

Table 3. ESPEN ガイドライン (2006)

| | |
|------------|--|
| ● 一般的事項 | <ul style="list-style-type: none"> ・ SGA や身体計測により低栄養状態のスクリーニング ・ 推奨摂取熱量：35～40kcal/kg/日 ・ 推奨摂取蛋白質量：1.2～1.5g/kg/日 |
| ● 経腸栄養の適応 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 適切な栄養指導を行っても必要量を経口的に摂取できない場合 |
| ● 経路 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 食事が至適量に満たない場合、経腸栄養剤を経口 or 経管投与 |
| ● 経腸栄養剤の組成 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 一般的な蛋白組成が推奨される ・ 腹水症例では高蛋白・高カロリーの組成を考慮 ・ 肝性脳症を発症した例では BCAA 高含有製剤を投与 ・ 経口的 BCAA 補充は肝硬変の予後を改善 |
| ● 予後 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 経腸栄養療法は栄養状態、肝機能を改善、合併症を減らし、生存期間を延長 |

なお、ミニマル肝性脳症例の経過観察を行うと、少なからず脳症の顕性化が認められることより¹³⁾、血液アンモニア濃度が高値傾向を示す例では治療の対象になる。

1. 一般的治療 (全身管理)

栄養管理では昏睡 III 度以上または経口摂取不能時 (食道静脈瘤破裂など) には絶食とし糖質を中心とした静脈栄養管理を行う。アミノ酸製剤は BCAA を多く含有し AAA を少なく配合した特殊組成アミノ酸製剤を用いる。ただし、肝細胞障害型では投与されたアミノ酸が過剰な窒素負荷となり、むしろ肝性脳症を悪化させる可能性があるため投与量・投与方法には注意が必要である。昏睡 II 度以内となり経口摂取が可能となった場合には、通常、食事蛋白量を制限 (蛋白量 1 日 40g 以下) し、これに BCAA を多く含有する経腸栄養剤を併用投与する¹⁴⁾。長期間の蛋白制限食は蛋白の異化亢進を助長し蛋白・エネルギー栄養障害 (protein-energy malnutrition: PEM) をさらに悪化させるので、経腸栄養剤の併用は必須である。最近、急性エピソード型の肝性脳症例に対する食事蛋白量についての報告¹⁵⁾があり、通常の蛋白量でも肝性脳症の悪化は認められないという。しかし、この研究では同時に抗菌薬 (ネオマイシン) の投与が行われており、また短期間 (2 週間) の観察であることより今後の追試が必要である。

また、糖尿病を合併する例では総投与熱量を制限し、必要に応じて血糖降下薬やインスリンを投与するが、Late evening snack (LES) を行うことにより耐糖能の改善が得られる可能性があることが報告されている¹⁶⁾。

Table 3 に肝硬変に対する栄養療法のガイドライン (ESPEN) を示す¹³⁾。最近では欧米でも BCAA の重要性を考慮してきている¹⁷⁾。

2. 薬物療法

1) 合成二糖類 (ラクツロース, ラクチトール)

肝性脳症治療に用いる基本的な薬剤である。ミニマル肝性脳症にも有効性が示されている¹⁸⁾¹⁹⁾。臨床効果 (昏睡改善作用、血液アンモニア濃度の低下作用) は両剤とも同程度であるが、ラクツロースは甘味が強く高容量の長期服用においてはコンプライアンスの面で問題がある。副作用 (悪心、嘔吐、腹痛、腹部膨満感、下痢など) の発現頻度はラクチトールがラクツロースよりも少ない。

投与方法は、経口 (時に経管的) 投与と経腸投与 (浣腸) がある。ラクツロース (シロップ製剤) は便の性状と排便回数 (1 日 2～3 回) を目安に 1 日 30～90ml を 3～4 回に分けて使用する。ラクチトール (粉末製剤) は水に溶解して 1 日 18～36g を使用する。緊急時には経口投与量の 3～10 倍量を水または生理的食塩水で希釈し高圧浣腸を行う。われわれの施設ではラクツロース 100ml を

微温湯または生理的食塩水 100ml に混じて 1 日 1~2 回浣腸する方法を施行している。また、ラクツロース 300ml に微温湯または生理的食塩水 700ml を混じて注腸して 1 時間後に排便させ、これを 4~6 時間ごとに繰り返す方法もある。

2) 難吸収性抗菌薬

合成二糖類による治療で高アンモニア血症の改善が得られない場合に使用するのが一般的である。基本的には腸管より吸収されない抗菌薬を使用する。硫酸カナマイシン、硫酸フラジオマイジン(ネオマイシン)を 1 日 2~4g, 分 2~3 で経口投与する。抗エンドトキシン作用を有する硫酸ポリミキシン B (1 日 300~600 万単位, 分 3) やアンモニア産生能の高い嫌気性グラム陰性桿菌を特異的に抑制する塩酸バンコマイシン (1 日 2g, 分 2~3) の有効性も報告されている。これらの抗菌薬は保険診療適応外の薬剤であるが、血液アンモニア濃度のコントロールが不十分な例、肝性脳症を繰り返す例などでは試みる価値はある。また、欧米では難吸収性抗菌薬である Rifaximin (オーファンドラックで広域スペクトラムを有する抗菌薬, 1.2g/日, 5~10 日間投与, 最近, 米国 FDA では旅行者の下痢に対する使用に許可された) の有効性を示す成績が多く報告され、ラクツロースに比し効果が高い^{20,21)}。また、血清ベンゾジアゼピン様物質濃度は、本剤投与時のみ減少し、ラクツロースでは不変との報告²²⁾もある。したがって、難吸収性抗菌薬の投与は腸管内で発生するアンモニアなどの中毒性物質の産生を抑える意味では理にかなっており、ラクツロースよりも脳症改善効果が期待される。しかし、長期使用の安全性は確立していない。

3) 特殊組成アミノ酸製剤

BCAA 高含有の輸液製剤と経腸栄養剤、および BCAA 顆粒製剤があり、臨床病期(昏睡極期、回復期または意識覚醒期)や PEM の有無によって使い分ける。輸液製剤は昏睡期に使用するが、血中および脳内のアミノ酸インバランスの是正による脳内神経伝達障害の改善を図ることを目的に開発された製剤であり、シャント型に対しては極めて速効性の効果を示す。これに対して、肝細胞

障害型では肝の重症度が増すほど改善効果は低率であり、一過性に終わることも少なくない。特殊組成アミノ酸輸液製剤を用いた治療法による意識覚醒効果は従来の治療法(ラクツロース・抗菌薬)に比べて完全覚醒までの日数が有意に短い²³⁾。

経腸栄養剤は前述したように、昏睡 II 度以下あるいは経口摂取が可能で腸管の運動機能異常のない例が適応となる。本剤は当初は肝性脳症の改善を目的に開発されたが、その後、血中のアミノ酸インバランスの是正のみならず肝硬変にみられる PEM に対する治療法として確立してきている。LES としてアミノレバニン EN を用いた比較試験成績²⁴⁾では、低アルブミン血症、貧血などの改善とともに、脂肪・炭水化物の燃焼比率および非蛋白呼吸商 (npRQ) の改善を認めている。最近、米国でも LES の有用性に関する報告もなされた²⁵⁾。軽食による LES の効果も報告されているが、長期間にわたって行うことを考慮すると BCAA を多く含有する経腸栄養剤はより効果的である。

BCAA 顆粒 (配合比ほぼ 1.2 : 2 : 1) は低アルブミン血症に代表される低栄養状態の是正を目的に開発された製剤である。通常、1 日 3 包 (BCAA 12g) を食後 3 回に分けて服用するが、LES 時の併用も有用との報告もある。最近、低栄養状態をとまなう肝硬変に対する BCAA 顆粒の長期投与の有効性が報告され、BCAA 顆粒投与群では食事療法群に比較してイベント発生率 (経過中の腹水、浮腫、肝性脳症、黄疸などの増悪、食道・胃静脈瘤破裂、肝癌合併、他の原因による死亡) が有意に低いことが証明された²⁶⁾。以上の成績により、肝性脳症例を含む低栄養状態をとまなう肝硬変患者の QOL を維持するためには BCAA の補充や LES による栄養療法が基本的な治療法となりつつある。

4) その他

アンモニア代謝を是正する目的で、亜鉛製剤(酢酸亜鉛 1 日 600mg, 硫酸亜鉛 1 日 300mg, ともに経口投与)、安息香酸ナトリウム (急性期 250 mg/kg を 90 分以上かけて点滴静注、血液アンモニア濃度の低下を確認後 250mg/kg/日 で持続点

滴、経口投与では250mg以内/kg/日)が使用されている。後者は主として先天性尿素サイクル異常症に使用される。

ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬(フルマゼニル)による治療も試みられている²⁷⁾。肝性脳症に対する意識覚醒効果は限定されるが、わが国ではアルコール性の肝硬変では有効との成績が報告されている。

α -グルコシダーゼ阻害薬であるアカルボースが2型の糖尿病を合併しかつ昏睡II度以内の肝硬変肝性脳症の治療薬として有効との報告²⁸⁾もみられる。また、 α -グルコシダーゼ阻害薬はLESが困難な例に対するエネルギー代謝異常の是正することが示されており、今後の展開が期待される薬剤と考えられる²⁹⁾。

最近、ミニマル肝性脳症例に対するプロバイオティクス製剤(1カプセル中に *Streptococcus faecalis* 60億菌数、*Clostridium butyricum* 4億菌数、*Bacillus mesentericus* 2億菌数含有)の有用性に関する報告³⁰⁾がなされた。この報告ではラクツロース単独群(30~60ml/日)、プロバイオティクス製剤単独群(3カプセル/日)および両者の併用群の3群に分けて1カ月観察しているが、いずれの群でも精神神経機能、事象関連電位(P300)および血液アンモニア濃度の改善がみられている。

この他、不眠を訴えるミニマム肝性脳症例に対するヒスタミンH1ブロッカーの有効性に関する無作為比較試験の報告がなされている³¹⁾。また、実験的にはIbuprofen(消炎鎮痛薬)³²⁾、Sildenafil(phosphodiesterase阻害薬)³³⁾の効果が報告されている。

3. 人工肝補助療法

血漿交換と持続血液濾過透析を組み合わせた人工肝補助療法は主に肝細胞障害型や高シトルリン血症などの先天性尿素サイクル異常症による肝性脳症例に対して行われている。しかし、その効果は一過性である。一方、欧米ではアルブミン透析であるMARS(molecular adsorbents recirculating system)が主流であり、肝性脳症やアミノ酸プロファイルの改善、アルブミン結合能の改善などに有効とされる^{34)~36)}が、あくまでも肝移植まで

のbridge useとしての位置づけにある。

III 肝移植

2004年に肝移植対象疾患の保険拡大がなされたことよりB型およびC型肝硬変例や肝癌例に対する移植例が増加してきている。しかし、わが国では大部分が生体部分肝移植であるため、ドナー肝が得られなければおのずとその予後は極めて不良である。

肝硬変での肝移植適応は末期肝不全状態を示す例であるが、その判定はMELDスコアによるのが一般的である(15点以上)³⁷⁾。一方、肝癌合併例ではミラノ基準³⁸⁾が用いられる。

肝性脳症を繰り返していた肝硬変による移植例では、脳内の代謝機能が改善することが報告されているが、脳症の進んだ例では移植を行っても完全に神経症状が改善しない例も報告されている。さらに、肝炎ウイルスが成因の移植例では移植後も抗ウイルス療法が必須であるため、移植後も厳重な経過観察が必要である。

文 献

- 1) Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, 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) Quero JC, Hartmann IJ, Meulstee J, et al: The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 24; 556-560: 1996
- 3) Amodio P, Montagnese S, Gatta A, et al: Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 19; 253-267: 2004
- 4) Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, et al: Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 45; 879-885: 2007
- 5) 加藤章信, 鈴木一幸: 肝性脳症: 診断・検査. *日本消化器病学会雑誌* 104; 344-351: 2007
- 6) Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, et al: Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 29; 629-635: 2009
- 7) Kato A, Kato M, Ishii H, et al: Development of quantitative neuropsychological tests for diagno-

- sis of subclinical hepatic encephalopathy in liver cirrhosis patients and establishment of diagnostic criteria-multicenter collaborative study in Japanese. *Hepatol Res* 30; 71-78 : 2004
- 8) 佐藤俊一, 鈴木一幸 : 慢性肝不全, 肝機能不全, 最新内科学体系 第47巻, 中山書店, 東京, 174-191 : 1991
 - 9) 森脇久隆 : 肝性脳症の治療体系, 日本消化器病学会雑誌 104; 352-356 : 2007
 - 10) Williams R : Review article : bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 25 (suppl) ; 17-22 : 2007
 - 11) 田近正洋, 加藤昌彦, 岡田泰実, 他 : 肝性脳症からみた慢性肝不全の予後に関する検討. *肝胆膵* 46; 815-822 : 2003
 - 12) 加藤章信, 鈴木一幸 : 肝疾患の栄養療法. *日本消化器病学会雑誌* 104; 1714-1721 : 2007
 - 13) 金田泰一, 加藤章信, 鈴木一幸 : 非アルコール性肝硬変における潜在性肝性脳症の顕性脳症化率とその対策. *肝臓* 35; 167-171 : 1994
 - 14) Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, et al : Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy : results of a randomized study. *J Hepatol* 41; 38-43 : 2008
 - 15) Aoyama K, Tsuchiya M, Mori K, et al : Effect of a late evening snack on outpatients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 37; 608-614 : 2007
 - 16) Plauth M, Cabré E, Riggio O, et al : ESPEN guidelines on Enteral Nutrition : liver disease. *Clin Nutr* 25; 285-294 : 2006
 - 17) Merli M, Riggio O : Dietary and nutritional indications in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 24; 211-221 : 2009
 - 18) Watanabe A, Sakai T, Sato S, et al : Clinical efficacy of lactulose in cirrhotic patients with and without subclinical hepatic encephalopathy. *Hepatology* 26; 1410-1414 : 1997
 - 19) Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, et al : Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 45; 549-559 : 2007
 - 20) Jiang O, Jiang XH, Zheng MH, et al : Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy : a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20; 1064-1070 : 2008
 - 21) Maclayton DO, Eaton-Maxwell A : Rifaximin for treatment of hepatic encephalopathy. *Ann Pharmacother* 43; 77-84 : 2009
 - 22) Venturini I, Ferrieri A, Farina F, et al : Evaluation of rifaximin, placebo and lactulose in reducing the levels of benzodiazepine-like compounds in patients with liver cirrhosis : a pilot study. *Drugs Exp Clin Res* 31; 161-168 : 2005
 - 23) Suzuki K, Kato A, Iwai M : Branched-chain amino acid treatment in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 30S; S25-S29 : 2004
 - 24) Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, et al : BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition* 23; 113-120 : 2007
 - 25) Plank LD, Gane EJ, Peng S, et al : Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis : a randomized 12-month trial. *Hepatology* 48; 557-566 : 2008
 - 26) 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
 - 27) Pomier-Layrargues G, Giguère JF, Lavoie J, et al : Flumazenil in cirrhotic patients in hepatic coma : a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. *Hepatology* 19; 32-37 : 1994
 - 28) Gentile S, Guarino G, Romano M, et al : A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3; 184-191 : 2005
 - 29) Korenaga K, Korenaga M, Uchida K, et al : Effects of a late evening snack combined with alpha-glucosidase inhibitor on liver cirrhosis. *Hepatol Res* 38; 1087-1097 : 2008
 - 30) Sharma P, Sharma BC, Puri V, et al : An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20; 506-511 : 2008
 - 31) Spahr L, Coeytaux A, Giostra E, et al : Histamine H1 blocker hydroxyzine improves sleep in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy : a randomized controlled pilot trial. *Am J Gastroenterol* 102; 744-753 : 2007
 - 32) Cauli O, Rodrigo R, Piedrafita B, et al : Inflammation and hepatic encephalopathy : Ibuprofen restores learning ability in rats with portacaval shunts. *Hepatology* 46; 514-519 : 2007
 - 33) Erceg S, Monfort P, Hernández-Viedel M, et al : Oral administration of sildenafil restores learning ability in rats with hyperammonemia and with portacaval shunts. *Hepatology* 41; 299-306 : 2005
 - 34) Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, et al : Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 46; 1853-1862 : 2007

- 35) Koivusalo AM, Teikari T, Höckerstedt K, et al: Albumin dialysis has a favorable effect on amino acid profile in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 23 ; 387-398 : 2008
- 36) Kammt S, Mitzner SR, Stange J, et al: Improvement of impaired albumin binding capacity in acute-on-chronic liver failure by albumin dialysis. *Liver Transpl* 14 ; 1333-1339 : 2008
- 37) Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al: A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33 ; 464-470 : 2001
- 38) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334 ; 693-699 : 1996

(論文受領, 平成 21 年 10 月 21 日)
受理, 平成 21 年 10 月 23 日)

VI. 各種疾患, 病態における静脈・経腸栄養の実際

肝疾患

肝炎, 肝不全

Hepatitis and hepatic failure

加藤章信¹ 鈴木一幸² 遠藤龍人²

Key words

アミノ酸代謝異常, タンパク質・エネルギー栄養不良(PEM), BCAA 輸液, 肝不全用経腸栄養剤, 経口 BCAA 顆粒

はじめに

肝炎ならびに肝不全は発症様式・病態より急性と慢性に分類される。本稿では栄養療法が治療の基本となる劇症肝炎(急性肝不全)と肝硬変(慢性肝不全)を中心に静脈・経腸栄養療法の実際について概説する。

1. 肝炎, 肝不全の栄養病態

a. 劇症肝炎(急性肝不全)

劇症肝炎ではエネルギー代謝は亢進している¹⁾ことが報告されている。特に多臓器不全を伴った劇症肝炎では安静時エネルギー消費量(resting energy expenditure: REE)の1.5倍程度のエネルギーが必要とされる。一方でエネルギー基質としての糖利用率は著しく低下し, 体タンパクの異化は亢進している。

また, 急性肝不全の栄養代謝としてアミノ酸代謝異常が特徴的である。血漿中の芳香族アミノ酸(aromatic amino acid: AAA)とメチオニンが著増するが, 分岐鎖アミノ酸(branched chain amino acid: BCAA)は正常から軽度の増加にとどまり, Fischer 比(BCAA/AAA)は著明に低下する。

b. 肝硬変(慢性肝不全)

栄養代謝異常は糖質, 脂質, タンパク質・ア

ミノ酸のみならずビタミン, ミネラル, 微量元素などにも及びタンパク質・エネルギー栄養不良(protein-energy malnutrition: PEM)が特徴的である。殊に, 早朝空腹時の糖質の利用効率の低下やタンパク質・アミノ酸代謝異常でみられる血漿遊離アミノ酸のインバランス, 低タンパク血症, 高アンモニア血症, 負の窒素平衡などがみられる。

肝硬変のエネルギー代謝は一般に, REE の亢進と脂質の燃焼比率の増加に基づく呼吸商の低下²⁾が特徴とされている。

血漿遊離アミノ酸のインバランスとして BCAA の減少と AAA の増加による Fischer 比あるいは BCAA/チロシン比(BCAA/tyrosine ratio: BTR)の低下やメチオニンの増加がみられる。AAA やメチオニン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。

2. 輸液と経腸栄養剤による栄養治療

a. 劇症肝炎(急性肝不全)

1) アミノ酸代謝異常に対するアミノ酸療法
劇症肝炎に対するアミノ酸療法に関しては,

¹Akinobu Kato: Morioka Municipal Hospital 盛岡市立病院 ²Kazuyuki Suzuki, Ryuji Endo: Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University 岩手医科大学 内科学 消化器肝臓内科部門

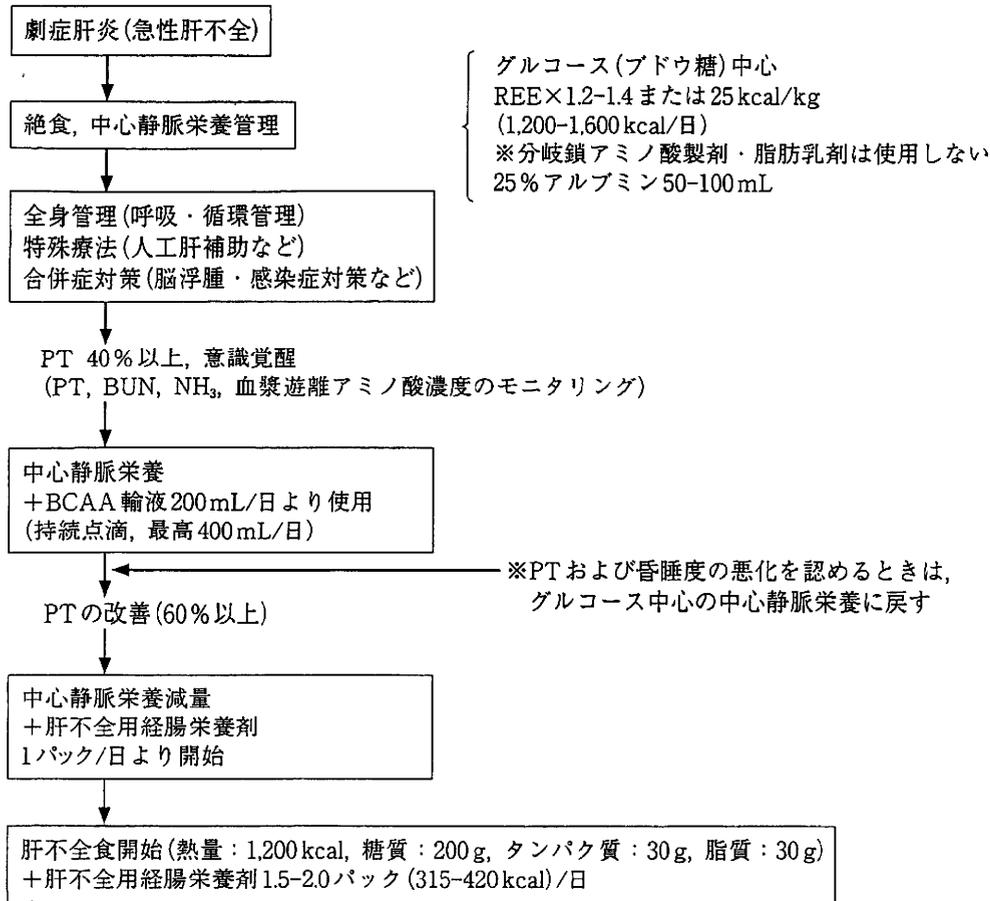


図1 劇症肝炎(急性肝不全)に対する静脈・経腸栄養療法 (文献³⁾より引用)

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1に著者らの施設での劇症肝炎(急性肝不全)回復期におけるアミノ酸投与の実際を示した³⁾。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、BCAAを多く含有する特殊組成アミノ酸輸液(BCAA輸液)を開始する。当初は200mL/日程度から開始し、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、後述する経口肝不全用経腸栄養剤を開始する。

養剤を開始する。

2) エネルギー代謝異常からみた劇症肝炎に対する栄養療法

劇症肝炎に対する至適な投与エネルギー量については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は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。著者らの施設では急性期は25kcal/kg(1,200-1,600kcal/日程度)のエネルギー投与としていることが多いが、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³⁾。

投与組成については、劇症肝炎では糖質の利用能が比較的保たれているという結果³⁾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炎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。

b. 肝硬変(慢性肝不全)

1) タンパク質・アミノ酸代謝異常に対する対策

タンパク質・アミノ酸代謝異常については、その頻度は高く我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。

a) BCAA製剤の種類

我が国では肝硬変にみられるタンパク質・アミノ酸代謝異常の是正に対する栄養療法に経口BCAA製剤が用いられている。経口BCAA製剤には肝不全用経腸栄養剤(または肝不全用成分栄養剤)と経口BCAA顆粒剤の2つの剤形がある。

肝不全用経腸栄養剤は、いずれの製剤もBCAA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BCAA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、タンパク質、糖質、脂肪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。

経口BCAA顆粒剤はBCAAのみの組成で、Val、Leu、Ileが1:2:1.2の比率で配合されている。肝性脳症のみ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えられている。

b) BCAA製剤の効果を左右する因子

経口BCAA製剤の効果については効果のみら

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、それに対する対策も必要である。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、そのほかに肝障害の重症度、肝炎の程度などがあげられる。重症度の進行した症例では経口BCAA製剤による十分な臨床効果を得るには限界がある。

更に、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、投与にあ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⁴⁵⁾。

c) BCAA製剤の使い分け

経口BCAA顆粒剤と肝不全用経腸栄養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⁴⁶⁾。

肝不全用経腸栄養剤は肝性脳症の覚醒後や既往があり、タンパク不耐症を伴う慢性肝不全例に、経口BCAA顆粒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2)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顆粒剤、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、タンパク制限とともに経腸栄養剤を投与することが病態に合う。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ことで、経口BCAA療法の効果を得るためのキーポイントとなる。

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(late evening snack: LES)療法が試みられる。最近LESの長期効果について、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

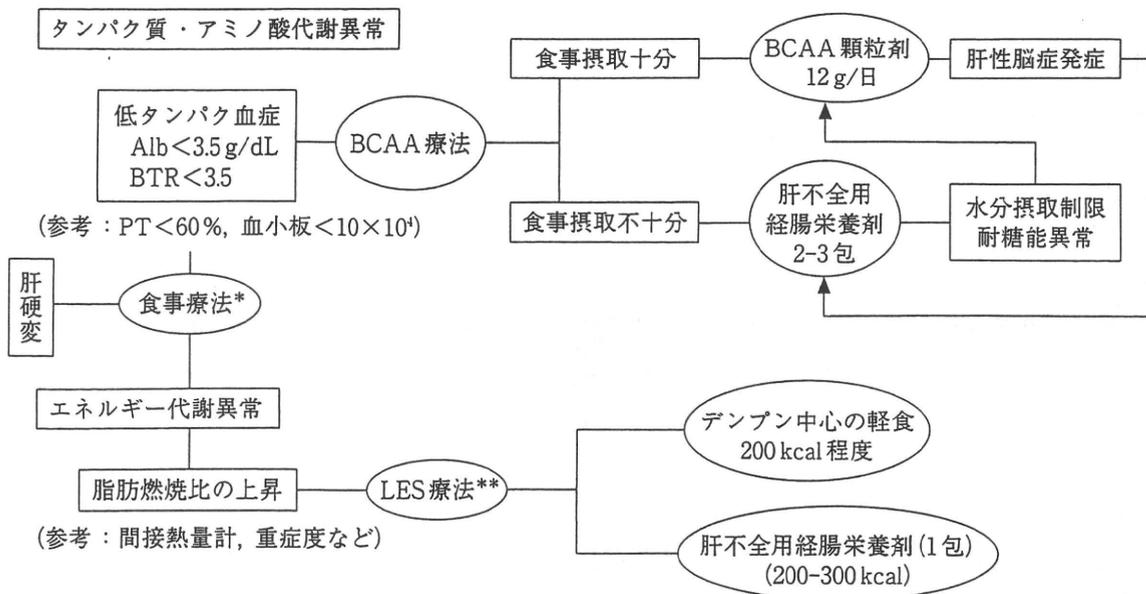


図2 肝硬変(慢性肝不全)に対する経腸栄養療法

(岩手医科大学消化器・肝臓内科)

* ESPENのガイドラインを参照し、カロリー 30 kcal/標準体重、タンパク 1.2 g/標準体重でバランスのとれた食事にて耐糖能異常(糖尿病)の有無をチェックする。

** LES: late evening snack: 就寝前の軽食摂取

燃焼比率の改善がみられる成績が報告され⁶⁾、総カロリーの中から約 200 kcal 程度の熱量として肝不全用経腸栄養剤を中心とした補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。

3) 肝性脳症合併例での輸液療法

肝硬変での顕性脳症には、BCAA 輸液の投与が行われる。BCAA を多く含有するアミノ酸輸

液(アミノレバンまたはモリヘパミン)は、肝性脳症時に不足するエネルギーの補充や、高値になったアンモニアを低下させる作用があり、通常は 1 日 200-500 mL を点滴投与する。BCAA 輸液を用いることにより、早期に覚醒効果が得られるが、肝臓の予備能力が低下している場合には効果に限界がある。

■ 文 献

- 1) Schneeweiss B, et al: Energy metabolism in acute hepatic failure. Gastroenterology 105: 1515-1521, 1993.
- 2) Schneeweiss B, et al: Energy metabolism in patients with acute and chronic liver disease. Hepatology 11: 387-393, 1990.
- 3) 遠藤龍人ほか: 急性肝不全の栄養療法. BIO Clinica 19: 323-328, 2004.
- 4) Kato A, et al: How to BCAA preparations. Hepatol Res 30S: S30-S35, 2004.
- 5) 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, p 406-409, 先端医療技術研究所, 2003.
- 6) Nakaya Y, et al: BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. Nutrition 23: 113-120, 2007.

VI
各種疾患、病態における静脈・経腸栄養の実際

【肝硬変とは】

肝硬変の定義は病理組織学的なものである。すなわち、肝硬変とは持続性の炎症により肝細胞壊死と再生がくり返され、肝小葉構造の改築がびまん性に生じ、線維性隔壁による再生結節が形成された状態をいう。

疫学

慢性肝疾患・肝硬変の死亡者数は2000年人口動態統計で16,079人、死亡率は12.8%/10万人で、過去30年間大きな変動はない。成因は2006年度の肝がん白書によればHCVによるものが約70%、HBVが約15%、アルコール性10%、その他自己免疫性など数%で、HCVによる肝硬変が増加している。

成因

長期間にわたる肝細胞の変性、壊死、脱落のくり返しにより肝細胞の再生と結合組織の新生が生じ、結果として肝全体に再生結節が形成される。

症状・検査

肝硬変では、肝細胞の機能障害、肝内外の血流異常による門脈圧亢進症に関連して、自覚症状、他覚所見、血液生化学検査異常などを認める。

1. 自覚症状

- ①代償期：特徴的な自覚症状はなく、軽度の全身倦怠感、易疲労感、食欲不振などを時に認める。
- ②非代償期：黄疸、浮腫、腹水による腹部膨満感、肝性昏睡による意識障害などを生じる。

2. 他覚所見

非代償期の肝硬変ではさまざまな皮膚所見がみられる。具体的に手掌紅斑、クモ状血管種、紙幣状皮膚、女性化乳房、メズサの頭、色素沈着、紫斑、皮下出血などである。腹水は大量に貯留した場合には身体所見から診断は容易であるが少量で、超音波検査やCT検査を施行して気がつくこともある。

3. 検査

- ①血液一般検査：脾機能亢進症により汎血球減少症、とくに血小板の低下を認める。

②生化学検査：

- ・ 膠質反応およびγグロブリンの増加、血清アルブミン、コレステロールの低下、血清トランスアミナーゼの軽度の異常 (AST>ALT)、血清ビリルビンの増加などを示す。
- ・ 耐糖能検査：空腹時血糖は正常で、75g糖負荷試験では食後2時間値が高値を示す。
- ・ 線維化マーカー：ヒアルロン酸、IV型コラーゲン7Sが増加する。
- ・ 色素負荷試験：ICG (インドシアニンググリーン) 負荷試験で高値となる。
- ・ アンモニア・アミノ酸：アンモニア上昇、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の低下、芳香族アミノ酸 (AAA) の増加、Fischer比 (BCAA/AAA) またはBCAA・チロシン比 (BTR) の低下。

③画像検査：

- ・ 腹部超音波検査、腹部CT・MRI検査：肝辺縁の鈍化、肝表面の不整、肝内エコーレベルの不均一化、肝右葉の萎縮と肝左葉の相対的腫大など。
- ・ 内視鏡検査：食道・胃静脈瘤。

- ・腹腔鏡下肝生検：肝硬変の確診を得ることができるが、侵襲は大きい検査である。
- ・腹腔動脈造影：肝動脈の枯れ枝状、コルク栓抜き像など。

病期分類

臨床的には代償性(期)肝硬変と非代償性(期)肝硬変に分類され、これらの臨床病期は相互に移行しうる。代償期には肝機能は良く保たれており、多くは無症状である。非代償期になると、黄疸、浮腫・腹水、出血傾向、消化管出血、肝性脳症などが出現する。

肝硬変は病期(stage)により予後が異なることから、Child-Pughの重症度判定分類が有用である(表1)。grade Aはおおむね代償期の状態と一致し、grade Cに進行すると予後は不良となる。

診断

臨床的には非代償期では診断は容易である。代償期の肝硬変は慢性肝炎からの連続した病変であり、両者を明確に分けることは困難なことがある。他覚所見、血液性化学検査、画像診断より総合的に診断されるが、肝組織検査が必要な場合もある。

治療

1. 食事と栄養療法

肝硬変では種々の栄養代謝障害があり栄養療法は治療の基本となる。ことにエネルギーと蛋白アミノ酸の代謝障害が特徴的で、エネルギー代謝異常には食事回数を分割し、200kcal程度の就寝前の補食(LES)が推奨される。

2. 薬物療法

蛋白・アミノ酸代謝異常には経口BCAA製剤が頻用される。経口BCAA製剤は肝硬変の薬物治療の中心に位置するものであり、血清アルブミン3.5g/dL以下の低アルブミン血症を示す症例では必須の治療法である。

【治療薬の効果判定】バランスの取れた食事とともに経口BCAA製剤を投与することで、血液生化学検査では低アルブミン血症の改善、血漿BCAA濃度の増加や貧血の改善がみられる。自他各症状としては浮腫・腹水の軽減、全身疲労感、易疲労感やこむら返りの軽減、肝性昏睡の再発防止などの効果がみられることが多い。また経口BCAA製剤の長期投与の成績では黄疸の進展などの有害事象の有意な減少があり、肝硬変症例のQOLを維持する点からも経口BCAA製剤の投与は重要であると考えられる。

表1 Child-Pugh Scoreを用いた肝予備能の評価

| 項目 | 1点 | 2点 | 3点 |
|-----------------|------|------------|------------|
| 血清ビリルビン (mg/dL) | <2.0 | 2.0~3.0 | 3.0> |
| 血清アルブミン (g/dL) | >3.5 | 3.0~3.5 | <3.0 |
| 腹水 | なし | 軽度 管理容易 | 高度 管理困難 |
| 肝性脳症 | なし | I~II | III~IV |
| プロトロンビン時間の延長(秒) | <4.0 | 4.0~6.0 | 6.0< |

grade A : 5~6点, grade B : 7~9点, grade C : 10~15点

(文献1)より引用改変)

表2 肝硬変に対する管理と治療

| | | |
|------|----------------|---|
| 一般療法 | 肝性脳症に対する誘因対策 | a) 便秘異常とくに便秘の改善：下剤，浣腸，ラクツロース b) 消化管出血対策：内視鏡的硬化療法，S-Bチューブ，ヒスタミンH ₂ 受容体拮抗薬（ガスター [®] など） c) 電解質アンバランスの是正 d) 感染症治療，抗生物質投与 |
| | 全身管理 | a) 水分，電解質の管理：心・肺・腎機能維持 b) 栄養管理：食事蛋白の制限，肝不全用経腸栄養剤，経口BCAA顆粒，中心静脈栄養法 c) 出血傾向，DIC対策：止血剤，成分輸血（凍結人血漿，血小板），メシル酸ガベキサート（FOY [®] ），AT-Ⅲ製剤（アンスロンビン [®] P） |
| | 高アンモニア血症に対する療法 | a) ラクツロース（経口，浣腸） b) 非吸収性抗生物質：カナマイシン，フラジオマイシン，バンコマイシン，ポリミキシンB（保険適応外） c) 特殊組成アミノ酸輸液（アミノレバン [®] ，モリヘパミン [®] ） d) 亜鉛製剤 |
| 薬物療法 | 分岐鎖アミノ酸療法 | a) 肝不全用経腸栄養剤（アミノレバン [®] EN，ヘバンED [®] ） b) 経口BCAA顆粒（リーバクト [®] ） |
| | 利尿薬 | a) ループ利尿薬：フロセミド（ラシックス [®] ），アゾセミド（ダイアート [®] ），トラセミド（ルブラック [®] ）など b) K保持性利尿薬：スピロラクトン（アルダクトン [®] A），カンレノ酸カリウム（ソルダクトン [®] ）など |

非代償性肝硬変では、症状や徴候に応じた治療を行う必要があるが表2に示す一般療法ことに全身管理を基本に行う。黄疸や腹水、食道・胃静脈瘤からの出血、肝性脳症などの症状を認める場合には入院による加療が必要である。

3. 管理と治療（表2）

①黄疸：高度の黄疸を示す例では血漿交換やビリルビン吸着療法などを行うが効果に限界がある。

②腹水：安静臥床が原則である。食事療法として塩分と水分の摂取制限を行う。塩分制限は通常5～7g/日程度とする。食事以外の水分量は尿量をみながら500～1,000mL/日程度とする。

利尿薬は一般療法や栄養療法によって腹水のコントロールが困難な場合に使用する。カリウム保持性利尿薬とループ利尿薬を併用することが多い。アルブミン製剤や凍結人血漿の補充が必要となることもある。

高度腹水例には、腹水穿刺による排液が行われるが、通常は1,000mL程度にしておくのがよいと考えられる。その他、腹水濃縮再静注法や経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）などがある。腹水治療の目標は腹水をなくすことではなく、腹満等の症状を軽減することにある。

③肝性脳症：はじめに食事蛋白の過剰摂取等の誘因対策を行う（表2）。

顕性脳症には、BCAA輸液や、難消化性二糖類または難吸収性の抗生物質の投与が行われる。BCAA輸液は通常1日200～500mL点滴投与する。覚醒後は経口BCAA薬に切り替える。

難消化性二糖類は緊急時には微温湯とともに浣腸する。経口投与量は軟らかな排便が1日2回程度見られるように調節する。

食道・胃静脈瘤からの出血時には、静脈瘤硬化療法や結紮療法を行い止血する。門脈圧亢進性胃腸症や消化性潰瘍からの出血のこともある。

文献

1) Pugh RN et al : Transection of oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 60 (8) : 646-649. 1973

（加藤章信／鈴木一幸）

V 劇症肝炎, 亜急性肝炎, 肝不全, 肝性昏睡

肝性脳症

猪瀬型肝性脳症

Portal systemic encephalopathy (Inose type)

Key words: 肝性脳症, 猪瀬型, 門脈-大循環短絡症, portal systemic encephalopathy, 高アンモニア血症

佐原 圭
滝川 康裕
鈴木 一幸

1. 概念・定義

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り, その程度は指南力の低下あるいは異常行動などの軽度のものから刺激を加えても全く反応しない深昏睡まで幅広く包含される. 臨床的病型として, 最近, 欧米では急性肝不全などでみられるA(acute)型, 門脈-大循環短絡(portal systemic shunt)による脳症で肝硬変などの肝疾患を伴わないB(bypass)型, 肝硬変と門脈圧亢進症や門脈-大循環短絡による脳症C(cirrhosis)型, の3病型に分類している¹⁾(表1). 一方, 我が国では急性型(劇症肝炎に代表される急性肝不全), 慢

性型(肝硬変に代表される), 特殊型(高シトルリン血症など)に分類されることが多く, 慢性型では肝細胞障害の強いタイプ(肝細胞障害型あるいは末期昏睡型)と門脈-大循環短絡因子が強いタイプ(シャント型あるいは慢性再発型)に分類している²⁾. 肝硬変では2つの因子が相互に関連しているが, 明らかな肝障害を認めない門脈-大循環短絡路が原因で肝性脳症をきたす例も存在する. その典型例は, 門脈下大静脈側側吻合あるいは端側吻合, 脾腎静脈吻合など外科的治療によるEck瘻症候群である.

猪瀬型肝性脳症は, 1950年, 猪瀬³⁾によりWilson病とは異なる肝脳疾患の特殊型として初めて報告され, その最大の特徴は大きな門脈-

表1 肝性脳症の新しい分類(提案)

| 型 | 名称 | サブカテゴリー |
|---------------|--|---|
| A(acute)型 | 急性肝不全(劇症肝炎など)でみられる脳症 | |
| B(bypass)型 | 門脈-大循環系バイパスによる脳症で, 肝硬変などの肝疾患を伴わない | |
| C(cirrhosis)型 | 肝硬変と門脈圧亢進症/門脈-大循環短絡路バイパスでみられる脳症 エピソード(間欠)型脳症 持続型脳症 ミニマル脳症 | 1. 誘因あり型 2. 誘因なし型 ①再発型(2回以上/年) ②非再発(特発)型 1. 軽症型(grade I) 2. 重症型(grade II~IV) 3. 治療依存型 潜在性脳症といわれたもの |

Kei Sawara, Yasuhiro Takikawa, Kazuyuki Suzuki: Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University 岩手医科大学 内科学講座 消化器肝臓内科分野

大循環短絡路の存在であるが、必ずしも門脈圧亢進症を伴わない。臨床的には持続的な高アンモニア血症がみられ繰り返す肝性脳症とともに多彩な精神神経症状をみる⁴⁾。猪瀬型肝性脳症の概念が提唱された当時は、門脈血管系の画像診断法が十分に発達しておらず、また若年性の先天性尿素サイクル異常症(成人型シトルリン血症に代表され、肝脳疾患の‘類癩痕脳型’⁵⁾と呼ばれていた疾患)の確定診断も難しい時代的背景があったため、‘猪瀬型’と診断された症例の中には多様な病因・病態が含まれていた可能性もある。今日では、いわゆる Sherlock らが提唱した portal systemic encephalopathy と同一の病態としてとらえられている。しかしながら、これまでの‘猪瀬型’の報告例をみると基盤となる肝病変は線維症の軽度のものから偽小葉形成の著明な肝硬変まで様々であり、今後、我が国の肝性脳症の分類において‘猪瀬型’という名称および疾患の位置づけについては更に議論が必要と考えられる。

2. 疫 学

罹病期間が長いことから、中年以降 40-60 歳代の中高年に多く、やや女性に多い^{4,5)}。我が国における猪瀬型肝性脳症の報告 73 例(1988 年)によると、基礎疾患は肝硬変 44 例(60.3%)、特発性門脈圧亢進症 10 例(13.7%)、肝線維症 4 例(5.5%)、慢性肝炎 3 例(4.1%)、Budd-Chiari 症候群 1 例(1.3%)、不明 11 例(15.1%)と肝疾患に伴うものが多い⁷⁾。原因となる門脈-大循環短絡路はその部位により、①傍臍静脈系、②脾腎静脈系、③上方(左胃静脈、奇静脈)系短絡、④下方(腸間膜静脈逆流)短絡系、⑤その他、に大きく分類され、その各々の割合は脾腎静脈系 62.3%、傍臍静脈系 15.2%、上方系短絡 8.6%、下方短絡系 4.3%と報告されている⁸⁾。また、Watanabe⁹⁾は肝硬変の存在の有無により肝硬変を伴う門脈-大循環短絡症(cirrhotic portal systemic shunt: CPSS)と肝硬変を伴わない(non-cirrhotic portal systemic shunt: NCPSS)に分類し、NCPSS 例を type I(肝内型)、type II(肝内-肝外型)、type III(肝外型)、type IV(肝外型門脈

圧亢進症)、type V(肝外型門脈欠損症)に大別し、更に type I を Ia(びまん型)、Ib(非びまん型; 外傷、手術後)、Ic(混合型; Rendu Weber 病)に分けているが、我が国においては type III が 48.9%と最も頻度が高く、腹部手術の既往や胎生期血管の遺残などが原因と指摘している。

3. 病因・病態

猪瀬型肝性脳症の主たる病因は大きな門脈-大循環短絡路の存在であるが、短絡路が存在しても必ずしも肝性脳症を発現するわけではない。大量に肝臓を迂回して大循環に流入する腸管由来の血液量が重要であり、75%程度の血液の迂回が必要との報告もあるが¹⁰⁾、肝性脳症の発現には種々の誘因(食事タンパクの過剰摂取、便通異常特に便秘、消化管出血、感染症、鎮静薬・鎮痛薬の過剰投与など)も関連している¹¹⁾。短絡路の形成機序には、門脈圧亢進症を伴う例では理解しやすいが、胎生期にみられる門脈系と大循環と血管網があり、その遺残とする Edwards の先天説¹²⁾、何らかの腹部手術により腸管と周囲組織の癒着が起これ、短絡路が形成される Moncure の癒着説¹³⁾などがあり、これに加齢の要因も加わる。

脳症の発生機序としては、①アンモニア、低級脂肪酸、フェノール類などを中心とした中毒物質による多因子説、②芳香族アミノ酸であるチロジン、フェニルアラニンから産生されるオクトパミン、フェニルエタノールアミンの増加による偽性神経伝達物質説、③興奮性アミノ酸(グルタミン酸)と抑制性アミノ酸(γ アミノ酪酸(GABA)のインバランス説、④GABA・ベンゾジアゼピン受容体複合体異常説など種々の説が唱えられてきているが、単一の説で明確に説明することはできず、多くの因子が相互に関連しているものと考えられている¹¹⁾。

4. 診断と鑑別診断

猪瀬型肝性脳症の場合には、CPSS と NCPSS とを念頭に置いて鑑別診断を進める必要がある。肝硬変に伴う場合には比較的容易である。しかし、NCPSS では明らかな肝機能障害を認めな

いことも多いため、軽度の精神・神経異常が反復するような例では本症を疑い、血液アンモニア濃度、血漿アミノ酸分析を測定することが重要である。また、種々の精神神経機能検査(WAIS知能検査における符号試験、積木試験、数字追跡試験)を行い、潜在性肝性脳症の有無を診断することも重要である¹⁴⁾。軽度の精神神経症状が見逃され精神科へ通院加療をしている例や、高齢者においては認知症と診断されている例もみられる。確定診断の遅れは、脳に不可逆的な病理組織学的異常をもたらすことになる⁵⁾。門脈-大循環短絡路の診断は、①腹部超音波検査(最も非侵襲的で簡便であり、肝内短絡路や大型の肝外短絡路の描出が可能である。超音波カラードプラ法は血流方向や流速を把握し脳症の発症を予測するうえでも有用である。特に脾静脈が遠肝性血行である場合、脳症との関連性が高いとされる)、②腹部CT検査(特に造影CTにおいて客観的に全経路の観察が可能であり、最近では3DCTAによる短絡路の三次元解析が行われている。3DCTAで得られた結果は短絡路全体の形態把握とその後の治療の検討に非常に有用である)、③腹部血管造影(以前は門脈造影が門脈-大循環短絡路の確定診断法として用いられていた。経動脈門脈造影法と直接門脈造影法がある)、などによる。シャント率の測定には^{99m}Tc-pertechnetate(O_4^-)などを用いた経直腸門脈シンチグラフィが有用である。

図1、2に著者らが最近経験した‘猪瀬型’の典型例(77歳、女性。原因不明の肝性脳症により入院。入院時血液アンモニア $155\mu\text{g/dL}$ 、昏睡II度、肝生検では軽度の脂肪沈着があるが肝硬変は認めない)の頭部MRI画像、3DCTAによる画像を示す。

5. 治療と予後

内科的保存療法と短絡路閉鎖術がある。内科的保存療法としては高アンモニア血症に対する治療が主体となる。食事療法では低タンパク食、薬物療法として①合成二糖類(ラクツロース、ラクチロース)投与、②難吸収性抗菌薬(硫酸カナマイシン、硫酸フラジオマイシン、ポリミ

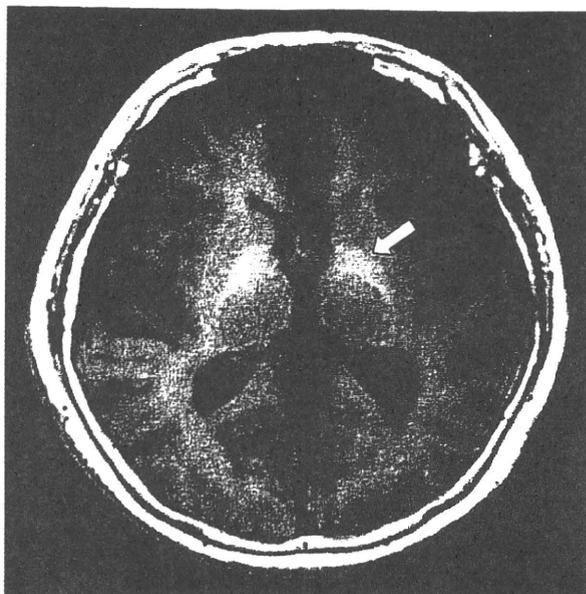


図1 頭部MRI(T1W1)像

淡蒼球に高信号がみられ(矢印；マンガンの過剰沈着)。前頭葉を中心とした大脳皮質の萎縮も観察される。

キシニンB)の投与、③特殊組成アミノ酸製剤(BCAA高含有の輸液製剤と経腸栄養剤およびBCAA顆粒製剤)の投与などが行われる。BCAA高含有の輸液製剤は肝機能障害が軽度なシャント型脳症で極めて速効性の効果を示す¹⁴⁾。

短絡路閉鎖術は内科的保存療法で長期的に脳症コントロール困難な例に有効である。具体的には外科的結紮術や血管内治療(IVR)がある。外科的結紮術は直視下で短絡路の閉鎖が可能であり、門脈圧変化をモニタリングながら短絡路閉鎖の選択が可能であることが利点である。しかし、最近では、より低侵襲な血管造影下でのIVRが主流となり、バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術(B-RTO)が行われており、短絡路閉鎖後は血中アンモニア値が速やかに低下し症状改善を認める¹⁵⁾。しかしながら、肝硬変を基盤とする例では短絡路閉鎖後に食道、胃静脈瘤の急速な悪化や新たな短絡路の形成が認められることもあるため十分な経過観察が必要である。また、これらの治療法を行っても脳症のコントロールが不良な例、進行する肝硬変例などでは肝移植を考慮する必要がある。

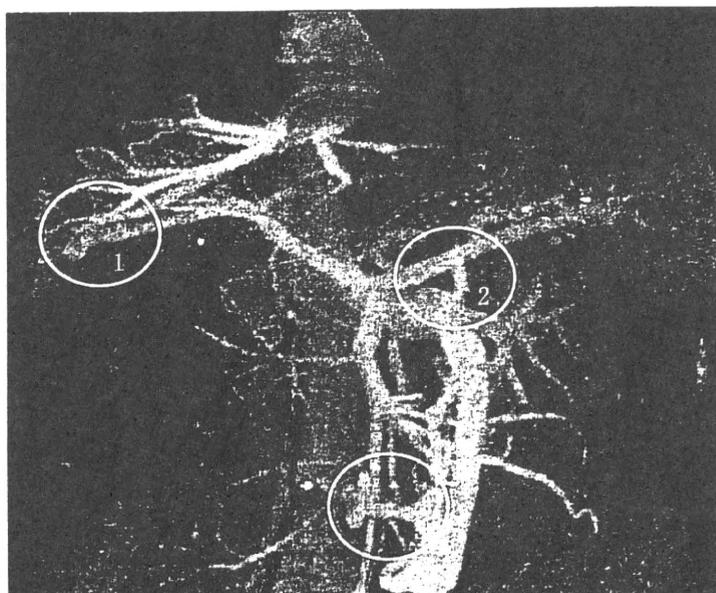


図2 3DCTAによる画像所見

肝内門脈-肝静脈短絡路(1), 脾腎短絡路(2), 下腸間膜静脈-下大静脈短絡路(3)を認める。

V

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) 鈴木一幸: 肝性脳症. 肝臓病学 Clinical science(戸田剛太郎ほか編), p 108-113, 医学書院, 1998.
- 3) 猪瀬 正: 肝脳変性疾患の特殊型. *精神誌* 51: 245-271, 1950.
- 4) 宮崎大吾, 池田修一: 猪瀬型肝脳疾患. *神経内科* 71: 496-502, 2009.
- 5) 小田雅也: 脳. 「肝硬変のすべて」内科シリーズ 21(織田敏次編), p 261-270, 南江堂, 1975.
- 6) Sherlock S, et al: Portal systemic encephalopathy, neurological complications of liver disease. *Lancet* ii: 453-457, 1954.
- 7) 浜崎啓介, 折田薫三: 門脈大循環短絡症. 別冊日本臨牀 肝・胆道系症候群 肝臓編(下), p 243-247, 日本臨牀社, 1995.
- 8) 厚生省特定疾患“門脈血行異常症”調査研究班治療委員会: 巨大門脈大循環短絡症例の治療成績に関するアンケート調査報告. 平成3年度研究報告書, p 228-239, 1991.
- 9) Watanabe A: Portal-systemic encephalopathy in non-cirrhotic patients: classification of clinical types, diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatology* 15: 969-979, 2000.
- 10) 大西久仁彦ほか: 巨大脾腎短絡路においてパルスドプラー複合装置にて測定した脾静脈の血流方向: 反復性肝性脳症との関係. *肝臓* 26: 222-228, 1985.
- 11) 鈴木一幸: 肝性脳症治療の update. *日消誌* 107: 14-21, 2010.
- 12) Edwards EA: Functional anatomy of the portal-systemic communications. *AMA Arch Intern Med* 88: 137-154, 1951.
- 13) Moncure AC, et al: Gastrointestinal hemorrhage from adhesion-related mesenteric varices. *Ann Surg* 183: 24-29, 1975.
- 14) 加藤章信, 鈴木一幸: 肝性脳症: 診断・検査. *日消誌* 104: 344-351, 2007.
- 15) 山内栄五郎ほか: 内視鏡治療により様変わりしてきた門脈圧亢進症に対するIVRの現況. *日門脈圧亢進症会誌* 15: 263-271, 2009.

アルギメート

鈴木 一幸* 佐原 圭*
柿坂 啓介* 吉田 雄一*

索引用語：肝性脳症，高アンモニア血症，アルギメート®（グルタミン酸アルギニン），尿素サイクル

1 はじめに

肝性脳症(肝性昏睡)は急性および慢性肝不全にみられる中心的な臨床徴候である。その発生機序には、アンモニアを中心とした中毒性物質による多因子説、アミノ酸代謝異常説、偽性神経伝達物質説、 γ アミノ酪酸(GABA)／ベンゾジアゼピン受容体複合体異常説、などがあるが、いずれの説にもアンモニアが密接に関連していることが知られている¹⁾。実際に、肝性脳症時においては高アンモニア血症状をみる事が多く、したがって、その治療においてはアンモニア対策が極めて重要となる^{2,3)}。

アルギメート®（以下、アルギメート®と略す：味の素製薬）は肝性脳症時にみられる高アンモニア血症の改善薬として1978年に森下製薬株式会社が初めて開発した輸液製剤である⁴⁾。しかしながら、現在その使用頻度は少なく、分岐鎖アミノ酸(BCAA)高含有の特殊組成アミノ酸溶液(アミノレバン®、

モリヘパミン®)⁵⁾が肝性脳症治療薬の中心となってきたため、その処方機会が少なくなってきた。しかし、アルギメート®はBCAA製剤とは異なり、尿素サイクルの活性化による尿素合成を高めて高アンモニア血症を是正する特徴を有しており、肝硬変による脳症例とくに門脈大循環短絡(portal-systemic shunt)因子が関与する例(再発型)においては有効と考えている⁶⁾。

本稿ではアンモニア代謝とアルギメート®開発の経緯、その作用機序と有用性などについて筆者らのこれまでの経験を踏まえて概説する。

2 体内におけるアンモニア代謝

アンモニアには生体内における多くの酵素反応による代謝過程(アミノ酸の異化；脱アミノ反応)において生じるもの、食事蛋白に由来する蛋白・アミノ酸などによるもの、腎臓で産生されるものなどが含まれるが、食事蛋白に由来する蛋白・アミノ酸などによるも

Kazuyuki SUZUKI *et al*: A therapy of hyperammoniaemia: Glutamate-arginine solution

*岩手医科大学消化器・肝臓内科 [〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1]

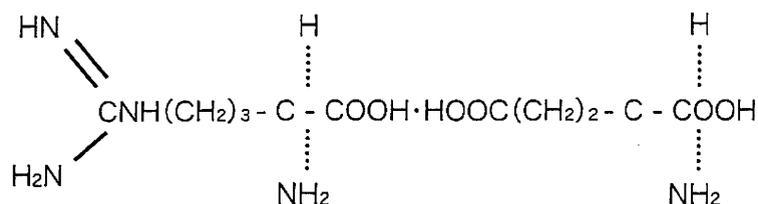


図3 アルギメート®の構造式

のが最大であるため産生部位としては消化管が最も重要な臓器である。一方、生体内におけるアンモニア代謝(解毒)は臓器によって異なる。肝臓では尿素サイクル(オルニチン回路, Krebs-Henseleitサイクルとも呼ばれる)とグルタミン合成による処理が行われており, 両者の代謝部位(肝組織内分布)には差が見られる(図1)が, 尿素サイクル(図2)による処理能が最も高い。骨格筋では主として分岐鎖アミノ酸と α -ケトグルタル酸から生じたグルタミン酸にアンモニアが転入されてグルタミンとなり, 一部はアラニンに転入される。また, 脳組織には尿素サイクルが存在しないため, 主として星状膠細胞(アストロサイト)においてグルタミン酸にアンモニアが転入されてグルタミンとなる。腎臓でのアンモニア産生の役割はアンモニウム塩を使つての酸・塩基平衡の調節維持にある⁷⁾。

したがって, 高アンモニア血症時には最初に消化管でのアンモニア産生と吸収を抑制する治療法が重要であり, 食事蛋白量の制限, 合成二糖類(ラクツロース®, ポルトラック®)あるいは難吸収性抗菌薬の投与などが標準的治療法として行われている^{2,3)}。また, 近年ではアンモニア処理臓器としての骨格筋の重要性が高まりBCAA製剤による治療の有用性も報告⁸⁾されてきている(次項参照)。しかし, 肝臓における尿素サイクルの活性化を標的にして高アンモニア血症の是正を図るアミノ酸治療薬としてはわが国ではアルギメート®が

代表的な薬剤である。

3 アルギメート®点滴静注10%

1. 開発の経緯と製剤の特徴

1950年後半より世界的に高アンモニア血症(主として肝硬変)に対する各種アミノ酸の治療効果について実験的また臨床的検討が数多く行われてきた^{9~14)}。その中でアルギメート®は旧森下製薬株式会社が開発した高アンモニア血症治療薬であり, 1960年に製造承認を得たのち, 1983年に再評価結果が公示され, 現在に至っている薬剤である。2008年より医療事故防止対策として「アルギメート®点滴静注10%」の名称に変更され, 製造販売元も味の素製薬株式会社に移行している。

本薬剤は1袋(200 ml)中にL-グルタミン酸L-アルギニン(脱水物として) 20.0 gを含有する点滴静注製剤である。図3に分子構造式を示すが, 分子量は321.33, 無色澄明の注射液であり, pHは6.0~7.0, 浸透圧比は約2である。用法および用量はL-グルタミン酸L-アルギニンとして, 通常成人1日2~20 gを1~数回に分けて点滴静注し, 年齢および症状により適宜増減するが, 通常, 成人では1回200 mlを単独または5%ブドウ糖に混じて1~2時間かけて点滴静注する¹⁵⁾。なお, 副作用として, 精神神経系ではしびれ感, 顔面のツッパリ感, 熱感, 頭痛など, 消化器系では悪心・嘔吐など, 循環器系では心悸亢進, 胸部不快感などがあるとされるが, その発現

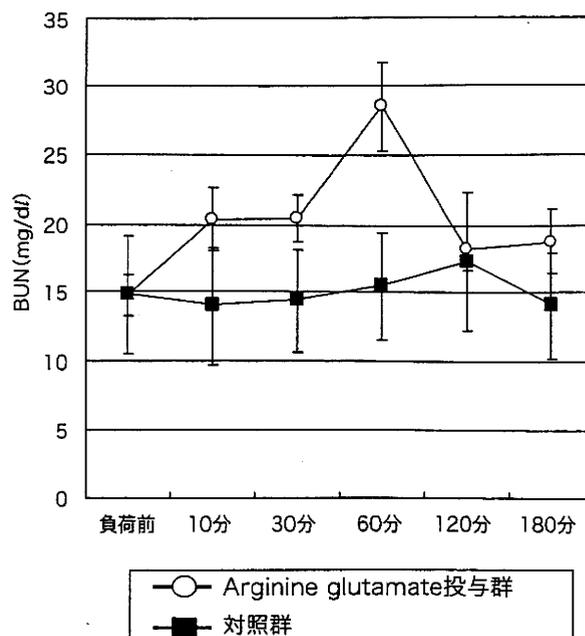
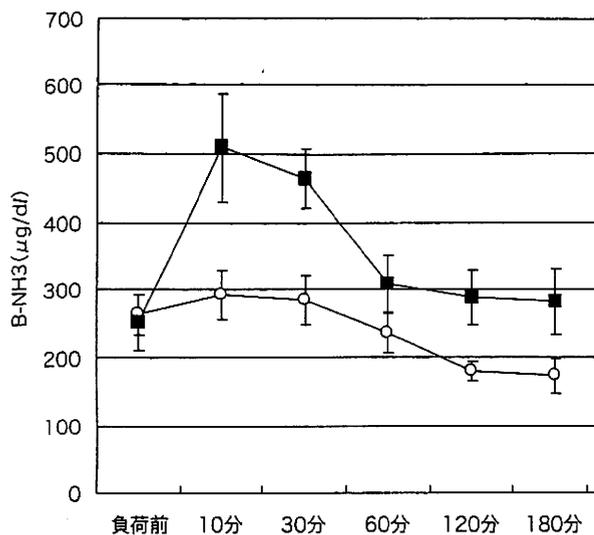


図4 塩化アンモニウム負荷Eck瘦犬におけるArginine glutamate投与時の血液アンモニアおよび血清尿素窒素濃度²⁰⁾

頻度については調査が行われていないため不明である。しかしこれらの症状の多くはアルギニン投与によって血管内皮細胞からの一酸化窒素産生増加による血流増加が関与していることが推定される¹⁶⁾。

2. 作用機序

尿素サイクルの活性化による尿素合成の促進^{17,18)}およびアルギナーゼの活性化¹⁹⁾などによる高アンモニア血の改善機序が考えられている。実際に、四塩化炭素肝障害ラット、卵黄感作ラット、Eck瘦(門脈一下大静脈端側吻合術)犬などを作製し、尿素サイクルに関連する各種アミノ酸単独あるいは合剤を投与して塩化アンモニウム負荷による高アンモニア血症の改善作用を検討した当教室の成績²⁰⁾では、とくにアルギニン-グルタミン酸、オルニチン-アスパラギン酸投与時にその効果を認めている。Eck瘦犬にアルギニン-グルタミン酸500 mg/kgを末梢静脈より投与し、その10分後に塩化アンモニウム25 mg/kgを負荷した際の血液アンモニア濃度および血清

尿素窒素値の推移を図4に示す。薬剤投与群では対照群に比し血液アンモニア濃度の増加が抑制され、逆に血清尿素窒素値の増加が認められており、本薬剤が肝での尿素サイクルの活性化を促進して尿素合成を高めていることを示す結果である。

3. 適応疾患

高アンモニア血症を呈する疾患・病態に適応が認められているが、その代表的な疾患は肝硬変または門脈大循環短絡路形成による肝性脳症例である。劇症肝炎に代表される急性肝不全においては開発時において使用経験例として報告されているが、BCAA高含有特殊組成アミノ酸溶液と同様に、血中アミノ酸濃度が著増している病態があり、このような例では一過性に効果を認めても、かえってアミノ酸インバランスを助長しグルタミンの増加による脳浮腫の増悪をきたす可能性があり禁忌と考えられる。また、肝細胞障害の強い肝硬変による脳症例(末期昏睡型)も同様の理由や他の代謝異常(グアニジン代謝)を惹起する