様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

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：１９Ｋ０８４６５

研究課題名（和文）体組成解析を基盤とする慢性肝疾患患者の包括的治療戦略

研究課題名（英文）Comprehensive treatment strategy for chronic liver disease patients based on body composition analysis

研究代表者
清水　雅仁（SHIMIZU, MASAHITO）

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：９０４０２１９８

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,200,000円

研究成果の概要（和文）：1. カルニチンは肝硬変患者の予後を改善する。2. 海綿骨スコアの評価は、肝硬変患者の椎体骨折リスクの予測に有用である。3. 握力低下は、肝硬変患者の不顕性および顕性肝性脳症の発症予測因子である。4. 内臓脂肪量の増加と高インスリン血症は、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。5. Stroop testは、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。6. 亜鉛欠乏症は、肝硬変患者の顕性肝性脳症の発症と予後を予測する。7. サルコペニアと低アルブミン血症は、肝硬変栄養療法の開始基準として適切である（肝硬変診療ガイドライン2020のAnnual Review版に引用）。

研究成果の学術的意義や社会的意義
サルコペニアと低アルブミン血症が肝硬変栄養療法の開始基準として適切であることを示し、「肝硬変診療ガイドライン2020」の栄養療法フローチャートの妥当性を証明した。本研究結果は、同ガイドラインのAnnual Review版に引用された。また不顕性肝性脳症は肝硬変の最大の合併症であるが、握力測定や亜鉛欠乏症の評価、さらにはStroop testを施行することで、同病態の診断や予後予測が可能であることを明らかにした。さらに内蔵脂肪の増加や骨病変（海綿骨の脆弱化）が、慢性肝疾患の病態に及ぼす影響を検討し、sarcopenia obesityやosteosarcopeniaの臨床的重要性を報告した。

研究成果の概要（英文）：1. Carnitine supplementation improves prognosis in patients with cirrhosis. 2. Evaluation of trabecular bone score is useful in assessing the risk of vertebral fractures in patients with cirrhosis. 3. Reduced handgrip strength is a predictor of covert and overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. 4. Increased visceral fat mass and hyperinsulinemia raise the risk for recurrence of non-B non-C hepatocellular carcinoma after curative treatment. 5. Stroop test is useful in diagnosing covert hepatic encephalopathy and predicting the development of overt encephalopathy. 6. Zinc deficiency predicts the development and prognosis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. 7. Sarcopenia and hypoalbuminemia are appropriate criteria for initiation of cirrhosis nutritional therapy (The results were cited in the Annual Review edition of the Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020).

研究分野：消化器内科学

キーワード：サルコペニア　慢性肝疾患　肥満　肝発癌　骨格筋

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

肝予備能が低下する慢性肝疾患(肝硬変・肝細胞癌)患者は、様々な栄養・代謝障害を合併する。特に蛋白質・エネルギー低栄養(protein energy malnutrition:PEM)やサルコペニアは、同患者の予後や QOL の悪化に深く関与している。一方近年、慢性肝疾患患者の栄養状態が PEM・低栄養状態から、肥満・過栄養状態にシフトしていることが報告されている。慢性肝疾患の背景が、従来のウイルス性肝炎から非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis:NASH)などの脂肪性肝疾患に変化していること、また肥満や糖尿病をはじめとする生活習慣病や内臓脂肪の増加が、肝発癌の重要なリスク因子であることも報告されており、肝不全や肝発癌を予防し慢性肝疾患患者の予後を改善するためには、現状に即した栄養評価法と栄養・薬物療法を開発していく必要がある。すなわち、肝臓のみを標的臓器とするのではなく、体組成や臓器間ネットワークを形成する関連臓器(内臓脂肪・骨格筋等)をも標的とすることが、慢性肝疾患患者に対する包括的治療法の開発において極めて重要である。

２．研究の目的

サルコペニアや肥満、さらには体組成を診断・評価することは、実践的かつ包括的な慢性肝疾患の治療において必須である。また栄養・代謝・エネルギー制御臓器(肝臓、消化管、内臓脂肪、骨格筋、膵臓等)のネットワーク形成を俯瞰的に捉えることは、新規肝硬変治療法および肝発癌予防法研究の breakthrough に繋がる可能性がある。 慢性肝疾患の背景が、ウイルス性肝炎から生活習慣病関連肝疾患にパラダイムシフトを迎えた現在における慢性肝疾患の治療戦略・トータルマネージメントを構築・提言することが、本研究の目的および意義である。

３．研究の方法

本研究では、臨床および基礎研究を並行して行う。臨床研究では慢性肝疾患患者のデータベース(DB)を拡充・応用し、診療ガイドラインの改定や新規治療法の開発に資する研究を行う。基礎研究では新規(肥満合併)肝硬変サルコペニアの動物モデルを作成し、各種解析を行う。

臨床研究:当院(岐阜大学医学部附属病院)および関連病院で構築されている臨床 DB(患者背景・検査結果・治療・臨床経過のみならず、握力値、CT 画像・生体電気インピーダンス法で測定された筋量や内臓・皮下脂肪量のデータも保存)を拡充・解析することで、(肥満合併)肝硬変サルコペニアや肝細胞癌患者の予後や QOL、さらには病態を規定する新規 biomarker・臨床的因子を探索する(症例の詳細な後方視的解析や propensity score match を行う)。特に基礎研究でスクリーニングされた分子異常が、同 DB の保存臨床検体でも観察されるか比較検討する(基礎および臨床研究の成果について feedback を行う)。

基礎研究:骨格筋の萎縮・減少とともに肝臓の線維化、炎症、脂肪蓄積を呈する老化促進モデルマウスに、肝線維化物質や各種肝発癌物質、さらにはコリン欠乏食や高 カロ

リー・高脂肪食等の特別餌を投与することで、新規(肥満合併)肝硬変サルコペニアマウスモデルを確立する。動物実験で得られたサンプルについては、経時的な遺伝子発現の変化や、蛋白質の相互作用・細胞内シグナルの変化について網羅的な解析（各種 array 解析等)を行い、(肥満合併)肝硬変サルコペニアの発症・進展を制御する候補分子を探索する。

４．研究成果

2019 年の論文発表:本邦における非ウイルス性肝細胞癌の全国調査に協力し、肥満や糖尿病を背景とする肝細胞癌が増加していることを報告した(J Gastroenterol)。初発肝細胞癌根治的治療後症例を長期間観察し、インスリン抵抗性が治療後再発の規定因子であることを明らかにした(Int J Mol Sci)。肝硬変患者の体組成と骨格筋量および筋力を評価し、握力の低下が同患者の予後を規定すること(Hepatol Res)、またループ利尿剤が骨格筋量の減少を促進し、同患者の予後を悪化させることを明らかにした(Hepatol Res)。ミニマル肝性脳症が肝硬変患者の予後不良因子であることを報告した(JGastroenterolHepatol)。

2020 年の論文発表:分岐鎖アミノ酸の就寝前投与が、肝硬変患者の長期予後を改善することを報告した(J Clin Med)。治療開始前のサルコペニア、治療開始後早期の骨格筋量の減少および皮下脂肪量の減少が、ソラフェニブ投与肝細胞癌患者の予後規定因子であることを報告した(Cancers)。基礎研究では、トリプトファン代謝経路が、サルコペニアの予防や治療の有用な標的である可能性を明らかにした(Nutrients)。また 2020 年 10 月に改訂された「肝硬変診療ガイドライン 2020(改訂第 3 版、日本消化器病学会・日本肝臓学会編)」の策定に携わった。

2021 年の論文発表:低亜鉛血症が不顕性脳症から顕性脳症への移行予測因子であり、不顕性脳症患者の予後を規定することを報告した(Hepatol Res)。内臓脂肪量とインスリン抵抗性が非 B 非 C 型肝細胞癌(NASH 肝癌を含む)根治的治療後再発の予測因子であること(Cancers)、また内臓脂肪量はウイルス性慢性肝炎(非硬変肝)からの肝発癌予測因子であることを明らかにした(Cancers)。多施設共同研究にて、不顕性脳症の診断における Stroop test の cut-off 値と(Hepatol Res)、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を報告した(J Clin Med)。また Stroop test は、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を明らかにした(Hepatol Commun)。特に「肝硬変診療ガイドライン 2020」にて改訂された栄養療法フローチャートの validation(769 名のコホート)を行い、同フローチャートが患者の死亡リスクを層別化し、栄養療法の開始基準として適切であることを報告した。本結果は、同ガイドラインの 2021 年度 Annual Review 版(2022 年 3 月 18 日更新)に引用された。

2022 年の論文発表:握力低下は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を報告した(JPEN)。またカルニチン投与は肝硬変患者の予後を改善すること(JPEN)、海綿骨スコアの評価は肝硬変患者の椎体骨折リスクの予測に有用であることを報告した(J Clin Med)。基礎研究では、老化促進マウス(SAMP)に NASH 誘発食を給餌する新規加齢および NASH サルコペニアマウスモデルを作製し、肝由来の TNFα が Murf-1 を介して脂肪肝炎や加齢に伴う筋萎縮を促進する可能性を明らかにした(論文投稿中)。これらの研究結果は、骨格筋量や筋力の維持、さらには内蔵脂肪量のコント

ロールが肝硬変患者の予後や QOL の改善に繋がる可能性、さらには非 B 非 C 型を含む肝細胞癌の発症・再発を抑制する可能性を示唆するものである。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計12件（うち査読付論文　12件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　11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 Onishi S, Tajika M, Tanaka T, Yamada K, Abe T, Higaki E, Hosoi T, Inaba Y, Muro K, Shimizu M, Niwa Y.	4．巻 9
2．論文標題 Prognostic impact of sarcopenic obesity after neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma.	5．発行年 2020年
3．雑誌名 J Clin Med	6．最初と最後の頁 2974
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm9092974.	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 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 (Basel)	6．最初と最後の頁 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 Imai K, Takai K, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M.	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 Int J Mol Sci	6．最初と最後の頁 E605
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 Hanai T, Shiraki M, Miwa T, Watanabe S, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, Shimizu M.	4．巻 49
2．論文標題 Effect of loop diuretics on skeletal muscle depletion in patients with liver cirrhosis.	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Hepatol Res	6．最初と最後の頁 82-95
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hepr.13244.	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, Watanabe S, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, Shimizu M.	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 J Gastroenterol Hepatol	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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, Takehara T, Okanoue T, Seike M, Yoshiji H, Yatsuhashi H, Shimizu M, Torimura T, Moriyama M, Sakaida I, Okada H, Chiba T, Chuma M, Nakao K, Isomoto H, Sasaki Y, Kaneko S, Masaki T, Chayama K, Koike K.	4．巻 54
2．論文標題 A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update.	5．発行年 2019年
3．雑誌名 J Gastroenterol	6．最初と最後の頁 367-376
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00535-018-1532-5	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 －

〔学会発表〕　計8件（うち招待講演　0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　　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 白木　亮　　大西祥代　　清水雅仁
2．発表標題 シンポジウム3「消化器疾患におけるサルコペニア」 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総会
4．発表年 2019年

1．発表者名 華井竜徳　　白木　亮　　清水雅仁
2．発表標題 ワークショップ9「肝疾患とサルコペニア・栄養異常-現状と展望-」　肝疾患サルコペニア判定における歩行速度の有用性について
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 スポンサードセミナー2(シンポジウム)「肝硬変　(高齢化時代の肝硬変の合併症対策)」　合併症対策　③筋痙攣
３．学会等名 第22回日本高齢消化器病学会総会
４．発表年 2019年

１．発表者名 華井竜徳　　白木　亮　　清水雅仁
２．発表標題 シンポジウム Stroop-testによるミニマル肝性脳症のスクリーニングについての検討
３．学会等名 第26回日本門脈圧亢進症学会総会
４．発表年 2019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 皮下脂肪量が肝細胞癌症例の臨床経過に与える影響-男女間の体組成の違いに着目した検討-
３．学会等名 第55回肝臓学会総会
４．発表年 2019年

１．発表者名 華井竜徳　　白木　亮　　清水雅仁
２．発表標題 慢性肝疾患患者において蛋白低栄養はエネルギー低栄養と比して生存率低下と関連する
３．学会等名 第42回日本栄養アセスメント研究会
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	白上　洋平 (SHIRAKAMI YOHEI) (50632816)	岐阜大学・医学部附属病院・講師 (13701)	
研究分担者	白木　亮 (SHIRAKI MAKOTO) (60402195)	岐阜大学・大学院医学系研究科・招へい教員 (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