

肝硬変患者に対する大豆たん白質食の効果 (II)

EFFECT OF SOY PROTEIN DIET IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS (II)

長縄 聡・伊藤陽一郎・山藤正広・吉田 貴・武藤泰敏 (岐阜大学
医学部第1内科)

Satoshi NAGANAWA, Youichiro ITOH, Masahiro YAMATO, Takashi
YOSHIDA and Yasutoshi MUTO

First Department of Internal Medicine, Gifu University, School of Medicine,
Gifu 500

ABSTRACT

Soy protein and animal protein diets, containing 2100 kcal of energy and 70 g of protein, were administered to seven cirrhotic patients and four controls for three days to compare the nutritional effects of vegetable and animal protein diets. In cirrhotic patients, lower tendencies of most serum amino acid concentrations in the soy protein diet group were seen than those in the animal protein diet group after the 3 day examination period. On the other hand, percentage intake of the soy protein diet was apparently higher both in energy (94.4 ± 5.9 vs. $76.6 \pm 15.1\%$, $p < 0.05$) and in protein (91.4 ± 7.7 vs. $77.5 \pm 13.4\%$, $p < 0.05$). Small differences were found in blood ammonia level, Fischer's ratio, serum GABA concentration and fecal bacterial flora. Thus, it would be useful to administer the soy protein diet to cirrhotic patients so as to prevent the protein malnutritional state. Furthermore, there were no significant differences in plasma BCAA concentration and Fischer's ratio before and after long-term administration of soy protein diet to patients with decompensated liver cirrhosis. *Nutr. Sci. Soy Protein, Jpn.* 9, 101-113, 1988.

肝硬変症の予後を左右する因子のうち、もっとも重要なものの一つに肝性脳症がある。肝性脳症の治療・予防には、その発現に関与すると考えられている高アンモニア血症対策が問題となっており、臨床的にはアルギニンなど尿素サイクルに関連するアミノ酸の投与や、腸内細菌によるアンモニア等の産生を抑えるため、ラクツロースや抗生物質の投与が試みられているが、未だ十分とはいえないのが現状である。また、近年 Fischer ら¹⁾により血漿分枝鎖アミノ酸 (BCAA) の低下、芳香族アミノ酸 (AAA) ならびにメチオニンの増加によるアミノ酸インバランスが脳症発現に関連しており、分枝鎖アミノ酸を増量し、芳香族アミノ酸を減じた特殊組成アミノ酸製剤投与が肝性脳症に速効性を

持つことが示された。本邦においても同様の効果が確認され実用化されている。

一方、大豆たん白質を始めとして植物性たん白質を主体とした食事により、肝性脳症患者の脳波所見など精神神経症状の改善が得られるという報告^{2,3)}がある。

著者らは既報のごとく、大豆たん白質食投与により血中アンモニアレベルの低下を認めている。本研究は大豆たん白質食の肝硬変患者に対する有用性を明らかにすることを目的として、肝硬変患者に対する一般治療食である動物性たん白質を多く含む肝臓食と、大豆たん白質食をそれぞれ3日間摂取させ、その前後の血漿遊離アミノ酸、血中アンモニア濃度の変動を検討すると同時に、試験食摂取後のアミノ酸、血中 γ -

aminobutylic acid (GABA), アンモニア濃度の経時的変動を検討した。

さらに、肝硬変食に対し、大豆たん白質食を2週間連続して投与し、血中アンモニアならびに血漿アミノ酸濃度の変動を検討した。

実験方法

対象

1) 短期投与における検討

岐阜大学医学部1内科に入院した肝硬変症7例(男5例, 女2例), 年齢は35歳から70歳まで, 平均55歳であった。この内非代償期5例, 代償期2例で, 成因はアルコール性4例, HBVの関与が考えられるものなく, 他は非Bと考えられた。また, 対照群として非肝疾患4例を無作為に抽出した。

2) 試験食摂取後の血中アミノ酸, アンモニア濃度の経時的変動

1)と同じ対象を用いた。

3) 長期投与例の検討

岐阜大学医学部第1内科に入院した非代償性肝硬変(脳症例)5例(男2例, 女3例)である。

方法

1) 短期投与における検討

大豆たん白質および肝臓食の試験期間は共に3日間

Table 1. Amino acid composition of animal protein diet (APD) and soy protein diet (SPD)

	APD		SPD	
	(mg)	(mmol)	(mg)	(mmol)
Thr	4162.7	34.9	2851.7	24.0
Ser	4881.7	46.5	3594.3	34.2
Glu	16327.3	111.1	12727.7	86.6
Gly	4176.7	55.7	3263.3	43.5
Ala	5454.0	61.3	3704.3	41.6
Val	5819.0	49.7	4064.7	34.7
Cys	1715.3	14.2	1318.7	10.9
Met	2592.0	17.4	1338.0	9.0
Ile	4770.7	36.4	3495.3	26.7
Leu	8399.3	64.1	5966.0	45.5
Tyr	3829.3	21.2	2912.0	16.1
Phe	4792.7	29.0	3867.3	23.4
Trp	1312.0	6.4	1042.7	5.1
Lys	6824.7	46.7	4235.7	29.0
His	3154.7	20.4	2086.0	13.5
Arg	6459.3	37.1	5373.0	30.9
Asn	10245.7	77.6	8844.3	67.0
Pro	5054.3	44.0	3902.0	33.9
BCAA	18987.7	150.2	13526.0	106.9
AAA	8622.0	50.2	6779.3	39.5
Fischer比		2.99		2.71

Diet containing 80 g of protein

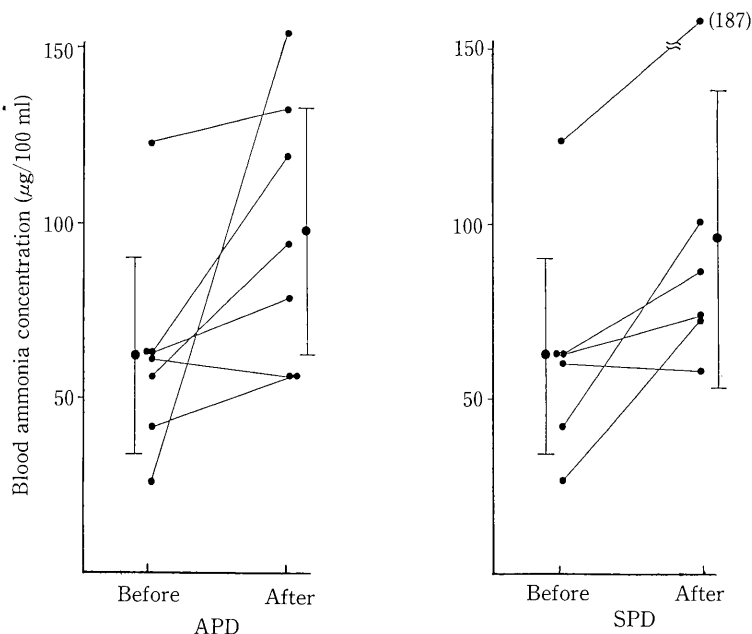


Fig. 1. Blood ammonia levels from individual patients with liver cirrhosis before and after feeding the animal protein diet (APD) and soy protein diet (SPD). Points joined by a line indicate the same individual.

— represents the mean $\pm$ SD.

とし大豆たん白質食、肝臓食ともにエネルギー 2100～2200 kcal, たん白質 70～80 g とした。大豆たん白質食は肝臓食の動物性たん白質を大豆たん白質を主体とする植物性たん白質で置き換えたものである。各々のたん白質中のアミノ酸構成を Table 1 に示す。

肝硬変群、対照群各々において、肝臓食、大豆たん白質食摂取後の早期空腹時血漿アミノ酸濃度、血中アンモニア濃度を比較した。

また、3 日間にわたり、それぞれ、摂食量を残食量測定から算出し、給与量に対する摂取率を比較した。

さらに、第 3 日翌朝に採便し、便中腸内細菌叢を比較した。

2) 試験食摂取後の血中アミノ酸, アンモニア濃度の経時的変動

1) の大豆たん白質食, 肝臓食摂取期間の各々に引き続いて、第 4 日目の朝食として、エネルギー 700 kcal, たん白質 20～25 g を摂取させ、摂取前ならびに摂取後より 60 分, 120 分, および 240 分に血中アンモニア、血漿遊離アミノ酸、血中 GABA を測定し経時的変動を検討した。

3) 長期投与例の検討

1) と同様の大豆たん白質食を 2 週間連続して摂取させ、血中アンモニア、ならびに血中アミノ酸濃度の変動を検討した。

結 果

短期投与における検討

大豆たん白質食ならびに肝臓食摂取前後の血中アンモニア濃度の変動は、肝硬変群では肝臓食、大豆たん白質食いずれも投与前に比較して増加傾向がみられたが、肝臓食摂取後と、大豆たん白質食摂取後を比較すると、肝硬変群 7 例中 6 例で、大豆たん白質食摂取後の方が、肝臓食摂取後に比べ低値であった (Fig. 1)。

肝硬変群ならびに対照群における肝臓食および大豆たん白質食摂取後の早期空腹時血漿遊離アミノ酸濃度を Table 2 に示した。肝硬変患者では大豆たん白質食摂取後では肝臓食摂取後に比較して Gln, Gly, Cys, Orn, Asn, Pro を除く他の全てのアミノ酸が低値であった。一方、対照群では、大豆たん白質食摂取後は肝臓食摂取後に比較して個々のアミノ酸濃度が高値を示

Table 2. Effect of APD and SPD on plasma aminogram in liver cirrhosis group and control group (mean±SD, nmol/ml)

	Liver cirrhosis (n=7)		Control (n=4)	
	APD	SPD	APD	SPD
Tau	66.9± 15.3	611.2± 7.0	84.8± 25.6	77.5± 22.9
Asp	6.1± 2.0	4.3± 1.1	5.8± 1.8	4.8± 2.5
Thr	166.4± 42.2	158.7± 33.5	119.0± 34.1	131.8± 50.2
Ser	148.0± 31.3	145.0± 28.1	103.5± 18.6	116.3± 27.0
Glu	76.1± 35.3	65.8± 23.0	55.3± 24.1	56.8± 23.3
Gln	598.3±134.9	754.2±165.8	653.0±184.4	820.0±241.4
Gly	253.6± 67.7	263.2± 39.6	259.8± 51.9	289.5± 98.9
Ala	391.7± 77.7	354.7± 51.3	397.5± 24.0	410.5± 44.1
Cit	45.1± 14.1	44.0± 8.9	31.5± 6.1	36.5± 9.0
Val	221.9± 37.5	210.0± 28.2	225.3± 21.6	227.0± 36.3
Cys	46.7± 18.6	55.0± 18.9	63.3± 22.3	61.5± 16.9
Met	47.3± 13.7	42.0± 6.1	29.0± 3.2	28.8± 4.7
Ile	66.0± 13.0	64.5± 11.1	64.8± 4.7	66.8± 10.9
Leu	114.1± 22.9	112.7± 20.4	116.3± 14.4	124.3± 24.0
Tyr	140.0± 42.9	137.8± 38.6	60.5± 6.3	68.3± 13.1
Phe	90.1± 22.8	81.8± 14.9	54.3± 6.6	58.7± 5.8
Orn	91.0± 27.3	96.8± 23.5	80.8± 2.2	99.0± 13.0
Trp	86.4± 30.7	68.0± 9.3	51.3± 5.4	52.3± 8.1
Lys	192.9± 48.1	186.7± 31.3	218.3± 50.0	221.5± 40.4
His	90.0± 17.5	84.5± 13.8	89.3± 4.7	92.0± 24.5
Arg	120.1± 20.4	118.5± 20.0	120.3± 15.0	128.3± 17.5
Asn	70.9± 11.6	76.3± 10.3	71.5± 24.7	70.8± 14.0
Pro	170.7± 79.5	189.8± 56.3	179.8± 43.7	166.8± 33.4

す傾向がみられた。

肝硬変群のみで投与前と大豆たん白質食、肝臓食摂取後と比較すると (Table 3), 大豆たん白質食、肝臓食共に血漿アミノ酸濃度は低下したが、その程度は大豆たん白質食で著しかった。

肝硬変群では BCAA (Val+Ile+Leu) の血漿濃度は肝臓食に比較して大豆たん白質食で低値を示す傾向がみられた。芳香族アミノ酸 (Tyr+Phe) でも同様の傾向がみられた。BCAA/AAA モル比 (Fischer 比: F 比) には差はみられなかった。さらに、メチオニン濃度は肝臓食に比較して大豆たん白質食では低い傾向がみられたが、これらは何れも有意ではなかった (Figs. 2~5)。

大豆たん白質食の食事摂取量を肝硬変群と対照群で計測し、エネルギーならびに、糖質、脂肪、たん白質の摂取量と摂取率を肝臓食と比較した (Table 3)。給与栄養素量は糖質、脂肪には差がなかったが、たん白質は肝臓食で多かった。エネルギー量は肝臓食で有意に少なく ($p < 0.05$), 摂取率も有意に低下していた ($p < 0.05$)。糖質ならびに脂質は摂取量が肝臓食が有意に少なかったが ($p < 0.01$, $p < 0.05$) 摂取率には有意差はなかった。たん白質は摂取量は差がなかったが、大豆たん白質食で有意に摂取率が高かった ($p < 0.05$)。また、肝硬変患者の大豆たん白質食摂取時の各栄養素摂取量、摂取率とも対照群のそれと差はなかった。三大栄養素以外の各栄養素でも同様の傾向がみられた (繊維, リン, 鉄, ナイアシンに有意差がみられた ($p < 0.05$, Table 4)。

腸内細菌叢では肝硬変群、対照群とも大豆たん白質食、肝臓食の間で一定の傾向を示す差はみられなかつ

Table 3. Effect of SPD on plasma amino acid concentration in patients with liver cirrhosis (mean $\pm$ SD, nmol/ml)

	Before	APD	SPD
Tau	61.3 $\pm$ 18.0	66.9 $\pm$ 15.3	61.2 $\pm$ 7.0
Asp	17.3 $\pm$ 11.3	6.1 $\pm$ 2.0	4.3 $\pm$ 1.1
Thr	253.0 $\pm$ 64.8	166.4 $\pm$ 42.2	158.7 $\pm$ 33.5
Ser	182.7 $\pm$ 42.3	148.0 $\pm$ 31.3	145.0 $\pm$ 28.1
Glu	68.3 $\pm$ 35.5	76.1 $\pm$ 35.3	65.8 $\pm$ 23.0
Gln	685.8 $\pm$ 314.4	598.3 $\pm$ 134.9	754.2 $\pm$ 165.8
Gly	300.7 $\pm$ 55.1	253.6 $\pm$ 67.7	263.2 $\pm$ 39.6
Ala	479.3 $\pm$ 95.5	391.7 $\pm$ 77.7	354.7 $\pm$ 51.3
Cit	48.0 $\pm$ 14.6	45.1 $\pm$ 14.1	44.0 $\pm$ 8.9
Val	226.5 $\pm$ 47.2	221.9 $\pm$ 37.5	210.0 $\pm$ 28.2
Cys	53.5 $\pm$ 17.1	46.7 $\pm$ 18.6	55.0 $\pm$ 18.9
Met	58.1 $\pm$ 16.1	47.3 $\pm$ 13.7	42.0 $\pm$ 6.1
Ile	77.0 $\pm$ 23.9	66.0 $\pm$ 13.0	64.5 $\pm$ 11.1
Leu	130.8 $\pm$ 41.4	114.1 $\pm$ 22.9	112.7 $\pm$ 20.4
Tyr	126.7 $\pm$ 34.1	140.7 $\pm$ 42.9	137.8 $\pm$ 38.6
Phe	106.5 $\pm$ 27.7	90.1 $\pm$ 22.8	81.8 $\pm$ 14.9
Orn	118.5 $\pm$ 36.9	91.0 $\pm$ 27.3	96.8 $\pm$ 23.5
Trp	71.0 $\pm$ 19.6	86.4 $\pm$ 30.7	68.0 $\pm$ 9.3
Lys	251.8 $\pm$ 73.5	192.9 $\pm$ 48.1	186.7 $\pm$ 31.3
His	114.8 $\pm$ 12.3	90.0 $\pm$ 17.5	84.5 $\pm$ 13.8
Arg	160.3 $\pm$ 41.5	120.1 $\pm$ 20.4	118.5 $\pm$ 20.0
Asn	66.0 $\pm$ 28.7	70.9 $\pm$ 11.6	76.3 $\pm$ 10.3
Pro	387.3 $\pm$ 155.0	170.7 $\pm$ 79.5	189.8 $\pm$ 56.3
BCAA	430.6 $\pm$ 117.8	402.0 $\pm$ 72.6	387.2 $\pm$ 58.9
AAA	226.6 $\pm$ 55.8	230.9 $\pm$ 64.2	219.7 $\pm$ 53.0
FR	2.0 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 0.6	1.9 $\pm$ 0.6

た。また、これらと、血中アンモニア濃度などとも明かな関連はみられなかった (Table 5)。

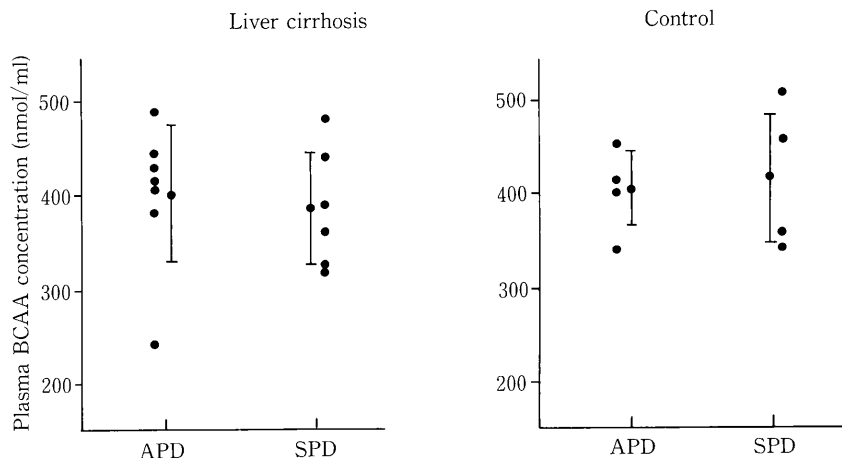


Fig. 2. Plasma branched-chain amino acid (BCAA) concentration after feeding the APD and SPD. (mean $\pm$ SD).

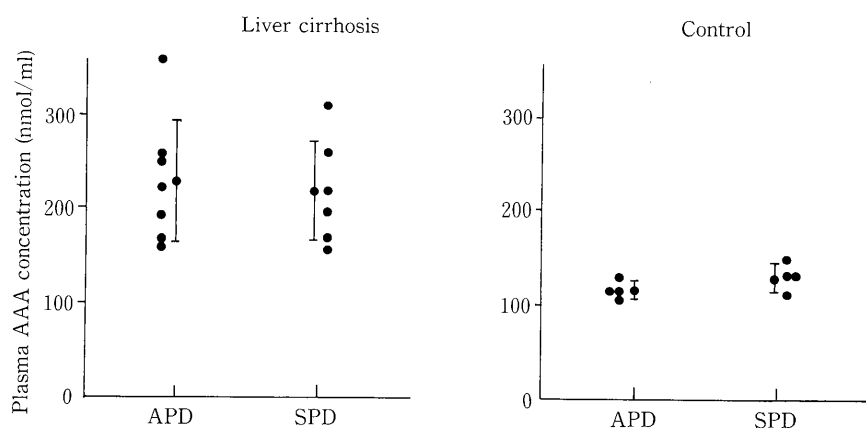


Fig. 3. Plasma aromatic amino acid (AAA) concentration after feeding the APD and SPD. (mean±SD).

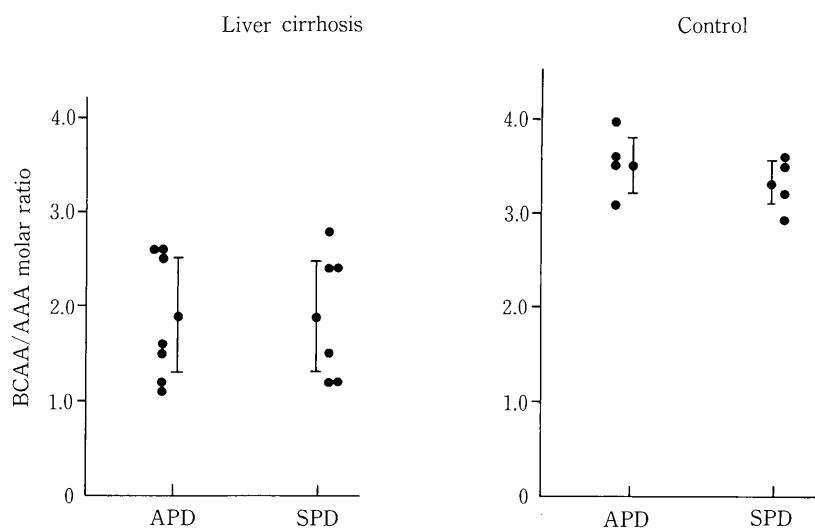


Fig. 4. Molar ratio of BCAA/AAA in plasma after feeding the APD and SPD. (mean±SD).

Table 4. Ratio of consumed nutrients to served ones in APD and SPD

	Energy	Carbohydrate	Fat	Protein
	(kcal)	(g)	(g)	(g)
Soy protein diet (n=7)				
Served	2191.7± 95.9	368.7± 18.7	46.8± 2.3	69.1± 1.1
Consumed	2064.6± 93.6	347.5± 16.5	44.3± 3.3	63.1± 5.2
Ratio (%)	94.4± 5.9	94.4± 5.6	94.7± 6.8	91.4± 7.7
Animal protein diet (n=5)				
Served	2072.2±371.1	320.5± 71.7	43.7± 9.2	94.2± 12.7*
Consumed	1563.0±327.8*	234.6± 50.6**	36.2± 6.9*	72.2± 11.8
Ratio (%)	76.6± 15.1*	76.1± 18.4	83.8± 9.5	77.5± 13.4*

* p<0.05, ** p<0.01 : Soy protein diet vs animal protein diet

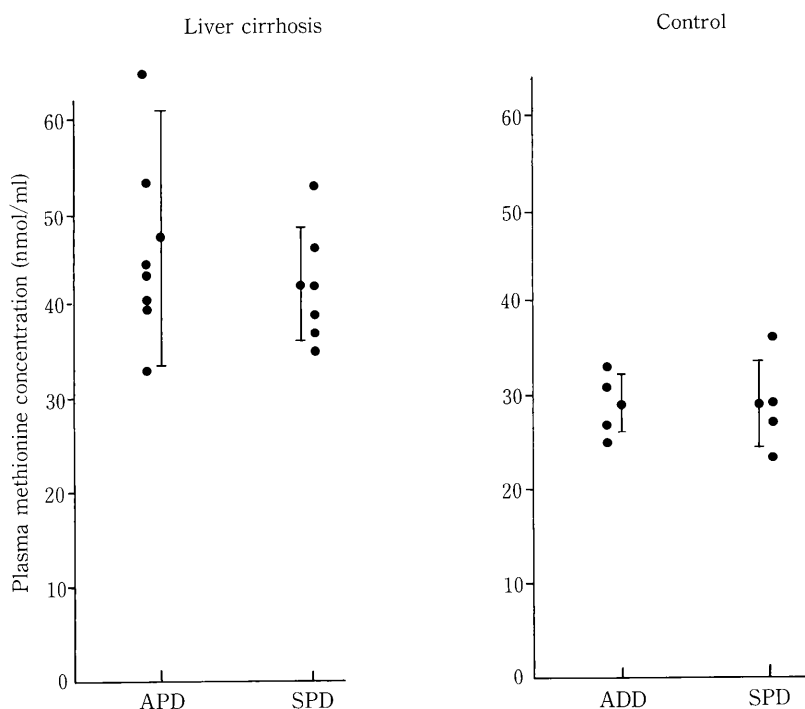


Fig. 5. Plasma methionine concentration after feeding the APD and SPD. (mean $\pm$ SD).

Table 5. Effect of APD and SPD on fecal bacterial flora

Case	Liver cirrhosis														Control			
	H. A.		N. N.		H. W.		T. O.		T. Y.		Y. G.		Y. I.		R. S.		S. F.	
	AP	SP	AP	SP	AP	SP	AP	SP	AP	SP	AP	SP	AP	SP	AP	SP	AP	SP
Aerobics																		
Number of bacteria	9.6	6.9	5.6	5.3	7.3	7.9	9.6	9.6	8.8	9.0	8.8	8.5	7.0	6.5	6.1	7.8	9.1	9.1
Enterobacteriaceae	—	—	5.0	5.3	5.6	7.3	5.0	5.9	6.1	5.9	6.3	7.0	6.6	5.8	6.3	7.2	6.0	7.0
Bacillus	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3.6	3.3	—	7.6	3.6	9.0
Staphylococcus	4.3	5.6	—	—	3.6	6.2	3.3	—	5.1	5.0	5.3	4.7	3.3	—	—	—	—	—
Pseudomonas	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Enterococcus	9.0	7.1	5.5	6.0	6.1	6.4	7.0	7.3	8.2	7.8	8.8	8.5	6.7	6.1	6.0	5.3	8.0	7.6
Candida	—	—	—	—	—	4.1	3.9	4.6	—	—	—	—	3.3	—	—	—	—	—
Anaerobics																		
Number of bacteria	9.3	7.3	6.5	7.8	9.6	9.9	10.3	10.4	9.6	10.8	9.3	7.2	9.9	9.3	9.0	9.4	9.4	9.3
Bacteroides	6.3	7.6	4.3	6.1	8.6	9.6	9.3	9.5	5.3	6.3	7.9	8.2	9.0	7.3	3.3	8.1	6.4	9.4
Fragilis group	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bifidobacterium	9.4	8.0	8.6	8.6	9.9	9.8	9.6	9.8	9.2	9.6	8.9	9.0	8.8	8.1	8.8	8.1	10.3	9.8
PEA	9.3	7.1	8.1	8.1	9.4	9.6	9.8	9.9	9.3	9.3	9.3	9.3	9.8	9.3	9.7	9.5	10.2	9.8
B-R (other clostridium)	8.7	8.1	5.3	5.3	7.6	8.1	6.8	6.8	6.5	9.3	7.3	7.2	8.1	7.9	8.1	7.8	8.4	8.1
CW(clostridium perfringens)	—	—	—	—	—	—	6.4	—	—	—	—	—	—	—	—	3.9	7.8	7.3
FM (Fusobacterium)	—	—	6.0	5.8	—	—	—	—	—	—	5.3	5.1	7.0	5.6	5.5	6.7	3.6	3.3
LBS (Lactobacillus)	6.9	6.8	8.6	7.9	8.9	8.1	10.1	10.1	8.7	8.4	8.8	8.5	3.9	6.9	5.0	5.0	8.2	7.6

Number of bacteria=10[×]/feces 1 g

経時的変動

血中アンモニア濃度は肝硬変群において投与早期から大豆たん白質食の方が肝臓食に比較して低下する傾向がみられた (Fig. 6)。

血漿遊離アミノ酸濃度では、対照群に肝臓食を摂取させた場合は、摂食後60分で threonine, serine, alanine, valine, isoleucine, leucine, tyrosine, phenylalanine, lysine, proline の比較的明かな増加傾向がみられた (Table 6)。対照例に大豆たん白質食を摂取させた場合には、摂取後60分で taurine, aspartic acid, threonine, alanine, isoleucine, arginine に比較的明かな増加傾向がみられたが methionine, ornithine, tryptophan は減少した (Table 7)。

肝硬変患者に肝臓食を摂取させると対照群の場合と同様に、threonine, serine, alanine, valine, isoleucine, leucine, tyrosine, phenylalanine, proline に比較的明かな増加がみられたが (Table 8)、大豆たん白質食を摂取させた場合には threonine, serine, alanine, tyrosine, phenylalanine に増加はみられるが、methionine は変動はなく、valine, isoleucine, leucine はむしろ減少することが認められた (Table 9)。

すなわち、分枝鎖アミノ酸 (BCAA) は肝硬変群で大豆たん白質食摂取後は増加せず、肝臓食摂取では増加がみられ、芳香族アミノ酸 (AAA) は両者とも増加がみられることから (Fig. 7)、BCAA/AAA モル比 (Fischer 比) は大豆たん白質食群で摂取後低下する傾向がみられた (Fig. 8)。

血中 GABA 濃度は摂取後60分で大豆たん白質摂取群で有意に増加した (Fig. 9)。

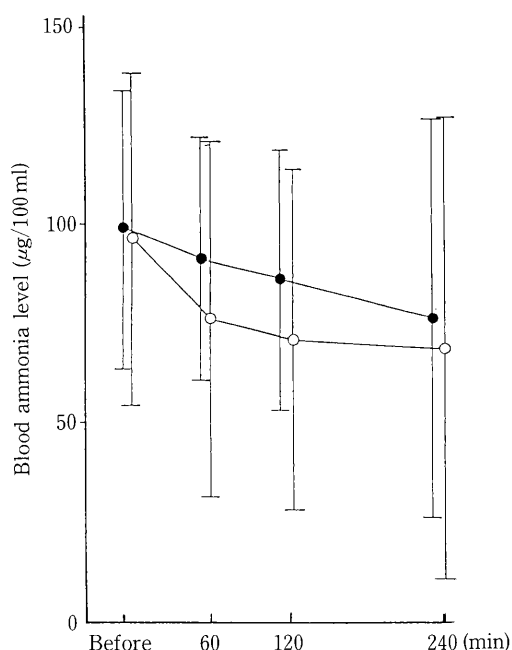


Fig. 6. Effect of SPD (○—○) and APD (●—●) on blood ammonia level in patients with liver cirrhosis. (mean $\pm$ SD).

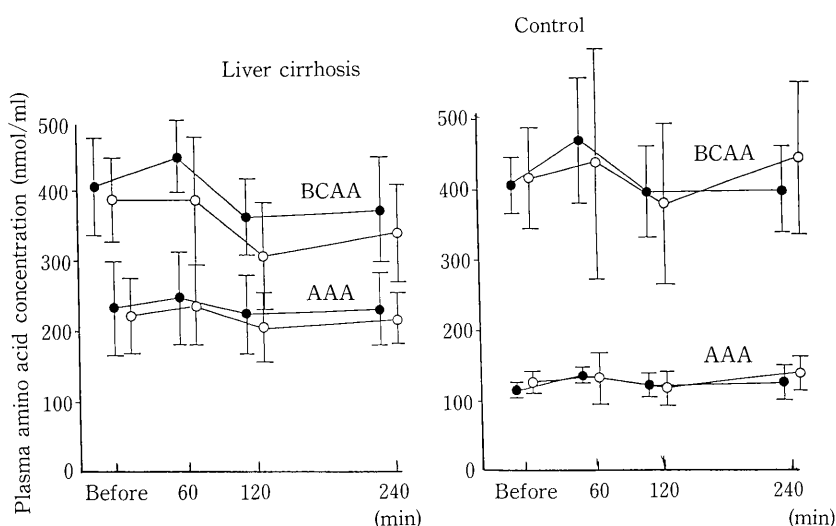


Fig. 7. Effect of SPD (○—○) and APD (●—●) on plasma BCAA and AAA. (mean $\pm$ SD).

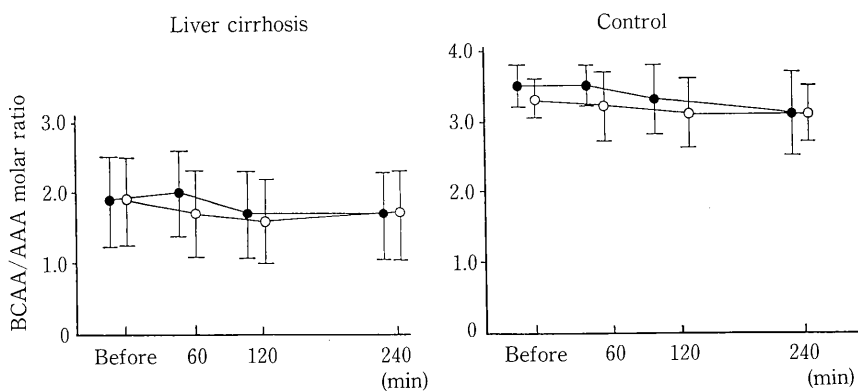


Fig. 8. Effect of SPD (○—○) and APD (●—●) on plasma BCAA/AAA molar ratio. (mean±SD).

Table 6. Time course of changes in plasma amino acid concentration after APD intake in control subjects (mean±SD, nmol/ml)

	Before	60 min	120 min	240 min
Tau	84.8± 12.8	82.5± 12.4	83.0± 9.9	76.3± 11.8
Asp	5.8± 0.9	5.0± 0.9	5.3± 0.9	4.8± 2.4
Thr	119.0± 17.0	136.0± 21.1	120.8± 17.9	111.0± 13.9
Ser	10.3± 9.3	117.5± 16.7	106.3± 12.5	101.0± 6.1
Glu	55.3± 12.1	64.5± 12.4	54.8± 10.4	49.5± 9.6
Gln	653.0± 92.2	559.3±101.2	608.0±104.6	639.3±114.2
Gly	259.8± 25.9	264.0± 34.9	295.8± 36.0	262.3± 26.6
Ala	397.5± 12.0	522.3± 36.5	461.3± 31.3	408.0± 26.8
Cit	31.5± 3.1	35.8± 3.9	34.3± 3.8	39.3± 4.9
Val	225.3± 10.8	254.8± 20.1	226.3± 14.9	221.8± 12.7
Cys	63.3± 11.2	57.3± 9.6	60.0± 12.2	56.3± 10.7
Met	29.0± 1.6	31.3± 3.1	25.8± 2.0	24.0± 0.4
Ile	64.8± 2.3	77.5± 7.9	62.0± 5.3	63.5± 6.5
Leu	116.3± 7.2	137.3± 17.0	106.5± 12.2	110.8± 13.0
Tyr	60.5± 3.2	72.5± 5.8	65.8± 4.7	65.3± 5.1
Phe	54.3± 3.3	60.5± 3.6	55.5± 4.1	63.3± 7.9
Orn	80.8± 1.1	88.3± 5.2	80.0± 3.7	81.0± 2.8
Trp	51.3± 2.7	52.5± 3.5	44.0± 3.1	45.5± 2.8
Lys	218.3± 25.0	250.0± 41.5	228.5± 30.1	214.3± 16.9
His	89.3± 2.3	95.5± 5.7	86.8± 4.2	89.0± 4.4
Arg	120.3± 7.5	128.8± 10.1	127.5± 7.1	126.8± 12.9
Asn	71.5± 12.4	81.3± 12.2	72.5± 10.4	77.0± 11.7
Pro	179.8± 21.9	239.0± 28.2	218.3± 23.6	212.8± 19.3
BCAA	406.3± 19.9	469.5± 45.0	394.8± 32.1	396.0± 31.7
AA	114.8± 3.8	133.0± 8.2	121.3± 7.8	128.5± 12.4
FR	3.5± 0.2	3.5± 0.2	3.3± 0.2	3.1± 0.3

Table 7. Time course of changes in plasma amino acid concentration after SPD intake in control subjects

(mean $\pm$ SEM, nmol/ml)

	Before	60 min	120 min	240 min
Tau	77.5 $\pm$ 11.5	84.8 $\pm$ 15.3	72.3 $\pm$ 8.4	75.0 $\pm$ 10.0
Asp	4.8 $\pm$ 1.2	7.0 $\pm$ 1.8	5.0 $\pm$ 1.5	5.3 $\pm$ 1.4
Thr	131.8 $\pm$ 25.1	142.3 $\pm$ 34.1	123.0 $\pm$ 25.5	128.5 $\pm$ 26.3
Ser	116.3 $\pm$ 13.5	118.0 $\pm$ 20.5	107.8 $\pm$ 15.0	116.5 $\pm$ 13.2
Glu	56.8 $\pm$ 11.6	63.8 $\pm$ 14.3	56.8 $\pm$ 9.2	50.3 $\pm$ 5.8
Gln	820.0 $\pm$ 120.7	652.3 $\pm$ 107.1	712.5 $\pm$ 113.6	693.3 $\pm$ 63.5
Gly	289.5 $\pm$ 49.4	289.5 $\pm$ 56.0	274.8 $\pm$ 48.3	296.0 $\pm$ 52.9
Ala	410.5 $\pm$ 22.0	539.8 $\pm$ 42.2	464.8 $\pm$ 31.3	451.5 $\pm$ 28.2
Cit	36.5 $\pm$ 4.5	35.8 $\pm$ 3.1	34.8 $\pm$ 3.8	37.0 $\pm$ 3.5
Val	227.0 $\pm$ 18.1	235.0 $\pm$ 35.7	212.3 $\pm$ 25.9	239.5 $\pm$ 28.3
Cys	61.5 $\pm$ 8.4	56.3 $\pm$ 10.1	59.3 $\pm$ 8.2	59.3 $\pm$ 8.2
Met	28.8 $\pm$ 2.4	27.8 $\pm$ 4.2	22.5 $\pm$ 2.3	23.5 $\pm$ 2.0
Ile	66.8 $\pm$ 5.4	74.3 $\pm$ 16.7	62.3 $\pm$ 11.2	78.5 $\pm$ 8.1
Leu	124.3 $\pm$ 12.0	128.8 $\pm$ 29.0	104.0 $\pm$ 19.0	129.3 $\pm$ 15.3
Tyr	68.3 $\pm$ 6.6	73.0 $\pm$ 10.9	62.5 $\pm$ 7.8	72.0 $\pm$ 5.7
Phe	58.8 $\pm$ 2.9	60.8 $\pm$ 5.0	56.8 $\pm$ 3.7	70.8 $\pm$ 5.7
Orn	99.0 $\pm$ 6.5	95.8 $\pm$ 11.0	92.3 $\pm$ 8.1	98.3 $\pm$ 5.8
Trp	52.8 $\pm$ 4.1	47.3 $\pm$ 5.8	43.3 $\pm$ 4.4	49.8 $\pm$ 4.9
Lys	221.5 $\pm$ 20.2	228.8 $\pm$ 34.9	211.8 $\pm$ 24.8	223.5 $\pm$ 17.3
His	92.0 $\pm$ 12.3	96.8 $\pm$ 7.3	85.5 $\pm$ 9.2	90.5 $\pm$ 7.3
Arg	128.3 $\pm$ 8.7	136.0 $\pm$ 5.9	136.8 $\pm$ 7.7	160.5 $\pm$ 14.2
Asn	70.8 $\pm$ 7.0	85.3 $\pm$ 10.9	75.8 $\pm$ 8.9	88.0 $\pm$ 10.6
Pro	166.8 $\pm$ 16.7	203.0 $\pm$ 27.2	192.5 $\pm$ 18.5	192.8 $\pm$ 13.9
BCAA	418.0 $\pm$ 34.6	438.0 $\pm$ 80.8	378.5 $\pm$ 55.8	447.3 $\pm$ 51.5
AAA	127.0 $\pm$ 7.3	133.8 $\pm$ 15.7	119.3 $\pm$ 10.5	142.8 $\pm$ 10.8
FR	3.3 $\pm$ 0.1	3.2 $\pm$ 0.3	3.1 $\pm$ 0.2	3.1 $\pm$ 0.2

Table 8. Time course of changes in plasma amino acid concentration after APD intake in patients with liver cirrhosis

(mean $\pm$ SEM, nmol/ml)

	Before	60 min	120 min	240 min
Tau	66.9 $\pm$ 5.8	67.7 $\pm$ 4.9	58.0 $\pm$ 4.1	54.9 $\pm$ 4.4
Asp	6.1 $\pm$ 0.8	4.6 $\pm$ 0.8	4.1 $\pm$ 1.1	4.3 $\pm$ 1.2
Thr	166.4 $\pm$ 16.0	178.4 $\pm$ 16.7	157.7 $\pm$ 16.1	150.7 $\pm$ 14.3
Ser	148.0 $\pm$ 11.8	157.1 $\pm$ 11.7	141.1 $\pm$ 13.1	140.4 $\pm$ 11.6
Glu	76.1 $\pm$ 13.3	88.9 $\pm$ 14.3	70.0 $\pm$ 11.8	65.3 $\pm$ 10.6
Gln	598.3 $\pm$ 51.0	475.4 $\pm$ 36.9	500.0 $\pm$ 44.3	521.4 $\pm$ 39.5
Gly	253.6 $\pm$ 25.6	257.0 $\pm$ 24.7	310.0 $\pm$ 67.4	252.6 $\pm$ 26.9
Ala	391.7 $\pm$ 29.4	471.0 $\pm$ 25.0	440.1 $\pm$ 22.1	407.9 $\pm$ 25.5
Cit	45.1 $\pm$ 5.3	43.9 $\pm$ 4.2	41.1 $\pm$ 3.8	43.0 $\pm$ 3.9
Val	221.9 $\pm$ 14.2	241.4 $\pm$ 11.1	207.4 $\pm$ 11.4	208.3 $\pm$ 15.7
Cys	46.7 $\pm$ 7.0	43.6 $\pm$ 10.6	52.1 $\pm$ 5.4	45.3 $\pm$ 7.4
Met	47.3 $\pm$ 5.2	49.9 $\pm$ 5.0	42.4 $\pm$ 4.5	39.6 $\pm$ 3.9
Ile	66.0 $\pm$ 4.9	77.9 $\pm$ 3.8	59.1 $\pm$ 3.9	63.4 $\pm$ 4.9
Leu	114.1 $\pm$ 8.6	128.7 $\pm$ 6.4	95.1 $\pm$ 6.3	100.4 $\pm$ 8.9
Tyr	140.7 $\pm$ 16.2	150.1 $\pm$ 16.5	138.3 $\pm$ 14.0	141.0 $\pm$ 13.4

(Continued on page 110)

Phe	90.1± 8.6	96.6± 8.5	86.9± 6.5	90.1± 6.1
Orn	91.0± 10.3	96.4± 12.0	89.4± 9.9	89.6± 9.5
Trp	86.4± 11.6	78.0± 4.7	70.6± 3.1	71.6± 4.6
Lys	192.9± 18.2	211.1± 15.3	186.0± 12.6	184.9± 12.9
His	90.0± 6.6	93.9± 6.5	86.6± 6.7	87.7± 6.5
Arg	120.4± 7.7	129.7± 8.0	116.6± 8.2	120.4± 7.6
Asn	70.9± 4.4	81.1± 5.1	72.6± 5.0	78.4± 6.6
Pro	199.2± 16.9	257.6± 19.7	236.9± 18.5	237.6± 18.5
BCAA	402.0± 27.4	448.0± 19.7	361.7± 20.4	372.1± 29.1
AAA	230.9± 24.3	264.7± 24.4	225.1± 20.0	231.1± 19.2
FR	1.9± 0.2	2.0± 0.2	1.7± 0.2	1.7± 0.2

Table 9. Time course of changes in plasma amino acid concentration after SPD intake in patients with liver cirrhosis

(mean±SEM, nmol/ml)				
	Before	60 min	120 min	240 min
Tau	61.2± 2.9	54.7± 4.8	55.0± 2.8	54.0± 3.2
Asp	4.3± 0.5	4.9± 1.1	4.6± 1.3	3.3± 0.9
Thr	158.7± 13.7	188.6± 26.9	149.3± 12.9	146.3± 12.4
Ser	145.0± 11.5	154.6± 13.7	120.0± 16.7	138.1± 10.8
Glu	65.8± 9.4	63.7± 8.3	62.1± 10.0	63.9± 12.5
Gln	754.2± 67.7	588.9± 26.9	600.4± 69.0	636.4± 67.1
Gly	263.2± 16.2	277.7± 21.5	262.0± 23.4	449.7± 172.9
Ala	354.7± 21.0	488.7± 26.1	435.6± 25.8	413.1± 27.7
Cit	44.0± 3.6	46.1± 3.9	40.7± 3.5	46.0± 3.6
Val	210.0± 11.5	210.6± 17.1	180.0± 14.8	187.9± 13.4
Cys	55.0± 7.7	58.1± 7.7	52.4± 5.5	44.6± 8.5
Met	42.0± 2.5	43.1± 3.1	34.5± 3.0	33.7± 3.0
Ile	64.5± 4.5	64.6± 6.5	48.7± 5.0	59.6± 5.8
Leu	112.7± 8.3	109.6± 11.7	78.9± 8.2	92.0± 8.4
Tyr	137.8± 15.8	146.1± 15.0	127.9± 12.7	132.3± 10.6
Phe	81.8± 6.1	91.3± 6.5	77.1± 5.2	83.7± 3.2
Orn	96.8± 9.6	98.1± 11.0	87.7± 7.9	92.7± 6.5
Trp	68.0± 3.8	75.7± 4.1	65.1± 3.2	65.3± 2.5
Lys	186.7± 12.8	191.0± 19.9	165.2± 14.8	164.9± 11.6
His	84.5± 5.7	92.4± 5.5	84.9± 4.9	88.0± 5.0
Arg	118.5± 8.2	130.1± 10.1	114.9± 8.5	121.6± 7.5
Asp	76.3± 4.2	87.6± 5.3	74.1± 3.3	85.7± 5.3
Pro	189.8± 23.0	217.3± 20.8	218.0± 23.7	210.0± 22.8
BCAA	387.2± 24.1	384.7± 35.0	307.6± 27.7	339.4± 26.6
AAA	219.7± 21.7	237.4± 20.9	205.0± 17.5	216.0± 13.5
FR	1.9± 0.3	1.7± 0.2	1.6± 0.2	1.7± 0.2

長期投与例の検討

非代償性肝硬変患者 5 例に対し 2 週間以上大豆たん白質食を投与し 2 週間目の血漿遊離アミノ酸を投与前と比較すると, taurine, aspartic acid, threonine, glutamic acid, glutamine, glycine, valine, isoleucine, leucine, ornithine, lysine が増加し, 逆に methionine, phenylalanine, tryptophan, histidine, asparagine, proline が減少した (Table 10)。BCAA は増加傾向が, AAA ならびにメチオニンには減少傾向がみられ,

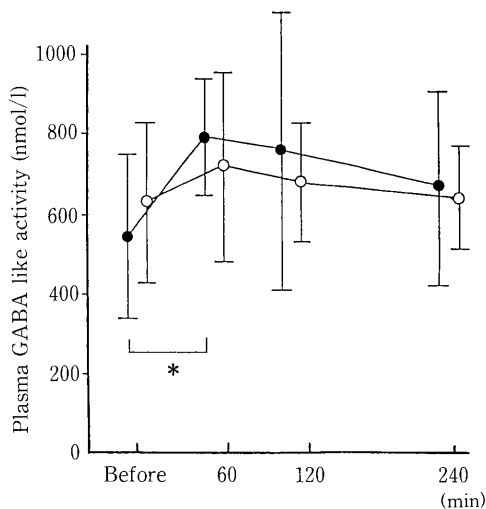


Fig. 9. Effect of SPD (○—○) and APD (●—●) on plasma GABA like activity in patients with liver cirrhosis. (mean±SD). *: $p < 0.05$

BCAA/AAA モル比は増加傾向があったが推計学的には有意ではなかった (Fig. 10)。

Table 10. Effect of long-term (2 weeks) administration of SPD on plasma amino acid concentration in patients with decompensated liver cirrhosis

	(mean±SEM, nmol/ml)	
	Before	2 weeks after
Tau	53.8± 3.8	91.8± 20.8
Asp	1.3± 1.0	3.2± 1.2
Thr	148.8± 15.2	155.2± 18.1
Ser	183.2± 18.5	181.6± 14.7
Glu	28.4± 4.7	51.0± 14.2
Gln	730.2± 93.0	752.8± 75.5
Gly	273.8± 19.5	290.6± 28.8
Ala	328.8± 28.2	304.6± 37.7
Cit	49.6± 6.7	52.8± 5.5
Val	142.8± 16.5	148.4± 14.9
Cys	56.8± 7.3	50.8± 13.3
Met	62.4± 3.7	56.6± 4.4
Ile	47.8± 4.4	50.4± 5.3
Leu	75.8± 8.0	85.0± 6.2
Tyr	152.4± 11.6	153.8± 16.2
Phe	101.2± 11.8	98.4± 3.5
Orn	89.8± 12.8	97.6± 7.9
Trp	62.6± 18.8	42.4± 5.5
Lys	137.0± 10.6	142.6± 13.8
His	91.2± 13.4	86.8± 10.0
Arg	117.2± 12.5	119.8± 13.1
Asn	94.0± 9.9	81.8± 7.2
Pro	212.3± 38.5	184.7± 23.4

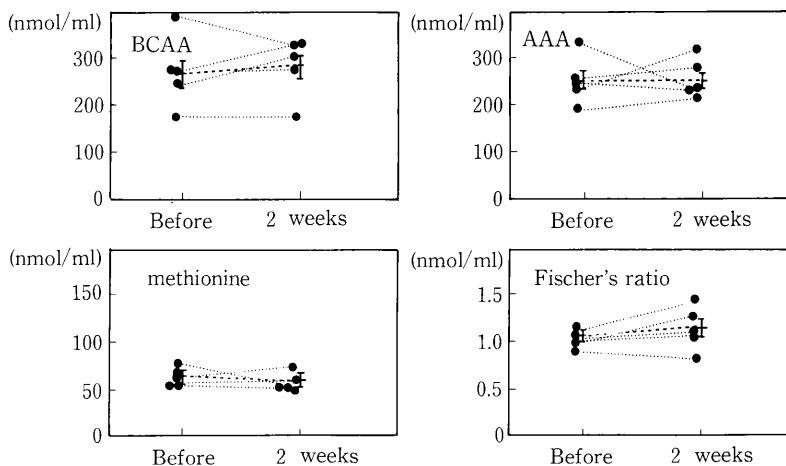


Fig. 10. Effect of SPD on plasma BCAA, AAA and methionine concentrations and BCAA/AAA molar ratio (Fischer's ratio) in patients with liver cirrhosis. (mean±SD).

考 察

Greenberger ら²⁾の1977年の報告をはじめとして、肝性脳症に対する植物性たん白質食の効果は脳症の昏睡度^{3,7)}、血中アンモニア濃度^{3,8)}、血漿アミノ酸濃度^{3,5-7,9)}、窒素出納^{8,9)}、糞便中細菌叢²⁾などについて種々の検討が加えられ、脳症の臨床的改善に有用とする報告もあるが、いまだ一定の見解を得るには至っていない。今回の我々の研究は肝硬変患者において、大豆たん白質を主体とした植物性たん白質食の肝性脳症に関与すると考えられる因子のうち、血中アンモニア、血漿アミノ酸、GABA 濃度ならびに糞便中細菌叢への影響を一般に治療食として採用されている動物性たん白質を多くした肝臓食と比較検討したものである。また、摂取率を検討することにより治療食としての compliance を比較し、さらに、両者のアミノ酸構成の差が血漿アミノ酸パターンに影響を及ぼすかどうかを、摂食直後、3日間投与後、2週間投与後の血漿アミノ酸パターンの比較により検討したものである。

著者らはすでに肝硬変患者において大豆たん白質食による血中アンモニア濃度の低下を報告した(第7回大豆たん白質栄養研究会)。寛解の検討では、大豆たん白質食摂取後血中アンモニア濃度は上昇する傾向がみられたが、肝臓食に比較してその程度は少ないと考えられる。アンモニア低下あるいは上昇抑制の機序については、大豆たん白質食ではアンモニア産生の多いアミノ酸(Group A アミノ酸, Rudman ら⁴⁾)、メチオニンを含めたアミノ酸全体の含有量が肝臓食に比較して少ない、植物性たん白質食では繊維が肝臓食に比較して多いことがあげられている⁵⁾。今回の大豆たん白質食は、分離大豆たん白質(SPI)を利用したことから、食物繊維の量は肝臓食に比較してむしろ少なく、また腸内細菌叢の変化を介しての影響²⁾も今回の結果からは明かにできなかった。

血漿アミノグラムでは Greenberger ら²⁾は BCAA の増加を認めたと報告したが、他の報告では動物性たん白質食と植物性たん白質食では差がなかったとする報告⁶⁻¹⁰⁾も少なくない。今回の検討では、短期間では BCAA の低下がみられ、長期的投与では増加傾向がみられたものの個々には増加例も減少例もあることから、一定の傾向はないとしたほうがよいと考えられる。したがって、大豆たん白質食は肝硬変患者の血漿アミノグラムにより影響を与えるとは言えず、脳症予防の立場からは、必ずしも利点ばかりではないと考えられた。

摂食率をみると、大豆たん白質食は肝臓食に比較してエネルギー、たん白質とも有意に摂取率が高く、ま

たそのばらつきも少ないことが明かとなり、肝硬変に対する治療食としての有用性が示唆されたが、今回の対象患者が比較的高齢者が多いことから嗜好の上でたまたま肝臓食よりも良かった可能性もあり、さらに検討する必要がある。

GABA は抑制性神経伝達物質と考えられており、その血中濃度が肝性脳症時に増加することが報告されている¹³⁻¹⁵⁾。その産生は *E. coli* や *Bacteroides fragilis* などの腸内細菌が関与するといわれているが、今回の検討で血中 GABA 濃度が試験食摂取後60分で肝臓食では大豆たん白質食に比較し有意に増加したことから、肝硬変患者では胃酸分泌能の低下、腸管運動の低下などにより大腸内細菌叢の小腸内への上昇があり、このため、小腸内の GABA 産生が増加するという仮説が考えられる。また、小腸粘膜内においてグルタミン酸から GABA への生合成がみられるとの報告があり、含有たん白質のアミノ酸構成では大豆たん白質食に比べ、動物性たん白質食ではグルタミン酸が比較的多く、これが血中 GABA 増加と関連していることも考えられた。

何れにしても、現在のところ、大豆たん白質食が肝硬変患者、とくに脳症患者に対し有用かどうかは十分な検討が加えられていない段階であり、今後、大豆たん白質あるいはそのペプチドに分枝鎖アミノ酸等を添加することも含めてさらに研究を進める必要があると考えられた。

文 献

- 1) Fischer, J. E., Rosen, H. M., Ebeid, A. M., James, J. H., Keane, J. M. and Soeterus, P. B. (1976): The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery* **80**, 77-91.
- 2) Greenberger, N. J., Carley, J., Schenker, S., Bettinger, I., Stammes, C. and Beyer, P. (1977): Effect of vegetable and animal protein diets in chronic hepatic encephalopathy. *Digest. Dis. Sci.*, **22**, 845-855.
- 3) Uribe, M., Márquez, M. A., Ramos, G. G., Ramos-Uribe, M. H., Vargas, 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.
- 4) Rudman, D., Galambos, J. T., Smith, R. B., Salam, A. A. and Warren, W. D. (1973): Com-

- parison of the effect of various amino acids upon the blood ammonia concentration of patients with liver disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, **26**, 916-925.
- 5) Uribe, M., Dibildox, M., Malpica, S., Guillermo, E., Villallobos, A., Nieto, L., Vargas, F. and Ramos, G. G. (1985) : Beneficial effect of vegetable protein diet supplemented with Psyllium plantago in patients with hepatic encephalopathy and diabetes mellitus. *Gastroenterology*, **88**, 901-907.
 - 6) Weber, F. L., Minco, D., Fresard, K. M. and Banwell, J. G. (1985) : Effect of vegetable diets on nitrogen metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology*, **89**, 538-544.
 - 7) Koshavarzian, A., Meek, J., Sutton, C., Emery, V. M., Hughes, 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.
 - 8) de Bruijn, 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.
 - 9) Shaw, 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.
 - 10) Okita, M., Watanabe, A. and Nagashima, H. (1985) : A vegetable protein rich diet for the treatment of liver cirrhosis. *Acta Med. Okayama*, **39**, 59-65.
 - 11) Schafer, D. F. and Jones, E. A. (1982) : Hepatic encephalopathy and the γ -aminobutyric-acid neurotransmitter system. *Lancet*, **1**, 18-20.
 - 12) Baraldi, M. and Zeneroli, M. L. (1982) : Experimental hepatic encephalopathy : Changes in the binding of γ -aminobutyric acid. *Science*, **216**, 427-429.
 - 13) Minuk, G. Y., Winder, A., Burgess, E. D. and Sarjeant, E. J. (1985) : Serum gamma-aminobutyric acid (GABA) levels in patients with hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterol.*, **32**, 171-174.
 - 14) Minuk, G. Y. (1986) : Gamma-aminobutyric acid (GABA) production by eight common bacterial pathogens. *Scand. J. Infect. Dis.*, **18**, 465-467.
 - 15) 渡辺明治 (1985) : γ -アミノ酪酸 (GABA) の代謝異常と肝性脳症. *Medical Postgraduates*, **23**, 19-29.
 - 16) van Berlo, C. L. H., de Jonge, H. R., van den Bogaard, A. E. J. M., van Eijk, H. M. H., Janssen, M. A. and Soeters, P. B. (1987) : γ -Aminobutyric acid production in small and large intestines of normal and germfree Wistar rats. Influence of food intake and intestinal flora. *Gastroenterology*, **93**, 472-479.