

1) 慢性肝疾患の運動・栄養療法的重要性



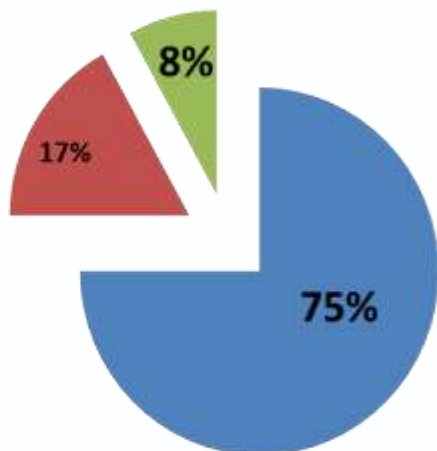
独立行政法人 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 是永匡紹

平成25年8月2日(金)13:05～ @ 独立行政法人 国立国際医療研究センター病院
国際医療協力研修センター 5階大会議室

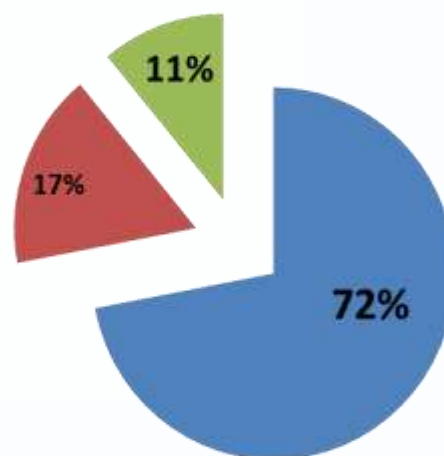
図1.我が国の肝細胞癌におけるウイルス肝炎の割合

■ C型肝炎ウイルス(HCV)感染者 ■ B型肝炎ウイルス(HBV)感染者 ■ その他

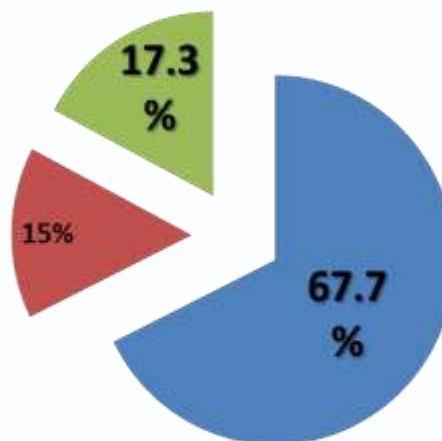
1994-1995



1998-1999



2004-2005



手術例における
肝硬変合併率

53.3 %

53.8 %

→HCV/HBVでもない発癌症例が増加

40 %

初発年齢
(平均)

63.2

64.8

→肝硬変まで進行しなくても肝発癌

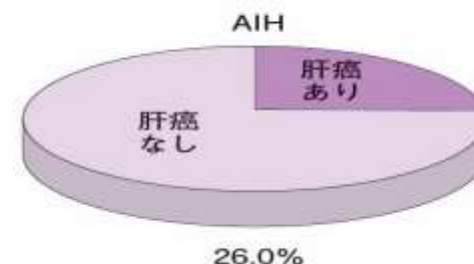
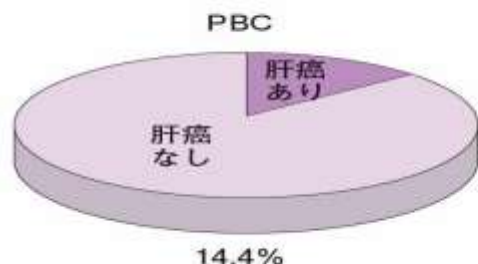
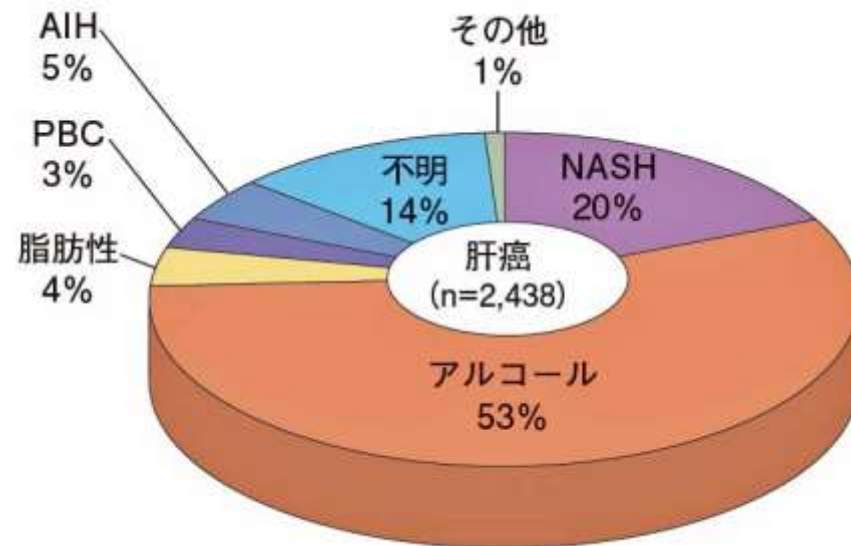
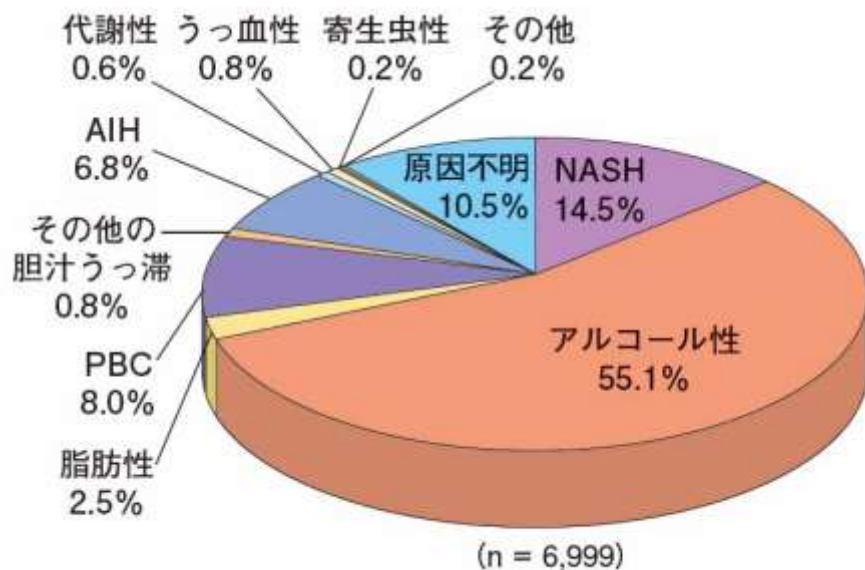
67.4歳

→高齢になってから発癌

肝がん研究会 報告書より改変

非 B 非 C 肝硬変からの肝発癌

アルコール・脂肪肝
⇒ 予防可能では！



* p < 0.001

慢性肝疾患の運動・栄養療法的重要性

～医師自身が運動・栄養療法を積極的に勧められ様に～

- なぜ慢性肝疾患に運動・栄養療法が必要なのか？

糖尿病と肝発癌の現状

糖代謝・インスリン抵抗性

- 肝硬変におけるBCAA投与の有効性

栄養評価方法

Late evening Snack

- BCAAの最近の知見

BCAA顆粒の発癌抑制効果

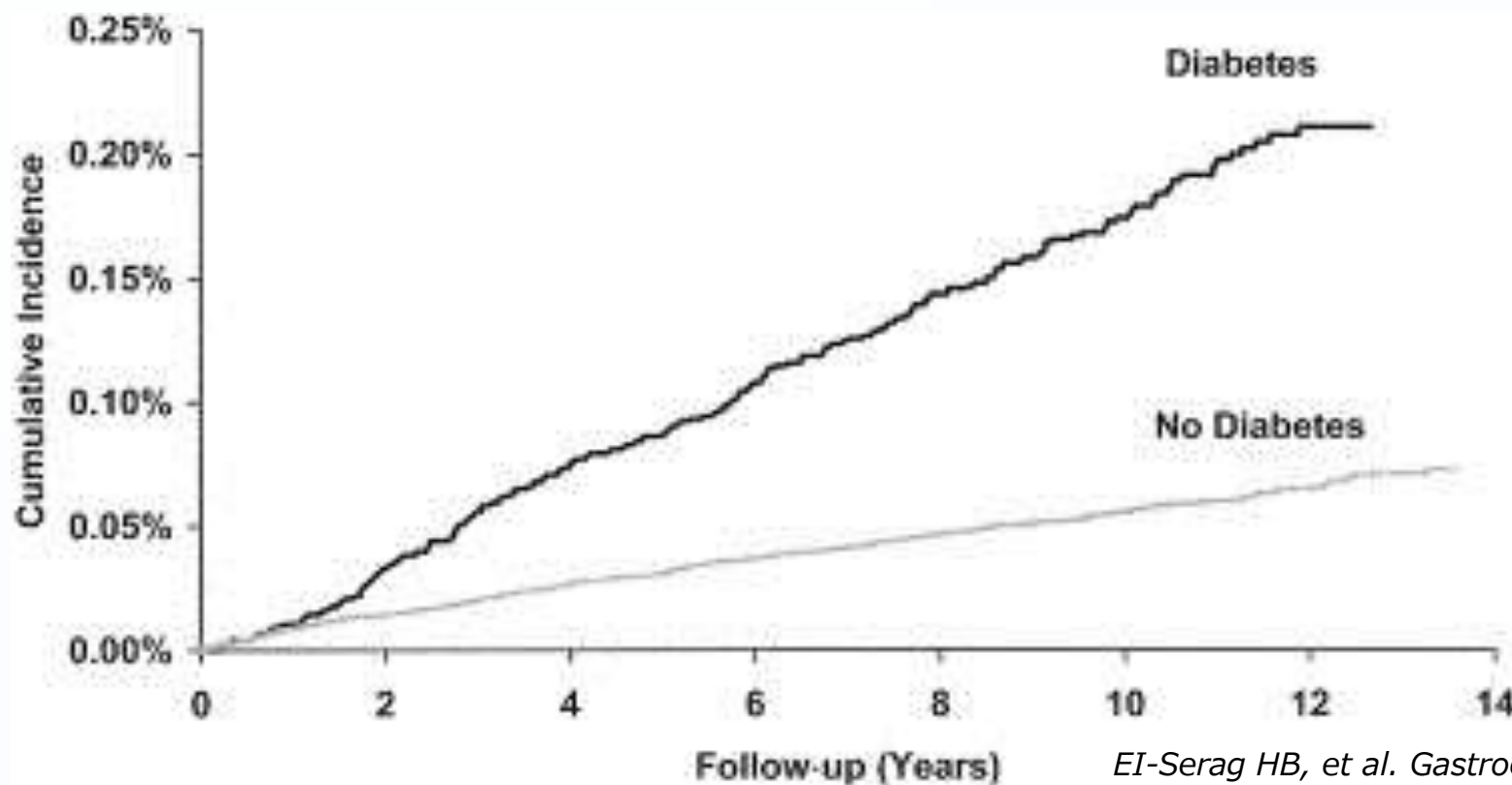
肝がん治療後のBCAA投与

- 栄養・運動療法をより効果的に

栄養指導対象の絞りこみ(SNPs, HbA1c)

Inbody 720・Tyrosine上昇

糖尿病患者では非糖尿病患者に比べて 肝癌発生率が高い



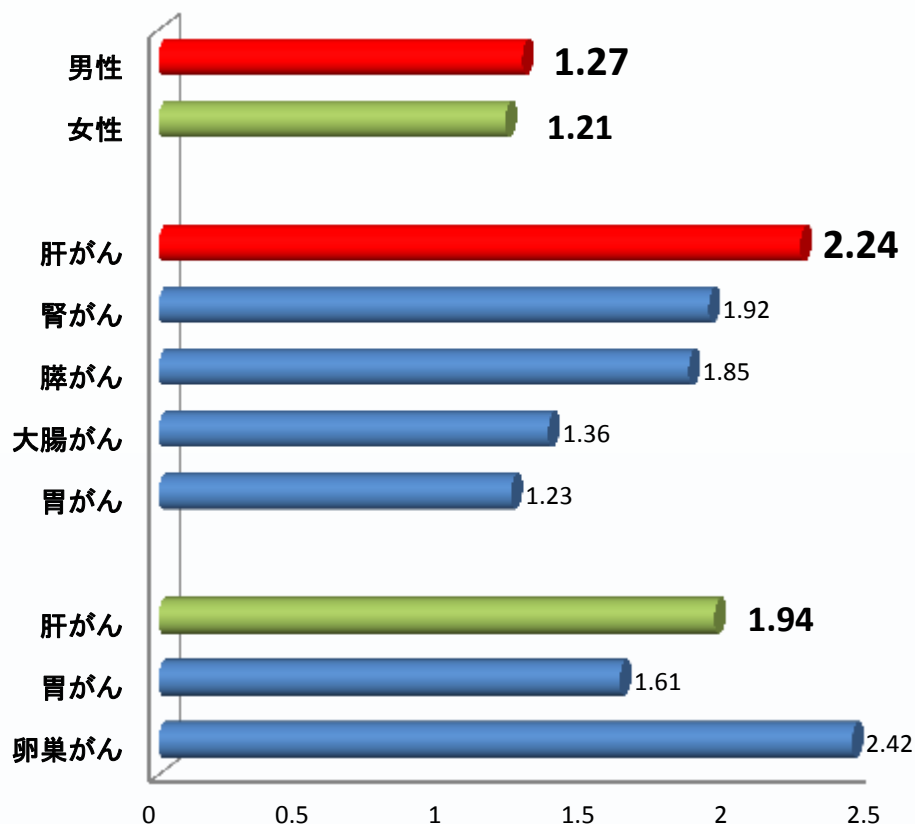
EI-Serag HB, et al. Gastroenterology 2004

他 *Davila JA et al, Gut 2005;54:533-539*

我が国における糖尿病患者の各種癌の発生リスク

～非糖尿病患者と比較した糖尿病患者のHazard Ratio～

JPHC研究



日本糖尿病学会と日本癌学会の合同委員会

～男性15万5345人、女性18万792人の検討～

	これまでに発表された代表的な解析	津金氏らによる解析	日本人の生涯がん罹患リスク (2007年)		日本人の年齢調整がん罹患率 (2007年) (人口10万当たり)	
			男性	女性	男性	女性
胃がん	1.19倍*	1.06倍	10.9%	5.5%	78.9人	28.6人
大腸がん	1.30倍*	1.40倍*	8.5%	6.7%	63.4人	35.9人
肝臓がん	2.50倍*	1.97倍*	4.0%	2.2%	29.8人	10.6人
膵臓がん	1.82倍*	1.85倍*	2.2%	2.1%	15.1人	9.3人
乳がん	1.20倍*	1.03倍	–	6.9%	–	67.1人
子宮内膜がん	2.10倍*	1.84倍	–	1.1%	–	10.5人
前立腺がん	0.84倍	0.96倍	6.6%	–	43.5人	–
膀胱がん	1.24倍*	1.28倍	2.0%	0.7%	12.5人	2.7人

* 統計学的に差あり

(出典:「糖尿病と癌に関する委員会報告」)

Inoue M et al, Arch Intern Med. 2006より改変

<http://kenko100.jp/articles/130516002169/> JDS2013より



National Center for Global Health and Medicine

Research Center for Hepatitis and Immunology

インスリン製剤やSU(糖尿病薬)剤の使用者で有意な肝発癌

SU剤、インスリン使用例の方が、インスリン抵抗性改善薬使用例に比べて肝発癌が多いとの報告もあります。(インスリンを多量に使用していませんか？インスリンとオイグルコン、グリミクロンを使用していませんか？)

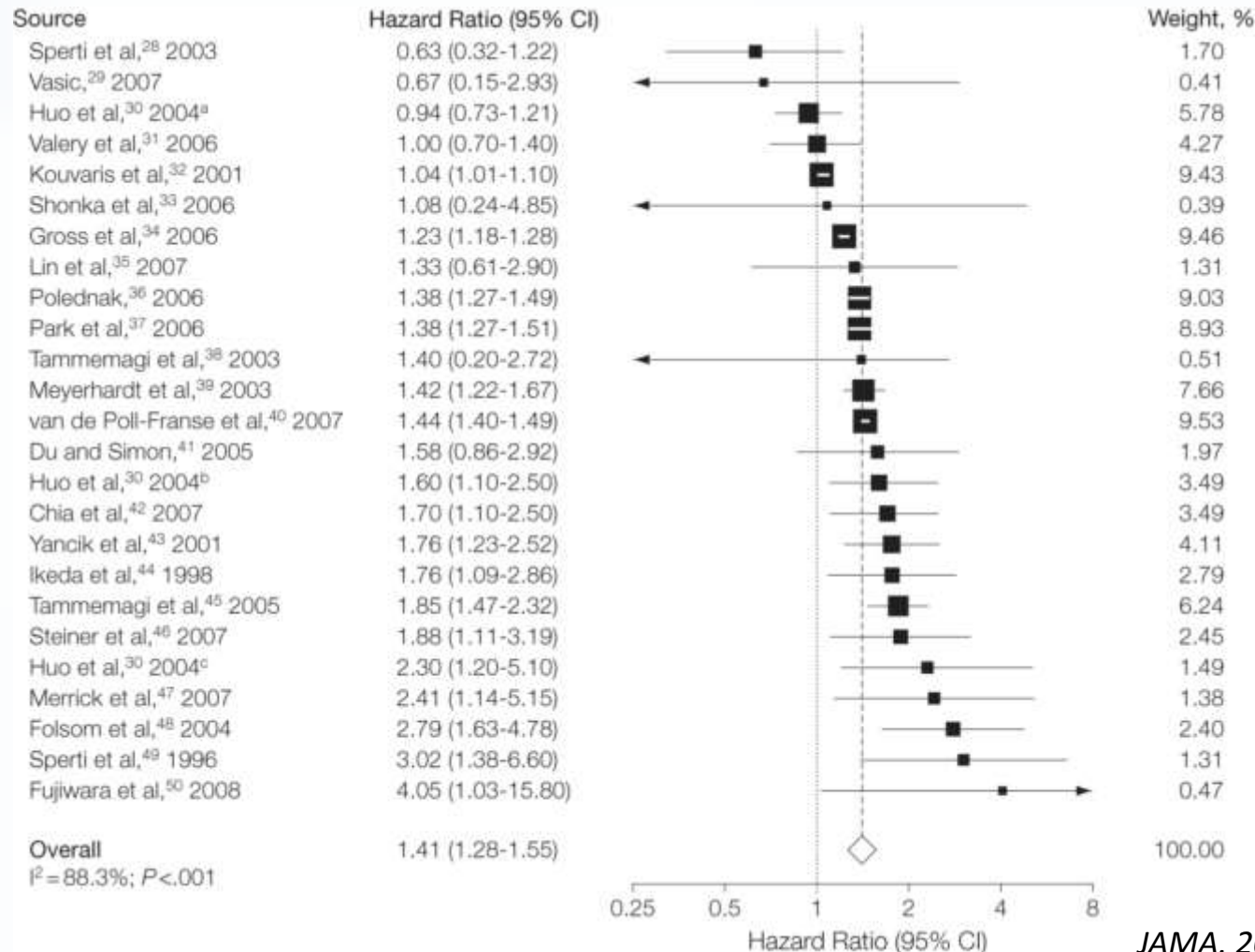
Table 2. Univariate and logistic regression analyses for the incidence of hepatocellular carcinoma in all patients (n = 241)

Variable	Univariate analysis			Logistic regression analysis		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age (≥ 60 years)	2.270	1.221–4.222	0.0096	2.781	1.231–6.283	0.0139
Male	2.109	1.219–3.649	0.0076	3.075	1.511–6.258	0.0019
BMI (≥ 25 kg/m ²)	1.085	0.559–2.105	0.8092			
Excess alcohol intake (≥ 50 g/day)	2.018	0.974–4.179	0.0588			
Cirrhosis	5.540	3.173–9.672	< 0.0001	3.366	1.465–7.731	0.0042
Total bilirubin (≥ 2 mg/dl)	2.537	0.801–8.028	0.1133			
Albumin (< 3.5 g/dl)	5.078	2.843–9.070	< 0.0001	3.008	1.373–6.591	0.0059
AST (≥ 40 U/L)	2.447	1.403–4.267	0.0016	1.690	0.797–3.582	0.1709
ALT (≥ 40 U/L)	1.441	0.856–2.427	0.1694			
LDH (≥ 230 U/L)	1.919	1.099–3.350	0.0220	0.936	0.436–2.008	0.8650
ALP (≥ 360 U/L)	1.912	1.100–3.325	0.0216	1.044	0.499–2.187	0.9084
γ -GTP (≥ 50 U/L)	1.565	0.929–2.637	0.0926			
Platelet count ($< 10 \times 10^4/\mu\text{l}$)	2.000	1.177–3.398	0.0104	0.913	0.401–2.079	0.8285
Fasting plasma glucose (≥ 126 mg/dl)	1.559	0.9296–2.624	0.0945			
HbA1c ($\geq 5.9\%$)	0.451	0.219–0.929	0.0308	0.654	0.268–1.596	0.3511
Use of exogenous insulin	2.877	1.474–5.617	0.0020	2.969	1.293–6.819	0.0103
Use of second-generation sulphonylurea	5.746	1.938–17.037	0.0016	6.831	1.954–23.881	0.0026
Use of third-generation sulphonylurea	0.787	0.404–1.535	0.4823			
Use of α -glucosidase inhibitor	1.298	0.646–2.609	0.4641			
Use of glinide	0.515	0.199–1.330	0.1702			
Use of biguanide	0.585	0.153–2.235	0.4332			
Use of thiazolidine	0.181	0.020–1.641	0.1285			

ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CI, confidence interval; GTP, glutamyl transpeptidase; HR, hazard ratio; LDH, lactate dehydrogenase.

Kawaguchi T et al live int 2010

糖尿病があると癌患者の死亡リスクが高まる(HR 1.41)



JAMA. 2008;300(23):2754-2764

2010年の米国糖尿病学会(ADA)と米国癌学会(ACS)が合同でコンセンサス・レポートでは、糖尿病患者では非糖尿病患者と比べて**肝臓癌、膵臓癌、子宮内膜症、大腸癌、乳癌、膀胱癌**のリスクが上昇する一方、前立腺癌のリスクが減少することや、現時点では**糖尿病治療薬を選択する際に癌罹患リスクを主要な検討事項にするべきではない**

(推定) インスリン抵抗性とそれに伴う高インスリン血症、
高血糖、炎症、酸化ストレス亢進など・・・

糖尿病と癌に共通する危険因子

加齢、肥満、不適切な食事や運動不足

⇒2型糖尿病と癌それぞれの罹患リスクを減少させるため、健康的な食事、運動、体重コントロール、
禁煙、節酒を推奨

慢性肝疾患の運動・栄養療法の重要性

～医師自身が運動・栄養療法を積極的に勧められ様に～

➤ なぜ慢性肝疾患に運動・栄養療法が必要なのか？

糖尿病と肝発癌の現状

糖代謝・インスリン抵抗性

➤ 肝硬変におけるBCAA投与の有効性

栄養評価方法

Late evening Snack

➤ BCAAの最近の知見

発癌抑制効果

肝がん治療後の肝予備能維持

➤ 栄養・運動療法をより効果的に

in body720を用いた検討

チロシン上昇とは

インスリン抵抗性と高インスリン血症

- 糖取り込み
- グリコーゲン合成
- 脂肪分解抑制
- 脂肪酸合成
- 蛋白合成
- 細胞分裂作用
- 細胞増殖作用



インスリンの役割

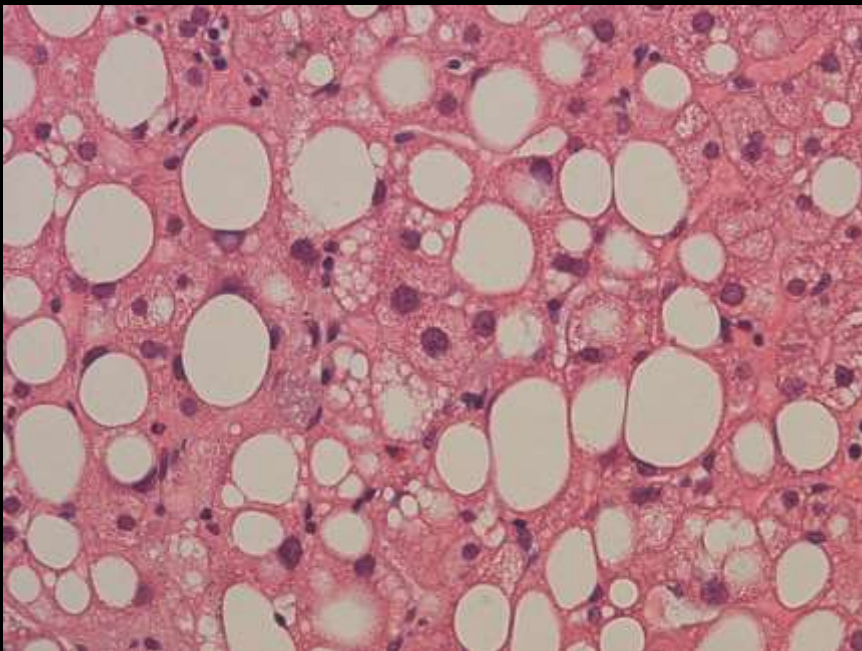
糖分を体内に
取り込ませ
脂肪で蓄積させる

インスリン抵抗性

血中にインスリン濃度に見合った
インスリン作用が得られない状態

Berson SA & Yalow Rs, Diabetes 1995

①過食②肥満③運動不足④HCV⑤肝硬変



過体重のNASHも

45歳 男性

BMI 23.2 %fat 26

内臓脂肪 131.4

ALT 74 γ GTP 110

フェリチン 129

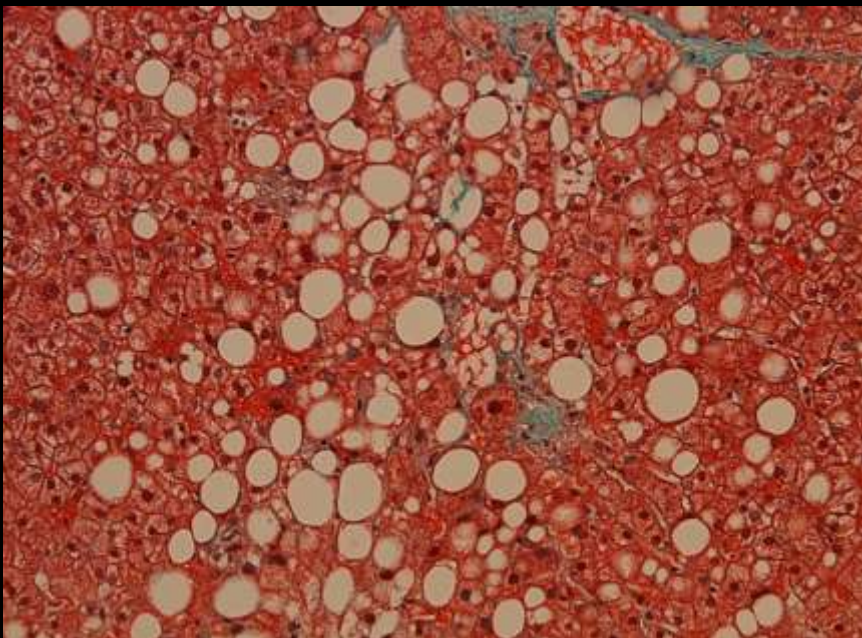
FFA 599 Tg 100

FBS 95 IRI 7.8

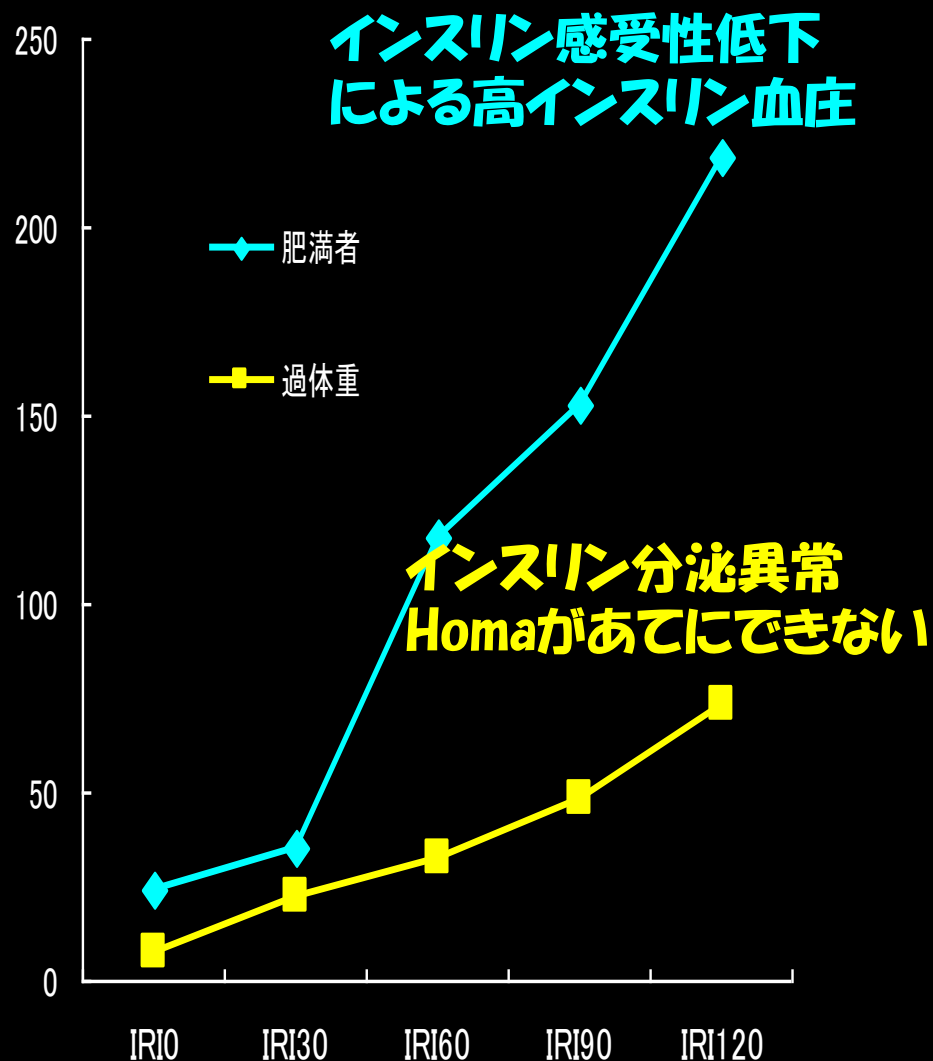
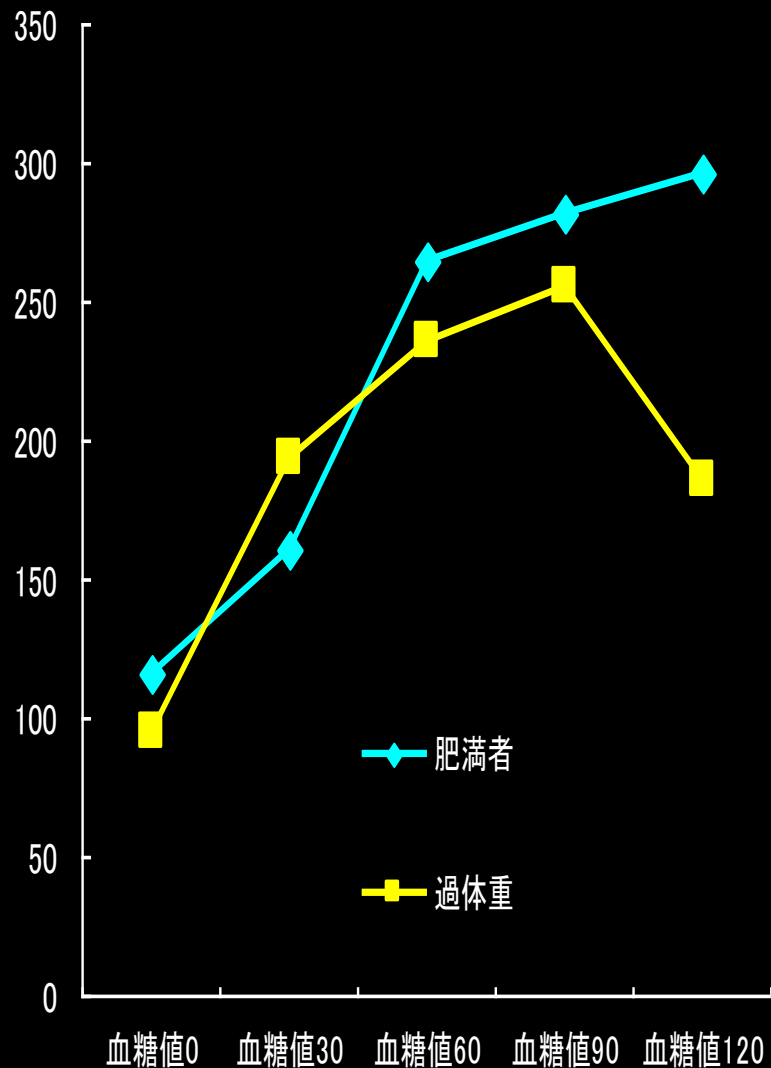
Homa-IR 1.8 ??

IV7s 2.9

PIIIP 0.56



HOMA-IRでは見落とされるインスリン抵抗性があります 脂肪肝をみたとき、75gOGTTのインスリン分泌能をよく観察

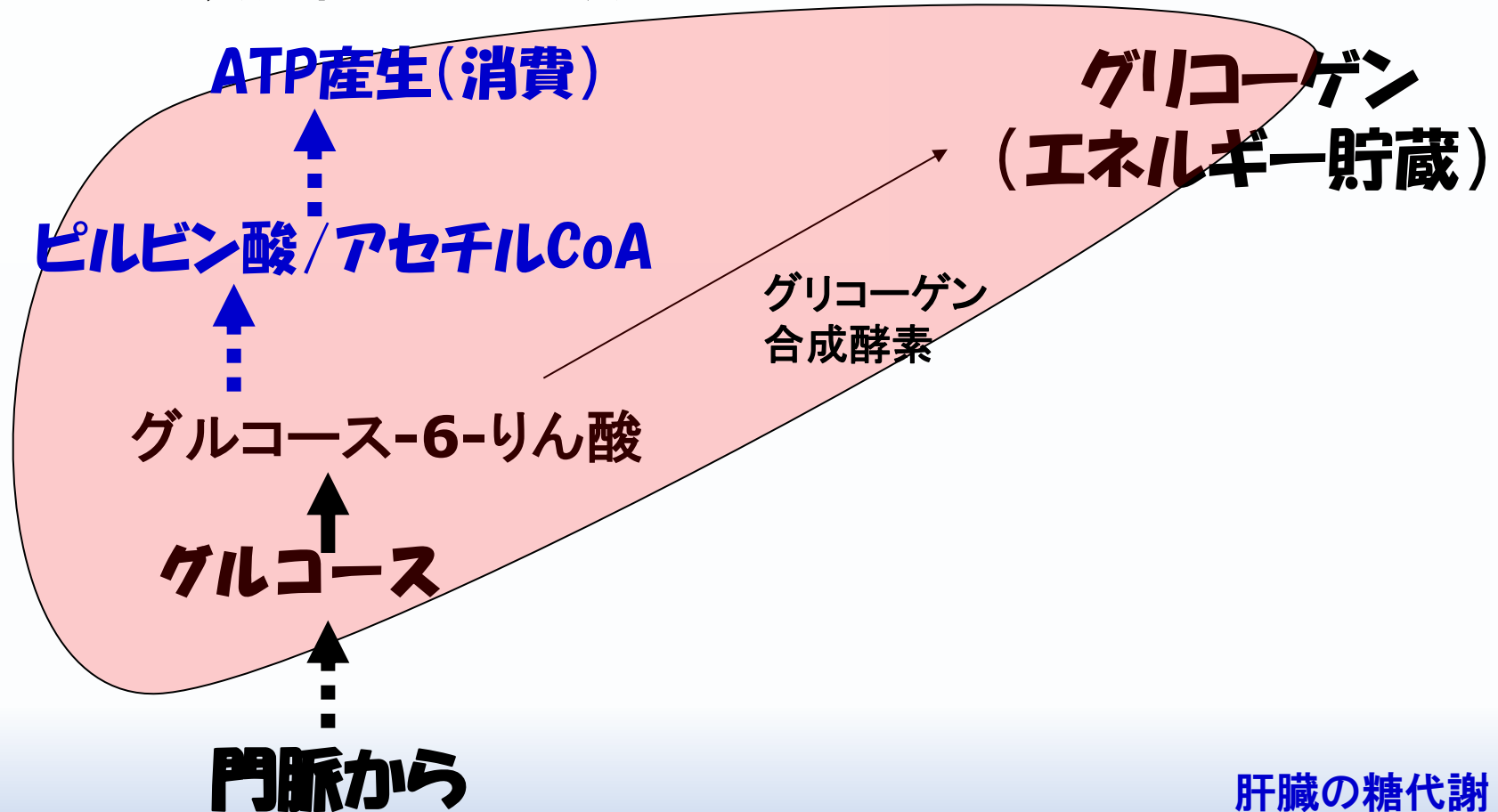


肝臓からみた糖の流れとは？

解糖(食事をするとき=エネルギー産生やエネルギー源貯蓄)とは？

グリコーゲンや脂質(中性脂肪=トリグリセリド)として貯蔵

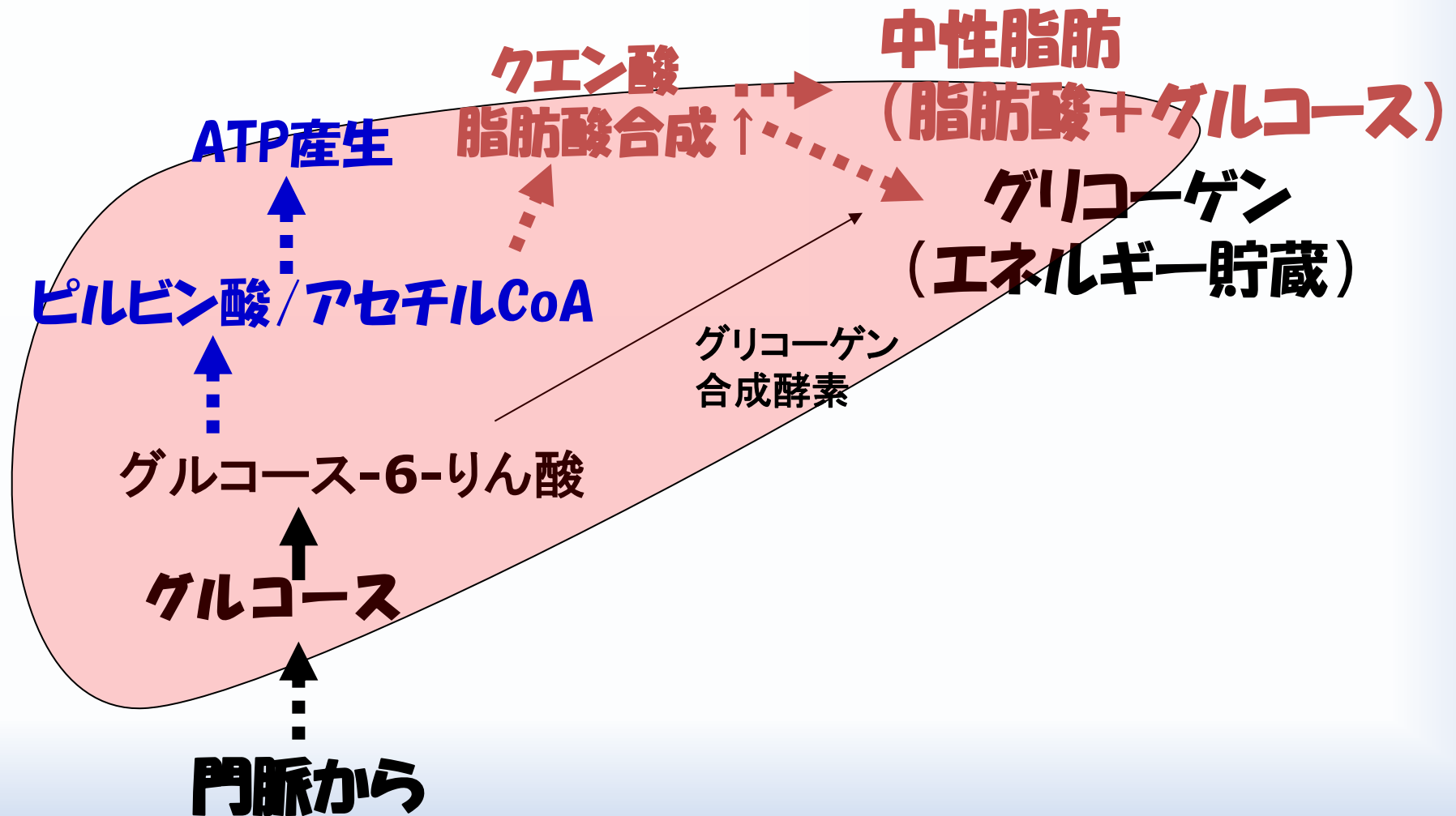
糖質⇒ 消化管からグルコース(短糖類)の形で、**門脈**を介して肝臓へ
#動脈中からは取り込まない



肝臓の糖代謝

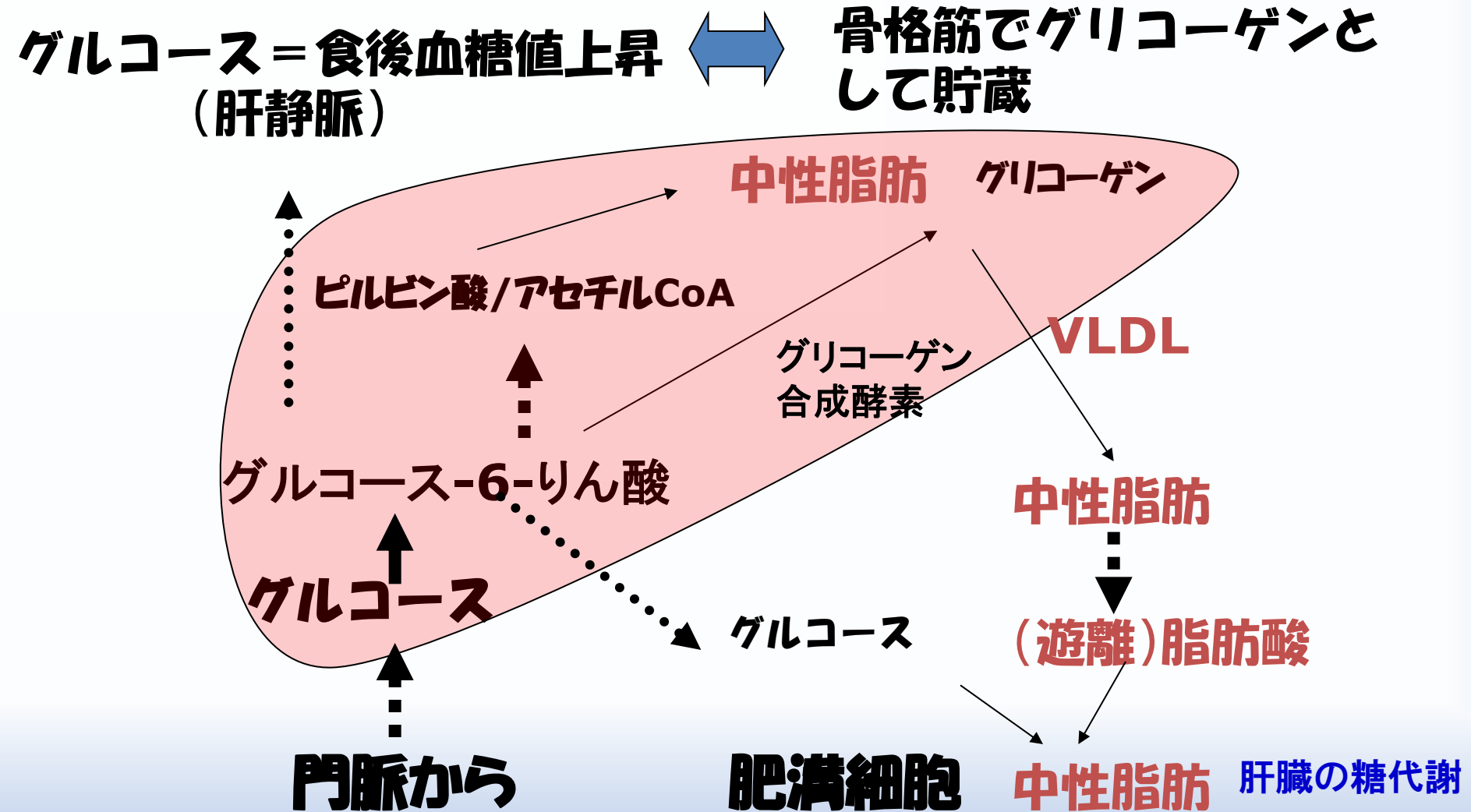
過剰なグルコースは？

グリコーゲンや脂質(中性脂肪=トリグリセリド)として貯蔵



肝臓が痛めば・・・グリコーゲンが貯められなくなる

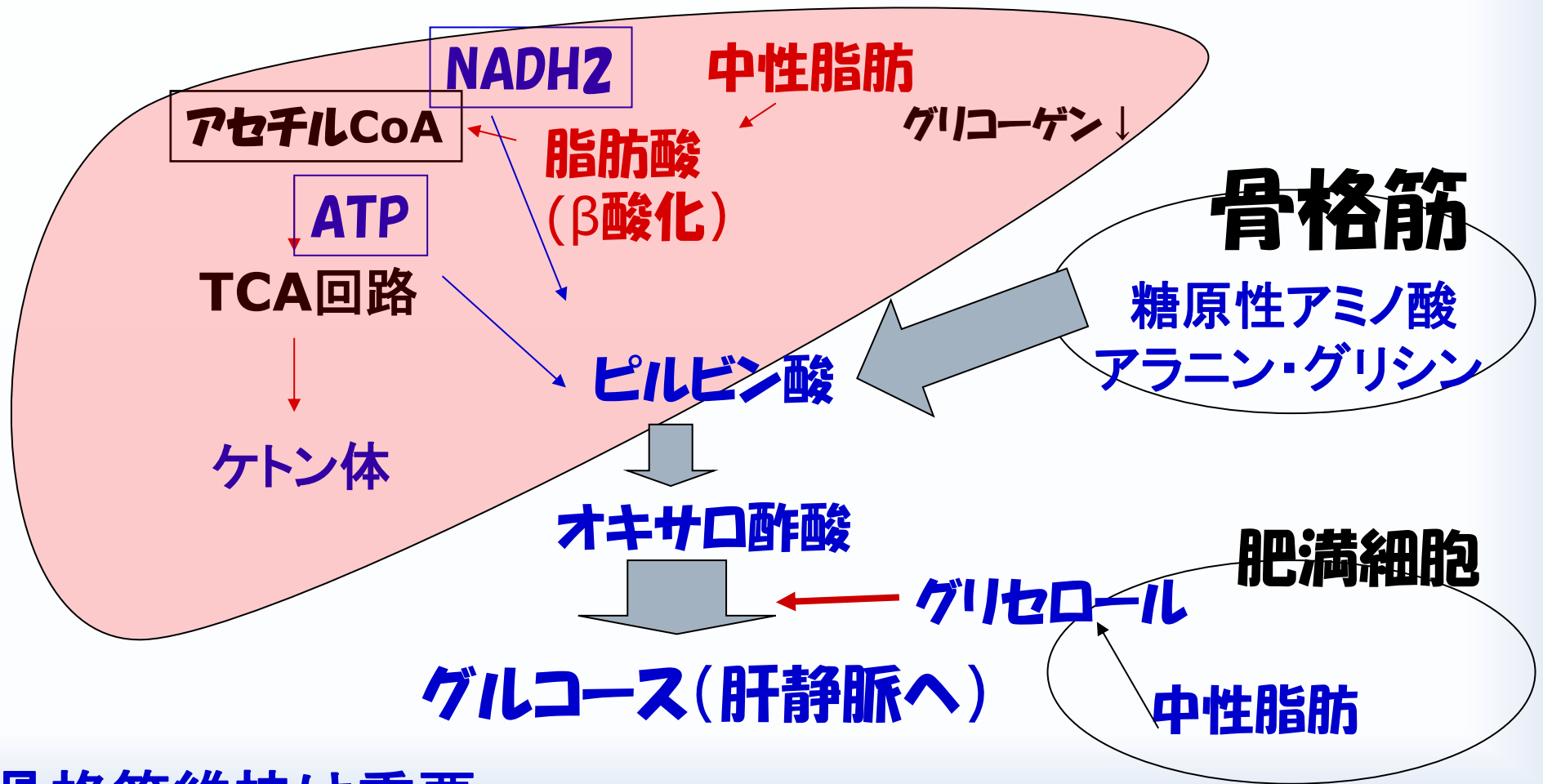
肝炎などで肝臓の面積が小さくなったとしたら



糖新生：グリコーゲンが低下⇒脂質⇒蛋白質を使用してグルコース

(肝臓が75% 腎臓25%)

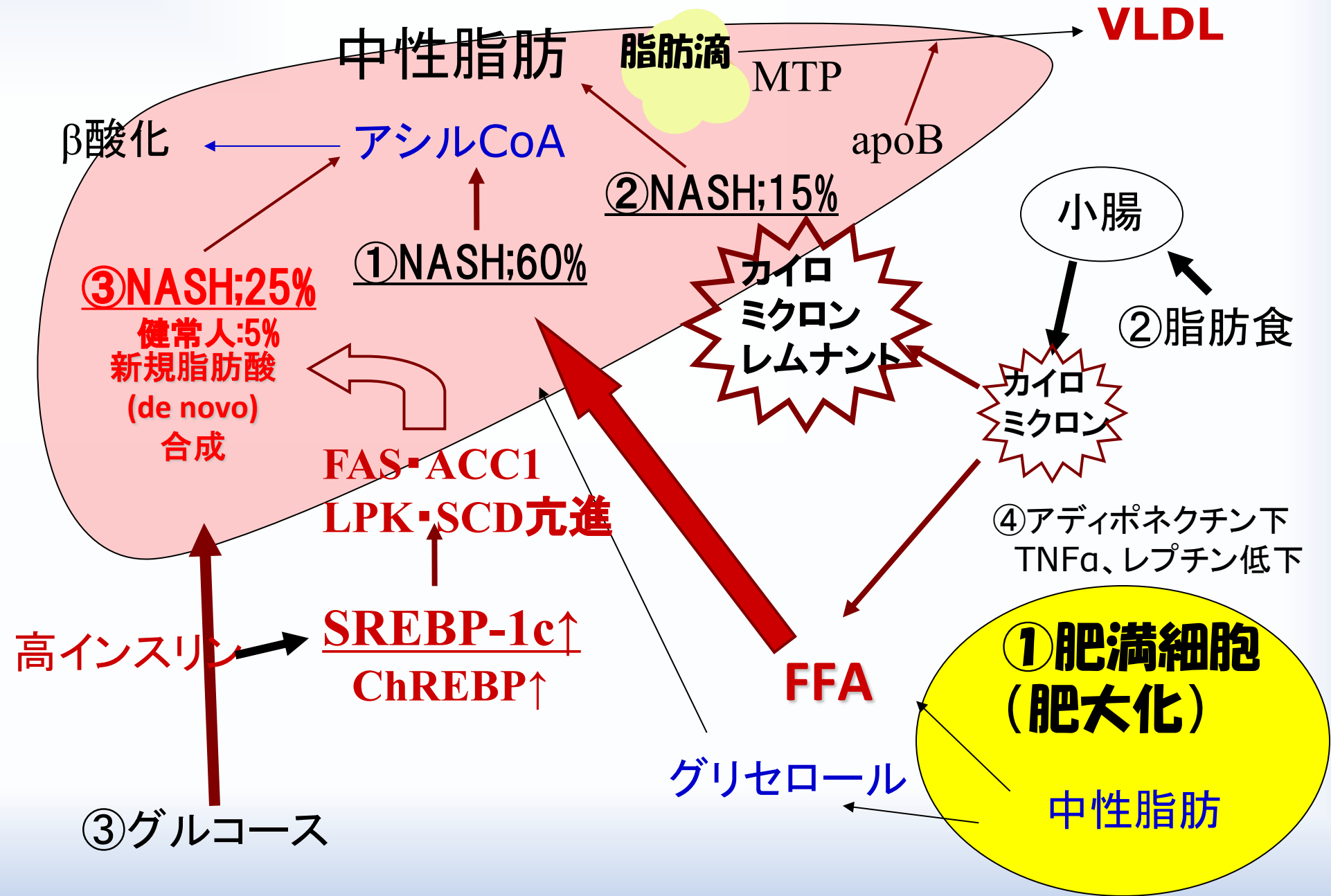
筋肉から、糖原性アミノ酸を使用して、ピルビン酸からグルコース



骨格筋維持は重要

肝臓の糖代謝

脂肪酸が分解できないと...



Short Summary

- ✓ 肝硬変の予備能維持のみならず、肝発癌抑制にも栄養・運動療法は必要である
- ✓ 糖尿病（インスリン抵抗性、酸化ストレス？）と肝発癌促進が示唆される
- ✓ 我が国では、インスリン分泌能が低下しており、環境因子により、糖尿病の発症リスクは欧米より高く、体重のみならず、体組成やインスリン値を基軸とした厳密な栄養管理が必要である

慢性肝疾患の運動・栄養療法の重要性

～医師自身が運動・栄養療法を積極的に勧められ様に～

➤ なぜ慢性肝疾患に運動・栄養療法が必要なのか？

糖尿病と肝発癌の現状

糖代謝・インスリン抵抗性

➤ 肝硬変におけるBCAA投与の有効性

栄養評価方法

Late evening Snack

➤ BCAAの最近の知見

BCAA顆粒の発癌抑制効果

肝がん治療後のBCAA投与

➤ 栄養・運動療法をより効果的に

栄養指導対象の絞りこみ(SNPs, HbA1c)

Inbody 720・Tyrosine上昇

間接カロリーメーター

酸化する際の酸素消費量(VO_2)と産生炭酸ガス量(VCO_2)を呼気分析によって求める

⇒ 呼吸商RQ、糖質・脂肪・蛋白質の燃焼率、安静時エネルギー消費量を測定

簡便かつ、非侵襲的にリアルタイムに栄養状態が把握できます

測定時間
約10分～15分



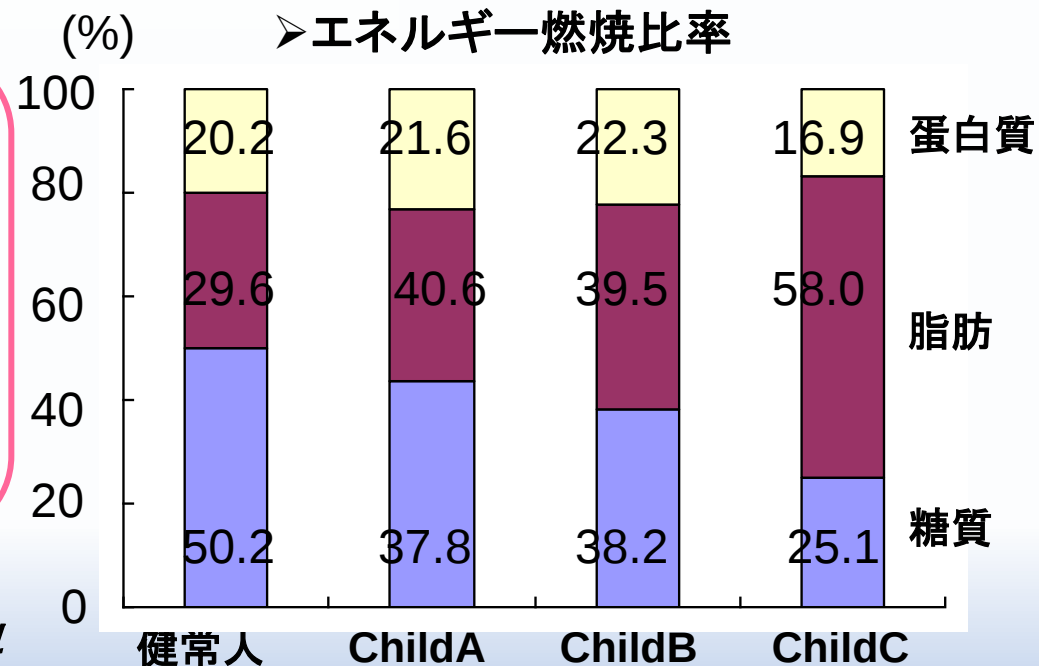
間接カロリーメーター

➤呼吸商(RQ)=二酸化炭素産生量 VCO_2 / 酸素消費量 VO_2

➤非蛋白呼吸商(npRQ)=蛋白質の燃焼を除外した呼吸商



低エネルギー状態の肝硬変では、
●RQ値が低い
●糖質の利用が低下し、脂肪の利用が増加している



慢性肝疾患の運動・栄養療法の重要性

～ 医師自身が運動・栄養療法を積極的に勧められ様に～

➤ なぜ慢性肝疾患に運動・栄養療法が必要なのか？

糖尿病と肝発癌の現状

糖代謝・インスリン抵抗性

➤ 肝硬変におけるBCAA投与の有効性

Late evening Snack

➤ BCAAの最近の知見

発癌抑制効果

肝がん治療後の肝予備能維持

➤ 栄養・運動療法をより効果的に

in body720を用いた検討

チロシン上昇とは

BCAA製剤のつかいわけは？

～肝硬変患者の蛋白・エネルギー低栄養状態改善に対する治療～

最新栄養予防治療学 森脇久隆(一部改変)

アミノ酸インバランス



•BCAA顆粒

血清アルブミン3.5g/dl以下

TSF, AMC5%以下



•エネルギー補給・・・分割食(夜食)が望ましい

3kgの体重減少

•特に、低蛋白血症を伴っている場合は、

呼吸商RQ 0.85以下

肝不全用経腸栄養剤(アミノレバンENなど)が良い



Late evening snack: 夜食療法のすすめ

肝硬変の肝臓

- ・糖新生の低下
- ・グリコーゲンの貯蔵低下

夜食後に何も食べないと

筋肉のアミノ酸や脂肪を
分解しエネルギーに利用

**早朝
体が飢餓状態に！**

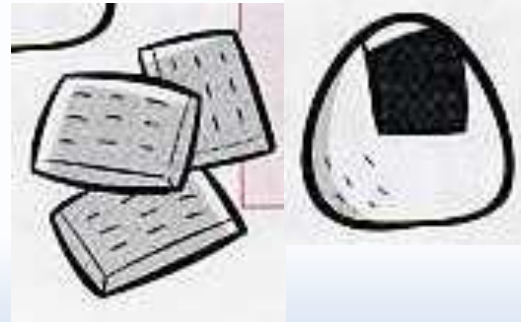
Late evening snack; LES

就寝前に軽食または分岐鎖アミノ酸製剤(BCAA剤)

就寝前にエネルギーを摂取し、夜間に使用する
エネルギーを蓄える

早朝

低栄養の改善



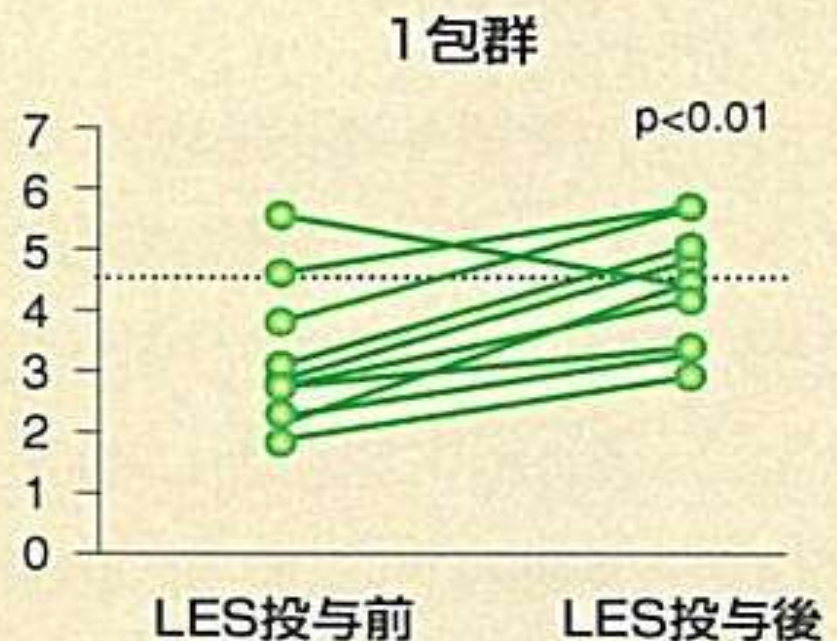
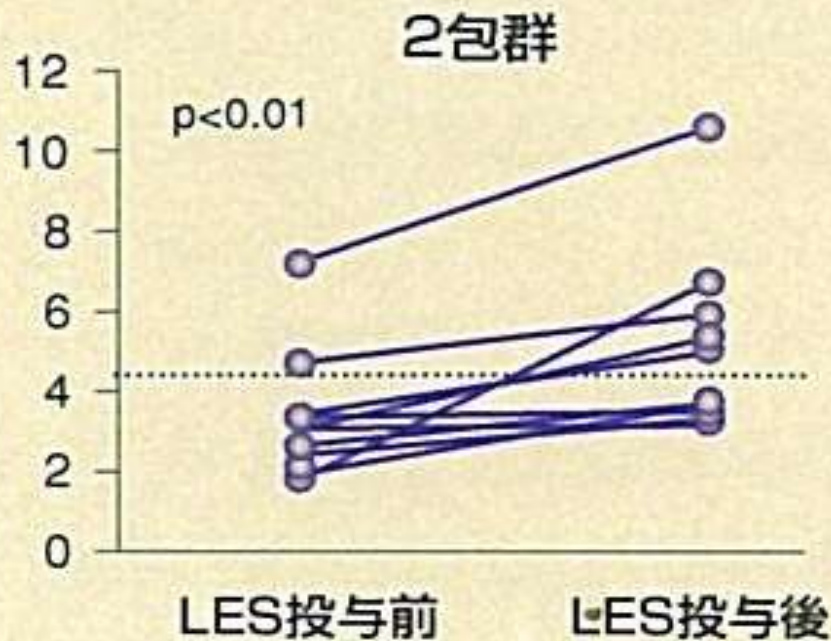
アミノレバンEN orヘパンED and リーバクト投与も

肝不全経腸栄養剤によるLESにより アミノ酸インバランスは有意に改善した

BTR : (Valine + Leucine + Isoleucine) / Tyrosineモル比

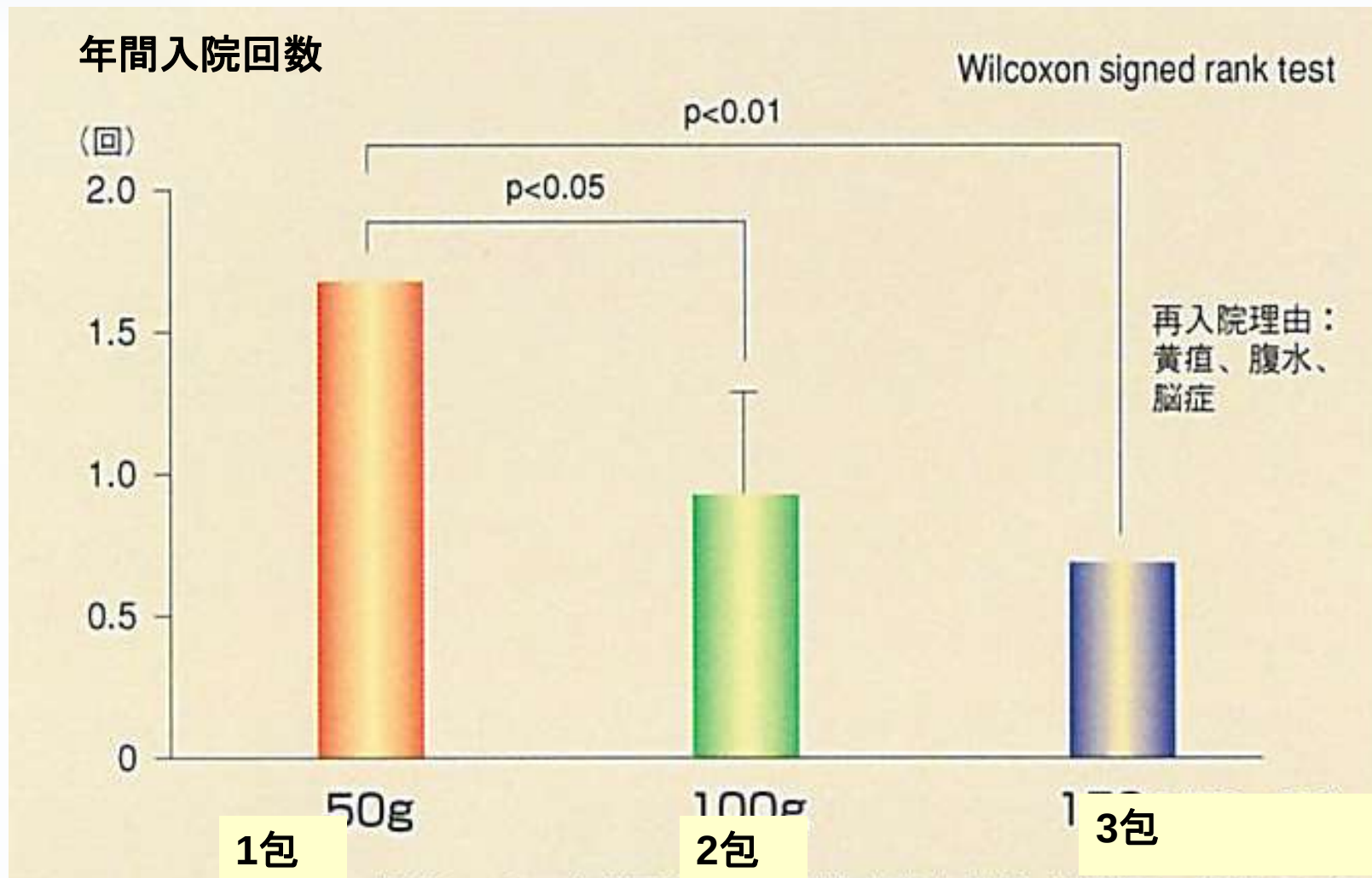
Tuchiya M et al. Hepatology Res.31 (2005) 95-103

Wilcoxon signed rank test



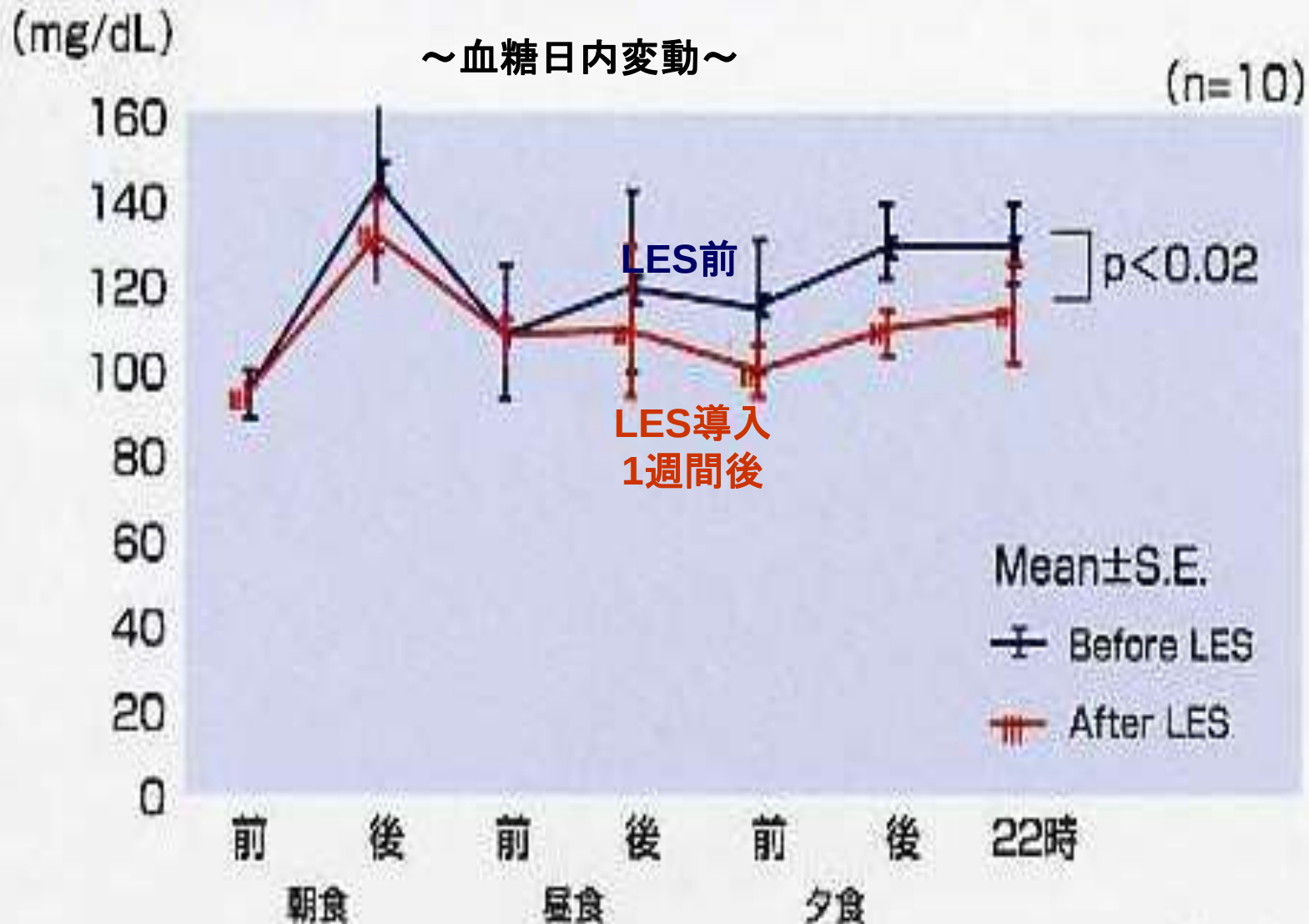
	2包群	1包群
LES前 正常範囲以下	8例	8例
LES後 正常範囲以下	2例	5例

肝不全症状の再燃抑止には アミ/レバンEN2包/日以上との投与量が有用



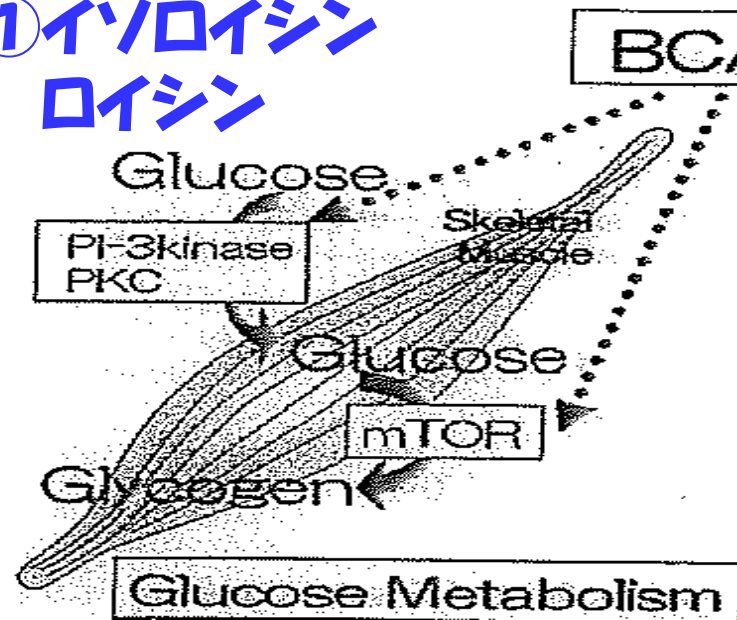
山口大学医学部 消化器病態内科学

アミ/レバンENによるLESにより 食後高血糖が改善した



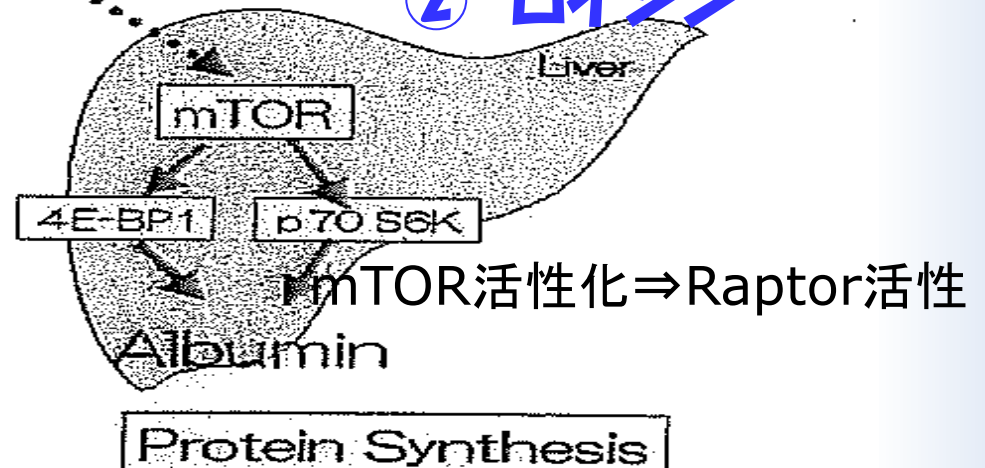
骨格筋での耐糖能改善と肝でのアルブミン合成亢進

① イソロイシン ロイシン



(Am J Physiol Metab.2007)

② ロイシン



- ①ロイシン・イソロイシンの筋肉における糖とりこみ促進効果
- ②ロイシンの肝臓でのグリコーゲン合成能改善
- ③イソロイシンは肝の糖新生を抑制するともいわれている

肝硬変では、末梢組織では糖利用は遅延するものの、最終的には健常者に匹敵するレベルの糖利用を行っている。

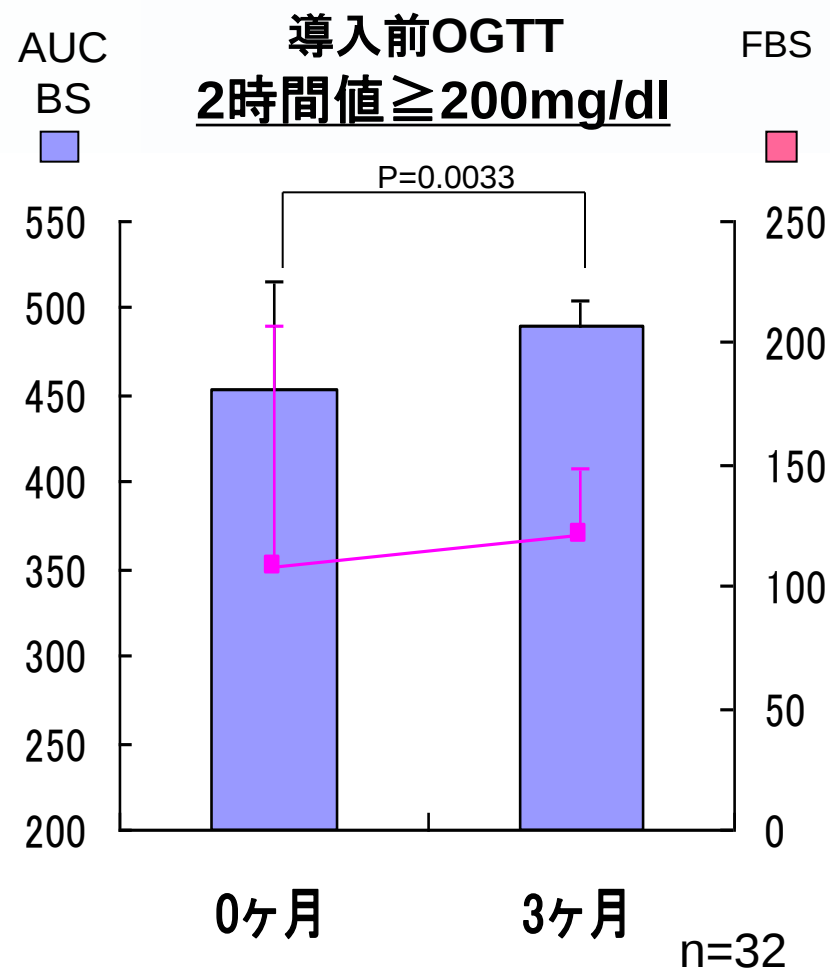
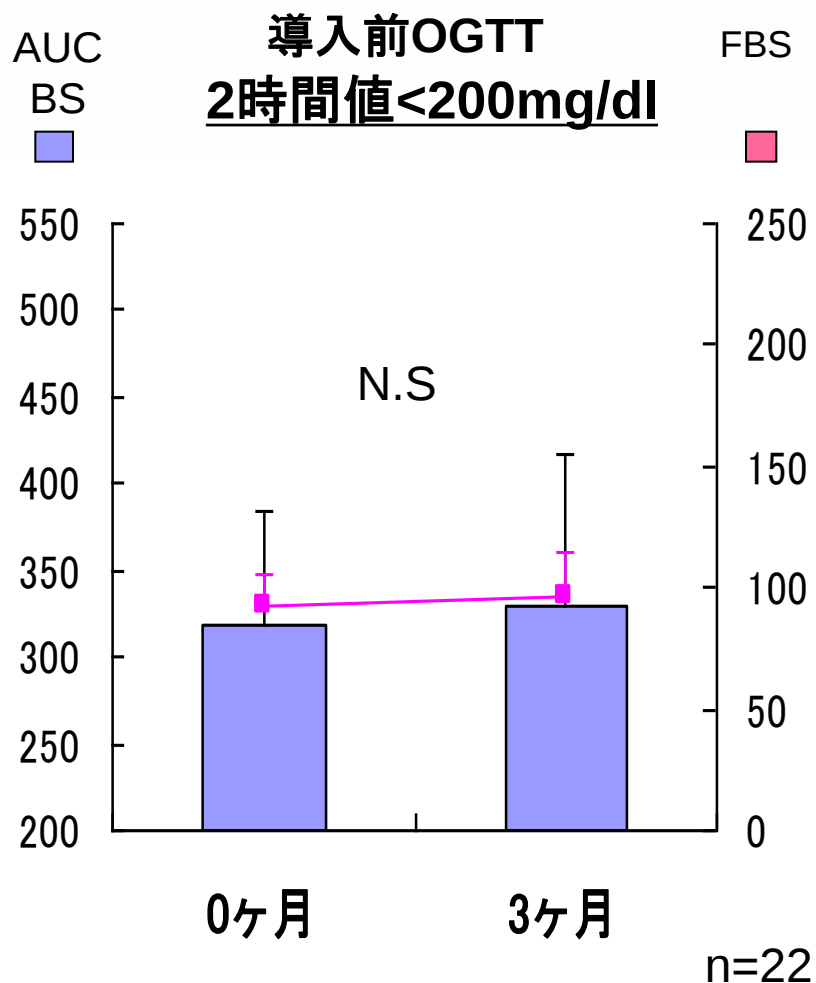
(山下智省ら、肝臓40 (1999) 636-644)

→分割・頻回食という形態の工夫

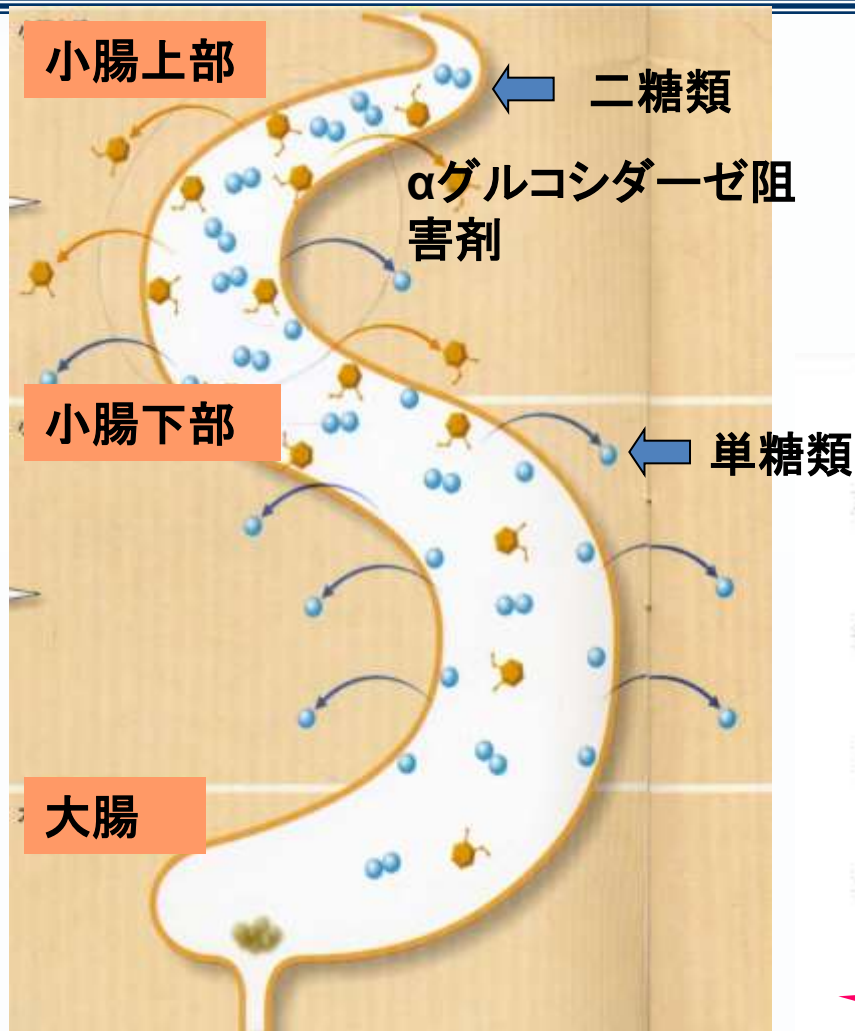
長期にLESを施行すると耐糖能は悪化する

肝予備能改善効果のみならず、摂取カロリー増大

Aoyama K et al. *Hepatology Res.* (2006)



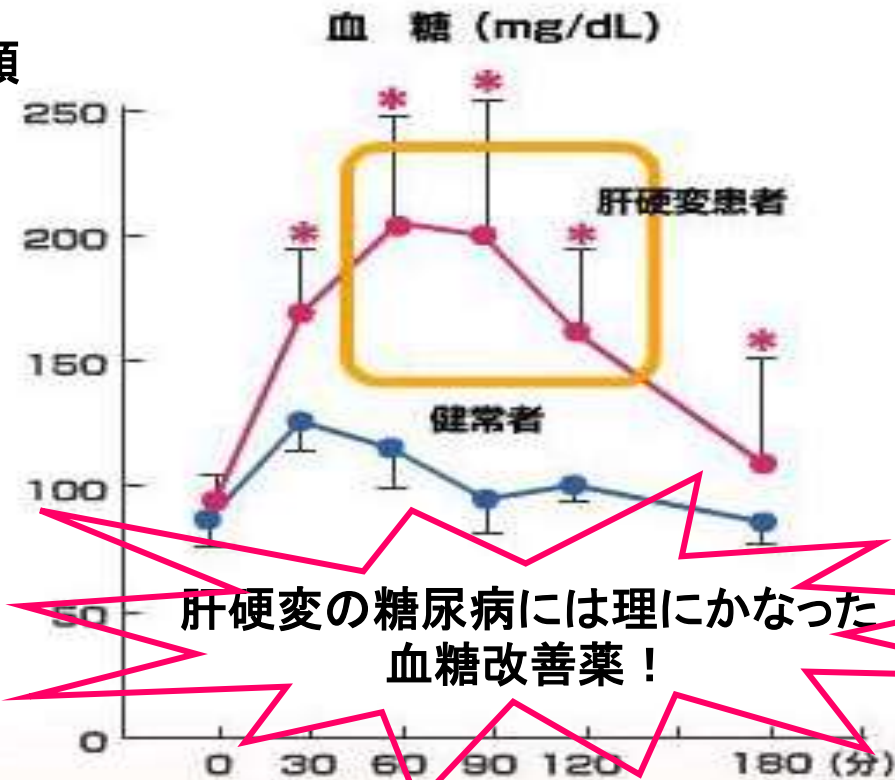
耐糖能異常が著明な症例に対するLESの工夫 ⇒ α グルコシダーゼ阻害剤の併用



α グルコシダーゼ阻害剤が体内に吸収される割合はわずか。

α グルコシダーゼ阻害剤

- 糖の消化・吸収を遅延
- 食後の高血糖を改善

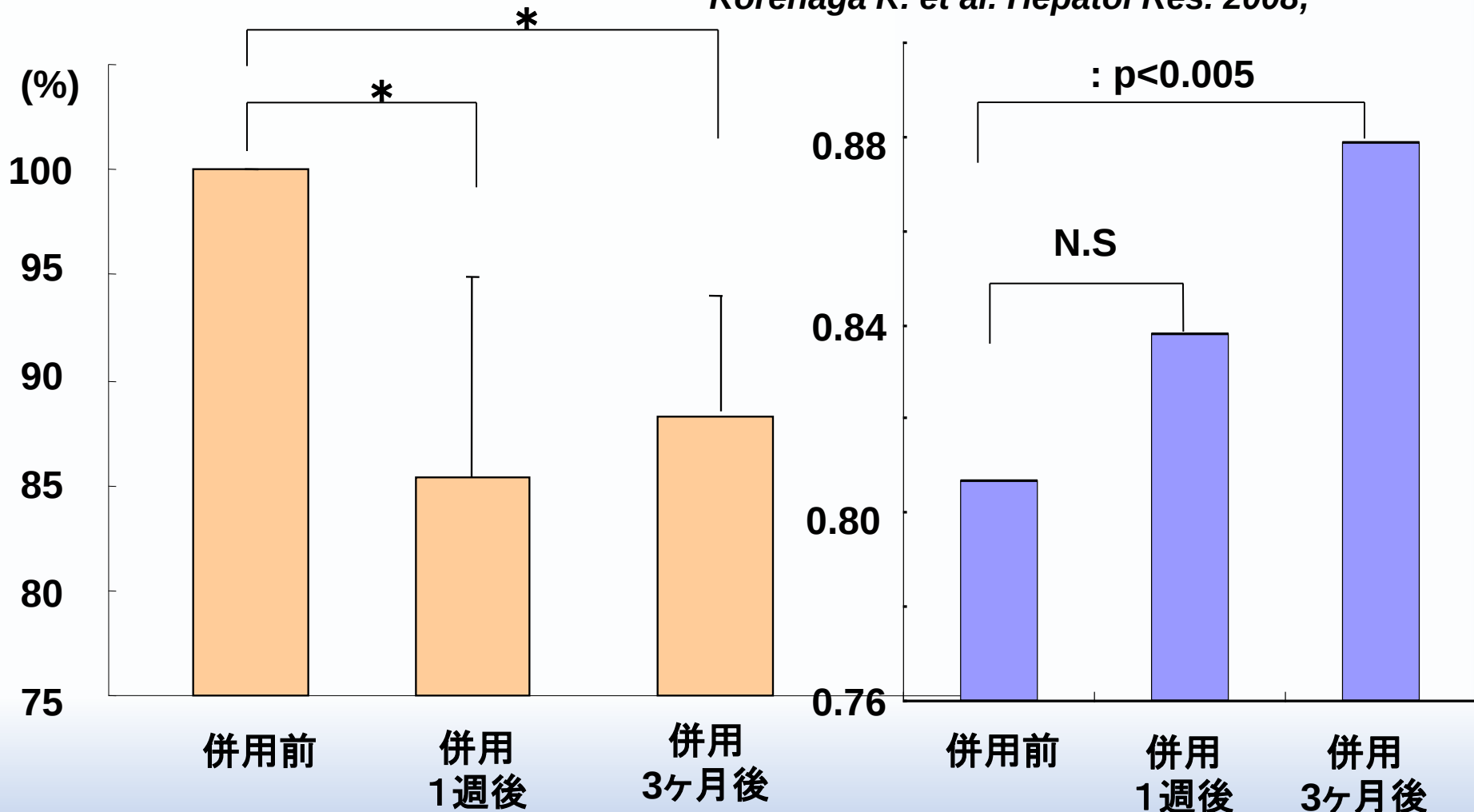


LESに α グルコシダーゼ阻害剤を併用すると耐糖能異常悪化が抑えられる

Blood glucose AUCの変化率

非蛋白呼吸商 (npRQ)

Korenaga K. et al. Hepatol Res. 2008;



慢性肝疾患の運動・栄養療法の重要性

～ 医師自身が運動・栄養療法を積極的に勧められ様に～

食事が充分取れない肝硬変患者さんへは？

LESを導入

BTR(分枝鎖アミノ酸/チロシン比)、体重・
耐糖能異常を見ながら

BTR改善がない＝リーバクト併用

BTR改善＋耐糖能異常増悪

= αグルコシターゼ阻害剤併用

= 経腸肝不全薬減量＋リーバクト

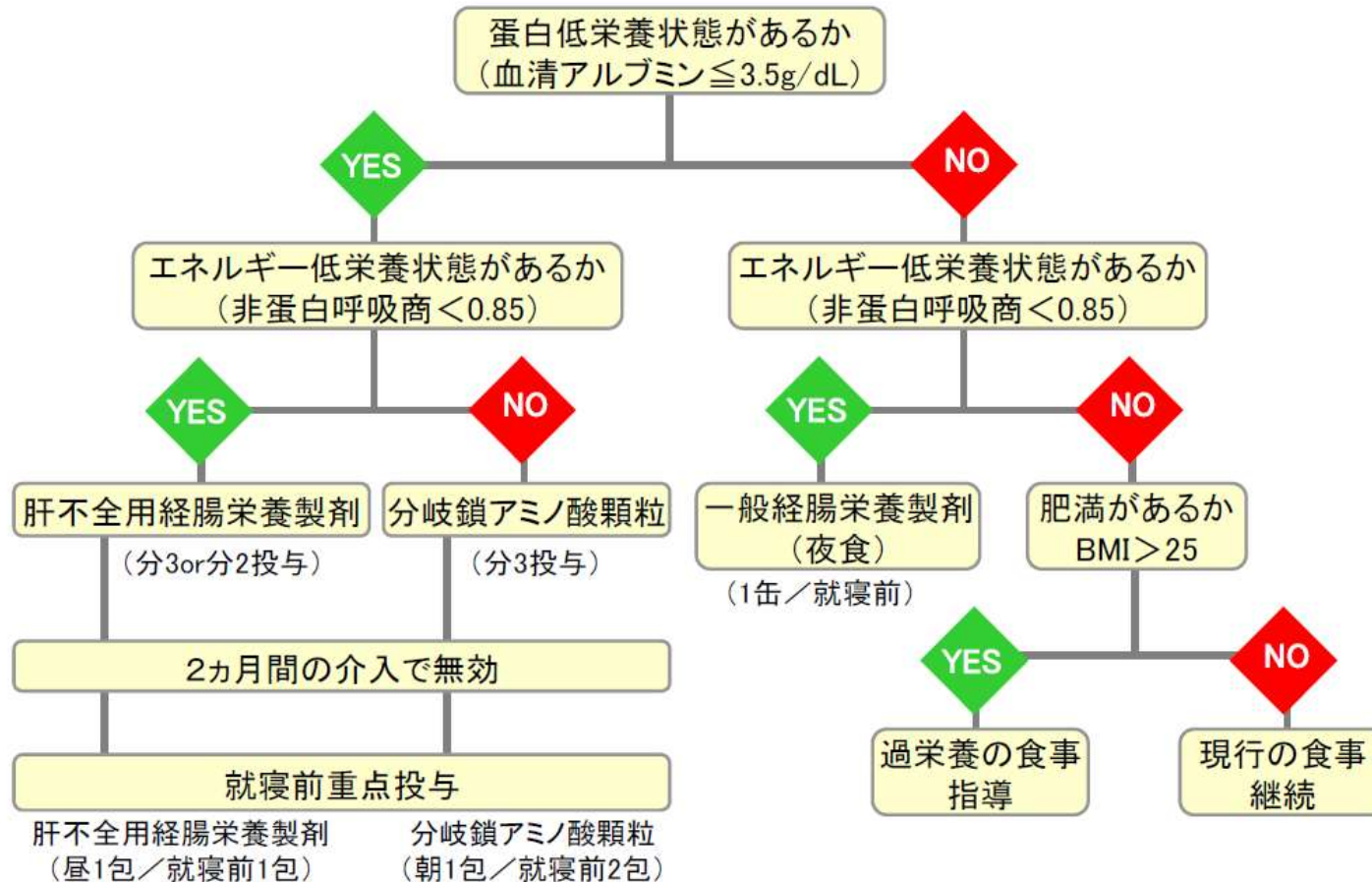


分岐鎖アミノ酸BCAA製剤の種類

商品名		対象患者	効能・効果	用法・用量	組成(1包中)				重量(1包中)	総熱量 (1包中)	薬価(1包) (円)	30日分 3割負担
					アミノ酸	糖質	脂質	ビタミン・ ミネラル				
リーバクト顆粒		血清アルブミン値が3.5mg/dl以下の非代償性肝硬変患者	食事摂取が十分にもかかわらず低アルブミン血症を呈する非代償性肝硬変患者の低アルブミン血症の改善	1回1包を1日3回食後服用	分岐鎖アミノ酸 3種 4g	×	×	×	4.1g	16Kcal	275.5	7438.5
アミノレバネン		肝性脳症の発生またはその恐れから十分な食事摂取ができず、栄養状態の低下している肝硬変患者	肝性脳症を伴う慢性肝不全患者の栄養状態の改善	1回1包を約180mLに溶解1日3回食事と共に服用	分岐鎖と芳香族共に 17種 13g	31g	3.5g	○	50g	210Kcal	569.5	15376.5
ヘパネンD				1回1包を約250mLに溶解1日2回食事と共に服用	分岐鎖と芳香族共に 14種 11g	61g	2.8g	○	80g	310Kcal	844.8	15206.4

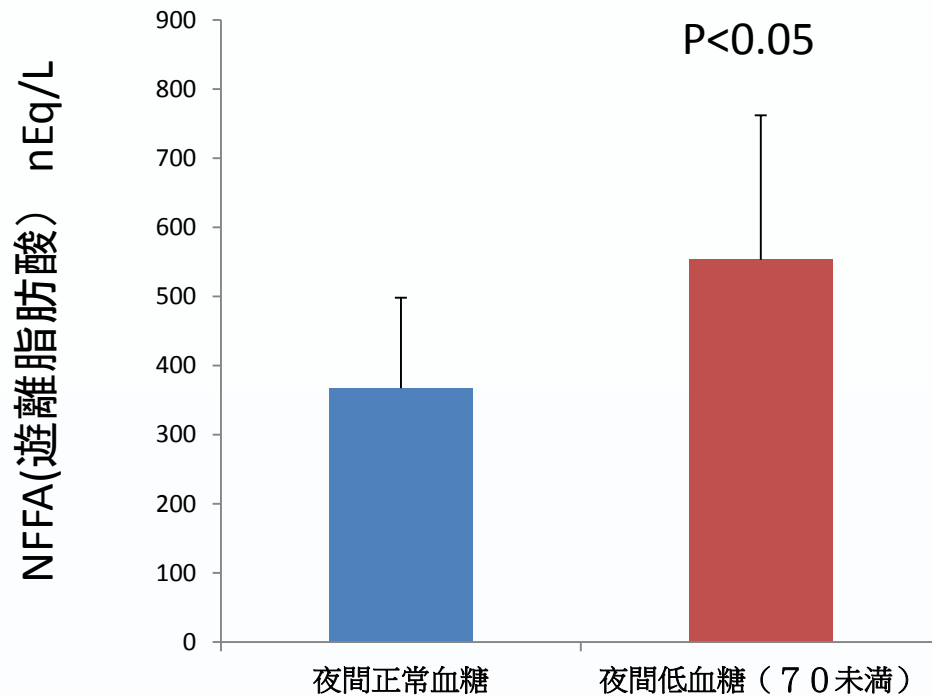
現在では1日1～2包が一般的！

肝硬変でのBCAA製剤の使い分け

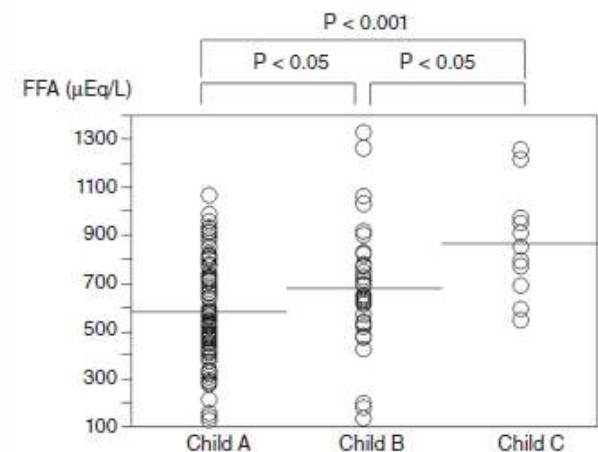
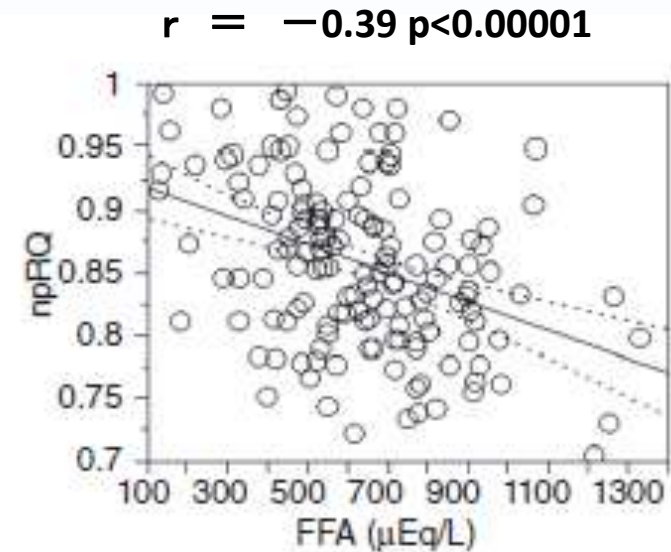


間接熱量計の代わりになるものは？

NFFA>500



Hepatogastroenterology. 2011 J;58:103-8. より改変



Hepatol Res. 2013 in press

Short Summary

- ✓ 食事(栄養)状態により、BCAA製剤を投与する
- ✓ 間接熱量計(遊離脂肪酸が500mEq/Lが低下している場合は、LESを基軸した治療を選択する
- ✓ BCAAは、アンモニアの低下のみならず、アルブミン上昇や糖代謝の改善を認める
- ✓ 長期投与による総カロリー上昇に伴う耐糖能異常に注意が必要である

慢性肝疾患の運動・栄養療法の重要性

～ 医師自身が運動・栄養療法を積極的に勧められ様に～

➤ なぜ慢性肝疾患に運動・栄養療法が必要なのか？

糖尿病と肝発癌の現状

糖代謝・インスリン抵抗性

運動・栄養療法の有用性

➤ BCAAの最近の知見

BCAA顆粒の発癌抑制効果

肝がん治療後のBCAA投与

➤ 栄養・運動療法をより効果的に

in body720を用いた検討

チロシン上昇とは

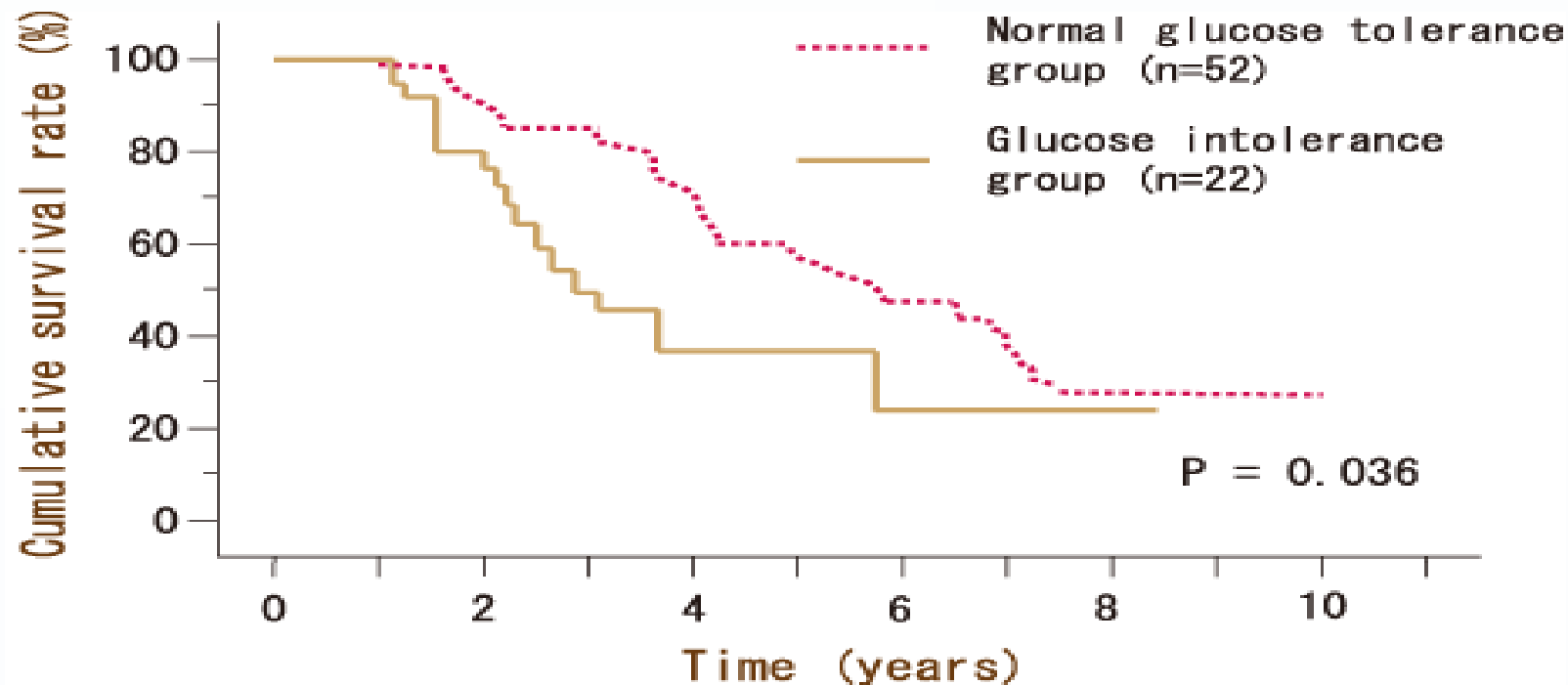
慢性肝疾患の運動・栄養療法の重要性

～ 医師自身が運動・栄養療法を積極的に勧められ様に～

✓ **食事が取れる肝硬変患者さんへは？**

リーバクト投与（IFN不応例のみ）

インスリン抵抗性とRFA治療後の再発



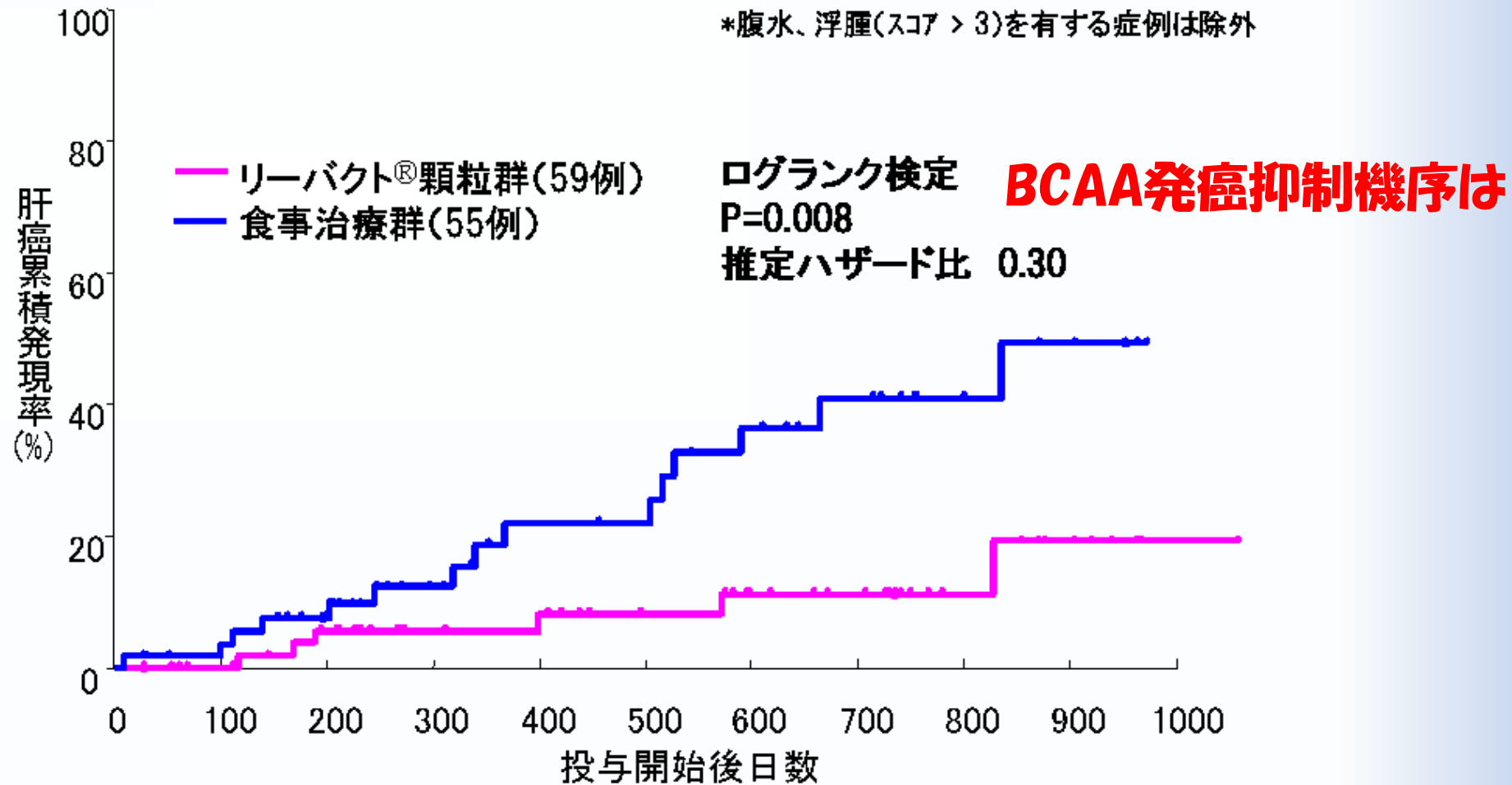
(Sumie S, et al: Oncol Rep 18: 545-552, 2007)

BCAA自体に発癌抑制効果があるのでは??

肝癌累積発現率(試験開始前BMI25以上)

肥満者の発癌は予防 耐糖異常改善??

*腹水、浮腫(スコア > 3)を有する症例は除外



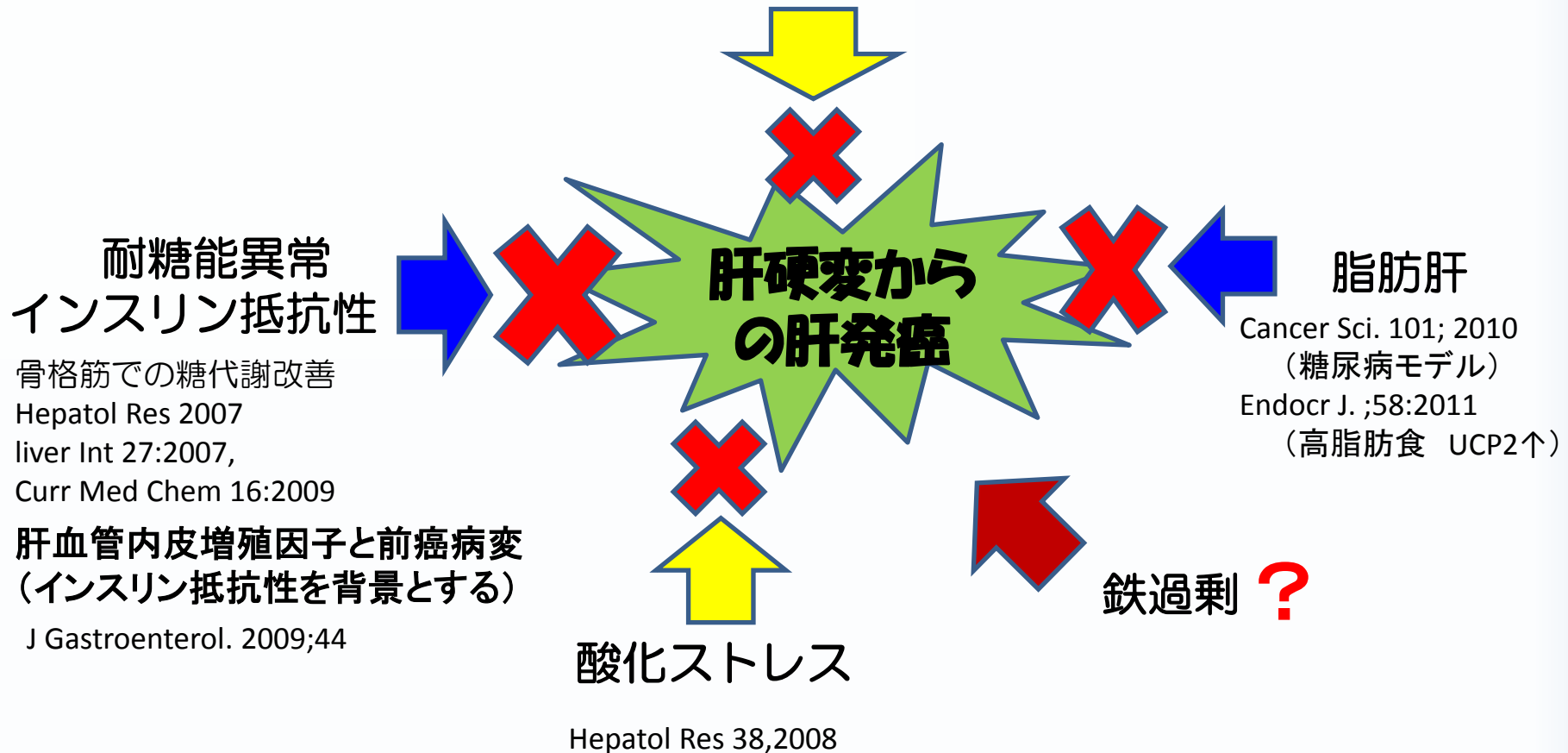
BCAA発癌抑制機序は

BCAA顆粒製剤と肝発癌促進因子との関係

～耐糖能異常の改善と脂肪化や酸化ストレス抑制、鉄代謝には？～

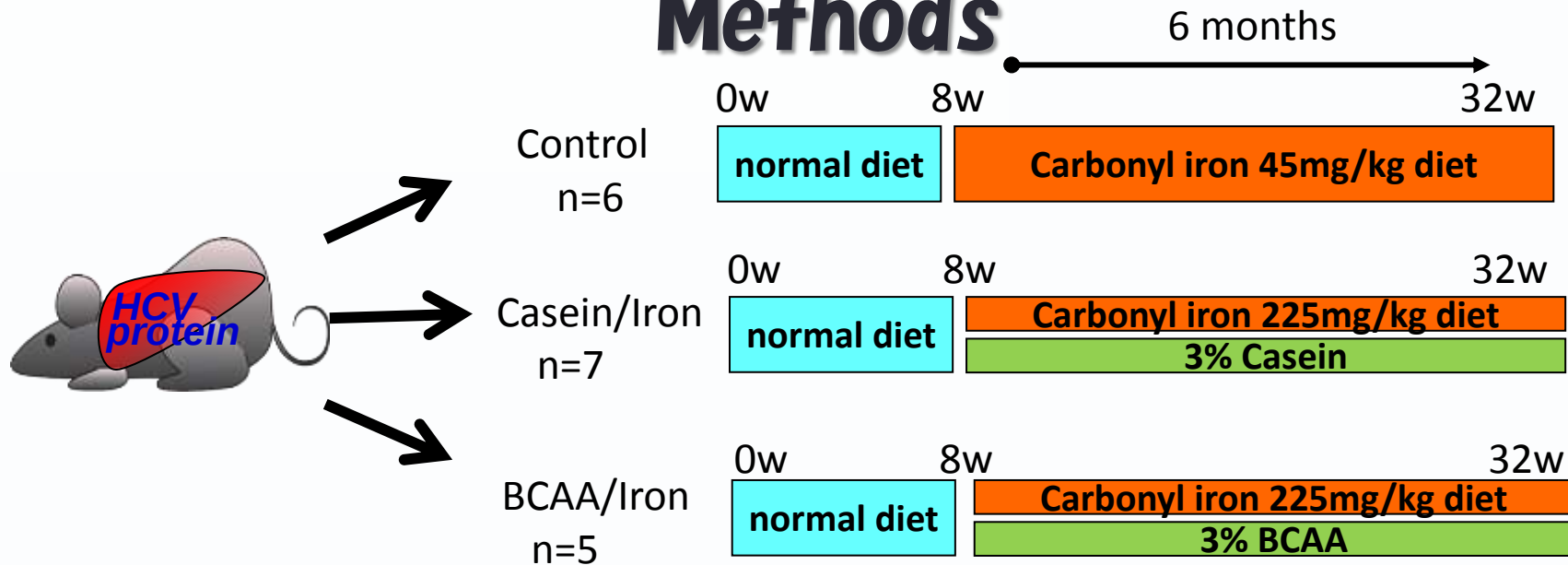
男性/肥満/

Hepatol Res 35: 2006

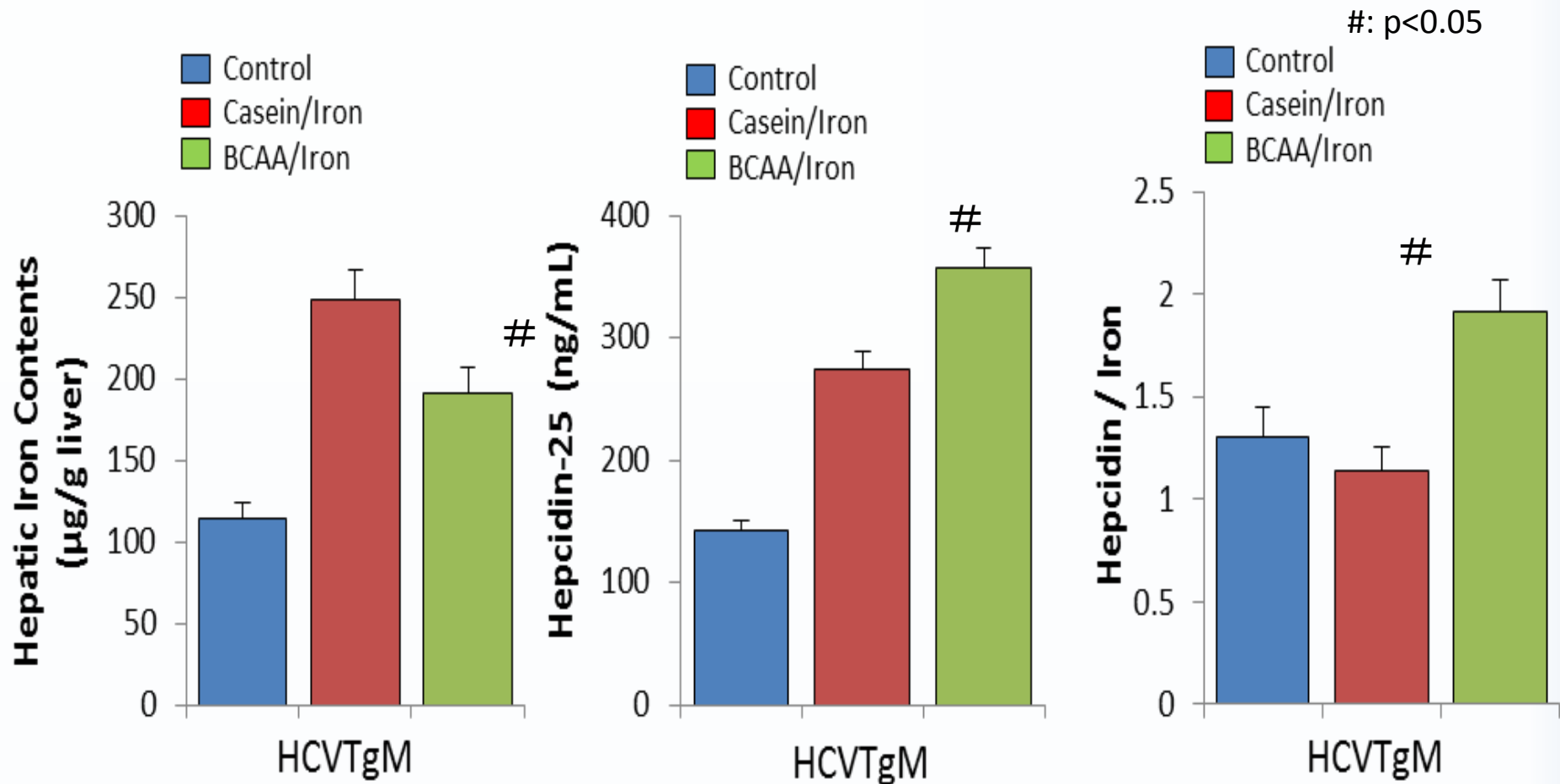


BCAA顆粒が鉄負荷HCV TgMの肝発癌課程に見られる酸化ストレスや鉄代謝異常を改善するか否かを明らかにする

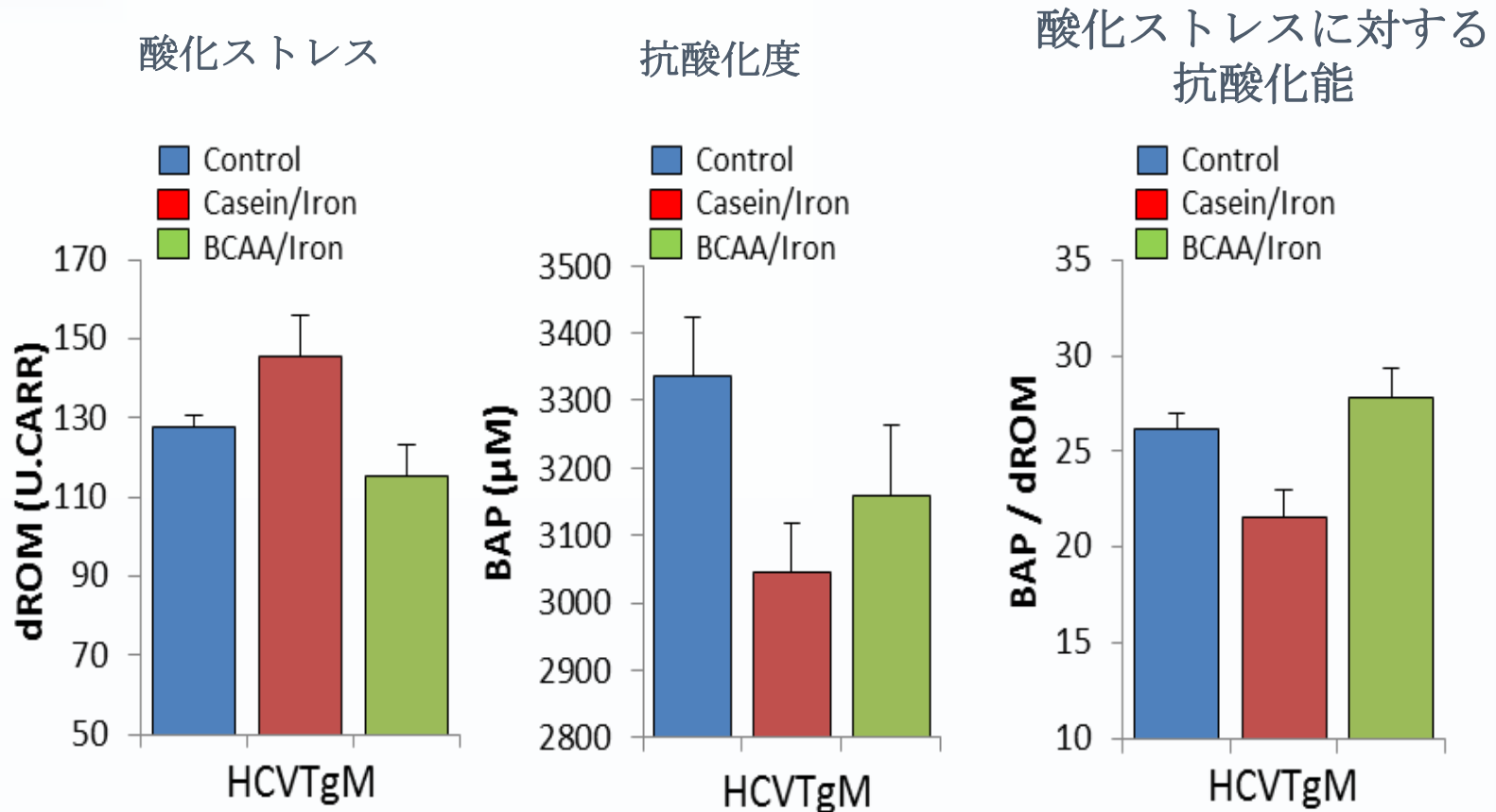
Methods



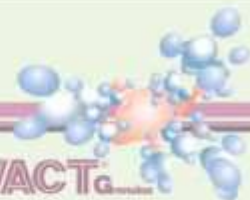
BCAA投与により鉄負荷HCVtgMの Hepcidin発現は抑制し肝内鉄濃度は低下される



BCAA投与により鉄負荷HCVTgMの 酸化ストレスは抑制される



血清から測定されたdROM・BAPは肝内酸化ストレスを示すのか？



< 効能又は効果に関連する使用上の注意－抜粋－ >

対象患者

「血清アルブミン値が3.5g/dL以下の低アルブミン血症を呈し、腹水・浮腫又は肝性脳症を現有するかその既往のある非代償性肝硬変患者」のうち

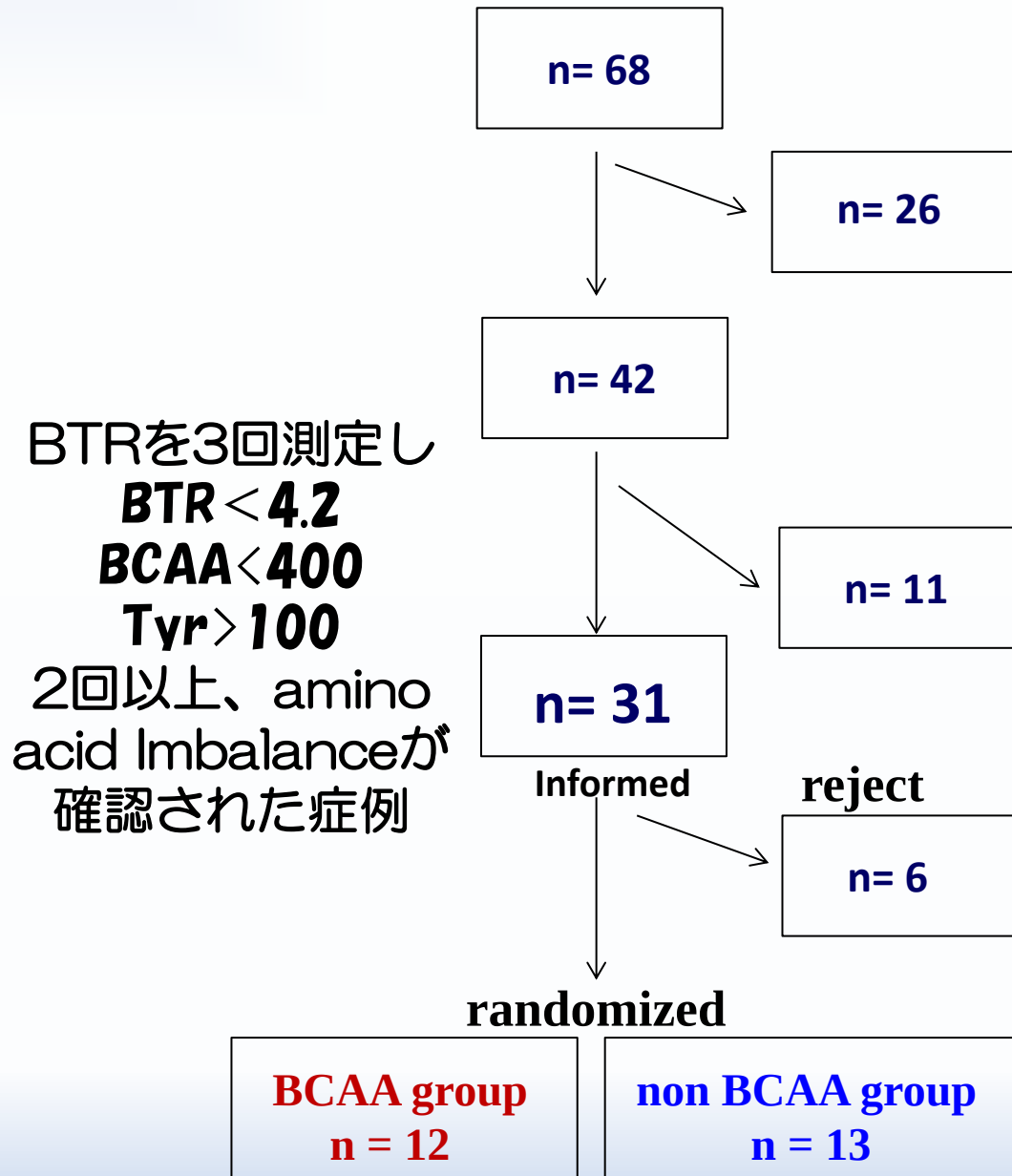
- 食事摂取量が十分にもかかわらず低アルブミン血症を呈する患者
- 糖尿病や肝性脳症の合併等で総熱量や総蛋白（アミノ酸）量の制限が必要な患者

次の患者には投与しないこと

次の患者には肝硬変が高度に進行しているため本剤の効果が期待できない

- (1) 肝性脳症で昏睡度がⅢ度以上の患者
- (2) 総ビリルビン値が3mg/dL以上の患者
- (3) 肝臓での蛋白合成能が著しく低下した患者

Subjects & Evaluation

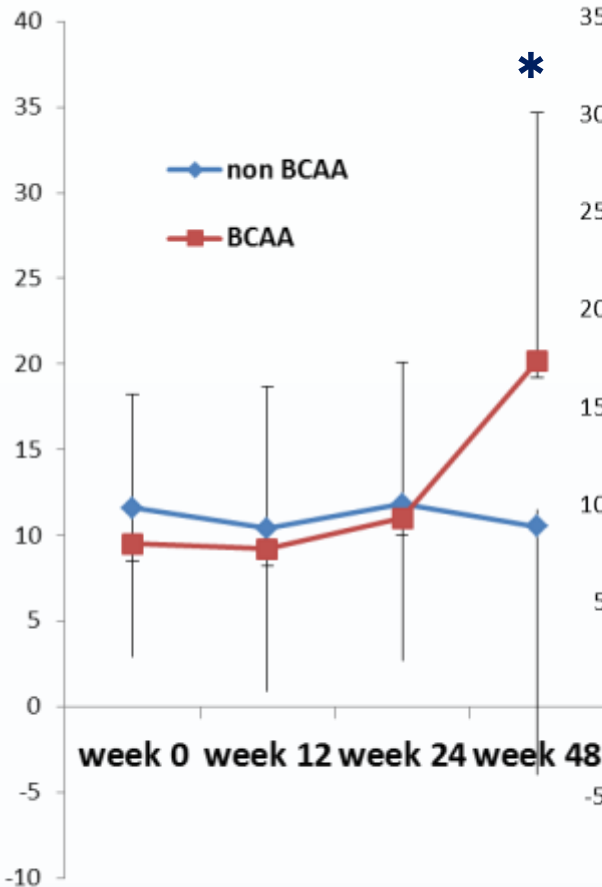


65歳以上/HCV RNA陽性
アルブミン3.6-4.2g/dl
血小板15万未満
腹水/利尿剤(-)
平均: 74歳
Alb: 4.0 g/dl / PLT 12
BTR 4.4 (Tyr 102 BCAA 434)

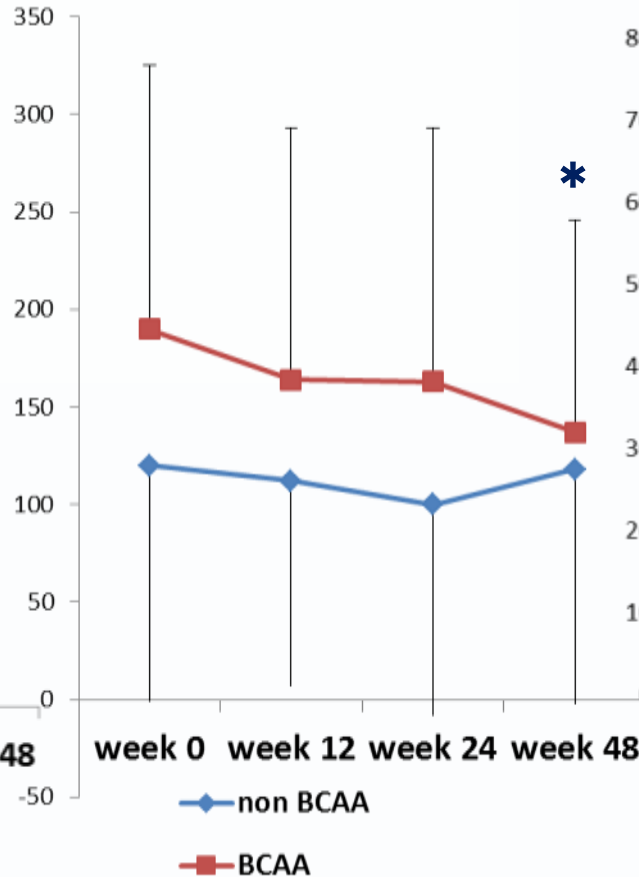
BCAA投与によりhepcidin発現が亢進し Ferritinも改善する

* $P < 0.05$ BCAA投与前との比較
TSAT (%)

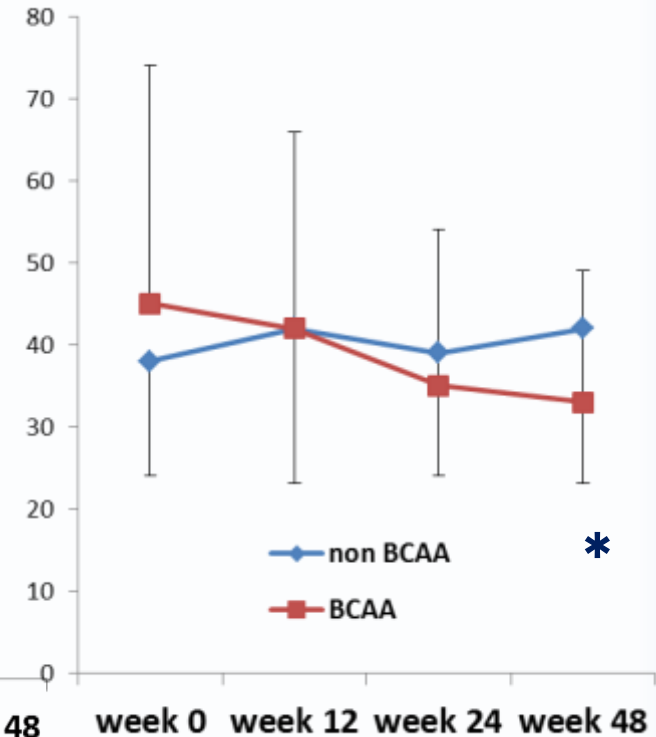
Hepcidin-25 (ng/mL)



Ferritin (ng/mL)



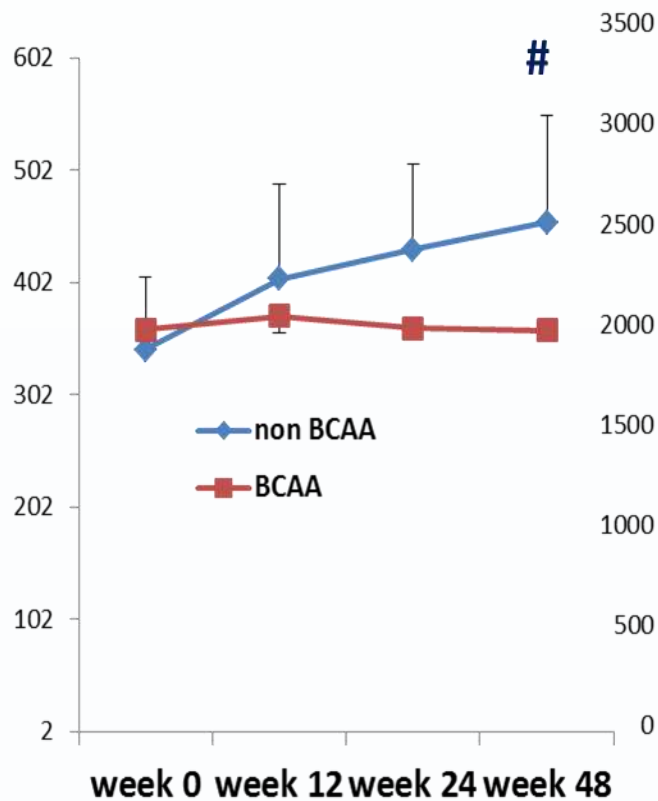
TSAT (%)



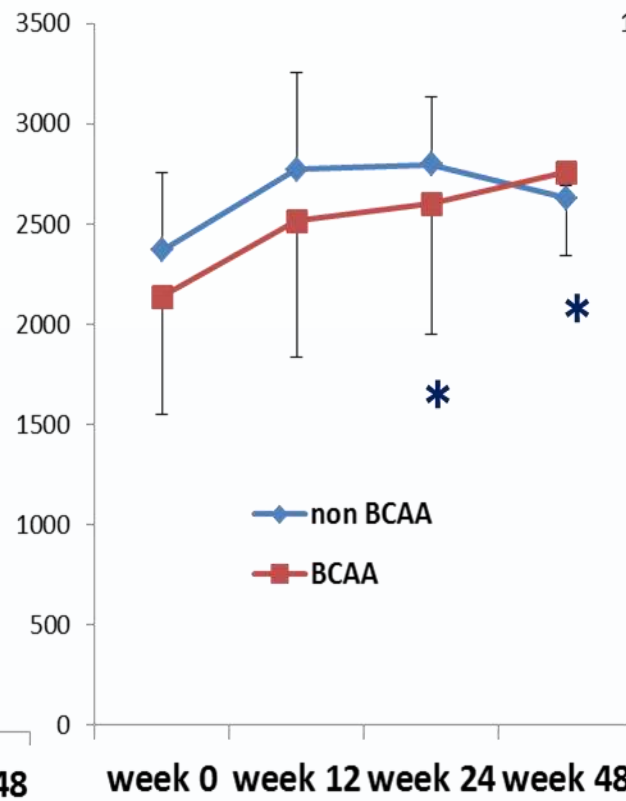
BCAA投与により酸化ストレスが抑制される

* $P < 0.05$ BCAA投与前との比較
$P < 0.05$ 経過観察前との比較

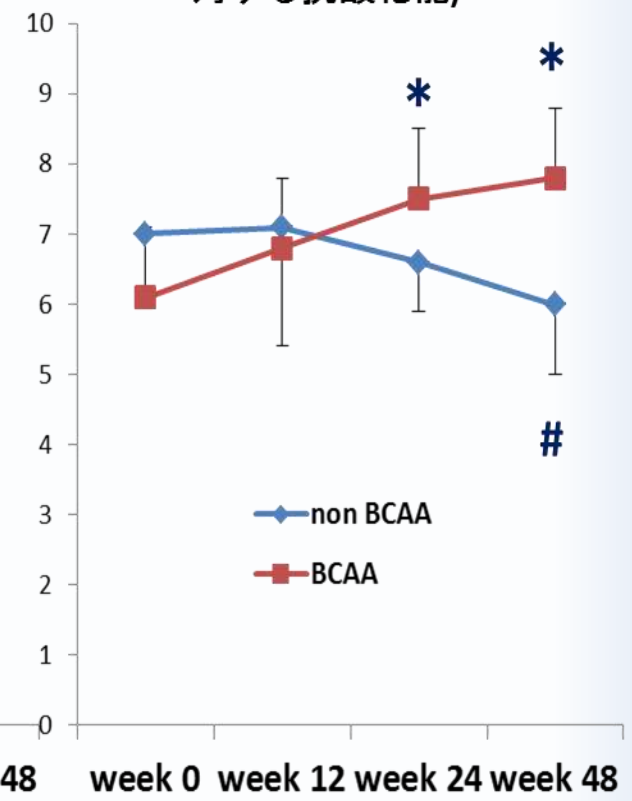
dROM(酸化ストレス)



BAP(抗酸化度)



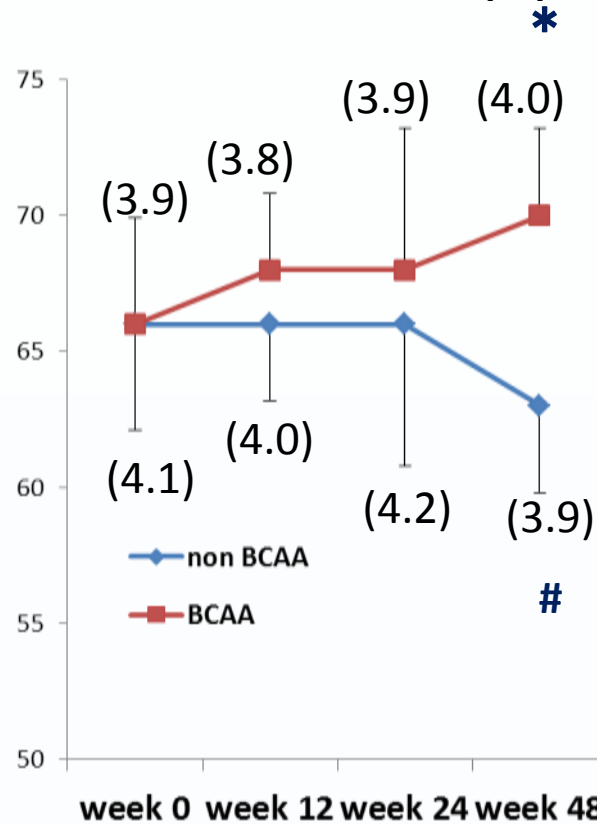
BAP/dROM(酸化ストレスに対する抗酸化能)



BCAA投与によりAmino acid imbalanceの改善 と還元型アルブミンの回復が確認される

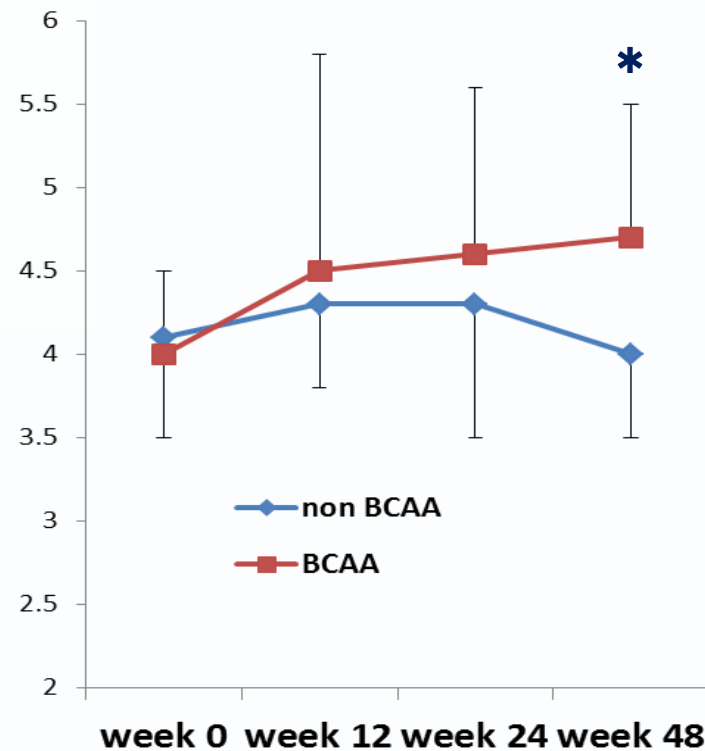
* $P < 0.05$ BCAA投与前との比較 # $P < 0.05$ 経過観察前との比較

Reduced Albumin(%)



Serum albumin : (3.9)

BTR



長期間かけて効果が現れる

Short Summary

- ✓ HCV TgMだけでなく、C型慢性肝炎症例においても、BCAA顆粒は酸化ストレスを抑制し、hepcidin発現を改善させ、肝内鉄過剰を改善する
- ✓ アルブミン値が低下していなくても、酸化型アルブミンが増え、その質が低下してる
- ✓ 非代償性肝硬変に到らない症例であっても、BCAA顆粒を長期間投与することで、C型慢性肝炎が惹起する酸化ストレス亢進を抑制し、アルブミン低下を抑制する可能性がある

治療対象者？・・・HCV, インスリン抵抗性, amino acid imbalance +

National Center for Global Health and Medicine

Research Center for Hepatitis and Immunology

MK

慢性肝疾患の運動・栄養療法の重要性

～ 医師自身が運動・栄養療法を積極的に勧められ様に～

➤ なぜ慢性肝疾患に運動・栄養療法が必要なのか？

糖尿病と肝発癌の現状

糖代謝・インスリン抵抗性

運動・栄養療法が肝疾患の有効性

➤ BCAAの最近の知見

BCAA投与の発癌抑制効果

肝がん治療後のBCAA投与

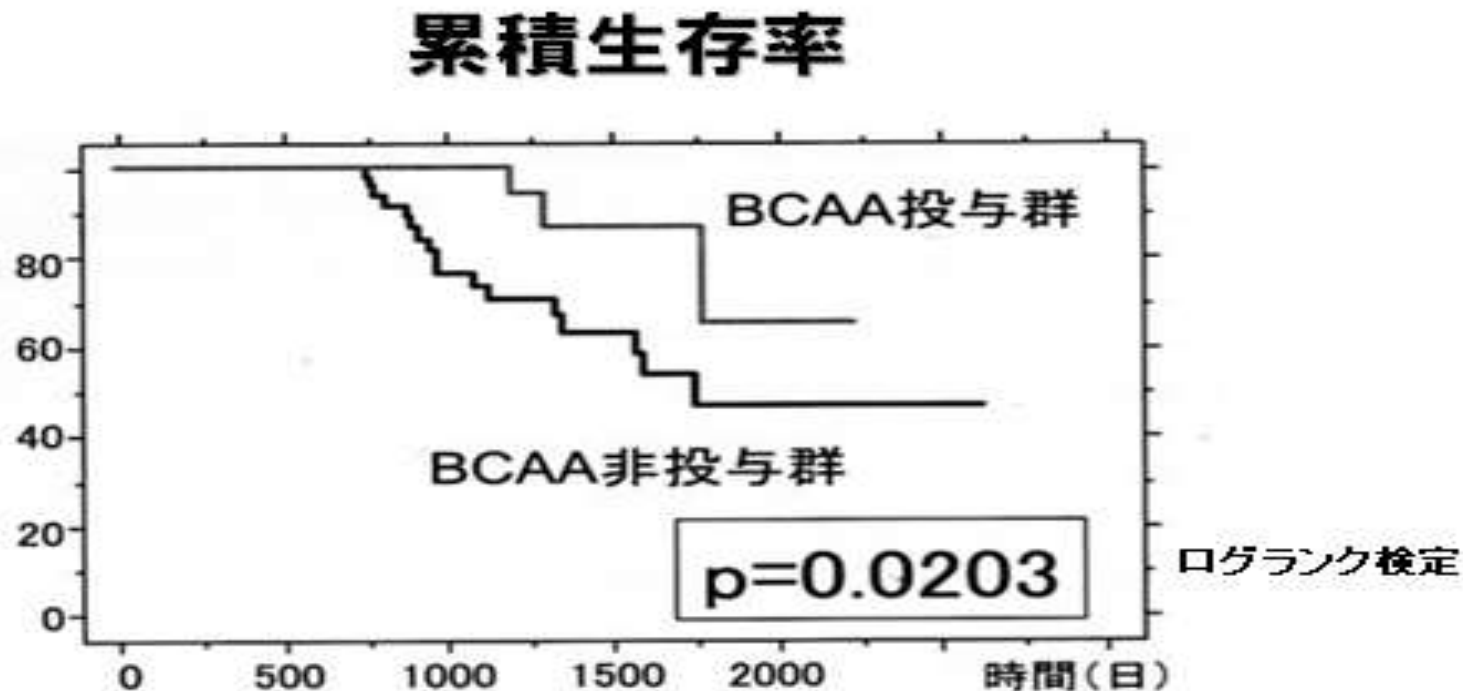
➤ 栄養・運動療法をより効果的に

in body720を用いた検討

チロシン上昇とは

肝発癌後の再発予防としてのBCAA治療

BCAA投与群は肝癌患者の予後を改善・再発抑制効果も



患者背景で肝予備能が低下していたにもかかわらず、BCAA群の累積生存率は有意に改善。さらに、累積他部位再発についても、BCAA群の3回目再発は有意に抑制(p=0.04)。

土谷薫、泉並木、日消誌. 2008;105:808-816

BCAAが手術後の再発を抑制する

Ichikawa K et al, Surg Today. 2013 ;43:720-6

低アルブミン血症を有さない肝硬変症例に対する BCAA治療の有効性の根拠

⇒男性の肝発癌を抑制する

3. $6 \leq \text{Alb} \leq 4.0$ のC型代償性肝硬変患者では
BCAA顆粒（TK-98）投与で肝発癌が抑制傾向



BCAA投与群

Control群

約15M目から
発癌抑制効果

Kobayashi M. et al. J.Gastroenterol. 2008; 43:63-70

肝癌治療後の肝予備能維持（予後改善）としてのBCAA治療

LES (aminoleban EN)がhepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC)治療後の糖代謝を改善

Harima Y et al, Hepatol Res. 2010 ;40:574-84

BCAA がRFA治療後の栄養状態・肝予備能を改善

(aminoleban EN,1年後) Kuroda H et al, J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:1550-5.

(LES) Morihara D et al , Hepatol Res. 2012 Jul;42(7):658-67.

Nishikawa H et al, J Clin Gastroenterol. 2013;47:359-66

BCAA がTACE治療後の肝予備能を改善させる

Nishikawa H et al, World J Gastroenterol. 2012 ;18:1379-84

BCAA がsorafenib治療後の肝予備能/生存率を改善させる

Takeda H et al Hepatol Res. 2013 in press

BCAA が肝移植後の肝予備能を改善させる

Shirabe K,et al Liver Transpl. 2011 ;17:1073-80.

Yoshida R, et al J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012 ;19:438-48

慢性肝疾患の運動・栄養療法の重要性

～ 医師自身が運動・栄養療法を積極的に勧められ様に～

➤ なぜ慢性肝疾患に運動・栄養療法が必要なのか？

糖尿病と肝発癌の現状

糖代謝・インスリン抵抗性

運動・栄養療法の有効性

➤ BCAAの最近の知見

発癌抑制効果

肝がん治療後の肝予備能維持

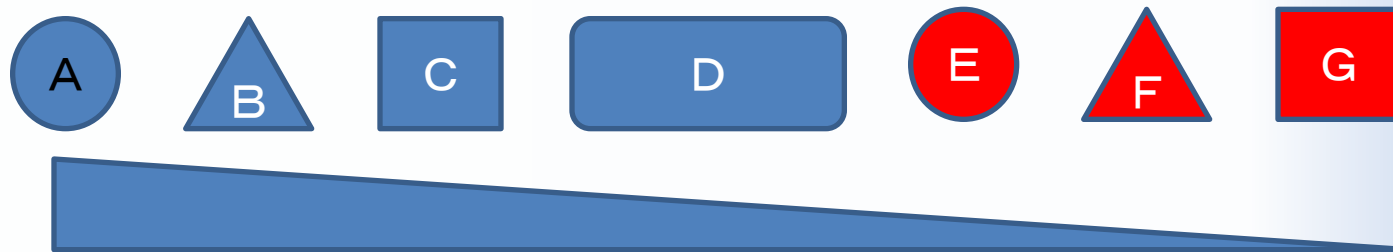
➤ 栄養・運動療法をより効果的に

栄養指導対象の絞りこみ(SNPs, HbA1c)

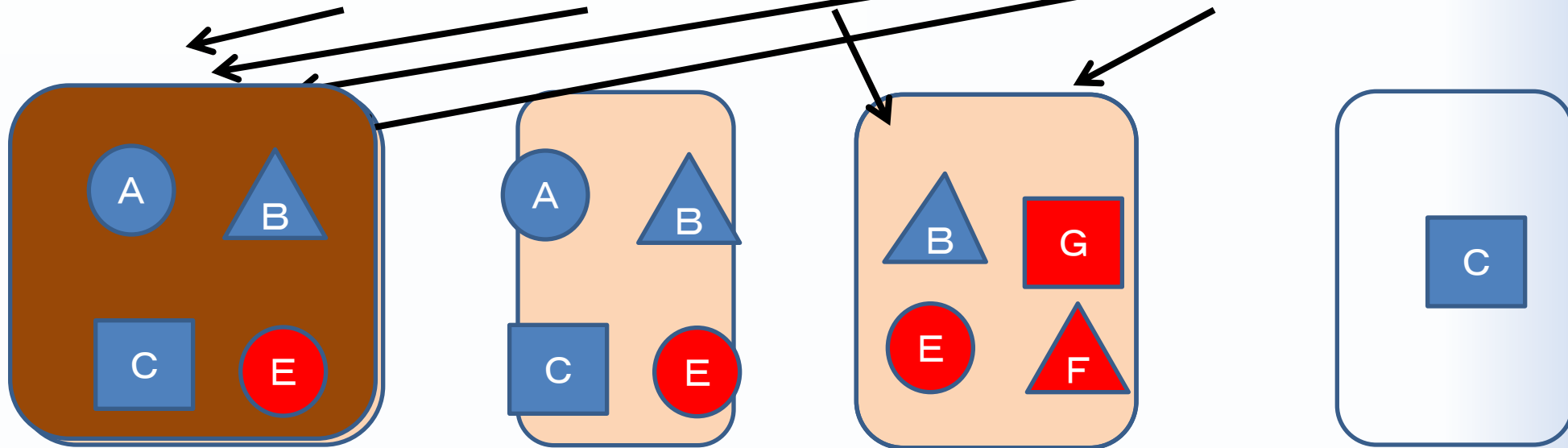
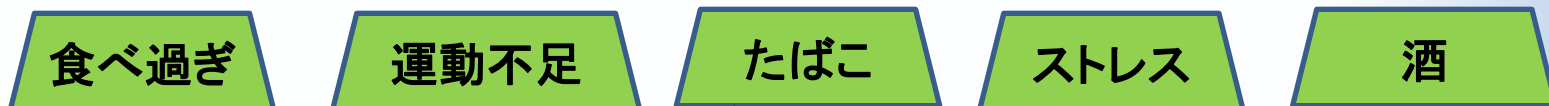
Tyrosine上昇とは

多因子遺伝病タイプ

遺伝因子



環境因子



～DMに関する知見から～

疾患感受性

遺伝子	危険率	役割
TCF7I2	1.4-1.5	膵島やGLP1産生細胞
KCNQ1	1.4-1.5	QT延長syndの原因遺伝子
CDKAL1	1.1-1.2	膵β細胞機能
CDKN2B	1.1-1.2	膵β細胞機能
HHEX	1.1-1.2	膵の初期発生
IGF2BP2	1.1-1.2	インスリン作用に関連？
SLC30A8	1.1-1.2	アミノ酸置換を生じる・・・

他数SNPs (40個以上)

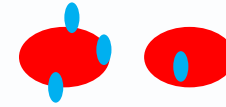
- 
- リスクアレルの保有数が多いほど糖尿病になりやすい
(11個以上 [J Hum Genet.](#) 2009 Apr;54(4):236-41)
 - リスクアレルが多い人を栄養・運動療法を行うことで
糖尿病の発症が防げる *Li et al Plos Medicine 2010*



2型糖尿病を発症を予測することは難しい！！
肝疾患関連遺伝子素因を加えることで絞り込みは？

HbA1cは有用なマーカー？

正常



肝疾患

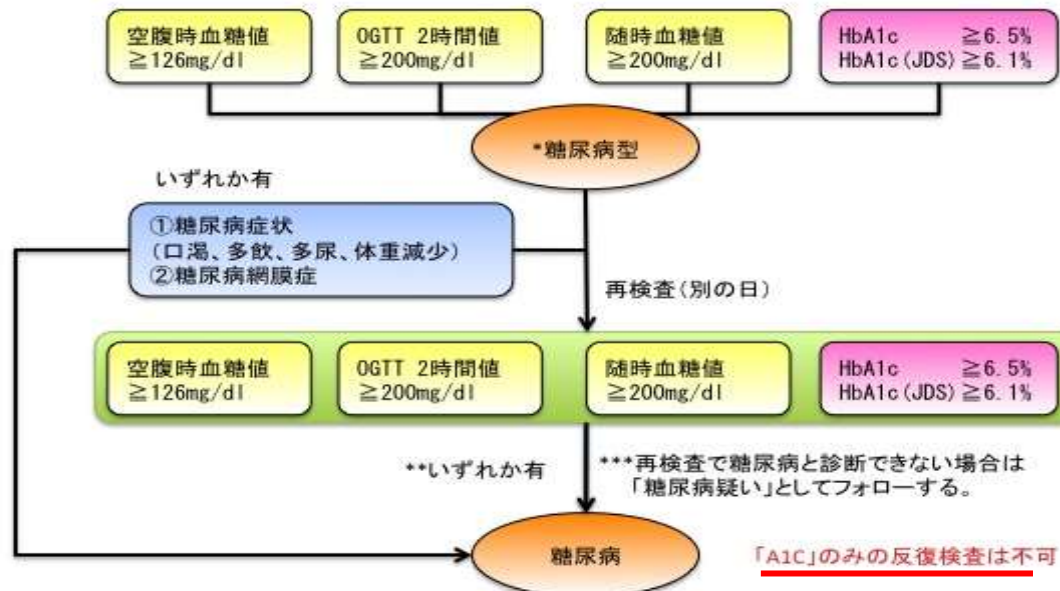


赤血球寿命低下
脾機能亢進・貧血

Under estimate

● 赤血球
● グルコース

新しい糖尿病の診断基準



HbA1cのみでは
診断できない！

HbA1cは合併の
予防マーカー！

グリコアルブミンは
逆に上昇傾向

肝疾患の予防マーカーは？

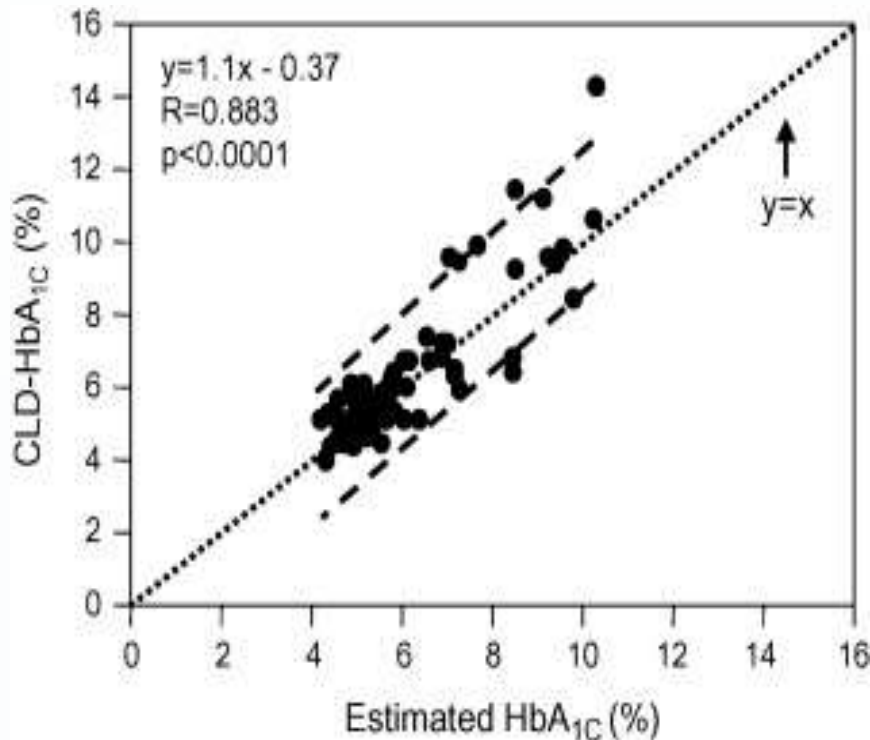
*同日に血糖値とHbA1cの基準を満たした場合には糖尿病とする。

**ただし、初回検査と再検査の少なくとも一方で、必ず血糖値の基準を満たしていることを必要とする。

慢性肝疾患は有用なマーカーは？

chronic liver diseases (CLD)-HbA1c

HbA1c + グリコアルブミン/3

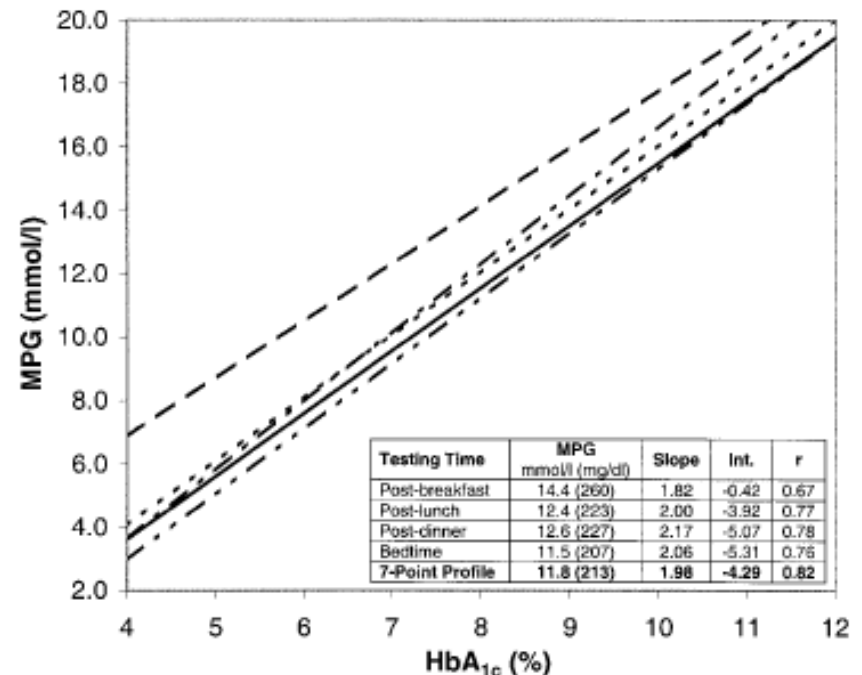


Koga M et al Diabetes Res Clin Pract. 2008;81:258-62

Estimated HbA1c

MPG (mg/dl) / 35.6 + 1.87

MPG = 血糖7検/day の平均値



Rohlfing et al. Diabetes Care 25 (2002) 275-278

LC (liver cirrhosis)-HbA1c : (MeasuredHbA1c + GA/3) x 1/2

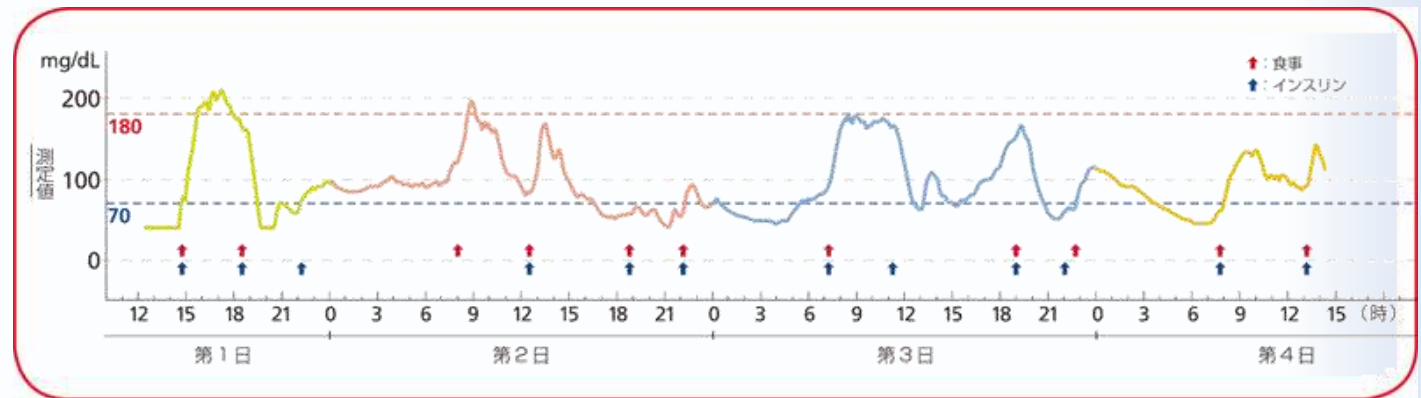
HOMA-IR 高値ほど 肝発癌しやすい

HOMA-IR	Subjects	n	Predictive outcome
>2	Patients with chronic hepatitis C treated with interferon + ribavirin	159	Poor response to antiviral therapy
>2.3	Patients with HCC	226	Recurrence of stage I HCC after curative radiofrequency ablation
>2.5	Patients transplanted for HCV-related liver disease	160	Rapid progression of hepatic fibrosis after liver transplantation
>2.7	Nondiabetic genotype 1 chronic hepatitis C	156	Advanced fibrosis (F3 and F4)
>3	Patients with HCV-related HCC	118	Prognosis for male HCC patients
<3.5	Patients with Child-Pugh A HCV-related liver cirrhosis	104	Low risk of oesophageal varices
>4	Patients with HCV-related cirrhosis and HCC	294	Presence of HCC

Eslam M, et al J Viral Hepat. 2011;18:675-84

持続血糖測定 (CGM : Continuous Glucose Monitoring) システム

夜間の血糖測定が可能



http://www.club-dm.jp/novocare_smile/zoom27-1.php

慢性肝疾患の運動・栄養療法の重要性

～ 医師自身が運動・栄養療法を積極的に勧められ様に～

➤ なぜ慢性肝疾患に運動・栄養療法が必要なのか？

糖尿病と肝発癌の現状

糖代謝・インスリン抵抗性

運動・栄養療法が肝疾患治療の有効性

➤ BCAAの最近の知見

発癌抑制効果

肝がん治療後の肝予備能維持

➤ 栄養・運動療法をより効果的に

栄養指導対象の絞りこみ(SNPs, HbA1c)

Tyrosine上昇とは

C型慢性肝疾患例でもBTRが低下

～チロシン上昇が影響しているが、その意味は不明～

チロシン上昇例よりアルブミン低下 [Suzuki K et al Hepatol Res.;38:2008](#)

F2 21.7%, F3 42.9% チロシン上昇 [Michitaka K et al: Hepatol Res 40: 2010](#)

フェニルアラニンより

フェニルアラニンヒドロキシラーゼ

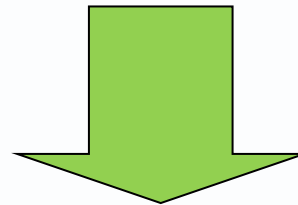
による酵素反応で合成されるのは

仮説

他の2つの異性体は酸化ストレス

が高い場合にヒドロキシルラジカル

の攻撃によって生成する可能性があるのでは？

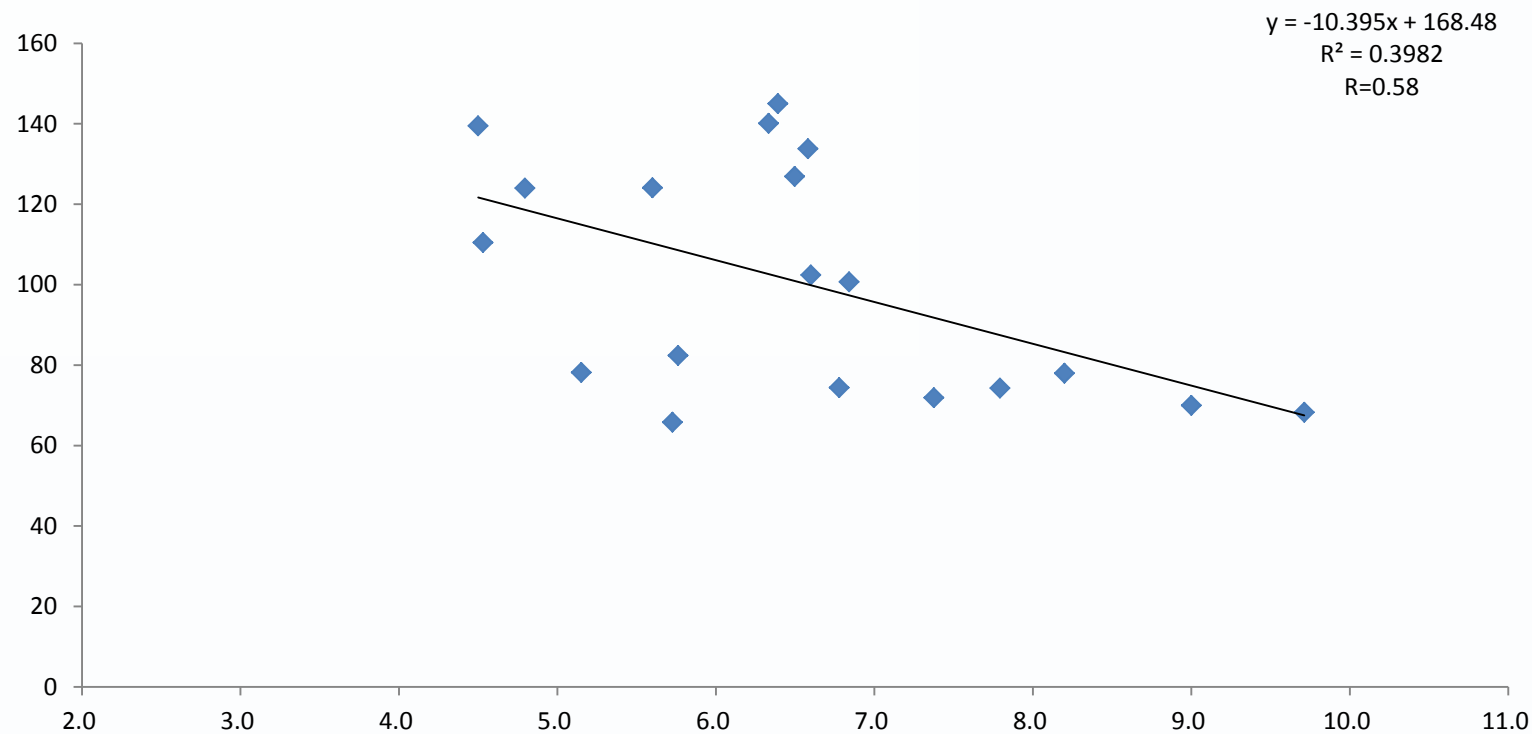


**チロシン上昇は酸化ストレス亢進
状態の一表現型では**

チロシン上昇は酸化ストレス亢進と相関する

チロシン
μmol/l

チロシンのみ上昇例とBTR正常例 n=18



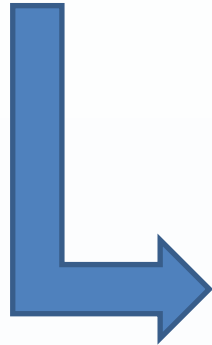
BAP/dROM(抗酸化能)

**BCAA顆粒、糖尿病薬の内服歴のない60歳以上、血小板8万、
アルブミン3.5g/dL以上のC型慢性肝炎患者227症例**

(平均値: 年齢 74.8才 PLT 13.6 /mm³, alb 4.0g/dl,)



12時間絶食後、2回BTRを測定し何れもBCAA<400nmol/mL
or Tyr>100nmol/mL以上を呈した 125例

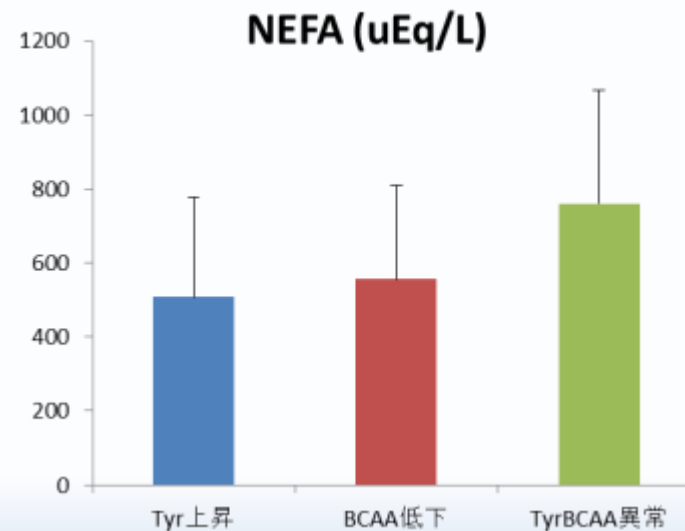
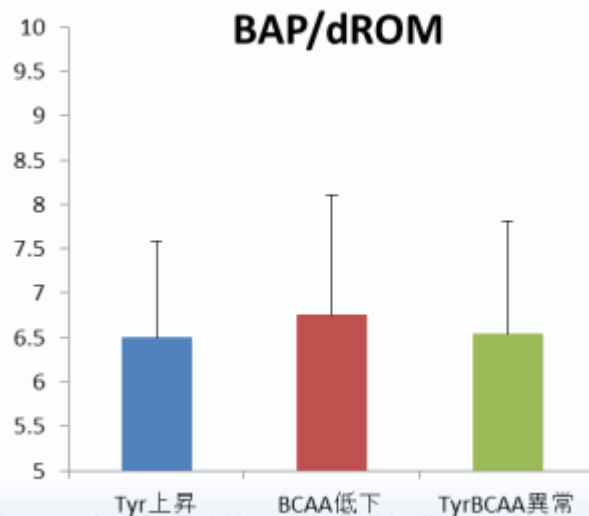
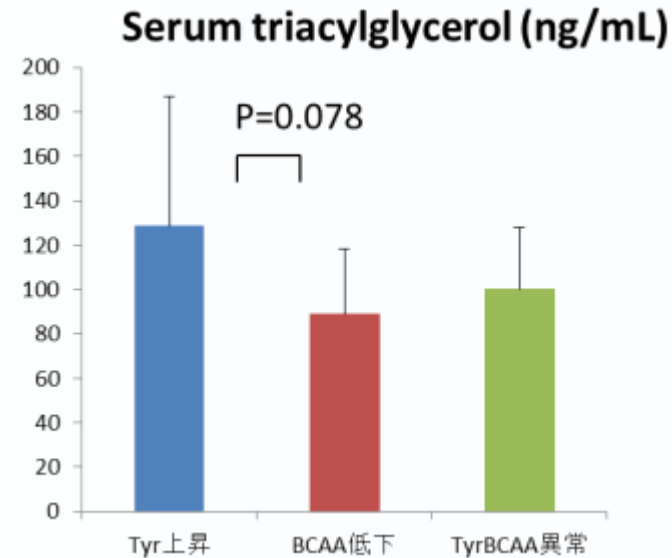
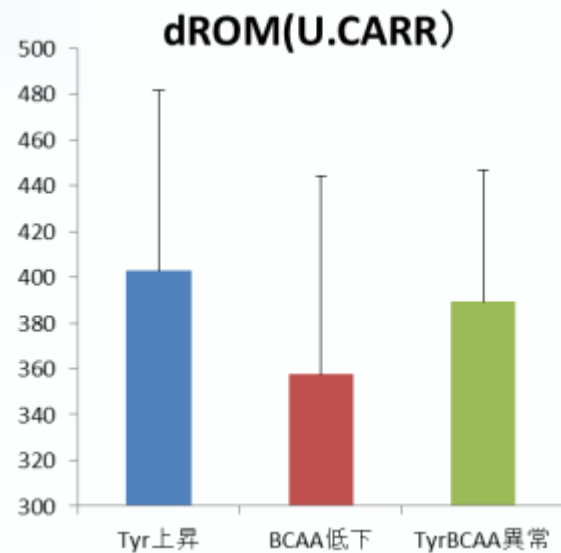


- Tyrのみ上昇 (n=63)
- BCAA低下例 (n=45)
- Tyr・BCAA異常例 (n=17)

チロシン上昇例は過体重・インスリン値上昇が認められる

	Tyr上昇	BCAA低下	TyrBCAA異常
number	63	45	17
Age (years old)	70±9	74±7	70±6.5
Gender (male/female)	34/28	15/30	5/12*
BMI	25±2*	23±2	23±6
White blood cell counts (x102/mm3)	47±15	40±15	40±13
Hemoglobin concentration (g/dL)	13±1	13±1	12±2
Platelet counts (x104/mm3)	13±4	14±15	11±12*
Total Bilirubin (mg/dL)	0.8±0.3	0.7±0.3	1.0±0.3
Albumin (g/dL)	3.8±0.4	3.9±0.4	3.7±0.6*
ALT (IU/L)	44±23	36±17	46±18
AST (IU/L)	50±22	46±17	51±16
ALP (IU/L)	295±79	282±80	363±102
GTP (IU/L)	35±33	30±24	43±17
FBS (mg/dl)	102±21	100±25	100±25
Insulin (μIU/mL)	15±5	11±8	14±7
Tyrosine(nmol/mL)	120±18*	82±12	113±21*
BCAA (nmol/mL)	519±86*	339±33	361±51*
BTR	4.4±0.9	4.2±0.7	3.3±0.9
AFP (ng/dL)	24±65	31±59	43±60
Serum iron(μg/mL)	132±46	136±49	177±59
TSAT(%)	39±16	42±15	53±18
Ferritin (ng/mL)	129±114	125±102	150±100*
Type IV collagen 7s (U/mL)	5.9±1.7	5.9±1.7	7.4±2.0*
P-III-P (U/mL)	0.87±0.23	0.86±0.23	1.0±0.3*

Tyrosine上昇例では酸化ストレスは亢進傾向にある



National Center for Global Health and Medicine

Research Center for Hepatitis and Immunology

Kelly, et al. (2005) J Hum Genet

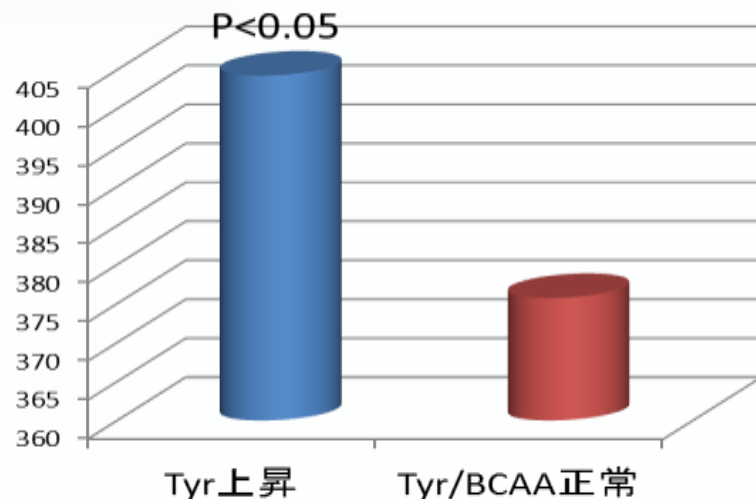
チロシン上昇にはインスリン抵抗性が肥満が関与する

年齢・性別・アルブミン値をmatchさせ Amino acid imbalanceがないHCV症例と比較

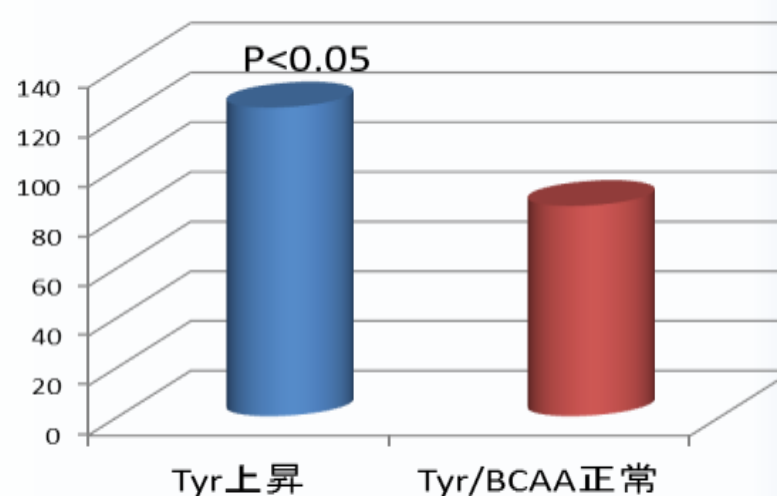
	Tyr上昇	Tyr・BCAA正常	
number	47	50	
Age (years old)	72±8	73±7	
Gender (male/female)	24/23	30/20	
BMI	25±2	23±8	P<.05
White blood cell counts (x102/mm3)	44±13	44±11	
Hemoglobin concentration (g/dL)	13±1	13±4	
Platelet counts (x104/mm3)	13±3	14±4	
Total Bilirubin (mg/dL)	0.8±0.3	0.9±1.0	
Albumin (g/dL)	4.0±0.2	4.0±0.2	
ALT (IU/L)	41±23	46±34	
AST (IU/L)	48±23	46±22	
ALP (IU/L)	295±87	277±71	
GTP (IU/L)	30±26	34±24	
FBS (mg/dl)	104±23	103±14	
Insulin (μIU/mL)	13±7	9.9±9.7	P<.05
Tyrosine(nmol/mL)	118±15	90±10	P<.05
BCAA (nmol/mL)	524±76	463±65	P<.05
BTR	4.47±0.66	5.23±1.07	P<.05
AFP (ng/dL)	6.8±8.9	13±28	
Serum iron(μg/mL)	131±45	141±139	
TSAT(%)	38±14	35±12	
Ferritin (ng/mL)	145±123	97±80	P=0.08
Type IV collagen 7s (U/mL)	5.7±1.6	4.7±1.9	P<.05
P-III-P (U/mL)	0.83±0.21	0.81±0.25	

チロシン上昇には酸化ストレスや脂質異常が関係する

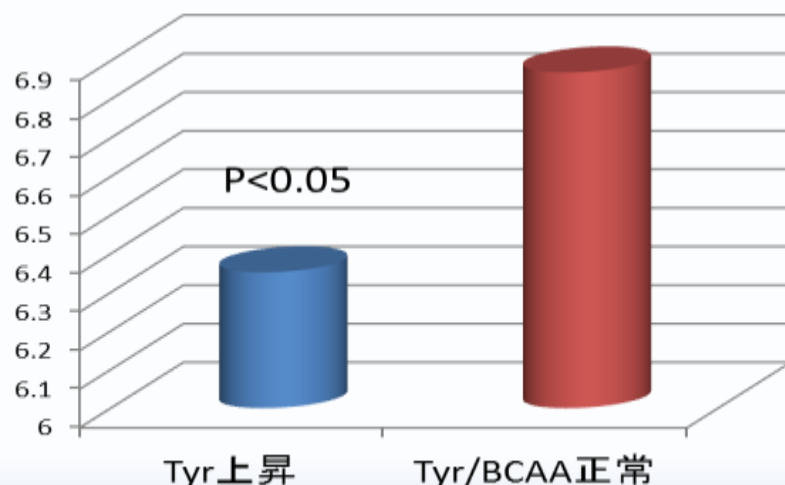
dROM(U.CARR)



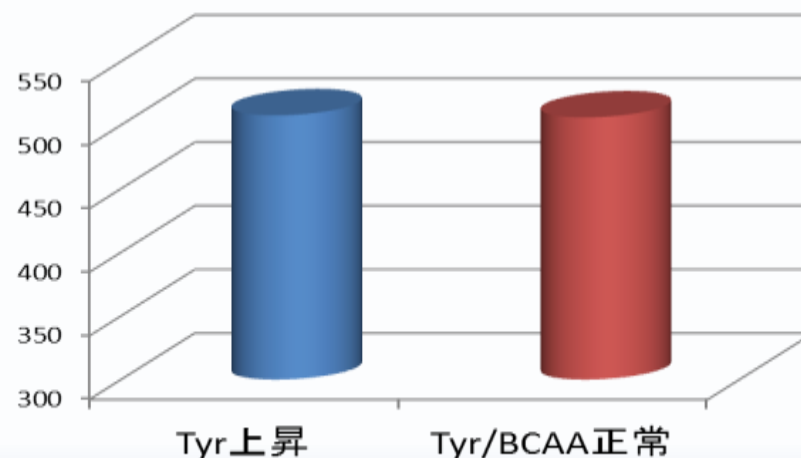
Serum triacylglycerol (ng/mL)



BAP/dROM



NEFA (uEq/L)

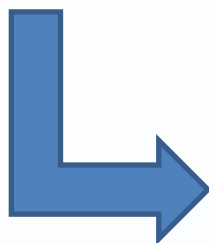


NAFLD/NASHでは BCAAは高値になる

BCAA顆粒、糖尿病薬の内服歴のないNAFLD/NASH 52例



1年間以上、栄養指導に通院可能であった24名（肝硬変3例）



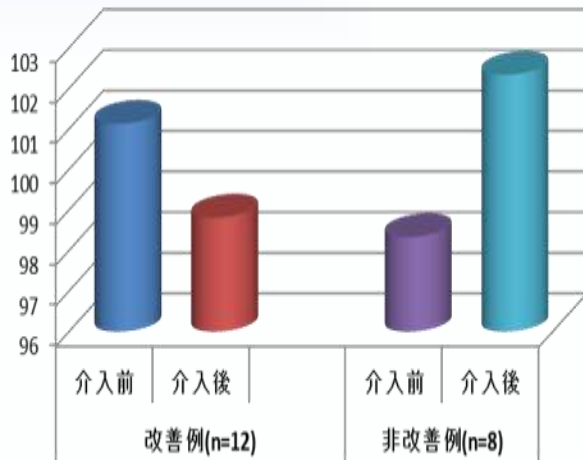
- Tyrのみ上昇 (n=6)
- BCAA低下例 (n=0)
- Tyr・BCAA異常例 (n=0)

12時間絶食後、2回BTRを測定し何れもBCAA<400nmol/mL or Tyr>100nmol/mL以上

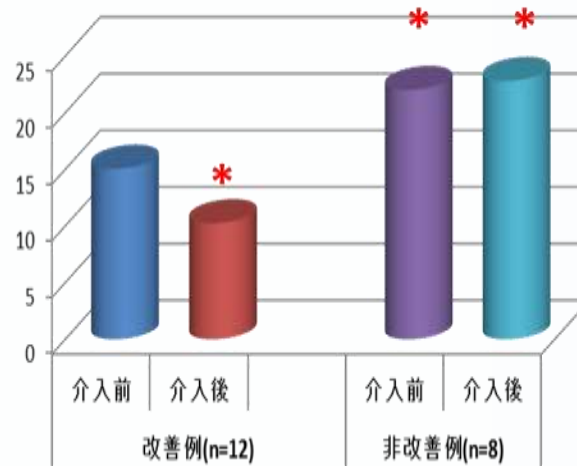
	介入前	介入後	p Value
number	24	24	
Age (years old)	50.1±13.0	51.8±13.5	
Gender (male/female)	18:06	18:06	
White blood cell counts (x10 ² /mm ³)	64.5±19.4	63.0±19.2	
Hemoglobin concentration (g/dL)	15.0±1.4	14.6±1.2	
Platelet counts (x10 ⁴ /mm ³)	20.7±7.9	19.4±7.5	
Albumin (g/dL)	4.4±0.5	4.4±0.5	
ALT (IU/L)	92±66	42±25	p<0.01
AST (IU/L)	73±79	36±17	p<0.05
ALP (IU/L)	267±93	265±109	
GTP (IU/L)	97±88	55±40	p<0.01
Triglyceride (mg/dl)	135±66	140±72	
LDL Cholesterol (mg/dl)	122±32	122±44	
FBS (mg/dl)	101±11	100±11	
Insulin (μIU/mL)	17.7±9.8	13.9±9.6	p=0.064
Homa IR	4.3±2.4	3.4±2.6	p=0.075
Type IV collagen 7s (U/mL)	5.3±2.5	4.6±1.4	p=0.058
P-III-P (U/mL)	0.7±0.3	0.6±0.2	
Serum iron(ng/mL)	122±41	122±44	
TSTA(%)	35±11	35±12	
Ferritin (ng/mL)	243.±130	175±95	p<0.05

改善例では、インスリン抵抗性やBCAAsの低下が確認される

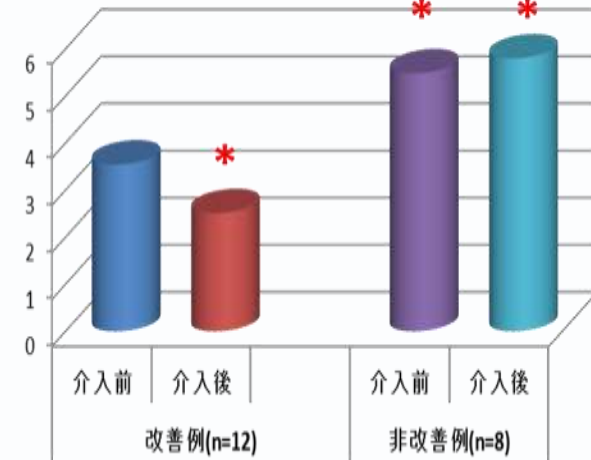
FBS



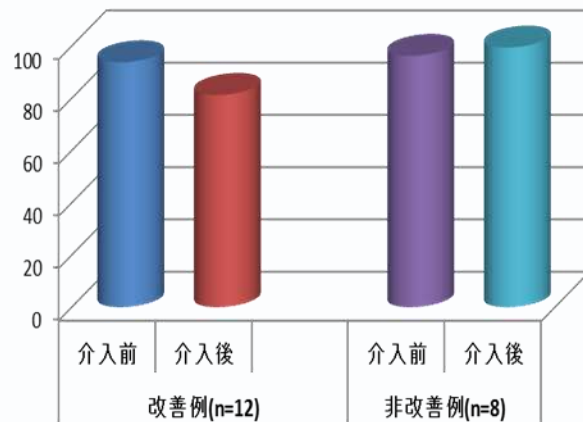
IRI



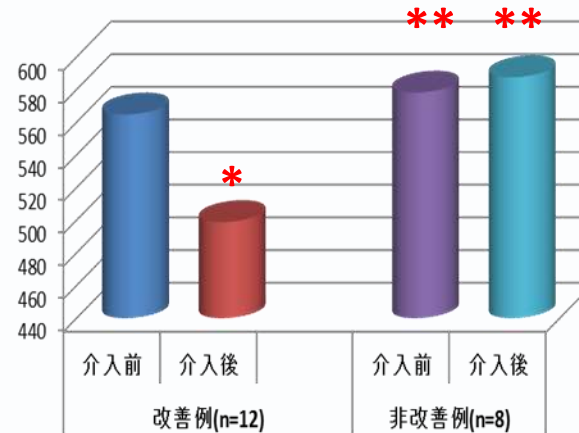
HOMA IR



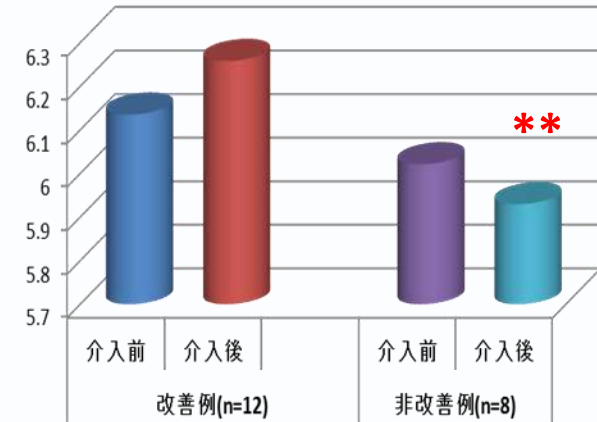
Tyr



BCAA



Tyr/BTR



* : 改善例介入前に対する変化 (p<0.05)

** : 改善例介入後に対する変化 (p<0.05)

Short Summary

- ✓ C型慢性肝疾患のチロシン上昇は、インスリン抵抗性や酸化ストレス亢進の指標になる可能性がある
⇒ 早期の栄養指導の対象
- ✓ 脂肪肝症例では、BCAA高値症例が多く存在し、体重改善とともに、BCAA低下と酸化ストレスマーカーの改善が確認される
⇒ 脂肪肝でのBCAA製剤に利用効果は??

栄養状態の判断(1)

～栄養アセスメント/体組成計～

- 身体測定 体重、体脂肪量、筋肉量、体水分量、体細胞重量の計測



明確な適正体重や内臓脂肪測定(簡易)でき、治療目標やdietの効果が判定できる → **継続**させる為のtoolとして有効では？

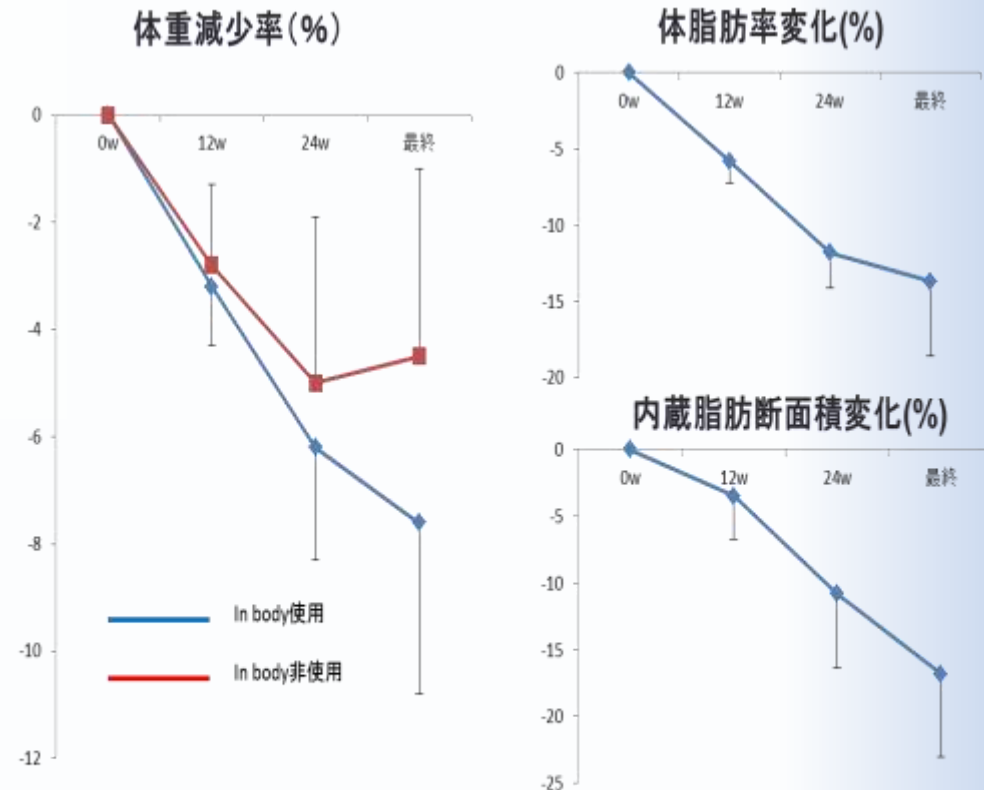
In body を使用することで 有意な体重減少が得られる

In body 使用群の体重組成計

	男性(n=25)	女性(n=15)
年齢	47.9±2.2	60.3±1.6
体重(kg)	72.1±1.7	61.3±2.0
BMI (kg/m ²)	25.9±0.3	25.8±0.7
体脂肪率(%)	28.5±1.0	35.7±0.9
骨格筋量(kg)	28.7±0.7	20.8±0.4
内臓脂肪断面積	126.0±6.1	110.9±7.0
体重調整(kg)	-9.3±0.9	-9.7±1.5
脂肪調整(kg)	-10.9±1.0	-10.6±1.4

- ✓ 平均観察期間 14.3 months in body施行期間 1.89 month/1回
- ✓ In body使用例(n=40)で継続通院中は、36例(repeat率は90%)
- ✓ in body非使用例(n=18)で継続通院中は12例(repeat率は66%)

In body 使用/非使用別の経時的変化



20%以上減少者 2人を含む 増加者は3人(30%) 全て3%未満
減少者はIn body施行間隔が短い傾向あり

痩せる為に、低GI(glycemic index)食は?? GL(glycemic load) とは?

植物性由来の蛋白質と低糖質・高蛋白質になるほど心血管死は減少

Fung TT, et al. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med* 153: 289–298.2010

低炭水化物＋高脂肪・蛋白を20年継続しても心臓病のriskは上昇しない

Halton TL et al. Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 355,2006

低炭水化物食を続けると、死亡リスクが増える

Noto H et al, Low-Carbohydrate Diets and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies *PLoS ONE*, 8(1), e5503025-Jan-2013

炭水化物制限の方が総カロリー制限より減量効果が大きいと言えない

Shai I et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008;359:229-41

Comparison of Weight-Loss Diets with Different Compositions of Fat, Protein, and Carbohydrates Sacks FM, et al : *N Engl J Med* 360: 859, 2009

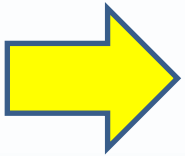
矛盾??

日本での長期予後は不明（糖尿病学会は推奨していません）

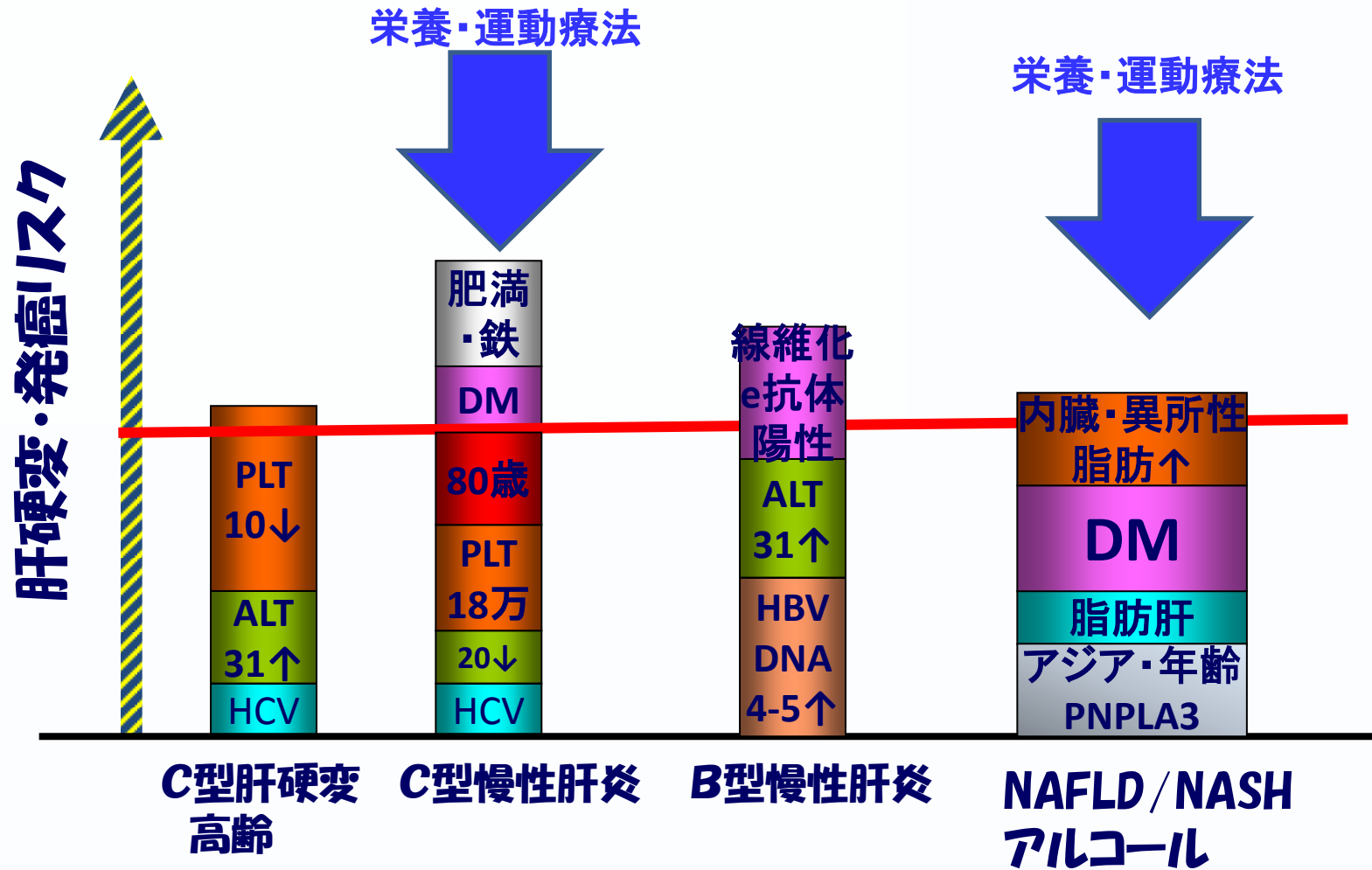
炭水化物制限やその他の栄養素によって結果が異なる

GI値(糖に変わるSpeed)よりもGL(血糖負荷＝炭水化物量)

GI値80の白米・うどん・にんじんGL値 30/45/7)



慢性肝障害に耐糖能異常の合併を考慮し、 年齢と併せて発癌リスクを考えることが重要



肝炎・免疫研究センター

ご清聴ありがとうございました

