

厚生労働省科学研究費補助金
肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）
「末期肝硬変に対する治療に関する研究」
平成 16 年度分担研究報告書

肝硬変における脳内 GABA-Benzodiazepine 受容体動態
—¹¹C-flumazenil による検討—

研究分担者：鈴木 一幸
岩手医科大学第一内科教授

研究要旨：近年、肝性脳症の成因として中枢神経系の抑制神経伝達物質である γ -aminobutyric acid (GABA) と benzodiazepine (BZ) の関与が注目されている。しかし脳内 BZ 受容体の変化についての検討は極めて少ない。そこで BZ の拮抗薬 (Ro15-1788 : flumazenil) を用いたポジトロン断層法を用いて in situ に肝硬変の脳内 BZ 受容体結合能を測定し、さらに肝の重症度との関連について検討した。過去 3 ヶ月間、BZ 系薬剤服用の既往が無く、顕性脳症の認められない肝硬変 23 例を対象とした。three-dimensional stereotaxic region of interest (ROI) template により 12 区域に分類された脳各部位の BZ 受容体結合能を standardized uptake value(SUV)として示した。脳内 BZ 受容体結合能は SUV として半定量することが可能であり、脳の部位別には中心前、角回、側頭、後大脳、小脳半球において BZ 受容体結合能は健常者の平均に比し高い傾向を示した。さらに脳内 BZ 受容体結合能と血液生化学検査成績との関連を検討すると血中アンモニアが 12 関心領域中、海馬を含む 6 領域で有意の正の相関を認め、アンモニア濃度が、脳内での BZ 受容体結合能の変化に関与している可能性があると考えられた。

研究協力者

加藤章信 岩手医科大学第一内科助教授
岩井正勝 岩手医科大学第一内科助手
渡辺雄輝 岩手医科大学第一内科専門医員
佐原 圭 岩手医科大学第一内科医員

A. 研究目的

肝性脳症は肝硬変に見られる合併症で、意識障害を中心とする精神神経症状の総称である。非代償性肝硬変で代表される慢性肝不全では、アンモニアを含む中毒物質が長期間に神経系へ曝露されることにより神経伝達物質や受容体さらに血液脳関門の異常が生じ、その結果、中毒物質に対する感受性が亢進し、肝性脳症を引き起こし易くなっている。このような脳の状態は「過敏な脳」と呼ばれ、そこに様々な誘因が加わることにより肝性脳症が発症すると言われる

ている。

近年、中枢神経系の抑制神経伝達物質である γ -aminobutyric acid (GABA) と benzodiazepine (BZ) の関与が GABA-BZ 説として注目されている。肝性脳症での BZ 様物質の血中濃度は検討されているものの、脳内 BZ 受容体の変化についての検討は極めて少ない。

最近、BZ の拮抗薬 (Ro15-1788 : flumazenil) を用いた in situ での検討が脳疾患を中心に報告されており、肝性脳症での BZ 受容体の変化をポジトロン断層法(positron emission tomography; PET)を用いて in situ で検討することが可能になり、肝硬変の脳内 BZ 受容体動態との肝の重症度との関連について検討した。

B. 研究方法

岩手医大第一内科入院中の過去 3 ヶ月間、

BZ系薬剤服用の既往が無く、顕性脳症の認められない肝硬変23例(男:18例、女5例、平均年齢57歳±4歳)を対象とした。肝硬変の診断は腹部超音波検査、CT等の画像検査や組織学的検査、血液生化学検査などにより総合的に診断した。肝硬変の成因はウイルス性14例(C型:13例、B型:1例)、アルコール性6例、その他3例。肝の重症度(modified-Pugh)はgrade A:5例、grade B:12、grade C:4例である。PET装置は島津社製SET-1400を用い、トレーサーにはBZ拮抗薬であるflumazenilに¹¹Cをラベルした¹¹C-flumazenil(平均投与線量17.7mCi)を使用した。

脳内BZ受容体結合能はMishinaらの報告に基づき¹¹C-flumazenil注入後20-40分のradioactivityを平均しstandardized up value(SUV: [Bq/ml/tissue] / [Bq dose/g weight])として求め、脳内BZ受容体結合能とした。

通常¹¹C-flumazenilを用いた脳内BZ受容体結合能はdynamic scan後のkinetic analysisによるdistribution volume(DV)により得られるが、その操作は煩雑で臨床的には簡便に行えない。Mishinaらの検討ではstatic scanの後に得られるpixel value(standardized uptake value:SUV)が¹¹C-flumazenil注入後20-40分の間ではDVと高い相関(相関係数0.978±0.014)があり、BZ受容体では半定量が可能であるとされていることから、この報告に基づき測定を試みた。

脳内の各部位のSUVは脳核医学画像全自動関心領域解析プログラムであるthree-dimensional stereotaxic region of interest(ROI) templateにより12区域に分類される318個のROIを半定量し、その平均値を示した。

12の区域は脳梁辺縁、中心前、中心、頭頂、角回、側頭、後大脳、脳梁周囲、レンズ核、視床、海馬、小脳半球である。

血液生化学検査として血液アンモニア(B-NH₃)、肝機能検査(T.Bil、ALT、Alb)、血液凝固線溶検査(PT)を測定し、生化学検査と脳内BZ受容体動態と比較検討した。

数値データは、平均値±標準偏差で示した。相関の検定はPearsonの相関係数を用いp<0.05を有意とした。

尚、MRSの測定に当たっては個人の情報が漏出せぬよう倫理面に配慮した。

C. 研究結果

脳各部位におけるBZ受容体結合能(表1)

脳の部位では中心前、角回、側頭、後大脳、小脳半球において健常者のSUVの平均(552ml/mg)に比し高い傾向を示した。

脳内BZ受容体結合能と血液生化学検査成績との関連

脳各部位のSUVと総ビリルビンは正の相関傾向を、血中アンモニアとは有意の正の相関を認めた。ALT、血清アルブミン、プロトロンビン活性とは明らかな関連性を認めなかった。

脳各部位のBZ受容体結合能の関連

脳の部位12カ所のSUVはいずれにおいても強い相関(r=0.78~0.98, P<0.001)を認めた。

D. 考察

肝性脳症時の発生機序には種々の物質代謝異常が生じ、いわゆる「多因子説」が一般的に受け入れられている。近年、BZ様物質と脳内BZレセプターの変化がその病態形成に関与しているとする仮説が注目されている。BZ受容体はGABA_A受容体Clチャンネル複合体のαサブユニット上に存在し、BZレセプターの活性化はGABA_A受容体のアゴニストに対する感受性とClチャンネルの活性を増大させる。これが大脳の活動に抑制的に作用するというものである。

今回の検討では1)脳内BZ受容体結合能の半定量法を用い、2)肝硬変の脳内BZ受容体結合能と生化学検査成績との関連の2つの点で知見を得た。

脳内BZ受容体結合能については、関心領域のpixel valueより受容体結合能を半定量することが可能であり、脳の部位別には中心前、角回、側頭、後大脳、小脳半球においてSUVが健常者の平均に比し高い傾向を示した。アンモニア濃度の上昇が、脳内でのBZ受容体結合能の変化に関与している可能性があると考えられた。脳内BZ受容体の変化について、末梢型BZ受容体では肝性脳症例で過剰発現するとの報告がみられるが、顕性脳症を有さない肝硬変患者での中枢型BZ受容体についての報告は少ない。アンモニア濃度の上昇が中枢型BZ

受容体における flumazenil の親和性を変化させている可能性も否定できないが、その機序については今後の課題と考えられる。

E. 結論

肝硬変における脳内 BZ 受容体の変化を PET を用いて in situ に検討し、脳内 BZ 受容体動態との肝の重症度との関連について検討した。その結果、血液アンモニア濃度と脳内 BZ 受容体結合能には正の相関が認められ、アンモニア濃度の上昇が、脳内 BZ 受容体結合能を変化させる可能性があることを示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1.加藤章信, 岩井正勝, 鈴木一幸: 意識障害. 肝胆膵 50: 263-269, 2004
2. 岩井正勝,加藤章信, 鈴木一幸 他: 肝硬変における肝実質機能評価法としての 13C-フェニルアラニン呼気テストの有用性. 消化器科 39: 164-168, 2004
- 3.Sawara K, Kato A , Suzuki K et al: Brain glutamine and glutamate levels in patients with liver cirrhosis: assessed by 3.0-T MRS. Hepatol Res 30: 18-23 ,2004
4. Kato A, Kato M , Suzuki K et al: Development of quantitative neuropsychological tests for diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in liver cirrhosis patients and establishment of diagnostic criteria-multicenter collaborative study in Japanese. Hepatol Res 30: 71-78 ,2004

H. 知的所有権の取得状況

なし

表 1 脳各部位における BZ 受容体結合能

脳の各部位	SUV
脳梁辺縁	808.4[558.4-1013.1]*
中心前	1025.6{678.0-1230.8}
中心	428.0[252.1-678.5]
頭頂	489.6[327.0-728.3]
角回	1147.8[709.8-1303.3]
側頭	1128.0[724.9-1301.7]
後大脳	1182.1[770.7-1379.1]
脳梁周囲	785.4[526.6-1129.6]
レンズ核	673.1[418.2-750.7]
視床	558.7[424.7-678.1]
海馬	824.5[534.5-957.2]
小脳半球	1179.5[780.6-1330.0]
*median[25-75percentile] n=23	

食道静脈瘤の治療に関する研究

研究分担者 幕内 博康
東海大学医学部外科教授

研究要旨：内視鏡治療の進歩により静脈瘤出血は著明に減少したが、末期肝硬変に対しても施行し得る至適内視鏡治療が望まれる。我々は EIP 法による内視鏡硬化療法 (EIS)を開発し、再発再出血のない EIS を完成させた。内視鏡的静脈瘤結紮術(EVL)は手技の簡便性、有用性により急速に普及したが、治療後の再発率が高いことが問題となった。地固め法により EVL 後の再発率はかなり減少したといわれているが、詳細に検討した報告はほとんどなく、今後 EIS と EVL の無作為比較による検討が必要と考えられる。今回、出血の可能性が高い食道静脈瘤を有する肝硬変患者を無作為に EIS と EVL に割り付け、食道静脈瘤の血行動態を把握した後治療を待期的、予防的に行った。その後静脈瘤の完全消失を目指し地固め法により徹底的に治療を行い、治療後の静脈瘤の再発率と出血率、胃静脈瘤の出現、portal hypertensive gastropathy (PHG)、CT あるいは MRI からみた門脈血行動態および肝機能に与える影響を両群で経時的に検討する臨床研究を立案し実際に症例を登録、経過観察を行った。

A. 研究目的

食道静脈瘤に対する内視鏡治療として内視鏡的硬化療法(EIS)と内視鏡的静脈瘤結紮術(EVL)が各施設で行われている。EVL の問題点として治療後の静脈瘤再発率が高いことが指摘されたため、EVL に続いて血管外に EIS を加える、いわゆる地固め法が標準的治療法として現在施行されている。これにより EVL 後の再発率はかなり減少したといわれているが、詳細に検討した報告は未だなく、無作為比較による臨床試験が必要と考えられる。今回出血の可能性が高い食道静脈瘤を有する肝癌合併、非合併の肝硬変患者を無作為に EIS と EVL 群に割り付け、食道静脈瘤の血行動態を把握した後 EIS あるいは EVL を待期的、予防的に行った。その後静脈瘤の完全消失を目指し地固め法により徹底的に治療を行い、治療後の静脈瘤の再発率と出血率、胃静脈瘤の出現、portal hypertensive gastropathy (PHG)、門脈血行動態および肝機能に与える影響を両群で経時

的に検討した。

B. 研究方法

1. 対象

東海大学消化器センター（消化器外科、内科）において、出血の可能性が高い食道静脈瘤を有する肝癌合併、非合併の肝硬変患者で、以下の条件を満たす症例を対象とした。

(1)食道胃静脈瘤内視鏡所見記載基準（1991年）に従い、原則的に red color (RC) sign を有する F2 以上の食道静脈瘤で、F1 の場合は必ず RC sign がある症例とした。

(2)待期例、予防例を対象とし、緊急例で止血を行う必要がある症例は除外したが、出血例で SB tube などで一時的に止血の得られている場合は待期例として扱った。

(3)背景となっている肝硬変の原因（B 型、C 型、アルコール性、自己免疫性など）および肝予備能の程度は問わず、したがって Child A、B、C いずれの症例も可とした。

(4)血小板数は原則として5万/ μ l以上とした。3万/ μ l未満の症例、あるいは全身出血傾向を有する症例は除外したが、3万-5万/ μ lの症例では主治医の判断によって可とした。

(5)原則として肝がん合併の有無は問わないが、門脈本幹に腫瘍塞栓を有するVp3症例は除外した。

(6)重篤な合併症のある症例、および主治医が不適当と判断した症例は除外した。

(7)治療前後でのH2ブロッカー、胃粘膜保護剤の投与は可とした。ただし、 β ブロッカーなどの門脈降下剤の併用を禁じた。

(8)年齢は原則として、20歳以上、80歳未満とした。

2. 方法

(1) 割り付け

本臨床研究を患者に説明し同意を得た後、封筒法によりEISかEVLを無作為に割り付けを行い、患者の登録を行った。

(2) 評価時期

評価時期をEISあるいはEVL治療前、3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後とし、プライマリーエンドポイントを治療後3ヶ月、セカンダリーエンドポイントを12ヶ月とした。なお、治療12ヶ月後も観察を継続し、その後は6ヶ月毎に評価を行った。

(3) 治療の方法

上部内視鏡検査を食道静脈瘤の治療前、3、6、12ヶ月後に施行した。内視鏡所見(食道静脈瘤の再発、IMVDの出現、胃静脈瘤の出現、PHGの所見)を経時的に観察した。IMVDを含むF1以上の静脈瘤が出現した場合を再発とした。また、各群における内視鏡治療の回数をEISとEVLで比較検討した。食道静脈瘤の評価法を食道胃静脈瘤内視鏡所見記載基準(1991年)に準じて行った。PHGの評価をMaCormackらの分類(1985年)に準じ、mild gastritis (Superficial reddening, Snake-skin appearance)、severe gastritis (Cherry red spots, Diffuse hemorrhage)およびその部位を記載した。

1) EIS

基本的な手技は我々が報告したETP法(ethanol-polidocanol-thrombin法)に準じて血管内注入を行った。すなわち、第1回目は原則的に硬化剤として5% ethanolamine oleate (EO)、1% aethoxysklerol (AS)、無水エ

タノールなどを用いて血管内注入を行い、やむを得ず血管外注入となった場合はASによる硬化療法を行った。静脈瘤の治療経過により同様に第2回目のEISを行い、さらに追加治療が必要な場合は3回以上繰り返し、静脈瘤の完全消失を目指し徹底治療を行った。

2) EVL

第1回目はEVLキットを用い、EG junctionかららせん状に7-8 cm口側まで、できるだけ密に静脈瘤を結紮した。追加の結紮が必要な場合は2回目に同様にEVLを行い、結紮が不可能となった場合は血管外にEISを静脈瘤が消失するまで繰り返し行った。

(4) 門脈系の血行動態

治療前にmagnetic resonance angiography (MRA)あるいはcomputed tomography (CT)により、左胃、短胃、後胃静脈などの静脈瘤の供血路を把握し、EISあるいはEVL後の血行動態の変化を検討した。MRAでは造影剤を急速静注して広い範囲を一度に撮像できるdynamic MRAを行い、ほぼリアルタイムで撮像可能なbalanced fast field echo (bFFE)法を用いて内視鏡治療前後の供血路の血行動態を観察した。

背景となっている肝硬変の肝機能に及ぼす影響、すなわち末梢血、凝固系、一般肝機能検査、ICG、胆汁酸、アンモニアなどを治療前後に経時的に測定した。

(倫理面への配慮)

倫理的に特別な問題はないと考える。通常のエンドスコープ治療の内視鏡治療と同等と考えられる。さらに治療を行う前にICを行い文章で同意書を得る。

C. 研究結果

平成15、16年度の本臨床研究に登録された症例はEIS例11例、EVL11例の計22症例で、そのうち内視鏡治療後6ヶ月以上経過した解析可能症例はEIS例7例、EVL7例の14症例であった。性別ではEIS群が男性4例、女性3例、EVL群は男性4例、女性3例で、年齢はそれぞれ63 \pm 10、64 \pm 7 (mean \pm SD)歳であった。背景となっている肝硬変の原因は、EIS群ではB型肝硬変0例、C型肝硬変6例、アルコール性肝硬変1例で、EVL群ではそれぞれ0例、5例、

2例であった。Child分類により背景肝の重症度を検討すると、EIS群でA3例、B3例、C1例とEVL群のA2例、B3例、C2例と差異は認められなかった(表1)。

表1 登録症例の臨床背景

	EIS (n=7)	EVL (n=7)
性別 男	4	4
性別 女	3	3
年齢(歳)	63±10	64±7
肝硬変の原因		
B型	0	0
C型	6	5
アルコール	1	2
Child分類 A3, B3, C		A2, B3, C2

登録症例の血液検査所見をEIS群とEVL群で比較すると、血清総ビリルビン値(T.Bil)がそれぞれ1.6±0.7、1.4±0.5 mg/dl、アルブミン値(Alb)が3.7±0.6、3.1±0.6、プロトロンビン時間(PT%)が72±13、71±16、血小板数(PLT)が7.2±3.1万、6.4±2.8万といずれも両群に差はみられなかった(表2)。

登録時の各症例における肝硬変の合併症に関しては、腹水の合併がEIS群およびEVL群でそれぞれ1例、2例、肝性脳症が2例、2例、肝細胞癌の合併が2例、1例で、両群に差異は認められなかった(表2)。

表2 登録症例の臨床検査値と合併症

	EIS (n=7)	EVL (n=7)	P
T.Bil (mg/dl)	1.6±0.7	1.4±0.5	P=0.60
Alb (g/dl)	3.7±0.6	3.1±0.6	P=0.15
PT (%)	72±13	71±16	P=0.54
PLT (×10 ⁹ /ul)	7.2±3.1	6.4±2.8	P=0.86
腹水	1	2	
肝性脳症	2	2	
肝癌合併	2	1	

表3 内視鏡治療前後の臨床検査値 EIS群

	治療前	3M後
T.Bil (mg/dl)	1.6±0.7	1.5±0.8 (P=0.28)
Alb (g/dl)	3.7±0.6	3.8±0.5 (P=0.28)
PT (%)	72±13	70±6 (P=0.47)
PLT (×10 ⁹ /ul)	7.2±3.1	6.6±2.8 (P=0.25)

内視鏡治療後の血液検査成績を治療前と3ヶ月後で比較すると、EIS群では血清総ビ

リルビン値(T.Bil)がそれぞれ1.6±0.7、1.5±0.8 mg/dl、アルブミン値(Alb)が3.7±0.6、3.8±0.5、プロトロンビン時間(PT%)が72±13、70±6、血小板数(PLT)が7.2±3.1万、6.6±2.8万といずれも差はみられなかった(表3)。一方EVL群においても、血清総ビリルビン値(T.Bil)がそれぞれ1.4±0.5、1.7±0.9 mg/dl、アルブミン値(Alb)が3.1±0.7、3.5±0.5、プロトロンビン時間(PT%)が71±16、69±13、血小板数(PLT)が6.4±2.8万、7.4±3.1万とEVL治療前後で変化はなかった(表4)。

表4 内視鏡治療前後の臨床検査値 EVL群

	治療前	3M後	P
T.Bil (mg/dl)	1.4±0.5	1.7±0.9	P=0.38
Alb (g/dl)	3.1±0.7	3.5±0.5	P=0.35
PT (%)	71±16	69±13	P=0.68
PLT (×10 ⁹ /ul)	6.4±2.8	7.4±3.1	P=0.06

表5 食道静脈瘤治療後の累積再発率と出血率

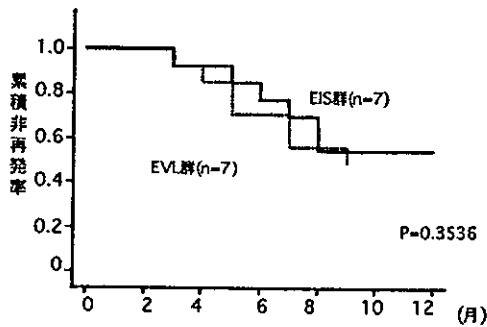
	累積再発率		再出血率	
	3ヶ月	6ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
EIS (n=7)	0 (0%)	1 (14.3%)	0 (0%)	0 (0%)
EVL (n=7)	0 (0%)	2 (28.6%)	0 (0%)	0 (0%)

全ての症例が登録後1年経過していないので、3ヶ月、6ヶ月後の再発率、再出血率を検討した。再発率に関しては、内視鏡治療3ヶ月後ではEIS群、EVL群とも0%であったが、6ヶ月後EIS群で1例(14.3%)、EVL群2例(28.6%)に再発がみられた(表5)。治療後1年までの累積再発率を検討すると、EIS群とEVL群で差は認められなかった(図1)。いずれの治療においても食道静脈瘤からの再出血例は、治療後1年までの観察期間では1例も認められなかった。

門脈圧亢進症に基づく胃粘膜障害としてのportal hypertensive gastropathy (PHG)を内視鏡治療前後で検討した。EIS群、EVL群いずれも7例中3例にPHGが認められ、EIS群で1例 severe PHG から治療後 mild PHG

に改善したが、他の症例は全て mild PHG で治療後に変化はみられなかった (表6)。

図1 累積再発率



EIS		EVL	
前	後	前	後
Severe	Mild	Mild	Mild
Mild	Mild	Mild	Mild
Mild	Mild	Mild	Mild

本研究では、内視鏡治療前後の側副血行動態の変化をMRAあるいは造影CTで検討した。ガドリニウムの急速静注によるdynamic MRAで食道静脈瘤の供血路を観察すると、ほとんどの症例が左胃静脈から供血を受け、すだれ血管を経て食道静脈瘤に繋がっていた。左胃静脈から分岐する傍食道静脈もMRAで同定可能であった。また一部の症例では、短胃静脈を介する血行路もみられた。

食道静脈瘤への血管内注入によるEIS群では、主な供血路である左胃静脈が硬化され、MRAで見ると明らかに左胃静脈からスダレ状血管を経由して食道静脈瘤に至る側副血行路が消失していた(図2)。一方EVL群では、食道静脈瘤の血流は消失していたが、左胃静脈の血流が一部残存していた(図3)。

D. 考察

我々は食道静脈瘤に対してETP法による内視鏡的硬化療法(EIS)を1980年頃より開始し、再発、再出血ない硬化療法を完成させた。さらに胃静脈瘤に対しても、積極的にcyanoacrylateを用いた硬化療法を行ってきた。一方、内視鏡的静脈瘤結紮術(EVL)はその手技の簡便性、有用性により急速に普及したが、その問題点として治療後の静脈瘤再発率が高いことが指摘された。現在はEVLに続いて血管外にEISを加える地固め

法が食道静脈瘤に対する標準的治療法として行われ、地固め法を行うことによりEVL後の再発率はかなり減少したといわれている。

図2

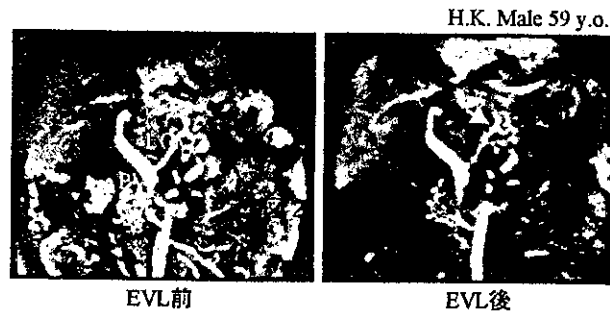
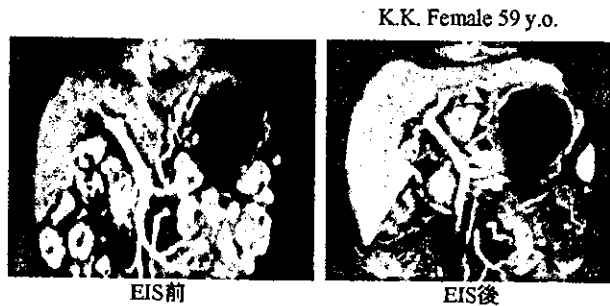


図3

本邦における食道胃静脈瘤に対する一般的な治療指針として、緊急例では手技が簡便なEVLがしばしば行われ、待期例、予防例では患者の状態によってEVL、EISがほぼ同等に使い分けられている。一般にEVLは手技が簡便で、黄疸、腹水を有する症例や血小板数が低下している症例にも安全に施行でき、VP3の症例ではEISよりEVLが推奨されている。一方、EISは確実な治療効果が得られるが、主にChild A,Bの肝機能が保たれている症例で施行されている。食道静脈瘤と連続したLg-cの症例では、術後胃静脈瘤が悪化する可能性があり、EISの施行が望ましい(図4)。

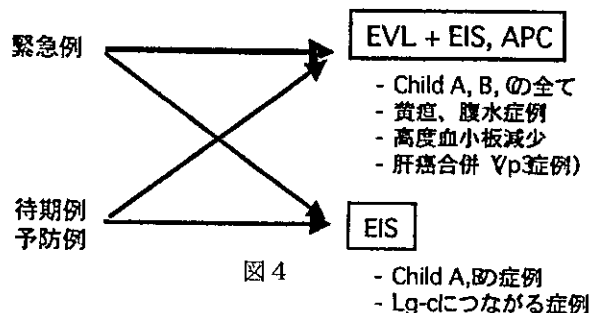


図4

胃静脈瘤の緊急例では cyanoacrylate を用いた EIS が主に行われているが、止血困難な場合、最近では緊急 B-RTO を行う施設もみられる。一方、待期例、予防例では食道静脈瘤と連続する Lg-c では血管内に硬化剤を逆流させる EIS が施行され、Lg-c、Lg-cf などの孤立性胃静脈瘤では安全で、確実な治療効果が得られる B-RTO がしばしば行われる。

東海大学消化器センターは多数の内視鏡治療経験を持つ施設の1つで、最近5年間における食道静脈瘤に対する内視鏡的治療件数の年次推移をみると、年間平均約70例で本年度は78症例に施行された。この3年間での食道静脈瘤に対する内視鏡治療の内訳をみると、EISが48.4%、EVLと地固め法としてのEISあるいはAPCを施行した例が51.6%で、EISとEVLがほぼ同等に行われていた。この成績からも、当院が今回のEISとEVLの無作為臨床比較試験を行う上で実施に適した施設と考えられる。

今回の食道静脈瘤に対するEIS、EVLによる無作為比較試験では、患者の臨床背景としての肝硬変の重症度を示すChild分類、血液検査所見に差はなく、合併症としての腹水、肝性脳症、肝癌も同等の割合であった。ファーストエンドポイントである治療3ヶ月において、EIS、EVLのいずれの群でも食道静脈瘤の再発は認められなかったが、6ヶ月後EIS群で1例(14.3%)、EVL群で2例(33.3%)再発がみられた。再発例ではその時点で追加治療を行ったが、今後セカンドエンドポイントである12ヶ月まで経過観察してゆかねばならない。治療後の食道静脈瘤からの出血例は、治療6ヶ月まで両群とも1例もみられていない。症例数がEIS群7例、EVL群7例と少ないため有意差検定はできなかったが、今後症例数を増やした後検討していきたい。

Helical CT, 多列(multidetector row) CTでは高速・高分解能化が著しく、コンピュータを用いたmultiplaner reformation (MPR)などの画像再構成法の進歩と相まって、造影剤の静注だけで血管造影とほぼ同等レベルの画像が得られるようになった。一方、放射線被曝がなく、少量の造影剤で施行しうるMRIは多くのメリットからその応用が急速に拡大している。近年MRAの進歩によって、門脈系、特に側副血行路の観察が可能

となり、食道胃静脈瘤の供血路、排血路がMRAで同定できるようになった。MRAは現在種々の方法が開発されているが、今回用いたbalanced fast field echo (bFFE)法によるdynamic MRAではほぼリアルタイムに撮像可能で、血管造影同様に動脈相、門脈相、静脈相での観察が可能である。本研究では、食道静脈瘤のほとんどが左胃静脈を流入路としており、血管内注入によるEIS後左胃静脈の血流が減少していることがMRAで明らかにされた。今後門脈圧亢進にともない、新たな側副血行路が発達しないか経時的に観察していく必要がある。傍食道静脈がMRAで同定可能であるので、傍食道静脈存在例における内視鏡治療後の再発率、血行動態の変化も同時に検討していきたい。

かつて肝硬変の死因として問題であった消化管出血死は、1970年代には約12%を占めていたが、食道静脈瘤に対する内視鏡治療の進歩により80年代以降出血死は著明に減少し、90年代には約5%にまで低下した。しかしながら末期肝硬変に対しては未だ満足な結果を挙げているとはいえ、今後安全かつ確実に施行しうる至適内視鏡治療が望まれる。

E. 結論

今回末期肝硬変に対する治療法の一環として、食道静脈瘤に対する至適内視鏡治療を確立することを目的に、出血の可能性が高い食道静脈瘤を有する肝硬変患者対象としてEISとEVLの無作為試験を開始した。観察期間はまだ1年たらずであるが、内視鏡治療後3ヶ月ではEIS、EVLのいずれの群でも食道静脈瘤の再発は認められなかった。6ヶ月後EIS群で1例(14.3%)、EVL群で2例(28.6%)再発がみられたが、出血例は両群とも1例も認められなかった。MRAによる側副血行路の観察は食道静脈瘤の血行動態を把握する上で、きわめて有用な検査法であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

長田成彦, 渡辺勲史, 峯徹哉, 松崎松平,
幕内博康: 肝癌を合併した肝硬変患者の食
道静脈瘤に対する EIS, EVL の治療効果の比
較. 第 46 回日本消化器病学会大会, 福岡,
2004 年 10 月 21-23 日.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

炎症性サイトカインおよび線溶系因子の腹水病態への関与

研究分担者：福井 博
奈良県立医科大学第三内科教授

研究要旨：肝硬変患者から得られた腹水中における各種サイトカイン、線溶系因子、顆粒球エラスターゼを測定し、その背景病態との対比を行った結果、1) 腹水中の IL-6 および TNF- α の動態は特発性細菌性腹膜炎(SBP)の病態を反映し、また、Stage II 以上の肝細胞癌に合併する肝硬変腹水中の IL-8 が有意に高値を示した。2) 線溶系因子では難治性腹水において有意に tPA/PAI-1 比が低値を示したことから、腹水の難治化に tPA 系を介した線溶抑制の機序が関与する可能性が示唆された。3) 切迫早産を予防するために用いられている子宮頸管粘液の中好中球エラスターゼ検出用試験紙の腹水検体への適用を検討した結果、SBP 腹水が高い特異的をもって陽性を示し、同試験紙法が SBP の早期診断に有用であることが示唆された。

共同研究者

山崎正晴、藤本正男、吉治仁志、植村正人

I. 研究目的

肝硬変患者にとって腹水はその ADL を著しく損なう合併症である。腹水の発症機序に関しては、肝と腎との機能関連の視点から Underfilling 説、Overflow 説、末梢動脈拡張説が提唱されているが、腹水遷延例の利尿剤不耐性もしくは抵抗性の機序、特発性細菌性腹膜炎(SBP)の発症機序、肝細胞癌(HCC)合併の腹水産生への影響などについては十分解明されているとは言えない。我々は昨年度の分担研究において、難治性腹水中において血管透過性を著明に亢進させる VEGF が非難治性腹水に比して有意に高値を示すことを報告したが、それ以外にも腹水中には、その生成・吸収に関与する因子が存在し、それらが相互に作用し前述の腹水の病態を修飾するものと考えられる。本年度はこれらの因子のうち、特に血管透過性と関連が深いと考えられる炎症性サイトカインと線溶系因子に着目し、腹水の背景因子や病態との関連を検討した。一方、我々は昨年度の分担研究において SBP の診断に

における好中球エラスターゼのラテックス免疫凝集比濁法の有用性を示したが、さらに迅速な SBP 診断のために、好中球エラスターゼの定性試験紙法について検討を行った。

B 研究方法

1. 対象

対象はアルコール性肝硬変 3 症例 9 検体、B 型肝硬変 2 症例 4 検体、C 型肝硬変 13 症例 30 検体であり、このうち利尿剤抵抗性で週 1～2 回の腹水大量排液を要する難治性腹水 2 症例 18 検体、stage II の HCC 合併例 21 検体、stage IV の HCC 合併例 8 検体、SBP 5 検体とその経過観察例 6 検体を含む。

2. 腹水中の炎症性サイトカインの測定

平成 15-16 年度に当科病棟に入院した腹水患者のうち、本人の同意を文書にて得られた症例から腹水を血清分離用採血管に採取し、直ちに 4℃, 3000rpm, 15 分間遠心し、その上清を測定時まで -80℃に保存した。これらの検体の IL-6, TNF- α および IL-8 濃度を Human Biotrak ELISA system (Amersham Biosciences)にて測定した。腹水の好中球エラスターゼ値は自動分析装置を用いたラテ

ックス免疫凝集比濁法[イノテックエラストーゼ (三和化学研究所)]にて測定した。

3. 腹水中の線溶系因子の測定

上記の対象患者から得られた腹水を EDTA-2Na 入り血漿分離用採血管に採取し、直ちに 4℃, 3000rpm, 15 分間遠心し、その上清を測定時まで -80℃に保存した。これらの検体の tPA, PAI-1, plasminogen 濃度を ELISA kit (Assaypro)にて、また、D-dimer をエルピアエース D-D ダイマー (三菱化学ヤトロン)にて測定した。

4. 好中球エラストーゼの定性試験紙法

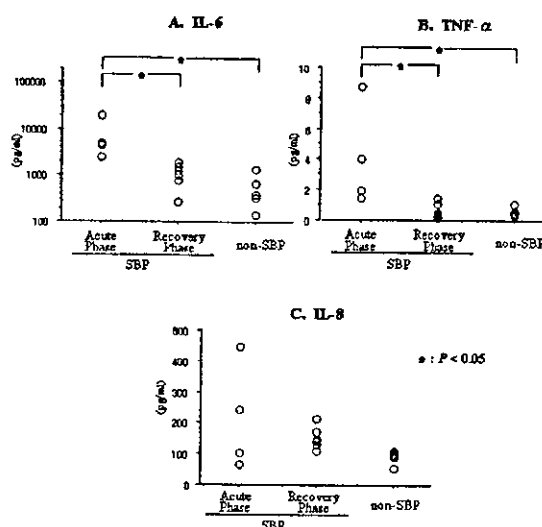
血清分離用採血管に採取後、上記と同様の方法で分離・保存された腹水上清のうち、SBP4 症例急性期 5 検体とその回復期 4 検体、および非 SBP17 検体を解凍し、その 300 μ l の検体液に好中球エラストーゼの定性試験紙[ファグノス・エラストーゼ Dip (三和化学研究所)]を浸け 5 分間放置、検体液から試験紙を取り出してさらに 5 分間放置した後、蛍光灯の明るい光の下で目視によりコントロールラインおよびテストラインの有無を確認した。

C 研究結果

1. SBP と腹水中炎症性サイトカインとの関連

凍結保存した腹水上清を 4℃にて融解し、その IL-6, TNF- α および IL-8 濃度を ELISA 法にて測定した。まず、SBP 症例の急性期、回復期の炎症性サイトカインを非 SBP 症例と比較するため、SBP 症例と同様の背景である非難治性腹水で HCC stage II 以下の腹水上清検体を対照群とした場合、SBP 急性期の IL-6 および TNF- α 濃度は SBP 回復期および対照群に対して有意に高値を示した。SBP 急性期の IL-8 濃度は SBP 回復期、対照群に比して高値を示したが有意差は認められなかった (Fig.1)。

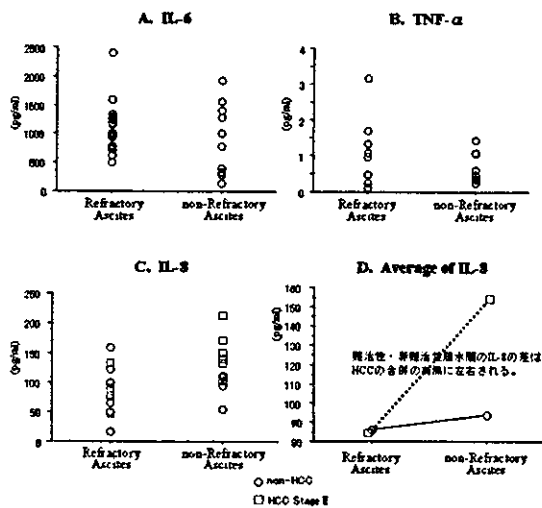
Fig.1 急性期・回復期SBPおよび非SBP腹水における炎症性サイトカイン



2. 難治性腹水および合併する HCC 進行度と炎症性サイトカインの関連

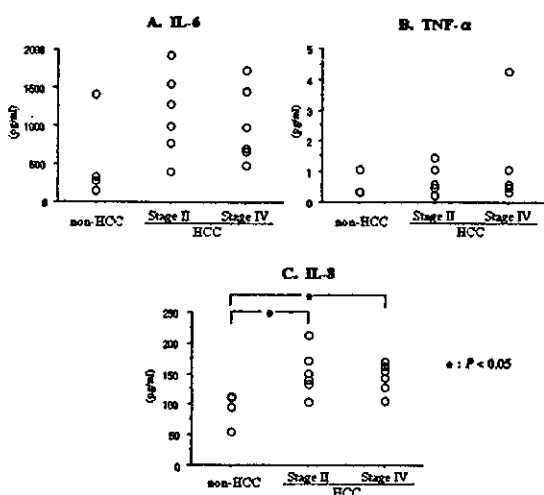
SBP 症例を除く腹水上清について、難治性腹水と非難治性腹水間でのサイトカイン濃度の差異を検討した。今回検討した難治性腹水例と臨床的背景を揃えるため、非難治性腹水例のうち HCC Stage II 以下の腹水上清検体を対照群とし、難治性腹水群と比較すると IL-6 および TNF- α 濃度において両群間に有意差は認められなかった (Fig.2A,B)。IL-8 濃度に関しては両群で見かけ上の差異は認められるものの (Fig.2C)、非難治性腹水群における HCC 非合併例と合併例(Stage II)での平均 IL-8 濃度に差が認められた (Fig.2D)。このことから難治性・非難治性腹水間の IL-8 濃度の差が、HCC 合併という要因により影響されている可能性が危惧され、分散分析により HCC 合併の有無が交互因子として影響することが確認された。

Fig.2 難治性および非難治性腹水における炎症性サイトカイン



SBP 症例と難治性腹水例を除く腹水上清について HCC 病期と炎症性サイトカインとの関連を検討すると、IL-6 および TNF- α 濃度に関しては HCC 非合併群、stage II 群および stage IV 群間に有意差は認められなかったが (Fig.3A,B)、stage II 群および stage IV 群の IL-8 濃度は HCC 非合併群に比して有意に高値を示した (Fig.3C)。

Fig.3 HCC の各Stageにおける腹水中の炎症性サイトカイン

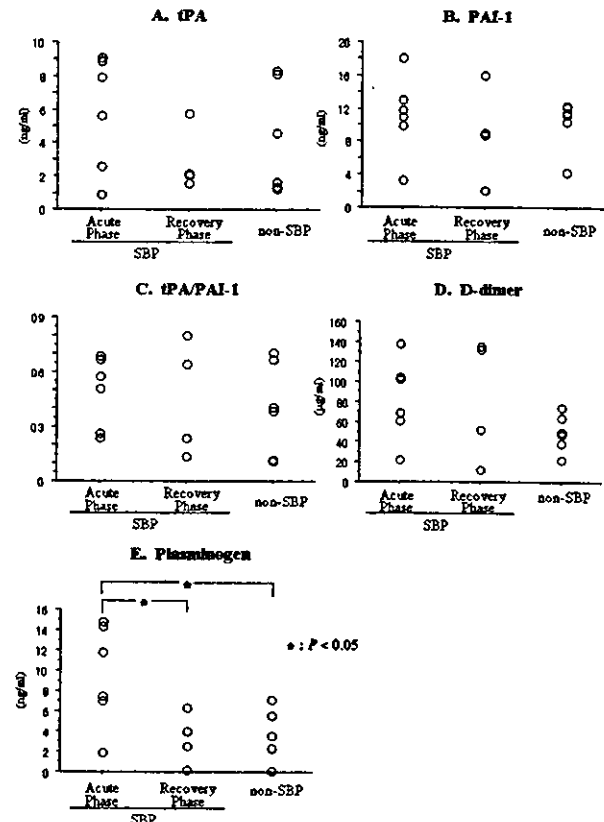


3. SBP、難治性腹水および HCC 進行度と線溶系因子の関連

EDTA-2Na 入り採血管に採取し遠心後、凍結保存した腹水上清を 4℃にて融解し、その tPA, PAI-1, plasminogen および D-dimer 濃度を測定した。まず、SBP 症例と非 SBP

症例と比較において、SBP 症例と同背景の HCC stage II 以下の非難治性腹水上清検体を対照群とした場合、SBP 急性期、SBP 回復期、対照群の各群間で tPA, PAI-1, tPA/PAI-1 比および D-dimer 濃度に有意差を認めなかった (Fig.4A,B,C,D)。plasminogen 濃度は対照群に比し SBP 急性期および SBP 回復期で有意に低値を示した (Fig.4E)。

Fig.4 急性期・回復期SBPおよび非SBP腹水における線溶系因子



次に SBP 症例を除き、難治性腹水と非難治性腹水間での線溶系因子の差異を検討した。難治性腹水例と臨床的背景を揃えるため、非難治性腹水例のうち HCC stage II 以下の腹水を対照群とし、難治性腹水群と比較すると、いずれの線溶系因子も両群間に有意差は認められなかったが、難治性腹水群 tPA/PAI-1 比は非難治性腹水群より有意に低値であった (Fig.5A,B,C,E,F)。また、分散分析により、この両群間の tPA/PAI-1 比の差は HCC の有無に影響されないことが示された (Fig.5D)。

Fig.5 難治性および非難治性腹水における線溶系因子

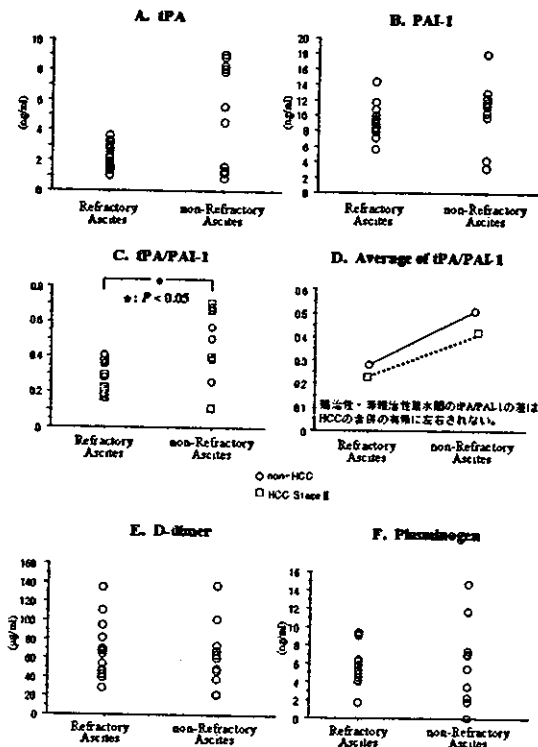
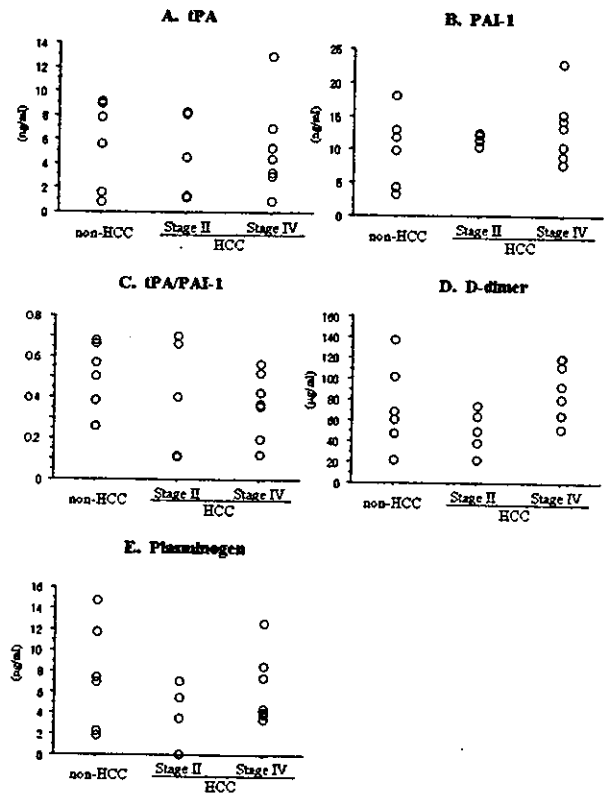


Fig.6 HCCの各Stageにおける腹水中の線溶系因子

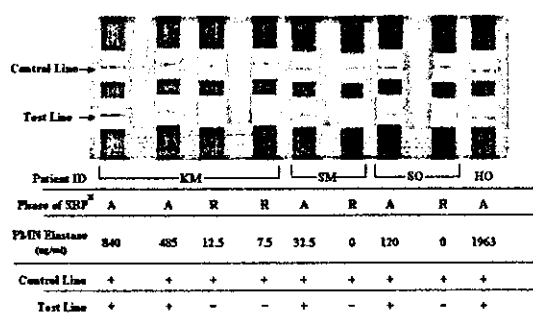


さらに、SBP 症例と難治性腹水例を除き、HCC 進行度と線溶系因子との関連を検討したが tPA/PAI-1 比を含め、いずれの線溶系因子も HCC 非合併群、stage II 群、stage IV 群の各群間に有意差は認められなかった (Fig.6)。

4. 好中球エラスターゼ試験紙法の SBP 腹水検体に対する特異性

凍結保存した SBP 急性期およびその回復期例の腹水上清を室温で解凍し、その原液中に好中球エラスターゼ試験紙を浸け、10 分後に目視によりコントロールラインおよびテストラインの有無を確認した。その結果、SBP 急性期の 5 検体すべてにコントロールラインおよびテストライン両方が確認されたが、SBP 回復期例ではコントロールラインのみが目視され、テストラインは確認されなかった (Fig.7)。また、非 SBP 例の腹水においても、コントロールラインのみ陽性で、テストラインは確認されなかった。

Fig.7 急性期および回復期のSBP腹水の好中球エラスターゼ値と試験紙法との対比



* A: Acute Phase, R: Recovery Phase

D. 考察

門脈圧亢進症のうち肝類洞内圧の上昇をきたす病態では腹水が頻発する。腹水の発生には門脈圧亢進と腎でのナトリウム・水貯留が重要であり、全身の hyperdynamic state を背景に種々の神経性・体液性因子が複雑に関与しているとされるが、その詳細はいまだ明らかでない。さらに、腹水遷延例における利尿剤抵抗性の要因を腹腔内の因子に求めることができるか、SBP や HCC 合併が腹水難治化にかかわるか、これらの根底にある分子生物学的背景は何かなど、多くの未知の問題が残されている。我々は昨年度の分担研究において、強力な血管透過性因子である VEGF が難治性腹水中に有意に高値であること、SBP 腹水中に好中球エラスターゼが特異的に高値であることを確認し、その信頼性の高い迅速測定法について考察した。VEGF と好中球エラスターゼを軸として腹水研究を進める中で、炎症および線溶系の因子が各種の腹水病態に関与することが想定された。たとえば、VEGF が深く関わる血管新生病には慢性関節リウマチのような炎症性疾患が含まれ、また、創傷治癒過程でも炎症と血管新生が関連することが知られている。腹腔内の「急性炎症」である SBP はもとより、長期間の大量腹水が腹膜組織にストレスとして働き、それによって引き起こされる「慢性炎症」が腹水難治化の要因となることが推測される。そこで、今回我々は、炎症性細胞の遊走や活性化に関与する炎症性サイトカインの腹

水中での濃度を測定し、SBP や難治性腹水の病態との関連を検討した。あわせて、それらの測定値と採取した腹水症例の HCC 進行度との関連についても検討を加えた。その結果、SBP 急性期の腹水において SBP 回復期および非 SBP 例の腹水に比して、IL-6 および TNF- α が有意に高値を示した。この結果は SBP と腹水中サイトカインに関する諸家の報告と一致し、これらのサイトカインの上昇が SBP 診断の補助となりうることを示唆された。また、IL-6 と TNF- α はショック、DIC、多臓器不全を引き起こすエンドトキシンの生理作用を伸介するとされており、SBP の予後を規定する因子としても解析を行う必要があると考えられた。一方、難治性腹水と非難治性の腹水の間にはこれらの炎症性サイトカインの濃度に有意差を認めず、少なくとも VEGF との相互作用により腹水難治化に関与しているという証拠は得られなかった。HCC の進行度と炎症性サイトカインとの関連については、IL-8 が Stage II および IV の HCC 合併例において HCC 非合併例に比して有意に高値を示した。ちなみに、HCC によって産生された IL-8 が HCC の血管新生因子であるとする報告や血清 IL-8 高値と長径 5cm 以上の HCC 容積および進行した pTMN stage との間に有意な相関が認められ、かつ、その血清 IL-8 と血清 VEGF が強い相関を示すという報告もあり、HCC 症例において VEGF が血清 IL-8 産生を制御する可能性が示唆されている。今回の研究においては腹水採取症例の血清 IL-8 値が得られておらず、腹水 IL-8 値が血清値にどれだけ反映されるのかは論じられなかったが、我々の検討した HCC 症例における腹水の VEGF と IL-8 の間には明確な相関が認められず、血清中に認められる両者の相互作用とは別の機序により腹水の産生・維持に関与している可能性が示唆された。

次に、我々は腹水における線溶系と難治性腹水との関連に着目した。腹水が貯留する腹腔内は血漿中に比して明らかに線溶系亢進状態にあるが、1) 難治性腹水で有意に上昇する VEGF は線溶系因子と共同して血管周囲の線維化を促すこと、2) 非代償性肝硬変症例の腹膜において線維性肥厚が認められること、3) 難治性腹水症例にお

いて胸管のリンパ流が低下しており、その一因として腹膜・胸膜におけるリンパ吸収不全が関与する可能性が示唆されることが報告されている。そこで我々は、腹水の線溶系の低下が腹膜の線維性肥厚を引き起こし、それに引き続いて起こるリンパ吸収障害が腹水の難治化に関与するという仮説を立て、腹水の線溶系因子と腹水の病態との関連を検討した。その結果、難治性腹水は非難治性腹水に比して各線溶系因子の濃度において明らかな有意差を認めなかったが、tPA/PAI-1 比が有意に低値を示した。線溶系の基質である plasminogen は肝で産生され、本研究の対象症例は基本的に産生低下状態にあり、かつ、その程度を均一化することは困難である。また、線溶系の最終産物である D-dimer も、その分解前物質である安定化フィブリンの腹腔内量に左右され、症例により差が大きい可能性がある。一方で tPA および PAI-1 は血管内皮細胞から産生され、両者のバランスにより線溶系を制御しており、本研究において認められた難治性腹水中の tPA/PAI-1 比の低下は線溶系が抑制されているひとつの鋭敏な指標となりうると考えられる。また、今回の検討では SBP 急性期および回復期の腹水 plasminogen 値が対照群に比して有意に低値を示した。SBP は再発率の高い病態であり、その発症に関与する患者側および腹水側の背景因子が知られているが、この腹水 plasminogen 低値がそれに当たるか否かは、さらなる SBP 症例の蓄積を待って検討を加える必要があると考えられる。SBP についてはこの腹水 plasminogen との関連以外では tPA/PAI-1 比を含む線溶系因子に有意な関連が認められなかった。また、全身の線溶系に影響を及ぼすことが予想される進行 HCC 合併例においても、同様に今回検討した腹水中線溶系因子は対照群との間に有意差を認めなかった。

ところで、昨年度の分担研究において我々は SBP の診断に腹水好中球数の計測が必須であるが、実際の計測が煩雑でかつ熟練を要し、施設によっては確定診断に至れない可能性を指摘した。さらに、SBP の迅速診断のため、切迫早産を引き起こす絨毛膜羊膜炎の診断に用いられている好中球エラスターゼの自動分析装置を用いたラテックス

免疫凝集比濁法を腹水検体に応用し、その測定系が SBP 診断に高い信頼性と特異性を持つことを示した。そこで、本年度の研究では、さらなる SBP 迅速診断のために前述のラテックス免疫凝集比濁法と同じ抗好中球エラスターゼ抗体を用いた試験紙法の腹水検体への適用を検討した。この試験紙は前述の絨毛膜羊膜炎の診断用に設計されており、子宮頸管部粘液抽出物の代わりに保存腹水の上清中に試験紙を浸し、10 分後に判定を行った。その結果、SBP 急性期腹水の 5 検体すべてに陽性を示したのに対し、SBP 回復期の腹水を含めた非 SBP 腹水はすべて陰性であった。今後さらに診断基準に合致した SBP 症例を蓄積し、それらの腹水検体を用いてこの試験紙法の SBP 特異性を確認する必要があるが、この方法により腹水採取直後のベットサイドでの診断が可能となれば SBP の早期診断がより普及し、ひいては SBP に続発する重篤な腎障害の合併の阻止や既往 SBP 感染者に対する予防対策につながるものと期待される。

E. 結論

当施設において平成15年度より保存している肝硬変患者から得られた腹水について、各種サイトカイン、線溶系因子、顆粒球エラスターゼを測定するとともに、その背景病態との対比を行い、以下の結論を得た。

- 1) 腹水中の IL-6 および TNF- α の動態は特発性細菌性腹膜炎(SBP)の病態を反映し、また、Stage II 以上の肝細胞癌に合併する肝硬変腹水中の IL-8 が有意に高値を示した。
- 2) 線溶系因子では難治性腹水において有意に tPA/PAI-1 比が低値を示したことから、腹水の難治化に tPA 系を介した線溶抑制の機序が関与する可能性が示唆された。
- 3) 切迫早産を予防するために用いられている子宮頸管粘液中好中球エラスターゼ検出用試験紙の腹水検体への適用を検討した結果、SBP 腹水が高い特異的をもって陽性を示し、同試験紙法が SBP の早期診断に有用であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

2. 学会発表

1) 山崎正晴、藤本正男、吉治仁志、植村正人、丹羽欣正、佐野麗子、山下幹男、増谷喬之、岡本康幸、神谷正己、福井 博：特発性細菌性腹膜炎(SBP)の診断におけるラテックス免疫凝集法(LIA)を用いた腹水顆粒球エラスターゼ(GE)測定の有用性. 第 47 回日本臨床検査医学会近畿支部総会. 奈良. 6.12,2004

2) 福井 博：門脈圧亢進症と腹水治療「病態に応じた治療選択」. 第 11 回日本門脈圧亢進症学会総会. 東京. 9.2,2004

3)山崎正晴、藤本正男、吉治仁志、植村正人、福井 博：腹水顆粒球エラスターゼ測定による特発性細菌性腹膜炎の迅速診断. 第 46 回日本消化器病学会大会. 福岡. 10.21-23, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

肝硬変における就寝前分岐鎖アミノ酸ならびにエネルギー投与の効果

研究分担者：森脇 久隆

岐阜大学医学部臓器病態学講座消化器病態学分野教授

研究要旨：肝硬変患者における就寝前分岐鎖アミノ酸ならびにエネルギーの投与は血清アルブミン値や筋肉量の改善をもたらし、患者の予後や QOL の改善につながる可能性が示唆された。

共同研究者；三輪佳行、福島秀樹

A. 研究目的

肝硬変患者は蛋白とエネルギーの両者が不足する蛋白・エネルギー低栄養状態（protein-energy malnutrition: PEM）にあり、その程度が患者の予後や QOL に影響を及ぼす。近年、患者のエネルギー代謝異常に対し、就寝前エネルギー投与の有効性が報告されている。一方、分岐鎖アミノ酸（branched-chain amino acids: BCAA）は肝硬変患者における低アルブミン血症の治療に用いられ、患者の予後や QOL の改善につながることを報告されている。我々はこれまでエネルギー代謝異常を認める肝硬変患者に対して糖質をベースとした経腸栄養剤を就寝前に投与することが、患者のエネルギー代謝異常を改善することを明らかにした。また、就寝前の BCAA 投与により短期的には Fischer 比や窒素バランスを改善し、それを長期に継続することでアルブミン合成に有効であることを報告した。そこで今回我々は就寝前にエネルギーと BCAA を豊富に含んだ肝不全用経腸栄養剤（アミノレバン EN[®]）を投与することで血清アルブミン値や筋肉量、脂肪量などの改善につながるか否かにつき検討したので報告する。

B. 研究方法

対象：ウイルス性肝硬変で呼吸商（respiratory quotient: RQ）が 0.87 以下、血清アルブミン値が 3.5g/dl 以下と PEM の合併を認める患者 5 名（平均年齢 71.8±6.3 歳、男性 3 名、女性 2 名、HBV 2 例、HCV 3 例、Child-Pugh 分類 A: 4 例、B 1 例）。但し、腹水、食道静脈瘤（破裂のリスクのあるもの）、肝性脳症（II 度以上）、黄疸（T-Bil ≥ 3.0）、肝臓癌の合併例は除いた。なお、患者に研究の趣旨と起こりうる副作用につき説明し、同意の上、研究に参加していただいた。

方法：外来にて 30-35kcal/kg/日のエネルギー量、1.3g/kg/日の蛋白量を研究期間中摂取するように食事指導を行った。2 週間後、早朝空腹時に血液検査、間接カロリーメーター、身体計測を施行した。その後、患者をランダムに 2 群に分け、一群には朝食後（9 時）に肝不全用経腸栄養剤（アミノレバン EN[®] 1 包 210kcal, BCAA 6g）を投与し、もう一群には就寝前（23 時）に投与した。栄養剤投与開始後もエネルギー、蛋白量の 1 日の総摂取量に変化がないように 2 週間に 1 回、管理栄養士による栄養指導を継続した。栄養剤開始 1 ヶ月後、2 ヶ月後、3 ヶ月後に開始時と同様の項目を測定した。さらにその後の 3 ヶ月間は栄養剤の投与時間を変更してクロスオーバー試験とし、同項目を 1 ヶ月毎に測定した。項目は血液検査では血清アルブミン値、プロトロンビン時間、ヘパプラスチンテスト、

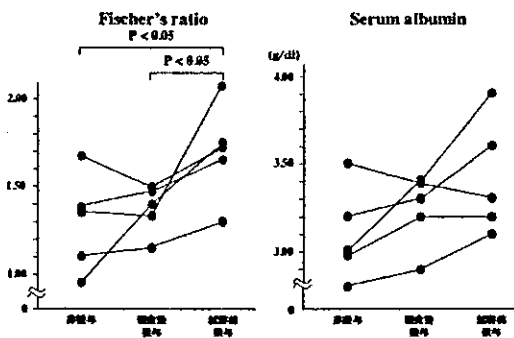
空腹時血糖、アミノ酸分析により Fischer 比 (BCAA と AAA(aromatic amino acid)の比) を、間接カロリーメーターでは安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure: REE)、RQ、非蛋白呼吸商 (nonprotein RQ: npRQ)、各基質の燃焼比率を測定した。また、Harris-Benedict の理想式より basal metabolic rate (BMR)を求め、REE と BMR の比を算出した。さらに身体計測では体重、BMI(body mass index)、上腕周囲(arm circumference: AC)、上腕筋囲(arm muscle circumference: AMC)、上腕三頭筋皮下脂肪厚 (triceps skinfold thickness: TSF)、下腿周囲長(calf circumference: CC)を検討項目とした。

結果はいずれも栄養剤投与前、朝食後投与と3ヶ月後、就寝前3ヶ月後で比較検討した。

C. 研究結果

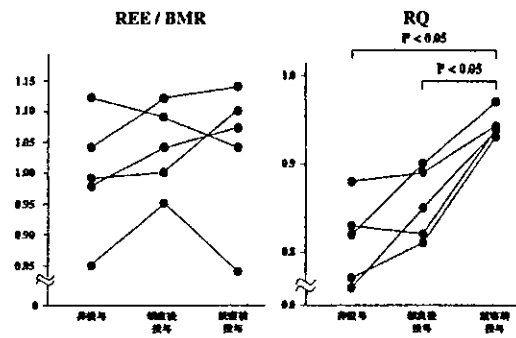
血液検査では Fischer 比は就寝前投与で非投与時、朝食後投与時と比較して有意に改善した。血清アルブミン値は朝食後投与で非投与時より上昇し、就寝前投与でさらに上昇する傾向にあった (図1)。

図1. LESの血漿アミノ酸値、血清アルブミン値に及ぼす影響



エネルギー代謝の検討では RQ、npRQ は朝食後投与で非投与時と比較して改善する傾向にあり、就寝前投与では非投与時、朝食後投与時と比較して有意に改善した (図2)。基質の燃焼率では糖質の燃焼率は RQ 同様に就寝前投与で有意に上昇し、脂質の燃焼率は有意に低下した。REE/BMR は明らかな変化はみられなかった。

図2. LESのエネルギー代謝に及ぼす影響



身体計測では体重、BMI が就寝前投与で非投与時、朝食後投与時と比較して有意に増加した (図3)。また、AC、AMC、CC は朝食後投与で非投与時と比較して有意に増加し、さらに就寝前投与では朝食後投与より有意に増加した。TSF は明らかな変化は認めなかった。

図3a. LESの身体計測値に及ぼす影響

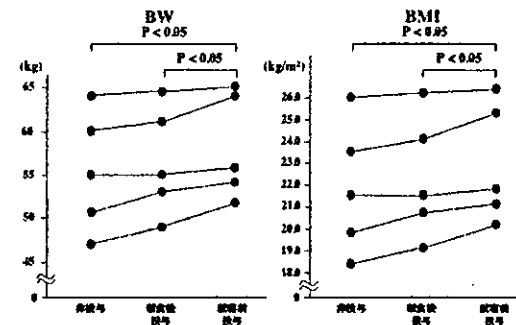


図3b. LESの身体計測値に及ぼす影響

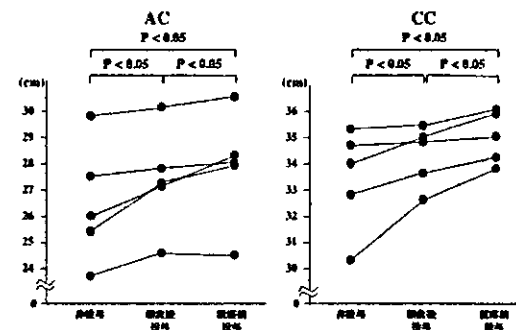
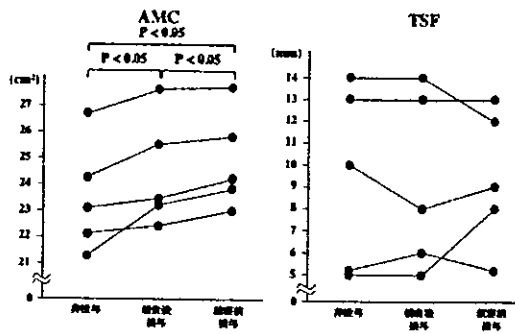


図 3c. LESの身体計測値に及ぼす影響



D. 考察

肝硬変患者はエネルギーと蛋白が共に不足した PEM にあり、それが患者の予後や QOL に影響を及ぼす。その原因の 1 つにエネルギー代謝異常がある。肝硬変になると肝臓での糖の蓄積が欠乏し、夕食から次の日の朝食までの約 12 時間の絶食が健常人の約 3 日間の絶食に相当し、早朝空腹時には糖質の利用率は低下し、体脂肪や体蛋白の異化が亢進する。さらにこのエネルギー代謝異常は肝硬変の重症度に併行して悪化し、患者の予後に影響を及ぼす。近年、肝硬変のエネルギー代謝異常に対して LES (late evening snack) の有効性が報告されている。しかし、多くの報告が短期的な評価であり、数ヶ月に及ぶ長期の報告は少ない。また、LES の内容は糖質を主体とした報告が多く、肝硬変で低下している BCAA の投与についての報告はなかった。我々はこれまで PEM を有する肝硬変患者に BCAA を就寝前に投与することで短期的には窒素バランスと Fischer 比を、長期的には血清アルブミン値を改善することを明らかにした。そこで今回はエネルギーと BCAA を同時に投与し、それが PEM の改善につながるのか否かを検討した。評価項目としては RQ、血清アルブミン値、AMC や TSF といった身体計測値を選択した。これらはすでに肝硬変患者の予後に影響を及ぼすことが明らかにされているからである。結果は RQ、血清アルブミン値、AMC の改善をみた。RQ の改善は短期的にはすでいくつかの報告があるが、LES を長期に継続することでその改善が維持されることが示された。血清アルブミン値の改善は BCAA の就寝前投与の効果が考えられ、Fischer 比を夜間により高値

に保つことがアルブミン合成に有効に働いたことが示唆された。さらに身体計測値においては就寝前のエネルギーならびに BCAA が体蛋白や脂肪の異化を抑制するだけでなく、AMC や CC といった体蛋白、筋肉量を増加させる結果をえた。我々は腹水を有する肝硬変患者に糖質を主体とした経腸栄養剤を就寝前に長期投与し、TSF と腹水の改善をみた症例を経験している。今回の対象者は外来通院中の代償性肝硬変患者であり、運動量の制限はなかった。TSF でなく、AMC が改善した理由としては BCAA の体蛋白合成の効果のほかに、患者個々の運動量の違いによる可能性が推察される。

LES の長期投与の問題点としては体重、BMI の増加があり、今回の検討では体脂肪の増加はみられなかったが、過剰なエネルギー投与は肝組織の脂肪化につながる可能性がある。肝組織の脂肪化は肝硬変の病態の悪化につながり、癌の合併にも影響を及ぼすとの報告がある。したがって LES を施行するにあたり、総摂取エネルギー量が過剰にならないように食事指導は重要であり、血液検査や身体計測などの定期的な栄養アセスメントは必須であると考えられる。

E. 結論

PEM 合併肝硬変患者に対する就寝前エネルギー・BCAA 投与はエネルギー代謝を改善し、血清アルブミン値や AMC の改善につながることを示唆された。今後は運動量と AMC の改善効果を明らかにし、長期 LES が患者の QOL や予後の改善につながるか否かにつき検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特に記載することなし。

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 福島秀樹, 白木亮, 村上啓雄 森脇久隆, Effect of Long-term Late Evening Snack on Protein-Energy Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. Clinical Nutrition Week 2005 (ASPEN) 2005 年 2 月 1 日 Orlando, Florida (U.S.A)

2) 福島秀樹, 白木亮, 森脇久隆, 肝硬変患者
肝硬変患者に対する LES(late evening snack)
による栄養治療の効果. 第 20 回日本静脈経
腸栄養学会 2005 年 2 月 17 日 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に記載することなし。