<原 著>

急性肝不全患者における特殊組成アミノ酸製剤投与による 肝性脳症増悪の危険性

井上 和明 与芝 真 関山 和彦
黄 一字 藤田 力也*

要 旨：肝性脳症用特殊組成アミノ酸輸液 (Fischer 液) が劇症肝炎の予後を悪化させると報告されている。今回同液が urea cycle 機能の障害の強い急性重症肝障害例の臨床症状と N 処理能に与える影響を知る目的で、劇症肝炎 3 例、急性肝炎重症型 1 例に Fischer 液 500ml を 2 時間で点滴静注し、投与前後での臨床症状、血中の尿素、アンモニア (NH₃)、グルタミン (Gln)、アラニン (Ala) の各値の推移を検討した。一旦肝性脳症から完全に覚醒した劇症肝炎亜急性型の 1 例で投与後昏睡 0 度から IV 度に悪化し、1 例は IV 度のまま不変、回復期の 2 例は 0 度だが number connection test が悪化した。全例で投与直後に血中 NH₃、Gln、Ala の異常高値が認められ、尿素生成の不良な 2 例では高値が持続した。urea cycle 機能の高度に障害された急性重症肝障害例では他の N 処理系を含めた N 処理能を上回った量のアミノ酸輸液を行った場合、Fischer 液の形で NH₃ を増加させ、脳症を悪化させる危険がある。

索引用語： 急性肝不全 分枝鎖アミノ酸 肝性脳症 Fischer 液

緒 言

肝不全患者では血漿アミノグラムのインバランスが起り、分枝鎖アミノ酸 (branched chain amino acids BCAA)/芳香族アミノ酸 (aromatic amino acids AAA) 比が低下する。Fischer は、この両者が blood-brain-barrier (BBB) を通過する際に競合するため、AAA の相対的増加により AAA が脳内に過剰に取り込まれ、AAA から octopamine や tyramine などの false neurotransmitter が産生されて肝性脳症が発生するという仮説を提唱した^{1,2)}。この仮説に基づき、BCAA に富んだ特殊組成アミノ酸輸液 (Fischer 液) が、肝性脳症改善薬として本邦で広く臨床的に使用されており、その投与により血漿アミノ酸インバランスが是正され、脳内モノアミン代謝が正常化して、肝性脳症が改善することが想定されている。しかし、今日まで行われた case-control study において、肝硬変例における肝性昏睡については、一定の覚醒効果が認められているものの、対照薬のラクツロースやグルコースに比べて差が無いという報告や、予後については全

く改善しないとの報告もあり、今なお評価が一定しない³⁻⁶⁾。

急性肝不全においても当初有効性が主張されたが⁷⁾、1982年から7年間本邦において高橋らによって行われた全国集計により、急性肝不全においては特殊組成アミノ酸投与群は非投与群に比して有意に生存率が低下すると報告されている⁸⁾。この事実は特殊組成アミノ酸液が脳症を悪化させる可能性を示唆している。我々は近年開発した血漿交換 (plasma exchange, PE) と血液濾過透析 (hemodiafiltration, HDF) を組み合わせた肝補助⁹⁾によって意識を覚醒させた劇症肝炎亜急性型の重症例において、特殊組成アミノ酸製剤の投与によって血中アンモニア値の著増に伴い意識清明の状態から脳症 IV 度まで増悪した例を経験し、既に報告した¹⁰⁾。今回は尿素サイクル機能の低下の想定しうる劇症肝炎 3 例と急性肝炎重症型 (PT < 40%, 昏睡 0 度) 1 例において、特殊組成アミノ酸製剤の投与を行い、血中アンモニア値と肝臓、脳、骨格筋においてアンモニアの代謝に関与するとされる尿素、グルタミ

Kazuaki INOUE, Makoto YOSHIBA, Kazuhiko SEKIYAMA, Ichio KOH and Rikiya FUJITA*

*昭和大学藤が丘病院消化器内科

<受付日1995年1月25日>

ン、アラニン¹¹⁾の値に与える影響を検討した。

対象と方法

対象は劇症肝炎3例(急性型1例, 亜急性型2例)と急性肝炎重症型1例で, 原因ウイルスはB型が2例とNANBNC型が2例である(Table)。急性肝炎重症型の1例は特殊治療を必要とせず自然回復した。症例1から4のプロトロンビン時間の最低値は9.9%, 13.1%, 25.8%, 33.3%であり, 症例1から3の最高昏睡度はIV度, IV度, II度であった。特殊治療は劇症肝炎3例ではインターフェロンによる抗ウイルス療法とソルメドロールのパルス療法とサイクロスポリン持続点滴を免疫抑制療法として行い, さらに亜急性型の2例は血漿交換と血液濾過透析を組み合わせた肝補助を行った。この治療法の詳細はすでに報告している¹²⁾。これらの症例に, 入院1週間以内の急性期に, 特殊組成アミノ酸輸液(アミノレバン, 大塚製薬)500mlを早朝6時より2時間かけて点滴静注した。点滴開始時より臨床症状の変化を観察するとともに, 点滴静注前, 2時間後, 4時間後, 肝補助療法を施行していないものは6時間後に, 肝補助療法を施行しているものは(症

例1と2)24時間後にも採血を行ってアンモニア値の経時的測定を行い, 同時に血漿中のアミノ酸の分析を行って, BCAA値とBCAA/AAA比およびアンモニア代謝に関与すると考えられる尿素, グルタミン, アラニンを経時的に検討した。アンモニア測定は全血を用いて微量拡散法¹³⁾(アミチェック, 京都第一科学)にて行った。

これらの対象症例は前日の午後8時より絶食とし, Fischer液投与開始の午前6時から正午までの間も絶食を続けた。また前日の夜まで全例ラクツロースとカナマイシンの投与を行った。便秘した症例は無かった。

アミノ酸分析はautoanalyzer(JLC-300V, Nihon Denshi, Tokyo, Japan)にて行った。可能な症例に対しては特殊組成アミノ酸輸液の投与前後でnumber connection test(NCT)を施行した。

成 績

1) 特殊組成アミノ酸投与前後におけるBCAAの絶対値とBCAA/AAA比の変動

BCAAは全例でアミノレバン投与終了時に血中濃度のピークが見られたが, 終了2時間後にはピーク値

Table Major profiles of patients enrolled in the present study.

case	age/sex	causal virus	diagnosis	lowest PT values (% of normal)	maximum coma grade
1	23/F	NANBNC	subacute FH	9.9	IV
2	14/F	NANBNC	subacute FH	13.1	IV
3	45/F	B	acute FH	25.8	II
4	30/F	B	severe acute hepatitis	33.3	0

FH: fulminant hepatitis

Fig. 1 Changes in plasma BCAA levels before and after the administration of Fischer's solution.

の約1/2から1/3まで低下した (Fig. 1)。BCAA/AAA比は投与終了時に4例平均して前値の6.35倍 (5.0~7.44倍) に上昇した (Fig. 2)。

2) 特殊組成アミノ酸投与前後における臨床症状と number connection test の変化

症例1では肝補助により肝性昏睡II度から完全覚醒し、投与前に意識清明であったが、投与終了時には肝性脳症II度となり6時間後には肝性脳症IV度まで増悪した。そのためHDFの置換液量を12Lから24Lに増量して3日間施行することにより、脳症II度まで意識

レベルの回復を見た。NCTは、投与前は38秒であったが、投与終了時には施行不能となった。

症例2では意識レベルは肝性脳症IV度のまま不変であった。症例3は治療により肝不全を脱した直後の劇症肝炎例だが、アミノレバン投与開始30分後より嘔気がみられ6時間持続した。NCTは投与前28秒、投与終了直後は62秒と延長した。症例4は急性肝炎重症型の症例だが、投与1時間後より嘔気と嘔吐がみられ4時間持続した。NCTは投与前が26秒であったが、投与後には44秒に延長した。

3) 特殊組成アミノ酸投与前後での血中アンモニア値の変動

特殊組成アミノ酸製剤投与後全例で血清アンモニア値の上昇が見られた。特に症例1と症例2ではアンモニア値は投与前値の2倍以上に上昇し、更に24時間以上高値が持続した。

症例3ではアンモニア値のピークが2時間後に認められたが、4時間後には正常値に回復した。症例4ではアンモニア値のピークが2時間後に認められたが、6時間後には正常値に回復した (Fig. 3)。

4) 特殊組成アミノ酸投与前後での尿素、グルタミン、アラニン値の変動

血漿の尿素値を投与前値と投与終了2時間後の間で比較すると、症例1から4でそれぞれ400nmol/l, 220 nmol/l, 1,516nmol/l, 1,796nmol/l増加し、症例1, 2は3, 4に比して増加量が小さかった。グルタミンとアラニンの経時変化についてはグルタミンとアラニ

Fig. 2 Changes in BCAA/AAA ratio before and immediately after the administration of Fischer's solution.

Fig. 3 Changes in blood ammonia levels before and after the administration of Fischer's solution.

Fig. 4 Changes in plasma urea levels before and after the administration of Fischer's solution.

Fig. 5 Changes in plasma glutamine levels before and after the administration of Fischer's solution.

ンとともに点滴終了後は全症例で血中濃度が上昇するが、症例3と4では、血中濃度が時間経過と共に低下傾向をとるのに対して、症例1と2では血中濃度が高値のまま24時間持続遷延した (Fig. 4, 5, 6)。

考 案

今回の検討では特殊組成アミノ酸輸液の投与により全例で血中アンモニア値の異常値への上昇と、投与前

に脳症の見られなかった3例においては脳症の出現と悪化、ないしその切迫を思わせる臨床症状である嘔気とNCTの延長が認められた。今日本邦では肝不全患者の血漿アミノグラムのインバランスを補正することにより脳症が改善するというFischerの仮説^{1,2)}にもとづいて、急性及び慢性肝不全患者にBCAAに富んだ特殊組成アミノ酸輸液が広く投与されている。一般

Fig. 6 Changes in plasma alanine levels before and after the administration of Fischer's solution.

にアミノ酸は生体内で代謝されるときに、アミノ窒素の過剰な N は urea cycle により尿素として除かれ、残りの炭素骨格はクエン酸回路により CO_2 へと分解されるか、グルコースを作るか、ケトン体を生成する。そして urea cycle 系の酵素は主として肝臓の小葉の中の zone 1, 2 に存在しており¹¹⁾、この領域にも広範な壊死が及ぶ劇症肝炎では当然のことながら尿素の産生能が低下する。この状況で urea cycle の尿素産生の capacity 以上にアミノ酸負荷がかかれば、アンモニアが血中に放出されることになる。そして、このアンモニアは体内の他の N 処理機構である α ケトグルタル酸→グルタミン酸→グルタミンの系か、ピルビン酸→アラニンの系で処理されるが、この系は共に N 処理能は高くないため、体外から過大に N 負荷を行えば当然血中にアンモニアが蓄積することになる。更に問題なことは、一旦グルタミンやアラニンが生成されても、グルタミナーゼやトランスアミナーゼの作用により deamination を受けて、再びアンモニアが放出されることである。今回の我々の検討では、4 例全例で血中アンモニア値の異常な上昇を示し、かつ、症例 1 と 2 では異常高値のまま 24 時間以上持続した。

このことは、症例 1, 2 は症例 3, 4 に比して投与後の尿素の上昇が小さいことから明かなように、より重篤な urea cycle 機能の低下が存在が想定される。負荷された BCAA は投与終了後より血中濃度が急速に低下することから明かなように代謝されてアンモニアを放出し、それが主として骨格筋でグルタミンやアラニンに変換され、グルタミンやアラニンから再度放出さ

れたアンモニアを urea cycle の障害により処理できない為に、高アンモニア血症が持続したと推察される。急性肝不全に対する特殊組成アミノ酸投与については無効という評価⁹⁾はなされていたものの、高アンモニア血症を誘発して昏睡を悪化させるという報告は本報告が初めてである。この理由は、これまでの血漿交換程度の昏睡覚醒能力の低い肝補助¹⁴⁾では、症例 1 の様な重症症例では昏睡を覚醒させることができず、特殊組成アミノ酸の持つ昏睡誘発の可能性が明かにできなかったからと考えられる。また症例 3 と 4 のように症例 1 と 2 に比して軽症の劇症肝炎や自然回復傾向をとる急性肝炎重症型においても特殊組成アミノ酸製剤の投与により嘔気や NCT の悪化が見られたことより、この場合も脳症誘発の危険性が考えられる。

本報告は urea cycle 機能が障害されている急性肝不全例では、たとえ BCAA の豊富なアミノ酸輸液の形で、残存する N 処理機能を上回ってアミノ酸を投与することは、アンモニアの上昇により脳症を悪化させる危険があるという臨床的観察である。我が国では余りにも Fischer の仮説が深く浸透しているために、今日までこのような危険性が省みられなかったと思われる。

結 論

urea cycle 機能の障害が想定される劇症肝炎及び急性肝炎重症型においては、特殊組成アミノ酸製剤の投与は脳症の増悪ないしは発現を誘発する危険性があり、その投与には慎重な注意が必要である。

文 献

- 1) Fischer JE, Baldessarini RJ: False neurotransmitter and hepatic coma. *Lancet* 2: 75—79, 1971
- 2) Fischer JE, Rosen HM, Ebied AM, et al: The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery* 80: 77—91, 1976
- 3) Rossi-Fanelli F, Riggio O, Cangiano C, et al: Branched chain amino acids versus lactulose in the treatment of hepatic coma. *Dig Dis Sci* 27: 929—935, 1982
- 4) Wahren J, Denis J, Desurmont P, et al: Intravenous administration of branched chain amino acids effective in the treatment of hepatic encephalopathy. A multicenter study. *Hepatology* 3: 475—480, 1983
- 5) Fiaccadori F, Ghinelli F, Pedretti G, et al: Branched chain enriched amino acid solution in the treatment of hepatic encephalopathy: A controlled trial. *Ital J Gastroent* 17: 5—10, 1985
- 6) Vistруп H, Gluud C, Hardt F, et al: Branched chain enriched amino acid versus glucose treatment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 10: 291—296, 1990
- 7) 渡辺明治, 東 俊宏, 林 正作, 他: 劇症肝炎の治療における分枝鎖アミノ酸輸液の臨床的意義. *肝臓* 20: 702—713, 1979
- 8) 高橋善弥太, 清水 勝: 急性肝不全における Fischer 液使用が生存率に及ぼす影響. *肝臓* 33: 200, 1992
- 9) Yoshida M, Sekiyama K, Iwamura Y, et al: Development of reliable artificial liver support (ALS)-Plasma exchange in combination with hemodiafiltration using high-performance membranes. *Dig Dis Sci* 38: 469—476, 1993
- 10) 井上和明, 与芝 真, 関山和彦, 他: 特殊組成アミノ酸輸液の投与を契機として脳症が発現した亜急性型劇症肝炎の1例. 第20回日本急性肝不全研究会記録. *肝臓* 36: 255—256, 1995
- 11) Gumucico JJ, Chianale J: Liver cell heterogeneity and liver function. *In: The Liver Biology and Pathobiology*, Edited by Arias IM, Jakoby WB, Popper H, et al. Raven Press, New York, 1988, p931—947
- 12) Yoshida M, Sekiyama K, Inoue K, et al: Interferon and cyclosporine A in the treatment of fulminant viral hepatitis. *J Gastroenterol* 30: 67—73, 1995
- 13) Murawaki Y, Tanimoto K, Hirayama C, et al: Simple and rapid microdiffusion method for blood ammonia using a reflectance meter and a reagent plate, and its clinical evaluation for liver disease. *Clin Chem Acta* 144: 195—202, 1984
- 14) 与芝 真, 三條健昌, 井上 昇, 他: 急性肝不全に対する血漿交換の効果と限界. *日消誌* 77: 1397—1402, 1980

Deleterious effect of branched chain amino acid enriched solution in acute severe and fulminant hepatitis

Kazuaki INOUE, Makoto YOSHIBA, Kazuhiko SEKIYAMA,
Ichiu KOH and Rikiya FUJITA*

It has been suggested by an annual surveillance study that the use of Fischer's branched chain enriched amino acid solution lowers the survival rate of patients with fulminant hepatic failure (FHF). In order to ascertain whether the Fischer's solution is deleterious in FHF, we assessed coma level and plasma levels of substances closely related to urea cycle functions before and after the infusion of the Fischer's solution in cases with FHF and acute severe hepatitis (ASH).

Three patients with FHF and a patient with ASH underwent two hour infusion of Fischer's solution, and changes in coma grade and plasma level of ammonia, urea, glutamine and alanine were sequentially monitored.

One patient with FHF fell into deep coma six hours after the end of the infusion. Two patients, one with FHF and one with ASH, showed nausea, vomiting and disturbance in conducting the number connection test. Remaining one was persistently in deep coma. Ammonia, glutamine and alanine were elevated after the start of the infusion, and sustained in high levels until 24 hours after the end of the infusion in the two coma patients.

These observations imply that infusion of Fischer's solution is deleterious in FHF because it can elevate plasma ammonia level and deteriorate hepatic coma.

* Division of Gastroenterology, Showa University Fujigaoka Hospital (Yokohama)