

判明した場合

- 4) 貧血、汎血球減少、減量を必要とするその他の有害事象が発現し、減量又は休業後も回復しない場合
- 5) その他、臨床研究責任(分担)医師が臨床研究継続を不相当と判断した場合

16 臨床研究実施計画の遵守及び改訂

16.1 臨床研究実施計画書の遵守及び逸脱

- 1) 本臨床研究は、臨床研究実施計画書を遵守して実施する。
- 2) 臨床研究責任(分担)医師は、倫理審査委員会の事前の承認なしに、臨床研究実施計画書からの逸脱、変更を行ってはならない。
ただし、被験者の緊急の危険を回避する等、医療上やむを得ない場合(緊急逸脱)は、この限りではない。
- 3) 臨床研究責任(分担)医師は、臨床研究実施計画書から逸脱した行為を行った場合は、すべてこれを記録し、保管する。

16.2 臨床研究実施計画書の改訂

- 1) 臨床研究責任者は、次の事例に該当するとき、臨床研究実施計画書を改訂しなければならない。
 - ・試験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項、その他臨床研究を適正に行うために重要な情報を知ったとき
 - ・医療上やむを得ない事情のために、臨床研究実施計画書の変更を行うとき
 - ・臨床研究実施医療機関の倫理審査委員会の意見に基づく臨床研究実施医療機関の長の修正指示があったとき
- 2) 臨床研究責任者は、確定した改訂内容を速やかに各臨床研究責任医師に文書にて通知する。
- 3) 臨床研究責任医師は、改訂された臨床研究実施計画書に基づいて当該臨床研究を実施することの倫理的、科学的妥当性について十分検討する。
- 4) 臨床研究責任医師は臨床研究実施医療機関の長に通知する。

17 統計解析

解析項目の主な内容を本項に規定するものとする。なお、解析方法を変更する必要がある場合には、その内容を記録する。

17.1 統計解析方法

17.1.1 患者背景

被験者の背景因子について、カテゴリ項目に関しては頻度分布(例数、%)、連続量に関しては基本統計量(平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値)を求める。

17.1.2 有効性の評価

17.1.2.1 主要評価項目の解析

血中アンモニア濃度について、投与前と最終来院時の血中アンモニア濃度並びにその差の基本統計量と平均値の95%信頼区間を求め、1標本t検定でその差の有意性を確認し、最終時点の変化について検討する。また、各観察時点ごとの基本統計量と平均値の95%信頼区間を求め、グラフによりその推移を検討する。また、観察時点を反復効果とした混合効果モデルを用いて時点の効果を推定するとともに、その変動幅を臨床的観点から検討し、血中アンモニア濃度の悪化の有無を検討する。

17.1.2.2 副次的評価項目の解析

連続量に関しては、観察値の投与前と最終来院時並びにその差の基本統計量と平均値の95%信頼区間を求め、1標本t検定でその差の有意性を確認し、最終時点の変化について検討する。また、各観察時点ごとの基本統計量と平均値の95%信頼区間を求め、グラフによりその推移を検討する。また、観察時点を反復効果とした混合効果モデルを用いて時点の効果を推定する。

カテゴリカル項目に関しては、各観察時点ごとの頻度分布を求める。

順序カテゴリ項目に関しては、連続量に準じた解析を実施する。

2値カテゴリ項目に関しては、評価変数を応答変数、時点を目的変数とした一般化線型モデルにて時点の効果を推定するとともに、投与前値と最終来院時値の頻度集計を行い、Fisherの正確検定を実施する。

評価項目を以下に示す。

- 1) BTR(総分枝鎖アミノ酸/チロシンモル比)
- 2) 精神神経機能検査(number connection test、digit symbol test)
- 3) 昏睡度

17.1.3 安全性の評価

17.1.3.1 有害事象及び副作用

症例報告書に記載された有害事象名は、『MedDRA』を基にした慣用語に読み替えて、これを基に集計する。有害事象及び副作用の発現例数、件数、発現率を求める。

17.1.3.2 一般臨床検査

一般臨床検査については、投与開始時並びに各観察期別の要約統計量を示す。また、投与開始時からの差について、同様に要約統計量及び差の平均値の両側 95%信頼区間を示す。また、尿検査については、投与開始時と各観察期のクロス集計を行う。

17.1.4 部分集団の解析

主要評価項目及び副次的評価項目において、臨床的に重要と考えられる肝予備能、併用薬、血中アンモニア濃度により、部分集団の検討を行う。なお、部分集団の分類基準については、被験者背景の分布を考慮して決定する。

17.1.5 探索的なデータ解析及び部分集団に関する解析

主要評価項目(血中アンモニア濃度)の変動に影響を与える因子を探索するために、血中アンモニア濃度を応答変数とし、時点を固定効果、観察時点を反復効果とした混合効果モデルに、背景因子等を共変量に組み込み、その効果を検討する。

17.2 区間推定及び有意水準

区間推定の信頼係数($1-\alpha$: α は第1種の過誤)は0.95とする。各評価項目に関する検定の有意水準は両側5%とし、検討評価の参考として行うものとする。

17.3 欠損及び不適切なデータの取り扱い

欠損データ及び評価・観察時期のずれ等の不適切なデータの取り扱いに関しては統計解析計画書に記載する。

17.4 解析の対象となる被験者の選択

17.4.1 有効性解析対象例

試験薬の投与された症例から、以下の症例を除いた解析対象集団を最大の解析対象集団(Full Analysis Set: FAS)とする。

- ・ 重大な不適格症例(対象外疾患、同意取得が適切に行われなかった症例)
- ・ 試験薬未投与症例
- ・ 試験薬投与開始後の情報が得られていない症例

また、FASから以下の症例を除いた解析対象集団をPPS(Per Protocol Set: PPS)とする。

- ・ 選択基準からの逸脱症例
- ・ 除外基準に抵触する症例
- ・ 試験薬の投与が4週間未満の症例
- ・ 有効性(主要評価項目)のデータが全く得られなかった症例

なお、本臨床研究の主たる解析対象集団はPPSとするが、主要評価項目である血中アンモニア濃度の前後差については、FASによる解析を併せて行うこととする。

17.4.2 安全性解析対象例

試験薬の投与されたすべての症例を統計解析の対象とする。

18 倫理

18.1 臨床研究に関する倫理指針等の遵守

本臨床研究は、世界医師会ヘルシンキ宣言(2008年)及び厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」(2008年)等の関連指針、本臨床研究実施計画書を遵守して実施する。

18.2 倫理審査委員会による審査

臨床研究実施に先立ち、臨床研究実施医療機関の倫理審査委員会は、臨床研究実施計画書、同意・説明文書、症例登録票、その他倫理審査委員会が必要とする資料を入手し、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から、臨床研究の実施及び継続等について審査を行い、その意見を臨床研究実施医療機関の長に文書で通知する。

18.3 被験者のプライバシーの保護

臨床研究責任(分担)医師は、被験者の機密保持について十分配慮する。症例報告書に被験者識別番号のみを記入することとし、他の文書・資材(検査伝票、試験薬の包装等)に被験者の氏名が表示されている場合は、当該文書・資材からその氏名を抹消する。

また、学術目的等のため臨床研究結果を公表する場合にも、被験者のプライバシー保護に配慮する。臨床研究責任医師、分担医師及び協力者は、臨床研究に関して職務上知り得た個人の情報を第三者に漏洩してはならない。退職後についても同様とする。

18.4 健康被害補償

臨床研究責任医師は、臨床研究に関連して被験者に生じた健康被害の治療に要する費用その他の損失補填の履行を確保するために保険その他の措置を講じる。

19 記録の保存

19.1 保存する資料及び記録

保存すべき文書は、「臨床研究に関する倫理指針」及び臨床研究実施医療機関の内部規定に定めたものとする。

20 公表に関する取り決め

臨床研究全体の公表については、臨床研究責任者が調整の上、決定する。各臨床研究実施医療機関毎の公表については、臨床研究責任者の了解の上とする。

21 設定根拠

21.1 対象

肝硬変症

【設定根拠】

肝硬変症の患者は、病態の進展に伴い、肝実質容積の減少や血管系の短絡などにより、肝予備能が減少していく。このときに見られる各種代謝系の異常のうち、窒素代謝系の異常は肝硬変に伴う合併症（肝性脳症、腹水など）や栄養状態の悪化、生命予後の悪化などに関与しており、重要な意味を持つ。窒素代謝系異常の結果、高アンモニア血症を呈し、その原因の1つとして亜鉛欠乏症が示唆されている。そこで、肝硬変患者における高アンモニア血症に対する亜鉛投与の影響を調べるため、肝硬変症を対象とした。

21.2 選択基準

- 1) 高アンモニア血症を有し、試験薬の投薬を受けることに同意した患者
- 2) 昏睡度分類Ⅱ度以下の患者
- 3) 血中アンモニア濃度が2ヶ月の間に2回以上基準値を超えた患者
- 4) 血清亜鉛濃度が65 μ g/dLよりも低下している患者
- 5) 年齢20歳以上
- 6) 性別：不問
- 7) 入院外来の別：外来

【設定根拠】

- 1) 同意は文書による同意とした。
- 2) 昏睡度Ⅲ度以上は傾眠傾向となり、外来での治療が困難となり、入院での集学的治療が必要となることから、外来治療が可能なⅡ度以下を対象とした。
- 3) 高アンモニア血症に対する本剤投与の影響を検討するため、上昇した症例での検討が必要であることから設定した。
- 4) 亜鉛欠乏が本疾患における高アンモニア血症の発症に関与していると考えられることから、血清亜鉛濃度が低下した症例での検討が必要であることから設定した。
- 5) 成人の肝硬変患者を対象とすることから設定した。
- 6) 本疾患の特性上制限を設ける必要性がないと考えられ、不問とした。
- 7) 入院患者と外来患者では治療法が異なるため、同一には評価できないことから、倫理面を考慮し、外来患者とした。

21.3 除外基準

- 1) 昏睡度分類Ⅲ度～Ⅳ度の入院患者

- 2) 劇症肝炎の患者
- 3) 臨床研究期間中に治療を必要とする悪性腫瘍の患者
- 4) 心臓疾患、腎臓疾患、膵臓疾患等により入院加療が必要な患者
- 5) 重篤な血液疾患、脳血管障害等を有する患者
- 6) 亜鉛製剤に対するアレルギー、過敏症の患者
- 7) 臨床研究責任医師又は分担医師が本臨床研究の対象として不適格と判断した患者

【設定根拠】

- 1) 入院が必要な患者は、点滴などの治療が必要であり、亜鉛の効果のみを検討するには適していないため除外した。
- 2)～5)及び7)は倫理的側面より臨床研究の対象として適切でないことから除外した。
- 6) 試験薬である酢酸亜鉛水和物製剤(ノベルジンカプセル)の添付文書にて「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌」とされていることから除外した。

21.4 中止基準

投与開始後に以下の 1)から 4)に相当して投与を中止する場合は、その時点で臨床検査、バイタルサイン及び診察を実施して有効性及び安全性の評価を行う。

- 1) 被験者からの中止の申し出又は同意の撤回があった場合
- 2) 原疾患、合併症の悪化、有害事象又は副作用発現のため、臨床研究の継続が困難と判断された場合
- 3) 被験者の選択基準(6.1)に該当しないこと、あるいは除外基準(6.2)に抵触することが判明した場合
- 4) 貧血、汎血球減少、減量を必要とするその他の有害事象が発現し、減量又は休薬後も回復しない場合
- 5) その他、臨床研究責任(分担)医師が臨床研究継続を不相当と判断した場合

なお、有害事象又は副作用の発現で臨床研究を中止した場合、臨床研究責任(分担)医師は適切な処置を実施すると共に、症状が正常に回復するまで追跡調査する。なお、試験薬との因果関係が否定できない場合は、可能なかぎり追跡調査を実施する。

【設定根拠】

- 1)～3)、5)は一般的な中止基準として設定した。4)は被験者の安全性を確保するために設定した。

21.5 用法・用量

1回1カプセル(50mg)を1日3回、食前1時間以上又は食後2時間以上あけて経口投与する。

【設定根拠】

過去の複数の臨床試験^{6),7),11)}において、亜鉛として136.4mg/日(分3)～178.7mg/日(分

3)の用法・用量により有効性が示唆されていることから、ノベルジンカプセルのウィルソン病における承認用法・用量である1回1カプセル(50mg)を1日3回、食前1時間以上又は食後2時間以上あけて経口投与すると設定した。

21.6 目標症例数

50例(各群25例)

【設定根拠】

Hayashiらのデータ¹¹⁾を元に、血中アンモニア濃度の施設基準値 $65\mu\text{g/dL}$ を超える患者に合致する症例で算出した設定症例数は20例(1群10例、2群計20例)であった(対照群の前後差28.7、被験群の前後差-25.3、前後差の共通の標準偏差25.0)。しかしながら、根拠とした検査値は対照群3例、被験群6例と少数例によるものであったため、より保守的な成績を想定して「血中アンモニア濃度が $55\mu\text{g/dL}$ を超える患者」15例(対照群6例、被験群9例)で算出した値を用いることとした。その結果、計算された症例数は合計32例(1群16例)となり、これにPPSから除外されるであろう症例数を加え各群25例、合計50例と設定した。
*例数設計の前提:対照群の前後差16.3、被験群の前後差-15.6、前後差の共通の標準偏差31.0、有意水準0.05、検出力0.8

21.7 臨床研究期間

試験薬投与期間:12週間

【設定根拠】

過去の複数の臨床試験^{7),11)}において、12週間投与により有効性が示唆されていることから、12週間と設定した。

21.8 併用禁止薬

亜鉛製剤:硫酸亜鉛、ポラプレジンク

【設定根拠】

本疾患に対し亜鉛製剤が使用されるケースがあり、本剤の薬効評価に影響を及ぼすと考えられることから、亜鉛含有製剤の併用は禁止とした。

21.9 被験者の指導

1) 服薬

- 1)本剤の投与にあたっては飲み忘れ等がないよう、服用方法を十分指導すること。
- 2)服薬は1日3回、食前1時間以上又は食後2時間以上あけて服薬するよう指導すること。
- 3)服用し忘れた場合は、気付いた時点で通常どおりの服薬を続けるよう指示し、服薬しなかった薬剤は必ず次回来院時に持参するように指導すること。
- 4)試験薬の飲み忘れ防止のために、来院時ごとに繰り返し服薬遵守の指導を行い、

服薬コンプライアンスを高める。

2) 来院日

被験者と次回の来院日時を相談のうえ決定し、投与開始から4、8、12週後まで4週毎に来院するよう指導すること。

【設定根拠】

- 1) 一般的指導事項として設定した。
- 2) 一般的指導事項として設定した。

21.10 観察及び評価項目

- 1) 血液学的検査及び血液生化学的検査
- 2) 尿定量検査（亜鉛、クレアチニン）

【設定根拠】

1) 血液学的検査のうちHt並びに血液生化学的検査のうちリパーゼ、アミラーゼ、総コレステロール、HDL-コレステロール及びFeは、動物及びヒトを対象とした試験で亜鉛塩が影響を及ぼすことが知られている項目であることから設定した。

その他の血液学的検査項目及び血液生化学的検査は通常実施する検査項目であることから設定した。

2) 本臨床研究では薬剤投与前後でスポット尿を検体として、尿中亜鉛排泄量を測定する。スポット尿中亜鉛排泄量は、尿中亜鉛濃度より、尿中クレアチニン量で補正する必要があることから設定した。

21.11 有効性の評価

- 1) 主要評価項目：血中アンモニア濃度
- 2) 副次的評価項目：①BTR(総分枝鎖アミノ酸/チロシンモル比)
②精神神経機能検査(number connection test、digit symbol test)
③昏睡度

【設定根拠】

1) 主要評価項目

血中アンモニアは肝性脳症の原因物質でもあり、また窒素代謝がうまく行われているかどうかの指標でもあるため、肝硬変患者のQOL及び肝臓の機能を評価する上で重要であることから主要評価項目として設定した^{15),16)}。

2) 副次的評価項目

①BTRは、肝疾患の予後の判定に役立つこと、BTRとFischer比が相関することから、検査がより簡便なBTRが窒素代謝改善の指標として有用なことから、副次的評価項目として設定

した^{17),18)}。

②本疾患の治療の上で肝性脳症の早期診断は重要であるが、潜在性脳症の診断は難しい。そこで、潜在性脳症を評価するための定量的精神神経機能検査として汎用されている number connection test、digit symbol test による評価を行うこととし、副次的評価項目として設定した¹⁹⁾。

③肝硬変患者でみられる肝性脳症の重症度を把握するため、昏睡度分類(高橋、1982：犬山シンポジウム分類)による評価を行うこととし、副次的評価項目として設定した²⁰⁾。

21.12 安全性の評価

- 1) 有害事象及び副作用
- 2) 一般臨床検査

【設定根拠】

試験薬の安全性の指標として、有害事象、副作用の程度及び発現率、一般臨床検査値の異常変動について検討するため設定した。

参考文献

- 1) 片山和宏. 肝窒素代謝と亜鉛. 治療 2005;87:68-76.
- 2) 荒川泰行. 金属と肝. 肝臓 1996;37:405-411.
- 3) Bode JC, et al. Hepatic zinc content in patients with various stages of alcoholic liver disease and in patients with chronic active and chronic persistent hepatitis. *Hepatology* 1988;8:1605-1609.
- 4) 鈴木壹知, 他. 肝疾患と必須微量元素. 日本臨床 1996;54:85-92.
- 5) 荒川泰行, 他. 消化器疾患と微量元素. 臨床消化器内科 2003;18(1):81-91.
- 6) Reding P, et al. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomized controlled trial. *Lancet* 1984;2(8401):493-495.
- 7) Marchesini G, et al. Zinc supplementation and aminoacid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:1084-1092.
- 8) Riggio O, et al. Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of a double-blind crossover trial. *Dig Dis Sci* 1991;36:1204-1208.
- 9) Yoshida Y, et al. Effects of zinc deficiency/Zinc supplementation on ammonia metabolism in patients with decompensated liver cirrhosis. *Acta Med Okayama* 2001;55:349-355.
- 10) 片山和宏, 他. 慢性肝疾患の窒素代謝における血中亜鉛の意義についての検討. 肝臓 2001;42:120-125.
- 11) Hayashi M, et al. Evaluation of the effects of combination therapy with branched-chain amino acid and zinc supplements on nitrogen metabolism in liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2007;37:615-619.
- 12) Brewer GJ, et al. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1983;99:314-320.
- 13) Castilla-Higuero L, et al. Acute hepatitis after starting zinc therapy in a patient with presymptomatic Wilson's disease. *Hepatology* 2000;32:877.
- 14) Yuzbasiyan-Gurkan V, et al. V. Changes in serum levels of lipase, amylase, and alkaline phosphatase in patients with Wilson's disease. *J Lab Clin Med* 1989;114:520-526.
- 15) Riordan SM, et al. Treatment of hepatic encephalopathy. *New Engl J Med* 1997;337(7):473-479.
- 16) Katayama K. Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. *Hepatol Res* 2004;30S:S71-S78.
- 17) Nishiguchi S, et al. Effect of oral supplementation with branched-chain amino acid granules in the early stage of cirrhosis. *Hepatol Res* 2004;30S:S36-S41.
- 18) Tameda Y, et al. Enzymatic assay of the ratio of serum branched chain amino acid to tyrosine and its clinical significance in patients with various liver diseases. *Mie Med J* 1993;43(3):243-251.
- 19) Conn HO. Trailmaking and number connection test in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. *Am J Dig Dis* 1977;22:541-550.
- 20) 高橋善弥太. 第12回犬山シンポジウム, A型肝炎・劇症肝炎, 中外医学社, 東京, 1982, p. 116.

II. 分担研究報告

厚生労働省科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策事業
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（平成 20～22 年度）

肝硬変患者の生活習慣調査

研究分担者 羽生大記 大阪市立大学大学院 生活科学科 教授

研究要旨：通院中の慢性肝炎、肝硬変、NAFLD、NASH の生活習慣を調査解析した。
健常者と慢性肝炎、肝硬変患者の生活習慣と栄養学的評価を行い、3 群で比較した。
身体計測上は肝硬変では健常人に比して、筋肉の質的な低下（握力の低下）、体脂肪量の増加が示唆された。インスリン抵抗性が高頻度、高度にみられた。食生活調査において、3 群にエネルギー摂取量の違いはなかったが、PFC 比に違いがみられた。生活活動量調査において、慢性肝炎、肝硬変の患者は、歩数や 1 週間のエクササイズ数が低下していた。慢性肝疾患の病態と生活習慣との間に、興味深い関連性が示唆された。
通院中の NAFLD、NASH 患者は、栄養指導を遵守しており、食事に関しては総カロリー、3 大栄養素の比率などに問題は少なかった。歩数の減少、エクササイズ数の低下など生活強度は過少傾向にあり、改善の余地があった。

A. 研究目的

- 1) 現在本院に通院中の肝硬変、NAFLD 患者を対象に、簡便、正確かつ再現性の高い調査方法を用いて、日常の食事摂取状況、生活状況、消費エネルギー量などを測定し、生活習慣上の問題点を明らかにする。
- 2) 肝硬変、NAFLD 患者における生活習慣上の問題点を包括的に解析し、食事指導、生活習慣是正、行動変容に結びつける。

B. 研究方法

研究方法健常者と慢性肝炎、肝硬変、

NAFLD、NASH の生活習慣と栄養学的評価を行い、男女別で比較した。

- 1) 身体計測：身長、体重、腹囲、上腕周囲長 (AC)、上腕三頭筋皮下脂肪 (TSF)、握力を測定した。上腕筋面積 (AMA) は AC と TSF より計算式により算出した。
- 2) ヘルツェ (スズケン)：日常生活、食生活、運動習慣などに関する問診を行った。
- 3) ライフコーダー (スズケン)：平均的な 1 週間の活動量、運動量、歩数、消費カロリー量などを測定した。
- 4) Inbody S430 (Biospace)：生体電気インピーダンス (BIA) 法により、

除脂肪量、骨格筋量、体脂肪量、体脂肪率などの体組成分析を行った。

5) 臨床検査項目:

血液生化学諸検査 (IRI, BTR など)

本研究は、大阪市立大学の倫理委員会で承認を得た。

C. 研究結果

身体計測上は肝硬変では健常人に比して、筋肉の質的な低下 (握力の低下)、体脂肪量の増加が示唆された。インスリン抵抗性が高頻度、高度にみられた。食生活調査において、3群にエネルギー摂取量の違いはなかったが、PFC比に違いがみられた。生活活動量調査において、慢性肝炎、肝硬変の患者は、歩数や1週間のエクササイズ数が低下していた。

NAFLD群では健常者群に比べ、筋肉量が低下し、脂肪量が多い傾向が見られた。

男性 NAFLD 群では食習慣上、健常人に比し F 比が有意に高い、早く食いの傾向がある、などの問題点が挙げられた。エクササイズ数は目標に達しており、運動習慣は確立していた。

女性 NAFLD 群では、食生活の改善が進んでいた。しかし生活強度は低く、エクササイズ数も目標に達していなかった。

D. 考察

通院中の肝硬変患者は、食生活はほぼ充足されていた。生活強度が全般に低く、インスリン抵抗性、骨格筋量の減少との関連性が示唆された。

通院中の NAFLD、NASH 患者は、栄養指導を遵守しており、食事に関しては総カロリー、3 大栄養素の比率などに問題は少なかった。歩数の減少、エクササイズ数の低下など生活強度は過少傾向にあり、改善の余地があった。

E. 結論

肝硬変患者のインスリン抵抗性、QOL 改善のため、適度なエクササイズを含む、少し生活強度を上げる指導が望まれる。

通院している NAFLD 患者が、肝機能の改善を目標に現体重の 5% 減量を目指すには、無理なダイエットより、生活強度の増加を目指した指導が合理的と思われる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawamura E, Habu D, Morikawa H, Enomoto M, Kawabe J, Tamori A, Sakaguchi H, Saeki S, Kawada N, Shiomi S. A randomized pilot trial of oral branched-chain amino acids in early cirrhosis: validation using prognostic markers for pre-liver transplant status. *Liver Transpl.* 2009 Jul;15(7):790-7.
- 2) Tamori A, Enomoto M, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Sakaguchi H, Habu D, Shiomi S, Imanishi Y, Kawada N. Add-on combination therapy with adefovir dipivoxil induces renal impairment in patients with lamivudine-refractory hepatitis B

- virus. *J Viral Hepat.* 2009 Aug 5.
- 3) 片山和宏, 山口敦子, 加藤道夫, 中村武史, 高松正剛, 羽生大記, 伊藤大, 金子晃, 高橋友和. 慢性肝疾患患者を対象とした肝臓病教室での情報提供に対する医療者および患者の意識調査に関する検討. **肝臓** 2009 50 巻 7 号 Page356-361.
- 4) Tamori A, Enomoto M, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Sakaguchi H, Habu D, Shiomi S, Imanishi Y, Kawada N. Add-on combination therapy with adefovir dipivoxil induces renal impairment in patients with lamivudine-refractory hepatitis B virus. *J Viral Hepat.* 2010 Feb 1;17(2):123-9.
- 5) Enomoto M, Mori M, Ogawa T, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Tamori A, Sakaguchi H, Sawada A, Takeda S, Habu D, Shiomi S, Kawada N. Usefulness of transient elastography for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B: Regression of liver stiffness during entecavir therapy. *Hepatol Res.* 2010 Sep;40(9):853-61.
- 6) 榎本大, 根来伸夫, 藤井英樹, 小林佐和子, 岩井秀司, 森川浩安, 田守昭博, 坂口浩樹, 羽生大記, 塩見進, 河田則文. HBV 関連クリオグロブリン血症における抗ホスファチジルセリン・プロトンビン複合体抗体の意義. **肝臓** 2010 51 巻 8 号 Page454-6.
- 7) Habu D, Nishiguchi S, Nakatani S, Lee C, Enomoto M, Tamori A, Takeda T, Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Kawamura E, Shiomi S. Comparison of the effect of BCAA granules on between decompensated and compensated cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 2009 ;56(96):1719-23.
2. 学会発表
- 1) 田嶋佐和子, 海堀昌樹, 松井康輔, 斎藤隆道, 上田加奈子, 宮内拓史, 斯波幸絵, 木村穰, 羽生大記. 肝癌患者における肝切除術前の栄養状態と食事摂取内容との関係. *New Diet Therapy* (0910-7258) 25 巻 2 号 Page200 (2009. 08)
- 2) 塚田定信, 藤本浩毅, 石川佳代子, 瀧井城, 服部俊一, 西野広宣, 大場一輝, 天野良亮, 井上透, 羽生大記, 大平雅一. DPC と栄養管理 周術期栄養管理における地域連携の実践から(会議録). *New Diet Therapy* (0910-7258) 25 巻 2 号 Page106 (2009. 08)
- 3) 大場一輝(大阪市立大学医学部附属病院 NST), 大平雅一, 塚田定信, 羽生大記, 庄司哲雄, 天野良亮, 井上透, 山村仁, 西野広宣, 西澤良記. 周術期栄養地域連携プロジェクト(会議録). *日本消化器外科学会雑誌* (0386-9768) 42 巻 7 号 Page1338 (2009. 07)
- 4) 中屋美香, 榎本大, 林健博, 遠山まどか, 藤井英樹, 小林佐和子, 岩井秀司, 森川浩安, 田守昭博, 坂口浩樹, 羽生大記, 塩見進, 河田則文. Genotype 1b の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN- α /リバビリン投与期間の個別化について リアルタイム PCR による response-guided therapy の再評価(会議録). **肝臓** (0451-4203) 50 巻 Suppl. 1 PageA265 (2009. 04)

- 5) 黒岡浩子, 田守昭博, 小林佐和子, 岩井秀司, 森川浩安, 榎本大, 倉井修, 木岡清英, 坂口浩樹, 岡博子, 羽生大記, 塩見進, 河田則文. 肝臓 (0451-4203) 50 巻 Suppl. 1 PageA262 (2009. 04)
- 6) 林健博, 田守昭博, 遠山まどか, 藤井英樹, 黒岡浩子, 小林佐和子, 岩井秀司, 森川浩安, 榎本大, 坂口浩樹, 倉井修, 木岡清英, 岡博子, 羽生大記, 塩見進, 河田則文. セロ 2 型慢性 C 型肝炎に対する response-guided therapy の試み(会議録). 肝臓 (0451-4203) 50 巻 Suppl. 1 PageA135 (2009. 04)
- 7) 遠藤隆之, 植田紀秀, 岩谷聡, 大野和浩, 丹治恵子, 裴正寛, 藪さこ恒夫, 鎌田紀子, 森川浩康, 羽生大記. 術前の栄養評価と予後との関連性に関する検討(会議録). 静脈経腸栄養 (1344-4980) 24 巻 1 号 Page453 (2009. 01)
- 8) 羽生大記, 下谷祐子, 林史和, 遠藤隆之, 鎌田紀子, 森川浩安, 灘井城, 服部俊一, 倉井修. 消化器病棟における SGA の有用性と問題点(会議録). 静脈経腸栄養 (1344-4980) 24 巻 1 号 Page292 (2009. 01)
- 9) 岩谷聡, 遠藤隆之, 植田紀秀, 大野和浩, 丹治恵子, 裴正寛, 藪さこ恒夫, 鎌田紀子, 森川浩康, 羽生大記. 大阪市南部における高齢者地域栄養ケアへの取り組み—南大阪包括ケアフォーラム—. 日本病態栄養学会第 12 回年次集会抄録集 p112
- 10) 羽生大記, 百木和, 森川浩安, 田守昭博, 坂口浩樹, 河田則文, 大場一輝, 久保正二. 肝硬変に対する主観的、客観的栄養学的評価法の妥当性に関する検討. 肝臓 (0451-4203) 50 巻 Suppl. 3. PageA720 (2009. 12)
- 11) 川村悦史(大阪市立大学 核), 塩見進, 吉田敦史, 小谷晃平, 東山滋明, 河邊讓治, 榎本大, 羽生大記. 肝悪性腫瘍症例における FDGPET による骨格筋糖代謝の検討. : 核医学(0022-7854) 47 巻 3 号 Page436-437 (2010. 09)
- 12) 片山和宏(大阪府立成人病センター 肝胆膵内科), 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, 鈴木老知, 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. 肝臓 (0451-4203) 51 巻 Suppl. 2 PageA558 (2010. 09).
- 13) 北岡陸男(医誠会城東中央病院 栄養管理科), 野上真由, 田中宏明, 西村亜弥, 赤松美希, 福田隆, 羽生大記. 簡易栄養評価方法の検討 在宅栄養管理の質向上を目指して. 静脈経腸栄養 (1344-4980) 25 巻 1 号 Page438 (2010. 01).
- 14) 大野和浩(東住吉森本病院 臨床検査科), 遠藤隆之, 植田紀秀, 岩谷聡, 丹治恵子, 藪さこ恒夫, 羽生大記. NST 活動におけるアルブミン製剤使用数減少の取り組み. 静脈経腸栄養 (1344-4980) 25 巻 1 号 Page385 (2010. 01)
- 15) 下谷祐子(大阪市立大学 生活科学部), 林史和, 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, 鎌田紀子, 森川浩安, 服部俊一, 灘井城, 倉井修. 炎症性腸疾患患者にお

- ける栄養状態および生活習慣の検討. 静脈経腸栄養(1344-4980)25巻1号 Page304(2010.01)
- 16) 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(1344-4980)25巻1号 Page303(2010.01)
- 17) 遠藤隆之(東住吉森本病院 栄養管理科), 森本彩希, 植田紀秀, 岩谷聡, 黒川直美, 大野和浩, 丹治恵子, 藪さこ恒夫, 裴正寛, 酒部克, 井原歳夫, 田中宏, 下谷祐子, 林史和, 百木和, 羽生大記. 術前の栄養評価と予後との関連性に関する検討. 静脈経腸栄養(1344-4980)25巻1号 Page301(2010.01)
- 18) 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(1344-4980)25巻1号 Page263(2010.01).
- H. 知的財産権の出願・登録状況
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（平成 20 年～22 年度）

慢性肝疾患患者における栄養摂取状況の現状とウイルス性慢性肝疾患患者に対する 就寝前夜食の血糖値に及ぼす影響

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、肝硬変患者の栄養摂取状況は標準体重当たりのエネルギー摂取量は慢性肝炎では $30.7 \pm 5.5 \text{kcal/kg}$ 、肝硬変では $30.3 \pm 8.0 \text{kcal/kg}$ であり、両者の間に有意な差はみられず、摂取エネルギー不足例は約 50% に過ぎなかった。標準体重当たりのたんぱく摂取量は慢性肝炎で $1.2 \pm 0.3 \text{g/kg}$ 、肝硬変で $1.2 \pm 0.3 \text{g/kg}$ であり、有意な差はみられなかった。たんぱく摂取不足例は約 20% に過ぎず慢性肝疾患の栄養摂取状況は比較的良好であり、個々の患者に対する栄養指導が重要である。また、慢性肝疾患に合併した糖尿病に対しては就寝前夜食を含めた分割食が有効であった。

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。ガイドライン作成をする上で我が国における慢性肝疾患患者の栄養摂取状況を明らかにすることが重要である。さらに肝発癌との関連性が指摘されている糖尿病に対する栄養治療法を確立することが必要である。そこで慢性肝疾患患者を対象に栄養調査を行い、慢性肝疾患患者の栄養摂取状況を明確にする。近年、慢性肝疾患、とくに肝硬変に対して早朝飢餓状態の改善のため就寝前夜食（late evening snack）が推奨されているが、就寝前夜食の血糖値に及ぼす影響について検討を行う。

B. 研究方法

栄養摂取状況の検討は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と三大栄養素（タンパク、脂質、炭水化物）の摂取状況を明らかにする。

またウイルス性慢性肝疾患の血糖値に対する就寝前夜食の影響については入院患者（慢性肝炎 11 例、肝硬変 36 例）を対象に ESPEN のガイドライン（1997 年）に準じた栄養治療を行い、その後摂取エネルギー量を変更せずに就寝前夜食を併用し、就寝前夜食の前後で血糖日内変動を行い、就寝前夜食

の血糖値に及ぼす影響について検討を行った。

(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ている。

C. 研究結果

慢性肝疾患85名(慢性肝炎32名、肝硬変53名)を対象に栄養調査を施行した結果、標準体重当たりのエネルギー摂取量は慢性肝炎では $30.7 \pm 5.5 \text{ kcal/kg}$ 、肝硬変では $30.3 \pm 8.0 \text{ kcal/kg}$ であり、両者の間に有意な差はみられなかった。肝硬変でエネルギー摂取不足例は約50%に過ぎなかった。標準体重当たりのたんぱく摂取量は慢性肝炎で $1.2 \pm 0.3 \text{ g/kg}$ 、肝硬変で $1.2 \pm 0.3 \text{ g/kg}$ であり、有意な差はみられなかった。たんぱく摂取不足例は約20%に過ぎず慢性肝疾患の栄養摂取状況は比較的良好であった。標準体重当たりの炭水化物の摂取量は慢性肝炎では $4.6 \pm 0.9 \text{ g/kg}$ 、肝硬変で $4.5 \pm 1.2 \text{ g/kg}$ であり有意な差はみられなかった。脂質摂取量は各群間に有意な差はみられず脂質エネルギー比も慢性肝炎で $23.4 \pm 5.6\%$ 、肝硬変で $24.2 \pm 5.6\%$ と有意な差はみられなかった。肝硬変をChild-Pugh分類でGrade AとGrade B&Cの2群に分けて同様に検討したが、エネルギー摂取量は

Grade Aで $32.1 \pm 7.9 \text{ g/kg}$ でありGrade B&Cでは $25.9 \pm 6.9 \text{ g/kg}$ でありGrade Aに比して有意に低値であった

($p < 0.05$)。炭水化物摂取量もGrade Aで $4.7 \pm 1.3 \text{ g/kg}$ 、Grade B&Cで $4.0 \pm 1.1 \text{ g/kg}$ とGrade Aに比較して有意に低値であった($p < 0.05$)。インスリン抵抗性をHOMA-IRを用い、2.5未満のインスリン抵抗性非合併群と2.5以上のインスリン抵抗性合併群の2群で検討したが、栄養摂取状況には有意な差はみられなかった。BMIを25未満の非肥満群、BMIが25以上の肥満群で各栄養摂取状況を検討したが有意な差はみられなかった。

慢性肝疾患、とくに肝硬変に対して早朝飢餓状態の改善のため推奨されている就寝前夜食の血糖値に及ぼす影響は慢性肝炎では夕食前血糖値が就寝前夜食を併用前では $180 \pm 65 \text{ mg/dL}$ であり、就寝前夜食併用により $136 \pm 35 \text{ mg/dL}$ と有意に($p = 0.0281$)低下し、夕食後2時間の血糖値も就寝前夜食併用前の $230 \pm 78 \text{ mg/dL}$ に比較して併用後は $177 \pm 58 \text{ mg/dL}$ と有意に($p = 0.0406$)低下した。肝硬変では朝食後2時間値は就寝前夜食併用前の $221 \pm 102 \text{ mg/dL}$ から就寝前夜食併用後の $193 \pm 98 \text{ mg/dL}$ へ有意に($p = 0.0160$)低下し、昼食前血糖値は就寝前夜食併用前の $181 \pm 94 \text{ mg/dL}$ から就寝前夜食併用後の $158 \pm 81 \text{ mg/dL}$ へと有意に($p = 0.0004$)低下した。夕食前血糖値も就寝前夜食併用前の $158 \pm 81 \text{ mg/dL}$ から併用後 $139 \pm 68 \text{ mg/dL}$ へと有意に($p = 0.0440$)低下した。

D. 考察

慢性肝疾患，とくに肝硬変患者の食事療法としては Patek らの提唱した高エネルギー・高タンパク食が指導されている。しかし今回の検討では肝硬変患者においてエネルギー摂取量は十分であり，たんぱく摂取不足例も比較的 low rate であり，慢性肝疾患患者，とくに肝硬変患者に対する栄養治療としては，個々の患者の栄養摂取状況を把握した上で栄養治療を行うことが重要である。

慢性肝疾患，とくに肝硬変において耐糖能障害が高率に合併し，予後や肝発癌率に関連することから血糖値のコントロールが極めて重要であるが，エネルギー量を変えず食事回数を増やすだけの就寝前夜食は血糖値を有意に低下させたことから糖尿病を合併した慢性肝疾患の食事療法として第一に選択すべき食事療法と考えられた。

E. 結論

慢性肝疾患，とくに肝硬変患者の肝発癌の抑制を目指した栄養療法を行うには，個々の患者の栄養摂取状況を把握した上でオーダーメイドな栄養治療を行うことが必要不可欠であり，耐糖能障害を合併した場合には積極的に就寝前夜食を併用すべきと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 鈴木 壱知，高田 洋，香川景政，桑山 肇，瀧沢義教，奥住裕二，川村憲弥，春

木宏介：検査前食のエネルギー代謝の及ぼす影響—血清遊離脂肪酸による検討—。肝臓 50(12), 736-737; 2009

2) Suzuki K, Kagawa K, Koizumi K, Suzuki K, Katayama H, Sugawara M. Effects of late evening snack on diurnal plasma glucose profile in patients with chronic viral liver disease. Hepatol Res. 2010;40:887-893

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