

肝硬変症患者に対する大豆たん白質の効果に関する研究 (II)

EFFECTS OF SOY PROTEIN DIETS ON NUTRITIONAL STATUS OF
THE CIRRHOTIC PATIENTS

加藤昌彦・吉田 貴・森脇久隆・武藤泰敏 (岐阜大学医学部)

Masahiko KATO, Takashi YOSHIDA, Hisataka MORIWAKI and Yasuto-
shi MUTO

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

ABSTRACT

It has been reported that soy protein (SP) is useful as one component of basal diet for cirrhotic patients with protein-intolerant state. The present study was carried out to determine the most appropriate proportion of soy protein in a basal diet for cirrhotic patients. Twenty three cirrhotic patients were divided into 3 groups, each of which received one of 3 different test diets for 4 weeks. All diets provided 2000 kcal energy and 70 g protein/day, and compositional ratio of protein was as follows: Group I (n=7): 50% SP-free vegetable protein (VP) and 50% animal protein (AP), Group II (n=8): 50% VP, 25% SP and 25% AP and Group III (n=8): 50% VP and 50% SP. Physical status, liver function tests, serum levels of total protein, albumin, ammonia and rapid turnover proteins, as well as plasma free amino acids, BCAA, AAA and BCAA/AAA ratio were examined before and 1, 2, 3, and 4 weeks after the administration. Patients' energy intake of each diet in Groups I, II and III was 1720 ± 84 kcal ($86.0 \pm 4.2\%$), 1764 ± 176 kcal ($87.4 \pm 7.9\%$) and 1593 ± 341 kcal ($79.7 \pm 17.0\%$), respectively, and protein intake was 66.5 ± 37.3 g ($93.0 \pm 19.0\%$), 67.2 ± 10.8 g ($96.0 \pm 10.8\%$) and 58.1 ± 11.4 g ($83.1 \pm 16.3\%$), respectively. Five of 8 patients in Group III discontinued the intake of the test diet during the observation period. No significant changes were observed in physical status, liver function tests, serum levels of total protein, albumin, rapid turnover protein or ammonia before and 4 weeks after administration of test diets. Levels of plasma valine and total BCAA significantly elevated 4 weeks after administration in Group III ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively). BCAA/AAA ratio was significantly reduced 4 weeks after administration in Group I. We conclude that the compositional ratio of Group II is the most appropriate one, being based on its excellent compliance and beneficial effect of the soy protein itself. *Nutr. Sci. Soy Protein, Jpn.* **12**, 121-126, 1991.

肝硬変症患者の血漿アミノ酸パターンは、分枝鎖アミノ酸 (BCAA) の低下、芳香族アミノ酸 (AAA) の増加とそれに伴う BCAA/AAA 比 (Fischer 比) の低

下に特徴づけられる^{1,2)}。そして、このことが肝硬変症患者の低栄養に深く関係していることは、既に多くの報告がある^{3,4)}。

さらに、アミノ酸のインバランスは、肝硬変症患者の予後を大きく左右する肝性脳症の一因であることも周知の事実である⁵⁾。

したがって、肝硬変症患者の食事療法は極めて難しく、Patek⁶⁾の提唱する、高エネルギー、高たん白質、高ビタミン食は、患者の病期、病相により必ずしも有効とは言えず、肝性脳症を惹起する誘因となる可能性がある。一方、大豆たん白質を主体とする食事は、血中アンモニア、血漿遊離メチオニン濃度を低下させ、患者のコンプライアンスも良く、比較的高たん白質を摂取でき、肝硬変症患者の基本食として利用可能であることを著者らは示してきた。しかし、大豆たん白質食を長期に続けた場合、血清総たん白質濃度、血清アルブミン濃度やアミノ酸パターンがむしろ悪化する場合も経験される⁷⁻¹¹⁾。

そこで、著者らはこれまで、大豆たん白質と動物性

たん白質を併用することにより、これらの欠点を克服した肝硬変症患者の基本食を検討してきた¹²⁾。今回は、先の preliminary study に引き続き、大豆たん白質の最も適当と考えられる基本食中での比率について、血清総たん白質濃度、血清アルブミン濃度、血漿遊離アミノ酸パターンを指標として検討した。

対 象 と 方 法

岐阜大学医学部第1内科に入院中の肝硬変症患者23例を無作為にI群7例(男6例,女1例,年齢58.3±5.8歳)、II群8例(男7例,女1例,年齢59.8±6.5歳)、III群8例(男6例,女2例,年齢61.5±7.0歳)の3群に分け、対象とした。なお、試験開始1週間以内に、肝性脳症の発現を認めた者は除外した。

試験食は、いずれも総エネルギー2,000 kcal、総たん白質70 gであり、各群における摂取たん白質の動物性

Table 1. Liver function tests, plasma protein concentrations and NH₃ level during administration of

	Group I (n=7)					Group II	
	before	1 w	2 w	3 w	4 w	before	1 w
T.P, g/100 mL	7.09±0.75	6.98±0.63	7.11±0.45	7.21±0.58	7.16±0.51	7.44±0.56	7.20±0.50
Alb, g/100 mL	3.40±0.48	3.27±0.33	3.39±0.33	3.37±0.30	3.43±0.39	3.49±0.75	3.41±0.68
T.Bil, mg/100 mL	1.00±0.48	1.07±0.45	1.10±0.34	1.01±0.44	1.20±0.50	1.18±0.52	1.23±0.45
GOT, IU/L	67.1±37.6	57.0±22.4	65.9±25.9	59.0±20.9	68.3±26.5	62.6±39.0	63.4±37.9
GPT, IU/L	59.3±34.2	52.9±26.0	59.7±25.5	46.3±18.6	57.9±30.7	45.8±16.7	47.1±18.1
AIP, IU/L	348.6±193.5	309.1±143.2	336.3±170.6	355.0±234.0	358.7±201.7	330.0±116.2	295.9±91.3
γ-GTP, IU/L	52.4±32.0	50.0±26.7	50.4±28.0	52.6±31.5	52.4±34.3	42.5±17.6	40.5±14.4
NH ₃ μg/100 mL	52.6±19.2	74.7±47.8	73.5±16.9	81.0±31.6	71.6±24.3	100.5±44.4	94.7±40.3
RBP, mg/100 mL	1.30±0.67	1.36±0.69	1.19±0.84	1.10±0.80	1.17±0.83	0.96±1.27	0.95±1.31
PA, mg/100 mL	15.0±9.0	14.0±7.6	14.7±6.5	14.2±5.7	14.4±5.6	13.0±5.7	13.1±5.5

values are mean±S. D.

Table 2. Plasma free amino acid levels during administration of experimental diets

(nmol/mL)	Group I (n=7)					Group II	
	before	1 w	2 w	3 w	3 w	before	1 w
Val	237.3±51.9	220.9±34.8	237.1±60.1	240.7±28.9	221.1±41.3	220.1±32.4	210.9±39.2
Met	57.9±15.3	54.1±14.3	60.3±17.4	58.6±18.5	55.4±11.6	84.6±71.4	62.6±19.8
Ile	73.7±14.8	66.9±8.1	70.0±16.4	70.6±10.6	64.6±11.9	65.9±9.8	67.4±12.0
Leu	126.4±21.8	115.1±16.8	125.4±34.1	129.1±23.3	116.4±18.2	117.0±20.3	117.9±18.9
Tyr	155.3±32.3	139.7±14.4	162.6±24.2	154.1±27.2	145.6±26.2	174.0±49.4	180.1±48.0
Phe	90.0±15.4	83.0±9.5	95.6±15.9	91.9±9.5	92.0±13.7	105.8±22.1	107.4±19.5
BCAA	437.4±87.2	402.9±58.0	432.6±109.5	440.4±58.9	402.1±68.7	406.6±59.6	396.1±67.7
AAA	245.3±45.1	222.7±18.7	258.1±38.2	246.0±32.4	237.6±29.2	279.8±64.9	287.5±62.3
BCAA/AAA molar ratio	1.83±0.30	1.81±0.23	1.69±0.32	1.83±0.29	1.70±0.29	1.55±0.48	1.48±0.52

Values are mean±S. D.

たん白質，植物性たん白質（大豆たん白以外），大豆たん白質の構成比は以下の通りである。

I 群；動物性たん白質50%，大豆たん白質以外の植物性たん白質（以下，植物性たん白質と略す）50%，大豆たん白質 0 %。

II 群；動物性たん白質25%，植物性たん白質50%，大豆たん白質25%。

III 群；動物性たん白質 0 %，植物性たん白質50%，大豆たん白質50%。

それぞれの試験食を4週間連続して摂食させ，投与前，投与1週後，2週後，3週後，4週後の早期空腹時に採血し，臨床所見の変化と肝機能，血清総たん白質濃度（TP），血清アルブミン濃度（Alb），rapid turnover protein として prealbumin（PA），retinol-binding protein（RBP）濃度，血中アンモニア濃度（NH₃）および血漿遊離アミノ酸濃度を経時的に測定

した。

TP, Alb, NH₃ は日立736-40型自動分析器にて，PA, RBP はベーリング社製ネフロメーターアナライザーにて，また血漿遊離アミノ酸は，日立835型アミノ酸自動分析機にて測定した。

測定値は，平均±標準偏差で示し，試験食投与前と投与4週後の比較検定には paired t-test を用いた。

結 果

食事摂取量および臨床所見

III群では，対象患者8例のうち2週間以内に3例，3週間以内に2例，計5例が食事への不満から試験続行が不可能となった。従って，III典に関する以下の検査値は，全期間を通して食事摂取が可能であった3例について検討した。

各群の，エネルギー摂取量は，それぞれI群1720±

experimental diets

(n=8)			Group III (n=3)				
2 w	3 w	4 w	before	1 w	2 w	3 w	4 w
7.24±0.53	7.08±0.63	7.19±0.62	7.33±1.53	6.80±0.80	6.93±1.00	7.60±0.87	7.67±1.82
3.40±0.76	3.25±0.59	3.33±0.65	3.07±0.57	2.87±0.72	2.87±0.81	3.20±0.72	3.20±0.72
1.14±0.65	1.26±0.41	1.29±0.72	1.73±0.25	1.83±0.21	1.50±0.26	1.87±0.45	1.70±0.46
62.1±40.8	68.6±25.2	60.1±24.4	97.7±70.2	60.7±26.1	62.3±38.0	80.7±48.4	62.3±37.5
43.4±18.9	53.9±25.9	46.5±15.6	91.0±67.6	59.7±35.3	48.3±36.9	61.0±44.7	54.7±31.4
291.0±92.7	309.1±127.0	296.6±96.4	368.7±69.1	333.7±22.5	357.0±39.0	412.0±51.3	399.4±59.2
39.4±14.4	39.6±15.2	40.3±13.4	56.3±32.6	51.6±32.0	45.3±34.7	52.0±38.0	47.0±32.4
119.3±39.1	100.6±51.6	107.7±64.9	100.7±39.1			88.5±20.5	81.7±16.2
0.93±1.03	0.86±0.98	1.40±1.42	1.23±0.21	0.85±1.20	1.33±0.21	1.17±0.06	1.25±0.07
11.2±4.3	11.0±4.5	12.0±5.5	10.6±4.7	8.2±6.1	10.7±1.2	8.6±3.2	11.5±2.3

(n=8)			Group III (n=3)				
2 w	3 w	4 w	before	1 w	2 w	3 w	4 w
220.9±44.5	223.3±46.6	220.1±61.7	154.2±24.9	142.2±33.5	190.0±41.1	177.7±25.3	175.3±28.5
56.6±15.4	61.5±20.1	61.8±21.2	164.2±167.2	55.7±4.2	65.0±22.7	89.3±48.8	92.0±49.3
69.0±16.0	67.4±18.4	70.6±23.4	51.2±16.8	40.4±9.4	68.7±26.3	62.0±12.2	52.0±10.4
119.0±29.8	121.6±29.8	122.5±36.9	83.4±15.3	74.2±19.0	101.0±14.7	101.0±19.1	93.0±21.0
174.6±47.1	179.5±48.1	189.3±60.2	147.2±20.7	140.8±26.5	134.3±53.0	169.3±40.4	152.3±35.6
108.0±23.5	115.1±17.6	111.6±31.4	90.6±9.0	95.2±29.9	89.0±36.1	114.3±34.5	97.0±16.1
408.9±88.5	412.3±91.1	413.3±121.3	288.8±56.8	256.8±59.3	359.7±81.9	340.7±55.8	320.3±58.8
282.6±69.3	294.6±58.2	300.9±88.2	237.9±19.4	235.9±56.4	223.3±88.0	283.7±74.8	249.3±51.5
1.54±0.52	1.45±0.49	1.45±0.60	1.23±0.25	1.13±0.42	1.25±0.35	1.23±0.32	1.37±0.50

84 kcal ($86.0 \pm 4.2\%$), II群 1764 ± 176 kcal ($87.4 \pm 7.9\%$), III群 1593 ± 341 kcal ($79.7 \pm 17.0\%$)で、たん白質摂取量は、I群 66.5 ± 37.3 g ($93.0 \pm 19.0\%$), II群 67.2 ± 10.8 g ($96.0 \pm 10.8\%$), III群 58.1 ± 11.4 g ($83.1 \pm 16.3\%$)であった。

脱落例を含むいずれの症例も全試験期間を通じ、肝性脳症の出現は認めず、その他の臨床所見においても変化は認められなかった。

血液生化学検査および血漿遊離アミノ酸濃度

肝機能検査では、TP, Alb, 血清総ビリルビン濃度(T. Bil), 血清 GOT, GPT, γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(γ -GTP), NH_3 , RBP, PA は、いずれの群においても試験食投与前と投与4週後で変動は認められなかった(Table 1)。

血漿遊離アミノ酸では、AAA, メチオニン(Met)は、I群, II群, III群ともに試験食投与前後で有意の変動は認められなかった。BCAAは、I群, II群では試験食投与前後で、有意の変動は認められなかったが、III群において、バリンが有意に上昇し($p < 0.05$)、総

BCAA濃度も有意に上昇した($p < 0.01$)。また、Fischer 比に関しては、I群で有意に低下($p < 0.05$)したが、II群, III群には変動を認めなかった(Table 2, Figs. 1, 2)。

考 察

肝硬変症患者の多くは、たん白質、エネルギー栄養障害を伴い、血漿遊離アミノ酸インバランスを一つの特徴としている^{1,2)}。しかし、肝硬変症患者は、低たん白質状態にもかかわらず、高たん白質食を投与することは、肝性脳症を惹起する誘因となり得るために、むしろ低たん白質食で管理せざるをえない場合が少なくない。

一方、1977年、Greenberger¹³⁾によって大豆たん白質を主体とする植物性たん白質が、肝性脳症に有用であるとの報告がなされ、以後植物性たん白質食と血中アンモニア濃度^{7,14)}、血漿遊離アミノ酸濃度^{7,15-17)}、糞便中細菌叢¹³⁾などについてさまざまな検討が加えられた。

このような中で、大豆たん白質を主体とした植物性たん白質食は、血中アンモニア濃度を低下させること、患者のコンプライアンスも高いことより、肝硬変症患者の基本食として利用可能であることが示されてきた^{13,18)}。

しかし、著者らは大豆たん白質食を長期に続けた場合に、血清総たん白質、アルブミン濃度、血漿遊離アミノ酸濃度、Fischer 比を低下させる症例も経験した⁹⁻¹¹⁾。

したがって、大豆たん白質の有効な投与方法として、動物性たん白質との併用が最も実用性が高いと考え、肝硬変症患者の基本食として、大豆たん白質と動物性たん白質を併用する場合に、最も適切な両者の構成比についての検討を行う必要があると考えた。

今回の検討における各群の食事摂取率では、I群, II群ではほぼ90%で、全症例とも試験を遂行できたのに対し、III群は約80%とやや低く、さらに8例のうち5例は、“食事量が多く、お腹が膨れる”、“味が単調である”、“飽きた”との理由から途中で食事を放棄してしまい試験の継続が不能となった。さらに全試験期間を通して試験食を摂取できた残り3例においても、最初の2週間までは“さっぱりしていて食べやすい”と好評であったが、徐々に、食事の量が多い、お腹が膨れるとの不満が多くなり、摂取率が低下してきたことが重視される。このことは、100%植物性たん白質食は摂取しにくい、とのこれまでの報告に一致しており^{17,19)}、100%植物性たん白質(うち大豆たん白質50

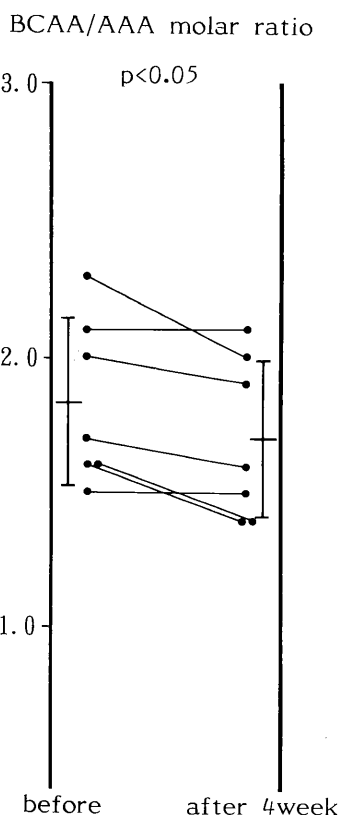


Fig. 1. Changes in BCAA/AAA molar ratio before and 4 weeks after administration of the test diet in Group I.

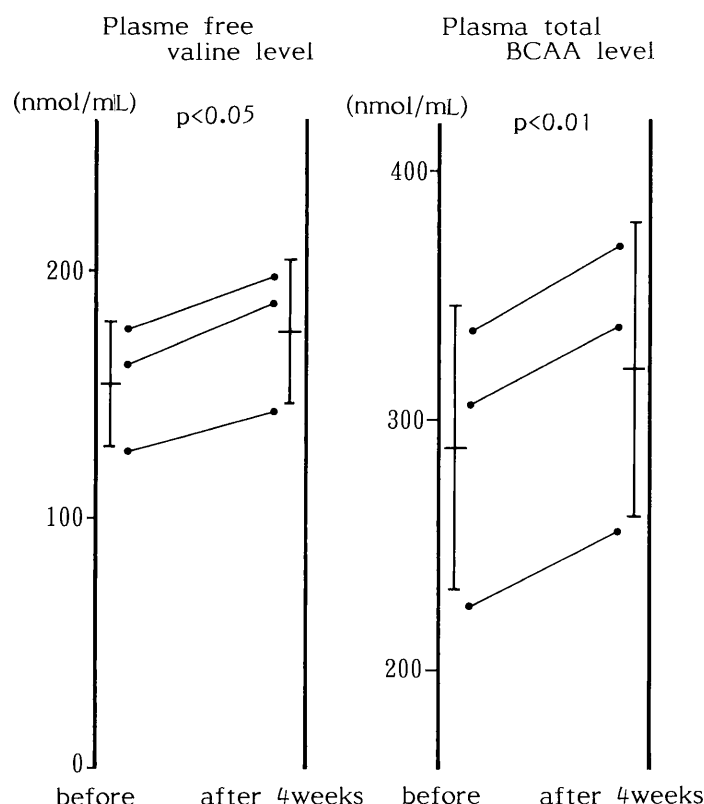


Fig. 2. Changes in plasma valine and total BCAA levels before and 4 weeks after administration of the test diet in Group III.

%)の食事は、臨床的には、現状では実用的でないと考えられた。

一方、TP, Alb, RBP, PA, NH_3 は、I群, II群, III群ともに試験食投与前後では、変動は認められなかった。試験食投与前後の血漿遊離アミノ酸は、Met, AAAには変動はなく、BCAA, Fischer比はI群において低下し、III群において上昇していた。このことは、植物性たん白質食のBCAAの含有量が、動物性たん白質食よりも多いことによると考えられる。しかし、実際には植物性たん白質食の摂取は、消化吸収率の低さによって、血漿BCAA, Fischer比は、不変^{8,19)}、ないしは低下¹⁷⁾するとの報告も少なくない。今回も以前の検討と同様に血漿アミノ酸濃度は各症例ごとのばらつきが大きく、一定の傾向はないと考えられた。しかし、少なくとも今回の検討からは、4週間の大豆たん白質主体の食事では、今回の検討の主題であるTP, Alb濃度の低下、アミノ酸濃度の低下によって示される栄養状態の悪化は認められなかった。

従って、大豆たん白質を主体とした食事の肝硬変症患者に対する影響をこれまでの報告と合わせて、まとめると以下の通りである。

- 1) 血中 NH_3 , Met を上昇させることなく肝性脳症の既往のあるような肝硬変症患者にも比較的多くのたん白質を投与することができる⁹⁻¹¹⁾。
- 2) 血清総たん白質濃度、血清アルブミン濃度、血漿遊離アミノ酸濃度など、栄養状態に悪影響は与えない。
- 3) 100%植物性たん白質食（大豆たん白質50%）の食事は、患者のコンプライアンスが悪く臨床的に実用的ではなかった。

以上より、肝硬変症患者には、植物性たん白質75%（大豆たん白質25%）前後のたん白質構成比の食事が有用であると考えられた。

文 献

- 1) Iber, F. L., Rosen, H., Leovenson, S. M. and Chalmers, T. C. (1957): The plasma amino

- acids in patients with liver failure. *J. Lab. Clin. Med.*, **50**, 417-425.
- 2) Nordlinger, B. M., Fulewider, J. T., Ivey, G. L., Faraj, B. A., Ali, F. M., Kutner, M., Henderson, J. M. and Rudman, D. (1979): Tyrosine metabolism in cirrhotics. *J. Lab. Clin. Med.*, **94**, 832-840.
 - 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 crossover controlled study, in *Parenteral and Enteral Hyperalimentation*, ed. by Ogosi, S. and Okada, A., Elsevier Science Publishers BV, pp. 280-292.
 - 4) Yoshida, T., Muto, Y., Moriwaki, H. and Yamatoh, M. (1989): Effect of long term oral supplementation with branched-chain amino acid granules on prognosis of liver cirrhosis. *Gastroenterol. Jpn.*, **24**, 692-698.
 - 5) Fischer, J. E., Rosen, H. M., Ebeid, A. M., James, J. H., Keane, J. M. and Soeters, P. B. (1976): The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery*, **80**, 77-91.
 - 6) Patek, A. J. and Post, J. (1941): Treatment of cirrhosis of the liver by a nutritious diet and supplements rich in vitamin B complex. *J. Clin. Invest.*, **20**, 481-505.
 - 7) Uribe, M., Marquez, M. A., Ramos, G. G., Romos-Uribe, M. H., Vargas, F., Villalobos, A. and Ramos, C. (1982): Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with vegetable and animal protein diets. A controlled crossover study. *Dig. Dis. Sci.*, **27**, 1109-1116.
 - 8) 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.
 - 9) 武藤泰敏, 吉田 貴 (1986): 肝硬変患者に対する大豆たん白質食の効果. 大豆たん白質栄養研究会会誌, **7**, 100-104.
 - 10) 長縄 聡, 伊藤陽一郎, 山藤正広, 吉田 貴, 武藤泰敏 (1988): 肝硬変患者に対する大豆たん白質食の効果 (II). 大豆たん白質栄養研究会会誌, **9**, 101-113.
 - 11) 吉田 貴, 武藤泰敏 (1989): 肝硬変患者に対する大豆たん白質食の効果 (III). 大豆たん白質栄養研究会会誌, **10**, 113-116.
 - 12) 加藤昌彦, 吉田 貴, 森脇久隆, 武藤泰敏 (1990): 肝硬変症患者に対する大豆たん白質食の効果に関する研究. 大豆たん白質栄養研究会会誌, **11**, 120-124.
 - 13) 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. *Dig. Dis.*, **22**, 845-855.
 - 14) Bruijn, K. M., Blendis, L. M. and Zilm, D. H. (1983): Effect of dietary protein manipulations in subclinical protein-systemic encephalopathy. *Gut*, **24**, 53-60.
 - 15) Uribe, M., Bibildox, M., Malpica, S., Guillermo, E., Villalobos, 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. *Gastroenterol.*, **88**, 901-907.
 - 16) Weber, Jr, F. L., Minco, D., Fresard, K. M. and Banwell, J. G. (1985): Effects of vegetable diets on nitrogen metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterol.*, **89**, 538-544.
 - 17) Keshavarzian, 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.
 - 18) 渡辺明治, 沖田美佐子. (1987): 肝硬変症における植物蛋白食の奨め. *Medical Postgraduates.*, **25**, 115-125.
 - 19) 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.