

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
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）

1. 肝硬変患者におけるエネルギー代謝異常についての臨床研究
2. 肥満関連肝発癌モデルにおける分岐鎖アミノ酸の抑制効果に関する基礎的研究

研究分担者 森脇久隆

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・教授

研究要旨：

1. 【目的】 エネルギー低栄養状態は肝硬変患者の予後や生活の質を悪化させ、その指標である呼吸商が 0.85 以下の患者では、特に有意に予後不良である。また、呼吸商の低下した患者への LES (Late evening snack) 施行によって、肝機能や生活の質の改善が報告されている。しかし、呼吸商の測定には間接カロリーメーターという高価な機器を使用するため、日常臨床で広く一般に行えない。そのため、呼吸商の代替となりうるパラメータについて検討を行った。また、Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) や Leptin はエネルギー代謝に関与しており、これらサイトカインとの関連についても検討した。【方法】 対象は岐阜大学医学部附属病院消化器内科入院中の肝硬変患者。検査前夜 18 時より絶食とし、検査当日午前 7 時から 9 時の安静臥床時に間接カロリーメーターを用いて呼吸商を測定した。また同時に血液検査、熟練した栄養士による身体計測を行った。呼吸商及び得られたパラメータについて検討した。【結果】 1. 呼吸商に対し、%AC (arm circumference)、%AMC (arm muscle circumference) に正の相関が認められたが、血液学的パラメータや他の身体計測値と有意な相関が認められなかった。2. 予後の指標となる呼吸商 0.85 に対する各々の予測値は、%AC 93.4 (90%CI: 82.8-99.6)、%AMC 94.2 (90%CI: 82.5-100.4) であった。3. %AC=95 より得られた呼吸商で患者を層別化し累積生存率を算出したところ有意差が認められた。4. TNF- α は、肝硬変患者では健康人より有意に高値であり、さらに肝硬変患者では Child 指数の悪化に伴い上昇し、呼吸商と負の相関を認めた。5. Leptin は肝硬変患者と健康人間に差は認めなかったが、BMI との相関を認めた。【考察及び結論】 %AC、%AMC は呼吸商の代替として肝硬変患者におけるエネルギー障害の指標として用いると考えられた。特に呼吸商 0.85 未満に相当する %AC 95 未満の患者において、LES 導入望ましいと考えられた。また、TNF- α は、肝硬変患者でエネルギー代謝異常との関連が示唆された。

2. 【目的】 C 型慢性肝疾患患者において肝発癌は患者の予後・QOL に大きな影響を及ぼす。近年臨床研究において、肥満合併肝硬変患者にて上昇した発癌リスクを分岐鎖アミノ酸 (Branched Chain Amino Acids: BCAA) 顆粒が抑制すると報告されている。今回肥満関連肝発癌モデルを用いて、BCAA の発癌抑制効果に関する検討を行った。【方法】 C57BL/KsJ-db/db (db/db) マウスを用いて chemical carcinogen

として diethylnitrosamine を用い肥満関連肝発癌モデルを作製し、BCAA の発癌抑制効果および機序について検討を行った。【結果】 BCAA 投与群では、有意に ALT ($p < 0.01$) が低値、肝腫瘍発生率は低値 ($p < 0.05$) であった。さらに、有意に肝脂肪蓄積を抑制、線維化抑制を認め、インスリン抵抗性の改善を認めた。

【考察及び結論】 肥満関連肝発癌モデルマウスにおいて BCAA を投与することで、肝腫瘍発生を抑制し、そのメカニズムとしてインスリン抵抗性の改善、肝への脂肪蓄積の抑制が考えられた。

共同研究者

白木 亮・岐阜大学医学部附属病院第一内科・助教

岩砂淳平・岐阜大学医学部腫瘍制御学講座消化器病態学分野・大学院生

寺倉陽一・岐阜大学医学部腫瘍制御学講座消化器病態学分野・大学院生

1. 肝硬変患者におけるエネルギー代謝異常についての臨床研究

A. 研究目的

肝臓は消化吸収された栄養素の代謝制御の中心的役割を担う臓器であり、肝硬変患者では蛋白質-エネルギー低栄養状態 (PEM: protein-energy malnutrition) が高頻度に出現する。またこの状態が、患者の予後あるいは生活の質 (QOL: quality of life) に影響を及ぼすことが報告されている。

エネルギー代謝状態や栄養状態は、間接熱量計や身体計測、血液検査などによって評価される。間接熱量計で測定される肝硬変患者のエネルギー代謝では、呼吸商 (non-protein respiratory quotient: npRQ) の低下・炭水化物の燃焼率 (%CHO) の低下・脂肪の燃焼率 (%FAT) の亢進が認められ、呼吸商の低下は予後との相関を認める。

一方、呼吸商の低下した患者への就寝前食 (LES: Late evening snack) 施行によって、呼吸商・肝機能・QOL の改善が報告されており、欧米および日本の栄養ガイドラ

インでも推奨されている。しかしながら呼吸商の測定には間接カロリーメーターという高価で特殊な機械が必要であるため、日常臨床で広く一般に行えない。

そのため今回、呼吸商にかわって、日常臨床にて用いる生化学的あるいは身体的パラメータについて検討を行った。

また、Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) や Leptin は、食欲不振やエネルギー代謝の亢進などをもたらすサイトカインであり、肝硬変患者の異常なエネルギー代謝状態とこれらサイトカインとの関連に付いても検討した。

B. 研究方法

岐阜大学医学部附属病院消化器内科入院中の肝硬変患者を対象とし、検査当日午前7時から9時の安静臥床時に間接カロリーメーターを用いて呼吸商を測定した。また同時に各種血液検査 (血算・アルブミン・総ビリルビン・総コレステロール・プロトロンビン時間・遊離脂肪酸・分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比・TNF- α ・Leptin など)

を行い、熟練した管理栄養士により、身長・体重・体格指数(BMI: body mass index)・上腕周囲長(AC: arm circumference)・上腕三頭筋部皮下脂肪厚(TSF: triceps skinfold thickness)・上腕筋囲(AMC: arm muscle circumference)を測定した。

C. 研究結果

1. 呼吸商に対し、%AC、%AMC に正の相関が認められた(図1)。

2. 予後の指標となる呼吸商 0.85 に対する各々の予測値は、%AC 93.4 (90%CI: 82.8-99.6)、%AMC 94.2 (90%CI: 82.5-100.4)であった。

3. %AC=95 より得られた呼吸商で患者を層別化し累積生存率を算出したところ有意差が認められた。

4. TNF- α は、肝硬変患者では健康人より有意に高値であり、さらに肝硬変患者ではChild 指数の悪化に伴い上昇し、呼吸商と負の相関が認められた(図2)。

5. Leptin は肝硬変患者と健康人間に差は認めなかったが、BMI との相関を認めた。

D. 考察

肝臓は、栄養素・エネルギーの代謝の中心臓器であるため、肝硬変患者では PEM が高頻度に出現する。近年肝硬変患者において PEM と予後との関係が報告され、さらに栄養治療介入による予後の改善が得られるため、各種ガイドラインでも栄養治療が推奨されている。

間接カロリーメーターで測定される呼吸商は、肝硬変患者のエネルギー栄養状態を評価可能であり、LES 導入の指標として有用なパラメータとされている。しかし、間接カロリーメーターという特殊で高価な機器を用いる必要があり、代替マーカーが必要とされている。

呼吸商との相関は、身体計測値で

は%AC・%AMC で認められた。AC より得られた呼吸商で患者を層別化し累積生存率を算出したところ有意差が認められ、また AC が、身体計測方法の標準化により検査者間での誤差を最小とされることより、実地臨床では呼吸商の代替となるエネルギー代謝パラメータは、簡便性の上でも%AC が推奨されると考えられた。

また、TNF- α は、肝硬変患者では健康人より有意に高値であり、さらに肝硬変患者ではChild 指数の悪化に伴い上昇し、呼吸商と負の相関を認めた。

E. 結論

%AC は、エネルギー栄養状態の指標である呼吸商の代替マーカーとなりうることが示唆された。各種ガイドラインでは、呼吸商が0.85未満ではLES導入を推奨しており、本研究の結果より呼吸商 0.85 未満に相当する%AC 95 未満の患者において、LES 導入望ましいと考えられた。

今後、さらに症例数を増やした前向き試験の施行や、LES 導入の効果判定として短期間で評価できるパラメータの検討が課題と考えられた。

F. 健康危惧情報

特になし。

2. 肥満関連肝発癌モデルにおける分岐鎖アミノ酸の抑制効果に関する基礎的研究

A. 研究目的

肝臓は消化吸収された栄養素の代謝制御の中心的役割を担う臓器であり、肝臓への栄養の過剰負荷は肝機能を修飾し障害をもたらす。C型慢性肝疾患患者において約30%に肥満を認め、肥満と肝臓の炎症・線維化・癌化との関連について明らかにされつつある。さらに長期の分岐鎖アミノ酸(Branched Chain Amino Acids: BCAA)顆粒療法が肝癌

発生に及ぼす影響を検討したところ、肥満合併肝硬変患者にて上昇した発癌リスクをBCAAは抑制すると報告されている。

今回、肥満関連肝発癌モデルを用いてBCAAの発癌抑制効果およびメカニズム解析をおこなった。

B. 研究方法

4週間齢の雄のC57BL/KsJ-db/db (db/db)マウスを用いChemical carcinogenとしてdiethylnitrosamine (DEN)を使用した。実験開始34週に6時間絶食の後に犠死、臓器重量測定(内臓脂肪量は精巣周囲、後腹膜)、組織の肉眼的観察、HE染色、Sudan III染色、Azan染色、PCNA染色、肝TG定量(Folch法)、肝hydroxyproline定量、血清ALT測定、血糖測定、血清インスリン測定(ELISA)、血清BCAA測定を行った。

C. 研究結果

臓器重量は体重、肝重量、腎重量、脾重量で有意差を認めなかった。肝腫瘍発生率はBCAA投与群では非投与群より有意に低値であった(表1)。血清ALT値・肝TG定量・肝hydroxyproline定量・血清インスリン値・血糖値はBCAA投与群では非投与群より有意に低値であった。また、肝組織にてPCBA陽性細胞数はBCAA投与群では非投与群より有意に低値であった。

D. 考察

肥満関連肝発癌モデルマウスにおいてBCAAを投与することで、肝腫瘍発生を抑制した。そのメカニズムとしてインスリン抵抗性の改善、肝への脂肪蓄積の抑制の結果、肝の炎症・線維化の抑制に寄ると考えられた。

なお、肥満関連大腸発癌モデルマウスにおいてBCAA投与により、大腸腫瘍発生を抑

制した。そのメカニズムとしてインスリン抵抗性の改善が考えられ、BCAAの普遍的な作用と示唆された。

E. 結論

BCAAはインスリン抵抗性を改善することにより肝腫瘍発生を抑制することが示唆された。また酸化ストレスを軽減する可能性もあり今後さらなる検討が必要である。

F. 健康危惧情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Shimizu M, Shirakami Y, Iwasa J, Shiraki M, Yasuda Y, Hata K, Hirose Y, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Supplementation with branched-chain amino acids inhibits azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ-db/db mice. Clin Cancer Res. 2009 May 1;15(9):3068-75.

2) Shiraki M, Terakura Y, Iwasa J, Shimizu M, Miwa Y, Murakami N, Nagaki M, Moriwaki H. Elevated serum tumor necrosis factor-alpha and soluble tumor necrosis factor receptors correlate with aberrant energy metabolism in liver cirrhosis. Nutrition. 2010 Mar;26(3):269-75.

3) Iwasa J, Shimizu M, Shiraki M, Shirakami Y, Sakai H, Terakura Y, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Dietary supplementation with branched-chain amino acids suppresses diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic

C57BL/KsJ-db/db mice. Cancer Sci. 2010 Feb;101(2):460-7.

4) 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.

2. 学会発表

1) 第38回日本肝臓学会西部会 2009年12月4日 鳥取県米子市 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)導入の指標についての検討 白木亮、寺倉陽一、森脇久隆

2) 第25回日本静脈経腸栄養学会 2010年2月25日 千葉県幕張 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 寺倉陽一、白木亮、西村佳代子、岩砂淳平、村上啓雄、森脇久隆

3) 第46回日本肝臓学会総会 2010年5月28日 山形県山形市 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 寺倉陽一、白木亮、岩砂淳平、村上啓雄、森脇久隆

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

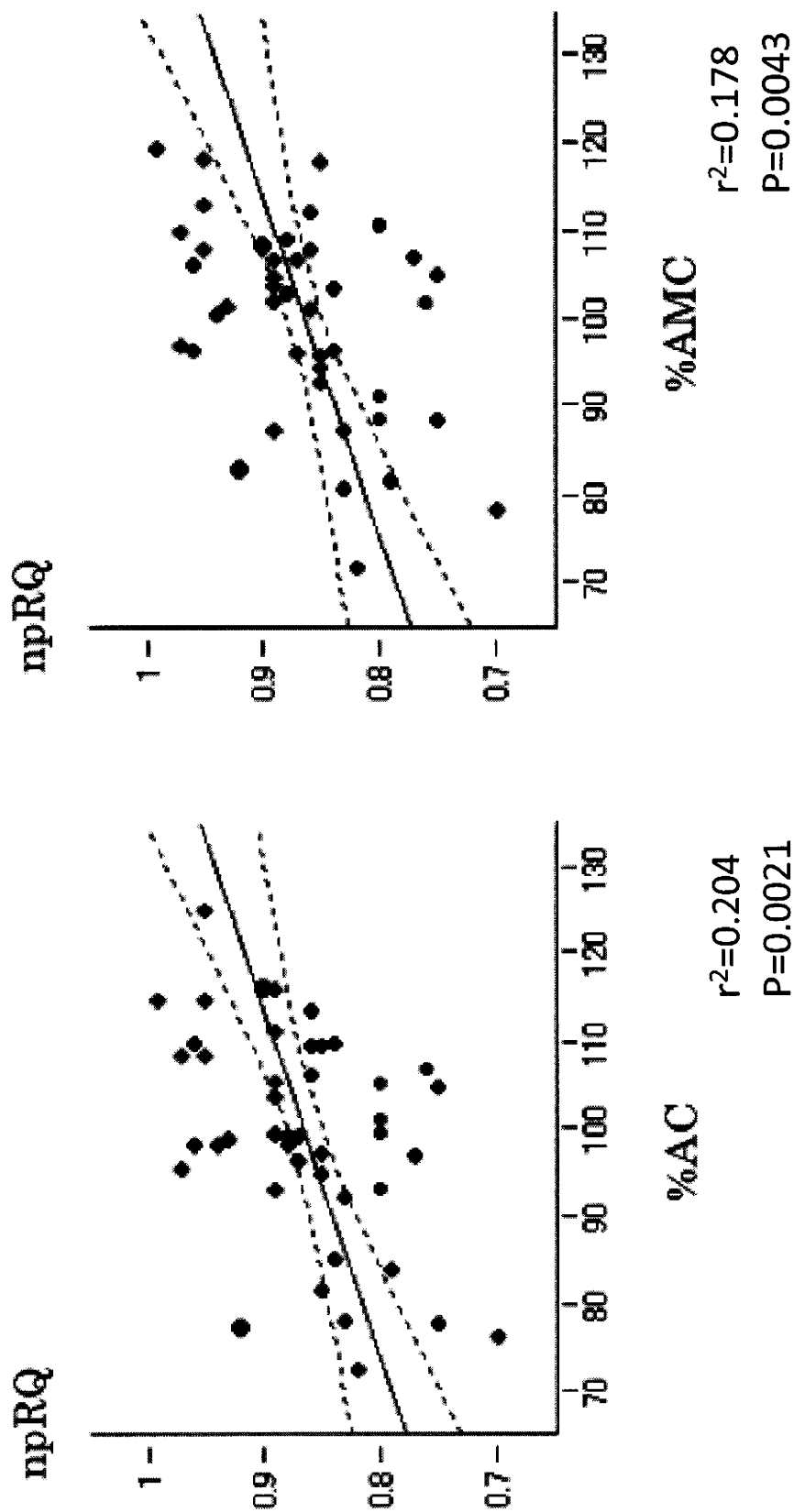
2. 実用新案登録

特になし

3. その他

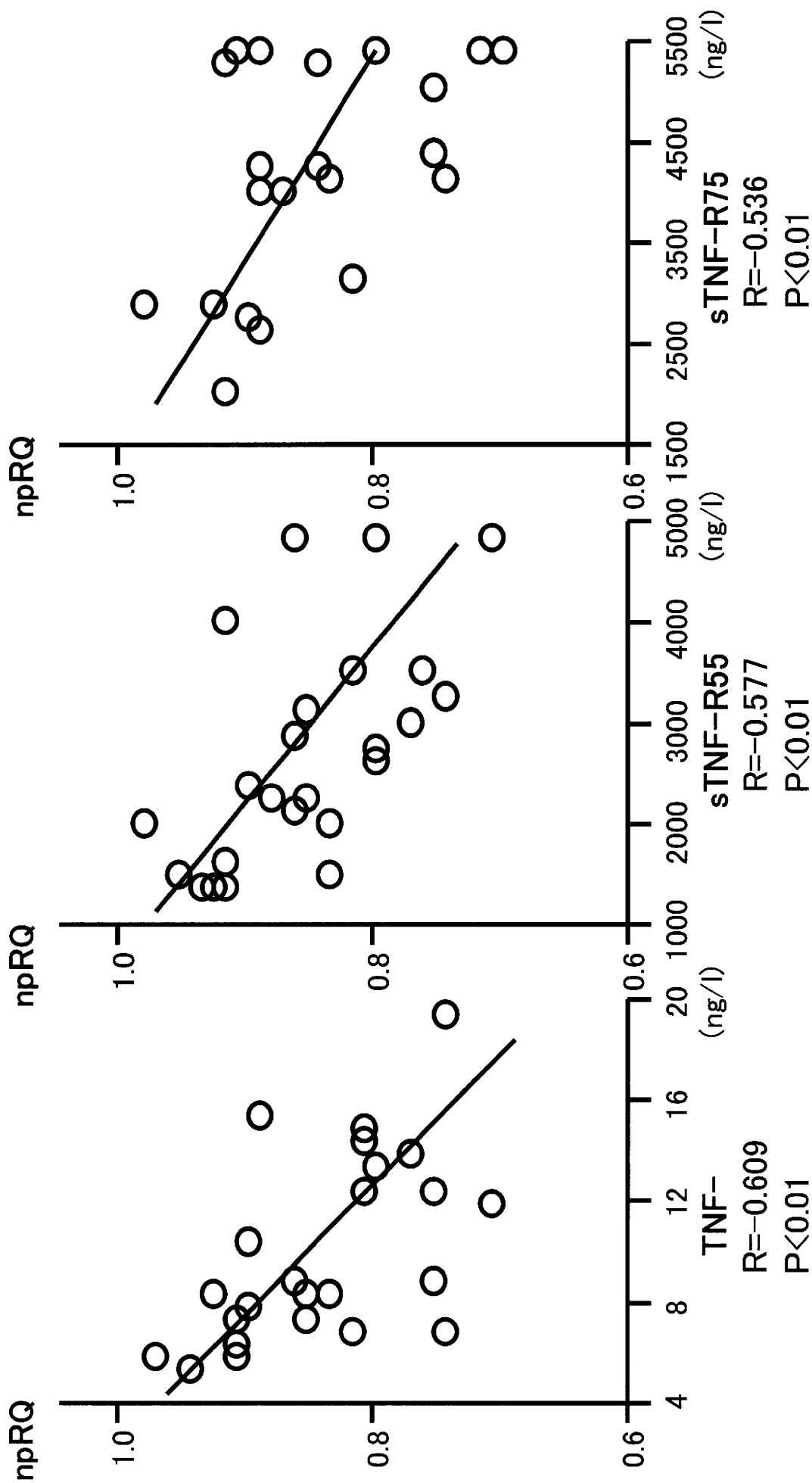
特になし

図1) 呼吸商と%AC・%AMCとの相関



Terakura Y, et al. J Nutr Sci Vitaminol. 2010 56:372-379.

図2)肝硬変患者でのTNF- α ・sTNF-R55・sTNF-R75とnpRQの関係



Shiraki M, et al. Nutrition. 2010 Mar;26(3):269-75.

表1) 肝腫瘍発生率

Group no.	mice	diet	Treatment	No. of mice	Incidence	Multiplicity (no. of neoplasms/ mouse) (mean±SD)			Foci (mean±SD)
						Total	Adenoma	Adenocarcinoma	
A	db/db	CRF-1	DEN	10	6/10 (60%) ^{ab}	1.0±1.05 ^a	0.9±1.10	0.1±0.32	14.4±4.40 ^{ac}
B	db/db	casein	DEN	11	8/11 (72.7%) ^a	1.73±1.27 ^a	1.45±1.13	0.27±0.47	19.1±5.68
C	db/db	BCAA	DEN	11	2/11 (18.2%)	0.18±0.40	0.18±0.40	0	9.64±5.12
D	db/db	BCAA	saline	5	0/5 (0%)	0	0	0	5.40±0.54

^ap < 0.05, significantly different from group C.

^bp < 0.01, significantly different from group D.

^cp < 0.001, significantly different from group D.

Iwasa J, et al. Cancer Sci. 2010 Feb;101(2):460-7.

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）

多施設共同実態調査による肝硬変患者の病態と実態調査

研究分担者 加藤章信 盛岡市立病院病院長

研究要旨

肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドラインの作成に当たり、全国的な肝硬変の栄養病態を明らかにする必要があると考えられ、今回多施設での肝硬変の成因別の栄養病態を検討した。対象症例としては腹水が無くかつ肝癌既往のない 448 例を対象とした。肝硬変の成因は HCV の占める割合が最も多くまた BMI25 以上の肝硬変は 32.4%に認められた。

成因別に BMI の差異を検討すると BMI25 以上の肥満傾向のある肝硬変は HCV、HBV に比して、アルコール性、その他の成因による肝硬変での BMI が高い傾向にあった。

さらに肝硬変の病態を性差により分けて検討すると成因では HCV、HBV には性差が無くアルコール性は男性が、NASH を含むその他の成因では女性が多い傾向を示した。BMI による層別解析では BMI25 未満では BMI25 以上に比べ高齢で肝癌の既往も多い傾向を示した。肝癌既往による層別解析では肝癌の既往のある群は既往のない群に比し、男性が多く高齢でアルブミン、血小板、血清脂質が低く血液アンモニア濃度が高く、肝の予備能の低下した症例が多くみられた。

A. 研究目的

肝臓は栄養代謝の中心臓器であり、肝硬変では糖質、脂質、蛋白質・アミノ酸代謝を含めた多くの栄養代謝障害が高率に存在することが報告されている。従って栄養療法は肝硬変治療の基本となる。

肝硬変では種々の栄養代謝障害により、骨格筋の筋肉量の減少や、体脂肪の減少に伴う痩せた体格が典型的であると考えられてきた。しかし近年、我が国は飽食の時代といわれるようになり、肥満者の増加が問題とされている。肝硬変ではこの時代的な

背景のもとに、体格を含めてどのような栄養病態であるかについては明らかではない。肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドラインの作成に当たっては、全国的な肝硬変の栄養病態を明らかにする必要があると考えられ、今回多施設での肝硬変の栄養病態を検討した。

対象症例としては腹水が無くかつ肝癌既往のない 448 例を対象とした。肝硬変の成因は HCV の占める割合が最も多くまた BMI25 以上の肝硬変は 3 割に認められた。また成因別に BMI の差異を検討すると

BMI25 以上の肥満傾向のある肝硬変は HCV、HBV に比して、アルコール性、その他の成因による肝硬変での BMI が高い傾向にあった。今回の検討ではこれらの対象症例を中心として肝癌の既往の有無で病態に差がないか、さらには肝癌の既往のある肝硬変での病態の特徴について検討した。肝癌の既往の有無により病態に差がないか否か検討することで、肝硬変の病態をより明らかにし肝発癌を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドラインを作成することに寄与することを目的としている。

B. 研究方法

全国 16 施設（北海道：旭川医科大学、東北：岩手医科大学、関東：獨協大学越谷病院、東海大学八王子病院、杏林大学、中部：岐阜大学、三重大学、MIWA 内科胃腸科 Clinic、近畿：大阪市立大学、関西医科大学、大阪厚生年金病院、兵庫医科大学、中国・四国：愛媛大学、川崎医科大学、九州：久留米大学、別府医療センター）に 2007 年 5・6 月に外来受診をした肝硬変患者を対象とした。肝硬変の診断は腹部超音波検査、CT 等の画像検査や肝組織検査、血液生化学検査などにより総合的に診断した。

方法は統一シートを作成し、BMI (body mass index)、肝硬変の成因、各種血液生化学検査、肝性脳症、浮腫・腹水の有無および肝細胞癌の既往を記入した。解析は未記入項目のある症例はその項目の解析対象から除外し解析を行った。また BMI の項目においては腹水有りの症例を除外した。統計検定は JMP version 5 を用いた。

C. 研究結果

(1) 患者背景 総症例数は 733 例(男性：366 例、女性 367 例、平均年齢 66.6 歳)であり、そのうち、腹水を有する症例は 110 例で、肝癌の既往を有する症例が 211 例であった。今回の検討では BMI を検討項目に入れること、また肝癌の栄養代謝障害への影響を除くことを目的に、対象症例としては腹水が無くかつ肝癌既往のない 448 例を対象とした。対象症例の詳細について表に示す。

患者背景

総症例数 733例

項目	調査時点	症例数 (例)
性別:男/女	例	366/367 (49.9%/50.1%)
年齢	例	66.6±9.9
BMI (男)	kg/m ²	23.44±3.89
血清アルブミン	g/dl	3.49±0.58
総ビリルビン	mg/dl	1.30±1.10
血小板数	10 ³ /μl	9.98±8.88
空腹血糖	mg/dL	118.2±45.1
トリグリセリド	mg/dl	86.9±44.4
総コレステロール	mg/dl	148.2±34.4
血清アンモニア	μg/dl	67.1±38.8
合計		3,702±1.87
血清:男/女	例	81/843 (11.2%/88.8%)
腹水:男/女	例	110/814 (16.2%/84.0%)
肝臓癌:男/女	例	211/810 (28.3%/71.7%)

数値は例数(割合)またはmean±S.D.

6

肝硬変の成因別に対象症例を検討すると、HCV 293 例(65.4%)、HBV 43 例(9.6%)、アルコール性 56 例(12.5%)、その他(自己免疫性肝炎、PBC、NASH 等) 56 例(12.5%)の割合であった。

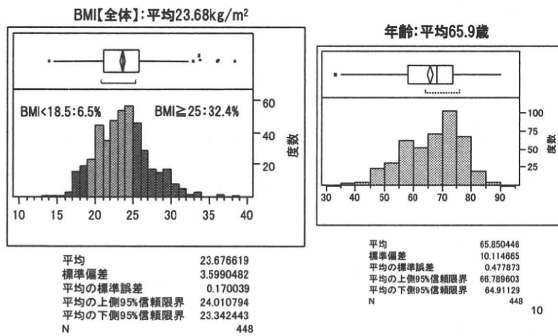
(2) BMI の分布

対象症例の BMI の分布は図に示すように全症例の平均 BMI は 23.68kg/m² であり、BMI>25 の割合は 32.4%、BMI<18.5 は 6.5%と症例の 30%は軽度肥満を示した。HCV293 例における平均 BMI は 23.36kg/m² であり、BMI>25 の割合は 29.4%、BMI<18.5 は 7.2%であり、HBV43 例の平均 BMI は 23.66kg/m² であり、BMI>25 の割合は 30.2%、BMI<18.5 は 7.0%であった。

アルコール性 56 例の平均 BMI は

24.45kg/m² であり、BMI>25 の割合は 42.9%、BMI<18.5 は 7.1% であり、その他の成因による肝硬変 56 例の BMI は 24.58kg/m² であり、BMI>25 の割合は 39.3%、BMI<18.5 は 1.8% であった。

BMI分布/年齢分布
腹水なし、かつ肝癌既往なし 448例



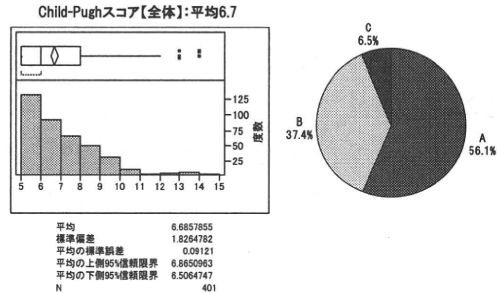
(3) 肝硬変の重症度分布

対象症例の重症度の分布は図に示すように Child-Pugh 分類の grade A が 56.1%、grade B が 37.4%、grade C が 6.5% で grade A・B で 90%以上の割合を占める構成である。

肝硬変の成因別に重症度分布を検討すると、HCV では grade A が 60.5%、grade B が 35.9%、grade C が 3.6%、HBV では grade A が 48.8%、grade B が 39.5%、grade C が 11.6%、アルコール性では grade A が 52.5%、grade B が 40.7%、grade C が 6.8%、その他では grade A が 45.1%、grade B が 39.2%、grade C が 15.7%の割合であった。

肝硬変重症度分布:全体

肝癌既往なし 401例



(4) 肝癌既往による層別解析

対象症例を肝癌の既往に有無により 2 群に分け、各々の病態の差異を検討した。その結果、肝癌の既往のある群では有意差をもって男性 (p=0.0045)が多く、年齢は高値 (p<0.001)、血清アルブミン値は低く (p=0.0038)、血液アンモニア濃度は高い (p=0.0039)という結果であった。さらに、BMI の分布は肝癌の既往がある群では BMI=22.76、肝癌の既往のない群では BMI=23.68 でありどちらの群も BMI が特徴的に高いというわけではないが、肝癌の既往のある群の方が低いという結果であった。

肝癌既往による層別解析

(解析対象 721例)

項目	肝癌既往				p値	検定法
	有り N=211 (29.3%)	無し N=510 (70.7%)	有病率 (%)	無病率 (%)		
性別/性	117/94 (55.0%/44.0%)	241/269 (47.3%/52.7%)	55.0	47.3	<0.0045*	
年齢 (歳)	62.5±7.9	61.5±10.3	62.5	61.5	<0.0001*	
血清アルブミン (g/dl)	3.29±0.84	3.83±0.80	3.29	3.83	<0.0038*	
総ビリルビン (mg/dl)	1.27±0.82	1.31±1.20	1.27	1.31	n.s.	
血小板数 (万/μl)	8.10±4.19	10.89±10.27	8.10	10.89	<0.022*	
国際標準化インジケータ (mg/dl)	120.2±46.7	118.9±46.0	120.2	118.9	n.s.	
トリプルP (mg/dl)	83.1±38.0	81.1±48.0	83.1	81.1	<0.042*	
尿素窒素 (mg/dl)	142.2±38.9	150.7±38.0	142.2	150.7	<0.0033*	
血清アミロイドA (μg/dl)	82.8±39.3	84.8±38.9	82.8	84.8	<0.028*	
PT (秒)	8.80±2.84	8.50±2.49	8.80	8.50	n.s.	
胆石/胆	31/180 (14.7%/78.3%)	80/480 (16.7%/76.2%)	14.7	16.7	n.s.	
胆管/胆	48/189 (22.7%/77.3%)	82/448 (18.3%/67.8%)	22.7	18.3	<0.0001*	
肝臓腫大/胆	-	-	-	-	-	-

数値は例数(割合)またはmean±S.D.
*) a: t test, b: Welch's test, c: x square test
*)2) 腹水有り症例を除く

(5) 性差別の BMI 層別解析

肝癌の既往が男性に多かったことから、

性差を分けて検討した。

腹水症例を除く全症例の平均 BMI は 23.44kg/m² であり、男性の BMI の平均は 23.43、女性の BMI の平均は 23.45 と差がなかった。HCV424 例における平均 BMI は 23.11kg/m² であり、男性の BMI の平均は 22.95、女性の BMI の平均は 23.23 と差がなかった。HBV60 例における平均 BMI は 23.39kg/m² であり、男性の BMI の平均は 23.38、女性の BMI の平均は 23.42 と HCV 同様に差がなかった。アルコール性 66 例における平均 BMI は 24.39kg/m² であり、男性の BMI の平均は 24.50、女性の BMI の平均は 23.75 と男性で高値の傾向を示した。

男性における BMI 別の層別解析を行った。その結果 BMI>25 の群(92 例)は BMI<25 の群(206 例)に比し、有意に高齢(p=0.006)で、血小板が低く(p=0.001)、血液アンモニア濃度が高値(p=0.009)であった。肝癌の既往は BMI>25 の群で 20.9%、BMI<25 の群で 33.7%であった。

女性における BMI 別の層別解析では BMI>25 の群((87 例)は BMI<25 の群(226 例)に比し、年齢や血小板数に有意さはないものの肝癌の既往は BMI>25 の群で 16.1%、BMI<25 の群で 26.4%の成績であった。

BMIによる層別解析(女性)

(解析対象 315例)

項目	年齢	年齢標準偏差	調査時点BMI		p値	検定法
			25未満 n=226 (72%)	25以上 n=87 (28%)		
年齢	66.7 ^{a)}	23.45±3.91	23.43±3.84	67	226	0.006
年齢	66	23.43±3.9	23.38±3.8	67	226	0.5
血清アルブミン	37.46	3.29±0.59	3.22±0.66	66	226	0.5
血清アンモニア	36.02	1.33±0.69	1.22±0.66	66	226	0.5
血小板数	357.12	122.9±31.04	122.9±31.04	67	226	0.4
血清総ビリルビン	1.04	1.12±0.33-1	1.12±0.33-1	72	226	0.6
血清アミラーゼ	100.02	85.1±23.5	85.1±23.5	72	226	0.5
血清γ-GTP	166.02	150.7±32.2	150.7±32.2	66	226	0.5
血清α-LP	149.02	81.4±27.3	81.4±27.3	67	226	0.5
胆石	100	2.27±1.25	2.27±1.25	67	226	0.5
既往：肝/胆	100	1.9/29(14.8%)	1.7/21(9.9%)	67	226	0.5
既往：腎/胆	100	0.0/0(0%)	0.0/0(0%)	67	226	0.5
既往：胆/胆	100	7.6/24(23.8%)	7.6/24(23.8%)	67	226	0.007

数値は例数(割合)またはmean±S.D.
a) a: t test, b: Welch's test, c: x square test
+2) 腹水有り症例を除く

18

BMIによる層別解析(男性)

(解析対象 299例)

項目	年齢	年齢標準偏差	調査時点BMI		p値	検定法
			25未満 n=206 (69%)	25以上 n=92 (31%)		
年齢	66.7 ^{a)}	23.43±3.8	23.43±3.8	92	206	0.5
年齢	66	23.43±3.8	23.38±3.8	92	206	0.006
血清アルブミン	37.46	3.29±0.59	3.29±0.59	92	206	0.5
血清アンモニア	36.02	1.33±0.69	1.33±0.69	92	206	0.5
血小板数	357.12	122.9±31.04	122.9±31.04	92	206	0.001
血清総ビリルビン	1.04	1.12±0.33-1	1.12±0.33-1	91	206	0.4
血清アミラーゼ	100.02	85.1±23.5	85.1±23.5	92	206	0.5
血清γ-GTP	166.02	150.7±32.2	150.7±32.2	92	206	0.5
血清α-LP	149.02	81.4±27.3	81.4±27.3	92	206	0.5
胆石	100	2.27±1.25	2.27±1.25	92	206	0.5
既往：肝/胆	100	2.2/27(12.7%)	1.1/9(12.0%)	92	206	0.5
既往：腎/胆	100	0.0/0(0%)	0.0/0(0%)	92	206	0.5
既往：胆/胆	100	8.8/26(26.7%)	7.9/21(23.7%)	92	206	0.001

数値は例数(割合)またはmean±S.D.
a) a: t test, b: Welch's test, c: x square test
+2) 腹水有り症例を除く

17

(6) 性差別の肝癌既往の有無による層別解析

男性における肝癌既往の有無による層別解析を行った。その結果肝癌既往を有する群(117 例)は肝癌の既往のない群(241 例)に比し、有意に高齢(p=0.0001)で、血清アルブミンが低値(p=0.01)、であった。肝癌の既往を有する群の BMI の平均は 22.66 で既往を有さない群の BMI の平均 23.72 に比し低値であった。

女性における肝癌既往の有無による層別解析の結果、肝癌既往を有する群(94 例)は肝癌の既往のない群(269 例)に比し、男性同様に有意に高齢(p=0.0044)で、血清アルブミンも低値(p=0.03)、であった。肝癌の既往を有する群の BMI の平均は 22.88 で既往を有さない群の BMI の平均 22.64 と有意差はなかった。

肝臓既往による層別解析(女性)

(解析対象 363例)

項目	全例 n=363	有病率 %	肝臓既往				
			既往 n(%)	既往率 %	無し n(%)	有病率 %	
年齢	363	64.5±16.8	70(19.3%)	64	65.4±16.2	206(57.0%)	<0.0001 >
BMI (kg/m ²)	363	23.4±4.3	214	23.2±4.0	149	23.6±4.7	<0.0001 >
血清アルブミン	363	3.4±0.5	194	3.37±0.57	169	3.42±0.54	<0.0001 >
血小板	363	1.2±0.1	162	1.22±0.10	201	1.22±0.12	<0.0001 >
血清アンモニア	363	1.0±0.2	162	0.98±0.19	201	1.02±0.19	<0.0001 >
血清総ビリルビン	363	1.1±0.3	162	1.14±0.33	201	1.15±0.32	<0.0001 >
血清AST	363	47.5±23.5	162	47.3±23.2	201	47.7±23.7	<0.0001 >
血清ALT	363	147.5±83.6	162	139.4±83.4	201	155.5±84.9	<0.0001 >
血清γ-GTP	363	52.5±33.8	162	52.3±33.3	201	52.8±33.4	<0.0001 >
血清ALP	363	3.0±1.2	162	3.0±1.2	201	3.07±1.26	<0.0001 >
胆石	363	23.2±18.1%	162	20.4±16.8%	201	23.7±18.1%	<0.0001 >
糖尿病	363	10.2±13.2%	162	9.2±13.2%	201	10.9±13.2%	<0.0001 >
高血圧	363	48.2±23.2%	162	49.7±23.2%	201	46.7±23.2%	<0.0001 >
肝臓既往/無	363	64.5±16.8	162	100	201	0	<0.0001 >

数値は例数(割合)またはmean±S.D.
*) a: t test, b: Welch's test, c: x square test
*) 2) 数値有り症例を除く

22

肝臓既往による層別解析(男性)

(解析対象 358例)

項目	全例 n=358	有病率 %	肝臓既往				
			既往 n(%)	既往率 %	無し n(%)	有病率 %	
年齢	358	64.5±16.8	256	66.3±16.2	102	62.3±11.4	<0.0001 >
BMI (kg/m ²)	358	23.4±4.3	206	23.2±4.0	152	23.2±3.7	<0.0001 >
血清アルブミン	358	3.4±0.5	195	3.41±0.52	163	3.34±0.55	<0.0001 >
血小板	358	1.2±0.1	155	1.22±0.10	203	1.22±0.12	<0.0001 >
血清アンモニア	358	1.0±0.2	155	0.94±0.19	203	1.02±0.27	<0.0001 >
血清総ビリルビン	358	1.1±0.3	155	1.12±0.33	203	1.12±0.32	<0.0001 >
血清AST	358	47.5±23.5	155	46.9±23.5	203	48.4±24.3	<0.0001 >
血清ALT	358	147.5±83.6	155	144.4±83.3	203	151.9±84.2	<0.0001 >
血清γ-GTP	358	52.5±33.8	155	52.3±33.3	203	52.8±34.1	<0.0001 >
血清ALP	358	3.0±1.2	155	3.0±1.2	203	3.07±1.26	<0.0001 >
胆石	358	23.2±18.1%	155	21.3±17.8%	203	25.1±18.1%	<0.0001 >
糖尿病	358	10.2±13.2%	155	9.7±13.2%	203	10.5±13.2%	<0.0001 >
高血圧	358	48.2±23.2%	155	49.7±23.2%	203	46.7±23.2%	<0.0001 >
肝臓既往/無	358	64.5±16.8	155	100	203	0	<0.0001 >

数値は例数(割合)またはmean±S.D.
*) a: t test, b: Welch's test, c: x square test
*) 2) 数値有り症例を除く

21

D. 考察

肝臓既往を視野に入れた肝臓既往の栄養ガイドラインの作成を目的として、全国的な肝臓既往の栄養病態を明らかにするために多施設での肝臓既往の成因別の栄養病態を検討した。対象の 448 例の肝臓既往の成因は HCV の占める割合が 65.4% と最も多くまた BMI25 以上の肝臓既往は 32.4% (145 例) に認められた。

成因別に BMI の差異を検討すると BMI25 以上の肥満傾向のある肝臓既往は HCV (29.4%)、HBV (30.2%) に比して、アルコール性 (42.9%)、その他の成因による肝臓既往 (39.3%) での BMI が高い傾向にあった。

成因別に Child-Pugh 分類による重症度を比較すると重症度の grade B+C の割合は HCV 39.5%、HBV 51.2%、アルコール性

47.5%、その他の成因 54.9% であり、重症度の分布と BMI の程度とは明らかな相関関係はないと考えられた。

さらに肝臓既往の病態を性差により分けて検討した。

性差別の成因では HCV、HBV には性差が無くアルコール性は男性が、NASH を含むその他の成因では女性が多い傾向を示した。

BMI による層別解析では BMI25 未満では BMI25 以上に比べ高齢で肝臓既往も多い傾向を示した。

肝臓既往による層別解析では肝臓既往のある群は既往のない群に比し、男性が多く高齢でアルブミン、血小板、血清脂質が低く血液アンモニア濃度が高く、肝臓既往の低下した症例が多くみられた。

近年、肝臓既往に伴う肝臓既往症例の増加があり、ことに HCV 症例では肝臓既往からの発癌率が年率 7% と高率であることが注目されている。肝臓既往症例での肝臓既往の促進因子としては HCV または HBV が陽性であること、男性であること、肝臓既往の安定がないこと、糖代謝異常があること、さらに肥満などの因子が上げられている。

肝臓既往の既往例を性差や BMI の面に注目して検討したところ、前述のように、肝臓既往の既往例の病態的な特徴としては高齢の男性で、肝臓既往の重症度が高い症例であることが明らかとなった。BMI の面からは必ずしも BMI が 25 以上で肝臓既往の既往は多くなかった。このことが肥満の因子が肝臓既往の発癌促進因子であることを否定するものではなく、年齢や性差、肝臓既往様々な因子が肝臓既往に関与していることを示したものと理解される。肝臓既往を視野に入れた栄養ガイド

ドラインを作成する場合には、一律に肝硬変の至適エネルギー量を ESPEN のガイドラインを適応するのではなく年齢や性差、肝予備能も考慮に入れて、検討すべきであると考えられた。

E. 結論

多施設での肝硬変の成因別の栄養病態を検討したところ肝硬変の成因は HCV の占める割合が最も多くまた BMI25 以上の肝硬変は 32.4% (145 例) に認められた。

成因別に BMI の差異を検討すると BMI25 以上の肥満傾向のある肝硬変は HCV、HBV に比し、アルコール性、その他の成因による肝硬変) での割合が高い傾向にあった。

さらに肝硬変の病態を性差により分けて検討した。

成因では HCV、HBV には性差が無くアルコール性は男性が、NASH を含むその他の成因では女性が多い傾向を示した。

BMI による層別解析では BMI25 未満では BMI25 以上に比べ高齢で肝臓の既往も多い傾向を示した。

肝臓既往による層別解析では肝臓の既往のある群は既往のない群に比し、男性が多く高齢でアルブミン、血小板、血清脂質が低く血液アンモニア濃度が高く、肝の予備能の低下した症例が多くみられた。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 加藤章信, 鈴木一幸. 肝胆膵疾患の栄養療法. 薬局 2008; 59 臨時増刊号: 261-269 (2008)

2. 加藤章信: 肝性脳症. 「今日の治療指針」山口 徹編, 医学書院. 東京. 2008;393-394
3. 加藤章信: 末梢静脈栄養法. 「全科に必要な栄養管理 Q&A」東口高志編, 総合医学社. 東京. 2008;116-117
4. 加藤章信, 鈴木一幸: 身体計測. 「今日の病態栄養療法 改訂 2 版」渡辺明治編, 南江堂. 東京. 2008;17-20
5. 加藤章信: 食事療法. 「患者さんの質問に答える慢性肝疾患診療」松崎靖司編, 南山堂. 東京. 2008;22-26
6. 加藤章信, 鈴木一幸: 肝疾患, 経腸栄養剤ハンドブック A to Z 編集: 佐々木雅也, 幣憲一郎, 南江堂, 62-67, 2009
7. 加藤章信, 鈴木一幸: 肝硬変の栄養療法 日本医事新報 4421, 57-61, 2009
8. 加藤章信, 遠藤龍人, 鈴木一幸: ウイルス肝炎ガイドラインにおける栄養療法の位置づけと実際, 栄養-評価と治療 26(2), 120-123 2009
9. 遠藤龍人, 加藤章信, 鈴木一幸: 肝胆基礎からわかる疾病, 肝臓病-1, 臨床栄養 114(5), 444-447, 2009
10. 遠藤龍人, 加藤章信, 鈴木一幸: 基礎からわかる疾病, 肝臓病-2, 臨床栄養 114(7), 762-766, 2009
11. 遠藤龍人, 加藤章信, 鈴木一幸: 基礎からわかる疾病, 肝臓病-3, 臨床栄養 115(1), 4-8, 2009
12. 遠藤龍人, 加藤章信, 遠藤龍人: 肝硬変, Nutrition Care 2009, 秋季増刊 12, 115-123, 2009
13. 黒田英克, 柿坂啓介, 小野寺美緒, 牛尾晶, 宮本康弘, 佐原圭, 及川寛太, 葛西和博, 遠藤龍人, 滝川康裕, 加藤章信, 鈴木一幸: 肝臓合併肝硬変における分岐鎖アミ

ノ酸製剤の有用性, 消化器科 49(2), 202-207, 2009

14. 加藤章信, 遠藤龍人, 鈴木一幸: BCAAは果たして禁忌なのか, 肝胆膵 59(3), 477-482, 2009

15. 遠藤龍人, 俵万里子, 加藤章信, 鈴木一幸: 肝不全の輸液管理. Nutrition Care 2(6) 49-54, 2009

16. 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

17. 加藤章信, 鈴木一幸: 肝硬変, 薬局, 2010; 468-471

18. 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

19. 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

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, 2010; 総合医学社: 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. 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

GastroenterolHepatol, 2010; 25(9): 1550-1555

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

無し

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
分担研究報告書（平成 20～22 年度）

肝硬変の鉄代謝異常 —非トランスフェリン結合鉄の測定—

研究分担者 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

研究要旨：

本邦に多く存在する C 型慢性肝炎、アルコール性肝障害などの慢性肝疾患において、しばしば肝内鉄過剰蓄積が認められ、酸化ストレスを増強し、炎症、線維化、肝発癌に関与していると考えられている。また、最近、増加が問題となっている非アルコール性脂肪性肝疾患 (Nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) においても同様の病態が認められている。しかし、より進行した肝硬変における鉄過剰症の実態は明らかとなっていない。現在、慢性肝疾患における鉄過剰状態の評価は一般に血清フェリチンが有用なマーカーとなっているが、臓器障害を考える上では細胞毒性の強い非トランスフェリン結合鉄 (non-transferrin-bound iron: NTBI) を直接測定することが臨床的に重要と考えられる。しかし、その測定系が確立していないため鉄毒性の評価が不十分となっていた。本研究において、我々は metal-free high performance liquid chromatography system (HPLC) を用いて高感度な NTBI 測定系を確立し、肝硬変例の血清 NTBI が健常者または NAFLD 例と比較して有意に上昇し、鉄毒性が病態に関与していることを見出した。

研究協力者

大竹孝明 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 講師

共同研究者

佐々木勝則 旭川医科大学消化管再生修復医学講座 特任准教授

A. 研究目的

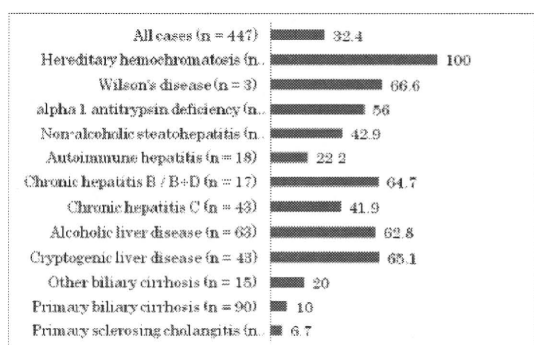
鉄は生体にとって必須の金属栄養素であるが、過剰状態になると反応性に富む自由鉄が増え、活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) を産生することによって細胞毒性を呈す

る。遺伝性ヘモクロマトーシスなどの高度鉄過剰症では肝障害だけでなく心不全、糖尿病、内分泌障害などの多臓器不全を引き起こす。C 型肝炎、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪性肝炎などの慢性肝疾患におい

ても軽度から中等度の肝内鉄過剰蓄積が認められ、肝細胞内の過剰な不安定自由鉄が酸化ストレスを増強し、炎症、線維化、肝発癌に関与している。そして、これらの病態では瀉血療法や鉄制限食が血清 ALT を改善し、発癌抑制効果があると報告されている。

1997 年に Ludwig 等は慢性肝疾患の終末像である肝硬変症においても成因にかかわらず高頻度に肝内鉄過剰となっていることを報告している (図 1)。

図 1 : Stainable iron in cirrhotic liver (Ludwig J et al. Gastroenterology 1997)



よって肝硬変症の栄養ガイドラインの作成において酸化ストレスの原因となる鉄代謝異常の改善が重要と考えられるが、その後、肝硬変症における鉄過剰症の実態は明らかにされていない。また、現在、慢性肝疾患の鉄過剰状態は血清フェリチンで評価されることが多く、その臨床的有用性が認知されている。しかし、実際に血清中の毒性の強い鉄は非トランスフェリン結合鉄 (NTBI) であり、現在、本邦において NTBI 測定は行われていない。また、欧米においても NTBI 測定対象が遺伝性ヘモクロマトーシスや

輸血依存性貧血のサラセミア等の高度鉄過剰症が対象になっている。遺伝性ヘモクロマトーシス以外の通常の肝硬変症のような軽度から中等度の鉄過剰症に対する NTBI 測定の検討は報告されていない。

本研究では肝硬変患者の鉄代謝異常を把握するために、軽度から中等度の血清 NTBI 上昇が検出可能な鋭敏で安定な測定系の確立を目指した。さらに肝硬変症の鉄代謝異常の実態調査の一環として、健常ボランティアと肝硬変症患者の血清 NTBI データを測定した。

B. 研究方法

平成 20-21 年度

Non-metal HPLC system による高感度 NTBI 測定系の樹立

【対象】

対象は旭川医科大学病院で診断された肝硬変症患者 14 名と健常ボランティア 8 名である。なお患者および健常ボランティアには説明同意書の文書を用いて説明し、患者の自由意思で同意された方をエントリーしている。

【血清 NTBI 測定法】

血清 NTBI 測定に関しては当研究室では基礎臨床研究棟に non-metal high performance liquid chromatography (HPLC) system を用いた定量システムを導入した。以下に本高感度 NTBI 測定の概要を述べる。

① 血清にコバルト溶液を添加し、コ

バルトイオンでApo-transferrinをブロックする。

② 上記血清中にキレート剤 NTA (Nitrilotriacetic acid) 溶液を添加し、transferrin に結合していない不安定鉄 (NTBI) を捕捉する。

③ NTBI を捕捉した NTA を限外濾過法で、transferrin, ferritin などから分離する。

④ 分離した NTBI を NTA からさらに高親和性鉄キレート剤 CP-22 に置換する。

⑤ non-metal HPLC system で Fe-3 (CP22) を分離し、吸光度を測定する。

⑥ 標準試料から作成した標準曲線から鉄イオン濃度を算出する。

これまで本システムで問題となった低濃度領域の定量性に関してその問題点を明白にし、改善することで検出感度の向上、安定した測定システムを構築することができてきた。これまで検出が難しかった健常人血清 NTBI 値を求めることが可能となり、信頼性のあるデータを算出できた。

【生体試料の取り扱い】

末梢血は採血後1時間以内に血清分離を行い、適量を分注し-30℃にて凍結保存した。

【倫理面への配慮】

対象患者および健常ボランティアには、当施設の主治医から直接説明同意書を用いて説明し、文書で同意を頂

いた。対象患者に関しては、日常の診療の一部として必ず施行している採血の際に合わせて本研究用の血液を採取させていただき、本研究のためだけに採血での苦痛や不利益が生じることがないように配慮した。また、患者を特定できる個人情報を破棄して記号化し、個人情報が流出しないように十分配慮した。健常ボランティアに関しても末梢血血算や各種生化、NTBI を測定するが、患者群と同様に個人情報は破棄した形をとり、個人情報の流出がないように配慮した。なお、日常診療上必要な検査項目以外の本研究で測定する検査項目に関しては、研究者が全て負担し、患者側に費用負担はない。臨床研究の倫理指針に基づき、当施設の倫理委員会の承認を得ることとし、平成21年3月31日に倫理委員会の認可を得た。

平成22年度

肝硬変患者における食餌鉄摂取状に関する大規模実態調査

肝硬変患者の食餌鉄摂取量・血清フェリチンの調査を本研究班の全体研究の一環として行った。対象・方法の概要は以下である。

【対象】

● 選択基準

研究参加施設消化器内科外来に受診した20歳以上の肝硬変患者（成因はB型、C型を中心にアルコール性、自己免疫性、非アルコール性脂肪性肝炎なども含む）、ウイルス性慢性肝炎（B型、C型）と脂肪肝（非アルコー

ル性脂肪性肝炎)患者で本試験の説明を受け、その意義を理解し、文書による同意が得られた患者である。なお、自己免疫性肝硬変には原発性胆汁性肝硬変も含める。

● 除外基準

- ① 年齢 20 歳未満の患者
- ② ウイルソン病, ヘモクロマトーシスによる肝硬変患者
- ③ 半年以内に肝癌の治療を行った患者
- ④ 半年以内に食道胃静脈瘤の治療を行った患者
- ⑤ 鉄剤投与中の患者
- ⑥ 透析治療を要する腎不全患者
- ⑦ その他, 担当医師が本研究の対象として不適當であると認めた患者

【研究方法】

研究期間に外来受診した肝硬変患者、慢性肝炎、脂肪肝患者の臨床データ、生活アンケート、身体計測、食事摂取量調査を行う。食事調査は患者本人記入による 3 日間の食事調査票を基にし、管理栄養士がフードモデルや写真を併用しながらインタビュー形式で摂取量の確認を行い、総エネルギー量、三大栄養素(タンパク、脂質、炭水化物)、微量栄養素である鉄や亜鉛の摂取量の調査を行う。

【評価項目】

- (1) 一日当りの鉄摂取量 (mg/日)
- (2) 血清鉄マーカー (血清鉄, TIBC, 血清フェリチン)

【研究期間】

調査期間: 2009 年 8 月 20 日~2010 年 9 月 30 日

研究期間: 2009 年 8 月 20 日~2011 年 3 月 31 日 (予定)

【参加研究施設】

厚生労働省科学研究(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」(鈴木班)の研究分担者または研究協力者が所属する施設およびその関連施設(旭川医科大学、岩手医科大学、大阪厚生年金病院、大阪市立大学、岐阜大学、久留米大学、倉敷成人病センター、東北大学、独協医科大学越谷病院、三重大学)

【倫理的配慮】

本研究は、「世界医師会ヘルシンキ宣言(2004年)」と「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、参加患者本人の自由意思による同意を文書で得た。患者の診療情報は匿名化した。また、本研究の遂行にあたっては各共同研究施設の倫理審査委員会の承認を得た。

肝硬変患者の血清NTBIの検討(単施設検討)

【対象】

2005 年 1 月から 2010 年 4 月までに旭川医科大学病院に外来通院または

入院加療をした肝硬変 72 名、NAFLD 患者 37 名と健常ボランティアで血清 ALT 値が男性 30 IU/L 以下(19名), 女性 20 IU/L 以下(14名)をコントロールとした。なお患者および健常ボランティアには説明同意書の文書を用いて説明し、患者の自由意思で同意された方をエントリーしている。

【血清 NTBI 測定法】

平成 20-21 年度研究: Non-metal HPLC system による高感度 NTBI 測定系の樹立の項と同様

C. 研究結果

平成 20-21 年度

Non-metal HPLC system による高感度 NTBI 測定系の樹立

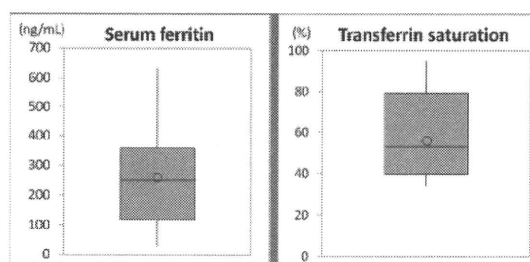
肝硬変症例 14 名の臨床像は男性 12 名、女性 2 名。平均年齢は 70 ± 12 (41-84) 歳。成因は B 型肝炎ウイルス起因が 4 名、C 型肝炎ウイルス起因が 8 名、アルコール性が 1 名、非 B 非 C 型が 1 名である。肝予備能の指標として Child-Pugh スコアが 7.1 ± 1.4 (6-10) 点であった (表 1)。

表 1: 肝硬変患者の臨床像

Gender (M/F)	12/2
Age (years)	70 ± 12 (41-84)
Type of LC (B/C/Alc/NSNC)	4/8/1/1
Alcohol ingestion	2/12
HCC	14/0
Hemoglobin (g/dl)	13.44 ± 1.26 (11.4-16.4)
Platelet count ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	100.9 ± 35.58 (39-164)
ALT (IU/L)	45.99 ± 15.59 (15-77)
Albumin (g/dl)	3.271 ± 0.514 (2-3.9)
Bilirubin (mg/dl)	1.307 ± 0.41 (0.7-2)
Ammonia (mg/dl)	89 ± 37.08 (53-192)
Child-Pugh score	7.143 ± 1.406 (5-10)

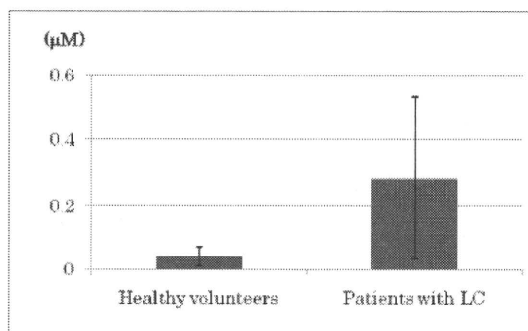
肝硬変症例における血清鉄関連マーカーは血清フェリチン値が 260.5 ± 117.8 (29.7-633.3) ng/mL、トランスフェリン飽和度が 58.7 ± 22.5 (33.7-95)% で軽度から中等度の鉄過剰を認めた (図 2)。

図 2: 肝硬変患者の血清フェリチンとトランスフェリン飽和度



血清 NTBI 濃度は健常ボランティアが $0.039 \pm 0.029 \mu\text{M}$ の低値であるのに対し、肝硬変症例では $0.28 \pm 0.25 \mu\text{M}$ で、有意に上昇していた ($p=0.003$) (図 3)。

図 3: 肝硬変患者の血清 NTBI



平成22年度

肝硬変患者における食餌鉄摂取状に関する大規模実態調査

まず鈴木班全体研究の「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」の中で肝硬変患者の鉄過剰状態の有無と食事による鉄摂取量の調査を行った。全国10