

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <p>8) 第 99 回日本消化器病学 (2013.3.21-23)
 C 型肝炎からの肝発癌および肝癌の予後における生活習慣の関与。
 大枝 敏、<u>水田敏彦</u>、江口有一郎。</p> <p>9) 第 49 回日本肝臓学会総会 (2013.6.6-7) C 型慢性肝炎に対する IFN 治療における内臓脂肪蓄積と骨格筋脂肪化の影響。
 岡田倫明、河口康典、<u>水田敏彦</u>。</p> <p>10) 第 49 回日本肝臓学会総会 (2013.6.6-7) 骨格筋の脂肪化は C 型肝炎の再発に関与する。蒲池紗央里、中下俊哉、小平俊一、岩根紳治、井手康史、北島陽一郎、江口有一郎、安西慶三、尾崎岩太、<u>水田敏彦</u>。</p> <p>11) (JDDW2013) 第 17 回日本肝臓学会大会
 Sarcopenia と C 型肝炎再発の関連性の検討。蒲池紗央里、<u>水田敏彦</u>、北原賢二。</p> <p>12) 第 34 回日本肥満学会 (2013.10.11-12) インスリン抵抗性を有する C 型慢性肝炎に対する減量介入は IFN 治療効果を改善する。<u>水田敏彦</u>、岩根紳治、河口康典、藤本一真。</p> <p>13) 第 34 回日本肥満学会 (2013.10.11-12) C 型肝炎からの肝発癌における肥満の関与。大枝 敏、河口康典、井手康史、大塚大河、尾崎岩太、江口有一郎、<u>水田敏彦</u>、安西慶三</p> <p>14) 第 40 回日本肝臓学会西部会 (2013.12.6-7)
 糖脂質代謝関連臓器である骨格筋、脂肪組織が肝発癌に与える影響。
 <u>水田敏彦</u>、河口康典、井手康史。</p> <p>15) 第 40 回日本肝臓学会西部会 (2013.12.6-7)
 肝硬変患者に対する乳酸閾値を指標とした有酸素運動療法の安全性と効果に関する検討。
 井手康史、<u>水田敏彦</u>。</p> | <p>2. 実用新案登録
 なし</p> <p>3. その他
 なし</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|

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

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

分担研究者：海堀昌樹 関西医科大学外科准教授

研究要旨：障害肝合併肝癌患者61人に対する手術前の心肺運動負荷試験（CPX）を用いた患者運動能力の肝切除術後成績に及ぼす影響に関して検討した。障害肝合併肝癌切除術において術後肝癌再発を含めたイベントフリー生存および Child-Pugh 術前 class 維持に影響をおよぼす最も有意な予後因子は手術前の心肺運動負荷試験による嫌気性代謝閾値レベル酸素摂取量 AT VO₂、術前 brached-chain amino acid/tyrosine ratio (BTR) であった。このことは手術前および手術後の障害肝患者の運動療法導入の重要性を示唆しているものと考えられた。

A. 研究目的

障害肝合併肝癌患者は蛋白質・エネルギー代謝は術前より低下し、肝切除によりさらに低下する。周術期の栄養代謝を維持することは、肝癌患者において予後に影響を及ぼす重要な因子である。これまで肝切除周術期管理において栄養療法に関する報告は多数行われているが、手術前患者の運動能力、体組成バランスを検討した報告は少ない。今回我々は、障害肝合併肝癌に対する手術前の心肺運動負荷試験（CPX）（図1）を用いた患者運動能力の肝切除術後成績に及ぼす影響に関して検討した。

B. 研究方法

対象は慢性肝炎、肝硬変併存肝癌患者61名。術前検査として一般採血、体内成分分析（In Body 720 を使用）、DEXA(Dual Energy X-ray Absorptiometry)、心肺運動負荷試験（CPX）などの全35項目を行った。評価は術後イベントフリー生存（評価項目は肝癌再発または肝不全による死亡、肝癌再発、胸腹水・肝性脳症の出現または増加、消化管出血の発生の5項目）および術後 Child-Pugh 分類の術前 class 維持とした。統計は連続変数に対しては平均（mean）±標準偏差（standard deviation; SD）で示した。2群間の有意差検定はカイ2乗検定もしくは Mann-Whitney U 検定を用いた。2012年2月までのイベントフリー生存もしくは Child-Pugh class 維持に対しては Kaplan-Meier 法を用い、有意差検定にはログランク検定を用いた。多変量解析には Cox 比例ハザードモデル（ステップワイズ法）を用いた。P 値 5% 未満を統計学的有意差ありとした。

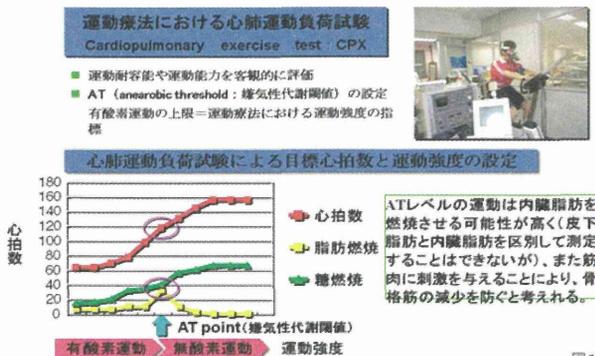


図1. 運動療法における心肺運動負荷試験

(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

患者 61 人の年齢 70 ± 9 歳、男性 45 人、女性 16 人。HBV 関連 12 人、HCV 関連 32 人、非 BC 型関連肝癌 15 人。術後観察期間中央値 20 ヶ月 (5 ~ 30 ヶ月) であった。術式は系統的肝切除術 26 例、肝部分切除術 35 例に行った。手術時平均出血量 1011 ± 1351 ml、術後合併症 5 例 (軽快退院)、術死入院死なし (表 1)。

表 1. 肝臓周術期患者背景

Age (years)	70 ± 9
Gender (male/female)	45/16
HBV/HCV/NBC	12/32/15
Child-Pugh class (A/B)	56/5
Diabetes mellitus (+/-)	8/53
WBC count (/μl)	5,000 ± 1,319
Lymphocyte count (/μl)	1,484 ± 580
ICGR15 (%)	16.1 ± 7.8
Albumin (g/dl)	3.8 ± 0.4
Total bilirubin (mg/dl)	0.81 ± 0.21
Cholinesterase (U/l)	232 ± 64
Triglyceride (mg/dl)	85 ± 43
Prothrombin time (%)	92 ± 12
Platelet count (×10 ³ /μl)	15 ± 8
AST (U/l)	43 ± 27
ALT (U/l)	42 ± 28
RBP (mg/dl)	3.3 ± 1.4
TTR (mg/dl)	16 ± 6
BTR	5.09 ± 1.46
AFP (ng/ml)	994 ± 5,028
PIVKA-II (mAU/ml)	1,283 ± 2,209
Esophageal and/or gastric varices (+/-)	15/46
Surgical procedure (limited/anatomic)	35/26
Operation time (min)	329 ± 130
Operative blood loss (ml)	1,011 ± 1,351
Blood transfusion (+/-)	9/52
Tumor size (cm)	4.42 ± 4.09
Associated liver disease (normal/fibrosis or hepatitis/cirrhosis)	9/30/22
Morbidity (+/-)	5/56

Data represent the mean ± standard deviation or the number of patients. *HBV* hepatitis B virus, *HCV* hepatitis C virus, *NBC* non-hepatitis B or C virus, *WBC* white blood cell, *ICGR15* indocyanine green retention rate at 15 min; *ALT* alanine aminotransferase, *RBP* retinol binding protein, *TTR* transthyretin, *BTR* branched chain amino acid/tyrosine ratio, *AFP* α-fetoprotein, *PIVKA-II* protein induced by vitamin K absence/antagonism-II.

イベントフリー生存においては以下のイベント発生を認めた。死亡:7人(11%)、肝癌再発:22人(36%)、難治性胸腹水:2人(3%)、肝性脳症:2人(3%)、消化管出血:3人(5%)。次に Child-Pugh class 維持においては術後以下の推移を示した。A → B:9人(15%)、A → C:1人(2%)、B → C:1人(2%)。

イベントフリー生存に対する単変量解析では血清 ALT 値 (≥ 42 IU/L vs. <42 ; $p=0.01$)、albumin (≥ 3.8 g/dl vs. <3.8 ; $p=0.0226$)、RBP (≥ 3.3 mg/dl vs. <3.3 ; $p=0.021$)、BTR (≥ 5 vs. <5 ; $p=0.0238$)、血小板数 ($\geq 15 \times 10^4$ /ml vs. <15 ; $p=0.0355$)、AT VO2 (≥ 11.5 ml/min/kg vs. <11.5 ; $p=0.0266$)、Peak VO2 (\geq

16.5ml/min/kg vs. <16.5 ; $p=0.0331$)、細胞内水分量 (≥ 0.33 L/BW kg vs. <0.33 ; $p=0.0129$)、体細胞量 (BCM) (≥ 0.47 kg/BW kg vs. <0.47 ; $p=0.0359$) の 9 項目が検出された (表 2)。

表 2. イベントフリー生存に影響を及ぼす単変量解析による予後因子検定

Variable	No. of patients	1-year survival rate (%)	3-year survival rate (%)	p value
Etiology				
HBV	13	91.7	52.1	0.1144
HCV	33	78.1	29.0	
NBC	15	86.7	54.2	
AST (U/l)				
≥ 43	30	83.3	45.6	0.1961
>43	31	82.8	28.3	
ALT (U/l)				
≥ 42	30	93.1	53.3	0.01
>42	31	73.3	22.2	
Albumin (g/dl)				
≥ 3.8	34	87.0	51.0	0.0226
<3.8	27	76.9	11.5	
RBP (mg/dl)				
≥ 3.3	32	86.7	46.9	0.0210
<3.3	29	77.8	24.6	
BTR				
≥ 5.0	33	87.5	53.0	0.0238
<5.0	28	77.8	16.2	
Platelet count (10³/μl)				
≥ 15	32	85.7	52.1	0.0355
<15	29	80.6	20.0	
AT VO₂ (ml/min/kg)				
≥ 11.5	32	90.3	42.3	0.0266
<11.5	29	75.0	33.4	
Peak VO₂ (ml/min/kg)				
≥ 16.5	32	87.1	50.3	0.0331
<16.5	29	78.6	10.8	
Intracellular body water (l/BW kg)				
≥ 0.33	32	90.3	35.8	0.0129
<0.33	29	75.0	30.3	
Body cell mass (kg/BW kg)				
≥ 0.47	32	90.3	34.0	0.0359
<0.47	29	75.0	33.2	
Total body protein (kg/BW kg)				
≥ 0.14	35	85.3	36.3	0.1071
<0.14	26	78.3	32.2	

HBV hepatitis B virus, *HCV* hepatitis C virus, *NBC* non-hepatitis B or C virus, *AST* aspartate aminotransferase, *ALT* alanine aminotransferase, *RBP* retinol binding protein, *BTR* branched chain amino acid/tyrosine ratio, *AT* anaerobic

さらに多変量解析では血清 ALT 値 (OR=2.84, $p=0.0124$)、BTR (OR=3.45, $p=0.0028$)、AT VO2 (OR=2.73, $p=0.0148$) が独立予後因子となった (表 3)。

表 3. イベントフリー生存に影響を及ぼす多変量解析による予後因子検定

Variable	Coefficient	SE	Relative risk	p value
BTR (≥ 5 vs. <5)	1.240	0.415	3.454	0.0028
ALT (≥ 42 vs. <42 IU/l)	1.045	0.418	2.841	0.0124
AT VO ₂ (≥ 11.5 vs. <11.5 ml/min/kg)	1.004	0.412	2.730	0.0148

SE standard error, *BTR* branched chain amino acid/tyrosine ratio, *ALT* alanine aminotransferase, *AT* anaerobic threshold, *VO₂* oxygen consumption.

Child-Pugh 術前クラス維持に対する単および多変量解析では BTR (≥ 5 vs. <5 , OR=4.22, $p=0.0381$)、AT VO2 (≥ 11.5 ml/min/kg vs. <11.5 , OR=6.01, $p=0.0228$)、が同定された。BTR 2 群間および AT VO2 2 群間のイベントフリー生存および Child-Pugh 術前 class 維持の生存率を図 2, 3 に示す。また術前 BTR と AT VO2 の相関関係を調べたところ有意な相関関係を示した ($p=0.0019$) (図 4)。

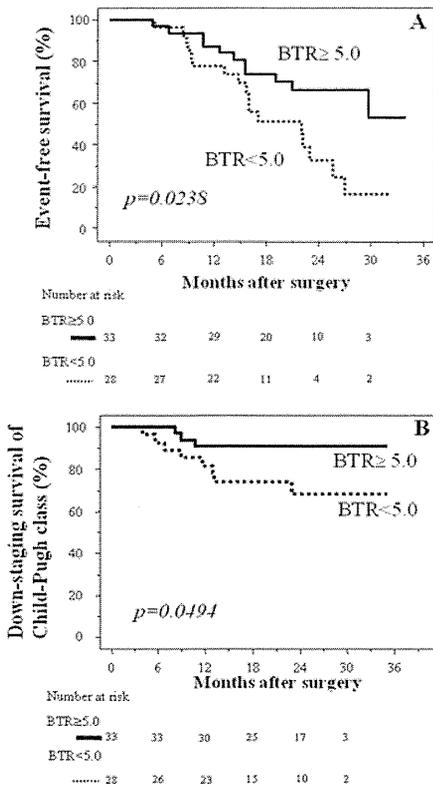


図 2. BTR 2 群間のイベントフリー生存および Child-Pugh 術前 class 維持の生存率

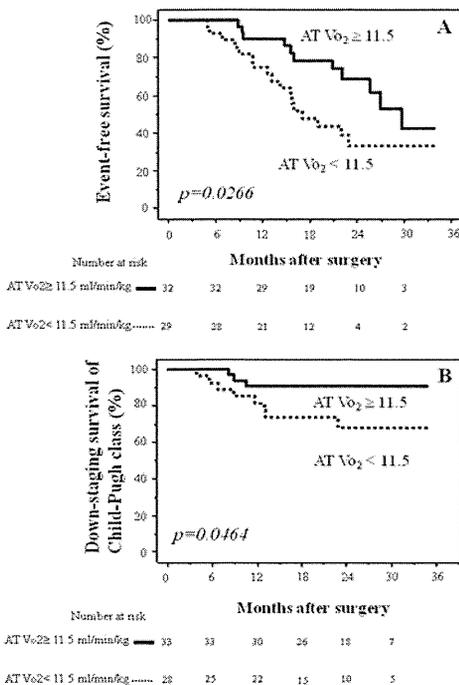


図 3. AT VO₂ 2 群間のイベントフリー生存および Child-Pugh 術前 class 維持の生存率

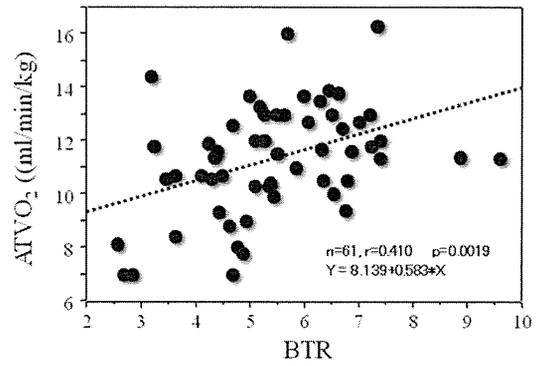


図 4.

図 4. 術前 BTR と AT VO₂ の相関関係

D. 考察

障害肝合併肝癌切除術において術後肝癌再発を含めたイベントフリー生存および Child-Pugh 術前 class 維持に影響をおよぼす最も有意な予後因子は手術前の心肺運動負荷試験による嫌気性代謝閾値レベル酸素摂取量 AT VO₂ および術前 BTR であった。また術前 BTR と AT VO₂ の相関関係を調べたところ有意な相関関係を示したことより、手術前の障害肝患者の運動能力の重要性が示された。肝癌術後の再発抑止および肝不全などへの肝機能障害増悪への進展抑止のためには、術前術後における運動療法導入、また術前 BTR を上昇させるための BCAA 顆粒製剤投与などの戦略が必要である。

E. 結論

障害肝併存肝癌患者に対して、周術期の運動療法導入による患者運動能力促進が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, Sakaguchi T, Matsushima H, Matsui Y, Kwon AH. A prospective randomized controlled trial of hemostasis with a bipolar sealer during hepatic transection for liver resection. *Surgery* 2013;154:1046-1052.

- 2) Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Nakatake R, Sakaguchi T, Habu D, Yoshiuchi S, Kimura Y, Kwon AH. Assessment of preoperative exercise capacity in hepatocellular carcinoma patients with chronic liver injury undergoing hepatectomy. *BMC Gastroenterol* 2013;13:119.
- 3) Kaibori M, Chen YW, Matsui K, Ishizaki M, Tsuda T, Nakatake R, Sakaguchi T, Matsushima H, Miyawaki K, Shindo T, Tateyama T, Kwon AH. Novel liver visualization and surgical simulation system. *J Gastrointest Surg* 2013;17:1422-1428 .
- 4) 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* 2013;206: 202-209.
- 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* 2013;37:820- 828.
- 6) Yoshigai E, Hara T, Inaba H, Hashimoto I, Tanaka Y, Kaibori M, Kimura T, Okumura T, Kwon AH, Nishizawa M. Interleukin-1 β induces tumor necrosis factor- α secretion from rat hepatocytes. *Hepatol Res*(in press).
- 7) Shiraki M, Nishiguchi S, Saito M, Fukuzawa Y, Mizuta T, Kaibori M, Hanai T, Nishimura K, Shimizu M, Tsurumi H, Moriwaki H. Nutritional status and quality of life in current patients with liver cirrhosis as assessed in 2007-2011. *Hepatol Res* 2013;43:106-112.
- 8) Tokuhara K, Habara K, Oishi M, Miki H, Tanaka Y, Kaibori M Nishizawa M, Okumura T, Kwon AH. Fluvastatin inhibits the induction of inducible nitric oxide synthase, an inflammatory biomarker, in hepatocytes. *Hepatol Res* 2013;43:775-784.
- 9) 海堀昌樹, 松井康輔、石崎守彦、權 雅憲, 宮内拓史, 木村 穰. 肝疾患運動療法ハンドブック. 肝癌手術患者に対する運動療法の効果. メディカルレビュー社. 第4章 p47-62,2013
- 10) 木村 穰、海堀昌樹. 肝疾患運動療法ハンドブック. 肝疾患に対する運動処方および運動療法の実際. メディカルレビュー社. 第2章 p19-33. 2013
2. 学会発表
- 1) 第40回日本肝臓学会西部会 2013年12月7日(岐阜) パネルディスカッション(筆頭演者)「当科での進行肝細胞癌に対するソラフェニブを中心とした集学的治療の取り組み」
- 2) 第40回日本肝臓学会西部会 2013年12月7日(岐阜) 一般演題ポスターセッション(座長) 肝腫瘍⑤
- 3) 第17回日本肝臓学会大会 2013年10月9日(東京) シンポジウム3(筆頭演者)「肝細胞癌におけるmTORシグナル伝達機構と外科術後再発抑止のための治療戦略」
- 4) 第17回日本肝臓学会大会 2013年10月11日(東京) ワークショップ11(共同演者2人目)「障害肝併存肝癌切除術におけるアジアロ推定残存肝機能評価による術式決定」
- 5) 第49回日本肝臓学会総会 2013年6月6日(東京) パネルディスカッション1(筆頭演者)「肝癌外科術後の再発進行症例に対するソラフェニブ投与奏功症例の多施設共同検討」
- 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

研究要旨：肥満や糖尿病に合併する非アルコール性脂肪肝炎（NASH）は、肝硬変や肝癌に進展するが、その詳細な機序については十分に解明されておらず、また確立された治療法もない。我々は本研究において、肝免疫や肝炎の発症に深く関与している indoleamine 2,3-dioxygenase（IDO）が、脂肪肝炎の増悪に対して抑制的な役割を果たすことを明らかにした。また、ヒトメタボリック症候群のモデル動物である SHRSP.Z-*Lep^{fl}/IzmDmcr* ラットを用いて新規 NASH 関連肝発癌モデルを作成し、肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常、アディポサイトカイン異常に加え、レニン-アンギオテンシン系（RAS）の活性化に伴う炎症および酸化ストレスの亢進が NASH 関連肝発癌において重要な役割を果たしていること、また緑茶カテキン EGCG が、これらの分子異常を改善・制御することで、肝前癌病変の発生を抑制することを明らかにした。これらの研究結果は、NASH に対する治療において IDO が重要な標的分子の一つとなりうる可能性と、特に RAS の抑制を介して炎症および酸化ストレスを軽減することが、NASH 患者の肝発癌抑制に繋がる可能性を強く示唆するものである。

A. 研究目的

近年、肥満・糖尿病に合併する脂肪肝や非アルコール性脂肪肝炎（NASH）患者が増加している。特に NASH は、肝硬変・肝癌に進展することが知られており、その有効な治療法・発癌予防法の開発が求められている。肝脂肪化や酸化ストレスによって惹起される慢性炎症は、肝免疫機構の過剰活性化や制御異常と密接に関連し、単純性脂肪肝から NASH への進展、さらには NASH 関連肝発癌において重要な役割を果たしていると考えられているが、その詳細については不明な点が多い。本研究は、肝臓の免疫機構や肝炎の発症に深く関与している細胞内酵素 indoleamine 2,3-dioxygenase（IDO）が、脂肪肝炎の発症・進展に及ぼす影響について明らかにすること、また抗炎症・酸化ストレス・発癌予防効果を有する緑茶カテキン EGCG による、NASH 関連肝腫瘍形成の抑制効果を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

C57BL/6J（IDO 野生型：WT）マウスと、IDO 遺伝子欠損（KO）マウス（6 週齢雄）に高脂肪含有食を 26 週投与し、各種解析を行った（実験①）。また、メタボリック症候群のモデル動物で、高血圧・肥満・糖尿病を発症する SHRSP.Z-*Lep^{fl}/IzmDmcr*（SHRSP-ZF）ラットと、非肥満・正常血圧対照群である WKY/Izm（WKY）ラット（7 週齢雄）に高脂肪食と四塩化炭素を投与し、肝線維化と肝前癌病変 GST-P+ foci を誘発するとともに 0.1% EGCG 含有水を投与し、その抑制効果を検討した（実験②）。

（倫理面への配慮）

動物実験に関しては、岐阜大学動物実験委員会の承認を得ている。本研究において、ヒト検体は使用されていない。

C. 研究結果

実験①：肝組織学的検査において、WT マウスで観察された高度な脂肪化は、KO マウスでは認められなかった。一方、KO マウスの肝組織では、リンパ球浸潤による肝炎巣が多く観察された。NAS system を用いて肝組織像を評価すると、KO マウスと比較し WT マウスでは、脂肪化と肝細胞の Ballooning score は有意に高値であったが、対照的に、炎症 score は KO マウスで増加していた。特に KO マウスでは、マクロファージの肝組織への浸潤が優位に増加していることが確認された。肝組織中の中性脂肪量、血清 ALT 値および d-ROM 値は、WT マウスにおいて優位に上昇していた。一方、肝組織中 *SOD-1*、*SOD-2*、*GPx* mRNA の発現は、KO マウスにおいて亢進していた。また、肝組織の *F4/80*、*IFN γ* 、*IL-1 β* 、*IL-6* mRNA 発現と、脂肪組織の *F4/80*、*TNF- α* mRNA の発現も、KO マウスにおいて有意に増加していた。WT マウスと比較し KO マウスにおいて著明な肝線維化が確認され、肝含有 Hydroxyproline 量や *TGF β* mRNA の発現も KO マウスにおいて有意に増加していた。

実験②：体重と相対的肝および脂肪重量は、EGCG 投与の有無に関わらず、WKY ラット（第 1、2 群）と比較し SHRSP-ZF ラット（第 3、4 群）で増加していた。WKY ラットと比較し SHRSP-ZF ラットで、血清 AST、ALT、インスリン、グルコース、レプチン、総コレステロール、中性脂肪および遊離脂肪酸値の上昇と、アディポネクチン値の低下を認めた。肝組織では、SHRSP-ZF ラットにおいて肝脂肪化、小葉内炎症、肝細胞の風船様変化、マロリー体を認めた。NASH activity score は、第 3 群では第 1 群に比して有意に高く、第 4 群では第 3 群に比して有意に低下していた。GST-P+ foci は、第 3 群では第 1 群に比して有意に増加しており、第 4 群では第 3 群に比して有意に減少していた。肝線維化は、第 3 群では第 1 群

に比して有意に亢進し、第 4 群では第 3 群に比して有意に抑制されていた。また血清 angiotensin-II 濃度、肝 *ACE*、*AT-1R* mRNA の発現量、肝 *TNF- α* 、*IL-1 β* 、*IL-6*、*MCP-1* mRNA の発現量、血清 d-ROM 値、肝組織中 MDA 量、肝 CYP2E1 および p-JNK 蛋白の発現量に関しても同様の変化を認めた。肝組織中の *GPx*、*catalase* mRNA の発現量は、第 3 群では第 1 群に比して有意に減少しており、第 4 群では第 3 群に比して有意に増加していた。

D. 考察

実験①：本来、肝組織の脂肪化や酸化ストレスの亢進は、肝臓の炎症や線維化を引き起こすが、本研究では、肝組織の脂肪化、酸化ストレス、血清 ALT 値（肝障害）は WT マウスにおいて亢進しているにもかかわらず、マクロファージの浸潤を主体とする肝臓の炎症と、それによって惹起された線維化は、KO マウスにおいて顕著であるという結果が得られた。これらの研究結果は、IDO の発現・活性低下が脂肪肝炎に対し促進的に働きこれを増悪させる可能性、ひいては、IDO が脂肪肝炎の発症・進展に対し抑制的に働いている可能性を示唆するものと考えられた。

実験②：肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常、アディポサイトカイン異常に加え、レニン-アンギオテンシン系（RAS）の活性化に伴う炎症および酸化ストレスの誘導と肝線維化の促進が、SHRSP-ZF ラットにおける肝前癌病変の発症促進に繋がっている可能性、すなわち RAS の亢進が、NASH 関連肝発癌において重要な役割を果たしている可能性が明らかになった。さらに緑茶カテキン EGCG は、これらの肥満・高血圧・糖尿病に関連した病態において、特に RAS の抑制を介して炎症および酸化ストレスを軽減し、肝線維化を減弱することで肝前癌病変の発生を抑制する可能性が示された。

E. 結論

IDO は脂肪肝炎の増悪に対して抑制的であり、NASH に対する治療において、IDO は重要な標的分子の一つとなりうる可能性が示唆された。また、緑茶カテキンが NASH に起因する肝線維化および肝腫瘍形成を抑制する可能性が明らかになった。

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; 139: 845-852.
- 2) Kochi T, Shimizu M, Ohno T, Baba A, Sumi T, Kubota M, Shirakami Y, Tsurumi T, Tanaka T, Moriwaki H. Enhanced development of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in hypertensive rats. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 14700-14711.
- 3) Nagano J, Shimizu M, Hara T, Shirakami Y, Kochi T, Nakamura N, Ohtaki H, Ito H, Tanaka T, Tsurumi H, Saito K, Seishima M, Moriwaki H. Effects of indoleamine 2,3-dioxygenase deficiency on high-fat diet-induced hepatic inflammation. *PLoS One* 2013; 8: e73404.
- 4) Baba A, Shimizu M, Ohno T, Shirakami Y, Kubota M, Kochi T, Terakura D, Tsurumi H, Moriwaki H. Synergistic growth inhibition by acyclic retinoid and phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor in human hepatoma cells. *BMC Cancer* 2013; 13: 465.
- 5) Kochi T, Shimizu M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Kubota M, Shirakami Y, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Non-alcoholic steatohepatitis and preneoplastic lesions develop in the liver of obese and hypertensive rats: Suppressing effects of EGCG on the development of liver lesions. *Cancer Lett* 2014; 342: 60-69.
- 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) Shirakami Y, Shimizu M, Moriwaki H. Cancer chemoprevention with green tea catechins: from bench to bed. *Curr Drug Targets* 2012; 13: 1842-1857.
- 8) Hanai T, Shimizu 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* 2014; 44: 218-228.
- 9) Sumi T, Shirakami Y, Shimizu M, Kochi T, Ohno T, Kubota M, Shimizu M, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. (-)-Epigallocatechin-3-gallate suppresses hepatic preneoplastic lesions developed in a novel rat model of non-alcoholic steatohepatitis. *SpringerPlus* 2013; 2: 690.
- 10) Qin XY, Wei F, Tanokura M, Ishibashi N, Shimizu M, Moriwaki H, Kojima S. The effect of acyclic retinoid on the metabolomic profiles of hepatocytes and hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One* 2013; 8: e82860.
- 11) Shimizu M, Shirakami Y, Hanai T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M, Moriwaki H. Pharmaceutical and nutraceutical approaches for preventing liver carcinogenesis: Chemoprevention of hepatocellular carcinoma using acyclic retinoid and branched-chain amino acids. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58: 124-135.
- 12) Tanaka T, Shimizu M, Moriwaki H. Chemical-induced Carcinogenesis. *J Exp Clin Med* 2013; 5:

203-209.

13) Ohnishi K, Semi K, Yamamoto T, Shimizu M, Tanaka A, Mitsunaga K, Okita K, Osafune K, Arioka Y, Maeda T, Soejima H, Moriwaki H, Yamanaka S, Woltjen K, Yamada Y. Premature Termination of Reprogramming In Vivo Leads to Cancer Development through Altered Epigenetic Regulation. Cell 2014; 156: 663-677.

2. 学会発表

1) JDDW2013 2013年10月9-12日、東京 NASH・肥満関連分子異常を標的とした肝癌再発予測と肝発癌化学予防. 清水雅仁、森脇久隆

2) The 3rd Asian-Pacific Topic Conference 2012年11月2-3日(東京) Targeting obesity-related metabolic abnormalities for chemoprevention of hepatocellular carcinoma. Shimizu M, Moriwaki H

3) 104th AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2013年4月6-10日(Washington, DC) Preventive effects of branched-chain amino acids supplementation on the spontaneous development of hepatic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-*db/db* obese mice. Shimizu M, Terakura D, Kochi T, Ohno T, Kubota M, Shirakami Y, Tanaka T, Moriwaki H.

4) The 3rd AACR International Conference on Frontiers in Basic Cancer Research 2013年9月18-22日(National Harbor, MD) Chemoprevention of obesity- and diabetes-related liver carcinogenesis by branched-chain amino acids and acyclic retinoid. Shimizu M, Moriwaki H

5) 第99回日本消化器病学会総会 2013年3月21-23日(鹿児島) シンポジウム3「NAFLD/NASHの病態解明と治療への展開」肝および内臓脂肪の炎症制御を介した分岐鎖アミノ酸による NAFLD 関連肝腫瘍形成の抑制. 清水雅仁、

寺倉大志、森脇久隆

6) 第20回日本がん予防学会 2013年7月5-6日(東京) ワークショップ「炎症および傷害物質に関連した発がん予防」肝および内臓脂肪の炎症制御を介した分岐鎖アミノ酸による肥満・糖尿病関連肝腫瘍形成の抑制. 清水雅仁、寺倉大志、河内隆宏、白上洋平、田中卓二、森脇久隆

7) 第20回日本がん予防学会 2013年7月5-6日(東京) ワークショップ「炎症および傷害物質に関連した発がん予防」非アルコール性脂肪肝炎関連肝発癌新規モデルとペントキシフィリンによる発癌抑制効果. 白上洋平、清水雅仁、森脇久隆、清島 満

8) 日本レチノイド研究会第24回学術集会 2013年8月30-31日(東京) シンポジウム「レチノイド研究温故知新-レチノイドの新たな作用点を求めて-」非環式レチノイドによる肝発癌化学予防 -Chemoprevention of hepatocellular carcinoma by acyclic retinoid-. 清水雅仁、森脇久隆

9) JDDW2013 2013年10月9-12日(東京) パネルディスカッション1「C型肝炎を背景とした肝細胞癌-予防から再発治療まで-」非環式レチノイドと分岐鎖アミノ酸を用いた肝発癌抑制-肥満関連肝発癌抑制と両剤の併用投与による相乗的肝癌細胞増殖抑制-. 清水雅仁、白上洋平、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

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

分担研究者：白木 亮 岐阜大学医学部附属病院第1内科臨床講師

研究要旨：骨格筋量減少を特徴とするサルコペニアは、感染症を合併するリスクの上昇、入院期間の延長および生存率の低下と関連がある。肝硬変患者は高頻度にサルコペニアを合併し、予後に影響を及ぼすと報告されている。分岐鎖アミノ酸製剤（BCAA 製剤）は蛋白合成およびエネルギー生成の重要な基質であり、BCAA 製剤を長期に内服することで肝硬変患者の QOL および予後を改善すると報告されているが、サルコペニア患者における BCAA 製剤の効果について報告はない。今回、我々はサルコペニアを合併した肝硬変患者における BCAA 製剤の効果について検討した。肝硬変患者における予後因子を検討したところ、Child-Pugh 分類、BCAA 製剤内服の有無、サルコペニア合併が独立した予後因子であった。サルコペニア合併患者はサルコペニア非合併患者と比較し有意に予後不良であったが ($P=0.01$)、BCAA 製剤を内服しているサルコペニア合併患者は BCAA 製剤を内服していない群と比較し有意に予後良好であった ($P<0.01$)。サルコペニアを合併した肝硬変患者において、BCAA 製剤はより有用な治療法である可能性が示唆された。

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・

第1内科・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

エネルギー生成の重要な基質である。BCAA 製剤を長期に内服することで肝硬変患者の QOL および予後を改善すると報告されているが、サルコペニア合併患者における BCAA 製剤の効果について報告はない。今回、我々はサルコペニアを合併した肝硬変患者における BCAA 製剤の効果について検討した。

A. 研究目的

骨格筋量減少を特徴とするサルコペニアは、感染症を合併するリスクの上昇、入院期間の延長および生存率の低下と関連があると報告されている。肝硬変患者では肝萎縮のため十分なエネルギーを貯蔵ことができず、夜間空腹時に容易に異化亢進状態に陥る。骨格筋を分解し放出したアミノ酸をエネルギー生成の基質として利用するため、肝硬変患者では高頻度にサルコペニアを合併し、予後に影響を及ぼすと報告されている。分岐鎖アミノ酸製剤（BCAA 製剤）は蛋白合成および

B. 研究方法

2004年3月から2012年12月に岐阜大学医学部附属病院入院した、肝癌を合併していない肝硬変患者130例を対象とした。患者背景は男性76名、女性54名、平均年齢は64歳、Child-Pugh分類でChild Aが34例、Bが73例、Cが23例であった。BCAA製剤を1年以上内服した群をBCAA群とし、それ以外を非BCAA群とした。また骨格筋の計測は、画像解析ソフトを用いて腹部CTにおける第3腰椎レベルの骨格筋断面積(cm^2)を計測し、身長 2 (m^2)で除したSMI(skeletal muscle

index) を算出した。サルコペニアの定義は男性で $SMI < 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 、女性で $SMI < 38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ とした。肝硬変患者における予後因子を、コックスハザード比例モデルを用いて単変量および多変量解析した。また Kaplan-Meier 法を用いて生存期間を分析し、log-rank 検定で各群間を比較検討した。

C. 研究結果

肝硬変患者の 68% (89/130) がサルコペニアを合併しており、男性は女性と比較し有意にサルコペニアを合併していた ($P < 0.001$) (図 1)。BCAA 内服の有無では患者背景に有意差を認めなかった。男女共にサルコペニア合併患者はサルコペニア非合併患者と比較し、有意に BMI が低値であった (男性 : $P < 0.001$, 女性 : $P < 0.01$) (図 2)。

肝硬変患者の予後をサルコペニア合併の有無で比較したところ、サルコペニア合併患者はサルコペニア非合併患者と比較し有意に予後不良であった ($P=0.01$)。また BCAA 群は非 BCAA 群と比較し、有意に予後良好であった ($P=0.02$)。

コックスハザード比例モデルを用いて、肝硬変患者の予後因子を単変量および多変量解析したところ、Child-Pugh Class B ($HR=2.39$, $P=0.03$)、Class C ($HR=5.49$, $P < 0.001$)、BCAA 内服 ($HR=0.38$, $P=0.01$)、サルコペニア合併 ($HR=3.03$, $P < 0.01$) が独立した因子であった。またサブ解析にてサルコペニア合併患者において BCAA 群は非 BCAA 群と比較し、有意に予後良好であった $P < 0.01$ 。

図1. サルコペニアの性別による比較

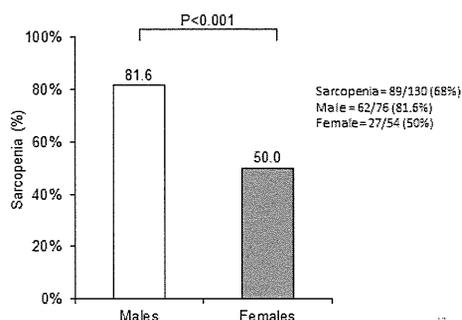
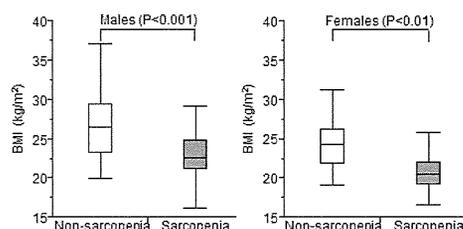


図2. BMIとサルコペニア



D. 考察

肝硬変患者は高頻度にサルコペニアを合併し、サルコペニア合併患者は有意に予後不良であった。サルコペニア合併と BCAA 製剤内服は肝硬変患者における独立した予後因子であり、BCAA 製剤は有意にサルコペニア合併患者の予後を改善した。

サルコペニアの発症には、蛋白合成と分解のインバランス、身体活動性の低下や不十分な栄養摂取など様々なメカニズムが関与している。今回、我々は BCAA 製剤が蛋白合成やエネルギー生成の重要な基質であることに着目し、肝硬変を合併したサルコペニア患者における BCAA 製剤の効果について検討した。

BCAA はバリン、ロイシン、イソロイシンで構成された必須アミノ酸である。肝硬変患者において BCAA 製剤を長期使用することで、蛋白エネルギー低栄養状態や血清アルブミン値を上昇させ、その結果、肝硬変患者の QOL および予後を改善させる。サルコペニア患者に対する BCAA 製剤の効果として、BCAA (特にロイシン) が蛋白合成シグナルを活性化させる作用があること、また膵臓 β 細胞を介したインスリンの分泌が筋肉に対する同化作用を促す効果がある。

今回、我々は BCAA 製剤がサルコペニア合併肝硬変患者の予後を有意に改善させることを示したが、BCAA 製剤のサルコペニアに対する直接的な効果を確認するため、前向き試験が必要である

と考えられた。

E. 結論

サルコペニア合併は肝硬変患者において有意に予後不良である。BCAA 製剤はサルコペニア合併肝硬変患者の予後を改善する可能性があるが、多数での前向き試験が必要であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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. 2014;44:218-228.

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

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

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

5) 第 3 回肝硬変と糖代謝異常を考える 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

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

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、宮崎恒起、今井健二、末次 淳、高井光治、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

栄養摂取と肝臓がん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：栄養摂取、中でも脂肪酸、分岐鎖アミノ酸摂取と肝細胞がん発症リスクに及ぼす影響について、一般集団を対象とした前向きコホート研究において評価した。対象者は高山スタディ参加者で肝細胞癌既往者を除いた31,543名で、ベースライン時（1992年）に、各栄養素摂取量を推定可能な食物摂取頻度調査票及び生活習慣調査に回答した。同コホートにおける2007年末までの肝細胞がん発症に関する情報は岐阜県がん登録及び飛騨登録より入手した。ベースライン時における総脂肪、各脂肪酸、分岐鎖アミノ酸（BCAA）摂取量に従い対象者を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。性、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。追跡期間中、178名の肝細胞がん発症が把握された。総脂肪摂取は肝細胞がんリスクと関連性はみとめられなかったが、飽和脂肪酸において高摂取群では低摂取群に比べリスクが約1.8倍と有意に高いハザード比を示した。その他の脂肪酸とは有意な関連性は認められなかった。BCAA 摂取量と肝細胞がんリスクは有意な関連性は認められなかった。

A. 研究目的

食習慣が肝細胞がん発症に及ぼす影響は興味深く、また今後の予防法を考える上でも重要である。食習慣のうち、アルコール摂取やコーヒー摂取がそのリスクに関与していた。今回、栄養素摂取、中でも脂肪酸、分岐鎖アミノ酸摂取と肝細胞がん発症リスクとの関連について一般集団を対象とした前向きコホート研究において評価することを目的とした。特に、同コホートにおいて、分岐鎖アミノ酸摂取量が肝細胞がん発症リスク要因でもある糖尿病の発症リスクの低下と有意な関連性を示したことを報告している。

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、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、総脂肪、飽和脂肪酸、単価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、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0.24、0.47、0.34、0.27、0.46、0.42、0.42、女性においてはそれぞれ0.52、0.54、0.56、0.51、0.58、0.61、0.61であった。不適切と思われる（主食の摂取回数が1日5回以上など）回答者など除き、31,152名から回答を得た（回答率85.3%）。また、調査票は、運動習慣について、運動の種類と時間を尋ねることで運動量（METs・hours/week）を推定した。これについて

も妥当性は評価済みである。

1992年から2007年12月31日までの同コホート内でのがん発症診断日に関する情報は岐阜県がん登録、飛騨がん登録より得た。また、追跡期間中の高山市外への転居、死亡は住民登録、戸籍附表より把握し、その時点で打ち切り例とした。転帰は肝細胞がん発症で、各脂肪酸摂取、BCAA摂取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。摂取量に応じ対象を3等分した群に分け、最も摂取量の少ない群を1として各群の死亡リスクを算出した。補正因子として、年齢、性、教育歴、身長、BMI、運動量、喫煙歴、アルコール摂取量、コーヒー摂取量、エネルギー摂取量、糖尿病、高血圧既往歴を用いた。BCAA摂取量と肝細胞がん発症との関連には、さらに、蛋白質摂取量を加えた。

ベースライン時に肝がん既往歴を有した者を除き、解析対象は31,543名(男性14,422名、女性17,121名)であった。

(倫理面での配慮) 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

追跡期間中、178名の肝細胞がん発症が把握された。総脂肪酸と肝細胞がんリスクとの関連性は認められなかったが、飽和脂肪酸の高摂取群では低摂取群に比べ肝細胞がんリスクは約1.8倍と有意に高いハザード比を示した。多価不飽和脂肪酸摂取は肝細胞がんリスクと負の関連性を示したが、統計的に有意でなかった。多価不飽和脂肪酸のうちlong-chain (n-3) PUFA (EPA+DHA) 摂取と肝細胞がんリスクとの関連性もなかった。BCAA摂取量と肝細胞がんリスクは有意な関連性は認められなかった。

D. 考察

脂肪摂取とがんとの関連性を評価したコホート研究は多いが、肝細胞がんに関するコホート研究は比較的少ない。日本では、1つの研究結果が発表されている。約9万人からなるコホート研究において、魚油、long-chain (n-3) PUFAの摂取が高いほど肝細胞がんリスクが低いという結果が報告されているが、同研究では認められなかった。最近の米国における495,006名からなる大規模コホートNational Institutes of Health-AARP Diet and health Studyでは飽和脂肪酸高摂取群(上位20%)では低摂取群に比べハザード比が1.88と有意にリスク上昇が認められ、本研究と類似した結果が示されている。分岐鎖アミノ酸は、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。またBCAAは糖代謝のコントロール、糖尿病発症リスクの低下に関連するためがん発症に関与する可能性も考えられたが、関連性は認められなかった。

既に、高山コホートにおいて慢性肝炎、C型肝炎あるいは肝硬変の有病者の栄養摂取の特徴として、牛乳および乳製品類の摂取量が高いことを報告している。もし慢性肝炎、肝硬変患者に牛乳摂取などを奨励していると、飽和脂肪酸摂取は肝細胞がんの原因というより、既に進行しつつある疾患の影響を受けた結果である可能性もある。ベースライン時において、慢性肝炎や肝硬変の既往について情報を得ておらず、またHBVやHCV感染の有無についても調べていない。慢性肝炎や肝硬変患者の除外あるいは、感染の有無によるサブ解析などが行えなかったが、追跡期間の最初の3年間に発症したケースを除外しても結果は変わらなかった。先の米国での前向き研究では、飽和脂肪酸摂取が慢性肝炎のリスクも高めており、原因である可能性を示している。

E. 結論

飽和脂肪酸摂取が肝細胞がんリスクを上昇させる可能性が示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nagata C, Nakamura K, Wada K, Tsuji M, Tamai Y, Kawachi T. Branched-chain amino acid intake and the risk of diabetes in a Japanese community: the Takayama study. Am J Epidemiol 2013; 23: 469-474.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・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

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 ≥ 25 の1日の適正栄養量は標準体重（kg） $\times 27 \sim 30$ kcal、BMI < 25 の1日の適正栄養量は標準体重 $\times 27 \sim 37$ kcal と示されたため、こ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。その後、実際に管理栄養士らにアンケートを実施し、管理栄養士らの意見を参考に改善した。

A. 研究目的

適正エネルギー、適正栄養量に導くことで、肝硬変患者の肥満、および低栄養を改善し、肝臓への移行を予防するためのパンフレット作成を目的とした（図1）。

研究結果から

- ▶ 1. 蛋白栄養状態は1995年の調査と比較し有意の変動がない
- ▶ 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ていた。
- ▶ 3. 逆に肥満を有する肝硬変患者は1995年報告の18%から33%まで増加
- ▶ 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

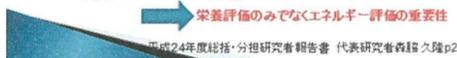


図1 研究結果から

パンフレットは食事療法においてエネルギー評価に重きをおき、適正な体重を保ち、適切な食事療法を患者が実行できること、また食事指導に携わる管理栄養士が肝臓病の栄養療法を理解し、適正な体重の必要性を患者に示し、患者も理解できることを目的とした。

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、パンフレットを作成した。その後、東海北陸地区の病院勤務管理栄養士、静岡県栄養士会開催の病態栄養講座、地区研修会、静岡県肝・栄養治療研究会等で管理栄養士等にアンケートをお願いし、その意見をもとにアンケートの改訂を行った。

C. 研究結果

アンケートは147名（重複もあり）の管理栄養士、医師、薬剤師から回答を得た。

静岡県栄養士会の病態講座では、病院以外の管理栄養士の参加もあったが、半数しか肝臓病患者への栄養指導の経験がないこともわかった（図2）。

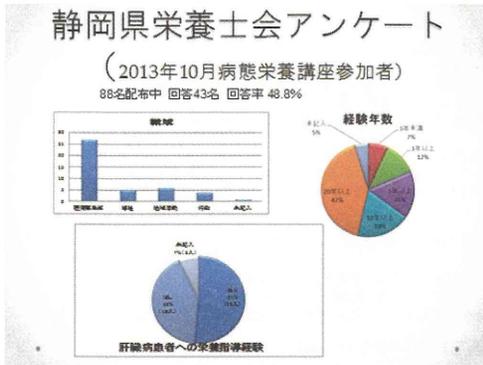


図2 栄養士・管理栄養士アンケート

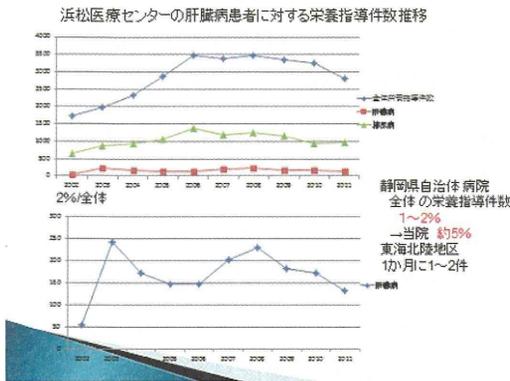


図3 浜松医療センター肝臓病栄養指導件数推移

図3のように当院でも肝臓病栄養指導件数ははじめは少なく、医師・管理栄養士・看護師が連携して増加している。静岡県自治体病院では栄養指導件数全体の1~2%程度が肝臓病の栄養指導件数で当院の介入前の状況である。また東海北陸地区リーダー研修会時の病院管理栄養士では1か月に1~2件のところも少なくはないのが現状であった。そのため、肝臓病研究会では医師、管理栄養士へ呼びかけて積極的な栄養介入を呼びかけることができた。

全体のアンケート、特に管理栄養士からの要望の多かった適正な食事内容を示す際の具体的な食品・献立の組み合わせ方法を農林水産省の食品スライドを利用し、1版よりさらに具体化した(図4)。



図4 具体的な食品・献立の組み合わせ方法

食事療法を行うにあたり、体重評価、栄養評価にわけ、エネルギー評価に注目した体重評価ではBMI25以上の肥満肝硬変患者とBMI25<の肝硬変患者に対して適正エネルギー量を示した(図5)。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。

1. 体重評価

適正エネルギー
BMI25以上の患者では
標準体重あたり 22~27kg/kcal
BMI25未満では
標準体重あたり27~37kg/kcal
(加藤先生らの調査研究)

2. 栄養評価 A1b BTR等



図5 適正エネルギー量

栄養評価の指標としてはA1b3.0以下、BTR3.5以下フィッシャー比1.8以下の栄養状態不良患者に対してのLES (Late evening snack) やBCAA (分岐鎖アミノ酸) に関して、用語の説明とともに分岐鎖アミノ酸製剤のとり方や適正な食事療法が可能になるようなパンフレットを作成した。また具体的なLESのメニューも示した(図6)。



図6 具体的なLESメニュー

D. 考察

現在までのガイドラインを示す。表1～3

表1 肝疾患ガイドラインにおける栄養療法

臨床像	非置換性 エネルギー (Kcal/kg/ day)	蛋白質・アミノ酸 (g/kg/day)
代償性肝硬変合併症	25-35	1.0-1.2
栄養障害あり	35-40	1.5
脳症(I-II)	25-35	一時的に0.5、その後1.0-1.5蛋白質 不耐症の場合、植物性蛋白質や BCAAを経口補充
脳症(III-IV)	25-35	0.5-1.2 BCAAを含有輸液投与

表2 肝硬変の食事療法における必要エネルギー

肝硬変の食事療法における
必要エネルギー量とは

エネルギー必要量 30～35kcal/kg/日
25～30kcal/kg/日 **耐糖能異常があり血糖が上昇している場合**
(第3版栄養食事療法必携p.63 2007)

エネルギー必要量
・食事摂取基準を目安にする 日本人の食事摂取基準 2005
・**耐糖能異常のある場合 25～30kcal/kg標準体重/day**
(改定第3版 病態栄養ガイドブック 渡辺昭治:栄養治療2003)

肥満に関しては触れていない

ウイルス性肝硬変における発癌のリスクファクター
糖尿病の合併 **BMI高値**

栄養食事療法ガイドライン 案 2011

- 1 エネルギー必要量
食事摂取基準(2010年度版、生活活動強度別栄養所要量)を目
安にして25～35kcal/kg標準体重/day
ただし耐糖能異常のある場合:25kcal/kg標準体重/day
- 2 たんぱく質必要量
蛋白不耐症がない場合*: 1.0～1.5g/kg/day(リーバク 顆粒含む)
蛋白不耐症がある場合: 低タンパク食(0.5～0.7g/kg/day) + 肝不全経
腸栄養剤
- 3 脂質必要量
脂質エネルギー比: 20～25%
- 4 食塩
6g/日以下 腹水、浮腫(既往歴も含む)がある場合: 5g/日以下
- 5 鉄分: 血清フェリチン値が基準値以上の場合には7mg/day以下
- 6 その他: 亜鉛の補充、ビタミンおよび食物繊維(野菜・果実・芋類)の適
量摂取
- 5 分割食(4回/日)としての 就寝前補食LES(約200kcal相当)
岩手医科大学誌本報

肥満が肝硬変の病態を進展させ、発癌リスクを高めることは、すでに知られている。肥満による肝臓の炎症・線維化・癌化との関連については特に問題にあげられている。森脇らの研究では、少なくとも30%の症例では、エネルギー過剰対策を考慮し、具体的に推奨食事メニューの改変と、運動処方への導入が必要だろうと考えられた。しかし、表1～3に示したとおり、ガイドラインでは、具体的に、肥満の是正が詳細には書かれておらず、耐糖能異常が主である。肥満治療は、一般的には、食事療法・運動療法が推奨され、肥満の解消には食事メニューの至適化、運動処方の確立が課題となっている。加藤らの研究では、食事摂取状況と栄養状態及びQOLの現状について調査した。その結果、ウイルス性慢性肝疾患患者の栄養状態を、維持・改善し、過剰栄養にならないための必要エネルギー量は、標準体重当たり32±5kcal/日、必要たんぱく質量は1.1～1.4g/日が妥当であるという結論がでた。それをうけ、BMI25≥の患者では標準体重あたり22～27kg/kcal、BMI25未満では27～37kg/kcalを適正なエネルギー量として決定し、食事療法パンフレットを作成した。

しかしながら、BMI25≥の患者では標準体重あたり22～27kg/kcalというところは新しいところみであり、今後さらに臨床現場での解析が必要である。

また現場で指導する管理栄養士等からのアンケートに基づき、実際の指導に必要とされる項目

までパンフレットに盛り込めた。今までにないエネルギーに注目した肥満肝硬変患者をターゲットにしたパンフレットができ、患者教育だけでなく、指導する側の管理栄養士の教育にもつながる。

今後早期から栄養指導に幅広く活用し、少しでも肝癌撲滅へ貢献できたら幸いである。

E. 結論

今までなかった肥満肝硬変患者をターゲットにしたエネルギー量に注目した食事指導に有効なパンフレットの作成ができたと考える(図7・8)。



図7

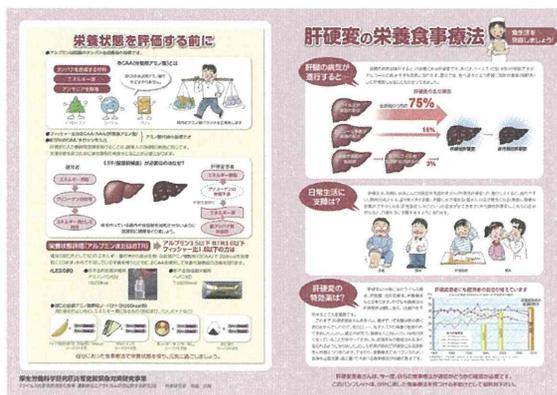


図8

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岡本康子……770. ③チームで行う研究—管理栄養士の役割・管理栄養士のできる寄与—, 臨床栄養 医歯薬出版 2013年;123巻6号

2. 学会発表

- 1) 平成25年度第3回西部地区『西部地区健康づくり推進研修会』浜松市福祉交流センター 肝臓病の働きを知り、肝硬変患者に対する栄養指導に取り組もう!
- 2) 第11回静岡県肝・栄養治療研究会 平成25年11月9日(ホテルアソシア静岡)肝疾患患者の栄養食事療法—厚生労働省科学研究(肝炎等克服緊急対策研究事業)森脇班研究より—

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

謝辞

森脇教授はじめ、ご助言をいただいている加藤先生、各先生方にもこの場をおかりして感謝を示します