

201320004A

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 脇 久 隆

平成 26 年 (2014) 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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森脇 久隆

平成26年（2014）年3月

## 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	
慢性肝疾患患者の運動療法について	
森脇久隆・白木 亮	----- 7
III. 分担研究報告	
1. 慢性肝疾患患者のサルコペニアと糖代謝異常に関する病期別栄養病態評価	
西口修平	----- 11
2. Mini Nutritional Assessment <sup>®</sup> - Short Form (MNA <sup>®</sup> -SF) の慢性肝疾患患者における栄養スクリーニングツールとしての有用性	
加藤昌彦	----- 20
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検討 (アウトカム解析・評価)	
福沢嘉孝	----- 24
4. 研究1 「骨格筋量と脂肪化がIFN治療効果および肝発癌に及ぼす影響」 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	----- 33
5. 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	----- 37
6. 栄養障害の機序解析 - 非アルコール性肝炎と肝発癌の抑制 -	
清水雅仁	----- 42
7. サルコペニアを合併した肝硬変患者に対するBCAAの効果に関する研究	
白木 亮	----- 46
8. 栄養摂取と肝臓がん発症リスクに関する研究	
永田知里	----- 49
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 ～栄養指導用パンフレットの評価・改良～	
岡本康子	----- 52
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	----- 57
V. 資料	----- 441



# 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大きな変化が示唆され、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、新たな推奨を確立するための根拠を得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」患者が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（1回1エクササイズ、1日1回、週4日）を提言した。さらに肥満対策、運動処方を包含した新しい指導ツールを開発した。

研究分担者

西口修平：兵庫医科大学・内科学肝胆膵科・主任  
教授

村上啓雄：岐阜大学大学院医学系研究科地域医学  
医療センター・教授

加藤昌彦：椋山女学園大学生生活科学部・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・准教授

清水雅仁：岐阜大学医学部附属病院第1内科・  
講師

白木 亮：岐阜大学医学部附属病院第1内科・臨  
床講師

永田知里：岐阜大学大学院医学系研究科疫学・予  
防医学・教授

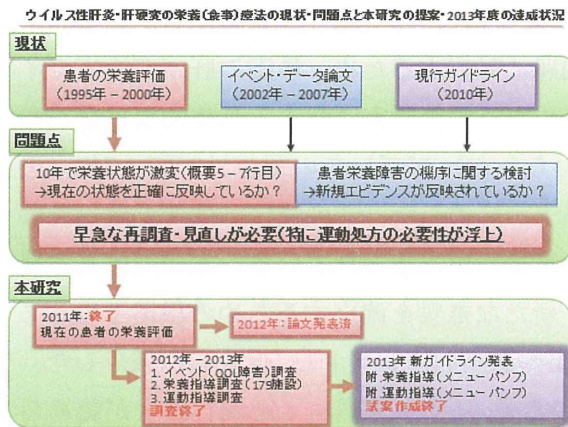
岡本康子：浜松医療センター栄養管理室・副参事

A. 研究目的

慢性ウイルス性肝疾患とくに肝硬変には高い頻度で蛋白・エネルギー栄養障害が合併し、生命予後や生活の質（QOL）の悪化因子となる。この問題に対応するため、最近の肝硬変診療ガイドライン（日本消化器病学会2010年、他）に蛋白・エネルギー栄養障害に対する具体的な推奨が記載されている。しかしこれらのガイドライン作成に用いられたエビデンスの刊行は2005－7年、患者自体のリクルートは1995－2000年であり、既に10年以上が経過した（図1）。この間に肝硬変

とはいえ栄養状態の変化が示唆され、現行のガイドラインの再検討が求められている。本研究は先ず現在の肝硬変患者が如何なる栄養状態にあるかを評価し、新たな推奨の根拠を明らかにすることを目的とした（図1）。

図1. 本研究の目的と達成状況



## 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)。
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と考えられる。

以上の結果に基づき、低栄養状態、エネルギー過剰栄養状態の両者に対応可能な栄養指導ツールを開発した(添付資料1,2)。

運動指導については水田分担研究者の研究成果から、チャイルド分類Aの患者を対象に安全域を1回1エクササイズ、1日1回、週4日に設定し、指導ツールを開発した(添付資料3,4)。さらに6か月までの有効性を海堀分担研究者の施設において確認できた(論文発表2)。

個別研究：

西口修平分担研究者は共同研究結果に基づき、新たな患者コホート(755例)でバリデーション解析を行った。とくに肥満/メタボリック症候群の影響を強く受けていることが確認されるとともに、新たな栄養状態層別化閾値として、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(論文発表3)。

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行い、指導ツール（別添資料1-4）の適格性を示した。

加藤昌彦分担研究者は慢性肝疾患患者64例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（ $P=0.005$ ）。肝硬変患者のサルコペニアを評価する際には筋肉量に加え筋肉の質も重要であることを示す意義深い知見である。

福澤嘉孝分担研究者は肝硬変患者に対する運動処方（心肺持久力（運動耐用能））に及ぼす効果を検討した。その結果、3か月の時点でanaerobic threshold（ATレベル）、心拍数（HR）、HRmaxに改善が得られることを明らかにした。

水田敏彦分担研究者は〔研究1〕で91例のC型慢性肝炎患者において栄養状態とインターフェロン+リビリン療法の効果との関連について検討を行った。その結果、年齢、インスリン感受性ととも骨格筋脂肪化が治療効果不良因子であることを見出した（論文発表4）。〔研究2〕では肝硬変患者に対する運動療法の効果をインスリン抵抗性の観点から検討し、9-12か月で有意の改善が得られることを証明した。

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研究対象（肝がん手術例）を61例まで増加し、実践的効果を実証した。有意の予後予測因子はATと分岐鎖アミノ酸/チロシン比（branched-chain amino acid/tyrosine ratio; BTR）であった。ATは運動療法導入の重要性を示唆する知見である（論文発表5）。

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これまでに証明してきた。さらに本年度はレニン-アンギオテンシン系の活性化も肝発癌を促進

することを明らかにし、肥満、生活習慣関連発がんにおける予防・治療の分子標的となる可能性を示した（論文発表6）。

白木 亮分担研究者は蛋白栄養障害の指標としてサルコペニアに着目し、男性肝硬変患者の81.6%、女性肝硬変患者の50.0%に認められること、Child-Pugh分類、分岐鎖アミノ酸製剤内服の有無とともに有意の予後因子であることを証明した。

永田知里分担研究者は大規模コホート（31,543名）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（参考文献7）。その結果、178名の肝癌発生が検出され、飽和脂肪酸の高摂取群で1.8倍と高いハザード比が認められた。

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行い、新規栄養指導ツールを完成させた（添付資料1,2）。

#### D. 考察

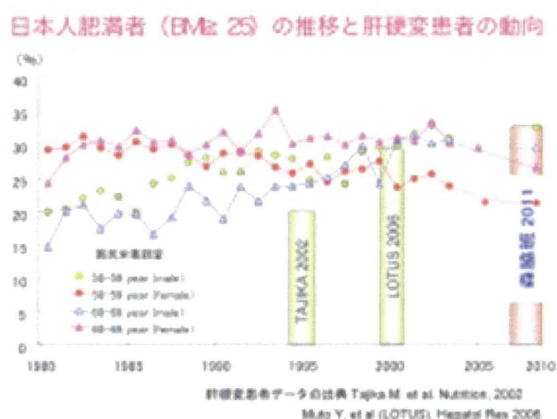
肝硬変患者の栄養状態は、かつてのデータとの比較で蛋白栄養状態に著変は無いが、エネルギー栄養が充足、一部は過剰すなわち肥満側にシフトしたことが明瞭となった（図2）。特に今年度得られたATレベル、レニン-アンギオテンシン系の活性化、インスリン感受性の関与、等は肝硬変患者において発がんを含む病態進展を抑制する上で、肥満対策が重要となってきたことを示すものと考えられる。

そこで新しい栄養指導ツールでは、BMIの自己評価からエネルギー過剰摂取対策の必要に進むアームを用意した（添付資料1,2）。さらに運動処方についても新たに指導ツールを開発した（添付資料3,4）。なお運動処方については、安全を担保済みであり、3-6か月の中期効果も確認で



きた。

図2. 肝硬変患者における肥満者割合の経年推移



## E. 結論

最近 10 - 15 年間の肝硬変患者における栄養状態変化の解明を終了した。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、約 30% が肥満を有していた。これらの患者群では、特にエネルギー栄養の評価と対策が重要性であり、運動指導ツールの開発と安全性の担保、中期的有効性の確認ができた。肥満対策を含む新しい栄養指導ツールも開発を終了した。この有効性については今後のバリデーションを必要とする。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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*

2013;206:202-209

- 3) Bando Y, Kasahara H, Nishiguchi S, et al. The glycated albumin to glycated hemoglobin ratio increases along with the fibrosis stage in non-alcoholic steatohepatitis. *Ann Clin Biochem* 2012;49:387-390
- 4) Kitajima Y, Hyogo H, Mizuta T, et al. Severity of nonalcoholic steatohepatitis is associated with substitution of adipose tissue in skeletal muscle. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1507-1514
- 5) Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, et al. Assessment of preoperative exercise capacity in hepatocellular carcinoma patients with chronic liver injury undergoing hepatectomy. *BMC Gastroenterol* 2013;13:119
- 6) Shimizu M, Tanaka T, Moriwaki H. Obesity and hepatocellular carcinoma: targeting obesity-related inflammation for chemoprevention of liver carcinogenesis. *Semin Immunopathol* 2013;35:191-202
- 7) Nagata C, Nakamura K, Wada K, et al. Branched-chain amino acid intake and the risk of diabetes in a Japanese community: the Takayama study. *Am J Epidemiol* 2013;23:469-474

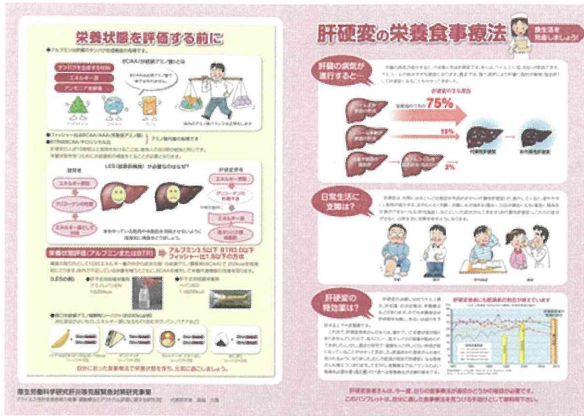
他の研究成果は巻末の「Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表」を参照。

## 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





添付資料1. 栄養指導ツール (1 ページ)



添付資料4. 運動指導ツール (2 ページ)



資料2. 栄養指導ツール (2 ページ)



添付資料3. 運動指導ツール (1 ページ)

## 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25年度 報告書

〈共同研究報告〉

慢性肝疾患患者の運動療法について

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。そこでさらに、肥満合併C型慢性肝疾患患者に当研究班で作製したパンフレットを使用し3ヶ月間の運動療法をすすめたところ、歩数の有意な増加を認め、運動量の増加が確認された。またその効果として、有意な体重減少・QOLの改善を認めた。一方、従来運動による肝臓への血流低下による肝機能の悪化が危惧されていたが、肝機能の悪化は認めなかった。肥満合併慢性肝疾患患者では、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。

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

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・第1内科・臨床講師

白木 亮：岐阜大学医学部附属病院・第1内科・臨床講師

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(QOL) が改善されることが明らかになってきた。

一方、近年食の欧米化に伴い慢性肝疾患患者においても約30%以上に肥満を認めることを当研究班より報告しており、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、一般的には食事療法および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。さらに、肥満合併C型慢性肝疾患患者にはパンフレットを用いて運動療法をすすめ3ヶ月間の効果について検討した。

## B. 研究方法

外来通院中の癌のない慢性肝疾患患者77名を対象とした。慢性肝炎56名(C型肝炎:B型肝炎:NASH:その他 33:6:13:4名)、肝硬変21名(C型肝炎:B型肝炎:NASH:その他 12:3:4:2名)であった(表1)。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、エクササイズのデータを計測した。

さらに、肥満合併C型慢性肝疾患患者16名(慢性肝炎:肝硬変 13:3名)を対象とし、当研究班で作製したパンフレットを使用し運動療法をすすめ3ヶ月後の体重・肝機能・Short-Form8を用いたQOL・ライフコーダ®GSを用いた身体活動調査をし、効果の検討をした。

## C. 研究結果

1. 平均歩数は、慢性肝炎患者 9037 ± 4529 歩/日、肝硬変患者 6274 ± 3765 歩/日であり、肝硬変患者では有意に歩数が少なかった(p<0.05)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 116.0 ± 18%、肝硬変患者 96.0 ± 26%であり差を認めなかった(表1)。

表1)疾患別の日常運動量

	Total	CH	LC	CH vs LC
人数	77	56	21	
M:F	41:36	31:25	10:11	n.s.
年齢(歳)	55.1±16.3	51.3±14.2	65.3±7.9	<0.05
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.5±4.1	23.8±3.5	22.7±3.9	n.s.
原因 B/C/NASH/その他	9/45/17/6	6/33/13/4	3/12/4/2	n.s.
歩数(歩)	8284±4266	9037±4529	6274±3765	<0.05
%歩数	107.8±22	116.0±18	96±26	n.s.
Ex(週)	11.7±6.6	12.7±5.3	9.1±4.6	<0.05

2. 慢性肝疾患患者において、肥満患者(BMI>25kg/m<sup>2</sup>)の%歩数は78.3 ± 12.6%、一方、非肥満患者(BMI<25kg/m<sup>2</sup>)の%歩数は121.3 ± 14.7%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(p<0.01)(表2)。

表2)BMIで層別化した日常運動量

	Total	BMI<25	BMI≥25	非肥満vs肥満
人数	77	57	20	
M:F	41:36	37:30	14:6	n.s.
年齢(歳)	55.1±10.3	57.7±10.4	47.7±9.9	<0.05
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.5±4.1	21.3±1.6	29.8±2.4	<0.01
CH:LC	56:21	41:16	15:5	n.s.
歩数(歩)	8284±2266	9100±1230	5957±1259	<0.05
%歩数	107.8±22	121.3±14.7	78.3±12.6	<0.01
Ex(週)	11.7±6.6	12.9±3.9	8.3±6.9	n.p

3. 肥満合併C型慢性肝疾患患者に運動療法をすすめることで歩数の有意な増加(5368 ± 3618 歩/日 → 7291 ± 3961 歩/日)(p<0.05)および体重減少(70.5 ± 6.3kg → 67.9 ± 6.2kg)を認めた(p<0.05)。また肝機能の有意な変動は認めなかった(表3)。

表3)肥満合併C型慢性肝疾患患者の運動療法の効果

N=16人

	0ヶ月	3ヶ月	P
体重(kg)	70.5±6.3	67.9±6.2	<0.05
歩数(歩)	5368±3618	7291±3961	<0.05
Ex(週)	6.1±3.0	6.7±3.1	N.S.
Alb(g/dL)	3.7±0.6	3.8±0.8	N.S.
ALT(IU/UL)	38±14	36±9	N.S.



4. 肥満合併 C 型慢性肝疾患患者に運動療法をすすめることで、全体的健康感・心の健康のサブスケールにおいて有意な QOL の改善を認めた (表 4)。

表4) 肥満合併C型慢性肝疾患患者の運動療法の効果

N=16人

Subscales	Japanese national standard	0ヶ月	3ヶ月	
Physical functioning	50.1 ± 5.0	43.8 ± 5.8*	42.9 ± 6.8	N.S.
Role physical	50.2 ± 5.3	41.6 ± 9.6*	42.8 ± 9.9	N.S.
Bodily pain	51.3 ± 8.3	48.5 ± 9.5	49.1 ± 9.9	N.S.
General health perception	50.6 ± 6.6	42.26 ± 7.4*	49.3 ± 5.7	<0.05
Vitality	52.4 ± 5.5	44.57 ± 7.3*	46.1 ± 10.9	N.S.
Social functioning	50.2 ± 6.6	44.7 ± 10.3*	44.5 ± 9.8	N.S.
Role emotional	51.3 ± 4.5	45.6 ± 6.7*	45.3 ± 6.3	N.S.
Mental health	53.3 ± 5.4	47.6 ± 5.1*	52.67 ± 4.8	<0.05

\* vs. Japanese national standard (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。

そこで、今回さらに肥満合併 C 型慢性肝疾患患者に当研究班で作製したパンフレットを使用し 3 ヶ月間の運動療法をすすめたところ、歩数の有意な増加を認め、運動量の増加が確認された。その効果として、有意な体重減少・QOL の改善を

認めた。また従来、運動による肝臓への血流低下による肝機能の悪化が危惧されていたが、肝機能の悪化は認めなかった。

肥満合併慢性肝疾患患者では、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。

#### 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、運動量増加の指導をすることで肝機能の悪化なく体重減少・QOL の改善効果を認め有用であると考えられた。

#### 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(2):106-112.
- 2) Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M, Naiki T, Moriwaki H. Free fatty acid as a marker of energy malnutrition in liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2013(in press)

##### 2. 学会発表

- 1) 第 28 回日本静脈経腸栄養学会 2013 年 2 月 22 日 金沢「肝硬変患者において遊離脂肪酸 (FFA) は非蛋白呼吸商 (npRQ) の有用な代替マーカー」華井竜徳、白木 亮、清水雅仁、森脇久隆
- 2) 第 28 回日本静脈経腸栄養学会 2013 年 2 月 22

- 日 金沢 パネルディスカッション4「肝硬変の栄養管理 Up-to-Date 肥満合併肝硬変患者の検討」白木 亮、華井竜徳、森脇久隆 健二、末次 淳、高井光治、清水雅仁、森脇久隆
- 3) 第99回日本消化器病学会総会 2013年3月21日 鹿児島「肝硬変における栄養評価と性差についての検討」華井竜徳、白木 亮、今井健二、末次 淳、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。)
- 4) 第99回日本消化器病学会総会 2013年3月21日 鹿児島 パネルディスカッション9「非代償性肝硬変の合併症と予後 肝硬変患者の合併症の疫学」白木 亮、華井竜徳、森脇久隆 1. 特許取得 なし
- 5) 第3回肝硬変と糖代謝異常を考える会 2013年5月25日 東京「肝硬変患者におけるLESによるインスリン抵抗性改善効果の検討」華井竜徳、白木 亮、森脇久隆 2. 実用新案登録 なし
- 6) 第49回日本肝臓学会総会 東京「肝硬変におけるインターロイキン-6(IL-6)とエネルギー代謝についての検討」華井竜徳、白木 亮、今井健二、末次 淳、高井光治、清水雅仁、内木隆文、森脇久隆 3. その他 なし
- 7) 第49回日本肝臓学会総会 2013年6月7日 東京「カルニチンの肝硬変患者での動態と肝性脳症への効果について」白木 亮、華井竜徳、今井健二、末次 淳、高井光治、清水雅仁、内木隆文、森脇久隆
- 8) 第36回栄養アセスメント研究会 2013年6月16日 愛知「性差による肝硬変患者の栄養評価について」華井竜徳、白木 亮、西村佳代子、森脇久隆
- 9) 第17回日本肝臓学会大会 2013年10月9日 東京「肝硬変患者におけるサルコペニアの検討」華井竜徳、白木 亮、宮崎恒起、今井健二、末次 淳、高井光治、清水雅仁、森脇久隆
- 10) 第17回日本肝臓学会大会 2013年10月9日 東京「肝硬変患者の血清ナトリウム値についての検討」白木 亮、華井竜徳、宮崎恒紀、今井

### Ⅲ. 分担研究報告

慢性肝疾患患者のサルコペニアと糖代謝異常に関する病期別栄養病態評価

分担研究者：西口修平 兵庫医科大学内科学肝胆膵科教授

研究要旨：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。サルコペニアは加齢に伴って生じる骨格筋量と骨格筋力の低下として定義され、また、肝硬変は二次性のサルコペニアが出現すると考えられているが、明らかなエビデンスはまだない。今回、我々は肝硬変患者におけるサルコペニアの実態を調べ、PEM との相関を検討した。

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い、755症例（慢性肝炎376症例、肝硬変379症例）を対象とした。骨格筋量は慢性肝炎の段階から病期の進行とともに低下し、肝硬変では著明に低下を認めるが、女性は男性に比べ筋肉量が少なく、生体インピーダンス法による測定では水分量の影響を強く受ける傾向があった。また、この骨格筋量の低下は PEM の中で REE と非常に強い相関を示した。そしてインスリン抵抗性を示す HOMA-R も病期が進行するに従って上昇し、インスリン抵抗性が増していることが示された。慢性肝炎では C 型慢性肝炎と NASH で有意に HOMA-R は高く、肝硬変では成因に関係なく高いインスリン抵抗性を認めた。さらに BTR が低い慢性肝疾患では IRI が有意に高くインスリン抵抗性が出現しサルコペニアの進行に関係していることが示唆された。

現代の肝硬変患者の栄養学的病態は、低栄養状態だけでなく、メタボリック症候群の影響を受けた過栄養状態による肝障害も加わり複雑化している。また肝硬変の生命予後も肝不全より肝癌の影響が強くなっている。そのため多くの PEM 関連因子は従来とはその性質、意味が異なりつつある。その中で、骨格筋量低下で示されるサルコペニアは、慢性肝炎から肝硬変にかけて過栄養などの影響を受けることが少なく、慢性肝炎から肝硬変まで栄養病態を評価するのに非常に有用な因子であると考えられた。

研究協力者

齋藤正紀：兵庫医科大学・内科学肝胆膵科・講師

A. 研究目的

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（ $VO^2$ ）と炭酸ガス排泄量（ $VCO^2$ ）を測定することで、安静時エネルギー代謝（Resting Energy Expenditure: REE）



や  $VCO_2$  を  $VO_2$  で除した非タンパク呼吸商 (non-protein Respiratory Quotient: npRQ) を知ることが出来る。肝硬変では早朝空腹時におけるエネルギー基質として、健常人に比して糖質の利用が減少し内因性の脂質の燃焼が増加しているため、npRQ は低下する。npRQ が 0.85 以下になると有意に肝硬変患者の生命予後は低下し、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のプロチャートに 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。

近年サルコペニアという概念が注目されている。サルコペニアは老年症候群の 1 つとして、加齢に伴って生じる骨格筋量と骨格筋力の低下として定義されている。

加齢以外に明らかな原因のない老年性のサルコペニアと異なり、何らかの原因に伴う二次性サルコペニアも存在し、肝硬変はその代表的な疾患といえる。肝硬変では肝機能の低下に伴う代謝異常の他に、栄養の吸収不良や身体不活発性が加わりサルコペニアが形成されると考えられる。しかしその実態を正確に評価した報告はない。

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間接カロリー計と体組成分析器を用いて栄養学的病態の評価を行っている。一昨年度は慢性肝疾患における PEM のエネルギー代謝異常と蛋白代謝異常を病期別に調査、メタボリック症候群や肥満の影響を検討し、昨年度はその PEM 状態と肝硬変患者の生命予後について報告した。

今年度は、体組成分析器による身体測定値を元にサルコペニアを計測し、慢性肝炎や肝硬変の栄養学的病態、PEM との関連性の評価、更に糖代謝異常が栄養学的病態やサルコペニアにどのように影響を与えるか検討した。

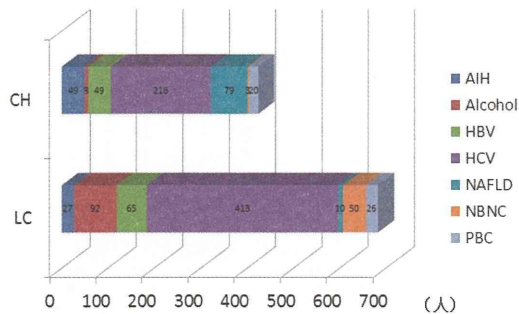
## B. 研究方法

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。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) を用いて、生体インピーダンス法で骨格筋量をはじめ体脂肪量、水分量 (細胞内・外液量) などの測定を行い、骨格筋量 (kg) は、身長<sup>2</sup>で除した SM index (SMI) として評価を行った。

統計解析処理ソフトは PASW Statistics 18 (IBM 社製) を用いた。

$$SM \text{ index (SMI)} = SM / \text{height}^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$$



平成17年10月以降、当院入院の慢性肝疾患755症例(慢性肝炎376症例、肝硬変379症例)に対して、計1112回の栄養評価を行っている。

図1 研究対象者

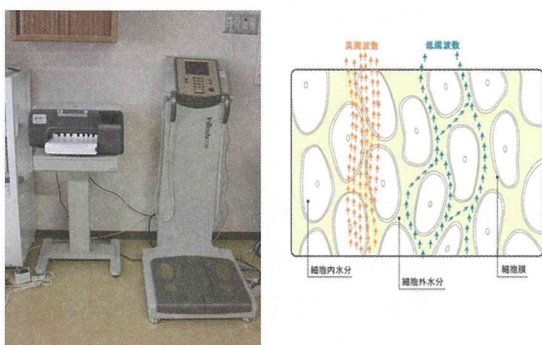


図2 体組成分析器 (InBody 720)

(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、計755人、のべ1112回の測定

であった。慢性肝炎376人 (のべ408回)、肝硬変379人 (のべ694回) で、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、両者で約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1)。

まず慢性肝疾患患者のサルコペニアの実態を調べるため、体組成分析器を用いた生体インピーダンス法による骨格筋 (kg) と身長で補正を行ったSMI (kg/m<sup>2</sup>) を病期別、性別に検討を行った。女性は男性と比べ骨格筋量は明らかに少なく、体重に占める骨格筋の割合 (体骨格筋率) も低かった。慢性肝炎と肝硬変で比較すると、男性の骨格筋量とSMIは、慢性肝疾患を有すると標準量より少なく、さらに肝硬変に進行すると明らかな低下を認めた。しかし女性では慢性肝炎や肝硬変を有しても筋肉量の低下を認めず、標準範囲内で維持された (図3A、3B)。

Characteristic	Validation Group		Reference Group		Older Adults	
	Men (n = 20)	Women (n = 21)	Men (n = 100)	Women (n = 100)	Men (n = 157)	Women (n = 145)
Age, mean ± SD	45.1 ± 16.7	53.4 ± 18.9	20.7 ± 5.7	27.8 ± 5.9	76.6 ± 7.0	74.4 ± 6.4
Weight, kg, mean ± SD	68.8 ± 8.8	54.4 ± 9.6	69.6 ± 11.3	52.5 ± 6.5	65.5 ± 10.2	56.8 ± 9.5
Height, cm, mean ± SD	167.4 ± 6.7	154.2 ± 5.2	173.1 ± 5.5	160.0 ± 4.7	163.8 ± 7.6	153.0 ± 8.7
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , mean ± SD	24.5 ± 2.4	22.9 ± 3.9	23.2 ± 3.5	20.6 ± 2.5	24.4 ± 3.1	24.2 ± 3.7
Percentage of total body fat, mean ± SD	19.8 ± 5.2	27.5 ± 8.8	14.4 ± 5.9	20.5 ± 4.9	23.3 ± 7.3	32.7 ± 8.5
Fat free mass, kg, mean ± SD	55.0 ± 6.5	38.9 ± 4.3	59.1 ± 7.0	41.6 ± 3.6	50.0 ± 7.6	37.8 ± 5.9
Fat free mass index, kg/m <sup>2</sup> , mean ± SD	19.8 ± 1.7	16.3 ± 1.1	19.7 ± 1.9	16.3 ± 1.2	18.6 ± 2.0	16.1 ± 2.1
Skeletal muscle mass, kg, mean ± SD	28.6 ± 4.2	17.8 ± 3.0	32.6 ± 3.5	25.0 ± 2.2	26.4 ± 3.8	17.6 ± 2.7
MR measured	28.52 ± 4.3	17.00 ± 3.02				
Skeletal muscle mass index, kg/m <sup>2</sup> , mean ± SD	10.2 ± 1.2	7.47 ± 1.1	10.9 ± 1.0	7.9 ± 0.7	9.8 ± 1.1	7.3 ± 1.0
MR measured	10.1 ± 1.2	7.1 ± 1.1				
Mobility, %						
Cardiovascular diseases					20	22
Pulmonary diseases					10	1
Diabetes/metabolic diseases					5	3
Orthopedic diseases					10	32
Cancer					4	2
Regular exerciser*					71	43

\*Regular exercise was defined as participation in physical activity or regular exercise more than 30 minutes a day, more than 3 days a week. SD = standard deviation; BIA = bioelectrical impedance analysis; MRI = magnetic resonance imaging.

表1 SMI (Skeletal muscle mass index)

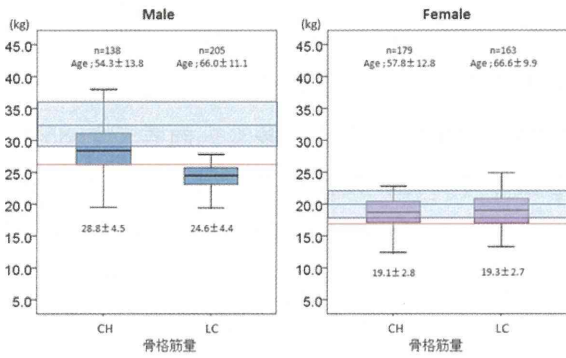


図3A 骨格筋量 Skeletal muscle mass (kg)

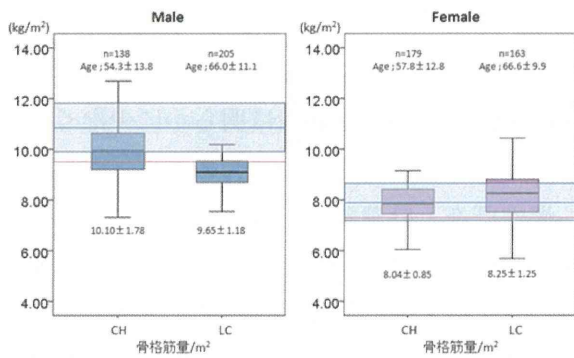


図3B SMI : Skeletal muscle mass index (kg/m<sup>2</sup>)

生体インピーダンス法による骨格筋量は水分量の変化をつよく反映する。PEM が進行した肝硬変では腹水や浮腫が著明となり、以前報告したように生体インピーダンス法により測定した下肢の骨格筋量は病期の進行とともに増加してしまう。そこで増加した水分量の影響を除くために、骨格筋量を除脂肪量で除した骨格筋量/除脂肪量を病期別に検討した。すると男女ともに骨格筋量は病期の進行とともに減量していることが示された (図 4A)。

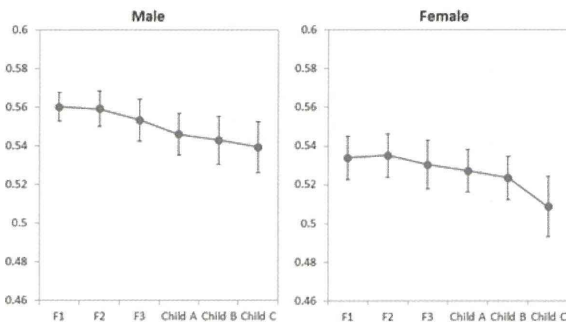


図4A 骨格筋量/除脂肪量

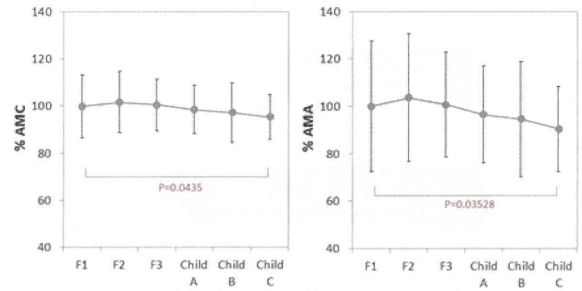


図4B %AMC and %AMA

次いで、慢性肝疾患患者のサルコペニアが PEM とどのように関連しているのか検討を行った。PEM 関連因子の中で、生体インピーダンス法による骨格筋量と最も関連したのは安静エネルギー代謝 (REE) であった。上腕筋囲 (AMC) や上腕筋面積 (AMA) も同様に REE と相関が認められた (図 5 A, B) が、生体インピーダンス法による骨格筋量の方がより相関係数は高かった。前回の我々の報告で、REE はアルブミン値や npRQ と同様に肝硬変患者の累積生存に強い影響を持つ因子であり、サルコペニアも同様に肝硬変の生命予後に影響を与える因子であることが示唆された (表 2)。

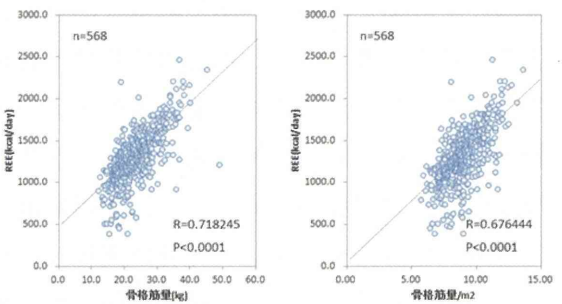


図5A 骨格筋量とREE

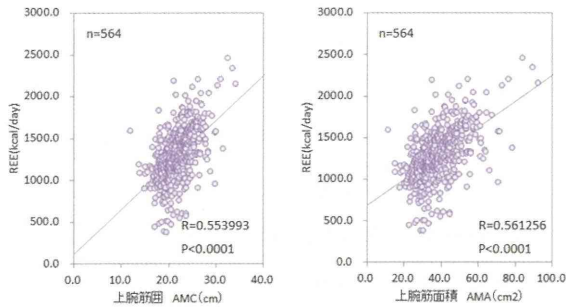


図5B AMC、AMAとREE

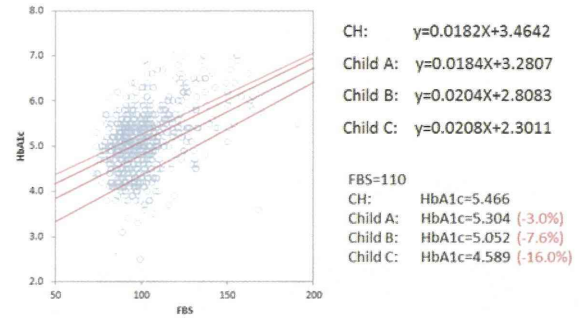


図6 肝硬変のHbA1cの減少

	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
Plt	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
noRQ	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2 累積生存関連因子(単変量解析)

本年度後半は、肝硬変患者の糖代謝について検討を行った。肝硬変ではHbA1cが低下することは以前からよく知られているが、HbA1cがどの程度肝硬変の影響を受けるのか検討した。病期別に空腹時血糖とHbA1cの相関を調べ、そこで得られた相関直線を1つの図に表した(図6)。

最上段の慢性肝炎(CH)はF1からF3までを含み、その間に差は見られなかった。病期の進行とともに相関直線は下方に移動し、慢性肝炎と比較してChild Aでは約3%、Child Bでは約7.6%低下し、Child Cになると約16%低下することが示された(図6)。

さらにインスリン抵抗性を示すHOMA-Rを病期別に示すと病期が進行するに従って上昇し、インスリン抵抗性が増していることが示された(図7)。それを成因別に検討すると、慢性肝炎では自己免疫性肝炎やB型慢性肝炎と比べ、C型慢性肝炎は有意にHOMA-Rは高く、NASHではさらに高値を示した。しかし肝硬変では成因に関係なく高いインスリン抵抗性を認めた(図8)。

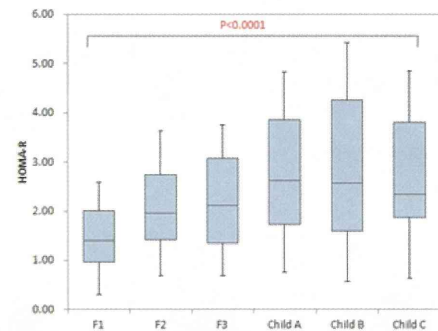


図7 慢性肝疾患のHOMA-R

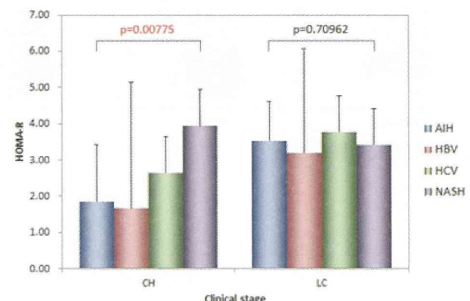


図8 成因とHOMA-R

次いで糖代謝異常とPEMとの関連性を調べるため、FBS、IRI、HOMA-Rを横軸に、PEM関連因子を縦軸にとり、慢性肝炎と肝硬変で各相関を