

201320004B

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～ 25 年度 総合研究報告書

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 23 年度～ 25 年度 総合研究報告書

研究代表者 森脇 久隆

平成26年（2014）年 3 月

目 次

I. 総合研究報告	
食事・運動療法のアウトカム評価	
森脇久隆	----- 1
(資料) 肝硬変の栄養食事療法パンフレット	
(資料) チャイルド分類Aの肝硬変患者に対する運動処方	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 11
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 19

I. 総合研究報告

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。さらに低蛋白栄養状態の対策に加え肥満対策を包含した統合的栄養指導ツール、運動処方を行うための指導ツールと自己チェックツールを、いずれも新たに開発し公開した。

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)。

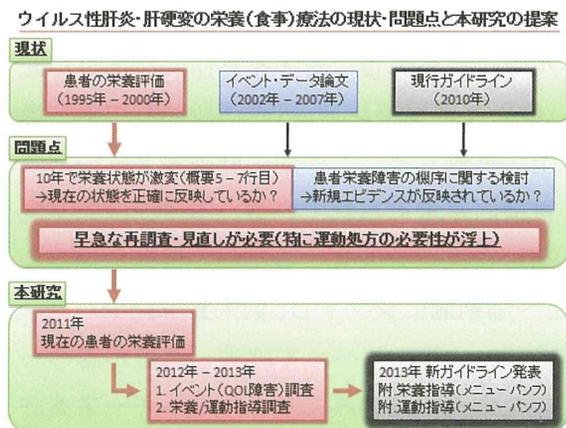


図1. 本研究の目的

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(図2)。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3, 4)。

図2. 1995年と2011年の肝硬変患者における蛋白質・エネルギー低栄養状態の頻度比較

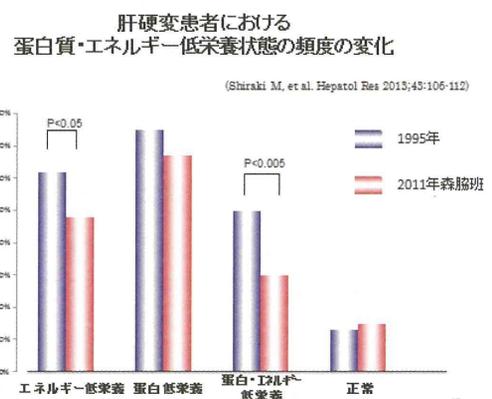


図3. 本調査における肝硬変患者の体格指数(body mass index; BMI) 分布を示すヒストグラム

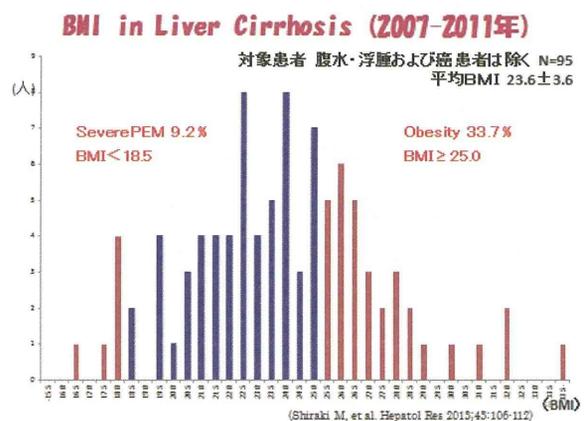
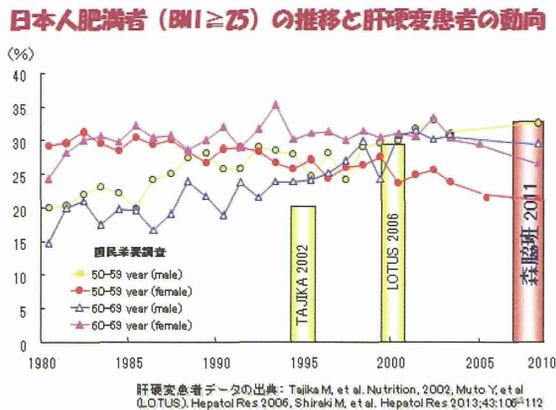


図4. 日本人肥満者率の推移（折れ線グラフ）と肝硬変患者の動向（棒グラフ）



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 (海堀昌樹; 論文発表 2)。

個別研究:

西口修平研究分担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。

村上啓雄研究分担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。

加藤昌彦研究分担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。

福澤嘉孝研究分担者は肝硬変患者に対する運動処方の心肺持久力 (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。

水田敏彦研究分担者は [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+リバ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。[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。

海堀昌樹研究分担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、実践的效果を実証した。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。

清水雅仁研究分担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。さらに最終年度にはレニン-アンジ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。

白木 亮研究分担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。

永田知里研究分担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。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。

岡本康子研究分担者は食事とBCAA補充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、1995年のデータと比較し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4)。なかでも平成25年度に得られたATレベル、レニン-アンジ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。

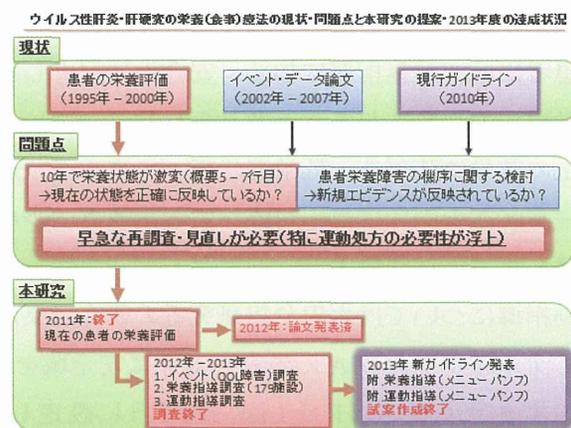
そこで新しい栄養指導ツールでは、BMIの自己評価からエネルギー過剰摂取対策の必要に進むアームを用意した(添付資料1, 2)。さらに運動処方についても新たに指導ツールを開発した(添

付資料3, 4)。なお運動処方については、Child分類Aの患者における安全性を担保済みであり、3~6か月の中期効果も確認できた。

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(図5)。

図1. 本研究の最終達成状況



F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・研究代表者(森脇久隆)

- Osawa Y, Seki E, Kodama Y, Suetsugu A, Miura K, Adachi M, Ito H, Shiratori Y, Banno Y, Olefsky JM, Nagaki M, Moriwaki H, Brenner DA, Seishima M. Acid sphingomyelinase regulates glucose and lipid

- metabolism in hepatocytes through AKT activation and AMP-activated protein kinase suppression. *FASEB J* 2011;25:1133-1144.
- 2) Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, Iwasa J, Yasuda Y, Kubota M, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Acyclic retinoid inhibits diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BLKS/J- +(db)/+Lepr(db) mice. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:128-136.
- 3) Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, Yasuda Y, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Hara Y, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of (-)-epigallocatechin gallate on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-db/db Mice. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:396-403.
- 4) Shimizu M, Yasuda Y, Sakai H, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Kochi T, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Pitavastatin suppresses diethylnitrosamine-induced liver preneoplasms in male C57BL/KsJ-db/db obese mice. *BMC Cancer* 2011;11:281.
- 5) Kubota M, Shimizu M, Sakai H, Yasuda Y, Ohno T, Kochi T, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Renin-angiotensin system inhibitors suppress azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-db/db obese mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;410:108-113.
- 6) Osawa Y, Kanamori H, Seki E, Hoshi M, Ohtaki H, Yasuda Y, Ito H, Suetsugu A, Nagaki M, Moriwaki H, Saito K, Seishima M. L-Tryptophan-mediated Enhancement of Susceptibility to Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Dependent on the Mammalian Target of Rapamycin. *J Biol Chem* 2011;286:34800-34808.
- 7) 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 (Phila)*. 2011;4:2092-2100.
- 8) 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.
- 9) 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. *Hepatology Research* 2013;43:106-112
- 10) 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.
- ・研究分担者 (西口修平)
- 1) 第 39 回日本肝臓学会西部会 ワークショップ
7. 肝予備能低下患者に対する内視鏡的食道静脈瘤治療時の栄養療法. 坂井良行、斉藤正樹、西口修平。2011 年 12 月。
- 2) 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. *Hepatology Research* 2013;43:106-112
- 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.

・研究分担者 (水田敏彦)

- 1) Takahashi H, Mizuta T, Eguchi Y, Kawaguchi Y, Kuwashiro T, Oeda S, Isoda H, Oza N, Iwane S, Izumi K, Anzai K, Ozaki I, Fujimoto K. Post-challenge hyperglycemia is a significant risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2011;46 : 790-798.
- 2) Mizuta T. Can exercise be a new approach for chronic hepatitis C? *Hepatol Res* 2011;41: 925-927.
- 3) 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. *Hepatology Research* 2013;43:106-112.
- 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

・研究分担者 (海堀昌樹)

- 1) 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, 東野幸枝, 芥田茜, 大北沙由利, 中島せいこ, 木村 穰, 権 雅憲. 【消化器癌をめぐる栄養療法】障害肝合併肝細胞癌患者の肝切除周術期における運動・栄養療法の臨床効果. *消化器内科* 2011 ; 52 巻 6 号 :611-616.
- 2) Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Nakatake R, Yoshiuchi S, Kimura Y, Kwon AH. Perioperative exercise for chronic liver injury with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy *Am J Surgery* 2013;206:202-209.
- 3) 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. *Hepatology*

Research 2013;43:106-112.

- 4) 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.

・研究分担者 (清水雅仁)

- 1) Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, Iwasa J, Yasuda Y, Kubota M, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Acyclic retinoid inhibits diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BLKS/J- +(db)/+Lepr(db) mice. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:128-136.
- 2) Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, Yasuda Y, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Hara Y, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of (-)-epigallocatechin gallate on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-db/db Mice. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:396-403.
- 3) Shimizu M, Yasuda Y, Sakai H, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Kochi T, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Pitavastatin suppresses diethylnitrosamine-induced liver preneoplasms in male C57BL/KsJ-db/db obese mice. *BMC Cancer* 2011;11:281.
- 4) Kubota M, Shimizu M, Sakai H, Yasuda Y, Ohno T, Kochi T, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Renin-angiotensin system inhibitors suppress azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-db/db obese mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;410:108-113.
- 5) 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 (Phila)*. 2011;4:2092-2100.
- 6) 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.
- 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. *Hepatology Research* 2013;43:106-112
- 8) 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 (DOI: 10.1111/hepr.12112)
- 9) 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
- ・研究分担者 (白木 亮)
- 1) 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 (Phila)*. 2011;4:2092-2100.
- 2) 白木 亮, 森脇 久隆. 肝硬変における炎症性サイトカインとエネルギー代謝 栄養 評価と治療 2011; 28:209-213.
- 3) 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. *Hepatology Research* 2013;43:106-112
- 4) 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.
- ・研究分担者 (福澤嘉孝)
- 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. *Hepatology Research* 2013;43:106-112.
- ・研究分担者 (永田千里)
- 1) 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;178:1226-1232.
- 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 3. チャイルド分類 A の肝硬変患者に対する運動処方 (<http://hosp.gifu-u.ac.jp/1naika/index.php>)



添付資料 4. チャイルド分類 A の肝硬変患者における運動療法の事前セルフチェック・シート、日記型記録シート (<http://hosp.gifu-u.ac.jp/1naika/index.php>)



Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hanai T, <u>Shiraki M</u> , Nishimura K, Imai K, Suetsugu A, Takai K, <u>Shimizu M</u> , Naiki T, <u>Moriwaki H</u> .	Free fatty acid as a marker of energy malnutrition in liver cirrhosis.	Hepatol Res	44	218-228	2014
Shimizu M, Shirakami Y, Hanai T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shiraki 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	58	124-135	2014
Kochi T, <u>Shimizu M</u> , Terakura D, Baba A, Ohno T, Kubota M, Shirakami Y, Tsurumi H, Tanaka T, <u>Moriwaki H</u> .	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	342	60-69	2014
<u>Shiraki M</u> , Nishiguchi S, Saito M, <u>Fukuzawa Y</u> , <u>Mizuta T</u> , <u>Kaibori M</u> , Hanai T, Nishimura K, <u>Shimizu</u> <u>M</u> , Tsurumi H, <u>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, <u>Shimizu M</u> , <u>Moriwaki H</u> .	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	139	845-852	2013
Nagano J, <u>Shimizu M</u> , Hara T, Shirakami Y, Kochi T, Nakamura N, Ohtaki H, Ito H, Tanaka T, Tsurumi H, Saito K, Seishima M, <u>Moriwaki H</u> .	Effects of indoleamine 2,3-dioxygenase deficiency on high-fat diet-induced hepatic inflammation.	PLoS One	8	e73404	2013
Baba A, <u>Shimizu M</u> , Ohno T, Shirakami Y, Kubota M, Kochi T, Terakura D, Tsurumi H, <u>Moriwaki H</u> .	Synergistic growth inhibition by acyclic retinoid and phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor in human hepatoma cells.	BMC Cancer	13	465	2013
<u>Shimizu M</u> , Tanaka T, <u>Moriwaki H</u> .	Obesity and hepatocellular carcinoma: targeting obesity-related inflammation for chemoprevention of liver carcinogenesis.	Semin Immunopathol	35	191-202	2013
<u>Shimizu M</u> , Shirakami Y, <u>Sakai H</u> , Iwasa J, <u>Shiraki M</u> , <u>Takai K</u> , Naiki T, <u>Moriwaki</u> <u>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, <u>Shimizu M</u> , Iwasa J, Baba A, Kochi T, Ohno T, Kubota M, Shirakami Y, <u>Shiraki</u> <u>M</u> , Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, <u>Moriwaki H</u> .	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
<u>Shimizu M</u> , Imai K, Takai K, <u>Moriwaki H</u> .	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

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>Shimizu M</u> , Shirakami Y, Imai K, Takai K, <u>Moriwaki H</u> .	Acyclic retinoid in chemoprevention of hepatocellular carcinoma: targeting phosphorylated retinoid X receptor- α for prevention of liver carcinogenesis.	J Carcinog	11	11	2012
<u>Shimizu M</u> , Kubota M, Tanaka T, <u>Moriwaki H</u> .	Nutraceutical approach for preventing obesity-related colorectal and liver carcinogenesis.	Int J Mol Sci	13	579-595	2012
Ohno T, Shirakami Y, <u>Shimizu M</u> , Kubota M, Sakai H, Yasuda Y, Kochi T, Tsurumi H, <u>Moriwaki H</u> .	Synergistic growth inhibition of human hepatocellular carcinoma cells by acyclic retinoid and GW4064, a farnesoid X receptor ligand.	Cancer Lett	323	215-222	2012
Suzuki K, Endo R, Kohgo Y, Ohtake T, Ueno Y, Kato A, Suzuki K, Shiraki R, <u>Moriwaki H</u> , Habu D, Saito M, <u>Nishiguchi S</u> , Katayama K, <u>Sakaïda I</u> ; 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
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
<u>Shimizu M</u> , Sakai H, Shirakami Y, Iwasa J, Yasuda Y, Kubota M, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, <u>Moriwaki H</u> .	Acyclic retinoid inhibits diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BLKS/J- $+(db)/+Lepr(db)$ mice.	Cancer Prev Res	4	128-136	2011
<u>Shimizu M</u> , Sakai H, Shirakami Y, Yasuda Y, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Hara Y, Tanaka T, <u>Moriwaki H</u> .	Preventive effects of (-)-epigallocatechin gallate on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-db/db Mice.	Cancer Prev Res	4	396-403	2011
<u>Shimizu M</u> , Yasuda Y, Sakai H, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Kochi T, Tsurumi H, Tanaka T, <u>Moriwaki H</u> .	Pitavastatin suppresses diethylnitrosamine-induced liver preneoplasms in male C57BL/KsJ-db/db obese mice.	BMC Cancer	11	281	2011
<u>Shimizu M</u> , Sakai H, <u>Moriwaki H</u> .	Chemoprevention of hepatocellular carcinoma by acyclic retinoid.	Front Biosci	16	759-769	2011
Osawa Y, Kanamori H, Seki E, Hoshi M, Ohtani H, Yasuda Y, Ito H, Suetsugu A, Nagaki M, <u>Moriwaki H</u> , Saito K, Seishima M.	L-tryptophan-mediated enhancement of susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease is dependent on the mammalian target of rapamycin.	J Biol Chem	286	34800-34808	2011
Osawa Y, Seki E, Kodama Y, Suetsugu A, Miura K, Adachi M, Ito H, Shiratori Y, Banno Y, Olefsky JM, Nagaki M, <u>Moriwaki H</u> , Brenner DA, Seishima M.	Acid sphingomyelinase regulates glucose and lipid metabolism in hepatocytes through AKT activation and AMP-activated protein kinase suppression.	FSEB J	25	1133-1144	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

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
Enomoto M, <u>Nishiguchi S</u> , Saito M et al	Entecavir and interferon-a sequential therapy in Japanese patients with hepatitis B e antigen- positive chronic hepatitis B.	J Gastroenterol	48	397-404	2013
<u>Nishiguchi S</u> , Enomoto H, Kudo M et al	Relevance of the Core 70 and IL-28B polymorphism and response-guided therapy of peginterferon alfa-2a-ribavirin for chronic hepatitis C of Genotype 1b: a multicenter randomized trial, ReGIT-J study.	J Gastroenterol		Epub ahead of print	2013
Tanaka H, Saito M, <u>Nishiguchi S</u> et al	New malignant grading system for hepatocellular carcinoma using the Sonazoid contrast agent for ultrasonography.	J Gastroenterol		Epub ahead of print	2013
Aizawa N, Saito M, <u>Nishiguchi S</u> et al	Thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C.	J Gastroenterol		Epub ahead of print	2013
Suzuki Y, <u>Nishiguchi S</u> , The Japan Non-B, Non-C Liver Cirrhosis Study Group	Survey of non-B, non-C liver cirrhosis in Japan.	Hepatol Res	43	1020-1031	2013
Takashima T, Saito M, <u>Nishiguchi S</u> 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		Epub ahead of print	2013
Ikeda N, Saito M, <u>Nishiguchi S</u> et al	Nationwide survey in Japan regarding splenectomy/ partial splenic embolization for interferon treatment targetin hepatitis C virus-related chronic liver disease in patients with low platelet count.	Hepatol Res		Epub ahead of print	2013
Kato J, <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	2013
Ito K, <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
Matsumoto A, <u>Nishiguchi S</u> , Saito M, 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
Kaneko S, <u>Nishiguchi S</u> , Imai Y et al	Guideline on the use of new anticancer drugs for the treatment of hepatocellular carcinoma 2010 update.	Hepatol Res	42	523-542	2012
Tanaka H, Saito M, <u>Nishiguchi S</u> et al.	Cost-effectiveness analysis on the surveillance for hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis patients using contrast-enhanced ultrasonographyhepr_936 376..384	Hepatol Res	42	376-384	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
Tanaka Y, <u>Nishiguchi S</u> , Mizokami M et al	Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C	Human Molecular Genetics	20 (17)	3507-3516	2011
Takeuchi H, Takeda Y, Takahashi M, Hayashi S, <u>Fukuzawa Y</u> , Nakano T.	A rare congenital extrahepatic porto-systemic shunt affecting the inferior mesenteric vein, inferior vena cava, and left ovarian vein.	Surg Radiol Anat (SRA)		Published Online	2013
<u>福沢嘉孝</u> 、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
<u>福沢嘉孝</u> 、岩崎信二、 <u>吉治仁志</u> 、長谷川潔、 <u>正木勉</u>	《特別寄稿》 - 日本消化器病学会専門医カリキュラムの改訂を終えて - 消化器病専門医研修カリキュラム改訂；肝臓	日消誌	110	812-819	2013
石橋大海、滝川一、中尾昭公、渡辺守、丹羽康正、中村哲也、穂苺量太、 <u>福沢嘉孝</u> 、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を終えて - 日本消化器病学会専門医カリキュラム改訂	日消誌	110	788-795	2013
Moon W.S, Cho B.H, Hayashi S, Kim J.H, Murakami G, <u>Fukuzawa Y</u> , Nakano T.	Cytokeratin-positive hepatocytes in the hilar region:An immunohistochemical study using livers form fetuses and elderly individuals.	Annals of Anatomy	193	224-230	2011
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	49	317-323	2014
Matsuhashi S, Hamajima H, Xia JH, Zhang H, <u>Mizuta T</u> , Anzai K, Ozaki I.	Control of a tumor suppressor PDCD4: Degradation mechanisms of the protein in hepatocellular carcinoma cells.	Cell Signal	26	603-610	2014
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	52	2393-2400	2013
Kitajima Y, Hyogo H, Sumida Y, Eguchi Y, Ono N, Kuwashiro T, Tanaka K, Takahashi H, <u>Mizuta T</u> , 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	28	1507-1514	2013

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
Nakashita S, Eguchi Y, Mizuta T, Kuroki S, Ono N, Eguchi T, Anzai K, Fujimoto K.	Evaluation narcotic analgesic use and survival time in terminal stage liver diseases compared with lung cancer: a retrospective chart review.	J Clin Biochem Nutr	52	241-243	2013
Oeda S, Mizuta T, Isoda H, Kuwashiro T, Iwane S, Takahashi H, Kawaguchi T, Eguchi Y, Ozaki I, Tanaka K, Fujimoto K.	Survival Advantage of Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Comparison with Ethanol Injection.	Hepatogastroenterology	60	1399-1404	2013
Takahashi H, Mizuta T, Oeda S, Isoda H, Nakashita S, Kawaguchi Y, Hirai M, Kurose K, Iwane S, Eguchi Y, Kimura S, Anzai K, Ozaki I.	An automated rapid detection system using the quenching probe method for detecting interleukin 28B and inosine triphosphatase single nucleotide polymorphisms in chronic hepatitis C.	J Viral Hepat	20	e124-e126	2013
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
Takahashi H, Mizuta T, Eguchi Y, Kawaguchi Y, Kuwashiro T, Oeda S, Isoda H, Oza N, Iwane S, Izumi K, Anzai K, Ozaki I, Fujimoto K.	Post-challenge hyperglycemia is a significant risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C.	J Gastroenterol	46	790-798	2011
Mizuta T.	Can exercise be a new approach for chronic hepatitis C?	Hepatol Res	41	925-927	2011
Akiyama T, Mizuta T, Kawazoe S, Eguchi Y, Kawaguchi Y, Takahashi H, Ozaki I, Fujimoto K.	Body mass index is associated with age-at-onset of HCV infected hepatocellular carcinoma patients.	World J Gastroenterol	17	914-921	2011
Kobayashi Y, Kawaguchi Y, Mizuta T, Kuwashiro T, Oeda S, Oza N, Takahashi H, Iwane S, Eguchi Y, Anzai K, Ozaki I, Fujimoto K.	Metabolic factors are associated with serum alanine aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis C.	J Gastroenterol	46	529-535	2011
Kawaguchi T, Kakuma T, Yatsuhashi H, Watanabe H, Saitsu H, Nakao K, Taketomi A, Ohta S, Tabaru A, Takenaka K, Mizuta T, Nagata K, Komorizono Y, Fukuizumi K, Seike M, Matsumoto S, Maeshiro T, Tsubouchi H, Muro T, Inoue O, Akahoshi M, Sata M.	Data mining reveals complex interactions of risk factors and clinical feature profiling associated with the staging of non-hepatitis B virus/non-hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res	41	564-571	2011

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
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	154	1046-1052	2013
Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Nakatake R, Sakaguchi T, Habu D, Yoshiuchi S, Kimura Y, Kon AH.	Assessment of preoperative exercise capacity in hepatocellular carcinoma patients with chronic liver injury undergoing hepatectomy.	BMC Gastroenterol	13	119	2013
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	17	1422-1428	2013
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	206	202-209	2013
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	37	820-828	2013
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, Ha-Kawa SK, Maehara M, Ishizaki M, Matsui K, Sawada S, Kwon AH.	Usefulness of Tc-99m-GSA scintigraphy for liver surgery.	Ann Nucl Med	25	593-602	2011
Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kwon AH.	Intraoperative indocyanine green fluorescent imaging for prevention of bile leakage after hepatic resection.	Surgery	150	91-98	2011
Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kitade H, Matsui Y, Kwon AH.	Evaluation of metabolic factors on the prognosis of patients undergoing resection of hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol Hepatol	26	536-543	2011