

肝硬変症の患者さまへ

はじめに

太りすぎ、偏った食事、多量の飲酒を長期にわたって続けると肝臓に負担がかかります。一般に肝硬変の肝臓では栄養分の貯えが十分でないため、栄養バランスが乱れやすくなっています。したがって栄養状態を良くすることは肝硬変の治療の基本と言えます。また、近年、慢性肝臓病において、総カロリーや三大栄養素だけでなく、微量栄養素の重要性も注目されてきています。慢性肝臓病において肝臓内に鉄が貯まり過ぎることによって、さらに肝障害が悪化することがわかってきました。しかし、あなたのような肝硬変症の患者さまにおいては鉄が過剰になっているかは明らかになっておりません。また、逆に肝硬変症では亜鉛が不足することによって肝障害が進展する可能性も示唆されていますが、これも十分に説明はされていません。

この研究の目的

本研究では肝硬変症の食事摂取状況、栄養状態の実態を明らかにするのが目的です。特に肝硬変症における鉄過剰症と亜鉛欠乏症の実態を明らかにするため、肝硬変の患者様の食事の鉄および亜鉛摂取量を把握し、その後の肝硬変症の栄養療法のガイドライン作成のための基礎データを得ることを目的としております。

この研究（調査）の方法

あなたの身体計測と普段の食事内容の調査を行います。食事調査は3日間、あなたご自身に記入していただいた調査票を基に、管理栄養士が総カロリー、タンパク質、炭水化物、脂質、鉄、亜鉛の摂取量を調査します。また、保存血液を頂く場合は通常診療の採血の時に10cc程多く採血させていただきます。採血に伴う身体の危険性はありません。血液検査を用いて肝硬変の原因、程度、栄養状態、体内鉄分の程度を調べます。

ご協力いただけない場合であっても不利益はありません

あなたにこの研究「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」にご協力いただきたいと思っております。あなたのご病気はこの調査研究の参加基準に合っていることからご参加いただけるかどうかをお伺いいたします。この研究に参加するかどうかは、あなたの自由意思で決めて下さい。たとえ同意いただけない場合であっても、あなたに対して最善の診療を施します。あなたが不利益を受けることは決してありません。

いつでもこの研究への協力を撤回できます

この研究への参加に同意いただいた後であっても、あなたが望む場合はいつでも同意を撤回することができます。たとえ同意を撤回されても、あなたに対して最善の診療を施します。あなたが不

利益を受けることは決してありません。

同意を撤回された場合には、調査結果からあなたの情報や検査結果は削除されます。但し、すでに研究結果が論文などで公表されている場合には、その結果を廃棄できない場合がありますのでご了承ください。

あなたのプライバシーおよび人権は守られます

今回の研究で得られた調査結果は、学会や医学論文に発表される予定です。さらに日本人の肝硬変症に対する栄養療法ガイドライン作成のための貴重な資料として使用されます。その際、あなたのカルテや病院記録から得られる名前などの個人情報については記号・番号などで匿名化され、外部からはわからないようにします。また本試験のすべてのデータは事務局である岩手医科大学消化器・肝臓内科で責任をもって管理され、どのような場合でも、あなたの名前や個人的な秘密、あなたの個人を特定し得る情報が公表されることは一切ありません。あなたにご協力いただいて作成された調査結果は、本研究に対してのみ使用させて頂き、その他の研究や個人情報につながる遺伝子（DNA）の解析などに使用することは一切ありません。この研究は、あなたの人権の保護を第一に考えて進められます。なにか質問や説明を求めたいことがあれば、いつでも遠慮なく申し出て下さい。

かかる医療費

今回の実態調査で行われる診療内容は厚生労働省で承認されている通常の保険診療範囲内のものです。したがって、本調査で行われた診察、検査を含めたすべての診療は通常診療と同じで、一部自己負担は生じますが、あなたが加入されている健康保険でカバーされます。調査に参加されたことによる特別な費用の負担増はありません。

なお、この研究を行うことの妥当性については本院の医師などにより十分に検討がなされ、本院倫理委員会の承認が得られています。

この病院における連絡先

以下に、この研究に関する当病院における連絡先を記載します。

研究事務局責任医師

氏名： _____、所属・職名： _____、連絡先： _____

担当医師（責任医師以外の場合）

氏名： _____、所属・職名： _____、連絡先： _____

ご不明な点がございましたら、ご遠慮なく研究事務局責任医師または担当医師にお問い合わせ下さい。

同意書

病院長 殿

課題名：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

私は標記の研究につき、説明文書を受け取り、本研究の「目的および方法」、「同意しなくても不利益のないこと」、「いつでも同意を撤回できること」、「プライバシーおよび人権が守られること」「特別な費用の負担増がないこと」等について担当医師より十分に説明を受け、理解しましたので、自由意思により本研究に参加することに同意します。

同意年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者氏名： _____ 印

説明医師氏名： _____ 印

本記録は必ずカルテとともに保管し、必要に応じて提出できるようにすること。

同意撤回書

病院長 殿

課題名：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

私は標記の研究につき、自由意思により本研究に参加することに同意しましたが、それを撤回します。

同意撤回年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

氏 名： _____ 印

受諾医師氏名： _____ 印

本記録は必ずカルテとともに保管し、必要に応じて提出できるようにすること。

肝硬変患者個人調査票（記載日：____月____日）

ご氏名：____、 生年月日：____年____月____日

年齢：____歳、 身長：____センチ、 体重：____キログラム

質問1：現在または以前のお仕事は：_____

質問2：飲酒について、1～4に○をつけてください。

1. 飲まない
2. 飲む機会があったときだけ飲酒する
3. 以前はよく飲酒していた
4. 現在も飲酒している

3または4に○をつけた方は内容もお答えください。

主なアルコールの種類：_____

1回に飲む量：_____

飲酒の頻度： ① 毎日、 ② 週に_____回

質問3：喫煙について

1. しない
 2. する
- 1日_____本

質問4：鉄製調理具について

1. 使用しない
2. 使用している

質問5：現在、服用している健康食品をお書きください（例：ウコン）。

※ ご回答ありがとうございました。次回受診時にご持参ください。

II. 分担研究報告

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

研究代表者 鈴木 一幸

岩手医科大学 消化器・肝臓内科

研究要旨：1998年4月より2007年4月に当科で入院加療を受けた肝硬変症例823例のうち年齢が30～79歳で初診時に肝癌を認めないChild-Pugh分類grade Bの140例について分岐鎖アミノ酸（BCAA）製剤の使用状況を調査し、累積生存率、発癌率を検討した。BCAA製剤を1年以上服用している例（BCAA群）は83例、非服用例（対照群）は57例であったが、BCAA製剤の内訳は、BCAA顆粒製剤66例（80%）、肝不全用経腸栄養剤12例（14%）、両者併用5例（6%）であった。BCAA群と対照群の背景肝病態を比較検討すると、BCAA群で有意に血清アルブミン濃度が低く、肝性脳症の頻度、Child-Pughスコアが高かったが、累積生存率および発癌率には明らかな有意差を認めなかった。さらにC型肝炎が成因の89例（BCAA群56例、対照群33例）について同様に検討したところ、BCAA群で両群の血清アルブミン濃度は同程度であったが、肝性脳症の頻度、Child-Pughスコアが有意に高かった。また、両群で累積生存率には差はなかったが、発癌率は5年時においてBCAA群で低い傾向（BCAA群：46%、対照群60%）を示した。C型肝炎硬変ではBCAA製剤の投与による発癌を抑制する可能性があるが、多施設共同研究による評価を行う際には肝の重症度をマッチさせた症例の集積と解析が必要と考えられる。

共同研究者

遠藤 龍人 岩手医科大学消化器・肝臓内科
講師

黒田 英克 岩手医科大学消化器・肝臓内科
助教

加藤 章信 岩手医科大学客員教授
盛岡市立病院 院長

て分岐鎖アミノ酸（BCAA）製剤（顆粒製剤、肝不全用経腸栄養剤）が日常診療で用いられているが、最近、BCAA顆粒製剤の長期服用が肝硬変の生存率やQOLの改善をもたらし、とくに肥満を伴うC型肝炎硬変男性例においてはBCAA顆粒製剤の長期投与により肝発癌を抑制する可能性があることが大規模臨床比較試験より明らかにされた。さらに、代償性肝硬変においてもBCAA顆粒製剤の投与が発癌抑制をもたらす可能性があることが報告され、わが国の肝硬変治療ガイドライン2008にBCAA顆粒製剤使用の推奨が初めて記載された。しかしながら、肝硬変の栄養療法のガイドライン作成を行う上

A. 研究目的

肝硬変ことに非代償性肝硬変においては肝細胞機能の低下に基づく低アルブミン血症とともに蛋白・エネルギー代謝異常が高頻度に認められる。これらの栄養代謝異常の是正を目的とし

では、BCAA製剤の位置づけをさらに明確にする必要がある。

今回、肝硬変に対するBCAA製剤の使用状況を調査し、実際の臨床現場ではどのような患者にBCAA製剤が使用されているのか、BCAA製剤の長期（1年以上）使用の有無による累積生存率、累積発癌率に差があるのか、などを明らかにするために検討を行った。

B. 対象と方法

1998年4月から2007年4月まで岩手医科大学消化器・肝臓内科において入院加療を受けた肝硬変823例のうち、①年齢が30～79歳、②初診時に肝癌を認めない、③Child-Pugh分類grade B、④他重篤な合併症を認めない、の4項目を満たす140例を対象とした。これらの例についてBCAA製剤の使用状況を調査し、1年以上BCAA製剤を服用した例をBCAA群、それ以外の例を対照群として背景因子と肝機能、累積生存率、発癌率を比較検討した。さらに、成因がC型肝炎である89例について同様の検討を行った。

C. 結果

1. BCAA製剤の服薬状況

1年以上BCAA製剤を服用したBCAA群は83例であり、製剤としてはBCAA顆粒製剤単独66例(80%)、肝不全用経腸栄養剤単独12例(14%)、両者併用5例(6%)であった。

2. BCAA群と対照群との背景因子・肝機能の差異

BCAA群と対照群との背景因子・肝機能の差異を表1に示した。

表1. 患者背景

	BCAA群	対照群	P
性(男性/女性)	83(50/33)	57(36/21)	NS
平均年齢(歳)	66.8±7.6	66.1±9.1	NS
成因(HBV/HCV/AI/Other)	(11/56/13/3)	(8/33/11/5)	NS
BMI	23.1±3.8	22.5±3.9	NS
T.Bil(mg/dl)	1.1±0.6	1.1±0.4	NS
AST(IU/l)	51.3±30.3	57.8±32.3	NS
Alb(g/dl)	3.07±0.4	3.2±0.4	<0.05
PT(%)	74.2±13.6	72.1±15.5	NS
Platelet($\times 10^4/mm^3$)	9.8±4.3	10.7±5.5	NS
Ascites(なし/軽度/中等度)	(33/40/10)	(26/22/9)	NS
Encephalopathy(なし/1,2/3,4)	(15/58/10)	(35/18/4)	<0.01
Child-Pugh score(7/8/9)	(21/30/32)	(30/21/6)	<0.01

両群の比較において性差、平均年齢、成因別頻度、BMI (body mass index)、肝機能に有意差は認めなかったが、血清アルブミン濃度はBCAA群で有意に低値であり、肝性脳症の既往・重症度、Child-Pughスコアは有意に高かった。

3. 累積生存率、累積発癌率

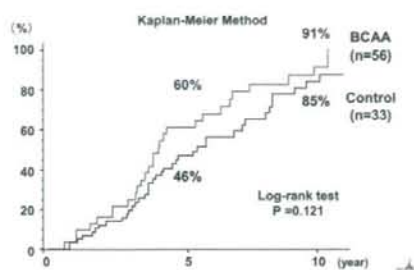
BCAA群と対照群の累積生存率は5年それぞれ58%、62%、10年それぞれ42%、37%で明らかな差異を認めなかった。同様に累積発癌率は5年それぞれ56%、49%、10年それぞれ90%、88%で有意差を認めなかった。

4. C型肝炎における背景因子・肝機能、累積生存率、発癌率

次に、C型肝炎硬変についてのみ同様の検討を行った。BCAA群は56例、対照群は33例であったが、性差、平均年齢、成因別頻度、BMI、肝機能、血清アルブミン濃度、プロトロンビン時間に有意差は認めなかったが、肝性脳症の既往・重症度、Child-PughスコアはBCAA群で有意に高かった。

累積生存率は5年それぞれ68%、66%、で明らかな差異を認めなかった。一方、累積発癌率は5年それぞれ46%、60%、であり、BCAA群で累積発癌率が低い傾向を認めた(図1)。

図1. 肝硬変の累積発癌 (HCV)



D. 考察

今回の検討より、Child-Pugh grade Bの肝硬変において約6割の患者では何らかのBCAA製剤を服用しており、その80%がBCAA顆粒製剤であった。また、BCAA製剤服用例ではChild-Pugh grade Bであってもそのスコアが高く、血清アルブミン濃度が低値例に使用されている実態が明らかになった。

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型肝炎例のうち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同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顆粒の投与が推奨されている。BCAA顆粒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。

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構築する必要があると思われる。

E. 結論

初診時に肝癌を認めないChild-Pugh grade Bの140例についてBCAA製剤の使用状況を調査したところ、BCAA製剤を1年以上服用している例（BCAA群）は83例、非服用例（対照群）は57例であり、BCAA製剤の内容はBCAA顆粒製剤66例（80%）、肝不全用経腸栄養剤12例（14%）、両者併用5例（6%）であった。背景因子の比較により、BCAA製剤では血清アルブミン濃度が低く、肝性脳症の頻度、Child-Pughスコアが高い症例に投与されていたが、累積生存率および発癌率はBCAA群と対照群で有意差を認めなかった。しかし、C型肝炎が成因の89例（BCAA群56例、対照群33例）についてみると、両群で累積生存率には差はなかったが、発癌率は5年時においてBCAA群で低い傾向（BCAA群：46%、対照群60%）を示した。

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.

2. 学会発表

- (1) 遠藤龍人、加藤章信、鈴木一幸: 肝硬変合併肝臓における病棟型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、2008.05.08
- (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、2008.05.10
- (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2008.06.5

- (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、2008.06.5
- (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、2008.06.5
- (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、2008.06.6
- (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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。

肝硬変の栄養学的病態に関する多施設共同実態調査

分担研究者 加藤 章信

盛岡市立病院病院長

研究要旨：肝発癌を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドラインの作成に当たり、全国的な肝硬変の栄養病態を明らかにする必要があると考えられ、今回多施設での肝硬変の成因別の栄養病態を検討した。対象症例としては腹水が無くかつ肝臓既往のない448例を対象とした。肝硬変の成因はHCVの占める割合が最も多くまたBMI25以上の肝硬変は32.4%に認められた。

成因別にBMIの差異を検討するとBMI25以上の肥満傾向のある肝硬変はHCV、HBVに比して、アルコール性、その他の成因による肝硬変でのBMIが高い傾向にあった。

A. 研究目的

肝臓は栄養代謝の中心臓器であり、肝硬変では糖質、脂質、蛋白質・アミノ酸代謝を含めた多くの栄養代謝障害が高率に存在することが報告されている。従って栄養療法は肝硬変治療の基本となる。

肝硬変では種々の栄養代謝障害により、骨格筋の筋肉量の減少や、体脂肪の減少に伴う痩せた体格が典型的であると考えられてきた。しかし近年、我が国は飽食の時代といわれるようになり、肥満者の増加が問題とされている。肝硬変ではこの時代的背景のもとに、体格を含めてどのような栄養病態であるかについては明らかではない。肝発癌を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドラインの作成に当たっては、全国的な肝硬変の栄養病態を明らかにする必要があると考えられ、今回多施設での肝硬変の成因別の栄養病態を検討した。

B. 研究方法

全国16施設（北海道：旭川医科大学、東北：

岩手医科大学、関東：獨協大学越谷病院、東海大学八王子病院、杏林大学、中部：岐阜大学、三重大学、MIWA内科胃腸科Clinic、近畿：大阪市立大学、関西医科大学、大阪厚生年金病院、兵庫医科大学、中国・四国：愛媛大学、川崎医科大学、九州：久留米大学、別府医療センター）に2007年5・6月に外来受診をした肝硬変患者を対象とした。肝硬変の診断は腹部超音波検査、CT等の画像検査や肝組織検査、血液生化学検査などにより総合的に診断した。

方法は統一シートを作成し、BMI (body mass index)、肝硬変の成因、各種血液生化学検査、肝性脳症、浮腫・腹水の有無および肝細胞癌の既往を記入した。解析は未記入項目のある症例はその項目の解析対象から除外し解析を行った。またBMIの項目においては腹水有りの症例を除外した。統計検定はJMP version 5を用いた。

C. 研究結果

- (1) 患者背景 総症例数は733例(男性：366例、女性367例、平均年齢66.6歳)であり、

そのうち、腹水を有する症例は110例で、肝癌の既往を有する症例が211例であった。今回の検討ではBMIを検討項目に入れること、また肝癌の栄養代謝障害への影響を除くことを目的に、対象症例としては腹水が無くかつ肝癌既往のない448例を対象とした。対象症例の詳細について表1に示す。

患者背景
総症例数 733例

項目	調査時点	総症例数 (例)
性別:男/女	306/367 (49.9%/50.1%)	N=733
年齢 (歳)	66.6±9.8	N=732
BMI (※)	23.44±3.59	N=613
血清アルブミン (g/dl)	3.49±0.58	N=718
総ビリルビン (mg/dl)	1.30±1.10	N=719
血小板数 (万/μl)	9.95±8.93	N=724
空腹血糖値 (mg/dl)	119.2±45.1	N=624
トリグリセリド (mg/dl)	88.6±44.4	N=626
総コレステロール (mg/dl)	148.2±34.4	N=686
血中アンモニア (μg/dl)	57.1±39.8	N=482
BDI	3.70±1.97	N=391
腹水:有/無 (例)	81/643 (11.2%/88.8%)	N=724
肝癌:有/無 (例)	110/614 (15.2%/84.8%)	N=724
肝癌既往:有/無 (例)	211/510 (29.3%/70.7%)	N=721

数値は例数 (割合) またはmean±S.D.

肝硬変の成因別に対象症例を検討すると、HCV 293例 (65.4%)、HBV 43例 (9.6%)、アルコール性 56例 (12.5%)、その他 (自己免疫性肝炎、PBC、NASH等) 56例 (12.5%) の割合であった。

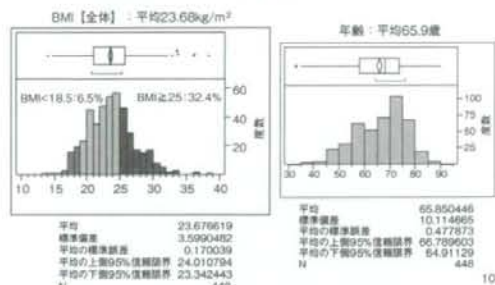
(2) BMIの分布

対象症例のBMIの分布は図1に示すように全症例の平均BMIは23.68kg/m²であり、BMI>25の割合は32.4%、BMI<18.5は6.5%と症例の30%は軽度肥満を示した。HCV293例における平均BMIは23.36kg/m²であり、BMI>25の割合は29.4%、BMI<18.5は7.2%であり、HBV43例の平均BMIは23.66kg/m²であり、BMI>25の割合は30.2%、BMI<18.5は7.0%であった。

アルコール性56例の平均BMIは24.45kg/m²であり、BMI>25の割合は42.9%、BMI<18.5は7.1%であり、その他の成因に

よる肝硬変56例のBMIは24.58kg/m²であり、BMI>25の割合は39.3%、BMI<18.5は1.8%であった。

BMI分布/年齢分布
腹水なし、かつ肝癌既往なし448例

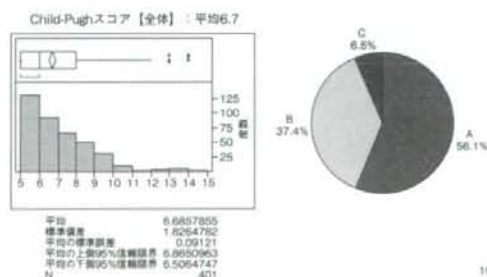


(3) 肝硬変の重症度分布

対象症例の重症度の分布は図2に示すようにChild-Pugh分類のgrade Aが56.1%、grade Bが37.4%、grade Cが6.5%でgrade A・Bで90%以上の割合を占める構成である。

肝硬変の成因別に重症度分布を検討すると、HCVではgrade Aが60.5%、grade Bが35.9%、grade Cが3.6%、HBVではgrade Aが48.8%、grade Bが39.5%、grade Cが11.6%、アルコール性ではgrade Aが52.5%、grade Bが40.7%、grade Cが6.8%、その他ではgrade Aが45.1%、grade Bが39.2%、grade Cが15.7%の割合であった。

肝硬変重症度分布: 全体
肝癌既往なし401例



D. 考 察

肝発癌を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドラインの作成を目的として、全国的な肝硬変の栄養病態を明らかにするために多施設での肝硬変の成因別の栄養病態を検討した。対象の448例の肝硬変の成因はHCVの占める割合が65.4%と最も多くまたBMI25以上の肝硬変は32.4% (145例) に認められた。

成因別にBMIの差異を検討するとBMI25以上の肥満傾向のある肝硬変はHCV (29.4%)、HBV (30.2%) に比して、アルコール性 (42.9%)、その他の成因による肝硬変 (39.3%) でのBMIが高い傾向にあった。

成因別にChild-Pugh分類による重症度を比較すると重症度のgrade B+Cの割合はHCV 39.5%、HBV 51.2%、アルコール性47.5%、その他の成因54.9%であり、重症度の分布とBMIの程度とは明らかな相関関係はないと考えられた。

近年、肝硬変に伴う肝発癌症例の増加があり、ことにHCV症例では肝硬変からの発癌率が年率7%と高率であることが注目されている。肝硬変症例での肝発癌の促進因子としてはHCV陽性であること、男性であることに加えて、肥満であることが上げられている。

従来、肝硬変の栄養療法に関しては、バランスがよくかつ十分なカロリーと蛋白質の投与が推奨されており、ヨーロッパ静脈経腸栄養学会 (ESPEN) のガイドラインでも、蛋白質は標準体重あたり1.2~1.5g/kg、投与エネルギー量は標準体重あたり35~40kcal/kgとされてきた。しかしながら、今回の検討ではBMI25以上の症例が約30%以上を占めることが明らかとなり、肝発癌を視野に入れた場合には一律に肝硬変の至適エネルギー量をESPENのガイドラインを適応するのではなくBMIのレベルも考慮しつつ検討すべきであると考えられた。また、今後今回

検討対象から除外した肝癌の既往例も含めた検討や、分岐鎖アミノ酸製剤の使用実態を含めた解析も必要であると考えられる。

E. 結 論

多施設での肝硬変の成因別の栄養病態を検討したところ肝硬変の成因はHCVの占める割合が最も多くまたBMI25以上の肝硬変は32.4% (145例) に認められた。

成因別にBMIの差異を検討するとBMI25以上の肥満傾向のある肝硬変はHCV、HBVに比し、アルコール性、その他の成因による肝硬変) での割合が高い傾向にあった。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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)
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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, 南江堂. 東京. 2008; 17-20
- 5) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

無し

慢性肝疾患患者における栄養摂取状況の現状

分担研究者 鈴木 壹知

獨協医科大学越谷病院 消化器内科

研究要旨：ウイルス性慢性肝疾患患者312名（慢性肝炎169名、肝硬変143名）を対象に3日間の記録法とアンケート調査法により栄養摂取状況（標準体重当たり）の検討を行った。エネルギー摂取状況は慢性肝炎で 32.3 ± 6.8 kcal/kg、肝硬変では 31.9 ± 7.2 kcal/kgであった。たんぱく摂取量は慢性肝炎で 1.3 ± 0.4 g/kg、肝硬変で 1.2 ± 0.3 g/kgであった。脂質摂取量は慢性肝炎で 47.1 ± 16.3 g/kg、肝硬変では 44.8 ± 17.1 g/kgであった。炭水化物の摂取量は慢性肝炎で 4.7 ± 1.0 g/kg、肝硬変では 4.8 ± 1.1 g/kgであった。エネルギー摂取量、三大栄養素とも両群間に有意差はみられなかった。1997年のESPENのガイドラインに準じてエネルギー摂取量、タンパク摂取量を検討するとエネルギー摂取量、タンパク摂取量双方が不足している患者は慢性肝炎で12.4%（21名）、肝硬変で15.4%（22名）であり、エネルギー摂取量が適正～過剰の患者は慢性肝炎で62.1%（105名）、肝硬変で62.9%（90名）であった。

A. 研究目的

本研究班の目標は肝硬変の栄養療法のガイドライン作成であるが、ガイドライン作成に際して我が国における慢性肝疾患患者の栄養摂取状況を明らかにすることがまず第一である。そこで慢性肝疾患患者を対象に栄養調査を行い、慢性肝疾患患者の栄養摂取状況を明確にし、栄養療法のガイドライン作成の基礎的データを作成する。

B. 研究方法

外来通院中のウイルス性慢性肝疾患患者の栄養摂取状況を3日間の記録法と管理栄養士によるアンケート調査によりエネルギー摂取量、三大栄養素（タンパク、脂質、炭水化物）の摂取状況を明らかにし、身体計測指標（身長、体重、標準体重）と血液生化学的指標（血清アルブミン値）と比較検討を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は「世界医師会ヘルシンキ宣言（2004

年）」「疫学調査に関する倫理指針（平成19年度）」に基づいて計画、実施し、説明文書を用いた十分なインフォームドコンセントのもと、参加者本人の自由意思による同意を文書で得ている。

C. 研究結果

ウイルス性慢性肝疾患312名（慢性肝炎169名、肝硬変143名）を対象に栄養調査を施行した結果、標準体重当たりのエネルギー摂取量は 32.3 ± 6.8 kcal/kg、肝硬変では 31.9 ± 7.2 kcal/kgであり、タンパク摂取量は慢性肝炎で 1.3 ± 0.4 g/kg、肝硬変では 1.2 ± 0.3 g/kgであった。脂質摂取量は慢性肝炎で 47.1 ± 16.3 g/kg、肝硬変では 44.8 ± 17.1 g/kgであった。炭水化物の摂取量は慢性肝炎で 4.7 ± 1.0 g/kg、肝硬変では 4.8 ± 1.1 g/kgであった。総エネルギー量、三大栄養素とも両群間に差はみられなかった。しかし、エネルギー摂取量、タンパク摂取量双方が不足している患者は慢性肝炎の12.4%（21名）、肝硬変では

15.4% (22名) にすぎなかった。また、BMI (Body Mass Index) を18.5未満、18.5～25、25以上の3群に分けてエネルギー摂取量を検討したが、慢性肝炎、肝硬変のいずれも有意な差はみられなかった。

血清アルブミン値で肝硬変患者のタンパク摂取量を検討したが、血清アルブミン値が3.5g/dl未満群では 1.1 ± 0.3 g/kg、3.5g/dl以上の群では 1.3 ± 0.3 g/kgであった($p=0.0053$)。低アルブミン血症であってもタンパク摂取量が1.2g/kg以上である患者は50.9% (27/53)であり、逆にアルブミン値が3.5g/dl以上であってもタンパク摂取量が1.0g/kgの群は14.5% (13/90)であった。

脂質摂取量は慢性肝炎で 47.1 ± 16.3 g/kg、肝硬変では 44.8 ± 17.1 g/kgであり、脂質エネルギー比は慢性肝炎で $24.3 \pm 5.8\%$ 、肝硬変では $22.9 \pm 5.0\%$ であり、慢性肝炎で有意に脂質エネルギー比は高値であった ($p=0.0250$)。

D. 考 察

慢性肝疾患、とくに肝硬変患者の食事療法としてはPatekらの提唱した高エネルギー・高タンパク食が指導されている。しかし今回の検討では慢性肝炎に限らず肝硬変患者においてもエネルギー摂取量は十分であり、BMIから患者のエネルギー摂取量を推測することは不可能であった。肝硬変に糖尿病、脂肪肝、肥満が合併する事により肝発癌率が高率となることから慢性肝疾患患者、とくに肝硬変患者に対する栄養治療としては、個々の患者の栄養摂取状況を把握した上で栄養治療を行うことが重要である。

E. 結 論

慢性肝疾患、とくに肝硬変患者の肝発癌の抑制を目指した栄養療法を行うには、個々の患者の栄養摂取状況を把握した上でオーダーメイドな栄養治療が不可欠であり、慢性肝疾患患者に対して栄養治療の重要性を認識させることが重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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, 鈴木孝知, 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.
- 4) 内田幸江, 奥住裕二, メ谷直人, 鈴木孝知他. 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.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

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

分担研究者 西口 修平

兵庫医科大学内科学 肝胆膵科 教授

研究要旨：肝硬変患者は蛋白質・エネルギー低栄養状態（Protein-energy malnutrition；PEM）であるが、近年メタボリック症候群を伴った過栄養状態の患者が増えている。今回、最近の肝硬変患者の栄養状態と発癌状態を明らかにすることを目的としてHCV陽性慢性肝疾患患者におけるメタボリック症候群の影響を調べた。2006年4月から2007年3月に当科へ入院したHCV陽性慢性肝疾患759症例（肝硬変患者439症例）を対象として、Body mass Index（BMI）が25未満（I群）と25以上（II群）に分け検討を行った。C型肝硬変患者のほぼ4人に1人がBMI \geq 25の肥満を合併しており、肥満合併者は総ビリルビン、プロトロンビン時間、血小板数、BCAA/チロシン比（BTR）などの肝予備能は低下していたがアルブミン値は保たれておりBTRとの間に乖離が認められた。さらにII群ではimmuno-reactive insulin（IRI）、homeostasis model assessment of insulin resistance（HOMA-IR）などのインスリン抵抗性を示す指標が上昇していた。間接カロリー計による評価では、II群は慢性肝炎の段階より安静代謝量の亢進、脂質燃焼率の上昇が認められ非蛋白呼吸商（npRQ）が低下していた。肝発癌に関して、女性は70-74歳で肝癌合併者が多く、肝癌合併率は加齢とともに増加していた。一方、男性は50-60歳と70歳以降で肝癌合併率が高く、30-50歳男性のBMIが女性と比べ高かったことより、肥満によるインスリン抵抗性を介した酸化ストレスの増大が肝発癌に関与していると考えられた。特に50-60歳、男性の肝癌合併症例にはメタボリック症候群の関与が示唆された。メタボリック症候群の影響を受けた肝硬変患者は従来の肝硬変とは異なる病態が想定されるため、将来の肝細胞癌の予防標的分子候補を検討する時には性別、年齢などを考慮する必要があると考えられた。

共同研究者

齋藤 正紀 兵庫医科大学内科学
肝胆膵科 講師

A. 研究目的

肝硬変患者の多くは蛋白質とエネルギーの両者が不足する低栄養状態（Protein-energy malnutrition；PEM）であり、患者の予後やQOLに影響すると考えられてきた。しかし、

近年メタボリック症候群や、非アルコール性脂肪性肝炎（Non-alcoholic steatohepatitis；NASH）の提唱とともに肝硬変においても過栄養状態の患者の存在が注目され始めた。また、慢性C型肝炎患者においても脂肪肝や糖尿病の合併はインターフェロン療法の治療効果や肝発癌に影響を与えるといった報告がある。その原因としてインスリン抵抗性や脂質代謝異常、さらには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。

一方、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 製剤は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用いられてきたが、BMI \geq 25の肝硬変患者において発癌抑制の可能性が示唆されている。これはBCAAがThe mammalian target of rapamycin (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ている。

さらに平成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) し肝発癌の抑制を目指す、という項目において、栄養療法として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癌抑制に関する臨床的なエビデンスは未だ十分ではなく、今回我々はHCV陽性肝疾患患者において、メタボリック症候群の影響を明確にし、肝硬変患者の栄養状態と発癌の実態を把握し、さらにBCAA製剤の治療効果の有無を明確にすることを目的とした。

B. 研究方法

2006年4月から2007年3月までの間に当科へ入院したHCV陽性慢性肝疾患759症例 (肝硬変患者439症例含む) を対象とし、BMI 25未満 (I群) と25以上 (II群) に分け背景因子、血液生化学検査、合併症を検討した。さらに間接熱カロリー計を用いて安静基礎代謝量 (REE)、非蛋白呼吸商 (npRQ) そして炭水化物、脂質、蛋白の燃焼比率など病態栄養評価を行った。

肝発癌に関する検討では、同対象者を性別、年齢別 (40歳未満群、80歳以上群とその間を5歳毎に群別) に肝癌合併症例数 (再発を含む)

と肝癌合併率を調査、さらにメタボリック症候群との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたってはヘルシンキ宣言を遵守し、生命、健康、プライバシーの保護を厳守した。さらに、今後の治療効果におけるprospective studyの検討については、兵庫医科大学の倫理委員会に申請中である。

C. 研究結果

C型慢性肝疾患においてI群は563症例 (74.2%)、II群は196症例 (25.8%) で、対象をC型肝硬変に限定してもI群は323症例 (73.6%)、II群は116症例 (26.4%) であった。ほぼ4人に1人がBMI \geq 25の肥満を合併しており、慢性肝炎と肝硬変の間に肥満の頻度の差は認めなかった。

肝硬変症例の背景因子・合併症の検討では、年齢はII群が有意差をもって低く、性別、Child-Pugh分類による肝硬変の重症度や合併症として脳症、腹水、食道静脈瘤などには有意差は認めなかった。しかし肝癌の合併率はI群の方が高頻度であった (表1)。

表1 BMI別の肝硬変患者の背景因子・合併症の比較

	BMI		p
	< 25 (n=323)	\geq 25 (n=116)	
Age	69.4 \pm 9.2	64.2 \pm 10.2	p < 0.001
Sex (M:F)	144:179	46:70	ns
Child-Pugh score	6.76 \pm 1.70	6.97 \pm 1.77	ns
Hepatic coma	21/323 (6.5%)	5/116 (4.3%)	ns
Ascites	48/323 (14.9%)	13/116 (11.2%)	ns
Esophageal varices	75/323 (23.2%)	41/116 (35.3%)	ns
HCC	240/323 (74.3%)	73/116 (63.0%)	p < 0.05

表2 BMI別の肝硬変患者の臨床検査値の比較

	BMI		p
	<25 (n=323)	≥25 (n=116)	
Alb (g/dl)	3.32±0.49	3.30±0.53	ns
T-Bil (mg/dl)	1.17±1.07	1.48±1.09	p < 0.05
AST (U/l)	87.6±51.9	87.3±44.6	ns
ALT (U/l)	53.1±36.3	53.3±34.9	ns
ALP (U/l)	385.8±235.1	390.6±197.1	ns
γ-GTP (U/l)	70.1±62.3	71.1±80.0	ns
Cr-E (U/l)	124.1±68.1	125.3±72.7	ns
T-CHO (mg/dl)	150.9±38.3	146.4±33.9	ns
TG (mg/dl)	87.9±33.4	96.8±42.9	ns
HbA1c (%)	5.17±1.02	5.08±1.01	ns
FBS (mg/dl)	115.8±45.8	113.1±39.2	ns
IRI	14.0±16.2	19.7±16.6	p < 0.05
HOMA-R	2.64±1.64	4.14±2.11	p < 0.001
WBC (μ/l)	4294±2838	4028±1780	ns
Hb (g/dl)	11.3±2.2	11.8±2.1	ns
PS1 × 10 ⁴ (μ/l)	10.1±6.7	8.9±4.7	p < 0.05
PT (%)	78.9±13.3	74.2±12.9	p < 0.005
BTR (μmol/l)	3.98±1.35	3.52±1.23	p < 0.05
Fe (μg/dl)	121.4±67.0	135.1±69.1	ns
Zn (μg/dl)	56.3±12.6	65.0±11.0	ns

一般生化学検査で両者の群間比較を行ったところ総ビリルビン、血小板、プロトロンビン時間(%), BCAA/チロジン比(BTR)などの肝機能や肝予備能はBMI≥25のII群の方がI群と比し低下を認めしたが、アルブミン値はII群、I群ともに有意差はなかった。

さらにインスリン値(immuno-reactive insulin:IRI)、インスリン抵抗性を示すhomeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)はII群の方が有意に高値を示した。(表2)。

間接カロリー計を用いた慢性肝炎と肝硬変患者のBMI別の栄養病態評価では、有意差を認めなかったがBMI≥25のII群では安静代謝量(REE)が慢性肝炎の時期に非常に亢進しており、肝硬変ではむしろ減少傾向にあった。これはI群とは逆の結果を示した。そしてnpRQはII群はI群より慢性肝炎の段階より低下傾向を示した(図1A)。

さらに炭水化物、脂質、蛋白質の各燃料比率の検討ではII群は慢性肝炎の段階において脂質の燃焼比率が高いことが示された(図1B)。

図1A 慢性肝炎と肝硬変の比較(安静代謝量と呼吸商)

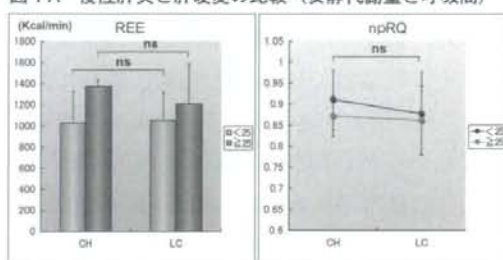
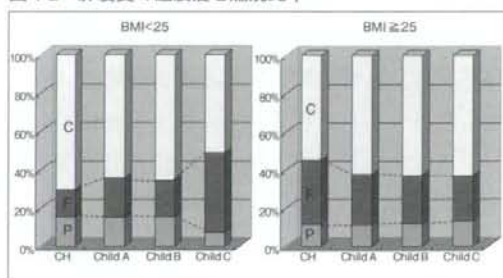


図1B 肝硬変の進展度と燃焼比率



メタボリック症候群が肝発癌に与える影響の検討では、女性症例数は60-64歳群を、肝癌合併症例数はやや遅れて70-74歳群をピークにした一峰性であり、肝癌合併率は加齢とともに上昇していた。それに対して男性症例数は55歳から79歳まで不均等であり、肝癌合併症例数も同様であった。しかし肝癌合併率で検討してみると70歳以上の高齢群では女性同様に加齢とともに増加していたが、50-59歳で女性と比べ有意に上昇を認め、60-69歳で一旦減少している二峰性を示した。

メタボリック症候群関連因子としてBMIを年齢別、性別に肝癌合併率と重ね合わせてみると、30-55歳の男性でBMIの高い症例が多く認められた。今後、男性で見られる若年(50-59歳)の肝癌合併のピークとの関連性について検討が必要である。

図2A 年齢別の肝疾患患者数と肝癌合併数

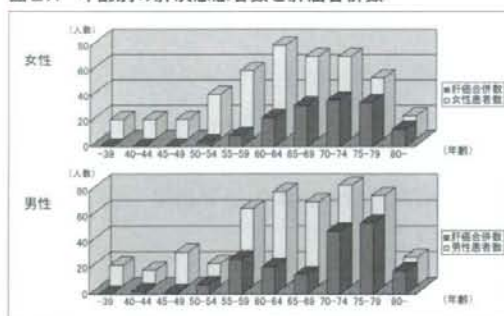
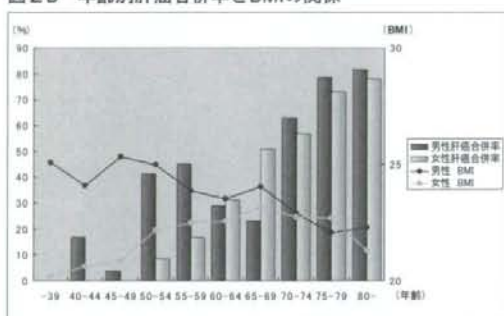


図2B 年齢別肝癌合併率とBMIの関係



D. 考察

HCV陽性慢性肝疾患患者において、ほぼ4人に1人がBMI \geq 25の肥満を合併しているが、慢性肝炎と肝硬変患者の間には肥満率に有意差は認められなかった。この頻度は、わが国で行われた肝硬変の多施設研究の合併率ともほぼ一致する。合併症の検討では、腹水合併率にBMIによる有意差はなく、今回の検討における腹水の影響は少ないと考えられた(表1)。BMIを年齢別に見ると30-50歳の男性は女性と比べて有意に高く、60歳頃より男女差はなくなり、80歳以降とともに低下していた(図2B)。

BMIが25以上(Ⅱ群)と25未満(Ⅰ群)の群間比較では、Ⅱ群はⅠ群に比べ総ビリルビン、プロトロンビン時間、血小板数が有意に低下しており肝予備能の低下が示唆されたが、ア

ルブミン値の低下はなく栄養状態は一応保たれていると考えられた。しかしBTRはⅡ群で低下しておりアルブミン値とBTRの間に乖離が認められた。我々は、アルブミンの低下の前にBTRの低下が先行することを報告しており、アルブミンの質的な低下や半減期の問題についても今後のさらなる検討が必要である。

間接カロリー計による栄養病態評価では、従来より肝硬変になると安静基礎代謝量が亢進し、さらに肝内貯蔵エネルギーとしてのグリコーゲンの減少により、糖質の燃焼比率の低下と代償性に脂質の燃焼比率が亢進してnpRQが低下すると考えられている。今回の検討ではBMIが25未満のⅠ群においては、同様の結果であったが、25以上のⅡ群においては慢性肝炎の段階より安静代謝量の亢進、脂質燃焼率の上昇が認められ、その結果慢性肝炎の段階からnpRQの低下が認められるという興味深い結果が得られた。

C型肝炎ウイルスはそれ自体が脂質代謝に影響を及ぼすといわれているが、メタボリック症候群が合併することにより、脂質代謝異常がより著明となり、脂質燃焼が亢進する可能性が考えられた。

メタボリック症候群と肝発癌との関連では、肝癌合併率は女性で加齢とともに増加していくのに対して、男性70歳以降は女性と同様であったが50-60歳でも発癌率が高い二峰性の結果を得た。これに年齢別のBMI曲線を重ね合わせると50-60歳の肝癌合併率の高値と30-40歳の男性の平均BMIが女性と比べ有意に高いことより、男性では比較的若年の肝発癌にはメタボリック症候群が関与している可能性が示唆された。肝発癌にはインスリン抵抗性の関連が報告されており、肥満を基礎とした内臓脂肪面積の増加がレプチンやアディポネクチンといったアディポサ

イトカインの分泌を促しインスリン抵抗性の増大や脂質代謝異常を誘導し、ミトコンドリアにおける酸化ストレスの増大が発癌に関与しているもとと考えられた。

このような観点から分岐鎖アミノ酸製剤はmTORを介したインスリン抵抗性の改善効果が動物実験で確認されており、メタボリック症候群の影響を受けていることが予想される50-60歳の肝発癌には抑制効果が期待される。さらに肝硬変患者では従来運動療法は積極的に薦められていなかったが、このようなメタボリック症候群が合併した肝硬変患者では積極的な運動療法は予後改善につながる可能性が示唆された。

E. 結 論

メタボリック症候群の影響を受けた肝硬変患者の存在が明らかになった。特に、男性の若年発がんとの関連性が示唆されるなど、肝細胞癌の予防策を検討する時には性別と年齢を考慮する必要があると考えられた。

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

- 1) 齋藤正紀、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
- 2) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。