

主論文の要旨

**Risk factors for elevated liver enzymes during refeeding
of severely malnourished patients with eating disorders:
a retrospective cohort study**

〔 極度の低栄養を伴う摂食障害患者の再栄養療法中に生じる
肝酵素上昇のリスク因子：後ろ向きコホート研究 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
脳神経病態制御学講座 精神医学分野

(指導：尾崎 紀夫 教授)

今枝 美穂

【緒言】

神経性やせ症（AN）においては体重と栄養状態の回復が治療の第一歩である。極度の低栄養を来した AN 患者の再栄養療法の最終的な目標は、体重を回復することによって食事パターンや空腹感・満腹感を正常に戻し、低栄養から生じている様々な生物学的、心理学的問題を改善することである。その再栄養過程でしばしば生じる肝酵素上昇は、投与栄養量を控えることにもつながり、治療上の問題となる。

AN 患者の肝酵素上昇に関しては、近年様々な要因の関与が明らかになってきた。飢餓状態に伴う脂肪肝・急性の肝細胞性障害・脱水による肝循環不全、病理学的知見からは酸化ストレスを伴う脂肪肝や飢餓誘発性の肝細胞のオートファジーなどが挙げられる。一方、再栄養過程で生じる肝酵素上昇に関する報告は乏しい。再栄養を進めることは肝障害を悪化させるかもしれないが、より早い体重増加は1年後のよりよい体重の回復を予測するという報告もあり、摂取カロリーを増やすか否かでしばしば臨床家を悩ませる。初期栄養投与量が再栄養過程の肝酵素上昇と関連するとの既報があるが、この肝酵素上昇の原因とその対処法についての知見はまだ不十分である。

今回我々は、極度の低栄養を伴う摂食障害患者において、再栄養療法中の alanine aminotransferase (ALT) 値上昇のリスク因子を探索し、その治療経過に与える影響を検討した。

【対象および方法】

対象は、2004/1/1～2015/3/31 に名古屋大学医学部附属病院精神科・親と子どもの心療科にて低体重に対する入院治療を行った摂食障害患者 304 名のうち、米国精神医学会の診断基準 DSM-5 を満たし、入院期間が2週間以上、血液生化学的データが2回以上存在し、入院時点で Body Mass Index (BMI) <15 を満たした女性患者。肝疾患、薬物やアルコール依存の既往がある者、臨床データが不十分な者を除外し、抽出された 167 名について、基本情報（年齢、発症年齢、罹病期間、体重、身長）と臨床データ（栄養摂取量、血液生化学的データ）を電子カルテにより後方視的に収集した。複数回の入院歴がある場合は初回入院時のデータを採用した。調査項目：入院日数、入院時 BMI、退院時 BMI、BMI 増加率（退院時 BMI/入院時 BMI）、BMI 増加速度 [(退院時 BMI-入院時 BMI)/入院日数]、入院中の最低 BMI、最低 BMI までの日数、栄養量に関しては、体重当たりの初期栄養投与量、最大栄養投与量と栄養量増加速度 [(最大栄養投与量-初期栄養投与量)/最大栄養投与量までの日数]。肝機能を含むルーチンの血液検査（初回は栄養療法開始前に施行）。

肝逸脱酵素の1つであり肝特異性が高い ALT に着目し、まず入院時点で ALT 値が正常だった 67 名を抽出、再栄養療法中の ALT 値上昇の有無によって2群に分けた後、完全静脈栄養（TPN）を受けた8名を除いた 59 名を A 群（N=32, ALT 値正常群）、B 群（N=27, ALT 値上昇群）とし、上記項目について比較した（Figure 1）。

サンプルの記述は単変量解析を用い、頻度（%）、範囲、中央値、四分位範囲（IQR）で表した。連続変数の比較にはマンホイットニーの U 検定、カテゴリー変数には χ^2 検定

を用いた。ALT 値上昇群と正常群の判別を目的としてロジスティック回帰分析を用いた多変量解析を行ない、入院時 BMI, 初期栄養投与量と、単変量解析において $p < 0.05$ を有意差ありとみなし、同定された因子を投入することとした。

【結果】

参加者 167 名の臨床的特徴・入院時血液生化学データは Table 1, 2 の通りである。患者群の年齢は 22 歳、入院時 BMI 12.2、初期栄養投与量は 37.1kcal/kg (いずれも中央値) だった。診断は 92% が AN で、病型別では 55% が制限型 (AN-R) だった。発症年齢別では early onset 群 (<15 歳) が 28%, peak onset 群 (15-24 歳) が 60%, late onset 群 (≥ 25 歳) が 12% だった。入院期間は 58 日 (中央値)、最大入院日数は 285 日だった。

167 名中入院時点で ALT 値上昇を認めたものは 60%、入院期間中いずれかの時点で ALT 値上昇を認めたものは 79% だった (Figure 1)。入院時点で ALT 値が正常だった 67 名のうち 48% が再栄養過程で ALT 値上昇を認めた。

B 群の最大 ALT 値は中央値 41 (IQR 36-79) IU/L で軽度～中等度の上昇だった (Figure 2)。B 群の最大 ALT 値までの日数は中央値 27 日 (IQR 21-38) で、最大日数は 72 日だった。B 群において 81% (22/27) は ALT 値ピークから 1 ヶ月後には ALT 値は正常化していたが、7% (2/27) は ALT 値ピークから 1 ヶ月後の時点でも ALT 値異常の持続を認めた。

A, B 群の比較 (Table 3, 4) からは early onset 群の割合が B 群において、A 群よりも有意に高く (67 vs. 33%, $p = 0.033$)、最低 BMI までの日数が B 群において、A 群よりも有意に長かった (3 vs. 0 日, $p = 0.03$)。初期栄養投与量を始めとする栄養療法のあり方には有意な差は認められなかった。また、B 群は入院時点で A 群よりも有意に低タンパク血症を認めた (6.6 vs. 7.1 g/dl, $p = 0.034$)。

発症年齢、入院時 BMI、最低 BMI までの日数、初期栄養投与量の 4 因子を投入し、多重ロジスティック回帰分析を行なった。発症年齢 (オッズ比 0.274, 95%信頼区間 0.077-0.981, $p = 0.047$) と最低 BMI までの日数 (オッズ比 1.271, 95%信頼区間 1.035-1.56, $p = 0.022$) が再栄養療法中の ALT 値上昇のリスクと有意に関連していた。

【考察】

今回の調査から、AN の低年齢発症と再栄養療法中の ALT 値上昇との関連が示唆された。その要因として、女性の基礎代謝率が最も高く、十分な栄養が必要な 12-14 歳頃の AN 発症が、栄養不足による代謝的ダメージをより多く与え、その後の肝脆弱性をもたらす可能性が考えられる。今回の調査において、栄養療法のあり方 (初期栄養投与量, 最大栄養投与量, 栄養の増加速度) はいずれも再栄養療法中の肝酵素上昇との関連を認めなかった。これは、初期栄養投与量と再栄養開始後の肝酵素上昇が関連するとの既報とは異なる結果だった。既報はより若年患者群 (16.1 vs. 22 歳) で、かつ我々よりも初期栄養投与量が多かった (1452.4 vs. 1040kcal) ことが関係するかもしれない。本研究で示した範囲程度 (初期栄養投与量 37.1kcal/kg 以下) の栄養療法のあり方に限

っては、肝機能にマイナスの影響はもたらさなかった。むしろ低年齢発症の AN の長期的経過に留意することが必要と考えられる。

また、AN の再栄養療法中における ALT 値上昇は、最低 BMI までの日数の長さ、すなわち体重増加開始の遅れと関連していた。ALT 値上昇群は、正常群に比べて入院時点でより低タンパク血症の傾向を認めていたため、より重度の浮腫があった可能性があり、再栄養療法開始後に排尿が促進され、体重の減少を来したかもしれない。あるいは飢餓状態からの回復に伴う代謝の混乱が、肝臓を含む生体全体にとって負荷となり、体重増加開始が遅れた可能性が考えられる。

ALT 値上昇群のうち約 8 割は、ピーク時より約 1 ヶ月後には ALT 値は正常化していた。TPN によって生じる脂肪肝と同様に、ALT 値異常の予後はよいと考えられるが、7%の患者でピーク時より 1 ヶ月後も ALT 値異常が続いていた。病歴が長い AN 患者の非アルコール性脂肪性肝炎の発症報告例もあり、今後、AN 患者の肝障害に関する長期予後の研究が重要と考えられる。

本研究の限界としては、後方視的研究であること、浮腫の程度を含む身体的所見に関するデータの調査ができていないこと、診断の根拠として肝組織学や腹部画像検査による形態学を用いていないことが挙げられる。更に、排出行為や水分過剰摂取があった患者の体重変動の影響を除外することは困難であった。

【結語】

極度の低栄養を伴う摂食障害患者の再栄養療法中における ALT 値上昇のリスク因子として、低年齢発症が同定された。栄養投与量などの栄養療法のあり方は、ALT 値上昇に関与していなかった。また、再栄養療法過程で生じる ALT 値上昇は、体重増加開始の遅れと関連していた。