

あるが、ChildB、C と肝硬変が進行するのに伴い低下した。特に内臓脂肪面積の減少が著明であった (図 3A)。慢性肝炎でみられたメタボリック症候群の影響は、肝硬変では急速に減弱していることが示された。また、骨格筋肉量は、上肢と体幹で慢性肝炎の段階から徐々に低下しており、肝硬変のみでなく慢性肝炎の時期から徐々にサルコペニアが進行していた (図 3B)。一方で細胞外液量 (ECF/TBF) は早期の慢性肝炎 F2、F3 の時期より上昇傾向を認め、肝硬変の進行と共に急激に上昇している (図 3C)。ECF/TBF は肝硬変では浮腫、腹水として出現することが多いが、その以前の時期から徐々に細胞外液量は増加傾向にあった。さらに肝硬変の進行に伴う蛋白低栄養状態が加わると、急激な細胞外液量の増加につながると考えられる。また体組成分析器の欠点として、インピーダンス法により水分量を測定しているため、下肢の骨格筋肉量は細胞外液増加の影響を強く受け、測定上増加しているが、上肢や体幹と同様に筋肉量は減少していることが推測される。このようにサルコペニアは慢性肝炎の段階から既に進行しているが、その評価には細胞外液増加の影響を受けにくい上肢で評価することが望ましい。

メタボリック症候群の影響を受けた慢性肝炎では体重や BMI の増加を認め、肝硬変に至ってもその値や頻度は変わらないが、その質が変化していることが明らかとなった。慢性肝炎における体重や BMI の増加はメタボリック症候群による体脂肪量の増加であり、肝硬変においては体脂肪量の減少を上回る細胞外液量の増加である。そして慢性肝炎では糖、脂質代謝異常に伴い蛋白異化も徐々に進行し、さらに運動量低下が加わり骨格筋肉量の減少、つまりサルコペニアが進行していることが示唆された。

現在の肝硬変のガイドライン、フローチャートにおいて PEM の評価として示されている cut-off 値は蛋白代謝として血清アルブミン値 3.5g/

dl と、エネルギー代謝として npRQ 0.85 である。これらの PEM 評価の有用性について、とくに予後との関係についてバリデーションを試みた。Kaplan–Meier 法で生存率を検定したところ血清アルブミン値と npRQ は、どちらも生存率の間に差は小さく、現代の肝硬変症例においては有用であるとは考えにくい。そこで、新たに ROC 解析を行い cut-off 値を求めると血清アルブミン値 3.9g/dl、npRQ 0.88 という結果を得られ、この値により再度、生存率を検定すると両者の間に有意に差が生じた。この結果は従来考えられていた栄養学的病態より良好な段階で肝硬変の生命予後が左右されており、その意義を探るため多変量解析を行った。生存率に影響を与える因子として、単変量解析では血清アルブミン値と npRQ はともに有意差をもつ因子として検出されたが、多変量解析においてはどちらも有意差は認めず、検出されたのは肝細胞癌の有無と年齢のみで、オッズ比 4.257 より肝細胞癌の有無が肝硬変の予後を決定する単独因子として考えられた。この結果は最近の肝硬変の死因が変化していることを示唆する。肝硬変の死因には肝癌による死亡以外に、消化管出血死や肝不全死を認めるが、内視鏡治療法や潰瘍治療薬の進歩による消化管出血死が激減し、分岐鎖アミノ酸製剤の登場により肝硬変の栄養コントロールの進歩が肝不全死を減少させて肝硬変の生命予後は延長している。その結果、肝硬変患者の高齢化がすすみ、肝癌発症リスクが増加していることを示している。肝癌治療の進歩により肝癌発症後の生存率も向上しているが、死因として肝癌死が多くなる。肝癌発症は栄養状態が比較的良好な ChildA から B にかけて発症していることが多く、これが血清アルブミン値と npRQ の cut-off 値が上方へ移動した原因と考えられる。

E. 結論

現代の肝硬変患者の栄養学的病態はメタボリッ

ク症候群の影響を受けるだけでなく、死因の変化により栄養学的病態が生存率に与える影響も変化していた。体重やBMIなどの身体所見は外観上、慢性肝炎から肝硬変に進行しても著変ないようにみられるが、その質的な変化は著明で脂肪の増加から細胞外液量の増加へと変化し、その間サルコペニアが徐々に進行していることが判明した。また治療法の進歩による肝硬変患者の生存率の向上はその死因にも変化を認め、最も影響を与えるのは肝癌であった。今後は病態栄養と肝癌発症との関連を検討し、より早期での栄養介入が必要となる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

- 1) 西口修平. 肝硬変 Update 肝硬変死の根絶をめざして. 医学のあゆみ 東京：医歯薬出版株式会社, 2012;240:691.
- 2) 西口修平. 肝硬変死の根絶をめざした総合的な治療戦略. 医学のあゆみ. 東京：医歯薬出版株式会社, 2012;240:693-696.
- 3) 榎本平之, 西口修平. 腹水の治療と特発性細菌性腹膜炎に対する新規診断法－‘菌のみえない’感染症へのアプローチ. 医学のあゆみ. 東京：医歯薬出版株式会社, 2012;240:765-770.
- 4) Tanaka H, Iijima H, Nouse K, Aoki N, Iwai T, Takashima T, Sakai Y, Aizawa N, Iwata K, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Saito M, Imanishi H, Nishiguchi S. Cost-effectiveness analysis on the surveillance for hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis patients using contrast-enhanced ultrasonography. Hepatol Res. 2012;42:376-384.
- 5) Tani Y, Aso H, Matsukura H, Tadokoro K, Tamori A, Nishiguchi S, Yoshizawa H, Shibata H, JRC NAT

Screening Research Group. Significant background rates of HBV and HCV infections in patient and risks of blood transfusion from donors with low anti-HBc titres or high anti-HBc titres with high anti-HBs titres in Japan: a prospective, individual NAT study of transfusion-transmitted HBV, HCV and HIV infections. Vox Sang 2012;102:285-293.

- 6) Bando Y, Kanehara H, Aoki K, Toya D, Notsumata K, Tanaka N, Enomoto H, Nishiguchi S, Nakasho K, Nakamura H, Kasayama S, Koga M. The glycated albumin to glycated haemoglobin ratio increases along with the fibrosis stage in non-alcoholic steatohepatitis. Ann Clin Biochem. 2012;49:387-390.
 - 7) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsushashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. Hepatol Res 2012;42: 139-149.
 - 8) Shimomura S, Nishiguchi S. Anticarcinogenic impact of interferon therapy on the progression of hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral infection. Hepatol Res 2012;42:22-32.
- ##### 2. 学会発表
- 1) 齋藤正紀, 西口修平. 慢性肝疾患における間接カロリー計と身体測定による病態栄養の検討. 厚生労働科学研究補助金（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」森脇班平成24年度第1回班会議. 2012.8 名古屋
 - 2) 齋藤正紀, 西口修平. 慢性肝疾患における栄

養病態と予後の検討. 厚生労働科学研究補助金(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」森脇班平成24年度第2回班会議. 2013.1 名古屋

- 3) 西口修平. 肝疾患に対する栄養療法の最前線. 日本消化器病学会近畿支部第38回教育講演会 2012.1 大阪
- 4) 西口修平. C型肝硬変に対するインターフェロン治療. 第5回C型慢性肝炎治療学術講演会 2012.1 東京
- 5) 西口修平. 肝癌抑制を目指した総合的な治療戦略ー栄養療法からインターフェロン治療までー. 第17回多摩H.p・肝炎研究会 2012.3 立川

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

慢性肝疾患患者の栄養状態が QOL に及ぼす影響

分担研究者：加藤昌彦 梶山女学園大学生生活科学部教授

研究要旨：慢性肝疾患患者の栄養状態が QOL に及ぼす影響を明らかにする。入院中の慢性肝疾患患者51例（平均年齢67.2±14.4歳、男性34例、女性17例、成因は B 型、C 型、アルコール、その他が、それぞれ8例、29例、6例、8例）を対象とし、栄養状態（身体計測、骨密度、握力、血液検査）および SF-8TM を用いて QOL を調査した。慢性肝疾患患者と健常者の身体計測値にはほとんど差がみられなかったが、握力は、慢性肝疾患患者が29.8±10.3kg で健常者の34.7±8.5kg に比べ有意に低下していた（ $p < 0.05$ ）。血液検査では、慢性肝疾患患者は ALB 濃度、Hb 濃度が基準値より軽度低下していたが、Zn および BCAA 濃度は基準値内であった。一方、QOL に関しては、慢性肝疾患患者はサブスケール8項目全てにおいて健常者より有意に悪化（BP のみ $p < 0.05$ 、その他7項目はいずれも $p < 0.01$ ）しており、サマリースコアである PCS、MCS も有意に悪化していた（いずれも $p < 0.01$ ）。今回の検討において、慢性肝疾患患者に見られる QOL の悪化は、健常者との比較でみると筋力の低下、すなわち筋肉の質の低下が大きな要因であり、慢性肝疾患患者のなかでみると筋肉量の減少が要因となっていた。したがって、慢性肝疾患患者の QOL を維持・改善させるためには、筋肉量と筋肉の質の両者の維持が重要であり、適切な栄養補給による栄養状態の維持・改善と適切な運動指導が必要である。

研究協力者

森澤（兒島）茜：梶山女学園大学・生活科学部・
助手

白木 亮：岐阜大学医学部・生体支援センター・
助教

慢性肝疾患患者の食事基準の作成することをテーマのひとつに挙げた。一方、慢性肝疾患患者の栄養状態が健常者とほぼ同等になってきたことにより QOL（quality of life）も健常者と同程度になってきている可能性を報告した。

しかし、昨年度は対象症例を C 型慢性肝疾患患者に限定したため、症例数が 23 例と少なかったことから、本年度の研究では症例数を増やすため、全ての成因の慢性肝疾患患者を対象とし、慢性肝疾患患者の栄養状態と QOL の関連性について再検討する。

A. 研究目的

昨年度の研究において、近年の慢性肝疾患（慢性肝炎・肝硬変）患者の栄養状態は健常者とほぼ同等であり、これまで報告されてきたように、必ずしもたんぱく質エネルギー低栄養状態（protein-energy malnutrition;PEM）にはないことを示した。その結果を踏まえ、これまでの、慢性肝疾患患者には高エネルギー食を投与すべきである、といった考えを改める必要性を述べ、本研究班において

B. 研究方法

1. 対象

岐阜大学病院に入院中の慢性肝疾患患者のう

ち、本研究参加の同意が得られた 51 例（平均年齢 67.2 ± 14.4 歳、男性 34 例、女性 17 例、成因は B 型、C 型、アルコール、その他が、それぞれ 8 例、29 例、6 例、8 例）とした。内訳は、慢性肝炎患者 13 例、肝硬変患者 38 例である。

2. 方法

上記患者に対して、栄養状態（身体計測、骨密度、握力、血液検査）および QOL を調査した。

(1) 身体計測

身長、体重を計測し BMI (body mass index) を算出した。上腕周囲長 (arm circumference; AC)、上腕三頭筋皮下脂肪厚 (triceps skinfold thickness; TSF) をインサーテープ及びアディポメーター (ABBOTT JAPAN、東京) を用いて計測し、上腕筋囲 (arm muscle circumference; AMC)、上腕筋面積 (arm muscle area; AMA) を算出した。これらの身体計測値は、日本人の新身体計測基準値 (JARD2001) に示された年齢・性別を対応させた健常者の中央値を用い、%身体計測値として評価した。

(2) 血液検査

早朝空腹時に採血を行い、血清総たんぱく質 (TP)、血清アルブミン (ALB)、血清鉄 (Fe)、血清亜鉛 (Zn)、血漿分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 及び血中ヘモグロビン (Hb) を測定した。

(3) 骨密度

超音波骨密度測定装置 CM-100 (古野電気、兵庫) を用いて、左足踵部のアキレス腱側を足置き台に密着させて測定した。健常者の骨密度は、平成 17 年 CM-100 の基準値の年齢層別平均値を、患者の性・年齢に対応させて用いた。

(4) 握力

握力計グリップ-D.TKK5101(竹井機器工業、新潟) を用いて、立位にて左右それぞれ 2 回ずつ測定し、その平均値を文部科学省平成 20 年度体力・運動能力調査報告書の年齢階級別値と比較し

た。

(5) QOL 評価

MOS8-Item Short-Form Health Survey(SF-8)TM を用いて、身体機能 (PF)、日常役割機能 (身体) (RP)、体の痛み (BP)、全体的健康感 (GH)、活力 (VT)、社会生活機能 (SF)、日常役割機能 (精神) (RE) 及び心の健康 (MH) の 8 つのサブスケールについて検討した。さらに、身体的健康感 (physical component summary; PCS)、精神的健康感 (mental component summary; MCS) の 2 つのサマリースコアについても検討した。健常者の QOL の値は、SF-8TM 「日本人の国民標準値」の年齢層別平均から、患者の年齢・性別を対応させて用いた。

(6) 統計学的検討

全てのデータは平均値 ± 標準偏差 (Mean ± SD) で表し、統計解析には Dr.SPSS II for Windows を使用した。2 群間の比較には Mann-Whitney U test、相関には Single Regression Analysis、寄与因子は Multiple Regression Analysis を用いた。いずれも有意水準を 5%未満とした。

倫理面への配慮

本研究は、日常の診療の一環として行なっており、患者の研究参加に関しては、口頭の同意により行なった。

C. 研究結果

慢性肝疾患患者と健常者の身体計測値にはほとんど差がみられなかったが、慢性肝疾患患者の BMI は 23.2 ± 3.5kg/m² と健常者の 21.8 ± 1.0kg/m² よりも有意に高かった (p < 0.01)。骨密度は、慢性肝疾患患者と健常者の間に有意な差を認めなかったが、握力は、慢性肝疾患患者 29.8 ± 10.3 kg が、健常者 34.7 ± 8.5 kg に比し有意に低下していた (p < 0.05)。血液検査では、慢性肝疾患患者では ALB 濃度、Hb 濃度が基準値に比して軽

度低下していたが、Zn および BCAA 濃度は基準値内であった。

QOL に関しては、慢性肝疾患患者はサブスケール 8 項目全てにおいて健常者よりも有意に悪化 (BP のみ $p < 0.05$ 、その他 7 項目はいずれも $p < 0.01$) しており、サマリースコアである PCS、MCS も有意に悪化していた (いずれも $p < 0.01$) (表 1)。

表 1. 慢性肝疾患患者の栄養状態および QOL

	健常者 n=51	慢性肝疾患患者 n=51
性別	男/女	34/17
年齢	歳	67.2 ± 14.4
成因	HBV/HCV/AL/その他	8/29/6/8
肝細胞癌の有無	有/無	29/22
身体計測値		
身長	cm	158.5 ± 7.5
体重	kg	55.7 ± 6.9
BMI	kg/m ²	21.8 ± 1.0
AC	cm	26.1 ± 1.3
TSF	mm	11.4 ± 2.9
AMC	cm	22.0 ± 2.3
CC	cm	33.3 ± 2.8
骨密度(n=48)	m/sec	1493.4 ± 15.6
握力(n=42)	kg	34.7 ± 8.5
血液検査値		
ALB	g/dL	3.5 ~ 5.5
Hb	g/dL	11.9 ± 2.2(n=49)
Zn	μg/dL	86.2 ± 22.0(n=43)
BCAA	μmol/L	265.8 ~ 579.1
生活の質(QOL)		
身体機能(PF)		49.6 ± 1.3
日常生活機能(身体)(RP)		49.7 ± 1.1
体の痛み(BP)		50.4 ± 1.2
全体的健康感(GH)		49.8 ± 1.1
活力(VT)		51.0 ± 1.3
社会生活機能(SF)		49.5 ± 1.1
日常生活機能(精神)(RE)		50.8 ± 0.4
心の健康(MH)		52.0 ± 1.0
身体的健康感(PCS)		48.1 ± 1.6
精神的健康感(MCS)		51.2 ± 0.8

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$
 HBV: B型肝炎ウイルス
 HCV: C型肝炎ウイルス
 AL: アルコール

さらに、慢性肝疾患患者を慢性肝炎患者と肝硬変患者に分けて QOL を比較すると、慢性肝炎患者は、サブスケールでは PF、RP (いずれも $p < 0.05$) が、サマリースコアは PCS のみ ($p < 0.05$) が健常者に比べ有意に悪化していた。一方、肝硬変患者では、サブスケール 8 項目中、BP を除く 7 項目 (いずれも $p < 0.01$)、サマリースコアは 2 項目 (いずれも $p < 0.01$) とともに健常者に比べ有意に悪化していた (表 2)。

表 2. 慢性肝疾患患者および肝硬変患者の QOL

	健常者 n=13	慢性肝疾患患者 n=12	健常者 n=38	肝硬変患者 n=38
性別	男/女	11/2		22/16
年齢	歳	63.4 ± 16.0		66.6 ± 13.8
成因	HBV/HCV/AL/その他	3/6/0/1		5/20/6/7
肝細胞癌の有無	有/無	3/10		26/12
生活の質(QOL)				
身体機能(PF)	50.2 ± 1.7	46.1 ± 6.0*	49.4 ± 1.3	43.0 ± 9.4*
日常生活機能(身体)(RP)	50.0 ± 1.3	47.0 ± 4.7*	49.5 ± 1.1	43.2 ± 9.0*
体の痛み(BP)	50.7 ± 1.4	46.8 ± 9.4	50.3 ± 1.2	47.2 ± 11.8
全体的健康感(GH)	49.9 ± 1.3	49.2 ± 9.1	49.8 ± 1.0	45.0 ± 7.6*
活力(VT)	51.2 ± 1.2	51.0 ± 6.8	50.9 ± 1.2	47.0 ± 6.7*
社会生活機能(SF)	49.8 ± 1.2	48.3 ± 9.0	49.5 ± 1.0	43.4 ± 10.8*
日常生活機能(精神)(RE)	51.0 ± 0.3	47.1 ± 7.8	50.8 ± 0.5	45.0 ± 9.1*
心の健康(MH)	51.8 ± 0.8	51.1 ± 6.8	52.1 ± 0.5	46.7 ± 7.8*
身体的健康感(PCS)	48.8 ± 1.7	45.1 ± 5.5*	47.9 ± 1.6	42.8 ± 7.2*
精神的健康感(MCS)	50.9 ± 0.8	50.2 ± 8.3	51.3 ± 0.8	45.1 ± 7.8*

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$
 HBV: B型肝炎ウイルス
 HCV: C型肝炎ウイルス
 AL: アルコール

また、慢性肝疾患患者の QOL に影響を及ぼす栄養指標について単回帰分析を行ったところ、BMI、%AC、%AMC、握力および Hb 濃度と PCS の間に有意な正相関を認めた。しかし、MCS と有意な相関を認める栄養指標はなかった (表 3)。さらに、多変量解析を行ったところ、%AMC のみが PCS の寄与因子として抽出された (表 4)。

表 3. 慢性肝疾患患者の QOL と栄養指標の関係

	身体的健康感(PCS)		精神的健康感(MCS)	
	r	p	r	p
身体計測値				
BMI (n=51)	0.312	<0.05	0.061	0.67
%AC (n=51)	0.435	<0.01	0.101	0.48
%TSF (n=51)	0.001	0.99	0.056	0.69
%AMC (n=51)	0.488	<0.01	0.092	0.52
%CC (n=51)	0.207	0.15	0.214	0.13
%骨密度 (n=48)	0.108	0.46	0.054	0.71
%握力 (n=42)	0.427	<0.01	0.186	0.23
血液検査値				
ALB (n=51) g/dL	0.210	0.14	0.050	0.73
Hb (n=49) g/dL	0.401	<0.01	0.206	0.16
Zn (n=43) μg/dL	0.016	0.92	0.066	0.68
BCAA (n=39) μmol/L	0.139	0.40	0.194	0.24

表 4. 慢性肝疾患患者の QOL への寄与因子

目的変数: PCS, MCS (SF-8)				
説明変数: BMI, %AC, %AMC, %握力, ALB, Hb				
目的変数	説明変数	標準偏回帰係数	p 値	
PCS	BMI	-0.252	0.21	
	%AC	0.060	0.84	
	%AMC	0.561	<0.05	
	%握力	0.247	0.12	
	ALB	-0.084	0.69	
	Hb	0.139	0.51	
MCS	BMI	-0.136	0.62	
	%AC	-0.064	0.87	
	%AMC	0.032	0.93	
	%握力	0.180	0.40	
	ALB	-0.029	0.92	
	Hb	0.202	0.47	

D. 考察

昨年度の研究成果と同様に、今回の検討においても、身体計測値を見る限り慢性肝疾患患者と健常者との間に有意な差を認めず、慢性肝疾患患者の多くに PEM が認められる現状はなかった。しかし、慢性肝疾患患者の QOL は健常者に比して有意に低下していた。今回の検討で特記すべきことは、慢性肝疾患患者は、体格的に健常者と

変わらなくなってきており、ことに% AMC や% CC に代表される筋肉量の計測値が健常者との間に差がないにもかかわらず、筋力には有意な低下が見られたことである。換言すれば、見かけ上の筋肉量は健常者と同程度に存在するが、筋力に代表される筋肉の質には低下がみられ、このことが QOL の悪化につながっていると推測できる。

筋肉の質については、高齢者に関して研究が進められており、老化が原因で引き起こされる神経系や骨格筋の変化により筋肉量に先行して筋力が低下することが報告されている。例えば、下位運動ニューロンの減少による筋肉興奮性の低下、速筋の減少と遅筋の増加、筋肉間や筋肉内への脂肪の増加などにより、筋肉の質が低下することが報告されている。今回の検討では、病理学的、生理学的検討を行っていないことから推測の域を出ないが、慢性肝疾患患者においても高齢者に見られる筋肉の質の低下と同じ様な現象が起きている可能性が有り、今後の検討が必要である。

一方、慢性肝疾患患者のなかでみると、慢性肝炎患者よりも病態の進行した肝硬変患者の方が QOL は悪化しており、病態の悪化が直接 QOL に影響している可能性はあるが、同時に BMI および% AMC が QOL と有意に正相関したことから、筋肉量の低下が QOL の悪化、とくに身体的な QOL の悪化につながっていることが示された。なかでも、% AMC は QOL に影響する独立した因子であることが示され、慢性肝疾患患者では、筋肉量を維持することも QOL を維持には不可欠といえる。

すなわち、慢性肝疾患患者に見られる QOL の悪化は、健常者と比較してみると筋肉量よりも筋肉の質が大きく影響しており、慢性肝疾患患者のなかでみると、% AMC に代表される筋肉量の減少が QOL の悪化に影響していた。したがって、慢性肝疾患患者の QOL を維持・改善するためには、筋肉量と筋肉の質の両者の維持が重要となる。

そのためには、適切な栄養補給による栄養状態の改善と、慢性肝疾患患者に適した運動を指導する必要がある。

E. 結論

慢性肝疾患患者の QOL は、筋肉量と筋肉の質に影響されることが示された。QOL を維持・改善するためには、適切な栄養補給による栄養状態の維持・改善と、適切な運動指導が必要である。

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

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（アウトカム解析・評価）

分担研究者：福沢嘉孝 愛知医科大学大学院医学研究科医学教育センター教授

研究要旨：1990年後半に比較して、LC 患者での PEM 頻度が有意に低下していることが明確化してきた。更に、肥満人口が年々増加していることから、肝発癌を視野に入れた栄養介入ばかりでなく、運動介入も同時に必要な時代が到来してきている。今回我々は、既述報告（2012）において、ある程度の QOL 向上を取得したレボカルニチン製剤投与中の外来 LC-C 患者7例（男性2例、女性5例、平均年齢70.6±6.0歳）に対して、健康運動指導士介入による運動療法を実施し、身体学的関連・生化学的・栄養学的パラメータ及び健康関連 QOL スコア（SF-8）を定期的に測定し、運動療法前後で統計学的に比較後、そのアウトカム評価（効果・QOL）を検討した。その結果（平成25年1月時点で運動プログラムの全てを満足し、外来・運動療育センター双方の解析対象データが全て揃っている患者3例；平均年齢：64.3±4.4歳、Child-Pugh 分類；A 1例、B 2例の平均値傾向）、1) 腹囲の軽度減少傾向を認めた、2) 安静時血圧及び脈拍減少傾向を認めた、3) 運動療法後の柔軟性、全身反応時間の軽度改善傾向を認めた、4) 心肺持久力・体力向上傾向を認めた、5) 体力測定・生活関連テストにおいて、バランス能力低下を認めた、6) 運動療法期間中、重篤な有害事象は皆無であった、7) SF-8 による QOL 評価では、3項目（GH, VT, PCS）で上昇傾向を呈した。以上より、SGA で元気なレボカルニチン製剤投与中の外来 LC-C 患者において、参加登録患者数の増加により、健康運動指導士介入による運動療法における QOL 向上効果の可能性が示唆された。

研究協力者

長谷川共美：愛知医科大学病院・運動療育センター・健康運動指導士

池本竜則：愛知医科大学病院・運動療育センター・助教

A. 研究目的

我々は、種々学会及び研究会（JDDW、神戸、2012）等にて、以下の報告（研究要旨）を行ってきた。自覚的包括的栄養評価（SGA）評価で元気な外来 LC-C 患者 16 例（男性 8 例、女性 8 例、平均年齢 68.9 ± 8.7 歳）に対してレボカルニチン製剤（商品名；エルカルチン）1,800mg/日（300mg

×6錠、分3）を3ヶ月間経口投与後、身体学的関連・生化学的・栄養学的パラメータ及び健康関連 QOL スコア（SF-8）を定期的に測定し、投与前後で統計学的に比較後、そのアウトカム評価（有用性・QOL）を検討した。その結果、1) Alb, PT は有意に改善し、2) 血清カルニチン（総・遊離・アシル）濃度は著増、逆に血中 NH₃ は有意に減少し、肝性脳症発現頻度は有意に減少した。3) 投与期間中、重篤な副作用例あるいは投与中止例は皆無であった。4) SF-8 による QOL 評価では、3項目（GH, RE, MH）で有意な上昇を呈し、MCS においても有意な上昇を認めた。以上より、SGA で元気な外来 LC-C 患者においてレボカルニ

チン製剤投与の有用性（有効性・安全性）が示唆された（論文投稿中）。更に、この患者群を BMI 別に層別解析すると、BMI \geq 25 (Max ; 27.9) の肥満を呈する患者がレボカルニチン製剤投与群 16 例の内に約 43.8% も存在することが判明した。

1990 年後半頃より、本邦における LC 患者の栄養状態が徐々に変化してきており、特に、1) 蛋白・エネルギー低栄養状態 (PEM)、2) エネルギー低栄養状態の患者の頻度が有意に低下していることが明確化している。その一方、QOL に関しては依然として、殆どの評価項目において、国民標準値に比較して肝硬変患者、特に肝癌合併肝硬変患者では低下していることも判明している（森脇班報告、2011）。

従って、我々の既述の解析結果は、森脇らの報告 (LOTUS, 2006) 及び森脇班報告 (2011) を十分に裏付ける報告と考えられ、肥満人口が年々増加している本邦において、肝発癌を視野にいたした栄養介入ばかりでなく、運動介入も同時に必要と推測される。

そこで、今回我々は、既述の報告において、ある程度のアウトカム評価（特に QOL 向上）を取得したレボカルニチン製剤投与中の外来 LC-C 患者に対して、より一層の QOL 向上のために、健康運動指導士の介入による運動療法を実施し、prospective にアウトカム評価（特に、QOL）を検討することにした。

B. 研究方法

対象は、SGA による評価で一見すると元気なレボカルニチン製剤投与中の外来 LC-C 患者 16 例（男性 8 例、女性 8 例、平均年齢 68.9 ± 8.7 歳）の中で、健康運動指導士の介入による運動療法に同意した 7 例（男性 2 例、女性 5 例、平均年齢 70.6 ± 6.0 歳、Child-Pugh 分類 ; A 3 例、B 4 例）である。

方法は、既述の対象患者群に週 2 回の有酸素性

作業閾値 (AT) での歩行を 6 ヶ月間実施した場合のアウトカム評価（運動効果・QOL 向上）に関して、身体学的関連・生化学的・栄養学的パラメーター及び健康関連 QOL スコア (SF-8) を定期的に測定した。同時に本学運動療育センターにてトレッドミルによる運動負荷試験（聖マリアンナプロトコール）・呼気ガス分析を運動開始前と開始 3 ヶ月、6 ヶ月後の 3 回実施し、その前後で統計学的に比較検討した。運動プログラムは、運動療育センターの健康運動指導士介入下にて、1) 開始 1 ヶ月間 ; 3 メッツ (metabolic equivalents; METs) の運動強度で計 30 ~ 45 分の歩行を週 2 回、2) 開始 2 ヶ月間 ; 3 メッツの運動強度で計 60 分の歩行を週 2 回、3) 開始 3 ヶ月間 ~ 6 ヶ月終了 ; 4 メッツの運動強度で計 60 分の歩行を週 2 回と徐々に運動強度を増強した (3 ~ 4 メッツの運動・身体活動は速歩程度に該当する)。尚、1 回の運動の中で、歩行時間を 2 回に分割し、最低 1 回の休憩、給水及びストレッチを入れた。

(倫理面への配慮)

本研究は、愛知医科大学医学部倫理委員会において、ヘルシンキ宣言の趣旨に添い、臨床研究に関する倫理指針を厳守し、医の倫理に基づいて実施されることが審査され、認められた研究である。研究に先立ち、何ら不利益を受けることなく、自由意思で研究への参加・不参加を選択できること、また、その研究参加の意思表示を撤回できることを保障した。

C. 研究結果

健康運動指導士介入による運動療法研究に参加登録をしたレボカルニチン製剤投与中の外来 LC-C 患者 7 例における種々の背景因子（身体学的関連・生化学的・栄養学的パラメーター）に関しては、平成 25 年 1 月現在で、男性 2 例、女性 5 例と男性患者数が非常に少なく、また、女性 5

例中、既述の運動プログラム全てを満足し、外来及び運動療育センターでの解析対象データが全て揃っている患者が現時点で3例(3ヶ月経過)のみであることから、有意差検定が成立しないため、その3例(平均年齢; 64.3 ± 4.4歳、Child-Pugh分類; A 1例、B 2例)のみ解析結果(平均値の傾向)を以下に記述する。

BMIの平均値は、運動療法前値; 24.6 ± 4.9 (kg/m²)と肥満傾向(過体重)を呈していた。運動療法後3ヶ月の身長(HT)、体重(BW)、BMI、腹囲(W)、AC(上腕囲)、AMC(上腕筋囲)、TSF(上腕三頭筋皮下脂肪厚)は著変なく、腹囲(W)のみが軽度減少する傾向が認められた。生化学的パラメーターでは、AST・ALT・γ-GTP・ChEの軽度減少傾向を認めた。安静時血圧の運動療法前値; 152.3 ± 8.0(収縮期血圧、Ps) / 93 ± 8.5(拡張期血圧、Pd) (mmHg)と高血圧状態を呈し、安静時脈拍の運動療法前値; 80.3 ± 8.1 (回/min)と極軽度の脈拍数増加状態を呈していた。運動療法後3ヶ月の各々の値は、減少傾向を認めた。生化学的パラメーターでは、空腹時血糖(FBS)、インスリン(IRI)の軽度減少傾向を認めた。一方、HbA1cは著変を認めなかった。

最大酸素摂取量(VO₂max)の運動療法前値; 21.5 ± 1.6 (ml/kg/min)、有酸素作業閾値の酸素摂取量(AT VO₂); 14.0 ± 0.8 (ml/kg/min)、最大心拍数(HRmax); 124.7 ± 22.7 (beats/min, bpm)、ATでの心拍数(AT HR); 99.3 ± 19.1 (beats/min, bpm)と同じ60代女性にしてはやや低い状態を呈していた。運動療法後3ヶ月では、HRmaxとAT HR値において増加傾向を認めた。体力測定に関するパラメーターの運動療法前値は、1) 握力; 22.6 ± 5.6 (kg)、2) 長座位体前屈; 7.8 ± 13.1 (cm)、3) 全身反応時間; 0.5 ± 0.04 (sec.)、4) 閉眼片足立ち; 35 ± 1.1 (sec.)であり、運動療法後3ヶ月では、握力は著変を認めなかったが、柔軟性及び全身反応時間の軽度改善傾向を

認めた。一方、閉眼片足立ち(バランス能力)に関しては、運動療法3ヶ月後の3人中2人で測定値の低下が認められた。生活関連テストに関するパラメーターの運動療法前値は、1) 開眼片足立ち; 180 ± 0 (sec.)、2) 最大1歩幅; 100.0 ± 14.8 (cm/cm)、3) ジグザグ運動; 7.4 ± 0.9 (sec.)、4) 身辺作業動作; 6.1 ± 0.7 (sec.)、5) 起居動作; 5.7 ± 0.3 (sec.)であり、開眼片足立ち、最大1歩幅で3人中1人に測定値の低下が認められたものの、他の項目については改善傾向にあった。

その他の生化学的・栄養学的パラメーターの運動療法前後値の推移に関しては、アルブミン(Alb)、プロトロンビン時間(PT)の軽度増加傾向を認めた。総コレステロール(TC)、中性脂肪等の脂質系には著変なく、血中ケトン体(アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸及びその比)の軽度低下傾向を認めた。

分岐鎖アミノ酸(BCAA)、芳香族アミノ酸(チロシン; Tyr)、BTR(BCAA/Tyr モル比)も前後で著変を認めなかった。これらのパラメーターの運動療法後3ヶ月の平均値推移は、投与前Child-Pughスコアに殆ど影響を与えなかった。

また、末梢血パラメーターであるWBC, Hb, Plt. に関しては、運動療法前後で殆ど変化を認めなかった。血中NH₃の運動療法後3ヶ月平均値は、前値に比較して減少傾向(47 ± 11.8 → 42 ± 5.7 μg/dl)を認めた。NH₃減少傾向とは逆に、血清カルニチン(総・遊離・アシル)濃度は何れも増加傾向を認めた。運動前後で、血清中の腫瘍マーカー(AFP)、血中ウイルス量(HCV-RNA)には影響を認めなかった。また、運動療法前後で健康への弊害事象は皆無で、現在も安全に継続中である。

SF-8によるQOL評価に関しては、全体的健康観(GH)、活力(VT)、総合身体スコア(PCS)の3項目においてQOL向上傾向が認められた。

平成25年1月現在で、1) 6ヶ月経過; 1例(女性)、

2) 3ヶ月経過;2例(女性)、3) 2ヶ月経過;1例、
4) 2ヶ月未満経過;2例(男性1例、女性1例)、
5) 2ヶ月中途休止;1例(肝発癌、加療後再開予定)、6) 新規登録;5名である。

D. 考察

森脇班の報告(2011)によれば、肝硬変患者におけるPEMの頻度は、Tajikaらの報告(2002)に比較して50%から30%へと大幅に低下してきていることが判明した。しかし、PEMを有する肝硬変患者に栄養介入等をせねば、短期間で蛋白不耐症に陥り、QOLや予後そのものに悪影響を及ぼすことは周知の事実である。従って、今回の我々の結果から、レボカルニチン製剤投与による栄養介入に加えて運動介入も実施すれば相乗効果が自ずと期待される。

今回3ヶ月経過時点での女性3例の結果では、3~4メッツという極めて軽い運動強度(速歩程度、80~100m/min)の3か月間という極短期間の健康運動指導士による運動介入ですら、心肺持久力(=運動耐用能)指標であるAT HR及びHRmaxの増加傾向を認めた。更なる3ヶ月間の継続的運動介入(4メッツで計60分の歩行を週2回)後、より一層の心肺持久力向上が期待される。体力測定及び生活関連テスト結果は、運動療法によりある程度の体力向上傾向(特に、柔軟性・全身反応時間改善)を認めた。この事実は、以前よりいわれてきた‘慢性肝疾患患者は、運動するよりむしろ安静臥床した方が予後が良い’との世間的通念を覆すエビデンスに通じるものと考えられ、今後、症例を増やして更なる検討を要する。また、比較的元気に見える肝硬変症の早期段階(既述3例ともにChild-Pugh分類;Cではない)ですら、極短期間の運動介入によりChild-Pugh分類スコアに殆ど影響無く、しかも運動療法前後で健康への弊害事象も皆無で、心肺機能(持久力)・体力向上が期待できれば、本疾患の進展阻止・予後改

善にも十分に貢献可能と考えられる。バランス能力の指標である閉眼・開眼片足立ち時間に関しては、運動療法開始後3ヶ月で何れも低下傾向を認めたが、この原因については現在、検討中である。このバランス能力低下に関して何らかの影響を及ぼしたと考えられる因子として、1) 血中NH₃値(含、潜在性肝性脳症)、2) 睡眠障害(含、睡眠の質)、3) 精神的・身体的要因(含、鬱的因子)等が考慮されるため、詳細な検討を要する。今回解析した3例のうちの1例は、運動療法開始後3ヶ月初旬頃に、夫の末期癌(悪性黒色腫)が発見されたことによる鬱状態と何らかの因果関係が念慮される。

一方、身体学的パラメーターに関しては、腹囲(W)の軽度改善傾向が認められ、内臓脂肪減少効果を示唆するものと考えられた。生化学的パラメーターに関しても、トランスアミナーゼ(AST, ALT), γ -GTP, ChEの軽度減少効果を同時に呈したことから、上記示唆を反映するリーズナブルな現象と捉えられる。内臓脂肪の軽度減少効果に伴う運動療法効果との相乗により、運動療法3ヶ月後の安静時血圧・脈拍減少効果に繋がったものと考えられる。同時に、インスリン抵抗性の代表的マーカーである血糖系パラメーター; FBS, IRI減少効果も惹起したものと考えられる。但し、HbA_{1c}に関しては、約1~2ヶ月前の血糖コントロール状態の指標であるため、運動療法3ヶ月では、そこまでの影響力は無かったものと推測した。この点からも運動療法を長期継続することの臨床的意義が見い出せた。また、SF-8によるQOLの向上傾向(GH, VT, PCS)に関しては、1) レボカルニチン製剤投与による血中NH₃減少による肝性脳症改善効果、2) 心肺機能(持久力)・体力向上(既述)効果により、活力(VT)向上に繋がり、全体的健康観(GH)向上にも影響したものと推察された。また、これらの影響により最終的に総合身体的スコア(PCS)向上にも繋がっ

たものと推測した。更に、レボカルニチン製剤投与（栄養介入効果）・GH/VT・PCS 向上（運動介入効果）に伴う食欲亢進・栄養状態改善効果（相乗効果）によって、肝予備能指標でもある Alb., PT の増加傾向に影響を与えたものと考えられた。今回の3例は、既述した如く、運動療法前の BMI 平均値； 24.6 ± 4.9 (kg/m²) と肥満傾向（過体重）であり、この事実は、森脇班報告（2011）を十分に裏付けるものと考えられた。肥満を上流とする生活習慣病（含、MetS）罹患者が年々増加している本邦において、肝発癌（含、他臓器癌）を念頭に入れた栄養介入（栄養管理・教育指導）のみならず、運動介入（運動管理・教育指導）が、今後より重要な位置付けを占めるものと考えられた。

最近、レボカルニチン製剤に関して、1) 抗肥満作用、2) 脂質代謝改善作用、3) NAFLD 改善作用、4) 抗酸化・抗炎症作用、5) インスリン抵抗性改善作用、等が報告されている。今回3例と例数は非常に少ないにも拘わらず、既述の如く、運動療法3ヶ月（短期間）後の、1) 腹囲の軽度減少傾向、2) AST・ALT・ γ -GTP・ChE の軽度減少傾向、3) 安静時血圧・脈拍の減少傾向、4) インスリン抵抗性の減少傾向を認めた。しかし、これらの種々身体学的関連・生化学的パラメータ減少は、その効果が長期に亘り蓄積することにより影響を受け、しかも著明な変化が出現し難いパラメータでもあることから、レボカルニチン製剤単独効果というよりは、むしろ、運動療法併用による相乗効果そのものと考えられた。

今後、更に症例数を集積し、腹部 CT スキャンによる内臓脂肪面積（VFA）測定等も含めて詳細な検討を要するものと考えられた。

E. 結論

今回の検討では、参加登録患者数が現時点で未だ少ないため、有意差検定はしていないが、運動

療法前とその3ヶ月後の比較により以下の傾向（女性3例、3ヶ月経過）を認めた。1) 形態計測では腹囲の軽度減少傾向を認めた、2) 本来の運動療法効果に類似した安静時血圧・脈拍の減少傾向を認めた、3) 運動療法後の柔軟性、全身反応時間の軽度改善傾向を認めた、4) 心肺持久力（＝運動耐用能）・体力向上傾向を認めた、5) 体力測定・生活関連テストにおいて、バランス能力低下を認めたが、この原因に関しては詳細不明であり、更なる検討を要する、6) 運動療法効果の検討は、個々の性別・年齢・体力・心理的要因にも左右される可能性があり、今後、症例数を集積して再検討を要する、7) 運動療法期間中、重篤な有害事象は皆無であった、8) SF-8 による QOL 評価では、3項目（GH, VT, PCS）で上昇傾向を呈した。

以上より、SGA で元気なレボカルニチン製剤投与中の外来 LC-C 患者において、参加登録患者数の増加により、健康運動指導士介入による運動療法における QOL 向上効果の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

未だ研究途中にあり、終了後に投稿準備予定である

2. 学会発表

発表準備中である（2013年10月9日-12日 JDDW；第17回日本肝臓学会発表予定）

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

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」

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：肝硬変における糖代謝異常は肝発癌や合併症発症を促進する可能性があるが、糖代謝異常を簡便に把握する方法がなく、またそれを是正する方法も確立されていない。[研究1] では肝硬変における糖代謝状態を正確かつ簡便に把握するため、まず持続血糖モニター装置（continuous glucose monitoring system, CGMS）を用いて測定した正確な平均血糖を、一般的な血液検査から算出する計算式を作成することを目的とした。肝硬変27名で施行した結果、真のHbA1c(JDS) = $8.84 + 0.673 \times \text{実測 HbA1c(JDS)} - 0.292 \times \text{Hb} - 0.825 \times \text{Alb}$ 、という回帰式が得られた。[研究2] では肝硬変患者の糖代謝異常に対する運動療法の効果と安全性を検証することを目的とした。まず段階的ステップ台昇降運動負荷と乳酸測定を利用して乳酸閾値（50%最大酸素摂取量）を算出したところ、その運動強度は2.80-4.00Metsであり、同世代の一般人と比較し低下がみられた。7例の肝硬変患者に3-6ヶ月間の運動療法を行った結果、体力の向上が見られ、体脂肪の減少とインスリン抵抗性の改善が確認された。

以上の結果により、肝硬変における糖代謝異常の簡便な評価法が開発でき、さらに糖代謝異常を是正するために運動療法が効果的であることが示唆された。今後症例数を増やして検証していく予定である。

A. 研究目的

[研究1] 肝硬変においては著明な糖代謝異常が生じるが、その評価方法が確立していない。本研究では持続血糖モニター装置（continuous glucose monitoring system, CGMS）を用いて、肝硬変における真の血糖変動を明らかにし、その結果から簡便な平均血糖や真のHbA1cの推定式を導き出すことを目的とした。[研究2] 肝硬変患者においてはインスリン抵抗性に加え、蛋白エネルギー低栄養の状態にあり、筋力や持久力の低下が懸念されるが、その詳細は明らかではない。本研究では、肝硬変患者の体力を測定し、個々に応じた運動指導を行い、運動を継続することの肝機能やインスリン抵抗性への影響を検証する。

B. 研究方法

[研究1] 臨床的に肝硬変と診断された患者27名に同意取得の上3-5日間CGMSを装着し、平均血糖、最高血糖、最低血糖、標準偏差を評価した。次に、糖代謝マーカー（実測HbA1cなど）と肝機能などの血液検査から、平均血糖および真のHbA1cの推定回帰式を作成した。[研究2] 同意の得られた肝硬変患者7例に対し、ステップ台昇降運動負荷による体力測定を施行。体力測定方法は、昇降テンポを4分間毎に10回/分ずつ増加させ、血中乳酸濃度を測定し、乳酸値が増加する閾値（50%最大酸素摂取量に相当）をその患者の適正運動強度（体力：Metsで表現）とした。その適正運動強度で自宅にてステップ台昇降運動を

20分以上/日行うよう指導し、3～6ヶ月後に体力測定、肝機能、インスリン抵抗性（HOMA-IR）の変化を評価した。

（倫理面への配慮）

〔研究1〕〔研究2〕ともに佐賀大学医学部の臨床試験審査委員会にて承認を得ており、試験参加に際しては文書にて同意を得ている。

C. 研究結果

〔研究1〕低血糖（70mg/dl未満）は6例（22%）、高血糖（200mg/dl以上）は11例（41%）に認め、異常血糖変動（低血糖または高血糖）をきたす例は14例（52%）であった。真のHbA1c（JDS）の推定回帰式は $8.84 + 0.673 \times \text{実測 HbA1c (JDS)} - 0.292 \times \text{Hb} - 0.825 \times \text{Alb}$ となった。〔研究2〕体力測定の結果、乳酸閾値は2.80-4.00Metsであり、同年代の平均的体力と比較し低値であった。運動介入の結果、体重および体脂肪は減少し、筋肉量に変化はなかった。乳酸閾値は増加し、HOMA-IRは低下した。肝機能には変化なし。

D. 考察

〔研究1〕CGMSの結果、肝硬変には高頻度に異常血糖変動が発生していることが明らかとなった。肝硬変における実測HbA1cはHbとALBの影響を受けることが明らかとなり、これらを項目に含めた回帰式により真のHbA1cを推定することが可能であった。〔研究2〕肝硬変患者では一般人と比較し、体力が低下している可能性が示唆された。しかし適切な運動介入により体力が増強するのみでなく、インスリン抵抗性が改善された。

E. 結論

肝硬変における平均血糖を表す真のHbA1cは一般的な血液検査項目から推定可能であり、今後この指標が肝硬変の病態や予後にどのような影響

を与えるか検討する必要がある。肝硬変においても適切な運動介入により体力向上とともに糖代謝異常を改善しうる可能性がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 水田敏彦、江口有一郎、河口康典、高橋宏和、尾崎岩太. 肝疾患における糖代謝異常と内臓脂肪蓄積の重要性. 肝臓フォーラム '11 記録集 (医事出版社) (編集: 戸田剛太郎、沖田極) p169-182, 2012
- 2) 岩根紳治、水田敏彦. METs (Metabolic equivalents). 栄養-評価と治療- 28(4): 63-65, 2011

2. 学会発表

- 1) The 22nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2012) Lower levels of insulin resistance influence antiviral effect of peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C virus (genotype 1) infection. Iwane S, Okada M, Isoda H, Nakashita S, Takahashi H, Eguchi Y, Ozaki I, Mizuta T.
- 2) AASLD 63rd The Liver Meeting 2012. Serum derivatives of reactive oxidative metabolites as a predictor of viral relapse after interferon therapy for chronic hepatitis C. Takahashi H, Mizuta T, Eguchi Y, Iwane S, Kohira T, Isoda H, Okada M, Nakashita S, Ozaki I, Anzai K.
- 3) AASLD 63rd The Liver Meeting 2012. Histological steatohepatitis-like change in patients with persistent alanine aminotransferase elevation during pegylated interferon therapy for chronic hepatitis C. Takahashi H, Mizuta T, Eguchi Y, Iwane S, Nakashita S, Isoda

- H, Kohira T, Ozaki I, Anzai K.
- 4) The 10th JSH Single Topic Conference –Hepatitis C: Best Practice Based on Science-. Muscle and visceral adiposity influences the antiviral effect of pegylated interferon plus ribavirin treatment for refractory chronic hepatitis C. Okada M, Kitajima Y, Iwane S, Takahashi H, Kawaguchi Y, Eguchi Y, Eguchi T, Mizuta T.
- 5) The 10th JSH Single Topic Conference –Hepatitis C: Best Practice Based on Science-. Mean Accordion Index and Whole-body Insulin Sensitivity Index are highly specific predictive markers for SVR to peginterferon plus ribavirin therapy in HCV-infected patients with genotype 1b and high viral load. Kawaguchi Y, Mizuta T, Eguchi Y, Kohira T, Kamachi S, Kuwashiro T, Oeda S, Nakashita S, Iwane S, Ide Y, Ozaki I.
- 6) 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会. 持続血糖測定装置 (CGMS) を用いた肝硬変における血糖変動の評価. 磯田広史、江口有一郎、岩根紳治、高橋宏和、中下俊哉、岡田倫明、蘆田健二、和泉賢一、西村寛子、高木聡子、柳優衣、水田敏彦、安西慶三.
- 7) 第 48 回日本肝臓学会総会. 分岐鎖アミノ酸は肝と骨格筋に作用し肝硬変の病態を改善する. 北島陽一郎、江口有一郎、磯田広史、石橋絵里子、桑代卓也、高橋宏和、岩根紳治、水田敏彦、尾崎岩太、小野尚文、江口尚久、秋山巧、川添聖治、角田圭雄、安西慶三、藤本一眞.
- 8) 第 48 回日本肝臓学会総会. 持続血糖測定装置 (CGMS) を用いた肝硬変の糖代謝異常への LES の効果の検討. 磯田広史、岡田倫明、中下俊哉、高橋宏和、岩根紳治、江口有一郎、水田敏彦、尾崎岩太、安西慶三、藤本一眞.
- 9) 第 48 回日本肝臓学会総会. インスリン抵抗性を指標とした PEG-IFN+RBV の 2 剤併用で治癒可能な難治性 C 型慢性肝炎の選別. 岩根紳治、水田敏彦、岡田倫明、磯田広史、中下俊哉、高橋宏和、江口有一郎、尾崎岩太、安西慶三.
- 10) 第 16 回日本肝臓学会大会. インスリン抵抗性を指標とした PEG-IFN+RBV の 2 剤併用で治癒できる難治性 C 型慢性肝炎症例の抽出. 岩根紳治、岡田倫明、磯田広史、中下俊哉、高橋宏和、河口康典、江口有一郎、尾崎岩太、水田敏彦.
- 11) 第 16 回日本肝臓学会大会. C 型慢性肝炎患者における糖代謝異常の実態. 河口康典、水田敏彦、江口有一郎.
- 12) 第 54 回日本消化器病学会大会. C 型慢性肝炎患者における全身のインスリン抵抗性は血清 AFP 値に關与する. 河口康典、水田敏彦、江口有一郎、岡田倫明、磯田広史、中下俊哉、高橋宏和、岩根紳治、尾崎岩太.
- 13) 第 100 回日本消化器病学会九州支部例会. C 型慢性肝炎に対する IFN 治療効果にはインスリン抵抗性、内臓脂肪蓄積、骨格筋脂肪化が關連する. 井手康史、河口康典、岡田倫明、小平俊一、蒲池紗央里、桑代卓也、大枝敏、中下俊哉、岩根紳治、江口有一郎、尾崎岩太、水田敏彦.
- 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

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

分担研究者：海堀昌樹 関西医科大学外科講師

研究要旨：慢性肝疾患患者に対して栄養療法のみならず運動療法の重要性が最近注目されている。これまで肝切除周術期管理において栄養療法に関して多数報告されているが、術後の骨格筋萎縮予防、体組成維持などを検討した報告は少ない。我々はこれまでに肝癌肝切除術の術前術後の周術期に運動療法を取り入れることにより術後の代謝栄養病態の改善効果を報告してきた。しかし、障害肝合併肝癌患者に対する周術期の運動・栄養療法のみでは術後の骨格筋維持や増量に対する効果は十分に認められなかった。そこで今回我々は、障害肝合併肝癌患者に対する周術期に行う branched-chain amino acids(BCAA; 分枝鎖アミノ酸) 顆粒製剤投与を追加することによる運動・栄養療法を組み合わせた包括的リハビリテーションの検討を行った。

A. 研究目的

これまでの運動群と栄養指導のみとした対照群との比較検討は既に終了済みである。今回は運動療法および BCAA 顆粒製剤の追加投与群における効果を、運動群もしくは対照群の 2 群との比較検討することにより BCAA 顆粒製剤の上乗せ効果を検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象は 2010 年 6 月より 2011 年 9 月まで当科で肝切除施行 25 症例であり、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）患者とした。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。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)、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。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。BCAA

顆粒製剤は手術 1M 前より開始し、術後 1 年間服用した。また定期的な栄養指導を 3 群すべてにおいて施行した。

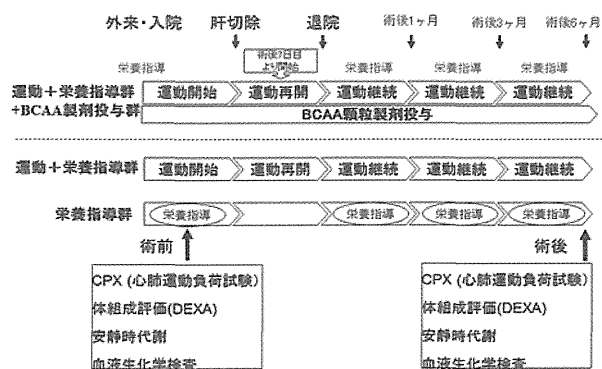


図 1. 臨床研究プロトコール.

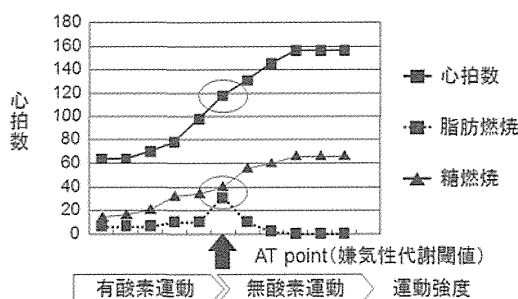


図 2

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.

(倫理面への配慮)

関西医科大学倫理委員会に申請受理された臨床研究である。症例毎に患者へ説明し同意を得ている。

C. 研究結果

運動療法群、栄養指導群および BCAA 投与運動療法群の 3 群間の術前患者背景を表 1 に示す。ウイルス性肝炎は 3 群とも C 型肝炎が多く、それぞれ 44%、69%、56% であった。術前肝機能において 3 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

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 3 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%、53%、44% であった。術後入院期間は運動療法群が 13.7 ± 4.0 日 (平均 \pm 標準偏差)、栄養指導群が 17.5 ± 11.3 日、BCAA 投与運動療法群が 12.5 ± 8.0 日であり、有意差はないものの運動群および BCAA 投与運動療法群が短期間である傾向にあった。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、総コレステロールを検討したが、3 群間に差を認めなかった。血清 BCAA 濃度および molar ratio of total branched-chain amino acid to tyrosine (BTR; 総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比) は術後 6 ヶ月において BCAA 投与運動療法群が栄養指導群と比較し、有意に上昇を示した (図 3)。血清アルブミンおよび急性期反応蛋白質である retinol-binding protein (RBP; レチノール結合蛋白)、transferin、prealbumin を検討したが、術後 6 ヶ月において BCAA 投与運動療法群が栄養指導群と比較し血清 RBP および transferin 値が有意に上昇した (図 4)。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 BCAA 投与運動療法群および運動療法群が、栄養指導群と比較し有意に低値を示した (図 5)。体組成評価を DEXA 検査にて行った。術前から術後 6 ヶ月の変化率において、BCAA 投与運動療法群および運動療法群は全身の総重量が有意に低下していた。全身の脂肪量および骨格筋量は 3 群間で有意差を認めなかった (図 6)。次に CPX における術前から術後 6 ヶ月の変化率において、ATVO₂ 変化率は BCAA 投与運動療法群が栄養指導群と比較し有意に上昇を示した (図 7)。

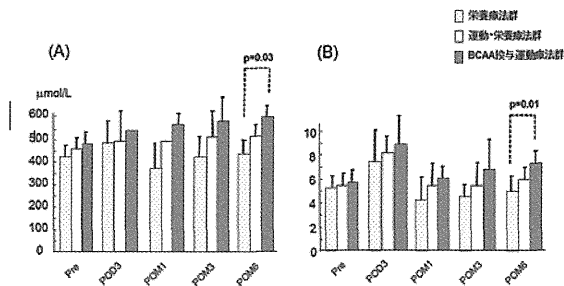


図3

図3. 総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比 (BTR) の術後変動. (A) 血清 BCAA 濃度 (B) BTR

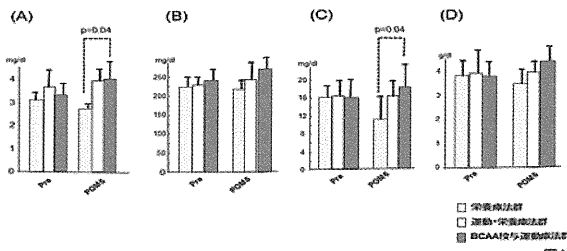


図4

図4. 血清急性期反応蛋白質の術後変動. (A) レチノール結合蛋白 (RBP), (B) トランスフェリン, (C) プレアルブミン, (D) アルブミン.

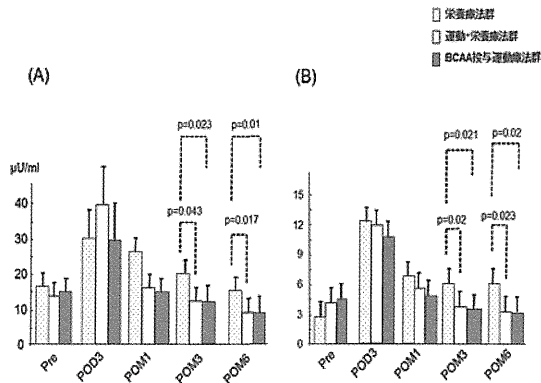


図5

図5. 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) インスリン抵抗性指数.

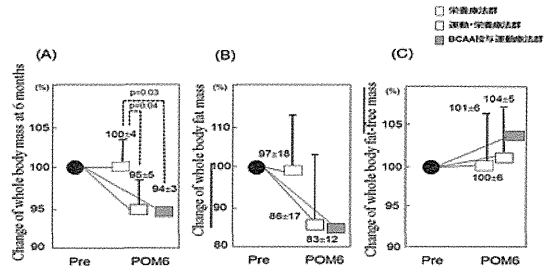


図6

図6. Dual-energy X-ray absorptiometry による術後体組成評価. (A) 全重量, (B) 全脂肪量, (C) 全除脂肪量.

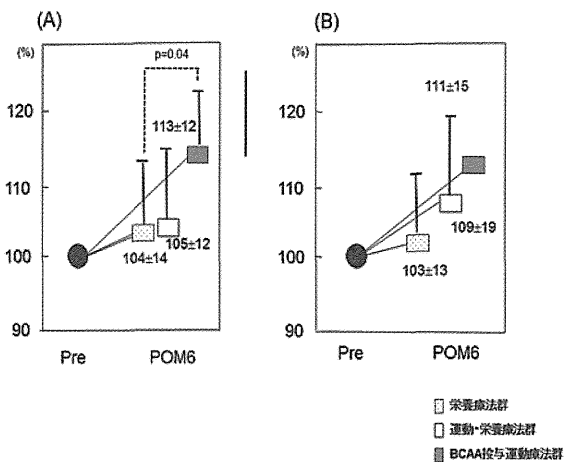


図7

図7. 心肺運動負荷試験 (CPX) による術後体力評価. (A) $ATVO_2$ (嫌気性代謝閾値レベル酸素摂取量) 変化率, (B) Peak VO_2 変化率.

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。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。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

い。我々のこれまでの運動療法導入による研究において、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。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ヵ月後から筋肉トレーニングを指導している。血清トランスアミナーゼ値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。これまでの運動療法と栄養指導のみの2群間の比較検討では、1)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、2)障害肝に合併したインスリン抵抗性が改善した。とする2点の効果が認められたが、肝硬変患者に特徴的な骨格筋量萎縮に対する筋量増加は術後6ヶ月間では認められなかった。そのため今回の検討は、肝硬変併存肝癌術後の骨格筋量増加目的にてBCAA投与を加えた運動療法群での検討を行い、過去の運動療法および栄養指導群との3群間比較をレトロスペクティブに行った。我々は肝硬変患者に対してATレベルの運動およびBCAA顆粒製剤服用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。結果的にはBCAA投与運動療法群は運動療法群と同様、栄養指導群と比較し、1)手術侵襲が過大である肝切除術において術後合併症減少および入院期間短縮、2)障害肝に合併したインスリン抵抗性改善効果が得られた。しかしながら、術後6ヶ月でのBTR上昇および血清急性期反応蛋白質濃度上昇の結果より、BCAA投与による変化は認められるものの、術後肝硬変患者の骨格筋量増加効果は認められなかった。この原因として、BCAA

顆粒製剤服用期間が術前1ヶ月から術後6ヶ月までの約7ヶ月間では短く、また背景障害肝の線維化程度にも程度差があるものと考えられることより、DEXA検査における全身骨格筋量自体においてもかなりのばらつきを認めた。今回の骨格筋量は術前から術後の変化率で表示しており、有意差は認められなかったが、個人個人の運動能力を表すCPXよりはATVO₂が有意にBCAA顆粒製剤投与患者に改善効果を示したことより、今後はさらに症例数を増やしての検討を要するものと考えられた。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増加した症例も存在しており、BCAA投与運動療法自体が効果を示す症例もあると考えられた。

E. 結論

当研究において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3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BCAA投与および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、骨格筋量増加には至らなかった。今後はさらに症例数の蓄積による検討を行っていきたいと考えている。また運動療法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。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表