

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

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

分担研究者：水田敏彦 佐賀大学医学部内科学講師

研究要旨：C型慢性肝炎におけるインスリン抵抗性および糖代謝異常の臨床的意義およびその改善による影響に関してはいまだ明らかにされていない。本研究では食事運動介入が肝機能やインターフェロン（IFN）治療効果に及ぼす効果について検討することを目的とした。HOMA-IR2以上のインスリン抵抗性を有する1型高ウイルスC型慢性患者に3か月以上の食事運動療法を行うことによりインスリン抵抗性は改善し、その結果AFP値が低下した。HOMA-IR2未満のインスリン抵抗性を有しない例ではPEG-IFN+リバビリン治療で81.8%にHCVRNA持続陰性化（SVR）が得られ、HOMA-IR2以上の例では介入しない場合20.9%と低いSVR率であったのに対し、食事運動介入した場合38.4%まで上昇させることができた。これらの結果から、インスリン抵抗性を有するC型慢性肝炎に適切な食事運動介入することは、その後の臨床経過を改善させる効果があると考えられた。

A. 研究目的

C型慢性肝炎の臨床的特徴はインスリン抵抗性に代表される糖代謝異常を起こしやすいことであり、この糖代謝異常はインターフェロン（IFN）治療の効果を減弱させ、さらに肝線維化や発癌との関連も報告されている。そこで我々は食事運動療法によりインスリン抵抗性を改善することが、C型慢性肝炎の臨床経過にどのような影響を与えるかについて検討した。

B. 研究方法

IFN治療予定の1型高ウイルスC型慢性肝炎患者60例に対し、75gOGTTおよび肝生検を施行した。

（研究1）HOMA-IR2以上の26例に対し、3か月間以上の食事・運動療法介入による肝機能およびインスリン抵抗性の改善効果を検討した。（研究2）PEG-IFN+リバビリン48週治療を行い、HOMA-IR値または食事運動介入の有無によりSVR率の相違を比較検討した。

（倫理面への配慮）

この試験計画は、佐賀大学医学部臨床試験審査委員会の承認を受けており、研究対象者に対しては書面で同意を得ている。試験内容に関しては、身体的、経済的に患者負担はなく、倫理面には問題がないと判断した。

C. 研究結果

(研究1) 3ヶ月以上の食事運動介入により、体重は-3.0kg、内臓脂肪面積は-10.5 cm²減少し、それに伴い HOMA-IR は-0.9、 γ GTP は-7.0IU/L 減少した。また AFP 値が12.85ng/mL から9.15ng/mL へ有意に減少した。(研究2) HOMA-IR < 2 群の SVR 率は81.8%と非常に良好であった。HOMA-IR \geq 2 の historical control 群での SVR 率は20.9%であったのに対し、3か月以上の食事運動介入群においては38.4%と改善が見られた。

D. 考察

C型慢性肝炎においてはインスリン抵抗性や糖代謝異常は肝発癌のリスクファクターと考えられていることから、食事運動療法で内臓脂肪を減らしインスリン抵抗性を改善することは発癌リスクを低下させる可能性が示唆された。またインスリン抵抗性を改善させることは IFN の抗ウイルス効果も改善させると考えられた。

E. 結論

インスリン抵抗性を有するC型慢性肝炎に対して適切に食事運動療法を行うことは、発癌抑制および IFN 治療効果増強に有効であると考えられる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi H, Mizuta T, Eguchi Y, Kawaguchi Y, Kuwashiro T, Oeda S, Isoda H, Oza N, Iwane S, Izumi K, Anzai K, Ozaki I, Fujimoto K. Postchallenge hyperglycemia is a significant risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 46 : 790-798, 2011
- 2) Mizuta T. Can exercise be a new approach for chronic hepatitis C? *Hepatol Res* 41: 925-927, 2011

2. 学会発表

- 1) Takahashi H, Mizuta T, Eguchi E, Iwane S, Ozaki I, Fujimoto F. Serum derivatives of reactive oxidative metabolites as a predictor of response to interferon therapy for chronic hepatitis C. AASLD 62nd The Liver Meeting. *Hepatology* 54 (4) Suppl. 851A (#1036), 2011
- 2) C型慢性肝炎に対する IFN 治療における酸化ストレスマーカー d-ROMS 測定の意義. 高橋宏和, 江口有一郎, 水田敏彦, 岩根紳治, 桑代卓也, 大枝敏, 磯田広史, 河口康典, 和泉賢一, 安西慶三, 尾崎岩太, 藤本一眞. 第97回日本消化器病学会総会. *日本消化器病学会雑誌* 108 Supplement : A232 (MS-323), 2011
- 3) 酸化ストレスマーカーを用いたC型慢性肝炎に対するインターフェロン療法

の効果予測。高橋宏和，水田敏彦，岩根紳治，江口有一郎，磯田広史，桑代卓也，大枝敏，河口康典，和泉賢一，安西慶三，尾崎岩太，藤本一眞。第47回日本肝臓学会総会。肝臓 52 suppl (1): A202 (O-101), 2011

- 4) C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療における内臓脂肪蓄積の意義。水田敏彦，岡田倫明，岩根紳治，高橋宏和，江口有一郎，磯田広史，中下俊哉，尾崎岩太，藤本一眞。第32回日本肥満学会。プログラム・抄録集 17 supplement:162 (O-149), 2011
- 5) C型肝炎における過栄養とそれに対する食事／運動介入が病態・予後へ与える影響。水田敏彦，高橋宏和，江口有一郎。第15回日本肝臓学会大会。肝臓 52 Suppl (2): A489 (肝 S8-9), 2011
- 6) 内臓脂肪蓄積はC型慢性肝炎に対するPEG-IFN+RBV治療の抗ウイルス効果に影響を与える。岡田倫明，高橋宏和，岩根紳治，桑代卓也，磯田広史，大枝敏，中下俊哉，江口有一郎，尾崎岩太，水田敏彦。第15回日本肝臓学会大会。肝臓 52 Suppl (2): A658 (肝 P-305), 2011

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

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

分担研究者：海堀昌樹 関西医科大学外科講師

研究要旨：障害肝合併肝癌患者は蛋白質・エネルギー状態は術前より低下し、肝切除術によりさらに低下する。これまで肝切除術の管理において運動療法を組み合わせた報告は皆無である。今回我々は、周術期に行う包括的リハビリテーションの臨床効果を検討した。対象は慢性肝炎、肝硬変症を併存している肝癌患者。運動群（n=25）は術前後運動療法および栄養指導、対照群（n=26）は栄養指導のみとした。運動療法は開始前に心肺運動負荷試験（CPX）を行い個人にあった運動プログラムを作成。術後運動は術後1週間前後より再開し、自宅で嫌気性代謝閾値（AT）強度での運動療法を術後6ヶ月間施行。評価項目はCPX、体組成評価、安静時代謝、心理テスト、血液生化学検査を測定した。患者70人の年齢70±9歳、男性51人、女性19人。HBV関連13人、HCV関連41人、非BC型関連肝癌16人。両群間において患者背景、手術時因子、病理学的因子において差を認めず。術後入院期間は運動群において短縮。術後6Mでの体組成評価では総重量、脂肪量が運動群において有意に減少を示したが、骨格筋量は差を認めず。運動群は術後6Mの空腹時血清インスリン値、インスリン抵抗性指数においても有意に低値を示した。障害肝合併肝癌切除術における包括的リハビリテーションにより、1）障害肝に合併したインスリン抵抗性が改善した。2）手術侵襲が過大である肝切除術において術後の体力維持ができ、日常生活への早期回復が可能となった。3）肝硬変患者に特徴的な骨格筋萎縮に対する予防効果は術後6Mでは認められなかった。

A. 研究目的

障害肝合併肝細胞癌患者は蛋白質・エネルギー代謝は術前より低下し、肝切除によりさらに低下する¹⁾。周術期の栄養代謝を維持することは、肝癌患者において予後に影響を及ぼす重要な因子である^{2), 3)}。これまで慢性肝炎・肝硬変合併の肝癌患者に対する肝切除周術期管理において栄養療法に

関する報告は多数行われているが⁴⁾⁻⁶⁾、運動療法を導入した検討は皆無である。肝切除手術周術期における運動療法介入は可能か？術後ドレーンを挿入したまま運動してもよいか？これまでの術後安静を保たせるという考えは代謝栄養学的に妥当であったのか、むしろ注意深く監視しながら運動を行うことで、持久力やQOLの向上につな

がるのではないかとなどの疑問点が日常診療において考えられた。今回我々は、障害肝合併肝癌に対する手術前後に行う栄養・運動療法を組み合わせた包括的リハビリテーションの臨床効果を検討した。

B. 研究方法

対象は慢性肝炎、肝硬変症を併存している肝癌（肝細胞癌もしくは肝内胆管癌）患者とし、除外基準として医学的な理由により担当医師が術前運動療法が不適切と判断した症例とした。具体的には腹腔内破裂の可能性のある肝外発育型肝癌患者や下半身に麻痺などがあり、十分な運動ができない患者を除外した。運動群（n=25）は術前後運動療法および栄養指導、対照群（n=26）は栄養指導のみの2群に振り分けた。振り分けは患者希望により行った。当臨床研究は大学医学倫理委員会承認のもと行った。運動療法は開始前に心肺運動負荷試験（cardiopulmonary exercise test；CPX）を行い個人にあった運動プログラムを作成。運動処方は循環器医が作成し、運動プログラムは運動指導士が作成、指導を行った。術前は手術約1ヶ月前より開始、術後1週間より再開、自宅でも患者本人により嫌気性代謝閾値（anaerobic threshold；AT，有酸素運動の上限であり、運動療法における運動強度の指標）強度での運動療法を術後6ヶ月間施行した。評価項目は術前および術後6ヶ月におけるCPX、体組成評価（Dual-energy X-ray absorptiometry；DEXA）、間接カロリーメトリーを用いた安静時代謝、血液生化学検査とした（図1）。

運動療法におけるCPXは、1）運動耐容能や運動能力を客観的に評価できること、および2）ATポイントの設定のために用いた。図2は心肺運動負荷試験（CPX）による目標心拍数と運動強度の設定であり、ATレベルの運動を指導した。運動群患者は手術前のCPX検査より「運動療法プログラム」を個人に作成され、ウォーキングの指導、また自宅での運動のための「運動プログラム」を作成し、患者に手術前および退院後実行してもらうよう指導した（図3）。自宅での運動以外に、術後は月1回から2回当院の健康科学センターへ来院し運動指導士により運動指導を受けた。

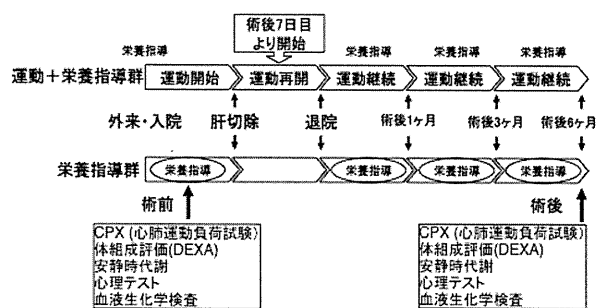


図1

図1. 臨床研究プロトコール

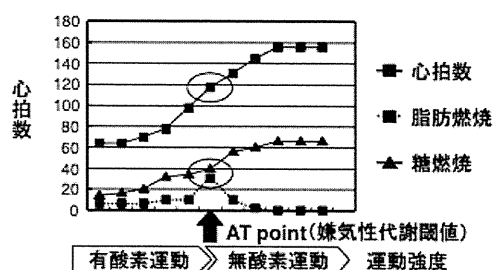


図2

図2. 心肺運動負荷試験による目標心拍数と運動強度の設定

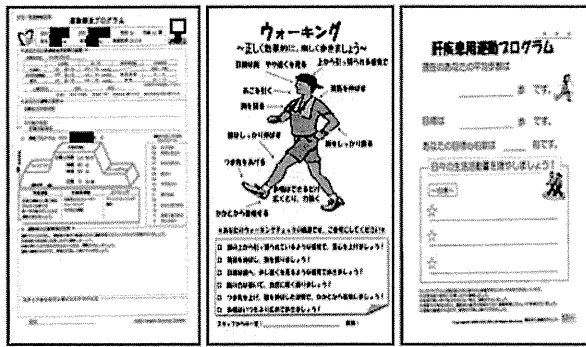


図3

図3. 肝疾患運動療法プログラム

C. 研究結果

運動療法群および栄養指導群の2群間の術前患者背景を表1に示す。ウイルス性肝炎は両群ともC型肝炎が多く、それぞれ44%と69%であった。術前肝機能において両群間に差を認めなかった。また手術前の腫瘍マーカー（AFP、PIVKA-II）においても差は認めず。次に手術時・術後因子および摘出標本からの病理組織学的因子を表2に示す。手術術式、出血量、輸血有無、また術後合併症率、死亡率において両群間に差を認めなかった。病理組織学的検討においても非腫瘍部肝組織が慢性肝炎であったものが最も多く、それぞれ44%と53%であった。術後入院期間は運動療法群が13.7±4.0日（平均±標準偏差）、栄養指導群が17.5±11.3日であり、有意差はないものの運動群が短期間である傾向にあった。間接カロリーメトリーを用いた安静時代謝検査では手術前、術後1週間および術後6ヶ月における両群間の比較では、非蛋白呼吸商およびREE（安静時エネルギー消費量）/BMR（基礎代謝量）は有意な差を認めなかった。両群の体組成評価をDEXA検査にて行った（表3）。術前から術後6ヶ月の変化率

において、運動療法群は全身およびアンドロイド（ウエスト）の総重量が有意に低下、またアンドロイド（ウエスト）の脂肪量が有意に低下していた。骨格筋量は非脂肪量に含まれており、これは両群間で差を認めなかった。次に血液生化学検査では術前、術後1週間、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月において白血球数、リンパ球数、AST、ALT、プロトロンビン時間、血小板数、中性脂肪、総コレステロール、急性期反応蛋白質を検討したが、両群間に差を認めなかった。しかし血清インスリン値およびインスリン抵抗性指数は術後3、6ヶ月において運動療法群が有意に低値を示した（図4）。

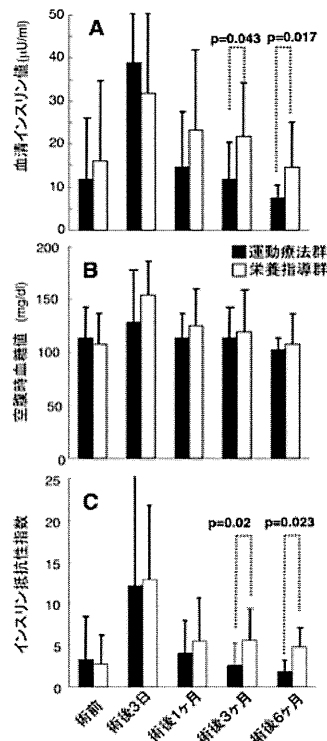


図4

図4. 運動療法による障害肝合併肝細胞癌患者のインスリン抵抗への効果
(A) 血清インスリン値, (B) 空腹時血糖値, (C) インスリン抵抗性指数

表1 術前患者背景

	運動療法群 (n=25)	栄養指導群 (n=26)	P 値
年齢(歳)	68.0±9.1	71.3±8.8	0.1952
性別 (男性/女性)	17/8	19/7	0.6908
B型肝炎/C型肝炎/非B非C型肝炎	6/11/8	4/18/4	0.1823
Child-Pugh 分類 (A/B)	24/1	25/1	0.9774
糖尿病 (+/-)	3/22	3/23	0.9592
ICG15 分停滞率(%)	15.3±8.0	16.8±7.5	0.5098
アルブミン (g/dl)	3.93±0.43	3.85±0.32	0.4779
総ビリルビン (mg/dl)	0.80±0.20	0.83±0.23	0.4172
コリンエステラーゼ (U/l)	237±69	230±65	0.4533
プロトロンビン時間 (%)	91±10	90±13	0.4080
血小板数 (×10 ⁴ /μl)	16.0±6.0	15.4±8.9	0.6196
ALT (U/l)	55±33	46±21	0.2325
GSA-Rmax (mg/min)	0.469±0.154	0.460±0.208	0.2394
AFP (ng/ml)	2804±10176	694±2242	0.3166
PIVKA-II (mAU/ml)	2124±5620	711±1761	0.2461
食道・胃静脈瘤 (+/-)	8/17	7/19	0.6908

ALT, alanine aminotransferase; GSA-Rmax, regional maximum removal rate of technetium-99m galactosyl human serum albumin; AFP, α-fetoprotein; PIVKA-II, protein induced by vitamin K absence/antagonism-II.

表2 手術中・術後および病理組織学的因子の検討

	運動療法群 (n=25)	栄養指導群 (n=26)	P 値
手術術式 (部分切除/系統的切除)	14/11	16/20	0.6879
手術時間 (分)	338±152	326±115	0.7404
手術時出血量 (ml)	1219±1767	986±1129	0.5811
輸血 (+/-)	4/21	3/23	0.6435
腫瘍径 (cm)	5.53±5.33	4.10±2.29	0.2230
腫瘍数	1.40±0.65	1.42±0.70	0.9034
分化度 (well/mod/poor)	5/20/0	6/18/2	0.3367
被膜形成 (+/-)	22/3	21/5	0.5466
脈管侵襲 (+/-)	12/13	14/12	0.6763
切除断端癌浸潤 (+/-)	2/23	2/24	0.9674
非腫瘍部肝組織 (normal/hepatitis/cirrhosis)	5/11/9	3/14/9	0.6568
ステージ分類 (I or II/III or IV)	19/6	21/5	0.6789
合併症 (+/-)	2/23	3/23	0.6710
術死・入院死 (+/-)	0/25	0/26	
術後入院期間 (日)	13.7±4.0	17.5±11.3	0.1200

表3 Dual-energy X-ray absorptiometry による体組成評価

F (West)	全身 ガンノイド (Hip)	体幹部 (胴体)	アンドロイ
総重量変化率 (%)			
運動群	95±3	95±5	93±7
95±3			
栄養群	99±6	99±7	102±8
99±8			
P 値	0.0375	0.119	0.0028
0.0894			
脂肪量変化率 (%)			
運動群	86±14	81±15	82±22
89±14			
栄養群	97±18	96±18	99±18
96±17			
P 値	0.0685	0.0595	0.0365
0.2388			
非脂肪量変化率 (%)			
運動群	101±6	102±9	102±15
101±7			
栄養群	100±6	101±7	105±9
101±9			
P 値	0.6492	0.7422	0.4822
0.9479			
BMC 変化率 (%)			
運動群	98±3	97±9	100±17
98±5			
栄養群	98±3	95±8	103±12
92±26			
P 値	0.9923	0.6369	0.6669
0.4119			

D. 考察：肝疾患領域の運動は肝血流の低下をきたすため、安静が基本であると考えられてきた。近年、慢性肝疾患患者における過度の安静による筋肉量低下の弊害が注目されるようになった⁷⁾。また肝疾患患者に対する運動の影響に関する検討も報告され、臨床上問題になる肝機能の悪化はなく、むしろ軽度の改善を認めたと報告されている⁸⁾⁻¹¹⁾。しかし長期間にわたるトレーニングによる効果に関する報告は少ない。また慢性肝炎や肝硬変が併存する肝細胞癌患者の肝切除周術期における運動療法に関する報告は国内外を通じてなされていない。本研究では、それぞれの患者へ AT を運動負荷量の目安として、肝切除術前平均約 2～3 週間、また術後約 1 週間より再開し、入院中は自転車エルゴメーター、入院外では歩行を中心とした 1 回 30 分、週 3 回、6 ヶ月間のトレーニングを行った。我々は肝硬変患者に対して AT レベルの運動は内臓脂肪を燃焼させる可能性が高く、また骨格筋に刺激を与えることにより、筋肉量の減少を防ぐと考えた。しかし DEXA 検査では運動療法によりウエスト脂肪量を中心とする全身総重量の有意な低下は認められたが、非脂肪量に含まれる骨格筋量は、両群ともほとんど変化を認めなかった (表 3)。個々にみると肥満型の患者では脂肪重量が減少し、痩せ型の患者では筋肉量の軽度増加した症例も存在しており、運動療法自体が効果を示す症例もあると考えられた。また運動は下半身を中心とした運動であり、上半身は切開部の創部痛を考慮し、術後 2 - 3 ヶ月後から軽度の筋肉トレーニングを指導している。

今後は上半身におけるトレーニングも術後約1ヶ月の早い時期よりの開始を検討している。血液生化学データにおいては血清中性脂肪や総コレステロールなどの脂質、急性期反応蛋白質とも両群間において有意な変動を示さなかった。またトランスアミナーゼは運動により上昇を示す症例は経験せず、また患者によっては週3回より多くの週5～6回トレーニングを行っている場合もあったが、臨床上問題になるものではなかった。運動療法により術後3および6ヶ月の血清インスリン値およびインスリン抵抗性指数が有意に改善した(図4)。障害肝、とくに肝硬変では二次性のインスリン抵抗性の病態であり、この高インスリン血症が発癌に影響することが最近報告されている¹²⁾⁻¹⁷⁾。当研究においてはまだ術後観察期間が短く、肝癌再発や生存率に関する検討は今後の重要な課題であると思われるが、現段階では両群間に肝癌再発や生存率において差を認めなかった。以上より、障害肝合併の肝細胞癌患者に対して術前術後6ヶ月間の運動療法により脂肪量の減少による体重の減少、またインスリン抵抗の改善効果を認めたが、骨格筋量には影響を示さなかった。今後は上半身の運動の強化およびBCAA製剤などの投与が必要ではないかと考えられた。また運動群において術後種々の理由(肝癌再発、経済的理由、他の病気の悪化など)により運動を継続できない患者もすくなく存在しており、外来での医師、看護師、栄養士また運動指導士によるきめ細かなフォローアップが重要であると考えられた。

E. 結論

以上より、障害肝合併肝癌切除術における包括的リハビリテーションにより、1) 障害肝に合併したインスリン抵抗性が改善した。2) 手術侵襲が過大である肝切除術において術後の体力維持ができ、日常生活への早期回復が可能となった。3) 肝硬変患者に特徴的な骨格筋萎縮に対しての予防効果は術後6Mでは認められなかった。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kwon AH. Postoperative infectious and non-infectious complications after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 58: 1747-1756, 2011
- 2) Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kitade H, Matsui Y, Kwon AH. Evaluation of metabolic factors on the prognosis of patients undergoing resection of hepatocellular carcinoma *J Gastroenterol Hepatol* 26: 536-543, 2011.
- 3) 海堀昌樹, 松井康輔, 石崎守彦, 中竹利知, 田嶋佐和子, 宮内拓史, 東野幸枝, 斉田茜, 大北沙由利, 中島せい子, 木村穰, 権雅憲. 【消化器癌をめぐる栄養療法】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 消化器内科 52: 611-616, 2011

2. 学会発表

- 1) Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kwon AH. Perioperative Rehabilitation with Diet and Exercise in Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Hepatectomy. 一般 (ポスター), The 21st Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Bangkok, Thailand, 2011/2/17-20
- 2) Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kwon AH. Evaluation of Metabolic Factors on the Prognosis of Patients Undergoing Resection of Hepatocellular Carcinoma. 一般 (ポスター) The 21st Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Bangkok, Thailand, 2011/2/17-20
- 3) Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, Kwon AH. Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma in the Elderly. 一般 (ポスター), The 21st Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Bangkok, Thailand, 2011/2/17-20
- 4) Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, Kwon AH. Clinicopathological characteristics of patients with non-B non-C hepatitis virus hepatocellular carcinoma after hepatectomy. シンポジウム, IASGO 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologist, Tokyo, 2011/11/9-12
- 5) 海堀昌樹, 石崎守彦, 中竹利知, 松井康輔, 権雅憲. 肝硬変併存肝癌肝切除周術期の栄養・運動療法を組み合わせた包括的リハビリテーションの臨床効果. High Scientific Papers, 第23回日本肝胆膵外科学会学術集会, 東京, 2011/6/8-10
- 6) 海堀昌樹, 松井康輔, 石崎守彦, 権雅憲. メタボリックシンドローム関連因子を合併した肝細胞癌切除成績の検討. 要望一般, 日本外科代謝栄養学会第48回学術集会, 名古屋, 2011/7/7-8
- 7) 海堀昌樹, 松井康輔, 石崎守彦, 松島英之, 津田匠, 中竹利知, 権雅憲. 当科での肝切除後合併症ゼロを目指した種々の工夫. シンポジウム, 第66回日本消化器外科学会総会, 名古屋, 2011/7/13-15
- 8) 海堀昌樹, 木村穰, 権雅憲. 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. シンポジウム, JDDW2011 第19回日本消化器関連学会週間, 福岡, 2011/10/20-23
- 9) 海堀昌樹, 松井康輔, 石崎守彦, 木村穰, 権雅憲. 肝癌術後再発抑制を目的とした周術期包括的リハビリテーションの臨床効果. 一般, 第49回日本癌治

療学会学術集会，名古屋，2011／10／
27－29

- 10) 海堀昌樹，松井康輔，石崎守彦，中竹利知，木村穰，宮内拓史，柳田優子，田嶋佐和子，權雅憲. 肝細胞癌切除後の周術期における運動療法の臨床効果. 一般，第30回臨床運動療法研究会，横浜，2011／8／27

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

栄養障害の機序解析（アミノ酸）—分岐鎖アミノ酸を用いた肥満関連肝発癌予防—

分担研究者：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

研究要旨：過栄養に起因する肥満によって惹起される分子異常は、肝発癌に深く関与している。我々は本研究において、肝硬変患者の蛋白栄養異常を改善するとともに、肥満を有する非代償性肝硬変患者の肝発癌を抑制する分岐鎖アミノ酸が、adipocytokineの一つである visfatin によって刺激された肝癌細胞の増殖を抑制することを明らかにした。さらに我々は、血清 visfatin 値が肝癌の病期進行と腫瘍径の増大に相関すること、また初発肝癌治療後早期再発の予測マーカーとして、高レプチン血症が有用であることを明らかにした。これらの研究結果は、adipocytokine の不均衡を含む肥満関連分子異常を標的とする新規肝発癌予防法（薬）および診断法の可能性と、特に肥満を合併した肝硬変患者の肝発癌予防において、分岐鎖アミノ酸が重要な役割を果たす可能性を強く示唆するものである。分岐鎖アミノ酸を積極的に用いることで肝発癌が抑制され、慢性肝疾患患者の予後が改善されることが期待される。

A. 研究目的

近年、過栄養を背景とする肥満・糖尿病に関連した様々な分子異常が、ヒト肝発癌に深く関与していることが明らかになってきている。一方、肝硬変患者の蛋白栄養異常を改善する分岐鎖アミノ酸（BCAA）が、肥満を合併した非代償性肝硬変患者の肝発癌を有意に抑制することが、大規模臨床試験（LOTUS）において証明された。本研究は、肝発癌の予測因子として簡便かつ特異性の高い biomarker を、肥満関連分子異常の中に見いだすとともに、BCAA を含む様々な薬剤による肥満関連肝発癌抑制の詳細な作用機序を解明することを目的とする。

B. 研究方法

臨床研究としては、肝癌の再発と病期進行に関与する肥満関連分子異常を明らかにすべく、肝癌患者血清の retrospective な解析を行った。基礎研究としては、脂肪細胞から分泌される adipocytokine の一つである visfatin が、ヒト肝細胞癌の増殖活性・細胞内シグナル活性に及ぼす影響と、visfatin によって誘導された肝癌細胞の増殖活性亢進に対する BCAA の抑制効果について検討した。

（倫理面への配慮）

ヒト検体の利用に関しては、岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員

会の承認を得た。検体に関しては使用の同意が得られたもののみを用い、検体と個人情報との関連を無くした検体を使用した。

C. 研究結果

visfatin の処理により肝癌細胞の増殖は促進した。ヒト肝癌細胞 HepG2細胞において、visfatin は ERK、Akt および GSK-3 β 蛋白をリン酸化した。PI3K、MEK1 および GSK-3 β 阻害剤や BCAA 処理によって、visfatin によって刺激された HepG2細胞の増殖活性は抑制された。また BCAA は、visfatin による GSK-3 β 蛋白のリン酸化を抑制し p21蛋白の発現を増加させるとともに、G0/G1期における細胞周期停止とアポトーシスを誘導した。臨床研究において、根治的治療を行った肝細胞癌の治療後早期再発の予測因子として、血清 leptin 値の上昇（5 ng/mL 以上）が有用であること、また血清 visfatin 値が、肝細胞癌の病期進行および腫瘍径の増大に有意に相関することが明らかになった。

D. 考察

visfatin が肝癌細胞の増殖を促進し、肝細胞癌の進行に関与している可能性と、BCAA による肥満関連肝発癌抑制において、visfatin 関連シグナルが重要な標的分子の一つである可能性が示唆された。leptin をはじめとする肥満に関連した分子異常が、肝発癌（肝癌の早期再発）に関与している可能性が考えられた。これらの研究結果は、leptin や visfatin に代表されるある種の adipocytokine が、肝細胞癌患者の予後予

測因子として有用であるとともに、肥満関連肝発癌予防における重要な新規標的分子となりうる可能性を示唆するものである。

E. 結論

肥満に関連した分子異常は肝発癌予防および診断の重要な標的であり、それらの異常を制御することは肝発癌抑制に繋がる。すでに臨床で広く使用されている BCAA が、visfatin 関連シグナルを制御し、肝癌細胞の増殖を抑制したことは、今後の肝細胞癌診療を考える上で大変興味深い研究結果と考えられる。

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, Iwasa J, Yasuda Y, Kubota M, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Acyclic retinoid inhibits diethylnitrosamine-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, Yasuda Y, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Hara Y, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of (-)-epigallocatechin gallate on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic

C57BL/KsJ-*db/db* Mice. *Cancer Prev Res* 2011; 4: 396-403.

- 3) Shimizu M, Yasuda Y, Sakai H, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Kochi T, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Pitavastatin suppresses diethylnitrosamine-induced liver preneoplasms in male C57BL/KsJ-*db/db* obese mice. *BMC Cancer* 2011; 11: 281.
- 4) Shimizu M, Adachi S, Masuda M, Kozawa O, Moriwaki H. Cancer chemoprevention with green tea catechins by targeting receptor tyrosine kinases. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 832-843.
- 5) Shimizu M, Sakai H, Moriwaki H. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma by acyclic retinoid. *Front Biosci* 2011; 16: 759-769.
- 6) Adachi S, Yasuda I, Nakashima M, Yamauchi T, Kawaguchi J, Shimizu M, Itani M, Nakamura M, Nishii Y, Yoshioka T, Hirose Y, Okano Y, Moriwaki H, Kozawa O. Ultraviolet irradiation can induce evasion of colon cancer cells from stimulation of epidermal growth factor. *J Biol Chem* 2011;286: 26178-26187.

2. 学会発表

- 1) 第97回日本消化器病学会総会 2011年
5月13日-15日新潟ワークショップ7

「Steatohepatitis の病態～その多様性と相同性～」非環式レチノイドによる肥満関連肝腫瘍形成の抑制 清水雅仁、森脇久隆

- 2) がん予防大会2011 京都 2011年6月20日-21日 京都 シンポジウム「がん予防戦略の最前線」肥満関連分子異常を標的とした肝発癌化学予防 清水雅仁、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

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

肝疾患患者の日常運動量について

分担研究者：白木 亮 岐阜大学医学部附属病院第一内科臨床講師

研究要旨：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、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の報告を散見し、肥満患者への介入が推奨されている。一般に肥満治療は、食事・運動療法が基本とされているが、慢性肝疾患患者での運動の可否についての検討はされておらず、さらには日常運動量（活動量）について調査されていないのが現状である。そこで今回我々は、慢性肝疾患患者における日常運動量（活動量）および食事摂取量の現状について調査し、肝炎と肝硬変患者間および肥満患者と非肥満患者間で比較検討した。慢性肝疾患患者において、慢性肝炎患者と肝硬変患者間で平均運動量・平均歩数・体重当たりの平均食事摂取量の差は認めなかった。一方肥満患者は、非肥満患者と比較して有意な平均歩数の低下と標準体重当たりの摂取カロリーの増加を認めた。肥満患者では、肝臓の炎症・線維化の進展・発癌の抑制に減量が必要であり、その際食事指導・運動指導による介入が有用である可能性が示唆された。

研究協力者

華井竜徳 大学院生

清水雅仁 臨床講師

森脇久隆 教授

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。

肥満治療には、一般に食事療法・運動療法が推奨されているが、慢性肝疾患患者での運動療法について詳細な検討の報告は少ない。さらに、慢性肝疾患患者での現状の日常運動量について検討された報告はない。

そこで今回、慢性肝疾患患者において現状の日常運動量および食事摂取量について調査した。

A. 研究目的

肝硬変患者ではしばしば蛋白エネルギー低栄養状態に陥り、栄養学的介入を行うことで、肝機能や生存率や quality of life が改善されることが明らかになってきた。

一方、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（nonalcoholic steatohepatitis; NASH）という病態や、

B. 研究方法

対象：岐阜大学医学部附属病院消化器内科外来通院中の癌のない慢性肝疾患患者19

名。慢性肝炎8名（C型肝炎：B型肝炎：アルコール：NASH 5：1：1：1名）、肝硬変11名（C型肝炎：B型肝炎 8：3：1：1名、Child A：Child B 7：4名）を対象とした（表1）。

方法：身長、体重、TSF（上腕三頭筋皮下脂肪厚）、AMC（上腕筋囲）の身体計測をし、使い捨てカメラと記録用紙を用いた3日間の食事調査を行った。また、日常運動量の測定にはスズケン㈱のライフコーダ®GSを用い、4週間の身体活動調査として、歩数、エクササイズ、運動量（kcal）のデータを計測した。

表1) 患者背景

	慢性肝炎	肝硬変	合計
人数	8	11	19
M:F	3:5	6:5	9:10
Child分類 A:B:C		7:4:0	
年齢	57.6±10.5	68.0±11.2	63.6±12.0
成因 C:B:アルコール:NASH	5:1:1:1	8:3:0:0	13:4:1:1
DM 有:無	1:7	4:7	5:14
BMI	25.2±4.2	23.0±3.3	23.9±3.9
%AMC	108.2±32.9	101.9±48.6	105.7±49.6
%TSF	119.9±45.0	102.0±36.4	106.2±44.1

C. 研究結果

1. 平均運動量は、慢性肝炎患者173.6±72.1kcal/日、肝硬変患者193.4±150.7kcal/日であり、有意差は認めなかった（表2）。

2. 平均歩数は、慢性肝炎患者7742.9±3172.1歩/日、肝硬変患者7348.0±5118.9歩/日であり、有意差は認めなかった。なお、2009年厚生労働省国民健康・栄養調査報告での年代別歩数の平均値から算出した%歩数は、慢性肝炎患者114.6±50.5%、肝硬変患者148.1±90.0%であった（表2）。

表2) 日常運動量

	1日の平均運動量(kcal)	1日の平均歩数(歩)	%1日の平均歩数(%)	1週間のエクササイズ平均(E)
慢性肝炎	173.6±72.1	7742.9±3172.1	114.6±50.5	6.1±7.4
肝硬変	193.4±150.7	7348.0±5118.9	148.1±90.0	12.4±15.2
合計	185.2±118.9	7514.3±4250.4	134.0±77.8	10.5±11.1

歩数の平均値

2009年厚生労働省国民健康・栄養調査報告

	全体(6957)	40-49(1093)	50-59(1210)	60-69(1461)	70-(1553)
男性 (3136)	7214	7919	7772	6949	4707
女性 (3821)	6352	7639	7296	6381	3797

3. 現体重当たりの摂取カロリーは、慢性肝炎患者31.3±18.2kcal/kg/日、肝硬変患者28.4±15.7kcal/kg/日であり、標準体重当たりの摂取カロリーは、慢性肝炎患者28.4±15.7kcal/kg/日、肝硬変患者30.1±16.6kcal/kg/日であり、有意差を認めなかった。

4. 慢性肝疾患患者において、肥満患者（BMI>25kg/m²）の%歩数は62.2±37.8%、一方、非肥満患者（BMI<25kg/m²）の%歩数は157.9%であり、肥満患者では歩数が有意に減少していた（表3）。

5. 慢性肝疾患患者において準体重当たりの摂取カロリーは、肥満患者（BMI>25kg/m²）では43.4±126.8kcal/kg/日、非肥満患者（BMI<25kg/m²）では30.8±12.4kcal/kg/日であり、有意差を認めた（表3）。

表3) BMIで層別化した身体計測値・歩数・食事摂取量

	病名 CH-L C	M:F	年齢	%AMC	%TSF	%1日の 平均歩数 (%)	現体重当たりの 摂取カロリー (kcal/kg/日)	標準体重当たりの 摂取カロリー (kcal/kg/日)
肥満例 (BMI≥25)	3:2	2:3	53.2±12.0	101.6±55.6	129.4±37.2	62.2±37.8*	32.3±21.2	43.4±26.8*
非肥満例 (BMI<25)	5:9	7:7	67.3±9.6	103.8±17.9	101.8±58.0	157.9±72.1	30.9±14.6	30.8±12.4*
合計	8:11	9:10	63.6±12.0	102.7±49.6	106.2±44.1	134.0±77.8	31.3±11.2	31.9±13.9

* P<0.05

D. 考察

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、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の報告を散見し、肥満患者への介入が推奨されている。一般に肥満治療は、食事・運動療法が基本とされているが、慢性肝疾患患者での運動の可否についての検討はされておらず、さらには日常運動量（活動量）について調査されていないのが現状である。そこで今回我々は、慢性肝疾患患者における日常運動量（活動量）および食事摂取量の現状について調査し、肝炎と肝硬変患者間および肥満患者と非肥満患者間で比較検討した。

慢性肝疾患患者において、慢性肝炎患者と肝硬変患者間で平均運動量・平均歩数・体重当たりの平均食事摂取量の差は認めなかった。

一方慢性肝疾患患者において、肥満患者は非肥満患者と比較して有意な平均歩数の低下と標準体重当たりの摂取カロリーの増加を認めた。

肥満患者では、肝臓の炎症・線維化の進展・発癌の抑制に減量が必要であり、その際食事指導・運動指導による介入が有用である可能性が示唆された。

E. 結論

慢性肝疾患患者の日常運動量をライフコーダー®GSを用いて調査した。肥満患者では、食事摂取量の増加・日常運動量の低下を認めた。肥満患者への指導として、適切なカロリー制限の食事指導のみならず、運

動量増加の指導が重要であることが示唆された。

今後症例数を増やした調査が必要であり、さらに運動療法をすすめるにあたり肝の予備能力に応じた運動の種類や強度を考案する必要があると考えられた。その際、ライフコーダー®は運動療法の導入や強度の目安として有用となる可能性があると考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 白木亮, 森脇久隆. 特集 炎症と栄養肝硬変における炎症性サイトカインとエネルギー代謝 栄養 評価と治療 vol.28 no. 3 209-213, 2011.

2. 学会発表

- 1) 第19回日本消化器関連学会週間 JDDW 2011 2011年10月20日～23日 福岡 (10/20) シンポジウム 8 (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) 10月20日 第13会場 マリンメッセ福岡 サブアリーナ 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
- 2) 第15回日本病態栄養学会年次学術集会 2011年1月14-15日 15日発表 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

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

慢性肝炎および肝硬変既往者の栄養摂取に関する研究

分担研究者： 永田知里 岐阜大学大学院医学研究科疫学・予防医学分野教授

研究要旨：慢性肝炎および肝硬変患者の栄養摂取の特徴について一般集団における非患者との比較により評価した。対象者は高山スタディ参加者で、1992年、妥当性の評価された食物摂取頻度調査票にて各栄養素の摂取量を推定した。当時の慢性肝炎、C型肝炎あるいは肝硬変の有病の有無は、10年後の第2調査への回答により把握した。慢性肝炎、C型肝炎あるいは肝硬変の有病者は男性6,612名中64名、女性では、8,089名中46名であった。年齢、体格、総エネルギー等で補正後、男性では、飽和脂肪酸、レチノール、ビタミンA、ビタミンB2、カルシウムの摂取量が非有病者に比べ有病者に有意に高かった。女性では、有病者において飽和脂肪酸、ビタミンDの摂取量が有意に高く、炭水化物の摂取量が有意に低かった。男女とも牛乳および乳製品の摂取量がある有病者に高く、飽和脂肪酸、ビタミンB2、カルシウム、ビタミンDに認められた摂取量の差に反映されている。疾患に罹患後、牛乳を多く摂取するようになったと考えられる。

A. 研究目的

慢性肝炎および肝硬変患者の栄養摂取の特徴について一般集団における非患者との比較により把握することを目的とした。

B. 研究方法

対象者は高山スタディ参加者である。1992年9月、高山市の35歳以上の住民約3万人が、自記式の健康と生活習慣に関するアンケート調査票に回答した。食習慣は過去1年間の食事について169項目の食品や料理の平均的な摂取頻度と1回の摂取量を尋ねる食物摂取頻度調査票（FFQ）を用いて評価した。これに回答することで、各

種栄養素、食品群の摂取量が推定可能である。FFQの妥当性について、既に3日間食事記録、1年にわたる4回の24時間思い出し、12回の1日食事記録をもちいた評価をおこなっている。不適切と思われる（主食の摂取回数が1日5回以上など）回答者など除き、31,152名から回答を得た（回答率85.3%）。また、調査票は、運動習慣について、運動の種類と時間を尋ねることで運動量（METs・hours/week）を推定した。これについても妥当性は評価済みである。同調査時には、肝臓疾患の既往歴は尋ねておらず、2002年7月の調査にてこの情報を収集した。2002年の調査では、ベ-

スライン時（1992年）に70歳以下の参加者を対象に、質問票にて既往歴、薬剤使用歴を中心に情報を得た。質問票には、肝臓疾患について医師による診断を受けたことがあるか、あるとすればいつかを尋ねる項目を含む。この調査には14,975名が参加した（回答率66.7%）。この回答から慢性肝炎、C型肝炎あるいは肝硬変の診断を受けた者の中からベースライン時における有病者を同定し、当時の栄養素摂取量を非有病者と比較した。癌既往者は解析より除いた。

（倫理面での配慮）

岐阜大学大学院医学系研究科倫理審査委員会の許可を得ている。

C. 研究結果

男性6,612名のうち慢性肝炎、C型肝炎あるいは肝硬変の有病者は64名であった。女性では、8,089名中同疾患有病者は46名であった。男女とも慢性肝炎、C型肝炎あるいは肝硬変の有病者は非有病者に比べ、有意に年齢が高く、体格（BMI）に差はなかった。男性において有病者は現在喫煙率が低く過去の喫煙率が高かったが、過去、現在における非喫煙者の割合は差がなかった。過去または現在の喫煙歴に差はなかったが、有病者に運動量が低い傾向が認められたが、有意ではなかった。女性では喫煙状態、運動量は有病者と有病者の間に差が認められなかった。

男性の総エネルギー摂取量は、年齢補正後平均値（geometric mean）は有病者2,355カロリー-非有病者2,536カロリー-で有病者に低い傾向が見られた（ $p = 0.05$ ）。アル

コール摂取量は有病者13.7ml 非有病者22.9 ml で有意な差が認められた。年齢、総エネルギー摂取量、BMI、アルコール摂取量、喫煙状態で補正後、飽和脂肪酸、レチノール、ビタミンA、ビタミンB2、カルシウムの摂取量が有病者に有意に高かった。食品群では牛乳および乳製品の摂取量が高かった。女性では、有病者において飽和脂肪酸、ビタミンDの摂取量が有意に高く、炭水化物の摂取量が有意に低かった。食品群では、有病者において主食およびいも類が有意に低く、牛乳および乳製品摂取が有意に高かった。男女とも肉および肉加工品類、野菜類、コーヒー、鉄の摂取量について有病者と非有病者の間に差はなかった。

D. 考察

男女とも慢性肝炎、C型肝炎あるいは肝硬変の有病者は牛乳および乳製品類の摂取量が高く、特に牛乳摂取量が高かった。これらが、栄養素における飽和脂肪酸、カルシウム、ビタミンB2、ビタミンE量に反映されていると考えられる。本研究は横断研究であるので、これらの栄養摂取と疾患との因果関係の推定には限界があるが、患者がこれらの疾患を有することで牛乳摂取量を増やしたと考えられる。男性においてアルコール摂取量が有病者に低く、喫煙を止めた割合が高かったことも疾患の影響を示唆している。最近の米国での前向き研究 National Institutes of Health-AARP Diet and health Study から、飽和脂肪酸摂取が慢性肝炎や肝がんのリスクを高めるという報告があり、本研究の飽和脂肪酸に関する結果が疾患の結果で

あるか原因であるかは、前向き研究で確認する必要がある。いずれにせよ、患者の栄養摂取に関する情報は、栄養指導を考える上で有用であろう。

肝臓疾患既往の情報はベースライン時よりかなり経てから把握されたため、有病者、非有病者の誤分類が大きいと思われる。ただし、誤分類が牛乳や飽和脂肪酸摂取に依存しているとは考えにくいものの、発症年齢を実際より遅く申告したため非有病者として分類された患者は、そうでない患者に比べ牛乳摂取など心がけなかったという可能性があり、バイアスは否定できない。また、FFQによる食習慣の把握も他の食事摂取評価方法と同様、その栄養素推定値には誤差が伴う。この誤差が疾患の有無に関連する可能性も否定できない。

E. 結論

慢性肝炎および肝硬変患者は非患者と比べ、飽和脂肪酸や他の幾つかの栄養素の摂取量が多かったが、これらの栄養素は牛乳摂取の増加を反映していた。疾患に罹患後、栄養習慣を変化させた可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし