

201227020A

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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 脇 久 隆

平成 25 年 (2013) 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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森脇 久隆

平成25年（2013）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療医学センター・ 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生体支援センター	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

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	
慢性肝疾患患者の日常運動について	
森脇 久隆・白木 亮	----- 7
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と生命予後の検討	
西口修平	----- 11
2. 慢性肝疾患患者の栄養状態が QOL に及ぼす影響	
加藤昌彦	----- 19
3. レボカルニチン製剤投与中の C 型肝硬変 (LC-C) 患者に対する運動療法の有用性の予備的検討	
福澤嘉孝	----- 23
4. 研究 1 「CGMS を用いた肝硬変患者の糖代謝異常の評価」	
研究 2 「肝硬変患者における体力測定と運動指導の効果」	
水田敏彦	----- 29
5. 障害肝合併肝細胞癌患者の周術期 BCAA 顆粒製剤投与を含めた運動・栄養療法の臨床効果	
海堀昌樹	----- 32
6. 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-	
清水雅仁	----- 39
7. 肝硬変患者における間接熱量計の代替マーカーについて	
白木 亮	----- 43
8. 一般住民における分岐鎖アミノ酸摂取と全死亡、がん死亡、糖尿病発症リスクに関する研究	
永田知里	----- 46
9. 肥満肝硬変患者に対する栄養指導用パンフレットの作成	
岡本康子	----- 49
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	
研究成果の刊行物・別刷	----- 51
V. 資料	----- 491

I . 総括研究報告

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った。これらの結果、「サルコペニア肥満」が約30%に認められるに至った。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た。これを簡便に行うため新たな指標として血清遊離脂肪酸濃度の有用性を確立した。またエネルギー栄養過剰を有する患者には、栄養指導に加え、安全性に配慮した運動療法の必要性があり、具体的な処方量（4エクササイズ／週）を提言する。

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・地域医療医学センター・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・生体支援センター・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

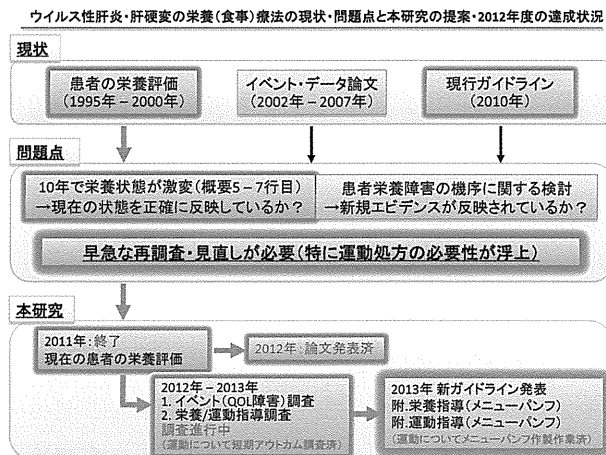
岡本康子：浜松医療センター・栄養管理室・副参事

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. 本研究の目的と中間到達状況



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

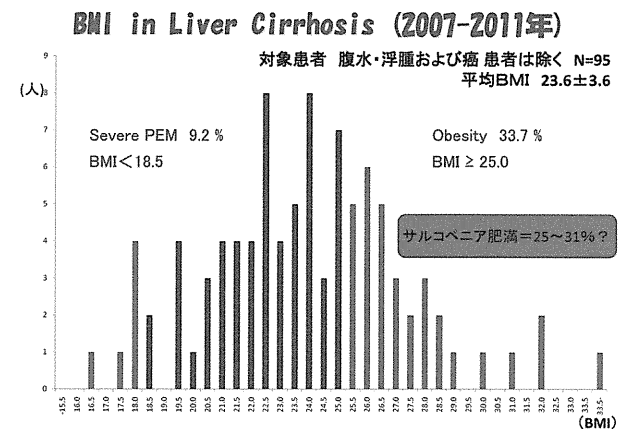
共同研究:

欠損データのない294症例の集積を達成した。

解析の結果、以下を明らかにし刊行できた(論文発表1)。

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。

図 2. 2007 - 2011年の肝硬変患者における体格指数 (body mass index; BMI) 分布



3. 1, 2を合わせ現在の肝硬変患者では蛋白・エネルギー低栄養状態(30%)とともに、サルコペニア肥満も25~31%存在す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た。またエネルギー栄養過剰を有する患者には、栄養指導に加え、安全性に配慮した運動療法の必要性があることを提言する。

個別研究:

西口修平分担研究者は慢性肝疾患患者の詳細な栄養評価により、とくに近年の患者はメタボリック症候群の影響を強く受けていることを明らかに

しつつある。例えば従来より用いられてきた血清アルブミン濃度のカットオフ 3.5g/dl は 3.9g/dl に、非蛋白呼吸商のカットオフも 0.85 から 0.88 にシフトしている可能性を指摘した。これらの結果は共同研究で明らかに出来たエネルギー栄養状態の推移を如実に反映するものである。

村上啓雄分担研究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継続している。

加藤昌彦分担研究者は慢性肝疾患患者における各種身体計測指標と生活の質 (quality of life; QOL) 指標との関連を検討した。その結果、患者 QOL は骨格筋栄養指標とくに握力と最も高い相関を示すことを見出した。筋肉量のみでなく筋肉の質にも留意すべきことを示す重要な知見である。

福澤嘉孝分担研究者は肝硬変患者に対するレボカルニチン補充の QOL 改善効果を継続して検討している。この研究はカルニチン製剤が平成 24 年度に保険収載され、患者に投与可能となったことを受け、大きな臨床的意義を有する。

水田敏彦分担研究者は [研究 1] において持続血糖モニター装置 (continuous glucose monitoring system; CGMS) を用い C 型慢性肝炎患者における血糖の日内変動を詳細に解析した。その結果、従来用いられてきた早朝空腹時、食後 2 時間などの定点的測定では情報が不十分であり、とくに変動幅 (標準偏差) が重要であることを明らかにした。[研究 2] では肝硬変患者の運動処方安全域をステップ台昇降運動負荷と血清乳酸濃度を利用して実測し、2.89 - 4.00Mets の値を得た。以下に述べる運動処方の安全性を担保する極めて重要なデータである。

海堀昌樹分担研究者は慢性肝疾患患者に対する運動プログラムの実践的効果を 52 例の肝硬変患者 (肝がん手術例) で検討し、6 か月の期間における有効性を実証した (論文発表 2)。

清水雅仁分担研究者は肥満モデル動物が肝発癌に高い感受性を示し、そこにアディポサイトカイン不均衡、酸化ストレスの亢進が介在することを証明した。さらに分岐鎖アミノ酸やレチノイドなど栄養素関連の介入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 3 - 7)。

白木 亮分担研究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。その結果、肥満症例では非肥満症例に比しエネルギー摂取量 (kcal/kg 標準体重 / 日) が有意に多く、運動量 (% 歩数あるいはエクササイズ) が有意に低いことを証明し、これらに対する栄養指導・運動処方両者の重要性を確認した。

またエネルギー栄養状態評価に際し、血清遊離脂肪酸濃度 (660 μ Eq/L) が間接熱量測定 of 代替指標となり得ることを見出した。

永田知里分担研究者は大規模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。その結果、分岐鎖アミノ酸高摂取群で糖尿病発症リスクが有意に低いことを見出した。

岡本康子分担研究者は食事と BCAA 補充製剤を組み合わせたメニュー資料の作成と並行して、ほかの分担研究者による研究成果に鑑み、新たに肥満対策・指導のセクションを取り込む作業を開始した。

D. 考察

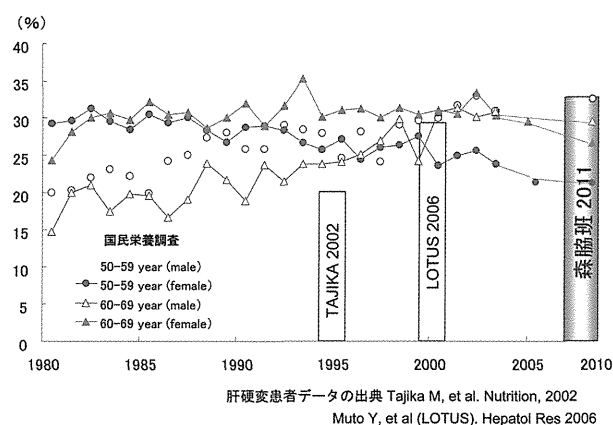
肝硬変患者の栄養状態は、かつてのデータとの比較で蛋白栄養状態に著変は無いが、エネルギー栄養が充足、一部は過剰すなわち肥満側にシフトしたことが明瞭となった (図 2, 3)。特にエネルギー栄養過剰患者はサルコペニア肥満を合併しているという新たな問題点を明示することができた (全体の 25 ~ 31%、図 2 参照)。

肥満が肝硬変の病態を進展させ、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と運動処方への導入である。これらのうち少なくとも運動処方については、安全域と6か月の中期効果を今年度確認できた。推奨食事メニューについても順調に準備が進行している。

図3. 肝硬変患者における肥満者割合の経年推移

日本人肥満者 (BMI ≥ 25) の推移と肝硬変患者の動向



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、新たにサルコペニア肥満の問題が浮上した。また患者個人々々を考慮する場合、特にエネルギー栄養評価の重要性が高まり、血清遊離脂肪酸濃度が有力なツールであることを証明できた。また適切な運動指導の方策確立が緊急の課題であり、4エクササイズ/週の有効性・安全性を確認した。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Shiraki M, Nishiguchi S, Saito M, et al. Nutritional

status and quality of life in current patients with liver cirrhosis as assessed in 2007-2011. Hepatol Res 2013;43:106-112.

2) Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, et al. Perioperative exercise for chronic liver injury with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. Am J Surg (in press)

3) Suzuki Y, Imai K, Takai K, et al. Hepatocellular carcinoma patients with increased oxidative stress levels are prone to recurrence after curative treatment: A prospective case series study using d-ROM test. J Cancer Res Clin Oncol 2013 DOI 10.1007/s00432-013-1389-1

4) Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, et al. Combination of acyclic retinoid with branched-chain amino acids inhibits xenograft growth of human hepatoma cells in nude mice. Hepatol Res 2012;42:1241-1247.

5) Terakura D, Shimizu M, Iwasa J, et al. Preventive effects of branched-chain amino acid supplementation on the spontaneous development of hepatic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-db/db mice. Carcinogenesis 2012;33:2499-2506.

6) Ohno T, Shirakami Y, Shimizu M, et al. Synergistic growth inhibition of human hepatocellular carcinoma cells by acyclic retinoid and GW4064, a farnesoid X receptor ligand. Cancer Lett 2012;323:215-222.

7) Ninomiya S, Shimizu M, Imai K, et al. Possible role of visfatin in hepatoma progression and the effects of branched-chain amino acids on visfatin-induced proliferation in human hepatoma cells. Cancer Prev Res 2011;4:2092-2100.

他の研究成果は巻末の「Ⅲ. 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

(予定を含む。)

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24年度 報告書

〈共同研究・中間報告〉

慢性肝疾患患者の日常運動について

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：食の欧米化に伴い日本人の肥満頻度は増加傾向にあり、慢性肝疾患患者においても肥満者は30%以上と報告されている。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)の現状について調査し、慢性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・地域医療医学センター・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・生体支援センター・臨床講師

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、この低栄養状態に分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acids:BCAA) 製剤や就寝前軽食 (Late evening snack:LES) などの栄養療法によって栄養学的介入を行うことで、肝機能・生存率・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、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について調査した。

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 44 名。慢性肝炎 36 名 (C 型肝炎 : B 型肝炎 : NASH 22:4:10 名)、肝硬変 8 名 (C 型肝炎 : B 型肝炎 : その他 4: 2:2 名、Child A 8 名) を対象とした (表 1)。

表 1 疾患別の日常運動量

	Total	CH	LC	P
人数	44	36	8	
M:F	28:16	24:12	4:4	n.s.
年齢(歳)	57.1±17.3	53.1±16.4	75.2±5.3	<0.01
BMI(kg/m ²)	24.4±4.3	24.8±4.6	22.7±1.8	n.s.
原因 B/C/NASH/不明	6/26/10/2	4/22/10/0	2/4/0/2	<0.01
歩数(歩)	8095±4266	8993±4129	4058±1948	<0.01
%歩数	119±62	124±10	96±22	n.s.
Ex(週)	10.8±11.3	12.9±11.4	9.2±0.8	<0.01

方法：身長、体重の身体計測をし、日常運動量の測定にはスズケン(株)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、エクササイズの詳細なデータを計測した。

C. 研究結果

1. 平均歩数は、慢性肝炎患者 8993 ± 4129 歩 / 日、肝硬変患者 4058 ± 1948 歩 / 日であり、肝硬変患者では有意に歩数が少なかった ($p < 0.01$) が、2010 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 124 ± 10 %、肝硬変患者 96 ± 22 % であり差を認めなかった (表 1)。

2. 慢性肝疾患患者において、肥満患者 (BMI > 25 kg/m²) の % 歩数は 71.5 ± 14.2 %、一方、非肥満患者 (BMI < 25 kg/m²) の % 歩数は 141 ± 9.7% であり、肥満合併慢性肝疾患患者では歩数が有意に減少し

ていた (表 2)。

表 2 BMI で層別化した日常運動量

	Total	BMI < 25	BMI ≥ 25	P
人数	44	30	14	
M:F	28:16	16:14	12:2	<0.05
年齢(歳)	57.1±17.3	61.8±1.8	46.4±2.6	<0.05
BMI(kg/m ²)	24.4±4.3	21.7±0.3	30.2±0.4	<0.01
CH:LC	36:8	24:6	12:2	n.s.
歩数(歩)	8095±4266	9177±730	5777±1069	<0.05
%歩数	119±62	141±9.7	71.5±14.2	<0.01
Ex(週)	10.8±11.3	13.1±2.0	5.7±2.9	<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も 30% 超の肥満患者が存在し、さらに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)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 % 歩数の差は認めなかったが、肥満合併患者は非肥満合併患者と比較して有意な % 平均歩数の低下を認めた。

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、その際食事指導のみならず運動指導による介入が有用である可能性が示唆された。今後、慢性肝疾患患者に安全な運動療法の検討が必要と考えられる。

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。肥満合併患者では、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) Shiraki M, Nishiguchi S, Saito M, Fukuzawa Y, Mizuta T, Kaibori M, Hanai T, Nishimura K, Shimizu M, Tsurumi H, Moriwaki H. Nutritional status and quality of life in current patients with liver cirrhosis as assessed in 2007 – 2011. *Hepatol Res* 2013;43:106-112.

2) 白木 亮, 寺倉陽一, 西村佳代子, 村上啓雄, 森脇久隆. 肝硬変患者の就寝前軽食導入の指標についての検討 栄養 - 評価と治療 vol.29 no.1 37-40 2012

2. 学会発表

1) 第 15 回日本病態栄養学会年次学術集会 2012 年 1 月 14-15 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

2) 第 92 回中部地区老年医学談話会
2012 年 2 月 4 日 名古屋観光ホテル
「消化器疾患患者での主観的包括的評価 (SGA) の検討」白木 亮, 西村佳代子, 華井竜徳, 村上啓雄, 森脇久隆

3) 第 27 回日本静脈経腸栄養学会

2012 年 2 月 23・24 日 神戸国際会議場

ワークショップ 4 アウトカム予測因子としての栄養アセスメント「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, 西村佳代子, 石原正志, 村上啓雄, 森脇久隆

4) 第 35 回日本栄養アセスメント研究会 2012 年 5 月 20 日 大阪府 千里ライフサイエンスセンター

「肝硬変患者の栄養状態の評価についての検討」白木 亮, 華井竜徳, 森脇久隆

5) 第 19 回日本消化器関連学会週間 JDDW2011 2011 年 10 月 20 日-23 日 福岡

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) 「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

6) 第 15 回日本病態栄養学会年次学術集会 2011 年 1 月 14-15 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

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と生命予後の検討

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：肝硬変患者は蛋白質・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、肝硬変においても過栄養状態の患者を認め、それが PEM の分布にどのような影響を与えるのか問題視されている。また、過去の報告と直近の肝硬変患者の栄養学的病態や生命予後との差異について、まだ十分に解明されたとは言えない。当施設では平成17年10月以降、慢性肝疾患755症例にのべ1112回、間接カロリー計と体組成分析器を用いて栄養学的評価を行っており、これら755症例（慢性肝炎376症例、肝硬変379症例）を対象に体組成分析器による身体測定値と栄養学的病態との関連、および生命予後に与える影響を検討した。

体組成分析器の結果より、慢性肝炎から肝硬変にかけて体重や BMI は大きな変動は認めないがその質は変化しており、慢性肝炎では体脂肪率や内臓脂肪面積の増加を認めメタボリック症候群の影響が強く示唆されるが、肝硬変では体脂肪量は減少し、変わって細胞外液量が急速に増加していた。また、骨格筋肉量は F2、F3 に段階から徐々に減少を認め、早期からサルコペニアが始まっていることが明らかとなった。

次いで、肝硬変のガイドラインで示されている血清アルブミン値の3.5g/dl と npRQ の 0.85について cut-off 値としての妥当性について検討した。両者により 2 群化した生存率（Kaplan - Meier 法）はどちらも有意な差は少なく、ROC 解析によって求めた cut-off 値は血清アルブミン値は3.9g/dl、npRQ は0.88となり、これらの値で分別した生存率曲線ではどちらも生存率において有意差を認めた。さらに生命予後に影響を与える因子について多変量解析を行うと、唯一、オッズ比4.257で肝細胞癌の有無が有意な因子として検出された。これは肝硬変患者の予後は延長しており、その結果、合併症として肝癌発症が増加していることに起因すると推測された。

現代の慢性肝疾患の栄養学的病態はメタボリック症候群の影響を強く受け、また肝硬変では消化管出血や肝不全治療の進歩に伴い、肝癌が増加しているなどの合併症の変化により、その生命予後は変わってきている。栄養学的病態の改善を目指した治療法についても見直すべき時期に来ているといえる。

研究協力者

齋藤正紀：兵庫医科大学・内科学科肝膵科・講師

A. 研究目的

慢性肝疾患患者の生命予後は改善傾向にあるが、その予後に影響を与える栄養学的病態はまだ

十分に解明されたとは言えない。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。こうした慢性肝疾患の栄養学的病態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 (VO₂) と炭酸ガス排泄量 (VCO₂) を測定することで、安静時エネルギー代謝 (Resting Energy Expenditure:REE) や VCO₂ を VO₂ 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、健康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は低下し、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フローチャートに npRQ 0.85 が指標として用いられている。一方、REE に関しては肝硬変で亢進していると報告があるが、今なおエビデンスは十分でない。

当施設では前向き研究として、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も間接カロリー計を用いて栄養学的病態の評価を行っている。今回、当班会議の個別研究として栄養学的病態の検討を行い、前年度は、現代の PEM のエネルギー代謝異常と蛋白代謝異常を病期別に検討した。その結果、エネルギー代謝異常は慢性肝炎の F2、F3 の段階から npRQ が低下し、脂質の燃焼が亢進していることからメタボリック症候群に伴う肥満の影響が強く示唆された。また REE/BEE は慢性肝炎の F2、F3 から ChildA にかけては亢進症例が多く、反対に ChildB から C にかけては低下症例が急激に増加していた (図 1A)。アミノ酸インバランスは、慢性肝炎や ChildA ではまだ著明ではないが、ChildB、C になると急速に進行していた (図 1B)。

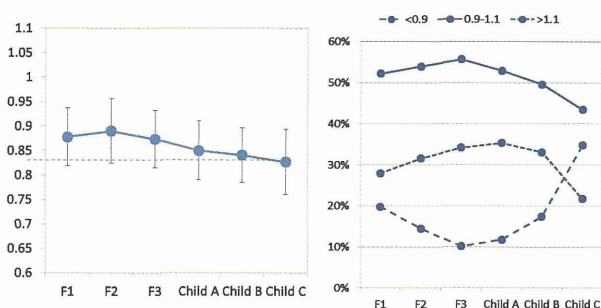


図1A エネルギー代謝異常 (npRQとREE/BEE)

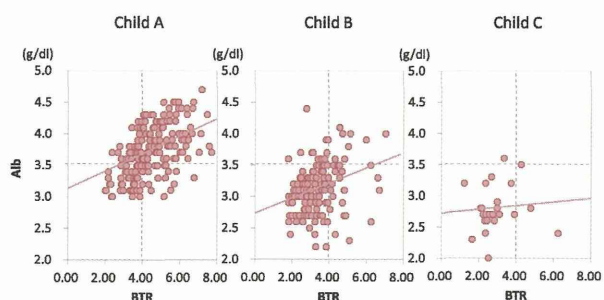


図1B 蛋白代謝異常 (AlbとBTR)

今年度は、慢性肝炎と肝硬変の栄養学的病態を体組成分析器による身体測定値を元に評価し、更に栄養学的病態が肝硬変の生命予後に与える影響を検討した。

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による npRQ と REE の測定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。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。体組成分析器は InBody 720（バイオスペース社製）を用いた。生命予後の統計学的検討には Kaplan–Meier 法による生存率を、cut-off 値の検出には ROC 解析を行った。統計処理ソフトは PASW Statistics 18 (IBM 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た。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設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24年1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測定および身体測定が施行された慢性肝疾患症例は、前年度より増えて慢性肝疾患患者数は計755人、のべ1112回の測定で、慢性肝炎は376人（のべ408回）、肝硬変は379人（のべ694回）であった。今回はこの755人を対象患者とした。成因は慢性肝炎、肝硬変ともにHBVとHCV感染者が多く、両方で約85%前後を占めていた。慢性肝炎では次いでNASHを含む非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）が、肝硬変ではアルコール性とNBNC症例が多かった（図2）。

慢性肝炎と肝硬変患者の背景因子には年齢、BMI等に有意差は認めず、両者間に突出した差異は認めなかった。

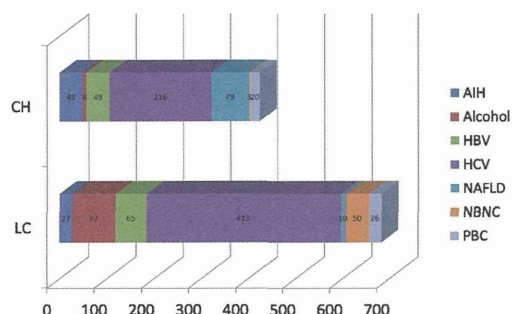


図2 対象症例の成因

体組成分析器を用いた身体測定値による栄養学的病態評価では、体重、BMIともに慢性肝炎から肝硬変へ病期が進行してもほとんど変化を認めず、同様にBMIが25以上の肥満患者の頻度も約25%程度で病期別に差は認められなかった。しかし、脂質代謝で体脂肪量、体脂肪率、内臓脂肪量は慢性肝炎からChildAにかけては増加傾向を示すが、ChildA以降B、Cへと肝硬変が進行するにつれて急速に減少した（図3A）。

骨格筋肉量（%）は、慢性肝炎のF2をピークにF3で減少し、肝硬変になると再び増加した。さらに部位別に筋肉量を検討すると、上肢と体幹は病期の進行と共に筋肉量の減少を認めるが、下肢はChildB、Cにかけて上昇していた（図3B）。細胞外液量（ECF/TBF）はF2以降、早期の段階から増加傾向を示し、肝硬変のChildB、Cでは指数関数的に増加を認めた。部位別では下肢と腹部で著明であり、上肢は緩徐であった（図3C）。これより、肝硬変進行時の下肢の筋肉量の増加は細胞外液量の影響を強く受けていると考えられた。

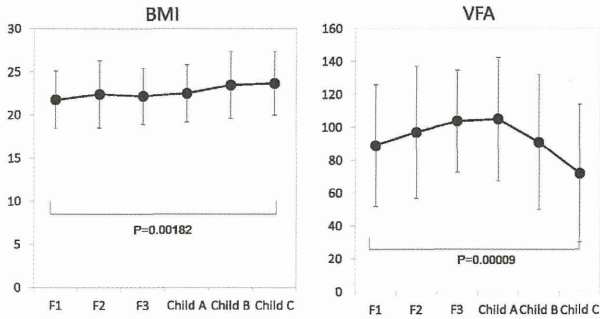


図3A 体組成分析(BMIとVFA)

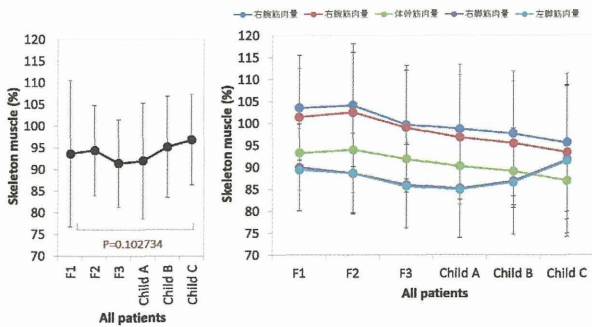


図3B 体組成分析器(骨格筋肉量%)

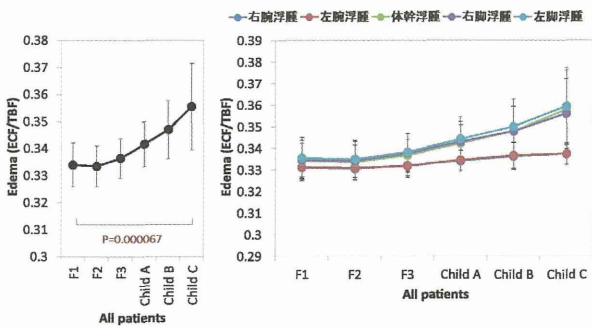


図3C 体組成分析器(ECF/TBF)

次いで、これらの栄養学的病態が肝硬変の生命予後に与える影響を検討した。PEMの評価としてガイドラインに示されている cut-off 値は、蛋白代謝として血清アルブミン値 3.5g/dl、エネルギー代謝として npRQ 0.85 である。これらの値が現在の肝硬変患者においても有用であるのか、血清アルブミン値 3.5g/dl と npRQ 0.85 で群別し、Kaplan-Meier 法を用いて生存率を検定した。血清アルブミンによる生存率曲線は 2 群間で有意差を認めるが、3.5g/dl 以上でも生存率は 3.5g/dl 未満

と同様に低下を認めた。npRQ 0.85 は 2 群間で生存率に有意差は認められなかった (図 4A)。そこで、両者の新たな cut-off 値を求めるために ROC 解析を行い、ROC 曲線より検出した。その結果、血清アルブミン値は 3.9g/dl (感度 0.258、1- 特異度 0.045)、npRQ は 0.88 (感度 0.321、1- 特異度 0.148) であった (表 1)。この新たな値を用いて再度、両者を 2 群化し、Kaplan-Meier 法で生存率を検定すると両群間で生存率は有意に差が認められた (図 4B)。

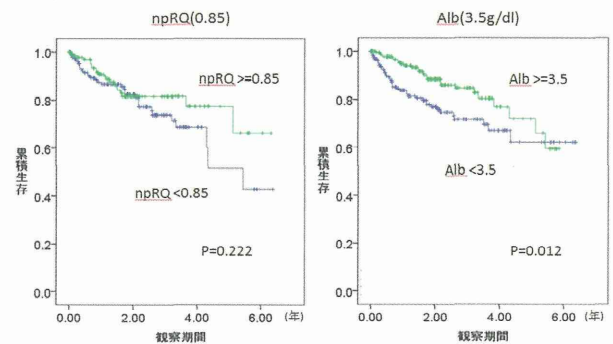


図4A 累積生存率(npRQ 0.85とAlb 3.5g/dl)

npRQ			Alb		
AUC	P value	95%CI L-U	AUC	P value	95%CI L-U
0.587	0.045	0.509 - 0.666	0.624	<0.001	0.573 - 0.711
Cut off	sensitivity	1-specificity	Cut off	sensitivity	1-specificity
0.88	0.321	0.148	3.9	0.258	0.045

表1 ROC解析(npRQとAlbのcut-off値)

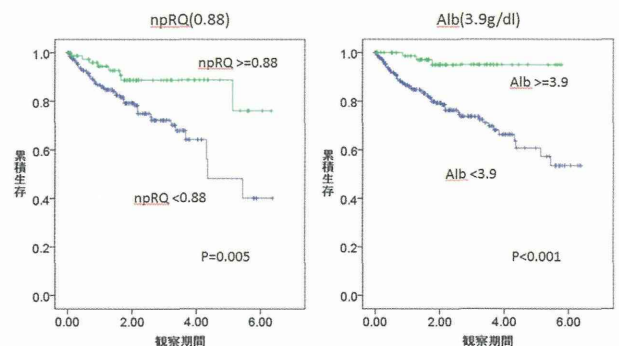


図4B 累積生存率(npRQ 0.88とAlb 3.9g/dl)

そして、肝硬変の予後に影響を与えている栄養

学的病態に関連する因子の検討を行った。先に各因子について単変量解析を行い、有意差を得た因子について多変量解析を行った。単変量解析で肝硬変患者の生命予後に有意差が認められたのは、肝臓発症 (p<0.001)、年齢 (p<0.001)、血清アルブミン (p<0.001)、コリンエステラーゼ (p<0.001)、体重 (p=0.033)、npRQ (p=0.038)、REE (p=0.028)、ECF/TBF (p=0.003) の 8 項目であった。この 8 項目に関して多変量解析を施行したところ、有意差が認められたのは、肝臓発症 (p<0.001) と年齢 (p=0.017) の 2 項目のみで、オッズ比は肝臓発症が 4.257 と最も高く、生命予後に最も影響を与えている因子は肝臓の発症となった (表 2A、B)。さらに肝臓の有無で対象患者を 2 群化し、Kaplan-Meier 法で生存率を求めると著明な有意差が認められた (図 4C)。

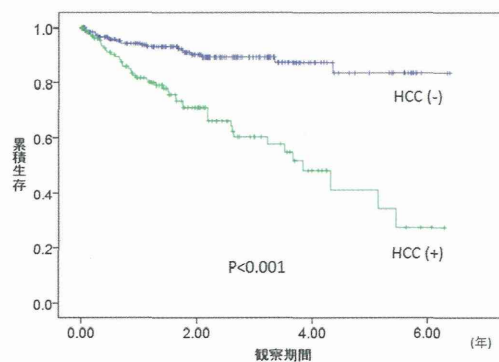


図4C 累積生存率(HCC)

	生存(n=310)	死亡(n=67)	95%CI L-U	P value
HCC(%)	0.33±0.02	0.69±0.06	0.233 - 0.482	<0.001
Age	65.2±0.60	71.6±0.96	4.110 - 8.600	<0.001
Alb	3.48±0.30	3.21±0.06	0.127 - 0.403	<0.001
CHE	159.3±75.4	118.6±56.4	24.16 - 57.25	<0.001
TG	87.4±2.6	87.0±4.6	-11.309 - 12.090	P=0.948
FFA	604.8±54.7	717.3±104.6	-336.37 - 11.28	P=0.308
HOMA-R	3.57±0.21	4.35±0.71	-2.253 - 0.6913	P=0.294
Pit	9.84±0.30	9.06±0.66	-0.639 - 1.120	P=0.279
Zn	56.2±0.86	52.6±13.4	-0.485 - 7.691	P=0.084
BW	59.5±0.7	56.7±1.1	0.236 - 5.367	P=0.033
npRQ	0.85±0.06	0.82±0.05	0.001 - 0.036	P=0.038
REE	1295.3±18.4	1203.6±32.5	10.22 - 173.14	P=0.028
%AC	102.9±0.7	101.6±1.4	-2.039 - 4.561	P=0.453
%TSF	132.2±3.7	116.5±7.3	-0.930 - 32.382	P=0.064
BFR	26.5±0.5	25.6±1.1	-1.436 - 3.105	P=0.470
Skeleton muscle mass(Lt. arm)	2.17±0.04	2.07±0.06	-0.042 - 0.255	P=0.158
ECW/TBW	0.391±0.001	0.397±0.002	0.002 - 0.008	P=0.003

表2A 累積生存率関連因子(単変量解析)

	B	P value	Exp (B)	Odds ratio
HCC(%)	1.449	<0.001	4.257	4.257
Age	0.104	0.017	1.110	1.110
Alb	-0.841	0.150	0.431	2.320
CHE	-0.003	0.398	0.997	1.003
BW	-0.057	0.412	0.945	1.058
npRQ	-3.445	0.291	0.032	31.25
REE	0.002	0.153	1.002	1.002
ECW/TBW	19.136	0.334	2.045E8	2.045E8

表2B 累積生存率関連因子(多変量解析)

D. 考察

間接カロリー計は呼気中の VO₂ と VCO₂ を測定することで npRQ と REE を算出し、エネルギー代謝を評価することができる数少ない検査法の 1 つである。しかし、機種少なさや高額であることなどから、一般の医療機関へ普及しているとは言いがたく、PEM 評価の臨床応用は十分に行われていないと言いがたい。またメタボリック症候群は慢性肝炎患者にも影響を与えており、慢性肝炎の段階から栄養学的病態について検討する必要性がある。今回は平成 17 年から当施設で栄養学的病態評価を施行した慢性肝炎 376 人、肝硬変 379 人の計 755 名を対象として検討を行った。従来の PEM に関する報告は肝硬変患者のみを対象としていたが、我々は前年の本研究班報告書において慢性肝炎の病理組織による病期別の栄養学的病態評価を報告し、慢性肝炎の時期におけるメタボリック症候群の影響を明らかにした。本年度は、体組成分析器による身体測定値をもとに慢性肝疾患患者の栄養学的病態を検討した。

病期別の体重や BMI は病期が進行しても減少することはなく、BMI も 25 以上の肥満患者は慢性肝炎、肝硬変ともに約 25%程度で有意な差は認めなかった。しかし脂質代謝の評価では、体脂肪量、体脂肪率、内臓脂肪面積において、慢性肝炎から肝硬変初期の ChildA までは増加傾向で