

研究

肝硬変の 窒素代謝異常と亜鉛

大阪府立成人病センター肝胆臓内科主任部長 片山和宏

要 約

- * 肝臓は、窒素代謝における蛋白合成とその過程で出てくるアンモニアの処理において重要な働きをしている。
- * 健康人ではアンモニアの大半は、肝臓と骨格筋で処理される。
- * 肝機能低下による軽度のアンモニア処理能の低下は、骨格筋でのアンモニア処理増加により代償されるが、この時に分岐鎖アミノ酸が消費されるため、アミノ酸バランス異常を引き起こす。
- * 肝臓でのアンモニア処理の大半は尿素回路において、骨格筋などの末梢ではグルタミン合成系においてなされるが、いずれの働きにも亜鉛が必要とされる。
- * 慢性肝疾患、特に肝硬変では亜鉛の尿中排泄の増加、吸収低下で亜鉛欠乏状態となっている。
- * 肝硬変における高アンモニア血症に対し、従来の肝臓外でのアンモニア処理を促進する治療に加え、肝臓の低下したアンモニア処理能を改善させる亜鉛補充療法の併用は、効果を相加させる有効な治療である。

はじめに

慢性肝疾患は、肝硬変症へとその病態が進展するに伴い、肝実質容積の減少や血管系の短絡などにより、肝予備能が減少していく。この時に見られる各種代謝系の異常のうち、窒素代謝系の異常は肝硬変にともなう合併症（肝性脳症、腹水など）や栄養状態の悪化、生命予後の悪化などに関与しており、重要な意味を持つ。今回は、肝疾患に関わる窒素代謝異常のしくみとその対策、特に亜鉛の関与について述べてみたい。

1. 窒素代謝 (図 1)

一般に食事蛋白は、消化管から主としてアミノ酸として吸収され、門脈を経て肝臓に取り込まれる。アミノ酸が肝細胞に取り込まれる際、いくつ

かのトランスポーターシステムを介している。これらのトランスポーターは、アラニンなど一部のアミノ酸にとっては、代謝の律速段階になっており、その発現はインスリン、グルカゴンなどのホルモンや肝切除などの刺激を受け、調節されている¹⁾。肝臓へ取り込まれたアミノ酸は、いくつかの分泌、非分泌蛋白に合成されて利用されるか、エネルギーや糖新生の材料として使用される。肝臓は、血漿蛋白の90%以上を分泌し、アルブミンがこのうちの55-60%を占める。このようなアミノ酸代謝の過程で、中枢神経毒性を有するアンモニアが生じるが、肝臓はこれを尿素に変換することで無毒化している。

a. アミノ酸代謝

アミノ酸は筋肉、肝臓、脂肪組織などの多くの組織に蛋白として貯蔵されている。その蛋白質は

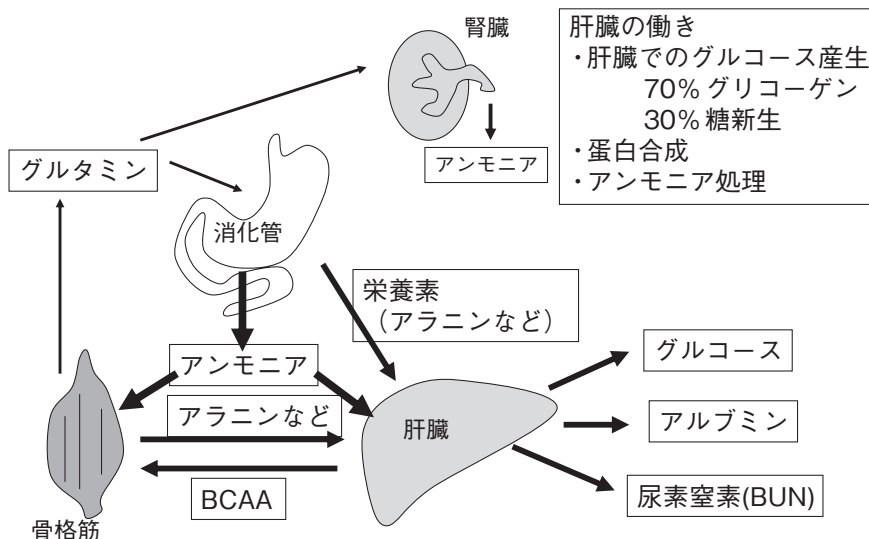


図 1

グリコーゲンに比べても多量に生体に貯蔵されているが、生体組織の構成のみならず、代謝調節上きわめて重要な酵素の生成にも関与しており、生体は可能な限り蛋白質消費を抑える方向に反応している。

1) アミノ酸代謝からみたエネルギー供給：アミノ酸がエネルギーとして利用されるのは短期飢餓時、つまり、グリコーゲンが枯渇して消費出来なくなると、アミノ酸が一時的にエネルギー供給源になるが、長期供給が必要な場合は中性脂肪がとってかわる²⁾。このとき筋肉より種々のアミノ酸が放出される。なかでも糖原アミノ酸であるアラニンが顕著であるが、肝臓で糖新生に利用されるため血中濃度はむしろ低下する。グルタミンも筋肉より放出され、腎臓ではアンモニアが、腸管ではアラニンが生成される。慢性肝疾患で低下するロイシンなど分岐鎖アミノ酸は、短期飢餓時には、代謝クリアランスの低下により、血中濃度はむしろ高くなる²⁾。

2) アミノ酸代謝から見た蛋白合成：アミノ酸が代謝されて蛋白に合成されるわけであるが、蛋白質が摂取された際、含有されている必須アミノ酸の量とバランスにより、蛋白質の利用価値が異なる（アミノ酸価）³⁾。ただし、肝硬変で

は健常人より分岐鎖アミノ酸の消費が大きいため、有効な蛋白合成のためには、通常より分岐鎖アミノ酸の摂取を多くする必要がある。さらに最近、肝細胞周囲の環境中のアミノ酸バランスを感知してシグナルを核へ伝達する機構のあることがわかってきた。mTOR (mammalian target of rapamycin) -p70S6 キナーゼ経路と呼ばれるものがそれで、特にロイシンがこの経路の活性化作用が強い(図2)⁴⁾。このためロイシンは単なる栄養素としてだけでなく、蛋白合成のスイッチともなっていると言える。

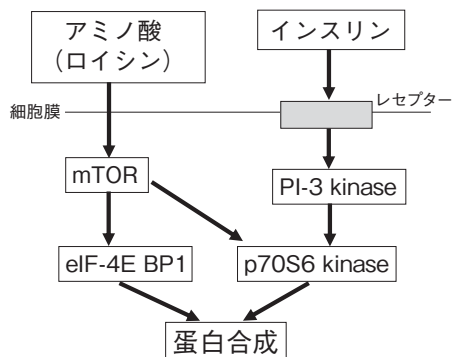


図 2 アミノ酸とインスリンの細胞内シグナル

b. アンモニアの代謝

アミノ酸代謝の結果、または腸管内に分泌された尿素が腸内細菌によって分解され再吸収されることで、生体内にアンモニアが生じる。このアンモニアは主として肝臓で処理されるが、その他、筋肉、腎臓、脳でも代謝される。

1) 肝臓でのアンモニア代謝：血液が流入してくる肝小葉の門脈域には尿素回路と呼ばれるアンモニア代謝を行う酵素群が存在している（図3）。この尿素回路の反応によって、アンモニアと重炭酸イオンから尿素ができる（図4）。これに対し、血液が流出していく直前の中心静脈域には尿素回路の酵素群は無い代わりに、グル

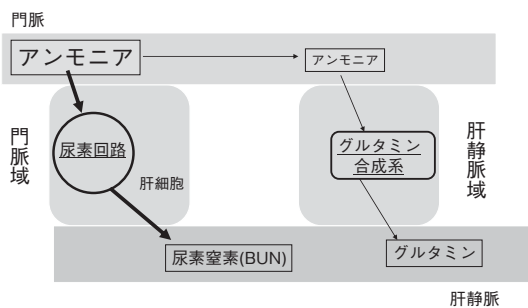


図3 肝小葉内のアンモニア代謝

タミン合成酵素が存在する^{5,6)}。肝臓に流入したアンモニアの大部分はまず尿素回路で処理され、血中に残存した少量のアンモニアはグルタミン合成酵素で処理される。尿素回路は処理すべき窒素量の増減により調節されている。つまりアンモニアと重炭酸イオンからカルバミルリン酸を合成する酵素、カルバミルリン酸合成酵素 (CPS) は N-アセチルグルタミン酸がアロステリックな活性化剤として必須であるが、この N-アセチルグルタミン酸の合成はアルギニンやアンモニアそのものによって増加する。また、オルニチンとカルバミルリン酸からシトルリンを合成するオルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) とグルタミン合成酵素は、その活性には亜鉛を必要とするため、亜鉛欠乏の状態では活性が低下する。また尿素回路とグルタミン合成経路は、生体内の pH 調節の役割も果たしている。生体内の pH が酸性に傾くと、グルタミン合成が上昇してアンモニアはグルタミン生成に用いられ、尿素合成が抑えられ、その結果重炭酸イオンが蓄積してアルカリ側に補正する⁵⁾。肝硬変で尿素回路の機能が低下すると、やはり重炭酸イオンが蓄積してアルカローシス傾向を内在している⁵⁾。

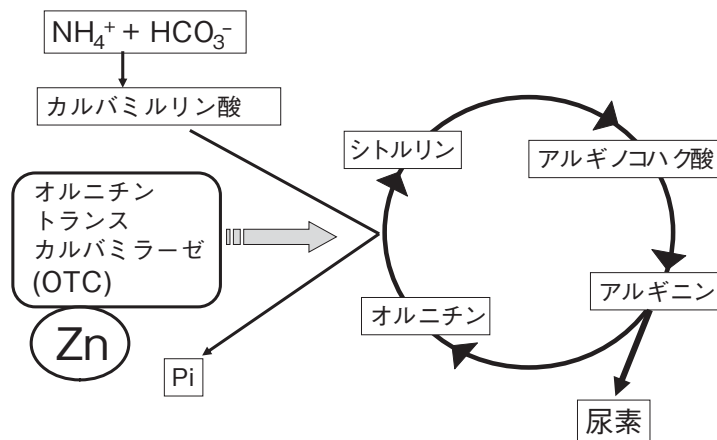


図4 尿素回路と亜鉛

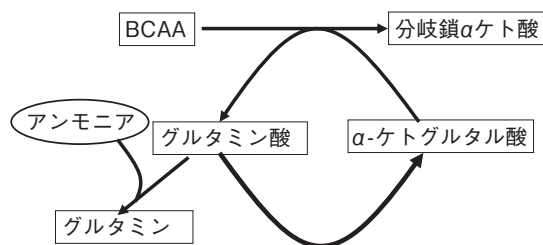


図5 骨格筋でのアンモニア代謝

2) 肝臓以外でのアンモニア代謝：肝臓以外では、骨格筋と脳でグルタミンの合成に伴ってアンモニアが処理されるが（図5）、その際分岐鎖アミノ酸が消費される。通常、健康人でも動脈血の約半分のアンモニアが骨格筋で処理され、肝硬変ではさらに処理量が増えると考えられるため⁷⁾、骨格筋での代謝は重要な意味をもつ。

2. 肝硬変における窒素代謝異常

慢性肝不全時には、一般にエネルギー代謝はこう進し、健康人よりも多くのエネルギーを必要とする。しかし、インスリン抵抗性、高グルカゴン血症、インスリン抵抗ホルモン（カテコラミン、コルチゾールなど）の増加などで、糖質の利用効率が低下し、体蛋白の異化こう進、脂質の利用増加が起こる。なかでも窒素代謝異常により、含窒素物質の増加や低アルブミン血症、肝性脳症などの臨床症状を呈する。

a. NH₃ 上昇（肝性脳症）

各種アミノ酸は、アミノ基転移や脱アミノ反応によって代謝されたあとの窒素成分は、アンモニアを経て最終的に尿素に合成される。一般に肝臓における尿素合成能は、肝硬変では健康人の約半分程度に減少している^{8,9)}。肝不全時には肝細胞の尿素サイクル酵素量や補酵素である亜鉛が低下し、また尿素生成系に必要な ATP などの供給が不足するため、肝循環の障害も加わり尿素合成能は低下している。このため肝硬変症例では、空腹時にも血中アンモニア値は上昇がみられ、また空腹時に高値でない症例でも、アミノ酸を含む窒素

負荷をするとアンモニアが上昇する（蛋白不耐症）^{2,10)}。

b. アミノ酸バランス異常

慢性肝不全時には、高グルカゴン血症によって、アミノ酸からの糖新生がこう進しているため、糖原性アミノ酸の代謝は一般にこう進しその濃度は低下しやすい。これに対し芳香族アミノ酸は、肝臓で代謝されるため肝機能の低下に伴い一般に血中濃度は上昇している。一方分岐鎖アミノ酸は、筋肉や脳におけるアンモニア処理の際に代謝されるが、肝硬変では肝臓でのアンモニア処理能が低下しているため、それを補う形で骨格筋でのアンモニア処理が増えており、分岐鎖アミノ酸消費が増えて、血中濃度は低下している。この結果フィッシャー比（分岐鎖アミノ酸／芳香族アミノ酸）が低下する。分岐鎖アミノ酸は芳香族アミノ酸と脳内に取り込まれるとき競合するため、分岐鎖アミノ酸の減少により芳香族アミノ酸の取り込みが増える¹⁰⁾。芳香族アミノ酸は脳内でセロトニン、チラミン、オクトパミンなどとなり、神経伝達系を障害する可能性があり、フィッシャー比の低下は肝性脳症の一因と考えられる。

c. 負の窒素出納

肝硬変ではグリコーゲン合成系の異常により貯蔵量は著減している。従って飢餓時間が長くなるとグリコーゲンが枯渇し、血糖維持のため筋蛋白を分解して得たアミノ酸から糖新生を行うため、結果として骨格筋量が減少して窒素出納は負に傾く。特に夕食から10時間を経過した起床時には健康人の2～3日間の絶食に相当する強い絶食状態となる¹⁰⁾。

d. 蛋白合成低下

肝硬変になると前述のように血中のアミノ酸バランス異常が出現するため、蛋白合成の基質がそろわないことになり、蛋白合成が低下する。また分岐鎖アミノ酸、特にロイシンの濃度の低下に伴って mTOR-p70S6 キナーゼ経路の活性化作用が弱くなることで、蛋白（アルブミン）合成が低

下する一因と考えられる¹⁰⁾。

e. 亜鉛欠乏

肝硬変では種々の微量元素代謝障害も見られる。特徴的なのは銅の増加と亜鉛の欠乏であり、特に亜鉛欠乏は窒素代謝と深く関与している。亜鉛は消化管から吸収されたあと、血液中ではアルブミンや α_2 マクログロブリン、アミノ酸などに結合しているが、肝硬変ではアルブミンの低下によりアミノ酸と結合する亜鉛が増加し、これらは尿中へ排泄されることより亜鉛の尿中排泄が増加、また消化管からの吸収も低下することで、亜鉛欠乏状態になっている¹¹⁾。生体内には約300もの亜鉛酵素と呼ばれる酵素があり、その活性や構造の維持に亜鉛を必要とする。その中で肝臓の尿素回路を担うOTCとグルタミン合成系を担うグルタミンシンターゼが亜鉛酵素であるため、窒素代謝、特にアンモニア代謝には亜鉛の影響をうける。実際、慢性肝疾患で血中の亜鉛とフィッシャー比やアンモニア濃度を検討してみると、肝硬変では有意に亜鉛濃度が低下し、フィッシャー比の低下、アンモニアの上昇も見られる(図6)。

これらの代謝異常は後述するように、亜鉛を投与することで改善が見られることより、亜鉛欠乏が原因の一端を担っていることがわかる。さらにアミノ酸から尿素窒素への代謝そのものも亜鉛の影響を受けている¹²⁾。Marchesiniらは⁸⁾、アラニンから尿素窒素への代謝速度を測定し、肝硬変では約50%に落ちているが、亜鉛の投与で改善することを示している。

3. 窒素代謝異常とその対策

a. 低蛋白、負の窒素平衡に対する対策

- 1) 高蛋白食: 肝硬変では、健常者に比べ高蛋白にしないと窒素平衡が負となる。図7にヨーロッパ静脈経腸栄養学会(ESPEN)のガイドラインを示すが、肝性脳症が出ないうちは、高蛋白とする。
- 2) Late evening snack (LES): 肝硬変での早朝空腹時における窒素代謝異常を軽減させるために、消化のよい非刺激的な就寝前食(夜食)を摂取することが考えられている。食事の内容は今後の検討課題と言えるが、肝臓における蛋白合成は主として夜間に行われることや、肝硬変での蛋白合成が分岐鎖アミノ酸が律速段階になっていることなどから、分岐鎖アミノ酸と糖質を含んだものが望ましいと考えられ、その他必須脂肪酸などの摂取も肝性脳症の予防効果があるとされる。
- 3) BCAA 製剤: 肝硬変では、食事として十分な蛋白量を摂取していても、低蛋白栄養が進行し、腹水や浮腫などの症状が出現することが多い。これは、肝硬変での分岐鎖アミノ酸欠乏が一因と考えられ、実際分岐鎖アミノ酸製剤を長期補給することによって、血清アルブミン濃度の維持、改善とともに自覚症状や累積生存率の改善まで見られる¹⁰⁾。分岐鎖アミノ酸を投与してもフィッシャー比の改善はわずかだが、アル

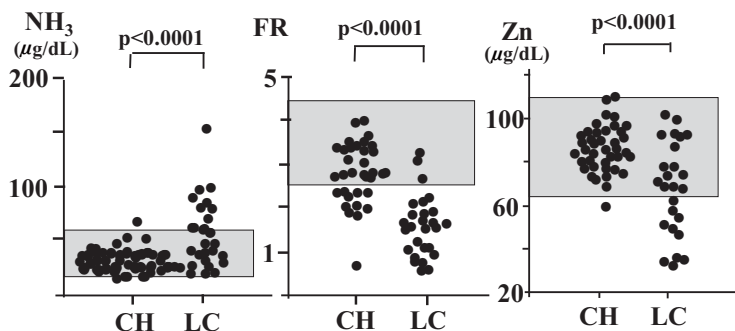


図6 慢性肝炎(CH)と肝硬変(LC)におけるアンモニア、フィッシャー比(FR)、亜鉛

	非蛋白エネルギー (kcal/kg/day)	蛋白・アミノ酸 (kcal/kg/day)
代償性肝硬変	25~35	1.0~1.2
合併症		
栄養障害	35~45	1.5
肝性脳症 (I~II)	25~35	当初0.5, 徐々に1.0~1.5へ 増やす。植物性蛋白, BCAA経口薬併用
肝性脳症 (III~IV)	25~35	0.5~1.2 BCAA静注

図7 欧州静脈経腸栄養学会ガイドライン

ブミン合成が促進されるのは、分岐鎖アミノ酸特にロイシンが細胞内のmTORを活性化しているためと考えられる^{4,10)}。

b. 高アンモニア血症に対する対策¹³⁾

- 1) 低蛋白食 (図7)：肝硬変では、アミノ酸から窒素への代謝が低下しているため、通常の蛋白量を負荷すると血中のアンモニアが上昇する。このため、窒素負荷を軽減するために低蛋白食にするとアンモニアが低下する。しかし、単に低蛋白にするだけでは蛋白栄養状態は悪化させることになるため、以下のBCAAを中心としたアミノ酸バランス異常の是正も併用していくことが重要である^{9,10)}。
- 2) アルギニン：アルギニンは尿素回路の基質であるだけでなく、アンモニアを尿素回路に取り込む際のカルバミルリン酸合成酵素 (CPS) の合成をN-アセチルグルタミン合成酵素活性の活性化を介して促進する作用があるため、間接的にアンモニアを低下させる。
- 3) ラクチュロース、ラクチール：これら非吸収性の合成二糖類は、大腸に到達すると腸内細菌によって代謝され乳酸や酢酸などの有機酸を生じ、腸内を酸性化する。酸性条件下では腸内にあるアンモニアNH₃がNH₄⁺となるため吸収されにくくなる。また便通促進効果により便の腸管停滞時間を短縮することで、アンモニアの産生を抑制するなどの効果により、高アンモニ

ア血症を改善させる。通常は経口投与されるが、肝性昏睡などのために経口摂取が困難な場合は、微温湯に溶解して注腸しても効果がみられる^{9,10)}。

- 4) 抗生物質：腸内細菌によるアンモニア産生を抑制する目的で難吸収性の抗生剤投与が行われる。カナマイシンやポリミキシンが用いられ、血中アンモニアの低下作用があるが、漫然とした長期投与には菌交代など合併症に注意を要する。

c. 肝硬変治療のジレンマ

肝硬変で見られる低蛋白血症や負の窒素平衡に対しては、高蛋白食が推奨されているが、肝機能がさらに低下してくるとアンモニア処理能が追いつかなくなり、高アンモニア血症となる。しかし高アンモニア血症に対し、前述したように低蛋白食が基本方針とすると、栄養状態の悪化、つまり低蛋白血症や負の窒素平衡を増悪させることになるというジレンマを抱えている。上述した高アンモニア血症対策は、いずれも肝臓外でのアンモニア処理を促進するものであるが、亜鉛補充療法は低下している肝臓のアンモニア処理能を改善させる原因治療に近い方法であり、肝硬変治療のジレンマを解きほぐす新しい試みである。

d. 亜鉛 (Zn)

前述したように、肝硬変で見られる亜鉛欠乏は、

アンモニア代謝やアミノ酸代謝異常の一因となっている。このため、亜鉛の補充はこれら窒素代謝を改善させる有用な方法であり、また肝性脳症などの症状も改善させる。亜鉛が肝性脳症に有効であることを最初に報告したのは、Reding ら¹⁴⁾であるが、その後の多くの検討で亜鉛の作用機序や臨床的な効果が明らかとなってきた¹¹⁾。前述したように、肝硬変症例で血中、肝臓組織中の亜鉛の欠乏と肝臓での OCT 活性の低下が見られ、これが亜鉛の投与とともに改善することが、実験動物や人での検討で明らかになってきている。我々の検討でも¹²⁾、血中亜鉛の低下した肝硬変症例に硫酸亜鉛を投与すると、血中亜鉛の上昇に伴い血中アンモニア濃度が有意に低下する。フィッシャー比も改善する傾向があるが、統計学的有意差には至らなかった(図8)。

Marchesini ら⁸⁾らの同様の検討でも、肝硬変に対して硫酸亜鉛投与でナンバーコネクションテストなどの脳症の指標の改善とアンモニアの有意の低下、フィッシャーの上昇を認めているが、フィッシャー比の変化に関しては軽微であるため、脳症の改善にはあまり関与していないと考察している。フィッシャー比は肝硬変の生命予後を規定する一因子であることも指摘されており、亜鉛投与によるフィッシャー比や生命予後に対する影響については今後の検討課題といえる。

アンモニア低下作用について、他の治療法と併用効果があるかどうかを前述のラクチオールで検

討したところ、各々単独では約70%にアンモニアを低下させ、併用すると約50%まで低下し、その低下率は統計学的にも有意差が認められた。したがって、作用機序の異なるこれらの治療法を組み合わせることで、より治療効果を上げることができる。

また、肝硬変の低アルブミン血症に対して使用するBCAA顆粒は、アミノ酸バランス異常を是正し、アルブミン合成能を改善させる半面、窒素負荷になるという欠点をもっているが、このBCAAと亜鉛製剤を併用することで、BCAA単独で投与する時よりも、アンモニア値をより低下させ、またフィッシャー比をより改善させる効果が見られた¹⁵⁾(図9, 10)。このことは、亜鉛補充により、BCAA製剤投与による窒素負荷を軽減できることを示しており、今までよりもBCAA投与量を増やしても高アンモニア血症を起こさない治療法の開発につながる可能性を示唆している。

亜鉛の関与することが分かっている窒素代謝はアンモニアだけでは無い。Marchesini ら⁸⁾が指摘したように、アミノ酸から窒素への代謝速度、ひいては肝臓の窒素排除能が肝硬変では低下しているが、亜鉛の投与にて改善が見られる。亜鉛の関与する反応は多岐に亘るため、ここに記載した以外の窒素代謝や、さらには線維化の抑制や肝再生などにも関与している事が指摘されており、今後の検討課題といえる。

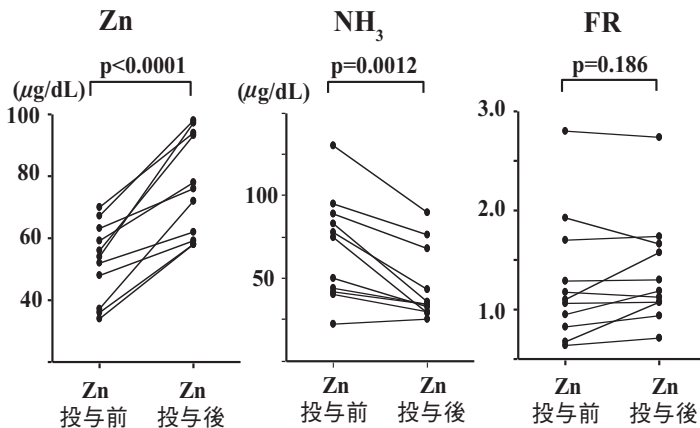


図8 肝硬変における硫酸亜鉛投与時のアンモニア、フィッシャー比 (FR)

一般に亜鉛を投与する際、市販の経口亜鉛補給製剤が無く、硫酸亜鉛や酢酸亜鉛を投与せざるを得ないのが現状である。胃薬であるポラプレジンは亜鉛が含有されており、実際の投与でも血中亜鉛濃度の上昇は見られるが、保険適応は胃潰瘍であるため、亜鉛補給のためには使用しづらい面

がある。また含有量も通常投与で34mgの亜鉛を含むが、硫酸亜鉛の通常使用される300-600mgに含まれる亜鉛の60-120mgに比べると量的な不足もあり、吸収率の問題も含めて今後の検討課題であろう¹¹⁾。

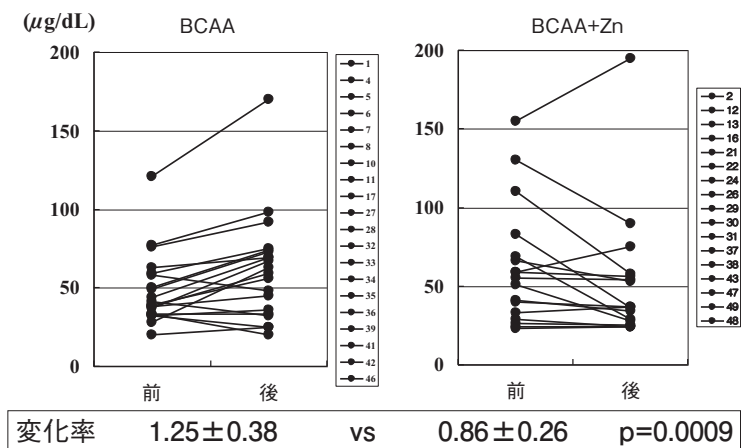


図9 亜鉛, BCAA 併用のアンモニアに対する影響

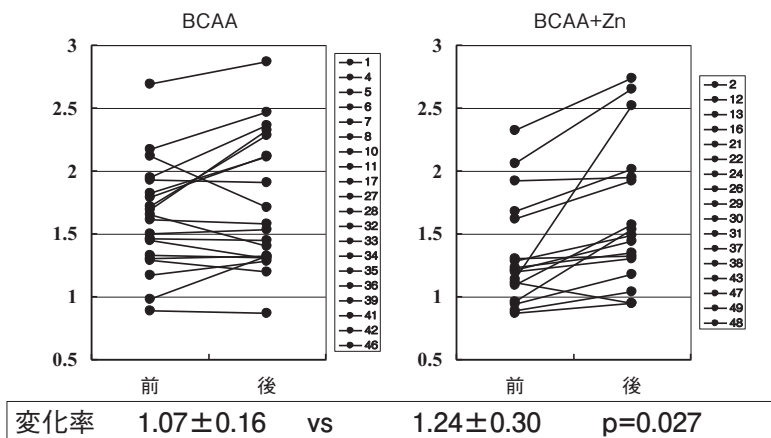


図10 亜鉛, BCAA 併用のフィッシャー比に対する影響

◆文 献

- 1) Zucker SD, Gollan JL : Physiology of the liver. Amino acid and protein metabolism. In : *Bochus Gastroenterology* (5th ed) . USA 3 : 1869, 1991
- 2) 有坂知之, 河盛隆三 : 肝におけるアミノ酸代謝. 戸田剛太郎, 織田正也, 清澤研道, 坪内博仁, 中沼安二編 : *肝臓病学basic science*. 医学書院, 東京, pp149-153, 1998
- 3) 片山和宏 : 特集II 肝不全の病態と治療 肝硬変症の窒素代謝異常とその対策. *消化器科* 35 : 459-467, 2002
- 4) Hara K, Yonezawa K, Weng QR, et al : Amino acid sufficiency and mTOR regulate p70S6 kinase and eIF-4E BP1 through a common effector mechanism. *J Biol Chem* 273 : 14484-14494, 1998
- 5) Haussinger D : Nitrogen metabolism in liver; Structural and functional organization and physiological relevance. *Biochem J* 267 : 281-290, 1990
- 6) 佐伯武頼 : 尿素合成. 戸田剛太郎, 織田正也, 清澤研道, 坪内博仁, 中沼安二編 : *肝臓病学basic science*. 医学書院, 東京, pp186-193, 1998
- 7) 肝不全の成因と病態. 武藤泰敏編 : *肝不全—基礎と臨床—*. 日本医事新報社, 東京, pp 79-137, 1994
- 8) Marchesini G, Fabbri A, Biampaolo G, et al : Zinc supplementation and amino acid - nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 23 : 1084-1092, 1996
- 9) Lockwood AH, MacDonald JM, Reiman RE, et al : The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia. *JCI* 63 : 449-460, 1979
- 10) 渡辺明治 : 肝不全の栄養治療. *肝臓* 42 : 641-650, 2001
- 11) 片山和宏 : 肝性脳症における亜鉛代謝と補充療法の治療効果. 荒川泰行, 木村恵美子, 桜井 弘, 高木洋治編 : *臨床からみる生体元素シリーズ 1巻 肝疾患と生体元素*. 日本学会事務センター, 大阪, 181-292, 2002
- 12) 片山和宏, 大岡優子, 吉川 澄, 他 : 慢性肝疾患の血中亜鉛の意義についての検討. *肝臓* 42 : 120-125, 2001
- 13) Katayama K : Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. *Hepatology Research* 30S : S71-S78, 2004
- 14) Reding P, Duchateau J, Bataille C : Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomized controlled trial. *Lancet* ii : 493-495, 1984
- 15) Hayashi M, Ikezawa K, Ono A, et al : Evaluation of the effects of combination therapy with branched-chain amino acid and zinc supplements on nitrogen metabolism in liver cirrhosis. *Hepatology Research* 37 : 615-619, 2007