

“肝硬変の病態と糖代謝異常との関連性”

大阪市立大学大学院 生活科学研究科 羽生 大記

肝硬変患者に対する栄養指導、生活習慣指導は、ながらく“高タンパク、高カロリー食”で、“安静と食後30分の仰臥位の保持”であったと思います。たしかに“高タンパク、高カロリー食”は、欧米における肝硬変の多数を占めている“アルコール性肝硬変”に対する栄養治療としては有効性が高く、“安静と食後30分の仰臥位の保持”も、食後の門脈血流を増やして、消化管から吸収した栄養素を出来るだけ効率的に肝臓に運搬するという意味からは合目的な指導です。これらのアプローチが推奨されてきた理由は、肝硬変が消耗性疾患で、栄養学的にはタンパク・エネルギー低栄養状態（PEM）の代表的病態の一つと認識されてきたからだと思われます。実際、わが国における肝硬変の栄養学的評価は、約80%の肝硬変患者はたんぱく質か、エネルギーか、その両方かの低栄養状態にある、というのが定説です¹⁾。

一方でよく知られた疫学的事実として、肝硬変には耐糖能異常を呈する頻度が高く、いわゆる“肝性糖尿”という病態を含めるとかなりの割合で糖代謝異常が併存していると言われてきました²⁾。私自身、研修医の頃以来、“低アルブミン、低栄養状態”と、“肝性糖尿状態”とが併存する肝硬変患者への栄養学的アプローチは、“高タンパク、高カロリー”とすべきか、耐糖能異常の是正を目指した“正タンパク、低カロリー”を主とすべきかで、悪い頭を悩ませ続けてきました。この二律背反的な課題に関する明確な答えは、今も得られていません。

しかし、近年になってわが国の肝硬変に対する栄養学的評価に変化が見られ、また肝硬変に伴伴する糖代謝異常のメカニズムにも様々な分子生物学的知見や臨床的解析が報告されるようになり、それらの知見を勘案して、肝硬変に対する栄養学的治療法にも変革が求められるようになってきました。まず基本的な栄養学的評価として、現在のわが国における肝硬変患者のBMIは、同年代の健常人とほぼ等しく、4人に1人はBMI25以上の肥満者であり、BMI18.5未満のやせはごく少数であることが明らかになりました³⁾。また、糖代謝に関しては、“早朝の空腹時血糖はあまり高値を示さず”、“血中インスリン濃度（IRI）は高値”、“インスリン抵抗性を表すHOMA指数では半数以上がインスリン抵抗性を示し”、“経口糖負荷試験では、食後の高血糖を示す”、といった特徴が明らかになってきました。また、わが国で肝硬変の最大の原因であるHCV感染は、HCVコアタンパクの作用を主として、HCV感染自体が、肝脂肪化やインスリン抵抗性を高める原因となることが推定されています^{4,5)}。肝硬変は肝細胞癌を高率に発生する母地であることはよく知られていますが、その発癌のリスクファクターとして、インスリン抵抗性や肥満が重要であるという報告も相次いでいます⁶⁾。

一般的原則、注意事項としては、1) 代償期肝硬変は、目立った症状もなく、栄養状態も良好なヒトが多く、非代償期になれば、腹水などのために摂食不良となり、栄養状態も低下する症例が増加する、2) しっかり食べられている患者には、高カロリーの必要はなく、過食であれば、むしろ適度なダイエットで減量を目指す、3) 低アルブミン血症、フィッシャー比（分岐鎖アミノ酸／芳香族アミノ酸）の低下は、肝硬変にほぼ必発のタンパク代謝異常なので、食事由来のタンパク質を増量するのではなく（食事由来のたんぱく質からでは、十分なフィッシャー比の補正は困難であると言われています）、分岐鎖アミノ酸顆粒製剤を補充することで是正を図る（最近、分岐鎖アミノ酸製剤によるインスリン抵抗性軽減効果も報告されています⁷⁾）、4) やせ、摂食不良を示す低栄養型の肝硬変には、分岐鎖アミノ酸含有の経腸栄養剤や、それを用いた夜食（LES）などで、必要エネルギー量、たんぱく質を確保する、などが挙げられます。

参考文献

- 1) 森脇久隆.【肝硬変症の病態と最新治療】肝硬変の栄養障害と対策.日消誌.105(11):1584-87,2008.
- 2) Petrides AS, et al. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. J Hepatol. 8(1):107-14, 1989.
- 3) 実践肝疾患の栄養療法.肝と栄養の会編.南光堂 2006.
- 4) Moriishi K, et al. Critical role of PA28gamma in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 104(5):1661-6, 2007.
- 5) Shintani Y, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. Gastroenterology. 126(3):840-8, 2004.
- 6) Davila JA, et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. Gut. 54(4):533-9, 2005.
- 7) 瀬古修二, 他. 耐糖能からみた肝硬変患者における分岐鎖アミノ酸製剤の有用性の検討. 診断と治療. 94(6):1083-91, 2006.