

「肝臓内科レター第51号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

桜の季節が過ぎ、気持ちの良い天気が続くようになってきました。先生方にはいつも大変お世話になっております。イチローは引退してしまいましたが、肝臓内科レター51号をお送りいたします。今回は、肝性脳症です。

## <肝臓と筋肉、解糖系と糖新生、アンモニア代謝>

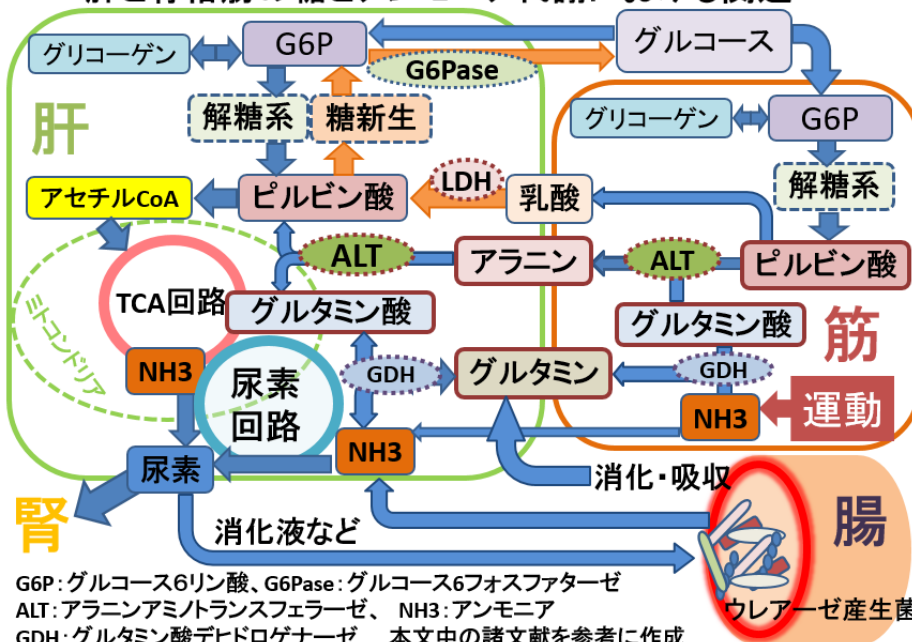
肝臓は消化管から吸収された栄養分や毒物を代謝し、全身に流れる物質を制御するための数多くの代謝経路があります。その代表格はアンモニア代謝で、最終的には概ね肝臓のみで処理されています。アンモニアは脳などへの毒性があり、発生すればすぐに処理して血中濃度を低く保たなくてはなりません。アンモニアの代謝経路は、肝臓の尿素回路と、筋肉や脳にあるグルタミン合成経路の2つですが、後者も結局はグルタミンで肝臓に運ばれて尿素回路に回って処理されるしくみになっています。

同じように、肝臓が主役の代謝に糖新生があります。糖とアンモニアの代謝は、肝臓と筋肉の密接な関係が良く似ており、少し述べておきたいと思います。糖新生とは、運動時や飢餓時などのグルコース不足時に、ピルビン酸、乳酸や糖原性アミノ酸（アラニンなど、糖新生に使われる10数種のアミノ酸）など、糖質以外のものからグルコースを作ることです（Wikipedia「糖新生」）。これにはグルコース6ホスファターゼという酵素が必須で、他のほとんどの細胞で発現していないため、糖新生は通常肝臓でしか行われません。激しい運動などで筋肉が短時間に大量のエネルギーを必要とすると、筋肉細胞内では解糖系で大量のアデノシン3リン酸（ATP）を作り出しますが、副産物として乳酸が生成されます。乳酸は血流で肝臓に運ばれて、乳酸脱水素酵素（LDH）によってピルビン酸に変換され、糖新生によってグルコースが再生されます（Wikipedia「コリ回路」）。

飢餓時にグルコース不足になると、筋肉細胞などではエネルギー産生を抑えるためにTCA回路が抑制され、解糖系からTCA回路に入る手前のピルビン酸が増加し、同時にアクチン・ミオシンなどが分解されてグルタミン酸

などのアミノ酸が作られます。アラニントランスアミナーゼ（ALT）の働きで、グルタミン酸のアミノ基（-NH<sub>2</sub>）をピルビン酸に渡すとアラニンが作られます。ピルビン酸は自由に体内を移動できないため、アラニンの形で肝臓に運ばれて肝細胞に取り込まれ、再度ALTの働きで、アラニンからピルビン酸とグルタミン酸になり、ピルビン酸は糖新生、グルタミン酸は燃料としてTCA回路に入るか、グルタミン合成に回されます（Wikipedia「グルコース-アラニン回路」）。

### 肝と骨格筋の糖とアンモニア代謝における関連



G6P: グルコース6リン酸、G6Pase: グルコース6フォスファターゼ  
ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、NH<sub>3</sub>: アンモニア  
GDH: グルタミン酸デヒドロゲナーゼ 本文中の諸文献を参考に作成

アンモニアに話を戻しますが、アミノ酸はアミノ基 (-NH<sub>2</sub>) があるので、分解 (異化) されていくと必ずアンモニア (NH<sub>3</sub>) が発生します。また運動時の筋肉では、エネルギー源の ATP が消費されるとアンモニアが発生します。アンモニアが発生した筋肉細胞の、その場での処理としては、基本的に一旦はグルタミン酸にひっつけてグルタミンにして血流で肝臓に送ります。肝臓に取り込まれたグルタミンの代謝に伴ってアンモニアが再度発生し、これが尿素回路で処理されます。また消化管からは、消化吸収されたタンパク質からできたグルタミンが、やはり肝臓に流入して肝臓内でアンモニアの源となるほか、ウレアーゼ産生菌が腸内の窒素源から産生したアンモニアも直接肝臓に流れ込み、やはり尿素回路で処理されていきます (慶應保健 8;9-14:1989、肝性脳症の画像診断とその治療メディカルレビュー社 pp10-16:2016)。

## <肝性脳症の発症機序>

肝性脳症は、尿素回路の先天異常でも起きますが、これらはかなり稀なので今回は触れません。肝硬変の肝臓では、原因肝疾患の進行にともなって、きちんと働ける肝細胞が減少することにより、処理できるアンモニアの量が低下していくことは容易に想像できると思います。さらに、第 44 号でも述べましたが、肝硬変は肝類洞を通過しない無効な短絡路の血流量が増えていく病気でもあり、食道静脈瘤に代表されるような門脈大循環短絡路が出現します。ただでさえ弱っていく肝臓に加えて、肝臓をスルーしてしまう血流が増える、ということなので、あわせてアンモニア処理能力は低下していくわけです。このような状況を背景にして、例えば便秘 (大便が滞留している間にウレアーゼ産生菌が増殖する) や消化管出血 (腸内の血液がアンモニアの窒素源になる) などで腸内でのアンモニア産生量が増えると肝性脳症を発症することになります。

もう一つは、血中フィッシャー比 (分岐鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸モル比) の低下によって、脳内神経伝達に異常が生じる、というものです。肝臓の働きが悪化すると、肝臓でしか代謝されない芳香族アミノ酸 (ベンゼン環をもつアミノ酸・メチオニンなど) の血中濃度が相対的に上昇し、筋肉や脂肪組織で代謝される分岐鎖アミノ酸 (バリン、ロイシン、イソロイシン) は、エネルギーやグルタミン酸の供給源となってアンモニア処理に使われたりするために相対的に減少します (外科と代謝・栄養 50;327-333:2016、肝性脳症の画像診断とその治療メディカルレビュー社 pp64-68:2016)。実際にある程度までの脳症であれば、分岐鎖アミノ酸 (アミノレバン® など) の点滴投与で速やかに症状が改善するため、この機序の存在も明らかと思われます。

## <肝性脳症の診断と分類>

### 肝性脳症の重症度分類-日本と欧米の違い

犬山分類	症候の概要	West Haven criteria	症候の概要
I	潜在性 (retrospective)	Minimal	脳症テスト*の異常
		Grade I	注意散漫
II	失見当識	Grade II	失見当識
III	興奮・せん妄・嗜眠	Grade III	傾眠・混乱・異常行動
IV	昏睡	Grade IV	昏睡
V	深昏睡		

脳症テスト\*: Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES)、Critical Flicker Frequency (CFF)、Electroencephalogram (EEG) など

日消誌104:344-351, 2007 J Hepatol 61: 642-59, 2014をもとに著者作成

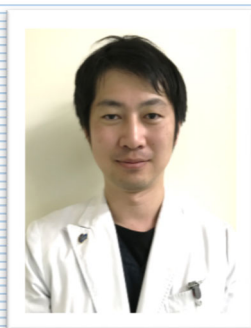
肝性脳症の欧米での重症度分類は、概ね似たようなものです。実際の病院での診療上、肝性脳症と診断して対処する必要があるのは、上記の分類で日本・欧米ともに II 以上の顕性の肝性脳症ということになります。薬剤性、脳卒中、電解質異常、低血糖などの意識障害の原因の除外は必要ですが、肝硬変があることがわかっていると診断に苦慮する例はあまりないように思われます。

なお欧米では、重症度分類に加えて、急性肝不全の A(Acute)型、門脈-大循環バイパスによる B(Bypass)型、肝硬変による C(Cirrhosis)型にわけ、さらに時系列で Episodic (単発)、Recurrent (再燃)、Persistent (執拗) の3種、原因が特定できるものとできないものに分けるなど、複数の分類を組み合わせることを提唱しています (J Hepatol 61:642-59:2014)。

潜在性の脳症は何が問題かという点、自動車運転中の事故率が上昇することです。具体的に研究された論文によると、167人の肝硬変患者に Inhibitory control test (短時間に正確に設問に対応することができるかどうかを見る検査)を行い潜在性脳症 (欧米の分類の Minimal) の有無を診断しておき1年間追跡調査した報告があり、潜在性脳症があると、交通事故を起こす相対リスクが 5.77 倍であったという報告があります (Hepatology 50:1175-1183:2009)。

今回は肝性脳症の治療について述べたいと思います。

## ♪新任医師のご紹介♪



**森田 祐輔 (もりたゆうすけ) 2010 (H22) 年卒**

- 出身地：福岡県田川市
- 出身校：長崎大学
- 専門医：日本肝臓学会肝臓専門医、日本消化器病学会消化器専門医
- コメント：ぜひ気軽にご相談ください。

## 4月より増員に伴い外来担当枠に変更があります

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●	○/●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	○/●
宮崎 将之	○/●		●		●
田中 紘介		●	○/●	●	
森田 祐輔	●				○/● (10:30~)
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:30