

201030005A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 一幸

平成23（2011）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	17
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	36
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	58
II. 分担研究報告		
1.	肝硬変患者の生活習慣調査	97
	大阪市立大学大学院 生活科学研究科 羽生大記	
2.	慢性肝疾患に対する就寝前夜食の効果	99
	獨協医科大学越谷病院 消化器内科 鈴木孝知	
3.	肝硬変患者における非蛋白呼吸症の代替となるマーカーについての検討	102
	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.	肝硬変患者の病態と実態調査	108
	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—	113
	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・肝癌患者の免疫機構に關与する遊離アミノ酸の研究	122
	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	124
	兵庫医科大学 内科学肝胆膵科 西口修平	
8.	進行肝癌の動注化学療法における栄養療法の意義	131
	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	132
	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—	133
	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患者の視点を考慮したPatient Questionの収集	138
	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		
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年より開始され、最終年度である2010年の成果を報告する。多施設共同研究としては、1) 分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 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が進められ、症例を集積した。しかし、多施設共同研究1) と3) については登録目標症例数を得ることが出来ず今後も検討を継続する予定である。個別研究では、肝硬変患者の肥満度、栄養摂取量、生活活動量を明らかにし、肝硬変患者のエネルギー代謝異常の指標である非蛋白呼吸症の代替マーカーとして身体計測値である%ACと%AMCが有効であることを示した。さらに、肝硬変患者における血清非トランスフェリン結合鉄濃度が健常者に比し有意に高値を示すこと、非代償性肝硬変患者の血漿L-Cystine濃度が腎機能を反映し、L-Cystine/L-Glutamin比は血清TNF α 値および末梢血単核球数と相関すること、亜鉛補充療法を施行した肝硬変患者の発癌率と死亡率は、血清亜鉛濃度が上昇した反応例で低いことなど新たな知見を得た。さらに、市民公開講座を開催し、出席者へのアンケート調査を実施し、今後作製を予定している栄養食事療法のリーフレット作成のための貴重な資料を得ることが出来た。最終的に、本研究班の3年間の成果ならびにこれまでの論文発表を基に、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) を提示した。

3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23年2月20日

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

研究代表者 鈴木 一幸

岩手医科大学医学部内科学講座 消化器・肝臓内科分野 教授

研究要旨:肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変患者に対する栄養療法のガイドライン作成を目指した研究班を2008年に発足し、3年目(最終年度)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(BCAA)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が進められ、症例を集積したが、多施設共同研究1)については登録症例が極めて少なかったため、適応症例の見直し(血清アルブミン4.0g/dl以下)を行い、かつ薬剤販売製薬会社との交渉により薬剤の無償供与を受けることにより新たな登録を開始した。個別研究成果では、1)肝硬変患者の肥満度を成因別および性差で調査し、肝硬変全体では約30%がBMI25以上であり、成因ならびに性差によりその頻度は異なっていた。2)脂肪性肝疾患患者、慢性肝炎患者および肝硬変患者での栄養摂取実態調査を行い、総摂取エネルギー量、三大栄養素の摂取量、鉄および亜鉛摂取量について比較検討したところ、炭水化物摂取量、脂質エネルギー比で差異を認めたが、亜鉛および鉄摂取量には明らかな差異を認めなかった。また、栄養摂取量には栄養指導の有無で差異がある。3)C型肝硬変患者では生活活動量が低下しており、身体計測では筋肉量と握力が低下している。4)肝硬変患者における血清非トランスフェリン結合鉄濃度は、健常者に比し有意に高値を示す。5)肝硬変患者のエネルギー代謝異常の指標である非蛋白呼吸商の代替マーカーとして身体計測値である%ACと%AMCが有効である。6)非代償性肝硬変患者の血漿L-Cystine濃度は腎機能を反映し、L-Cystine/L-Glutamin比は血清TNF α 値および末梢血単核球数と相関する。7)亜鉛補充療法を施行した肝硬変患者の発癌率と死亡率は、血清亜鉛濃度が上昇した反応例で低い。8)市民公開講座を東京都内、神戸市で開催し、出席者へのアンケート調査を実施し、今後作製を予定している栄養食事療法のリーフレット作成のための資料となった。9)本研究班の成果ならびにこれまでの論文発表を基に、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)を提示した。

研究分担者

鈴木 壱知 (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 (大阪府立成人病センター 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 (椋山女子大学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 (東海大学医学部内科学系消化器内科 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、最近では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、わが国における肝硬変患者に対する栄養療法のガイドラインは、日本病態栄養学会でのガイドライン(2003年)や ESPEN のガイドラインを用いて行われており、鉄制限食やBCAA療法などの位置づけを含めて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肝硬変の蛋白・エネルギー代謝異常を表す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低栄養状態やアミノ酸インバランスと免疫との関連、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開始してきた。

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極めて少なく、研究期間内に評価をすることが困難な状況となった。そこで、適応症例を血清アルブミン値4.0g/dl以下の症例にまで拡大し、保険適応外の症例(血清アルブミン値3.5g/dl以上)に対しては薬剤を事務局より提供することを企画し、リーバクト顆粒を製造販売する製薬会社と交渉して無償供与を受けることになった。平成23年2月以降改めて登録を開始する予定で進めている。

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。2010年12月31日までに合計434例が登録された。このうち解析可能な379例(肝硬変180例、慢性肝炎110例、非アルコール性脂肪性肝疾患89例)について検討した。総摂取エネルギー量、蛋白摂取量、脂質摂取量、脂質エネルギー比、亜鉛および鉄摂取量を比較検討すると、総摂取エネルギー量、蛋白摂取量、脂質摂取量には明らかな差異を認めなかったが、炭水化物摂取量は慢性肝炎および肝硬変症例で脂肪性肝疾患患者に比し有意に多く、脂質エネルギー比は有意に低い結果を得た。また、日本病態栄養学会2003年のガイドラインにそって総摂取エネルギー量、蛋白摂取量、脂質エネルギー比の充足率を検討すると、肝硬変ではそれぞれ40.2%、57.2%、

35.0%が充足率を満たしていたが、他は90%未満または110%超であった。また、この充足率は栄養指導の有無で差異が見られ、とくに総摂取エネルギー充足率は栄養指導歴の無い症例で低い傾向を示した。一方、亜鉛および鉄摂取量は3群間で明らかな差異を認めなかった。

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、症例の登録を継続している。現在のところ13例が登録されているが目標症例には達していないため、研究班終了後も引き続き研究を継続することになった。

2. 個別研究

1) 肝硬変患者の生活習慣、身体学および栄養学的特徴

羽生研究分担者は慢性肝炎患者と肝硬変患者について生活習慣調査と栄養学的評価を行い同世代の健常者と比較検討した。肝硬変患者の栄養摂取量、栄養素充足率は健常者、慢性肝炎患者と差は認めなかったが、身体計測では筋肉量と握力の低下があり、体脂肪量が多い傾向が認められ、生活強度は低く、歩数やエクササイズ数の低下など示すことを報告した。また、肝硬変患者ではインスリン抵抗性を示す頻度が50%と高いことを示した。

加藤研究分担者は、全国多施設から集

計した肝硬変613例の肥満度を成因別、性別により再検討し、肝硬変全体で約30%の症例がBMI25以上であること、アルコール性やNASHを含めたその他の成因例で肥満度が高いことを報告した。また、肝癌合併例についても検討し、高齢者の肝硬変例ではBMIが必ずしも発癌リスクにならないことを示した。

西口研究分担者は、①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、②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行っている。現在のところ①が30例、②が9例の登録が終わっており、中間解析結果を報告した。BCAA食品の上乗せ効果は血清アルブミン値の違いによって異なる可能性を示したが、今後症例数を追加して更なる検討が必要である。

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は運動療法(有酸素運動)の併用が重要であることを報告してきているが、本年度はさらに症例を追加して有酸素運動の意義について検討を行った。その結果、肝硬変に対する長期的な有酸素運動は体脂肪量の減少、骨格筋の維持、血清アルブミン値の維持、血液アンモニア濃度の低下、QOLの改善に有効である可能性を示した。また、有酸素運動の実施により、インスリン抵抗性、npRQおよびQOLの改善が得られることを報告した。

2. 肝硬変患者の耐糖能異常に対するLESの影響

鈴木(壱)研究分担者は慢性肝炎11例、

肝硬変 36 例を含む慢性肝疾患患者 47 例について LES 前後での血糖日内変動、血中インスリン濃度を観察し、慢性肝疾患患者では LES により血糖の日内変動が改善し平均血糖値が有意に低下すること、HOMA-IR からみたインスリン抵抗性が改善傾向を示すことを報告した。LES による耐糖能異常の改善は昨年度坂井田研究分担者も報告しており、耐糖能異常に対する治療法としての LES の意義が再確認された。

3. 蛋白・エネルギー代謝異常の新たなマーカー

森脇研究分担者は間接熱量測定より得られる非蛋白呼吸商(npRQ)の代替となる新たなマーカーを開発するため、今年度は身体計測値の関連より検討した。その結果、%AC と %AMC が npRQ と正の相関を示しことを示し、とくに%AC を 95 で層別すると肝硬変患者の予後が有意に異なることを明らかにした。%AC、%AMC の測定は簡便かつ安価であり、エネルギー代謝異常を示す npRQ の新たなマーカーとしての有用性が期待される。

4. 肝硬変の亜鉛・鉄代謝異常

片山研究分担者は C 型肝硬変患者の肝発癌に対する血中亜鉛濃度の影響を BCAA 顆粒・亜鉛製剤併用治療群と BCAA 顆粒単独治療群に分けて発癌および死亡率を検討した。その結果、亜鉛欠乏と低アルブミン血症を有する例では両治療群で有意差を認めなかったが、血清亜鉛濃度の上昇の程度により反応群と非反応群に分けて検討すると、反応群で血清アルブミン値 Fischer 比の上昇がみられ、発癌および死亡率が有意に低率であった。なお、

利尿薬投与例では血清亜鉛濃度が上昇しにくいことを再度確認した。

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。また、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(NTBI)が最も関連していると考えられるが、これまでは血中 NTBI 濃度の測定が困難であった。高後研究分担者は栄養摂取に関する全国実態調査より、慢性肝疾患患者の鉄摂取量および血清フェリチン値を検討したが、脂肪性肝疾患 37 例、慢性肝炎 39 例、肝硬変 98 例では有意差を認めなかった。また、血中 NTBI 濃度を測定したところ、肝硬変患者では健常者および脂肪性肝疾患患者に比し有意に血中 NTBI 濃度が高いことを確認した。今後、血清フェリチン値との関連を含めて肝硬変患者における血中 NTBI 濃度測定の意義を明らかにする予定である。

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アミノ酸のインバランスと免疫機能との関連を中心に検討してきた。今年度は、非代償性肝硬変で増加している L-Cystine (L-Cys) の意義について詳細に検討し、

血中 L-Cys 濃度の増加には腎機能が関連していること、L-Cys は LPS 刺激時の CD14+単核球の炎症性サイトカインを増加させることを報告した。また、L-Cys/L-Glutamin は血清 TNF- α 値および末梢単核球数と有意の相関を示すことも示し、これらのアミノ酸インバランスが特発性細菌性腹膜炎や肝腎症候群の病態にも関与する可能性を示唆した。

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ているが、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る。今年度は、他の研究分担者および管理栄養士の協力をえて東京都および神戸市において市民公開講座を開催し、患者からのアンケート調査を行い、栄養食事療法リーフレット作製のための要望事項も聴取した。本研究班として市民公開講座を開催出来たことは意義ある成果である。

C. 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。また、npRQ の代替となる新たなマーカーの開発、血清 NTBI 測定法の開発と臨床検体での測定、分割食としての LES の有用性、BCAA 顆粒製剤の発癌抑制効果、亜鉛療法の意義、アミノ酸インバランスと免疫機能との関連な

どについても研究を行った。BCAA 顆粒製剤の二次発癌抑制効果に関する共同研究では、研究期間内に検証することは出来なかったが、今後も研究を継続する予定であり、その成果を期待したい。

最終的に、過去3年間における研究班での研究成果、国内外の文献的考察および研究分担者および研究協力者の意見を取り入れ、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(表1、2)。今後は、このガイドラインの普及・啓蒙活動を行うとともにその妥当性を検証したいと考えている。

D. 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における3年目の研究成果を報告し、ガイドライン(案)を提示した。

E. 健康危惧情報

特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuroda H, Ushio A, Miyamoto Y, Sawara K, Oikawa K, Kasai K, Endo R, Takikawa Y, Kato A, Suzuki K: Effects of branched-chain amino acid-enriched nutrient for patients with hepatocellular carcinoma following radiofrequency ablation: a one-year prospective trial. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25: 1550-1555
- 2) 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, Suzuki K: Changes in liver function parameters after percutaneous radiofrequency ablation therapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2010;40:550-554
- 3) Kasai K, Ushio A, Sawara K, Miyamoto Y, Kasai Y, Oikawa K, Kuroda H, Takikawa Y, Suzuki K: Transcatheter arterial chemoembolization with a finepowder formulation of cisplatin for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010; 16:3437-3444
- 4) 鈴木一幸: 肝性脳症治療の up-date. *日本消化器病学会雑誌.* 2010;107:14-21
- 5) 加藤章信, 鈴木一幸, 遠藤龍人: 肝炎、肝不全. *日本臨牀.* 2010;68:358-361
- 6) 加藤章信, 鈴木一幸: 肝硬変. *薬局.* 2010:468-471
- 7) 佐原圭、滝川康裕、鈴木一幸: 肝性脳症. *猪瀬型肝性脳症 別冊 日本臨床新領域別症候群シリーズ.* 2010;13:326-329
- 8) 鈴木一幸、佐原圭、柿坂啓介、吉田雄一: アルギメート. *肝胆膵.* 2010; 61: 1024-1030
- 9) 遠藤龍人、鈴木一幸: 血清アルブミン, RTP. *臨床栄養 監修: 井上善文、雨海照祥、佐々木雅也 医歯薬出版.* 2010:52-56
- 10) 加藤章信、鈴木一幸: 肝性脳症. 今日の消化器疾患治療指針 第3版 編集: 幕内雅敏、管野健太郎、工藤正俊 医学書院. 2010:558-560
- 11) 遠藤龍人、鈴木一幸: MAC, TSF, AMA, AFA. *ワンステップアップ 栄養アセスメント 基礎編 医歯薬出版.* 2010:28-32
- 12) 遠藤龍人、鈴木一幸: 肝不全・肝硬変患者への対応. *在宅医療の技とこころ 在宅栄養管理—経口から胃瘦・経静脈栄養まで 南山堂.* 2010:173-181
- 13) 遠藤龍人、鈴木一幸: 肝硬変とその合併症. *ハリソン内科学 第3版 メディカル・サイエンス社.* 2010:2039-2047
- 14) 翻訳者: 遠藤龍人、鈴木一幸: がんに伴う栄養関連症候に対する薬理学的管理. *がん栄養療法ガイドブック 第2版 メディカルレビュー社.* 2011:163-176
- 15) Terakura Y, Shiraki M, Nishimura K, Iwasa J, Nagaki M, Moriwaki H: Indirect calorimetry and Anthropometry to Estimate Energy Metabolism in Patients with Liver Cirrhosis. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2010 : 56 ; 372-379
- 16) 加藤章信、鈴木一幸: 肝性脳症, 今日の消化器疾患治療指針 第3版 編集: 幕内雅敏、管野健太郎、工藤正俊, 医学書院, 2010; 558-560
- 17) 加藤章信: 肝性脳症, 今日の診断指針 第6版, 医学書院, 2010;349-351
- 18) 加藤章信: 肝性脳症, 肝硬変診療ガイドライン 編集: 日本消化器病学会, 2010;160-175
- 19) 加藤章信, 鈴木一幸, 遠藤龍人: 肝炎、肝不全, *日本臨牀,* 2010;68(3):358-361
- 20) 加藤章信: 肝硬変に対する経口分岐鎖

- アミノ酸製剤の使い分けと投与のタイミング, *Modern Physician*, 2010; 30(2):309
- 21) 加藤章信: 知っておきたい潜在性の肝性脳症とその診断, *Modern Physician*, 2010; 30(3):425
- 22) 加藤章信: 肝不全の代謝制御と栄養管理は?. 重症患者と栄養管理 Q&A 編集: 東口高志総合医学社. 2010:162-167
- 23) 加藤章信: 分岐鎖アミノ酸, 静脈経腸栄養, 2010;25(5):1051-1056
- 24) 加藤章信, 鈴木一幸: 肝硬変, 薬局, 2010;468-471
- 25) 翻訳者: 加藤章信: 腫瘍内科学または腫瘍外科学における静脈栄養療法. がん栄養療法ガイドブック 第2版 メディカルレビュー社. 2011:154-162
- 26) Kuroda H, Ushio A, Miyamoto Y, Sawara K, Oikawa K, Kasai K, Endo R, Tkakikawa Y, Kato A, Suzuki K: Effects of branched-chain amino acid-enriched nutrient for patients with hepatocellular carcinoma following radiofrequency ablation: a one-year prospective trial, *J Gastroenterol Hepatol*, 2010;25(9): 1550-1555
- 27) 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;397:375-384
- 28) 大竹孝明, 生田克哉, 澤田康司, 阿部真美, 三好茂樹, 鈴木康秋, 高後裕, 佐々木勝則: 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. *アルコールと医学生物学* 29 巻 2010 年: 110-115
- 29) 鈴木壺知, 香川景政, 安達庄吾: 実践臨床 Q&A 第4章 癌治療時の栄養管理の特徴. 丸山道夫編 癌と臨床栄養 日本医事新報社, 2010: 216-129
- 30) 鈴木壺知, 玉野正也: 臍疾患を有する患者の栄養管理. 日本病態栄養学会編. NST が 10 年ブック 2011 (改訂3版) メディカルビュー社, 2011: 168-172
- 31) 鈴木壺知, 香川景政, 玉野正也: 味覚・嗅覚の評価と各種病態の影響. 2010: 27:223-241
- 32) 鈴木壺知, 玉野正也: 肝硬変の栄養評価. *静脈経腸栄養* 2010: 25:1047-1050
- 33) Suzuki K, Kagawa K, Koizumi K, Suzuki K, Katayama K, Sugawara M: Effect of late evening snack on diurnal plasma glucos profile in patients with chronic. *Hepatol Res.* 2010;40:887-893
- 34) Harima Y, Sakaida I, et al: Effect of a late evening snack using branched-chain amino acid-enriched nutrients in patients undergoing hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2010 40: 574-8.
- 35) Obara N, Fukushima K, Ueno Y, Wakui Y, Kimura O, Tamai K, Kakazu E, Inoue J, Kondo Y, Ogawa N, Sato K, Tsuduki T, Ishida K, Shimosegawa T: Possible involvement and the mechanisms of

- excess trans-fatty acid consumption in severe NAFLD in mice. *J Hepatol* 2010;53:326-334
- 36) Kondo Y, Ueno Y, Kobayashi K, Kakazu E, Shiina M, Inoue J, Tamai K, Wakui Y, Tanaka Y, Ninomiya M, Obara N, Fukushima K, Ishii M, Kobayashi T, Niitsuma H, Kon S, Shimosegawa T: Hepatitis B virus replication could enhance regulatory T cell activity by producing soluble heat shock protein 60 from hepatocytes. *J Infect Dis* 2010;202:202-13
- 37) Glaser S, Wang M, Ueno Y, Venter J, Wang K, Chen H, Alpini G, Holterman A: Differential transcriptional characteristics of small and large biliary epithelial cells derived from small and large bile ducts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299:G769-77
- 38) Glaser S, Lam IP, Franchitto A, Gaudio E, Onori P, Chow BK, Wise C, Kopriva S, Venter J, White M, Ueno Y, Dostal D, Carpino G, Mancinelli R, Butler W, Chiasson V, DeMorrow S, Francis H, Alpini G: Knockout of secretin receptor reduces large cholangiocyte hyperplasia in mice with extrahepatic cholestasis induced by bile duct ligation. *Hepatology* 2010;52:204-14
- 39) 羽生大記、結川美帆、林史和: 【NASH/NAFLDのすべて 成因から栄養療法まで】NASH/NAFLDの基礎知識 栄養素異常. *臨床栄養* 2010; 116: 605-12
- 40) 遠藤龍人、俵 万里子、滝川康裕、鈴木一幸. 急性肝炎・劇症肝炎. *Nutrition Care* 2010; 3: 596-601.
- 41) 遠藤龍人、俵 万里子、加藤章信、鈴木一幸. 肝硬変. *Nutrition Care* 2010; 3:602-8.
- 42) 遠藤龍人、鈴木一幸. 臨床栄養別冊 JCN セレクト 2 ワンステップアップ 栄養アセスメント 基礎編 (雨海照祥編) MAC, TSF, AMA, AFA. 医歯薬出版株式会社 28-32, 2010.
- 43) 遠藤龍人、鈴木一幸. 臨床栄養別冊 JCN セレクト 2 ワンステップアップ 栄養アセスメント 基礎編 (雨海照祥編) 血清アルブミン, RTP. 医歯薬出版株式会社 52-6, 2010.
- 44) 遠藤龍人、鈴木一幸. 消化器疾患 最新の治療 2011-2012 (菅野健太郎、上西紀夫、井廻道夫 編) 10 肝硬変 b 反復性脳症. 南江堂 323-5, 2011.

2. 学会発表

- 1) 片山和宏、川村直弘、岩佐元雄、川口巧、遠藤龍人、白木亮、大竹孝明、徳本良雄、内田耕一、是枝ちづ、白石光一、羽生大記、酒井浩徳、三輪佳行、加藤章信、西口修平、鈴木壱知、久保木真、森脇久隆、鈴木一幸:慢性肝疾患における肝発癌に関わる栄養学的因子の検討:多施設共同研究。JDDW2010、第14回日本肝臓学会大会.2010年10月13-16日 横浜
- 2) 白木亮、寺倉陽一、森脇久隆:パネルディスカッション2 肝硬変の対策ー原因療法から合併症の対策ー 肝硬変患者の就寝前軽食 (LES) 導入の指標に

- ついでに検討. 第38回日本肝臓学会西部会 2009年12月4日 鳥取県米子市
- 3) 寺倉陽一、白木亮、西村佳代子、岩砂淳平、村上啓雄、森脇久隆: 肝硬変患者における呼吸商の代替となるエネルギー代謝障害の指標についての検討. 第25回日本静脈経腸栄養学会 2010年2月25日 千葉県幕張
 - 4) 寺倉陽一、白木亮、岩砂淳平、村上啓雄、森脇久隆: 肝硬変患者におけるエネルギー低栄養状態の指標としての呼吸商・身体計測値の検討. 第46回日本肝臓学会総会 2010年5月28日 山形県山形市
 - 5) Ohtake T, Ikuta K, Hasebe T, Nakajima S, Sawada K, Abe M, Hosoki T, Suzuki Y, Sasaki K, Torimoto Y, Kohgo Y: Alcohol-loading and obesity regulate the expression of transferrin receptor 1 and hepcidin in mice liver. (Poster) Falk Workshop. (2010.10.05-06, Freiburg, Germany)
 - 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. (Poster) 2009 IBIS Meeting BioIron. (2009.06.07-11, Porto, Portugal)
 - 7) Ohtake T, Ikuta K, Sawada K, Abe M, Hosoki T, Miyoshi S, Suzuki Y, Sasaki K, Torimoto Y, Kohgo Y: Metabolic steatosis and a lcohol-loading regulate the expression of transferrin receptor 1 and hepcidin in mice liver. (Poster) 2009 IBIS Meeting BioIron. (2009.06.07-11, Portugal)
 - 8) Kohgo Y: Evaluation and monitoring of body iron. (Lecture) Asia Pacific Iron Academy Conference 2009. (2009.11.26-29, Chiang Mai)
 - 9) 大竹孝明, 生田克哉, 高後裕: NAFLDにおける鉄毒性の検討—非トランスフェリン結合鉄 (NTBI) 測定より—. 第96回日本消化器病学会総会 (2010.04.22-24, 新潟)
 - 10) 大竹孝明, 生田克哉, 長谷部拓夢, 中嶋駿介, 澤田康司, 阿部真美, 鈴木康秋, 田中宏樹, 佐々木勝則, 鳥本悦宏, 高後裕: 非アルコール性脂肪肝における非トランスフェリン結合鉄 (NTBI) の検討. 第34回日本鉄バイオサイエンス学会 (2010.09.11-12, 東京)
 - 11) 大竹孝明, 鈴木康秋, 高後裕: NAFLD患者における血清 NTBI 測定に関する検討. J DDW 2010 第14回日本肝臓学会大会 (2010.10.13-14, 横浜)
 - 12) 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)
 - 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) Ikuta K, Shimonaka Y, Hosoki T, Sasaki Y, Yasuno H, Okamura N, Shindo M, Ohtake T, Sasaki K, Torimoto Y, Saito K, Kohgo Y: 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)
- 17) 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)
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 齋藤正紀, 会澤信弘, 西口修平他; 体組成分析器による C 型慢性肝炎のインターフェロン/リバビリン治療効果の検討. 第 46 回日本肝臓学会総会 山形, 2010
- 22) 齋藤正紀, 飯島尋子, 西口修平他; BCAA 製剤の 1 日用量に加えた BCAA 食品追加摂取の有用性の検討. 第 97 回消化器病学会総会 東京 2011 発表予定
- 23) 瀬川誠, 播磨陽平, 寺井崇二, 山崎隆弘, 坂井田功: 長期間の有酸素運動が栄養代謝に与える影響を検討した肝硬変の 1 例日本門脈圧亢進症学会雑誌. 第 12 回肝不全治療研究会 2010 年 9 月
- 24) 片山和宏, 川村直弘, 岩佐元雄, 川口巧, 遠藤龍人, 白木亮, 大竹孝明, 徳本良雄, 内田耕一, 是枝ちづ, 白石光一, 羽生大記, 酒井浩徳, 三輪佳行, 加藤章信, 西口修平, 鈴木壱知, 久保木真, 森脇久隆, 鈴木一幸: 慢性肝疾患における肝発癌に関わる栄養学的因子の検討: 多施設共同研究. JDDW2010, 第 14 回日本肝臓学会大会. 2010 年 10 月 13-16 日 横浜
- 25) 伊藤敏文, 田村茂行, 三木宏文, 片山和宏, 内藤雅文: 消化器癌と肝細胞癌の

- 血清亜鉛 (Zn)を含めた栄養評価。第 96 回日本消化器病学会総会。2010 年 4 月 22-24 日。新潟。
- 26) 片山和宏、川村直弘、岩佐元雄、川口巧、遠藤龍人、白木亮、大竹孝明、徳本良雄、内田耕一、是枝ちづ、白石光一、羽生大記、酒井浩徳、三輪佳行、加藤章信、西口修平、鈴木壱知、久保木真、森脇久隆、鈴木一幸:慢性肝疾患における肝発癌に関わる栄養学的因子の検討:多施設共同研究。JDDW2010、第 14 回日本肝臓学会大会。2010 年 10 月 13-16 日 横浜
- 27) 片山和宏、大川和良、伊藤敏文:パネルディスカッション7、代謝異常からみたC型肝炎の病態解析:C型肝炎硬変の肝発癌に対する血中亜鉛濃度の影響についての検討。JDDW2010、第 14 回日本肝臓学会大会。2010 年 10 月 13-16 日。横浜。
- 28) 上野義之:L-Cystine は LPS 刺激時の単球からの TNF- α 産生を高め、非代償性肝硬変の腎機能低下に関与する JDDW2010/横浜
- 29) 林史和(大阪市立大学 生活科学部), 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, 羽生大記, 森川浩安, 鎌田紀子, 服部俊一, 灘井城, 倉井修:慢性肝疾患患者における栄養状態と生活習慣の検討。静脈経腸栄養(2010.01)
- 30) 田嶋佐和子(関西医科大学附属枚方病院 栄養管理部), 海堀昌樹, 松井康輔, 斎藤隆道, 斯波幸枝, 斉田茜, 猪野明美, 尾島由美, 宮内拓史, 木村穰, 羽生大記:肝癌患者における肝切除術前後の代謝変動。静脈経腸栄養(2010.01)。
- 31) 三浦吉範、遠藤 龍人、池田健一郎。栄養剤の形状が各種ミネラルの吸収に与える影響の検討。第 26 回日本静脈経腸栄養学会 シンポジウム1「栄養剤の形状機能の追求」2011年2月17日 (於名古屋)。
- 32) 俵 万里子、遠藤 龍人、鈴木一幸、他。本邦における Nutrition Day 調査シートの問題点～当院独自の調査の工夫～。第 26 回日本静脈経腸栄養学会 パネルディスカッション「Nutrition Day」2011年2月17日 (於名古屋)。
- 33) 遠藤龍人、俵 万里子。マイルドな鉄制限療法を試みたC型肝炎硬変の1例。第 17 回岩手の消化器臨床栄養懇話会 2011年2月19日 (於盛岡)
- 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

表 1. 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)2010—その 1—

I 栄養食事療法を始める前にすべきこと

- ①主観的包括的評価(SGA)¹⁾とともに身体計測²⁾を行う
- ②臨床病期(代償性、非代償性)、肝の重症度(Child-Pugh分類)を評価する
- ③門脈大循環短絡路(側副血行路)の有無を確認する
- ④インスリン抵抗性³⁾や食後高血糖を含めて耐糖能異常を評価する
- ⑤酸化ストレス状態⁴⁾を評価する
- ⑥食事摂取調査を行う
- ⑦その他:間接熱量測定⁵⁾、亜鉛を含む微量元素測定などを行う

補足1:主観的包括的評価(subjective global assessment: SGA)は外来初診時の低栄養患者のスクリーニングに有効な方法であり、年齢、性別、身長、体重、体重の変化、食物摂取状況の変化、消化器症状の有無、日常生活活動強度(ADL)、皮下脂肪及び筋肉の損失状態、浮腫・腹水の有無、毛髪の状態などを観察する。

補足2:測定項目は、身長、体重、BMI (body mass index: 体重(kg)/身長(m)²)のほか、インサーテープとアディポメータを用いて上腕周囲長(arm circumference: AC)、上腕三頭筋部皮下脂肪厚(triceps skinfold thickness: TSF)を測定する。また、上腕筋囲(arm muscle area: AMC)は(AC-3.14 x TSF)より算出する。測定値は日本人の身体計測基準値(Japanese Anthropometric Reference Data: JARD 2001)を用いて評価する。年齢、性差、身体計測により、基礎エネルギー消費量、安静時エネルギー量、蛋白(アミノ酸)必要量などの計算が可能である。なお最近、生体電気インピーダンス分析法により詳細な体成分分析が可能となってきた。

補足3:インスリン抵抗性を表す指標としてはHOMA-IR(homeostasis model assessment-insulin resistance = 血中空腹時インスリン(μ U/ml) x 空腹時血糖値(mg/dl) \div 405)を用い、HOMA-IR \geq 2.5をインスリン抵抗性ありと判定する。但し、空腹時血糖値が140mg/dl以下で実施する。

補足4:酸化ストレス状態を評価するバイオマーカーには多くのものがあるが、肝発癌抑制を考慮して血清フェリチン濃度を測定する。但し、その評価に際しては貧血(ヘモグロビン)の有無を確認する。

補足5:間接熱量計を有する施設では空腹時に施行して安静時エネルギー量、非蛋白呼吸商、各栄養素(炭水化物、脂肪、蛋白質)の燃焼比率を測定することは蛋白・エネルギー代謝異常の把握および栄養食事療法を行う上で極めて有用である。非蛋白呼吸商の指標としては日常診療では身体計測値(%AC、%AMC)と血清遊離脂肪酸値が有用であり、血清TNF α とその受容体値、血漿グレリン値なども参考になる。

表2. 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)2010-その2-

II 栄養食事療法の実際

1. エネルギー必要量¹⁾

食事摂取基準(2010年度版、生活活動強度別栄養所要量)を目安にして

25~35 kcal/kg(標準体重)/日

但し、耐糖能異常のある場合は25 kcal/kg(標準体重)/日とする

2. たんぱく質必要量²⁾

蛋白不耐症がない場合:1.0~1.5 g/kg/day(リーバクト顆粒を含む)³⁾

蛋白不耐症がある場合:0.5~0.7 g/kg/day + 肝不全用経腸栄養剤⁴⁾

3. 脂質必要量⁵⁾:脂質エネルギー比20~25%

4. 食塩⁶⁾:6g/日以下、腹水・浮腫がある場合には5g/日以下

5. 鉄分⁷⁾:血清フェリチン値が基準値以上の場合には7mg/day以下

6. その他:亜鉛の補充⁸⁾、ビタミンおよび食物繊維(野菜、果実、芋類)の適量摂取

7. 分割食(1日4回)としての就寝前補食 late evening snack (LES)(200 kcal相当)⁹⁾

補足1: 肝硬変患者では安静時エネルギー消費量が亢進していることが多く、約80~90%に蛋白・エネルギー代謝異常(protein-energy malnutrition: PEM)を認めるが、約30%の患者はBMI 25以上の肥満者である。また、C型肝炎例ではインスリン抵抗性を示す頻度も高い。このような病態を加味して必要エネルギー量を決定することが重要である。

補足2: 分枝鎖アミノ酸(BCAA)製剤(BCAA顆粒、肝不全用経腸剤)の蛋白量を含む。非代償性肝硬変の多くは蛋白不耐症の可能性があり、血液アンモニア値を参照にして判断する。

補足3: 高アンモニア血症を有する例を含めて非代償期にある患者は蛋白不耐症ありと判断する。血清Alb <3.5 g/dl、フィッシャー比<1.8、BTR<3.5の場合にはBCAA顆粒製剤(リーバクト顆粒)の投与が必須であり、通常は1日3包(12g)を3回に分けて分割投与するが、2包8gを就寝前に投与する方法もある。BMD25の男性C型肝炎患者では本剤の長期投与により肝発癌抑制が期待される。アミノ酸インバランスの是正は樹状細胞機能低下の改善にも有用である。

補足4: 肝不全用経腸剤(アミノレバンEN、ヘパネD)を併用投与する場合にはそれぞれに含まれるエネルギー量、蛋白量を1日の総エネルギー量、蛋白量に含める。なお、PEMを呈する患者では蛋白不耐症の有無に関わらず肝不全用経腸剤の併用を第一選択とする。

補足5: 肝発癌抑制に有効な脂肪酸構成比は明らかにされていないが、肝硬変患者ではn-6系およびn-3系の多価不飽和脂肪酸の低下が認められる。

補足6: 理学的に浮腫・腹水を認めない患者においても水分貯留傾向にあり、基本的には塩分を制限する。

補足7: 鉄過剰沈着は酸化ストレスを惹起し肝発癌を促進することは明らかであり、高度の貧血を認めない限り鉄制限食を基本とする。また、血清フェリチン値の基準値は性差によって異なるが、150ng/ml以上の高値例(男性)では少量減血療法も検討する。

補足8: 高アンモニア血症の改善のみならず長期的には肝発癌抑制の可能性が示されている。

補足9: 患者のライフスタイル、食習慣を把握した上で行うべきである。LESは耐糖能異常を示す患者の血糖管理にも有用であり、α-グルコシダーゼ阻害薬の併用はその効果を高める。通常、おにぎりなどの軽食を行うが、肝不全用経腸剤を用いることが推奨され、BCAAに富む食品も用いられる。

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

研究分担者 高後 裕 旭川医科大学 消化器・血液腫瘍制御内科学分野 教授

研究分担者 鈴木 壱知 獨協医科大学越谷病院 消化器内科 准教授

研究要旨：慢性肝炎，肝硬変の炭水化物摂取量は脂肪肝に比較して有意（ $p<0.001$ ）に高値であり，脂質エネルギー比は肝硬変で脂肪肝に比較して有意（ $p<0.05$ ）に低値であった．微量栄養素の鉄，亜鉛については有意な差はみられなかった．肝硬変で摂取エネルギー不足例は 35.2%，過剰例は 24.6%，適正例は 40.2%であった．タンパク質の摂取量は不足例 23.96%，過剰例は 18.9%，適正例は 57.2%であった．また脂質エネルギー比が低値例は 32.2%，適正例は 35.0%，過剰例は 32.8%であり，栄養摂取不良例は必ずしも多くなかった．また，肝硬変の重症度による有意な差はみられなかった．しかし栄養指導歴のある患者は栄養指導歴のない患者に比較して栄養摂取状況が適切である傾向がみられ，栄養指導の必要性が示唆された。

研究分担者

鈴木 壱知（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（大阪府立成人病センター 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 (梶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 (東海大学医学部内科学系消化器内科 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. 研究目的

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

B. 研究方法

外来通院中の慢性肝疾患患者の栄養摂取状況を3日間の記録法と管理栄養士によるアンケート調査によりエネルギー摂取量、三大栄養素(タンパク質、脂質、炭水化物)の摂取状況と慢性肝疾患の病態と関連のある微量栄養素(亜鉛、鉄)の摂取状況を明らかにする。

(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)」「疫学調査に関する倫理指針(平成19年度)」に基づい

て計画、実施し、説明文書を用いた十分なインフォームドコンセントのもと、参加者本人の自由意思による同意を文書で得た。

C. 研究結果

肝硬変180名(男性68名、女性112名、平均年齢69歳、HBV14名、HCV150名、その他16名)、対照として慢性肝炎110名(男性37名、女性73名、平均年齢63歳、HBV22例、HCV82名、その他6名)、脂肪肝89名(男性39名、女性50名、平均年齢56歳)について検討した。

標準体重あたりの総摂取エネルギー量は慢性肝炎で 31.2 ± 6.4 kcal/kg、肝硬変で 30.9 ± 7.3 kcal/kg、脂肪肝で 29.5 kcal/kgであり、有意な差は認められなかった。タンパク質摂取量は慢性肝炎、肝硬変、脂肪肝のいずれも 1.2 ± 0.3 g/kgであった。炭水化物の摂取量は慢性肝炎で $4.61.1$ g/kg、肝硬変で 4.6 ± 1.1 g/dl、脂肪肝で 4.2 ± 1.2 g/kgであり慢性肝炎、肝硬変は脂肪肝に比して有意