

- (3-2) ある地域の全C型肝炎患者の予後・最終転帰を検討した。患者の29%が肝硬変に進展し、死亡原因の45%が肝疾患関連死であった。HCV抗体陰性の一般住民との比較において死亡に関するリスク比は2.8(95%CI: 2.39-3.26)であった。60歳未満で治療介入を行えば、C型肝炎患者の予後は一般住民と差異が少なくなることを明らかにした。
- (3-3) 慢性肝疾患患者における口腔カンジダ症の発症率とその経時的変化を継続して検討中である。
- (3-4) 血小板減少がIFN治療および肝癌治療の規定要因であることを明らかにした。
・研究分担者(横須賀 収・加藤 淳二・八橋 弘・中嶋 収・矢野 博久)
- (4-1) 非B非C肝癌におけるHBVの関与を検討した。肝硬変患者505例ではHBc抗体の有無と肝発癌との間に有意な関連性は認められなかった。
- (4-2) 肝炎・肝硬変の進展において肝内過剰鉄が肝炎の増悪と肝発癌を惹起することを明らかにした。
- (4-3) 九州地区の肝疾患専門18施設において過去13年間(1996-2008)の肝癌患者を登録し、肝癌の危険因子を解析した。10,010例のうちHCV肝癌は68.1%(6,819例)、HBV肝癌14.8%(1,485例)、B+C肝癌1.4%(140例)、非B非C肝癌15.6%(1,566例)であった。HCV肝癌の減少、非B非C肝癌の有意な増加、HBV肝癌には変化がないこと明らかとなった。
- (4-4) 非B非C肝癌130例の病理学的検討から、肝発癌には酸化ストレスやHBVも関与する事を明らかにした。
・研究分担者(大平 弘正・井出 達也)
- (5-1) 自己免疫性肝炎161例に対し病態解析を行った結果、肝硬変症例は43例(26.7%)で、40例(93.0%)は発見時すでに肝硬変であった。
- (5-2) 自己免疫性肝炎187例における発癌状況を検討し、肝癌が3.2%に、それ以外の癌が7.0%に認められ、肝癌以外の発癌率も高いことが分かった。

IV. 22年度の課題

- (1) 血管内皮前駆細胞移植の改良法による肝再生療法の治療効果およびペプチドワクチンによる肝発癌抑制効果を継続して検討する。
- (2-1) 血清アルブミンが低値(3.5超-4.0g/dl未満)の慢性肝疾患患者に対し、BCAA含有食品(アミノフィール®)のプラセボ対照二重盲検試験を行う(久留米大学倫理委員会承認済み)。その効果を生物統計学の専門家によって解析する。本試験は下記施設にて多施設共同研究として行う予定である。(横須賀 収・大平 弘正・八橋 弘・加藤 淳二・清家 正隆・山崎 一美)
- (2-2) MRIによる肝内鉄含量の客観的評価法の開発と本法による除鉄療法の意義解明。
- (2-3) 肝硬変症に合併する代謝異常と小腸病変の関連を、カプセル内視鏡等を用いて検討する。
- (2-4) 内分泌異常(グレリン・メラトニン)と肝再生や患者QOLとの関連を検討する。
- (2-5) 肥満マウスを用いて、インスリン抵抗性と脂肪肝の改善に関与する脾機能関連因子を解析する。
- (3) 抗ウイルス療法時の口腔カンジダ症に及ぼす影響や乾癬・血小板減少への対策を検討する。
- (4) 非B非C肝癌患者の肝組織を用いて、発癌と酸化ストレスとの関連を検討する。HBVの関与についても解析する。
- (5) 自己免疫性肝疾患の実態調査並びに病態に関わる因子について解析する。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 新規医療開発に伴う医療の向上
- (2) 慢性肝疾患患者の予後改善に寄与する栄養並びに運動療法の啓発による社会貢献
- (3) 代謝異常の病態解析に基づいた新規治療による国民保健の向上
- (4) 肝疾患の合併症に関する小冊子の発刊および市民公開講座開催などの啓発活動による社会貢献
- (5) 肝発癌の要因解明による発癌予防や早期発見に伴う医療費抑制への貢献

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

・研究代表者・研究分担者(長尾 由実子・清家 正隆・加藤 淳二・大平 弘正・横須賀 収・八橋 弘・川口 巧・井出 達也・山崎 一美)

- (1) Nagao Y, Matsuoka H, Seike M, Yamasaki K, Kato J, Nakajima T, Miyazaki Y, Ohno T, Inuzuka S, Ohira H, Yokosuka O, Yatsushashi H, Mori T, Honda K, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. Knowledge about *Vibrio vulnificus* infection in Japanese patients with liver diseases: A prospective multicenter study. *Med Sci Monit* 2009; 15: 115-120.
- ・研究代表者・研究分担者(長尾 由実子・川口 巧・井出 達也)
- (2) Nagao Y, Sata M. High incidence of multiple primary carcinomas in HCV-infected patients with oral squamous cell carcinoma. *Med Sci Monit* 2009;15:453-459.
- (3) Kawaguchi T, Taniguchi E, Morita Y, Shirachi M, Tateishi I, Nagata E, Sata M. Association of exogenous insulin or sulfonylurea treatment with an increased incidence of hepatoma in patients with HCV infection *Liv Int* 2009 in press.
- (4) Kawaguchi T, Kuromatsu R, Ide T, Taniguchi E, Itou M, Sakata M, Abe M, Sumie S, Sata M. Thrombocytopenia, an Important Interfering Factor of Antiviral Therapy and Hepatocellular Carcinoma Treatment for Chronic Liver Diseases. *Kurume Med. J* 2009 in press.
- (5) Taniguchi E, Kawaguchi T, Itou M, Oriishi T, Ibi R, Torii M, Yoshida K, Adachi Y, Otsuka M, Uchida Y, Tanaka S, Sata M. Subjective Global Assessment is Not Sufficient to Screen Patients with Malnutrition Induced by Defective Hepatic Metabolism. *Nutrition* 2009: in press.
- (6) Nagao Y, Kawakami Y, Yoshiyama T, Sata M. Analysis of factors interfering with the acceptance of interferon therapy by HCV-infected patients. *Med Sci Monit* 2008; 14: 45-52.
- (7) Kawaguchi T, Nagao Y, Matsuoka H, Ide T, Sata M. Branched-chain amino acid-enriched supplementation improves insulin resistance in patients with chronic liver disease. *Int J Mol Med* 2008; 22: 105-112.
- (8) Nagao Y, Matsuoka H, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. HBV and HCV infection in Japanese dental care workers. *Int J Mol Med* 2008; 21: 791-799.
- (9) Nagao Y, Kawasaki K, Sata M. Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 580-585.
- (10) Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Mutou M, Ibi R, Shiraishi S, Okada T, Uchida Y, Otsuka M, Tonan T, Fujimoto K, Oriishi T, Tanaka S, Takakura M, Sata M. Supplement improves nutrition and stresses caused by examination-associated fasting in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2008; 38: 1178-1185.
- (11) Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Ibi R, Okada T, Mutou M, Shiraishi S, Uchida Y, Otsuka M, Umeki Y, Oriishi T, Hayabuchi H, Tanaka S, Takakura M, Sata M. Body cell mass is a useful parameter for assessing malnutrition and severity of disease in non-ascitic cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma or esophageal varices. *Int J Mol Med* 2008; 22: 589-594.
- (12) Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sumie S, Oriishi T, Mitsuyama K, Tsuruta O, Ueno T, Sata M. Altered expression of glucagon-like peptide-1 and dipeptidyl peptidase IV in patients with HCV-related glucose intolerance. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 244-251.
- ・研究代表者・研究分担者(伊東 恭悟・井出 達也・横須賀 収)
- (13) Yutani S, Komatsu N, Shichijo S, Yoshida K, Takedatsu H, Itou M, Kuromatsu R, Ide T, Tanaka M, Sata M, Yamada A, Itoh K. Phase I clinical study of a peptide vaccination for hepatitis C virus-infected patients with different human leukocyte antigen-class I-A alleles. *Cancer Sci.* 2009; 100: 1935-1942.
- (14) Niu Y, Komatsu N, Komohara Y, Matsueda S, Yutani S, Ishihara Y, Itou M, Yamada A, Itoh K, Shichijo S. A peptide derived from hepatitis C virus (HCV) core protein inducing cellular responses in patients with HCV with various HLA class IA alleles. *J Med Virol.* 2009; 81: 1232-1240.
- (15) Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Kanda T, Kojima H, Saisho H. Prevalence of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C: comparison with hepatitis B virus-infected and hepatitis C virus-cleared patients. *Liver Int.* 2008; 28:355-62.

Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等

目的
肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス療法以外の新規治療法の開発

2年間 (H20-21年度) の結果①
**「肝疾患の合併症に対する臨床病態
 解明と治療介入」**

- 久留米大開発食品であるBCAA・ミネラル含有食品 (アミノフィール®) の治療効果
 - 栄養補助食品アミノフィールの研究
 - 1. 久留米大の臨床試験
 - 抽出症例数: 203名
 - 除外: 本人以外が服用していた薬剤 3名, 副作用が70%未満の薬剤 12名
 - 解析対象例数: 188名
 - 購入・摂取数 (A群): 123名, 消費入・消費数 (B群): 65名
 - 2. 市販後全例追跡調査
 - 《対象》久留米大病院中の慢性肝疾患患者のうち、担当医からアミノフィールの臨床試験結果について結果説明を受け、購入方法等資料を手渡した患者
 - 《調査期間》本品既製品の流通の受取り～2020年7月31日(または調査不能となった日まで)
 - 3. プラセボ対照二重盲検試験 多施設共同研究
 - 《研究機関》久留米大 (責任者: 佐野) 北海道大 (加藤先生) 福岡医大 (大野先生) 千葉大 (橋本先生) 大分大 (湯家先生) 鹿児島医大 (山崎先生) 長崎医療センター (八橋先生)
- 鉄吸収抑制食品の開発 (→基礎実験中)
- 味覚障害や口腔カンジダ症等のoral medicine領域への治療法確立
- 機能的電気刺激運動療法の応用 (→インスリン抵抗性の改善に成功)
- わが国の肝疾患患者 (1,336例) におけるビブリオ・バルニフィカス感染症の認知度に関する調査と啓発
 - 結果: V. vulnificus 感染の認知度 n=1,336例
 - Have knowledge: 43.0%
 - Have no knowledge: 57.0%
 - No answer: 0.0%
 - 市民公開講座実施
 - 多施設共同研究
- 免疫調節機構の解明
- 血小板減少への対策
- 肝硬変成因別治療法の開発
- AIHの病態解析と肝外発癌
- 非B非C肝癌 (130例) の病理組織学的検討
- 地域住民の死因調査 (→特定の地域におけるHCV感染者の最終転機解析)
- 皮膚疾患とくに乾癬発現に関する全国調査 (→日本乾癬学会会員からアンケート回収、解析中)
 - 多施設共同研究

2年間 (H20-21年度) の結果②
「新規治療法の開発」

- 血管内皮前駆細胞移植による肝再生 (→血管内皮前駆細胞の純化と投与経路の開発に成功)
- ペプチドワクチンによる肝発癌・病態進展抑制 (→IFN治療抵抗性のHCV肝炎・肝硬変患者に対するペプチドワクチン療法により43カ月の観察期間で肝発癌が起らず、発癌予防効果を確認)

H22年度課題へ

- 血管内皮前駆細胞移植の改良法による肝再生療法
 - ペプチドワクチン療法による肝発癌抑制効果の継続検討
 - 多施設共同研究によるアミノフィール®のプラセボ対照二重盲検試験の実証 (久留米大は倫理審査承認) 共同研究
 - 肝内蓄積鉄含有量のMRI客観的評価方法による開発 (放射線科と共同研究) 共同研究
 - 肝硬変症合併代謝異常に関するカプセル内視鏡等を用いた検討
 - 血小板減少対策
 - 皮膚疾患とくに乾癬に関する肝疾患患者への対策 共同研究
 - 非B非C肝癌に関するHBV DNA解析と酸化ストレス 共同研究
- ・抗ウイルス療法以外の新規治療法の確立
 ・国民への啓発

直接効果
肝疾患関連死亡者数減少

間接効果
臓器再生医療への応用

○研究代表者の研究歴等

・ 過去に所属した研究機関の履歴

昭和50年 4月	久留米大学医学部第二内科講座 (現 内科学講座消化器内科部門) 入局
昭和52年 4月	同大学 医学部第二内科講座 (現 内科学講座消化器内科部門) にてウイルス肝炎の病態解明、治療、予防法の確率を目指した疫学及び臨床研究を開始
昭和59年 1月	同大学 医学部第二内科講座 (現 内科学講座消化器内科部門) 講師
平成6年 4月	同大学 医学部第二内科講座 (現 内科学講座消化器内科部門) 助教授
平成10年 5月	同大学 医学部第二内科講座 (現 内科学講座消化器内科部門) 教授 (一現在) 同大学 先端癌治療研究センター運営委員 肝癌の病態解明、治療法の開発研究プロジェクトに参加
平成15年 11月	同大学 医学部付属病院 肝癌センター・センター長 (一平成18年3月まで)
平成17年 4月	同大学 医学部消化器疾患情報講座教授 兼任 (一現在)
平成18年 4月	同大学 医学部付属病院 消化器病センター・センター長 (一現在) 同大学 医学部付属病院 高度救命救急センター・副センター長 (一平成21年3月まで)
平成19年 4月	同大学 臨床試験センター・センター長 (一現在) 同大学 先端癌治療研究センター・所長 (一平成21年3月まで)
平成21年 4月	同大学 医学部付属病院・副病院長 (一現在) 同大学 医学部付属病院 薬剤部・薬剤部長 (一現在)

・ 主な共同研究者 (又は指導を受けた研究者)

共同研究者：伊東恭悟 教授 (久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座)

・ 主な研究課題

ウイルス性肝炎及び肝癌の病態と治療

・ これまでの研究実績

・ 発表論文名

- (1) Nagao Y, Matsuoka H, Seike M, Yamasaki K, Kato J, Nakajima T, Miyazaki Y, Ohno T, Inuzuka S, Ohira H, Yokosuka O, Yatsushashi H, Mori T, Honda K, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. Knowledge about *Vibrio vulnificus* infection in Japanese patients with liver diseases: A prospective multicenter study. *Med Sci Monit* 2009; 15: 115-120.
- (2) Kawaguchi T, Taniguchi E, Morita Y, Shirachi M, Tateishi I, Nagata E, Sata M. Association of exogenous insulin or sulfonylurea treatment with an increased incidence of hepatoma in patients with HCV infection *Liv Int* 2009 in press.
- (3) Ide, T, Hino T, Ogata K, Miyajima I, Kuwahara R, Kuhara K, Sata M. A randomized study of extended treatment with peginterferon α -2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Am J Gastrol* 2009; 104: 70-75
- (4) Kawaguchi T, Kuromatsu R, Ide T, Taniguchi E, Itou M, Sakata M, Abe M, Sumie S, Sata M. Thrombocytopenia, an Important Interfering Factor of Antiviral Therapy and Hepatocellular Carcinoma Treatment for Chronic Liver Diseases. *Kurume Med. J* 2009 in press.
- (5) Kawaguchi T, Sumie S, Itou M, Taniguchi E, Matobe T, Sata M. Clinical benefits and cost-effectiveness of 17-year treatment with low-dose interferon-alpha 2b in a patient with chronic hepatitis C: a case report. *Digestive Diseases and Sciences* 2009; 54: 690-694.
- (6) Ohtsubo K, Sata M, Kawaguchi T, Morishige S, Takata Y, Oku E, Imamura R, Seki R, Hashiguchi M, Osaki K, Yakushiji K, Kanaji T, Yoshimoto K, Ueno T, Okamura T. Characterization of the light chain-restricted clonal B cells in peripheral blood of HCV-positive patients. *International Journal of Hematology* 2009; 89: 452-459.
- (7) Ueno T, Torimura T, Nakamura T, Sivakumar R, Nakayama H, Otabe S, Yuan X, Yamada K, Hashimoto O, Inoue K, Koga H, Sata M. Epigallocatechin-3-gallate improves nonalcoholic steatohepatitis model mice

- expressing nuclear sterol regulatory element binding protein-1c in adipose tissue. *International Journal of Molecular Medicine* 2009;24:17-22.
- (8) Kawaguchi T, Nagao Y, Matsuoka H, Ide T, Sata M. Branched-chain amino acid-enriched supplementation improves insulin resistance in patients with chronic liver disease. *Int J Mol Med* 2008; 22: 105-112.
- (9) Nagao Y, Kawasaki K, Sata M. Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 580-585.
- (10) Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sumie S, Oriishi T, Mitsuyama K, Tsuruta O, Ueno T, Sata M. Altered expression of glucagon-like peptide-1 and dipeptidyl peptidase IV in patients with HCV-related glucose intolerance. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008; 23: 244-251.
- (11) Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Mutou M, Ibi R, Shiraishi S, Okada T, Uchida Y, Otsuka M, Tbnan T, Fujimoto K, Oriishi T, Tanaka S, Takakura M, Sata M. Supplement improves nutrition and stresses caused by examination-associated fasting in patients with liver cirrhosis. *Hepatology Research* 2008; 38: 1178-1185.
- (12) Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Ibi R, Okada T, Mutou M, Shiraishi S, Uchida Y, Otsuka M, Umeki Y, Oriishi T, Hayabuchi H, Tanaka S, Takakura M, Sata M. Body cell mass is a useful parameter for assessing malnutrition and severity of disease in non-ascitic cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma or esophageal varices. *International Journal of Molecular Medicine* 2008; 22: 589-594.
- (13) Yoshida T, Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, Imaizumi T, Takeuchi M, Koga H, Ueno T, Sata M. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) ameliorates advanced glycation end product (AGE)-induced hepatic insulin resistance in vitro by suppressing Rac-1 activation. *Hormone and Metabolic Research* 2008; 40: 620-625.
- (14) Yoshida T, Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K, Ueno T, Takeuchi M, Sata M. Telmisartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, inhibits advanced glycation end-product(AGE)-elicited hepatic insulin resistance via peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *The Journal of International Medical Research* 2008; 36: 237-243.
- (15) Nagao Y, Hiromatsu Y, Nakashima T, Sata M. Graves' ophthalmopathy and tongue cancer complicated by peg-interferon a-2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: A case report and review of the literature. *MOLECULAR MEDICINE REPORT* 2008; 1: 625-631.
- (16) Nakamura T, Torimura T, Sakamoto M, Hashimoto O, Taniguchi E, Inoue K, Sakata R, Kumashiro K, Murohama T, Ueno T, Sata M. Significance and therapeutic potential of endothelial progenitor cell transplantation in a cirrhotic liver rat model. *Gastroenterology* 2007; 113: 91-107.
- (17) Yoshida T, Ogata H, Kamio M, Joo A, Shiraishi H, Tokunaga Y, Sata M, Nagai H, and Yoshimura A. SOCC1 is a suppressor of liver fibrosis and hepatitis-induced carcinogenesis. *J Exp Med* 2004; 199: 1701-1707.
- (18) Koga H, Harada M, Ohtsubo M, Shishido S, Kumemura H, Hanada S, Taniguchi E, Yamashita K, Kumashiro R, Ueno T, and Sata M. Troglitazone induces p27Kip1-associated cell-cycle arrest through down-regulating Skp2 in human hepatoma cells. *Hepatology* 2003; 37: 1086-1096.
- (19) Yoshida T, Hanada T, Tokuhisa T, Kosai K, Sata M, Kohara M and Yoshimura A. Activation of STAT3 by the hepatitis C virus core protein leads to cellular transformation. *J Exp Med* 2002; 196: 641-653.
- ・知的財産権の申請並びに研究助成
- (1) 肝疾患に伴う浮腫の判定方法 (特許出願中; 川口 巧・坂田 雅浩・惣中 一郎・佐田 通夫)
- (2) C型肝炎ウイルスによる肝がんの発症および再発予防ワクチン (特許出願中; 伊東 恭悟・佐田通夫)
- (3) 財団法人 車輛競技公益資金記念財団 がんの基礎的研究助成事業 2005～2007 年度: 肝発癌にみられる細胞内シグナルの活性化機構とその抑制 研究代表者
- (4) 文部科学省研究助成金 基盤研究C 2004～2006 年度: C型肝炎ウイルスによるインスリン抵抗性発症の分子機構解明 研究代表者
- (5) 2003年21世紀COE健康安全確保総合研究プログラム「先端的な癌治療研究の拠点形成」
- (6) 文部科学省都市エリア産学官連携促進事業: 肝癌再発防止を目的としたテラメイド型ペプチドワクチンの開発 研究代表者

肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤 以外の治療法に関する研究

研究代表者
久留米大学医学部 内科学講座 消化器内科部門
佐田 通夫

研究分担者： 横須賀敏、大平弘正、角間辰之、伊東恭悟、矢野博久、八橋弘、加藤淳二、清家正隆、今福信一、長尾由美子、川口巧、井達也
研究協力者： 山崎一美、細田洋司、服部淳彦、東南辰幸

平成22年1月20日

本研究の目的

肝疾患の終末像である肝硬変は、全身に種々の疾患・病態を引き起こすため、多方面からの対策が必要である。

本研究の目的は、肝疾患の進展抑制を視野に入れた多方面からの病態解析と治療介入による臨床効果の実証並びに抗ウイルス療法以外の新規治療法を確立することである。

目的 肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス療法以外の治療法の開発



治療介入

栄養補助食品アミノフィールの研究

1. 久留米大の臨床試験

- 1 Kawaguchi T, Nagao Y, et al. Liver Int 2007
- 2 Kawaguchi T, Nagao Y, et al. Int J Mol Med 2008
- 3 Nagao, et al. Med Sci Monit in press

2. 市販後全例追跡調査

《対象》久留米大通院中の慢性肝疾患患者のうち、担当医からアミノフィールの臨床試験結果について効果説明を受け、購入方法等資料を手渡した患者《調査期間》本品説明前の直近の受診日～2008年7月31日または調査不能となった日まで

抽出総症例数：203名

除外
本人以外が服用していた症例 3名
摂取率が70%未満の症例 12名

解析対象例数：188名

・購入・摂取群（A群）123名
・非購入・非摂取群（B群）65名

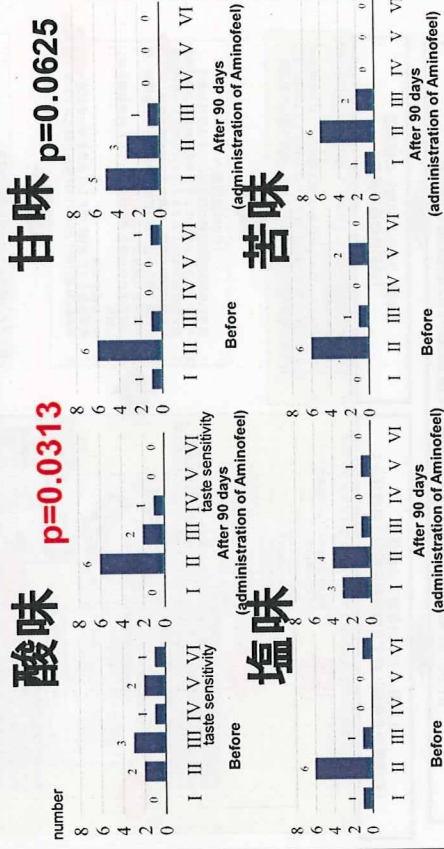
3. プラセボ対照二重盲検試験 多施設共同研究

《研究機関》久留米大（責任者 佐田） 北海道大（加藤先生） 福島医大（大平先生） 千葉大（横須賀先生） 大分大（清家先生） 奈良尾病院（山崎先生） 長崎医療センター（八橋先生）

班全体研究

アミノフィールによる味覚感度の改善効果

-アミノフィール投与前後の味覚定性・定量試験-



アミノフィールの臨床疫学調査

-統計解析結果-

《対象》 久留米大病院中の慢性肝疾患患者のうち、担当医からアミノフィールの臨床試験結果について効果説明を受け、購入方法等資料を手渡した患者

《調査期間》 本品説明前の直近の受診日～2008年7月31日または調査不能となった日まで

《結果》

1. アルブミンでは、有効性が認められなかった。
2. PTでは、ベースラインと2ヶ月の変化の群比較が有意 ($p=0.0019$) であった。
3. CHEでは、ベースラインと2ヶ月の変化 ($p=0.0019$) およびベースラインと3ヶ月の変化 ($p=0.0124$) で有意差が見られた。
4. 有事象および死亡・遷延行・合併症など全ての面で安全性が確認できた。

抽出総症例数：203名

除外
本人以外が服用していた症例 3名
摂取率が70%未満の症例 12名

解析対象例数：188名

- ・ 購入・摂取群 (A群) 123名
- ・ 非購入・非摂取群 (B群) 65名

患者への啓発 2008年作成

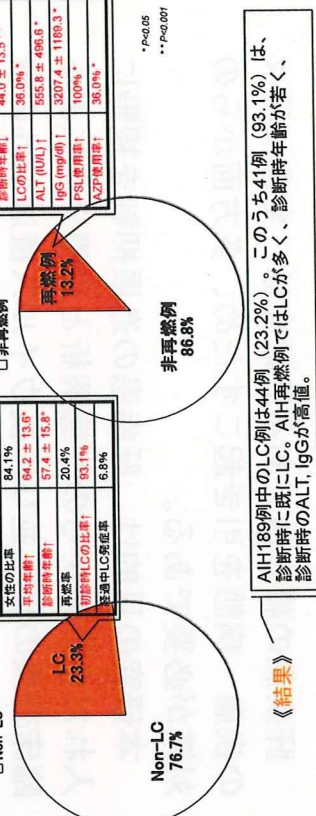
14.3%

Have knowledge

医療従事者への啓発 2009年作成



AIH189例における肝硬変進展に関する病態解析



《結果》

AIHにおける発癌

-肝癌と多臓器癌の検討-

AIHにおける発癌率は10.2% (HCC以外7.0%)。AIHにはHCC以外の発癌率も高い可能性がある。長期治療症例に対しては、発癌のリスクを念頭に注意深く観察を。

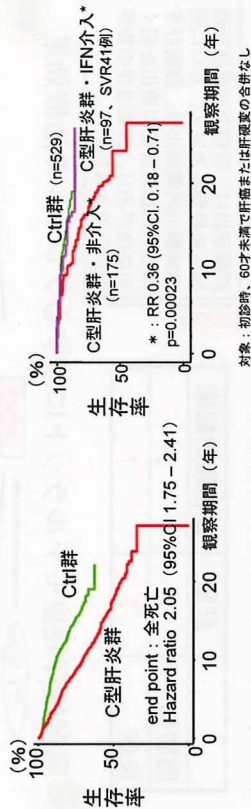
病態
解析

地域住民におけるC型肝炎の最終転帰

山崎

《対象》 HCV抗体スクリーニング受診者 17712名 (地域人口2.5万人)

- ① C型肝炎群: HCV RNA陽性812例中、80歳以上、49才以下を除いた 744例
- ② Control群: HCV抗体陰性で、上記①に性と生年を一致させた無作為抽出 1488例



対象: 初診時、60才未満で肝癌または肝硬変の合併なし

- 《結果》
1. 全C型肝炎患者の生存率は、ctrl群に比しほぼ半減。
 2. IFNの介入により、ctrl群の生存率にほぼ近似するまで改善

病態
解析

糖尿病治療薬とHCV関連肝細胞癌の検討

川口

- 《背景》 #1. C型慢性肝疾患患者は、高率に耐糖能異常を合併する
#2. 耐糖能異常の是正を目的に、インスリン製剤やSU剤が用いられる
#3. 一方、インスリンは細胞増殖作用を有する
《対象》 C型慢性肝疾患患者 肝癌あり 230例、肝癌なし 219例

【多変量解析によるHCCと関連する因子】

Variable	Multivariate		
	Hazard ratio	95% CI	P value
年齢 (≥60 才)	3.710	2.050 - 6.714	< 0.0001
男性	2.342	1.421 - 3.860	0.0008
肝硬変	4.935	2.739 - 8.891	< 0.0001
インスリン製剤もしくはSU剤 (第2世代)	3.371	1.691 - 6.717	0.0006

- 《結果》
1. インスリン製剤もしくはSU剤は、独立したHCC関連要因。
 2. その関連は、女性・70歳未満・慢性肝炎にて顕著。

Kawaguchi T, Sata M et al. Liver Int in press.

病態
解析

C型肝炎組織を用いた酸化的DNA傷害の検討

加藤

《背景》 肝組織中には鉄が過剰沈着し、8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)が蓄積。8-OHdGは、CのかわりにA,Tともペアリングし、DNA変異を惹起し、肝発癌への genomic instabilityの関与が推測される。

《方法》 非癌部組織よりDNAを抽出し、8-OHdGを標的としたChIP on Chip assay施行。

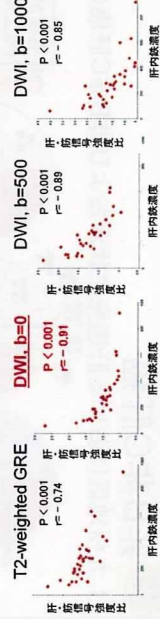
Adhesion related molecules	Capthrin families, Integrin, alpha 1, EphA4, Epithelial stromal interaction 1, Integrin 2
Transcription factors	GATA3, EBF, POU5F1, FOXB1, IRX5, IRX3, GUS3
Cell cycle and chromatin	EBF7, RASEF, EPIC2, HLF, RDC3C, KIF7
Soluble and angiogenic factors	ANGPT2, ANGPTL5, BA1A, WIF1, UL12B, BDNF

《結果》 C型肝炎肝疾患者の肝細胞内で、8-OHdGが発癌・進展に関わる多数の遺伝子内に存在することが確認。

MRIによる肝内鉄濃度評価法の開発

東南

《対象》 HCCの治療のため肝切除術を施行した34症例
《方法》 MRIの定量法(T2-weighted GRE)による肝内鉄濃度と非癌部肝組織の鉄濃度をspectrophotometryにより測定



《結果》 DWI, b=0 の肝内信写強度が肝内鉄濃度と最も強い相関を示した。

病態
解析

HCV陽性の乾癬患者の詳細調査

今福

《背景》 尋常性乾癬にはHCV合併頻度が一般人より高く、肝炎の治療により乾癬が発症、増悪する。

《方法》 福岡大病院の尋常性乾癬全例451例からHCV陽性患者24例を抽出して検討。

《結果》 1. HCV陽性の頻度は乾癬患者の5.2%(24/451)で全国調査結果(6%)に近似した (Imafuku S, Nakayama J. Eur Acad Dermatol Venereol. in press).

2. ほとんどの症例で、HCV感染が乾癬の発症に先行していた。HCV感染が乾癬の発症要因の一部の可能性がある。
3. 免疫抑制剤を含めた乾癬治療によって肝炎の悪化は認められなかった。

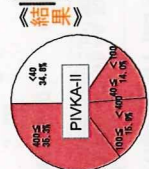
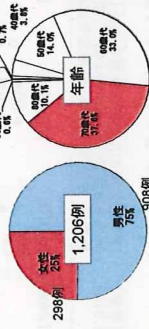
IFN治療は明らかに乾癬の悪化をもたらしており、治療を中断しないためには、皮膚症状への積極的な治療介入する方法の確立が必要と考えられた。

Imafuku S, Nakayama J. J Eur Acad Dermatol Venereol. in press

病態解析

1.九州地区における肝癌発生状況および非B非C肝癌の臨床的特徴

八橋



男性が75%、70歳代が多い。
65.2%にPIVKA-II上昇。

2.非B非C肝硬変の肝発癌例と非発癌例におけるHBVの関与

横須賀

項目	肝癌(+)	肝硬変(+)
number	65	65
Age	56±11	56±11
AFP	7.5±13.0	7.5±13.0
HBSAb (+/-)	11 (20.4%)	11 (20.4%)
HBCAb (+/-)	2 (3.3%)	24 (58.5%)
血中HBV-DNA (+)	2 (25.0%)	5 (7.7%)

HBV-DNAは肝癌+群に多い

3.非B非C肝癌非癌部における酸化ストレスマーカーの発現

矢野

病理学的検討

有意な関連なし

- 《結果》
- mitochondria増加の評価 (免疫組織化学)
 - Lutwиг分類とmitochondria量との関連
 - 肝細胞の変化 (免疫組織化学)：酸化ストレス (8OHdG, 4HNE)、抗酸化物質 (MnSOD)

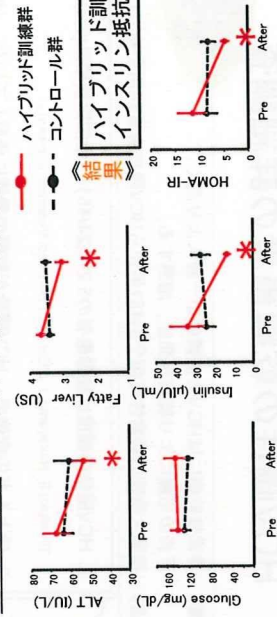
新規治療

川口

無重力状態における筋萎縮予防“ハイブリッド訓練”の非アルコール性脂肪性肝障害に対する効果

ハイブリッド訓練：宇宙ステーション滞在にもなる筋萎縮予防を目的に開発された電気刺激による新しい運動療法で、短時間かつ歩行障害を有する者でも訓練が可能。

《目的》ハイブリッド訓練の脂肪肝およびインスリン抵抗性におよぼす影響を検討
《方法》脂肪性肝障害133例中、3ヶ月の生活指導を行ったが、肝障害が悪化した32例。ハイブリッド訓練群 11例 両大腿部に1回約20分・週1~2回の電気刺激療法。コントロール群 24例 口頭にて生活指導を3ヶ月間行った。



《結果》ハイブリッド訓練は、脂肪肝とインスリン抵抗性を改善する

新規治療

清家

脾臓滴出が肝臓・脂肪組織の脂質代謝に及ぼす影響

《目的》高脂肪食誘導性肥満ラットの脾臓を摘出した6ヵ月後の肝臓、白色脂肪組織における変化について検討し、脾臓滴出が肥満状態における代謝臓器に与える影響について検討

項目	肝臓	白色脂肪組織
脂肪化	↑	↓
炎症	↑	↑

《結果》脾臓滴出は、肝臓と白色脂肪組織へ悪影響を及ぼす。とくに肥満状態の脾臓滴出は、脂肪肝をはじめ代謝異常症の悪化を招く可能性があり、脾臓温存の重要性が示唆された。

新規治療

細田

薬剤性肝硬変モデルラットに対するグレリンの治療効果



新規治療

伊東

ペプチドワクチンによる標準治療抵抗性・不適格HCV感染症例における発癌抑制

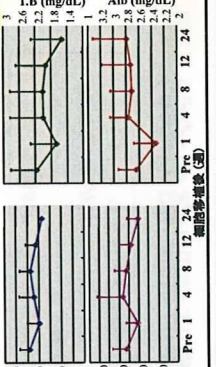
《背景》HCV感染患者でのHCVペプチドワクチン第1相臨床試験では、
1. 6回の投与で25例中15例(60%)で細胞毒性T細胞(CTL)が誘導された。
2. ウイルス量の低下(8%)、肝機能改善(29%)、発癌マーカー低下(50%)を認めた。
《対象》標準治療(IFN)不応性のC型肝炎ウイルス陽性患者 29例

- 《結果》
- 29名の患者のうち、ALT値は10例で減少が認められたが、ワクチン最終投与時におけるHCV RNA量の持続的低下は認められなかった。
 - ワクチン投与期間において肝癌の発症は認められなかったが、中止後IFNによる治療にかかわらず2例において肝癌の発症が認められた。
 - この肝癌の発症は、ペプチドワクチンによって誘導された抗体の消失と関連。

新規治療

血管内皮前駆細胞を用いた肝再生療法

《方法》末梢血より分離精製したCD34陽性細胞を全身投与する
《対象》非代償性肝硬変患者、肝移植治療を望まない患者、6ヵ月以上の生存が期待できる患者 3例
《結果》H20年度：全身投与症例 5例
1) 肝機能 肝予備能の改善 2) 肝線維化の軽減
3) 肝での血流改善(増加)
4) 門脈圧低下に伴う側副血行路の改善



平成 21 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

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

課題番号：H20-肝炎-一般-005

研究代表者：鈴木 一幸

I. 研究の意義

- (1) 肝硬変患者の肥満度、栄養摂取量に関する全国規模の実態調査はいまだ実施されていない。
- (2) 肝硬変患者にみられる栄養代謝異常を多方面より検討してその特徴を明らかにすることは、肝病変の進展抑制（肝発癌抑制）や肝予備能の維持を図る方策を考える上で重要な課題である。
- (3) 肝硬変患者にみられる蛋白・エネルギー代謝異常の是正を目的とした分割食 (late evening snack: LES) および発癌抑制を期待した分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 療法の意義は十分に明確にされていない。
- (4) 日本人の肝硬変患者に見合った栄養療法のガイドラインはいまだわが国では確立されておらず、とくに肝発癌抑制を視野に入れたものは示されていない。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) わが国の肝硬変患者の肥満度、栄養摂取状況に関する大規模調査を行いメタボリック症候群との関連も含めてその実態を明らかにする。
- (2) 肝硬変患者の栄養代謝異常、とくに蛋白・エネルギー代謝異常 (protein-energy malnutrition: PEM) を反映する新たなバイオマーカーを見出し、その是正に資する適切な方策を見出す。
- (3) 肝硬変患者に対する新たな亜鉛製剤補充療法の意義を検討し、臨床応用の可能性を探る。
- (4) 栄養食事療法として認識されてきている LES を糖代謝異常との関連よりその意義を明らかにする。
- (5) 栄養食事療法としての鉄制限食、BCAA 療法の肝発癌抑制効果を後ろ向き試験および前向き試験により検証する。
- (6) 日本人の肝硬変患者に見合った栄養療法のガイドライン(案)を提示しその普及を図ることにより肝不全死および肝癌死の減少に寄与する。

III. 2年間の研究成果**・研究代表者**

- (1) 班研究を円滑に進めかつ研究課題を達成するため新たな研究分担者および研究協力者を加えた。
- (2) 多施設前向き共同研究を立案し班会議での検討を経て最終計画書を構築し、各研究分担者および研究協力者の所属する施設での倫理委員会の承認を得て、研究に着手した。現在、進行中の共同研究は①BCAA 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試験、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、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である。

・研究分担者(森脇久隆)

(1)肝硬変患者における各栄養素の燃焼比率、非蛋白呼吸商(間接熱量計で測定)と血清 TNF α との関連を検討し、TNF α が PEN の一因であることを明らかにした。(2)肥満関連発癌における BCAA による抑制効果の機序解明について基礎的研究を行った。肝癌モデルにおいて、BCAA 投与により腫瘍発生が抑制され、そのメカニズムのひとつとしてインスリン抵抗性の改善が関与することを明らかにした。

・研究分担者(加藤章信)

(1)多施設での肝硬変症例(腹水が無く肝癌既往の無い 448 例)について成因別肥満度を調査し成因別の肥満度を検討した。C 型での BMI25 以上の頻度は 32.4%であった。また、C 型、B 型に比べてアルコール性、その他の成因例で BMI25 以上の頻度が高い傾向を示した。

・研究分担者(西口修平)

(1)自施設における C 型肝硬変例について肥満度、メタボリック症候群(MS)との関連などを検討した。約 25%の症例が BMI25 以上であり、栄養不良例でも MS の影響が示唆された。(2)BCAA 顆粒製剤の保険適応に制限があることより BCAA 群と BCAA 食品追加群(LES)の無作為比較試験を開始した。

・研究分担者(高後 裕)

(1)血清中非トランスフェリン結合鉄(NIBI)の測定法を開発し、健康者ならびに慢性肝疾患患者について測定し、症例を集積中である。(2)共同研究②を立案して最終案をまとめた。

・研究分担者(片山和宏)

(1)共同研究③を立案して最終案をまとめた。(2)肝硬変におけるセレン動態の研究を開始した。

・研究分担者(鈴木壱知)

(1)自施設における慢性肝疾患患者について食事調査を行い、その特徴を明らかにした。

・研究分担者(遠藤龍人)

(1)共同研究①～③の立案に参画し、計画書の最終案作成、研究登録に関わった。(2)自施設における BCAA 製剤使用実態を調査し、C 型肝硬変では発癌率が低い傾向にあることを示した。

・研究分担者(羽生大記)

(1)肝硬変患者の病態改善に向けた適切な栄養食事療法を開発するため分析法を評価中である。

・研究分担者(上野義之)

(1)健常者および非代償性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(HCM, ACM)を作成し、後者では末梢血中の樹状細胞機能が抑制されることを見出した。

IV. 22 年度の課題

- (1)肝硬変症例の肥満度、栄養摂取調査を集計して解析し、その結果を報告する。
- (2)肝硬変の栄養代謝異常の特徴とそれらを反映する栄養学的指標を具体的に提示する。
- (3)肝硬変の栄養代謝異常とインスリン抵抗性、免疫機能との関連をさらに検討する。
- (4)分割食(LES)、新規亜鉛製剤の臨床的効果をさらに検証する。

(5)BCAA 療法、鉄制限食などによる肝硬変の生命予後・肝発癌抑制効果の検証を行う。

(6)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)を提示する。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1)肝硬変の栄養代謝異常の特徴を明らかにし、食事療法を含めた栄養療法の意義を公表・提示することは肝炎診療に関わる医師、管理栄養士に有用な情報を提供する。

(2)栄養学的側面から肝発癌に関わる因子を明らかにすることは将来増加が予測される非 B 非 C 型肝炎患者 (NASH) からの肝発癌発生率及び死亡率の減少にも寄与する可能性がある。

(3)肝発癌抑制を視野に入れた適切な肝硬変に対する栄養療法のガイドラインを作成して公表しその普及を図ることは肝硬変患者のみならず肥満および MS を有する一般国民の健康維持にも極めて有益である。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

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

(2) Biomarkers of malnutrition in liver cirrhosis. Nutrition, Diet Therapy, and the Liver. Edited by Preedy VR, et al. Suzuki K and Takikawa Y. CRC Press, London, page203-215, 2009.

(3)Changes in liver function parameters after percutaneous radiofrequency ablation therapy in patients with hepatocellular carcinoma. 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. *Hepatol Res* 2009 (in press).

(4)Elevated serum tumor necrosis factor- α and soluble tumor necrosis factor receptors correlate with aberrant energy metabolism in liver cirrhosis. Shiraki M, Terakura Y, Iwasa J, Shimizu M, Miwa Y, Murakami N, Nagaki M, Moriwaki H. *Nutrition* 2009 (in press).

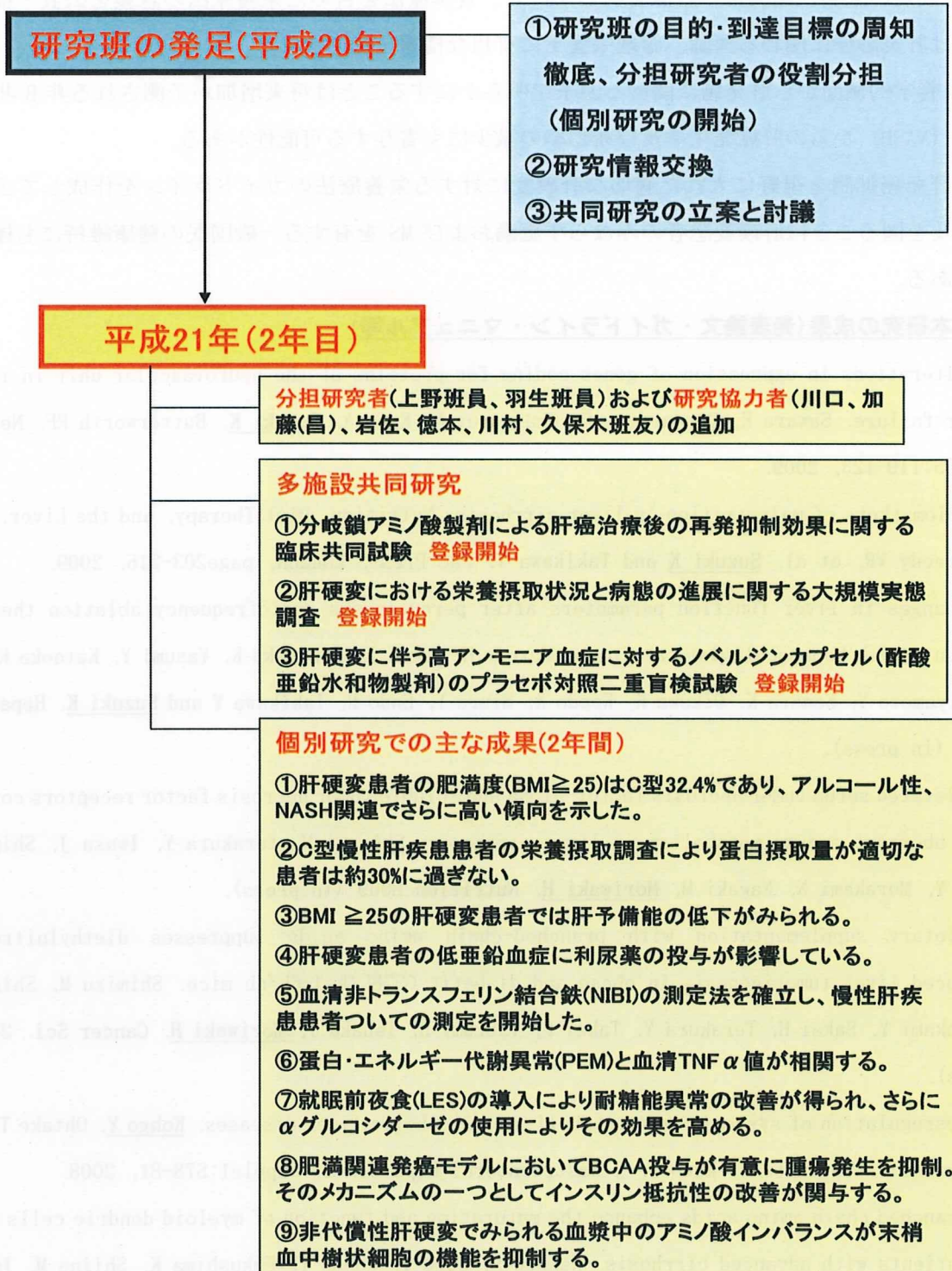
(5)Dietary supplementation with branched-chain amino acids suppresses diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/ksJ-db/db mice. Shimizu M, Shiraki M, Shirakami Y, Sakai H, Terakura Y, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. *Cancer Sci*. 2009 (in press).

(6)Dysregulation of systemic iron metabolism in alcoholic liver diseases. Kohgo Y, Ohtake T, Ikuta K, Suzuki Y, Torimoto Y, Kato J. *J Gastroenterol Hepatol*. 23 Suppl1:S78-81, 2008.

(7)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: 2009.

(8)Effects of a late evening snack combined with alpha-glucosidase inhibitor on liver cirrhosis. Korenaga K, Korenaga M, Uchida K, Yamasaki T, Sakaida I. *Hepatol Res* 38:1087-1097, 2008.

Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等



○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

1973年4月～1992年8月 岩手医科大学医学部生化学講座及び内科学第一講座

1992年9月～1993年3月 Mayo Clinic (USA) Center for Basic Research in Digestive Disease

1993年4月～現在に至る 岩手医科大学医学部内科学第一講座

(2008年4月から組織改変：内科学講座消化器・肝臓内科分野)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

(1)自治医科大学 真弓 忠(前)教授、岡本 宏明教授

(2)名古屋市立大学 溝上 雅史教授

(3)広島大学 吉澤 浩司教授

(4)モントリオール大学(カナダ) Butterworth 教授

・主な研究課題

(1)急性肝不全(劇症肝炎を含む)の病態と治療

(2)慢性肝不全(肝性脳症)の病態と治療

(3)肝疾患の栄養代謝および微量元素動態解析と栄養治療

(4)ウイルス肝炎の疫学・病態解析

・これまでの研究実績

(1) Takikawa Y, Endo R, Suzuki K, Tsubouchi H. Early prediction of short-term development of hepatic encephalopathy in patients with acute liver disease unrelated to paracetamol. A prospective study in Japan. *J Hepatology* 2009.

(2) Kasai K, Kuroda H, Ushio A, Sawara K, Takikawa Y, Suzuki K. Evaluation of newly developed combination therapy of intra-arterial 5-fluorouracil and systemic pegylated interferon alpha-2b for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion: preliminary results. *Hepatol Res* 2009.

(3) 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.

(4) 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.

(5) 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 ¹¹CN-methyspiperone PET study. *Metab Brain Dis* 2008.

- (6) Miura N, Kabashima H, Shimizu M, Sato R, Tsukamoto T, Harada T, Takahashi S, Endo R, Nakayama N, Takikawa Y, Mochida S, Suzuki K, Hasegawa J, Shiota G. Clinical impact of serum transforming growth factor- α mRNA as a predictive biomarker for the prognosis of fulminant hepatitis. *Hepatol Int* 2008.
- (7) Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, Moriwaki H, Kato A, Miwa Y, Shiraishi K, Okuda H, Onji M, Kanazawa H, Tsubouchi H, Kato S, Kaito M, Watanabe A, Habu D, Ito S, Ishikawa T, Kawamura N, Arakawa T for the Hepatic Nutritional Therapy (HNT) Study Group. BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition* 2007.
- (8) Sainokami S, Abe K, Sato A, Endo R, Takikawa Y, Suzuki K, Okamoto H. Initial load of hepatitis B virus (HBV), its changing profile and precore/core promoter mutations correlate with the severity and outcome of acute HBV infection. *J Gastroenterol* 2007.
- (9) Yasumi Y, Takikawa Y, Endo R, Suzuki K. Interleukin-17 as new marker of severity of acute hepatic injury. *Hepatol Res* 2007.
- (10) Takikawa Y, Endo R, Suzuki K, Fujiwara K, Omata M, The fulminant hepatitis study group of Japan. Prediction of hepatic encephalopathy development in patients with severe acute hepatitis. *Dig Dis Sci* 2006.
- (11) Ozawa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Okada S, Tokita H, Asahina Y, Inoue K, Kakumu S, Okanoue T, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yasuhashi H, Sakugawa H, Miyakawa Y, Ueda R, and Mizokami M. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006.
- (12) Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, Kato M, Nakamura T, Higuchi K, Nishiguchi S, Kumada H, Ohashi Y. Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2006.
- (13) Lin SD, Kawakami T, Ushio A, Sato A, Sato S, Iwai M, Endo R, Takikawa Y, Suzuki K. Ratio of circulating follistatin and activin A reflects the severity of acute liver injury and prognosis in patients with acute liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2006.
- (14) Kataoka K, Takikawa Y, Lin SD, Suzuki K. Prostaglandin E2 receptor EP4 agonist induces Bcl-xL and independently activates proliferation signals in mouse primary hepatocytes. *J Gastroenterol* 2005.
- (15) Sato R, Maesawa C, Fujisawa K, Wada K, Oikawa K, Takikawa Y, Suzuki K, Oikawa H, Ishikawa K, Masuda T. Prevention of critical telomere shortening by oestradiol in human normal hepatic cultured cells and carbon tetrachloride induced rat liver fibrosis. *Gut* 2004.

- (16) Sato S, Suzuki K, Takikawa Y, Endo R, Omata M and Japanese. National Study Group of Fulminant Hepatitis Clinical Epidemiology of Fulminant Hepatitis in Japan before the Substantial Introduction of Liver Transplantation: An Analysis of 1309 Cases in a 15-Year National Survey. Hepatol Res 2004;30:155-161
- (17) Suzuki K, Aikawa T, and Okamoto H: Fulminant hepatitis E in Japan. New Engl J Med 2002.

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

分担研究者 森脇 久盛(岐阜大学)
高後 裕(旭川医科大学)
加藤 章信(盛岡市立病院)
上野 義之(東北大学)
鈴木 豊知(滋協医科大学)
羽生 大配(大阪市立大学)
西口 修平(兵庫医科大学)
片山 和宏(大阪府立成人病センター)
坂井田 功(山口大学)
遠藤 龍人(岩手医科大学)

研究協力者 加藤昌彦(福山女子大学)
白石光一(東海大学八王子病院)
川村直弘(杏林大学)
岩佐元雄(三重大学)
今中和穂(大阪府立成人病センター)
伊藤敏文(大阪厚生年金病院)
久保木 真(倉敷成人病センター)
徳本良雄(愛媛大学)
川口 巧(久留米大学)

研究の背景

- 肝硬変の成因として肝炎ウイルス(HBV, HCV)、アルコール、自己免疫、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)などが上げられるが、わが国ではとくに肝炎ウイルスによる肝硬変が多く、最近ではNASHからの発癌例の増加も注目されている。
- 肝炎ウイルスによる肝発癌抑制の対策としては、抗ウイルス療法が基本であるが、肝硬変では限界もみられる。
- 肝硬変の食事療法では分割食(LES)の考えが普及しつつあるが、未だ高タンパク・高カロリー食の概念が払拭されておらず、最近では過体重・肥満患者が増加してきている。
- 肝硬変に対する分岐鎖アミノ酸(BCAA)療法は蛋白・エネルギー代謝異常の是正、QOLおよび予後の改善に有効である。さらに最近、BCAA療法は肝硬変(C型)からの発癌抑制にも効果があることが報告されてきているが、その検証は不十分である。
- 鉄制限食(薄血療法)を含めた栄養食事療法の重要性が指摘されてきている。



肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変に対する
新たな栄養食事療法の提言とその普及・啓蒙活動が必要

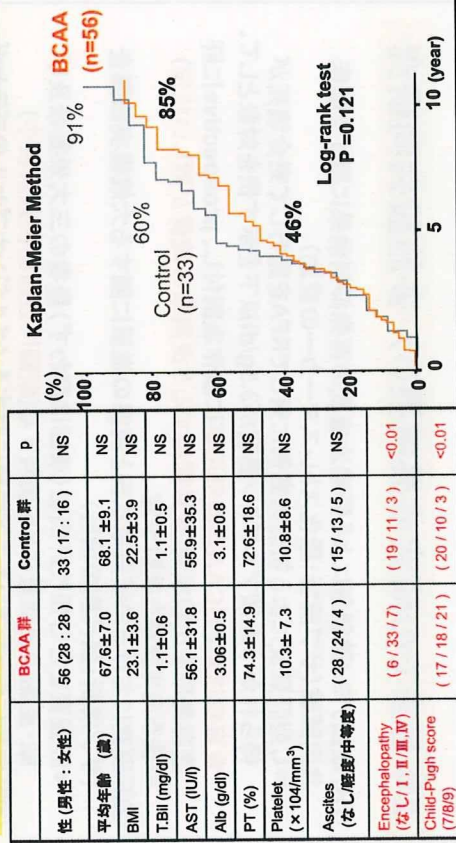
2年目までの研究成果概要(1) 多施設共同研究

- 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試験(サブ解析:酸化ストレスマーカーの変動)
⇒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顆粒併用群に無作為割付し、prospectiveに肝癌再発率を比較検討(登録開始するも症例数の確保が難しい状況)**
⇒後ろ向き試験も検討予定
- 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)
⇒肝硬変を含む慢性肝疾患(成因は問わず)患者の三大栄養素及び鉄・亜鉛の摂取量などを検討する(順調に登録症例数集積中)
- 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
⇒高アンモニア血症を伴う肝硬変患者に新規亜鉛製剤であるノベルジンの有用性を評価する(登録開始)

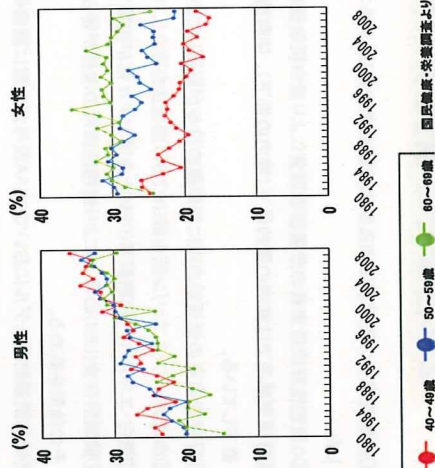
2年目までの研究成果概要(2) 個別研究

- ①肝硬変患者の肥満度(BMI \geq 25)はC型32.4%であり、アルコール性、NASH関連でさらに高い傾向を示した。
- ②C型慢性肝疾患患者の栄養摂取調査により蛋白摂取量が適切な患者は約30%に過ぎない。
- ③肝硬変患者では筋肉の質的低下(握力の低下)、体脂肪量の増加が示唆され、また、生活活動量が低下している。
- ④肝硬変患者の低亜鉛血症に利尿薬の投与が影響している。
- ⑤血清非トランスフェリン結合鉄(NTBI)の測定法を確立し、慢性肝疾患患者についての測定を開始した。
- ⑥蛋白・エネルギー代謝異常(PEM)と血清TNF α 値が相関する。
- ⑦就寝前夜食(LES)の導入により耐糖能異常の改善が得られ、さらに α グルコシダーゼの使用によりその効果を高める。
- ⑧肥満関連発癌モデルにおいてBCAA投与が有意に腫瘍発生を抑制。そのメカニズムの一つとしてインスリン抵抗性の改善が関与する。
- ⑨非代償性肝硬変でみられる血漿中のアミノ酸イオンバランスが末梢血中樹状細胞の機能を抑制する。

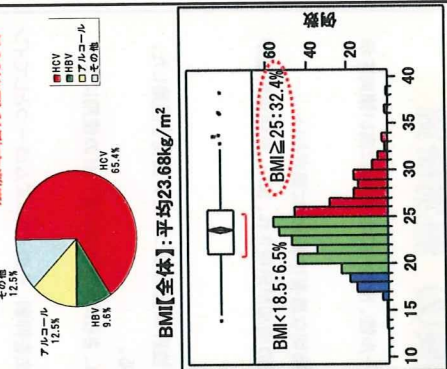
1998年4月～2007年4月までに当科に入院し、1年以上BCAA製剤を服用したChild-Pugh B (年齢30～79歳、他の合併症なし)のC型肝硬変83例における累積発症率
 BCAA顆粒製剤 66例(80%) 肝不全用経腸栄養剤 12例(14%) 両者併用 5例(6%)



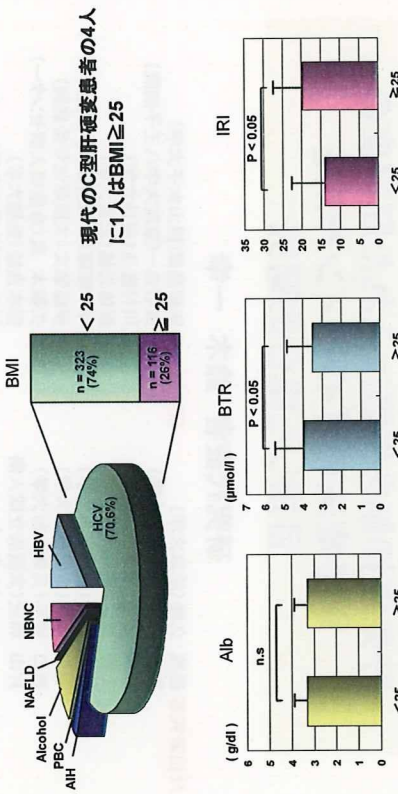
肥満者(BMI≥25)の割合の年次推移



肝硬変患者733例のうち腹水なしかつ肝硬変既往なしの肝硬変448例の解析
 加藤寛信分担研究者



現代の肝硬変患者の肥満度、栄養病態(兵庫医科大学)



BMI ≥ 25の肝硬変では、Albは保たれているがBTRの低下やIRIが上昇している

西口修平分担研究者

肝硬変患者の栄養基準

- 第7回日本病態栄養学会総会コンセンサス 2003 -

- エネルギー必要量
- 食事摂取基準を目安にする
- 耐糖能異常のある場合: 25~30 kcal/kg (IBW)
- たんぱく質必要量
- 蛋白不耐症がない場合: 1.0~1.5 g/kg/日
- 蛋白不耐症がある場合: 0.5~0.7 g/kg/日 + 肝不全用経腸栄養剤
- 脂質必要量: 20~25%
- 食塩: 腹水・浮腫がある場合には5~7 g/日
- 分割食(4~6回/日)あるいは夜食(200 kcal相当)
- * Alb < 3.5 g/dl, フィッシャー比 < 1.8, BTR < 3.0の場合にはBCAA製剤を投与することがある

渡辺明治 栄養評価 2003;20:181-96

C型肝炎患者における食事摂取量

鈴木憲知分担研究者

Protein (g/kg)	肝硬変		
	<1.0	>1.2	
>1.2	0% (0/53)	0% (0/53)	
1.0~1.2	5.8% (3/53)	7.5% (4/53)	
<1.0	17.0% (9/53)	24.5% (13/53)	
npEnergy (kcal/kg)	<25	25~35	>35
	7.5% (4/53)	30.2% (16/53)	7.5% (4/53)

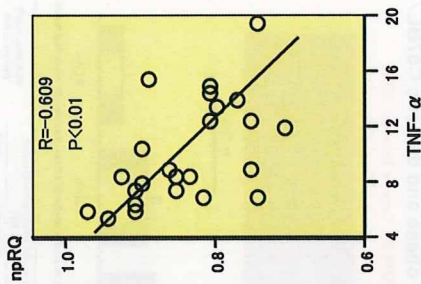
Std.BWで算出

蛋白・エネルギー代謝異常の病態把握としての新たなマーカー

- タンパク質・エネルギー低栄養状態(Protein Energy Malnutrition; PEM)は、肝硬変患者において高頻度に出現し、この状態は患者の予後あるいはQOLと相関する。また、間接熱量計で測定した呼吸高と予後との相関も報告されている。
- PEMの病態を誘う指標としては、**身体計測値(AMC, TSP、血清cAMP(ケルカゴン負荷試験)、血筋グリセリン)**、などの報告がある。
- Tumor Necrosis Factor α (TNF- α)やレプチンはエネルギー代謝に関連し、肝硬変患者においてはこれらの血清レベルの上昇が報告されている。

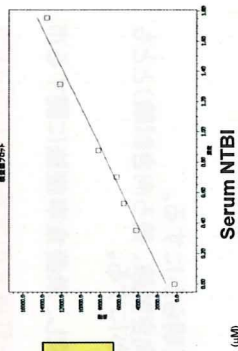
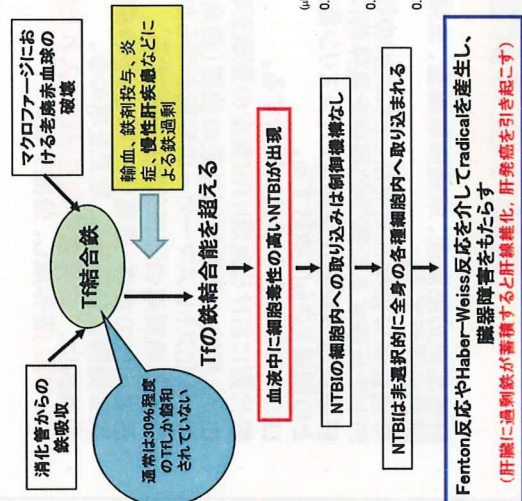


C型肝炎患者を対象とし間接熱量計で測定した肝硬変患者のエネルギー代謝状態とTNF- α ・可溶性5RQ α -TNF受容体(sTNF-R55)・可溶性75kDa-TNF受容体(sTNF-R75)およびLeptinとの関連を検討。

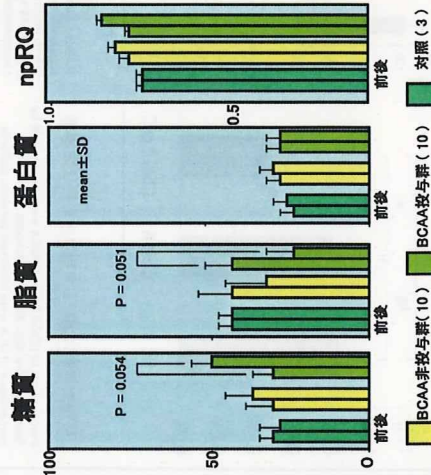


森脇久隆分担研究者(岐阜大学)

HPLC システムを用いた血清 NTBI 定量方法

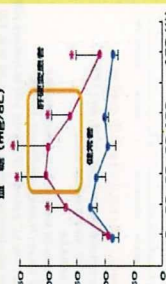


LESIによる各栄養素燃焼率の変化



岩手医科大学

LESIにおけるαグルコシダーゼ阻害薬併用の有用性



【目的】 LESIにαグルコシダーゼ阻害薬を併用することで、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。

【方法】 肝硬変患者を対象に、LES (アミロノベン 1包) 服用後と併用している肝硬変症例に対し、ペイズン(0.2mg) 1錠を服用前のアミロノベン投与前の直前に服用する。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評価する。

【結果】 耐糖能、エネルギー代謝(非白呼吸商、燃焼比率)、栄養状態(Albumin)が改善した。また、同種となる副作用は認めなかった。

【結論】 耐糖能改善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薬を併用する療法は、栄養管理の補助療法として有用である。

坂井田 分担研究者(山口大学)

アミノ酸インバランスと免疫機能

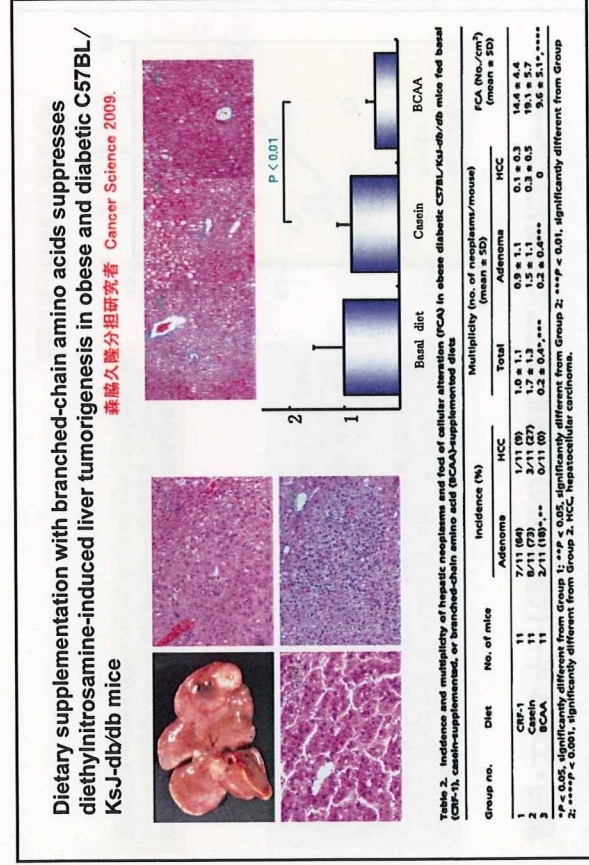
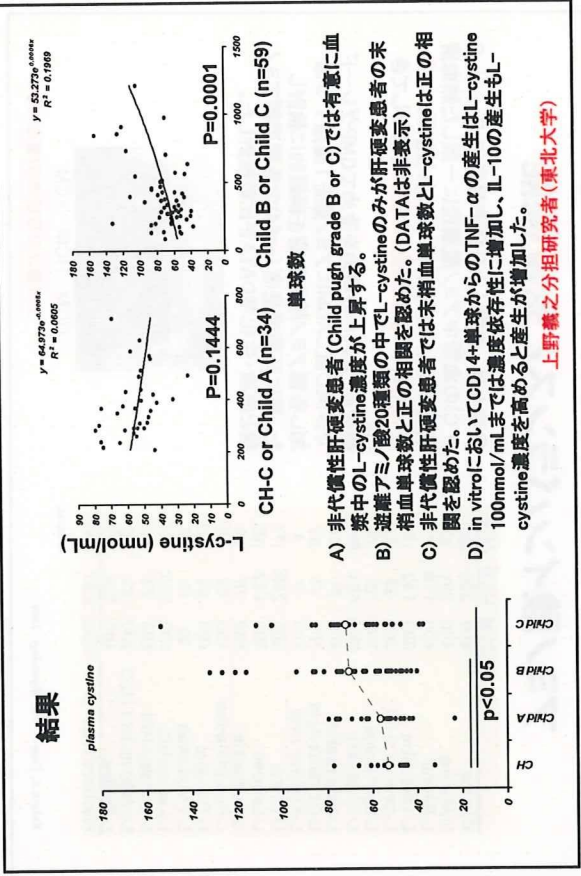
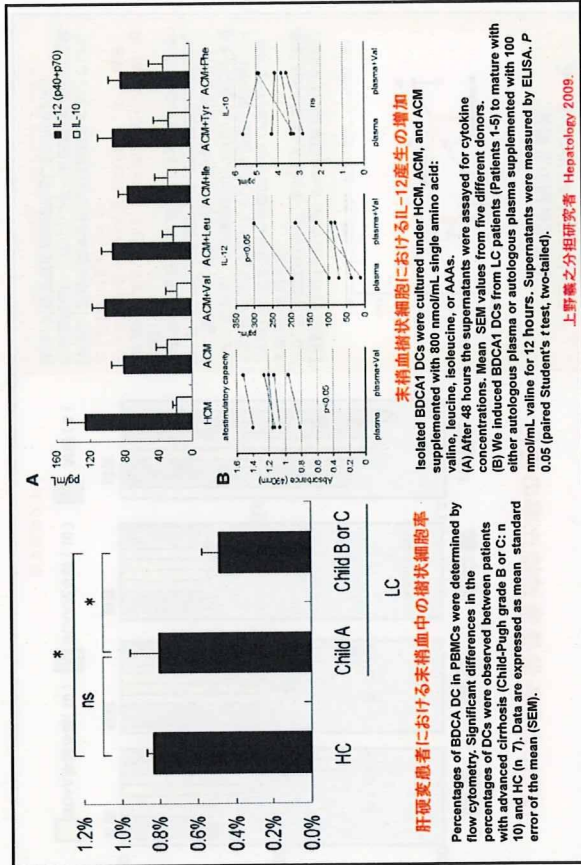
- 我々は、健康人と肝硬変患者(C-P grade B or C)の血漿中アミノ酸濃度に一致した無血清培地(HCM, ACM)を作成し、これらを用いて免疫細胞(特に樹状細胞)の機能を解析してきた。
- 今回、これらの培地を改めてGMPグレードで作成し直しACMIにアミノ酸を1種類ずつ添加し各種アミノ酸の影響を網羅的に検討した。更に肝硬変患者(n=84)の各種遊離アミノ酸と血液・生化学DATAを比較統計した。

	CCM	HCM	ACM	nmol/ml
Glycine	400	225	280	
L-Alanine	400	391	307	
L-Serine	400	119	151	
L-Threonine	800	142	138	
L-Cysteine 2HCl	200	38	67	
L-Methionine	200	29	75	
L-Glutamine	4000	564	689	
L-Asparagine	400	51	64	
L-Glutamic Acid	400	42	53	
L-Aspartic Acid	400	3	4	
L-Valine	800	249	175	
L-Leucine	800	132	100	
L-Isoleucine	800	76	53	
L-Phenylalanine	400	63	99	
L-Tyrosine	400	65	133	
L-Tryptophan	80	62	45	
L-Lysine-HCl	800	183	184	
L-Aragine-HCl	400	78	92	
L-Histidine HCl-H2O	200	83	85	
L-Proline	400	204	172	
Fischer's ratio	3.00	3.57	1.42	



CCM HCM ACM
上野義之分担研究者(東北大学)

Kakazu E, Ueno Y et al. Hepatology 2009



最終年度の計画・目標

- 肝硬変症の肥満度、栄養摂取調査、生活活動量などを集計して、その結果を報告する。
- 肝硬変症の栄養代謝異常ことにPEMの特徴を成因別に明らかにし、PEMを反映する栄養学的指標を具体的に提示する。
- 肝硬変症の栄養代謝異常とインスリン抵抗性、アミノ酸異常と免疫機能との関連をさらに検討する。
- LESの有用性を多面的に検討する。
- 鉄代謝における血清NTBI測定の意味を明らかにする。
- BCAA療法の影響抑制効果の検証(前向き試験、後ろ向き試験)とともに、酸化ストレスマーカーの変動を明らかにする。
- 新規亜鉛製剤の臨床効果を検証する。
- 患者向けの食事・栄養リーフレットを作成し、栄養食事療法に関する市民公開講座を開催し、意見を求める。
- 最終的に、「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)」を作成し、公開する。