

表3 運動内容

	運動内容	運動強度 (Mets)	運動時間 (分/日)	運動量 (Ex/日)	エネルギー消費量 (kcal/日)	頻度	運動量 (Ex/週)	総運動量 (Ex/週)	運動期間
患者1	速歩	4	60	4	211	毎日	28	28	6ヶ月
	速歩	4	50	3.3	225	週3回	10		
患者2	サイクリング	4	50	3.3	225	週4回	10	68	6ヶ月
	刃物研ぎ	4	160	12	819	週4回	48		
患者3	速歩	4	50	3.3	241	週4回	10	20	6ヶ月
	サイクリング	4	50	3.3	241	週4回	10		
患者4	速歩	4	50	3.3	165	毎日	23	23	6ヶ月

C-3 体重・骨格筋・体脂肪量・皮下脂肪厚・筋肉量の変化

表4に結果を示す。体重・BMIには変化を認めなかった。身体計測では、皮下脂肪厚は減少傾向を、筋肉量は増加傾向を認めたが、有意な変化は認めなかった。InBody®による体組成分析では、骨格筋量、体脂肪量の有意な変化を認めなかった。

表4 体重・骨格筋量・体脂肪量・皮下脂肪厚・筋肉量

	前	3ヶ月後	6ヶ月後
体重 (kg)	58.8±12.2	59.3±12.3	58.7±11.5
BMI (kg/m ²)	24.3±2.8	24.5±3	24.3±2.7
骨格筋量 (kg)	22.7±5.2	23.2±5.2	22.7±5.1
体脂肪量 (kg)	14.8±6.2	14.4±6.1	14.9±6.3
上腕三頭筋部皮下脂肪厚(mm)	19.0±5.0	17.5±7.5*	16.0±7.7**
上腕筋围 (cm)	19.7±9.1	21.4±2.8 [§]	22.0±2.9 [§]
上腕筋面積 (cm ²)	31.6±10.2	36.8±9.8 [§]	38.8±8.6 [§]

* N.S., ** N.S.
[§] N.S., [§] N.S.
[§] N.S., [§] N.S.
 (前後に同じ)

C-4 肝機能、蛋白・アミノ酸代謝、脂質代謝

結果を表5に示す。総ビリルビン値、AST、ALT、プロトロンビン時間に有意な変化は認めず、肝機能に有意な変化は認めなかった。アンモニアは、有意ではないものの低下傾向を認め、骨格筋量の増加によるアンモニア処理能力の増加した可能性が示唆された。アルブミン値、BTRは有意な変化認めず、蛋白代謝・アミノ酸代謝に有意な変化は認めなかった。コレステロール、中性脂肪は有意な変化は認めず、脂質代謝の有意な変化は認めなかった。

表5 肝機能

	前	3ヶ月後	6ヶ月後
総ビリルビン (mg/dl)	1.2±0.4	1.6±0.6	1.5±0.6
アルブミン (g/dl)	3.0±0.5	3.2±0.5	3.0±0.5
ALT (IU/L)	24.0±13.3	53.8±67.6	32±24.1
AST (IU/L)	40.5±24.9	81±98.7	55±42.5
アンモニア (mmol/L)	100±52.7	52.3±15.7*	79.8±35.2**
プロトロンビン(%)	70.9±17.6	74.6±14.1	68.5±14.0
コレステロール (mg/dl)	134.8±21.9	147.5±21.6	144.8±28.3
中性脂肪 (mg/dl)	72.3±36.4	78±27.8	75.3±22.5

* N.S. (p<0.05)
 ** N.S.
 前値に対して

C-5 糖代謝

75gOGTTを行い、血糖値の変動を解析したが、前後での大きな変化は認めなかった。また、HbA1Cの有意な変化を認めなかった。インスリン抵抗性を示すHOMA-IRは、表6に示す様に、有意な変化は認めなかったものの、4例の平均値においては、改善傾向を認めた。

表6 HOMA-IR

	前	3ヶ月後	6ヶ月後
HOMA-IR	4.3±2	3.6±2*	3.4±1.4**

* N.S., ** N.S.
 前値に対して

C-6 エネルギー代謝

結果を表7に示す。安静時エネルギー消費量は、変化を認めなかった。エネルギー基質の利用比率に関しては、非蛋白呼吸商は有意ではないものの、増加傾向を示し、脂質の燃焼割合が減り、糖質の燃焼割合が増加し、正常パターンへの改善が認められた。

表7 エネルギー代謝

	前	3ヶ月後	6ヶ月後
非蛋白呼吸商	0.85±0.03	0.88±0.01*	0.88±0.01**
安静時エネルギー消費量	1241±157	1227±124 [§]	1210±111 ^{§§}

* N.S., ** N.S.
[§] N.S., ^{§§} N.S.
 前値に対して

C-7 QOLへの影響

健康関連のQOLは、SF-8®によるアンケートにより検討した結果、表8に示す様に、身体的サマリースコア、精神的サマリースコアとも、有意な変化ではなかったが、改善傾向を認めた。

表8 健康関連QOL (SF-8)

尺度名	前	3ヶ月後	6ヶ月後
身体機能	50.7±5.8	52.3±2.5	52.3±2.5
日常生活機能(身体)	52.5±2.7	52.5±2.7	52.5±2.7
体の痛み	49.0±9.3	49.3±14.0	55.3±4.8
全体的健康感	50.7±0	54.7±4.6	54.7±4.6
活力	52.1±4.6	54.7±6.7	54.4±0
社会生活機能	48.2±7.9	46.1±11.7	54.7±0
日常生活機能(精神)	51.6±3.0	51.6±3.0	52.9±2.6
心の健康	53.8±4.1	50.9±8.9	53.8±4.1
PCS (身体的マリースコア)	48.6±4.9	51.5±4.0	52.4±2.8*
MCS (精神的マリースコア)	51.7±5.1	49.4±8.2	52.9±2.4**

*N.S
**N.S
前後に対して

C-8 安全性

本研究における有酸素運動療法に伴う有害な健康障害や副作用は認めなかった。

D. 考察

本研究においては、4 症例と少数での検討ではあるが、6 ヶ月という長期間の有酸素運動を肝硬変患者に対して、安全に行うことが可能であった。

筋肉の維持や増加を目的とする運動療法には、筋肉に負荷をかけるレジスタンス運動があるが、対象となる肝硬変患者は高齢者が多く、運動負荷により肝機能が増悪するリスクを抱えているため、長期間、安定して運動が可能な有酸素運動が望ましいと考え、有酸素運動を選択した。今回の検討では、有酸素運動による有害事象は認めず、有酸素運動は、安全性の高い運動と考えられた。今後、筋肉量の増加を目指すためには、さらなる運動負荷が必要と考えられるが、患者の心肺機能への負担がかかりすぎないことも同時に求められるため、どのような運動内容が最も良いのかを検討する必要がある。

運動の継続性に関しては、全例において、6 ヶ月間の継続が可能であったが、1 ヶ月毎の外来通院と、3 ヶ月後の短期入院時に、詳細な評価を実施し、その結果説明を十分な時間をかけて行い、モチベーションを維持するようにしたことが、長期間の運動継続に繋がったものと考えられた。

有酸素運動の結果、筋肉の増加は得られなかったが、自然経過において、筋肉の異化亢進が進行する肝硬変患者において、骨格筋の筋肉量が維持

できたことに関しては、同運動の有効性が確認されたと考えられた。ただ、運動の内容により、使用する筋肉は異なるため、今後、どのような運動内容が適切かと言う検討も重要と考えられた。

一方、体重は変化しないものの、皮下脂肪の量は減少傾向にあり、脂肪の燃焼が有酸素運動により生じているものと考えられた。

肝機能に関しては、総ビリルビンは有意な変化を認めなかった。アンモニア値は減少傾向を認めたが、アンモニアは、肝臓以外に、骨格筋での処理が行われており、増加した骨格筋での処理が行われた結果として、アンモニア値が減少した可能性が示唆された。

BCAA 製剤の内服方法に関しては、運動時および運動後の疲労感を軽減する目的で、運動の 30 分前に 2 包を内服させた。BCAA は、TCA サイクルにおいて、ATP を産生する際の効率のよいエネルギー源として利用されるため、スポーツ時やスポーツ後の疲労軽減を図る目的で、BCAA を含有したスポーツ飲料が市販されている。肝硬変患者に対する BCAA 製剤の投与の目的は、蛋白質の基質としての役割やアルブミン合成促進、耐糖能の改善であるが、今回は、運動前後の疲労感を軽減し、長期間の運動を継続させる可能性も期待して、内服方法を指示した。ただ、蛋白合成に利用されるよりは、エネルギー源として利用された可能性が高いと考えられるため、今後、BCAA 製剤の内服量や内服方法に関しては、検討が必要と考えられた。

糖代謝に関しては、インスリン抵抗性は、有意でないものの、4 例の平均値では改善傾向を認めた。運動は、AMP-kinase を活性化し、GLUT4 (Glucose transporter type 4) の発現量を増加させ、糖の細胞内への取り込みを促進するとされ、本検討でのインスリン抵抗性の改善傾向は、これらの機序が関与した可能性が考えられた。

エネルギー代謝に関しては、一般的には、肝硬変患者では代謝は亢進しているとされる。筋肉量が増加した場合、代謝がさらに亢進するため、安静時のエネルギー消費量は増加することが予想

されたが、実際は変化を認めなかった。ただし、エネルギー源の利用内容に関しては変化を認めており、非蛋白呼吸商の値からは、飢餓状態において認められる脂質主体のエネルギー産生が減少し、健常状態で認められる糖質主体のエネルギー産生が増加し、正常パターンに改善する傾向が認められた。

健康関連 QOL に関しては、運動による健康観の改善が認められた。

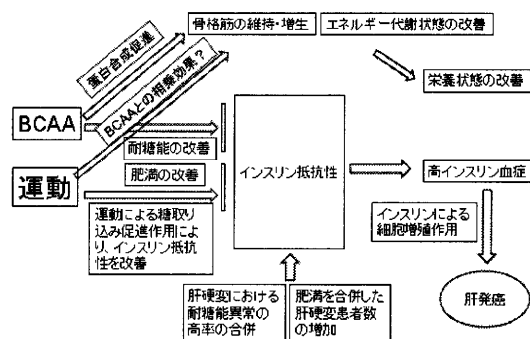
近年の肝硬変患者の約 3 割は、BMI25 以上の肥満状態を呈している。また、肝細胞癌と肥満との関連性に関しては、疫学的に証明されており、肥満は、インスリン抵抗性を悪化させることで、高インスリン血症を誘導し、癌細胞の細胞増殖に関与する可能性が示唆されている。

一方で、BCAA は、肝硬変における蛋白栄養状態を改善するのみならず、糖代謝を改善し、肝細胞癌の発癌抑制、生存率の改善に関わることが明らかとなっている。

そのため、BCAA 製剤を用いた薬物・栄養療法と運動療法を併用することで、肥満の改善、インスリン抵抗性の改善が得られ、これにより肝発癌が抑制される可能性がある(図 1)。

今後、肝硬変患者における適切かつ具体的な運動内容をさらに検討し、BCAA 製剤による薬物・栄養療法と運動療法をどのように組み合わせるのが適切かを明らかにする必要がある。

図1 運動療法による栄養状態の改善・肝発癌抑制 (概念図)



E. 結論

代償性肝硬変患者に対する長期間に有酸素運動は、筋萎縮の維持、エネルギー代謝・糖代謝の改善に有効である可能性がある。また、有酸素運動は、高齢の肝硬変患者に対して行っても、安全性の高い、長期間継続して行うことの可能な運動手法であると考えられた。

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。) なし

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
分担研究報告書（平成 20～22 年度）

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 肝胆臓内科主任部長

研究要旨：肝発癌既往の無い肝硬変 245 例を登録し、症例の多い NASH、アルコール性肝疾患(AL)、B 型肝炎(HB)、C 型肝炎(HC)の原因と栄養因子との関連を検討したところ、BMI、BTR、血中亜鉛濃度が、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。また亜鉛および C 型肝炎におけるフェリチンは AFP と相関が見られ、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。

肝発癌の既往例 15 例を含む 44 例で、発癌に寄与する栄養学的因子を検討したところ、発癌既往例では、有意に血小板低下と高 BMI、高体重および血中インスリン値が高い傾向を認め、肥満や耐糖能も肝発癌に関与する可能性が示唆された。同時に血中のセレン濃度も検討したところ、発癌との関連は指摘できなかったものの、肝予備能との関連が指摘された。

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。

慢性肝疾患における亜鉛欠乏の原因として、合併症である浮腫や腹水の治療に使用される利尿剤に注目し、亜鉛排泄に及ぼす影響を検討した。肝硬変症例では、利尿剤投与例と非投与例における尿中排泄量を比較すると、利尿剤投与例で、尿中亜鉛排泄量が増加することを指摘し、利尿剤投与が亜鉛欠乏を助長することを明らかにした。

亜鉛欠乏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)の効果を比較検討した。6 か月の観察では、BZ 群において、有意に血中アンモニアの低下とアミノ酸バランスであるフィッシャー比の改善を認めた。同じ基準で選択した患者での長期的な経過では、発癌や死亡率には有意差を指摘出来なかった。しかし最初の 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比較検討を行うと、発癌および肝不全死の発生率は、R 群では有意に N 群に比べ、上記発生率は低かった。結論として、慢性肝疾患においては、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：肝癌既往のある 15 例を含む外来通院中の慢性肝疾患 44 症例を無作為に抽出し、発癌の有無と栄養学的な因子との関連を検討した。本検討では、セレン濃度を検討項目に加えた。

検討3：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4：肝硬変症例の利尿剤投与例と非投与例において、血中亜鉛濃度と尿中亜鉛濃度（クレアチニン比）を検討することにより、利尿剤の尿中亜鉛排泄に及ぼす影響を検討した。

検討5：血中亜鉛濃度が 70 μ 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、BCAA 製剤と亜鉛製剤の併用投与の効果を BCAA 製剤単独投与例と比較検討した。

(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 (HBV/HCV/AL/NASH/他/複数)	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 (※)	23.7±3.9	232
飲酒:有 (例)	47(22.1%)	213
Child-Pugh分類 (A/B/C) (例)	149/70/9 (65.4%/30.7%/3.9%)	228
肝臓:有 (例)	20(8.2%)	245
脾臓:有 (例)	24(9.8%)	242
浮腫:有 (例)	27(12.4%)	218
意識障害/脳病変:有 (例)	54(24.7%)	219

数値は例数(割合)またはmean±SD ※)断水有り症例も含む

5

患者背景(2)

登録症例数 245例

項目	登録時	解析対象 (例)
AST (U/l)	51.4±32.4	222
ALT (U/l)	40.1±26.7	222
AFP (ng/ml)	18.6±37.5	209
Alb (g/dl)	3.60±0.55	244
胆ビリルビン (mg/dl)	1.1±0.5	245
トリグリセリド (mg/dl)	93.4±50.9	195
胆コレステロール (mg/dl)	156.9±34.8	227
BTR (※)	4.0±1.8	157
血中アンモニア (μ g/dl)	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
血小板数 (万/μl)	10.9±8.0	245
プロトロンビン時間(速性) (s)	80.1±15.3	220
プロトロンビン時間(INR)	1.2±0.2	169

数値は例数(割合)またはmean±SD ※)BCAA製剤使用者も含む

6

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	219
空腹時血糖 (mg/dl)	116.2±35.9	231
空腹時IRI (※1) (μ U/ml)	19.8±21.2	143
HOMA-R (※2)	4.6±4.8	125
Zn(空腹時) (※3) (μ g/dl)	66.8±17.0	161
血清鉄(空腹時) (μ g/dl)	117.9±60.9	137
TIBC(空腹時) (μ g/dl)	351.1±68.5	100
フェリチン (ng/ml)	156.5±539.5	156

数値は例数またはmean±SD ※1)インスリン製剤使用症例も含む ※2)空腹時血糖 \leq 140mg/dlの症例のみ ※3)亜鉛製剤使用症例も含む

7

検討した栄養学的因子と肝疾患の原因、

予備能(Child-Pugh 分類とその検査項目、アンモニア)、肝障害度、AFP との関連性の有無を検討した。そのまとめを表に示す。

栄養学的因子と肝病態

	BMI (Ascites-)	BTR (BCAA-)	IRI/HOMA (DM-)	HbA1c (DM-)	Zn (Zn-)	Ferritin (HCV)
Etiology	p=0.0107	p=0.0181			p=0.0111	-
Child-Pugh	p=0.0003	p=0.0047			p<0.0001	-
Alb	r=-0.18p=0.15	r=-0.44p<0.0001			r=0.57p<0.0001	
PT	r=0.21p=0.003			r=0.18p=0.03	r=0.39p<0.0001	
T.Bil		r=0.39p=0.0006			r=0.31p=0.001	
NH3				r=0.27p=0.0018		
Plt						
AST		r=0.28p=0.010			r=0.25p=0.003	r=0.36p=0.0005
ALT		r=0.21p=0.05				r=0.52p<0.0001
AFP					r=0.21p=0.02	r=0.4p<0.0001

r=0.57p=0.0001 (HCV)

肝疾患の原因により有意差が見られたのは、BMI、BTR、血中亜鉛濃度であり、原因によりこれら栄養因子の動態が異なっていた。また、これらは予備能とも関連も見られた。BTR と亜鉛および C 型肝炎に置けるフェリチンは、肝障害を示す AST や ALT との関連性が見られた。フェリチンが、C 型肝炎の肝障害に影響を与えていることは、既に指摘されているが、BTR や亜鉛については、その機序など今後の検討課題である。AFP とは、亜鉛とフェリチンが関連し、発癌ポテンシャルにこれらの栄養因子が関与している可能性がある。

検討 2

慢性肝疾患 44 例で検討した結果、発癌既往に関与する栄養学的因子を示す。BMI と体重で有意差が見られ、また血中インスリンも発癌既往例で高い傾向があり、肥満や高インスリン血症は発癌を促進する可能性が示唆される。

HCC有無との相関

	HCC有(15)	HCC無(29)	P(M-W)
Plt	8.5 ± 3.6	12.7 ± 5.7	0.031
BMI	26.0 ± 2.7	23.4 ± 2.6	0.012
BW	66.6 ± 10.3	58.7 ± 9.3	0.032
Insulin	16.4 ± 4.9	11.3 ± 7.0	0.052

Age, ALT, T.Bil, PT, Alb, FBS, HbA1c, ferritin, Zn, NH3, FR Seren では有意差無し

Serenとの相関

	r	p
Alb	0.535	0.0002
FR	0.470	0.0007
PT	0.418	0.0059
NH3	0.470	0.0067
PLT	0.343	0.0326
Insulin	0.297	0.1405
HbA1c	0.242	0.1548
FBS	0.075	0.6

セレンは、血中ではserenoprotein, glutathione peroxidase3, selenomethionineとして存在する。

また、セレンについても検討を加えたが、発癌既往の有無とは相関がなく、肝予備能と有意の相関が見られた。

3. 検討 3

酢酸亜鉛製剤を使用した、多施設二重盲検比較試験の概要を示す。

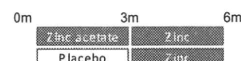
対象と方法

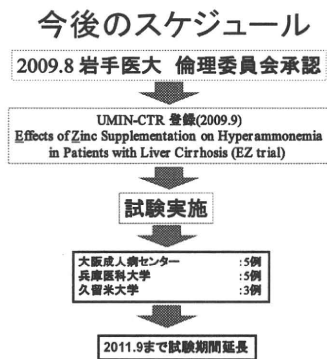
詳細は、実施計画書

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か月
その後希望者には、全員実薬を3か月服用してもらう(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





現在 UMIN に登録し(R000002846)、対象症例を登録中である。

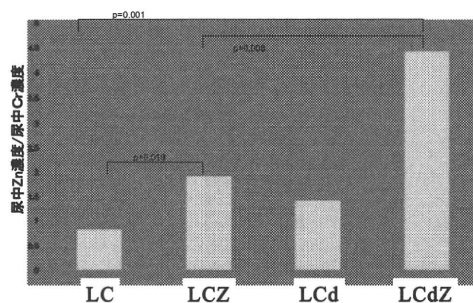
4. 検討. 4

慢性肝疾患における血中亜鉛濃度と肝予備能および利尿剤使用との関連の検討した。肝硬変 60 例を、亜鉛、利尿剤非投与群 (LC) 25 例、亜鉛製剤投与群 (LCZ) 16 例、利尿剤投与群 (LCd) 4 例、亜鉛利尿剤併用群 (LCdZ) 15 例の 4 群に分けて検討した

患者背景

	LC群	LCZ群	LCd群	LCdZ群
N	25	16	4	15
Age(yo)	67.7±11.0	61.1±13.3	52.5±11.7	66.4±10.8
Sex(M:F)	13:12	11:5	2:2	6:9
PLT($\times 10^4/\mu$ l)	16.2±12.9	8.9±5.0	11.2±4.9	9.2±5.2
T.Bil(mg/dl)	1.0±0.3	1.1±0.5	1.4±0.5	1.7±0.9
Alb(g/dl)	3.8±0.4	3.3±0.4	2.8±0.5	2.9±0.5
PT(%)	89.2±19.1	74.5±13.1	64.8±15.4	73.9±20.2
FR	2.21±0.66	1.62±0.47	1.77±0.61	1.61±0.98

尿中亜鉛排泄量



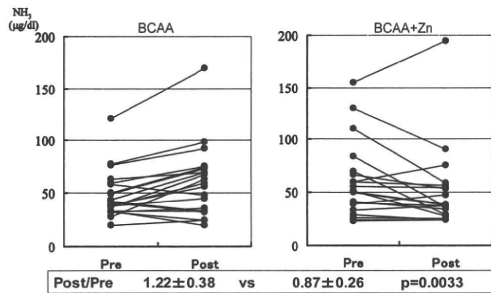
尿中亜鉛の排泄分画を $(U-Zn/sZn) / (U-Cr/SCr) \times 100$ で計算し比較すると、LC(0.70 ± 0.30) < LCZ(1.80 ± 1.71) < LCd(2.38 ± 2.61) < LCdZ 群(5.21 ± 0.55)となり、LCdZ 群では LC 群、LCZ 群と比較し有意に高値を示した。

5. 検討 5

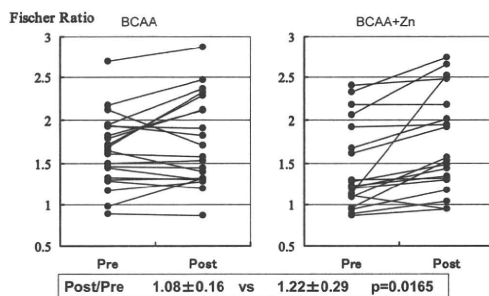
亜鉛欠乏および低アルブミン血症を呈する肝硬変患者に対し、亜鉛 (硫酸亜鉛もしくはポラプレジンク) および BCAA 顆粒併用の短期および長期の臨床的効果を検討した (短期検討と長期検討は、同じ基準で選択した症例で、一部同一症例が含まれる)。BCAA 単独投与群は B 群と亜鉛製剤との併用投与群は BZ 群とした。また、試験開始約 1 年目の血中濃度が、 $80 \mu g/dl$ 以上に上昇した群を反応群 (R 群) とし、それ以外を無反応群 (N 群) とした。

短期的な血中アンモニアとフィッシャー比の経過を示す。

アンモニア値の変化



フィッシャー比の変化



血中アンモニア値は、B 群では、前値に比し 1.22 ± 0.38 倍とやや増加したが、BZ 群では 0.87 ± 0.26 倍とやや低下し、両者の変化率には有意差を認めた。また、フィッシャー比の比較においても、B 群では、 1.08 ± 0.16 倍と若干増加したが、BZ では 1.22 ± 0.29 倍と有意に改善効果が高かった。また、ほぼ同じ条件で登録し長期に経過を観察できた症例において非発癌・非死亡率を比較検討したところ、B 群と BZ 群の間には有意差は無かったが、R 群は N 群に比べ、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関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、C 型肝炎(HC) / B 型肝炎(HB) / アルコール性肝障害(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、栄養学的因子との関連を検討した。

これらの中で、肥満の程度(BMI)、アミノ酸バランスを示す BTR、亜鉛が、病因により異なった状態になっていることより、同じ肝硬変であっても、肝病態の進展機序が栄養学的にも異なる可能性があり、栄養学的な介入の方法を変えるべきである可能性がある。今後検討すべき課題と考える。

検討 2 の、発癌症例を含んだ肝疾患での検討では、発癌に線維化進展を示す血小板低値が関与したことは、従来からの知見と矛盾せず、また BMI や体重高値も関与、高インスリン血症も関与の可能性が示唆されたことは、今後この方面での栄養介入の必要性を示すものとする。またセレンについても、発癌との関連が予想されたが、今回の検討では予備能との関連のみ指摘された。セレンについては、今後も肝疾患での意義を検討していく必要がある。

検討 3 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 4 では、肝疾患での亜鉛欠乏の一因として、利尿剤の関与を示したものであるが、利尿剤は肝硬変の浮腫腹水治療には欠かせないものであり、今後の肝硬変の利尿剤治療時には、栄養学的な検討が必要であることが示された。

検討 5 の、亜鉛補充による短期効果では、アンモニアやアミノ酸バランスが改善することがわかり、また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

- 1) M Hayashi, K Ikezawa, A Ono, S Okabayashi, Y Hayashi, S Shimizu, T Mizuno, K Maeda, T Akasaka, M Naito, T Michida, D Ueshima, T Nada, K Kawaguchi, T Nakamura, K Katayama. Evaluation of the effects of combination therapy with

branched-chain amino acid and zinc supplements on nitrogen metabolism in liver cirrhosis. *Hepatology Res* 2007;37:615-619.

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 型肝炎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。
- 4) 岩橋 潔、片山和宏、道田知樹、内藤雅文、明田寛史、前田晃作、千葉三保、水野龍義、小野亜紀子、池澤賢治、貫野知代、松浦

民子、森口 彩、西尾 啓、大西良輝、北 久晃。C型慢性肝疾患における鉄代謝異常および瀉血治療効果の検討。第45回日本肝臓学会総会。2009年6月4-5日。神戸。

- 5) 千葉三保、西尾 啓、岩橋 潔、大西良輝、北 久晃、貫野知代、松浦民子、森口 彩、小野亜紀子、池澤賢治、水野龍義、明田寛史、前田晃作、内藤雅文、道田知樹、片山和宏。肝硬変における利尿剤投与による血中亜鉛濃度と尿中亜鉛の検討。第45回日本肝臓学会総会。2009年6月4-5日。神戸。
- 6) 片山和宏、西尾 啓、千葉三保。ワークショップ 11 肝・胆道疾患における栄養療法—NSTのあり方。慢性肝疾患の栄養状態評価項目に関する検討。第13回日本肝臓学会大会。2009

年10月14-16日。京都。

- 7) 千葉三保、貫野知代、松浦民子、森口彩、池澤賢治、小野亜紀子、岡林祥代、水野龍義、赤坂智文、明田寛史、前田晃作、内藤雅文、道田知樹、片山和宏。肝硬変における利尿剤投与における血中亜鉛濃度の検討。第37回日本肝臓学会西部会。2007年12月7-8日。長崎。
- 8) 片山和宏、西尾啓、千葉三保。肝硬変の窒素代謝異常における亜鉛欠乏の意義とその対策。シンポジウム III 金属代謝異常（鉄・亜鉛と肝障害） 第12回日本病態栄養学会。2009年1月10-11日。京都。

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書（平成 20～22 年度）

肝硬変の患者向け栄養療法ガイドの作成に向けた課題と
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
研究協力者 佐原 圭 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 助教

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作成基盤の問題点を明らかにするとともに Patient Question を収集する。

〔方法〕日本医療機能評価機構の医療情報サービス事業（Medical Information Network Distribution Service : Minds）により公開されている患者向けガイドラインの実態を調査するとともに、全国 2カ所で開催した市民公開講座の参加者を対象とした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〕消化器疾患関連ガイドラインは 10 疾患であり、作成過程に患者が関与しておらず、食事・栄養に関する Patient Question や解説はなかった。アンケート調査（回収率 60%）による就寝前補食療法（LES）と鉄制限療法の認知度は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、慢性肝疾患における食事やサプリメントに関する正しい情報が必ずしも提供されていない現状が明らかになった。〔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。

A. 研究目的

「診療ガイドライン」とは、特定の臨床状況において、適切な判断を行うために、臨床家と患者を支援する目的で系統的に作成された文書である (1)。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、必要な基盤について検討するとともに、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

1. 消化器疾患に関するガイドラインの中で日本医療機能評価機構の医療情報サービス事業（Medical Information Network Distribution Service: Minds<マインズ>）により公開されている患者向けガイドラインの実態を調査するとともに、患者・支援者が参画する段階や選定方法について検討した。

2. 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、参加者全員に対して表に示す項目についてアンケート調査を行った。

C. 研究結果

1. 患者向けガイドラインの作成状況

2009 年 12 月までに Minds により公表されている消化器疾患ガイドラ

インは 10 疾患であり、患者向けガイドラインが作成されている疾患は 3 疾患、疾患解説が 2 疾患、ガイドライン解説が 2 疾患であったが、患者・支援者が作成過程において関与したものはなく、食事・栄養に関する Patient Question や解説はなかった。

2. 食事療法に関する知識

アンケート調査（回収率 60%）による就寝前補食療法（late evening snack: LES）と鉄制限の意義に関する認知度は比較的高率（各々 58.7%、76%）であったが、高たんぱく・高カロリー食を望ましいと考えている参加者は 34.1%を占めていた。肝臓に良いと考えている食品としてしじみやウコン、レバーなどの食品を挙げる回答も認められた。

2. Patient Question

食事療法単独の予後改善効果、塩分制限の具体的例のほか、肝硬変に対する鉄制限療法の適応、サプリメント服用の是非に関する情報提供の希望が多かった。また、血清アルブミン値 3.5 g/dL 以上の症例に対する分岐鎖アミノ酸療法の適応に関する情報提供を希望する回答も認められた。

表. アンケート調査項目

-
- 1) 参加者の基本情報（年齢、性、患者・家族の別）
 - 2) 「高たんぱく・高カロリー食が望ましい」と思いますか？
 - 3) 分割食・就寝前補食療法（LES）を知っていましたか？
 - 4) 鉄分の摂り過ぎが肝臓に良くないことを知っていましたか？
 - 5) 肝臓に良いと考えている食品は何ですか？（複数回答可）
 - 6) どのような食品に鉄が多いと思いますか？（複数回答可）
 - 7) 肝硬変の栄養食事療法について聴きたいことを挙げてください。
-

D. 考察

本邦では日本消化器病学会より医療者向けの「肝硬変診療ガイドライン」が公表されているが(2)、消化器疾患関連のガイドラインのいずれにおいても作成過程における患者参加の記述はなかった。本研究班では肝硬変の患者向け栄養ガイドの作成に向けた基礎資料を得るために、国際的な診療ガイドライン評価ツールである AGREE に基づき(3)、「患者の視点」を考慮した Patient Question の収集を試みた。

今回のアンケート調査では、参加者の約半数が患者会に所属しているという選択バイアスがあるものの、就寝前補食療法(LES)や鉄制限療法に関する知識の保有は比較的高率であった。しかしながら、肝発癌抑制における肥満予防が注目されているなかで、「高たんぱく・高カロリー食が望ましい」と考えている者が3割以上いることが明らかとなったほか、鉄制限食やサプリメントに関するエビデンスは必ずしも正しく伝達されておらず、個々の食品の有効性・安全性に関する情報の提供も不足しているものと推定された。

また、分岐鎖アミノ酸療法や塩分制限、鉄制限療法が適応となる病期や病態に関する情報提供の必要性を示唆する回答があり、ことに血清アルブミン値 3.5 g/dL 以上の症例や肝発癌抑制に対する分岐鎖アミノ酸療法の有

効性に関する客観的評価が急務と考えられた。

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、正確かつ詳細な知識の啓発と共有が必要である。

参考文献

- 1). Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines : Directions for a New Program. Field MJ and Lohr KN, eds. Washington, D.C. : National Academy Press, P38,1990.
- 2). 肝硬変診療ガイドライン委員会. 肝硬変診療ガイドライン (日本消化器病学会 編) 日本消化器病学会, 2010.
- 3). Appraisal of Guidelines, Research, and Evaluation in Europe (AGREE) Collaborative Group. Guideline development in Europe. An international comparison. Int J Technol Assess Healthcare 2000;16 (4):1034-49.

E. 健康危険情報

無し

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 池田健一郎、遠藤龍人、富沢勇貴.
栄養アセスメントの実際. Medical Practice 2009;26 (supple): 30-38.
- 2) 黒田英克、遠藤龍人、鈴木一幸.
肝癌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 2009; 49 (2): 202-207.
- 3) 磯部直子、遠藤龍人、酒井明夫.
健康診断からみた学生の肥満の実態. 岩手医誌 2009;61(4): 251-257.
- 4) 鈴木一幸、遠藤龍人、黒田英克、他.
慢性肝不全の病態と栄養治療. 成人病と生活習慣病 2009;39(4): 445-449.
- 5) 遠藤龍人、鈴木一幸. 在宅医用の技とところ 在宅栄養管理 ― 経口から胃瘻・経静脈栄養まで ― (小野沢繁 編) 肝不全・肝硬変患者への対応 南山堂 173-81, 2010.
- 6) 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治療の位置づけと実際. 栄養 - 評価と治療 2009;26(2): 120-123.
- 7) 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(6) : 596-601.
- 8) 遠藤龍人、俵 万里子、加藤章信、鈴木一幸.
肝硬変. Nutrition Care 2010 ; 3(6) :602-8.
- 9) 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.

- 10) 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.
- 11) 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) 遠藤龍人. 肝硬変. 第13回日本病態栄養学会 メディカルカンファレンス I. 2010年1月10日 (於京都)
- 2) 遠藤龍人、加藤章信、鈴木一幸、他. Nutrition Day への参加意義と今後の課題. 第25回日本静脈経腸栄養学会 パネルディスカッション「Nutrition Day」2010年2月26日 (於幕張).
- 3) 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).
- 4) 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）.

- 5) 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）

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | 無し |
| 2. 実用新案登録 | 無し |
| 3. その他 | 無し |

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

【書 籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版者名	出版地	出版年	ページ	
1	Suzuki K and Takikawa Y	Biomarkers of malnutrition in liver cirrhosis.	Preedy VR, et al.	Nutrition, Diet Therapy, and the Liver.	CRC Press	London	2009	203-215
2	鈴木一幸、 滝川康裕	肝硬変の治療	林 紀夫	Annual Review:消化器 2008	中外医学社	東京	2008	118-123
3	加藤章信、 鈴木一幸	肝疾患	佐々木雅也、 幣憲一郎	経腸栄養剤ハンドブック A to Z	南江堂	東京	2009	62-67
4	加藤章信	末梢静脈栄養法	東口高志	全科に必要な栄養管理 Q&A	総合医学社	東京	2008	116-117
5	加藤章信	身体計測	渡辺明治	今日の病態栄養療法	南江堂	東京	2008	17-20
6	加藤章信	食事療法	松崎靖司	患者さんの質問に答える 慢性肝疾患診療 改訂2版	南山堂	東京	2008	22-26
7	遠藤龍人、 鈴木一幸	肝不全・肝硬変患者への対応	小野沢 滋	在宅医療の技とこころ 在宅栄養管理-経口から 胃瘻・経静脈栄養まで	南江堂	東京	2010	173-181
8	遠藤龍人、 鈴木一幸	MAC, TSF, AMA, AFA	雨海照祥	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	医歯薬出版 株式会社	東京	2010	28-32
9	遠藤龍人、 鈴木一幸	血清アルブミン, RTP	雨海照祥	JCNセレクト1 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 株式会社	東京	2010	52-56
10	遠藤龍人、 鈴木一幸	反復性脳症.	菅野健太郎、 上西紀夫、 井廻道夫	消化器疾患 最新の治 療2011-2012	南江堂	東京	2011	323-5

【雑 誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
1 Kuroda H, Ushio A, Miyamoto Y, Sawara K, Oikawa K, Kasai K, Endo R, Takikawa Y and Suzuki K	Effects of branched-chain amino acid-enriched nutrient for patients with hepatocellular carcinoma following radiofrequency ablation: a one-year	J Gastroenterol Hepatol	25	1550-1555	2010
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 and Suzuki K	Changes in liver function parameters after percutaneous radiofrequency ablation therapy in patients with hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res	40	550-554	2010
3 鈴木一幸	肝性脳症治療のup-date.	日本消化器病学会雑誌	107	14-21	2010
4 Sawara K, Desjardins P, Chatauret N, Kato A, Suzuki K, Butterworth RF	Alterations in expression of genes coding for proteins of the neurovascular unit in ischemic liver failure.	Neurochem Int	55	119-123	2009
5 Watanabe Y, Kato A, Suzuki K, et al.	Selective alterations of brain dopamine D2 receptor binding in cirrhotic patients: results of 11CN-methyspiperone PET study.	Metab Brain Dis 2008	23	265-274	2008
6 Kato A, Watanabe Y, Sawara K, and Suzuki K.	Diagnosis of sub-clinical hepatic encephalopathy by neuropsychological tests (NT-tests).	Hepatol Res	38	S112-127	2008
7 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	15	3068-3075	2009
8 Shiraki M, Terakura Y, Iwasa J, Shimizu M, Miwa Y, Murakami N, Nagaki M, Moriwaki H.	Elevated serum tumor necrosis factor- α and soluble tumor necrosis factor receptors correlate with aberrant energy metabolism in liver cirrhosis.	Nutrition	26(3)	269-275	2010
9 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	101(2)	460-467	2009
10 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	56	372-379	2010
11 加藤章信、遠藤龍人、鈴木一幸	肝炎、肝不全	日本臨床	68	358-361	2010
12 加藤章信、鈴木一幸	肝硬変	薬局	61	468-471	2010
13 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	30	309	2010

	発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
14	加藤章信	分岐鎖アミノ酸	静脈経腸栄養	25	1051-1056	2010
15	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
16	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	評価と治療	26(2)	120-123	2009
17	加藤章信, 遠藤龍人, 鈴木一幸	BCAAは果たして禁忌なのか	肝胆臓	59(3)	477-482	2009
18	加藤章信, 鈴木一幸	Q&Aで学ぶ栄養管理と薬学管理肝胆臓疾患	薬局	59	261-263	2008
19	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	397	375-384	2010
20	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-	3	1256-1264	2009
21	Kohgo Y, Ohtake T, Ikuta K, Suzuki Y, Torimoto Y, Kato J.	Dysregulation of systemic iron metabolism in alcoholic liver diseases.	J Gastroenterol Hepatol.	23 Suppl 1	S78-81	2008
22	Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J.	Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload.	Int J Hematol.	88(1)	7-15	2008
23	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(NABI)測定意義に関する検討	アルコールと医学生物学	29	110-115	2010
24	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	19	31-39	2009
25	生田克哉, 鳥本悦宏, 高後裕	鉄代謝と病態	日本臨床	66	469-474	2008
26	鈴木志知, 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—血清遊離脂脂肪酸による検討—	肝臓	50(12)	736-737	2009

	発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
27	Kazutomo Suzuki, Kagemasa Kagawa, Kazuhito Koizumi, Kazuyoshi Suzuki, Hiromi Katayama, Miwa Sugawara	Effects of late evening snack on diurnal plasma glucose profile in patients with chronic viral liver disease	Hepatology Research	40	887-893	2010
28	Hayashi M, Ikezawa K, Ono A, Okabayashi S, Hayashi Y, Shimizu S, Mizuno T, Maeda K, Akasaka T, Naïto M, Michida T, Ueshima D, Nada T, Kawaguchi K, Nakamura T, Katayama K.	Evaluation of the effects of combination therapy with branched-chain amino acid and zinc supplements on nitrogen metabolism in liver cirrhosis.	Hepatology Res	37	615-619	2007
29	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	53	326-334	2010
30	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	202	202-13	2010
31	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	299	G769-77	2010
32	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	52	204-14	2010
33	Kakazu E, Ueno Y, Kondo Y, Fukushima K, Shiina M, Inoue J, Tamai K, Ninomiya M, Shimosegawa T.	Branched chain amino acids enhance the maturation and function of myeloid dendritic cells ex vivo in patients with advanced cirrhosis.	Hepatology	50	1936-1945	2009
34	嘉数英二、上野義之、近藤泰輝、下瀬川徹	非代償性肝硬変におけるアミノ酸imbalanceが免疫機構に及ぼす影響	消化器科	49(2)	190-196	2009
35	嘉数英二、上野義之、菅野記豊、下瀬川徹	肝硬変でのアミノ酸代謝異常が樹状細胞に与える影響	肝・胆・膵	58(2)	247-254	2009
36	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	17	123-129	2010
37	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.	Hepatology Res	40	853-861	2010
38	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	56	1719-1723	2009
39	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	15	790-797	2009