

高知肝臓座談会

司会/大西 三朗 氏 高知大学消化器内科学 教授
森脇 久隆 氏 岐阜大学消化器病態学 教授
小野 正文 氏 高知大学消化器内科学 講師
栄枝 弘司 氏 近森病院消化器内科 部長
前田 隆 氏 クリニック地球33番地 院長

非代償性肝硬変と 最近の栄養治療

—NASH、NAFLDを含めた栄養療法のあり方—



肝疾患の患者動向

大西 肝硬変は種々の合併症を併発し、従来はその主な死亡原因は肝癌、肝不全、消化管出血でした。しかし最近では、静脈瘤に対する内視鏡的治療の進歩や分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 製剤などの開発により、肝性脳症や浮腫・腹水などの肝不全症状の治療が可能となり、生命予後が改善されています。その結果、肝硬変の死亡原因の半数以上は肝癌が占めるようになりました。したがって、肝硬変から肝癌への進展抑制は極めて重要です。そこで、本日は肝硬変の栄養療法の意義についてお話しできたいと思います。はじめに、慢性肝疾患の動向についてお伺いします。

前田 クリニック地球33番地を受診される外来患者さんの約70%は肝疾患です。大学病院で診療していた時は、肝硬変合併肝癌が外来の約50%を占めていました。現在は全く状況が異なり、患者さんの約60%がウイルス性肝炎で、このうちC型肝炎が約80%を占めています。次いで、非アルコール性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) 及びアルコール関連脂肪肝が約20%、自己免疫性肝疾患が約15%です。また、肝疾患全体の約85%が非肝硬変で、肝硬変は約12%、治療歴のある肝癌が約4%の割合です。肝癌はそのほとんどがChild Aの代償性肝硬変を基礎疾患としています。

栄枝 近森病院の消化器内科外来の肝疾患患者さんの内訳は、C型慢性肝炎・肝硬変が約70%を占めており、そのうち肝硬変は約40%です。そのほかB型肝炎・肝硬変は約5%、自己免疫性肝疾患約5%、アルコール性肝障害は約10%です。肝癌の治療歴のある患者さんは全体の約15%で、C型肝硬変から発生したものが多くを占めています。近森病院は24時間体制の急性期病院です。食道胃静脈瘤からの出血例も多く、年間140~150例の上部消化管出血のうち約12~15%を占めており、原因疾患の約半数はアルコール性肝硬変です。

小野 高知大学病院では、大学病院の特徴としてC型肝硬変をベースにした肝癌患者さんが多く、肝疾患入院患者さんの約80%を占めてい

ます。また、非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH) の治療および研究に力を入れていますので、外来ではNASHは20%程度にのぼると思われま

大西 高知県は人口当たりの肝癌死亡率が全国でも最上位ですが、岐阜県はいかがですか。

森脇 岐阜大学消化器内科では、肝臓癌と肝不全を中心に臨床研究を行ってきました。ですから若干内訳が異なり、外来では肝硬変が40%、肝炎が60%の割合です。肝炎はやはりC型肝炎が中心で、インターフェロン (IFN) の維持療法が大部分です。肝硬変も外来でのフォローアップ中、発癌の有無に関わらずこの治療が中心です。入院患者さんの約80%は肝硬変で、肝臓癌の再治療目的での入院が50%以上を占めているのも大きな特徴です。



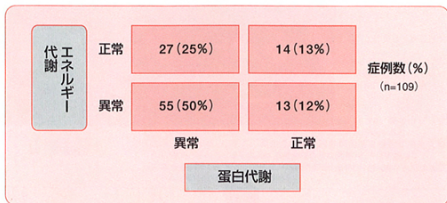
大西 三朗氏

非代償性肝硬変の最新治療

大西 肝硬変の栄養療法について、最新の話題をご紹介します。

森脇 我々の検討では、入院肝硬変患者さんの約80%が蛋白質・エネルギー低栄養状態 (Protein Energy Malnutrition: PEM) を呈していることが認められています (図1)。栄養学的サポートの適応は、身体計測および血清

図1 肝硬変患者における蛋白質・エネルギー低栄養状態の頻度



Tajika, M. et al.: Nutrition, 18 (3), 229-234, 2002 (より作成)

アルブミン (Alb) 値やアミノ酸代謝動態などの指標により評価しておく必要があります。BCAA製剤の使い方としては、低蛋白栄養のみがある場合にはBCAA顆粒製剤で十分です。しかし、PEMを呈する患者さんにはBCAAとエネルギーを同時に補充する製剤を用いる必要があります。もう一つ重要なのは、LES (Late Evening Snack) の考え方

です。例えばアミノレバンENを1H3回処方する場合、1包をLESとして就寝前に投与します。エネルギー不足がさほどひどくなければ1日1包で十分ですから、それを就寝前に服用していただくことでエネルギー代謝や自覚症状が明らかに改善します。これまでLESは普通食で良いのか、あるいは予後やQOL改善のためのBCAA付加が必要かは明らかではありませんでした。しかし、肝硬変患者さんでは空腹時のグリコーゲン蓄積が少ないために、長期間空腹になると各臓器が低エネルギー状態に陥り、飢餓状態となります。そして、血糖維持のために糖質ではなく脂肪や蛋白質の燃焼比率が高くなってきます。また、肝硬変患者さんは、早朝の呼吸商 (RQ) が低値ですが、LESにより回復することが明らかにされています。さらに、RQ<0.85群ではRQ≥0.85群



森脇 久隆 氏

に比べ、予後が不良であることが報告されています (田近正洋ほか; 消化器科, 26 (5), 518-525, 1998)。非代償性肝硬変患者さんを210kcalの軽食 (Snack群: 19例) とアミノレバンEN 1包 (BCAA群: 19例) に無作為割り付けし、3カ月間のLESを実施した全国試験では、BCAA群でAlb、BCAA/Tyr濃度比 (BTR)、総蛋白、赤血球数、尿素窒素 (BUN) の有意な上昇が認められました。また、自覚症状の検討では、両群で全身倦怠感が改善しましたが、易疲労感ではSnack群に比べBCAA群で有意な改善が得られています。さらに、BCAA群ではRQが上昇し (図2) 脂肪燃焼が有意に減少しましたが、Snack群では有意差は認められませんでした。また、窒素排出もBCAA群で有意に改善していました (Nakaya, Y. et al.: Nutrition, 23, 113-120, 2007)。これらの成績から、非代償性肝硬変患者さんのLESとしては、軽食よりもアミノレバンENが有用であると考えられます。このあたりがBCAA製剤の使い方のコツであると思います。

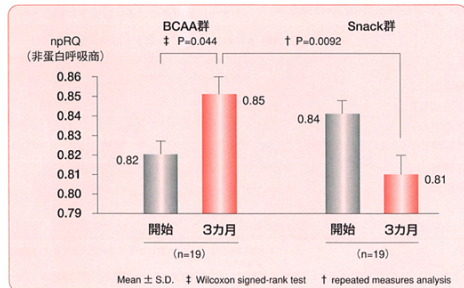
栄枝 LESはBCAA顆粒製剤単独の場合でも、食後3分で処方するよりは、2分にして朝1パック、眠前に2パック処方した方が効果的でしょうか。

森脇 肝硬変患者さんは相対的なエネルギー飢餓状態にありますので、昼間に服用するとアミノ酸が燃焼されて蛋白合成に回りません。夜間就寝中はエネルギーを多量に消費しませんので、アミノ酸は蛋白合成に使われて、Alb値が上昇しやすくなります。ですから、無効例については一度夜間重点型の投与に切り替えるなどの工夫が必要であると思います。

栄枝 糖尿病を合併した患者さんでBCAA製剤が必要な方には、1日の必要カロリーを1,600~1,800kcalとして、そのうちの210kcalをアミノレバンENとして眠前に投与しています。その場合、血糖が上昇することが多く、夜間の高血糖を抑えるために、眠前にα-GIを投与していますが、朝方に低血糖を起こさないか危惧しています。糖尿病患者さんへのLES投与の場合の血糖コントロールについてはいかがお考えでしょうか。

森脇 まずLESの考え方ですが、

図2 非代償性肝硬変患者におけるLESのnpRQへの影響



Nakaya, Y. et al.: Nutrition, 23, 113-120, 2007 (Table5より作成)



小野 正文氏

一つは主として夜間に蛋白合成をさせるということです。もう一つは耐糖能異常の基本的な治療法としての分割食です。1日3食とすれば、その一部を4食目にもっていくわけです。欧州静脈経腸栄養学会 (ESPEN) や米国静脈経腸栄養学会 (ASPEN) のガイドラインでは、肝硬変における蛋白質・アミノ酸の摂取量の基準が示され、肝硬変患者さん

には総カロリーから200kcal程度を差し引いて、LESを含めた1日4~6回の分割食の摂取を推奨しています。現在の日本の生活パターンではこのような分割食は無理ですので、栄枝先生のようにα-GIで血糖をコントロールし、かつ分割食で早朝の低血糖をできるだけ平坦化するという考え方は適切であると思います。低血糖の心配もむしろないとします。

大西 肝硬変では食道静脈瘤の処置を行う場合、絶食しますが、その間の栄養サポートについてお伺いします。

森脇 肝硬変の患者さんでは、胃カメラなどの検査で朝食して、絶食時間を長くするのは好ましくなく、できるだけ絶食時間を短くすることが重要です。肝癌の手術を含む治療、特に肝切のできないような肝動脈化学塞栓療法 (TACE) はアミノレバンENを投与して栄養サポートを行ったほうが、

その後の合併症発生率が低いという報告があります (Poon, R. T. P. et al: Aliment. Pharmacol. Ther., 19, 779-788, 2004, 表1)。肝癌の治療は反復しますと肝予備能が徐々に低下します。また痛みや発熱などで体力を消耗しますから、治療耐用性を上げる意味で栄養サポートは極めて重要です。

大西 非代償性肝硬変で見られる肝性脳症に

対するBCAA製剤の効果はいかがでしょうか。

森脇 日本の肝硬変脳症の治療体系では、現在でもBCAA製剤の点滴が第一選択で、2~4時間で覚醒する症例もあります。我々の検討ではこれを反復すると、2~3日間で70~80%まで覚醒することが認められています。これで覚醒しない症例をいかに治療するかということが課題であると思います。

脂肪性肝疾患 (NAFLD、NASH) の マネジメントと 肝硬変への進展抑制

大西 最近、NAFLDやNASHが話題になっていますが、肝硬変への進展抑制や栄養管理についてご紹介いただけますか。

小野 NASHは約20%が肝硬変へ進展すると言われます。しかし、NASH、NAFLDともメタボリックシンドロームを多く合併しており、肝硬変に進展するまでに心筋梗塞などの他疾患で死亡するケースがあるため、肝硬変への進展が20%程度にとどまっていると考えられています。脂肪性肝疾患は、インスリン抵抗性を基本病態としており、食事内容は糖尿病と同様に制限しながら、できれば4~6回の分割食が望ましいと言えます。総エネルギー量としては25~30kcal/kg/日が適当であり、脂肪食は総エネルギーの20%以下にするのが適当です。我々の75gOGTTを用いたNASH患者さんの耐糖能検査では、「糖尿病型」、「境界型」、

表1 肝動脈化学塞栓療法後の合併症発生率

	BCAA群 (n = 41)	コントロール群 (n = 43)
腹水*	3 (7.3%) †	10 (23.3%) †
末梢浮腫*	4 (9.8%) †	12 (27.9%) †
消化性潰瘍出血	1 (2.4%)	3 (7.0%)
静脈瘤出血	1 (2.4%)	0 (0%)
肝性脳症	0 (0%)	1 (2.3%)
肝性膿瘍	0 (0%)	1 (2.3%)
腫瘍破裂	1 (2.4%)	1 (2.3%)
腎不全	0 (0%)	1 (2.3%)
その他の合併症	7 (17.1%) †	16 (37.2%) †

BCAA: 分枝鎖アミノ酸
合併症が2つ以上の患者を含む
*治療を要した腹水あるいは末梢浮腫の進展または悪化
† BCAA群とコントロール群には有意差が認められた (P<0.05, χ^2 test)。両群間の他の合併症発生率には有意差は認められなかった。

Poon, R. T. P. et al: Aliment. Pharmacol. Ther., 19, 779-788, 2004

「正常型」がそれぞれ全体の1/3ずつであることがこれまでに明らかになっています。さらに、「境界型」・「正常型」では、インスリンの過分泌とその遅延化が顕著なため、糖負荷後180分の血糖値は、空腹時血糖値よりも低下している患者さんが多くになっているわけです。このためインスリン抵抗性が高いNASH患者さんほど、食後に高度の空腹感を感じるようになり、間食や過食を止められなくなっていることが明らかになってきました。また、高インスリン状態は脂肪肝の悪化と内臓脂肪増加を促し、NASHの病態をさらに悪化させると考えられます。NASH患者さんには、ただ単に間食を指導するだけでは不十分であり、間食をうまく取り入れた上で、先述の様に糖尿病に準じた頻回・少量の食事指導が望ましいと考えられます。さらに、NASHも肝硬変になった場合などは、他の原因の肝硬変と同様に、LESなどを含めたBCAA製剤の服用が有効である場合があり、バランスのとれた栄養状態を保つ必要があると思われる。

大西 NASHの場合は空腹時高インスリン血症があり、インスリンの過分泌があるのです。通常の肝硬変で耐糖能が低下してくる場合は、インスリンの分泌が枯渇しつつあって、NASHとは異なります。

前田 私の外来でも脂肪肝関連の病態が約20%あります。NASHは予後が悪く、肝硬変肝臓に進展しますので重点的な治療が必要です。肝生検以外にこれを鑑別できる簡便なマーカーはないのでしょうか。

小野 現時点では最良のマーカーはないと思います。やはりトランスアミナーゼやフェリチン値、高感度CRP (hsCRP) 値の高い場合はNASHの進展と関連するとされますが、こういった指標で評価するしかないと思います。

栄枝 平成20年4月からメタボリックシンドロームに着目した生活習慣病予防のための特定健診が実施されますね。これにより脂肪肝関連疾患で受診勧奨となる患者さんもかなり多くなると予想されますので、肝生検以外に単純脂肪肝とNASHとを鑑別できる簡便なマーカーがあればよいのですが。

小野 NAFLDよりもNASHのほうがメタボリックシンドロームの合併頻度が高いことが分かっています。ですから、メタボリックシンドロームの診断基準項目を多く満たしている患者さんはNASHを疑い肝生検などの精査をすることが重要です。

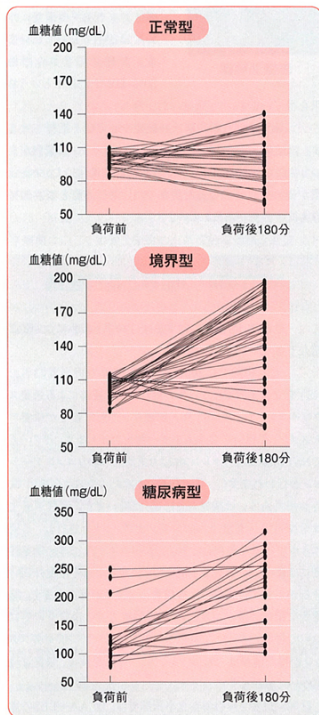
森脇 インスリン値を指標とするのは難しいのですか。

小野 健診ではコスト的に無理があると思われます。現在

健診では、空腹時血糖値(FBS)とHbA1cで評価しています。しかし、これらの検査ではNASHやNAFLDを発見できないことが多いのが現状です。インスリンが非常に過分泌していますから、血糖値そのものに反映されないのです。それで糖尿病にならなければ、FBSやHbA1cも上昇してこないという現状があります。

大西 インスリン抵抗性がありますから、インスリンを過分

図3 NASH患者の75gOGTT糖負荷後血糖値の推移



提供：高知大学消化器内科学 小野 正文



桜枝 弘司氏

認して、何とか血糖を上げないように調整している状態ですね。栄養状態を正確に評価する検査については、いかがでしょうか。

森脇 蛋白に関しては血清アルブミン濃度で評価し、非常に低い状況が続くならばアミノ酸分析をお勧めします。エネルギー栄養についてはBMIで良いと思います。肝硬変患者さんの約30%はBMI 25以上という結

果を得ています。

大西 肥満を伴う脂肪肝は肝硬変や肝発癌を進行させます。以前は、肝臓病の栄養治療は高カロリー・高蛋白が良いとされていました。しかし、食生活の欧米化により栄養状態が極めて良好になった現在では、栄養治療を根本的に考え直す必要があると思います。

NSTの取り組みと病診連携

大西 最後に、肝疾患に対するNSTの取り組みについてご紹介下さい。

桜枝 近森病院では2003年から各職種の担当者73名でNSTを立ち上げました。その流れは、看護師による栄養スクリーニングおよびNST介入依頼後、管理栄養士が栄養アセスメントを行い必要エネルギー量を算出します。そのうえでNST回診・カンファレンスにより主治医へのリコメンデーションが行われます(図4)。NSTのカンファレンスは全科型で、各診療科あるいは病棟ごとに週1回行います。管理栄養士は全NST介入患者さんの栄養アセスメントを施行し、必要エネルギー量を算出して主治医にリコメンデーションします。栄養評価には体成分分析装置も用いています。正確で精度の高い分析が可能で、速やかに被験者のデータが得られます。経時的に栄養評価ができますので、治療方針の決定や変更において有用です。NST栄養カンファレンス・ラウンドで各スタッフが得た情報は、カンファレンスシートに記載後、栄養管理について検討します。

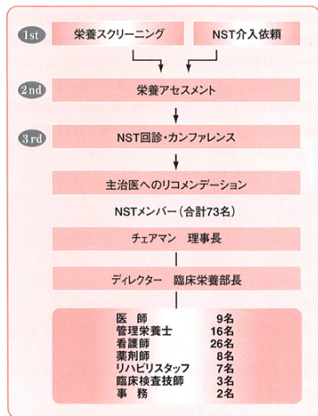
肝硬変患者さんの栄養食事指導では、BCAAやLESの意

義も含めた栄養療法の動機付けと医師も加えた服薬指導を行います。BCAAを含めた具体的な栄養必要量は、栄養サポートガイドラインに準じて決定します。その他、鉄制限食についてはC型慢性肝炎および肝硬変患者さんではHbを確認の上で、原則として6~7mg/日の鉄制限食とします。ただし、亜鉛の低い患者さんは、鉄制限食にすると同時に亜鉛が減少するので、亜鉛の補充と定期的検査を施行しています。

大西 前田先生は栄養指導をどのようにされていますか。

前田 栄養士の方に定期的に来ていただき、必要があれば指導していただいています。C型の場合は鉄制限食の指導や、NAFLDの場合は運動と食事制限を指導しています。当院ではChild Aの患者さんが多く、この段階では生活指導や食事指導に関してきつい制限はしません。低蛋白や低脂肪の食事習慣がある方には、バランスの良い食事を摂り、塩分を若干制限していただいています。また、過度の安静はとらないように、有酸素運動を30分程度、できれば筋力トレーニングをするよう指導しています。また、問診で夕食から朝食までの絶食時間が10時間以上になる方は夕食を少し残して就寝前に食べる、または夕食を減らしておにぎりやパ

図4 近森病院におけるNSTシステム
(2003年7月1日 NST稼働開始)



提供: 近森病院消化器内科 桜枝 弘司

ナナなどの軽食を摂るように指導しています。つまりご自身で長期に継続できるLESを摂っていただくということです。しかし、食事摂取が充分でないような場合には肝不全用経口栄養剤アミノレバンENをLES1包、あるいはLES1包を含む1日2包で用いています(表2)。

実際、どの程度蛋白エネルギー・飢餓状態にあるのかは十分に把握はできませんが、当院では血清アルブミン値やBMIなどの経過をみることで栄養状態の動きを把握するようにしています。BCAAのみの服用で低アルブミン血症の改善が見られない場合はアミノレバンENに変更しています。慣れ親しんだ食生活に介入することは困難なことが多いと感じていますが、肝硬変患者への早めの栄養治療の介入が重要と思っています。

小野 鉄制限食ですが、鉄沈着はNASHの炎症に影響し、瀉血が有用とされています。したがって、NASH患者さんにも鉄制限を心掛けて頂きたいと思います。

大西 病診連携はどうされていますか。

栄枝 当院は急性期病院ですので、紹介入院が多く、退院後もかかりつけ医や外来治療をお願いできる近くの診療所との密接な連携が必要です。そこで、栄養科では地域医療勉強会や連携先施設の管理栄養士を招待した臨床栄養セミナーを月1回行っています。

大西 前田先生は病診連携について、いかがお考えでしょうか。

前田 クリニック地球33番地では、肝硬変患者さんは15%程度であり、今後肝硬変に進展していくような患者さんが多いのが現状です。このような患者さんを肝硬変に進展させないよう、できればその原因を断つということを主眼にしてIFN治療や抗ウイルス療法を行っています。治療抵抗性の腹水などを有する患者さんは少ないですが、このような患者さんが来られた場合は、近森病院のような基幹病院に入院を依頼して治療をしていただき、その後こちらで患者さんを診療する形になります。画像診断で肝発痛や食道静脈瘤のフォローはしております

で、問題があれば再度、基幹病院で診ていただくこととなります。このような病診連携がうまく稼働するためには、あたり前のことですが、開業医が患者さんの状態に応じたきめ細かな対応を継続することが大切だと思います。そして栄養指導の点も含め、今後、病診連携が深まれば患者さんにとっても大きなメリットになると考えます。

大西 大学でのNSTの状況はいかがでしょうか。

森脇 岐阜大学ではNSTが全病的に立ち上がっています。対象領域は消化器科が約1/3を占め、肝疾患患者さんについては週1回NSTがラウンドします。NSTが入院時に適正な栄養評価を行うことで、在院日数が予測できます。

大西 肝硬変から肝発痛を予防するには、それぞれの病期や病態に応じて栄養士を含めた多面的な治療が必要です。栄養療法のリベラルアップには、チーム医療の努力も必要であり、市民公開講座等を通して患者さんの教育も必要です。本日の内容が高知県内で診療にあたる先生方の日常診療の参考になれば幸いです。ありがとうございました。



前田 隆氏

表2 肝硬変患者の栄養基準

1. エネルギー必要量
食事摂取基準*を目安にする
耐能異常のある場合: 25~30kcal/kg(標準体重)/日
2. 蛋白質必要量
蛋白質不耐症がない場合**: 1.0 ~ 1.5g/kg/日
蛋白質不耐症がある場合:
低蛋白質食(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***)

*: 日本人の食事摂取基準(2005年版)

** : 低アルブミン3.5g/dL以下、Fischer1.8以下、BTR3.0以下の場合にはBCAA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、やせ型では、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。

編集/日本病態栄養学会: 病態栄養専門職のための病態栄養ガイドブック, P121, メディカルレビュー社, 2005

注意: アミノレバンENの承認されている用法・用量は「通常、成人に1回量として1包(50g)を約180mLの水又は温湯に溶かし(約200kcal/200mL)1日3回食事共に経口摂取する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。』です。