酸製剤、特に経口用肝不全用栄養剤の選択に関しては、食事から摂取される窒素量と分岐鎖アミノ酸製剤に含まれるアミノ酸量が標準体重1kg当たり1.0～1.2g/日になるようにするのが基本である。



また、通常の食事から十分な栄養を摂取できない場合にも、不足エネルギーや不足蛋白の補充目的で経口用肝不全栄養剤を投与して栄養状態の改善を図る⁴⁾。

2 肝癌治療時の栄養管理

1 肝切除

肝癌手術直後は5%糖液で管理し、血糖値が150～200mg/dLとなるように管理する。ESPENのガイドライン⁴⁾に準じて手術後12～24時間以内に速やかに経口～経腸栄養を開始する(表2)。

肝癌外科手術例において、通常の食事療法と比較して分岐鎖アミノ酸併用栄養治療を用いた場合、肝切除後の生存率には影響がみられないが、肝性脳症などの合併症の発生を抑制できる⁵⁾⁶⁾ことから、合併症防止や蛋白合成促進を目指して分岐鎖アミノ酸を用いた栄養療法を行うべきである。

表2 術後栄養治療に関するガイドライン

適 応	術前：肝硬変の栄養治療に準ずる
	術後：通常の食事または経腸栄養を術後12～24時間以内に開始
処 方	術前：肝硬変の治療に準ずる
	術後：エネルギー量35～40kcal/kg/日、蛋白質量1.2～1.5g/kg/日
経 路	術後：経鼻チューブまたはカテーテル空腸瘻
組 成	完全な蛋白の組成
	腹水貯留患者では水バランスを考慮して高エネルギーの組成 通常の食事で肝性脳症を合併する場合、BCAAを多く含有した組成

④ 動注化学療法

動注化学療法に際し、分岐鎖アミノ酸製剤を併用した栄養治療は、合併症の発生率やQOL (quality of life) の維持に有用⁷⁾であることから、基本的には治療後の肝予備能の維持などを目的として行うべきである。また、無意味な絶食はエネルギー代謝の観点からできるだけ避けるべきである。

KEYWORD

分岐鎖アミノ酸

⑤ ラジオ波焼灼療法

ラジオ波焼灼療法時は、基本的には肝硬変に対する栄養療法に準じる。

③ 肝癌治療後の再発防止を目指した栄養療法

① 肝癌治療が不十分な場合

肝癌に対する治療が不十分な場合、すなわち肝癌が残存しているような場合には、残存肝癌の腫瘍増殖速度を遅延させることが重要である。

高インスリン血症が肝癌の増殖速度を促進することから、肝癌残存例においては高インスリン血症を防止するような栄養治療を行う。ソマトスタチン合成類似物質のオクトレオチドの投与によりインスリン分泌を抑制することで、腫瘍の増殖速度を遅延させることが可能である⁸⁾。

また、分岐鎖アミノ酸投与により、投与前の「境界型糖尿病群」、「糖尿病群」においてインスリン、C-ペプチド、HOMA-IR指数が有意に低下する⁹⁾ことから、インスリン抵抗性が改善され、インスリン分泌が抑制されることにより腫瘍の増殖速度を抑制する可能性が推測される。

KEYWORD

高インスリン血症

② 肝癌再発防止を目指した栄養療法

肝硬変、特にウイルスによる肝硬変(C型肝硬変)には糖尿病が高率に合併していることは古くから指摘されており、C型慢性肝炎においても糖尿病と肝癌の発症との関連性が指摘されている¹⁰⁾。したがって、C型慢性肝炎においては血糖をコントロールすることが肝癌の再発防止だけでなく肝発癌防止につながる可能性がある。また、糖尿病合併肝癌ではインスリン治療が術後の再発率を高める¹¹⁾ことから、可能な限りインスリン治療以外の手段で血糖をコントロールする必要がある。

肝硬変では経口投与された糖の利用が遅延しながらも、その利用は亢進している¹²⁾ことから、徐々に糖を投与することにより血糖値の改善がみられることが推測される。さらに分岐鎖アミノ酸を併用することによりインスリン分泌が抑制され、インスリン抵抗性が改善されることから、就寝前夜食を併用した分岐鎖アミノ酸製剤の投与が肝癌の再発防止になる可能性がある。また、分岐鎖アミノ酸

KEYWORD

血糖コントロール

製剤は肝癌の発生を抑制する¹³⁾ことから、肝癌治療後の再発防止には積極的に併用すべきであると考えられる。

以上まとめると、肝癌治療時の栄養管理としては、治療前は肝硬変に準じた栄養治療が中心であり、肝癌治療後は速やかに静脈栄養から経口摂取に変更する。治療後は肝癌の再発や肝癌の増殖抑制を目指して、可能な限りインスリン過分泌がみられる場合には就寝前夜食を含めた分割食と分岐鎖アミノ酸を併用した栄養治療を行い、肝癌の再発防止に努める。

文献

- 1) Plauth M, et al: ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr* 16: 43-55, 1997.
- 2) Swart GR, Zillikens MC, van Vuure JK, et al: Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *Br Med J* 299: 1202-1203, 1989.
- 3) ASPEN Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr* 26 (suppl. 1): 1SA-138SA, 2002.
- 4) Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al: ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 25: 285-294, 2006.
- 5) San-in Group of liver surgery: Long-term oral administration of branched chain amino acids after curative resection of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. The San-in Group of Liver Surgery. *Br J Surg* 84: 1525-1531, 1997.
- 6) Meng WC, Leung KL, Ho RL, et al: Prospective randomized control study on the effect of branched chain amino acids in patients with liver resection for hepatocellular carcinoma. *Aust NZ J Surg* 69: 811-815, 1999.
- 7) Poon RTP, 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* 19: 779-788, 2004.
- 8) Saito K, Inoue S, Saito T, et al: Augmentation effect of postprandial hyperinsulinemia on growth of human hepatocellular carcinoma. *Gut* 51: 100-104, 2002.
- 9) 瀬古修二, 野浪美千代, 藤原幹夫, 他: 耐糖能からみた肝硬変患者における分岐鎖アミノ酸製剤の有用性の検討. *診断と治療* 94: 1083-1091, 2006.
- 10) Tazawa J, Maeda M, Nakagawa M, et al: Diabetes mellitus may be associated with hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 47: 710-715, 2002.
- 11) Komura T, Mizukoshi E, Kita Y, et al: Impact of diabetes on recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment in patients with viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 102: 1939-1946, 2007.
- 12) 山下智省, 鈴木千衣子, 谷川幸治, 他: 肝硬変患者における糖負荷後のグルコース利用能の評価. *肝臓* 40: 636-644, 1999.
- 13) 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* 3: 705-713, 2005.

(鈴木孝知, 香川景政, 安達庄吾)

認定

NST

A Guidebook of Nutrition Support Team (Third Edition), 2011

ガイドブック2011

改訂第3版

日本病態栄養学会 編

膵疾患を有する患者の 栄養管理

鈴木 亮知 獨協医科大学越谷病院消化器内科 准教授

玉野 正也 獨協医科大学越谷病院消化器内科 教授

膵疾患，特に急性膵炎は種々の原因により膵臓内で膵酵素の活性化が起こることにより膵臓の自己消化に至る急性炎症であり，その発生頻度は増加している。急性膵炎はその重症度により予後が大きく左右され，多臓器不全，感染症，出血・播種性血管内凝固症候群などが主な死因である。重症急性膵炎の予後を改善するには栄養治療を含めた集学的な治療を行うことが重要である。本稿では急性膵炎の一般的治療と栄養治療について述べる。

急性膵炎は種々の原因により膵酵素が活性化して膵臓の自己消化が起こることにより発症する。

重症例では逸脱した膵酵素により種々のサイトカイン・ケミカルメディエーターの産生・活性化が起こり，血管の透過性の亢進および全身性炎症反応症候群が惹起される。

血管透過性の亢進により体液がthird spaceに移動することにより循環血漿量の低下がみられ，血圧低下・尿量の減少などがみられる。

成因

急性膵炎の成因としてわが国ではアルコール性が最も多く，次いで胆石性，特発性であり，これらで全体の80%以上を占める。

男性ではアルコール性が最も多く，女性では胆石性が最も多い。

診断

急性膵炎の診断は膵臓の急性炎症による腹痛と圧痛であるが，嘔気・嘔吐や背部痛の頻度

表1 ●急性膵炎臨床診断基準

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある
2. 血中または尿中に膵酵素の上昇がある
3. US, CTあるいはMRIで膵に急性膵炎を示す所見がある

上記3項目中2項目以上を満たし，他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。ただし，慢性膵炎の急性増悪は急性膵炎に含める。

注) 膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アミラーゼ，リパーゼなど)を測定することが望ましい。

も高い。その他，食欲不振，発熱，腹部膨満感，下痢・軟便などの症状も見られる。急性膵炎の腹痛は疝痛発作ではなく，持続性の鈍痛であり，初期には圧痛のみで筋性防御などはみられない。

急性膵炎の診断は臨床症状から急性膵炎が疑われる場合には表1に準じて血液生化学検査と画像診断にて診断を確定する。

急性膵炎重症度

急性膵炎の重症度についてはAPACHE IIスコ

表2 ●急性膵炎の重症度判定基準

- A. 予後因子
(予後因子は各1点とする)
1. Base Excess ≤ -3 mEq/L またはショック (収縮期血圧 ≤ 80 mmHg)
 2. PaO₂ ≤ 60 mmHg (room air) または呼吸不全 (人工呼吸管理を必要とする)
 3. BUN ≥ 40 mg/dL (or Cr ≥ 2 mg/dL), または乏尿 (輸液後も1日尿量が400 mL以下)
 4. LDH \geq 基準値上限の2倍
 5. 血小板数 ≤ 10 万/mm³
 6. 総Ca値 ≤ 7.5 mg/dL
 7. CRP ≥ 15 mg/dL
 8. SIRS (全身性炎症反応症候群) 診断基準*の陽性項目数3以上
 - (1) 体温 $> 38^{\circ}\text{C}$ または $< 36^{\circ}\text{C}$
 - (2) 脈拍数 > 90 回/分
 - (3) 呼吸数 > 20 回/分 または PaCO₂ < 32 mmHg
 - (4) 白血球数 $> 12,000/\text{mm}^3$ もしくは $4,000/\text{mm}^3$ または 10%超の幼若球出現
 9. 年齢 ≥ 70 歳
- B. 造影CT Grade
- ①炎症の膵外進展度
 - 前腎傍腔：0点
 - 結腸間膜根部：1点
 - 腎下極以遠：2点
 - ②膵の造影不良域
 - 膵を便宜的に3つの区域 (膵頭部, 膵体部, 膵尾部) に分け判定する。
 - 各区域に限局している場合, または膵の周辺のみの場合：0点
 - 2つの区域にかかる場合：1点
 - 2つの区域全体を占める, またはそれ以上の場合：2点
 - ①+②合計スコア
 - 1点以下：Grade A
 - 2点：Grade B
 - 3点：Grade C

重症の判定：「A. 予後因子」が3点以上, または「B. 造影CT」がGrade 2以上

急性膵炎の診療ガイドライン2010. 金原出版, 東京, 2010³⁾ より引用

ア¹⁾ などがあるが, わが国では表2に示すような急性膵炎重症度判定基準を用いて判定する²⁾。

今回の新しい重症度判定基準では血液生化学検査を基にした「予後因子」と、「造影CT Grade」により重症度を判定する。造影CT検査で膵壊死の有無や拡がり, 炎症の膵外への進展を評価する。また, 膵臓の造影不良域を3段階で評価する³⁾。

「予後因子3点以上」もしくは「造影CT Grade 2点以上」で重症と判定し, 重症急性膵炎に対応可能な医療機関へ搬送する²⁾。

治療

(1) 急性膵炎の一般的な管理

急性膵炎と診断された場合には速やかに表2に準じて重症度の判定を行い, 図1に示すフローチャートに準じて治療を行う²⁾。

初期治療としては膵の安静 (膵外分泌刺激の除去), 十分な輸液, 疼痛管理が基本である。実際にはガイドラインに準じて治療を行うが, わが国におけるガイドラインの膵炎診療上重要と思われるものが臨床指標としてPancreatic bundle (表3) として提起され, 特殊な状況下以外では原則的にすべての項が実施されることが望ましく, 実施の有無を診療録に記載す

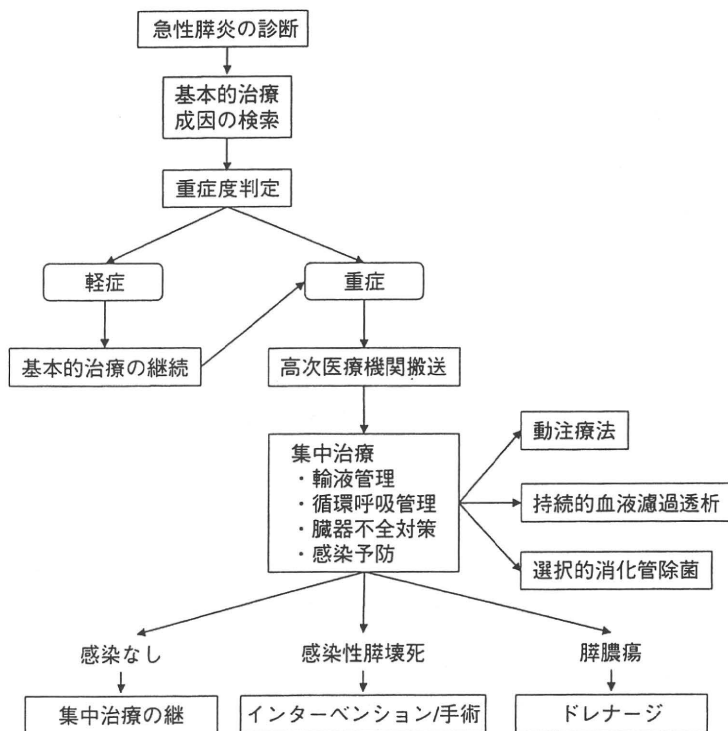


図1 ●急性膵炎の基本的診療方針

表3 ●Pancreatic Bundle

- 急性膵炎診断時、診断から24時間以内、および、24～48時間の各々の時間帯で、厚生労働省重症度判定基準を用いて重症度を繰り返し評価する。
- 重症急性膵炎では、診断後3時間以内に、適切な施設への搬送を検討する。
- 急性膵炎では、診断後3時間以内に、病歴、血液検査、画像診断などを用いて、膵炎の成因を鑑別する。
- 胆石性膵炎のうち、胆管炎合併例、黄疸の出現または増悪などの胆道通過障害の遷延を疑う症例には、早期にERC+ESの施行を検討する。
- 重症急性膵炎の治療を行う施設では、造影可能な重症膵炎症例では、初療後3時間以内に、造影CTを行い、膵不染域や病変の広がりを等を検討し、CT gradeによる重症度判定を行う。
- 急性膵炎では発症後48時間以内は、十分な輸液とモニタリングを行い、平均血圧：拡張期血圧+(収縮期血圧-拡張期血圧)/3：65 mmHg以上、尿量0.5 mL/kg/h以上を維持する。
- 重症膵炎では疼痛のコントロールを行う。
- 重症急性膵炎では24時間以内に広域スペクトラムの抗菌薬を予防的に投与する。
- 重症急性膵炎では、重症膵炎と診断後可及的速やかに(2回以内)公費負担の申請書類を患者の代理者に渡す。
- 胆石性膵炎では胆嚢結石を有する場合には、膵炎沈静化後、胆嚢摘出術を行う。

ることが推奨されている。

A. 軽症例における治療

軽症の急性膵炎では血管透過性亢進や膠質浸透圧低下がみられるため、細胞外液補充液を中心とした大量の補液を行う。補液量としては健康人の必要量の2～4倍が必要であり、最初の6時間に1日量の1/2～1/3の輸液を行う。急性膵炎における疼痛は持続的であり、患者

に精神的苦痛を与えることや呼吸・循環機能に影響を与える。ププレノルフィン(レパタン®)はOddi括約筋収縮作用による病態の悪化を認めないことから急性膵炎の疼痛コントロールに有効である⁴⁾。

軽症例では急性膵炎の診療ガイドライン第Ⅲ版⁵⁾で致命的な合併症である膵および膵周辺の感染症の発生頻度が低いため、抗菌薬の予

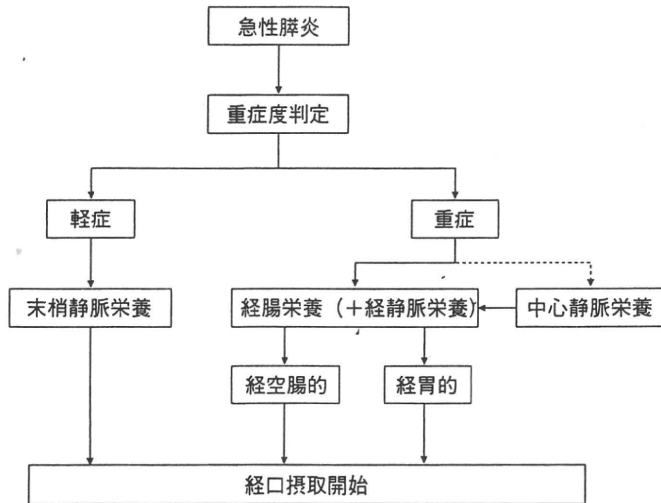


図2●急性膵炎における栄養療法

防的投与は必要がない。しかし胆石性膵炎例における胆管炎合併例では抗菌薬の使用を考慮すべきである。

急性膵炎の発症進展には膵酵素の活性化が関与していることからタンパク分解酵素阻害剤の投与を行い、膵酵素の活性を抑制し、病態の進行を抑制する。

B. 重症例における治療

軽症例と異なり重症および重症化が予測される症例では感染の合併頻度が高く、感染を合併すると死亡率が高い。しかし予防的抗菌剤の投与は予後に影響を及ぼさない⁶⁾とはされているが、膵移行性の高い広域スペクトラム抗菌剤の予防投与を行うことが少なくない⁵⁾。重症例におけるタンパク分解酵素阻害薬であるメシル酸ガベキサート(2,400 m/日)の投与は死亡率や合併症の発生率を低下させる可能性が指摘されている³⁾。

(2) 栄養治療

急性膵炎に対しては一般的に5~7日で病態が改善され、経口摂取が可能となるため特殊な栄養治療は基本的に不要である⁷⁾。

一方、重症急性膵炎においては栄養治療は重要であるが、栄養管理方法としては早期からの中心静脈栄養による栄養管理の有効性は認

められていないので経腸栄養療法が基本である。中心静脈栄養は重症急性膵炎においては高度の腸管麻痺、腸管穿孔・壊死が疑われるような場合のみ適応となる(図2)。

重症急性膵炎においてhypermetabolism(代謝亢進状態)にあり、安静時エネルギー消費量は基礎代謝の1.5倍の代謝亢進状態にある。重症急性膵炎においてcatabolism(異化亢進)状態にあり、血中遊離アミノ酸プールは正常の40%、骨格筋量は正常の15%まで低下している。

膵β細胞の機能障害によるインスリン分泌低下のため耐糖能異常が高率にみられる。

A. 中心静脈栄養

輸液としては糖質とアミノ酸を中心に安静時エネルギー消費量の1.5倍を目標とし、インスリンの分泌低下とグルカゴンの分泌低下がみられることから高血糖に限らず低血糖にも陥りやすいことから血糖値は150~200 mg/dLを目標とする。

アミノ酸は分岐鎖アミノ酸、アラニン、アルギニンを主体とするものを用い、非タンパクカロリー/N比は110~130を目安とする。

発症早期の脂肪乳剤の投与は膵の炎症を増悪させると考えられていたが、現在では必須脂肪酸の低下を防止する目的で脂肪乳剤の投与

を行う。しかし、腺房細胞障害を防止するために血清トリグリセリド値は400 mg/dLを超えてはならない。

B. 経腸栄養

重症急性膵炎において感染予防が最も重要であるが、発症早期から腸管バリア機構の破綻が起き、腸管内の細菌や細菌産生物が腸管外へ移行するBacterial translocationが惹起され、膵壊死部の感染や全身の感染症を併発する。栄養管理法として中心静脈栄養と経腸栄養を比較した検討で、経腸栄養は中心静脈栄養と比較して救命率の改善は認められないが、感染性合併症の発生率を低下させることから、重症急性膵炎の栄養管理方法としては経腸栄養が中心と考えられる⁸⁾。

経腸栄養の開始時期としては腸管の蠕動が確認されれば早期に開始し、Bacterial translocationの防止を図る。

空腸へ留置したチューブから発症早期より経腸栄養を開始することにより炎症反応や合併症の発生率や有意に改善する。

経腸栄養による膵刺激の程度は消化管内に留置された栄養チューブの先端の位置と関連し、遠位に留置されるほど膵に対する刺激は弱い⁹⁾。最近の検討では経胃栄養と経空腸栄養の両者に差がないことが指摘されていることから必ずしも経空腸栄養にこだわる必要はなく、経胃栄養でも十分と考えられる。

経腸栄養剤としては成分栄養剤や消化態低トリグリセリド経腸栄養剤は膵外分泌刺激が少ないので重症急性膵炎では成分栄養剤や消化態低トリグリセリド経腸栄養剤を用いる。

経腸栄養剤の投与速度は30 mL/hr程度から開始し、膵刺激性が低く安全とされる1,200 kcalを最終目標とするが、不足したエネルギー量は経静脈栄養で補う。

腸管上皮細胞の必須栄養素であるグルタミン酸やアルギニン、核酸、 ω -3脂肪酸を添加した免疫強化栄養剤を、Bacterial translocationの観点から通常の経腸栄養剤に併用することも考慮される。

Bacterial translocation対策として選択的消化管

除菌(SDD: Selective Digestive Decontamination)を行うことにより、消化管内のグラム陰性菌や真菌を減少させることでBacterial translocationを防止することができる。

腸内細菌のovergrowth対策として、正常な腸内細菌叢を保持することを目的とした乳酸菌などの生菌(probiotics)と有用な腸内細菌の成長を刺激する食物繊維の投与は、血液細菌培養陽性症例数、膵膿瘍、感染性膵壊死を有意に減少させることから、急性膵炎ではprobioticsは有用である。

C. 食事の開始時期

腹部症状、腹部所見、炎症所見や血中膵酵素、画像所見の改善を指標として食事を開始するが、食事開始前の腹痛が遷延している症例、食事開始前の血清リパーゼ値が基準値の3倍以上の症例や壊死性膵炎の症例では食事の開始時期は慎重に判断しなければならない。

軽症の急性膵炎では5~7日以内に食事を開始する。

REFERENCES

- 1) Knaus WA, Drapper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13: 818-829, 1985
- 2) 急性膵炎の診療ガイドライン2010改訂出版委員会編: 急性膵炎の診療ガイドライン2010. 金原出版, 東京, 2010
- 3) 武田和憲, 大槻 眞, 木原康之, 他: 急性膵炎重症度判定基準最終改定案の検証. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究 平成19年度総括・分担研究報告書. pp.29-33, 2008
- 4) Jakobs R, Adameki MU, von Babnoff AC, et al: Buprenorphine or procaine for pain relief in acute pancreatitis. A prospective randomized study. *Scand J Gastroenterol* 35: 1319-1323, 2000
- 5) 急性膵炎の診療ガイドライン第2版作成出版委員会編(厚生労働省科学研究班, 日本腹部救急医学会, 日本膵臓学会, 日本医学放射線学会): エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン(第三版). 金原出版, 東京, 2009
- 6) Bai Y, Gao J, Zou DW, et al: Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: Evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 103: 104-110, 2008
- 7) Sax HC, Warner BW, Talamini MA, et al: Early total parenteral nutrition in acute pancreatitis: Lack of beneficial effects. *Am J Surg* 153: 117-124, 1987
- 8) Marik PE, Zaloga GP: Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 328: 1407-1412, 2004
- 9) Ragins H, Levenson SM, Singer HL, et al: Intrajejunal administration of an elemental diet at neutral pH avoids pancreatic stimulation. *Am J Surg* 126: 606-614, 1973

消化器疾患 最新の治療



菅野健太郎 自治医科大学

上西 紀夫 公立昭和病院

井廻 道夫 昭和大学

2011

!

2012

南江堂

反復性肝性脳症

10. 肝硬変

遠藤 龍人・鈴木 一幸

肝性脳症（肝性昏睡）は重篤な肝疾患時に生ずる意識障害を主とする精神神経症状であり、見当障害あるいは異常行動などの軽度の意識障害から刺激を加えてもまったく反応しない深昏睡に至るまで広く包含される徴候である。肝硬変にみられる肝性脳症の病態形成には、肝細胞機能障害と門脈-大循環短絡の2つの要因が相互に密接に関連しており、臨床的には肝細胞障害の要因が強いタイプ（末期型、持続型）と門脈-大循環短絡の要因が強いタイプ（慢性再発型、間欠型）に分類される¹⁾。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、脳症の発現時の肝の重症度判定がきわめて重要である。

診断と検査

A

肝性脳症の診断は、肝疾患の既往、肝機能異常、高アンモニア血症を含む臨床検査成績、腹部画像検査（超音波、CT）および精神神経症状などから他疾患を鑑別しつつ総合的になされる。肝硬変では、消化管出血、便秘異常（とくに便秘）、感染症、鎮痛薬・鎮静薬・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る電解質アンバランスなどによりアンモニア産生増加あるいはアンモニア毒性が増強し、肝性脳症を惹起する。

肝硬変患者の臨床徴候として、意識障害、手指振戦、肝性口臭を認める場合には、ただちに血中アンモニアの測定を行う。同時に、他の代謝性疾患（糖尿病性昏睡、低血糖、尿毒症性昏睡、電解質異常、先天性尿素サイクル異常症など）、頭部外傷による硬膜下血腫、急性アルコール中毒およびアルコール離脱症候群（振戦、せん妄、Wernicke脳症、Korsakoff脳症）なども考慮して鑑別診断を行う必要がある。また、Ⅱ～Ⅲ度の脳症を伴う場合には、羽ばたき振戦（flapping tremor, asterixis）が観察されることが多く、脳波検査に

おいては左右対称性でびまん性の徐波化や三相波も認められる。ただし、静脈血中のアンモニア値は昏睡度と必ずしも相関しないため、採血時期や検体処理、測定法と基準値などを確認しながら、得られた測定値を解釈する必要がある。

治療の一般方針

B

治療に際しては、肝疾患の臨床病型や肝細胞障害の程度を十分把握することが治療効果を高める上で重要である。治療の基本は、アンモニアを中心とした中毒物質の除去とアミノ酸を始めとする代謝異常の是正であるが、薬物治療は誘因除去や栄養管理などの一般療法と並行して行うべきである。また、肝硬変では腎機能障害や糖尿病を合併していることが多いことから、電解質や血糖値のモニタリングを頻回に行うことも大切である。

基本方針の立て方

a. 誘因の除去

肝硬変の代表的な誘因として食事蛋白質の過剰

TOPICS わが国と欧米との治療法の差異

2009年に欧州静脈経腸栄養学会（European society of parenteral and enteral nutrition: ESPEN）から公表された静脈栄養に関するガイドラインによれば、脳症Ⅲ～Ⅳ度の患者に対してBCAA輸液製剤が推奨されているものの、Ⅱ度以下の例には標準組成のアミノ酸輸液が推奨され、非蛋白カロリー源として脂肪乳剤を積極的に使用することが明記されている。投与熱量や栄養組成については個々の症例に応じた対応が必要であり、栄養療法に関する質の高い臨床研究の実施とわが国独自の栄養ガイドラインの作成が望まれる。

A) Plauth M et al: ESPEN guidelines on parenteral nutrition: hepatology. Clin Nutrition 28: 436-444, 2009

摂取、消化管出血、便秘、感染症、鎮痛薬・鎮静薬・睡眠薬の過剰投与、利尿薬の過剰投与や腹水多量廃液による電解質アンバランスがあり、これらによりアンモニア産生増加やアンモニア毒性が増強して肝性脳症が惹起される。間欠型では約70%の例に何らかの誘因を認めるとされているが、近年の内視鏡的治療の進歩と普及に伴い消化管出血による脳症は減少し、誘因が明らかでない脳症が増加している。増悪因子として低酸素血症、循環不全、低血糖、低血圧、電解質異常（とくにナトリウム、カリウム、マグネシウム）、低アルブミン血症などがあり、それらに対する対策も並行して行う。

b. 栄養管理

腸管内で発生するアンモニアなどの中毒物質の大部分は食事蛋白に由来することから、門脈-大循環短絡を有する肝硬変では蛋白過剰摂取により容易に肝性脳症を発症する蛋白不耐症の病態にある。したがって、適切な誘因対策と栄養療法が、蛋白-エネルギー代謝障害やQOL・長期予後を改善するための基本である²⁾。昏睡極期（脳症Ⅱ度以上）または経口摂取不能（食道静脈瘤破裂など）の際には基本的には絶食とし、糖質を中心とした静脈栄養管理を行い、アミノ酸製剤は分岐鎖アミノ酸（blanched-chain amino acid：BCAA）を多く含有し、芳香族アミノ酸（aromatic amino acid：AAA）を少なく配合した特殊組成アミノ酸輸液製剤を用いる。脳症が覚醒して経口摂取が可能になった時点で後述する肝不全用経腸栄養剤に切り換え、徐々に低蛋白食を上乗せする。

㊦ 薬物療法

a. 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使用する。本剤のアンモニア低下機序として、大腸内および糞便のpH低下によるアンモニア産生と吸収の抑制、腸内細菌自身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る³⁾。

投与経路として経口・胃管内投与、注腸投与があるが、通常は経口投与し、血液アンモニア濃度と便の性状（軟便で日に2回程度を目安）を参考に投与量を決める。ラクツロースに比べ、ラクチ

トール水和物は甘味が抑えられ服用しやすく、下痢や腹部膨満が少ないことから、コンプライアンスが比較的良好である。経口摂取が困難な場合は、ラクツロースの高圧浣腸を行う。注腸投与の最大の利点は速効性の効果が期待される点にあり、便秘や消化管出血による高アンモニア血症に対してとくに有効である。

処方例

① 経口または胃管内投与

- ラクツロース（600 mg/mL シロップ）1日30~60 mL、1日3回
- ラクツロース（6 g・9 g末・P）1日3~6包、1日3回
- ポルトラック（6 g原末）1日3~6包、1日3回

② 注腸投与

- ラクツロース（600 mg/mL シロップ）1回50~100 mLを同量ないし2倍量の微温湯に混ぜて浣腸、1日1~3回（保険適用外）

b. 非吸収性抗菌薬（保険適用外）

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、小腸内のグルタミン分解によるアンモニア産生抑制を目的に投与する。原則として、合成二糖類で高アンモニア血症が改善されない場合に併用し、長期投与による副作用や薬剤耐性、保険上の制約を考慮して、なるべく短期間の使用に留める。

処方例

- カナマイシン（250 mgカプセル）1日8~16カプセル、1日3~4回
- 硫酸ポリミキシンB（100万単位錠）1日3~6錠、1日3回。抗エンドトキシン作用あり
- 塩酸バンコマイシン（散）1日2 g、1日2~3回。バクテロイドなどの嫌気性菌を特異的に抑制

c. 特殊組成アミノ酸製剤

アンモニアは脳・骨格筋でグルタミンが生成される過程で代謝されるが、共役的にBCAAが酸化を受ける。肝硬変ではBCAAの消費が亢進するために血漿BCAA濃度は低下し、高アンモニア血症を助長するという悪循環をきたす。血漿BCAA濃度の低下には門脈-大循環短絡も関与する。さらに、血漿BCAAの低下はAAAの脳内

への移行を促進し、結果として偽性神経伝達物質の増加をもたらす。したがって、BCAAの補充は肝性脳症治療として重要であり、長期的な経口投与による窒素平衡維持や低アルブミン血症などの蛋白代謝異常の改善も期待できる。

輸液製剤は、慢性再発型では速効性の意識覚醒効果を示すことが多いが、肝細胞障害の要因が強い末期型での効果は一過性であり、逆に高アンモニア血症や脳症の悪化をきたす可能性もあり、過剰投与は避ける必要がある。

肝不全用経腸栄養剤はBCAAとともに糖質、蛋白質、脂質、ビタミン、ミネラルなどをバランス良く配合した製剤であり、肝性脳症が覚醒して経口摂取が可能になった時点で輸液製剤より切り替えて使用し、標準体重当たり0.5~0.7 g/kgの低蛋白食とともに本剤を継続投与する。

処方例

肝性脳症発症時

- ・アミノレバン (200・500 mL 注) 1回 200~400 mL, 1日 1~2回
- ・モリヘパミン (200・300・500 mL 注) 1回 200~400 mL, 1日 1~2回
- いずれも 100~250 mL/時の速度で緩徐に点滴静注

肝性脳症覚醒後・再発防止

- ・アミノレバン EN (50 g, 208 kcal 配合散) 1日 2~3包, 1日 2~3回
- ・ヘパン ED (80 g, 310 kcal 末) 1日 1~2包, 1日 1~2回

食事摂取不十分なときは肝不全用経腸栄養剤を継続。食事摂取が十分なときはリーバクト (4 g 配合顆粒) 1日 3包, 1日 3回に変更・継続

d. 亜鉛製剤

肝臓の尿素回路におけるオルニチントランスカルバミラーゼ活性や骨格筋のグルタミン合成酵素の活性を維持する目的で酢酸亜鉛 (1日 600 mg) ないしは硫酸亜鉛 (1日 300 mg) を経口投与する。肝性脳症に対する単独治療としての有効性は明らかにされていないことから、蛋白制限食や合成二糖類などの治療不応例に対する併用療法の1つとして位置付けられる。胃潰瘍治療薬として広く使われているポラプレジック (プロマック) は調剤の必要がなく、消化器症状も少ないことから継続的な補充に適している (保険適用外)。

e. GABA-BZ 受容体拮抗薬

肝性脳症ではGABA-ベンゾジアゼピン (BZ) 受容体複合体に異常が見られるとの報告に基づき、GABA-BZ 受容体拮抗薬 (フルマゼニル) の投与が試みられている。しかし、覚醒効果については必ずしも一定の評価は得られていない。

その他の治療法

難治性で肝性脳症を繰り返す症例では、門脈-大循環短絡の要因が強いタイプでは経門脈的側副血行路塞栓術 (PTO)、バルーン下逆行性経静脈的塞栓術 (B-RTO) などを考慮する。一方、肝細胞障害の要因が強いタイプでは肝性脳症の改善効果は認めるものの予後の改善を得るのは困難であり、肝移植が最終的な治療法となる [平成16年 (2004年) から保険適用]。肝移植までのbridge useとして血漿交換や血液濾過透析などが併用される場合もある。

生活指導

C

肝性脳症が改善した例では、再発予防やQOL維持のため食事指導を含めた生活指導が重要となる。食事指導ではBCAA製剤の服用や分割食・就寝前軽食摂取療法 (late evening snack: LES) の導入を考慮した栄養療法を管理栄養士の協力の下に行う。肝不全用経腸栄養剤は1包約200~300 kcalあるため、食事の総カロリーからその分を減らすよう指導する。繊維の多い食物を摂取するとともにラクツロースの量を調節し、必要に応じて緩下剤も併用して便通をコントロールする。また、適度な有酸素運動を推奨して筋肉量の維持に努めるとともに睡眠・覚醒のリズムを整え、入眠導入剤の処方ではできるだけ控える。

参考文献

- 1) Ferenci P et al: Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 35: 716-721, 2002
- 2) Plauth M et al: ESPEN guidelines on enteral nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 25: 285-294, 2006
- 3) 鈴木一幸: 高アンモニア血症の治療法 (二糖類). 医科アンモニア学, 渡辺明治ほか (編), メディカルレビュー社, 東京, p258-269, 1995

雜 誌

HEPATOLOGY

Effects of branched-chain amino acid-enriched nutrient for patients with hepatocellular carcinoma following radiofrequency ablation: A one-year prospective trial

Hidekatsu Kuroda,* Akira Ushio,* Yasuhiro Miyamoto,* Kei Sawara,* Kanta Oikawa,* Kazuhiro Kasai,* Ryujin Endo,* Yasuhiro Takikawa,* Akinobu Kato[†] and Kazuyuki Suzuki*

*Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, Morioka, Iwate; and [†]Department of Internal Medicine, Morioka Municipal Hospital, Morioka, Japan

Key words

branched-chain amino acid, hepatocellular carcinoma, indirect calorimetry, liver cirrhosis, malnutrition, quality of life, radiofrequency ablation.

Accepted for publication 8 February 2010.

Correspondence

Dr Hidekatsu Kuroda, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, Uchimaru19-1, Morioka, Iwate 020-8505, Japan. Email address: hikuro@iwate-med.ac.jp

Abstract

Background and Aim: This prospective control study examined whether supplementation with branched-chain amino acid (BCAA)-enriched nutrients can help maintain and improve residual liver function and nutritional status in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after radiofrequency ablation (RFA).

Methods: Subjects were 49 patients with hepatitis C-related HCC who underwent RFA. Two groups were formed: BCAA group (BCAA-enriched nutrient, aminoleban EN) and controls (standard diet only). Event-free survival rate, liver function tests, and Short Form (SF)-8 scores were evaluated in both groups before and one year after RFA. Energy metabolism using indirect calorimetry was measured before and after 3 months.

Results: Complete data were obtained from 35 patients (BCAA group, $n = 20$; controls, $n = 15$). Six events (death, recurrence of HCC, rupture of esophageal varices and liver failure) occurred during the observation period, but frequencies of these events did not differ between groups. Event-free survival rate tended to be higher in the BCAA group than in controls. Among the parameters of liver function, serum albumin level was only significantly increased over 6 months, and remained at similar values for one year ($P < 0.05$). SF-8 scores for general health, physical functioning, and social functioning were significantly elevated in the BCAA group ($P < 0.05$). Non-protein respiratory quotient was significantly improved in the BCAA group ($P < 0.01$).

Conclusion: Supplementation with BCAA-enriched nutrients for one year in cirrhotic patients with HCC after RFA therapy can perform safety and improve both nutritional state and quality of life.

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most important malignancies in chronic liver diseases, particularly liver cirrhosis (LC) due to hepatitis C virus (HCV) infection.¹⁻⁴ Although liver transplantation represents the ultimate therapy for HCC, this therapy is limited by the availability of donor livers.⁵ Therefore, hepatectomy is generally the most curative therapy for HCC less than 5 cm in diameter with <3 tumor nodules. Furthermore, the surgical operation can be performed only in HCC patients showing good residual liver function capacity based on Child-Pugh classification.^{6,7} Nonsurgical therapies thus still play a substantial role in the treatment of HCC. Among the nonsurgical therapies for HCC, percutaneous radiofrequency ablation (RFA) is relatively noninvasive and has been evaluated as a useful therapy in terms of providing local radical cure and ease of treatment during

recurrence.⁸⁻¹⁰ If HCC patients with HCV infection cannot receive anti-viral therapies and surgical resection, repeat therapy for recurrent HCC is essential, resulting in further impairment of liver function.^{11,12} Residual liver function capacity thus needs to be maintained to adequately treat recurrent HCC.

We recently reported that in HCC patients with HCV infection, serum albumin (Alb) level at one year after RFA therapy is decreased and high Child-Pugh score (≥ 9 points) is a major risk factor for decreased liver function capacity.¹³ This result suggests that nutritional support therapy may be warranted to maintain residual liver function capacity after RFA therapy in patients without anti-viral therapy.

To improve the status of malnutrition with low serum Alb level in LC patients, both branched-chain amino acid (BCAA)-enriched nutrients and BCAA granules are widely used in Japan. Previous studies have shown that supplementation with BCAA improves

nutritional status and event-free survival rate in LC patients with hypoalbuminemia.^{14–16} In addition, a recent study indicated that administration of BCAA granules prevents the occurrence of HCC in LC patients.¹⁷ Conversely, supplementation with BCAA-enriched nutrients can improve malnutrition and quality of life (QOL) in patients with advanced or non-resectable HCC.^{18–20} However, whether long-term supplementation with BCAA-enriched nutrient in patients with HCC can prevent the aggravation of residual liver function capacity after RFA therapy remains unconfirmed.

The present prospective control study evaluated whether supplementation with BCAA-enriched nutrients can effectively maintain residual liver function and improve nutritional status in HCC patients one year after RFA therapy.

Methods

Subjects

Among 77 cirrhotic patients with HCC who underwent curative RFA therapy for local tumor in our institute between October 2005 and October 2006, 49 patients who met the study criteria were enrolled. Selection criteria were as follows: (i) age 20–75 years; (ii) new-onset cases that underwent RFA; (iii) serum Alb concentration ≤ 3.5 g/dL; (iv) ascites and/or edema; and (v) within grade II coma of hepatic encephalopathy or history of the same. Exclusion criteria were as follows: (i) age > 75 years; (ii) cases of non-curative treatment of HCC; (iii) cases with serum Alb concentration ≤ 2.5 g/dL, or cases with total serum bilirubin level ≥ 3.0 mg/dL; (iv) cases in which a BCAA-containing enteral nutrition product was already being administered; (v) cases complicated by Red Color sign-positive varices or encephalopathy of grade III or higher; and (vi) cases complicated by severe diabetes mellitus.

Compositions of the patient groups are shown in Figure 1. The patients chose the entry in either the BCAA group or control group at free will following full explanation of the aim of the study: patients receiving supplementation with BCAA-enriched nutrient

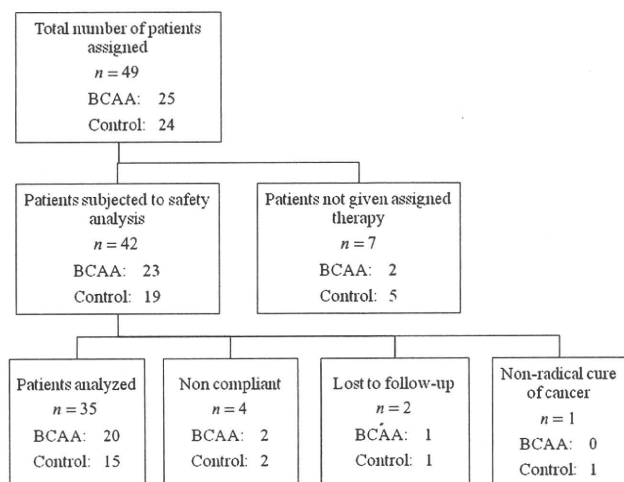


Figure 1 Details of analysis.

(Aminoleban EN; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd, Tokyo, Japan) (BCAA group, $n = 25$); and patients receiving standard diet only (control group, $n = 24$). Among these, seven patients (two cases that could not be followed-up, one case in which residual cancer was found, and another four cases showing poor compliance with the allocated therapy) were excluded from analysis. Complete data were finally obtained for a total of 35 cases (BCAA group, $n = 20$; control group, $n = 15$).

All patients received full information regarding the purposes of this study and provided written consent to participate. All study protocols were implemented in accordance with Japanese Good Clinical Practice, after review and approval by the Institutional Review Board of Iwate Medical University.

Hepatocellular carcinoma and numbers of nodules were diagnosed by abdominal ultrasonography (US), computed tomography (CT), and/or magnetic resonance imaging (MRI). All subjects had HCV infection, defined as positive anti-hepatitis C antibody and/or HCV-RNA and LC. LC was also diagnosed by biochemical examination and imaging methods using endoscopy, US, CT and MRI, and/or liver biopsy.

Peripheral blood counts (red blood cells, white blood cells and platelet counts), liver function tests, prothrombin time (PT) and tumor markers in blood (alpha-fetoprotein (AFP), lectin-3 fraction of AFP (L3-AFP) and protein induced by vitamin K absence or antagonist II; PIVKA II) were measured by commercial kit (Eitest MONO P- II, Eisai Co., Ltd, Tokyo, Japan).

Background factors of patients are summarized in (Table 1). No significant differences were apparent between BCAA and control groups in terms of gender, age, total bilirubin (T. Bil), aspartate aminotransferase (AST), Alb, PT, and Child-Pugh classification.

Study design

The primary endpoint was time until the occurrence of events such as exacerbation of liver failure, rupture of varices, recurrence of

Table 1 Clinical characteristics of patients at entry into the study

	BCAA ($n = 20$)	Control ($n = 15$)	<i>P</i>
Sex (male/female)	13/7	9/6	n.s.
Mean age (years) [†]	65.6 \pm 7.0	66 \pm 8.1	n.s.
Child-Pugh grade (A/B/C)	8/11/1	6/8/1	n.s.
Stage (I/II/III)	6/11/3	5/8/2	n.s.
Number of tumor (s) [‡]	1.8 (1–3)	1.8 (1–3)	n.s.
Size of tumor (mm) [‡]	20.2 (8–29)	19.8 (7–28)	n.s.
T. Bil (mg/dL) [†]	1.18 \pm 0.6	1.16 \pm 0.46	n.s.
AST (IU/L) [†]	54.3 \pm 30.8	58.8 \pm 36.9	n.s.
Alb (g/dL) [†]	3.19 \pm 0.21	3.18 \pm 0.21	n.s.
PT (%) [†]	92.2 \pm 3.6	90.1 \pm 3.5	n.s.
Plt ($\times 10^4$ /mm ³) [†]	9.86 \pm 4.3	10.7 \pm 5.5	n.s.
BTR [†]	3.35 \pm 0.9	3.31 \pm 1.1	n.s.
AFP (>100 ng/mL)	8/20 (40%)	7/15 (46.7%)	n.s.
PIVKA-II (>40 mAU/mL)	6/20 (30%)	4/15 (26.7%)	n.s.

[†]These values represents mean \pm SD.

[‡]These values represents median (range).

AFP, alpha-fetoprotein; Alb, albumin; AST, aspartate aminotransferase; BCAA, branched-chain amino acid; BTR, branched chain amino acids and tyrosine ratio; n.s., not significant; Plt, platelet count; PIVKA-II, protein induced by vitamin K absence-II; PT, prothrombin time; T. Bil, total bilirubin.