

11. 末梢静脈栄養法 (PPN)

Q54

末梢静脈栄養法はどんな患者さんに行うの？

A54

比較的短期間（2週間以内）だけ、消化管の使用が困難、もしくは望ましくない病態の患者さんに行います。主に水分、ミネラル、ビタミン、糖分が投与されますが、アミノ酸や脂質の投与も行われます。



エビデンスレベル I

回答者

加藤章信

1. 中心静脈栄養法との違い

●消化管の使用が不可能なときや消化管機能が期待できないときなど、絶食が2週間以上の長期にわたる場合は、栄養素が豊富に投与できる中心静脈栄養法が必要です。それ以下の短期的（2週間以内）な栄養補給で済む場合には、末梢静脈栄養法（PPN）が選択されます。なお基本的に慢性期、回復期には、経腸栄養への移行が可能か否かを常に念頭におく必要があります。

2. 投与エネルギー量

●末梢静脈からのエネルギー源としての糖質の投与濃度は、浸透圧などの点から10～12%が限度です。これに脂肪乳剤を併用することで、1,000～1,200kcal程度の熱量が投与可能です（表1）。通常、ブドウ糖・アミノ酸混合液に電解質を混じた製剤が用いられ、脂肪乳剤は側管から投与します。投与エネルギー量は限られることから、前述のように長期にわたって行うことはできませんが、比較的短期間の栄養法としては十分利用価値のある方法といえます。

3. 適応と禁忌

●適 応：栄養補給の必要な期間が2週間以内の場合が適応で、それ以上必要な場合は中心静脈栄養が適応となります。適応疾患としては、胆石手術、胃全摘出術、大腸部分切除などの中等度侵襲手術で、経口摂取が術後に比較的早期に可能な場合、腸閉塞、胃・十二指腸潰瘍の急性期や急性胃腸炎などによる嘔吐・下痢のときの腸管安静、経口摂取

の不足を補う場合、菌血症のため中心静脈カテーテルを留置しないほうが良いと考えられる場合などです（表2）。

●禁 忌（不適応）：高度の栄養障害例や高度ストレスからの回復期などでエネルギー需要が亢進している例では、中心静脈栄養法や経腸栄養療法が適応です。また、血管刺激性の強い電解質の多量投与が必要な例、水分制限が必要な例、長期栄養補給を必要とする例なども末梢静脈からの栄養法は不適応です（表2）。また、経口摂取が少ないという理由で、長期にわたり漫然と施行すべきではありません。

4. 利点と欠点

●末梢静脈栄養法の利点：特別な手技を必要とせず平易であり、中心静脈栄養法にみられるような気胸や血腫、神経損傷といった穿刺時の合併症が圧倒的に少ないことが挙げられます。また、留置針は中心静脈栄養時に用いるカテーテルに比べ細く、カテーテル長期留置時に発生する静脈炎や血栓症、敗血症などの感染がほとんどみられないことも利点の一つです。加えて、高濃度ではないため、中心静脈栄養開始時にみられる高血糖や肝機能障害も認めないことも挙げられます（表3）。

●末梢静脈栄養法の欠点：上肢、あるいは下肢の刺入側の運動制限があります。頻回の差し替えや腕が自由にならないことから、患者さんにとってある程度の苦痛があります。また、熱量を多く投与しようとすると水分、電解質などが過剰になりやすく、心肺機能障害のある例では注意が必要です。またアミノ酸製剤は、pHや浸透圧のため血管痛を認めることがあります（表3）。

表1 輸液処方例

7.5～10%程度の糖質に、3%のアミノ酸を加え、20%の脂肪乳剤を200～400mL併用すると、末梢静脈から1,000～1,200kcalの栄養輸液が可能である。

- 1) 高濃度糖質維持液（フィジオ35®）1,000mL
- 2) 糖加電解質アミノ酸製剤（ビーフリード®）1,000mL
- 3) 10%脂肪乳剤（イントラリピッド10%®）200mL

水分投与量：2,200mL
 総カロリー量：1,020kcal
 Na 70mEq
 K 40mEq
 Cl 73mEq

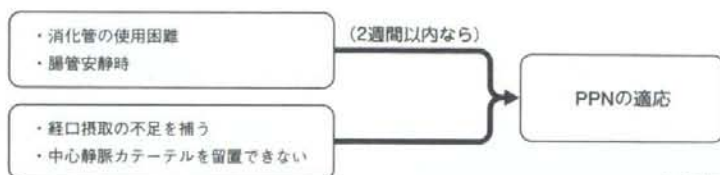
表3 末梢静脈栄養法

目的	短期間の低カロリー栄養補充
投与経路	末梢静脈
投与可能エネルギー	少ない（10～20kcal/kg/日）
アクセス挿入手法	容易
ルート管理	容易
栄養学的効果	小
末梢静脈炎	稀にあり
運動性	制限あり
主な合併症	薬液静脈外漏出

（文献4 より引用改変）

表2 末梢静脈栄養法の対象疾患

適応	<ul style="list-style-type: none"> ・経口摂取が術後比較的早期に可能な中等度侵襲手術後の栄養管理（胆石手術、胃垂全摘出術、大腸部分切除など） ・経口摂取の不足分の補充 ・歯血症などで、中心静脈カテーテルの留置を避けたい場合 ・腸閉塞、胃・十二指腸潰瘍の急性期 ・急性胃腸炎などによる嘔吐・下痢の際の腸管安静
禁忌（不適応）	<ul style="list-style-type: none"> ・高度の栄養障害例 ・高度ストレスからの回復期などでエネルギー需要の亢進している例 ・カリウムなど血管刺激性の強い電解質の多量投与が必要な例 ・長期にわたる絶食の必要な例 ・水分制限を要する例



©Ogura-Igaku

ワンポイントアドバイス

血管痛を避けるには、浸透圧比を3以下（輸液の浸透圧を血清浸透圧の3倍以下）に下げることが有効で、対策として脂肪製剤との混和が効果的です。また穿刺時には、太い血管を選んで、輸液もゆっくり注入することが大切です。



引用文献・参考文献

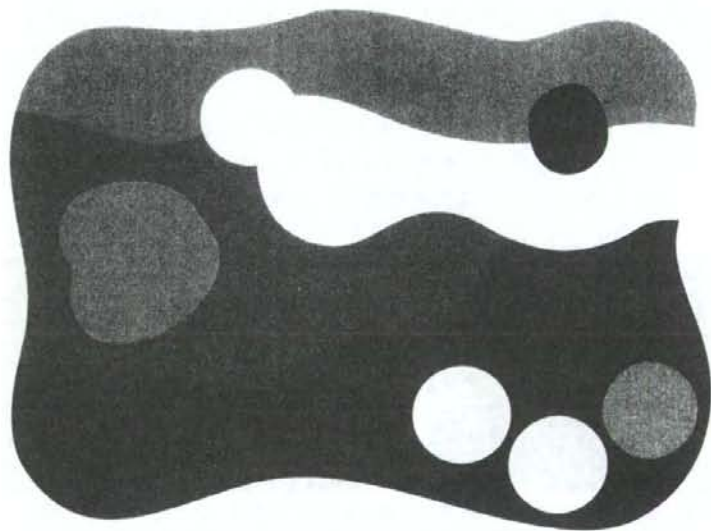
- 1) A. S. P. E. N : Board of directors : Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN 17 : 15A-52SA, 1993
- 2) 山東勤弥：静脈栄養法/静脈栄養剤の種類。“看護のための最新医学講座29” 武田英二 編。中山書店, pp179-197, 2002
- 3) 高木洋治：静脈栄養法論点、禁忌、合併症。“看護のための最新医学講座29” 武田英二 編。中山書店, pp210-223, 2002
- 4) 宮田 剛：静脈栄養法。看護技術 51 : 36-40, 2005

今日の 病態栄養療法

改訂第2版

編集

渡辺明治
川崎医療福祉大学教授
福井富穂
滋賀県立大学准教授



南江堂

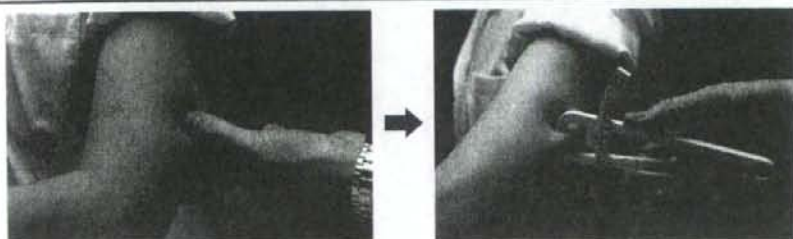
2 身体計測

身体計測(anthropometric method)は簡便で、結果が迅速に出ることから栄養評価のスクリーニング検査として広く用いられている。体脂肪や筋タンパク質量を反映するものなどがある。

1 体脂肪

体脂肪の多くは皮下脂肪として貯蔵されていることから、体脂肪の評価には皮下脂肪厚が測定される(図1)。

- ①計測部位は通常左側(利き腕の反対)の上腕背側の三頭筋部(上腕三頭筋部皮下脂肪厚: triceps skinfold thickness: TSF)または肩甲骨下部(subscapular skinfold thickness: SSF)が用いられる。計測値は両者の単独値または両者の和が用いられる。
- ②TSFは立位または座位で、左上腕の中心点(肩峰と尺骨肘頭との距離の中間)背側で2cm上方の三頭筋部の皮膚と皮下脂肪をつまみ上げ、計測器(図1では一般的に使用されているアディポメータを使用)で3回測定し平均をとる。
- ③測定機器の違いや測定者が異なることで成績の誤差が生じることがあるため、同一機種で、同一の検者で測定されることが値を一定に保つためには重要である。
- ④計測値と標準値(p30「5 栄養評価の基準」の項参照)と比較して%TSFを出し、脂肪の消耗状態や肥満度を判定する。%TSFが80~90%では軽度、60~80%では中等度、60%以下は高度の体脂肪の消耗状態とみなす。



- ①上腕の中心点から1cm離れた皮膚を脂肪と筋肉を分離するようにつまみ上げる。
- ②アディポメータの口は脂肪層に垂直に当て、圧力線が一直線になるまではさみ、3秒後に計測値を読みとる。
- ③目盛りは2mmの近似値まで読みとり、アディポメータの口をゆるめ、2回の計測をする。
- ④誤差が4mm以内の場合その平均を記録する。

図1 上腕三頭筋部皮下脂肪厚の測定手順

18 I 栄養素の必要量と栄養評価

2 筋タンパク質量

筋タンパク質量を反映するものとして、体重、上腕周囲長、上腕筋囲がある。ただし一般に体重が減少する場合は脂肪および筋タンパク質量の減少を反映し、増加する場合は主として脂肪の増加を反映すると考えてよい。

a. 体重

体重測定は最も普及している身体計測法であり、栄養状態の変化により体重は変化することから体重測定は日常臨床における栄養評価の基本となる。高齢や疾病のため体重計に乗れない場合は補助者が背負って一緒に体重計に乗り、後で補助者分の体重を差し引く。

1) 体重変化率

体重変化が平常時の体重(usual body weight: UBW)に比較して、2%以上/1週間、5%以上/1ヵ月、7.5%以上/3ヵ月、10%以上/6ヵ月の場合、有意の変化と判定する。また、同じ体重変化でも短い期間に起こった減少ほどその意義は重要である。

体重変化率(%WT change)は表1の計算式より求められる。

表1 身体計測の計算法

- 体重変化率(% WT change)

$$\% \text{ WT change} = (\text{平常時体重} - \text{現在の体重}) \div \text{平常時体重} \times 100(\%)$$
- 体格指数(BMI)

$$\text{BMI} = \text{体重}(\text{kg}) / [\text{身長}(\text{m})]^2$$

$$\text{標準体重}(\text{kg}) = [\text{身長}(\text{m})]^2 \times 22$$
- 上腕筋囲(AMC)

$$\text{AMC}(\text{cm}) = \text{AC}(\text{cm}) - \pi(3.14) \times \text{TSF}(\text{cm})$$

2) 体格指数(body mass index: BMI)

身長と体重から簡単に算出できるBMIが、近年よく用いられる。BMIは体脂肪量と相関することが知られており、肥満の判定に用いられることが多い。

BMIは表1の計算式より求められる。最も健康な状態とされる基準値であるBMI 22をもって標準体重を算出している。許容範囲は男性では20~25、女性では19~24とされ、BMI 25以上を肥満としている。

b. 上腕周囲長および上腕筋囲

筋タンパク質の消耗程度を、簡便かつ迅速に概算するのに使用される。

上腕周囲長(arm circumference: AC)の計測はTSFと同じ位置で巻き尺を用いて行う(図2:一般的に用いられるインサートープを使用)。上腕周囲長は皮下脂肪の要素も含まれるので、エネルギー摂取を反映する。上腕筋囲(arm muscle

circumference: AMC)は表1の計算式より TSF を求めたうえで計算する。

AMC が標準値 (p30 「5 栄養評価の基準」の項参照) と比較して 80~90% の場合には軽度、60~80% の場合には中等度、60% 以下の場合には高度の筋タンパク質の消耗状態を示すと判定する。

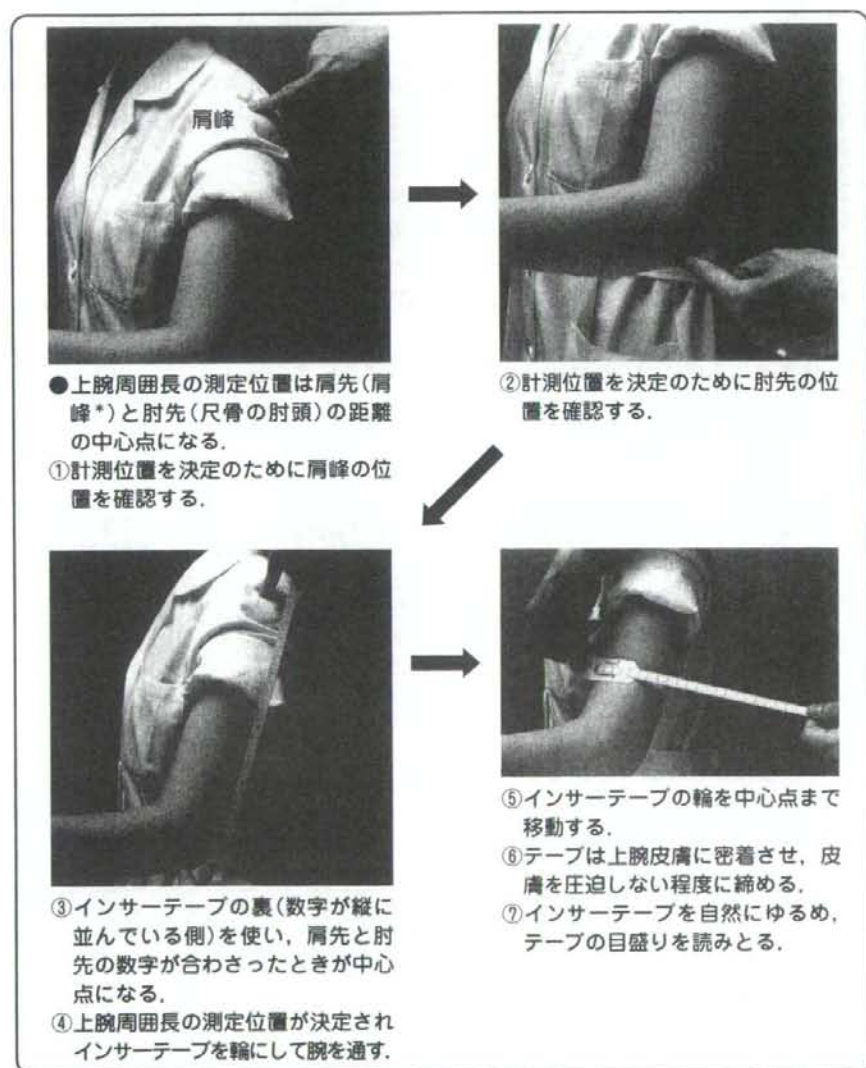


図2 上腕周囲長の測定の手順

*肩峰：肩甲骨の突起の1つで肩の上の肩先の部分にある突起のこと

20 I 栄養素の必要量と栄養評価

3 身長

身長は体格を決定する要素であり適正体重やBMIさらに必要エネルギー量の算出などに用いられる。また、成長期にある小児では身長が体重とともに栄養評価の重要な指標となる。

在宅療養患者では直立できない患者が多く、その場合は患者がまっすぐ仰向けに寝た状態で頭頂から踵までの距離を計ることで代えることができる。

4 頭囲

小児、特に3歳以下では頭囲は脳の発達を反映しており、栄養評価の指標となる。ただし頭囲の異常は栄養障害以外の疾患で起こることが多いことも知るべきである。たとえば水頭症や硬膜下血腫などでは頭囲が大きくなり、脳の形成不全や頭蓋早期癒合症などでは小さくなる。

前頭結節(または眉間)と後頭結節を通るように測定する。

5 生体電気インピーダンス法

生体電気インピーダンス法(bioelectrical impedance analysis: BIA)あるいは電気伝導測定法と呼ばれる。

脂肪を除いた人体の組織(除脂肪組織)は脂肪組織よりも伝導性がよく電気抵抗が小さい。一方、脂肪は伝導性に劣り電気抵抗が大きく、このことを利用して身体の電気抵抗(インピーダンス)から体脂肪量などを測定する方法である。

従来は単周波数のみで測定されていたことから測定条件により値が必ずしも正確ではなかったが、近年多周波数で分析する機器が開発され、体脂肪量だけでなく、筋肉量や骨量、体水分量さらにウエストヒップ比やAMC、BMIなどが同時に簡単に計測可能であり、検者による誤差が生じにくいという特徴がある。

しかし、測定時間、食事、排便、入浴などの条件や、疾患によっては脱水や浮腫・腹水などの影響を受ける可能性がある。測定にあたっては早朝空腹時など条件を一定にして測定する(理想的には早朝空腹時)ことが重要である。また、著しい浮腫や腹水がある場合には、測定値は参考値にとどめるべきである。

〔文献〕

- 1) 宮下 実ほか：栄養状態の評価判定。管理栄養士講座 臨床栄養学Ⅰ，鈴木 博ほか(編)，建帛社，東京，p75-143，2003
- 2) 沖田美佐子ほか：栄養アセスメント。看護のための最新医学講座 29 栄養療法・輸液，武田英二(編)，中山書店，東京，p57-65，2002
- 3) 渡邊榮吉：身体計測(体組成)の評価。病態栄養ガイドブック(改訂版)，日本病態栄養学会(編)，メディカルレビュー社，東京，p57-60，2003

(加藤章信，鈴木一幸)

患者さんの質問に答える
慢性肝疾患診療 改訂2版

編著 松崎靖司 / 東京医科大学霞ヶ浦病院消化器内科 教授
宜保行雄 / 宜保消化器科・内科クリニック 院長



南山堂

■ 生活指導



うちのお父さんは健診で肝機能が悪いといわれました。食事で気をつけることはありますか？

患者背景 45歳 男性 170 cm, 75 kg, AST 60 IU/L, ALT 80 IU/L, γ -GTP 150 IU/L コリンエステラーゼ高値

A 肝臓病の種類によって食事療法は若干異なりますが、基本的にはバランスのとれた食事、すなわち、炭水化物、脂肪、蛋白質だけでなく、ビタミンやミネラルにも気をくばり、さまざまな食材を用いた食事が理想です。実際に家庭で食事療法を行う場合は、長続きできるよう、月単位、季節単位でさまざまな食材を取り入れるのがコツです。肥満のある場合には過食・過栄養に注意し、間食や過度の飲酒も控えた食事をする必要があります。昔から肝臓病には高蛋白・高カロリーが良いといわれてきましたが、飽食の時代といわれて久しい現代では、普通の食事がすでに高蛋白・高カロリーになっていることがあり、十分食事が摂れていると感じているのなら、あまり高蛋白・高カロリーを意識することなく、むしろ控えめな食事が大事です。もし、むくみがあるようでしたら、塩分も控えた食生活にしなければなりません。簡単にできることとして、麺類のつゆは残すようにして、みそ汁、漬け物も控え目にします。

Answer の Point

key words 食事療法, 脂肪肝, NASH

1. 食事療法の基本について

健診で肝機能異常が指摘される場合に、頻度の高い疾患は、NASH (nonalcoholic steatohepatitis: 非アルコール性脂肪肝炎 [Q51 参照]) を含む脂肪肝、慢性肝炎、一部に肝硬変などがある。肝臓は栄養代謝の中心であり、栄養療法は治療の基本となる。食事療法の基本はバランスのとれた食事、すなわち、炭水化物、脂肪、蛋白質だけでなく、ビタミンやミネラルにも配慮した、さまざまな食材を用いた食事が理想である。しかし、食事は毎日のことであり、患者さんを取り巻く環境により必ずしも理想どおりにはいかないこともある。実際に家庭で食事療法を行う場合は、長続きできるよう月単位、季節単位でさまざまな食材を取り入れるのがコツである。また、栄養士による食事指導が可能な場合は積極的に活用し、短時間で頻回の指導を行うことが指導効果を上げるうえで有用である。

すべての肝疾患患者さんに対して食事療法は必要であるが、ことに、NASH を含む脂肪肝や肝硬変では重要となる。

2. 脂肪肝・NASH とその食事療法

脂肪肝は生活習慣の欧米化により近年増加している。最近の統計では脂肪肝は健診受診者の約3割にのぼるとされている。男性では30歳代より、女性では閉経後よりその割合が増加する。脂肪肝は動脈硬化の危険因子であるだけでなく、糖尿病、肥満、高脂血症や高血圧とも関連し、それぞれの

表 7-1 脂肪肝・NASH の栄養療法

<ul style="list-style-type: none"> ●エネルギー：25～30 kcal/kg/日 標準体重（BMI = 22）当たり ●蛋白質：1.0～1.2 g/kg. ●脂質エネルギー比は20～25%程度 ●飽和脂肪酸：減量 <p>BMI：(体格係数) = 体重 (kg) / 身長² (m), 正常は25～18で、25以上は肥満 標準体重 = 身長² (m) × 22</p>
<p>例えば170 cmで75 kgの症例では、BMI = 75/1.7 × 1.7 = 25.9であり若干肥満傾向がある。 標準体重 = 1.7 × 1.7 × 22 = 63.6 kgであり、この場合の必要エネルギー量は25 × 63.6 = 1,590 kcal～30 × 63.6 = 1,908 kcalの範囲。 蛋白質は64～77 g (256～308 kcal)の範囲となる。 脂肪エネルギー比を20～25%とすると脂肪としてのエネルギー量は318～447 kcalで脂肪量としては約35～50 gの量となる。 炭水化物の量は総エネルギーから蛋白質と脂肪のエネルギー量を差し引くことで求める。 肉体的に運動量が少なく減量を目的とする場合は、標準体重当たり25 kcal/kg/日の設定で計算する。</p>

病態を増悪させる。また、最近ではC型慢性肝炎の肝臓での線維化を促進させるという報告もあり栄養療法は重要となる。成因としては肥満・過栄養、アルコール、薬剤など多岐にわたる。

脂肪肝の病態の中にNASHがある。飲酒歴のない例で、組織学的にアルコール性肝炎に類似した肝病変を示す病態で脂肪肝にとどまらず、肝硬変および肝癌への進行がみられることより注目されている。

NASHを含めた脂肪肝の治療には適度の運動と食事療法が基本である。食事療法について、基本は食事制限となるが、急激な体重の減少や極端な食事制限を行うと、末梢組織より脂肪が動員されかえって脂肪肝を増悪させることがあり注意を要する。

脂肪肝の食事は標準体重（BMI = 22）当たり25～30 kcal/日、蛋白質は1.0～1.2 g/kg、脂肪エネルギー比は20～25%程度の食事を基準（表7-1）とし、飲酒は禁ずる。内容としては糖尿病症例に対するバランスのとれた食事摂取療法に準じている。脂肪に関しては極端な脂肪制限は脂溶性ビタミンの不足につながるから注意する。逆に飽和脂肪酸の過剰摂取は血中コレステロールを上昇させることから、バター、牛乳、獣肉類は制限する。

NASHと鉄代謝の関係が検討されており、別項にある鉄制限食がNASHに対しても有用であることが報告されている。

3. 肝硬変とその食事療法

肝硬変は黄疸、浮腫、腹水、肝性脳症、消化管出血などを認める非代償性肝硬変と認められない代償性肝硬変に分けられる。非代償期では食事指導を含めた十分な生活指導の必要があるが、代償期でも非代償期に移行しないよう指導する。

a. 一般的指導

安静と運動（作業）については、重症度に進行した例や、血清トランスアミナーゼ値が高値（200 IU/L以上）の肝炎増悪例を除けば、運動は可能である。翌日まで疲労の残らない程度で、「話しながらできる」強度とする。肝硬変では肝血流量が低下しており、食後は30分程度臥位安静にすることが勧められている。また、長時間の入浴も肝血流量の低下を招く可能性があり避けるべきである。

■ 生活指導

表 7-2 慢性肝疾患に対する栄養治療 (肝疾患ガイドライン— ESPEN)

	非窒素エネルギー (kcal/kg/日)	蛋白質・アミノ酸 (g/kg/日)
代償性肝硬変	25～35	1.0～1.2
合併症 栄養障害あり 脳症 (I～II)	35～40 25～35	1.5 一時的に 0.5. その後 1.0～1.5 蛋白不耐症であれば, 植物蛋白質や 分岐鎖アミノ酸 (BCAA) を補充
脳症 (III～IV)	25～35	0.5～1.2 BCAA 輸液製剤投与

原則として経口または経腸栄養を優先して, 静脈栄養は経腸栄養が施行できないときに行う。静脈栄養時の熱量はブドウ糖と脂肪により供給し, 非窒素エネルギー量の 35～50%を脂肪で供給する。窒素は特別な場合を除いて通常のアミノ酸輸液を用いる。体重は理想体重を用いる。
(Plauth M, et al. Clin Nutr 16: 43-55, 1997)

b. 食事療法

食事はバランスのとれた食事をとるよう指導する。指導に際しては、嗜好や患者さん自身を取り巻く環境に配慮して長続きできるように工夫する。患者さん自身が食べられないような食材の摂取指導は当然であるが意味をなさない。また、調理担当者が患者さん自身でないときには、調理担当者にも指導し協力を得る必要がある。

肝硬変に対する栄養療法の統一したコンセンサスはわが国にはまだない。欧州静脈経腸栄養学会 (ESPEN) では 1997 年に肝疾患ガイドラインとしてすでに策定されており、わが国にも紹介されている (表 7-2)。ESPEN のガイドラインは日本人の体格等から考えて設定された摂取エネルギー量や蛋白投与量がやや多い。また摂取エネルギー量の表記の仕方は非窒素性エネルギーとなっており、通常わが国では摂取エネルギー量に蛋白 (窒素) 量も含ませて表記されていることが多く、利用については注意を要する。

ESPEN のガイドラインをもとにした、一般的な肝硬変に対する栄養投与量は

- ① エネルギー必要量: 標準体重当たり 30～35 kcal/kg/日。
- ② 蛋白必要量: 蛋白不耐症 (高アンモニア血症) がない場合は 1.0～1.5g/kg/日。蛋白不耐症では低蛋白食 (0.5～1.2 g/kg/日) に分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 高含有の肝不全用経腸栄養剤を併用する。蛋白不耐症がない例で、低蛋白血症を認める場合には BCAA 顆粒を補充する。
- ③ 脂質必要量: エネルギー全体の 20～25%。
- ④ 食塩摂取量: 通常は 10 g/日程度を目標。腹水・浮腫 (既往歴も含む) 例は 5～7 g/日程度に減量することが望ましいが、日本人の味付けの基本は塩分であり、欧米で実施されているような 1～3 g/日といった厳密な塩分制限はかえって食欲を減少させることから勧められない。
- ⑤ 総カロリーより 200 kcal 程度を分割し、軽食 (スナック) として就寝前に摂ることが推奨される (コラム参照)。

なお、摂取量調査や嗜好調査を含めた栄養士による複数回の栄養指導が有用である。

〈加藤 章信〉

 コラム**就寝前軽食摂取療法 (late evening snack : LES)**

肝疾患の病態に応じて適切なカロリーを投与することは栄養管理上重要である。間接熱量測定法 (Indirect calorimetry) は各個人の病態に応じたエネルギー消費量をリアルタイムで知ることができる。間接熱量測定による検討で、肝硬変でのエネルギー代謝異常の特徴として早朝空腹時の脂質の燃焼比率の増加が報告されている。その成因として肝細胞数の減少に伴うグリコーゲン貯蔵の低下やインスリン抵抗性等が考えられており、この異常は健常者の3日間の絶食状態に相当するといわれている。これに対して、総カロリーより200 kcal程度を分割し、軽食 (スナック) として就寝前に摂る (LES) ことで、この飢餓に類似した栄養代謝異常が改善されることが報告されている。ヨーロッパ静脈経腸栄養学会 (ESPEN) でもアメリカ静脈経腸栄養学会 (ASPEN) でも肝硬変に対して LES を含めた分割食が推奨されている。具体的にはおにぎり1個にミカン1個といった程度の簡単なものでよいが、長期に食品だけで継続するには「飽き」の問題もありなかなか難しい。薬としての肝不全用経腸栄養剤を併用することも長期に継続するコツである。また、今まで摂っていた食事に200 kcal程度を単純に上乗せすると肥満を招くことがあり、あくまでも総カロリーの中から分割することが大事である。

〈加藤 章信〉

雜 誌

Selective alterations of brain dopamine D₂ receptor binding in cirrhotic patients: results of a ¹¹C-*N*-methylspiperone PET study

Yuki Watanabe · Akinobu Kato · Kei Sawara ·
Roger F. Butterworth · Toshiaki Sasaki ·
Kazunori Terasaki · Koichiro Sera ·
Kazuyuki Suzuki

Received: 3 January 2008 / Accepted: 29 May 2008 / Published online: 7 August 2008
© Springer Science + Business Media, LLC 2008

Abstract Alterations of the brain dopamine system have been implicated in the neurological complications of chronic liver failure. The present study was aimed at the measurement of dopamine D₂ binding sites in cirrhotic patients by positron emission tomography (PET) using ¹¹C-*N*-methylspiperone as ligand. The regions of interest (ROI) were designated on a three-dimensional stereotaxic ROI template (3DSRT). The pixel values of twelve ROIs corrected by the pixel value of the cerebellum after 80 min static scanning were used to quantitate changes in binding. D₂ binding sites were significantly decreased in the hippocampus and thalamus of cirrhotic patients and were positively correlated with serum bilirubin levels and Child–Pugh scores and were negatively correlated with prothrombin times (thalamus). Loss of D₂ sites was greater in thalamus and hippocampus of alcoholic cirrhotics compared to non-alcoholics. Statistically significant correlations were also observed between D₂ binding sites in hippocampus, thalamus and lenticular nuclei and history of overt encephalopathy. These findings suggest that D₂ receptor binding in some regions of brain in cirrhotic patients is influenced by factors such as the

Y. Watanabe (✉) · K. Sawara · K. Suzuki
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University,
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan
e-mail: yuwatana@iwate-med.ac.jp

A. Kato
Department of Internal Medicine, Morioka Municipal Hospital, Morioka, Japan

R. F. Butterworth
Neuroscience Research Unit, Hôpital Saint-Luc (CHUM), Montreal, QC, Canada

T. Sasaki · K. Terasaki · K. Sera
Cyclotron Research Center, Iwate Medical University, Takizawa, Japan

severity of liver damage and history of alcohol dependency or overt encephalopathy. Alterations of D₂ receptor sites indicative of dopaminergic synaptic dysfunction could play an important role in the pathogenesis of the cognitive and motor disturbances associated with chronic liver failure.

Keywords Dopamine D₂ receptor · Positron emission tomography · Liver cirrhosis · Hepatic encephalopathy · ¹¹C-*N*-methylspiperone · Alcohol dependency

Introduction

Neuropsychiatric complications of chronic liver disease include sleep patterns and levels of consciousness as well as motor symptoms similar to those observed in Parkinson's disease. These extrapyramidal symptoms are generally believed to be attributable to disorders of dopaminergic neurotransmission in the basal ganglia (Weissenborn and Kolbe 1998; Weissenborn et al. 2000). Previous studies have revealed increased levels of dopamine metabolites (Bergeron et al. 1989) in the brains of cirrhotic patients dying in hepatic coma and reduced dopamine D₂ receptor sites in this same material (Mousseau et al. 1993). However, studies to assess the brain dopamine system in cirrhotic patients *in vivo* have so far been limited to a single case report using SPECT (Weissenborn et al. 2000).

In the present study, we examined dopamine D₂ receptor binding in cirrhotic patients using Positron Emission Tomography (PET) and the dopamine D₂ receptor ligand ¹¹C-*N*-methylspiperone (MSP). Receptor binding in these patients was assessed as a function of the severity of liver disease, patient age, prior episodes of hepatic encephalopathy (HE) and clinical laboratory parameters.

Subjects and methods

Subjects

Twenty eight patients with biopsy-confirmed cirrhosis who presented at Iwate Medical University hospital, between April 2002 and April 2005, were included in the study. Three healthy individuals served as controls, the limited number of healthy controls in the study results from the inherent high cost of PET investigations. Consequently, a stratification paradigm comparing cirrhotic patients with or without exposure to alcohol, prior episodes of HE or ascites was used in the present studies. Informed consent was obtained from all subjects (patients and controls). No patients manifested overt encephalopathy at the time of the study. Patients with overt psychiatric or neurological disorders or receiving treatment with neuroleptic drugs or with any history of exposure to psychoactive/neuroactive medication known to affect the dopaminergic system (antidepressants, antipsychotics, amphetamines, etc.) were excluded. Alcohol dependence was defined as alcohol intake of 75 g per day for five years or more.

Patient profiles are shown in Table 1. The age did not differ significantly between the healthy control subjects (mean±SD: 51.7±16.3; range 34 to 66) and the cirrhotic patients (mean±SD: 58.0±10.2; range: 41 to 75).

Table 1 Characteristics of the 28 cirrhotic patients

Characteristic	n (%) ^a [Range]
Age (years)	58.4±10.2[36–66]
Male	18 (64)
Etiology	
Alcohol	9 (32)
Hepatitis C (HCV)	12 (43)
Hepatitis B (HBV)	1 (4)
Alcohol and HCV	4 (14)
Primary biliary cirrhosis	1 (4)
Unknown	1 (4)
Laboratory parameters	
Serum albumin (g/dl)	3.03±0.52
Total bilirubin (mg/dl)	0.86±0.55
Prothrombin time (%)	59.4±20.5
Platelet count (×10 ⁴ μl)	9.1±5.2
Blood ammonia (μg/dl)	76.8±36.7
Tyrosine (nmol/ml)	136.4±45.6
Phenylalanine (nmol/ml)	91.5±24.5
Branched chain amino acids (nmol/ml)	352.1±166.5
Severity of liver disease (Child–Pugh score)	
A	9 (32)
B	14 (50)
C	5 (18)
History of overt hepatic encephalopathy	6 (21)
History of ascites	11 (39)

^a Values are means±SD

The study protocol was approved by the Human Ethics Review Committee of Iwate Medical University, Morioka, Japan.

Methods

Blood samples were collected from all patients in the morning after an overnight fast. Biochemical parameters including serum total bilirubin (T.Bil), serum albumin (Alb), platelet count (Plt), blood ammonia (NH₃), prothrombin time (PT%) as well as branched chain amino acids, BCAA (valine, leucine and isoleucine) and aromatic amino acids, AAA (phenylalanine and tyrosine) were measured. The severity of the hepatic function impairment was evaluated according to the Child–Pugh classification (Hanje and Patel 2007).

Dopamine D₂ receptor binding was measured in each region of brain between cirrhotic patients and healthy subjects. Patients were subdivided into groups according to the presence/absence of a history of encephalopathy, alcohol dependence or ascites.

Measurement of biochemical parameters

Peripheral blood counts were measured by routine auto-analyzer (Siemens, ADVIA 120 Hematology Analyzer). Biochemical parameters (T.Bil, Alb, NH₃) were measured by routine auto-analyzer (Biomajesty JCA-BM 2250, JEOL, Ltd.) using commercial kits (Total Bilirubin E-HA; Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Aqua-

auto KAINOS; KAINOS Laboratories, Inc., Ammonia-L; Serotec Co., Ltd., respectively). PT was measured by automated coagulation analyzer (ACL-TOP, Mitsubishi Kagaku Iatron, Inc.) using a commercial kit (RecombiPlasTin, Instrumentation Laboratory, Ltd.). Plasma amino acids were measured by high performance liquid chromatography on Amino acid analyzer (L-8500, Hitachi, Ltd.).

Measurement of D₂ binding sites and designation of ROIs

A SET-1400W10 PET scanner (Shimadzu, Japan, at the Cyclotron Research Center, Iwate Medical University) was used for the study. Static scans were obtained for 80 min after intravenous injection of 75 Bq of ¹¹C-*N*-MSP. Regional brain site levels were divided by those in the D₂ receptor-free cerebellum. The pixel values in twelve ROIs corrected for the pixel value of the cerebellum were measured to determine dopamine D₂ receptor binding.

ROIs were analyzed using three dimensional stereotaxic ROI template (3DSRT). 3DSRT is a fully automated ROI-based analysis program whereby ROIs grouped into 12 segments are designated on each hemisphere of the brain by computer processing, and the use of this template program has been shown to allow objective and reproducible assessment of SPECT data in the designated ROIs. The template is described in detail elsewhere (Takeuchi et al. 2002). A typical image using ¹¹C-*N*-MSP PET with 3DSRT in a healthy control subject is presented in Fig. 1.

Statistical analysis

Mann–Whitney's *U* test was employed for testing the significant of the differences between subgroups of cirrhotic patients. Correlation analyses were carried out for the biochemical data, prothrombin data, amino acid analyses, dopamine D₂ receptor binding as well as other laboratory parameters (Alb, T.Bil, NH₃, PT%, Plt, Tyr, Phe, BCAA), Child–Pugh scores and age. For analysis of continuous variables, Pearson's correlation coefficient was used, and $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance. For the two continuous variables which cannot be considered to follow a normal distribution (T.Bil and NH₃) values were log-transformed prior to the analysis. For discrete variables (Child–Pugh score and age), Spearman's rank and sum correlation coefficient was determined, and $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance.

For multivariate analysis, linear multiple regression analysis was carried out, with the binding of dopamine D₂ receptors in each ROI of the brain serving as the dependent variable. The following were adopted as independent variables based on the results of the simple correlation analysis: Alb, T.Bil, NH₃, PT%, Plt, Tyr, Phe and BCAA, age, sex, history of alcohol dependence, encephalopathy and ascites. For multivariate analysis, dummy variables were incorporated into the history of encephalopathy, history of ascites and gender of the patients.

Statistical analyses were carried out with Dr SPSS II for Windows 11.0.1.J standard version (SPSS Inc.).

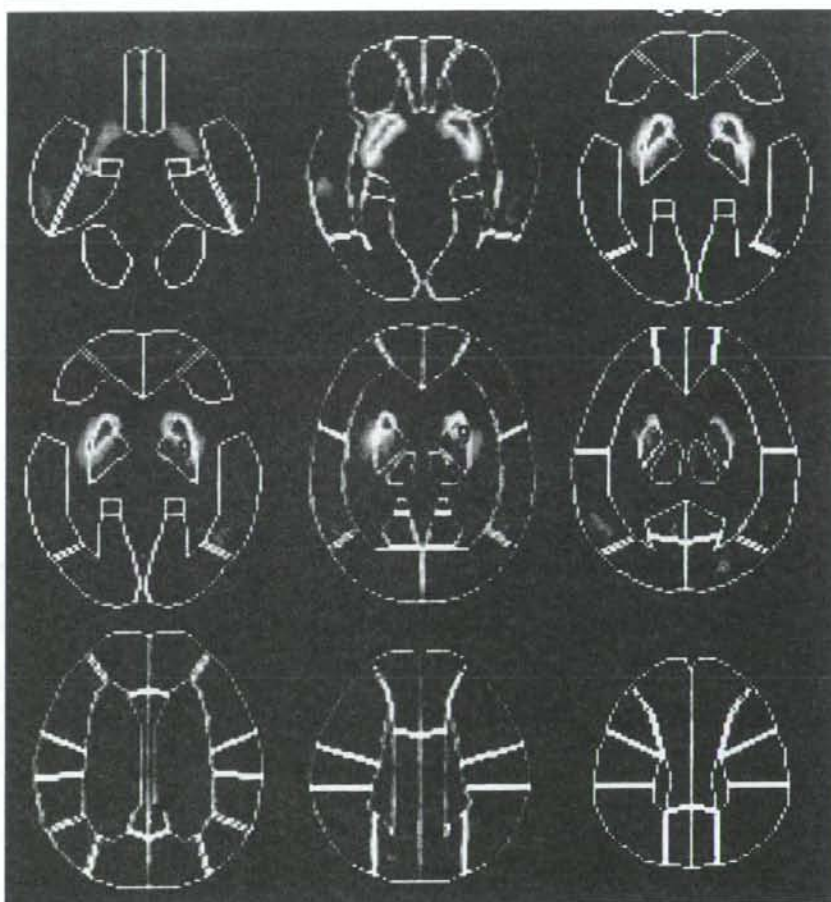


Fig. 1 Positron emission computed tomography, (PET) images using ^{11}C -N-methylspiperone in a healthy volunteer subject with ROI delineation (white) by 3DSRT. Number (red) shows each region of the brain. 1: Callosomarginal, 2: Precentral, 3: Central, 4: Parietal, 5: Angular, 6: Temporal, 7: Occipital, 8: Pericallosal, 9: Fenticular Nucleus, 10: Thalamus, 11: Hippocampus

Results

Dopamine D_2 receptor binding in each ROI of the brain in healthy controls and liver cirrhosis patients

The dopamine D_2 receptor binding was lower in cirrhotic patients compared to that in the healthy controls in all ROI's investigated and in the thalamus and hippocampus these reductions were statistically significant (Table 2).

D_2 receptor binding was also lower in cirrhotic patients with a history of alcohol dependence where, again, the difference was statistically significant in thalamus

Table 2 Comparison of regional brain dopamine D₂ receptor binding in cirrhotic patients and healthy controls

Region of interest	D ₂ receptor binding		p
	Cirrhosis (n=28)	Control (n=3)	
Callosomarginal	0.71±0.15	0.81±0.17	0.24
Precentral	0.90±0.15	1.00±0.18	0.26
Central	0.36±0.23	0.50±0.27	0.23
Parietal	0.36±0.26	0.45±0.20	0.26
Angular	0.63±0.48	0.80±0.59	0.23
Temporal	1.07±0.09	1.16±0.09	0.09
Occipital	0.93±0.23	1.03±0.18	0.42
Pericallosal	0.66±0.29	0.72±0.27	0.18
Lenticular nuclei	1.74±0.21	1.96±0.18	0.12
Thalamus	0.86±0.13*	1.11±0.11	0.01
Hippocampus	0.88±0.10*	1.04±0.05	0.01

Values are means±SD

* $p < 0.01$ by Mann–Whitney U test, significantly different from control

($p < 0.01$) and hippocampus ($p < 0.02$) (Table 3). Dopamine D₂ receptor binding was higher in all ROI in cirrhotic patients with history of overt HE and the difference was statistically significant for the pericallosal region and the hippocampus (Table 4). On the other hand, receptor binding between cirrhotic patients with a history of ascites was not significantly different from patients with no such history (data not shown).

Correlations between D₂ binding sites and clinical biochemical data in cirrhotic patients

Simple correlation analysis was performed in the 28 patients except for plasma amino acid analysis where data was unavailable in nine of these patients.

Table 3 Brain D₂ receptor binding in cirrhotic patients with or without alcohol dependence

Region of interest	History of alcohol dependence		p
	Yes (n=13)	No (n=15)	
Callosomarginal	0.68±0.11	0.73±0.17	0.39
Precentral	0.86±0.16	0.93±0.15	0.45
Central	0.30±0.20	0.41±0.26	0.32
Parietal	0.29±0.22	0.41±0.28	0.28
Angular	0.51±0.52	0.73±0.45	0.28
Temporal	1.04±0.08	1.10±0.09	0.15
Occipital	0.85±0.24	1.01±0.20	0.11
Pericallosal	0.56±0.30	0.74±0.26	0.20
Lenticular nuclei	1.69±0.16	1.78±0.24	0.27
Thalamus	0.80±0.10*	0.92±0.14	0.01
Hippocampus	0.82±0.07*	0.92±0.10	0.02

Values are means±SD

*Significantly different from patients with no history of alcohol dependence by Mann–Whitney U test (p values shown in right hand column)

Table 4 Brain D₂ receptor binding in cirrhotic patients with or without history of overt hepatic encephalopathy

Region of interest	History of overt hepatic encephalopathy		<i>p</i>
	Yes (<i>n</i> =6)	No (<i>n</i> =22)	
Callosomarginal	0.81±0.24	0.68±0.10	0.16
Precentral	1.00±0.18	0.87±0.14	0.07
Central	0.55±0.35	0.31±0.17	0.07
Parietal	0.57±0.37	0.30±0.19	0.06
Angular	0.98±0.31	0.53±0.49	0.12
Temporal	1.13±0.11	1.06±0.08	0.15
Occipital	1.12±0.20	0.88±0.22	0.12
Pericallosal	0.92±0.29*	0.59±0.25	0.02
Lenticular nuclei	1.89±0.24*	1.70±0.18	0.05
Thalamus	0.96±0.19	0.83±0.11	0.12
Hippocampus	0.97±0.12*	0.85±0.08	0.02

Values are means±SD

*Significantly different from patients with no history of hepatic encephalopathy by Mann–Whitney U test (*p* values shown in right hand column)

Dopamine D₂ receptor binding in thalamus and hippocampus showed significant positive correlations with serum total bilirubin and negative correlations with prothrombin times. D₂ receptor binding in thalamus was positively correlated with serum phenylalanine levels and Child–Pugh scores whereas D₂ receptor binding in callosomarginal, precentral, central, parietal, occipital, pericallosal cortices and hippocampus showed significant positive correlations with the age of the patient (Table 5). Using multiple linear regression analysis, D₂ receptor binding in hippocampus was significantly associated with two variables (plasma tyrosine concentrations and a history of HE). D₂ receptor binding in thalamus revealed a

Table 5 Correlations between clinical and laboratory parameters and D₂ receptor binding in cirrhotic patients

Variables	Region of Interest	Correlation coefficient	<i>P</i>
Child–Pugh scores ^a	Thalamus	0.452	0.016
	Thalamus	0.431	0.022
Serum bilirubin	Hippocampus	0.419	0.027
	Hippocampus	0.419	0.027
Prothrombin time activity	Thalamus	-0.480	0.010
Phenylalanine (plasma)	Thalamus	0.457	0.049
Age ^a	Callosomarginal	0.408	0.031
	Precentral	0.439	0.019
	Central	0.419	0.027
	Parietal	0.392	0.039
	Occipital	0.402	0.034
	Pericallosal	0.429	0.023
	Hippocampus	0.451	0.016

No significant correlations were observed between D₂ receptor binding and serum albumin, ammonia, tyrosine, branched chain or aromatic amino acids or platelet count.

Order Correlation coefficient. Association of other continuous variables to cerebral D₂ receptor binding activities was examined by Pearson's correlation coefficient

^a Association of Age and Child–Pugh scores to D₂ receptor binding was examined by Spearman Rank