

肝硬変患者における体格指数と 蛋白・エネルギー低栄養との関連

永井田 優衣、三輪 孝士、鈴木 一幸、
佐原 圭、遠藤 龍人、滝川 康裕、加藤 章信

I. 諸言

肝硬変(Liver cirrhosis; LC)では、種々の栄養素の代謝障害が生じ、とくに蛋白・エネルギー低栄養(Protein-energy malnutrition; PEM)はLCの予後に影響することから、その対策が重視されている^{(1), (2)}。しかしながら、近年、LC患者の約30%は体格指数(Body mass index; BMI, kg/m²)が25を超える肥満を呈することが報告されており、いわゆる肥満を伴ったLC患者の栄養管理の重要性も指摘されてきている^{(3), (4)}。現在、我が国における栄養療法については、日本消化器病学会「肝硬変の診療ガイドライン2010」⁽⁵⁾に示されているが、このフローチャートでは、初めに血清アルブミンを測定して蛋白代謝異常を判定し、次いで間接熱量測定(Indirect calorimetry; IC)から得られた呼吸商(Respiratory quotient; RQ)の値よりエネルギー代謝異常を判定して、順次、栄養介入を行う方法が推奨されている。また、肥満については、蛋白・エネルギー低栄養状態ではない者のみが扱われている。2015年10月に、新しいガイドライン⁽⁶⁾が提示されたが、実際の臨床現場では、PEMを伴う肥満LC患者への対応が問題になっており、肥満の有無からみたPEMの頻度を明らかにすることは今後のガイドラインの改定に有用な情報を提供するものと思われる。そこで、今回、LC患者について肥満の有無とPEMとの関連を検討した。

II. 対象と方法

1. 対象

平成20年3月までの過去10年間(下記の間接熱量測定機器を使用していた時期、それ以降

は別の測定機器に変更)に、岩手医科大学附属病院消化器肝臓内科において入院加療を受けたLC患者のうちIDを施行し、その記録が確認出来た46名(男29名、女17名)を対象とした。LCの診断は、血液生化学検査、および画像検査(腹部超音波検査、CT検査、MRI検査)より行い、肝細胞癌(Hepatocellular carcinoma; HCC)の診断は、各種画像検査ならびに腫瘍マーカー(AFP、PIVKA-II)より行った。

対象者は、男性29名、女性17名であり、平均年齢は、64.2歳(年齢範囲42歳~80歳)であった。肝の重症度(Child-Pugh分類)は、Aが11名、Bが26名、Cが9名であり、成因は、B型肝炎ウイルス(HBV)3名、C型肝炎ウイルス(HCV)21名、アルコール性(AL)11名、その他(原発性胆汁性肝硬変、脂肪性肝疾患、原因不明例も含む)11名であった。また、HCCの合併を13名に認めた(表1)。

表1. 対象者の背景因子

項目	数値
性差(男:女)	29:17
平均年齢(歳)(範囲)	64.2(42~80)
成因 HBV/HCV/AL/Others	3/21/11/11
肝臓癌合併 Yes/No	13/46
肝の重症度(Child-Pugh) A/B/C	11/26/9

HBV, B型肝炎ウイルス; HCV, C型肝炎ウイルス; AL, アルコール性;

その他(原発性胆汁性肝硬変、脂肪性肝疾患、原因不明)

ID 測定は使用機器 Deltatrac Metabolic Monitor (Datex 社、フィンランド) を用い、前日の夕食後は絶食(水分のみ許可)とし、翌日の早朝空腹時に測定した。得られた結果より、I 群からIV群に分類した。すなわち、血清アルブミン濃度 3.5 g/dL、RQ 0.85 を基準として、I 群(エネルギー・蛋白代謝いずれも正常)、II 群(エネルギー代謝のみ異常)、III 群(蛋白代謝のみ異常)、IV 群(いずれも異常:PEM)に分類した。さらに、BMI 25 kg/m² 以上を肥満例、BMI 25 kg/m² 未満を非肥満例に分類し、各々の頻度を検討した。なお、BMI に影響を与える浮腫、腹水を有する LC 例は除外した。

統計解析は SPSS Ver.22 を用いて解析し、P<0.05 を有意差ありとした。

Ⅲ. 結果

LC 全体では、I 群 3 名(6.5%)、II 群 9 名(19.6%)、III 群 9 名(19.6%)、IV 群 25 名(54.3%)であった(図1)。また、LC 全体における肥満例は 12 名(26.1%)、非肥満例は 34 名(73.9%)であった。さらに、非肥満例と肥満例における

血液検査項目、RQ および各栄養素の燃焼比率を比較検討したが、両群間には明らかな有意差を認めなかった(表2)。

次に、BMI 別に検討した。非肥満例では、I 群 0 名(0%)、II 群 8 名(23.5%)、III 群 7 名(20.6%)、IV 群 19 名(55.9%)であり、肥満例では、I 群 3 名(25%)、II 群 2 名(16.7%)、III 群 2 名(16.7%)、IV 群 5 名(41.7%)であった(図2、3)。すなわち、LC 全体で、I 群は 3 名のみであったが、3 名全てが肥満群に該当していた。一方、IV 群、いわゆる PEM の頻度は、非肥満群では 19 名(55.9%)であったのに対し、肥満群では 5 名(41.7%)と、両群間群では有意差を認めなかった。また、非肥満群と肥満群との間には、I から IV 群の分布差を認めなかった。

さらに、非肥満例と肥満例に分けて肝の重症度との関連を検討すると、Child-Pugh 分類 grade C の例は、肥満例は 1 例(11.1%)のみで、非肥満例では 8 例(88.9%)と肥満例に比し、その割合が多かったが、統計学的に有意差を認めなかった(図4、5)。

図1. 蛋白・エネルギー代謝異常からみた病型分類

呼吸商	0.85	II 群 9 名 (19.6%) エネルギー代謝のみ正常	I 群 3 名 (6.5%) エネルギー・蛋白代謝 いずれも正常
	IV 群 25 名 (54.3%) いずれも異常 : PEM	III 群 9 名 (19.6%) 蛋白代謝のみ正常	

3.5g/dl

血清アルブミン

IV. 考察

ICはPQおよび三大栄養素である糖質、脂質、蛋白質の燃焼比率を測定するうえで必須の検査法である。今回、ICを施行したLC患者を、肥満例と非肥満例に分けて蛋白・エネルギー代謝異常の頻度を検討し、併せて肝の重症度との関連を検討した。結果に示したように、肥満例におけるPEMの頻度は非肥満例よりも少ない傾向を認めたと、症例数が少なく有意差は得られなかった。

また、肥満例では蛋白代謝およびエネルギー代謝に異常を認めないI群の頻度は0%であったが、非肥満例では25%を占めた。さらに、肥満例では肝の重症度を示すChild-Pugh分類においてCを示す例が1例と少なかった。しかし、肥満の有無にかかわらず蛋白代謝あるいはエネルギー代謝のいずれか一方に異常を認める例(II群およびIII群)は多く、LC患者に対する栄養療法の必要性を再認識する結果であった。

表2. BMI別にみた血液生化学検査値とRQおよび各栄養素の燃焼比率の比較

	BMI 25未満 (n=34)		BMI 25以上 (n=12)		p 値
	平均	SD	平均	SD	
年齢	63.9	8.6	65.3	8.7	0.67
Alb (g/dl)	3.0	0.4	3.3	0.4	0.74
T-Bil (mg/dl)	2.0	2.0	1.5	0.4	0.15
PT (s)	14.3	1.8	14.6	1.0	0.46
npRQ	0.8	0.1	0.8	0.0	0.19
%GLU	31.8	17.8	38.9	12.8	0.15
%FAT	55.8	17.9	49.9	10.6	0.20
%REE	105.1	13.2	98.0	11.5	0.20

※ t 検定

Alb, albumin; T-Bil, total bilirubin; PT, prothrombin time; npRQ, non-protein respiratory quotient; %GLU, % glucose; % FAT, % fat; %REE, % resting energy expenditure.

図2. 肥満例における蛋白・エネルギー代謝異常の頻度

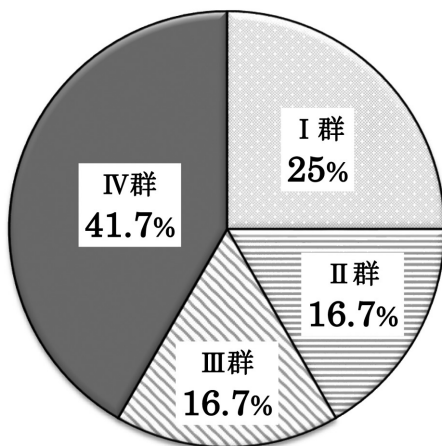


図3. 非肥満例における蛋白・エネルギー代謝異常の頻度

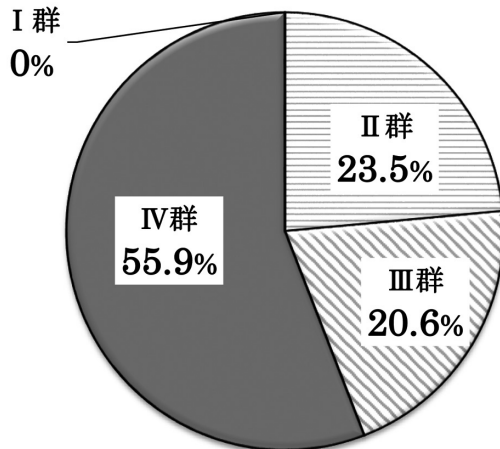


図 4. 肥満例における蛋白・エネルギー代謝異常の分布図

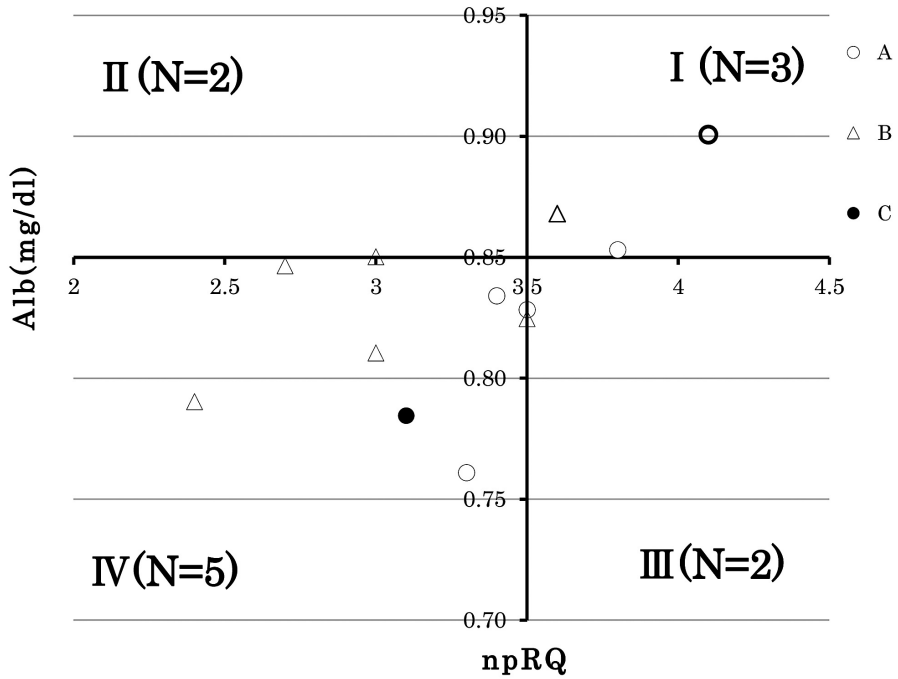
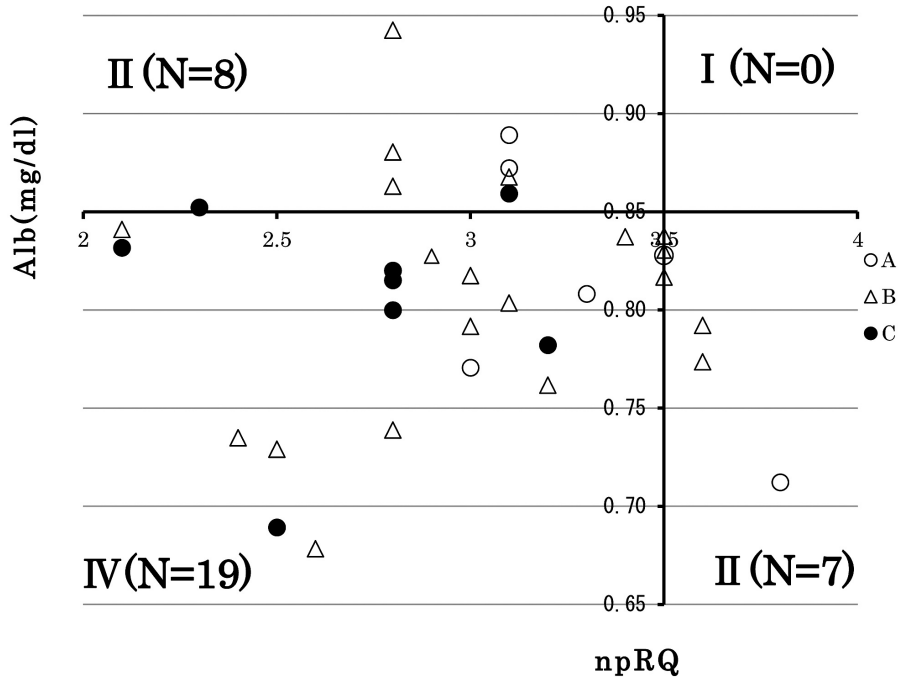


図 5. 非肥満例における蛋白・エネルギー代謝異常の分布図



新しい肝硬変診療ガイドライン2015⁽⁶⁾では、高度進行肝硬変患者は、50~90%が低栄養状態にあり、Child-Pugh分類では、Aでは45%、Bでは84%、Cでは95%が低栄養状態と報告されている。今回の我々の検討において、Child-Pugh A、B、Cでの低栄養の頻度は、先に示したガイドラインで示されている成績と比べてChild-Pugh Cにおいて若干それぞれの割合は異なっていた。これには、ガイドラインに提示されている栄養状態評価はSGA、身体計測、間接熱量測定、血液生化学検査などから総合的に判断しており、一方、我々の成績は血清アルブミンとRQのみで判断していることが原因と考えられる。

最近、LC患者の高齢化が進み、また肥満を有する例においてもサルコペニア肥満という概念が注目され、サルコペニア肥満を有する例の予後は不良であるといわれている^{(7)、(8)}。したがって、今後は、単にBMIのみで肥満を判定するだけではなく、筋肉量・筋力の評価も併せて行い、サルコペニア肥満の割合やPEMとの関連性を含めて再検討する必要があると思われる。

今回使用したIC機器は、現在使用が不可能であり、最近では国産の測定機種が用いられているため、今後は、新たな機種を用いて再検討する必要がある。しかし、IC測定機種が設置されていない医療機関が多いため、エネルギー代謝異常の有無を判定する基準である呼吸商に代わるバイオマーカーが求められている。改定された肝硬変診療ガイドライン2015⁽⁶⁾では、新たに%AC(上腕筋肉量)<90、あるいはFFA(早朝空腹時血清遊離脂肪酸濃度)>660 μ Eq/LがnpRQ<0.85に代わる指標となりうることが示されている。

今後、個々の症例のライフスタイルを含めた食事・栄養調査、身体計測、FFAを含む血液生化学的検査を行い、LCにみられる肥満(サルコペニア肥満を含む)の割合とその原因、予後との関連などを明らかにして、肥満を伴うLC患者の食事・栄養療法の位置づけを明らかにする必要がある。

V. 結論

今回の研究では、肝硬変患者において、肥満の有無に関わらずPEMの頻度に明らかな差異を認めなかった。今後、肥満がPEMの病態にどのような影響を及ぼすかについて更なる検討が必要である。

文献

- (1) Tajika M, Kato M, Mohri H, et al. Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutrition* 18: 229-234, 2002.
- (2) Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al. Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis heavier patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 35: 204-214, 2006.
- (3) Shiraki M, Nishiguchi S, Saito M, et al. Nutritional status and quality of life in current patients with liver cirrhosis as assessed in 2007-2011. *Hepatol Res* 43: 106-112, 2013.
- (4) Taniguchi E, Kawaguchi T, Otsuka M, et al. Nutritional assessments for ordinary medical care in patients with chronic liver disease. *Hepatol Res* 43: 192-199, 2013.
- (5) 肝硬変診療ガイドライン委員会. フローチャート2. 日本消化器病学会 編, 肝硬変の診療ガイドライン. 東京、南江堂、pp xix, 2010.
- (6) 肝硬変診療ガイドライン委員会. フローチャート2. 日本消化器病学会 編, 肝硬変の診療ガイドライン. 東京、南江堂、p xviii, 2015.
- (7) Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, et al. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2015 Nov 18. Doi: 10.1111/hepr.12616.
- (8) Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 31: 193-199, 2015. Doi: 10.1016/j.nut.2014. 07. 005.