

# 肝硬変患者に対する大豆たん白質食の効果

## EFFECT OF SOY PROTEIN DIET IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

武藤泰敏・吉田 貴（岐阜大学医学部第一内科）

Yasutoshi, MUTO and Takashi Yoshida

1st Department of Internal Medicine, School of Medicine, Gifu University, Gifu 500

### ABSTRACT

Twelve patients with cirrhosis were administrated a soy protein rich (40-50%) vegetable protein diet (protein 70 g, energy 2,000 kcal). There were statistically significant reductions of blood ammonia level from  $91.0 \pm 41.3$  to  $64.9 \pm 21.9 \mu\text{g/ml}$  ( $p < 0.05$ ) after three day administration of soy protein diet. No significant changes in concentrations of blood urea nitrogen and plasma amino acids. Two patients with chronic hepatic encephalopathy were treated with soy-protein rich diet for long term (more than 3 weeks). In patient on low protein diet (30 g/day), soy protein diet significantly decreased blood ammonia level and increased plasma albumin concentration. However, recurrence of hepatic encephalopathy was observed in 2 weeks after administration of high protein diet (60 g/day). *Nutr. Sci. Soy Protein, Jpn.* 7, 100-104, 1986.

肝硬変をはじめとした肝疾患患者の食事療法の基本は、高たん白質、高エネルギー、高ビタミン食である (Patek and Post<sup>1)</sup>)。しかし門脈-大静脈短絡の発達した患者では、高たん白質食により肝性脳症が誘発される (たん白質不耐) ことも少なくない<sup>2)</sup>。このような患者では栄養アセスメントからは低たん白栄養状態にあるにもかかわらず、脳症予防のため、たん白質摂取量を制限せざるを得ない。近年、肝硬変患者に対し、低たん白栄養状態改善<sup>3)</sup> 並びに肝性脳症覚醒<sup>4)</sup> を目的とした分枝鎖アミノ酸 (BCAA) 投与の有効性が認められ、新しい栄養治療として注目されつつある。一方、肝性脳症の治療、予防に関係して、食事療法の観点から動物性たん白質と植物性たん白質の比較検討が行われており、植物性たん白質の有用性が示唆されている<sup>5)</sup>。今回の研究は、大豆たん白質を利用し、病院給食の食事構成たん白質を食事として容認可能な範囲において、大豆たん白質に置き換え、これが肝硬変患者の基本的な食事として臨床的に応用可能かどうかを検討した。

### 実験方法

3日間の短期投与の対象は、肝硬変患者12例、対照症例5例の入院患者である。長期投与は非代償性肝硬変症(脳症例)2例を対象とした。

岐阜大学医学部付属病院の普通食(常2:エネルギー2,000 kcal, たん白質70 g)を基本とし、この食事の構成たん白質のうち動物性たん白質による部分を分離大豆たん白質の製品で置き換え、たん白質摂取量の40~50%が大豆たん白質となるような献立を5種類用意した。大豆たん白質食投与期間は3日間とし、投与前、投与3日後の早朝空腹時採血、血中アンモニア濃度、血中尿素窒素濃度をそれぞれ酵素法で測定した。投与前後の比較の検定は paired t-test により行った。ついで、投与期間を3週間以上とし、肝硬変脳症例2例に対し高たん白質大豆たん白質(たん白質70 g)と、肝性脳症予防のために一般に行われている低たん白質食(たん白質40 g)による大豆たん白質食を各1例ずつ摂取させ、その経過を検討した。

## 結 果

短期投与では血中アンモニア濃度は肝硬変患者では投与前 $91.0 \pm 41.3 \mu\text{g/ml}$ であり、12例中9例(75%)が異常高値( $70 \mu\text{g/ml}$ 以上)であったが、大豆たん白食摂取3日後には高値を示した9例中6例が正常域内に低下し、投与後 $64.9 \pm 21.9 \mu\text{g/ml}$ と有意の低下を示した( $p < 0.05$ ) (Fig.1)。一方対照例では、大豆たん白質

食摂取前後で有意の変動を示さず、正常範囲にとどまった。

また、血中尿素窒素を同様に比較すると、肝硬変例では、 $20 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ 以上の異常高値例2例で低下傾向を認めたが、正常範囲内の症例では一定の傾向を認めなかった。対照症例では5例中4例に上昇傾向が認められたが、正常範囲内の変動にとどまった。

長期高たん白質大豆たん白質食症例：(Fig. 2) 症例

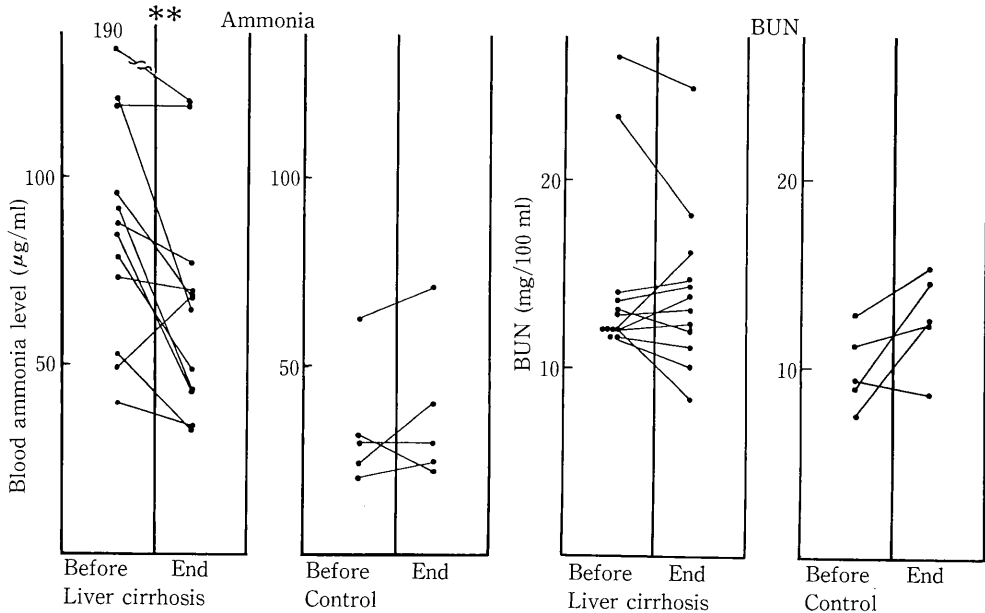


Fig. 1. Effect of three day administration of soy protein rich vegetable protein diet on blood ammonia and blood urea nitrogen levels in patients with liver cirrhosis. (\*\*  $p < 0.01$ )

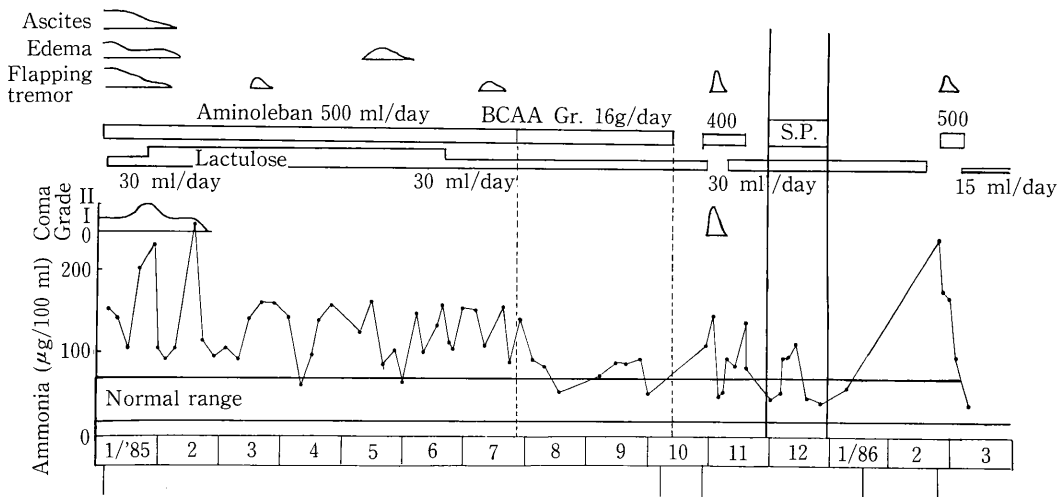


Fig. 2. Case. K. U. 49 years old, male.  
Decompensated liver cirrhosis with chronic hepatic encephalopathy  
S. P.: soy-protein diet period.

1 : 49歳, 男性, 現病歴: 昭和45年肝障害。昭和59年腹部膨満感。昭和60年入院。入院時, 腹水(+), 利尿剤, アルブミン・血漿製剤により軽快, 昭和60年10月退院。11月全身倦怠感, 肝性脳症出現し再入院。

再入院時現症: %標準体重 (% IBW) の増加 (水分貯留?), %上腕三頭筋部皮厚 (% TSF) の低下, %上腕筋囲 (%AMC) の軽度低下 (中等度の低栄養状態) 意識障害 (+), 羽ばたき振戦 (+), 指南力, 計算力の低下 (肝性脳症 II度)。黄疸 (+), 腹水 (+), 浮腫 (+) (非代償性肝硬変)

入院時検査成績: 総たん白質 (TP), 血清アルブミン濃度 (Alb) 低下, 総ビリルビン濃度 (TBili), GOT, GPT 上昇。コリンエステラーゼ (Ch-E) 著明低下, アンモニア (NH<sub>3</sub>) 増加, プロトロンビン時間 (PT), トロンボテスト (TT), セバプラスチンテスト (HPT) 低下。またトランスフェリン (Tf), セルロプラスミン (Cp), プレアルブミン (PA), レチノール結合蛋白 (RBP) 著明低下。

治療経過: 第1回入院 (昭和60年1月) アミノレバン (BCAA-rich 輸液), ラクチュロース併用。アミノレバンにかえ BCAA-G (経口 BCAA 製剤: 1 g 中に Val: 286 mg, Ile: 236 mg, Leu: 476 mg) 16 g/日投与。昭和60年10月退院, 肝性脳症が再発, 再入院。ラクチュロース 30 ml/日, 食事として大豆たん白質 (SPD) (高たん白: 前述) を4週間摂取させた後に, 普通食に戻し, 退院させた。

各期間中の血中 NH<sub>3</sub> 濃度を比較すると, 第1回目入院の前半即ち昭和60年1月~7月下旬までの間 (アミノレバン) は, 132.3±45.1 μg/100 ml, 以後10月初旬までの BCAA-G 投与期間中は94.1±35.6 μg/100 ml, SPD 摂取期間である12月の1ヶ月間は75.4±32 μg/100 ml と SPD 食摂取期間はアミノレバン期間に比較して有意に低下していた。

長期低たん白質大豆たん白質食症例: (Fig. 3) 症例 2 : 63歳女性。現病歴: 昭和60年, 下腿浮腫, 肝障害 (肝硬変症)。昭和61年1月腹水 (非代償性肝硬変)。同年5月, 肝性脳症出現, 入院。

入院時現症: % IBW, % TSF 低下, % AMC 正常。指南力低下, 計算力低下並びに羽ばたき振戦を伴う意識障害 (肝性脳症 II度)。黄疸, 腹水 (-) 浮腫 (±)。

入院時検査所見: TP, Alb 軽度低下, TBili, GOT, GPT 軽度上昇, Ch-E 低下, NH<sub>3</sub> 濃度上昇, PPT, TT, HPT 低下。Tf, Cp 軽度減少。

特殊組成アミノ酸製剤 (アミノレバン) により肝性脳症が覚醒した後の5月26日から SPD を摂取させた。

入院時の食事 (エネルギー 1,600 kcal, たん白質 30 g: 低たん白質食) に準じて, SPD (エネルギー 1,700 kcal, たん白質 40 g) 開始, 3週間経過観察した。この期間, 患者は肝性脳症の再発なく, 精神神経症状, 自覚症状の上では良好な経過をたどったが, 血漿 BCAA/AAA 比, Alb, Tf 濃度は徐々に低下した。そこで摂取たん白質量を60 gに増量し, 大豆たん白質の割合を60%とした。その結果, BCAA/AAA モル比, Tf, Alb 濃度は上昇傾向がみられたが, 血中 NH<sub>3</sub> 濃度も上昇し, 6月20日以後肝性脳症再発傾向がみられた。大豆たん白質摂取開始時からの血漿アミノ酸パターンでは BCAA, AAA を含めて, 特別のアミノ酸パターンの変動はなかったが, SPD 摂取期間中は総アミノ酸量が徐々に減少し, BCAA/AAA モル比の低下傾向がみられた。

## 考 察

植物性たん白質を主体とした食事による肝性脳症治療・予防の試みは必ずしも新しいものではない。1977年 Greenberger ら<sup>9)</sup>は3例の肝硬変患者に植物性たん白質食 (VPD) と動物性たん白質食 (APD) を摂取させ, 肝性脳症に対する効果を比較し, VPD が脳症を改善することを報告した。以来肝性脳症改善効果を中心として, 多くの報告がある<sup>6-12)</sup>。いずれの報告においても, 肝硬変患者に対し VPD を摂取させることになんらかの利点があるとしている。

Greenberger ら<sup>9)</sup>は, VPD の有効な理由として以下のことを挙げている。1) VPD にはメチオン含有量が少なく, そのため脳に有害と考えられるメルカプタンの産生が少なくなる。2) VPD のアミノ酸吸収が不完全である。3) VPD では食物繊維の含有量が多く, 便通回数が多くなることにより, 肝性脳症起因物質 (現在のところまだ同定されていない) の腸管からの吸収が少なくなる。4) VPD により小腸並びに大腸の腸内細菌叢が変化する。5) VPD は肝性脳症の発現に関与すると考えられる物質の含有量が少ない。即ち NH<sub>3</sub>, group A アミノ酸, トリプトファン, フェニールアラニン, チロシンの含量が少ないためとしている。

分離大豆たん白質を利用した VDP は上記のうち食物繊維含有量が少ない点を除く何れの理由をも有している。

また VDP は BCAA 含有量が APD よりも多いことから, 肝性脳症患者に対する植物たん白食の有用性は, 血漿アミノ酸パターンの改善効果にあると考えられる。しかし, 血漿アミノ酸には変動がない<sup>7,10)</sup>とする

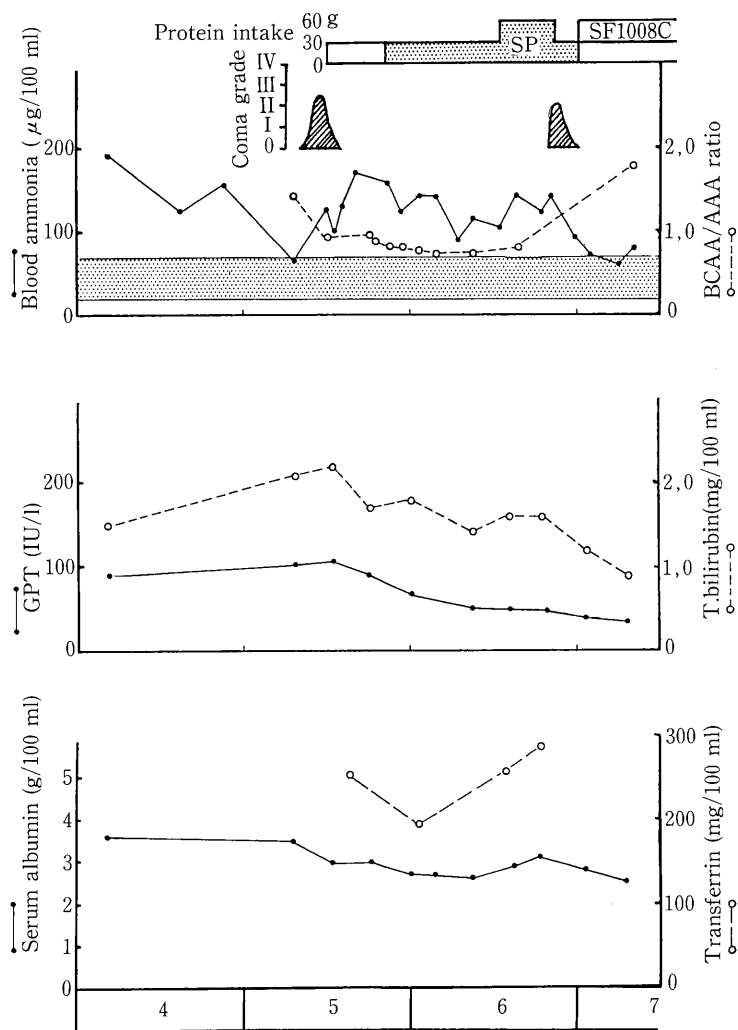


Fig. 3. Case M.M. 63 years old, female.  
Decompensated liver cirrhosis with hepatic encephalopathy.

報告,あるいはむしろ BCAA/AAA モル比は低下したとの報告<sup>8)</sup>もあると述べている。著者らの成績においても(症例2)SPD 摂取期間では血漿アミノ酸濃度は全体に低下する傾向にあり,BCAA/AAA も低下傾向がみられた。しかしながら,早朝空腹時の血漿アミノ酸濃度のみの検討では,VPD のアミノ酸組成の効果を否定することはできないと思われる。

Uribe<sup>6,12)</sup>らは VPD に食物繊維が多く含まれていることが,糞便量,便通回数の増加をもたらし,窒素やその化合物あるいは腸管内で合成された脳症起因物質の吸収を抑えていると考えている。また Weber ら<sup>11)</sup>は VPD と APD 摂取時の窒素(尿素)代謝を検討し,VPD 摂取時では,尿素合成ならびに尿中排泄の有意の

減少がみられ,さらに糞便中特に細菌分画の窒素量の増加がみられたことから,VDP の効果は,食物繊維摂取量の増加ならびに腸内細菌による窒素の取り込み・除去によると述べている。

血中  $\text{NH}_3$  濃度は Greenberger ら<sup>9)</sup>の報告では低下を認めているが,DeBruijn ら<sup>9)</sup>,Uribe ら<sup>6)</sup>,Keshavarzian ら<sup>8)</sup>は VPD と APD とでは有意の差はなかったとしている。

今回の我々の検討でも血中  $\text{NH}_3$  の低下の機序を明らかにすることは出来なかったが,そのメカニズムとして,アンモニア産生菌(ウレアーゼを持つ菌株)の減少など腸内細菌叢の変化による影響,分離大豆たん白質の吸収率が低く<sup>13)</sup>,窒素摂取量が減少した可能性,

および血漿アミノ酸濃度には反映しなかったが BCAA 摂取量の増加, AAA および Met の摂取量の低下など食事たん白質のアミノ酸組成の差による効果などが考えられ, さらに検討を加える必要があると思われる。

## 文 献

- 1) Patek, A. J. and Post, J. (1941): Treatment of cirrhotics of the liver by a nutritious diet and supplements rich in vitamin B complex. *J. Clin. Invest.*, **20**, 481-505.
- 2) Phillips, G. B., Schwartz, R. and Gabuzda, G. J. Jr. (1952): The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances. *New Engl. J. Med.*, **247**, 239-246.
- 3) Muto, Y. and Yoshida, T. (1984): Effect of oral supplementation with branched-chain amino acid granules on improvement of protein nutrition in decompensated liver cirrhosis: a cross-over controlled study, in "Parenteral and Enteral Hyperalimentation" ed. by Ogoshi, S. and Okada, A., Excerpta Medica, Amsterdam, pp 280-292.
- 4) Fischer, J. E., Rosen, H. M., Ebeid, A. M., James, J. H., Deane, J. M. and Soeters, P. B. (1976): The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery*, **80**, 77-91.
- 5) Greenberger, N. J., Carley, J., Schenker, S., Bettinger, I, Stamnes, C. and Beyer, P. (1977): Effect of vegetable and animal protein diets in chronic hepatic encephalopathy. *Digest. Dis. Sci.*, **22**, 845-855.
- 6) Uribe, M., Marquez, M. A., Ramos, G. G., Ramos-Uribe, M. H., Bargas, F., Villalobos, A. and Ramos, C. (1982): Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with vegetable and animal protein diets. *Digest. Dis. Sci.*, **27**, 1109-1116.
- 7) Show, S, Worner, T. M. and Lieber, C. S. (1983): Comparison of animal and vegetable protein sources in the dietary management of hepatic encephalopathy. *Am. J. Clin. Nutr.*, **38**, 59-63.
- 8) Keshavarzian, A., Meek, J., Sutton, C., Emery, V. M., Jughes, E. A. and Hodgson, H. J. F. (1984): Dietary protein supplementation from vegetable sources in the management of chronic portal systemic encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol.*, **79**, 945-949.
- 9) DeBruijn, K. M., Blendis, L. M., Zilm, D. H., Carlen, P. L. and Anderson, G. H. (1983): Effect of dietary protein manipulations in sub-clinical portal-systemic encephalopathy. *Gut*, **24**, 53-60.
- 10) Okita, M., Watanabe, A. and Nagashima, H. (1985): A vegetable protein-rich diet for the treatment of liver cirrhosis. *Acta Med. Okayama*, **39**, 56-65.
- 11) Weber Jr, F. L., Minco, D., Fressard, K. M. and Banwell, J. G. (1985): Effects of vegetable diets on nitrogen metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology*, **89**, 538-544.
- 12) Uribe, M., Dibildox, M., Malpica, S., Guillermo, E., Villalobos, A., Nieto, L., Vargas, F. and Ramos, G. G. (1985): Beneficial effect of vegetable protein diet supplemented with hepatic psyllium plantago in patients with hepatic encephalopathy and diabetes mellitus. *Gastroenterology*, **88**, 801-807.
- 13) Linscheer, W. G., Smith, N. and Mahany, D.: (1980): Physiologic effects of a trypsin inhibitor in soya protein on trypsin activity, and on digestion and absorption of protein in man. *Gastroenterology*, **78**, 1209.