肝硬変での治療抵抗性の低アルブミン血症

順天堂大学消化器内科准教授
池　嶋　健　一
（聞き手　池脇克則）

ウイルス性肝硬変の進行する具合により、低アルブミン血症はよく見られます。BCAA製剤を投与されることはアルブミン血中濃度の上昇に関与しておりますが、BCAA製剤に抵抗性、不応化になる低アルブミン血症も存在すると思われます。上記の治療抵抗性の低アルブミン血症に対して治療方針はどう進めたらいいですか。ご教示ください。

＜千葉県開業医＞

池脇　肝硬変というと、予後的にもあまりよくない病気というふうに思っていたのですけれども、インターフェロンもそうですし、あるいは肝硬変になってからのいろいろなケアが充実して、最近はいろいろな意味で、長期的に管理できる疾患と考えてよろしいでしょうか。

池嶋　そうですね。肝硬変は、かつては非可逆的な変化だという認識が非常に強かったかと思うのですが、最近ではウイルス性肝炎の治療も非常によくなっておりますので、肝硬変の状態でも必ずしも非可逆的ということではなくて、治療によってかなりいい状態をキープすることができるということもあります。中には線維化が改善するような方もいらっしゃいますので、そういった意味では非常に希望の光が見えてきているという状況にもあるのではないかと思います。

池脇　肝硬変の患者さんは栄養状態が悪くて、おなかは腹水で膨隆して、足もむくむ。これは低アルブミン血症が原因で、治療はアルブミン補給と利尿剤が中心と理解していましたが、最近は、今回の質問にもありますように、分岐鎖アミノ酸（BCAA）が重要ということなのでしょうか。

池嶋　そうですね。肝硬変の方の場合、アミノ酸のバランスが崩れてきているということが病態に非常に深くか

かわっております。ですから、分岐鎖アミノ酸を加えることによってアミノ酸のバランスを是正してあげるということが非常に有効だということが考えられております。

池脇　肝硬変で分岐鎖アミノ酸が減るということですが、どうして減るのでしょうか。

池嶋　筋肉でアンモニアが代謝されるときに分岐鎖アミノ酸が利用されるということで、減りやすいということが一つには挙げられるかと思います。

池脇　BCAAを含めた、ほかのアミノ酸のバランスを整えるということが、最終的にアルブミンの濃度を上げるという、その間がまだ私にはブラックボックスなのですけれども、どう考えたらいいのでしょうか。

池嶋　幾つかの考え方があるかと思いますけれども、当然のことながら、アミノ酸は蛋白質の材料になるもので、これがバランスよく整っていないと、蛋白合成が効率よく行えないという側面がもちろん基本的にはあります。特に今回の話題でありますアルブミンの肝臓での合成調節の機序を考えますと、その律速段階に分岐鎖アミノ酸の中のロイシンというアミノ酸がかなり中心的な役割を果たしているということが、最近解明されてきています。

特に、ロイシンはmTORという細胞内の分子と結合することによって、様々なシグナル伝達にかかわっているということがわかっておりますので、その辺を含めた分子メカニズムがアルブミン合成の調節に重要なポイントになっているということが最近では注目されています。

池脇　そうすると、蛋白の合成を亢進させて分解を抑制することが、アルブミンも含めた蛋白濃度の上昇につながるということですね。

池嶋　そうですね。

池脇　BCAAのアミノ酸全体の中での比率はいかがでしょうか。

池嶋　アミノ酸は、ご存じのように、標準的に20種類のものがあって、その中で分岐鎖アミノ酸と呼ばれているものは３種類ですから、全体の割合としては必ずしも大きなものということではないかもしれませんが、役割としては非常に重要なところを担っていると言えます。

池脇　BCAA製剤というのは、肝性脳症の原因になるアンモニアの上昇も抑えてくれるということですね。

池嶋　そうですね。先ほどお話ししましたように、筋肉でアンモニアの代謝が行われるときに分岐鎖アミノ酸が重要な役割を果たしていますので、分岐鎖アミノ酸を補充することは、アンモニアを下げるという意味でも効果があるという認識でいいかと思います。

池脇　そうしますと、一般的に肝硬変の方でアルブミンが低値で、それによる腹水等々があるときには、BCAA

をあげるという治療になるわけですけれども、当然食事も重要になってきますが、具体的には何か指導されるのでしょうか。

池嶋　肝硬変の患者さんの栄養指導というのは、実際のところはなかなか難しい側面もあるのですが、その方の栄養の状態を本来はしっかりアセスメントして、そのうえで適正な食事指導を行うということが必要ではないかと思います。

池脇　BCAA製剤は経口で補給する製剤で幾つか種類があるように思うのですけれども、そのあたりはどうなのでしょうか。

池嶋　BCAA製剤は、BCAA単独の製剤とBCAAに加えてほかの成分も一緒に入っている総合的な栄養製剤と、大きく２通りに分かれます。分岐アミノ酸のみの製剤のほうが、ボリュームとしても少ないので、比較的初期の段階の方にはそちらのほうが服用しやすいと思います。より進行された肝硬変の方の場合ですと、総合的な栄養の補給が必要になってくるということで、ほかの成分も含まれた製剤を使うような方向にシフトしていかざるをえないと思います。

池脇　確認ですけれども、BCAA単独製剤というのは、商品名でいいますと、リーバクトでよろしいのですね。

池嶋　そうです。

池脇　総合的なというのがアミノレバン。

池嶋　はい。

池脇　そうすると、現在、これらの２種類がBCAA製剤として使われているということでよろしいですか。

池嶋　基本的なコンセプトとしては、大きくいうとその２つに分かれると思いますが、幾つかのメーカーから類似の商品が出ておりますので、どれをチョイスされるかというのは先生によっても違うのではないかと思います。

池脇　基本的にはBCAA単独か、あるいはプラスアルファかという、その２つが大きなところですね。

池嶋　そうですね。

池脇　今回の質問は、BCAA製剤でも低アルブミン血症が改善しない、治療抵抗性の低アルブミン血症に対して、どうしたらいいのかということですけれども、いかがでしょうか。

池嶋　様々な状況が考えられますので、アプローチもいろいろと考えなくてはいけないかと思います。まず第一に考えられるのは、肝硬変の成因によっては、原因療法をしっかり行えば、それで状態が改善できるということです。

特にB型肝炎に関しては、最近、抗ウイルス効果の高い核酸アナログ製剤が普及してきています。それを使うことによって、非代償性の肝硬変に至った患者さんでも状態が改善して、代償期に戻るとか、線維化が改善するとい

った報告も数々見られます。ですから、B型肝炎による肝硬変では積極的な抗ウイルス療法が治療方針のベースとして重要です。

池脇　C型に関してはどうでしょうか。

池嶋　C型肝炎に対しても、ペグインターフェロン、リバビリン併用療法に加えて、最近では新しいプロテアーゼ阻害薬なども市販されておりますので、非常に治療法が進んできています。しかし、残念ながら現状ではあくまでもインターフェロンを中心にせざるをえないので、非代償期の肝硬変になられている患者さんにはインターフェロン製剤が使用できないため、抗ウイルス療法を直接行うということが難しいと思います。

池脇　栄養状態に関して、全般的に改善させるということも、こういう状況では改めて考えてみる必要があるのでしょうか。

池嶋　そうですね。肝硬変の患者さんは、普通の方に比べると、栄養の状態が全体的に低下しているということが問題ですし、特に飢餓に対する応答性が悪いので、夜間、食事摂取をしない時間帯が長く続くことが身体的に大きな負担になります。ですから、最近ではlate-evening snackといって、夜、寝しなに栄養補給を行うことが推奨されています。これに分岐鎖アミノ酸製剤を用いる場合もありますし、あるいはそれ以外の通常の食品でサポートする場合もあります。このような飢餓を回避するアプローチというのが全身の蛋白異化を防ぐという意味でも重要ではないかと思います。

池脇　どうもありがとうございました。