



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

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

肝硬変の栄養療法

(1) 食事療法

肝硬変に対する食事療法のコンセンサスとして、ヨーロッパ静脈

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

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

(2) エネルギー代謝異常に対する対策

エネルギー代謝異常の対策として、食事回数を分割した就寝前軽食摂取療法 (late evening snack: LES)⁷⁾ が試みられ、ESPEN でも、アメリカ静脈経腸栄養学会 (ASPEN) でも推奨されている⁸⁾。LES は約 20 年前よりその有用性について報告され、エネルギー代謝異常だけでなく、窒素代謝の改善効果についても報告されているが、既報の論文はいずれも約 1 週間の検討であり、長期の成績はなかった。

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

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

(3) 蛋白・アミノ酸代謝異常に対する対策

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

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

があり、経口 BCA A 製剤が開発された。

① BCA A 製剤の種類

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

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

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



表1 ESPEN：肝硬変ガイドライン (2006)⁵⁾

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

表2 第7回日本病態栄養学会年次総会コンセンサス (2003)⁶⁾

肝硬変の栄養基準

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

*：第6次改訂 日本人の栄養所要量 (厚生労働省, 2000年)

**：低アルブミン3.5g/dl以下, フィッシャー比1.8以下, BTR3.0以下の場合にはBCAA顆粒剤を投与することがある。

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

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

②BCAA製剤の効果を左右する因子
 経口BCAA製剤の効果については、効果の見られない症例も存在することから、投与に際しては効果を左右する因子を認識し、それに対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、その他に肝の重症度、肝炎の程度などが挙げられる。重症度の進行した症例では経口BCAA製剤に

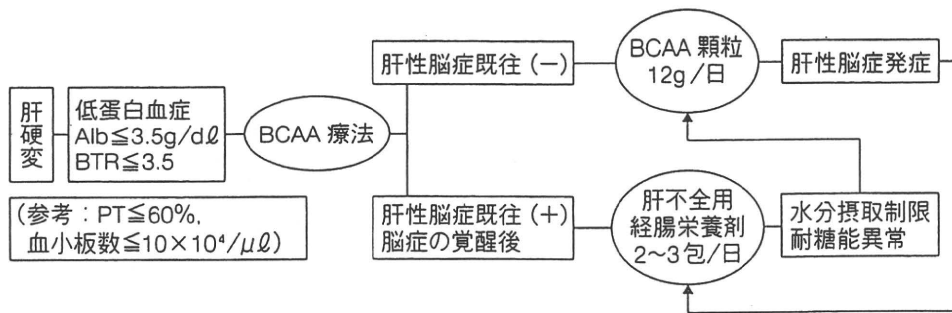


図1 BCAA製剤の使い分け

(岩手医科大学消化器肝臓内科)

よる十分な臨床効果を得るには限界がある。さらに、肝炎の程度も経口BCA A製剤の効果に左右する因子と

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

③非代償性肝硬変の早期診断
BCA A製剤の適応は非代償性肝硬変であるが、重症度の進行した例ではBCA A製剤の効果に限りがあることから、非代償期の病態を早期に診断する必要がある。

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

④BCA A製剤の使い分け
肝不全用経腸栄養剤と経口BCA A製剤の対象は原則的には違うことから、使い分けが必要であ

る^{4) 12)}。

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

なお、糖尿病合併によるカロリー制限が必要な例や、水分制限が必要な例には顆粒製剤が選択される場合がある。逆に、顆粒製剤を投与中に脳症が出現するような例では、蛋白制限とともに経腸栄養剤を投与することが病態に見合う。

いずれにせよ、肝硬変の栄養代謝障害に対する治療の基本は食事療法であり、症例ごとに食事摂取状況を把握して、食事摂取に対する指導を試みることが、経口BCA A療法の効果を得るためのキーポイントとなる。

⑤BCA A製剤の効果
本邦では全国集計の結果^{13) 14)}、肝不全用経腸栄養剤により、窒素

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

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

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

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

⑥肝性脳症合併例での栄養療法
肝性脳症を合併する場合は食事蛋白の制限(0.4~0.6g/kg標準体重)と誘因の除去が基本

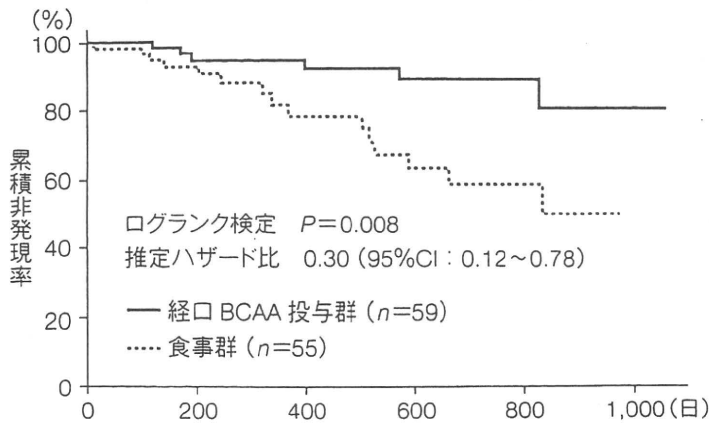


図2 試験開始前BMI25以上の肝硬変症例における肝癌非発症生存曲線 (Kaplan-Meier)

(文献¹⁹⁾より)

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

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

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

最近、多施設共同比較試験の検討¹⁹⁾における肝癌の発症解析より、ハザード比が有意に高くなる因子には、男性、AFP P 高値(20 ng/ml以上)、糖尿病の合併、血清アルブミン低値とともに、BMI 高値であることが報告されている。

従来から、男性やAFP値が肝癌発症に関与することは知られているが、肥満も肝癌発症に関与することが明らかとなり、肝癌に対する栄養療法として単に十分な栄養を与えるという考えではなく、バランスの取れた過不足のない栄養療法が重要となると考えられる。

さらに経口BCAA製剤の影響についても検討され(図2)¹⁹⁾、BMI 25以上の肥満例に対して経口BCAA製剤の発癌抑制効果が明らかであった。BCAAの発癌抑制効果の機序については、BCAAの高インスリン血症改善作用との関連などが推察されるものの、さらなる検討が必要である。

おわりに

肝硬変における栄養病態と栄養学的な介入方法について解説した。栄養療法の基本は過不足のない規則正しい食事である。さらにエネルギー障害に対しては就寝前の補充療法、蛋白アミノ酸代謝異常には経口BCAA製剤の投与を行い、肝癌の発癌抑制を念頭に置いた太らせない栄養療法が重要である。

である。

経口摂取の可能な肝性脳症(I-II度)や高アンモニア血症を認めるような、いわゆる蛋白不耐症の場合は、蛋白制限食(0.4~0.6 g/kg標準体重)とし、肝不全用経腸栄養剤を併用した食事とする。昏睡度がIII~IV度では、経口摂取は困難で、BCAA輸液を投与する。

比較試験の検討¹⁹⁾における肝癌の発症解析より、ハザード比が有意に高くなる因子には、男性、AFP P 高値(20 ng/ml以上)、糖尿病の合併、血清アルブミン低値とともに、BMI 高値であることが報告されている。

さらに経口BCAA製剤の影響についても検討され(図2)¹⁹⁾、BMI 25以上の肥満例に対して経口BCAA製剤の発癌抑制効果が明らかであった。BCAAの発癌抑制効果の機序については、BCAAの高インスリン血症改善作用との関連などが推察されるものの、さらなる検討が必要である。

肝硬変における栄養病態と栄養学的な介入方法について解説した。栄養療法の基本は過不足のない規則正しい食事である。さらにエネルギー障害に対しては就寝前の補充療法、蛋白アミノ酸代謝異常には経口BCAA製剤の投与を行い、肝癌の発癌抑制を念頭に置いた太らせない栄養療法が重要である。

参考文献

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

ウイルス肝炎ガイドラインにおける栄養治療の位置づけと実際

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

加藤章信／遠藤龍人／鈴木一幸

SUMMARY

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

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

KEY WORDS

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

I

はじめに

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

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

II

ウイルス肝炎の治療ガイドラインと栄養治療の位置づけ

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

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

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

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

取量に関する記載がある。すなわち、

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

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

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

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

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

治療ガイドラインの作成も必要であると
考えられる。

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

III

ウイルス肝炎の栄養治療の実際

1. 急性肝炎

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

2. 劇症肝炎

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

劇症肝炎の至適栄養素投与については

いまだ明確ではないが、糖質中心の栄養
投与がなされる。しかし、肝での糖利用
能は低下しており、通常1日の投与エネ
ルギーを25kcal/kg(1,200~1,600kcal程
度)にしている。

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

肝性脳症が覚醒し肝予備能が改善した
場合にはグルコースにBCAA製剤を加え
て投与するが、肝臓での尿素回路による
窒素代謝がすぐに改善しているわけでは
ないことから過剰な窒素負荷に留意し、
血液アンモニア濃度や血漿アミノ酸濃度
を参考にしながら徐々に増量する。

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

3. 慢性肝炎

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

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

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

4. 肝硬変

(1) 食事療法

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

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

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

表1. ESPEN：肝疾患ガイドライン（2006）

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

PEG：経皮内視鏡的胃瘻造設術

(文献5)より引用・改変)

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

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

*：厚生労働省：第6次改定日本人の栄養所要量、2000
*2：低アルブミン3.5g/dl以下、フィッシャー比1.8以下、BTR 3.0以下の場合にはBCAA顆粒製剤を投与することができる。
*3：肥満例では夜食を給与する場合には、1日の食事総量を変化させないが減量する必要がある。また、やせ例では夜食も含めて1日の食事総量の増加を検討する。夜食などは、バランス食であることが望ましい。

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

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

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

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

(3) 蛋白・アミノ酸代謝異常に対する対策

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

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

経口BCAA製剤には、BCAA顆粒製剤(リーバクト[®])と肝不全用経腸栄養剤(アミノレバン[®]EN、ヘバン[®]ED)があり、この2剤の対象は原則的には異なることから、使い分けが必要である^{9) 10)}。

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

(4) その他

経口摂取の可能な肝性脳症(I～II度)や高アンモニア血症を認めるようないわゆる蛋白不耐症の場合は蛋白制限食(0.5～0.7g/kg標準体重)とし、肝不全用経

腸栄養剤を併用した食事とする。

また最近、肝硬変から肝癌を発生した症例の解析より、肝癌発生のリスク因子として男性、 α -フェトプロテイン (α -fetoprotein: AFP) の高値 (20ng/ml 以上)、糖尿病の合併、血清アルブミン低値とともにBMI高値があることが報告され¹⁴⁾、今後は窒素平衡を維持すると同時に肥満防止を考慮した栄養療法が重要となると考えられる。

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

IV

肝 癌

栄養病態、栄養評価については、肝硬

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

REFERENCES

- 1) 泉 並木, 伊藤義人, 工藤正俊, 他: C型肝炎の治療. 日本肝臓学会 編, 慢性肝炎の治療ガイド 2008. 東京, 文光堂, 26-37, 2007
- 2) 泉 並木, 伊藤義人, 工藤正俊, 他: 非代償性肝硬変に対する日常生活指導. 日本肝臓学会 編, 慢性肝炎の治療ガイド 2008. 東京, 文光堂, 60-61, 2007
- 3) 高橋善弥太: ウィルス性劇症肝炎の特殊療法の評価. 厚生省難治性の肝炎研究班資料の多変量解析. 日消誌 92: 7-18, 1995
- 4) 足立幸彦, 垣内雅彦, 岩田加壽子: 鉄含有表, グルメディカルシリーズ テットルーナ C型肝炎治療食レシピ集. 東京, 昌栄出版, 147-158, 2005
- 5) Plauth M, Carbe E, Riggio O, et al: ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. Clinical Nutrition 25: 285-294, 2006
- 6) 渡辺明治, 森脇久隆, 加藤幸信, 他: 第7回日本病態栄養学会年次総会コンセンサス (2003). 栄養誌 20: 181-196, 2003
- 7) Swart GR, Zilliken MC, van Vuure JK, et al: Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. Brit Med J 299: 1202-1203, 1989
- 8) Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, et al: BCAA-

- enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. Nutrition 23: 113-120, 2007
- 9) Kato A, Suzuki K: How to BCAA preparations. Hepatol Res 30 (Suppl): S30-S35, 2004
 - 10) 加藤幸信: 分岐鎖アミノ酸製剤の最近の動向—輸液の効果を左右する因子と経口剤における使い分けを中心に—. 肝・胆・膵疾患の最新医療. 先端医療技術研究所: 406-409, 2003
 - 11) Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al: Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. Hepatol Res 35: 204-214, 2006

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

BCAAは果たして禁忌なのか

加藤章信^{*,**} 遠藤龍人^{**} 鈴木一幸^{**}

索引用語：分岐鎖アミノ酸輸液，意識覚醒効果，栄養療法

1 はじめに

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

2 アミノ酸とエネルギー代謝異常

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

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

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

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

*盛岡市立病院 [〒020-0866 盛岡市本宮字小屋敷15-1]

**岩手医科大学消化器肝臓内科

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 (μ mol/L)	281.0 \pm 147.6	288.7 \pm 189.4
AAA (μ 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 (μ mol/L)	295.2 \pm 197.7	282.0 \pm 239.6
Gln (μ mol/L)	1,746.9 \pm 1,409.5	934.9 \pm 588.8
Total AA (μ mol/L)	6,842.6 \pm 4,735.1	4,554.8 \pm 2,654.8

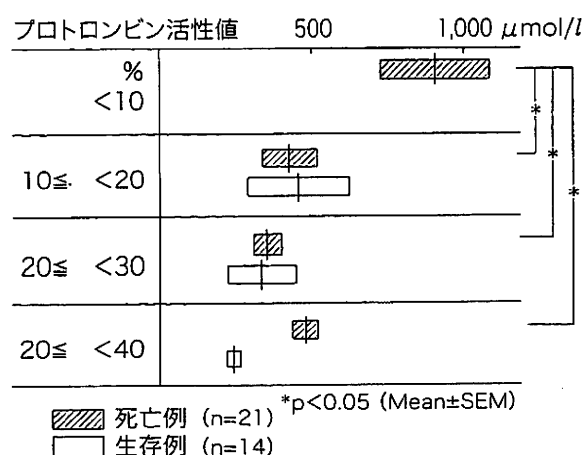


図1 プロトロンビン時間からみた血漿芳香族アミノ酸濃度(文献4より引用)

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⁶⁾。

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⁷⁾。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⁸⁾。

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) α -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

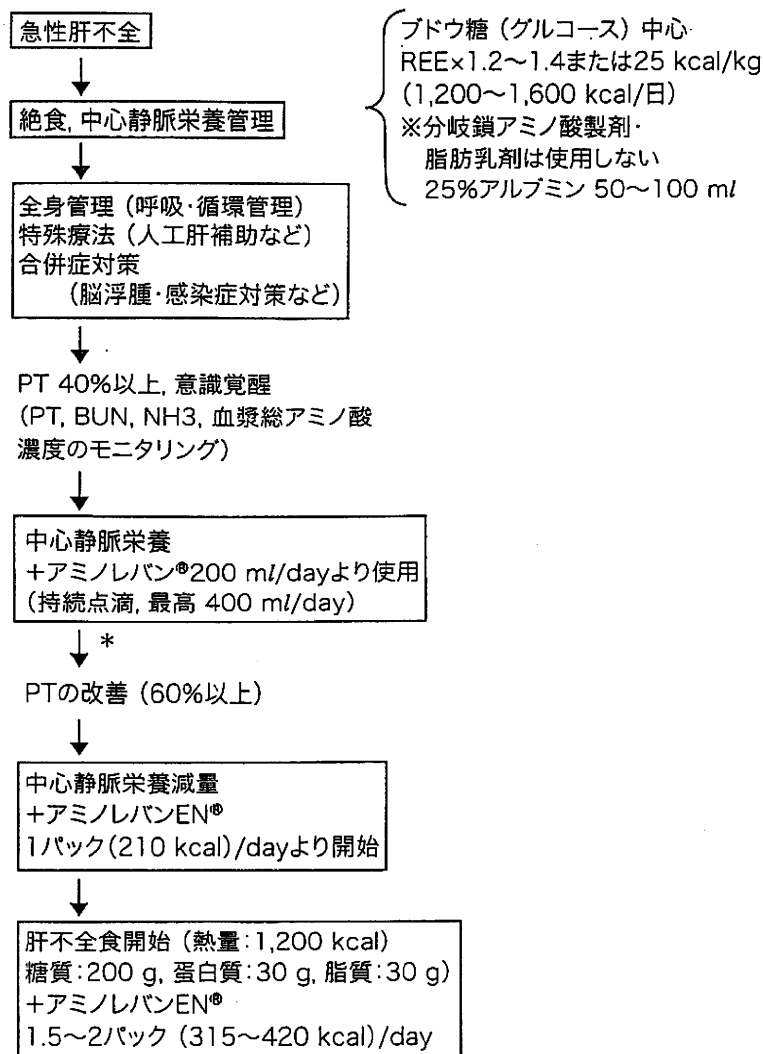


図2 急性肝不全における栄養療法案(文献16より引用)

* : 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^{9,10)}。

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⁵⁾。

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¹¹⁾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^{12~14)}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¹⁵⁾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¹⁶⁾。

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¹⁷⁾。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¹⁸⁾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¹⁹⁾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²⁰⁾。

さらに呼吸商 (respiratory quotient; RQ) は低下し、各栄養要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²⁰⁾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¹⁸⁾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¹⁷⁾。

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¹⁷⁾。

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. *Hepatol 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 ②BSP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

肝・胆・膵疾患

Question

15

C型慢性肝炎では鉄毒性が肝炎を悪化させると聞きますが、どのようなメカニズムで起こるのですか？
また、それに対する栄養療法と薬物療法の注意点を教えてください。

Answer

- C型慢性肝炎患者は肝臓の中に鉄が過剰になっており、それが原因で肝臓が障害されていることが明らかとなってきている。鉄の過剰な沈着は酸化ストレス状態を惹起し、炎症の増悪、線維化の促進をもたらす。
..... Lecture 1
- C型慢性肝炎患者の肝臓における鉄過剰状態を改善する方法（除鉄療法）の基本として、たまった鉄を体外に出す（瀉血療法）方法がある。
..... Lecture 2
- 栄養療法では「鉄制限食療法」を行い、肝機能の改善が試みられている。
..... Lecture 3
- 具体的には管理栄養士の指導により鉄を多く含む食品を理解してもらうことが大切である。
..... Lecture 4

Lecture 1 C型慢性肝炎と鉄過剰

C型慢性肝炎では貯蔵鉄を反映する血清フェリチン値が高値を示し、肝組織の鉄量も増加していることが知られている。C型肝炎ウイルス感染チンパンジーに過剰な鉄を摂取させると肝病変が悪化することが報告されており、鉄が直接的な肝細胞毒性をもつものと考えられている。なぜC型慢性肝炎で鉄が過剰に沈着するかについては十分に解明されていない。鉄過剰状態にあるC型慢性肝炎では、肝細胞内の鉄が過剰状態となり、遊離鉄（2価と3価の鉄の総和）が増加する。この遊離鉄は酸素を活性酸素に変換させる反応を触媒する。 H_2O_2 と Fe^{2+} の作用にて $\text{OH}^- + \cdot\text{OH} + \text{Fe}^{3+}$ が産生され、最も毒性の強い活性酸素であるヒドロキシラジカル（ $\cdot\text{OH}$ ）が大量に産生される¹⁾。この結果として酸化ストレスの増加を助起して脂質過酸化の亢進、DNAの損傷、アポトーシスの誘導などが起こり、肝炎の進展をきたしていると考えられている^{2,3)}。

Lecture 2 慢性肝炎に対する瀉血療法とは

C型慢性肝炎患者での肝臓における鉄過剰状態を改善する方法（除鉄療法）の基本は、食事により余分な鉄を体内に入れない（鉄制限食）とたまった鉄を体外に出す（瀉血療法）の2つであり、経静脈的に鉄のキレート剤を投与するといった方法は行われていない。

瀉血療法³⁾についてはすでに保険適応があり、瀉血をすることで約半数の症例の血清トランスアミナーゼが正常化することが報告されている。瀉血により鉄欠乏性貧血を作り出し肝臓における過剰な鉄を赤血球造血に動員して、結果として肝臓での鉄含有量を減少させることを目的としている。インターフェロン抵抗性あるいは副作用のためにインターフェロンを中止した症例などに用いられている。

食事からの鉄摂取をコントロールしないと瀉血の効果が少なくなることから、通常、瀉血療法と後述する鉄制限食療法を併用することが多い。瀉血量としては、初期瀉血期間として200 g/週を12週間をめぐり、ヘモグロビン11 g/dL以下またはフェリチン10 ng/mL以下となるまで瀉血を行う。続いて維持瀉血期間として、ヘモグロビン値またはフェリチン値を上記程度に維持するよう1~3ヵ月間隔で200 gの瀉血を行う。

瀉血療法を行った前後で症例の肝臓生検組織の鉄を検討すると、著明に減少しているのが観察され、簡便かつ有用な治療法として期待される。

Lecture 3 鉄制限食療法の基本

瀉血療法による除鉄療法に、鉄制限食を併用すると、瀉血維持療法時期の追加瀉血回数の減少や肝機能の安定に有用であることが報告されている。鉄制限食の目標は「鉄量6 mg/日以下」であるが、C型慢性肝炎の食事療法の基本はバランスの取れた食事であることから、鉄量だけでなく、エネルギー30~35 kcal/kg/日、蛋白質1.2 g/kg/日、脂質エネルギー比は20~25%程度の食事内容を摂ることも目標におく。

具体的に鉄制限食療法を行うためには、鉄製の調理器具（鉄鍋など）や器を控える。次に食材としては後述するように、赤い肉類、緑の濃い野菜に鉄分を多く含むことからできるだけ摂取する回数を減らす。

Lecture 4 食品の鉄含有量

・魚と肉類には赤身質・内臓・血合い部分に鉄分が多く含まれ、赤身の程度が強くなるほど鉄分は多くなる⁴⁾。小魚・貝類は内臓を一緒に摂取するので鉄量は多い。鶏や豚のレバー、

煮干し、かつおの角煮や煮干し、シジミ、アサリなどに鉄は多く含まれる。

- ・豆類（豆・納豆・きな粉）も鉄量が多い。卵は卵黄に多く、卵白には少ない。
- ・野菜類はほうれん草や小松菜などの青菜類に多く、大根やたまねぎなどの淡色・黄色野菜には少ない。
- ・穀類ではパンやうどんなどの小麦粉製品より米飯のほうが鉄量は少ない。調味料ではみそ、しょう油は大豆から作られるので鉄の含有量が多い。カレーは香辛料のなかに鉄を多く含むウコン（ターメリック）を含むので注意が必要である。
- ・菓子類では豆菓子、チョコレート菓子に注意する。ココア、チョコレートには鉄が多い。
- ・調理する場合、鉄製の調理器具（中華鍋・フライパン・すきやき鍋）の使用を避ける。
- ・鶏肉、豚肉、ハム、ソーセージ、白身魚、エビ、カニ、イカ、タコや乳製品などは鉄分の少ない食材であり、このような食材を用いた献立を考える。

鉄の吸収効率を考慮すると肉・魚に多く含まれるヘム鉄は吸収がよく、野菜に含まれる非ヘム鉄は吸収率は低い。肉・魚の鉄吸収効率は10～40%程度、野菜の鉄吸収効率は0.3～5%程度とされている。

（解説：加藤章信／鈴木一幸）

◆文献

- 1) Halliwell B, Gutteridge JM: Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol*, 186: 1-85, 1990
- 2) Kato J, Kobune M, Nakamura T, et al: Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxy-guanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res*, 61: 8697-8702, 2006
- 3) 矢野元義, 林 久男: 肝疾患に対する抗酸化ストレス療法: 抗酸化剤, 抗酸化ストレス療法, 滴血療法, 肝胆脾, 52: 913-919, 2006
- 4) 足立幸彦, 垣内雅彦, 岩田加寿子: 鉄含有量表. グルメディカルシリーズ テットルーナ C型肝炎治療食レシピ集, p147-158, 昌栄出版, 2005



Characterization of the Interaction between Diferric Transferrin and Transferrin Receptor 2 by Functional Assays and Atomic Force Microscopy

Katsuya Ikuta^{1,2*}, Alexandre Yersin³, Atsushi Ikai³, Philip Aisen² and Yutaka Kohgo¹

¹Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology, Department of Medicine, Asahikawa Medical College, 2-1-1-1 Midorigaoka-Higashi, Asahikawa, Hokkaido 078-8510, Japan

²Department of Physiology and Biophysics, Albert Einstein College of Medicine, 1300 Morris Park Avenue, Bronx, NY 10461, USA

³Graduate School of Bioscience and Biotechnology, Tokyo Institute of Technology, 4259-B8 Nagatsuta-cho, Midori-ku, Yokohama 226-8501, Japan

Received 11 August 2009;
received in revised form
29 December 2009;
accepted 13 January 2010
Available online
22 January 2010

Transferrin receptor 2 (TfR2), a homologue of the classical transferrin receptor 1 (TfR1), is found in two isoforms, α and β . Like TfR1, TfR2 α is a type II membrane protein, but the β form lacks transmembrane portions and therefore is likely to be an intracellular protein. To investigate the functional properties of TfR2 α , we expressed the protein with FLAG tagging in transferrin-receptor-deficient Chinese hamster ovary cells. The association constant for the binding of diferric transferrin (Tf) to TfR2 α is $5.6 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$, which is about 50 times lower than that for the binding of Tf to TfR1, with correspondingly reduced rates of iron uptake. Evidence for Tf internalization and recycling via TfR2 α without degradation, as in the TfR1 pathway, was also found. The interaction of TfR2 α with Tf was further investigated using atomic force microscopy, a powerful tool used for investigating the interaction between a ligand and its receptor at the single-molecule level on the living cell surface. Dynamic force microscopy reveals a difference in the interactions of Tf with TfR2 α and TfR1, with Tf TfR1 unbinding characterized by two energy barriers, while only one is present for Tf TfR2. We speculate that this difference may reflect Tf binding to TfR2 α by a single lobe, whereas two lobes of Tf participate in binding to TfR1. The difference in the binding properties of Tf to TfR1 and TfR2 α may help account for the different physiological roles of the two receptors.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Edited by W. Baumeister

Keywords: iron metabolism; transferrin; transferrin receptor 2; atomic force microscopy; functional assay

*Corresponding author. 2-1-1-1 Midorigaoka-Higashi, Asahikawa, Hokkaido 078-8510, Japan. E-mail address: ikuta@asahikawa-med.ac.jp.

Present addresses: A. Yersin, Gymnase de Beaulieu, Rue du Maupas 50, 1004 Lausanne, Switzerland; A. Ikai, Innovation Laboratory, Tokyo Institute of Technology (S2-8), 4259, Nagatsuta-Cho, Midori-Ku, Osaka, Japan.

Abbreviations used: TfR2, transferrin receptor 2; TfR1, transferrin receptor 1; Tf, diferric transferrin; AFM, atomic force microscopy; CHO, Chinese hamster ovary; PBS, phosphate-buffered saline; TCA, trichloroacetic acid; PTA, phosphotungstic acid; GFP, green fluorescent protein; BSA, bovine serum albumin.

Introduction

Iron is essential for all living organisms and is required for numerous metabolic processes. In vertebrates, and at least in some invertebrates with circulatory systems, almost all circulating iron is carried by diferric transferrin (Tf) to provide iron for cellular needs. The initial event in the cellular uptake of iron is the binding of Tf to transferrin receptor 1 (TfR1)¹ on the plasma membrane of cells, followed by endocytosis of the Tf TfR1 complex. HFE² the protein that, when mutated, is responsible for hereditary hemochromatosis has been shown to combine with TfR1

and to reduce its affinity for Tf,³⁻⁶ but the physiological functions of HFE are still not fully understood. In the acidified Tf-bearing endosome, iron is released from Tf and carried into the cytosol by divalent metal transporter 1.⁷⁻⁹ After the release of its iron, Tf, still bound to the receptor in the acidified endosome, is recycled to the cell membrane and released from TfR1 at the cell surface where iron-free Tf is not bound by the receptor at pH 7.4. Most cells other than hepatocytes have been thought to depend chiefly or exclusively on the TfR1 cycle for securing iron from Tf.¹⁰⁻¹²

A second transferrin receptor, transferrin receptor 2 (TfR2), was cloned and identified as a new member of the transferrin receptor class.¹³ TfR2 has two isoforms: TfR2 α and TfR2 β . TfR2 α is thought to be a type II membrane protein like classical TfR1.¹⁴ TfR2 β is probably an intracellular protein because its amino acid sequence lacks transmembrane portions. Although its affinity for Tf is less than that for TfR1, TfR2 α binds Tf and therefore may participate in cellular iron uptake, while the physiological function of TfR2 β is unknown. Mutations of the TfR2 gene reduce hepcidin expression, resulting in iron overload and indicating that TfR2 may function primarily as a regulator of hepcidin production. However, the precise mechanisms of TfR2 α involvement in cellular iron metabolism have not been elucidated, largely due to lack of information about the properties of the TfR2 α protein. We therefore aimed to characterize the interactions of TfR2 α with Tf by functional assays and atomic force microscopy (AFM), a powerful tool for investigating the interaction between a ligand and its receptor at the single-molecule level on a living cell surface.¹⁵

Results

Total protein contents

TfR1-deficient Chinese hamster ovary (CHO) TRVb cells were transfected with a TfR2 α expression vector or mock vector, with no detectable change in cell morphology observed in culture wells by light microscopy. The total protein contents were 113 ± 20 pg/cell ($n=10$) for wild-type TRVb cells, 127 ± 19 pg/cell ($n=10$) for TRVb-TfR2 α cells, and 120 ± 15 pg/cell ($n=10$) for TRVb mock cells. Thus, transfection of TRVb cells with the TfR2 α expression vector did not cause any remarkable change in cellular protein concentration.

Expression of TfR2 α and its binding to Tf

Transfection of TRVb cells with the TfR2 α expression vector resulted in much higher Tf binding at 4 °C compared to wild-type TRVb cells or the mock-transfected clone (Fig. 1). Tf binding to TRVb cells and TRVb mock cells showed a nonsaturable, almost linear, behavior characteristic

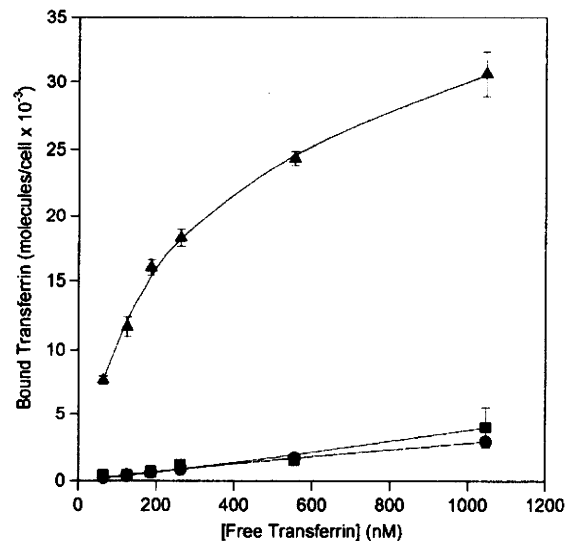


Fig. 1. Tf binding to TRVb (●), TRVb-TfR2 α (▲), and TRVb mock cells (■) at 4 °C. Cells were incubated with [¹²⁵I]Tf at 4 °C for 1 h, washed to remove unbound Tf, and then solubilized for counting. TRVb-TfR2 α cells showed a saturable binding curve, with an association constant of 5.6×10^6 M⁻¹ and 2.8×10^4 binding sites/cell. The experiment was performed in triplicate.

of nonspecific binding. In contrast, expressed cell surface Tf binding sites in TRVb-TfR2 α cells saturated at 2.8×10^4 Tf molecules/cell, with the association constant K_a calculated to be 5.6×10^6 M⁻¹. Since TRVb-TfR2 α cells and TRVb mock cells were maintained at 30 μ g/ml puromycin, but TRVb cells were maintained without puromycin, TRVb mock cells were used as controls for further studies.

Cell-associated Tf at 37 °C

Total cell-associated Tf at 37 °C increased as a function of Tf concentration in TRVb-TfR2 α cells (Supplementary Fig. 1). The cell-associated Tf of TRVb mock cells, however, also increased as a function of Tf concentration, even though cell-associated Tf was less than that seen in TRVb-TfR2 α cells. To determine whether transfection was responsible for this increase in cell-associated Tf in mock cells, we measured cell-associated Tf in wild-type TRVb cells at 37 °C. There was no remarkable difference between wild-type TRVb and TRVb mock cells, indicating that transfection itself did not cause the Tf association in mock cells (data not shown). Since TRVb cells lack detectable TfR1, this association with Tf must be receptor-independent. The difference between cell-associated Tf in TRVb-TfR2 α cells and cell-associated Tf in TRVb mock cells as a function of Tf concentration presumably due to Tf bound to TfR2 α and Tf internalized via TfR2 α in the former, but not in the latter approached a constant value.

Table 1. Tf internalized by TRVb-TfR2 α cells via TfR2 α

Procedure	Molecules/cell
[1] Total Tf associated with TRVb-TfR2 α cells after incubation for 1 h at 37 °C	47,800
[2] Cell-associated Tf after acid washing	26,500
[3] Tf removed by acid washing	21,300
[4] Tf initially bound to TfR2 α at the cell surface ($10/9 \times [3]$)	23,700
[5] Tf initially bound to TfR2 α at the cell surface but resistant to acid washing	2370
[6] Tf internalized by all pathways ([2] [5]), also non-specifically bound and resistant to acid washing	24,100
[7] Tf in mock cells (non-specifically bound and resistant to acid wash)	6600
[8] Tf internalized via TfR2 α in TRVb-TfR2 α cells ([6] and [7])	17,500

Efficiency of the acid wash method

Our acid wash method removed approximately 90% of the cell surface membrane-bound Tf in TRVb-TfR2 α cells compared to normal phosphate-buffered saline (PBS) washing (data not shown). In addition to acid washing, washing with F-12 medium was necessary to remove bound Tf, suggesting that, like TfR1, TfR2 α binds apotransferrin at acidic pH but not at neutral pH.¹⁴ Addition of cold Tf into F-12 medium at pH 7.4 did not enhance the effectiveness of washing, verifying that washing at pH 7.4 is sufficient for removing cell-surface-bound apotransferrin.

Evidence for Tf internalization mediated by TfR2 α

After 1 h of incubation at 37 °C, cell-associated Tf in TRVb-TfR2 α cells and TRVb mock cells repre-

sents both internalized Tf and nonspecific cell-surface-bound Tf that are resistant to acid washing. Tf in TRVb-TfR2 α cells was 26,500 molecules/cell, much higher than the 6600 molecules/cell seen in TRVb mock cells (Table 1). Although the effectiveness of the acid wash method is only about 90%, the difference in cell-associated Tf between transfected cells and mock cells is too great to be attributed to residual cell-surface-bound Tf and therefore represents Tf internalized via TfR2 α . We calculate that about 17,500 Tf molecules/cell are internalized by TfR2 α (Table 1).

Iron uptake

Iron uptake by TRVb-TfR2 α cells after 1 h of incubation at 37 °C was not clearly different from that by TRVb mock cells, even though there were small differences at high concentrations of Tf (Fig. 2a). To investigate whether or not induced TfR2 α protein actually can donate iron to the cells, we determined the time course of ⁵⁹Fe uptake. Only after 1 h did a difference between TRVb-TfR2 α cells and TRVb mock cells become clear (Fig. 2b). Thus, TfR2 α -associated Tf could donate iron to cells, although its rate of donation is much less than that provided by Tf associated with TfR1. The data also indicate that CHO cells exhibit receptor-independent iron uptake from Tf, as described earlier.¹⁶

Efflux of Tf

To investigate the fate of Tf taken up through TfR2 α , we incubated TRVb-TfR2 α cells with ¹²⁵I-labeled Tf and acid-washed them before the time course of efflux was determined (Fig. 3). At time 0, Tf internalization by TRVb-TfR2 α cells was higher than

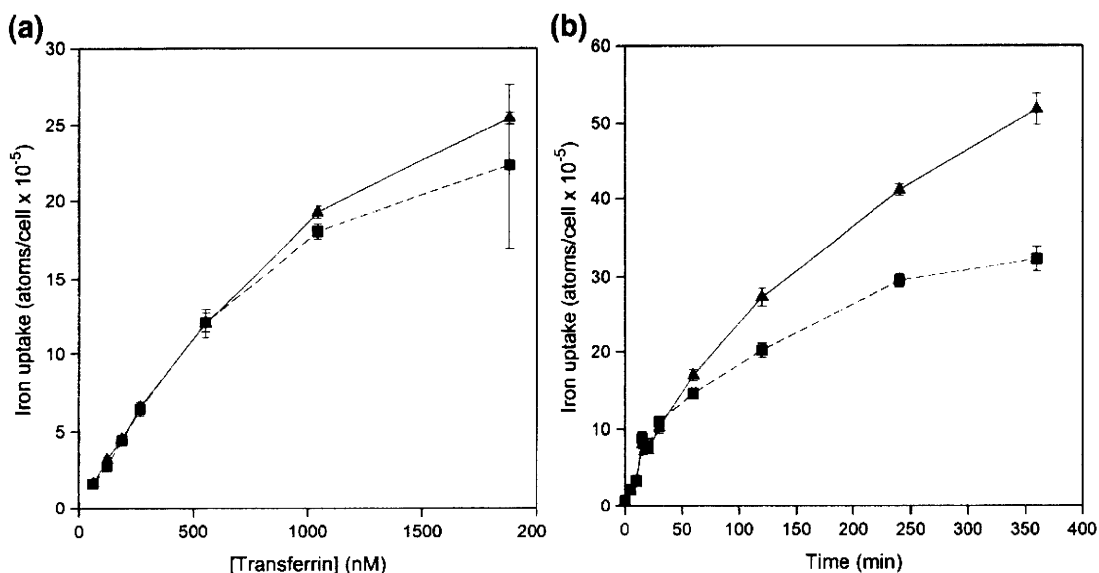


Fig. 2. Iron uptake at 37 °C as a function of Tf concentration (a). TRVb-TfR2 α cells (\blacktriangle) and TRVb mock cells (\blacksquare) were incubated with [⁵⁹Fe]Tf at 37 °C for 1 h, washed to remove unbound Tf, and then solubilized for counting. This experiment was performed in triplicate. Iron uptake at 37 °C with time was also investigated (b). TRVb-TfR2 α cells (\blacktriangle) and TRVb mock cells (\blacksquare) were incubated with 8.1×10^{-7} M [⁵⁹Fe]Tf at 37 °C for the indicated time, washed to remove unbound Tf, and then solubilized for counting. This experiment was also performed in triplicate.