

氏名 (本籍)	寺 倉 陽 一 (岐阜県)		
学位の種類	博 士 (医学)		
学位授与番号	甲第	841	号
学位授与日付	平成 23 年 3 月 25 日		
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学位論文題目	Indirect calorimetry and anthropometry to estimate energy metabolism in patients with liver cirrhosis		
審 査 委 員	(主査) 教授 惠 良 聖 一		
	(副査) 教授 永 田 知 里	教授 清 島 満	

論文内容の要旨

蛋白エネルギー低栄養状態は肝硬変患者の予後や生活の質を悪化させ、エネルギー代謝の指標である呼吸商が 0.85 以下の患者では、特に有意に予後不良である。また、呼吸商の低下した患者への Late evening snack (LES) 施行によって、呼吸商・肝機能や生活の質の改善が報告され、さらにアメリカ、ヨーロッパそして日本の栄養ガイドラインでも推奨されている。しかし、呼吸商の測定には間接カロリーメーターという費用のかかる特殊な機械が必要であるため、日常臨床で広く一般に行えない。そのため、呼吸商の代替となりうるパラメータが必要とされているので検討を行った。

【方法】

岐阜大学医学部附属病院消化器内科入院中の肝硬変患者 44 例を対象とした。年齢は平均 66 歳 (38-83)、男性 28 例、女性 16 例。肝硬変の病因としては、HBV が 1 例、HCV が 33 例、アルコール性が 6 例、その他の病因によるものが 4 例であった。また肝硬変の予備能としては、Child-Pugh 分類において、Child A が 16 例、Child B が 19 例、Child C が 9 例であった。入院時、肝細胞癌を合併していた患者は 27 例 (61%)、また分岐鎖アミノ酸製剤を内服していた患者は 16 例 (36%) であった。検査前夜 18 時の夕食後より絶食とし、検査当日午前 7 時から 9 時の安静臥床時に間接カロリーメーターを用いて呼吸商を測定した。また同時に各種血液検査 (血算、アルブミン、総ビリルビン、総コレステロール、プロトンビン時間、遊離脂肪酸、分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比など) を行い、さらに熟練した管理栄養士により、身長、体重、body mass index (BMI)、arm circumference (AC)、triceps skinfold thickness (TSF)、arm muscle circumference (AMC) を測定した。なお、AC、TSF、AMC の各身体計測値については、Japanese Anthropometric Reference Data (JARD 2001) をもとに、性別・年齢別に中央値を 100% とするパーセント表記で記録した。以上のパラメータについて単回帰分析を行い、相関性を検討した。さらに、受信者動作特性 (ROC) 解析を用いて呼吸商が 0.85 となるカットオフ値を検討した。

【結果】

- (1) 呼吸商は肝機能の悪化と相関して有意に低下が認められた。
- (2) 肝細胞癌の合併及び分岐鎖アミノ酸製剤の内服の有無と、呼吸商の間には相関が認められなかった。
- (3) 呼吸商に対し、%AC ($r^2=0.204$, $p=0.0021$)、%AMC ($r^2=0.178$, $p=0.0043$) に正の相関が認められたが、%TSF との相関は認められなかった。その他、今回の検討では血液学的パラメータや他の身

体計測値と呼吸商の間には有意な相関が認められなかった。

(4) 予後の指標となる呼吸商 0.85 に対する各々のカットオフ値は、%AC 95, %AMC 92 であった。

(5) 重回帰分析により、呼吸商 $=0.0019 \times (\%AC) - 0.0134 \times (\text{Child-Pugh score}) + 0.7791$ の計算式が得られた。

(6) %AC=95, %AMC=92, あるいは回帰式より得られた呼吸商で患者を層別化し累積生存率を算出したところ、%AC, 回帰式についてのみ有意差が認められた。

【考察・結語】

肝臓は全身のエネルギー代謝において中心的な役割を担っている。そのため、蛋白エネルギー代謝異常は肝硬変患者にとって予後に影響する重要な問題であることが報告されている。間接カロリーメーターで測定される呼吸商は、肝硬変患者のエネルギー栄養状態を評価可能であり、その予後予測するのに有用なマーカーである。しかし、間接カロリーメーターという特殊で高価な機器を用いる必要があり、代替マーカーの検索のため本研究が計画された。呼吸商との相関は、%AC, %AMC で認められたが、%TSF との相関は認められなかった。%AC 及び%AMC は全身の骨格筋量を反映し、%TSF は全身の脂肪量を反映していると考えられるが、このことより、肝硬変患者においてはエネルギー代謝の点で、脂肪量の低下より筋肉量の低下の方がより重要であることが示唆された。また AC は身体計測マーカーであるが、身体計測方法の標準化により検査者間での誤差を最小にすることが報告されており、その点でも AC は客観性の高い指標と考えられた。さらに、%AC 及び Child-Pugh score により計算される重回帰式も、呼吸商の代替としての指標として用いられることが示された。以上より実地臨床では、これら 2 項目を指標として用いるのが推奨されると考えられた。なお、今回の研究では各種血液検査と呼吸商の相関が認められず、血液検査における有用なマーカーは検出されなかった。

%AC は、エネルギー栄養状態の指標である呼吸商の代替マーカーとなりうることが示唆された。各種ガイドラインでは、呼吸商が 0.85 未満では LES 導入を推奨しているが、本研究の結果より、呼吸商 0.85 未満に相当する%AC 95 未満の患者においても、その栄養状態の改善を目的に LES 導入を行うことの有用性が示唆され、実際の臨床試験で検証する必要がある。

論文審査の結果の要旨

肝硬変患者の低エネルギー栄養状態は予後不良因子であり、非蛋白呼吸商が指標となる。このため非蛋白呼吸商は肝硬変診療ガイドラインに取入れられているが、その測定には特殊な機器を要し、一般医療機関で用い得る代替マーカーが求められてきた。申請者 寺倉陽一は、肝硬変患者におけるエネルギー低栄養状態の指標として呼吸商に代わり、%AC が使用しうることを、患者の生存率が%AC によって層別化されることを明らかにした。これらの知見は、肝臓病学、臨床栄養学に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Yoichi Terakura, Makoto Shiraki, Kayoko Nishimura, Junpei Iwasa, Masahito Nagaki, and Hisataka Moriwaki: Indirect calorimetry and anthropometry to estimate energy metabolism in patients with liver cirrhosis.

Journal of Nutritional Science and Vitaminology 56, 372-379 (2010).