

200933018A

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 一幸

平成22（2010）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	
多施設共同研究			
1)	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実態調査	14	
2)	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	37	
3)	肝硬変に伴う高アンモニア血症に対するノベルジンカプセル（酢酸亜鉛水和物製剤）のプラセボ対照二重盲検比較試験	65	
II. 分担研究報告			
1.	肝硬変患者の生活習慣調査	119	
	大阪市立大学大学院 生活科学研究科 羽生大記		
2.	慢性肝疾患患者における栄養摂取状況の現状	121	
	獨協医科大学越谷病院 消化器内科 鈴木 壱知		
3.	Tumor Necrosis Factor α と Leptin が肝硬変患者のエネルギー代謝に及ぼす影響	125	
	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		
4.	肝硬変の成因別蛋白エネルギー代謝に関する検討	128	
	盛岡市立病院 加藤章信		
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—	132	
	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		
6.	肝硬変で出現するアミノ酸不均等が免疫機構に与える影響に関する研究	139	
	東北大学 消化器病態学 上野義之		
7.	肝硬変患者に対するBCAA食品の追加摂取および早期投与による栄養介入の検討	141	
	兵庫医科大学 内科学肝胆膵科 西口修平		
8.	肝硬変患者に対する就寝前軽食摂取の有用性	148	
	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		
9.	肝硬変患者に対する有酸素運動が栄養代謝に与える影響	149	
	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		
10.	慢性肝疾患の栄養学的特徴とその対策—特に亜鉛補充の臨床的効果について—	150	
	大阪府立成人病センター 肝胆膵内科 片山和宏		
11.	肝硬変の患者向け栄養療法ガイドの作成に向けた基礎整備と課題	156	
	岩手医科大学 消化器・肝臓内科 遠藤龍人		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 書籍・雑誌			161
IV. 研究成果の刊行物・別冊			
V. 班員名簿			

序

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」が2008年に採択され、2年目の活動が行われた。個別研究の成果として、PEMの病態が肝硬変の成因によって違いがみられること、その病態を把握する新たな指標として血清TNF α 、可溶性TNF受容体（TNFR1, TNFR2）が有用であること、鉄代謝を鋭敏に反映するNIBI濃度測定法を確立したこと、血中アミノ酸インバランスと免疫機能との関連を検討する研究手法が確立したこと、などがあげられる。また、共同研究では、1) 分岐鎖アミノ酸製剤（顆粒製剤）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) 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、3) 肝硬変に伴う高アンモニア血症に対するノベルジンカプセルのプラセボ対照二重盲検試験、をそれぞれ開始した。1)については症例の登録が進んでいないため、目標到達が困難な状況にあるが、2)については順調にスタートしており、最終年度には肝病態との関連を含めて慢性肝炎患者と肝硬変患者の栄養摂取状況の違いを提示できるものと期待している。

わが国の肝硬変患者の肥満度をみるとBMI25以上の患者が約30%を占めており、インスリン抵抗性を示す頻度も高く、これらの因子が発癌のリスクをさらに高めている可能性があることは間違いない。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提示され、また、栄養補助療法の重要性も指摘されている。最終年度には共同研究ならびに個別研究の推進により本研究の目的である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（案）を具体的に提示したいと考えている。

2年目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、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班
研究代表者 鈴木 一幸
平成22年3月

I. 総括研究報告

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
総括研究報告書

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い、かつ肝発癌抑制を視野に入れた栄養療法のガイドライン作成を目指した研究班を2008年に発足させ、2年目の活動を行った。多施設共同研究として、1) 分岐鎖アミノ酸製剤（顆粒製剤）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) 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、3) 肝硬変に伴う高アンモニア血症に対するノベルジンカプセルのプラセボ対照二重盲検試験、をそれぞれ開始し、症例を集積中である。個別研究では、1) 慢性肝疾患患者の栄養摂取調査により、慢性肝炎患者と肝硬変患者での差異、インスリン抵抗性の存在を確認した。2) 肝硬変患者では生活活動量が低下しており、有酸素運動が肝硬変患者のエネルギー代謝異常およびQOLの改善に有用である可能性があることが示された。3) 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、慢性肝疾患患者での測定を開始した。4) 肝硬変患者の蛋白・エネルギー代謝異常の指標である非蛋白呼吸商（npRQ）を成因別に検討し、npRQは肝の重症度とともに低下するが、重症度をそろえるとアルコール性がウイルス性に比して低下傾向を示すこと、蛋白・エネルギー低栄養状態（PEM）の指標として血清TNF α およびその可溶性受容体（TNFR1, TNFR2）が有用であることを示した。5) 非代償性肝硬変患者でみられる血漿中のアミノ酸のインバランスに一致したアミノ酸を含有する培地を新たに作成し、より肝硬変に近いin vitro環境での免疫機能の解析を可能とした。最終年度には共同研究ならびに個別研究の推進により本研究の目的である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(案)を提示したい。

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（大阪成人病センター 内
科部長）

上野 義之（東北大学消化器内科 准教授）

羽生 大記（大阪市立大学生活科学科 教授）

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）

研究協力者

加藤 昌彦（椛山女子大学生生活科学部 管理栄養学科 教授）

川村 直弘（杏林大学医学部消化器内科 講師）

白石 光一（東海大学八王子病院消化器内科 准教授）

岩佐 元雄（三重大学消化器・肝臓内科 講師）

今中 和穂（大阪府立成人病センター 肝胆膵科 医長）

伊藤 敏文（大阪厚生年金病院 医長）

久保木 真（倉敷成人病センター肝臓病治療センター センター長）

徳本 良雄（愛媛大学先端病態制御内科学 講師）

川口 巧（久留米大医学部消化器内科 講師）

A. 研究の目的

わが国の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%と最も多い。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

イルス療法が今後も期待されている。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、その抗ウイルス療法の効果がどの程度向上するかは疑問である。また、最近はNASHからの肝硬変および肝癌例の増加が予測されてきており、このような例に対する治療法では食事栄養療法が基本である。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、2008年より本研究班が発足し、①種々の成因別による肝硬変例の身体計測・肥満度・栄養摂取状況の実態調査、②肝硬変の新たな栄養指標の開発、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、肝発癌抑制を視野に入れた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を

作成することを目標にして研究を遂行してきた。

B. 結果

1. 共同研究

1) 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

C型肝硬変による初発発癌例に対してRFAを施行して完全壊死が得られかつ血清アルブミン濃度が3.5g/dl以下を示す例を対象として、食事療法群とBCAA顆粒併用群の2群に無作為割付し、prospectiveに肝癌再発率を比較検討する共同研究を開始した(西口研究分担者が事務局)。しかしながら、適応基準を満たす症例の確保が当初予定したよりも少なく、現状では研究期間内に評価をすることが困難な状況にある。そこで、1年以上BCAA製剤を使用した初発肝癌治療例(Child-Pugh分類 grade B)についてretrospectiveな検討を予定している。

2) 肝硬変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(サブ解析：鉄代謝の検討)

研究分担者及び研究協力者の所属する施設において肝硬変を含む慢性肝疾患患者(成因は問わない)について栄養摂取量を調査し、三大栄養素および鉄、亜鉛の摂取量などを肝病態との関連より検討することを目的に調査を開始した。2009年12月31日までに合計175例が登録された。その内訳は肝硬変88例、慢性肝炎49例、非アルコール性脂肪性肝疾患29例であり、全体として男性73例、女性101例、平均年齢は66歳であった。研究期間内に

500例の目標症例数に達するものと思われる。高後研究分担者および鈴木(壱)研究分担者が中心となって解析する予定である。

3) 肝硬変に伴う高アンモニア血症に対するノベルジンカプセルのプラセボ二重盲検試験

亜鉛がアンモニア代謝と密接に関連し、肝硬変患者では低亜鉛血症の頻度が高いこと、高アンモニア血症の改善に亜鉛製剤が有効性を示すことが報告されている。そこで、片山研究分担者が事務局となり、酢酸亜鉛を含有するノベルジンカプセルを用いたプラセボ二重盲検試験を企画立案した。現在、症例の登録を開始している。

2. 個別研究

1) 肝硬変患者の生活習慣、身体学的および栄養学的特徴

羽生研究分担者は健常者、慢性肝炎および肝硬変患者について生活習慣と栄養学的評価を行い、3群間で比較検討したところ、肝硬変患者の栄養摂取状況は同世代の健常者と大差なく、必要量は満たしていることを確認したが、体脂肪の増加と筋肉量の低下などの身体的特徴がみられ、歩数の減少やエクササイズ数の低下などによる運動不足がこの原因として考えられると報告した。また、肝硬変患者ではインスリン抵抗性を示す頻度が高いことを示した。

片山研究分担者は肝癌非合併肝硬変患者の栄養学的特徴について、とくに糖代謝と微量金属との関連より検討した。BMI25以上の肥満者の頻度は約32%であ

り、インスリン抵抗性を示す頻度も約60%と高率であることを示した。また、血清亜鉛濃度の低下を約40%に認め、血清亜鉛濃度は血液アンモニア濃度と有意の逆相関、血清アルブミン値およびFischer比とは正の相関を示すことを明らかにした。さらに、発癌例では体重とBMIが高値を示し、これらの因子が発癌のリスクファクターになる可能性を示唆した。現在、セレンに注目して肝予備能および発癌との関連を臨床的に検討中である。

加藤研究分担者は、全国3施設から間接熱量計によりエネルギー代謝を測定した肝硬変144例(C型97例、B型6例、アルコール性22例、その他22例)について、成因別および重症度別にみたエネルギー代謝異常の動態を検討した。その結果、重症度とともに非蛋白呼吸商(npRQ)が低下することを再確認し、重症度を揃えた症例で比較すると、npRQはアルコール性でウイルス性に比し低下傾向を示すことを示した。したがって、食事療法を含めた栄養療法のガイドライン作成にあたっては肝硬変の成因も考慮すべきと考えられる。

西口研究分担者は初年度に行った肝硬変患者の栄養病態の検討より、患者の25%がBMI25以上であり、これらの肥満患者においてはインスリン抵抗性の頻度が有意に高いこと、血清アルブミン濃度には差はないが、血小板数、プロトロンビン時間、BTRなどの肝予備能が非肥満者より有意に低いことを示したことより、非代償性肝硬変に対するBCAA製剤

(リーバクト顆粒)の1日量にBCAA食品を加えた上乗せ効果をみる前向き研究、代償性肝硬変への早期介入試験による耐糖能異常の発現抑制効果を検討するランダム化比較試験を立案し、研究を開始した。

一方、坂井田研究分担者は肝硬変患者への栄養療法を実施するに際しての運動療法(有酸素運動)の意義について検討を開始した。現在、研究は継続中であるか、有酸素運動の実施により、インスリン抵抗性、npRQおよびQOLの改善が得られる例を報告した。

2. 肝硬変患者の栄養摂取状況

共同研究とともに鈴木(壺)研究分担者は脂肪肝を含めたウイルス性慢性肝疾患患者94例(自施設)について栄養摂取状況(三大栄養素、ビタミン、鉄・亜鉛など)を調査し、エネルギー摂取量と蛋白摂取量は慢性肝炎と肝硬変では有意差を認めなかったが、肝硬変患者のうちエネルギー摂取量不足例が約50%、蛋白摂取量不足が約20%に認めている。昨年行われた栄養摂取状況の調査成績と合わせて考えると、単一施設での症例には地域差を含めた偏りがあると考えられ、現在進行中の共同研究での成果が待たれるところである。

3. 蛋白・エネルギー代謝異常の新たな指標

森脇研究分担者は蛋白・エネルギー低栄養状態(PEM)とサイトカインの関連に注目し、C型肝硬変24名と健常者12名について血清TNF α 、可溶性TNF受容体(TNFR1, TNFR2)を測定し、間接熱量計

で測定したnpRQおよび各エネルギー燃焼比率との関連を検討した。その結果、血清TNF α 、可溶性TNF受容体(TNFR1, TNFR2)はいずれも肝硬変患者で健常者に比し高値を示し、npRQと負の相関を示すことを明らかにした。したがって、これらのマーカーはPEMの病態を把握する新たな指標としての有用性が期待される。

4. 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(NIBI)が最も関連しているが、これまでは血中NIBI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NIBI濃度の測定法を開発し、肝硬変患者では健常者に比し有意に血中NIBI濃度が高いことを確認した。今後、共同研究を通じて肝硬変患者における血中NIBI濃度測定の意義を明らかにすることが期待される。

5. 血中アミノ酸インバランスと免疫機能との関連

肝硬変患者では血漿遊離アミノ酸のインバランスがみられ、BCAA濃度は低下し、芳香族アミノ酸(AAA)濃度は増加し、その結果としてFischer比(BCAA/AAA)は低下している。上野研究分担者はこれ

までこれらのアミノ酸のインバランスが末梢血中の樹状細胞(DC)の機能低下と密接に関連していることを報告してきた。今回、肝硬変患者の血漿中アミノ酸濃度に一致した培地を作成し、より肝硬変に近いin vitro環境で免疫機能を解析できる方法を開発した。現在、研究を進めているが、L-cystineが非代償製肝硬変患者の単球の細胞数・サイトカイン産生に影響を与える可能性があることを見出した。今後の展開が期待される。

6. 肝硬変患者向けの栄養療法ガイドライン作成に向けた方策

遠藤研究分担者は肝硬変患者向けの栄養療法ガイドライン作成に向けての方策を検討し、これまで公開されている患者向けガイドラインの実態調査を行い、患者用ガイドラインを合わせて公開しているものは極めて少なく、食事・栄養に関するPatient Questionや解説がないことを指摘した。

本研究班が目的とする肝硬変患者の栄養療法のガイドライン作成に当たっては、患者ならびに支援者の視点も加えることが重要であり、最終年度に予定されている市民公開講座(東京、神戸で開催予定)では患者団体からの意見も求める方向でリーフレットを作成予定である。

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。研究2

年目の成果として、PEMの病態が肝硬変の成因によって違いがみられること、その病態を把握する新たな指標として血清TNF α 、可溶性TNF受容体(TNFR1, TNFR2)が有用であること、鉄代謝を鋭敏に反映するNIBI濃度測定法を確立したこと、血中アミノ酸インバランスと免疫機能との関連を検討する研究手法が確立したこと、などがあげられる。また、共同研究では慢性肝疾患の栄養摂取状況の大規模調査が順調にスタートしており、最終年度には肝病態との関連を含めて慢性肝炎患者と肝硬変患者の栄養摂取状況の違いを提示できるものと期待している。

BCAA顆粒製剤は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その投与が推奨されている薬剤である。BCAA顆粒製剤による発癌抑制作用機序の解明は今後さらに検討が必要であるが、森脇研究分担者も実験的肝癌モデルを用いて、本剤の有効性を昨年報告している。また、研究分担者が行ってきた臨床例における栄養病態の解析および基礎的実験結果から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肝発癌を抑制することは明らかと考えられ、これらに対する対策を栄養療法のガイドラインには提示する必要があると考えられる。

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、2年目の研究成果を報告

した。

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sawara K, Desjardins P, Chatauret N, Kato A, Suzuki K, Butterworth RF: Alterations in expression of genes coding for proteins of the neurovascular unit in ischemic liver failure. *Neurochem Int* 2009;55:119-123

2) Suzuki K and Takikawa Y.: Biomarkers of malnutrition in liver cirrhosis. *Nutrition, Diet Therapy, and the Liver*. Edited by Preedy VR, et al. CRC Press, London, 2009; (203-215).

3) Kuroda H, Kasai K, Kakisaka K, Yasumi Y, Kataoka K, Ushio A, Miyamoto Y, Sawara K, Oikawa K, Kondo K, Miura Y, Endo R, Takikawa Y and Suzuki K: Changes in liver function parameters after percutaneous radiofrequency ablation therapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2009 (in press).

4) 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 ¹¹C-N-methylspiperone PET study. *Metab Brain Dis* 2008;23:265-274.

5) 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. CLIN CANCER RES 2009;15 (9) : 3068-3075
- 6) Shiraki M, Terakura Y, Iwasa J, Shimizu M, Miwa Y, Murakami N, Nagaki M, Moriwaki H. Elevated serum tumor necrosis factor-alpha and soluble tumor necrosis factor receptors correlate with aberrant energy metabolism in liver cirrhosis. Nutrition 2009 ; 26 (3) : 269-275
- 7) 加藤章信, 鈴木一幸:肝疾患, 経腸栄養剤ハンドブック A to Z 編集:佐々木雅也, 幣憲一郎, 南江堂, 62-67, 2009
- 8) 加藤章信, 鈴木一幸:肝硬変の栄養療法 日本医事新報4421,57-61,2009
- 9) 加藤章信, 遠藤龍人, 鈴木一幸: ウイルス肝炎ガイドラインにおける栄養療法の位置づけと実際, 栄養?評価と治療 2009;26(2):120-123
- 10) 遠藤龍人, 加藤章信, 鈴木一幸:肝胆基礎からわかる疾病, 肝臓病-1,臨床栄養 2009;114(5):444-447
- 11) 遠藤龍人, 加藤章信, 鈴木一幸:基礎からわかる疾病, 肝臓病-2,臨床栄養 2009;114(7):762-766
- 12) 遠藤龍人, 加藤章信, 鈴木一幸:基礎からわかる疾病, 肝臓病-3,臨床栄養 2009;115(1):4-8
- 13) 遠藤龍人, 加藤章信, 遠藤龍人:肝硬変, Nutrition Care2009, 2009;秋季増刊 12:115-123
- 14) 黒田英克, 柿坂啓介, 小野寺美緒, 牛尾晶, 宮本康弘, 佐原圭, 及川寛太, 葛西和博, 遠藤龍人, 滝川康裕, 加藤章信, 鈴木一幸: 肝癌合併肝硬変における分岐鎖アミノ酸製剤の有用性, 消化器科2009 ; 49 (2) : 202-207
- 15) 加藤章信, 遠藤龍人, 鈴木一幸: BCAAは果たして禁忌なのか, 肝胆膵 2009 ; 59 (3) : 477-482
- 16) 遠藤龍人, 俵万里子, 加藤章信, 鈴木一幸:肝不全の輸液管理.Nutrition Care 2009 ; 2 (6) : 49-54
- 17) Ikuta K, Yersin A, Ikai A, Aisen P, Kohgo Y ; Characterization of the interaction between diferric transferrin and transferrin receptor 2 by functional assays and atomic force microscopy. J Mol Biol, 2010 in press
- 18) Hosoki T, Ikuta K, Shimonaka Y, Sasaki Y, Yasuno H, Sato K, Ohtake T, Sasaki K, Torimoto Y, Saito K, Kohgo Y ; Heterogeneous expressions of hepcidin isoforms in hepatoma-derived cells detected using simultaneous LC-MS/MS. Proteomics-Clinical Applications-, 2009 Nov 16; 3(11):1256-1264
- 19) 大竹孝明 ; アルコールと金属代謝 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 62 アルコール性肝障害2009年 : 50-59
- 20) 大竹孝明, 高後裕 ; NASHの成因と病態 3 酸化ストレスと鉄代謝障害 治療学2009;43:1088-1091
- 21) 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;19(2):31-39

22) 鈴木壺知：主要疾患の栄養管理－消化吸収障害－.日本病態栄養学会編,病態栄養専門医テキスト－認定認定専門医を目指すために,南江堂.2009;91-95

23) 鈴木壺知, 香川景政, 桑山 肇: 病態別にみたNSTの実際-肝疾患に対するNST-. 消化器の臨床 2009;12(5):526-530

24) 鈴木壺知, 高田 洋, 香川景政, 桑山 肇, 瀧沢義教, 奥住裕二, 川村憲弥, 春木宏介：検査前食のエネルギー代謝の及ぼす影響－血清遊離脂肪酸による検討－. 肝臓2009;50(12):736-737

25) Keiko Korenaga, Masaaki Korenaga, Koichi Uchida, Takahiro Yamasaki and Isao Sakaida : Effects of a late evening snack combined with α -glucosidase inhibitor on liver cirrhosis. Hepatology Research 2008; 38: 1087-1097

26) Ikezawa K, Naito N, Yumiba T, Iwahashi K, Onishi Y, Kita H, Nishio A, Kanno T, Matsuura T, Ono A, Chiba M, Mizuno T, Aketa H, Maeda K, Michida T, Katayama K. Splenectomy and antiviral treatment for thrombocytopenic patients with chronic hepatitis C virus infection. J Viral Hepat 2009 [Epub ahead of print]

27) 片山和宏, 山口敦子, 加藤道夫, 中村武史, 高松正剛, 羽生大記, 伊藤 大, 金子 晃, 高橋友和. 慢性肝疾患患者を対象とした肝臓病教室での情報提供に対する医療者および患者の意識調査に関する検討. 肝臓 2009;50(7):356-361

28) 肝硬変でのアミノ酸代謝異常が樹状細胞に与える影響.嘉数英二、上野義之、菅野記豊、下瀬川徹. 肝・胆・膵 2009;58(2):247-254

29) 非代償性肝硬変で出現する血漿アミノ酸imbalanceは樹状細胞成熟化を抑制し、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) により改善する.嘉数英二、上野義之、近藤泰輝、下瀬川徹. 薬理と治療2009: 37

30) 非代償性肝硬変におけるアミノ酸imbalanceが免疫機構に及ぼす影響.嘉数英二、上野義之、近藤泰輝、下瀬川徹. 消化器科2009; 49(2)

31) Branched chain amino acids enhance the maturation and function of myeloid dendritic cells ex vivo in patients with advanced cirrhosis. Kakazu E, Ueno Y, Kondo Y, Fukushima K, Shiina M, Inoue J, Tamai K, Ninomiya M, Shimosegawa T. Hepatology 2009;50:1936-1945

32) 羽生大記, 結川美帆, 林史和. NASH/NAFLDの成因・発症メカニズム；栄養素異常. 臨床栄養 2010 印刷中.

33) 池田健一郎、遠藤龍人、富沢勇貴. 栄養アセスメントの実際. Medical Practice 2009;26(supple): 30-38.

34) 磯部直子、遠藤龍人、酒井明夫. 健康診断からみた学生の肥満の実態. 岩手医誌 2009;61(4): 251-257.

35) 鈴木一幸、遠藤龍人、黒田英克、他. 慢性肝不全の病態と栄養治療. 成人病と生活習慣病 2009;39(4): 445-449.

2. 学会発表

1) 遠藤龍人、加藤章信、鈴木一幸、他：

Nutrition Dayへの参加意義と今後の課題. 第25回日本静脈経腸栄養学会 パネルディスカッション「Nutrition Day」2010年2月26日(幕張).

2) 葛西和博、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38回日本肝臓学会西部会、米子、2009.12.4

3) 八角有紀、黒田英克、鈴木一幸他: 肝硬変における門脈-大循環短絡の指標としての血清間接ビリルビンの意義に関する検討. 第45回日本肝臓学会総会、神戸、2009.6.5

4) 熊谷一郎、宮坂昭生、遠藤龍人、滝川康裕、鈴木一幸、加藤章信他: B型肝炎硬変に対する核酸アナログ製剤治療の現況と臨床的評価. 第45回日本肝臓学会総会、神戸、2009.6.4

5) 白木亮、寺倉陽一、森脇久隆: 肝硬変の対策? 原因療法から合併症の対策? PD2-8 肝硬変患者の就寝前軽食(LES)導入の指標についての検討. 第38回日本肝臓学会西部会 パネルディスカッション2009年12月4日(鳥取)

6) Ikuta K, Shimonaka Y, Hosoki T, Sasaki Y, Yasuno H, Ohtake T, Sasaki K, Torimoto Y, Saito K, Kohgo Y: A novel simultaneous quantitative method for hepcidin isoforms using liquid chromatography tandem mass spectrometry. 2009 IBIS Meeting BioIron. 2009.06.07-11, (Portugal)

7) Ohtake T, Ikuta K, Sawada K, Abe M, Hosoki T, Miyoshi S, Suzuki Y, Sasaki K, Torimoto Y, Kohgo Y: Metabolic steato-

sis and alcohol-loading regulate the expression of transferrin receptor 1 and hepcidin in mice liver. 2009 IBIS Meeting BioIron 2009.06.07-11, (Portugal)

8) Yutaka Kohgo: Evaluation and monitoring of body iron. Asia Pacific Iron Academy Conference 2009 2009.11.26-29 (Chiang Mai)

9) Yutaka Kohgo: Iron impact in chronic hepatic disease (hepatitis, cirrhosis) Asia Pacific Iron Academy Conference 2009 .2009.11.26-29 (Chiang Mai)

10) 細木卓明、生田克哉、佐藤一也、大竹孝明、佐々木勝則、鳥本悦宏、高後裕、佐々木雄亮、安野秀之、下中靖、斉藤敬司: 新規同時定量法による肝癌由来培養細胞株における鉄代謝調節ホルモン・ヘプシジン アイソフォーム発現パターンに関する検討. 第45回日本肝臓学会総会2009.06.04-05(神戸)

11) 大竹孝明、三好茂樹、澤田康司、阿部真美、鈴木康秋、生田克哉、高後裕: 肥満およびアルコール負荷によるマウスヘプシジンの発現変化に関する検討. 第45回日本肝臓学会総会2009.06.04-05(神戸)

12) 佐々木勝則、高後裕、大竹孝明、生田克哉、鳥本悦宏: Non-metal HPLC を用いた高感度 NTBI 測定法の確立—健常人および鉄過剰症患者のNTBI測定—. 第33回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会; 2009.09.12-13(倉敷)

13) 三好茂樹、大竹孝明、本村亘、澤田康司、阿部真美、鈴木康秋、大平賀子、

細木卓明、生田克哉、佐々木勝則、鳥本悦宏、高後裕: 過栄養性脂肪肝は鉄代謝関連分子の発現異常をもたらす - 基礎的検討 - . 第33回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会;2009.09.12-13(倉敷)

14) Katsuya Ikuta, Yasushi Shimonaka, Takaaki Hosoki, Yusuke Sasaki, Hideyuki Yasuno, Naoka Okamura, Motohiro Shindo, Takaaki Ohtake, Katsunori Sasaki, Yoshihiro Torimoto, Keiji Saito, Yutaka Kohgo A novel simultaneous quantification of hepcidin isoforms by liquid chromatography-mass spectrometry.: 第71回日本血液学会学術集会 2009.10.23-25(京都)

15) 大竹孝明、生田克哉、佐々木勝則、澤田康司、阿部真美、三好茂樹、鈴木康秋、高後裕: NAFLDにおける非トランスフェリン結合鉄(NTBI)測定意義に関する検討. 第29回アルコール医学生物学研究会学術集会; 2009.11.13-14(千葉)

16) 鳥尋子、西口修平他: メタボリック症候群とC型慢性肝炎の関連性の検討, JDDW 京都 10.14 2009

17) 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 5.7 2009

18) 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。

19) 岩橋 潔、片山和宏、道田知樹、内藤雅文、明田寛史、前田晃作、千葉三保、水野龍義、小野亜紀子、池澤賢治、貫野知代、松浦民子、森口 彩、西尾 啓、大西良輝、北 久晃。C型慢性肝疾患における鉄代謝異常および瀉血治療効果の検討。第45回日本肝臓学会総会。2009年6月4-5日。神戸。

20) 千葉三保、西尾 啓、岩橋 潔、大西良輝、北 久晃、貫野知代、松浦民子、森口 彩、小野亜紀子、池澤賢治、水野龍義、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よる血中亜鉛濃度と尿中亜鉛の検討。第45回日本肝臓学会総会。2009年6月4-5日。神戸。

21) 片山和宏、西尾 啓、千葉三保。ワークショップ11 肝・胆道疾患における栄養療法—NSTのあり方。慢性肝疾患の栄養状態評価項目に関する検討。第13回日本肝臓学会大会。2009年10月14-16日。京都。

22) 山口敦子、西尾 啓、岩橋 潔、北久晃、大西良輝、貫野知代、松浦民子、森口 彩、小野亜紀子、池澤賢治、水野龍義、前田晃作、千葉三保、明田寛史、内藤雅文、道田知樹、片山和宏。肝硬変患者への情報提供の重要性に関する検討。第13回日本肝臓学会大会。2009年10月14-16日。京都。

23) 河田奈都子、今中和穂、川口 司、玉井知英、大川和良、上原宏之、中泉明彦、片山和宏、松永 隆、後藤邦仁、山田晃正、富田裕彦。肝癌の病因別にみた

背景肝の線維化進行度の比較。第13回日本肝臓学会大会。2009年10月14－16日。京都。

24) 上野義之：第44回日本肝臓学会総会・神戸 非代償性肝硬変のアミノ酸インバランスが樹状細胞成熟化に及ぼす影響について

25) 上野義之：APASL,香港 An imbalance in plasma amino acids of advanced cirrhotic patients impairs the maturation of dendritic cells via mTOR/S6K signaling pathway

26) 林史和, 下谷祐子, 遠藤隆之, 北岡陸男, 中村吉博, 結川美帆, 田嶋佐和子, 百木和, 森川浩安, 鎌田紀子, 服部俊一, 灘井城, 倉井修, 羽生大記. 慢性肝疾患患者における栄養状態と生活習慣の検討. 第25回日本静脈経腸栄養学会. 東京. 2010年2月

27) 遠藤龍人. 肝硬変. 第13回日本病態栄養学会 メディカルカンファレンス I. 2010年1月10日 (於京都)

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

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

多施設共同研究報告書
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
研究代表者 鈴木 一幸
岩手医科大学 消化器・肝臓内科 教授

研究要旨：

非代償性肝硬変患者に対して Late Evening Snack (LES) の摂取によって蛋白代謝、エネルギー代謝、栄養指数が改善し、さらに、BCAA 製剤が肝疾患の予後に関わる重大な合併症および肝発癌を抑制する可能性が報告されている。

また、鉄、亜鉛などの微量栄養素が慢性肝疾患の病態の進展に関与していることが報告されている。慢性肝疾患において肝内鉄過剰蓄積が認められ、肝細胞内の過剰な不安定自由鉄が酸化ストレスを増強し、炎症、線維化、肝発癌に関与することが明らかとなってきたが、慢性肝疾患の終末像である肝硬変症における鉄過剰症の実態については明らかになっていない。さらに、亜鉛は肝臓において多くの酵素の補因子の役割を有し、抗酸化作用も示す。亜鉛は肝硬変症においては消化管からの吸収低下と尿中への排泄の増加により生体内においてその不足傾向が指摘され、栄養摂取状況については不明である。

肝硬変患者の予後延長、QOL 改善のため栄養療法のガイドライン作成のため、総摂取エネルギー量、三大栄養素（タンパク、脂質、炭水化物）だけではなく鉄、亜鉛などの微量栄養素におよぶ肝硬変患者における栄養摂取状況の大規模実態調査を行っている。

研究分担者

上野 義之（東北大学医学系研究科大学院 消化器病態学 准教授）
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）
片山 和宏（大阪府立成人病センター 肝胆膵内科 主任部長）
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）
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）
鈴木 壺知（獨協医科大学越谷病院 消化器内科 准教授）
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 教授）

研究協力者

岩佐 元雄（三重大学大学院医学系研究科病態制御医学講座消化器内科学 講師）

大竹 孝明（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 講師）

嘉数 英二（東北大学医学系研究科大学院 消化器病態学）

川口 巧（久留米大学消化器疾患情報講座・内科学講座消化器内科部門 講師）

久保木 真（倉敷成人病センター肝臓病治療センター 部長）

白木 亮（岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学 講師）

A. 研究目的

非代償性肝硬変患者に対してLate Evening Snack (LES) の摂取によって蛋白代謝、エネルギー代謝、栄養指数が改善されることが報告され、特に分岐鎖アミノ酸 (BCAA) を多く含んだ肝不全用栄養剤を用いたLESの効果は大きく、患者のQOLを改善している。また、肝性脳症や非代償性肝硬変の低栄養状態の改善薬であるBCAA製剤が肝疾患の予後に関わる重大な合併症を抑制し、さらに肝発癌を抑制する可能性が報告されている。すなわち肝硬変に対する栄養療法が患者の予後延長、QOL改善の上で重要な要素であると言える。

また、鉄、亜鉛などの微量栄養素が慢性肝疾患の病態の進展に関与していることが報告されている。C型慢性肝炎、ア

ルコール性肝障害、非アルコール性脂肪性肝炎などの慢性肝疾患において肝内鉄過剰蓄積が認められ、肝細胞内の過剰な不安定自由鉄が酸化ストレスを増強し、炎症、線維化、肝発癌に関与することが明らかとなり、これらの疾患に対して瀉血療法や鉄制限食が効果をあげている。しかし、慢性肝疾患の終末像である肝硬変症における鉄過剰症の実態については明らかになっていない。さらに、亜鉛は肝臓において多くの酵素の補因子の役割を有し、抗酸化作用も有す。亜鉛は肝硬変症においては消化管からの吸収低下と尿中への排泄増加によって不足傾向が指摘され、肝線維化などの病態進展との関連が指摘されている。

以上のことから今後、本邦の肝硬変症に対して総摂取エネルギー量、三大栄養素（タンパク、脂質、炭水化物）だけではなく鉄、亜鉛などの微量栄養素にまでおよぶ栄養療法のガイドライン作成が必要である。

よって本研究では肝硬変患者の食事摂取状況、栄養状態の実態を明らかにすることを目的とする。総摂取エネルギー量、三大栄養素の他に、肝硬変患者の食事の鉄および亜鉛摂取量を把握し、その後の栄養療法ガイドライン作成のための基礎データを得る。また、病態の進展との関わりを検討するために前肝硬変状態の慢性肝炎と脂肪肝（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）についても検討を行い、肝硬変患者との比較検討を行う。

B. 研究方法

【対象】

● 選択基準

研究参加施設消化器内科外来に受診した20歳以上の肝硬変患者（成因はB型、C型を中心にアルコール性、自己免疫性、非アルコール性脂肪性肝炎なども含む）、ウイルス性慢性肝炎（B型、C型）と脂肪肝（非アルコール性脂肪性肝炎）患者で本試験の説明を受け、その意義を理解し、文書による同意が得られた患者である。なお、自己免疫性肝硬変には原発性胆汁性肝硬変も含める。

● 除外基準

- ① 年齢20歳未満の患者
- ② ウイルソン病，ヘモクロマトーシスによる肝硬変患者
- ③ 半年以内に肝癌の治療を行った患者
- ④ 半年以内に食道胃静脈瘤の治療を行った患者
- ⑤ 鉄剤投与中の患者
- ⑥ 透析治療を要する腎不全患者
- ⑦ その他、担当医師が本研究の対象として不相当であると認めた患者

【研究方法】

研究期間に外来受診した肝硬変患者、慢性肝炎、脂肪肝患者の臨床データ、生活アンケート、身体計測、食事摂取量調査を行う。食事調査は患者本人記入による3日間の食事調査票を基にし、管理栄養士がフードモデルや写真を併用しながらインタビュー形式で摂取量の確認を行い、総エネルギー量、三大栄養素（タンパク、脂質、炭水化物）、微量栄養素で

ある鉄や亜鉛の摂取量の調査を行う。季節間の変化についても検討を行うため及び患者の栄養摂取状況の改善を確認するために季節毎（少なくとも冬期と夏期）の栄養指導を行う。

【評価項目】

- (1) 総摂取エネルギー量、タンパク、脂質、炭水化物等
- (2) 一日当りの鉄と亜鉛の摂取量 (mg/日)
- (3) 患者背景：性別、年齢、調査日（登録日）、診断、肝疾患の成因、Child-Pugh (Grade, score)、浮腫の有無（-・+・2+）、腹水の有無（-・+・2+）、肝性脳症の既往の有無、食道胃静脈瘤の有無、肝癌合併の既往の有無、栄養指導介入の有無、糖尿病の合併の有無、糖尿病治療内容、BCAA製剤・肝不全用栄養剤服用の有無、脂質異常症合併の有無、脂質異常症治療薬服用の有無、飲酒量（0, ≤60g, >60g）、亜鉛製剤服用の有無、利尿剤服用の有無
- (4) 身体計測：身長、体重、BMI、上腕三頭筋部皮下脂肪厚 (TSF)、上腕周囲長 (AC)、上腕筋囲 (AMC)
- (5) 検査項目：末梢血、PT%, PT-INR (可能な場合)、総蛋白、Alb, T.Bil, AST, ALT, ALP, γ -GTP, ChE, BUN, Cr, NH₃, 血清鉄マーカー（血清鉄, TIBC, 血清フェリチン）、血清亜鉛, FPG, PG（随時血糖）、IRI, HbA1c, T.Chol, TG, アミノ酸分析 (BTR, BCAA, Tyr), HDL-c, LDL-c, AFP

(6) 生活・食事・健康食品アンケート：職歴、飲酒量、喫煙歴、鉄製調理具使用の有無、健康食品など

(7) 身体活動レベル：病態栄養専門師のための病態栄養ガイドブック（改定第2版認定、メディカルレビュー社、2008年、p315）を参照にして低い（I）、ふつう（II）、高い（III）の3段階に分類する。

【評価方法】

(1) 栄養摂取状況は栄養指導介入前に患者本人による3日間の食事記録と管理栄養士による患者への聞き取り調査によって行う。総摂取エネルギー量、摂取蛋白質量はESPENのガイドラインを考慮して過量群、適正量群、不足群を設定する。

(2) 登録時の各評価項目（総エネルギー、タンパク、炭水化物、脂質、鉄、亜鉛の摂取量など）について要約統計量（平均、標準偏差、中央値、パーセンタイル、分布等）を算出し、成因別、肝の重症度（Child-Pugh分類）を層とした層別解析を行う。

(3) 対照群として健常人のデータは厚生労働省が作成した国民健康・栄養調査結果を対照群として比較する。結果検定としては両側p値は示すが、検定の有意水準は定めない。

【目標症例数】

500例（肝硬変患者として）

【研究期間】

調査期間：2009年8月20日～2010年7月31日

研究期間：2009年8月20日～2011年3月31日（予定）

【参加研究施設】

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療法のガイドライン作成を目指した総合的研究」（鈴木班）の研究分担者または研究協力者が所属する施設およびその関連施設

【倫理的配慮】

本研究は、「世界医師会ヘルシンキ宣言（2004年）」と「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、参加患者本人の自由意思による同意を文書で得る。患者の診療情報は、分析する前に住所、氏名、生年月日など個人を特定できる情報を削除し、代わりに新しく符号を付ける連結可能匿名化することによって、個人情報の漏洩防止をはかる。個人識別情報の管理・保管は主任研究者が保管する。

また、本研究の遂行にあたっては各共同研究施設の倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

2009年8月20日に症例登録開始のアナウンスがあり、レトロ症例の登録も含め、2009年12月31日までに合計175例が登録

された。2009年9月から12月までは30～40人／月のペースで登録されている（図1）。登録症例の性別は男性73例、女性101例、未記載1例の合計175例である。年齢の中央値は男性67歳、女性66.5歳、全体では66歳であった（図2）。

図1

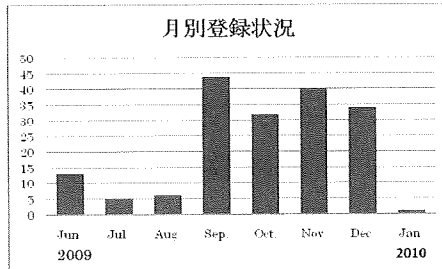
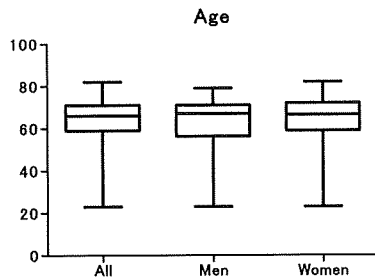


図2



年齢層は度数分布表に示すように男女とも70歳代にピークがあり、高齢患者が多いことが示されている（図3-5）。

図3

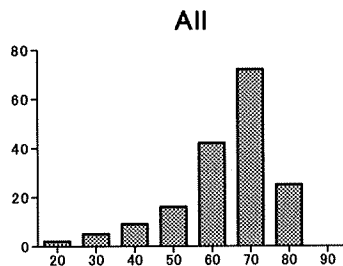


図4

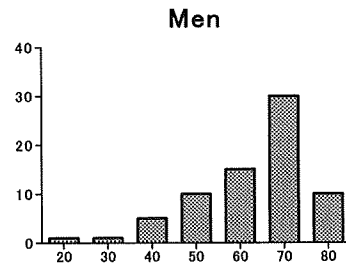
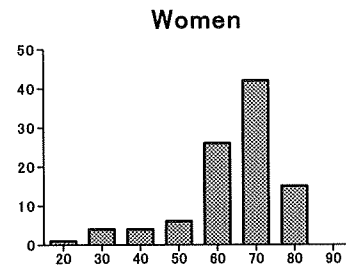
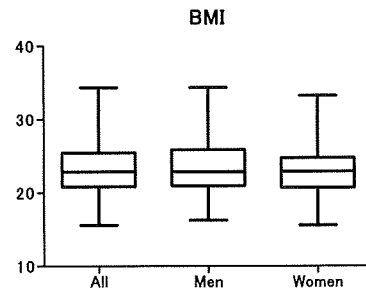


図5



BMIの中央値が男性では22.86、女性では22.92で、全体では22.86であった（図6）。

図6



BMIは男性が18.5未満4%、18.5以上25未満が63%、25以上30未満が24%、30以上が9%であった。女性は18.5未満が6%、18.5以上25未満が70%、25以上30未満が22%、30以上が2%で、男性に肥満者が多い傾向があった（図7,8）。