

平成 30 年 5 月 15 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21289

研究課題名(和文) ウイルス排除後の肝硬変患者の健康寿命延長を目指した栄養学的治療の開発

研究課題名(英文) Development of nutritional therapy aimed at prolonging the healthy life span in patients with cirrhosis after sustained virological response.

研究代表者

林 史和 (HAYASHI, FUMIKAZU)

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：30723291

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：慢性肝疾患に伴うサルコペニアは、予後の悪化や、要介護状態へ陥るリスクとなる。そこで、我々は肝疾患患者の生活習慣に注目し、研究を行った。結果として、骨粗鬆症及び最高酸素摂取量の減少が、骨格筋量の減少と関連することを示した。これらの結果から、肝疾患に伴うサルコペニアには、身体不活動や、栄養学的因子が関連している可能性が高いことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Sarcopenia associated with chronic liver disease is a risk of deteriorating prognosis and falling into a condition requiring long-term care. Therefore, we focused on lifestyle habits in patients with liver disease and conducted research. As a result, we showed that osteoporosis and decreased peak oxygen consumption are associated with a decrease in skeletal muscle mass. These results suggest that sarcopenia associated with liver disease is more likely to be associated with physical inactivity and nutritional factors.

研究分野：臨床栄養学

キーワード：慢性肝炎 サルコペニア 骨粗鬆症 運動耐容能 栄養学

### 1. 研究開始当初の背景

我々は、ウイルス性肝硬変患者の骨格筋量や筋力が、健常者と比較して有意に低下していたこと (Hayashi F, et al. World J Gastroenterol. 2012) から、肝硬変患者は、サルコペニア発症の可能性が高いことを見出した。肝硬変患者では、肝機能の低下により骨格筋に含まれる分岐鎖アミノ酸 (BCAA) が、代償的に消費される (Kato M, et al. Intern Med. 1998, Yamato M, et al. Hepatol Res. 1995)。これが、骨格筋の消耗を引き起こす要因となることから、肝硬変患者は健常者と比較して、サルコペニアを発症しやすい可能性がある。

次に、我々は、ウイルス性慢性肝疾患患者の約 4 割に、サルコペニアのリスクが存在することを示唆した (林史和, 他. 日本病態栄養学会誌. 2012)。更に、ウイルス性肝硬変患者では総エネルギー摂取量や歩数の低下が、サルコペニアの危険因子になる可能性を示した (Hayashi F, et al. Hepatol Res. 2013)。また、欧米からは、サルコペニアを持つ肝硬変患者の予後の悪化が示唆されている (Montano-Loza AJ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012)。我が国でも、生体肝移植患者の骨格筋の量や質が、生存率と関連すること (Kaido T, et al. Am J Transplant. 2013, Hamaguchi Y, et al. Liver Transpl. 2014) や、肝硬変患者の死亡率とサルコペニアとの独立した関連 (Hanai T, et al. Nutrition. 2014) が、相次いで報告されており、サルコペニアの研究は、臨床注目度が高いトピックのひとつである。

加えて、肝硬変患者は、肝機能の低下によるビタミン D の代謝障害により、骨量が減少しやすいことが示されている (Kehayoglou AK, et al. Lancet. 1968, Shiomi S, et al. J Gastroenterol. 1994)。さらに、最近、二重エネルギー X 線吸収測定 (DEXA) 法による高齢者の筋肉量及び骨密度の調査から、サルコペニアと骨粗鬆症の関連性が示唆された (Verschuere S, et al. Osteoporos Int. 2013, Di Monaco M, et al. Arch Gerontol Geriatr. 2011)。これらのことから、SVR が達成された高齢の肝硬変患者は、サルコペニアと骨粗鬆症を併発している可能性が非常に高く、転倒による骨折リスクの増加が予想される。更に、骨折は寝たきりの原因となり、QOL や、ADL を低下させる。サルコペニアを、このまま放置すれば、近い将来要介護者と医療費の増加につながる恐れがある。しかしながら、肝硬変患者におけるサルコペニア・骨粗鬆症の特異的治療方法は、いまだ確立されていない。

### 2. 研究の目的

以前より、慢性肝疾患患者では、様々な機序による筋肉の萎縮が指摘されていた。骨格筋量及び筋力の低下は、サルコペニアを引き起こし、慢性肝疾患患者を、要介護に至るリ

スクが高い状態 (フレイルティ) に陥らせる可能性が高い。従って、治療の進歩により生命予後が改善し、高齢化が進行する慢性肝疾患患者では、サルコペニアへの対策が、臨床上重要な課題である。しかしながら、慢性肝疾患に伴うサルコペニアの特異的治療方法は、未だ確立されていない。そこで、我々は慢性肝疾患患者のサルコペニアの治療及び予防方法を確立すべく、慢性肝疾患患者の生活習慣に注目し、一連の研究を行った。

1. サルコペニア・骨粗鬆症は、共に生活習慣の関与が大きい病態であることから、食事、ビタミンなどの食品成分、運動を統合した栄養学的治療方法が有効な可能性が高い。しかしながら、肝疾患のサルコペニアの診断には統一した基準がなく、用いた診断基準によりサルコペニアの有病率に違いがある事が問題であった。そこで、肝硬変患者におけるサルコペニアの有病率を、Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) が提唱するアジア人のためのサルコペニア診断基準や、日本人の肝疾患に起因するサルコペニアの診断を目的として 2016 年に日本肝臓学会によって作成された日本肝臓学会基準などの国際的な基準により評価し、各診断基準による日本の慢性肝疾患患者のサルコペニアの有病率を比較した。サルコペニア患者の食・生活習慣を解析し、今後の研究において適切な栄養・運動指導を行うための基礎資料を作成することとした。

2. C 型慢性肝炎の根治的治療として、インターフェロン (IFN) 療法と直接型抗ウイルス薬を主体とした IFN フリー療法がある IFN は食欲不振、うつなどの副作用により、体重減少をもたらすことが報告されている一方、IFN フリー療法は IFN 療法に比べ副作用が少ない・SVR 率が高いなどが特徴として挙げられる。しかしながら、それらの治療中に体組成分析などの詳細な栄養評価を行い、比較検討した研究はない。我々は、IFN 療法と IFN フリー療法による筋肉量などの栄養学的指標に対する影響を検討した。

3. 慢性肝疾患に伴うサルコペニアは、ADL・QOL の低下を招き、予後の悪化や、要介護状態へ陥るリスクとして注目されている。しかしながら、慢性肝疾患患者の骨格筋量減少の機序は、完全には明らかではない。そこで、我々は慢性肝疾患患者の骨格筋量減少に影響する要因について調査と分析を行った。

### 3. 研究の方法

1. 対象は、A 病院に来院し、主治医と患者の同意が得られた外来患者 174 名である。身体計測 (身長、体重、上腕三頭筋皮下脂肪厚、上腕周囲長、上腕筋囲、下腿周囲長、腹囲、握力、歩行速度) INBODY720 (Biospace, Tokyo, Japan) による体組成分析、血液生化学検査、第 3 腰椎の断面 CT 画像における骨格筋面積の評価、簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ)

による食事調査、生活習慣アンケート、国際標準化身体活動質問票 (IPAQ)による活動量調査を行った。

2.対象は、A 大学附属病院外来で IFN 療法または IFN フリー療法にて、SVR となった C 型慢性肝炎患者 53 名(男性 29 人、女性 24 人)である。治療前、治療 12 週時点、治療終了時に身体計測、体組成分析、血液生化学検査、食事調査、生活習慣アンケート、活動量調査を行った。

3.対象は、B 大学附属病院消化器外科を受診した肝がん患者 112 名(男性 85 人、女性 27 人)である。二重エネルギー X 線吸収測定法 (DEXA)により、骨格筋指数(SMI)および骨粗鬆症の指標である T-score を評価した。骨格筋量減少は、アジア人の SMI のカットオフ値 (男性<7.0kg / m<sup>2</sup>、女性<5.4kg / m<sup>2</sup>)により判定した。T-score 2.5SD を、骨密度の低下と定義した。さらに、身体運動負荷試験により、最高酸素摂取量を評価した。

#### 4. 研究成果

1.ヨーロッパ基準は日本人の肝疾患のサルコペニア有病率を過大評価 (52%をサルコペニアと判定)したもの、日本肝臓学会基準 (12%をサルコペニアと判定)は、アジア基準 (24%をサルコペニアと判定)とほとんど同じように骨格筋量、筋力の低下を判定することが可能であった。加えて、日常臨床的に用いられる腹部 CT でサルコペニアの評価を簡便に行うことができることや、高齢者ではなくともサルコペニアの診断を行うことが可能であるなど、研究だけでなく、診療時におけるメリットも存在する。これらのことから、日本肝臓学会基準は、日本人の肝疾患に伴うサルコペニアの診断基準として有用であり、今後の日本人の肝疾患患者を対象としたサルコペニア研究においては、日本肝臓学会基準を使用すべきであると考えられた。また、サルコペニア患者は、アンケートを用いた食事調査や身体活動量調査の結果から、エネルギー摂取量や、身体活動量が低下している可能性が示唆された。

診断基準別のサルコペニア群の頻度

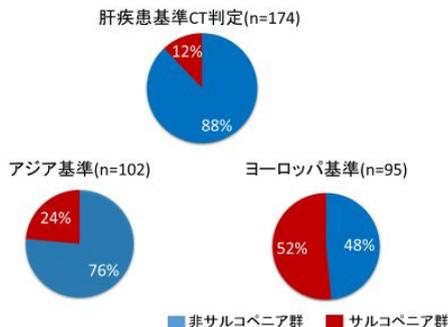


図 1.診断基準別のサルコペニアの頻度

2. IFN フリー群で IFN 群に比べ T-chol、PT 活性値において増加量が有意に大きかった (T-chol:  $p<0.001$ , PT 活性値:  $p<0.05$ )。終了時で治療前に比べ、IFN 群では血液生化学的栄養状態 (CONUT 分類) が有意に悪化し ( $p<0.001$ )、IFN フリー群では有意に改善した ( $p<0.05$ )。IFN 群で BMI・SMI・体脂肪率において減少量が有意に大きかった (BMI:  $p<0.001$ , SMI:  $p<0.05$ , 体脂肪率:  $p<0.001$ )。握力は IFN 群に減少量が大きい傾向があった ( $p=0.058$ )。食事摂取量について変化量を IFN 群と IFN フリー群で比較した。エネルギー摂取量において有意な差が認められない ( $p=0.478$ )が、中央値で見ると IFN 群では約 200kcal 減少し、IFN フリー群では減少がみられなかった。IFN フリー群において腎機能を治療前と終了時で比較した。eGFR に有意な差は認められなかった ( $p=0.833$ )。これらの結果は、栄養学的観点から見て、IFN フリー療法が身体への負担の少ない治療法であることを示唆した。

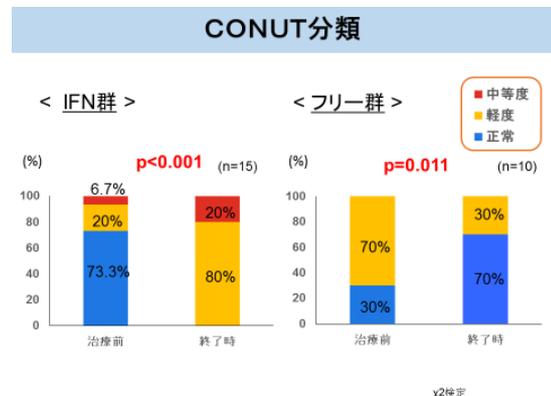


図 2.インターフェロン (INF) 療法・INF フリー療法前後における CONUT 分類による栄養評価結果の比較

3.カットオフレベルよりも、骨格筋量が少ない肝がん患者 (low SMI 群) は、多い患者 (control 群) と比較して、T-score (control 群 vs. low SMI 群, -1.1 [1.8] vs. -1.6 [1.9],  $P=0.049$ )、最高酸素摂取量 (17.7 [6.3] vs. 14.4 [4.5],  $P=0.006$ ) が有意に減少していた。T-score は、SMI と正の相関を示した ( $r = 0.409$ ,  $P < 0.0001$ )。多変量ロジスティック解析の結果、T-score の低下 (OR, 3.508, 95%CI, 1.074-11.456,  $P=0.038$ ) 及び最高酸素摂取量の減少 (OR 3.512, 95% CI 1.114-11.066,  $P=0.032$ ) が、年齢、性別とは独立して、骨格筋量の減少と有意に関連することを示した。肝疾患に伴うサルコペニアには、身体不活動や、栄養学的因子が関連している可能性が高い。さらに、その発症や進展には、筋肉と骨の間のクロストークが大きく関与している可能性を示唆した。

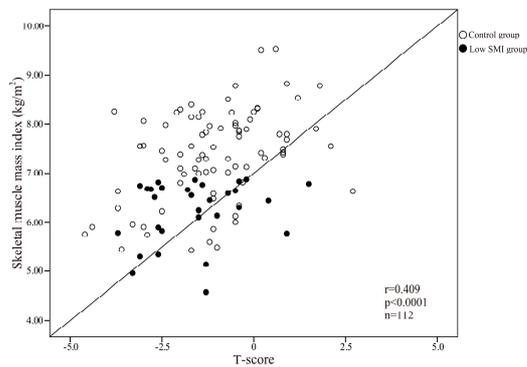


図 3. 肝がん患者の骨格筋指数 (SMI) と T-score の相関

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

1. Hayashi F, Kaibori M, Sakaguchi T, Matsui K, Ishizaki M, Kwon AH, Iwasaka J, Kimura Y, Habu D. Loss of skeletal muscle mass in patients with chronic liver disease is related to decrease in bone mineral density and exercise tolerance. *Hepatol Res.* 48(5):345-354, 2018. DOI: 10.1111/hepr.13000.

[学会発表](計6件)

1. 林史和、海堀昌樹、羽生大記. 肝切除術前肝がん患者のサルコペニアは、骨密度・運動耐容能の減少と関連する. 第52回日本肝臓学会総会. 東京ベイ幕張ホール.

2. 新宅令花、鈴森響子、林史和、安井洋子、羽生大記、楊和典、西川浩樹、榎本平之、西口修平. 慢性肝疾患に伴うサルコペニアの診断. 第20回日本病態栄養学会年次学術集会. 国立京都国際会館.

3. 林史和、羽生大記. SVR後C型肝炎患者の栄養学的な評価と今後のマネージメント. 日本消化器病学会近畿支部 第106回例会. 大阪国際交流センター.

4. 山野裕加、林史和、鈴森響子、楊和典、西川浩樹、榎本平之、西口修平、安井洋子、羽生大記. 抗ウイルス療法がC型慢性肝炎患者の栄養状態に及ぼす影響. 第40回日本栄養アセスメント研究会. 久留米シティプラザ.

5. 林史和、羽生大記. 慢性肝疾患に伴うサルコペニア・フレイルティに関する一連の検討. 第21回日本病態栄養学会年次学術集会. 国立京都国際会館.

6. 林史和、羽生大記. 慢性肝疾患に伴うサルコペニアにおける筋・骨連関及び生活習慣と

の関連性. 第54回肝臓学会総会. 大阪国際会議場/リーガロイヤルNCB.

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

林史和 (HAYASHI, Fumikazu)  
福島県立医科大学・放射線医学県民健康管理センター・助教

研究者番号: 30723291