

1 慢性肝不全の病像と治療

1. 蛋白・エネルギー低栄養

protein-energy malnutrition (PEM)

白木 亮

岐阜大学医学部附属病院 第一内科

1 栄養障害の頻度と特徴

肝臓は糖質・脂質・蛋白質・アミノ酸などの代謝および貯蔵に中心的な役割を果たしており、血糖の維持、グリコーゲン・アミノ酸・乳酸からの糖新生、脂肪酸からのケトン体の産生などに関与している。それゆえ慢性肝疾患の終末像の肝硬変では、PEMがしばしば出現する。

蛋白低栄養をアルブミン値 (3.5g/dL未滿)、エネルギー低栄養を間接熱量計での呼吸商 (0.85未滿) で評価すると、2007～2011年の肝硬変患者において48%の患者がエネルギー低栄養状態、67%の患者が蛋白低栄養状態で、その両者を有するPEMは18%と報告されている¹⁾。

肝硬変患者において間接熱量計によりエネルギー代謝を測定すると安静時エネルギー消費量 resting energy expenditure (REE) の亢進がみられる。さらにエネルギー基質の燃焼比率をみると糖質の燃焼比の低下・脂肪の燃焼比の亢進を認める (図1)。これは肝臓の萎縮によるグリコーゲン貯蔵量の低下に加え、インスリン抵抗性とグルカゴン・カテコラミン・コルチゾールなどの血中濃度の増加により、生理的なエネルギー基質としての糖質の利用効率が低下することによる。このような栄養代謝パターンは、肝硬変の重症度の進展とともに顕著に認められ (図1)、予後に影響を与える。

一方アミノ酸代謝では、分岐鎖アミノ酸 branched chain amino acids (BCAA) の低下と芳香族アミノ酸 aromatic amino acids (AAA) の増加、およびこれらのモル比である Fischer 比

Fischer's ratio (BCAA/AAA モル比) が著明に低下し、これを臨床的にアミノ酸インバランスと呼ぶ。このアミノ酸インバランスの機序は、肝臓で解毒能が低下したアンモニアを骨格筋で代謝するために BCAA が用いられることや、肝硬変患者で障害されるエネルギー代謝を代償するため BCAA をエネルギー源として燃焼することによる。アンモニアは生理的条件では肝の尿素サイクルによって解毒されるが、肝硬変ではこの代謝経路が障害されるため、骨格筋でグルタミン酸からグルタミンを合成する過程でアンモニアを取り込むことにより処理される。この経路が円滑に進むためには、グルタミン酸の供

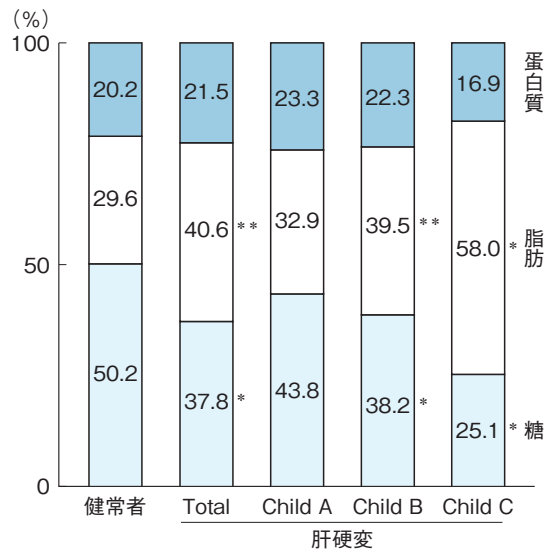


図1 ● 間接熱量計による肝硬変患者のエネルギー代謝状態 (岐阜大学第一内科)

*P < 0.01, **P < 0.05 対健常者

給が不可欠であり、その前段階でBCAAが必要である。よって、肝硬変患者の骨格筋はアンモニア解毒のためBCAAを血液から汲み上げることになる。

2 栄養アセスメント

肝硬変患者での栄養アセスメントは、蛋白・エネルギーの両面から行う。本邦で推奨されている栄養パラメータは、蛋白はアルブミン値であり、エネルギーは間接熱量計での呼吸商の測定である(図2)²⁾。しかしながら、間接熱量計は高価で特殊な機械であるため日常臨床で広く一般に行えない。そのため呼吸商にかわり日常臨床において用いるパラメータとして、静的なパラメータとして%AC・%AMC³⁾、動的なパラメータとして遊離脂肪酸free fatty acid (FFA)⁴⁾が、呼吸商と相関し有用であると近年報告されている。

3 栄養療法

肝硬変患者では小腸機能の低下を認め、さらに重度の肝硬変患者では腸管内細菌のbacterial translocationを伴う頻度が高く、生体網内系機能の低下とともに内因性感染症の原因になる。このような状況下で腸管の機能を保つため、原則的には経口・経腸栄養を優先すべきである。2003年の日本病態栄養学会で肝硬変患者の栄養基準が具体的に示され(表1)⁵⁾、2010年の日本消化器病学会肝硬変の診療ガイドラインでも栄養療法を行うよう強く勧められている²⁾。

1) 蛋白低栄養状態の栄養療法

肝硬変患者の蛋白低栄養状態はBCAA濃度と相関し、BCAA補充療法の根拠となっている。近年肝硬変患者への経口BCAA製剤投与の臨床研究において、様々な有効性が報告されている⁶⁾。2005年に本邦より報告された非代償性肝硬変患者646

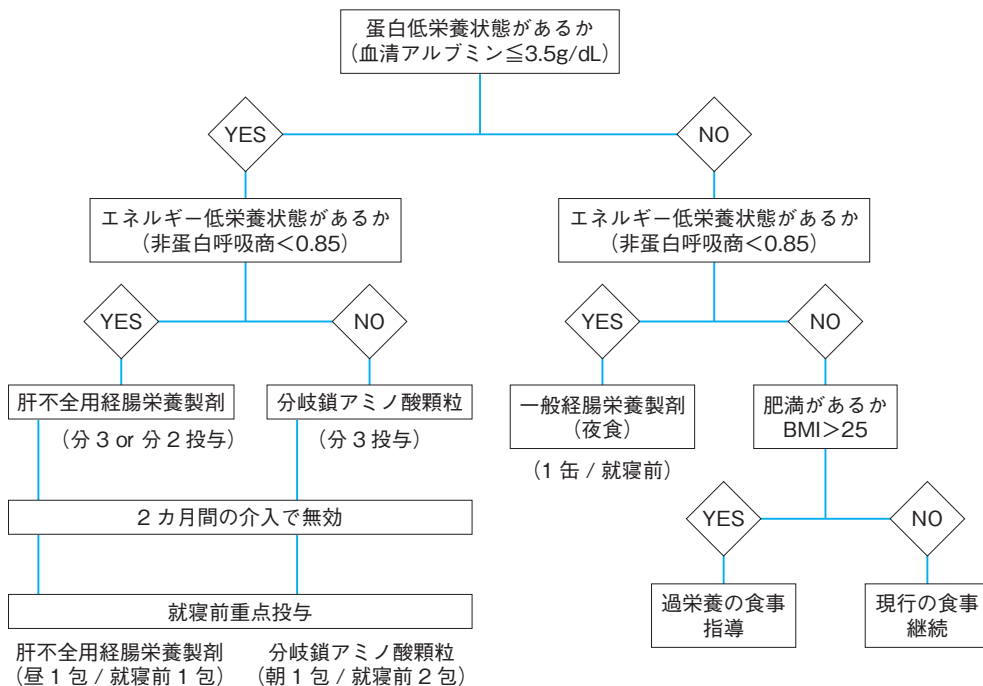


図2●栄養療法フローチャート(日本消化器病学会, 編. 肝硬変診療ガイドライン. 東京: 南江堂; 2010)²⁾

表 1 ● 肝硬変患者の栄養基準 (日本病態栄養学会, 2003 年)⁵⁾

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**/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****)

*第六次改訂 日本人の栄養所要量 (厚生労働省, 2000)

** kg: 標準体重 kg

*** 低アルブミン 3.5g/dL 以下, フィッシャー比 1.8 以下, BTR3.0 以下の場合には分岐鎖アミノ酸顆粒製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か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。

例を対象に, 2 年間の BCAA 製剤投与群と食事治療群の効果を比較した多施設無作為試験では, イベントフリー (死亡・肝癌の発生・食道静脈瘤破裂・肝不全病態の悪化) 生存率の有意な改善, 血清アルブミン値の有意な上昇, Short Form-36 での QOL 評価では全体的健康観の項目において改善が示されている⁶⁾。

2) エネルギー低栄養状態の栄養療法

肝臓に貯蔵されたグリコーゲンは空腹時のエネルギー源として供給されるが, 肝硬変では肝臓の萎縮によりグリコーゲン貯蔵量が激減する。そのため, 朝の空腹時には, 前述のごとくエネルギーの燃焼源として糖質の比率の低下・脂肪の比率が上昇し呼吸商が低下するのが特徴となる。肝硬変患者は, 健常者の 3 日間の絶食時に近い代謝状態にわずか半日の絶食で陥る。このエネルギー低栄養状態の肝硬変患者には, 分割食や夜食 (絶食時間の短縮) が推奨される^{2, 5)}。肝不全用経腸栄養剤を用いた就寝前食

late evening snack (LES) によって窒素バランス・間接熱量計でのエネルギー代謝パターン・QOL の改善が報告されている⁷⁾。

3) 肥満を伴う肝硬変患者の発癌と栄養療法

生活習慣の変化に伴い近年一般人口における肥満が著増し問題となっている。2007 ~ 2011 年の腹水・浮腫および癌患者を除いた肝硬変患者の BMI $\geq 25.0\text{kg/m}^2$ の割合は 33.7%であった¹⁾。すなわち肝硬変患者の肥満の頻度は 1995 年以降漸増し, 現在国民栄養調査による一般人口と同等以上の割合である。

肝硬変における予後を考えるうえで肝癌の発生は重要な点であるが, 本邦での非代償性肝硬変患者 622 例を対象に行った長期 (1997 ~ 2003 年) にわたる多施設ランダム化対照比較試験において肝癌の発生リスクを検討すると男性・糖尿病合併・AFP 20ng/mL 以上・肥満 (body mass index 高値)・低アルブミン血症が統計学的に有意な因子で

あった⁸⁾。1000日追跡の肝癌の発症は、BMI 25未満では12.8%に対しBMI 25以上では27.3%と2倍以上有意に高率であった⁷⁾。以上より、肥満を伴う肝硬変患者には発癌のリスクを踏まえ、今後介入が重要となってくる。

肥満に対しての治療は、食事・運動療法が基本となる。今後肥満関連肝発癌抑制については、運動・食事療法を含めさらなる基礎・臨床的な検討が必要である。

4 次のニーズは？

肝硬変患者において、蛋白質・エネルギー低栄養に対するBCAA製剤の投与やLESの導入などの栄養治療介入効果のエビデンスによりガイドラインが作成され、広く臨床で行われるようになった。一方で現在の肝硬変患者では、肥満患者も約3割存在する。肥満は、肝の炎症・線維化や発癌との関連があるため対策が必要であり、それらの患者に対する栄養・運動療法の効果のエビデンスを蓄積し、今後のガイドライン作成が望まれる。

文献

- 1) Shiraki M, Nishiguchi S, Saito M, et al. Nutritional status and quality of life in current patients with liver cirrhosis as assessed in 2007–2011. *Hepatol Res.* 2013;43: 106–12.
- 2) 日本消化器病学会, 編. 肝硬変診療ガイドライン. 東京: 南江堂; 2010.
- 3) Terakura Y, Shiraki M, Nishimura K, et al. Indirect calorimetry and anthropometry to estimate energy metabolism in patients with liver cirrhosis. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2010; 56: 372–9.
- 4) Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, et al. Free fatty acid as a marker of energy malnutrition in liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2014; 44: 218–28.
- 5) 森脇久隆, 加藤章信, 寺元房子. consensus I 治療食と栄養教育 1. 肝硬変. *日本病態栄養学会誌.* 2003; 5: 83.
- 6) Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3: 705–13.
- 7) Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, et al. BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition.* 2007; 23: 113–20.
- 8) 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.* 2006; 35: 204–14.