

## Statistical analysis

Data are expressed as mean  $\pm$  SD. Data were analyzed using the paired or unpaired *t*-test, as well as Fisher's exact test. All statistical analyses were conducted on a Macintosh computer using StatView 5.0 (Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA). A value of  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

### Frequency of symptomatic GERD

DATA REGARDING THE frequency of symptomatic GERD in chronic liver disease patients are shown in Figure 1. The frequency of symptomatic GERD was 31.8% (48/151 cases) in chronic hepatitis patients and 36.8% (32/87 cases) in cirrhotic patients; this difference was not statistically significant. The severity of cirrhosis was assessed using Child-Pugh's classification system with two groups: group A and group B/C. The frequency of symptomatic GERD was 35.5% (22/62 cases) in Group A and 40% (10/25 cases) in Group B/C; the difference between the groups was not statistically significant. The frequency of symptomatic GERD in the groups with chronic liver disease associated with HBV, HCV, and NBNC were 31.0% (13/42 cases), 33.7% (57/169 cases), and 37.7% (10/27 cases), respectively; the differences between the groups were not statistically significant. The correlation between the degree of liver fibrosis and the frequency of symptomatic GERD was also assessed. The prevalence of symptomatic GERD was 44.1% (15/34 cases), 30.5% (18/59 cases), and 39.6% (19/48 cases) in the groups with hyaluronic acid levels

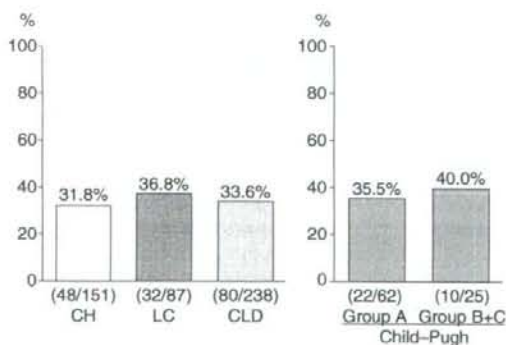


Figure 1 Frequency of symptomatic gastroesophageal reflux disease. CH, chronic hepatitis; CLD, chronic liver diseases; LC, liver cirrhosis.

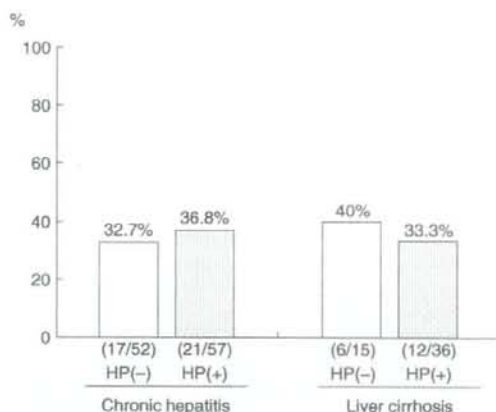


Figure 2 Frequency of symptomatic gastroesophageal reflux disease by the presence of *Helicobacter pylori* (HP). HP (-), without HP infection, HP(+), with HP infection.

of less than 50 ng/mL, 50–200 ng/mL, and 200 ng/mL or higher, respectively; there was no correlation between the degree of liver fibrosis and the frequency of symptomatic GERD. In addition, the frequency of symptomatic GERD in chronic hepatitis patients was 34.9% (22/63) in patients under the age of 60 years and 29.5% in patients 60 years of age or older. In cirrhotic patients, the frequency of symptomatic GERD was 50% (9/18) in patients under the age of 60 years and 33.3% (23/69) in patients 60 years of age or older.

### Frequency of symptomatic GERD with the presence of *H. pylori* infection

The frequency of symptomatic GERD in patients with and without *H. pylori* infection was compared (Fig. 2). Among the chronic hepatitis patients, the frequency of symptomatic GERD was 32.7% (17/52) in patients without *H. pylori* infection and 36.8% (21/57) in patients with *H. pylori* infection; the difference between the groups was not statistically significant. Among the cirrhotic patients, the frequency of symptomatic GERD was 40% (6/15) in patients without *H. pylori* infection and 33.3% (12/36) in patients with *H. pylori* infection; the difference between the groups was not statistically significant.

### Relationship between HRQOL and symptomatic GERD

Among the patients without symptomatic GERD, all eight QOL scores were significantly lower in the cir-

**Table 1** Health-related quality of life scores in symptomatic gastroesophageal reflux disease positive/negative patients

	General population	Chronic hepatitis			Liver cirrhosis		
		QUEST <4	QUEST ≥4	P	QUEST <4	QUEST ≥4	P
PF	94.2	88.7 ± 13.5	85.0 ± 13.4	ns	78.0 ± 18.7**	76.8 ± 16.0***	ns
RP	95.5	84.8 ± 28.8	73.9 ± 33.8	0.0448	68.4 ± 38.7**	46.8 ± 40.2****	ns
BP	87.6	81.7 ± 20.1	71.7 ± 22.3	0.0065	73.8 ± 24.4*	67.3 ± 26.1	ns
GH	77.5	57.0 ± 19.6	49.4 ± 15.9	0.0228	47.4 ± 17.4**	44.8 ± 18.0	ns
VT	76.5	70.7 ± 19.4	57.9 ± 20.3	0.0003	59.2 ± 22.2**	57.7 ± 24.5	ns
SF	93.8	86.8 ± 21.4	80.9 ± 23.4	ns	76.9 ± 22.3**	77.0 ± 23.3	ns
RE	94.5	86.3 ± 30.2	70.9 ± 38.5	0.0092	67.9 ± 42.3**	48.4 ± 44.6***	0.0487
MH	81.6	78.6 ± 18.6	67.7 ± 21.2	0.0021	70.3 ± 20.5*	64.7 ± 23.8	ns

\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ , compared with chronic hepatitis (QUEST <4); \*\*\* $P < 0.05$ ; \*\*\*\* $P < 0.01$ , compared with chronic hepatitis (QUEST ≥4). BP, bodily pain; GH, general health perception; MH, mental health; ns, not significant; PF, role limitation due to physical problem; QUEST, Quality-of-Life and Utility Evaluation Survey Technology; RE, role limitation due to emotional problem; SF, social functioning; VT, vitality.

rhotic patients than in the chronic hepatitis patients (Table 1). Among the patients with symptomatic GERD, the PF, RP, and RE scores were significantly lower in the cirrhotic patients than in the chronic hepatitis patients. Among the chronic hepatitis patients, those with symptomatic GERD had significantly lower scores in six domains except PF and SF than the patients without symptomatic GERD. Among the cirrhotic patients, there was a significant difference in RE between the patients with and without symptomatic GERD.

### Changes in HRQOL with rabeprazole treatment

Among the chronic hepatitis patients, there were significant improvements in the PF, BP, and GH domain scores ( $P = 0.0132$ ,  $P = 0.0161$ , and  $P = 0.0047$ , respectively) after 6 months of rabeprazole treatment.

However, among the cirrhotic patients, no significant improvements in the scores in six domains, including RP, BP, GH, VT, RE, and MH, were observed (Table 2).

### DISCUSSION

IN THE PRESENT study, approximately 33.6% patients with chronic liver disease had symptomatic GERD. There was no significant difference in the frequency of symptomatic GERD between the chronic hepatitis patients and the cirrhotic patients. The frequency of symptomatic GERD was compared among the patients who were classified according to the cause of their chronic liver disease, and no significant difference was found. These findings suggest that the development of symptomatic GERD has no direct association with the pathological features of chronic liver disease.

**Table 2** Change in health-related quality of life with rabeprazole treatment

	Chronic hepatitis (n = 18)			Liver cirrhosis (n = 14)		
	With rabeprazole		P	With rabeprazole		P
	Before	After		Before	After	
PF	84.4 ± 14.6	93.6 ± 6.1	0.0132	79.3 ± 11.7	82.5 ± 14.6	ns
RP	72.1 ± 39.4	83.9 ± 27.0	ns	60.7 ± 36.3	55.4 ± 42.9	ns
BP	67.2 ± 19.5	83.1 ± 21.5	0.0161	74.0 ± 23.8	72.6 ± 30.6	ns
GH	44.1 ± 12.4	55.6 ± 15.2	0.0047	44.1 ± 15.6	48.3 ± 25.7	ns
VT	56.2 ± 15.8	67.5 ± 19.6	ns	61.1 ± 21.6	56.8 ± 23.8	ns
SF	81.8 ± 23.6	87.5 ± 19.2	ns	81.3 ± 23.9	86.6 ± 17.3	ns
RE	74.5 ± 34.4	83.3 ± 32.8	ns	59.5 ± 43.7	69.1 ± 42.3	ns
MH	66.6 ± 17.4	71.1 ± 21.8	ns	70.0 ± 22.5	72.9 ± 17.1	ns

BP, bodily pain; GH, general health perception; MH, mental health; ns, not significant; PF, role limitation due to physical problem; RE, role limitation due to emotional problem; SF, social functioning; VT, vitality.

Mishima *et al.*<sup>8</sup> reported the frequency of GERD in the Asian population. Mishima *et al.*<sup>8</sup> defined patients whose QUEST scores were over six as positive for GERD symptoms, since a cut-off score of six was demonstrated to have higher specificity for the diagnosis of GERD patients than that of four.<sup>5</sup> The frequency of symptomatic GERD (QUEST  $\geq 6$ ) was 12.7% (351/2760) in 2760 patients who visited the hospital for their annual medical check-up. However, the frequency of symptomatic GERD (QUEST  $\geq 6$ ) in the present study was 24.4% (58/238), which was higher than that reported by Mishima *et al.* In fact, it has been suggested that the frequency of symptomatic GERD is higher in chronic liver disease patients than in the general population. The sensitivity of the test questionnaire in identifying patients with esophagitis was 70%, using a cut-off score of four or higher for a positive test.<sup>5</sup> A total score of four or higher was chosen as the threshold score to be taken as indicative of symptomatic GERD. Some researchers have reported that there is no association between the incidence of reflux esophagitis and *H. pylori* infection.<sup>9</sup> In the present study, there was no association between the incidence of symptomatic GERD and *H. pylori* infection. It seemed that some mechanisms, except *H. pylori* infection, were associated with symptomatic GERD in chronic liver disease.

This suggests that the mechanism for the development of symptomatic GERD in patients with chronic liver disease may be different from that underlying the development of uncomplicated GERD. It could be that, in chronic liver disease patients, the association between *H. pylori* infection and symptomatic GERD is weak.

It has been pointed out that symptomatic GERD may impair patients' QOL.<sup>10</sup> Moreover, it has also been reported that QOL may be lower in chronic liver disease patients.<sup>11,12</sup> In the present study, scores in all eight SF-36 domains in our chronic liver disease patients were lower (worse) than the normative data for the Japanese general population reported by Fukuhara *et al.*, independent of the presence of symptomatic GERD.<sup>7</sup> This was likely due to the impact of the basal chronic liver disease on the QOL. These findings suggest that symptomatic GERD may reduce QOL in chronic hepatitis patients. Liver disease appears to have a greater effect on QOL than symptomatic GERD in cirrhotic patients. After 6 months of rabeprazole treatment for GERD, the chronic hepatitis patients had a significant improvement in the PF, BP, and GH domain scores, while no significant improvement was seen in any of the domains in the cirrhotic patients.

Thus, chronic liver disease patients should be assessed for the presence of symptomatic GERD; in those who are confirmed to have symptomatic GERD, treatment for symptomatic GERD, in addition to that for the underlying chronic liver disease, may improve patients' QOL.

In conclusion, symptomatic GERD impaired the QOL of chronic liver disease patients. In particular, the QOL of chronic hepatitis patients with symptomatic GERD was improved by PPI treatment. Therapy for symptomatic GERD should be considered in order to improve the QOL of patients with chronic liver diseases.

## REFERENCES

- 1 Haruma K, Hamada H, Mihara M *et al.* Negative association between *Helicobacter pylori* infection and reflux esophagitis in older patients. Case-control study in Japan. *Helicobacter* 2000; 5: 24-9.
- 2 Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S *et al.* Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990; 99: 613-20.
- 3 Katz PO, Castell DO. Approach to the patients with unexplained chest pain. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: S4-8.
- 4 Ponzetto A, Pellicano R, Redaelli A, Rizzetto M, Roffi L. *Helicobacter pylori* infection in patients with hepatitis C virus positive chronic liver diseases. *New Microbiol* 2003; 26: 321-8.
- 5 Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E *et al.* The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1023-9.
- 6 Tarlov AR, Ware JE Jr, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The medical outcomes study: an application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA* 1989; 262: 925-30.
- 7 Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, Wada S, Gandek B. Psychometric and clinical tests of the Japanese SF-36 health survey. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1045-53.
- 8 Mishima I, Adachi K, Arima N *et al.* Prevalence of endoscopically negative and positive gastroesophageal reflux disease in the Japanese. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1005-9.
- 9 Newton M, Bryan R, Burnham WR, Kamm MA. Evaluation of *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut* 1997; 40: 9-13.
- 10 Revicki DA, Wood M, Maton PN, Sorensen S. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Am J Med* 1998; 104: 252-8.
- 11 Carithers RL Jr, Sugano R, Bayliss M. Health assessment for chronic HCV infection: results of quality of life. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 75S-80S.
- 12 Fukuhara S, Hino K, Kato K, Tomita E, Yuasa S, Okushin H. Health related QOL in patient with chronic liver disease type-C. *Acta Hepatol Japonica* 1997; 38: 587-95.

## Original Article\*

## Measurement of serum branched-chain amino acids to tyrosine ratio level is useful in a prediction of a change of serum albumin level in chronic liver disease

Kazutomo Suzuki, Kazuyoshi Suzuki, Kazuhito Koizumi, Hiroki Ichimura, Shigeki Oka, Hiroshi Takada and Hajime Kuwayama

Department of Gastroenterology and Hepatology, Koshigaya Hospital, Dokkyo Medical University, Koshigaya, Saitama, Japan

**Aim:** In patients with hepatitis C virus (HCV)-associated chronic liver diseases, especially in those with liver cirrhosis, accurate evaluation of their protein nutrition status is very important to improve their quality of life. Whereas the serum albumin level is commonly used to evaluate patients' protein nutrition status, in the present study, the serum amino acid levels were measured, as they also provide valuable information.

**Methods:** Serum albumin levels and branched-chain amino acids (BCAA) to tyrosine ratio (BTR) were determined in 447 patients with HCV-associated chronic liver diseases (313 with chronic hepatitis and 134 with liver cirrhosis).

**Results:** Chronic hepatitis progressed to liver cirrhosis, serum albumin and serum BTR levels decreased significantly

as chronic hepatitis progressed to liver cirrhosis. Hypoalbuminemia was significantly more common in patients with liver cirrhosis than in those with chronic hepatitis; however, the incidence of an amino acid imbalance was significantly higher than that of hypoalbuminemia in patients with liver cirrhosis. The presence of an amino acid imbalance was associated with a reduction in the serum albumin level 1 year later.

**Conclusions:** It is important to evaluate serum albumin levels and the BTR in patients with HCV-associated chronic liver diseases.

**Key words:** albumin, branched-chain amino acids to tyrosine ratio, chronic liver disease

## INTRODUCTION

IT HAS BEEN shown that in patients with liver cirrhosis, protein-energy malnutrition is an important prognostic factor. Therefore, in patients with hepatitis C virus (HCV)-associated chronic liver disease, particularly in those with liver cirrhosis, it is very important to evaluate their protein metabolism status. It is known that an amino acid imbalance occurs before serum albumin levels decrease. However, there are no reports

on this in the English literature. Therefore, the association between the serum amino acid balance and serum albumin levels needs to be determined. High-performance liquid chromatography (HPLC) can be used to determine the serum amino acid balance, but this method is expensive and time-consuming. Recently, enzymatic analysis of total branched-chain amino acids (BCAA) and tyrosine (AAA) has been developed;<sup>1</sup> this facilitates the determination of the BCAA to tyrosine ratio (BTR) by using a Roche Modular P800 Automatic Analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). It is known that the BTR is correlated with Fischer's ratio.<sup>2</sup> In the present study, the serum BTR levels were measured to determine the effect of serum amino acid imbalance on serum albumin levels.

The purpose of the present study was to clarify the influence of serum BTR levels on sequential changes of serum albumin levels. In addition, we clarify whether treatment for hypoalbuminemia should be performed in patients with amino acid imbalance.

Correspondence: Dr Kazutomo Suzuki, Department of Gastroenterology and Hepatology, Koshigaya Hospital, Dokkyo Medical University, 2-1-50 Minami-Koshigaya, Koshigaya, Saitama 343-8555, Japan. Email: s-kazu@dokkyomed.ac.jp  
Received 14 December 2006; revision 31 July 2007; accepted 16 August 2007.

\*Correction added 18 December 2007 after online publication: The article type has been corrected from Short Communication to Original Article.

## METHODS

### Subjects

THE SUBJECTS INCLUDED 313 patients with HCV-associated chronic liver disease who were treated at the Department of Gastroenterology and Hepatology, Koshigaya Hospital, Dokkyo Medical University. Chronic liver disease was diagnosed clinically based on biochemical blood tests (serum hyaluronic acid [HA] levels, peripheral platelet counts etc.) and abdominal diagnostic imaging. Liver cirrhosis was diagnosed as low platelet counts ( $< 10 \times 10^9/\mu\text{L}$ ) or high hyaruronan levels ( $> 200 \text{ ng/mL}$ ). In addition, we considered echography findings. The presence of hepatitis C was confirmed by a positive reaction to HCV-RNA (reverse transcription-polymerase chain reaction [RT-PCR]). Overall, 313 patients (165 men, 148 women; average age  $56 \pm 12$  years) had chronic hepatitis, while 134 patients (68 men, 66 women; average age,  $64 \pm 7$  years) had liver cirrhosis. Control subjects were 130 healthy adults (85 men, 45 women; average age,  $48 \pm 17$  years) with no biochemical blood test abnormalities. Individuals who were using or had used blood products such as albumin or branched-chain amino acid preparations, were excluded from the study.

### Methods

All blood samples were collected in the early morning before breakfast. The blood samples were used for biochemical tests and determining serum albumin levels and serum BTR. Serum albumin levels were measured

using the bromocresol green (BCG) method. Total branched-chain amino acids (BCAA), tyrosine (Tyr) and BTR were determined based on the enzymatic method using the Diacolor BTR (Ono Pharmaceutical, Osaka, Japan). In patients who had not been given branched-chain amino acid or blood products for at least 1 year, sequential changes in the serum albumin level and BTR were investigated.

### Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS statistical package (SPSS, Chicago, IL, USA). All data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation. Paired Student's *t*-test, Tukey's method and the  $\chi^2$  and Fisher's exact tests were used for statistical analysis.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

### Serum levels of albumin, BCAA, Tyr and BTR

THE COEFFICIENTS OF variation of the serum BTR and albumin measurements were 2.65% and 1.16%, respectively. The laboratory data are shown in Table 1. Serum albumin levels were significantly lower in cirrhotic patients than in healthy subjects and patients with chronic hepatitis ( $P < 0.0001$ ). In cirrhotic patients, the severity of cirrhosis was assessed based on the Child-Pugh classification.<sup>3</sup> The serum albumin levels were  $4.15 \pm 0.48 \text{ g/dL}$  in Group A (Child-Pugh A) and  $3.38 \pm 0.58 \text{ g/dL}$  in groups B and C (Child-Pugh B and C, respectively); the serum

Table 1 Baseline characteristics of patients with chronic liver diseases

	Healthy subjects	Chronic hepatitis	Liver cirrhosis
No. patients	130	313	134
Male/Female	85/45	165/148	68/66
Age (years)	$48 \pm 17$	$56 \pm 12^{**}$	$64 \pm 7^{**}$
ALT (IU/L)	$28 \pm 19$	$62 \pm 41^{**}$	$72 \pm 47^{**}$
Serum albumin level (g/dL)	$4.45 \pm 0.28$	$4.39 \pm 0.36$	$3.98 \pm 0.6^{**\dagger}$
BTR	$6.81 \pm 1.54$	$5.67 \pm 1.44^{**}$	$4.08 \pm 1.45^{**\dagger}$
BCAA (nmol/mL)	$473 \pm 89$	$449 \pm 88^*$	$419 \pm 108^{**}$
Tyr (nmol/mL)	$72 \pm 17$	$83 \pm 23^{**}$	$110 \pm 32^{**\dagger}$
Platelet count ( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	$20.6 \pm 4.9$	$16.8 \pm 5.2^{**}$	$8.7 \pm 3.7^{**}$
Serum HA (ng/mL)	$31.4 \pm 30.4$	$95.8 \pm 102.7^{**}$	$380.3 \pm 496.9^\dagger$

\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$  by comparison with healthy subjects.

† $P < 0.01$  by comparison with chronic hepatitis subjects.

Values are mean  $\pm$  standard deviation.

Tukey's method was used for statistical analysis.

ALT, alanine aminotransferase; BTR, branched-chain amino acids (BCAA) to tyrosine (Tyr) ratio; HA, hyaluronic acid.

albumin levels were significantly lower in groups B and C than in group A. Serum BTR levels were  $6.83 \pm 1.54$  in healthy subjects,  $5.67 \pm 1.44$  in patients with chronic hepatitis, and  $4.08 \pm 1.45$  in cirrhotic patients; serum BTR levels became significantly lower as chronic liver disease progressed. Serum BCAA levels were  $472.9 \pm 89.1$  nmol/L in healthy subjects,  $448.7 \pm 88.4$  nmol/L in patients with chronic hepatitis, and  $418.7 \pm 108.0$  nmol/L in cirrhotic patients; the serum BCAA levels also significantly lowered as chronic liver disease progressed.

### Correlation to hepatic fibrosis marker levels

Hyaluronic acid is a marker for hepatic fibrosis, and HA levels were measured in order to clarify the correlation between BTR and the progression of HCV-associated chronic liver disease, particularly hepatic fibrosis.

The patients were classified into three groups based on their HA levels:  $<50$  ng/mL ( $n = 92$ );  $50-200$  ng/mL ( $n = 134$ ); and  $>200$  ng/mL ( $n = 69$ ). The serum BTR, BCAA, and Tyr levels were examined in these three groups and the serum BTR levels were  $6.27 \pm 1.27$ ,  $5.21 \pm 1.47$ , and  $3.81 \pm 1.35$ , respectively; and the serum BCAA levels were  $444.8 \pm 92.9$  nmol/mL,  $454.5 \pm 91.1$  nmol/mL, and  $406.5 \pm 102.6$  nmol/mL, respectively. The serum BCAA level was significantly lower in the group in which the HA level exceeded 200 ng/mL. The serum Tyr levels were  $72.7 \pm 17.0$  ng/mL,  $93.1 \pm 27.1$  ng/mL, and  $113.4 \pm 28.3$  ng/mL, respectively; the serum Tyr level increased significantly as the HA level increased.

### Correlations between the serum albumin level and serum BTR, serum BCAA, and serum Tyr levels

The correlation between the serum albumin level and the BTR is shown in Figure 1. There was a significant correlation between the serum BTR and serum albumin ( $P < 0.0001$ ). The correlations between the serum albumin level and BCAA and Tyr were also examined; there was a significant negative correlation between the serum albumin and Tyr levels ( $P < 0.0001$ ), but the correlation between the serum albumin level and serum BCAA was not very significant ( $P = 0.008$ ).

### Frequency of hypoalbuminemia and amino acid imbalance in HCV-associated chronic liver diseases

According to Buzby and Mukken, hypoalbuminemia is defined as a serum albumin concentration  $<3.5$  g/dL.<sup>4</sup> The amino acid imbalance was defined as mean value  $-2$  SD for the healthy subjects ( $BTR < 3.74$ ), as was measured in the present study. Figure 2 shows the frequency of hypoalbuminemia and amino acid imbalance in patients with HCV-associated chronic liver diseases. Hypoalbuminemia was noted in 18.3% of patients with liver cirrhosis. Hypoalbuminemia was found in none of the healthy subjects and in only 1.0% of patients with chronic hepatitis. The frequency of an amino acid imbalance in controls, patients with chronic hepatitis, and cirrhotic patients was 1.7%, 4.6%, and 43.9%, respectively. Among patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis, the frequency of

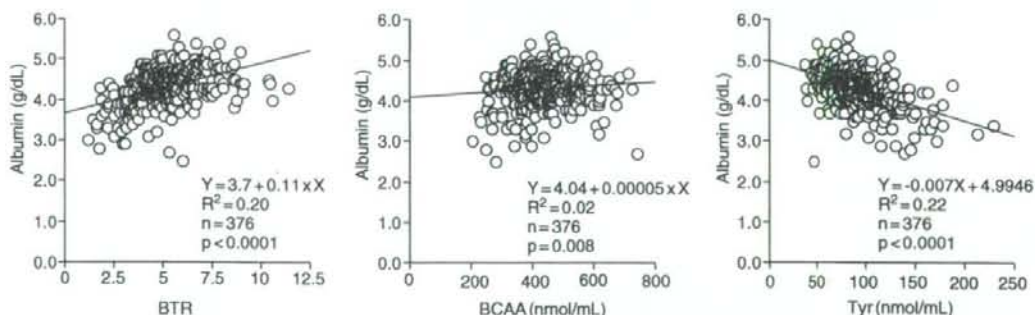


Figure 1 Relationship between serum albumin levels and serum branched-chain amino acids (BCAA) to tyrosine ratio (BTR), serum BCAA, and tyrosine levels. BCAA, leucine, isoleucine, valine. Correlation between each variable was tested using Pearson's correlation coefficient.

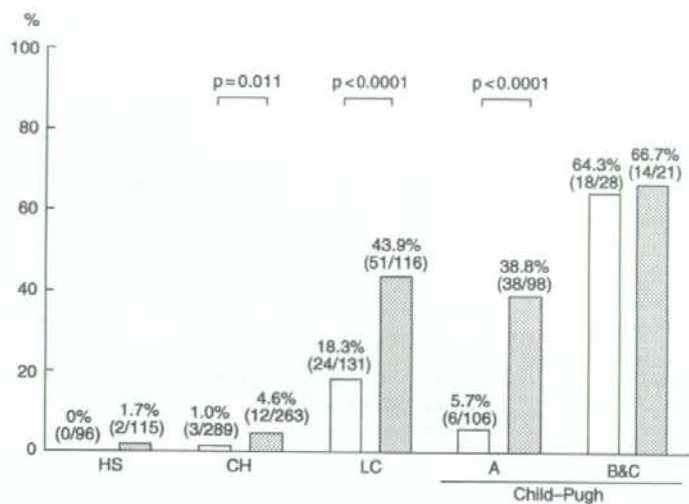


Figure 2 Frequency of hypoalbuminemia and amino acid imbalance. Hypoalbuminemia and amino acid imbalance were defined as serum albumin level lower than 3.5 g/dL and serum branched-chain amino acids (BCAA) to tyrosine ratio (BTR) less than 3.74. CH, chronic hepatitis; HS, healthy subjects; LC, liver cirrhosis;  $\chi^2$  test was used for statistical analysis. □, albumin  $\le 3.5$  g/dL; ■, BTR,  $\le 3.74$ .

an amino acid imbalance was significantly higher than that of hypoalbuminemia ( $P = 0.011$ ,  $P < 0.0001$ ). The incidence of cases with an amino acid imbalance without hypoalbuminemia (ALB  $> 3.5$  g/dL, BTR  $\le 3.74$ ) was 3.8% in patients with chronic hepatitis and 39.0% cirrhotic patients; the incidence was significantly higher in cirrhotic patients than in patients with chronic hepatitis ( $P < 0.0001$ ). Overall, 13.8% of patients with HCV-associated chronic liver diseases developed an amino acid imbalance without developing hypoalbuminemia.

### Sequential changes in the serum albumin concentration

Patients without hypoalbuminemia (serum albumin levels of 3.5–4.4 g/dL) were investigated over time, retrospectively. Based on their serum BTR 1 year ago, patients with an amino acid imbalance (BTR  $< 3.74$ ) and those without an amino acid imbalance (BTR  $\ge 3.74$ ) were assessed separately (Fig. 3).

In patients with an amino acid imbalance, serum albumin levels decreased significantly by  $0.43 \pm$

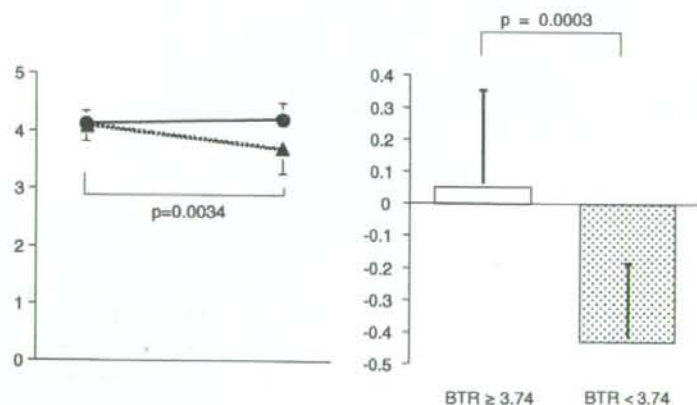


Figure 3 Yearly changes of serum albumin levels. BTR, branched-chain amino acids (BCAA) to tyrosine ratio. Values are mean  $\pm$  standard deviation. Solid line is amino acid imbalance (absent group) ( $n = 36$ ). Dotted line is amino acid imbalance (present group) ( $n = 7$ ). Paired Student's  $t$ -test and unpaired Student's  $t$ -test were used for statistical analysis.

0.24 g/dL (from  $4.11 \pm 0.11$  g/dL to  $3.69 \pm 0.16$  g/dL) at 1 year ( $P = 0.0034$ ). However, in patients without an amino acid imbalance, the change in serum albumin levels ( $0.05 \pm 0.30$  g/dL) at 1 year was not significant ( $4.13 \pm 0.04$  g/dL at the beginning of follow up and  $4.19 \pm 0.05$  g/dL at 1 year).

## DISCUSSION

IT HAS BEEN shown that protein-energy malnutrition (PEN) is an important prognostic factor in patients with chronic liver diseases, especially in liver cirrhosis.<sup>5-7</sup>

The serum albumin level is frequently used as an indicator of the protein nutrition status and the prognosis of cirrhotic patients. In cirrhotic patients, the capacities for both synthesis and decomposition of albumin are compromised,<sup>8</sup> thus, the half-life of albumin is prolonged, and a number of patients appear not to have hypoalbuminemia. Therefore, the protein nutrition status of these patients must be assessed carefully. Amino acids contained in the blood constitute part of the body amino acid pool; the blood amino acid level accurately reflects one's protein nutrition status. Therefore, to identify amino acid and protein metabolism abnormalities, it is essential that the blood amino acid levels be evaluated.

In 1976, Fischer *et al.* reported that the molar ratio (Fischer's molar ratio) of BCAA (e.g. leucine, valine and isoleucine) to aromatic amino acids (e.g. phenylalanine and tyrosine) was also important for evaluating hepatic function and for determining the severity of hepatic dysfunction.<sup>9</sup> In the present study, both the serum albumin level and the serum BTR levels were positively correlated with blood biochemical indices that reflect the hepatic function. Therefore, the measurement of serum BTR levels is also important for evaluating hepatic function and for determining the severity of hepatic dysfunction.

It has been reported that Fischer's molar ratio reflects the protein nutrition status;<sup>10</sup> the serum albumin level and Fischer's ratio decrease as chronic hepatitis progresses to compensated and then decompensated liver cirrhosis.<sup>11</sup> In the current study, it was found that the serum albumin level and serum BTR decreased as chronic hepatitis progressed to liver cirrhosis.

In the present study, no histopathological examinations of chronic hepatitis and liver cirrhosis patients were conducted. Instead, the relationship between HA, which represents hepatic fibrosis<sup>12</sup> and BTR was examined. The serum HA level was inversely related to the serum BTR and the serum BCAA levels, whereas the

serum HA and Tyr levels were positively correlated. These findings suggested that changes in the serum BTR, serum BCAA, and serum Tyr levels are related to the progression of HCV-associated chronic liver diseases.

Clinically, the serum albumin level is known to be related to the prognosis of cirrhotic patients;<sup>13</sup> thus, the hypoalbuminemic state of these patients is commonly treated. In Japan, BCAA preparations are often given to patients with decompensated liver cirrhosis whose serum albumin levels are  $<3.5$  g/dL. Thus, the preparations are often given to patients with evidence of a protein metabolism disorder. However, in the present study, hypoalbuminemia was present in only 1.3% of patients with chronic hepatitis and in 18.3% of cirrhotic patients. However, an amino acid imbalance was found in 4.6% of patients with chronic hepatitis and in 43.6% of cirrhotic patients. Even among the patients without hypoalbuminemia, an amino acid imbalance was found in 3.8% of patients with chronic hepatitis, 39.0% of cirrhotic patients, and in 13.8% of patients with chronic liver disease. In contrast, the serum albumin level was much lower after 1 year in patients with an amino acid imbalance than in patients without an amino acid imbalance ( $P < 0.0003$ ). The measurement of serum BTR can be used as an early marker of the development of hypoalbuminemia. Prior the development of hypoalbuminemia, diet therapy may delay the onset of hypoalbuminemia. This is further substantiated by the fact that a reduction in the Fischer's molar ratio is related to the prognosis of patients with liver cirrhosis.<sup>14</sup> Thus, the serum BTR accurately evaluates the patients' protein nutrition status. The BTR measurement can be used as a predictor of the prognosis. Thus, it is extremely important that the BTR be assessed early in the disease course so as to offer appropriate nutrient treatment when an amino acid imbalance is identified, before hypoalbuminemia develops. In patients whose amino acid imbalance progresses, the onset of hypoalbuminemia can be predicted. Prospective study is necessary to clarify the influence to the serum albumin concentration with amino acid imbalance.

## REFERENCES

- 1 Azuma Y, Maekawa M, Kuwabara Y *et al.* Determination of branched-chain amino acid and tyrosine in serum of patients with various hepatic diseases and its clinical usefulness. *Clin Chem* 1989; 35: 1399-403.
- 2 Tameda Y, Ooi K, Kosaka Y, Takase K, Itoh N. Enzymatic assay of the ratio of serum branched chain amino acid to tyrosine and its clinical significance in patients with various liver diseases. *Mie Med J* 1993; 43: 243-51.



- 3 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Willi R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.
- 4 Buzby GP, Mukken JL. Nutritional assessment. In: Rombeau JL, Caldwell IMD, eds. *Clinical Nutrition: Enteral and Feeding*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1984; 127-47.
- 5 Tajika M, Kato M, Mohri H *et al.* Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutrition* 2002; 18: 229-34.
- 6 Nutrition status in cirrhosis. Italian multicenter cooperative projects on nutrition in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 21: 317-25.
- 7 Kalman DR, Saltzman JR. Nutritional status predicts survival in cirrhosis. *Nut Rev* 1996; 54: 217-19.
- 8 Kato M, Yoshida T, Moriwaki H, Muto Y. Effect of branched-chain amino acid (BCAA) enriched-nutrient mixture on albumin metabolism in cirrhotic patients. *Act Hepatol Jpn* 1991; 32: 692-9.
- 9 Soeters PB, Fischer JE. Insulin, glucagon, amino acid imbalance, and hepatic encephalopathy. *Lancet* 1976; 23: 880-2.
- 10 Muto Y, Yoshida T, Yamato M. Clinical assessment of nutritional status in patients with liver cirrhosis with special reference to plasma amino acid imbalance. *J Clin Biochem Nutr* 1986; 1: 89-95.
- 11 Kano T, Nagaki M, Takahashi T *et al.* Plasma free amino acid pattern in chronic hepatitis as a sensitive and prognostic index. *Gastroenterol Jpn* 1991; 26: 344-9.
- 12 Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, Nishimura Y, Kawasaki H. Clinical significance of serum hyaluronan in patients with chronic viral liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 459-65.
- 13 Zoli M, Cordiani MR, Marchesini G, Iervese T *et al.* Prognostic indicators in compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1508-13.
- 14 Yoshida T, Muto Y, Moriwaki H, Yamato M. Effect of long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules on the prognosis of liver cirrhosis. *Gastroenterol Jpn* 1989; 24: 692-8.

## 原著

慢性肝疾患患者の健康食品摂取状況  
—多施設(6施設)調査の結果から—

原なきさ<sup>1)</sup>、岩田加壽子<sup>1)</sup>、岩佐元雄<sup>2)</sup>、垣内雅彦<sup>2)</sup>、加藤章信<sup>3)</sup>、  
金野貴子<sup>4)</sup>、鈴木孝知<sup>5)</sup>、大木智子<sup>6)</sup>、小島裕治<sup>7)</sup>、太田真由美<sup>8)</sup>、  
久保木真<sup>9)</sup>、西 玉枝<sup>10)</sup>、木村文昭<sup>11)</sup>、佐原亜衣<sup>12)</sup>、竹井謙之<sup>2)</sup>

- <sup>1)</sup> 三重大学医学部附属病院栄養管理栄養指導管理室  
<sup>2)</sup> 三重大学医学部附属病院消化器・肝臓内科  
<sup>3)</sup> 岩手医科大学附属病院第一内科  
<sup>4)</sup> 岩手医科大学附属病院栄養科  
<sup>5)</sup> 富山医科大学越谷病院消化器内科  
<sup>6)</sup> 昭和女子大学  
<sup>7)</sup> 山田赤十字病院内科  
<sup>8)</sup> 山田赤十字病院栄養課  
<sup>9)</sup> 川崎医科大学附属病院肝腸内科  
<sup>10)</sup> 川崎医科大学附属病院栄養部  
<sup>11)</sup> 玉野市立病院消化器内科  
<sup>12)</sup> 玉野市立病院栄養部

要旨：東北、関東、東海、中国地方の6施設に通院中の慢性肝疾患患者404名を対象に、健康食品の使用状況に関するアンケート調査を実施した。現在、過去の健康食品使用経験は全体の58%に及び、一人あたり平均2品目使用していた。最も多く使用されていた健康食品はウコンで、38%に使用経験があった。使用目的は、健康維持49%、肝臓に良い30%であり、使用のきっかけは、家族・友人の勧め53%、マスコミ(新聞・テレビ・雑誌)36%が多く、62%は医療従事者に相談なく開始していた。開始後に肝機能検査値が悪化したと記入したものが8名、3%にみられた。慢性肝疾患患者の健康食品に対する関心は高く、それらは独自の判断で使用している場合が多かった。今後、慢性肝疾患患者の診療における健康食品の位置付けについて検討する必要がある。C型慢性肝炎、脂肪性肝疾患患者においては、健康食品の鉄含有量についても留意すべきと考えられた。

〒514-8507  
 三重県津市江戸橋2-174  
 三重大学医学部附属病院  
 消化器・肝臓内科  
 岩佐元雄  
 TEL: 059-231-5017  
 FAX: 059-231-5223  
 E-mail: motoh@clin.medic.mie-u.ac.jp  
 受付日: 平成19年4月23日  
 採択日: 平成19年5月31日

緒言

現在、医薬品の使用だけでなく、食生活を含む生活習慣を改善させることにより疾病の予防や治療を行うことの重要性が広く認識されており、欧米では、その一環として栄養成分や食品含有成分などを用いた栄養ケアが推奨されている。本邦においても、近年の健康志向から健康食品の使用量が年々増加している。しかしながら、効果が科学的に立証された健康食品は必ずしも多くはなく、原材料や成分分析値が示されていない製品もある。一部の製品では品質に問題があるものもあり、中国製ダイエット用健康食品に起因する重篤な肝障害の報告は記憶に新しい<sup>1)</sup>。また、健康食品の多くは健康人を対象としており、したがって肝疾患患者に対する有用性と、摂取する際の留意点は不明であり、症例によっては既存の肝障害が増悪することも懸念される。

我々は慢性肝疾患患者に対して種々の栄養療法を行ってきたが<sup>2)</sup>、栄養指導の過程で多くの肝疾患患者が健康食品を摂取していることが判明し、また、鉄含有量の多い健康食品の使用により血清トランスアミンナーゼの上昇がみられたC型慢性肝炎(chronic hepatitis C; CHC)症例も経験した。今回、適切な栄養指導を行ううえで、慢性肝疾患患者の健康食品摂取の実情を知ることが必要と考え、東北、関東、東海、中国地方の6施設に通院中の慢性肝疾患患者を対象にアンケート調査を施行しここに報告した。

対象と方法

調査の対象は、岩手医科大学附属病院第一内科(盛岡市)、獨協医科大学越谷病院消化器内科(越谷市)、三重大学医学部附属病院消化器・肝臓内科(津市)、山田赤十字病院内科(伊勢市)、川崎医科大学附属病院肝胆脾内科(倉敷市)、玉野市民病院内科(玉野市)の計6施設の外来に通院中で、管理栄養士による栄養指導を受けている慢性肝疾患患者であり、アンケート調査は、管理栄養士が栄養指導時に記入方法を説明し、後日患者自身が調査用紙に記入する方法により実施した。

調査項目は、健康食品使用の有無、どのような健康食品を使用していたか、使用品目数、健康食品使用の目的、健康食品使用の契機、医療従事者への相談の有無、使用して満足しているか、健康食品開始後肝機能検査値はどうか、健康食品にかかる費用、健康あるいは病気を意識して摂取している食品の有無とそれを摂取するようになった契機であり、それぞれ5段階評価または自由記述方式とした。健康食品の使用により肝機能がどうかは、患者自身の判断とした。健康あるいは病気を意識して摂取している食品については、一般に肝疾患に推奨されている食品9品目、ヨーグルト、緑茶、納豆、じゃこ、あさり、きなこ、しじみ、青汁、酢大豆とした。

結果

1. 対象の背景

アンケートは404枚、男性236名(平均年齢59±13歳)、女性168名(61±10歳)に行われた。肝疾患患者の内訳は、CHCが225名、肝硬変(liver cirrhosis, LC)53名、B型慢性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)44名、肝細胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)32名、非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)19名、

表1 対象の背景

区分	男性	女性	合計
CHC	136	89	225(56%)
LC	28	25	53(13%)
CHB	27	17	44(11%)
HCC	23	9	32(8%)
NAFLD	11	8	19(5%)
その他	5	11	16(4%)
無記入	6	9	15(3%)
総計	236名	168名	404名

CHC chronic hepatitis C, LC liver cirrhosis, CHB chronic hepatitis B, HCC hepatocellular carcinoma, NAFLD nonalcoholic fatty liver disease、その他は悪性胆汁性肝硬変9名、自己免疫性肝炎3名、アルコール性肝障害1名、肝内結石1名、その他の肝疾患2名

その他16名であった。CHCが最も多く全体の56%を占めた(表1)。

## 2. 健康食品使用頻度

健康食品の使用経験は、以前使用していたものと現在使用しているものを合わせると全体の58%(234/404)に認め、摂取・服用歴が全くないものは42%であった。施設別の使用経験は、玉野市民病院73%、獨協医科大学越谷病院72%、三重大学医学部附属病院63%、岩手医科大学附属病院57%、山田赤十字病院44%、川崎医科大学附属病院35%の順であり、施設により差がみられた(表2)。診断病名別では、CHB、CHC、NAFLD、LCは、それぞれ64%、61%、58%、55%であり、これらの疾患では半数以上の症例で健康食品の使用経験があった。HCCは25%と健康食品を使用したものが少なかった(表3)。

## 3. 使用した品目と品目数

使用していた人数が多い健康食品の上位5品目は、ウコン38%(89/234)、ビタミン類12%(27/234)、クロレラ10%(23/234)、アガリクス9%(22/234)、ロイヤルゼリー6%(14/234)であり、アロエ、黒酢、カスピ海ヨーグルト、青汁と続いた(図1)。使用品目数については、1品が42%(89/213)と多かったが、5品以上使用しているものも7%(15/213)みられた(図2)。

## 4. 使用目的と開始の契機

健康食品使用の目的は、健康維持49%、肝臓に良い30%が多かった(図3)。健康食品使用の契機は、家族・友人の勧めが53%と半数以上を占め、テレビ14%、新聞13%、雑誌9%などのマスコミに影響されたと回答したものが続いた(図4)。

表3 施設別健康食品使用状況

施設					(人)	
	1.使用	2.以前使用	3.不使用	4.合計	5.使用経験あり (1.+2.) / 4.	
CHC	88	49	88	225	61%	
LC	12	17	24	53	55%	
CHB	12	16	16	44	64%	
HCC	3	5	24	32	25%	
NAFLD	3	8	8	19	58%	
その他	8	2	6	16	63%	
無記入	7	4	4	15	73%	
総計	133名	101名	170名	404名	58%	

CHC chronic hepatitis C, LC liver cirrhosis, CHB chronic hepatitis B, HCC hepatocellular carcinoma, NAFLD nonalcoholic fatty liver disease. その他は原発性胆汁性肝硬変9名、自己免疫性肝炎3名、アルコール性肝障害1名、肝内結石1名、その他の肝疾患2名

## 5. 医療従事者への相談

予め医療従事者に相談し、許可を得たものは25%(58/234)に過ぎず、多くの患者が自己の判断で開始していた(図5)。

## 6. 満足度

健康食品を使用して満足しているかについては、まあまあ満足している30%、あまり満足ではない23%、満足している11%、不満足である3%、無回答34%であり、効果が必ずしも実感できないようであった(図6)。

## 7. 検査値の変化

健康食品を使用して肝機能検査値が改善したと回答したものは8%で、あまり変わらなかったものが40%

表2 施設別健康食品使用状況

施設					(人)	
	1.使用	2.以前使用	3.不使用	4.合計	5.使用経験あり (1.+2.) / 4.	
岩手医科大学附属病院第一内科	9	3	9	21	57%	
獨協医科大学越谷病院消化器内科	20	19	15	54	72%	
三重大学医学部附属病院消化器・肝臓内科	48	58	61	167	63%	
山田赤十字病院内科	14	3	22	39	44%	
川崎医科大学附属病院肝臓内科	18	10	51	79	35%	
玉野市民病院内科	24	8	12	44	73%	
総計	133名	101名	170名	404名	58%	

原著 慢性肝疾患患者の健康食品摂取状況

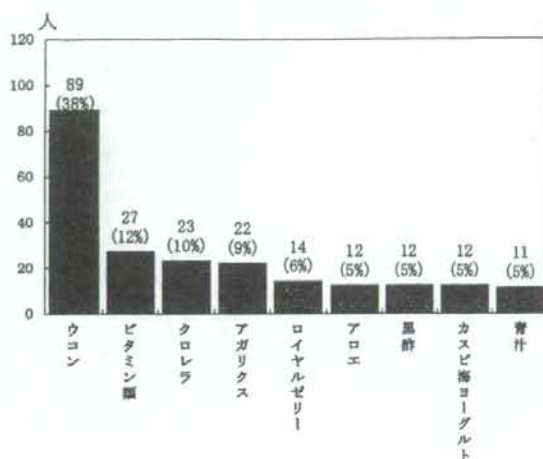


図1 使用した品目

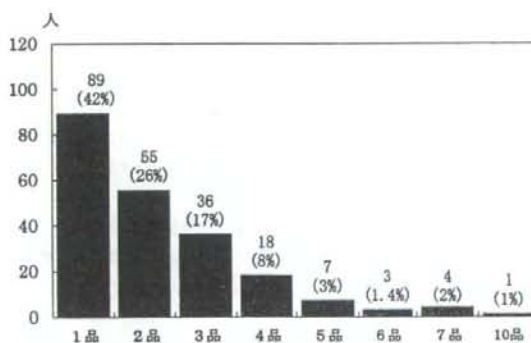


図2 健康食品使用品目数

と多く、悪化したものが3%みられた。49%は無回答であった(図7)。

#### 8. 費用

健康食品にかかる費用については、月額平均13,000円で、1,000円未満:13名、1,000~10,000円:95名、10,000~30,000円:24名で、30,000~50,000円かけ

ているものが9名あり、50,000円以上も4名いた(図8)。

#### 9. 意識して使用している食品とその契機

健康・病気を意識して使用している食品は、ヨーグルト39%(157/403)、緑茶29%(115/403)、納豆28%(111/403)、じゃこ23%(93/403)が多く、あさり、

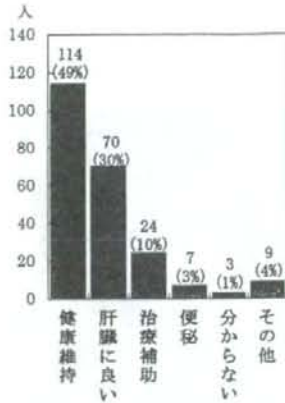


図3 健康食品の使用目的

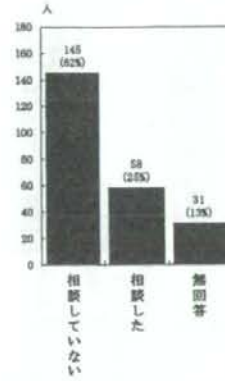


図5 医療従事者への相談の有無

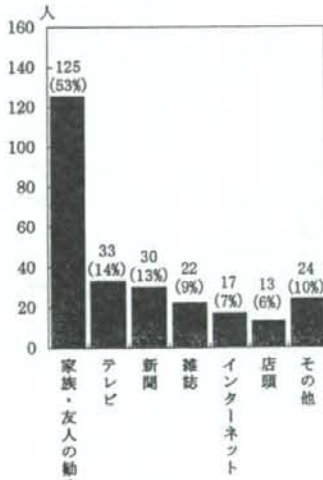


図4 健康食品使用のきっかけ

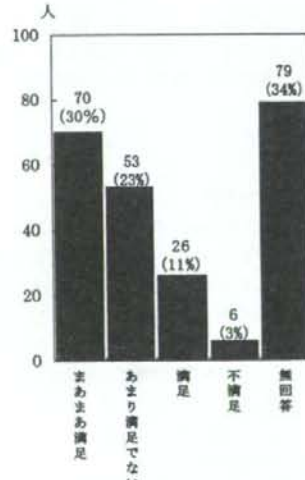


図6 健康食品を使用して満足しているか

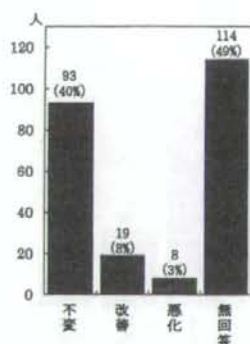


図7 健康食品を使用して肝機能検査値はどうか

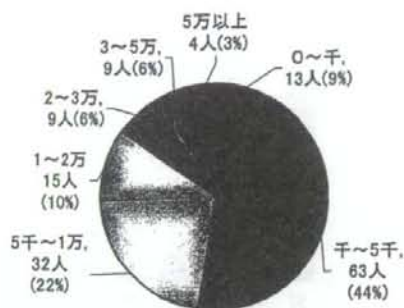


図8 健康食品に費やす金額

きなこ、しじみ、青汁、酢大豆も、それぞれ14%、14%、13%、7%、4%のものが積極的に摂取していた。これらの食品を摂取するようになった契機は、家族・友人の勧め26%、テレビ23%、雑誌10%、新聞5%であり、健康食品開始の契機と同様の傾向であった。

## 考察

### 1. 健康食品と肝障害

健康食品の摂取に関する調査は、すでに神代らにより報告されている。しかし、その対象患者は消化器病とのみ記載されており、肝臓病が51.5%を占めたところから、疾患の具体的な内訳については示されていない<sup>2)</sup>。そこで、今回、当施設のほか5施設の協力を得て、慢性肝疾患患者を対象に健康食品に関するアンケート調査を実施した。健康食品の使用経験は全体の58%に認め、半数以上の患者が使用していた。神代らの調査では摂取経験は72.3%に及んだと報告されている<sup>2)</sup>。使用の目的は健康の維持や肝臓に良いという理由からが多く、使用の契機は家族や友人に勧められる場合やテレビや新聞などのマスコミの影響が大きかった。本研究では、基礎疾患についての情報や検査値の変化が不明であり、肝疾患患者における健康食品の適否について議論はできない。しかしながら、健康食品の使用人数に比して満足と回答したものは少なく、

肝機能が良くなったと回答したものはさらに少なかったことから、現在の治療に限界を感じ健康食品を開始したものの、その効果については患者自身も実感できていないのが実情のようであった。今回の検討では、施設により健康食品の使用経験に差がみられた。これは、実際に地域・施設差があることも考えられるが、完全な自己申告から記入内容について家族にも確認するなど調査方法に差があった可能性も否定はできない。今後同様な多施設調査を行う際には、これらのことにも注意を払う必要があると思われた。

本邦において健康食品の使用量は年々増加しており、薬物性肝障害に占める健康食品や民間薬の割合も高くなってきている。1999年、薬物性肝障害に関する全国規模の調査が初めて行われたが、健康食品に起因する肝障害は2500例中12例(0.7%)のみであった<sup>3)</sup>。しかし、2002年の集計では健康食品が26%を占め、その内訳は中国製ダイエット用食品が多かったが、青汁、ノコギリヤシ、ウコン、アガリクス、レイシなど、ドラッグストアで簡単に入手できるものも含まれていた<sup>4)</sup>。健康食品による肝障害急増の原因として、調査自体、中国製ダイエット用食品が社会問題となる中で行われたことの影響が大きいが、健康食品に対する関心の高まり、使用量の増加も一因となっているものと思われる。品質に問題がある特殊例を除き、多くの薬物性肝障害はアレルギー性機序や薬物代謝の異常によ

る肝障害であり、その発症頻度は低いと考えられるが、今後も、肝障害診療時には健康食品摂取の有無を確認すべきであると再認識させられた。

## 2. 鉄制限食と健康食品中の鉄含有量

近年 CHC や NAFLD 患者における鉄毒性が注目され、その治療法として瀉血療法、鉄制限食療法が有効であるとの報告も増えてきた<sup>10)11)16)</sup>。我々は、以前、血清トランスアミナーゼ値が高値で変動する CHC 患者が多種類の健康食品を摂取しており、中止するだけで著明なトランスアミナーゼ値とフェリチン値の低下がみられた症例を経験した。本患者はウコン・アガリクス・メシマコブ・推茸エキス・朝鮮人蔘・プロポリス・酵素・すっぽん・プロテイン・複合ミネラル・食物繊維を使用しており、これらの健康食品から摂取していた鉄量は 8.5mg/日と推定された。CHC、NAFLD 患者に対して鉄制限食療法を行うにあたっては、健康食品を含めた経口的な鉄摂取量の推定が必要と考えられたが、多くの健康食品では添加物を含めた鉄含有量の表示はなく、実際に健康食品から摂取された鉄量を算出することができなかった。そこで最近、実際に服用されていた健康食品中の鉄量を測定し、患者が健康食品から摂取していた鉄量を算出したところ、一日あたり、ウコン 3.4mg、クロレラ 5.1mg、メシマコブ 2.8mg、マルチビタミン 5.1mg などの結果であった<sup>17)</sup>。表 4 に当施設で測定した健康食品の鉄含有量と健康食

品由来の鉄摂取量を、文献 15 から一部抜粋して示す。本調査では、食事摂取量調査をしていなかったため、1 日鉄摂取量は把握できないが、調査対象となった慢性肝疾患患者のうち、CHC12 例、NAFLD2 例について、栄養指導時の食事摂取記録より算出した鉄摂取量 (CHC: 平均 8.3mg/日、NAFLD: 平均 12.2mg/日) に、各々が使用していた健康食品からの鉄摂取量 (CHC: 平均 3.3mg/日、NAFLD: 平均 2.6mg/日) を加えた推定鉄摂取量は前者で平均 11.6mg/日、後者では平均 14.8mg/日であった。我々が鉄制限食において推奨している鉄摂取量は 6mg/日以下であり<sup>18)</sup>、健康食品に由来する鉄は無視できない量であることが判明した。また、肝疾患患者が積極的な摂取を心がけている食品のうち、納豆、あさり、きなこ、じゃこは鉄を多く含むことが知られている。今後、CHC、NAFLD 患者に対して鉄制限食療法を行うにあたっては、使用頻度が高く鉄含有量が多いウコンなどの健康食品や納豆・あさりなどの食品には特に注意を払う必要があると考えられた。また、今後、ウコン以外の健康食品についても鉄含有量に関する情報提供を行っていく予定である。

## 結 論

健康食品はそれ自体の品質・安全性のほかに摂取量・

表 4 健康食品の鉄含有量と鉄摂取量(文献15より一部抜粋)

品目	鉄含有量 (mg/100g)	鉄摂取量 (mg/day)	形態	製造元
秋ウコン	77.4	1.5	粉末	A社
秋ウコン	22.4	3.4	粉末	B社
ウコン	19.4	1.2	粉末	C社
アガリクス	9.6	0.5	粒	D社
アガリクス	7.1	0.4	乾燥	E社
クロレラ	97.9	5.9	粒	F社
クロレラ	138.3	11.1	粒	G社
ケール	6.5	0.8	粒	H社
ケール	127.2	4.0	粒	I社
メシマコブ	45.6	2.8	粒	J社
マルチビタミン	118.7	5.1	粒	K社
プロポリス	7.8	0.2	粒	L社
プロテイン	8.3	3.0	粉末	M社
伝七人蔘	22.5	0.7	粉末	N社



期間、代謝の特性、基礎疾患や食事内容との関連、併用されている医薬品との相互作用などの面で未解決の部分が多い。肝予備能低下例や胆汁うっ滞症例、肝臓症例における健康食品の安全性については早急に解決する必要がある。また、本研究でも明らかのように、健康食品は自己の判断に基づいて開始されることが多く、実態の把握は容易でない。今後、良好な医師・管理栄養士・患者関係のもとに、健康食品の服用の有無を的確に把握し、開始後は検査値の変化に注意を払い、必要に応じて健康食品中に含まれる鉄量を測定し、有用か、継続しても問題ないか、中止すべきか、患者に対して的確な助言を行っていく必要があると考えられた。

●文献

- 1) 恩地森一, 滝川 一, 村田章介ほか: 民間薬および健康食品による薬物性肝障害の調査. *肝臓* 46: 142-148, 2005
- 2) 古賀裕之, 田口 順, 石井邦英ほか: 中国製ダイエット食品による劇症肝炎・亜急性型の1救命例. *肝臓* 44: 117-122, 2003
- 3) 塙 直子, 水山亮造, 高森頼雪ほか: 中国産ダイエット用健康食品「茶素減肥」による急性肝障害の1例. *肝臓* 44: 109-112, 2003
- 4) Arai, M., Yokosuka, O., Fukui, K. et al.: A case of severe acute hepatitis of unknown etiology treated with the Chinese herbal medicine Inchinko-to. *Hepatol Res* 28: 161-165, 2004
- 5) Iwasa, M., Iwata, K., Kaito, M. et al.: Efficacy of long-term dietary restriction of total calories, fat, iron, and protein in patients with chronic hepatitis C virus. *Nutrition* 20: 368-71, 2004
- 6) Yamamoto, M., Iwasa, M., Iwata, K. et al.: Restriction of dietary calories, fat and iron improves non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroen Hepatol* 22: 498-503, 2007
- 7) Nakaya, Y., Okita, K., Suzuki, K. et al.: BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition* 23: 113-120, 2007
- 8) 神代龍吉, 古賀郁利子, 久持顕子ほか: 消化器病患者における健康食品の摂取状況. *肝臓* 44: 435-442, 2003
- 9) 為田藤彦, 足立幸彦, 渡辺明治ほか: 薬物性肝障害の全国調査集計. 最新肝臓病学 (渡辺明治, 樋口清博編) 新興医学出版, 2001, pp.50-61
- 10) 佐田通夫, 久持顕子, 中沼安二ほか: 瘦せ薬・健康食品による薬物性肝障害2次全国調査集計結果. *肝臓* 45: 96-108, 2004
- 11) Hayashi, H., Takikawa, T., Nishimura, N. et al.: Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis C and excess hepatic iron. *Am J Gastroenterol* 89: 986-988, 1994
- 12) Yano, M., Hayashi, H., Yoshioka, K. et al.: A significant reduction in serum alanine aminotransferase levels after 3-month iron reduction therapy for chronic hepatitis C: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial in Japan. *J Gastroenterol* 39: 570-574, 2004
- 13) Mendler, M. H., Turlin, B., Moirand, R. et al.: Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 117: 1155-1163, 1999
- 14) Sumida, Y., Kanemasa, K., Fukumoto, K. et al.: Effect of iron reduction by phlebotomy in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Hepatol Res* 36: 315-21, 2006
- 15) Iwata, K., Iwasa, M., Hara, N. et al.: Iron content and consumption of health foods by patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 41: 919-920, 2006

---

原 著

---

慢性肝疾患における栄養指標としての  
血清アルブミン値測定の問題点

内田幸江 奥住裕二 藤代政浩 川村憲弥  
柴崎光衛 谷直人 鈴木老知

## 慢性肝疾患における栄養指標としての 血清アルブミン値測定の問題点

内田幸江\*1 奥住裕二\*2 藤代政浩\*3 川村憲弥\*4  
柴崎光衛\*5 谷直人\*6 鈴木老知\*7

### Controversies in the Determination of Serum Albumin Concentration in Chronic Liver Diseases

Yukie UCHIDA\*1, Yuji OKUZUMI\*2, Masahiro FUJISHIRO\*3, Kenya KAWAMURA\*4,  
Mitsuei SHIBASAKI\*5, Naoto SHIMETANI, MD\*6 and Kazutomo SUZUKI, MD\*7

**Objective:** It is known that there is quantitative alteration in serum albumin in the patients with chronic liver diseases. To clarify the quantitative alteration of serum albumin, serum albumin levels were measured by the Bromcresol green (BCG) method, the modified Bromcresol purple (BCP) method and immunoassay.

**Methods:** We enrolled 313 patients with chronic hepatitis, 74 cirrhotic patients and 36 healthy subjects. Serum albumin levels were measured by immunoassay, the BCG method and the modified BCP methods.

**Results:** The measurement of immunoassay showed a significant correlation in the measurement of the modified BCP method in the patients with chronic liver diseases. With the progress of chronic liver diseases, the serum albumin levels by the BCG method and electrophoresis were higher than the levels by the modified BCP method. In other hands, it was 0.07g/dl higher level in chronic hepatitis and 0.18g/dl higher in liver cirrhosis. And the serum albumin levels by the BCG method and electrophoresis were higher than the levels by the new BCP method in the patients with leg edema and ascites. In the malnourished patients Subjective global assessment (SGA-B), the serum albumin levels by the BCG method and electrophoresis were higher than the levels by the modified BCP method.

**Conclusions:** Serum albumin levels were different by the method for measurements. The clinical implications of quantitative changes in albumin should be investigated in consideration of the microheterogeneity of albumin. The modified BCP method is superior method to evaluate the serum albumin levels.

[Rinsho Byori 54 : 1008~1012, 2006]

\*Department of Clinical Laboratory, Koshigaya Hospital, Dokkyo University School of Medicine, Koshigaya 343-8555

【Key Words】 chronic liver disease (慢性肝疾患), albumin (アルブミン), oxidized albumin (酸化型アルブミン), new Bromcresol purple method (BCP 改良法)

受付 2006 年 8 月 23 日・受理 2006 年 8 月 25 日

\*1-6 獨協医科大学越谷病院臨床検査部, \*7 同 消化器内科 (〒343-8555 越谷市南越谷 2-1-50)

本論文は第 52 回日本臨床検査医学会総会における座長推薦論文である。

近年、栄養治療の重要性が認識されるようになり、NST (Nutrition Support Team) が設置され、栄養治療が積極的に行われるようになって来た。栄養治療においてはまず患者の栄養状態を的確に把握することが最も重要であり、栄養評価の結果栄養障害を合併した患者に対して積極的に栄養治療を行うことが患者の QOL (quality of life) を向上する上で重要である。栄養治療の第一歩である栄養評価は各施設で独自の方法で行われているが、栄養評価として血清アルブミン値が極めて重要である。しかしアルブミンの絶対的基準法はなく、免疫法が実用的基準法として最も正確な測定法である。しかし、日常一般法である Bromocresol green (BCG) 法が広く臨床の場で用いられている。最近では、アルブミンの質的問題やアルブミンの測定方法の差が指摘されるようになり、アルブミン測定の標準化が進められている。そこで今回我々は慢性肝疾患患者を対象に現在最も広く臨床の場で用いられている BCG 法、電気泳動法、免疫法 (NIA 法: Nephrometry immunoassay) と最近開発された Bromocresol purple (BCP) 改良法で測定し、臨床的に比較検討を行った。

## I. 対象および方法

### A. 対象

検討対象は獨協医科大学越谷病院消化器内科に外来通院中の慢性肝疾患患者で本研究に同意の得られた 387 例とした。内訳は、慢性肝炎が 313 例 (男性 162 例、女性 151 例、平均年齢  $57 \pm 13$  歳); B 型肝炎ウイルス 60 例、C 型肝炎ウイルス 253 例) で、肝硬変が 74 例 (男性 35 例、女性 39 例、平均年齢  $65 \pm 8$  歳); B 型肝炎ウイルス 10 例、C 型肝炎ウイルス 64 例) である。肝臓や糖尿病の合併した患者、アルブミン代謝に影響を及ぼす Branched chain amino acid (BCAA) 製剤使用中の患者や利尿剤などの薬剤を使用中の患者は対象から除外した。また、過去 3 ヶ月以内にアルブミン製剤を投与したことのある症例も対象から除外した。また対照として肝機能異常のない健康者 36 名 (男性 16 例、女性 20 例、平均年齢  $52 \pm 14$  歳) を用いた。

### B. 測定法

患者の血清を定法にて分離後、BCG 法と電気泳動法で血清アルブミン値を測定した。血清アルブミン値測定の絶対的測定法はないが、現在アルブミンの測定法として実用的基準法である免疫法 (NIA 法)

でも測定した。アルブミンの測定法としては BCP 法がアルブミンに特異性の高い方法であるとされているが、酸化型アルブミンが増加した病態においてその測定値は高値を呈することが知られ、村本ら<sup>1)</sup>の開発した BCP 法の問題点を改良した方法である BCP 改良法でも測定した。各測定法で用いた使用機器と試薬は下記の如くである。

#### 1. 免疫法

ベーリングネフェロメータ (BN プロスペック) を使用し、メーカー指定の標準物質および分析パラメータで測定した。

#### 2. BCG 法

自動分析用シリーズ「RD」アルブミン (ロシュ・ダイアグノスティックス) を用いて測定した。

#### 3. BCP 改良法

アクアオートカイノス ALB 試薬 (関カイノス) を使用した。

#### 4. 電気泳動法

ビウレット法で総蛋白量を求め、オリンパス AES620 を使用し、セルロースアセテート膜を使用し蛋白分画を求め、総蛋白量にアルブミン分画の % をかけてアルブミン値を求めた。

さらに、上記の各測定法で得られた血清アルブミン値を肝疾患の病態と栄養状態で検討を行った。栄養指標としては浮腫の有無と自覚的包括的栄養指標である SGA (Subjective global assessment)<sup>2)</sup>でも検討を行い、各測定法の問題点について臨床的に検討を行った。

### C. 統計学的処理

統計学的処理は Stat View ver.4.0 を用い Student-t 検定を用いて行い、 $p < 0.05$  をもって有意差ありとした。

## II. 結果

### A. 免疫法と各測定法との血清アルブミン値の相関

BCG 法、BCP 改良法、電気泳動法および免疫法で血清アルブミン値を測定した。免疫法の血清アルブミン値を基準とし、各測定法との相関を Fig. 1 に示した。BCG 法と免疫法では  $r = 0.922$ 、BCP 改良法と免疫法では  $r = 0.963$ 、電気泳動法と免疫法では  $r = 0.889$  といずれの方法も免疫法と有意な正の相関であった。しかし、血清アルブミン値の低値例を免疫法 (実用的基準法) と比較検討したところ、BCG 法、電気泳動法で測定した血清アルブミン値は免疫