総 説

肝疾患の食事療法*

織田 敏次**, 福島 秀夫***

** 東京大学医学部第一内科

*** 東京都立立川短期大学食物学科

Nutritional Aspect of Liver Disease in Man

Toshitsugu ODA**, Hideo FUKUSHIMA***

** *Department of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo*

*** *Department of Food and Nutrition, The Tachikawa College of
Tokyo, Akishima-shi, Tokyo*

肝疾患の治療は、表1に示すとおり肝細胞自体に対しその仕事をたかめ、抱合・解毒を促し、代謝を是正する立場——主として機能的な面と、間葉細胞に対する治療——主として構造の是正を期待する立場にわけることができよう。

食事因子に対する配慮は、主として前者の肝細胞の代謝に対してむけられる。肝細胞の代謝を是正することによって、肝の仕事を回復させようということである。肝の炎症がウイルスによって惹起されるのであれば、このウイルスに対する治療法が優先してしかるべきであるが、これはなお将来のことに属する。

食事たん白の治療医学への応用

たん白の栄養価値が、はじめて臨床家によって確認されたのは、Kwashiorkorの発見(1933)が契機となっている。ひきつづいて動物実験がさかんに行なわれ、これによってたん白の栄養効果が肝および肝細胞レベルで確かめられ、臨床におけるたん白時代を促すことになった。

これらの成績をもとにして、まず最初に高たん白食事が病気の治療に応用されたのが、肝疾患である。肝硬変症を一種の栄養欠陥による疾患と考え、Patek(1937)がたん白 150 g、脂質 170 g、大量の酵母を含む総カロリー約 3600 Cal の高たん白、高カロリー、高ビタミン食を腹水をもつ肝硬変患者の54名に与え、腹水の消失および生存率からみて良好な成績を報告した。それまでは高糖質食が治療食の主体をなしており、たん白はむしろ肝疾患には禁忌とされていたのであるから、このような治療の試みは治療学における大きな変化といってよい。

しかし、このように多くの量をとることが、はたして

必要かどうかについてはその後批判的な意見もみられるようになり、また日本人にはこれほど大量のたん白摂取がなかなか困難であり、通常は 100 g 程度の量が採用されている。

われわれの病院においても現在用いられているものは、たん白質 100 g、脂質 50 g、糖質 400 g、総カロリー 2,450 Cal となっており、教室で観察された過去 40 年間の成績から、たん白食事療法を境にして、肝硬変患者の予後がかなり改善されたことは事実である。低たん白高糖質食事の時代は、肝硬変患者の half survival time が腹水出現後約 6 か月であったのに対し、しだいに高たん白食の時代に移ってきてこれが約 2 年近くまで延長している(図1)。なかには 10 年以上の生存も可能になっている症例が少なくない。それだけ高たん白食事が効いていることはまちがいない。これが現在の肝疾患の治療の基調をなしている。

しかし逆に、肝性昏睡を誘発する危険性のある患者に対しては、たん白は極度に制限する必要があることはいうまでもない。

つぎに脂質の量、ないし不飽和脂肪酸の是非が問題になるが、わが国では 50 g 前後の比較的小さい量が推奨されている。少なくとも脂質の制限は不必要な配慮といえる。不飽和脂肪酸については、賛否両論あいなかばしている。

障害肝に不足している物質を拾ってみると、ヒトの剖検肝についてグリーゲンが予想以上に割合よく保たれている。脂質の量にも差がない。差のあるのは RNA と DNA の比、したがって DNA にくらべて RNA が減少していることである(表2)。単位重量あたりのたん白はむしろ糖質の減少分だけ逆に増すことになる。

生検肝組織について酵素活性を測ってみると、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変とその差がみとめられる(図2)。ことに急性肝炎の初期の肝細胞は乱れが最も著しい。慢

* 本論文は第27回日本栄養・食糧学会総会シンポジウムにおいて発表した。

** 〒113 東京都文京区本郷 7-3-1 *** 〒196 昭
島市東町 3-6-33

性肝炎、肝硬変には乱れが小さくなっているが、少なくとも再生してきた肝細胞にはそれほどの機能異常はないものと理解できる。それでは急性肝炎の乱れを生じている酵素を正常にもどすことであるが、それには素材であるアミノ酸を投与することが精いっぱいである。

それではそのアミノ酸のパターンをどのように工夫したらよいか、これが現在われわれの考えねばならない点だと思う。少なくとも肝細胞の再生にもっとも適したアミノ酸のパターンが考えられてよいかもしれない。

たん白、アミノ酸の経管ないし経 静脈補給

食事の摂取不十分な肝患者に対しては、アミノ酸混液の経静脈補給や乳たん白混液の経管補給が試みられている。

Peter (1968) は、低ナトリウム粉乳を主にした混合栄養液(表3)をつくり、食事としてではなく、患者への

表 1. 肝疾患の治療法

I. 肝細胞に対する治療(主として機能の亢進)

1. 仕事をたかめる
 - a. 利胆
 - b. アルブミン, クレアチン, プリン塩基, 糖質, 脂質の補給
2. 抱合・解毒
 - a. ビリルビン, BSP, ICG (色素)
 - b. アルコール, 薬物, 化学的毒物
 - (c. 肝障害微生物の無毒化)
3. 代謝の是正
 - a. 食事因子
 - b. ビタミン, ヌクレオチド
 - c. 内分泌因子

II. 間葉細胞に対する治療(主として構造の是正)

- a. グルココルチコイド
- b. 免疫抑制剤
- c. 広義の抗炎症剤

心理的影響を考えて薬として供給する方法を用いて、カロリー不足を補うことに成功している。

肝治療食への実験的アプローチ

障害された肝細胞を修復するには、細胞の再生能に期待をかけるのが一つの方策であることはいうまでもない。それには、(1)肝細胞の再生能を刺激すること、(2)肝細胞の再生に必要な栄養因子を補給することが必要になる。われわれはこの問題について、両面から追求してきたが、ここでは栄養因子について実験成績を述べる。

1. 臨床的観察

肝臓腫患者について、1/2 肝葉切除手術後の肝再生期におけるたん白の動態を追求した成績をみると、この時期の血液生化学検査からは、アルブミン、尿酸、尿素、遊離脂肪酸の減少の著明な時期を経て約1週間で回復に向かう。コリンエステラーゼ、乳酸脱水素酵素、GOT、GPT には変化がみられない(図3)。

これらの変化にくらべ、より早い時期に血漿遊離アミノ酸の変化が現われる。術後36時間で、一過性に多くのアミノ酸レベルに低下が認められたが、とくにリジン、アラニン、セリン、パリン、スレオニンなどが著し

図 1. 肝硬変: 腹水出現後の予後
(年代による推移)

表 2. ヒトの肝生検組織の化学的組成, g/100 g 乾燥重量

	BSP%	たん白	脂質	グリコゲン (酸性)	RNA	DNA	RNA/DNA
対 照 (12例)	0	50~10	10 ~14	9.5~14.0	2.3~3.7	0.7 ~1.2	2.7~3.7
急性肝炎 (6例)	5~25	53~65	9.5~19.8	7.5~16.0	2.6~4.0	0.75~1.02	2.7~3.3
慢性肝炎 (6例)	2~10	48~51	13 ~18.7	4.9~ 9.2	2.6~4.1	0.9 ~1.15	2.8~4.0
肝硬変症 (5例)	20~25	60~65	10.5~14.9	3.9~12.3	3.2~3.8	1.3 ~1.9	2.0~3.0

BSP: ブロームサルファレン試験

表 3. 補食組成* (低食塩粉乳)

成 分	1 日量 (g)				熱量 (Cal)
	糖 質	たん白質	脂 質	総 量	
植物油			48	48.0	432
低食塩粉乳	70	50	52	188.0	940
半消化態でんぷん	32			34.0	128
人工ラム調味料	1			2.0	4
天然桜桃調味料				1.0	
食べに				0.6	
水				240.0	
計	103	50	100	510.0	1500

*R.S. Peters (1968)

図 2. ヒトの肝生検組織の酵素活性

図 3. Blood chemistry in partially hepatectomized patient (retention cyst of 1. lobe)

く変動し、再生肝に必要なアミノ酸のさかんな移動が血液を介しておこなわれていることがうかがわれる。術後3日ごろからは、変動したアミノ酸のほとんどが術前値に近づいている(図4)。

2. 実験的観察

ネズミの肝の2/3切除を行ない、肝実質細胞の再生像

をみると、核分裂のピークは術後27時間から30時間の間にみられる。

肝重量は術後1日で術前(切除肝重量よりの推定肝重量)の約50%, 7日で約80~90%まで急速に回復するが、肝たん白含量は、肝湿重量当り、術後1, 3日と減少し、7日でやや増加の傾向を示すが、なお術前値まで

図 4. Changes of plasma amino acid levels in a partially hepatectomized patient

図 5. Concentration ratios of free amino acid levels in the liver: partially hepatectomized (3 days before)/control

回復していない。

肝組織中の遊離アミノ酸濃度 ($\mu\text{moles}/\text{たん白窒素 g}$) は、術後1日においてグルタミン酸 (グルタミンを含む) など、2~3のアミノ酸の上昇の傾向がみられるが、3日後にはほとんどすべてのアミノ酸が著しく上昇する。とくにアラニン、バリン、ロイシンは、術前値の約5倍となり、特異なアミノ酸パターンを示す(図5)。術後7日では、これらの上昇したアミノ酸は、いずれも減少の傾向がみられ、なかにはほぼ術前値まで低下するものもある。

このような肝臓器内のアミノ酸プールの増加が、血中アミノ酸プールから動員されたものか、肝たん白異化の亢進によるかはさらに検討を必要とする。

^{14}C -ロイシンを白ネズミ腹腔内に投与し、肝たん白へのとりこみ (cpm/mg たん白) をみると、肝葉2/3切除手術後3日で最高となり、7日でもかなり上昇している。肝のロイシンプールは、前述のとおり、術後3日で著明に増しており、その比放射能は逆に低下している。したがって肝たん白比放射能 (cpm/mg) 対肝遊離ロイシン比放射能 (cpm/mg) の比率は著しく上昇し、肝たん白のロイシンの利用が亢進しているものと考えられる

図 6. Specific activities of liver protein and leucine 2hrs after ^{14}C -leucine injection

表 4. 肝硬変症患者的肝静脈血アミノ酸濃度 ($\mu\text{mole/l}$)

	肝静脈血 (肝硬変症 56歳♀)	対照静脈血 (健康者 5例平均)
アラニン	100 ↓	263 ± 50
バリン	109	179 ± 32
グリシン	142	205 ± 59
イソロイシン	28	65 ± 19
ロイシン	58	119 ± 18
プロリン	127	173 ± 30
スレオニン	60	118 ± 30
セリン	145	159 ± 42
システイン	41	30 ± 4
メチオニン	20	16 ± 2
オキプロリン	19	18 ± 4
フェニルアラニン	76	67 ± 18
アスパラギン酸, アスパラギン	61	51 ± 10
グルタミン酸, グルタミン	502	516 ± 60
チロジン	92	49 ± 5
オルニチン	116	105 ± 13
リジン	110	145 ± 42
トリプトファン	24	21 ± 3
アルギニン	74	135 ± 12
ヒスチジン	75	168 ± 24
シスチン	63	60 ± 3

(図6)。

3. 肝硬変症におけるアミノ酸代謝の知見

肝硬変症患者的肝静脈血中のアミノ酸パターンは、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、スレオニンなど数種のアミノ酸が肝に強くとりこまれていることを推測させる知見であり、上記ネズミの再生肝の実験成績と合わせ、再生肝のアミノ酸代謝を知るうえで重要な指

図 7. アセチルグルタミン (Ac-GluNH₂) 経口投与時の血中アミノ酸

標となると考えられる(表 4)。

次にアラニンの変動に注目し、トランスアミナーゼとの関連を追求した。アセチルグルタミン 4g の経口負荷時の静脈血中遊離アミノ酸のレベルは、健康者ではアラニン、アスパラギン酸(アスパラギンを含む)、グルタミン酸(グルタミンを含む)、リジン、フェニルアラニンをはじめ多くのアミノ酸が、負荷後 1~2 時間を最高にして変動するが、前 3 者については肝硬変患者では、健康者にくらべグルタミン酸(グルタミンを含む)の上昇は少なく、アスパラギン酸(アスパラギンを含む)、アラニンはより強い上昇を示している(図 7)。これは前記の肝生検組織の酵素活性の知見と合わせ、肝細胞の GOT,

GPT 生成能の相違を反映しているものと考えたい。いずれにせよ、グルタミン負荷後のアミノ酸の血中レベルの変動は、肝細胞由来のトランスアミナーゼの活性を考慮する必要があることを示しているといえよう。肝硬変症のアミノ酸利用の一面を示す知見と受けとりたい。

む す び

肝疾患の食事治療に対する Patek の提唱が一つの転機になって、高たん白食事が肝硬変症に用いられるようになり、肝硬変症の予後がかなり改善されたことはまず疑う余地がない。しかし再生肝のたん白・アミノ酸代謝が追求されるにつれて、たん白栄養因子の補給のうえからも示唆にとむ知見が得られるようになった。

これらの成績、実験をつみ重ねることによって、たん白の質的検討を行ない、より効果的なアミノ酸パターンを知ることが、これからの肝疾患治療への新しいアプローチの道と考えている。

ただもう一つ困難な点が、前にも述べた構造の歪みをいかにして是正していくかにかかってくる。炎症の機転ないしその結果を考慮する場合、この点が将来より困難な課題として残されてゆくのである。

(昭和 49 年 2 月 15 日受理)