

- incidence of hepatoma in patients with hepatitis C virus infection. Liver Int 2010; 30: 479–486.*
8. Karino Y, Toyota J, Kumada H, Katano Y, Izumi N, Kobashi H, Sata M, Moriyama M, Imazeki F, Kage M, Ishikawa H, Masaki N, Seriu T, Omata M. Efficacy and resistance of entecavir following 3 years of treatment of Japanese patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2010; 4: 414–422.
  9. Nakamura A, Ueno T, Yagi Y, Okuda K, Ogata T, Nakamura T, Torimura T, Iwamoto H, Sivakuma R, Sata M, Tsutsumi V, Yasuda K, Tomiyasu Y, Obayashi K, Tashiro K, Kuhara S. Human primary cultured hepatic stellate cells can be cryopreserved. *Med Mol Morphol* 2010; 43: 107–115.
  10. Ide T, Sata M, Sakisaka S, Nakamuta M, Fujiyama S, Mizuta T, Tahara K, Fujisaki K, Komorizono Y, Watanabe H, Morita Y, Tsubouchi H. Peginterferon- $\alpha$ -2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C as assessed by a multi-institutional questionnaire in Japan. *Hepatol Res* 2010; 40: 557–565.
  11. Kumamoto M, Toyonaga A, Inoue H, Miyakoda K, Morita Y, Emori K, Sakamoto Y, Oho K, Sata M. Long-term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric fundal varices: hepatic deterioration links to portosystemic shunt syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1129–1135.
  12. Aarii S, Sata M, Sakamoto M, Shimada M, Kumada T, Shiina S, Yamashita T, Kokudo N, Tanaka M, Takayama T, Kudo M. Management of hepatocellular carcinoma: Report of Consensus Meeting in the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol Res* 2010; 40: 667–685.
  13. Takata A, Kuromatsu R, Ando E, Iwamoto H, Fukushima N, Sumie S, Torimura T, Sata M. HCC develops even in the early stage of chronic liver disease in elderly patients with HCV infection. *Int J Mol Med* 2010; 26: 249–256.
  14. Yamagishi SI, Matsui T, Kawaguchi T, Sata M. Pathophysiological role of pigment epithelium-derived factor (PEDF) in hepatic disorders. *Curr Med Chem* 2010; 17: 1995–2000.
  15. *Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Sumie S, Yamagishi S, Sata M. The pathogenesis, complications and therapeutic strategy for hepatitis C virus-associated insulin resistance in the era of anti-viral treatment. Rev Recent Clin Trials 2010; 5: 147–157.*
  16. Fukushima N, Kuromatsu R, Arinaga-Hino T, Ando E, Takata A, Sumie S, Nakano M, Kawaguchi T, Ide T, Torimura T, Sata M. Adipocytokine involvement in hepatocellular carcinoma after sustained response to interferon for chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2010; 40: 911–922.
  17. *Taura N, Fukushima N, T, Yatsushashi H, Takami Y, Seike M, Watanabe H, Mizuta T, Sasaki Y, Nagata K, Tabara A, Komorizono Y, Taketomi A, Matsumoto S, Tamai T, Muro T, Nakao K, Fukuizumi K, Maeshiro T, Inoue O, Sata M. The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area: Trends of HCC incidence in western Japan. Med Sci Monit. in press*
  18. *Nagao Y, Matsuoka H, Seike M, Yamasaki K, Kato J, Nakajima T, Miyazaki Y, Ohno T, Inuzuka S, Ohira H, Yokosuka O, Yatsushashi H, Mori T, Honda K, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. Knowledge about Vibrio vulnificus infection in Japanese patients with liver diseases: A prospective multicenter study. Med Sci Monit 2009; 15: 115–120.*
  19. Yanagimoto C, Harada M, Kumemura H, Koga H, Kawaguchi T, Terada K, Hanada S, Taniguchi E, Koizumi Y, Koyota S, Ninomiya H, Ueno T, Sugiyama T, Sata M. Niemann-Pick C1 protein transports copper to the secretory compartment from late endosomes where ATP7B resides. *Exp Cell Res* 2009; 315: 119–126.
  20. Sivakumar R, Koga H, Selvendiran K, Maeyama M, Ueno T, Sata M. Autocrine loop for IGF-I receptor signaling in SLUG-mediated epithelial-mesenchymal transition. *Int J Oncol* 2009; 34: 329–338.

21. Kawaguchi T, Sumie S, Itou M, Taniguchi E, Matoba T, Sata M. Clinical benefits and cost-effectiveness of 17-year treatment with low-dose interferon- $\alpha$  2b in a patient with chronic hepatitis C: a case report. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 690-694.
22. Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, Yamada G, Murawaki Y, Komatsu M, Kuramitsu T, Kawata S, Tanaka E, Izumi N, Okuse C, Kakumu S, Okanoue T, Hino K, Hiasa Y, Sata M, Maeshiro T, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1476-1483.
23. Ohtsubo K, Sata M, Kawaguchi T, Morishige S, Takata Y, Oku E, Imamura R, Seki R, Hashiguchi M, Osaki K, Yakushiji K, Kanaji T, Yoshimoto K, Ueno T, Okamura T. Characterization of the light chain-restricted clonal B cells in peripheral blood of HCV-positive patients. *Int J Hematol* 2009; 89: 452-459.
24. Ueno T, Torimura T, Nakamura T, Sivakumar R, Nakayama H, Otabe S, Yuan X, Yamada K, Hashimoto O, Inoue K, Koga H, Sata M. Epigallocatechin-3-gallate improves nonalcoholic steatohepatitis model mice expressing nuclear sterol regulatory element binding protein-1c in adipose tissue. *Int J Mol Med* 2009; 24: 17-22.
25. Ide T, Hino T, Ogata K, Miyajima I, Kuwahara R, Kuhara K, Sata M. A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 70-75.
26. Iwasaki Y, Shiratori Y, Hige S, Nishiguchi S, Takagi H, Onji M, Yoshida H, Izumi N, Kohgo Y, Yamamoto K, Sato N, Shibuya A, Saito H, Sata M, Suzuki K, Kaneko S, Moriyama M, Omata M. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha-2a in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1: a multicenter national study in Japan. *Hepatol Int* 2009; 3: 468-479.
27. Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Oku Y, Fukushima N, Ando E, Oriishi T, Uchida Y, Otuska M, Tanaka S, Iwasaki S, Torii M, Yoshida K, Adachi Y, Suga M, Yoshiyama M, Ibi R, Akiyama Y, Takakura M, Mitsuyama K, Tsuruta O, Sata M. Branched-chain amino acid supplements reduced ascites and increased the quality of life in a patient with liver cirrhosis: A case report. *Molecular Medicine Reports* 2009; 2: 977-981.
28. Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Shiraichi A, Ibi R, Mutou M, Okada T, Uchida Y, Otuska M, Oriishi T, Tanaka S, Takakura M, Mitsuyama M, Tsuruta O, Sata M. Heating improves poor compliance with branched chain amino acid-rich supplementation in patients with liver cirrhosis: A before-after pilot study. *Molecular Medicine Reports* 2009; 2: 983-987.
29. Shindo M, Chayama K, Mochida S, Toyota J, Tomita E, Kumada H, Yokosuka O, Sata M, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Tsubouchi H, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naive Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized, double-blind, phase II clinical trial. *Hepatol Int* 2009; 3: 445-452.
30. ***Nagao Y, Sata M. High incidence of multiple primary carcinomas in HCV-infected patients with oral squamous cell carcinoma. *Med Sci Monit* 2009; 15(9): 453-459.***
31. Itou M, Mitsuyama K, Kawaguchi T, Okabe Y, Suga H, Masuda J, Yamasaki H, Kuwaki K, Taniguchi E, Harada M, Tsuruta O, Sata M. Leukocytapheresis therapy improved cholestasis in patient with primary sclerosing cholangitis with ulcerative colitis. *Case Reports in Gastroenterology* 2009; 3: 77-83.
32. Kawaguchi T, Kurumatsu R, Ide T, Taniguchi E, Itou M, Sakata M, Abe M, Sumie S, Sata M. Thrombocytopenia, an important interfering factor of antiviral therapy and hepatocellular carcinoma

- treatment for chronic liver diseases. *Kurume Med J* 2009; 56: 9–15.
33. Kawaguchi T, Yamagishi S, Sata M. Branched-chain amino acids and pigment epithelium-derived factor: novel therapeutic agents for hepatitis c virus-associated insulin resistance. *Curr Med Chem* 2009; 16: 4843–4857.
  34. Kumemura H, Harada M, Yanagimoto C, Koga H, Kawaguchi T, Hanada S, Taniguchi E, Ueno T, Sata M. Mutation in keratin 18 induces mitochondrial fragmentation in liver-derived epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 367: 33–40.
  35. Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sumie S, Oriishi T, Mitsuyama K, Tsuruta O, Ueno T, Sata M. Altered expression of glucagon-like peptide-1 and dipeptidyl peptidase IV in patients with HCV-related glucose intolerance. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 244–251.
  36. Kawaguchi T, Nagao Y, Matsuoka H, Ide T, Sata M. Branched-chain amino acid-enriched supplementation improves insulin resistance in patients with chronic liver disease. *Int J Mol Med* 2008; 22: 105–112.
  37. Ishida Y, Nagamatsu H, Koga H, Yoshida H, Kojiro M, Sata M. Hepatocellular carcinoma with a “nodule-in-nodule” appearance reflecting an unusual dilated pseudoglandular structure. *Intern Medicine* 2008; 47: 1215–1218.
  38. Fukumori K, Yano Y, Ando E, Sumie S, Kuwaki K, Yamashita F, Tanaka M, Sata M. Transarterial chemoembolization as salvage therapy after unsuccessful hepatic arterial infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma. *Mol Med Report* 2008; 1: 521–524.
  39. Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Mutou M, Ibi R, Shiraishi S, Okada T, Uchida Y, Otsuka M, Tonan T, Fujimoto K, Oriishi T, Tanaka S, Takakura M, Sata M. Supplement improves nutrition and stresses caused by examination-associated fasting in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2008; 38: 1178–1185.
  40. Kuwahara R, Kumashiro R, Ide T, Koga Y, Hino T, Hisamochi A, Tanaka K, Ogata K, Koga H, Takao Y, Sata M. Predictive factors associated with the progression to hepatic failure caused by Lamivudine-Resistant HBV. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2999–3006.
  41. Maeyama M, Koga H, Selvendiran K, Yanagimoto C, Hanada S, Taniguchi E, Kawaguchi T, Harada M, Ueno T, Sata M. Switching in discoid domain receptor expressions in SLUG-induced epithelial-mesenchymal transition. *Cancer* 2008; 113: 2823–2831.
  42. Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Ibi R, Okada T, Mutou M, Shiraishi S, Uchida Y, Otsuka M, Umeki Y, Oriishi T, Hayabuchi H, Tanaka S, Takakura M, Sata M. Body cell mass is a useful parameter for assessing malnutrition and severity of disease in non-ascitic cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma or esophageal varices. *Int J Mol Med* 2008; 22: 589–594.
  43. Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K, Ando E, Takata A, Fukushima N, Watanabe Y, Kojiro M, Sata M. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1375–1382.
  44. Yoshida T, Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, Imaizumi T, Takeuchi M, Koga H, Ueno T, Sata M. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) ameliorates advanced glycation end product (AGE)-induced hepatic insulin resistance in vitro by suppressing Rac-1 activation. *Horm Metab Res* 2008; 40: 620–625.
  45. Yoshida T, Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K, Ueno T, Takeuchi M, Sata M. Telmisartan, an angiotensin II type I receptor blocker, inhibits advanced glycation end-product(AGE)-elicited hepatic insulin resistance via peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *J Int Med Res* 2008; 36: 237–243.
  46. Ogata K, Kashiwagi T, Iwahashi J, Hara K, Honda H, Ide T, Kumashiro R, Kohara M, Sata M, Watanabe H, Hamada N. A mutational shift from domain III to II in the internal ribosome entry site of

- hepatitis C virus after interferon-ribavirin therapy. Arch Virol 2008; 153: 1575-1579.
47. Nagao Y, Hiromatsu Y, Nakashima T, Sata M. Graves' ophthalmopathy and tongue cancer complicated by peg-interferon a-2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: A case report and review of the literature. MOLECULAR MEDICINE REPORT 2008; 1: 625-631.
  48. Suzuki F, Toyoda J, Katano Y, Sata M, Moriyama M, Imazeki F, Kage M, Seriu T, Omata M, Kumada H. Efficacy and safety of entecavir in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis B: randomized controlled trial in Japanese patients. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 1320-1326.
  49. Nagao Y, Kawasaki K, Sata M. Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 580-585.
  50. Ishida H, Wong JB, Hino K, Kurokawa F, Nishina S, Sakaida I, Okita K, Tamesa T, Oka M, Torimura T, Sata M, Takahashi S, Chayama K, Inoue Y. Validating a Markov model of treatment for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Methods Inf Med 2008; 47: 529-540.
  51. 特願 2006-531269 クロウン病抗体エピトープペプチド及びクロウン病の検査試薬
  52. 特願 2005-502680 リバビリン／インターフェロン併用療法の副作用軽減剤
  53. 特願 2010-505919 肝疾患に伴う浮腫の判定方法
  54. 特願 2009-274873 胆管細胞癌の検出方法および予防・治療剤のスクリーニング方法

・平成 23 年度肝炎等克服緊急対策研究事業への新規研究課題の応募状況

【申請課題名】

肝疾患患者の QOL 並びに病態改善を目指した日本人のエビデンスに基づく栄養療法の開発と IT ソリューション



## 肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤 以外の治療法に関する研究

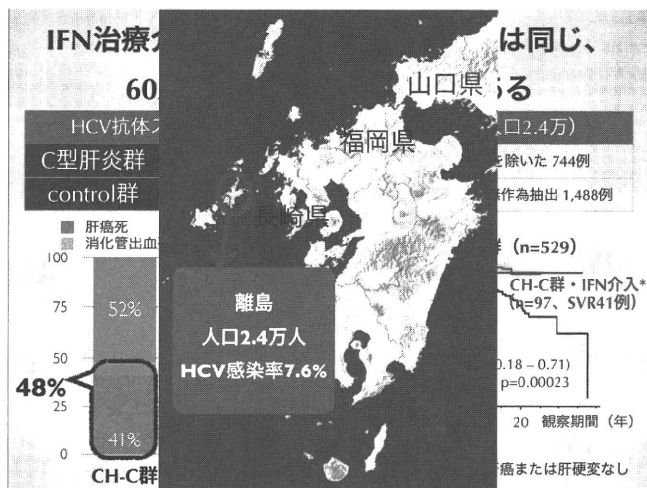
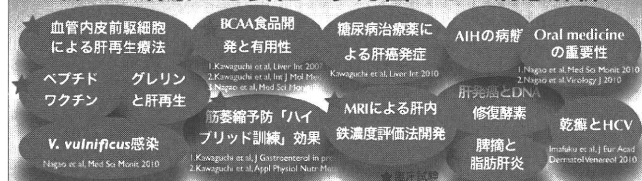
研究代表者	佐田通夫 久留米大学医学部内科学講座		
研究分担者	加藤淳二	大平弘正	横須賀 収
	八橋 弘	清家正隆	今福信一
	角間辰之	伊東恭悟	矢野博久
	井出達也	長尾由実子	川口 巧
研究協力者	山崎一美	細田洋司	東南辰幸

## 研究で得られた内容

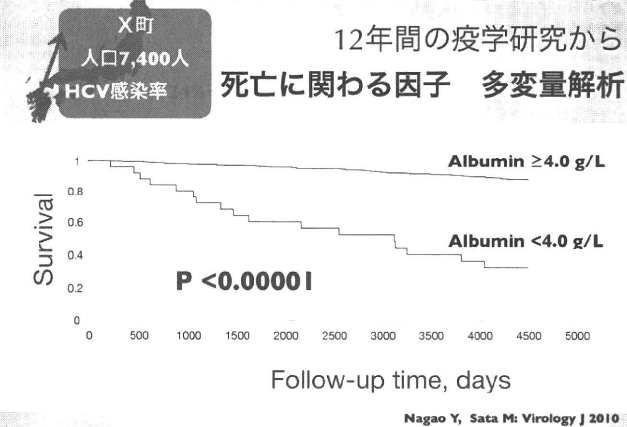
IFN治療介入者は、ctrl.住民の生存率と同等。60歳未満でIFN治療を受けることが効果的  
Yamasaki et al. 投稿中  
Alb > 4g/dL以上の住民は生存率が高い  
Nagao et al. Virology J 2010

九州では、非B非C肝癌が増加  
Taira et al. Med Sci Monit in press  
非B非C肝癌には、HBVが関与  
糖尿病やアルコールも相加的因子となりうる

### 高齢化する患者や肝疾患の進展抑制に対する 新たな治療の必要性・多方面からの病態解析



## 九州X町住民のアルブミン値と予後



## 久留米大開発のBCAA含有食品アミノフィールの有効性

検討調査	証明内容
臨床試験	インスリン抵抗性改善 Kawaguchi T, Sata M et al. Liver Int 2007
久留米大	亜鉛・アルブミン・インスリン抵抗性改善 Kawaguchi T, Sata M et al. Int J Mol Med 2008
	味覚定性・定量検査により味覚感度改善 Nagao Y, Sata M et al. Med Sci Monit 2010
市販後全例追跡調査 久留米大	総数203名のうち解析対象188名について、摂取群123名は、非摂取群65名に比し、PT並びにChE値が有意に増加。死亡・癌進行・合併症面で安全性を確認
プラセボ対照二重盲検試験 多施設研究	C型慢性肝疾患患者を対象とした自覚症状、糖・脂質・蛋白代謝異常、亜鉛に及ぼす影響を検討

## 途中解析 (65歳以上、Alb3.5 g/dL超 4.0 g/dL未満のC型慢性肝疾患患者)

1. 目標症例数	久留米大	17
各群35例：計70例	福島医大	12
登録44例 (試験終了 22 例)	千葉大	6
	大分大	4
	奈良尾病院	3
	札幌医大	2
2. 症例集積期間	登録	44
平成21年12月～平成26年12月		

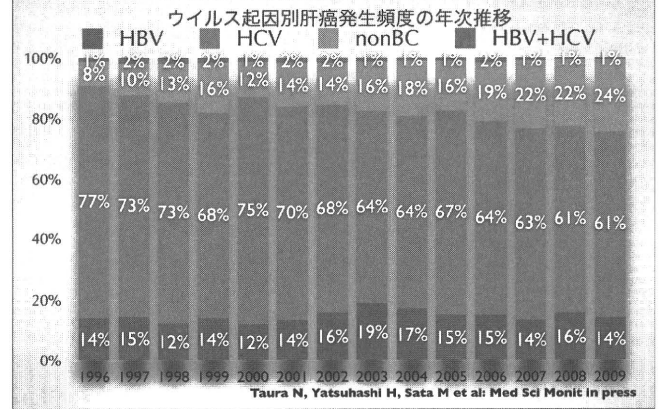
  

	Placebo	Aminofeel®	P
ΔAlbumin (g/dL)	0.16 ± 0.22	0.09 ± 0.16	0.5663
ΔBTR	-0.07 ± 0.68	0.17 ± 0.83	0.4239
ΔPT (INR)	-0.01 ± 0.03	-0.02 ± 0.04	0.3675
ΔFasting glucose (mg/dL)	3.6 ± 12.1	3.3 ± 9.6	0.9348
ΔFasting insulin (μU/ml)	1.7 ± 11.9	0.46 ± 6.4	0.6242
ΔZn (μg/dL)	-1.1 ± 7.9	3.9 ± 4.9	0.0834
ΔTotal cholesterol (mg/dL)	4.6 ± 14.6	9.7 ± 8.1	0.4865

## 本研究班で、検討したOral Medicine

検討項目	結果	考察
● 口腔カンジダ感染患者		
1	高齢化するわが国では、 高齢化に伴う唾液分泌量の減少、 歯周病の進行、 咀嚼不全の問題点がある	カウ、アル、粘、膜、疾
2		なく、ア、ミ
3		を、妨、の、治

## 九州における肝癌9,888例の実態調査 16施設共同調査 (1996-2009年)



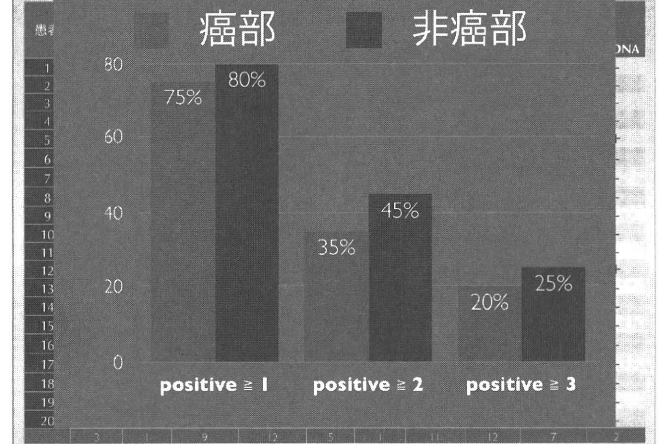
## 対象

潜在性B型肝炎ウイルス関与の有無を確認へ

患者	性	年齢	HBs抗体	HBc抗体	飲酒	DM	高血圧	Staging	Grafting	脂肪化	鉄沈着	Large cell Dysplasia	NASH appearance
1													+
2													-
3													-
4													+
5													-
6													-
7													-
8													-
9													-
10													+
11													-
12													-
13													-
14													-
15													+
16													+
17													-
18													-
19													-
20													-

癌部、非癌部凍結肝組織から抽出したDNAを用いてHBs, HBc, HBxの3領域をTaqMan PCR法で増幅しHBV DNA定量を行った。

## 結果



## 糖尿病治療薬とHCV関連肝細胞癌の検討

背景		対象	
1	C型慢性肝炎患者は、高率に耐糖能異常を合併	CH-C患者	肝癌あり
2	耐糖能異常の是正目的に、インスリン製剤やSU剤が使用		肝癌なし
3	インスリンは細胞増殖作用を有する		230例
			219例

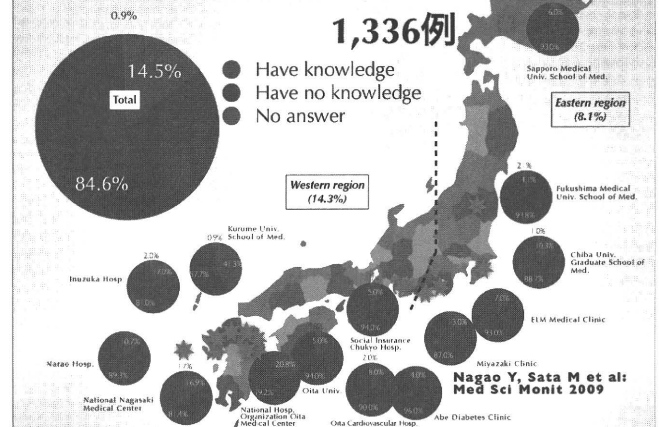
  

Variable	Multivariate		
	Hazard ratio	95% CI	P value
年齢 (≥ 60 yr)	3.710	2.050 - 6.714	< 0.0001
男性	2.342	1.421 - 3.860	0.0008
肝硬変	4.935	2.739 - 8.891	< 0.0001
インスリン製剤もしくはSU剤 (第二世代)	3.371	1.691 - 6.717	0.0006


1. インスリン製剤もしくはSU剤は、独立したHCC関連要因  
2. その関連は、女性・70歳未満・慢性肝炎にて顕著

Kawaguchi T, Sata M et al. Liver Int 2010

## V. vulnifus 感染の認知度



## 乾癬とHCV



**全国調査** 全国皮膚科医対象調査 (597医療機関) により乾癬のHCV感染率は6%

**福岡大の調査** 福大の乾癬患者451例中のHCV感染患者は24例(5.2%)、HCV感染が先行1/3の症例が糖尿病を合併

IFN治療症例6例中4例は既存乾癬の悪化、2例は新規発症

Imafuku et al, J Eur Acad Dermatol Venereol 2010

## 多施設研究によるAIHの肝硬変進展に関する病態解析

### 目的

- AIHのLC進展例の臨床的特徴を明らかにする
- AIHのIgG4の臨床的意義を明らかにする

### 対象

1975-2010年に受診した国際診断基準疑診以上のAIH300例

### AIHの発癌

臓器	例数
肝・胆道系	35
胃	15
膵臓	10
肺	10
口腔	10
下咽頭	5
大腸	5
乳房	5
AML	5

### AIH

LC例 62名  
20.7%

初診時LC例 87.1%

非LC例 238名  
79.3%

igG4高値例 5名  
7.2%

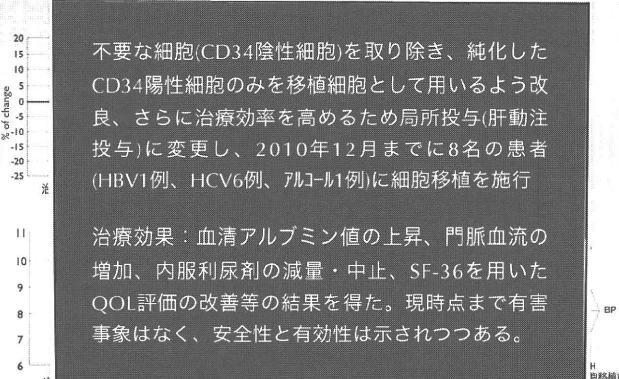
igG4低値例 64名  
92.8%

## G-CSF動員末梢血CD34陽性細胞（血管内皮前駆細胞）の肝動注投与による非代償性肝硬変患者に対する肝再生量違法

不要な細胞(CD34陰性細胞)を取り除き、純化したCD34陽性細胞のみを移植細胞として用いるよう改良、さらに治療効率を高めるため局所投与(肝動注投与)に変更し、2010年12月までに8名の患者(HBV1例、HCV6例、アルコール1例)に細胞移植を施行

治療効果：血清アルブミン値の上昇、門脈血流の増加、内服利尿剤の減量・中止、SF-36を用いたQOL評価の改善等の結果を得た。現時点まで有害事象はなく、安全性と有効性は示されつつある。

BP

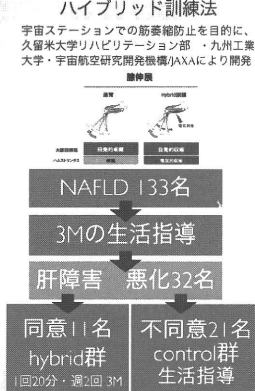


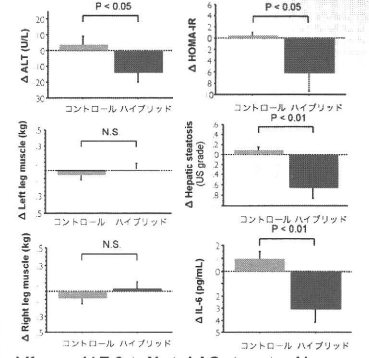
## NAFLDに対する宇宙医学「ハイブリッド訓練」

糖・脂質代謝、高IL-6改善効果を有し、新規運動療法になりうる

### ハイブリッド訓練法

宇宙ステーションでの筋萎縮防止を目的に、久留米大学リハビリテーション部・九州工業大学・宇宙航空研究開発機構/JAXAにより開発





1.Kawaguchi T, Sata M et al, J Gastroenterol in press  
2.Kawaguchi T, Sata M et al, Appl Physiol Nutr Metab In press

## 平成22年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題： 肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養療法のガイドライン作成を目指した総合的研究

課題番号： H20-肝炎-一般 -005

予定期間： H20年度からH22年度まで

研究代表者： 鈴木 一幸

所属研究機関： 岩手医科大学

所属部局： 消化器・肝臓内科

職名： 教授

年次別研究費(交付決定額)：

1年目 14,700,000 円 2年目 8,820,000 円 3年目 8,820,000 円 計 32,340,000 円

### I. 研究の意義

- (1)肝硬変患者の肥満度、栄養摂取量に関する全国規模の実態調査はいまだ実施されていない。
- (2)肝硬変患者にみられる栄養代謝異常を多方面より検討してその特徴を明らかにすることは、肝病変の進展抑制(肝発癌抑制)や肝予備能の維持を図る方策を考える上で重要な課題である。
- (3)肝硬変患者にみられる蛋白・エネルギー代謝異常の是正を目的とした就眠前軽食・分割食(late evening snack: LES)及び発癌抑制を期待した分岐鎖アミノ酸(BCAA)療法の意義は十分に明確にされていない。
- (4)日本人の肝硬変患者に見合った栄養療法のガイドラインはいまだわが国では確立されておらず、とくに肝発癌抑制を視野に入れたものは示されていない。

### II. 研究の目的、期待される成果

- (1)わが国の肝硬変患者の肥満度、栄養摂取状況に関する大規模調査を行い、肝病態及びメタボリック症候群との関連も含めてその実態を明らかにすることは、栄養ガイドライン作成のために必須の検討課題である。
- (2)肝硬変患者の蛋白・エネルギー代謝異常(protein-energy malnutrition: PEM)を反映する新たな指標を見出すことにより、その是正に資する方策が明確になる。
- (3)LES を糖代謝異常との関連より検討し、栄養食事療法における位置づけを明確にすることは、食事療法を実施・指導する上で極めて重要であり、長期のLESはQOLの改善と生命予後の向上に期待される。
- (4)栄養食事療法としてのBCAA療法の肝発癌抑制効果を検証し、亜鉛補充療法の有効性を検討することは、栄養食事療法のガイドラインを作成の上で極めて重要となる。
- (5)肝硬変患者の鉄代謝を表す鋭敏な指標を見出すことは、肝発癌機序及び肝発癌抑制効果を検討する上で重要となる。
- (6)日本人の肝硬変患者に見合った栄養療法のガイドライン(案)を提示しその普及を図ることは、肝不全死および肝癌死の減少に寄与する。

### III. 3年間の研究成果

- ・ 研究代表者



- (1) 研究班を組織し、研究分担者及び研究協力者とともに研究課題の遂行を行った。
- (2) 多施設前向き共同研究を立案し、各研究分担者および研究協力者の所属する施設での倫理委員会の承認を得て、研究を行った。共同研究は①BCAA 製剤による肝癌治療後の再発抑制効果に関する臨床共同試験（西口研究分担者が事務局）、②肝硬変における栄養摂取状況と病態の進展に関する大規模実態調査（高後研究分担者が事務局）、③肝硬変に伴う高アンモニア血症に対するノベルジンカプセル（酢酸亜鉛水和物製剤）のプラセボ対照二重盲検比較試験（片山和宏研究分担者が事務局）であったが、②は登録を終了し、①と③は現在も進行中である。
- (3) 肝硬変の栄養食事療法の市民公開講座を東京、神戸で開催し、患者及び一般国民への普及啓蒙活動を行った。

・研究分担者(森脇久隆)

- (1) 肝硬変患者における非蛋白呼吸商(間接熱量計で測定)の指標として身体計測値(AM, AMC)、血清 TNF  $\alpha$  値が有用であることを示した。(2) 肥満関連発癌モデルにおいて BCAA 投与により腫瘍発生が抑制され、そのメカニズムのひとつとしてインスリン抵抗性の改善が関与することを明らかにした。

・研究分担者(坂井田 功)

- (1) LES により耐糖能異常に改善が見られること、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬の併用により更なる効果が期待されることを明らかにした。

・研究分担者(加藤章信)

- (1) 腹水が無く肝癌既往の無い肝硬変症例(448 例)について成因別肥満度を調査し、BMI25 以上の頻度は全体では 30%強であり、成因の違いによりその頻度が異なることを示した。

・研究分担者(西口修平)

- (1) C 型肝硬変例についてメタボリック症候群(MS)との関連を検討したところ、栄養不良例でも MS の影響が示唆された。(2) BCAA 顆粒製剤の保険適応に制限があることより BCAA 群と BCAA 食品追加群(LES)の無作為比較試験を企画し検討中である。

・研究分担者(高後 裕)

- (1) 血清中非トランスフェリン結合鉄(NTBI)の測定法を開発し、肝硬変患者では血清 NTBI 値が高値であることを示した。

・研究分担者(片山和宏)

- (1) 低亜鉛血症の成因の一つに利尿薬の影響があることを示した。(2) 亜鉛補充療法施行例を retrospective に検討したところ、血清亜鉛濃度が正常化した群では発癌率が低いことを確認した。

・研究分担者(鈴木孝知)

- (1) 慢性肝疾患患者について食事摂取調査を行い、慢性肝炎、肝硬変、NAFLD 間で差異があることを示した。

・研究分担者(遠藤龍人)

- (1) BCAA 製剤の使用実態を明らかにし、C 型肝硬変では発癌率が低い傾向にあることを示した。(2) 栄養食事療法に関する市民公開講座を企画し、東京、神戸で実施した。

・研究分担者(羽生大記)

- (1) 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、NAFLD 患者と健常者では食習慣、生活強度、エクササイズなどに違いがあることを示した。

・研究分担者(上野義之)

- (1) 健常者および非代償性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を新たに開発し、アミノ酸インバランスにより末梢血中の樹状細胞機能が抑制されることを明らかにした。

#### IV. 今後考えられる新たな課題

(1) 今回の研究によりわが国では肥満を有する肝硬変例が 30%を占めることが判明した。今後は慢性肝炎、肝癌症例を含めた慢性肝疾患患者全体での検討が必要であり、その上で栄養食事療法を確立する必要がある。その際、高齢化が進んでいるわが国では QOL の維持・改善も考慮した栄養食事療法も検討する必要がある。

(2) NASH による肝硬変の増加が予測されることより、BCAA 療法のみならず肝発癌を抑制する新たな栄養療法あるいは薬物療法を見出す研究が引き続き必要である。

#### V. 行政施策への貢献の可能性

(1) 肝硬変の栄養代謝異常の特徴を明らかにし、食事療法を含めた栄養療法の意義を提示することは肝炎診療に関わる医師、管理栄養士および患者に有用な情報を提供する。

(2) 栄養学的側面から肝発癌に関わる因子を明らかにすることは将来増加が予測される非 B 非 C 型肝疾患 (NASH) からの肝癌発生率及び死亡率の減少にも寄与する可能性がある。

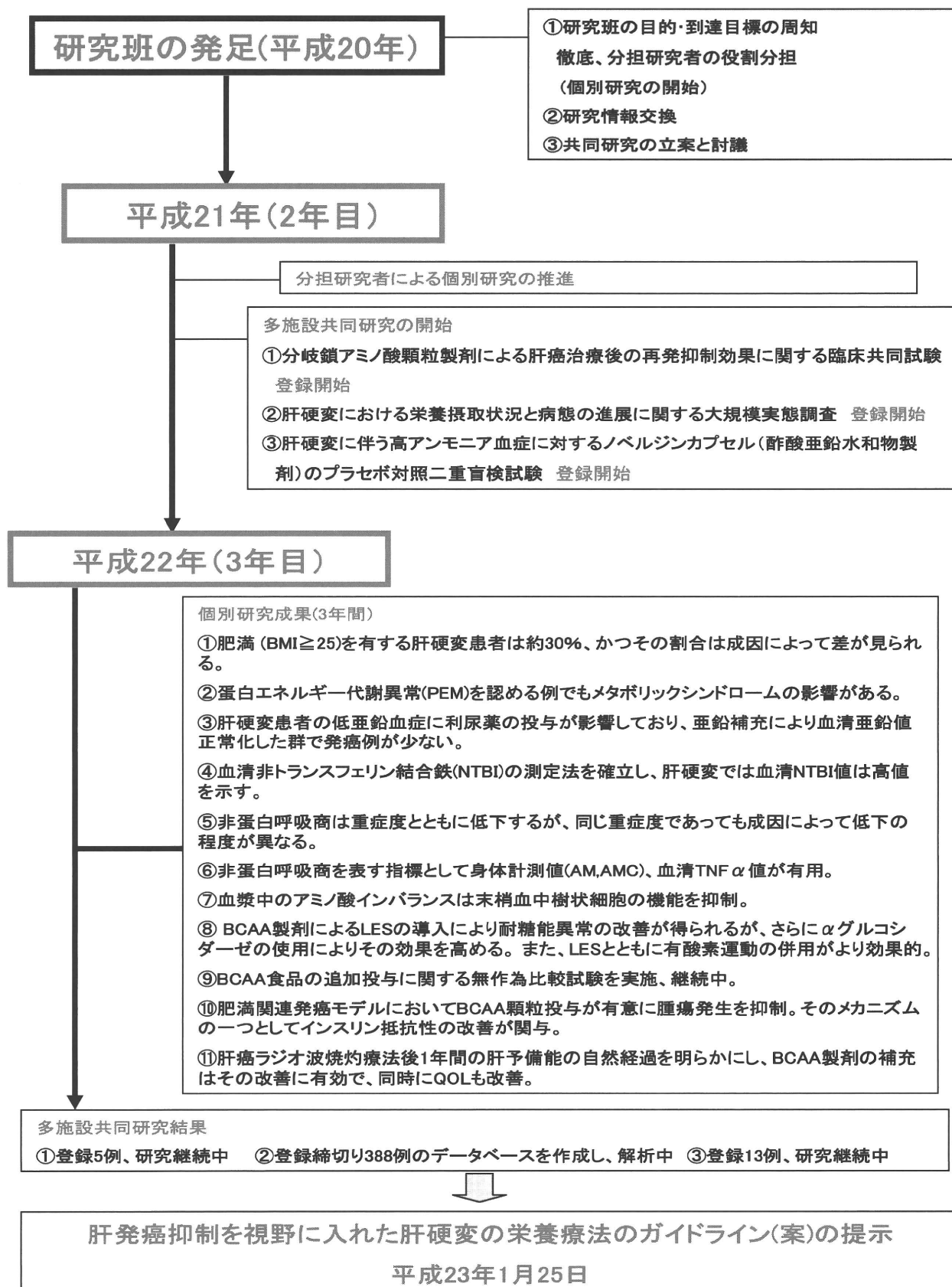
(3) 肝発癌抑制を視野に入れた適切な肝硬変に対する栄養療法のガイドライン(案)を公表してその普及・評価することは肝硬変患者のみならず慢性肝疾患患者全体の QOL の維持にも極めて有益である。

#### VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) Kuroda H, Ushio A, Miyamoto Y, Sawara K, Oikawa K, Kasai K, Endo R, Takikawa Y, Kato A and Suzuki K. Effects of branched-chain amino acid-enriched nutrient for patients with hepatocellular carcinoma following radiofrequency ablation: a one-year prospective trial. *J Gastroenterol and Hepatol* 2010; 25: 1550-1555.
- (2) Kuroda H, Kasai K, Kakisaka K, Yasumi Y, Kataoka K, Ushio A, Miyamoto Y, Sawara K, Oikawa K, Kondo K, Miura Y, Endo R, Takikawa Y and Suzuki K. Changes in liver function parameters after percutaneous radiofrequency ablation therapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2010; 40: 550-554.
- (3) 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; 26:269-275.
- (4) Suzuki K and Takikawa Y. Biomarkers of malnutrition in liver cirrhosis. *Nutrition, Diet Therapy, and the Liver* (Edited by Preedy VR, et al). *CRC Press*, London, p203-215, 2009.
- (5) 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; 101: 460-467.
- (6) 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*. 2009; 50: 1936-1945..
- (7) 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 Suppl1:S78-81, 2008.
- (8) Korenaga K, Korenaga M, Uchida K, Yamasaki T, Sakaida I. Effects of a late evening snack combined with alpha-glucosidase inhibitor on liver cirrhosis. *Hepatol Res* 38:1087-1097, 2008.



Ⅶ. Ⅲ(3年間の研究成果)の概要図等



## ●研究代表者の研究歴等

### ・過去に所属した研究機関の履歴

1973年4月～1992年8月 岩手医科大学医学部生化学講座及び内科学第一講座

1992年9月～1993年3月 Mayo Clinic (USA) Center for Basic Research in Digestive Disease

1993年4月～現在に至る 岩手医科大学医学部内科学第一講座

(2008年4月から組織改変：内科学講座消化器・肝臓内科分野)

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- (1)自治医科大学 真弓 忠(前)教授、岡本 宏明教授
- (2)名古屋市立大学 溝上 雅史教授(現国立国際医療センター)
- (3)広島大学 吉澤 浩司(前)教授
- (4)モントリオール大学(カナダ) Butteworth 教授

### ・主な研究課題

- (1)急性肝不全の病態と治療
- (2)慢性肝不全(肝性脳症)の病態と治療
- (3)肝疾患の栄養代謝および微量元素動態解析と栄養治療
- (4)ウイルス肝炎の疫学・病態解析

### ・これまでの研究実績

#### ・研究代表者(鈴木 一幸)

- (1) *Kuroda H, Ushio A, Miyamoto Y, Sawara K, Oikawa K, Kasai K, Endo R, Takikawa Y, Kato A and Suzuki K. Effects of branched-chain amino acid-enriched nutrient for patients with hepatocellular carcinoma following radiofrequency ablation: a one-year prospective trial. J Gastroenterol and Hepatol 2010; 25:1550-1555.*
- (2) *Kuroda H, Kasai K, Kakisaka K, Yasumi Y, Kataoka K, Ushio A, Miyamoto Y, Sawara K, Oikawa K, Kondo K, Miura Y, Endo R, Takikawa Y and Suzuki K. Changes in liver function parameters after percutaneous radiofrequency ablation therapy in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 2010; 40: 550-554.*
- (3) Kasai K, Ushio A, Miyamoto Y, Kasai Y, Oikawa K, Kudoro H, Takikawa Y and Suzuki K. Transcatheter arterial chemoembolization with a finepowder formation of cisplatin for hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2010; 16: 3437-3444.
- (4) Takikawa Y, Endo R, Suzuki K, Tsubouchi H. Early prediction of short-term development of hepatic encephalopathy in patients with acute liver disease unrelated to paracetamol. A prospective study in Japan. J Hepatology 2009; 51: 1021-1029.
- (5) Kasai K, Kuroda H, Ushio A, Sawara K, Takikawa Y, Suzuki K. Evaluation of newly developed combination therapy of intra-arterial 5-fluorouracil and systemic pegylated interferon alpha-2b for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion: preliminary results. Hepatol Res 2009; 39:

117-125.

- (6) 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* 2009;55: 119-123.
- (7) ***Suzuki K and Takikawa Y: Biomarkers of malnutrition in liver cirrhosis. Nutrition, Diet Therapy, and the Liver. Edited by Preedy VR, et al. CRC Press, London, 2009;203-215.***
- (8) Watanabe Y, Kato A, Sawara K, Butterworth RF, Sasaki T, Terasaki K, Sera K, Suzuki K: Selective alterations of brain dopamine D2 receptor binding in cirrhotic patients: results of <sup>11</sup>CN-methyspiperone PET study. *Metab Brain Dis* 2008; 23: 265-274.
- (9) Miura N, Kabashima H, Shimizu M, Sato R, Tsukamoto T, Harada T, Takahashi S, Endo R, Nakayama N, Takikawa Y, Mochida S, Suzuki K, Hasegawa J, Shiota G. Clinical impact of serum transforming growth factor- $\alpha$  mRNA as a predictive biomarker for the prognosis of fulminant hepatitis. *Hepatol Int* 2008; 2: 213-221.

・研究分担者(森脇久隆)

- (1) Terakura Y, Shiraki M, Nishimura K, Iwasa J, Moriwaki H. Indirect calorimetry and anthropometry to estimate energy metabolism in patients with liver cirrhosis. *J Nutrition Sci Vitaminol* 2010(in press)
- (2) Moriwaki H, Shiraki M, Iwasa J, Terakura Y. Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:858-863.
- (3) ***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;26:269-275.***
- (4) ***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; 101: 460-467.***
- (5) Kumada H, Okanou T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y; The Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis Including Cirrhosis, Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 2010;40:1-7.
- (6) Kumada H, Okanou T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y; The Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis Including Cirrhosis, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 2010;40:8-13.
- (7) M Shimizu, Y Shirakami, J Iwasa, H Moriwaki et al. Supplementation with Branched-Chain Amino Acids Inhibits Azoxymethane-Induced Colonic Preneoplastic Lesions in Male C57BL/KsJ-db/db Mice. *CLIN*

CANCER RES 2009;15(9):3068-3075

## ・研究分担者(坂井田 功)

- (1) Harima Y, Yamasaki T, Hamabe S, Saeki I, Okita K, Terai S, Sakaida I. Effect of a late evening snack using branched-chain amino acid-enriched nutrients in patients undergoing hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2010 40: 574-84.
- (2) *Korenaga K, Korenaga M, Uchida K, Yamasaki T, Sakaida I. Effects of a late evening snack combined with alpha-glucosidase inhibitor on liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2008;38: 1087-1097.*

## ・研究分担者(加藤章信)

- (1) 加藤章信・鈴木一幸: 肝性脳症. 今日の消化器疾患治療方針. 幕内雅敏, 菅野健太郎, 工藤正俊 編, 医学書院, 東京, pp558-560, 2010
- (2) 加藤章信: 肝硬変合併症の診断・治療 肝性脳症. 肝硬変診療ガイドライン. 日本消化器病学会 編, 南江堂, 東京, pp160-175, 2010
- (3) 加藤章信: 肝性脳症. 今日の診断指針第6版. 金澤一郎, 永井良三 編, 医学書院, 東京, pp349-351, 2010
- (4) 加藤章信・鈴木一幸: 分岐鎖アミノ酸. 肝硬変に対する栄養サポートのエビデンス, *J JSPEN* 25, 1051-1055, 2010
- (5) 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.
- (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療法の位置づけと実際, 栄養-評価と治療 2009; 26: 120-123.
- (7) Kato A, Watanabe Y, Sawara K, and Suzuki K: Diagnosis of sub-clinical hepatic encephalopathy by neuropsychological tests (NT-tests). *Hepatol Res* 2008, 38: S112-127.

## ・研究分担者(西口修平)

- (1) Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Tokumoto Y, Onji M; Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2010; 45: 86-94.
- (2) Enomoto H, Nakamura H, Liu W, Yoshida K, Okuda Y, Imanishi H, Saito M, Shimomura S, Hada T, Nishiguchi S. Hepatoma-derived growth factor is induced in liver regeneration. *Hepatol Res* 2009; 39: 988-997.
- (3) 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: 1719-1723.
- (4) Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Takeda T, Tamori A, Sakaguchi H, Seki S, Kawada N, Nishiguchi S, Shiomi S, Hirota Y. Does a late evening meal reduce the risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C? *Hepatol Res* 2008; 38: 860-868.

## ・研究分担者(高後 裕)

- (1) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Yasui K, Saibara T, Kawada N, FujimotoK, Kohgo Y, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease(JSG-NAFLD). A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2010 (in press)

- (2) Ikuta K, Yersin A, Ikai A, Aisen P, Kohgo Y. Characterization of the interaction between diferric transferrin and transferrin receptor 2 by functional assays and atomic force microscopy. *J Mol Biol* 2010; 397: 375-84.
- (3) Iwasaki Y, Shiratori Y, Hige S, Nishiguchi S, Takagi H, Onji M, Yoshida H, Izumi N, Kohgo Y, Yamamoto K, Sato N, Shibuya A, Saito H, Sata M, Suzuki K, Kaneko S, Moriyama M, Omata M. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha-2a in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1: a multicenter national study in Japan. *Hepatol Int* 2009; 3: 468-479.
- (4) 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: 578-81.
- (5) Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and athophysiology of iron overload. *Int J Hematol* 2008; 88: 7-15.

・研究分担者(片山和宏)

- (1) Ohkawa K, Takehara T, Ishida H, Kodama T, Shimizu S, Hikita H, Yamamoto M, Kohga K, Sasakawa A, Uemura A, Sakamori R, Yamaguchi S, Li W, Housui A, Miyagi T, Katayama K, Hayashi N. Fatal exacerbation of type B chronic hepatitis triggered by change in relaxed circular viral DNA synthesis and virion secretion. *Biochem Biophys Res Comm* 2010; 394: 87-93.
- (2) Ohkawa K, Takehara T, Tatsumi T, Ishida H, Deguchi M, Kagita M, Housui A, Miyagi T, Katayama K, Hayashi N. Alterations in hepatitis B virus nucleotide sequences in a chronic virus carrier from immunotolerant to immunoactive phase. *Biochem Biophys Res Comm* 2010; 394: 574-580.
- (3) Ikezawa K, Naito M, Yumiba T, Iwahashi K, Onishi Y, Kita H, Nishio A, Kanno T, Matsuura T, Ono A, Chiba M, Mizuno T, Aketa H, Maeda K, Michida T, Katayama K. Splenectomy and antiviral treatment for thrombocytopenic patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2010; 17: 488-492.
- (4) Kawada N, Ohkawa K, Tanaka S, Matsunaga T, Uehara H, Ioka Y, Takano Y, Takakura R, Imanaka K, Tamai C, Kawaguchi T, Tomita Y, Nakanishi K, Katayama K. Improved diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma with gadolinium ethoxybenzyl diethylene triamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and Sonazoid-enhanced ultrasonography. *Hepatol Res* 2010; 40: 930-936.

・研究分担者(鈴木孝知)

- (1) Kazutomo 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 liver disease. *Hepatol Res* 2010; 40: 887-893.
- (2) 鈴木孝知、高田 洋、香川景政、桑山 肇、他 4 名. 検査前食のエネルギー代謝に及ぼす影響—血清遊離脂肪酸による検討—. *肝臓* 2009; 50 :736-737.
- (3) Suzuki K, Suzuki K, koizumi K, Takada H, Nishiki R, Ichimura H, Oka S, Kuwayama H. Effect of symptomatic gastroesophageal reflux disease on quality of life of patients with chronic liver disease. *Hepatol Res* 2008; 38: 335-339.
- (4) Suzuki K, Suzuki K, Koizumi K, Ichimura H, Oka S, Takada H, Kuwayama H. Measurement of serum

branched-chain amino acids to tyrosine ratio level is useful in a prediction of a change of serum albumin level in chronic liver disease. *Hepatol Res* 2008; 38: 267-272.

・研究分担者(遠藤龍人)

- (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) 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.
- (3) 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.

・研究分担者(羽生大記)

- (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 ; 15: 790-7.
- (2) 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 : 356-361.
- (3) 羽生大記, 結川美帆, 林史和. NASH/NAFLD の成因・発症メカニズム ; 栄養素異常. *臨床栄養* 2010(in press)

・研究分担者(上野義之)

- (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) ***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* 2009; 50: 1936-1945.***
- (4) 嘉数英二, 上野義之, 近藤泰輝, 下瀬川徹. 【肝臓領域の樹状細胞研究を究めるために】 肝疾患領域の臨床と樹状細胞 病態を究めるために 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* 2009; 58: 247-254.

・研究協力者(川口 巧)

- (1) Fukushima N, Kuromatsu R, Arinaga-Hino T, Ando E, Takata A, Sumie S, Nakano M, Kawaguchi T, Ide T, Torimura T, Sata M. Adipocytokine involvement in hepatocellular carcinoma after sustained response to interferon for chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2010; 40: 911-922.
- (2) Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Sumie S, Yamagishi S, Sata M. The pathogenesis, complications and therapeutic strategy for hepatitis C virus-associated insulin resistance in the era of anti-viral treatment. *Rev Recent Clin Trials* 2010; 5: 147-157.
- (3) Kawaguchi T, Taniguchi E, Morita Y, Shirachi M, Tateishi I, Nagata E, Sata M. Association of exogenous insulin or sulphonylurea treatment with an increased incidence of hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2010; 30: 479-486.



- (4) Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Ibi R, Okada T, Mutou M, Shiraishi M, Uchida Y, Otsuka M, Umeki Y, Oriishi T, Hayabuchi H, Tanaka S, Sata M. Body cell mass is a useful parameter for assessing malnutrition and severity of disease in non-ascitic cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma or esophageal varices. *Int J Mol Med* 2008; 22: 589-594.

・研究協力者(岩佐元雄)

- (1) Iwasa M, Hara N, Iwata K, Ishidome M, Sugimoto R, Tanaka H, Fujita N, Kobayashi Y, Takei Y. Restriction of calorie and intake results in reduction of visceral fat and serum alanine aminotransferase and ferritin levels in patients with chronic liver disease. *Hepatol Res* 2010; 40: 1188-1194.
- (2) Hara N, Iwasa M, Iwata K, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Fujita N, Kobayashi Y, Kojima Y, Kaito M, Takei Y. Value of the extracellular water ratio for assessment of cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatol Res* 2009; 39:1072-1079.
- (3) Tanaka H, Fujita N, Sugimoto R, Urawa N, Horiike S, Kobayashi Y, Iwasa M, Ma N, Kawanishi S, Watanabe S, Kaito M, Takei Y. Hepatic oxidative DNA damage is associated with increased risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Br J Cancer* 2008; 98: 580-586.

・研究協力者(川村直弘)

- (1) 川村直弘、高橋信一. 【静脈・経腸栄養(第3版)基礎・臨床研究のアップデート】各種疾患、病態における静脈・経腸栄養の実際 食道疾患 食道静脈瘤硬化療法. *日本臨床* 2010;68: 292- 297.
- (2) 奥山秀平、根津佐江子、中村一久、松岡弘泰、佐藤悦久、川村直弘、森秀明、田中篤、高橋信一. 原発性胆汁性肝硬変における抗核抗体核模型の臨床的特徴の検討. *Medical Postgraduates* 2009; 47: 24-26.

・研究協力者(白石光一)

- (1) Kurihara O, Saito F, Koarashi J, Kim E, Shiraishi K, Yamada Y, Akashi M. Emission rates of alpha particles from supports with different surface conditions in direct deposition sources. *Radiat Prot Dosimetry* 2010. (in press)

・平成23年度肝炎等克服緊急対策研究事業への新規研究課題の応募状況

ウイルス性慢性肝疾患患者の病態進展抑制及び QOL の改善に資する栄養食事療法の標準化に関する研究 (23230301)



## 研究成果概要(2) 個別研究

肝硬変の肥満度(成因別)、肥満度と肝病態、生活習慣

●肝硬変全体では約30%がBMI ≥ 25以上、成因、性別により差がみられる(加齢層研究分組者)

●C型肝炎ではメタボリック症候群(MS)を合併する頻度が高く、栄養不良例もAMSの影響がある。また、BMI ≥ 25ではBMI<25に比しBTRが低く、BTRが高値を示す(西口等研究分組者)

●肝硬変の栄養摂取量はCHと異質はないが、身体計測値(MAMC、KTSF、NAMA)と能力が有意に低く、能力は身体計測値と相関する。また、生活習慣が異なり、身体活動量(エクササイズ)が低い(羽生大研究分組者)

### 栄養代謝異常

●慢性肝疾患(NAFD, CH, LC)の栄養摂取量の調査では、LCでの摂取エネルギー量、蛋白質、脂質、糖および亜鉛摂取量は有意に認めなかった。栄養摂取量を示す指標はNAFLDとCHでは高いが、LCにおいて栄養摂取量の基準を満たす例は約40~50%であった。BMIはNAFLDとCHに比し低い(西口一等主研究分組者、高島 雄研究分組者、松本俊昭研究分組者)

●慢性肝疾患の栄養摂取量はここに蛋白質と脂質において重症度(Child A vs B)で差異がみられ、男性でその傾向が強い(日本臨床栄養学会誌2010, 13:41, 川口 巧研究分組者)

●蛋白質-エネルギー代謝異常の特徴を再確認し、非蛋白呼吸商を系代替マーカーとして血清TGF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 受容体、血清グレリン、遊離脂肪酸、身体計測値(MAMC, NAMA)が有用(Biomarkers of malnutrition in liver cirrhosis. Nutrition, Diet Therapy, and the Liver (edited by Prasad VR, et al, CRC Press, 2009, p150). 西口一等主研究分組者. Elevated serum tumor necrosis factor- $\alpha$  and soluble tumor necrosis factor receptors correlate with aberrant energy metabolism in liver cirrhosis. Nutrition 2010; 26:268. 高島雄研究分組者)また、予後との関連ではNAAC&Gが最も強く反映する(Indirect calorimetry and anthropometry to estimate energy metabolism in patients with liver cirrhosis J. Nutrition Sci Vitaminol 2010 in press; 藤原久典研究分組者)

●BTR < 1.15の型LC例では1年後の血清Albuminが1.5g/dl以下に低下(Measurement of serum branched-chain amino acids to tyrosine ratio level is useful in a prediction of a change of serum albumin level in chronic liver diseases. Hepatol Res 2008; 38:267. 藤本孝雄研究分組者)

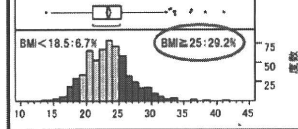
●CHはLCのインスリン抵抗性(HOMA-IR ≥ 3.5)の程度はCHの3割に比しLCでは50%未満であった(羽生大研究分組者)

●栄養摂取量よりLC患者の血清F-糖を測定、また慢性肝疾患を有する血清トランスフェリン結合部(ITDB)の測定法を開発し、LCでは慢性者に対し基準値を示す(Dysregulation of systemic iron metabolism in alcoholic liver diseases. J Gastroenterol Hepatol 2008; Suppl: 578; 高島 雄研究分組者)

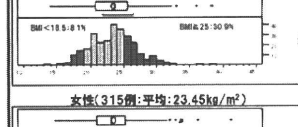
●肝硬変の運動機能を検討し、低血圧と血中の原因の一つとして利尿薬の影響がある。また、薬剤調整を長期取りました肝硬変例を解析し、血清薬物動態が改善した例では肝硬変が強い(山田和成研究分組者)

## 肝硬変患者のBMI

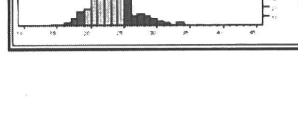
全体(613例:平均:23.44kg/m<sup>2</sup>)



男性(298例:平均:23.43kg/m<sup>2</sup>)



女性(315例:平均:23.45kg/m<sup>2</sup>)



成因別によりBMI ≥ 25の割合

成因	BMI 平均値	男性	女性
HCV(420)	23.1	191 (23.6%)	243 (25.5%)
HBV(60)	23.4	38 (23.7%)	22 (31.6%)
アルコール(64)	24.4	56 (44.6%)	10 (10.2%)
PRG, AHI, NAFLD等(69)	24.7	23 (34.8%)	40 (42.5%)

●2007年5~6月の時点における外来通院中の肝硬変総数733例(男性366例、女性367例、平均年齢66.6歳、うち肝硬変既往211例を含む)を対象に解析(定点観察)。有胆水例を除いた613例について解析

●対象の観察時血液生化学検査値:T-Bil. 1.30mg/dl, Alb. 3.49g/dl, BTR: 3.70, 血小版 9.96万

## 総摂取エネルギー量と三大栄養素の摂取状況

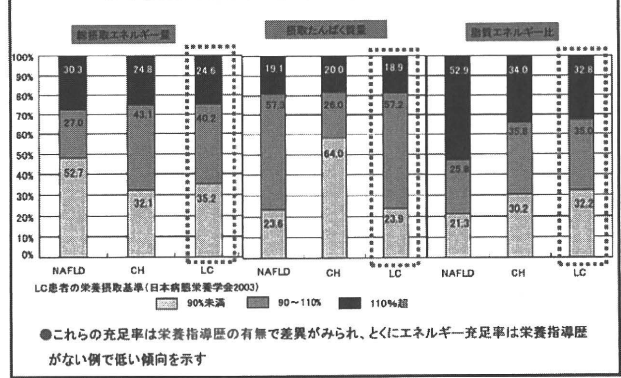
	脂肪性肝疾患	慢性肝疾患	肝硬変
症例数	89	110	180
性別(男/女)	39/50	37/73	68/112
年齢(歳)	55±14	63±11**	69±9**
HBV	0(0%)	22/110(20%)	14/180(8.3%)
HCV	0(0%)	82/110(74.5%)	150/180(83.3%)
その他	89/89(100%)	6/110(5.5%)	15/180(8.3%)
乳幼児(5歳以上)	1/89(1%)	2/110(1.8%)	6/180(3.3%)
HCC合併	0/89(0%)	4/110(3.6%)	47/180(26.1%)
DM合併	27/89(30.4%)	18/110(16.4%)	47/180(26.1%)
栄養摂取量	25±3.8	22±3.4*	22.8±2.9**

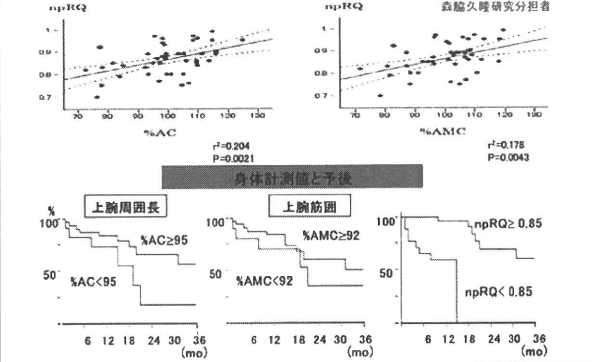
	脂肪性肝疾患	慢性肝疾患	肝硬変
n	89	110	180
総摂取エネルギー量 (kcal)	1674±456	1704±392	1666±306
総摂取エネルギー量 (kcal/kg)	29.3±7.8	31.2±6.4	30.9±7.3
たんぱく質摂取量 (g)	48.7±13.9	44.9±16.8	65.0±17.8
たんぱく質摂取量 (g/kg)	1.2±0.3	1.2±0.3	1.2±0.3
炭水化物摂取量 (g)	226.8±67.2	251.8±60.4	249±57.8
炭水化物摂取量 (g/kg)	4.2±1.2	4.5±1.1*	4.5±1.1**
脂質摂取量 (g)	46.7±16.3	43.4±15.7	42.5±17.4
脂質摂取量 (g/kg)	0.87±0.34	0.79±0.27	0.79±0.34
脂質エネルギー比 (%)	24.7±8.3	22.9±8.0*	22.6±8.5*

\* p<0.05, \*\* p<0.01 vs 脂肪性肝疾患      なお、亜鉛、鉄の摂取量には差異を認めなかった

## 各種慢性肝疾患における三大栄養素の摂取状況



## 非蛋白呼吸商と%AC、%AMCとの相関



## 肝硬変患者の重症度別

