

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：C型肝炎ウイルス（HCV）の高率な排除が可能となり、HCV 排除後の代謝や栄養の状態の把握は、肝がん発症予防栄養支援を考える上で重要な事項である。慢性肝疾患患者における代表的な代謝異常の1つとしてアミノ酸インバランスがあるが、HCV 排除に伴うアミノ酸代謝の変化についての報告は少ない。そこで本年度は今回インターフェロン（IFN）治療を行った症例を対象に、BTR（BCAA to Tyrosine ratio）を指標とした検討を行った。HCV が排除された SVR 症例では肝機能数値（AST, ALT, γ -GTP）の改善に加えて、BTR 値も有意に上昇した。一方 HCV が排除されなかった Non-SVR 症例では有意な変化は認めなかった。本検討から HCV 排除によって、慢性肝疾患症例におけるアミノ酸代謝が改善されることが明らかとなった。

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

伴う代謝機能の変化、特にアミノ酸代謝の変化についての報告は少ない。今回インターフェロン（IFN）治療による HCV の排除に伴い、アミノ酸インバランスが改善するか検討を行った。

A. 研究目的

近年抗ウイルス治療が進歩し、C型肝炎ウイルス（HCV）を高率に排除することが可能な時代となった。しかしながら HCV の排除がなされても、肝組織自体が正常に復するわけではない。したがって HCV 排除後であっても高齢者や肝線維化の進展した症例などを中心に、肝発がんへの十分な注意が必要であると考えられている。それゆえ HCV 排除後の代謝や栄養の状態を把握することは、肝がん発症予防栄養支援を考えるに際し極めて重要な事項といえる。

慢性肝疾患患者では多くの代謝・栄養障害を合併するが、そのなかでもアミノ酸インバランスは代表的な代謝異常の1つとして知られている。しかしながら HCV 排除に

B. 研究方法

BTR（BCAA to Tyrosine ratio）は測定が容易であり、かつ Fischer 比と良く関連するため、アミノ酸インバランスの指標としてわが国の肝疾患診療で広く用いられている。当科にて IFN 治療で HCV が排除された症例（SVR: sustained viral response）のうち、治療前と治療後1年以上の2点で BTR の測定が可能であった17例を検討の対象とした。また IFN で HCV が排除できなかった症例（Non-SVR）についても、上記の2点で BTR の測定が可能であった19例を対象と

した。これら合計 36 例について、IFN 治療前後での、肝機能検査を含む一般採血データの変化を検討した。加えてアミノ酸インバランスの改善の有無について、BTR の変化を指標に評価した。

C. 研究結果

研究方法に記載した 36 例のうち、IFN によって HCV が排除された 17 例(SVR 症例)の治療前後での観察期間は平均 1085.0 日であった。一方で HCV が排除されなかった 19 例 (Non-SVR 症例) では平均観察期間は 1002.5 日であった。HCV が排除された SVR 症例では、肝予備能の指標となる総ビリルビンとアルブミンについては有意な変化を認めなかったが、AST, ALT, r-GTP は有意に低下した (表 1)。

表 1

	SVR (N=17)		
	治療前	治療後	P value
AST (IU/L)	49 (22-111)	23 (13-52)	< 0.01
ALT (IU/L)	43 (21-122)	15 (6-56)	< 0.01
GGT (IU/L)	25 (11-62)	16 (10-50)	< 0.05
総ビリルビン(mg/dL)	0.8 (0.4-1.4)	0.9 (0.6-1.8)	NS

表 1： インターフェロン治療で HCV が排除された症例(SVR 症例)における、治療前後での血液検査データの変化

HCV 排除により AST, ALT, r-GTP (GGT) の改善を認めた (論文 1 をもとに改変・作成)

しかしながら HCV が排除されなかった Non-SVR 症例では、検査数値の改善を認めなかった (表 2)。

表 2

	Non SVR (N=19)		
	治療前	治療後	P value
AST (IU/L)	49 (9-158)	50 (20-143)	NS
ALT (IU/L)	42 (20-183)	40 (12-188)	NS
GGT (IU/L)	35 (18-247)	31 (14-184)	NS
総ビリルビン(mg/dL)	0.8 (0.6-2.3)	0.8 (0.4-1.9)	NS

表 2： インターフェロン治療で HCV が排除されなかった症例(Non-SVR 症例)における治療前後での血液検査データの変化

治療後も数値の有意な改善は得られなかった (論文 1 をもとに改変・作成)

さらに HCV 排除がアミノ酸インバランス与える影響に着目して BTR の変化について検討したところ、SVR 症例ではアミノ酸インバランスが有意に改善したが、一方で Non-SVR 症例では有意な改善は認められなかった (図 1)。

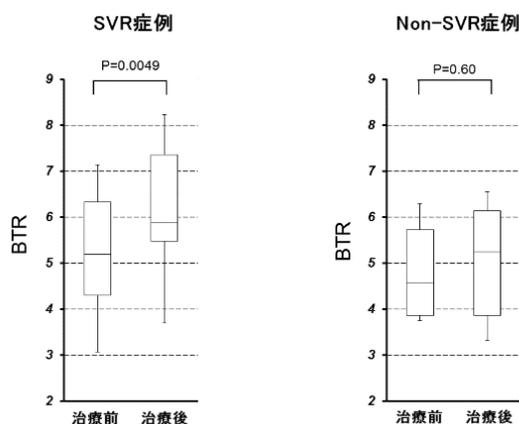


図 1： インターフェロン治療前後での BTR 値の変化

HCV が排除された症例(SVR 症例)では BTR 値の有意な上昇を認めたが、HCV が排除されなかった症例 (Non-SVR 症例) では BTR 値は変化しなかった (論文 1 をもとに改変・作成)

以上の結果から HCV の排除によって、アミノ酸インバランスの改善がもたらされることが明らかとなった。

D. 考察

慢性肝疾患患者の多くは代謝・栄養障害を合併し、そのなかでもアミノ酸インバランスは肝性脳症の発症にも関与する重要な代謝異常の1つである。ただし Fischer 比に代表されるアミノ酸インバランスについては、肝性脳症との関連もあり、は肝硬変症例を対象に検討されることが一般的である。われわれは HCV 感染者では慢性肝炎の段階からアミノ酸インバランスが存在し、肝線維化の進行に伴い BTR が低値となることを報告している (Ann Hepatol., 12: 471-478, 2013)。

本検討は IFN 治療例を対象としたため、多くの症例は慢性肝炎であり、肝硬変は 36 例中の 11 例のみであった。しかしながら、今回平均 3 年程度の観察期間を設けた検討によって、IFN 治療による HCV の排除が BTR の上昇をもたすことが明らかとなった。この結果から、慢性肝炎の段階で既に存在するアミノ酸インバランスが、HCV 排除によって改善することが明らかとなった。したがって HCV 排除後の病態についての重要な知見が得られたものと考えている。

E. 結論

肝がん予防としての栄養介入を考える上で重要な、アミノ酸代謝に注目した検討を行った。本検討で HCV の排除によってアミノ酸インバランスの改善がもたらされることが明らかにした。

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. Improvement in the Amino Acid Imbalance in Hepatitis C Virus Infected Patients After Viral Eradication by Interferon Treatment. Hepat Mon., 16:e35824, 2016.

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