

C型慢性肝炎に対する 瀉血マニュアル

2012

編集責任者 — 高後 裕

編集 — 日本鉄バイオサイエンス学会
[瀉血マニュアル作成ワーキンググループ]

Phlebotomy Manual
for Chronic Hepatitis C
2012

C型慢性肝炎に対する 瀉血マニュアル 2012

編集—日本鉄バイオサイエンス学会
[瀉血マニュアル作成ワーキンググループ]

編集責任者
高後 裕

序文

1994年に名古屋大学の林久男先生がC型慢性肝炎に対する瀉血療法の有効性を報告して以来、日本鉄バイオサイエンス学会はその基礎的研究と臨床的啓蒙活動に力を入れて来ました。その後、2003年のDDW-Japan（第11回日本消化器関連学会週間、大阪）のコンセンサスミーティングで、鉄制限療法はC型慢性肝炎の治療法の一つに位置付けられ、2006年4月にはインターフェロン不耐例に対して肝機能の改善を目的とした治療法の一つとして保険収載されるとともに、2010年に出された厚生労働省研究による慢性肝炎の包括的治療ガイドラインでは、瀉血療法の有効性は非常に高く評価され重要な位置付けとなるに至っています。

一方、瀉血療法の普及・浸透に目を転じますと、瀉血療法という治療法そのものに関して、具体的で分かり易い実際的な方法論の説明不足、さらに感染血液に対する安全性の確保や、各施設における治療実施の可能性と信頼性に関しましては、これまで、それらに関する説明、啓蒙が不十分であったことも否めません。

この度、私ども日本鉄バイオサイエンス学会では、生体内鉄代謝からみた瀉血療法の意義や目的、適応疾患、実地医療の現場の実際的な実施手順から終了後の採取血液廃棄にいたる基本的なプロセスまで、広くかつ明確・簡単に説明した『C型慢性肝炎に対する瀉血マニュアル 2012』の出版発行を企画

しました。

瀉血療法の有用性や医学的な検証に関しては、本学会が当初からかかわってきた歴史的背景がございます。罹患患者の多いC型慢性肝炎に対する治療としての保険適応でもあり、さらに過剰鉄による肝毒性、臓器毒性に関する医学研究の進展を図ること、これまで赤血球増多症やヘモクロマトーシスといった疾患では歴史的に行われていた本療法が、今後それ以外の疾患における医学的有用性が広く検討されていく可能性もあり、具体的で実際的な実施基準の確立は急務でもあり、社会的要請かと存じます。

執筆陣は、実際に瀉血療法を臨床の場で非常に多く行っている経験豊富な日本の瀉血療法の第一人者の先生方で、ベッドサイドに置きながら瀉血療法が実施できる、非常に安全性の高い実践的なマニュアルになるよう、簡単・明快な記述を行っていただきました。

本マニュアルが瀉血療法という古典的でありながら今日において重要な手技についての啓蒙となり、この治療に実際に関わる医師、看護師、検査技師などの皆様が、本マニュアルを現場で実際に活用されながら日常診療に広く利用していただければ、本学会としても望外の喜びと考えております。是非、本マニュアルを日常診療にお役立ていただければ幸いです。

平成 24 年 3 月 31 日

日本鉄バイオサイエンス学会
代表世話人 高後 裕

序文	●高後 裕	2
Chapter 01	鉄代謝の生理	5
	●生田克哉	
	主な鉄代謝関連分子の働き	
Chapter 02	C型慢性肝炎と鉄代謝	9
	●宮西浩嗣 ●加藤淳二	
	1 C型慢性肝炎患者における肝内鉄過剰	
	2 十二指腸での鉄吸収機構とC型慢性肝炎患者における異常	
	3 C型慢性肝炎患者におけるヘプシジン発現異常	
	4 肝内遊離鉄による肝障害	
Chapter 03	瀉血療法総論	13
	●矢野元義 ●林 久男	
	1 はじめに	
	2 C型慢性肝炎に対する瀉血療法の歴史	
	3 瀉血療法の実際	
	4 瀉血療法の長期効果	
	5 瀉血治療と他の治療法との併用	
Chapter 04	瀉血の実際	19
	●木村文昭 ●藤井伸治 ●谷本光音	
	1 はじめに	
	2 HK-フレボバッグ®(ニプロ瀉血バッグ)の構造	
	3 瀉血における注意事項	
	4 HK-フレボバッグ®(ニプロ瀉血バッグ)使用前の確認	
	5 指示内容の確認	
	6 物品の準備	
	7 患者準備	
	8 瀉血前準備	
	9 瀉血実施	
	10 瀉血バッグの廃棄	
Chapter 05	鉄制限食	27
	●藤田尚己 ●岩田加壽子	
	1 はじめに	
	2 鉄制限食指導の実際	
	3 肝硬変患者に対する鉄制限食	
	4 健康食品について	
	5 まとめ	
index		37

Chapter 01

Phlebotomy Manual for Chronic Hepatitis C 2012

鉄代謝の生理

● 生田克哉

旭川医科大学 内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野

主な鉄代謝関連分子の働き

生体内には様々な金属元素が存在するが、そのうち最も多く存在するのは鉄である。生体に含まれる鉄の6-7割程度は赤血球に含まれるヘモグロビン (hemoglobin: Hb) の構成要素となり、全身への酸素の供給を担っている。それだけではなく、鉄は全身の細胞の分裂・増殖・代謝などに必須であり、鉄なしでは生命の維持はできない。しかし、いくら必要不可欠な鉄でも、逆に過剰になってしまうと、細胞に対して毒性を示すため、生体内では鉄の量的多寡、すなわち鉄代謝は厳密に制御される必要がある¹⁻³⁾。

生体における鉄の動きの概要(図1)を、吸収の部分から見ていくと、食事中に含まれる鉄は上部小腸で吸収されて血液の中に入り、血液中ではトランスフェリン (transferrin: Tf) と結合して全身を運搬される。大部分の鉄は骨髄での赤血球造血において Hb の構成要素として利用される。産生された赤血球は末梢血に入り、全身を循環し酸素の運搬と供給を担うが、赤血球は生理的に約120日という寿命を持ち、老廃した赤血球は次第に脾臓をはじめとした網内系に捕捉され破壊される。この過程で Hb から鉄が取り出されるが、生体はこれを体外に捨てることをせず、再び血液中に放出する。放出された鉄は、血液中で再び Tf と結合して再利用される。一方、造血に利用されなかったり余剰となった鉄であ

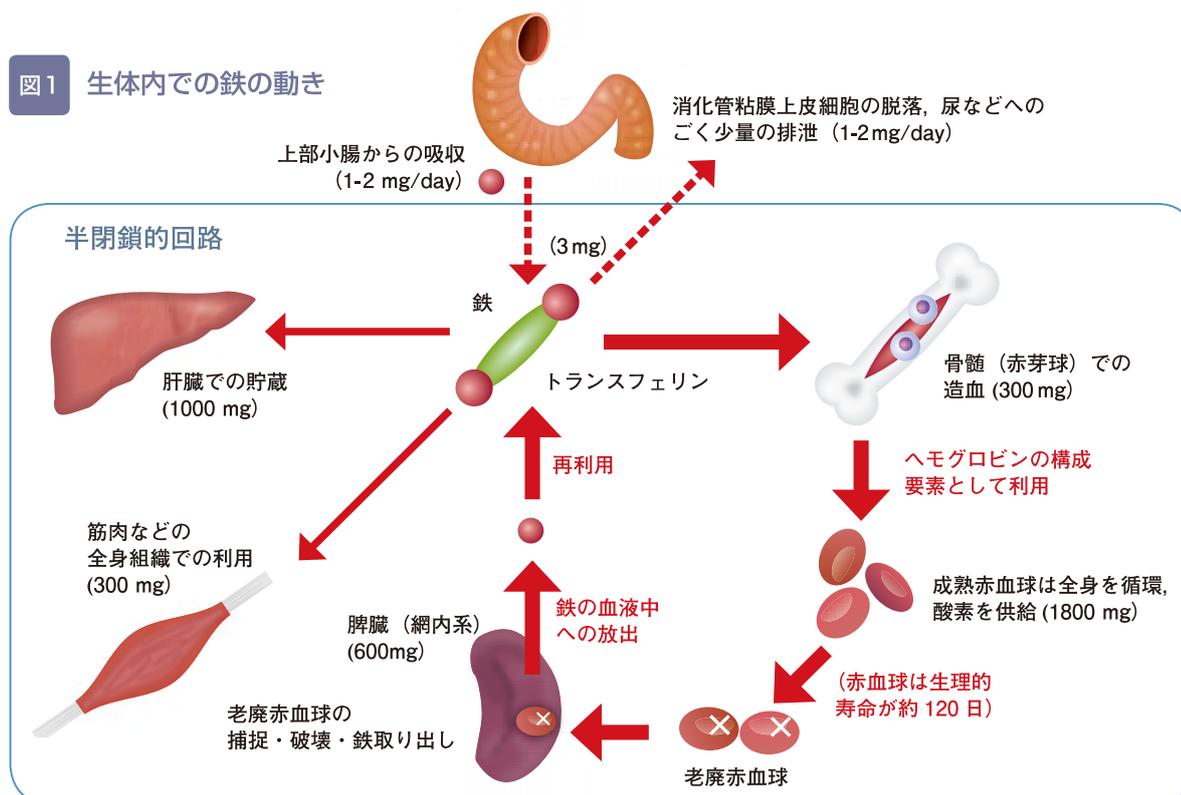
るが、一部は肝臓に貯蔵され、さらに筋肉などのミオグロビンに利用されたり、他の全身の細胞でも呼吸酵素などに利用され、幅広く活用される。さて、ここで生体内鉄代謝において最も重要な特徴となるが、生体は鉄を能動的に体外に排泄する機構を備えておらず、消化管上皮細胞が日々脱落する際に共に剥がれおちる鉄や、尿などにごく微量に含まれる僅かな鉄喪失しかないのである。生体に含まれる鉄総量には性差があり、男性では45g程度、女性ではこれより少ないが、これに対して鉄の喪失は僅かに1-2 mg/day程度とされ、非常に微量であるのがわかる。このように体外に鉄を能動的に排泄する機構が存在しないため、実は消化管から吸収される鉄も通常の場合にはこの鉄の微量な喪失を補填する程度、すなわち1-2 mg/day程度である。そのため、生体内に存在するほとんどの鉄は体内で利用・再利用を繰り返しながら動いており、よく「半閉鎖的回路」と形容される。この点は非常に重要であり、何らかの原因で体内に過剰に鉄が蓄積するような病態が生じた場合でも、鉄を積極的に体外に排泄することができないため、鉄を体外に排泄するための治療的介入が必要になるのである。こうした治療法の代表が瀉血療法であり、鉄を最も多く含む赤血球を体外に排泄することで鉄の除去を行う治療法なのである。

主な鉄代謝関連分子の働き

これまで生体内での鉄動態の概要を見たが、各臓器が各々固有の機能を果たしている。こうした機能を果たすために、数多くの関連

分子が巧妙に働いていることが、特に近年の相次ぐ鉄代謝関連分子の同定により詳細にわかってきた(図2)²⁻⁴⁾。

図1 生体内での鉄の動き



まず、吸収であるが、食事に含まれる鉄はヘム鉄と非ヘム鉄に分けられる。ヘム鉄の吸収に関しては heme carrier protein などの候補分子が挙がるものの詳細は未だ不明な部分も多い。一方、非ヘム鉄は、主に 3 価鉄であるが、上部小腸の腸管上皮細胞の腸管腔側細胞膜上に存在する duodenal cytochrome b (Dcytb) によって 2 価に還元され、divalent metal transporter 1 (DMT1) によって腸管細胞内に運ばれ⁵⁾、その後血管内腔側の ferroportin (FPN) によって血管内に移動される⁶⁾。その際、hephaestin によって 3 価鉄に酸化することで、Tf と結合できるようにしている⁷⁾。次に大部分の鉄を利用する骨髄を見て見ると、赤芽球の膜表面には、Tf と高い親和性で結合する transferrin receptor 1 (TfR1) が多く発現しており、これにより細胞内に鉄を効率よく取り込んでいる。細胞膜表面で Tf が TfR1 と結合すると、エンドサイトーシスによって細胞内に入り、エンドソームから DMT1 を介して細胞質内

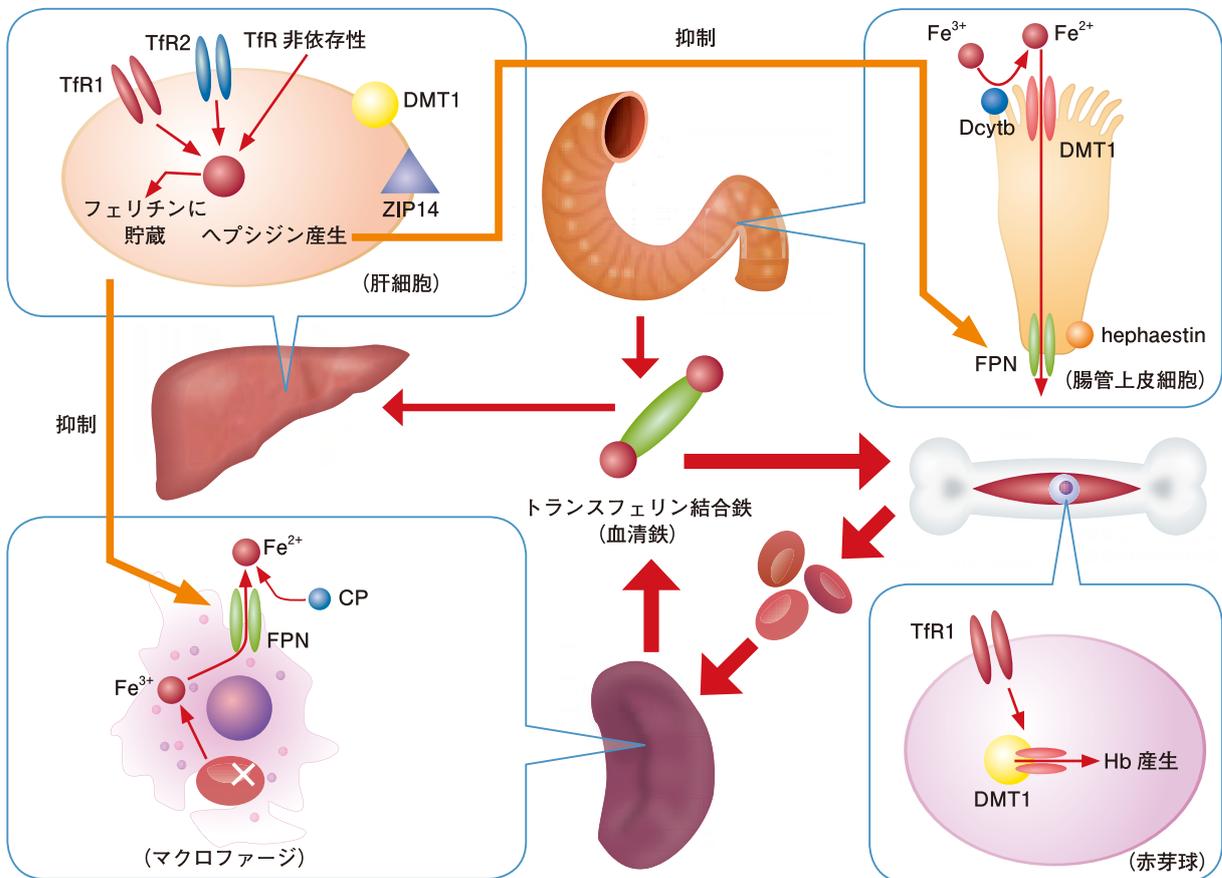
に移動され、ミトコンドリアも関与しヘムに組み込まれ、最終的に Hb が産生される。

網内系では、マクロファージが老廃赤血球を捕捉・破壊するが、この過程で得られた鉄は FPN を介して 2 価鉄として血液中に放出される。ここでは ceruloplasmin (CP) が鉄を酸化する働きを担うことで、鉄は 3 価となり、再び Tf に結合し体内を循環、すなわち再利用されるのである。

一方、肝臓では余剰となった鉄が貯蔵されるが、肝細胞における Tf 結合鉄の取り込みには TfR1 やそのホモログ分子の TfR2 の関与、また、これらの受容体に依存しない経路も想定されている。さらに肝細胞は、Tf に結合した鉄だけでなく、Tf と結合していない形態の鉄をも、DMT1 や ZIP14 などを利用して取り込むと考えられている⁴⁾。

このように数多くの関連分子が巧妙に働きながら dynamic に体内で鉄は動いているが、この鉄の動きを、体内の鉄の多寡に合わせて統合的に調節する因子がヘプシジンである。

図2 主な鉄代謝関連分子の働き



ヘプシジンは、主に肝臓で産生され血液中を循環する活性型が25アミノ酸からなる小さなペプチドである。ヘプシジンは、腸管細胞や網内系におけるFPNの膜表面での発現を減少させるように働き⁸⁾、最終的に消化管での鉄吸収を抑制し、また、マクロファージからの鉄放出を抑制する方向に作用すること

で、全体として生体内で利用できるTf結合鉄の量を減少させる方向に調節する因子である^{2-4, 9)}。

このように、鉄代謝は、多くの分子が関与しながら半閉鎖的という特徴的な動態を形成し、ヘプシジンがそれを統合的に調整して、全体として恒常性が維持されているのである。

[参考文献]

- 1) Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Eng J Med 1999; 341:1986-95.
- 2) Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. Blood 2008; 112: 219-30.
- 3) Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, et al. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. Cell 142: 24-38, 2010.
- 4) 生田克哉、高後 裕. 特集：見直されつつある生体鉄. 鉄の生理～鉄のリサイクル機構～. 血液フロンティア Vol. 21 No. 6, 23(813) -30(820) . 2011.6
- 5) Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. Nature 1997; 388: 482-488.
- 6) Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. Nature. 2000; 403: 776-781.
- 7) 生田克哉、高後 裕. 特集：消化管の輸送体. 鉄輸送体. G. I. Research vol. 19 no. 5, 2011 (先端医学社)
- 8) Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science. 2004; 306: 2090-2093.
- 9) Ganz T. Heparin and iron regulation, 10 years later. Blood. 2011; 117: 4425-4433.

Chapter 02

Phlebotomy Manual for Chronic Hepatitis C 2012

C型慢性肝炎と鉄代謝

●宮西浩嗣

●加藤淳二

札幌医科大学医学部 内科学第四講座

-
- 1 C型慢性肝炎患者における肝内鉄過剰

 - 2 十二指腸での鉄吸収機構とC型慢性肝炎患者における異常

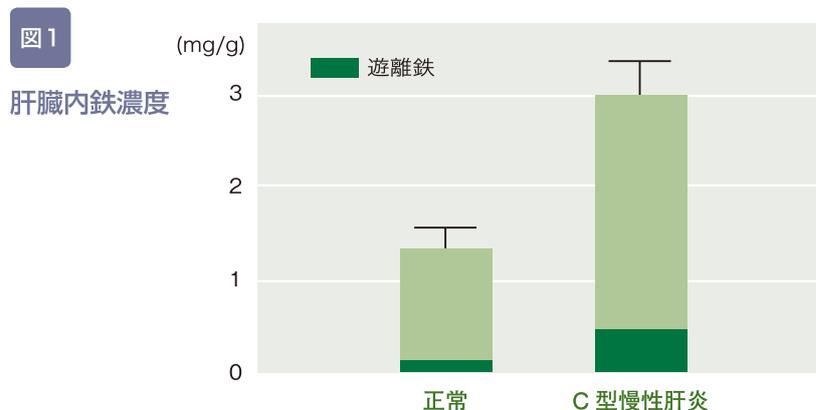
 - 3 C型慢性肝炎患者におけるヘプシジン発現異常

 - 4 肝内遊離鉄による肝障害

1..... C型慢性肝炎患者における肝内鉄過剰

C型慢性肝炎ではB型慢性肝炎に比べて有意に肝組織に過剰の鉄が蓄積していることが以前より知られている¹⁾。フェリチン分画のみならず、非フェリチン分画（遊離鉄）も過

剰に存在しており（図1）、後述するようにフリーラジカルの産生を介して肝細胞障害が誘発される。

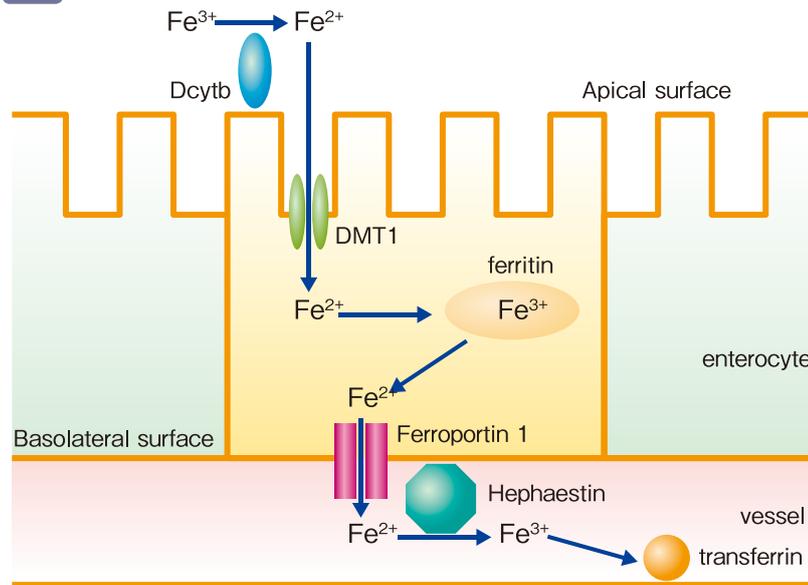


2..... 十二指腸での鉄吸収機構とC型慢性肝炎患者における異常

近年、十二指腸からの鉄吸収に係わる分子やそれを調節するペプチドが相次いでクローニングされ、その分子機構の全貌が明らかになりつつある（図2）。消化管内の鉄は主に十二指腸と近位小腸の絨毛上皮細胞より吸収される。消化管内で鉄は疎水性の3価鉄イオン（ Fe^{3+} ）として存在し、絨毛上皮細胞での吸収の際に2価鉄イオン（ Fe^{2+} ）へ変換される。この反応を触媒するのが十二指腸上皮側に発現している Duodenal cytochrome b (Dcytb) である²⁾。次いで Fe^{2+} はトランスポーター divalent metal transporter 1 (DMT1) を介して絨毛上皮細胞内に取り込まれる³⁾。上皮細胞内の Fe^{2+} は基底膜側に運搬されて、ferroportin 1 を通じて血中に輸送され^{4,5)}、その直後に hephaestin によっ

て Fe^{2+} から Fe^{3+} に変換され⁶⁾、トランスフェリン (Tf) と結合して門脈血中を運搬される（図1）。C型慢性肝炎患者に経口鉄剤を投与し経時的に血清鉄濃度を測定すると、C型慢性肝炎患者のそれは健常人と比較して各時点で有意に高く、また投与前との血清鉄濃度の差も有意に大きい。血清鉄のみならずトランスフェリン飽和度も有意に上昇することから、C型慢性肝炎患者では鉄過剰状態にあるにもかかわらず、鉄吸収が亢進しているものと考えられ、瀉血療法の施行にあたっては鉄制限食の併用が必要である。C型慢性肝炎患者において吸収が亢進する機序のひとつとして、十二指腸粘膜における鉄吸収に係る分子である ferroportin 1 の発現が増加していることが示されている⁷⁾。

図2 十二指腸鉄吸収機構



C型慢性肝炎患者におけるヘプシジン発現異常

3

ヘプシジンは25アミノ酸残基からなるペプチドであり⁸⁾、鉄過剰や炎症状態で肝細胞での産生が促進される⁹⁾。ヘプシジンは十二指腸からの鉄吸収を低下させる働きをもつが、この機序としてヘプシジンが ferroportin 1 蛋白に直接結合しエンドサイトーシスや分解を亢進させること¹⁰⁾が報告さ

れている。その結果、十二指腸からの鉄吸収が抑制される。ヘプシジンの発現は肝線維化が進展するにつれ低下することが報告されており¹¹⁾、さらにはその機序として、HCV感染自体により誘導されたROSがヘプシジン発現を転写レベルで抑制することが明らかとなっている。

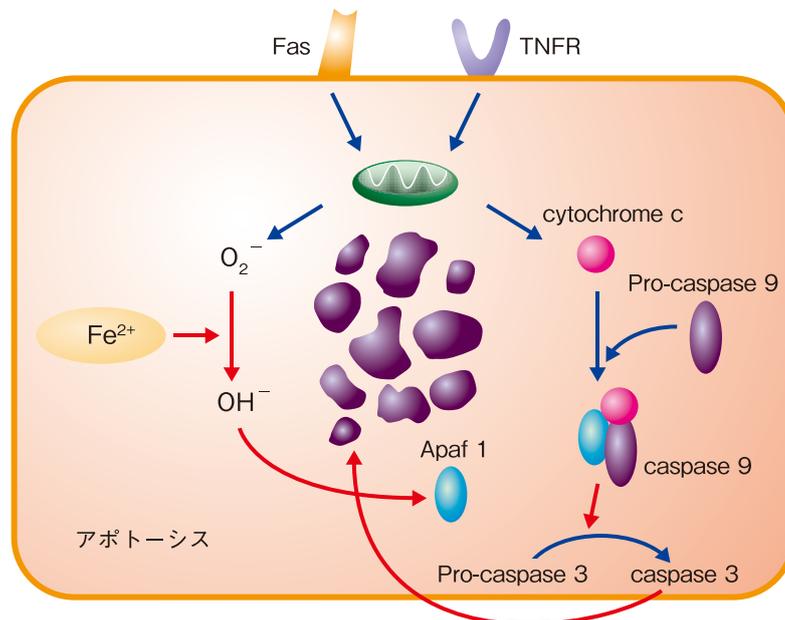
肝内遊離鉄による肝障害

4

遊離鉄は酸素を活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) に変換させる反応を触媒する。中でも H_2O_2 と Fe^{2+} の作用で $\text{OH}^\cdot + \cdot\text{OH} + \text{Fe}^{3+}$ が生成される Fenton 反応では最も毒性の強い ROS である hydroxyl radical ($\cdot\text{OH}$) が多量に生じる。 $\cdot\text{OH}$ はライソゾーム膜、細胞質膜、核膜、ミトコンドリア膜などを障害する他、DNA 鎖の切断、カスベースカスケードの活性化によるアポトーシスの誘導、脂肪鎖の過酸化などを惹起し、細胞障害を引き起こす(図3)¹²⁾。

C型肝炎の肝細胞は細胞障害性T細胞の作用により障害されると考えられており¹³⁾、その際 Fas-Fas ligand または TNF-TNF 受容体等を介したアポトーシスシグナルが働くと推察されている。アポトーシスシグナルはカスベースカスケードを活性化させるが、同時に ROS も産生する。鉄はこのシグナルの中で ROS 産生を促進する方向に作用していると考えられる。また $\cdot\text{OH}$ はグアニンの C8 位に付加して 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OH-dG) 等の変異源性塩基を形成するた

図3 C型慢性肝炎患者における肝内遊離鉄による肝障害



め G : C → A : T 型 DNA 変異を誘発することが知られている¹⁴⁾。本邦における HCC の p53 遺伝子変異の内 G : C → A : T 型変異が高頻度であることが報告されており¹⁵⁾、C 型肝炎からの肝発癌に鉄を介した genomic

instability が関与している可能性がある。臨床的に鉄過剰が細胞癌化と密接に関連することは、ヘモクロマトーシスにおける肝細胞癌の罹患リスクが健常人の数倍-数百倍高いことから示唆されている¹⁶⁾。

[参考文献]

- 1) Farinati F, Cardin R, De Maria N, et al. Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. *J Hepatol* 1995 ; 22 : 449-56
- 2) McKie AT, Borrow D, Latunde-Dada GO, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science* 2001 ; 291 : 1755-9
- 3) Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997 ; 388 : 482-8
- 4) McKie AT, Marciani P, Rolfs A, et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell* 2000 ; 5 : 299-309
- 5) Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature* 2000 ; 403 : 776-81
- 6) Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet* 1999 ; 21 : 195-9
- 7) Zoller H, Koch RO, Theurl I, et al. Expression of the duodenal iron transporters divalent-metal transporter 1 and ferroportin 1 in iron deficiency and iron overload. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 1412-9
- 8) Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 7806-7810
- 9) Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003 ; 101 : 2461-3
- 10) Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004 ; 306 : 2090-3
- 11) Devivaud L, Nemeth E, Boudjema K, et al. Heparin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. *Blood* 2005 ; 106 : 746-8
- 12) Bacon BR, Britton RS. The pathology of hepatic iron overload : a free radical-mediated process? *Hepatology* 1990 ; 11 : 127-37
- 13) Koziel MJ, Dudley D, Afdhal N, et al. HLA class I-restricted cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus. Identification of multiple epitopes and characterization of patterns of cytokine release. *J Clin Invest* 1995 ; 96 : 2311-21
- 14) Cheng KC, Cahill DS, Kasai H, et al. 8-Hydroxyguanine, an abundant form of oxidative DNA damage, causes G-T and A-C substitutions. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 166-72
- 15) Oda T, Tsuda H, Scarpa A, Sakamoto M, and Hirohashi S. p53 gene mutation spectrum in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1992 ; 52 : 6358-64
- 16) Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 1256-62

Chapter 03

Phlebotomy Manual for Chronic Hepatitis C 2012

瀉血療法総論

● 矢野元義

市立四日市病院 消化器科

● 林 久男

愛知学院大学 薬学部 薬物治療学

-
- 1 はじめに
 - 2 C型慢性肝炎に対する
瀉血療法の歴史
 - 3 瀉血療法の実際
 - 4 瀉血療法の長期効果
 - 5 瀉血治療と他の治療法との併用
-

1……はじめに

2006年4月の診療報酬改定により、インターフェロン(IFN)や肝庇護療法に抵抗性のあるC型慢性肝炎に対する瀉血療法が保険適応となり、我が国のすべての施設において保険診療として施行することが可能となった。また、現在では、厚生労働省研究班によるC型慢性肝炎治療ガイドラインでも、進展予防(発癌予防)の治療として、IFN非適応例およびIFNで、ALT値、AFP値の改善が得られない症例では、肝庇護剤(強力ネオミノファーゲンC、ウルソデオキシコール酸)と瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療するとされている。

しかしながら、原発性ヘモクロマトーシスが頻度の高い遺伝性肝疾患としてよくみられ、瀉血療法が日常診療となっている欧米とは異なり、我が国では、瀉血療法になじみがないため、一部の肝疾患専門病院でのみ行われ、広くは普及していないのが現状である。

瀉血療法とは、体内から血液を採取して廃棄することで、その中に多量に含まれる赤血球を除去する治療法であり、赤血球が過剰である多血症と、鉄が過剰であるヘモクロマトーシスの治療として、確立された方法である。多血症に対する瀉血は、赤血球そのもの

を除去することが目的である。ヘモクロマトーシスに対する瀉血療法は、赤血球を除去することで、その中に多量に含まれるヘモグロビン鉄を体外に除去するとともに、赤血球の減少が造血能を刺激して、体内の過剰鉄をヘモグロビン合成に向かわせることにより、過剰な鉄を除去する除鉄療法である。造血能に異常がなければ、瀉血療法は最も効率が良く、安全で経済的な除鉄療法である。

近年、C型慢性肝炎において鉄代謝が重要な役割を演じていることは、鉄代謝関連分子の発見とともに注目を集めている。鉄は体内では、ヘモグロビンをはじめとした重要な蛋白の構成成分として用いられる必須金属である。しかし、遷移金属である鉄が過剰に存在すると、酸素の存在下で Fe^{2+} から Fe^{3+} への変化に伴い、細胞障害性の強いヒドロキシラジカルなどが生成され、いわゆる酸化ストレスの原因となりうる。C型慢性肝炎における鉄代謝異常の詳細に関しては、他稿に詳述されている。

鉄過剰による酸化ストレスが病変の進展の一因となっているC型慢性肝炎においては瀉血療法が補助療法となり得る。

以下にC型慢性肝炎に対する瀉血療法を概説する。

2……C型慢性肝炎に対する瀉血療法の歴史

Hayashiらは、以前からX線元素分析装置を備えた大型電子顕微鏡を用いて肝疾患の病態と微量元素との関連を検討してきた。ウイ

ルス性慢性肝炎肝生検組織の検討から、C型慢性肝炎患者の肝細胞ライソゾーム中には、B型慢性肝炎患者と比較してより多量の鉄蓄

積を認めることが明らかとなった¹⁾。この事実を基に1991年からC型慢性肝炎患者に対して、除鉄を目的とした瀉血療法を施行し、1994年に血清ALT値の有意な低下がみられることを初めて報告²⁾した。

瀉血治療は、コーカサス人種に多いヘモクロマトーシスに対する日常診療の一端であるため、C型慢性肝炎に対する瀉血療法は当初から欧米で注目され、C型慢性肝炎の活動性を沈静化するが、インターフェロン療法の増強効果はないことが続いて報告された³⁾。これらの経緯は1997年のHepatologyの総説に紹介され⁴⁾、IFNの無効なC型慢性肝炎に対する補助治療になりうると推奨された。また、NIHのManagement of Hepatitis Cと題するカンファレンスでも取り上げられた⁵⁾。1999年には、C型肝炎ウイルス罹患チンパンジーを鉄添加飼料で飼育すると肝障害が悪化することも報告され⁶⁾、鉄がC型慢性肝炎の増悪因子であることが実験動物レベルでも証明された。

我が国では、1999年に鉄制限食単独療法

の報告⁷⁾を機に日本肝臓学会誌、「肝臓」のEditorial「鉄の細胞毒性とC型慢性肝炎での役割」が掲載された⁸⁾。その後、瀉血と鉄制限食を長期併用するとC型慢性肝炎の進展防止と発癌抑制を示唆する報告⁹⁾に続き、発癌率の有意な低下の報告¹⁰⁾も得られた。

2004年に鉄バイオサイエンス学会の前身である鉄代謝研究会が中心となった国内の多施設で行われた3ヶ月間のprospective, randomized, controlled trialにおいてもALTの改善効果が確認された¹¹⁾。治療群のALTは治療前に比して有意な低下を示し、対照群と比較しても有意に低下した。これらの成績が保険収載申請のためのデータともなった。

瀉血療法がC型慢性肝炎の生化学的検査値を改善する機序としては、瀉血自体はHCV-RNA量には影響を与えないことから、鉄による非特異的な細胞障害性の除去によるものと考えられている。貯蔵鉄がわずかでも存在する限り、酸化ストレスを来す可能性があるため、鉄欠乏状態への導入が重要と考えられる。

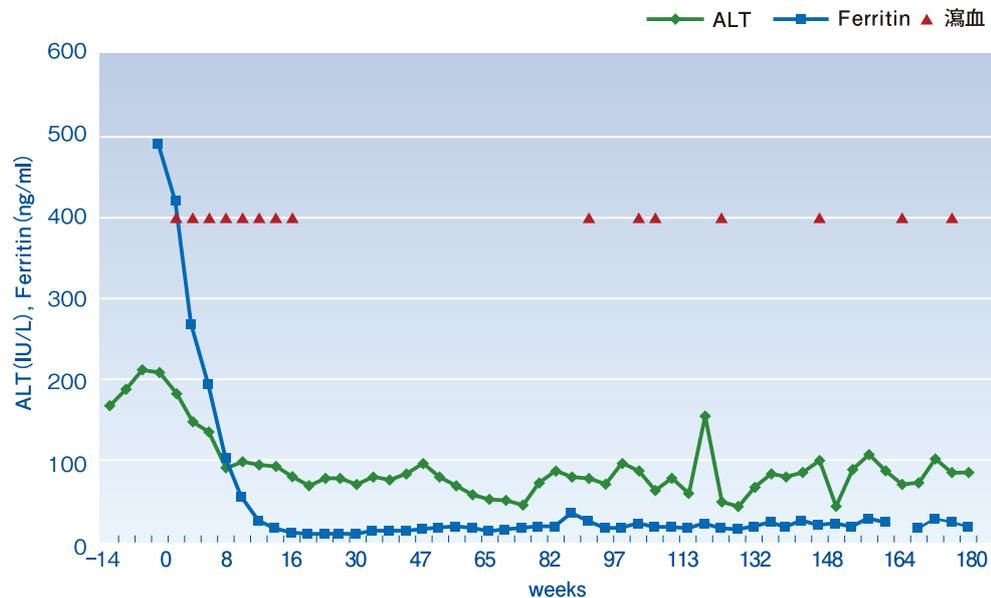
瀉血療法の実際

C型慢性肝炎に対する治療の根本は、ペグインターフェロン、リバビリン併用療法や、プロテアーゼ阻害剤の併用などで、C型肝炎ウイルスの消失を目指すことにあるが、残念ながらこれらの治療が無効に帰した例、及び、うつ病などの副作用による治療困難例が瀉血療法の適応となる。一般に鉄欠乏性貧血のあるC型慢性肝炎の活動性は低いため、活動性のC型慢性肝炎は貯蔵鉄を持っていると考え

てよく、ferritin値が正常範囲以上で、ALT値が変動するようなC型慢性肝炎が適応となりうる。

ただし、瀉血療法は赤血球とともに血漿成分もすべて廃棄してしまうため、すでに進行した肝硬変で蛋白合成能、造血能の低下した症例では、低アルブミン血症の進行による、腹水、浮腫の増悪や、貧血の遷延などを招くため、禁忌と考えられる。また、治療により、

図1 瀉血療法の典型的な経過



一時的に貧血となることがあるため、貧血が病状を増悪させる可能性がある虚血性心疾患も禁忌である。

瀉血療法の総論的な方法としては、初期治療として、潜在的鉄欠乏状態の指標とされる血清 ferritin 値 10 ng/ml を目標に、1 回に男性で 400 g、女性で 200 g (あるいは男女を問わず体重 50 kg 以上の者では 400 g、それ以下の者では 200 g) の瀉血を 2 週毎に繰り返す。治療中、男性でヘモグロビン値 11 g/dl、女性で 10 g/dl を下回った場合には瀉血間隔を延ばし、造血能の回復を待つ。目標値到達後は、適宜瀉血を追加しながら、ferritin 値を 20 ng/ml 以下に保ち、潜在的鉄欠乏状態を維持するように努める。一般的には、ferritin 値 300 ng/ml 程度の男性では、初期治療として 1 回 400 g の瀉血を 2 週毎に 5-6 回程度行うことで、目標値の ferritin 値 10 ng/ml 以下に到達し、その後は、数ヶ月に 1 回程度の瀉血で 20 ng/ml 以下に維持することが可能である。

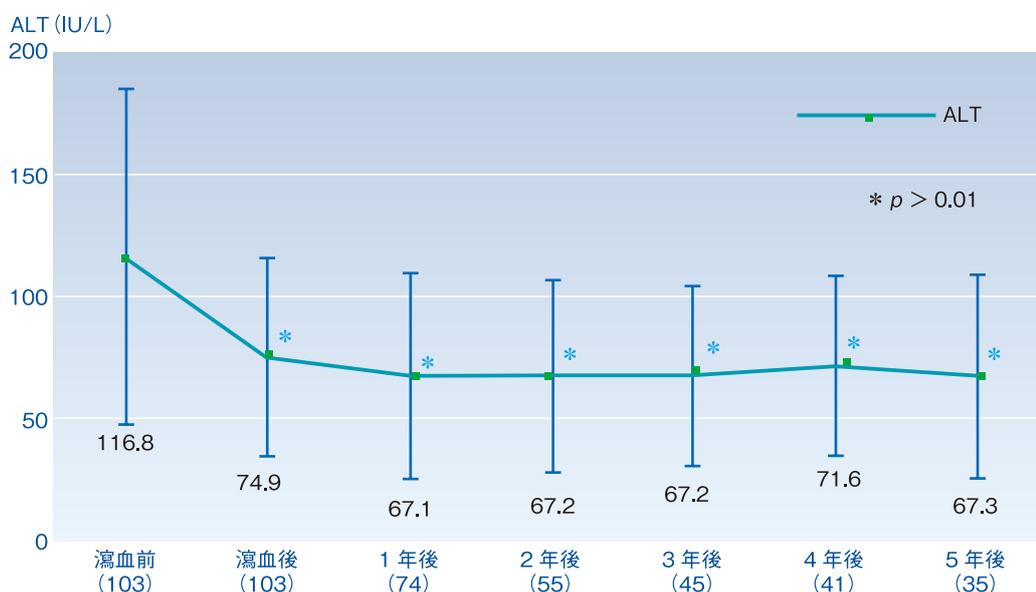
1 回の瀉血量と瀉血間隔については、それ

ぞれの施設の状況により調節は可能である。通院間隔が頻回となることによる患者負担の増大と、医療従事者の忙しさを和らげるため、この間隔が適当と考えている。具体的な方法については、各論の部で詳述されている。

副作用としては、迷走神経反射のため、徐脈、血圧低下を来し、補液を必要とする症例をごく一部に認めるため、仰臥位で瀉血を行うようにしている。それ以外には特別な処置を必要とするような副作用を認めた症例はない。

図1に典型的な症例の経過を呈示する。初期瀉血開始前には ferritin 値は 500 ng/ml 程度であったが、1 回 400 g の瀉血を 2 週毎に 8 回繰り返すことにより目標の 10 ng/ml 以下に到達した。それに伴い ALT 値も低下し、治療前の 200 IU/L 前後からほぼ 80 IU/L 以下に維持されている。この間貧血は軽度でヘモグロビン値 11 g/dl 以上に保たれており、特別な自覚症状は認めなかった。また、経過中 ferritin 値の再上昇に伴い、ALT 値の上昇を認めているが、これらはいずれも維持瀉血の追加により改善し、全体と

図2 瀉血療法の生化学的長期効果



しては、ALT 80 IU/L以下に維持できている。

このように瀉血療法は血清 ALT 値のベースラインを引き下げが、時に起こる急性増

悪を回避することは困難である。しかし、そのような急性増悪においてもその程度を軽減させる効果はあるものと考えられる。

瀉血療法の長期効果

4

瀉血療法のC型慢性肝炎に対する長期効果を知るため、生化学的、組織学的長期効果を検討した¹²⁾。

生化学的長期効果の検討対象は、初期瀉血で、血清 ferritin 値 10 ng/ml 以下に到達後、維持瀉血を追加して経過観察しているC型慢性肝炎患者 103 例で、この内、35 例では5年以上経過観察されていた。1年毎のワンポイントの血清 ALT 値を用いて評価した。

全例の血清 ALT 値の平均は、治療前の 117 IU/L から、初期瀉血により 67 IU/L へと有意に低下し ($p < 0.005$)、維持瀉血を追加することで、有意の低下 ($p < 0.005$) は5年後までほぼ同じレベルのまま維持された。この間、問題となるような副作用は認められなかった。このように瀉血による管理で 40%

程度の血清 ALT 値の低下、及びそのレベルの維持が確認された(図2)。

5年以上経過観察している症例の内 13 例では、肝組織学的変化を検討するため、瀉血前、初期瀉血終了後5年で肝生検を施行した。対照群として、同時期に IFN 単独療法を施行したがウイルス学的無効であり、3年以上の間隔で2回肝生検を施行した 13 症例を用いた。肝生検組織を新犬山分類に従い、Grade, Stage に分けて評価した。2群間の患者背景、治療前検査値、治療前肝組織所見には有意差は認めなかった。Grade は、対照群では前後2回で有意な変化を認めなかったが、瀉血群においては有意な低下、すなわち炎症の改善を認めた。また、Stage は、瀉血群では Stage の上昇を認めたものは2例

のみで、Stage の平均値には前後で有意差を認めなかった。一方、対照群においては13例中11例でStageの進展を認め、平均値は前後で有意な上昇を認めた。Stageの進展の

有無で分類すると、瀉血群と対照群ではカイ2乗検定にて有意差を認め ($p < 0.05$)、瀉血群では、対照群と比較して有意に線維化の進行が緩徐化していることが確認された。

5

瀉血治療と他の治療法との併用

C型慢性肝炎治療においてインターフェロン療法がウイルス除去を目指した根本治療であるのに対し、肝庇護療法と云われるものは、ウイルスの排除は望めないが、肝炎の活動性を抑え、進行を緩徐化させることを目的とする。

瀉血治療以外に推奨されているC型慢性肝炎の補助療法にはウルソデオキシコール酸の内服、強力ネオミノファーゲンCの静注などがある。ウルソデオキシコール酸600-900 mg/日は30-40%の血清ALT値低下が期待され、瀉血療法との併用では相加的な効果がみられる¹³⁾。また、強力ネオミノファーゲンCの血清ALT値低下作用もよく知られて

いる。週3回あるいはそれ以上の頻度で、60-100 mlを静注する。薬剤投与前に少量脱血を繰り返すと血清ALT値が更に低下するという報告もある^{14,15)}。これらの併用療法の有効性は、これらの治療が瀉血とは異なる作用機序で血清ALT値を改善させているものと考えられる。

ウイルス除去が期待できない症例では、これらの補助療法をうまく組み合わせることで、C型慢性肝炎の進行を抑制し、肝硬変、肝細胞癌への進展を阻止することが、現在のC型慢性肝炎に対する重要な治療戦略であると考ええる。

[参考文献]

- 1) Isomura T et al : Excess iron in the liver of patients with chronic hepatitis C. *J Clin Electron Microsc* 25 : 231-237, 1992.
- 2) Hayashi H et al : Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis C and excess hepatic iron. *Am J Gastroenterol* 89 : 986-988, 1994.
- 3) Piperno A et al : Iron stores, response to alpha-interferon therapy and effects of iron depletion in chronic hepatitis C. *Liver* 16 : 248-254, 1996.
- 4) Bonkovsky HL et al : Iron and chronic viral hepatitis. *Hepatology* 25 : 759-768, 1997.
- 5) Bonkovsky HL : Therapy of hepatitis C : Other options. *Hepatology* 26 [Suppl 1] : 143S-151S, 1997.
- 6) Bassett SE et al : Effects of iron loading on pathogenicity in hepatitis C virus-infected chimpanzees. *Hepatology* 29 : 1884-1892, 1999.
- 7) 松本匡史 ほか : C型慢性肝炎に対する食事性の鉄摂取制限の有効性. *肝臓* 40 : 436-444, 1999.
- 8) 林 久男 : 鉄の細胞毒性とC型慢性肝炎での役割. *肝臓* 40 : 431-435, 1999.
- 9) Kato J et al : Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res* 61 : 8697-8702, 2001.
- 10) Kato J et al : Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 42 : 830-6, 2007.
- 11) Yano M et al : A significant reduction in serum alanine aminotransferase levels after 3-month iron reduction therapy for chronic hepatitis C : a multicenter prospective randomized controlled trial in Japan. *J Gastroenterol* 39 : 570-574, 2004.
- 12) Yano M et al : Long term effects of phlebotomy on biochemical and histological parameters of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 97 : 133-137, 2002
- 13) Wakusawa S et al : Combined phlebotomy and ursodeoxycholic acid treatment in the patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Research* 18 : 54-62, 2000.
- 14) 角田圭雄 ほか : C型慢性肝炎に対するグリチルリチン製剤静脈内投与前の少量間欠瀉血療法の有用性について. *日本消化器病学会誌* 104 : 1044-1050, 2007.
- 15) Tanaka N et al : Efficacy and safety of addition of minor bloodletting (petit phlebotomy) in hepatitis C virus-infected patients receiving regular glycyrrhizin injections. *J Gastroenterol* 44 : 577-582, 2009.

Chapter 04

Phlebotomy Manual for Chronic Hepatitis C 2012

瀉血の実際

● 木村文昭

玉野市立玉野市民病院

● 藤井伸治

岡山大学病院 輸血部

● 谷本光音

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学

-
- 1 はじめに
 - 2 HK-フレボバッグ[®]の構造
 - 3 瀉血における注意事項
 - 4 HK-フレボバッグ[®]使用前の確認
 - 5 指示内容の確認
 - 6 物品の準備
 - 7 患者準備
 - 8 瀉血前準備
 - 9 瀉血実施
 - 10 瀉血バッグの廃棄
-

1

はじめに

従来臨床現場では、瀉血療法を目的に開発された医療器具がなかった。そのため、自己血貯血等で使用されてきた血液バッグを利用する方法が一般的であったが、一部にシリンジを使用する方法も報告されてきた。血液バッグを使用する方法では、1回に200mlから400mlを採血した後に廃棄し、これを2週間から4週間毎に繰り返す方法¹⁾が一般的である。これに対してシリンジを使用する方法は、肝底護療法製剤グリチルリチンを静注する前に、50mlから100mlの血液をシリンジで採血し、廃棄する少量間欠瀉血療法²⁾が報告されている。しかし、血液バッグを例にとると、血液汚染、ウイルス感染、同

時平行的に実施される採血・点滴・静脈注射、太い針、針の選択性、瀉血の速度調節、瀉血後の血液廃棄、患者の副作用対策を含めた総合安全性等において、種々のリスクや問題点が指摘されている。表1には、実際に使用されている代表的なツールとその特徴をまとめた。これらを克服するために、これまで瀉血現場ではいろいろの工夫がなされ、慎重に実施されてきたが、こういったリスク・問題点と現場のニーズを考慮して、本療法に特化した瀉血バッグがニプロ社の協力で開発され、HK-フレボバッグ® (ニプロ瀉血バッグ) の名称で2010年7月に発売されたので、これをベースとして瀉血療法の実際について解説する。

表1 瀉血療法に使用されている器具とその特徴

器具名 機能	自己血貯血用血液バッグ				シリンジ
	瀉血専用バッグ				
翼状針	○	×	○	×	○
針のサイズ	18G	18G	選択可能	17G	選択可能
針の選択性	○	×	○	×	○
誤刺防止機構	○	×	選択可能	×	選択可能
補液	○	○	○	×	×
静脈注射 (側注)	○	○	○	×	○
採血	○	○	○	×	○
血液汚染対策	○	×	×	×	×
瀉血速度調節	○	×	×	×	○
瀉血後の廃棄	○	○	○	○	×
除鉄速度 (注1)	速い	速い	速い	速い	遅い
価格 (/個)	1700円	1600円	1500円	470円	種々
発売元と商品名	ニプロ, ニプロ瀉血バッグ (HK-フレボバッグ® 400ml用)	川澄, KBS-400CA8L (400ml用)	テルモ, BB-SCD-400J8A (400ml用) 針なし	JMS, JB-SC401160 (400ml用)	
補足		KBS-200CA8L (200ml用)	BB-SCD200J8A (200ml用) 針なし	JB-SC201150 (200ml用)	少量間欠瀉血療法 (注2)

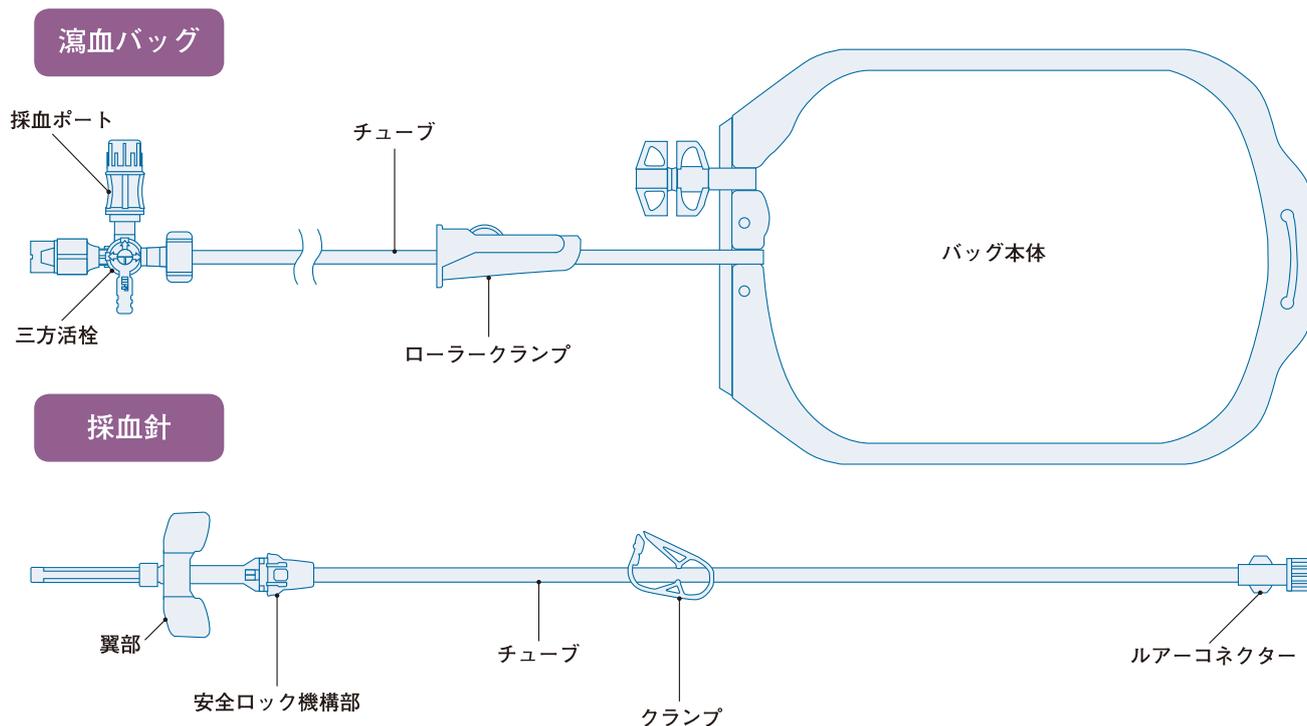
(注1) 除鉄速度は、目標の貯蔵鉄量まで体内鉄量を減量するのに要する時間を示している。

(注2) 少量間欠瀉血療法のメリットとして、一回の瀉血量が少なく患者の抵抗感が少ない点や血液バッグを使用しなくても良い点がある。

HK-フレボバッグ® (ニプロ瀉血バッグ) の構造

2

図1 瀉血バッグと採血針から構成されている



瀉血における注意事項

3

瀉血療法は、安全かつ効果的な治療法として認識され、普及しつつあるが、血液を扱う医療行為であり、患者・施行者の両者にとって安全・安心・簡単な治療法でなければならない。その為には、担当する施行者は、瀉血療法のみならず、平行して実施する予定の採血、静脈注射、点滴等の有無を確認し、段取

りよく本療法を進め、患者に発生する危険性のある副作用にも対応できるよう万全の体制で臨むと同時に、ウイルス感染の危険性も高いので、針刺しや血液汚染のないよう十分に配慮し、開始から終了・廃棄まで慎重に実施することが大切である。

HK-フレボバッグ® (ニプロ瀉血バッグ) 使用前の確認

4

バッグの外観を観察し、ピンホール等の損傷、針先・チューブの異常の有無、使用期限等を確認する。

5..... 指示内容の確認

- 1 瀉血量の確認
主治医から指示された瀉血量を確認する。
- 2 採血指示の確認
検査項目や採血容器の確認をする。
- 3 静脈注射・点滴指示の有無の確認

6..... 物品の準備

瀉血バッグ（穿刺針）・駆血帯・台秤・固定用テープ類・綿球絆創膏・皮膚消毒用綿花（消毒用エタノール綿または消毒用イソプロパノール綿）・プラスチック手袋・血圧計・握り枕・手指消毒薬・ロールシート

- ・ 検査用採血がある場合：採血容器及び採血ホルダーとルアーアダプター
- ・ 静脈注射がある場合　：シリンジと薬液
- ・ 点滴がある場合　　：ロック付輸液セットと薬液

図2



患者準備

7

- ① 瀉血前には、体温、血圧、脈拍数、呼吸数を調べ、体調を聴取し、瀉血に支障がないことを確認する。（体調が悪い場合は主治医に報告し、瀉血実施の可否を確認する。）
- ② トイレを済ませた後、処置用ベッドに臥床、あるいは椅子に座ってもらう。（ネクタイやベルトなどは緩めて、安楽な体位を取ってもらう。）
- ③ 瀉血量、検査用採血の有無、薬液治療の内容を患者に伝える。
- ④ 採血検体ラベル等を見せながらフルネームで名前を確認する。
- ⑤ アルコールによる皮膚アレルギーの有無を確認する。

瀉血前準備

8

- ① 落差を利用して瀉血するため穿刺部位より下方約 40 ～ 60cm に台秤を置く。
瀉血バッグを台秤に置き、目盛を“0”に合わせる。
- ② （瀉血実施時、瀉血バッグを包装パックに収納したままチューブだけ出して使用すれば、瀉血後本パックにチューブを収納すると一括廃棄が可能となる。）
- ③ 瀉血時の血液汚染防止のためロールシートを敷く。
- ④ 瀉血バッグのチューブが床につかないようにテープでベッド等に固定しておく。
- ⑤ 瀉血バッグ（三方活栓）と備え付けの針（ルアーコネクター部）をしっかりと接続する。
- ⑥ 瀉血施行者は手洗い後、手指消毒薬で手指を消毒し、プラスチック手袋をする。

9

瀉血実施

1 穿刺部位の決定・皮膚消毒

瀉血をスムーズに行い瀉血事故を防止するためには、適切な瀉血部位の決定が大切である。

- ① 肘関節より 10cm 中枢側を駆血帯で縛り、静脈を怒張させる。
- ② 通常肘関節屈側の正中静脈を選ぶ。太くしっかりした静脈から瀉血する。
- ③ 消毒綿花を使用し、穿刺部位を中心に直径 10cm の範囲を末梢から中枢へ向かって強めに拭く。綿花を変えて 2 回行う。

2 穿刺

- ① 穿刺針についているクランプを閉じてから針キャップを外す。
穿刺針は、翼部を持ち安全ロック機構部に当たらないように気をつける。
- ② 穿刺部位の消毒が乾燥したら、皮膚に対して 15～30 度の角度で静脈を穿刺する。
この時、正中神経や上腕動脈などを傷つけないよう注意する。

穿刺針が血管を貫いた手応えなどで針先が血管内にあることを確認してから、クランプを開放

- ③ し、血液が順調に瀉血バッグに流入することを確認し、穿刺針及びチューブを腕にしっかり固定する。穿刺部位の疼痛・手指のしびれ・皮下出血などがないか確認する。→図3
- ④ 穿刺部位を消毒綿花または滅菌ガーゼ等で覆いテープで固定する。

3 瀉血

- ① 瀉血時間が 10 分前後になるように血液の流出を調節する。血液流出が悪い場合は握り枕を手渡し、握り開きを繰り返して血流を維持する。速すぎる場合はローラークランプで調節する。

瀉血中に患者に声をかけながら常に状態の変化に注意を払う。顔面蒼白・冷汗・気分不良などの症状がみられた場合、直ちに主治医に報告して瀉血を続行すべきかどうかの判断を仰ぎ、継続不可能な場合はすみやかに瀉血を中止し、生理食塩液等の点滴など適切な処置を行う。

図3

注意

テープの固定も安全ロック機構部にかからないように気をつけること。



図4

採血ポート部を消毒した後、採血ホルダーをまっすぐ差し込み、右に約 45 度回すとロックがかかり安定して採血ができる



4 採血

- 1 三方活栓部位の採血ポートから採血ホルダーを使用し採血する。 →図4

5 採血ポートからの静脈注射・点滴

- 1 静脈注射・点滴等の薬液治療がある場合は、瀉血や採血終了後に採血ポート部より実施する。

注意

採血時と同様、採血ポートを消毒した後、シリンジをまっすぐ差し込み、右に約45度回すとロックがかかり安定して側注（静脈注射）ができる。側注の場合にはロック式シリンジでなくても対応できるが、点滴の場合には必ずロック式点滴セットを使用すること。

6 瀉血終了・抜針・止血

- 1 瀉血量が指示された量に達したらクランプを閉じ、駆血帯を外す。 →図5

刺針部位に消毒綿花を当て、安全ロック機構部のスイッチを挟むようにして、針を収納しながら抜針後、5分間程度強く圧迫止血する。

2

注意

安全ロック機構が作動し終わるとカチッと軽い音がして、安全プロテクター部が戻らないことを必ず確認すること。収納が完全でない場合、針がむき出しになる危険性がある。

- 3 止血を確認した後、抜針部位に綿球絆創膏を貼り止血する。 →図6
出血傾向のある患者は止血しにくいので圧迫止血の時間を延長する。

図5



図6

5～10分間程ベッド上で安静臥床してもらう。その間は腕を心臓より高い位置に挙げておくと鬱血を防ぎ、皮下出血を防止できる



7 瀉血後の患者管理

瀉血後 10～15 分間以上安静臥床を保持させる。

血圧、脈拍は瀉血をした反対側の腕で測定する。

- 1 顔色や表情、あくびの有無などを観察し瀉血の副作用のみられた場合は主治医の指示に従って適切な処置を行う。

抜針部位の観察、止血を確認する。

瀉血後の注意事項を指導する。

瀉血終了後はすみやかに瀉血相当量の電解質の入った飲用水の摂取を促す。

- 2 当日は過激な運動や入浴は避け、休息してもらう。

瀉血を施行した側で重いものを持たないように指導する。

気分不良等の症状が生じた場合には、すみやかに主治医に報告するよう指導する。

10… 瀉血バッグの廃棄

廃棄する前に瀉血バッグすべてのクランプ

- 1 が閉じている事を確認し、三方活栓のコックを瀉血バッグ本体に向ける。

終了後、血液汚染ないようにチューブを

- 2 一括して包装パックに収納し、医療廃棄物専用容器に廃棄する。

使用した手袋、注射器、採血ホルダー、点

- 3 滴ボトルなども医療廃棄物専用容器に廃棄する。



図7

以上、瀉血療法の実際について解説した。本療法を、安全・安心・簡単な治療法として実施するために少しでもお役に立てれば幸いである。

[参考文献]

- 1) Hayashi H., etc. Am. J Gastroenterology 89 : 986-988 : 1994
- 2) 角田圭雄, etc. 日本消化器病学会雑誌 2007 : 104 : 1044-50
- 3) 垣内雅彦, etc. 栄養 - 評価と治療 vol.25 no.3 284-87 : 2008

Chapter 05

Phlebotomy Manual for Chronic Hepatitis C 2012

鉄制限食

● 藤田尚己

三重大学大学院 病態制御医学講座 消化器内科学

● 岩田加壽子

三重大学附属病院 栄養管理部 栄養指導管理室

-
- 1 はじめに
 - 2 鉄制限食指導の実際
 - 3 肝硬変患者に対する鉄制限食
 - 4 健康食品について
 - 5 まとめ
-

1……はじめに

かつて肝疾患の治療といえば、「旨いものを食べて寝ていること」と信じられてきた。実際、我が国においても過去60年以上にわたり、肝臓病の栄養療法として高蛋白・高カロリー・高ビタミン食が推奨されてきた。そもそもこの高栄養療法は誰が言い出したのだろうか？ どうやら1941年にポーランドのPatekがアルコール性肝硬変患者に高蛋白・3600 kcal/日の高カロリー・高ビタミン食を与えることによる生命予後の改善効果を報告¹⁾したことに端を発するようである。この時代のアルコール依存患者は貧困からくる低栄養状態にもあったわけだが、現代の過栄養からくる肥満者の多い、また肝疾患の原因としてC型を中心としたウイルス性肝炎がその大半を占める本邦において、これがそのまま当てはまらないのは当然である。しかし、現在でも肝疾患に対する高蛋白・高カロリー神話は根強く、レバー・鶏卵・シジミ・豆腐・ほうれん草などの摂取が肝臓に良いと考えるむきも依然としてまだまだ多い。これ

らの食材には多くの鉄が含まれている。

近年、C型慢性肝炎における肝障害進展機序として鉄の関与が明らかにされつつある。瀉血療法によるALT低下作用や肝組織改善効果が明確に示され²⁻⁴⁾、近年では瀉血療法による肝発癌抑制の可能性も示唆されている^{5,6)}。瀉血療法の実際に関しては本書他稿に譲るが、ここで強調しておきたいのは鉄制限食併用の重要性である。生体においては積極的に鉄を体外へ排出する機構を持たないため、体内の貯蔵鉄量は十二指腸から上部空腸で行われる食事からの鉄吸収効率により、ほぼ規定されている（通常は食事性の鉄の約10%が体内に取り込まれるのみである）。瀉血療法時には鉄欠乏を反映しその代償機構として消化管からの鉄吸収効率は増加する⁷⁾。消化管から吸収された鉄は門脈を介し直接肝内に流れ込むため、肝内での鉄沈着を考えた場合、瀉血療法施行時こそ食事性の鉄制限が重要となってくる。本稿ではC型慢性肝炎における鉄制限食の実践法につき述べる。

2……鉄制限食指導の実際

I 栄養状態の把握

鉄制限食を開始するにあたって重要なことは、まず現在の患者の栄養状態を把握することである。そのための評価項目として、身長・体重・BMI (Body Mass Index)・腹囲や上腕周囲長や上腕三頭筋皮下脂肪厚の測定、更に可能であれば生体インピーダンス法によ

る体組成成分の測定も有用である。血液検査所見として、アルブミン値、コレステロール値、AST、ALT、ヘモグロビンなどを測定する。体内の余剰鉄の評価としては血清フェリチン値が有用である。またこれらの測定はこれらが改善することにより、患者が鉄制限食を継続する上での大きなモチベーションにもなる。

2 適応症例

別項にある瀉血療法適応患者がそのまま鉄制限食指導導入の適応患者となる。鉄制限食単独での有効性を示した論文⁸⁾もあるが、その効果は軽度に留まることが多く、体内貯蔵鉄を排出し、より確実に除鉄を行うにはやはり瀉血療法との併用が望ましいと思われる。C型慢性肝炎患者。多くはtransaminase高値の患者が対象となるが、正常者にも有効となる可能性がある。C型肝硬変患者の場合は腹水のないChild分類Aの患者(詳細は後述)。心・肺・腎機能が保たれ、全身状態に問題のない患者。

強い貧血のない患者。目安として男性はヘモグロビン値12g/dL以上、女性は10g/dL以上。

20～70歳を原則とする。ただし全身状態が良好であれば高齢でも可能と思われる。妊娠中もしくは近い将来妊娠を予定しているものは除外。

鉄制限食につき十分理解し、インフォームドコンセントが得られる患者。

尚、肝癌合併患者に対する明確なエビデンスはないが、瀉血による肝発癌抑制効果が期待されるため^{5,6)}、肝機能や全身状態がゆるせば可能と考える。また血清フェリチン値基準値内の者に対する鉄制限食の意義であるが、現在の基準値設定では基準値内に留まる者の多くに肝内鉄過剰を認め⁹⁾、明らかな鉄欠乏状態になればその効果があると考えられる。

3 食事摂取量・内容の把握

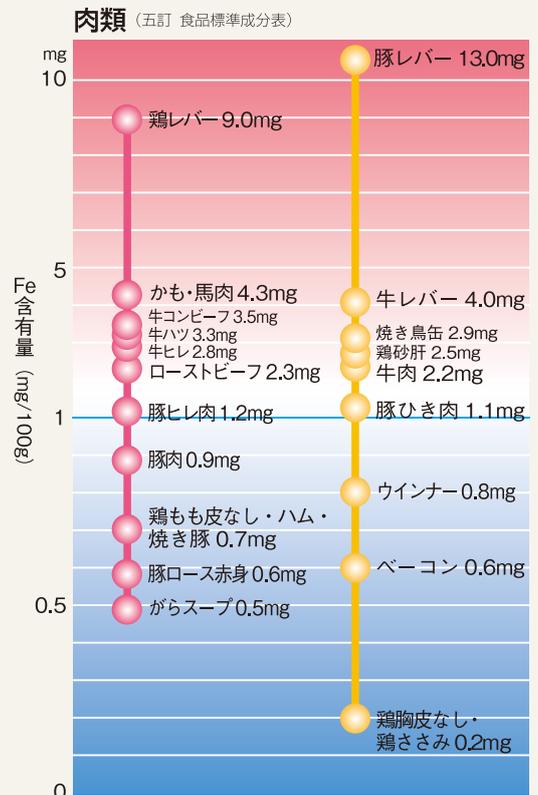
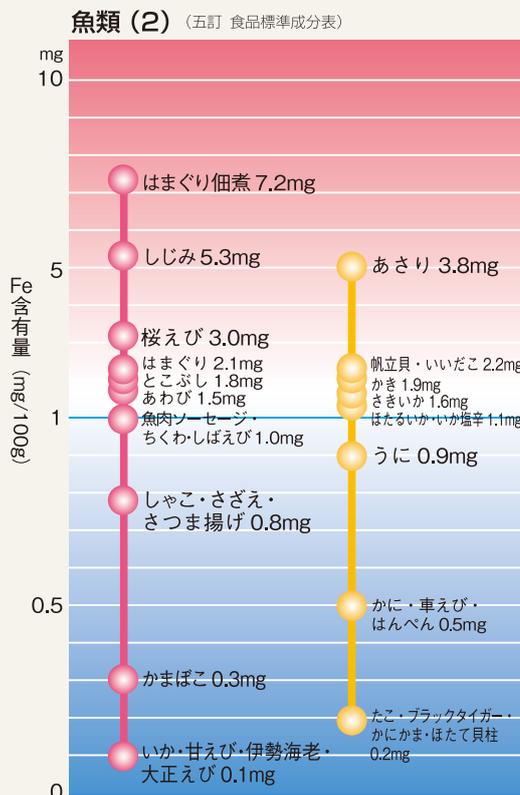
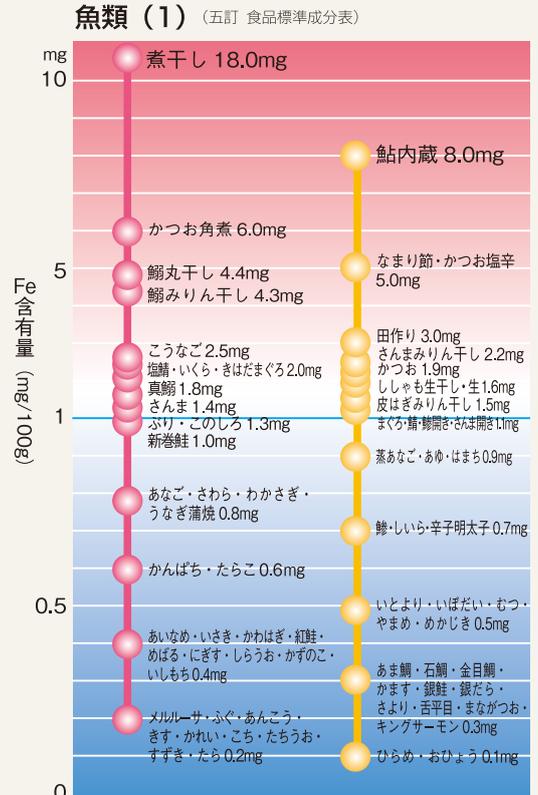
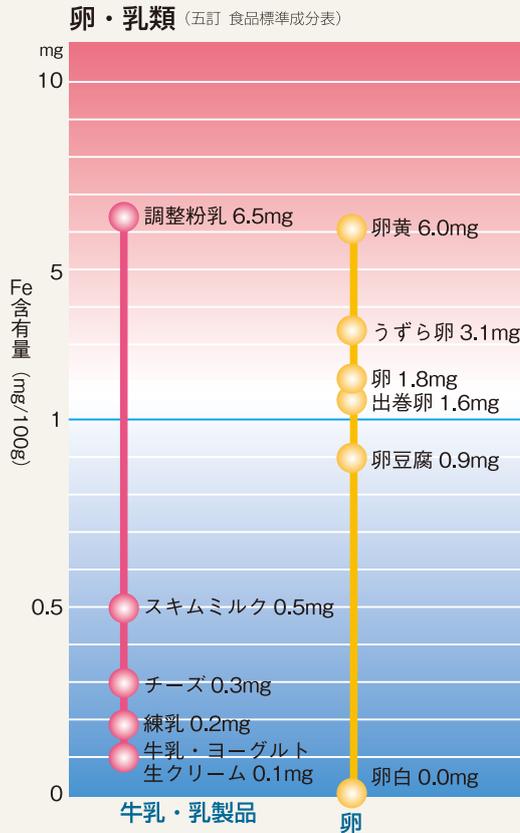
肝臓は糖質・蛋白・脂質代謝における中心

臓器であり、グリコーゲンの貯蔵や糖新生、蛋白質や脂質の合成を担っている。よって食事介入を行うにあたっては、適正なエネルギー摂取と蛋白・脂質・ビタミンをはじめとする各種栄養素のバランスを常に意識する必要がある。そして、鉄制限食を開始するにあたってまずは現在の摂食状況を把握する。自記式食事記録や聞き取り調査、またはデジタルカメラなどにより実際の食事内容を撮影してもらい、現在の鉄摂取量やエネルギー・栄養素の摂取状況を把握する。この作業がこれから開始される鉄制限食への動機付けになる。

4 実際の指導内容

平均的には鉄6mg/日以下、エネルギー30kcal/kg/日、蛋白質1.1～1.2g/kg/日、脂質20%として指導を開始する。エネルギー量に関しては患者の身体活動量や糖尿病などの合併症の有無により調整する。近年、本邦における鉄摂取状況はやや減少傾向にあり、現在では平均約10mg/日以下と考えられている¹⁰⁾。尚、これらの記載は1日の食事に含まれる鉄量であって、実際に体内に吸収される鉄量ではない(吸収されるのは約1mg/日)。実際の指導法としては図1のような食品群ごとの鉄含有量を参照しながら、他の栄養素のバランスが崩れないように、その食品群内で鉄含有量の多い食品から含有量の少ない食品へ変更するように指導する。単に「鉄を減らせ」では、患者は一般的に鉄が多いと考えられている食品を盲目的に避け、その結果、栄養素のバランスを崩すおそれが

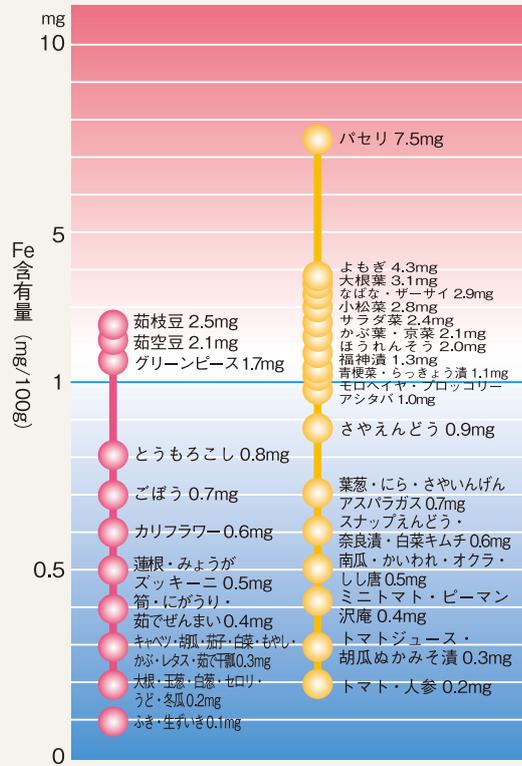
図1-i



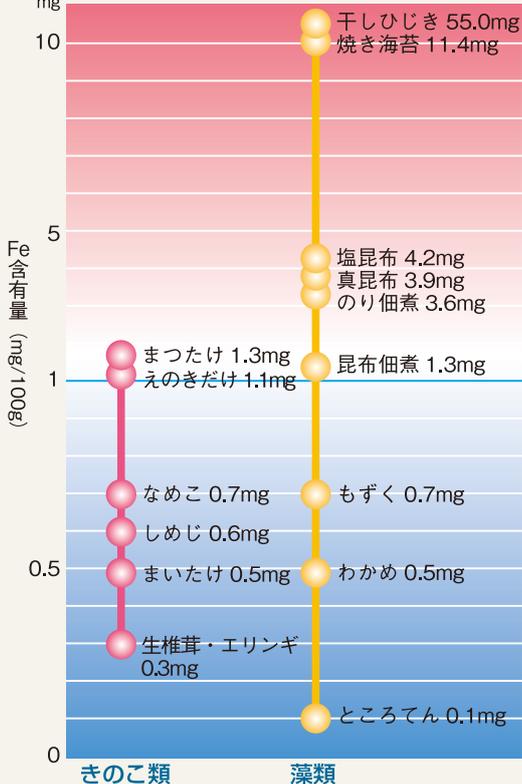
豆類 (五訂 食品標準成分表)



野菜類 (五訂 食品標準成分表)



きのこ類・藻類 (五訂 食品標準成分表)



芋類・果物類 (五訂 食品標準成分表)

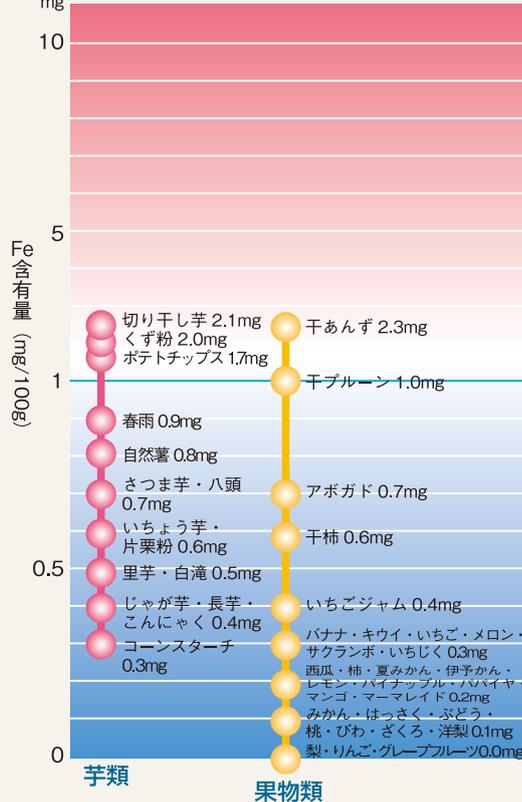
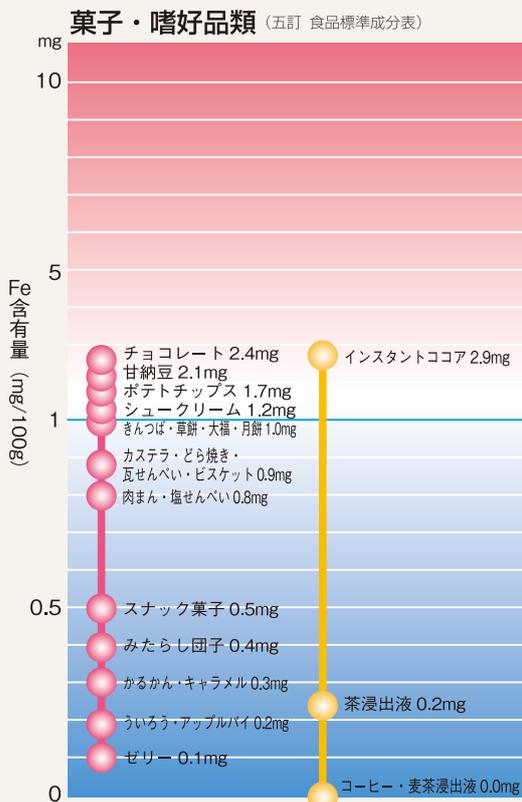
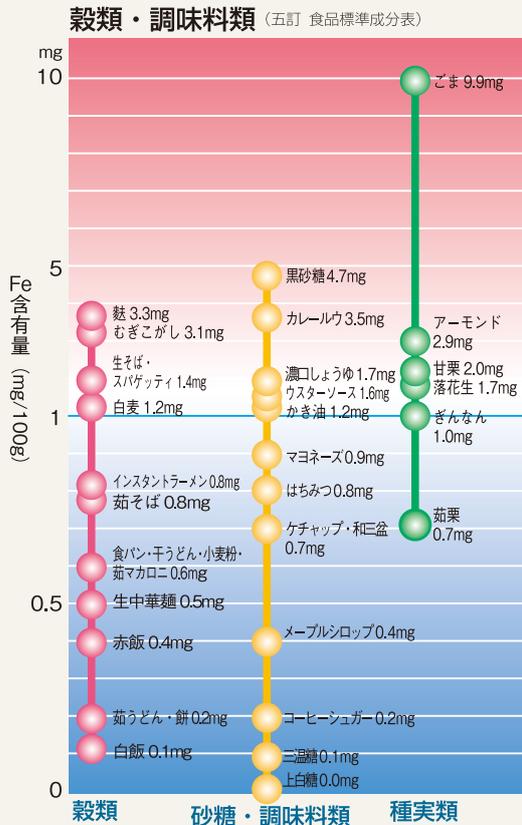


図1-ii



ある。他に「日本食品標準成分表」¹¹⁾や、最近では各種の「鉄の食品交換表」が入手可能であり、参考になる。

5 鉄制限食施行時のポイント

以下にいくつか施行上のポイントを述べる。

①肉類は控える。

鉄にはヘム鉄と非ヘム鉄があり、ヘム鉄は吸収され易い。肉類や魚の鉄分はヘム鉄であり吸収効率が高い。赤身の程度と鉄量の含有率はおおむね相関している。内臓(特にレバーなど)には鉄含有量が多い。反面、魚や肉類は良質な蛋白質に富んでいるので、魚は白身魚(赤身や青魚には鉄量が多い)やイカ・エビ・タコ類を、肉類は鶏肉を主に使用することが大事である。血合い(魚の両側面皮下の中央部を縦走る赤黒部分)を取り除くことも鉄を制限することにつながる。また肉類は動物性脂肪であり内臓脂肪として蓄積し易く、脂肪比率の高い食品もあるので配慮が必要である。

②貝類も控える。

小魚・貝類には内臓を含むため鉄含有量が高い。民間療法として肝臓に良いとされるシジミも内臓を含み鉄含有量が多い。

③豆類は全体的に鉄が多い。

納豆やきな粉といった豆類は一般的に健康によいと信じられ、中には半常習的に摂取しているものもあり、注意が必要である。

④卵は白身を中心に。

卵類の特徴は卵黄に鉄分が多く、卵白には少ないことである。卵は安価で良質な蛋白源であり、多様な料理に変化し、多種類の食品を摂ることにもつながるため欠かすことのできない食品である。

⑤野菜はしっかりと摂取。

野菜類は淡色・黄色野菜には鉄が少ないが、青菜類（小松菜・ほうれん草・水菜・春菊など）にはやや多く、注意を要す。ただ野菜にはビタミン・ミネラル・食物繊維・カロチンやポリフェノールなどの抗酸化物質も豊富に含まれており、多種類多量の摂取が必要である。

⑥乳製品もしっかり摂取。

乳類は鉄含有量が比較的少ない。良質の蛋白質を多く含有しており、吸収のよいカルシウム源ともなる。鉄を制限することで魚・豆・野菜からのカルシウム摂取が少なくなるので、牛乳やヨーグルト・チーズなどを毎日摂るように指導する。

⑦果物類・芋類には鉄が少ない。

野菜同様、ビタミン・ミネラル・食物繊維の供給源であるが、過食による体重増加には注意が必要である。

⑧調味料にも注意を。

調味料である味噌・醤油は大豆を原料とするので鉄量は比較的多い。味噌汁を毎朝習慣的に摂取したり、醤油味の料理が重なると鉄摂取量が多くなり易い。更に、カレー

ルーなどの香辛料にはターメリック（別名ウコン）を含むが、これにも鉄含有量が多い。

⑨お菓子にも注意を。

菓子類のなかでは、豆菓子や饅頭などの餡を使用した菓子、及びチョコレート菓みに比較的鉄量が多い。

⑩禁酒を。

アルコール摂取は肝障害の増悪因子となるばかりでなく、鉄含有量の点からも注意が必要である（赤ワインには鉄が比較的多く含まれている）。

⑪調理機器にも注意を。

鉄製の食器や調理器具からは鉄分が溶出するため使用しない。

6 実際のメニュー

表1に標準体重が60kgの人を例に、実際の1日の食品構成表を示す〔鉄6mg以下、エネルギー1600kcal(26.7kcal/標準体重)～1800kcal(30kcal/標準体重)、蛋白質70g、塩分10gとして計算〕。ヘム鉄・非ヘム鉄の吸収効率を考慮し、ヘム鉄は鉄全体の15%に抑えている。しかし、これではイメージがわからず、鉄制限食の実践は困難であるため、当院では実際のレシピ集を考案し、メニューとして視覚的に理解できるようにしている(図2)。最近では様々な「鉄制限食レシピ集」が考案されており、とても有用である。そして、最も大切なことはそれを習慣化し継続させることである。食習慣を変えるのであるか

表1 鉄摂取制限食（一日摂取目安量）

一日のエネルギー
1800
kcal
鉄 6mg 以下
たんぱく質 70g
塩分 10g

食品群	分量 (g)	鉄量 (mg)	備考
第1群	牛乳	200	0.5
	ヨーグルト	100	
	卵	25	
	卵白	30	
第2群	魚	70	1.2
	肉	70	
	豆腐	50	
第3群	野菜	400	2.8
	海藻・きのこ	35	
	芋	100	
	果物	200	
第4群	飯	160 × 3	1.5
	パン	-	
	小麦粉	10	
	砂糖	15	
	油	10	
	ごま	3	
	しょうゆ 他	18	
合計			6.0mg

一日のエネルギー
1600
kcal
鉄 6mg 以下
たんぱく質 70g
塩分 10g

食品群	分量 (g)	鉄量 (mg)	備考
第1群	牛乳	200	0.5
	ヨーグルト	100	
	卵	25	
	卵白	30	
第2群	魚	70	1.2
	肉	70	
	豆腐	50	
第3群	野菜	400	2.8
	海藻・きのこ	35	
	芋	100	
	果物	200	
第4群	飯	130 × 3	1.0
	パン	-	
	小麦粉	5	
	砂糖	10	
	油	10	
	ごま	3	
	しょうゆ 他	18	
合計			5.5mg

ら、少なくとも3～6ヶ月の継続指導は必要であろう。ゆめゆめ1回の栄養指導で効果がでると考えてはならない。身体計測や血液検査所見と食事状況を並べて一緒に考える姿勢が大切である。鉄制限食といっても、鉄量の

多い食品をまったく口にしてはいけないわけではなく、摂取量と頻度を考慮すればよい。そしてなにより重要なのは管理栄養士の熱意である。

図2

豚しゃぶ弁当



エネルギー Kcal	546
たんぱく質 g	19.7
脂質 g	12.4
炭水化物 g	84.6
鉄 mg	1.5

簡単ロールキャベツ



エネルギー Kcal	225
たんぱく質 g	20.1
脂質 g	10
炭水化物 g	14.1
鉄 mg	1.1

肝硬変患者に対する鉄制限食

3

2007年 Tanaka ら¹²⁾は、C型肝硬変患者22例に6ヶ月間の瀉血+鉄制限食による除鉄療法を施行したところ、血清アルブミン値が3.6g/dL以上の者には安全に施行可能であったが、3.6g/dL未満のものでは腹水が出現する可能性のあることを指摘している。肝硬変に対して鉄制限食を実施する場合には、低蛋白血症や亜鉛の欠乏をきたす可能性のあ

ることに注意が必要である。肝硬変症における亜鉛の欠乏は、アンモニア分解能の低下をきたし肝性脳症を誘発する可能性がある。鉄制限食は、慢性肝炎からChild Aの肝硬変までが対象と考えられ、更に肝硬変の病態の進展、栄養状態を踏まえた慎重な栄養アセスメントが必要となってくる。

健康食品について

4

慢性肝疾患患者には健康食品と称される栄養補助食品を摂取している者が多く存在する。それらの中にはそもそも内容物の記載のないものも多く含まれており、注意が必要で

ある。以前、我々が健康食品中に含まれる鉄量を測定したところ、ウコンを初めとして多くの健康食品中に決して無視できない量の鉄が含まれていた¹³⁾。

5 まとめ

瀉血療法の効果を補完し、確実に肝臓での鉄過剰を改善するといった観点からは鉄制限食の併用は欠かせない。肝臓は糖・蛋白・脂質の合成を担う栄養代謝の中心臓器であるため、栄養バランスを考慮した上で鉄制限食を実施することが重要である。肝硬変患者では

高率に PEM (蛋白エネルギー低栄養状態) を合併しているため、鉄制限食の導入にあたっては鉄動態の評価に加え、定期的な栄養評価を行いながらの実施が必要である。また、医療関係者には伝えずに健康食品を使用しているものも多く、注意が必要である。

[参考文献]

- 1) Patek AJ, Post J. Treatment of cirrhosis of the liver by a nutritious diet and supplements rich in vitamin B complex. *J Clin Invest* 1941 ; 20 : 481-490.
- 2) Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N, et al. Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic hepatitis C and excess hepatic iron. *Am J Gastroenterol* 1994 ; 89 : 986-988.
- 3) Yano M, Hayashi H, Wakusawa S, et al. Long term effects of phlebotomy on biochemical and histological parameters of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 133-137.
- 4) Yano M, Hayashi H, Yoshioka K, et al. A significant reduction in serum alanine aminotransferase levels after 3-month iron reduction therapy for chronic hepatitis C: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial in Japan. *J Gastroenterol* 2004 ; 39 : 570-574.
- 5) Kato J, Kobune M, Nakamura T, et al. Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 8697-8702.
- 6) Kato J, Miyanishi K, Kobune M, et al. Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2007 ; 42 : 830-836.
- 7) Fujita N, Sugimoto R, Urawa N, et al. Influence of phlebotomy on iron-related gene expression levels in the liver of patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2007 ; 42 : 326-327.
- 8) Iwasa M, Iwata K, Kaito M, et al. Efficacy of long-term dietary restriction of total calories, fat, iron, and protein in patients with chronic hepatitis C. *Nutrition* 2004 ; 20 : 368-371.
- 9) Fujita N, Horiike S, Sugimoto R, et al. Hepatic oxidative DNA damage correlates with iron overload in chronic hepatitis C patients. *Free Rad Biol Med* 2007 ; 42 : 353-362.
- 10) 健康・栄養情報研究会編：国民栄養の現状. 平成十四年国民健康栄養調査結果. 第一出版、東京、2004.
- 11) 科学技術庁資源調査会編：日本食品標準成分表 2010. 大蔵省、2010.
- 12) Tanaka N, Horiuchi A, Yamaura T, et al. Efficacy and safety of 6-month iron reduction therapy in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: a pilot study. *J Gastroenterol* 2007 ; 42 : 49-55.
- 13) Iwata K, Iwasa M, Hara N, et al. Iron content and consumption of health foods by patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 919-920.

欧文

A	
AFP	14
ALT	14, 15, 16, 17, 28
B	
B 型慢性肝炎	10
BMI (Body Mass Index)	28
C	
ceruloplasmin (CP)	7
Child 分類	29
CP	8
C 型慢性肝炎	10, 14, 15, 17, 18, 28
D	
Dcytb	8, 11
divalent metal transporter 1 (DMT1)	7, 10
DMT1	7, 8, 11
Duodenal cytochrome b (Dcytb)	7, 10
F	
Fas-Fas ligand	11
Fenton 反応	11
ferritin	11, 16
ferritin 値	15, 16
ferroportin (FPN)	7
ferroportin 1	10, 11
ferroportin 1 蛋白	11
FPN	7, 8
G	
genomic instability	12
H	
Hb	6, 7
HCV- RNA	15
heme carrier protein	7
hemoglobin (Hb)	6
hephaestin	7, 8, 10, 11
HK- フレボバッグ® (ニプロ瀉血バッグ)	20, 21
hydroxyl radical ($\cdot\text{OH}$)	11
I	
IFN	14, 15, 17
P	

p53 遺伝子変異	12
R	
ROS	11
T	
Tf	6, 7, 10
Tf 結合鉄	7, 8
TfR1	7, 8
TfR2	7, 8
TNF-TNF 受容体	11
transaminase	29
transferrin (Tf)	6, 11
transferrin receptor 1 (TfR1)	7
Z	
ZIP 14	7, 8

和文

あ	
亜鉛	35
青魚	32
青菜類	33
赤身	32
赤ワイン	33
アポトーシスシグナル	11
安全ロック機構	21, 24, 25
い	
イカ	30, 32
維持瀉血	16, 17
医療廃棄物専用容器	26
インターフェロン	14, 18
う	
ウルソデオキシコール酸	14, 18
ウコン	33, 35
え	
栄養補助食品	35
エビ	32
エンドサイトーシス	7, 11
エンドソーム	7
か	
貝類	32
過剰鉄	14

カスパースカスケード	11
活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS)	11
カロチン	33
肝硬変	15, 18, 35
肝細胞癌	12, 18
肝生検	17
肝性脳症	35
肝線維化	11
肝庇護剤	14
肝庇護療法	14, 18
き	
きな粉	31, 32
強力ネオミノファーゲンC	14, 18
く	
グアニン	11
駆血帯	22, 24, 25
クランプ	21, 24, 25, 26
け	
血圧計	22
血液汚染	20, 21, 23, 26
血液バッグ	20
血清 ALT 値	15, 17, 18
血清 ferritin 値	16, 17
血清アルブミン値	35
血清鉄	8, 10
血清フェリチン値	28, 29
健康食品	35, 36
こ	
抗酸化物質	33
固定用テープ類	22
コレステロール値	28
さ	
採血ポート	21, 24, 25
採血ホルダー	22, 24, 25, 26
採血容器	22
酸化ストレス	14, 15
三方活栓	21, 23, 25, 26
し	
シジミ	28, 30, 32
瀉血治療	15, 18
瀉血バッグ	20, 21, 22, 23, 24, 26

瀉血療法	6, 10, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 26, 28, 29, 36
手指消毒薬	22, 23
絨毛上皮細胞	10
消化管上皮細胞	6
消毒用イソプロパノール綿	22
消毒用エタノール綿	22
消毒綿花	24, 25
少量間欠瀉血療法	20
醤油	33, 34
上腕三頭筋皮下脂肪厚	28
上腕周囲長	28
初期瀉血	16, 17
食物繊維	33
除鉄	15, 29
除鉄療法	14, 35
白身魚	32, 34
新犬山分類	17
身体活動量	29
身長	28
せ	
生体インピーダンス法	28
正中静脈	24
潜在的鉄欠乏状態	16
た	
体重	28
大豆	33
台秤	22, 23
多血症	14
タコ	30, 32
卵類	30, 33
淡色・黄色野菜	33
ち	
血合い	32
乳類	30, 33
貯蔵鉄	15, 29
貯蔵鉄量	20, 28
て	
鉄	6, 7, 10, 11, 12, 14, 15, 28, 29, 32, 33, 34, 35
鉄過剰	10, 11, 12, 14, 29, 36
鉄含有量	29, 32, 33
鉄吸収効率	28

鉄吸収の抑制	8, 11
鉄欠乏	28, 29
鉄制限食	10, 15, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 36
鉄総量	6
鉄代謝	6, 8, 14
鉄代謝関連分子	6, 8, 14
鉄の過剰蓄積	6, 10
鉄の食品交換表	32
鉄欠乏性貧血	15
と	
動物性脂肪	32
トランスフェリン	6, 7, 10
トランスフェリン飽和度	10
鶏肉	32
な	
納豆	31, 32
に	
握り枕	22, 24
日本食品標準成分表	32
は	
発癌抑制	15
ひ	
ヒドロキシラジカル	14
非フェリチン分画	10
皮膚消毒用綿花	22
非ヘム鉄	7, 32, 33
ふ	
フェリチン	8
フェリチン分画	10
腹囲	28
プラスチック手袋	22, 23
フリーラジカル	10
プロテアーゼ阻害剤	15
へ	
ペグインターフェロン	15
ヘプシジン	7, 8, 11
ヘム鉄	7, 32, 33
ヘモグロビン	6, 7, 14, 28, 29
ヘモグロビン鉄	14
ヘモクロマトーシス	12, 14, 15

変異源性塩基	11
ほ	
包装パック	23, 26
ポリフェノール	33
ま	
マクロファージ	7, 8
み	
ミオグロビン	6
味噌	31, 33
ミトコンドリア	7
め	
迷走神経反射	16
綿球絆創膏	22, 25
も	
網内系	6, 7, 8
ゆ	
遊離鉄	10, 11
ら	
ライソゾーム	11, 14
り	
リバビリン	15
る	
ルアーコネクター	21, 23
ルアーアダプター	22
ろ	
ロールシート	22, 23
ロック付輸液セット	22

数字

2 価鉄イオン (Fe ²⁺)	8, 10, 11, 12, 14
3 価鉄イオン (Fe ³⁺)	8, 10, 11, 14
8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OH-dG)	11

C型慢性肝炎に対する瀉血マニュアル 2012

発行 2012年3月31日
編集責任者 高後 裕
編集 日本鉄バイオサイエンス学会
[瀉血マニュアル作成ワーキンググループ]
編集長 加藤淳二
副編集長 木村文昭
編集員 日野啓輔
藤田尚己
大竹孝明
矢野元義
監修 岡田 茂
高後 裕
林 久男

発行者 株式会社 響文社
高橋哲雄
〒062-0011
札幌市豊平区美園11条4丁目2-20
電話 011-831-7146 FAX 011-824-7366

制作 マブチデザインオフィス

印刷・製本 (株)東京印書館

発行日 2012年3月31日

ISBN978-4-87799-093-0 C3047 ¥1000E

定価 本体価格 1,000円 + 税



9784877990930

定価:本体 1000円 + 税



1923047010001

