

論文名 : Low fat intake is associated with pathological manifestations and poor recovery in patients with hepatocellular carcinoma (要約)

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 山田 一樹

(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(VO<sub>2</sub>)、二酸化炭素排出量(VCO<sub>2</sub>)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 $1977 \pm 513$  kcal/日であった。窒素出納の平均は  $-2.1 \pm 4.5$  g/dlで負の傾向であり、npRQ(D1)の平均が $0.83 \pm 0.061$ 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( $1834 \pm 290$  kcal/日、 $p = 0.061$ )、npRQ(D4)の平均は $0.86 \pm 0.075$ 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 $1940 \pm 385$  kcal、 $1860 \pm 281$  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( $77.2 \pm 1.9$  vs  $67.0 \pm 8.0$ 歳、 $p = 0.0081$ ) npRQ(D1)が低い傾向であった( $0.78 \pm 0.027$  vs  $0.84 \pm 0.062$ 、 $p = 0.082$ ) 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 $5.8 \pm 5.1$ 日後に $5.8 \pm 3.8\%$ 減少した。回復の速さはnpRQ

## 【別紙2】

(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 ( $175\pm 75$ 日 vs  $40\pm 59$ 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が変化したことから、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、さまざまな臨床的な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。