

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
分担研究報告書

肝がん発症予防栄養支援システムの開発・テキスト作成に関する研究  
分担研究者 榎本平之  
兵庫医科大学内科学 肝・胆・膵内科 准教授

研究要旨

近年の抗ウイルス治療の進歩に伴い、非アルコール性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)やNAFLDの重症型である非アルコール性脂肪性肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis: NASH)の重要性が増している。本年度はNAFLD患者への栄養指導による臨床経過への影響を調査するプロトコルを決定して研究を開始した。またアルコール性肝硬変はNASHと組織・臨床経過が類似するため、アルコール性肝硬変の臨床データについてC型肝硬変との比較を含めて評価を行った。アルコール性肝硬変患者では、C型肝硬変に比して、肝細胞機能や栄養状態の低下が軽度な状態からでも重要な合併症である門脈圧亢進症に伴う食道・胃静脈瘤を発症しやすいと考えられた。

共同研究者

西口修平 肝胆膵内科 主任教授

難波光義 内分泌糖尿病内科 主任教授

A. 研究目的

慢性肝疾患、特に肝硬変患者の多くは栄養障害を合併している。肝硬変や肝がんでは栄養状態の低下が予後の悪化につながる事が知られており、肝疾患への栄養学的アプローチの重要性を示している。近年抗ウイルス治療が進歩し、今後アルコール性肝障害や代謝異常を背景とした非アルコール性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)といった非ウイルス性の肝疾患増加が予想されている。特にNAFLDの重症型である非アルコール性脂肪性肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis: NASH)は今後の肝疾患において重要な位置を占めると考えられる。

NAFLDへの栄養指導介入による臨床経過の評価のため、武庫川女子大学および兵庫

医科大学にて倫理委員会の申請を行ってプロトコルを確定させ、本年度後半からの症例エントリーを可能とした。

われわれは出血リスクを伴う食道静脈瘤の内視鏡治療のため入院した患者を対象に、治療に伴う食事制限条件下において経腸栄養剤の内服が栄養状態の維持に有用であることを報告している(Sakai Y, et al. J Gastro, 2015)。この検討に含まれるNASH症例は少ないが、アルコール性肝硬変はNASHと組織・臨床経過が類似するため、プロトコル確定までの期間を利用し、アルコール性肝硬変についてC型肝硬変と栄養状態を含む臨床データの比較を行った(発表論文1)。

B. 研究方法

当科に食道・胃静脈瘤の内視鏡的治療目

的で入院した C 型肝硬変とアルコール性症例のうち、Child-Pugh A の肝予備能良好な 21 例 (C 型肝硬変 14 例とアルコール性肝硬変 7 例) を検討対象とした。当科に食道胃静脈瘤の治療目的で入院した 74 例のうち、Child-Pugh A の C 型肝硬変 14 例と、アルコール性肝硬変で Child-Pugh A の 7 例を対象とした。それら合計 21 例について採血および間接カロリー計を用いた臨床データの比較を行った。なお臨床データは、入院後初回の内視鏡治療の当日早朝・絶食の状態を取得した。

### C. 研究結果

Child-Pugh A のアルコール肝硬変 7 例は、C 型肝硬変 14 例と比較した場合に  $\gamma$ -GTP が有意に高値であった。一方で PT-INR、総ビリルビン、アルブミン、血小板数に有意差を認めなかった。しかしながら Rapid turnover protein であるプレアルブミンとレチノール結合蛋白については、アルコール性肝硬変では C 型肝硬変に比して有意に高値であった (図 1)。

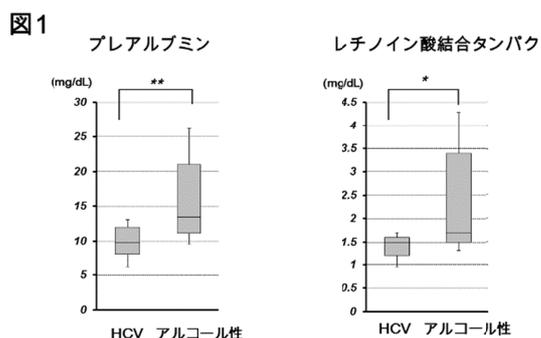


図 1 : C 型肝硬変とアルコール性肝硬変に

おける、血清 Rapid turnover protein (RTP) 値の比較

同じ門脈圧亢進を伴う Child-Pugh A の肝硬変であっても、C 型肝硬変に比してアルコール性肝硬変では有意に RTP が高値であった (論文 1 をもとに改変・作成)

またエネルギー代謝異常 (非タンパク呼吸商: npRQ < 0.85), タンパク質代謝異常 (アルブミン < 3.5 g/dL) を指標に栄養評価を行うと、C 型肝硬変では 14 例中 12 例で (85.7%) エネルギー代謝またはタンパク質代謝の異常が認められたのに対し、アルコール性肝硬変では代謝異常は 7 例中 2 例 (28.6%) に認められるのみであった (図 2)。

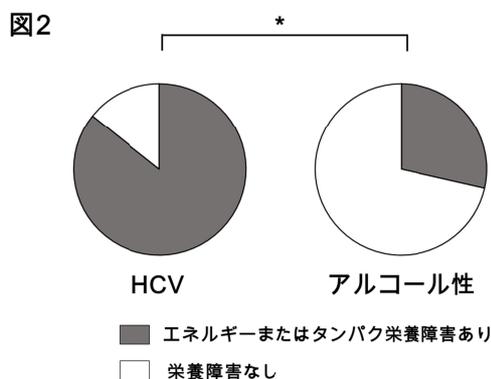


図 2 : C 型肝硬変とアルコール性肝硬変における、栄養状態の比較

エネルギー代謝異常 (非タンパク呼吸商: npRQ < 0.85), タンパク質代謝異常 (アルブミン < 3.5 g/dL) を指標に栄養評価を行うと、アルコール性肝硬変では C 型肝硬変に比して栄養障害を有する患者の率は有意に低値であった (文献 1 をもとに改変・作成)。

以上からアルコール性肝硬変患者では、C 型肝硬変に比して肝細胞機能や栄養状態の低下が軽度な状態からでも門脈圧亢進をき

たしやすいくことが明らかとなった。

World J Hepatol. 7: 2358-2362, 2015.

#### D. 考察

アルコール性肝硬変では肝細胞の風船化による類洞圧迫などのため、門脈圧亢進を来しやすいという報告がある。実際代償性肝硬変を対象にした本年度のわれわれの検討でも、アルコール性肝硬変患者では、C型肝硬変に比して肝細胞機能や栄養状態の低下が軽度な状態からでも門脈圧亢進をきたしやすいと考えられた。

これらのことから組織学的にアルコール性肝硬変と類似した NASH 肝硬変でも、同様に門脈圧亢進をきたしやすいことが推定される。食道静脈瘤の破裂は肝硬変の予後に関わる事象であり、NASH 肝硬変に関する重要な知見が得られたと考える。

#### E. 結論

NAFLD 患者への栄養介入の検討とその評価の方法を立案して臨床検討を開始した。一方 NASH と類似の臨床像を示すアルコール性肝硬変について、肝細胞機能や栄養状態の低下が軽度な状態からでも門脈圧亢進に伴う合併症を発症しやすいことを明らかにした。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

論文発表

1) Enomoto H, et al. Development of risky varices in alcoholic cirrhosis with a well-maintained nutritional status.

#### 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