

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 山田 一樹
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 568 号
学位授与の日付 平成 26 年 3 月 24 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 Low fat intake is associated with pathological manifestations and poor recovery in patients with hepatocellular carcinoma
(肝細胞癌患者の脂肪摂取量の減少は、病的徴候や治療からの回復の遅れと関連する)
論文審査委員 主査 教授 若井 俊文
副査 教授 味岡 洋一
副査 教授 青柳 豊

博士論文の要旨

(背景) 肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma: HCC) 患者における肝予備能は、解剖学的な腫瘍進展度と同等の影響を生存予後に与える。蛋白エネルギー低栄養状態 (Protein-energy malnutrition : PEM) に陥ると予後が悪化するため、PEM を回避するための栄養学的な介入が重要だが、異化亢進や肝性脳症の併存がその継続を困難にする。また、脂肪消費量の増加は、脂肪酸化や安静時エネルギー消費量 (Resting energy expenditure : REE) の増加と関係する。申請者らは PEM、潜在性肝性脳症 (Minimal hepatic encephalopathy : MHE)、治療からの回復の点から自宅と院内での食事摂取内容を評価し、栄養学的介入の重要性について示す。

(方法) 肝細胞癌患者 35 名が参加した。入院日には、食事の前後を記録したデジタルカメラとアンケートから、栄養師が自宅での食事摂取量を計算した。また、MHE を診断するための Neuropsychiatric test (NP test) ならびに体組成分析を行った。分子鎖アミノ酸製剤は外来のものを継続した。

入院翌日 (D1) に窒素出納と非蛋白呼吸商 (Non-protein respiratory quotient : npRQ) を計測し、治療前日 (D4) にも窒素出納、npRQ を測定し、NP test を行った。REE は尿中窒素、酸素消費量 (VO₂)、二酸化炭素排出量 (VCO₂) から算出し、基礎エネルギー消費量 (BEE) は Harris-Benedict の式から算出した。PEM は npRQ が 0.85 以下かつ窒素出納が負の場合と定義した。

治療侵襲からの回復スピードを標準化するため、入院時のプロトロンビン時間 (PT-INR) と治療終了後にとった最低値 (nadir) から減少率を算出し、nadir 後の入院期間を減少率で除して回復の速さと定義した。

(結果) 自宅での平均摂取カロリーは 1977 ± 513 kcal/日であった。窒素出納の平均は -2.1 ± 4.5 g/dl で負の傾向であり、npRQ (D1) の平均が 0.83 ± 0.061 であったことと合わせ、PEM 状態の被検者が多かった。院内平均摂取カロリーは自宅より減少傾向であったが (1834 ± 290 kcal/日、 $p = 0.061$)、npRQ (D4) の平均は 0.86 ± 0.075 と改善していた ($p = 0.0032$)

REE、BEE から計算したエネルギー必要量は、それぞれ $1940 \pm 385 \text{kcal}$ 、 $1860 \pm 281 \text{kcal}$ で、両者に 10% 以上の差があるのは 15 例であった。21 例に BCAA 製剤が処方されていたが、窒素出納や npRQ (D1) に差は見られなかった。MHE 陽性例は陰性例より高齢患者が多く (77.2 ± 1.9 vs 67.0 ± 8.0 歳、 $p = 0.0081$) npRQ (D1) が低い傾向であった (0.78 ± 0.027 vs 0.84 ± 0.062 、 $p = 0.082$)

自宅でのエネルギー摂取量に対する脂肪の割合が npRQ (D1) と相関傾向であり ($p = 0.11$ 、 $r = 0.28$) その自宅と院内との差は、npRQ の差 (npRQ (D4-D1)) と相関した ($p = 0.014$ 、 $r = -0.41$)

また、MHE 陽性例において陰性例より少なく ($18.9 \pm 3.8\%$ vs $23.6 \pm 4.2\%$ 、 $p = 0.024$) 陽性例と同じ 70 歳以上に限っても同様であった ($vs 24.0 \pm 4.6\%$ 、 $p = 0.040$)

PT-INR は治療 5.8 ± 5.1 日後に $5.8 \pm 3.8\%$ 減少した。回復の速さは npRQ (D4-D1) と負の相関を示し ($p = 0.0002$ 、 $r = -0.73$)、nadir 後の入院期間は入院後に npRQ が低下した例で明らかに長かった (175 ± 75 日 vs 40 ± 59 日、 $p = 0.0006$) 回復の速さを独立変数として重回帰分析を行い、npRQ (D4-D1) が唯一の説明変数として選ばれた。

(考察) 多くの被検者の入院時の窒素出納が負であることや、npRQ (D1) が 0.85 以下であること、5 例が MHE 陽性と診断されたことから、PEM は入院時にすでに存在しており、入院前からの栄養学的介入が必要と考えられる。REE に基づいて算出されたエネルギー必要量が BEE に基づいたそれと 10% 以上異なる例が 44% 以上にもものぼった一方、PEM が存在しているにもかかわらず、REE に基づいて算出されたエネルギー必要量と自宅の総エネルギー摂取量との明らかな差はなかった。これは、肝硬変による栄養素の利用や吸収の障害が影響している可能性が考えられ、npRQ を用いて適切な 1 日のエネルギー摂取量が決定されるべきである。

申請者らが NP test の 70 歳以上の正常対照を既存の回帰直線から見積もったため、老化の影響を排除できないが、MHE 陽性患者は総じて npRQ が低く、MHE の発症に肝予備能の低下が関与していることが考えられる。また、脂肪摂取量が減少すると治療侵襲からの回復が遅れ、自宅と院内の食事における脂肪の割合の差と関連して npRQ が変化したこと、糖質やタンパク質の代謝が適切に働かない肝硬変患者においては、入院前から 1 日総エネルギー量に対し 20~30% とされる適切な量の脂肪を摂取してもらうことで、肝細胞癌に対する侵襲的治療の前に PEM や MHE の状態を改善できるかもしれない。

(結論) PEM は肝細胞癌患者において一般的に存在する徴候であり、また、エネルギー状態は日々の食事によって速やかに変化して、さまざまな臨床的徴候や侵襲的治療からの回復に影響する。これらは、特に脂肪摂取量に対する自宅と院内での栄養学的介入が、肝細胞癌治療で重視されるべきであることを示唆している。異化が亢進し、栄養素が適切に利用されない肝硬変患者では、MHE や npRQ、窒素バランスを含んだ栄養学的評価に基づいた栄養介入が行われるべきである。

審査結果の要旨

肝細胞癌患者における肝予備能は、解剖学的な腫瘍進展度と同等の影響を生存予後に与える。蛋白エネルギー低栄養状態 (PEM)、潜在性肝性脳症、治療からの回復の点から自宅と院内での食事摂取内容を評価し、栄養学的介入の重要性について示す。肝細胞癌患者 35 名を対象とした。窒素出納と非蛋白呼吸商 (Non-protein respiratory quotient : npRQ) を計測し、治療前日 (D4) にも窒素出納、npRQ を測定し、NP test を行った。PT-INR は治療 5.8 ± 5.1 日後に $5.8 \pm 3.8\%$ 減少した。回復の速さは npRQ (D4-D1) と負の相関を示し ($p = 0.0002$ 、 $r = -0.73$)、nadir 後の入院期間は入院後に npRQ が低下した例で明らかに長かった (175 ± 75 日 vs 40 ± 59 日、 $p = 0.0006$) 回復の速さを独立変数として重回帰分析を行い、npRQ (D4-D1)

が唯一の説明変数として選ばれた。PEM は肝細胞癌患者において一般的に存在する徴候であり、また、エネルギー状態は日々の食事によって速やかに変化して、さまざまな臨床的な徴候や侵襲的治療からの回復に影響する。

PEM および潜在性肝性脳症に対する栄養学的介入の重要性について NUTRITION JOURNAL に誌上発表しており、学位論文として価値のある研究成果であると判断した。