

肝臓根治療法とBCAA ～術前後の栄養療法と肝臓再発～

(司会) 兼松 隆之 花崎 和弘
(長崎大学大学院) (高知大学)
(移植・消化器外科) (外科学講座外科1)

渡會 伸治 土師 誠二
(横浜掖済会病院) (近畿大学医学部)
(消化器病センター) (外科学)

(発言順)



(2009年6月6日 兵庫県伊丹シティーホテルにて)

兼松 今日はお忙しい中、お集まりいただきましてありがとうございました。本日は肝臓外科を専門にしておられます三人の先生方に「肝臓根治療法とBCAA～術前後の栄養療法と肝臓再発～」というテーマでお話しいただきたいと思っております。生体に侵襲を加えるという外科手術は生体の defence mechanism として栄養状態は大事な因子の一つということになります。そのような中で最近、肥満や耐糖能異常と肝臓

癌、それからBCAA顆粒製剤による肝機能の改善、あるいは肝臓癌の抑制といったことが報告されるようになってまいりました。外科医もこのような点については注目を始めているところではないかと思っております。

● 肝臓外科と栄養療法のいま

兼松 今日の座談会では最初に肝臓外科における栄養療法の現在の考え方、あるいは実際に



(兼松 隆之 先生)

臨床上どういう点に注意を払っているかということから話を始めていただきたいと思えます。まず、花崎先生いかがでしょうか。

花崎 最初に肝切除をしたときに栄養療法が必要だということをおっしゃった先生といえますと、Fan先生の『New England Journal of Medicine』に載った有名な論文があります。そのとき初めて肝切除したとききちんとカロリーを入れて栄養療法をしたほうが術後の合併症が少なく短期手術成績もいいという報告がありました。それまでは漠然としていたといえますか、本当に栄養療法をしっかりとやるべきかどうかわからなかった部分も多々あったと思います。それがこの論文によってようやくエビデンスとしてでてきたといえると思います。そして何より肝細胞癌患者さんには肝硬変を合併している方が多いものですから、栄養状態の中でも特に蛋白の低下が著明な人が多いですし、アルブミンも低下していますし、栄養状態を改善して術後の感染症

対策、および免疫機能低下に対する対策をしっかりとするということは大事ではないかと考えています。

兼松 先生がおっしゃる栄養状態を改善するということは、一般的な栄養と考えてよろしいですか。

花崎 はい。特に肝臓外科においてはアルブミンを中心に評価しながら対策を考えているのが現状だと思います。

兼松 渡會先生、ご意見お願いします。

渡會 大体同じですが、少し違うところはFan STのデータというのは術前、術後、1週間ですね。非常に短い時間でBCAAにdextroseとか脂質をプラスして一緒に混ぜたものを使って感染症の合併が減って、利尿剤の投与量が減り、ICGも悪化しなかったという素晴らしいデータでした。われわれもそれを真似してやっていますが、その特徴は早期経腸栄養を導入していることだと思います。多変量解析をやって手術する前のICGとアルブミンと肝切除率と年齢で判別式を作り、その値がある一定以下になった場合に感染性の合併症が増えるというデータがあったものですから、それを使って予防的に肝切除の術中に経腸栄養チューブを入れてエレンタールを用い、早期に通常翌日から経腸栄養を行います。その結果、感染性の合併症が減ったというデータが得られたので、できるだけ早く腸を動かすことを主眼において、肝切除の際に経腸栄養をやっております。

兼松 Bacterial translocationということも考えてですか。

渡會 理論的にはそうですが、実際にそれは証明できなかったです。

兼松 土師先生、いかがでしょうか。

土師 肝切除における栄養療法の導入目的ですが、合併症の抑制というのを目的に栄養

療法を導入しています。日本静脈経腸栄養学会誌にも書きましたが、正常肝の患者さんで小範囲の肝切除であればもともと栄養状態もいいわけですし、そのような患者さんに栄養療法というのは取り立てて必要ないという方針ですが、肝硬変があって、なおかつ栄養不良がある、肝硬変の栄養不良というのは通常の栄養不良と違って特に蛋白代謝異常が主体です。それがでている患者さんに対してまずは栄養療法の必要があるというのが一般的な考えだと思います。また、われわれは正常な肝臓であっても大侵襲手術になる場合、術後免疫能の低下が起きますので、immuno-nutrition、免疫栄養療法というのを導入しまして、それを使うかたちで栄養管理を進めています。この場合は術前に栄養状態の良し悪しに関係なく、immuno-nutritionを行っています。

兼松 今の肝臓外科においては肝機能が非常に悪い人、肝硬変の非代償性のものを扱うということはほとんどないですね。そうしますと比較的肝機能のいい、Child-Pugh分類でいくとAか、Bのところ、このようなときに術前栄養療法、特にBCAAを投与するというようなことが必要なかどうか。この点ではいかがでしょうか。

土師 小範囲の肝切で正常肝の場合であれば、基本的に栄養療法が必要かといいますと、合併症抑制に関しては必要でないでしょう。なぜなら合併症の発生は少ないからと考えています。ただし、葉切除のような大きな手術の場合、合併症が減ったとはいえ、各施設のデータをみますと、20%ぐらいに感染症の合併症の出現がありますので、そういうのを抑制するのに単に栄養補給ではなくて、免疫機能を制御できるようなかたちでの栄養療法というのが最近でています。そういうのを導入するのが一法ではないかと考えています。

兼松 具体的にはどのようなものですか。

土師 われわれの施設でいいますと、亜区域切除をこえるような、葉切除を含めて区域切除以上の手術に関して、術前1週間、免疫栄養剤を内服することによって術後の炎症性サイトカインの低下、NK細胞活性を中心とする細胞免疫系の増強を保つことによって感染性合併症が半減するというデータを作っております。

BCAAと耐糖能異常

花崎 渡會先生がおっしゃるように早期経腸栄養は、bacterial translocationの予防を考えて、当科も必須でやっています。もう一つは肝硬変からきている肝癌で、たとえば、Child A,Bにしても糖代謝異常がありまして、インスリン抵抗性が上がっていますし、グルコースの代謝機能はかなり落ちています。BCAA顆粒剤を使った栄養療法をやることによってインスリンの抵抗性とか、糖代謝異常に対する是正効果というのが最近いわれてきています。そういったことを考えますと術後の感染症の合併症を有意に抑制できるかどうかはわかりませんが、感染症に対していい効果があるのではないかと考えています。特に最近では肝硬変患者のBMIが高いといわれていますし、実際高い方が増えています。そういう方にはBCAA顆粒剤を入れて、インスリンの抵抗性を下げるということは術後の感染性合併症を減らす意味でも私は意義のあることだと思います。

兼松 なるほど。特に耐糖能異常の改善という目的ではBCAAは意義のある栄養剤ということになるでしょうね。

土師 われわれのところでも現在、BCAA顆粒の術前投与を行って、グリコアルブミンを中心としたマーカーでその低下をみるとい

うことをしていますが、その場合術前にどれくらいの間を投与すれば糖代謝が改善できるかということですが、以前にBCAA含有の経腸栄養剤を投与した研究では術前2週間ぐらいでアルブミンをみたわけですが、BTRを含めてほとんど上昇がなかったですが、BCAA顆粒製剤では1カ月ぐらい投与すると改善効果がみられるという結果がでています。したがってそれぐらいのスパンでBCAAを投与しなければ糖代謝改善効果とか、蛋白代謝改善効果などは得にくいのではないかと思います。

兼松 確かにそうですね。内科のデータでもBCAA顆粒製剤を投与して、血中のアルブミンが上昇するまでに2カ月はかかる。0.2g/dlぐらいを上げるのに2カ月かかるという報告もありますので、術前にやるとすればかなりの期間投与することができるというのが一つの条件になるでしょうね。

花崎 そのとおりです。

渡會 前任地、今の病院でも来られて手術するまで大体1カ月かからないぐらいですので、来られた段階からお話しして投与する。せいぜい2～3週間というのが現状だと思います。それでどれだけ耐糖能が改善できているのかわかりませんが、Fan STが1週間でいいといっていましたので、いいのかなと思っていますが…。

土師 1週間ではなかなかデータはとれないので、私は少し手を加えながら1カ月を超えるような投与期間で手術をするようにしていますが、その間2週間ぐらいで一回データをとってみますが、ほとんど何のマーカーも動いていないですね。2週間ぐらいでは代謝に何が起きているのかみるのは無理だと思います。ST Fanのデータも基本的には静脈投与の注射剤ですので、われわれが考えているような経腸栄養を主体とした術後管理とは少し異なる

データではないかと思っています。

花崎 私たちのところでは人工臓臓を使って血糖管理をしていますが、そのときのインスリンの使用量をみますと、BCAAを2週間ですが術前に使ったほうが同じ血糖値を維持するのにインスリンの必要量を少なくすることができますので、2週間投与でも効果があるのではないかと思います。もちろん1カ月ぐらい飲んだほうがより効果があるとは思いますが、それについてはもう少しデータを集めながら検討していきたいと思っています。

肝移植と栄養療法

兼松 そうですね。術前に長く栄養療法をやればいいのですが、DPCの問題とかもあって、現実にはなかなか難しくなってきましたね。やはり術後にかなりウエートを置いていかななくてはならないという点もあるかと思っています。それとは別に渡會先生にうかがいたいのは、非代償性肝硬変、Child-Pugh分類でGrade Cとかになりますと、肝移植の適応になりますね。肝移植の場合には通常の肝臓手術と違って術前の処置というのかなり手を入れてやらなくてはならないと思いますが、こういうときの栄養改善はどのような方法を先生はしておられますか。

渡會 前任地で肝移植は数十例扱ってききましたが、待機手術の場合にはできるだけ栄養を改善する。そういう意味で経口摂取やBCAAを飲ませてみていくということができるだけしてきました。劇症肝炎とか緊急でくる場合にはそういうことは全然できませんので、そういう場合は使わずにやってきたというのが現状です。京都大学からいろいろ肝移植の技術を教わったのですが、当時京都大学は経腸栄養を行わなかったです。肝移植の場合食べられない期間が普通の肝臓の手術に比

べて長いので、われわれは最初から経腸栄養をチューブで入れてできるだけ早く、翌々日ぐらいから、ほんの少しでもいいから流すという方法をとっています。エレンタール[®]か、もしくはヘパンED[®]を使うというのが今のわれわれのスタンスです。

兼松 私たちも手術のときに栄養チューブを入れて、術後早期から栄養剤を注入していますね。

花崎 先生は何を使用されていますか。

兼松 通常エレンタール[®]をもとにしてやっています。

土師 この場合、エレンタール[®]は基本的に成分栄養ですが、目的とするものは先ほど渡會先生がおっしゃるように、bacterial translocation抑制ということであれば、かなり以前の動物実験のデータでエレンタール[®]のような成分栄養剤は腸管にはtrophic factorとして作用しないので、bacterial translocationを抑制できなかったというデータがアメリカからでています。経腸栄養をする場合、腸管への免疫機能維持を目的とするならば、半消化態のようなある程度固まりのようなものでなければ腸管には作用しないといわれています。それでもエレンタール[®]を使われておられるのはなぜでしょうか。

兼松 臨床的に使いやすいということではないでしょうか。

渡會 われわれは最初のデータを持っていたのがエレンタール[®]でスタディをやりましたから、そのままずっと使用してきたというのが実情であります。

土師 ヨーロッパのESPENのガイドラインなどでも術後の経腸栄養を早期からするにしてもformulaはスタンダードでかまわないと書いてあります。

渡會 腸を動かしていればかまわないのだ



(花崎 和弘 先生)

ろうと思います。

兼松 何かものを少し入れてですね。

渡會 肝移植の場合にはカテーテル感染が非常に多いですから、真菌とかの変な菌が多いです。早くカテーテルを抜きたい、できるだけ早く腸を動かして栄養に持っていきたいということで。

土師 そうであるなら、半消化態、もしくはBCAAを主体とした栄養剤を投与するほうが基本的には肝臓にいいような気がします。

花崎 BCAAの肝移植術後の投与というのは、カタボリック期間を短縮するといわれていますので、そういう意味でも意義があると思います。ただ、投与量はこれから検討される必要があるといわれていますね。早期に経腸栄養をすることはいいことだけど、何を投与するかというのがこれから肝移植においては感染症が怖いですから大事になるのではないのでしょうか。BCAAはそういう意味では一つの手段としてはいいものではないかと思

ます。

渡會 逆の意味からしますと、確かに免疫抑制とか薬をたくさんやらなくてはいけませんのでかなり負荷がかかると思いますが、肝硬変の肝切除と比べて肝臓自体が正常に戻りますから、そういう意味ではいろいろなことが許容される面も逆に広がるのではないかと思います。すんなりいく肝移植の症例というのは、あっという間に退院します。そういう人と、劇症肝炎みたいにこじれてくる場合は少し違うのではないかと思います。

兼松 そうですね。周術期管理も含めて肝移植ではまだわかっていないことが多いので、そういう面から栄養学的な検討というのも今後望まれると思います。ありがとうございました。



肝疾患と耐糖能異常・肥満

兼松 では、次の話題に移りたいと思います。先ほど花崎先生から、肝癌の患者さん、あるいは肝切除を必要とする患者さんで、肥満とか、あるいは耐糖能異常を持っておられる場合があるということでした。それでは、実際、どれくらいの割合でそういう患者さんに遭遇されますか。

花崎 高知県の場合は四国全体が糖尿病の多い地区ですので、糖尿病を合併している方は他のところと比べて結構多いような印象を持っています。20～30%の方がいわゆるⅡ型の糖尿病を持っていて、肝硬変合併肝癌でこられる方はほとんどなんらかのかたちで糖代謝異常を有していると考えています。もう一つの高知県の特徴はお酒を飲む方が非常に多いものですから、普通の肝硬変プラス飲酒の影響を考慮した対策が必要でして、BMIもそうですが、インスリンの抵抗性の高い方が多い印象を持っています。そういうことも

考えると糖代謝異常というのはいつも念頭に置きながら対策をとっていかなくてはいけないと考えています。栄養療法を行う上でもBCAAの作用の中でもそのあたりに注目しながら使用しています。

兼松 土師先生はいかがでしょうか。

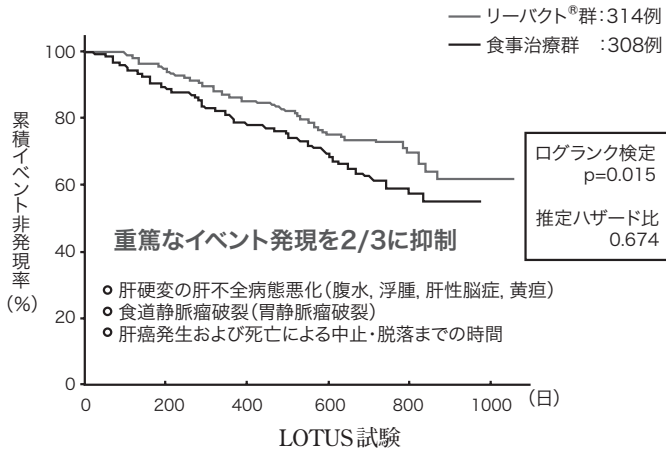
土師 われわれのデータですと、大体25～30%ぐらい糖尿病の患者さんがおられます。肝硬変の糖代謝異常はヘモグロビンA1cで測ることが多いですが、実際にはインスリン抵抗性、HOMA-Rを調べてみないとわからないところもあります。そういう潜在的なもので調べ切れていないものを含めればもう少し多くの患者さんが存在している可能性があると思います。

兼松 特にHCV陽性の患者さんでは、インスリン抵抗性も増しているということもありますね。花崎先生がおっしゃるようなアルコールの他に、ウイルス関係も考慮していかなくてはいけないと思います。その点はいかがでしょう。

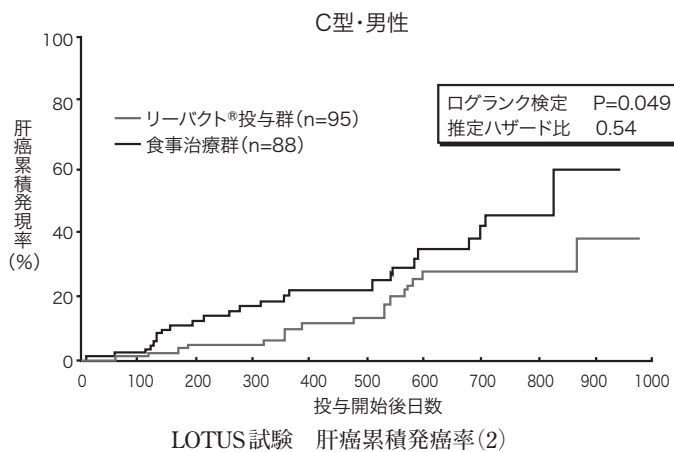
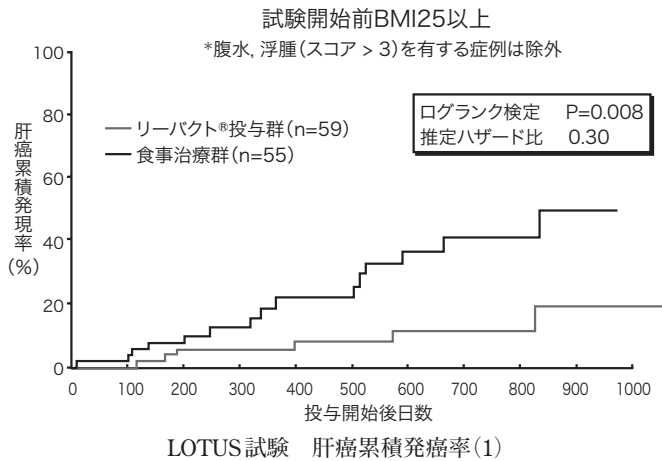
花崎 おっしゃるとおりで、C型肝炎を合併している方はインスリン抵抗性が高いという論文が結構でています。そういう患者さんに手術をした場合は術後の成績などあまりよろしくないという報告もでています。インスリン抵抗性を何とか抑えるようなかたちをしながら、術後成績を上げていくということが今後大事になってくるのではないかと思います。

兼松 その対策としては何かありますか。

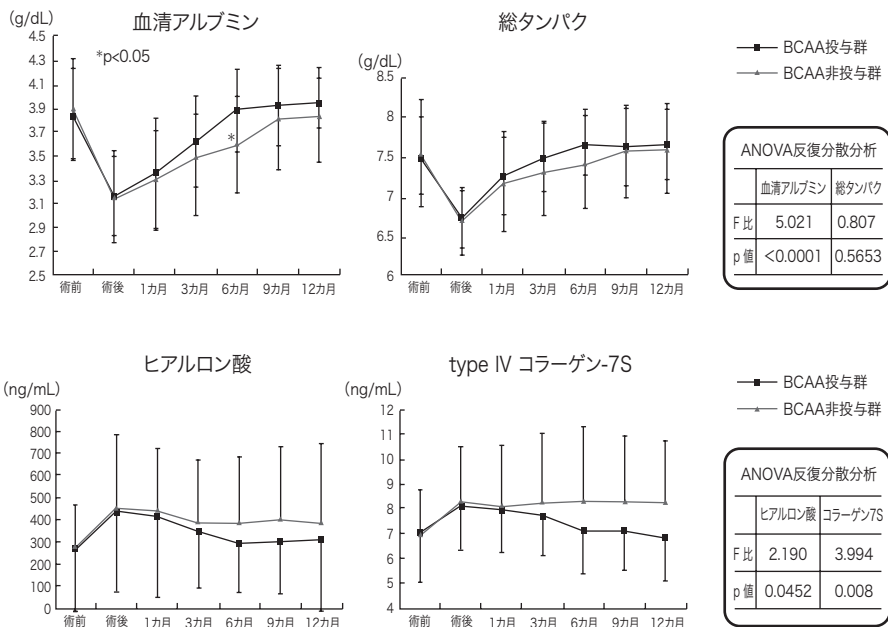
花崎 対策としては私たちのところでは、BCAAはその中で大事な位置づけになっています。あとはできるだけどれくらいのインスリン抵抗性を持っているのかを人工臓臓を使いますと、グルコース・クランプ法でできまので、そういうかたちでも検討しながら、



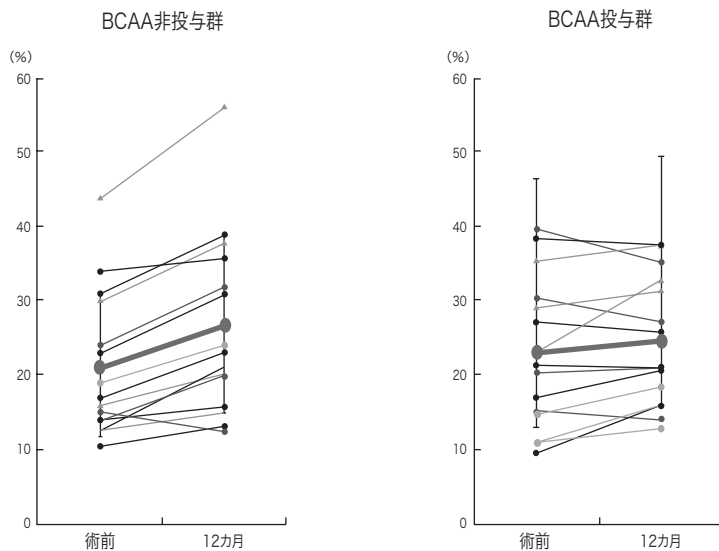
データ1 ロータス試験 主解析: Clin Gastroenterol 3 (7):705-713, 2005



データ1 ロータス試験 層別解析(肝癌抑制): Hepatology Res 35:204-214, 2006



肝線維化の指標の変化



ICQ R testの変化

データ2 渡會先生データ NUTRITION 21: 480-486, 2005

手術をするC型肝炎の方が本当にどれくらいのインスリン抵抗性なのかというのがきちんとしたデータがありませんので、私たちの施設でそういうものを出して予後との関係など

検討していきたいと思っています。

兼松 渡會先生はいかがでしょうか。

渡會 肥満と糖尿病の割合をヘルニアのことを勉強したときに調べましたけど、23～

24%ぐらいだったと思います。ほとんど同じようなデータだったと思います。ロータス試験という内科の先生がやられた肝硬変患者にBCAA顆粒製剤を投与するときの発癌のリスクファクターの中で、BMI25以上と、C型肝炎と男性といったものがリスクファクターとして現れています。おそらく外科のほうも術後を長期でみた場合に残肝再発。特に多中心性再発は同じことが起きるのではないかと思います。やはりBCAA投与というのは大事ではないかと考えています(データ1:ロータス試験肝癌抑制)。

兼松 ということは術前というよりも、術後に長く使うということが大事ということになりますね。

土師 私の考えでは、もし、BCAAを使うということであれば1カ月ぐらいかかるということから術前、それから術後、トータルのところ投与すべきではないか。術前投与というのは基本的に合併症抑制がメインになっていますし、術後投与は肝機能改善とともに発癌抑制を含めて、そういう流れから長期的な投与を術前、術後から心がけるほうがBCAAの有効性がよりはっきりでてくるのではないかと思います。

兼松 できるだけ早くから使って、長い期間使えるようにするという事ですね。ロータス試験でも2年間以上の長期投与ですね。

渡會 私の『Nutrition』に掲載された論文でBCAA顆粒製剤の投与は肝切除後1年間です。BCAAを投与した群と、投与しない群を比べるとアルブミンの回復がBCAA顆粒製剤を投与しないと術前値に戻るのが大体9カ月~1年ぐらいかかりますが、それが半年で戻るということで早く戻るとは思っています。ICG15分値も1年後のICGを比べてみるとBCAA顆粒製剤を投与した群はほとんど変わ



(渡會 伸治 先生)

りませんが、BCAAを投与しないと約21%から26%に増すということで、そういった面もいいのではないかと考えています(データ2)。

● BCAAと肝線維化・肝再生

土師 渡會先生に質問があります。先生の非常にきれいなRCTを見せていただいておりますが、BCAA顆粒製剤を投与すると肝の線維化マーカーも改善するというデータでしたが、うちでもやってみてIV型コラーゲンはあまり差がなくて、ヒアルロン酸がきれいに低下するというデータがでました。あれはなぜ肝線維化を抑制するのですか。

渡會 改善というのではなくて、悪化しないというデータです。普通にすると悪化してしまうのですが、術前とあまり変わらないというデータです。それがなぜなのかというのはわかりませんが、マウスやラットの肝再生時の遺伝子変化をマイクロアレイで調べますと、肝再生時にはMMPがすごく動くので



(土師 誠二 先生)

す。内科の場合と違って肝切除した症例でBCAAを投与すると、当然肝切除した患者さんなので肝再生ということが加わります。そのとき再生のシグナルにMMPを刺激しなさいというものに関与して、MMPが動いて、線維化が抑制されるのではないかと考察して論文に載せました。

花崎 今、渡會先生が肝再生のことをおっしゃいましたが、最近東大の富谷先生、内科の先生ですがBCAAによってHGFが上昇することによって肝再生を促すという報告があって、渡會先生の論文と一緒に非常に興味深い論文だと思って拝見しました。それについて先生はどういうお考えですか。

渡會 HGFマーカーもマウスの肝再生の遺伝子変化に関して『Journal of Hepatology』にだしたときに調べましたが、HGFのmRNAはあまり動いていなかったですね。そこはちょっとわかりません。

兼松 以前からBCAAが肝再生に促進的に

働くのではないかという論文も散見されていましたが、HGFと関連していけばより納得できるかと思いますが、そのへんがこれからどうなるのかですね。

土師 東北大のグループが以前からバリンが肝再生に非常に促進的に働くというデータをだしています。BCAAの中でも何かが再生に寄与することは間違いなさそうですね。

兼松 そういう意味でもBCAA製剤が期待できると思います。できるだけ術後早期にBCAAを始めたほうが良いということでしょうか。

渡會 はい、そうですね。

土師 早期経腸栄養もできるだけ早くですね。経口摂取もわれわれの施設では24時間以内から開始しています。それでもカテーテル空腸瘻ですか。

渡會 私どもがやっているのは感染性合併症を起こしそうな人です。高齢、アルブミンがもともと低いというような人に対してカテーテルを入れていますので、入れている率は3割ぐらいです。入っていない人は早くから経口摂取ということです。

土師 選択しているわけですね。

渡會 そうですね。

兼松 私どもは原則として移植のレシピエントの患者さんに入れていきます。

渡會 移植は全例入れています。

兼松 できるだけ早期からBCAAをやるほうがメリットは多いだろうということで、しかも術前からやったほうがより期待できるというご意見だと思います。

渡會 付け足しですが、『Journal of Hepatology』の2000年にWatanabe, T (確か岐阜の先生だと思います)が、肝線維化の改善にはMMP13が関与しているという論文をだしています。1999年の『Nature Medicine』にUeki, T

代償性肝硬変は、IFNまたはEntecavirを主体とした治療でウイルス排除。
非代償性肝硬変は、代償性肝硬変への改善を目標とした発癌予防。

1. 原因ウイルスの駆除およびウイルスの減少によりAST・ALT値の正常化を目指す。
 - a) C型代償性肝硬変

1b・高ウイルス量以外	……………	{	IFN β : Feron IFN α : Sumieron
1b・高ウイルス量	……………		IFN α : Sumiferon
 - b) B型肝炎硬変 …………… Entecavir (LamivudineまたはEntecavir耐性株出現例ではLamivudine + Adefovir併用療法とする。)
2. 肝機能の維持(AST・ALT値, アルブミン値を改善)し肝発癌の抑制を目指す。
 - a) 肝庇護剤 …………… SNMC, UDCA, など
 - b) 分岐鎖アミノ酸製剤 …………… Livact
 - c) 瀉血療法
3. 栄養補助療法(非代償性肝硬変)により肝機能の安定化を目指す。

肝硬変に対するガイドライン補足

1. C型代償性肝硬変に対するIFNの投与方法は、初回投与量600万国際単位をできる限り連日投与(2～8週間)し、その後慢性肝炎同様48週以上の長期投与が望ましい。
2. C型代償性肝硬変に対するIFN投与で、12週以上経過してもHCV, RNAが陰性化しない症例は発癌予防を目指した300万国際単位による長期投与を行うべきである。
3. 血小板値が5万以下のC型肝炎硬変ではIFNの治療効果を十分検討の上、脾摘手術あるいは脾動脈塞栓術を試行後IFN治療を行う方が望ましい。
4. 発癌予防をめざす場合にはAST・ALT値, AFP値の改善を目指し、IFNのみでなく肝庇護剤(SNMC, UDCA), 瀉血療法, 分岐鎖アミノ酸製剤を単独あるいは組み合わせて治療する。

データ3 厚労省 ウィルス性肝硬変に対する包括的治療ガイドライン

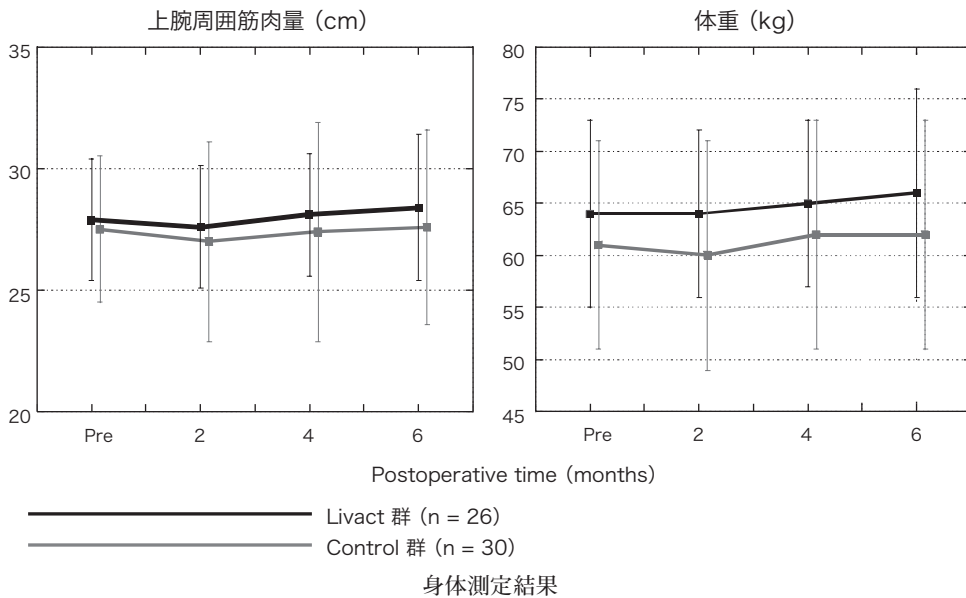
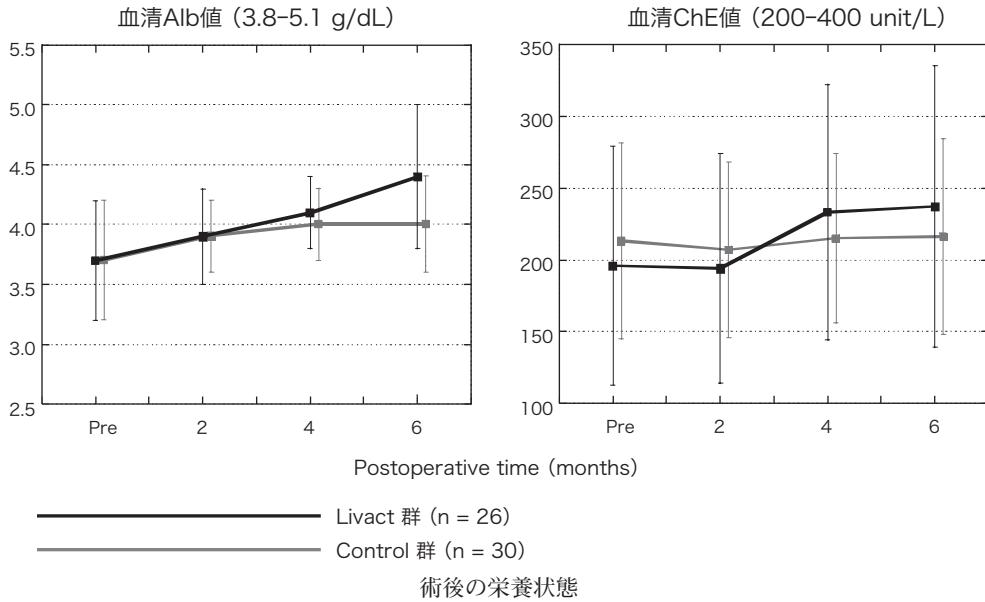
がMMP13のmRNAは若い未熟な肝細胞で産生されて、AFPなどの転写活性が高まるとき一緒に高まるといっていますので、再生のときに何か絡んででていて、線維化が改善するのではないかと論文では理由付けをしました。

土師 BCAA顆粒製剤のデータには酸化ストレスを抑制する作用もあるという話もあります。フェリチンなどの低下に関与して酸化

ストレスを軽減しているので線維化が抑えられているのかと考えましたけど、そうでもないということですか。

渡會 そうですね。それもあればいいですね。

花崎 渡會先生の論文の主旨はBCAA顆粒によって肝の線維化を軽減して、肝類洞系の微小循環障害を改善して、MMP13を産生させて肝再生を増進するという解釈ですね。



データ4 花崎先生データ リーバクト®自主研究中間解析データ

渡會 そうです。

花崎 わかりました。



BCAAによる肝機能改善

兼松 肝切除後の肝機能低下に対して

BCAA投与をすることによって、改善につなげることができるかどうか。この点についてはいかがでしょうか。

渡會 先ほど少しいいましたが、アルブミンは早く改善しますし、線維化マーカーも悪

化しませんし、ICGも悪化しないということで悪くさせないようにする働きがあるのではないかと思います。改善まではどうかと思います。

兼松 最近では肝切除後の肝不全というのはほとんどないと思います。肝不全の予防、防御にも寄与するのでしょうか。

花崎 厚労省研究班のウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドラインで肝機能の維持というのでリーバクト®がでています(データ3: ガイドライン抜粋)。肝切除のあとにAST、ALTをきちんと管理したほうが肝癌の術後再発が少ないというデータがありました。そういう観点からすればBCAAがAST、ALTをある程度抑えるといわれていますので、一つのオプションとして考えられるかと思っています。

兼松 そういう期待が持てるということですね。

花崎 そうです。それによって最終的には肝の発癌抑制をして、予後が良くなる。再発も少なくなるというところに繋がれば非常にいいのではないかと考えています。

渡會 お聞きしたいのですが、先生のところで、BCAA製剤でアルブミンは改善しますが、AST、ALTは改善しますか。

花崎 それについてのデータは明らかな有意差はまだでていないです。

渡會 私も調べたときにALTの改善はなかったです。データはでなかったですね。

花崎 私たちのところは術前2週間飲ませて、術後は6カ月飲ませています。そういうデータです。

土師 われわれも10年ぐらい前にBCAAを長期飲ませた経過をみたことがあります。例えば肝癌が再発した場合、治療しますね。あれによって栄養のデータはどんどん変わって

いきますので、なかなかきれいな結果がでなかった。途中で差がでて、また消えてしまうというような結果でした。特に再発に関しても差がなかったですね。今改めて行っているところです。肝不全に関していいますと、術後の肝不全を栄養療法で抑制できるかといえますと、基本的にはノーだと思っています。肝不全の要因は感染症からくる場合、それと大量出血などによっていきなり肝不全がくる場合があると思いますが、感染症を抑制して肝不全にくるようなものに関してはある程度抑制効果があると思いますが、primary hepatic failureになるような肝機能の悪いもの、もしくは大量肝切除によって起こるようなものに関しては、栄養療法は効果がないのではないかと考えています。

兼松 肝機能の維持とか、少しアルブミンを上げていくということでは効果があるけれども、肝不全の予防までにはつながらず、限界があるということですか。

土師 そうですね。それは、immuno nutritionしたときにも、出血量が高いものに関しては免疫能がどーんと落ちますし、栄養もほとんど効果がでていないような結果でした。

渡會 そうですね。私もそう思います。

肝疾患例での栄養評価

兼松 栄養療法をやった後に栄養状態が良くなったのかどうか。その評価をどういう指標でやったらいいかというのは肝疾患の場合は非常に難しいと思いますが、先生方はどういう指標を使っておられますか。

花崎 私たちはいまリーバクト®のRCTをやっているところです。56例の中間解析データで、リーバクト®が26例、普通食30例です。背景因子には有意差がありません(データ4)。術前のアルブミン、肝機能、肝予備能に

についても有意差はない。私たちは上腕周囲筋肉量というのを栄養評価に用いています。体重については最初のところに乖離があるのでなんともいえませんが、体重もある程度大事だと思います。上腕周囲筋肉量に関してはよくなっていると考えています。私どものBCAA顆粒製剤は術前2週間、術後6カ月投与ですが、術後合併症を抑制したというデータと、在院日数の短縮はあります。術後QOLの回復はSF36という指標を用いてやっています。アルブミンと上腕周囲筋肉量が6カ月の栄養管理で改善を示しています。

兼松 アルブミンですと半減期が17日と長いし、補給することがありますね。

花崎 ええ、おっしゃることはよくわかります。最近考えていますのはプレアルブミンと、rapid turnover proteinですね。それとトランスフェリンも指標にして組み立てていかなくはないかと考えているところです。

兼松 rapid turnover proteinは、いずれも肝臓で産生されるものですから、肝機能と関連しますね。ですからなかなか肝疾患の患者さんの栄養評価を客観的に評価する指標として、適切なものがないと思います。先生がだされた上腕周囲筋肉量は一つの指標になるかと思います。体重も腹水があったりしますと難しいと思います。現実的にはアルブミンを使うことが多いでしょうね。

渡會 そうですね。お金もかかりますね。

土師 Edemaになってくると測定が難しくなりますので、ヨーロッパのESPENのガイドラインにも書いてありますが、肝硬変の栄養状態を正しく評価する方法というのはまだ存在していない。アルブミン値も栄養状態とはいえ、肝機能が悪ければ栄養状態は下がってきますので、そういうものをトータルとしてとらえて指標としてみていくしかないのでは

ないか。プレアルブミンは術直後の短期的な経過ですので、花崎先生おっしゃるように6カ月のスパンでやっていきますとアルブミン値でいいのではないかと思います。

花崎 SF36のQOLについてはどうでしょうか。

土師 それは非常にいいと思います。でも、なかなか有意差がでにくいですね。

● BCAAの肝切除後癌再発抑制に対する可能性

兼松 ありがとうございます。話題を切除後の再発の問題に移したいと思います。

ロータス試験で肝発癌をBCAA顆粒製剤が長期投与によって抑えたという報告がありますし、海外からもそういった報告がでています。外科にそれを応用した場合に、肝癌切除後の再発にどういう効果があるのかというのは非常に興味のあるところです。この点についてのご意見をうかがいたいと思います。土師先生いかがでしょうか。

土師 まず、BCAAがいかにして肝癌の発癌を抑制できるかという機序が一つだと思えます。AST、ALTの肝の炎症によって起こる発癌を抑制しているのか。もしくは糖代謝異常にも関連しますようにインスリンによるシグナルを抑制することによって発癌を抑えているのかということでも異なると思います。いずれにしてもBCAAが肝発癌を抑制するという話がでている以上、そしてBCAAの機序の中にインスリンのシグナルを抑えることもそうですが、血管新生を抑制できるような話がでています。肝癌の肝内転移、もしくは、多中心性発癌そのものを抑える可能性があることから、肝切除後にBCAAを投与するというのは有望なものではないかと考えています。

兼松 渡會先生いかがでしょうか。

渡會 肝癌の再発には肝内転移性再発と多

中心性再発の二つあると思います。転移性再発を抑えるまでにはいかないのではないかと思います。それは別の方法で治療しなくてはいけないのではないかと。多中心性再発にはAST、ALTが高くなって起きてくるものと、インスリン抵抗性、肥満、そういったもので起きてくる場合がある。BCAAはおそらく肥満とか、糖尿病の患者さんの多中心性再発を抑えるのではないかと。内科のガイドラインで出ていることを考えれば、外科にも十分応用できるのではないかと考えています。

花崎 私も先生方がおっしゃることに全く同感ですが、BCAAということに関していいますと、発癌ということになるとインスリン抵抗性からたどっていったほうが確実なような気がします。インスリン抵抗性は何かということで、同じインスリン量を投与しても血糖が下がりにくい状態、いわゆる高血糖、高脂血症に特徴的な病態ということですが、先ほどから兼松先生のほうから何度もでていますが、C型慢性肝炎とインスリン抵抗性の関係については多くの論文がでています。最近一番注目されている論文は『Journal of Gastroenterology』にてた吉治先生の論文で、BCAA顆粒製剤リーバクト®組成のBCAAを使っていますが、インスリン抵抗性に基づいたhepatocarcinogenesisを抑制するのではないかとという論文が基礎データですがでています。こういう観点からみても、VGEFを抑えている。血管新生の面からみてもメカニズム的に押さえ込んで発癌を抑制する。肝切除した後、BCAAを投与したのと、非投与群で長期的にみたときに術後の再発を抑えて予後が良くなるかどうかということに関していいますと、われわれのところではいまやっちはいるものの、一つの施設でやるのには限界があります。多

施設共同研究で証明していくのが理想ではないでしょうか。

兼松 現実には現在やられている治療は肝切除後の再発予防というのは化学療法だと思います。先生方の施設では肝癌切除後の化学療法というのを術後やっておられますか。

渡會 これは以前に論文にしましたが、尿管侵襲、Vp、Vv、IM、Fc-inf (+)の症例に関しては昔は予防TAEを半年ごとに4回繰り返すということをやりましたが、転移性再発は抑えるのですが、逆に肝機能が悪くなって多中心性再発が多くなってしまったのですね。それで今は止めてしまいました。その代わり、Vp3以上、Vv2以上、IM2以上の人に関しては5FU、IFNを予防的にやっています。そうしますと1年後の転移性再発率が85%だったのが、47%にまで落ちて、いいデータがでています。

兼松 全体の肝切除のどれくらいのパーセントの患者さんにですか。

渡會 まだ少ないです。全肝切除に比べれば、Vp3とか、Vv2というのは5%に満たないぐらいの症例です。

兼松 肝機能が悪いために化学療法ができないという患者さんはおられますか。

花崎 九大の島田(光生)先生の論文でUFTを使うと有効であるというデータがありました。それを参考に症例を絞って、かなりStageの上がった再発しやすいのに限って、UFTを使って研究をしたことがあります。UFTを使うようなのは肝硬変がひどくて、肝機能が悪いのが多いので全例に使えるわけではないので、患者さんの選択が難しいと感じまして、途中で肝障害のためにUFTを中止というケースも経験しています。化学療法になると肝機能との関係もあるので、肝機能障害を起こしにくいような化学療法で効果があるというのが理想ですが、難しいですね。

渡會 転移性再発をものすごく起こしやすい群は徹底して化学療法やったほうがいいと思いますが、ちょっと起こしやすい群にすると逆に肝機能を悪くして最終的には変わらないということになりました。私どもの経験ではそういうことがありました。

兼松 そこで問題になるのは化学療法をやるのか、あるいはBCAAで予防的な処置をとるのか。これらを上手くcombineさせるかということになると思います。土師先生はその点はどうか考えられますか。

土師 私どもが考えているのは基本的にUFTなどの術後の経口の抗がん剤は予後の改善につながらないというデータがありますので、渡會先生と一緒にですが、化学療法を行うのはVp3以上、Vv2以上、明らかに再発してくる肝癌以外は予防的な抗がん剤は行うメリットは少ないのではないかと。肝切除後に動注をすれば再発率が減ったというデータもありますので何ともいえませんが、あまりするべきではないのではないかと。そうであれば肝機能維持を目的とした治療をするほうが、もし再発してきたときの治療に入りやすいのではないかと考えています。

兼松 そこでBCAAが候補になるということですね。

土師 基本的にはそのとおりですね。

渡會 なかなか血管新生を抑制するというところで転移性再発にも効果があるとは思えない、転移性再発まではBCAAは防がないのではないかとと思いますけど。

土師 おっしゃるとおりです。Stage4とかはまず無理だと思います。しかし、VEGFの抑制があるとすれば、VEGFというのは発癌ではなくて、進行なので、癌の進行を抑制する可能性もあるでしょうと考えています。おっしゃるように癌の進行は非常に激しいので、

以前私たちのやったデータでもBCAAで上手くいかなかったです。再発しやすい癌というのは、BCAAを飲ませても再発してきます。そこははっきりしたデータをだすのは難しいと思います。

渡會 多中心性再発に対してAST、ALTが高いのはIFNとか、強ミノとかを使って、アルブミン低いものはBCAAを使うというのがスタンダードかなと思っていますけど。

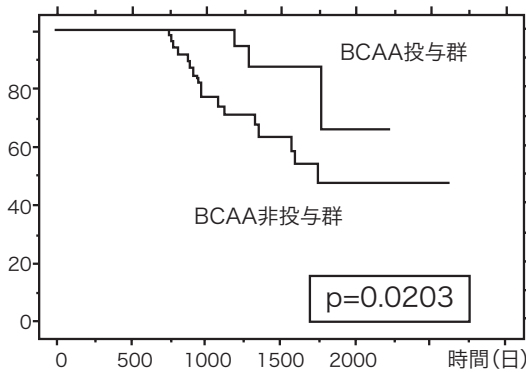
土師 可能性としてBCAAの発癌抑制の効果の中に、Aktという増殖シグナルのリン酸化を抑えるという話がありますね。もし、それが本当であれば肝癌そのものの増殖を抑制することによって、進行を抑える可能性も捨てきれないと考えているというところです。

兼松 いろいろ面白い方面から検討がありますね。

肝切除後の再発予防目的で使うBCAAは化学療法とは別に肝切除直後からできるだけ長く使うことが望ましいということでしょうか。

土師 肝機能に関係なくということでしょうか。保険適応的には低アルブミン血症であって、すべての肝癌患者さんにBCAAを投与すべきかどうかというところは一つの問題であるかと思っています。私はBCAAそのものに肥満、耐糖能異常があるとか関係なく、直接的に癌を抑える効果があるとするならば、全例に投与することも可能ではないかと考えています。それは、先ほどいいましたようにAktなどの増殖シグナルを抑えるのであれば、適応を絞るべきではないかもしれません。

渡會 現状では私どものところではウイルスがあって、抗ウイルス療法、IFNを使う人は内科に回しています。それ以外は外科に回して、残った人はみんな使っているというのが



初回治療前血清アルブミン
3.5 g/dl以下

データ5 日本消化器病学会雑誌第105 (6) : 22-30

現状です。あまり考えないで使っています。

土師 使ってしまっていますね。

花崎 私の考え方は、BMIの基準でいきま
ずと肝癌というのはBMIが高い人で肝硬変の
場合発癌率が高くなりますね。他の癌に比べ
てそういった特徴を有している癌なので、
BCAAのようなインスリン抵抗性に効くとい
われているエビデンスのある薬は使ってもい
いのではないかと思いますけど、他の癌とは
性質が違うと思います。

渡會 2003年の『New England Journal of
medicine』にいろいろな癌と肥満の関係がで
ており、HCCは肥満(BMI \geq 35)で男性4.52倍、
女性で1.68倍になるというのがありましたね。
先生のおっしゃるようにそうだと思います。

兼松 実際、肝切除後の再発を抑えること
が可能かどうか、これについて先生方何かデー
タをお持ちですか。

花崎 私たちのところでも、RCTを始めて2
年ぐらいしか経っていませんので、長期予後
のことは今検討中です。今後しっかりした臨
床データをだしていかなくてははいけません。

私も論文で紹介しましたが、基礎研究で明ら
かな発癌抑制作用がでてきていますので、今
後期待したいと思っています。

渡會 私どもが発表したデータで、editorの
ほうから再発はどうかと聞かれましたが、実
際に比べてみたら差がなかったですね。栄養
は改善したのですが、やはり多施設で数を多
くしてやれば外科でも差が出る可能性は十分
あると思います。

土師 その場合、Stageなど、癌のセレク
ションをかけないと、すべての癌に対してや
るのは難しいでしょうね。

兼松 インスリン抵抗性の問題などいろ
いろ加味する必要があるだろうと思います。
武蔵野赤十字病院の内科から報告ができてい
ますが、3 cm、3個以内の肝癌に対してRFAを
やった後にBCAAを投与してその結果どうで
あったかというのをみますと、初回治療前血
清アルブミン3.5 g/dL以下では生存率は有意
に改善しています。肝切除後の再発を検討す
る場合も条件をきちんと設定して、治療の仕
方なども検討していかないとけないと思いま
す(データ5：日本消化器病学会雑誌第105
巻第6号、22-30)。

花崎 それについて意見をいわせてくださ
い。私は先生方のご意見は大賛成ですが、過
去のさまざまな論文を多変量解析してみると
結果的にはAST、ALTが高くて、アルブミン
値が低い。BMIが高くて、DMが関与してい
る。インスリン抵抗性が高くて、高インスリ
ン血症になっているというものを絞って、そ
れに対してBCAA顆粒を投与して肝細胞癌の
術後再発率を下げて予後の改善につながる
ということになれば非常にいいのではないかと
思います。

渡會 そうですね。転移性再発は省いて、
多中心性再発だけのリスクファクターの集ま

る集団でスタディをやれば良いと思います。

● BCAA 投与上の注意点

兼松 ということは、かなり長期にわたってBCAAを投与しなくてはならないということになりますね。これは先生方のご経験から可能ですか。患者さんにとってBCAA顆粒を飲み続けるのにコンプライアンスは非常にいいと聞いていますが、その点はどうですか。

渡會 いいですね。

土師 これは栄養剤と違って、顆粒のほうが明らかにコンプライアンスが高いです。われわれの施設だけでなく基本的に肝細胞癌の患者さんは年齢が上がってきて高齢化しています。高齢者は液体をあまり飲めない。量の少ないものでなければ飲めないですね。

渡會 コンプライアンスはいいですね。

兼松 コンプライアンスがいいというのが特徴のようですね。長期使うことによる副作用はどうですか。何か注意しておくことがありますか。

土師 基本的にBCAAをとることによって副作用が起こるということは少ないと思います。たまに消化器症状を訴える人もいらっしゃいますけど。

兼松 そうですね。報告によりますと12%ぐらいに市販後調査で報告されていますが、いずれも便秘とか、嘔気、下痢とか軽度の症状ですから、長期使ってもそれほど問題ないと考えてよろしいですか。BCAAがもう一つ使いやすいのは、化学療法にしましても肝機能とか、全身状態から、一般の化学療法に耐えられない方も使えるということ。C型肝炎ウイルスとも関連しますが、IFNが使えないような高齢者ですとか、いろいろな合併症をお持ちの方に対してもBCAAを使ってインスリン抵抗性を改善したり、栄養の改善につな

がる。それに加えて発癌の抑制ということになれば今後期待できる薬剤ではないかと思えます。

土師 基本的に栄養療法というのは薬剤と違って副作用がないというのが最大の利点です。そういう意味では肝細胞癌に限らず、すべての癌治療に栄養療法というのは必要なものではないかと思えます。

● BCAAの将来

兼松 では、将来的にBCAA製剤をどうやって使っていくのが望ましいのか、あるいはどういうところに新たに期待をかけるかということでお話しいただきたいと思えます。花崎先生いかがでしょうか。

花崎 糖代謝異常というのは予後不良の独立危険因子として肝不全病態の悪化とか、肝癌発生、進展の危険因子としてあがっていますが、BCAAによって改善するというのを私は一番注目しております。BCAAが糖代謝異常とか、インスリン抵抗性を改善するメカニズムとして最近わかってきていることは、インスリンの分泌を介することなく筋肉への直接的な働きによって特殊な細胞内シグナル伝達系を介して糖代謝を改善して血糖値を改善しているということがいいのではないかと。ということで、これはリーバクト®のデータですが、BCAAがこういうかたちで筋肉内への糖の取り込みを促進している。このような作用に期待しながら今後BCAAを使って、最終的には肝切除後の再発を抑制して、長期予後を改善するという点について検討していきたいと現在考えているところです。

兼松 ありがとうございます。渡會先生いかがでしょうか。

渡會 内科のデータがあるので、外科としてもBCAAを術後積極的に使っていくことは

いいことだと思います。もう一つは夢のような話ですが、今いろいろな薬が分子生物学的機序で解明されるようになっていきます。そういう薬と、BCAAを併用して相乗効果を起こすような薬を発見したらもっとよくなるのではないかと。例えばアンギオテンシンⅡ阻害剤とか、レチノイドとか、そういうものと上手く絡めれば1+1が4とか、5になるようなものが発見されればいいのではないかと。夢のような話ですが、そう思っています。

兼松 土師先生どうぞ。

土師 BCAAに関しては先ほどから皆さんおっしゃるように肝硬変の進展、耐糖能異常の進行であろうが、栄養状態の不良であろうが改善する効果があるというので、これを肝硬変肝細胞癌に使うのは必須ではないかと考えています。BCAAの今後の展望に関しては、BCAAそのものが肝細胞癌の中に何かの作用を起こす可能性があるということで、BCAAが臨床的に肝細胞癌の何かシグナル伝達を変える可能性があるのではないかと。こういうのを現在調べているところですので、それによって、BCAAそのものの癌進行抑制というのを期待するのが1点。それと、BCAAが癌患者全体に関して使えるのかもしれないと考えています。最近進行癌患者の栄養不良の予防に関してEPAというのがいわれていますが、癌患

者は進行してくると、膵臓癌であれ、食道癌であれ骨格筋の消耗により蛋白代謝異常。つまりアルブミンが下がってきますけど、その場合調べてみるとBTRも下がってきていることが多いようです。したがって癌患者全体の骨格筋消耗に対して分岐鎖アミノ酸というのは効果が期待され、そういうような展望が分岐鎖アミノ酸には肝臓癌以外にあるのではないかと考えています。

兼松 ありがとうございます。最後に大変夢のある話をしていただきました。栄養療法というのは比較的地味な領域で、今までやられてきましたが治療分野で大きなウエートを占めることが少なかったように思います。しかし、外科の中でも特に肝癌を対象とした肝臓外科では、今回のテーマでもあるBCAA製剤を用いた栄養療法が新しい展開をもたらすような予感をえました。そのためには一つの施設、少数の症例ではなんともいえないところがありますので、今後は外科でも大きなトライアルを全体で組んで、一つ一つエビデンスを構築していけたらと思います。今日ご参加の先生方はその中心の方々であると思いますので、どうぞそのようなことも今後取り組んでいただけたらありがたいと思っています。本日はどうもありがとうございます。

*

*

*