

4

肝硬変の栄養療法

(3) 肝硬変に対する就寝前栄養投与の効果

瀬川 誠* 坂井田 功*

Key words: 蛋白質・エネルギー低栄養状態, 就寝前軽食摂取, 非蛋白呼吸商, 耐糖能, 肝硬変

要旨

肝硬変患者は蛋白質・エネルギー低栄養状態 (protein energy malnutrition ; PEM) にある。就寝前軽食摂取 (late evening snack ; LES) は、肝硬変患者にみられる夜間の飢餓状態を防ぎ、PEM を改善する。エネルギー低栄養患者に対しては、肝不全用経口栄養剤による分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acid ; BCAA) と3大栄養素をバランスよく含むエネルギー補給を、また蛋白低栄養患者に対しては、BCAA 顆粒製剤による BCAA 補給を LES として行う。BCAA を用いた LES は、栄養状態を改善し、非蛋白呼吸商を改善し、血清アルブミン値を増加させ、耐糖能異常を改善する。

tion ; PEM) を呈する。健常人のエネルギー産生は、約 50% が糖質、30% が脂肪、20% が窒素化合物からなされるが、肝硬変では、肝内に貯蔵されるグリコーゲン量が減少し、糖新生能が低下するため、夕食後から早朝までの空腹期間にエネルギー基質として糖質の利用率が低下し、脂肪の利用率が增加する。また、筋蛋白を分解して得たアミノ酸からの糖新生も必要となるため、骨格筋も減少し、窒素出納は負となる。また、C 型慢性肝炎や肝硬変では、C 型肝炎ウイルス自体がインスリンのシグナル伝達を抑制してインスリン抵抗性が生じる。その結果、エネルギー代謝が悪化し、PEM をきたす。

肝硬変患者の早朝空腹時非蛋白呼吸商 (non protein respiratory quotient ; npRQ) は、健常人の約 2~3 日の絶食に相当するほど低下しており、肝硬変患者は、夜間は飢餓状態にある。肝硬変患者における npRQ の低下は、肝硬変の重症度や予後とも相関し、npRQ が 0.85 未満に低下すると生命予後が悪化する¹⁾。

I. 肝硬変患者の栄養代謝の病態

この項のポイント

- 肝硬変患者は PEM を呈しており、PEM は予後に影響を与える因子である。
- 肝硬変患者は、エネルギーとして糖が利用されにくく、夜間は飢餓状態を呈している。

1. 肝硬変患者の栄養状態と予後

肝硬変患者の約 80% は、エネルギー単独、蛋白質単独ないし、両者の異常である蛋白質・エネルギー低栄養状態 (protein energy malnutri-

2. 栄養療法としての LES の有用性

夜間飢餓状態に対する治療法として、就寝前に軽食を取り、翌朝までの絶食時間を短縮する 4 分割食、すなわち 1 日 3 食と就寝前軽食摂取

* 山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学
(〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1)

(late evening snack ; LES)が提唱されている²⁾. 短期的な検討では, 1日の総エネルギー量を4分割することで, エネルギー代謝異常や耐糖能の改善, 全身倦怠感や早朝疲労感などのQOLの改善が認められている.

森脇らは栄養障害を分類し, 半年で3kg以上の体重減少 and/or % AMC (midupper arm muscle circumference ; 上腕筋囲), TSF (triceps skinfold thickness ; 上腕三頭筋皮下脂肪厚)が5パーセント以下の場合, および呼吸商が0.85以下の場合をエネルギー低栄養とし, 血清アルブミン値が3.5 g/dl以下の場合を蛋白質低栄養としている³⁾. ここでは, 便宜上区別し, 各状態に対するLES療法について述べる.

II. エネルギー低栄養に対するLES

この項のポイント

- エネルギー低栄養時のLESには, BCAAを含む肝不全用経口栄養剤が有効である.
- 摂取カロリー増加により耐糖能が悪化する例もあり, 栄養指導が大切である.

1. LESの実際

約30 kcal/kg/day以上のエネルギー摂取とともに, 1日の総エネルギーは変更せずにLESとして就寝前に約200 kcalの軽食を摂取する. この際, エネルギーオーバーによる体重増加がないよう管理栄養士による指導が重要である.

LESの条件として, ①約200 kcal, ②炭水化物(糖質), 脂質, 蛋白質をバランスよく含む,

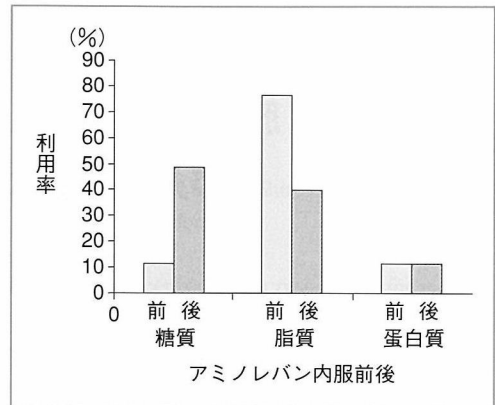


図1 LES導入前後のエネルギー基質の利用率の変化(典型例)

LESとしてアミノレバンEN1包を1週間投与後, npRQが改善した例. 糖質の燃焼率の増加, 脂肪の燃焼率の低下がみられる.

[Sakaida, I, et al. : Hepatol. Res. 30S ; 67-72, 2004⁵⁾より引用]

③BCAAを含む, ④消化が良いことが挙げられる. おにぎり, パン1枚程度の軽食でもよいが, 肝硬変患者の場合BCAAが不足しており, これも同時に補うほうがよいことが判明している⁴⁾. したがって, これらの条件を満たす肝不全用経口栄養剤(アミノレバンEN[®]1包:210 kcal, ヘパンED[®]1包:310 kcal)がLESとして理想的であり, 調理の必要がなく, 簡単に摂取でき, 消化吸収に優れるという利点がある.

また, LESを患者の生活スタイルの一環として捉えることも重要である. 患者により食事の時間はさまざまであり, 24時間時計を用いて食事内容を含めた食事状況を記入し, 夕食後から

用語解説

◆非蛋白呼吸商

間接熱量計による非蛋白呼吸商(non protein respiratory quotient ; npRQ)や安静時エネルギー消費量(resting energy expenditure ; REE)の測定は, エネルギー代謝状態把握に有用である. 呼

気中の二酸化炭素排出量と酸素消費量を測定し, 蛋白質の燃焼を除外した糖質と脂質の燃焼比率であるnpRQを計算する. 正常値は0.85以上で, 1に近ければ糖質中心の, 0.7に近ければ脂質中心の燃焼と考える.

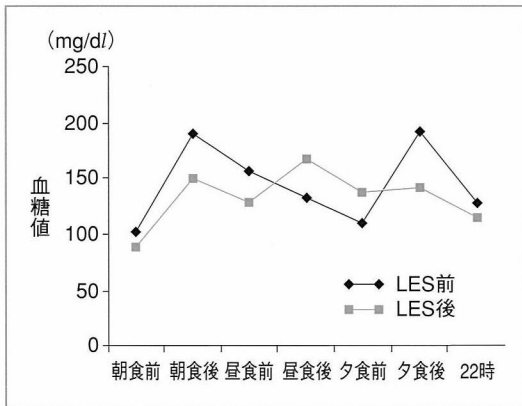


図2 LES導入前後の血糖値の日内変動(典型例)

朝食後の高血糖が抑制され、昼食後血糖値が昼食前より低い非生理的な変動パターンが、生理的パターンに改善している。

[Okamoto, M., et al.: Hepatol. Res. 27; 45-50, 2003⁶⁾より引用]

朝食までの空腹時間の長さを確認する。そのうえで、食事時間を調整し、起床時間を参考にLESの時間を決定する。1包投与が難しい場合は、半包を寝る前と起床時に服用したり、夜間トイレで起床した際に服用したりしてもよい。

2. LESの効果

われわれの検討では、入院患者に1週間アミノレバン EN を LES として投与すると、糖質の燃焼率の増加、脂質の燃焼率の低下がみられ、npRQの改善が得られた(図1)⁵⁾。また、同時に、食後高血糖を改善することが、血糖値を線で結んだ曲線下面積(AUC; area under the curve)の減少から確認された(図2)⁶⁾。さらに、骨格筋量を示す指標とされるクレアチニン・身長係数(creatinine height index; CHI)が高いほど、npRQの改善が良いことが判明し(図3)、肝硬変患者における筋肉の萎縮の予防の重要性が判明した⁷⁾。実際、肝重量が1kgであるのに対し、骨格筋は20kgあり、骨格筋はエネルギー代謝の場として非常に重要な臓器であるといえ

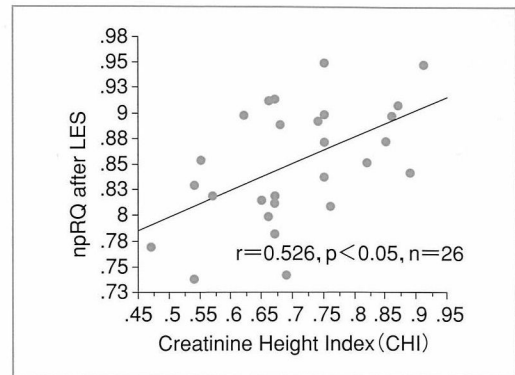


図3 LES後のクレアチニン・身長係数と非蛋白呼吸商の関連

筋肉量が保持されているほど、LES後の非蛋白呼吸商が改善する。

[Tsuchiya, M., et al.: Hepatol. Res. 31; 95-103, 2005⁷⁾より引用]

る。

また、最近LESの長期的な効果に関する多施設共同研究が行われ、3カ月間の投与期間で、アミノレバン EN 1包を用いた群(BCAA群)と、糖質主体の普通食を用いた群(snack群)で比較がなされた。その結果、BCAA群では、npRQの改善、血清アルブミン値の上昇、窒素バランスの増加、BTR(BCAA/tyrosine比)の改善がみられたが、snack群では、窒素バランスやnpRQが改善しないことが判明した⁴⁾。

3. LESの注意点

入院患者に対し、栄養指導管理下でLESを行うと、npRQや食後の血糖値上昇が改善することを先に述べたが、外来患者で管理栄養士による栄養指導なしに3カ月LESを行うと、120分値が200mg/dl以下(境界型と正常群)の患者では、耐糖能の悪化は認めず、アンモニアやBTRの有意な改善が認められた。しかし75g経口ブドウ糖負荷試験(oral glucose tolerance test; OGTT)で120分値が200mg/dl以上を示

す糖尿病型の患者では、逆に耐糖能の悪化が観察された⁸⁾。1日総摂取エネルギーの増加が原因と考えられ、食事指導による総摂取エネルギー維持の重要性が認識された。なお、肝硬変患者は赤血球の寿命が短いため、HbA_{1c}は信頼性に乏しく、耐糖能異常の診断には75g OGTTが必要である。

Ⅲ. 蛋白質低栄養に対する LES

この項のポイント

- エネルギー低栄養のない蛋白低栄養時には、BCAA 顆粒製剤による LES が有用である。
- 筋肉が適正に維持された患者は、LES の有効性が高い。

肝硬変患者で血清アルブミン値が3.5 g/dl以下のとき、蛋白質低栄養と考える³⁾。肝硬変ではアンモニア産生が亢進し、その処理のため、筋肉でBCAAが消費され、アミノ酸インバランスが生じる。健常人では、約1.0 g/kg/dayの蛋白質摂取で蛋白同化が進むが、肝硬変患者では約1.3 g/kg/dayが必要とされる。エネルギー低栄養を伴わない肝硬変患者にBCAA顆粒製剤(リーバクト[®])を就寝前に投与すると通常の食後投与で血清アルブミン値が上昇しない症例でも、アルブミン値が上昇することが報告されている⁹⁾。

われわれの検討¹⁰⁾では、食事が十分摂取できている肝硬変患者に、BCAA顆粒製剤(リーバクト)をLES(朝・夕食後と寝る前)として、1週間入院患者に投与するとnpRQの改善、血清BTRの上昇を確認した。さらに、身体の筋肉量を反映するCHI〔CHI=60~80%：中等度低栄養状態、CHI=60%以下：高度低栄養状態とされる¹¹⁾〕に基づき、患者をCHIが80%以上の群と80%未満の群に分類して検討したところ、CHIが80%以上の患者ほどBCAA顆粒製剤による栄養介入により燃焼比率が改善し、BTR

も改善した。これは、筋肉量が維持されている患者では、BCAA補充療法により血清BTRが上昇するが、筋肉量が維持されていない患者では、投与したBCAAがエネルギーとして利用される可能性を示している。また、CHIが80%以上の患者、または、血糖値が境界型(75g OGTTの120分値が140~200 mg/dl)の患者において、AUCで評価した75g OGTTにおける耐糖能の改善が認められた。この機序としては、BCAAのなかでロイシンには、筋肉への糖質の取り込み促進作用やグリコーゲン貯蔵作用が判明しており、これが糖質燃焼率の改善(npRQの改善)に関与していると考えられる。この結果から、筋肉がアミノ酸およびアンモニア代謝のみならず、耐糖能異常の改善にも重要な役割を果たしていることが示唆される。

以上、LESに関する最近の知見を述べた。栄養療法はすぐに効果が現れにくいのが、肝硬変の低栄養状態は予後に直結しており、栄養状態を評価し、個々の患者に応じた適切な栄養治療を行うことが重要である。

文 献

- 1) Tajika, M., Kato, M., Mohri, H., et al.: Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutrition* 18; 229-234, 2002
- 2) Miwa, Y., Shiraki, M., Kato, M., et al.: Improvement of fuel metabolism by nocturnal energy supplementation in patients with liver cirrhosis. *Hepato. Res.* 18; 184-189, 2000
- 3) Miwa, Y. and Moriwaki, H.: Nocturnal energy and BCAA supplementation in patients with liver cirrhosis. *Hepato. Res.* 30S; S63-S66, 2004
- 4) Nakaya, Y., Okita, K., Suzuki, K., et al.: BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition* 23; 113-120, 2007
- 5) Sakaida, I., Tsuchiya, M., Okamoto, M., et al.: Late evening snack and the change of blood glucose level in patients with liver cirrhosis. *Hepato. Res.* 30S; 67-72, 2004
- 6) Okamoto, M., Sakaida, I., Suzuki, T., et al.: Effect

- of late evening snack on the blood glucose level and energy metabolism in patients with liver cirrhosis. *Hepatol. Res.* 27 ; 45-50, 2003
- 7) Tsuchiya, M., Sakaida, I., Okamoto, M., et al. : The effect of late evening snack in patients with liver cirrhosis. *Hepatol. Res.* 31 ; 95-103, 2005
- 8) Aoyama, K., Tsuchiya, M., Sakaida, I., et al. : Effect of a late evening snack in outpatients with liver cirrhosis. *Hepatol. Res.* 37 ; 608-614, 2007
- 9) Fukushima, H., Miwa, Y., Ida, E., et al. : Nocturnal branched-chain amino acid administration improves protein metabolism in patients with liver cirrhosis : comparison with daytime administration. *JPEN* 27 ; 315-322, 2003
- 10) Urata, Y., Korenaga, K., Sakaida, I., et al. : The effect of supplementation with branched-chain amino acids in patients with liver cirrhosis. *Hepatol. Res.* 37 ; 510-516, 2007
- 11) Blackburn, G. L., Bistran, B. R., Maini, B. S., et al. : Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN* 1 ; 11-22, 1997

Summary

Effect of Late Evening Snacks on Patients with Cirrhosis

Makoto Segawa* and Isao Sakaida*

Patients with liver cirrhosis suffer from protein-energy malnutrition (PEM) and run short of protein and energy. Late evening snacks (LES) using oral supplementation of branched-chain-amino-acid (BCAA) enriched with sugar should be ingested with nutritional supervision provided by a dietician to control total caloric intake. LES improves energy malnutrition and non protein respiratory quotients, correcting amino acid imbalances, and improving glucose intolerance.

Key words : protein energy malnutrition (PEM), late evening snack (LES), non protein respiratory quotient (npRQ), glucose tolerance, liver cirrhosis

**Department of Gastroenterology and Hepatology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami-kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan*

ご 案 内

第 16 回 日本消化器関連学会週間 Japan Digestive Disease Week 2008(JDDW 2008)

会 期 : 2008 年 10 月 1 日(水)~4 日(土)

場 所 : グランドプリンスホテル新高輪, 国際館パミール, グランドプリンスホテル高輪

参加学会・会長 :

第 50 回 日本消化器病学会大会

小俣 政男(東京大大学院・消化器内科学)

第 76 回 日本消化器内視鏡学会総会

中島 正継(京都第二赤十字病院・消化器科)

第 12 回 日本肝臓学会大会

三代 俊治(東芝病院・研究部)

第 46 回 日本消化器がん検診学会大会

吉原 正治(広島大保健管理センター)

第 39 回 日本消化吸収学会総会

三浦総一郎(防衛医大・内科)

学会参加登録 : 参加登録費 : 20,000 円

※臨床研修医(卒後 2 年) : 10,000 円, 学生(大学院生除く)・留学生 : 参加登録費免除
登録するとすべての学会に参加できます。

宿泊および交通機関 : 申込方法・申込期日に関しては各学会誌(7 月頃)に掲載します。

問い合わせ : 〒 104-0061 東京都中央区銀座 8 丁目 9 番 13 号 K-18 ビル 9 階

JDDW 事務局 TEL : 03-3573-1254/FAX : 03-3573-2198