

201125037A

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

ウイルス性肝疾患患者の食事・運動療法と アウトカム評価に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 脇 久 隆

平成24（2012）年3月

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

ウイルス性肝疾患患者の食事・運動療法と
アウトカム評価に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森脇 久隆

平成24（2012）年3月

研究組織

研究者名	所属研究機関	職名
<u>研究代表者</u>		
森脇久隆	岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学	教授
<u>分担研究者</u>		
西口修平	兵庫医科大学内科学肝胆膵科	主任教授
村上啓雄	岐阜大学大学院医学系研究科地域医学医療センター・ 附属病院生体支援センター (NST/ICT)	教授
加藤昌彦	椋山女学園大学生活科学部	教授
福澤嘉孝	愛知医科大学大学院医学研究科医学教育センター	教授
水田敏彦	佐賀大学医学部肝臓・糖尿病・内分泌内科	講師
海堀昌樹	関西医科大学外科	講師
清水雅仁	岐阜大学医学部附属病院生体支援センター	臨床講師
白木 亮	岐阜大学医学部附属病院第1内科	臨床講師
永田知里	岐阜大学大学院医学系研究科疫学・予防医学	教授
岡本康子	県西部浜松医療センター	栄養管理室 副参事

目 次

I. 総括研究報告		
食事・運動療法のアウトカム評価		
森脇 久隆	-----	1
II. 共同研究報告		
肝硬変患者の栄養状態と QOL について		
森脇 久隆・白木 亮	-----	5
III. 分担研究報告		
1. 間接カロリー計による慢性肝疾患の病期別栄養病態評価		
西口 修平	-----	11
2. 栄養サポートチーム (NST) 指導研究		
「ウイルス性肝疾患患者の栄養管理パスの策定」		
村上 啓雄	-----	22
3. 慢性肝疾患患者の食事摂取状況と栄養状態及び QOL の現状		
加藤 昌彦	-----	26
4. C型肝硬変 (LC-C) 患者に対する		
レボカルニチン製剤投与の有用性に関する研究		
福澤 嘉孝	-----	31
5. C型慢性肝炎に対する食事・運動療法のコンプライアンスと効果		
水田 敏彦	-----	35
6. 障害肝合併肝細胞癌患者の肝切除周術期における運動・栄養療法の臨床効果		
海堀 昌樹	-----	38
7. 栄養障害の機序解析 (アミノ酸)		
一分岐鎖アミノ酸を用いた肥満関連肝発癌予防		
清水 雅仁	-----	45
8. 肝疾患患者の日常運動量について		
白木 亮	-----	48
9. 慢性肝炎および肝硬変既往者の栄養摂取に関する研究		
永田 知里	-----	52
10. 栄養指導ツールの評価		
岡本 康子	-----	55
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	57
V. 研究成果の刊行物・別刷	-----	61
VI. 資料	-----	343

I. 総括研究報告

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）

総括研究報告書

食事・運動療法のアウトカム評価

研究代表者：森脇久隆 岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学教授

研究要旨：慢性ウイルス性肝疾患とくに肝硬変には高い頻度で蛋白・エネルギー栄養障害が合併し、生命予後や生活の質（QOL）の悪化因子となる。この問題に対応するため、最近の肝硬変診療ガイドライン（日本消化器病学会2010年、他）に蛋白・エネルギー栄養障害に対する具体的な推奨が記載されている。しかしこれらのガイドライン作成に用いられたエビデンスの刊行は2005－7年、患者自体のリクルートは1995－2000年であり、既に10年以上が経過した。この間に肝硬変とはいえ栄養状態の変化が示唆され、現行のガイドラインの再検討が求められている。本研究は先ず現在の肝硬変患者が如何なる栄養状態にあるかを評価し、新たな推奨の根拠を明らかにすることを目的とした。その結果、①エネルギー栄養状態は充足～過剰側にシフトし、低栄養は減少した、②一方、蛋白低栄養状態はほぼ不変である、ことが明らかとなった。したがって従来、蛋白に重点が置かれていた栄養評価のみでなくエネルギー栄養評価の重要性がより重みを増し、またエネルギー栄養過剰を対象とした（栄養のみでなく）運動処方必要性が浮上した。

研究分担者

西口修平：兵庫医科大学・内科学肝胆膵科・
主任教授

村上啓雄：岐阜大学大学院医学系研究科地
域医学医療センター・教授

加藤昌彦：椋山女学園大学生活科学部・教
授

福澤嘉孝：愛知医科大学大学院医学研究科
医学教育センター・教授

水田敏彦：佐賀大学医学部肝臓・糖尿病・
内分泌内科・講師

海堀昌樹：関西医科大学外科・講師

清水雅仁：岐阜大学医学部附属病院生体支
援センター・臨床講師

白木 亮：岐阜大学医学部附属病院第1内
科・臨床講師

永田知里：岐阜大学大学院医学系研究科疫
学・予防医学・教授

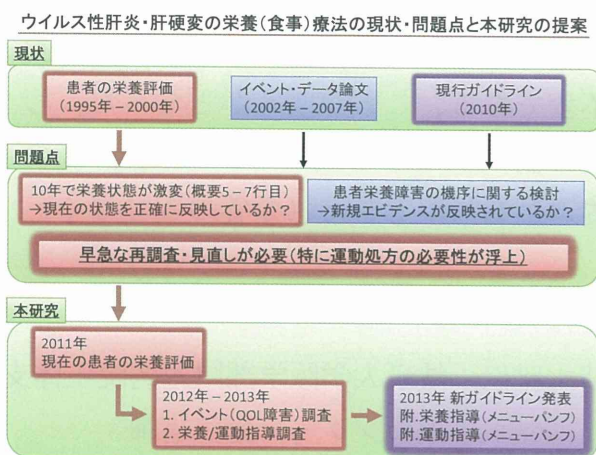
岡本康子：浜松医療センター栄養管理室・
副参事

A. 研究目的

慢性ウイルス性肝疾患とくに肝硬変には
高い頻度で蛋白・エネルギー栄養障害が合
併し、生命予後や生活の質（QOL）の悪化

因子となる。この問題に対応するため、最近の肝硬変診療ガイドライン（日本消化器病学会2010年、他）に蛋白・エネルギー栄養障害に対する具体的な推奨が記載されている。しかしこれらのガイドライン作成に用いられたエビデンスの刊行は2005－7年、患者自体のリクルートは1995－2000年であり、既に10年以上が経過した（図1）。この間に肝硬変とはいえ栄養状態の変化が示唆され、現行のガイドラインの再検討が求められている。本研究は先ず現在の肝硬変患者が如何なる栄養状態にあるかを評価し、新たな推奨の根拠を明らかにすることを目的とした（図1）。

図1. 本研究の目的



B. 研究方法

共同研究：

班員各施設において肝硬変患者の蛋白・エネルギー栄養状態を評価し、欠損データのない300例を目標エントリー数とした。蛋白栄養状態は血清アルブミンならびに上腕筋周囲、エネルギー栄養状態は間接熱量測定、体格指数（BMI）、上腕周囲径、上腕三頭筋部皮下脂肪厚をパラメータに用いた。

（倫理面への配慮）

患者データの収集・解析に当たっては研究代表者施設（岐阜大学医学部附属病院）倫理委員会で「疫学調査に関する倫理」審査承認を受け、その書式に基づいて班員各施設の承認を受けた。

C. 研究結果

共同研究：

目標症例数の集積を達成し、解析の結果、以下を明らかにした。

1. 蛋白栄養状態は1995年の調査と比較し有意の変動が無い。
2. エネルギー栄養状態は、protein-energy malnutrition, energy malnutrition いずれの評価を用いても1995年に比べ栄養障害が有意に減少した。逆に肥満を有する肝硬変患者は1995年報告の18%から、今回の報告では33%まで増加していることが明らかとなった。

個別研究：

西口修平研究分担者は慢性肝疾患患者の詳細な栄養評価により、メタボリック症候群の影響は慢性肝炎で強く、肝硬変では少ないことを確認した。

村上啓雄研究分担者は地域連携パスに盛り込む栄養評価と栄養治療について検討を開始した。

加藤昌彦研究分担者は慢性肝疾患患者における食事摂取量と栄養状態の解析を検討し、必要なエネルギー量は27－37kcal／標準体重 kg／日との推定値を得た。

福澤嘉孝研究分担者は肝硬変患者に対するレボカルニチン補充のQOL改善効果を

検討した。

水田敏彦研究分担者はC型慢性肝炎患者における負荷後高血糖が肝発癌の独立した危険因子であることを明らかにした。

海堀昌樹研究分担者は慢性肝疾患患者に対する具体的な運動プログラムの作成を開始した。

清水雅仁研究分担者は肥満モデル動物が肝発癌に高い感受性を示し、スタチン、レチノイド、等が特異的な抑制効果を発揮することを解明した（論文発表1-3）。

白木亮研究分担者はライフコーダを用いて慢性肝疾患患者の日常運動量を計測した。

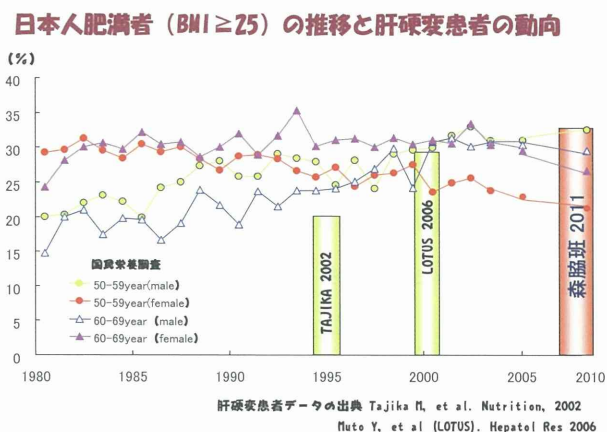
永田知里研究分担者はコホートにおける一般住民と慢性肝疾患患者の栄養状態を比較解析した。

岡本康子研究分担者は食事とBCAA補充剤を組み合わせたメニュー資料を作成し、評価を開始した。

D. 考察

研究初年度の到達目標には、現時点における肝硬変患者の栄養評価をおいた（図1）。その結果、1995年との比較で蛋白栄養状態に著変は無いが、エネルギー栄養が充足、一部は過剰すなわち肥満側にシフトしたことが明瞭となった（図2）。

図2. 肝硬変患者における肥満者割合の経年推移



肥満が肝硬変からの発癌リスクを高めることは良く知られている。従って従来の蛋白・エネルギー栄養サポートから、少なくとも30%の症例ではエネルギー過剰摂取対策を考慮する必要がある。具体的には推奨食事メニューの改変であり、さらに運動処方への導入であろう。これらの課題に次年度以降取り組む必要がある。

E. 結論

最近10-15年間における肝硬変患者の栄養状態変化を解明した。蛋白栄養状態に有意の変化は無い一方、エネルギー栄養状態は明らかに不足から充足・過剰側にシフトした。従って患者個人々々を考える場合、特にエネルギー栄養評価の重要性が高まり、また適切な食事メニューの提供、さらに運動指導の方策確立が緊急の課題となっている。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, et al. Acyclic retinoid inhibits diet-lyl nitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BLKS/J+(db)/Lepr(db) mice. Cancer Prev Res 2011;4:128-136
- 2) Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, et al. Preventive effects of (-)-epigallocatechin gallate on dimethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-db/dbmice. Cancer Prev Res 2011;4:396-403
- 3) Shimizu M, Yasuda Y, Sakai H, et al. Pitavastatin suppresses diethylnitrosamine-induced liver preneoplasms in male C57BL/KsJ-db/db obese mice. BMC Cancer 2011;11:281

他の研究成果は巻末の「IV. 研究成果の刊行に関する一覧表」を参照。

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 共同研究報告

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）
「ウイルス性肝疾患患者の食事・運動療法とアウトカム評価に関する研究」
平成23年度 報告書

〈共同研究・中間報告〉

肝硬変患者の栄養状態と QOL について

研究代表者：森脇久隆 岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学教授

研究要旨：肝臓は栄養素の代謝の中心的役割を担う臓器であり、肝機能の低下した肝硬変患者では蛋白質エネルギー低栄養状態が高頻度に出現する。蛋白質低栄養状態への分岐鎖アミノ酸製剤投与やエネルギー低栄養状態への就寝前食施行によって、肝機能・予後・QOLの改善が報告されている。それゆえ肝硬変診療ガイドライン（日本消化器病学会2010）には、肝硬変患者への栄養治療の効果が認められ、栄養治療が推奨されている。しかしこれらのエビデンスは1995～2000年の肝硬変患者のものであり、現状の肝硬変患者の栄養状態についての調査報告がない。そこで今回我々は、現状の肝硬変患者の栄養状態としてBMI・蛋白質エネルギー低栄養状態の頻度およびQOLの調査を行った。肝硬変患者の平均BMIは $23.6 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$ であり、 $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$ の割合は9.2%であり、 $\text{BMI} > 25.0 \text{ kg/m}^2$ の割合は33.7%であった。蛋白低栄養は67%、エネルギー低栄養は48%、両者の蛋白エネルギー低栄養を認める患者は30%に認めた。SF-8で検討した肝硬変患者のQOLは、日本国民標準値と比較していずれのサブ・スケールにおいても有意に低値であった。なお肝硬変患者と肝癌合併肝硬変患者間では差を認めなかった。肝硬変患者において低栄養状態の患者は依然として存在する一方、肥満肝硬変患者の頻度は33.7%であり、一般人口と同等以上の割合で認めた。従来の蛋白質エネルギー低栄養に対する栄養ガイドラインのみならず、肥満肝硬変患者への栄養・運動ガイドライン策定が必要であると考えられた。

研究分担者	福澤嘉孝：愛知医科大学大学院医学研究科
西口修平：兵庫医科大学・内科学肝胆膵科・主任教授	医学教育センター・教授
村上啓雄：岐阜大学大学院医学系研究科地域医学医療センター・教授	水田敏彦：佐賀大学医学部肝臓・糖尿病・内分泌内科・講師
加藤昌彦：椋山女学園大学生生活科学部・教授	海堀昌樹：関西医科大学外科・講師
	清水雅仁：岐阜大学医学部附属病院生体支援センター・臨床講師

白木 亮：岐阜大学医学部附属病院第1内科・臨床講師

永田知里：岐阜大学大学院医学系研究科疫学・予防医学・教授

岡本康子：浜松医療センター栄養管理室・副参事

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、肝機能の低下した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。

蛋白質低栄養状態への分岐鎖アミノ酸（BCAA：Branched Chain Amino Acids）製剤投与により、肝機能・予後・QOLの改善が得られることが報告され、エネルギー低栄養状態への就寝前食（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いる。それゆえ、肝硬変診療ガイドライン（日本消化器病学会2010）には、肝硬変患者への栄養治療の効果が認められ、栄養治療が推奨されている。

しかしこれらのエビデンスは1995～2000年の肝硬変患者のもので、蛋白・エネルギー低栄養状態が50～87%に認められていた。その後10年間に、食の欧米化に伴い慢性肝疾患患者においても約30%に肥満を認め、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH：nonalcoholic steatohepatitis）という病態

や、肥満による肝臓の炎症・線維化・癌化との関連について問題となっている。

従って現在の患者栄養状態の把握とそれに基づく新たなガイドラインの制定（肥満対策）が患者QOLの維持・改善に不可欠である。今回、現状の肝硬変患者の栄養状態およびQOLの調査を行った。

B. 研究方法

対象：2007年～2011年に岐阜大学医学部附属病院・兵庫医科大学病院・愛知医科大学病院・佐賀大学医学部附属病院で加療中の肝硬変患者294名。男：女 171：123名、肝癌無し：有り 136：158名、Child分類 A：B：C 154：91：49名、原因 B型肝炎ウイルス 35名、C型肝炎ウイルス 204名、アルコール 25名、NASH 6名、その他 24名。

方法：対象者の身長・体重の測定をし、血液検査を施行した。また、間接熱量計（デルタトラックII ダーテックス社・フィンランドあるいはエアロモニタ ミナト医学科学株式会社）を用いて呼吸商を測定した。さらに、SF-8（Medical Outcomes Study 8-Item Short-Form Health Survey）を用いてQOL評価した。

C. 研究結果

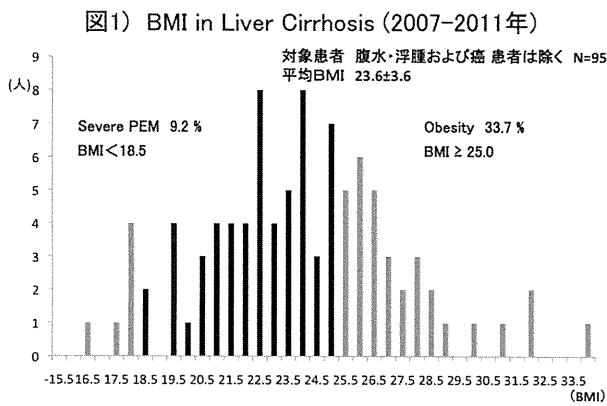
1. 肝硬変患者のBMIについて

全肝硬変患者294名の平均BMIは $23.1 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$ であり、 $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$ の割合は5.1%であり、 $\text{BMI} \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ の割合は30.6%であった。

腹水・浮腫患者を除いた肝硬変患者217

名の平均 BMI は $23.1 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$ であり、 $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$ の割合は4.6%であり、 $\text{BMI} \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ の割合は27.6%であった。

腹水・浮腫および癌患者を除いた肝硬変患者95名の平均 BMI は $23.6 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$ であり、 $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$ の割合は9.2%であり、 $\text{BMI} \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ の割合は33.7%であった (図1)。



2. 肝硬変患者の PEM の頻度について

肝硬変患者181名 (男:女 112:69名、肝癌無し:有り 87:94名、Child 分類 A:B:C 90:58:33名、原因 B型肝炎ウイルス 19名、C型肝炎ウイルス 122名、アルコール 20名、NASH 3名、その他 17名) を対象とした。蛋白低栄養をアルブミン値 3.5 g/dl 未満、エネルギー低栄養を呼吸商0.85未満とした。

肝硬変患者の蛋白低栄養は61%、エネルギー低栄養は43%、両者の蛋白エネルギー低栄養を認める患者は27%に認めた。

なお、癌のない肝硬変患者87名 (Child 分類 A:B:C 36:27:24名) では、蛋白低栄養は67%、エネルギー低栄養は48%、両者の蛋白エネルギー低栄養を認める患者は30%に認めた (図2)。

図2) 肝硬変患者における蛋白・エネルギー低栄養状態の頻度

Child A:B:C 36:27:24 N=87

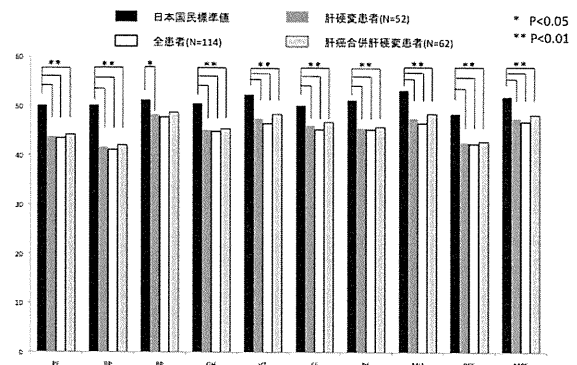
エネルギー代謝	正常 呼吸商 0.85	32人 (37%)	13人 (15%)
	異常	26人 (30%)	16人 (18%)
		異常	正常
		アルブミン値 3.5 g/dl	
		蛋白代謝	

3. 肝硬変患者の QOL について

肝硬変患者114名 (男:女 64:50名、肝癌無し:有り 52:62名、Child 分類 A:B:C 63:26:25名) を対象とした。

身体機能 (Physical Function: PF)、日常役割機能 (身体) (Role-Physical: RP)、体の痛み (Body Pain: BP)、全体的健康感 (General Health: GH)、活力 (Vitality: VT)、社会生活機能 (Social Functioning: SF)、日常役割機能 (精神) (Role-Emotional: RE)、心の健康 (Mental Health: MH) の8つのサブ・スケールについてスコア化し評価した。肝硬変患者の QOL は日本国民標準値と比較していずれのサブ・スケールにおいても有意に低値であった (図3)。なお、肝硬変患者と肝癌合併肝硬変患者間では差を認めなかった (図3)。

図3) 肝硬変患者の QOL



D. 考察

肝硬変患者の蛋白質エネルギー低栄養状態への栄養療法によって、肝機能・予後・QOLの改善が報告され、肝硬変診療ガイドライン（日本消化器病学会2010）にも栄養治療が推奨されている。

しかしこれらのエビデンスは1995～2000年の肝硬変患者のもので、その後10年間に食の欧米化に伴い慢性肝疾患患者においても約30%に肥満を認めるとの報告を散見する。そこで、今回現状の肝硬変患者の栄養状態およびQOLの調査を行った。

肝硬変患者の肥満の頻度（BMI \geq 25.0 kg/m²）は33.7%であり、1995年以降漸増し、国民栄養調査による一般人口と同等以上の割合であった。

肝硬変患者の蛋白質エネルギー低栄養状態の頻度は、エネルギー代謝異常は48%、蛋白代謝異常は67%であり、共に異常を認める患者は30%であった。エネルギー低栄養患者は、5年前（62%）と比較して有意に減少していた。

近年、食の欧米化に伴い日本人の肥満頻度は増加傾向にある。慢性肝疾患患者においては、肥満による肝臓の炎症・線維化の進展・発癌との関連について報告されている。本研究調査の結果、現在の肝硬変患者においては、従来の蛋白エネルギー低栄養状態への介入のみならず、約30%存在する肥満への介入が重要であると考えられた。一般に肥満治療は、食事・運動療法が基本とされており、肥満肝硬変患者への栄養・運動のガイドライン策定が必要であると考えられた。

またSF-8で評価した肝硬変患者と肝癌合併肝硬変患者のQOLは、健常人に比して有意な低下は認められたが、肝硬変患者と肝癌合併肝硬変患者間ではQOLは有意な差を認めず、既報のQOL評価の如くであった。故に、肝硬変の程度を改善・維持することが肝硬変患者のQOLに寄与することが示唆された。

E. 結論

現在の肝硬変患者の栄養状態を調査した。エネルギー代謝異常は48%、蛋白代謝異常は67%であり、共に異常を認める蛋白質エネルギー低栄養状態の患者は30%であり、低栄養状態の患者は依然として存在した。一方、肥満肝硬変患者（BMI \geq 25.0kg/m²）の頻度は33.7%であり、国民栄養調査による一般人口と同等以上の割合であった。

蛋白質エネルギー低栄養に対する栄養ガイドラインのみならず、肥満肝硬変患者への栄養・運動のガイドライン策定が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

特記事項なし

2. 学会発表

1) 第34回日本栄養アセスメント研究会

2011年8月27日 京都 メルパルク京

都 肝硬変患者の就寝前軽食導入の指標についての検討 白木亮、寺倉陽一、西村佳代子、村上啓雄、森脇久隆

2) 第19回日本消化器関連学会週間
JDDW 2011 (消化器病学会・肝臓学会・消化器外科学会・消化吸収学会合同) 2011年10月20日 福岡 (シンポジウム8 消化器疾患における栄養マネジメント) 消化器疾患患者の主観的包括的評価 (SGA) と在院日数
白木亮、寺倉陽一、森脇久隆

3) 第15回日本病態栄養学会年次学術集会
2012年1月15日 一般演題47 肝胆膵疾患② 肝硬変患者の就寝前軽食導入の指標についての検討 白木亮、西村佳代子、華井竜徳、寺倉陽一、森脇久隆

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 分担研究報告

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）
分担研究報告書

間接カロリー計による慢性肝疾患の病期別栄養病態評価

分担研究者：西口修平 兵庫医科大学内科学肝胆膵科教授

研究要旨：間接カロリー計は呼気中の酸素摂取量（ VO_2 ）と炭酸ガス排泄量（ VCO_2 ）より安静時エネルギー代謝（Resting Energy Expenditure: REE）や非タンパク呼吸商（non-protein Respiratory Quotient: npRQ）を測定できる。肝硬変患者の多くは蛋白質・エネルギー低栄養状態（Protein-energy malnutrition; PEM）であるとされ、npRQは重要な生命予後規定因子である。しかし実際の臨床現場においては、間接カロリー計が普及しておらず、npRQやREEが臨床的指標として活用されていない。このため、肝疾患に対する多数例での検討は行われていない。今回当施設では慢性肝疾患525名（慢性肝炎274名、肝硬変251名）を対象としてブレスバイブレス方式の間接カロリー計を用いてnpRQとREE/BEEを測定、慢性肝炎を含めた病態栄養評価とメタボリック症候群の影響について検討した。その結果、npRQは慢性肝炎のF2以降、病期の進行とともに緩やかな低下を示し肝硬変が進行するとより低下を認め、F3の段階より肝臓内の貯蔵グリコーゲンの減少に伴うエネルギー代謝異常が始まっていることが示唆された。安静エネルギー代謝量はF3から肝硬変のChild Aにかけて亢進症例が増加してくるのに対して、Child BやCに進行すると反対に低下してくる症例を多く認めた。慢性肝炎から肝硬変にかけては燃焼基質として脂質や蛋白質の燃焼増加により安静エネルギー代謝量は亢進し、肝硬変が進行すると体脂肪量や骨格筋量が減少し安静エネルギー代謝量は低下すると示唆される。各代謝性因子とnpRQの病期別相関関係の検討ではHOMA-RとnpRQ間に有意な相関を認め、F1での負の相関がChild B、Cでは正の相関へと逆転していた。BMIも同様の相関を認め、慢性肝炎ではメタボリック症候群の影響の存在が示唆された。近年その影響が肝硬変にまで及んでいる可能性があると考えられた。

研究協力者

齋藤正紀 講師

それは肝不全や消化管出血に対する治療法の確立による死亡者数の減少や、肝癌治療の成績向上に起因する。しかしその予後に影響を与える肝硬変患者の病態はまだ十分に解明されたとは言えない。従来、肝硬変患

A. 研究目的

肝硬変患者の生命予後は改善傾向にある。

者の多くは蛋白質・エネルギー低栄養状態 (Protein-energy malnutrition; PEM) であると考えられてきたが、近年メタボリック症候群や、非アルコール性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis; NASH) の提唱とともに肝硬変においても過栄養状態の患者を認めるようになってきた。慢性C型肝炎患者においても脂肪肝や糖尿病の合併はインターフェロン療法の治療効果や肝発癌に影響を与えるといった報告がある。

こうした慢性肝疾患の病態栄養の評価は容易ではなく、特にエネルギー代謝を正確に評価できるのは間接カロリー計のみである。間接カロリー計は、呼気中の酸素摂取量 (VO_2) と炭酸ガス排泄量 (VCO_2) を測定することで、安静時エネルギー代謝 (Resting Energy Expenditure: REE) や VCO_2 を VO_2 で除した非タンパク呼吸商 (non-protein Respiratory Quotient: npRQ) を知ることが出来る。肝硬変では早朝空腹時におけるエネルギー基質として、健常人に比して糖質の利用が減少し内因性の脂質の燃焼が増加しているため、npRQは低下する。npRQが0.85以下になると有意に肝硬変患者の生命予後が低下すると報告があり、H22年度に日本消化器病学会より示された肝硬変診療ガイドラインでは栄養療法のフローチャートに npRQ が指標として用いられ、その後の治療方法が決定される。一方、REE に関しては肝硬変で亢進しているか否か今なお定説がない。

しかし現時点では、実際の臨床現場において npRQ は臨床的な指標として十分に認知されているとは言い難い。その主な理

由は、間接カロリー計が導入されている施設が非常に限られていること、方式の異なる機種間での測定値の検証が十分ではないこと、窒素補正のための蓄尿と早朝空腹時の安静が要求されるため入院が必要となること、などがあげられる (表1, 2)。

表1 間接カロリー計の測定方法と種類

-
1. 閉鎖法: 閉鎖回路内に循環している空気を一定時間呼吸させて、二酸化炭素と酸素を測定。
 2. 開放法:
 - ダグラスバッグ法……呼気ガスをダグラスバッグに集めて直接分析。
 - キャノピー法……全身または頭部をフードに入れて呼気ガスを含んだ空気を測定。
 - ブレスバイブレス法……呼吸毎のガス濃度変化を高精度フローセンサーの信号にて計算。
-

表2 間接カロリー計による病態栄養評価の問題点

-
1. 間接カロリー計設置施設数が少ない。
 2. 測定方法の異なる機種間の検証。
 3. 被験者の測定時の状態による測定誤差。
 4. 窒素補正や早朝空腹時測定に入院が必要。
-

当施設では以前より前向き研究として、肝硬変患者だけでなく肝生検を施行された慢性肝炎患者において間接カロリー計を施行してきた。今回、当施設の個別研究として肝硬変に限定せず慢性肝炎を含めた慢性肝疾患において病態栄養評価を行い、

- 1) 病態栄養異常が生じる時期。
- 2) 慢性肝炎と肝硬変の病態栄養の差異。
- 3) 成因別の病態解明。
- 4) 安静時エネルギー代謝 (REE) の解明。
- 5) 治療介入と病態栄養の関連。

等を検討し、病態栄養の改善が生命予後に繋がるか解明することを目的とした。

B. 研究方法

当施設では平成17年10月から当科入院の慢性肝炎、肝硬変を含めた慢性肝疾患患者に対して前向き研究として間接カロリー計によるエネルギー代謝評価と体組成分析器を用いた身体測定を施行している。測定方法は入院翌日の早朝空腹の安静時に間接カロリー計を用いた病態栄養評価と体組成分析器を用いた身体測定を行い、前日からの24時間蓄尿中の尿中尿素窒素量より尿中窒素排出量 (Nu: mg/min) を算出し窒素補正を行った。安静時エネルギー代謝 (REE) は、身長 (cm) と体重 (kg) より Harris-Benedicts の式から基礎エネルギー代謝 (Basal Energy Expenditure: BEE) を算出し、REE/BEE として評価した。間接カロリー計はエアロモニターAE-300S (ミナト医科学社製) で、ブレスバイブレス方式である (表1)。体組成分析器はInBody 720 (バイオスペース社製) を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、「世界医師会ヘルシンキ宣言 (2004年)」と「臨床研究に関する倫理指針 (平成16年)」に基づいて計画・実施し、参加者本人の自由意思による同意を文書で得る。疾患の特殊性と将来の探索的研究を踏まえて連結可能匿名化・データ分割管理とし、個人同定情報 (対応表) は各共同研究施設の研究分担者が保管する。保存用血清は匿名化番号 (登録番号) を記して各研究施設の施錠された部屋に厳重に保管し、研究期間が終了後に全て破棄するものとした。

C. 研究結果

平成17年10月から平成23年8月までに当科入院し、間接カロリー計と体組成分析器によりエネルギー代謝、および身体測定が施行された慢性肝疾患症例は計979症例 (慢性肝炎319症例、肝硬変635症例) であり、経時的に重複して測定させた症例を除いた慢性肝疾患患者数は計525人 (慢性肝炎274人、肝硬変251人) であった。この525人を今回の対象患者とし、肝細胞癌や食道静脈瘤等の合併患者は治療介入前の評価とした。成因別では慢性肝炎、肝硬変ともにHCV感染者が最も多くどちらも約70%前後を占めていた (図1)。そして慢性肝炎ではNASHを含む非アルコール性脂肪性肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) が次いで多く、肝硬変ではアルコール性とNBNC症例を多く認めた。

対象とした慢性肝炎と肝硬変患者の背景因子は年齢、BMI等に有意差は認めず、糖代謝、脂質代謝等の多くは病態進行に伴う差異であり、両者間に突出した異常は認めなかった (表3)。

図1 対象患者と成因

平成17年10月から平成23年8月までの慢性肝疾患患者計525名を対象とした。

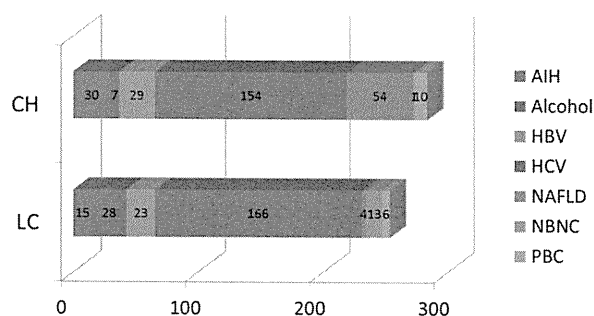


表3 慢性肝炎患者と肝硬変患者の背景因子

	CH (n=274)	LC (n=251)	P
Age	57.2±13.3	66.5±10.0	0.000137
Gender (M:F)	98:101	105:103	0.1525085
BMI (kg/m ²)	22.4±3.9	22.9±3.6	0.1792504
Alb (g/dl)	3.94±0.46	3.34±0.51	0.0000124
TBil (mg/dl)	1.00±1.28	1.24±0.75	0.0202725
ALT (U/l)	66.7±74.3	45.5±39.3	0.0000345
GGTP (U/l)	63.2±76.3	69.4±94.8	0.4679323
T Cho (mg/dl)	173.6±36.7	147.2±36.5	0.0001472
TG (mg/dl)	117.5±93.5	87.4±44.0	0.0003686
HbA1c (%)	5.29±0.68	5.36±1.33	0.5154949
FFPG (mg/dl)	103.2±36.8	114.3±42.4	0.0050713
HOMA-R	2.05±1.33	3.24±2.03	0.0000049
Plt (10 ³ /μl)	17.8±7.8	8.8±4.4	0.00000403
PT (%)	94.8±12.6	75.7±12.7	0.0000097
BTR (μmol/l)	5.87±1.92	3.85±1.35	0.0000821

今回、全対象患者と HCV 感染者のみに限定した対象患者に分けて、npRQ と燃焼比率そして REE/BEE の検討を行った。npRQ はどちらの対象群も慢性肝炎の F1、F2 の段階では差異は認めないが、F2 以降は病期の進行とともに緩やかな低下を示し肝硬変が進行するに従い低下傾向は強くなった。どちらも npRQ が 0.85 を下回るのは Child A から Child B の間であった (図 2 A)。

間接カロリー計は VO₂ と VCO₂ を測定することで燃焼基質の比率を知ることができる。npRQ と同様にどちらの対照群も慢性肝炎の F2 の段階から徐々に糖質の燃焼が減り、脂質の燃焼が増加していることが示された。また Child C に至ると蛋白質の燃焼も減少傾向にあった (図 2 B)。

REE/BEE で示した安静エネルギー代謝量は慢性肝炎の F2 から肝硬変の Child A にかけて亢進症例が増加してくるのに対して、Child B や C に進行すると亢進症例は減り、反対に低下症例を多く認めるようになった (図 2 C)。

図2A 全対象患者とC型慢性肝炎患者の非蛋白呼吸商

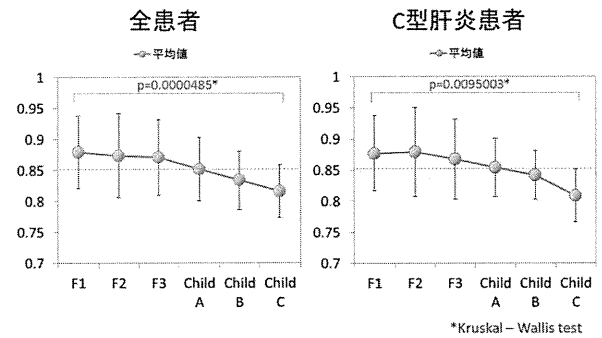


図2B 全対象患者とC型慢性肝炎患者の燃焼比率

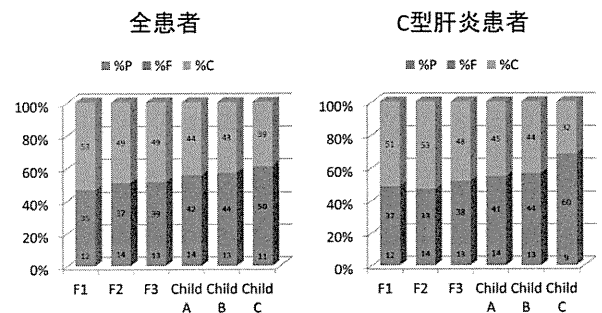
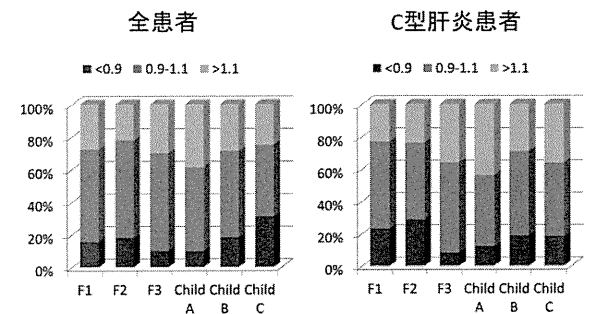


図2C 全対象患者とC型慢性肝炎患者の安静代謝量



成因別の検討では、慢性肝炎群、肝硬変群ともに AIH/PBC、HBV、HCV 陽性患者間には npRQ の有意な差はなかった。一方、アルコール性は両群とも npRQ が高く、反対に NAFLD では低下していた。また肝硬変において NBNC 患者の npRQ が低下しているのが認められた (図 3)。