

200831023A

厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服緊急対策研究事業

肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養療法の
ガイドライン作成を目指した総合的研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 一幸

平成21(2009)年3月

目 次

序	研究代表者 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 鈴木 一幸	1
I. 総括研究報告		
	肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養療法のガイドライン作成を目指した総合的研究 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 鈴木 一幸	3
	資料 1) 共同研究：分岐鎖アミノ酸製剤による肝癌治療後の再発抑制効果に関する 臨床共同研究	
	2) 多施設共同研究：肝硬変患者における栄養摂取状況と病態の進展に関する 大規模実態調査 研究計画書	
II. 分担研究報告		
1.	肝硬変に対する分岐鎖アミノ酸製剤の使用状況と発癌率 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 鈴木 一幸	45
2.	肝硬変の栄養学的病態に関する多施設共同実態調査 盛岡市立病院 加藤 章信	49
3.	慢性肝疾患患者における栄養摂取状況の現状 獨協医科大学越谷病院 消化器内科 鈴木 尙知	52
4.	メタボリック症候群合併肝硬変の現状と分岐鎖アミノ酸製剤による治療効果の検討 兵庫医科大学 内科学肝胆膵科 西口 修平	54
5.	肝硬変の鉄代謝異常 -非トランスフェリン結合鉄の測定- 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 高後 裕	59
6.	慢性肝疾患における微量元素（特に亜鉛を中心とした）動態、BCAA療法の検討 大阪厚生年金病院 内科 片山 和宏	61
7.	α -グルコシダーゼ阻害剤併用LESの効果について 山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学 坂井田 功	64
8.	肥満関連肝発癌モデルにおける分岐鎖アミノ酸の抑制効果に関する基礎的研究 岐阜大学大学院医学系研究科 腫瘍制御学講座消化器病態学分野 森脇 久隆	67
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	書籍・雑誌	71
IV. 研究成果の刊行物・別冊		73
V. 班員名簿		203

序

この度、2008年厚生労働省科学研究補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業として研究課題「肝発癌を視野に入れた肝硬変の栄養療法のガイドライン作成を目指した総合的研究」が採択され、3年間の研究事業が開始されることとなった。

肝炎等克服緊急対策研究事業では、社会的にも問題となっているB型肝炎ウイルス(HBV)およびC型肝炎ウイルス(HCV)による肝癌撲滅を目指し、HBV・HCV慢性肝疾患の病態解析とともにインターフェロン・核酸アナログ製剤による抗ウイルス療法を中心とした治療法の標準化が積極的に進められてきており、新規治療法の開発も開始されている。さらに、国の施策として肝炎治療特別促進事業が開始され、インターフェロン治療に対する医療費助成等も開始された。

栄養療法については2008年のウイルス性肝硬変に対する包括的治療ガイドラインにおける肝機能の維持と肝発癌の抑制を目指した治療法の項目に分岐鎖アミノ酸顆粒製剤および鉄制限食を含めた瀉血療法が初めて提示され、また、栄養補助療法の重要性も指摘された。しかしながら、これらの治療法が、肝硬変の肝発癌を真に抑制するか否かについては今後更なる検証が必要と考えている。

わが国の肝硬変患者の肥満度をみるとBMI25以上の患者が30%を占め、肥満および肥満関連病態(糖尿病、メタボリックシンドローム)が発癌のリスクをさらに高める可能性があることより、肥満肝硬変患者に対する栄養療法は極めて重要と考える。一方、肝硬変患者の栄養摂取状態を調査すると三大栄養素の摂取量の偏りや栄養摂取不足例も未だ多く存在している。肝硬変の栄養代謝異常は蛋白・エネルギー代謝異常に代表されるが、他の栄養素の代謝異常も多彩であり、その程度は肝の重症度に左右される。したがって、肝硬変患者に対する栄養療法のガイドライン作成にあたっては身体計測を含めた栄養代謝異常を多方面より検討し、かつ肝の重症度や成因を加味したガイドラインを視野に入れ必要があると考えている。

初年度の活動報告書を刊行するにあたり、協力いただいた各研究分担者および研究協力者に深謝するとともに本研究が円滑に進捗し、最終目標に少しでも到達できるよう努力していきたいと考えている。最後に、厚生労働省健康局肝炎対策推進室ならびに国立感染症研究所の方々のご指導、ご支援に厚く御礼申し上げます。

厚生労働省科学研究補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業
肝発癌を視野に入れた肝硬変の栄養療法の
ガイドライン作成を目指した総合的研究班
研究代表者 鈴木 一幸
平成21年3月

I. 総括研究報告

肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養療法のガイドライン作成を目指した総合的研究

研究代表者 鈴木 一幸

岩手医科大学医学部 消化器・肝臓内科分野 教授

研究要旨：肝硬変患者に対する栄養療法のガイドラインはがわが国ではいまだ明確に提示されていない。そこで、わが国の肝硬変患者に見合った栄養療法のガイドライン作成を目指した研究班を発足させ、1年目は以下の点を中心に活動を行った。1) 班研究の趣旨・目的、到達目標を分担研究者および研究協力者に周知徹底を行い、分担研究者の個別研究を明確にした。2) 肝硬変患者の成因別にみた肥満度を調査した。3) C型慢性肝炎・肝硬変患者における栄養摂取状況を調査し、肥満度ならびに血清アルブミン濃度との関連を検討した。4) C型肝硬変患者ごとにメタボリックシンドローム合併例における栄養代謝動態を肥満度および肝重症度、発癌率との関連を検討した。5) 肝硬変患者における分岐鎖アミノ酸製剤 (BCAA顆粒、肝不全用経腸栄養剤) の使用状況を調査し、使用の有無による累積生存率・発癌率をretrospectiveに検討した。6) 鉄代謝異常を正確に把握するための非トランスフェリン結合鉄測定法を確立した。7) 肝硬変患者の亜鉛動態に及ぼす利尿薬の影響について検討した。8) 就眠前軽食 (LES) としての肝不全用経腸栄養剤の有用性と耐糖能異常との関連を検討し、ことに α -グルコシダーゼ阻害薬の効果を検討した。9) 肥満関連肝発癌モデルを作成し、分岐鎖アミノ酸の抑制効果に関する基礎的検討を行った。10) 2年次から行う前向き共同研究 (全国多施設による食事栄養摂取状況調査、BCAA顆粒による二次発癌抑制効果に関する研究、鉄代謝に関する研究、新たな亜鉛製剤の有用性に関する研究など) を立案し班会議での議論を経て行うこととした。

研究分担者

鈴木 壹知 (獨協医科大学越谷病院 消化器内科 准教授)

加藤 章信 (盛岡市立病院 院長)

高後 裕 (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 教授)

西口 修平 (兵庫医科大学内科学 肝胆膵科 教授)

森脇 久隆 (岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学分野 教授)

坂井田 功 (山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学 教授)

片山 和宏 (大阪厚生年金病院 内科部長)

研究協力者

遠藤 龍人 (岩手医科大学内科学講座 消化器・肝臓内科分野 講師)

A. 研究の目的

肝硬変の成因としてウイルス性（B型、C型）、アルコール、自己免疫、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などがあげられるが、ウイルス性ことにC型が約60%を占める。いずれの成因による肝硬変も肝癌の発生母地となるが、わが国ではウイルス性の肝硬変が多いことから、その根治的な治療法として抗ウイルス療法が期待されている。しかしながら、わが国の肝硬変患者は高齢化が進んでおり、その抗ウイルス学的効果（ウイルス消失）は慢性肝炎に比べてあまり期待できず、適応症例であっても副作用発現により治療継続が困難となる可能性も高い。また、最近ではNASHからの肝硬変および肝癌例の増加が予測されてきている。慢性肝疾患と栄養療法に関しては、①C型慢性肝炎に対する瀉血療法・鉄制限食併用が肝炎の進展抑制に有効、②抗ウイルス療法がインスリン抵抗性を改善する、③肝硬変に対する分岐鎖アミノ酸（BCAA）療法、あるいは亜鉛製剤の併用が蛋白栄養代謝異常の是正に有効であり肝硬変の予後を改善し、さらには肝発癌の抑制効果をもたらす可能性がある、などが報告され注目されている。しかしながら、肝硬変患者に対する栄養療法はESPENのガイドラインに準じて行われており、わが国では十分に議論されてきたとは言い難い。そこで、本研究では①種々の成因別による肝硬変例の身体計測・肥満度・栄養摂取状況の調査、②肝硬変の新たな栄養指標の開発（従来用いられている血清アルブミンと同等あるいはこれに変わる新たな指標）、③鉄、亜鉛、セレンなどを含む微量元素動態の解析、④糖質代謝、蛋白・エネルギー代謝、脂質代謝異常の解析、⑤低栄養状態と免疫との関連、⑥瀉血・鉄制限食あるいは亜鉛補充療法の有効性、⑦BCAA療法による肝発癌抑制効果、⑧分割食

の効果、⑨国内外の栄養療法に関する文献収集と解析、などを総合的に研究し、わが国の肝硬変患者に見合った栄養療法のガイドラインの作成を目標にして研究する。肝硬変の食事療法については高蛋白・高カロリー食が良い、鉄含有量の多い所謂「肝臓によい食品」の摂取が良い、などの認識が一般国民に普及しているが、これらの認識を早急に改善し適切な栄養療法の普及・啓発に努めることは肝硬変の病態改善のみならず肝発癌の防止につながる可能性がある。

B. 結果

1. 肝硬変患者の成因別にみた肥満度、栄養代謝異常の現況

加藤分担研究者は、全国16施設の協力を得て2007年5～6月に外来受診した肝硬変患者の肥満度（BMI）、成因、各種血液生化学検査値、肝性脳症、腹水の有無、肝癌の既往などの項目についてアンケート調査を行った。733例の症例が登録され、そのうちBMIの測定に影響する有腹水例、肝癌既往例（肝癌治療による影響を考慮）を除く448例（平均年齢65.9歳）について解析したところ、全体の平均BMIは23.7（kg/m²）であったが、18.5以下が6.5%、25以上が32.4%であった。さらに、成因別に検討したところ、BMI25以上の頻度はB型30.2%、C型29.4%、アルコール性42.9%、その他39.3%であった。すなわち、わが国の肝硬変の成因の中心を占めるC型において約3割の患者が肥満傾向にあることを明らかにした。この成績は肝硬変患者の栄養療法を考える上で貴重であり、肥満度と肝重症度との関連を含めて次年度以降に検討すべき課題と考える。

西口研究分担者は入院加療を受けたC型

肝硬変480例についてBMI別に各種生化学的検査値、合併症頻度を比較検討したが、25%がBMI25以上であり、これらの患者においてはHOMA-IRで表されるインスリン抵抗性の頻度が有意に高いこと、血小板数、プロトロンビン時間、BTRが有意に低いことを示した。また、HOMA-IRはBMI25以上の例で重症度とともに低下傾向を示すことを示した。さらに、BMIと合併症の頻度との関連を検討したが、今回の検討ではBMI25以上の例で肝発癌率が高いとの結果は得られなかった。BCAA製剤が肥満例でインスリン抵抗性を改善し肝発癌を抑制するという報告がある一方、肥満例に対するLES施行例で発癌率が高い傾向にあるという報告 (Hepatol Res 2008; 38:860) もみられることから、今後、肝発癌抑制効果を検討する上では、BCAA製剤の種類、投与方法なども考慮して検討すべきと考えられる。

2. 肝硬変患者の栄養摂取状況

鈴木 (杏) 研究分担者はウイルス性慢性肝炎及び肝硬変として外来通院中の312例についてESPENガイドライン1997に準じて栄養摂取状況を調査し、BMIおよび血清アルブミン濃度との関連を含めて検討した。肝硬変患者では慢性肝炎患者に比し脂質エネルギー比が有意に低下しており、さらに重症度の進行とともに標準体重当たりの炭水化物の摂取量が低下していることを見出した。また、肝硬変患者の蛋白・エネルギー代謝状態と栄養摂取状況とは一致せず、血清アルブミン濃度と蛋白摂取量とも一致しない例も多く認めることを報告している。肝硬変患者の栄養摂取状況については次年度に微量元素 (Fe, Zn) を含む全国調査を再度実施する予定であり、性差、年齢別、成因別、及び栄養代謝異常との

関連を明らかにしたいと考えている。

3. 肝硬変の鉄代謝異常

C型慢性肝炎を含む種々の成因による慢性肝疾患において肝内の鉄過剰蓄積が酸化ストレスを増強し、肝病変の進展に関与することが知られている。したがって、肝硬変の栄養療法ガイドライン作成に際して、適切な鉄摂取量を提示することは極めて重要と考えられる。肝細胞内での酸化ストレスの増強には不安定自由鉄である非トランスフェリン結合鉄 (NIFI) が最も関連しているが、これまでは血中NIFI濃度の測定が困難であった。高後研究分担者は新たに高感度の血中NIFI濃度の測定法を開発しその測定を開始しているが、肝硬変患者では健常者に比し有意に血中NIFI濃度が高いことを確認した。今後、肝病態との関連を含めて肝硬変患者における血中NIFI濃度測定の意義を明らかにすることが期待される。

4. α -グルコシダーゼ阻害薬併用によるLESの効果

坂井田研究分担者はLESとして肝不全用経腸栄養剤 (アミノレバンEN) 1包を服用している肝硬変患者11名に対して α -グルコシダーゼ阻害薬 (Voglibose 0.2mg) を3ヶ月間併用し、投与前後に間接熱量計測定、75g経口ブドウ糖負荷試験を行い、耐糖能異常に及ぼす影響を検討した。その結果、 α -グルコシダーゼ阻害薬の併用によりグルコースAUCが有意に改善すること、エネルギー代謝では非蛋白呼吸商の改善、糖質燃焼比率の増加と脂肪燃焼比率の低下を認めている。なお、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用による重篤な有害事象は認めなかった。したがって、耐糖能異常を伴う肝硬変患者にLESを実施する場合には α -グルコシダーゼ阻害薬の併用

も有効な治療法である可能性がある。

5. 肥満関連肝発癌モデルにおけるBCAAの基礎的検討

森脇研究分担者は肥満関連肝発癌モデル (C57BL/KsJ-db/db) を用いてジメチルニトロサミンを2週間自由飲水にて投与し、BCAA投与群と非投与群に分けて発癌率を検討した。その結果、BCAA投与群では非投与群に比し有意に腫瘍発生が低率で、血清ALT値も低値であった。また、BCAA投与群では肝内脂肪量が低く、線維化抑制も認め、そのメカニズムとしてインスリン抵抗性の改善が関与している可能性を示唆した。

D. 考察

肝硬変患者に対する栄養療法のガイドラインを作成するためには、まず現状の肝硬変患者の栄養摂取状況、肥満度を含めた栄養代謝病態を把握し、その上で方策を立案することが重要である。したがって、初年度は各研究分担者・研究協力者に本研究の趣旨・目的・到達目標を周知徹底し、各研究分担者が行う研究課題や共同研究計画についての議論を高めた。ガイドラインを作成するためには検討する課題が多く、限られた研究期間の中で何を重点的に検討するかは難しいが、肝硬変に特徴的な蛋白・エネルギー代謝異常 (PEM) の病態解明とその是正に資する対策については可能なかぎり提示できるように検討して行きたいと考えている。さらに、C型肝炎による肝硬変患者が多いわが国では、発癌に鉄代謝異常とともに酸化ストレス、インスリン抵抗性などの病態が複雑に関連していることから、ガイドラインを作成する上では栄養療法による発癌抑制も視野に入れて研究を行うことが重要である。

BCAA顆粒製剤はわが国において開発された

経口アミノ酸製剤であり、大規模多施設臨床試験において非代償性肝硬変の長期予後 (イベント発生率を含む生存率) やQOLを改善することが初めて実証された薬剤である。さらに、同臨床試験のサブ解析によりC型肝硬変例のうちBMIが25以上の男性における肝発癌率が食事療法群に比較して有意に抑制されることが報告され、BCAAの発癌抑制効果がにわかに注目されてきた。その後、代償性肝硬変における二重盲検試験においてもBCAA顆粒製剤が有意に肝発癌を抑制するとの報告がなされ、2008年度の肝硬変の標準的治療ガイドラインに初めて栄養療法としてのBCAA顆粒製剤の投与が推奨されている。BCAA顆粒製剤による発癌抑制作用機序の解明は今後の課題であるが、最近の知見としてインスリン抵抗性の改善、酸化ストレス状態の改善などが関与すると報告されている。いずれにしても、肝硬変の栄養療法のガイドラインを作成するためには、BCAA顆粒製剤の肝発癌抑制効果を臨床的に明確にすることが重要と考えられる。

また、今回の検討より、BCAA製剤の使用実態が明らかにされたが、同じ重症度 (Child-Pugh grade B) であっても非投与例に比較して背景因子、肝機能などに差異を認めており、多施設共同研究を行う際にはこれらの点を十分に考慮した比較試験を設定する必要があると思われる。

E. 結論

肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養療法ガイドラインの作成を目指した研究班を組織し、その研究を開始した。

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe Y, Kato A, Sawara K, Butterworth RF, Sasaki T, Terasaki K, Sera K, Suzuki K. Selective alterations of brain dopamine D2 receptor binding in cirrhotic patients: results of ^{11}C -N-methylspiperone PET study. *Metab Brain Dis* 2008;23:265-274.
- 2) Kato A, Watanabe Y, Sawara K, and Suzuki K: Diagnosis of sub-clinical hepatic encephalopathy by neuropsychological tests (NT-tests). *Hepatol Res* 2008;38 (Suppl1):S112-127.
- 3) 鈴木一幸：消化器疾患②肝疾患. 病態栄養ガイドブック (改定第2版). メディカルレビュー社、2008, p120-127.
- 4) 黒田英克、小野寺美緒、柿坂啓介、館道芳徳、及川隆喜、片岡晃二郎、高橋裕也、葛西幸穂、八角有紀、牛尾 晶、佐原 圭、宮本康弘、及川寛太、熊谷一郎、渡辺雄輝、宮坂昭生、葛西和博、遠藤龍人、阿倍弘一、滝川康裕、鈴木一幸：当科における肝硬変の成因別頻度. 2008肝硬変の成因別実態 (恩地森一監修). 中外医学社、2008, p42-46.
- 5) 鈴木一幸、滝川康裕：肝硬変の治療. *Annual Review消化器* 2008, 中外医学社、2008, p118-123.
- 6) 加藤章信, 鈴木一幸. 肝胆膵疾患の栄養療法. *薬局* 2008; 59 臨時増刊号: 261-269 (2008)
- 7) 加藤章信: 肝性脳症. 「今日の治療指針」山口 徹編, 医学書院. 東京. 2008;393-394
- 8) 加藤章信: 末梢静脈栄養法. 「全科に必要な栄養管理Q&A」東口高志編, 総合医学社. 東京. 2008;116-117
- 9) 加藤章信, 鈴木一幸: 身体計測. 「今日の病態栄養療法 改訂2版」渡辺明治編, 南山堂. 東京. 2008;17-20
- 10) 加藤章信: 食事療法. 「患者さんの質問に答える慢性肝疾患診療」松崎靖司編, 南山堂. 東京. 2008;22-26
- 11) Suzuki K, Suzuki K, Koizumi K, Takada H, Nishiki R, Ichimura H, Oka S, Kuwayama H. Effect of symptomatic gastroesophageal reflux disease on quality of life of patients with chronic liver disease. *Hepatol Res*. 2008;335-339.
- 12) Suzuki K, Suzuki K, Koizumi K, Ichimura H, Oka S, Takada H, Kuwayama H. Measurement of serum branched-chain amino acids to tyrosine ratio level is useful in a prediction of a change of serum albumin level in chronic liver disease. *Hepatol Res*. 2008;267-272.
- 13) 原なぎさ, 岩田加壽子, 岩佐元雄, 垣内雅彦, 加藤章信, 金野貴子, 鈴木老知, 大木智子, 竹井謙之他. 慢性肝疾患患者の健康食品摂取状況 - 多施設 (6施設) 調査の結果から -. *日本病態栄養学会雑誌*. 2007 ; 287-294.
- 14) 内田幸江, 奥住裕二, 谷直人, 鈴木老知他. 慢性肝疾患における栄養指標としての血清アルブミン値測定の問題点. *臨床病理*. 2006 ; 1008-1012.
- 15) 生田克哉, 鳥本悦宏, 高後裕：鉄代謝と病態. *日本臨牀* 2008 Mar ; 66(3):469-74
- 16) Kohgo Y, Ohtake T, Ikuta K, Suzuki Y, Torimoto Y, Kato J.: Dysregulation of systemic iron metabolism in alcoholic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol*.

2008 Mar;23 Suppl 1:S78-81.

- 17) Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J.; Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol*. 2008 Jul;88(1):7-15.
 - 18) 生田克哉, 佐々木勝則, 鳥本悦宏, 高後裕; 生体内不安定鉄と鉄毒性と鉄キレート療法. *血液フロンティア*2009 Feb ; 19 (2):31-39
 - 19) M Hayashi, K Ikezawa, A Ono, S Okabayashi, Y Hayashi, S Shimizu, T Mizuno, K Maeda, T Akasaka, M Naito, T Michida, D Ueshima, T Nada, K Kawaguchi, T Nakamura, K Katayama. Evaluation of the effects of combination therapy with branched-chain amino acid and zinc supplements on nitrogen metabolism in liver cirrhosis. *Hepatology Res* 2007;37:615-619.
 - 20) Effects of a late evening snack combined with a-glucosidase inhibitor on liver cirrhosis. Keiko Korenaga, Masaaki Korenaga, Koichi Uchida, Takahiro Yamasaki and Isao Sakaida : *Hepatology Research* 2008; 38: 1087-1097.
 - 21) M Shimizu, Y Shirakami, J Iwasa, H Moriwaki et al. Supplementation with Branched-Chain Amino Acids Inhibits Azoxymethane-Induced Colonic Preneoplastic Lesions in Male C57BL/KsJ-db/db Mice. *CLINICAL CANCER RESEARCH* (in press)
2. 学会発表
- 1) 遠藤龍人、加藤章信、鈴木一幸: 肝硬変合併肝癌における病棟型nutrition support team (NST) の有用性. 第94回日本消化器病学会総会パネルディスカッション、福岡、2008.5.8
 - 2) 牛尾晶、葛西和博、宮本康弘、佐原圭、及川寛太、黒田英克、鈴木一幸: 進行肝細胞癌に対する5FU/PEG-IFN α -2b併用療法. 第94回日本消化器病学会総会、福岡、2008.5.10
 - 3) 黒田英克、滝川康裕、鈴木一幸: 肝硬変の成因別実態. 第44回日本肝臓学会総会、松山2008.6.5
 - 4) 高橋裕也、鈴木一幸、佐原圭、遠藤龍人、加藤章信: 肝硬変における血清高分子アディポネクチン濃度: 身体計測, 蛋白・エネルギー代謝, 肝の重症度との関連. 第44回日本肝臓学会総会、松山、2008.6.5
 - 5) 宮本康弘、葛西和博、牛尾晶、佐原圭、黒田英克、鈴木一幸: Stage IV肝細胞癌に対するlow dose FP全身化学療法の検討. 第44回日本肝臓学会総会、松山、2008.6.5
 - 6) 及川純子、及川寛太、黒田英克、滝川康裕、鈴木一幸、上杉憲幸、菅井有、赤坂威一郎: FLDにおけるNASHの頻度と鑑別診断を目的とした臨床的検討. 第44回日本肝臓学会総会、松山、2008.6.6
 - 7) 葛西和博、黒田英克、牛尾晶、宮本康弘、佐原圭、及川寛太、鈴木一幸: 進行肝細胞癌に対するPEG-IFN α -2b/5FU併用療法の評価. 第12回日本肝臓学会大会、東京、2008.10.2
 - 8) 加藤章信、遠藤龍人、鈴木一幸: 肝性脳症. 第50回日本消化器病学会大会招聘講演特別企画、東京、2008.10.2
 - 9) 斎藤正紀、飯島尋子、西口修平: HCV

- 陽性肝硬変患者の病態栄養評価, パネル
ディスカッション 9 肝硬変・肝癌の
治療・代謝異常とその対策, JDDW東京
10.2. 2008
- 10) 齋藤正紀、下村壮治、西口修平：HCV
陽性慢性肝疾患における肝細胞癌とメタ
ボリック症候群の関連性の検討, シンポ
ジウム5 メタボリック症候群と消化器
癌, 消化器病学会総会 札幌 5. 2009発
表予定
- 11) Ikuta, K., Torimoto, Y., Hosok, T., Jimbo,
J., Shindo, M., Sato, K., Ohtake, T.,
Sasaki, K., Kohgo, Y. : Changes of the
Expressions of the Genes Involved in
Iron Metabolism by the Iron Chelation
Therapy in the Iron Overloaded
Mouse Model. Session Type: Poster
Session: 50th ASH Annual Meeting &
Exposition, December 6-9, 2008. San
Francisco, California, USA
- 12) 千葉三保、貫野知代、松浦民子、森口彩、
池澤賢治、小野亜紀子、岡林祥代、水野
龍義、赤坂智文、明田寛史、前田晃作、
内藤雅文、道田知樹、片山和宏. 肝硬変
における利尿剤投与における血中亜鉛濃
度の検討。第37回日本肝臓学会西部会。
2007年12月7 - 8日。長崎。
- 13) 片山和宏、西尾啓、千葉三保。肝硬変の
窒素代謝異常における亜鉛欠乏の意義と
その対策。シンポジウムⅢ 金属代謝異
常（鉄・亜鉛と肝障害）第12回日本病態
栄養学会。2009年1月10 - 11日。京都。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし。

厚生労働省科学研究肝炎等克服緊急対策研究事業

「肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドラインの作成に関する総合的検討」

共同研究案

「分岐鎖アミノ酸製剤による肝癌治療後の再発抑制効果に
関する臨床共同研究」

岩手医科大学 消化器・肝臓内科

岩手県盛岡市内丸19番1号

研究代表者：鈴木 一幸

第1版（作成日：2008年10月8日）

第2版（作成日：2009年1月16日）

第3版（改訂日：2009年2月12日）

【背景】

C型肝炎ウイルス（HCV）の持続感染者は肝癌のハイリスクグループであり、C型肝炎患者では年率7.9%、肝細胞癌の発症後は年率25%前後で異所性再発が見られる。近年、肝癌発生に肥満や糖尿病が関与しているという報告が数多くなされ、その原因としてインスリン抵抗性や脂質代謝異常、さらにそれらにより惹起される酸化ストレスなどが考えられている。このため、臨床的にも肝疾患患者に対する適切な栄養指導は、肝発がんのリスクを低減すると考えられている。

さらに、肝性脳症や非代償性肝硬変の低栄養状態の改善薬として使用されてきた分岐鎖アミノ酸（BCAA）製剤が、肝疾患の予後に関わる重大な合併症を抑制するという報告がなされた。さらに、その層別解析によりBMIが25以上、AFPが20ng/ml以上の患者などにおいて肝癌発症を抑制する可能性も示唆された。これはBCAAがmTORを介して高インスリン血症を改善することで酸化ストレスを軽減した可能性が考えられる。平成20年に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の研究班（熊田班）からウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドラインが示され、その中で肝機能を維持（ALT値・アルブミン値の改善）し肝発がんの抑制を目指す、という項目において、栄養療法として分岐鎖アミノ酸製剤（BCAA製剤）の投与が盛り込まれた。

しかし、BCAA製剤による肝硬変からの発がん抑制に関する臨床的なエビデンスは未だ十分ではなく、前述の研究においても肝硬変全症例の比較では発がん抑制効果は認められない。また、二次発がんの抑制が可能であるかについても未だ検討されていない。そこで、我々は、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「肝発がん抑制を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドラインの作成に関する総合的検討」（鈴木班）の共同研究として、外科手術またはラジオ波凝固療法（RFA）により原発性肝癌が根治した症例を対象に、BCAA製剤の肝癌再発への抑制効果についてランダム化比較試験を企画した。

【研究代表者および事務局】

岩手医科大学 消化器・肝臓内科学 鈴木 一幸

【登録センター】

兵庫医科大学 肝疾患センター

【試験薬の概要】

リーバクト® 顆粒（味の素ファルマ株式会社）

1. 組成

リーバクト顆粒は1包（4.15g）中下記の成分を含有する。

L-イソロイシン	952 mg
L-ロイシン	1904 mg
L-バリン	1144 mg

2. 効能又は効果

食事摂取量が十分にもかかわらず低アルブミン血症を呈する非代償性肝硬変の低アルブミン血症の改善

3. 用法及び用量

通常、成人に1回1包を1日3回食後経口投与する。

4. 用法、用量に関連する使用上の注意

- ・本剤は分岐鎖アミノ酸のみからなる製剤で、本剤のみでは必要アミノ酸の全ては満たすことはできないので、本剤使用時には患者の状態に合わせた必要蛋白量（アミノ酸量）及び熱量（1日蛋白量40g以上、1日熱量1000cal以上）を食事等により摂取すること。
- ・本剤の投与によりBUN又はアンモニアの異常が認められる場合、本剤の過剰投与の可能性があるので注意すること。
- ・本剤を2ヶ月以上投与しても低アルブミン血症の改善が認められない場合は、他の治療に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

【目的】

外科手術またはRFAによって根治した初発C型肝細胞癌を対象として、無作為にBCAA製剤投与群（BCAA顆粒：商品名リーバクト）と食事療法群に分け、BCAA製剤の肝癌再発抑制や生存率に及ぼす影響を検討する。

【適格基準】

1. 選択基準

下記項目を満たす外科手術またはRFAによって根治した初発肝細胞癌を対象とする。

- (1) 同意取得時の年齢が20歳以上の者
- (2) HCV RNA陽性のC型肝硬変で血清アルブミン値が2.8 g/dl以上3.5 g/dl以下の者
- (3) 上記疾患を背景とした初発肝細胞癌（肝外転移がなく、腫瘍数3個以内かつ腫瘍径3cm以下）を有する者。
- (4) 肝細胞癌の診断は、画像診断と腫瘍マーカーを用いて臨床的に判断する。これらにより確定診断できない症例は、病理所見を加味して診断する。
- (5) 上記肝細胞癌に対して外科手術またはRFAを施行して、治療終了後1ヶ月以上を経た時点で造影CTを実施し、再発が認められず臨床的に根治したと判断される肝細胞癌患者。造影CTが施行できない患者は造影超音波または造影MRIで根治性を確認する。

2. 除外基準

以下の者はエントリーできない。

- (1) 妊娠をしている者
- (2) 肝硬変に伴う腹水・浮腫または肝性脳症を合併する者
- (3) 肝内胆管癌や転移性肝癌患者
- (4) 十分な食事療法の継続が困難な患者
- (5) インスリン治療を要する糖尿病合併患者
- (6) 過去のIFN治療によってHCVが消失した患者（過去にIFN治療を行い無効であった症例はエントリー可能）
- (7) HCV以外にも、肝障害をもたらす以下の病因を有すると判断される患者
 - ・HBs抗原陽性者
 - ・アルコール多飲者（エタノール換算1日60g以上）
- (8) 下記の薬剤を投与されている患者
 - ・抗ウイルス薬（インターフェロン、ペグインターフェロン、リバビリン）
 - ・副腎皮質ホルモン製剤
 - ・BCAA顆粒製剤を含むBCAA製剤
- (9) 腎障害患者（腎不全など重篤な腎疾患のある患者、透析患者）
- (10) 重篤な心・肺疾患、血液障害、その他重篤な合併症を有する者
- (11) その他、主治医が不適切と判断した患者

【エントリー期間】

平成21年4月から平成23年12月。

【研究方法】

1. 同意取得、登録、割り付け

患者から文書同意を取得した日を登録日（エントリー日）とし、兵庫医科大学肝疾患センター（登録センター）に登録票をFAXまたはWEBにてエントリーする。登録センターは速やかに以下の2群に割り付けを行い担当医師へ連絡する。各群へは性別と治療法（外科治療とRFA）の偏りがないように、最小化法を用いたWEB中央登録方式により割り付けることとする。

(A) 食事療法単独群

(B) 食事療法+BCAA顆粒製剤投与（一日3包；毎食後4g/包）群

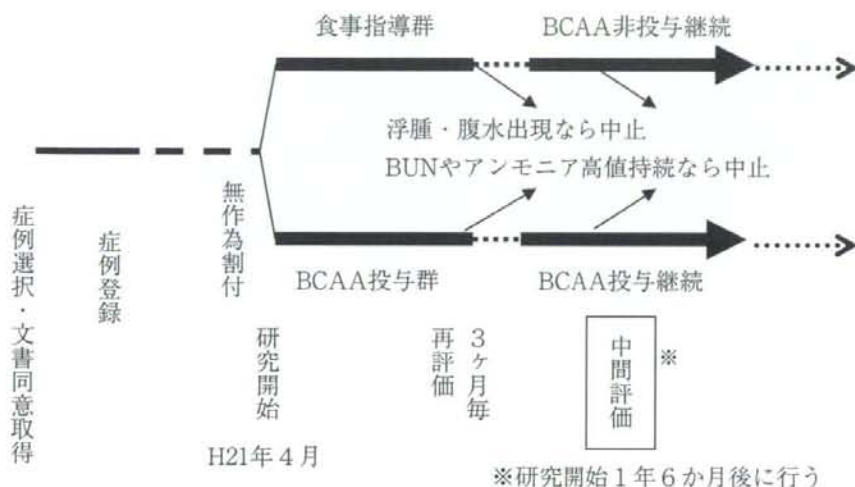
2. 治療の方法

- ・BCAA顆粒製剤投与群に割り当てられた場合には、登録日よりBCAA顆粒製剤を内服して試験開始とする。服薬状況の評価は管理栄養士が行うものとする。両群とも患者の栄養学的な

評価を行い、患者に見合った食事摂取量を設定し管理栄養士による十分な栄養指導を実施する。

- ・BCAA顆粒製剤投与群でBCAA投与を中止した者または服薬が6割以下（平均2包/日以下）と判断された者は、解析時に「処置違反例（用法・用量違反例）」として取り扱う。また、食事療法群において、腹水・浮腫または肝性脳症を認めた場合には、プロトコル治療を中止し、解析時に「中止例」として取り扱うものとする。（【データの取扱い】の1. 問題症例の定義を参照）

臨床研究デザイン



- ・両群とも以下の食事摂取カロリーをもとに食事摂取を行う。
- ・食事指導群は約200kcal/日のBCAA非含有LES（late evening snack）は可能とするが、1日の総摂取カロリーは同一とする。

<1日食事摂取量の目安>

- ・総カロリー : 30~35kcal/kg/日
- ・蛋白質 : 1.0~1.5g/kg/日
- ・脂質 : 総カロリーの25%

3. 栄養指導

本研究では個々の食事摂取状況が重要であるため、管理栄養士が試験開始前および試験開始後3ヶ月の時点で栄養評価（身長、体重、腹囲、上腕筋囲、上腕三頭筋皮下脂肪厚の測定および食事摂取量調査）と栄養指導を行い、その後も研究期間中、3ヶ月毎の定期的な栄養指導を実施する。

4. 併用禁止薬剤

治療期間中、下記の薬剤の併用は禁止する。

- ・抗ウイルス薬：インターフェロン、ペグインターフェロン、リバビリン等
- ・副腎皮質ホルモン製剤：プレドニゾロン®等
- ・BCAA顆粒製剤以外のBCAA製剤：アミノレバンEN®、ヘパンED®等

※グリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸などによる肝庇護療法の併用は妨げない。

【試験の中止（中止基準と手順）】

試験期間中に下記の中止基準に該当する事例が発生した場合には、速やかに試験責任医師・分担医師の判断により試験を中止する。

1. 登録センターによる割付け後からプロトコル治療開始までの中止

登録センターによる割付け後、下記の事例によりプロトコル治療が開始できなかった症例についても症例記録を作成し、患者背景および試験が実施できなかった理由を記録する。

- (1) 被験者の同意撤回
- (2) 被験者の治療中止の申し出
- (3) 転居等により被験者が来院しない場合
- (4) 原疾患の悪化や合併症の悪化のため、試験の継続が好ましくないと判断された場合
- (5) プロトコル治療開始後、不適格症例であると判明した場合
(具体的には、選択基準を満たさないこと、除外基準に抵触することが後に判明した場合)
- (6) その他、担当医師が被験者の安全性確保および自己決定権尊重のためにプロトコル治療の中止を判断した場合

2. プロトコル治療開始後の中止

プロトコル治療中に下記の事例が発生した場合にはプロトコル治療を中止し、必要に応じて適切な処置を行い、被験者の安全を確保するとともに、可能な限り観察・検査スケジュールに従い全ての観察および検査を実施する。また、中止時期、中止理由および中止後の経過について調査し、症例記録に記録する。

- (1) 被験者の同意撤回
- (2) 被験者の治療中止の申し出
- (3) 転居等により被験者が来院しない場合
- (4) 原疾患の悪化や合併症の悪化のため、試験の継続が好ましくないと判断された場合
(具体的には、食事療法群において、肝硬変に伴う腹水・浮腫の出現または肝性脳症を認めた場合 等)
- (5) 有害事象の発現のため、試験の継続が好ましくないと判断された場合
(具体的には、BCAA顆粒製剤投与群において、BUNまたは血中アンモニアの異常高値 (BUN 30 mg/dl以上、アンモニア100 μ g/dl以上) 持続を認めた場合 等)

- (6) プロトコル治療開始後、不適格症例であると判明した場合
(具体的には、選択基準を満たさないこと、除外基準に抵触することが後に判明した場合)
- (7) その他、担当医師が被験者の安全性確保および自己決定権尊重のためにプロトコル治療の中止を判断した場合

試験が開始された後、試験途中で来院しなくなった症例については、その理由や症例の経過、有害事象の有無、生存の確認を可能な限り調査する。

【エントリー数】

目標登録症例数：各群100症例

- ・年間イベント発生率25%
- ・観察期間2年
- ・ハザード比0.55
- ・ α レベル（有意水準）両側5%
- ・検出力80%

【有害事象の評価・報告】

1. 有害事象の定義

有害事象（AE: Adverse Event）とは、試験期間中に発生し、試験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気のことであり、当該試験薬との因果関係の有無は問わない。

薬物有害反応（ADR: Adverse Drug Reaction）とは、有害事象のうち、当該試験薬の使用との因果関係が否定できないもの（試験薬の使用との因果関係で「否定できない」と判定されたもの）をいう。

重篤な有害事象（SAE: Serious Adverse Event）とは、有害事象のうち以下のものをいう。

- (1) 死亡
- (2) 死亡につながるおそれのあるもの
- (3) 治療のために病院または診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 障害
- (5) 障害につながるおそれのあるもの
- (6) その他、1～5に準じて重篤であるもの
- (7) 後世代における先天性の疾病または異常

2. 有害事象の評価

プロトコル治療中、またはプロトコル治療終了後（30日以内）に観察された有害事象は、【調査項目】で定めたスケジュールに基づき評価する。なお、有害事象は転帰が確定するまで追跡調査する。

3. 予期される有害事象

本治験において予期される有害事象は以下のとおりである。

- (1) BUN上昇、血中クレアチニン上昇
- (2) 血中アンモニア値の上昇、肝性脳症の発現

4. 有害事象の緊急報告と対応

1) 報告義務のある有害事象

報告義務のある有害事象は、「1. 有害事象の定義」で規定した「重篤な有害事象」のうち、プロトコル治療中またはプロトコル治療終了後（30日以内）に発生したものとする。

2) 報告・対応手順

① 口頭報告（24時間以内）

重篤な有害事象（SAE）が発生した場合、研究分担医師は、プロトコル治療との因果関係の有無に関わらず、発生を知った時点から24時間以内に予測性、被検薬との因果関係を含めて主任研究者と研究事務局に口頭（電話も含む）で報告する。

② 口頭報告後の対応

口頭報告を受けた主任研究者は、可及的速やかに当該事象を参加研究施設の試験責任医師と独立データモニタリング委員会に報告し、その後の研究中止の必要性を判断する。

緊急時の連絡先

主任研究者：鈴木一幸

岩手医科大学 消化器・肝臓内科

岩手県盛岡市内丸19番1号

TEL 019-651-5111（内線 3210） FAX 019-626-5186

研究事務局：岩手医科大学 消化器・肝臓内科

教授：鈴木一幸

TEL 019-651-5111（内線 3210） FAX 019-626-5186

休日・夜間連絡先

岩手医科大学 消化器・肝臓内科（当直）

TEL：019-651-5111（内線 2314）（平日夜間・休日対応）

【調査項目】

1. 登録時点の調査項目

- 患者背景項目：性別、年齢、身長、体重、腹囲、BMI、成因、飲酒歴、IFN治療歴、治療薬歴。
- 肝機能調査項目：Child-Pugh score、JIS score
- 血液検査：生化学（TP, Alb, T-Bil, AST, ALT, ALP, γ -GTP, ChE, BUN, Cre, NH₃, BTR, Fe, Zn, フェリチン）、脂質代謝（T-Cho, TG, LDL-Cho, HDL-Cho）、耐糖能（FBS, HbA1c, IRI, HOMA-R）末梢血液所見（WBC, RBC, Hb, Ht, Plt, PT）、肝炎ウイルスマーカー（HCV RNA）。
- 肝癌調査項目：肝障害度（ICGR15）、肝癌ステージ（TNM）、腫瘍マーカー（AFP, AFP-L3, PIVKA-II）。
- 栄養調査項目：食事摂取量, AMC, TSF, SF-8, SGA
(SGA評価者は介入内容を知らされていない第三者、ナース等が行う)。

2. 登録3ヵ月時点の調査項目

- 患者背景項目：体重、飲酒歴、治療薬歴：
- 肝機能調査項目：Child-Pugh score、JIS score。
- 血液検査：生化学（TP, Alb, T-Bil, AST, ALT, ALP, γ -GTP, ChE, BUN, Cre, NH₃, BTR, Fe, Zn, フェリチン）、脂質代謝（T-Cho, TG, LDL-Cho, HDL-Cho）、耐糖能（FBS, HbA1c, IRI, HOMA-R）末梢血液所見（WBC, RBC, Hb, Ht, Plt, PT）
- 肝癌調査項目：腫瘍マーカー（AFP, AFP-L3, PIVKA-II）。
- 栄養調査項目：食事摂取量, AMC, TSF, SF-8, SGA
- BCAA投与群では、薬剤の服用率、副作用の有無

3. その後の調査項目（3ヶ月毎の調査項目）：

- 体重、腹囲、Child-Pugh score、生化学検査、末梢血液所見、脂質代謝、耐糖能、腫瘍マーカー、栄養調査項目（食事摂取量, AMC, TSF, SF-8, SGA）
- 画像診断による肝癌再発の有無

4. その他の調査項目

1) 登録時および1年毎の調査項目：

TNF- α 、adipocytokines（レプチン、アディポネクチン）、ほか
(全血10ml分の血清を1mlずつ分注して各施設に-20℃で凍結保存)

2) 登録時および3ヵ月後、6ヵ月後の調査項目：

血中アルブミン分画、マロンジアルデヒデ化LDL、カルボニル修飾蛋白、血中ラジカル生成能、高感度CRP、尿中8-OHdG/Cr

(岐阜大学大学院医学部 医学系研究科 消化器病態学、岩手医科大学 消化器・肝臓内科、