

Table 2 Basic data in all examined parameters in 2005

	Male			Female		
	Total	HCV (-)	HCV (+)	Total	HCV (-)	HCV (+)
Population number	8876	8776	100	16266	16178	88
ALT (IU/L)	27.2 ± 0.2	26.8 ± 0.2	68.0 ± 7.0	19.7 ± 0.1	19.6 ± 0.1	45.3 ± 0.1
AST (IU/L)	26.4 ± 0.1	26.0 ± 0.1	57.1 ± 4.3	22.5 ± 0.1	22.4 ± 0.1	46.9 ± 0.1
γ-GTP (IU/L)	53.6 ± 0.7	53.1 ± 0.7	101.1 ± 14.3	25.9 ± 0.2	25.9 ± 0.2	39.8 ± 0.2
Height (cm)	165.0 ± 0.1	165.0 ± 0.1	164.3 ± 0.6	153.3 ± 0.0	153.3 ± 0.0	151.7 ± 0.0
Weight (kg)	65.3 ± 0.1	65.3 ± 0.1	63.7 ± 1.0	54.3 ± 0.1	54.3 ± 0.1	53.4 ± 0.1
BMI	24.0 ± 0.0	24.0 ± 0.0	23.6 ± 0.3	23.1 ± 0.0	23.1 ± 0.0	23.2 ± 0.0
Systolic pressure (mmHg)	128.5 ± 0.2	128.6 ± 0.2	126.9 ± 2.0	124.1 ± 0.1	124.0 ± 0.1	128.6 ± 0.1
Diastolic pressure (mmHg)	81.1 ± 0.1	81.1 ± 0.1	78.7 ± 1.3	74.5 ± 0.1	74.5 ± 0.1	76.7 ± 0.1
Hemoglobin (g/dL)	32.0 ± 0.0	32.0 ± 0.0	32.3 ± 0.2	30.6 ± 0.0	30.6 ± 0.0	31.6 ± 0.0
Hematocrit (%)	95.5 ± 0.1	95.5 ± 0.1	96.2 ± 0.6	91.7 ± 0.0	91.7 ± 0.0	94.3 ± 0.0
RBC (× 10 ⁴ cells/μL)	33.5 ± 0.0	33.5 ± 0.0	33.5 ± 0.1	33.4 ± 0.0	33.4 ± 0.0	33.5 ± 0.0
Total cholesterol (mg/dL)	200.0 ± 0.4	200.4 ± 0.3	170.6 ± 3.1	210.6 ± 0.3	210.7 ± 0.3	191.1 ± 0.3
Triglyceride (mg/dL)	143.8 ± 1.2	144.0 ± 1.3	119.7 ± 12.3	110.5 ± 0.5	110.6 ± 0.5	101.2 ± 0.5
Glucose (mg/dL)	107.3 ± 0.3	107.2 ± 0.3	118.2 ± 4.2	99.3 ± 0.2	99.3 ± 0.2	108.9 ± 0.2
HbA _{1c} (%)	5.2 ± 0.0	5.2 ± 0.0	5.3 ± 0.1	5.1 ± 0.0	5.1 ± 0.0	5.1 ± 0.0

Data are shown as mean ± SE. Significant differences were analyzed by the non-parametric Mann-Whitney U-test; *P < 0.05, **P < 0.001, ***P < 0.0001. †: HCV (-) versus HCV (+), ‡: male versus female.

ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; BMI, body mass index; HbA_{1c}, glycohemoglobin; ns, no significance; RBC, red blood cell count; γ-GTP, gamma-glutamyl transferase.

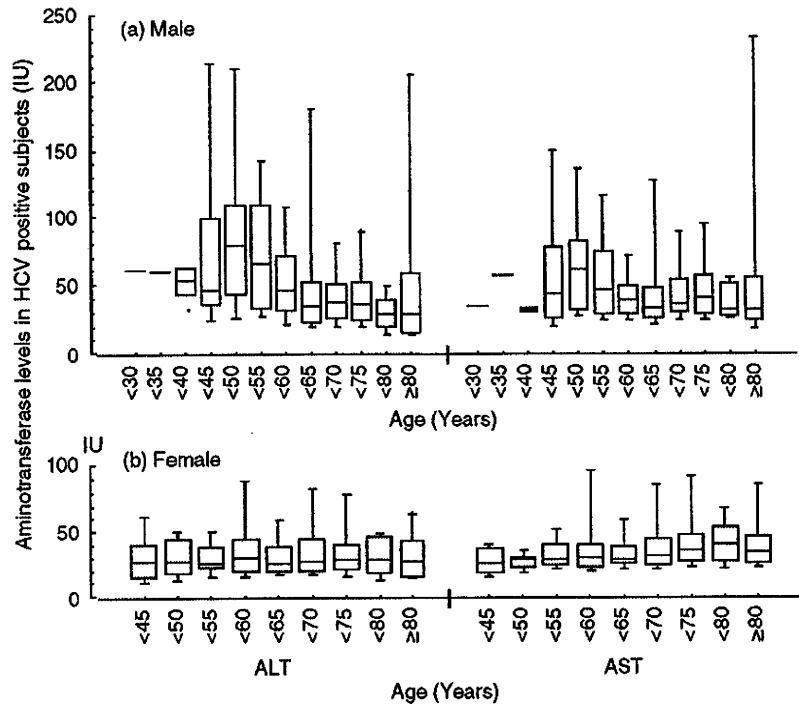


Figure 2 Distributions of serum levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in the respective age ranges of hepatitis C virus (HCV) positive populations. The age ranges were divided into 5-year increments in males (a) and females (b). Data are shown as the 10th, 25th, 50th, 75th and 90th percentiles by box and whisker plots.

Optimal limits of aminotransferases by ROC curve

The ROC curves of serum ALT and AST levels for HCV positive subjects are shown by gender for 3 years in

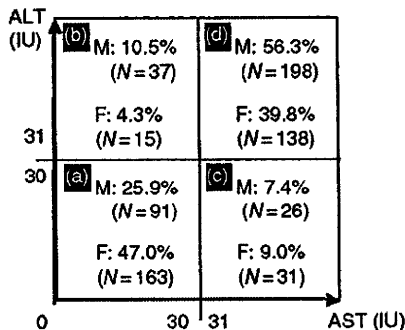


Figure 3 Hepatitis C virus (HCV) positive ratios by gender in the ranges cut off by the levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) at 30 IU. Data are shown as the percentage of HCV positive for the total HCV positive in each gender. The ranges less than 30 IU of both ALT and AST show the false-negative of HCV positive. χ^2 value = 40.836, $P < 0.0001$. The numbers in parenthesis show the HCV positive subjects. F, female; M, male; N, number.

Figure 4. For both genders, the ROC curves for AST were positioned to the upper-left compared with those for ALT (Fig. 4a). The cut-off point (threshold) values in the uppermost left position on the curve were 24 IU (sensitivity 0.727: 1-specificity 0.280) and 27 IU (0.717: 0.222) for ALT and AST, respectively. Even in cases divided by gender, the ROC curves for AST for the respective gender was to the upper-left compared with those for ALT. In particular, the lower curve for ALT was remarkable compared to that for AST in males. The cut-off point values in the uppermost left (threshold) in males were 33 IU (sensitivity 0.577: 1-specificity 0.210) and 28 IU (0.761: 0.284) for ALT and AST, respectively, and in females were 22 IU (0.697: 0.256) and 26 IU (0.692: 0.202) for ALT and AST, respectively. These threshold values were defined as the proposed limit points in the present study.

Comparison of efficiency (sensitivity and specificity) among the three different limit points

The efficiency of the proposed limit points for serum ALT and AST levels were compared to those for the previous and current limit points in Japan based on the ratios of the true-positive and false-negative in the HCV positive

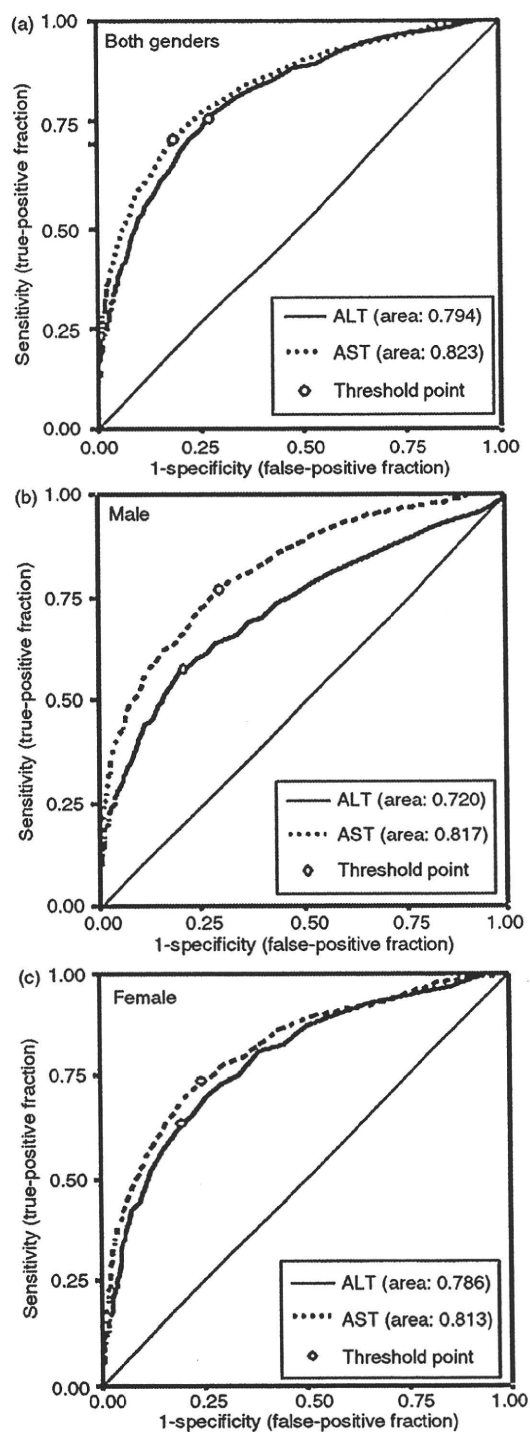


Figure 4 Receiver-operator characteristic (ROC) curves of sensitivity (true-positive fraction) plotted against 1-specificity (false-positive fraction) for serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels in the subjects that were diagnosed as hepatitis C virus (HCV) positive in examinations over 3 years for both genders (a) and by gender (male in (b), female in (c)). The cut-off point (threshold) values in the uppermost left of the curve (sensitivity: 1-specificity): both genders, ALT 24 IU (0.727: 0.280), AST 27 IU (0.717: 0.222); male, ALT 33 IU (0.577: 0.210), AST 28 IU (0.761: 0.284); female, ALT 22 IU (0.697: 0.256), AST 26 IU (0.692: 0.202). Area, area under the ROC curve.

group and of the true-negative and false-positive in the HCV negative group: the previous ($ALT \leq 35/AST \leq 40$), the current ($ALT \leq 30/AST \leq 30$) and the proposed limit points, by both genders (Fig. 5a) and each gender (males in Fig. 5b, females in Fig. 5c). For example, in case of the HCV positive group, the true-positive and false-negative ratios show the proportions of the HCV positive group outside and within the ranges, respectively, divided by the respective limit point.

As shown in Fig. 5, the true-positive and true-negative ratios were increased and decreased, respectively, depending on the limit points with the lower aminotransferase values. In both genders, shown in Fig. 5a, the true-positive ratio was improved to 76.7% with the proposed limit points. However, one-quarter of the HCV positive cases were judged as false-negative. In contrast, in the case of the HCV negative ratio, the true-negative ratio was decreased from 89.8% with the previous limit point to as low as 70.0% with the proposed limit point. Although the sum of true-positive and true-negative ratios with the proposed limit point was the highest among these cut-off points, the sum ratio was only 146.7%.

Likewise, in the case of males, shown in Fig. 5b, the true-positive ratio was improved with the proposed limit point, but only three-quarters. However, the true-negative ratios were decreased from 82.4% with the previous limit points to 69.9% with the proposed points. There were no marked differences in these ratios between the current and proposed limit points. In females, shown in Fig. 5c, the true-positive ratio was as low as 40% with the previous limit point. Although the true-positive ratio was remarkably improved with the proposed limit point, the ratio was only about 70%. In contrast, the true-negative ratio was as high as 94% with the previous limit point, but was down to three-quarters with the proposed limit point.

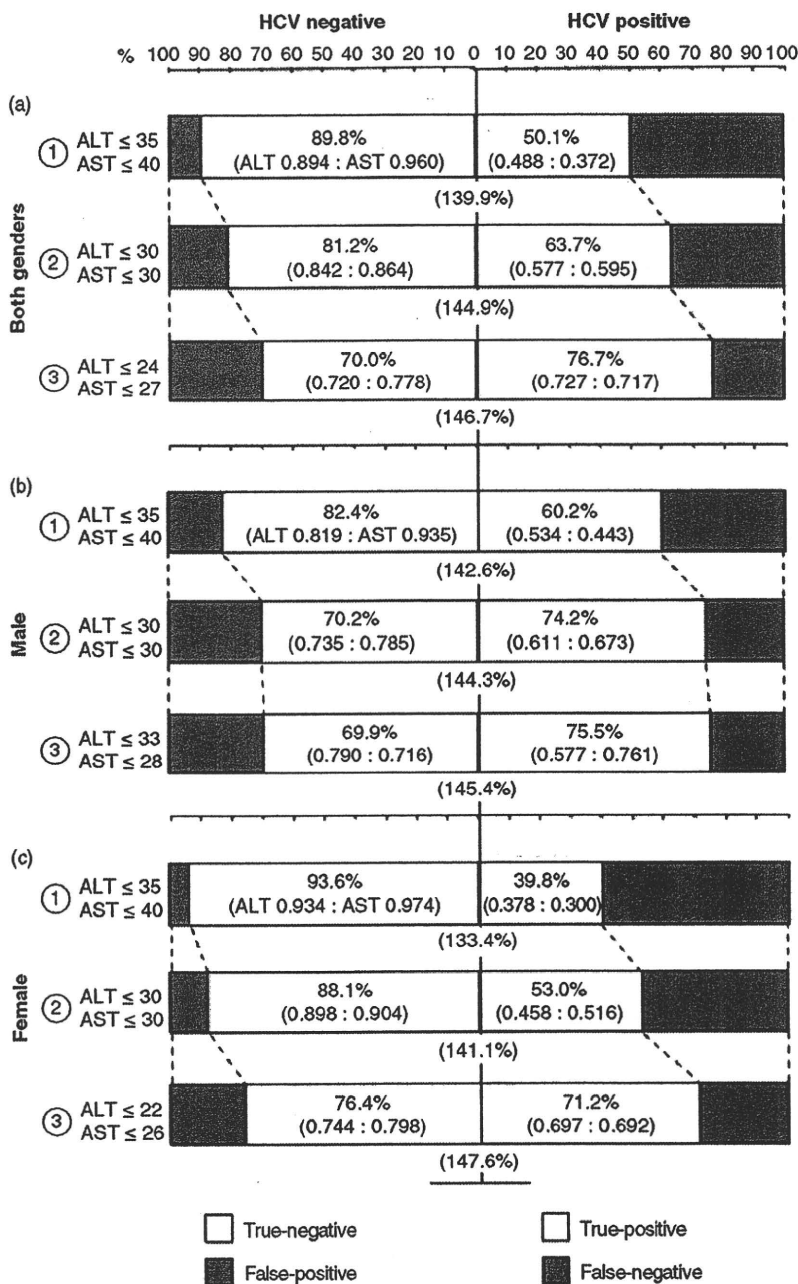


Figure 5 Percentages of true-positive among the HCV positive and true-negative among the HCV negative divided by the three set limit points of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels. (1) The previous limit points; (2) the current limit points; and (3) the proposed limit points. The true-negative and false-negative: the negative and positive ratios for HCV within the range set by the respective limit points. The false-positive and true-positive: the negative and positive ratios for HCV outside the range set by the respective limit points. The values in parentheses in the positive and negative columns indicate sensitivity (true-positive) and specificity (true-negative), respectively. In addition, the values in parentheses beneath the columns indicate the sum of the true-positive and true-negative.

DISCUSSION

THIS STUDY AIMED to re-evaluate the effectiveness of serum aminotransferases levels as a marker in the primary screening for HCV carrier detection in over 85 000 subjects in the annual public medical health examination. Before the evaluation, the optimal parameter obtained during public health examinations was also elucidated for HCV positive. Consequently, serum aminotransferases levels were confirmed as the optimal parameters related to an HCV positive diagnosis by the judgment system for HCV infection. Serum AST levels were more significantly associated with HCV positivity than ALT in both males and females. Furthermore, the optimal limit points (proposed limit points) for the healthy range derived from the ROC curve were different between genders (male, ALT33/AST28; female, ALT22/AST26). Based on a comparison of the proposed limit points to the previous (ALT \leq 35/AST \leq 40) and the current (ALT \leq 30/AST \leq 30) limit points in Japan, the efficiency of the proposed limit points was superior to the others. However, in males, 23.3% of HCV carriers were considered as negative (false-negative), although the true-positive ratio was increased by 15.3% from the previous limit point to the proposed limit point. In females, the true-positive ratio for the proposed limit point was markedly elevated by 31.4% compared to the previous limit point. Importantly, at least one-quarter of HCV carriers could not be captured for each of the genders, even when using these optimal conditions. Likewise, the incidence of false-positive among the HCV negative cases increased to 30 and 25% in males and females, respectively, with the optimal limit points. Therefore, one limitation of the use of aminotransferase levels as an indicator for HCV screening was found due to these low efficiencies. These results mean that almost one-quarter of male and half of female HCV carriers are already dropped from the thorough examinations and therapies when using the current limit points of serum aminotransferase levels.

Conry-Cantilena *et al.* have reported that 31 and 42% of HCV carriers exhibited PNAL (under ALT 41 IU) and minimally raised ALT levels (peak level of ALT less than 80 IU), respectively, in a follow-up study for 5 years.² The present study also demonstrated that the proportion of HCV carriers with PNAL (less than ALT 30 IU) was 33.3 and 56.0%, in males and females, respectively (Fig. 3). Although it is very important to determine how so many HCV carriers with PNAL can be screened in the health examinations, one of the markers associated with HCV positive status in the present study was ALT. Therefore,

there are limitations to the use of ALT levels to screen for HCV with PNAL.

As the present study showed that AST rather than ALT levels were associated with HCV positive status, a significant relationship has been reported between AST, but not ALT, and liver damage, including portal inflammatory piecemeal necrosis and liver fibrosis.^{17,18} In addition, Schiffman *et al.* observed that there was no correlation between baseline ALT activity, HCV-RNA level and liver histology in HCV patients with PNAL.⁶ Puoti *et al.* described ALT levels as possibly being less important for the determination to undergo therapy than other factors, such as age, HCV genotype, liver histology, patient motivation, symptoms, extra-hepatic manifestations and co-morbid illnesses.¹⁹ For hepatic fibrosis patients with not only HCV but also several other liver diseases, serum AST level has been suggested to be a better marker than ALT.^{20–22} Assy and Minuk suggested possible reasons to explain why AST, but not ALT values, correlate with histological findings in patients with HCV.¹⁸ One of the possible reasons is that co-existing non-viral-related fatty infiltration of the liver might contribute disproportionately to the elevation of ALT. Another is that HCV might destroy mitochondria, where AST exists as a specific enzyme, resulting in intracellular trophism. In addition, AST activity may be more stable than ALT activity.²³ However, it remains unclear why AST values correlate with hepatic histological features, in particular fibrosis, and further studies are therefore needed. Indeed, while there is no doubt that both ALT and AST are useful parameters for liver disease,²⁴ there are limitations of the use of ALT and AST as parameters for HCV screening in public health examinations.

In the present study, the serum aminotransferase levels were different between the genders, in agreement with previous studies.^{7–9} Prati *et al.* indicated different normal ranges of ALT for liver disease between males and females (30 and 19 IU, respectively) based upon calculation of the 95th percentile of serum ALT levels in normal subjects with a population at lower risk for liver disease.⁸ In general, both serum aminotransferase levels in females tend to be lower than those in males.^{7,25–30} Puoti *et al.* speculated that different hormonal factors, such as estrogens, could act as modulators of some mechanisms and may explain the differences between genders,²⁵ based on the decreased ALT levels in pregnant and estrogen-treated females with chronic hepatitis C.^{31,32} Indeed, in the present study, the aminotransferase levels in HCV positive females were independent of age; although these levels, especially ALT, were elevated in males aged less than 65 years. The current results may be

supported by these reports. Therefore, the cut-off points of ALT and AST might need to be lower than ALT in females, particularly in the younger age groups, for HCV screening.

The present study attempted to generate a useful equivalent for the detection of HCV carriers by logistic analysis. Ultimately, the equivalent, based on some significant parameters associated with HCV carriers led from the stepwise analysis shown in Table 2, could not efficiently detect HCV positive rates below 10%. Therefore, in the present study, the equivalent was not an effective tool for the screening of HCV carriers. In future, a more effective logistic equivalent should be considered using better parameters, including platelet counts,^{9,12} in a larger population of both public and clinical examinations for the screening of HCV carriers, because the present judgment system for HCV infection needs some steps added with different specific equipment and techniques and the consequent costs. The effective logistic equivalent from the parameters used in public examination will be a good way from the viewpoint of cost effectiveness and will be available in developing countries. However, at present, there are no highly efficient methods that can be applied to the health examination for the screening of HCV carriers. Furthermore, as shown by the results of the present study, one-quarter of HCV carriers, in particular almost half of female carriers, have been diagnosed as healthy subjects and, therefore, have missed out on any treatments for HCV infection. This fact supports the recommendation of HCV tests, at least the anti-HCV antibody test, to all individuals during health examinations for the early detection of asymptomatic HCV carriers; this should be more important than cost considerations.

In conclusion, the limitation of serum aminotransferase levels as markers of HCV carriers for primary screening in public medical examinations was confirmed, because one-quarter of the HCV carriers were categorized as healthy subjects. Therefore, the current investigation supports the necessity to apply HCV testing to all individuals undergoing public medical examinations for early detection and early treatment and to prevent the spread of HCV.

ACKNOWLEDGEMENTS

THE PRESENT STUDY has been conducted as a part of the Hepatitis Research of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and was supported in part by Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

The authors thank the Ibaraki Health Service Association, Mito, Japan, for the health examinations, serum biochemical analyses and HCV tests.

REFERENCES

- 1 World Health Organization. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board. Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999; 6: 35–47.
- 2 Conry-Cantilena C, Van Raden M, Gible J *et al.* Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1691–6.
- 3 Marcellin P, Levy S, Erlinger S. Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels. *Hepatology* 1997; 26: 133S–6S.
- 4 Tassopoulos NC. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26–28 February 1999: consensus statement. *J Hepatol* 1999; 30: 956–61.
- 5 Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002; 36: S179–84.
- 6 Shiffman ML, Diago M, Tran A *et al.* Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 645–52.
- 7 Puoti C, Magrini A, Stati T *et al.* Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology* 1997; 26: 1393–8.
- 8 Prati D, Taioli E, Zanella A *et al.* Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1–10.
- 9 Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M *et al.* A follow-up study to determine the value of liver biopsy and the need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 2005; 43: 599–605.
- 10 Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F *et al.* Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Hepatology* 1998; 27: 1213–19.
- 11 Okanoue T, Yasui K, Sakamoto S *et al.* Circulating HCV-RNA, HCV genotype, and liver histology in asymptomatic individuals reactive for anti-HCV antibody and their follow-up study. *Liver* 1996; 16: 241–7.
- 12 Okanoue T, Itoh Y, Minami M *et al.* Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res* 2008; 38: 27–36.
- 13 Tsukuma H, Tanaka H, Ajiki W, Oshima A. Liver cancer and its prevention. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6: 244–50.

- 14 Tanaka J, Yoshizawa H. Screening for liver cancer and hepatitis. In: Hisamichi S, ed. *Task Force Report: Evaluation on Effectiveness of New Cancer Screening Techniques*. Tokyo: Japan Public Health Association, 2001; 325–62.
- 15 Bray GA. Pathophysiology of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 488S–94S.
- 16 Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839–43.
- 17 Zechini B, Pasquazzi C, Aceti A. Correlation of serum aminotransferases with HCV RNA levels and histological findings in patients with chronic hepatitis C: the role of serum aspartate transaminase in the evaluation of disease progression. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 891–6.
- 18 Assy N, Minuk GY. Serum aspartate but not alanine aminotransferase levels help to predict the histological features of chronic hepatitis C viral infections in adults. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1545–50.
- 19 Puoti C. HCV carriers with persistently normal ALT Levels: not too much healthy, not true patients. *Rom J Gastroenterol* 2004; 13: 329–32.
- 20 Park GJ, Lin BP, Ngu MC, Jones DB, Katelaris PH. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 386–90.
- 21 Anderson FH, Zeng L, Rock NR, Yoshida EM. An assessment of the clinical utility of serum ALT and AST in chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2000; 18: 63–71.
- 22 Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL, Carvalho Filho RJ *et al.* Serum levels of YKL-40 and hyaluronic acid as noninvasive markers of liver fibrosis in haemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2008; 15(9): 666–74.
- 23 Cuccherini B, Nussbaum SJ, Seeff LB, Lukacs L, Zimmerman HJ. Stability of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activities. *J Lab Clin Med* 1983; 102: 370–6.
- 24 Bartos V, Krkoska D, Slavik P, Lauko L, Adamkov M. Histological status of the liver in relation to serum aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis C. *Bratisl Lek Listy* 2007; 108: 522–5.
- 25 Puoti C, Castellacci R, Montagnese F *et al.* Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol* 2002; 37: 117–23.
- 26 Puoti C, Magrini A, Filippi T, Annovazzi G, Pannullo A, Rosci L. Prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among patients hospitalized in a medical unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 731–2.
- 27 Puoti C, Castellacci R, Montagnese F. Hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels: healthy people or true patients? *Dig Liver Dis* 2000; 32: 634–43.
- 28 Yuki N, Hayashi N, Kamada T. HCV viraemia and liver injury in symptom-free blood donors. *Lancet* 1993; 342: 444.
- 29 Shindo M, Arai K, Sokawa Y, Okuno T. The virological and histological states of anti-hepatitis C virus-positive subjects with normal liver biochemical values. *Hepatology* 1995; 22: 418–25.
- 30 Ohkoshi S, Tawaraya H, Kuwana K *et al.* A retrospective study of hepatitis C virus carriers in a local endemic town in Japan. A possible presence of asymptomatic carrier. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 465–71.
- 31 Gervais A, Bacq Y, Bernuau J *et al.* Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000; 32: 293–9.
- 32 Guattery JM, Faloon WW, Biery DL. Effect of ethinyl estradiol on chronic active hepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 88.

今月のテーマ●消化器疾患とNST

肝疾患栄養管理におけるNSTのあり方

松崎 靖司¹⁾

要旨: 肝硬変患者に対し、腹水管理、栄養補給、肝性脳症予防、良好なQOLの維持などを目指しNSTは施行されている。肝疾患における栄養療法の必要性に行われるものである。これらを通して患者さん個々の栄養管理を通して、いかによりよいQOLを過ごせるかを考えねばならない。患者の栄養状態を評価し総合的に患者ごとの指摘エネルギーを評価することからNSTは始まる。各職種の人たちが目的を共有し患者の全体像と生活の質の向上をNSTとして積極的に関わっていく必要がある。NSTをうまく稼働することで1患者の生活レベルを向上させることを今後いかに推進するかが今後の重要な課題であろう。

索引用語: 肝硬変、栄養補給、肝性脳症予防、良好なQOL、LES

はじめに

わが国の肝疾患患者数は、C型ウイルス肝炎のキャリアーの方が200~300万人ともいわれ、その中で肝硬変の患者は全国で40~50万人前後と推計されている。肝硬変単独の死亡数は年間17000人とされ、肝癌による死亡数は3万人とされている。この中で特に肝硬変、肝癌の患者さんのQOLや予後を改善させることを目指す目的で現在、栄養サポートチーム(NST: Nutrition Support Team)の稼働が期待される昨今である。

本邦においては、肝硬変患者に対するNSTの試みが行われている。腹水管理、栄養補給、肝性脳症予防、良好なQOLの維持などを目指し施行されている。本稿では、肝硬変におけるNSTの現状を実際に即して概説する。

Ⅰ 本邦におけるNSTの導入

現在の医療体系においては、チーム医療の編成が極めて重要な組織となってきたことは世の流れであることは当然のことである。従前のよう

に医師主導では限界があり、各種の専門職種がチーム編成し1人の患者さんを全人的に診療する体制である。NSTは、職種の壁を越え、栄養サポートを実施する多職種の集団(チーム)である。栄養サポートとは、基本的医療のひとつである栄養管理を、症例個々や各疾患治療に応じて適切に実施することである。

NSTは1960年代の中心静脈栄養(TPN)の開発普及とともに誕生し、欧米を中心に世界へ敷衍するに至った。しかし本邦においてはその普及が容易でなかった。各疾患における栄養管理の有用性が認識されていなかったため、経費のかかるNSTの設立はそう簡単には普及しなかったが、紆余曲折の上2005年には少なくとも約700施設でNSTが稼働するに至った。2006年4月の診療報酬改定により、多くの病院でNSTが立ち上がることとなった。しかし、医師不足、各専門職種の充足がまだまだ十分でない現在、すべての医療機関でNSTがうまく稼働している医療機関が多い

1) 東京医科大学茨城医療センター消化器内科
Significance of NST in the nutritional management for liver disorders
Yasushi MATSUZAKI¹⁾

1) Division of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical University, Ibaraki Medical Center
Corresponding author: 松崎 靖司 (ymatsuzaki-gi@umin.ac.jp)

とはいい切れないであろう。

日本静脈経腸栄養学会が中心となり、NSTにつき次のような指針が出されている。必要とする栄養も摂取経路も個々の症例、疾患や病態によって異なる。したがって、栄養管理は、個々の症例・病態に応じて適切に実施されねばならない。個々に適切な栄養管理を行うことが栄養サポートであり、それを実施するには、関連する多くの職種のチーム編成による共同作業が重要である。医師、看護師、薬剤師、管理栄養士、臨床検査技師などの多職種がチーム編成する集団をNSTと称するわけである。

さて、消化器疾患とくに肝疾患においてNSTはどのような場面で必要なのであろうか。そこには、まず肝疾患における栄養療法の必要性につき、まず考えねばならない。

II 肝疾患患者の栄養障害

肝臓は栄養代謝の中心臓器であるので、肝硬変ではさまざまな栄養障害が生じる。慢性肝疾患患者における栄養障害の病態は、肝臓自体の代謝異常に、栄養摂取量の低下、胆汁分泌障害などを中心とした消化吸收障害など種々の要因が絡んでいる。肝硬変では早朝空腹時には体中の脂肪が栄養素として利用され、健康な人が3日間絶食した状態にも似たエネルギー代謝異常がある。さらに肝硬変では蛋白・アミノ酸代謝異常があり、肝臓での蛋白合成低下や尿素合成の低下（解毒の低下—血液アンモニアの上昇）、アミノ酸不均衡などが生じる。

さらに肝硬変においては30~70%に蛋白エネルギー低栄養状態 (protein-energy malnutrition ; PEM) を認めるとされる¹⁾。PEMは肝硬変患者の重要な予後因子である。また、肝硬変の栄養代謝異常はエネルギー代謝および糖質、脂質、蛋白質、アミノ酸代謝だけでなく、ビタミン、ミネラル、微量元素などにも及ぶ²⁾。肝硬変患者におけるエネルギー代謝動態は、安静時エネルギー消費量は健常者の約1.3倍に亢進し、さらに空腹時のエネルギー基質では脂肪が約70%を占め、糖質は13%、タンパク質17%と健常者に比べ内因性脂肪の燃焼亢進と糖質の燃焼低下がおけるとされ

る^{3,4)}。この理由は、肝萎縮によるグリコーゲンの貯蔵の低下、インシュリン抵抗性が強く、高グルカゴン血症、インシュリンの拮抗ホルモンの増加などにより、生理的エネルギーの基質である糖質の利用低下によることに他ならない。

また、アミノ酸代謝においては、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の低下と芳香族アミノ酸 (AAA) の上昇が認められ、Fischer比が著明に低下することはよく知られるところである。脂肪代謝の面では脂肪分解と遊離脂肪酸の酸化亢進が見られ、不飽和多価脂肪酸の低下が認められ、栄養状態や肝障害の程度を反映する。

疾患を栄養学の面から考える上で、これらの栄養障害が肝疾患、特に肝硬変でおきていることをよく理解しておかねばならない。これらの事象を知ることによって患者さん個々の栄養管理を通して、いかによりよいQOLを過ごせるかを考えねばならない。

III NSTの面からの栄養評価

蛋白代謝状態の不良が継続すると、当然アルブミンなど重要な蛋白合成にも支障をきたすことが考えられる。Figure 1はアルブミン値別に肝硬変の予後を見たデータである⁵⁾。肝生検により肝硬変と診断された221例を対象に、生命表法により算出した累積生存率を見ると、5年生存率は55%、10年生存率は32%、15年生存率は12%である。この肝硬変の予後を規定している因子を肝機能検査所見より解析した結果、ASTなどのトランスアミナーゼは累積生存率に影響を及ぼさず、栄養状態の指標の総蛋白やアルブミン値が予後に影響することが明らかとなった。アルブミン値においては、3.5g/dl以上と未満を比較すると、有意に3.5g/dl以上の方の予後がいいことが示され、栄養状態を良好に保つことが延命に繋がることが示唆されるデータが出されている。1994年の古い成績ではあるが、今日ではアルブミン値が予後に影響することにはコンセンサスが得られているのは周知であろう。

アルブミン値3.5g/dl以下を蛋白質代謝異常とし、また安静時消費熱量 (REE) /BMRの正常範囲 (0.9~1.1) からの逸脱につき、エネルギー

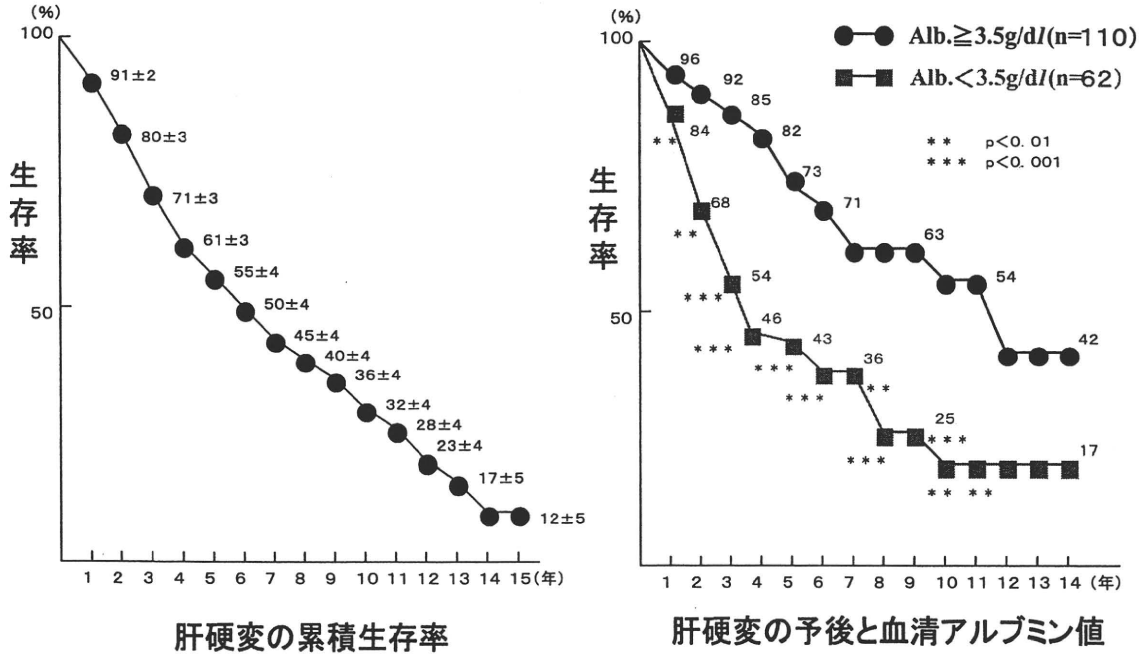


Figure 1. 肝硬変の予後 (栄養の重要性) 文献 15) より

代謝異常を分類してみると、肝硬変では約9割(109例中95例:87%)に何らかのエネルギー・蛋白質低栄養状態(PEM)が認められたと報告されている(Figure 2)⁶⁾。逆にエネルギー代謝も蛋白質代謝も正常な人は、約1割にすぎない。このように多くの肝硬変患者が低栄養状態に陥っていることを考えると、栄養治療がいかに重要であるかがわかる。

肝硬変に見られる低蛋白栄養状態の特徴は血清アルブミン濃度によって代表される内臓蛋白と、上腕三頭筋周囲径によって代表される筋肉蛋白の両者が低下することが主な原因とされている。さらに重要なことは血清分枝鎖アミノ酸の低下が肝硬変患者の生命予後に関連することから栄養治療を早期に始める必要があるということになる。エネルギー代謝の指標として安静時消費熱量(REE)よりも簡便に測定できるものとしてBMIがある。アルブミンとBMIを指標にしてPEMの程度をアセスメントする。これらを用い、患者の栄養状態を評価することからNSTはスタートラインに着くのである。

指摘エネルギー必要量の評価がさらに重要である。肝硬変を中心とする肝疾患患者の安静時のエネルギー消費は亢進していることを先に述べた。

エネルギー必要量は間接熱量計により測定することがよい。しかし、一般的な1日必要エネルギーの算出法は、Harirs-Bebedictの式から算出される基礎エネルギー必要量(BEE)×侵襲因子×活動因子がNSTを中心に普及している。この侵襲因子を1.2~1.4として計算することが推奨されている⁷⁾。さらに患者の自覚症状や、体重、血液検査データを定期的にチェックし、総合的に患者ごとの指摘エネルギーを評価することが重要である。

IV NSTを介した栄養療法

1. 蛋白質に対する栄養療法

蛋白質は、正の窒素出納を維持するために十分量必要である。肝硬変患者においては少なくとも、1.2~1.3g/kg体重の蛋白が必要である。しかし、先にも述べたように肝硬変患者は、高蛋白食を摂取しても血中アルブミン値は肝臓の病態が進行するに従って低下する。肝硬変では蛋白・アミノ酸代謝異常があり、肝臓での蛋白合成低下や尿素合成の低下(解毒の低下→血液アンモニアの上昇)、アミノ酸不均衡などが生じる。分枝鎖アミノ酸(バリン、ロイシン、イソロイシン)はタンパク質を合成する材料となり、筋肉内でエネルギー源となり、アンモニアなどの解毒代謝を行う

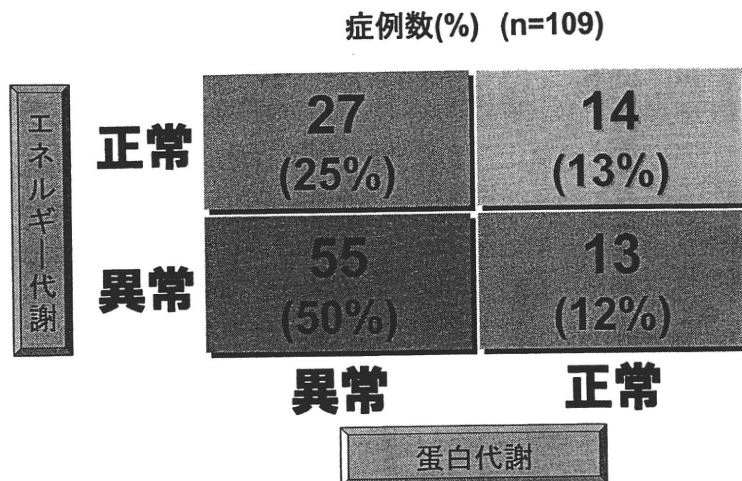


Figure 2. 肝硬変患者の蛋白質・エネルギー低栄養状態の頻度 文献6)より

役割を持つ。肝硬変の重症度が上がるほど、分岐鎖アミノ酸の量が減少し、芳香族アミノ酸の量が増え、アミノ酸バランスの崩れが生ずる。前述の如く肝硬変において、蛋白低栄養状態の指標として Alb 値の低下、Fischer 比（分岐鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸 モル比）、もしくは BTR（分岐鎖アミノ酸/チロシン モル比）の低下がおこるのはこれが原因である。これらは肝性脳症の原因となる重要な要素となる。肝硬変において、BCAA は蛋白質の素材となるだけではなく、効率のよいエネルギー源として消費され、さらにグルタミン酸産生を介した筋肉・脳でのアンモニア代謝に利用されている。

2007 年の ESPEN（欧州静脈経腸栄養学会）のガイドラインによれば、肝硬変では非蛋白熱量として 35~40kcal/kg/日、蛋白 1.2~1.5g/kg/日としている⁹⁾。一方で肝硬変の患者さんが高蛋白質の食事を摂取すると血中アンモニアが高値となり肝性脳症を引きおこすことがある。したがって肝性脳症を予防するために蛋白制限食とせざるを得なくなりその結果、低蛋白状態の悪化を助長し、低蛋白血症がさらに悪化することになる。このことが肝硬変症のジレンマといわれている現象である。また、高度の肝機能低下例や門脈—大循環系のシャントが発達した症例では、高蛋白食により血中アンモニア値の上昇をきたすことがあり、肝性脳症を引きおこすことがある。これを蛋白不耐

症と呼ぶ。

蛋白ジレンマや蛋白不耐症、Fischer 比減少に対して、単純に蛋白質摂取量の制限だけでは栄養改善の道にはならない。これら栄養異常への対策には、アミノ酸のインバランスを是正する目的として、分岐鎖アミノ酸（BCAA）補充療法が重要であることはいうまでもないことである。Table 1 に示すように 2002 年の ASPEN（米国静脈経腸栄養学会）のガイドラインにおいては、肝性脳症をとまなう肝硬変患者に薬物治療を行っても栄養状態が改善しない場合に限って、BCAA の多い食事や栄養管理をすることが記載されている⁹⁾。NST の見地からすると、医師、看護師、栄養士などを中心として、患者さん個々の疾病状態からこれらの病態につき判断しよりよい栄養管理指導を行うことが必要となるのである。

2. 肝不全用経腸栄養剤を使用した栄養療法

前記の如くの病態、栄養異常への対策には、肝不全用の分岐鎖アミノ酸補充療法、経腸栄養剤を使用する方法が推奨されている。肝硬変の栄養療法として BCAA を多く含有する薬品や食品が広く用いられている。BCAA は最近のスポーツドリンクやサプリメントにも含まれ広く使用されるようになっている。

肝不全用栄養剤は、BCAA 顆粒（リーバクト[®]）、高 BCAA 含有成分栄養剤（ヘパン ED[®]）、高 BCAA 含有半消化態栄養剤（アミノレバン

Table 1. 肝疾患における栄養補給のガイドライン (ASPEN 2002)

- | |
|---|
| <p>①肝疾患患者は栄養不良のリスクが大きいので、栄養スクリーニングをしなければならない。その結果、必要な栄養評価を行って、栄養ケアプランを必要とする患者を検出しなければならない。</p> <p>②肝硬変患者の栄養評価には微量栄養素（ビタミン A, D, E, K と亜鉛）の欠乏の有無が含まれる。胆汁うっ滞性肝疾患患者では、特にこれらを補充投与すべきである。</p> <p>③肝硬変患者には、食事を1日4～6回に分割して頻回投与（夜食も含む）すべきである。</p> <p>④肝性脳症の迅速なマネジメントには、蛋白制限が必要である。</p> <p>⑤肝疾患患者で蛋白制限を長期にしてはならない。</p> <p>⑥分岐鎖アミノ酸の多い食事を投与したり、それを用いた栄養管理は、薬剤治療によってもよくなる場合に限って慢性型の脳症（肝硬変患者）を対象に行うべきである。</p> <p>⑦術前の栄養管理は、肝硬変に合併した肝癌のために肝葉切除を行う患者に対して行われる。</p> |
|---|

EN[®])の三剤がある¹⁰⁾。またヘパス、アミノフィールなどの健康食品も最近では使用されるようになってきた¹¹⁾。それぞれBCAAを多く含有する製剤である。BCAA顆粒はBCAAのみであるが、他の2剤は糖質や脂質、ビタミン、ミネラルといった成分が含まれる。健康食品ではさらに微量元素など含有成分の工夫がなされている。さらにこれらの製剤には個々の使用方法がある。食事摂取が十分であるが低アルブミン血症をとまうか、あるいはFischer比(BTR)の低下が認められる場合は、普通食(蛋白量:1.0~1.5g/kg/日)にBCAA顆粒12gを使用し、肝性脳症の既往や高アンモニア血症を認めている場合には、低蛋白食(蛋白量:0.5~0.7g/kg/日)と高BCAA含有成分栄養剤や高BCAA含有半消化態栄養剤を併用する方法がとられる。慢性肝不全では微量元素の異常がおこる。特に血中の亜鉛濃度の低下が報告されている¹²⁾。いまだ、どの程度の量を補充すればよいかコンセンサスは得られていないが、慢性肝不全における有用性も報告されている。健康食品としての製剤は、薬剤での使用が難しい場合などに投与を考慮するなど今後考慮される課題かと思われる。使用方法に上述のように肝硬変などの進行した肝障害時における蛋白投与法は、蛋白代謝異常を是正することを目的とし、組成を十分考慮した栄養療法が推奨される¹³⁾。

以上のBCAAを含有する製剤の服用は、やはりNST面からは栄養面からの管理に加え、医師、看護師、栄養士に薬剤師が加わりさらにきめの細かい指導を必要とされる課題である。

3. 栄養面以外におけるBCAA、アミノ酸製剤の効用

BCAA顆粒製剤の長期投与での場合に、performance statusの改善や生存率の延長があることが知られている。イタリアのグループからの報告が有名である¹⁴⁾。174名の非代償期肝硬変に対してBCAAを1年間投与した無作為化比較臨床試験(RCT)が施行されている。その結果、腹水・肝性脳症などの臨床症状の改善、入院回数の減少、入院日数の短縮、QOLの改善、死亡率の低下などの効果があったとの報告である。本邦においてもLOTUS試験(Long-Term Survival Study)とって、646例の肝硬変患者に対して、BCAAを2年以上投与したRCT(対照は通常食事摂取群)が行われた(Figure 3)¹⁵⁾。解析可能であった622例(食事治療群308例、BCAA顆粒投与群314例)について検討した結果、BCAA顆粒投与群で肝不全病態悪化(腹水、浮腫、肝性脳症、黄疸)、食道胃静脈瘤破裂、肝癌発生および死亡などのイベント発生率が有意に抑制されていたとの結果が得られた。われわれは、肝硬変モデルラットでの検討であるが、肝硬変の状態の場合に運動負荷をかけると、筋肉中の分岐鎖アミノ酸や、タウリンの減少を明らかとした^{16)~18)}。さらに肝硬変モデルラットにタウリンを投与すると運動持続能が亢進することも明らかとした¹⁹⁾。また、こむら返りなどの出現に影響があるものと考えている。以上よりBCAAやタウリンなどの投与は肝機能、肝予備能の改善を介して患者の病態、QOLの改善、予後の延長が得られるものと

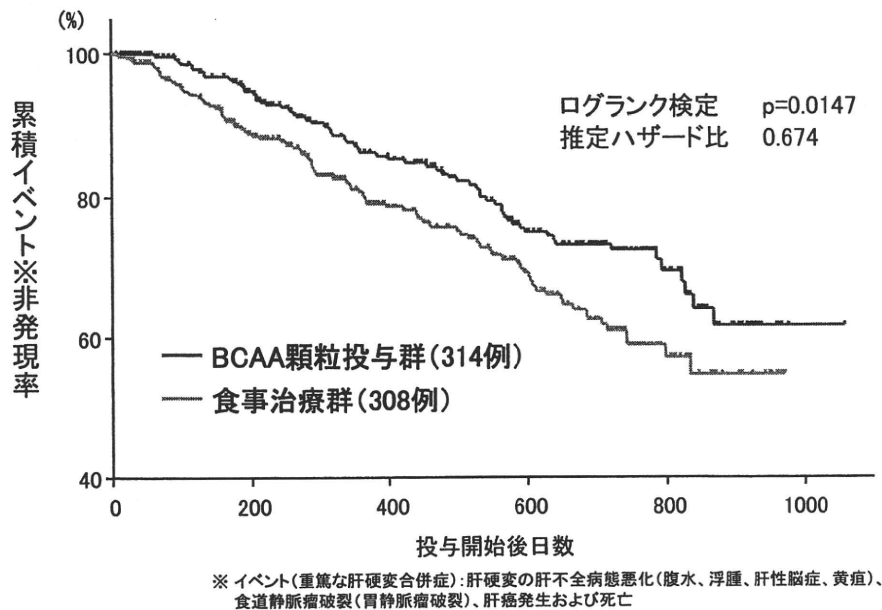


Figure 3. 最近のわが国でのBCAA療法の研究成績 文献15)より

今後に期待される課題である。これらは医師が中心となり、各職種の人たちが目的を共有し患者の全体像と生活の質の向上をNSTとして積極的に関わっていききたい課題である。

4. 糖代謝の面からの栄養療法

一分割食とLES療法

肝硬変患者では肝細胞の破壊により萎縮が進行することで、肝内に蓄積するグリコーゲンが減少し、半日の絶食などにより容易に“飢餓状態”になることは前述した。肝硬変においては、夕食後から早朝までの空腹期間に十分な炭水化物の補給ができず、炭水化物の酸化率は有意に低下し代わりに脂肪を燃焼させる。またC型慢性肝炎や、肝硬変では早い時期からC型肝炎ウイルス自体がインスリンのシグナル伝達を抑制し、インスリン抵抗性を示し炭水化物の代謝が悪くなる。両者の相乗作用でエネルギー・蛋白質低栄養状態(PEM)をきたすと考えられている。肝硬変患者の約70%に耐糖能異常が、その40%に糖尿病が認められるともいわれている。

これらのエネルギー代謝異常に対して考案された食事療法がある。Table 1に示すようにASPENのガイドラインにおいて分割食が解決策として提唱されている⁹⁾。ヨーロッパでは6分割食が推奨されているが、この方法ではなかなか継続が難し

いのが現実問題である。そこで本邦においては1日の食事を3食に夜食(late evening snack; LES)の計4回にわける4分割食が近年取り入れられるようになった²⁰⁾²¹⁾。しかし、本法の効果がいかなるものを明確に示した科学的根拠はない。短期的な効果では、LESを導入することでエネルギー代謝異常、耐糖能異常の改善や、全身倦怠、疲労感などのQOLの改善が認められることは事実である。BCAA richな経腸栄養剤を就寝前に服用する、糖質の多いお菓子などを含むスナックとBCAA製剤を使用するなどの工夫がなされている。今後、さらに臨床試験を加え検証することが課題となる。ただ、4食とすることでカロリー過剰となり、耐糖能異常の悪化をみることがあり、食事摂取カロリーの制限など栄養指導の介入が必要となることがある。これらに対して、NSTの介入が是非とも必要となるところである。

5. 腹水、浮腫に対する栄養管理

腹水、浮腫をともなう非代償性肝硬変患者の場合、基本的には水分摂取量制限は必要ないが、難治性の腹水や浮腫のある場合、低ナトリウム血症のある場合は考慮する必要がある。このような場合、水摂取を1L/日以下とすることが多い。そして、利尿剤の投与を同時に行う。これらの詳細は

割愛する。低蛋白血症，特に低アルブミン血症がある場合で，食事からの蛋白摂取が十分でない場合は25%アルブミン製剤の投与が必要となる場合がある。血中アルブミンが3.0g/dl未満であっても腹水がない場合は塩分制限食とする。基本的に塩分制限は，5~7g/日程度とする。腹水が出ている場合は6g/日以下が望ましい。しかし，極端な塩分制限は食欲を損なうなど栄養低下を引きおこすので注意を要する。これらの微妙な管理はNSTの介入により効果を発揮するものである。

V おわりに

肝硬変患者を中心とした肝疾患における栄養管理につき，近年重要視されているチーム医療であるNSTの見地からのアプローチを概説した。本邦においては分岐鎖アミノ酸製剤が薬品として処方されるため，医師がどうしても栄養療法を中心に担っているように感ずる。しかし，患者さんの全体像を鑑みて良好なQOLを目指す管理を行うには，多職種が専門家が話し合いをして栄養管理をすることが重要である。NSTをうまく稼働することで一患者の生活レベルを向上させることを今後いかに推進するかが課題であろう。

文 献

- 1) McCullough AJ, Bugianesi E: Protein-calorie malnutrition and the etiology of cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 92; 734-738: 1997
- 2) 渡辺明治: 肝疾患に対する栄養管理. 認定NSTガイドブック, 日本病態栄養学会編, メディカルレビュー社, 東京, 101-104: 2004
- 3) Greco AV, Mingrone G, Benedetti G, et al: Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* 27; 346-350: 1998
- 4) Owen OE, Trapp VE, Reichard GA Jr, et al: Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest* 72; 1821-1832: 1983
- 5) 黒木哲夫, 西口修平, 仲島信也, 他: 肝硬変での栄養管理の実際 一般食事療法. *日本臨床* 52; 197-202: 1994
- 6) 森脇久隆: 肝硬変に伴うエネルギー代謝異常の病態と対策 肝硬変のエネルギー代謝異常. *日本病態栄養学会誌* 3; 18-25: 2000
- 7) 日本静脈経腸栄養学会: コメディカルのための静脈・経腸栄養ガイドライン, 南江堂, 東京, 2002
- 8) Plauth M, Cabré E, Riggio O, et al: ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 25; 285-294: 2006
- 9) A.S.P.E.N. Board of directors and the clinical guidelines task force: Guideline for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr* 26S; 65SA-68SA: 2002
- 10) 加藤章信: 分岐鎖アミノ酸製剤の最近の動向—輸液の効果を左右する因子と経口剤における使い分けを中心に—. 肝・胆・膵疾患の最新医療, 先端医療技術研究所, 東京, 406-409: 2003
- 11) 増田修三: 栄養管理とNST—肝疾患. *薬局* 56; 123-135: 2005
- 12) 片山和宏, 大岡優子, 吉川 澄, 他: 慢性肝疾患の窒素代謝における血中亜鉛の意義についての検討. *肝臓* 42; 120-125: 2001
- 13) 沖田 極, 山下智省, 田坂克子: 肝硬変患者に対するNSTのあり方. *JJPEN* 22; 423-425: 2000
- 14) Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al: Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 124; 1792-1801: 2003
- 15) Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al: Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3; 705-713: 2005
- 16) Miyazaki T, Matsuzaki Y, Karube M, et al: Amino acid ratios in plasma and tissues in a rat model of liver cirrhosis before and after exercise. *Hepatol Res* 27; 230-237: 2003
- 17) Miyazaki T, Matsuzaki Y, Ikegami T, et al: The harmful effect of exercise on reducing taurine concentration in the tissues of rats treated with CCl₄ administration. *J Gastroenterol* 39; 557-562: 2004
- 18) Miyazaki T, Matsuzaki Y, Ikegami T, et al: Optimal and effective oral dose of taurine to prolong exercise performance in rat. *Amino Acids* 27; 291-298: 2004
- 19) 松崎靖司, 宮崎照雄, 軽部真明, 他: 肝硬変における経口分岐鎖アミノ酸, タウリン投与の効果. *消化器科* 31; 555-561: 2000
- 20) Fukushima H, Miwa Y, Ida E, et al: Nocturnal branched-chain amino acid administration improves protein metabolism in patients with liver cirrhosis: comparison with daytime administration. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 27; 315-322: 2003
- 21) Tsuchiya M, Sakaida I, Okamoto M, et al: The effect of a late evening snack in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 31; 95-103: 2005

(論文受領, 平成21年3月2日)
 (受理, 平成21年4月23日)

肝臓に対する陽子線照射療法の現状

松崎 靖司*¹⁾ 奥村 敏之*²⁾
菅原 信二*³⁾ 徳植 公一*⁴⁾

索引用語：粒子線，陽子線，選択的照射，Bragg-Peak特性，門脈塞栓

1 はじめに

肝細胞癌の多くは，慢性肝疾患を発生母地とするために，門脈を介する肝内転移だけでなく，肝内のあらゆる場所に多中心性に発癌が生じうる。たとえ局所制御率が100%である治療法を施行しても，新たに発生した肝内転移，多中心性発癌に対する治療を行うために必要な肝予備能が温存されていなければ生命予後の改善に繋がらない。このため治療方法として求められることは肝予備能を温存しつつ高い局所制御率が得られることである。

本邦における第17回全国原発性肝癌追跡調査報告によると肝癌における治療に関しては，原発性肝細胞癌(HCC)の外科手術以外の治療法の状況は，局所療法31.2% (PEI 21.4%，MCT 11.6%，RFA 65.8%)，塞栓療法 29.6%であり，局所療法と塞栓術が主流を占める。これらに比し放射線照射療法はわず

か1.3%である¹⁾。

現在，HCCに対する多くの治療法は，それぞれ適応と限界がある²⁾。肝臓は放射線への耐容性が低く，従来は肝細胞癌に対する放射線療法が試みられ，有効性も報告されてきたが，照射による肝機能低下のため積極的な治療法とはならなかった。近年，放射線治療は限局部位への線量集中技術の進歩と共に適応も拡大され，選択的腫瘍照射法として従来の放射線を利用したconformal radiotherapy，体幹部定位放射線治療による放射線治療の有効性も報告されている^{3~9)}。さらに，新しい陽子線，炭素線などの重荷電粒子線照射療法など本邦における肝細胞癌に対する放射線治療の進歩は著しく，有効性を示す成績も散見される^{10~14)}。

このように今日放射線療法に関し，残念ながら科学的根拠に基づく多施設無作為試験(CRT)報告はないが，HCCの集学的治療の

Yasushi MATSUZAKI *et al* : Proton radiotherapy for hepatocellular carcinoma

*¹⁾ 東京医科大学茨城医療センター消化器内科 [〒300-0395 稲敷郡阿見町中央3-20-1]

*²⁾ 筑波大学陽子線医学利用研究センター，*³⁾ 放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院

*⁴⁾ 東京医科大学病院 放射線医学講座

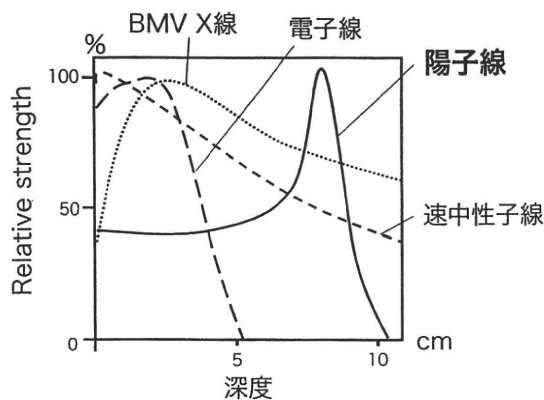


図1 陽子線が持つブラッグ・ピーク特性
—狙い撃ちが可能照射—

一環としての放射線療法の有効性は、現代階では phase II 試験として有効性を示唆する報告により支持されている。

本稿においては、これら現在の肝癌に対する放射線治療の現状から、特に放射線治療の最先端の重荷電粒子線治療としての陽子線照射療法の現状を示す。

2 高度進行肝細胞癌に対する放射線療法；とくに門脈腫瘍塞栓に対して

門脈腫瘍塞栓(PVTT)や胆管侵襲による閉塞性黄疸などの病態改善を目的として放射線療法が行われてきた。本邦においては、高良ら¹⁵⁾、Ohtoら¹⁶⁾はPVTTに対する放射線照射療法の有効性を1980年代にすでに報告している。Tazawaら¹⁷⁾も、経カテーテル的肝動脈化学塞栓術とliniac放射線治療の併用でChild A症例でPVTTに有効であるとの報告をしている。Hataら¹⁸⁾は詳細は後述するが、陽子線照射療法にて、門脈腫瘍塞栓を伴う高度進行肝硬変合併HCCの照射し、塞栓も縮小し急速に悪化する肝機能障害もとめることが可能との報告をしている。このように、患者さんのQOLを損なうことなく、高度進行

肝硬変合併HCCの治療が放射線治療の工夫により可能となってきた。

3 新しい放射線療法-陽子線照射療法-

1. 粒子線治療の理論的根拠

重粒子とは電子より重い粒子のことをいい、これを加速器で高速にしたものを広義の重粒子と呼ぶ。重粒子線は、さらに非荷電粒子と重荷電粒子の2つに分類される。前者は中性子であり、後はさらに、陽子、重イオン、p中間子の3つに分類される。新しい放射線療法として現在臨床応用されているものは、重荷電粒子線として陽子線、重イオン(炭素、アルゴン、ネオンなど)があげられる。

陽子は、水素原子から軌道電子をはぎ取った正の電荷をもった粒子(電子の1,836倍の質量を持つ)である。加速器を使い粒子を加速すると高い運動エネルギーを持つ、透過力の大きい電離放射線となる。陽子自身が持つ正の荷電により体内の組織を構成する原子中の電子に力を及ぼし電離、励起を引き起こし、その反作用でエネルギーを失い減速され、最後に速度が0になったところで止る。このため、陽子の運動エネルギーが大きく高速で走っているときは周辺電子と作用する時間が短く電離量は小さいが、エネルギーを失い止る寸前になると作用する時間が長くなり電離量は急速に増加する。エネルギーをすべて失い止ってしまうと先の物質とは一切相互作用しない。陽子線やさらにエネルギーの強い炭素線が体内の一定深度で高線量域(Bragg-peak) (図1)を形成し、線量が表面で少なく体内深部で大きくなる理由である。

2. HCCに対する陽子線治療の有効性

初期の陽子線治療装置はビームのエネルギーが低かったために比較的体の浅い部分に

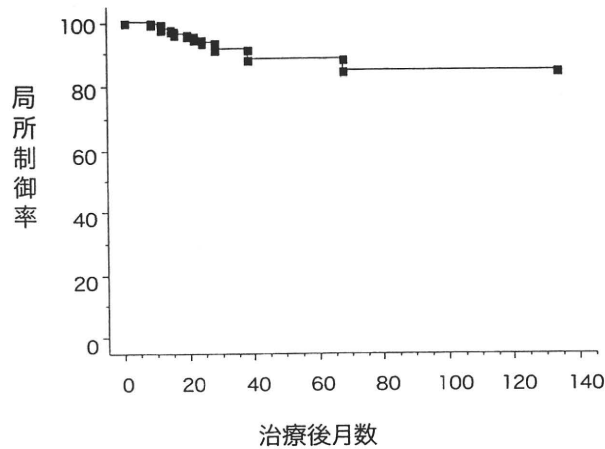


図2 累積局所制御曲線

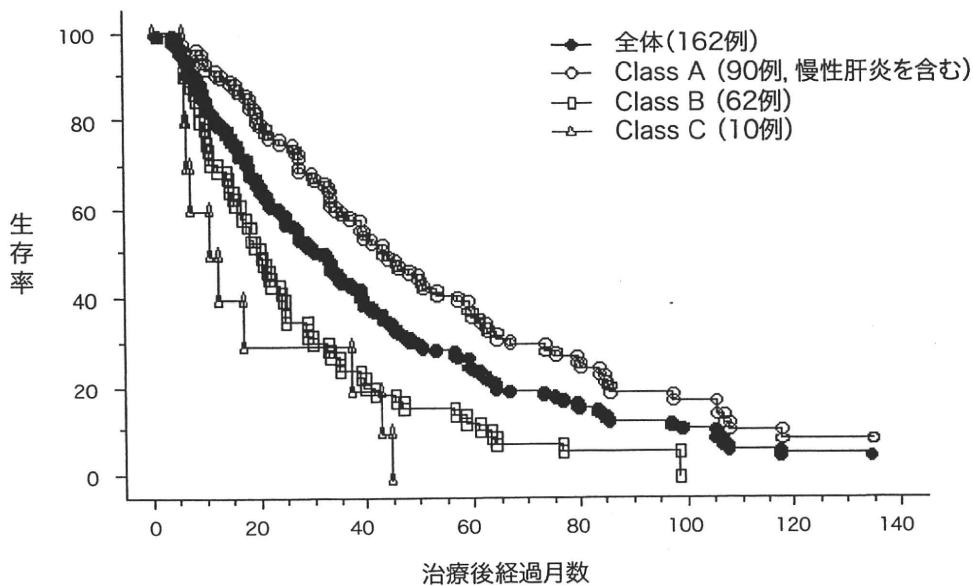


図3 累積生存曲線(Child-Pugh分類別)

存在する腫瘍以外には治療できなかった。脈絡膜悪性黒色腫，脳動静脈奇形，下垂体腺腫，脊索腫などの頭部の疾患が主な対象となり，優れた局所成績が得られた。陽子線治療により限られた照射体積に高線量を投与すれば，安全に高い局所制御率を実現できる可能性が示された。筑波大学では陽子線源として高エネルギー物理学研究所(現在の高エネルギー物理学研究機構(KEK))のシンクロトロンから放出される500 MeVという高いエネルギーの陽子線を利用した。このエネルギー

は，実際の治療には高すぎるため，250 MeVまで減速して使用した。高いエネルギーを使用したために肝細胞癌を含む深部にある腫瘍が治療の主たる対象となった。

肝細胞癌の治療を開始するにあたって，いくつかの技術開発がなされた。肝細胞癌が呼吸とともに移動することに対する呼吸同期照射法と，治療の範囲を毎回の治療ごとに正確に照準を合わせるための技術開発である¹⁹⁾。呼吸同期照射法は徐々に改良されて，現在では，レーザー距離計で捉えた腹部の動きを呼

表1 陽子線治療後の生存に寄与する因子の解析(Cox比例ハザードモデル)

因子	相対危険率	95% 信頼区間	P値
Child-Pugh スコア			
Class A*	1.00		
Class B	0.48	1.452～3.032	<0.0001
Class C	0.27	1.879～7.270	0.0002
腫瘍数			
単発	1.00		
多発	0.59	1.165～2.479	0.0059
最大腫瘍径(mm)			
50未満	1.00		
50以上	1.03	0.680～1.391	0.8785
前治療(半年以内)			
あり	1.00		
なし	1.01	0.687～1.428	0.9586

*慢性肝炎, 正常肝を含む

吸信号に変換することによって、患者さんの身体に触れることなく呼吸信号をとれるようになっている。治療計画のためのCTを撮影するときには、実際の治療と同じ条件で呼気時に合わせてCTを撮影している。実際の照射では呼気相になるまでビームをシンクロトロンで蓄えておき、呼気信号に合わせてビームを出力するというように、装置側から患者の呼吸に合わせるシステムを作り上げている。位置決め再現性の確保のために、治療前に超音波ガイド下に腫瘍近傍の非癌肝組織にイリジウムマーカーを打ち込み、これと腫瘍との相対的位置関係から毎回の照射位置を透視装置で調整するという方法を確立した。

1983年11月から1998年7月までの期間、KEK内の陽子線医学研究利用センターにおいて、165例の肝癌患者が第I相/第II相臨床研究としての陽子線治療を施行された。

患側1門または2～3門の固定照射により、線量分布調整体を用い病巣のみをその形状にあわせ選択的に照射された。照射線量の中央

値は72 Gy (50～88 Gy)で平均総線量は72 Gy, 1回線量の中央値は4.5 Gy (2.9～6 Gy), 1回照射平均4 Gy, 平均16回照射であった。

成績は図2に示すように、観察期間中の局所制御率は5年局所制御率で88.4%であった¹²⁾。これらに関しては、他施設においても概ね同様の成績である。米国においては、本邦よりも成績が悪い²⁰⁾。解離の原因は、本邦においては、正確に照射するためにイリジウム針をマーカーとして、腫瘍の辺縁におく。米国はそれを施行せず照射しているため、正確性が劣ると考えられる。微妙な照射方法は重要と考える。全体の生存率は図3のごとく、1年79.6% (N=129), 2年57.4% (N=93) および5年24.2% (N=35)であった。

表1に示すごとく多変量解析により、最適な治療効果を得るには、併存肝疾患の重症度と腫瘍数が生存に寄与する因子と判明した。単発で腫瘍径に関係なく、肝機能が慢性肝炎あるいはChild A肝硬変合併肝細胞癌の5年

生存率は、52.3%と良好であった。

治療により副作用は、急性期から亜急性期のものは重篤なものではなく、照射終了後には改善するものであった。晩期副反応はbiliaryoma、消化管出血などがあり、胆管や、消化管への影響も考慮しなければならぬ問題であるかもしれない。治療上の大きな利点は有害事象が少なく、治療は痛みを伴わず、治療中の良好なPSを保てることである。以上のように治療中の副作用は軽微であり、現在では基本的に外来で治療している。

4 肝の耐容線量

肝細胞癌の特徴の一つは、高率に肝内転移を生じるだけでなく、肝硬変を発生母地として高率に新たな肝細胞癌が発生することである。現に、われわれのデータにおいて経過観察中に5年間に84.8%の症例で照射野外に新たな病変が発生した。これは肝細胞癌の自然史と考えることができる。このように繰り返し出現する肝細胞癌患者のうち26例に対して複数回の陽子線治療を施行した²¹⁾。以前の照射野と重なった場合においても、重ならなかった場合においても、基本プロトコールに則り高線量を投与したが、この照射に伴う有害反応はなく、2回目の照射においても初回の治療の88.3%と同等の86.3%の5年局所制御率が得られた。肝不全症状は、繰り返し照射前のChild-Pugh分類がAクラスの15症例にはなく、Bクラス7例のうち残存非照射肝体積が小さい1症例、Cクラス4例のうちの1症例に生じたが、両者とも最終的には腫瘍の増大が死亡の主たる原因となった。照射野の重なりによる肝の壊死などの副作用はないため、現在は残存非照射肝体積を最大にするという考えで治療を進めている。図3は再生不良貧血のために手術、肝動脈塞栓療法、エタ

ノール注入療法が困難なために陽子線治療のみが繰り返し施行された症例である。右葉に繰り返して出現した病変に対して計7回の根治的に高線量を繰り返し投与したにもかかわらず、肝臓自体は十分に耐えることができた。結果として繰り返し照射された肝右葉は著明に萎縮し、肝左葉外側区域が代償性に腫大して、全経過を通じて肝機能はChild-Pugh分類でAクラスに保たれた。このように、新たに発生した肝細胞癌、再発肝細胞癌に対しても陽子線治療は有効であり、反復照射が可能であることが示された。また、Child-Pugh分類でCクラスの肝細胞癌19症例に対しても同様の方法で陽子線治療を施行した。1, 2年生存率はそれぞれ53, 42%で、死亡した18人の内訳は6人が腫瘍の進展、8人が肝不全、残りの4人が他病死であった。PSとChild-Pugh scoreが予後因子であった。この治療成績は、Child-Pugh分類でCクラスの自然経過より良好と思われることから、一般状態が良く、Child-Pugh scoreが比較的保たれているのであれば、Child-Pugh分類でCクラスの肝細胞癌においてもこの治療を試みる価値はあるものと考えられた²²⁾。筑波大学においては、現在ではChild-Pugh scoreで10点までを適応としている。

陽子線照射療法は、門脈塞栓例、IVC内腫瘍塞栓例に関してもすべてではないが治療可能であった^{11,12)}。患者さんのQOLを損なうことなく、高度進行肝硬変合併HCCの治療に対しても治療可能となると考えられた。しかし、門脈塞栓例について、どの程度の塞栓まで照射可能であり、良好な効果が得られるかについて、今後EBMに基づき詳細に検討する必要がある。

表2 肝細胞癌に対する陽子線照射適応基準と禁忌

適応：

1. 手術不適例
2. 以下のようなさまざまな理由によりRFAなどの焼灼療法、TACEの施行が困難な肝細胞癌症例、
 - 1) 3 cmを超える肝細胞癌症例
 - 2) USにて描出困難な腫瘍
 - 3) 肝表面、深部、大血管近傍などの局在により腫瘍への穿刺が困難な場合
 - 4) lipiodolの集積不良の多血性肝細胞癌
 - 5) 乏血性腫瘍だが高分化型肝細胞癌を疑う腫瘍
3. 肝硬変を含む合併症により既存治療が施行しがたい症例
4. 限局的なPVTT、静脈内塞栓例、などを現段階での適応としている

禁忌：

1. 肝内に散在する4個以上の肝細胞癌
2. 総ビリルビン値3.0 mg/dl以上
3. 難治性腹水
4. 消化管に近接した腫瘍

5 陽子線照射の適応選択と限界

陽子線治療の適応はどのようなものであろうか。上述のごとく、単発で肝予備能が良好な陽子線治療症例における5年生存率は52.3%であり、手術とほぼ同等である。とりわけ、陽子線照射療法において腫瘍の大きさが局所制御や生存率に影響しない点を考慮すれば、焼灼療法の適応になりがたい大きさの単発腫瘍に関しては、肝切除に匹敵する治療となりうる可能性がある。また、尾状葉などの深いところでも十分に照射可能である。現行の治療法で有効とされる3 cm以下の腫瘍に陽子線治療を積極的に行う必要があるか否かは議論される場所である。

PVTTを有する症例においても良好な5年生存率が得られている。更なる検討が必要であるが、陽子線照射療法は高度進行肝細胞癌においても有用な治療法であることが示唆される。治療上の大きな利点は有害事象が少なく、治療は痛みを伴わず、治療中の良好な

PSを保てることである。

表2に現在考えている陽子線治療の位置付けを示す。肝細胞癌に対する陽子線照射の基本的な適応基準は、現段階で安全に照射できると考えている基準は次のような症例である。1)手術不適例でかつ、以下のような様々な理由により局所療法とくにRFAなどの焼灼療法の施行が困難な症例、2)肝硬変を含む合併症により既存治療が施行しがたい症例、3)高齢で既存の局所療法が困難な例、4)限局的なPVTT、静脈内塞栓例、などを現段階での適応と考えている。

陽子線治療はあくまで局所療法であることから、肝細胞癌の臨床的特徴を考慮すると、技術的には可能であっても、肝内に散在する4個以上の肝細胞癌には適応しがたいと考えている。最後に、総ビリルビン値3.0 mg/dl以上、難治性腹水や消化管に近接した腫瘍は、技術的な観点から禁忌であると考えている。また照射の適応を決めるとき、重要なことは腫瘍と消化管との位置関係である。腫瘍