

- 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)

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。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(口頭発表)

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究補助金（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ガイドライン作成を目指した総合的研究
平成 21 年度 分担研究報告書

肝硬変で出現するアミノ酸不均衡が免疫機構に与える影響に関する研究
研究分担者 上野 義之 東北大学消化器病態学

研究要旨：これまで当科では①肝硬変患者は樹状細胞（DC）の機能低下があること②肝硬変で出現するアミノ酸不均衡が樹状細胞成熟化を抑制すること③分岐鎖アミノ酸（BCAA）によりその低下した樹状細胞機能を改善できることを報告してきた。当科では独自に作成した無血清培地（健常人・肝硬変患者の血漿中アミノ酸濃度と一致したアミノ酸を含有する培地）を用いることで、より肝硬変患者生体内に近い *in vitro* 環境で免疫細胞機能を解析できる。肝硬変患者の免疫機構に影響を与える遊離アミノ酸を同定・解析することを目的とする。

A. 研究目的

肝硬変患者の血漿中アミノ酸濃度において全 20 種類の遊離アミノ酸の個々の変動が免疫細胞に与える影響を解析し、肝硬変患者の免疫細胞機能を改善・抑制するアミノ酸を同定する。

B. 研究方法

肝硬変患者の血漿中アミノ酸濃度に一致した無血清培地を作成し（GMPグレード）、これに個々のアミノ酸を添加し、免疫細胞（T-cell, B-cell, Monocyte, DC etc）の機能を解析する。更に肝硬変患者（n=84）の各種遊離アミノ酸と血液・生化学DATAを比較統計した。（倫理面への配慮）患者からの検体採取は倫理委員会の許可を得て行う。

C. 研究結果

肝硬変患者の血漿中のL-Cystine濃度は非代償性肝硬変（Child pugh grade B, C）で有意差を持って増加した。更に20種類のアミノ酸

の中で唯一L-Cystineが非代償性肝硬変患者の単球数に正の相関があった。また、*in vitro*においてもL-Cystineには濃度依存性に単球からのIL-10, TNF- α の産生増加効果を認めた。

D. 考察

肝硬変になると血漿中のL-Cystine濃度が上昇することが古くから知られているが、免疫機構に与える影響は殆ど知られていない。これまで基礎的な研究ではcystine/cysteine redoxにより単球や樹状細胞のproliferationやcytokine productionに影響を与えるとの報告がなされている。非代償性肝硬変では血漿中L-cystine濃度が高くなることで免疫細胞に影響を与えている可能性が考えられる。

E. 結論

L-cystineは非代償性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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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 58(2):247-254(2009)

2) 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Vol 37(2009)

3) 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Vol 49 No2(2009)

4) 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;50:1936-1945(2009)

2. 学会発表

1) 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

2) APASL・香港

An imbalance in plasma amino acids of advanced cirrhotic patients impairs the maturation of dendritic cells via mTOR/S6K signaling pathway.

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。

厚生労働科学研究補助金（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ガイドライン作成を目指した総合的研究
分担研究報告書

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

研究分担者 西口修平 兵庫医科大学内科学 肝胆膵科 教授
研究協力者 齋藤正紀 兵庫医科大学内科学 肝胆膵科 講師

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肝硬変患者が増加している。昨年、現代の肝硬変患者の栄養病態を明らかにするため 2006 年から 2007 年に当科へ入院した HCV 陽性肝硬変患者 439 症例を対象にメタボリック症候群の影響を検討した。その結果、C 型肝硬変患者のほぼ 4 人に 1 人（26%）が BMI \geq 25 の肥満を合併しており、肥満合併者は血清アルブミン値の低下を認めず栄養状態は保たれているが、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）などの肝予備能は非肥満合併者と比し有意に低下していた。さらに 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。

肝硬変患者が進展する時、血清アルブミン値と BTR の両方が低下するが、その多くは血清アルブミン値の低下に先立って BTR が低下することが報告されている。それに肥満やインスリン抵抗性が関与している可能性が示唆された。

このような肝硬変の進行に伴う血中アミノ酸インバランスに対して、分岐鎖アミノ酸（BCAA）製剤による補充療法が行われているが、保険適用により使用制限があり十分な治療効果が得られているとは限らない。最近、肝硬変患者の栄養不良の補助食品として BCAA 食品が開発された。今回、前向き研究として、BCAA 食品を用いて非代償性肝硬変患者に対する BCAA 製剤の 1 日用量に加え、LES として BCAA 食品追加摂取の有用性と、代償性肝硬変患者への早期介入により肝硬変の進行でみられる耐糖能異常の発現抑制効果をランダム化比較試験により検討することを計画した。

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

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。

昨年、当施設では現代の肝硬変患者の栄養病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 retrospective に検討した。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) に群別し様々な因子の検討を行った。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、C 型肝炎に限定しても I 群は 323 症例 (73.6%)、II 群は 116 症例 (26.4%) であった。いずれも、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 (図 1 上)。

肝硬変症例の背景因子・合併症の検討では II 群は年齢が有意差をもって低く、I 群は肝癌の合併率が高頻度であった。性別、Child-Pugh 分類による肝硬変の重症度や脳症、腹水、食道静脈瘤などには有意差は認めなかった (表 1)。

一般生化学検査の比較では、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肥満合併者群が非合併者群と比し有意に低下を認めたが、血清アルブミン値は II 群、I 群ともに有意差を認めなかった。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。(図 1 下)。

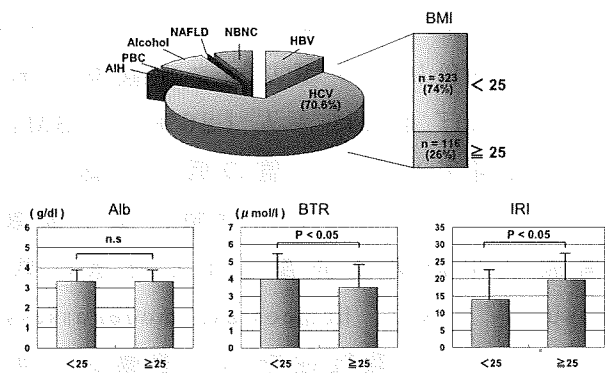


図1 現代の肝硬変患者の栄養状態

表1 BMIによる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

一般に Child A の肝硬変患者が Child B、C へ進展する際の蛋白代謝異常において、血清アルブミン値だけでなく BTR も低下することはよく知られているが、その多くは血清アルブミン値の低下に先立って BTR が低下すると報告されている (図

2)。このような血清アルブミン値と BTR の乖離やアミノ酸インバランスには、肥満やインスリン抵抗性が関与している可能性が示唆され、これらを改善させると栄養状態の悪化を防ぐ可能性がある。

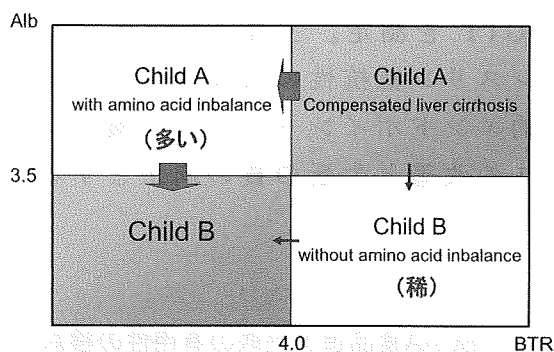


図2 肝硬変の進展形式 (羽生大記:第6回日本肝臓学会大会[S6-2] 2002年10月)

肝硬変の進行に伴うアミノ酸インバランスの対策として分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 製剤による積極的な補充が行われている。また肝硬変患者の早朝低エネルギー状態の改善に少量分割食、とりわけ就寝前の Late evening snack (LES) が効果的であり、LES として BCAA 製剤の有用性が報告されている。さらに BCAA にはインスリン抵抗性改善作用があるとされ、特にロイシンにはインスリンを介することなく m-TOR を介して筋肉中にグルコースを取り込み、血糖値を下げる作用があることも報告されている。

このような BCAA の補充療法には医薬品として保険適用可能な経口 BCAA 製剤が用いられている。しかしながら、BCAA 製剤の保険適用は血清アルブミン値が 3.5g/dl 以下の非代償性肝硬変患者であり、1日用量は 3包/日 (BCAA として 12g/日) に限定されている。そのため血清ア

ルブミン値が 3.5g/dl 以上の代償性肝硬変への早期投与は保険適応外となる。また肝硬変が進行して低アルブミン血症が顕著になった患者に対して、12g/日より多くの BCAA 補充を試みる上で支障が生じている。

最近、肝硬変患者への BCAA 補給を目的とする製品が食品として開発された。食品ゆえ、従来の BCAA 製剤に追加した使用が可能である。今回その BCAA 食品を用いることで、肝硬変患者に対する BCAA 製剤の 1日用量に追加摂取と早期介入をランダム化比較試験 (RCT) により検証することを目的とした。

B. 研究方法

今回の前向き研究には 2つの主題がある。1つは非代償性肝硬変患者に対する BCAA 製剤の 1日用量に加え LES として BCAA 食品の追加摂取 (図 4) で、もう1つは BCAA 非適応症例である代償性肝硬変患者に対する BCAA 食品による早期介入 (図 5) である。どちらも無作為割付けの RCT による比較検討試験で短期的評価を主眼にしている。

1) 非代償性肝硬変に対する BCAA 製剤の 1日用量に LES として BCAA 食品追加摂取の有用性の検討

本研究の適格基準は、1. 非代償性肝硬変で低アルブミン血症 (Alb: 3.5g/dl 以下) の患者、2. BCAA 製剤が 1日 3包 (12g/日) 処方されている患者とし、除外基準は下図 (図 4) に示すとおりである。

BCAA 製剤投与群と 1日 3回の BCAA 製剤に加え、LES として BCAA 食品追加

投与した群で RCT を行い、投与前と投与3ヶ月後の血清アルブミン値や BTR 等を測定する。主要エンドポイントはアミノ酸インバランスの改善効果であり、副次的エンドポイントは LES としての BCAA 食品の有用性、および患者 QOL の改善効果を見る。

2) 代償性肝硬変に対する BCAA 食品の早期投与の有用性に関する研究

本研究の適格基準は、1. 代償性肝硬変

患者で、血清 Alb 値が 3.5g/dl 以上の患者であり、除外基準は下図 (図 5) に示す。

食事療法群と BCAA 食品投与群 (1日3回) で RCT を施行。投与前と投与3ヶ月後の Alb 値、BTR の他、HOMA-IR や 75gOGTT を測定。主要エンドポイントはインスリン抵抗性の改善効果であり、副次的エンドポイントはアミノ酸インバランスの改善と生活の質の向上とする。

図3 非代償性肝硬変に対するBCAA製剤の1日用量にLESとしてBCAA食品追加摂取の有用性の検討

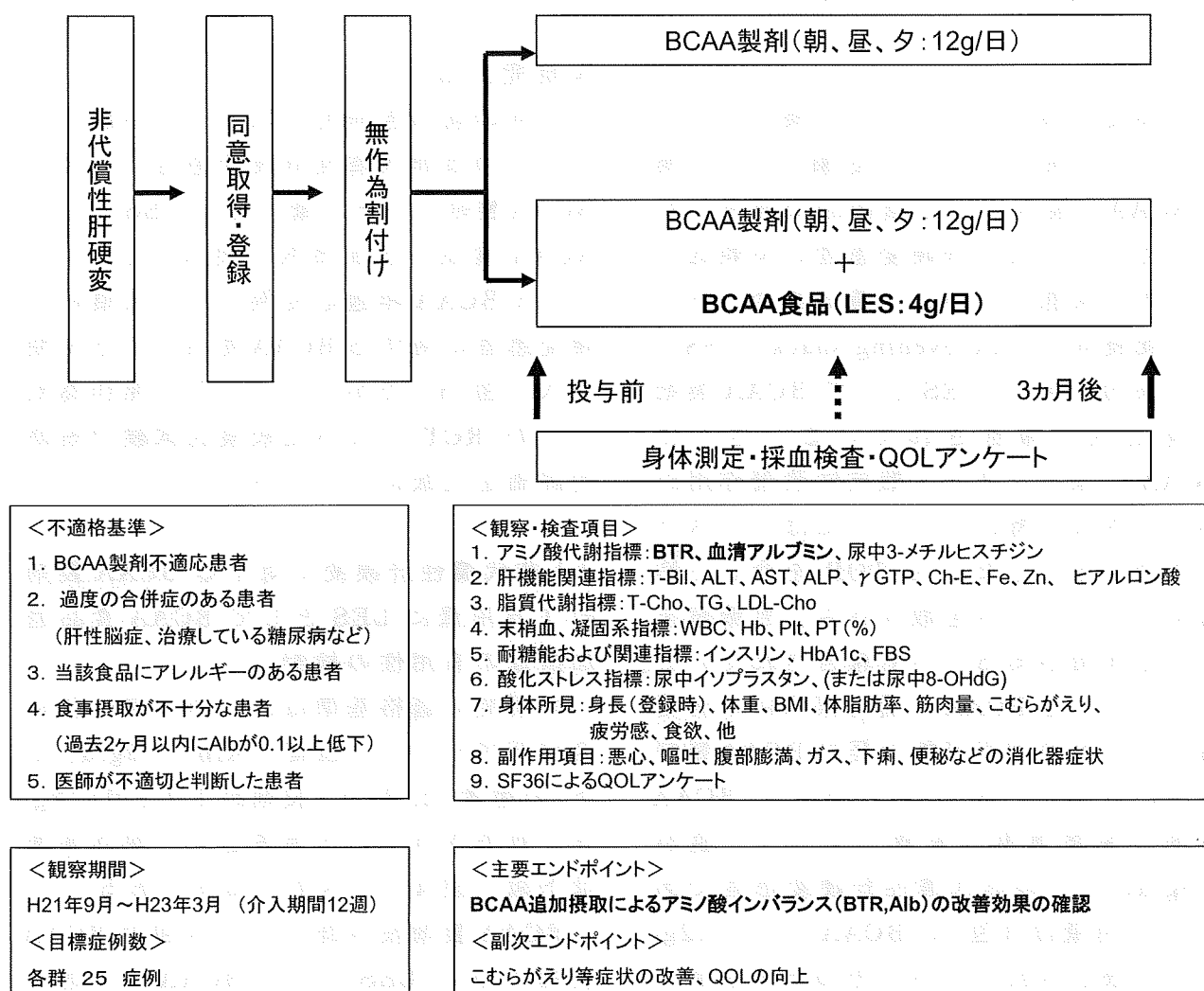
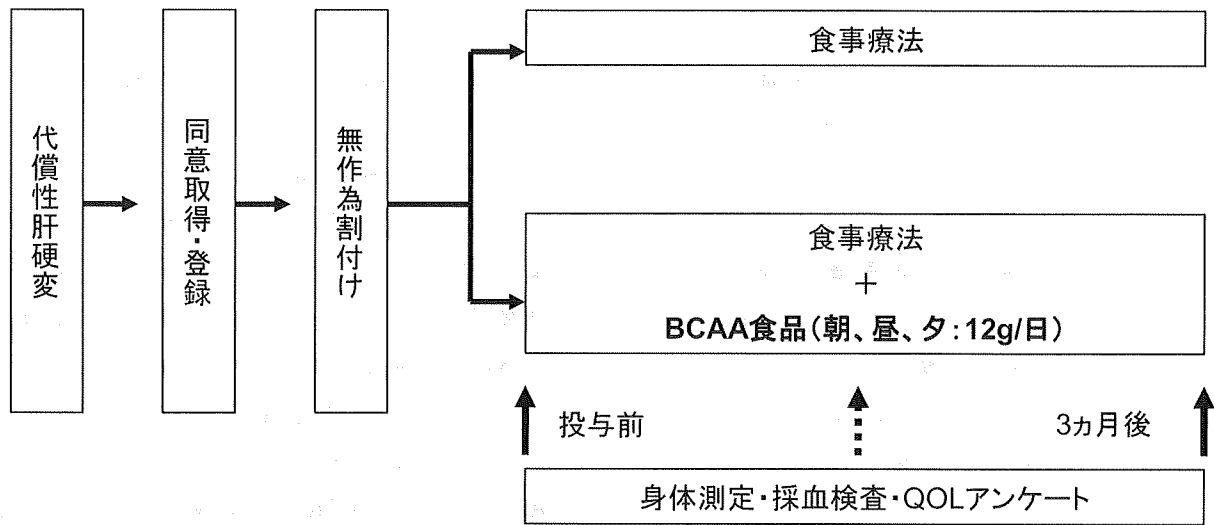


図4 代償性肝硬変に対するBCAA食品の早期投与の有用性の研究



<不適格基準>
 1. 非代償性肝硬変の患者
 2. 強度の耐糖能異常があり、糖尿病治療薬、インスリンによる血糖管理を行っている患者
 3. 担当医師が不適当と判断した患者

<観察・検査項目>
 1. 耐糖能および関連指標: 75gOGTT (HOMA-IRを含む)
 2. アミノ酸代謝指標: BTR、血清アルブミン、尿中3-メチルヒスチジン
 3. 肝機能関連指標: T-Bil、ALT、AST、ALP、 γ -GTP、Ch-E、Fe、Zn、ヒアルロン酸
 4. 末梢血、凝固系指標: WBC、Hb、Plt、PT(%)
 5. 脂質代謝指標: T-Cho、TG、LDL-Cho
 6. 酸化ストレス指標: 尿中イソプラスタン、(または尿中8-OHdG)
 7. 身体所見: 身長(登録時)、体重、BMI、体脂肪率、筋肉量、こむらがり、疲労感、食欲、他
 8. 副作用項目: 悪心、嘔吐、腹部膨満、ガス、下痢、便秘などの消化器症状
 9. SF36によるQOLアンケート

<観察期間>
 H21年9月～H23年3月 (介入期間12週)
 <目標症例数>
 各群 20 症例

<主要エンドポイント>
 栄養介入によるインスリン抵抗性(75OGTT, HOMA-IR)の改善もしくは維持
 <副次エンドポイント>
 アミノ酸インバランスの評価、SF-36による生活の質の向上

観察期間は平成21年9月より23年3月までで上記2研究を同時に平行して行う。目標症例数は研究1の追加投与が各群25症例(計50症例)、研究2の早期介入は各群20症例(計40症例)とする。

研究を継続して期間中に完遂するために、介入期間を12週間(3ヶ月間)としてエントリーしてもらった患者さんにとって負担を少なくする。またコントロール群は現在既に行われている治療法を継続するため患者にとって不利益はなく、

BCAA食品による追加効果を評価する。さらに3ヶ月目の時点の評価で患者さんの同意が得られれば、さらに6ヶ月後と最長1年後の長期継続調査とする。(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)」と「臨床研究に関する倫理指針(平成16年)」に基づいて計画・実施し、参加者本人の自由意思による同意を文書で得る。疾患の特殊性と将来の探索的研究を踏まえて連結可能匿名化・デ

一タ分割管理とし、個人同定情報（対応表）は各共同研究施設の研究分担者が保管する。保存用血清は匿名化番号（登録番号）を記して各研究施設の施錠された部屋に厳重に保管し、研究期間が終了後に全て破棄するものとする。

本研究の遂行にあたっては平成 21 年 10 月に当研究施設の倫理審査委員会の承認を得ており、平成 21 年 12 月には、大学病院医療情報ネットワーク（University Hospital Medical Information Network ; UMIN）へ登録した。

C. 研究結果

平成 21 年 11 月より登録開始であり、提示できる研究結果はまだない。平成 22 年 1 月末時点での進捗状況は研究 1) の追加投与は 17 症例、研究 2) の早期介入は 4 症例である。

D. 考察

BCAA 製剤療法の不足分を補充するには食事療法として食品からの摂取も可能であるが、肝硬変患者に対しては、アミノ酸インバランスに対応する為に十分な量の BCAA を含むだけでなく、芳香族アミノ酸をはじめ他のアミノ酸を含まないこと (Fischer 比の高値)、肝硬変の悪化要因である鉄を含まないこと、少量で摂取しやすいことなど多くの要求項目があり、通常の食材や現在市販の栄養飲料・健康食品などでは対応困難である。今回用いる BCAA 食品は肝硬変患者に対する BCAA 補充を目的として製造されており BCAA 製剤に匹敵する BCAA を含有し上記の欠点を補う食品である。食品である

ゆえ副作用はほとんどないと考えられ、安全に遂行可能な研究となる点が本研究の特色である。

非代償性肝硬変において早朝空腹時の貯蔵グリコーゲンの不足はエネルギー不足をきたし飢餓状態となっている。そのため補充された BCAA は本来の目的である蛋白合成だけでなくエネルギー源として消費されてしまう。1 日用量が制限された BCAA 補充では十分な蛋白合成は行われぬが、BCAA 食品を追加投与することで、本来の蛋白合成、血清アルブミン値の上昇や BTR の改善、それに付随する自覚症状の改善、QOL の向上が期待できる。また、最近のトピックスである BCAA のインスリン抵抗性改善効果を代償性肝硬変に早期介入することで確認する。

BCAA の効果は肝性脳症やアミノ酸インバランスの改善だけでなくインスリン抵抗性や発癌抑制に至るまで多くの効果が報告され、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、栄養療法として分岐鎖アミノ酸製剤 (BCAA 製剤) の投与が盛り込まれた。現在その重要性は非常に注目されており、今回の研究の意義はそれらを解明することにある。

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、インスリン抵抗性の関与が強く示唆されており、mTORを介したBCAAによる高インスリン血症の改善が、肝硬変の予後を改善させ、発癌抑制につながることを期待される。

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 5.7 2009
- 3) 齋藤正紀、飯島尋子、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

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。

厚生労働省科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究業）
肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドライン作成を目指した総合的研究
平成 21年度 分担研究報告書

肝硬変患者に対する就寝前軽食摂取の有用性

研究分担者 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
研究協力者 瀬川 誠 山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学

研究要旨： 耐糖能異常を伴う肝硬変患者における就寝前軽食摂取を用いた栄養療法に α グルコシダーゼ阻害剤を併用する療法の有効性を検討した結果、耐糖能悪化は認められず、エネルギー代謝状態を改善し、栄養管理の補助療法として有用であることが示された。

A. 研究目的

肝硬変患者に対する肝不全用経口栄養剤を用いた就寝前軽食摂取 Late evening snack (LES)は、血糖値日内変動、エネルギー代謝、耐糖能異常を改善するが、LESによるエネルギー摂取過多が原因で耐糖能が悪化する場合がある。LESに α グルコシダーゼ阻害剤を併用することで、耐糖能悪化を防ぎ、エネルギー代謝が更に改善するかを検討する。

B. 研究方法

肝硬変患者を対象に、LES(アミノレバン EN 1包 眠前投与)を施行している肝硬変症例に対し、ベイスン (0.2mg) 1錠を睡眠前のアミノレバン摂取する直前に服用する。開始前と3ヶ月後に、血液生化学検査、身体計測、食事摂取評価、間接熱量計測定、75g 糖負荷試験を行い、耐糖能、エネルギー代謝の変化を検討する。

C. 研究結果

耐糖能、エネルギー代謝（非蛋白呼吸商、燃焼比率）、栄養状態（Alb 値）が改善した。また、問題となる副作用は認めなかった。

D. 考 察

α グルコシダーゼ阻害剤の併用により、糖の吸収が緩徐に進むことにより、糖代謝の改善、

エネルギー代謝改善に寄与することが示唆された。

E. 結 論

耐糖能異常を伴う肝硬変患者においてLESの栄養療法に α グルコシダーゼ阻害剤を併用する療法は、耐糖能悪化を防ぎ、エネルギー代謝状態を改善し、栄養管理の補助療法として有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

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

2.学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

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

厚生労働省科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究業）
肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドライン作成を目指した総合的研究
平成 21年度 分担研究報告書

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

研究分担者 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
研究協力者 瀬川 誠 山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学

研究要旨： 肝硬変患者に対する有酸素運動は、筋肉量の維持や糖代謝やエネルギー代謝状態を改善し栄養状態や肝機能を改善するかを検討する。

A. 研究目的

肝硬変患者の多くは、糖代謝異常やエネルギー代謝異常を有し、蛋白の異化亢進等により、低蛋白、低栄養状態にある。分岐鎖アミノ酸製剤を用いた栄養療法の導入は進みつつあるが、運動療法の有効性や栄養療法との併用効果についての検証は十分に行われていない。肝硬変患者に対する有酸素運動は、筋肉量の維持や糖代謝やエネルギー代謝状態を改善し栄養状態や肝機能を改善するかを検討する。

B. 研究方法

Child Pugh A, B の代償性肝硬変患者を対象に、有酸素運動(1回30分、週3回)を6ヶ月行う。耐糖能、栄養状態・エネルギー代謝状態、肝機能、安全性について、3ヶ月目、6ヶ月目に評価する。

C. 研究結果

現在、研究は進行中であり、途中経過での結果のみを報告する。(現在4名がエントリー中。) 導入1例目の患者(HBV, Child-Pugh B)の3ヶ月後の評価では、体重不変のまま、体脂肪率の減少、筋肉量の増加を認めた。血清アルブミン値は不変だが、血中アンモニア値は低下した。インスリン抵抗性(HOMA-IR)、およびエネルギー代謝状態(非蛋白呼吸商)は改善した。健康関

連 QOL 評価(SF-8)は改善した。重篤な合併症は認めなかった。

D. 考 察

肝硬変患者に対する有酸素運動は、合併症を起こすことなく、糖代謝、エネルギー代謝を改善する効果を有する可能性が示唆された。

E. 結 論

有酸素運動は、糖代謝、エネルギー代謝を改善し、筋肉量を増加させる可能性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

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

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

厚生労働省科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策事業
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
分担研究報告書

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—

研究分担者 片山和宏 大阪府立成人病センター 肝胆膵内科部長

研究要旨：慢性肝疾患、特に肝硬変においては種々の代謝異常が見られ、肝疾患の予後の低下や発癌との関与が示唆されている。63例の肝臓の無い肝硬変症例での検討では、32.1%(18/56)でBMIが25以上の肥満が見られた。糖代謝の検討では、HbA1c>6.5%以上を示したのは3.7%であったのに対し、HOMA-R>2.5以上を示したのは60.8%であり、HbA1cで評価するよりも多くの症例でインスリン抵抗性を示した。亜鉛補充治療をしていない37例の検討では、40.5%に血中亜鉛<65 μ g/dlの亜鉛欠乏が見られ、アンモニア値と有意の逆相関($r=-0.379, p=0.04$)、フィッシャー比とアルブミン値とはそれぞれ正相関($r=0.542, p=0.002, r=0.661, p<0.0001$)が見られ、亜鉛と蛋白代謝の関与が示された。現在、亜鉛製剤のアンモニアを中心とする蛋白代謝への影響を検討するため、酢酸亜鉛製剤を用いたプラセボ対照の二重盲検比較試験を実施中である。また、肝臓癌を含む44例の肝硬変症例において発癌の有無での栄養学的な指標の差を検討したところ、体重およびBMIは、発癌例で有意の高値となり、肝硬変における肥満は、発癌のリスクファクターとなる可能性が示唆された。同じ対象において、抗酸化作用を持つセレンの血中濃度を発癌の有無で検討したが、有意差は見られなかった。しかし、セレン濃度とアルブミン($r=0.535, p=0.0002$)など肝予備能の指標と有意の相関が見られ、セレン代謝が肝予備能に影響を与える因子である可能性が示唆された。以上より、肝硬変の約30%に見られる肥満は、発癌のリスクである可能性がある。また糖代謝については、HbA1cでの評価よりもHOMA-Rで示されるインスリン抵抗性を示す症例は多く、肝硬変での糖代謝評価にはHOMA-Rを指標とすべきである。さらに亜鉛やセレンなど微量元素代謝は、肝予備能に影響を与えている可能性が示唆され、今後検討を重ねる必要がある。

A. 研究目的

慢性肝疾患における微量元素を含む栄養学的な特徴を明らかにするとともに、亜鉛製剤投与による肝臓の蛋白代謝能への影響を検討することを目的とした。

B. 研究方法

検討1：肝疾患に栄養学的な特徴を明らかにするため、外来通院中の63例の慢性肝疾患患者において、BMIや糖代謝マーカー、微量元素である鉄および亜鉛濃度と肝機能検査との関連を検討した。
検討2：肝発癌や肝予備能と栄養学的指

標との関連を検討するために、15 例の肝癌症例を含む 44 例の肝硬変症例において、肝予備能と栄養学的な指標を検討した。特にセレンは、抗酸化作用を持ち、発癌や内分泌代謝、免疫などとの関連が指摘されている。さらにクロムは、糖尿病におけるインスリン抵抗性との関与が示唆されているため、今回の検討対象に血中セレンおよびクロム濃度を含めた。

検討 3：血中亜鉛濃度が $70 \mu\text{g/dL}$ 以下かつ血中アンモニア濃度が基準値以上を示す肝硬変症例に対し、多施設での酢酸亜鉛製剤を用いたプラセボ対照二重盲検比較試験を計画し、開始している。（倫理面への配慮）各施設で亜鉛製剤の投与や投与臨床研究に関しては、書面で亜鉛投与の意義と方法を説明した上で患者の承諾を得た。また研究計画を倫理委員会で検討し、承認を得た。

C. 研究結果

1. 検討 1

対象の背景を示す。

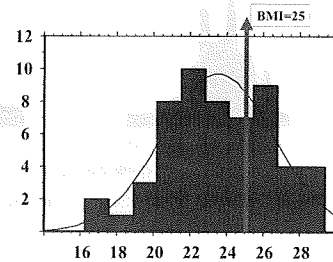
患者背景(検討1)

Age	(y.o)	66.8±9.9
Sex	(M/F)	32/31
B/C/alcohol/nbnc		7/50/3/3
BMI	(kg/m ²)	23.6 ± 3.3
T.Bil	(mg/dl)	1.1±0.5
Alb	(g/dl)	3.4 ± 0.5
Child-Pugh	(A/B/C)	43/19/0
PLT	(/μl)	11.9 ± 5.5
FBS	(mg/dl)	106.0 ± 18.0
A1c	(%)	5.4 ± 0.8
IRI	(μU/ml)	15.8 ± 11.9
HOMA-IR		4.43 ± 3.97
FR		2.09 ± 0.72
NH3	(μg/dl)	52.1 ± 40.1
Ferritin	(ng/ml)	120.7 ± 145.6
Zn	(μg/dl)	73.5 ± 18.1

肝癌を含まない 63 例の肝硬変において、栄養学的指標を検討した。腹水や浮腫を示さない 56 例での BMI のヒストグラムを示す。18 例(32.1%)

で BMI 25 以上の肥満を呈しており、過栄養が肝硬変症例の問題の一つであった。

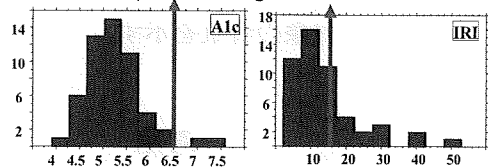
BMI
(腹水症例除く)



肥満率(BMI>25)は、18/56(32.1%)

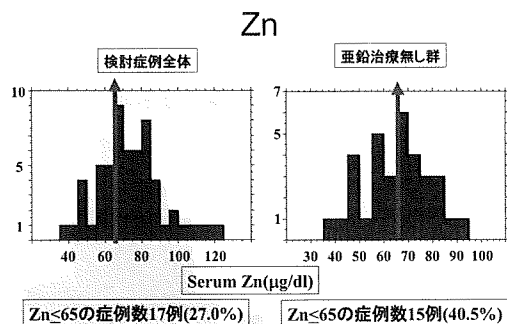
さらに、糖代謝の指標である HbA1c と HOMA-R を比較してみると、前者で糖尿病と判定される 6.5%以上を示す症例は、3.7%であったのに対し、後者でインスリン抵抗性を示す 2.5 以上の症例は、60.8%となった。

A1c / IRI / HOMA-R
(FBS<140mg/dlの症例)

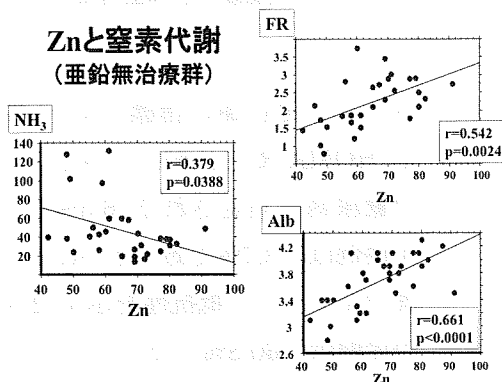


次に血中亜鉛濃度を検討してみると、全体の 27%、特に亜鉛補充治療を受けていない 37 例の検討では、40.5%に亜鉛欠乏（亜鉛濃度 $<65 \mu\text{g/dL}$ ）が見られた。亜鉛治療を受けていない症例で、血中亜鉛濃度と血中アンモニア・アルブミン・フィッシャー比との関連を検

討したところ、その何れもと有意の相関が見られた。



Znと窒素代謝 (亜鉛無治療群)



2. 検討2

対象の背景を示す。

対象

- 44例(男性 25、女性 19)
- 年齢 67.4 ± 8.6
- BMI 24.3 ± 2.9
- HBV/HCV/nBnC/Alcohol/AIH : 4 / 37 / 1 / 1 / 1
- CH/LC : 12 / 32
- HCC 有/無 : 15 / 29

これらの症例において、肝癌症例と非肝癌症例の各指標の平均値を比較したところ、血中の血小板数、体重、BMIに有意差が見られ、血中インスリン濃度については、有意ではなかったもの

の、肝癌症例で高値となる傾向がみられた。しかし、年齢やALT, T.Bil, Alb, FBS, HbA1c, Ferritin, Zn, NH3, FRやセレン濃度には有意差は認めなかった。

HCC有無との相関

	HCC有(15)	HCC無(29)	P(M-W)
Plt	8.5 ± 3.6	12.7 ± 5.7	0.031
BMI	26.0 ± 2.7	23.4 ± 2.6	0.012
BW	66.6 ± 10.3	58.7 ± 9.3	0.032
Insulin	16.4 ± 4.9	11.3 ± 7.0	0.052

Age, ALT, T.Bil, PT, Alb, FBS, HbA1c, ferritin, Zn, NH3, FR
Seren では有意差無し

セレンについては、アルブミンなど肝予備能を示す指標との有意の相関が見られた。

Serenとの相関

	r	p
Alb	0.535	0.0002
FR	0.470	0.0007
PT	0.418	0.0059
NH3	0.470	0.0067
PLT	0.343	0.0326
Insulin	0.297	0.1405
HbA1c	0.242	0.1548
FBS	0.075	0.6

セレンは、血中ではserenoprotein, glutathione peroxidase3, selenomethionineとして存在する。

なおクロムについては、ほとんどが感度以下となり、その意義を検討しえなかった。

3. 検討3

肝硬変の亜鉛欠乏に対し、亜鉛補充治療による効果を明らかにする目的で、以下の臨床試験を計画し、2009年末より開始している。

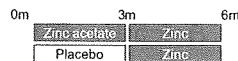
対象と方法

詳細は、実施計画書

対象: 2か月間に高アンモニア血症(>65 $\mu\text{g/dL}$)を
2回以上示す肝硬変

方法: ノベルジンカプセル(1cap:Zn 50 μg) 3cap/dayと
プラセボカプセルによる二重盲検比較試験
但し、比較試験は、開始より3カ月
その後希望者には、全員実薬を3カ月服用してもらう
(救済処置)

ノベルジンおよびプラセボは、ノーベルファーマ社より供与



UMIN-CTR登録(2009.9)
Effects of Zinc Supplementation on Hyperammonemia
in Patients with Liver Cirrhosis (EZ trial)

各施設倫理委員会

試験薬配布

試験実施

D. 考察

慢性肝疾患では、慢性肝炎から肝硬変へ病態が伸展するに伴い、肝疾患特有の栄養学的な異常が出現し、肝疾患の予後や発癌に関与している可能性が示唆されている。このため、それらの特徴を明らかとし、それに応じた介入が必要となる。

肝癌の無い肝硬変での検討1で、約32%にBMI25以上の肥満が見られた。近年、肥満は発癌の危険因子とされ、今回のわれわれの検討2でも肥満と高体重、高インスリン血症で発癌の危険性が高いことが示されており、肝癌抑制の面からも、肝硬変における肥満へ

の対策は、今後の目標の一つとなる。さらに、耐糖能の指標では、空腹時血糖やHbA1cなどに異常を示す割合に比して、HOMA-IRで示されるインスリン抵抗性の異常を示す割合が極めて多かった。近年、肝疾患におけるインスリン抵抗性は、線維化や発癌との関連が示唆されており、肝疾患においてはHbA1cよりもインスリン抵抗性を指標とした耐糖能障害に対する治療戦略が必要となる可能性が考えられる。

従来より、慢性肝疾患においては亜鉛欠乏を起こしており、それが窒素代謝異常の一因であることを示してきた。今回の検討でも、亜鉛補充治療を受けていない肝硬変症例の40.5%に亜鉛欠乏が見られ、亜鉛の血中濃度とアンモニアやアルブミン、フィッシャー比と有意の相関が見られた。現在肝硬変に対する市販の亜鉛補充薬が無いため、亜鉛補充療法の普及が進まない。しかし、ウイルソン病に対する亜鉛製剤が認可されており、本剤を使用した肝硬変の高アンモニア血症に対する二重盲検比較試験が現在進行中であり、その有効性が示されれば、肝硬変への適応拡大も期待される。

セレンは、抗酸化作用をもち、発癌や内分泌疾患との関連が示唆されており、慢性肝疾患においても発癌や耐糖能障害、内分泌異常との関連が考えられる。今回の検討では、肝発癌とは有意の関連は無かったが、アルブミンなどの肝臓の予備能を示す指標と有意の関連が見られ、その補充は予備能の改善につながる可能性が示唆された。ま

たインスリン濃度とは、ゆるい相関が見られていた。したがって、セレンの肝疾患における意義については、今後検討を重ねる必要性が示唆された。

E. 結論

肝硬変では、肝疾患特有の栄養代謝障害がみられるため、その特徴を考慮した栄養学的な介入戦略を確立する必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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]
- 2) 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 50(7):356-361, 2009.

2. 学会発表

- 1) 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。

- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。

5) 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。

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

肝硬変の患者向け栄養療法ガイドの作成に向けた基盤整備と課題

研究分担者 遠藤龍人 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 講師
研究協力者 佐原 圭 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 助教

研究要旨

〔目的〕肝硬変の患者や家族が食事・栄養療法について正しい知識を持ち、医師との意志疎通を支援するために、患者向け（一般向け）栄養治療ガイドの作成基盤を構築する。〔方法〕日本医療機能評価機構の医療情報サービス事業（Medical Information Network Distribution Service : Minds）により公開されている患者向けガイドラインの実態を調査するとともに、患者・支援者が参画する段階や選定方法について検討した。〔結果〕消化器疾患関連ガイドラインは10疾患であり、患者ガイドラインを併せて公開しているものは3疾患のみであった。いずれのガイドラインにおいても作成過程に患者が関与しておらず、食事・栄養に関する Patient Question や解説もなかった。〔結論〕肝硬変の患者向け栄養療法ガイドの作成にあたっては、「患者・支援者」の視点に考慮するとともに、成果の共有や患者委員へのフィードバックが必要である。

A. 研究目的

「診療ガイドライン」とは、特定の臨床状況において、適切な判断を行うために、臨床家と患者を支援する目的で系統的に作成された文書である(1)。本邦では当該学会の関係者だけで診療ガイドラインが作成されることが一般的であるが、診療ガイドラインの利用・普及のためには、ガイドラインの機能を患者・家族と医療者の対話の基点として位置づけ、医師・患者双方の視点から作成することが必要である。肝硬変の患者や家族が食事・栄養療法について正しい知識を持ち、医師

との意志疎通を支援する患者向け（一般向け）栄養治療ガイドの作成のために必要な基盤について検討した。

B. 研究方法

消化器疾患に関するガイドラインの中で日本医療機能評価機構の医療情報サービス事業（Medical Information Network Distribution Service : Minds〈マインズ〉）(2)により公開されている患者向けガイドラインの実態を調査するとともに、患者・支援者が参画する段階や選定方法について検討した。

C. 研究結果

1. 患者向けガイドラインの作成状況

2009年12月までにMindsにより公表されている消化器疾患ガイドラインは10疾患であった。そのうち、患者向けガイドラインが作成されている疾患は3疾患、疾患解説が2疾患、ガイドライン解説が2疾患であり(表)、患者・支援者が作成過程において関与したものはなく、食事・栄養に関するPatient Questionや解説はなかった。

2. ガイドライン作成における患者委員選定の現況

2008年以前は、患者委員選定方法に関する一定の指針はなく、ガイドライン作成委員会が知り得る範囲で患者・支援者団体に参加を依頼するという手法が主流

であった。2007年3月に厚生労働科学研究「『根拠に基づく診療ガイドライン』の適切な作成・利用・普及に向けた基盤整備に関する研究：患者・医療消費者の参加推進に向けて」研究班（主任研究者・中山健夫 京都大学大学院医学研究科教授）の日本患者会情報センターにより、「診療ガイドライン作成過程への患者・支援者参画のためのガイドライン（Patient Involvement Guidelines：PIGL）が作成・公表され（3）、日本小児アレルギー学会がPIGLの手続きに則った患者選定や会議運営を経て「小児ぜんそくハンドブック2008」を刊行するに至っている（2008年12月）。

表 消化器における患者（一般）向けガイドラインの作成状況

	患者ガイドライン	疾患解説	ガイドライン解説
食道がん	—	—	—
胃潰瘍	○	—	—
胃がん	○	—	—
潰瘍性大腸炎	—	—	○
大腸がん	○	—	—
肝がん	—	—	○
肝管炎胆嚢炎	—	○	—
胆道がん	—	—	—
急性膵炎	—	—	—
膵がん	—	○	—