

また、B型肝硬変、アルコール性肝硬変においても上昇していることから、慢性肝疾患の終末像である肝硬変では、成因に関わらず NTBI は上昇するといえ、C型肝硬変だけでなく、いずれの成因の肝硬変においても病態悪化の重要な要素であると考えられた。

E. 結論

- 肝硬変例では健常者、NAFLD 例に比べ Redox 活性のあり、非特異的に実質細胞に取り込まれる NTBI が上昇していた。
- 慢性肝疾患の終末像である肝硬変では、成因に関わらず NTBI は上昇していた。
- 鉄過剰症はいずれの成因の肝硬変においても病態悪化の重要な要素であると考えられた。
- 肝硬変患者において血清 NTBI 測定は肝病態の重要な要素である鉄毒性の評価のため有用な血清マーカーと考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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.
- 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. 3(11):1256-1264.
- Kohgo Y, Ohtake T, Ikuta K, Suzuki Y, Torimoto Y, Kato J. Dysregulation of systemic iron metabolism in alcoholic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008. 23 Suppl 1:S78-81.
- Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol.* 2008. 88(1):7-15.
- 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
- 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

- 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年2月号 19(2):31-39
- 生田克哉, 鳥本悦宏, 高後裕. 鉄代謝と病態. 日本臨牀 2008年66(3):469-74

2. 学会発表

海外

- Falk Workshop. (2010.10.05-06, Freiburg, Germany) Alcohol-loading and obesity regulate the expression of transferrin receptor 1 and hepcidin in mice liver. Ohtake T, Ikuta K, Hasebe T, Nakajima S, Sawada K, Abe M, Hosoki T, Suzuki Y, Sasaki K, Torimoto Y, Kohgo Y. (Poster)
- 2009 IBIS Meeting BioIron. (2009.06.07-11, Porto, Portugal) A novel simultaneous quantitative method for hepcidin isoforms using liquid chromatography tandem mass spectrometry. Ikuta K, Shimonaka Y, Hosoki T, Sasaki Y, Yasuno H, Ohtake T, Sasaki K, Torimoto Y, Saito K, Kohgo Y. (Poster)
- 2009 IBIS Meeting BioIron. (2009.06.07-11, Portugal) Metabolic steatosis and alcohol-loading regulate the expression of transferrin receptor 1 and hepcidin in mice liver. Ohtake T, Ikuta K, Sawada K, Abe M, Hosoki T, Miyoshi S, Suzuki Y, Sasaki K, Torimoto Y, Kohgo Y. (Poster)

- Asia Pacific Iron Academy Conference 2009. (2009.11.26-29, Chiang Mai) Evaluation and monitoring of body iron. Kohgo Y. (Lecture)

国内

- 第96回日本消化器病学会総会 (2010.04.22-24, 新潟) 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—。大竹孝明, 生田克哉, 高後裕. (ワークショップ)
- 第34回日本鉄バイオサイエンス学会 (2010.09.11-12, 東京) 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. 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. (口演)
- JDDW 2010 第14回日本肝臓学会大会 (2010.10.13-14, 横浜) NAFLD患者における血清 NTBI 測定に関する検討. 大竹孝明, 鈴木康秋, 高後裕. (シンポジウム)
- 第45回日本肝臓学会総会 (2009.06.04-05, 神戸) 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. 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, 齊藤敬司 (口演)

- 第 45 回日本肝臓学会総会 (2009. 06. 04-05, 神戸) 肥満およびアルコール負荷によるマウスへプシジンの発現変化に関する検討. 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 (ポスター)
- 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) 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— 佐々木勝則, 高後裕, 大竹孝明, 生田克哉, 鳥本悦宏. (口演)
- 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) 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 - 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. (口演)
- 第 71 回日本血液学会学術集会 (2009. 10. 23-25, 京都) A novel simultaneous quantification of hepcidin isoforms by liquid chromatography-mass spectrometry. Ikuta K, Shimonaka Y, Hosoki T, Sasaki Y, Yasuno H, Okamura N, Shindo M, Ohtake T, Sasaki K, Torimoto Y,

Saito K, Kohgo Y. (ポスター)

- 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. (口演)

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22年度 分担研究報告書

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

研究分担者 上野 義之 東北大学大学院医学系研究科 消化器病態学准教授

研究要旨：肝硬変・肝癌患者では各種免疫細胞の機能低下が知られている。我々は肝硬変で出現するアミノ酸不均衡が樹状細胞機能を低下させることを近年報告した。この事実は肝癌に対する樹状細胞療法の治療効果を低下させている原因の一つと考えられる。これまでの研究過程において「肝硬変患者の血漿中アミノ酸と一致した無血清培地」を独自に作成することで個々の遊離アミノ酸の免疫細胞に対する作用を解析することが可能となった。今回、樹状細胞を含めた単球系細胞に対する基本アミノ酸20種類の作用を解析することを目的とした。

A. 研究目的

昨年度までの結果として、20種類のアミノ酸の中でL-Cystine (L-Cys) が進行した肝硬変患者の血漿TNF-alpha, 末梢血中単球数に正の相関があり、in vitroにおいてもCD14+単球からのTNF-alphaの産生を濃度依存性に高めることを報告した。今回更にその現象およびメカニズムを解析することを目的とした。

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 (ACM) 中の L-Cys の濃度を様々に変更し、健常人・肝硬変・肝癌患者の CD14+単球・樹状細胞の機能（表現型、サイトカイン産生能、リンパ球刺激能など）を解析する。更に、L-Cys / L-Glutamate (L-Glu) 交換輸送体 xCT についても研究をすすめる。

（倫理面への配慮）

当研究は既に、肝硬変・肝癌患者からの臨床検体を使用する点について東北大学医学

部倫理委員会から既に承認を受けている。

(2009-209, 2009-535)

C. 研究結果

単球系細胞株である THP-1 の細胞内・外の L-Cys / L-Glu の移動を HPLC で測定したところ ACM 中の L-Cys 濃度を高めることで細胞内の L-Cys が増加し L-Glu の細胞外への流出が増加した。このアミノ酸移動は LPS 刺激時の CD14+単球でも同様であった。xCT は単球系細胞のみに発現しており T-cell 系には発現していなかった。xCT 交換輸送を阻害すると CD14+単球からの TNF-alpha 産生は抑制された。

D. 考察

近年、血漿中の L-Cys の増加は酸化ストレスの一つの要素となることが知られてきている。非代償性肝硬変で出現する L-Cys の増加が CD14+単球に酸化ストレスを与え TNF-alpha の産生を高めている可能性が考えられる。今後、酸化ストレスマーカーの測定および実際の肝硬変患者の CD14+単球

を用いた検討を進める。

E. 結論

進行した肝硬変に出現する L-Cys / L-Glu 不均衡は単球の xCT を介した L-Cys / L-Glu 交換輸送を促進し TNF- α をはじめとした炎症性サイトカインの産生を増加させる。この事は進行した肝硬変・肝癌患者では単球系細胞が正常な機能を果たせない一つの原因と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.

- 4) 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.

2. 学会発表

- 1) 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

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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 22 年度 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、現在十分な治療効果を得ているとは限らない。今回、前向き研究とし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（追加摂取試験）、代償性肝硬変患者への BCAA 食品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（早期介入試験）を無作為比較試験（RCT）により検討した。平成 22 年 12 月 25 日現在、登録症例数は追加摂取試験が 30 症例、早期介入試験が 9 症例である。

追加摂取試験では 3 か月間 LES として BCAA 食品の追加摂取を試みたが、投与群と非投与群で明らかな有効性は認められなかった。しかしアミノ酸インバランスに関して BCAA/チロジン比（BTR）の改善率は BCAA 食品投与群においてより改善を認めた。ただし、アミノ酸インバランスの正常化は登録時の血清アルブミン値（Alb 値）が 3.5g/dl 以上の症例に限られていた。登録時 Alb 値が 3.5g/dl 以上と 3.5g/dl 未満に分けた層別解析では、BTR の改善率は Alb 値が 3.5g/dl 未満で BCAA 投与群は非投与群に比し有意差を認めた。これは BCAA 製剤（12g/日）だけではその多くがエネルギー補充のために使われてしまい、アミノ酸インバランスの改善効果が不十分であるためと考えられた。

現在の BCAA 製剤による治療ではアミノ酸インバランスが十分に改善しているとはいえ、Alb 値が 3.5g/dl 以上の症例では BCAA 単独の追加摂取は有効であり、3.5g/dl 未満ではエネルギーと BCAA の補充が必要であると示唆された。

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。

当施設では一昨年、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 未満と 25 以上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 BMI25 未満は 563 症例 (74.2%)、25 以上は 196 症例 (25.8%)、C 型肝硬変に限定しても 323 症例 (73.6%) と 116 症例 (26.4%) で、ほぼ 4 人に 1 人が BMI25 以上の肥満を合併していた。

血清アルブミン値は両者間で有意差がなく、BMI25 以上の肥満合併群は低栄養状態は認めないが、BCAA/チロジン比 (BTR) の低下やインスリン値 (immuno-reactive insulin :IRI) の上昇を認め、肝予備能の低下とインスリン抵抗性が示唆された。

また、肝硬変の蛋白代謝異常において、一般に Child A が Child B へ進展する際、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 (図 1)。このようなアミノ酸インバランスへ肥満やインスリン抵抗性が関与しているのか、そしてアミノ酸インバランスの改善に分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 製剤が補充療法として用いられているが、現在の 1 日 12 g の BCAA 製剤で十分な効果が得られているのか検証することを目的とした。

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 の補充療法には経口 BCAA 製剤が用いられているが、保険適用上血清アルブミン値が 3.5 g/dl 以下の非代償性肝硬変で 1 日 12 g に制限されている。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、従来の BCAA 製剤に追加した使用が可能となった。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 RCT により試みた。

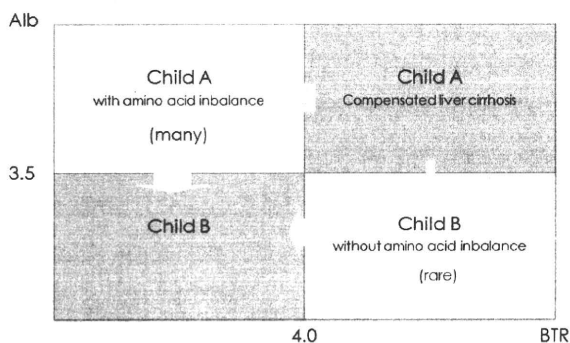


図1 肝硬変の進展形式 (羽生大記:第6回日本肝臓学会大会[S6-2] 2002年10月)

B. 研究方法

今回の前向き研究には 2 つの主題がある。どちらも無作為割付けの比較検討試験 (RCT) で短期的評価を主眼にしている (図 2)。

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 (追加摂取試験)

本試験の適格基準は、非代償性肝硬変で低アルブミン血症 (Alb: 3.5g/dl 以下) を認め、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 (早期介入試験)

本試験は、血清アルブミン値が 3.5g/dl 以上の代償性肝硬変患者を対象とする。食事療法群と BCAA 食品投与群 9g/日で RCT を施行し、投与前と投与 3 ヶ月後の血清アルブミン値、BTR の他、HOMA-R 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。

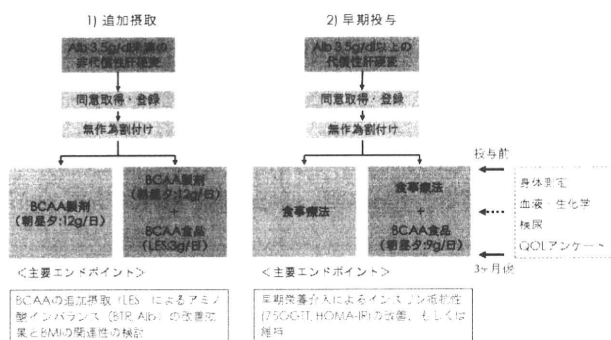


図2 研究デザイン

観察期間は平成 21 年 9 月より 23 年 3 月まで上記 2 研究を同時に平行して行う。目標症例数は追加摂取試験が各群 25 症例 (計 50 症例)、早期介入試験は各群 20 症例 (計 40 症例) である。

(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・データ分割管理とし、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 月より試験を開始し、平成 22 年度 12 月 25 日時点での登録症例は、追加摂取試験が 30 症例、早期介入試験が 9 症例である。今回は現在の登録症例をもとに検討、報告を行う。

1) 追加摂取試験

対象患者の登録時の背景因子を示す(表 1)。RCT の結果 BCAA 食品投与群は 16 症例、非投与群は 14 症例である。両群間で有意差はなく均等に分布されたと考えられる。試験開始 3 か月後の各因子の比較であるが(表 2)、3 か月間の評価では投与群と非投与群間に有意差を認める因子はなく、LES として BCAA 食品を追加 1 包(3g/日)することで栄養病態の改善に明らかな有効性は認められなかった。

	非投与群 (n=14)	投与群 (n=16)	p
Age	65.6±12.5	69.1±7.0	0.335646
Sex (M/F)	6/8	4/12	0.317231
BMI (kg/m ²)	25.3±3.8	22.7±2.7	0.108832
Alb (g/dl)	3.34±0.43	3.58±0.37	0.138836
T-Bil (mg/dl)	1.49±0.61	1.11±0.47	0.069833
ALT (U/l)	55.7±52.8	38.1±21.7	0.232072
TG (mg/dl)	67.5±23.3	83.7±36.1	0.208426
FBS (mg/dl)	133.9±61.6	129.4±37.1	0.813029
HOMA-R	6.39±7.57	12.2±15.5	0.308519
PH (×10 ⁴ /μl)	8.09±2.93	9.41±4.15	0.340516
PT (%)	70.3±13.1	78.6±7.7	0.047548
Fe (μg/dl)	127.2±68.4	105.4±55.2	0.351887
Zn (μg/dl)	46.8±9.39	52.2±15.6	0.317937
BTR (μmol/l)	3.45±0.85	3.33±1.24	0.791426
InBody			
体脂肪率	26.9±10.2	27.6±6.6	0.858
骨格筋量	25.1±7.4	21.6±5.5	0.259154
AI/AC	27.8±3.9	26.5±2.8	0.456085
TSF	19.4±9.0	18.2±8.6	0.795541

表1 BCAA追加摂取研究: 対象患者の背景因子(登録時)

	非投与群 (n=14)	投与群 (n=15)	p
Alb (g/dl)	3.35±0.46	3.59±0.49	0.205836
T-Bil (mg/dl)	1.44±0.63	1.10±0.41	0.095656
ALT (U/l)	38.2±25.5	40.2±26.9	0.838607
TG (mg/dl)	68.1±24.7	84.9±22.6	0.111748
FBS (mg/dl)	116.7±30.0	133.0±63.1	0.4002
HOMA-R	3.65±2.30	11.6±15.5	0.123624
PH (×10 ⁴ /μl)	8.12±3.23	9.05±3.34	0.45835
PT (%)	73.5±9.0	74.9±7.3	0.658806
Fe (μg/dl)	136.7±99.0	138.9±74.0	0.951038
Zn (μg/dl)	49.8±4.9	56.9±14.3	0.134915
BTR (μmol/l)	3.29±1.03	3.40±1.06	0.806318

表2 試験開始3か月目のBCAA食品投与群と非投与群の比較

アミノ酸インバランスについて詳細な

検討を行った。BCAA 食品投与群と非投与群の血清アルブミン値と BTR 値の推移では(図 3A)、両群共に 0 か月と 3 か月の値に著明な変動はなく、投与群と非投与群間でも有意差も認めなかった。そこで BCAA 食品投与群におけるアルブミン値と BTR 値の相関を検討した(図 3B)。横軸に BTR 値、縦軸をアルブミン値とし投与前(0M)と投与 3 か月(3M)を比較したが、投与前でアルブミン値が 3.5g/dl 以上で BTR が 4.0 未満の症例が多く、現在の BCAA 製剤による 12g/日の補充では十分にアミノ酸インバランスが改善されているとは言い難いことが確認された。同色の矢印は対応症例であるが、BCAA 食品投与によりアルブミン値が 3.5g/dl 以上、BTR 値が 4.0 以上とアミノ酸インバランスが改善し正常化した症例はアルブミン値が 3.5g/dl 以上の症例であった。そしてアルブミン値と BTR 値の 3 か月間の変動を%で表示した改善率による検討では(図 3C)、アルブミン値は BCAA 食品投与群も非投与群も変動をほぼ認めないが、BTR は投与群において非投与群と比し改善率が高いことが示された。

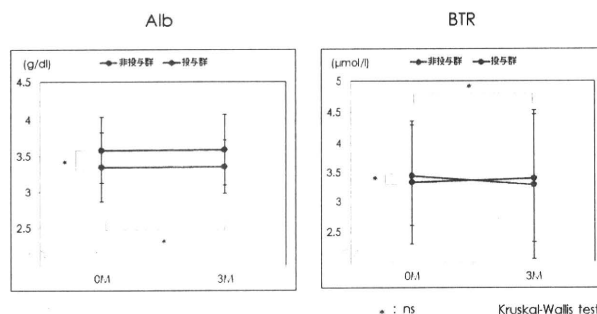


図3A BCAA食品投与群と非投与群におけるAlbとBTRの推移

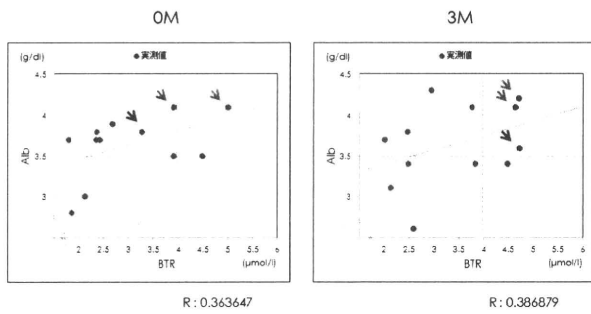


図3B BCAA食品投与群の投与前後におけるAlbとBTRの分布図

善傾向を示した (図 4C)。

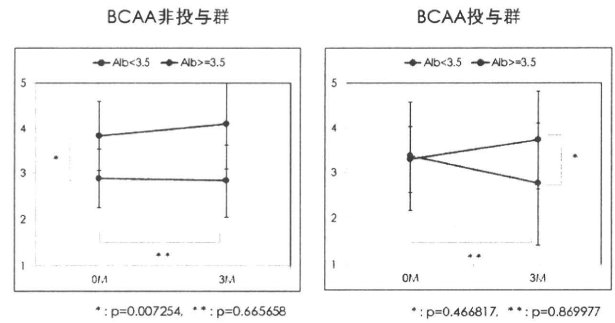


図4A Albによる層別解析: BTRの推移

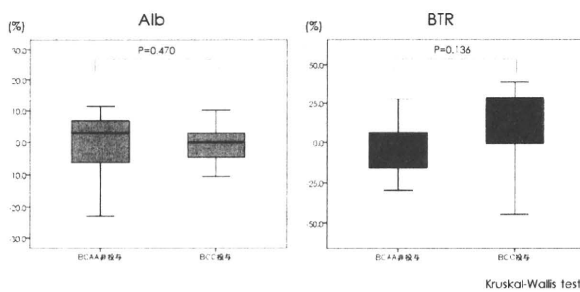


図3C BCAA食品投与群と非投与群におけるAlbとBTRの改善率

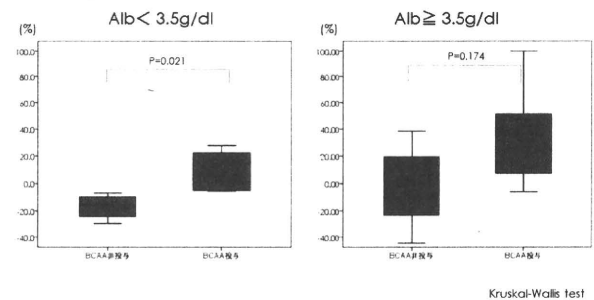


図4B Albによる層別解析: BTRの改善率

さらにアミノ酸インバランスの改善がアルブミン値 3.5g/dl 以上の症例において認められることより、アルブミン値を 3.5g/dl 以上と 3.5g/dl 未満に群別して層別解析を行い BTR の推移について検討を加えた (図 4A)。BCAA 食品投与群も非投与群もアルブミン値 3.5g/dl 以上で BTR は改善傾向を認めるが有意差は認めなかった。しかし改善率で見ると (図 4B)、アルブミン値 3.5g/dl 未満群で BCAA 食品投与群と非投与群の間に有意差を認め、アルブミン値 3.5g/dl 未満であっても BCAA によるアミノ酸インバランスの改善効果は認められることを示唆している。また、インスリン抵抗性を示す HOMA-R の推移では、アルブミン値 3.5g/dl 以上、未満に関わらず BCAA 投与群は非投与群に比し、HOMA-R の改

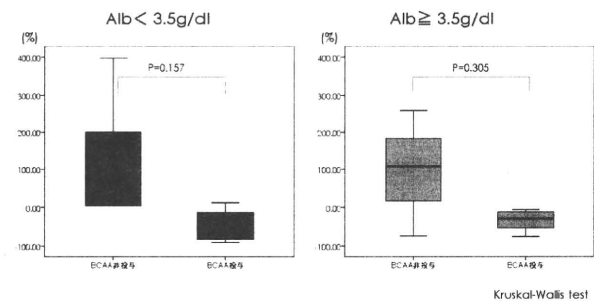


図4C Albによる層別解析: HOMA-Rの改善率

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

本研究の登録対象者は 9 症例で、十分な検討は行えなかった。登録患者の背景因子は、BCAA 早期投与群と非投与群の間で有意差を認める項目はなく、均等割り付けであった (表 3)。両群間でのアルブミン値、BTR、中性脂肪、HOMA-R の推移を検討したが、明らかな有意差はなく、HOMA-R のみが、BCAA 早期投与群で非投与群と比し改

善傾向を示した（図 5A,B）。

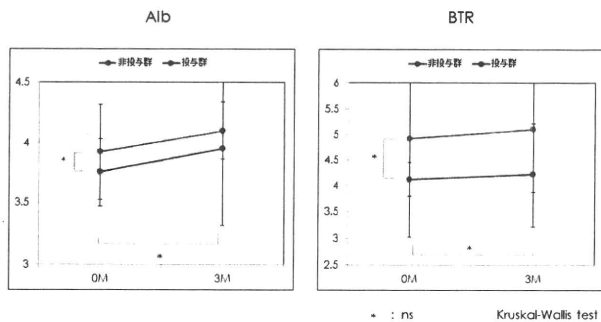


図5A BCAA食品投与群と非投与群におけるAlbとBTRの推移

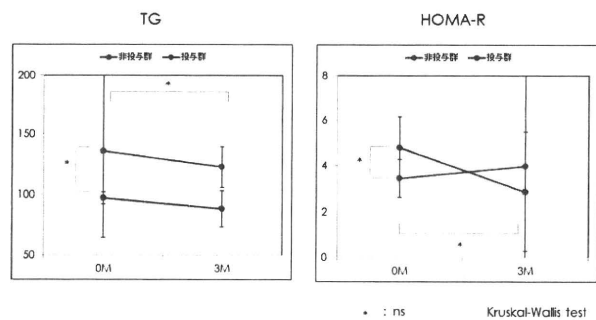


図5B BCAA食品投与群と非投与群におけるTGとHOMA-Rの推移

D. 考察

非代償性肝硬変では肝臓の貯蔵グリコーゲンが不足しているため、早朝空腹時にはエネルギー不足をきたし飢餓状態に陥る。そのため補充されたBCAAは本来の目的である蛋白合成には利用されず、多くはエネルギー源として消費されていると考えられる。1日用量が制限されたBCAA補充で十分な蛋白合成が行われているかを検証し、BCAA食品を追加摂取、あるいは早期投与することで、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の向上やインスリン抵抗性改善効果を期待して本研究を計画した。

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では、3か月間LESと

してBCAA食品の追加摂取を試み、投与群と非投与群の間で明らかな有効性は認められなかったが、アミノ酸インバランスに関してBTRの改善率はBCAA食品投与群においてより改善傾向を認めた。また、アルブミン値とBTRの検討では、アルブミン値が3.5g/dl以上にもかかわらずBTRが4.0以下の症例が多く、既治療のBCAA製剤12g/日では十分なアミノ酸インバランス改善効果が得られていないと考えられた。そこにLESとしてBCAA食品追加摂取を行いアミノ酸インバランスが改善した症例は、全てアルブミン値が3.5g/dl以上であった。

登録時アルブミン値を3.5g/dl以上と未満に分けた層別解析では、BTRの改善率はアルブミン値3.5g/dl未満でBCAA食品投与群は非投与群に比し有意差を認めた。これはBCAA製剤12g/日でアルブミン値が3.5g/dlにまで達していない症例はBCAAの多くがエネルギー補充のために使われており、BCAA食品を追加摂取することで、BCAAによるアミノ酸インバランスの改善効果が出現してきたと考えられ、BCAA補充量が不十分であることを示している。このような症例では糖質などのエネルギー補給とBCAAの追加投与の両者が必要であり、そのバランスも重要となる。

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試験は、登録症例数が少なく、詳細な検討はまだできないが、追加摂取試験でBCAA効果としてインスリン抵抗性の改善が示唆されているので、本試験におけるインスリン抵抗性の検討は期待がもたれる。

E. 結論

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 BCAA 製剤の投与が盛り込まれた。昨今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検証、解明することにある。

現時点では登録症例数が十分でなく、全体における有意差は得られていないが、個々の症例、層別解析では一定の結果が見出された。今後登録症例数を増やし、より確かなエビデンスとなるように本試験をすすめることが重要である。

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

4) 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

5) 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

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 22 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:肝硬変患者は、糖代謝異常やエネルギー代謝異常を有し、低蛋白、低栄養状態にあり、蛋白の異化亢進が認められる。肝硬変患者に対する有酸素運動は、糖代謝、エネルギー代謝を改善し、筋肉量を維持させる可能性がある

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

4 人の肝硬変患者が、6 ヶ月の有酸素運動を完遂できた。肝硬変患者に対する長期間の有酸素運動により、①体脂肪量が減少し、骨格筋量は維持された。②血清アルブミン値は維持され、アンモニア値は低下傾向を認めた。③インスリン抵抗性(HOMA-IR)は改善傾向を認めた。④エネルギー代謝状態(非蛋白呼吸商)は改善傾向を認めた。⑤健康関連 QOL 評価(SF-8)は改善した。⑥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

肝硬変患者に対する有酸素運動は、糖代謝、エネルギー代謝を改善し、筋肉量を維持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

2010 年 9 月 第 12 回肝不全治療研究会 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 16 巻 2 号 p144 2010 年

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

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 22 年度 分担研究報告書

進行肝癌の動注化学療法における栄養療法の意義

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: 進行肝癌患者の対する動注化学療法施行時の分岐鎖アミノ酸 BCAA を用いた就寝前軽食摂取(LES)のエネルギー代謝に与える影響を検討し、生存率の向上に寄与するかを検討し、その意義を明らかにする。

A. 研究目的

肝硬変患者に対する栄養療法の意義は確立しているが肝細胞癌(HCC: hepatocellular carcinoma)に対する栄養療法の意義は不明である。肝細胞癌患者における栄養評価、および、進行肝癌患者の対する動注化学療法施行時の分岐鎖アミノ酸(BCAA: Branched chain amino acids)を用いた就寝前軽食摂取(LES: late evening snack)の意義を明らかにする。

B. 研究方法

まず、HCC を有さない肝硬変患者 10 人と HCC を有する肝硬変患者 36 人のエネルギー代謝を調べた。次に、肝動注化学療法を行った進行肝細胞癌患者 23 人の内、13 人は LES を行い、10 人は通常の食事指導のみを受けた。治療前後でのエネルギー代謝と耐糖能異常の変化を間接カロリーメーターと 75gOGTT を用いて調べた。

C. 研究結果

肝細胞癌患者では、ステージが進行した癌において、より低栄養状態にあった。また、進行肝細胞癌に対する動注化学療法施行時の LES 導入群と非導入群の比較において、LES 導入群では、非導入群に比較し、非蛋白呼吸商、BTR、プレアルブミン値は有意に高値であり、また、耐糖能も改善する傾向を認められた。

また、生存率に関しては、LES 導入の有無で有意差は認めなかったが、治療効果が SD もしくは PD 症例における LES 導入の有無別の検討で、LES 導入群に

おける有意な生存率の改善効果が認められた

D. 考察

進行肝細胞癌に対する動注化学療法施行時の BCAA を用いた LES の有用性が示唆された。

E. 結論

進行肝細胞癌に対する動注化学療法施行時の BCAA を用いた LES は栄養代謝を改善し、生存率の改善に寄与する可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Harima Y, 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(6): 574-8.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

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 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 肝胆膵内科主任部長

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。今回 11 施設の合同研究として、肝癌既往の無い肝硬変 245 例を登録し、その栄養学的特徴と肝疾患の病態との関連を検討した。BMI は、NASH 症例で、アルコール性肝疾患(AL)、B 型肝炎(HB)、C 型肝炎(HC)より有意に高値となった。また、Child-Pugh 分類の A では、B より有意に低値となり、BMI は、肝疾患の原因および予備能に関連していることが示された。BTR は、AL において HB および HC より有意に高値となった。また、Child A において B より有意に高値となり、アミノ酸代謝も肝疾患の原因および予備能と関連していることが明らかとなった。血中亜鉛は、NASH と HC において HB や AL よりも有意に低値となるとともに、Child 分類 A より B で有意に低値となった。また亜鉛は AFP と弱い相関が見られた。したがって亜鉛は、肝疾患の原因や予備能、さらには発癌のポテンシャルとも関連する可能性が示唆された。鉄代謝の指標であるフェリチンは、肝疾患の原因や予備能との関連は見られなかったが、C 型肝炎においては AST/ALT の肝障害度や AFP と有意の相関が見られ、肝障害や発癌ポテンシャルとの関連が示された。上記 245 例については、その後の経過を観察することにより、実際の発癌に関与する栄養学的因子を検討する予定である。亜鉛については現在、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前向きに検討するため、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、亜鉛欠乏(血中亜鉛濃度が $70 \mu\text{g/dl}$ 以下)および低アルブミン血症を呈する C 型肝炎症例に対し、BCAA 製剤と亜鉛製剤の併用投与(BZ 群)と BCAA 単独投与(B 群)の長期的な効果を比較検討した。さらに最初の 1 年目に血中亜鉛濃度が $80 \mu\text{g/dl}$ 以上に上昇した反応群(R 群)と上昇しなかった非反応群に関しても比較検討を行った。この結果は、発癌および肝不全死の発生率は、BZ 群と B 群の間には有意差は認めなかったが、R 群では有意に N 群に比べ、上記発生率は低かった($p=0.043$, logrank)。結論として、慢性肝疾患においては、BMI、BTR、亜鉛やフェリチンといった肝疾患特有の栄養代謝異常が、その成因や肝予備能、肝障害度や発癌ポテンシャルに関与している可能性がある。特に亜鉛は、多くの肝疾患病態と関与しており、亜鉛補充療法は、肝発癌を抑制する可能性が示唆された。今後栄養学的因子についてさらに詳細な検討が必要である。

A. 研究目的

慢性肝疾患における微量金属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疾患病態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: 肝疾患の栄養学的な特徴を明らかにするため、多施設共同で外来通院中の肝発癌既往の無い肝硬変患者 245 例を登録し、BMI やアミノ酸バランス指標である BTR、微量金属である鉄および亜鉛濃度と肝疾患の原因や予備能、肝障害度や AFP との関連を検討した。登録症例は、今後経過観察により、その後の発癌に寄与する栄養学的因子を検討していく予定である。

検討2: 亜鉛欠乏と高アンモニア血症を呈する肝硬変において、亜鉛投与の効果を明らかにするため、酢酸亜鉛製剤を使用し、他施設共同の二重盲検比較試験を計画し、開始している。

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(1)

登録症例数 245例

項目	登録時	解析対象 (例)
年齢 (歳)	65.6±10.7	241
性別:男/女 (例)	120/125 (49.0%/51.0%)	245
病因 (HCV/HBV/AL/NASH/他) (登録)	147/27/23/16/19/13 (60.0%/11.0%/9.4%/6.5%/7.8%/5.3%)	245
身長 (cm)	158.1±9.6	235
体重 (kg)	59.6±12.4	233
BMI (kg/m ²)	23.7±3.9	232
飲酒:有 (例)	47(22.1%)	213
DiAへの分類 (A/B/C) (例)	149/70/9 (65.4%/30.7%/3.9%)	228
糖尿病:有 (例)	20(8.2%)	245
脂質:有 (例)	24(9.9%)	242
腎臓:有 (例)	27(12.4%)	218
食塩摂取量:有 (例)	54(24.7%)	219

登録は例数(割合)またはmean±SD

*1 脂質有り症例も含む

患者背景(2)

登録症例数 245例

項目	登録時	解析対象 (例)
AST (U/ml)	51.4±32.4	222
ALT (U/ml)	40.1±28.7	222
AFP (ng/ml)	18.8±37.5	209
ALP (U/ml)	2.60±0.55	244
総ビリルビン (mg/dl)	1.1±0.5	245
トリグリセリド (mg/dl)	93.4±50.9	196
トランスフェリン (mg/dl)	198.5±34.8	227
BTR (薬)	4.0±1.8	157
血中アンモニア (μmol/l)	54.8±34.1	188
クレアチニン (mg/dl)	0.9±1.2	214
BUN (mg/dl)	16.2±6.9	207
Na (mEq/dl)	139.8±10.6	188
K (mEq/dl)	4.2±0.5	190
赤血球数 (万/μl)	10.9±0.0	245
プロトロンビンを凝固(増倍) (%)	80.1±15.3	220
プロトロンビンを凝固(増倍) (例)	1.2±0.2	169

登録は例数(割合)またはmean±SD

*1 DCA4製剤使用者も含む

患者背景(3)

登録症例数 245例

項目	登録時	解析対象 (例)
HbA1c (%)	5.34±1.41	213
空腹時血糖 (mg/dl)	116.2±35.9	231
空腹時IRI (※1) (μU/ml)	19.8±21.2	143
HOMA-R (※2)	4.5±4.8	125
Zn(登録時) (※3) (μg/dl)	66.8±17.0	161
血清鉄(登録時) (μg/dl)	117.9±60.9	137
TIBC(登録時) (μg/dl)	351.1±68.5	100
フェリチン (ng/ml)	156.5±539.5	156

登録は例数またはmean±SD

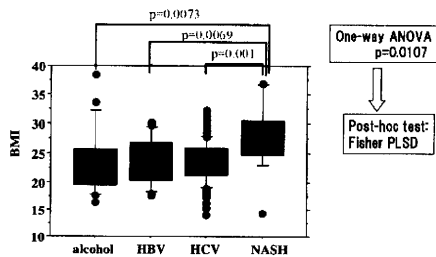
*1 インスリン製剤使用症例も含む

*2 空腹時血糖 $\leq 140\text{mg/dl}$ の症例のみ

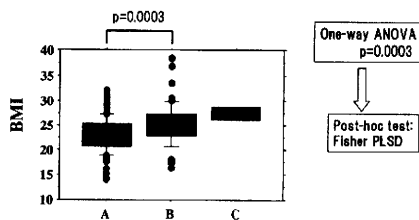
*3 亜鉛製剤使用症例も含む

BMI と各疾患の関係を示す。NASH において、AL/HB/HC より有意に高値となり、肥満が NASN の発生に関連していることが示された。また、Child 分類と BMI との関連を検討すると、A では、有意に B より低値となり、肥満は慢性肝疾患予備能の低下と関連していることが示された。

BMI と Alcohol・NASH・HCV・HBV

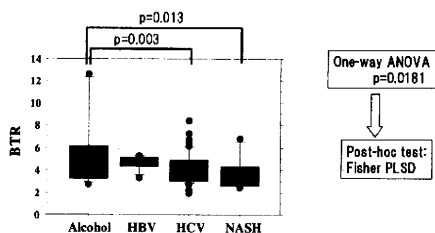


BMI と Child-Pugh分類



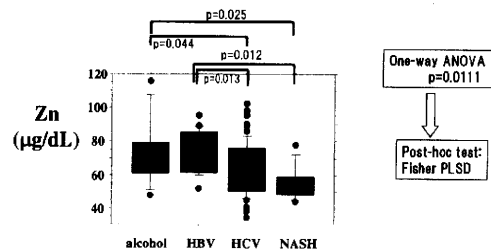
次にアミノ酸バランスを示す BTR と肝病態との関連を検討すると、HC と NASH において AL よりも有意に低値となったことより、栄養学的にはこれらの疾患の蛋白代謝は異なっている可能性がある。予備能との関連では、Child B で有意に(p=0.0047) Child A よりも低値となった。

BTR と HCV / HBV / NASH / Alcohol



亜鉛の検討では、アミノ酸バランス同様に NASH と HC において、HB や AL よりも血中亜鉛は有意に低値を示した。このほかに亜鉛は、血中アルブミン(r=0.57, p<0.0001)、アンモニア(r=-0.31, p=0.01)、プロトロンビン時間(r=0.39, p<0.0001)などと有意の相関が見られ、蛋白代謝に関与していることが示された。また AFP(r=-0.21, p=0.02)と弱い相関が見られ、発癌ポテンシャルとの関連が示唆された。

Zn と HCV / HBV / NASH / Alcohol



鉄代謝の指標であるフェリチンは、C 型慢性肝炎において ALT と強い相関が見られ(r=0.515, p<0.0001)、また AFP とも(r=0.4, p<0.0001)相関が見られた。

検討.2

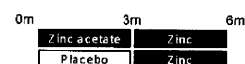
対象と方法

詳細は、実施計画書

対象: 2か月間に高アンモニア血症(>65 µg/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



今後のスケジュール

2009.8 岩手医大 倫理委員会承認

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

試験実施

大阪成人病センター	5例
兵庫医科大学	5例
久留米大学	3例

2011.9まで試験期間延長

亜鉛製剤による多施設共同二重盲検比較試験は、現在 UMIN に登録し (R000002846)、対象症例を登録中である。

検討.3

対象と方法

1998年6月より、低アルブミン血症 (Alb<3.5g/dL) および亜鉛欠乏 (Zn<70µg/dL) を呈する発癌既往の無い肝硬変症例に対し、BCAA 顆粒および亜鉛製剤 (硫酸亜鉛100-600mg/day) の併用効果を検討してきた。その後、C型慢性肝疾患で同基準を満たす肝疾患に対し、BCAA 顆粒投与群 (B群) およびBCAA+亜鉛製剤 (硫酸亜鉛100-600mg/day) もしくはポラプレジンク150mg/day) (BZ群) を無作為に割りつけ、臨床経過をフォローした。また、投与後1年目・2年目にかけて血中亚鉛濃度が80µg/dL以上に上昇がみられたものを Responder群 (R群) vs 上昇が見られなかったものを Non-responder群 (N群) とした。

統計解析は、各群の項目についての有意差検定は、Mann-Whitney U検定を、発癌・死亡に關する因子の検討には、Cox 比例ハザードモデルを使用し、有意の項目についてKaplan-Meier 法を用いて検討した。

亜鉛欠乏および低アルブミン血症を呈する肝硬変患者に対し、上記方法にて亜鉛およびBCAA 顆粒併用の長期の臨床的效果を検討した。B群とBZ群の間には、患者背景および非発癌・非死亡率に有意差は認めなかったが、R群とN群の間の比較では、R群の空腹時血糖がN群より有意に低く ($p=0.038$)、また非発癌・非死亡率も有意に低値となった (logrank, $p=0.0432$)。

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關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、登録された肝疾患の原因のうち、HC / HB / AL / NASH によるものが主であったため、この4種類の原因につき、栄養学的因子との關連を検討した。

これらの中で、肥満の程度がNASHで高いことは、成因から考えて妥当と考えられるが、全疾患での検討で肥満が肝予備能の低下と關与していたことは、ウイルス性肝疾患においても肥満が病態進行を促進している可能性があり、適性カロリー摂取が、肝疾患全体において重要であることを示すものと考えられる。

またアミノ酸バランスを示すBTRが、ALにおいてHC、NASHよりも高値であったことは、慢性肝疾患の中でもALによる栄養状態の悪化は、肝病態の悪化による栄養状態の悪化というよりも、蛋白全体の摂取不足によるものである可能性を示唆している。ALの血中のアルブミン値は、HCと比較すると有意に高いものの、NASHとは有意差が見られない (data not shown)。従って、肝疾患が進行すると、適正な蛋白摂取をしてもBCAAが欠乏するのに対し、ALでは、BTRが低下しておらず、低アルブミン血症の原因として

BCAA 以外のアミノ酸も欠乏していることが原因と考えられる。このため、通常肝疾患では低アルブミン血症に対し BCAA 補充が望ましいが、AL においては、BTR などの指標をもとに補充すべきアミノ酸を考慮する必要がある。

亜鉛は、HC および NASH において特に欠乏が見られた。亜鉛は蛋白代謝や抗酸化作用において重要な働きをしており、亜鉛欠乏は肝病変の進展にも関与している可能性がある。上記 2 疾患において特に亜鉛欠乏が見られたことは、病因により肝病態の進展機序が栄養学的にも異なる可能性があり、今後検討すべき課題と考える。

検討 2 の亜鉛補充の多施設二重盲検比較試験は、現在、症例登録中であり、今後登録症例を増やしていく予定である。

検討 3 の、亜鉛補充による長期経過の検討については、亜鉛製剤投与により、血中亜鉛濃度がある一定以上に上昇した群で、非発癌・非死亡率が高く、体内亜鉛の量がある程度重要であることがわかった。これは、亜鉛投与量や亜鉛の吸収・排泄などが関与すると考えられるため、今後検討を重ねていくべき課題と考えている。

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

無し

2. 学会発表

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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、鈴木壺知、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。

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し。

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 22 年度 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
患者の視点を考慮した Patient Question の収集

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患者向け（一般向け）栄養治療ガイドを作成するための Patient Question を収集する。〔方法〕全国 2 カ所（東京、神戸）で市民公開講座を開催し、参加者を対象とした食事、治療、生活習慣に関するアンケート調査より「患者・支援者の視点」に基づく Patient Question の収集を行う。〔結果〕参加者は 250 名で 150 名よりアンケートが回収可能であった（回収率 60%）。就寝前補食療法（LES）と鉄制限療法の認知度は各々 58.7%、76% と比較的高率であったが、高たんぱく・高カロリー食が望ましいと考えている参加者は 34.1% を占めていた。鉄制限食が比較的認知されている一方で、慢性肝疾患における食事やサプリメントに関する誤った知識を有する者が少なくなかった。また、栄養療法ガイドの作成にあたっては、塩分制限の具体的な方法、鉄制限療法の適応や注意点、サプリメント服用の是非、LES の具体例の呈示を望む回答が多かった。〔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 Patient Question を考慮するとともに、正確かつより詳細な知識の啓発と共有が必要である。

研究協力者 佐原 圭 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 助教

A. 研究目的

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）栄養治療ガイドを作成するために、本研究班主催の市民公開講座を通して、栄養食事療

法に関する正しい知識の認知度を把握するとともに、「患者・支援者」の視点に基づく Patient Question の収集を試みた。

B. 研究方法

平成 22 年 7 月 11 日（東京、社会文化会館 三宅坂ホール）と同年 11 月 21 日（神戸、神戸新聞 松坂ホール）に本研究班主催の市民公開講座を開催し、分担研究者と管理栄養士による講演と研究協力者を含めた質疑