

令和 4 年 9 月 1 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08368

研究課題名(和文)肝筋相関制御による新規肝不全および肝発癌予防法の開発

研究課題名(英文)Liver failure and liver carcinogenesis prevention by liver-skeletal muscle correlation control

研究代表者

白木 亮 (SHIRAKI, MAKOTO)

岐阜大学・大学院医学系研究科・招へい教員

研究者番号：60402195

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：肝筋相関の異常やそれに関連する体組成および栄養代謝の異常が、肝不全の進展と肝発癌に及ぼす影響を明らかにすべく研究をした。新規知見として BCAA製剤による就寝前エネルギー投与(LES)が肝硬変患者の予後を改善する。血清トリプトファン濃度の低下が骨格筋萎縮に関与する。握力低下が慢性肝疾患患者(肝がん患者を含む)の予後規定因子であることなどを明らかにした。特に慢性肝疾患患者の予後を規定する握力値を明らかにしたことで、「肝疾患におけるサルコペニア判定基準(日本肝臓学会)」が改訂(第2版)された。肝臓と骨格筋、さらには多臓器(脂肪組織を含む)ネットワークを捉えた治療戦略を構築することの重要性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗ウイルス療法は進歩したものの肝線維化が進行した症例ではこれらの治療の恩恵は受けにくく、また近年ではアルコールや脂肪肝を成因とする肝硬変患者も増加している。そのため、サルコペニアに代表される肝硬変の合併症に対する包括的なマネジメント(薬剤・栄養・運動療法)は、今後さらに重要になってくる。本研究は、「肝臓のみではなく、骨格筋にアプローチして肝臓関連死減少をめざす」という、コンセプトに基づいた研究である。今後さらに増加してくる高齢者や肝炎ウイルス消失後患者、肥満を合併した慢性肝疾患患者への対応も含め、肝筋相関をtargetとした「慢性肝疾患の包括的な治療戦略」を構築することが、本研究の意義である。

研究成果の概要(英文)：We conducted the study to clarify the effects of abnormalities in liver-skeletal

correlations and related abnormalities in body composition and nutrient metabolism on the progression of liver failure and hepatic carcinogenesis. The new findings include: (1) Late evening snack with BCAA formulation improves the prognosis of cirrhotic patients, (2) Decreased serum tryptophan concentration is involved in skeletal muscle atrophy, (3) Decreased grip strength is a prognostic factor for patients with chronic liver disease (including those with hepatocellular carcinoma). In particular, the "Criteria for Determining Sarcopenia in Liver Disease (Japan Society of Hepatology)" was revised (2nd edition) after clarifying the grip strength value that determines the prognosis of patients with chronic liver disease. The importance of establishing a treatment strategy that captures the liver and skeletal muscle, as well as the multi-organ (including adipose tissue) network, was demonstrated.

研究分野：消化器内科学

キーワード：肝硬変 骨格筋 握力

## 1. 研究開始当初の背景

慢性肝疾患(慢性肝炎・肝硬変)の最終診療目標は肝臓関連死、すなわち肝不全死と肝細胞癌(hepatocellular carcinoma:HCC)死を防ぐことであるが、これらの病態は「栄養代謝異常」と密接に関連している。申請者はこれまでに、肝硬変患者の栄養状態が、従来多数認められていた蛋白エネルギー低栄養状態(protein energy malnutrition:PEM)から肥満・過栄養にシフトしてきていることを明らかにし、適切な栄養状態の評価に基づく栄養療法が、慢性肝疾患患者の予後改善に繋がることを報告してきた(Nutrition 2007,2010,2015, Hepatol Res 2000,2013,2014,2015,2016)。肝硬変では血漿の分岐鎖アミノ酸(branched-chain amino acids:BCAA)濃度が低下し、肝性脳症などの肝不全症状や低アルブミン血症による浮腫・腹水を惹起するため、このような蛋白低栄養状態への BCAA の補充療法は慢性肝不全患者に対する基本的栄養療法として各種ガイドラインで推奨されている。また肝硬変では、肝実質細胞が減少するため、肝臓への糖の取り込みと肝におけるグリコーゲンの合成・貯蔵能が低下し、生理的なエネルギー基質としての糖質の利用が低下する。これらに伴うエネルギー不足を補うために、蛋白異化亢進状態となり、全身の筋肉量の減少を引き起こす。一般に侵襲下(含肝硬変)では、BCAAの方がブドウ糖よりエネルギー効率が高く、骨格筋でエネルギー源として燃焼される基質は BCAA が主体となる。それ故、肝硬変患者にみられる低アルブミン血症、PEM、耐糖能異常、BCAA の低下、サルコペニアは一連の病態として捉えられる。

近年肝硬変患者では、栄養代謝の中心臓器である肝臓の機能不全のため栄養障害による2次性サルコペニアに陥り易いことが報告されている。申請者は、慢性肝疾患患者におけるサルコペニア合併の臨床的意義について解析をすすめ、BCAA の低下とサルコペニアが肝硬変および HCC 患者の予後規定因子であることを報告し(J Gastroenterol 2015, Nutrition 2015, Hepatol Res 2016)、日本肝臓学会の「サルコペニア判定基準作成ワーキンググループ」の代表委員としてガイドラインの作成に関わってきた(Hepatol Res 2016)。また筋肉の減少や減少速度が、肝硬変患者や HCC 患者の予後を規定すること(Hepatol Res 2016, Nutrients 2017)や、サルコペニアと肝不全の症状の1つである肝性脳症との関係(Hepatol Res 2017)について報告してきた。従って、低栄養および過栄養とともに、サルコペニアに対する積極的介入は、慢性肝疾患患者の肝不全予防および予後改善における基本的戦略であるが、十分な対策が講じられていないのが現状である。

## 2. 研究の目的

申請者はこれまでに、肝臓と骨格筋に作用する BCAA が、骨格筋の減少を抑制することで肝硬変患者の予後を改善することを retrospective な解析で明らかにしてきた(Nutrition 2015)。

「日本肝臓学会サルコペニア判定基準」が作成された今こそ検討・証明すべき課題は、「1サルコペニアの診断の妥当性の検討と治療介入が、患者の QOL および予後の改善に繋がるかどうか」および「2肝筋相関を制御することで肝不全および肝発癌を

予防することができるか(その機序は何か)」である。本研究では、これらの課題に取り組んでいく。

### 3 . 研究の方法

本研究では臨床および基礎研究を同時に展開する。臨床研究では、慢性肝疾患患者データベースの臨床情報・サンプル解析を行うとともに、臨床介入試験の準備をすすめる。基礎研究では、マウスを用いて肝および骨格筋組織のサンプル解析を行い、核内受容体シグナルが肝筋相関制御に及ぼす影響を明らかにする。臨床および基礎研究で得られた結果は、随時、相互 feedback を行う。

### 4 . 研究成果

肝筋相関の異常やそれに関連する体組成および栄養代謝の異常が、肝不全の進展と肝発癌に及ぼす影響を明らかにすべく研究を継続した。得られた新規知見として、BCAA製剤による就寝前エネルギー投与(LES)が肝硬変患者の予後を改善すること(J Clin Med. 2020)、血清トリプトファン濃度の低下が骨格筋萎縮に關与すること(Nutrients. 2020)、内臓脂肪量の減少がソラフェニブ治療肝癌患者の予後を規定すること(Cancers. 2020)、亜鉛欠乏症が肝硬変患者の顕性肝性脳症の発症と予後を予測すること(Hepatol Res. 2021)、内臓脂肪量の増加と高インスリン血症が、肝炎ウイルス陰性肝癌根治的治療後の再発リスクを高めること(Cancers. 2021)、握力低下が慢性肝疾患患者の予後規定因子であること(Hepatol Res. 2021)、握力低下が肝硬変患者の不顕性・顕性肝性脳症の発症予測因子であること(JPEN. 2021)、SARC-F 質問表が慢性肝疾患患者に合併するサルコペニアのスクリーニングに有用であること(J Clin Med. 2021)、Stroop test が不顕性肝性脳症の診断と顕性脳症の発症予測に有用であること(Hepatol Commun. 2021)を明らかにした。特に慢性肝疾患患者の予後を規定する握力値の cut off を明らかにしたことで、「肝疾患におけるサルコペニア判定基準(日本肝臓学会編)」の改訂(第2版)ができた。肝臓と骨格筋、さらには多臓器(脂肪組織を含む)が構築する臓器間ネットワークを包括的に捉える新規治療戦略を構築することで、肝硬変診療の最終目標である肝関連死(肝不全死および肝癌死)の予防に繋がる可能性が明らかとなった。

1) Imai K, Takai K, Miwa T, Taguchi D, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M. Rapid Depletions of Subcutaneous Fat Mass and Skeletal Muscle Mass Predict Worse Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib. *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 19;11(8):1206. doi: 10.3390/cancers11081206. PMID: 31430945; PMCID: PMC6721466.

2) Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, Shimizu M. Prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis in Japan: A propensity score-matching analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct;34(10):1809-1816. doi: 10.1111/jgh.14635. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30779213.

3) Imai K, Takai K, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M. Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance for Predicting the Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Curative Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan

- 30;20(3):605. doi: 10.3390/ijms20030605. PMID: 30704150; PMCID: PMC6387449.
- 4) Hanai T, Shiraki M, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, Shimizu M. Reduced handgrip strength is predictive of poor survival among patients with liver cirrhosis: A sex-stratified analysis. *Hepatol Res.* 2019 Dec;49(12):1414-1426. doi: 10.1111/hepr.13420. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31408558.
- 5) Miwa T, Hanai T, Nishimura K, Maeda T, Ogiso Y, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shiraki M, Shimizu M. Handgrip strength stratifies the risk of covert and overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022 May;46(4):858-866. doi: 10.1002/jpen.2222. Epub 2021 Aug 23. PMID: 34287991.
- 6) Hanai T, Shiraki M, Miwa T, Watanabe S, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, Shimizu M. Effect of loop diuretics on skeletal muscle depletion in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2019 Jan;49(1):82-95. doi: 10.1111/hepr.13244. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30156741.
- 7) Imai K, Takai K, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M. Sustained virological response by direct-acting antivirals reduces the recurrence risk of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Mol Clin Oncol.* 2020 Feb;12(2):111-116. doi: 10.3892/mco.2019.1956. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31929880; PMCID: PMC6951252.
- 8) Imai K, Takai K, Miwa T, Taguchi D, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M. Rapid Depletion of Subcutaneous Adipose Tissue during Sorafenib Treatment Predicts Poor Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cancers(Basel).* 2020 Jul 4;12(7):1795. doi: 10.3390/cancers12071795. PMID: 32635536; PMCID: PMC7407859.
- 9) Sawada Y, Shiraki M, Iwasa M, Hiraoka A, Nakanishi H, Karino Y, Nakajima T, Miyaaki H, Kawaguchi T, Yoshiji H, Okita K, Koike K. The effects of diuretic use and the presence of ascites on muscle cramps in patients with cirrhosis: a nationwide study. *J Gastroenterol.* 2020 Sep;55(9):868-876. doi: 10.1007/s00535-020-01694-8. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32533302.
- 10) Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Hara N, Moriya K, Hino K, Koike K. Reduced handgrip strength predicts poorer survival in chronic liver diseases: A large multicenter study in Japan. *Hepatol Res.* 2021 Sep;51(9):957-967. doi: 10.1111/hepr.13679. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34057800.
- 11) Miwa T, Hanai T, Nishimura K, Sakai Y, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shiraki M, Katsumura N, Shimizu M. Survival benefit of L-carnitine supplementation in patients with cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022 May 5. doi: 10.1002/jpen.2386. Epub ahead of print. PMID: 35511698.
- 12) Hanai T, Shiraki M, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M. Late Evening Snack with Branched-Chain Amino Acids Supplementation Improves Survival in Patients with Cirrhosis. *J Clin Med.* 2020 Apr 3;9(4):1013. doi: 10.3390/jcm9041013. PMID: 32260139; PMCID: PMC7230335.
- 13) Hanai T, Hiraoka A, Shiraki M, Sugimoto R, Taniki N, Hiramatsu A,

- Nakamoto N, Iwasa M, Chayama K, Shimizu M. Utility of the SARC-F Questionnaire for Sarcopenia Screening in Patients with Chronic Liver Disease: A Multicenter Cross-Sectional Study in Japan. *J Clin Med*. 2021 Aug 3;10(15):3448. doi: 10.3390/jcm10153448. PMID: 34362231; PMCID: PMC8348368.
- 14) Imai K, Takai K, Miwa T, Maeda T, Hanai T, Shiraki M, Suetsugu A, Shimizu M. Increased Visceral Adipose Tissue and Hyperinsulinemia Raise the Risk for Recurrence of Non-B Non-C Hepatocellular Carcinoma after Curative Treatment. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 26;13(7):1542. doi: 10.3390/cancers13071542. PMID: 33810624; PMCID: PMC8036481.
- 15) Miwa T, Hanai T, Toshihide M, Ogiso Y, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shiraki M, Katsumura N, Shimizu M. Zinc deficiency predicts overt hepatic encephalopathy and mortality in liver cirrhosis patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatol Res*. 2021 Jun;51(6):662-673. doi: 10.1111/hepr.13601. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33242359.
- 16) Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Miwa T, Maeda T, Ogiso Y, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M. Usefulness of the Stroop Test in Diagnosing Minimal Hepatic Encephalopathy and Predicting Overt Hepatic Encephalopathy. *Hepatol Commun*. 2021 Sep;5(9):1518-1526. doi: 10.1002/hep4.1738. Epub 2021 May 13. PMID: 34510827; PMCID: PMC8435282.
- 17) Ninomiya S, Nakamura N, Nakamura H, Mizutani T, Kaneda Y, Yamaguchi K, Matsumoto T, Kitagawa J, Kanemura N, Shiraki M, Hara T, Shimizu M, Tsurumi H. Low Levels of Serum Tryptophan Underlie Skeletal Muscle Atrophy. *Nutrients*. 2020 Apr 1;12(4):978. doi: 10.3390/nu12040978. PMID: 32244785; PMCID: PMC7230402.
- 18) Hanai T, Shiraki M, Imai K, Suetugu A, Takai K, Shimizu M. Usefulness of Carnitine Supplementation for the Complications of Liver Cirrhosis. *Nutrients*. 2020 Jun 29;12(7):1915. doi: 10.3390/nu12071915. PMID: 32610446; PMCID: PMC7401279

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Imai K, Takai K, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Sustained virological response by direct-acting antivirals reduces the recurrence risk of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma after curative treatment.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 111-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2019.1956.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Imai K, Takai K, Miwa T, Taguchi D, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Rapid depletion of subcutaneous adipose tissue during sorafenib treatment predicts poor survival in patients with hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 1795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12071795.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ninomiya S, Nakamura N, Nakamura H, Mizutani T, Kaneda Y, Yamaguchi K, Matsumoto T, Kitagawa J, Kanemura N, Shiraki M, Hara T, Shimizu M, Tsurumi H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Low levels of serum tryptophan underlie skeletal muscle atrophy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12040978.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Uemura S, Iwashita T, Ichikawa H, Iwasa Y, Mita N, Shiraki M, Shimizu M.	4. 巻 4
2. 論文標題 The impact of sarcopenia and decrease in skeletal muscle mass in patients with advanced pancreatic cancer during FOLFIRINOX therapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br J Nutr	6. 最初と最後の頁 1-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S0007114520003463.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hanai T, Shiraki M, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Late evening snack with branched-chain amino acids supplementation improves survival in patients with cirrhosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 1013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9041013.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hanai T, Shiraki M, Imai K, Suetugu A, Takai K, Shimizu M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Usefulness of carnitine supplementation for the complications of liver cirrhosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12071915.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sawada Y, Shiraki M, Iwasa M, Hiraoka A, Nakanishi H, Karino Y, Nakajima T, Miyaaki H, Kawaguchi T, Yoshiji H, Okita K, Koike K.	4. 巻 55
2. 論文標題 The effects of diuretic use and the presence of ascites on muscle cramps in patients with cirrhosis: a nationwide study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 868-876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01694-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hanai Tatsunori, Shiraki Makoto, Imai Kenji, Suetsugu Atsushi, Takai Koji, Moriwaki Hisataka, Shimizu Masahito	4. 巻 49
2. 論文標題 Reduced handgrip strength is predictive of poor survival among patients with liver cirrhosis: A sex stratified analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1414 ~ 1426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13420	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imai Kenji, Takai Koji, Miwa Takao, Taguchi Daisuke, Hanai Tatsunori, Suetsugu Atsushi, Shiraki Makoto, Shimizu Masahito	4. 巻 11
2. 論文標題 Rapid Depletions of Subcutaneous Fat Mass and Skeletal Muscle Mass Predict Worse Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1206 ~ 1206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11081206	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hanai Tatsunori, Shiraki Makoto, Watanabe Satoshi, Imai Kenji, Suetsugu Atsushi, Takai Koji, Moriwaki Hisataka, Shimizu Masahito	4. 巻 34
2. 論文標題 Prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis in Japan: A propensity score matching analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1809 ~ 1816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14635	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imai Kenji, Takai Koji, Hanai Tatsunori, Suetsugu Atsushi, Shiraki Makoto, Shimizu Masahito	4. 巻 20
2. 論文標題 Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance for Predicting the Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Curative Treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 605 ~ 605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20030605	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Imai Kenji, Takai Koji, Hanai Tatsunori, Suetsugu Atsushi, Shiraki Makoto, Shimizu Masahito	4. 巻 -
2. 論文標題 Sustained virological response by direct-acting antivirals reduces the recurrence risk of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma after curative treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2019.1956	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shigefuku Ryuta, Iwasa Motoh, Katayama Kazuhiro, Eguchi Akiko, Kawaguchi Takumi, Shiraishi Koichi, Ito Toshifumi, Suzuki Kazutomo, Koreeda Chizu, Ohtake Takaaki, Tokumoto Yoshio, Endo Ryujin, Kawamura Naohiro, Shiraki Makoto, et al.	4. 巻 49
2. 論文標題 Hypo zincemia is associated with human hepatocarcinogenesis in hepatitis C virus related liver cirrhosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1127 ~ 1135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13388	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiraoka Atsushi, Yoshiji Hitoshi, Iwasa Motoh, Nakanishi Hiroyuki, Karino Yoshiyasu, Nakajima Tomoaki, Miyaaki Hisamitsu, Shiraki Makoto, Kawaguchi Takumi, Sawada Yasuhiko, Michitaka Kojiro, Okita Kiwamu	4. 巻 31
2. 論文標題 Clinical features of liver cirrhosis patients with muscle cramping	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Gastroenterology & Hepatology	6. 最初と最後の頁 1557 ~ 1562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MEG.0000000000001473	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 白木亮、華井竜徳、清水雅仁	4. 巻 5(1)
2. 論文標題 特集 肝疾患におけるサルコペニア 肝疾患におけるサルコペニアの現状と臨床的意義	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 消化器・肝臓内科	6. 最初と最後の頁 98-102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 白木亮	4. 巻 Vol.22 No.1
2. 論文標題 Grand Rounds 肝性脳症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 消化器の臨床	6. 最初と最後の頁 4-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 白木亮	4. 巻 123(5)
2. 論文標題 特集 肝臓病学の未来 ウイルス性肝炎から脂肪肝と肝がんの時代へ NAFLD/NASH 治療のポイント：治療の基本は食事療法と運動療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 1133-1136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 華井竜徳、白木 亮、清水雅仁
2. 発表標題 パネルディスカッション 肝硬変における握力と予後との関連について：性層別解析
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白木 亮
2. 発表標題 シンポジウム5「癌と栄養～発癌予防から担癌患者の栄養管理まで～」 肝硬変、肝がんと分岐鎖アミノ酸
3. 学会等名 第42回日本臨床栄養学会総会・第41回日本臨床栄養協会総会・第18回大連合大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白木 亮、華井竜徳、清水雅仁
2. 発表標題 ワークショップ「門脈圧亢進症におけるサルコペニアの実際と対策」 肝硬変患者のサルコペニアと予後についての検討
3. 学会等名 第27回日本門脈圧亢進症学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水省吾、永野淳二、内木隆文、鈴木祐介、西垣洋一、富田栄一、末次 淳、白木 亮、清水雅仁、白子順子
2. 発表標題 C型肝炎に対するソホスビル+ベルパタスビル療法の早期治療効果および安全性に関する検討（多施設共同研究）
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井健二、高井光治、華井竜徳、末次 淳、白木 亮、清水雅仁
2. 発表標題 体組成の推移に着目した分子標的薬の治療戦略
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井健二、高井光治、華井竜徳、末次 淳、白木 亮、清水雅仁
2. 発表標題 肥満を有する肝細胞癌患者の臨床的特徴と生存・再発期間に関する検討
3. 学会等名 第10回肥満と消化器疾患研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白木亮、大西祥代、清水雅仁
2. 発表標題 消化器疾患におけるサルコペニアの検討
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白木 亮
2. 発表標題 肝臓病とサルコペニア・フレイル
3. 学会等名 第3回日本老年薬学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白木 亮、華井 竜徳、清水 雅仁
2. 発表標題 肝性脳症に対するリファキシミンの有用性・安全性の検討
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白木 亮、清水 雅仁
2. 発表標題 肝硬変（高齢化時代の肝硬変の合併症対策）合併症対策 筋痙攣
3. 学会等名 第15回消化器病における性差医学・医療研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白木 亮、華井 竜徳、清水 雅仁
2. 発表標題 肝性脳症に対するリファキシミンの有効性・安全性の検討
3. 学会等名 第43回日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白木 亮
2. 発表標題 肝硬変マネージメントのコツ
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白木 亮
2. 発表標題 肝硬変合併症のマネージメント 肝性脳症を中心に
3. 学会等名 第43回日本肝臓学会西部会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	華井 竜徳  (HANA I TATSUNORI)  (40585494)	岐阜大学・大学院医学系研究科・特任助教   (13701)	
研究 分担者	白上 洋平  (SHIRAGAMI YOUHEI)  (50632816)	岐阜大学・医学部附属病院・講師   (13701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------