

代わって細胞外液量が急速に増加していたため、見かけのBWやBMIは変化がみられなかった。この栄養状態にサルコペニアがどのように関連しているのか今回検討した。

骨格筋量の測定にはDAXEを用いるのが一般的で、骨格筋量だけでなく骨格筋の中に含まれる脂肪量も測定でき、脂肪量を除いた骨格筋量を知ることができる。生体インピーダンス法による体組成分析器での骨格筋量の測定は、四肢と体幹別に6つの周波数を使用して30個のインピーダンス値を求め、この情報を基にして体成分測定値を算出している。最初に脂肪量と除脂肪量を分別するため、DAXEと同様に脂肪量を除いた骨格筋量を測定することができ、非侵襲的かつ簡便に同等の測定値が得られることが利点である(表1)。

今回の検討で、サルコペニアを骨格筋量(kg)と身長で補正したSMI(kg/m²)で評価したが、慢性肝疾患を有した男性は骨格筋量、SMIともに標準範囲より低下しており、肝硬変に進展するとサルコペニアはより進行していた。しかし女性の骨格筋量は男性と比べ少量で、慢性肝疾患の影響を受けることなく、肝硬変に進展しても減少することはなかった(図3A、B)。生体インピーダンス法による骨格筋量測定の欠点は細胞内、外水分量の影響を強く受けることである。そのため骨格筋量を除脂肪量で除して水分量の影響を少なくした値で検討を行うと、男性も女性も同様に病期の進行に伴って筋肉量の減少を認め、2次性サルコペニアの存在が示唆された(図4A)。また、骨格筋量の少ない女性は細胞内、外液の影響を受けやすく、浮腫や腹水を認める進行した肝硬変患者では生体インピーダンス法による骨格筋量の測定には注意を払う必要がある。

サルコペニアとPEMの関連では、骨格筋量は安静時エネルギー代謝量(REE)と非常に強い相関を示した。身体測定の実測値で筋肉量を表す%AMCや%AMAもREEと相関を認めたが、生

体インピーダンス法による骨格筋量が最も強い相関を示した。この理由は、生体インピーダンス法による骨格筋量が体全体の骨格筋量を反映しているのに対して、%AMCや%AMAは上腕のみの評価となる点が影響したと考えられる。前回の班会議の報告で、REEは血清アルブミン値やnpRQと同様に肝硬変患者の生命予後に影響を与える因子であることを示したが(表2)、REEと強く相関するサルコペニアも肝硬変の生命予後を反映する因子であると考えられた。

さらに慢性肝疾患患者の糖代謝異常がサルコペニアにどのように影響するか検討した。慢性肝炎から肝硬変へ病期が進行するに従い、インスリン抵抗性を示すHOMA-Rも高値を示したが、慢性肝炎と肝硬変ではその原因は異なった。慢性肝炎ではNASHやC型慢性肝炎でHOMA-Rは有意に高く、NASHではメタボリック症候群が、C型慢性肝炎ではC型肝炎ウイルスに伴うインスリン抵抗性が示唆された。しかし肝硬変では成因に関係なくHOMA-Rは高く、インスリン抵抗性を認めた。そしてPEM関連因子との関係では、糖代謝異常はREE、BTRそして骨格筋量と相関した。これらの因子の相関を検討するため、BTRで層別化して再度評価すると、BTRが低くBCAAが不足している肝硬変ではIRIは有意に高くインスリン抵抗性が出現していた。肝硬変の糖代謝異常は肝臓での貯蔵グリコーゲンの減少に始まるといわれているが、末梢の骨格筋においても糖の取り込み不足がインスリン抵抗性を誘導し、BTRの低下がサルコペニアの誘導に関連することが示唆され、BCAA製剤の投与がサルコペニアを抑制する可能性が考えられた。

E. 結論

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。

しかしサルコペニアを正確に評価するのは難しく、測定法も確立されているとは言い難い。今回は生体インピーダンス法による骨格筋量の評価を行い、骨格筋量全量を評価できる点は優れていたが、細胞外液量の影響を受けやすいのが欠点であった。そのため REE でサルコペニアを評価することも一考されるべきと考える。また、サルコペニアとして筋肉量だけでなく、筋力や筋肉の質も重要な因子である。これらを含めた評価も今後検討しなくてはならない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 西口修平、森脇久隆他．肝疾患運動療法ハンドブック、大阪：メディカルレビュー社 2013
- 2) 西口修平．医学のあゆみ 肝硬 Update 肝硬変死の根絶をめざして．東京：医歯薬出版株式会社，2012;240:691.
- 3) 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: 693-6.
- 4) Enomoto H, Nishiguchi S et al. Molecular detection of intra-peritoneal bacterial infection in cirrhotic ascites. RM curr.Res.in Gastroenterology and Hepatology 7,2013(1-8)
- 5) Enomoto M, Nishiguchi S, Saito M, et al. Entecavir and interferon- α sequential therapy in Japanese patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Journal of Gastroenterology 2013 Mar;48(3): 397-404
- 6) Nishiguchi S, Osaki Y, Kudo M. et al Relevance of the Core 70 and IL-28B polymorphism and response-guided therapy of peginterferon alfa-2a \pm ribavirin for chronic hepatitis C of Genotype 1b: a multicenter randomized trial, ReGIT-J study. J Gastroenterol. 2013 Mar 30.
- 7) Takashima T, Saito M, Nishiguchi S. et al. Hepatitis C virus relapse was suppressed by long-term self-injection of low-dose interferon in patients with chronic hepatitis C after pegylated interferon plus ribavirin treatment. Hepatol Res. 2013 May 2
- 8) Tanaka H, Saito M, Nishiguchi S. et al. New malignant grading system for hepatocellular carcinoma using the Sonazoid contrast agent for ultrasonography. J Gastroenterol. 2013 May 30
- 9) Ikeda N, Saito M, Nishiguchi S. et al. Nationwide survey in Japan regarding splenectomy/partial splenic embolization for interferon treatment targeting hepatitis C virus-related chronic liver disease in patients with low platelet count. Hepatol Res 2013 Jun 14.
- 10) Enomoto H, Saito M, Nishiguchi S. et al Association of amino acid imbalance with the severity of liver fibrosis and esophageal varices. Ann Hepatol. 2013 May-Jun;12(3):471-8.
- 11) Aizawa N, Saito M, Nishiguchi S . et al. Trombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. J Gastroenterol. 2013 Sep 25. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) 遠藤龍人、加藤章信、鈴木耄知、高後裕、上野義之、羽生大記、片山和宏、西口修平、坂井田功、加藤昌彦、白石光一、久保木真、河村直弘、岩佐元雄、川口功、徳本良雄、今中和穂、伊藤

敏文、森脇久隆、鈴木一幸．肝硬変の栄養ガイドライン作成と今後の課題．第99回日本消化器病学会総会．2013.3. 鹿児島

平成25年度第一回総合プログラム 2013.12
名古屋

2) 片山和宏、川口巧、齋藤正紀、西口修平、佐原圭、遠藤龍人、加藤章信、高後裕、鈴木孝知、坂井田功、森脇久隆、鈴木一幸．高アンモニア血症を呈する肝硬変における亜鉛製剤投与の検討：多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験．第99回日本消化器病学会総会．2013.3. 鹿児島

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的所有権の出願・登録状況
(予定を含む。)

3) 齋藤正紀、森脇英一郎、西口修平．肝硬変患者における栄養学的病態と生命予後の検討．第40回日本肝臓学会西部会．2013.12 岐阜

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

4) 森脇英一郎、齋藤正紀、高田亮、楊和典、石井紀子、中野智景、由利幸久、青木智子、石井昭生、橋本健二、高嶋智之、會澤信弘、坂井良行、岩田一也、池田直人、岩田恵典、田中弘教、榎本平之、飯島尋子、西口修平．間接カロリー計による慢性肝疾患の病期栄養学的病態評価．第40回日本肝臓学会西部会．2013.12 岐阜

5) 楊和典、齋藤正紀、森脇英一郎、高田亮、中野智景、石井紀子、由利幸久、青木智子、石井昭生、橋本健二、高嶋智之、會澤信弘、坂井良行、岩田一也、池田直人、岩田恵典、田中弘教、榎本平之、飯島尋子、西口修平．体組織成分分析器による慢性肝疾患の身体測定評価とサルコペニアの検討．第40回日本肝臓学会西部会．2013.12 岐阜

6) 西口修平、齋藤正紀．慢性肝疾患患者におけるサルコペニアの測定と意義．

厚生労働科学研究 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年度第一回総合プログラム 2013.7 名古屋

7) 西口修平、齋藤正紀．慢性肝疾患の糖代謝異常とPEMの検討．厚生労働科学研究 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」

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

Mini Nutritional Assessment[®]-Short Form (MNA[®]-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

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：昨年度までの本研究班における研究結果から、慢性肝疾患患者にはサルコペニア肥満が少なからず認められることを報告してきた。そこで、本研究ではサルコペニア肥満を拾い上げるための栄養スクリーニングツールとして、MNA[®]-SFの可能性を検討した。

入院および外来通院中の慢性肝疾患患者64例（平均年齢69.9±10.2歳、男性40例、成因はB型、C型、アルコール、その他が、それぞれ8例、47例、2例、7例）を対象に、栄養評価としてMNA[®]-SF、SGA、身体計測、血液検査、握力計測およびQOLを調査し、MNA[®]-SFによる栄養評価をもとに栄養状態良好群（MNA-良好群）と栄養状態不良群（MNA-不良群）の2群に分け比較、検討した。MNA-不良群のすべての身体計測値および%握力は、MNA-良好群に比べ有意に低値であった（%握力は $p<0.05$ 、それ以外は $p<0.01$ ）。また血清アルブミン濃度は、MNA-不良群がMNA-良好群に比べ低い傾向にあった（ $p=0.096$ ）が、それ以外の血液検査値は2群間に有意な差を認めなかった。QOLでは、サブスケールのPF、GH、VT、SF、RE、MHおよびサマリースコアであるPCS、MCSの両者で、MNA-不良群はMNA-良好群に比べ有意に低値を示した（PF、VT、RE、MH、PCS、MCSは $p<0.05$ 、それ以外は $p<0.01$ ）。

MNA[®]-SFは、慢性肝疾患患者の身体計測値および握力を的確に反映することから、慢性肝疾患患者のサルコペニア肥満を抽出する有用な栄養スクリーニングツールとなり得ることが示唆された。

研究協力者

馬嶋真子：梶山女学園大学大学院・大学院生
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

昨年度までの本研究班において、近年の慢性肝疾患患者は、必ずしもたんぱく質エネルギー低栄養状態（protein-energy malnutrition; PEM）には陥っておらず、体格すなわち身体計測値は健常者とはほとんど差が見られないことを明らかにした。一方、慢性肝疾患患者の筋肉量は計測上減少していないものの筋力は低下しており、サルコペニア肥満の状

態にあった。さらに、QOLが一般健常者に比べ悪化しており、その要因が筋力の低下にあることも示した。したがって、慢性肝疾患患者の栄養状態を評価する際には、身体計測値、血液検査値と同時に筋力も重要な指標として注目しておかなければならない。そこで、本研究では慢性肝疾患患者の栄養スクリーニングとして、サルコペニア肥満に対応可能な栄養スクリーニングツールを見つけ出すことを目的とした。

栄養スクリーニングツールの1つに簡易栄養状態評価（Mini Nutritional Assessment[®]-Full Score; MNA[®]）がある。元来MNA[®]は、65歳以上の高齢者の栄養アセスメントツールとして開発された

簡易質問表である。欧米では臨床あるいは研究の場に広く用いられ、すでに数多くの調査研究が報告されている。近年わが国でも施設入所や在宅療養の高齢者において用いられ、その有用性も報告されている。また、近年では、MNA[®]のスクリーニング項目のみからなる Mini Nutritional Assessment[®]-Short Form (MNA[®]-SF) が、わずか5分以内の短時間でスクリーニングができることから短縮版として用いられ、その妥当性、信頼性が報告されつつある。そこで本研究では、MNA[®]-SFを用いた栄養スクリーニングを実施し、慢性肝疾患患者における栄養スクリーニング、なかでも握力を反映できる、すなわちサルコペニア肥満に対応できるスクリーニングツールとしてMNA[®]-SFの有用性を検討した。

B. 研究方法

1. 対象

2013年5月～2013年11月に岐阜大学医学部附属病院に入院中および外来に通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64例(平均年齢69.9±10.2歳、男性40例、女性24例、成因はB型、C型、アルコール、その他が、それぞれ8例、47例、2例、7例)とした。内訳は、慢性肝炎患者23例、肝硬変患者41例のChild-Pugh重症度分類では、Grade Aが25例、Grade Bが14例、Grade Cが2例、肝癌合併患者は34例であった。

2. 方法

上記患者に、身体計測、握力計測、血液検査、MNA[®]-SF、subjective global assessment (SGA)を行い、さらに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。また、上腕周囲長 (Midarm Circumference; AC)、上腕三頭筋皮下脂肪厚

(Triceps Skinfold Thickness; TSF)、下腿周囲長 (Calf Circumference; CC) は、ベッドサイドにてインサーテープ[®]、アディポメーター[®] (いずれもABBOTT JAPAN、東京) を用いて測定し、上腕筋囲 (Midarm Muscle Circumference; AMC) 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) に示された性別・年齢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) 握力計測

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回ずつ測定した。その平均値と国民標準値 (文部科学省平成20年度体力・運動能力調査報告書) の年齢階級別値を用い、%握力を算出し筋力の指標として評価した。

(3) 血液検査

早朝空腹時に採血を行い、血清アルブミン値 (ALB)、AST、ALT、血清総ビリルビン (T-Bil)、ヘモグロビン (Hb)、血小板 (PLT)、プロトロンビン (PT) 活性値、アンモニア (NH₃) を測定した。

(4) MNA[®]-SF

本来、MNA[®]-SFはスコアにより14点満点中の12点以上を「栄養状態良好」、8点以上11点以下を「低栄養のおそれあり (At risk)」、7点以下を「低栄養」の3段階に分類するが、本研究ではスクリーニングに重点を置いたため、「栄養状態良好」群を「MNA-良好群」、「低栄養のおそれあり」および「低栄養」の両群を合わせて「MNA-不良群」とし、2群間で比較、検討した。

(5) SGA

SGAは過去6ヶ月間の体重変化、食物摂取量の変化、消化器症状、身体機能、基礎疾患、身体計測項目を基に、対象者の栄養状態を主観的包括的に評価する。栄養状態良好群を「SGA-良好群」、中等度の栄養不良群を「SGA-中等度不良群」、高度の栄養不良を「SGA-高度不良群」とし、

3段階で評価した。

(6) QOL 評価

MOS 8-Item Short-Form Health Survey (SF-8)TMを用いた。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)、心の健康 (MH) の8つのサブスケールおよび身体的健康感 (PCS)、精神的健康感 (MCS) の2つのサマリースコアを検討した。

(7) 統計学的検討

すべてのデータは平均値±標準偏差 (Mean ± SD) で表し、統計解析には IBM SPSS Statistics 19[®]を使用した。2群間の検定には Student's t-test を用い、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った。

C. 研究結果 (表)

対象者の背景では、BMI は 22.1 ± 3.3kg/m² と正常域にあり、%AC、%CC、%AMC はそれぞれ 95.5 ± 11.7%、98.5 ± 9.0%、93.2 ± 9.4% と、JARD2001 に示された日本人の中央値と同等の値を示し、%TSF は 119.2 ± 52.0% とむしろ高値を示した。一方、%握力は 81.1 ± 18.7% と低値であった。血清 ALB、Hb、PLT はいずれも基準値を下回った。MNA[®]-SF の平均スコアは 11.4 ± 2.5 点、MNA- 良好群が 40 例、MNA- 不良群が 24 例であった。

MNA[®]-SF による分類から各栄養指標をみると、すべての身体計測値で MNA- 不良群は MNA- 良好群に比べて有意に低値であった (p<0.01)。%握力についても MNA- 不良群は MNA- 良好群に比べ有意に低値であった (p<0.05)。血液検査値では、血清 ALB において、MNA- 不良群が

MNA- 良好群に比べ低い傾向にあった (p = 0.096) が、それ以外の血液検査値には有意な差を認めなかった。QOL の評価では、サブスケールの PF、GH、VT、SF、RE、MH およびサマリースコアである PCS、MCS の両者で、MNA- 不良群は MNA- 良好群に比べ有意に低値を示した (PF、VT、RE、MH、PCS、MCS は p<0.05、それ以外は p<0.01)。

表. MNA[®]-SFによる分類別(良好群/不良群)の栄養状態およびQOL

		MNA-良好群		MNA-不良群		p-value
		n=44	n=24	n=24	n=24	
性別	男/女	21/15	11/13	11/13	11/13	0.189
年齢	歳	68.9 ± 10.2	69.7 ± 10.1	72.0 ± 9.8	72.0 ± 9.8	0.189
経過	MHVF/HCV/AL/その他	14/22/7/1	9/15/5/4	11/13/2/0	11/13/2/0	
慢性肝疾患/肝硬変		21/41	14/26	11/21	11/21	
Child-Pugh分類	Grade A/Grade B/Grade C	25/14/2	15/10/1	10/4/1	10/4/1	
肝臓病の有無	有/無	34/10	20/20	14/10	14/10	
ICSHA症候の有無	有/無	20/24	11/13	11/13	11/13	
MNA [®] -SFスコア	点	11.4 ± 2.5	12.6 ± 2.8	8.7 ± 1.9*	8.7 ± 1.9*	0.009
ICSHA	ICSHA-良好群/ICSHA-中等症者/ICSHA-重症者/ICSHA-重症不良群	40/12/2	31/2/1	11/11/2	11/11/2	
身体計測値						
BMI	kg/m ²	22.1 ± 3.3	22.8 ± 2.7	19.4 ± 2.4*	19.4 ± 2.4*	0.005
%AC	%	95.5 ± 11.7	96.8 ± 10.8	89.1 ± 10.2**	89.1 ± 10.2**	0.005
%TSF	%	119.2 ± 52.0	123.9 ± 49.5	83.7 ± 46.2**	83.7 ± 46.2**	0.002
%GC	%	96.5 ± 9.0	102.1 ± 7.7	82.2 ± 7.4**	82.2 ± 7.4**	0.009
%AMC	%	93.2 ± 9.4	97.7 ± 9.4	83.8 ± 7.8**	83.8 ± 7.8**	0.004
%握力	%	81.1 ± 18.7	86.7 ± 18.1	72.9 ± 14.5**	72.9 ± 14.5**	0.025
血液検査値						
ALB	g/dL	3.9 ± 0.5	3.9 ± 0.6	3.3 ± 0.4*	3.3 ± 0.4*	0.036
AST	U/L	7 ± 15	8 ± 15	11 ± 15	11 ± 15	0.200
ALT	U/L	7 ± 15	6 ± 12	6 ± 7	6 ± 7	0.806
T-Bil	mg/dL	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.998
Hb	g/dL	12.0 ± 1.8	11.7 ± 2.3	11.6 ± 1.9	11.6 ± 1.9	0.421
PLT	× 10 ³ /dL	15.5 ± 30.0	11.8 ± 6.8	10.8 ± 7.3	10.8 ± 7.3	0.191
F/白血球	%	7.0 ± 1.0	7.6 ± 2.0	7.5 ± 0.9	7.5 ± 0.9	0.930
HbA1c	%	6.4 ± 1.2	6.4 ± 1.2	6.4 ± 1.2	6.4 ± 1.2	0.142
QOL						
身体機能 (PF)	点	42.4 ± 7.8	47.0 ± 6.1	42.6 ± 6.8*	42.6 ± 6.8*	0.015
日常役割機能 (身体) (RP)	点	42.7 ± 11.4	44.7 ± 11.9	39.0 ± 10.4	39.0 ± 10.4	0.034
体の痛み (BP)	点	47.0 ± 10.9	49.0 ± 10.9	44.2 ± 10.3	44.2 ± 10.3	0.118
全体的健康感 (GH)	点	44.7 ± 7.8	47.0 ± 7.0	40.4 ± 6.7*	40.4 ± 6.7*	0.001
活力 (VT)	点	42.7 ± 9.2	47.0 ± 11.2	42.3 ± 8.5*	42.3 ± 8.5*	0.018
社会生活機能 (SF)	点	41.6 ± 9.1	44.2 ± 8.1	41.1 ± 8.4*	41.1 ± 8.4*	0.004
日常役割機能 (精神) (RE)	点	43.9 ± 9.2	47.0 ± 7.9	41.7 ± 10.3*	41.7 ± 10.3*	0.028
心の健康 (MH)	点	47.6 ± 7.4	45.2 ± 7.1	44.2 ± 7.7*	44.2 ± 7.7*	0.027
身体的健康感 (PCS)	点	42.1 ± 9.2	47.6 ± 7.8	39.8 ± 10.7	39.8 ± 10.7	0.020
精神的健康感 (MCS)	点	48.7 ± 6.2	48.1 ± 7.0	43.5 ± 8.4*	43.5 ± 8.4*	0.013

全ての値はMean±SDで示した。
* p<0.05、** p<0.01
t検定は比較はStudent's t-testを使用した。
MHVF: Metabolic Hepatitis, HCV: Hepatitis C virus, AL: Alcohol
MNA[®]-SF: Mini-Nutritional Assessment[®] Short-Form, ICSHA: Subjective Global Assessment
JME: Body Mass Index, AC: Arm Circumference, TSF: Triceps Skinfold Thickness, GC: Cell Circumference, AMC: Arm Muscle Circumference

D. 考察

昨年度までの研究において、近年の慢性肝疾患患者の体格や栄養状態は一般健常者とほぼ変わらないにもかかわらず、握力に代表される筋力が低下しているサルコペニア肥満にある患者が少なからず認められることを報告した。すなわち、慢性肝疾患患者では骨格筋量が減少する前に筋力の低下が生じる特徴があること示し、慢性肝疾患患者の栄養状態を評価する際には、筋力にも注目すべきであると指摘した。そこで、本研究では、栄養スクリーニングの際に、筋力の指標となる握力も同時に反映できる栄養スクリーニングツールを探し出すことを目的に検討を進めた。そうしたなか、近年、短時間でスクリーニングでき、ある程度客観性を備えた MNA[®]-SF が、施設入所中あるいは

在宅療養中の高齢者の栄養スクリーニングに用いられ、その妥当性、信頼性が報告されていることから、本研究ではMNA[®]-SFに注目した。

MNA[®]-SFにより分類されたMNA-不良群では、すべての身体計測値がMNA-良好群に比べ有意に低値を示した。また、握力もMNA-不良群はMNA-良好群に比べ有意に低値を示したことから、MNA[®]-SFは身体計測値および握力を的確に反映することができる簡便で精度の高い栄養スクリーニングツールであることが示された。

一方、血液検査値では血清ALB濃度のみ、MNA-不良群がMNA-良好群に比べ低い傾向にあったが、その他の血液検査値には有意な差を認めなかった。これまで、高齢者や消化器疾患患者において血清ALB濃度とMNA[®]-SFは有意な相関を認めるとの報告も数多くみられ、MNA[®]-SFは慢性肝疾患患者においても血清ALB濃度を反映する可能性が示唆されるが、本研究では有意に反映するとまでは言えなかった。しかし、少なくとも肝機能は反映しなかった。一方、QOLは良く反映していた。

本研究は、慢性肝疾患患者の栄養状態のスクリーニング、ことにサルコペニア肥満の拾い上げに注目し、筋力の低下をスクリーニング段階において拾い上げることができる栄養スクリーニングツールを探し出す目的であった。MNA[®]-SFは慢性肝疾患患者の身体計測値、握力、血清アルブミン値およびQOLを的確に反映する有用なアセスメントツールであることが示された。

E. 結論

MNA[®]-SFは、慢性肝疾患患者の身体計測値および握力を的確に反映できることから、サルコペニア肥満を拾い上げる有用な栄養スクリーニングツールとなり得る。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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）

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、肝硬変（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りばかりでなく、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、レボカルニチン製剤（CAR）投与中の外来 LC-C 患者23例（男性11例、女性12例、平均年齢69.1±9.1歳、Child-Pugh 分類；A12例、B11例）に対して、A 群；CAR 併用健康運動指導士介入型運動療法（n=11、男性5例・女性6例、平均年齢68.3±7.1歳）、B 群；CAR 投与非運動療法（n=12、男性6例・女性6例、平均年齢69.8±11.0歳）の2群に分類し、身体学的・生化学的・栄養学的関連パラメーター及び健康関連 QOL スコア (SF-8) を6ヶ月の観察期間で、prospective に定期的に測定し、CAR 併用運動療法前後・CAR 投与前後で統計学的に比較解析後、そのアウトカム評価（有用性・QOL）を検討した（倫理委員会承認）。その結果、既述した種々パラメーター・自覚症状における改善効果及び運動療法による心肺持久力・体力向上効果等を認め、QOL 向上へと反映した。これらの効果は、CAR 投与（栄養介入効果）と健康運動指導士介入型運動療法（運動療法効果）の相乗効果と考えられた。更に、本併用療法は外来通院中の LC-C 患者において有用（有効且つ安全）な治療法の1つと考えられた。

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. 研究背景・目的

我々は、種々学会及び研究会等にて、以下の報告（研究要旨のみ記載）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。』更に、この患者群を BMI 別に層別解析すると、BMI ≥ 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（論文投稿中）。この報告の根底には、次の様な背景が存在している。

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きている。その一方、QOL に関しては依然として、全評価項目において、日本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きている (森脇班報告、2011)。

従って、我々の既述の解析結果は、1) 森脇らの報告 (LOTUS, 2006)、2) 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、運動介入同時に必要であると推測される。

そこで、今回我々は、既述の報告 (JDDW 2012, WS6-11, 神戸) に準拠し、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 向上を目指し、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、同時にレボカルニチン製剤投与非運動療法群とも比較検討した。

B. 研究方法 (対象・方法)

対象は、SGA による評価で外見上、元気に見えるレボカルニチン製剤投与中の外来 LC-C 患者 23 例 (男性 11 例、女性 12 例、平均年齢 69.1 ± 9.1 歳、Child-Pugh 分類 ; A12 例、B11 例) を対象とした。

方法は、上記対象患者群にレボカルニチン製剤 (エルカルチン、以下 CAR) ; 1,800mg/日 (300mg \times 6T/食後 3 回) を 6 ヶ月間経口投与し、身体学的・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、投与前後でそれらを統計学的に比較検討した。また、CAR を内服しつつ健康運動指導士介入型運

動療法に同意した患者を A 群 11 例 (CAR-S 群 ; 男性 5 例・女性 6 例、平均年齢 68.3 ± 7.1 歳)、拒否した患者 (= CAR 投与のみ継続) を B 群 12 例 (CAR-NS 群 ; 男性 6 例・女性 6 例、平均年齢 69.8 ± 11.0 歳) として、prospective に種々パラメーターを投与前後及び運動療法前後で統計学的に比較検討した (統計解析ソフト ; JMP 及び SAS Institute Japan)。以下に健康運動指導士介入型運動療法の実際を述べる。

A 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) に関しては、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準拠)・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、運動療育センター常在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。

尚、本研究を実施するに当たり、既に本学倫理委員会で審査・承認済みであり、実施前に対象患者全員に IC を行い、管理栄養士及び薬剤師による栄養指導と服薬指導を各々実施済みである。更に、倫理面への配慮は以下の通りである。

(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証した。

C. 研究結果

A群とB群の患者の背景因子（身体学的・生化学的・栄養学的パラメーター）に関しては、有意差（研究参加登録時；投与前・運動療法前）を認めなかった。

1. 身体学的・生化学的・栄養学的関連パラメーターの推移

1) 体重 (BW) ;A群ではCAR併用運動療法後3ヶ月・6ヶ月で有意に低下したが、B群ではCAR投与後6ヶ月で減少傾向を認めた。2) 体格指数 (BMI)・腹囲 ;A群ではCAR併用運動療法後3ヶ月・6ヶ月で有意に低下した。一方、B群はCAR投与後6ヶ月で漸く有意に低下した。それに伴いA群・B群各々CAR併用運動療法後6ヶ月及びCAR投与後6ヶ月で、腹囲は各々有意に低下、低下傾向を呈した。3) 握力 ;観察期間中、両群共に有意差を認めなかった。4) 上腕関連パラメーター ;AC・%AC, TSF・%TSFはB群では著変なかったが、A群ではCAR併用運動療法後6ヶ月で何れも有意に低下した。一方、AMC・%AMCは両群共に著変を認めなかった。5) トランスアミナーゼ (AST・ALT) ;A群ではCAR併用運動療法後3ヶ月・6ヶ月で有意に低下した。一方、B群はCAR投与後6ヶ月で有意に低下した。6) γ -GTP ;両群共に既述のトランスアミナーゼと同様の推移を呈した。7) ChE ;観察期間中、両群共に著変を認めなかった。8) Alb ;両群共にCAR併用運動療法後6ヶ月及びCAR投与

後6ヶ月で有意な上昇を呈した。9) T-Bil ;両群共に著変を認めなかったが、A群ではCAR併用運動療法後6ヶ月で低下傾向を呈した。10) PT ;両群共にCAR併用運動療法後6ヶ月及びCAR投与後6ヶ月で有意な上昇を呈した。11) CAR関連パラメーター及びアンモニア (NH₃) ;T-CAR・F-CAR・A-CARは両群共にCAR併用運動療法後3ヶ月及びCAR投与後3ヶ月で有意な上昇を認め、6ヶ月では更に有意な上昇を呈した。その一方で、NH₃は両群共にCAR併用運動療法後3ヶ月及びCAR投与後3ヶ月で有意に低下し、6ヶ月目では更に有意な低下を呈した。12) T-Chol ;B群では著変を認めなかったが、A群では有意差を認めなかったもののCAR併用運動療法後6ヶ月で上昇傾向を認めた。13) TG ;B群では著変を認めなかったが、A群ではCAR併用運動療法後6ヶ月で有意な低下を認めた。14) 末梢血関連パラメーター ;WBC・Hb・Pltに関しては、何れも両群間で殆どCAR併用運動療法前後及びCAR投与前後で有意差を認めなかった。15) NEFA ;A群ではCAR併用運動療法後6ヶ月で有意に低下したが、B群ではCAR投与後6ヶ月で低下傾向を示した。16) ケトン体関連パラメーター ;AcAc・3-HB・T-ketoneに関して何れもA群では、CAR併用運動療法後3ヶ月で低下傾向を示し、CAR併用運動療法後6ヶ月で有意な低下を呈した。一方、B群は著変なかった。17) アミノ酸代謝関連パラメーター ;BCAA・Tyr・BTRに関しては何れも著変を認めなかった。18) 血糖関連パラメーター ;FBS・HbA_{1c}・IRIに関しては何れもA群ではCAR併用運動療法後3ヶ月で有意な低下を認め、CAR併用運動療法後6ヶ月で更に有意な低下を呈した。それに伴いHOMA-IRも同様に有意に低下した。一方、B群では、CAR投与後6ヶ月目に漸くFBS・IRI・HOMA-IRが有意に低下した。しか

し、HbA1cは低下傾向に留まった。19) LC-Cの病態関連パラメーター；腫瘍マーカー（AFP・PIVKA II）及びHCV-RNA量に関しては何れも両群共にCAR投与前後、CAR併用運動療法前後で著変なく、何ら影響を与えるものではなかった。20) 自覚症状（特に、腓返り）の発現頻度；A群ではCAR併用運動療法後3ヶ月・6ヶ月で有意に頻度が減少していた。一方、B群ではCAR投与後6ヶ月で有意に頻度が減少していた。その他の自覚症状として、肝性脳症（含、潜在性脳症）、鬱症状、睡眠障害（含、睡眠の質）に関するも現在検討中である。

2. 循環器系パラメーターの推移（運動療法を実施したA群のみ）

CAR併用運動療法後3ヶ月・6ヶ月で収縮期血圧（Ps）の有意な低下を認めた。また、CAR併用運動療法後3ヶ月・6ヶ月で拡張期血圧（Pd）の減少傾向を認めた。一方、脈拍（P）は、CAR併用運動療法後3ヶ月で減少傾向を認めたが、有意差はなかった。

3. 心肺機能系パラメーターの推移（運動療法を実施したA群のみ）

CAR併用運動療法後3ヶ月・6ヶ月で最大酸素摂取量（VO₂max）の有意な増加を認めた。また、CAR併用運動療法後3ヶ月・6ヶ月で有酸素作業閾値の酸素摂取量（AT VO₂）の増加傾向を認めた。更に、CAR併用運動療法後6ヶ月で最大心拍数（HR max）の増加傾向を認めた。一方、ATでの心拍数（AT HR）はCAR併用運動療法後3ヶ月・6ヶ月で減少傾向を呈したが、有意差を認めなかった。

4. 柔軟性・瞬発力系パラメーターの推移（運動療法を実施したA群のみ）

CAR併用運動療法後3ヶ月目で長坐位前屈距離の増加傾向と全身反応時間の短縮傾向を認めた。

5. 日常生活関連パラメーターの推移（運動療法

を実施したA群のみ）

CAR併用運動療法後3ヶ月・6ヶ月で最大一歩幅の有意な増加を認めた。また、CAR併用運動療法後3ヶ月・6ヶ月で起居動作の有意な短縮を認めた。更に、CAR併用運動療法後3ヶ月・6ヶ月で身辺作業動作の短縮傾向を認めた。その一方で、ジグザグ歩行はむしろCAR併用運動療法前よりも延長傾向を呈したが、有意差はなかった。

6. 生活の質（QOL）の評価（A群及びB群の両群）

SF-8によるQOL評価に関しては、A群では身体機能による役割制限（RP）、全体的健康観（GH）、活力（VT）、精神機能障害による役割制限（RE）、精神状態（MH）、総合メンタルスコア（MCS）、総合身体スコア（PCS）の7項目においてCAR併用運動療法後6ヶ月で有意なQOL向上が認められた。特に、GHとVTに関してはCAR併用運動療法後3ヶ月から既に有意な向上を認めた。一方、B群では全体的健康観（GH）、精神機能障害による役割制限（RE）、精神状態（MH）、総合メンタルスコア（MCS）の4項目においてCAR投与後6ヶ月で有意なQOL向上が認められた。活力（VT）に関しては、QOL向上傾向が認められた。

7. 本研究に参加・登録した全例において、投与前後及び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。

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、頻度は低下してきているもののPEMを有する肝硬変患者に栄養介入等をしなければ、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

運動介入も同時に実施すれば相乗効果が自ずと期待される。

今回6ヶ月経過時点でのA群(CAR併用運動療法群、n=11例)の結果では、3~4メッツという軽度な運動強度(80~100m/minの速歩程度)で6か月間という比較的長期間の同一健康運動指導士による運動介入で、既述した種々身体学的・生化学的・栄養学的関連パラメーターの改善を認め、心肺持久力(=運動耐用能)の指標である最大酸素摂取量(VO₂max)の有意な増加、有酸素作業閾値の酸素摂取量(AT VO₂)の増加傾向、最大心拍数(HR max)の増加傾向を認めた。更に、同様な臨床的意義を有する指標である有酸素作業閾値での心拍数(AT HR)をも維持可能であった点で非常に有益な結果を得たと考えられる。何故なら、これまで肝硬変患者の日常生活における留意事項の1つとして、運動等の疲労を可及的回避する事が慣習として言われてきたからである。今回の結果を鑑みると、むしろ、Child-Pugh分類; A~B程度であれば、積極的な速歩程度の運動強度を有する運動療法を進めても問題ないものと考えられる。更なる6ヶ月間の長期継続的運動介入(4メッツで計60分の歩行を週2~3回)後、より一層の心肺持久力向上が期待される。また、柔軟性・瞬発力を測定する検査及び日常生活関連検査結果に関しては、健康運動指導士介入型運動療法により予想以上の1) 体力向上傾向(特に、柔軟性・全身反応時間改善)、2) 起居動作短縮及び最大一步幅の有意な増加、3) 身辺作業動作の短縮傾向を認めた。換言すれば、心肺持久力(運動耐用能)増加・体力向上に伴い日常生活がし易くなったことを反映するものと考えられる。これらの事実は、以前よりいわれてきた‘慢性肝疾患患者、特に肝硬変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、症例数及び観察期間(例えば、年単位)を増やして更

なる検討を要する。また、外見上は比較的元気に見える肝硬変症の早期段階(A群11例; Child-Pugh分類; A6例・B5例でありCまで進展していない)ですら、比較的長期間の運動介入によりChild-Pugh分類スコアに殆ど影響を与えず、しかもCAR投与前後・運動療法前後で健康への有害事象も皆無で、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。一方、バランス能力の指標であるジグザグ歩行に関しては、CAR併用運動療法開始後3ヶ月・6ヶ月でむしろ延長傾向を呈したが、最終的には有意差は認めなかった。この原因については現在、多面的に検討中である。このバランス能力低下に関して何らかの影響を及ぼす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11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、それがCAR併用運動療法開始後6ヶ月のデータにも影響を及ぼしたものと推測される。

一方、A群の身体学的パラメーターに関しては、体重(BW)、体格指数(BMI)、腹囲(W)の有意な改善が認められ、内臓脂肪減少効果を示唆するものと考えられた。また、上腕関連パラメーターの推移から、この程度の運動強度では筋肉肥大までは至らないものの上腕三頭筋皮下脂肪厚(TSF)を低下させうる可能性が示唆された。生化学的パラメーターに関しても、アミノ酸代謝やChEに影響を殆ど与えずにトランスアミナーゼ(AST, ALT), γ -GTP, TG, NEFA, T-ketone(3-HB/AcAc)の減少効果を同時に呈したことからも、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、CAR 併用運動療法 3 ヶ月・6 ヶ月後の安静時血圧（特に、Ps）減少効果に繋がったものと考えられる。同時に、インスリン抵抗性代表的マーカーである血糖系パラメーター；FBS, IRI, HOMA-IR, HbA1c の減少も惹起したものと考えられる。その一方で、肝予備能の代表的指標である Alb, PT は有意に上昇し、T-Bil の改善効果も認められた。また、CAR 関連パラメーターである総カルニチン（T-CAR）、遊離カルニチン（F-CAR）、アシルカルニチン（A-CAR）は比較的短期間で有意に上昇し、同時に血中 NH₃ は有意に減少し、肝硬変患者の自覚症状である腓返りの頻度は有意に減少（45.5%→18.9%）した。この点からも C 型肝硬変患者において CAR 投与・運動療法を長期継続することの臨床的意義が見出せるものと考えられる。その他、末梢血パラメーター、C 型肝硬変の病態進展パラメーターに関しては、投与前後・運動療法前後で著変なかった点で、非常に安全に遂行できる療法と考えられる。

一方、B 群（CAR 投与非運動療法群、n=12 例）に関しては、「A. 研究背景（研究要旨）」の項で既述した如く、症例数、有意差を認めた期間、有意差を認めたパラメーターに多少の差はあるものの再現性が認められた。特に有意差（含、傾向）を認めた主なもののみまとめると分かり易い。1）体重・腹囲は投与後 6 ヶ月で減少傾向を呈し、BMI のみ有意差を認めた。2）トランスアミナーゼ（AST・ALT）、 γ -GTP は投与後 6 ヶ月で有意に減少し、TG は投与後 6 ヶ月で減少傾向を呈し、Alb, PT は投与後 6 ヶ月で有意に上昇した。3）CAR 関連パラメーターでは、T-CAR, F-CAR, A-CAR は投与後 3 ヶ月・6 ヶ月で有意に上昇し、同時に NH₃ は投与後 3 ヶ月・6 ヶ月で有意に低下した。それに伴い腓返りの発症頻度は投与後 6 ヶ月で有意に低下（50→25%）した。4）血糖関連パラメーターでは、FBS, IRI, HOMA-IR は投与後 6 ヶ月で有意に低下し、HbA1c は減

少傾向を呈した。これらの結果を A 群の結果と比較すると、CAR 投与のみを 6 ヶ月間実施した B 群に運動療法効果を上乘せしたエンハンス効果が A 群には反映されているのではないかと考えている。例えば、1）体重・腹囲の有意な減少効果 2）TSF の有意な減少効果、3）トランスアミナーゼ・ γ -GTP・TG の有意な減少効果、4）NEFA・T-ketone の有意な減少効果、5）HbA1c の有意な減少効果などである。従って、外来通院中の LC-C 患者での CAR 併用運動療法は、CAR 単独療法に比較して双方の相乗効果が期待できる有用（有効且つ安全）な治療法の 1 つになり得ると考えられた。但し、今回の検討では Child-Pugh 分類での C は含まれていない点に留意が必要である。

A 群における SF-8 による QOL の有意な向上（RP, GH, VT, RE, MH, PCS, MCS）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（含、腓返り改善効果）、2）心肺持久力（運動耐用能）向上及び体力向上効果等により、精神状態（MH）、活力（VT）の向上、全体的健康観（GH）の向上に繋がり、最終的に総合メンタルスコア（MCS）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精神機能障害による役割制限（RE）、身体機能による役割制限（RP）が向上し、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）、RP・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 の有意な増加、T-Bil の低下傾向に影響を与えたものと考えられた。一方、B 群の SF-8 による QOL の有意な向上（GH・RE・MH・MCS）に関しては、主に既述の 1）の理由による影響が大と考える。B 群では、患者自身が拒否したため運動介入を実施しておらず、CAR による栄養介入の

みによって精神機能的にはある程度 QOL は向上したが、運動機能的には QOL は向上していないため、身体機能による役割制限 (RP)、総合身体的スコア (PCS) にまで影響を及ぼさず、また、活力 (VT) も向上傾向に留まったものと推測された。今回の A 群及び B 群登録全患者 (n=23 例) は、CAR 投与前・CAR 併用運動療法前の BMI 平均値 ; 25.6 ± 2.5 (kg/m^2) (A 群 ; 25.3 ± 2.0 , B 群 ; 25.9 ± 2.9) と肥満を呈しており、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、メタボリック症候群) 罹患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、A 群 11 例と例数は十分とは言えないにも拘わらず、既述の如く CAR 投与・運動療法 6 ヶ月後の、1) 体重・BMI・腹囲の減少効果、2) AST・ALT・ γ -GTP・TG・NEFA・T-ketone の減少効果、3) 安静時血圧、特に Ps の減少効果、4) インスリン抵抗性の減少効果を同時に認めた。しかし、これらの種々身体学的・生化学的・栄養学的パラメーターの減少効果は、その効果自体が長期に亘り蓄積することにより影響を受け、しかも何れも著明な変化が出現し難いパラメーターでもあることを考慮すると、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 (まとめ・総括)

今回の検討では、外来 LC-C の参加登録患者数が現時点で A 群 ; CAR 併用運動療法患者 (n=11)、B 群 ; CAR 投与非運動療法患者 (n=12) で合計 23 例と未だ十分ではないが、CAR 併用運動療法前後《0, 3 ヶ月 (3M), 6 ヶ月 (6M)》、CAR 投与前後《0, 3 ヶ月 (3M), 6 ヶ月 (6M)》の比較により以下の結果を認めた (以下に明確な有意差を認めたもののみ記載)。

- 1) A 群 ; 体重 (3M・6M)・BMI (3M・6M)・腹囲 (6M) の減少。
B 群 ; BMI (6M)
- 2) A 群 ; AC・% AC, TSF・% TSF (6M) の減少。
AST・ALT (3M・6M)・ γ -GTP (3M・6M)・TG (6M) の減少。NEFA (6M)・T-ketone (3-HB/AcAc) (6M) の減少。
B 群 ; AST・ALT (6M)・ γ -GTP (6M) の減少。
- 3) A 群 ; Alb・PT (6M) の増加、T-Bil (6M) の減少。
B 群 ; Alb・PT (6M) の増加
- 4) A 群 ; T-CAR・F-CAR・A-CAR (3M・6M) の増加。NH₃ (3M・6M) の減少。
B 群 ; T-CAR・F-CAR・A-CAR (3M・6M) の増加。NH₃ (3M・6M) の減少。
- 5) A 群 ; FBS・HbA_{1c}・IRI・HOMA-IR (3M・6M) の減少。
B 群 ; FBS・IRI・HOMA-IR (6M) の減少。
- 6) A 群 ; 腓返り発症頻度 (3M・6M) の減少。
B 群 ; 腓返り発症頻度 (6M) の減少。(肝性脳症等に関して両群で検討中)
- 7) A 群のみ ; 収縮期血圧 : Ps (3M・6M) の低下。
最大酸素摂取量 : VO₂max (3M・6M) の増加。
最大一步幅 (3M・6M) の増加。起居動作時間 (3M・6M) の短縮。
- 8) A 群 ; QOL (RP, GH, VT, RE, MH, PCS, MCS) (6M) の向上 (GH・VT : 3M・6M)
B 群 ; QOL : GH・RE・MH・MCS (6M) の向

上

9) 1)～8)の効果は、CAR投与(栄養介入効果)と健康運動指導士介入型運動療法(運動療法効果)の相乗効果と考えられた。

以上より、SGAで元気な外来LC-C患者において、更なる参加登録患者数の増加及び長期観察により、レボカルニチン製剤(CAR)併用健康運動指導士介入型運動療法におけるより一層のQOL向上効果の可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

レボカルニチン製剤投与中の外来LC-C患者における運動療法中、健康危険情報は皆無であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Shiraki M, Nishiguchi S, Saito M, Fukuzawa Y, Mizuta T, Kaibori M, Hanai 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* 43: 106-112, 2013.

2) Takeuchi H, Takeda Y, Takahashi M, Hayashi S, Fukuzawa Y, Nakano T. A rare congenital extrahepatic porto-systemic shunt affecting the inferior Mesenteric vein, inferior vena cava, and left ovarian vein. *Surg Radial Anat(SRA) Publisged Online*, 2013.

3) Hayashi S, Tsunekawa K, Chikako I, Fukuzawa Y. Comparison of tutored group with tutorless group in problem-based mixed learning Sessions: a randomized cross-matched study. *BMC Medical Education* 13: 158-164, 2013.

4) 福沢嘉孝、恒川幸司
各種慢性肝疾患における主な微量元素(亜鉛・鉄・銅)解析とその臨床的意義。
亜鉛栄養治療 3: 53-61, 2013.

5) 福沢嘉孝、岩崎信二、吉治仁志、長谷川潔
『特別寄稿』; 日本消化器病学会専門医カリキュラム改訂を終えて。

日消誌 110: 812-819, 2013.

6) 石橋大海、滝川一、中尾昭公、渡辺守、丹羽康正、中村哲也、穂苅量太、福沢嘉孝、元雄良治、森實敏夫、菅野健太郎

『特別寄稿』; 日本消化器病学会専門医カリキュラムの改訂

日消誌 110: 788-795, 2013.

2. 学会発表

1) 平成 25 年度厚労科研; 第 1 回森脇班総会: 2013 年 7 月 23 日、名古屋

レボカルニチン製剤投与中の C 型肝硬変患者に対する運動療法の有用性の予備的検討(アウトカム評価)。

福沢嘉孝、長谷川共美、池本竜則

2) 第 17 回日本肝臓学会(第 21 回 JDDW, 2013); 2013 年 10 月 9 日、品川

レボカルニチン製剤投与中の C 型肝硬変患者に対する運動療法の有用性の予備的検討(アウトカム評価)。

福沢嘉孝、長谷川共美、池本竜則、山田晴生、米田政志

3) 第 17 回日本肝臓学会(第 21 回 JDDW, 2013); 2013 年 10 月 10 日、品川

人間ドックにおける末梢血液検査値と脂肪肝との関係。

福沢嘉孝、恒川幸司、林省吾、山田晴生、米田政志

4) 平成 25 年度厚労科研; 第 2 回森脇班総会: 2013 年 12 月 3 日、名古屋

レボカルニチン製剤投与中の C 型肝硬変患者における運動療法の有用性の検討(アウトカム評価)。

福沢嘉孝、長谷川共美、池本竜則

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

I. 参考文献・参考報告書

1. (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 23 年度 総括・分担研報告書（研究代表者 森脇久隆）

2. (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・分担研報告書（研究代表者 森脇久隆）

3. Shiraki M. et al. Hep. Res. 43: 106-112, 2013.

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」

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：加齢や肥満、身体活動低下などにより骨格筋量の減少や骨格筋の脂肪化をきたす。これら骨格筋における変化が慢性肝疾患の臨床経過にどのような影響を与えるかについては明らかではなく、高齢化している肝疾患患者の現状においては重要な課題である。また慢性肝疾患における運動介入が、骨格筋の量や質または肝機能、糖代謝の改善に有効であるかどうかは未知の領域である。[研究1] CT画像にて骨格筋の脂肪化と骨格筋量を定量化し、C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン（PEG-IFN）＋リバビリン（RBV）治療の抗ウイルス効果、また肝癌根治治療後再発に対する影響について検討した。1b型、高ウイルスのC型慢性肝炎91例に対し48週間のPEG-IFN+RBV治療を行ったところ、年齢、インスリン感受性ととも骨格筋脂肪化が有意に治療効果に関連していた。104例の肝癌根治治療後の再発には、骨格筋量減少（サルコペニア）が有意に関連していた。[研究2] 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研究である。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9-12ヶ月間の運動療法を行った結果、乳酸閾値の上昇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、C型肝炎においては骨格筋量や脂肪化が抗ウイルス効果や肝発癌に関連し、肝硬変に対する運動療法は持久力を向上させ、骨格筋における糖脂質代謝の改善に有効であることが示唆された。

A. 研究目的

[研究1] 近年、加齢や肥満、身体活動低下に伴う筋肉量減少（サルコペニア）の存在が、QOLや生命予後に大きく影響することや、筋肉の脂肪化がインスリン抵抗性などの糖代謝異常に関わることが知られている。肝硬変においてもサルコペニアの存在が生命予後に関係することが報告されているが、慢性肝疾患と骨格筋の状態との関連は未解明の部分が多い。本研究では、C型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療、および肝細胞癌根治治療後の再発に骨格筋量や脂肪化が影響を及ぼすか

について検討した。[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が骨格筋量や体力（持久力）および肝機能やインスリン抵抗性へどのように影響するか検証した。

B. 研究方法

[研究1] 骨格筋脂肪化は臍部 CT 断面の多裂

筋と皮下脂肪のCT値比 (intra-muscular adipose tissue content: IMAC) で、骨格筋量は第3腰椎レベルのCT断面の骨格筋面積 (L3SMI) を計測し評価した。1型、高ウイルスC型慢性肝炎患者91名に、肝生検、IMAC、L3SMI、内臓脂肪面積 (VFA) 測定、75g糖負荷試験を施行した後に、ペグインターフェロン (PEG-IFN) +リバビリン (RBV) 治療を48週間施行し、SVR率に寄与する因子をロジスティック回帰分析で検討した。

次にC型初発肝細胞癌で、肝切除またはラジオ波焼灼術を施行し、根治が確認された104例について、L3SMIがその後の再発に寄与するかについてCox比例ハザードモデルで解析した。L3SMIによるサルコペニアの基準は、男性 < 52.4cm²/m²、女性 < 38.5cm²/m² と設定した。

[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、9~12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] 多変量解析の結果、年齢 < 60 (HR:3.7, P:0.004, 95%CI:1.377-9.709)、WBISI (whole body insulin sensitivity index) > 6 (HR:4.3, P:0.004, 95%CI:1.582-11.765) とともに、IMAC < -0.4 (HR:3.4, P:0.015, 95%CI:1.261-8.929) がSVRに寄

与する因子として選択された。L3SMIは有意な関与なし。

肝細胞癌再発の検討では、サルコペニアあり群は有意に再発率が高く (P=0.04)、再発までの期間 (中央値) はサルコペニアなし群で30.7ヶ月であるのに対し、サルコペニアあり群では15.7ヶ月であった。

[研究2] 介入前の体力測定の結果、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、体脂肪、筋肉量、肝機能に有意な変化はなかったが、全例乳酸閾値は増加した。HOMA-IRは介入前に高値であった例においては低下が見られた。

D. 考察

[研究1] インスリン抵抗性がC型慢性肝炎に対するPEG-IFN + RBV治療において、効果規定因子であることはよく知られているが、本研究により骨格筋の脂肪化も抗ウイルス効果に影響することが示された。またC型肝細胞癌においては骨格筋量の減少 (サルコペニア) が再発のリスクファクターになりうることを示唆された。

[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、それに対し9~12ヶ月間有酸素運動を継続することにより、体力 (持久力) は増強しうることを示された。また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

C型慢性肝炎において骨格筋の脂肪化や量は、抗ウイルス効果や肝発癌に影響することが明らかとなった。慢性肝疾患に対する適切な運動介入は、体力向上とともに糖代謝異常を改善でき、抗ウイルス効果や発癌抑制に寄与しうる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kitajima Y, Hyogo H, Sumida Y, Eguchi Y, Ono N, Kuwashiro T, Tanaka K, Takahashi H, Mizuta T, Ozaki I, Eguchi T, Kimura Y, Fujimoto K, Anzai K; Japan Nonalcoholic Fatty Liver Disease Study Group (JSG-NAFLD). Severity of non-alcoholic steatohepatitis is associated with substitution of adipose tissue in skeletal muscle. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(9):1507-1514.
- 2) Kawaguchi Y, Mizuta T, Eguchi Y, Sakurai E, Motomura Y, Isoda H, Kuwashiro T, Oeda S, Iwane S, Takahashi H, Anzai K, Ozaki I. Whole-body insulin resistance is associated with elevated serum α -fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C. *Intern Med* 2013; 52(21):2393-2400.
- 3) Kuwashiro T, Mizuta T, Kawaguchi Y, Iwane S, Takahashi H, Oza N, Oeda S, Isoda H, Eguchi Y, Ozaki I, Anzai K, Fujimoto K. Impairment of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C is associated with insulin resistance. *J Gastroenterol* 2014; 49:317-323.
- 4) 水田敏彦、藤崎邦夫、梶原英二、杉 和洋、中尾一彦、渡邊 洋、道免和文、藤山重俊、東雅司、丸山俊博、佐田通夫、林 純、向坂彰太郎、佐々木裕、八橋 弘、原田 大、石橋大海、桶谷 眞、坪内博仁. 1型高ウイルス量C型慢性肝炎に対するPEG-IFN α -2a+Ribavirin療法の治療成績—九州多施設共同研究—. *肝臓* 2013;54(4): 266-276.

2. 学会発表

- 1) APASL Liver Week(2013.7.6-10) Whole-body insulin resistance and IL28B polymorphism are independent factors contributing to SVR in PEG/RBV of HCV-infected patients with genotype 1. Kawaguchi Y, Mizuta T, Eguchi Y, Kohira T,

Kamachi S, Kuwashiro T, Oeda S, Nakashita S, Iwane S, Ide Y, Ozaki I.

- 2) APASL Liver Week(2013.7.6-10) Estimation of mean plasma glucose level using conventional glucose metabolism and hepatic function markers in patients with liver cirrhosis. Ide Y, Isoda H, Takahashi S, Iwane S, Nakashita S, Kamachi S, Kohira T, Anzai K, Ozaki I, Mizuta T.
- 3) AASLD 64th The Liver Meeting 2013. (2013.11.1-11.5) Development of a formula for estimating the daily average plasma glucose concentration in patients with liver cirrhosis and its clinical application. Ide Y, Mizuta T, Isoda H, Otsuka T, Nakashita S, Kamachi S, Tsuji C, Anzai K, Ozaki I.
- 4) AASLD 64th The Liver Meeting 2013. (2013.11.1-11.5) Body weight reduction by life-style intervention can improve early virologic responses of peginterferon/ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients with insulin resistance: A randomized controlled trial. Iwane S, Mizuta T, Kawaguchi Y, Takahashi H, Oza N, Oeda S, Kuwashiro T, Isoda H, Eguchi Y, Ozaki I.
- 5) AASLD 64th The Liver Meeting 2013. (2013.11.1-11.5) Muscle adiposity influences viral response to pegylated interferon plus ribavirin treatment in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. Okada M, Mizuta T, Kitajima Y, Kawaguchi Y, Iwane S, Ide Y, Eguchi Y, Anzai K, Ozaki I.
- 6) AASLD 64th The Liver Meeting 2013. (2013.11.1-11.5) The impact of sarcopenia on the recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. Kamachi S, Ide Y, Tsuji C, Nakashita S, Otsuka T, Eguchi Y, Ozaki I, Miyoshi A, Kitahara K, Mizuta T.
- 7) 第99回日本消化器病学会総会 (2013.3.21-23) PEG-IFN+RBV2剤で治療可能症例の選別とBCAA併用効果. 岩根紳治、河口康典、水田敏彦.