

- 1) Kaibori M, Iwamoto Y, Ishizaki M, Matsui K, Yoshioka K, Asano H, Kwon AH. Predictors and outcome of early recurrence after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397(3):373-381.
- 2) Kaibori M, Tanigawa N, Kariya S, Ikeda H, Nakahashi Y, Hirohara J, Koreeda C, Seki T, Sawada S, Okazaki K, Kwon AH. Kaibori M, Tanigawa N, Kariya S, Ikeda H, Nakahashi Y, Hirohara J, Koreeda C, Seki T, Sawada S, Okazaki K, Kwon AH. A prospective randomized controlled trial of preoperative whole-liver chemolipiodolization for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2012;57(5):1404-1412.
- 3) Kaibori M, Adachi Y, Shimo T, Ishizaki M, Matsui K, Tanaka Y, Ohishi M, Araki Y, Okumura T, Nishizawa M, Kwon AH. Stimulation of liver regeneration after hepatectomy in mice by injection of bone marrow mesenchymal stem cells via the portal vein. *Transplant Proc.* 2012;44(4): 1107-1109.
- 4) Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kwon AH. Clinicopathologic characteristics of patients with non-B non-C hepatitis virus hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Am J Surg* 2012;204(3):300-307.
- 5) Kaibori M, Kubo S, Nagano H, Hayashi M, Haji S, Nakai T, Ishizaki M, Matsui K, Uenishi T, Takemura S., Wada H, Marubashi S, Komeda K, Hirokawa F, Nakata Y, Uchiyama K, Kwon AH. Clinicopathological features of recurrence in patients after 10-year disease-free survival following curative hepatic resection of hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2012;in press
- 6) Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Nakatake R, Yoshiuchi S, Kimura Y, Kwon AH. Perioperative exercise for chronic liver injury patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Am J Surg* 2012; in press
- 7) 海堀昌樹, 権 雅憲. 肝疾患 その他の肝腫瘍. *消化器外科学レビュー* 2012;2012 巻 :94-101.
- 8) 海堀昌樹, 石崎守彦, 松井康輔, 権 雅憲. ソラフェニブ投与進行肝細胞癌患者に対する人参養栄湯の併用効果の検討. *医学と薬学* 2012;67 巻 3 号 :445-447.
- 9) 海堀昌樹, 松井康輔, 石崎守彦, 権 雅憲. 【周術期の代謝栄養管理 -ERAS プロトコルを巡って -】 肝臓外科手術における ERAS プロトコルの導入. *栄養 - 評価と治療* 2012;29 巻 2 号 :145-147.
- 10) 海堀昌樹, 松井康輔, 石崎守彦, 権 雅憲. タコシール症例 肝臓外科領域 肝臓外科手術における ERAS プロトコル. *Medical Torch* 2012;8 巻 1 号 :58-60.
- 11) 海堀昌樹, 岩本慈能, 石崎守彦, 松井康輔, 岡崎 智, 神原達也, 井上健太郎, 徳原克治, 吉岡和彦, 権 雅憲. 【各領域におけるネオアジュバントの位置付け -2】 大腸癌肝転移に対する肝切除術を考慮した術前化学療法. *日本外科系連合学会誌* 2012;37 巻 4 号 :696-701.
- 12) Kaibori M, Sakaguchi T, Matsui K, Ishizaki M, Nakatake R, Matsushima H, Tsuda T, Yoshida K, Okuno M, Wada J, Kwon AH. [Clinical applications of indocyanine green-fluorescent imaging to liver surgery] *Gan To Kagaku Ryoho Japanese* 2012;39(12):1978-1981.
- 13) 海堀昌樹, 宮内拓史, 松井康輔, 石崎守彦, 中竹利知, 吉内佐和子, 斉田 茜, 大北沙由利, 木村 穰, 権 雅憲. 肝がん肝切除手術における運動療法の導入とその臨床効果. *消化器外科 NURSING* 2012;18(1):74-82.
- 14) 海堀昌樹, 永野浩昭, 土師誠二, 林道廣, 久保正二, 権 雅憲. 肝切除手術手技の実態に関する多施設アンケート調査報告 - 大阪府下

5 大学およびその関連 28 施設の現状 - 外科  
2012;74(13):1521-1528.

## 2. 学会発表

- 1) The 22nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2012 年 2 月 18 日 Taipei  
Perioperative exercise for cirrhosis patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy.  
Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, Kimura Y, A-Hon Kwon.
- 2) The 22nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2012 年 2 月 18 日 Taipei  
Clinicopathological characteristics of with non-B non-C hepatitis virus hepatocellular carcinoma after hepatectomy  
Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, A-Hon Kwon.
- 3) Korean Society of Surgical Metabolism and Nutrition  
2012 年 3 月 Korean シンポジウム  
Clinicopathological Characteristics of Patients with non-B non-C Hepatitis Virus Hepatocellular Carcinoma after Hepatectomy  
Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, A-Hon Kwon.
- 4) 第 27 回日本静脈経腸栄養学会抄録  
2012 年 2 月 23-24 日 神戸  
肝癌肝切除周術期の 4 職種連携による包括的リハビリテーションの臨床効果  
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、蓮池宏美、齋田 茜、東野幸絵、大北沙由利、中島せい子、木村 穰、権 雅憲
- 5) 第 48 回日本肝臓学会総会  
2012 年 6 月 7-8 日 金沢 ワークショップ  
障害肝合併肝細胞癌患者の肝切除術後イベントフリー生存率に影響をおよぼす術前患者運動能力の意義  
海堀昌樹、羽生大記、濱川恵梨香、吉内佐和子、宮内拓史、松井康輔、石崎守彦、中竹利知、木村 穰、権 雅憲
- 6) 第 37 回日本外科系連合学会学術集会 2012 年 6 月 28-29 日 福岡 パネルディスカッション  
当科での超高齢者肝細胞癌肝切除術における外科治療成績  
海堀昌樹、松井康輔、石崎守彦、坂口達馬、松島英之、中竹利知、権 雅憲
- 7) 日本外科代謝栄養学会第 49 回学術集会 2012 年 7 月 5-6 日 千葉 シンポジウム  
Impact of preoperative exercise capacity assessment in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy.  
Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Nakatake R, Habu D, Yoshiuchi S, Kimura Y, A-Hon Kwon.
- 8) 日本外科代謝栄養学会第 49 回学術集会 2012 年 7 月 5-6 日 千葉 要望演題  
術後感染症からみた障害肝合併患者の肝切除周術期における運動・栄養療法の必要性  
海堀昌樹、松井康輔、石崎守彦、西内佐和子、宮内拓史、木村 穰、権 雅憲
- 9) 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会  
2012 年 7 月 26-28 日 大阪 ワークショップ  
Perioperative exercise for cirrhosis patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy  
海堀昌樹、松井康輔、石崎守彦、中竹利知、木村 穰、権 雅憲
- 10) 第 25 回日本外科感染症学会総会  
2012 年 11 月 21-22 日 千葉 要望演題  
当科での肝切除術 ERSA プロトコールに準じた SSI 予防対策  
海堀昌樹、松井康輔、石崎守彦、坂口達馬、松島英之、中竹利知、権 雅憲
- 11) 第 20 回日本消化器関連学会 (JDDW)  
2012 年 10 月 10-13 日 神戸 ワークショップ

- プ  
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・栄養療法臨床効果  
海堀昌樹、木村 穰、権 雅憲
- 12) 第 71 回日本癌学会学術総会  
2012 年 7 月 19-21 日 札幌 English Oral  
Sessions  
肝細胞癌における mTOR シグナル伝達機構と  
その治療戦略  
海堀昌樹、坂口達馬、松井康輔、石崎守彦、  
田中義人、徳原克治、奥村忠芳、和田譲二、  
西澤幹雄、四方信明、権 雅憲
- 13) 第 48 回日本肝癌研究会  
2012 年 7 月 20-21 日 石川 シンポジウム  
C 型肝炎関連肝細胞癌に対する系統のおよび  
非系統的肝切除の検討  
海堀昌樹、松井康輔、石崎守彦、坂口達馬、  
松島英之、中竹利知、北出浩章、松井陽一、  
権 雅憲
- 14) 第 39 回日本肝臓学会東部会  
2012 年 12 月 6-7 日 東京 特別企画講演  
術後早期回復プログラムによる肝癌肝切除周  
術期栄養・運動療法の実践  
海堀昌樹、木村 穰、権 雅憲
- 15) 第 15 回「兵庫肝と栄養の会」  
2011 年 3 月 24 日 神戸  
肝癌肝切除周術期の包括的リハビリテーショ  
ンの臨床効果  
海堀昌樹
- 16) 第 16 回佐賀肝と栄養研究会  
2012 年 3 月 9 日 佐賀  
肝癌肝切除周術期の包括的リハビリテーショ  
ンの臨床効果  
海堀昌樹
- 17) 第 4 回九州肝胆膵治療研究会  
2012 年 11 月 2 日 福岡  
術後早期回復プログラム (ESSENSE) による肝

癌肝切除周術期栄養・運動療法の実践

海堀昌樹

- 18) 医療とセイフティマネジメント学術講演会  
2012 年 11 月 3 日 大阪  
肝臓外科における術後早期回復プログラム  
ESSENSE について  
海堀昌樹

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

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：過栄養に伴う肥満や糖尿病によって引き起こされる様々な分子異常は、肝癌の発癌・進展に深く関与している。我々は本研究において、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（BCAA）が、肝臓と脂肪組織の炎症を改善し、脂肪組織における adiponectin と PPAR  $\alpha / \gamma$  の発現を制御することで、肥満・糖尿病マウスに自然発症する肝前癌病変の発生を抑制することを明らかにした。また BCAA と、肝発癌抑制薬として臨床応用が期待されている非環式レチノイドを併用することで、肝癌細胞の増殖が相乗的に抑制されることを明らかにした。さらに臨床研究において、肥満・糖尿病・非アルコール性脂肪肝炎患者で高頻度に認められる酸化ストレスの亢進が、肝癌治療後再発の予測因子として有用であることを明らかにした。これらの研究結果は、adipokine の不均衡、酸化ストレスの亢進、慢性炎症等の病態が、肥満関連肝発癌の抑制および診断のための標的分子として有用である可能性と、今後更なる増加が危惧される肥満合併肝硬変患者の肝発癌抑制において、BCAA 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。

#### A. 研究目的

近年、過栄養を背景とする肥満や糖尿病に関連した様々な分子異常が、肝癌の発癌・進展に深く関与していることが明らかになってきている。特に、肥満や糖尿病患者に合併しやすい非アルコール性脂肪肝炎（NASH：nonalcoholic steatohepatitis）は、肝癌の発生母地として、高い注目を集めている。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、肥満を有する非代償性肝硬変患者の肝発癌を有意に抑制することが、2006年に報告された大規模臨床試験（LOTUS study）において明らかになった。本研究は、肥満関連肝発癌の鍵を握る遺伝子・蛋白・シグナル異常を解析し、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明らかにするとともに、肝発癌リスクや肝癌患者の予後予測の評価に有用な、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

すことを目標とする。

#### B. 研究方法

基礎研究としては、肥満・2型糖尿病のモデルマウスである *db/db* マウスを用いて新規 NASH 関連肝腫瘍形成モデルを作成し、BCAA が同モデルマウスに自然発症する肝前癌病変の発生を抑制するか検討した（実験①）。また BCAA と、肝発癌抑制薬として臨床応用が期待されている非環式レチノイドを併用することで、腫瘍細胞に対し相乗的な増殖抑制効果が誘導されるか、ヒト肝癌細胞移植片モデルを用いて検討した（実験②）。臨床研究としては、肝癌患者保存血清の d-ROM 値（酸化ストレス度マーカー）の測定を行い、同値が肝癌の再発に関与するか検討した（実験③）。

（倫理面への配慮）

ヒト検体に関しては、使用の同意が得られ、匿

名化により個人情報との関連を無くしたもののみを使用した。

### C. 研究結果

実験①：対象群と比較し、BCAA 投与群において肝前癌病変の発生数は有意に減少し、肝臓における PCNA および *c-fos* mRNA の発現は低下した。BCAA 投与群の肝組織では、IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$ 、Bcl-2、cyclin D1 mRNA の発現抑制と PPAR  $\gamma$ 、Bax、p21、p27 mRNA の発現亢進が認められた。対象群では、脂肪組織にマクロファージの強い浸潤が認められたが、BCAA はこれを抑制するとともに、脂肪細胞のサイズを縮小した。また BCAA 投与群において、脂肪組織における adiponectin、PPAR  $\alpha$ 、PPAR  $\gamma$  mRNA の発現亢進と MCP-1 mRNA の発現抑制が認められた。

実験②：BCAA と非環式レチノイドの併用によって、RXR  $\alpha$  蛋白のリン酸化抑制と、p21 および RAR  $\beta$  蛋白の発現亢進が認められ、肝癌細胞移植片の増大は相乗的に抑制された。

実験③：血清 d-ROM 値は、肝癌根治的治療後再発の独立した危険因子であり、血清 d-ROM 高値 (570 Carr U 以上) の症例で、肝癌治療後再発のリスクが有意に上昇していた。

### D. 考察

BCAA は、肝および脂肪組織における慢性炎症状態を改善するとともに、肝における PPAR  $\gamma$  の発現亢進、apoptosis の誘導、および細胞周期の制御を介して、肝細胞の増殖活性を抑制することで、NASH モデルマウスにおける肝前癌病変の発生を抑制する可能性が示唆された。また、BCAA は核内受容体 (RXR  $\alpha$ 、RAR  $\beta$ ) の発現・機能を制御することで、非環式レチノイドの肝癌抑制作用を増強し、肝癌細胞の増殖を相乗的に抑制する可能性が示唆された。さらに、肥満や糖尿病、NASH 患者において高頻度に認められる酸化スト

レスの亢進が、肝癌治療後再発の予測マーカーとして有用である可能性が示唆された。

### E. 結論

肥満に関連した様々な分子異常は、肝癌予防を実践する上で重要な標的である。BCAA は肝臓のみならず、肥満患者で増加している脂肪組織にも作用することで、積極的にこれらの分子異常を改善・制御し、肥満関連肝腫瘍形成を抑制する。また BCAA と非環式レチノイドの併用によって、相乗的な肝癌細胞の増殖抑制効果が認められたことは、今後の肝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。酸化ストレスの亢進を含む、様々なマーカーを用いて肝癌 (再発) 危険群のスクリーニングを行うことは、肝癌患者の予後改善に繋がる可能性がある。

### F. 健康危険情報

特記事項なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Suzuki Y, Imai K, Takai K, Hanai T, Hayashi H, Naiki T, Nishigaki Y, Tomita E, Shimizu M, Moriwaki H. Hepatocellular carcinoma patients with increased oxidative stress levels are prone to recurrence after curative treatment: A prospective case series study using the d-ROM test. J Cancer Res Clin Oncol 2013;in press.
- 2) Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Iwasa J, Shiraki M, Takai K, Naiki T, Moriwaki H. 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.
- 3) Terakura D, Shimizu M, Iwasa J, Baba A, Kochi T, Ohno T, Kubota M, Shirakami Y, Shiraki M, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H.

- Preventive effects of branched-chain amino acid supplementation on the spontaneous development of hepatic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-*db/db* obese mice. *Carcinogenesis* 2012;33:2499-2506.
- 4) Shimizu M, Imai K, Takai K, Moriwaki H. Role of acyclic retinoid in the chemoprevention of hepatocellular carcinoma: Basic aspects, clinical applications, and future prospects. *Curr Cancer Drug Targets* 2012;12:1119-1128.
  - 5) Shimizu M, Shirakami Y, Imai K, Takai K, Moriwaki H. Acyclic retinoid in chemoprevention of hepatocellular carcinoma: targeting phosphorylated retinoid X receptor- $\alpha$  for prevention of liver carcinogenesis. *J Carcinog* 2012;11:11.
  - 6) Shimizu M, Kubota M, Tanaka T, Moriwaki H. Nutraceutical approach for preventing obesity-related colorectal and liver carcinogenesis. *Int J Mol Sci* 2012;13:579-595.
  - 7) Tanaka T, Shimizu M, Moriwaki H. Cancer chemoprevention by carotenoids. *Molecules* 2012;17:3202-3242.
  - 8) Ohno T, Shirakami Y, Shimizu M, Kubota M, Sakai H, Yasuda Y, Kochi T, Tsurumi H, Moriwaki H. Synergistic growth inhibition of human hepatocellular carcinoma cells by acyclic retinoid and GW4064, a farnesoid X receptor ligand. *Cancer Lett* 2012;323:215-222.
  - 9) Ogawa K, Hara T, Shimizu M, Ninomiya S, Nagano J, Sakai H, Hoshi M, Ito H, Tsurumi H, Saito K, Seishima M, Tanaka T, Moriwaki H. Suppression of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in rats by 1-methyltryptophan, an inhibitor of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Cancer Sci* 2012;103:951-958.
  - 10) Ogawa K, Hara T, Shimizu M, Nagano J, Ohno T, Hoshi M, Ito H, Tsurumi H, Saito K, Seishima M, Moriwaki H. (-)-Epigallocatechin gallate inhibits the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in human colorectal cancer cells. *Oncol Lett* 2012;4:546-550.
  - 11) Kubota M, Shimizu M, Sakai H, Yasuda Y, Terakura D, Baba A, Ohno T, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of curcumin on the development of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ-*db/db* obese mice. *Nutr Cancer* 2012;64:72-79.
  - 12) Hata K, Kubota M, Shimizu M, Moriwaki H, Kuno T, Tanaka T, Hara A, Hirose Y. Monosodium glutamate-induced diabetic mice are susceptible to azoxymethane-induced colon tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2012;33:702-707.
  - 13) Fujiki H, Imai K, Nakachi K, Shimizu M, Moriwaki H, Suganuma M. Challenging the effectiveness of green tea in primary and tertiary cancer prevention. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:1259-1270.
  - 14) Ninomiya S, Shimizu M, Imai K, Takai K, Shiraki M, Hara T, Tsurumi H, Ishizaki S, Moriwaki H. 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.
  - 15) Hata K, Kubota M, Shimizu M, Moriwaki H, Kuno T, Tanaka T, Hara A, Hirose Y. C57BL/KsJ-*db/db*-Apc mice exhibit an increased incidence of intestinal neoplasms. *Int J Mol Sci* 2011;12:8133-8145.
  - 16) Watanabe N, Takai K, Imai K, Shimizu M, Naiki T, Nagaki M, Moriwaki H. Increased levels of serum leptin are a risk factor for the recurrence of stage I/II hepatocellular carcinoma after curative treatment. *J Clin Biochem Nutr* 2011;49:153-158.
  - 17) 清水雅仁、森脇久隆. 「非環式レチノイドによる肥満関連肝腫瘍形成の抑制」 ビタミン

2012年第5・6号;86巻:309-312

- 18) 清水雅仁、白木 亮、森脇久隆. 「BCAAによる予後改善と肝発癌予防」医学のあゆみ  
2012年第9号;240巻:782-786

## 2. 学会発表

### 1) 第39回日本肝臓学会西部会

2011年12月9日～10日、岡山

ワークショップ8「NASH治療の現状と問題点」  
緑茶カテキンを用いたNASH・肥満関連肝腫瘍形成の抑制

清水雅仁、久保田全哉、森脇久隆

### 2) 第98回日本消化器病学会総会

2012年4月19日～21日、東京

ミニシンポジウム2「Nutraceuticalをめぐって」  
緑茶カテキンを用いた大腸癌予防-基礎研究から臨床的予備試験まで-

清水雅仁、森脇久隆

### 3) 第48回日本肝臓学会総会

2012年6月7日～8日、金沢

ワークショップ10「肝細胞癌の発症と再発予防を目指した慢性肝炎の治療」栄養的および薬剤投与介入による肥満関連肝発癌予防の可能性-BCAAと非環式レチノイドを用いて-

清水雅仁、白木 亮、森脇久隆

### 4) 日本ビタミン学会第64回大会

2012年6月22日～23日、岐阜

シンポジウム「ビタミン誘導体の臨床応用」非環式レチノイドによる肝発癌化学予防-リノ酸化RXRaを標的分子とした肝発癌化学予防-

清水雅仁、森脇久隆

### 5) 第71回日本癌学会学術総会

2012年9月19日～21日、札幌

Symposia「Diabetes and Cancer」Targeting obesity- and diabetes-related metabolic abnormalities for chemoprevention of hepatocellular carcinoma.

Shimizu M, Moriwaki H

### 6) JDDW2012 (第54回日本消化器病学会大会)

2012年10月10日～13日、神戸

シンポジウム8「NASHからの発癌:基礎と臨床」  
肥満・高血圧発症ラットを用いた新規NASH肝発癌モデルの作製-緑茶カテキンEGCGはNASH・高血圧に関連した肝腫瘍形成を抑制する-

河内隆宏、清水雅仁、森脇久隆

## 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

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

肝硬変患者における間接熱量計の代替マーカーについて

分担研究者：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

研究要旨：蛋白・エネルギー低栄養状態 (PEM) は肝硬変患者において高頻度に出現し、予後に影響を及ぼす。蛋白低栄養の指標としては血清 ALB 濃度、エネルギー低栄養の指標としては間接熱量計で測定した非蛋白呼吸商 (npRQ) が有用であり、同値が0.85未満は予後不良である。npRQ < 0.85 を指標として就眼前軽食 (LES) を導入することは肝硬変診療ガイドライン (日本消化器病学会2010) においても推奨されているが、npRQ は限られた施設のみでしか測定できず汎用性がなかった。そのため我々は日常診療でも利用できる npRQ の代替マーカーについて検討した。単変量解析および多変量解析では、FFA が唯一 npRQ を予測する独立因子であり、ROC 解析では npRQ=0.85 に対するカットオフ値は FFA=660  $\mu$  Eq/L であった。また FFA 値は Child 分類と強い相関を認め、脂質燃焼 (% FAT) と正の相関、糖質燃焼 (% CHO) と負の相関を示した。肝硬変患者において FFA は npRQ に対する有用な代替マーカーであると考えられた。

研究協力者

華井竜徳：岐阜大学大学院医学系研究科・消化器病態学・大学院生

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

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

A. 研究目的

蛋白・エネルギー低栄養状態 (PEM) は肝硬変患者において高頻度に出現し、予後に影響を及ぼす。蛋白低栄養の指標としては血清 ALB 濃度、エネルギー低栄養の指標としては間接熱量計で測定した非蛋白呼吸商 (npRQ) が有用であり、同値が0.85 未満は予後不良である。npRQ < 0.85 を指標として就眼前軽食 (LES) を導入することは肝硬変診療ガイドライン (日本消化器病学会 2010) においても推奨されているが、npRQ は限られた施設のみでしか測定できず汎用性がなかった。そ

のため我々は日常診療でも利用できる npRQ の代替マーカーについて検討した。

B. 研究方法

2011 年から 2012 年に岐阜大学医学部附属病院入院中の肝硬変患者 156 例を対象とした。患者背景は男性 107 名、女性 49 名、平均年齢は 69 歳、Child-Pugh 分類で ChildA が 105 例、B が 40 例、C が 11 例であった。原因疾患は B 型肝硬変 16 例、C 型肝硬変 100 例、アルコール性肝硬変 27 例、その他 13 例。肝細胞癌合併患者は 93 例であった。検査前夜 18 時の夕食後より絶食とし、検査当日午前 7 時から 9 時の安静臥床時に間接熱量計を用いて npRQ を測定し、血液・生化学的検査及び身体計測を行った。npRQ 及び得られたパラメータについて単回帰分析・重回帰分析を行い、相関性を検討した。また ROC 解析を用いて npRQ が 0.85 となるカットオフ値について検討した。



### C. 研究結果

間接カロリーメーターにより推定した肝硬変患者のエネルギー代謝は肝機能が悪化するにつれ脂質の燃焼上昇、糖質の燃焼の低下が認められ、npRQの低下を示した(図1)。

単変量解析ではALB、PT、3-メチルヒスチジン、BTRと正の相関を認め、T.Bil、ケトン体、遊離脂肪酸(FFA)、インターロイキン6と負の相関を認めた。重回帰分析では、FFAが唯一npRQを予測する独立因子であり( $P < 0.001$ )、ROC解析ではnpRQ=0.85に対するカットオフ値はFFA=660  $\mu$ Eq/Lであった。またFFA値はChild分類と強い相関を認め( $P < 0.001$ )、脂質燃焼(%FAT)と正の相関( $r=0.34, P < 0.001$ )、糖質燃焼(%CHO)と負の相関( $r=-0.34, P < 0.001$ )を示した(図2)。

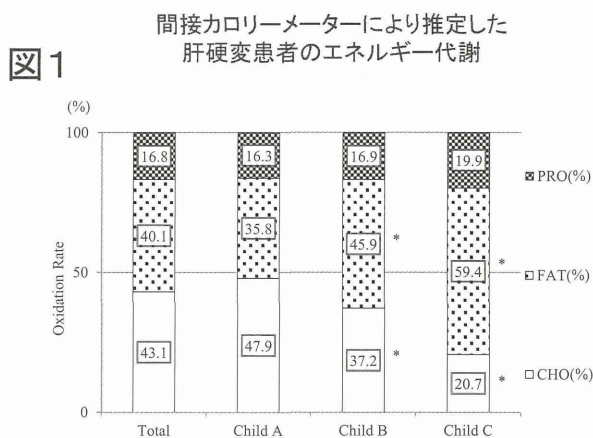
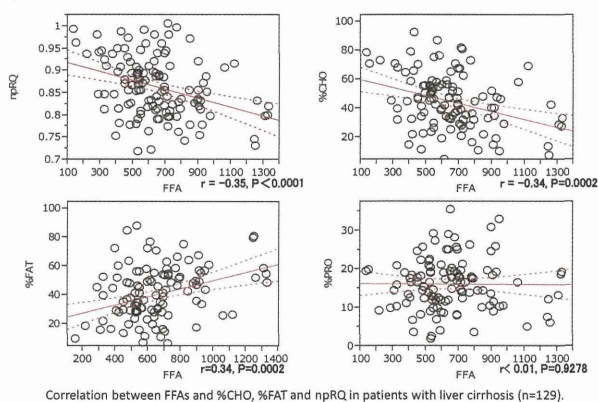


図2 FFAと間接カロリーメーター



### D. 考察

肝臓は栄養素・エネルギー代謝の中心臓器であり、肝硬変患者においてPEMは高頻度に合併し、患者の予後に影響を及ぼすとされている。肝硬変患者において間接熱量計で測定されるnpRQは、肝硬変患者のエネルギー栄養状態を評価するのに有用であり、npRQが0.85未満の患者に対してLESを導入することが推奨されている。FFAはnpRQと有意な相関を認められ、npRQ(=0.85)に対するカットオフ値はFFA = 660  $\mu$ Eq/Lであった。肝硬変患者においては肝臓の委縮によるグリコーゲン貯蔵量の低下に加え、インスリン抵抗性などの影響により生理的なエネルギー基質としての糖質の利用効率が低下している。また肝硬変患者における早朝空腹時のエネルギー代謝は、主に脂肪組織において脂肪分解により放出されたFFAをエネルギー基質として利用しているため、FFAをnpRQの代替栄養パラメーターとして使用することは有用であると考えられた。

### E. 結論

FFAは間接熱量計で測定したnpRQと有意な相関を認め、npRQの代替栄養パラメーターとしてLES導入の指標になりえると考えられた。

### 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 H, 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 2012;29 巻 : 37-40.

## 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 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 . 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 24 日 神戸 .  
「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 .  
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 35 回栄養アセスメント研究会 .

2012 年 5 月 20 日 大阪 .  
肝硬変患者における非蛋白呼吸商 (npRQ) に対する有用な代替マーカーについての検討 .

華井竜徳、白木 亮、西村佳代子、森脇久隆

### 6) 第 2 回肝硬変と糖代謝異常を考える会 .

2012 年 5 月 26 日 東京 .  
肝硬変患者における糖代謝異常の実態調査 .

白木 亮

### 7) 第 48 回日本肝臓学会総会 .

2012 年 6 月 7 日 金沢 .

C 型慢性肝疾患患者における日常運動量についての検討 .

白木 亮、華井竜徳、今井健二、高井光治、清水雅仁、内木隆文、森脇久隆

### 8) 第 20 回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2012)

2012 年 10 月 10 日 神戸 .  
肝硬変患者の栄養状態の評価と QOL について .

白木 亮、華井 竜徳、清水雅仁、水田敏彦、福澤嘉孝、西口修平、森脇久隆

### 9) 第 20 回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2012)

2012 年 10 月 10 日 神戸 .  
肝硬変患者における就寝前軽食導入の指標についての検討 .

華井竜徳、白木 亮、今井健二、高井光治、清水雅仁、内木隆文、森脇久隆

## 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

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

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：肝硬変や慢性肝疾患患者の治療に用いられる分岐鎖アミノ酸 (BCAA) には寿命の延長、がん、糖尿病などの疾患予防が期待されるが、一般集団において食事からの BCAA 摂取と疾病や死亡との関連を評価した研究はない。そこで高山市住民を対象に BCAA 摂取量とその後の全死亡、がん死亡および糖尿病発症との関連性を評価した。対象者は高山スタディ参加者でベースライン時 (1992年)、各種アミノ酸および栄養素の摂取量を推定可能な食物摂取頻度調査票に回答した。コホートにおける2008年までの死亡と死因情報を基に28,356名を対象に BCAA 摂取と全死亡、全がん死亡、肝がん死亡との関連性を評価した。糖尿病発症は2002年による郵送調査票による追跡調査で医師による糖尿病診断について尋ねた。追跡調査参加者13,525名が BCAA 摂取と糖尿病リスクの解析対象となった。ベースライン時における BCAA 摂取量に従い対象者を3群あるいは4群にわけ、最も低い摂取量の群を基に各群のハザード比を算出した。年齢、教育歴、体格、運動量、アルコール摂取量、喫煙歴、エネルギーその他の栄養素等を補正因子とした。男女とも高摂取群で有意に低い糖尿病発症リスクが認められた (男性0.53, 95% CI 0.34-0.83 女性0.67, 95% CI 0.46-0.96)。全死亡、全がん死亡、肝および肝内胆管がん死亡との有意な関連性は認められなかった。

#### A. 研究目的

ロイシン、イソロイシン、バリンとして知られる分岐鎖アミノ酸 (BCAA) は、臨床の場では、肝硬変患者に投与され肝不全や死亡のリスクを低下させることが知られている。BCAA は必須アミノ酸として知られ、特に骨格筋において蛋白質合成を促進し、蛋白質の分解を抑制するという蛋白同化作用を有する。動物実験では、BCAA 摂取により、心筋や骨格筋におけるミトコンドリアの生合成促進、酸化的損傷の減少、持久力増加が報告されている。また、BCAA により慢性肝疾患患者のインスリン抵抗性が改善されるとの報告もある。これは骨格筋でのグルコース取り込みを BCAA が促進することで糖代謝のコントロール、恒常性維持がなされるためと考えられている。これらの

結果から BCAA ががんや糖尿病などの疾患の予防や回復、引いては寿命の延長に寄与する可能性も考えられ、最近の研究では、実際イースト菌やマウスにおいて延命効果が認められている。しかし、これまで一般集団において食事からの BCAA 摂取と疾患との関連を評価した研究はない。本研究では、高山市における住民を対象に BCAA 摂取と全死亡、がん死亡および糖尿病発症との関連性を前向きコホート研究のデザインを用い評価した。

#### 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、アミノ酸を含む各種栄養素、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。例えば、ロイシン、イソロイシン、バリンのこのFFQと12回の1日食事記録による推定摂取量の相関は男性ではそれぞれ0.46、0.42、0.42、女性においてはそれぞれ0.58、0.61、0.61であった。主食の摂取回数が1日5回以上など不適切と思われる回答者など除き、31,552名から回答を得た (回答率85.3%)。また、調査票は、婚姻状態、身長・体重、喫煙歴、運動習慣、既往歴等について尋ねている。運動習慣は、運動の種類と時間を尋ねることで運動量 (METs・hours/week) として推定した。これについても妥当性は評価済みである。

このベースライン調査時でのがん、脳卒中、虚血性心疾患の既往者、追跡3年以内の死亡者を除き、計28,356を解析対象としBCAA摂取と死亡との関連を評価した。1992年から2008年10月までの同コホート内の死亡の把握および死因情報取得は住民登録、戸籍附表、死亡診断書、人口動態統計による。追跡期間中に高山市外に転居した者はその時点で打ち切り例とした。転帰を死亡としてBCAA摂取と全死亡、死因別死亡との関連性を比例ハザードモデルを用い評価した。BCAA摂取量は、ロイシン、イソロイシン、バリンの合計とし、相関の高い総蛋白摂取量における割合として計算した。この摂取量 (% of total protein) に応じ対象を4等分した群に分け、最も摂取量の少ない群を1として各群の死亡リスクを算出した。補正因子として、年齢、婚姻状態、教育歴、身長、BMI、運動量、アルコール摂取量、喫煙歴、

糖尿病、高血圧既往歴、閉経状態 (女性のみ)、エネルギー摂取量、蛋白質および脂肪酸摂取量を用いた。

BCAA摂取と糖尿病の関連は高山スタディベースライン調査参加者のうち、2002年の追跡調査参加者を対象にした。追跡調査では、ベースライン時に70歳以下の者を対象に郵送調査票にて医師による糖尿病の診断の既往を尋ねている。14,975名から回答を得た (回答率66.9%)。1992年から2002年の追跡期間中の新たな糖尿病診断を転帰とした。解析対象はベースライン調査時での糖尿病、がん、脳卒中、虚血性心疾患の既往者を除いた13,525名である。BCAA摂取量に従い対象は3等分した群に分け、最も摂取量の少ない群を1として各群の糖尿病発症リスクを算出した。補正因子として、年齢、教育歴、BMI、運動量、アルコール摂取量、喫煙歴、高血圧既往歴、閉経状態 (女性のみ)、エネルギー、蛋白質、炭水化物、食物繊維、コーヒー摂取量を用いた。

(倫理面への配慮)

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

ベースライン時において、BCAA摂取量が高いほど男女とも高齢、未婚、教育年数が低く、喫煙者である、身長・BMIが低い、アルコール、総エネルギー、蛋白質および脂肪摂取が低い傾向がみとめられた。加えて男性では運動習慣が少なく、女性ではより閉経後であり、高血圧や糖尿病の既往歴を有する者が多かった。

男性12,953名のうち死亡者は2,499名、そのうちがん死亡846名、肝および肝内胆管がん死亡80名であった。補正後の全死亡リスクは低摂取群に比べ最も高い摂取群で1.02 (95% CI 0.89-1.16) であった。同摂取群で全がん死亡リスクは1.13

(95% CI 0.90-1.41)、肝および肝内胆管がん死亡リスクは1.28 (95% CI 0.60-2.73)であった。他の死因のうち、内分泌、栄養および代謝疾患で候摂取群に有意に低いリスクが認められた (0.29 95% CI 0.12-0.73)。

女性では15,403名のうち死亡者は2,117名、そのうちがん死亡555名、肝および肝内胆管がん死亡45名であった。全死亡リスクは高摂取群で1.04 (95% CI 0.91-1.19)であった。同摂取群で全がん死亡リスクは1.06 (95% CI 0.83-1.37)、肝および肝内胆管がん死亡リスクは1.62 (95% CI 0.67-3.91)であった。

10年の追跡期間中に438名が糖尿病と診断された。糖尿病発症リスクは低摂取群に比べ高摂取群で有意に低く、男性で0.53 (95% CI 0.34-0.83)、女性で0.67 (95% CI 0.46-0.96)であった。

#### D. 考察

男女ともBCAA摂取と糖尿病発症リスクとの負の関連がみとめられたが、全死亡、全がん死亡、肝がん死亡との有意な関連性が認められなかった。

BCAAは肝硬変患者の栄養改善のために用いられてきた。また、骨格筋委縮やサルコペニア予防や高齢者での感染防止など効果が報告されている。このような効用は、男性においてBCAA摂取が高いと内分泌、栄養および代謝疾患死亡リスクが減少したことを説明すると考えられる。しかし、全死亡や全がん死亡、肝がん死亡の減少には結びつかなかった。普段の食事からでは、臨床の場で用いられるような高用量に相当するような摂取量ではないことも、関連性が認められない理由であるかもしれない。また、ベースライン時において肝疾患の既往は尋ねておらず、肝疾患患者に限定した場合の肝癌死亡との関連は評価できていない。

#### E. 結論

食事からの分岐鎖アミノ酸摂取が多いと糖尿病発症リスクが低下することが認められた。分岐鎖アミノ酸摂取量と全死亡、全がん死亡、肝がん死亡リスクは、有意な関連性が認められなかった。

#### 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

(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

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

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

分担研究者：岡本康子 浜松医療センター栄養管理室副参事

研究要旨：慢性ウイルス性肝疾患とくに肝硬変では蛋白・エネルギー栄養障害が合併し、生命予後や生活の質の悪化因子となっている。蛋白・エネルギー両方の低栄養が主体と考えられていた肝硬変患者の低蛋白栄養状態は不変であるものの、エネルギーは充足～過剰（肥満）に大きくシフトしていることが判明しており、加藤らの研究ではBMIが25以上の患者における1日の適正栄養量は標準体重（kg）×27～30kcal、BMIが25未満の患者における1日の適正栄養量は標準体重×27～37kcalと示されたので、それに従い食事メニューの至適化にむけてパンフレットを作成した。

A. 研究目的

肝硬変患者の肥満改善、および低栄養改善に必要な適正エネルギー、適正栄養量を導くためのパンフレット作成を目的とする。

B. 研究方法

実際の栄養指導から患者が必要とする情報を集めるとともに管理栄養士たちの意見も参考にし、パンフレットを作成する。

C. 研究結果

食事療法を行うにあたり、体重評価、栄養評価にわけ、体重評価ではBMI $\geq$ 25の肥満肝硬変患者とBMI $<$ 25の肝硬変患者に対して適正エネルギー量を示し、特に肥満患者にはウエイトコントロールをすすめるための食事チェックやポイントを示した。また具体的にその患者にあったエネルギー量や適正な栄養がとれるように食品の組み合わせを説明可能な内容とした。

栄養評価の指標として、Alb・BTR 3.5以下の栄養状態不良患者に対し、LES（Late evening snack）やBCAA（分岐鎖アミノ酸）等の、用語の説明と、分岐鎖アミノ酸製剤のとり方をはじめ、

適正な食事療法を可能にするためのパンフレットを作成した。

D. 考察

今までのパンフレットにない、肥満肝硬変患者を特にターゲットにしたパンフレットが作製できたと考える。しかしながら、紙面の限りがあるため、トータルエネルギー量は示すことができたが、具体的なエネルギー量のとり方は、指導する個々の管理栄養士の技術に委ねられる。次の研究として、実際にパンフレットを使用し、その使い勝手、および実際の患者への有用性を検証して、（フィードバック）さらに改良が必要な記載を追加していく。

E. 結論

今まで作製されていなかった、特に肥満肝硬変患者を対象にした食事指導を行う上で、有効なパンフレットの作製ができたと考えられる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

#### 1) 日本静脈経腸栄養学会地方会 静岡栄養と代

謝の集い 2013. 3. 23

栄養サポートチームの挑戦

～肝硬変患者の栄養改善への取り組みに向けて～

## 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

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表



## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	戸田剛太郎、沖田極	肝臓フォーラム'11記録集	医事出版社	東京	2012	169-182

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Shiraki M, Nishiguchi S, Saito M, Fukuzawa Y, Mizuta T, Kaibori M, Hanai T, Nishimura K, Shimizu M, Tsurumi H, Moriwaki H.</u>	Nutritional status and quality of life in current patients with liver cirrhosis as assessed in 2007-2011.	Hepatol Res	43	106-112	2013
Suzuki Y, Imai K, Takai K, Hanai T, Hayashi H, Naiki T, Nishigaki Y, Tomita E, Shimizu M, Moriwaki H.	Hepatocellular carcinoma patients with increased oxidative stress levels are prone to recurrence after curative treatment: A prospective case series study using the d-ROM test.	J Cancer Res Clin Oncol		in press	2013
<u>Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Iwasa J, Shiraki M, Takai K, Naiki T, Moriwaki H.</u>	Combination of acyclic retinoid with branched-chain amino acids inhibits xenograft growth of human hepatoma cells in nude mice.	Hepatol Res	42	1241-1247	2012
Terakura D, Shimizu M, Iwasa J, Baba A, Kochi T, Ohno T, Kubota M, Shirakami Y, Shiraki M, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H.	Preventive effects of branched-chain amino acid supplementation on the spontaneous development of hepatic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-db/db obese mice.	Carcinogenesis	33	2499-2506	2012
Shimizu M, Imai K, Takai K, Moriwaki H.	Role of acyclic retinoid in the chemoprevention of hepatocellular carcinoma: Basic aspects, clinical applications, and future prospects.	Curr Cancer Drug Targets	12	1119-1128	2012
<u>Shimizu M, Shirakami Y, Imai K, Takai K, Moriwaki H.</u>	Acyclic retinoid in chemoprevention of hepatocellular carcinoma: targeting phosphorylated retinoid X receptor- $\alpha$ for prevention of liver carcinogenesis.	J Carcinog	11	11	2012
<u>Shimizu M, Kubota M, Tanaka T, Moriwaki H.</u>	Nutraceutical approach for preventing obesity-related colorectal and liver carcinogenesis.	Int J Mol Sci	13	579-595	2012
Tanaka T, Shimizu M, Moriwaki H.	Cancer chemoprevention by carotenoids.	Molecules	17	3202-3242	2012
Ohno T, Shirakami Y, Shimizu M, Kubota M, Sakai H, Yasuda Y, Kochi T, Tsurumi H, Moriwaki H.	Synergistic growth inhibition of human hepatocellular carcinoma cells by acyclic retinoid and GW4064, a farnesoid X receptor ligand.	Cancer Lett	323	215-222	2012
Ogawa K, Hara T, Shimizu M, Ninomiya S, Nagano J, Sakai H, Hoshi M, Ito H, Tsurumi H, Saito K, Seishima M, Tanaka T, Moriwaki H.	Suppression of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in rats by 1-methyltryptophan, an inhibitor of indoleamine 2,3-dioxygenase.	Cancer Sci	103	951-958	2012

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ogawa K, Hara T, <u>Shimizu M</u> , Nagano J, Ohno T, Hoshi M, Ito H, Tsurumi H, Saito K, Seishima M, <u>Moriwaki H</u> .	(-)-Epigallocatechin gallate inhibits the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in human colorectal cancer cells	Oncol Lett	4	546-550	2012
Kubota M, <u>Shimizu M</u> , Sakai H, Yasuda Y, Terakura D, Baba A, Ohno T, Tsurumi H, Tanaka T, <u>Moriwaki H</u> .	Preventive effects of curcumin on the development of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ-db/db obese mice.	Nutr Cancer	64	72-79	2012
Hata K, Kubota M, <u>Shimizu M</u> , <u>Moriwaki H</u> , Kuno T, Tanaka T, Hara A, Hirose Y.	Monosodium glutamate-induced diabetic mice are susceptible to azoxymethane-induced colon tumorigenesis.	Carcinogenesis	33	702-707	2012
Fujiki H, Imai K, Nakachi K, <u>Shimizu M</u> , <u>Moriwaki H</u> , Suganuma M.	Challenging the effectiveness of green tea in primary and tertiary cancer prevention.	J Cancer Res Clin Oncol	138	1259-1270	2012
Ninomiya S, <u>Shimizu M</u> , Imai K, Takai K, <u>Shiraki M</u> , Hara T, Tsurumi H, Ishizaki S, <u>Moriwaki H</u> .	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	4	2092-2100	2011
Hata K, Kubota M, <u>Shimizu M</u> , <u>Moriwaki H</u> , Kuno T, Tanaka T, Hara A, Hirose Y.	C57BL/KsJ-db/db-Apc mice exhibit an increased incidence of intestinal neoplasms.	Int J Mol Sci	12	8133-8145	2011
Watanabe N, Takai K, Imai K, <u>Shimizu M</u> , Naiki T, Nagaki M, <u>Moriwaki H</u> .	Increased levels of serum leptin are a risk factor for the recurrence of stage I/II hepatocellular carcinoma after curative treatment.	J Clin Biochem Nutr	49	153-158	2011
Naiki T, Nakayama N, Mochida Sm Oketani M, Takikawa Y, Suzuki K, Tada SI, Ichida T, <u>Moriwaki H</u> , Tsubouchi H; the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.	Novel scoring system as a useful model to predict the outcome of patients with acute liver failure; Application to indication criteria for liver transplantation.	Hepatol Res	42	68-75	2012
kaneko S, Furuse J, Kubo M, Ikeda K, Honda M, Nakamoto Y, Onchi M, Shiota G, Yokosuka O, Sakaida I, Takehara T, Ueno Y, Hiroishi K, Nishiguchi S, <u>Moriwaki H</u> , Yamamoto K, Sata M, Obi S, Miyayama S, Imai Y.	Guideline on the use of new anticancer drugs for the treatment of Hepatocellular Carcinoma 2010 update	Hepatol Res	42	523-542	2012

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki K, Endo R, Kohgo Y, Ohtake T, Ueno Y, Kato A, Suzuki K, Shiraki R, <u>Moriwaki H</u> , Habu D, Saito M, Nishiguchi S, Katayama K, Sakaida I; for the Japanese Nutritional Study Group for Liver Cirrhosis 2008.	Guidelines on nutritional management in Japanese patients with liver cirrhosis from the perspective of preventing hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res	42	621-626	2012
清水雅仁、森脇久隆.	非環式レチノイドによる肥満関連肝腫瘍形成の抑制	ビタミン	86	309-312	2012
清水雅仁、白木 亮、森脇久隆.	BCAA による予後改善と肝発癌予防	医学のあゆみ	240	782-786	2012
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	29	37-40	2012
Ito K, Kuno A, Izumi N, <u>Nishiguchi S</u> , Mizokami M, et al.	LecT-Hepa, a Glyco-Marker Derived from Multiple Lectins, as a Predictor of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Patients	Hepatology	56	1448-1456	2012
Kato J, Okamoto T, <u>Nishiguchi S</u> , Tsutsui H, et al.	Interferon-Gamma-Mediated Tissue Factor Expression Contributes to T-Cell-Mediated Hepatitis Through Induction of Hypercoagulation in Mice	Hepatology	57	362-372	2012
Suzuki Y, <u>Nishiguchi S</u> , Hashimoto E, et al.	Survey of non-B, non-C liver cirrhosis in Japan	Hepatol Res		Epub ahead of print	2012
Shimomura S, <u>Nishiguchi S</u> .	Anticarcinogenic impact of interferon therapy on the progression of hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral infection	Hepatol Res	42	22-32	2012
Matsumoto A, Tanaka E, <u>Nishiguchi S</u> , <u>Saito M</u> , Kumada H, et al.	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	42	139-149	2012
Tanaka H, <u>Saito M</u> , <u>Nishiguchi S</u> , et al.	Cost-effectiveness analysis on the surveillance for hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis patients using contrast-enhanced ultrasonography	Hepatol Res	42	376-384	2012
Aizawa N, <u>Saito M</u> , <u>Nishiguchi S</u> , et al	Elevation of the glycated albumin to glycated hemoglobin ratio during the progression of hepatitis C virus related liver fibrosis.	World J Hepatol	27	11-17	2012
Oeda S, <u>Mizuta T</u> , Isoda H, Kuwashiro T, Oza N, Iwane S, Takahashi H, Kawaguchi Y, Eguchi Y, Toda S, Ozaki I, Anzai K, Fujimoto K.	Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin in combination with corticosteroid for two cases of combined hepatitis C and autoimmune hepatitis.	J Clin Gastroenterol	5	141-145	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, Chayama K, Saibara T; JSG-NAFLD.	Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study.	J Gastroenterol	47	586-595	2012
Otsuka T, Eguchi Y, Kawazoe S, Yanagita K, Ario K, Kitahara K, Kawasoe H, Kato H, Mizuta T; the Saga Liver Cancer Study Group	Skin toxicities and survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib.	Hepatol Res	42	879-886	2012
Xia J, Matsuhashi S, Hamajima H, Iwane S, Takahashi H, Eguchi Y, Mizuta T, Fujimoto K, Kuroda S, Ozaki I.	The role of PKC isoforms in the inhibition of NF- $\kappa$ B activation by vitamin K2 in human hepatocellular carcinoma cells.	J Nutr Biochem	23	1668-1675	2012
堀江弘子、江口有一郎、中村隆典、水田敏彦、桑代卓也、岩本英里、古賀さやか、田代貴也、富永智香子、黒木茂高、小野尚文、木下淳、本多義昭、駒田富佐夫、尾崎岩太、安西慶三、藤本一眞、江口尚久	肝炎ウイルス検査受診率向上には医療者による個別の意義の説明が有効である	肝臓	53	591-601	2012
Kaibori M, Iwamoto Y, Ishizaki M, Matsui K, Yoshioka K, Asano H, Kwon AH.	Predictors and outcome of early recurrence after resection of hepatic metastases from colorectal cancer.	Langenbecks Arch Surg.	397	373-381	2012
Kaibori M, Tanigawa N, Kariya S, Ikeda H, Nakahashi Y, Hirohara J, Koreeda C, Seki T, Sawada S, Okazaki K, Kwon AH.	A prospective randomized controlled trial of preoperative whole-liver chemolipiodolization for hepatocellular carcinoma.	Dig Dis Sci.	57	1404-1412	2012
Kaibori M, Adachi Y, Shimo T, Ishizaki M, Matsui K, Tanaka Y, Ohishi M, Araki Y, Okumura T, Nishizawa M, Kwon AH.	Stimulation of liver regeneration after hepatectomy in mice by injection of bone marrow mesenchymal stem cells via the portal vein.	Transplant Proc.	44	1107-1109	2012
Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kwon AH.	Clinicopathologic characteristics of patients with non-B non-C hepatitis virus hepatocellular carcinoma after hepatectomy.	Am J Surg.	204	300-307	2012
Kaibori M, Kubo S, Nagano H, Hayashi M, Haji S, Nakai T, Ishizaki M, Matsui K, Uenishi T, Takemura S., Wada H, Marubashi S, Komeda K, Hirokawa F, Nakata Y, Uchiyama K, Kwon AH	Clinicopathological features of recurrence in patients after 10-year disease-free survival following curative hepatic resection of hepatocellular carcinoma	World J Surg		in press	2012